

124. 3-Desoxy-*d*-mannose.Desoxyzucker. 11. Mitteilung¹⁾von **H. R. Bolliger²⁾** und **D. A. Prins.**

(4. VI. 46)

Im Rahmen der in diesem Laboratorium ausgeführten Arbeiten über Desoxyzucker³⁻⁷⁾ und insbesondere in Zusammenhang mit den Untersuchungen über 2,3-Anhydro-hexoside⁸⁻¹⁰⁾ wurde das Verhalten des 2,3-Anhydro-mannosid-Derivates (VII) sowohl bei der Druckhydrierung über *Raney*-Nickel als auch, wie bereits kurz angezeigt⁹⁾, bei der Umsetzung mit NaSCH₃ studiert. Im ersteren Falle entstanden, wie im folgenden dargelegt wird, zur Hauptsache Derivate der 3-Desoxy-*d*-mannose (II), während bei der zweiten Reaktion fast quantitativ das 3-Methylthio-*d*-altrosid-Derivat (XIV) entstand, das sich leicht in Derivate der 3-Desoxy-*d*-mannose überführen liess.

Wie *Robertson* und Mitarb.¹¹⁾ fanden, lässt sich der Oxyd-Ring in (VII) mit NaOCH₃ in der Weise aufspalten, dass das Altrose-Derivat (I) entsteht¹²⁾. Dieses Verhalten deutet auf eine Polarisierung des Oxydringes in der durch den gebogenen Pfeil angedeuteten Richtung hin. Auch die Druckhydrierung von (VII) verlief zur Hauptsache im Sinne dieser Polarisierung, d. h. als Hauptprodukt wurde aus (VII) unter Aufspaltung des Oxydringes und gleichzeitiger Abspaltung des Benzyliden-Restes das 3-Desoxy- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ (VIII) gebildet. Der Oxyd-Ring in (VII) wird also sowohl mit NaOCH₃ wie mit H₂ im gleichen Sinne geöffnet. Er unterscheidet sich somit in dieser Hinsicht von demjenigen in 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-allosid- $\langle 1,5 \rangle$ ⁸⁾. Als Nebenprodukt wurde bei der Hydrierung von (VII) etwas Hexahydro-benzyliden-Derivat (V) erhalten. 3-Desoxy- α -methyl-*d*-mannosid (VIII) krystallisierte bisher nicht, auch das daraus bereitete Triacetat (IX) blieb amorph.

¹⁾ 10. Mitteilung vgl. *D. A. Prins*, *Helv.* **29**, 378 (1946).

²⁾ Auszug aus der Diss. *H. R. Bolliger*, die demnächst erscheint.

³⁾ *C. W. Shoppee*, *T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 1611 (1942).

⁴⁾ *B. Iselin*, *T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1146, 1200, 1203 (1944).

⁵⁾ *E. Vischer*, *T. Reichstein*, *Helv.* **27**, 1332 (1944).

⁶⁾ *C. A. Grob*, *D. A. Prins*, *Helv.* **28**, 840 (1945).

⁷⁾ *A. S. Meyer*, *T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 139 (1946).

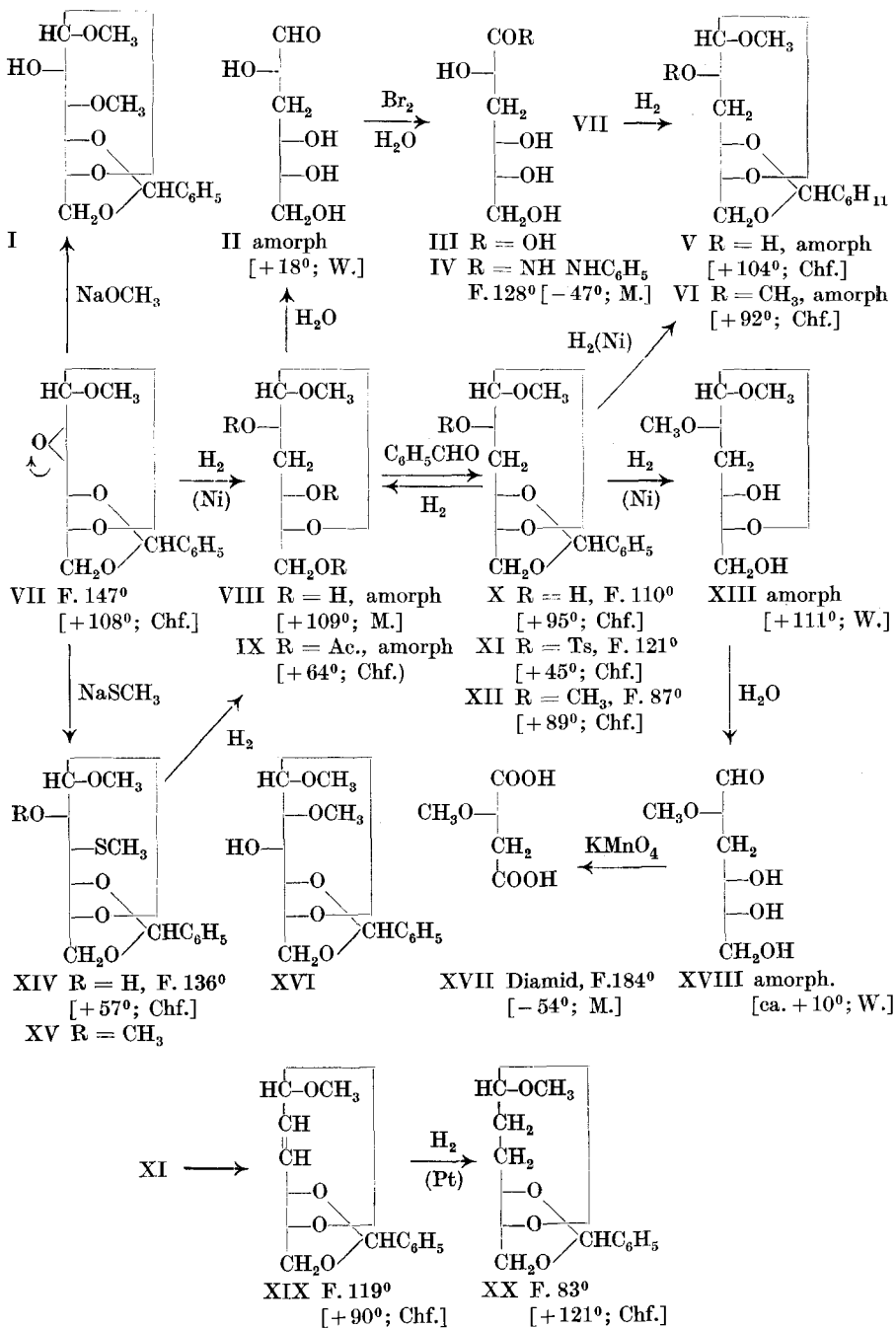
⁸⁾ *D. A. Prins*, *Helv.* **29**, 1 (1946).

⁹⁾ *R. Jeanloz*, *D. A. Prins*, *T. Reichstein*, *Exper.* **1**, 336 (1945).

¹⁰⁾ *R. Jeanloz*, *D. A. Prins*, *T. Reichstein*, *Helv.* **29**, 371 (1946).

¹¹⁾ *G. J. Robertson*, *C. F. Griffith*, *Soc.* **1935**, 1193.

¹²⁾ Bei dieser Reaktion konnte das ebenfalls zu erwartende Glucosid-Derivat (XVI) nicht isoliert werden, vgl. *D. A. Prins*, loc. cit. S. 2, Fussnote 2. Dagegen erhielten *W. G. H. Lake* und *S. Peat*, *Soc.* **1938**, 1417, aus 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden- β -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ ungefähr gleiche Mengen der Glucosid- und Altrosid-Derivate.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben $[\alpha]_D$ für folgende Lösungsmittel: Chf. = Chloroform, M = Methanol, W = Wasser. Ac = Acetyl, Ts = $p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-}$.

Das aus (VIII) hergestellte 4,6-Benzyliden-Derivat (X) ist dagegen krystallin, ebenso sein Tosylester (XI) und sein Methyläther (XII). Der letztere wurde zur Konstitutionsaufklärung verwendet. Zunächst wurde aus (XII) der Benzyliden-Rest reduktiv abgespalten, wobei neben wenig Hexahydro-benzyliden-Derivat (VI) der amorphe 2-Methyläther (XIII) erhalten wurde. Dieser wurde mit verd. H_2SO_4 hydrolysiert und der erhaltene, ebenfalls amorphe, reduzierende Zucker (XVIII) mit KMnO_4 oxydiert¹⁾. Die aus dem Oxydationsgemisch als Ester abgetrennte *l*(-)-Methoxy-bernsteinsäure (XVII) wurde als Diamid charakterisiert, das sich nach Smp., Drehung, Mischprobe und Analyse mit authentischem *l*(-)-Methoxy-bernsteinsäure-diamid²⁾³⁾ als identisch erwies. Dieser Befund beweist das Vorliegen von 4 C-Atomen in gerader Kette und gibt Aufschluss über die Stellung der Methoxyl-Gruppe in (XII), (XIII) und (XVIII). Da die Tosyl-Gruppe in (XI), die am gleichen C-Atom wie die Methoxyl-Gruppe in (XII) haftet, mit NaJ in Aceton auch bei einer Temperatur von 140° nicht reagiert, ist anzunehmen, dass sie sekundär gebunden ist⁴⁾. Der Benzyliden-Rest in (X), (XI) und (XII) befindet sich somit in 4,6-Stellung. Daraus folgt, dass das in Form der *l*(-)-Methoxy-bernsteinsäure aufgefundene Spaltstück aus den C-Atomen 1—4 entstanden sein muss, womit die Konstitution sowie die Konfiguration der obgenannten Derivate als gesichert gelten kann⁵⁾.

Bei der Benzalierung von (VIII) wurden neben (X) noch 3 weitere Stoffe erhalten, die anscheinend alle Benzyliden-Derivate darstellen. Die erhaltenen Mengen reichten jedoch für weitere Untersuchungen nicht aus, sodass nicht gesagt werden kann, ob einer dieser 3 Stoffe das an sich zu erwartende 2-Desoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5) darstellt.

Die beiden 3-Desoxy-mannosid-Derivate (VIII) und (X) liessen sich weiter auch aus (VII) über das 3-Methylthio-altrosid-Derivat (XIV) bereiten. (XIV) entsteht aus (VII) beim Erwärmen mit NaSCH_3 in Methanol, ähnlich wie dies kürzlich für einen isomeren Stoff beschrieben wurde⁶⁾. Die räumliche Lage der Methylthio-Gruppe kann auch hier nicht direkt bewiesen werden, sondern stützt sich auf die früher⁶⁾ erwähnten Regeln. In der benützten Formu-

¹⁾ C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. **25**, 1611 (1942).

²⁾ T. Purdie, G. W. Neave, Soc. **97**, 1519 (1910).

³⁾ Unser Vergleichspräparat wurde seinerzeit aus natürlicher Cymarose bereitet, vgl. C. W. Shoppee, T. Reichstein, loc. cit.

⁴⁾ J. W. Oldham, J. K. Rutherford, Am. Soc. **54**, 366 (1932), vgl. auch D. J. Bell und Mitarb. Soc. **1934**, 1177; **1937**, 252; E. Seebeck, E. Sorkin, T. Reichstein, Helv. **28**, 934 (1945). Für das abnormale Verhalten primärer Tosyloxygruppen vgl. P. A. Levene, R. S. Tipson, J. Biol. Chem. **120**, 607 (1937); H. Müller, T. Reichstein, Helv. **21**, 263 (1938).

⁵⁾ Aus dem bei der Hydrierung von (VII) event. zu erwartenden 2-Desoxy-glucosid-Derivat sollte bei analoger Reaktionsfolge *d*(+)-Methoxy-bernsteinsäure resultieren. Auch sollte die Hydrolyse dieses Glykosids viel rascher erfolgen als diejenige von (XIII).

⁶⁾ R. Jeanloz, D. A. Prins, T. Reichstein, Helv. **29**, 371 (1946).

lierung wurde also angenommen, dass die Anlagerung von CH_3SH an (VII) sterisch gleich verläuft wie die oben erwähnte Anlagerung von CH_3OH ¹⁾. Das Methylthio-Derivat (XIV) war kristallisiert, lieferte aber keine kryst. Tosyl- und Methyl-Derivate. Aus (XIV) entstand bei der Entschwefelung mit *Raney*-Nickel²⁾ in der kürzlich beschriebenen Ausführungsform³⁾ in guten Ausbeuten das 3-Desoxy- α -methyl-*d*-mannosid (VIII). Das daraus bereitete 4,6-Benzyliden-Derivat (X) erwies sich als identisch mit dem aus (VII) durch Hydrierung und anschliessende Benzalierung bereiteten.

Die Methylierung von (XIV) nach *Purdie*⁴⁾ verlief anormal. Als einziges kryst. Reaktionsprodukt wurde überraschenderweise das 2,3-Anhydro-mannosid-Derivat (VII) in ca. 25-proz. Ausbeute erhalten. Die verbleibende amorphe Mutterlauge, die den Methyläther (XV) enthielt, wurde nach *Mozingo*⁵⁾ entschwefelt und der wasserlösliche Teil des Reaktionsproduktes benzaliert. Chromatographische Trennung des so erhaltenen Gemisches lieferte den 2-Methyläther (XII) neben etwas unmethyliertem Benzyliden-Derivat (X) und erheblichen Mengen amorphen Materials.

Die Behandlung von (VII) mit *Raney*-Nickel nach *Mozingo*⁵⁾ führte zu einem wasserlöslichen, amorphen Produkt, aus dem bei der Benzalierung vorwiegend 3-Desoxy-benzyliden-mannosid (X) neben einer geringen Menge Bisdesoxy-benzyliden-Derivat (XX) und einer Spur (VII) gewonnen wurde.

Die aus reinem (VIII) (durch Hydrierung aus reinem (X) bereitet) bei der Hydrolyse erhaltene 3-Desoxy-*d*-mannose (II) konnte bisher nicht in kryst. Form erhalten werden. Sie lieferte aber ein kryst. *p*-Nitrophenylosazon, und auch die aus (II) durch Oxydation mit Bromwasser gewonnene 3-Desoxy-mannonsäure (III) liess sich in ein kryst. Phenylhydrazid (IV) überführen, das zur Charakterisierung von (II) gut geeignet ist.

Aus dem Tosylester (XI) konnte durch Destillation mit Natronkalk die Tosyloxygruppe abgespalten werden. Das entstehende Produkt (XIX) gab mit Tetranitromethan eine schwache Gelbfärbung und addierte in der Kälte 1 Mol Br_2 . Hydrierung mit Platin in Methanol, wobei 1 Mol H_2 aufgenommen wurde, führte zu einem kryst. Körper, dem sehr wahrscheinlich die Konstitution eines 2,3-Bisdesoxy-Derivates (XX) zuzuschreiben ist.

Wir danken Herrn Prof. *T. Reichstein* für sein dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse. *D. A. Prins* dankt der *CIBA AG.*, Basel, für ein Stipendium.

¹⁾ *G. J. Robertson, C. F. Griffith, Soc. 1935, 1193.*

²⁾ *J. Bougault, E. Cattelain, P. Chabrier, Bl. [5] 6, 34 (1939); C. r. 208, 657 (1939); Bl. [5] 7, 781 (1940).*

³⁾ *R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris, K. Folkers, Am. Soc. 65, 1013 (1943).*

⁴⁾ *T. Purdie, J. C. Irvine, Soc. 93, 1021 (1903).*

⁵⁾ *R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris, K. Folkers, Am. Soc. 65, 1013 (1943).*

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Die spez. Drehungen wurden alle für Na-Licht im 1-dm Rohr bestimmt; als Lösungsmittel diente, wo nichts anderes vermerkt ist, Chloroform.

3-Desoxy- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ (VIII) und sein Hexahydrobenzyliden-Derivat (V) aus (VII).

8,1 g 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ (VII)¹⁾ vom Smp. 147° wurden in absolutem Methanol mit einem aus 3 g *Raney*-Legierung²⁾ frisch bereiteten Nickel-Katalysator während 24 Stunden bei 90° und 110 Atm. H₂-Druck hydriert. Filtration und Eindampfen des Filtrates im Vakuum lieferte einen Sirup, der in 50 cm³ Wasser aufgenommen und 5 mal mit 25 cm³ CHCl₃ ausgezogen wurde. Die wässrige Phase gab nach Eindampfen im Vakuum bei 40° einen farblosen, dickflüssigen Sirup (VIII) (4,8 g oder 88%), der nicht kristallisierte.

Die vereinigten Chloroform-Auszüge hinterliessen nach Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen 820 mg (10%) Hexahydrobenzyliden-Derivat (V) als farblosen, ziemlich dünnflüssigen Sirup, der auch nach einem Jahr nicht kristallisierte. Zur Reinigung wurde bei 0,01 mm Druck und 100° Badtemperatur im Molekularkolben destilliert. Die spez. Drehung betrug $[\alpha]_D^{13} = +103,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,15$). Zur Analyse wurde nochmals destilliert.

4,006 mg Subst. gaben 9,062 mg CO₂ und 3,221 mg H₂O
 C₁₄H₂₄O₅ (272,33) Ber. C 61,75 H 9,00
 Gef. „ 61,74 „ 8,88

Bei der Verarbeitung weiterer Mengen von (VII) wurden (VIII) und (V) in etwas wechselnden Ausbeuten erhalten. Sie betragen für (VII): 76–96%, für (V): 2–13%.

3-Desoxy-2,4,6-triacetyl- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ (IX) aus (VIII).

0,5 g 3-Desoxy- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ (VIII) wurden mit Pyridin-Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene amorphe Acetat (IX) wurde destilliert, Sdp. 0,08 mm ca. 122°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = +64,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,982$). Zur Analyse wurde nochmals im Molekularkolben destilliert.

3,674 mg Subst. gaben 6,915 mg CO₂ und 2,168 mg H₂O
 24,196 mg Subst. verbrauchten 2,298 cm³ 0,1-n. KOH
 C₁₃H₂₀O₈ (304,29) Ber. C 51,31 H 6,62% Äq.-Gew. 101,43
 Gef. „ 51,36 „ 6,60% „ 105,29

3-Desoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ (X) und Nebenprodukte aus (VIII).

4,8 g 3-Desoxy- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ (VIII) (2 Tage im Vakuumexsikkator über P₂O₅ getrocknet) wurden in 15 cm³ reinstem, frisch destilliertem Benzaldehyd unter schwachem Erwärmen gelöst. Nach Zusatz von 5 g frisch geschmolzenem und fein zerpulvertem ZnCl₂ wurde während 24 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Die nun folgende Aufarbeitung geschah stets möglichst rasch: Das homogene Reaktionsgemisch wurde mit ca. 100 cm³ Methanol verdünnt und mit 2-n. Sodalösung versetzt zur Fällung der Zn⁺⁺. Das p₁₁ soll dann 8–9 betragen. Der Brei wurde bis zur beginnenden Sedimentation kurz auf dem Wasserbad erwärmt und abgenutscht. Der Niederschlag wurde noch 4 mal mit Methanol ausgekocht und die vereinigten Filtrate im Vakuum auf ca. 25 cm³ eingengt. Dann wurde das gleiche Volumen Wasser zugegeben und wiederum

¹⁾ G. J. Robertson, C. F. Griffith, Soc. 1935, 1193.

²⁾ Die in dieser Arbeit verwendete Nickel-Legierung wurde uns von der CIBA A.G., Basel, zur Verfügung gestellt, wofür auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

eingengt. Diese Prozedur wurde 3 mal wiederholt, wonach aller Benzaldehyd verjagt war. Nunmehr wurde zur Trockne verdampft. Während der Aufarbeitung wurde das p_H der Lösung ständig kontrolliert und evtl. durch Zugabe von Sodalösung auf 8—9 gehalten. Der Rückstand wurde erschöpfend mit $CHCl_3$ ausgezogen, die vereinigten Auszüge mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Die Waschwasser wurden ebenfalls eingedampft und lieferten 1,3 g eines nicht krystallisierbaren Sirups, der vorderhand nicht untersucht wurde. Der $CHCl_3$ -Auszug lieferte 5,2 g eines Sirups, aus dem sich durch Krystallisation aus Äther-Petroläther nach Impfen¹⁾ 2,0 g (29%) Benzalprodukt (X) in Form derber Prismen vom Smp. 108—110° gewinnen liessen. Die Mutterlauge (3,2 g) lieferte bei der Chromatographie noch 1,25 g reines (X). Totalausbeute 3,25 g oder (45%).

Zur Analyse wurde eine chromatographierte Probe noch aus Äther-Pentan krystallisiert, Smp. 110—111°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{12} = +95,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,904$).

3,654 mg Subst. gaben 8,445 mg CO_2 und 2,256 mg H_2O

4,175 mg Subst. verbrauchten 4,782 cm^3 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (Zeisel-Vieböck)

$C_{14}H_{18}O_5$ (266,28)	Ber. C 63,14	H 6,81	—OCH ₃ 11,65%
	Gef. „ 63,07	„ 6,91	„ 11,84%

Bei der Chromatographie der Mutterlaugen von (X) wurden noch drei weitere Substanzen erhalten: die erste wurde mit Benzol-Petroläther (1:4) eluiert und krystallisierte aus Pentan in Nadeln vom Smp. 137—138°. Die erhaltene Menge betrug nur wenige mg und reichte zur weiteren Untersuchung nicht aus. Die zweite Substanz wurde mit Benzol-Petroläther (1:1) eluiert und krystallisierte aus Äther-Pentan in flachen Nadeln, Smp. 151—152°. Die Menge war ebenfalls sehr gering. Die Mischprobe mit 4,6-Benzyliden- α -methyl-*d*-glucosid-(1,5)-3-methyläther²⁾ zeigte eine starke Erniedrigung. Beim Erwärmen einer Spur Substanz mit 0,1-n. H_2SO_4 trat deutlicher Geruch nach Benzaldehyd auf, es hatte somit eine Benzyliden-Verbindung vorgelegen. Der dritte Stoff wurde ebenfalls mit Benzol-Petroläther (1:1) eluiert und schmolz nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan bei 173—175°. Nach der qualitativen Prüfung lag wieder ein Benzyliden-Derivat vor. Die Analysenwerte der während 2 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrockneten Substanz deuten auf die Formel eines Desoxy-benzyliden-methyl-hexosids hin.

3,738 mg Subst. gaben 8,586 mg CO_2 und 2,349 mg H_2O

$C_{14}H_{18}O_5$ (266,28)	Ber. C 63,14	H 6,81%
	Gef. „ 62,68	„ 7,03%

Materialmangel verunmöglichte auch hier eine eingehende Untersuchung.

3-Desoxy-2-tosyl-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-mannosid-(1,5) (XI) aus (X).

120 mg Benzyliden-Derivat (X) wurden mit 150 mg Tosylchlorid und 1,3 cm^3 Pyridin in der üblichen Weise tosyliert. Der Tosylester schmolz nach Umkrystallisieren aus Äther-Pentan bei 121—122° und zeigte die spez. Drehun: $[\alpha]_D^{13} = +45,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,997$).

Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

3,614 mg Subst. gaben 7,907 mg CO_2 und 1,912 mg H_2O

4,603 mg Subst. verbrauchten 3,337 cm^3 0,02-n. $Na_2S_2O_3$ (Zeisel-Vieböck)

$C_{21}H_{24}O_7S$ (420,40)	Ber. C 59,98	H 5,75	—OCH ₃ 7,38%
	Gef. „ 59,70	„ 5,92	„ 7,50%

Das Tosylat (XI) eignet sich auch gut zur Abtrennung weiterer Mengen von (X) aus den bei der Krystallisation dieser Substanz anfallenden Mutterlaugen. (XI) lässt sich mit $NaHg$ leicht wieder in (X) zurückverwandeln. und bleibt auch bei längerem Kochen in Pyridin unverändert.

¹⁾ Die ersten Krystalle waren durch Chromatographie erhalten worden.

²⁾ H. R. Bolliger, D. A. Prins, Helv. **28**, 465 (1945).

Abspaltung der Tosyloxy-Gruppe aus (XI).

Wird das Tosylat (XI) mit der 10-fachen Menge Natronkalk fein zerrieben und das Gemisch anschliessend im Molekularkolben bei 0,001 mm Druck auf 125—140° erhitzt, so wird ein Sublimat erhalten, das aus Äther-Pentan in feinen Nadeln krystallisiert, S-frei ist und den Smp. 119° aufweist (XIX). Die Mischprobe mit (XI) gibt eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +89,50 \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,084$). Zur Analyse wurde 3 Stunden im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

2,400 mg Subst. gaben 5,940 mg CO₂ und 1,414 mg H₂O

C₁₄H₁₆O₄ (248,27) Ber. C 67,72 H 6,50%
Gef. „ 67,54 „ 6,59%

Die Substanz (XIX) gibt mit Tetranitromethan eine schwache Gelbfärbung. Mit einem Mol Br₂ tritt in der Kälte innert 20 Minuten Entfärbung ein, dabei wurde keine HBr-Entwicklung beobachtet. Das entstehende Dibromid war sehr zersetzlich und wurde nicht weiter untersucht.

Hydrierung von 2,3-Bisdesoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-mannoseen (2,3)-id- $\langle 1,5 \rangle$ (XIX).

480 mg 2,3-Bisdesoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-mannoseen-(2,3)-id- $\langle 1,5 \rangle$ (XIX) vom Smp. 119° wurden in 15 cm³ absolutem Methanol gelöst und bei Gegenwart von Platin unter Normaldruck hydriert. Dabei wurden innert 6 Minuten 48,8 cm³ Wasserstoff aufgenommen (ber. 46,5 cm³ H₂). Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Äther aufgenommen und die Lösung einige Male mit wenig Wasser durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen trat spontan Krystallisation ein. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden 380 mg (79%) feine Nadeln vom Smp. 82—83° (XX) erhalten. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +120,50 \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,012$). Zur Analyse wurde 2 Stunden bei 55° im Hochvakuum getrocknet.

3,725 mg Subst. gaben 9,151 mg CO₂ und 2,432 mg H₂O

2,445 mg Subst. verbrauchten 2,939 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)

C₁₄H₁₈O₄ (250,29) Ber. C 67,18 H 7,25 —OCH₃ 12,40%
Gef. „ 67,04 „ 7,31 „ 12,43%

3-Desoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ -2-methyläther (XII).

1,3 g Benzyliden-Derivat (X) vom Smp. 100—109° wurden im Hochvakuum getrocknet und anschliessend nach Purdie¹⁾ methyliert. (20 cm³ CH₃J, 12 g Ag₂O in 4 Portionen, 3 Stunden kochen). Die übliche Aufarbeitung gab 1,08 g (83%) Methyläther (XII), Nadeln vom Smp. 86—87° aus Äther-Pentan. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = +88,90 \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,911$). Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 45° getrocknet.

3,670 mg Subst. gaben 8,636 mg CO₂ und 2,360 mg H₂O

3,803 mg Subst. verbrauchten 8,137 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)

C₁₅H₂₀O₅ (280,31) Ber. C 64,27 H 7,19 —OCH₃ 22,14%
Gef. „ 64,21 „ 7,20 „ 22,13%

3-Desoxy- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ -2-methyläther (XIII) und sein 4,6-Hexahydrobenzyliden-Derivat (VI) aus (XII).

1,08 g des Methyläthers (XII) vom Smp. 87° wurden bei 90° und 110 Atm. H₂-Druck über Nacht in methanolischer Lösung hydriert (1 g Raney-Legierung). Die übliche Aufarbeitung gab 670 mg (XIII) als wasserlöslichen Sirup und 145 mg (VI) als CHCl₃-Auszug. Der Methyläther (XIII), der nicht krystallisiert werden konnte, zeigte nach Trocknen im Hochvakuum die spez. Drehung: $[\alpha]_D^{14} = +110,60 \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,067$ in H₂O). Zur Analyse wurde 4 Tage über P₂O₅ getrocknet.

1) T. Purdie, J. C. Irvine, Soc. 93, 1021 (1903).

4,231 mg Subst. gaben 7,706 mg CO₂ und 3,215 mg H₂O
 2,316 mg Subst. verbrauchten 7,237 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)
 C₈H₁₆O₅ (192,21) Ber. C 49,99 H 8,39 —OCH₃ 32,30%
 Gef. „ 49,70 „ 8,50 „ 32,31%

Das ziemlich dünnflüssige, sirupöse Hexahydrobenzyliden-Derivat (VI) wurde im Molekularkolben bei 90° Badtemperatur und 0,01 mm Druck destilliert und zeigte die spez. Drehung: $[\alpha]_D^{14} = +92,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,803$). Zur Analyse wurde nochmals destilliert.

3,938 mg Subst. gaben 9,071 mg CO₂ und 3,194 mg H₂O
 C₁₅H₂₆O₅ (286,36) Ber. C 62,91 H 9,15%
 Gef. „ 62,86 „ 9,08%

3-Desoxy-*d*-mannose-2-methyläther (XVIII) aus (XIII).

600 mg 3-Desoxy- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ -2-methyläther (XIII) wurden in 40 cm³ 0,75-n. H₂SO₄ gelöst und unter ständiger Kontrolle des Drehungsvermögens auf 100° erhitzt. Die spez. Drehung änderte sich von +111° (Anfangswert) auf +9,3° (160 Minuten, konst.). Es wurde nun mit frisch gefälltem BaCO₃ neutralisiert, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde erschöpfend mit Aceton ausgezogen und, nach Filtrieren über wenig Tierkohle, im Vakuum eingedampft. Ausbeute: 550 mg farbloser Sirup, der *Fehling'sche* Lösung stark reduzierte.

Diese Probe wurde ohne weitere Reinigung abgebaut.

l(-)-Methoxy-bernsteinsäure (XVII) aus (XVIII)¹⁾.

550 mg 3-Desoxy-*d*-mannose-2-methyläther (XVIII) wurden in wenig Wasser gelöst und in der Kälte tropfenweise mit einer Lösung von 1,95 g KMnO₄ in 75 cm³ Wasser versetzt. Die Mischung wurde 24 Stunden im Dunkeln aufbewahrt und war dann entfärbt. Mit 2-n. K₂CO₃ wurde auf Phenolphthalein alkalisch eingestellt und kurz auf 40—50° erwärmt, filtriert und eingedampft, mit methanolischer HCl ausgezogen, filtriert und wiederum eingedampft. Der Rückstand wurde mit ätherischer Diazomethanlösung verestert und das erhaltene Estergemisch im Molekularkolben bei 15 mm Druck und bis 75° Badtemperatur destilliert: 100 mg farbloses Öl. Dieses wurde mit 5 cm³ bei 0° mit NH₃ gesättigten Methanols versetzt und 48 Stunden gut verschlossen stehen gelassen. Dann wurde auf ca. 1 cm³ eingeeengt und die beginnende Krystallisation durch Zugabe von Äther vervollständigt. Erhalten wurden 45 mg l(-)-Methoxy-bernsteinsäure-diamid vom Smp. 183—185°, Mischprobe mit einer aus Cymarose bereiteten Probe des Diamids¹⁾ ebenso. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = -54,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,940$ in CH₃OH). Zur Analyse wurde 5 Tage über P₂O₅ getrocknet.

3,760 mg Subst. gaben 5,649 mg CO₂ und 2,308 mg H₂O
 2,167 mg Subst. gaben 0,366 cm³ N₂ (18°/730 mm)
 3,340 mg Subst. verbrauchten 6,867 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)
 C₅H₁₀O₃N₂ (146,15) Ber. C 41,09 H 6,90 N 19,17 —OCH₃ 21,24%
 Gef. „ 41,00 „ 6,87 „ 19,03 „ 21,26%

Aus den Mutterlaugen konnten nach Destillation im Hochvakuum und Krystallisation des Destillates aus Methanol-Äther noch 10 mg Diamid vom Smp. 183—185° gewonnen werden.

3-Desoxy- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ (VIII) aus (X).

980 mg Benzyliden-Derivat (X) vom Smp. 108° wurden, wie weiter oben beschrieben, der Hochdruckhydrierung mit *Raney-Nickel* unterworfen und lieferten neben 65 mg Hexahydrobenzyliden-Derivat (V) 590 mg sirupöses (VIII). Dieses Glykosid liess sich im Hochvakuum bei 120—130° unzersetzt destillieren. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +108,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,18$ in CH₃OH). Zur Analyse wurde 3 Tage über P₂O₅ getrocknet.

¹⁾ C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. **25**, 1611 (1942).

4,310 mg Subst. gaben 7,415 mg CO₂ und 2,996 mg H₂O
 2,915 mg Subst. verbrauchten 4,803 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (Zeisel-Vieböck)
 C₇H₄O₅ (178,18) Ber. C 47,18 H 7,92 - OCH₃ 17,42%
 Gef. „ 46,95 „ 7,78 „ 16,83%

3-Desoxy-*d*-mannose (II) aus (VIII).

590 mg 3-Desoxy- α -methyl-*d*-mannosid-⟨1,5⟩ (VIII) wurden in 40 cm³ 0,75-n. H₂SO₄ gelöst und während 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Dann wurde neutralisiert und der reduzierende Zucker (II) in üblicher Weise isoliert. Ausbeute 400 mg. Der Zucker kristallisierte auch nach längerer Zeit nicht. Eine Probe zeigte nach Trocknen im Hochvakuum die spez. Drehung: $[\alpha]_D^{14} = +17,70 \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,96$ in H₂O). Zur Analyse wurde 3 Tage über P₂O₅ getrocknet.

3,846 mg Subst. gaben 6,199 mg CO₂ und 2,572 mg H₂O
 C₆H₁₂O₅ (164,16) Ber. C 43,90 H 7,37%
 Gef. „ 43,99 „ 7,48%

p-Nitrophenylosazon. 93 mg (II) wurden in 3 cm³ Wasser gelöst und nach Zugabe von 0,5 cm³ Eisessig mit 268 mg p-Nitrophenylhydrazin versetzt. Nach einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad schied sich das Osazon kristallin ab. Es wurde abfiltriert, mit verd. Essigsäure, Wasser und schliesslich mit wenig Methanol-Äther gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol wurden 20 mg dunkelrote Prismen vom Smp. 260—262° (Zers.) erhalten. Zur Analyse wurde 2 Stdn. bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,660 mg Subst. gaben 6,681 mg CO₂ und 1,543 mg H₂O
 1,938 mg Subst. gaben 0,333 cm³ N₂ (16°/720 mm)
 C₁₈H₂₀O₇N₈ (432,39) Ber. C 50,00 H 4,66 N 19,44%
 Gef. „ 49,82 „ 4,72 „ 19,23%

3-Desoxy-*d*-mannonsäure-phenylhydrazid (IV) aus (II).

180 mg (II) wurden in 2 cm³ Wasser gelöst, 85 mm³ Brom (1,5 Mol) zugegeben und das Gemisch 40 Stdn. verschlossen im Dunkeln aufbewahrt. Hierauf wurde das überschüssige Brom im Vakuum entfernt, die Lösung mit frisch gefälltem Silbercarbonat gegen Kongo neutralisiert und filtriert. Das Filtrat wurde durch Einleiten von H₂S von den überschüssigen Ag⁺ befreit, über wenig gewaschene Kohle filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Methanol ausgezogen und lieferte 140 mg eines farblosen Öls (III), das zur Lactonbildung bei 0,01 mm und 120° Badtemperatur im Molekularkolben destilliert wurde. Ausbeute: 84 mg amorphes Lacton. Hievon wurden 45 mg mit 32 mm³ Phenylhydrazin umgesetzt (30 Minuten, 100°). Nach Anreiben der Reaktionsmasse mit 2 Tropfen Methanol trat nach mehreren Tagen Krystallisation ein, die durch Zugabe von Äther vervollständigt wurde. Erhalten wurden 30 mg (aus Methanol-Äther umkristallisiertes) Hydrazid (VI) in Form farbloser Prismen vom Smp. 128—129°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{13} = -46,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,220$ in CH₃OH). Zur Analyse wurde 3 Tage über P₂O₅ getrocknet.

3,864 mg Subst. gaben 7,548 mg CO₂ und 2,310 mg H₂O
 2,117 mg Subst. gaben 0,195 cm³ N₂ (15°/728 mm)
 C₁₂H₁₈O₅N₂ (270,29) Ber. C 53,32 H 6,72 N 10,37%
 Gef. „ 53,31 „ 6,69 „ 10,45%

3-Methylthio-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-altrosid-⟨1,5⟩ (XIV) aus (VII).

2,5 g 2,3-Anhydro-mannosid-Derivat (VII) wurden in 20 cm³ 5-proz. methanolischer NaSCH₃-Lösung am Rückfluss gekocht, wobei nach 2 Stdn. vollständige Lösung eintrat. Das Gemisch wurde noch über Nacht bei Raumtemperatur belassen, dann die Hauptmenge des Methanols im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 100 cm³ Wasser versetzt. Nun wurde mehrmals mit Äther ausgezogen, die Ätherauszüge neutral gewaschen,

über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der kryst. Rückstand wurde aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert und lieferte 2,98 g (99%) 3-Methylthio-altrosid-Derivat (XIV) in Form von verfilzten Nadeln vom Smp. 136—137°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = +56,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,126$). Zur Analyse wurde 3 Stdn. bei 70° getrocknet.

3,776 mg Subst. gaben 7,963 mg CO_2 und 2,178 mg H_2O
 4,100 mg Subst. verbrauchten 1,300 cm^3 0,02-n. KJO_3 (Bürger)

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ (312,37) Ber. C 57,67 H 6,45 S 10,26%
 Gef. „ 57,55 „ 6,45 „ 10,17%

3-Desoxy- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ (VIII) und sein 4,6-Benzyliden-Derivat (X) aus (XIV).

0,9 g 3-Methylthio-altrosid-Derivat (XIV) wurden in 200 cm^3 80-proz. Äthanol mit einem aus 50 g Raney-Legierung bereiteten Nickelkatalysator¹⁾ 2 Stdn. auf dem Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Nach Filtrieren wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Wasser und Chloroform verteilt. Der CHCl_3 -Auszug wog nur 12 mg. Die wässrige Phase (550 mg) wurde nach dem Eindampfen und Trocknen im Vakuum über P_2O_5 mit 3 cm^3 Benzaldehyd und 1 g ZnCl_2 ins Benzalderivat verwandelt. Aufarbeitung wie bei (X) beschrieben. Rohprodukt 450 mg. Aus Äther-Petroläther wurden nach Impfen sofort 285 mg Prismen (X) vom Smp. und Mischsmp. 108—110° erhalten. Die Mutterlauge (170 mg) wurde chromatographiert und lieferte weitere 70 mg Krystalle vom Smp. 106—109°. Totalausbeute 355 mg (X) oder 47%.

Versuch zur Methylierung von (XIV) nach Purdie.

1 g 3-Methylthio-altrosid-Derivat (XIV) wurde in 10 cm^3 CH_3J gelöst und unter Zugabe von 7 g Ag_2O in 3 Portionen während 4 Stdn. am Rückfluss erhitzt. Dann wurde mit CHCl_3 ausgezogen, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol krystallisiert und gab 205 mg 2,3-Anhydro-mannosid-Derivat (VII) vom Smp. 146°, Mischprobe mit authentischem (VII) ebenso. $[\alpha]_D^{14} = +103,3^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,746$).

Die Mutterlauge wog 780 mg und wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck fraktioniert destilliert.

I. Badtemperatur bis 85°: 270 mg Öl, woraus 30 mg kryst. (VII) vom Smp. 147° erhalten wurden.

II. Badtemperatur bis 120°: 440 mg Öl.

III. Rückstand 70 mg, harzig, verworfen.

Die Mutterlauge der Fraktion I und die Fraktion II, zusammen 680 mg, wurden nach Mozingo und Mitarb.¹⁾ entschwefelt (Nickel aus 10 g Raney-Legierung) und das erhaltene Reaktionsgemisch zwischen Chloroform und Wasser verteilt. CHCl_3 -Teil: 117 mg eines nicht näher untersuchten Sirups. H_2O -Teil: 320 mg eines amorphen Stoffgemisches, das neben anderen Stoffen (VIII) und (XIII) enthielt, wie aus dem Folgenden hervorgeht. Nach scharfem Trocknen wurde ins Benzalderivat verwandelt und der ätherlösliche Anteil der Produkte sodann chromatographiert (300 mg). Dabei wurden im wesentlichen folgende Fraktionen erhalten:

Mit Benzol-Petroläther (1:10) 150 mg eines farblosen, S-freien Sirups, der nach der qualitativen Prüfung zu urteilen ein Benzal-Produkt darstellt. Durch Impfen mit (XX) konnten keine Krystalle erhalten werden. Mit Benzol-Petroläther (1:4) wurde der gesuchte Methyläther (XII) eluiert. Ausbeute: 45 mg Prismen vom Smp. 87°, Mischprobe ebenso. Mit Benzol-Äther (1:1) endlich wurden 30 mg Prismen vom Smp. 110° erhalten, Mischprobe mit der Benzyliden-Verbindung (X) ebenso.

Umsetzung von 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ (VII) mit Raney-Nickel nach Mozingo.

1,0 g 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden- α -methyl-*d*-mannosid- $\langle 1,5 \rangle$ (VII) wurden in 170 cm^3 80-proz. Äthanol mit Nickel (aus 30 g Raney-Legierung frisch bereitet) während

¹⁾ R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris, K. Folkers, Am. Soc. 65, 1013 (1943).

2 Stdn. am Rückfluss erhitzt. Filtrieren und Eindampfen ergab 690 mg wasserlöslichen, farblosen Sirup. Nach 3-tägigem Trocknen über P_2O_5 wurde mit 3 cm^3 Benzaldehyd unter Zusatz von 2 g $ZnCl_2$ über Nacht kondensiert. Übliche Aufarbeitung lieferte 550 mg Chloroform-lösliche Anteile, aus denen durch Krystallisation aus Äther-Petroläther 250 mg 3-Desoxy-benzyliden-mannosid (X) vom Smp. $106-108^\circ$ erhalten wurden, Mischprobe ebenso. Die Mutterlauge wurde chromatographiert und ergab weitere 120 mg (X) vom Smp. 108° . Daneben wurden mit Benzol-Petroläther (1:2) 50 mg Bisdesoxy-benzyliden-Derivat (XX) vom Smp. 83° eluiert, Mischprobe ebenso. Mit Benzol wurden schliesslich 14 mg 2,3-Anhydro-benzyliden-mannosid (VII), Smp. 147° erhalten, Mischprobe ebenso.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

125. Über Steroide.

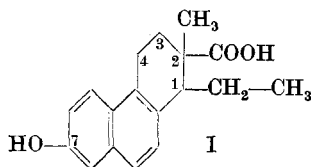
51. Mitteilung¹⁾.

Über weitere Derivate und Abkömmlinge der Bisdehydro-doisylnsäure und einige verwandte Verbindungen. Über oestrogene Carbonsäuren IX

von G. Anner, J. Heer und K. Miescher.

(5. VI. 46.)

In Fortsetzung unserer Betrachtungen über den Zusammenhang zwischen Konstitution und oestrogener Wirkung am Modell der racemischen n-Bisdehydro-doisylnsäure (I) stellen wir einige weitere Derivate her, über die hier berichtet werden soll.



1. Alkylester des 7-Methyläthers der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure (IIa bis d).

Zur Gewinnung der homologen Alkylester benötigten wir das Säurechlorid (VIa) des 7-Methyläthers der rac. n-Bisdehydro-doisylnsäure. Für seine Herstellung bewährte sich die Verwendung von reinem Oxalylchlorid ganz besonders. Das schön krystallisierte Säurechlorid bildete sich so in fast quantitativer Ausbeute. Durch Kochen mit Methanol, Äthanol, n-Propanol und n-Butanol gewannen wir daraus die Ester (IIa—d). Den Methylester (IIa) hatten wir schon früher auf andere Weise erhalten²⁾.

¹⁾ 50. Mitteilung und VIII, siehe Helv. **29**, 859 (1946).

²⁾ J. Heer, J. R. Billeter und K. Miescher, Helv. **28**, 1342 (1945).