

46. Neue Synthese des 3-Desoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosids

von E. Vis und P. Karrer.

(17. XII. 53.)

Ein Derivat der 3-Desoxy-glucose, 3-Desoxy-diacetonglucose, wurde zuerst von *Freudenberg & Brauns* beschrieben¹⁾; die Konstitution der Verbindung war aber damals noch nicht völlig abgeklärt. Später hat *Prins*²⁾ 3-Desoxy- α -methyl-D-glucopyranosid und dessen Hexahydro-4,6-benzylidenderivat dargestellt, letzteres durch Hydrierung von 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden- α -methyl-D-allopyranosid (IV) mit Wasserstoff und *Raney-Nickel*. Ausserdem synthetisierte er einige Derivate der 3-Desoxyglucose, nämlich 3-Desoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosid, 2-Methyl-3-desoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosid und 2-Tosyl-3-desoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosid (III). 2,3-Anhydro-4,6-benzyliden- α -methyl-D-allopyranosid (IV) erhält man nach *Robertson & Griffith*³⁾ durch Behandeln von 2,3-Ditosyl-4,6-benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosid (I) mit Natriummethylat. Indem wir diesen Ditosylester mit LiAlH_4 reduzierten, erhielten wir direkt das 3-Desoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosid (II) in über 66-proz. Ausbeute.

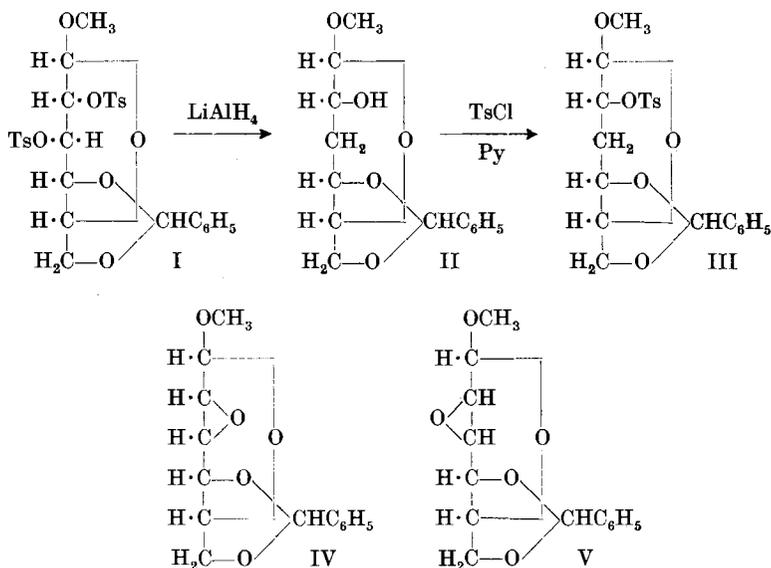
Da wir für II eine etwas höhere optische Drehung fanden als *Prins*²⁾ ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +126,9^{\circ} (\pm 2^{\circ})$ in CHCl_3 gegenüber $[\alpha]_{\text{D}}^{14} = +115,8^{\circ} (\pm 3^{\circ})^2$), bestand die Möglichkeit, dass sich die beiden Präparate durch optische Isomerie an dem C-Atom des Benzylidenrestes unterschieden. (Das Präparat von *Prins* war aus 3-Desoxy- α -methyl-D-glucopyranosid durch Einwirkung von Benzaldehyd erhalten worden.) Daher spalteten wir aus unserem Präparat die Benzylidengruppe mittels p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid ab und benzalierten die so gewonnene, sirupöse Substanz von neuem. Dabei erhielten wir aber das 3-Desoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosid (II) mit den gleichen Eigenschaften zurück. Es ist offenbar mit dem von *Prins* beschriebenen identisch. Dies wurde durch die Herstellung des Tosylesters III weiter bestätigt, dessen Smp. bei $123,5 - 124^{\circ}$ lag und dessen optische Drehung in CHCl_3 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +60,1^{\circ} (\pm 2^{\circ})$ betrug gegenüber

¹⁾ *K. Freudenberg & F. Brauns*, B. **55**, 3233 (1922).

²⁾ *D. A. Prins*, Helv. **29**, 1 (1946).

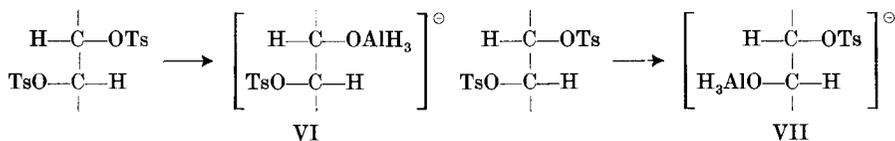
³⁾ *G. J. Robertson & Ch. F. Griffith*, Soc. **1935**, 1193; *N. K. Richtmyer & C. S. Hudson*, Am. Soc. **63**, 1727 (1941).

Smp. 122° (korr.) und $[\alpha]_D^{19} = +57,1^\circ (\pm 3^\circ)$ nach den Angaben der Literatur¹⁾.



Früher²⁾ wurde in unserem Laboratorium gefunden, dass 3-Tosyl-diacetonglucose durch LiAlH_4 nicht zu einem 3-Desoxy-glucose-Derivat reduziert, sondern dabei in Diacetonglucose übergeführt wird.

Die Bildung einer 3-Desoxyverbindung aus I verläuft möglicherweise über ein Epoxyd als Zwischenprodukt. Wenn primär eine der beiden Tosylgruppen durch Angriff des LiAlH_4 am Schwefel unter Bildung eines komplexen Alkoholates VI bzw. VII abgespalten würde, könnte aus diesem, analog der Reaktion von I mit Natriummethylat, ein 2,3-Anhydrid entstehen, und zwar müsste sich aus VI das Epoxyd IV bilden, aus VII die Verbindung V³⁾.



Prins⁴⁾ hat die beiden Epoxyde IV und V mit LiAlH_4 reduziert und dabei aus IV das 2-Desoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosid in 56-proz. Ausbeute erhalten, während die katalytische Hydrierung, wie erwähnt, hauptsächlich zu Derivaten der

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

²⁾ H. Schmid & P. Karrer, Helv. **32**, 1371 (1949).

³⁾ In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass auch sterisch gehinderte primäre Ditosylester mit LiAlH_4 cyclische Äther liefern können. (Stork, van Tamelen, Friedman & Burgstahler, Am. Soc. **75**, 384 (1953); Walborsky, Helv. **36**, 1251 (1953).)

⁴⁾ D. A. Prins, Am. Soc. **70**, 3955 (1948).

3-Desoxyglucose führte (neben geringen Mengen des 2-Desoxyglucosederivates). Dagegen lieferte V sowohl bei der Reduktion mit LiAlH_4 wie auch mit *Raney-Nickel*-Wasserstoff Derivate der 3-Desoxymannose. Die Bildung von II aus I könnte daher wohl unter der Annahme eines Zwischenproduktes IV, nicht aber auf Grund einer Zwischenverbindung V erklärt werden.

Als Nebenprodukt erhielten wir geringe Mengen einer kristallinen Substanz vom Smp. $158-161^\circ$, bei welcher es sich wahrscheinlich um 4,6-Benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosid handelte (Misch-Smp. ohne Depression). Diese Verbindung könnte eventuell durch gleichzeitige Reduktionswirkung des LiAlH_4 auf beide Tosylgruppen entstanden sein.

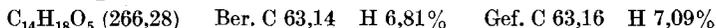
Experimenteller Teil.

2,3-Ditosyl-4,6-benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosid (I). 39 g 4,6-Benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosid¹⁾, gelöst in 62 cm^3 Pyridin, wurden bei 0° mit der Lösung von 72 g Tosylchlorid in 80 cm^3 Pyridin versetzt. Die Mischung blieb 6 Std. bei 17° und $2\frac{1}{2}$ Tage bei 35° stehen. Darauf wurden bei 0° tropfenweise 10 cm^3 Wasser zugesetzt, nach 30 Min. die Flüssigkeit in 1,5 l 3-proz. NaHCO_3 -Lösung gegossen, der Niederschlag 2 Std. digeriert, dann abgenutscht und mit viel Wasser gewaschen. Die Substanz kristallisierte man aus Toluol-Amylalkohol um. Ausbeute 67 g (82% d. Th.). *Ohle & Spencker*²⁾ erhielten eine Ausbeute von 67%, *Richmyer & Hudson*²⁾ ca. 70%. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +11,6^\circ \pm 2^\circ$ (in Chloroform, $c = 0,97 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$).

Es wurden zwei Kristallformen beobachtet: bei schneller Kristallisation feine Nadeln vom Smp. 149° , bei langsamer Kristallisation grobkörnige Kristalle vom Smp. $157-157,5^\circ$, in Übereinstimmung mit *Rosenfeld, Richtmyer & Hudson*⁴⁾, die die Smp. $147-148^\circ$ bzw. $154-155^\circ$ angeben. Die dritte beobachtete Modifikation vom Smp. $132-133^\circ$ haben wir nicht erhalten.

Reduktion von I mit LiAlH_4 . 10 g LiAlH_4 wurden in 150 cm^3 Tetrahydrofuran 2 Std. gekocht. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur hat man die Lösung von 62 g I in 200 cm^3 Tetrahydrofuran unter mechanischem Rühren zugetropt und die Mischung während 16 Std. gekocht. Darauf wurde mit Eis gekühlt und unter intensivem Rühren tropfenweise mit 60 cm^3 Essigester versetzt. Nach beendeter Zersetzung des überschüssigen Hydrids haben wir Äther und eine wässrige Lösung von 230 g *Seignette*-Salz zugesetzt, die wässrige Phase noch zweimal mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten ätherischen Lösungen mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet, eingengt und mit Petroläther versetzt. So wurden 21 g (77%) einer weissen, kristallinen Substanz erhalten, Smp. $155-170^\circ$.

Durch mehrfaches Umkristallisieren konnte das Produkt nicht ganz rein gewonnen werden. Zur gründlichen Reinigung wurde die Substanz daher zunächst aus Alkohol umkristallisiert und dann bei $0,02 \text{ mm Hg}$ und $120-130^\circ$ Badtemperatur sublimiert. Nach weiteren Umkristallisationen aus Essigester-Petroläther und Alkohol war sie rein; Smp. $186,5-187,5^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +126,9^\circ \pm 2^\circ$. Die *Keller-Kiliani*-Reaktion war negativ.



Zur quantitativen Untersuchung des Rohproduktes vom Smp. $155-170^\circ$ wurden 96 mg bei $0,02 \text{ mm Hg}$ und 120° Badtemperatur sublimiert. Das Sublimat, welches bei

1) *K. Freudenberg, H. Toepffer & C. C. Andersen, B. 61, 1758 (1928).*

2) *N. K. Richtmyer & C. S. Hudson, Am. Soc. 63, 1727 (1941).*

3) *H. Ohle & K. Spencker, B. 61, 2392 (1928).*

4) *D. A. Rosenfeld, N. K. Richtmyer & C. S. Hudson, Am. Soc. 70, 2203 (1948).*

185–186° schmolz, wog 82,7 mg (86,2% des Rohproduktes oder 66,4% d. Th. bezogen auf I). Der teilweise ölige Rückstand wog 11,5 mg (12,0% des Rohproduktes). Das Defizit von 1,8% beruht darauf, dass sich die Substanz bei der Sublimationstemperatur schon sehr langsam zersetzt und Benzaldehyd abspaltet. Der Sublimationsrückstand wurde in Essigester gelöst und mit Petroläther wieder ausgefällt. Hierbei entstand teilweise ein Öl, teilweise ein kristalliner Niederschlag (ca. 6 mg) vom Smp. 158–161°; Misch-Smp. mit authentischem 4,6-Benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosid ebenso.

Abspaltung des Benzylidenrestes von II und erneute Benzalierung. Die Lösung von 1,3 g II in 10 cm³ Methanol wurde mit der Lösung von 1,02 g p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid (entspr. 1,1 Mol) in 10 cm³ Methanol versetzt und 30 Min. gekocht. Nach Hinzugabe von 4 cm³ Aceton hat man weitere 10 Min. gekocht (zur Bindung überschüssigen p-Nitrophenylhydrazins), darauf mit Wasser versetzt und nach dem Abkühlen den Niederschlag abgenutscht. Das Filtrat wurde mehrmals mit Äther ausgezogen, die wässrige Phase zur Entfernung von Chloridion 40 Min. mit 1 g Silbercarbonat geschüttelt, die Lösung filtriert und mit H₂S gesättigt. Nach Abfiltrieren des Silbersulfids haben wir das Filtrat noch dreimal mit Äther ausgeschüttelt, die wässrige Phase im Vakuum zum Sirup eingedampft und letzteren in siedendem Aceton aufgenommen. Die filtrierte Acetonlösung hinterliess nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum einen viskosen, farblosen Sirup (3-Desoxy- α -methyl-D-glucopyranosid), der nach der Methode von *Prins*¹⁾ mit 2,9 cm³ Benzaldehyd und 0,9 g ZnCl₂ benzaliert wurde. Ausbeute 580 mg (44,6%); Smp. 187–187,5; Misch-Smp. mit II ohne Depression. $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +130,1^{\circ} (\pm 2^{\circ})$ (in Chloroform, $c = 0,841 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$).

2-Tosyl-3-desoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosid (III). Eine Probe von II wurde tosyliert und das Tosylat zuerst aus Aceton, dann aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Smp. 123,5–124°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +60,1^{\circ} (\pm 2^{\circ})$ (in Chloroform, $c = 2,694 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$). *Prins*¹⁾ fand: Smp. 122° (korr.); $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +57,1^{\circ} (\pm 3^{\circ})$ (in Chloroform, $c = 1,26 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$).

Zusammenfassung.

Es wird eine neue Darstellung des 3-Desoxy-4,6-benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosids (II) durch Reduktion von 2,3-Ditosyl-4,6-benzyliden- α -methyl-D-glucopyranosid (I) durch Lithiumaluminiumhydrid beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ *D. A. Prins, Helv. 29, 1 (1946).*