

6. Ester méthylique de l'ac. acétoxy-3-diéthyl-4,6-tétrahydro-1,2,3,6-phthalique (dérivé «trans»). – a) Faire tomber, goutte à goutte, sous agitation mécanique, 56 g (0,33 mole) d'énolacétate de l'éthyl-2-hexène-2-al dans 48 g (0,33 mole) de fumarate de méthyle fondu. Chauffer ensuite 45 min. à 130° et recristalliser le produit réactionnel dans l'isooctane. F. 96,5–97°. Rdt. 74 g (71%). Saponification: PM. 313 (calc. 312).

$C_{16}H_{24}O_6$ Calc. C 61,52 H 7,75% Tr. C 61,70 H 7,81%

b) Chauffer 8,5 h à reflux 14,4 g (0,1 mole) de fumarate de méthyle, 16,8 g (0,1 mole) d'énolacétate d'éthyl-2-hexène-2-al et 50 ml de toluène anhydre. Chasser le solvant par distillation sous pression réduite et recristallise le résidu dans l'isooctane. Rdt. 14 g (45%).

Désacétoxylation. – a) Par le méthylate de sodium. Dissoudre 1,4 g Na dans 150 ml de méthanol absolu, ajouter 19 g de produit acétoxylé et chauffer 16 h à reflux. Chasser la partie volatile par distillation sous pression réduite, ajouter ensuite 10 ml H_2O et neutraliser par 2 N H_2SO_4 . Extraire à l'éther, sécher et distiller sur colonne VIGREUX. Eb. 148–150°/10 Torr, $d_4^{21} = 1,0568$, $n_D^{21} = 1,4988$. Rdt. 5,8 g ou 38%. Saponification: PM. 254 (calc. 252).

b) Par l'acétate de sodium. Chauffer à 160–170° 12 g de composé acétoxylé, 3 g d'acétate de sodium et 0,5 g d'hydroquinone. Obtenu 2,15 g d'ac. acétique. Extraire à l'éther, sécher et distiller sur colonne Vigreux. Rdt. 5,8 g (60%).

7. Ester méthylique de l'ac. acétoxy-3-diéthyl-4,6-tétrahydro-1,2,3,6-phthalique (dérivé «cis»). Chauffer à reflux 28,8 g (0,2 mole) de maléate de méthyle et 100 ml de toluène anhydre. Ajouter, dans un intervalle de 20 min. 33,6 g (0,2 mole) d'énolacétate de l'éthyl-2-hexène-2-al. Chauffer encore 8 h à reflux. Chasser ensuite le solvant par distillation sous pression réduite et distiller le résidu à la pompe à huile sur colonne VIGREUX. Rectifier sur colonne WIDMER. Eb. 134–136°/0,13 Torr, $d_4^{20} = 1,1241$, $n_D^{20} = 1,4779$. Rdt. 30 g (48,5%). Saponification: PM. 313 (calc. 312).

$C_{16}H_{24}O_6$ Calc. C 61,52 H 7,75% Tr. C 61,68 H 7,78%

Désacétoxylation: Chauffer à 160–170° 12 g de composé acétoxylé, 3 g d'acétate de sodium et 0,5 g d'hydroquinone. Obtenu 2,2 g d'ac. acétique et 6,2 g (64%) de produit désacétoxylé. Eb. 114–115°/0,2 Torr, $d_4^{21} = 1,0748$, $n_D^{21} = 1,4878$. Saponification: PM. 254 (calc. 252).

RÉSUMÉ

Le comportement de l'énolacétate de l'éthyl-2-hexène-2-al dans des réactions de DIELS-ALDER vis-à-vis de différents philodiènes tels que des aldéhydes non saturés en α , β , l'ac. acrylique, le fumarate et le maléate de méthyle, a été étudié, ainsi que le problème de la désacétoxylation des composés d'addition.

Institut de Chimie Organique, Université de Neuchâtel

68. Reine D-xylo-2-Desoxy-aldohexose (= 2-Desoxy-D-gulose)

Desoxyzucker, 35. Mitteilung¹⁾

von T. Golab und T. Reichstein

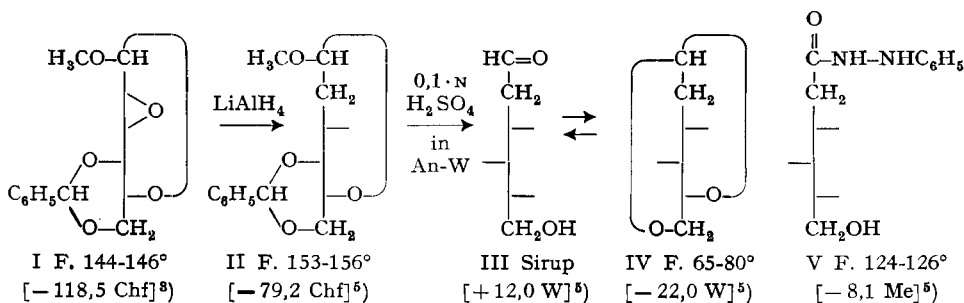
(28. I. 61)

Kürzlich wurde über den Nachweis eines neuen Zuckers, der D-xylo-2-Desoxy-aldohexose (III), in einem Glykosid der Samen von *Erysimum perofskianum* berichtet²⁾. Er wurde auch synthetisch gewonnen¹⁾, aber nur in Form eines rohen Mischpräparates. Hier beschreiben wir die Bereitung des reinen Zuckers.

¹⁾ 34. Mitteilung: Z. KOWALEWSKI, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 43, 1214 (1960).

²⁾ Z. KOWALEWSKI, O. SCHINDLER, HERB. JÄGER & T. REICHSTEIN, Helv. 43, 1280 (1960).

Als Ausgangsmaterial wählten wir diesmal β -Methyl-D-galactosid- $\langle 1,5 \rangle$, das nach SORKIN & REICHSTEIN³⁾ in 2,3-Anhydro-4,6-benzal- β -methyl-D-gulosid- $\langle 1,5 \rangle$ (I) übergeführt wurde. Dies gab bei der Reduktion mit LiAlH_4 , analog wie das entsprechende α -Methyl-Derivat⁴⁾, in guter Ausbeute krist. 4,6-Benzal- β -methyl-D-xylo-2-desoxy-aldohexosid- $\langle 1,5 \rangle$ (II). Die Hydrolyse haben wir mit 0,1N H_2SO_4 in wässrigem Aceton, dann in reinem Wasser bei 70° durchgeführt. Wie beim α -Methyl-Derivat¹⁾ entstand auch hier nicht der reine Zucker, sondern ein Gemisch. Unter den benützten Bedingungen waren aber offenbar vor allem die zwei Stoffe III und IV entstanden, denn das Gemisch gab im Papierchromatogramm die entsprechenden zwei Flecke sehr stark. Daneben waren noch drei sehr schwache, rasch laufende Begleitflecke sichtbar. Die zwei Hauptkomponenten liessen sich durch Chromato-



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Chf = Chloroform, Me = Methanol, W = Wasser.

graphie an Kohle⁶⁾ gut trennen. Der Zucker wurde in analysenreiner und papierchromatographisch einheitlicher Form⁷⁾ als farbloser Sirup gewonnen. Mit p-Toluidin wurde ein krist. Toluidid erhalten⁸⁾. Oxydation mit Bromwasser lieferte ein amorphes Lacton, das sich im Hochvakuum destillieren liess. Daraus wurde mit Phenylhydrazin das gut krist. D-xylo-2-Desoxy-hexonsäure-phenylhydrazid (V) gewonnen, das zur Charakterisierung geeignet ist⁹⁾.

Das Anhydroderivat IV wurde in hygroskopischen Kristallen erhalten, es liess sich erwartungsgemäss im Vakuum leicht sublimieren. Wie früher erwähnt¹⁾, vermuten wir, dass in saurer wässriger Lösung ein Gleichgewicht zwischen III und IV besteht, doch konnte dies nicht mehr geprüft werden. Die Struktur des Anhydrids IV ist nicht bewiesen, es ist auf Grund von analog entstehenden Stoffen¹⁰⁾ formuliert. Die

³⁾ E. SORKIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* 28, 1 (1945).

⁴⁾ H. HAUNSTEIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* 32, 22 (1949).

⁵⁾ Exper. Teil dieser Arbeit.

⁶⁾ In der Ausführungsform nach W. J. WHELAN, J. M. BAILEY & P. J. P. ROBERTS, *J. chem. Soc.* 1953, 1293.

⁷⁾ Die Laufstrecken im Papierchromatogramm entsprachen den früheren Angaben⁴⁾, die mit dem Rohpräparat gewonnen worden waren.

⁸⁾ Um gute Kristalle zu erhalten, muss Erwärmung vermieden werden. β -Naphthylhydrazin gab ein festes, aber schlecht kristallisierendes Derivat, Smp. roh ca. 120–125°. Mit p-Anisidin, β -Naphthylamin und 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden überhaupt keine Kristalle erhalten.

⁹⁾ Wir danken Herrn J. v. EUW für die Ausführung dieses Versuches.

¹⁰⁾ L. C. STEWART, E. ZISSIS & N. K. RICHTMYER, *Chem. Ber.* 89, 535 (1956), und frühere Lit. daselbst.

gulo- und *ido*-Konfigurationen begünstigen die Bildung solcher Anhydride besonders¹⁰⁾.

Es sind nun alle vier theoretisch möglichen 2-Desoxy-aldohexosen in reiner Form bekannt. Von diesen ist bisher nur das *xyl*-Derivat (III) nicht kristallisiert. Die papierchromatographische Differenzierung der vier Isomeren ist bereits früher¹⁾ beschrieben worden. Nur die *lyxo*-Konfiguration ist leicht zu unterscheiden. Im System n-Butanol/Wasser zeigten die drei anderen bei einer Laufdauer von 24 oder besser 45 Std. die folgenden relativen Laufstrecken:

arabo-Konfiguration (2-Desoxy-D-glucose) 1
ribo-Konfiguration (2-Desoxy-D-allose) 1,09
xyl-Konfiguration (2-Desoxy-D-gulose, III) 1,15
D-*xyl*-2-Desoxy-aldohexosan (IV) (Laufzeit 15 Std.) 2,68

Zur Differenzierung des *xyl*- vom *ribo*-Derivat war bisher nur das Boratsystem¹⁾ geeignet.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

4,6-Benzal- β -methyl-D-*xyl*-2-desoxy-aldohexosid- $\langle 1,5 \rangle$ (II). In Rundkolben mit eingeschliffenem Rückflusskühler wurden 200 ml abs. Äther zum Sieden erhitzt, dann wurde 0,663 g LiAlH₄ zugegeben. Sobald letzteres gelöst war, wurde die Lösung von 2,17 g 2,3-Anhydro-4,6-benzal- β -methyl-D-gulosid (I, bereitet aus 2,3-Di-O-tosyl-4,6-benzal- β -methyl-D-galactosid, über P₂O₅ getrocknet)³⁾ vom Smp. 144–146° in 400 ml abs. Äther innerhalb 30 Min. zugetropft. Dann wurde noch 20 Min. unter Rückfluss gekocht und anschliessend der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 300 ml Chloroform gedeckt und mit Eis + 40 ml gesättigter SEIGNETTE-Salzlösung zerlegt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 2,135 g Rückstand. Aus Äther 994 mg reines Reduktionsprodukt II, Smp. 153–156°. Die eingedampfte Mutterlauge (1,027 g) wurde an 32 g Al₂O₃ chromatographiert. Die mit Benzol-Äther von 1–10% Äthergehalt eluierten Anteile (215 mg) gaben aus Aceton-Pentan 145 mg Ausgangsmaterial (I) in farblosen Nadeln, Smp. 142–144°, $[\alpha]_D^{25} = -110,2^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,89$ in Chf), Xanthidrolprobe¹¹⁾: negativ. Die weiteren, mit Benzol-Äther-Gemischen und reinem Äther erhaltenen Fraktionen (total 893 mg) gaben aus Äther noch 890 mg reines II vom Smp. 153–155°, Xanthidrolprobe¹¹⁾: positiv. Ausbeute total 1,884 g. Aus Äther farblose dicke Nadeln, Smp. 153–156°, $[\alpha]_D^{25} = -79,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,08$ in Chloroform). Der Stoff liess sich bei 0,01 Torr und 120–140° unzersetzt sublimieren.

C₁₄H₁₈O₅ (266,28) Ber. C 63,14 H 6,81% Gef. C 63,09 H 6,85%

Milde saure Hydrolyse in wässrigem Aceton. 1,470 g 4,6-Benzal- β -methyl-D-*xyl*-2-desoxy-aldohexosid- $\langle 1,5 \rangle$ (II) wurden in 75 ml Aceton gelöst, mit 73 ml 0,2N H₂SO₄ versetzt und 45 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Aceton bei 20° abdestilliert, die verbleibende Lösung mit Wasser wieder auf 150 ml gebracht und zur Entfernung von Benzaldehyd mit Äther ausgeschüttelt. Dann wurde die wässrige Phase im Vakuum von Ätherresten befreit und zur Nachhydrolyse 1 Std. auf 60° erwärmt. Anschliessend wurde mit frisch aus Ba(OH)₂-Lösung mit CO₂ gefälltem und gut gewaschenem BaCO₃ heiss neutralisiert, filtriert und das klare Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Methanol gelöst und die nochmals filtrierte Lösung im Vakuum bei 20° eingedampft. Es resultierten 0,820 g Rückstand. Dieser gab im Papierchromatogramm (System: Butanol/Wasser, 45 Std., sowie Toluol-Butanol-(1:1)/Wasser, 67 Std.) beim Entwickeln mit Aniliniumhydrogenphthalat¹²⁾ nur einen Fleck (entspr. III) (Lauf-

¹¹⁾ V. ARREGUINE & P. E. PASQUALIS, Rev. Univ. nac. Cordoba 32, 439 (1945); P. BELLET, Ann. pharmac. franç. 8, 471 (1950); M. PESEZ, *ibid.* 10, 104 (1952).

¹²⁾ S. M. PARTRIDGE, Nature 164, 443 (1949).

strecke in Bu/W 1,15 bezogen auf 2-Desoxy-D-glucose), mit Vanillin-Perchlorsäure¹³⁾ zwei starke Flecke (ersterer identisch mit III, der zweite, mit Laufstrecke 2,68 bezogen auf 2-Desoxy-D-glucose, entspr. IV).

Trennung an Kohle. 20 g gepulverte Aktivkohle (RIEDEL) und 20 g Kieselgur (Celite 535)¹⁴⁾ wurden gemischt, mit 250 ml dest. Wasser ausgekocht, dann nacheinander mit 25 ml 0,2N Citratpuffer (pH = 7), 250 ml Wasser, 150 ml Methanol und 500 ml Wasser gewaschen und nochmals mit dest. Wasser ausgekocht. Die in Wasser suspendierte Masse wurde in ein Chromatographierohr von 125 mm Durchmesser eingeschlemmt und gab eine Schicht von ca. 8 cm Höhe. 834 mg Zuckergemisch wurden in 5 ml Wasser auf die Säule gebracht und nach dem Durchlaufverfahren chromatographiert, 50 ml pro Fraktion.

Fr. 1–4 (eluiert mit Wasser) gaben nur 6,5 mg Rückstand (verworfen).

Die Fr. 5–13 (eluiert mit Wasser sowie Wasser-Äthanol-(99:1)) gaben 479 mg Zucker III als farblosen Sirup, der im Papierchromatogramm nur noch *einen* Fleck gab.

Die Fr. 14–15 (eluiert mit Wasser-Äthanol-(98:2)) gaben 10 mg Rückstand, nach Papierchromatogramm Gemisch von III+IV, nicht getrennt.

Die Fr. 16–22 (eluiert mit Wasser-Äthanol-(95:5) und -(90:10)) gaben total 260 mg rohes Anhydrid IV, das beim Stehen über CaCl₂ kristallin erstarrte.

Die Fr. 23–26 (eluiert mit Wasser-Äthanol-(80:20)) gaben noch 33 mg Material, das im Papierchromatogramm den Fleck von IV zeigte, sowie noch 3 schwache, schneller laufende Flecke. Verworfen.

D-xylo-2-Desoxy-aldohexose (III). Eine Probe des chromatographisch gereinigten Zuckers wurde in wenig Wasser gelöst und durch eine Spur gewaschener Kohle filtriert. Das im Vakuum eingedampfte Filtrat war ein farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{25} = +12,0 \pm 2^\circ$ ($c = 1,01$ in Wasser). Zur Analyse wurde 3 Tage bei 0,01 Torr und 30° über P₂O₅ getrocknet mit Einwaage im Schweinchen.

C₆H₁₂O₅ (164,15) Ber. C 43,90 H 7,37% Gef. C 44,02 H 7,67%

p-Toluidid. – a) *Tiefschmelzende Form.* 35 mg Zucker und 160 mg frisch dest. p-Toluidin wurden in 1,5 ml abs. Methanol 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft und das überschüssige p-Toluidin bei 0,01 Torr und 40° vollständig absublimiert. Der verbliebene Rückstand wurde mit einer Spur abs. Methanol verflüssigt und allmählich mit viel abs. Äther versetzt, wobei ein Pulver ausfiel. Es wurde gut mit abs. Äther gewaschen, Smp. 70–80°. Umkristallisieren aus wenig abs. Methanol durch allmählichen Zusatz von abs. Äther gab 25 mg farblose, schlecht ausgebildete, watteartige Kristalle, Smp. 74–76°, $[\alpha]_D^{25} = -44,4 \pm 2^\circ$ ($c = 0,96$ in Äthanol). Gef. N = 4,94%.

b) *Hochschmelzende Form*⁹⁾. 42 mg Zucker und 29 mg frisch sublimiertes p-Toluidin wurden in 0,5 ml abs. Methanol 10 Min. auf 45° erwärmt und anschließend 1 Std. bei 20° stehengelassen. Dann wurde im Vakuum eingengt und mit Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt, worauf beim Kratzen die Kristallisation einsetzte. Sie wurde durch weiteren Zusatz von Äther vervollständigt. 50 mg feine wollige Nadeln, Smp. 70–80°. Nach Trocknung im Vakuum und zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther, wobei jede Erwärmung vermieden wurde¹⁵⁾, resultierten kleine, glänzende Prismen, Smp. 141–142° (Zers.), $[\alpha]_D^{25} = -66,9 \pm 2^\circ$. Zur Analyse wurde 2 Std. bei 0,01 Torr und 40° getrocknet.

C₁₃H₁₉O₄N (253,29) Ber. C 61,64 H 7,56 N 5,53% Gef. C 60,80 H 7,60 N 5,44%

*D-xylo-2-Desoxy-hexonsäurelacton*⁹⁾. 110 mg reine *D-xylo-2-Desoxy-aldohexose* (III) wurden nach früherer Vorschrift¹⁶⁾ in 2 ml Wasser mit 0,06 ml (= 185 mg) Br₂ oxydiert. Das Rohprodukt (105 mg) gab bei 0,01 Torr und 155–160° Badtemperatur 90 mg farbloses Destillat, $[\alpha]_D^{25} = -56,6 \pm 2^\circ$ ($c = 1,58$ in Aceton).

¹³⁾ A. P. MacLENNAN, H. M. RANDALL & D. W. SMITH, *Analyt. Chem.* 37, 2020 (1959).

¹⁴⁾ Produkt der JOHNS-MANVILLE International Corp., New York, bezogen von SCHNEIDER & Co., Winterthur.

¹⁵⁾ Beim Erwärmen mit Methanol oder Äthanol trat Gelbfärbung ein. Die ganz reinen Kristalle sind weniger zersetzlich. Toluidin liefert beim Erwärmen oder längeren Stehen in Äthanol auffallenderweise Acetotoluidid.

*Phenylhydrazid der D-xylo-2-Desoxy-hexonsäure (V)*⁹⁾. 30 mg destilliertes D-xylo-2-Desoxy-hexonsäurelacton, 25 mg frisch dest. Phenylhydrazin und 0,2 ml abs. Alkohol wurden im offenen Reagensglas 45 Min. auf 100° erhitzt, wobei der Alkohol abdestillierte. Aus Methanol-Äther 20 mg farblose Blättchen, Smp. 124–126°, $[\alpha]_D^{25} = -8,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1$ in Methanol). Trocknung 3 Std. bei 0,01 Torr und 60° über P₂O₅. Kein Gewichtsverlust.

C₁₂H₁₈O₅N₂ (270,28) Ber. C 53,32 H 6,71 N 10,37% Gef. C 53,16 H 6,99 N 10,36%

*D-xylo-2-Desoxy-aldohexosan (= 1,6-Anhydro-D-xylo-2-desoxy-aldohexose) (IV)*¹⁷⁾. Das kristalline, chromatographisch gereinigte Produkt wurde im Molekularkolben bei 0,01 Torr und 60–80° Badtemperatur sublimiert. Das Sublimat gab aus Aceton-Äther farblose Nadeln, Smp. 65–80° (in Kapillare nicht besser); $[\alpha]_D^{25} = -21,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1$ in Wasser), nach 16 Std. $-16,9^\circ \pm 2^\circ$. Das Produkt ist hygroskopisch und zerfließt rasch an der Luft. Es war methoxylfrei. Zur Analyse Trocknung 2 Tage bei 750 Torr und 20° über P₂O₅ und Einwaage im Schweinchen.

C₆H₁₀O₄ (146,14) Ber. C 49,31 H 6,90% Gef. C 49,46 H 6,87%

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor unseres Instituts ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Herstellung amorpher aber analysenreiner D-xylo-2-Desoxy-aldohexose (III) und ihres krist. 1,6-Anhydrids IV wird beschrieben.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

¹⁶⁾ C. W. SHOPPEE & T. REICHSTEIN, Helv. 23, 975 (1940).

¹⁷⁾ Wir danken Herrn J. v. EUW für die Reinigung dieses Stoffes.

69. Die Struktur der Toxiferine

(Vorläufige Mitteilung)

47. Mitteilung über Calebassen-Alkaloide¹⁾

von W. Arnold, M. Hesse, H. Hildebrand, A. Melera²⁾, W. von Philipsborn, H. Schmid und P. Karrer

(15. II. 61)

Für die Struktur der Curare-Alkaloide vom Toxiferin-Typus (C-Dihydrotoxiferin, C-Toxiferin-I, C-Alkaloid H) standen die alternativen Formeln I und II zur Diskussion, zwischen denen sich aus ihren bisher bekannten chemischen Eigenschaften und ihrer Synthese aus WIELAND-GÜMLICH-Aldehyd und seinen Derivaten kein Entscheid treffen liess^{3) 4)}.

¹⁾ 46. Mitteilung: Helv. 44, 34 (1961).

²⁾ VARIAN AG., Zürich.

³⁾ K. BERNAUER, F. BERLAGE, W. v. PHILIPSBORN, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 41, 2293 (1958).

⁴⁾ F. BERLAGE, K. BERNAUER, H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 42, 2650 (1959). – Die gute Übereinstimmung der UV.-Spektren und der infraroten C=C-N-Bande mit denjenigen von einfachen α -Methylenindolinien liessen uns die Formeln II etwas bevorzugen, insbesondere da 10-n-Butyl-dehydrostrychnidin (A. BERTHO & K. H. LOEBMANN, Liebigs Ann. Chem. 583, 182 (1954)) als allerdings nicht ganz befriedigendes Modell für den N_(a)-Vinyl-indolin-Chromophor ein anderes UV.-Spektrum zeigt.