

Wolfgang Meyer zu Reckendorf

Eigenschaften und Reaktionen der 1.2;5.6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-ribo-hexofuranos-3-ulose.

Synthese der D-Gulose aus D-Glucose¹⁾

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 12. August 1968)

Nach den Spektren steht die Furanosulose **2** in wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln mit ihrem Hydrat **3** im Gleichgewicht. Dieses läßt sich zum Enolacetat **6** acetylieren, das neben anderen Verbindungen bei Hydrierung und Natriumborhydrid-Reduktion die 1.2;5.6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-gulofuranose (**7**) liefert.

Durch die Dehydrierung sekundärer Alkohole zu Ketonen mit Dimethylsulfoxid und Elektronenakzeptoren wie Dicyclohexylcarbodiimid/Phosphorsäure, Diphosphorpentoxid, wasserfreier Phosphorsäure oder Acetanhydrid^{2–9)} wurde die Darstellung einer Reihe von Oxozuckern, d. h. Zuckern mit einer zusätzlichen, zweiten Carbonylgruppe, möglich. Mehrere dieser Verbindungen¹⁰⁾ sind bereits früher durch Dehydrierung mit Chrom(VI)-oxid/Pyridin erhalten worden, jedoch waren die Ausbeuten zu gering, um die Reaktionen dieser Ketone studieren zu können. Eigenschaften und Reaktionen der durch Dehydrierung der 1.2;5.6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucufuranose (**1**) erhältlichen 1.2;5.6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-ribo-hexofuranos-3-ulose (**2**)^{3–7)} haben wir näher untersucht.

Die Furanosulose **2** kristallisiert nicht, läßt sich jedoch durch Destillation reinigen. Aus wasserhaltigen Lösungsmitteln kristallisiert das Hydrat **3**, das im IR im festen Zustand keine CO-Absorption, dafür jedoch eine intensive Hydroxylbande zeigt. In Chloroform-Lösung erscheinen kurz nach dem Auflösen zwei Carbonylbanden bei 1770 und 1706/cm, deren Intensität im Laufe von einigen Stunden zunimmt. Trocknet man diese Lösung scharf (Molekularsieb), so verschwindet die längerwellige Absorp-

¹⁾ Aus der Habilitationsschrift W. Meyer zu Reckendorf, Univ. Münster 1968.

²⁾ K. E. Pfitzner und J. G. Moffat, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3027 (1963).

³⁾ P. J. Beynon, P. M. Collins und W. G. Overend, Proc. chem. Soc. [London] **1964**, 342.

⁴⁾ K. Onodera, S. Hirano und N. Kashimura, J. Amer. chem. Soc. **87**, 4651 (1965).

⁵⁾ V. M. Parikh und J. K. N. Jones, Canad. J. Chem. **43**, 3452 (1965).

⁶⁾ P. J. Beynon, P. M. Collins, P. T. Doganges und W. G. Overend, J. chem. Soc. [London] **C 1966**, 1131.

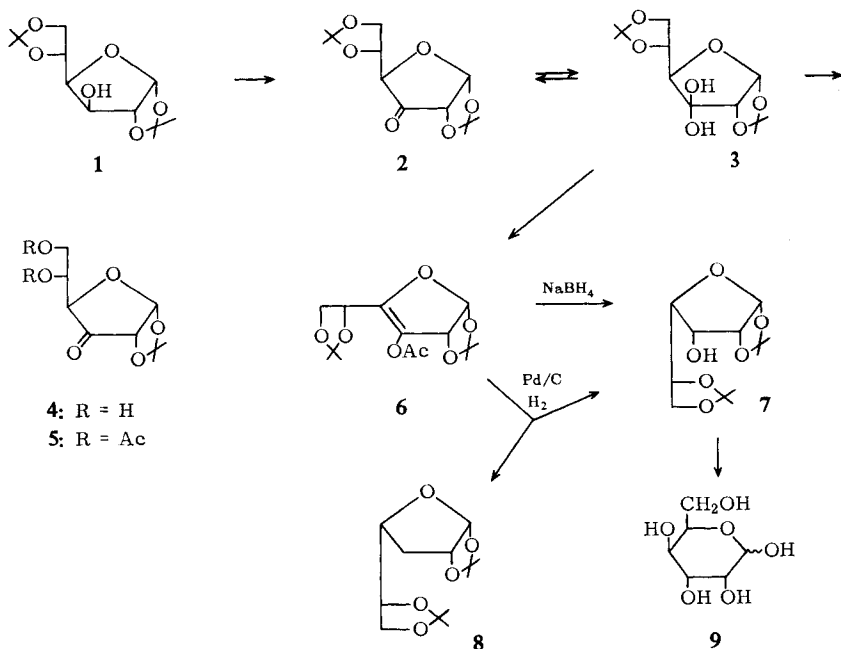
⁷⁾ W. Sowa und G. H. S. Thomas, Canad. J. Chem. **44**, 836 (1966).

⁸⁾ J. D. Albright und L. Goldman, J. Amer. chem. Soc. **89**, 2416 (1967).

⁹⁾ K. Onodera, S. Hirano und N. Kashimura, Carbohydrate Res. **6**, 276 (1968).

¹⁰⁾ O. Theander, Advances Carbohydrate Chem. **17**, 223 (1962).

tion bei 1706/cm und man erhält das Spektrum der wasserfreien Verbindung **2**. Die Änderung des Spektrums mit der Zeit ist demnach zweifellos auf den Verlust des Hydratwassers zurückzuführen, jedoch ist der Grund für das Auftreten zweier Carbonylbanden unklar. Die gleiche Erklärung wie für die doppelte Carbonylabsorption von ungesättigten Fünfringlactonen, Cyclopentanonen und cyclischen Fünfringanhydriden¹¹⁾ ist hier nicht angebracht.



Der Verlust des Hydratwassers macht sich auch in der Rotationsdispersion bemerkbar. **3** zeigt in Chloroform eine schnelle und starke Mutarotation ($[\alpha]_D$: +30.0 $\rightarrow$ +84.0°), die einhergeht mit dem Auftreten eines intensiven, positiven Cottoneffekts um 325 m μ , wie er von einem optisch aktiven, cyclischen Keton zu erwarten ist. Der Drehungswert liegt unter dem Wert der wasserfreien Verbindung (+107°), der nach dem Trocknen der Lösung erreicht wird.

Im NMR-Spektrum zeigt sich diese Veränderung des Moleküls besonders deutlich durch eine Verschiebung der Resonanz des anomeren Protons in CDCl₃ von 5.84 ppm nach 6.15 ppm. In Hexadeuteroacetone ist die Geschwindigkeit der Umwandlung wesentlich geringer. In diesem Lösungsmittel sind die beiden OH-Gruppen besonders gut zu erkennen (4.87 und 5.23 ppm).

Durch Erwärmen mit Acetanhydrid in Pyridin wird **3** in hoher Ausbeute in das Enolacetat **6** übergeführt, dessen Konstitution aus dem NMR-Spektrum folgt (s. Versuchsteil). Auch nach sterischen Überlegungen muß die Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 liegen. Eine Doppelbindung zwischen C-2 und C-3 würde die verhältnismäßig starre Anordnung der Furan- und Dioxolan-Ringe zu sehr verzerren.

¹¹⁾ P. N. Jones, C. L. Angell, T. Ito und R. J. D. Smith, Canad. J. Chem. **37**, 2007 (1959).

Das Hydrat **3** kann nicht längere Zeit aufbewahrt werden. Auch mehrfach umkristallisierte Präparate beginnen nach spätestens zwei Wochen Lagerung bei Raumtemperatur zu zerfließen. Im Dünnschichtchromatogramm erscheint eine neue Komponente mit kleinerem R_F -Wert. Zur Aufklärung dieser Umwandlung wurde ein zwei Monate altes Präparat, wie beschrieben, acetyliert und das Enolacetat **6** durch Extraktion mit Petroläther entfernt. Der Rückstand ließ sich aus Äthanol umkristallisieren und ergab ein Produkt, dessen NMR-Spektrum für das Vorliegen der Verbindung **5** spricht. Bei der Lagerung des Hydrates **3** tritt demnach Verlust der 5.6-*O*-Isopropylidengruppe ein. Bewiesen wurde diese Struktur durch Reduktion mit Natriumborhydrid unter gleichzeitiger Verseifung zur 1.2-*O*-Isopropyliden- α -D-allofuranose, die bereits bekannt war¹²⁾.

Das Enolacetat **6** kann ebenfalls nur kurze Zeit ohne Zersetzung aufbewahrt werden. Katalytische Hydrierung und anschließende Verseifung lieferte ein Gemisch aus drei Komponenten, das nach schichtchromatographischer Trennung die bisher nicht bekannte 1.2;5.6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-gulofuranose (**7**), die 3-Desoxy-1.2;5.6-di-*O*-isopropyliden- α -D-xylo-hexofuranose (**8**)¹³⁾ und — in sehr kleiner Menge — eine weitere, bisher nicht identifizierte Diisopropyliden-hydroxy-Verbindung ergab. Die für die letztere Verbindung noch in Betracht kommenden Konfigurationen *allo*, *gluco*, *galakto* wurden auf chromatographischem Wege ausgeschlossen.

Reduktion mit Natriumborhydrid¹⁴⁾ liefert ebenfalls das Gulose-Derivat **7** und ist für die präparative Darstellung vorzuziehen, da keine chromatographische Reinigung notwendig ist. Die Ausbeute ließ sich jedoch nicht über 34% steigern, da gleichzeitig basenkatalysierte Eliminierungsreaktionen ablaufen, über die später berichtet wird.

Hydrolyse von **7** mit Kationenaustauscher ergab sirupöse D-Gulose **9**, charakterisiert durch das Phenylhydrazon¹⁵⁾. Es erwies sich als identisch mit einem aus authentischer D-Gulose¹⁶⁾ hergestellten Präparat.

Herrn Prof. Dr. K. E. Schulte danke ich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit. Herrn Dr. J. C. Jochims, Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, möchte ich auch hier meinen herzlichen Dank für Aufnahme und Interpretation der 100-MHz-NMR-Spektren aussprechen.

12) R. M. Collins, Tetrahedron [London] **21**, 1809 (1965).

13) F. Weygand und H. Wolz, Chem. Ber. **85**, 256 (1952).

14) Vorläufige Mitteil.: W. Meyer zu Reckendorf, Angew. Chem. **79**, 151 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 107 (1967).

15) H. S. Isbell in R. L. Whistler und M. L. Wolfrom: Methods in Carbohydrate Chemistry, Bd. I, S. 135, Academic Press, New York 1962.

16) Herrn Dr. H. S. Isbell, National Bureau of Standards, Washington, USA, danke ich für die Vergleichsprobe.

Beschreibung der Versuche

3-O-Acetyl-1.2;5.6-di-O-isopropyliden- α -D-erythro-3-hexenofuranose (**6**): 6.0 g *1.2;5.6-Di-O-isopropyliden- α -D-ribo-hexofuranos-3-ulose-hydrat*⁹⁾ (**3**) werden in 50 ccm Pyridin und 25 ccm *Acetanhydrid* 16 Std. bei 75° aufbewahrt. Die Lösung wird eingedampft, der Rückstand mit Eis versetzt und das kristalline Produkt abgesaugt. Es wird in Petroläther gelöst, die Lösung mit kalter, verd. Schwefelsäure, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der kristalline Rückstand aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 5.2 g (77%); Schmp. 62°; $[\alpha]_D^{20}$: -33.0° ($c = 1$; Chlf.).

IR (Nujol): C=O, C=C 5.7 μ .

UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ 219 m μ , $\log \epsilon$ 3.8.

NMR (CDCl₃, 100 MHz): 1-H δ 6.06 ppm; 2-H 5.37; $J_{1,2} = 5.5$ Hz; 5-H 4.70; 2 6-H 4.06; $J_{5,6} = 5.5$ Hz; CH₃CO 2.21; 4 CH₃ 1.4–1.56.

C₁₄H₂₀O₇ (300.3) Ber. C 55.99 H 6.71 Gef. C 56.12 H 6.59

5.6-Di-O-acetyl-1.2-O-isopropyliden- α -D-ribo-hexofuranos-3-ulose (**5**): 30.0 g z. T. zersetztes *1.2;5.6-Di-O-isopropyliden- α -D-ribo-hexofuranos-3-ulose-hydrat* (**3**) (2 Monate gelagertes Präparat) werden, wie oben beschrieben, acetyliert und der Ansatz aufgearbeitet. Beim Auflösen des Rohgemisches in Petroläther bleibt das neue Reaktionsprodukt zurück und wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 10.2 g (29%); Schmp. 136–137°; $[\alpha]_D^{20}$: $+83.5^\circ$ ($c = 1$; Methanol).

NMR (CDCl₃, 100 MHz): 1-H δ 5.92 ppm; 2-H 5.00; $J_{1,2} = 3.5$ Hz; 4-H 4.76; 5-H 5.30; $J_{4,5} = 4.4$ Hz; 6-H 4.38; $J_{5,6} = 7.4$ Hz; 6'-H 4.00; $J_{5,6'} = 6.5$ Hz; 2 CH₃CO 2.12; 2 CH₃ 1.35–1.60.

C₁₃H₁₈O₈ (302.3) Ber. C 51.65 H 6.00 Gef. C 51.64 H 6.30

Die Reduktion von **5** mit NaBH₄ in Methanol ergibt die *1.2-O-Isopropyliden- α -D-allofuranose*. Nach chromatographischer Reinigung Schmp. 130–132° (Lit.¹²⁾: 129–130°).

Katalytische Hydrierung von 6: Eine Lösung von 100 mg **6** in 20 ccm Methanol wird mit 50 mg 10proz. Palladium/Kohle¹⁷⁾ hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme ist nach ca. 10 Min. bereits beendet, nach weiteren 10 Min. wird abfiltriert, mit Natrium-Metall alkalisch gemacht, mit Lewatit S 100 H[⊕]¹⁸⁾ neutralisiert und eingedampft. Nach dem Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G, in Chloroform) enthält das Rohprodukt mindestens 3 Komponenten. Durch Umkristallisation erhält man ein Gemisch der beiden Hauptkomponenten, das, wie auch die Mutterlauge, schichtchromatographisch getrennt wird (Kieselgel PF₂₅₄¹⁹⁾).

Hauptkomponente: *1.2;5.6-Di-O-isopropyliden- α -D-gulofuranose* (**7**), identisch mit dem Produkt der NaBH₄-Reduktion.

1. Nebenkomponente: *3-Desoxy-1.2;5.6-di-O-isopropyliden- α -D-xylo-hexofuranose* (**8**). Ausb. ca. 10%; Schmp. 79–81°; $[\alpha]_D^{20}$: -35° ($c = 1$; Äthanol). Lit.¹³⁾: Schmp. 81.5°; $[\alpha]_D^{20}$: -31.8° ($c = 4.11$; Äthanol).

¹⁷⁾ E. Merck, Darmstadt. Ein gleichartiger Katalysator anderer Herkunft gab eine Vielzahl von Produkten, ebenfalls Palladium/CaCO₃ und Raney-Nickel. Platinkatalysatoren hydrierten nicht.

¹⁸⁾ Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen.

¹⁹⁾ E. Merck, Darmstadt.

2. *Nebenkomponente*: Farbloser Sirup; $[\alpha]_D^{20}$: $\pm 0^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3).

NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 4 CH_3 δ 1.4–1.6 ppm; OH 2.98. Dünnschichtchromatographisch verschieden von der 1.2;5.6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-*allo*-, -*gluco*-, -*galakto*- und -*gulo*-furanose.

1.2;5.6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-gulofuranose (7): Zu 1 g NaBH_4 in 50 ccm Methanol wird unter Rühren eine Lösung von 2.00 g des *Enolacetats* 6 in 20 ccm Methanol getropft. Die Lösung wird eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wird einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisiert nach Zugabe von Äther und wird aus wenig Äthanol/Äther/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 590 mg (34%); Schmp. 105–106°; $[\alpha]_D^{20}$: $+7.5^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3).

NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{Aceton-d}_6$ 1 : 1, 100 MHz): 1-H δ 5.67 ppm; 2-H 4.55; $J_{1,2} = 3.7$ Hz; 3-H 4.27; $J_{2,3} = 5.2$ Hz; 4-H 3.83; $J_{3,4} = 9.4$ Hz; 5-H 4.55; $J_{4,5} = 7.0$ Hz; 6,6'-H 4.04 und 3.52.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (260.3) Ber. C 55.37 H 7.75 Gef. C 55.46 H 7.84

D-Gulose-phenylhydrazon: 150 mg 7 werden mit 5 ccm *Amberlite IR 120 H[®]* in 10 ccm Wasser 30 Min. auf 90° erhitzt. Die Lösung wird filtriert, eingedampft und der Sirup (120 mg) in 0.4 ccm 25proz. Essigsäure unter Eiskühlung mit 0.1 ccm *Phenylhydrazin* versetzt. Nach kurzem Umrühren tritt Kristallisation ein. Schmp. 142–143°; Misch-Schmp. mit einem aus authent. *D-Gulose*^{15,16} hergestellten Präparat 142–143°; $[\alpha]_D^{20}$: -6.0° ($c = 0.5$; Wasser).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (270.3) Ber. C 53.32 H 6.71 N 10.37 Gef. C 53.08 H 6.90 N 10.26

[370/68]