

82. 3-O-Methyl-6-desoxy-D-gulose

Desoxyzucker, 37. Mitteilung [1]

von **Heinz Kaufmann**

(26. III. 65)

1. Problemstellung. – 3-O-Methyl-6-desoxy-hexosen (Digitalose und Raum-isomere) sind in der Natur weit verbreitet. In höheren Pflanzen finden sie sich vor allem in Cardenolidglykosiden sowie in Glykosiden, die sich von Pregnanderivaten ableiten [2].

Theoretisch sind bei den 3-O-Methyl-6-desoxy-hexosen 8 Paare von je zwei Antipoden möglich. Nachdem kürzlich aus einer asiatischen Apocynaceae L-Vallarose [3], der Zucker mit L-Altro-Konfiguration, isoliert wurde, sind aus natürlicher Quelle von 5 Paaren jeweils wenigstens der eine Antipode bekannt. Es sind dies die Zucker mit L-Altro-[3], D- und L-Gluco-, L-Manno-, D-Galakto- und L-Talo-Konfiguration [2]. Über die Synthese des Zuckers mit D-Ido-Konfiguration wurde bereits früher berichtet [4]. Unbekannt waren bisher die Vertreter mit Allo- und Gulo-Konfiguration.

Wenn man Zucker aus Naturprodukten identifizieren will, bedient man sich heute vorwiegend der Papier- und Dünnschichtchromatographie sowie der Papierelektrophorese [5]. Will man einen Zucker der hier besprochenen Gruppe mit diesen Hilfsmitteln eindeutig identifizieren, so ist es, um jeden Irrtum auszuschliessen, unbedingt nötig, alle 8 theoretisch möglichen Raumisomeren zu kennen. Das war einer der Gründe, die uns veranlassten, die beiden fehlenden Zucker dieser Gruppe zu synthetisieren. Ausserdem ist es durchaus möglich, dass auch die Zucker mit Allo- und Gulo-Konfiguration in der Natur noch aufgefunden werden. Über die Synthese von 3-O-Methyl-6-desoxy-D-allose wird an anderer Stelle berichtet [6]. Wir beschreiben hier eine Synthese von 3-O-Methyl-6-desoxy-D-gulose.

2. Synthesen. – 2.1. *Vorversuche via Oxoderivat.* Ein erster Versuch bestand darin, dass in 3-O-Methyl-4,6-benzal- β -methyl-D-idopyranosid [7] die einzige noch freie Hydroxygruppe mit CrO_3 in Pyridin [8] zur Ketogruppe oxydiert werden sollte. Von der anschliessend auszuführenden Reduktion erwarteten wir wenigstens teilweise die Bildung des epimeren Zuckerderivats mit D-Gulo-Konfiguration. Eine Hydrolyse in saurer Lösung und die Abspaltung der β -Methyl-Gruppe hätte dann zu dem gesuchten Zucker geführt. Bekanntlich stösst die Gewinnung solcher Oxoderivate in der Zuckerreihe oft auf Schwierigkeiten [9]; in einem Fall wurde gleichzeitige Isomerisierung beobachtet (vgl. Literatur bei KRASSO *et al.* [9a]).

Im hier untersuchten Fall blieb das eingesetzte Zuckerderivat unverändert. Unter drastischeren Bedingungen konnte aus dem Reaktionsgemisch auch nur Ausgangsmaterial isoliert werden, doch wurde in diesem Fall ein grosser Teil des Materials zerstört. Da in den von KRASSO *et al.* [9a] untersuchten Fällen auch andere Oxydationsmethoden nicht zum Ziel führten und zur selben Zeit auch andere Autoren zu unbe-

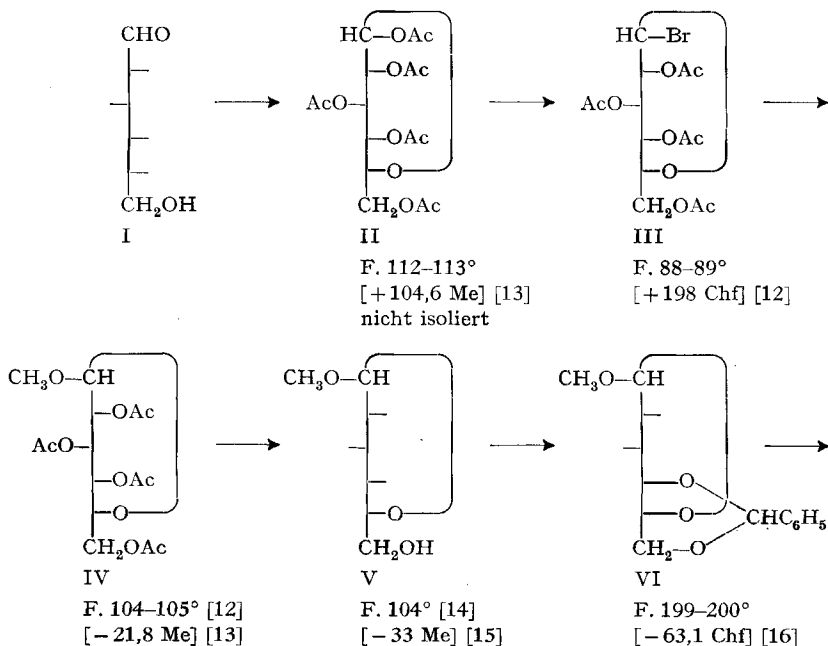
¹⁾ Auszug aus Diss. HEINZ KAUFMANN, Basel 1964.

friedigenden Resultaten kamen [10], verzichteten wir auf weitere Versuche zu diesem Syntheseweg²⁾.

2.2. *Synthese via Oxiranderivat XII*. Befriedigend verlief der zweite Weg, ausgehend von 2,3-Di-O-benzoyl- β -methyl-D-glucopyranosid (VIII). Diesen Stoff stellten wir in Anlehnung an frühere Angaben aus D-Glucose (I) her [1]. Die in der Original-literatur angegebenen Vorschriften zur Herstellung der schon bekannten Zwischenprodukte II bis VIII wurden meist durch neuere, an analogen Zuckerderivaten erprobte Verfahren ersetzt.

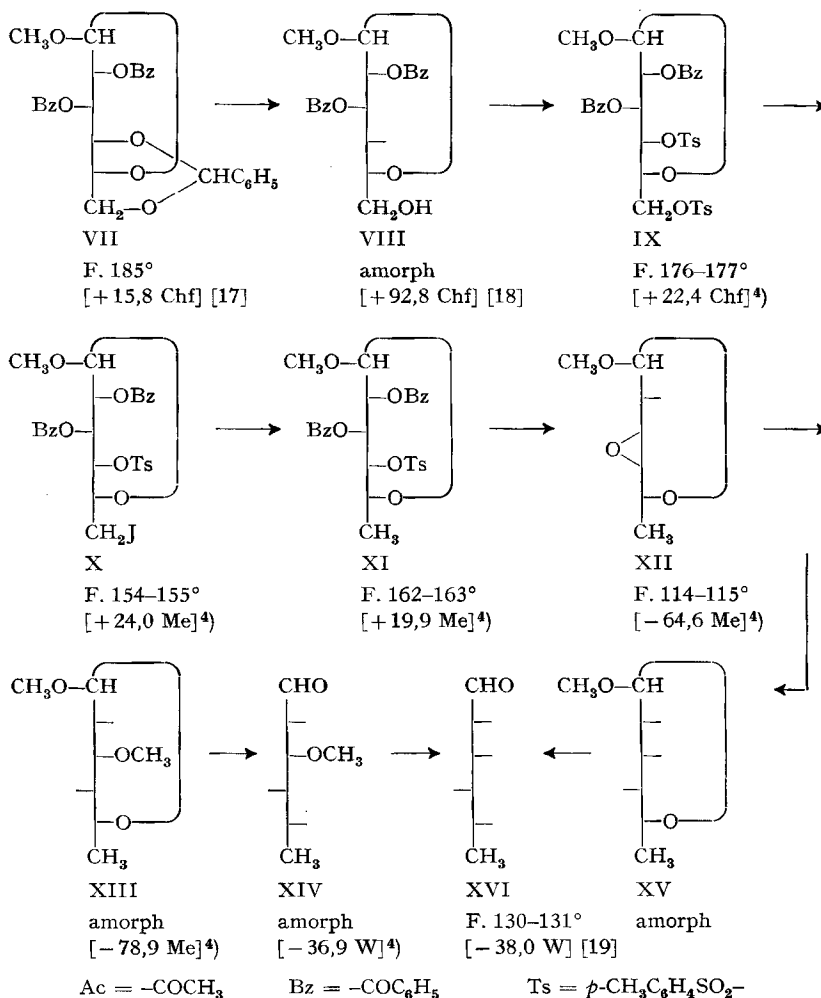
α -Acetobromglucose (III) konnte in guter Ausbeute ohne Reinigung der Zwischenstufe II erhalten werden [11]. Bei der anschliessenden KOENIGS-KNORR-Synthese [12] wurde PbCO_3 als Säureacceptor verwendet [1]³⁾. Zeigte die Kontrolle des rohen IV im Dünnschichtchromatogramm (wie in Fig. 3, D) eine teilweise Abspaltung der Acetylgruppen, so wurde das ganze Reaktionsgemisch mit Natriumacetat und Acetanhydrid nachacetyliert [22]³⁾, worauf sich reines 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -methyl-D-glucopyranosid (IV) in guter Ausbeute erhalten liess. Zur Verseifung dieses Produkts wurden drei Verfahren ausprobiert. Die Durchführung in wässriger $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung [1]³⁾ lieferte V in guter Ausbeute, wenn auch immer mit Spuren von anorganischem Material verunreinigt. Mit fast gleich guter Ausbeute gelingt unter wasserfreien Be-

Formelschema



²⁾ Kürzlich beschrieben nun OVEREND *et al.* [9b] die Dehydrierung von Diaceton-D-glucose in guter Ausbeute mit Rutheniumtetroxid. Nach THEANDER [9c] geht die Oxydation auch mit CrO_3 in Pyridin/Acetanhydrid, doch ist die Ausbeute sehr gering.

³⁾ Die hier zitierte Arbeitsvorschrift bezieht sich auf ein analoges Präparat und wurde sinngemäss übertragen.



dingungen auch die Methanolyse von IV mit katalytischen Mengen NaOCH_3 nach ZEMPLÉN [23]. Hier erhält man ein sehr reines Produkt, das frei von anorganischen Verunreinigungen ist. Die Verwendung von K_2CO_3 -Lösung zur Hydrolyse von IV bewährte sich nicht; in diesem Fall entsteht als Endprodukt ein 1:1-Komplex von V und Kaliumacetat [24], was die Gewinnung des reinen V erheblich erschwert.

Die Einführung des Benzalrests in V und die anschließende Benzoïlierung [25]³⁾ verliefen wie üblich und lieferten das gut kristallisierende 2,3-Di-O-benzoyl-4,6-benzal- β -methyl-D-glucopyranosid (VII). Die Abspaltung des Benzalrests mit 0,01N H₂SO₄ in Methanol [26] gab hier sehr schlechte Resultate. Da VII in Methanol schlecht

⁴⁾ Vgl. exper. Teil dieser Arbeit.

⁵⁾ Abkürzungen für Lösungsmittel usw. vgl. Einleitung zum exper. Teil.

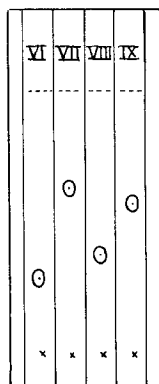
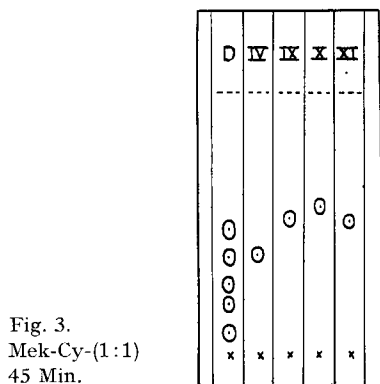
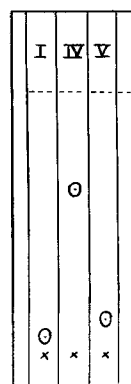
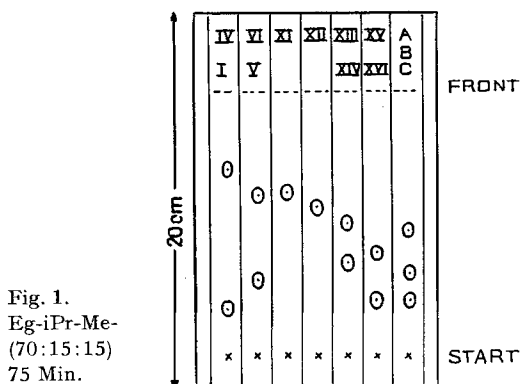


Fig. 1–4 sind Beispiele für Dünnschichtchromatogramme, schematisiert, aber massgetreu. Ausführung aufsteigend auf mit Kieselgel G «MERCK» beschichtetem Linienglas nach früheren Angaben [20]. Entwicklung mit *p*-Toluolsulfonsäure.

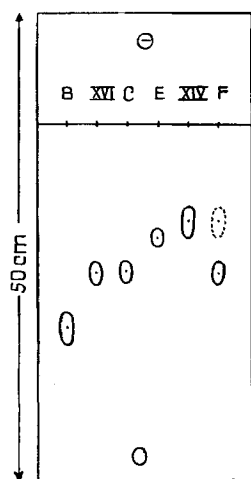


Fig. 5. Elektropherogramm. Papier WHATMAN Nr. 3, imprägniert mit 0,1M Boratpuffer (pH 10,2). 1600 V, 55 m Amp., Laufzeit 5 Std. Ausführung nach früheren Angaben [5]. Entwickelt mit PARTRIDGE-Reagens [21].

A = L-Thevetose, B = 6-Desoxy-D-glucose, C = 6-Desoxy-D-gulose, D = Rohprodukt IV vor der Nachacetylierung, E = L-Rhamnose, F = Produkt der BCl_3 -Ätherspaltung von XIV

löslich ist, geht die Reaktion sehr langsam, zudem entstehen unerwünschte Nebenprodukte. Sehr leicht gelingt die Reaktion aber mit verd. HCl in Aceton [18]; das in guter Ausbeute erhaltene 2,3-Di-O-benzoyl- β -methyl-D-glucopyranosid (VIII) kristallisierte nicht, war aber nach Dünnschichtchromatogramm einheitlich.

Die beiden freien HO-Gruppen in VIII wurden nun in der üblichen Weise tosyliert [7]³). Im so erhaltenen 2,3-Di-O-benzoyl-4,6-di-O-tosyl- β -methyl-D-glucopyranosid (IX) wurde die primäre Tosylgruppe in 6-Stellung durch Erhitzen mit NaJ in Aceton im Autoklaven gegen Jod ausgetauscht [1]³); man erhielt so das 2,3-Di-O-benzoyl-4-O-tosyl-6-jod-6-desoxy- β -methyl-D-glucopyranosid (X). Diese Verbindung wurde durch katalytische Entjodung mit RANEY-Nickel W-6 [27] unter Zutropfen von NaOH zum 2,3-Di-O-benzoyl-4-tosyl-6-desoxy- β -methyl-D-glucopyranosid (XI) umgesetzt. Liess man bei 10° Natriummethylat in abs. Methanol auf in Benzol gelöstes XI einwirken, so entstand sehr rasch 3,4-Anhydro-6-desoxy- β -methyl-D-galaktopyranosid (XII). Da dieses unter so milden Bedingungen gegen einen weiteren Angriff durch CH_3O^- -Ionen ziemlich resistent ist, konnte es in guter Ausbeute rein und kristallisiert isoliert werden. XII zeigte im IR.-Spektrum (fest in KBr) eine schwache Bande bei $3,305\mu$. Nach HENBEST *et al.* [28] zeigen Verbindungen mit Epoxidringen eine typische schwache Bande bei $3,31\text{--}3,32\mu$ (C–H-Streckschwingung).

Um den Epoxidring in XII mit NaOCH_3 zu öffnen, musste man die in Benzol gelöste Verbindung einige Stunden mit NaOCH_3 in abs. Methanol unter Rückfluss kochen. Auch nach dieser Behandlung enthielt das Reaktionsgemisch immer noch einige Prozente unverändertes XII, das durch Chromatographie an Kieselgel nach DUNCAN [29] abgetrennt werden musste. Diese Reaktion, bei der CH_3O^- -Ionen den Epoxidring angreifen, sollte stereospezifisch ablaufen, und zwar so, dass der Epoxidring diaxial geöffnet wird [30]. Das ist im Fall der Verbindung XII bei einem Angriff der CH_3O^- -Ionen in der 3-Stellung möglich; dabei bildet sich 3-O-Methyl-6-desoxy- β -methyl-D-gulopyranosid (XIII). Aus dieser Verbindung erhält man die gesuchte 3-O-Methyl-6-desoxy-D-gulose (XIV) durch energische saure Hydrolyse mit KILIANI-Mischung [31] oder mit verd. H_2SO_4 [32]. Der neue Zucker kristallisierte bisher nicht, war aber nach Papierchromatogrammen einheitlich. XIV wurde durch die optische Drehung und durch die Laufstrecken im Papierchromatogramm und in der Papier-elektrophorese (vgl. dazu auch [5]) charakterisiert.

3. Konstitutionsbeweise. – Da es sich bei den Verbindungen IX bis XIV um neue Stoffe handelt, ist nun noch zu beweisen, dass sich alle Reaktionen wie im Formelschema dargestellt abgespielt haben und dass der Zucker XIV tatsächlich die Gulo-Konfiguration besitzt.

3.1. Überführung des Epoxids XII in 6-Desoxy-D-gulose (XVI). Wenn in XI unter dem Einfluss der Base die beiden Benzoylgruppen zuerst hydrolysiert werden und anschliessend die Tosylgruppe durch eine intramolekulare $\text{S}_\text{N}2$ -Reaktion von der 3-Stellung her eliminiert wird, so muss das Epoxid XII entstehen. Um diesen Schritt und gleichzeitig die diaxiale Öffnung des Rings zu beweisen, haben wir den Angriff auf den Epoxidring mit OH^- -Ionen anstelle von CH_3O^- -Ionen ausgeführt. Es darf angenommen werden, dass sich dadurch am Verlauf der Reaktion nichts ändert. Tatsächlich konnte auf diese Weise 6-Desoxy- β -methyl-D-gulopyranosid (XV) erhalten werden, das nach energischer saurer Hydrolyse mit KILIANI-Mischung [31] 6-Desoxy-

D-gulose lieferte. Diese liess sich kristallisieren und war nach Schmelzpunkt, Drehung und Laufstrecken in Papier- und Dünnschichtchromatogrammen sowie in der Papierelektrophorese (vgl. Fig. 5) identisch mit authentischer 6-Desoxy-D-gulose.

Dass der Angriff der CH_3O^- -Ionen auf den Epoxidring in XII tatsächlich in 3-Stellung erfolgte, konnte auch mit Hilfe des Benzidin-Perjodat-Tests [33] an XIII festgestellt werden. Diese sehr empfindliche, auf Glykolgruppierungen spezifische Reaktion war negativ. Wäre der Angriff in XII in der 4-Stellung, oder bei eventueller Bildung eines anderen Epoxids aus XI in 2-Stellung erfolgt, so hätten die Produkte immer eine Glykolgruppierung enthalten und einen positiven Benzidin-Perjodat-Test geben müssen.

3.2. Entmethylierung der 3-O-Methyl-6-desoxy-D-gulose (XIV) zu 6-Desoxy-D-gulose (XVI). Einen weiteren Beweis lieferte der Abbau von XIV zu XVI durch Ätherspaltung mit BCl_3 in Methylenchlorid [34]. Diese Reaktion ist der früher gelegentlich verwendeten Ätherspaltung mit HBr in Eisessig weit überlegen; sie erlaubt es, den methoxylfreien Grundkörper in guter Ausbeute und oft frei von Nebenprodukten zu erhalten. Die hier nur im Mikro-Maßstab durchgeführte Spaltung von XIV lieferte als einziges nachweisbares Produkt die 6-Desoxy-D-gulose, die auf Grund der Laufstrecke in Papierchromatogrammen und in der Papierelektrophorese (vgl. Fig. 5, F) eindeutig identifiziert werden konnte.

Herrn Prof. T. REICHSTEIN bin ich für die Anregung zu dieser Arbeit, für sein grosses Interesse und viele Ratschläge zu grossem Dank verpflichtet. Dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG danke ich für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze in benützter Ausführungsform bis 200°C ca. $\pm 2^\circ$, darüber $\pm 3^\circ$. Zur Adsorptionschromatographie nach DUNCAN [29] wurde Kieselgel «MERCK», Korngrösse 0,05–0,2 mm, zur Dünnschichtchromatographie Silicagel G «MERCK» verwendet. Ausführung der Papierchromatographie [35] und der Papierelektrophorese [5] nach früheren Angaben.

Wo nichts anderes vermerkt ist, wurden Substanzproben vor der Ausführung von Drehungen, Spektren und Analysen während 3 Std. bei $80\text{--}90^\circ$ und 0,01 Torr getrocknet.

Verwendete Abkürzungen: AcOH = Eisessig, Ac_2O = Acetanhydrid, Ae = Diäthyläther, Alk = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Bu = *n*-Butanol, Chf = Chloroform, Cy = Cyclohexan, Eg = Essigester, Me = Methanol, Mek = Methyläthylketon, Pe = Petroläther, Pn = Pentan, iPr = Isopropanol, Py = Pyridin, To = Toluol, TsOCl = *p*-Toluolsulfochlorid, W = Wasser; ferner: Dchr = Dünnschichtchromatogramm(e), Dünnschichtchromatographie, Pchr = Papierchromatogramm(e), Papierchromatographie, ML = eingedampfte Mutterlauge, Fr = Fraktion(en), F., Smp. = Schmelzpunkt.

α -Acetobromglucose (III). 66 g D-Glucose (I) wurden genau nach [22] angesetzt mit der einzigen Modifikation, dass die notwendigen 160 g HBr nicht als Gas eingeleitet, sondern als 33-proz. Lösung von HBr in Eisessig langsam zutropft wurden. Es wurden 123 g kristallines III erhalten (Ausbeute 89%); aus Di-isopropyläther grosse, leicht braungelb gefärbte Prismen, Smp. $87\text{--}90^\circ$. Eine weitere Reinigung des empfindlichen Materials ist für den vorgesehenen Zweck unnötig.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -methyl-D-glucopyranosid (IV). 120 g α -Acetobromglucose (III) vom Smp. $87\text{--}90^\circ$ wurden mit 1600 ml abs. Me und 125 g trockenem PbCO_3 versetzt. Das Gemisch wurde 18 Std. auf der Maschine bei 20° geschüttelt. Nach der Filtration engte man zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in Ae-Chf-(3:1) aufgenommen und gründlich mit W gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen lieferte 92,1 g Rohprodukt. Nach Kontrolle im Dchr (vgl. Fig. 3, D) bestand dieses aus wenigstens 4–5 Substanzen, bei denen es sich um aus IV entstandene, verschieden stark partiell hydrolysierte Produkte handelt.

87 g dieses Rohprodukts wurden zur Nachacetylierung mit 60 g wasserfreiem, geschmolzenem Natriumacetat vermischt und mit 300 ml Ac_2O versetzt. Das Gemisch wurde $2\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss erhitzt (Dampfbad) und dann auf 1200 ml Eiswasser gegossen. Das Produkt wurde mit Ae-Chf-(3:1) extrahiert. Nach dem Waschen mit 2N Sodalösung und W, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen verblieb ein stark braungelbes Rohprodukt. Nach Lösen in Me wurde über ein mit wenig Aktivkohle belegtes Filter abgenutscht und gut mit Me nachgewaschen. Aus der nun fast farblosen Lösung kristallisierte IV nach Einengen in grossen, vierkantigen Prismen vom Smp. $104\text{--}106^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = -22,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,2$ in Me). Die Ausbeute an kristallisiertem IV betrug 65,6 g (65%). Daneben wurden noch 14,3 g chromatographisch reine ML erhalten.

β -Methyl-D-glucopyranosid (V). – a) *Hydrolyse von IV mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung.* 1 g 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -methyl-D-glucopyranosid vom Smp. $104\text{--}106^\circ$ und 2 g $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ wurden in 25 ml W gelöst. Diese leicht trübe, in Bezug auf $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ca. 0,5N-Lösung wurde $1\frac{1}{2}$ Std. bei 20° geschüttelt. Nach sorgfältigem Neutralisieren des Reaktionsgemisches mit 2N H_2SO_4 konnte der feine BaSO_4 -Niederschlag auch durch ein mit Celite belegtes Filter nicht abgetrennt werden. Man engte daher im Vakuum bei 50° zur Trockne ein und nahm den Rückstand in abs. Alk auf. Aus dieser nach dem Filtrieren fast farblosen und klaren Lösung kristallisierten nach starkem Einengen und Impfen 446 mg (83%) V in kleinen, tetragonalen Plättchen, Smp. $108\text{--}110^\circ$, $[\alpha]_D^{26} = -33,2^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,04$ in Me). V war nach Smp., Misch-Smp. und Laufstrecken im Pchr (Systeme To-Bu-(1:1)/W und Bu/W) und Dchr (in Eg-iPr-Me-(70:15:15)) identisch mit authentischem β -Methyl-D-glucopyranosid.

Das nach dieser Methode hergestellte V enthält immer noch Spuren von anorganischem Material. In vier weiteren, in gleicher Weise durchgeführten Ansätzen wurden aus insgesamt 45 g IV vom Smp. $104\text{--}106^\circ$ 20,4 g kristallisiertes V erhalten. Die Ausbeuten schwankten dabei zwischen 82% und 93%, Durchschnitt 85%. Die Umsetzung von ML von IV zeigte unbefriedigende Resultate; es konnten keine Kristalle erhalten werden und das hier erhaltene Reaktionsprodukt enthielt mehrere Nebenprodukte. Dieses Material wurde nicht weiter verarbeitet.

b) *Hydrolyse von IV mit katalytischen Mengen NaOCH_3 nach ZEMPLÉN.* 6,5 g gut getrocknetes 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -methyl-D-glucopyranosid (IV) vom Smp. $104\text{--}106^\circ$ wurden in 65 ml abs. Me⁶⁾ gelöst und mit 12 ml einer frischen 0,1N-Lösung von NaOCH_3 in abs. Me (= ca. $\frac{1}{600}$ der theoretisch nötigen Basenmenge) versetzt. Nach ca. einstündigem Schütteln bei 20° wurde durch Einleiten von CO_2 neutralisiert, mit 60 ml W versetzt und das Me im Vakuum entfernt (Badtemperatur nicht über 50°). Zur Entfernung der Na^+ -Ionen wurde nun die wässrige Lösung durch eine mit Amberlite IR-120 gefüllte Säule laufen gelassen. Nach dem Eindampfen der wässrigen Lösung erhielt man einen fast farblosen Sirup. Kristallisieren aus abs. Alk lieferte 2,75 g (79%) V, Smp. $109\text{--}110^\circ$. Nach Pchr und Dchr ist das Material rein und identisch mit authentischem β -Methyl-D-glucopyranosid.

4,6-Benzal- β -methyl-D-glucopyranosid (VI). Die Überführung von β -Methyl-D-glucopyranosid (V) in das Benzalderivat VI wurde genau nach der von SORKIN *et al.* [7] für das entsprechende Galaktose-Derivat angegebenen Vorschrift durchgeführt. Aus 23 g V vom Smp. $108\text{--}110^\circ$ erhielt man 23,5 g (71%) VI in Kristallen und 2,5 g chromatographisch reine ML. VI kristallisiert aus abs. Alk in farblosen, langen, sehr feinen Nadeln, Smp. $203\text{--}204^\circ$, $[\alpha]_D^{24} = -62,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,15$ in Chf).

2,3-Di-O-benzoyl-4,6-benzal- β -methyl-D-glucopyranosid (VII). Die Lösung von 478 mg 4,6-Benzal- β -methyl-D-glucopyranosid (VI) vom Smp. $203\text{--}204^\circ$ in einem Gemisch von je 5 ml abs. Py und abs. Chf wurde in einem Eisbad gekühlt und mit 1,5 ml Benzoylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde bei 20° stehengelassen. Laut Kontrolle des Reaktionsverlaufs im Dchr in Eg ist die Reaktion schon nach 10 Min. praktisch beendet (kein Monobenzoat nachzuweisen). Als optimale Reaktionszeit fanden wir 1 Std. Das Gemisch wird nach dieser Zeit mit Me versetzt, um das überschüssige Benzoylchlorid zu zerstören. Nach 2 Std. wird im Vakuum stark eingengt und wie üblich aufgearbeitet. Da das Produkt sehr leicht kristallisiert, muss dabei Chf-Alk-(2:1) als organische Phase verwendet werden. Aus abs. Alk wurden 772 mg (93%) VII erhalten; farblose, feine Nadeln, Smp. $190\text{--}191^\circ$, $[\alpha]_D^{24} = +15,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,20$ in Chf).

In gleicher Weise wurden aus 22,8 g VI 36,5 g (92,5%) VII erhalten.

⁶⁾ Reproduzierbare gute Ausbeuten wurden nur mit absolutem, analysenreinem Methanol erhalten. In anderen Fällen entstand neben dem gewünschten Produkt ziemlich viel freie Glucose.

2,3-Di-O-benzoyl- β -methyl-D-glucopyranosid (VIII). 1050 mg 2,3-Di-O-benzoyl-4,6-benzal- β -methyl-D-glucopyranosid (VII) vom Smp. 190–191° wurden in einem Gemisch von 20 ml An und 2 ml 1N HCl unter Rückfluss gekocht. Auf Grund der Kontrolle des Reaktionsverlaufs im Dchr war die Hydrolyse nach 3 Std. vollständig. Die saure Lösung wurde nun mit W verdünnt, der grösste Teil des An im Vakuum entfernt und die Lösung mit frisch gefälltem und gut gewaschenem Ag_2CO_3 neutralisiert. Nach dem Filtrieren und Einengen wurde der bei der Hydrolyse freigesetzte Benzaldehyd durch Ausschütteln mit Pe-Ae (1:1) entfernt. Dann wurde die wässrige Lösung mit Chf-Alk (2:1) extrahiert. Die mit W gewaschenen Extrakte lieferten nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen 875 mg rohes VIII. Durch 5-stdg. Trocknen bei 0,01 Torr und 100°, wobei die letzten Spuren von Benzaldehyd entfernt wurden, erhielt man VIII als farblosen Sirup, der zu einer glasigen, bisher nicht kristallisierenden Masse erstarrte. Ausbeute 792 mg (92%); $[\alpha]_D^{24} = +93,3^\circ \pm 2^\circ$. Nach Dchr in Eg ist das Produkt einheitlich.

In gleicher Weise wurden aus 19 g VII 15 g (96%) VIII erhalten.

2,3-Di-O-benzoyl-4,6-di-O-tosyl- β -methyl-D-glucopyranosid (IX). Die Mischung von 775 mg 2,3-Di-O-benzoyl- β -methyl-D-glucopyranosid (VIII) und 1200 mg TsOCl wurde $\frac{1}{2}$ Std. bei 0,01 Torr und 60° getrocknet und dann mit 5 ml abs. Py und 10 ml abs. Chf versetzt. Das Gemisch wurde ca. 2 Std. bei 40° stehengelassen. Kontrollen mit Dchr zeigten, dass die Umsetzung nach 5 Min. praktisch schon beendet ist. Die in der Literatur vorgeschlagenen langen Reaktionszeiten (meist ca. 4 Tage, vgl. z. B. [7]) und auch die erhöhte Temperatur sind also hier, und sehr wahrscheinlich auch bei analogen Fällen, nicht nötig. Übliche Aufarbeitung mit Chf-Alk (2:1) als organisches Lösungsmittel gab 1330 mg rohes IX. Kristallisieren aus abs. Alk lieferte 1038 mg (76%) IX: lange, kräftige Nadeln vom Smp. 176–177°, $[\alpha]_D^{24} = +22,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,09$ in Chf). Zur Analyse wurde 24 Std. bei 90° und 0,01 Torr getrocknet.

$\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{O}_{12}\text{S}_2$ (710,75) Ber. C 59,14 H 4,82 S 9,02% Gef. C 58,77 H 4,84 S 8,95%

In einem zweiten Versuch lieferten 14 g VIII in gleicher Weise, aber 14 Std. bei 20° umgesetzt, 16,1 g (66%) reines IX.

2,3-Di-O-benzoyl-4-O-tosyl-6-jod-6-desoxy- β -methyl-D-glucopyranosid (X). 1 g 2,3-Di-O-benzoyl-4,6-di-O-tosyl- β -methyl-D-glucopyranosid (IX) vom Smp. 176–177°, 2 g NaJ und 40 ml An wurden in einem kleinen Autoklaven mit Glaseinsatz langsam auf 110° aufgeheizt und 4 Std. auf dieser Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wurde das kristallin ausgefallene Natriumtosylat abfiltriert und gut mit An gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in W aufgenommen und mit Ae-Chf (3:1) ausgeschüttelt. Die Extrakte wurden mit W, 2N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (um das ausgeschiedene Jod zu entfernen) und W gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab aus abs. Alk 750 mg (80%) X in farblosen Nadeln, Smp. 154–155°, $[\alpha]_D^{23} = +24,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,92$ in Me). Zur Analyse wurde 15 Std. bei 0,01 Torr und 90–95° getrocknet.

$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{SJ}$ (666,48) Ber. C 50,46 H 4,08 J 19,04% Gef. C 50,60 H 4,21 J 19,29%

In einem weiteren Ansatz wurden aus 12,5 g IX vom Smp. 176–177° noch 12,9 g rohes X erhalten. Kristallisieren aus abs. Alk lieferte 8,2 g reines Material. Die 4,7 g ML, an 60 g Kieselgel mit Mek-Cy (1:2) nach DUNCAN [29] chromatographiert, lieferten noch 1,3 g kristallisiertes X. Gesamtausbeute 9,5 g (81%).

2,3-Di-O-benzoyl-4-O-tosyl-6-desoxy- β -methyl-D-glucopyranosid (XI). In einem Hydrierkolben der mit einem zum Zutropfenlassen von Lösungen während der Reaktion geeigneten Aufsatz ausgerüstet war, löste man 5,5 g 2,3-Di-O-benzoyl-4-O-tosyl-6-jod-6-desoxy- β -methyl-D-glucopyranosid (X) vom Smp. 154–155° in 450 ml Me und gab ca. 5 ml einer Suspension von RANEY-Nickel W-6 [27] in abs. Alk zu. Während der Hydrierung wurde langsam eine Lösung von 350 mg NaOH in 35 ml Me zum Gemisch getropft. Nach 3 Std. kam die Wasserstoffaufnahme bei 192 ml (ber. 185 ml) zum Stillstand. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators neutralisierte man die Lösung mit CO_2 und dampfte sie sorgfältig im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in wenig W aufgenommen und mit Chf extrahiert. Das aus den mit W gewaschenen, über Na_2SO_4 getrockneten und eingedampften Extrakten erhaltene Rohprodukt kristallisierte aus abs. Alk in grossen, farblosen, stark glänzenden Platten vom Smp. 162°; $[\alpha]_D^{19} = +19,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,99$ in Me); Ausbeute 4,1 g (93%). Zur Analyse wurde 36 Std. bei 0,01 Torr und 80–90° getrocknet.

$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{S}$ (540,57) Ber. C 62,22 H 5,22% Gef. C 62,43 H 5,39%

Ein weiterer Ansatz mit 3,3 g X vom Smp. 150–154° lieferte 1,6 g XI vom Smp. 161–162°. Die Ausbeute war hier geringer (ca. 60%), da das verwendete Ausgangsmaterial nicht ganz rein war und das hier erhaltene Rohprodukt, das stark gelb gefärbt war, sich nicht so gut kristallisieren liess.

3,4-Anhydro-6-desoxy- β -methyl-D-galaktopyranosid (XII). 500 mg 2,3-Di-O-tosyl-6-desoxy- β -methyl-D-glucopyranosid (XI) vom Smp. 162° wurden in 50 ml abs. Be gelöst, auf 10° gekühlt und langsam unter gutem Umschwenken mit einer Lösung von ca. 500 mg Natrium in 25 ml abs. Me (= ca. 0,85N NaOCH₃-Lösung) versetzt. Der Kontrolle im Dchr in Eg-iPr-Me-(70:15:15) zufolge ist die Reaktion unter diesen Bedingungen bereits nach 10–15 Min. beendet. Nach 1 Std. Stehen bei 10° wurde die klare, farblose Lösung mit CO₂ neutralisiert, mit etwas W versetzt und mit Chf-Alk-(4:1) ausgeschüttelt. Die mit W neutral gewaschenen Extrakte lieferten nach Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen einen leicht gelb gefärbten Sirup, der rasch kristallin erstarrte. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt im Hochvakuum (0,01 Torr, Badtemp. 60°) sublimiert. Man erhielt 129 mg (87%) reines Sublimat XII (Ausbeute 87,5%), das farblos und nach Dchr einheitlich war. Aus Ae-Pn lange, haarfeine Kristalle vom Smp. 114–115°; $[\alpha]_D^{25} = -64,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,13$ in Me). Für die Analyse wurde eine Probe im Molekulardestillierkolben bei 0,01 Torr und 50–60° zweimal sublimiert.

C₇H₁₂O₄ (160,17) Ber. C 52,49 H 7,55% Gef. C 52,26 H 7,64%

In sieben weiteren Ansätzen konnten aus 9,6 g XI weitere 2,62 g reines XII gewonnen werden (durchschnittliche Ausbeute ca. 90%).

3-O-Methyl-6-desoxy- β -methyl-D-gulopyranosid (XIII). 100 mg sublimiertes 3,4-Anhydro-6-desoxy- β -methyl-D-galaktopyranosid (XII) wurden in 10 ml abs. Be gelöst, mit einer Lösung von ca. 100 mg Natrium in 5 ml abs. Me (ca. 0,85N NaOCH₃-Lösung) versetzt und 3 $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dieser Reaktionszeit war auf Grund des Dchr immer noch etwas Ausgangsmaterial vorhanden; auch längeres Erhitzen führte nicht zu vollständiger Umsetzung; die dabei manchmal auftretende Braunfärbung des Reaktionsgemischs erschwerte jedoch die Aufarbeitung. Nach Neutralisieren mit CO₂ und Zugabe von etwas W wurde mit Chf-Alk-(2:1) ausgeschüttelt. Die mit W neutralgewaschenen Auszüge lieferten nach Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen 137 mg gelblichen Sirup. Dieses Produkt wurde zusammen mit weiteren 985 mg rohem XIII (aus 1 g XII hergestellt) an 650 g Kieselgel nach DUNCAN chromatographiert (Kieselgel «MERCK», Korngrösse 0,05–0,2 mm, Säule von 4,5 cm Durchmesser, Eg als Lösungsmittel, Tropfgeschwindigkeit 60 Tropfen/Min., Fraktionen von 110 ml). Die Fr 16–21 enthielten 147 mg XII, die Fr 37–57 739 mg (56%) XIII, das nach Dchr in Eg und Eg-iPr-Me-(70:15:15) einheitlich war, bis jetzt aber nicht kristallisierte. Aus Vorversuchen standen weitere 151 mg chromatographisch reines XIII zur Verfügung.

XIII zeigt beim Benzidin-Perjodat-Test ein eindeutiges negatives Resultat. $[\alpha]_D^{25} = -84,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,12$ in Me). Zur Analyse wurde 5 Std. bei 0,01 Torr und 20° getrocknet.

C₈H₁₆O₅ (192,21) Ber. zwei -OCH₃ 32,29% Gef. -OCH₃ 29,90%

3-O-Methyl-6-desoxy-D-gulose (XIV). – a) *Hydrolyse von XIII mit KILIANI-Mischung:* Die nach früheren Angaben ([31], vgl. auch [3b]) mit KILIANI-Mischung ausgeführte Hydrolyse von 48 mg 3-O-Methyl-6-desoxy- β -methyl-D-gulopyranosid (XIII) lieferte 39 mg fast farblosen Zuckersirup. Dieser, unter Zusatz von etwas BaCO₃ bei 10⁻⁴ Torr und 120° im Molekularkolben destilliert, lieferte 32 mg (72%) fast farblosen Sirup, der bis jetzt nicht kristallisierte. Laufstrecke im Pchr mit To-Bu-(1:1)/W genau gleich wie Thevetose. Im Dchr mit Eg-iPr-Me-(70:15:15) hat XIV einen auf Thevetose bezogenen Rf-Wert von 0,70 (vgl. dazu auch [5]).

In gleicher Weise wurden aus weiteren 105 mg XIII noch 66 mg (68%) amorphes XIV erhalten.

b) *Hydrolyse von XIII mit verd. H₂SO₄:* 200 mg 3-O-Methyl-6-desoxy- β -methyl-D-gulopyranosid (XIII) wurden in 10 ml 2,5 Vol-proz. H₂SO₄ (ca. 0,9N) gelöst und 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde heiss mit frisch gefälltem, gut gewaschenem BaCO₃ neutralisiert, durch ein mit BaCO₃ gedichtetes Filter filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Aufnehmen in abs. Alk., Filtrieren, Eindampfen, Aufnehmen in An, Filtrieren und Eindampfen lieferte 190 mg XIV als fast farblosen Sirup. $[\alpha]_D^{26} = -36,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,04$ in W). Nach der Destillation im Molekularkolben bei ca. 10⁻⁴ Torr und 120° erhielt man 178 mg (96%) chromatographisch reines XIV als farblosen Sirup, der bis jetzt nicht kristallisierte. Dass sich

der Zucker unzersetzt destillieren lässt, beweist die unveränderte optische Drehung: $[\alpha]_D^{25} = -35,9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,13$ in W).

6-Desoxy- β -methyl-D-gulopyranosid (XV) aus XII. 250 mg sublimiertes 3,4-Anhydro-6-desoxy- β -methyl-D-galaktopyranosid (XII) und 1500 mg $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ wurden in 12 ml W gelöst und ca. $1\frac{1}{2}$ Std. auf dem kochenden Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Neutralisieren mit CO_2 filtrierte man den Niederschlag von BaCO_3 ab und dampfte das Filtrat ein. Der Rückstand wurde mehrmals mit An ausgekocht. Die filtrierte Lösung gab beim Eindampfen 161 mg XV als leicht gelb gefärbten, nach Dchr einheitlichen Sirup, der bis jetzt nicht kristallisierte.

6-Desoxy-D-gulose (XVI) aus XV. 100 mg amorphes 6-Desoxy- β -methyl-D-gulopyranosid (XV) wurden nach früheren Angaben mit KILIANI-Mischung hydrolysiert ([31], vgl. auch [3b]). Man erhielt 53 mg rohen Zuckersirup. Nach Animpfen erhielt man aus wenig An-Ac 23 mg farblose Kristalle, Smp. $130-134^\circ$, $[\alpha]_D^{25} = -39,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,97$ in W). Das Präparat war nach Smp., Drehung und Laufstrecken im Dchr mit Eg-iPr-Me (70:15:15) und in der Papierelektrophorese (vgl. Fig. 5) identisch mit authentischer 6-Desoxy-D-gulose.

6-Desoxy-D-gulose (XVI) aus Ätherspaltung von XIV mit BCl_3 . 5 mg chromatographisch reine 3-O-Methyl-6-desoxy-D-gulose (XIV) wurden möglichst gleichmässig auf der Wand eines 7-ml-Schliffkölbchens verteilt, mit 1 ml abs. Methylenchlorid übergossen und gut verschlossen auf -80° gekühlt. Nach Zugabe von 1 ml ebenfalls auf -80° abgekühltem BCl_3 wurde das Kölbchen wieder rasch verschlossen (jeder Kontakt von Acetondämpfen aus der Kühlmischung mit dem Reaktionsgemisch ist zu vermeiden) und unter öfterem Umschwenken noch $\frac{1}{2}$ Std. bei -80° gehalten. Dann liess man das Reaktionsgemisch weitere 16 Std. verschlossen in einem Exsiccator über P_2O_5 bei -15° stehen. Nun wurden das überschüssige BCl_3 und das Methylenchlorid im Vakuum bei 0° bis 20° rasch entfernt und der Rückstand zur Entfernung der letzten Reste von Borsäure dreimal in Me aufgenommen und wieder eingedampft. Das Reaktionsprodukt zeigte neben Spuren von Ausgangsmaterial im Pchr (Bu/W) und in der Papierelektrophorese (vgl. Fig. 5 F) nur einen Fleck, der wie authentische 6-Desoxy-D-gulose lief.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor des Instituts ausgeführt.

SUMMARY

A synthesis of 3-O-methyl-6-deoxy-D-gulose has been carried out using 2,3-di-O-benzoyl- β -methyl-D-glucopyranoside (prepared in seven steps from D-glucose) as starting material.

When 3,4-anhydro-6-deoxy- β -methyl-D-galactopyranoside, prepared in several steps from 2,3-di-benzoyl- β -methyl-D-glucopyranoside, was treated with NaOCH_3 solution, a stereospecific, diaxial opening of the epoxide ring occurred to give 3-O-methyl-6-deoxy- β -methyl-D-gulopyranoside. Through acid hydrolysis, the required 3-O-methyl-6-deoxy-D-gulose could be obtained. Until now all attempts to crystallize this compound have been unsuccessful.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 36. Mitt.: M. P. KHARE, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 45, 1547 (1962).
- [2] T. REICHSTEIN & EK. WEISS, *Advances Carbohydrate Chemistry* 17, 65 (1962).
- [3] a) HEINZ KAUFMANN, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, *Helv.* 48, 65 (1965); b) HEINZ KAUFMANN, *ibid.* 48, 83 (1965).
- [4] R. FISCHER, H. R. BOLLIGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 37, 6 (1954).
- [5] HEINZ KAUFMANN, P. MÜHLRADT & T. REICHSTEIN, *Helv.*, in Vorbereitung Weitere Literatur siehe daselbst.
- [6] A. F. KRASSO & EK. WEISS, *Helv.*, in Vorbereitung.
- [7] E. SORKIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* 28, 1 (1945).
- [8] G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER & H. L. SARETT, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 422 (1953); F. E. KING, D. H. GODSON & T. J. KING, *J. chem. Soc.* 1955, 1117.

- [9] a) A. F. KRASSO, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **46**, 2538 (1963); b) P. J. BEYNON, P. M. COLLINS & W. G. OVEREND, *Proc. chem. Soc.* **1964**, 342.; c) O. THEANDER, *Acta chem. scand.* **18**, 2209 (1964)
- [10] W. G. OVEREND, *Chemistry & Ind.* **1963**, 342.
- [11] *Org. Synth.*, Coll. Vol. **3**, 11 (1955), Wiley, New York.
- [12] W. KOENIGS & E. KNORR, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **34**, 957 (1901).
- [13] C. S. HUDSON & J. K. DALE, *J. Amer. chem. Soc.* **37**, 1264 (1915).
- [14] W. A. VAN EKENSTEIN, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **13**, 183 (1894).
- [15] F. KLAGES & R. MAURENBRECHER, *Liebigs Ann. Chem.* **535**, 175 (1938).
- [16] O. LITTMANN & K. HESS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **67**, 519 (1934).
- [17] H. OHLE & K. SPENCKER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **61**, 2387 (1928).
- [18] P. A. LEVENE & A. L. RAYMOND, *J. biol. Chemistry* **97**, 763 (1932).
- [19] P. A. LEVENE & J. COMPTON, *J. biol. Chemistry* **111**, 335 (1935).
- [20] A. GAMP, P. STUDER, H. LINDE & K. MEYER, *Experientia* **18**, 292 (1962).
- [21] S. M. PARTRIDGE, *Nature* **164**, 443 (1949).
- [22] A. I. VOGEL, *Practical Organic Chemistry*, 3^d ed., p. 452, Longmans, Green & Co., London 1956.
- [23] G. ZEMPLÉN & A. KUNZ, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **56**, 1705 (1923); G. ZEMPLÉN & E. PASCU, *ibid.* **62**, 1613 (1929).
- [24] A. J. WATERS, R. C. HOCKETT & C. S. HUDSON, *J. Amer. chem. Soc.* **56**, 2199 (1934).
- [25] H. LICHTI, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **39**, 1923 (1956).
- [26] Vgl. z. B. H. R. BOLLIGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **36**, 305 (1953).
- [27] *Org. Synth. Coll. Vol.* **3**, 176 (1955).
- [28] H. B. HENBEST, G. D. MEAKINS, B. NICHOLLS & K. J. TAYLOR, *J. chem. Soc.* **1957**, 1459.
- [29] G. R. DUNCAN, *J. Chromatography* **8**, 37 (1962).
- [30] A. FÜRST & PL. A. PLATTNER, *Abstr. Papers 12th Int. Congr. Pure Appl. Chem.*, New York 1951, p. 405; vgl. auch G. H. ALT & D. H. R. BARTON, *J. chem. Soc.* **1954**, 4284; D. H. R. BARTON & R. C. COOKSON, *Quart. Rev.* **10**, 44 (1956).
- [31] H. KILIANI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 2866 (1930); Ausführung nach A. RHEINER, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **35**, 687 (1952).
- [32] M. GUT & D. A. PRINS, *Helv.* **29**, 1555 (1946).
- [33] D. F. MOWERY, *Analyt. Chemistry* **29**, 1560 (1957).
- [34] T. G. BONNER, E. J. BOURNE & S. McNALLY, *J. chem. Soc.* **1960**, 2929; W. GERRARD & M. F. LAPPERT, *Chem. Reviews* **58**, 1081 (1958).
- [35] O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 108 (1951); H. HEGEDÜS, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* **36**, 357 (1953); F. KAISER, *Chem. Ber.* **88**, 556 (1955).

83. Elektronenspinresonanz-Untersuchungen von VO²⁺-Komplexverbindungen in wässriger Lösung

von K. Wüthrich¹⁾

(27. III. 65)

Zur experimentellen Ermittlung von Daten über die Elektronenstruktur in Vanadylkomplexen ist neben der Untersuchung der Absorptionsspektren im sichtbaren Bereich und im UV. [1] [2] und der Infrarotspektroskopie [3] die Elektronenspinresonanz-Spektroskopie (ESR.) besonders geeignet. Währenddem mit den erstgenannten Methoden bereits eine grössere Zahl von Verbindungen untersucht wurden,

¹⁾ Gegenwärtige Adresse: Lawrence Radiation Laboratory, University of California, Berkeley 4, California.