

NEUARTIGE ISOMERISIERUNGEN VON ZUCKERDERIVATEN

TEIL IV¹. ÜBER DIE KATIONISCHE ISOMERISIERUNG VON HEPTOSE-DERIVATEN

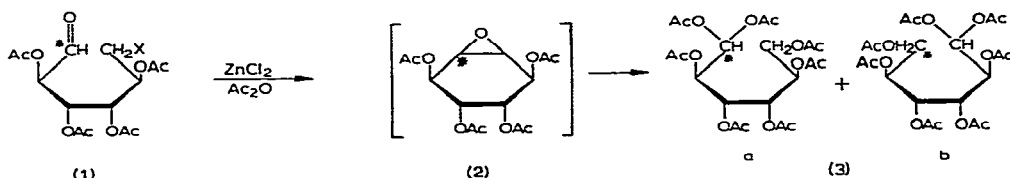
F. MICHEEL, H. PFETZING, UND G. PIRKE

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster, Westf. (Deutschland)

(Eingegangen den 1. Juni, 1966)

EINFÜHRUNG

In einer früheren Mitteilung² wurde mit Hilfe von $[1-^{14}\text{C}]$ -D-Galaktose gezeigt, daß bei der Bildung von Hepta-*O*-acetyl-al-D,L-galaktose (3) aus Derivaten der β -D-Galaktose (1a,b)³⁻⁵ die Reihenfolge der Kohlenstoffatome in der Zuckerkette nicht unter Bildung eines cyclischen Zwischenproduktes (2) vertauscht wird.



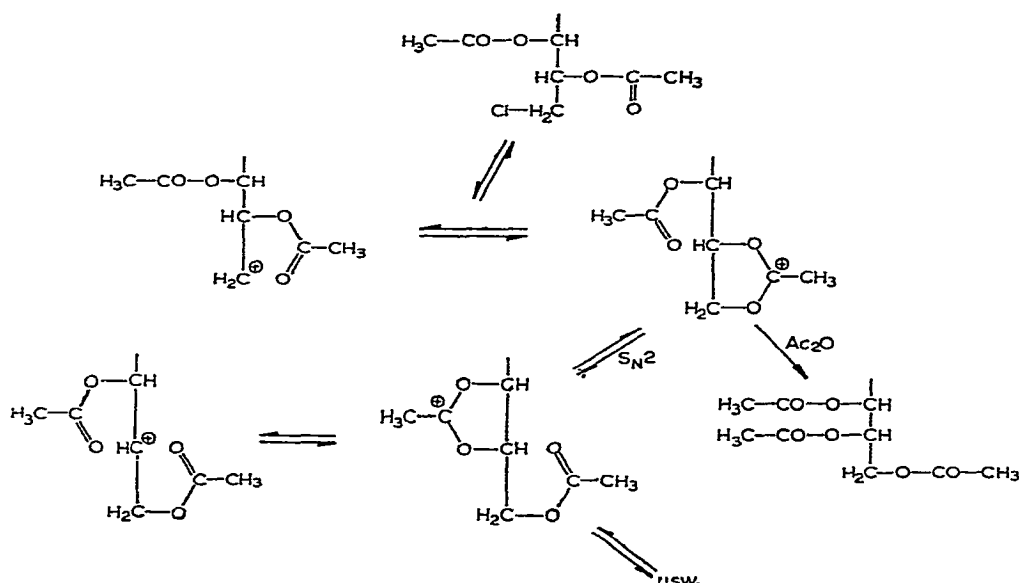
a: $\text{X} = \text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3(p)$ b: $\text{X} = \text{J}$

Um den Reaktionsmechanismus dieser Isomerisierung aufzuklären, wurde 1,1,2,3,4,5-Hexa-*O*-acetyl-6-*O*-toluolsulfonyl-al-D-galaktose mit Zinkchlorid in die 6-Chlor-Verbindung übergeführt. Letztere bildet unter Substitution des Cl-Atoms ein optisch fast inaktives Gemisch aller Hepta-*O*-acetyl-al-D,L-hexosen¹. Setzt man Penta-*O*-acetyl-al-D-galaktose oder das 2,3,4,5-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-triphenylmethyl-al-D-galaktose-äthyl-halbacetal mit Acetanhydrid/ ZnCl_2 um, dann bildet sich nur Hepta-*O*-acetyl-al-D-galaktose. Hiermit ist bewiesen, daß nur dann Isomerisierung erfolgt, wenn sich bei der Reaktion ein Carbonium-ion am C-6-Atom bilden kann. Durch eine Folge von Acylwanderungen unter Bildung von Orthoessigsäureester-Derivaten⁶ als Zwischenprodukten kann intermediär die Asymmetrie aller Kohlenstoffatome aufgehoben werden. Hierbei kann jedes Carbonium-ion mit einem Acetoxyrest als nucleophilem Substituenten in einer inneren $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion unter Erhaltung der Konfiguration oder in einer inneren $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion unter Platzwechsel reagieren, bis sich die D- und L-Formen aller möglichen isomeren Hexosen als Hepta-*O*-acetyl-Derivate gebildet haben: (Siehe Formel-schema S. 284).

Ganz analog verhalten sich die entsprechenden Derivate der D-Glucose und D-Mannose³.

Um zu zeigen, daß diese neuartige totale Racemisierung nicht nur auf Derivate

der Hexosen beschränkt ist, haben wir die Reaktion an entsprechenden Derivaten der Heptose-Reihe untersucht.



ERGEBNISSE UND DISKUSSION

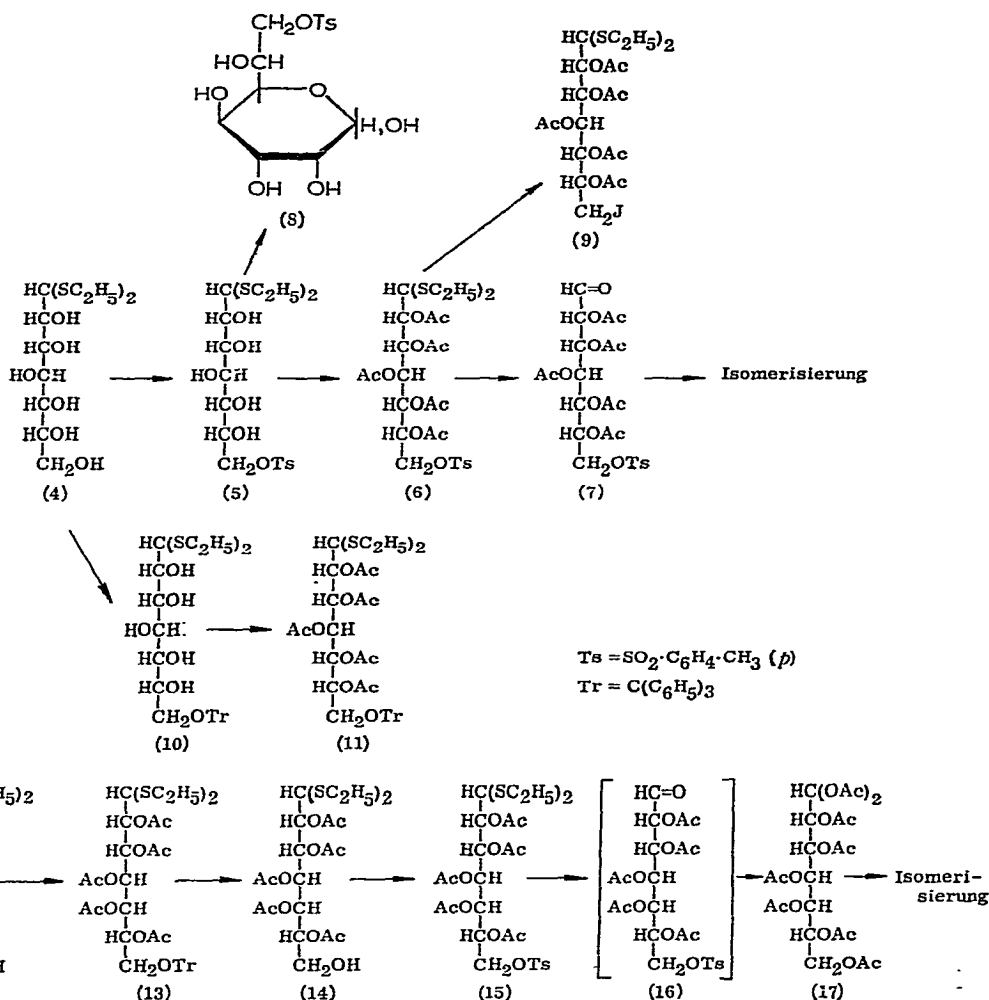
D-glycero-D-gulo-Heptose-diäthylmercaptopal (4)⁷ ergibt mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin die 7-*O*-Toluolsulfonyl-Verbindung (5). Nach Acetylierung und Demercaptalisierung mit $\text{HgCl}_2\text{-CdCO}_3$ ⁸ entsteht hieraus 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-7-*O*-toluolsulfonyl- α -*D-glycero-D-gulo*-heptose (7). 4 läßt sich zum 7-*O*-Triphenylmethyl-*D-glycero-D-gulo*-heptose-diäthylmercaptopal (10) umsetzen, das mit Acetanhydrid-Pyridin die 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-Verbindung (11) bildet. 5 Wurde zur 7-*O*-Toluolsulfonyl-*D-glycero-D-gulo*-heptose (8) demercaptalisiert und 6 ergibt mit NaJ in Aceton die 7-Jod-Verbindung (9).

Als weiteres, zur Isomerisierung geeignetes Heptose-Derivat wurde die 1,1,2,3,4,5,6-Hepta-*O*-acetyl-7-*O*-toluolsulfonyl- α -*D-glycero-L-manno*-heptose (17) dargestellt.

D-glycero-L-manno-Heptose-diäthylmercaptopal (12)⁹ wurde auf bekanntem Wege in 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-7-*O*-triphenylmethyl-*D-glycero-L-manno*-heptose-diäthylmercaptopal (13) übergeführt. Nach Abspaltung des Triphenylmethylrestes läßt sich das entstandene 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-*D-glycero-L-manno*-heptose-diäthylmercaptopal (14) glatt zum 7-*O*-Toluolsulfonyl-Derivat (15) umsetzen und dieses mit $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-Ac}_2\text{O}$ demercaptalisieren¹⁰ und zu 17 acetylieren.

Eine direkte Tosylierung, wie im Falle des *D-glycero-D-gulo*-Heptose-diäthylmercaptopals (4), ist bei der analogen *D-glycero-L-manno*-Verbindung (12) nicht möglich. Bei der Reaktion bildet sich unter verschiedenen Bedingungen stets ein Gemisch

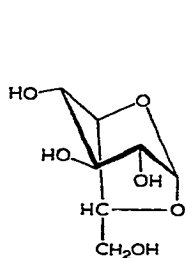
verschieden stark tosylierter Produkte, aus dem nur 4,7-Anhydro-D-glycero-L-manno-heptose-diäthylmercaptal (18) chromatographisch abgetrennt werden konnte.



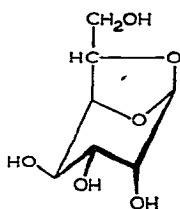
2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-7-*O*-toluolsulfonyl- α -D-glycero-D-gulo-heptose (7) und 1,1,2,3,4,5,6-Hepta-*O*-acetyl-7-*O*-toluolsulfonyl- α -D-glycero-L-manno-heptose (17) wurden zur Isomerisierung mit Acetanhydrid-ZnCl₂ 3 Stunden auf 100° erhitzt und wie beschrieben aufgearbeitet¹. Im Falle des D-glycero-D-gulo-Heptose-Derivates (7) ließen sich nach der Verseifung mit Natriummethylat chromatographisch neben 7-*O*-Toluolsulfonyl-D-glycero-D-gulo-heptose (8) und einer unbekannten Verbindung folgende isomere Heptosen* nachweisen: D-glycero-D-talo-Heptose, D-glycero-L-

*Wir danken Herrn Dr. H. S. Isbell, National Bureau of Standards, Washington, D.C., USA, sehr, daß er uns mehrere dieser Heptosen für chromatographische Vergleiche zur Verfügung gestellt hat.

manno-Heptose, *D-glycero-D-gulo*-Heptose, *D-glycero-D-galacto*-Heptose, bzw. deren Enantiostereomere. Bei dem Versuch, die Isomeren an Cellulose präparativ säulenchromatographisch zu trennen, wurde mit einer Ausbeute von mehr als 40% ein kristallines Heptose-anhydrid (19 bzw. 20) isoliert, das weder Fehlingsche Lösung noch ammoniakalisches Silbernitrat reduziert. Mit Acetanhydrid-Pyridin entsteht ein Tetra-*O*-acetyl-Derivat (21). Erwärmt man das Anhydrid mit 5-proz. wässriger Schwefelsäure, dann erhält man ein Produkt, das Fehlingsche Lösung schwach reduziert. Die hierbei im Gleichgewicht gebildete Heptose ist chromatographisch nicht identisch mit einer der vorstehend angeführten Heptosen. Es muß sich also um eine der schwer zugänglichen oder noch unbekannten Heptosen handeln. Bei dem Versuch, das Anhydrid mit Acetanhydrid-Eisessig-Schwefelsäure acetolytisch aufzuspalten¹¹ wurde selbst nach 80-stündiger Reaktionszeit das Ausgangsprodukt praktisch quantitativ in Form seines Tetra-acetates (21) zurückgewonnen. Mit überschüssigem *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin bildet das Anhydrid ein Tetra-*O*-toluolsulfonyl-Derivat (22), das mit NaJ in Aceton in ein Mono-jod-tri-*O*-toluolsulfonyl-heptose-anhydrid (18) übergeht. Es muß daher eine primäre Hydroxylgruppe im Anhydrid vorliegen, das Jod also am C-7-Atom gebunden sein. Bei der Oxydation mit Perjodat werden 2 Mol. davon verbraucht. Aus diesen Ergebnissen folgt, daß im Anhydrid 3 vicinale sekundäre Hydroxylgruppen vorliegen. Das Anhydrid besitzt also die Struktur eine 1,5:1,6- oder 1,2:1,6-Anhydro-heptosen. Ein 1,2:1,6-Anhydrid scheidet wegen des reaktionsfähigen Äthylenoxyd-ringes aus (vgl. Brigl's Anhydrid¹².) In diesem Falle müßte der Epoxy-ring leicht aufspaltbar sein und auch Fehlingsche Lösung reduziert werden. Das Anhydrid reduziert selbst nach längerem Erhitzen nicht Fehlingsche Lösung. Auch auf Grund der Resistenz bei der Hydrolyse und der Lage des Gleichgewichtes scheidet ein 1,2:1,6-Anhydrid aus. Die offenbar sehr leicht erfolgende Anhydridbildung legt nahe, daß es sich um eine 1,6-Anhydro-*D-glycero-β-L-ido*-heptopyranose (19) oder eine 1,6-Anhydro-*L-glycero-β-D-gulo*-heptopyranose (20) handelt, weil die entsprechenden Hexosen sehr leicht in wässriger Lösung die Anhydride bilden (hierzu s. weiter unten).



(19)



(20)

Nach der Isomerisierung ausgehend von 1,1,2,3,4,5,6-Hepta-*O*-acetyl-7-*O*-toluolsulfonyl- α -*D-glycero-L-manno*-heptose (27) wurde das Reaktionsgemisch ohne vorhergehende Verseifung mit Cyclohexan-Benzol-Pyridin (5,4:5,0,5) an Kieselgel

getrennt. Hierbei wurde kristalline 1,1,2,3,4,5,6-Hepta-*O*-acetyl-7-chlor-7-desoxy-*al*-D-*glycero*-L-*manno*-heptose erhalten, die nach der Theorie¹ als Zwischenprodukt bei der Isomerisierung auftreten kann. Vier weitere Komponenten konnten nach der Säulentrennung durch wiederholte fraktionierte Kristallisation in einer Gesamtausbeute von 37% (berechnet als Octa-*O*-acetyl-*al*-heptose) erhalten werden:

(1) zwei Substanzen, die sich als Gemische von 1,1,2,3,4,5,6,7-Octa-*O*-acetyl-*al*-D-*glycero*-L-*manno*-heptose und dem gleichen Derivat der enantiomeren Heptose erwiesen; (2) die racemische Verbindung der beiden spiegelbildlichen Octa-*O*-acetyl-*al*-heptose; (3) reine 1,1,2,3,4,5,6,7-Octa-*O*-acetyl-*al*-L-*glycero*-D-*manno*-heptose als Hauptprodukt.

Alle 4 Substanzen lieferten nach der alkalischen Verseifung D-*glycero*-L-*manno*-Heptose bzw. die zugehörige L-Form. Der Beweis für das Vorliegen einer racemischen Verbindung aus der D- und L-Form des Octa-acetates ließ sich durch Synthese führen. Aus gleichen Teilen der D-Form und der aus dem Isomerisierungsgemisch isolierten L-Form des Octa-acetates in Benzol ließ sich optisch inaktives Material gewinnen, das IR-spektroskopisch identisch ist mit dem Racemat, das sich bei der Isomerisierungsreaktion bildet.

Das Gemisch amorpher Octa-*O*-acetyl-*al*-heptosen aus den übrigen Fraktionen der Säulentrennung wurde mit Natriummethylat verseift und papierchromatographisch untersucht (absteigende Durchlaufchromatographie). Von den 16 möglichen isomeren Heptosen der D-Reihe sind 12 bekannt und von diesen standen uns 8 zum Vergleich zur Verfügung. Es ließen sich folgende Heptosen im Isomerisierungsgemisch nachweisen: D-*glycero*-L-*manno*-Heptose, D-*glycero*-D-*talo*-Heptose, D-*glycero*-D-*galacto*-Heptose, D-*glycero*-L-*talo*-Heptose (Spur), bzw. deren Enantiostereomere. Mit Hilfe einer R_G -Wert-Tabelle von Davies¹³ (Bezugssubstanz: D-*glycero*-D-*gulo*-Heptose) ließen sich außerdem drei weitere Heptosen zuordnen: D-*glycero*-D-*gluco*-Heptose, D-*glycero*-D-*allo*-Heptose, D-*glycero*-D-*altro*-Heptose (Spur), bzw. deren Enantiostereomere. Mit Sicherheit liegen im Heptosengemisch der Ausgangsprodukte 7 und 17 weder die D-*glycero*-L-*gluco*- noch die D-*glycero*-D-*ido*-Heptose (bzw. deren Enantiomere) vor. Auch das bei der Isomerisierung von 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-7-*O*-toluolsulfonyl-*al*-D-*glycero*-D-*gulo*-heptose (7) in hoher Ausbeute entstehende 1,5;1,6 Heptose-anhydrid konnte bei der Isomerisierung von 1,1,2,3,4,5,6-Hepta-*O*-acetyl-7-*O*-toluolsulfonyl-*al*-D-*glycero*-L-*manno*-heptose (17) nicht nachgewiesen werden. In beiden Fällen tritt dagegen in erheblicher Menge D-*glycero*-D-*talo*- und D-*glycero*-D-*galacto*-Heptose auf.

Die teilweise Übereinstimmung in den Ergebnissen bei der Isomerisierung verschiedener *al*-Heptose-Derivate und die Unterschiede bezüglich der Hauptprodukte bei der Isomerisierungsreaktion lassen vermuten, daß bei dieser Reaktion konfigurationspezifische Faktoren von Einfluß sind.

Abb. 1 zeigt entsprechend dem von Micheel und Böhm¹ vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus ein Schema der Isomerisierungsreaktion: die Strichformeln sollen die vollacetylierten *al*-Heptosen darstellen, die Ringe geben die orthoesterartigen Zwischenstrukturen wieder. Die von diesen Zwischenstrukturen abgeleiteten Reak-

tionsprodukte sind durch einen Isomerisierungsschritt entstanden. Die umrahmten Konfigurationen werden gebildet, wenn ein Zwischenprodukt durch den intermole-

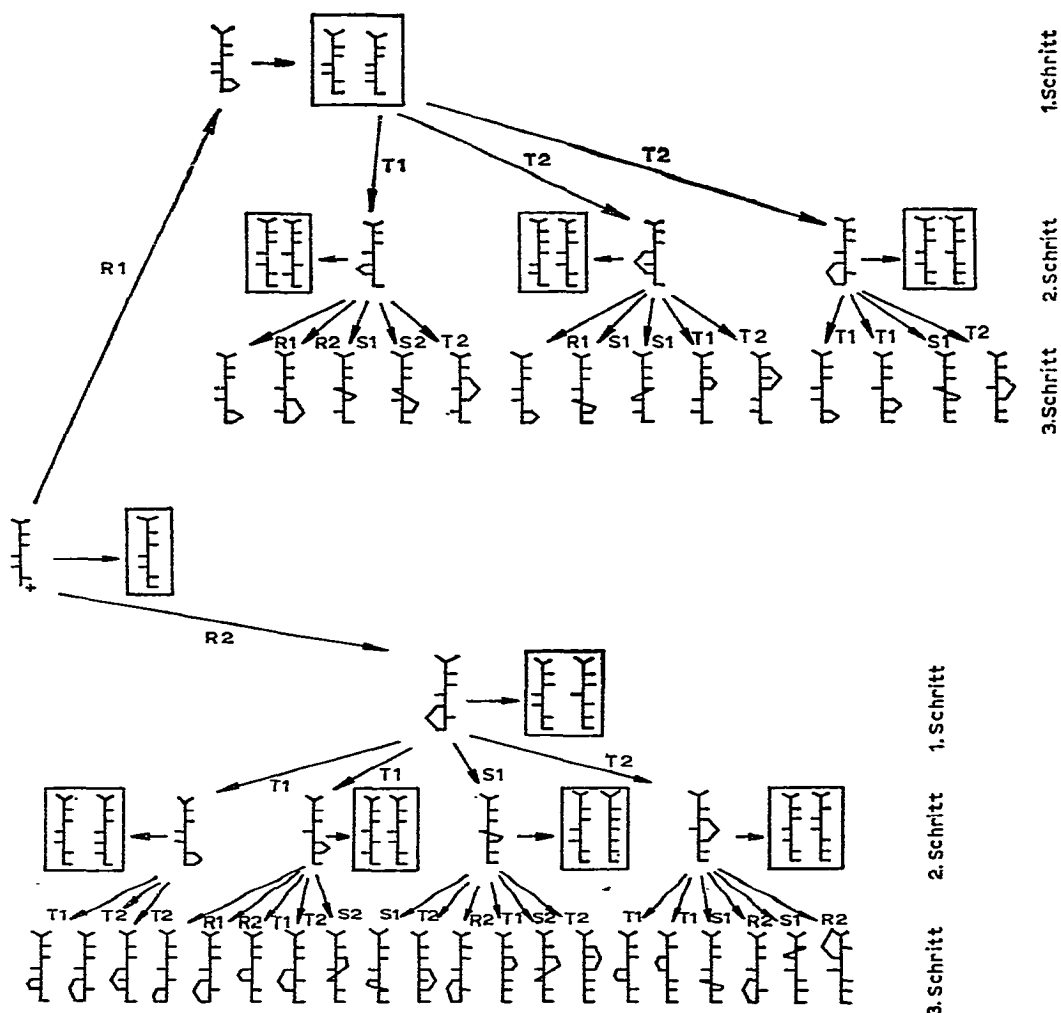


Abb. 1. Isomerisierung von Heptose-Derivaten.

kularen Angriff eines Acetanhydrid-Moleküls abgefangen wird. Die Isomerisierung ist damit abgebrochen. Wie das Schema zeigt, tritt bereits nach 3 Isomerisierungsschritten eine so große Zahl möglicher Zwischenstufen auf, daß der Verlauf der Isomerisierung nur mit Hilfe eines elektronischen Rechners weiter verfolgt werden kann (theoretisch sind 352 unterschiedliche Strukturen möglich, von denen jede aber auch mehrfach in einem Isomerisierungsschritt auftreten kann).

Für die rechnerische Reaktionssimulation wurden u.a. folgende vereinfachende Annahmen zugrunde gelegt: (1) die Kohlenstoffkette der Octa-*O*-acetyl- α -heptosen liegt in der "Zick-zack"-Konformation vor¹⁴⁻¹⁶. (2) Unter dieser Voraussetzung

läuft die Isomerisierung nur in 1,2- und 1,3-Schritten durch die Kohlenstoffkette. Größere als 6-gliedrige Ringe sind sterisch unwahrscheinlich. (3) Sitzt der angreifende Substituent, bezogen auf die Fischer-Projektion in *cis*-Stellung zu der austretenden Gruppe, so erfolgt ein 1,2 C- oder 1,3 C-Schritt. Hat die reagierende Acetylgruppe *trans*-Konfiguration, so erfolgt ein 1,2 T- oder 1,3 T-Schritt. Die frei drehbaren Acetylgruppen der C-Atome am Kettenende reagieren in einfachen 1,2- bzw. 1,3-Schritten. (4) Das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten möglicher Isomerisierungsschritte wurde an Schwerpunktmodellen der Octa-*O*-acetyl-al-heptosen abgeschätzt. Ein Schritt, der ohne Verdrehung der "Zick-zack"-Konformation möglich ist, wurde für wahrscheinlicher angesetzt als ein solcher, der eine Verdrehung der Kohlenstoff-Kette erfordert.

Unter diesen Voraussetzungen liefert die Rechnung weitgehende Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden. Die Zahl der auftretenden Konfigurationen vermehrt sich mit fortschreitender Isomerisierung so rasch, daß bereits nach 6 Schritten alle 32 Heptosen als Abbruchprodukte auftreten. Setzt man dagegen die Schritte geringer Wahrscheinlichkeit, die nur unter starker Verdrehung der Heptose-Kette aus der Zick-zack-Form möglich sind, gleich 0, so tritt die *D-glycero-L-ido*-Heptose selbst nach 8 Schritten noch nicht auf. Außerdem bestätigt die Rechnung das eindeutige Fehlen der *D-glycero-L-gluco*- und der *D-glycero-D-ido*-Heptose und ihrer Enantiomeren. Das Auftreten der *L-glycero-D-manno*-Heptose als Hauptprodukt der Isomerisierung zeigt, daß ein großer Teil der Ausgangssubstanz mehr als 18 Isomerisierungsschritte durchlaufen muß.

Prüft man die Ergebnisse bei der Racemisierung von 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetyl-7-*O*-toluolsulfonyl-al-*D-glycero-D-gulo*-heptose (7) rechnerisch nach, dann ist das Auftreten der *D-glycero-L-ido*-Konfiguration bzw. der enantiomeren Form äußerst unwahrscheinlich. Dagegen tritt die *L-glycero-D-gulo*-Heptose bereits in den ersten Schritten mit großer Wahrscheinlichkeit auf, da lediglich Isomerisierung am C-Atom 6 erfolgt ist. Das bei der Isomerisierung von 7 als Hauptprodukt entstehende Heptoseanhydrid besitzt daher wahrscheinlich die Konfiguration eine 1,6-Anhydro-*L-glycero-β-D-gulo*-heptopyranose (20).

EXPERIMENTELLER TEIL*

7-*O*-Toluolsulfonyl-*D-glycero-D-gulo*-heptose-diäthylmercaptopal (5) [Pf.]. — *D-glycero-D-gulo*-Heptose-diäthylmercaptopal (4)⁷ wird in 90 ccm wasserfreiem Pyridin gelöst und unter Kühlung und mechanischem Rühren innerhalb von 30 Min. tropfenweise mit 9,6 g *p*-Toluolsulfochlorid in 45 ccm Pyridin versetzt. Die Lösung bleibt über Nacht bei -15° stehen. Anschließend wird in 1 Liter Eiswasser eingegossen und der ausgefallene Sirup in Chloroform gelöst. Die Chloroformphase wird in üblicher Weise von Pyridinresten befreit, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in warmem Essigester gelöst, mit Aktivkohle gereinigt und der

*Pf.: bearbeitet von H. Pfetzing; P₁.: bearbeitet von G. Pirke.

Kristallisation überlassen. Ausb. 16,5 g (60%); Schmp. 102°; $[\alpha]_D^{20} + 1.6^\circ$ (Chloroform) (Gef.: C, 45.89; H, 6.26; S, 20.43. Ber. für $C_{18}H_{30}O_8S_3$: C, 45.93; H, 6.42; S, 20.44%).

2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-7-O-toluolsulfonyl-D-glycero-D-gulo-heptose-diäthylmercaptopal (6) [Pf.]. — 5 (16.5 g) wird in 80 ccm absol. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 110 ccm Acetanhydrid versetzt. Die Lösung bleibt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und wird dann in 1 Liter Eiswasser eingegossen. Nach kurzer Zeit tritt Kristallisation ein. Das Produkt wird aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 18.5 g (79%); Schmp. 89°; $[\alpha]_D^{20} - 8.0^\circ$ (Chloroform) (Gef.: C, 49.61; H, 5.88; S, 14.0. Ber. für $C_{28}H_{40}O_{13}S_3$: C, 49.39; H, 5.92; S, 14.12%).

2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-7-O-toluolsulfonyl-al-D-glycero-D-gulo-heptose (7) [Pf.] — 6 (10 g) wird in 100 ccm Aceton gelöst und nacheinander mit 20 g gepulvertem $CdCO_3$, 30 ccm Wasser und tropfenweise unter Rühren mit 20 g $HgCl_2$ in 40 ccm Aceton versetzt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 24 Stdn. gerührt. Anschließend wird von den Salzen abgesaugt und der Rückstand mit Aceton gewaschen. Das Filtrat wird bei 30° im Vak. eingedampft und der Rückstand dreimal mit je 75 ccm Chloroform extrahiert. Zur Entfernung von gelösten Quecksilbersalzen wird die Chloroformphase zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung und anschließend dreimal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Beim Trocknen im Hochvak. bläht sich der Sirup stark auf und fällt in voluminöser amorpher Form an. Ausb. 8.0 g (94%); $[\alpha]_D^{20} + 12.5^\circ$ (Chloroform) (Gef.: C, 50.23; H, 5.52; S, 5.94. Ber. für $C_{24}H_{30}O_{14}S$: C, 50.17; H, 5.28; S, 5.58%).

7-Toluolsulfonyl-D-glycero-D-gulo-heptose (8) [Pf.]. — 5 (10 g) wird in 30 ccm Aceton gelöst und nacheinander mit 20 g gepulvertem $CdCO_3$, 10 ccm Wasser und tropfenweise unter Rühren mit 20 g $HgCl_2$ in 24 ccm Aceton versetzt. Das Gemisch wird 24 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 1 Std. auf 50° erwärmt. Die auf 0° abgekühlte Lösung wird filtriert und der Rückstand mit Aceton und Methanol ausgewaschen. Nach dem Abdampfen der Hauptmenge Lösungsmittel wird mit Wasser auf etwa 800 ccm verdünnt und die Quecksilbersalze werden durch Einleiten von H_2S entfernt. Die hierbei freiwerdende Salzsäure wird mit einem Anionenaustauscher (IR-45) entfernt. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2,3 g (30%); Schmp. 132–134° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} - 13.0^\circ$ (Wasser) (Gef.: C, 46.15; H, 5.66; S, 8.45; Ber. für $C_{14}H_{20}O_9S$: C, 46.12; H, 5.53; S, 8.79%).

2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-7-desoxy-7-jod-D-glycero-D-gulo-heptose-diäthylmercaptopal (9) [Pf.]. — In einer Druckflasche werden 3 g 6 in einem Gemisch von 1.5 g NaJ in 15 ccm wasserfreiem Aceton gelöst und 3 Stdn. auf 100° erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 0° wird von ausgefallenem Na-Tosylat (0.9 g; 96%) abfiltriert und das Aceton im Vak. verdampft. Der Rückstand wird in absol. Äthanol gelöst und nach mehrfachem Reinigen mit Aktivkohle der Kristallisation überlassen. Ausb. 2,5 g (89%); Schmp. 80°; $[\alpha]_D^{20} - 19.0^\circ$ (Chloroform) (Gef.: C, 39.49; H, 5.04; S, 9.67; J, 19.77. Ber. für $C_{21}H_{33}JO_{10}S_2$: C, 39.63; H, 5.22; S, 10.06; J, 19.94%).

2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-7-O-triphenylmethyl-D-glycero-D-gulo-heptose-diäthylmercaptopal (11) [Pf.]. — 4 (6 g) wird in 35 ccm absol. Pyridin gelöst und mit 5.3 g Tri-

phenylchlormethan versetzt. Die Lösung wird 30 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Anschließend werden unter Eiskühlung tropfenweise 70 ccm Acetanhydrid zugegeben. Die Lösung wird erneut 30 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt und anschließend in 500 ccm Eiswasser eingegossen. Dabei tritt nach einiger Zeit Kristallisation ein. Das Produkt wird aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 8 g (71%); Schmp. 111°; $[\alpha]_D^{20} -4.1^\circ$ (Chloroform) (Gef.: C, 62.54; H, 6.11; S, 8.07. Ber. für $C_{40}H_{48}O_{11}S_2$: C, 62.48; H, 6.29; S, 8.33%).

2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-7-O-triphenylmethyl-D-glycero-D-manno-heptose-diäthylmercaptopal (13) [Pi.].—*D-glycero-L-manno-Heptose-diäthylmercaptopal* (12)⁹ (3 g) wird in 90 ccm absol. Pyridin mit 3 g Triphenylchlormethan umgesetzt und wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Ausb. 6,4 g (87.7 %); Schmp. 176°; $[\alpha]_D^{20} -26.8^\circ$ (c 1.46, Chloroform) (Gef.: C, 62,15; H, 6.56; S, 8.36. Ber. für $C_{40}H_{48}O_{11}S_2$: C, 62.48; H, 6.29; S, 8.34%).

2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-D-glycero-L-manno-heptose-diäthylmercaptopal (14) [Pi.].—13 (4.9 g) wird in 7.5 ccm eiskaltem Eisessig mit 1.25 ccm gekühltem Bromwasserstoff-Eisessig versetzt. Das ausgeschiedene Triphenylbrommethan (58%) wird abfiltriert, und das Filtrat in 500 ccm Eiswasser gegossen, das mit Chloroform unterschichtet ist. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 100 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen werden mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung behandelt, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der sirupöse Rückstand wird in Äthanol gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Wasser versetzt. Das Kristallisat wird zur Entfernung von Triphenylcarbinol mehrmals aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Ausb. 3.0 g (89%); Schmp. 110°; $[\alpha]_D^{20} -12.0^\circ$ (c 7, Chloroform) (Gef.: C, 47.75; H, 6.15; S, 10.20. Ber. für $C_{21}H_{34}O_{11}S_2$: C, 47.90; H, 6.51; S, 12.18%).

2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-7-O-toluolsulfonyl-D-glycero-L-manno-heptose-diäthylmercaptopal (15) [Pi.].—14 (10.5 g) in 60 ccm absol. Pyridin werden bei 0° tropfenweise mit 7 g *p*-Toluolsulfochlorid in 10 ccm Pyridin versetzt. Die Lösung wird 48 Stdn. bei 0° und 6 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Beim Eingießen in Eiswasser kristallisiert 15 bald aus. Es wird aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Ausb. 11.1 g (85.8%); Schmp. 58°; $[\alpha]_D^{20} -5.6^\circ$ (c 1.8, Chloroform). Gef.: C, 49.61; H, 5.97; S, 13.35. Ber. für $C_{28}H_{40}O_{13}S_3$: C, 49.32; H, 5.92; S, 14.13%).

1,1,2,3,4,5,6-Hepta-O-acetyl-7-O-toluolsulfonyl-al-D-glycero-L-manno-heptose (17) [Pi.].—15 (1 g) wird bei 0° im Gemisch von 100 ccm Acetanhydrid und 5 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und 20 Stdn. bei Raumtemperatur gelassen. Beim Eingießen in Eiswasser scheidet sich ein dunkles Produkt ab, das in Chloroform aufgenommen wird. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit je 100 ccm Chloroform extrahiert. Die vereinigten Auszüge werden zweimal mit Wasser, dreimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und noch zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Äthanol aufgenommen, über Nacht mit Aktivkohle behandelt und bis zur beginnenden Kristallisation mit Wasser versetzt. Es wird aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Ausb. 8.5 g (77.8%); Schmp. 100°, $[\alpha]_D^{20} +17.8^\circ$ (c 1.21, Chloroform) (Gef.: C, 49.70; H, 5.30; S, 4.45. Ber. für $C_{28}H_{36}O_{17}S$: C, 49.70; H, 5.30; S, 4.74%).

Isomerisierung von 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-7-O-toluolsulfonyl- α -D-glycero-D-gulo-heptose (7) [Pf.]. — 7 (2 g) wird in 30 ccm Acetanhydrid mit 2 g wasserfreiem Zinkchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Die dunkelgefärbte Lösung wird auf 0° abgekühlt, filtriert und in Eiswasser eingegossen. Der Filterrückstand wird mit kaltem Aceton gewaschen und aus Wasser umkristallisiert: 1.3 g (75%) *p*-toluolsulfonsäures Zink-hexahydrat. Die wässrige Lösung wird nach Zersetzung des Acetanhydrids mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase von Säurespuren befreit und mit Na₂SO₄ getrocknet. 8 g des dunkelgefärbten Produktes werden an einer Magnesol-Celite-Säule (5:1) mit 1.5 l thiophenfreiem Benzol-*tert*-Butanol (125:1) gereinigt: 5.1 g gelber Sirup, $[\alpha]_D^{20} + 4.8^\circ$ (Chloroform). Dieser wird in 50 ccm Methanol gelöst und mit 30 ccm 0.5N Natriummethylat verseift. Die Lösung bleibt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Sie wird anschließend mit einigen Tropfen Eisessig neutralisiert und im Vak. eingedampft. Der bräunlich gefärbte Rückstand wird in 100 ccm Wasser aufgenommen und mit Aktivkohle gereinigt. Die Na-Ionen werden mit einem Kationenaustauscher (IR-120) entfernt. Das Eluat wird mit einem Anionenaustauscher (IR-45) neutralisiert und die Lösung im Vak. eingedampft. Ausb. 0.96 g eines amorphen Produktes, $[\alpha]_D^{20} + 12.9^\circ$ (Wasser). 600 mg hiervon werden in üblicher Weise an einer Cellulose-Säule getrennt (1-Butanol-Pyridin-Wasser (4:3:3)). Die Fraktionen, die das Heptose-anhydrid (19 bzw. 20) [*R_f* 0.35; Kieselgel G; 2-propanol-Diisopropyläther-65-proz. Ameisensäure (4:3:3)] enthalten, werden im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in wenig heißem Äthanol gelöst, mit Aktivkohle gereinigt und der Kristallisation überlassen. Ausb. 246 mg. (41%); Schmp. 151°; $[\alpha]_D^{20} + 35.5^\circ$ (Wasser) (Gef.: C, 43.94; H, 6.34. Ber. für C₇H₁₂O₆: C, 43.75; H, 6.29%).

Zur Identifizierung der isomeren Heptosen wird das Gemisch nach der Verseifung mit Natriummethylat chromatographiert: absteigende Durchlaufchromatographie an Whatman Nr. 1 Papier; 1-Butanol-Pyridin-Wasser (3:1:1); Laufzeit 3,5 Tage; Entwickler: AgNO₃.

2,3,4,7-Tetra-O-acetyl-1,6-anhydroheptopyranose (21) [Pf.]. — 19 bzw. 20 (55.5 mg) wird in 6 ccm absol. Pyridin unter Eiskühlung mit 6 ccm Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt. Es wird in 50 ccm Eiswasser eingegossen und im Vak. zum Trocknen gedampft. Der Rückstand wird in 5 ccm absol. Äthanol gelöst, mit Aktivkohle gereinigt und im Vak. über CaCl₂ der Kristallisation überlassen. Ausb. 79.8 mg (76%); Schmp. 102°; $[\alpha]_D^{20} + 24.0^\circ$ (Chloroform) Gef.: C, 49.76; H, 5.38; Acetyl, 50.3. Ber. für C₁₅H₂₀O₁₀: C, 49.99; H, 5.59; Acetyl, 47.8%).

2,3,4,7-Tetra-O-toluolsulfonyl-1,6-anhydroheptopyranose (22) [Pf.]. — 19 bzw. 20 (120 mg) wird in 1 ccm absol. Pyridin bei 0° mit 720 mg Toluolsulfochlorid versetzt. Nach 50 Stdn. bei Raumtemperatur wird in 50 ccm Eiswasser eingegossen. Nach Zersetzung des überschüssigen Toluolsulfochlorids wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase säurefrei gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vak. verdampft. Der amorphe Rückstand wird in 5 ccm heißem Äthanol gelöst, mit Aktivkohle gereinigt und der Kristallisation überlassen. Ausb. 220 mg (44%); Schmp. 124°; $[\alpha]_D^{20} + 24.7^\circ$ (Chloroform) (Gef.: C, 51.88; H, 4.84; S, 15.62. Ber. für C₃₅H₃₆O₁₄S₄: C, 51.98; H, 4.49; S, 15.83%).

1,6-Anhydro-7-desoxy-7-jod-2,3,4-tri-O-toluolsulfonylheptopyranose (23) [Pf]. — 22 (202 mg) wird in einer Druckflasche in 5 ccm wasserfreiem Aceton mit 500 mg wasserfreiem NaJ versetzt. Die Lösung wird 2 Stdn. auf 100° erwärmt, von abgeschiedenem Na-Tosylat abgetrennt (41 mg; 84.5%) und eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform im Vak. entfernt. Der Rückstand wird in Aceton gelöst. Beim Verdampfen im Vak. bläht sich der Sirup stark auf und erstarrt zu einem glasig-amorphen Produkt. Ausb. 140 mg (73%); $[\alpha]_D^{20} + 47.7^\circ$ (Chloroform) (Gef.: C, 43.35; H, 4.13; J, 15.24; S, 12.49. Ber. für $C_{28}H_{29}JO_{11}S_3$: C, 43.98; H, 3.82; J, 16.60; S, 12.58%).

Isomerisierung von 1,1,2,3,4,5,6-Hepta-O-acetyl-7-O-toluolsulfonyl-al-D-glycero-L-manno-heptose (27) [Pi]. — 27 (4 g) wird mit 4 g $ZnCl_2$ in 60 ccm Acetanhydrid umgesetzt und aufgearbeitet wie vorstehend beschrieben. 5 g des Heptose-Gemisches werden an Kieselgel getrennt (Cyclohexan-Benzol-Pyridin (5:4.5:0.5)). Die zueinander gehörenden Fraktionen werden vereinigt, im Vak. eingedampft und zur Entfernung von Pyridin-Spuren im Vak. über konz. Schwefelsäure aufbewahrt. Die Rückstände werden in Benzol-Petroläther zur Kristallisation gebracht. Hierdurch werden vier Fraktionen erhalten: (1) 1,1,2,3,4,5,6-Hepta-O-acetyl-7-chlor-7-desoxy-al-D-glycero-L-manno-heptose: Ausb. 35 mg; $[\alpha]_D^{20} + 17.0^\circ$ (c 0.57, Chloroform) (Gef.: C, 46.82; H, 5.50; Cl, 6.09. Ber. für $C_{21}H_{29}O_{14}Cl$: C, 46.64; H, 5.40; Cl, 6.56%). (2) 220 mg (3) 320 mg. (4) 650 mg (Sirup). Aus den Fraktionen (2) and (3) kristallisieren mit Benzol-Petroläther vier Komponenten: (A) und (B): Gemische aus 1,1,2,3,4,5,6,7-Octa-O-acetyl-al-D-glycero-L-manno-heptose und der L-Form; Schmp. 113 bzw. 161°; $[\alpha]_D^{20} - 8.7$ bzw. $- 2.5^\circ$ (Chloroform); (C) das Racemat aus D- und L-Form; Schmp. 167°; $[\alpha]_D^{20} 0^\circ$ (Chloroform); und (D) die reine L-Form; Schmp. 126°; $[\alpha]_D^{20} - 29.2^\circ$ (Chloroform). Die Mutterlaugen und die Fraktion (4) werden zur Trockne gebracht und mit Na-N-methylat verseift. Nach 12 Stdn. wird mit verd. Essigsäure neutralisiert, im Vak. zum Sirup eingedampft und in Wasser gelöst. Die Ionen werden mit Amberlite IR-120 und IR-45 entfernt. Zur Identifizierung der Heptosen wird an Whatman No. 1 Papier chromatographiert. (absteigende Durchlaufchromatographie; 1-Butanol-Pyridin-Wasser (3:1:1); Laufzeit: 4 Tage; Entwickler: Anilinphthalat).

Wir danken dem Landesamt für Forschung (NRW) und dem Fonds der Chemischen Industrie für Mittel, die bei dieser Arbeit Verwendung fanden. Herrn Prof. Dr. H. Bittel und den Herrn Dipl.-Math. J. Genenz und H.J. Bremer, Institut für Angewandte Physik der Universität Münster, danken wir für die Unterstützung bei der Programmierung und Auswertung der Rechnungen. Die Rechnungen wurden mit einem Elektronenrechner Zuse Z 23 durchgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-7-O-toluolsulfonyl-al-D-glycero-D-gulo-heptose (7) und 1,1,2,3,4,5,6-Hepta-O-acetyl-7-O-toluolsulfonyl-al-D-glycero-L-manno-heptose (17) wurden der totalen Racemisierung mit $ZnCl_2$ in Acetanhydrid unterworfen. Aus

dem entstandenen Gemisch isomerer Heptosen ließen sich zahlreiche Isomere durch chromatographischen Vergleich zuordnen. Berechnungen mit Hilfe eines Elektronenrechners bestätigen den von Micheel und Böhm¹ vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus und zeigen weitgehende Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen. Für das bei der Isomerisierung von 7 auftretende Heptose-anhydrid wurde die Struktur eine 1,6-Anhydro-L-glycero- β -D-gulo-heptopyranose wahrscheinlich gemacht.

SUMMARY

Penta-O-acetyl-7-O-toluene-p-sulphonyl-aldehydo-D-glycero-D-gulo-heptose (7) and hepta-O-acetyl-7-O-toluene-p-sulphonyl-aldehydo-D-glycero-L-manno-heptose (17) were subjected to total racemisation with zinc chloride in acetic anhydride. From the resulting mixture of isomeric heptoses, numerous isomers were identified by chromatographic comparison. Calculations with the aid of a computer confirm the previously proposed reaction mechanism and show extensive agreement with the experimental results. The anhydride obtained by isomerisation of compound 7 was tentatively identified as 1,6-anhydro-L-glycero- β -D-gulo-heptopyranose.

LITERATUR

- 1 III. Mitteilung: F. MICHEEL UND R. BÖHM, *Ber.*, 98 (1965) 1659.
- 2 II. Mitteilung: F. MICHEEL UND R. BÖHM, *Ber.*, 98 (1965) 1655.
- 3 F. MICHEEL UND F. SUCKFÜLL, *Ann.*, 502 (1933) 98.
- 4 F. MICHEEL, H. RUHKOPF, UND F. SUCKFÜLL, *Ber.*, 68 (1935) 1523.
- 5 F. MICHEEL UND H. RUHKOPF, *Ber.*, 70 (1937) 850.
- 6 B. HELFERICH UND W. KLEIN, *Ann.*, 450 (1926) 219.
- 7 E. FISCHER, *Ber.*, 27 (1894) 673.
- 8 M. L. WOLFROM, *J. Am. Chem. Soc.*, 52 (1930) 2464.
- 9 R. M. HANN UND C. S. HUDSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 59 (1937) 1899.
- 10 N. W. PIRIE, *Biochem. J.*, 30 (1936) 374.
- 11 E. M. MONTGOMERY, N. K. RICHTMYER, UND C. S. HUDSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 65 (1943) 1848.
- 12 P. BRIGL, *Z. Physiol. Chem.*, 116 (1921) 20; 122 (1922) 245.
- 13 D. A. L. DAVIES, *Biochem. J.*, 67 (1957) 253.
- 14 S. A. BARKER, E. J. BOURNE, UND D. H. WHIFFEN, *J. Chem. Soc.*, (1952) 3865.
- 15 C. D. LITTLETON, *Acta Cryst.*, 6 (1953) 775.
- 16 L. HOUGH UND P. BRAGG, *J. Chem. Soc.*, (1957) 4347.

Carbohydrate Res., 3 (1967) 283-294