

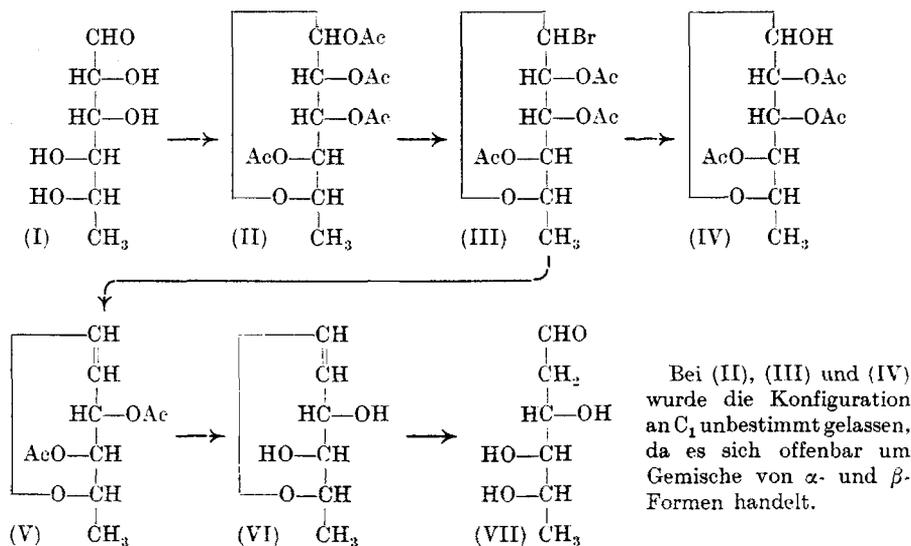
133. Krystallisierte 2-Desoxy-*l*-rhamnose (2-Desoxy-*l*-chinovose).

Desoxyzucker. 2. Mitteilung<sup>1)</sup>.

von B. Iselin und T. Reichstein.

(28. VI. 44.)

2-Desoxyzucker kommen in der Natur ausser in Thymonuclein-säuren vor allem in herzwirksamen Glucosiden vor. Für die Synthese solcher Stoffe ist bisher nur die Glucalmethode bekannt, mit der erstmalig *d*-Glucose über das *d*-Glucal<sup>2) 3) 4)</sup> in 2-Desoxy-glucose<sup>4) 5) 6)</sup> übergeführt wurde. Die analoge Bereitung der 2-Desoxy-*l*-rhamnose (VII) aus *l*-Rhamnose (I) über das *l*-Rhamnose-tetracetat (II)<sup>7)</sup>, die Acetobrom-*l*-rhamnose (III)<sup>7)</sup>, das Diacetyl-*l*-rhamnol (V)<sup>4)</sup> und das *l*-Rhamnol (VI)<sup>4)</sup> ist von *Bergmann* und *Ludewig*<sup>8)</sup> beschrieben worden, die den Zucker als Syrup erhielten.



Da die reduktive Entfernung der 2-ständigen Hydroxylgruppe nach dieser Methode bei der Rhamnose besonders gut gelingt, haben

<sup>1)</sup> Erste Mitteilung vgl. C. Montigel, Diss. E.T.H. Zürich, 1940.

<sup>2)</sup> E. Fischer, B. **47**, 196 (1914).

<sup>3)</sup> E. Fischer, M. Bergmann, H. Schotte, B. **53**, 509 (1920).

<sup>4)</sup> M. Bergmann, H. Schotte, B. **54**, 440 (1921).

<sup>5)</sup> M. Bergmann, H. Schotte, W. Lechinsky, B. **55**, 158 (1922).

<sup>6)</sup> M. Bergmann, H. Schotte, W. Lechinsky, B. **56**, 1052 (1923).

<sup>7)</sup> E. Fischer, M. Bergmann, A. Rabe, B. **53**, 2362 (1920).

<sup>8)</sup> M. Bergmann, S. Ludewig, A. **434**, 105 (1923).

wir die Synthese nachgearbeitet und vor allem danach getrachtet, den Weg etwas zu vereinfachen und die Ausbeuten möglichst zu verbessern, um die besten Bedingungen später auch auf schwerer zugängliche Zucker anwenden zu können. Es zeigte sich dabei, dass es vorteilhaft ist, die Überführung von (II) in (III) mit Bromwasserstoff-Eisessig in Gegenwart von Essigsäure-anhydrid<sup>1)</sup> vorzunehmen, um die unerwünschte Bildung von Triacetyl-rhamnose (IV)<sup>2)</sup> zu verhüten, und ferner die zersetzliche Acetobrom-rhamnose gar nicht zu isolieren, sondern das HBr-haltige Reaktionsgemisch direkt bei  $-10^{\circ}$  mit verkupfertem<sup>3)</sup> Zinkstaub zu reduzieren, wobei lediglich zur Bindung des Bromwasserstoffs ein Überschuss an Natriumacetat zugegeben wurde. Bei rascher Aufarbeitung in der Kälte gelang es auf diese Weise, das Diacetyl-*l*-rhamnal (V) in einer Ausbeute von ca. 80% zu gewinnen. Die kleinen Mengen Triacetyl-rhamnose (IV), die daneben entstehen, lassen sich durch Reacetylierung zu (II) wieder verwerten. Ein Versuch, die Reduktion von (III) mit Aluminium-amalgam durchzuführen, gab überhaupt keine nachweisbare Menge an (V).

Die Verseifung mit Bariumhydroxyd in Methanol lieferte in bekannter Weise das krystallisierte *l*-Rhamnal (VI), aus dem sich durch Hydrolyse mit wässriger Schwefelsäure bei  $0^{\circ}$  neben anderen Stoffen der gesuchte Zucker (VII) gewinnen liess, den wir in krystallisierter Form erhalten konnten. Die 2-Desoxy-*l*-rhamnose krystallisierte aus Methyläthylketon in hygroskopischen, farblosen Nadeln vom Smp.  $90-92^{\circ}$  und zeigte die spez. Drehung  $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -103,6^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (in Aceton). In Wasser wurde Mutarotation beobachtet von  $[\alpha]_{\text{D}}^{14} = -45,6^{\circ}$  (nach 5 Minuten)  $\rightarrow -18,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (konstant nach 90 Minuten,  $c = 0,986$ ). Die Krystalle dürften demnach die  $\alpha$ -Form darstellen. Bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion<sup>4)</sup> liefert die 2-Desoxy-*l*-rhamnose die bekannte Blaufärbung.

### Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 2^{\circ}$ .)

#### *l*-Rhamnose-tetraacetat (II)<sup>5)6)</sup>.

5 g *l*-Rhamnose-monohydrat wurden in 25 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst, unter Kühlung mit 25 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid versetzt und 2 Tage bei  $20^{\circ}$  stehen gelassen.

<sup>1)</sup> Dieser Zusatz ist schon von *E. Fischer* und *H. Fischer* für die Herstellung von Acetobrom-lactose vorgeschlagen worden (B. 43, 2530 (1910)).

<sup>2)</sup> *E. Fischer, M. Bergmann, A. Rabe*, B. 53, 2362 (1920).

<sup>3)</sup> *C. Montigel*, Diss. E.T.H. Zürich, 1940.

<sup>4)</sup> *C. C. Keller*, Ber. deutsch. Pharm. Ges. 5, 277 (1895); *H. Kiliani*, Arch. Pharm. 234, 273 (1896); 251, 567 (1913).

<sup>5)</sup> *E. Fischer, M. Bergmann, A. Rabe*, B. 53, 2362 (1920).

<sup>6)</sup> *W. N. Haworth, E. L. Hirst, E. J. Miller*, Soc. 1929, 2469.

Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit Eis und Chloroform zerlegt. Die mehrmals mit verdünnter  $H_2SO_4$  und gesättigter  $KHCO_3$ -Lösung gewaschenen und über  $CaCl_2$  getrockneten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 9,3 g (= 94%) rohes *l*-Rhamnose-tetracetat (II) als leicht gelblichen Syrup.

#### Diacetyl-*l*-rhamnal (V)<sup>1)</sup>.

9 g *l*-Rhamnose-tetracetat (Syrup) wurden in 2,5 cm<sup>3</sup> Eisessig und 2,5 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid gelöst, bei 0° mit 18 cm<sup>3</sup> einer eisgekühlten 30-proz. HBr-Eisessiglösung versetzt und 2 Stunden bei 16° stehen gelassen, wobei Rotfärbung eintrat. Hierauf wurde direkt in folgendes Reduktionsgemisch eingetragen.

In einem mit Tropftrichter, mechanischem Rührwerk und Thermometer versehenen Dreihalskolben wurden 25 g Natriumacetat-trihydrat in 60 cm<sup>3</sup> 50-proz. Essigsäure gelöst, auf -10° abgekühlt, dann unter starkem Rühren mit 18 g Zinkstaub und schliesslich mit der Lösung von 1,8 g  $CuSO_4 \cdot 5 H_2O$  in 5,5 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Sobald die blaue Farbe verschwunden war und Wasserstoffentwicklung einsetzte, wurde die rohe Acetobrom-rhamnoselösung innert 20 Minuten eingetroppt, wobei die Reaktionstemperatur (im Kolben) auf -10° bis -5° gehalten wurde, und anschliessend noch 3 Stunden bei -10° gerührt.

Die nun folgende Aufarbeitung ist möglichst rasch durchzuführen. Unter Eiskühlung wurde vom Zink-Kupfer abgenutscht und dieses mit wenig 50-proz. Essigsäure von -10° nachgewaschen. Das mit 50 g feinem Eis versetzte Filtrat wurde dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die zuerst mit Eiswasser, dann mit gesättigter, auf 0° gekühlter  $KHCO_3$ -Lösung bis zur völligen Entfernung der Essigsäure gewaschenen Chloroformauszüge wurden kurz über  $CaCl_2$  getrocknet und im reduzierten Vakuum bei 40° Badtemperatur eingedampft. Der Rückstand (5,12 g) lieferte bei der Destillation im Hochvakuum 4,65 g (= 80%) Diacetyl-*l*-rhamnal (V) als farbloses Öl vom Sdp. 68—69° bei 0,06 mm.

#### *l*-Rhamnal (VI)<sup>1)</sup>.

4 g Diacetyl-*l*-rhamnal (V) wurden in die filtrierte und auf 15° abgekühlte Lösung von 4 g  $Ba(OH)_2 \cdot 8 H_2O$  in 40 cm<sup>3</sup> Methanol eingetragen und durch Schütteln gelöst, wobei bald Gelbfärbung eintrat. Es wurde verschlossen 12 Stunden bei 15° stehen gelassen und ohne vom auskrystallisierten Bariumacetat abzufiltrieren mit  $CO_2$  neutralisiert. Der geringe Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol unter leichtem Wärmen aufgenommen und zur Fällung der Bariumsalze mit 20 cm<sup>3</sup> einer Mischung gleicher Teile Aceton und Äther versetzt, der Niederschlag abfiltriert und gut mit Aceton-Äther (1:1) nachgewaschen. Das Filtrat wurde hierauf unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum bei 0,06 mm destilliert (Wurstkolben), wobei das Rhamnal bei 77—78° farblos übergang und bald erstarrte. Umkrystallisieren aus Benzol lieferte 2,18 g (= 89%) farblose Nadeln vom Smp. 70—73°, die für die weitere Verarbeitung rein genug waren.

#### 2-Desoxy-*l*-rhamnose (= 2-Desoxy-*l*-chinovose) (VII).

2 g *l*-Rhamnal (VI) wurden in 20 cm<sup>3</sup> eisgekühlter n. Schwefelsäure gelöst und 8 Stunden bei 0° stehen gelassen. Schon nach einigen Minuten begann sich die Lösung zu trüben und schied allmählich ein grünlich-gelbes Öl ab. Nach der angegebenen Zeit wurde mit feuchtem, aus  $Ba(OH)_2$ -Lösung mit  $CO_2$  gefälltem und gut gewaschenem  $BaCO_3$  versetzt, bis zur neutralen Reaktion bei 50° geschüttelt und durch ein mit wenig gewaschener Kohle und  $BaCO_3$  gedichtetes Filter abgenutscht.

Das farblose Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 10 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst, mit 10 cm<sup>3</sup> absolutem Äther versetzt und durch Filtration von wenig Flocken befreit. Die klare Lösung hinterliess beim Eindampfen im Vakuum die rohe

<sup>1)</sup> M. Bergmann, H. Schotte, B. 54, 440 (1921).

Desoxy-rhamnose als leicht gelblichen Syrup, der nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 40° 1,44 g wog. Er wurde mit einigen Tropfen Aceton versetzt und im Exsikkator über CaCl<sub>2</sub> stehen gelassen, wobei zum Ersatz der Verdampfungsverluste alle 2 Tage wieder wenige Tropfen Aceton zugegeben wurden. Die Krystallisation setzte nach 16 Tagen ein und war nach Zusatz von etwas Methyläthylketon nach weiteren 4 Tagen beendet. Der sehr hygroskopische Zucker liess sich am besten aus Methyläthylketon unter Feuchtigkeitsausschluss durch Impfen umkrystallisieren, wobei er in farblosen Nadeln erhalten wurde, die nach dem Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei 93–94° schmolzen. Die spez. Drehung betrug  $[\alpha]_D^{17} = -103,6^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,023$  in Aceton) bzw.  $[\alpha]_D^{14} = -45,6^\circ \pm 2^\circ$  (nach 5 Minuten) und  $-18,2^\circ \pm 2^\circ$  (konstant nach 90 Minuten,  $c = 0,986$  in Wasser).

25,590 mg Subst. zu 2,501 cm<sup>3</sup> (Aceton);  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = -1,06^\circ \pm 0,02^\circ$

24,662 mg Subst. zu 2,501 cm<sup>3</sup> (H<sub>2</sub>O);  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{17} = -0,45^\circ \pm 0,02^\circ$

(nach 5 Minuten) bzw.  $-0,18^\circ \pm 0,02^\circ$  (nach 90 Minuten, und weiter konstant).

Zur Analyse wurde eine Stunde im Hochvakuum bei 50° getrocknet und nach dreitägigem Stehen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Schweinchen eingewogen.

4,148 mg Subst. gaben 7,413 mg CO<sub>2</sub> und 3,036 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (148,16) Ber. C 48,64 H 8,16%

Gef. „ 48,77 „ 8,19%

Der Zucker lässt sich in kleineren Mengen im Hochvakuum (Molekularkolben) unzersetzt destillieren. Ausser in Wasser und Alkohol löst er sich auch leicht in Aceton, sehr wenig jedoch in Äther. Bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion wird eine starke Blaufärbung erhalten.

Die Mikroanalyse wurde im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

### 134. Steroide und Sexualhormone.

(100. Mitteilung<sup>1)</sup>).

#### Über die Epimerisierung der beiden 7-Oxy-cholesterin-diacetate am Kohlenstoffatom 7

von *L. Ruzicka*, *V. Prelog* und *E. Tagmann*.

(28. VI. 44.)

Die beiden am Kohlenstoffatom 7 epimeren 7-Oxy-cholesterine wurden als Zwischenprodukte der Umwandlung von Cholesterin in 7-Dehydro-cholesterin (und somit in Vitamin D<sub>3</sub>)<sup>2)</sup>, als Bestandteile von Organextrakten<sup>3)</sup> und als Autoxydationsprodukte des Chole-

<sup>1)</sup> 99. Mitt. Helv. **27**, 988 (1944).

<sup>2)</sup> *A. Windaus*, *H. Lettré* und *F. Schenk*, *A.* **520**, 98 (1935); *T. Baar*, *I. M. Heilbron*, *E. G. Parry* und *F. S. Spring*, *Soc.* **1936**, 1437; *O. Wintersteiner* und *W. L. Ruigh*, *Am. Soc.* **64**, 2453 (1942).

<sup>3)</sup> Vgl. die Literaturzusammenstellung bei *V. Prelog*, *L. Ruzicka* und *P. Stein*, *Helv.* **26**, 2225 (1943).