

144. Über die Herstellung von α - und β -Chinovose-tetraacetat aus Glucose

von E. Hardegger und R. M. Montavon.

(27. VI. 46.)

Die vorliegende Arbeit wurde ausgeführt mit dem Ziel, β -1,2,3,4-Tetraacetyl-*d*-chinovose¹⁾ (VII) in grösseren Mengen erhältlich zu machen. Die in der Literatur²⁾ verzeichneten Methoden zur Herstellung von VII schienen wenig geeignet, weil sie zu umständlich sind oder für die Durchführung der Reaktionen in grösserem Massstabe spezielle technische Hilfsmittel erfordern.

In einfacher Weise wurde das β -Tetraacetat (VII) zugänglich, als es uns in Anlehnung an die Arbeiten von B. Helferich, H. Dressler und R. Griebel²⁾ gelang, durch partielle Tosylierung von Glucose und nachfolgende Acetylierung in erträglicher Ausbeute die als Zwischenprodukt benötigte β -Tetraacetyl-6-tosyl-glucose (II) herzustellen. Die partielle Tosylierung eines Zuckers mit freier reduzierender Gruppe ist bemerkenswert, da bisher nur wenige analoge Reaktionen bekannt geworden sind³⁾.

Das Tosylat (II) wurde mit Natriumjodid in Acetanhydrid⁴⁾ in vorzüglicher Ausbeute in das β -1,2,3,4-Tetraacetyl-glucose-6-jodhydrin (III)⁵⁾ übergeführt. Die nicht krystallisierenden Mutterlaugen aus der Herstellung von II lieferten bei gleicher Behandlung⁵⁾ eine beträchtliche Menge reines α -1,2,3,4-Tetraacetyl-glucose-6-jodhydrin (IIIa).

Bei der Umwandlung des Jodids (III) in das Chinovose-Derivat (VII) bzw. von IIIa in VIIa stiessen wir auf unerwartete Schwierigkeiten. Zahlreiche Versuche zur reduktiven Entfernung des Jods mit naszierendem Wasserstoff (mit Magnesium, Aluminium, Zink und deren Amalgamen in neutraler oder essigsaurer Lösung verschiedener

¹⁾ *d*-Chinovose wird auch als Isorhodoose, *d*-Epirhamnose oder *d*-Glucomethylose bezeichnet.

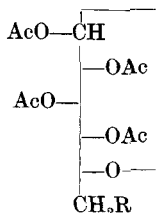
²⁾ Vgl. dazu E. Fischer und K. Zach, B. **45**, 3766 (1912); B. Helferich und W. Klein, A. **450**, 226 (1926); F. Micheel, B. **63**, 358 (1930); J. Compton, Am. Soc. **60**, 395 (1938); B. Helferich, H. Dressler und R. Griebel, J. pr. [2] **153**, 285 (1939).

³⁾ Z. B. P. A. Levene und J. Compton, Tosylierung von 2,3-Isopropyliden-*l*-rhamnose zu 2,3-Isopropyliden-5-tosyl-*l*-rhamnose, J. Biol. Chem. **116**, 169 (1936); W. T. J. Morgan und T. Reichstein, Tosylierung von Fructose zu 1,6-Ditosyl-fructose, Helv. **21**, 1023 (1938); B. Helferich, H. Dressler und R. Griebel, l. c., Mesylierung von Glucose zu 6-Mesyglucose (als β -Tetraacetat isoliert).

⁴⁾ Vgl. z. B. W. T. Haskins, R. M. Hann und C. S. Hudson, Am. Soc. **64**, 132 (1942); F. Reber und T. Reichstein, Helv. **29**, 343 (1946).

⁵⁾ B. Helferich, H. Dressler und R. Griebel, J. pr. [2] **153**, 285 (1939).

Konzentration)¹⁾ führten zu höchstens 50 % der Theorie an krystallisiertem Tetraacetat (VII) bzw. (VIIa). Auch Versuche zur katalytischen Enthalogenerung von III (mit Platin, Palladium und *Raney*-Nickel in neutraler oder in mit Pyridin oder Dinatriumphosphat gepufferter Lösung oder langsamem Zusatz von verdünnter Natronlauge)¹⁾ verliefen mit unbefriedigenden Ausbeuten.



II R = OTs

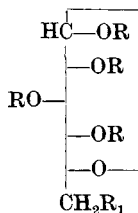
III R = J

IV R = $-\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array} \cdot \text{HJ}$

V R = $-\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array} \cdot \text{HClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

VI R = $-\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array} \cdot \text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3$

VII R = H



Ia R = H R₁ = OH

IIIa R = Ac R₁ = J

(IVa R = Ac R₁ = $-\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array} \cdot \text{HJ}$)

VIa R = Ac

R₁ = $-\text{S}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{array} \cdot \text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_2(\text{NO}_2)_3$

VIIa R = Ac R₁ = H

Wir versuchten deshalb, die Umwandlung von III und IIIa in VII bzw. VIIa durch Behandlung der Thiuroniumsalze (IV) bzw. (IVa) mit *Raney*-Nickel zu erreichen. Die Jodide (III) und (IIIa) zeigen bei der Umsetzung mit Thioharnstoff eine für primäre Halogenide überraschende Reaktionsträgheit; unter energischen Bedingungen verläuft die Bildung der Thiuroniumsalze (IV und IVa) jedoch mit guten Ausbeuten. Die in Wasser leicht löslichen Thiuroniumjodide (IV und IVa) wurden zur Charakterisierung in die Pikrate (VI und VIa) und in der β -Reihe ins Perchlorat (V) übergeführt. Das Thiuroniumjodid (IVa) der α -Reihe konnte bisher nicht in krystallisierter Form erhalten werden. Für die ebenfalls mit guten Ausbeuten verlaufende Entschwefelung mit *Raney*-Nickel²⁾ ist die Isolierung der Thiuroniumjodide (IV und IVa) nicht notwendig.

Nach dem Abschluss der experimentellen Arbeiten gelangte eine Untersuchung von W. T. Haskins, R. M. Hann und C. S. Hudson³⁾ zu unserer Kenntnis, worin die katalytische Reduktion von α -Methyl-d-mannopyranosid-6-jodhydrin mit *Raney*-Nickel in Methanol unter

¹⁾ Die Versuche sind im experimentellen Teil nicht beschrieben.

²⁾ Literatur-Zusammenstellung bei O. Jeger, J. Norymberski, S. Szpilfogel und V. Prelog, *Helv.* **29**, 684 (1946).

³⁾ *Am. Soc.* **68**, 628 (1946).

Zusatz von Diäthylamin beschrieben wird. Diese, von uns auf das Jodid (III) angewendete Methode gab 50% Ausbeute an VII.

Der *Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie* und der *Lunge-Stiftung* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil ^{1) 2)}.

β -1,2,3,4-Tetraacetyl-6-tosyl-*d*-glucose (II) aus Ia.

10 g wasserfreie α -*D*-Glucose (Ia) wurden in 150 cm³ reinem, wasserfreiem Pyridin gelöst, auf einmal 10,1 g Tosylchlorid zugegeben und die Mischung 24 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurden 41 g Acetanhydrid portionenweise so zugegeben, dass die Temperatur nicht über 50° anstieg. Die Mischung wurde bei 12 mm im Wasserbad zur Trockne eingedampft. Der in 100 cm³ warmem Alkohol aufgenommene Rückstand gab nach dem Erkalten 11 g (40% der Theorie) schon recht reine β -1,2,3,4-Tetraacetyl-6-tosyl-*d*-glucose (II). 1 g dieses Präparats wurde aus 40 cm³ Alkohol umkrystallisiert und zur Analyse 20 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet. Smp. 194° ³⁾.

$$[\alpha]_D = +23^\circ \quad (c = 0,7 \text{ in Chloroform})$$

3,880 mg Subst. gaben 7,138 mg CO₂ und 1,871 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₁₂S Ber. C 50,19 H 5,22%

Gef. „ 50,21 „ 5,40%

Bei grösseren Ansätzen wurde 1 kg Glucose in 1 Liter Pyridin suspendiert und unter Rühren im Verlaufe von 6 Tagen 1,1 kg (1,1 Mol) Tosylchlorid in 2 Liter Pyridin zugegeben. Nach dem Acetylieren mit 2,3 kg Acetanhydrid wurde die Mischung in Chloroform aufgenommen und je dreimal mit Wasser, KHCO₃-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Chloroforms wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute an II war stets geringer (20%) als in den kleinen Ansätzen. Eine wesentliche Verminderung der Ausbeute trat auch ein, wenn an Stelle von Pyridin wasserfreie Pyridinbasen verwendet wurden. Zum Lösen von 10 g Glucose waren ungefähr 450 cm³ Pyridinbasen erforderlich.

α -1,2,3,4-Tetraacetyl-*d*-glucose-6-jodhydrin (IIIa)⁴⁾.

Die nicht krystallisierenden Mutterlaugen aus der Herstellung von II (10-g-Ansatz) wurden im Vakuum bei 100° zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wog 19 g. 2 g des Rückstandes und 1 g NaJ wurden in 30 cm³ Acetanhydrid eine Stunde gekocht. Nach etwa 30 Minuten begann die Ausscheidung von Natriumtosylat. Ohne das ausgeschiedene Natriumtosylat zu filtrieren, wurde die erkaltete Reaktionsmasse in 300 cm³ Wasser gegossen und nach kräftigem Umschütteln filtriert. Das ausgefallene Jodhydrin wurde aus 15 cm³ Alkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute an reinem bei 180° schmelzendem Jodid betrug 720 mg (39% der Theorie). Zur Analyse wurde das Präparat 10 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$$[\alpha]_D = +102^\circ \quad (c = 0,6 \text{ in Chloroform})$$

3,754 mg Subst. gaben 5,051 mg CO₂ und 1,398 mg H₂O

C₁₄H₁₉O₉J Ber. C 36,69 H 4,18%

Gef. „ 36,72 „ 4,17%

Bei der Aufarbeitung grösserer Ansätze wurde neben IIIa und Gemischen von IIIa + III noch β -1,2,3,4,6-Pentaacetyl-*d*-glucose gefunden.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Mitbearbeitet von den HH. H. Meyer, G. Riccardi und E. Jäggli.

³⁾ J. Compton, Am. Soc. **60**, 395 (1938); B. Helferich und W. Klein, A. **450**, 226 (1926) geben den Smp. von 203—204° an.

⁴⁾ Vgl. B. Helferich, H. Dressler und R. Griebel, J. pr. [2] **153**, 285 (1939).

β -1,2,3,4-Tetraacetyl-*d*-glucose-6-jodhydrin (III) aus II¹).

2 g β -1,2,3,4-Tetraacetyl-6-tosyl-*d*-glucose und 1 g NaJ wurden in 40 cm³ Acetanhydrid eine Stunde im Sieden gehalten. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie bei der α -Verbindung (IIIa). Die Ausbeute an reinem, bei 148° schmelzendem Jodid betrug 1,75 g (95% der Theorie). Zur Analyse wurde das Präparat 10 Stunden bei 70° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +9,5^{\circ} \quad (c = 1,15 \text{ in Chloroform})$$

3,730 mg Subst. gaben 5,005 mg CO₂ und 1,400 mg H₂O

C₁₄H₁₉O₉J Ber. C 36,69 H 4,18%

Gef. „ 36,62 „ 4,20%

In grösseren Ansätzen (300 g Tosylat) konnten, ohne Erniedrigung der Ausbeute an III, die Menge des Acetanhydrids auf 1½ Liter und die Menge des NaJ auf 90 g reduziert werden.

Thiuroniumjodid (IV) aus III.

458 mg Tetraacetyl-jodhydrin (III) wurden mit 76 mg Thioharnstoff in 5 cm³ Amylalkohol 10 Minuten oder in 5 cm³ *n*-Butanol 30 Minuten gekocht. Beim Erkalten schied sich das Thiuroniumjodid als amorpher Niederschlag (350 mg) ab. Das Thiuroniumjodid wurde in 20 cm³ Aceton gelöst. Bei vorsichtiger Zugabe der gleichen Menge Petroläther krystallisierte das Präparat in feinen Nadeln vom Smp. 225° (u. Zers.). Das Thiuroniumjodid wurde zur Analyse 10 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$$[\alpha]_D = +20^{\circ} \quad (c = 0,7 \text{ in Alkohol});$$

$$+11,3^{\circ} \quad (c = 0,34 \text{ in Wasser})$$

3,740 mg Subst. gaben 4,609 mg CO₂ und 1,480 mg H₂O

C₁₅H₂₃O₉N₂SJ Ber. C 33,72 H 4,34%

Gef. „ 33,63 „ 4,43%

Das Präparat ist leicht löslich in Methanol und Wasser, etwas weniger in Aceton, wenig löslich in Benzol und Essigester. In einem grösseren Ansatz wurden aus 250 g Jodhydrin (III) 200 g reines IV erhalten.

Thiuroniumperchlorat (V) aus IV. 100 mg Thiuroniumjodid (IV) wurden in 1 cm³ Wasser gelöst und mit einer Lösung von 40 mg Natriumperchlorat in 1 cm³ Wasser versetzt. Nach dem Erkalten krystallisierte das Perchlorat in Nadeln vom Smp. 202° (u. Zers.). Zur Analyse wurde das Präparat aus Wasser umkrystallisiert und 30 Stunden bei 110° im Hochvakuum getrocknet.

3,878 mg Subst. gaben 4,920 mg CO₂ und 1,649 mg H₂O

C₁₅H₂₃O₁₃N₂SCl·1 H₂O Ber. C 34,35 H 4,77%

Gef. „ 34,62 „ 4,76%

Thiuronumpikrat (VI) aus IV. 100 mg Thiuroniumjodid (IV) wurden in 1 cm³ Wasser gelöst und mit einer Lösung von 50 mg Pikrinsäure in 4,2 cm³ 0,05-n. Natronlauge versetzt. Das Pikrat wurde aus 4 cm³ Butylalkohol umkrystallisiert. Es schmolz bei 214° (u. Zers.). Das Analysenpräparat wurde 20 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

$$[\alpha]_D = +18^{\circ} \quad (c = 0,2 \text{ in Alkohol})$$

3,694 mg Subst. gaben 5,356 mg CO₂ und 1,345 mg H₂O

C₂₁H₂₅O₁₆N₅S Ber. C 39,69 H 3,96%

Gef. „ 39,57 „ 4,07%

Das Präparat ist gut löslich in Essigester oder Aceton, weniger in Wasser und Alkohol.

¹) Vgl. B. Helferich, H. Dressler und R. Griebel, J. pr. [2] 153, 285 (1939).

β -1,2,3,4-Tetraacetyl-chinovose (VII) aus III bzw. IV¹).

1,2 g β -Tetraacetyl-glucose-6-jodhydrin (III) wurden mit 200 mg Thioharnstoff in 15 cm³ Amylalkohol 10 Minuten gekocht. Die noch warme Lösung wurde mit 3 g *Raney-Nickel* $\frac{1}{2}$ Stunde geschüttelt und dann filtriert. Das eingedampfte Filtrat wog 800 mg. Nach dem Umkrystallisieren aus 5 cm³ Butylalkohol wurden 610 mg reines VII gewonnen (70% der Theorie).

$$[\alpha]_D = +22^\circ \quad (c = 0,9 \text{ in Chloroform})$$

Das bei 151° schmelzende Präparat wurde zur Analyse im Hochvakuum 10 Stunden bei 70° getrocknet.

3,858 mg Subst. gaben 7,141 mg CO₂ und 2,095 mg H₂O

C₁₄H₂₀O₉ Ber. C 50,60 H 6,07%

Gef. „ 50,51 „ 6,08%

Katalytische Hydrierung des Jodhydrins (IV) mit *Raney-Nickel*²).

5 g Jodhydrin (III), 100 cm³ Methanol und 2 g *Raney-Nickel* wurden unmittelbar nach der Zugabe von 800 mg Diäthylamin in Wasserstoffatmosphäre bei 20° geschüttelt. Nach 80 Minuten war die berechnete Menge Wasserstoff (240 cm³) aufgenommen. Die Reduktion wurde unterbrochen, der Katalysator abfiltriert, das Filtrat in 200 cm³ Wasser gegossen und mit 500 cm³ Äther extrahiert. Aus dem Ätherextrakt wurden 1,9 g reines VII vom Smp. 151° gewonnen (52% der Theorie).

Thiuroniumpikrat (VIa) aus IIIa.

458 mg Jodhydrin (IIIa) wurden mit 76 mg Thioharnstoff 10 Minuten in 10 cm³ Amylalkohol im Sieden gehalten. Dann wurde eine warme Lösung von 239 mg Pikrinsäure in 20 cm³ 0,05-n. Natronlauge zugegeben. Nach dem Erkalten krystallisierten aus der wässrigen Lösung 100 mg Thiuroniumpikrat (VIa) aus. Zur Analyse wurde das Präparat aus 5 cm³ Butylalkohol umkrystallisiert und 20 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 180—182°.

$$[\alpha]_D = +80^\circ \quad (c = 0,2 \text{ in Alkohol})$$

3,798 mg Subst. gaben 5,536 mg CO₂ und 1,376 mg H₂O

C₂₁H₂₅O₁₆N₅S Ber. C 39,69 H 3,96%

Gef. „ 39,78 „ 4,05%

 α -1,2,3,4-Tetraacetyl-chinovose (VIIa) aus IIIa³).

2,8 g α -Tetraacetyl-glucose-6-jodhydrin (IIIa) wurden wie die Verbindung III der β -Reihe über das nicht isolierte Thiuroniumsalz mit *Raney-Nickel* reduziert und gaben 1,25 g (55% der Theorie) VIIa. Das bei 117° schmelzende Präparat wurde zur Analyse 30 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$$[\alpha]_D = +122^\circ \quad (c = 1,3 \text{ in Chloroform})$$

3,723 mg Subst. gaben 6,895 mg CO₂ und 2,056 mg Wasser

C₁₄H₂₀O₉ Ber. C 50,60 H 6,07%

Gef. „ 50,54 „ 6,18%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hrn. W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹) B. Helferich und N. M. Bigelow, Z. physiol. Ch. **200**, 263 (1931).

²) Vgl. W. T. Haskins, R. M. Hann und C. S. Hudson, Am. Soc. **68**, 628 (1946).

³) Vgl. B. Helferich, H. Dressler und R. Griebel, J. pr. [2] **153**, 285 (1939).