

ZUR SYNTHESE DES D,L-PICROCINS

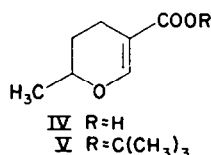
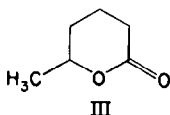
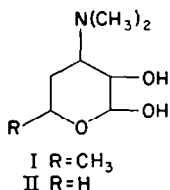
F. KORTE, A. BILOW und R. HEINZ
Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received 19 January 1962)

Abstract—In this paper the synthesis of D,L-picrocine is described. Analytical data, infra-red spectrum, R_f -values obtained from paper chromatography using five different solvent systems, as well as migration velocity during high-voltage electrophoresis of the synthesized material are identical with those obtained from natural picrocine.

Zusammenfassung—Es wird die Synthese von D,L-Picrocin beschrieben, das mit natürlichem Picrocin in den Analysendaten, im IR-Spektrum, in den R_f -Werten bei der Papierchromatographie mit 5 verschiedenen Lösungsmittelsystemen und in der Wanderungsgeschwindigkeit bei der Hochspannungselektrophorese übereinstimmt.

PICROCIN (I) ist ein Desoxyaminosucker, der als Glycosid in mehreren Antibiotica aus der Klasse der Makrolide¹⁻⁸ vorkommt. Seine Strukturformel wurde durch Abbaureaktionen aufgeklärt. Die von uns durchgeführte Synthese bestätigt diese Formel.



Als Ausgangsprodukt für Syntheseveruche wurde zunächst das δ -Caprolacton(III) gewählt. Mit Hilfe der Acyl-lacton-Umlagerung sind aus δ -Caprolacton substituierte 5,6-Dihydro-4H-pyran zugänglich, von denen die 6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-(3)(IV) und ihr t-Butylester(V) in folgenden Reaktionsschritten die Synthese von I ermöglichen sollten:⁹

1. Bromierung von IV bzw. V in 4-Stellung mit N-Bromsuccinimid (NBS) in Tetrachlorkohlenstoff.
2. Austausch des allylständigen Broms gegen die Dimethylamino-Gruppe.
3. Anlagerung von H₂O₂ an die C=C—Doppelbindung von VIII.
4. Entfernung des Substituenten in 3-Stellung durch Isobutylensplaltung und Decarboxylierung.

¹ R. K. Clark Jr., *Antibiotics and Chemotherapy* 3, 663 (1953).

² H. Brockmann, H. B. König and R. Oster, *Chem. Ber.* 87, 856 (1954).

³ R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gaumann, W. Keller, F. Kradolfer, E. Kyburz, L. Keipp, V. Prelog, R. Reusser and H. Zähler, *Helv. chim. Acta* 38, 935 (1955).

⁴ H. Flynn, M. V. Sigal, P. F. Wiley and K. Gerzon, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 3121 (1954).

⁵ A. Djerassi, A. Bowers, R. Hodges and B. Riniker, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 1733 (1956).

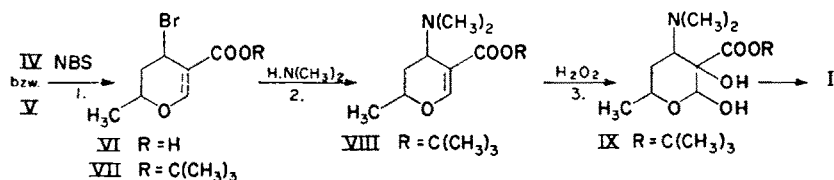
⁶ P. van Dijk, *Helv. Chim. Acta* 38, 937 (1955).

⁷ C. Djerassi, A. Bowers, R. Hodges and B. Riniker, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 1733 (1956).

⁸ H. Els, W. Celmer and K. Murai, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 3777 (1958).

⁹ C. Djerassi and O. Halpern, *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 2022 (1957); *Tetrahedron* 3, 255 (1958).

¹⁰ W. R. Heinz, Dissertation Bonn (1959).

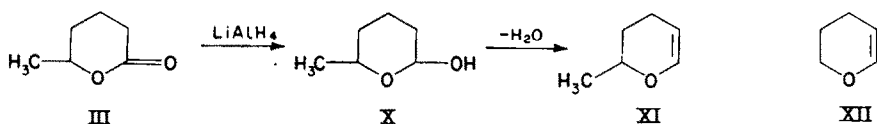


Die Allylbromierung von IV mit NBS in Tetrachlorkohlenstoff führt nicht zu der erwarteten Verbindung(VI). Statt einer Bromierung in 4-Stellung wird die Carboxyl-Gruppe in 3-Stellung gegen Brom ausgetauscht. Wird der *t*-Butylester(V) unter den selben Bedingungen bromiert, so erhält man den 4-Bromester(VII) in glatter Reaktion. Wegen HBr-Abspaltung ist VII nicht unzersetzt destillierbar. Beim Umsatz von VII mit Dimethylamin wird in 45-proz. Ausbeute der 4-Dimethylaminoester(VIII) in Form eines basischen, unzersetzt destillierbaren Öls erhalten.

Die Dihydroxylierung von VIII mit H_2O_2 in *t*-Butanol gelingt unter Verwendung von SeO_2 als Katalysator. UV-Messungen zeigen, dass nach dieser Methode ein Gemisch von 55-proz VIII und 45-proz IX entsteht. Durch überschüssiges H_2O_2 wird nicht die Ausbeute erhöht, sondern die $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ -Gruppe wird oxydativ abgespalten. Bei chromatographischen Trennversuchen an neutralem Al_2O_3 wird ebenfalls Abspaltung der $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ -Gruppe beobachtet.

Erhitzt man das Gemisch von VIII und IX mit *p*-Toluolsulfonsäure in Eisessig-Acetanhydrid kurz zum Sieden, so werden stöchiometrische Mengen CO_2 und Isobutylen abgespalten. Das Reaktionsprodukt ist jedoch grösstenteils verharzt, weil intermediär gebildetes I unter den Reaktionsbedingungen offenbar instabil ist. Eine Isolierung und Identifizierung von I aus dem Reaktionsgemisch gelang nicht. Zu einem zweiten Syntheseweg wurde das 6-Methyl-5, 6-dihydro-4H-pyran(XI) als Ausgangssubstanz gewählt.¹⁰

Als Modellschubstanz wurde auch der homologe Desoxyaminosucker(II) aus 5,6-Dihydro-4H-pyran(XII) dargestellt, das leichter zugänglich ist als XI.



XI wird durch Reduktion von δ -Caprolacton(III) mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran zum 2-Hydroxy-6-methyl-tetrahydropyran(X) und anschliessende Wasserabspaltung gewonnen. Neutrales Al_2O_3 als Dehydratisierungskatalysator gibt hier die höchsten Ausbeuten, bei Verwendung von KHSO_4 , ZnCl_2 oder P_2O_5 sind sie geringer.

Die 2-Äthoxydihydropyrane (XVII und XVIII) werden aus den Dihydropyranen (XI und XII) wie folgt dargestellt:

1. Anlagerung von Brom an die Doppelbindung zu den 2,3-Dibromtetrahydropyranen (XIII und XIV).

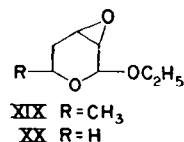
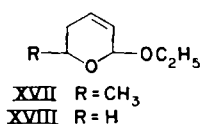
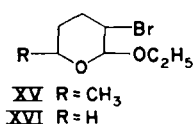
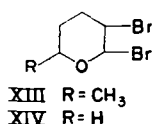
2. Austausch des α -ständigen Bromatoms gegen die Äthoxy-Gruppe mit ammoniakalischem Äthanol.

3. HBr-Abspaltung aus den 2-Äthoxy-3-brom-tetrahydropyranen (XV und XVI) mit Natriumäthylat zu XVII und XVIII.

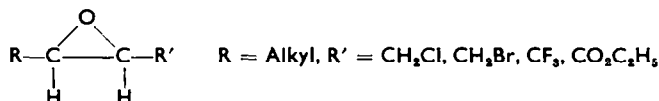
Daraus werden durch Oxydation mit Perbenzoesäure die Epoxyde (XIX und XX)

¹⁰ A. Bilow, Dissertat. Univ. Bonn (1961).

dargestellt, die beim Umsatz mit wässriger Dimethylaminlösung die 2-Äthoxy-3-hydroxy-4-dimethylamino-tetrahydropyran (XXI und XXII) ergeben, die Äthyl-



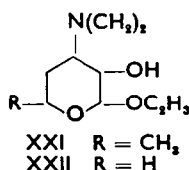
glycoside der Desoxyaminosucker (I und II). Die isomeren 2-Äthoxy-3-dimethylamino-4-hydroxy-tetrahydropyran entstehen hier nicht. Die Reaktion folgt damit einer Regel¹¹ nach der unsymmetrische Epoxyde vom Typ



bei der Reaktion mit HX nur ein Reaktionsprodukt ergeben, und zwar



Entsprechend reagiert auch 1-Alkoxy-2, 3-epoxy-cyclohexan mit Ammoniak, Natrium-methylat und Lithiumalanat zu den 1-Alkoxy-2-hydroxy-Verbindungen¹²⁻¹³.



Wir erhielten XXII auch durch Anlagerung von unterchloriger Säure an XVIII und Austausch des Chlors gegen die Dimethylamino-Gruppe. Hier sind die Ausbeuten jedoch schlechter, der Syntheseweg über die Epoxyde (XIX und XX) ist günstiger.

Die Glycoside der Desoxyaminosucker (I und II) sind sehr hydrolysebeständig. Wenn man das Hydrochlorid von XXII in 2-proz. HCl löst und 24 Stdn. auf 50° erwärmt, wird die Acetal-Gruppierung nicht hydrolysiert. Die günstigsten Hydrolysebedingungen sind 10 Min. Erwärmen auf 100° in 2N HCl. Dabei werden viele Zersetzungsprodukte gebildet, die Ausbeuten der Reaktion liegen um 10-proz. d.Th. Wenn man länger erwärmt oder konzentriertere Säure verwendet, sind die Ausbeuten noch schlechter.

Die Hydrochloride der Desoxyaminosucker sind in Wasser sehr leicht löslich. Beim Umkristallisieren aus Äthanol-Aceton-Äther-Gemischen geht viel Substanz verloren. Daher wurden die Syntheseprodukte chromatographisch gereinigt. Die Verteilungschromatographie an Zellulosepulver mit einem Gemisch von 5-proz.

¹¹ R. E. Parker and N. S. Isaacs, *Chem. Rev.* **59**, 746 (1959).

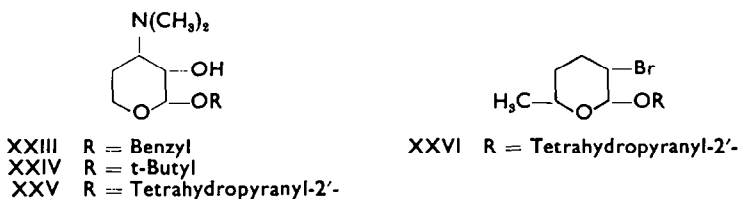
¹² G. E. McCasland, T. J. Matchett and M. Hollander, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 3429 (1952).

¹³ R. U. Lemieux, R. K. Kulling and R. Y. Moir, *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 2237 (1958).

Essigsäure, Äthanol und Essigester im Verhältnis 2:2:3 als Laufmittel gab die besten Resultate.

Das synthetische D,L-Picrocinhydrochlorid und das natürliche picrocinhydrochlorid haben identische IR-Spektren.* Die R_f -Werte bei der Papierchromatographie in 5 verschiedenen Lösungsmittelsystemen sind für das synthetische und das natürliche Desoxyaminosuckerhydrochlorid gleich, ebenso die Wanderungsgeschwindigkeiten bei der Hochspannungselektrophorese bei verschiedenen pH-Werten. Die Analysenwerte des synthetischen Produktes stimmen mit den berechneten Werten überein. Der Schmelzpunkt der synthetischen Substanz liegt bei 139°, der der natürlichen bei 189–191°. Dieser Unterschied muss so erklärt werden, dass bei der Synthese ein Racemat entsteht, während der natürliche Zucker optisch aktiv ist. Die Schmelzpunktsdifferenz kann auch dadurch bedingt sein, dass natürliches und synthetisches I Diastereomere sind. Das ist aber unwahrscheinlich, denn Diastereomere unterscheiden sich meist in den R_f -Werten bei der Chromatographie.

Wir versuchten, die Synthese durch Wahl anderer Ausgangssubstanzen, die eine spätere Hydrolyse unter schonenden Bedingungen zulassen zu modifizieren. Die Darstellung des bisher nicht bekannten 2-Hydroxy-5,6-dihydro-2H-pyrans gelang allerdings nur in einer Ausbeute von 4-proz d.Th. Als Ausgangssubstanz für eine Synthese kommen die 2-Hydroxy-5,6-dihydro-2H-pyrane daher nicht in Betracht.



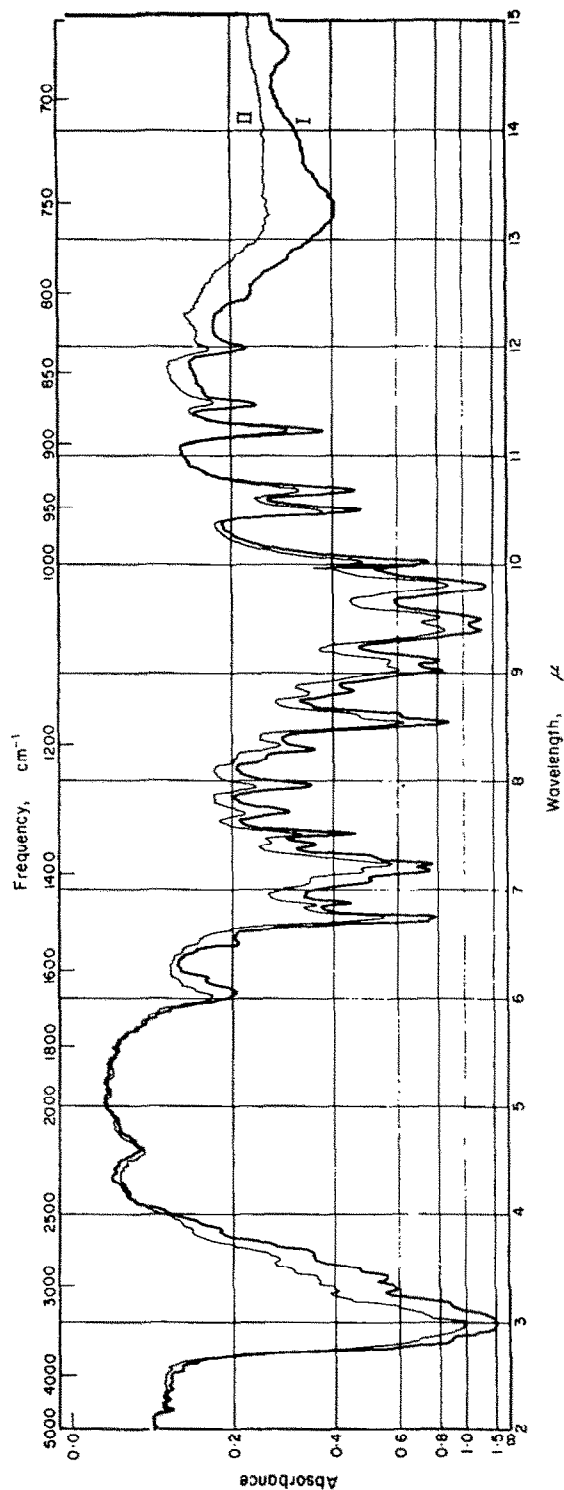
Auf ähnlichem Wege wie das Äthylglycosid(XXII) wurden die Glycoside(XXIII, XXIV und XXV) hergestellt. Durch Spaltung des Benzylglycosids mit Pd und H₂ oder durch Spaltung des t-Butylglycoside durch Erhitzen mit *p*-Toluolsulfonsäure in Eisessig konnte II nicht dargestellt werden, dagegen liess sich das Tetrahydropyranylglycosid(XXV) schon mit verdünnten Säuren leicht verseifen. Dabei entstand II in wesentlich besserer Ausbeute als bei Spaltung des Äthylglycosids. Der Versuch, I nach dieser Methode zu synthetisieren, scheiterte an der Instabilität des Zwischenproduktes(XXVI).

Beschreibung der Versuche

3-Brom-6-methyl-5,6-dihydro-4H-pyran. 15 g 6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyrancarbonsäure-(3) IV (0.105 Mol), 14,2 g N-Bromsuccinimid (NBS) (0.08 Mol) und 1 g Dibenzoylperoxyd werden in 250 ml Tetrachlorkohlenstoff auf dem Wasserbad 10 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf 0° wird das entstandene Succinimid abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Es bleibt ein orangefarbener Sirup, der nicht zur Kristallisation gebracht werden kann. Beim Versuch der Vakuumdestillation werden bei 150–155° Badtemperatur Kohlendioxyd und Bromwasserstoff abgespalten. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird bei 1–3 Torr destilliert, wobei das Destillat in einer Kühlfalle bei –70° aufgefangen wird.

Die Decarboxylierung und HBr-Abspaltung kann auch mit der 3-fachen Menge trockenem Chinolin durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur liegt in diesem Falle bei 125°. Die Ausbeuten an 3-Brom-6-methyl-5,6-dihydro-4H-pyran sind in beiden Fällen annähernd gleich. Farblose Flüssigkeit, die beim Kühlen kristallisiert. Bei Belichtung färbt sich das Präparat violett. Ausbeute

* Siehe Abbild. 1.



ABBILD. 1. IR-Spektrum des synthetischen Picrocin-hydrochlorids (I; 2,91 mg Substanz in 236 mg KBr) und des natürlichen Picrocins (II; 2,87 mg Substanz in 236 mg KBr).*

* Herrn Prof. Brockmann, Göttingen, sind wir für die Überlassung einer Vergleichsprobe zu grossem Dank verpflichtet.

7 g (50% d.Th.). Sdp.₂₀ 63°. UV-Absorption: $\lambda_{\max}$ 212 m μ , ($\log \epsilon = 3.99$). (C₆H₅OBr (177.15) Ber. C, 40.70; H, 5.13; Gef. C, 40.87; H, 5.29%).

6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-t-butylester-(3) (V). 12 g Magnesium werden mit 40 ml absol. Äther übergossen und dazu 70 g Methyljodid in 140 ml Äther getropft. Nach beendeter Reaktion werden 36.5 trockenes t-Butanol in 60 ml Äther zu der Grignardlösung getropft. Es ist zweckmässig, bei beiden Reaktionen das Gefäss zu kühlen.

Zu der Organo-Magnesium-Verbindung werden 79 g 6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-(3)-chlorid in 400 ml absol. Äther unter Kühlung mit Eis/Kochsalz langsam getropft. Nach 12 Stdn. Rühren unter Feuchtigkeitsausschluss wird die Reaktionslösung samt Bodenkörper in eine Mischung von 250 ml Schwefelsäure und 1.2 kg Eis gegossen und der Ester mit 1.2 l Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird 2 $\times$ mit Wasser und 1 $\times$ mit Kaliumhydrogen-carbonat-lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Fraktionierung i. Vak. ergibt eine farblose Flüssigkeit von angenehmem Geruch.

Ausbeute: 70 g (71.5% d.Th.), Sdp._{0.01} 53.5°. UV-Absorption: $\lambda_{\max} = 237$ m μ ($\log \epsilon = 4.13$) (C₁₁H₁₈O₃ (198.2) Ber. C, 66.60; N, 9.15; Gef. C, 66.31; H, 9.31%).

4-Dimethylamino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-t-butyl-ester (3) (VIII). 18.6 g 6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-carbonsäure-t-butylester-(3) (V) werden mit 14.2 g NBS und 1.8 g Dibenzoylperoxyd in 80 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff auf dem Wasserbad erwärmt. Die Reaktion ist in 4 Min. beendet. Da der 4-Bromester (VII) nicht destillierbar ist, wird die folgende Reaktion mit dem Rohprodukt ausgeführt.

Zu der Lösung von VII in Tetrachlorkohlenstoff werden bei 0° unter Rühren 8.45 g Dimethylamin in absol. Dioxan getropft. Nach beendetem Zutropfen lässt man noch 2 Stdn. bei Raumtemperatur rühren und saugt das ausgefallene Hydrobromid ab. Nach Verdampfen der Lösungsmittel i. Vak. bleibt ein braunes Öl, das in 30 ml 2N HCl gelöst wird (Eiskühlung). Nicht bromierter 6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-t-butyl-ester(3) (V) und höher bromierte Anteile werden durch Ausschütteln mit 3 $\times$ je 25 ml Äther entfernt. Die braune, salzsaure Lösung wird bei 0° mit Kaliumcarbonat-lösung auf p_H 9 gebracht. Mit 5 $\times$ je 50 ml Äther wird das Amin extrahiert, die vereinigten Ätherauszüge werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wird der 4-Dimethylamino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-pyran-t-butylester-(3) i. Vak. fraktioniert. Farbloses, stark basisches Öl. Ausbeute: 8.5 g (44.5% d. Th.), Sdp._{0.01} 52–53°. UV-Absorption: $\lambda_{\max} = 229$ m μ ($\log \epsilon = 3.82$). (C₁₃H₂₁NO₃ (241.3) Ber. C, 64.70; H, 9.61; N, 5.80; Gef. C, 64.80; H, 9.56; N, 5.90%).

2,3-Dihydroxy-6-methyl-4-dimethylamino-tetrahydropyran-carbonsäure-t-butylester-(3) (IX). 8.9 g VIII (0.037 Mol) werden mit 2.52 g H₂O₂ (0.074 Mol) in t-Butanol umgesetzt. 0.3 g SeO₂ (subl) werden als Katalysator hinzugegeben. Nach 20-stdg. Rühren ist die Reaktionslösung farblos. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, wobei ein gelblicher Sirup zurückbleibt. Nach UV-Messungen besteht der Sirup aus 55% Ausgangsester und 45% Dihydroxyester. Das IR-Spektrum des Gemisches weist eine starke Hydroxylbande und nur geringe Doppelbindungsanteile auf. Da die N-Oxyde der beiden Aminoverbindungen vorliegen, ist eine destillative Trennung nicht möglich.

Isobutylenspaltung von 2,3-Dihydroxy-6-methyl-4-dimethylamino-tetra-hydropyran-carbonsäure-t-butylester-(3). 11 g des obigen Gemisches aus 45% Dihydroxyverbindung und 55% ungesättigter Komponente (zus. 0.043 Mol) werden in 30 ml Eisessig gelöst und mit 7.8 g p-Toluol-sulfonsäure (0.041 Mol) und 4.65 g Acetanhydrid (0.045 Mol) in 30 ml Eisessig versetzt. Man erwärmt die Reaktionslösung 2 Min. zum Sieden Dabei werden quantitativ Isobutylen und Kohlendioxyd abgespalten. Nach weiteren 5 Min. wird die Reaktion abgebrochen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. bleibt ein braunes Öl, das einen positiven TTC-Test (Triphenyl-tetrazoliumchlorid) gibt. Chromatographisch lässt sich darin kein Picrocin nachweisen.

2-Hydroxy-6-methyl-tetrahydropyran (X). 114 g δ -Caprolacton (III) werden in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf –20° abgekühlt. 10.5 g LiAlH₄, gelöst in 100 ml Tetrahydrofuran, werden unter Rühren langsam dazugetropt. Die Reaktionstemperatur wird zwischen –25 und –20° gehalten. Nach Beendigung der Reduktion lässt man die Temperatur langsam auf 0° ansteigen und destilliert dann i. Vak. soviel Lösungsmittel ab, dass der Rückstand dickflüssig wird. Dann wird in 300 g Eis und 55 g H₂SO₄ eingegossen. Man nimmt in Äther auf, wäscht den ätherischen Extrakt mit NaHCO₃-Lösung neutral und destilliert nach Trocknen mit MgSO₄. Man erhält 72 g (62% d. Th.) 2-Hydroxy-6-methyl-tetrahydropyran. Sdp.₇ 72°. (C₆H₁₂O₂, (116.2) Ber. C, 62.23; H, 10.42; Gef. C, 62.52; H, 10.49%).

6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyran (XI). 50 g 2-Hydroxy-6-methyl-tetrahydropyran (X) werden

zusammen mit 3 g Al_2O_3 (neutrales Al_2O_3 , Aktivitätsstufe 1 Fa. Woelm, Eschwege) in einem Kolben mit niedrig angesetztem Kühler im Metallbad erwärmt. Bei 150° setzt die Reaktion ein, und ein Gemisch von Wasser und XI destilliert über. Mit Nachlassen der Reaktion wird die Badtemperatur langsam weiter bis auf 240° erhöht. Wenn nichts mehr übergeht, wird das Wasser im Scheidetrichter abgetrennt und XI nach Trocknen mit K_2CO_3 destilliert. Ausbeute: 33 g (78% d. Th.). Sdp.₇₆₀ $102\text{--}104^\circ$. ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$ (98.1) Ber. C, 73.43; H, 10.27; Gef. C, 73.63; H, 10.69%).

2,3-Dibrom-6-methyl-tetrahydropyran (XIII). 98 g 6-Methyl-5,6-dihydro-4H-pyran (XI) werden in 100 ml CCl_4 gelöst und bei -40° langsam mit einer Lösung von 160 g Brom in 60 ml CCl_4 bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Dann lässt man auf Zimmertemperatur kommen und destilliert das CCl_4 i. Vak. ab. Man erhält 248 g einer gelblichen an der Luft rauchenden Flüssigkeit, die sich nicht unzersetzt destillieren lässt.

2-Äthoxy-3-brom-6-methyl-tetrahydropyran (XV). 248 g 2,3-Dibrom-6-methyl-tetrahydropyran (XIII) werden unter Rühren in 400 ml mit NH_3 gesättigtes Äthanol getropft. Durch Eiskühlung wird die Temperatur unter 10° gehalten. Man lässt dann über Nacht stehen, fügt 400 ml Äther und entfernt das NH_4Br und die Hauptmenge des Äthanol durch Waschen mit Wasser. Nach Trocknen mit MgSO_4 wird destilliert. Man erhält 169 g (69% d. Th.) 2-Äthoxy-3-brom-6-methyl-tetrahydropyran. Sdp.₁₀ 101° . ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Br}$ (223.1) Ber. Br, 35.82; Gef. Br, 36.21%).

2-Äthoxy-6-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran (XVII). Man lässt 150 g 2-Äthoxy-3-brom-6-methyl-tetrahydropyran (XV) in 200 ml Äthanol, in dem 18 g Na gelöst sind, 6 Stdn. unter Rückfluss sieden. Nach Erkalten gibt man 300 ml Äther hinzu und entfernt das NaBr und die Hauptmenge des Äthanol durch Waschen mit Wasser. Nach Trocknen mit MgSO_4 wird destilliert. Man erhält 51 g (57% d. Th.) 2-Äthoxy-6-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran. Sdp.₁₀ 51° . UV-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 209 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 2.3$). ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ (142.2) Ber. C, 67.57; H, 9.93; Gef. C, 67.40; H, 9.75%).

2-Äthoxy-3,4-epoxy-tetrahydropyran (XX). 12.8 g 2-Äthoxy-5,6-dihydro-2H-pyran (XVIII) dargestellt nach¹⁴ werden zu 13.8 g Perbenzoesäure, gelöst in 350 ml CHCl_3 , gegeben und zwei Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wird 4 Stdn. im Wasserbad von 70° erwärmt und nach Abkühlen mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO_4 wird destilliert. Man erhält 10 g (70% d. Th.) 2-Äthoxy-3,4-epoxy-tetrahydropyran. Sdp.₈ 72° . UV-Spektrum $\lambda_{\text{max}} = 210 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1.72$). ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$ (144.2) Ber. C, 58.32; H, 8.39; Gef. C, 57.90; H, 8.42%; MG, 147).

2-Äthoxy-3,4-epoxy-6-methyl-tetrahydropyran (XIX). 22 g 2-Äthoxy-6-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran (XVII) werden zu 21.5 g Perbenzoesäure, gelöst in 450 ml CHCl_3 , gegeben und zwei Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschliessend wird im Wasserbad 6 Stdn. zum Sieden unter Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen wird mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Die Destillation ergibt 16.2 g (66% d. Th.) 2-Äthoxy-3,4-epoxy-6-methyl-tetrahydropyran. Sdp.₇ 77° . UV-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} 209 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 1.87$). ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ (158.2) Ber. C, 60.74; H, 8.92; Gef. C, 61.07; H, 8.67%).

2-Äthoxy-3-hydroxy-4-dimethylamino-tetrahydropyran (XXII). 9 g 2-Äthoxy-3,4-epoxy-tetrahydropyran (XX) werden mit 20 g 33-proz. wässriger Dimethylaminlösung im Bombenrohr 14 Stdn. auf 80° erwärmt. Dann wird 4 $\times$ mit 25 ml CHCl_3 extrahiert, die CHCl_3 -Lösung wird mit MgSO_4 getrocknet und destilliert. Farbloses Öl, das teilweise im Kühler kristallin erstarrt. Ausbeute: 10.2 g (86% d. Th.). Sdp._{0.05} 54° , Schmp. 63° aus Ligroin. UV-Spektrum $\lambda_{\text{max}} = 210 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 2.67$). ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}$ (189.3) Ber. C, 57.12; H, 10.12; N, 7.40; Gef. C, 57.28; H, 9.82; N, 7.13%).

2-Äthoxy-3-hydroxy-4-dimethylamino-6-methyl-tetrahydropyran (XXI). 8.5 g 2-Äthoxy-3,4-epoxy-6-methyl-tetrahydropyran (XIX) werden mit 15 g 33-proz. wässriger Dimethylaminlösung im Einschmelzrohr 14 Stdn. auf 80° erwärmt. Nach Abkühlen wird 5 $\times$ mit 25 ml CHCl_3 ausgeschüttelt, die CHCl_3 -Lösung wird mit MgSO_4 getrocknet und dann destilliert. Farbloses Öl, das nach längerem Stehen kristallisiert. Ausbeute 9.4 g (86% d. Th.). Sdp._{0.3} 68° Schmp. 45° UV-Spektrum $\lambda_{\text{max}} = 210 \text{ m}\mu$, ($\log \epsilon = 2.62$). ($\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ (203.3) Ber. C, 59.08; H, 10.41; N, 6.89; Gef. C, 59.13; H, 10.39; N, 6.96%).

Hydrolyse von 2-Äthoxy-3-hydroxy-4-dimethylamino-tetrahydropyran (XXII). 1 g XXII wird in 5 ml Wasser gelöst und tropfenweise mit konz. HCl versetzt, bis die Lösung 2n an HCl ist. Dann wird 24 Stdn. auf 50° erwärmt. Nach Neutralisation mit NaHCO_3 wird i. Vak. zur Trockene gebracht, in absol. Äthanol aufgenommen und nach Abfiltrieren vom NaCl erneut i. Vak. eingedunstet. Man erhält 0.9 g eines gelben Öls das beim Verreiben mit Aceton kristallisiert. Nach Umkristallisieren

¹⁴ G. F. Woods and H. Sanders, *J. Amer. Chem. Soc.* **68**, 2483 (1946).

aus Aceton-Äther erhält man farblose Kristalle. Schmp. 163°. ($C_8H_{10}O_3NCl$ (225.8) Ber. N, 6.21; Cl, 15.71; Gef. N, 6.07; Cl, 15.67%).

3 g 2-Äthoxy-3-hydroxy-4-dimethylamino-tetrahydropyran(XXII) werden in 10 ml Wasser gelöst und mit HCl vorsichtig neutralisiert. 3 ml konz. HCl werden noch hinzugefügt, dann wird 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlen wird mit $NaHCO_3$ neutralisiert und i. Vak. zur Trockene gebracht. Es wird in 20 ml absol. Äthanol aufgenommen, filtriert und wieder zur Trockene gebracht. Man erhält 2.2 g ölige Substanz, die in Äthanol-Aceton gelöst und bis zum Auftreten einer Trübung mit Äther versetzt wird. Beim Stehen im Kühlschrank fallen 0.5 g (16% d. Th.) leicht grau gefärbte, pulvrige Kristalle aus, die fest am Glas haften. Nach dreimaligem Umkristallisieren schmelzen sie bei 184°. Die Substanz ist 2,3-Dihydroxy-4-dimethylamino-tetrahydropyran:HCl. ($C_8H_{11}O_3NCl$ (197.7) Ber. C, 42.53; H, 8.16; N, 7.09; Cl, 17.94; Gef. C, 42.02; H, 7.91; N, 7.02; Cl, 16.86%).

Hydrolyse von 2-Äthoxy-3-hydroxy-4-dimethylamino-6-methyl-tetrahydropyran (XXI). 6.9 g 2-Äthoxy-3-hydroxy-4-dimethylamino-6-methyl-tetrahydropyran(XXI) werden in 20 ml Wasser gelöst. Es wird soviel konz. HCl hinzugefügt, dass die Lösung 2N an HCl ist. Dann wird 20 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und nach Abkühlen mit $NaHCO_3$ neutralisiert. Es wird i. Vak. zur Trockene gebracht, der braune Rückstand wird in absol. Äthanol aufgenommen und nach Filtrieren wird wieder i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in Äthanol-Aceton aufgenommen und bis zum Auftreten einer Trübung mit Äther versetzt. Man erhält 0.9 g (13% d. Th.) kristallines 2,3-Dihydroxy-4-dimethylamino-6-methyl-tetrahydropyran:HCl, das weiter durch Chromatographie gereinigt wird. Es wird an Zellulosepulver (Whatman) mit einem Gemisch von 5-proz. Essigsäure: Äthanol:Essigester im Verhältnis 2:2:3 chromatographiert. Nach zweimaliger Chromatographie und Umkristallisieren aus Äthanol Aceton-Äther schmilzt das 2,3-Dihydroxy-4-dimethylamino-6-methyl-tetrahydropyran:HCl bei 139°. Das IR-Spektrum ist mit dem des natürlichen Picrocin-hydrochlorids identisch. ($C_8H_{11}O_3NCl$ (211.7) Ber. C, 45.39; H, 8.57; N, 6.62; Cl, 16.75; Gef. C, 45.51; H, 8.72; N, 6.41; Cl, 15.67%).

Papierchromatographische Versuche. Es wird absteigend chromatographiert auf Papier 2043 (Schleicher und Schüll), Länge der Chromatogramme 40 cm, Sprühreagens TTC (Triphenyltetrazoliumchlorid).

Wassergesättigtes Collidin		R_f : 0.53 und 0.64
Pyridin:Aceton:H ₂ O:Essig	5:4:3:2	R_f : 0.71
5% Essigsäure:Propanol:Aceton	1:1:1	R_f : 0.71
5% Essigsäure:Äthanol:Essigester	1:1:1	R_f : 0.67
n-Butanol:Pyridin:H ₂ O	3:1:3	R_f : 0.27

Bei allen Versuchen zeigten synthetisches und natürliches Desoxyaminosuckerhydrochlorid keine Unterschiede.

Hochspannungselektrophorese. In Puffergemischen mit den pH-Werten 1.9 3.5 und 6.5 haben synthetisches und natürliches Desoxyaminosuckerhydrochlorid identische Wanderungsgeschwindigkeiten von ca. 9.4 cm/Stde. bei einer angelegten Spannung von 1700 V. Länge des Elektrophogramms 41 cm.

2-Hydroxy-5,6-dihydro-2H-pyran. 18 g 2-Hydroxy-3-brom-tetrahydropyran, dargestellt nach¹⁵ werden mit 90 ml Äthanol, in dem 5 g Na gelöst sind, 2 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Dann werden 100 ml Äther hinzugefügt, durch Waschen mit Wasser werden das NaBr und die Hauptmenge des Äthanol entfernt und nach Trocknen mit $MgSO_4$ wird destilliert. Ausbeute: 0.4 g (4% d. Th.). Sdp.₁₁ 36° UV-Spektrum: λ_{max} 255 m μ ($\log \epsilon = 1.55$) λ_{max} 210 m μ ($\log \epsilon = 2.07$).

Das Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei 162° und zeigt im Mischschmelzpunkt mit einer authentischen nach¹⁴ dargestellten Probe keine Depression. ($C_{11}H_{12}O_5N_4$ (280.1) Ber. N, 19.99; Gef. N, 19.90%).

2-Benzoyloxy-5,6-dihydro-2H-pyran. 116 g 2,3-Dibrom-tetrahydropyran (XIV) werden in 50 ml Äther gelöst und unter Kühlung mit Eis in eine mit NH_3 gesättigte Lösung von 250 g Benzylalkohol in 250 ml Äther getropft. Dabei wird weiter NH_3 eingeleitet. Nach Stehen über Nacht wird filtriert, mit Wasser gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Der Äther wird vom Wasserbad abdestilliert, der Rückstand wird 6 Stdn. mit einer Lösung von 20 g Na in 300 ml Äthanol unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wird in 400 ml Äther aufgenommen, filtriert, mit Wasser gewaschen und nach

¹⁵ R. Paul, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (5) 1, 1397 (1934).

Trocknen mit MgSO_4 destilliert. Ausbeute: 36 g (38% d. Th.) Sdp._{0.01} 61°. UV-Spektrum: λ_{max} 263, 257, 251, 210 μ ($\log \epsilon = 2.25, 2.36, 2.28, 3.95$). ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (190.2) Ber. C, 75.76; H, 7.42; Gef. C, 75.62; H, 7.59%).

2-Benzoyloxy-3,4-epoxy-tetrahydropyran. 19 g 2-Benzoyloxy-5,6-dihydro-2H-pyran werden mit 15 g Perbenzoesäure, gelöst in 225 ml CHCl_3 , zusammengegeben und nach Stehen über Nacht 4 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erwärmt. Nach Abkühlen wird mit NaHCO_3 -Lösung geschüttelt und nach Trocknen mit MgSO_4 destilliert. Ausbeute: 14 g (68% d. Th.). UV-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 262, 256, 251, 210 \mu$ ($\log \epsilon = 2.31, 2.45, 2.48, 3.77$) Sdp._{0.1} 94°. ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (206.2) Ber. C, 69.88; H, 6.84; Gef. C, 69.69; H, 6.85%).

2-Benzoyloxy-3-hydroxy-4-dimethylamino-tetrahydropyran (XXIII). 14 g 2-Benzoyloxy-3,4-epoxy-tetrahydropyran werden mit 15 ml 33-proz. wässriger Dimethylaminlösung im Einschlussrohr 14 Stdn. auf 80° erwärmt. Dann wird 4 × mit 30 ml CHCl_3 extrahiert, die CHCl_3 -Lösung wird mit MgSO_4 getrocknet und dann destilliert. Ausbeute: 13.5 g (79% d. Th.). Sdp._{0.01} 109°. UV-Spektrum $\lambda_{\text{max}} = 263, 256, 251, 209 \mu$ ($\log \epsilon = 2.46, 2.58, 2.61, 3.97$). ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ (251.3) Ber. C, 66.90; H, 8.42; N, 5.57; Gef. C, 66.78; H, 8.72; N, 5.56%).

2-t-Butyloxy-3-brom-tetrahydropyran. 120 g 2,3-Dibrom-tetrahydropyran (XIV) werden in 50 ml Äther gelöst und unter Kühlung mit Eis in eine mit NH_3 gesättigte Lösung von 160 g t-Butanol in 50 ml Äther getropft. Dabei wird weiter NH_3 eingeleitet. Man lässt über Nacht stehen, gibt noch 150 ml Äther hinzu und filtriert. Es wird mit Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und destilliert. Ausbeute: 21 g (18% d. Th.). UV-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 209 \mu$ ($\log \epsilon = 2.52$). Sdp._{0.3} 45°. ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Br}$ (237.2) Ber. C, 45.58; H, 7.23; Br, 33.70; Gef. C, 45.33; H, 7.15; Br, 33.97%).

*** 2-t-Butyloxy-5,6-dihydro-2H-pyran.** 17 g 2-t-Butyloxy-3-brom-tetrahydropyran werden mit 3 g, Na, gelöst in 30 ml Äthanol, 5 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Es wird 75 ml Äther aufgenommen mit Wasser gewaschen und nach Trocknen mit MgSO_4 destilliert. Ausbeute: 8.9 g (79% d. Th.). Sdp.₁₀ 56°. UV-Spektrum $\lambda_{\text{max}} = 209 \mu$ ($\log \epsilon = 2.12$). ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$) (156.2) Ber. C, 69.19; H, 10.32; Gef. C, 69.20; H, 10.38%).

2-t-Butyloxy-3,4-epoxy-tetrahydropyran. 13 g 2-t-Butyloxy-5,6-dihydro-2H-pyran werden mit 12 g Perbenzoesäure, gelöst in 200 ml CHCl_3 , über Nacht stehengelassen und dann 2 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden unter Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen wird mit NaHCO_3 -Lösung geschüttelt und nach Trocknen mit MgSO_4 destilliert. Ausbeute: 11 g (76% d. Th.). Sdp.₁₀ 89°. UV-Spektrum $\lambda_{\text{max}} = 209 \mu$ ($\log \epsilon = 2.13$). ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ (172.2) Ber. C, 62.76; H, 9.36; Gef. C, 63.16; H, 9.34%).

2-t-Butyloxy-3-hydroxy-4-dimethylamino-tetrahydropyran (XXIV). 9.5 g 2-t-Butyloxy-3,4-epoxy-tetrahydropyran werden mit 15 ml 33-proz. wässriger Dimethylaminlösung im Einschlussrohr 14 Stdn. auf 80° erwärmt. Dann wird mit CHCl_3 extrahiert, die CHCl_3 -Lösung wird mit MgSO_4 getrocknet und dann destilliert. Ausbeute: 10.4 g (87% d. Th.) Sdp._{0.05} 62°. UV-Spektrum $\lambda_{\text{max}} = 209 \mu$ ($\log \epsilon = 2.88$). ($\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ (217.3) Ber. C, 60.80; H, 10.67; N, 6.45; Gef. C, 60.42; H, 10.85; N, 6.71%).

2-Tetrahydropyran-2'-oxy-3-brom-tetrahydropyran. Zu 18 g Dihydropyran (XII) werden 0.2 ml mit HCl gesättigter Äther und 18 g 2-Hydroxy-3-brom-tetrahydropyran gegeben. Die Mischung erwärmt sich spontan auf 70°. Nach 30 Min. wird mit Sodalösung geschüttelt und nach Trocknen mit K_2CO_3 destilliert. Ausbeute: 20 g (75% d. Th.). Sdp._{0.1} 67°. UV-Spektrum $\lambda_{\text{max}} = 209 \mu$ ($\log \epsilon = 2.07$). ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Br}$ (265.1) Ber. C, 45.31; H, 6.47; Br, 30.15; Gef. C, 45.27; H, 6.54; Br, 30.59%).

2-Tetrahydropyran-2'-oxy-5,6-dihydro-2H-pyran. 30 g 2-Tetrahydropyran-2'-oxy-3-brom-tetrahydropyran werden mit 6 g Na in 100 ml Äthanol 6 Stdn. zum Sieden unter Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen werden 150 ml Äther hinzugefügt, es wird filtriert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO_4 wird destilliert. Ausbeute: 12.7 g (69% d. Th.). Sdp._{0.05} 48°. UV-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 208 \mu$ ($\log \epsilon = 2.10$). ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (184.2) Ber. C, 65.19; H, 8.75; Gef. C, 65.01; H, 9.03%).

2-Tetrahydropyran-2'-oxy-3,4-epoxy-tetrahydropyran. 14.7 g 2-Tetrahydropyran-2'-oxy-5,6-dihydro-2H-pyran werden mit 11.6 g Perbenzoesäure in 190 ml CHCl_3 umgesetzt. Nach Stehen über Nacht wird 3 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erwärmt. Dann wird mit NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt und nach Trocknen mit MgSO_4 destilliert. Ausbeute: 5.5 g (34% d. Th.) UV-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 209 \mu$ ($\log \epsilon = 2.19$) Sdp._{0.1} 73°. ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (200.2) Ber. C, 59.98; H, 8.05; Gef. C, 59.99; H, 8.45%).

2-Tetrahydropyranyl-2'-oxy-3-hydroxy-4-dimethylamino-tetrahydropyran (XXV). 5.5 g 2-Tetrahydropyranyl-2'-oxy-3,4-epoxy-tetrahydropyran werden mit 14 ml 30-proz. wässriger Dimethylaminlösung im Bombenrohr 14 Stdn. auf 80° erwärmt. Nach Abkühlen wird mit CHCl_3 extrahiert, mit MgSO_4 getrocknet und destilliert. Ausbeute: 4.7 (70% d. Th.) gelbliches, hochviskoses Öl, das nach längerem Stehen fest wird und nach Umkristallisieren aus Ligroin bei 91° schmilzt. UV-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 209 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 2.57$). $\text{Sdp.}_{0.1} 96^\circ$. ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ (245.3) Ber. C, 58.75; H, 9.45 N, 5.71; Gef. C, 58.51; H, 9.74; N, 5.76%).

2,3-Dihydroxy-4-dimethylamino-tetrahydropyran:HCl. 1 g XXV wird in 10 ml Äthanol gelöst, mit äthanolischer HCl schwach angesäuert und in der Kälte stehengelassen. Nach 2 Tagen wird i. Vak. eingeeengt. Man erhält farblose Kristalle, die mit einer rötlichen Schmiere vermischt sind. Sie werden in wässrigem Äthanol gelöst, mit Aktivkohle erwärmt und nach Filtrieren bis zur eintretenden Trübung mit Äther versetzt. Bei längeren Stehen fallen 0.4 g (50% d. Th.) feine, farblose Kristalle aus. Schmp. 189°. Nach IR-Spektrum und im Mischschmelzpunkt identisch mit dem durch Verseifung des Äthylglycosids gewonnenem Produkt. ($\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NCl}$ (197.7) Ber. C, 42.53; H, 8.16; N, 7.09; Cl, 17.94; Gef. C, 43.04; H, 7.98; N, 7.18; Cl, 18.39%^a