

76. Laura C. Stewart, Emmanuel Zisis und Nelson K. Richtmyer^{*)}: Die Bildung von 2.7-Anhydro- β -D-gluco-heptulopyranose durch Einwirkung von Säure auf D-gluco-Heptulose und von Alkali auf Phenyl- α -D-gluco-heptulopyranosid

[Aus den: National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Bethesda, Md., U. S. A.]

(Eingegangen am 26. September 1955)

Herrn Professor Dr. K. Freudenberg zum 70. Geburtstage gewidmet

Beim Kochen von D-gluco-Heptulose mit $n/2$ H_2SO_4 entstehen in ungefähr 2-proz. Ausbeute 2.7-Anhydro- β -D-gluco-heptulopyranose und vermutlich Di- α -D-gluco-heptulopyranose-2.1':2'.1-dianhydrid, das auch mit kalter konz. Säure aus D-gluco-Heptulose erhalten werden konnte.

Durch Kondensation von α -D-gluco-Heptulose-hexaacetat mit Phenol in Gegenwart von *p*-Toluolsulfinsäure oder Zinkchlorid entstand Phenyl- α -D-gluco-heptulopyranosid-pentaacetat. Entacetylierung und nachfolgender Abbau des Phenyl- α -D-gluco-heptulopyranosids mit heißem, wäßrigem Alkali ergab wie oben 2.7-Anhydro- β -D-gluco-heptulopyranose.

Die Überführung eines reduzierenden Zuckers in ein monomeres, nicht reduzierendes Anhydrid unter dem Einfluß von Säure ist zuerst 1917 von F. B. La Forge und C. S. Hudson¹⁾ beobachtet worden. Sie fanden, daß Sedohexulose, deren Struktur später V. Ettel²⁾ als D-altro-Heptulose bewiesen hat, durch warme, wäßrige Säure leicht in ein Gleichgewichtsgemisch übergeführt wird, das 80 % des nicht reduzierenden Anhydrids Sedohexulosenan enthält. Die Struktur letzterer Substanz wurde, obwohl lange zweifelhaft, in diesem Laboratorium als 2.7-Anhydro- β -D-altro-heptulopyranose endgültig sichergestellt³⁾. Etwas später wurde eine ähnliche Erscheinung bei Arbeiten über Neolactose und D-Altrose gefunden.

Der Wert von $[\alpha]_D^{20} = -98^\circ$, der für die Drehung von D-Altrose – die durch Säurehydrolyse von Neolactose (einer D-Galaktoyl-D-altrose⁴⁾ gebildet wurde –, berechnet worden war, stimmte nicht mit $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$ überein, was dem nachher von W. C. Austin und F. L. Humoller⁵⁾ für krist. L-Altrose gefundene Wert von -32° entsprach. Der Grund dieser Unstimmigkeit wurde klar, als D-Altrose mit verd. Salzsäure erhitzt wurde. Unter diesen Bedingungen verlor die Lösung 57 % der reduzierenden Wirkung⁶⁾, und es bildete sich ein Gleichgewicht zwischon dem Zucker und einem stark linksdrehenden krist. Anhydrid⁷⁾, der 1.6-Anhydro- β -D-altropyranose⁸⁾.

^{*)} Gastmitarbeiter bei Prof. K. Freudenberg an der Universität Heidelberg 1928/29.

¹⁾ J. biol. Chemistry 80, 61 [1917].

²⁾ Collect. czechoslov. chem. Commun. 4, 513 [1932].

³⁾ a) J. W. Pratt, N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 73, 1876 [1951]; b) ebenda 74, 2200 [1952].

⁴⁾ A. Kunz u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 48, 2435 [1926].

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. 56, 1153 [1934].

⁶⁾ N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 57, 1716 [1935].

⁷⁾ N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 61, 214 [1939].

⁸⁾ N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 62, 961 [1940].

Die Altro-Konfiguration, wie sie bei **D**-Altrose, **L**-Altrose⁹⁾ und **D**-*altro*-Heptulose vorliegt, wurde als etwas Besonderes angesehen, da Altro-Zucker Anhydride in verdünnter Säure bildeten. E. Sorkin und T. Reichstein⁹⁾ berichteten 1945, daß **D**-Idose unter ähnlichen Bedingungen bis zu 75% in ein krist. **D**-Idosan übergeführt wird; da dieses gegenüber Perjodat in genau der gleichen Weise wie Lävoglucosan¹⁰⁾ und **D**-Altrosan reagierte, wurde es analog als 1.6-Anhydro- β -**D**-idopyranose angesprochen. Zwei andere Zucker mit Ido-Konfiguration wurden später untersucht: **D**-*ido*-Heptulose, die 2.7-Anhydro- β -**D**-*ido*-heptulopyranose in 85-proz. Ausbeute bildet¹¹⁾, und **D**-*glycero*-**D**-*ido*-Hep-
tose¹²⁾, die mit 43-proz. Ausbeute in 1.6-Anhydro-**D**-*glycero*- β -**D**-*ido*-heptopyranose übergeführt wurde¹³⁾.

Überraschenderweise fanden wir dann in unserem Laboratorium, daß **L**-*gulo*-Heptulose beim Erhitzen mit 0.2 *n* HCl auf 98° innerhalb 1 Stde. in ein Gleichgewichtsgemisch überging, das ungefähr 80% 2.7-Anhydro- β -**L**-*gulo*-heptulopyranose enthielt¹⁴⁾. Anschließend zeigte sich, daß **D**-Gulose wenigstens 43% 1.6-Anhydro- β -**D**-gulopyranose¹⁵⁾ bildet, und aus **D**-*glycero*-**D**-*gulo*-Heptose erhielten wir zwei monomere, kristallisierte, nicht reduzierende Anhydride¹⁶⁾. Eines von diesen, das sich in ungefähr 7-proz. Ausbeute bildete, besaß die gewöhnliche 1.5:1.6-Ringverknüpfung und wurde als 1.6-Anhydro-**D**-*glycero*- β -**D**-*gulo*-heptopyranose identifiziert, die schon von der Einwirkung von Alkali auf Phenyl-**D**-*glycero*- β -**D**-*gulo*-heptopyranosid her bekannt war¹⁷⁾. Das andere Produkt, das in etwa 12-proz. Ausbeute entstand, stellte einen neuen Typ der Ringverknüpfung dar; seine Struktur wurde durch Oxydation mit Perjodat als 1.7-Anhydro-**D**-*glycero*- β -**D**-*gulo*-heptopyranose aufgeklärt.

Eine andere ungewöhnliche Ringverknüpfung wurde in einer Arbeit von L. P. Zill und N. E. Tolbert¹⁸⁾ für ein zweites Anhydrid der Sedoheptulose bei der Einwirkung von Säure gefordert. Dieses wird in nur 2-proz. Ausbeute unter Bedingungen gebildet, die gleichzeitig 80% Sedoheptulosan (2.7-Anhydro- β -**D**-*altro*-heptulopyranose) ergeben; das neue Anhydrid ist neuerdings kristallin erhalten und seine Struktur als 2.7-Anhydro- β -**D**-*altro*-heptulofuranose¹⁹⁾ bestätigt worden.

Die allerletzten Untersuchungen in dieser Reihe haben gezeigt, daß nicht nur die Altro-, Ido- und Gulo-Zucker Anhydride unter sauren Bedingungen bilden, sondern auch in weniger starkem Maße die Allo-, Talo- und Manno-Zucker. So bildet **D**-Allose ungefähr 14% 1.6-Anhydro- β -**D**-allopyranose²⁰⁾, während **L**-*allo*-Heptulose, **D**-*talo*-Heptulose und **D**-*manno*-Heptulose Anhydride mit Ausbeuten von ungefähr 50%, 32% bzw. 5% bilden²¹⁾.

⁹⁾ Helv. chim. Acta **28**, 1 [1945].

¹⁰⁾ E. L. Jackson u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **62**, 958 [1940].

¹¹⁾ J. W. Pratt, N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2210 [1952].

¹²⁾ Die Benennung dieser höheren Zucker und anderer Verbindungen erfolgte nach den Regeln der Kohlenhydrat-Nomenklatur, veröffentlicht in Chem. Engng. News **31**, 1776 [1953] und J. chem. Soc. [London] **1952**, 5108.

¹³⁾ J. W. Pratt, N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4503 [1953].

¹⁴⁾ L. C. Stewart, N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **74**, 2206 [1952].

¹⁵⁾ L. C. Stewart u. N. K. Richtmyer, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1021 [1955].

¹⁶⁾ L. C. Stewart u. N. K. Richtmyer, J. Amer. chem. Soc. **77**, 424 [1955].

¹⁷⁾ E. M. Montgomery, N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1848 [1943]. ¹⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. **76**, 2929 [1954].

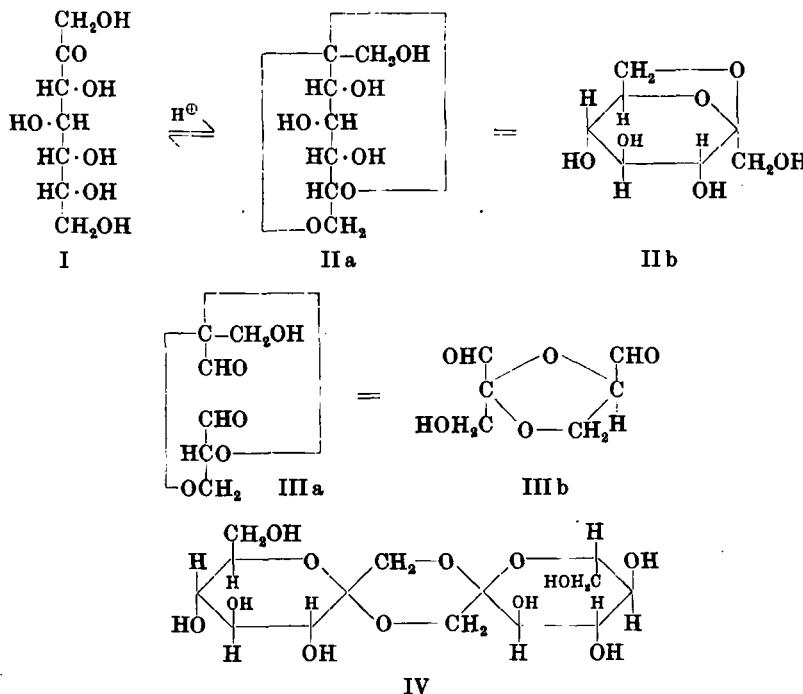
¹⁹⁾ Unveröffentlichte Ergebnisse dieses Laboratoriums.

²⁰⁾ J. W. Pratt u. N. K. Richtmyer, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1906 [1955].

²¹⁾ Vorläufige Ankündigungen siehe in Abstracts of Papers, New York Meeting der American Chemical Society vom 12.-17. Sept. 1954, Seite 22D, und Abstracts of Papers, Cincinnati Meeting der American Chemical Society vom 29. März bis 7. April 1955, Seite 4D.

Die ersten Angaben über die Bildung eines monomeren, nicht reduzierenden Anhydrids der D-Glucose mit verdünnter Säure machten A. Thompson, K. Anno, M. L. Wolfrom und M. Inatome²²⁾. Sie isolierten durch Säulenchromatographie 0.3 g krist. Lävoglucosan-triacetat aus 100 g D-Glucose, während L. D. Ough und R. G. Rohwer auf Grund ihrer Papierchromatogramme eine 2-proz. Ausbeute an Lävoglucosan²³⁾ angeben.

Da Heptulosen übereinstimmend höhere Ausbeuten an Anhydriden als die entsprechenden Hexosen ergeben, untersuchten wir das Verhalten von D-gluco-Heptulose (I). Durch Kochen einer Lösung dieses Zuckers in 0.5 n H₂SO₄ wurde das Gleichgewicht bei 95 % seiner ursprünglichen reduzierenden Wirkung innerhalb von zwei Stunden erreicht. Der größte Teil der D-gluco-Heptulose wurde durch Kristallisation wiedergewonnen und der Rest durch Erhitzen mit Alkali zerstört. Aus dem nicht reduzierenden Rückstand isolierten wir zwei Produkte: Große Prismen vom Schmp. 83–84° und $[\alpha]_D^{20}$: −57.4° und Nadeln vom Schmp. 295–300° und $[\alpha]_D^{20}$: +56°. Die Ausbeuten wurden für jedes Anhydrid auf ungefähr 2 % geschätzt.



Die niedriger schmelzende, linksdrehende Verbindung war die erwartete 2.7-Anhydro- β -D-gluco-heptulopyranose (II), da sie bei der Oxydation mit Perjodsäure denselben Dialdehyd (III) bildete, der aus Sedoheptulose und

²²⁾ J. Amer. chem. Soc. 76, 1309 [1954].

²³⁾ Abstracts of Papers, New York Meeting der American Chemical Society vom 12. bis 17. Sept. 1954, Seite 16D und persönliche Mitteilung dieser Autoren.

anderen Heptulosanen dieser Struktur erhalten wird. Die Charakterisierung und Identifizierung des Dialdehyds III wurde mit einem neuen kristallisierten Derivat, dem Bis-2,5-dichlorphenylhydrazon, ausgeführt.

Die höher schmelzende, rechtsdrehende Verbindung zeigte eine viel geringere Beweglichkeit auf dem Papierchromatogramm als das 2,7-Anhydrid (II). Nach der Analyse und der Molekulargewichtsbestimmung handelte es sich um ein bimolekulares Dianhydrid der α -gluco-Heptulose. Bimolekulare Dianhydride von Hexulosen wurden schon früher durch die Einwirkung von kalten, konzentrierten Säuren auf α -Fructose und α -Sorbose und aus dem nicht reduzierenden Rückstand von sauer hydrolysiertem Inulin erhalten²⁴⁾. Wir haben unser Dianhydrid der α -gluco-Heptulose ebenfalls durch Einwirkung von konz. Salzsäure bei 5° und mit wenigstens 5-proz. Ausbeute mit 12 n H_2SO_4 bei 20° dargestellt. Obgleich die Untersuchungen, wie z. B. die Einwirkung von Perjodat, noch nicht abgeschlossen sind, wird dieses erste Di-heptulose-dianhydrid doch vermutlich die Struktur eines Di- α - α -gluco-heptulopyranose-2,1':2',1-dianhydrids (IV) haben^{24a)}, analog des schon für Diheterofävulosan I aus α -Fructose bewiesenen Baues.

Die rasche und mit hoher Ausbeute erfolgende Umwandlung von Phenyl- β -D-aldopyranosiden in die entsprechenden 1,6-Anhydro- β -D-aldopyranosen unter der Einwirkung von Alkali ist der Gegenstand mehrerer früherer Arbeiten des hiesigen Laboratoriums gewesen.

So wurden Phenyl- und substituierte Phenyl- β -D-glucoside, Phenyl- β -D-galaktosid, Phenyl- β -D-mannosid, Phenyl- β -lactosid und β -cellobiosid, Phenyl-D-glycero- β -D-gulo-heptosid, Phenyl- und p -Dimethylaminophenyl-1-desoxy-1-thio- β -D-glucoside, 8-Chinolyl- β -D-glucosid²⁵⁾ und neuerdings von L. Asp und B. Lindberg²⁶⁾ Phenyl- β -maltosid in den 1,6- oder Lavoglucosantyp eines Zuckeranhydrids übergeführt.

Im Gegensatz zu den anderen Phenyl- α -D-glykosiden, die untersucht wurden, wurde Phenyl- α -D-galaktopyranosid mit hoher Ausbeute durch Kochen mit 2,6 n wäsr. KOH in 1,6-Anhydro- β -D-galaktopyranose übergeführt. Die Reaktion erforderte jedoch 2688 Std., wogegen die Umwandlung von Phenyl- β -D-galaktopyranosid in dasselbe Produkt mit 1,3 n Alkalilauge in 9 Std. beendet war. Der Mechanismus dieses alkalischen Abbaus von Phenylglykosiden ist der Gegenstand von Untersuchungen und Vernützungen in mehreren Laboratorien und einer neueren kritischen Veröffentlichung von C. E. Ballou²⁷⁾ gewesen.

²⁴⁾ Wegen neueren Arbeiten und früheren Hinweisen siehe E. J. McDonald, Advances Carbohydrate Chem. 2, 253 [1948]; M. L. Wolfrom, H. W. Hilton u. W. W. Binkley, J. Amer. chem. Soc. 74, 2867 [1952]; M. L. Wolfrom u. H. W. Hilton, J. Amer. chem. Soc. 74, 5334 [1952]; B. Wickberg, Acta chem. scand. 8, 436 [1954].

^{24a)} Anm. b. d. Korr. (8. 1. 1956): Das bimolekulare Dianhydrid verbrauchte bei der Oxydation mit Natriummutterperjodat 4 Moll. unter Bildung von 2 Moll. Ameisensäure. Diese Befunde stützen Formel IV. Nach der Oxydation betrug die Drehung des gebildeten Tetraaldehyds $[\alpha]_D^{20}$: -3°. Das Dianhydrid (IV) wurde in einer Ausbeute von 6,5% d. Th. durch die Einwirkung von konz. Salzsäure auf α -gluco-Heptulose, anschließende Neutralisierung mittels Duolite A-4 und Trennung der Reaktionsprodukte an einer Kohle-Celite-Säule erhalten.

²⁵⁾ E. M. Montgomery, N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 64, 1483 [1942], ebenda 65, 3, 1848 [1943]; J. org. Chemistry 10, 194 [1945]; L. H. Koehler u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 72, 981 [1950].

²⁶⁾ Acta chem. scand. 8, 941 [1952].

²⁷⁾ „The Alkali-Sensitive Glycosides“, in Advances Carbohydrate Chem. 9, 59 [1954].

Wir versuchten nun die Darstellung von **Phenyl- β -D-gluco-heptulopyranosid** und dessen alkalischen Abbau zu **2.7-Anhydro- β -D-gluco-heptulopyranose (II)**, deren Bildung aus **D-gluco-Heptulose (I)** in saurer Lösung oben beschrieben wurde.

Obgleich bisher kein Phenylheptulosid beschrieben worden ist, wurde die ausgezeichnete Methode von B. Helferich und E. Schmitz-Hillebrecht²⁸⁾ zur Darstellung von Phenylglykosiden doch schon in der D-Fructose-Reihe angewandt. So ergab die Reaktion von β -D-Fructose-pentaacetat mit Phenol oder o-Kresol und p-Toluolsulfinsäure als Katalysator **Phenyl- β -D-fructopyranosid-tetraacetat^{28,29)} bzw. **o-Kresyl- β -D-fructopyranosid-tetraacetat³⁰⁾.****

Da **β -D-gluco-Heptulose-hexaacetat** unbekannt ist, kondensierten wir **α -D-gluco-Heptulose-hexaacetat³¹⁾ mit Phenol sowohl in Gegenwart von p-Toluolsulfinsäure als auch von geschmolzenem Zinkchlorid; in beiden Fällen wurde dasselbe kristallisierte Produkt in ungefähr 56-proz. Ausbeute isoliert. Die Verbindung hatte die erwartete Zusammensetzung, zeigte aber die relativ hohe Rechtsdrehung von $[\alpha]_D^{20}$: +104° in Chloroform und wurde demgemäß als **Phenyl- α -D-gluco-heptulopyranosid-pentaacetat** angesprochen. Die entsprechende Kondensation von **α -D-gluco-Heptulose-hexaacetat** mit o-Kresol und p-Toluolsulfinsäure ergab **o-Kresyl- α -D-gluco-heptulopyranosid-pentaacetat** mit $[\alpha]_D^{20}$: +113° in Chloroform. Nach Entacetylierung des Phenylderivates mit einer katalytischen Menge Natriummethylat wurde **Phenyl- α -D-gluco-heptulopyranosid (V)** in Prismen vom Schmp. 160–167° und einer Drehung von $[\alpha]_D^{20}$: +155° in Wasser erhalten.**

Obgleich wir gehofft hatten, **Phenyl- β -D-gluco-heptulosid** nach der Methode von **Helferich** und **Schmitz-Hillebrecht** oder **möglicherweise** durch passende **Umsetzung** von **Penta-O-acetyl- α -D-gluco-heptulosylbromid^{31b)}** mit einem Phenol darzustellen, haben wir bis jetzt keinen **Anhaltspunkt** für ein **β -D-Heptulosederivat mit cyclischer Struktur** in unseren eigenen Versuchen oder in der **Literatur** gefunden.

Früher beschriebene Heptulosederivate und ihre Drehungen in Chloroform sind: **α -D-gluco-Heptulose-hexaacetat** (+87.0°), **Methyl- α -D-gluco-heptulosid** (+108.5°) und sein **Pentaacetat** (+78.5°)^{31a)}, **Penta-O-acetyl- α -D-gluco-heptulosylbromid** (+134.5°), **α -D-gluco-Heptulose-pentaacetat** (+49.0°)^{31b)}, das cyclische **Perseulose-hexaacetat³²⁾**, entspr. **α -D-galakto-Heptulose-hexaacetat** (+113.4°), **α -D-manno-Heptulose-hexaacetat** (+39.0°), **Methyl- α -D-manno-heptulosid** (+69.0°) und sein **Pentaacetat** (+49.5°) und **Penta-O-acetyl- α -D-manno-heptulosylbromid** (+104.0°)³³⁾. Die Zuordnung der α -Konfiguration sowohl für diese Verbindungen als auch für unsere D-gluco-Heptuloside beruht auf dem Vergleich ihrer **Drehungen** mit denen der entsprechenden α -D-Hexosederivate, deren absolute Konfigurationen schon mit **Sicherheit bestimmt** worden sind.

²⁸⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 378 [1933]. Einige spätere Versuche zur Darstellung und Umlagerung von Phenylglykosiden durch gewisse Abänderungen dieser Methode siehe auch E. M. Montgomery, N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **64**, 690 [1942].

²⁹⁾ T. H. Bembry u. G. Powell haben auch diese Verbindung unter Verwendung von **Phosphoroxychlorid** als **Katalysator** dargestellt; J. Amer. chem. Soc. **64**, 2419 [1942].

³⁰⁾ B. Helferich u. R. Streck, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1311 [1936].

³¹⁾ a) W. C. Austin, J. Amer. chem. Soc. **54**, 1925 [1932]; b) M. L. Wolfrom u. A. Thompson, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1804 [1934].

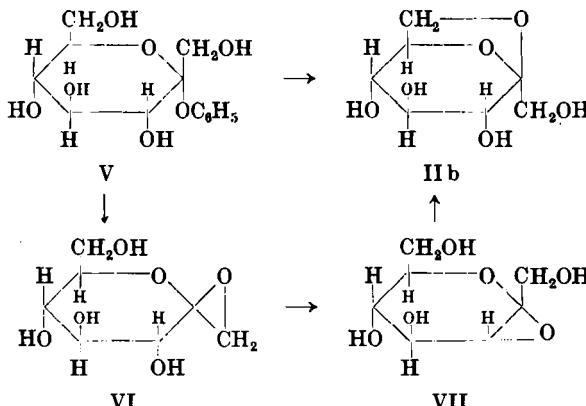
³²⁾ Y. Khouvine u. G. Arragon, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. **206**, 917 [1938].

³³⁾ E. M. Montgomery u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1654 [1939].

Die Drehung des Phenyl- α -D-*gluco*-heptulopyranosids (V) wurde beim Erhitzen mit 1 *n* wäsr. KOH innerhalb einer Stunde negativ, und die Reaktion war praktisch in 3 Stdn. beendet. Obwohl die Lösung infolge teilweiser Zersetzung etwas dunkel geworden war, hatte sich die Drehung (-40°) dann derjenigen des Anhydrids (-57°) genähert, und es konnte 2.7-Anhydro- β -D-*gluco*-heptulopyranose (II) in 34-proz. Ausbeute isoliert werden. Infolge dieser Umwandlung in das Anhydrid II, bei dem das Vorliegen des Pyranoseringes gesichert ist, sprechen wir dem Kondensationsprodukt von α -D-*gluco*-Heptulose-hexaacetat mit Phenol die Konstitution V zu.

Die Frage nach dem Mechanismus des alkalischen Abbaus der Phenylglykoside wird durch unseren Versuch mit Phenyl- α -D-*gluco*-heptulosid, dessen Abbau nach einem einfachen (V \rightarrow II b) oder einem dreifachen (V, VI, VII \rightarrow II b) Inversionsmechanismus erfolgen kann, nicht beantwortet. Für die Phenylhexoside scheinen drei verschiedene Mechanismen in Betracht zu kommen²⁷⁾.

Wir hoffen, unsere Untersuchungen über diese Reaktion in naher Zukunft auf andere Heptulosen auszudehnen.



Die Autoren danken Mr. John T. Sipes für die Darstellung der D-*gluco*-Heptulose, Mr. William M. Jones für die Infrarotspektren, Dr. Hans G. Keitel für die Molekulargewichtsbestimmung des bimolekularen Dianhydrids und Dr. William C. Alford und seinen Mitarbeitern für die Ausführung der Mikroanalysen.

Beschreibung der Versuche

2.7-Anhydro- β -D-*gluco*-heptulopyranose (II) aus D-*gluco*-Heptulose (I): Bei einem Vorversuch wurden 20 g Heptulose in 250 ccm 0.5*n* H_2SO_4 auf dem siedenden Wasserbad 1 Stde. erhitzt; sowohl die beobachtete Drehung als auch die reduzierende Wirkung der Lösung fielen um ungefähr 5% und blieben dann konstant. 100 g D-*gluco*-Heptulose, die nach einer neueren Abänderung¹¹⁾ der ursprüngl. Vorschrift von Austin dargestellt worden waren, wurden mit 800 ccm 0.5*n* H_2SO_4 3 Stdn. rückfließend gekocht; die Drehung wurde innerhalb von 2 Stdn. bei $[\alpha]^{20}_D: +63^\circ$ konstant. Die erhaltene Lösung wurde mit überschüsse. Bariumcarbonat bis zur Neutralisierung der Schwefelsäure versetzt, durch Kohle filtriert und i. Vak. zu einem dünnen Sirup eingedampft. Vorsichtiges Verdünnen des Sirups mit Alkohol ergab 75 g krist. D-*gluco*-Heptulose. Die Mutterlauge wurde zur Entfernung des Alkohols eingeengt und der Rest des reduzierenden

Zuckers durch mehrstündiges Erhitzen mit überschüss., wässriger Bariumhydroxydlösung auf dem Dampfbad zerstört. Die Lösung wurde gegen Bromthymolblau mit Schwefelsäure neutralisiert und durch Kohle filtriert. Das farblose, linksdrehende Filtrat wurde zur Entfernung von organischen und anorganischen Salzen über die Ionenaustauscherharze Amberlite IR-120 und Duolite A-4 geleitet und i. Vak. zum Sirup eingedampft. Eine konzentrierte Lösung dieses Sirups in verd. Alkohol schied nach mehrwöchigem Aufbewahren im Kühlschrank zwei Arten von Kristallen ab: Große Prismen, die bei 79–81° und in geringerer Menge Büschel von kleinen Nadeln, die bei 295–300° (Zers.) schmolzen. In nachfolgenden Versuchen unter denselben Bedingungen wurden weitere Mengen der großen Prismen mit einer Ausbeute erhalten, die schätzungsweise bei 2% der ursprünglichen D-gluco-Heptulose lag. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wässr. Aceton schmolz der Stoff bei 83–84°, $[\alpha]_D^{20} = -57.4^\circ$ in Wasser ($c = 1.9$); er erwies sich als 2.7-Anhydro- β -D-gluco-heptulopyranose-monohydrat.

$C_7H_{12}O_6 \cdot H_2O$ (210.2) Ber. C 40.00 H 6.71 H_2O 8.57 Gef. C 40.46 H 6.80 H_2O 8.89

4 Stdn. bis zur Gewichtskonstanz i. Vak. bei 79° getrocknet:

$C_7H_{12}O_6$ (192.2) Ber. C 43.75 H 6.30 Gef. C 43.77 H 6.48

Oxydation von 2.7-Anhydro- β -D-gluco-heptulopyranose (II) mit Perjodsäure: 0.2099 g (1 mMol) des Monohydrats von II, bei 20° mit 3 ccm 0.773 m Perjodsäure (2.32 mMole) in einem Gesamtvolumen von 10 ccm innerhalb von 24 Stdn. behandelt, erreichten eine konstante Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -17.7^\circ$, wie für den erwarteten Dialdehyd III berechnet. Dieser Wert ist mit den früher für D-Alto-, D-Ido- und L-Gul-Analoge angegebenen Werten von -16.9° , -16.9° bzw. 17.2° vergleichbar^{3b, 11, 14}). Titration von 1 ccm der Lösung ergab einen Verbrauch von 2.03 mMolen Oxydationsmittel; Titration eines weiteren ccm nach Zugabe von 0.1 ccm Glykol zur Überführung von überschüssiger Perjodsäure in Jodsäure zeigte, daß 0.98 mMole Ameisensäure freigemacht worden waren. Eine Prüfung auf Formaldehyd mit Dimedon war negativ.

4-D-glycero-2-Hydroxymethyl-1.3-dioxolan-2.4-cis-dicarboxaldehyd bis-2.5-dichlorphenylhydrazone aus 2.7-Anhydro- β -D-alto-heptulopyranose und aus 2.7-Anhydro- β -D-gluco-heptulopyranose (II)

Wir versuchten zuerst, die Bis-p-phenylphenacylester aus dem Calciumsalz der zweibasigen Säure herzustellen^{15, 20}), welche aus dem durch Oxydation von 2.7-Anhydro- β -D-alto-heptulopyranose mit Perjodat gebildeten Dialdehyd III nach dessen Oxydation mit Hypobromit erhalten wird^{3b}). Der gewünschte Bis-p-phenylphenacyl-ester der 4-D-glycero-2-Hydroxymethyl-1.3-dioxolan-2.4-cis-dicarbonsäure wurde nach dem Verfahren von N. L. Drake und J. Bronitsky³⁴) erhalten. Er schied sich aus Aceton-Alkohol in Büscheln von feinen Nadeln vom Schmp. 161–162° ab; $[\alpha]_D^{20} = +9.5^\circ$ in Chloroform ($c = 1.3$).

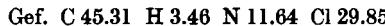
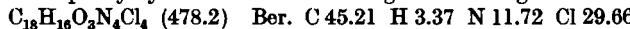
$C_{24}H_{28}O_9$ (580.6) Ber. C 70.34 H 4.86 Gef. C 70.11 H 5.05

Da die Ausbeute aus dem Calciumsalz jedoch nur 17% betrug, suchten wir ein anderes Derivat direkt aus dem Dialdehyd III herzustellen. Hydroxylamin, Semicarbazid, 2,4-Dinitrophenylhydrazin und o-Phenyldiamin gaben keine kristallisierten Produkte. Deshalb wurden 4 g des sirupartigen Dialdehyds III, der durch Perjodatoxydation von 2.7-Anhydro- β -D-alto-heptulopyranose^{3b}) erhalten worden war, mit 8 g 2,5-Dichlorphenylhydrazin³⁵), 4 Tropfen Eisessig und 60 ccm Methanol versetzt und 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Der gelbe, sirupöse Rückstand, der beim Abkühlen auszukristallisieren begann, wurde wieder in Methanol gelöst, mit Kohle geklärt und auf dem Dampfbad auf ein kleines Volumen eingedampft. Nach Zugabe von *n*-Pentan kristallisierten 8.3 g (69% d. Th.) vom Schmp. 154–155°. Nochmaliges Umkristallisieren aus Methanol-Pentan ergab federartige, weiße Nadeln des Bis-2,5-dichlorphenylhydrazons vom konstanten Schmp. 157–158°. Die Verbindung ist lichtempfindlich, sie konnte aber im Dunkeln mehr als 9 Monate ohne merkliche Veränderung aufbewahrt werden. $[\alpha]_D^{20} = +40.6^\circ$ in Chloroform ($c = 1.2$), ohne beobachtbare Veränderung innerhalb von 2 Stunden; nach

³⁴) J. Amer. chem. Soc. 52, 3715 [1930].

³⁵) Siehe I. Mandl u. C. Neuberg, Arch. Biochem. Biophysics 35, 326 [1952].

68 Stdn. war der Wert jedoch auf 19.4° , nach 1 Woche auf 7.3° , nach 3 Wochen auf $+2.4^\circ$ gefallen und nach einem Monat besaß die gelbe Lösung keine Drehung mehr. In Methylcellosolve war $[\alpha]_D^{25} : -1.5^\circ$, ohne Änderung nach 43 Stunden. Eine Pyridinlösung des Bis-2.5-dichlorphenylhydrazons wurde in wenigen Stunden gelb.



Die 8 ccm der Lösung, die nach den Analysen der Perjodatoxydation von 2.7-Anhydro- β -D-glucosid-Heptulopyranose übrig blieben, wurden mit wäßrigem Bariumhydroxyd bis p_H 8.8 (Bromthymolblau) neutralisiert, von dem ausgesetzten Bariumjodat und -perjodat abfiltriert und das Filtrat i.Vak. zum Sirup konzentriert. Der Dialdehyd III wurde mit warmem Methanol ausgezogen, der Auszug filtriert und wieder auf 25 ccm eingegengt. Hierzu wurden 0.4 g 2.5-Dichlorphenylhydrazin und 2 Tropfen Eisessig gegeben und die Mischung auf dem Dampfbad erhitzt, bis ein dicker Sirup entstanden war. Dieser wurde in Äther gelöst, mit Kohle geklärt und mit Pentan verdünnt. Die so zuerst sich ergebenden 0.2 g (52%) weißer, federartiger Nadeln schmolzen bei $154-156^\circ$. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Pentan schmolz die Verbindung bei $157-158^\circ$, zeigte die Drehung $[\alpha]_D^{25} : +40.2^\circ$ in Chloroform ($c = 0.5$); der Misch-Schmelzpunkt mit dem aus 2.7-Anhydro- β -D-altrō-Heptulopyranose erhaltenen und oben beschriebenen 2.5-Dichlorphenylhydrazon zeigte keine Erniedrigung.

Bimolekulares Dianhydrid von D-glucosid-Heptulose (IV?): Das zweite nicht reduzierende Produkt, das durch Einwirkung von heißer, verdünnter Säure auf D-glucosid-Heptulose erhalten wurde, schmolz bei $295-300^\circ$ zu einer bräunlichen Flüssigkeit. Es kristallisierte aus wäßr. Alkohol in Büscheln von kleinen, nadelähnlichen, kristallwasserhaltigen Prismen, aus Methanol-Äther in sehr kleinen wasserfreien Prismen. Obgleich die Analysen auf ein zweites Anhydrid der D-glucosid-Heptulose hindeuteten, sprachen der hohe Schmelzpunkt und die geringe Löslichkeit dagegen (Anhydro-D-glucosid-Heptulose Schmp. 83-84°) und ließen vermuten, daß es sich um ein bimolekulares Dianhydrid handelte. Papierchromatographisch ergab sich nach Entwickeln mit Butanol-Alkohol-Wasser (4:1:1:1.9) während 21 Stdn. bei 20° und Besprühen mit Orcin-Trichloressigsäure-Butanol³⁶⁾ ein R_F -Wert von nur 0.023, während für 2.7-Anhydro- β -D-glucosid-Heptulopyranose und 2.7-Anhydro- β -D-altrō-Heptulopyranose 0.20 bzw. 0.11 erhalten wurden. Die Molekulargewichtsbestimmung ergab dann die Bimolekularität. Die Drehung betrug $[\alpha]_D^{25} : +53.4^\circ$ in Wasser ($c = 1$) für das Monohydrat und $[\alpha]_D^{25} : +56.0^\circ$ in Wasser ($c = 0.1$) für die wasserfreie Form. Die Ausbeute war niemals höher als 0.5%, aber wir glauben, daß es sich möglicherweise bis zu 2% bildete und daß ein großer Teil, wie später gezeigt werden soll, an der zur Klärung verwendeten Kohle adsorbiert wurde.

Dasselbe bimolekulare Dianhydrid wurde mit etwas höherer Ausbeute durch Einwirkung von konzentrierten Säuren auf D-glucosid-Heptulose erhalten. Bei einem Versuch bei -5° blieben 10 g Zucker in 40 ccm konz. Salzsäure (d. 1.19) nach 72 Stdn. klar und farblos. Bei $+5^\circ$ wurde die Lösung in ungefähr 7 Tagen rötlich. Sie wurde mit Wasser verdünnt, die Säure durch Passieren einer Säule von Duolite A-4 Ionenaustauscherharz entfernt; 6.7 g D-glucosid-Heptulose wurden durch Kristallisation wiedergewonnen und der Rest des reduzierenden Zuckers durch Erhitzen mit wäßr. Bariumhydroxydlösung zerstört. Barium-Ionen und organische Säuren wurden in der üblichen Weise entfernt, das bimolekulare Dianhydrid kristallisiert und identifiziert durch Analyse, Schmelz- und Mischschmelzpunkt, Drehung und Vergleich seines Infrarotspektrums mit dem des bimolekularen Dianhydrids, das durch Einwirkung von heißer, verdünnter Säure auf den Zucker erhalten worden war. Bei einem anderen Versuch wurden 20 g D-glucosid-Heptulose in 100 ccm 12n H_2SO_4 gelöst und auf 20° gehalten; nach 20 Tagen war die Drehung der bräunlichen Lösung von $[\alpha]_D^{25} : +68.0^\circ$ auf $+64.0^\circ$ gefallen. Die Mischung wurde zur Zerstörung des unveränderten Zuckers mit überschüss. Bariumhydroxyd er-

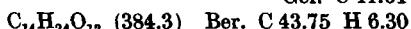
³⁶⁾ A. Bevenue u. K. T. Williams, Arch. Biochem. Biophysics 34, 225 [1951]; siehe auch G. R. Noggle, Arch. Biochem. Biophysics 48, 238 [1953], L. P. Zill u. N. E. Tolbert, I. c.¹⁸⁾.

hitzt, mit Schwefelsäure neutralisiert und durch Kohle filtriert. Das Filtrat hatte eine sehr geringe negative Drehung anstatt einer positiven, wie sie für das bimolekulare Di-anhydrid erwartet wurde. Demzufolge wurde der Filterkuchen von Bariumsulfat und Kohle mit 750 ccm 35-proz. Alkohol ausgezogen, der rechtsdrehende Auszug von Ionen befreit und eingeengt. Die Lösung zeigte eine Drehung, die 1.1 g bimolekularem Di-anhydrid entsprach. Nach weiterer Einengung wurden 0.9 g einer Verbindung erhalten, die durch direkten Vergleich, einschließlich Infrarotspektrum, mit dem bimolekularen Anhydrid identifiziert wurde, das durch Einwirkung von heißer, wässriger Säure auf den Zucker erhalten worden war.



Gef. $\text{H}_2\text{O 4.23}$ (verd. H_2SO_4)

Gef. C 41.64 H 6.68 $\text{H}_2\text{O 4.55}$ (konz. H_2SO_4)



Gef. C 43.80 H 6.42 (verd. H_2SO_4 , getrockn. Hydrat)

Gef. C 43.91 H 6.11 (verd. H_2SO_4 , wasserfreie Krist.)

Gef. C 43.97, 43.82 H 6.41, 6.33 (konz. HCl, wasserfreie Krist.)

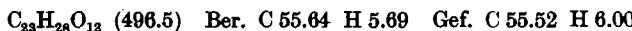
Mol.-Gew.³⁷⁾ 372 (konz. H_2SO_4 , wasserfr. Krist.)

Die ursprüngliche, linksdrehende Lösung, die von Bariumsulfat und Kohle abfiltriert worden war, wurde von Ionen befreit und i. Vak. zum Sirup eingeengt. Das Produkt wurde zweimal aus wässrigem Alkohol umkristallisiert und ergab 0.12 g 2.7-Anhydro- β -D-gluco-heptulopyranose-monohydrat, das bei 83–84° schmolz.

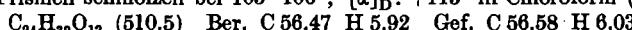
Phenyl- α -D-gluco-heptulopyranosid-pentaacetat: Eine Mischung von 80 g D-gluco-Heptulose, 400 ccm Pyridin und 800 ccm Acetanhydrid wurde über Nacht geschüttelt und dann 4 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Die dunkle Lösung wurde auf gestoßenes Eis geschüttet; das Rohprodukt kristallisierte über Nacht im Eisschrank, aus. Es wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und im evakuierten Exsiccator über Kaliumhydroxyd getrocknet. Ausb. 95 g. Nach Umkristallisieren aus 40 Tln. heißem Wasser wurden 52.3 g α -D-gluco-Heptulose-hexaacetat in Büscheln langer Nadeln erhalten; Schmp. 115–117°. $[\alpha]_D^{25}$: +85° in Chloroform ($c = 2$). Lit.: Schmp. 112°, $[\alpha]_D^{25}$: +87.0°^{31a}, Schmp. 115–116°, $[\alpha]_D^{25}$: +87°^{31b}.

9 g Phenol und 0.5 g p-Toluolsulfonsäure wurden mit 10 g α -D-gluco-Heptulose-hexaacetat geschmolzen und 1.5 Stdn. unter 12 Torr bei 70° erhitzt. Die dunkle Schmelze wurde in 150 ccm Chloroform gelöst, die Chloroformlösung mit Wasser, zweimal mit 4-proz. Natronlauge, wieder mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren durch Kohle wurde durch Einengen i. Vak. ein krist. Rückstand erhalten, der abfiltriert und mit 50-proz. Alkohol gewaschen wurde. Ausb. 6.1 g. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 95-proz. Alkohol schmolzen die Nadelbüschel von Phenyl- α -D-gluco-heptulopyranosid-pentaacetat bei 132–134°, nach vorherigem Sintern bei 120°. $[\alpha]_D^{25}$: +104° in Chloroform ($c = 2$).

Arbeitete man in Gegenwart von geschmolzenem Zinkchlorid (6 g für die doppelte Menge des vorherigen Versuches) und erhitzte i. Vak. auf 75–80°, so betrug die Ausbeute 12.0 g (56%) an einmal umkristallisiertem Phenyl- α -D-gluco-heptulopyranosid-pentaacetat.



o-Kresyl- α -D-gluco-heptulopyranosid-pentaacetat: Die Kondensation von o-Kresol und α -D-gluco-Heptulose-hexaacetat mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator wurde in der gleichen Weise, wie oben für das Phenylderivat beschrieben, ausgeführt. Das in 25-proz. Ausbeute erhaltene o-Kresyl- α -D-gluco-heptulopyranosid-pentaacetat wurde aus 60-proz. Alkohol und aus Chloroform-Pentan umkristallisiert. Die dicken Prismen schmolzen bei 105–106°; $[\alpha]_D^{25}$: +113° in Chloroform ($c = 1$).



Phenyl- α -D-gluco-heptulopyranosid (V): Die katalytische Entacetylierung von 5.5 g Phenyl- α -D-gluco-heptulopyranosid-pentaacetat mit Natriummethyl-

³⁷⁾ Durch Schmelzpunktserniedrigung nach der von R. L. Bowman, H. V. Trantham u. P. A. Caulfield beschriebenen Methode, J. Lab. clin. Med. 48, 310 [1954].

lat in Methanol lieferte 2.3 g (73%) freies Glykosid. Das Produkt ergab, aus Alkohol umkristallisiert, gedrungene oder flache, rechteckige Prismen, die zwischen 160–167° schmolzen; $[\alpha]_D^{25}$: +155° in Wasser ($c = 0.7$).

$C_{13}H_{18}O_7$ (286.3) Ber. C 54.54 H 6.34 Gef. C 54.61 H 6.48

2.7-Anhydro- β -D-glucosid-heptulopyranose (II) aus Phenyl- α -D-glucosid-heptulopyranosid (V): Eine Lösung von 1.3 g Phenylglykosid in 75 ccm 2nKOH wurde 2.5 Stdn. rückfließend gekocht. Die Drehung fiel dabei auf $[\alpha]_D^{25}$: -44° (ber. für die Anhydroheptulose) und blieb praktisch nach 3 stdg. Kochen unverändert. Bei einem anderen Versuch, der in siedender 1nKOH ausgeführt wurde, war die Reaktion nach 1 Stde. unvollständig ($[\alpha]_D^{25}$: -8°) und praktisch erst nach 3 Stdn. beendet ($[\alpha]_D^{25}$: -40°). Die dunkle Reaktionsmischung wurde mit Schwefelsäure neutralisiert, durch Kohle filtriert und i. Vak. eingeengt. Der erhaltene, trockene Rückstand wurde siebenmal mit jeweils 100 ccm siedendem Alkohol extrahiert, die vereinigten Auszüge eingeengt, der Sirup in Wasser gelöst und die wässrige Lösung von Ionen befreit. Einengung i. Vak. ergab 0.4 g eines Sirups, aus dem mit Hilfe von Alkohol und Äther 0.32 g (34% d. Th.) Kristalle erhalten wurden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wässr. Aceton wurden Büschel von kleinen, klumpigen Prismen erhalten. Schmp. 81–84°; $[\alpha]_D^{25}$: -57.2° in Wasser ($c = 0.4$). Der Misch-Schmp. mit 2.7-Anhydro- β -D-glucosid-heptulopyranose-monohydrat war nicht erniedrigt.

2.7-Anhydro- β -D-glucosid-heptulopyranose-tetraacetat: Aus II durch Einwirkung von Acetanhydrid und geschmolzenem Natriumacetat. Ausb. 80% d. Th.; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Pentan schmolzen die rechteckigen Täfelchen bei 145–146°, $[\alpha]_D^{25}$: -59.1° in Chloroform ($c = 1$).

$C_{15}H_{20}O_{10}$ (360.3) Ber. C 50.00 H 5.60 CH_3CO 47.79 Gef. C 50.03 H 5.40 CH_3CO 48.09

2.7-Anhydro- β -D-glucosid-heptulopyranose-tetrabenzoat: Die übliche Benzylierung von II ergab einen Gummi, der nach Auflösen in heißem Alkohol und Stehenlassen über Nacht im Eisschrank kristallisierte. Das in 75-proz. Ausbeute erhaltene Produkt bildete nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Pentan und dann aus Alkohol Prismen vom Schmp. 119–122°, $[\alpha]_D^{25}$: -50.4° in Chloroform ($c = 0.5$).

$C_{35}H_{28}O_{10}$ (808.6) Ber. C 69.07 H 4.64 Gef. C 68.82 H 4.75

2.7-Anhydro- β -D-glucosid-heptulopyranose-tetratosylat: Eine Mischung von 0.25 g II mit einem 100-proz. Überschuß von *p*-Toluolsulfochlorid in Pyridin wurde zwei Tage bei 20° gehalten und dann auf Eis geschüttet. Der körnige Niederschlag kristallisierte, wenn ein Teil nach Auflösen in Chloroform-Pentan oder wässrigem Alkohol mehrere Tage im Eisschrank stehengelassen wurde. Ausb. 0.65 g (62% d. Th.). Zweimaliges Umkristallisieren aus Alkohol und einmal aus wässr. Aceton ergab Prismen vom Schmp. 138–139°, $[\alpha]_D^{25}$: -13.7° in Chloroform ($c = 1$).

$C_{35}H_{36}O_{14}S_4$ (808.8) Ber. C 51.97 H 4.49 S 15.85 Gef. C 51.96 H 4.54 S 15.97