

Es dürfte ein Gemisch vorgelegen haben. Die Farbreaktion nach *Keller-Kiliani*¹⁾ war positiv (blau).

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidgen. Techn. Hochschule (Leitung *W. Manser*), Zürich, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

21. *l*-Idose aus *d*-Glucose, sowie ein neuer Weg zur *l*-Idomethylose²⁾

von *A. S. Meyer* und *T. Reichstein*.

(19. XII. 45.)

Ohle und Mitarbeiter³⁾ glaubten, eine Reaktionsfolge gefunden zu haben, nach der es möglich sei, von der *d*-Glucose zur *l*-Idose zu gelangen; wie aber jüngst gezeigt wurde⁴⁾, beruhten ihre Schlussfolgerungen auf einem Irrtum. *Hess* und *Neumann*⁵⁾ führten *d*-Glucose in methylierte Derivate der *l*-Idose über, und es scheint ihnen gelungen zu sein, daraus den freien Zucker in unreiner Form zu bereiten. Diese Befunde würden eine Nachprüfung rechtfertigen. Einen Weg von der *d*-Glucose zu methylierten Derivaten der *d*-Idose beschreiben *Lake* und *Peat*⁶⁾. Kürzlich ist mitgeteilt worden, wie man von der *d*-Galaktose in relativ guten Ausbeuten zu Derivaten⁷⁾, sowie zur freien *d*-Idose⁸⁾ gelangen kann, die auf diese Weise erstmals in reinem Zustand⁹⁾¹⁰⁾ gewonnen wurde. Für die Bereitung von *l*-Idose hat dieses Verfahren jedoch wenig Interesse, da die als Ausgangsmaterial benötigte *l*-Galaktose zu schwer zugänglich ist. Das einzige praktisch brauchbare, aber sehr mühselige Verfahren zur Bereitung von *l*-Idose war bisher die Reduktion des *l*-Idonsäurelactons mit Na-Amalgam¹¹⁾¹²⁾. Wir fanden nun, dass es auf zwei etwas verschiedenen Wegen gelingt, ausgehend von *d*-Glucose in brauchbaren Ausbeuten, die sich sicherlich noch steigern lassen, *l*-Idose herzustellen. Von einem Zwischenprodukt aus kann man auch zur kürzlich beschriebenen *l*-Idomethylose¹³⁾ gelangen.

¹⁾ *C. C. Keller*, Ber. dtsch. Pharm. Ges. **5**, 277 (1895); *H. Kiliani*, Arch. Pharm. **234**, 273 (1896); **251**, 567 (1913).

²⁾ Auszug aus Diss. *A. S. Meyer*, die demnächst erscheint.

³⁾ *H. Ohle*, *L. v. Vargha*, B. **62**, 2435 (1929).

⁴⁾ *E. Seebeck*, *A. S. Meyer*, *T. Reichstein*, Helv. **27**, 1142 (1944).

⁵⁾ *K. Hess*, *F. Neumann*, B. **68**, 1360 (1935).

⁶⁾ *W. H. S. Lake*, *S. Peat*, Soc. **1939**, 1069.

⁷⁾ *L. F. Wiggins*, Soc. **1944**, 522.

⁸⁾ *E. Sorkin*, *T. Reichstein*, Helv. **28**, 1 (1945).

⁹⁾ *E. Sorkin*, *T. Reichstein*, Helv. **28**, 662 (1945).

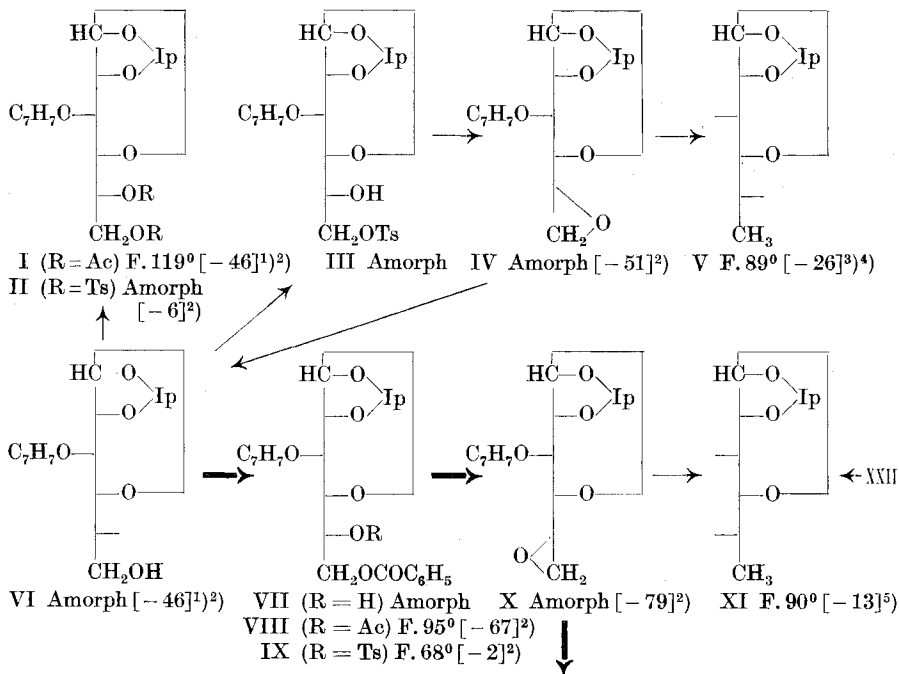
¹⁰⁾ *E. Sorkin*, *T. Reichstein*, Helv. **28**, 940 (1945).

¹¹⁾ *E. Fischer*, *I. W. Fay*, B. **28**, 1975 (1895).

¹²⁾ *W. A. v. Ekenstein*, *J. J. Blanksma*, R. **27**, 1 (1908).

¹³⁾ *A. S. Meyer*, *T. Reichstein*, Helv. **29**, 139 (1946).

Die erste Variante geht von dem nach *Freudenberg* u. Mitarb.¹⁾ leicht zugänglichen 1,2-Isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther-(VI) aus, der zwar nicht kristallisiert, sich aber über das kryst. Diacetat(II)¹⁾ gut reinigen lässt. In einem Vorversuch wurde festgestellt, dass sich die Benzylgruppe in Diaceton-glucose-3-benzyläther durch Hydrierung mit *Raney*-Nickel unter Druck leicht quantitativ entfernen lässt. Partielle Benzoylierung von (VI) führte zum amorphen 6-Benzoat (VII), das ein kryst. Acetat(VIII) und ein ebenfalls kryst. Tosylat(IX) lieferte. Die Umsetzung von (IX) mit 2,3 Mol NaOCH₃ bei 0° gab unter Konfigurationswechsel am tosylierten C-Atom 5 den amorphen 1,2-Isopropyliden-5,6-anhydro-*l*-idose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (X), dessen Konstitution sich aus dem Resultat der Hydrierung mit *Raney*-Nickel unter Druck ergab, wobei in fast quantitativer Ausbeute 1,2-Isopropyliden-*l*-idomethyllose-⟨1,4⟩(XI)²⁾ gebildet wurde. Zum Vergleich wurde auch das isomere, ebenfalls amorphe 5,6-Anhydro-*d*-glucose-Derivat(IV) bereitet, das durch partielle Tosylierung von (VI) und Behandlung des rohen 6-Tosylats(III) mit NaOCH₃ entstand. Die Druckhydrierung führte erwartungsgemäss zu 1,2-Isopropyliden-*d*-chinovose-⟨1,4⟩(V)³⁾⁴⁾. Als weiterer Vorversuch wurde (IV)

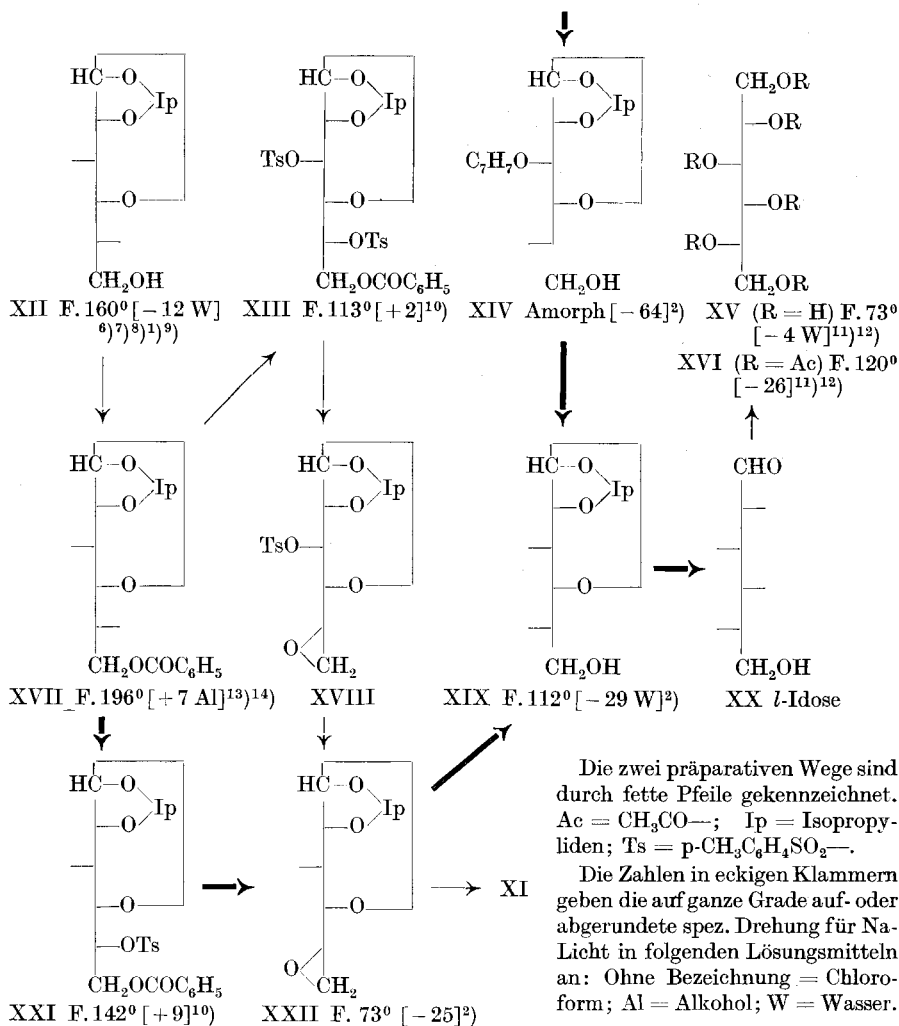


¹⁾ K. Freudenberg, W. Dürr, H. v. Hochstetter, B. **61**, 1735 (1928).

²⁾ A. S. Meyer, T. Reichstein, Helv. **29**, 139 (1946).

³⁾ K. Freudenberg, H. Eich, C. Knoevenagel, W. Westphal, B. **73**, 441 (1940).

⁴⁾ E. Vischer, T. Reichstein, Helv. **27**, 1332 (1944).



¹⁾ K. Freudenberg, W. Dürr, H. v. Hochstetter, B. **61**, 1735 (1928).

²⁾ Vgl. Exper. Teil dieser Arbeit.

³⁾ K. Freudenberg, H. Eich, C. Knoevenagel, W. Westphal, B. **73**, 441 (1940).

⁴⁾ E. Vischer, T. Reichstein, Helv. **27**, 1332 (1944).

⁵⁾ A. S. Meyer, T. Reichstein, Helv. **29**, 139 (1946).

⁶⁾ E. Fischer, B. **28**, 2496 (1895).

⁷⁾ E. Fischer, C. Rund, B. **49**, 88 (1916).

⁸⁾ K. Freudenberg, H. v. Hose, B. **61**, 1741 (1918).

⁹⁾ H. W. Coles, L. D. Goodhue, R. M. Hixon, Am. Soc. **51**, 519 (1929).

¹⁰⁾ H. Ohle, E. Dickhäuser, B. **58**, 2593 (1925).

¹¹⁾ G. Bertrand, Bl. [3] **33**, 166 (1905).

¹²⁾ G. Bertrand, A. Lanzenberg, Bl. [3] **35**, 1073 (1906).

¹³⁾ E. Fischer, H. Noth, B. **51**, 321 (1918).

¹⁴⁾ H. Ohle, B. **57**, 403 (1924).

mit NaOH in wässrigem Dioxan längere Zeit gekocht, wobei sich in guter Ausbeute Monoaceton-glucose-3-benzyläther(VI) bildete, der durch sein kryst. Diacetat(I) charakterisiert wurde. Genau wie bei der nicht benzylierten 1,2-Isopropyliden-5,6-anhydro-*d*-glucose- $\langle 1,4 \rangle$ ¹⁾²⁾ tritt also bei der Öffnung des Äthylenoxydringes³⁾ auch in diesem Falle kein Konfigurationswechsel an C₅ ein. In ganz gleicher Weise liess sich (X) in 1,2-Isopropyliden-*l*-idose- $\langle 1,4 \rangle$ -3-benzyläther(XIV) überführen, der nur amorph erhalten wurde und dessen Diacetat bisher auch nicht krystallisierte. Druckhydrierung von (XIV) mit Raney-Nickel führte jedoch zur gut krystallisierten 1,2-Isopropyliden-*l*-idose- $\langle 1,4 \rangle$ (XIX), die sich durch saure Hydrolyse leicht in freie *l*-Idose(XX) überführen liess. Die Abspaltung des Acetons konnte unter so milden Bedingungen durchgeführt werden, dass eine Anhydrierung von (XX) nicht eintrat. Auf die Isolierung des freien Zuckers in reiner Form musste aus Zeitmangel verzichtet werden⁴⁾. Zum Konstitutionsbeweis wurde der rohe Sirup durch Druckhydrierung in *l*-Idit (XV) übergeführt, dieser als Hexacetat (XVI) charakterisiert und mit authentischem Material verglichen. Den benötigten *l*-Idit bereiteten wir durch Druckhydrierung von *l*-Sorbitose⁵⁾, wobei die Hauptmenge des gleichzeitig entstehenden Sorbits als schwerlösliche Pyridinverbindung⁶⁾ abgetrennt wurde.

Bei der zweiten Variante gingen wir von 1,2-Isopropyliden-6-benzoyl-5-tosyl-*d*-glucose- $\langle 1,4 \rangle$ (XXI)⁷⁾ aus, deren präparative Bereitung allerdings noch etwas verbessert werden sollte, da wir bei Befolgung der Literaturvorschrift⁷⁾ neben relativ wenig (XXI) eine merkliche Menge Ditosylat (XIII)⁷⁾ erhielten. (XXI) gab mit NaOCH₃ die kryst., aber schwer zu reinigende 1,2-Isopropyliden-5,6-anhydro-*l*-idose- $\langle 1,4 \rangle$ (XXII), die beim Kochen mit Alkali wieder (XIX) lieferte. Die Bildung eines 3,6-Anhydrids⁸⁾ wie bei der analogen Glucose-Verbindung⁹⁾ wurde hier nicht beobachtet. Schliesslich liess sich auch das leicht erhältliche Ditosylat (XIII)⁷⁾ in *l*-Idose überführen. Mit NaOCH₃ ging es in (XVIII) über, das nicht gereinigt, sondern direkt durch reduktive Detosylierung in (XXII) verwandelt

1) H. Ohle, L. v. Vargha, B. **62**, 2435 (1929).

2) E. Seebeck, A. S. Meyer, T. Reichstein, Helv. **27**, 1142 (1944).

3) Eine Diskussion dieser Reaktion findet sich in der vollinhaltlichen Diss. A. S. Meyer, S. 55, Basel 1945.

4) Eine geeignete Methode dafür ist für die *d*-Form beschrieben worden: E. Sorkin, T. Reichstein, Helv. **28**, 662, 940 (1945).

5) W. G. M. Jones, L. F. Wiggins, Soc. **1944**, 363.

6) H. H. Strain, Am. Soc. **56**, 1756 (1934).

7) H. Ohle, E. Dickhäuser, B. **58**, 2593 (1925).

8) Einen Stoff vom Smp. 105°, den sie als 3,6-Anhydro-1,2-isopropyliden-*l*-idose- $\langle 1,4 \rangle$ ansprechen, erhielten H. Ohle, R. Lichtenstein, B. **63**, 2905 (1930) durch Umsetzung von (XXI) mit NH₃ und anschliessende Einwirkung von HNO₂.

9) E. Seebeck, A. S. Meyer, T. Reichstein, Helv. **27**, 1142 (1944).

wurde. Das auf diesem Wege gewonnene Präparat war lediglich etwas schwerer zu reinigen.

Welche der beiden Hauptvarianten (im Formelschema durch fette Pfeile gekennzeichnet) sich für die präparative Bereitung von (XX) besser eignet, ist durch die ausgeführten Versuche nicht restlos abgeklärt. Die Zwischenprodukte der nicht benzylierten Reihe besitzen den Vorteil leichter zu krystallisieren. Möglicherweise könnte eine dritte Variante, bei der statt einer Benzylgruppe in die 3-Stellung eine Acetyl- oder Benzoylgruppe eingeführt wird, noch praktischer sein¹⁾. Versuche aus dem Ditosylat (II) ein 5,6-Oxyd zu erhalten, gaben bisher kein brauchbares Resultat.

Wir danken der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co.* für die freundliche Überlassung von Diaceton-glucose.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze $\pm 2^\circ$. Substanzproben für Drehung und Analyse wurden, wenn nichts anderes erwähnt, im Hochvakuum bei 60° getrocknet, Tosylderivate bei 40° .

1,2:5,6-Diisopropyliden-*d*-glucose- $\langle 1,4 \rangle$ -3-benzyläther²⁾.

In geringer Abänderung der ursprünglichen Vorschrift²⁾, 45 g frisch im Hochvakuum destillierte Diaceton-glucose, Smp. $107\text{--}109^\circ$, Sdp. $0,2\text{ mm } 126\text{--}128^\circ$, in 100 cm^3 abs. Äther suspendiert u. ca. 9 g Na-Draht eingepresst. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. trat Lösung der Krystalle ein, worauf noch 16 Std. unter H_2O -Ausschluss stehen gelassen wurde. Nicht verbrauchter Na-Draht herausgezogen, 22 cm^3 frisch dest. Benzylbromid zugegeben, Äther langsam abdestilliert und Rückstand noch 5 Std. auf 70° erhitzt. Aufarbeitung nach²⁾. Rohprodukt in Petroläther aufgenommen, Lösung 10mal mit viel dest. Wasser gewaschen. Aus Waschwasser durch Einengen und Ausschütteln mit Äther 9,5 g kryst. Ausgangsmaterial. Aus Petroläther 46,4 g (77%) Benzylderivat, farbloser Sirup, Sdp. $0,05\text{ mm } 146\text{--}149^\circ$.

Druckhydrierung mit *Raney*-Nickel³⁾.

1 g 1,2:5,6-Diisopropyliden-*d*-glucose- $\langle 1,4 \rangle$ -3-benzyläther mit *Raney*-Nickel⁴⁾ aus 0,5 g Ni-Al-Legierung⁵⁾ in ca. 40 cm^3 Methanol im Rotierautoklaven bei 100 Atm. Anfangsdruck 16 Std. bei 100° hydriert. Übliche Aufarbeitung und Umkrystallisieren aus Benzin gab 0,4 g Diaceton-glucose, Smp. $107\text{--}108^\circ$ (Mischprobe).

1,2-Isopropyliden-*d*-glucose- $\langle 1,4 \rangle$ -3-benzyläther (VI)⁶⁾ u. Diacetat (I)⁶⁾.

46,4 g obiger Diacetonverbindung in 138 cm^3 Eisessig u. 82 cm^3 Wasser 5 Std. auf 34° erwärmt. Mit gepulvertem K_2CO_3 neutralisiert, im Vakuum eingedampft, Rückstand mit viel Aceton ausgezogen, filtriert, Filtrat eingedampft. Rückstand in abs. Äther auf-

¹⁾ 3-Acyl-Derivate der Monoaceton-glucose neigen allerdings sehr zu Acyl-Verschiebungen, vgl. *H. Ohle*, B. **57**, 403 (1924), sowie weitere Literatur bei *L. v. Vargha*, B. **67**, 1223 (1934). Die 5-Tosyl-6-acetyl-1,2-isopropyliden-glucose- $\langle 1,5 \rangle$ von *H. Ohle*, *E. Euler*, *R. Lichtenstein*, B. **62**, 2885 (1929) dürfte sich dagegen ähnlich wie (XXI) verhalten.

²⁾ *K. Freudenberg*, *H. v. Hochstetter*, *H. Engels*, B. **58**, 666 (1925).

³⁾ Hydrierung mit Pt in Eisessig führte zu Monoaceton-glucose, in Alkohol wurde Hydrierung des Benzolkerns beobachtet⁶⁾.

⁴⁾ Am. P. 1 628 190, vgl. *L. W. Covert*, *H. Adkins*, Am. Soc. **54**, 4116 (1932).

⁵⁾ Wir danken Herrn *M. Raney*, Chattanooga, USA., für dieses Material.

⁶⁾ *K. Freudenberg*, *W. Dürr*, *H. v. Hochstetter*, B. **61**, 1735 (1928).

genommen, filtriert, eingedampft, im Vakuum getrocknet, zur Acetylierung mit 30 cm³ abs. Pyridin u. 36 cm³ Acetanhydrid 16 Std. bei 20° stehen gelassen. Ausfällen mit Wasser u. Umkrystallisieren aus Methanol gab 41,2 g (= 78%) farblose Prismen, Smp. 119–120°, $[\alpha]_D^{18} = -46,4^\circ \pm 0,6^\circ$ ($c = 4,982$ in CHCl₃). *Freudenberg* u. Mitarb.¹⁾ fanden Smp. 119–119,5°; $[\alpha] = -53^\circ$ (in Acetylentetrachlorid). Der Stoff wurde zuerst in einer labilen, leichter löslichen Modifikation erhalten, Smp. 92–93°.

3,620 mg Subst. gaben 8,064 mg CO₂ und 2,180 mg H₂O

C₂₀H₂₆O₈ (394,21) Ber. C 60,89 H 6,65%

Gef. „ 60,78 „ 6,74%

Nach mehreren Tagen hatten sich die Krystalle in die stabile Form umgelagert.

Versuch zur Druckhydrierung in Essigester.

1,1 g Diacetat (I) in ca. 15 cm³ Essigester mit *Raney*-Nickel aus 0,5 g Ni-Al-Legierung 5 Std. bei 70° und 130 Atm. Anfangsdruck hydriert gaben lediglich Ausgangsmaterial zurück.

Verseifung. 30 g Diacetat (I) vom Smp. 119–120° mit 39 g Ba(OH)₂·8 H₂O in 500 cm³ Methanol 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Mit CO₂ neutralisiert, heiss filtriert, Filtrat im Vakuum eingedampft. Rückst. in trockenem Äther gelöst, filtriert, Filtrat eingedampft. Erhalten 23,4 g gereinigtes (VI) als farblosen Sirup. $[\alpha]_D^{15} = -45,9^\circ \pm 0,6^\circ$ ($c = 4,122$ in CHCl₃).

41,2 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = -1,89^\circ \pm 0,02^\circ$

6-Tosyl-1,2-isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (III).

18 g über das Diacetat (I) gereinigter 1,2-Isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (VI) in 40 cm³ abs. Pyridin gelöst, bei 0° langsam mit 13,0 g (= 1,1 Mol) gereinigtem Tosylchlorid in 75 cm³ völlig alkoholfreiem CHCl₃ versetzt und unter H₂O-Ausschluss 16 Std. bei 20° stehen gelassen. Nach Zusatz von 2 cm³ Wasser wurde 2 Std. stehen gelassen, im Vakuum eingedampft, mit Wasser u. Äther zerlegt, die Ätherlösung neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei 45°, zuletzt im Vakuum eingedampft. Als Rückstand blieben 29,3 g (= 96%) rohes Tosylat (III) als leicht gelblicher Sirup.

5,6-Ditosyl-1,2-isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (II).

22,2 g über das Diacetat (I) gereinigter 1,2-Isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (VI) in 50 cm³ abs. Pyridin mit 44 g reinem Tosylchlorid in 120 cm³ alkoholfreiem Chloroform unter H₂O-Ausschluss 5 Tage bei 35° stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei (III) gab 37 g (= 75%) gelblichen Sirup, $[\alpha]_D^{19} = -6,0^\circ \pm 0,3^\circ$ ($c = 7,031$ in CHCl₃).

175,9 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,42^\circ \pm 0,02^\circ$

9,080 mg Subst. verbr. 5,650 cm³ 0,01-n. KOH (S-Best. nach *Pregl*)

C₃₀H₃₄O₁₀S₂ (618,69) Ber. S 10,36; Gef. S 9,97%

6-Benzoyl-1,2-isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (VII).

10,6 g über das Diacetat (I) gereinigter 1,2-Isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (VI) in abs. Pyridin gelöst, bei 0° unter H₂O-Ausschluss langsam mit 4,4 cm³ (= 1,1 Mol) Benzoylchlorid in 4,4 cm³ völlig alkoholfreiem CHCl₃ versetzt und 16 Std. bei 18° stehen gelassen. Mit 100 cm³ 2-n. HCl versetzt und mit 700 cm³ Äther ausgeschüttelt. Ätherlösung mit 2-n. HCl, NaOH u. H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Rückstand 14 g (= 99%) leicht gelblicher Sirup, der auch nach Chromatographie nicht krystallisierte.

¹⁾ *K. Freudenberg, W. Dürr, H. v. Hochstetter, B. 61, 1735 (1928).*

6-Benzoyl-5-acetyl-1,2-isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyl-äther (VIII).

0,3 g Benzoat(VII) mit 0,5 cm³ abs. Pyridin und 0,4 cm³ Acetanhydrid 16 Std. bei 18° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab Krystalle, aus Methanol 0,19 g Nadeln Smp. 95—96°, $[\alpha]_D^{16} = -67,1^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,222$ in CHCl₃).

12,21 mg Subst. zu 0,9987 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,82^\circ \pm 0,02^\circ$

3,712 mg Subst. gaben 8,937 mg CO₂ und 2,046 mg H₂O

C₂₅H₂₈O₈ (456,46) Ber. C 65,77 H 6,18%

Gef. „ 65,70 „ 6,17%

6-Benzoyl-5-tosyl-1,2-isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (IX).

14 g Benzoat (VII) in 35 cm³ abs. Pyridin mit 16 g (= 2,7 Mol) reinem Tosylchlorid in 60 cm³ alkoholfreiem CHCl₃ 3 Tage bei 37° stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei (III) gab 18,4 g (96%) rohen Sirup. Aus Methanol bei 0° langsam 7,4 g Krystalle, Smp. 64—67°. Nach Chromatographie an Al₂O₃ aus den mit Benzol-Petroläther (1:1) eluierbaren Anteilen aus Methanol und aus Äther-Petroläther feine verfilzte Nadeln, Smp. 68—70°, $[\alpha]_D^{19} = -2,2^\circ \pm 0,8^\circ$ ($c = 3,122$ in CHCl₃).

31,2 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -0,07^\circ \pm 0,02^\circ$

3,730 mg Subst. gaben 8,651 mg CO₂ und 1,943 mg H₂O

8,437 mg Subst. verbr. 2,899 cm³ 0,01-n. KOH (S-Best. nach Pregl)

C₃₀H₃₂O₉S (568,56) Ber. C 63,37 H 5,66 S 5,64%

Gef. „ 63,29 „ 5,83 „ 5,51%

Durch Chromatographie der Mutterlauge liessen sich noch mehr Krystalle gewinnen.

5,6-Anhydro-1,2-isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (IV).

24,5 g 6-Tosyl-1,2-isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther(III) (Sirup) in 60 cm³ trockenem CHCl₃¹⁾ gelöst, unter H₂O-Ausschluss auf -15° abgekühlt, mit der gekühlten Lösung von 2,7 g (= 2,3 Mol) Natrium in 40 cm³ abs. Methanol gut durchgeschüttelt und 10 Minuten bei -10° stehen gelassen; erstarrt gallertig. Mit 20 cm³ gesättigter KHCO₃-Lösung versetzt, im Vakuum bei 0° vom Methanol befreit, 5mal mit CHCl₃ ausgeschüttelt. CHCl₃-Auszüge mit KHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft. Rückstand (24 g) bei 0,07 mm fraktioniert. 1,8 g Vorlauf, Sdp. 98—100°, erwies sich als *p*-Toluolsulfosäure-methylester, Smp. 32°. Bei 132—133° destillierten 8,8 g (= 58%) gesuchtes Produkt (IV) als fast farbloses Öl. Rest blieb als Kolbenrückstand. Die Hauptfraktion zeigte nach Redestillation $[\alpha]_D^{19} = -51,2^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 4,770$ in CHCl₃).

119,3 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 2,5012 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{19} = -2,44^\circ \pm 0,02^\circ$

3,940 mg Subst. gaben 9,463 mg CO₂ und 2,462 mg H₂O

C₁₆H₂₀O₅ (292,16) Ber. C 65,72 H 6,90%

Gef. „ 65,54 „ 6,94%

Versuch zur Bereitung eines 5,6-Anhydrids aus (II).

5,6-Ditosyl-1,2-isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (II) (Sirup) in CHCl₃ wurde zunächst mit 6 Mol NaOCH₃-Lösung bei -15° vermischt und 2½ Std. bei 0° stehen gelassen. Aufarbeitung wie bei (IV) gab offenbar quantitativ das Ausgangsmaterial zurück, denn es liess sich kein Gewichtsverlust feststellen. Hierauf wurden energischere

¹⁾ Für diese und die folgenden analogen Umsetzungen mit NaOCH₃ wäre ein gegen Alkali beständigeres Lösungsmittel (z. B. Dioxan od. Benzol-Methanol) wahrscheinlich vorteilhafter gewesen. Das beschriebene Verfahren wurde von H. Ohle, L. v. Vargha, B. 62, 2435 (1929) u. a. für ähnliche Zwecke empfohlen.

Bedingungen angewandt und zum Schluss in Benzol-Methanol, also ohne CHCl_3 , 15 Std. auf 70° erwärmt, worauf nach der Aufarbeitung nur noch 50% des Ausgangsgewichtes in der CHCl_3 -Äther-Phase verblieben. Sie stellten einen dunkel-orangen Sirup dar, aus dem sich im Hochvakuum keine Fraktion mit dem oben für (IV) gefundenen Sdp. herausdestillieren liess.

5,6-Anhydro-1,2-isopropyliden-*l*-idose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (X).

4,9 g 6-Benzoyl-5-tosyl-1,2-isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (IX) (Rohkrystalle vom Smp. $61-64^\circ$) in 9 cm^3 abs. CHCl_3 gelöst, bei -15° mit der Lösung von 0,45 g (= 2,3 Mol) Na in 8 cm^3 Methanol versetzt, gut durchgeschüttelt, zunächst 10 Minuten bei -15° (blieb noch flüssig), dann 16 Std. bei 0° stehen gelassen. Nach ca. 15 Minuten bildete sich orange Gallerte, die dann dunkler und dicker wurde. Aufarbeitung wie bei (IV). Vom Rohprodukt wurde ein Vorlauf (Benzoesäure-methylester) im Claisen-Kolben bei 0,05 mm und 70° Badtemperatur abgetrennt. Rest durch Destillation im Molekularkolben (sonst Zersetzung) vorgereinigt, es blieb ein merklicher undestillierbarer Rückstand. Destillat gab bei Redestillation im Claisen-Kolben 1,4 g (= 56%) annähernd reines (X) als blassgelblichen dicken Sirup, der sich S-frei erwies. Sdp. $0,05 \text{ mm} = 137-139^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78,7^\circ \pm 0,5^\circ$ ($c = 6,453$ in CHCl_3).

64,5 mg $\pm 0,2$ mg Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{20} = -5,08^\circ \pm 0,02^\circ$

3,881 mg Subst. gaben 9,247 mg CO_2 und 2,393 mg H_2O

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (292,32) Ber. C 65,73 H 6,90%

Gef. „ 65,02 „ 6,90%

5,6-Anhydro-1,2-isopropyliden-*l*-idose-⟨1,4⟩ (XXII).

a) Aus (XXI).

2,9 g 6-Benzoyl-5-tosyl-1,2-isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩ (XXI)¹⁾ vom Smp. 142 bis 144° in 7 cm^3 Chloroform bei -15° mit der Lösung von 0,25 g (= 2,3 Mol) Na in $3,4 \text{ cm}^3$ abs. Methanol versetzt und $\frac{1}{2}$ Std. bei -15° , dann noch $2\frac{1}{2}$ Std. bei 0° stehen gelassen. Gibt grüne halbflüssige, dann feste braune Gallerte. Aufarbeitung wie bei (IV), dann Abdestillieren eines Vorlaufs (Benzoesäure-methylester) im Hochvakuum. Rest im Molekularkolben bei 0,04 mm und $65-70^\circ$ Badtemperatur sublimiert (es blieb ein merklicher Kolbenrückstand) gab 0,75 g (= 61%) feine Nadeln, Smp. $68-72^\circ$. Mit wenig abs. Äther rasch gewaschen, Smp. $73-75^\circ$. Liess sich schlecht umkrystallisieren. Getrocknet bei 0,1 mm und 40° . $[\alpha]_{\text{D}}^{12} = -25,2^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,304$ in CHCl_3).

23,03 mg Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_{\text{D}}^{12} = -0,58^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse 2 Tage im Vakuum bei 20° über P_2O_5 getrocknet, im Schweinchen eingewogen.

3,684 mg Subst. gaben 7,214 mg CO_2 und 2,260 mg H_2O

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$ (202,20) Ber. C 53,46 H 6,98%

Gef. „ 53,44 H 6,86%

b) Aus (XIII).

3,9 g 6-Benzoyl-3,5-ditosyl-1,2-isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩ (XIII)²⁾ vom Smp. 112° in 8 cm^3 CHCl_3 wie oben mit der Lösung von 0,4 g (= 2,3 Mol) Na in 5 cm^3 Methanol umgesetzt. Das Rohprodukt (1,05 g) wurde in 40 cm^3 80-proz. Methanol gelöst und ständigem Durchleiten von CO_2 mit 12 g gepulvertem 4-proz. Na-Amalgam portionsweise

¹⁾ H. Ohle, E. Dickhäuser, B. 58, 2593 (1925). Bei der Bereitung dieses Stoffes aus 6 g des 6-Monobenzoats (vgl. H. Ohle, B. 57, 403 (1924)) erhielten wir nur 1,8 g reines 5-Monotosylat, daneben noch etwas 3,5-Ditosylat (XIII) vom Smp. 112° . Die Mutterlaugen liessen sich chromatographisch über Al_2O_3 trennen und gaben noch etwas derselben zwei Stoffe.

²⁾ H. Ohle, E. Dickhäuser, B. 58, 2593 (1925).

versetzt und 15 Std. reagieren gelassen. Aufarbeitung wie bei a) gab 0,44 g rohes (XXII). Im Molekularkolben sublimierten 0,2 g, Rückstand war noch S-haltig. Kryst. Sublimat zeigte nach Verreiben mit wenig Äther Smp. 66–72°, Mischprobe ebenso.

1,2-Isopropyliden-*d*-chinovose-⟨1,4⟩ (V) aus (IV).

1,8 g 5,6-Anhydro-1,2-isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (IV) in wenig Methanol mit *Raney*-Nickel aus 1 g Ni-Al-Legierung im Hochdruck-Rotierautoklaven bei 100 Atm. H₂-Anfangsdruck 5 Std. bei 70° hydriert. Nach Erkalten filtriert, Filtrat eingedampft. Rückstand (1,2 g) aus Benzol-Petroläther kryst., Smp. 88–90°. Mischprobe mit Vergleichs-Präparat nach *Vischer* u. *Reichstein*¹⁾ ebenso.

1,2-Isopropyliden-*l*-idomethyllose-⟨1,4⟩ (XI).

a) Aus X.

0,41 g 5,6-Anhydro-1,2-isopropyliden-*l*-idose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (X) (annähernd reiner Sirup) analog hydriert. Krystallines Rohprodukt (0,3 g) an Al₂O₃ chromatographisch gereinigt. Die mit abs. Benzol und Benzol-Äther (1:1) eluierbaren Anteile gaben aus Äther-Petroläther farblose Nadeln, Smp. 88–90°. Mischprobe mit analysenreinem authentischem Material²⁾ ebenso.

b) Aus XXII.

190 mg 5,6-Anhydro-1,2-isopropyliden-*l*-idose-⟨1,4⟩ (XXII) vom Smp. 68–72° wie oben hydriert. Aus Äther-Petroläther 140 mg Nadeln, Smp. 84–88°, $[\alpha]_D^{19} = -10^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 3,4$ in CHCl₃). Mischprobe mit analysenreinem Präparat²⁾ vom Smp. 90–91° schmolz bei 87–91°.

1,2-Isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (VI) aus (IV).

1,3 g 5,6-Anhydro-1,2-isopropyliden-*d*-glucose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (IV) in 8 cm³ frisch über Na destilliertem Dioxan gelöst, mit 4,8 cm³ 13-proz. NaOH versetzt (Schichtentrennung) und 28 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen zunächst mit CO₂, dann mit verd. H₂SO₄ neutralisiert (bis Phenolphthalein farblos, aber Lackmus blau), Dioxan im Vakuum entfernt, Rückstand mit viel Äther ausgeschüttelt. Mit wenig H₂O gewaschene und über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung gab beim Eindampfen 1,3 g Sirup (VI), $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ \pm 0,6^\circ$ ($c = 6$ in CHCl₃). Durch Acetylierung Acetat (I), Smp. 117–119° (Mischprobe).

1,2-Isopropyliden-*l*-idose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (XIV).

0,96 g 5,6-Anhydro-1,2-isopropyliden-*l*-idose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (X) (Sirup) wurden wie bei (VI) aus (IV) beschrieben mit NaOH in wässrigem Dioxan gekocht und gaben 0,96 g rohen Äther (XIV) als gelblichen Sirup. Zur Reinigung wurde wie oben acetyliert. Das Acetat wurde nach Destillation im Molekularkolben bei 0,05 mm u. 120–130° Badtemperatur als farbloser Sirup (0,87 g) erhalten, der nicht krystallisierte. Verseifung mit Ba(OH)₂ in Methanol wie bei (I) gab 0,6 g farbloses Produkt (XIV). $[\alpha]_D^{18} = -64,5^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 2,311$ in CHCl₃).

23,1 mg \pm 0,2 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -1,49^\circ \pm 0,02^\circ$

1,2-Isopropyliden-*l*-idose-⟨1,4⟩ (XIX).

a) Aus XIV.

0,51 g obiger 1,2-Isopropyliden-*l*-idose-⟨1,4⟩-3-benzyläther (XIV) (Sirup) mit *Raney*-Nickel in wenig Methanol 6 Std. bei 90° hydriert (Anfangsdruck 130 Atm.). Filtriert, Filtrat eingedampft, mit Aceton-Äther aufgenommen, nochmals filtriert und ein-

¹⁾ *Helv.* **27**, 1332 (1944).

²⁾ *A. S. Meyer, T. Reichstein, Helv.* **29**, 139 (1946).

gedampft. Farbloser Sirup (0,37 g), gab aus wenig Aceton-Äther bei -10° 70 mg Krystalle, Smp. $108-111^{\circ}$. Mutterlauge im Molekularkolben bei 0,01 mm und 75° Badtemperatur destilliert (kein Rückstand) lieferte noch 10 mg Krystalle. Vereinigte Krystalle im Hochvakuum sublimiert. Aus sehr wenig Aceton und abs. Äther farblose, hygroskopische Blättchen, Smp. $112-114^{\circ}$, $[\alpha]_D^{14} = -28,7^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,361$ in Wasser).

13,60 mg Subst. zu $0,9994 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{14} = -0,39^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse 3 Tage bei 20° über P_2O_5 getrocknet, im Schweinchen eingewogen.

3,812 mg Subst. gaben 6,859 mg CO_2 und 2,527 mg H_2O

$C_9H_{16}O_6$ (220,22) Ber. C 49,08 H 7,32%

Gef. „ 49,10 „ 7,42%

Aus der Mutterlauge liess sich auch durch Animpfen keine 1,2-Isopropyliden-*d*-glucose (XII) abscheiden.

b) Aus XXII.

0,73 g 5,6-Anhydro-1,2-isopropyliden-*l*-idose-⟨1,4⟩ (XXII) vom Smp. $68-72^{\circ}$ wurden $\frac{1}{4}$ Std. mit $7,3 \text{ cm}^3$ 0,5-n. NaOH auf dem siedenden Wasserbad erhitzt (Dunkelfärbung). Mit CO_2 , dann mit H_2SO_4 auf Phenolphthalein neutralisiert, im Vakuum eingedampft, mit Aceton-Äther aufgenommen, filtrierte Lösung eingedampft. Rückstand (0,70 g) gab aus Chloroform-abs. Äther 0,43 g Krystalle. Sublimiert, dann aus Chloroform-Äther umkrystallisiert, Smp. $112-113^{\circ}$, Mischprobe ebenso. Reduziert *Fehling'sche* Lösung nicht.

Rohe *l*-Idose (XX) aus (XIX).

108 mg 1,2-Isopropyliden-*l*-idose-⟨1,4⟩ (XIX) vom Smp. $112-113^{\circ}$ mit 2 cm^3 0,1-n. H_2SO_4 auf 45° erwärmt. Schon nach 1 Std. wurde *Fehling'sche* Lösung stark reduziert. Eine wesentliche Änderung der optischen Drehung trat nicht ein. Nach total $2\frac{1}{2}$ Std. mit reinem feuchten $BaCO_3$ bei 50° neutralisiert, durch ein mit $BaCO_3$ gedichtetes Filter genutscht, Filtrat im Vakuum eingedampft. Rückstand in abs. Alkohol aufgenommen, von wenig Flocken filtriert, Filtrat im Vakuum eingedampft. Getrockneter Sirup in wenig abs. Alkohol gelöst, mit 5 Teilen Aceton versetzt, nochmals filtriert, mit Alkohol-Aceton (1:5) nachgewaschen. Filtrat, im Vakuum eingedampft u. gut getrocknet, gab 90 mg rohe *l*-Idose (XX), die noch Spuren (XIX) enthielt (Sublimationsprobe).

l-Idit (XV) aus (XX).

45 mg obiger *l*-Idose-Sirup in wenig Wasser mit *Raney-Nickel* aus 50 mg Ni-Al-Legierung bei 120 Atm. Anfangsdruck 5 Std. bei 95° hydriert. Filtration u. Eindampfen gab 40 mg farblosen Sirup, der *Fehling'sche* Lösung nicht mehr reduzierte.

Hexa-acetat (XVI). Die 40 mg Hydrierungsprodukt mit je 1 cm^3 abs. Pyridin und Acetanhydrid 16 Std. bei 40° u. noch 1 Std. bei 55° stehen gelassen. Im Vakuum eingedampft, in $CHCl_3$ gelöst, mit verd. HCl, Na_2CO_3 u. H_2O gewaschen, getrocknet, eingedampft. 90 mg Rohprodukt. Aus Äther-Petroläther 40 mg Blättchen, Smp. $119,5$ bis $120,5^{\circ}$. $[\alpha]_D^{19} = -26,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,919$ in $CHCl_3$).

9,32 mg Subst. zu $1,0141 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{19} = -0,24^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Mischprobe mit authentischem Material aus *l*-Sorbitose ebenso. Idit-hexa-acetat schmilzt nach *Bertrand*¹⁾ bei $121,5^{\circ}$ und zeigt $[\alpha]_D^{18} = -25,7^{\circ}$ (in $CHCl_3$).

l-Sorbit- und *l*-Idit-hexa-acetat (XVI) aus *l*-Sorbitose²⁾.

5 g reine *l*-Sorbitose vom Smp. $166-167^{\circ}$ in 20 cm^3 dest. Wasser heiss gelöst, durch ein mit wenig gewaschener Kohle gedichtetes Filter genutscht, mit *Raney-Nickel* aus

¹⁾ G. Bertrand, Bl. [3] 33, 166 (1905).

²⁾ Vgl. W. G. M. Jones, L. F. Wiggins, Soc. 1944, 363.

1,5 g Ni-Al-Legierung versetzt und mit H_2O auf 30 cm^3 aufgefüllt. Wie oben hydriert. Getrocknetes Rohprodukt (5 g) in wenig abs. Pyridin gelöst, mit Sorbit-Pyridin-Verbindung¹⁾ angeimpft, 2 Std., zuletzt bei 0° krystallisieren gelassen. Abgenutscht, mit wenig abs. Pyridin gewaschen, 3,26 g Krystalle entspr. 2,227 g Sorbit. Das Filtrat mit 15 cm^3 Acetanhydrid versetzt, wie oben erwärmt u. aufgearbeitet gab 6,5 g rohes *l*-Idit-hexa-acetat. 3mal aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, 4,6 g farblose Blättchen, Smp. $119,5\text{--}120,5^\circ$ ²⁾. *l*-Sorbit-hexa-acetat schmilzt bei $96,5\text{--}97,5^\circ$ ⁴⁾.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidgen. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

22. Zur Kenntnis des Abbaues der Aminosäuren im tierischen Organismus

9. Weitere Mitteilungen über Effektoren der *d*-Aminosäure-oxydase

von S. Edlbacher, O. Wiss und A. Walser.

(20. XII. 45.)

In früheren Mitteilungen wurde gezeigt⁵⁾⁶⁾, dass der aus Apoferment und Coferment bestehende Symplex der *d*-Aminosäure-oxydase mit den verschiedensten Aminosäuren und Proteinen in Komplexe übergehen kann, wobei jedesmal eine neue Variante der *d*-Aminosäure-oxydase entsteht. Seit den grundlegenden Arbeiten von O. Warburg spielt die Blausäure als Hemmkörper zur Charakterisierung von Enzymen eine entscheidende Rolle. Nach O. Warburg⁷⁾ hemmt die Blausäure die Cytochromoxydase durch Bildung einer Komplexverbindung mit dem dreiwertigen Hämineisen.

Weiterhin hat H. A. Krebs⁸⁾ die von ihm entdeckte *d*-Aminosäure-oxydase unter andern durch ihr Verhalten gegenüber Blausäure von der *l*-Aminosäure-oxydase abtrennen können. Es zeigte sich nämlich, dass die *l*-Aminosäure-oxydase durch Cyanion weitgehend gehemmt wird, während die *d*-Aminosäure-oxydase nicht beeinflusst wird.

Die Charakterisierung der *l*-Aminosäure-oxydase geschah jedoch lediglich am Beispiel des *l*-Asparaginsäure- und des *l*-Valin-Abbaues an Rattenmierschnitten. In ausführlichen Untersuchungen haben deshalb Edlbacher und Grauer⁹⁾ die Hemmbarkeit des oxydativen

¹⁾ H. H. Strain, Am. Soc. **56**, 1756 (1934).

²⁾ G. Bertrand, Bl. [3] **33**, 166 (1905).

³⁾ G. Bertrand, A. Lanzenberg, Bl. [3] **35**, 1073 (1906).

⁴⁾ C. Vincent, Delachanal, C. r. **108**, 355; **109**, 676 (1889).

⁵⁾ Helv. **28**, 797 (1945).

⁷⁾ Bioch. Z. **189**, 354 (1927).

⁶⁾ Helv. **28**, 1111 (1945).

⁸⁾ Biochem. J. **29**, 1620 (1935).

⁹⁾ Helv. **27**, 928 und 1511 (1944).