

Die fraktionierte Kristallisation der Chloride, welche als technisches Verfahren zur Radiumgewinnung angewandt wird, leistet gute Dienste. Die Hydrogensulfatmethode ist gangbar, besitzt aber den Nachteil, dass Radium als schwerlösliches Sulfat anfällt.

An Tonerde gelang die chromatographische Trennung durch selektive Adsorption. Im Kunstharz „Dowex 50“ konnte durch Ionenaustausch eine fast vollständige Trennung erreicht werden. Ebenfalls recht gute Ergebnisse liefert im kleinen Maßstabe die Amalgamelektrolyse an der tropfenden Hg-Elektrode mit kontrolliertem Abscheidungspotential.

Laboratorium für anorganische Chemie,
Eidg. Technische Hochschule, Zürich.

59. Die vermutliche Struktur der Acofriose¹⁾²⁾

Desoxyzucker, 31. Mitteilung³⁾

von H. Muhr und T. Reichstein.

(25. I. 55.)

Aus Acofriosid L und Acolongiflorosid H wurde kürzlich ein neuer krist. Zucker erhalten, den wir Acofriose nannten. Hier wird über seine Konstitution berichtet, die höchst wahrscheinlich der Formel I, also dem L-Rhamnose-3-methyläther, entspricht. Da die Zugehörigkeit zur L-Reihe sicher ist, kann der Zucker genauer als L-Acofriose bezeichnet werden.

Die Analyse der Acofriose (I) passte auf die Summenformel $C_7H_{14}O_5$ mit einer Methoxygruppe. Oxydation mit Bromwasser gab das krist. Acofrionsäurelacton (II). Dieses zeigte aber eine so geringe spez. Drehung, dass die Hudson'sche Lactonregel⁴⁾ zur Bestimmung der Konfiguration an C-4 nicht benützt werden konnte. Aus Analogiegründen war es am wahrscheinlichsten, dass Acofriose einen Hexamethylose-3-methyläther darstellt. Von solchen Zuckern waren bisher die D-Digitalose⁵⁾, der D-Altromethylose-3-methyläther⁶⁾, die D-Thevetose^{b) c)}, L-Thevetose^{e) f)} und die Acovenose⁷⁾ bekannt; inzwischen ist auch noch der D-Idomethylose-3-methyläther (IV) synthetisiert worden^{d)}. Acofriose war mit keinem dieser Zucker identisch. Es wurde

¹⁾ Auszug aus Diss. H. Muhr, Basel 1953.

²⁾ Die mit Buchstaben bezeichneten Fussnoten siehe bei den Formeln.

³⁾ 30. Mitteilung: R. Fischer, H. R. Bolliger & T. Reichstein, Helv. **37**, 6 (1954).

⁴⁾ C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **32**, 338 (1910); **61**, 1525 (1939).

⁵⁾ I. D. Lamb & S. Smith, J. chem. Soc. **1936**, 442, und frühere Literatur daselbst

⁶⁾ C. A. Grob & D. A. Prins, Helv. **28**, 840 (1945).

⁷⁾ J. v. Euw & T. Reichstein, Helv. **33**, 485 (1950).

daher versucht, mit Hilfe des Osazons eine Entscheidung zu treffen, was in dieser Reihe allerdings mit besonderer Vorsicht geschehen musste, denn die Osazone dieser Gruppe werden oft in verschiedenen Kristallmodifikationen erhalten, die gelegentlich stark verschiedene Smp. zeigen können. Die Mutarotation verläuft auch in Pyridin-Alkohol-(2:3) oft so langsam, dass der wirkliche Endwert wegen zunehmender Dunkelfärbung der Lösung schwer genau zu bestimmen ist.

Acofriose gab ein krist. Osazon, dessen Methoxylbestimmung auf die Formel $C_{19}H_{24}O_3N_4$ passte, und das je nach dem verwendeten Lösungsmittel in einer tiefer (bei ca. 120°) oder höher (ca. 140°) schmelzenden Form oder mit Doppel-Smp. (ca. $120/140^\circ$) erhalten werden konnte. In Pyridin-Alkohol-(2:3) zeigte es im ersten Moment eine stark positive spez. Drehung ($+128^\circ$), die erst nach über 40 Std. einen ungefähr konstanten Endwert (ca. $+27,9^\circ$) erreichte. Der Verlauf der Mutarotation ist aus Fig. 1, Kurve VIa, ersichtlich.

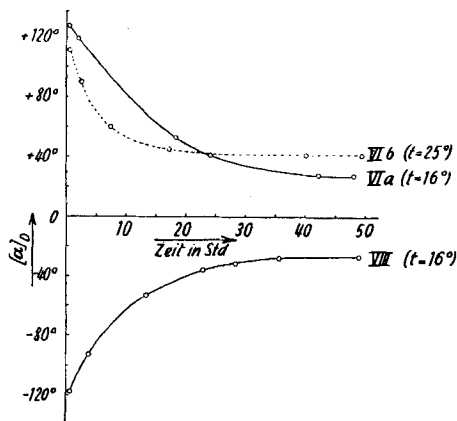


Fig. 1.

Mutarotation von D- und L-Thevetosazon, $[\alpha]_D$ in Pyridin-Alkohol-(2:3).

Von den 4 theoretisch möglichen Paaren der Hexamethylsazon-3-methyläther waren bisher in der Literatur von 3 Paaren mindestens ein Vertreter bekannt. Der nunmehr synthetisierte D-Idomethylsazon-3-methyläther (IV) erlaubte die Herstellung der D-Form des noch fehlenden weiteren Paares. Die Smp. und Drehungen sind aus Tab. I ersichtlich.

Auf Grund der viel höheren Smp. und des umgekehrten Verlaufs der Mutarotation lassen sich Digitalosazon und Acovenosazon ausschliessen. D-Allosazon-3-methyläther gab bei der Mischprobe mit Acofriosazon eine deutliche Smp.-Erniedrigung. Auch wurde, wenigstens in Methanol, ebenfalls ein umgekehrter Verlauf der Mutarotation beobachtet. L-Allosazon-3-methyläther sollte daher am Anfang eine starke Linksdrehung zeigen. D-Idomethylsazon-3-methyläther gab bei der Mischprobe mit Acofriosazon zwar nur eine geringe, aber

Tabelle 1*

Smp. und Drehungen der bisher bekannten Hexamethylsazon-3-methyläther.

Osazone	Smp.	$[\alpha]_D$ in Pyridin-Alkohol-(2:3), soweit nichts vermerkt
L-Acofriosazon	ca. 120°/138—142°	+ 128 \rightarrow + 27,9° (42 Std.) ¹⁾
D-Digitalosazon ¹⁾	179—180°	+ 0,5 \rightarrow + 18° (24 Std.) ¹⁾ + 20,0 (Alk.) ²⁾
D-Allomethylsazon- 3-methyläther ³⁾	144—146°	+ 31 \rightarrow - 20° (48 Std. in Methanol) ³⁾
D-Thevetosazon ^{c)} ²⁾	123—128° ^{k)} 147—149° ^{c)}	- 118 \rightarrow - 26,4° (49 Std.) ^{k)} - 89,8 (in Methanol) ^{c)}
L-Thevetosazon ^{h)} ^{e)} ²⁾	128—130° ^{h)} 126—130° ^{e)} 136—139° ^{a)}	\rightarrow + 57° (17 Std.) ^{h)} + 125,5 \rightarrow + 57,7° ²⁾ + 110,8 \rightarrow + 40,3° (42 Std.) ¹⁾
D-Idomethylsazon- 3-methyläther ^{a)}	115—122°	+ 61,3 \rightarrow + 15,5° (24 Std.) ^{a)}
Acovenosazon ⁴⁾	182—183°	- 3,5 \rightarrow - 20,7° (6,5 Std.) ⁴⁾

deutliche Smp.-Erniedrigung; auch die Drehungen waren merklich verschieden. L-Idomethylsazon kann nicht mit Acofriosazon identisch sein, da es eine negative Enddrehung besitzen muss. Die grösste Ähnlichkeit mit Acofriosazon zeigte L-Thevetosazon (VI), obgleich die in der Literatur angegebenen Drehungen merklich von den für Acofriosazon gefundenen abweichen⁵⁾. Eine Kontrolle ergab aber, dass sich bei gleicher Bestimmungsart Acofriosazon und L-Thevetosazon (VI) innerhalb der Fehlergrenzen, die aus den genannten Gründen⁵⁾ leider relativ gross waren, genau gleich verhielten (vgl. Kurven VIa und VIb in Fig. 1). Die beiden Stoffe gaben bei der Mischprobe auch keine Smp.-Erniedrigung. Zur weiteren Stützung der Identität war es nützlich, dass auch D-Thevetosazon (VIII) bekannt war. Es zeigte einen ganz analogen Verlauf der Mutarotation (vgl. Kurve VIII in Fig. 1). Wir fanden weiter, dass das aus gleichen Mengen D- und L-Thevetosazon erhältliche Racemat (VII) etwa 25° höher schmilzt als die hochschmelzende Form der zwei opt. aktiven Komponenten.

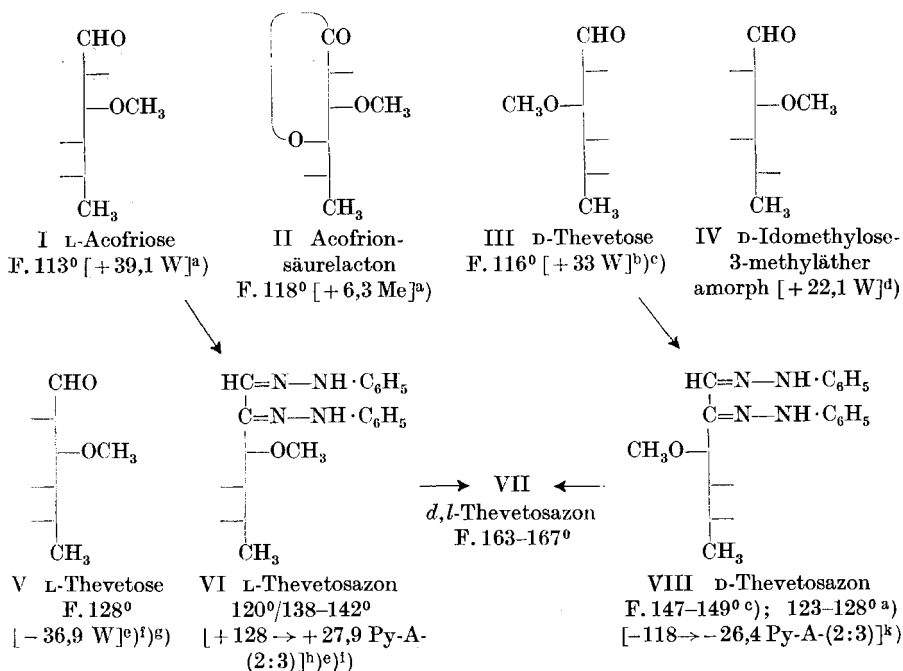
¹⁾ O. Th. Schmidt, W. Meyer & A. Distelmaier, Liebigs Ann. Chem. **555**, 26 (1943).

²⁾ F. Reber & T. Reichstein, Helv. **29**, 343 (1946).

³⁾ C. A. Grob & D. A. Prins, Helv. **28**, 840 (1945).

⁴⁾ Unpubliziertes Resultat von J. v. Euw & T. Reichstein; Acovenose ist wahrscheinlich L-Talomethylsazon-3-methyläther, das Osazon demnach wahrscheinlich der Antipode des D-Digitalosazons.

⁵⁾ Wir glauben, dass die Unterschiede lediglich durch die grosse Fehlergrenze bedingt sind. Die Mutarotation bei den Thevetosazonen verläuft sehr langsam, es ist schwer, einen scharfen Endwert zu erhalten, da im Laufe der Zeit teilweise Zersetzung und Dunkelfärbung eintritt. Die in dieser Arbeit beschriebenen Messungen sind wegen Materialmangel mit einem recht grossen Fehler behaftet.



Die Zahlen in eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in folgenden Lösungsmitteln an: Me = Methanol, Py-A-(2:3) = Pyridin-Äthanol-(2:3) (Verhältnis der Volumteile).

Genau gleiche Kristalle konnten dann auch aus gleichen Mengen Acofriosazon und D-Thevetosazon (VIII) erhalten werden. Damit glauben wir die Identität von Acofriosazon und L-Thevetosazon (VI) weitgehend sichergestellt zu haben. Da Acofriose sicher von L-Thevetose verschieden ist, sollte sie daher Formel I eines L-Rhamnose-3-methyläthers besitzen. Es soll versucht werden, dies durch eine eindeutige Synthese zu bestätigen.

Wir danken Herrn Dr. Ch. Tamm für seine Hilfe bei der Abfassung und Korrektur des Manuskriptes.

Zur Ausführung dieser Arbeit standen uns Mittel aus den *Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes* zur Verfügung, wofür auch hier bestens gedankt sei.

^{a)} Exp. Teil dieser Arbeit.

^{b)} M. Frèrejacque, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **230**, 127 (1950).

^{c)} E. Vischer & T. Reichstein, Helv. **27**, 1332 (1944).

^{d)} R. Fischer, H. R. Bolliger & T. Reichstein, Helv. **37**, 6 (1954).

^{e)} V. Hasenfratz & M. Frèrejacque, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **222**, 815 (1946).

^{f)} H. Helfenberger & T. Reichstein, Helv. **31**, 1481 (1948).

^{g)} F. Blindenbacher & T. Reichstein, Helv. **31**, 1669 (1948).

^{h)} O. Th. Schmidt, E. Plankenhorn & F. Kübler, Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 579 (1942).

^{l)} Exp. Teil dieser Arbeit, letzte Ablesung der Drehung nach 42 Std.

^{k)} Exp. Teil dieser Arbeit, letzte Ablesung der Drehung nach 49 Std.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze in der benützten Ausführungsform bis 200° etwa $\pm 2^\circ$, darüber etwa $\pm 3^\circ$. Substanzproben zur Drehung wurden 3 Std. bei 30° getrocknet.

Acofrionsäure-lacton (II). 60 mg krist. Acofriose (I) vom Smp. 113–115° wurden in 3,1 cm³ Wasser mit 110 mg Brom in üblicher Weise¹⁾ oxydiert. Das rohe Lacton (70 mg) wurde im Molekularkolben bei 0,006 Torr und 90–120° destilliert. Das Destillat (48 mg) gab nach mehrtägigem Stehen in wenig Aceton-Äther 22 mg Kristalle, Smp. 114–119°. Umkristallisieren aus Aceton-Äther gab farblose Nadeln, Smp. 119–123°; $[\alpha]_D^{15} = +6,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,039$ in Methanol).

10,40 mg Subst. zu 1,006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,06^\circ \pm 0,02^\circ$

Zur Analyse wurde 16 Std. bei 0,01 Torr und 20° über P₂O₅ getrocknet, mit Einwaage im Schweinchen.

3,630 mg Subst. gaben 6,359 mg CO₂ und 2,600 mg H₂O (OAB)

C₇H₁₂O₅ (176,17) Ber. C 47,72 H 6,87% Gef. C 47,81 H 8,01%

Acofrisazon. 195 mg krist. Acofriose vom Smp. 113–115° in 4 cm³ Wasser wurden mit 0,04 cm³ Eisessig, 0,46 cm³ reinstem Phenylhydrazin und 0,1 cm³ 38-proz. NaHSO₃-Lösung in CO₂-Atmosphäre auf 100° erhitzt, wobei sich nach $\frac{1}{2}$ Std. ein dunkelgelbes Öl abzuscheiden begann. Nach 2 Std. wurde durch Aufkochen und Evakuieren von CO₂ befreit und auf 0° abgekühlt. Nach ca. 1 Std. bei 0° trat Kristallisation ein. Es wurde gründlich verrieben, bis die ganze Abscheidung zu einem Pulver zerfiel. Es wurde abgutscht, mit wenig 1-proz. Essigsäure und Petroläther gewaschen und über CaCl₂ getrocknet. 21 mg gelbes Rohprodukt mit Doppel-Smp. 118–122°/137–142°.

Die Mutterlauge wurde mit viel Äther ausgeschüttelt. Die mit 1-proz. Essigsäure, KHCO₃-Lösung und Wasser gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge wurden eingedampft. Der braune ölige Rückstand wurde zweimal mit Petroläther ausgerieben und die verbliebenen unlöslichen Anteile (780 mg) an 15 g „Silikatgemisch“²⁾ chromatographiert³⁾. Die ersten 6 mit Benzol, Benzol-Chloroform und reinem Chloroform abgelösten Fraktionen gaben nur petrolätherlösliche, ölige Anteile (verworfen). Fraktion 7 (160 mg, eluiert mit Chloroform-Methanol (95:5)) gab beim Anreiben aus Methanol-Wasser ein krist. Pulver. Dieses lieferte nach Umkristallisieren aus Äther-Pentan noch 13 mg Osazon vom Smp. 128–134° und eine zweite Fraktion mit Doppel-Smp. 115°/134–139°.

Die 21 mg direkt erhaltenes Rohprodukt gaben aus abs. Äther mit wenig Pentan hellgelbe zu Drusen vereinigte Nadeln, Smp. 138–142°; $[\alpha]_D^{15} = +128,2^\circ$ (15') $\rightarrow +53,2^\circ$ (18 Std.) $\rightarrow +27,9^\circ \pm 4^\circ$ (42 Std.) ($c = 1,083$ in Pyridin-Äthanol-(2:3)).

18,78 mg Subst. zu 0,9936 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +0,302^\circ \pm 0,04^\circ$ (42 Std.)

Länger konnte nicht beobachtet werden, da sich der Rohrinhalt bereits merklich bräunlich färbte.

Zur Analyse wurde 12 Std. bei 0,01 Torr und 20° über P₂O₅ getrocknet.

4,320 mg Subst. verbr. 3,735 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃ (*Zeisel-Vieböck*) (OAB)

C₁₉H₂₄O₃N₄ (356,42) Ber. –OCH₃ 8,71% Gef. –OCH₃ 8,94%

Misch-Smp. mit D-Idomethylosazon-3-methyläther (siehe unten): 113–117° (letzte Reste bis 133°), mit D-Allomethylosazon: 110–126°.

¹⁾ Vgl. z. B. J. v. Euw & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 501 (1950).

²⁾ Gemisch von 2 Teilen Magnesiumsilikat und 1 Teil Kieselgur (Celite Nr. 535), wie bei A. Aebi & T. Reichstein, *Helv.* **33**, 1013 (1950), beschrieben.

³⁾ Vgl. P. Fischer & F. Jørgensen, *Dansk. Tids. Farm.* **24**, 1 (1950).

L-Thevetosazon (VI). 285 mg rohe L-Thevetose (Sirup, bereitet durch Hydrolyse von Neriifolin) wurde wie oben behandelt und gab 129 mg rohes pulveriges Osazon. Aus Äther-Pentan 107 mg hellgelbe Nadeln, Smp. 136–139°. $[\alpha]_D^{24} = +110,8^\circ \pm 2^\circ$ (20') $\rightarrow +47,7^\circ \pm 2^\circ$ (17 Std.) $\rightarrow +40,3^\circ \pm 4^\circ$ (49 Std.) ($c = 1,008$ in Pyridin-Alkohol-(2:3)).
10,14 mg Subst. zu 1,006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{24} = +0,407^\circ \pm 0,04^\circ$ (49 Std.)

Die Mischprobe mit Acofriosazon schmolz gleich.

D-Thevetosazon (VIII). 200 mg krist. synthetische D-Thevetose (III)^c, wie oben behandelt, gaben 79 mg rohes, pulveriges Osazon, Smp. 95–108°. Aus Äther-Pentan 50 mg hellgelbe Nadeln, Smp. 123–128°; $[\alpha]_D^{16} = -117,8^\circ \pm 2^\circ$ (45') $\rightarrow -93,6^\circ \pm 2^\circ$ (4 Std.) $\rightarrow -53,6^\circ \pm 2^\circ$ (13,5 Std.) $\rightarrow -26,4^\circ \pm 4^\circ$ (49 Std.) ($c = 1,083$ in Pyridin-Alkohol-(2:3)).

10,90 mg Subst. zu 1,006 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0,284^\circ \pm 0,04^\circ$ (49 Std.)

Die Mischprobe mit Acofriosazon zeigte einen Doppel-Smp. 117°/157–165°; ungefähr gleich schmolz die Mischprobe mit L-Thevetosazon (VI).

Racemisches Thevetosazon (VII). a) *Aus L-Thevetosazon (aus L-Thevetose stammend) und D-Thevetosazon*. 10 mg L-Thevetosazon (aus L-Thevetose bereitet) und 10 mg D-Thevetosazon wurden zusammen in abs. Äther gelöst, eingengt und mit Pentan versetzt. Hellgelbe Nadeln, Smp. 163–167°.

b) *Aus Acofriosazon und D-Thevetosazon*. 4 mg Acofriosazon und 4 mg D-Thevetosazon zusammen aus Äther-Pentan umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln, Smp. 165–169°. Misch-Smp. mit Präparat a) ebenso.

D-Idomethylosazon-3-methyläther. 200 mg D-Idomethylose-3-methyläther (Sirup) wie oben umgesetzt. Das pulverige Rohprodukt (60 mg) gab aus Äther-Pentan 49 mg hellgelbe Nadeln, Smp. 115–122°; $[\alpha]_D^{18} = +61,3^\circ \pm 2^\circ$ (25') $\rightarrow +15,5^\circ \pm 3^\circ$ (24 Std.), nach weitem 12 Std. ebenso ($c = 1,018$ in Pyridin-Äthanol-(2:3)).

10,11 mg Subst. zu 0,9935 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = +0,158^\circ \pm 0,03^\circ$ (24 Std.)

Zur Analyse wurde 12 Std. bei 60° und 0,01 Torr über P₂O₅ getrocknet. Kein Gewichtsverlust.

3,814 mg Subst. gaben 8,925 mg CO₂ und 2,318 mg H₂O (A. P.)

2,270 mg Subst. gaben 0,310 cm³ N₂ (26°, 742 Torr) (OAB)

C ₁₉ H ₂₄ O ₃ N ₄	Ber. C 64,02	H 6,79	N 15,72%
(356,42)	Gef. „ 63,86	„ 6,80	„ 15,22%

Misch-Smp. mit L-Acofriosazon siehe oben. Misch-Smp. mit D-Thevetosazon: 94–110°; mit L-Thevetosazon: 112–126°.

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der Organ.-chem. Anstalt, Basel (Leitung E. Thommen) (OAB) und bei Herrn A. Peisker, Brugg (A. P.) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Das Osazon der Acofriose wurde bereitet und mit L-Thevetosazon identifiziert. Racemisches Thevetosazon schmilzt ca. 25° höher als die optisch aktiven Komponenten. Die Bereitung des Racemats ist zur Identifizierung der opt. aktiven Formen daher sehr brauchbar. Zum Vergleich wurde D-Idomethylosazon-3-methyläther bereitet, womit von allen theoretisch möglichen vier Paaren raumisomerer Hexamethylosazon-3-methyläther jetzt mindestens ein Vertreter bekannt ist.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität
Basel.