

SUMMARY

1. The condensation of dichloropyromellitic acid with aniline gave a blue compound and a brown-red compound in good yield.
2. The saponification of the blue compound gave the unknown dianilinopyromellitic acid.
3. The structure of the blue compound as dianilinopyromellitic di-phenylimide is deduced from its absorption spectrum, and from its obtention by condensation of dianilinopyromellitic acid-dianhydride with aniline.
4. The structure of the brown-red compound as 1-anilino-4-chloro-pyromellitic di-phenylimide is deduced from analytical data, absorption spectra, saponification, and crystal structure determined röntgenographically.

Technisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

204. Beobachtungen zur Synthese der 2-Deoxy-D-ribose aus 1,2; 5,6-Diisopropyliden-3-mesyl-D-glucose

von E. Recondo und H. Rinderknecht

(9. VIII. 60)

Bedeutende Anstrengungen wurden in den letzten Jahren unternommen, eine praktische Synthese des biologisch wichtigen Zuckers 2-Deoxy-D-ribose zu entwickeln¹⁻⁶). 1957 beschrieben HARDEGGER *et al.*⁶) eine vereinfachte, auf dem alkalischen Abbau der 3-Mesyl-D-glucose⁴) (III) beruhende Methode, die sich nach Angabe der Autoren zur technischen Herstellung eignet und bis 48-proz. Ausbeuten an 2-Deoxy-D-ribose (IV), ausgehend von 1,2; 5,6-Diisopropyliden-D-glucofuranose, liefert. Als dieses Verfahren in unsern Laboratorien zur Herstellung einer grösseren Menge 2-Deoxy-D-ribose verwendet wurde, machten sich einige Schwierigkeiten bemerkbar. Die Herstellung des Ausgangsmaterials, 1,2; 5,6-Diisopropyliden-D-glucofuranose (I) nach GLEN *et al.*⁷) und BELL⁸), in welcher eine saure Acetonlösung dieser Substanz mit wasserfreiem Natriumcarbonat neutralisiert wird, ist ausserordentlich umständlich und zeitraubend, und liefert bei grösseren Ansätzen bedeutende Mengen von dunkelgefärbten Nebenprodukten und eine dementsprechend geringere Ausbeute. Diese Nachteile konnten behoben werden, einenteils durch Zugabe von Eisessig zur Aceton-Suspension der Glucose, wodurch deren Löslichkeit

¹) J. V. NEF, Liebigs Ann. Chem. 376, 1 (1910).

²) J. C. SOWDEN, J. Amer. chem. Soc. 76, 3541 (1954).

³) H. W. DIEHL & H. G. FLETCHER, Chemistry & Ind. 1958, 1087.

⁴) D. C. C. SMITH, Chemistry & Ind. 1955, 92; J. chem. Soc. 1957, 2690.

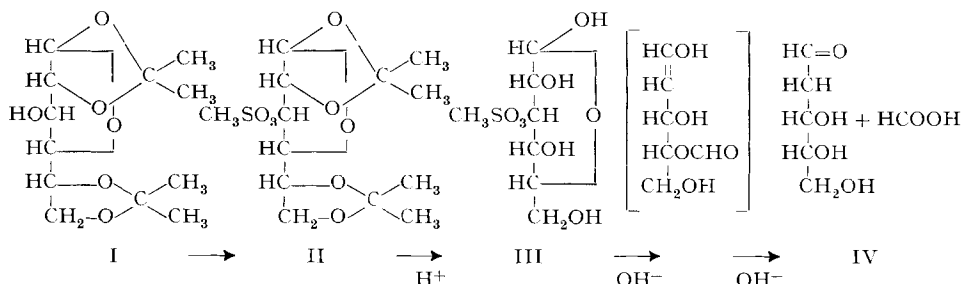
⁵) J. KENNER & G. N. RICHARDS, J. chem. Soc. 1957, 3019.

⁶) E. HARDEGGER, M. SCHELLENBAUM, R. HUWYLER & A. ZÜST, Helv. 40, 1815 (1957).

⁷) W. L. GLEN, G. S. MYERS & G. A. GRANT, J. chem. Soc. 1957, 2568.

⁸) D. J. BELL, J. chem. Soc. 1935, 1874.

im Reaktionsgemisch erhöht und die Reaktionszeit von 5–30 Std. auf 2 Std. reduziert werden konnte, und andernteils durch Neutralisation der Säure⁹⁾ mit einer eiskalten Suspension von Natriumcarbonat anstatt des wasserfreien Materials. Diese und andere Verbesserungen werden im experimentellen Teil eingehend beschrieben.



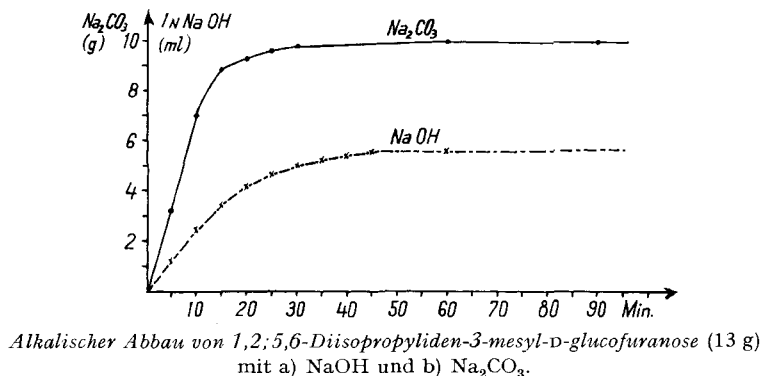
In der sauren Hydrolyse der 1,2; 5,6-Diisopropyliden-3-mesyl-D-glucose (II) wurde die folgende Vereinfachung von HARDEGGERS Verfahren eingeführt. Die Reaktion wurde in einem offenen Gefäss bei einer kontrollierten Innentemperatur von 60–65° ausgeführt. Der Ersatz der wässrig methanolischen Schwefelsäure in HARDEGGERS Verfahren durch 0,3N wässrige Salzsäure (pH 1,2) erlaubte eine Reduktion des Volumens auf ein Drittel und der Säure auf ein Viertel der von HARDEGGER vorgeschriebenen Menge, wodurch nun auch die von ihm angegebene Konzentration des Reaktionsgemisches vor der alkalischen Degradation überflüssig wurde. Die Hydrolyse beanspruchte unter diesen Bedingungen nur 1½ Std. Weiteres Erhitzen während 3 Std. hatte keinen namhaften Einfluss auf die Ausbeute an 2-Deoxy-D-ribose.

Der alkalische Abbau wurde nun nach Neutralisieren der sauren Hydrolysenmischung gemäss HARDEGGER *et al.*⁶⁾ durch Zufügen von 1N NaOH bei 55–60° durchgeführt, wobei das pH ständig auf 8,5–9,0 (pH-Meter) gehalten wurde. Im Gegensatz zu HARDEGGER's Feststellung beobachteten wir in unseren ersten Versuchen, dass die Reaktionszeit nicht ohne Bedeutung ist. So konnten wir in mehreren Experimenten feststellen, dass während einer Std. ungefähr 1,3–1,58 Moläquivalente NaOH verbraucht wurden und die Ausbeute an 2-Deoxy-D-riboseanilid ca. 25% war. Als die Reaktionszeit auf 5 Std. ausgedehnt wurde, war der zusätzliche NaOH-Verbrauch nur ganz gering, die Ausbeute an 2-Deoxy-D-riboseanilid stieg jedoch auf ca. 37%. Wenn zur sauren Hydrolyse der 1,2; 5,6-Diisopropyliden-3-mesyl-D-glucose (II) anstatt Salzsäure Phosphorsäure angewandt wurde, musste die Säurekonzentration bedeutend erhöht werden, um das pH auf 1,2 zu bringen, was natürlich ebenfalls zu einer erhöhten Salzkonzentration im nachfolgenden alkalischen Abbau führte. Dieser verlief nun merkwürdigerweise bedeutend schneller und ausgleichener als in den vorangehenden Versuchen, und die Ausbeute an 2-Deoxy-D-riboseanilid war schon nach 45 Min. 45%. Erwärmen während weiterer 4 Std. brachte keine Erhöhung der Ausbeute mit sich.

Da dieser Befund in mehreren Experimenten bestätigt werden konnte, wurde die Möglichkeit, dass die Konzentration anorganischer Salze den Reaktionsverlauf

⁹⁾ H. VAN GRÜNENBERG, C. BREDT & W. FREUDENBERG, J. Amer. chem. Soc. 60, 1507 (1938).

des alkalischen Abbaus beeinflussen könnte, untersucht. Die Salzkonzentration in unseren Versuchen mit Phosphorsäure betrug ungefähr das 20fache und in HARDEGGERS Verfahren etwa das 4fache im Vergleich zu unseren Experimenten mit Salzsäure. Ein spezifischer Effekt auf den Verlauf der alkalischen Degradation der 3-Mesyl-D-glucose (III) könnte nun auf die Konzentration eines gewissen Kations



Alkalischer Abbau der 3-Mesyl-D-glucose

Ausgangsmaterial für jeden Versuch: 13 g (0,038 Mol) 1,2;5,6-Diisopropyliden-3-mesyl-D-glucose. a) Hydrolyse bei pH 1,2 und nachfolgende Neutralisation auf pH 7. b) Alkalischer Abbau mit dem angeführten Alkali bei pH 8,6–8,9, bei 60–65° während 50–60 Min. (resp. 5 Std.) in Gegenwart der angeführten Salze. Die angegebenen Resultate sind jeweils Durchschnittswerte von 2–3 Versuchen.

Versuchsnummer	Zugefügtes Salz	Mol-äquivalente	Moläquivalente NaOH verbraucht	Ausbeute an Anilid	
				Nach 50–60 Min.	Nach 5 Std.
1	Na ₂ CO ₃	1,72–2,5	—	47–50%	33%
2	Na ₂ HPO ₄	7,06	1,58	44–47%	—
3	Na ₃ PO ₄	1,56	—	36–39%	—
4	Na ₂ SO ₄	7,06	1,48	32%	36%
5	NaCl	7,06	1,3–1,58	25%	40%
6	—	—	1,3–1,58	25%	38%

oder Anions zurückzuführen sein. Über den Einfluss verschiedener Kationen auf den alkalischen Abbau von Kohlehydraten und im besonderen auf 3-Mesyl-D-glucose wurde schon von KENNER & RICHARDS⁵⁾ berichtet. Wenn jedoch nach der sauren Hydrolyse mit 0,3N HCl 7 Moläquivalente NaCl zugefügt wurden und der alkalische Abbau mit 1N NaOH wie gewohnt ausgeführt wurde, stieg die Ausbeute an 2-Deoxy-D-riboseanilid im Vergleich mit den Kontrollexperimenten nicht. Der beobachtete «Salzeffekt» konnte also nicht dem im Reaktionsgemisch anwesenden Kation zugeschrieben werden. Unter der Annahme, dass die Beschleunigung der alkalischen Degradation der 3-Mesyl-D-glucose deshalb auf einer spezifischen Wirkung und Konzentration des Anions beruhe, wurde eine Reihe anderer Anionen als PO₄^{'''} auf diesen Effekt untersucht. In der Tabelle werden diese in absteigender Ordnung nach ihrer Wirkung, den Abbau der 3-Mesyl-D-glucose zu 2-Deoxy-D-ribose zu befördern, angeführt: CO₃^{''}, HPO₄^{''}, PO₄^{'''}, SO₄^{''}, Cl[']. Versuche mit Natriumacetat und Natrium-

borat waren wegen Schwierigkeiten in der Isolierung des 2-Deoxy-D-riboseanilids nach dem gewohnten Verfahren nicht eindeutig. Die Figur illustriert die bemerkenswerte Beschleunigung der Deoxyribose-Formation durch Natriumcarbonat im Vergleich zu Natronlauge. Natriumcarbonat bewährte sich ganz besonders zum Abbau der 3-Mesyl-D-glucose (III) auf grösserer Skala und lieferte die beste Ausbeute an 2-Deoxy-D-riboseanilid, welches sich zugleich auch durch hervorragende Reinheit auszeichnete. 2-Deoxy-D-ribose (IV) wurde nach der Methode von SOWDEN²⁾ aus dem Anilid in ausgezeichnete Ausbeute erhalten.

Experimentelles. – 1,2;5,6-Diisopropyliden-D-glucofuranose (I). 2,5 l konz. Schwefelsäure und 1,25 l Eisessig werden sorgfältig unter kräftigem Rühren in 50 l trockenes Aceton in einem 100-l-Gefäss einlaufen gelassen. Es werden nun 2,5 kg D-Glucose zugefügt. Nach 2stdg. Rühren hat sich fast alle Glucose gelöst. In einem zweiten 100-l-Gefäss wird eine Aufschlämmung von 13 kg Natriumcarbonat in 32 l Eiswasser zubereitet; in diese wird das Reaktionsgemisch unter kräftigem Rühren eingegossen, und zwar so, dass das pH nie unter 7 sinkt. Die Temperatur wird während der Neutralisation, die etwa 30 Min. beansprucht, durch ein Eisbad auf ca. 10° gehalten. Die obere Phase des leicht gelb gefärbten Reaktionsgemisches wird nun abgesaugt und unter vermindertem Druck konzentriert, bis das Produkt als weisse Masse anfällt. Diese wird nun 3mal mit 10 l heissem Cyclohexan extrahiert. Beim Abkühlen wird die 1,2;5,6-Diisopropyliden-D-glucofuranose (I) in Form farbloser Kristalle erhalten. Ausbeute nach Trocknen bei 50°: 2260 g (66%). Smp. 108–110°.

2-Deoxy-D-Riboseanilid. 6,5 l Wasser werden in einem 15-l-Gefäss mit einem Immersionsheizkörper auf 65° erhitzt und mit konz. Salzsäure bis zum pH 1,2 versetzt. Nun werden unter kräftigem Rühren 1,3 kg 1,2;5,6-Diisopropyliden-3-mesyl-D-glucofuranose (II) zugegeben. Wenn sich die Substanz vollständig gelöst hat, wird die Lösung noch weitere 1,5 Std. auf 60–65° gehalten. Sie wird nun durch einmalige Zugabe von etwa 170 g Natriumcarbonat-Monohydrat neutralisiert (pH 7) und der alkalische Abbau der 3-Mesyl-D-glucose anschliessend bei 60° in der Weise durchgeführt, dass während etwa 1 Std. Portionen von Natriumcarbonat zu der kräftig gerührten Reaktionsmischung zugefügt werden, um das pH ständig auf 8,6–8,9 zu halten. Es werden dazu ca. 930 g Natriumcarbonat-Monohydrat benötigt. Nach Beendigung der Reaktion, d. h. wenn kein weiteres Absinken des pH's beobachtet werden kann, wird das Reaktionsgemisch durch Zufügen von Dowex-50-Austauschharz auf pH 7 eingestellt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Die Innentemperatur muss unter 50° gehalten werden. Der Rückstand wird nun mit 2,5 l Methanol angerührt, filtriert, und das abfiltrierte Salz mit weiteren 300–400 ml Methanol gewaschen. Die vereinigten Methanolextrakte werden mit 750 ml Wasser und 350 ml frisch destilliertem Anilin versetzt und über Nacht in Gegenwart einiger Impfkristalle stehengelassen. Die Kristallmasse wird darauf umgerührt und 24 Std. im Kühlschrank aufbewahrt. Das fast farblose 2-Deoxy-D-riboseanilid wird filtriert, auf dem Filter mit zweimal 250 ml einer kalten Mischung von Wasser-Methanol (1:1) und 150 ml Äther gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Ausbeute: 350 g (45%). Smp. 175–177°.

SUMMARY

A simplified method for the preparation of 2-deoxy-D-ribose from 1,2; 5,6-diisopropylidene-3-mesyl-D-glucofuranose is described. Acid hydrolysis of the latter and alkaline degradation of 3-mesyl-D-glucose are effected without isolation of intermediates, the whole operation requiring only $2\frac{1}{2}$ hours. A specific «anion effect» on the velocity of this degradation and on the yield of 2-deoxy-D-ribose anilide has been observed. The use of sodium carbonate gives particularly high yields of pure 2-deoxy-D-ribose anilide. Improvements in the synthesis of 1,2; 5,6-diisopropylidene-D-glucofuranose are described.

California Corporation for Biochemical Research
Los Angeles 63, Calif.