

6. Hellmut Bredereck und Erich Hamsch: Über Alkalimetallverbindungen der 2.3.4.6-Tetramethyl-*d*-glucopyranose und 1.3.4.6-Tetramethyl-*d*-fructofuranose und ihre Verwendung zu Glykosid- und Disaccharid-Synthesen

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 31. Oktober 1953)

In der Tetramethyl-*d*-glucose und Tetramethyl-*d*-fructose konnte der Wasserstoff des Lactolhydroxyls durch Alkalimetall ersetzt werden. Konfiguration und Reaktionsfähigkeit der Alkalimetallverbindungen wurden durch Umsetzung mit Methyljodid und Dimethylsulfat, die zu den entsprechenden Glykosiden führte, ermittelt. Die Kalium-Verbindung der 2.3.4.6-Tetramethyl-*d*-glucose reagierte mit α -1-Tosyl-, α -1-Brom- und β -1-Chlor-2.3.4.6-tetramethyl-*d*-glucose unter Bildung von Disacchariden des Trehaloseotypus.

Zur Darstellung sehr reiner Oktamethyl-saccharose haben wir kürzlich anmethylierte Saccharose in die Natriumverbindung übergeführt und diese mit Dimethylsulfat umgesetzt¹). Da die bekannten Verfahren²) zur Darstellung der 2.3.4.6-Tetramethyl- α -*d*-glucose nur geringe Ausbeuten lieferten, und unvollständig methylierte Produkte nur durch häufiges Umkristallisieren entfernt werden konnten, haben wir auch hier das zur Darstellung der Oktamethyl-saccharose angewandte Verfahren herangezogen. Wir methylierten α -Methylglucosid in wäßrigem Aceton mit Dimethylsulfat und Alkali bei p_H 9 bis 11, überführten das nahezu vollständig methylierte Produkt in die Natriumverbindung und erhielten durch deren Umsetzung mit Dimethylsulfat reine Pentamethyl-*d*-glucose. Durch Glucosidspaltung ging diese in 2.3.4.6-Tetramethyl- α -*d*-glucose über.

Unsere Absicht war, den Wasserstoff des Lactolhydroxyls der Tetramethylglucose durch Alkalimetall zu ersetzen und die Verbindungen zu Glucosid- bzw. Disaccharidsynthesen zu verwenden. Unseres Wissens sind solche Versuche zur Darstellung von Disacchariden bisher noch nicht durchgeführt worden.

K. Freudenberg und R. M. Hixon³) haben Diaceton-mannose über die Natriumverbindung mit Methyljodid zu der Monomethylverbindung umgesetzt. Von dieser Verbindung stellten K. Freudenberg und A. Wolf⁴) später fest, daß es sich um das Diaceton-methyl-mannosid handelte. Sie hatten also diese Verbindung über die 1-Natriumverbindung der Diaceton-mannose gewonnen.

Wir haben in ätherischer Lösung zunächst die Alkalimetallverbindungen (Li, Na, K, Cs) der Tetramethyl-*d*-glucose dargestellt. Die Bildungsgeschwindigkeit nahm mit steigendem Atomgewicht des Alkalimetalls zu. Während

¹) H. Bredereck, G. Haggeloch u. E. Hamsch, Chem. Ber. 87, 35 [1954], vorstehend.

²) T. Purdie, J. C. Irvine, J. chem. Soc. [London] 83, 1021 [1903]; W. N. Haworth, ebenda 107, 8 [1915]; E. S. West u. R. F. Holden, J. Amer. chem. Soc. 56, 930 [1934].

³) Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 2119 [1923].

⁴) Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 300 [1925].

Lithium nur träge reagierte, setzten sich Natrium, Kalium und Caesium lebhaft mit Tetramethyl-*d*-glucose um. Die Reaktionsfähigkeit der Alkalimetallverbindungen wurde durch Umsetzung mit Dimethylsulfat und Methyljodid zu Pentamethyl-*d*-glucose untersucht. Während die Lithium- und Natriumverbindung mit Methyljodid nicht reagierte, trat mit Dimethylsulfat vollständige Umsetzung ein. Dabei reagierte die Natriumverbindung lebhafter als die Lithiumverbindung. Die Kalium- und Caesiumverbindung setzte sich mit Dimethylsulfat und Methyljodid bereits bei Zimmertemperatur um, die Caesiumverbindung stets lebhafter als die Kaliumverbindung.

Die Methylierung der Alkalimetallverbindungen mit Dimethylsulfat führte in jedem Falle zu einer Pentamethyl-*d*-glucose vom Drehwert $[\alpha]_D: +16.1^\circ$ (in Methanol). Aus den Drehwerten für reine Pentamethyl- α -*d*-glucose ($[\alpha]_D: +154.4^\circ$, in Methanol) und Pentamethyl- β -*d*-glucose ($[\alpha]_D: -18.36^\circ$, in Methanol) ergibt sich, daß die über die Alkalimetallverbindungen erhaltene Pentamethyl-*d*-glucose aus einem Gemisch von etwa 80 % β - und 20 % α -Form besteht. Die weitgehende Umlagerung in die β -Konfiguration erfolgt bereits bei der Darstellung der Alkalimetallverbindungen. Wir fanden, daß schon beim Hinzufügen sehr kleiner Mengen der Natriumverbindung von Tetramethyl-*d*-glucose oder von festem Natriumhydroxyd zu einer ätherischen Lösung von Tetramethyl-*d*-glucose sofortige Mutarotation eintritt.

In gleicher Weise wie die 2.3.4.6-Tetramethyl-*d*-glucose ließ sich auch die 1.3.4.6-Tetramethyl-*d*-fructose⁵⁾ in die Alkalimetallverbindung (Na, K, Cs) überführen.

Die Kaliumverbindung ergab mit Dimethylsulfat eine Pentamethyl-*d*-fructofuranose mit der Drehung $[\alpha]_D: +6.5^\circ$ (Chloroform), bei Umsetzung mit Methyljodid betrug die Drehung $[\alpha]_D: +12.2^\circ$ (Chloroform). Die Umsetzung der Caesiumverbindung mit Methyljodid führte zu einer Pentamethyl-*d*-fructose mit der Drehung $[\alpha]_D: +4.6^\circ$ (Chloroform). Von den beiden Isomeren der Pentamethyl-*d*-fructofuranose ist nur die α -Verbindung mit der Drehung $[\alpha]_D: +115.9^\circ$ (Chloroform) bekannt. Die oben aufgeführten Drehwerte der Pentamethyl-*d*-fructose deuten jedoch darauf hin, daß die Kalium- und Caesiumverbindung der Tetramethyl-*d*-fructose einen hohen Anteil an β -Isomerem besitzt.

Es lag nunmehr nahe, die Alkalimetallverbindungen der Tetramethylglucose zur Synthese von Disacchariden des Trehaloseotypus zu verwenden. In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die Kondensation der Kaliumverbindung der 2.3.4.6-Tetramethyl-*d*-glucose mit α -1-Brom-, β -1-Chlor- und 1-Tosyl-2.3.4.6-tetramethyl-*d*-glucose.

Die Darstellung der bereits bekannten 1-Brom-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose führten wir entsprechend der Darstellung der Acetobromglucose⁶⁾ in der Weise durch, daß wir 2.3.4.6-Tetramethyl- α -*d*-glucose mit Essigsäureanhydrid und Perchlorsäure acetylierten und zur Reaktionslösung roten Phosphor und Brom gaben. Entsprechend der Darstellung der β -Acetochlorglucose⁷⁾ erhielten wir durch Umsetzung der 1-Brom-2.3.4.6-tetra-

⁵⁾ J. C. Irvine u. E. S. Steele, J. chem. Soc. [London] 1920, 1474; W. N. Haworth u. A. Learner, ebenda 1928, 619; W. N. Haworth, E. L. Hirst u. E. G. V. Percival, ebenda 1932, 2384; W. N. Haworth u. H. R. L. Streight, Helv. chim. Acta 15, 609 [1932].

Über eine neue Methode zur Darstellung der Verbindung berichten wir später.

⁶⁾ M. Barezai-Martos u. F. Körösy, Nature [London] 165, 369 [1950].

⁷⁾ H. H. Schlubach, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 840 [1926]; R. Gilbert, Dissertat. Hamburg, 1931.

methyl- α -*d*-glucose mit Silberchlorid in Äther in Lösung die außerordentlich labile β -Verbindung, die sich leicht in das α -Isomere umlagert. Sichere Angaben über ihren Reinheitsgrad können nicht gemacht werden. Die Umsetzung der 1-Brom-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose mit *p*-toluolsulfonsaurem Silber in Äther führte zur kristallinen 1-Tosyl-tetramethyl-*d*-glucose, die in der α -Form vorliegen dürfte ($[\alpha]_D^{25}$: +175.3° in Benzol).

Die Umsetzung der Halogen- und Tosyl-Zucker mit der Kalium-Verbindung der 2.3.4.6-Tetramethyl-*d*-glucose in ätherischer Lösung führte über schwerlösliche Additionsverbindungen zu Oktamethyl-trehalose, die durch Hochvakuumdestillation rein erhalten wurde. Als Beweis für die Trehalose-Struktur des Oktamethyläthers diene uns die Spaltung mit verd. Salzsäure zu 2.3.4.6-Tetramethyl-*d*-glucose.

Die folgenden Versuche galten der Frage nach der Zusammensetzung der erhaltenen Oktamethyl-trehalose hinsichtlich der verschiedenen α, β -Isomeren. Während sich diese im Falle der Oktaacetyl-trehalose z. Tl. durch fraktionierte Kristallisation trennen lassen⁸⁾, scheidet eine solche Möglichkeit der Trennung bei den nicht kristallinen Isomeren der Oktamethyl-trehalose aus. Wir haben uns daher darauf beschränkt, die Zusammensetzung der erhaltenen Oktamethyl-trehalose zu ermitteln. Über Einzelheiten der Trennung α, β -isomerer Oktamethyläther werden wir in anderem Zusammenhang berichten.

Voraussetzung für eine Klärung der sterischen Verhältnisse war die Kenntnis der spezifischen Drehungen der Oktamethyläther der α, α -, α, β - und β, β -Trehalose.

Während die Oktamethyl- α, α -trehalose bekannt war, haben wir den β, β -Trehalose-oktamethyläther erstmals aus Oktaacetyl- β, β -trehalose durch entacetylierende Methylierung in Aceton und Nachmethylierung über die Natriumverbindung mit Dimethylsulfat dargestellt⁹⁾. Die Darstellung der Oktamethyl- α, β -trehalose durch Methylierung des entsprechenden Oktaacetats ist zwar beschrieben¹⁰⁾, da aber das verwendete Oktaacetat ein Isomerengemisch mit einem zufällig der Oktaacetyl- α, β -trehalose entsprechenden Drehwert darstellte⁸⁾, lag auch der Oktamethyläther nur als Gemisch vor. Immerhin liegt der aus den Drehwerten der α, α - und β, β -Form nach der Hudsonschen Regel für das α, β -Isomere errechnete Wert nahe der von H. H. Schlubach und K. Maurer¹⁰⁾ angegebenen spezifischen Drehung. Die Drehwerte und Siedepunkte der Oktamethyl-trehalosen zeigt die folgende Tafel.

Oktamethyl-trehalosen

Verbindung	Sdp. °C	Torr	$[\alpha]_D$ in Benzol
Oktamethyl- α, α -trehalose	170	$3 \cdot 10^{-2}$	+199.8°
Oktamethyl- α, β -trehalose	—	—	+81° (ber. Wert)
Oktamethyl- β, β -trehalose	120	10^{-3}	— 38°

Unsere synthetischen Oktamethyl-trehalosen zeigten folgende Drehungen:

Aus der Kalium-Verbindung der 2.3.4.6-Tetramethyl- <i>d</i> -glucose mit	$[\alpha]_D$
1. 1-Brom-2.3.4.6-tetramethyl- α - <i>d</i> -glucose	—2.4° (Benzol), —3.1° (Chloroform)
2. 1-Chlor-2.3.4.6-tetramethyl- β - <i>d</i> -glucose	+35.6° (Chloroform)
3. 1-Tosyl-2.3.4.6-tetramethyl- α - <i>d</i> -glucose	—0.8° (Chloroform)

⁸⁾ H. Bredereck, G. Höschele u. K. Ruck, Chem. Ber. **86**, 1277 [1953].

⁹⁾ Mitbearbeitet von Dipl.-Chem. D. Hummel.

¹⁰⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1178 [1925].

Die bei Versuch 1) und 3) erhaltenen Oktamethyl-trehalosen besitzen offenbar dieselbe Zusammensetzung und kommen in ihrer Drehung der β , β -Verbindung am nächsten. Auf Grund der oben geschilderten Versuche ist anzunehmen, daß auf der Trehalosehälfte, die durch die Metallverbindung gebildet wird, überwiegend β -Konfiguration vorliegt. Gleichzeitig muß aber auch die andere Trehalosehälfte überwiegend β -Konfiguration besitzen, was eine Waldensche Umkehrung der 1-Brom- bzw. 1-Tosyl-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose zur Voraussetzung hat. Die aus Versuch 2) resultierende Oktamethyl-trehalose zeigt einen erheblichen α -Anteil, vermutlich auf der durch die Halogenose gebildeten Trehalosehälfte. Es ist in diesem Fall auch bei der 1-Chlor-2.3.4.6-tetramethyl- β -*d*-glucose Waldensche Umkehrung anzunehmen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß das eingesetzte β -*d*-Glucose-Derivat sicher eine gewisse Menge an α -Isomerem enthielt.

Die bisherigen Versuche haben gezeigt, daß man durch Kondensation von Alkalimetallverbindungen der 2.3.4.6-Tetramethyl-*d*-glucose mit Halogenosen bzw. Tosylzuckern zu trehaloseartigen Disacchariden gelangen kann, die auf seiten des als Alkalimetallverbindung eingesetzten Methylzuckers überwiegend β -Konfiguration, auf seiten der Halogenose wahlweise bevorzugt α - oder β -Konfiguration besitzen.

Die angeführten Versuche dürften die Synthesen weiterer trehaloseartiger Disaccharide bzw. ihrer Methyläther ermöglichen. Die Reindarstellung erfordert in jedem Falle eine Trennung der anfallenden Isomerengemische. Über weitere Synthesen und chromatographische Trennungen berichten wir später.

Beschreibung der Versuche

2.3.4.6-Tetramethyl- α -*d*-glucose: In einem 2-l-Dreihalskolben mit Anschütz-Aufsatz, Rückflußkühler, mechanischem Rührer und 2 Tropftrichtern werden 97 g α -Methylglucosid in 150 ccm Wasser gelöst, dem man 2 g Natriumhydrogencarbonat zugesetzt hat. Man gibt 50 ccm Aceton hinzu und erhitzt im Wasserbad auf 65–70° C. Im Laufe mehrerer Stunden läßt man 570 ccm säurefreies Dimethylsulfat in 300 ccm Aceton und einen geringen Überschuß an 30-proz. Natronlauge (etwa 615 ccm) zutropfen. Man rührt stark und sorgt dafür, daß die Lösung stets einen p_{H} -Wert von 9–11 besitzt. Ist alles Dimethylsulfat zugegeben, so neutralisiert man durch Einleiten von CO_2 , erhitzt 20 Min. auf 80° C und destilliert das Aceton ab. Man läßt abkühlen und extrahiert die Lösung fünfmal mit je 150 ccm Chloroform, wäscht die vereinigten Extrakte mit wenig Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Zur Entfärbung gibt man einige Spatelspitzen Aktivkohle zu. Die Lösung wird filtriert, und das Lösungsmittel auf dem Wasserbad, zuletzt i. Vak., abdestilliert. Den gelben Rohsirup destilliert man an der Ölpumpe. Dabei ist es wichtig, daß ein Vorlauf bis zum Sdp._{0,01} 80° (Badtemperatur 120°) verworfen wird. Die Ausbeute an farblosem bis hellgelbem Öl beträgt 80–100 g.

Zur Nachmethylierung werden 83 g der Hauptfraktion in 600 ccm absol. Äther gelöst und 5 g Natriumdraht eingepreßt. Den Reaktionskolben verschließt man mit Rückflußkühler und Calciumchlorid-Rohr. Nach einigen Stunden, wenn die Wasserstoffentwicklung aufgehört hat, läßt man durch den Rückflußkühler 33 ccm säurefreies Dimethylsulfat, das man mit 50 ccm absol. Äther verdünnt hat, zufließen. Dann wird $\frac{1}{2}$ Stde. zum Sieden erhitzt, um die Reaktion zu vervollständigen. Die ätherische Lösung filtriert man von methylschwefelsaurem Natrium und überschüss. Metall ab und destilliert den Äther, zuletzt i. Vak., ab.

Zur Verseifung des überschüss. Dimethylsulfats wird der Rückstand in einen 1-l-Dreihalskolben mit demselben Aufbau wie bei der ersten Methylierung gegossen und mit ge-

sätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung nachgespült. Man stellt die Rührung an, heizt im Wasserbad langsam auf 65–70° C und verseift das überschüssige Dimethylsulfat durch tropfenweise Zugabe von 30-proz. Natronlauge bei p_{H} 9–11. Zum Schluß erhitzt man noch 10 Min. auf 80° C. Man arbeitet wie bei der Erstmethylierung auf und erhält etwa 73 g hellgelbes Rohprodukt. Man kann dieses direkt der Glucosidspaltung unterwerfen, besser ist es aber, das Öl vorher zu destillieren, da hierbei das Endprodukt in reinerer Form und besserer Ausbeute anfällt. Durch Vakuumdestillation erhält man die Pentamethyl-*d*-glucose in reiner Form als farbloses Öl. Ausb. 62 g. Sdp._{0,01} 80° C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +153.9° (Methanol), $n_{\text{D}}^{20} = 1.4439$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (250.2) Ber. CH_3O 62.00 Gef. CH_3O 62.00

Zur Glucosidspaltung werden in einem 2-l-Kolben 60 g Pentamethyl-glucose in einer Mischung von 160 ccm konz. Salzsäure (d 1.16) und 790 ccm Wasser gelöst und 1½ Stdn. ein kräftiger Wasserdampfstrom durchgeblasen. Der Kolben wird hierbei nicht höher als auf 115–118° C (Badtemperatur) erhitzt. Die noch warme Lösung sättigt man mit Natriumsulfat und zieht 5–6 mal mit Chloroform aus. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung entsäuert und mit wenig Wasser gewaschen. Bei der üblichen Aufarbeitung erhält man einen hellgelben Rohsirup, der beim Abkühlen sofort erstarrt. Man versetzt mit 500 ccm siedendem Petroläther (Sdp. 90 bis 120°) und erhitzt evtl. unter Rückfluß, bis alles in Lösung gegangen ist. Erst nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur, wobei die Hauptmenge auskristallisiert, wird die Kristallisation im Eisschrank beendet. Man lasse dort nicht länger als einige Stunden stehen, da sonst verunreinigte Substanz fällt. Es wird nochmals aus Petroläther umkristallisiert, wobei 32–39 g sehr reine 2.3.4.6-Tetramethyl- α -*d*-glucose erhalten werden. Schmp. 94°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +81.0° (Wasser), +86.5° (Chloroform). Lit.²⁾: Schmp. 90–93°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +80.4° (Wasser).

Alkalimetallverbindungen der 2.3.4.6-Tetramethyl-*d*-glucose und -*d*-fructose: 3 g trockene Tetramethyl-*d*-glucose bzw. 3 g dest. Tetramethyl-*d*-fructose werden in 300 ccm absol. Äther gelöst und mit einem Überschuß an Lithium, Natrium, Kalium oder Caesium versetzt. Natrium wird in der üblichen Weise durch eine Düse in die ätherische Lösung eingepreßt, Lithium und Kalium wendet man in Form dünner Scheiben an. Bei der Umsetzung mit Caesium ist besondere Vorsicht geboten, da sich dieses an der Luft sofort von selbst entzündet. Man zerstößt die das Caesium enthaltenden Ampullen in einer Reibschale unter absol. Benzol und spült das Metall in den Reaktionskolben. Dieser wird mit Rückflußkühler und Trockenrohr verschlossen. Dann läßt man bei Zimmertemperatur stehen, bis die anfangs lebhaft Wasserstoffentwicklung aufhört (nach 6–9 Stdn.).

1-Brom-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose: Die Apparatur besteht aus einem 250-ccm-Dreihalskolben mit mechanischem Rührer und Tropftrichter. Der dritte Tubus ist mit einem Trockenrohr verschlossen.

Man versetzt 20 ccm Essigsäureanhydrid unter starkem Rühren mit 3 Tropfen 70-proz. Perchlorsäure und gibt dann 11.8 g 2.3.4.6-Tetramethyl-*d*-glucose portionsweise zu. Der Tubus wird mit 2–3 ccm Anhydrid nachgespült, verschlossen und die Reaktionsmischung unter Rühren 1 Stde. auf 30° erwärmt. Man gibt 3.2 g roten Phosphor zu, kühlt in Eiswasser und läßt eine Mischung aus 18 g Brom und 12 ccm Eisessig zutropfen. Dann werden 3.6 ccm Wasser unter kräftigem Rühren sehr langsam tropfenweise zugegeben. Nun läßt man die Reaktionsmischung in gut verschlossenem Kolben 2 Stdn. bei 0° stehen. Man kann auch über Nacht aufbewahren, wobei es aber notwendig ist, auf etwa –5° zu kühlen. Man gießt auf die Kristallmasse 40 ccm gekühltes Chloroform und läßt langsam auftauen. Dann wird in 70 ccm Eiswasser eingerührt. Das Becherglas mit Eiswasser packt man zuvor in Eis ein; ab und zu werden Eisstückchen zugegeben. Man trennt rasch in einem mit Eiswasser vorgekühlten Scheidetrichter (im folgenden wird der Scheidetrichter stets auf diese Weise, Chloroform und Hydrogencarbonat-Lösung jeweils in einer Eis-Kochsalz-Mischung vorgekühlt), filtriert den überschüss. Phosphor ab und wäscht mit demselben Volumen Eiswasser nach. Das Waschwasser wird einmal mit Chloroform extrahiert, dann entsäuert man die vereinigten Extrakte zweimal sehr

rasch mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter Zusatz von Eisstückchen. Anschließend wird der p_{H} -Wert der Hydrogencarbonatlösung auf noch vorhandene Alkalität geprüft. Jetzt wird die Lösung mit viel Natriumsulfat unter Zusatz von Magnesiumcarbonat und Kohle 1 Stde. unter Schütteln getrocknet.

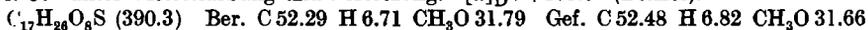
Das Lösungsmittel wird i. Vak. auf einem Wasserbad von 35–40° (keinesfalls über 45°) destilliert. Statt Kapillare sind Siedesteinchen zu verwenden. Man erhält einen farblosen, völlig säurefreien Sirup, den man sofort an die Hochvakuumpumpe bringt und dort bei Raumtemperatur beläßt, bis er weiter verarbeitet wird. Ausb. 11 g. Der Ansatz kann auch verdoppelt werden, größere Ansätze sind jedoch nicht ratsam.



1-Chlor-2.3.4.6-tetramethyl- β -*d*-glucose: Die Apparatur besteht aus einem 250-cm-Kolben mit eingeschlifftem Rührer (als Gleitmittel Paraffinöl) und einem Rückflußkühler mit Trockenrohr.

11 g i. Hochvak. getrocknete, farb- und geruchlose 1-Brom-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose werden in 100 ccm trockenem Äther (hergestellt aus Äther p.a. Merck) gelöst und mit 22 g aktivem Silberchlorid⁷⁾ und einer Spatelspitze Calciumsulfat (bei 250° i. Vak. entwässert) versetzt. Man taucht den Kolben in ein Bad, das zuvor auf 45° erhitzt wurde, und rührt kräftig 5–7 Min.; das weiße Silberchlorid färbt sich unter Bildung von Silberbromid grün. Dann wird rasch das Bad entfernt und die warme Mischung in den Kolben filtriert, der den Reaktionspartner enthält. Es darf nicht abgesaugt werden, um Kondensation von Wasserdampf zu vermeiden.

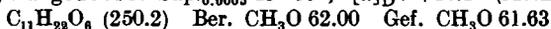
1-Tosyl-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose: Man löst 3 g farblose, i. Hochvak. getrocknete und säurefreie 1-Brom-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose in 45 ccm absol. Äther, gibt 4 g getrocknetes *p*-toluolsulfonsaures Silber¹¹⁾ zu und setzt einen Rückflußkühler mit Calciumchlorid-Rohr auf den Kolben. Dann schüttelt man einige Minuten und kocht anschließend 30 Min. unter Rückfluß. Der Tosylzucker kristallisiert hier bereits an der Kolbenwand aus. Vollständige Lösung erreicht man erst bei einer Badtemperatur von 50–55°, evtl. unter Zugabe von 2 bis höchstens 5 ccm Äther. Man filtriert rasch die Silbersalze ab. Im Filtrat beginnt bald die Kristallisation. Diese vervollständigt man im Eisschrank bei –6°. Dabei ist ein (z. B. mit Calciumchlorid-Rohr) verschlossenes Gefäß zu verwenden. Die farblosen Kristalle werden rasch abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen. Die Ausbeute beträgt 1.5 g (= 38% d. Th.). Beim Umkristallisieren aus 75 ccm siedendem Äther erhält man die 1-Tosyl-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose in Form seidenglänzender Nadeln, die jedoch sowohl innerhalb 1/2 Stde. an der Luft als auch i. Vak. über Diphosphorpentoxyd oder Kaliumhydroxyd zerfließen. Die Konstanten müssen unmittelbar nach der Isolierung bestimmt werden. Schmp. 79 bis 80° unter Violettfärbung und Zersetzung. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +175.9° (Benzol).



Glykosidsynthesen mit den Alkalimetallverbindungen der 2.3.4.6-Tetramethyl-*d*-glucose und 1.3.4.6-Tetramethyl-*d*-fructose

a) Umsetzung mit Dimethylsulfat: Die nach der Vorschrift, S. 42, erhaltenen ätherischen Lösungen der Lithium-, Kalium-, Natrium- oder Caesium-Verbindungen werden innerhalb von 10 Min. mit einer Mischung von 15 ccm säurefreiem Dimethylsulfat und 30 ccm absol. Äther versetzt. Es fällt ein weißer Niederschlag von methylschwefelsaurem Alkali, während der Äther infolge der frei werdenden Reaktionswärme nach einiger Zeit zum Sieden kommt. Man erhitzt noch 1/2 Stde. zum Sieden, saugt von überschüssigem Metall und methylschwefelsaurem Alkali ab und entfernt das Lösungsmittel durch Vakuumdestillation. Verseifung des überschüss. Dimethylsulfates und Aufarbeitung der Glykoside werden in der üblichen Weise¹⁾ vorgenommen. Zur Reinigung wird i. Hochvak. destilliert.

Pentamethyl-*d*-glucose: Sdp._{0.0005} 45–50°; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +16.1° (Methanol).



Pentamethyl-*d*-fructose (aus der 2-Kalium-Verbindung) $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +6.5° (Chloroform).

¹¹⁾ B. Helferich u. R. Gootz, Ber. deutsch. chem. Ges. 62, 2788 [1929].

b) Umsetzung mit Methyljodid: Die nach der Vorschrift, S. 42, erhaltenen ätherischen Lösungen der Kalium- und Caesiumverbindungen werden von überschüss. Metall in einen trockenen Kolben abgegossen. Man versetzt mit 20 ccm Methyljodid und erhitzt zum Sieden, bis die ätherische Lösung auf Zusatz von Wasser keine alkalische Reaktion mehr zeigt (nach 2–4 Stdn.). Dann wird von ausgefallenem Alkalijodid abfiltriert. Lösungsmittel und überschüss. Methyljodid destilliert man i. Vak. ab, versetzt den Rückstand mit 50 ccm absol. Äther und entfernt diesen durch Vakuumdestillation. Der Rückstand wird i. Hochvak. destilliert.

Pentamethyl-*d*-glucose (aus der 1-Kalium-Verbindung): Sdp._{0,0005} 45–50°; $[\alpha]_D^{20}$: +15.9° (Methanol).

$C_{11}H_{22}O_6$ (250.2) Ber. CH_3O 62.00 Gef. CH_3O 61.73

(Aus der 1-Caesium-Verbindung): $[\alpha]_D^{20}$: +16.0° (Methanol).

$C_{11}H_{22}O_6$ (250.2) Ber. CH_3O 62.00 Gef. CH_3O 59.79

Pentamethyl-*d*-fructose (aus der 2-Kalium-Verbindung): Sdp._{0,0005} 47–52°; $[\alpha]_D^{20}$: +12.2° (Chloroform).

$C_{11}H_{22}O_6$ (250.2) Ber. C 52.78 H 8.86 CH_3O 62.00 Gef. C 52.28 H 8.70 CH_3O 61.92

(Aus der 2-Caesium-Verbindung): $[\alpha]_D^{20}$: +4.6° (Chloroform).

$C_{11}H_{22}O_6$ (250.2) Ber. CH_3O 62.00 Gef. CH_3O 61.22

Oktamethyl-trehalose

Arbeitsgang einer Kondensation: In einem 1-l-Kolben werden 6 g Tetramethyl-*d*-glucose ($\frac{1}{40}$ Mol) in 600 ccm absol. Äther gelöst und die Luft durch Stickstoff verdrängt. Man schneidet etwa 10 blanke Scheiben Kalium unter Äther und spült das Metall in die Lösung. Nun läßt man mit aufgesetztem Rückflußkühler, der mit einem Trockenrohr verschlossen ist, so lange bei Raumtemperatur stehen, bis eine Gasentwicklung kaum mehr wahrnehmbar ist. Es darf keinesfalls erhitzt werden, da sonst die Alkalimetallverbindung teilweise ausfällt.

In einem zweiten 1-l-Kolben löst man $\frac{1}{60}$ Mol der kupplungsfähigen Komponente in der ausreichenden Menge absol. Äther und gießt die ätherische Lösung der Metallverbindung zu, wobei man darauf achtet, daß das Metall vollständig zurückbleibt. Je nach der Art der Reaktionspartner fällt sofort oder spätestens nach 1–2 Min. ein gelber bis brauner Niederschlag aus, wobei sich die überstehende Lösung aufhellt. Man schwenkt von Zeit zu Zeit um und läßt über Nacht oder besser mehrere Tage stehen. Dann wird das Gemisch unter vermindertem Druck (ohne Siedekapillare) auf dem Wasserbad bei 40–45° auf etwa 50 ccm eingengt. Man leitet Kohlendioxyd ein und zersetzt langsam unter Umschwenken mit Eisstückchen und Eiswasser. Es wird mehrmals mit Chloroform extrahiert und die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen. Dabei sollen die wäßrigen Schichten keine saure Reaktion annehmen. Man kann dies bei leicht zersetzlichen Halogenosen dadurch erreichen, daß man rasch mit vorgekühlten Reagenzien und Gefäßen arbeitet. Notfalls gibt man etwas Natriumhydrogencarbonat-Lösung zu. Man trocknet über Natriumsulfat und Magnesiumcarbonat, engt i. Vak. bei 35–40° Badtemperatur auf wenige ccm ein und gießt die Lösung in eine dickwandige Schliff-Flasche auf 4 g Silbercarbonat, das mit 2 ccm Wasser angefeuchtet ist, schwenkt mit 25 ccm Aceton nach und schüttelt 2 Stdn. auf der Maschine. Von Zeit zu Zeit lüftet man den Glasstöpsel. Bei Verwendung der leicht zersetzlichen 1-Brom oder der 1-Tosyl-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose wird der Chloroformextrakt direkt mit 4 g Silbercarbonat, 2 ccm Wasser und etwas Aceton 2–3 Stdn. auf der Maschine geschüttelt.

Darauf prüft man mit Silbernitrat, ob die Halogenose entfernt ist, filtriert vom Silbercarbonat ab, wäscht dieses mit Aceton aus und trocknet mit Natriumsulfat unter Zugabe von Magnesiumcarbonat und Kohle. Nach Filtration und Abdestillieren des Lösungsmittels wird i. Hochvak. fraktioniert.

Kondensation der Kalium-Verbindung der 2.3.4.6-Tetramethyl-*d*-glucose

a) mit 1-Brom-2.3.4.6-tetramethyl-*d*-glucose: Die aus 3 g Tetramethyl-glucose dargestellte Kaliumverbindung wird mit 3 g 1-Brom-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose kondensiert und die Reaktionsmischung 14 Tage in verschlossenem Kolben aufbewahrt. Es werden etwa 2.8 g Rohsirup gewonnen, der i. Hochvak. fraktioniert wird.

	Sdp. °	Torr	Badtemperatur °
Monosaccharide ...	60—100°	6.10 ⁻⁴	95—130°
Disaccharide	115—125°	5.10 ⁻⁴	155—185°

Ausb. 1.2 g, d.s. 27%, bezogen auf 1-Brom-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose. $[\alpha]_D^{20}$: -10.7° (Methanol), -3.1° (Chloroform), -2.4° (Benzol). n_D^{20} : 1.4590.

C₂₀H₃₈O₁₁ (454.3) Ber. C 52.85 H 8.43 OCH₃ 54.62 Gef. C 52.69 H 8.41 OCH₃ 54.30

b) mit 1-Chlor-2.3.4.6-tetramethyl- β -*d*-glucose: 11 g 1-Brom-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose werden mit aktivem Silberchlorid in 100 ccm Äther 10 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Filtrieren destilliert man das Lösungsmittel i. Vak. ab. Als Rückstand wird ein gelber Sirup erhalten.

3.7 g der Substanz werden in wenig Äther gelöst und die aus 4 g Tetramethyl-glucose erhaltene Kaliumverbindung zugegossen. Nach etwa 1 Min. tritt eine gelbe Trübung auf. Die Aufarbeitung erfolgt in der oben beschriebenen Weise.

Disaccharidfraktion: Sdp._{0.0008} 117—125° (Badtemperatur 162°); $[\alpha]_D^{20}$: +35.6° (Chloroform). n_D^{20} : 1.4620.

C₂₀H₃₈O₁₁ (454.3) Ber. C 52.85 H 8.43 OCH₃ 54.62 Gef. C 52.26 H 7.65 OCH₃ 54.14

c) mit 1-Tosyl-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose: 3 g 1-Tosyl-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose werden rasch in viel Äther gelöst und zu der Kaliumverbindung gegossen. Nach 1—2 Sek. beginnt ein orange-gelber Niederschlag auszufallen. Man läßt 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und destilliert dann das Lösungsmittel i. Vak. ab. Nach Zugabe von 20 ccm Toluol wird kurze Zeit auf 90° erhitzt. Dann arbeitet man in der üblichen Weise auf.

	Sdp. °	Torr	Badtemperatur °
Monosaccharide ...	60—120°	7.10 ⁻⁴	100—140°
Disaccharide	120—124°	8.10 ⁻⁴	160°

Ausb. 1.7 g, d.s. 50%, bezogen auf 1-Tosyl-2.3.4.6-tetramethyl- α -*d*-glucose; $[\alpha]_D^{20}$: -9.6° (Methanol), $[\alpha]_D^{25}$: -0.8° (Chloroform), n_D^{20} : 1.4596.

C₂₀H₃₈O₁₁ (454.3) Ber. C 52.85 H 8.43 OCH₃ 54.62 Gef. C 52.79 H 8.52 OCH₃ 54.87

Darstellung der Oktamethyl- β - β -trehalose (bearbeitet von D. Hummel): In einem 250-ccm-Vierhalskolben mit absteigendem Kühler werden 5 g Oktaacetyl- β - β -trehalose in 25 ccm Aceton gelöst. Die Wasserbadtemperatur beträgt 40°. Zunächst läßt man unter starkem Rühren so viel 40-proz. Natronlauge zutropfen, bis ein p_H -Wert von etwa 9 erreicht ist; anschließend erfolgt Zugabe von etwas Dimethylsulfat. Das Eintreten der Reaktion kann an der Ausscheidung von Natriummethylsulfat beobachtet werden. Das weitere Zutropfen von Lauge und Dimethylsulfat erfolgt so, daß der p_H -Wert zwischen 9 und 10 gehalten wird. Die Wasserbadtemperatur wird auf 50—55° gesteigert. Das Aceton destilliert tropfenweise ab. Gegen Ende der Reaktion wird die Temperatur auf 60° gesteigert. Nachdem die ganze Menge Dimethylsulfat (44.7 g) zugetropft ist, läßt man den p_H -Wert durch Verseifung des Esters zunächst auf 7 sinken und macht dann mit etwas Lauge schwach alkalisch (Phenolphthalein). Man läßt noch $\frac{3}{4}$ Stdn. im siedenden Wasserbad, wobei die rote Farbe des Phenolphthaleins erhalten bleiben soll. Sollte die Lösung stark alkalisch sein, so wird zur Neutralisation Kohlensäure bis zum Verlassen der Rotfärbung des Phenolphthaleins eingeleitet. Anschließend verdünnt man mit Wasser bis zur Auflösung der ausgeschiedenen Salze, extrahiert viermal mit je 20 ccm Chloroform, wäscht die vereinigten Extrakte zweimal mit dest. Wasser und trocknet über Natriumsulfat.

Der nach Abdestillieren des Chloroforms zurückbleibende, schwach gefärbte Sirup wird i. Hochvak. bei 5.10⁻³ Torr destilliert; das Destillat ist farblos. Ausb. 1.5 g.

Die Permethylierung dieses Produktes zum Oktamethyläther sowie die anschließende Nachmethylierung wurde entsprechend der Darstellung der Oktamethyl-saccharose¹⁾ durchgeführt. Ausb. 0.8 g Disaccharidfraktion, d.s. 24.2%, bezogen auf Oktaacetyl- β - β -trehalose; Sdp._{0.0005} 115—120° (Badtemperatur 150—160°); $[\alpha]_D^{25}$: -39.2° (Benzol), -39.7° (Methanol), $n_D^{19.5}$: 1.4583.

C₂₀H₃₈O₁₁ (454.3) Ber. C 52.85 H 8.43 OCH₃ 54.62 Gef. C 51.96 H 8.03 OCH₃ 54.56