

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

89. Jahrg. Nr. 3

S. 589 – 844

82. Heinz Feier und Otto Westphal: Über die *p*-Aminophenyl- α - und - β -glykoside von L- und D-Arabinose

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br. und dem Dr. A. Wander-Forschungsinstitut, Säckingen/Baden]

(Eingegangen am 30. September 1955)

L- und D-Arabinose-tetraacetat wurden mit *p*-Nitrophenol bei 120° in Gegenwart von Katalysatoren in die *p*-Nitrophenyl-triacetyl-arabinoside übergeführt. Mit Zinkchlorid als Katalysator erhält man, entgegen bisherigen Erfahrungen an anderen Zuckern, überwiegend β -Arabinoside; die Anwendung von Quecksilber(II)-cyanid führt dagegen zu α -Arabinosiden, so daß auf diese Weise die vier theoretisch möglichen *p*-Nitrophenyl-triacetyl-arabinoside – α -L, β -L, α -D und β -D – rein erhalten wurden. Diese ließen sich entacetylieren und durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden vier *p*-Aminophenyl-arabinoside überführen. An einzelnen Paaren von 1-Hydroxyepimeren wird die zweite Hudson'sche Regel erörtert.

In der voranstehenden II. Mitteil. über künstliche Zucker-Antigene¹⁾ haben wir die Darstellung der *p*-Aminophenyl- α -glykoside von L-Fucose, L-Rhamnose, D-Galaktose und D-Mannose beschrieben. Nachstehend berichten wir über die Herstellung der *p*-Aminophenyl- α - und - β -glykoside von D- und L-Arabinose. Die Synthese erfolgte, wie bei den oben genannten Zuckern, durch Zusammenschmelzen der Tetraacetyl-arabinosen mit *p*-Nitrophenol unter Zusatz geeigneter Katalysatoren bei 120–130° im Wasserstrahlvakuum. Während die Umsetzung bei Verwendung von Zinkchlorid als Katalysator²⁾ bei allen bisher untersuchten acetylierten Zuckern (mit Ausnahme des D-Glucosamins¹⁾) überwiegend zu den acetylierten α -Nitrophenyl-glykosiden führt, erhält man bei den Arabinosen praktisch nur die acetylierten β -Nitrophenyl-glykoside. Um auch zu den entsprechenden α -D- und α -L-Arabinosiden zu gelangen, erwies sich die Anwendung von Quecksilber(II)-cyanid nach B. Helferich und K.-H. Jung³⁾ als geeignet. Diese Autoren haben Acetobromzucker mit Phenolen und Quecksilber(II)-cyanid zu den entsprechenden α -Phenylglykosiden umgesetzt. In unseren Versuchen verwendeten wir an Stelle der Acetobromzucker unmittelbar die Tetraacetyl-arabinosen und erhielten *p*-Nitrophenyl-triacetyl- α -L- und - α -D-arabinosid in Ausbeuten von 30–35%, wie sie auch für Umsetzungen der Acetobromzucker von Helferich und Jung³⁾ erzielt wurden. Auf diese Weise gelang es, die vier theoretisch möglichen *p*-Nitrophenyl-triacetyl-arabinoside darzustellen. Diese konnten anschließend entacetyliert und durch katalytische Hydrierung in die vier *p*-Amino-

¹⁾ O. Westphal u. H. Feier, Chem. Ber. 89, 582 [1956].

²⁾ B. Helferich u. E. Schmitz-Hillebrecht, Ber. dtseh. chem. Ges. 66, 378 [1933].

³⁾ Liebigs Ann. Chem. 589, 77 [1954].

phenyl-arabinside verwandelt werden. Sie wurden dann in üblicher Weise^{1,4)} diazotiert und in schwach alkalischer Lösung an Proteine gekuppelt, so daß vier verschiedene chemospezifische Arabinose-Antigene erhalten wurden, deren immunologische Analyse im Gange ist⁵⁾.

Tafel 1. Schmelzpunkte und spezif. Drehungen der Arabinside

Arabinose (Form)		Tetra-acetyl-	<i>p</i> -Nitrophenyl-triacetyl-	<i>p</i> -Nitrophenyl-	<i>p</i> -Aminophenyl-
β -L-	Schmp. $[\alpha]_D^{20}$ *	—	155°, 178° +236°, +238°	183° +280°	243° +270°
α -L-	Schmp. $[\alpha]_D^{20}$ *	95° +44.3°	105° -82°	205° -27.4°	183° -14°
β -D-	Schmp. $[\alpha]_D^{20}$ *	—	156°, 178° —, -233°	183° —	243° —
α -D-	Schmp. $[\alpha]_D^{20}$ *	95° -41°	105° +73°	205° +40.7°	182° +20.8°

*) Für die Tetraacetyl- und *p*-Nitrophenyl-triacetyl-arabinsen sind die $[\alpha]_D^{20}$ -Werte in Chloroform bestimmt, für die übrigen Arabinside in Methanol.

Bezüglich der spezif. Drehungen (vergl. Tafel 1) sei daran erinnert, daß definitionsgemäß⁶⁾ die α -L-Glykoside ($[\alpha]: -x^\circ$) das Spiegelbild der α -D-Glykoside ($[\alpha]: +x^\circ$) sind. Ebenso sind die β -L-Glykoside ($[\alpha]: +y^\circ$) das Spiegelbild der β -D-Glykoside ($[\alpha]: -y^\circ$). Vergl. hierzu auch R. Kuhn und Mitarbb. l. c.⁷⁾

Bei der Kondensation der kristallisierten Tetraacetyl-L- und -D-arabinsen erhält man jeweils zwei aus Methanol nacheinander auskristallisierende *p*-Nitrophenyl-triacetyl-arabinside mit verschiedenem Schmelzpunkt, jedoch praktisch gleicher optischer Drehung. Aus der höherschmelzenden Form entsteht beim Entacetylieren mit Natriummethylat/Methanol reines *p*-Nitrophenyl- β -L- bzw. - β -D-arabinsid, während die Entacetylierung der niedrighschmelzenden Form neben überwiegend β - auch etwas α -Form liefert. Bei längerem Lagern wandelt sich die niedrighschmelzende in die stabile höherschmelzende Form um. Worauf die Unterschiede beider Formen beruhen, haben wir noch nicht aufgeklärt.

An den α - und β -Derivaten der L- und D-Arabinsen läßt sich die zweite Hudsonsche Regel⁸⁾ demonstrieren. Diese besagt bekanntlich, daß die Summe der molekularen Drehvermögen M_D eines Paares von 1-Hydroxyepimeren und die der entsprechenden Glykoside annähernd gleich groß ist.

In Tafel 2 sind die Summen der molekularen Drehungen für L-Arabinsen⁶⁾, Methyl-L-arabinsid⁹⁾ und Tetraacetyl-L-arabinsen⁹⁾ aufgeführt, denen wir die Werte anfügen, welche wir für einige von uns dargestellten α/β -Paare von Arabinsiden auf Grund der gemessenen $[\alpha]_D$ -Werte berechnet haben. Wie

⁴⁾ O. Westphal u. H. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 575, 84 [1952].

⁵⁾ M. Krüpe, H. Feier u. O. Westphal, in Vorbereitung.

⁶⁾ C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 31, 66 [1909]; vergl. Advances Carbohydrate Chem. 3, 15 [1948].

⁷⁾ R. Kuhn, H. H. Baer u. A. Gauhe, Chem. Ber. 88, 1135 [1955].

⁸⁾ Th. Purdie u. R. E. Rose, J. chem. Soc. [London] 89, 1207 [1906]; l. c. Beilstein I, 864.

⁹⁾ C. S. Hudson u. J. K. Dale, J. Amer. chem. Soc. 49, 992 [1918].

aus Tafel 2 hervorgeht, liegen die Werte von 4 Paaren, die wir herstellten, zwischen ~ 619 und 699. Demgegenüber liegt der Wert für die Methyl-L-arabinoside (523) und mehr noch jener für die beiden L-Arabinosen (390) wesentlich niedriger. Vermutlich beruht die Unstimmigkeit bei den beiden zu oberst aufgeführten L-Arabinosen darauf, daß die Anfangsdrehungen der reinen α - und β -Form nicht genau bestimmt werden konnten⁹⁾.

Tafel 2. Summe der molekularen Drehungen einiger Paare von l-hydroxyepimeren Arabinosiden

Derivat	[α] _D ²⁰		M _D		Summe
	α	β	α	β	
L-Arabinose ⁶⁾	+76°	+184°	+114	+276	+390
Methyl-L-arabinosid ⁶⁾	+73.2°	+245.7°	+120	+403	+523
Tetraacetyl-L-arabinose ⁹⁾	+42.5°	+147.2°	+135	+468	+603
p-Nitrophenyl-triacetyl-L-arabinosid	-62°	+238°	-246	+945	+699
p-Nitrophenyl-triacetyl-D-arabinosid	+73°	-233°	+290	-925	-635
p-Nitrophenyl-L-arabinosid	-27.4°	+260°	-74	+708	+634
p-Aminophenyl-L-arabinosid	$\sim -14^\circ$	+270°	~ -34	+650	$\sim +616$

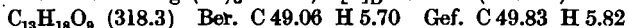
Herrn Prof. Dr. H. Sarre, Direktor der Med. Universitäts-Poliklinik, Freiburg i. Br., danken wir für die zeitweilige Überlassung eines Laboratoriumsraumes der Poliklinik an den einen von uns (H. F.). Herr Dr. H. Lehner, Analytisches Laboratorium der Dr. A. Wandr A. G., Bern/Schweiz, hat die Mikroanalysen der hergestellten Substanzen durchgeführt, wofür wir ihm unseren besten Dank aussprechen. Dem Fonds der Chemie schulden wir besonderen Dank für die Gewährung eines Stipendiums (an H. F.).

Beschreibung der Versuche

L-Reihe

Tetraacetyl-L-arabinose: Bei der Acetylierung von L-Arabinose mit Pyridin/Acetanhydrid erhielten wir das Tetraacetat nur in Form eines nicht kristallisierenden Sirups, der jedoch für die weitere Umsetzung mit p-Nitrophenol zur Gewinnung des Nitrophenyl- β -L-arabinosids ebenso geeignet ist wie das nachstehend beschriebene krist. Tetraacetat.

10 g wasserfreie L-Arabinose werden mit 5 g frisch entwässertem Natriumacetat gemischt und in einem 500-cem-Rundkolben mit 90 ccm reinem Acetanhydrid unter häufigem Umschütteln auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. tritt klare Lösung ein. Man beläßt noch eine weitere Stde. auf dem Wasserbad, kühlt ab und gießt in dünnem Strahl unter Rühren in $\frac{1}{2}$ l Eiswasser. Nach mehrstündigem Aufbewahren schüttelt man mit Chloroform aus, welches mit Calciumchlorid getrocknet und anschließend i. Vak. abgedampft wird. Den zurückbleibenden, klaren Sirup nimmt man in wenig (15 ccm) heißem Alkohol auf. Im Eisschrank kristallisiert über Nacht die Tetraacetyl-L-arabinose aus. Man kristallisiert noch mehrmals aus Äthanol um: große Prismen vom Schmp. 95°. Ausb. 13.8 g (65% d. Th.). [α]_D²⁰: +44.3° (in Chlf.).

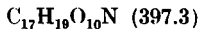


Stone¹⁰⁾ erhielt aus L-Arabinose mit Natriumacetat/Acetanhydrid ein sirupöses Tetraacetat. Chavanne¹¹⁾ setzte Acetobrom-L-arabinose mit Silberacetat um und isolierte ein Tetraacetat vom Schmp. 80°. Hudson und Dale⁹⁾ erhielten Tetraacetyl- α -L-arabinose vom Schmp. 94–96° und [α]_D²⁰: +42.5° (Chlf.) sowie das β -L-Derivat vom Schmp. 86° und [α]_D²⁰: +147.2°.

¹⁰⁾ Stone, Amer. chem. J. 15, 655; l. c. Beilstein II, 157.

¹¹⁾ G. Chavanne, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 134, 663 [1902]; l. c. Beilstein II, 158.

p-Nitrophenyl-triacetyl- β -L-arabinsid: 10 g ölige Tetraacetyl-L-arabinsidose werden mit 14 g (3 Moll.) *p*-Nitrophenol in einem Rundkolben bei 120° zusammengeschmolzen und Reste von Feuchtigkeit i. Wasserstrahlvak. entfernt. Nach Zugabe von 5 g frisch entwässertem Zinkchlorid hält man weiter i. Vak. auf ca. 120°. Sofort setzt stürmische Reaktion ein, die gebildete Essigsäure entweicht. Nach 1 Stde. kühlt man auf ca. 50° ab und löst in ca. 100 ccm Chloroform. Durch wiederholtes Ausschütteln der tiefdunklen Chloroform-Lösung mit *n* NaOH wird das überschüss. Nitrophenol entfernt. Danach wäscht man zweimal mit Wasser und trocknet mit Calciumchlorid. Nach dem Abdampfen des Chloroforms i. Vak. wird der zurückbleibende braune Sirup in wenig Methanol (ca. 10 ccm) unter Rückflußkochen gelöst; man versetzt mit Tierkohle und filtriert. Im Eisschrank kristallisiert innerhalb von 2 Tagen ein Nitrophenyl-triacetyl- β -L-arabinsid vom Schmp. 155° in fast weißen Nadeln aus. Ausb. 3.8 g; $[\alpha]_D^{20}$: +236° (in Chlf.). Aus der Mutterlauge kristallisieren nach mehreren Tagen weitere 2.8 g Substanz vom Schmp. 177° aus, welche nach der Elementaranalyse die gleiche Zusammensetzung haben wie das Produkt vom Schmp. 155° und auch die gleiche spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20}$: +238° in Chloroform aufweisen. Bei längerem Aufbewahren im Präparatenglas wandelt sich das niedrigschmelzende Arabinsid in das stabile höherschmelzende um.



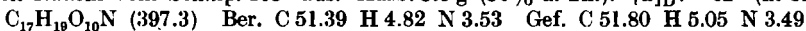
Ber. C 51.39 H 4.82 N 3.53

Für das Produkt vom Schmp. 155° Gef. C 52.13 H 4.99 N 3.55

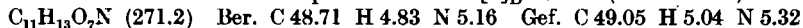
„ „ „ „ „ 177° Gef. C 51.51 H 4.99 N 3.65

Bei der Umsetzung von Tetraacetyl-L-arabinsid vom Schmp. 95° mit *p*-Nitrophenol und Zinkchlorid wurde nur das hochschmelzende Arabinsid vom Schmp. 178° erhalten.

p-Nitrophenyl-triacetyl- α -L-arabinsid: 10 g Tetraacetyl-L-arabinsid vom Schmp. 95° werden mit 14 g *p*-Nitrophenol bei 120° unter Wasserstrahlvak. zusammengeschmolzen. Sobald etwa noch vorhandene Feuchtigkeit abgesaugt ist, gibt man 5 g Quecksilber(II)-cyanid hinzu und hält weitere 2 Stdn. auf 130° i. Vakuum. Man muß des öfteren unterbrechen und die Schmelze mit einem Glasstab gut durchrühren, um den nahezu unlöslichen Katalysator vom Boden des Gefäßes aufzuwirbeln. Die Schmelze bleibt bis jetzt hellgelb (im Gegensatz zur Dunkelfärbung bei Anwendung von Zinkchlorid). Man erhöht nunmehr die Temperatur während 1/2 Stde. auf 150°, kühlt dann ab, nimmt in Benzol/Chloroform (ca. 150 ccm) auf und filtriert vom Katalysator ab. Die weitere Reinigung erfolgt, wie oben für die β -Form beschrieben, durch Ausschütteln mit *n* NaOH und Wasser. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der zurückbleibende klare, leicht rosa gefärbte Sirup in wenig heißem Alkohol aufgenommen und die Lösung nach Zusatz von etwas Tierkohle filtriert. Nach 1–2-tägigem Aufbewahren im Eisschrank kristallisiert das Nitrophenyl-triacetyl- α -L-arabinsid in glasklaren Nadeln vom Schmp. 105° aus. Ausb. 3.8 g (30% d. Th.). $[\alpha]_D^{20}$: -62° (in Chlf.).

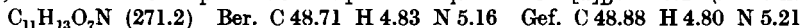


p-Nitrophenyl- β -L-arabinsid: Beim Entacetylieren nach der in der voranstehenden Mitteil.¹⁾ angegebenen Methode (Natriummethylat/Methanol nach Zemplén) sowohl des bei 155° wie auch des bei 177° schmelzenden *p*-Nitrophenyl-triacetyl- β -L-arabinsids erhält man ein bei 183° schmelzendes Produkt. Es kristallisiert aus Äthanol in weißen Blättchen in 81-proz. Ausbeute. $[\alpha]_D^{20}$: +260° (in Methanol).

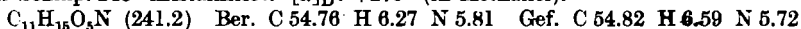


Aus dem niedrigschmelzenden acetylierten Arabinsid erhält man daneben etwas α -Form.

p-Nitrophenyl- α -L-arabinsid: Dieses wird durch Entacetylierung (Natriummethylat/Methanol) analog der β -Verbindung (vergl. dazu l. c.¹⁾) erhalten. Aus Alkohol umkristallisiert, Nadeln vom Schmp. 205°. Ausb. praktisch quantitativ. $[\alpha]_D^{20}$: -27.4° (in Methanol).



p-Aminophenyl- β -L-arabinsid: Durch katalytische Hydrierung der Nitroverbindung, analog dem in der voranstehenden Mitteil.¹⁾ angegebenen Verfahren (vergl. auch l. c.⁴⁾) mit 10-proz. Pd/BaSO₄ in Methanol, erhält man das *p*-Aminophenyl- β -L-arabinsid in einer Ausbeute von 64% d. Th., welches aus Alkohol in weißen Nadeln vom Schmp. 243° kristallisiert. $[\alpha]_D^{20}$: +270° (in Methanol).



p-Aminophenyl- α -L-arabinosid: Darstellung ebenfalls durch katalytische Hydrierung mit 10-proz. Pd/BaSO₄ in Methanol. Aus Alkohol kleine weiße Nadelchen vom Schmp. 183°. Wegen Substanzmangel konnte die Drehung nur angenähert bestimmt werden: $[\alpha]_D^{25}$: $-14 \pm 10^\circ$ (in Methanol).

C₁₁H₁₆O₅N (241.2) Ber. C 54.76 H 6.27 N 5.81 Gef. C 54.34 H 6.34 N 5.56

D-Reihe

Alle Operationen verlaufen praktisch genau wie bei den entsprechenden spiegelbildlichen Isomeren der L-Reihe.

Tetraacetyl-D-arabinose: Die Acetylierung von D-Arabinose mit Pyridin/Acetanhydrid führt nur zu einem öligen Tetraacetat. Mit Natriumacetat/Acetanhydrid erhält man ein krist. Produkt in 69-proz. Ausbeute. Aus Alkohol große, sternförmig angeordnete Balken vom Schmp. 95°. $[\alpha]_D^{25}$: -41.0° (in Chlf.). Hudson und Dale⁹⁾ beschrieben das entsprechende α -L-Derivat mit Schmp. 94–96° und $[\alpha]_D^{25}$: $+42.5^\circ$ (Chlf.). Daher ist das von uns erhaltene Produkt Tetraacetyl- β -D-arabinose.

C₁₃H₁₈O₉ (318.3) Ber. C 49.06 H 5.70 Gef. C 49.24 H 5.68

p-Nitrophenyl-triacetyl- β -D-arabinosid: Auch hier wird bei der Kondensation von öli-ger Tetraacetyl-D-arabinose mit *p*-Nitrophenol und Zinkchlorid als Katalysator zunächst ein *p*-Nitrophenyl-triacetyl- β -D-arabinosid vom Schmp. 156° erhalten, später kristallisiert aus der methanol. Mutterlauge noch ein weiteres Produkt in derben Rhomben vom Schmp. 176°. Die spezif. Drehung wurde nur vom höherschmelzenden β -D-Arabinosid ermittelt: $[\alpha]_D^{25}$: -233° (in Chlf.).

C₁₇H₁₉O₁₀N (397.3) Ber. C 51.39 H 4.82 N 3.53

Für das Produkt vom Schmp. 156° Gef. C 51.73 H 4.90 N 3.57

„ „ „ „ „ 176° Gef. C 51.65 H 4.96 N 3.56

Die Gesamtausbeute der obigen Umsetzung betrug nicht mehr als 23% d. Theorie.

Bei der Umsetzung der krist. Tetraacetyl-D-arabinose vom Schmp. 95° mit *p*-Nitrophenol und Zinkchlorid wurde, analog der Erfahrung in der L-Reihe, nur das höherschmelzende Glykosid (Schmp. 177°) erhalten, ebenfalls in Ausbeuten nicht über 25% d. Theorie.

p-Nitrophenyl-triacetyl- α -D-arabinosid: Die Substanz wird, wie in der L-Reihe, aus krist. Tetraacetyl-D-arabinose, *p*-Nitrophenol und Quecksilber(II)-cyanid in einer Ausbeute von 33% d. Th. erhalten. Das α -D-Arabinosid kristallisiert aus Alkohol in prachtvollen, glasklaren Nadeln vom Schmp. 105°. $[\alpha]_D^{25}$: $+73^\circ$ (in Chlf.).

C₁₇H₁₉O₁₀N (397.3) Ber. C 51.39 H 4.82 N 3.53 Gef. C 51.57 H 5.23 N 3.42

p-Nitrophenyl- β -D-arabinosid: Man erhält dieses Produkt, wie in der L-Reihe, aus *p*-Nitrophenyl-triacetyl- β -D-arabinosid durch Entacetylierung mit Natriummethylat in Methanol nach Zemplén. Es kristallisiert aus Alkohol in weißen Blättchen vom Schmp. 183° in 50-proz. Ausbeute. Auf Bestimmung der spezif. Drehung und analytischer Daten wurde wegen Substanzmangels verzichtet.

p-Nitrophenyl- α -D-arabinosid: Darstellung durch Entacetylierung des entsprechenden Triacetylderivates nach Zemplén. Ausb. 88% d. Theorie. Aus Methanol umkristallisiert, weiße Nadeln vom Schmp. 205°. $[\alpha]_D^{25}$: $+40.7^\circ$ (Methanol).

C₁₁H₁₅O₇N (271.2) Ber. C 48.71 H 4.83 N 5.16 Gef. C 48.93 H 4.77 N 5.33

p-Aminophenyl- β -D-arabinosid sowie das *p*-Aminophenyl- α -D-arabinosid erhielten wir durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Nitroverbindungen mit 10-proz. Pd/BaSO₄ in Methanol, analog dem Vorgehen in der L-Reihe. Das β -Arabinosid kristallisiert aus Alkohol in kleinen Nadeln vom Schmp. 243° in einer Ausbeute von 40% d. Theorie. – Das α -Arabinosid kristallisiert ebenfalls in Nadeln aus Alkohol mit einem Schmp. von 182°. Das α -Derivat zeigt einen $[\alpha]_D^{25}$ -Wert von $+20.8^\circ$ in Methanol.

C₁₁H₁₅O₅N (241.2) Ber. C 54.76 H 6.27 N 5.81

Für das β -Arabinosid Gef. C 54.51 H 6.33 N 5.88

„ „ α -Arabinosid Gef. C 54.76 H 6.23 N 5.72