

Methanol wird mit *Diazomethan*-Lösung versetzt. Die Reaktion wird durch Einstellen eines Metallspatels erheblich verstärkt. *XV* scheidet sich kristallin ab. Sobald die Gasentwicklung beendet ist, wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Niederschlag aus Methanol-Wasser (1:1) umkristallisiert. Ausb. 3 g (73% d. Th.), Schmp. 118°; $[\alpha]_D^{20}$: -80° (Chlf., $c = 1.1$).

$C_{18}H_{23}NO_8$ (413.4) Ber. C 52.29 H 5.60 N 3.39 Gef. C 51.99 H 5.84 N 3.78

FRITZ MICHEEL und ALMUTH KLEMER
(experimentell bearbeitet von ROSEMARIE FLITSCH)

Über den Reaktionsmechanismus der Anhydridbildung bei Zuckern

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 18. Oktober 1957)

Aus den früheren Untersuchungen¹⁾ ergab sich, daß die Anhydridbildung bei Aldoheptosen über ein C-1-Carboniumion verläuft, wobei je nach den sterischen Verhältnissen entweder (a) zunächst ein instabiler Äthylenoxyd- oder Äthylenimin-Ring sich bildet, der in den stabilen 1.6-Ring übergeht, oder (b) sich unmittelbar ein 1.6-Ring schließt. Die Untersuchung der α -1-Fluor-2.3-dimethyl-D-glucose hat in Bestätigung dieser Befunde ergeben, daß entsprechend Mechanismus (b) ein Laevoglucosanderivat entsteht. Daneben wird ein ungesättigtes Derivat gewonnen.

In einer Reihe von früheren Arbeiten konnte gezeigt werden^{1a-e)}, daß für die Bildung eines stabilen $\alpha(1.5)\beta(1.6)$ -Hexoseanhydrides (nur diese wurden bisher untersucht) die Ausbildung eines Carboniumions am C-1-Atom Voraussetzung ist. Nur solche C-1-Derivate sind dazu geeignet, deren Substituenten als Anion unter Bildung eines C^{\oplus} austreten (S_N). Es ist ferner nachgewiesen worden, daß in vielen Fällen wahrscheinlich zunächst Bildung eines 1.2-Ringes erfolgt (Äthylenoxyd-²⁾ oder Äthylenimin-Ring^{1c)}), der sich unter *trans*-Öffnung zum stabilen 1.6-Ring umwandelt. Andererseits zeigen die Beispiele des β -Phenyl-D-mannosids³⁾ und des α -Phenyl-D-galaktosids, daß auch ein Reaktionsmechanismus ohne die intermediäre Bildung

¹⁾ a) F. MICHEEL und A. KLEMER, Chem. Ber. **85**, 187 [1952]; F. MICHEEL, A. KLEMER und G. BAUM, ebenda **88**, 475 [1955]; b) F. MICHEEL und G. BAUM, ebenda **88**, 479 [1955]; **88**, 2020 [1955]; c) F. MICHEEL und H. WULFF, ebenda **89**, 1521 [1956]; d) F. MICHEEL, Angew. Chem. **69**, 209 [1957]; e) F. MICHEEL und E. MICHAELIS, Chem. Ber. **91**, 188 [1958], vorstehend.

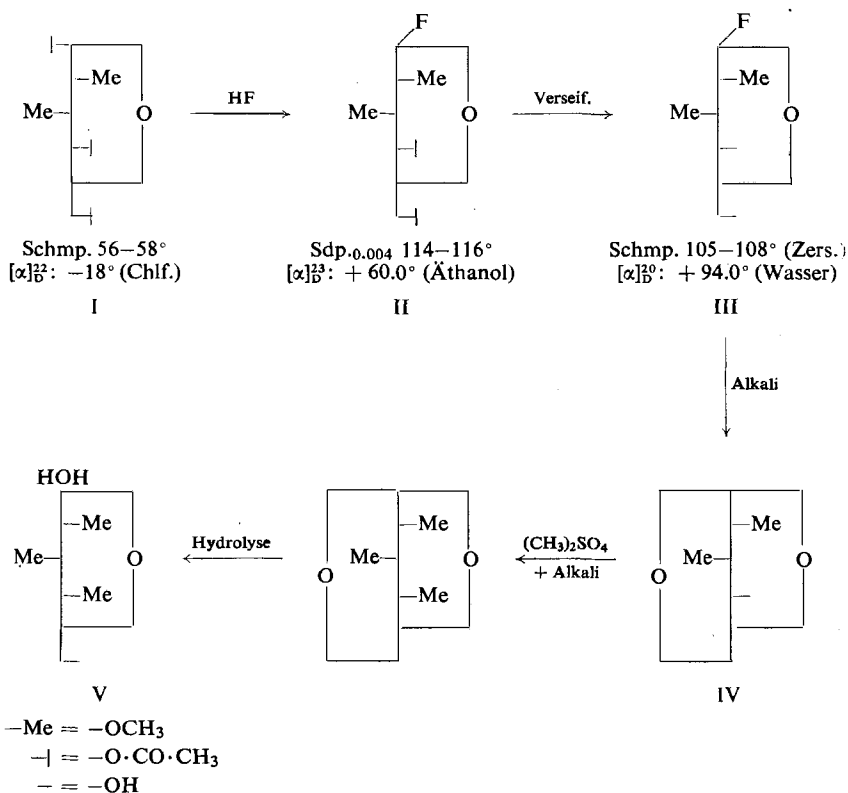
²⁾ C. M. McCLOSKEY und G. H. COLEMAN, J. org. Chemistry **10**, 184 [1945]; J. M. P. BARTOLPH und G. H. COLEMAN, ebenda **15**, 169 [1950]; A. DYFVERMAN und B. LINDBERG, Acta chem. scand. **4**, 878 [1950].

³⁾ E. M. MONTGOMERY, N. K. RICHTMYER und C. S. HUDSON, J. Amer. chem. Soc. **64**, 1483 [1942].

eines Äthylenoxyd-Ringes möglich sein muß. Als ein zweiter Reaktionsmechanismus für die Anhydridbildung wurde aus dem Verhalten der 1-Fluor- bzw. 1-Azido-*N*-tosyl-*D*-glucosamin-Derivate eine unmittelbare Ausbildung eines 1.6-Ringes abgeleitet^{1a, 1c, 1e}).

Um dies direkt und eindeutig zu beweisen, haben wir die α -1-Fluor-2.3-dimethyl-*D*-glucose (III) nach unserem bewährten Verfahren^{1a}) der Anhydrierung unterworfen.

III wurde auf folgendem Wege erhalten: 2.3-Dimethyl-*D*-glucose wird zum 1.4.6-Triacetat (I) verestert. Aus letzterem entsteht durch Behandeln mit flüssigem Fluorwasserstoff die α -1-Fluor-2.3-dimethyl-4.6-triacetyl-*D*-glucose (II). Letztere bildet bei der katalytischen Abspaltung der Acetylgruppen die α -1-Fluor-2.3-dimethyl-*D*-glucose (III). Die Einwirkung von starkem Alkali auf III führt zu einem Gemisch zweier Stoffe,



von denen der eine, wie bewiesen wird, das 2.3-Dimethyl-laevoglucosan (2.3-Dimethyl-*D*-glucosan $\alpha(1.5)\beta(1.6)$) (IV) ist, während der andere ungesättigt ist (er ist ebenfalls frei von Fluor). Seine Konstitutionsermittlung ist noch nicht abgeschlossen. Das Gemisch beider wird mit Dimethylsulfat und Alkali vollmethyliert. Das so erhaltene konstant siedende Gemisch der beiden Methylierungsprodukte wird anschließend mit verd. Säure hydrolysiert. Dabei wird der ungesättigte Stoff in in Wasser und Methanol

unlösliche huminsäureartige Produkte übergeführt. Man erhält so neben sehr wenig 2.3.4.6-Tetramethyl-D-glucose⁴⁾ 2.3.4-Trimethyl-D-glucose (V). Letztere wird durch Chromatographieren an einer Säule aus Cellulose-Hydrocellulose⁵⁾ rein erhalten und papierchromatographisch identifiziert. Sie wird ferner in ihr gut kristallisiertes Anilid übergeführt. Dies erweist sich als identisch mit einer authentischen Probe dieses Anilids (Elementaranalyse, Misch-Schmp. und IR-Spektrum). Es berechnet sich aus der erhaltenen Menge an 2.3.4-Trimethyl-D-glucose unter Abschätzung der Verluste während Methylierung und Reinigung ein Gehalt von mindestens 30% Dimethyl-laevoglucosan im Anhydrierungsprodukt.

Damit ist bewiesen, daß durch die Anhydrierungsreaktion sich unmittelbar der 1.6-Ring geschlossen hat. Ein anderes, labiles Anhydrid als Zwischenprodukt kann nicht auftreten, weil dies außer dem vorhandenen $\alpha(1.5)$ -Ring einen β -Ring bilden müßte (Platzwechsel am C-1-Atom). Dies ist aus sterischen Gründen nicht zum C-4-Atom sondern nur zum C-3-Atom hin möglich. Die Hydroxylgruppe an letzterem ist aber veräthert, kommt also für eine Ringbildung nicht in Frage. Ganz abgesehen davon würde ein solches Anhydrid mit einem $\beta(1.3)$ -Ring nach den bisherigen Erfahrungen nicht in ein $\beta(1.6)$ -Ringanhydrid übergehen können, weil dabei nicht der erforderliche nochmalige Platzwechsel am C-1-Atom eintreten würde.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

β -2.3-Dimethyl-1.4.6-triacetyl-D-glucose (I): 9 g 2.3-Dimethyl-D-glucose²⁾ werden mit einem gekühlten Gemisch von 18 ccm Acetanhydrid und 36 ccm Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Nach 36 Stdn. wird die Lösung tropfenweise in 200 ccm Eiswasser gegeben. Die Hauptmenge des Acetats, die ausfällt und alsbald kristallisiert, wird abgesaugt. Die wäßrige Lösung wird mit Chloroform mehrfach ausgeschüttelt und die Chloroformlösungen mit verd. Schwefelsäure und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms i. Vak. erhaltene krist. Rückstand wird aus Äther umkristallisiert: 3 g. Diese werden zusammen mit der Hauptmenge aus Äther umkristallisiert. Ausb. 11 g (78 % d. Th.). Schmp. 56–58°; $[\alpha]_D^{25}$: -18° (Chlf., $c = 1.3$).

$C_{14}H_{22}O_9$ (334.3) Ber. C 50.29 H 6.63 CH_3O 18.57 Gef. C 50.34 H 6.56 CH_3O 18.57

α -1-Fluor-2.3-dimethyl-4.6-diacetyl-D-glucose (II): 5 g I werden in einer 50-ccm-Polyäthylenflasche bei -15° mit 10 ccm Flußsäure von -15° übergossen. Beim Umschütteln geht die Substanz alsbald in Lösung. Man läßt 20 Min. im Kältebad und 10 Min. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wird die Reaktionslösung tropfenweise in ein Gemisch von 50 ccm Eiswasser und 50 ccm Chloroform gegeben, die Chloroformphase abgetrennt und die wäßrige Lösung noch einmal mit 10 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroform-Auszüge werden mit eiskalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung säurefrei gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, sodann die Lösung i. Vak. eingedampft und der zurückbleibende Sirup i. Hochvak. destilliert. Ausb. 2.9 g (66 % d. Th.), Sdp._{0.004} 114–116°, Badtemp. 145 bis 150°. $[\alpha]_D^{25}$: $+60.0^\circ$ (absol. Äthanol, $c = 1.25$).

$C_{12}H_{19}FO_7$ (294.7) Ber. C 48.98 H 6.51 CH_3O 21.10 F 6.46
Gef. C 48.90 H 8.33 CH_3O 19.86 F 6.00 (nach OST⁶⁾)

⁴⁾ Nur papierchromatographisch nachweisbar.

⁵⁾ J. D. GEERDES, B. A. LEWIS, R. MONTGOMERY und F. SMITH, *Analytic. Chem.* **26**, 264 [1954]; L. A. BOGGS, L. S. CUENDET, M. DUBOIS und F. SMITH, ebenda **24**, 1148 [1952].

α -1-Fluor-2,3-dimethyl-D-glucose (III): 8.2 g *II* (nicht destilliert) werden nach ZEMPLÉN mit 32 ccm absol. Methanol und mit 8 ccm n_{10} Natriummethylat versetzt. Nach 4stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur und 12stdg. Aufbewahren bei 0° wird die Lösung i. Vak. eingedampft, der zurückbleibende Sirup in Äthanol aufgenommen und letzteres wieder abgedampft. *III* kristallisiert aus Äthanol. Ausb. 5.5 g (98 % d. Th.). Umkristallisiert wird aus Äthanol-Äther. Schmp. 105–108° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: +94° (Wasser, $c = 1$).

$C_8H_{15}FO_5$ (210.2) Ber. C 45.71 H 7.19 CH_3O 29.53 Gef. C 45.7 H 7.20 CH_3O 29.15

Anhydridbildung aus α -1-Fluor-2,3-dimethyl-D-glucose: Eine Lösung von 4 g *III* in 8 ccm Wasser läßt man in 160 ccm 80° heiße 3*n* NaOH eintropfen und hält die Lösung 45 Min. bei 80°. Es tritt allmählich Verfärbung ein. Der spezif. Drehwert sinkt auf etwa –15°. Diese Lösung wird i. Vak. auf $1/4$ des Volumens eingeeengt und im Verlaufe von 3 Stdn. tropfenweise 20 ccm *Dimethylsulfat* zugegeben. Anschließend wird 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und dann von den ausgefallenen Salzen abgesaugt. Das Filtrat und die Salze werden mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformlösungen werden neutral gewaschen und i. Vak. eingedampft. Der zurückbleibende gelbe Sirup wird in wenig Tetrahydrofuran gelöst und ein zweites Mal mit 30 ccm NaOH (50-proz.) und 15 ccm *Dimethylsulfat* methyliert und wie oben aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1.1 g) wird i. Vak. destilliert, Sdp.₁₃ 134–136°. Ausb. 850 mg farbloses Öl. $[\alpha]_D^{22}$: +10° (absol. Methanol, $c = 1.5$). Dieses Produkt besteht aus *2,3,4-Trimethyl-laevoglucosan* und einem ungesättigten Stoff. Beide lassen sich durch Destillation oder Umlösen nicht trennen.

1 g dieses Öls wird mit 50 ccm 1.4*n* H_2SO_4 auf dem Dampfbad 7 Stdn. erhitzt. Schon nach kurzer Zeit beginnt sich ein braunschwarzer flockiger Niederschlag abzuscheiden, der sich aus dem ungesättigten Produkt bildet. Dieser wird abgesaugt (Ausb. 200 mg), das Filtrat mit Wasser verdünnt und mit $BaCO_3$ neutralisiert. Nach Zentrifugieren wird die gelbe Lösung i. Vak. zum Sirup (500 mg) eingedampft. Die papierchromatographische Auswertung ergibt zwei Flecken, die durch authent. Proben als *2,3,4,6-Tetramethyl-D-glucose* (wenig) und *2,3,4-Trimethyl-D-glucose* identifiziert werden. Durch chromatographische Trennung dieses Gemisches an einer Cellulose-Hydrocellulosesäule⁵⁾ werden eine sehr kleine Menge reine *2,3,4,6-Tetramethyl-D-glucose* und 280 mg reine *2,3,4-Trimethyl-D-glucose (V)* erhalten. Letztere wird in ihr Anilid übergeführt. Schmp. 145–146°, $[\alpha]_D$: –100° (Äthanol, $c = 0.65$). Es ist auf Grund von Drehwert, Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit einem authentischen Material⁷⁾.

⁶⁾ H. OST, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 151 [1893].

⁷⁾ S. PEAT, E. SCHLÜCHTERER und M. STACEY, J. chem. Soc. [London] **1939**, 581.