

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Phenyl-1-[4-nitro-phenyl]-semicarbazid (VI), erhalten nach BORSCHÉ und RECLAIRE⁶⁾, bildet nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol fast farblose Kristalle vom Schmp. 220–222° (Zers.), die beim Verreiben im Mörser eine nach einigen Stdn. verblassende gelbe Färbung annehmen.

Umsetzungen von *p*-Nitrophenylhydrazin mit *O*-Anilinoformyl-*N,N*-pentamethylen-hydroxylamin (II) bzw. *O*-Anilinoformyl-*N,N*-diäthyl-hydroxylamin (VII) 1b) bzw. *O*-Anilinoformyl-acetonoxim (VIII)⁷⁾: In 50 ccm Äthanol wurden 0.70 g *p*-Nitrophenylhydrazin mit 1.10 g II bzw. 1.05 g VII bzw. 1.00 g VIII 2 Stdn. unter Rückfluß im Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich gelbe Kristalle ab, die mit eisgekühltem Äthanol gewaschen wurden. Ausb. 0.60 g (45% d. Th.) bzw. 0.55 g (41% d. Th.) bzw. 0.75 g (55% d. Th.). Die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol erhaltenen gelblichen Kristalle schmolzen bei 220–221° (Zers.) bzw. 219–221° (Zers.) bzw. 220–223° (Zers.). Die aus VIII erhaltenen Kristalle waren fast farblos. Die Misch-Schmelzpunkte mit authent. VI waren ohne Depression.

| | | | | |
|-----------------------|---|---------|--------|---------|
| Ber. f. III: | C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ (355.4) | C 60.83 | H 5.96 | N 19.71 |
| Ber. f. IV: | C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₄ (280.3) | C 51.42 | H 5.76 | N 19.99 |
| Ber. f. VI: | C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃ (272.3) | C 57.35 | H 4.44 | N 20.58 |
| Gef. (Präp. aus II) | | C 57.43 | H 4.54 | N 20.78 |
| Gef. (Präp. aus VII) | | C 57.86 | H 4.62 | N 20.52 |
| Gef. (Präp. aus VIII) | | C 57.32 | H 4.73 | N 20.74 |

⁶⁾ Nach W. BORSCHÉ und A. RECLAIRE, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3806 [1907], „Gelblich-weiße Nadelchen, Schmp. 220°“.

⁷⁾ H. GOLDSCHMIDT, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 3101 [1889].

BURCKHARDT HELFERICH und GÜNTHER DUVE

Zur Synthese von Glykosiden, II¹⁾

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 30. Mai 1958)

Es wird die Synthese des Methyl- β -(*cis*)-D-mannopyranosids²⁾ nach einer neuen Methode beschrieben.

Ausgehend von den zuerst von F. MICHEEL und G. BAUM³⁾ hergestellten 1-Tri-methylbenzoyl-Derivaten der β -D-Glucose und der β -D-Galaktose ist vor kurzem eine neue Möglichkeit zur Gewinnung von α -Glucosiden und α -Galaktosiden

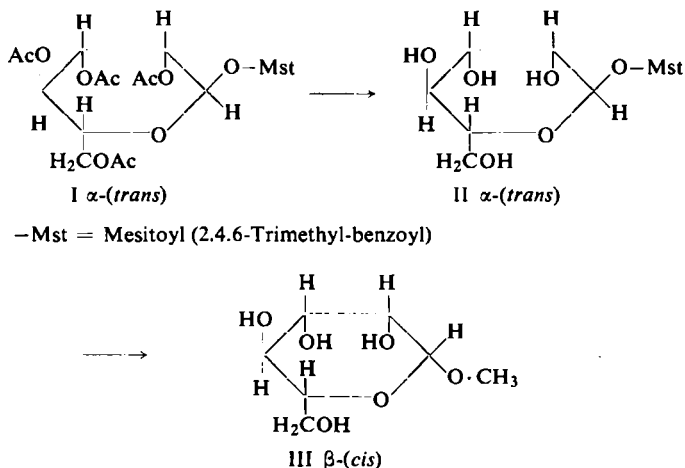
¹⁾ I. Mittel.: B. HELFERICH und D. V. KASHELIKAR, Chem. Ber. **90**, 2094 [1957].

²⁾ H. S. ISBELL und H. L. FRUSH, J. Res. nat. Bur. Standards **24**, 144 [1940]; J. K. DALE, J. Amer. chem. Soc. **46**, 1046 [1924].

³⁾ Chem. Ber. **88**, 2020 [1955]; F. MICHEEL und A. KLEMER, ebenda **91**, 663 [1958], Anm. 4.

beschrieben worden¹⁾. Die neue Methode ist in der vorliegenden Arbeit auf die D-Mannose übertragen worden.

Die 1-Chlor-2.3.4.6-tetraacetyl- α -D-mannose⁴⁾ läßt sich durch kurzes Schmelzen mit dem Silbersalz der 2.4.6-Trimethyl-benzoesäure, unter Zusatz von Drierit, in sehr guter Ausbeute in die 2.3.4.6-Tetraacetyl-1-[2.4.6-trimethyl-benzoyl]- α -(*trans*)-D-mannopyranose (I) überführen. Nach vorsichtiger Entacetylierung gewinnt man daraus die recht stabile 1-[2.4.6-Trimethyl-benzoyl]- α -(*trans*)-D-mannopyranose (II), ebenfalls in sehr guter Ausbeute. Eine Lösung dieser Substanz in Methanol ändert nach Zusatz einer kleinen Menge von wasserfreier Methansulfonsäure⁵⁾ ihre zunächst positive Drehung nach links. Nach 6 Tagen bei Raumtemperatur kommt die Drehungsänderung zum Stillstand. In einer besonderen Probe konnte dann durch Titration mit $n/10$ NaOH gegen Phenolphthalein nachgewiesen werden, daß praktisch alle 2.4.6-Trimethyl-benzoesäure in Freiheit gesetzt ist. Nach Entionisierung mit einem geeigneten Austauscher konnte aus der Lösung in der Hauptsache – in über 70% Ausbeute – das Methyl- β -(*cis*)-D-mannopyranosid (III) kristallisiert als Isopropylat²⁾ erhalten werden. Aus seiner Mutterlauge ließ sich eine kleine Menge des Methyl- α -(*trans*)-D-mannopyranosids⁶⁾ isolieren (Ausb. etwa 9% d. Th.). Ob dieses gleichzeitig als primäres Produkt der Umsetzung entsteht oder erst sekundär durch Umagerung des β -Mannosids, ist noch nicht entschieden.



Die Umsetzung vom 1-Acyl-zucker II zum Glykosid III erfolgt also – wenigstens zur Hauptsache – unter Waldenscher Umkehrung am Kohlenstoffatom 1, ebenso wie bei den bisher nach dieser Methode dargestellten α -Glucosiden und -Galaktosiden¹⁾. In allen bisher untersuchten Fällen geht dabei eine 1.2-*trans*-Verbindung in das 1.2-*cis*-Glykosid über. Ob aber die Lage des Hydroxyls am Kohlenstoffatom 2 – *cis*

4) E. PACSU, Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 1508 [1928].

5) Nach Versuchen von H. G. GERMSCHIED, Bonn, wirkt Methansulfonsäure etwas rascher als *p*-Toluolsulfonsäure und ist auch leichter wasserfrei zu erhalten.

6) E. FISCHER und L. BEENSCH, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2927 [1896].

oder *trans* zum 1-Acyl des Ausgangsmaterials — dabei eine Rolle spielt, ist dadurch noch nicht entschieden.

Die bei der Umsetzung erreichte Enddrehung entspricht nicht ganz der Enddrehung, die im gleichen Milieu das reine 100-prozentig entstandene Methyl- β -D-mannopyranosid zeigen müßte. Sie ist etwas zu wenig negativ. Damit stimmt überein, daß tatsächlich eine kleine Menge des Methyl- α -D-mannopyranosids isoliert werden konnte.

Die weitere Untersuchung der neuen Glykosidsynthese wird nach verschiedenen Richtungen fortgesetzt.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sind wir für ihre wertvolle Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2.3.4.6-Tetraacetyl-1-[2.4.6-trimethyl-benzoyl]- α -D-mannopyranose (I): Ein inniges Gemisch von 3.7 g (0.01 Mol) *1-Chlor-2.3.4.6-tetraacetyl- α -D-mannose*⁴⁾, 3 g (0.011 Mol) wasserfreiem Silbersalz der *2.4.6-Trimethyl-benzoesäure* und 5 g Drierit (3 Stdn. bei 235° getrocknetem CaSO₄) wird unter Ausschluß von Wasser in einem Metallbad von 200° 5 Min. erhitzt. Die abgekühlte, bräunliche Schmelze wird mit 100ccm Benzol aufgenommen, die Lösung mit 5 g Kohle entfärbt und das Filtrat auf dem Wasserbad bis auf etwa 20ccm eingengt. Nach etwa 10stdg. Aufbewahren bei 0° haben sich 3.1 g lange farblose Kristalle ausgeschieden. Durch Zusatz von Petroläther zu der Mutterlauge lassen sich weitere 1.4 g gewinnen. Gesamtausbeute an Rohprodukt also 4.5 g (90% d. Th.).

Zur Reinigung wird die Substanz in wenig Äther gelöst und durch Zusatz von Petroläther (Sdp. 30–50°) bis zur eben beginnenden Trübung wieder ausgefällt. Die so mehrfach umkristallisierte Verbindung schmilzt bei 103.5–105°. $[\alpha]_D^{25}$: $+0.19^\circ \times 2.5/0.0096 \times 1 = +49.6^\circ$ (in CHCl₃).

C₂₄H₃₀O₁₁ (494.5) Ber. C 58.25 H 6.12 O 35.63 Gef. C 58.26 H 6.14 O 35.97

Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung erst nach saurer oder alkalischer, in der Hitze durchgeführter Hydrolyse.

Die Kondensation kann auch durch mehrstündiges Kochen in Xylollösung bewirkt werden, doch ist die Ausbeute dann weniger gut.

1-[2.4.6-Trimethyl-benzoyl]- α -D-mannopyranose (II): Eine Lösung von 1.7 g I in 20ccm absol. Methanol wird nach Zugabe einer Spur Natriums 24 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleibende Sirup wird mit 5ccm Alkohol aufgenommen, die Lösung mit etwa der zehnfachen Menge an absol. Äther verdünnt und bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther (Sdp. 30–50°) versetzt. Die Substanz kristallisiert im Kühlschrank aus. Durch Aufarbeiten der Mutterlauge gewinnt man im ganzen 0.8 g, d. i. über 95% d. Th. an Rohprodukt. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Alkohol/Äther/Petroläther gewinnt man die Verbindung rein vom Schmp. 146.5–148°. $[\alpha]_D^{25}$: $+0.37^\circ \times 1.925/0.0150 \times 1 = +47.5^\circ$ (in Wasser).

C₁₆H₂₂O₇ (326.4) Ber. C 58.88 H 6.79 Gef. C 58.9 H 6.84

Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung erst nach heiß durchgeführter alkalischer oder saurer Hydrolyse. Sie ist löslich in Wasser und anderen polaren Lösungsmitteln, schwer bis unlöslich in Äther, Benzol, Petroläther und Ligroin.

Methyl-β-(cis)-D-mannopyranosid (III)²⁾: 0.5288 g II werden in 50ccm absol. Methanol gelöst und 0.1430 g wasserfreie, über P₂O₅ dest. Methansulfonsäure zugegeben. Anfangsdrehung im 1-dm-Rohr $[\alpha]_D^{20}$: +0.53°. Die Drehung geht bei Zimmertemperatur zurück und erreicht nach 6 Tagen den Endwert von -0.16°. Die Lösung reduziert dann erst nach kräftiger saurer Hydrolyse Fehlingsche Lösung. Die Lösung wird mit $n/_{10}$ NaOH gegen Merck-Indikatorpapier neutralisiert, nach dem Entionisieren mit einem Kationen-Anionenaustauscher (Amberlite MB 2) i. Vak. zur Trockne verdampft, der sirupöse Rückstand - 0.3183 g (100% d. Th.) - mit 2ccm Propanol-(2) heiß aufgenommen und die Lösung mit Petroläther bis zur eben bleibenden Trübung versetzt. Im Kühlschrank kristallisiert das *Methyl-β-(cis)-D-mannopyranosid* mit Propanol-(2)²⁾ aus. Ausb. 0.2961 g, d. i. fast 72% d. Th. Diese - sehr zerfließlichen - Kristalle schmelzen bei 63-69.5°. Zur Analyse wurde zunächst bei 105°/15 Torr über P₂O₅ 10 Stdn. getrocknet und der sirupöse Rückstand bei 0.01 Torr und 120-160° Badtemperatur an einem Kühlfinger destilliert.

C₇H₁₂O₆ (192.2) Ber. C 43.75 H 7.29 Gef. C 43.59 H 7.16

Die so destillierte reine Substanz ist amorph, sehr hygroskopisch und geht beim Besprühen mit Propanol-(2) wieder in die propanolhaltigen Kristalle über. Die aus Propanol-(2) umkristallisierte Substanz schmilzt, nach 24 stdg. Trocknen bei 1 Atm. über CaCl₂, bei 64.5-71°. Ihre Drehung beträgt $[\alpha]_D^{20}$: -0.56° × 2/0.0229 × 1 = -49° (in Wasser), $[\alpha]_D^{20}$: -0.21° × 2.4912/0.0094 × 1 = -56.6° (in Methanol). Nach 10stdg. Trocknen über Silikagel bei 105°/15 Torr beträgt die Drehung in Methanol $[\alpha]_D^{20}$: -0.28° × 1.945/0.0075 × 1 = -72.6°. Die Zugabe einer kleinen Menge Propanol-(2) zur Lösung in Methanol ändert die spezif. Drehung nicht.

Die Mutterlauge (Propanol-(2)/Petroläther, s. o.) ergab bei chromatographischer Untersuchung - Schleicher & Schüll-Papier Nr. 2043 b, sek. Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:1) mit Anilinphthalat als Entwickler - zwei Flecken. Einer entspricht dem noch unveränderten Mesitoylzucker R_F -Wert 0.19, ein zweiter, R_F -Wert 0.33, verwaschen und undeutlich, vermutlich dem *Methyl-α-D-mannopyranosid*. Dieses läßt sich durch Eindampfen der Mutterlauge zum Sirup, Aufnehmen des Rückstandes in 1ccm Methanol und Versetzen mit 20ccm Äther und etwas Petroläther in Kristallen in einer Ausb. von 8.6% d. Th. (49.4mg) isolieren. Schmp. der zweimal aus Methanol mit Äther und etwas Petroläther (s. o.) umkristallisierten Substanz 187-189°; $[\alpha]_D^{20}$: +84.9° (in Wasser)⁶⁾.

Durch Acetylierung des *Methyl-β-D-mannopyranosids* in Pyridin/Acetanhydrid (2.5:1), 3 Tage bei Raumtemperatur, Eindampfen der Mischung und Umkristallisieren aus wenig Methanol durch Zusatz von Äther bis zur eben bleibenden Trübung läßt sich das *Tetraacetyl-methyl-β-D-mannopyranosid* in sehr guter Ausbeute gewinnen. Schmp. 154-158°. $[\alpha]_D^{20}$: -49.1° (in CHCl₃)²⁾.