

BURCKHARDT HELFERICH und ROBERT STEINPREIS
**Darstellung von Acetylzuckern mit freiem Lactol-Hydroxyl
und Synthese von einigen Disacchariden¹⁾**

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 31. Mai 1958)

Die Darstellung von Acetylzuckern mit freiem Lactol-Hydroxyl nach einer sehr vereinfachten Methode wird beschrieben. — Durch Kondensation dieser Substanzen mit Acetohalogenosen werden eine Reihe von neuen und einige schon bekannte nichtreduzierende Disaccharide als vollacetylierte Verbindungen gewonnen, diese in etwas besserer Ausbeute als bisher. Auch die Darstellung von Heptaacetyl-primverose ist verbessert. Weiterhin gelang die Darstellung einer 1-[β -D-Glucopyranosido]-fructose.

Acetohalogenosen lassen sich bei Gegenwart von Wasser mit Ag_2O oder anderen Bromwasserstoff bindenden Mitteln leicht in die entsprechenden Acetylzucker mit freiem Lactol-Hydroxyl überführen. In dieser Arbeit ist eine sehr vereinfachte Methode beschrieben, die in guten bis sehr guten Ausbeuten zu diesen Acetylzuckern führt, und zwar in *einem* Arbeitsgang, ohne Isolierung der vollacetylierten Zucker und der Acetohalogenosen. Der Zucker wird in Acetanhydrid mit HClO_4 als Katalysator, in einzelnen Fällen auch mit konz. H_2SO_4 , in das vollacetylierte Derivat übergeführt, in der gleichen Lösung mit HBr — aus Phosphor, Brom und Wasser — in die Acetohalogenose verwandelt und diese, wiederum in der gleichen Lösung, mit Natriumacetat und Wasser unter bestimmten milden Bedingungen zu der Verbindung mit freiem Lactol-Hydroxyl verseift. Für zwei Beispiele, die 2.3.4-Triacetyl- α -D-xylopyranose²⁾ und die 1.3.4.5-Tetraacetyl- β -D-fructopyranose³⁾, sind die Vorschriften genau angegeben. Dem Xylolederivat entsprechend sind auch die 2.3.4.6-Tetraacetyl- α -D-galaktopyranose und die 2.3.4.6-Tetraacetyl- α -D-glucopyranose in guter Ausbeute gewonnen worden.

Bei den Disacchariden Maltose, Lactose und Cellobiose muß man von den Ok a-acetylverbindungen ausgehen. Aber auch hier läßt sich in *einem* Arbeitsgang, ohne Isolierung der Acetobromverbindung, die Reaktion zum Heptaacetyl-disaccharid mit freiem Lactol-Hydroxyl in sehr guter Ausbeute durchführen. In allen drei Fällen wurde die entsprechende β -Verbindung kristallin erhalten.

Die relativ guten Erfahrungen, die bei der Kondensation von Acetohalogenosen mit partiell acetylierten Zuckern⁴⁾ in Nitromethan mit $\text{Hg}(\text{CN})_2$ als Kondensationsmittel gemacht waren, veranlaßten in dieser Arbeit die Synthese weiterer Disaccharide in Form ihrer Acetylderivate.

¹⁾ Nähere Angaben siehe Dissertat. R. STEINPREIS, Univ. Bonn 1957.

²⁾ C. S. HUDSON und J. K. DALE, J. Amer. chem. Soc. **40**, 997 [1928].

³⁾ E. S. STEELE, J. chem. Soc. [London] **113**, 261 [1918].

⁴⁾ B. HELFERICH und K. WEIS, Chem. Ber. **89**, 314 [1956].

Es wurden gewonnen: Hexaacetyl- α (?)-D-xylopyranosido- β -D-xylopyranosid, Heptaacetyl- α -D-xylopyranosido- β -D-galaktopyranosid, Heptaacetyl- α -D-galaktopyranosido- β -D-xylopyranosid, Oktaacetyl- β -D-galaktopyranosido- β -D-galaktopyranosid⁵⁾, Oktaacetyl- α -D-galaktopyranosido- β -D-glucopyranosid und Oktaacetyl- β (?)-D-fructopyranosido- β -D-galaktopyranosid.

Einen Hinweis auf die Konfiguration an den beiden 1-Kohlenstoffatomen dieser nichtreduzierenden Disaccharide vom Trehalose Typ gibt die Synthese selbst. Der als Acetohalogenose eingesetzte Zucker wird stets die β -Konfiguration im Disaccharid haben. Bei dem als Acetylzucker mit freiem Lactol-Hydroxyl eingesetzten Zucker kann während der Kondensation durch Mutarotation auch die isomere Konfiguration im isolierten Disaccharid vorhanden sein. Doch scheint dies in der Regel nicht der Fall zu sein. Einigermaßen sicher kann man aus der Drehung der isolierten Disaccharide auf die Konfiguration schließen, trotzdem sich die HUDSONSchen Regeln — wegen der Vizinal-Regel von FREUDENBERG — nicht streng anwenden lassen.

Die Synthese der Heptaacetyl-primverose in Nitromethan mit Acetobromxylose und 1.2.3.4-Tetraacetyl-glucopyranose ergab etwas bessere Ausbeuten als nach den bisherigen Methoden.

Schließlich konnte auch die 1-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucopyranosido]-2.3; 4.5-diaceton- β -D-fructopyranose in recht guter Ausbeute gewonnen werden. Aus ihr ließen sich zunächst die Acetylsäure und dann auch beide Acetongruppen (in vorläufigen Versuchen) zu kristallinen Verbindungen abspalten, deren Schmelzpunkte und Drehungen bestimmt wurden⁷⁾.

Die Abspaltung der Acetylsäure der nichtreduzierenden Disaccharide, soweit sie neu sind, ist in Aussicht genommen.

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

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2.3.4-Triacetyl- α -D-xylopyranose*²⁾: In eine kräftig gerührte Mischung von 210 ccm *Acetanhydrid*, etwa 0.5 g D-Xylose und 40 Tropfen reiner 70-proz. Überchlorsäure werden im Verlauf von 2½ bis 3 Stdn. 50 g D-Xylose in kleinen Portionen so zugegeben, daß vor jeder neuen Zugabe eine klare Lösung entstanden ist und daß die Temperatur langsam und ohne Kühlung auf 40–45° ansteigt. Nach etwa 15 Min. wird dann die wenig verfärbte Lösung auf etwa 15° abgekühlt, und es werden 18.5 g roter Phosphor so hinzugefügt, daß kein Phosphor außerhalb der Lösung an den Gefäßwänden hängen bleibt. Unter weiterem kräftigem Rühren und gelegentlicher Kühlung werden dann 30 ccm (90 g) Brom im Verlauf von 30 bis 35 Min. tropfenweise zugegeben. Die Temperatur soll dabei auf 15–20° gehalten werden. Nach einigen weiteren Min. werden ebenso 19 ccm Wasser bei etwa 20–25° eingerührt, die Mischung wird etwa 90 Min. bei Raumtemperatur aufbewahrt und dann, nach dem Absetzen der Hauptmenge des unverbrauchten Phosphors, durch Filtration über Kieselgur geklärt; die Rückstände werden mit etwas Eisessig nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden auf ca. 5° abgekühlt und unter starkem Rühren mit einer 0–5° kalten Lösung

5) H. BREDERECK, G. HÖSCHELE und K. RUCK, Chem. Ber. 86, 1285 [1953].

6) CH. M. McCLOSKEY und G. H. COLEMAN, J. Amer. chem. Soc. 65, 1779 [1943].

7) B. HELFERICH und H. BREDERECK, Liebigs Ann. Chem. 465, 166 [1928]; P. BRIGL und O. WIDMAIER, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1227 [1936].

von 175 g krist. Natriumacetat in 200 ccm Wasser tropfenweise so versetzt, daß die Temperatur unter Eiskühlung bei 25–30° gehalten werden kann. Es wird dann auf 20° abgekühlt, noch 10 Min. weiter gerührt und die nun merklich aufgehellte Lösung in einem Scheidetrichter (2½ l Inhalt), der zu ¾ mit Eisstückchen gefüllt ist, durchgeschüttelt. Die wäßrige Lösung wird einmal mit 100 ccm, dann 4–5 mal mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformauszüge werden mit 150 ccm Eiswasser, dann zweimal mit je 150 ccm NaHCO₃-Lösung und wieder mit 150 ccm Eiswasser gewaschen. Extraktion und Waschen soll nicht länger als 30 Min. dauern. Die Chloroformlösung wird mit CaCl₂ oder MgSO₄ und mit Kohle getrocknet und geklärt und dann i. Vak. (Badtemperatur nicht über 50°) zum Sirup eingeengt. Dieser kristallisiert meist spontan, sonst spätestens nach dem Aufkochen mit 50 bis 75 ccm absol. Äther. Die Kristallisation wird durch Aufbewahren bei –20° vervollständigt. Absaugen und Waschen mit stark gekühltem absol. Äther liefern 43–46 g (47–50% d. Th.) an *Triacetyl-D-xylopyranose*²⁾. Schmp. 139–140°; $[\alpha]_D^{20}$: +70°, in CHCl₃ nach einmaligem Umkristallisieren aus wenig absol. Alkohol (ca. 17 ccm auf 25 g Subst.).

Nach der ganz gleichen Methode wurden in einem Arbeitsgang die folgenden Verbindungen hergestellt:

2.3.4.6-Tetraacetyl- α -D-galaktopyranose: Ausb. aus 60 g D-Galaktose 56–60 g (47–51% d. Th.). Schmp. 145°. $[\alpha]_D^{20}$: +137° (in CHCl₃).

2.3.4.6-Tetraacetyl- α -D-glucopyranose: Ausb. aus 60 g D-Glucose 75–80 g (70–75% d. Th.). Schmp. 99–100°. $[\alpha]_D^{20}$: +134° (in CHCl₃).

*1.3.4.5-Tetraacetyl- β -D-fructopyranose*³⁾: Unter kräftigem Rühren läßt man 10 ccm konz. Schwefelsäure in 250 ccm *Acetanhydrid* eintropfen und versetzt die Lösung nach dem Abkühlen auf 0–5° im Verlauf von 3 bis 3½ Stdn. in kleinen Portionen mit 40 g reiner kristallisierter *D-Fructose*. Die zunächst farblose Lösung färbt sich gegen Ende der Zugabe. Die Temperatur soll, wenn nötig durch Kühlen, auf 0–5° gehalten werden. Nach einer weiteren Stde. bei Raumtemperatur erfolgt die Weiterverarbeitung genau so, wie es für die *Triacetyl-D-xylose* beschrieben ist. Ausb. an schon schmelzpunktreinem Rohprodukt 38–42 g (55–60% d. Th.). Schmp. 131–132°; $[\alpha]_D^{20}$: –92°, in CHCl₃ nach einmaligem Umkristallisieren aus wenig Alkohol.

2.3.6.2'.3'.4'.6'-Heptaacetyl- β -maltose: Zu einer auf 15° abgekühlten Lösung von 50 g *Oktacetyl- β -maltose* in 170 ccm Eisessig werden 110 ccm einer bei 0° gesättigten Lösung von HBr in Eisessig (ca. 40% HBr) hinzugegeben. Die Mischung wird zunächst 15–20 Min. bei 15°, dann 1½ Stdn. bei 0° aufbewahrt. Die Weiterverarbeitung erfolgt, ohne Isolierung der *Acetobrommaltose*, wie es bei der *Triacetyl-xylose* genau beschrieben ist. Ausb. 36–38 g (80–85% d. Th.). Die einmal aus wenig Alkohol oder aus CHCl₃ und Äther umkristallisierte Substanz schmilzt bei 183–184°; $[\alpha]_D^{20}$: +70° (in CHCl₃).

Nach der ganz gleichen Methode wurden die folgenden *Heptaacetyl-disaccharide* hergestellt:

2.3.6.2'.3'.4'.6'-Heptaacetyl- β -lactose: Ausb. aus 40 g *Oktacetyl-lactose* 31–33 g (85 bis 90% d. Th.). Schmp. 83–84°. $[\alpha]_D^{20}$: +1° (in CHCl₃).

2.3.6.2'.3'.4'.6'-Heptaacetyl- β -cellobiose: Ausb. aus 50 g *Oktacetyl-cellobiose* 36–38 g (80–85% d. Th.). Schmp. 198–199°. $[\alpha]_D^{20}$: +3° (in CHCl₃).

2.3.4.2'.3'.4'-Hexaacetyl-D-xylopyranosido- β -D-xylopyranosid: In einer Lösung von 27.6 g (0.1 Mol) *2.3.4-Triacetyl- α -D-xylopyranose* in 125 ccm Nitromethan werden unter kräftigem Rühren 25 g (0.1 Mol) sehr fein gepulvertes Hg(CN)₂ gelöst bzw. suspendiert und dann alle 30 Min. je 2.1 g, im ganzen 34 g (0.1 Mol) *Acetobrom-D-xylose* zugegeben. Nach beendeteter Zugabe (ca. 8 Stdn.) wird noch 12–15 Stdn. weitergerührt. Nach dem Absitzen der

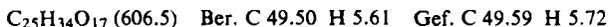
Hauptmenge der Salze wird die Lösung durch Kieselgur geklärt, die Rückstände werden mehrfach mit kleinen Mengen Äther nachgewaschen und die vereinigten Filtrate i. Vak. bei langsam steigender Badtemperatur (um das Übersäumen zu vermeiden), zuletzt 60–70°, zum Sirup eingedampft. Dieser wird in 250 ccm Äther aufgenommen und die Ätherlösung 15–20 mal mit je 50 ccm 2 *n* NaOH ausgeschüttelt. Dabei scheiden sich manchmal schon Kristalle des acetylierten Disaccharids im Äther ab, die abgesaugt und als Impfkristalle verwandt werden können. Um Emulgierung zu vermeiden, muß unter Umständen auch 6 *n* NaOH angewandt werden. Durch das Ausschütteln werden die Hg-Salze, das Nitromethan, nicht umgesetzte und teilweise entacetylierte Zucker aus dem Äther entfernt. Die Ätherlösung wird schließlich mit Wasser gewaschen, zum oft schaumigen Sirup i. Vak. eingedampft und dieser in so viel Alkohol, höchstens 600 ccm, heiß gelöst, daß beim Abkühlen auf Zimmertemperatur das acetylierte Disaccharid beim allmählichen Eindunsten bei Raumtemperatur nicht ölig, sondern kristallin ausfällt. Eventuell muß die Kristallisation durch Reiben oder Impfen angeregt werden. Nach dem Absaugen der ersten Portion kann aus der Mutterlauge durch weiteres Eindunsten eine zweite Portion gewonnen werden. Ausb. 18–22 g (33–40.5% d. Th.). Aus 5 Vol.-Tln. Alkohol umkristallisiert, erhält man die Substanz rein. Sie schmilzt bei 162–163°. $[\alpha]_D^{20}$: $+0.65^\circ \times 5/0.1361 \times 1 = +24.0^\circ$ (in CHCl_3).



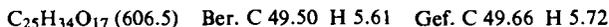
Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung erst nach saurer Hydrolyse. Sie zeigt die Löslichkeit der Acetylzucker.

Nach der ganz gleichen Methode wurden die folgenden Verbindungen dargestellt:

2.3.4.2'.3'.4'.6'-Heptaacetyl- α -D-xylopyranosido- β -D-galaktopyranosid: Ausb. aus 42 g Acetobromgalaktose und 27.6 g Triacetyl- α -D-xylopyranose 9–17 g (15–28% d. Th.). Schmp. 189–190°. $[\alpha]_D^{20}$: $+3.70^\circ \times 5/0.1181 \times 1 = +156.6^\circ$ (in CHCl_3).

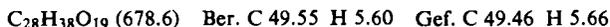


2.3.4.6.2'.3'.4'.6'-Heptaacetyl- α -D-galaktopyranosido- β -D-xylopyranosid: Ausb. aus 34 g Acetobrom-D-xylose und 35 g Tetraacetyl- α -D-galaktose 11–19 g (18.5–32% d. Th.). Schmp. 180–181°. $[\alpha]_D^{20}$: $+4.89^\circ \times 5/0.1708 \times 1 = +140.5^\circ$ (in CHCl_3).



2.3.4.6.2'.3'.4'.6'-Oktaacetyl- β -D-galaktopyranosido- β -D-galaktopyranosid⁵⁾: Ausb. aus 35 g Tetraacetyl- β -D-galaktopyranose und 42 g Acetobrom-D-galaktose 33–36 g (49–53% d. Th.). Schmp. 163–164°. $[\alpha]_D^{20}$: -6.1° (in CHCl_3).

2.3.4.6.2'.3'.4'.6'-Oktaacetyl- α -D-galaktopyranosido- β -D-glucopyranosid: Ausb. aus 42 g Acetobromglucose und 35 g Tetraacetyl- α -D-galaktose 15–17 g (22–25% d. Th.). Schmp. 142–143°. $[\alpha]_D^{20}$: $+1.81^\circ \times 5/0.0989 \times 1 = +91.5^\circ$ (in CHCl_3).



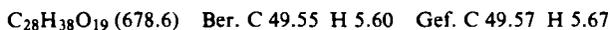
2.3.4.1'.2'.3'.4' - Heptaacetyl-6- $[\beta$ -D-xylopyranosido]- β -D-glucopyranose (Heptaacetyl- β -primverose)⁶⁾: Ausb. aus 35 g 1.2.3.4-Tetraacetyl- β -D-glucose und 34 g Acetobrom-D-xylose 35–40 g (58–66% d. Th.). Schmp. 215–216°. $[\alpha]_D^{20}$: -23.1° (in CHCl_3).

1-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucopyranosido]-2.3;4.5-diaceton- β -D-fructopyranose: Ausb. aus 24 g 2.3;4.5-Diaceton-D-fructopyranose und 42 g Acetobromglucose 32–35 g (47–52% d. Th.). Schmp. 162–163°. $[\alpha]_D^{20}$: $-5.89^\circ \times 5/0.921 \times 1 = -32.1^\circ$ (in CHCl_3).

Die Substanz läßt sich durch kurzes Kochen mit Natriummethylat in Methanol entacetylieren zu der 1- $[\beta$ -D-Glucopyranosido]-2.3;4.5-diaceton- β -D-fructopyranose. Schmp. 174–175°. $[\alpha]_D^{20}$: -45.6° (in Wasser). Auch die Acetongruppen lassen sich durch 6 stdg. Erwärmen dieser

Verbindung in 5-proz. Essigsäure (5 g in 500 ccm) auf dem Wasserbad abspalten. Die so erhaltene, aus Wasser umkristallisierte *1-[β-D-Glucopyranosido]-fructose* schmilzt bei 132–135°. $[\alpha]_D^{20}$: -59.2° (in Wasser)⁷⁾.

1.3.4.5.2'.3'.4'.6'-Oktaacetyl-β(?) -D-fructopyranosido-β-D-galaktopyranosid: In einer Lösung von 35 g (0.1 Mol) *Tetraacetyl-β-fructopyranose* in 125 ccm Nitromethan werden unter starkem Rühren 25 g (0.1 Mol) feingepulvertes $\text{Hg}(\text{CN})_2$ suspendiert und dann 42 g (0.1 Mol) *Acetobromgalaktose* hinzugefügt. Dabei wird ein schwacher Strom trockner Luft durch die Mischung gesogen, um die entstehende Blausäure zu entfernen. Nach 24 Stdn. ist die Umsetzung beendet. Die Mischung wird i. Vak. zur Trockne verdampft (Badtemperatur 45°), der Rückstand wird zweimal mit je 50 ccm Alkohol ausgekocht, und die zurückbleibenden Kristalle werden aus Alkohol umkristallisiert. (Zur Lösung ist längeres Kochen mit Alkohol erforderlich.) Ausb. 36–40 g (52–56% d. Th.). Die Substanz schmilzt bei 169–170°. $[\alpha]_D^{20}$: $+1.18^\circ \times 5/0.1431 \times 1 = +41.3^\circ$ (in CHCl_3).



Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung erst nach saurer Hydrolyse.

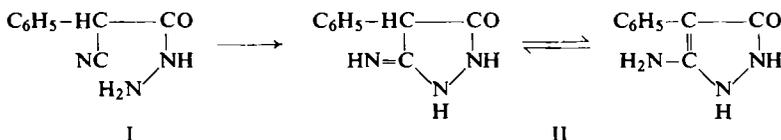
REINHOLD METZE und HANS-GEORG KAZMIROWSKI

Notiz über die Umlagerung des [Phenyl-cyan-acetyl]-hydrazins zum 3-Amino-4-phenyl-pyrazolon-(5)

Aus dem II. Chemischen Institut der Humboldt-Universität Berlin

(Eingegangen am 28. Mai 1958)

Aus äquimolekularen Mengen Phenylcyanessigsäure-äthylester und Hydrazinhydrat entsteht in der Kälte in sehr guter Ausbeute das [Phenyl-cyan-acetyl]-hydrazin (I). I wurde erstmalig 1948 von E. GAGNON und J. BOIVIN¹⁾ als Zwischenprodukt für die „Aminosäuresynthese aus substituierten Cyanessigsäureestern“ dargestellt, aber nicht näher beschrieben. Erhitzt man I über seinen Schmelzpunkt (110°), so erstarrt die Schmelze und schmilzt erst wieder bei 244°. Die gleiche, bei 244° schmelzende Substanz erhält man, wenn man rohes I aus siedendem Wasser umkristallisiert,



während beim Umkristallisieren aus Äthanol keine Veränderung eintritt. Die hochschmelzende Verbindung liefert die gleichen Analysenwerte wie das [Phenyl-cyan-acetyl]-hydrazin. Sie besitzt keine freie Hydrazingruppe mehr; denn sie kondensiert nicht mit Diacetyl, während sich I ganz glatt und in guter Ausbeute mit Diacetyl zum

¹⁾ Canad. J. Res., Sect. B 26, 503 [1948].