

ALMUTH KLEMER und INGBORG RIDDER
mitbearbeitet von GISELA DROLSHAGEN

Die Bildung von Pyridinium-Verbindungen aus 1-Fluorzuckern¹⁾

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

(Eingegangen am 19. Februar 1963)

Die Bildung von Glucosyl-pyridinium-Verbindungen aus 1-Fluorzuckern und Pyridin ist an zwei Voraussetzungen geknüpft: 1. Der Fluorzucker muß an seiner Kette mindestens *eine* freie Hydroxylgruppe besitzen. 2. Die Reaktion verläuft nur in Gegenwart von Pyridinium-Ionen (Zusatz von Pyridin-hydrochlorid). Ohne Einfluß ist die Stellung des Fluors (α oder β) und welche der 5 Hydroxylgruppen des Zuckers unbesetzt ist. Alle in dieser Arbeit beschriebenen kristallinen Pyridinium-Verbindungen gehören ihren Drehwerten nach *einem* Typ an (sehr wahrscheinlich der β -Reihe). Der Reaktionsmechanismus wird diskutiert.

Das klassische Verfahren zur Darstellung von 1-Pyridinium-Verbindungen der Aldosen beruht auf der Reaktion der Acetobrom-Verbindung des betreffenden Zuckers mit Pyridin. In gleicher Weise verläuft die Umsetzung mit Nicotinsäureamid. So erhält man z. B. aus α -Acetobrom-D-glucose und Pyridin das 2.3.4.6-Tetraacetyl-D-glucosyl-pyridiniumbromid²⁾. Die Acetylgruppen lassen sich durch saure Hydrolyse entfernen, und das Halogen-Ion kann mittels betreffender Silbersalze ausgetauscht werden³⁾. Soweit die bisherigen Befunde zeigen, dürften die stabilen Pyridinium-Verbindungen der β -Reihe angehören. In einigen wenigen Fällen, z. B. bei der Umsetzung von α -Acetobrom-D-glucose und -D-xylose mit Pyridin bzw. Nicotinsäureamid sind als Nebenprodukte auch die isomeren α -Formen isoliert worden^{2,4)}. Diese erwiesen sich als recht instabil. Sehr leicht trat Aufspaltung unter Bildung der betreffenden Pyridinkomponente ein.

Unsere Untersuchungen gingen von folgender Beobachtung aus: Die Umsetzung von 1- α -Fluor-D-glucose mit Tritylchlorid in Pyridin führt in guten Ausbeuten zur 6-Trityl-1- α -fluor-D-glucose⁵⁾. Überträgt man jedoch diese Reaktion auf die 1- β -Fluor-D-glucose, so erhält man statt dessen ausschließlich das 1-Pyridiniumchlorid der D-Glucose⁶⁾. Diese Verbindung beginnt schon kurz nach dem Zusammengeben der Komponenten auszufallen. Sie ist im Schmelzpunkt und Drehwert identisch mit der aus der α -Acetobrom-D-glucose hergestellten Verbindung. Die α -Acetobrom-D-glucose und die 1- β -Fluor-D-glucose liefern also ein sterisch gleiches Pyridiniumsalz.

¹⁾ vgl. Vortragsref. Chemie-Dozenten-Tagung Bonn 1962: Angew. Chem. **74**, 502 [1962].

²⁾ E. FISCHER und K. RASKE, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 1750 [1910].

³⁾ P. KARRER, A. WIDMER und J. STAUB, Helv. chim. Acta **7**, 519 [1924].

⁴⁾ M. VISCONTINI, O. LEUTENEGGER und P. KARRER, Helv. chim. Acta **38**, 909 [1955]; M. VISCONTINI und E. HÜRZELER-JUCKER, ebenda **39**, 1620 [1956].

⁵⁾ B. HELFERICH, K. BÄUERLEIN und F. WIEGAND, Liebigs Ann. Chem. **447**, 27 [1926].

⁶⁾ Führt man die Umsetzung mit der sterisch behinderten Base 3.6-Lutidin durch, so reagiert das Fluor nicht. Man erhält 6-Trityl-1- β -fluor-D-glucose. F. MICHEEL und Mitarb., Chem. Ber. **90**, 1612 [1957].

Wir haben daraufhin die anomeren freien Fluor-D-glucosen, ihre Tetraacetate bzw. die Tetramethyläther, sowie einige partiell methylierte Fluorzucker auf ihre Befähigung zur Pyridiniumsalzbildung untersucht und auf diese Weise Einblick in einen bisher unbekanntem Reaktionsmechanismus erhalten.

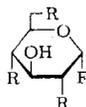
Als erstes Ergebnis zeigte sich, daß alle diese Fluorzucker, im Gegensatz zu den Acetobromzuckern, mit trockenem Pyridin *allein* nicht reagieren. Sie erwiesen sich als vollkommen beständig, sogar beim Erhitzen über mehrere Stunden auf 60°. Auch eine Umwandlung der β -Formen in die stabileren α -Fluorzucker trat nicht ein. Stets ließ sich das Ausgangsprodukt unverändert zurückgewinnen.

Die Bildung von Pyridinium-Verbindung aus Fluorzuckern erfolgt jedoch dann, wenn in der Lösung Pyridinium-Ionen vorhanden sind. Aber auch der Fluorzucker muß eine bestimmte Voraussetzung erfüllen: er muß an seiner Kette mindestens *eine* freie Hydroxylgruppe besitzen.

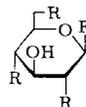
In Übereinstimmung mit dieser Voraussetzung steht, daß bei den vollsubstituierten Fluorzuckern auch in Gegenwart von Pyridinium-Ionen die Reaktion grundsätzlich ausbleibt. Untersucht wurden die anomeren 1-Fluor-tetraacetyl-D-glucosen sowie die 1- α -Fluor-tetramethyl-D-glucose. Diese gaben auch beim 2tägigen Erhitzen auf 60° in Pyridin unter Zusatz der molaren Menge an Pyridin-hydrochlorid oder -bromid keine Umsetzung. Sie ließen sich unverändert zurückgewinnen.

Die 1- β -Fluor-D-glucose reagiert, wie zu erwarten, mit Pyridin/Pyridin-hydrochlorid in schneller Reaktion zum β -D-Glucosyl-pyridiniumchlorid. Aber auch die 1- α -Fluor-D-glucose läßt sich zur Pyridinium-Verbindung umsetzen, wenn statt bei Raumtemp. mehrere Stunden auf 60° erhitzt wird. Es entsteht das gleiche Pyridiniumsalz wie aus der 1- β -Fluor-D-glucose, auch die Ausbeuten sind praktisch gleich. Ganz entsprechend verhalten sich die anomeren 1-Fluor-2-methyl-D-glucosen. Aus beiden erhält man die gleiche kristalline Pyridinium-Verbindung, die ihrem Drehwerte nach ebenfalls der β -Reihe angehört (s. Tabelle S. 1978).

Um eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten der vollsubstituierten zu den freien Fluorzuckern bzw. ihren 2-Methyläthern zu finden, haben wir die folgenden 1-Fluor-trimethyl-D-glucosen synthetisiert:

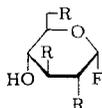


I. 1- α -Fluor-2, 4, 6-trimethyl-D-glucose

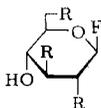


II. 1- β -Fluor-2, 4, 6-trimethyl-D-glucose

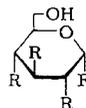
R = OCH₃



III. 1- α -Fluor-2, 3, 6-trimethyl-D-glucose



IV. 1- β -Fluor-2, 3, 6-trimethyl-D-glucose



V. 1- α -Fluor-2, 3, 4-trimethyl-D-glucose

Diese Fluorzucker besitzen in Stellung 3, 4 oder 6 *eine* freie Hydroxylgruppe. Zusätzlich unterscheiden sie sich durch die Lage des Hydroxyls zum Fluoratom. In Verbindung II und III sind sie *cis*-ständig, in I, IV und V *trans*-ständig angeordnet. (Die 1-Fluor-3.4.6-trimethyl-D-glucose wird z. Zt. noch bearbeitet.)

Wir prüften das Verhalten dieser Fluorzucker unter gleichen Bedingungen (60°, 40 Stdn.) gegenüber Pyridin/Pyridin-hydrochlorid und erhielten ein überraschendes Ergebnis:

Alle Typen ergeben kristalline Pyridinium-Verbindungen. Wiederum bilden die Anomerenpaare I und II bzw. III und IV nur *ein* Umsetzungsprodukt (s. untenstehende Tabelle). Zur Kontrolle haben wir die Acetate einiger dieser Fluorzucker überprüft. Es tritt, wie bei den anderen vollsubstituierten, keine Reaktion ein.

Bildung von Pyridinium-Verbindungen aus 1-Fluorzuckern

Fluor-zucker	[α] _D	Pyridinium-Verbindung		
		Ausb. % d. Th.	Schmp.	[α] _D
1- β -Fluor-D-glucose	+24.8° (Wasser)	74	174–175°	+49.6° (Wasser)
1- α -Fluor-D-glucose	+96.8° (Wasser)	75		
1- β -Fluor-2-methyl-D-glucose	+25° (Wasser)	74.5	173°	+39.7° (Wasser)
1- α -Fluor-2-methyl-D-glucose	+99.2° (Wasser)	78		
1- β -Fluor-2.4.6-trimethyl-D-glucose	+36.8° (Chlf.)	80	127–130°	+43.4° (Äthanol)
1- α -Fluor-2.4.6-trimethyl-D-glucose	+96° (Äthanol)	79		
1- β -Fluor-2.3.6-trimethyl-D-glucose	+10.3° (Chlf.)		175–178°	+18.2° (Äthanol)
1- α -Fluor-2.3.6-trimethyl-D-glucose	+74.2° (Chlf.)	41		
1- α -Fluor-2.3.4-trimethyl-D-glucose	+100° (Chlf.)	42	139–142°	+37.5° (Äthanol)

Reaktionsbedingungen: 1 Tl. Fluorzucker; 8–10 Tle. Pyridin; 0.7 Tle. Pyridin-hydrochlorid; Temp. 60°; 1- β -Fluor-D-glucose: 3–4 Stdn.; 1- α -Fluor-D-glucose: ca. 8 Stdn.; alle übrigen: 40 Stdn.

Durch Modellversuche haben wir ferner gezeigt, daß die eine freie Hydroxylgruppe mit Sicherheit *intramolekular* am Reaktionsablauf beteiligt ist: Die vollsubstituierte 1- α -Fluor-2.3.4.6-tetramethyl-D-glucose läßt sich auch dann nicht mit Pyridin/Pyridin-hydrochlorid umsetzen, wenn man dem Reaktionsgemisch D-Glucose als möglichen Hydroxylgruppen-Donator zufügt.

Weitere Kenntnisse von dieser ungewöhnlichen Reaktion erhielten wir durch die fortlaufende papierchromatographische Überprüfung der Pyridiniumsalzbildung aus unsern Trimethyl-1-fluor-zuckern. Neben den stabilen β -Pyridinium-Verbindungen lassen sich die betreffenden anomeren Formen nachweisen. Diese treten, soweit untersucht, stets jedoch immer nur in sehr kleinen Konzentrationen auf. Sie erwiesen sich als außerordentlich instabil. Sehr leicht scheinen sie sich bei der Isolierung zu den bekannten stabilen β -Formen umzulagern. Diese Versuche sind noch nicht abgeschlossen. Es wird darüber später berichtet.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse:

1. Die Umsetzung erfolgt nur in Gegenwart von Pyridinium-Ionen.
2. Eine Hydroxylgruppe des Zuckers ist intramolekular am Reaktionsgeschehen beteiligt.
3. Ohne Bedeutung ist der Sitz der Hydroxylgruppe an der Zuckerkette.
4. Ohne Einfluß ist die Stellung der Fluors am C-1 (α oder β).
5. Bei der Reaktion werden die anomeren Pyridinium-Verbindungen gebildet. Das Gleichgewicht liegt weitgehend auf der Seite der stabilen β -Formen.

Entsprechend diesen Befunden schlagen wir den folgenden Mechanismus als Arbeitshypothese vor: Die für die Reaktion notwendigen Pyridinium-Ionen lockern zunächst die C—F-Bindung. Eine Lösung der C—F-Bindung und damit Ausbildung eines C-1-Carboniumions kann jedoch erst dann erfolgen, wenn diese Gruppierung nach Art eines nicht stereospezifischen Feldeffektes durch ein negatives Zentrum am Zucker aktiviert werden kann. Letzteres wird durch die Einwirkung von Pyridin als Protonenfänger auf die für die Umsetzung notwendige Hydroxylgruppe des Zuckers erzeugt. Nunmehr vermag das C-1-Carboniumion mit Pyridin zu reagieren, wobei die stabile, nämlich die β -Form bevorzugt gebildet wird.

Aus sterischen Gründen kann dieser Mechanismus nicht den bekannten Substitutionsmechanismen, die unter der Beteiligung von Nachbargruppen nach sterisch exakt zu deutenden Zusammenhängen verlaufen, an die Seite gestellt werden (Zusammenfassung über diesen Effekt s. I. c.⁷⁾). Unsere Fluorzucker sind teilweise so gebaut, z. B. II und III, daß sterische Beziehungen zwischen der Abspaltung des Fluors am C-1 und Wechselwirkung des Hydroxyl-Ions mit dem C-1 nach Art eines Nachbargruppeneffektes nicht bestehen.

Wir danken dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, „FONDS DER CHEMIE“, für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Papierchromatogramme: Whatman I, aufsteigend, Butanol/Pyridin/Wasser (3:1:1).

A) Nachweis von Pyridinium-Verbindungen: Besprühen mit 7-proz. methanol. Kalilauge; nach 5–10 Min. bei 40–50° gelber Fleck.

B) Nachweis von Fluorzuckern: Besprühen mit Anilinphthalat/Phosphorsäure; nach 10 Min. bei 100° brauner Fleck.

*1- α -Fluor-2.4.6-trimethyl-D-glucose (I) [K., D.]*⁸⁾

Acetylierung: 25 g 2.4.6-Trimethyl-D-glucose werden in einem gekühlten Gemisch aus 100 ccm absol. Pyridin und 50 ccm Acetanhydrid gelöst, über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen und i. Vak. auf ca. 30 ccm eingengt. Man tropft das Konzentrat in 600 ccm Eiswasser, neutralisiert mit festem Natriumhydrogencarbonat und schüttelt 4 mal mit je 100 ccm Chloroform aus. Die vereinigten Chloroform-Lösungen werden einmal mit wenig Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. bei 40° Badtemp. eingedampft und getrocknet. Ausb. 31 g (90% d. Th.).

⁷⁾ R. U. LEMIEUX, *Advances Carbohydrate Chem.* 9, 1 [1954]; vgl. B. CAPON und W. G. OVEREND, ebenda 15, 11 [1960].

⁸⁾ K. = KLEMER; D. = DROLSHAGEN.

Fluorierung: 30 g 1.3-Diacetyl-2.4.6-trimethyl-D-glucose werden in einer Polyäthylenflasche i. Vak. bei 40° getrocknet und bei -15° in 60 ccm auf -15° abgekühltem Fluorwasserstoff⁹⁾ unter Schütteln gelöst. Man läßt 15 Min. bei -15° und 15–20 Min. bei Raumtemp. stehen, tropft sodann die Lösung in ein Gemisch aus 300 ccm Eiswasser und 300 ccm Chloroform, trennt und schüttelt die wäßrige Phase 2 mal mit je 100 ccm Chloroform aus. Die vereinigten Chloroform-Lösungen werden mit eiskalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und bei 40° Badtemp. i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird i. Hochvak. destilliert. Ausb. ca. 21 g (ca. 80% d. Th.). Sdp._{3.5.10-2} 105° (Badtemp. 140°); $[\alpha]_D^{25}$: +108.5 ± 2° (absol. Äthanol; *c* = 0.95).

C₁₁H₁₉FO₆ (266.3) Ber. C 49.61 H 7.14 OCH₃ 34.9 Gef. C 49.57 H 7.55 OCH₃ 34.77

Verseifung: 20.0 g 1-α-Fluor-3-acetyl-2.4.6-trimethyl-D-glucose werden mit 80 ccm absol. Methanol versetzt und mit 20 ccm *n*/₁₀ Natriummethylat versetzt. Man läßt 4 Stdn. bei Raumtemp. stehen und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit 100 ccm absol. Äther aufgenommen, trockenes CO₂ bis zum Neutralpunkt eingeleitet, unter Zusatz von A-Kohle filtriert und i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Die Kristallisation wird bei -15° vervollständigt. Das erhaltene Produkt ist in den meisten Fällen analysenrein. Ausb. 15.9 g (95% d. Th.); Schmp. ca. 25°; $[\alpha]_D^{25}$: +96.5° (absol. Äthanol; *c* = 1.5).

C₉H₁₇FO₅ (224.2) Ber. C 48.10 H 7.64 OCH₃ 41.50

Gef. C 48.08 H 7.68 OCH₃ 41.25, 41.82

1-α-Fluor-2.3.4-trimethyl-D-glucose (V) [K., D.]: Darstellung entsprechend I.

1.6-Diacetyl-2.3.4-trimethyl-D-glucose: Ausb. 85% d. Th.

1-α-Fluor-6-acetyl-2.3.4-trimethyl-D-glucose: Ausb. 71.5% d. Th.; Sdp._{0.1} 107–108° (Badtemp. 135°); $[\alpha]_D^{25}$: +89° (Chloroform; *c* = 1.5).

C₁₁H₁₉FO₆ (266.3) Ber. C 49.61 H 7.64 OCH₃ 34.9 Gef. C 49.57 H 7.55 OCH₃ 34.77

1-α-Fluor-2.3.4-trimethyl-D-glucose: Ausb. 95% d. Th.; Schmp. 31–36°; $[\alpha]_D^{25}$: +100 ± 1° (Chloroform; *c* = 1.5).

C₉H₁₇FO₅ (224.3) Ber. C 48.10 H 7.64 OCH₃ 41.50 Gef. C 47.99 H 7.78 OCH₃ 41.49

1-α-Fluor-2.3.6-trimethyl-D-glucose¹⁰⁾ (III): Darstellung entsprechend I.

1.4-Diacetyl-2.3.6-trimethyl-D-glucose: Ausb. 91.6% d. Th.

1-α-Fluor-4-acetyl-2.3.6-trimethyl-D-glucose: Ausb. 56.2% d. Th.; Schmp. 42–43° (aus Äther/Petroläther); $[\alpha]_D$: +75.2° (Chloroform; *c* = 1).

C₁₁H₁₉FO₆ (266.3) Ber. C 49.61 H 7.14 F 7.14 OCH₃ 34.93

Gef. C 49.57 H 7.35 F 6.63 OCH₃ 34.08

1-α-Fluor-2.3.6-trimethyl-D-glucose: Ausb. 69.4% d. Th.; Schmp. 56–57°; $[\alpha]_D^{25}$: +74.2° (Chloroform; *c* = 1).

C₉H₁₇FO₅ (224.3) Ber. C 48.10 H 7.64 F 8.47 OCH₃ 41.50

Gef. C 47.71 H 7.57 F 8.90 OCH₃ 39.90

1-α-Fluor-2.3.4.6-tetramethyl-D-glucose [K., D.]: Darstellung entsprechend I.

1-Acetyl-2.3.4.6-tetramethyl-D-glucose: Ausb. ca. 90% d. Th.

1-α-Fluor-2.3.4.6-tetramethyl-D-glucose: Ausb. 87% d. Th.; Sdp._{0.1} 92° (Badtemp. 140°); $[\alpha]_D$: +90.1° (Chloroform; *c* = 1.6).

C₁₀H₁₉FO₅ (238.2) Ber. C 50.40 H 8.04 OCH₃ 52.1 Gef. C 50.49 H 7.95 OCH₃ 51.5

⁹⁾ Bombenfluorwasserstoff der FARBENFABRIKEN BAYER, Leverkusen.

¹⁰⁾ EL BAYÁ, Dissertat. Univ. Münster (Westf.) 1960.

*1- α -Fluor-2-methyl-D-glucose*¹¹⁾: Darstellung entsprechend I.

1- α -Fluor-2-methyl-3.4.6-triacetyl-D-glucose: *1.3.4.6-Tetraacetyl-2-methyl-D-glucose*¹²⁾ wird fluoriert und aufgearbeitet. Nach dem Verdampfen des Chloroforms verbleibt ein Sirup, der aus absol. Äthanol kristallisiert. Ausb. 70% d. Th.; Schmp. 77–79°; $[\alpha]_D^{20}$: +116° (Chloroform; $c = 1$).

$C_{13}H_{18}FO_8$ (321.0) Ber. C 48.60 H 5.60 OCH_3 9.66 Gef. C 48.64 H 6.09 OCH_3 9.80

1- α -Fluor-2-methyl-D-glucose: 1 Tl. *Fluorzucker* wird in 1 Raum-Tl. absol. Methanol suspendiert und $\frac{1}{10}$ Raum-Tl. einer 1-proz. Natriummethylat-Lösung zugefügt. Die Substanz löst sich beim Schütteln nach einigen Minuten. Nach 1 Stde. wird das verseifte Produkt durch vorsichtige Ätherzugabe kristallin erhalten und aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 82% d. Th.; Schmp. 115°; $[\alpha]_D^{23}$: +99.7° (Wasser; $c = 1$).

$C_7H_{12}FO_5$ (195.0) Ber. C 43.30 H 6.2 OCH_3 15.95 Gef. C 43.33 H 6.60 OCH_3 16.05

1- β -Fluor-2.4.6-trimethyl-D-glucose (II) [K., D.]

*1- α -Chlor-3-acetyl-2.4.6-trimethyl-D-glucose*¹³⁾: 10 g *2.4.6-Trimethyl-D-glucose* werden in einem Gefäß mit abschmelzbarem Ansatzrohr in 50 ccm *Acetylchlorid* und bei –18 bis –20° mit trockenem *Chlorwasserstoff* gesättigt (Einleitdauer ca. 40 Min.). Man schmilzt bei –40° ab und läßt 1 Stde. bei –18° und ca. 20 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Nach dem Abkühlen auf –40° wird das Gefäß geöffnet und die Lösung i. Vak. bei max. 35° Badtemp. eingedampft. Der zurückbleibende Sirup wird durch mehrmaliges Aufnehmen mit absol. Chloroform von Salzsäure und Acetylchlorid befreit und 12 Stdn. bei 0° über Kaliumhydroxyd getrocknet. Ausb. 10 g (80% d. Th.).

1- β -Fluor-3-acetyl-2.4.6-trimethyl-D-glucose: 10 g der *Chlorverbindung* werden in 70 ccm absol. Acetonitril gelöst, 20 g wasserfreies *Silberfluorid* hinzugefügt und 1 Stde. geschüttelt. (Evtl. auftretende Reaktionswärme muß durch Einstellen der Flasche in kaltes Wasser abgeführt werden.) Man saugt ab, wäscht mit Acetonitril und dampft i. Vak. ohne Rücksicht auf noch ausfallende Silbersalze bei 35° Badtemp. ein. Der Rückstand wird in ca. 200 ccm Chloroform von 0° gelöst und mit Eis und Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, die Chloroformlösung bei 0° mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 9 g Sirup (unrein); $[\alpha]_D^{20}$: +46.6° (absol. Äthanol; $c = 1.4$). Er wird bei 0° über Kaliumhydroxyd getrocknet und so bald als möglich weiterverarbeitet.

1- β -Fluor-2.4.6-trimethyl-D-glucose: 9 g der unreinen *Fluor-trimethyl-3-acetyl-D-glucose* werden mit 30 ccm $n/10$ Natriummethylat und 60 ccm absol. Methanol bei Raumtemp. über Nacht verseift. Man leitet trockenes CO_2 bis zum Neutralpunkt ein und dampft unter absol. Bedingungen i. Vak. zum Sirup ein, den man mit 100 ccm absol. Äther aufnimmt. Nach Zusatz von Kohle wird filtriert und i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Man läßt langsam auf ca. –10° abkühlen, saugt ab und kristallisiert aus absol. Äther um. Ausb. 7.8 g (79% d. Th., bez. auf 2.4.6-Trimethyl-glucose). Schmp. 60°; $[\alpha]_D^{20}$: +36.8° (Chloroform; $c = 1.9$).

$C_9H_{17}FO_5$ (224.2) Ber. C 48.10 H 7.64 OCH_3 41.50 Gef. C 47.94 H 7.76 OCH_3 41.40

*1- β -Fluor-2.3.6-trimethyl-D-glucose*¹⁰⁾ (IV): 10 g *1- α -Chlor-4-acetyl-2.3.6-trimethyl-D-glucose*¹³⁾ werden, wie bei II beschrieben, mit *Silberfluorid* umgesetzt und verseift. Nach dem

¹¹⁾ Diplomarb. G. HOLTHAUS, Univ. Münster (Westf.) 1957.

¹²⁾ J. E. HODGE und C. E. RIST, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1498 [1952].

¹³⁾ vgl. F. MICHEEL und K. HESS, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 1898 [1927].

Eindampfen der Ätherlösung wird IV als Sirup gewonnen. Ausb. ca. 7 g (ca. 90% d. Th.). $[\alpha]_D^{20}$: +9.8° bis +10.5° (Chloroform; $c = 1$).

$C_9H_{17}FO_5$ (224.2) Ber. C 48.10 H 7.64 OCH_3 41.52 Gef. C 48.13 H 7.51 OCH_3 40.00

Testversuche

A. Verhalten von 1- α - bzw. 1- β -Fluor-D-glucose in Pyridin [R.]¹⁴⁾: 500 mg 1- α -⁵⁾ bzw. 1- β -Fluor-D-glucose¹⁵⁾ werden je in 4 ccm absol. Pyridin gelöst und bis zu 60 Stdn. auf 60° erhitzt. Die Lösungen werden i. Vak. eingedampft und so die Ausgangsprodukte zurückgewonnen. Die Rückstände kristallisieren aus absol. Äthanol mit Äther.

1- α -Fluor-D-glucose: Ausb. 90–92% d. Th.; Schmp. 123°; $[\alpha]_D$: +96.5° (Wasser; $c = 1$), Testsubstanz ebenso.

1- β -Fluor-D-glucose: Ausb. 85–88% d. Th.; Schmp. 99°; $[\alpha]_D$: +25° (Wasser; $c = 1$), Testsubstanz ebenso.

B. Verhalten von 1- α -Fluor-2.3.6-trimethyl-D-glucose (III) in Pyridin [K., D.]

102 mg III werden in 0.7 ccm absol. Pyridin gelöst und 3 Tage auf 60° gehalten. Es tritt keine Drehwertsänderung ein. Reaktionslösung: $[\alpha]_D$: +110.5° ($c = 2.92$), III: $[\alpha]_D$: +112° (absol. Pyridin; $c = 3$).

Papierchromatogramme: 1) Entwicklung mit methanol. Kalilauge: negativ; 2) Entwicklung mit Anilinphthalat/Phosphorsäure: positiv, 1 Fleck, R_F -Wert 0.79; III ebenso.

C. Verhalten vollsubstituierter Fluorzucker in Pyridin/Pyridin-hydrochlorid [K., D.]

1. Versuch: 1.00 g 1- α -Fluor-4-acetyl-2.3.6-trimethyl-D-glucose wird mit 7 ccm absol. Pyridin und 700 mg Pyridin-hydrochlorid 4 Tage auf 60° erhitzt. Pyridin-hydrochlorid bleibt teilweise ungelöst.

Papierchromatogramme: 1) Nachweis mit methanol. Kalilauge: negativ; 2) Nachweis mit Anilinphthalat/Phosphorsäure: 1 Fleck, R_F -Wert 0.88; Fluorzucker ebenso.

Zurückgewinnung des Fluorzuckers: Die Suspension wird mit 150 ccm Chloroform verdünnt und 3 mal mit je 10 ccm Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der Chloroformlösung mit Natriumsulfat wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit warmem Äther extrahiert. Man engt ein und gewinnt durch Zugabe von Petroläther 960 mg Fluorzucker zurück. Schmp. 36–38°; $[\alpha]_D^{20}$: +75° (Chloroform; $c = 1.4$). Testsubstanz: Schmp. 36–38°; $[\alpha]_D^{20}$: +75.8° (Chloroform; $c = 1.8$).

2. Versuch: mit 1- β -Fluor-tetraacetyl-D-glucose¹⁶⁾: Mengenverhältnisse und Bedingungen wie beim 1. Versuch.

Papierchromatogramme: 1) Nachweis mit methanolischer Kalilauge: negativ; 2) Nachweis mit Anilinphthalat/Phosphorsäure: 1 Fleck, R_F -Wert 0.82; Fluorzucker ebenso.

Zurückgewinnung des Fluorzuckers: vgl. 1. Versuch. 947 mg 1- β -Fluor-tetraacetyl-D-glucose, Schmp. 80–81°, $[\alpha]_D$: +20° (Chloroform; $c = 1.4$); Testsubstanz ebenso.

3. Versuch: mit 1- α -Fluor-2.3.4.6-tetramethyl-D-glucose: Mengenverhältnisse und Bedingungen wie beim 1. Versuch.

Zurückgewinnung des Fluorzuckers: Die erhaltene Suspension wird i. Vak. bei 40° Badtemp. eingedampft und der Rückstand nach dem Trocknen über Schwefelsäure in mehreren Portionen mit insgesamt 250 ccm warmem absol. Äther extrahiert. Nach dem Verdampfen des Äthers verbleiben 850 mg 1- α -Fluor-2.3.4.6-tetramethyl-D-glucose. $[\alpha]_D^{20}$: +89° (Chloroform;

¹⁴⁾ R. = RIDDER.

¹⁵⁾ F. MICHEEL und A. KLEMER, Chem. Ber. **85**, 187 [1952].

¹⁶⁾ B. HELFERICH und G. GOOTZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 2505 [1929].

$c = 1.3$); R_F -Wert 0.87. Testsubstanz: $[\alpha]_D^{20}$: $+90.1^\circ$; R_F -Wert 0.87. Der Extraktionsrückstand ist reines Pyridin-hydrochlorid. $[\alpha]_D^{20}$: 0.0° (Wasser; $c = 4.5$).

D. Verhalten vollsubstituierter Fluorzucker in Pyridin/Pyridin-hydrobromid [K.]

1.00 g 1- β -Fluor-tetraacetyl-D-glucose wird mit 7 ccm absol. Pyridin und 700 mg Pyridin-hydrobromid 40 Stdn. auf 60° erhitzt.

Papierchromatogramme: 1) Nachweis mit methanol. Kalilauge: negativ; 2) Nachweis mit Anilinphtalal/Phosphorsäure: 1 Fleck, R_F -Wert 0.82; Fluorzucker ebenso.

Zurückgewinnung des Fluorzuckers: vgl. 1. Versuch. 962 mg 1- β -Fluor-tetraacetyl-D-glucose, Schmp. $80-81^\circ$; $[\alpha]_D$: $+21^\circ$ (Chloroform; $c = 2$); Testsubstanz ebenso.

β -D-Glucosyl-pyridiniumchlorid

1. Aus 1- β -Fluor-D-glucose¹⁵ [K.]: 500 mg 1- β -Fluor-D-glucose werden mit 350 mg (1.5 Moll.) Pyridin-hydrochlorid und 5 ccm absol. Pyridin versetzt und auf 60° im Thermostaten erhitzt. Nach ca. $1/2$ Stde. beginnt sich das Umsetzungsprodukt in kristalliner Form aus der gelben Lösung abzuscheiden. Nach 4 Stdn. wird die Suspension mit etwas Äther versetzt und auf 0° abgekühlt. Man saugt ab und kristallisiert das Rohprodukt aus absol. Äthanol um. Ausb. 545 mg (ca. 70% d. Th.). Schmp. $177-178^\circ$; $[\alpha]_D^{20}$: $+49.6^\circ$ (Wasser; $c = 1$).

$C_{11}H_{16}ClNO_5$ (277.7) Ber. Cl 12.77 Gef. Cl 13.2

β -D-Glucosyl-pyridiniumchlorid aus 1- β -Fluor-D-glucose mit Tritylchlorid in Pyridin [K.]: 500 mg 1- β -Fluor-D-glucose werden bei Raumtemp. in 2.5 ccm absol. Pyridin gelöst und 750 mg Tritylchlorid hinzugefügt. Nach ca. 1 Stde. beginnt sich aus der Lösung ein Sirup abzusetzen. Am folgenden Tag wird vom Sirup abgegossen, der beim Verreiben mit absol. Äthanol kristallisiert. Aus absol. Äthanol wird mehrmals umkristallisiert. Schmp. $174-175^\circ$; $[\alpha]_D^{20}$: $+49.2^\circ$ (Wasser; $c = 1$). Lit. 2,3; Schmp. 178° ; $[\alpha]_D$: $+49.2^\circ$ (Wasser). Misch-Schmp. 177 bis 178° .

2. Aus 1- α -Fluor-D-glucose [R.]: 500 mg 1- α -Fluor-D-glucose⁵) werden mit 350 mg Pyridin-hydrochlorid in 5 ccm absol. Pyridin in der gleichen Weise auf 60° erhitzt. Nach 3 Stdn. beginnt sich das Umsetzungsprodukt abzuscheiden. Beendigung nach ca. 8 Stdn., Ausb. 585 mg (75% d. Th.). Schmp. $175-176^\circ$; $[\alpha]_D$: $+49.5^\circ$ (Wasser); Misch-Schmp. mit der aus der 1- β -Fluor-D-glucose hergestellten Verbindung ebenso.

2-Methyl-D-glucosyl-pyridiniumchlorid [R.]

1. Aus 1- β -Fluor-2-methyl-D-glucose: 500 mg 1- β -Fluor-2-methyl-D-glucose¹⁷⁾ werden mit 350 mg Pyridin-hydrochlorid in 5 ccm absol. Pyridin auf 60° erhitzt. Nach 6 Stdn. beginnt das Umsetzungsprodukt auszufallen. Nach 35-40 Stdn. ist die Reaktion beendet. Man läßt abkühlen, saugt ab, wäscht das Kristallinat mit absol. Äther und kristallisiert aus viel absol. Äthanol um. Ausb. 565 mg (74.5% d. Th.). Schmp. 173° ; $[\alpha]_D$: $+39.7^\circ$ (Wasser; $c = 1$).

$C_{12}H_{18}ClNO_5 \cdot H_2O$ (309.7) Ber. C 46.5 H 6.46 N 4.5 OCH₃ 10.2
Gef. C 46.6 H 6.58 N 4.6 OCH₃ 10.2

2. Aus 1- α -Fluor-2-methyl-D-glucose: Mengenverhältnisse, Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung wie bei der Umsetzung der 1- β -Fluor-2-methyl-D-glucose. Ausb. 590 mg (78% d. Th.). Schmp. 173° ; $[\alpha]_D$: $+39.7^\circ$ (Wasser; $c = 1$). Misch-Schmp. mit der aus der 1- β -Fluor-2-methyl-D-glucose hergestellten Verbindung ebenso.

2.4.6- β -Trimethyl-D-glucosyl-pyridiniumchlorid [K., D.]

1. Aus 1- α -Fluor-2.4.6-trimethyl-D-glucose (I): Mengenverhältnisse: 1.00 g I, 705 mg Pyridinhydrochlorid, 7 ccm absol. Pyridin, Temp. 60° , Reaktionsdauer 40 Stdn.

¹⁷⁾ F. MICHEEL und A. KLEMER, Chem. Ber. **91**, 663 [1958].

Papierchromatogramm: 1) Entwickeln mit methanol. Kalilauge: 2 Flecken, a) R_F -Wert 0.35 (sehr stark), b) R_F -Wert 0.46 (schwach).

Aufarbeitung: Das Reaktionsgemisch wird i. Vak. bei 40° Badtemp. eingedampft und einige Male zur Entfernung des Pyridins mit absol. Äthanol aufgenommen und jeweils wieder abgedampft. Der Rückstand wird in wenig absol. Äthanol gelöst, mit wenig Cellulosepulver angeteigt, im Exsikkator getrocknet und gepulvert. Eine Chromatographie-Säule (innerer \varnothing 2.6 cm) wird 38 cm hoch mit Cellulosepulver (Fa. Schleicher & Schüll, Nr. 123) gefüllt und mit 50 ccm Ligroin (Sdp. 100–120°)/n-Butanol/Wasser (6:3.8:0.2) vorgewaschen (vgl. I. c.18). Wenn die Säule gerade noch mit Flüssigkeit bedeckt ist, wird das Substanzgemisch als Schicht aufgetragen und mit frischem Cellulosepulver abgedeckt. Chromatographiert wird mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch unter Verwendung eines automatischen Fraktions-Sammlers nach der Durchlaufmethode.

Frakt. 4–10 (ca. 100 ccm): nicht umgesetzter Fluorzucker und Trimethyl-D-glucose (?), Nachweis mit Anilinphthalat/Phosphorsäure.

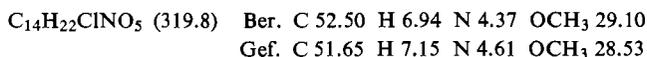
Frakt. 10–72 (ca. 1 l): Pyridiniumverbindung (α , β): Nachweis mit methanol. Kalilauge.

Frakt. 10–72 werden vereinigt und eingedampft.

Papierchromatogramm: 2 Flecken, a) R_F -Wert 0.35 (sehr stark), b) R_F -Wert 0.46 (sehr schwach).

Rohausb. 1.136 g (79% d. Th.).

Reinigung: Das Rohprodukt wird 2 mal durch Lösen in wenig warmem Butanol und vorsichtige Ätherzugabe umkristallisiert¹⁹). Schmp. 127–130° (Zers.); $[\alpha]_D^{20}$: +43.4° (absol. Äthanol; $c = 1.22$).

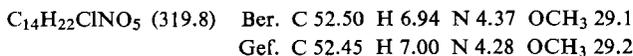


2. Aus 1- β -Fluor-2.4.6-trimethyl-D-glucose (II): Mengenverhältnisse, Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung wie bei der Umsetzung von I. Rohausb. 1.15 g (80% d. Th.). Chromatogramm wie bei der Umsetzung von I. Schmp. 127–130° (Zers.); $[\alpha]_D$: +43° (absol. Äthanol; $c = 1$).

2.3.6- β -Trimethyl-D-glucosyl-pyridiniumchlorid [K., D.]

1. Aus 1- α -Fluor-2.3.6-trimethyl-D-glucose (III)²⁰): Mengenverhältnisse, Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung wie bei der Umsetzung von I.

Frakt. 12–85: Pyridiniumverbindung: Nachweis mit methanol. Kalilauge, a) R_F -Wert 0.35 (sehr stark), b) R_F -Wert 0.44 (schwach). Rohausb. 610 mg (42% d. Th.). Das Rohprodukt wurde aus Äthanol/Äther 2 mal umkristallisiert¹⁹). Schmp. 175–178°; $[\alpha]_D$: +18° (absol. Äthanol; $c = 1$).



2. Aus 1- β -Fluor-2.3.6-trimethyl-D-glucose (IV) [K., D.]: Mengenverhältnisse, Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung wie bei der Umsetzung von I. Rohausb. 600 mg (41.5% d. Th.). Chromatogramm wie bei der Umsetzung von III. Schmp. 175–178°; $[\alpha]_D$: +18° (absol. Äthanol; $c = 1$).

¹⁸) A. KLEMER und K. HOMBERG, Chem. Ber. 94, 2752 [1961].

¹⁹) Die Komponente mit dem größeren R_F -Wert bleibt trotz mehrfachen Umkristallisierens chromatographisch nachweisbar.

²⁰) vgl. Diplomarb. G. HALLERMANN, Univ. Münster (Westf.) 1960.

2.3.4-β-Trimethyl-D-glucosyl-pyridiniumchlorid [K., D.]

Aus 1-*α*-Fluor-2.3.4-trimethyl-D-glucose (V): Mengenverhältnisse, Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung wie bei der Umsetzung von I.

Frakt. 10–72: Pyridiniumverbindung: Nachweis mit methanol. Kalilauge, a) R_F -Wert 0.35 (sehr stark), b) R_F -Wert 0.43 (schwach). Rohausb. 610 mg (42% d. Th.). Sirup, der aus wenig absol. Butanol und vorsichtige Ätherzugabe beim längeren Stehenlassen im Kühlschrank kristallisiert¹⁹⁾. Schmp. 139–141°; $[\alpha]_D^{25}$: +37.5° (Äthanol; $c = 1$).

$C_{14}H_{22}ClNO_5$ (319.8) Ber. C 52.50 H 6.94 N 4.37 OCH₃ 29.10

Gef. C 52.70 H 7.20 N 4.28 OCH₃ 29.08
