

FRITZ MICHEEL und ERNST-AUGUST KLEINHEIDT

Über die Reaktionen der 1-Methyl-2-fluor- β -D-fructose(2.6) mit Alkali.

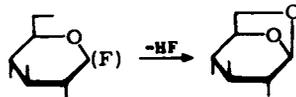
Synthese eines α (2.5) β (2.6)Anhydrids

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster/Westf.

(Eingegangen am 10. Dezember 1964)

1-Methyl-2-fluor- β -D-fructose(2.6) bildet mit starkem Alkali 1-Methyl-D-fructosan- α (2.5) β (2.6). In Gegenwart von Methanol entstehen außerdem 1-Methyl-methyl- α -D-fructosid(2.6)¹⁾ und 1-Methyl-methyl- β -D-fructosid(2.6). Die Reaktionsmechanismen für die Bildung des Fructose-anhydrids und der anomeren Methyl-fructoside werden diskutiert.

α - und β -1-Fluor-Derivate der Aldosen spalten mit Alkali Fluorwasserstoff ab unter Bildung der zugehörigen Zucker-anhydride²⁻⁶⁾.



Bei der Reaktion von α - oder β -2-Fluor-Derivaten der Fructose ist die Bildung sehr stabiler dimerer Anhydride unter Beteiligung des C-1-Atoms der Fructose zu erwarten⁷⁾. Für die Bildung eines *monomeren* Fructosans sind die von MICHEEL und TORK¹⁾ dargestellten 1-Methyläther der anomeren 2-Fluor-D-fructosen geeignet.

1-Methyl-2-fluor- α -D-fructose (I) mit *trans*-Stellung des Halogenatoms zur Hydroxylgruppe an C-3 kann unter *trans*-Eliminierung intermediär das Äthylenoxyd-Derivat II bilden, das unter erneuter *trans*-Reaktion in das Anhydrid III übergeht. Sind das Fluoratom und die benachbarte Hydroxylgruppe *cis*-ständig, wie bei der 1-Methyl-2-fluor- β -D-fructose (IV), so kann, wie jetzt gezeigt wird, unter Platzwechsel sofort Ringschluß zum Fructosan eintreten.

Durch Einwirkung starker Natronlauge auf 1-Methyl-2-fluor- β -D-fructose (IV) entsteht in 7-proz. Ausbeute ein amorphes 1-Methyl-D-fructosan, das ein kristallines Diacetat bildet. Die Verbindung reduziert nicht Fehlingsche Lösung und ist ebenso wie das von H. R. GOLDSCHMID und A. S. PERLIN⁸⁾ dargestellte D-Fructosan- α (2.5) β (2.6) stabil gegen Perjodat. Durch Säure wird das Anhydrid quantitativ in 1-Methyl-D-fructose gespalten.

¹⁾ F. MICHEEL und L. TORK, Chem. Ber. **93**, 1013 [1960].

²⁾ F. MICHEEL und A. KLEMER, Chem. Ber. **85**, 187 [1952].

³⁾ F. MICHEEL, A. KLEMER und G. BAUM, Chem. Ber. **88**, 475 [1955].

⁴⁾ F. MICHEEL und H. WULFF, Chem. Ber. **89**, 1521 [1956].

⁵⁾ F. MICHEEL und E. MICHAELIS, Chem. Ber. **91**, 188 [1958].

⁶⁾ F. MICHEEL und A. KLEMER, Chem. Ber. **91**, 194 [1958].

⁷⁾ Vgl. E. McDONALD, Advances Carbohydrate Chem. **2**, 253 [1946].

⁸⁾ Canad. J. Chem. **38**, 2178 [1960].

Das Fructoseanhydrid III kann nicht als Zwischenprodukt aufgefaßt werden, aus dem durch *cis*- oder *trans*-Ringöffnung die beiden anomeren Fructoside entstehen, da es selbst in siedender 2-proz. Methylatlösung stabil ist. Seine Bildung ist ebenfalls zu verstehen, wenn man einen S_Ni -Mechanismus annimmt, ohne daß jedoch die nucleophile Gruppe über das zu substituierende Fluoratom gebunden ist.

Wir danken dem LANDESAMT FÜR FORSCHUNG DES LANDES NORDRHEIN-WESTFALEN, der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMIE für Geldmittel, die bei dieser Arbeit Verwendung fanden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1-Methyl-2-fluor-β-D-fructose(2.6) (IV)¹⁴: Die Lösung von 6.4 g *1-Methyl-2-fluor-triacetyl-β-D-fructose(2.6)*¹¹ in 40 ccm absol. Methanol wird mit trockenem Ammoniak bei 0° gesättigt. Nach 12 Stdn. wird i. Vak. bei Raumtemperatur eingedampft, der Rückstand mehrfach mit wasserfreiem Benzol digeriert und in trockenem Dioxan aufgenommen. Die Lösung wird angeimpft und gefriergetrocknet. Impfkristalle erhält man durch Anreiben von wenig Sirup in Dioxan. Ausb. 3.7 g (94%). Es wird aus absol. Äthanol umkristallisiert.

1-Methyl-3.4-diacetyl-D-fructosan-α(2.5)β(2.6): 7.4 g IV (Rohprodukt) werden in Anteilen von ca. 1.5 g in je 1 ccm Wasser gelöst, und sofort wird unter starkem Rühren in 30 ccm heiße 50-proz. Natronlauge (90°) gegeben. Nach 15 Stdn. bei Raumtemperatur wird mit Wasser auf 500 ccm verdünnt, Kohlendioxyd eingeleitet und i. Vak. eingengt. Das ausfallende Natriumhydrogencarbonat wird mehrfach abgetrennt und mit Methanol ausgewaschen. Anschließend wird i. Vak. vollständig eingedampft. Die Lösung des rotbraunen Rückstands in 500 ccm Wasser wird über einen Ionenaustauscher (Elgafite C 202) von den Salzen befreit und i. Vak. zu einem farblosen Rückstand eingedampft. Die trockene Substanz wird in 10 ccm Pyridin und 5 ccm Acetanhydrid gelöst und 15 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das Acetylierungsgemisch wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in wenig *n*-Butanol gelöst und eingedampft. Der Vorgang wird wiederholt. Anschließend wird in Äther aufgenommen, mit Aktivkohle entfärbt und wieder eingedampft. Der Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit Äther. Aus Äther Ausb. 0.7 g (7.1%), Schmp. 74°, $[\alpha]_D^{20}$: -114.0° ($c = 1$ in Chlf.).

$C_{11}H_{16}O_7$ (260.2) Ber. C 50.77 H 6.20 1 CH_3O 11.93 2 CH_3CO 33.09
Gef. C 50.60 H 6.08 CH_3O 12.33 CH_3CO 36.52

1-Methyl-D-fructosan-α(2.5)β(2.6) (III): 0.78 g *1-Methyl-3.4-diacetyl-D-fructosan-α(2.5)-β(2.6)* werden in 8 ccm absol. Methanol mit 0.1 ccm 0.1 *n* methanol. $NaOCH_3$ -Lösung über Nacht verseift. Anschließend wird i. Vak. zum farblosen Rückstand eingengt und bei 50° i. Vak. über KOH und P_2O_5 getrocknet. Die hygroskopische Substanz konnte nicht kristallisiert erhalten werden. Ausb. 0.5 g (95%), $[\alpha]_D^{20}$: -88.5° ($c = 1.5$ in Wasser).

$C_7H_{12}O_5$ (176.2) Ber. C 47.72 H 6.87 1 CH_3O 17.61 Gef. C 47.37 H 7.11 CH_3O 17.99

*1.3.4-Trimethyl-D-fructosan-α(2.5)β(2.6)*⁸⁾: 0.50 g III werden in 10 ccm Dimethylformamid mit 1.5 g Silberoxyd und 1.5 g Methyljodid methyliert¹⁵. Man erhält das Fructosan-derivat als leicht bewegliche, stark hygroskopische Flüssigkeit. Das IR-Spektrum zeigt keine Hydroxylbanden mehr. Ausb. 0.31 g (53%), Sdp._{0.005} 68–72°, $[\alpha]_D^{20}$: -54.5° ($c = 1$ in Wasser).

$C_9H_{16}O_5$ (204.2) Ber. C 52.94 H 7.90 3 CH_3O 45.59 Gef. C 52.34 H 8.03 CH_3O 45.52

¹⁴⁾ Modifizierte Vorschrift nach F. MICHEEL und L. TORK, Chem. Ber. 93, 1017 [1960].

¹⁵⁾ R. KUHN, H. TRISCHMANN und J. LÖW, Angew. Chem. 67, 32 [1955].

1.3.4-Trimethyl-D-fructose: 0.40 g *1.3.4-Trimethyl-D-fructosan- α (2.5) β (2.6)* werden mit 5 ccm 0.07 *n* HCl 2 Stdn. auf 80° erhitzt. Es wird mit Silbercarbonat neutralisiert, über Aktivkohle abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit absol. Äther extrahiert, und die Auszüge werden i. Vak. zu einem farblosen Sirup eingeengt, der nach Anreiben und Kühlen kristallisiert. Aus absol. Äther Ausb. 0.30 g (70%), Schmp. 73°, $[\alpha]_D^{20}$: +12.3° ($c = 1$ in Chlf.). $[\alpha]_D^{20}$: -31.6° $\xrightarrow{30 \text{ Min.}}$ -51.6° (Wasser).

Die Daten stimmen mit den in l. c. ⁹⁾ beschriebenen überein.

Umsetzung von IV mit Natronlauge in Methanol: 2.0 g IV in 2 ccm absol. Methanol werden unter Rühren zu 30 ccm 20-proz. Natronlauge gegeben. Nach 6 Tagen bei Raumtemperatur wird auf 100 ccm verdünnt und, wie vorstehend beschrieben, aufgearbeitet. Der farblose Rückstand (0.26 g) wird dünnschichtchromatographisch untersucht (Cyclohexan/Diisopropyläther/Pyridin (4:4:2); Sprühreagenz: konz. Schwefelsäure). Es wurden *1-Methyl-D-fructosan III*, *1-Methyl-methyl- α -D-fructosid(2.6)* (V) und *1-Methyl-methyl- β -D-fructosid(2.6)* (VI) nachgewiesen. Das Reaktionsgemisch wird mit 6 ccm Pyridin und 3 ccm Acetanhydrid acetyliert, wie vorstehend beschrieben. Beim Anreiben mit Äther kristallisiert *1-Methyl-3.4.5-triacetyl-methyl- α -D-fructosid(2.6)*¹⁾ aus. Ausb. 0.10 g (3.0%), Schmp. 107°, $[\alpha]_D^{20}$: +14.9° ($c = 1$ in Chlf.).

1-Methyl-methyl- β -D-fructosid(2.6)-monohydrat (VI): 3.9 g IV, gelöst in 25 ccm absol. Methanol, werden 2 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Anschließend wird mit der 3fachen Menge Wasser verdünnt und mit einem schwach basischen Ionenaustauscher (Amberlite IR 45) neutralisiert. Die wäßr. Lösung wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand in wenig Äthanol aufgenommen. Bei Zugabe von Äther bis zur Trübung und Kühlen kristallisiert VI aus. Aus Essigester oder Äthanol Ausb. 3.3 g (72%), Schmp. 78.5°, $[\alpha]_D^{20}$: -138.5° ($c = 1$ in Wasser).

$C_8H_{16}O_6 \cdot H_2O$ (226.2) Ber. C 42.47 H 8.02 2 CH₃O 27.44

Gef. C 42.43 H 8.06 CH₃O 27.08

100 mg des Monohydrats von VI werden i. Hochvak. bei 40° über P₂O₅ getrocknet. Das wasserfreie Fructosid wurde nur als Sirup erhalten. An der Luft bildet sich das kristalline Hydrat zurück. $[\alpha]_D^{20}$: -150.5° ($c = 1$ in Wasser).

$C_8H_{16}O_6$ (208.2) Ber. C 46.15 H 7.75 2 CH₃O 29.81 Gef. C 45.88 H 7.85 CH₃O 29.70

*1-Methyl-3.4.5-triacetyl-methyl- α -D-fructosid(2.6)*¹⁾: Die Mutterlauge von VI wird i. Vak. eingedampft, der sirupöse Rückstand über KOH und P₂O₅ bei 50° getrocknet (Ausb. 0.84 g) und in siedendem Essigester gelöst. Beim langsamen Eindampfen kristallisiert nach Animpfen weiteres Monohydrat (VI) aus (Ausb. 0.26 g). Der aus Essigester nicht kristallisierte Rest wird mit 6 ccm Pyridin und 3 ccm Acetanhydrid acetyliert. Ausb. 0.6 g kristallines *1-Methyl-3.4.5-triacetyl-methyl- α -D-fructosid(2.6)*.

1-Methyl-3.4.5-triacetyl-methyl- β -D-fructosid(2.6): 0.45 g VI werden mit 10 ccm Pyridin und 5 ccm Acetanhydrid acetyliert. Das Rohprodukt wird i. Vak. über Ätzkali und Phosphor-pentoxyd getrocknet und häufig angerieben. Nach einigen Tagen tritt Kristallisation ein. Aus Benzin oder Äther/Petroläther Ausb. 0.60 g (87%), Schmp. 70°, $[\alpha]_D^{20}$: -125.0° ($c = 1$ in Chlf.).

$C_{14}H_{22}O_9$ (334.3) Ber. C 50.29 H 6.63 2 CH₃O 18.56 3 CH₃CO 38.62

Gef. C 49.82 H 6.62 CH₃O 19.02 CH₃CO 41.80

1.3.4.5-Tetramethyl-methyl- β -D-fructosid(2.6): 0.24 g VI werden in 10 ccm Dimethylformamid mit 1 g Silberoxyd und 1.0 ccm Methyljodid methyliert¹⁵⁾. Nach zweimaliger Wiederholung erhält man ein chromatographisch einheitliches Produkt. Ausb. 0.13 g (49%), $[\alpha]_D^{20}$: -150.0° ($c = 1$ in Wasser).

Umsetzung von IV mit Natriummethylat: 2.0 g IV werden, wie von MICHEEL und TORK¹⁾ beschrieben, umgesetzt. Das gebildete Natriumfluorid wird über Aktivkohle abgesaugt, die Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 200 ccm Wasser aufgenommen und über einen Ionenaustauscher (Elgalite C 202) von Salzen befreit. Es wird gründlich nachgewaschen und die Lösung i. Vak. zu einem farblosen Rückstand eingeeengt, der gut getrocknet wird. Ausb. 2.0 g. Das Rohprodukt wird mit 20 ccm Pyridin und 10 ccm *Acetanhydrid* acetyliert, wie vorstehend beschrieben. Aus der äther. Lösung kristallisiert *1-Methyl-3.4.5-triacetyl-methyl- α -D-fructosid*(2.6). Die Mutterlauge wird sorgfältig aufgearbeitet, um das Produkt möglichst vollständig abzutrennen. Ausb. 1.76 g (51.6%).

Die eingedampfte Restlauge hinterläßt einen farblosen Rückstand. Ausb. 1.28 g, $[\alpha]_D^{20}$: -105.0° ($c = 1$ in Chlf.).

Der Rückstand wird in 10 ccm absol. Methanol mit 0.1 ccm 2-proz. *Natriummethylat*-Lösung bei Raumtemperatur verseift. Nach 15 Stdn. wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand in wenig Äthanol aufgenommen. Durch Zugabe von Äther bis zur Trübung kristallisiert beim Anreiben und Abkühlen *VI* als Monohydrat aus. Ausb. 0.6 g (26%).

Im Rückstand (0.16 g) der Restlauge lassen sich chromatographisch *1-Methyl-methyl- α -D-fructosid*(2.6) (V), *1-Methyl-D-fructosan- α (2.5) β (2.6)* (III) und noch wenig *1-Methyl-methyl- β -D-fructosid*(2.6) (VI) nachweisen.
