

179. 2,3-Di-O-methyl-D-fucose¹⁾Desoxyzucker, 36. Mitteilung²⁾von **M. P. Khare, O. Schindler** und **T. Reichstein**

(1. VI. 62)

Für Vergleichszwecke³⁾ benötigten wir 2,3-Di-O-methyl-D-fucose (IX). Dieser sirupöse Zucker ist bereits von SCHMIDT & WERNICKE⁴⁾ hergestellt worden; ihr Präparat zeigte aber eine viel zu niedrige Drehung. Einen Zucker, dem die Formel einer 2,3-Di-O-methyl-L-fucose (also des Antipoden von IX) zugeschrieben wurde, erhielten CONCHIE & PERCIVAL⁵⁾ aus Fucoidin⁶⁾ durch Methylierung und anschließende Hydrolyse; er zeigte aber eine spez. Drehung von $[\alpha]_D = +4,6^\circ$ in Wasser⁷⁾. Das Amid der zugehörigen Säure (Struktur unbekannt) gab Kristalle vom Smp. 78–79° und $[\alpha]_D = +30,2^\circ$ in Wasser. Die reine L-Form erhielten GARDINER & PERCIVAL⁸⁾ bei der partiellen Methylierung von L-Fucose und anschließender Trennung des resultierenden Gemisches. Wir haben die D-Form wie folgt bereitet.

Das gut kristallisierende und leicht zugängliche Benzalderivat I⁹⁾ 10) wurde durch partielle saure Hydrolyse¹¹⁾ in 2,3-Di-O-methyl- β -methyl-D-galaktosid- $\langle 1,5 \rangle$ (II)¹²⁾ übergeführt. Tosylierung mit 1,5 Mol-Äquivalenten Tosylchlorid lieferte ein amorphes Gemisch von III und IV, das auf zwei Wegen reduziert wurde.

a) Mit $LiAlH_4$. Ein Teil dieses Gemisches wurde mit $LiAlH_4$ ¹³⁾ in Tetrahydrofuran¹⁴⁾ reduziert. Es entstand ein Gemisch von II, V und VI aus dem sich II und V durch Destillation im Vakuum abtrennen liessen. Das höher siedende VI wurde in Kristallen erhalten. Die leichter flüchtigen Anteile (Gemisch von V mit wenig II) wurden sauer hydrolysiert. Der erhaltene Zucker zeigte im Papierchromatogramm die Flecke von IX und von 2,3-Di-O-methyl-D-galaktose. Durch Vakuumdestillation liess sich die Hauptmenge der gesuchten 2,3-Di-O-methyl-D-fucose (IX) in papierchromatographisch reiner Form als farbloser Sirup erhalten.

1) Auszug aus Diss. M. P. KHARE, Basel 1959.

2) 35. Mitteilung: T. GOLAB & T. REICHSTEIN, Helv. 44, 616 (1961).

3) M. P. KHARE, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, Helv. 45, 1534 (1962).

4) O. TH. SCHMIDT & E. WERNICKE, Liebigs Ann. Chem. 556, 179 (1944).

5) J. CONCHIE & E. G. V. PERCIVAL, J. chem. Soc. 1950, 827.

6) E. G. V. PERCIVAL & A. G. ROSS, J. chem. Soc. 1950, 717.

7) R. H. CÔTÉ, J. chem. Soc. 1959, 2248, hat darauf hingewiesen, dass es sich auf Grund dieser Drehung vermutlich nicht um den genannten Zucker gehandelt hat. Auch Smp. und Drehung des Amids weichen stark von den Werten ab, die wir fanden.

8) J. G. GARDINER & E. PERCIVAL, J. chem. Soc. 1958, 1414.

9) J. W. H. OLDHAM & D. J. BELL, J. Amer. chem. Soc. 60, 323 (1938).

10) F. REBER & T. REICHSTEIN, Helv. 28, 1164 (1945).

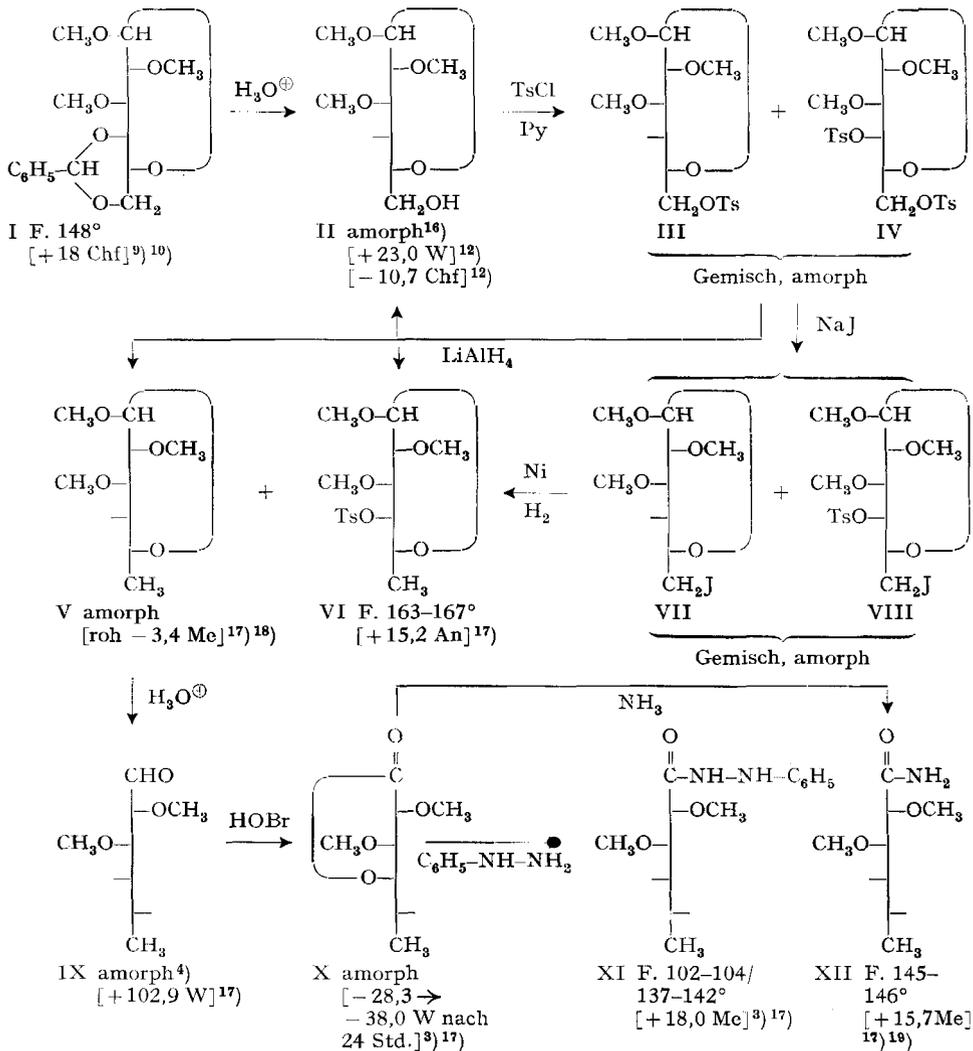
11) G. J. ROBERTSON & R. A. LAMB, J. chem. Soc. 1934, 1321.

12) D. J. BELL & G. D. GREVILLE, J. chem. Soc. 1955, 1136.

13) H. SCHMID & P. KARRER, Helv. 32, 1371 (1949).

14) H. R. BOLLIGER & P. ULRICH, Helv. 35, 93 (1952).

b) *Über die Jodhydrine.* Ein weiterer Teil des Gemisches von III und IV wurde mit NaJ in Aceton auf 120° erhitzt¹⁵⁾, wobei vermutlich das Gemisch von VII und VIII



¹⁵⁾ Es ist bekannt, dass bei 6-O-Tosylderivaten der Galactose der Umsatz mit NaJ schwer erfolgt, vgl. K. FREUDENBERG & K. RASCHIG, Ber. deutsch. chem. Ges. 60, 1633 (1927); F. REBER & T. REICHSTEIN, Helv. 29, 343 (1946). Auch hier begann die Abscheidung von Na-Tosylat erst beim Erhitzen auf 120°.

¹⁶⁾ Das α -Methyl-derivat ist auch amorph und zeigt $[\alpha]_D^{15} = +173,7^\circ$ ¹¹⁾ bzw. $+167^\circ$ ¹²⁾ in Chf sowie $+209^\circ$ in W¹²⁾.

¹⁷⁾ Exper. Teil dieser Arbeit.

¹⁸⁾ Der von CONCHIE & PERCIVAL⁵⁾ beschriebene krist. Stoff vom Smp. 49°, $[\alpha]_D = -190^\circ$ (in W), dem die Formel des entsprechenden α -Methyl-derivats zugeschrieben wurde, dürfte eine andere Struktur besitzen.

¹⁹⁾ Wir danken Herrn J. v. Euw für die Herstellung dieses Derivats.

entstand. Es wurde mit RANEY-Nickel unter Zutropfen von NaOH entjodet²⁰). Das so erhaltene Gemisch von V und VI wurde durch Destillation gereinigt, wobei rohes V resultierte. Energische saure Hydrolyse gab einen Zucker, der im Papierchromatogramm neben IX noch den Fleck von 2,3-Di-O-methyl-D-galaktose (schwach) gab. Destillation im Vakuum lieferte reines Material von IX.

Der Zucker IX wurde auf beiden Wegen in ähnlicher Ausbeute (ca. 40% bezogen auf II) erhalten; die Eigenschaften beider Präparate waren sehr ähnlich²¹). Das beste Präparat zeigte $[\alpha]_D^{23} = +102,9^\circ$ (Endwert in Wasser)²³). Oxydation mit Bromwasser lieferte das amorphe Lacton X, dessen IR.-Spektrum früher³) gegeben wurde. Daraus liess sich das krist. Phenylhydrazid XI sowie das krist. Amid XII²⁰) bereiten; letzteres ist nicht der Antipode des Amids, dem CONCHIE & PERCIVAL⁵) eine entsprechende Formel zugeschrieben haben.

Der eine von uns (M. P. K.) dankt der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, auch hier für ein Stipendium, das ihm die Ausführung dieser Arbeit in Basel ermöglichte. Ferner danken wir Herrn Dr. EK. WEISS für seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben und Abkürzungen für Lösungsmittel vgl. M. P. KHARE, S. S. BHATNAGAR, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **45**, 1515 (1962).

2,3-Di-O-methyl-β-methyl-D-galaktosid-⟨1,5⟩ (II). 100 g D-Galaktose wurden mit 50 g wasserfreiem Na-Acetat und 500 ml Acetanhydrid 2½ Std. auf 100° erhitzt und gaben 105 g krist. Penta-O-acetyl-β-D-galaktose, Smp. 143–146° (aus Alk). 100 g davon wurden in 200 g HBr-AcOH-Lösung (bei 0° gesättigt) eingetragen und 2 Std. bei 20° unter öfterem Umschütteln stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 75 g krist. α-Acetobromgalaktose, Smp. 83–85° (aus Ae-Pe). 74 g davon wurden in 1110 ml abs. Me mit 74 g trockenem Pb-Carbonat 18 Std. bei 20° geschüttelt. Dann wurde filtriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Chf-Ae aufgenommen. Waschen, Eindampfen und Kristallisation aus Ae-Pe gab 56,5 g Tetra-O-acetyl-β-methyl-D-galaktosid-⟨1,5⟩, Smp. 98–99°. Verseifung mit 130 g Ba(OH)₂ + 8 H₂O gab 25,5 g reines β-Methyl-D-galaktosid-⟨1,5⟩, Smp. 184–185° aus Alk. Dieses wurde mit ZnCl₂ und Benzaldehyd umgesetzt und lieferte 30 g krist. Benzalderivat, Smp. 192–195° (aus Alk). Methylierung mit CH₃I und Ag₂O gab 26 g 2,3-Di-O-methyl-4,6-benzal-β-methyl-D-galaktosid-⟨1,5⟩ (I), Smp. 151–152° aus Ae-Pe. 1 g davon wurde in 20 ml An, 10 ml W und 0,8 ml n-HCl 3 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei die Drehung von +0,72° auf +0,17° sank. Es wurde mit BaCO₃ neutralisiert, im Vakuum vom An befreit und 3mal mit Chf ausgeschüttelt. Die verbliebene, wässrige Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit An ausgezogen und die An-löslichen Anteile im Molekularkolben bei 0,01 Torr und 115–120° Badtemperatur destilliert. Erhalten wurden 0,615 g 2,3-Di-O-methyl-β-methyl-D-galaktosid (II) als farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{24} = +20,3^\circ \pm 2^\circ$ (*c* = 1,06 in W).

Gemisch von 2,3-Di-O-methyl-6-O-tosyl-β-methyl-D-galaktosid-⟨1,5⟩(III) und 2,3-Di-O-methyl-4,6-di-O-tosyl-β-methyl-D-galaktosid-⟨1,5⟩(IV). 200 mg 2,3-Di-O-methyl-β-methyl-D-galaktosid-⟨1,5⟩ (II) wurden 2 Std. bei 0,01 Torr und 20° getrocknet, in 1,5 ml abs. Py gelöst, mit 300 mg frisch gereinigtem p-Toluolsulfochlorid versetzt und 26 Std. bei 20° verschlossen stehengelassen.

²⁰) M. BUSCH & H. STÖVE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **49**, 1063 (1916); P. A. LEVENE & J. COMPTON, *J. biol. Chem.* **111**, 325 (1935). Ausführungsform vgl. F. REBER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **29**, 343 (1946).

²¹) Es wäre wohl vorteilhafter gewesen II völlig ins Di-O-tosyl-Derivat IV und dieses in das krist. Monotosylat VI überzuführen. Letzteres sollte sich gut reinigen und durch reduktive De-O-tosylierung²²) in reines V überführen lassen.

²²) K. FREUDENBERG & F. BRAUNS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **55**, 3238 (1922); vgl. P. A. LEVENE & J. COMPTON, *J. Amer. chem. Soc.* **57**, 2306 (1935).

²³) SCHMIDT & WERNICKE⁴) fanden für ihr Präparat +73° (*c* = 1,58 in Wasser). GARDINER & PERCIVAL⁸) fanden für die L-Form –100° (*c* = 2,1 in Wasser).

Nach Zusatz von 0,2 ml W wurde nochmals 2 Std. stehengelassen. Dann wurde mit W verdünnt und mit Chf ausgeschüttelt. Die mit verdünnter HCl, Sodalösung und W gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 370 mg neutrales Rohprodukt (III + IV).

Reduktion von III und IV mit LiAlH_4 . 220 mg des amorphen Gemisches von III und IV wurden in 10 ml frisch dest. abs. Tetrahydrofuran mit 100 mg LiAlH_4 6 Std. unter Rückfluss und H_2O Ausschluss gekocht. Zuletzt wurden 2 ml Äthylacetat zugegeben und nach dem Erkalten 15 ml 20-proz. K-Na-Tartrat-Lösung. Die Mischung wurde 24 Std. im KUTSCHER-STEUDEL-Apparat mit Ae extrahiert. Die über Na_2SO_4 getrocknete Lösung gab beim Eindampfen 120 mg Rückstand (Gemisch von II, V und VI). Es wurde im Molekularkolben bei 0,01 Torr destilliert. Die Hauptmenge (84 mg = Fr. 1) destillierte bei 85° Badtemperatur. Der Rest (25 mg = Fr. 2 und 3) ging erst bei 130° Badtemperatur über. Dieses Material gab aus Ae-Pn 7 mg Kristalle, Smp. 160–163°, nach Umkristallisieren farblose schmale Plättchen, Smp. 163–167°, $[\alpha]_D^{25} = +15,2^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,56$ in An).

$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}$	Ber. C 53,32	H 6,71	S 8,90	-OCH ₃ 25,83%
(360,41)	Gef. „ 52,88	„ 6,63	„ 8,77	„ 25,36%

Die 84 mg Fr. 1 wurden nochmals destilliert. Die bei 45–50° Badtemperatur destillierenden Anteile wurden separat aufgefangen; sie bestanden vorwiegend aus V und zeigten $[\alpha]_D^{25} = -3,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,21$ in Me).

2,3-Di-O-methyl-D-fucose (IX) aus obigem Präparat. 81 mg redestillierte Fr. 1 (bei 85° Badtemperatur) wurden mit 5 ml 10-proz. HCl 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde heiss mit BaCO_3 neutralisiert, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde nochmals mit An ausgekocht. Die Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 80 mg rohen Zuckersirup, der im Pehr (System Bu/W, 22 Std.) die zwei Flecke von IX und 2,3-Di-O-methyl-galaktose zeigte. Destillation im Molekularkolben gab 40 mg Material bis 85° (Badtemperatur) und noch 23 mg bis 125° Badtemperatur. Die ersteren zeigten im Pehr immer noch schwach den Fleck der 2,3-Di-O-methyl-galaktose. Es wurde nochmals destilliert und 17 mg bis 53° Badtemperatur abgetrennt. Sie zeigten nur noch den Fleck von IX. $[\alpha]_D^{25} = +98,5^\circ$ (nach 10 Min.) und $+102,9^\circ$ (nach 1–16 Std., $c = 1,15$ in W).

2,3-Di-O-methyl-D-fuconsäure-lacton-⟨1,4⟩ (X). 30 mg 2,3-Di-O-methyl-D-fucose (IX) wurden in 0,3 ml W mit 60 mg Br_2 versetzt, 3 Std. geschüttelt und anschliessend 16 Std. bei 20° stehengelassen. Aufarbeitung wie früher³⁾ gab 25 mg destilliertes Lacton X, Sdp. (Molekularkolben) 0,02 Torr/90–110°, $[\alpha]_D^{25} = -28,3^\circ \pm 2^\circ$ (nach 5 Min.), $-38,0^\circ \pm 2^\circ$ (nach 24 Std., $c = 1,04$ in W).

Di-O-methyl-D-fuconsäure-phenylhydrazid (XI). 25 mg Di-O-methyl-D-fuconsäure-lacton-⟨1,4⟩ (X) wurden mit 20 mg reinem Phenylhydrazin 45 Min. auf 100° erhitzt. Aufarbeitung wie früher³⁾ gab 14 mg Rohprodukt. Aus feuchtem Ae 10 mg farblose Nadeln, Doppel-Smp. 102–104°/137–142°, $[\alpha]_D^{25} = +18,0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,96$ in Me).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_2$ (298,31)	Ber. C 56,36	H 7,43	N 9,39%	Gef. C 56,12	H 7,47	N 9,08%
---	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Di-O-methyl-D-fuconsäure-amid (XII)²⁰⁾. 50 mg Di-O-methyl-D-fuconsäure-lacton-⟨1,4⟩ (X) wurden in 2 ml trockenem Methanol gelöst, bei -10° mit trockenem NH_3 gesättigt und 60 Std. verschlossen bei 0° stehengelassen. Eindampfen im Vakuum gab 55 mg Rohprodukt, das nach 2 Tagen kristallisierte. Es wurde im Molekularkolben bei 0,02 Torr und 105–115° Badtemperatur sublimiert. Aus Aceton farblose schmale Blättchen, Smp. 145–146°, $[\alpha]_D^{25} = +15,7^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,08$ in Me).

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ (207,23)	Ber. C 46,36	H 8,27	N 6,76%	Gef. C 46,61	H 8,47	N 6,77%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Gemisch von 2,3-Di-O-methyl-6-jod-β-methyl-D-fucosid-⟨1,5⟩ (VII) und 2,3-Di-O-methyl-4-O-tosyl-6-jod-β-methyl-D-fucosid-⟨1,5⟩ (VIII). 410 mg Gemisch von III und IV wurden mit 820 mg NaJ in 15 ml An 2 Std. im Einschlussrohr auf 120° erhitzt. Nach Erkalten wurde das ausgeschiedene Na-Tosylat (140 mg) abgenutscht, mit An gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 2 ml W versetzt und mit Ae ausgeschüttelt. Die mit W, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und W gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Ae-Lösung gab beim Eindampfen 288 mg rohes Gemisch von VII und VIII. Eine Probe (100 mg) wurde im Molekularkolben destilliert; das bei 0,01 Torr bis 140° Badtemperatur übergehende Destillat (55 mg) enthielt 33,9% J ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_5\text{J}$, ber. 38,21%). Für die Reduktion diente das Rohprodukt.

2,3-Di-O-methyl-D-fucose (IX) aus dem Gemisch von VII und VIII. 180 mg rohes Gemisch von VII und VIII wurden in 2 ml Me mit ca. 100 mg RANEY-Nickel bei 20° in H₂-Atmosphäre geschüttelt. Innerhalb 2 Std. wurden 0,8 ml 4-proz. methanolische NaOH zugetropft²⁰). Nach Filtration wurde das Filtrat mit CO₂ neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit abs. Alk ausgezogen und die Lösung erneut im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde im Molekular Kolben bei 0,05 Torr bis 150° Badtemperatur destilliert. Vom Destillat (88 mg) wurden 80 mg wie oben mit 2,5 ml 10-proz. HCl hydrolysiert. Der erhaltene rohe Zucker (67 mg) zeigte im Pchr wieder 3 Flecke. Nach zweimaliger Destillation wurden 45 mg farbloser Sirup erhalten, $[\alpha]_D^{25} = +92,6^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1$ in W). Er zeigte im Pchr nur einen Fleck mit gleicher Laufstrecke wie das durch LiAlH₄-Reduktion bereitete Präparat.

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn E. THOMMEN im Mikrolabor unseres Instituts ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Herstellung von reiner 2,3-Di-O-methyl-D-fucose aus 2,3-Di-O-methyl- β -methyl-D-galaktosid- $\langle 1,5 \rangle$ wird beschrieben. Der amorphe Zucker liess sich als krist. 2,3-Di-O-methyl-D-fuconsäure-phenylhydrazid, sowie als 2,3-Di-O-methyl-D-fuconsäureamid charakterisieren.

Institut für Organische Chemie
der Universität Basel

180. Ein Mischungskalorimeter mittlerer Genauigkeit für kleine Flüssigkeitsmengen

von H. Arm

(1. VI. 62)

Bei thermodynamischen Untersuchungen binärer Systeme aus organischen Flüssigkeiten stellte sich das Problem, Mischungswärmen kleiner Mengen von ca. 1–4 ml unter Ausschluss von Verdampfungsfehlern zu messen. Diese Fehler können vermieden werden, wenn das Vermischen der beiden Komponenten bei Abwesenheit einer Dampfphase, z. B. unter Quecksilber, ausgeführt wird. Vorrichtungen dieser Art, teils für grössere Substanzmengen, teils mit Einrichtungen zur Zertrümmerung von Glasampullen unter Quecksilber, sind verschiedentlich publiziert worden¹). Das in dieser Arbeit beschriebene Kalorimeter besitzt eine unter Quecksilber kippbare Glocke.

Die Fig. 1 zeigt einen schematischen Querschnitt durch das Instrument. Die Mischvorrichtung ist vollständig aus rostfreiem Stahl gearbeitet und hochglanzpoliert. Sie besteht aus einer festen Glocke G 1, welche in ihrem oberen Teil, zentral angeordnet, einen unten geschlossenen Stutzen S zur Aufnahme der Kalorimeterheizung enthält. Unten in der Glocke G 1 befindet sich eine kleine bewegliche Glocke G 2 von 1,5 ml Inhalt, welche um eine in G 1 gelagerte Achse mit Hilfe eines Hebels H gekippt werden kann. Die Mischvorrichtung ist am Deckel D des Kalorimeters befestigt und vollständig in Quecksilber (Hg) eingetaucht. Der Quecksilbermeniskus kann mit einem Überlaufrohr immer auf gleiche Höhe eingestellt werden. In der Bodenplatte P sind zwei Führungsbohrungen B so angeordnet, dass die Nadelspitze einer Injektionsspritze in die obersten Punkte der

¹) Siehe z. B.: H. BRANDT, Z. physikal. Chem. 2, 104 (1954); S. N. BHATTACHARYA u. Mitarbeiter, Indian J. Phys. 33, 36 (1959); J. A. LARKIN u. Mitarbeiter, J. chem. Soc. 1961, 3425.