

man Cycloamylosen oder ihre Methyläther mit Mineralsäuren hydrolysiert²⁰), so steigt die Drehung zunächst an, um alsdann wieder abzusinken und schließlich bei der Gleichgewichtsdrehung der Glucose bzw. Trimethyl-glucose auszulaufen. Dies kommt daher, daß mit hydrolytischer Spaltung der ersten Bindung die Cycloamylosen in offenkettige Oligosaccharide übergehen, die eine andere Konstellation (Konformation) annehmen können und wie die Amylose eine höhere Drehung als die ringförmige Verbindung besitzen.

Äquatoriale Hydroxyle in der Cellulose. Wasserstoff-Bindungen in Cellulose und Stärke

Die Hydroxyle 2 und 3 stehen bei den Cycloamylosen und den gewundenen Teilen der Stärkeketten in der Mittelstellung zwischen axialer und äquatorialer Anordnung. Bei

einer Schraubenwindung aus 6 Glucose-Einheiten verzahnt sich das Hydroxyl 6 der unteren Windung mit den Hydroxylen 2 und 3 der darüber stehenden Windung. Bei den ringförmigen Cycloamylosen tritt während der Kristallisation dasselbe ein²⁵). Die Hohlzylinder setzen sich infolgedessen aufeinander und bilden lange Röhren. Bei der Cellulose (Sesselform) liegen Hydroxyl 2 und 3 äquatorial (1940)^{13,12}) und Hydroxyl 6 kann sich gleichfalls äquatorial einordnen, was bei der intermolekularen Verzahnung von Kette zu Kette von großer Bedeutung ist. Im 6-Ring der Pyranosen liegt das Kohlenstoff-Atom 4 dem Atom 1 gegenüber. Polysaccharide mit 1,4-Verknüpfung haben daher eine regelmäßige Anordnung als andere. Es ist die Besonderheit der Glucose in β -1,4-Bindung Ketten von der Art der Cellulose und in α -1,4-Bindung solche von der Art der Stärke bilden zu können^{25, 13, 12}).

Ein eingegangen am 27. März 1957 [A 803]

Fortschritte auf dem Gebiet der Oligosaccharide

Von Dr. MARY GRACE BLAIR und Dr. W. PIGMAN

University of Alabama Medical and Dental Schools, Birmingham, Alabama, USA.

Es wird eine Übersicht über die Struktur der wichtigsten Di- und höheren Oligosaccharide gegeben.
Ferner werden die älteren und neueren Methoden der Synthesen dieser Stoffe behandelt*).

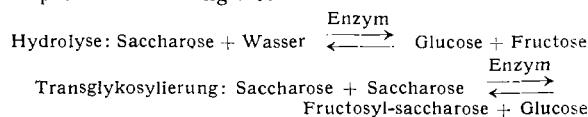
Bedeutung und Vorkommen

Der von Burckhardt Helferich¹) geprägte Begriff „Oligosaccharide“ beruht auf der Erkenntnis, daß sich die Eigenschaften, Synthesen und Reaktionen dieser Körperlasse weitgehend von denen der Polysaccharide und höheren Monosacchariden unterscheiden. Der entscheidende Schritt für die Synthese von Oligosacchariden besteht in der Kondensation von einigen wenigen (griechisch δαλγος) Monosacchariden, wodurch sie sich von den letzteren unterscheiden. Von den Polysacchariden unterscheiden sie sich wiederum durch das Fehlen langer Ketten und der charakteristischen starken intermolekularen Kräfte.

Die meisten bekannten Oligosaccharide sind in der Natur vorkommende Substanzen oder Produkte der partiellen sauren oder enzymatischen Hydrolyse der Polysaccharide²). Durch chemische Synthese und mehr noch durch die Entdeckung der Transglykosylierung ist ihre Zahl langsam im Zunehmen begriffen³).

Helferich machte die Feststellung: „Die Erforschung des Schlosses, d. h. des Substrates, das durch den Schlüssel (das Enzym) geöffnet wird, liefert wertvolle Erkenntnisse über die Struktur des Enzyms“⁴). Fischer, Helferich, Bergmann und ihre Mitarbeiter, die vor allem mit Enzymen arbeiteten, die nunmehr als Hydrolasen bekannt sind, haben durch ihre Studien über die Spezifität dieser Enzyme die Grundlagen für vieles geschaffen, was wir heute über die Enzym-Funktion wissen, insbes., was die „Haftstelle“ angeht. Die hier gebrauchten Begriffe lassen sich anscheinend

auch ohne weiteres auf die Transglykosylierung übertragen. Von hydrolytischen Vorgängen unterscheiden sie sich insofern, als an Stelle von Wasser ein anderer Zucker als Acceptor-Moleköl fungiert:



Hier liegt eine Analogie zu der bei den Peptiden bekannten Transferierung von Aminosäuren vor.

Saccharose findet sich ganz allgemein in den Säften höherer Pflanzen. Auch die Raffinose ist weit verbreitet. Viele andere Oligosaccharide — z. B. Gentianose und Vicianose — kommen hingegen nur in besonderen Arten vor. Die bekannte Maltose und Cellobiose waren lange lediglich als Hydrolysenprodukt der Stärke, bzw. der Cellulose bekannt. Cellobiose ist jedoch neuerdings als die Zuckerkomponente der Ustilaginsäure (ustilagic acid) erkannt worden. Letztere ist ein Antibiotikum von glykosidischer Struktur⁵). Lactose ist ein wichtiger Bestandteil der Milch der Säugetiere und ist das einzige Oligosaccharid, das in höheren Tieren in reichlicher Menge vorhanden ist. In Pflanzen ist sie selten zu finden²).

Diese Unterschiede in der Art der Verbreitung und die eigenartigen mannigfaltigen Kombinationsmöglichkeiten bei den Oligosacchariden machen interessante Spekulationen über ihre Funktion und ihren Zweck möglich. Es scheint, daß eine der Hauptaufgaben der weiter verbreiteten Oligosaccharide pflanzlicher Herkunft darin besteht, die für chemische Reaktionen notwendige freie Energie bereit zu halten. Bei den Tieren scheinen Verbindungen mit analoger Funktion im allgemeinen die Phosphorsäureester und das Glykogen zu sein. Ein ähnliches Verhalten der Peptid-Bindungen, z. B. derjenigen im Serumalbumin wird wahrscheinlich durch das schnelle „turn over“ einiger Peptide und das Auftreten von Trans-Peptidierungen angezeigt.

^{*)} In diesem Aufsatz wird die Nomenklatur, wie sie im Jahre 1952 von der American Chemical Society und der Chemical Society (London) vereinbart wurde, benutzt. Diese in unserem Lande nur teilweise benutzte Nomenklatur ist in der Übersetzung mit geringfügigen Änderungen beibehalten worden.

¹⁾ B. Helferich, E. Böhm u. S. Winkler, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 989 [1930].

²⁾ Allgemeiner Literaturnachweis: W. Pigman, The Carbohydrates, herausgeg. v. W. Pigman, Academic Press, New York 1957.

³⁾ Vgl. das von W. Z. Hassid u. C. E. Ballou verfaßte IX. Kapitel in dem unter 2) zitierten Werk, S. 478; J. Edelman, Advances in Enzymology 17, 189 [1956]; The Mechanism of Enzyme Action, herausgeg. v. W. D. McElroy u. B. Glass, John Hopkins Press, Baltimore 1954.

⁴⁾ B. Helferich in „The Enzymes“, herausgeg. v. J. B. Sumner u. K. Myrbäck, Bd. 1, pt. 1, Academic Press, New York 1950, S. 109.

⁵⁾ R. U. Lemieux, J. A. Thorn u. H. F. Bauer, Canad. J. Chem. 31, 1054 [1953].

Für die systematische Nomenklatur, die in dem vorliegenden Aufsatz angewandt wurde, waren die von der American Chemical Society herausgegebenen Richtlinien maßgebend⁶⁾. Diese schließen sich, soweit die Disaccharide betroffen sind, den von Bergmann⁷⁾ angegebenen Regeln an. Bergmann wies darauf hin, daß das schnelle Anwachsen der in ihrer Struktur bekannten Disaccharide eine systematische Festlegung der Stellung der Substituenten notwendig macht. Das hier benutzte Nomenklatursystem ist noch größeren Anforderungen gewachsen. Es erlaubt darüber hinaus zwischen Substitutionen am Sauerstoff und Kohlenstoff zu unterscheiden, wie es auch auf die Kennzeichnung der Ringspannweite Rücksicht nimmt.

Einige neue Oligosaccharide

Homologe Reihen

Verschiedene homologe Reihen von Oligosacchariden sind durch partielle Hydrolyse von Polysacchariden dargestellt worden. Die aus dem Xylan der Maiskolben zu gewinnenden kristallisierten Zucker enthalten eine bis sieben Xylose-Einheiten⁸⁾. Diese besitzen vermutlich ausschließlich $\beta,1\rightarrow 4$ -glykosidische Bindungen, wie man sie dem zugrunde liegenden Polysaccharid zugeschrieben hat. Ausgehend von der Cellulose läßt sich eine analoge Reihe gewinnen, die aus sieben kristallisierten Acetaten besteht^{9,10)}. Weniger genau charakterisierte oder weniger umfangreiche Reihen sind auch aus Stärke¹¹⁾, aus Dextrans¹²⁾, aus Galaktan¹²⁾, aus Inulin¹²⁾ und aus Mannan¹³⁾ erhalten worden. Verschiedene dieser homologen Reihen können auch durch Einwirkung von Enzymen gebildet werden. Eine analoge Reihe, deren kristallisierte Glieder sich bis zur Pentose erstreckt, konnte durch Einwirkung von Dextransucrase gewonnen werden. Die einzelnen Glieder besitzen ausschließlich $\alpha,1\rightarrow 6$ -glykosidische Bindungen¹⁴⁾. Im allgemeinen dienen die durch saure Hydrolyse gewonnenen Reihen zur Kontrolle für die bei enzymatischen Transglykosylierungsreaktionen gebildeten glykosidischen Bindungen.

Die Glieder einer homologen Reihe zeigen regelmäßige Änderungen im Schmelzpunkt, in der optischen Drehung, in den Löslichkeitsverhältnissen und im Adsorptionsverhalten⁸⁻¹⁴⁾. Die beobachteten Regelmäßigkeiten bei derartigen Änderungen der Eigenschaften stehen in Übereinstimmung zu den Ergebnissen der Perjodsäureoxydation und dem Verhalten gegenüber Enzymen. Sie führen zu der Erkenntnis, daß man der Stachyose lange Zeit eine falsche Formel gegeben hatte¹⁵⁾. Die korrekte, durch Methylierungsstudien erhärtete Formel der Stachyose entspricht der Struktur des $O-\alpha-D$ -Galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- $O-\alpha-D$ -galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- $O-\alpha-D$ -glucopyranosyl- $\beta-D$ -fructofuranosids.

Oligosaccharide tierischen Ursprungs

Das wichtigste freie Oligosaccharid der Säugetiere ist die Lactose, die ein wichtiger Bestandteil der Milch ist. Die Frauenmilch enthält im allgemeinen mehr Lactose (durch-

schnittlich etwa 7%) als die Kuhmilch (5%). Die Lactose ist normalerweise begleitet von geringen Mengen anderer Oligosaccharide, die mit der Milch der jeweils untersuchten Species etwas wechseln. Sieht man von der Lactose ab, dann beträgt die Zuckerkonzentration der Frauenmilch etwa 3 g/l. Die ehemalige „Gynolactose“ von Polonovski und Lespagol erwies sich nach erneuten Untersuchungen mittels chromatographischer Verfahren durch R. Kuhn und Mitarbeiter¹⁶⁾ als ein Gemisch. Über seine Zusammensetzung unterrichtet die Tabelle 1.

Trisaccharid (Komponente IV)	10 %
Tetrasaccharid (Komponente IIIc)	15 %
Pentasaccharid (Komponente IIIB)	8 %
Pentasaccharid (Komponente IIIa)	4 %
Hexasaccharid (Komponente IIc)	7 %
Höhere Oligosaccharide	56 %

Tabelle 1

Das Trisaccharid verdient besonderes Interesse, da es L-Fucose enthält. Obwohl die Gegenwart von L-Fucose Beziehungen zu den Blutgruppensubstanzen vermuten läßt, so scheint sich doch das Trisaccharid in etwa gleichen Mengen in der Milch von Frauen, die verschiedenen Blutgruppen (A, B, 0) angehören, zu finden. Seine Zusammensetzung entspricht der Fucosyl-lactose:

$O-\alpha-L$ -Fucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- $O-\beta-D$ -galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- $O-D$ -glucose.

Das Tetrasaccharid wird als „Lacto-N-tetraose“ bezeichnet. Es ist in seiner Zusammensetzung insofern ungewöhnlich, als es Glucosamin enthält. Seine Formel ist $O-\beta-D$ -Galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-N-acetyl-2-amino-2-desoxy- $O-\beta-D$ -glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- $O-\beta-D$ -galaktopyranosyl- D -glucose. Eines der Pentasaccharide („Lacto-N-fucopentaose“) läßt sich von der „Lacto-N-tetraose“ durch Substitution eines 2-O- $\alpha-L$ -fucopyranosyl-Restes in der endständigen Galaktosyl-Gruppe ableiten. Die partielle Hydrolyse der in der Milch enthaltenen Oligosaccharide hat ebenfalls einige neue Oligosaccharide geliefert.

Lactose kommt auch gebunden an Lactaminsäure vor, woraus sie leicht durch schwache Säuren oder Influenza-Virus abgespalten werden kann. Die unter sich verwandten Substanzen Lactaminsäure, Neuraminsäure und Sialinsäure werden im allgemeinen vergesellschaftet mit vielen animalischen Polysacchariden und Gewebebestandteilen vorgefunden¹⁷⁾. Über ihre Zusammensetzung besteht noch keine völlige Klarheit²⁾. Die Substanzen sind weit verbreitet und von erheblichem Interesse, da sie bei vielen Entzündungen in vermehrtem Maße gebildet werden. Die Ergründung ihrer Struktur stellt für den auf diesem Gebiet arbeitenden Chemiker ein Hauptanliegen dar.

Während der letzten Jahre sind entscheidende Fortschritte auf dem Gebiet tierischer Polysaccharide gemacht worden²⁾. Die saure oder die enzymatische Hydrolyse dieser Produkte, die gewöhnlich zum Zwecke der Strukturaufklärung unternommen wurde, hat zur Isolierung und Identifizierung einer Anzahl neuer Disaccharide geführt. Als Struktureinheit der wichtigen Hyaluronsäure von K. Meyer ist die Hyalobiuronsäure, 3-O-($\beta-D$ -glucopyranosyl-uronsäure)-2-amino-2-desoxy- D -glucose¹⁸⁾, anzusehen. Heparosinsulfat aus dem Heparin enthält dieselben beiden Monosaccharid-Einheiten¹⁹⁾. Es unterscheidet sich insofern von Hyalobiuronsäure, als es ein Schwefelsäureester ist. Die

⁶⁾ Amer. chem. Soc. Official Reports, Chem. Engng. News 31, 1776 [1953].

⁷⁾ M. Bergmann u. H. Schotte, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 1564 [1921].

⁸⁾ R. L. Whistler u. C. C. Tu, J. Amer. chem. Soc. 75, 645 [1953].

⁹⁾ L. Zechmeister u. G. Tóth, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 854 [1931].

¹⁰⁾ M. L. Wolfrom u. J. C. Dacons, J. Amer. chem. Soc. 74, 5331 [1952].

¹¹⁾ W. J. Whelan, J. M. Bailey u. P. J. P. Roberts, J. chem. Soc. [London] 1953, 1293.

¹²⁾ D. French u. G. M. Wild, J. Amer. chem. Soc. 75, 2612 [1953].

¹³⁾ J. K. N. Jones u. T. J. Painter, J. chem. Soc. [London] 1957, 669.

¹⁴⁾ R. W. Jones, A. Jeanes, C. S. Stringer u. H. M. Tsuchiya, J. Amer. chem. Soc. 78, 2499 [1956].

¹⁵⁾ D. French, G. M. Wild u. W. J. James, J. Amer. chem. Soc. 75, 3664 [1953]; D. French, Advances in Carbohydrate Chem. 9, 149 [1954]; R. A. Laidlaw u. C. B. Wylam, J. chem. Soc. [London] 1953, 567.

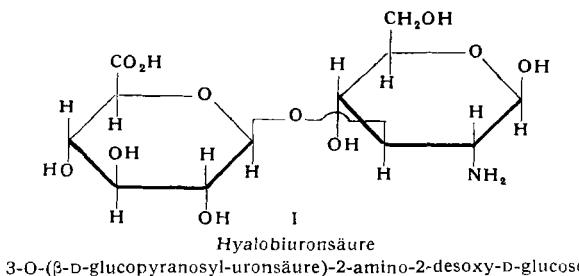
¹⁶⁾ R. Kuhn, H. H. Baer u. A. Gauhe, Chem. Ber. 88, 1135 [1955]; ebenda 89, 1027, 2514 [1956]; R. Kuhn u. H. H. Baer, ebenda 87, 1560 [1954].

¹⁷⁾ G. Blix, E. Lindberg, L. Odin u. I. Werner, Acta Soc. Med. Upsaliensis 51, 1 [1956]; R. Kuhn u. R. Brossmer, Chem. Ber. 89, 2013 [1956].

¹⁸⁾ B. Weismann u. K. Meyer, J. Amer. chem. Soc. 76, 1753 [1954].

¹⁹⁾ A. B. Foster u. A. J. Huggard, Advances Carbohydrate Chem. 10, 335 [1955]; R. W. Jeanloz, Proc. Intern. Congr. Biochem., 3rd Congr., Brussels, 5, 1955.

Konfiguration seiner glykosidischen Bindung konnte noch nicht eindeutig ermittelt werden. Ein analoges Disaccharid,



das aus dem wichtigen Chondroitinsulfat-A gewonnen wird, ist Chondrosin (3-O-(β-D-glucopyranosyl-uronsäure)-2-amino-2-desoxy-D-galaktose)²⁰). In einer sehr ungewöhnlichen Reaktion wird das Chondroitin durch Hyaluronidase aus *Pneumococcus*-Bakterien zu einem Disaccharid abgebaut, dessen eine Monosaccharid-Komponente eine Doppelbindung enthält²¹).

Diese Produkte tierischen Ursprungs stellen die Analoga zu den sogenannten „Aldobiuronsäuren“ dar, die häufig bei der sauren Hydrolyse holzartiger Materialien anfallen²²). Die glykosidische Bindung in den Uronsäuren widersteht der Hydrolyse viel stärker als die in einfachen Zuckern oder in Aminozuckern.

Das Mucin des Schweinemagens liefert unter milden hydrolytischen Bedingungen ein Disaccharid, das als wachstumsfördernder Faktor für *Lactobacillus bifidus* wirksam ist. Es konnte gezeigt werden, daß es sich hierbei um 4-O-β-D-Galaktopyranosyl-N-acetyl-2-amino-2-desoxy-D-glucose handelt. Es wird ebenfalls durch partielle Hydrolyse der Blutgruppensubstanzen des Mekoniums gebildet²²).

Fortschritte auf dem Gebiet der Arbeitsmethodik

Trennung von Gemischen von Oligosacchariden

Die meisten Gewinnungsmethoden von Oligosacchariden, sei es, daß sie aus Naturprodukten oder auch durch chemische Synthese hergestellt werden, erfordern die Trennung von komponentenreichen Gemischen. Ausgezeichnete Arbeiten, beispielsweise die von Zechmeister über die aus der Cellulose erhältlichen Oligosaccharide, beruhen auf dem direkten Auskristallisieren der Oligosaccharide oder deren Derivaten aus komponentenreichen Gemischen. Durch Einführung der Chromatographie in die Kohlenhydratchemie²³) hat sich die Trennung derartiger Gemische weitgehend vereinfacht. Solche chromatographischen Trennungsmethoden haben sich bei der Erforschung enzymatischer und chemischer Vorgänge sowie bei der Strukturmittlung von Oligosacchariden als sehr wertvoll erwiesen. Als Adsorbentien sind besonders nützlich das handelsübliche hydratisierte Magnesiumsilikat „Magnesol“ (wird bei acetylierten Zuckern verwendet)²⁴) und Aktivkohle²⁵) (für freie Oligosaccharide). Seltener wird Gebrauch gemacht von Cellulose als Trägersubstanz bei der Verteilungchromatographie an Säulen. Lemieux²⁶) findet, daß der mit Säure behandelte „Cellit“ 535 (ein im Handel erhältliches Kieselgurpräparat) der Cellulose als Trägersubstanz bei der Vertei-

- ²⁰) E. A. Davidson u. K. Meyer, J. Amer. chem. Soc. 76, 5686 [1954].
- ²¹) P. Hoffman, K. Meyer u. A. Linker, J. biol. Chemistry 219, 653 [1956]; A. Linker u. K. Meyer, Nature [London] 174, 1192 [1954].
- ²²) F. Zilliken, P. N. Smith, R. M. Tomarelli u. P. György, Archiv Biochem. Biophysics 54, 398 [1955]; R. Kuhn u. W. Kirschenlohr, Chem. Ber. 87, 560, 1547 [1954].
- ²³) W. W. Binkley, Advances Carbohydrate Chem. 10, 55 [1955].
- ²⁴) W. H. McNeely, W. W. Binkley u. M. L. Wolfrom, J. Amer. chem. Soc. 67, 527 [1945].
- ²⁵) R. L. Whistler u. D. F. Dursa, J. Amer. chem. Soc. 72, 677 [1950].
- ²⁶) R. U. Lemieux, C. T. Bishop u. C. E. Pelleter, Canad. J. Chem. 34, 1365 [1956].

lungchromatographie überlegen ist. Papierchromatographische Untersuchungen²⁷) liefern dabei häufig erste Anhaltspunkte.

Strukturbestimmungen

Die Methylierungsmethoden, wie sie von Purdie, Irvine, Haworth und ihren Mitarbeitern entwickelt worden sind, stellen immer noch eines der zuverlässigsten Verfahren für die Strukturbestimmung von Oligosacchariden dar. Was die dabei einsetzbaren Substanzmengen als auch die Aufarbeitungsmethoden angeht, so kann man sagen, daß hier durch die Einführung der Chromatographie^{28, 29}) für die Trennung und Identifizierung der methylierten Zucker umwälzende Resultate erzielt worden sind. Bei weniger hohen Anforderungen bedient man sich im allgemeinen der Oxydation mit Perjodsäure²⁸).

Für die Strukturbestimmung von Uronsäuren wird in zunehmendem Maße davon Gebrauch gemacht, diese durch Reduktion in stabilere Verbindungen überzuführen. Ebenso lassen sich so die reduzierenden Endgruppen von Oligosacchariden vor der Hydrolyse festlegen²⁹). Reduktion ist auch ein wirksames Mittel, um bei Methylierungen im alkalischen Medium Zersetzung zu vermeiden¹⁶).

Die Synthesen von Oligosacchariden

Die meisten der üblichen Disaccharide sind synthetisiert worden, so daß 1951 behauptet werden konnte: „Von den gewöhnlichen Zuckern sind für den auf dem Gebiete der Kohlenhydrat-Chemie synthetisch arbeitenden Chemiker nur noch diejenigen von Interesse, deren glykosidische Bindungen denen der Saccharose und der Maltose entsprechen³⁰). Inzwischen sind Rohrzucker, Trehalose und Maltose synthetisiert worden, jedoch waren die Ausbeuten so gering, daß das Problem nur als formal gelöst anzusehen ist. Vom Standpunkt der chemischen Synthese aus gesehen, können sogar selbst heute nur Disaccharide mit 1→6 glykosidischer Bindung in befriedigender Ausbeute gewonnen werden, und α-D-glykosidische Bindungen lassen sich nicht gerade leicht herstellen. Darüber hinaus ist man rein synthetisch nur bis zur Tetraose-Stufe vorgestoßen. Dieser Schritt gelang fast gleichzeitig Vogel³¹), Helferich^{32, 33}) und Zemplén³⁴). Anscheinend wagte sich kein anderer an das Problem der Synthese höherer Oligosaccharide heran.

Die Entstehung eines Disaccharides aus einem Monosaccharid macht die Bildung einer neuen halbacetalischen Bindung notwendig. Die hierzu gebräuchlichen allgemeinen Methoden sind: Direkte Wasserabspaltung, Abfangen von Halogenwasserstoff, wenn man einen Halogenzucker als Ausgangsmaterial nimmt, Öffnung eines Anhydrid-Ringes durch Addition eines zweiten Zuckers und Eliminierung von Natriumchlorid aus natrium- und halogen-haltigen Zucker-Derivaten. Auch aus schon vorhandenen Oligosacchariden können neue durch Anomerisierungsreaktionen gewonnen werden. Außerdem sind durch Umlagerungsreaktionen, die bei den Monosacchariden gut bekannt sind, neue Oligosaccharide zugänglich.

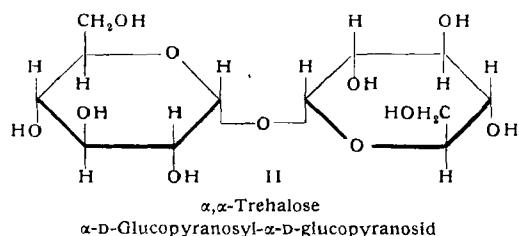
Im folgenden sollen nur die Methoden der Anomerisierung und die Verfahren zur Herstellung neuer glyko-

- ²⁷) G. N. Kowkabany, Advances Carbohydrate Chem. 9, 303 [1954].
- ²⁸) J. W. Green, in Fußnote 2), Kap. VI, S. 299.
- ²⁹) S. Leskowitz u. E. A. Kabat, J. Amer. chem. Soc. 76, 4887 [1954]; B. Lythgoe u. S. Trippett, J. chem. Soc. [London] 1950, 1983; G. A. Adams u. C. T. Bishop, J. Amer. chem. Soc. 78, 2842 [1956]; M. L. Wolfrom u. K. Arno, J. Amer. chem. Soc. 74, 5583 [1952].
- ³⁰) W. L. Evans, D. D. Reynolds u. E. A. Talley, Advances Carbohydrate Chem. 6, 27 [1951].
- ³¹) H. Vogel u. H. Debowska-Kurnicka, Helv. chim. Acta 11, 910 [1928].
- ³²) B. Helferich u. H. Bredereck, mit W. Schäfer u. K. Bauerlein, Liebigs Ann. Chem. 465, 166 [1928].
- ³³) B. Helferich u. R. Goetz, Ber. dtsc. chem. Ges. 64, 109 [1931].
- ³⁴) G. Zemplén u. A. Gerecs, ebenda 64, 2458 [1931].

sidischer Bindungen bei den Oligosaccharid-Synthesen behandelt werden. Auf diesem Gebiet haben *Burckhardt Helferich* und seine Mitarbeiter Bedeutendes geleistet.

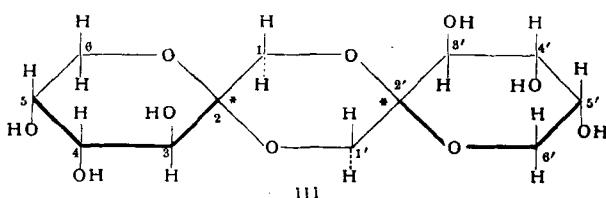
Synthesen durch direkte Wasserabspaltung

Bevor andere Methoden bekannt waren, hat man sehr häufig versucht, Zucker oder Zucker-Derivate durch Wasserabspaltung in Disaccharide umzuwandeln. Später hoffte man dieses Verfahren auch zur Bildung α -glykosidischer Bindungen im Rohrzucker und in der α , α -Trehalose anwenden zu können (II). Im übrigen begegnet man bei der Hydrolyse von Polysacchariden Reversionsreaktionen, die durch Säure katalysiert werden. Dies ist für die Strukturermittlung der Stärke und des Inulins von Interesse³⁵⁾ gewesen.



Jede Hydroxyl-Gruppe in der Zucker-Moleköl ist in der Lage, mit der glykosidischen Hydroxyl-Gruppe einer zweiten Zuckermoleköl zu reagieren. Dies konnte durch Erhitzen von angesäuerten Glucose-Lösungen gezeigt werden. Die Kondensation der Hydroxyl-Gruppe am C₆, als der reaktionsfähigsten Stelle, lieferte Gentiobiose (mit β -glykosidischer Bindung) und Isomaltose (mit α -glykosidischer Bindung); durch Kondensation am C₅ wurde 5-O- β -D-Glucopyranosyl-D-glucose gebildet; bei Reaktion am C₄ resultierten Cellobiose (mit β -glykosidischer Bindung) und Maltose (mit α -glykosidischer Bindung); Reaktion am C₃ lieferte Nigerose (mit α -glykosidischer Bindung), am C₂ Sophorose (mit β -glykosidischer Bindung), am C₁ Trehalose (mit α , α - und β , β -glykosidischer Bindung³⁶⁾). Die noch fehlenden anomeren Formen mögen sich ebenfalls gebildet haben, konnten aber nicht isoliert werden. Außerdem entstanden nicht identifizierte Produkte von höherem Molekulargewicht.

Die durch Säuren katalysierte Wasserabspaltung der Fructose lieferte sieben kristallisierte Dimere, von denen jedes durch Abspaltung von zwei Molekülen Wasser gebildet worden war³⁷⁾. Diese enthalten den sehr stabilen 1,4-Dioxan-Ring. Sie werden auf folgende Weise gebildet: Die Hydroxyl-Gruppen an den Kohlenstoff-Atomen C₂ jeweils einer Fructosemoleköl reagieren wechselseitig mit den Hydroxyl-Gruppen der Kohlenstoff-Atome C₁ oder C₃ der anderen Fructosemoleköl. Diese Dimeren — Diheterolaevulosan I (vgl. Formel III), II, III und IV und Difructose-anhydrid



*) Konfiguration unbekannt.

Diheterolaevulosan I (Di-D-fructopyranose 1,2':2,1'-dianhydrid)

³⁵⁾ A. Thompson, K. Anno, M. L. Wolfrom u. M. Inatome, J. Amer. chem. Soc. 76, 1309 [1954]; E. J. McDonald, Advances Carbohydrate Chem. 2, 253 [1946].

³⁶⁾ J. C. Sowden u. A. S. Spriggs, J. Amer. chem. Soc. 78, 2503 [1956].

³⁷⁾ M. L. Wolfrom, H. W. Hilton u. W. W. Binkley, J. Amer. chem. Soc. 74, 2867 [1952]; B. Wickberg, Acta chem. scand. 8, 436 [1954].

I, II und III — sind eigentlich cyclische Oligosaccharide vom geringst möglichen Polymerisationsgrad. Sieht man von der Zahl der Monosaccharid-Einheiten ab, dann sind sie als Analoga der Schardingerschen Dextrine der Glucose-Familie anzusprechen. Die ersten beiden Glieder ließen sich auch durch Kochen einer konzentrierten Fructoselösung bei Abwesenheit von Säuren oder eines anderen Katalysators gewinnen³⁸⁾. Zwei ähnliche cyclische Disaccharide konnten ausgehend von der Sorbose erhalten werden³⁹⁾.

Von historischem Interesse sind die Untersuchungen von *Purdie* und *Irvine*⁴⁰⁾ über die Einwirkung von Chlorwasserstoff auf 2,3,4,6-Tetra-O-methyl-D-glucopyranose in Benzol bei einer Temperatur von 120 °C; ferner die Studien *Fischers* und *Delbrück's*⁴¹⁾ über die Einwirkung von Phosphorpentoxyd auf 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose in Chloroform bei Zimmertemperatur. Obgleich bei diesen Versuchen nur geringe Mengen von trehaloseartigen Derivaten gebildet wurden, wiesen diese Untersuchungen doch darauf hin, daß man bei der Synthese nur dann einwandfreie Präparate erhält, wenn die funktionellen Gruppen der intermediären Produkte in geeigneter Weise blockiert waren. Dies ist besonders nötig, wenn eine Synthese zur Strukturaufklärung herangezogen werden soll. Es wurde ebenfalls beachtet, daß Zucker-Derivate bessere Löslichkeitseigenschaften aufweisen als die freien Zucker selbst und daher von größerem Nutzen bei solchen Reaktionen sind.

Pictet und *Vogel*^{31), 42, 43)} studierten eingehend das Verhalten von Zuckern bei der Behandlung mit Zinkchlorid oder mit Phosphorpentoxyd in einem inerten Lösungsmittel. Sie untersuchten ferner das Verhalten im Vakuum bei Gegenwart und bei Abwesenheit von Zinkchlorid. Sie berichteten, daß sich geringe Mengen natürlicher Zucker einschließlich Saccharose, Maltose, vielleicht auch Lactose und Raffinose gebildet hatten; wurde von der Hepta-O-acetyl-maltose ausgegangen, dann ließ sich ein Tetrasaccharid vom Trehalose-Typ nachweisen³¹⁾. Da die Synthese des Rohrzuckers sich als nicht reproduzierbar erwies, sind auch die anderen Arbeiten dieser Forscher über derartige Synthesen zum größten Teil und wahrscheinlich ungerechterweise unbeachtet geblieben.

Unter den vielen Versuchen, die Saccharose zu synthetisieren⁴⁴⁾, finden sich die Arbeiten von *Irvine*, *Oldham* und *Skinner*⁴⁵⁾. Sie berichteten in vorsichtiger Form, daß es ihnen nicht gelang, die angebliche Synthese von *Pictet* und *Vogel* zu reproduzieren; unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen gelang ihnen weder der Umsatz von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose mit 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-fructofuranose noch mit 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-fructofuranosylchlorid. *Pictet* selbst war nicht in der Lage, seine Synthese, über die er erst kurz vorher berichtet hatte, zu reproduzieren. Deshalb mußte sein Anspruch auf eine Saccharose-Synthese als unberechtigt angesehen werden. Da sich dabei aber häufig geringe Mengen von Isosaccharose und zwar bis zu 5% gebildet hatten, könnte Saccharose vielleicht in Spuren im sirupösen Rückstand vorhanden gewesen sein. Jedoch ergaben umfassende chromatographische Untersuchungen des mit Phosphorpentoxyd behandelten Gemisches aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-

³⁸⁾ M. L. Wolfrom u. M. G. Blair, J. Amer. chem. Soc. 70, 2406 [1948].

³⁹⁾ M. L. Wolfrom u. H. W. Hilton, ebenda 74, 5334 [1952].

⁴⁰⁾ T. Purdie u. J. C. Irvine, J. chem. Soc. [London] 87, 1022 [1905].

⁴¹⁾ E. Fischer u. K. Delbrück, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 2776 [1909].

⁴²⁾ A. Pictet u. H. Vogel, Helv. chim. Acta 10, 588 [1927]; 11, 209, 436, 898 [1928]; C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 186, 724 [1928]; Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 1418 [1929].

⁴³⁾ A. Pictet, Helv. chim. Acta 16, 144 [1933].

⁴⁴⁾ I. Levi u. C. B. Purves, Advances Carbohydrate Chem. 4, 27 [1949].

⁴⁵⁾ J. C. Irvine, J. W. H. Oldham u. A. F. Skinner, J. Amer. chem. Soc. 51, 1279 [1929].

glucopyranose und 1.3.4.6-Tetra-O-acetyl- α -D-fructofuranose, daß sich auch nicht eine Spur von Saccharose gebildet hatte. Die Fraktionen der chromatographischen Trennung wurden auch mit dem empfindlichen Diazouracil-Test untersucht⁴⁶).

Synthesen von Schlubach und Mitarbeitern führten ebenfalls zu Derivaten vom Trehalose-Typ⁴⁷) und zu Isosaccharose⁴⁸).

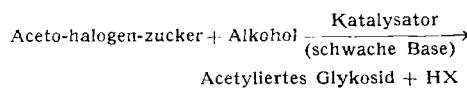
Eine vor kurzem angestellte erneute Untersuchung⁴⁹) über die Wasserabspaltung der 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucose führte nur zu geringen Mengen (etwa 10%) kristallisierbarer Substanzen, nämlich zur α , β - und zur β , β -Trehalose. Andererseits ließ sich aus 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktose α , α -Galaktobiose in 5% Ausbeute gewinnen; ein β , β -Isomeres konnte nicht isoliert werden.

In 2- und 3-Stellung verknüpfte Disaccharide lassen sich in guter Ausbeute nach der Zinkchlorid- oder PCl_5 -Methode aus solchen Monosaccharid-Derivaten gewinnen, die lediglich das entspr. Hydroxyl nicht blockiert enthalten⁵⁰). Dabei dienten als Ausgangsmaterialien 1.3.4.6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranose (zugänglich über das 2-O-Trichlor-acetyl-3.4.6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-chlorid) und 1.2-O-Isopropyliden-4.6-O-benzyliden- α -D-glucopyranose. Über Kombinationen von Glucose mit Galaktose und Mannose wurde ebenfalls berichtet. Die Überprüfung dieser Arbeiten ist wünschenswert.

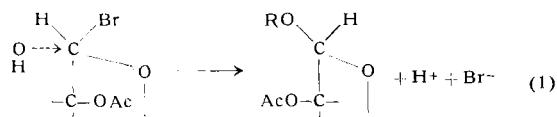
Die Koenigs-Knorr-Reaktion

Über den Reaktionsmechanismus

Die ersten, vom strukturellen Standpunkt aus gesehen bedeutungsvollen Synthesen von Oligosacchariden waren die Darstellung von Gentiobiose⁵¹⁻⁵⁴), Melibiose⁵²), Vicianose⁵²), Primverose⁵⁵), Allolactose^{56, 57} und verschiedenen rein synthetischen Di-⁵²), Tri-⁵⁸ und Tetrasacchariden^{52, 53}). Die Synthesen dieser Substanzen wurden von Helferich und seinen Mitarbeitern 1926-1933 ausgeführt. Hierbei handelte es sich ausschließlich um solche Oligosaccharide, deren jeweilige Komponenten in 1-6 Stellung miteinander verknüpft waren. Bei ihrer Darstellung spielte ein mit nur einer freien Hydroxyl-Gruppe behaftetes Zucker-Derivat die Rolle des Alkohols:

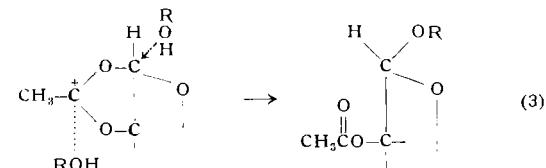
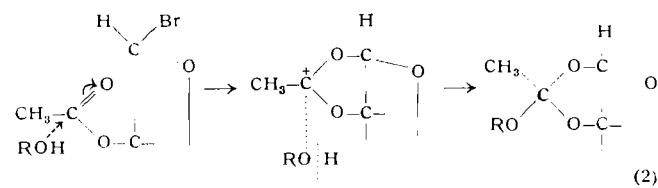


Mit der Synthese von Methyl-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid 1901 führten Koenigs und Knorr⁵⁹) diese Reaktion zum Aufbau von Glykosiden ein. Sie und andere Forscher konnten bald zeigen, daß das gefundene Verfahren weithin anwendbar war. Die Koenigs-Knorr-Reaktion verläuft unter den üblichen Reaktionsbedingungen und Verwendung der üblichen Katalysatoren wie Silbercarbonat oder Silberoxyd, gemäß Gleichung (1) wenn das Halogen und die benachbarte Acetyl-Gruppe des O-Acylglykosylhalogenids in cis-Stellung zueinander stehen.



Emil Fischer⁶⁰) wies 1911 auf die Verwandtschaft dieser Reaktion mit den länger zurückliegenden Untersuchungen Waldens an optisch aktiven, halogen-substituierten Säuren hin, die von Fischer, Werner und Le Bel fortgeführt und erweitert worden waren. Fischer warnte davor, den Glykosylhalogenen die β -Konfiguration zuzuordnen, obwohl sie β -Glykoside lieferten. Jedoch wurde seine Warnung kaum beachtet bis Hudson⁶¹) 1924 auf das Problem seine Rotationsregeln anwandte.

Stehen das Halogen und die benachbarte Acyl-Gruppe des O-Acyl-glykosylhalogenids zueinander in trans-Stellung, dann bilden sich häufig Orthoester. Darüber hinaus vermag die trans-Verbindung auch unter teilweiser Erhaltung der Konfiguration, infolge einer doppelten Waldenschen Umkehrung zu reagieren. Bei trans-ständiger Anordnung formulierten Isbell und Frush⁶²) als Konkurrenzreaktionen zu dem durch Gleichung (1) ausgedrückten Vorgang die Reaktionen (2) und (3).



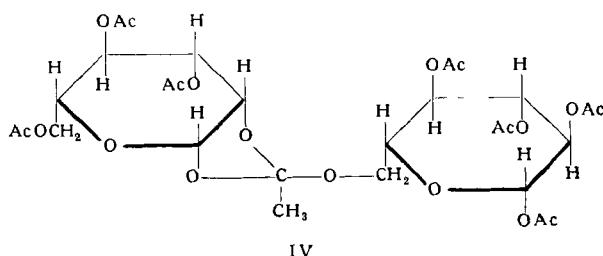
Sie zeigten, daß bei gewöhnlicher Temperatur die Einflüsse von Temperatur, Natur des Lösungsmittels und Konzentration des Alkohols im Einklang mit dem obigen Mechanismus stehen. Bei höherer Temperatur findet dagegen teilweise Reaktion mit dem trans-ständigen Halogen über das Ion des freien Orthoesters statt. Lösungsmittel mit Befähigung zur koordinativen Bindung greifen dabei die gleichen Stellen in der Moleköl an, die auch von Alkohol angegriffen werden und üben damit einen dirigierenden Einfluß auf den eintretenden Substituenten aus. So begünstigt z. B. ein derartiges Lösungsmittel, das an der Acetyl-Gruppe angreift, die Anlagerung des Alkoholat-Ions am C₁, wobei die Konfiguration erhalten bleibt. Lösungsmittel und Temperatur haben wenig Einfluß auf das Verhalten der cis-Verbindungen.

Wenn sich das Halogen und die benachbarte Acetyl-Gruppe des O-Acyl-glykosyl-halogenids in trans-Stellung zueinander befinden, dann können sich Orthoester bilden, und zwar unabhängig davon, ob der Halogenzucker ein Monosaccharid oder ein Disaccharid ist. Fructose bildet ebenfalls Orthoester, was die Synthesen von Isosaccharose erschwert hat. Als Talley, Reynolds und Evans⁶³) 1.2.3.4-Tetra-O-acetyl- β -D-glucose mit Tetra-O-acetyl- α -D-mannosyl-bromid kondensierten, erhielten sie zwei ungewöhnliche

- ⁴⁶) W. W. Binkley u. M. L. Wolfrom, J. Amer. chem. Soc. 68, 2171 [1946], s. a. Fußnote 48).
⁴⁷) H. H. Schlubach u. K. Maurer, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1178 [1925]; H. H. Schlubach u. W. Schetelig, Z. physiol. Chem. 213, 83 [1932].
⁴⁸) H. H. Schlubach u. B. Middelhoff, Liebigs Ann. Chem. 550, 134 [1942].
⁴⁹) H. Brderek, G. Höschele u. K. Ruck, Chem. Ber. 86, 1277 [1953].
⁵⁰) A. M. Gakhidze, J. Gen. Chem. (USSR.) 11, 117 [1941]; 16, 1923 [1946]; 22, 139, 247 [1952]; C. A. 35, 5467 [1941]; 47, 6210 [1947]; 46, 11116, 11117 [1952].
⁵¹) B. Helferich u. J. Becker, Liebigs Ann. Chem. 440, 1 [1924].
⁵²) B. Helferich, W. Klein u. W. Schäfer, ebenda 447, 19 [1926].
⁵³) B. Helferich, K. Bauerlein u. F. Wiegand, ebenda 447, 27 [1926].
⁵⁴) B. Helferich u. W. Klein, ebenda 450, 219 [1926].
⁵⁵) B. Helferich u. H. Rauch, ebenda 455, 168 [1927].
⁵⁶) B. Helferich u. H. Rauch, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 2655 [1926].
⁵⁷) B. Helferich u. G. Sparberg, ebenda 66, 806 [1933].
⁵⁸) B. Helferich u. W. Schäfer, Liebigs Ann. Chem. 450, 229 [1926].
⁵⁹) W. Koenigs u. E. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 957 [1901].

- ⁶⁰) E. Fischer, Liebigs Ann. Chem. 381, 123 [1911]; Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 1898 [1911].
⁶¹) C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 46, 462 [1924].
⁶²) H. S. Isbell u. H. L. Frush, J. Res. nat. Bur. Standards 43, 161 [1949].
⁶³) E. A. Talley, D. D. Reynolds u. W. L. Evans, J. Amer. chem. Soc. 65, 575 [1943].

„Disaccharide“ neben dem mit der üblichen Disaccharid-Bindung. Die beiden neuen Produkte scheinen Diastereoisomere mit Orthoester-Struktur zu sein (IV).



Die Gegenwart von Jod begünstigt die normale Verknüpfungsweise der Komponenten. Wenn der von *Isbell* vorgeschlagene Mechanismus korrekt ist, dann sollte die Gegenwart eines Lösungsmittels, das zwar befähigt ist, koordinative Bindungen einzugehen, aber keinen ionisierbaren Wasserstoff besitzt, ebenfalls die Ausbeuten an Disacchariden mit Orthoester-Struktur verringern.

Bei der Bildung einfacher Glykoside dient ein Überschuß von Alkohol üblicherweise als Lösungsmittel. Von inerten Lösungsmitteln werden verwendet: Chloroform, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Dioxan, Xylol, Acetonitril oder Nitromethan. Auch Dimethylformamid ist vorgeschlagen worden⁶⁴). Eine systematische Studie über den Einfluß der Polarität eines Lösungsmittels auf die Disaccharid-Synthese gibt es noch nicht. Bei der Bildung von Methylglykosiden sollte man sich an die Angaben von *Isbell* und *Frush* halten⁶²). *Koenigs* und *Knorr*⁵⁹) begegneten Schwierigkeiten, als sie nach geeigneten indifferenten Lösungsmitteln für die Kondensation ihres neu entdeckten Tetra-O-acetyl-glucosyl-bromides mit Zuckern suchten. Obwohl Veresterung das Löslichkeitsverhalten verbessert haben würde, waren doch zur damaligen Zeit partiell substituierte Derivate noch nicht bekannt.

Die üblichen Katalysatoren haben eine doppelte Aufgabe zu erfüllen. Einmal sollen sie durch Neutralisation der Halogenwasserstoffsäure Zersetzung verhindern und zum anderen fungieren sie als elektrophile Reagentien mit der Aufgabe, das Halogen vom Zucker-Rest zu entfernen. Sind die Halogen- und die Alkohol-Komponenten hinreichend reaktionsfähig, so ist ein Katalysator nicht unbedingt erforderlich, obwohl dabei Deacetylierung eintritt⁵⁹, ⁶⁵). Praktisch gesehen ist also ein Katalysator bei allen Disaccharid-Synthesen erforderlich. Durch Einwirkung des Halogenwasserstoffs auf das als Katalysator verwendete Silberoxyd oder Silbercarbonat bildet sich Wasser. Dieses vermag den Aceto-halogen-zucker zu hydrolyseren und ist darum besonders beim Vorliegen von Alkoholen geringer Reaktionsfähigkeit, z. B. der Zucker, gefährlich. *Helperich*, *Bohn* und *Winkler*⁶⁶) erhöhten die Ausbeute bei Gentiobiose von etwa 30 auf 52%, indem sie dem Reaktionsgemisch Calciumchlorid als Trockenmittel und Jod hinzufügten. Eine Steigerung auf 82% erzielten *Reynolds* und *Evans*⁶⁷), und zwar hauptsächlich durch Verwendung von „Drierit“ (Hemihydrat des Calciumsulfates) als Trockenmittel. Das Jod beschleunigt die Reaktionsgeschwindigkeit, die in völlig wasserfreien Medien und bei Abwesenheit dieses Elementes sehr gering sein kann⁶⁸).

⁶⁴) L. J. Haynes u. F. H. Newth, Advances Carbohydrate Chem. 10, 207 [1955].

⁶⁵) R. K. Ness, H. G. Fletcher jr. u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 72, 2200 [1950]; R. Jeanloz, H. G. Fletcher jr. u. C. S. Hudson, ebenda 70, 4055 [1948].

⁶⁶) B. Helperich, E. Bohn u. S. Winkler, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 989 [1930].

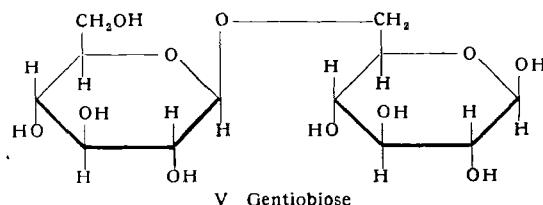
⁶⁷) D. D. Reynolds u. W. L. Evans, J. Amer. chem. Soc. 60, 2559 [1938].

Wahl der Aceto-halogen-zucker⁶⁸)

Die bei der *Koenigs-Knorr*-Reaktion verwendeten halogen-haltigen Komponenten gehören dem X-C-O-Typus an und verhalten sich in ihrer Reaktionsfähigkeit ähnlich wie die α -Halogenäther. Diese Glykosylhalogenide zeigen eine viel größere Reaktionsfähigkeit als die üblichen Alkyl-halogenide; aber es gilt auch hier $J > Br > Cl > F$. Der Unterschied in der Reaktionsfähigkeit ist hinreichend groß, um 6-Brom-6-desoxy-2.3.4-tri-O-acetyl-D-glucosyl-bromid bei der *Koenigs-Knorr*-Reaktion zu verwenden, ohne daß dabei das Brom in 6-Stellung ersetzt wird⁶⁹). Die Glykosylbromide sind entsprechend ihrer Reaktionsfähigkeit in besonderem Maße für die *Koenigs-Knorr*-Reaktion geeignet.

Die Acyl-brom-zucker sind leicht darstellbar. Da jedoch die gewünschte anomere Form nicht immer zur Verfügung steht, sind ihre Verwendungsmöglichkeiten stark eingeschränkt. Die Bromide werden unter stark sauren Bedingungen dargestellt (mit Acetyl-bromid oder Bromwasserstoff), und nur diejenigen mit der beständigen Konfiguration lassen sich isolieren. Bei den gebräuchlichen Hexosen ist dies das α -Isomere, wie sich mit Hilfe der *Hudsonschen* Rotationsregeln nachweisen läßt⁶¹).

Bei den Fluoriden stehen sowohl das α - wie auch das β -Isomere zur Verfügung. Bei den gebräuchlichen Zuckern wird die α -Form nach der *Braunschen* Methode dargestellt, wobei man Fluorwasserstoff auf Zuckeracetate einwirken läßt⁷⁰). Die β -Form ist nach der Methode von *Helperich* und *Gootz* zugänglich und beruht auf der Reaktion des Brom-Derivates mit Silberfluorid⁷¹). Die Fluoride sind zu wenig reaktionsfähig, um als Halogen-Komponente bei der *Koenigs-Knorr*-Reaktion von Nutzen zu sein. Dieser Mangel an



6-O- β -D-Glucopyranosyl-D-glucose

Reaktionsfähigkeit läßt sich klar am Beispiel von *Helperichs* erster Synthese der freien Gentiobiose erkennen (V)⁵³). Nach *Koenigs-Knorr* wurde hierbei 2.3.4-Tri-O-benzoyl-D-glucosylfluorid als alkoholische Komponente mit Tetra-O-acetyl-D-glucosylbromid umgesetzt. Entfernung der Benzoyl- und Acetyl-Gruppen mit methanolischem Ammoniak ergab Gentiobiosylfluorid, das mit Calciumcarbonat in den freien Zucker umgewandelt wurde.

Auch die O-Acetylglykosyl-jodide sind zugänglich, entweder durch Einwirkung des Halogenwasserstoffes oder durch Ersatz von Brom. Wird jedoch das β -Isomere ausgehend vom α -Brom-Derivat dargestellt, dann wandelt es sich schnell in die stabilere α -Form um. Die Jodide besitzen verhältnismäßig wenig Interesse, da sie zur Konfiguration der gleichen Glykoside wie die Glykosylbromide führen. *Helperich* und *Gootz*⁷²) erhielten mittels der Jodide und Chinolin Benzyl- α -D-glucosid; aber anscheinend verwenden sie Jodide nicht zu Disaccharid-Synthesen.

Die vollacetylierten Chloride reagieren bei der *Koenigs-Knorr*-Reaktion träge und werden gewöhnlich nur dann benutzt, wenn das geeignete Brom-Derivat nicht zur Verfügung steht. Jedoch war das erste Glykosyl-halogenid, das

⁶⁸) Siehe die Angaben über Aceto-halogenzucker in Fußnote 64.

⁶⁹) B. Helperich u. H. Collatz, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1640 [1928].

⁷⁰) D. H. Brauns, J. Amer. chem. Soc. 45, 833 [1923].

⁷¹) B. Helperich u. R. Gootz, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 2505 [1929].

⁷²) B. Helperich u. R. Gootz, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 2788 [1929].

in einer Glykosid-Synthese benutzt wurde, das von *Colley* 1870 aus Acetylchlorid und Glucose dargestellte Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-chlorid. Ein sehr instabiles β -Chlor-Derivat läßt sich durch Einwirkung von „aktivem“ Silberchlorid auf Tetra-O-acetyl- α -D-glucosylbromid darstellen⁷³⁾. Das 2-O-Trichloracetyl-3.4.6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-chlorid und das 3.4.6-Tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-chlorid, darstellbar durch Verschmelzen des Pentaacetates mit Phosphorpentachlorid und nachfolgender Entfernung des am C₂ sitzenden Substituenten, besitzen infolge ihrer β -Konfiguration erhebliches Interesse. Das letztere vermag außerdem ein Derivat zu bilden, das nur am C₂ eine freie Alkohol-Funktion besitzt⁶³⁾.

Haynes und *Newth*⁶⁴⁾ sagten voraus, daß von den Acetyl-halogen-zuckern wahrscheinlich das 3.4.6-Tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-chlorid dasjenige sein wird, das für die Bildung von Disacchariden mit α -glykosidischer Bindung von größtem Nutzen sein wird. Untersuchungen in dieser Richtung lieferten jedoch nur halbwegs befriedigende Ergebnisse⁷⁴⁾. Die Voraussage von *Haynes* und *Newth* beruhte auf der ungewöhnlichen Reaktionsfähigkeit des Chlorides und seiner Unfähigkeit Orthoester zu bilden infolge Fehlens eines Substituenten am C₂. Das 2-Chloracetyl-Derivat soll gegenüber Methanol etwa halb so reaktionsfähig sein wie Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-bromid. Andererseits besitzt bei dieser Reaktion das entsprechende Triacetat eine 24 mal so große Reaktionskonstante wie das Bromid.

Die alkoholische Komponente bei der *Koenigs-Knorr*-Reaktion

Bei der Darstellung von einfachen Glykosiden nach *Koenigs-Knorr* scheint die Struktur der alkoholischen Komponente keinen Einfluß auf die Konfiguration der gebildeten glykosidischen Bindung zu haben, wohl dagegen auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Die Reaktionsfähigkeit der Alkohole bei der Darstellung von einfachen Glykosiden läßt sich im allgemeinen durch die Reihenfolge primär > sekundär > tertiär wiedergeben, oder aber durch eine Reihenfolge, die die Schnelligkeit der Alkoholat-Ion-Bildung erkennen läßt. Bei Disaccharid-Synthesen können auch sterische Rücksichten für die Bestimmung der Reaktionsfähigkeit von Bedeutung sein. Beide Faktoren bewirken im allgemeinen, daß die Alkohol-Gruppe am endständigen Kohlenstoff-Atom bevorzugt wird.

Die allgemeine Anwendbarkeit der *Koenigs-Knorr*-Reaktion wird nicht nur durch die jeweilige Reaktionsfähigkeit der alkoholischen Komponente eingeschränkt, sondern bei der Disaccharid-Synthese auch durch die Zugängigkeit geeignet substituierter Zucker-Derivate und die Möglichkeit die Schutzgruppen wieder abzuspalten. Mit Ausnahme weniger stabiler Methyläther standen vor *Helperichs* Untersuchungen⁷⁵⁾ über das Verhalten von Tritylchlorid (siehe unten) nur solche Derivate zur Verfügung, die zum Trehalose-Typ der Oligosaccharide führten.

Trehalose (Formel II, S. 425)

Disaccharide, an deren glykosidischer Bindung beide reduzierenden Gruppen beteiligt sind, hat man schon häufig auf der Basis der *Koenigs-Knorr*-Reaktion dargestellt. Die erste dieser Synthesen stammte von *Fischer* und *Delbrück*⁴¹⁾. Diese erhielten in nur 1 proz. Ausbeute die β , β -Trehalose und berichteten hierüber im Zusammenhang mit der Synthese dieser Verbindung durch direkte Wasserabspaltung,

⁷⁰⁾ H. H. Schlubach u. G. A. Schröter, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1216 [1928].

⁷¹⁾ G. Zemplén u. R. Bognár, Acta chim. Acad. Sci. hung. 1, 245 [1951]; C. A. 46, 7053 [1952].

⁷²⁾ B. Helperich, Advances Carbohydrate Chem. 3, 79 [1948].

wie oben beschrieben. Bei der Darstellung von 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose durch Einwirkung von Silbercarbonat auf Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-bromid (Acetobromglucose) in ätherischer Lösung, bildete sich bei Gegenwart geringer Mengen Wasser β , β -Trehalose-octaacetat als Nebenprodukt. Durch das Auftreten einer *Waldenschen* Umkehrung bei der Einwirkung des Wassers resultierte 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose. Diese zunächst gebildete Verbindung diente als alkoholische Komponente beim Umsatz mit dem noch verbliebenen Halogenzucker im Sinne der *Koenigs-Knorr*schen-Kondensation. Eine zweite *Waldensche* Umkehrung führte zu einer β , β -glykosidischen Bindung. Dieses Verfahren, das zufälligerweise auch zur Darstellung eines Disaccharids führte, scheint die erste eindeutige chemische Synthese eines Oligosaccharids gewesen zu sein; die schützenden Gruppen konnten abgespalten werden, und der Angriffspunkt der Reaktion war eindeutig bestimmt.

Das Problem der Darstellung der β , β -Trehalose ist verschiedentlich bearbeitet worden, und man hat gefunden, daß als Nebenprodukt häufig das α , β -Isomere gebildet wird. *Micheel* und *Hagel*⁷⁶⁾ empfahlen für die Darstellung der α , β -Trehalose eine Methode, die auf dem gleichen Prinzip beruhte, indem man zu der Reaktionslösung Wasser hinzufügte. Die Beimengen an α , β -Isomeren, die neben der β , β -Trehalose gebildet werden, sind gering, aber das Isomere läßt sich leicht durch Chromatographie isolieren. *Schlubach*⁴⁷⁾, *McCloskey*⁷⁷⁾, *Bredereck*⁴⁹⁾ und *Helperich*⁷⁸⁾ mit ihren Mitarbeitern gingen von unmittelbar vorliegender, 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose aus. Die beste dieser Methoden scheint die von *Helperich* und *Weiss* zu sein. Diese verwendeten Quecksilber(II)-cyanid als Katalysator, Nitromethan als Lösungsmittel und erhielten als Ausbeute 32% β , β -Trehalose-octaacetat und 9% α , β -Trehalose-octaacetat.

Die Beteiligung einer primären Hydroxyl-Gruppe bei der glykosidischen Bindung in Disacchariden

Zu Anfang der Besprechung der *Koenigs-Knorr*-Reaktion wurde erwähnt, daß die Synthese natürlicher Zucker durch eine Entdeckung *Helperichs* möglich gemacht worden war, der eine Methode fand, Zucker-Derivate mit freier primärer Hydroxyl-Gruppe darzustellen^{75, 79)}. Tritylchlorid reagiert vor allem mit primären Hydroxyl-Gruppen. Darüber hinaus läßt sich der Trityl-Rest durch katalytische Hydrierung und sogar schon im sauren Medium abspalten, ohne daß dabei die Acetyl-Gruppen angegriffen werden. Durch Tritylierung wurden das Methyl-2.3.4-tetra-O-acetyl-D-glucopyranosid, die 1.2.3.4-Tetra-O-acetyl-D-glucose und die entsprechenden Benzoate und Methyläther leicht zugänglich. Außerdem konnte *Helperich* zeigen, daß sich 2.3.6-Tri-O-acetyl-D-glucopyranose durch Acetyl-Wanderung aus dem obigen 1.2.3.4-Tetraacetat herstellen ließ. Die Entdeckung dieser Derivate verminderte die dem Gebiet der Disaccharid-Synthesen auferlegten Beschränkungen.

Helperichs Synthesen natürlicher Disaccharide stellten einen unabhängigen Beweis für die 1 → 6-Bindung dar. Die *Koenigs-Knorr*-Reaktion, deren Reaktionsmechanismus heute bekannt ist, ist ebenfalls beweisend für die β -Konfiguration in diesen Oligosacchariden. Eine Ausnahme gilt für die α -glykosidische Bindung der Melibiose,

⁷⁵⁾ F. Micheel u. K. O. Hagel, Chem. Ber. 85, 1087 [1952].

⁷⁶⁾ C. M. McCloskey, R. E. Pyle u. G. H. Coleman, J. Amer. chem. Soc. 66, 349 [1944].

⁷⁷⁾ B. Helperich, Chem. Ber. 89, 314 [1956].

⁷⁸⁾ B. Helperich, P. E. Speidel u. W. Toeldte, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 766 [1923].

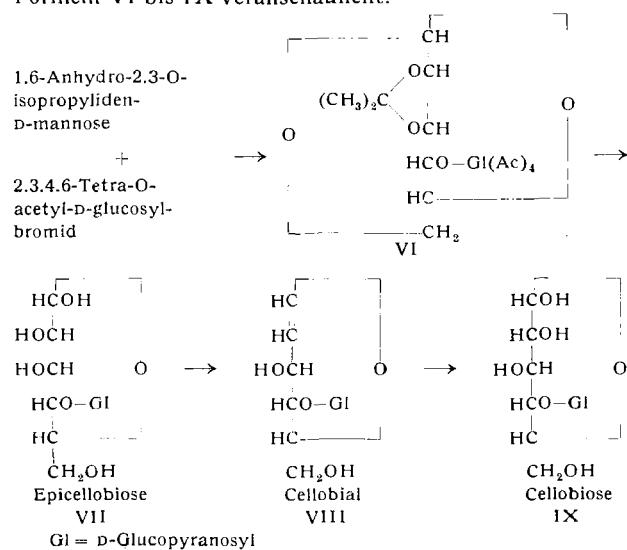
die unter anderen Versuchsbedingungen erhalten wurde. Gleichzeitig mit den Arbeiten Helferichs wurde für viele Oligosaccharide die Lage der glykosidischen Bindung durch die Methylierungsstudien der Haworthschen Schule und die oxydative Abbaumethode von Zemplén ermittelt. Zur Ermittlung der Konfiguration glykosidischer Bindungen hatte man früher vor allem die Spezifität von Enzymen gegenüber der α - und β -Konfiguration herangezogen. Diese Methode geht besonders auf Emil Fischer, Helferich und ihre Mitarbeiter zurück⁸²).

Cellobiose

Die Entdeckung von Methyl-2.3.6-tri-O-acetyl-D-glucopyranosid führte unmittelbar zur Synthese des Methylcellobiosids⁸⁰). Jedoch war die Ausbeute gering. Kurz vor Helferichs Synthese des Methylcellobiosids hatte Freudenberg⁸¹) auf der Basis der Koenigs-Knorr-Reaktion Tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosyl-chlorid mit Methyl-2.3.6-tri-O-methyl-D-glucosid gekuppelt. Diese Reaktion ergab ein kristallines Heptamethyl-O-methylcellobiosid. Ein kristallisiertes, methyliertes Cellotriosid wurde im folgenden Jahre durch Reaktion von Hepta-O-methylcellobiosyl-chlorid und Methyl-2.3.6-tri-O-methyl-D-glucosid erhalten⁸²). Für die Cellobiose, deren Struktur mit einiger Sicherheit durch die Methylierungsarbeiten von Haworth und seinen Mitarbeitern klargestellt werden konnte, waren diese methylierten Produkte zur Strukturbestätigung von Bedeutung. Die Methyl-Gruppen lassen sich jedoch nicht entfernen, so daß keine freien Oligosaccharide erhalten werden können.

Bei einer zweiten von Freudenberg stammenden Synthese⁸³) wurde 1.6-Anhydro-D-glucose (Lävoglucosan) als alkoholische Komponente benutzt und der kristallisierte Zucker in 2% Ausbeute erhalten. Da jedoch drei freie Hydroxyl-Gruppen vorhanden waren, führte diese Synthese, vom strukturellen Standpunkt aus gesehen, zu keinem eindeutigen Ergebnis.

Eine die Struktur beweisende Synthese der Cellobiose gelang schließlich 1942 Haskins, Hann und Hudson⁸⁴). Diese Forscher synthetisierten die Epicellobiose, die über das Cellobial in die Cellobiose umgewandelt wurde. Die entscheidenden Schritte dieser Synthese werden durch die Formeln VI bis IX veranschaulicht.



⁸⁰) B. Helferich u. H. Bredereck, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2411 [1931].
⁸¹) K. Freudenberg, C. C. Andersen, Y. Go, K. Friedrich u. N. K. Richtmyer, ebenda 63, 1961 [1930].
⁸²) K. Freudenberg u. W. Nagai, Liebigs Ann. Chem. 494, 63 [1932].
⁸³) K. Freudenberg u. W. Nagai, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 27 [1933].
⁸⁴) W. T. Haskins, R. M. Hann u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 64, 1281 [1942].

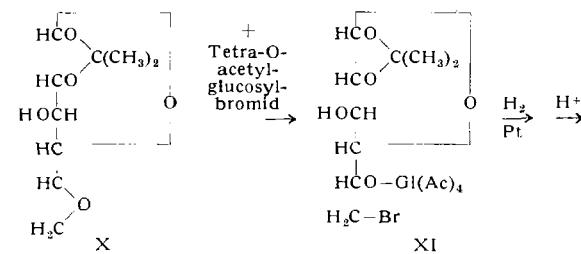
Die Acetonisierung von 1.6-Anhydro-D-mannose liefert 1.6-Anhydro-2.3-O-isopropylidene-D-mannopyranose, die nur am C₄ eine freie Hydroxyl-Gruppe trägt. Kondensation nach Koenigs-Knorr mit Acetylglucosyl-bromid führt zur Epicellobiose. Die Darstellung des entsprechenden Derivates des Lävoglucosans (1.6-Anhydro-D-glucose) wäre wünschenswert, läßt sich aber wegen der Trans-Anordnung der Hydroxyl-Gruppen an den Kohlenstoff-Atomen C₂ und C₃ nicht erhalten. Eine ähnliche Reaktionsfolge erzeugte Epilactose und Lactose. Trotz der vielen Stufen, die ausgehend von Tetra-O-acetyl-D-galaktosyl-bromid noch durchlaufen werden mußten, betrug bei der Lactose die Ausbeute 8%. Die Rohausbeute betrug bei der Kondensationsreaktion 30% berechnet aus dem ersten kristallinen Produkt.

Sophorose, Laminaribiose und Disaccharide mit 1.5-Bindung

Freudenberg gelang es, die an den Kohlenstoff-Atomen C₂, C₃ und C₅ sitzenden Hydroxyl-Gruppen mit Zuckern zu kuppeln. 2-O- β -D-Glucopyranosyl-D-glucose⁸⁵), die identisch ist mit der in der Natur vorkommenden Sophorose, konnte durch Umsatz von Tetra-O-acetyl-glucosyl-bromid mit Methyl-4.6-O-benzyliden-D-glucopyranosid und anschließende Abspaltung der schützenden Gruppen gewonnen werden. Die alkoholische Komponente trägt freie Hydroxyl-Gruppen an den Kohlenstoff-Atomen C₂ und C₃. Ein Reaktionsprodukt der Kondensation am C₅ konnte nicht isoliert werden.

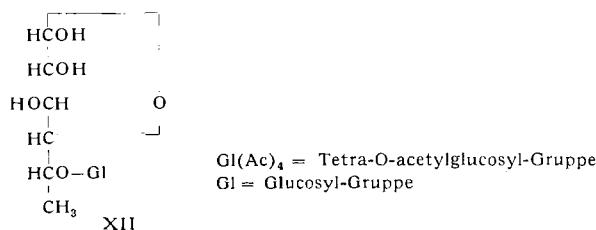
3-O- β -D-Glucopyranosyl-D-glucose⁸⁶), identisch mit der in der Natur vorkommenden Laminaribiose, konnte ausgehend von der 1.2.5.6-Di-O-isopropylidene-D-glucose gewonnen werden (Ausbeute 4%). Sie ist auch eines der beiden Disaccharide, die ausgehend von der 6-O-Acetyl-1.2-O-isopropylidene-D-glucofuranose nach der Koenigs-Knorr-Reaktion nach Abspaltung der Substituenten erhalten werden. Das erhaltene Derivat fällt in 2proz. Ausbeute an. Das zweite bei dieser Synthese entstandene Disaccharid ist das Derivat der 5-O- β -D-glucopyranosyl-D-glucose (Ausbeute 15%). Dieses ließ sich auch ausgehend von der 1.2-O-Isopropylidene-3.6-di-O-acetyl-D-glucofuranose in 10proz. Ausbeute erhalten. Das nach Abspaltung der schützenden Gruppen resultierende freie Disaccharid, an dessen glykosidischer Bindung die am Kohlenstoff-Atom C₅ sitzende Hydroxyl-Gruppe beteiligt ist, wurde als Sirup erhalten. Es ließ sich jedoch in ein kristallines Tosyl-hydrazone umwandeln. Es ist eine der weniger wichtigen Komponenten des „Hydrols“⁸⁶).

Freudenberg, Toepffer und Zaheer⁸⁷) hatten schon früher unter Verwendung von 1.2-O-Isopropylidene-5.6-anhydro-D-glucofuranose als alkoholische Komponente bei der Koenigs-Knorr-Reaktion 5-O-(6-Desoxyglucofuranosyl)- β -D-glucose dargestellt. Bei dieser Synthese verlief die Anlagerung an das Ringsystem leichter als die Reaktion mit der



⁸⁵) K. Freudenberg u. K. Soff, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1245 [1936]; K. Freudenberg, H. Knauber u. F. Cramer, Chem. Ber. 84, 144 [1951].
⁸⁶) K. Freudenberg u. K. v. Oertzen, Liebigs Ann. Chem. 574, 37 [1951].
⁸⁷) K. Freudenberg, H. Toepffer u. S. H. Zaheer, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1966 [1930].

am Kohlenstoff-Atom C₃ haftenden Hydroxyl-Gruppe. Anschließend wurde die endständige —CH₂Br-Gruppe zur Methyl-Gruppe reduziert (vgl. X bis XII). Versuche, das Brom durch die Hydroxyl-Gruppe zu ersetzen, scheiterten.



Dasselbe Desoxy-disaccharid wurde später auch unmittelbar ausgehend von der 1,2-O-Isopropyliden-6-desoxy- α -D-glucose als alkoholische Komponente erhalten⁸⁸⁾. Andererseits wird das 6'-Brom-disaccharid gebildet, wenn 1,2-O-Isopropyliden-6-brom-6-desoxy- α -D-glucose Träger der alkoholischen Funktion ist⁸⁹⁾.

Andere Disaccharide⁹⁰⁾

Kuhn und Mitarbeiter haben Fortschritte auf dem Gebiete der Synthese von partiellen Hydrolyse-Produkten der in der Frauenmilch und in den Blutgruppensubstanzen enthaltenen Oligosacchariden gemacht. Von den Milchkomponenten war Allolactose, 6-O- β -D-Galaktopyranosyl- α -D-glucose, bereits durch eine der früheren Synthesen *Helferichs*⁵⁷⁾ dargestellt worden. Dieses Disaccharid soll nach heutigen Vorstellungen kein normaler Bestandteil der Milch sein, wird aber leicht durch Einwirkung von Enzymen mikrobiologischen Ursprungs gebildet⁹¹⁾.

Substituierte Derivate des N-Acetylglucosamins und des N-Acetylgalaktosamins, die freie Hydroxyl-Gruppen lediglich am C₆ tragen, sind über das Trityl-Derivat zugänglich. Die Aceto-halogen-Derivate lassen sich ebenfalls darstellen. Die Verwendung dieser Derivate bei der *Koenigs-Knorr*-Synthese hat zur Darstellung von 6-O- β -2-Acetamido-2-desoxy-glucopyranosyl- α -D-glucose⁹²⁾, 6-O- β -2-Acetamido-2-desoxy-glucopyranosyl- α -D-galaktose⁹²⁾ und 6-O- β -D-Galaktopyranosyl-2-acetamido-2-desoxy- α -D-glucose⁹¹⁾ geführt. Eine dieser Verbindungen ist das 2-Acetamido-Derivat der Allolactose. Die übrigen Verbindungen kommen nicht in der Natur vor, sind aber beim Studium von Blutgruppensubstanzen und anderen biologischen Stoffen zu Vergleichszwecken von Nutzen.

Das Grundgerüst der „Lacto-N-biose I“, die *Kuhn* durch partielle Hydrolyse des in der Frauenmilch enthaltenen Tetrasaccharids erhielt, konnte durch Partialsynthese dargestellt werden. 3-O- β -D-Galaktopyranosyl- α -D-fructose und 3-O- β -D-Galaktopyranosyl- α -D-glucose wurden durch Kupplung der Di-O-isopropyliden-Derivate in 19% bzw. 6% Ausbeute erhalten¹⁶⁾. Die neuen Disaccharide gaben dasselbe Osazon wie „Lacto-N-biose I“, das letztere unter Verlust der Acetamido-Gruppe.

Eine andere Methode zur Synthese von Aminozuckern wurde bei der Darstellung von 4-O- β -D-Galaktopyranosyl-2-acetamido-2-desoxy- α -D-glucose (identisch mit einem Disaccharid, das im Hydrolysat von Blutgruppensubstanzen gefunden wurde) angewandt²²⁾. Das Osazon der Lactose wurde in geringer Ausbeute in das 2-Amino-Derivat umge-

⁸⁸⁾ K. Freudenberg, H. Eich, C. Knoevenagel u. W. Westphal, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 441 [1940].

⁸⁹⁾ K. Freudenberg, H. Toepffer u. C. C. Andersen, ebenda 61, 1750 [1928].

⁹⁰⁾ Eine Übersicht über viele andere Disaccharide, einschließlich Kombinationen mit Triosen, Tetrosen, Pentosen und Heptosen, wird in dem Artikel von Evans, Reynolds u. Talley gegeben. Vgl. Fußnote 30).

⁹¹⁾ R. Kuhn, H. Baer u. A. Gauhe, Chem. Ber. 88, 1713 [1955].

⁹²⁾ R. Kuhn u. W. Kirschenlohr, Chem. Ber. 87, 384 [1954].

wandelt. Damit gelang der letzte Schritt einer Totalsynthese; denn Lactose war schon nach der *Koenigs-Knorr*-Reaktion aufgebaut worden (siehe oben).

Probleme bei der Bildung α -glykosidischer Bindungen

Bei der *Koenigs-Knorr*-Reaktion werden normalerweise β -D-glykosidische Bindungen gebildet; denn die α -D-Halogenzucker sind im allgemeinen die zur Verfügung stehenden Isomeren. Durch geeignete Wahl von Katalysator und Reaktionsbedingungen können erhebliche Mengen von α -Glykosiden gebildet werden. So wurde beispielsweise Melibiose, 6-O- α -D-Galaktopyranosyl- α -D-glucose von *Helferich* und *Bredereck* unter Verwendung von Chinolin als Katalysator gewonnen³²⁾. Quecksilber(II)-Salze geben ebenfalls α -glykosidische Bindungen und wurden von *Zemplén* zu diesem Zwecke benutzt. Er und seine Mitarbeiter stellten ein Tetrasaccharid³⁴⁾ und verschiedene Tri- und Disaccharide dar³⁰⁾. Ein Versuch, Melibiose darzustellen, ergab eine Ausbeute von weniger als 1%⁷⁴⁾. Das in der Hauptsache isolierte Produkt war Allolactose, die kurz vorher von *Helferich* und *Sparnberg*⁵⁷⁾ synthetisiert worden war.

Bei Verwendung von Quecksilber(II)-Salzen als Katalysatoren bei der *Koenigs-Knorr*-Reaktion ist die eingesetzte überschüssige Menge an Hydroxyl-Verbindung von entscheidender Bedeutung für die Bildung des α -Isomeren; bei größerem Überschuß bildet sich nur das β -Isomere⁹³⁾. Arbeiten von *Lindberg*⁹⁴⁾ zeigen, daß HHgBr₃ der Katalysator für die Umwandlung von einfachen β -Glykosiden in α -Glykoside ist, wenn nur geringe Mengen der freien alkoholischen Komponente zugegen sind.

Ein anderer zur *Koenigs-Knorr*-Reaktion verwendeter Katalysator ist Silbernitrat in Verbindung mit Pyridin. *Schlubach* und *Schröler*⁷³⁾ zeigten, daß diese Kombination am geeignetsten ist, um durch Säuren verursachte Umwandlungen empfindlicher Halogenzucker zu vermeiden. *Helferich*⁹⁵⁾ berichtete über die katalytische Wirksamkeit von Quecksilber(II)-cyanid, Zinkacetat und einiger der üblichen Oxyde wie Zinkoxyd, Cadmiumoxyd und Quecksilberoxyd. Er zog die Schlußfolgerung, daß der Typ des verwendeten Katalysators, seine eingesetzte Menge, die Zeit seines Kontaktes und die Natur des Lösungsmittels sämtlich die bei der *Koenigs-Knorr*-Reaktion zu erzielenden Ausbeuten beeinflussen können.

Synthese von Tetrasacchariden

Verschiedene Tetrasaccharide wurden durch Kupplung zweier natürlicher Disaccharide wie Gentiose, Maltose, Cellobiose oder Lactose³¹⁻³⁴⁾ dargestellt. *Helferich* und *Gootz*³³⁾ haben ferner durch stufenweisen Aufbau ein Glucose-tetrasaccharid, das nur β -glykosidische Bindungen in 1→6-Verknüpfung enthielt, synthetisiert. Sie berichteten, daß dabei Löslichkeitmessungen ein besseres Kriterium für die Reinheit der Substanz war als übereinstimmende Analysen und konstant bleibende optische Aktivität. An diesem Kriterium gemessen mögen einige der von *Zemplén*^{30, 34)} berichteten Tri- und Tetrasaccharide mit α -glykosidischer Bindung nicht rein gewesen sein. Bei den heutigen durch die Chromatographie gegebenen Trennungsmöglichkeiten sollte der Versuch, Penta- und höhere Oligosaccharide aufzubauen, eher von Erfolg gekrönt sein.

⁹³⁾ G. Zemplén u. A. Gerecs, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 2720 [1930]; G. Zemplén, Z. Bruckner u. A. Gerecs, ebenda 64, 744 [1931].

⁹⁴⁾ B. Lindberg, Ark. Kem., Mineralog. Geol., Ser. B 18, 1 [1944]; C. A. 41, 399 [1947].

⁹⁵⁾ B. Helferich u. K. F. Wedemeyer, Liebigs Ann. Chem. 563, 139 [1949].

Anomerisierung

Erst seit kurzem ist man in der Lage, eine direkte Änderung der Konfiguration der glykosidischen Bindung in Oligosacchariden zu bewirken. Derartige Umwandlungen sind jedoch schon seit langem zur Darstellung einfacher Glykoside benutzt worden⁹⁶⁾. Lindberg⁹⁷⁾ stellte Isomaltose-octaacetat (Octa-O-acetyl-6-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucose) durch Isomerisierung des β -glykosidisch gebundenen Gentiobiose-octaacetates her. Zu diesem Zweck wurde das Ausgangsmaterial 5 h in Chloroform bei Gegenwart von Titanetrachlorid unter Rückfluß gekocht. Die von Lindberg erzielte Ausbeute an Isomaltose bezogen auf die eingesetzte Menge Gentiobiose-octaacetat betrug 37%, und 20% des Ausgangsmaterials konnten wiedergewonnen werden.

Obwohl schon fast 50 Jahre seit der ersten Synthese eines Disaccharides verflossen sind und 40 Jahre seit Helferichs Synthese der Melibiose⁹²⁾, konnte Lindberg dennoch dieses Verfahren als eine der wenigen Methoden bezeichnen, die zur Synthese von Oligosacchariden mit α -glykosidischer Bindung führten.

Die Anomerisierungsreaktion hat sich zur Darstellung von Isomaltose am geeigneten erwiesen. Melibiose, 6-O- α -D-Galaktoxyranosyl-D-glucose wurde durch Isomerisierung von Helferichs 6-O- β -D-Galaktoxyranosyl-D-glucose dargestellt. Das Rohprodukt wurde in tragbarer Ausbeute (40%) gewonnen, jedoch war die Reinheit des Produktes gering⁹⁸⁾. Ein nicht zum Ziele führender Versuch ist unternommen worden, ein Trisaccharid, das nach dem Koenigs-Knorr-Verfahren⁹⁹⁾ aus Hepta-O-acetyl-maltosyl-bromid und 1.2.3.4-Tetra-O-acetyl-D-glucose als Reaktionsteilnehmer dargestellt worden war, zu isomerisieren. Dieses Trisaccharid besitzt voraussichtlich die Struktur einer O- β -D-Glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-D-glucopyranose. Gelänge es, die 1 \rightarrow 6-Verknüpfung ohne Veränderung der 1 \rightarrow 4-Bindung zu anomerisieren, dann besäße man in dem Produkt der Isomerisierung eine willkommene Bezugssubstanz für die Stärke-Dextrin-Gruppe.

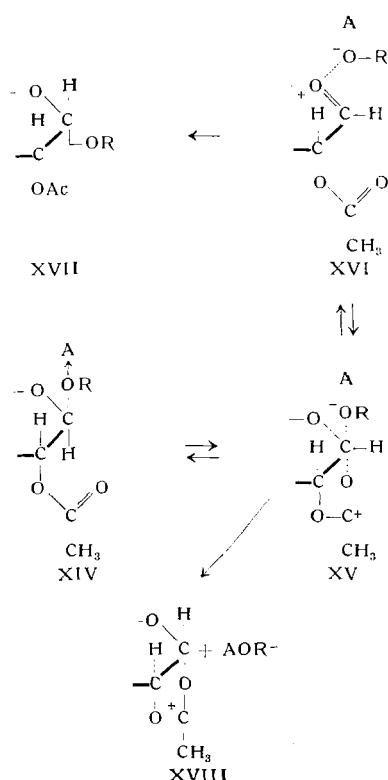
Lindberg¹⁰⁰⁾ versuchte, den Verlauf der Anomerisierung von Gentiobiose und Cellobiose polarimetrisch zu verfolgen, und zwar unter dem katalytischen Einfluß von Schwefelsäure in Essigsäureanhydrid/Eisessig. In diesem System konkurrieren Acetolyse und wahrscheinlich auch andere Reaktionen mit der Anomerisierung. Trotzdem schien eine Anreicherung des α -Isomeren (Isomaltose) auf Kosten der Gentiobiose zu resultieren; aber bei Verwendung von Cellobiose konnte die Bildung von Maltose nicht nachgewiesen werden. Lindberg vermutet, daß sich infolge der starken Elektronegativität des als Aglykon dienenden Zucker-Derivates Cellobiose nicht anomerisieren ließe. In der Gentiobiose besitzt das Aglykon ein elektronegativ substituiertes Kohlenstoff-Atom in β -Position zur glykosidischen Bindung. In der Cellobiose sind es zwei derartige negative Substituenten. Diese Beobachtungen an Disacchariden entsprechen dem Effekt, der von elektronegativen Substituenten im Aglykon einfacher Glykoside auf den Verlauf anomerischer Umwandlungen ausgeübt wird.

Lindberg, der beobachtet hatte, daß unter Verwendung von Eisessig-Essigsäureanhydrid bei einigen Anomerisierungsreaktionen erhebliche Mengen von Zuckeracetaten mit offener Kette entstanden waren, postulierte ein inter-



mediäres Kation (XIII), das vom Katalysator (Ac^+) am Ringsauerstoff angegriffen wird. Das Ion vermag sich in das am meisten beständige Glykosid umzuwandeln, und zwar durch Ringschluß oder durch zusätzliche Acetylierung unter Bildung eines Acetats von offenkettiger Struktur und Entfernung der Aglykon-Gruppe.

Lemieux⁹⁶⁾ schlägt einen anderen Mechanismus vor, der durch die Formeln XIV bis XVIII illustriert wird. Er



stimmt mit Lindberg darin überein, daß es sich um eine intramolekulare Reaktion handeln muß. Daß dies in der Tat der Fall ist, konnte er am Beispiel des Methylglykosids zeigen, das durch ^{14}C markiert worden war.

Nach Lemieux besteht der erste Schritt (XIV) in der Herstellung einer koordinativen Bindung zwischen dem Katalysator (A) und dem Sauerstoff der Aglykon-Gruppe (OR). Dies hat eine Schwächung (Streckung) der C-OR-Bindung zur Folge. Formel XV zeigt, wie die C-OR-Bindung möglicherweise durch die Beteiligung der benachbarten Acetat-Gruppe, wenn diese in trans-Stellung zum Aglykon steht, aufgehoben werden kann. Formel XVI gibt die bei der Streckung der C-OR-Bindung wahrscheinliche Verschiebung des Elektronensystems wieder. Dabei schwenkt die AOR-Gruppe heraus und kommt dann in die Anziehungsphäre des Ringsauerstoffs. Formel XVII stellt das anomere Glykosid dar. Formel XVIII zeigt eine mögliche Konkurrenzreaktion.

Lemieux argumentiert, daß die Zuckeracetate mit offener Kette, denen Lindberg für den Fall einfacher Glykoside besondere Bedeutung beimaß, nach bereits stattgefunder Anomerisierung entstanden sein können. Um die Notwendigkeit einer Ringöffnung zu entkräften, führt er nach Hudson und Montgomery¹⁰¹⁾ als Beweis die Bildung eines offenkettigen Acetates aus dem Methyltri-O-acetyl- β -D-arabopyranosid, dem stabilen Isomeren

⁹⁶⁾ E. Pacsu, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 137, 1508 [1928]; über den Reaktionsmechanismus vgl. R. U. Lemieux, Advances Carbohydrate Chem. 9, 1 [1954].

⁹⁷⁾ B. Lindberg, Acta chem. scand. 3, 1351, 1355 [1949].

⁹⁸⁾ B. Lindberg, Acta chem. scand. 5, 340 [1951].

⁹⁹⁾ L. Asp u. B. Lindberg, Acta chem. scand. 5, 665 [1951].

¹⁰⁰⁾ B. Lindberg, Acta chem. scand. 3, 1153 [1949].

¹⁰¹⁾ E. M. Montgomery, R. M. Hann u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 59, 1124 [1937].

an, und zwar durch Einwirkung von Zinkchlorid oder Schwefelsäure in einem Essigsäureanhydrid/Eisessig-Gemisch.

Auf Grund der gegenwärtigen Vorstellung über die Stabilität gewisser Konformationen sollte eine erhebliche Spannung auf das gesamte Ringsystem ausgeübt werden, wenn irgendein Substituent des pyranoiden Ringes mit einer Ladung behaftet würde. Infolgedessen können die verfügbaren Daten weder im Sinne des einen noch des anderen vorgeschlagenen Mechanismus ausgelegt werden.

Darstellung von Oligosacchariden aus den Natriumsalzen der Monosaccharide

Ein anderes allgemeines Verfahren zur Herstellung glykosidischer Bindungen beruht auf der Reaktion eines Halogenzuckers mit einem Alkoholat. *Gilbert, Smith* und *Stacey* sowie *Sharp* und *Stacey* wendeten dieses Verfahren an und erhielten Cellobiose¹⁰²⁾, Gentiobiose¹⁰²⁾ und Derivate vom α, α -Trehalose-Typ¹⁰³⁾. Die Reaktion verläuft unter Umkehrung der Konfiguration desjenigen Kohlenstoff-Atoms, an welches das Halogen gebunden ist.

Gentiobiose-octaacetat wurde in 80% Ausbente durch Umsetzen von geschmolzener 1.2.3.4-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose mit Natrium und nachfolgender Einwirkung von Tetra-O-acetyl-D-glucosyl-bromid gewonnen. Auf ähnliche Weise konnte aus 1.2.3.6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose, das sich durch *Helpferichs* Methode der Acyl-Wanderung darstellen ließ, Cellobiose gewonnen werden. Die auf das Rohprodukt bezogene Ausbeute betrug 40%. Das Cellobiose-octaacetat ließ sich nur schwierig isolieren. Spuren von Verunreinigungen in irgendeinem der angewandten Reagentien verursachten Zersetzung und das Mißlingen der Reaktion.

Für die Synthese von Maltose ist ein Halogenzucker mit β -Konfiguration am C₁ notwendig. Da jedoch der β -Bromzucker nicht zur Verfügung steht, versuchten *Sharp* und *Stacey*¹⁰³⁾ statt dessen *Helpferichs* Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-fluorid einzusetzen. Jedoch wurde auch nicht die Spur eines reduzierenden Disaccharides gebildet. Dagegen trat in hohem Grade Deacetylierung und Acyl-Wanderung ein. Die mangelhafte Reaktionsfähigkeit der Fluor-Derivate wurde bereits im Zusammenhang mit der *Koenigs-Knorr*-Reaktion diskutiert; aber auch ein ähnlicher Versuch unter Verwendung von Tetra-O-acetyl- α -D-galaktosyl-bromid zur Darstellung von Lactose verlief ergebnislos. Daraus muß wohl die geringe Reaktionsfähigkeit am C₄ auch von Bedeutung sein. Bei der zuletzt beschriebenen angestrebten Synthese wurde eine erhebliche Menge eines nicht reduzierenden Disaccharides gebildet, und auch bei der vorhergehenden konnte davon eine geringe Menge isoliert werden. Es handelte sich hier um ein Produkt, das durch Einwirkung des Natriums auf das Aceto-halogen-Derivat bei Gegenwart von feuchter Luft entstanden war, wie sich zeigen ließ.

Ein nicht reduzierendes Disaccharid konnte in fast 50% Ausbente durch Einwirkung von Natrium auf geschmolzenes Tetra-O-acetyl- α -D-galaktosyl-bromid in Gegenwart von feuchter Luft gewonnen werden. Fand die Reaktion unter Verwendung von Tetra-O-acetyl- β -D-glucosyl-fluorid statt, dann waren die Ausbeuten gering. Unter einer Stickstoff-Atmosphäre erwiesen sich die Halogenzucker verhältnismäßig stabil.

Die physikalischen Eigenschaften und die Reaktionsfähigkeit derjenigen Disaccharide, die Galaktose enthielten,

stimmen in ihrem Verhalten mit denen überein, die *Vogel* und *Debowska-Kurnickas*³¹⁾ durch Wasserabspaltung mittels Phosphorpenoxyd aus 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktose gewonnen hatten. Frühere Forscher hatten auf Grund des Galaktose-Gehaltes, da das Reduktionsvermögen fehlt, des Molekulargewichtes und der *Hudsonschen* Rotationsregeln auf die Struktur eines α -D-Galaktopyranosyl- β -D-galaktopyranosids geschlossen.

Das Produkt, das sich durch den Umsatz von Tetra-O-acetyl-D-glucosyl-fluorid bildete, sollte, so glaubte man, α, β -Trehalose sein. Jedoch sind sowohl der Schmelzpunkt als auch das optische Drehungsvermögen wesentlich niedriger als die entsprechenden in mehreren anderen Laboratorien gefundenen Werte. Dort wurden die in Frage kommenden Konstanten durch Untersuchungen an Kristallen, die zwar in geringer Ausbeute anfielen, aber nach verschiedenen Methoden gewonnen werden konnten und ebenfalls α, β -Trehalose sein sollten, ermittelt^{78, 49, 104)}.

Der für die Bildung eines nicht reduzierenden Disaccharids in Frage kommende Reaktionsmechanismus ist unklar. Eine Kondensation im Sinne der *Wurtzschen* Reaktion sollte eine C-C-Bindung an Stelle einer C-O-Bindung ergeben. Man hat die Vermutung ausgesprochen, daß Natriumoxyd als eigentlicher Katalysator fungiert, da Natriumhydroxyd nicht zum gleichen Ergebnis führte. Mit dieser Feststellung soll anscheinend angedeutet werden, daß man dabei die Wirkung der atmosphärischen Feuchtigkeit nicht in Betracht gezogen hat. Da jedoch in offenen Gefäßen gearbeitet wurde, muß mit ihrem Einfluß gerechnet werden. Es ist bereits früher mehrfach darauf hingewiesen worden, daß man ausgehend von den Tetra-O-acetyl- α -D-glucosyl-bromiden bei Gegenwart eines Katalysators und geringer Mengen Wasser, sowohl die α, β - wie auch die β, β -Isomeren erhält.

Eine Verbindung, von der man annimmt, daß in ihr die beiden Monosaccharide durch eine äther-artige Verknüpfung aneinander gebunden sind, wurde durch Kondensation des 3-Natriumalkoholates der Di-O-isopropyliden-D-glucose mit Di-O-isopropyliden-6-O-tosyl-D-galaktose gewonnen¹⁰²⁾. Beim Erhitzen der beiden Partner in Benzol im Bombenrohr wurde Natriumtosylat eliminiert. Der einem Äther entsprechende Stoff wurde durch Vakuumdestillation als glasartige Substanz vom Molekulargewicht eines Disaccharids gewonnen. Er konnte nicht unter Bedingungen, unter denen sonst Spaltung von glykosidischen Bindungen eintritt, hydrolysiert werden.

Darstellung von Oligosacchariden aus Zuckeranhydriden

Trotz einiger Erfolge, die auf der Basis der älteren Methoden bei den Synthesen von Disacchariden mit α -glykosidischer Bindung erzielt wurden (wie bei Melibiose, Isomaltose und α, α -Galaktobiose), erforderten die Synthesen von α, α -Trehalose, Saccharose und Maltose die Entwicklung einer neuen Methode. Diese drei Disaccharide wurden von *Lemieux*¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾ in schneller Folge von 1953 bis 1954 synthetisiert, nachdem er bemerkte, daß *Briggs* Anhydrid (Tri-O-acetyl-1,2-anhydro- α -D-glucopyranose) bei erhöhter Temperatur dazu benutzt werden konnte, um die α -glykosidische Bindung in Disacchariden einzuführen. Die Ausbeuten waren jedoch bei der α, α -Trehalose weniger als 1%, nur 5,5% bei der Saccharose und 8% bei der Maltose.

Lemieux' Synthesen beruhten auf den Erkenntnissen, die sich über einen Zeitraum von mehreren Jahren angesammelt hatten. Danach entstehen zwar bei Verwendung

¹⁰²⁾ V. E. *Gilbert*, F. *Smith* u. M. *Stacey*, J. chem. Soc. [London] 1951, 622.

¹⁰³⁾ V. E. *Sharp* u. M. *Stacey*, ebenda 1951, 285.

¹⁰⁴⁾ R. U. *Lemieux* u. H. F. *Bauer*, Canad. J. Chem. 32, 340 [1954].

¹⁰⁵⁾ R. U. *Lemieux*, Canad. J. Chem. 31, 949 [1953].

¹⁰⁶⁾ R. U. *Lemieux* u. G. *Huber*, J. Amer. chem. Soc. 75, 4118 [1953].

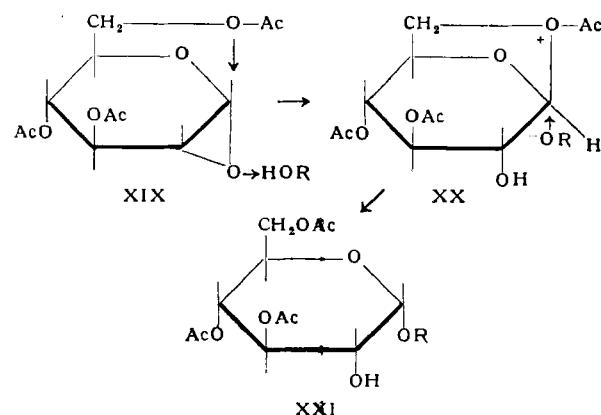
von *Brigls* Anhydrid normalerweise ausschließlich β -Glykoside; bei höheren Temperaturen wurden auch α -Glykoside erhalten. Ein Acetat der Maltose (4-O- α -D-Glucopyranosyl-D-glucose) ließ sich durch 13stündige Einwirkung von *Brigls* Anhydrid auf 1.2.3.6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose bei 100 °C erhalten¹⁰⁵). Das Acetat der Saccharose wurde ähnlich durch 14stündiges Einwirken des Anhydrids auf 1.3.4.6-Tetra-O-acetyl-D-fructofuranose bei 100 °C gewonnen¹⁰⁶). Das Acetat der α , α -Trehalose (α -D-Glucopyranosyl- α -D-glucopyranosid) wurde aus 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-D-glucose durch 36 h Erhitzen in Benzol auf 100 °C erhalten¹⁰⁴). Verwendete man je 2 g der Ausgangsstoffe, konnte das Trehalose-Derivat in einer Ausbeute von nur 15 mg isoliert werden; es war durch etwa die gleiche Menge eines Isomeren verunreinigt, das als α , β -Trehalose angesehen wurde. Dieses besaß Eigenschaften, die mit denen einer Verbindung übereinstimmten, die auf ähnliche Weise von *Haworth* und *Hickinbottom*¹⁰⁷) erhalten worden war. *Sharp* und *Stacey*¹⁰⁸) haben die Identität der früher hergestellten Substanz in Zweifel gezogen; denn ihre Eigenschaften stimmten nicht mit denen ihrer eigenen Verbindung überein, die im vorhergehenden Abschnitt beschrieben wurde.

Die von *Haworth* und *Hickinbottom* und von *Lemieux* gefundenen Konstanten stimmten mit denen von *Bredereck*, *Höschele* und *Ruck*⁴⁹) und denen von *Helperich* und *Weiss*⁷⁸) überein. *Lemieux*⁹⁶) vermutete, daß die Bildung der bei dieser Reaktion entstandenen α -D-Glykoside auf der Umwandlung des Anhydrids (XIX) durch einen Alkohol bei höherer Temperatur in das cyclische 1,6- β -D-Ion (XX) beruht. Durch Platzwechselreaktion soll sich dann aus XX das α -D-Glykosid XXI bilden.

Trotz der hervorragenden Arbeiten von *Lemieux* ist man noch nicht der Notwendigkeit enthoben worden, Methoden zu finden, die in guter Ausbeute oder bei empfindlichen

¹⁰⁷) W. N. Haworth u. W. J. Hickinbottom, J. chem. Soc. [London] 1931, 2487.

Zuckern wenigstens in geringer Ausbeute zur Herstellung von α -glykosidischen Bindungen führen. Der Chemiker findet Befriedigung darin, den sich in der Natur abspielenden Synthesen *in vitro* Synthesen gegenüberzustellen, und



auf dem Gebiet der einfachen Disaccharide waren seine Bemühungen von Erfolg gekrönt. Die Synthesen der Saccharose, Maltose und α , α -Trehalose sind gerechterweise mit Begeisterung aufgenommen worden. Jedoch sind durch die erzielten Erfolge neue Probleme aufgetaucht, und es wird notwendig sein, neue Methoden zu entwickeln, um die Chemie von Verbindungen wie Streptomycin: meso-(Diguanidinotrihydroxy-cyclohexyl)(2-N-methyl-amino-2-desoxy- α -L-glucopyranosyl)-3-C-formyl-5-desoxy- β -L-lyxofuranosid zu erforschen¹⁰⁹).

Die Abfassung dieses Aufsatzes wurde durch vom National-Institut of Health zur Verfügung gestellte Geldmittel unterstützt (U. S. P. H. S. grants A-1225 und A-1303).

Übersetzt von W. Busse, M. S., Münster/Westf.
Eingegangen am 29. April 1957 [A 812]

¹⁰⁸) R. U. Lemieux u. M. L. Wolfrom, Advances Carbohydrate Chem. 3, 337 [1948]; M. L. Wolfrom u. C. W. DeWalt, J. Amer. chem. Soc. 70, 3149 [1948]; M. L. Wolfrom, M. J. Cron, C. W. DeWalt u. R. M. Husband, ebenda 76, 3675 [1954].

Der Kohlenhydratstoffwechsel der Gräser

Von Prof. Dr. H. H. SCHLUBACH

Chemisches Staatsinstitut Hamburg, Universität

Professor Helperich zu seinem 70. Geburtstag in Freundschaft gewidmet

Die Gräser sammeln in den Blättern ihre Reserven an Kohlenhydraten in der Hauptsache in Form von Polyfructosanen an. Bei neun der wichtigsten Grasarten handelt es sich um in 2,6-Stellung mit einander verbundene unverzweigte Fructofuranose-Ketten verschiedenen maximalen Polymerisationsgrades (zwischen 15 und 55 Gliedern). Die Polyfructosane entstehen durch enzymatische Transfructosidation, ausgehend von Fructoseanhydrid oder Saccharose. Im letzteren Falle wird das eine Ende der Kette durch Glucose gebildet. Beide Bauarten können in der gleichen Grasart nebeneinander vorkommen. Das Verhältnis der Anteile an der glucose-freien und der glucose-haltigen Komponente kann wechseln. Das Werden und Vergehen der löslichen Kohlenhydrate und des Eiweißes während einer ganzen Vegetationsperiode wurde bei drei der wichtigsten Grasarten verfolgt. Die Nutzungsmöglichkeiten, welche sich daraus für die Grünlandwirtschaft ergeben, werden erörtert.

Isolierung, Kennzeichnung und Struktur der Polysaccharide

Schon vor dem Aufkommen des Ackerbaues haben die Gräser über die Haustiere der menschlichen Ernährung gedient. Auch heute wird auf der Erde von den landwirtschaftlich genutzten Flächen noch ein Drittel vom Grünland bedeckt. Neben dem Eiweiß, das die Gräser aufbauen, sind es in erster Linie die in ihnen angesammelten löslichen Kohlenhydrate die ihren Nährwert bedingen. Im Gegen-

satz zu dieser grundlegenden Bedeutung ist unsere Kenntnis der Zusammensetzung dieser Kohlenhydrate, ihres Baues und ihrer Bildungsweise bis vor kurzem recht unvollkommen geblieben. Dies ist wohl mit darauf zurückzuführen, daß es bis dahin an Methoden gefehlt hatte, derartige Gemische von Kohlenhydraten, wie sie in den Gräsern vorliegen und durch Extraktion mit Wasser oder verdünntem Alkohol leicht aus ihnen zu gewinnen sind, in ihre Bestandteile zerlegen zu können. Erst die selektive Desorp-