

HANS GROSS und ISTVÁN FARKAS

Über α -Halogenäther, V¹⁾

Reaktionen von *asymm.* Dichlordimethyläther mit Zuckerderivaten

Aus den Instituten für Organische Chemie der
Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin und der Universität Debrecen
(Eingegangen am 3. August 1959)

Vollacetylierte Mono- und Disaccharid-acetate der β -Reihe geben mit *asymm.* Dichlordimethyläther bei Gegenwart von katalytischen Mengen Zinkchlorid die entsprechenden α -Acetochlorderivate. Die präparative Anwendbarkeit der Methode wird untersucht.

Für die Darstellung der präparativ wichtigen Acetochlorzucker sind in der Literatur verschiedene Verfahren angegeben. Das zuerst angewandte Verfahren der Umsetzung von freien Zuckern mit Acetylchlorid²⁾ wurde später dadurch verbessert, daß man von bereits acetylierten Zuckern ausging und diese mit Acetylchlorid + $ZnCl_2$ ³⁾ oder mit HCl-gesättigtem Acetanhydrid umsetzte⁴⁾. Andere Verfahren beruhen auf der Reaktion von Zuckeracetaten mit flüssigem Chlorwasserstoff⁵⁾, mit Lösungen von trockenem Chlorwasserstoff in organischen Medien⁶⁾, mit Phosphorpentachlorid + Aluminiumchlorid⁷⁾ oder Aluminiumchlorid allein^{8,9)} bzw. Titanetrachlorid in Chloroform¹⁰⁾. Acetate mit freien glykosidischen OH-Gruppen gehen mit Phosphorpentachlorid ebenfalls in die Chlorlderivate über^{9,11)}.

In der III. Mitteilung über α -Halogenäther¹⁾ (Reaktionen des *asymm.* Dichlordimethyläthers) wurde u.a. berichtet, daß β -Pentaacetylglucose mit *asymm.* Dichloräther in guter Ausbeute α -Acetochlorglucose liefert. Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, die Einwirkung von *asymm.* Dichlordimethyläther auf andere Zuckerderi-

1) IV. Mitteil.: A. RIECHE, H. GROSS und E. HÖFT, Chem. Ber. 93, 88 [1960], vorstehend.
III. Mitteil.: A. RIECHE und H. GROSS, ebenda 92, 83 [1959].

2) A. COLLEY, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 70, 401 [1870]; H. RYAN und MILLS, J. chem. Soc. [London] 79, 704 [1901].

3) C. S. HUDSON und F. P. PHELPS, J. Amer. chem. Soc. 46, 2591 [1924]; D. H. BRAUNS, ebenda 46, 1484 [1924].

4) G. SCHLIEPHACKE, Liebigs Ann. Chem. 377, 186 [1910]; R. FOERG, Mh. Chem. 23, 44 [1902].

5) E. FISCHER und E. F. ARMSTRONG, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 2885 [1901]; H. H. SCHLUBACH, P. STADLER und I. WOLF, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 287 [1928].

6) J. J. FOX und I. GOODMAN, J. Amer. chem. Soc. 73, 3256 [1951]; J. DAWOLL, B. LYTHGOE und A. R. TODD, J. chem. Soc. [London] 1948, 967; H. ZINNER, Chem. Ber. 83, 153 [1950]; K. FREUDENBERG und O. IVERS, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 929 [1922]; s. auch I. c.⁷⁾ (Z. H. SKRAUP und R. KREMMANN).

7) F. v. ARLT, Mh. Chem. 22, 144 [1901]; Z. H. SKRAUP und R. KREMMANN, Mh. Chem. 22, 375 [1901].

8) G. ZEMPLÉN und Mitarbb., Acta chim. Acad. Sci. hung. 4, 73 [1954].

9) W. KORYTNIK und J. A. MILLS, J. chem. Soc. [London] 1959, 636.

10) E. PACSU, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1508 [1928].

11) J. B. ALLISON und R. M. HIXON, J. Amer. chem. Soc. 48, 406 [1926]; K. FREUDENBERG und W. NAGAI, Liebigs Ann. Chem. 494, 63 [1932]; s. auch I. c.⁹⁾.

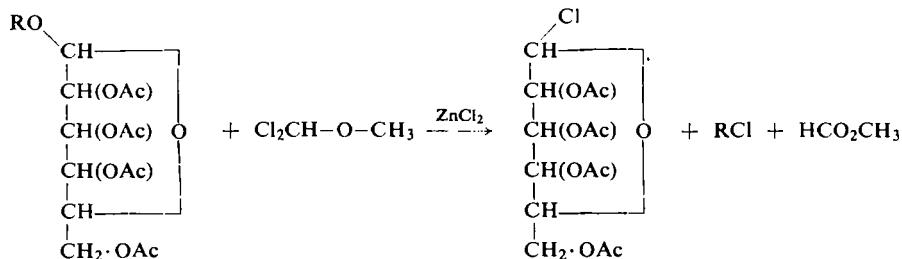
Übersicht über die dargestellten

Ausgangssubstanz*)	Dichlor-äther ccm	Reakts.-Temp.	Reakts.-Zeit	Aufarb.-Meth.	Reaktionsprodukt	Ausb. in %
β-Tetraacetyl-D-xylose-(1.5)	1	65 - 70°	20'	A	α-Acetochlor-D-xylose-(1.5)	82
β-Pentaacetyl-D-galaktose-(1.5)	0.8	65 - 70°	30'	B	α-Acetochlor-D-galaktose-(1.5)	86
β-Pentaacetyl-D-mannose-(1.5)	0.8	65 - 70°	30'	A	α-Acetochlor-D-mannose-(1.5)	81
β-Octaacetyl-lactose	0.6	50 - 60°	10'	C	α-Acetochlorlactose	97
β-Octaacetylmaltose	0.8	60 - 70°	30'	A	α-Acetochlor-maltose	76
2,3,4,6-Tetraacetyl-β-D-glucose-(1.5)	1	55 - 60°	30'	A	α-Acetochlor-D-glucose-(1.5)	80
2,3,4,6-Tetraacetyl-β-D-galaktose-(1.5)	1	65 - 70°	20'	B	α-Acetochlor-D-galaktose-(1.5)	77
β-Pentabenzoyl-D-glucose-(1.5)	1	70°	3 - 4 ^h	A	α-Benzochlor-D-glucose-(1.5)	82
β-Methylglucosid-tetraacetat-(1.5)	1.5	70 - 80°	4 ^h	-	α-Acetochlor-D-glucose-(1.5)	46
Pentaacetylgluconsäurehydrat	1	70°	1 ^h	-	Pentaacetylglucon-säurechlorid	prakt. quant.

*) Sämtliche Versuche mit je 1 g Ausgangssubstanz.

vate zu untersuchen und damit allgemein die Möglichkeit seiner Anwendung in der präparativen Kohlenhydratchemie zu prüfen.

Acetylderivate von Pentosen und Hexosen reagierten ohne Lösungsmittel bei Gegenwart von Spuren Zinkchlorid innerhalb von 10 - 30 Min. glatt mit Dichloräther; in sehr guten Ausbeuten bildeten sich die entsprechenden Acetochlorzucker.



In den bisher untersuchten Fällen wurden stets nur die stabilen α-Anomeren isoliert. Es gelang nicht, aus β-Pentaacetylglucose die erwartete β-Acetochlorverbindung dar-

12) D. H. BRAUNS, J. Amer. chem. Soc. **47**, 1280 [1925].13) J. K. DALE, J. Amer. chem. Soc. **37**, 2746 [1915].14) J. K. DALE, J. Amer. chem. Soc. **46**, 1046 [1924].15) R. DITMAR, Mh. Chem. **23**, 873 [1902].16) D. H. BRAUNS, J. Amer. chem. Soc. **51**, 1820 [1929].17) C. S. HUDSON und R. SAYRE, J. Amer. chem. Soc. **38**, 1867 [1916].

Acetochlorzucker

Schmp.; $[\alpha]_D^{25}**$	Nachgewiesen durch folgende Derivate	Schmp.; $[\alpha]_D^{25}**$
103–104°; +171° ($c = 1$) (Lit. ¹²⁾ : 105°; +171.2°	β -Methylxylosidtetra-acetat-(1.5)	115°; –60.6° ($c = 1.5$) (Lit. ¹³⁾ : 115°; –60.8°
76°; +176.9° ($c = 0.5$) (Lit. ⁹⁾ : 78–79°; +177.5°	β -Methylgalaktosidtetra-acetat-(1.5)	94°; –14.3° ($c = 3$) (Lit. ²²⁾ : 94°; –14°
81°; +90.8° ($c = 1$) (Lit. ¹⁰⁾ : 81°; +90.6°	, γ “-Methylmannosidtetra-acetat (Cyclisches Methylorthoacetat)	104–105°; –27.6° ($c = 3$) (Lit. ¹⁴⁾ : 105°; –26.6°
123–124°; +84.7° ($c = 1$) (Lit. ¹⁰⁾ : 122°; +83.9°	β -Methyllactosidhepta-acetat	74–77°; –5° ($c = 3$) (Lit. ¹⁵⁾ : 76–77°; –5.9°
122°; +159° ($c = 0.5$) (Lit. ¹⁶⁾ : 125°; +159.5°	β -Methylmaltosidhepta-acetat	128–129°; +54.1° ($c = 2$) (Lit. ¹⁷⁾ : 128–129°; +53.5°
73–74°; +171.3° ($c = 0.5$) (Lit. ¹⁰⁾ : 73°; +167.8°	β -Methylglucosidtetra-acetat-(1.5)	104–105°; –17.6° ($c = 3$) (Lit. ¹⁸⁾ : 104–105°; –18.2°
76°; +175.9° ($c = 1$) (Lit. ⁹⁾ : s. o.)	Misch-Schmp. mit authent. Präparat ohne Depression	
115–116°; +109.5° ($c = 1$) (Lit. ¹⁹⁾ : 116–118°; +109°		
73–74°; +170.7° ($c = 0.5$) (Lit. ¹⁰⁾ : s. o.)		
71–72.5°; +1.9° ($c = 6$) (Lit. ²⁰⁾ : 68–70°; +2°	Amid	183–184°; +20.3° ($c = 3$) (Lit. ²¹⁾ : 183–184°; +20.8°

**) Die Drehwerte wurden – wie die Literaturwerte – in Chloroform, der vom Pentaacetylgluconsäure-amid in Pyridin bestimmt.

zustellen: Ohne Zinkchlorid trat keine Umsetzung ein, mit Zinkchlorid entstand die α -Verbindung.

β -Octaacetylactose und -maltose lieferten mit *asymm.* Dichloräther bei kurzen Reaktionszeiten α -Acetochlorlactose bzw. -maltose. Bei länger dauernder Einwirkung von Dichloräther wurden ölige Produkte von nicht näher untersuchter Zusammensetzung erhalten, die mehr als die berechnete Menge Chlor enthielten.

Aus den so hergestellten Acetochlorzuckern erhielten wir mit Methanol/Silbercarbonat die bekannten β -Methylglykosid-acetate. α -Acetochlormannose lieferte das ebenfalls bekannte cyclische Methylorthoacetat (,, γ “-Methylmannosid-tetraacetat¹⁴⁾).

Aus β -Tetraacetylhexosen mit freiem glykosidischem Hydroxyl bildeten sich bei Ge- genwart von Zinkchlorid mit Dichloräther ebenfalls die betreffenden α -Chlorzucker.

β -Pentabenzoylglycose reagierte in CHCl_3 -Lösung analog und gab α -Benzochlor-glucose.

Die Spaltung von Glykosidbindungen kann man bei etwas verlängerter Reaktionszeit ebenfalls mit Dichloräther/Zinkchlorid erreichen: So bildete sich α -Acetochlorglu-cose aus β -Tetraacetyl-methylglucosid.

¹⁸⁾ C. S. HUDSON und H. K. DALE, J. Amer. chem. Soc. **37**, 1265 [1915].

¹⁹⁾ R. K. NESS, H. G. FLETCHER und C. S. HUDSON, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2200 [1950].

²⁰⁾ R. T. MAJOR und E. W. COOK, J. Amer. chem. Soc. **58**, 2477 [1936].

²¹⁾ G. ZEMPLÉN und D. KISS, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 165 [1927].

²²⁾ J. K. DALE und C. S. HUDSON, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2534 [1930].

Pentaacetylgluconsäurehydrat setzt sich auch ohne Zinkchlorid lebhaft mit Dichloräther um: In praktisch quantitativer Ausbeute wurde das Säurechlorid isoliert. Zur näheren Identifizierung wurde das Chlorid in das Amid übergeführt.

Die Ergebnisse sämtlicher Umsetzungen zeigt vorstehende Tabelle.

Obwohl, wie eingangs gezeigt, für die Darstellung von Chlorzuckern eine ganze Reihe Methoden existieren, bietet die Anwendung des *asymm.* Dichloräthers doch einige Vorteile. Während z. B. bei der Umsetzung von Zuckeracetaten mit Äther/HCl z. T. Reaktionszeiten bis zu mehreren Tagen⁶⁾ nötig sind, kann man hier die Reaktionen in sehr kurzer Zeit zu Ende führen. Die Aufarbeitung ist präparativ sehr einfach und bequem, und man erhält meist den Chlorzucker sofort kristallin und in hoher Reinheit. Ein weiterer Vorteil des Verfahrens liegt in den sehr guten Ausbeuten und darin, daß hier keine unerwünschten Nebenreaktionen eintreten, wie sie z. B. bei der Reaktion mit Titanetrachlorid²³⁾ oder mit Phosphorpentachlorid/Aluminiumchlorid²⁴⁾ beobachtet werden. Auch die Darstellung des Gluconsäurechlorids bringt gegenüber dem alten Verfahren²⁰⁾ eine wesentliche Verbesserung.

Herrn Professor Dr. A. RIECHE und Herrn Professor Dr. R. BOGNÁR sind wir für die großzügige und wohlwollende Förderung dieser Arbeit sehr zu Dank verpflichtet. Der DEUTSCHEN und der UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN danken wir für die Möglichkeit der Zusammenarbeit und für die finanzielle Unterstützung.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Darstellung der Acetochlorverbindungen von Mono- und Disacchariden

Das Zuckeracetat wird mit Dichloräther und einer Spur frisch geschmolzenem $ZnCl_2$ auf dem Wasserbad erwärmt, wobei das Acetat in Lösung geht. Die Reaktion gibt sich durch gelindes Schäumen zu erkennen. Nach Beendigung der Umsetzung erfolgt die Aufarbeitung je nach Reaktionsprodukt nach drei verschiedenen Verfahren:

Methode A: Acetylchlorid, Methylformiat und der überschüssige Dichloräther werden i. Vak. abgedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wird mit Eiswasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Die sich meist sofort kristallin ausscheidenden Chlorzucker werden aus Äther/Petroläther umkristallisiert.

Methode B: Die flüchtigen Produkte werden wie oben entfernt, der Rückstand in Chloroform gelöst, die Chloroformlösung mit Eiswasser geschüttelt und nach Trocknung mit Natriumsulfat i. Vak. eingedampft. Der mit Petroläther versetzte Rückstand wird nach einiger Zeit kristallin. Er wird aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert.

Methode C: Das Reaktionsgemisch wird ohne Eindampfen mit Äther versetzt und das sofort kristallin anfallende Rohprodukt aus Alkohol umkristallisiert.

Sämtliche Daten sind in der Tabelle verzeichnet.

β-Methylglykosidacetate: Zur Überführung in die β -Methylglykosidacetate wurde mit Silbercarbonat/Methanol 1 bis 2 Tage geschüttelt. Die filtrierten Lösungen wurden i. Vak. eingedampft; der Rückstand wurde, wie in der Literatur angegeben, umkristallisiert.

a-Benzochlorglucose: 1 g β -Pentabenzyloylglucose wird in 2.5 ccm Chloroform und 1 ccm Dichloräther gelöst und nach dem Zusatz einer Spur Zinkchlorid 3–4 Stdn. auf dem Wasser-

²³⁾ B. LINDBERG, Acta chem. scand. **5**, 340 [1951].

²⁴⁾ C. S. HUDSON und A. KUNZ, J. Amer. chem. Soc. **47**, 2052 [1925].

bad zum Sieden erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel zusammen mit den übrigen flüchtigen Bestandteilen i. Vak. entfernt und weiter nach A. aufgearbeitet. Es empfiehlt sich jedoch, die äther. Phase vor dem Trocknen mit Natriumcarbonatlösung zu waschen.

Spaltung von β -Methylglucosidtetraacetat: 1 g β -Methylglucosidtetraacetat wird mit 1 ccm *Dichloräther* und einer Spur Zinkchlorid 4 Stdn. auf 70–80° erwärmt. Die flüchtigen Bestandteile werden durch Erwärmen entfernt, der Rückstand in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Dann wird mit einer kleinen Menge feingepulverter Kohle kurz durchgeschüttelt. Aus der filtrierten Lösung kristallisiert auf Zusatz weiteren Petroläthers α -*Acetochlorglucose* aus.

Pentaacetylgluconsäurechlorid: 1 g *Pentaacetylgluconsäurehydrat* wird mit 1 ccm *Dichloräther* versetzt, wobei sofort eine lebhafte HCl-Entwicklung eintritt. Die Reaktion wird durch 1 stdg. Erwärmen auf 70° vervollständigt, dann wird i. Vak., zuletzt bei 50°, der überschüss. Chloräther entfernt. Der aus reinem *Pentaacetylgluconsäurechlorid* bestehende ölige Rückstand kristallisiert im Exsikkator in wenigen Stunden durch.

Pentaacetylgluconsäureamid erhält man durch Einleiten von NH₃ in eine äther. Lösung des Chlorids, Waschen des ausgeschiedenen Produktes mit Wasser und Äther und Umkristallisieren aus absol. Alkohol.

HANS FÜRST und INGE EBERT

Darstellung einiger 8-Alkyl- und 8-Alkenyl-theophylline

Aus dem Institut für Organisch-Technische Chemie der Technischen Hochschule Dresden
(Eingegangen am 6. August 1959)

8-Alkyl- und 8-Alkenyl-theophylline werden aus 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-uracil und gesättigten Carbonsäuren bzw. β . γ - und γ . δ -ungesättigten Carbonsäuren durch Kondensation nach TRAUBE dargestellt; α . β -ungesättigte Säuren reagieren nicht.

Während aus Theophyllin und Alkylhalogeniden im allgemeinen 7-Alkyl-theophylline entstehen, tritt nach J. DONAT¹⁾ Crotylbromid abweichend davon in 8-Stellung in den Ring ein. Wir stellten 8-Crotyl-theophyllin auf anderem Wege dar, um es mit der DONATSchen Verbindung zu vergleichen. In Anlehnung an W. TRAUBE²⁾ wurde 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-uracil (I) mit Δ^3 -Pentensäure (II) direkt unter Bildung des Zwischenproduktes 1,3-Dimethyl-4-amino-5-[β -pentenoyl-amino]-uracil (III) kondensiert. III ergab nach längerer Behandlung mit verdünnter Natronlauge in der Wärme in guter Ausbeute 8-Crotyl-theophyllin (IV).

Der Syntheseweg beweist die Struktur von IV eindeutig. Der Misch-Schmelzpunkt und die IR-Spektren bestätigen die Übereinstimmung mit dem Produkt von DONAT¹⁾. Des weiteren wurde analog aus I und n-Valeriansäure das 8-Butyl-theophyllin (V)

¹⁾ Chem. Ber. 92, 1500 [1959].

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 3052 [1900].