

Dans une certaine mesure, on serait amené à admettre qu'il se produit une véritable substitution métabolique des protéines basiques (supports des acides nucléiques dans les nucléoprotéines) par la streptomycine ou des colorants du type tryptaflavine; dans ces conditions, la nouvelle molécule n'étant plus métabolisable enrayerait le métabolisme des nucléoprotéines. A cet égard, les résultats de *McIlwain*¹⁾ relatifs au rôle anti-acridine de l'acide ribonucléique nous paraissent conformes; soulignons qu'ils excluent également l'hypothèse de complexes d'adsorption du type $(NP^{X-}) (XH \text{ ou acridine ou streptomycine}^+)$ (*Massart*) et justifient notre conception de la formation d'un sel²⁾.

RÉSUMÉ.

Reprenant les études de *S. Cohen* et de *Massart* sur l'action de la streptomycine et de la pénicilline sur les acides nucléiques:

1° nous n'avons pu confirmer sur l'acide ribonucléique purifié de levure, que la ribonucléase cristallisée soit inhibée par la pénicilline;

2° nous avons précisé les conditions de formation des complexes insolubles entre la streptomycine et l'acide ribonucléique (concentration en antibiotique, influence du p_H et de la présence des sels).

Institut Pasteur, Paris.

244. Di-tosylierung der Glucose

von E. Hardegger, R. M. Montavon und O. Jucker.

(10. IX. 48.)

Vor einiger Zeit wurde gezeigt³⁾, dass bei der Behandlung von wasserfreier α ,D-Glucose mit 1 Mol Tosylchlorid in Pyridin und nachfolgender Acetylierung vorwiegend die primäre Oxy-Gruppe am C-Atom 6 des Glucose-Moleküls tosyliert wird.

In Fortsetzung dieser Arbeiten fanden wir, dass die Umsetzung von Glucose mit 2 Mol Tosylchlorid, nach Acetylierung, in präparativ erträglicher Ausbeute von ca. 20% der Theorie zu der noch unbekannten, gut krystallisierten α -1,3,4-Triacetyl-2,6-ditosyl-glucose (I) führt⁴⁾.

¹⁾ Bioch. J. **35**, 1311 (1941).

²⁾ B. Rybak et F. Gros, Exper. (sous presse).

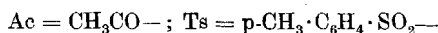
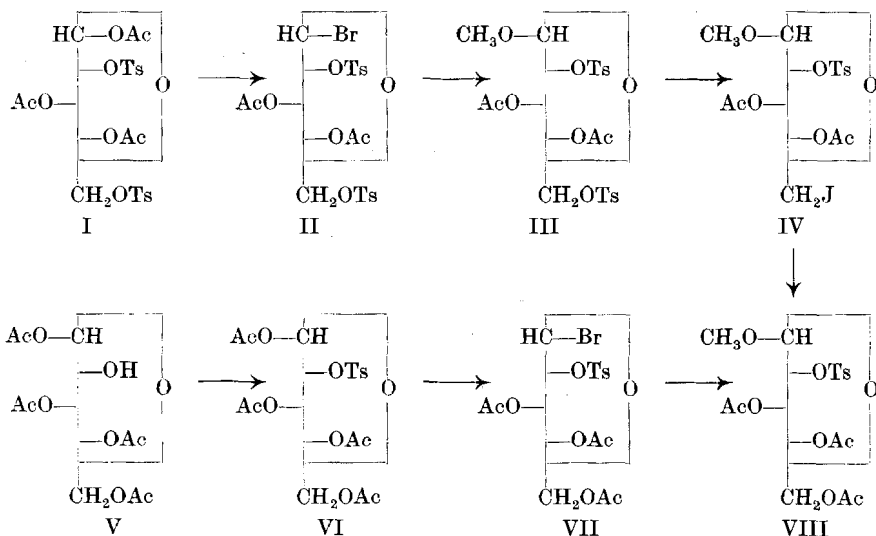
³⁾ Vgl. E. Hardegger und R. M. Montavon, Helv. **29**, 1199 (1946).

⁴⁾ Vgl. J. Compton, Am. Soc. **60**, 395 (1938).

An Nebenprodukten konnten aus dem Reaktionsgemisch β -1,2,3,4-Tetraacetyl-6-tosyl-glucose¹⁾ und wenig β -1,3,4-Triacetyl-2,6-ditosyl-glucose durch Krystallisation isoliert werden. Die letztere Verbindung weist mit $[\alpha]_D = +32^\circ$ eine positive, um etwa 70° kleinere Drehung auf, als das α -Triacetat-ditosylat I. Beide Ditosylate wurden erwartungsgemäss mit Bromwasserstoff-Eisessig in das recht beständige α -Acetobrom-glucose-2,6-ditosylat (II) umgewandelt.

In dem aus II mit Methanol und Silbercarbonat hergestellten 3,4-Diacetyl-2,6-ditosyl- β -methyl-glucosid (III) liess sich mit Natriumjodid in Acetanhydrid der primäre Tosylat-Rest selektiv durch Jod ersetzen.

3,4-Diacetyl-2-tosyl- β -methylglucosid-6-jodhydrin (IV) konnte in einer bemerkenswert einfachen Reaktion, durch kurzes Erwärmen mit Silberacetat in Acetanhydrid-Pyridin²⁾, in guter Ausbeute in das schon bekannte 3,4,6-Triacetyl-2-tosyl- β -methylglucosid (VIII)³⁾ überführt werden. VIII wurde zu Vergleichszwecken aus der β -1,3,4,6-Tetraacetyl-glucose (V) nach der aus dem Formelschema ersichtlichen Reaktionsfolge (V \rightarrow VI \rightarrow VII \rightarrow VIII) hergestellt³⁾.



Der Rockefeller Foundation in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹⁾ Vgl. E. Hardegger und R. M. Montavon, *Helv.* **29**, 1199 (1946).

²⁾ Ohne Zusatz von Pyridin lässt sich in siedendem Acetanhydrid oder siedendem Amylalkohol die Umsetzung von IV mit Silberacetat zu VIII kaum durchführen.

³⁾ Vgl. Th. M. Reynolds, *Soc.* **1931**, 2626; **1933**, 224; W. H. G. Lake und S. Peat, *Soc.* **1938**, 1417; E. W. Bodycote, W. N. Haworth und E. L. Hirst, *Soc.* **1934**, 151.

Experimenteller Teil¹⁾.**Di-tosylierung von α , D-Glucose²⁾.**

In mehreren Ansätzen wurden je 100 g krystallwasserfreie α , D-Glucose³⁾ durch ca. 60-stündiges Schütteln bei Zimmertemperatur in 1,5 Liter trockenem Pyridin gelöst. Die Lösung wurde bei -10° im Verlaufe von 30 Minuten mit 215 g reinem, pulverisiertem Tosylchlorid versetzt und bis zur vollständigen Auflösung des Tosylchlorids bei 0° geschüttelt. Nach 1 Tag bei -10° und $1\frac{1}{2}$ Tagen bei 20° wurde aus der Lösung 1 Liter Pyridin im Wasserstrahlvakuum abdestilliert.

Die eingeeengte Mischung wurde bei 0° mit 260 cm³ Acetanhydrid versetzt, 20 Stunden bei 20° stehen gelassen, im Vakuum von Essigsäure, Pyridin und überschüssigem Acetanhydrid weitgehend befreit und in 1,2 Liter Chloroform aufgenommen. Die dreimal mit je 200 cm³ 2-n. HCl, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschene Chloroform-Lösung wurde in zunehmendem Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (280–320 g) wurde in 1 Liter Methanol aufgenommen und mit β -1,2,3,4-Tetraacetyl-6-tosyl-glucose geimpft. Nach 1 Tag hatten sich in den verschiedenen Ansätzen je 11–45 g Krystalle abgeschieden, die sich als β -1,2,3,4-Tetraacetyl-6-tosyl-glucose⁴⁾, α -1,3,4-Triacetyl-2,6-ditosyl-glucose (I) oder als Mischungen beider Verbindungen erwiesen. Aus den Filtraten schieden sich jeweils im Verlaufe eines Monats noch 25–45 g rohe α -1,3,4-Triacetyl-2,6-ditosyl-glucose (I) vom Smp. 160 – 175° aus⁵⁾. β -1,2,3,4-Tetraacetyl-6-tosyl-glucose und α -1,3,4-Triacetyl-2,6-ditosyl-glucose (I) liessen sich durch Umkrystallisieren aus Methylenchlorid-Methanol leicht voneinander trennen; das reine Ditosylat I schmolz bei 175 – 176° . Das Analysenpräparat wurde 36 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,822 mg Subst. gaben 7,102 mg CO₂ und 1,661 mg H₂O

3,244 mg Subst. verbrauchten 1,033 cm³ 0,02-n. KJO₃

C₂₆H₃₀O₁₃S₂ Ber. C 50,81 H 4,92 S 10,43%

Gef. „ 50,70 „ 4,86 „ 10,21%

$[\alpha]_D = +103^\circ$ (c = 1,3 in Chloroform)

Als Nebenprodukte wurden beim Umkrystallisieren der α -1,3,4-Triacetyl-2,6-ditosyl-glucose bis zu 6 g β -1,3,4-Triacetyl-2,6-ditosyl-glucose vom Smp. $156,5^\circ$ isoliert. Das aus Methylenchlorid-Methanol umkrystallisierte Analysenpräparat wurde 36 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,692 mg Subst. gaben 6,845 mg CO₂ und 1,590 mg H₂O

C₂₆H₃₀O₁₃S₂ Ber. C 50,81 H 4,92%

Gef. „ 50,60 „ 4,81%

$[\alpha]_D = +32^\circ$ (c = 1,1 in Chloroform)

Aus den nicht krystallisierenden Mutterlaugen sämtlicher Ansätze konnten durch Chromatographie an Aluminiumoxyd wenig β -Pentaacetyl-glucose oder nach Umsetzung (15 Minuten Rückfluss) mit NaJ und Ac₂O grössere Mengen α -Tetraacetyl-glucose-6-jodhydrin vom Smp. 179° ($[\alpha]_D = +103^\circ$, c = 0,6 in Chloroform⁴⁾) gewonnen werden.

 α -Acetobrom-glucose-2,6-ditosylat (II).

9 g fein pulverisierte α -1,3,4-Triacetyl-2,6-ditosyl-glucose (I) vom Smp. 175° wurden bei 20° mit 74 cm³ Bromwasserstoff-Eisessig unter zeitweisem Umschütteln 16 Stunden stehen gelassen, wobei stets ein Bodenkörper vorhanden war. Nach Zugabe von 500 cm³

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Mitbearbeitet von H. Meyer und H. Arbenz.

³⁾ Dextrorpur von Corn Products Co. Ltd.

⁴⁾ Vgl. E. Hardegger und R. M. Montavon, Helv. **29**, 1199 (1946).

⁵⁾ Im Verlaufe weiterer Monate krystallisierten in allen Ansätzen aus den Mutterlaugen nochmals 25–45 g α -1,3,4-Triacetyl-2,6-ditosyl-glucose.

Chloroform wurde die nun homogene Lösung 6mal mit je 150 cm³ Eiswasser neutral gewaschen und dann bei 20° im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand krystallisierte aus 100 cm³ absolutem Äther in viereckigen Plättchen (8,4 g), die nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform-Äther bei 143° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde 16 Stunden bei 40° im Hochvakuum getrocknet.

3,972 mg Subst. gaben 6,588 mg CO₂ und 1,526 mg H₂O

C₂₄H₂₇O₁₁S₂Br Ber. C 45,36 H 4,28%

Gef. „ 45,26 „ 4,30%

$[\alpha]_D = +155^\circ (\pm 10^\circ)$ (c = 1 in Chloroform)

α -Acetobrom-glucose-2,6-ditosylat (II) wurde auch aus β -1,3,4-Triacetyl-2,6-ditosyl-glucose nach obiger Vorschrift hergestellt.

3,4-Diacetyl-2,6-ditosyl- β -methylglucosid (III).

6 g α -Acetobrom-glucose-2,6-ditosylat (II) wurden in 45 cm³ absolutem Methanol gelöst, nach Zugabe von 4,1 g trockenem Silbercarbonat 2 Tage geschüttelt und dann 10 Minuten am Rückfluss gekocht. Die Silbersalze wurden abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Das Präparat krystallisierte aus Methanol in Plättchen (4,7 g), die nach dem Umkrystallisieren bei 170–171° schmolzen. Das Analysenpräparat wurde 2 Tage bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,796 mg Subst. gaben 6,982 mg CO₂ und 1,943 mg H₂O

C₂₅H₃₀O₁₂S₂C₂H₅OH Ber. C 50,48 H 5,55%

Gef. „ 50,19 „ 5,73%

$[\alpha]_D = +19^\circ$ (c = 1,4 in Chloroform)

3,4-Diacetyl-2-tosyl- β -methylglucosid-6-jodhydrin (IV).

2 g 3,4-Diacetyl-2,6-ditosyl- β -methylglucosid (III) und 0,65 g Natriumjodid wurden in 16 cm³ Acetanhydrid 5 Minuten am Rückfluss gekocht, von dem in glänzenden Schuppen und in beinahe theoretischer Menge abgeschiedenen Natriumtosylat bei 20° abfiltriert und mit wenig Chloroform nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand mehrmals aus Methanol umkrystallisiert. Das Jodhydrin, 1,8 g vom Smp. 178°, wurde zur Analyse 2 Tage bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,830 mg Subst. gaben 5,583 mg CO₂ und 1,503 mg H₂O

7,647 mg Subst. verbrauchten 4,208 cm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

C₁₈H₂₃O₉SJ Ber. C 39,86 H 4,27 J 23,41%

Gef. „ 39,78 „ 4,39 „ 23,29%

$[\alpha]_D = +20^\circ$ (c = 0,8 in Chloroform)

3,4,6-Triacetyl-2-tosyl- β -methylglucosid¹⁾ (VIII aus IV).

270 mg 3,4-Diacetyl-2-tosyl- β -methylglucosid-6-jodhydrin (IV) wurden unter Erwärmen in 2 cm³ Acetanhydrid gelöst und dazu eine heisse Lösung von 110 mg Silberacetat in wenig Pyridin (ca. 0,5 cm³) gegeben. Die Mischung wurde 3–5 Minuten in leichtem Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurde vom gelbbraunen Niederschlag abfiltriert und dieser mit etwas Chloroform gewaschen. Die Filtrate wurden im Vakuum weitgehend eingedampft, mit Chloroform verdünnt, mit 2-n. Salzsäure, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und zur Trockene verdampft. Der Rückstand krystallisierte aus Alkohol in Nadeln vom Smp. 155–156°. Das 30 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknete Analysenpräparat wog 210 mg.

3,860 mg Subst. gaben 7,164 mg CO₂ und 1,940 mg H₂O

C₂₀H₂₅O₁₁S Ber. C 50,63 H 5,52%

Gef. „ 50,64 „ 5,62%

$[\alpha]_D = +3^\circ$ (c = 0,7 in Chloroform)

¹⁾ Vgl. *Th. M. Reynolds, Soc.* 1931, 2626.

β -1,3,4,6-Tetraacetyl-2-tosyl-glucose (VI).

550 mg β -1,3,4,6-Tetraacetyl-glucose¹⁾ (V) wurden in 4 cm³ trockenem Pyridin gelöst, 330 mg reines Tosylchlorid zugegeben und die Mischung 24 Stunden bei 20° gehalten. Nach Zugabe von 1 cm³ Wasser wurde der Ansatz weitere 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das z. T. krystallisierte Gemisch wurde in 50 cm³ Chloroform aufgenommen, mit 2-n. Salzsäure, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Das aus Alkohol in Nadeln krystallisierende Präparat schmolz bei 159–160°. Es wurde zur Analyse 36 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,720 mg Subst. gaben 6,820 mg CO₂ und 1,762 mg H₂O

C₂₁H₂₆O₁₂S Ber. C 50,19 H 5,22%

Gef. „ 50,04 „ 5,30%

$[\alpha]_D = +21^\circ$ (c = 0,82 in Chloroform)

 α -Acetobrom-glucose-2-tosylat (VII).

350 mg β -1,3,4,6-Tetraacetyl-2-tosyl-glucose (VI) wurden zu 3 cm³ Bromwasserstoff-Eisessig gegeben. Die Mischung wurde 2 Stunden, d. h. bis zur Auflösung des Zuckerderivats, bei 20° gehalten, dann mit 30 cm³ kaltem Chloroform verdünnt, mit Eiswasser neutral gewaschen und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der in einigen Tropfen Chloroform gelöste Rückstand krystallisierte nach Zugabe von 10 cm³ Äther bei –10°. Das bei 113–114° schmelzende Präparat wog 270 mg; es wurde zur Analyse 20 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,842 mg Subst. gaben 6,124 mg CO₂ und 1,545 mg H₂O

C₁₉H₂₃O₁₀BrS Ber. C 43,60 H 4,43%

Gef. „ 43,51 „ 4,50%

$[\alpha]_D = +170^\circ$ (c = 1,2 in Chloroform)

3,4,6-Triacetyl-2-tosyl- β -methylglucosid (VIII aus VII).

420 mg α -Acetobrom-glucose-2-tosylat wurden in 5 cm³ absolutem Methanol gelöst, nach Zugabe von 310 mg trockenem Silbercarbonat 24 Stunden bei 20° geschüttelt und dann noch 10 Minuten am Rückfluss gekocht. Die heisse Suspension wurde filtriert und der unlösliche Rückstand mit warmem Chloroform gewaschen. Aus den stark eingeeengten Filtraten krystallisierten nach Zugabe von 5 cm³ Alkohol feine Nadeln vom Smp. 156° und $[\alpha]_D = +2,6^\circ$ (c = 1,1 in Chloroform). Das Präparat zeigte in der Mischprobe mit dem aus (IV) hergestellten 3,4,6-Triacetyl-2-tosyl- β -methylglucosid keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Hern. W. Manser ausgeführt.

Zusammenfassung.

Die partielle Tosylierung von α ,D-Glucose mit 2 Mol Tosylchlorid führte nach Acetylierung der Reaktionsprodukte in etwa 20-proz. Ausbeute zur krystallisierten α -1,3,4-Triacetyl-2,6-ditosyl-glucose (I). Die Konstitution von I folgt aus der Umwandlung in das schon bekannte 3,4,6-Triacetyl-2-tosyl- β -methylglucosid (VIII), dessen Herstellung aus β -1,3,4,6-Tetraacetyl-glucose (V) beschrieben wird.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ E. Hardegger und J. de Pascual, Helv. 31, 281 (1948).