

HORST ENDRES und MANFRED OPPELT

Über die Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf Kohlenhydrate

Aus dem Max-Planck-Institut für Eiweiß- und Lederforschung, München
(Eingegangen am 12. November 1957)

*Unserem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. W. Graßmann,
zum 60. Geburtstag gewidmet*

Cyclische Halbacetale und Acetale werden von Lithiumaluminiumhydrid im Gegensatz zu echten Aldehydzuckern nicht reduziert. Die Reduzierbarkeit von Zuckern und Zuckerderivaten verläuft parallel der Geschwindigkeit ihrer Mutarotation. Diese Tatsache läßt den Schluß zu, daß es in allen Fällen die Oxof orm ist, die der Reduktion unterliegt.

Nachdem R. F. NYSTROM und W. G. BROWN¹⁾ gezeigt haben, daß Lithiumaluminiumhydrid und Natriumborhydrid wirksame Reduktionsmittel für die Carbonylgruppe sind, lag es nahe, diese Reaktion auch bei Kohlenhydraten anzuwenden. Erwartungsgemäß hat das Natriumborhydrid wegen seiner Wasserlöslichkeit und Wasserbeständigkeit für diesen Zweck große Bedeutung erlangt und ist schon vielfach verwendet worden. So haben ABDEL-AKHER und Mitarbb.²⁾ Amylose zu einem nichtreduzierenden Polysaccharid, dem Amitol, CONNELL und Mitarbb.³⁾ Lamarin zum Lamarinol reduziert. Diese Befunde eröffnen die Möglichkeit, die reduzierenden und zugleich reduzierbaren Stellen festzulegen und bei vielen Polysacchariden die Kettenlänge zu bestimmen. Daß die Umsetzung mit Natriumborhydrid nicht immer glatt verläuft, zeigten HOUGH und Mitarbb.⁴⁾, die bei Einwirkung von Natriumborhydrid auf Lactose neben Sorbit und Lactit weitere sechs nicht identifizierbare Verbindungen erhielten. Ein sehr großer Nachteil der Reduktion mit Boranaten ist ferner der, daß Borsäurekomplexe entstehen und die Reduktionsprodukte daher nur schwer und in schlechter Ausbeute isoliert werden können^{3, 5)}.

Es wird deshalb bei Zuckerderivaten, die in den für Lithiumaluminiumhydrid gebräuchlichen Lösungsmitteln löslich sind, günstiger sein, Lithiumaluminiumhydrid anzuwenden. Da aus der Literatur — die wenigen Hinweise beziehen sich im wesentlichen auf Zuckerderivate mit freien und in Esterbindung vorliegenden Carboxylgruppen — nicht viel über das Verhalten von Zuckern und Zuckerderivaten gegenüber Lithiumaluminiumhydrid bekannt ist, haben wir die Reduktion auf einige Monosaccharide und Derivate von Hexosen ausgedehnt.

1) J. Amer. chem. Soc. **69**, 1197 [1947]; **70**, 3738 [1948]; vgl. auch R. F. NYSTROM, S. W. CHAIKIN und W. G. BROWN, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3245 [1949].

2) M. ABDEL-AKHER, J. K. HAMILTON und F. SMITH, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4691 [1951].

3) J. J. CONNELL, E. L. HIRST und E. G. V. PERCIVAL, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3494.

4) L. HOUGH, J. K. N. JONES und E. L. RICHARDS, Chem. and Ind. **1953**, 1064.

5) J. C. SOWDEN, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4377 [1952]; S. ROSEMAN, ebenda **74**, 4467 [1952].

Als Lösungsmittel verwendeten wir wasserfreies Dioxan, in dem Monosaccharide noch eine geringe Löslichkeit besitzen. Für die Umsetzung wurde ein Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid angewendet.

Als Vertreter der Aldosen haben wir Glucose, Arabinose und Ribose reduziert. Es zeigte sich, daß nach einstündigem Erhitzen, also unter Bedingungen, die für die Reduktion einer freien Säure oder eines Aldehyds mit Lithiumaluminiumhydrid mehr als ausreichend sind, praktisch keine Umsetzung erfolgt. Der reduzierte Anteil nimmt jedoch mit längerer Reduktionszeit erheblich zu (Tab. 1 und 2). Auch die 3-*O*-Methylglucose ist gegenüber einer einstündigen Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid annähernd resistent (Tab. 2). Fructose als Vertreter der Ketosen wird jedoch bedeutend rascher als die geprüften Aldosen, Pentamethyl-*al*-glucose aber schon innerhalb einer Stunde vollständig reduziert.

O-Glucoside wie α -Methylglucosid und Salicin bleiben vollkommen unangegriffen und geben nach der Reduktion und darauffolgender Hydrolyse fast 100% Glucose wieder (Tab. 2).

Diese Befunde machten uns die Ergebnisse von ABDEL-AKHER und SMITH⁶⁾, die Diacetonmannose mit Lithiumaluminiumhydrid reduzieren konnten, schwer verständlich. Da die Autoren keine experimentellen Angaben machen, haben wir die Umsetzung nachgearbeitet und können, wie aus Tab. 2 hervorgeht, die leichte Reduzierbarkeit der Diacetonmannose voll bestätigen.

Tab. 1. Zeitlicher Verlauf der Reduktion von Glucose mit Lithiumaluminiumhydrid
Einwaage 100 mg Glucose. 2¹/₂ Mol Lithiumaluminiumhydrid pro Mol Glucose

Zeit in Min.	nach der Reduktion gefundene Menge Aldose in mg	reduz. Menge in %	RG-Konstante
60	96.39	3.61	6.09 · 10 ⁻⁴
180	89.62	10.38	6.05
360	80.06	19.94	6.16
900	64.14	35.86	4.92
1080	60.64	39.36	4.62
1440	54.64	45.36	4.21

$$M = 5.34 \cdot 10^{-4}$$

Da es sich bei der Diacetonmannose um ein furanoides Ringsystem handelt⁷⁾, lag es nahe, die Reduktion auf eine geringere Stabilität des Fünfringes zurückzuführen, zumal auch die 3.5.6-*O*-Trimethylglucofuranose mit Lithiumaluminiumhydrid zu einem erheblichen Anteil reduziert werden kann.

Daß aber auch Pyranosederivate von Lithiumaluminiumhydrid leicht angegriffen werden können, zeigt das Beispiel der 4.6-Benzyliden-glucopyranose (Tab. 2).

⁶⁾ M. ABDEL-AKHER und F. SMITH, Nature [London] 166, 1037 [1950]; vgl. auch B. LYTHGOE und S. TRIPPETT, J. chem. Soc. [London] 1950, 1983; R. K. NESS, H. G. FLETCHER jr. und C. S. HUDSON, J. Amer. chem. Soc. 73, 4759 [1951].

⁷⁾ K. FREUDENBERG und A. WOLF, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 300 [1925].

Der Befund, daß echte Aldehydzucker, wie die Pentamethyl-*al*-glucose, glatt reduziert werden, legt die Vermutung nahe, daß es auch bei den halbacetalischen Zuckern und Zuckerderivaten die Oxoform ist, die reduziert wird. Wenn die Oxoform zugleich Zwischenprodukt bei der Mutarotation ist⁸⁾, dann sollte man erwarten, daß die Geschwindigkeit der Mutarotation derjenigen der Reduktion annähernd parallel geht. Dieser Vorstellung würde es entsprechen, daß Natriumborhydrid, obwohl sonst ein viel schwächeres Reduktionsmittel als Lithiumalanat⁹⁾, die Halbacetale der Zucker leicht angreift. Denn mit Natriumborhydrid wird, anders als mit Lithiumaluminiumhydrid, in wäßriger Lösung gearbeitet, und die dabei vorliegende alkalische Reaktion beschleunigt bekanntlich die Mutarotation um Größenordnungen.

Die von H. H. ROWLEY und W. N. HUBBARD¹⁰⁾ ermittelten Geschwindigkeitskonstanten der Änderung des Drehwertes von Glucose in Wasser und Wasser/Dioxan-Gemischen zeigen, daß die Mutarotation in reinem wasserfreiem Dioxan annähernd 200 mal langsamer erfolgt als in Wasser.

Bestätigt wurde unsere Vermutung, daß die Reduzierbarkeit von der Mutarotationsgeschwindigkeit abhängt, als wir die Geschwindigkeit der Änderung des Drehwertes von Diacetonmannose und Benzalglucose in Dioxan zu $k = 288 \cdot 10^{-4}$ (Anfangsdrehung von $[\alpha]_D^{18}$: + 32.37°, die im Laufe von 3 Stdn. auf $[\alpha]_D^{18}$: + 26.25° zurückging und dann konstant blieb) und $k = 96 \cdot 10^{-4}$ (Anfangsdrehung $[\alpha]_D^{18}$: + 13.02°, nach 8 Stdn. $[\alpha]_D^{18}$: + 9.02°) fanden. Die etwas langsamere Einstellung des Gleichgewichtes der Benzalglucose gegenüber der Diacetonmannose macht sich auch in der Reduzierbarkeit bemerkbar (vgl. Tab. 2 und Abbild.).

In Tab. 1 ist der zeitliche Verlauf der Reduktion von Glucose mit Lithiumaluminiumhydrid wiedergegeben. Trägt man $k \cdot t$ in Abhängigkeit von der Zeit auf, so ergibt sich die für die Reaktion 1. Ordnung charakteristische Gerade (s. Abbild.), d. h., die Mutarotation in Dioxan ist die den Reaktionstyp bestimmende Reaktionsgeschwindigkeit, während die bimolekulare Reaktion der Oxoform mit Lithiumaluminiumhydrid dann schnell erfolgt.

Daß Fructose leichter als andere Monosen reduziert wird, dürfte daran liegen, daß bei der Fructose eine größere Menge Ketoform im Gleichgewicht vorliegt⁸⁾.

⁸⁾ F. MICHEEL, Chemie der Zucker und Polysaccharide, S. 202, Akademische Verlagsgesellschaft Geest und Portig KG., Leipzig 1956, 2. Auflage.

⁹⁾ H. HÖRMANN, Angew. Chem. 68, 601 [1956].

¹⁰⁾ J. Amer. chem. Soc. 64, 1010 [1942].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Zucker wurden nach der von W. GRASSMANN, H. HÖRMANN und R. HAFTER¹¹⁾ beschriebenen Methode quantitativ als Osazone bestimmt. Von jedem untersuchten Zucker wurde eine Eichkurve aufgenommen.

Extinktionen der untersuchten Zucker
Einwaage an Zucker: 100 μ Mol

Zucker	Extinktion bei 405 m μ
Glucose	0.51
Mannose	0.51
Arabinose	0.55
Ribose	0.75
3-O-Methyl-glucose	0.62
Benzalglucose	0.35
3.5.6-O-Trimethyl-glucose	0.0625

Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid

Für die Umsetzung wurde unter Berücksichtigung des von den Hydroxylgruppen blockierten LiAlH_4 ein Überschuß, nämlich 2–2 $\frac{1}{2}$ Mol LiAlH_4 pro Mol Hexose, angewendet. Für die Zuckerderivate wurde ihren geschützten Hydroxylgruppen entsprechend weniger Hydrid verwendet.

Reduktion der Glucose: 100.78 mg wasserfreie Glucose, durch Umkristallisieren von Traubenzucker aus 90-proz. Alkohol hergestellt, wurden durch kurzes Aufkochen in 70 ccm Dioxan gelöst und nach dem Abkühlen im Laufe von 5 Min. mit 55 mg LiAlH_4 in drei Portionen versetzt. Nach 1stdg. Erhitzen unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß wurde das überschüss. LiAlH_4 mit wäbr. Äther zersetzt und der Kolbeninhalt sofort i. Vak. bei ca. 30° Badtemperatur zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde in 100 ccm 2*n* HCl aufgenommen, wobei nach kurzem Erwärmen Lösung eintrat. Von einer schwachen Trübung wurde abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Die Lösung wurde in einem Meßkolben auf 500 ccm aufgefüllt; in 0.5 ccm dieser Lösung wurde mittels der Osazonbestimmung die nicht umgesetzte Glucose ermittelt.

Bei der Reduktionsdauer über mehrere Stdn. wurde jeweils ein eigener Ansatz untersucht und nach den in den Tab. 1 und 2 angegebenen Zeiten der nicht reduzierte Glucoseanteil bestimmt.

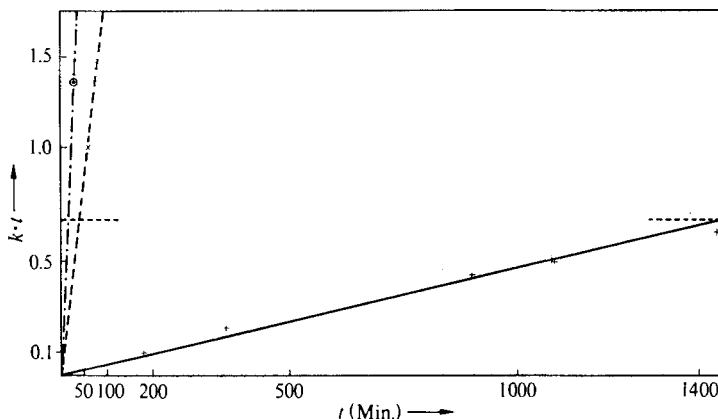
In gleicher Weise wurden *Arabinose*, *Ribose*, *Fructose*, *3-O-Methyl-glucose*, *Pentamethylal-glucose*, *Benzalglucose* und *3.5.6-Trimethyl-glucose* reduziert.

Reduktion des α -Methylglucosids: Die Reduktion wurde vorgenommen, wie bei Glucose beschrieben. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand mit Wasser angerührt, mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und mit 3*n* H_2SO_4 angesäuert. Um das Aluminiumhydroxyd in Lösung zu bringen, wurde kurz erwärmt und die Lösung auf 200 ccm aufgefüllt (Lösung I). 25 ccm dieser Lösung wurden in einem verschlossenen Kölbchen 8 Stdn. bei 90–95° hydrolysiert und auf 250 ccm aufgefüllt (Lösung II). In dieser Lösung wurde die Glucose, wie oben beschrieben, als Osazon bestimmt. Nebenbei wurde eine Bestimmung der nicht hydrolysierten Lösung I durchgeführt. In der Lösung I konnte ein ge-

¹¹⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 307, 87 [1957].

ringer Gehalt an freier Glucose gefunden werden, der durch die Bestimmungsmethode bedingt ist (2stdg. Erhitzen während der Osazonbildung). Insgesamt konnten von 106.67 mg des eingesetzten α -Methyl-glucosids, entsprechend 98.92 mg Glucose, 98.1 mg Glucose gefunden werden.

In der gleichen Weise wurden Salicin und Diacetonmannose reduziert und der nicht reduzierte Anteil bestimmt. Hydrolysendauer bei Salicin 8 Std., bei Diacetonmannose 2 Std.



Zeitlicher Verlauf der Reduktion von Glucose (+ — +), Benzalglucose (x - - - x) und Diacetonmannose (o - · - · o). Die waagrechte gestrichelte Linie gibt die Halbwertszeit an

Tab. 2. Reduktion verschiedener Zuckerderivate mit Lithiumaluminiumhydrid

Zucker	Einwaage in mg	Mol LiAlH ₄ pro Mol Zucker	Zeit in Stdn.	nach d. Redukt. gef. Menge an Monose in mg	reduz. Menge in %
Glucose	100	2 ¹ / ₂	1	96.39	3.61
	100	2 ¹ / ₂	6	80.06	19.94
Fructose	107.77	2 ¹ / ₂	2	81.4	24.4
	106.73	2 ¹ / ₂	6	65.7	38.5
Arabinose	115.67	2 ¹ / ₂	1	112.5	2
	85.20	2 ¹ / ₂	6	74.1	13.1
Ribose	102.9	2 ¹ / ₂	1	101	1.4
	86.3	2 ¹ / ₂	6	77.7	10.0
3-Methyl-glucose	117.79	2 ¹ / ₂	1	111.1	5.7
Pentamethyl- <i>al</i> -glucose	220	1 ¹ / ₂	1	0.0	100
α -Methyl-glucosid	106.67	2 ¹ / ₂	3	98	0.8
Salicin	144.3	2 ¹ / ₂	3	90	0.9
2.3;5.6-Diisopropyliden- mannofuranose	102.64	1	2	4.36	93.4
	55.17	1	5	1.98	94.8
3.5.6-Trimethyl-glucofuranose	90.82	1 ¹ / ₂	2	49.8	55.2
	112.52	1 ¹ / ₂	5	31.6	68.8
4.6-Benzyliden-glucofuranose	128.08	1 ¹ / ₂	1	45	64.8