

Fritz MICHEEL und ALMUTH KLEMER
(experimentell bearbeitet von ROSEMARIE FLITSCH)

Über den Reaktionsmechanismus der Glykosidbildung aus α - und β -1-Fluor-Derivaten der D-Glucose und D-Mannose

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 7. Januar 1958)

Während die α -1-Chlor(bzw. -Brom oder -Jod)-Derivate der Aldosen nach der KOENIGS-KNORR-Reaktion normalerweise β -Glykoside geben, wird bei den α - oder β -1-Fluor-Derivaten mit Alkalimethylat entweder ein Glykosid der gleichen Konfiguration erhalten (Fall A), oder es entsteht ein Glykosid der entgegengesetzten Konfiguration (Fall B). Fall A tritt ein, wenn Fluoratom und Substituent am C-2-Atom in *trans*-Stellung stehen und sich intermediär ein Dreiring (Äthylenoxyd oder Äthylenimin) bilden kann, der anschließend mit Alkoholat in *trans*-Stellung geöffnet wird, Fall B tritt ein, wenn eine solche Ringbildung unmöglich ist, z. B. bei *cis*-Stellung von Fluoratom und Substituenten am C-2 oder bei Blockierung des letzteren.

Die von einem 1-Halogenhydrin einer Aldose¹⁾ ausgehende Glykosidsynthese nach W. KOENIGS und E. KNORR²⁾ mit Methanol und einem Metallcarbonat (bzw. -oxyd), bevorzugt Silbercarbonat, läßt sich nicht auf die 1-Fluor-Verbindungen anwenden. Dies hätte aber besonderes Interesse, weil im Gegensatz zu den übrigen Halogenverbindungen, nicht nur die Fluorderivate mit blockierten, sondern auch diejenigen mit freien alkoholischen Hydroxygruppen gut zugänglich sind. Außerdem sind meist sowohl die α - als auch die β -Fluor-Derivate unschwer zu erhalten³⁾, so daß man zunächst daran denken könnte, aus β -1-Fluor-Derivaten die schwerer zugänglichen α -Glykoside darzustellen⁴⁾. Wir haben wiederholt⁵⁾ festgestellt, daß man aus Fluorverbindungen mit Natriummethylat leicht Glykoside gewinnen kann. Die Untersuchungen haben nun insgesamt ergeben, daß zwei Wege zur Glykosidbildung aus Fluorverbindungen bestehen, die von der möglichen (Fall A) oder unmöglichen (Fall B) Ausbildung eines Äthylenoxyd- bzw. Äthylenimin-Ringes von C-1 zu C-2 abhängen.

1) Analoges gilt für Ketosederivate. 2) Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 961 [1901].

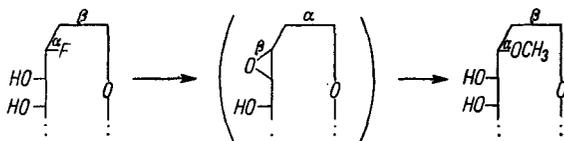
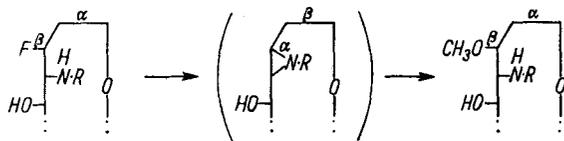
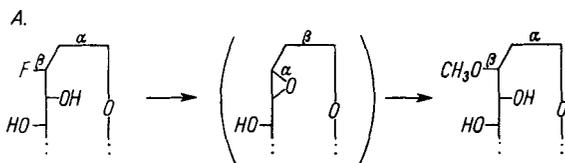
3) Vgl. a) F. MICHEEL, mitbearbeitet von A. KLEMER, Chemie der Zucker und Polysaccharide, 2. Aufl., Seite 457, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1956; b) F. MICHEEL, A. KLEMER, M. NOLTE, H. NÖRDIEK, L. TORK und H. WESTERMANN, Chem. Ber. **90**, 1612 [1957].

4) Über ein Verfahren, α -Glykoside aus β -1-[2.4.6-Trimethyl-benzoyl]-2.3.4.6-tetraacetyl-D-glucose zu erhalten, berichten B. HELFERICH und D. V. KASHELIKAR (Chem. Ber. **90**, 2094 [1957]); dort ist übersehen worden, daß F. MICHEEL und G. BAUM (Chem. Ber. **88**, 2020 [1955]) die 1-[2.4.6-Trimethyl-benzoyl]-Derivate von Hexosen zuerst dargestellt und hinsichtlich des Reaktionsmechanismus ihrer Umsetzungen untersucht haben.

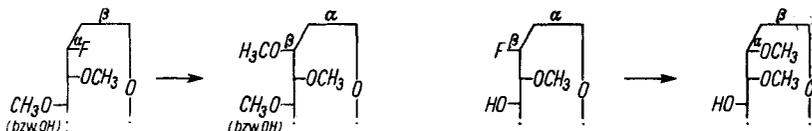
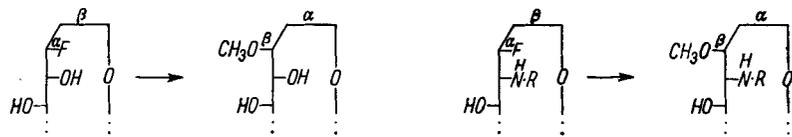
5) Bisher veröffentlicht z. B.: F. MICHEEL und H. WULFF, Chem. Ber. **89**, 1521 [1956]; F. MICHEEL und Mitarbb., l. c. 3b).

A. Das Fluoratom steht in *trans*-Stellung zur C-2-Hydroxyl- bzw. Aminogruppe (Glucosamin). Es bildet sich intermediär unter *trans*-Abspaltung von Fluorwasserstoff ein Dreiring, der durch Methylat wiederum in *trans*-Stellung geöffnet wird. Das erhaltene Glykosid hat infolge des zweimaligen Platzwechsels am C-1-Atom die gleiche Struktur wie die angewandte Fluorverbindung.

B. Die Bildung eines Dreiringes ist unmöglich, weil entweder das Fluoratom auf der gleichen Seite des Ringes steht wie die genannten Substituenten am C-2-Atom, oder weil der Substituent am C-2-Atom blockiert ist (z. B. durch Verätherung des Hydroxyls). Wir haben für beide Fälle eine Reihe weiterer Beispiele untersucht und geben hier die unten angeführten bekannt (weitere werden in anderem Zusammenhang veröffentlicht werden). Man vergleiche dazu die Formelbilder.



B.



Zu A: β -1-Fluor-*N*-tosyl-D-glucosamin gibt, wie früher gezeigt wurde⁵⁾, ein β -Methylglykosid. Ebenso gibt die β -1-Fluor-4.6-benzal-D-glucose⁵⁾ ein β -Glykosid. So sind

auch die früher nicht erklärbaren Beobachtungen zu verstehen, daß die β -1-Chlor-3.4.6-triacetyl-D-glucose⁶⁾ ein β -Glykosid gibt oder daß bei der Behandlung von 6-Trityl- β -D-glucosido-trimethylammonium-bromid mit Alkali kein α -Derivat, sondern das 6-Trityl-methyl- β -D-glucosid erhalten wird⁷⁾. In allen Fällen entsteht intermediär ein dreigliedriger Ring (s. Reaktionsschema A). Umgekehrt bildet α -1-Fluor-D-mannose ein α -Glykosid⁸⁾.

Zu B: α -1-Fluor-D-glucose gibt mit Natriummethylat ein β -Methyl-glykosid (daneben, je nach der Methylatkonzentration, Lävoglucosan). Ebenso erhält man aus α -1-Fluor-N-tosyl-D-glucosamin das β -Glykosid⁹⁾. Die α -¹⁰⁾ und β -1-Fluor-Derivate der 2-Methyl-D-glucose setzen sich unter Konfigurationsänderung zum β - bzw. α -Methyl-2-methyl-D-glucosid um. Analog bildet sich aus α -1-Fluor-2.3-dimethyl-D-glucose das 2.3-Dimethyl-methyl- β -D-glucosid. Letzteres wurde als 4.6-Äthyliden-Verbindung charakterisiert, während das 2-Methyl-methyl- α -D-glucosid in sein 3.4.6-Triacetat übergeführt wurde.

In allen diesen Fällen, bei denen die Bildung eines Äthylendioxyd- bzw. Äthylendimin-Ringes ausgeschlossen ist, entsteht somit nach der normalen S_N2 -Reaktion unter Platzwechsel das entsprechende anomere Glykosid.

Um auch an den 2.3-Dibenzyl-äthern der D-Glucose diese Reaktionsfolge durchzuführen, wurde das 4.6-Benzal-phenyl- β -D-glucosid zum entspr. 2.3-Dibenzylglucosid veräthert. Die Abspaltung des Benzalrestes mit alkoholischer Säure führte zum 2.3-Dibenzyl-phenyl- β -D-glucosid, aus dem durch weitere Hydrolyse der Phenylrest entfernt wurde. Die erhaltene 2.3-Dibenzyl-D-glucose wurde zur 2.3-Dibenzyl-1.4.6-triacetyl- β -D-glucose verestert. Leider gelang es bisher nicht, hieraus ohne weitgehende Abspaltung der Benzylgruppen 1-Halogen-Verbindungen zu gewinnen. Wir beschreiben im Versuchsteil daher nur die halogenfreien Benzylderivate. Dieser Verbindungstyp wird jedoch weiter bearbeitet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die in früheren Arbeiten bereits beschriebenen^{5,8,9)} Reaktionen sind hier nicht nochmals aufgeführt, auch wenn die Methodik leicht verändert wurde.

Umsetzung von α -1-Fluor-2.3-dimethyl-D-glucose¹¹⁾ mit Natriummethylat: 2.15 g α -1-Fluor-2.3-dimethyl-D-glucose werden auf dem Dampfbad mit 44 ccm 7-proz. Natriummethylat-Lösung 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der Drehwert der Lösung geht dabei auf $[\alpha]_D^{20}$: -45° zurück. Nach dem Abkühlen wird mit 3 n H_2SO_4 neutralisiert, der Niederschlag abzentrifugiert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der erhaltene Sirup wird mit 9 g Paraldehyd und 0.022 ccm konz. Schwefelsäure versetzt und 24 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt. Sodann wird mit 2.2 ccm 2 n NaOH neutralisiert und das Lösungsmittel i. Vak. eingedampft. Auf Zugabe

6) P. BRIGL, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **116**, 1 [1921].

7) F. MICHEEL und H. MICHEEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 258 [1932].

8) Diplomarbeit D. BORRMANN, Univ. Münster (Westf.) 1957.

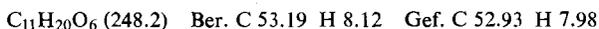
9) F. MICHEEL und E. MICHAELIS, Chem. Ber. **91**, 188 [1958].

10) Diplomarbeit G. HOLTHAUS, Univ. Münster (Westf.) 1957.

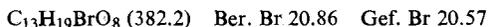
11) F. MICHEEL und A. KLEMER, Chem. Ber. **91**, 194 [1958].

von Petroläther fällt das *2.3-Dimethyl-4.6-äthyliden-methyl-β-D-glucosid* sofort kristallin an. Umkristallisation aus heißem Ligroin (70–80°). Ausb. 1.4 g; Schmp. 107–109°; $[\alpha]_D^{25}$: –48° (Chlf., $c = 1$).

Das Produkt wird durch Schmp., Misch-Schmp. und Drehwert mit einer bekannten Probe, hergestellt nach B. HELFERICH und H. APPEL¹²⁾, identifiziert.

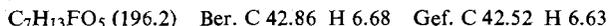


β-1-Fluor-2-methyl-D-glucose: *α-Acetobrom-2-methyl-D-glucose* wird aus *1.3.4.6-Tetraacetyl-2-methyl-D-glucose*¹³⁾ mit Eisessig/Bromwasserstoff wie üblich dargestellt und aus Äther kristallin erhalten. Ausb. 72% d. Th., Schmp. 82–85°; $[\alpha]_D^{25}$: +200° (Chlf., $c = 1$).



α-Acetobrom-2-methyl-D-glucose wird in absol. Acetonitril mit wasserfreiem Silberfluorid durch Schütteln zunächst bei 0°, dann bei Zimmertemp. zur kristallinen *β-1-Fluor-2-methyl-3.4.6-triacetyl-D-glucose* umgesetzt. Ausb. 60–70% d. Th., Schmp. 73–75° (aus Äther). $[\alpha]_D^{25}$: +58° (Chlf., $c = 1$).

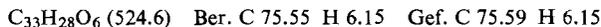
Zur Abspaltung der Acetylgruppen wird nach ZEMPLÉN mit Methanol und Natriummethylat behandelt. *β-1-Fluor-2-methyl-D-glucose* kristallisiert aus absol. Äthanol mit absol. Äther. Ausb. ca. 95% d. Th., Schmp. 108–112° (Zers. unter Aufschäumen); $[\alpha]_D^{25}$: +25° (Wasser, $c = 1$).



Umsetzung von *β-1-Fluor-2-methyl-D-glucose* mit Natriummethylat: 500 mg *β-1-Fluor-2-methyl-D-glucose* werden mit 12 ccm 7-proz. Natriummethylat-Lösung 7 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Dann wird mit Schwefelsäure neutralisiert, die Lösung zentrifugiert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit heißem Äthanol extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Äthanol erhaltenen Sirup wird mit einem Gemisch von 4 ccm absol. Pyridin und 2 ccm Acetanhydrid acetyliert und anschließend wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 365 mg *2-Methyl-3.4.6-triacetyl-methyl-α-D-glucosid* vom Schmp. 115–120°; $[\alpha]_D^{25}$: +145° (Chlf., $c = 1$).

Schmp., Misch-Schmp. und Drehwert stimmen mit denen einer authentischen Vergleichsprobe überein.

2.3-Dibenzyl-4.6-benzal-phenyl-β-D-glucosid: 8 g *4.6-Benzal-phenyl-β-D-glucosid*¹⁴⁾ werden mit 7.5 g fein gepulvertem Kaliumhydroxyd gemischt; die nach Zugabe von 10 ccm Benzylchlorid resultierende Suspension rührt man 3 Stdn. kräftig unter Feuchtigkeitsausschluß im Ölbad von 100°. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmasse mit 50 ccm Eiswasser gut durchgeknetet, auf einer Glasfritte kräftig abgesaugt und mit Eiswasser neutral gewaschen. Das scharf abgesaugte Material wird dann mit Petroläther gut gewaschen und 2mal aus Chloroform/Äthanol umkristallisiert. Ausb. 7.8 g (65% d. Th.). Schmp. 166°; $[\alpha]_D^{25}$: –36° (Chlf., $c = 2$).



2.3-Dibenzyl-phenyl-β-D-glucosid: 7.5 g der vorigen Substanz werden mit 75 ccm Äthanol und 0.75 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. am Rückflußkühler erhitzt. Dann wird mit Alkali neutralisiert und der gebildete Benzaldehyd mit Wasserdampf abdestilliert. Das *2.3-Dibenzyl-phenyl-β-D-glucosid* scheidet sich nach dem Abkühlen kristallin ab. Es wird abgesaugt und

¹²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 1841 [1931].

¹³⁾ J. E. HODGE und C. E. RIST, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1498 [1952].

¹⁴⁾ C. M. McCLOSKEY und G. H. COLEMAN, J. org. Chemistry **10**, 184 [1945].

aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 90% d. Th.; Schmp. 123–125°; $[\alpha]_D^{20}$: +3.9° (Aceton, $c = 4$).

$C_{26}H_{28}O_6$ (436.4) Ber. C 71.56 H 6.47 Gef. C 70.49 H 6.61

2.3-Dibenzyl-D-glucose: 30 g des vorstehenden Glucosids werden in der Wärme in 240 ccm Äthanol gelöst und langsam 120 ccm 3 *n* H₂SO₄ zugegeben. Im Verlaufe 1 Stde. werden noch weitere 180 ccm 1 *n* H₂SO₄ zugefügt. Die Substanz muß dabei stets in Lösung bleiben. Nach 8 stdg. Erhitzen auf dem Dampfbad unter Rückfluß wird das gebildete Phenol mit Wasserdampf abdestilliert. Aus der wäßr. Phase erhält man beim Abkühlen auf 0° Kristalle und einen Sirup, die leicht zu trennen sind. 4 g krist. Rohprodukt vom Schmp. 102° werden abgetrennt. Der Sirup wird in Chloroform gelöst und die Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen. Die Chloroformlösung wird sodann i. Vak. bei 40° Badtemperatur eingedampft und der Rückstand aus absol. Äther umkristallisiert (Abkühlen auf –22°): 5 g *Dibenzylglucose*.

Der Restsirup wird nochmals der Hydrolyse unterworfen. Man erhält weitere 2 g Rohprodukt. Gesamtausb. nach dem Umkristallisieren 11 g (etwa 50% d. Th.). Schmp. 102–105°. Die Substanz ist chromatographisch rein. $[\alpha]_D^{20}$: +50° (Äthanol, $c = 1$).

$C_{20}H_{24}O_6$ (360.4) Ber. C 66.65 H 6.71 Gef. C 66.31 H 7.08

2.3-Dibenzyl-1.4.6-triacetyl-β-D-glucose: 5.5 g *2.3-Dibenzyl-D-glucose* werden bei 0° in einem Gemisch von 11 ccm *Acetanhydrid* und 22 ccm absol. Pyridin gelöst und die Lösung 40 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Aufarbeitung erfolgt wie üblich. Ausb. 6.9 g (93% d. Th.); Schmp. 112–115° (aus absol. Methanol). $[\alpha]_D$: –23° (Chlf., $c = 1$).

$C_{26}H_{30}O_9$ (486.5) Ber. C 64.18 H 6.22 COCH₃ 26.54 Gef. C 63.78 H 6.20 COCH₃ 28.27

Die Beschreibung der Darstellung der *α-1-Fluor-D-mannose* und ihrer Umsetzung mit Natriummethylat zum *Methyl-β-D-mannosid*⁸⁾ erfolgt in anderem Zusammenhange.