

BURCKHARDT HELFERICH und LUDWIG FORSTHOFF¹⁾

Zur Glucosidbildung aus 1-Acyl-glucosen

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 9. Juli 1960)

Die Darstellung von D-Glucosiden, vor allem der α -Reihe, wurde an weiteren 1-Acyl-D-glucosen untersucht. Einige kinetische Messungen wurden bei dieser Reaktion durchgeführt.

Die Darstellung von α -D-Glucosiden (und den entsprechenden *cis*-Glykosiden anderer Zucker) gelingt durch Umsetzung von 1-Mesitoyl- β -D-glucopyranose in Alkohol unter Zusatz von Säure²⁾. Der Vergleich verschiedener Säuren als Katalysator bei dieser Reaktion ergab, daß wasserfreie Methansulfonsäure am raschesten und besten wirkt, besser als *p*-Toluolsulfonsäure, HCl, H₂SO₄, HClO₄ und andere. Sehr wahrscheinlich ist die Protonenaktivität der Säure in dem Alkohol dafür entscheidend, nicht die „Stärke“ der Säure im gewöhnlichen Sinne, d. h. in Wasser.

Durch Erhöhung der Säure(=Katalysator-)Menge bei der Umsetzung, z. B. von 1-Mesitoyl- β -D-glucose in Methanol mit Methansulfonsäure zu Methyl- α -D-glucosid, kann die Reaktionszeit naturgemäß abgekürzt werden. Bei der entsprechenden Versuchsreihe stellte sich aber heraus, daß die erreichbare Enddrehung mit steigender Katalysatormenge absinkt. Neben Methyl- α -D-glucosid wird bei höherer Temperatur in steigendem Maße Methyl- β -D-glucosid gebildet – vermutlich durch Anomerisierung des zunächst entstehenden α -Glucosids oder auch durch Anomerisierung des 1-Acyl-zuckers, des Ausgangsmaterials.

Ähnliches wurde bei steigender Reaktionstemperatur festgestellt.

Daraus folgt, daß zur Erzielung einer höheren Ausbeute an α -(*cis*)-Isomeren die langsame Reaktion, jedenfalls in den bisher untersuchten Fällen vorzuziehen ist.

Um auch andere 1-Acyl- β -D-glucosen auf ihre Verwendbarkeit für diese Reaktion zu untersuchen, wurden zunächst eine Reihe von 1-Acyl-2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucosen durch Umsetzung der entsprechenden Silbersalze mit Acetobromglucose hergestellt. Es gelang dies ohne Schwierigkeit mit der Trimethylelessigsäure, der Diphenylelessigsäure, der Triphenylelessigsäure, der 2.4.6-Trinitro-benzoylessigsäure, der β . β . β -Trimethyl-propionsäure und der β . β . β -Triphenyl-propionsäure. Aber nur bei der 1-Triphenylacetyl-2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucose gelang die Darstellung der acetyl-freien 1-Triphenylacetyl- β -D-glucose. In allen anderen Fällen wurde, trotz mildesten Bedingungen, der 1-Acylrest gleichzeitig mit den Acetylresten abgespalten. Gegenüber

¹⁾ Einzelheiten s. Dissertat. L. FORSTHOFF, Univ. Bonn 1960.

²⁾ B. HELFERICH und D. V. KASHELİKAR, Chem. Ber. 90, 2094 [1957]; B. HELFERICH und G. DUVE, ebenda 91, 1790 [1958]; B. HELFERICH und W. PIEL, Liebigs Ann. Chem. 623, 124 [1959]; B. HELFERICH und H. C. MITAL, Chem. Ber. 93, 1010 [1960]; F. HELFERICH und J. JOHANNIS, Liebigs Ann. Chem. 632, 121 [1960]; B. HELFERICH und F. ECKSTEIN, Chem. Ber. 93, 2467 [1960].

der 1-Mesitoyl- β -D-glucose kann die 1-Triphenylacetyl- β -D-glucose wegen ihrer anderen Löslichkeiten gelegentlich von Vorteil sein.

Die Darstellung von Methyl- α -D-glucosid in Methanol mit Methansulfonsäure gelingt sowohl bei Verwendung von 1-Triphenylacetyl- β -D-glucose wie von 1-Benzoyl- β -D-glucose³⁾. Aber die bei der Umsetzung erreichte Enddrehung entspricht in beiden Fällen nicht der des Methyl- α -D-glucosids. Sie bleibt erheblich darunter, trotzdem die Fähigkeit der Reaktionsmischung zur Reduktion Fehlingscher Lösung verschwindet. Es konnten auch nur etwa 65% d. Th. an Methyl- α -D-glucosid isoliert werden, denn nebenher entsteht — chromatographisch nachweisbar — auch Methyl- β -D-glucosid.

Setzt man Tris-[2.3.4.6-tetraacetyl- α -D-glucose-(1)]-phosphat⁴⁾ in Methanol unter Zusatz von Methansulfonsäure um, so werden nicht nur die Acetylgruppen abgespalten, sondern es tritt ebenfalls Glucosidbildung ein. Fehlingsche Lösung wird nach Erreichung der Enddrehung nicht mehr reduziert. Es lassen sich etwa 40% des Methyl- β -D-glucosids als Tetraacetat isolieren. Nebenher hat sich Methyl- α -D-glucosid gebildet.

Aus diesen Versuchen kann man schließen, daß sich aus 1-Acyl-D-glucopyranosen in Alkohol unter Zusatz von Methansulfonsäure als Katalysator zunächst unter Waldenscher Umkehrung das entsprechende Alkylglucosid bildet, das aber, wahrscheinlich nach seiner Entstehung durch Anomerisierung oder durch Umglycosidifizierung vor Beendigung der Reaktion je nach den Versuchsbedingungen mehr oder weniger schnell in das isomere (anomere) Glucosid übergeht.

Daß die Reaktion trotz des nicht eindeutigen Verlaufs zur Gewinnung von α -(*cis*)-Glykosiden verwendbar ist, wurde inzwischen an einer Reihe von Fällen²⁾ erwiesen.

Ein neues Beispiel dafür ist die Umsetzung von 1-Mesitoyl- β -D-glucose mit Phenolen unter Zusatz von Methansulfonsäure. Phenol — verflüssigt durch Zusatz von kleinen Mengen Dioxan — ergibt Phenol- α -D-glucosid in einer Ausbeute von etwa 40% d. Th. Dabei ist bemerkenswert, daß die Reaktion viel schneller erfolgt als in Alkoholen. Schon nach 60 Min. bei Raumtemperatur ist die Enddrehung erreicht, allerdings auch hier nicht die für die α -Verbindung allein errechnete. Es entsteht aus den oben angegebenen Gründen auch hier β -Glucosid. Durch Erhöhung der Methansulfonsäure-Menge kann die Reaktion wiederum beträchtlich beschleunigt werden, aber ebenfalls nur auf Kosten der Ausbeute an α -Glucosid.

Als weiteres Beispiel wurde das *m*-Kresol- α -D-glucosid — isoliert als Tetraacetat in einer Ausbeute von ca. 30% d. Th. — aus 1-Mesitoyl- β -D-glucose in *m*-Kresol mit Methansulfonsäure hergestellt.

Dem FONDS DER CHEMIE des VERBANDES DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sind wir für Unterstützung dieser Arbeiten zu großem Dank verpflichtet.

³⁾ L. ZERVAS, Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 2289 [1931].

⁴⁾ C. F. CORI, G. T. CORI und S. P. COLOWICK, J. biol. Chemistry 121, 465 [1937].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

I. Katalytische Wirksamkeit verschiedener Säuren bei der α -Glucosid-Synthese aus 1-Mesitoyl- β -D-glucose *)

Die Lösungen von 0.1 g 1-Mesitoyl- β -D-glucose in 10.0 ccm absol. Methanol wurden mit den jeweils unten angegebenen Mengen Säure versetzt und bei 50.0° aufbewahrt. Die Drehung (D-Linie, 1-dm-Rohr bei Raumtemp.) betrug zu Anfang etwa +0.08°. Sie wurde nach der Zeit t in einer abgekühlten Probe bestimmt:

	0.07 g Methan- sulfonsäure	0.05 g <i>p</i> -Toluol- sulfonsäure	0.24 g HCl (bei 40°)	0.07 g H ₂ SO ₄
t	1 h 30'	1 h 25'	50'	1 h
α_D^{20}	+1.13°	+0.86°	+0.85°	+0.82°
	0.07 g HClO ₄	0.06 g Oxalsäure	0.1 g H ₃ PO ₄	
t	1 h 10'	72 h	21 h	
α_D^{20}	+0.65°	+0.42°	+0.55°	

II. Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit bei der α -Glucosid-Synthese von der Menge Methansulfonsäure

Die Lösungen von 1 g 1-Mesitoyl- β -D-glucose in 20 ccm absol. Methanol wurden bei etwa 20° mit steigenden Mengen einer 20-proz. Lösung von absol. Methansulfonsäure versetzt und auf 50.0 ccm aufgefüllt. Temperatur etwa 20°. Die Reaktion wurde polarimetrisch verfolgt:

Mol Methansulfon- säure auf 1 Mol Glucosid	Verhältnis der Säuremenge	Enddrehung α_D^{20}	erreicht nach
0.68	1	+1.95°	41 h
1.36	2	+1.89°	24 h
3.40	5	+1.76°	6 h
6.80	10	+1.66°	4 h 40'
17.0	25	+1.46°	2 h

Die für reines Methyl- α -D-glucosid in der angewandten Konzentration errechnete Drehung beträgt +1.98°.

III. Temperatur-Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit der Bildung von α -Methyl-D-galaktosid aus 1-Mesitoyl- β -D-galaktose in Methanol mit *p*-Toluolsulfonsäure **)

Je 20.0 ccm einer Lösung von 0.2 g 1-Mesitoyl- β -D-galaktose und von 0.1 g *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat in absol. Methanol wurden bei verschiedenen Temperaturen aufbewahrt und die Reaktion polarimetrisch verfolgt. Die Drehung α_D^{20} im 1-dm-Rohr von 1.04° wurde erreicht:

bei	40°C	50°C	60°C
in	108'	58'	31'

IV. 1-Acyl-2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucosen

Die Silbersalze für die folgenden Versuche wurden durchweg durch Fällung der wäßrigen Lösungen der Natriumsalze mit Silbernitrat gewonnen. Sie kristallisieren gut und wasserfrei.

1-Trimethylacetyl-2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucose: Eine Lösung von 4.11 g (0.01 Mol) *Acetobromglucose* in 100 ccm absol. Benzol wird mit 2.3 g (0.011 Mol) *trimethyleessigsäurem Silber*

*) Nach Versuchen von H. G. GERMSCHIED, Univ. Bonn.

**) Nach Versuchen von D. V. KASHELIKAR, Dissertat. Univ. Bonn 1958.

unter Lichtausschluß geschüttelt, bis die Lösung kein Brom mehr enthält (20 Stdn.). Die durch Filtrieren über Kieselgur geklärte Lösung wird i. Vak. zur Trockne verdampft und der Rückstand aus 25 ccm Methanol umkristallisiert. Ausb. 3.76 g (87% d. Th.); Schmp. 137.5°. $[\alpha]_D^{25}$: +6.3° (in Chloroform, $c = 1$).

$C_{19}H_{28}O_{11}$ (432.4) Ber. C 52.77 H 6.53 Gef. C 52.94 H 6.53

Auf die gleiche Weise wurden mit etwa der gleichen Ausbeute dargestellt:

1-Diphenylacetyl-2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucose: Lange weiße Nadeln vom Schmp. 144 bis 145°. $[\alpha]_D^{25}$: -39.0° (in Chloroform, $c = 1.2$).

$C_{28}H_{30}O_{11}$ (542.5) Ber. C 61.97 H 5.57 Gef. C 62.40 H 5.64

1-Triphenylacetyl-2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucose: Diese Kondensation wurde in einem Gemisch von Benzol und Acetonitril (2:1) durchgeführt. Der Rückstand wurde aus 15 ccm Äthanol umkristallisiert. Schmp. 71–73°. $[\alpha]_D^{25}$: +27.3° (in Chloroform, $c = 1$). Die Substanz verliert bei 30stdg. Trocknen bei 60° über P_2O_5 etwa 1 Mol. Kristallalkohol.

$C_{34}H_{34}O_{11}$ (618.6) Ber. C 66.04 H 5.54 Gef. C 68.36 H 5.76

1-[2.4.6-Trinitro-benzoyl]-2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucose: Die Kondensation wurde in einem Gemisch von absol. Benzol und Acetonitril (2:1) durchgeführt. Schmp. 152–153° (aus 25 ccm Äthanol). $[\alpha]_D^{25}$: +71.6° (in Chloroform, $c = 1.4$).

$C_{21}H_{21}N_3O_{17}$ (587.4) Ber. C 42.94 H 3.60 N 7.15 Gef. C 43.14 H 3.59 N 6.97

1- $[\beta,\beta$ -Trimethyl-propionyl]-2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucose: Die Kondensation wurde in einem Gemisch von absol. Benzol und Acetonitril (1:1) durchgeführt. Das Rohprodukt wurde aus 50-proz. Methanol (30 ccm auf 0.01 Mol Ausgangsmaterial) umkristallisiert. Die Substanz sintert bei etwa 90°, wird dann wieder fest und schmilzt dann bei 103.5–104.5°. $[\alpha]_D^{25}$: +11.3° (in Chloroform, $c = 0.8$).

$C_{20}H_{30}O_{11}$ (446.4) Ber. C 53.81 H 6.78 Gef. C 53.55 H 6.68

1- $[\beta,\beta$ -Triphenyl-propionyl]-2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucose: Die Kondensation wurde in einem Gemisch von absol. Benzol und Acetonitril (1:1) durchgeführt. Das Rohprodukt wurde aus Äthanol umkristallisiert. $[\alpha]_D^{25}$: -5.7° (in Chloroform, $c = 0.7$).

$C_{35}H_{36}O_{11}$ (632.7) Ber. C 66.45 H 5.74 Gef. C 66.62 H 5.68

V. *1-Triphenylacetyl- β -D-glucose*

2 g *1-Triphenylacetyl-2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucose* werden in einer Auflösung von ca. 0.0046 g Na in 20 ccm Methanol bei Raumtemperatur durch 1stdg. Schütteln in Lösung gebracht. Nach Neutralisation (Reagenzpapier) durch Zusatz weniger Tropfen verd. Schwefelsäure wird die Lösung i. Vak. zur Trockne verdampft und der sirupöse Rückstand aus 35 ccm 50-proz. Äthanol umkristallisiert. Die farblosen feinen Nadeln der *1-Triphenylacetyl- β -D-glucose* enthalten 1 Mol. Kristallalkohol, der i. Vak. bei 90° entweicht. Ausbeute 1.34 g (über 90% d. Th.). Beim Erhitzen schmilzt die alkoholfreie Substanz zunächst bei 93–98°, wird dann zwischen 130 und 160° wieder kristallin und zersetzt sich ab 245°. Sie ist löslich in Aceton, Dioxan, Methanol, schwer löslich in Benzol, *n*-Butanol und Wasser, unlöslich in Petroläther. $[\alpha]_D^{25}$: +14.6° (in Methanol, $c = 1.1$).

$C_{26}H_{26}O_7$ (450.5) Ber. C 69.31 H 5.80 Gef. C 71.97 H 5.99

Die Substanz ist, wahrscheinlich durch Triphenylessigsäure-methylester, verunreinigt, für die Weiterverarbeitung aber rein genug.

VI. Darstellung von Methyl- α -D-glucosid aus 1-Acyl- β -D-glucosen

1. Eine Lösung von 1-Triphenylacetyl- β -D-glucose in 50 ccm absol. Methanol wird nach Zugabe von 0.2 g wasserfreier Methansulfonsäure bei 30° aufbewahrt. Verlauf der Drehung im 1-dm-Rohr:

Zeit	0	1h 40'	4h 50'	19h	40h 40'	45h 20'
α_D^{20}	+0.14°	+0.26°	+0.39°	+0.80°	+1.03°	+1.05°

Danach ändert sich die Drehung nicht mehr. Gleichzeitig mit der Zunahme der Drehung nimmt die Fähigkeit, Fehlingsche Lösung zu reduzieren, bis auf 0 ab. Die für reines Methyl- α -D-glucosid berechnete Enddrehung (α_D^{20} : +1.46°) wird nicht erreicht. Die Aufarbeitung liefert 0.27 g (d. i. fast 63% d. Th.) einmal umkristallisiertes Methyl- α -D-glucosid vom Schmp. 165–166° und $[\alpha]_D^{20}$: +158.1° (in Wasser).

2. Eine Lösung von 1.0 g 1-Benzoyl- β -D-glucose³⁾ in 50 ccm absol. Methanol wird nach Zusatz von 0.2 g wasserfreier Methansulfonsäure bei Raumtemperatur aufbewahrt. Drehungsverlauf im 1-dm-Rohr:

Zeit	5'	45'	2h	28h	51h	168h	240h	290h
α_D^{20}	-0.42°	-0.19°	-0.14°	+0.73°	+1.27°	+1.67°	+1.75°	+1.77°

Danach ändert sich die Drehung nicht mehr. Die Fähigkeit, Fehlingsche Lösung zu reduzieren, ist nach der gleichen Zeit verschwunden. Die für reines Methyl- α -D-glucosid errechnete Drehung (α_D^{20} : +2.27°) wird nicht erreicht.

Die Aufarbeitung liefert 0.44 g, d. i. 66% d. Th. an einmal umkristallisiertem Methyl- α -D-glucosid vom Schmp. 165° und $[\alpha]_D^{20}$: +157.7° (in Wasser).

Wird bei diesem Versuch die 1-Benzoyl-4.6-benzal- β -D-glucose eingesetzt, so ergibt sich unter gleichen Bedingungen das gleiche Ergebnis.

3. Aus Tris-[2.3.4.6-tetraacetyl- α -D-glucose-(1)]-phosphat: Eine Lösung von 1 g des Phosphats in 100 ccm absol. Methanol wird nach Zusatz von 0.2 g wasserfreier Methansulfonsäure bei Raumtemperatur (16–22°) aufbewahrt. Drehungsverlauf im 1-dm-Rohr:

Zeit	0	30'	3h	24h	51h	91h	121h
α_D^{20}	+1.19°	+1.08°	+1.04°	+0.56°	+0.17°	+0.08°	+0.02°

Diese Enddrehung bleibt dann unverändert. Die Fähigkeit, Fehlingsche Lösung zu reduzieren, geht auf 0 zurück. Die für reines Methyl- β -D-glucosid errechnete Enddrehung (α_D^{20} : -0.15°) wird nicht erreicht. Die Aufarbeitung einschließlich der Reacetylierung (mit Pyridin/Acetanhydrid) ergibt 0.4 g (40% d. Th.) an Tetraacetyl-methyl- β -D-glucosid vom Schmp. 103–104° und $[\alpha]_D^{20}$: -19.1°.

VII. Darstellung von Aryl- α -D-glucosiden

Phenol- α -D-glucosid: Eine Lösung von 1 g 1-Mesityl- β -D-glucose in 25 ccm eines Gemisches von absol. Phenol und absol. Dioxan (5:1) wird nach Zugabe von 0.67 ccm absol. Methansulfonsäure bei Raumtemperatur (21–23°) aufbewahrt. Die Reaktion wird im 1-dm-Rohr polarimetrisch verfolgt:

Zeit	0'	5'	10'	30'	50'	60'
α_D^{20}	-0.62°	+1.15°	+2.50°	+3.59°	+3.83°	+3.88°

Danach ändert sich die Drehung nicht mehr. Die für reines Phenol- α -D-glucosid errechnete Drehung von α_D^{20} : +5.47° wird nicht erreicht.

Das Reaktionsgemisch wird mit 50 ccm Benzol verdünnt, die Lösung 4 mal mit je 25 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Lösungen werden mit 20 ccm Benzol ge-

waschen. Nach dem Entionisieren mit Amberlite IRA 410 wird die Lösung i. Vak. zur Trockne verdampft und der meist schon kristalline Rückstand durch Auflösen in 6 ccm Methanol, Filtrieren, Verdünnen mit 10 ccm Äther und Versetzen mit etwa 20 ccm Petroläther bis zur Trübung im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht. Ausb. 0.31 g (39.5% d. Th.); Schmp. 172–173°, $[\alpha]_D^{20}$: +179.5° (in Wasser), übereinstimmend mit den Literaturangaben⁵⁾.

m-Kresol- α -D-glucosid^{*)}: Eine in der Wärme hergestellte und dann auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung von 0.5 g 1-Mesityl- β -D-glucose in 20 ccm absol. *m-Kresol* wird nach Zusatz von 0.25 ccm absol. Methansulfonsäure bei Raumtemperatur (20°) aufbewahrt. Die Reaktion wird im 1-dm-Rohr polarimetrisch verfolgt:

Zeit	0	5'	25'	1h 45'	3h 15'	6h
α_D^{20}	+0.04°	+0.75°	+1.80°	+2.05°	+2.15°	+2.28°

Danach ändert sich die Drehung nicht mehr. Bei längerem Aufbewahren, vor allem bei höherer Temperatur, färbt sich die Lösung. Sofort nach Erreichung des Endwertes wird mit 50 ccm Benzol verdünnt, mit Wasser mehrfach ausgeschüttelt, die vereinigten wäßrigen Auszüge werden nach dem Neutralisieren mit NaOH i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Pyridin/Acetanhydrid 3 Tage bei Raumtemperatur acetyliert. Das nach dem Eindampfen i. Vak. zurückbleibende Gemisch wird mit Chloroform extrahiert und die Lösung nach dem Waschen mit Lösungen von KHSO₄, NaHCO₃ und Wasser i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird 6mal mit im ganzen 300 ccm Petroläther (Sdp. 60–95°, über CaCl₂ getrocknet) ausgekocht, die Auszüge werden auf etwa 1/3 eingeengt, das im Kühlschrank ausgefallene Produkt erneut 4mal mit je 50 ccm Petroläther ausgezogen, und nach Abfiltrieren vom Ungelösten erneut eingeengt. Im Kühlschrank kristallisiert ein Rohprodukt aus, das nach dem Umkristallisieren aus absol. Äthanol nach Schmp. (77°) und Drehung ($[\alpha]_D^{20}$: +165.2° (in Chloroform)) reines *Tetraacetyl-m-kresol- α -D-glucosid* ist⁶⁾. Ausb. 0.2 g (30% d. Th.).

*) Nach Versuchen von M. KRÖNER, Diplomarb., Univ. Bonn 1959.

5) E. FISCHER und L. v. MEHEL, Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 2817 [1916].

6) B. HELFERICH und J. JOHANNIS, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 320, 79 [1960].