

LEONHARD BIRKOFER, ALFRED RITTER *)
und FRANCIS BENTZ

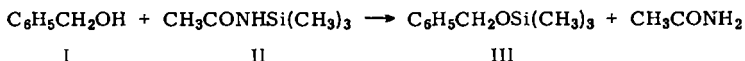
**Silylierung der Glucose und einiger Glucosederivate;
eine Gentiobiose-Synthese über Silylglucose¹⁾**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Köln

(Eingegangen am 18. März 1964)

Silylierungen mit *N*-Trimethylsilyl-acetamid (II) verlaufen besonders günstig, da als Nebenprodukt nur das neutral reagierende Acetamid entsteht. *D*-Glucose wird mit II in der Schmelze in wenigen Minuten quantitativ zu 1.2.3.4.6-Pentakis-trimethylsilyl-*D*-glucose silyliert, während in Pyridinlösung aus II und *D*-Glucose 1.2.3.4-Tetrakis-trimethylsilyl-*D*-glucose (IV) gebildet wird. Auch 2.3.4.6-Tetraacetyl-*D*-glucose, 6-Trityl-*D*-glucose, 3-Benzyl-*D*-glucose, Methyl- α -*D*-glucosid sowie Lävoglucosan lassen sich mit II leicht silylieren. — IV kann durch Umsetzung mit Acetobromglucose und anschließende Entsilylierung in die partiell acetylierte 2'.3'.4'.6'-Tetraacetyl-gentiobiose übergeführt werden.

Da sich der Trimethylsilylrest wegen seiner leichten Abspaltbarkeit als sehr geeignete Schutzgruppe für Aminosäuren bei Peptidsynthesen erwiesen hatte²⁾, lag es nahe, seine Eignung auch bei der Synthese von Zuckern zu erproben, um so mehr, als seine hydrolytische Abspaltung ohne Schwierigkeiten in neutralem Medium gelingt. Um Silylzucker für Saccharidsynthesen zu verwenden, mußte zunächst die Darstellung partiell silylierter Zucker versucht werden. Im allgemeinen werden Zucker mit Trimethylchlorsilan silyliert, wobei z. B. aus *D*-Glucose die 1.2.3.4.6-Pentakis-trimethylsilyl-*D*-glucose³⁾ entsteht. Da bei allen bisher angewandten Verfahren, Hydroxygruppen zu silylieren, Säuren oder Alkalien als Nebenprodukte auftreten (für deren Neutralisation während der Reaktion gesorgt werden muß), zogen wir zur Silylierung *N*-Trimethylsilyl-acetamid (II)⁴⁾ heran, das in das neutrale Acetamid übergeht. So läßt sich z. B. Benzylalkohol (I) mit II bereits bei Raumtemperatur quantitativ in Benzyl-trimethylsilyl-äther (III) überführen.



Nach diesem Befund versuchten wir nun, *D*-Glucose und einige *D*-Glucose-Derivate mit II umzusetzen. Während die Silylierung von *D*-Glucose mit Trimethylchlorsilan zu 1.2.3.4.6-Pentakis-trimethylsilyl-*D*-glucose eine Reaktionszeit von

*) z. Zt. Dow Corning Research Fellow, The Pennsylvania State University, University Park, Pa., USA.

1) XXV. Mitteil. über siliciumorganische Verbindungen; XXIV. Mitteil.: L. BIRKOFER und S. M. KIM, Chem. Ber. **97**, 2100 [1964].

2) L. BIRKOFER, W. KONKOL und A. RITTER, Chem. Ber. **94**, 1263 [1961]; L. BIRKOFER, A. RITTER und P. NEUHAUSEN, Liebigs Ann. Chem. **659**, 190 [1962].

3) F. A. HENGLEIN und K. SCHEINOST, Makromolekulare Chem. **21**, 59 [1956].

4) L. BIRKOFER, A. RITTER und H. DICKOPP, Chem. Ber. **96**, 1473 [1963].

mehreren Stunden erfordert³⁾, wird dieser Silylzucker durch Schmelzen von D-Glucose mit *N*-Trimethylsilyl-acetamid (II) bereits in wenigen Minuten quantitativ erhalten. Im IR-Spektrum fehlt jegliche OH-Bande. Beim Schmelzen von 2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucose mit II erhält man nach etwa 10 Min. die in farblosen Nadeln kristallisierende 1-Trimethylsilyl-2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucose in quantitativer Ausbeute. Wird 6-Trytyl- α -D-glucose mit Trimethylchlorsilan ohne oder in Anwesenheit von Pyridin umgesetzt, so treten unter Trytylgruppen-Abspaltung lediglich Zersetzungsprodukte auf⁵⁾. Die gewünschte 1.2.3.4-Tetrakis-trimethylsilyl-6-trityl- α -D-glucose entsteht jedoch in 90-proz. Ausbeute beim Kochen mit II in Pyridin. 3-Benzyl-D-glucose läßt sich mit II sowohl in Pyridinlösung als auch in der Schmelze zu der sirupösen 1.2.4.6-Tetrakis-trimethylsilyl-3-benzyl-D-glucose umsetzen, und Methyl- α -D-glucosid ergibt 2.3.4.6-Tetrakis-trimethylsilyl-methyl- α -D-glucosid. Siedepunkt und Drehung stimmen mit den Lit.-Werten⁶⁾ für diese Verbindung überein; die Silylierung von Glucosiden mit II ist also nicht mit einem Konfigurationswechsel verbunden.

Auch 1.6-Anhydro-D-glucopyranose, das Lävoglucosan, ist mit II in der Schmelze quantitativ zu 2.3.4-Tris-trimethylsilyl-1.6-anhydro-D-glucopyranose silylierbar.

Über partiell silylierte Glucosen ist bisher nur sehr wenig bekannt. Lediglich R. SCHWARZ, E. BARONETZKY und K. SCHOELLER⁷⁾ berichten, daß sie aus D-Glucose und Triäthylchlorsilan (Molverhältnis 1:3.3) eine Tris-triäthylsilyl-D-glucose und bei einem etwas größeren Überschuß an Triäthylchlorsilan ein Gemisch von Tris- und Tetrakis-triäthylsilyl-D-glucose erhalten. Es wurde aber weder die Struktur der Tris-triäthylsilyl-D-glucose noch die Zusammensetzung des Gemisches aufgeklärt. Wenn man D-Glucose mit *N*-Trimethylsilyl-acetamid (II) in Pyridinlösung im Molverhältnis 1:4.4 reagieren läßt, so bildet sich in 73-proz. Ausbeute eine partiell silylierte Glucose, und zwar die 1.2.3.4-Tetrakis-trimethylsilyl-D-glucose (IV) als farbloser Sirup vom Sdp._{0.01} 117°, $[\alpha]_D^{20}$: +36.1°. Auch bei Umsetzung von D-Glucose mit II im Verhältnis 1:5 bzw. 1:5.5 entsteht stets nur die Tetrasilyl-Verbindung IV. Das IR-Spektrum weist eine OH-Bande auf.

Erst bei Anwendung eines größeren Überschusses an II (Glucose: II = 1:7) kann, wie sonst ausschließlich in der Schmelze, auch in Pyridinlösung die 1.2.3.4.6-Pentakis-trimethylsilyl-D-glucose erhalten werden. Hieraus geht hervor, daß die primäre Hydroxygruppe in 6-Stellung wesentlich schwerer zu silylieren ist. Durch hydrierende Spaltung der 1.2.4.6-Tetrakis-trimethylsilyl-3-benzyl-D-glucose gelangt man zu 1.2.4.6-Tetrakis-trimethylsilyl-D-glucose, deren IR-Spektrum eine OH-Bande bei 3470/cm zeigt.

Falls es sich bei IV, wie vermutet, um 1.2.3.4-Tetrakis-trimethylsilyl-D-glucose handelt, besteht die Möglichkeit, sie mit Acetobromglucose in 1.2.3.4-Tetrakis-trimethylsilyl-2'.3'.4'.6'-tetraacetyl-gentiobiose (VI) überzuführen, aus der durch Entsilylierung 2'.3'.4'.6'-Tetraacetyl-gentiobiose (VII) gebildet werden müßte⁸⁾. Da sich bei manchen Disaccharidsynthesen die Anwendung der Alkalimetallsalze der Mono-

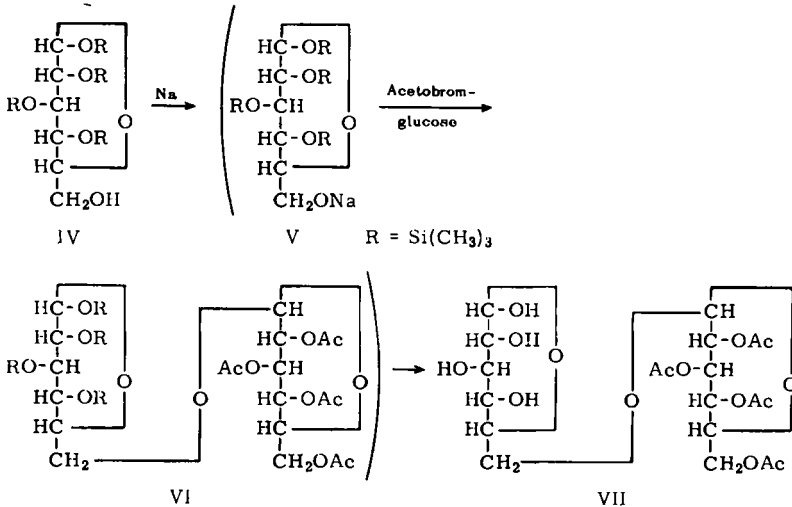
5) P. VERSTEEGEN, Diplomarb., Univ. Köln 1959.

6) E. J. HEDGLEY und W. G. OVEREND, Chem. and Ind. 14, 378 [1960].

7) Angew. Chem. 68, 335 [1956].

8) Die Synthese dieser Verbindung auf einem anderen Wege erforderte bisher erheblichen experimentellen Aufwand; s. A. KLEMER, Chem. Ber. 92, 218 [1959].

saccharide als günstig erwies^{9,10}), setzten wir IV in ätherischer Lösung mit Natrium um. Das dabei auftretende Alkoholat V reagiert mit Acetobromglucose unter Bildung von VI, das nach Entsilieren in VII übergeht (50% d. Th.). Zur Identifizierung wurde VII zu Octaacetyl-gentiobiose acetyliert, womit auch die Konstitution von IV bewiesen ist.



Die Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMIE, unterstützt. Herrn Prof. Dr. W. NOLL, Anorganisch-Chemische Abteilung der Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen, danken wir herzlich für die Gewährung von Ausgangsmaterialien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Bei allen Reaktionen ist der Zutritt von Luftfeuchtigkeit wegen der Hydrolysenempfindlichkeit der Silylverbindungen zu vermeiden. Alle Lösungsmittel sind sorgfältig zu trocknen.

Benzyl-trimethylsilyl-äther (III): Ein Gemisch aus 2.7 g (20 mmol) *Benzylalkohol* (I) und 3.27 g (20 mmol) *N-Trimethylsilyl-acetamid* (II) wurde einige Min. geschüttelt, wobei Erwärmung eintrat. Nach dem Abkühlen und Abfiltrieren vom *Acetamid* ergaben sich beim Destillieren 3.5 g III vom Sdp.₁₁ 81°.

C₁₀H₁₆O_{Si} (180.3) Ber. C 66.62 H 8.95 Gef. C 66.74 H 8.79

Allgemeine Vorschrift zur Silylierung von Glucose und Glucosederivaten durch Schmelzen mit II: Die jeweils zu silylierende Verbindung vermischte man mit II und erhitzte einige Zeit zum Schmelzen. Anschließend entfernte man das *Acetamid* und evtl. überschüssiges II durch Destillation i. Vak. und fraktionierte den Rückstand. (Tab. 1).

Allgemeine Vorschrift zur Silylierung von Glucose und Glucosederivaten mit II durch Kochen in Pyridin: Man löste die jeweils zu silylierende Verbindung zusammen mit II in Pyridin und kochte einige Stdn. Hierauf destillierte man das Pyridin und das *Acetamid* i. Vak. ab und fraktionierte den Rückstand. (Tab. 2).

⁹⁾ H. BREDERECK und E. HAMBSCH, Chem. Ber. **87**, 38 [1954].

¹⁰⁾ V. E. GILBERT, F. SMITH und M. STACEY, J. chem. Soc. [London] **1946**, 622.

Tab. 1. Silylierung in der Schmelze

Glucose-derivat (mMol)	N-Trimethylsilyl-acetamid (II) mMol	Reakt.-Dauer und Temp.	Reakt.-Produkt	Schmp.-Kristallform	Sdp./Torr	$[\alpha]_D^{20}$	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H
D-Glucose (10)	70	15 Min. 180°	1.2.3.4.6-Pentakis-trimethylsilyl-D-glucose	—	115°/0.08	+34.1° (Cyclohexan, $c = 3.17$) (Lit.3): +30.6° (Cyclohexan, $c = 3.0$)	98	C ₂₁ H ₅₂ O ₆ Si ₅ (541.1)	Ber. 46.61 Gef. 46.33	9.69 9.58
2.3.4.6-Tetraacetyl-β-D-glucose (10)	10	10 Min. 130°	1-Trimethylsilyl-2.3.4.6-tetraacetyl-β-D-glucose	98° farblose Nadeln (Petrol- äther)	120°/10 ⁻⁴	+8.0° (Chlf., $c = 1.1$)	96	C ₁₇ H ₂₈ O ₁₀ Si (420.5)	Ber. 48.56 Gef. 48.64	6.71 6.67
3-Benzyl-D-glucose (7)	38	10 Min. 135°	1.2.4.6-Tetrakis-trimethylsilyl-3-benzyl-D-glucose	—	143°/0.04	+18.2° (Chlf., $c = 1.5$)	97	C ₂₅ H ₅₀ O ₆ Si ₄ (559.0)	Ber. 53.71 Gef. 53.69	9.02 8.53
1.6-Anhydro-D-glucopyranose (10)	50	20 Min. 160°	2.3.4-Tris-trimethylsilyl-1.6-anhydro-D-glucopyranose	—	93°/0.04	-34.3° (Chlf., $c = 2.9$)	96	C ₁₅ H ₃₄ O ₅ Si ₃ (378.7)	Ber. 47.56 Gef. 47.89	9.04 8.85

Tab. 2. Silylierung in Lösung

Glucose- derivat (mMol)	N-Trimethyl- silyl-acet- amid (II) mMol	Pyridin (ccm) Reakti- Dauer	Reakti- Produkt	Schmp. Kristall- form	Sdp./Torr	$[\alpha]_D^{20}$	Ausb. %	Summenformel (Mol.-Gew.)	C	H	Si
6-Trityl- α -D-glucose (7)	60	(50) 2 Stdn.	1.2.3.4-Tetrakis- trimethylsilyl- 6-trityl- α -D- glucose ^{a)}	110° farblose Nadeln (Nitro- methan)	—	+14.4° (Chlf., c = 1.2)	90	C ₃₇ H ₅₈ O ₆ Si ₄ (711.2)	Ber. 62.47 Gef. 62.63	8.22 8.36	
3-Benzyl- D-glucose (10)	70	(100) 2.5 Stdn.	1.2.4.6-Tetrakis- trimethylsilyl- 3-benzyl- D-glucose	—	142°/0.03		84				
Methyl- α -D- glucosid (25)	116	(100) 2.5 Stdn.	2.3.4.6-Tetrakis- trimethylsilyl- methyl- α -D- glucosid	—	109—110°/ 0.1	+91.3° (Chlf., c = 1.5) (Lit. 6): +92.5° (Chlf., c = 0.69))	60	C ₁₉ H ₄₆ O ₆ Si ₄ (482.9)	Ber. 47.25 Gef. 47.13	9.60 9.71	
D-Glucose (50)	220	(100) 2.5 Stdn.	1.2.3.4-Tetrakis- trimethylsilyl- D-glucose (IV)	—	117°/0.01	+36.1° (Chlf., c = 6.3)	73	C ₁₈ H ₄₄ O ₆ Si ₄ (468.9)	Ber. 46.10 Gef. 46.20	9.46 9.47	23.96 23.30

^{a)} In diesem Falle wird nach Abdampfen des Pyridins der Rückstand in Petroläther aufgenommen, nach Abfiltrieren der Petroläther abdestilliert, und der silylierte Zucker aus Nitromethan umkristallisiert.

1.2.4.6-Tetrakis-trimethylsilyl-D-glucose: Durch die Lösung von 2.9 g (5 mMol) *1.2.4.6-Tetrakis-trimethylsilyl-3-benzyl-D-glucose* in 100 ccm absol. Essigester (von Wasser über CaH_2 befreit) leitete man bei Anwesenheit von Pd/Kohle-Katalysator 3 Stdn. *Wasserstoff*. Nach Abfiltrieren und Abziehen des Lösungsmittels fraktionierte man den Rückstand, wobei *1.2.4.6-Tetrakis-trimethylsilyl-D-glucose* als farbloser Sirup vom Sdp._{0.15} 130° übergang. Ausb. 87%. Banden des IR-Spektrums bei 3470, 2970, 2910, 1250, 1100, 840 und 750/cm.

2'.3'.4'.6'-Tetraacetyl-gentiobiose (VII): Zu einer Lösung von 1.05 g (2 mMol) *1.2.3.4-Tetrakis-trimethylsilyl-D-glucose* (IV) in etwa 20 ccm absol. Äther gab man einen Überschuß an Natrium. Nach Beendigung der Gasentwicklung trennte man mittels einer Glasfritte das nicht umgesetzte Natrium ab, engte die gelb gefärbte Lösung i. Vak. ein und fügte 0.88 g (2 mMol) *Acetobromglucose* hinzu. Hierauf wurde das Gemisch 5 Min. auf 140° erhitzt, nach dem Abkühlen zur Entsilylierung mit 20 ccm *Methanol/Wasser* (1 : 1) versetzt und 30 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab, trocknete den Rückstand bei 50°/10⁻² Torr und nahm ihn dann in 50 ccm absol. Chloroform auf. Hierbei blieb die aus nicht umgesetztem IV entstandene Glucose ungelöst. Nach dem Einengen der Chloroformlösung konnte VII als farbloses, zähes Öl erhalten werden. Ausb. 0.58 g (51%).

Papierchromatographie: R_F -Wert von VII 0.90; R_F -Wert von D-Glucose 0.30; Papiersorte: Macherey, Nagel & Co. 2214 FF; absteigend chromatographiert; Fließmittel: n-Butanol/Pyridin/Wasser 6 : 4 : 3); Entwickler: Anilinphthalat.

Octaacetyl-gentiobiose: Zur Identifizierung wurden 0.58 g VII in *Acetanhydrid* unter Natriumacetatzusatz gekocht, und 0.48 g (63%) *Octaacetyl-gentiobiose* vom Schmp. 194° erhalten. Der Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat¹¹⁾ war nicht erniedrigt.

¹¹⁾ Dargestellt nach H. BREDERECK, A. WAGNER, G. FABER, H. OTT und J. RAUTHER, Chem. Ber. 92, 1135 [1959].