

Fritz Micheel und Wolfgang Kriesten

Umsetzungen von 1-Thio-D-glucose mit Di- und Polyestern der Malein- und Fumarsäure

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster/Westf.

(Eingegangen am 18. Mai 1968)

1-Thio-D-glucose (**1**) bzw. 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucose (**2**) reagiert mit Malein- und Fumarsäure-dimethylester zu einem Gemisch aus gleichen Teilen der diastereomeren *S*-[β -D-Glucosyl<1.5>]- bzw. *S*-[2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucosyl]-*L*- und -*D*-thioäpfelsäure-dimethylester (**3** und **4**). Analog bildet 1-Thio-D-glucose mit Malein(Fumarsäure)-butandiol-(1.3)-polyester gut wasserlösliche, hochpolymere Additionsprodukte, die stark oberflächenaktiv sind.

Im Zusammenhang mit zahlreichen Untersuchungen über die Darstellung von Polymeren mit Glucose-Seitenketten („backbone polysaccharides“)^{1–6} interessierten wir uns für die Anlagerung der leicht zugänglichen^{7,8} 1-Thio-D-glucose (**1**) bzw. ihres 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl-Derivates **2** an monomere und polymere ungesättigte Ester. Die Reaktionsprodukte sollten wegen der bekannten Stabilität⁹ der Thio-glucosid-Bindung gegenüber saurer Hydrolyse besonders beständig sein.

Bei der Reaktion von **1** oder **2** mit Maleinsäureestern bilden sich die *S*-Glucoside der (+)- und (–)-Thioäpfelsäureester. Durch die Untersuchungen von *Fredga*¹⁰ ist sichergestellt, daß die (+)-Thioäpfelsäure dieselbe Konfiguration wie die (+)-Äpfelsäure besitzt. *Matell*¹¹ konnte nachweisen, daß diese (+)-Säuren sterisch in die *D*-Reihe gehören.

Da sich 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucose (**2**) in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Triäthylamin nur äußerst langsam anomerisiert, sind also bei der schnell verlaufenden Reaktion von **2** mit Maleinsäure-dimethylester in alkoholischer

¹) F. Micheel und W. Berlenbach, Chem. Ber. **85**, 189 (1952).

²) F. Micheel und W. Himmelmann, Naturwissenschaften **42**, 297 (1955).

³) F. Micheel und R. Büning, Chem. Ber. **90**, 1606 (1957).

⁴) F. Micheel und H. Petersen, Chem. Ber. **93**, 4 (1960).

⁵) F. Micheel und G. Kock, unveröffentlicht; G. Kock, Dissertat., Univ. Münster 1964.

⁶) F. Micheel und M. Buller, Chem. Ber. **101**, 3729 (1968), nachstehend.

⁷) M. Cerny und I. Pacak, Collect. czechoslov. chem. Commun. **26**, 2084 (1961).

⁸) V. Prey und F. Grundschober, Mh. Chem. **91**, 358 (1960).

⁹) B. E. C. Banks, Y. Meinwald, A. J. Rhind-Tutt, I. Sheft und C. A. Vernon, J. chem. Soc. [London] **1961**, 3240.

¹⁰) A. Fredga, Ark. Kem., Mineralog. Geol., Ser. B **14**, 4 (1941); **15**, 1 (1942).

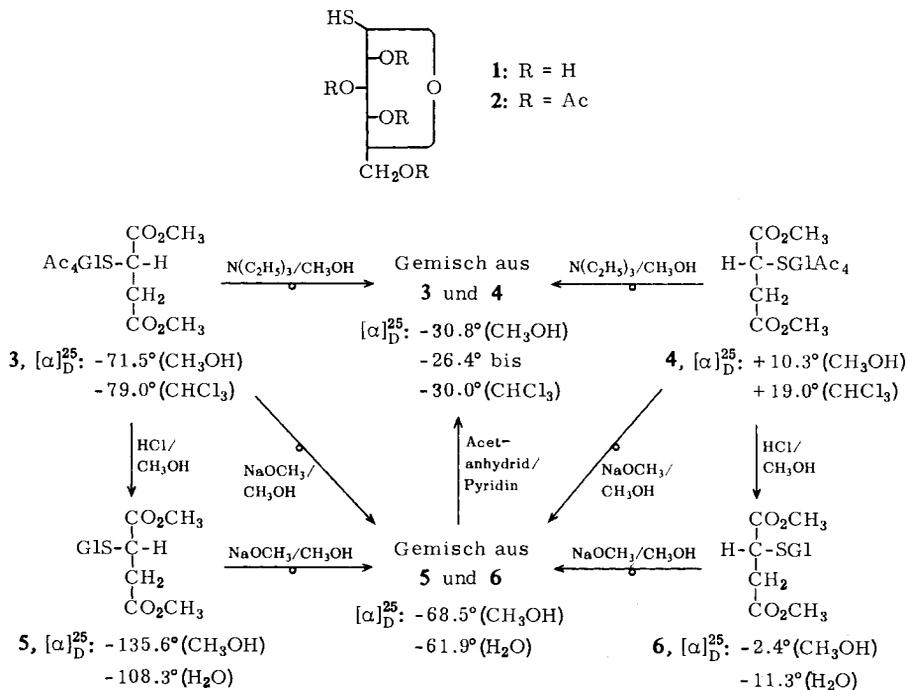
¹¹) M. Matell, Ark. Kemi **5**, 17 (1952).

Lösung (Triäthylamin als Katalysator) nur zwei Produkte zu erwarten, und zwar der *S*-[2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucosyl]-D- (**4**) und -L-thioäpfelsäure-dimethylester (**3**).

Diese beiden Isomeren konnten durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol getrennt werden. Auf Grund des von *Fredga*¹⁰⁾ und *Matell*¹¹⁾ sichergestellten Zusammenhanges zwischen optischem Verhalten und sterischer Anordnung der Thioäpfelsäuren ist dem Isomeren mit $[\alpha]_D^{25}$: +19.0° (CHCl₃) die *D*-Konfiguration im Aglykon zuzuordnen (**4**), während es sich bei dem *S*-Glucosid mit $[\alpha]_D^{25}$: -79.0° (CHCl₃) nur um das L-Thioäpfelsäure-Isomere **3** handeln kann.

Völlig analog reagiert Fumarsäure-dimethylester mit **2**. Die hierbei entstehenden isomeren Thioglucoside sind nach Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch mit den Isomeren **3** und **4**, die sich aus **2** mit Maleinsäure-dimethylester bilden.

Behandelt man reines **3** oder **4** unter den Bedingungen der Darstellung mit Triäthylamin in polaren Lösungsmitteln, so erfolgt partielle Racemisierung der optisch einheitlichen Ausgangsprodukte. Die resultierende optische Drehung $[\alpha]_D^{25}$: -30.8° (CH₃OH) entspricht sehr genau dem arithmetischen Mittel der Drehwerte der beiden Ausgangsstoffe im gleichen Lösungsmittel ($[\alpha]_D^{25}$: -30.6°). Hieraus läßt sich folgern, daß die beiden durch Racemisierung des Thioäpfelsäure-Teils entstandenen diastereomeren Reaktionsprodukte, **3** bzw. **4**, überraschenderweise in praktisch gleicher Menge entstehen.



Gl: β -D-Glucosyl<1,5>

GLAc₄: 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucosyl

Durch Verseifung mit methanol. Salzsäure lassen sich die Acetylgruppen in **3** und **4** abspalten. Die hygroskopischen amorphen *S*-[β -D-Glucosyl(1.5)]-L- bzw. -D-thioäpfelsäure-dimethylester (**5**, **6**) lagern sich mit Spuren Alkali schnell in ein Gemisch der beiden Diastereomeren um. Durch Reacetylierung dieses Gemisches mit Acetanhydrid in Pyridin erhält man ein Kristallinat, dessen Drehwert wieder dem arithmetischen Mittel der Drehwerte der beiden acetylierten Diastereomeren **3** und **4** entspricht.

Die direkte Synthese der nicht acetylierten *S*-[β -D-Glucosyl(1.5)]-L- und -D-thioäpfelsäure-dimethylester (**5**, **6**) gelingt durch Umsetzung der Komponenten in Dimethylformamid mit Triäthylamin als Katalysator. Die amorphen Reaktionsprodukte zersetzen sich in Substanz oder in Lösung sehr leicht. Dagegen ist die thioglykosidische Bindung in **5** bzw. **6** auf Grund der geringeren Basizität des Schwefels gegenüber siedender methanolischer *n* HCl völlig stabil. Es erfolgt keine Umglykosidierung. Lösungen von **5** oder **6** in wäßr. *n* HCl bleiben auch nach zweitägigem Erwärmen auf 60° farblos. Lediglich das Aglykon wird zum zugehörigen Halbesther bzw. zur freien Säure verseift.

Zur Anlagerung von 1-Thio-D-glucose (**1**) an ungesättigte Polyester, und zwar in „polymeranaloger Reaktion“¹²⁾, verwendeten wir einen viskosen, wasserunlöslichen Polyester aus Maleinsäure und Butandiol-(1.3)¹³⁾ (Mol.-Gew. 28800).

100proz. Umsetzung der Polyester-Doppelbindungen wird bei Raumtemperatur nach etwa 1 Stde. erreicht, wenn der Ester und 1-Thio-D-glucose (**1**) im Verhältnis 1 : 2 in Dimethylformamid/Dioxan in Gegenwart von Triäthylamin zur Reaktion gebracht werden. Die gebildeten farblosen amorphen Reaktionsprodukte sind gut wasserlöslich. Durch entsprechende überschüssige Mengen an Polyester wurden gezielt Reaktionsprodukte mit 80-, 65- und 40proz. Umsetzung der Doppelbindungen des Polyesters dargestellt.

Die Molekulargewichte dieser Polyester zeigen jedoch, daß es nicht gelingt, 1-Thio-D-glucose (**1**) ohne Nebenreaktionen an die Kette des ungesättigten Polyesters anzulagern:

Tab. 1. Gewichtsmittel verschiedener Polyester-1-Thio-D-glucose-Additionsprodukte

Polyester	Mol.-Gew. *) Ultrazentrifuge	Mol.-Gew. Lichtstreuung
PE 100	24000	—
PE 67	27000	—
PE 50	50000	50000
PE 33	100000	96000

Bei PE 33 und PE 50 (40- bzw. 65proz. Umsetzung der Polyester-Doppelbindungen) überwiegen Nebenreaktionen, die die Kette verlängern. Bei PE 67 und PE 100 (80-

*) Bestimmt in der Ultrazentrifuge (Spinco-Beckman, Mod. E) nach der Sedimentations-Gleichgewichtsmethode (Yphantis-Zelle).

12) W. Kern und R. C. Schulz, Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 14/1, S. 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962.

13) Wir danken den *Chemischen Werken Hüls* für die Überlassung des Polyesters W 1898A.

bzw. 100proz. Umsetzung) wird die Polyesterkette überwiegend gespalten. Die wäßrigen Lösungen dieser Polyester sind ausgezeichnet durch ihre starke Oberflächenaktivität.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und dem *Landesamt für Forschung (NRW)* für Geldmittel, die bei diesen Untersuchungen Verwendung fanden.

Beschreibung der Versuche

S-[2.3.4.6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucosyl]-L- und -D-thioäpfelsäure-dimethylester (**3** und **4**): 2.91 g 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-glucose (**2**) und 1.15 g Malein- oder Fumarsäure-dimethylester werden in 5 ccm Chloroform mit 25 ccm Propanol-(2) und 1 ccm Triäthylamin versetzt. Nach kurzer Kühlung kristallisieren die Reaktionsprodukte aus. Ausb. fast 100%. Durch Umkristallisieren aus Methanol läßt sich das schwererlösliche **3** gut von **4** trennen.

3: Schmp. 104–105°; $[\alpha]_D^{25}$: -79.0° ($c = 1.0$; CHCl_3); -71.5° ($c = 0.5$; CH_3OH).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_{13}\text{S}$ (508.5) Ber. C 47.24 H 5.55 S 6.31 Gef. C 47.33 H 5.39 S 6.08

4: Schmp. 84–85°; $[\alpha]_D^{25}$: $+19.0^\circ$ ($c = 1.0$; CHCl_3); $+10.3^\circ$ ($c = 0.7$; CH_3OH).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_{13}\text{S}$ (508.5) Ber. C 47.24 H 5.55 S 6.31 Gef. C 47.47 H 5.54 S 6.39

S-[β -D-Glucosyl<1.5>]-D-thioäpfelsäure-dimethylester (**6**): 1.0 g **4** wird in 5 ccm Chloroform mit 20 ccm 1.5*n* HCl/absol. Methanol versetzt. Nach 24 Stdn. bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand über NaOH und CaCl_2 i. Vak. getrocknet. Ausb. 0.67 g (100%), amorph, hygroskopisch. $[\alpha]_D^{25}$: -2.4° ($c = 0.78$; CH_3OH); -11.3° ($c = 0.33$; H_2O).

Mit Spuren Alkali erfolgt Racemisierung: $[\alpha]_D^{25}$: $\xrightarrow{40 \text{ Min.}}$ -69.5° ($c = 0.78$; CH_3OH).

S-[β -D-Glucosyl<1.5>]-L-thioäpfelsäure-dimethylester (**5**): 1.0 g **3** wird, wie vorstehend beschrieben, mit 1.5*n* HCl/absol. Methanol umgesetzt. Ausb. 0.67 g (100%), amorph, hygroskopisch. $[\alpha]_D^{25}$: -135.6° ($c = 0.82$; CH_3OH); -108.3° ($c = 0.88$; H_2O).

Mit Spuren Alkali erfolgt Racemisierung: $[\alpha]_D^{25}$: $\xrightarrow{40 \text{ Min.}}$ -70.4° ($c = 0.82$; CH_3OH).

Alkalische Verseifung von S-[2.3.4.6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucosyl]-D-thioäpfelsäure-dimethylester (**4**): 5.0 g **4** werden in 20 ccm absol. Methanol suspendiert und mit 0.5 ccm Natriummethylat-Lösung (0.1 g Na pro 100 ccm CH_3OH) versetzt. Nach 14 Stdn. bei Raumtemp. wird durch Einleiten von CO_2 neutralisiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand in 50 ccm Wasser aufgenommen. Die Fremd-Ionen werden mit Amberlite IRC 50 entfernt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels (50°; Ölpumpenvak.) wird ein schaumiges Produkt erhalten. Ausb. 3.6 g (100%) Gemisch aus **5** und **6**. $[\alpha]_D^{25}$: -67.0° ($c = 0.3$; CH_3OH).

Alkalische Verseifung von S-[2.3.4.6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucosyl]-L-thioäpfelsäure-dimethylester (**3**): 5.0 g **3** werden, wie vorstehend beschrieben, verseift. Ausb. 3.6 g (100%) Gemisch aus **5** und **6**. $[\alpha]_D^{25}$: -67.0° ($c = 0.6$; CH_3OH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{S}$ (340.4) Ber. C 42.35 H 5.92 2OCH₃ 18.24

Gef. C 42.28 H 6.17 OCH₃ 18.20

Umsetzung von 1-Thio-D-glucose (1) mit einem Polyester aus Maleinsäure und Butandiol-(1.3): 1-Thio-D-glucose wird in frisch dest. absol. Dimethylformamid und der Polyester in frisch dest. absol. Dioxan gelöst. Die Lösungen werden unter Stickstoff vermischt und mit Triäthylamin versetzt. Man läßt die Reaktion im Dunkeln bei Raumtemp. ablaufen. Nach 1 Stde. wird die Lösung in eiskalten Sörensen-Phosphat-Puffer (pH 7.0) eingerührt, in dem eine dem

Triäthylamin äquiv. Menge Oxalsäure gelöst ist. Die Lösung wird in Cellophan-Schläuchen gegen dest. Wasser erschöpfend dialysiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Trocknen i. Vak. erhält man farblose amorphe Substanzen (Tab. 2).

Tab. 2. Daten zur Umsetzung von 1-Thio-D-glucose mit Polyester

Polyester	molares Verhältnis der Reaktionspartner			% S		$[\alpha]_D^{25}$ (H ₂ O)
	Polyester	1-Thio-D-glucose (1)	N(C ₂ H ₅) ₃	Ber.	Gef.	
PE 100	1	2	2	8.75	8.72	—47.4°
PE 67	1	0.67	1.23	7.05	6.88	—39.5°
PE 50	1	0.51	0.97	5.98	5.81	—34.5°
PE 33	1	0.33	0.65	4.48	5.00	—30.5°

[204/68]