

Erich Reinefeld und Klaus-Dieter Heincke¹⁾

Selektive *O*-Alkylierung von Saccharose

Aus dem Institut für Landwirtschaftliche Technologie und Zuckerindustrie an der Technischen Universität Braunschweig

(Eingegangen am 6. Oktober 1970)

Die partielle Benzylierung von Saccharose mit Benzylbromid (Molverh. 1:1) verläuft mit relativ hoher Selektivität. Aus der Zusammensetzung des entstehenden Monoäther-Gemisches (40% Ausbeute) ergibt sich die Reihenfolge der Reaktivität der Hydroxygruppen zu 2-OH > 3'-OH > 1'-OH > 3-OH im Verhältnis 86:10:3:1.

Selective *O*-Alkylation of Sucrose

Partial benzylation of sucrose with benzylbromide (molar ratio 1:1) proceeds with a relative high selectivity. From the composition of the monoether mixture formed (40% yield) the following order of reactivity of the hydroxy groups results: 2-OH > 3'-OH > 1'-OH > 3-OH (ratio 86:10:3:1).

Bei der partiellen Acylierung von Saccharose reagieren die primären alkoholischen Gruppen in 6-Position der Glucose- (6-OH) und der Fructosekomponente (6'-OH) bevorzugt (6-OH > 6'-OH)²⁻⁴⁾. Daher läßt sich relativ leicht das 6,6'-Ditosylat erhalten⁵⁾, aus dem Hough⁶⁾ neuerdings eine ganze Reihe bifunktionaler Saccharosederivate darstellte. Die Reaktivität der dritten primären alkoholischen Gruppe in 1-Position des Fructoseteils ist — offenbar aus sterischen Gründen⁴⁾ — erheblich geringer. In diesem Zusammenhang ist die Konformation von Bedeutung; der neben der Glucopyranosekomponente (C⁴₁-Konformation) vorhandene Fructofuranoseteil liegt — zumindest im kristallinen Zustand — in der E⁴-Konformation vor⁷⁾. Alle sekundären Hydroxygruppen sind dann äquatorial angeordnet.

Wir fanden, daß die *O*-Alkylierung einen ganz anderen Verlauf nimmt. Bei der Benzylierung mit Benzylbromid (Molverhältnis 1:1) und Silberoxid in Dimethyl-

¹⁾ Teil der Dissertation *K.-D. Heincke*, Techn. Univ. Braunschweig 1969.

²⁾ *M. Gee* und *H. G. Walker jr.*, *Chem. and Ind.* **24**, 829 (1961).

³⁾ *T. Otake* und *E. Tamate*, *J. chem. Soc. Japan, ind. Chem. Sect. [Kogyō Kagaku Zasshi]* **68**, 1896 (1965).

⁴⁾ *E. Reinefeld* und *S. Klaudianos*, *Zucker* **21**, 330 (1968).

⁵⁾ *R. U. Lemieux* und *J. P. Barette*, *Canad. J. Chem.* **38**, 656 (1960).

⁶⁾ *L. Hough*, *Proceedings of the First International Sugar Research Conference Brussels (Belgium), March 10–11, 1970*, S. 43, The International Sugar Research Foundation, Bethesda (USA) 1970.

⁷⁾ *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, 1. Edit., Vol. I, Part. F, S. 114, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York 1967.

formamid in Anlehnung an die von *Kuhn, Trischmann* und *Löw*⁸⁾ angegebenen Methylierungsbedingungen ergab sich für die Reaktivität der Hydroxygruppen die Reihenfolge 2-OH > 3'-OH > 1'-OH > 3-OH mit den Anteilen der Monosubstitutionsprodukte in der Monoäther-Fraktion (40% Ausb.) 86 : 10 : 3 : 1. Die Reaktivität des 2-Hydroxyls der Glucosekomponente dominiert also stark; im Gegensatz zu früheren Befunden bei der partiellen Verätherung von Saccharose durch Umsetzung von Natriumsucrat mit *p*-Toluolsulfonsäure-methylester⁹⁾ oder Methyljodid¹⁰⁾ wurde eine Beteiligung der endständigen primären alkoholischen Gruppen der Hexosekomponenten nicht festgestellt.

Die besondere Reaktivität des 2-Hydroxyls der D-Glucopyranose ist bekannt; sie wird durch den induktiven Effekt der beiden Sauerstoffatome am anomeren Zentrum erklärt, der dem 2-Hydroxyl eine stärkere Acidität verleiht¹¹⁾. Dem erhaltenen Befund nach reagiert das 2-Hydroxyl bei der Substitution in überraschendem Maße bevorzugt. Bei der *O*-Alkylierung ist die Acidität der Hydroxygruppen offenbar entscheidend, daher reagieren auch bei der Fructosekomponente die dem anomeren Zentrum benachbarten Hydroxygruppen am leichtesten. Den Verlauf der *O*-Acylierung dürften dagegen überwiegend sterische Faktoren bestimmen.

Die Auftrennung der Isomerengemische im Reaktionsprodukt gelang mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie. Die Identifizierung erfolgte zum Teil über die durch Säurehydrolyse erhaltenen *O*-Benzyl-hexosen unter Hinzuziehung entsprechender Vergleichssubstanzen. Die bekannte 2-*O*-Benzyl-D-glucopyranose¹²⁾ fiel kristallin an, die 3-*O*-Benzyl-D-glucopyranose¹³⁾ ist nicht kristallin beschrieben und wurde mit Hilfe des R_F -Wertes und des Bleitetraacetat-Verbrauchs¹⁴⁾ identifiziert. Da die in Frage kommenden Benzylfructosen ebenfalls nicht kristallin bekannt sind¹⁵⁾, wurde der Weg über die Permethylierung der im Fructoseteil substituierten Saccharose-mono-benzyläther gewählt. Nach der Säurespaltung der Methylierungsprodukte wurde die Benzylgruppe aus der Fructosekomponente in üblicher Weise durch Hydrierung entfernt, und die gebildeten Tri-*O*-methyl-D-fructofuranosen wurden über die R_F -Werte den Vergleichssubstanzen zugeordnet.

Zur Verfolgung der beschriebenen Reaktionen und zur Auftrennung der Reaktionsprodukte wurde wieder die Dünnschichtchromatographie herangezogen. *Schneider* und *Erlemann*¹⁶⁾ nutzten die *Willstätter-Schudel*-Reaktion bei der Papierchromatographie zur Differenzierung von Aldosen und Ketosen bzw. ihren Derivaten. Da die charakteristische Anfärbung auf der Dünnschichtplatte ausblieb, führten wir die Farbreaktion auf Filterpapier aus (s. Versuchsteil).

⁸⁾ R. Kuhn, H. Trischmann und I. Löw, *Angew. Chem.* **67**, 32 (1955).

⁹⁾ W. A. P. Black, E. T. Dewar und D. Rutherford, *J. chem. Soc. [London]* **1959**, 3073.

¹⁰⁾ F. Grundschober und V. Prey, *Mh. Chem.* **92**, 1290 (1961).

¹¹⁾ J. M. Sugihara, *Advances Carbohydrate Chem.* **8**, 1 (1953).

¹²⁾ A. Klemmer, *Chem. Ber.* **96**, 634 (1963).

¹³⁾ K. Freudenberg, H. von Hochstetter und H. Engels, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **58**, 666 (1925).

¹⁴⁾ A. J. Charlson und A. S. Perlin, *Canad. J. Chem.* **34**, 1200 (1956).

¹⁵⁾ P. A. J. Gorin und A. S. Perlin, *Canad. J. Chem.* **36**, 480 (1958).

¹⁶⁾ F. Schneider und G. A. Erlemann, *Naturwissenschaften* **39**, 160 (1952).

Durch Abwandlung des Reaktionsmediums (Benzylierung von Saccharose in wäbr. Alkali¹⁷⁾, in Gegenwart von Bariumoxid/Bariumhydroxid¹⁸⁾ bzw. Trimethylbenzylammoniumhydroxid¹⁹⁾ sowie Benzylierung von Natriumsucrat²⁰⁾ ließ sich der Verlauf der *O*-Alkylierung nicht wesentlich beeinflussen. Immerhin ließ sich mit stärker alkalisch werdendem Medium eine schwache Tendenz zur Bildung von mehr Di- und Polyäthern feststellen.

Bei der Methylierung unter vergleichbaren Bedingungen (Molverh. 1:1) gelang der Einblick in die Zusammensetzung des Isomerengemisches der Monoäther infolge von Trennschwierigkeiten nur begrenzt. Immerhin konnte auch hier die 2-*O*-Methylsaccharose als Hauptprodukt ermittelt werden.

Im Verlaufe der Bemühungen, die Auftrennung der Methyläther mittels Dünnschichtchromatographie zu verbessern, wurde ein Versuch zur Einführung zusätzlicher Tritylreste unternommen, da stärker lipophile Zuckerderivate in der Regel leichter zu trennen sind. Die Tritylierung ergab jedoch ein relativ unübersichtliches Gemisch. Offenbar verhalten sich auch bei der Tritylierung die primären alkoholischen Gruppen der Saccharose unterschiedlich.

Im Kontrollversuch unter den üblichen Tritylierungsbedingungen lieferte freie Saccharose bei Einsatz von 3 Mol Triphenylchlormethan die als amorphe Substanz beschriebene 6.1'.6'-Tri-*O*-trityl-saccharose²¹⁾ neben Mono- und Diäthern nur in einer Ausbeute von etwa 20%. Die Hauptkomponente der Di-*O*-tritylderivate konnte durch Dünnschichtchromatographie abgetrennt werden und erwies sich als 6.6'-Di-*O*-trityl-saccharose. Demnach verläuft die Tritylierung bevorzugt an den Hydroxygruppen 6 und 6' und damit ähnlich der Acylierung.

Die Strukturaufklärung des Trityläthers erfolgte wieder über die Permethylierung mit anschließender Säurehydrolyse. Da eine bevorzugte Substitution der primären alkoholischen Gruppen vorauszusetzen war, konnte sich die Untersuchung nach Auffindung der 2.3.4-Tri-*O*-methyl- β -glucopyranose im Hinblick auf den Fructoseteil darauf beschränken, ob die 1.3.4- oder die 3.4.6-Tri-*O*-methyl- β -fructofuranose als Spaltprodukt auftrat. Über die optische Drehung wurde die erstere nachgewiesen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die optischen Drehwerte wurden mit dem lichtelektrischen Präzisionspolarimeter der Fa. Carl Zeiss bestimmt.

Als Adsorbens bei der Dünnschichtchromatographie (DC) diente, wenn nicht anders vermerkt, Kieselgel PF₂₅₄ (Merck), das nach Trocknung an der Luft 4 Stdn. bei 140° aktiviert wurde. Die Fließmittel sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben (Mischungsverhältnisse =

¹⁷⁾ M. Gomberg und C. C. Buchler, J. Amer. chem. Soc. **43**, 1904 (1921).

¹⁸⁾ R. Kuhn, H. Egge, R. Brossmer, A. Gauhe, P. Klesse, W. Lochinger, E. Röhm, H. Trischmann und D. Tschampel, Angew. Chem. **72**, 805 (1960).

¹⁹⁾ J. F. Mahoney und C. B. Purves, J. Amer. chem. Soc. **64**, 9 (1942).

²⁰⁾ V. R. Gaertner, J. Amer. Oil Chemists' Soc. **38**, 410 (1961).

²¹⁾ G. G. McKeown, R. S. E. Serenius und L. D. Hayward, Canad. J. Chem. **35**, 28 (1957).

Vol.-Verh.). Die Sichtbarmachung erfolgte im UV-Licht — erforderlichenfalls wurde die Platte zusätzlich mit einer 0.2proz. Lösung von 2'.7'-Dichlor-fluorescein²²⁾ angesprüht — oder mit Naphthalindiol-(1.3)²³⁾.

Bei der präparativen DC (Platten 60 × 20 cm) wurden — je nach Schwierigkeit der Trennung — bei einer Schichtdicke von 1—2 mm 0.1—1 g Substanz, gelöst in Äthylacetat/Methanol, aufgetragen. Durch Mehrfachentwicklung ließ sich die Auftrennung verbessern. Die Trennung wurde in analytischen Chromatogrammen überprüft und — wenn nötig — wiederholt. Das von der Platte abgenommene Adsorbens wurde jeweils mit Äthanol, bei den Trityläthern mit Äthylacetat/Methanol (1:1) eluiert, die Lösung erforderlichenfalls mit Aktivkohle entfärbt.

Der oxydative Abbau mit $Pb(OAc)_4$ ²⁴⁾ wurde nach 2 Stdn. abgebrochen. Zur *Willstätter-Schudel*-Farbreaktion: Ein Tropfen der zu testenden Lösung wurde auf Filterpapier gebracht. Nach dem Antrocknen wurde mit einem Gemisch aus *n*/30 Jodlösung und 5proz. Natriumcarbonatlösung (Vol.-Verh. 2:1) besprüht. (Glucoseäther ergeben nach etwa 5 Min. bei Raumtemp. einen weißen Fleck auf braunem Grund, Fructoseäther werden nicht sichtbar.)

Benzylierung der Saccharose (Molverh. 1:1): 23.96 g (70 mMol) *Saccharose* wurden in 150 ccm Dimethylformamid in der Wärme gelöst. Nach Abkühlung auf 20° und Zusatz von 11.97 g (70 mMol) *Benzylbromid* wurde unter Rühren und Kühlen portionsweise frisch gefälltes Ag_2O (114 g) innerhalb von 15 Min. zugegeben und 48 Stdn. geschüttelt. Die *Silbersalze* wurden abfiltriert und mehrmals mit Dimethylformamid/Äthanol (1:1) gewaschen, die Filtrate engte man im Rotationsverdampfer ein. Auswaage (Öl): 29.20 g.

Chromatographischer Befund (DC): Neben höheren Äthern 4 Monoäther mit R_F 0.23, 0.33, 0.39 (Hauptprodukt), 0.43 (Adsorbens MN-Kieselgel G²⁵⁾/Kieselgur G²⁶⁾ 1:1, Fließmittel $CHCl_3/CH_3OH$ 4:1).

Präparative Vortrennung (DC): Fließmittel wie oben, Ausbeute an Monoäthern aus 1.00 g eingesetztem Öl 366 mg, entsprechend einer Ausb. von insgesamt 40%.

Präparative Auftrennung der Monoäther (DC): Eingesetzt 500 mg des erhaltenen Monoäther-Gemisches. Das Chromatogramm wurde zweimal mit $CHCl_3/CH_3OH$ (4:1) und einmal mit $CHCl_3/CH_3OH$ (7:3) entwickelt. Monoäther-Ausbeuten (als Öle): Bande a (R_F 0.23) 13 mg (3% der Frakt.); Bande (b + c)²⁷⁾ (R_F 0.33 und 0.39) 469 mg (96% der Frakt.); Bande d (R_F 0.43) 7 mg (1% der Frakt.).

Hydrolyse der Monobenzyläther: Die vorstehend erhaltenen drei Fraktionen wurden in 0.15proz. *Schwefelsäure* (50, 200 bzw. 30 ccm) 1 Stde. auf 100° erhitzt. Nach Abkühlung wurde mit $BaCO_3$ neutralisiert, mit Äthanol versetzt, filtriert und eingeeengt.

Präparative Auftrennung der Hydrolyseprodukte (DC): Fließmittel Methyläthylketon/Methanol (9:1); Ausbeuten (als Öle): 85 mg Mono-*O*-benzyl-*D*-fructose (aus Bande a), 324 mg Mono-*O*-benzyl-*D*-glucose (aus Bande b), 36 mg Mono-*O*-benzyl-*D*-fructose (aus Bande c), 45 mg Mono-*O*-benzyl-*D*-glucose (aus Bande d).

Identifizierung der Benzyläther des Glucoseteils: Die Hauptkomponente (aus Bande b) kristallisierte aus Äthylacetat/Methanol, Schmp. 176—178°, $Pb(OAc)_4$ -Verbrauch 0.24 Mol, Misch-Schmp. mit 2-*O*-Benzyl-*D*-glucopyranose nach l. c.¹²⁾ 176—178°. Der zweite Glucose-

²²⁾ H. Halpaap, *Chemie-Ing.-Techn.* **35**, 488 (1963).

²³⁾ J. L. Bryson und T. J. Mitchell, *Nature* [London] **167**, 864 (1951).

²⁴⁾ A. S. Perlin, *Advances Carbohydrate Chem.* **14**, 58 (1959).

²⁵⁾ Fa. Macherey, Nagel & Co. Düren.

²⁶⁾ Fa. Merck, Darmstadt.

²⁷⁾ Eine vollständige Trennung gelang hier nicht.

äther (aus Bande d) lieferte folgende Befunde: $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -Verbrauch 1.01 Mol, R_F 0.29 (Fließmittel $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1). Vergleichsdaten von *3-O-Benzyl-D-glucopyranose* nach l. c.¹³⁾: $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -Verbrauch 1.04 Mol, R_F 0.29.

Identifizierung der Benzyläther des Fructoseteils: Die vor der Hydrolyse mit Hilfe der DC als Öle erhaltenen Banden a (eingesetzt 15 mg) und (b + c) (eingesetzt 500 mg) (vgl. oben) wurden getrennt permethyliert⁸⁾ und die Methylprodukte jeweils wieder durch DC (Fließmittel Benzol/Methanol 19:1, Elution mit Chloroform) abgetrennt. Anschließend wurden die *Saccharoseäther* zur Hydrolyse in 1 n H_2SO_4 unter Zusatz von Dioxan gelöst und 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. bei 100° gerührt.

Präparative Abtrennung (DC): Fließmittel $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (19:1), Ausbeuten: Mono-*O*-benzyl-tri-*O*-methyl-D-fructose aus Bande a 6 mg, Mono-*O*-benzyl-tri-*O*-methyl-D-fructose aus Bande (b + c) 50 mg (neben 260 mg 2-*O*-Benzyl-3.4.6-tri-*O*-methyl-D-glucopyranose).

Präparative Auftrennung (DC) nach der Debenzylierung (Hydrierung): Fließmittel $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (19:1); Trimethylfructose aus Bande a R_F 0.20, Trimethylfructose aus Bande c R_F 0.26; Vergleichswerte: *3.4.6-Tri-O-methyl-D-fructofuranose* nach l. c.²⁸⁾ R_F 0.20, *1.4.6-Tri-O-methyl-D-fructofuranose* nach l. c.^{28,29)} R_F 0.26. (Mischchromatogramme mit den entsprechenden Modellsubstanzen ergaben keine Auftrennung.)

Partielle Methylierung der Saccharose (Molverh. 1:1): Die Methylierung erfolgte analog der Benzylierung. Eingesetzt: 2.40 g *Saccharose*.

Präparative Abtrennung (DC): Adsorbens MN-Kieselgel G/Kieselgur G (1:1), Fließmittel $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (7:3). 2 Banden im Monoäther-Bereich mit R_F 0.35 (750 mg) und 0.45 (25 mg).

Die Hydrolyse des öligen Produktes aus der Hauptbande (R_F 0.35) wurde wie oben vorgenommen. Die Hauptkomponente der entstehenden Monomethylhexosen wurde durch DC abgetrennt (Adsorbens MN-Kieselgel G/Kieselgur G 1:1, Fließmittel $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 3:2). Kristalle aus Äthylacetat, Schmp. 157–160°, Misch-Schmp. mit 2-*O*-Methyl-D-glucopyranose nach l. c.³⁰⁾ 157–160°.

Tritylierung: Die Tritylierung³¹⁾ der *Saccharose* (500 mg) mit *Triphenylchlormethan* im Molverh. 1:3 lieferte ein Reaktionsgemisch, aus dem durch DC folgende Banden abgetrennt wurden: Mono-trityläther-Gemisch R_F 0.06–0.09 (334 mg, Ausb. 39%), Di-trityläther-Gemisch R_F 0.34–0.39 (486 mg, Ausb. 40%), Tri-trityläther R_F 0.76 (297 mg, Ausb. 19%).

Präparative Auftrennung der Diäther-Fraktion durch DC: Fließmittel $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (17:3). Banden mit R_F 0.34 (Hauptprodukt), 0.37 und 0.39. Das Hauptprodukt wurde wie oben angegeben permethyliert und hydrolysiert.

Trennung der Hydrolyseprodukte (DC): 2.3.4-Tri-*O*-methyl-D-glucopyranose R_F 0.18; Trimethyl-D-fructose R_F 0.20, $[\alpha]_D^{20}$: –50°.

Vergleichssubstanzen: *1.3.4-Tri-O-methyl-D-fructofuranose*³²⁾, R_F 0.20, $[\alpha]_D^{20}$: –51.8°; *3.4.6-Tri-O-methyl-D-fructofuranose*²⁸⁾, $[\alpha]_D^{20}$: +27 → +29°.

²⁸⁾ E. L. Hirst, W. E. A. Mitchell, E. E. Percival und E. G. V. Percival, J. chem. Soc. [London] 1953, 3170.

²⁹⁾ W. Th. J. Morgan und T. Reichstein, Helv. chim. Acta 21, 1023 (1938).

³⁰⁾ P. Brigl und R. Schinle, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 2884 (1930).

³¹⁾ B. Helferich, Advances Carbohydrate Chem. 3, 79 (1948).

³²⁾ H. Hibbert, R. St. Tipson und F. Brauns, Canad. J. Res., Sect. B 4, 221 (1931).