

Burckhardt Helferich und Walter Manfred Müller

## Notiz zur Synthese von $\alpha$ -D-Glucopyranosiden

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 26. Oktober 1970)

Wie schon vor langer Zeit beschrieben<sup>1)</sup>, führt die Kondensation von 3.4.6-Tri-*O*-acetyl-1-chlor-1-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranose in einem Überschuß von Methanol oder Äthanol mit Silberoxid oder Silbercarbonat in der Hitze zu einem Gemisch der Triacetyl- $\alpha$ - und - $\beta$ -D-glucopyranoside. Die Isolierung von Methyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid aus einem solchen Gemisch ist dort ebenfalls beschrieben, allerdings ohne Angabe der Ausbeute.

Ausgehend ebenfalls von 3.4.6-Tri-*O*-acetyl-1-chlor-1-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranose<sup>1)</sup> konnte die Synthese von  $\alpha$ -D-Glucopyranosiden durch Änderung der Bedingungen wesentlich verbessert werden. Die Kondensation der Triacetyl- $\beta$ -chlor-Verbindung liefert bei Raumtemperatur in Benzol mit 2 (oder mehr) Äquivalenten Alkohol unter Verwendung von Quecksilber(II)-succinat hoch drehende Triacetyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside, die zwar nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten, aus denen sich aber in brauchbaren bis guten Ausbeuten die Tetraacetyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside oder die freien  $\alpha$ -Glucoside rein isolieren lassen. Die Reaktion ist offenbar allgemein für primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole verwendbar, denn *n*-Propylalkohol und Benzylalkohol, Propanol-(2) und Cyclohexanol, sowie tert.-Butylalkohol konnten umgesetzt werden. Auch Phenyl-tetraacetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid läßt sich nach der gleichen Methode gewinnen, doch ist die Ausbeute nicht besser, eher schlechter als bei den schon bekannten Methoden.

Dünnschichtchromatographisch (Benzol/Aceton 1 : 1) wurde ermittelt, daß die Reaktion in 20 Stdn. beendet ist und längere Zeiten zu vermeiden sind. Zur Reinigung war im Falle des Cyclohexanols die Entacetylierung des Triacetates besser geeignet als die Acetylierung zum Tetraacetat. Als Lösungsmittel hat sich von vielen Benzol am besten bewährt. In der Siedehitze sind die Ausbeuten geringer als bei Raumtemperatur. Andere Silber-, Zink- und Quecksilbersalze als Kondensationsmittel führten zu niedrigeren Ausbeuten.

Die neue Methode soll auf die Synthese von  $\alpha$ -verknüpften Di- und Oligosacchariden ausgedehnt werden.

Dem Herrn *Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Landesamt für Forschung*, sind wir für die entscheidende Unterstützung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

<sup>1)</sup> *W. J. Hickinbottom*, J. chem. Soc. [London] **1929**, 1676; *R. U. Lemieux* und *G. Huber*, Canad. J. Chem. **31**, 1040 (1953); *R. U. Lemieux* und *J. Howard*, Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol. 2, S. 400, Academic Press Inc., New York 3, N. Y. 1963; *B. H. Koeppe*n, Tetrahedron [London] **24**, 4963 (1968).

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert.

### Ausgangsmaterial

*3.4.6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloracetyl-1-chlor-1-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranose* wurde nach Lemieux und Howard<sup>1)</sup> hergestellt. Jedoch wurde nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches i. Vak. der zurückbleibende Sirup (aus 78 g *Pentaacetyl- $\beta$ -D-glucose*) in 350 ccm absol. Äther gelöst, die Lösung kurz zweimal mit je 100 ccm Eiswasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, mit A-Kohle entfärbt, über Kieselgur filtriert und auf ca. 160 ccm eingeengt. Während ca. 2 Tagen bei -15° kristallisiert die Substanz, Ausb. nach Absaugen und dreimaligem Waschen mit je 15 ccm kaltem Methanol 28–35 g, nach Umkristallisieren aus 3 Vol.-Tln. 70° warmem 99proz. Alkohol, 1/2 Stde. bei 0°, 26–32 g (27.5–34%). Schmp. 140–142° (Lit.<sup>1)</sup>: 140 bis 142°);  $[\alpha]_D^{20}$ : + 3.0° (in Benzol;  $c = 3.5$ ).

*3.4.6-Tri-O-acetyl-1-chlor-1-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranose* wurde nach Lemieux und Howard<sup>1)</sup> gewonnen, dabei aber das Rohprodukt zweimal aus 10 Vol.-Tln. absol. Essigester umkristallisiert. Ausb. 77–87%. Schmp. 156–158° (Lit.<sup>1)</sup>: 156–158°);  $[\alpha]_D^{19}$ : + 29.0° (in Chloroform;  $c = 1$ ).

*n-Propyl-2.3.4.6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid*<sup>2)</sup>: 1.63 g (5 mMol) reine *3.4.6-Tri-O-acetyl-1-chlor-1-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranose*<sup>1)</sup> in 10 ccm absol. Benzol und 0.6 g (10 mMol) absol. *n-Propanol* (fast völlige Lösung) werden nach Zusatz von 0.87 g (2.75 mMol) *Quecksilber(II)-succinat* ca. 20 Stdn. unter Ausschluß von Feuchtigkeit geschüttelt. Die ungelösten Bestandteile werden durch ein mit Kieselgur abgedichtetes Filter abgesaugt und viermal mit je 10 ccm absol. Benzol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden zweimal mit je 15 ccm Eiswasser, dreimal mit je 15 ccm ca. 1*n* KBr-Lösung und nochmals dreimal mit je 15 ccm Eiswasser ausgeschüttelt und nach Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i. Vak. bei ca. 30° eingedampft. Nach vollständigem Trocknen im Exsiccator verbleiben 1.35 g eines klaren Sirups, der vor Hydrolyse mit *HCl* nur sehr wenig, nach der Hydrolyse stark reduziert;  $[\alpha]_D^{20}$ : + 144.8° (in Chloroform;  $c$  ca. 3). Der Sirup konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Das NMR-Spektrum ergab 3 Acetylgruppen.

Der Sirup wird mit 3 ccm absol. *Pyridin* und 2.5 ccm *Acetanhydrid* in ca. 12 Stdn. bei Raumtemp. acetyliert; dann wird nach Zusatz von 5 ccm Wasser und 1 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. bei ca. 35° i. Vak. zur Trockne verdampft.

Aufnehmen in 50 ccm Chloroform, Waschen der Lösung einmal mit 15 ccm kaltem Wasser, dreimal mit je 15 ccm kalter gesättigter KHSO<sub>4</sub>-Lösung, dreimal mit je 15 ccm kaltem Wasser, Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen i. Vak. bei ca. 30° ergeben 1.3 g kristallinen Rückstand ( $[\alpha]_D^{16}$ : + 132.6°, in Chloroform); daraus erhält man nach einmaligem Umkristallisieren durch Lösen in 5 ccm absol. Methanol, Filtrieren der trüben Lösung und Ausfällen durch langsamen Zusatz von 5 ccm Wasser bei 0° 1.04 g (53%) mit Schmp. 54–56° und  $[\alpha]_D^{20}$ : + 137° (in Chloroform;  $c$  ca. 2.5). Das NMR-Spektrum ergab 4 Acetylgruppen und das Fehlen von Propanol und Propylacetat.

Auf die gleiche Weise werden folgende Tetraacetyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside dargestellt:

*Benzyl-2.3.4.6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid*<sup>3)</sup>: Das erste sirupöse Kondensationsprodukt wird zur Entfernung der letzten Reste Benzylalkohol dreimal mit je 15 ccm Wasser i. Vak. zur Trockne gedampft ( $[\alpha]_D^{16}$ : + 123.7°, in Chloroform). Nach Acetylieren und einmaliger Umkristallisation aus ca. 6 Vol.-Tln. 50proz. Alkohol Ausb. 67%,  $[\alpha]_D^{19}$ : + 143.5° (in Chloroform;  $c = 2.5$ ). Schmp. 109–110°.

<sup>2)</sup> B. Helferich und H. C. Mital, Chem. Ber. **93**, 1010 (1960).

<sup>3)</sup> B. Helferich und R. Gootz, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 2788 (1929).

*Isopropyl-2.3.4.6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid*<sup>4)</sup>: Das erste sirupöse Kondensationsprodukt zeigte  $[\alpha]_D^{20}$ : + 149.8° (in Chloroform). Nach Acetylieren und einmaligem Umkristallisieren aus ca. 4.5 Vol.-Tln. 70proz. Alkohol Ausb. 41%,  $[\alpha]_D^{20}$ : + 145.2° (in Chloroform;  $c = 2$ ). Schmp. 83--85°. Die Substanz kristallisiert bei -18° im Lauf mehrerer Tage.

*tert.-Butyl-2.3.4.6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid*<sup>5)</sup>: Das erste sirupöse Kondensationsprodukt hat  $[\alpha]_D^{20}$ : + 140° (in Chloroform). Nach Acetylieren und einmaligem Umkristallisieren aus ca. 4 Vol.-Tln. absol. Methanol (4 Tage bei -18°) Ausb. 39%,  $[\alpha]_D^{20}$ : + 129.4° (in Chloroform;  $c = 1.2$ ). Schmp. 66--68°.

*Phenyl-2.3.4.6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid*<sup>6)</sup>: Das erste sirupöse Kondensationsprodukt zeigt  $[\alpha]_D^{20}$ : + 114° (in Chloroform). Nach Acetylieren und zweimaligem Umkristallisieren aus 5 Vol.-Tln. absol. Alkohol Ausb. 28.6%,  $[\alpha]_D^{20}$ : + 168.1° (in Chloroform;  $c = 1.2$ ). Schmp. 112--113°.

*Cyclohexyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid*<sup>7)</sup>: Das erste sirupöse Kondensationsprodukt ( $[\alpha]_D^{20}$ : + 109°; in Chloroform) wird zur Entfernung der Cyclohexanol-Reste dreimal mit je 15 ccm Wasser i. Vak. zur Trockne verdampft. Da die Acetylierung nicht zu einem kristallinen Tetraacetat führt, wird das sirupöse erste Kondensationsprodukt (vorwiegend 3.4.6-Triacetat) in 20 ccm absol. Methanol mit 4 ccm ca. 1 *n*, titrierter *Natriummethylat*-Lösung versetzt und 15 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Zusatz der berechneten Menge *n*  $H_2SO_4$ , Abfiltrieren des  $Na_2SO_4$  und Eindampfen der Lösung i. Vak. wird der teilweise kristalline Rückstand zweimal mit je 50 Vol.-Tln. absol. Aceton ausgezogen, die filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 10 Vol.-Tln. absol. Aceton gelöst, die Lösung mit Kohle geklärt und 4 Tage bei 0° aufbewahrt. Dabei kristallisiert das *Glucosid* aus. Ausb. 27%,  $[\alpha]_D^{24}$ : + 133.4° (in Wasser;  $c = 0.6$ ). Schmp. 123--125°.

4) B. Lindberg, Acta chem. scand. **2**, 426 (1948).

5) B. Lindberg, Acta chem. scand. **3**, 153 (1949).

6) B. Helferich und E. Schmitz-Hillebrecht, Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 378 (1933).

7) E. Pacsu, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2568 (1930).

[373/70]