

Günter Wulff und Gerhard Röhle

Untersuchungen zur Glykosidsynthese, VI¹⁾

Kinetische Untersuchungen zum Mechanismus der Koenigs-Knorr-Reaktion

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn

(Eingegangen am 10. November 1971)

Bei der Umsetzung von α -Acetobromglucose mit Alkoholen in Diäthyläther in Gegenwart von Ag_2CO_3 sind drei verschiedene Reaktionen unterscheidbar. Auch in Abwesenheit von Alkohol läuft eine schnelle Anfangsreaktion mit einem Teil des Ag_2CO_3 ab. Es schließt sich eine langsame Weiterreaktion an. Bei Anwesenheit von Alkohol kommt es neben den vorgenannten Reaktionen zur Glucosylierung des Alkohols, an der α -Acetobromglucose und der Alkohol im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion beteiligt sind. Analog verläuft die Reaktion in Gegenwart anderer unlöslicher Silbersalze von bestimmter Struktur. Die Problematik und die Folgerungen dieser Ergebnisse werden eingehend diskutiert, und ein besonderer Synchron-Mechanismus an der Silbersalzoberfläche wird vorgeschlagen.

Studies on Glycoside Synthesis, VI¹⁾

Kinetic Investigations on the Mechanism of the Koenigs-Knorr Reaction

Treatment of 2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- α -*D*-glucopyranosyl bromide with alcohols in ether in the presence of Ag_2CO_3 results in three different discernible reactions. A fast initial reaction with a part of the Ag_2CO_3 proceeds even in the absence of an alcohol, followed by a slowly progressing reaction. On the other hand in the presence of an alcohol the above-mentioned reactions are accompanied by the glucosylation of the alcohol. In this reaction 2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- α -*D*-glucopyranosyl bromide and the alcohol participate in the rate-determining step. Analogous reactions occur in the presence of other insoluble silver salts of special structure. Studies on these problems and the conclusions derived are discussed in detail. A special type of synchronous mechanism on the surface of the silver salt is proposed.

Heterogene Reaktionen sind mit den üblichen Methoden zur Ermittlung von Reaktionsmechanismen nur schwer zu untersuchen. Daher sind Reaktionen in Gegenwart von unlöslichen Silbersalzen bisher wenig erforscht. Das gilt auch für die Koenigs-Knorr-Reaktion, bei der in ihrer typischen Form acetylierte Glykosylhalogenide mit einem Alkohol in Gegenwart von Ag_2CO_3 oder Ag_2O umgesetzt werden²⁾. Unsere Ergebnisse über die besondere Rolle der Silbersalze³⁾ sowie über die

¹⁾ V. Mitteil.: G. Wulff, G. Röhle und U. Schmidt, Chem. Ber. **105**, 1111 (1972), vorstehend.

²⁾ Zur Koenigs-Knorr-Reaktion siehe: Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 2. Aufl., Bd. 1, Teil F, S. 327 ff., Elsevier Publishing Comp., Amsterdam 1967.

³⁾ G. Wulff, G. Röhle und W. Krüger, Chem. Ber. **105**, 1097 (1972).

Lösungsmittelabhängigkeit³⁾, die Produktverteilung¹⁾ und die Stereospezifität¹⁾ bei dieser Reaktion gaben interessante Hinweise zum Mechanismus⁴⁾. Wir haben jetzt versucht, auch im heterogenen System durch kinetische Untersuchungen unter besonderen Bedingungen weitere Aufschlüsse zum Mechanismus zu gewinnen. Diese Ergebnisse, zusammen mit den vorgenannten, zeigten, daß gerade die Heterogenität dieser Reaktion einen besonderen Mechanismus bedingt, der sich von solchen in homogener Lösung stark unterscheidet.

Für die Umsetzung von *cis*-Halogenosen mit Alkoholen in Gegenwart von Ag_2CO_3 postulierten *Isbell* und *Frush* in einer älteren Arbeit⁵⁾ wegen der hohen Stereospezifität dieser Reaktion einen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus. Spätere Untersuchungen der gleichen Reaktion in Gegenwart löslicher Hg -^{6,7)} oder Ag -Salze⁸⁾ zeigten eindeutig monomolekularen Charakter, und auch die direkte Umsetzung von α -Acetobromglucose mit Silberacetat in Eisessig verläuft nach einem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus⁹⁾.

Besonders gut ist die Solvolyse von *cis*-Halogenosen in Alkoholen oder Aceton/Wasser untersucht¹⁰⁾. Diese verläuft fast immer monomolekular ($\text{S}_{\text{N}}1$) über ein intermediäres Carbonium-Ion. Der meist sehr hohe Anteil an Inversion bei dieser Reaktion wird auf das Vorliegen von unmittelbaren Ionenpaaren zurückgeführt.

Die sehr zahlreichen und sorgfältigen Untersuchungen an recht verschiedenen homogenen Systemen haben dazu geführt, für den Mechanismus von Glykosylierungsreaktionen ganz allgemein einen $\text{S}_{\text{N}}1$ -artigen Charakter anzunehmen^{7,9,11,12)}, bei dem z.B. das Silbersalz im wesentlichen die Rolle des Säurefängers übernimmt. Das würde auch mit der in Lehrbüchern^{13,14)} vertretenen Meinung gut übereinstimmen, daß Silber- und Quecksilbersalze infolge ihres starken „pull“-Effektes eine $\text{S}_{\text{N}}1$ -artige Umsetzung von Halogeniden erzwingen. Derartig weitgehende Verallgemeinerungen sind jedoch nach unseren Ergebnissen nicht zulässig.

Für die Untersuchung der Kinetik wurde die Reaktion von α -Acetobromglucose mit Alkoholen in Gegenwart von Ag_2CO_3 ausgewählt. Dieses Silbersalz wurde gewählt, weil es im Gegensatz zu den von uns sonst benutzten Silbersalzen der Hydroxycarbonsäuren keine Hydroxylgruppe oder Carboxylgruppe besitzt, die selbst schnell mit der α -Acetobromglucose reagiert. Die eigentliche Glucosylierungsreaktion zeigt jedoch in beiden Fällen gleiche Charakteristika^{1,3)}. Es war allerdings auch beim Ag_2CO_3 nicht möglich, eine exakte kinetische Analyse der Reaktion durchzuführen.

4) *G. Wulff, G. Röhle und W. Krüger*, *Angew. Chem.* **82**, 480 (1970); *Angew. Chem. internat. Edit.* **9**, 455 (1960).

5) *H. S. Isbell und H. L. Frush*, *J. Res. nat. Bur. Standards* **43**, 161 (1949).

6) *B. Lindberg*, *Acta chem. scand.* **1**, 710 (1947).

7) *G. L. Mattok und G. O. Phillips*, *J. chem. Soc. [London]* **1958**, 130.

8) *H. Bredereck, A. Wagner, D. Geissel, P. Gross, U. Hutten und H. Ott*, *Chem. Ber.* **95**, 3056 (1962).

9) *R. U. Lemieux und G. Huber*, *Canad. J. Chem.* **33**, 128 (1955).

10) Eine ausführliche Diskussion der umfangreichen Literatur zur Solvolyse von Halogenosen findet sich bei *B. Capon*, *Chem. Reviews* **69**, 407 (1969).

11) *F. H. Newth und G. O. Phillips*, *J. chem. Soc. [London]* **1953**, 2896, 2900, 2904.

12) *L. J. Haynes und F. H. Newth*, *Advances Carbohydrate Chem.* **10**, 207 (1955).

13) *C. K. Ingold*, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell Univ. Press, Ithaca, N. Y. 1969.

14) *E. S. Gould*, *Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie*, 2. Aufl., S. 324, Verlag Chemie, Weinheim 1964.

Die Ergebnisse der kinetischen Analyse werden durch die unterschiedliche Qualität des Ag_2CO_3 sowie durch Adsorptions- und Katalyseeffekte des sich während der Reaktion dauernd verändernden Festkörpers verfälscht. Weiterhin wird während der Reaktion Kohlensäure gebildet¹⁾, die mit Wasser und CO_2 im Gleichgewicht steht, wobei das Wasser ebenfalls mit der Acetobromglucose reagiert. Der an sich mögliche Einsatz von Trockenmitteln kann diese Reaktion nicht vollständig verhindern, bringt aber weitere Unsicherheiten in die Auswertung. Wir beschränkten uns daher auf eine halbquantitative Verfolgung der Reaktionsgeschwindigkeit und verglichen in Reihenversuchen unter streng standardisierten Bedingungen bei Variation nur eines Parameters die Reaktionszeiten bei gleichem Umsatz. Auf diese Weise ließen sich bekannte und unbekannt, aber für jeden Einzelversuch gleiche Einflüsse innerhalb einer Versuchsreihe eliminieren. Gemessen wurde der Verbrauch an α -Acetobromglucose durch Titration des aus der noch vorhandenen α -Acetobromglucose durch Hydrolyse freigesetzten Bromwasserstoffs. Als Reaktionsprodukte traten im wesentlichen Alkyl-2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosid und (durch das gebildete Wasser) 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranose auf. Außer in Diäthyläther fanden sich in anderen Lösungsmitteln auch erhebliche Mengen an 3.4.6-Tri-*O*-acetyl-1.2-*O*-[1-alkyloxy-äthyliden]- α -*D*-glucopyranose (Orthoester). Der Verbrauch von α -Acetobromglucose ist also die Summe von mindestens zwei oder drei Teilreaktionen.

Zunächst wurde die Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit der Umsetzung von α -Acetobromglucose mit Methanol in Gegenwart von Ag_2CO_3 untersucht (Tab. 1). Eine Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Polarität des Lösungsmittels war nicht zu erkennen. In Acetonitril, dem polarsten Lösungsmittel, trat fast keine Reaktion ein. Aufschlußreich ist der Vergleich der Geschwindigkeiten mit und ohne Zusatz eines Alkohols. Während die Reaktion ohne Methanol in Diäthyläther fast zum Stillstand kommt, wird die Geschwindigkeit in Tetrahydrofuran kaum verändert, in den anderen Lösungsmitteln mehr oder minder verlangsamt. Dabei bildete sich in Diäthyläther aus dem Alkohol fast nur Glucosid, in Tetrahydrofuran nur Orthoester, während in den anderen Lösungsmitteln beide Produkte gebildet wurden³⁾.

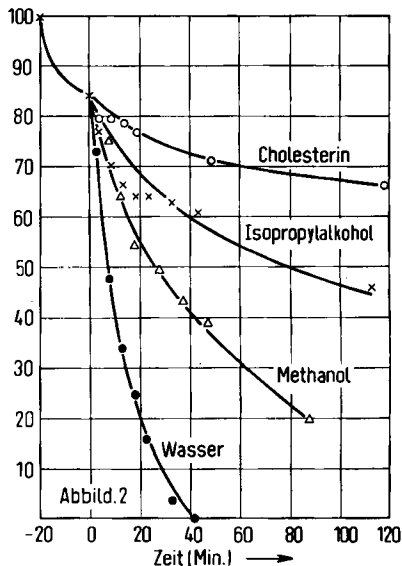
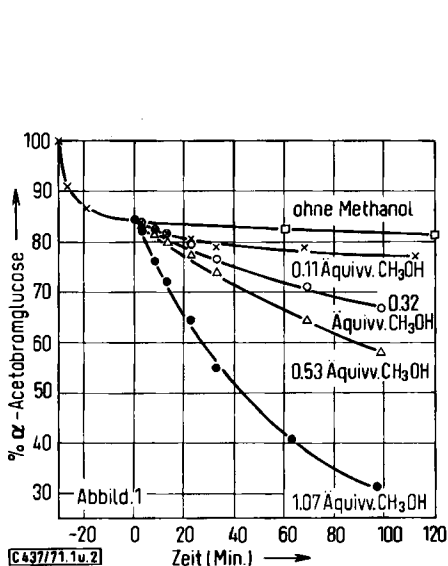
Tab. 1. Lösungsmittelabhängigkeit der Geschwindigkeit der Reaktion von α -Acetobromglucose mit Ag_2CO_3 mit und ohne Zusatz von Methanol

Reaktionszeiten ($t_{1/2}$), nach denen die Hälfte der α -Acetobromglucose bei 0° mit und ohne Zusatz von einem Äquivalent Methanol verbraucht ist. Der %-Gehalt der Reaktionsprodukte Methyl-2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosid (Glucosid) und 3.4.6-Tri-*O*-acetyl-1.2-*O*-[1-methoxy-äthyliden]- α -*D*-glucopyranose (Orthoester) wurde nach dünn-schichtchromatographischer Auftrennung abgeschätzt

Lösungsmittel	mit Methanol		$t_{1/2}$ (Min.)	ohne Methanol $t_{1/2}$ (Min.)
	Reaktionsprodukte Glucosid %	Orthoester %		
Diäthyläther	40	1	15	>1000
Tetrahydrofuran	0	50	70	70
Essigester	10	10	10	25
Methylenchlorid	30	10	15	50
Aceton	5	30	10	15
Acetonitril	0	0	>1000	>1000

Man könnte daraus schließen, daß zwei prinzipiell verschiedene Reaktionen vorliegen, wobei an der Glucosidbildung Methanol am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt ist. Offenbar läuft die Orthoesterreaktion jedoch auch ohne Anwesenheit von Methanol ab; die dabei auftretenden Reaktionsprodukte konnten noch nicht identifiziert werden.

Bei einer genaueren kinetischen Analyse in Diäthyläther stellte sich heraus, daß in Abwesenheit von Alkohol eine schnelle Reaktion zwischen α -Acetobromglucose und Ag_2CO_3 eintritt, bei der unter unseren Bedingungen etwa 15% der α -Acetobromglucose aus der Lösung verbraucht werden. Danach (15 Min.) findet nur noch eine außerordentlich langsame Weiterreaktion statt (Abbild. 1). Die Anfangsreaktion ist der Silbersalzmenge proportional. Die an sich mögliche Adsorption der α -Acetobromglucose an das Silbersalz spielt für diesen Effekt keine Rolle. Reaktionsprodukte sind vor allem 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl-D-glucose und evtl. orthoester-artige, noch nicht identifizierte Produkte. Eine analoge Reaktion wurde von *Goldschmid* und *Perlin*¹⁵⁾ auch in Gegenwart von Ag_2O sowie von Ag_2CO_3 beobachtet. Um für die Messung der Reaktionsgeschwindigkeit mit dem Alkohol diesen Einfluß zu eliminieren, ließ man α -Acetobromglucose und Ag_2CO_3 zunächst 20 Min. reagieren, bevor man den Alkohol zusetzte.



Abbild. 1 und 2. Umsetzung von α -Acetobromglucose in Diäthyläther in Gegenwart von Ag_2CO_3 bei 0° mit verschiedenen Mengen Methanol (Abbild. 1) bzw. mit verschiedenen Hydroxyverbindungen (Methanol, Isopropylalkohol, Cholesterin und Wasser) in jeweils äquivalenten Mengen (Abbild. 2). Die Alkohole bzw. das Wasser wurden erst nach der Anfangsreaktion von Ag_2CO_3 mit α -Acetobromglucose nach 30 bzw. 20 Min. zugesetzt. Aufgetragen sind die nach bestimmten Zeiten noch vorhandenen Mengen an α -Acetobromglucose

¹⁵⁾ H. R. *Goldschmid* und A. S. *Perlin*, *Canad. J. Chem.* **39**, 2025 (1961).

Die Abbild. 1 zeigt eindeutig eine Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Methanol-Menge. Quantitativ sind diese Kurven nur schwer auswertbar. Bei einem bimolekularen Verlauf der Reaktion sollte man bereits unabhängig von der Menge und Oberfläche des Silbersalzes und von dessen Adsorptions- und Katalyseeinflüssen wegen des bei der Reaktion gebildeten Wassers folgende Geschwindigkeitsgleichung erwarten:

$$\frac{d[A]}{dt} = k_{\text{Alk}} (1 + k_w + k_w^2 + k_w^3 + \dots) [\text{Alk}] [A]$$

k_{Alk} Geschwindigkeitskonstante der Reaktion mit dem Alkohol

k_w Geschwindigkeitskonstante der Reaktion mit Wasser

$[A]$ Konzentration der α -Acetobromglucose

$[\text{Alk}]$ Konzentration des Alkohols

Wenn der Alkohol am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt ist, sollte sich für verschiedene Nucleophile eine unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit ergeben. Abbild. 2 zeigt, daß Cholesterin, Isopropylalkohol, Methanol und Wasser in jeweils äquivalenten Mengen unterschiedlich schnell reagieren, wobei Wasser mit Abstand am schnellsten ist. Diese Tatsache ist besonders wichtig, da demnach das bei der *Koenigs-Knorr*-Reaktion mit Ag_2O oder Ag_2CO_3 gebildete Wasser schneller als der Alkohol mit der α -Acetobromglucose reagiert.

Nach *Ingold*¹⁶⁾ läßt sich zwischen $\text{S}_{\text{N}}1$ - und $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus am besten dadurch unterscheiden, daß man zwei Substanzen unterschiedlicher Nucleophilie um das Substrat konkurrieren läßt und die Zusammensetzung der Reaktionsmischung bestimmt. Im vorliegenden Falle wurden Methanol und Isopropylalkohol gewählt, deren Reaktionsgeschwindigkeiten sich in der in Frage stehenden Reaktion laut Abbild. 2 etwa wie 3 : 1 verhalten. Der Anteil des während der Reaktion gebildeten Wassers an der Reaktionsgeschwindigkeit hebt sich bei der Verhältnisbildung bei gleichem Umsatz wieder heraus.

Beim Einsatz jeweils einer Mischung von Methanol/Isopropylalkohol im Verhältnis 1 : 1 bzw. 1 : 3 und nach einem Umsatz von 20–30% erhielt man die entsprechenden Methyl- und Isopropyl-2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside im Verhältnis 3 : 1 bzw. 0.9 : 1, was ziemlich genau dem Verhältnis der Geschwindigkeiten entspricht.

Damit ist gesichert, daß der geschwindigkeitsbestimmende und der produktbestimmende Schritt der Reaktion identisch sind und daß der Alkohol an diesem Schritt beteiligt ist. Die genaue Reaktionsordnung ließ sich aus den Versuchen nicht ableiten, doch kann man wohl annehmen, daß sie jeweils für α -Acetobromglucose und Alkohol 1. Ordnung ist und daß die Reaktion mindestens bimolekular abläuft.

Unklar bleibt zunächst die Rolle des Silbersalzes, das entweder direkt in den Reaktionsablauf eingreifen oder nur als Säurefänger dienen könnte. In diesem Zusammenhang ist der Verlauf der direkten Umsetzung von α -Acetobromglucose mit einem Silbersalz, z. B. Silberpropionat, von Interesse. Diese führt in Benzol zu über 80% zur Bildung von 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl-1-*O*-propionyl- β -D-glucopyranose¹⁷⁾, in Diäthyläther sind die Ausbeuten niedriger, doch wird auch hier unter *Walden*-

¹⁶⁾ I. c. ¹³⁾, S. 367.

¹⁷⁾ G. Wulff, W. Krüger und G. Röhle, Chem. Ber. **104**, 1387 (1971).

Inversion praktisch nur das β -Produkt gebildet¹⁸⁾. Ebenfalls *Walden*-Inversion beobachtete man bei der Umsetzung in Diäthyläther von Silbersalicylat mit 2-*O*-Benzyl-3,4,6-tris-*O*-[*p*-nitro-benzoyl]- α -D-glucopyranosylbromid¹⁾, das sonst unter Solvolysebedingungen fast nur α -Produkte ergibt¹⁹⁾. Auch L-2-Brom-octan reagierte mit Silbersalicylat unter Inversion¹⁾. Man kann hieraus schließen, daß analog wie in der von *Kornblum* und Mitarbb.²⁰⁾ untersuchten Umsetzung von Silbernitrat und Silbernitrit mit Alkylhalogeniden eine S_N2 -artige Umsetzung besonderen Typs vorliegt. In unserem Falle dürfte die α -Acetobromglucose mit der Halogenid-Seite an das Silbersalz adsorbiert werden, wobei es zu einer Wechselwirkung von Bromid zu Silber kommt, die aber nicht zu einem Bindungsbruch der C—Br-Bindung führt. Zur Reaktion (Reaktion 1a oder 1b) kommt es erst, wenn eine Carbonylgruppe (vom gleichen oder einem anderen Molekül) sich in einer sterisch günstigen Lage befindet und zu dem „pull“ des Silbers der „push“ einer Carbonylgruppe kommt. In einer Synchronreaktion wird so unter *Walden*-Umkehr eine 1-*O*-Acyl- β -D-glucose gebildet.

Die Bindung des Silbers in den verwendeten Silbersalzen dürfte einen erheblich kovalenten Charakter besitzen, da selbst im $AgNO_3$, dem Silbersalz einer starken Säure, zwei Sauerstoffatome kürzere Abstände zum N als das Dritte aufweisen, wie durch Röntgenstrukturanalyse gefunden wurde²¹⁾. Nachgewiesen wurde ferner, daß das Silbersalz in Äther auch nach längerer Soxhlet-Behandlung nicht gelöst wird, die Reaktion also an der Oberfläche des Festkörpers ablaufen muß.

Findet die gleiche Reaktion (1a oder 1b) in Gegenwart eines Alkohols statt, so wird bei nicht substituierten Säureresten im Silbersalz im wesentlichen wieder die 1-*O*-Acyl- β -D-glucose neben wenig Glykosid gebildet. Ist durch die besondere Struktur (Ag_2CO_3 , Ag_2O) oder durch eine Nachbargruppenbeziehung zur Carbonylgruppe (durch OH oder CO_2Ag) der nucleophile Angriff des Salzes auf den Zucker behindert³⁾, so kommt jetzt der Alkohol als nucleophiler Reaktionspartner zum Zuge, und es bildet sich bevorzugt das entsprechende Glucosid (Gleichung 2a). Entsprechend verläuft die Reaktion mit Ag_2CO_3 und Ag_2O , bei denen nach zweimaliger Reaktion anstelle der Hydroxy-carbonsäure Kohlensäure bzw. Wasser gebildet wird¹⁾.

Die Reaktion könnte auch nach einem cyclischen Synchronmechanismus (Reaktion 2b) ablaufen. Von *Eschenmoser* und Mitarbb.²²⁾ wurden die stereochemischen Voraussetzungen für cyclische S_N2 -Prozesse näher untersucht. Danach sind 5- oder 6-Ring-Übergangszustände bei intramolekularen, endocyclischen Reaktionen nicht möglich. In unserem Falle würde es sich jedoch um eine bimolekulare Reaktion an einem Festkörper handeln, bei der die sterischen Voraussetzungen für einen apikalen Ein- und Austritt der Gruppen gegeben sind. Es ist darauf hinzuweisen, daß für die vorgeschlagene Reaktion (nach 2a oder 2b) kein Dreier-, sondern ein Zweierstoß am Festkörper nötig ist, da sich die α -Acetobromglucose zum kleinen Teil bereits am Silbersalz adsorbiert befindet.

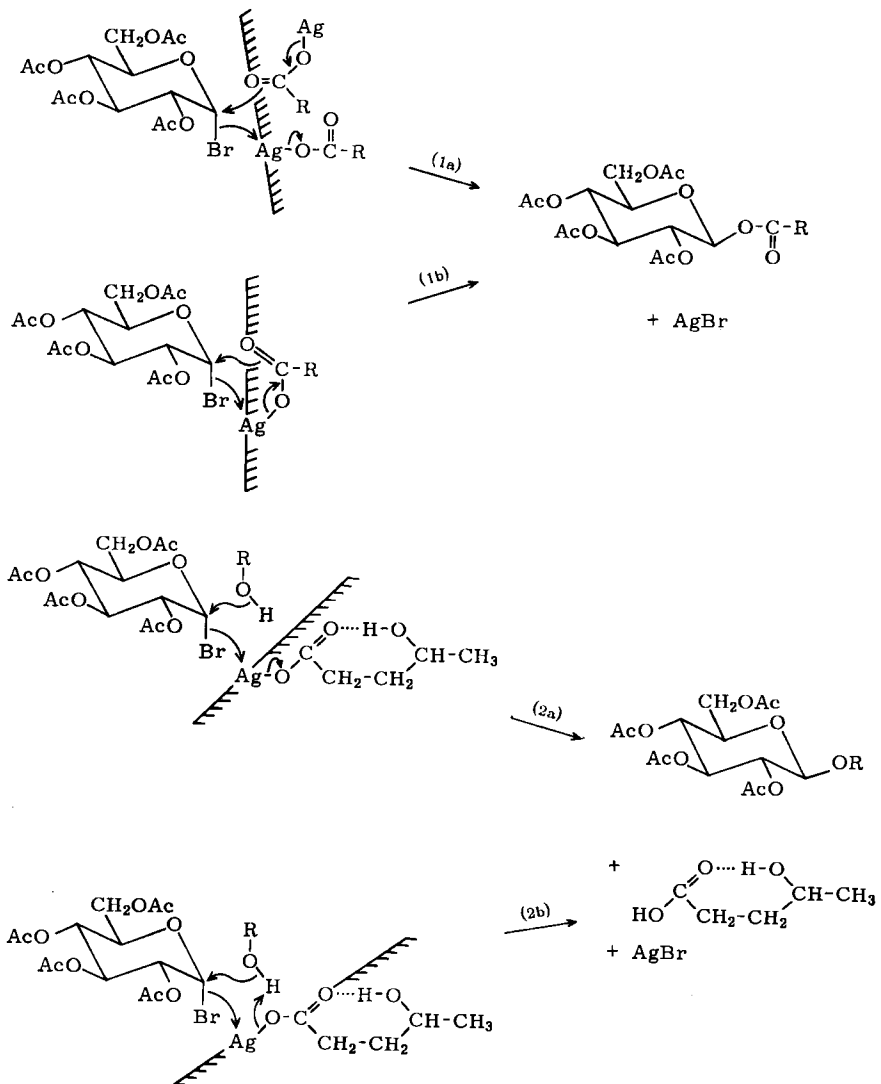
¹⁸⁾ *Lemieux* und *Huber*⁹⁾ erhielten bei der Umsetzung einer α -Halogenose mit Silberacetat in Diäthyläther nur ca. 45% der 1-*O*-Acyl- β -D-glucose. Sie schlossen daraus auf vollständige Racemisierung, ohne zu prüfen, wieviel der α -Verbindung wirklich gebildet worden war.

¹⁹⁾ *T. Ishikawa* und *H. G. Fletcher*, *J. org. Chemistry* **34**, 563 (1969).

²⁰⁾ *N. Kornblum*, *W. J. Jones* und *D. E. Hardies*, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 1704, 1707 (1966).

²¹⁾ *P. F. Lindley* und *P. Woodward*, *J. chem. Soc. [London] A* **1966**, 123.

²²⁾ *L. Tenud*, *S. Farooq*, *J. Seibl* und *A. Eschenmoser*, *Helv. chim. Acta* **53**, 2059 (1970).



Die starke Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion³⁾ dürfte verschiedene Gründe haben. Einmal kann durch eine relativ starke Nucleophilie des Lösungsmittels die Orthoesterbildung bevorzugt sein, zum anderen wird die Adsorption und Orientierung der α -Acetobromoglucose am Silbersalz durch das Lösungsmittel beeinflusst. Die Art des Lösungsmittels bedingt auch die Löslichkeit der Silbersalze, so daß in polareren Lösungsmitteln u.U. homogene Reaktionen ablaufen können. Entscheidend dürfte vor allem die starke Koordinationskraft des Diäthyläthers sein, die den Übergangszustand der Reaktion mit seinem hohen Ordnungszustand stabilisieren kann. Mög-

licherweise kann das als Zusatz zum Lösungsmittel Methylenchlorid bei Glucosylierungsreaktionen viel verwendete Jod²⁾ eine ähnliche Stabilisierung des Übergangszustandes bewirken.

Bei einem Übergangszustand wie in Gleichung 2a oder 2b sollten sterisch gehinderte Alkohole schlecht reagieren, wie es auch gefunden wurde³⁾. Interessant ist, daß bestimmte starke Nucleophile oder Basen (β -Angelicalacton, Collidin), die selbst nicht mit dem Halogenid reagieren können, einen starken Inhibitionseffekt zeigen. Offenbar blockiert in einer Art kompetitiver Hemmung das Nucleophil die Stelle des Alkohols.

Insgesamt muß man also zwei oder drei verschiedene Reaktionstypen bei der *Koenigs-Knorr*-Reaktion in Diäthyläther in Gegenwart von Ag_2CO_3 unterscheiden:

1) Eine schnelle Anfangsreaktion zwischen α -Acetobromglucose und Ag_2CO_3 , die auch ohne Anwesenheit von Alkohol abläuft und die wahrscheinlich neben 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl-D-glucose in erheblichem Umfange orthoester-artige Produkte liefert.

2) Eine sehr langsame Weiterreaktion zwischen α -Acetobromglucose und Ag_2CO_3 , die wahrscheinlich ebenfalls z.T. zu orthoester-artigen Produkten führt und

3) die eigentliche Glucosylierungsreaktion, die unter Beteiligung von α -Acetobromglucose und Alkohol am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt an der Oberfläche des unlöslichen Silbersalzes abläuft.

Der für die Glucosylierungsreaktion vorgeschlagene Reaktionsmechanismus unterscheidet sich erheblich von allen bisher für homogene Reaktionen beschriebenen. Er kann zunächst nur für Glucosylierungsreaktionen in Diäthyläther in Gegenwart bestimmter unlöslicher Silbersalze bei niedrigen Temperaturen angenommen werden. Weitergehende Verallgemeinerungen auf andere Varianten der *Koenigs-Knorr*-Reaktion²⁾ sind ohne weitere Untersuchungen nicht möglich. Während über den Mechanismus von Glucosylierungsreaktionen in Gegenwart von unlöslichen Silbersalzen keine eingehenden Untersuchungen vorliegen, untersuchten *Ingold* und *Hughes*²³⁾ die Umsetzung von Alkylhalogeniden mit Alkoholen in Gegenwart von Ag_2O . In dem Alkohol als Lösungsmittel soll die Reaktion über ein Vierer-Ionenpaar verlaufen. Erste eigene Untersuchungen ergaben¹⁾, daß in Diäthyläther als Lösungsmittel die Reaktion ähnlich wie die hier beschriebene Glucosylierungsreaktion abläuft, daß möglicherweise also der hier angegebene Reaktionsmechanismus ganz allgemein für Reaktionen von Halogeniden in Gegenwart unlöslicher Silbersalze in gewissen Lösungsmitteln gilt.

Herrn Dr. *D. Lenoir* danken wir für wertvolle Diskussionen, Fräulein *G. Streich* und Herrn *H.-D. Gatzke* für ihre tüchtige Mithilfe bei der Ausführung der Experimente und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Bereitstellung einer Sachbeihilfe.

23) l. c. 13), S. 479 ff.

Beschreibung der Versuche

Substanzen und Lösungsmittel: α -Acetobromglucose wurde nach l. c.²⁴⁾ dargestellt und vor dem Gebrauch zweimal aus trockenem Äther umkristallisiert. Trocknen i. Vak. über konz. Schwefelsäure.

Diäthyläther entnahm man einer *Guttman*-Destillation, in der er bis zur Blaufärbung von Benzophenon über Natrium getrocknet worden war.

Acetonitril wurde dreimal über P_4O_{10} unter Rückfluß erhitzt und abdestilliert. Anschließend destillierte man über K_2CO_3 .

Aceton wurde mit mehrfach frisch zugesetztem P_4O_{10} stehengelassen und anschließend abdestilliert. Vor dem Gebrauch erfolgte eine Destillation über Molekularsieb 4 Å (Merck).

Essigsäure-äthylester wusch man mit dem gleichen Volumen 5proz. Soda-Lösung, trocknete mit $CaCl_2$ und destillierte ab. Anschließend setzte man portionsweise P_4O_{10} hinzu, ließ einige Zeit stehen, goß ab und rektifizierte den Essigester.

Methylenchlorid reinigte man durch Waschen mit Säure, Lauge und Wasser, trocknete über K_2CO_3 und destillierte ab. Es wurde über Molekularsieb 4 Å aufbewahrt und vor dem Gebrauch abdestilliert.

Tetrahydrofuran schüttelte man zunächst mit KOH, filtrierte ab, kochte dann mehrfach mit frischem Natrium, destillierte ab und trocknete wieder in einer *Guttman*-Destillation, bis Benzophenon blaue Farbe ergab.

Messungen der Reaktionsgeschwindigkeiten in Gegenwart von Silbercarbonat

Abhängigkeit vom Lösungsmittel: Für jede Meßserie in den 6 Lösungsmitteln (Tab. 1) wurde Silbersalz aus einer Charge benutzt, und alle 6 Meßreihen wurden an einem Tage durchgeführt. Bei Wiederholungen des gesamten Versuchskomplexes traten gewisse Unterschiede in den Geschwindigkeiten auf, da ein streng definiertes Silbercarbonat nicht darstellbar ist, aber Reihenfolge und Größenordnung der Geschwindigkeiten in den verschiedenen Lösungsmitteln änderten sich nicht. Das für die Versuche in Tab. 1 benutzte Silbercarbonat wurde auf folgende Weise hergestellt: Zu einer Lösung von 6.8 g $AgNO_3$ in 70 ccm H_2O tropfte man unter Rühren langsam eine Lösung von 5 g Na_2CO_3 in 25 ccm H_2O . Der Niederschlag wurde bei gedämpftem Licht abgesaugt, mit Wasser, Aceton und Äther gewaschen und über P_4O_{10} getrocknet.

Zu jeweils 600 mg α -Acetobromglucose wurden in einen 100-ccm-Zweihalskolben 30 ccm des betreffenden Lösungsmittels gegeben. Die Reaktionsgefäße waren mit Aluminiumfolie gegen Licht geschützt und wurden mit Eiswasser auf 0° gekühlt. Es wurde auf eine möglichst gleiche Rührgeschwindigkeit mit Magnetrührern geachtet. Vor Zugabe der Reaktionspartner entnahm man mit einer Kolbenspritze durch einen Membranverschluß jeweils 2 mal 2.5 ccm Lösung zwecks Bestimmung der Anfangskonzentration (500 mg [1.22 mMol] in 25 ccm).

Nach Zugabe von 320 mg (1.15 mMol) Silbercarbonat entnahm man innerhalb von 4 Std. in wachsenden Zeitabständen durchschnittlich acht Proben von etwa 1.5–2.0 ccm, die schnell in eine Fritte gegeben, mit einem Druckbällchen hindurchgedrückt und in einem gewogenen Penicillin-Gläschen aufgefangen wurden. Die Gläschen wurden sofort verschlossen und gewogen. Das entnommene Volumen bestimmte man so jeweils über das Gewicht, wobei Veränderungen der spezifischen Dichte während der Reaktion vernachlässigt wurden.

²⁴⁾ R. U. Lemieux in Methods of Carbohydrate Chemistry, Herausgeber R. L. Whistler und M. L. Wolfrom, Vol. II, S. 221, Academic Press Inc., New York 1963.

Die gewogenen Proben wurden in 150-ccm-Bechergläser übergeführt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde zur Verseifung der in den Proben noch vorliegenden α -Acetobromglucose mit je 5 ccm Methanol und 25 ccm 0.1 *n* NaOH versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht neutralisierte man mit 0.1 *n* HNO₃, pufferte mit etwa 100 mg NaHCO₃ ab und titrierte das freigesetzte Bromid mit 0.01 *n* AgNO₃ potentiometrisch (pH -39 der WTW; Silberelektrode gegen Kalomelektrode).

Bei der Versuchsreihe mit Ag₂CO₃, α -Acetobromglucose und einem Äquivalent Methanol (39 mg, 1.22 mMol) wurde letzteres kurz vor der Zugabe des Silbersalzes mit einer Hamilton-Spritze zugefügt.

Abhängigkeit von der Alkoholkonzentration (Abbild. 1): Vier Proben zu 3.37 g (8.2 mMol) α -Acetobromglucose in jeweils 150 ccm absol. Äther wurden unter Feuchtigkeits- und Lichtabschluß in 200-ccm-Zweihalskolben bei 0° gerührt. Nach 20 Min. wurden je 2.23 g (8.1 mMol) Ag₂CO₃ (dargestellt abweichend von Tab. 1 nach l. c.²⁵⁾ zugegeben. Nach weiteren 30 Min. erfolgte die Zugabe von a) 0.3 ccm (7.4 mMol), b) 0.15 ccm (3.7 mMol), c) 0.09 ccm (2.2 mMol) und d) 0.03 ccm (0.74 mMol) Methanol. Die Entnahme der Proben über einen Zeitraum von etwa 3 Stdn. und die quantitative Bromidbestimmung wurden, wie zuvor beschrieben, durchgeführt.

Abhängigkeit von der Art des Alkohols (Abbild. 2): Vier Proben zu 3.01 g (7.3 mMol) α -Acetobromglucose in jeweils 150 ccm absol. Äther wurden unter Lichtabschluß in 200-ccm-Zweihalskolben bei 0° gerührt. Nach 20 Min. wurden je 2.05 g (7.4 mMol) Ag₂CO₃²⁵⁾ zugegeben. Nach weiteren 20 Min. wurden a) 0.13 ccm Wasser, b) 0.30 ccm Methanol, c) 0.55 ccm Isopropylalkohol und d) 2.82 g Cholesterin, das sind je 7.3 mMol, zugegeben. Nach der Anfangsreaktion entspricht das etwa 1.2 Äquiv. Alkohol auf 1 Äquiv. α -Acetobromglucose. Die Entnahme der Proben und die quantitative Bromidbestimmung wurden, wie zuvor beschrieben, durchgeführt.

Bildungsgeschwindigkeit von Methyl- und Isopropylglucosid nebeneinander: Je ein Ansatz mit 1.023 g (2.5 mMol) α -Acetobromglucose und 690 mg (2.5 mMol) Ag₂CO₃ in 25 ccm trockenem Äther wurden 1) mit 2.5 mMol Methanol und 2.5 mMol Isopropylalkohol, 2) mit 1.25 mMol Methanol und 3.75 mMol Isopropylalkohol versetzt und unter Lichtausschluß bei 0° 40 Min. gerührt. Dann wurden die Filtrate jeweils eingengt und säulenchromatographisch an SiO₂ aufgetrennt (Laufmittel: Petroläther/Aceton 9:1). Die Fraktionen mit Methyl- und Isopropyl-2.3.4.6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid wurden zusammengefaßt und eingengt. In Ansatz 1) betrug die Summe beider Glucoside 270 mg, in 2) 210 mg. Die Rückstände wurden NMR-spektroskopisch untersucht, wodurch sich mit Hilfe der Integration der charakteristischen Signale der O-Methyl- (τ 6.52) bzw. O-Isopropyl-Protonen (τ 8.81) die Mengenverhältnisse beider Produkte feststellen ließen. Die Gesamtausb. an Glucosid betrug 29% bzw. 22%. Beim Verhältnis Methanol/Isopropylalkohol (1:1) (1. Ansatz) wurde dreimal so viel Methyl- wie Isopropyl-glucosid gebildet (3:1). Im 2. Ansatz lagen die Ausgangsverbindungen 1:3 vor, die Produkte dagegen wie 0.9:1.

Inhibierung der Glucosylierungsreaktion durch Nucleophile (Tab. 2): Je 2 mMol Cholesterin, 5 mMol α -Acetobromglucose und 5.5 mMol Silber-4-hydroxy-valerat wurden in 25 ccm absol. Äther unter Lichtabschluß umgesetzt, wobei 1) 5 mMol Collidin, 2) 2 mMol β -Angelicalacton und zur Kontrolle 3) keine weitere Substanz zugesetzt wurden. Der Verlauf der drei Reaktionen wurde verfolgt, indem man nach gewissen Zeitabständen Proben entnahm und dünn-schichtchromatographisch untersuchte (Laufmittel: Petroläther/Aceton 4:1).

²⁵⁾ M. L. Wolfrom und D. R. Lineback in Methods of Carbohydrate Chemistry, Herausgeber R. L. Whistler und M. L. Wolfrom, Vol. II, S. 342, Academic Press Inc., New York 1963.

Tab. 2. Glucosylierungsverlauf in Gegenwart von Inhibitoren
 1. Zusatz von Collidin, 2. Zusatz von β -Angelicalacton, 3. ohne Zusatz
 Die angegebenen Prozentwerte sind Abschätzungen nach Dünnschichtchromatogrammen

Ansatz	Zeit (Std.)	Verbrauch an Acetobromglucose	Gebildetes Glucosid ^{a)}	Gebildeter Orthoester ^{b)}
1		0	0	0
2	0.5	<5	1	0
3		50	35	1
1		<5	0	0
2	1	5	<5	0
3		>95	50	5
1		5	0	0
2	1.5	<10	<5	2
3		100	50	5
1		<10	0	0
2	2.5	10—20	5—10	5
3		100	50	5
1		100	0	0
2	22	100	10	5—10
3		100	50	5

a) Cholesteryl-2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosid.

b) 3.4.6-Tri-*O*-acetyl-1.2-*O*-[1-cholesteryloxy-äthyliden]- α -D-glucopyranose.

Löslichkeit der Silbersalze: Je 2 g *Silbersalicylat*, *Silber-4-hydroxy-valerat* und *Silbercarbonat* wurden 24 Stdn. in einem Soxhlet mit Äther extrahiert. Anschließend engte man die Lösungen ein, wobei jeweils etwa 0.1—2 mg eines öligen Rückstandes zurückblieben. Dieser wurde mit 1 ccm 1*n* HNO₃ behandelt, die Lösung auf 10 ccm verdünnt, neutralisiert, gepuffert und mit 0.01*n* KBr potentiometrisch titriert. Es war kein Ag[⊕] auf diese Weise nachweisbar, so daß die extrahierte Menge unter 0.1 mg Silbersalz liegen muß.

Adsorption von α -Acetobromglucose an das Silbersalz: 1 g α -Acetobromglucose und 500 mg Ag₂CO₃ wurden 30 Min. in 30 ccm trockenem Äther gerührt. Anschließend ließ man absetzen und entnahm mit einer Pipette durch ein Septum 4 Proben von je 1 ccm aus der klaren Lösung und 4 Proben von je 1 ccm mit dem Bodenkörper. Dieser wurde abfiltriert (ca. 50 mg) und 5mal mit je 2 ccm Äther ausgewaschen. Die Filtrate wurden jeweils eingengt, und in allen Proben wurde die α -Acetobromglucose wie üblich bestimmt. Es trat in den Proben mit und ohne Bodenkörper keine signifikante Differenz auf (Differenz < 0.5%), so daß die α -Acetobromglucose zu weniger als 0.5% am Festkörper angereichert ist.

Anschließend wurde der Restansatz abfiltriert, das Silbersalz 5mal mit Äther gewaschen und in einer 1proz. KBr-Lösung suspendiert. Nach 2 Stdn. filtrierte man ab, suspendierte in 0.5*n* HNO₃ und filtrierte wiederum ab. Nach Ausschütteln mit Chloroform ließen sich in beiden Filtraten keine Zuckerderivate nachweisen.