

Saccharose als nachwachsender organischer Rohstoff: Neue, selektive Einstiegsreaktionen via Computersimulation ihrer Lösungskonformationen und der Reaktivität ihrer Hydroxylgruppen*

Sucrose as a renewable organic raw material: New, selective entry reactions via computersimulation of its solution conformations and its hydroxyl group reactivities*

Frieder W. Lichtenthaler, Peter Pokinskyj, Stefan Immel

Vorliegende Arbeit befaßt sich mit der anwendungsorientierten Entwicklung neuer, hochselektiver und praktikabler „Einstiegsreaktionen“ zur Derivatisierung der Saccharose unter Zuhilfenahme von computer-unterstütztem Molekularem Modellieren, das nicht nur eine realistische Simulation der Vorzugskonformationen in protischen (Wasser) und aprotischen Lösungsmitteln (DMF, Pyridin) ermöglicht, sondern auch Aussagen über die unterschiedlichen Reaktivitäten der acht Hydroxylgruppen zuläßt.

In DMF liegt die Saccharose, bedingt durch H-Brückenbindungen zwischen Glucose und Fructose des Typs $2^s\text{-O} \cdots \text{HO-1}'$ und $2^s\text{-O} \cdots \text{HO-3}'$, in zwei Vorzugskonformationen vor, deren MOLCAD-generiertes molekulares elektrostatisches Potential (MEP) die 2^s-OH -Gruppe als die elektropositivste Region ausweist, d.h. als die acideste und folglich am leichtesten deprotonierbare. Diese Erkenntnis ließ sich in praktikable Folgechemie umsetzen: Deprotonierung der Saccharose in DMF mit einem Mol Base und Abfangen des Monoalkoxids mit Benzylbromid führt hochregioselektiv zur 2^s-O -Benzyl-saccharose (> 80 %) – eine neue Einstiegsreaktion, die eine Reihe wichtiger 2^s -modifizierter Produkte präparativ befriedigend zugänglich machte: 2-Desoxy-saccharose, Saccharosamin, Saccharose-2,3-epoxid, sowie enantioreine Dihydropyranoone, jeweils interessante Zwischenprodukte mit industriellem Anwendungspotential. – Ein Einstieg in Glucosyl-C-4 modifizierte Saccharose-Derivate gelingt via Pivaloylierung zum 4^s-OH -freien Heptapivaloat (> 50 %), dessen Oxidation, Oximierung, Reduktion bzw. β -Eliminierung eine ähnliche Palette neuer Produkte mit interessanten Anwendungsprofilen führt. – Eine weitere wichtige, weil hochselektive und bereits in technischem Maßstab realisierte, „Einstiegsreaktion“ zur Modifizierung der Saccharose ist die enzymatisch bewirkte $2\prime\text{-O} \rightarrow 6\prime\text{-O}$ -Glucosyl-Verschiebung zur Isomaltulose – eine Transformation, die sich durch Molecular Modelling als ein „closed-shell“-Prozeß verstehen läßt. Isomaltulose ist leichter als Saccharose in industriell relevante Zwischenprodukte mit breitem Anwendungspotential umzuwandeln: Luft-Oxidation liefert die Glucosyl- α -(1 \rightarrow 5)-arabinonsäure, reduktive Aminierung das Isomaltamin, die in jeweils einer weiteren Stufe (Amidierung mit Fettaminen oder *N*-Acylierung mit Fettsäuren) in Produkte mit interessanten Tensid- und Flüssigkristall-Eigenschaften überführbar sind; saure Dehydratisierung führt überraschend glatt zum Glucosyloxymethyl-furfural (α -GMF), das analog dem HMF zahlreichen Folgereaktionen zugänglich ist, z.B. zu α -GMF-Acrylsäureestern, deren Polymerisation neue, biologisch leicht abbaubare hydrophile Polymere erwarten läßt.

This account describes the application-oriented development of novel, highly selective and practicable “entry reactions” for the derivatization of sucrose, utilizing modern molecular modeling procedures, which allow the realistic simulation of the preferred conformation in protic (water) and aprotic solvents (DMF, pyridine) as well as the different reactivities of the eight hydroxyl groups.

Due to the persistence, in DMF solution, of a hydrogen bond between the glucose and fructose portions, of the type $2^s\text{-O} \cdots \text{HO-1}'$ and $2^s\text{-O} \cdots \text{HO-3}'$, two conformations are preferred, of which the MOLCAD-generated electrostatic potential (MEP) proves the 2^s-OH the by far most electropositive, i.e. the most acidic one and, hence, the one to be deprotonated first. This insight was transferred into practicable chemistry: deprotonation of sucrose in DMF with base (1 molar equiv.) and quenching the monoalkoxide with benzyl bromide generates 2^s-O -Benzyl-sucrose (> 80%) – a new entry reaction that made readily accessible a series of 2^s -modified products: 2-deoxy-sucrose, sucrosamine, sucrose-2,3-epoxide, and enantiopure dihydropyranoone, all compounds with industrial application potential. – An entry into glucosyl-C-4-modified sucroses is possible via pivaloylation to the 4^s-OH -free heptapivaloate (> 50%) which through oxidation, oximation, reduction, and β -elimination provides a similar set of new application-profiled products. – Another, highly selective entry reaction for the chemical modification of sucrose, and already realized on an industrial scale, is the enzymatically induced $2\prime\text{-O} \rightarrow 6\prime\text{-O}$ -glucosyl shift to isomaltulose – a transformation, that on the basis of molecular modelings can be readily understood as a closed shell process. Being more easily derivatizable than sucrose, isomaltulose is readily converted into products with industrial application profiles: air-oxidation generates glucosyl- α -(1 \rightarrow 5)-arabinonic acid, reductive amination isomaltamine, each being convertible in one more step – amidation with fat-amines or *N*-acylation with fatty acids – into products with interesting detergent and liquid crystal properties; acidic dehydration transforms isomaltulose into glucosyloxymethyl-furfural (α -GMF) in a surprisingly uniform reaction, which – like its parent compound HMF – is amenable to various ensuing reactions, e.g. to α -GMF-acrylic acid esters, that, on polymerization, are apt to provide new, biologically degradable polymers.

* Diese Arbeit ist Teil 12 der Serie „Molecular Modelling of Saccharides“; Teil 11: [1]

* This account is part 12 of the series “Molecular Modelling of Saccharides”; Part 11: [1].

1 Einleitung

Saccharose (Abb. 1), „the royal carbohydrate“ [2], stellt mit einer Weltproduktion von 110 Mio t/a die am besten verfügbare, jährlich nachwachsende niedermolekulare organische Verbindung dar, und dies in hoher Reinheit und mit einem Preis, der im Bereich der Lösungsmittel liegt, in denen üblicherweise Organische Chemie betrieben wird. Aufgrund der Säurelabilität der Saccharose und ihrer Überfunktionalisierung mit Hydroxylgruppen ist sie jedoch – zumindest nach dem derzeitigen Stand ihrer Folgechemie [3] – nur begrenzt als Rohstoff für die Darstellung von Produkten mit industriellem Anwendungspotential einsetzbar. Daher ist Grundlagenforschung im gesamten Spektrum aussichtsreicher Anwendungsmöglichkeiten erforderlich, um die Wettbewerbsfähigkeit von Saccharose als nachwachsender organischer Rohstoff entscheidend zu verbessern. Entsprechendes gilt für andere technisch gut zugängliche Disaccharide, wie Isomaltulose („Palatinose“), Maltose und Lactose, da die systematische Erschließung ihres „Non-Food“-Anwendungspotentials noch in den Anfängen liegt [3–5].

Saccharose-Derivate mit industriell nutzbaren Anwendungsprofilen sind vor allem dann zu erwarten, wenn die biologisch vorgebildete Molekülstruktur vollständig erhalten bleibt, d.h. die Synthesevorleistung der Natur voll ausgenutzt wird. Grundvoraussetzung dafür wiederum ist die Entwicklung neuer, hochregioselektiver, schutzgruppenfreier „Einstiegsreaktionen“, d.h. praktikabler, in den Großmaßstab umsetzbarer Modifizierungen an einer der insgesamt acht OH-Gruppen der Saccharose, wie z.B. durch Oxidation, O-Alkylierung oder O-Acylierung, wodurch dann die Folgechemie an der betreffenden Stelle systematisch erschlossen werden kann.

Prototyp einer „Einstiegsreaktion“ ist die essentiell regiospezifisch verlaufende enzymatische Oxidation der Saccharose mit *Agrobacterium tumefaciens*, dessen Dehydrogenase ausschließlich 3^s-Ketosaccharose¹ liefert [6, 7], die dann an C-3 vielfach modifiziert werden kann [8]. Enzyme, mit denen die Saccharose verestert werden kann, sind Lipasen und Proteasen [9], so z.B. das aus *Bacillus licheniformis* erhältliche, kommerziell verfügbare Subtilisin, das mit hoher Selektivität die 1'-OH Gruppe¹ acyliert [10, 11].

Chemische Reaktionen an Saccharose verlaufen mit weit geringerer Regioselektivität [12, 13] – nicht unerwartet, denn der beträchtliche, enzymatischen Bindestellen inhärente „Selektivitätsaufwand“ (Substrateinlagerung in Enzymtaschen nach dem Schlüssel-Schloß-Prinzip) kann von einfachen chemischen Reagenzien nicht erbracht werden. Zwar weisen die acht Hydroxylgruppen der Saccharose subtile Reaktivitätsunterschiede auf, jedoch ist es außerordentlich schwierig, diese präparativ zu nutzen; es entstehen meistens komplexe Gemische.

Am deutlichsten in ihrer Reaktivität heben sich die drei primären OH-Gruppen von den fünf sekundären ab: sie werden bevorzugt alkyliert, acyliert, oxidiert und gegen Halogen in der Reaktivitätsreihenfolge 6^s-OH ≈ 6'-OH >> 1'-OH [12, 13] ausgetauscht. Die sich hieraus ergebenden Regioselektivitäten sind jedoch nur bedingt als Einstiegsreaktionen im oben definierten Sinne brauchbar. So liefert z.B. die Sauerstoff-Oxidation der Saccharose am Platin-Katalysator [14–16] nur schwierig auftrennbare Gemische der jeweils drei Mono- und drei Dicarbonsäuren, zusammen mit der Tricarbonsäure, wobei die Produktverteilung von der Wahl der Bedingungen abhängt.

Die bislang beste Selektivität zugunsten fast ausschließlicher Bildung der Monocarbonsäuren (95 %) wurde durch kontinuierliche Oxidation mit 0,5 % Pt/C und Luft (20 % O₂-Gehalt) bei 35 °C und pH 6,5–7 erzielt, wobei die 6^s-, 6'- und 1'-Saccharonsäuren im Verhältnis 9:9:1 anfielen [17]. Bei Weiteroxidation, insbesondere bei Verwendung großer Katalysatormengen und hoher Temperatur (80–100 °C), ist zwar die bevorzugte Bildung der 6^s,6'-Dicarbonsäure **2** zu beobachten [15, 16], ein präparativ brauchbares Verfahren zur Herstellung von **2** konnte jedoch erst kürzlich entwickelt werden [18]: durch Kopplung von kontinuierlicher Pt/Luft-Oxidation mit

1 Introduction

With an annual production of around 110 million tons, sucrose (Fig. 1), affectionately called the “royal carbohydrate” [2], is the world's most abundantly produced, renewable organic compound, and this in unparalleled purity and to a price, that is equivalent to that of the standard organic solvents, in which usually organic chemistry is performed. On the other hand, due to the acid lability of the inter-saccharidic bond in sucrose and its “overfunctionalization” with hydroxyl groups, its utility as a raw material for the generation of products with relevant industrial application profiles is rather limited – at least at the present state of development of its ensuing chemistry [3]. By consequence, basic research in the entire spectrum of promising applications is required in order to decisively improve the competitiveness of sucrose as a renewable organic raw material. This actually holds for all other technically accessible disaccharides such as isomaltulose (“palatinose”), maltose and lactose, where the exploitation of their non-food application potential is, as of now, in a rather virginal state [3–5].

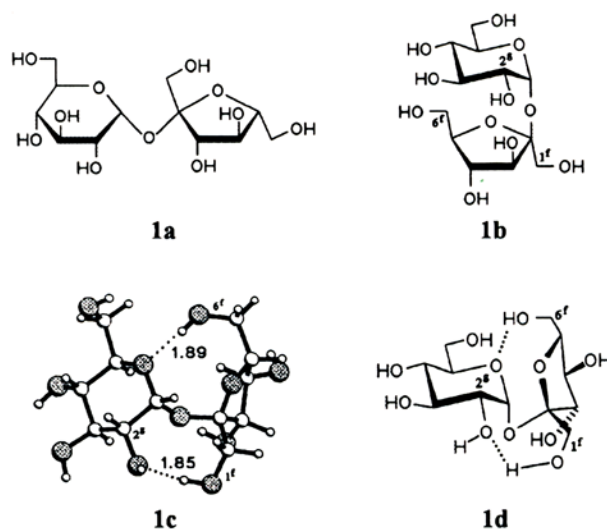


Abb. 1: Übliche Formelschreibweisen der Saccharose (**1a** bzw. **1b**), sowie ihre molekulare Geometrie im Kristall – als Kugel-Stab-Modell (**1c**) bzw. als chemische Formel (**1d**) – charakterisiert durch zwei intramolekulare Wasserstoffbrücken 2^s-O ... HO-1' und 5^s-O ... HO-6'

Fig. 1: Common representations of the chemical formula of sucrose (**1a**, **1b**) and its molecular geometry in the crystal, which is characterized by two intramolecular hydrogen bonds 2^s-O ... HO-1' and 5^s-O ... HO-6' (**1c** and **1d**)

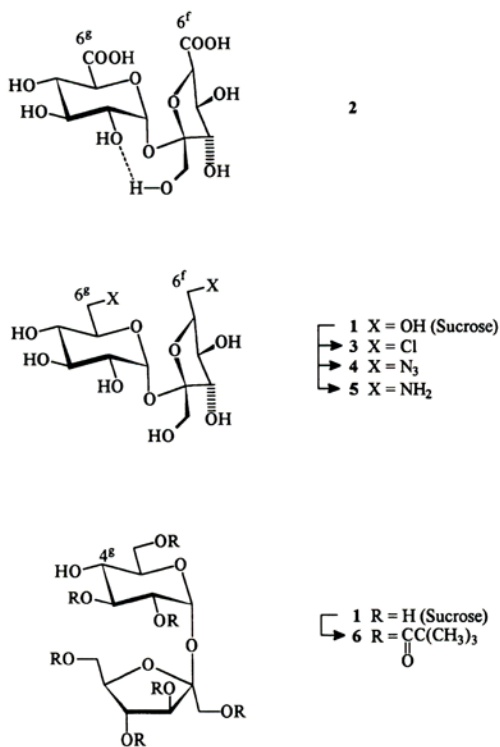
Sucrose derivatives with industrially useful application profiles are to be expected, when the biologically preformed molecular structure is retained, i.e. when the biosynthetic achievement gracefully done by nature is fully utilized. Prerequisite for this, in turn, is the development of novel, highly regioselektive O-protection-free “entry reactions”, i.e. practical, technical scale-adaptable modifications at one of the eight sucrose-hydroxyls, such as oxidation, O-alkylation or O-acylation, whereafter ensuing reactions can then be exploited systematically at the respective, selectively modified site.

Prototype of such an “entry reaction” is the essentially regiospecific oxidation of sucrose by *Agrobacterium tumefaciens*, whose dehydrogenase generates 3^s-ketosucrose¹ exclusively [6, 7], which then is open to manifold modifications at the 3^s-carbonyl function [8]. Other enzymes with which sucrose can be selectively esterified, are lipases and proteases [9], as, e.g., the *Bacillus licheniformis*-derived, commercially available subtilisin which acylates the 1'-OH¹ with high selectivity [10, 11].

¹ Zur leichteren Differenzierung der Sauerstoffatome im Fructose-Teil (Zahlen gewöhnlich mit ' versehen) und der Glucose-Hälfte, werden ihre Nummern hier durch hochgestellte f bzw. g charakterisiert.

¹ For more ready differentiation of the oxygens in the fructose (primed numbers usually) and the glucose portions, they are denoted with “f” and “g” superscripts, respectively.

elektrodialytischer Abtrennung wird **2** permanent aus dem Kreislauf entfernt und so vor Weiteroxidation geschützt.



Eine entsprechende Präferenz für die 6^s- und 6^f-Positionen zeigt auch die Umsetzung der Saccharose mit Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff in Pyridin [19], denn es erfolgt hochbevorzugt der Austausch der 6^s-OH und 6^f-OH gegen Chlor unter Bildung der 6^s,6^f-Dichlor-saccharose **3**; dieser Einstieg ermöglicht dann die gezielte weitere Modifizierung an den chlorierten Positionen, z.B. zum entsprechenden Saccharose-6^s,6^f-diamin **5** via Azidolyse (**3**→**4**) und Hydrierung [20].

Ein alternativer Approach zur selektiven Modifizierung besteht natürlich darin, Saccharose an ihren Hydroxylgruppen so durch Alkylierung oder Acylierung zu derivatisieren, daß nur die am wenigsten reaktive OH-Gruppe frei bleibt, wodurch dann an dieser gezielt Folgechemie (z.B. via Oxidation etc.) betrieben werden kann. Einige der wenigen, präparativen Kriterien genügenden Reaktionen dieses Typs ist hierbei die Acylierung mit einem sterisch sperrigen Acylchlorid, und zwar durch Reaktion mit Pivaloylchlorid in Pyridin bei -40°C, wobei von den acht Saccharose-OH-Gruppen nur sieben erfaßt werden: das 4^s-OH-freie Heptapivaloat **6** kann in bis zu 50 % Ausbeute isoliert werden [21].

Diese kurze Evaluation der wenigen regioselektiven und praktikablen „Einstiegsreaktionen“ für Saccharose verdeutlicht nachhaltig, daß es zwingend erforderlich ist, nach neuen zu suchen, bzw. diese unter Heranziehung aller heute verfügbaren konzeptionellen und präparativen Möglichkeiten gezielt zu entwickeln. Als bislang in diesem Zusammenhang nicht ausgeschöpft Potential erschien es sinnvoll, molekulare Modellierungs-Verfahren einzusetzen, zudem diese – auf ihrem heutigen fortgeschrittenen Niveau – erlauben, chemische und biologische Eigenschaften zu simulieren [22]. Im Falle der Saccharose setzt dies voraus, daß man ihre molekulare Geometrie in Lösung kennt – d.h. die relative Orientierung von Glucose- und Fructose-Teil zueinander, die je nach Lösungsmittel bzw. Solvat-Hülle anders sein dürfte, sicher aber verschieden von der durch Röntgenstrukturanalyse im Kristall gefundenen Anordnung **1c** bzw. **1d** (vgl. Abb. 1). Derartige Fragestellungen angehend wird im folgenden zunächst über die Vorzugskonformationen der Saccharose im Vakuum, in Wasser und in aprotischen Lösungsmitteln, sowie über die Nutzung dieser Ergebnisse zur Generierung des Molekularen Elektrostatischen Potentials („MEP“) auf der sogenannten Kontaktfläche berichtet, um dessen Verteilung dann einerseits zur Deutung der Regioselektivitäten bisheriger Derivatisierungen, zum anderen aber zur Entwicklung neuer Einstiegsreaktionen heranzuziehen.

Chemical reactions with sucrose proceed considerably less regioselective [12, 13] – expectedly, because the substantial “selectivity expenditure” inherent to enzymatic binding sites (incorporation of the substrate into enzyme pockets in a lock-and-key type manner) cannot be provided by simple chemical reagents. Despite of the fact that the hydroxyl groups of sucrose exhibit subtle reactivity differences, it is exceedingly difficult, to use these preparatively; hence, complex mixtures are usually obtained.

The most pronounced of these subtle reactivity differences are between primary and secondary hydroxyl groups; the three primary ones are preferentially alkylated, acylated, oxidized and displaced by halogen in the order 6^s-OH ≈ 6^f-OH >> 1^f-OH [12, 13]. The resulting regioselectivities, however, can only scarcely be utilized for the type of “entry reactions” defined above. The oxidation of sucrose at a platinum contact [14–16], for example, yields mixtures of the three mono- and three di-carboxylic acids together with the tri-carboxylic acid, the product distribution being dependent on the conditions used.

The best selectivity in favor of the monocarboxylic acids (95%) was obtained by continuous oxidation with air (O₂-content 20%) in the presence of 0.5% Pt on carbon at 35 °C and pH 6.5–7.0 providing a 9:9:1 ratio of the 6^s-, 6^f-, and 1^f-saccharonic acids [17]. On further oxidation, particularly when using large amounts of the Pt catalyst and higher temperature (80–100 °C), the preferred formation of the 6^s,6^f-dicarboxylic acid **2** has been observed [15, 16], yet a preparatively useful procedure for the acquisition of **2** was developed only recently [18] by combination of continuous Pt/air-oxidation with continuous electro-dialytic removal of **2**, thereby protecting it from further oxidation.

A similar preference for the 6^s- and 6^f-positions is observed for the reaction of sucrose with triphenylphosphine/carbon tetrachloride in pyridine [19], since the replacement of the 6^s-OH and 6^f-OH groups by chlorine is highly favored to give the 6^s,6^f-dichloro-sucrose (**3**); this entry then allows further modification at the chlorinated positions, as, for example, to the sucrose-6^s,6^f-diamine **5** via azidolysis (**3**→**4**) and hydrogenation [20].

An alternative approach for selective chemical modification of sucrose is the derivatization of its hydroxyl groups by alkylation or acylation in such a way, that only the least reactive OH group remains untouched; this hydroxyl group is then open to a straightforward ensuing chemistry, e.g. by oxidation or configurational inversion. One of the very few reactions of this type that fulfills preparative criteria, is the acylation of sucrose with a sterically bulky acyl chloride: treatment with pivaloyl chloride in pyridine at -40 °C seizes only seven of the eight hydroxyl groups to afford the 4^s-OH-free heptapivaloate **6** in yields of up to 50% [21].

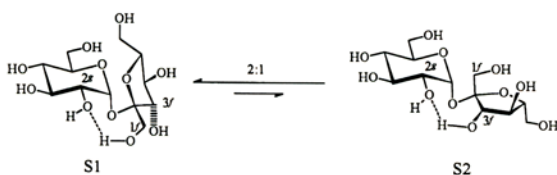
This brief evaluation of the few “sucrose-entry reactions” that combine regioselectivity with practicability, clearly illustrates that it is imperative to search for and/or systematically develop new ones with the aid of all conceptual and preparative techniques available today. One of the most modern conceptual tools being computer-aided molecular modelling, which at its present state is advanced enough as to allow basic insights, at a molecular level, into chemical and biological properties [22], it was imperative to apply this methodology to sucrose for eventually designing new “entry reactions”. The first objective in doing so had to be the unravelment of its molecular geometry, i.e. the relative orientation of the glucose and fructose portions towards each other, *in solution* necessarily, as chemical reactions are performed in a solvent, i.e. with a solvated form of sucrose; this form, however, is apt to depend on the nature of the solvent, i.e. the solvation shell around it, and is likely to be different from the arrangement **1c** or **1d** (cf. Fig. 1) found in the crystal. Only after unraveling the molecular geometries of those “sucrose solvates” it will be possible to realistically simulate chemical properties, e.g. acidity and reactivity of certain OH groups, which ultimately may result in the desired prediction of the regioselectivities attainable with a certain reagent, or else – by knowing which conditions to choose – aid in optimizing the outcome of reactions.

2 Vorzugskonformationen von Saccharose in Lösung

Im Kristall ist die molekulare Geometrie der Saccharose durch zwei intramolekulare Wasserstoffbrücken charakterisiert, die Glucose- und Fructose-Einheit in einer starren Anordnung gegeneinander fixieren (vgl. Abb. 1, Formel **1c** und **1d**). In Lösung dagegen kann nicht erwartet werden, daß beide Wasserstoffbrücken erhalten bleiben; eine, die längere, wird sicher „aufsolvatisiert“, möglicherweise beide, so daß dann die Möglichkeit besteht, daß Fructose- und Glucose-Teil gegeneinander rotieren, d.h. sich um ihre glycosidische Bindung drehen. Sicherlich werden jedoch nicht alle theoretisch möglichen Zwischenstellungen (= Konformationen) eingenommen, sondern einige dürften bevorzugt sein (= Vorzugskonformationen). Deren Kenntnis in Abhängigkeit vom benutzten Lösungsmittel ist erforderlich, um Reaktivitäten der einzelnen OH-Gruppen der Saccharose zu verstehen bzw. vorauszusagen.

Rechnerisch am einfachsten zu ermitteln sind die Vorzugskonformationen der Saccharose in Abwesenheit jeglicher Nachbarmoleküle, d.h. formal „im Vakuum“. Man geht hierbei von *einer* der möglichen Konformationen aus – d.h. *einer* sterischen Orientierung der beiden Monosaccharid-Einheiten zueinander, z.B. der im Kristall fixierten (**1c** bzw. **1d**) – und versucht nun, durch Durchspielen aller Winkel der Intersaccharid-Bindung, diejenigen Stellungen herauszufinden, die den niedrigsten Energieinhalt aufweisen, folglich energetisch bevorzugt sind.

Unter Einsatz des an der TH Darmstadt entwickelten, für Kohlenhydrate gut geeigneten Kraftfeld-Programms PIMM [23] ergibt sich so die in Abbildung 2 wiedergegebene Landkarte mit „Energie-Höhenlinien“, die sich in drei Vertiefungen (Minima) verdichten, molekularen Geometrien mit niedrigster Energie entsprechend, d.h. Vorzugskonformationen. Diese sind in Abbildung 2 mit S1, S2 und S3 bezeichnet und durch ihre Kugel-Stab-Modelle bildlich dargestellt [5, 22, 24]. Hoch bevorzugt, energetisch das globale Energieminimum darstellend, ist hierbei S1 – eine Vorzugskonformation, die weitgehend der im Kristall gefundenen entspricht, lediglich eine der beiden intramolekularen Wasserstoffbrücken-Bindungen – und zwar die von der 6'-OH zum Glucose-Ringsauerstoff (vgl. Abb. 1, Formel **1c** und **1d**) – ist in S1 nicht realisiert. Die nächste begünstigtere Geometrie der Saccharose ist die durch S2 charakterisierte Form mit einer 2^s-O ... HO-3' Wasserstoffbrücke. Die Berechnung der prozentualen Verteilung der Konformere S1 (71 %), S2 (21 %) und S3 (8 %) zeigt, daß letzteres nur so wenig populiert ist, daß es in erster Näherung für Reaktivitätsüberlegungen vernachlässigt werden kann. Den Vorzugskonformationen S1 und S2, zunächst nur für den Vakuum-Fall (d.h. ohne jegliche Nachbarmoleküle) errechnet [22, 24], kommt jedoch dadurch weit größere Bedeutung zu, da gerade diese Geometrien auch in polaren, aprotischen Lösungsmitteln vorliegen. So wurde in Dimethylsulfoxid durch SIMPLE-¹H-NMR-Messungen das Vorliegen eines 2:1-Gemischs zweier Formen nachgewiesen [25], die in ihrem H-Brückenbindungs-Muster den durch S1 und S2 repräsentierten entsprechen:



Die molekulare Geometrie der Saccharose im Kristall (**1c** bzw. **1d** in Abb. 1), im Vakuum (S1 und S2) und in aprotischen Lösungsmitteln (DMF, DMSO oder Pyridin) weist also weitgehende Ähnlichkeiten auf, insbesondere hinsichtlich ihrer intramolekularen H-Brückenbindungen. Für wäßrige Lösungen dagegen ist zu erwarten, daß jegliche intramolekulare Wasserstoffbrücken durch solche zur Wasser-Solvathülle ersetzt werden. Tatsächlich wird diese Erwartung durch zahlreiche Nuclear-Overhauser-NMR-Messungen [26, 27] bestätigt: alle acht OH-Gruppen der Saccharose bilden ausschließlich H-Brückenbindungen zu Wassermolekülen aus. Ist dann also die Orientie-

Having approached such questions by molecular modelling techniques we here provide an account of these efforts, which led to the preferred conformations of sucrose under vacuum boundary conditions, in water, and in aprotic solvents, as well as to the distribution of the Molecular Electrostatic Potentials (MEP's) on the respective contact surfaces, which in turn enabled the rationalization of the regioselectivities observed in some reactions of sucrose, as well as to the development of new selective entries.

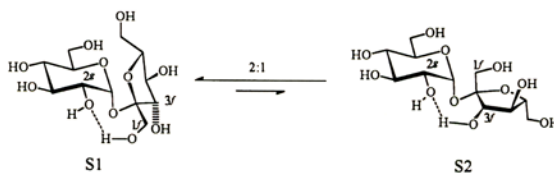
2 Preferred solution conformations of sucrose

In the crystalline state, the molecular geometry of sucrose is characterized by two intramolecular hydrogen bonds, which fix the glucose and fructose portion towards each other in a rigid arrangement (cf. Fig. 1, Formulae **1c** and **1d**). In solution, however, it cannot be expected that both of these hydrogen bonds are retained, since at least one – possibly even both – are being “solvated off”, thus, in principle, allowing the fructose and glucose parts to rotate around their intersaccharidic linkage. Certainly not all of the theoretically possible intermediate arrangements (= conformations) are going to be populated thereby, as some are likely to be preferred; their knowledge, in dependence from the solvent used, is required to understand – and eventually predict – the reactivities of the individual sucrose-OH groups.

Mathematically most simple is the determination of the preferred sucrose conformation in the absence of any neighboring molecules, i.e. formally “in vacuo”. Starting with *one* of the possible conformations – i.e. *one* arbitrary steric orientation of the two monosaccharide halves towards each other, for example that realized in the crystal (**1c** or **1d**) – all intersaccharidic torsion angles possible are being run through to find those, that exhibit the lowest energy, i.e. are energetically preferred.

By using the force field-program PIMM [23], developed at the Technische Hochschule Darmstadt, and particularly suited for carbohydrates, the energy contour map of Figure 2 is obtained, which shows three minima, each corresponding to molecular geometries of low energy, hence, preferred conformations; they are designated S1, S2 and S3, and are visualized with the aid of their ball-and-stick models [5, 22, 24]. Highly preferred among these three forms is the S1-geometry, as it represents the global energy minimum. In fact, this form closely corresponds to the one found in the crystal, as it lacks only one of the intramolecular hydrogen bonds: the one between 6'-OH and the glucose ring oxygen (**1c** and **1d** in Fig. 1); retention of the other hydrogen bond, i.e. 2^s-O ... HO-1', suffices to hold the monosaccharide halves in a solid state-like conformation. The next favored sucrose geometry is S2, characterized by a 2^s-O ... HO-3' hydrogen bond. Calculation of the percentage distribution of the three conformers results in an approximate 7:2:1 ratio (71 % of S1, 21 % S2, and 8 % S3), i.e. the S3 form is populated to such a small extent, that, in a first approximation, it can be neglected for reactivity considerations.

The preferred conformations S1 and S2, computed for sucrose “in vacuo”, i.e. without any neighboring molecules [22, 24], are not only fiction of an imaginary scenario, but they have also relevance for the sucrose-solvent interface, at least as far as polar, aprotic solvents are concerned. For dimethyl sulfoxide, for example, SIMPLE ¹H-NMR measurements proved the presence of a 2:1 mixture of two forms [25], which in their hydrogen bonding pattern correspond closely to those represented by S1 and S2:



Accordingly, there are far-reaching similarities between the molecular geometry of sucrose in the crystal (**1c** and **1d**, Fig. 1), in vacuo (S1 and S2), and in aprotic solvents (DMSO and, by extrapolation,

Ψ (C-1^s - O-1^s - C-2^f - O-5^f)

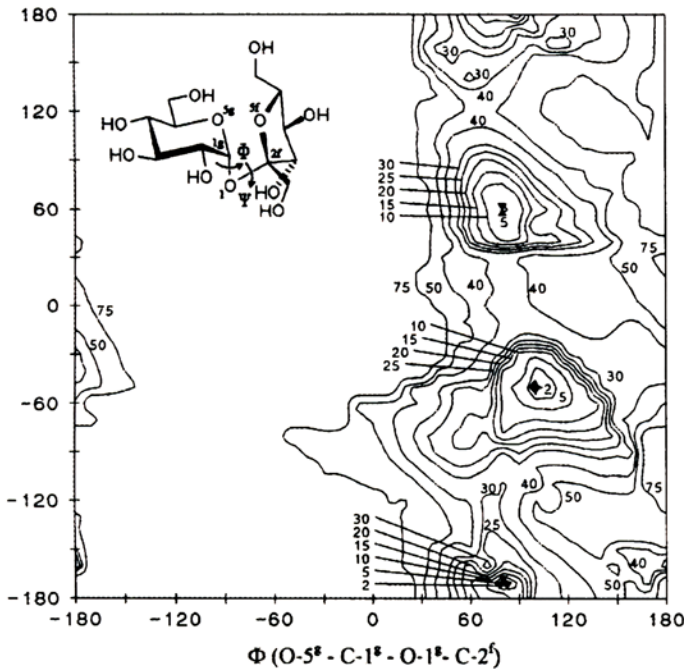
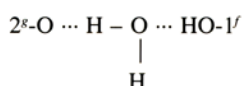


Abb. 2: Vollständig relaxierte Energie-Potential-Oberfläche der Saccharose im Vakuum als Funktion der Intersaccharid-Torsionswinkel Φ und Ψ , entsprechend der Rotation um die C-1^s - O-1^s (Φ) und O-1^s - C-2^f (Ψ) Bindungen im Bereich von -180° bis $+180^\circ$. Die Energie-Höhenlinien sind in kJ/mol angegeben, bezogen auf das globale Minimum bei $\Phi \approx +110^\circ/\Psi \approx -50^\circ$, mit \blacklozenge bzw. S1 bezeichnet. Die molekulare Geometrie von S1 (vgl. Kugel-Stab-Modell) entspricht weitgehend der im Kristall gefundenen (Formel 1c in Abb. 1), da eine der beiden intramolekularen H-Brückenbindungen, und zwar die 2^s-O ... HO-1^f intakt blieb und die beiden Monosaccharid-Hälften in ihrer Orientierung gegeneinander fixiert.

nung von Fructose- und Glucose-Teil zueinander in Wasser nicht fixiert? Können die Intersaccharid-Winkel Φ und Ψ alle Werte einnehmen, d.h. können die beiden Monosaccharid-Teile in der Solvathülle vollständig gegeneinander rotieren?

Diese Fragen konnten erst kürzlich durch eine rechnerisch zwar aufwendige, aber in ihren Ergebnissen eindeutige molekulardynamische Simulation beantwortet werden [24]. Hierzu wurde Saccharose in ihrer molekularen Geometrie S1 in die Mitte einer, an ihren Ecken gekappten, Oktaederbox eingebracht (vgl. Abb. 3), die sodann – rechnerisch natürlich – mit Wasser gefüllt wurde. Die in Abbildung 3 gewählten Abmessungen der Box (Volumen 17,8 nm³) erforderten hierfür insgesamt 571 Moleküle.

Die sich aus einer 500 Picosekunden entsprechenden MD-Simulation ergebenden Daten wurden hinsichtlich ihrer radialen Paar-Verteilungsfunktionen der Wassermoleküle in der ersten Hydrathülle um die Saccharose-Sauerstoffe einer detaillierten Analyse unterzogen, mit dem überraschenden Ergebnis [24], daß zwischen dem Glucose-2-O und der Fructose-1-OH ein Wassermolekül eingeschoben ist, unter Ausbildung einer Struktur des Typs:



Eine Wasserbrücke also zwischen den Monosaccharid-Teilen, die nahelegt, das Gesamt-molekül (aus Abb. 3 rechts herausprojiziert) als „Saccharose-Monohydrat“ zu bezeichnen. Das sich in dieser Brücke befindliche Wassermolekül ist das einzige der ersten Hydrathülle (vgl. Abb. 4), das zweifach an die Saccharose-H-Brücken gebunden

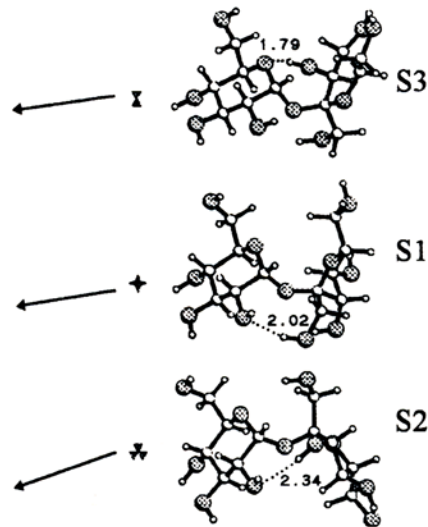
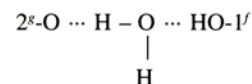


Fig. 2: Fully relaxed energy potential surface of sucrose in the vacuum as a function of the intersaccharidic torsion angles Φ and Ψ , corresponding the rotation about the C-1^s - O-1^s (Φ) and O-1^s - C-2^f (Ψ) bonds ranging from -180° to $+180^\circ$. Energy contours are given in kJ/mol relative to the global minimum at $\Phi \approx +110^\circ/\Psi \approx -50^\circ$, designated as \blacklozenge or S1. The molecular geometry for S1 (cf. ball-and-stick model) closely conforms with the one found in the crystal structure (Formula 1c in Fig. 1), because the intramolecular 2^s-O ... HO-1^f hydrogen bond remains intact, thus fixing the orientation of the two monosaccharidic halves against each other.

DMF and pyridine), obviously due to retention of one intramolecular hydrogen bond (of the two realized in the crystal). For aqueous solutions, however, any intramolecular hydrogen bond is to be expected to be replaced by those to water in the first solvation shell. That this is indeed the case emerged from detailed Nuclear Overhauser NMR measurements [26, 27]: all of the eight sucrose hydroxyls establish hydrogen bonds to water molecules. Thus, the question arises, whether the rotation of fructose and glucose portions against each other is unhindered within the solvation shell, i.e. allowing the intersaccharidic torsion angles Φ and Ψ to adopt all values.

Only very recently, this question could be answered by an extensive, in its results unequivocal molecular dynamics simulation [24]: sucrose was placed in its S1 geometry into the center of a corner-capped (truncated) octahedron (cf. Fig. 3), which was then filled – computationally of course – with water; the dimensions chosen in Fig. 3 (box volume ≈ 17.8 nm³) required altogether 571 water molecules.

The data resulting from an MD simulation for 500 picoseconds were subjected to a detailed analysis of the radial pair distribution functions of the water protons and water oxygens within the first hydration shell around sucrose, which led to the surprising result [24], that a water molecule is inserted in between the glucose-2-O and fructose-1-OH forming a structure of the type



ist; alle anderen sind nur einfach assoziiert, wie das H-Brückenbindungs-Muster in Abbildung 4, Mitte, verdeutlicht.

Aufgrund dieser Befunde, insbesondere aber aufgrund der Existenz der Wasserbrücke zwischen den beiden Monosaccharid-Komponenten, ist die Saccharose also auch in wäßriger Lösung nicht frei beweglich: Glucose- und Fructose-Reste rotieren nicht frei gegeneinander, sondern sie nehmen die in den Abbildungen 3 und 4 dargestellte Vorzugskonformation ein, die wiederum weitgehend der im Kristall bzw. in aprotischen Lösungsmitteln gefundenen entspricht. Die Beweglichkeit der einzelnen Molekülteile ergibt sich in sehr klarer Weise aus der „Übereinanderprojektion“ von 100 „Schnappschuß-Geometrien“ der Saccharose (in Drahtmodell-Form, vgl. Abb. 5), wie sie für die Situation in der Wasserbox (Abb. 3 und 4) in Zeitintervallen von 5 Picosekunden erhalten wurden [24]: die 4C_1 -Sesselkonformation des pyranoiden Glucose-Teils variiert nur innerhalb enger Ausdehnungen, ist also relativ rigide in Vergleich zu dem deutlich flexibleren Fructose-Rest.

Dieser durch MD-Simulation gewonnene Einblick in die molekulare Geometrie der Saccharose in Wasser läßt sowohl den Lösungsvorgang als auch den der Kristallisation in neuem Licht erscheinen: Beim Lösen kristalliner (d.i. wasserfreier) Saccharose werden beide intramolekulare H-Brücken (vgl. Formel **1c** bzw. **1d** in Abb. 1) „aufsolvatisiert“, d.h. durch solche zu den Wassermolekülen der ersten Solvathülle ersetzt; die im Kristall fixierte molekulare Geometrie ändert sich jedoch nicht grundlegend, da sich in die direkte $2^{\circ}\text{-O} \cdots \text{HO-1}^{\circ}$ -Wasserstoffbrückenbindung ein Wassermolekül ein-

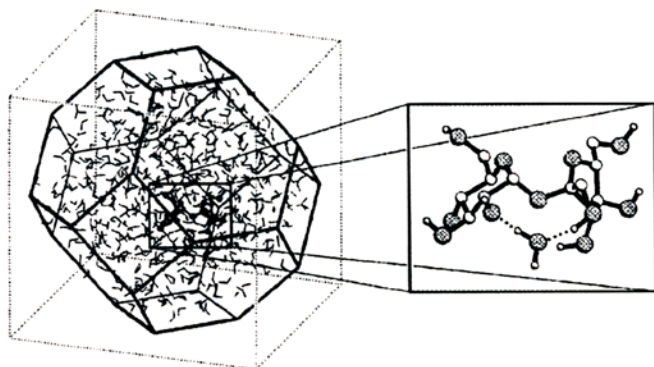


Abb. 3: Molekulardynamische Simulation von Saccharose in einer an den Ecken gekappten Oktaederbox, rechnerisch „gefüllt“ mit insgesamt 571 Wassermolekülen [24]: Eine 500 Picosekunden-Simulation und Analyse der sogenannten radialen Paar-Verteilungsfunktionen für H- und O-Atome der ersten Hydrathülle führt zu der rechts herausprojizierten Saccharose-Geometrie, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen Glucose-2-O und Fructose-1-OH ein Wassermolekül (über H-Brückenbindungen) eingeschoben ist. Das in diesem „Saccharose-Monohydrat“ verbrückte Wassermolekül wird beim Eindampfen wäßriger Lösungen zweifellos dasjenige sein, das als letztes aus den sich mehr und mehr zusammenlagernden Saccharose-Molekülen (Clustern) entfernt wird, um dann die Einlagerung in das (wasserfreie) Kristallgitter, d.h. Kristallisation, zu ermöglichen.

Fig. 3: Molecular dynamics simulation of sucrose in an octahedron with truncated corners, “filled” with 571 water molecules [24]: a 500 picosecond simulation followed by the analysis of the radial pair distribution function of water protons and oxygens of the first hydration sphere reveals the outlined sucrose geometry, characterized by a water molecule inserted between glucose-2-O and fructose-1-OH via hydrogen bonds. The bridged water molecule bound in this “sucrose monohydrate” is – on concentration of aqueous solutions by evaporation – most likely the last one to be stripped off from the sucrose clusters formed, thereby enabling them to generate the (anhydrous) crystal lattice, i.e. to crystallize.

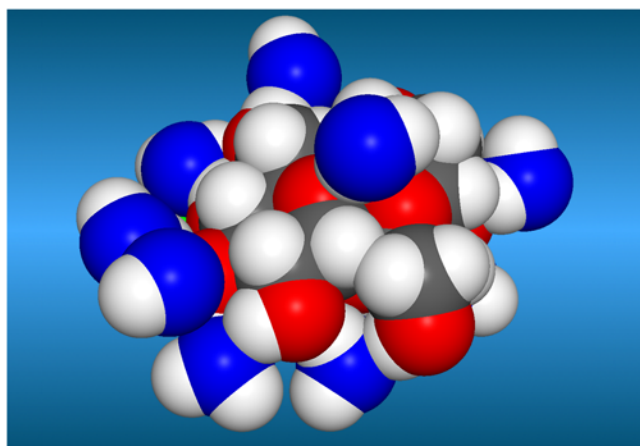
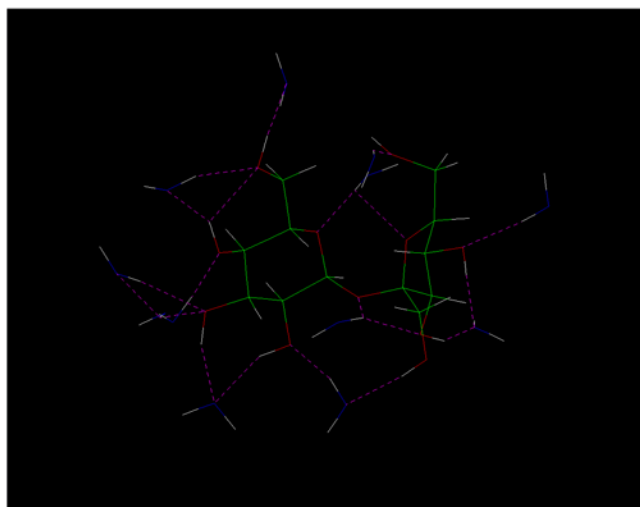
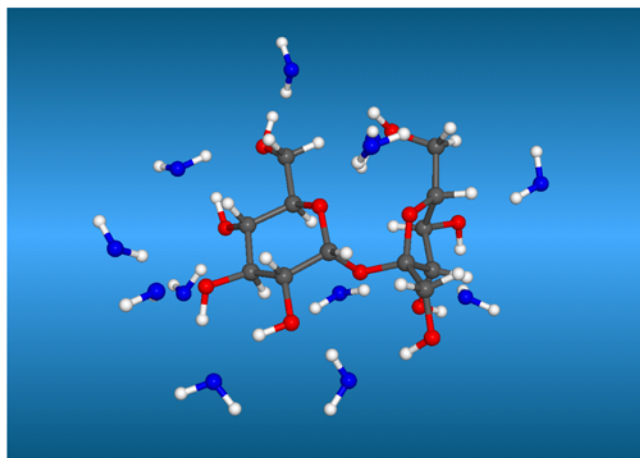


Abb. 4: Momentaufnahme der durch MD-Simulation der Saccharose in Wasser (vgl. Abb. 3) gefundenen ersten Hydrat-Hülle in drei verschiedenen Darstellungen

Oben: Kugel-Stab-Modell der Saccharose (Sauerstoffe rot, Kohlenstoff grau, Wasser-Sauerstoff-Atome blau) mit den direkt über H-Brückenbindungen an die Saccharose-OH-Gruppe gebundenen Wassermolekülen. *Mitte:* Drahtmodell mit den entsprechenden, in gestrichelter Form und violett markierten $\text{O} \cdots \text{H}$ -Wasserstoffbrücken. *Unten:* Raumauffüllendes Modell, in dem die Saccharose-Sauerstoffatome rot, die des umgebenden Wassers blau codiert sind. – In jeder der Darstellungen läßt sich die Wasserbrücke zwischen 2°-O (jeweils unten links) und HO-1° (unten rechts) deutlich verifizieren.

Fig. 4: Snapshot of the first hydration shell of sucrose in water found by MD simulation (cf. Fig. 3) in three representations

Top: Ball-and-stick model of sucrose (oxygens in red, carbons in grey, water-oxygen-atoms in blue) with those water molecules directly bound to sucrose-OH groups by hydrogen bonds. *Center:* Wire model with the $\text{O} \cdots \text{H}$ -hydrogen bonds depicted as violet dashes. *Bottom:* Spacefilling model with sucrose oxygens marked red and those of surrounding water in blue. All representations show clearly the water bridge between 2°-O (lower left) and HO-1° (lower right in each case).

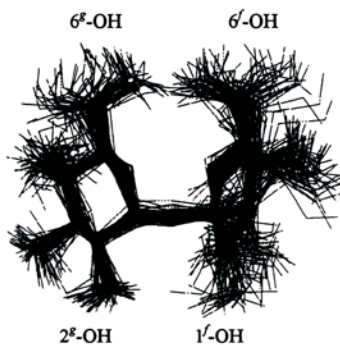


Abb. 5: Überlagerung von 100 Schnappschuß-Geometrien der Saccharose, aufgenommen in Intervallen von 5 Picosekunden während einer 500 Picosekunden dauernden molekular-dynamischen Simulation in Wasser (Oktaederbox der Abb. 2 mit 571 Wassermolekülen). Der furanoide Ring des Fructose-Teils (rechte Hälfte) ist deutlich flexibler als die vergleichsweise rigide 4C_1 -Sesselkonformation des pyranoiden Glucose-Rests (links).

Fig. 5: Superimposition of 100 sucrose snapshot geometries taken in 5 picosecond intervals during a 500 picosecond molecular dynamics simulation in water (octahedron in Fig. 2 with 571 water molecules). The furanoid fructose part (right) is considerably more flexible than the rigid 4C_1 -chair conformation of the pyranoid glucose portion (left).

schiebt. Beim umgekehrten Prozeß – Kristallisation der Saccharose aus wäßrigen Lösungen – werden sich beim Verdampfen von Wasser aus einer konzentrierten Lösung zunächst Saccharose-Cluster bilden, d.h. Saccharose-Moleküle sich in der Weise zusammenlagern, daß Wassermoleküle in der ersten Hydrathülle zunehmend durch Hydroxyl-Gruppen einer benachbarten Saccharose ersetzt werden. Ein derartiger Verdrängungsmechanismus ist jedoch für das Wassermolekül in der Wasserbrücke aus sterischen Gründen nicht möglich; es bleibt, da am festesten gebunden, bis zuletzt erhalten; Kristallisation kann erst eintreten, wenn es den „Brückenverband“ verläßt. Damit wird der ungewöhnlich breite Übersättigungsbereich wäßriger Saccharose-Lösungen, aus dem heraus schließlich Kristallisation erfolgt, erstmals einem Verständnis auf molekularer Ebene zugänglich.

3 Zur Reaktivität der Saccharose-Hydroxylgruppen: Folgerungen aus der Verteilung des molekularen elektrostatischen Potentials

Es liegt nahe, die durch Modellierung der Lösungskonformationen der Saccharose gewonnenen Erkenntnisse zu nutzen zum Verständnis von Regioselektivitäten, wie sie für einige der erwähnten Einstiegsreaktionen gefunden wurden. Tatsächlich läßt sich die präferentielle Oxidation der $6''$ -OH und $6'$ -OH mit Pt/O_2 in wäßriger Lösung [15–17] dadurch verstehen, daß diese OH-Gruppen einer Adsorption an den Katalysator gut zugänglich sind (vgl. Abb. 4 und 5, obere Molekülregion), während die dritte primäre Hydroxylgruppe ($1'$ -OH) durch die Wasserbrücke an den Glucose-Teil fixiert ist, und offenbar nur bei Verwendung großer Katalysatormengen [14] in größerem Umfang oxidativ erfaßt wird. Auch der hochselektiv verlaufende Ersatz der $6''$ - und $6'$ -Hydroxylgruppen durch Chlor ($1 \rightarrow 3$) [19, 20] in aprotischem Lösungsmittel (Pyridin) läßt sich aufgrund deren besserer Zugänglichkeit verstehen, denn der aus Triphenylphosphin und Tetrachlorkohlenstoff in situ gebildete Reagenzkomplex ist sterisch anspruchsvoll.

Reaktionen in alkalischer Lösung, folglich zumindest deren Monoalkoxid beinhaltend, scheinen jedoch anhand sterischer Gegebenheiten der Saccharose-Vorzugskonformationen einem Verständnis nur schwierig zugänglich, so z.B. die bevorzugte Benzylierung der $2''$ -OH in DMF-Lösung mit Benzylbromid in Gegenwart von Silber-

i.e. a *water bridge* between the monosaccharide halves, which entails to designate the species a “sucrose monohydrate” (side projection in Fig. 3). This bridged water molecule is the only one within the first hydration shell that is doubly linked to sucrose; all others, as evidenced by the hydrogen bonding pattern (Fig. 4, center) are only singularly associated to sucrose hydroxyls.

Due to the existence of this intersaccharidic water bridge, the sucrose molecular geometry is again restricted in the flexibility of the glucose and fructose portions against each other: the conformations depicted in Figures 3 and 4 are adopted, which again correspond closely to those found in the crystal and in aprotic solvents. There is flexibility though within the different molecular parts as clearly seen by the superimposition of 100 sucrose snapshot-geometries (in wire models, cf. Fig. 5), taken in time intervals of 5 picoseconds during the 500 picosec MD simulation in the water box [24]: the 4C_1 chair conformation of the pyranoid glucose part varies only within narrow extensions, i.e. is relatively rigid as compared to the distinctly more flexible fructose portion.

The view into the molecular geometry of sucrose in water, gained by this MD simulation has major bearing on the understanding, on a molecular level, of the solution process as well as on the reverse one, the crystallization of sucrose: on dissolving crystalline (i.e. anhydrous) sucrose in water, both of the intramolecular hydrogen bonds (cf. Formulae **1c** and **1d** in Fig. 1) are being solvated off, i.e. are replaced by those to water molecules within the first hydration shell; the molecular geometry fixed in the crystal, however, is not principally changed, as a water molecule is inserted into the $2''\text{-O} \cdots \text{HO-1}'$ hydrogen bond. Correspondingly, the reverse process – evaporation of water from a concentrated aqueous solution – is to be visualized as an aggregation of sucrose molecules to clusters through increasing replacement of water in the first hydration shell by sucrose hydroxyls. Such a displacement mechanism is sterically impossible though for the intersaccharidically bridged water molecule; being more intensely bound than all others, it is the last to be removed, i.e. crystallization can only occur after it is expelled from its “bridge association”. This, in turn, appears to provide an understanding at the molecular level for the unusually wide supersaturation range observed for concentrated aqueous sucrose solutions, before – eventually – crystallization occurs.

3 On the reactivity of sucrose hydroxyls: Inferences from the distribution of the molecular electrostatic potential

It was obvious to use the knowledge gained on the solution conformations of sucrose for rationalizing the regioselectivities found for some of the entry reactions mentioned above. Indeed, the preferential oxidation of the $6''$ -OH and $6'$ -OH with Pt/O_2 in aqueous solution [15–17] may be understood on the basis that these two OH groups are most readily accessible for adsorption onto the catalyst (cf. Figs. 4 and 5, upper molecular region), whereas the third primary hydroxyl function ($1'$ -OH) is less accessible due to its fixation in the water bridge; apparently, co-oxidation of the $1'$ -OH is only effected on employing large amounts of catalyst [14]. In similar fashion, the highly selective displacement of the $6''$ - and $6'$ -OH groups by chlorine (i.e. $1 \rightarrow 3$) [19, 20] in an aprotic solvent (pyridine) may be rationalized on the basis of their substantially better accessibility, for the reagent complex generated in situ from triphenylphosphine and carbon tetrachloride is sterically quite demanding.

Reactions of sucrose in a basic medium – comprising at least a mono-alkoxide species – are less readily rationalized on steric grounds of the preferred conformations, as evidenced, for example, by the preferred $2''$ -O-benylation on exposure to benzyl bromide/silver oxide in DMF [28]. Obviously, here, the knowledge on the relative acidities of the eight sucrose hydroxyls is required, since the most acidic one is apt to be deprotonated first, irrespective of minor steric effects. One approach towards unraveling OH-group acidities encompasses the computer-aided generation of the so-



Abb. 6: Molekulare Geometrien der beiden Vorzugskonformer S1 und S2 der Saccharose in aprotischen Lösungsmitteln (DMSO, DMF oder Pyridin) und, in gepunkteter Form, die zugehörigen Kontaktflächen, d.h. die diesen Lösungsmitteln zugänglichen Oberflächenregionen [29].

Fig. 6: Ball-and-stick model representations of the favoured conformations S1 and S2 of sucrose in aprotic solvents (DMSO, DMF, or pyridine) and, in dotted form, the corresponding contact surfaces, being roughly equivalent to the solvent accessible surfaces [29].

oxid [28]. Hierzu wäre die Kenntnis der relativen Acidität der acht Saccharose-OH-Gruppen erforderlich. Da ein Ansatzpunkt hierfür die Computer-unterstützte Generierung der Molekularen Elektrostatischen Potentiale (MEP) auf der sogenannten Kontaktfläche der Saccharose sein könnte, wurden diese mit Hilfe des MOLCAD-Programms [29] berechnet und zwar für die beiden in aprotischen Lösungsmitteln dominanten Vorzugskonformere S1 und S2. Dies führte zunächst zu den in Abbildung 6, in gepunkteter Form dargestellten Kontaktflächen dieser beiden Konformere [24].

Für jeden dieser Oberflächenpunkte läßt sich nun, ausgehend von den Atomladungen, das Molekulare Elektrostatische Potential (MEP) [29] berechnen, wobei die erhaltenen Werte zwecks einfacherer Visualisation in einen 16-Farben-Code transferiert (vgl. senkrechter Balken in Abb. 7) und auf die Kontaktfläche projiziert werden. Hierbei entspricht rot der elektropositivsten Oberflächenregion, violett der elektronegativsten. Hervorstechendes Merkmal der sich aus Abbildung 7 ergebenden MEP-Verteilung ist, daß die Region um die 2-OH-Gruppe der Glucose die bei weitem elektropositivste ist; keine andere Oberflächenregion – Einblick in die Rückseite liefert die halbgeöffnete, mit einem Kugel-Stab-Modell versehene Darstellung (Abb. 7, unten) – weist eine auch nur annähernd ähnliche positive (rote) Zone auf. Diese starke Positivierung der 2^s-OH-Oberflächenregion ist sicher darauf zurückzuführen, daß sie in einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung als Akzeptor involviert ist, wobei als Donor die 1'-OH (S1-Konformation) oder 3'-OH (S2-Konformation) fungiert. Dies verringert die Elektronendichte um den 2^s-Sauerstoff, wodurch das 2^s-OH-Proton das acideste aller acht Saccharose-Hydroxylgruppen sein sollte, d.h. dasjenige, das mit Base als erstes deprotoniert wird. In aprotischen Lösungsmitteln, worin das Vorliegen der beiden Vorzugskonformere S1 und S2 im Verhältnis 2:1 nachgewiesen ist [25], sollte folglich bei Deprotonierung mit einem Moläquivalent Base ein Saccharose-Monoalkoxid der Struktur S1[⊖] bzw. S2[⊖], im etwaigen Verhältnis 2:1 gebildet werden (Abb. 8).

Eine Verlagerung der negativen Ladung vom 2^s-O auf die beiden in der intramolekularen H-Brücke involvierten Fructose-Sauerstoffe, d.h. Bildung des 1'- bzw. 3'-Saccharose-alkoxids, scheint hierbei ebenso möglich, wenn auch weniger bevorzugt. Folglich sollten bei Abfangen des Saccharose-Monoalkoxids mit geeigneten Acylierungs- bzw. Alkylierungs-Reagentien die 2^s-O-, 1'-O- und 3'-O-substituierten Produkte – in dieser Reihenfolge – gebildet werden.

called contact surface of sucrose (grossly equivalent to the surface to which solvent molecules can come near) and, subsequently, the calculation of the Molecular Electrostatic Potential (MEP) for contact surface regions.

Accordingly, this contact or solvent-accessible surface was calculated with the aid of the MOLCAD program [29] for the two conformations S1 and S2 dominating in aprotic solvents. This led to the graphic representations in Fig. 6, in which the respective contact surfaces are depicted in dotted form around the ball-and-stick model [24] (Fig. 6).

Aside of nicely depicting the 3D shape of the two preferred sucrose conformers, no information is provided on the distribution of electrophilic and/or nucleophilic sites over these surfaces – knowledge detrimental for assessing OH group reactivities. For gaining such

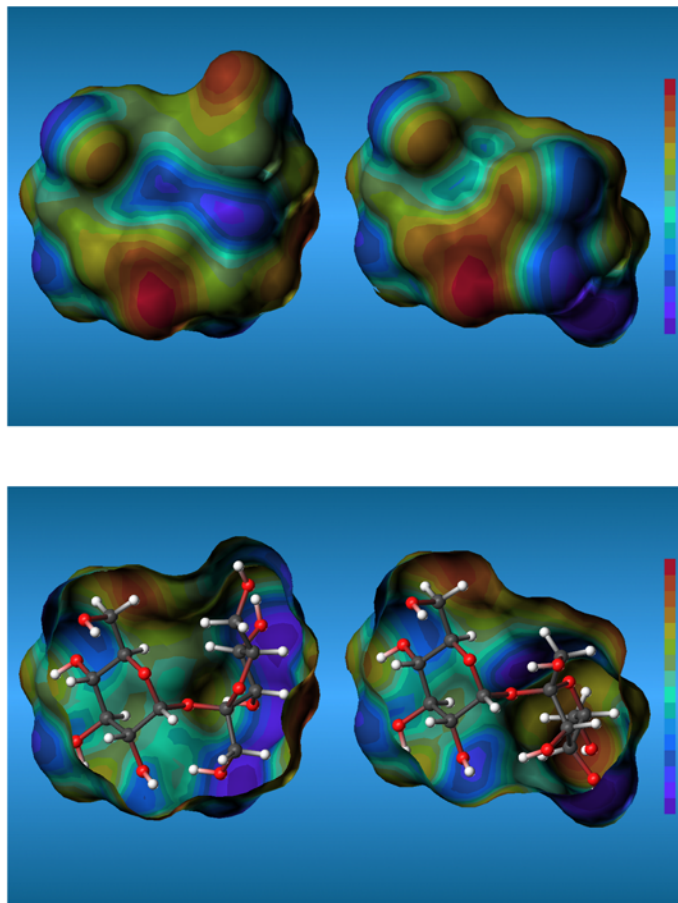


Abb. 7: Verteilung des Molekularen Elektrostatischen Potentials (MEP) bei den beiden Vorzugskonformer von Saccharose auf den sogenannten Kontaktflächen, d.h. den einem Lösungsmittel zugänglichen Molekülregionen. Der benutzte 16-Farben-Code (vgl. Balken rechts) reicht von rot für die elektropositivste Oberflächenregion bis zu violett für die elektronegativste. Hervorstechendes Merkmal ist, daß die Region um die 2-OH-Gruppe der Glucose-Einheit die bei weitem elektropositivste ist, folglich diese die sauerste der insgesamt acht Hydroxylgruppen der Saccharose darstellt, d.h. die erste ist, die unter basischen Bedingungen deprotoniert wird.

Fig. 7: Molecular electrostatic potential (MEP) distribution on the contact surface – the molecule's surface accessible for a solvent – for both low energy conformers of sucrose. The 16-color code used (cf. bar on the right), ranging from red for the most electropositive to violet for the most electronegative region, shows unequivocally the 2-OH group of the glucose portion to be the most electropositive of all eight hydroxyls. Accordingly the 2^s-OH is to be the most acidic and, hence the first to be deprotonated by base.

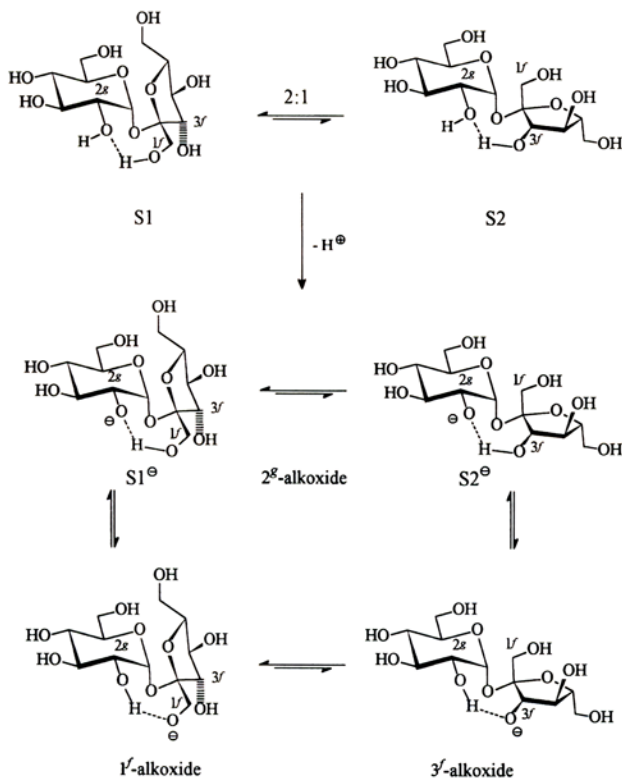


Abb. 8: Saccharose in einem aprotischen Lösungsmittel (DMSO), in dem nach SIMPLE ¹H-NMR Messungen [25] ein 2:1-Gemisch der Konformere S1 und S2 vorliegt, sowie Struktur der durch Deprotonierung gebildeten Mono-alkoxide S1⁻ und S2⁻, jeweils stabilisiert durch die intramolekulare H-Brücke. Ein Gleichgewicht mit den beiden Komplementärformen, in denen die negative Ladung auf die 1'- bzw. 3'-Sauerstoffe verschoben ist (d.i. Saccharose-1'-alkoxid und 3'-alkoxid, untere Formeln) erscheint möglich, wenn auch nicht in größerem Umfang.

Fig. 8: Sucrose in an aprotic solvent (DMSO), for which a 2:1 equilibrium distribution of conformers S1 and S2 is determined by SIMPLE ¹H-NMR measurements [25], and its mono-alkoxides S1⁻ and S2⁻ resulting from deprotonation and stabilized by an intramolecular hydrogen bond each. The equilibrium with the complementary forms in which the negative charge is shifted on the 1'- or 3'-oxygens (sucrose-1'- and 3'-alkoxides, lower formulae) seems possible but not to a great extent.

4 Modifizierungen der Saccharose am C-2 der Glucose

Die Schlüssigkeit der sich aus obigen Computersimulationen ergebenden Zusammenhänge und die Möglichkeit, durch selektive 2^s-O-Benzilyerung der Saccharose – sofern praktikabel in den präparativen Maßstab umsetzbar – zu interessanten, am C-2 des Glucose-Teils modifizierten Derivaten zu gelangen, legten es nahe, diese Reaktion unter Bedingungen, die den oben definierten Praktikabilitätskriterien entsprechen, eingehend zu studieren bzw. zu optimieren. Hierbei mußte vor allem das bislang als Base verwendete Ag₂O [28] durch eine andere Base ersetzt werden. Nach eingehender Evaluation wurden schließlich geeignete Bedingungen in der Behandlung von Saccharose in DMF-Lösung mit Natriumhydrid (0,95 Mol-äquivalente) und Quenchen des Monoalkoxids mit Benzylbromid gefunden [30]: die 2^s-O-Benzyl-saccharose (**7**) wird zu über 80 % gebildet, Nebenprodukte sind die im Fructose-Teil benzylierten 1'-O- und 3'-O-Derivate **8** und **9** in der NMR-spektroskopisch bestimmten Produktverteilung von 11:2:1 (vgl. Abb. 9) [30]. Nicht unerwartet –

knowledge, the charge density (= electrostatic potential) was calculated for each dot, followed by the transfer of the values obtained into a 16-color code for better visualization (cf. vertical bars in Fig. 7), and then projected onto the contact surface: red corresponds to the most electropositive surface region, violet to the one of highest negative potential. The most striking feature of the resulting MEP distribution in Fig. 7 is that the area around the 2^s-OH group, i.e. the most intense red surface part, is the one with the highest positive electrostatic potential. This is undoubtedly caused by cooperativity of the hydrogen bond directed towards the oxygen of the 2^s-OH in the S2 form; as this effect decreases the electron density around the 2^s-O, it should cause the 2^s-OH proton to be the most acidic, i.e. the one deprotonated first on exposure of sucrose to base. In aprotic solvents, for which a 2:1 ratio of conformers S1 and S2 has been established [25], deprotonation with one equivalent of base should accordingly lead to sucrose-monoalkoxides of structure S1⁻ and S2⁻, conceivably also in a 2:1 ratio (Fig. 8).

A shifting of the negative charge from the 2^s-O to either of the two fructose-oxygens involved in the intramolecular hydrogen bond, would generate the 1'- and 3'-alkoxide, respectively – likely, yet less dominant species in a sucrose-monoalkoxide mixture. By consequence, chemical trapping of the mono-alkoxide by suitable alkylation or acylation reagents should give the 2^s-O-, 1'-O- and 3'-O-substituted products in that order of preference.

4 Sucrose modifications at C-2 of the glucosyl part

The conclusiveness of the above, MEP-derived rationalizations, and the possibility to exploit sucrose towards C-2-modified derivatives via its selective 2^s-O-benzilyation, prompted us to study this reaction under conditions that comply with the criteria of practicality defined above. This entailed the utilization of another base for deprotonation than Ag₂O [28]. After detailed evaluation of various possibilities, suitable conditions were found [30] in the exposure of a DMF solution of sucrose to 0,95 equivalents of NaH for 1 h at 0 °C, followed by addition of benzyl bromide, which resulted in an 11:2:1 mixture of three monobenzyl ethers, 2^s-O-benzyl-sucrose (**7**) being the major product (>80% based on ¹H NMR, cf. Fig 9). Minor products were the 1'-O- and 3'-O-benzylated derivatives **8** and **9** [30]. Thus – not unexpectedly in view of the computer-aided evaluation of the probable sucrose-monoalkoxide structures (Fig. 8) – benzilylation occurred with high preference at those hydroxyl groups that are involved in intramolecular hydrogen bonding.

Having thus established a practical version for the transformation **1**→**7**, it was used as the key compound for chemically modifying sucrose at C-2^s. Utilization of common methodology – in principle transferable into technical scale – 2-ketosucrose **14** (in blocked form) was prepared, as well as – by elimination of benzoic acid – the versatile dihydropyran building block **10**, in which the fructose residue formally functions as an acid-labile blocking group [30]. 2-Deoxysucrose (**18**) and *N*-acetyl-sucrosamine (**19**), both potential enzyme inhibitors, are also well accessible through deoxygenation of the heptaacetate **13**, or by borane reduction of the oxime **16** [30]. Either one of these compounds was hitherto accessible only via particularly lengthy reaction sequences, i.e. by fructosylation of glucosamine (→**19**) [31], or by exceedingly complex protecting group operations (→**18**) [32].

The synthetic route elaborated for *N*-acetyl-sucrosamine should readily be applicable to the preparation of products with interesting tenside and liquid crystal properties, e.g. by using fatty acid halides instead of acetic anhydride in the *N*-acylation step. Similarly high potential as industrially interesting intermediates has the epoxide **17**, well accessible from **13** via **11** in 74% yield for the two steps involved [33]; its oxirane ring-opening with long-chain alcohols or amines is apt to lead to new, hydrophilically modified softening agents with the performance profiles of epoxidized linseed oil.

im Hinblick auf die computersimulatorische Analyse der Saccharose-Monoalkoxid-Strukturen (vgl. Abb. 8) – erhält man somit nur Benzylierung an den Hydroxylgruppen, die an intramolekularen Wasserstoffbrücken beteiligt sind.

Der hochselektive „Einstieg“ **1**→**7** war nun Basis für eine breite Saccharose-Folgechemie an C-2 des Glucose-Teils. Er führte unter Einsatz gängiger, im Prinzip in den Großmaßstab übertragbarer Verfahren zur 2-Ketosaccharose **14** (in blockierter Form) und durch β -Eliminierung von Benzoesäure aus **14** unter leicht basischen Bedingungen zum enantioreinen Dihydropyranon-Baustein **10**, wobei hier der Fructose-Rest als billige, säurelabile Schutzgruppe dient [30]. Die als Enzym-Inhibitoren potentiell bedeutsamen 2-Desoxy-saccharose (**18**) und *N*-Acetyl-saccharosamin (**19**) sind durch Desoxygenierung des Heptaacetats **13** bzw. durch Boran-Reduktion des Oxims **16** ebensogut zugänglich [30]. Beide waren bisher nur durch eine aufwendige Fructosylierung von Glucosamin (\rightarrow **19**) [31] bzw. durch langwierige, in geringen Ausbeuten verlaufende Schutzgruppenoperationen (\rightarrow **18**) [32] zugänglich.

Der für das *N*-Acetyl-saccharosamin ausgearbeitete Syntheseweg sollte sich durch Verwendung von Fettsäure-Halogeniden anstelle Acetanhydrid bei der *N*-Acylierung zur Gewinnung von Produkten mit interessanten Tensid- und Flüssigkristall-Eigenschaften heranziehen lassen. Hohes synthetisches Potential als industriell interessantes Zwischenprodukt kommt auch dem Epoxid **17** zu, das aus **13** über **11** (74 % Ausbeute über zwei Stufen) zwanglos zugänglich ist [33]; Ringöffnungsreaktionen mit geeigneten langkettigen Alkoholen oder Aminen könnten neue hydrophil modifizierte Weichmacher mit dem Anwendungsprofil des Leinölepoxids erschließen.

5 An C-4 der Glucose modifizierte Saccharose-Derivate

Die bereits erwähnte, selektiv verlaufende Tieftemperatur-Pivaloylierung der Saccharose, die in 50%iger Ausbeute zum 4^s-OH-freien Heptapivaloat **6** führt [21], wurde hinsichtlich ihrer praktischen Durchführbarkeit optimiert [34] und sodann gezielt für die Entwicklung relevanter 4^s-modifizierter Folgeprodukte genutzt: Oxidation mit Pyridiniumdichromat (PDC) liefert glatt die 4-Ketosaccharose in geschützter Form (**20**), aus der, durch baseninduzierte Eliminierung von Pivalinsäure, der enantioreine Synthesebaustein **23** generierbar ist. Die Überführung der pivaloylierten 4-Ketosaccharose in ihr Oxim (**20**→**21**) verläuft problemlos, die nachfolgende Reduktion zum Amin aber läßt sich, auch durch ausgiebige Variation der Versuchsbedingungen – offensichtlich aufgrund der beträchtlichen sterischen Hinderung durch die sperrigen Pivaloyl-Reste – nicht erzwingen. Erst nach Austausch der Schutzgruppen, d.h. Ersatz der Pivaloyl- gegen die sterisch anspruchslosen Acetyl-Reste (\rightarrow **22**), ist die Reduktion zur 4-Acetamido-saccharose **24** realisierbar [34]. Zwar konnte die Darstellung der freien 4-Amino-saccharose kürzlich auf anderem Wege ebenfalls realisiert werden [35], der hier vorgestellte, über das Keton **20** konvergent sowohl zu **23** als auch **24** verlaufende Zugang ist jedoch nicht nur der präparativ brauchbarere, sondern vor allem der deutlich variable.

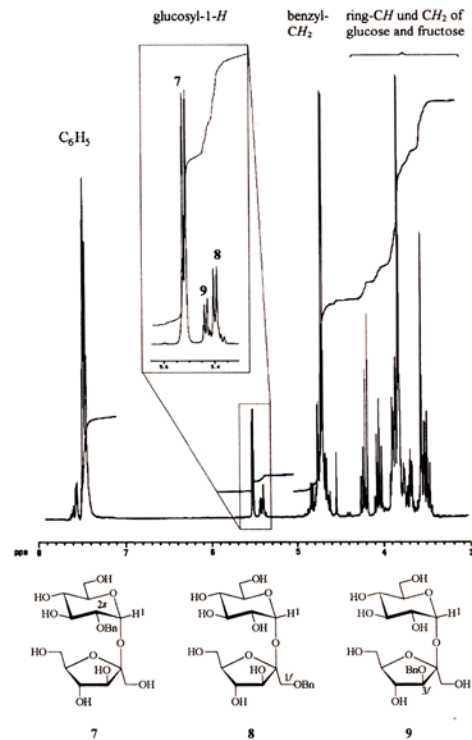
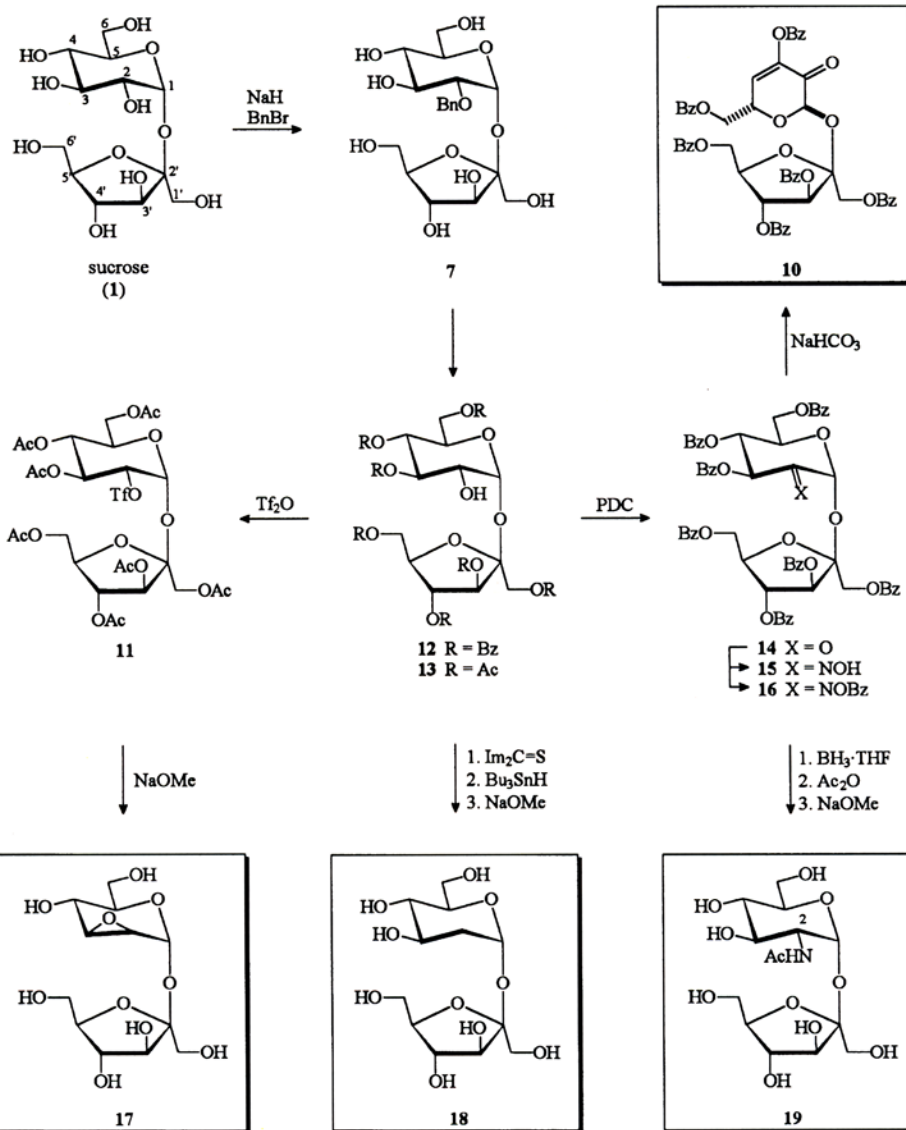


Abb. 9: ¹H-NMR Spektrum (in D₂O) des Saccharose-Monobenzyl-ether-Gemischs, erhalten durch Umsetzung von Saccharose mit NaH und Benzylbromid in DMF. Es zeigt im vergrößerten Bereich zwischen $\delta = 5,3$ – $5,7$ ppm die Glucosyl-1-H Protonen dreier Isomerer, deren Verhältnis anhand der Integrale mit 11:2:1 bestimmt werden kann. Das Hauptprodukt ist 2^s-O-Benzyl-saccharose (**7**); die Nebenprodukte die isomeren 1^s-O-Benzyl-**8** und 3^s-O-Benzyl-Derivate **9**, deren 1^s-H Signale etwas zu höherem Feld verschoben sind.

Fig. 9: ¹H-NMR spectrum (in D₂O) of the sucrose monobenzyl-ether mixture as generated on treatment of sucrose with NaH and benzylbromide in DMF. The enlarged section between $\delta = 5.3$ – 5.7 ppm shows the glucosyl-1-H protons of three isomers in a ratio of 11:2:1, based on the integration of the respective signals. The main product is 2^s-O-benzyl-sucrose (**7**), the byproducts are the isomeric 1^s-O-benzyl (**8**) and 3^s-O-benzyl derivatives (**9**), whose 1^s-H-signals are slightly shifted towards higher field.

5 Sucrose derivatives modified at C-4^s

The low temperature pivaloylation of sucrose to its 4^s-OH-free heptapivaloate **6** [21] was adapted to larger scale and optimized [34], so that it could be utilized for the straightforward generation C-4^s-modified sucrose derivatives: oxidation with pyridinium dichromate (PDC) gave the 4-ketosucrose **20** (in blocked form), which through base-induced elimination of pivaloic acid could be converted into the enantiopure building block **23**. The generation of the sucrose-4-ketoxime **21** from the ketone **20** proceeded readily, yet the intended reduction to the 4-amino-sucrose derivative could not be effected – obviously due to the sterically bulky pivaloyl residues that prevent the reductant to reach the oxime reduction site. Only upon exchange of the pivaloyl residues against the sterically unassuming acetyl groups (**21**→**22**) could the reduction be performed to provide the desired 4-acetamido-sucrose (**24**) [34]. The obtention of 4-amino-sucrose has also been accomplished via a related approach [35], yet the one presented here, convergently leading to **23** as well as **24** from the same precursor (**20**), is not only preparatively more satisfactory but distinctly more variable.



6 Isomaltulose-Derivate mit industriellem Anwendungsprofil

Die bislang einzigen in technischem Maßstab produzierten [36, 37] Disaccharid-Folgeprodukte der Saccharose – allerdings unter Veränderung der Verknüpfung der beiden Monosaccharid-Einheiten – sind die Isomaltulose **26**, von ihren Entdeckern [38] auch als Palatinose® bezeichnet, sowie deren Isomer, die Trehalulose **27**.

6.1 Zur Bildung von Isomaltulose und Trehalulose

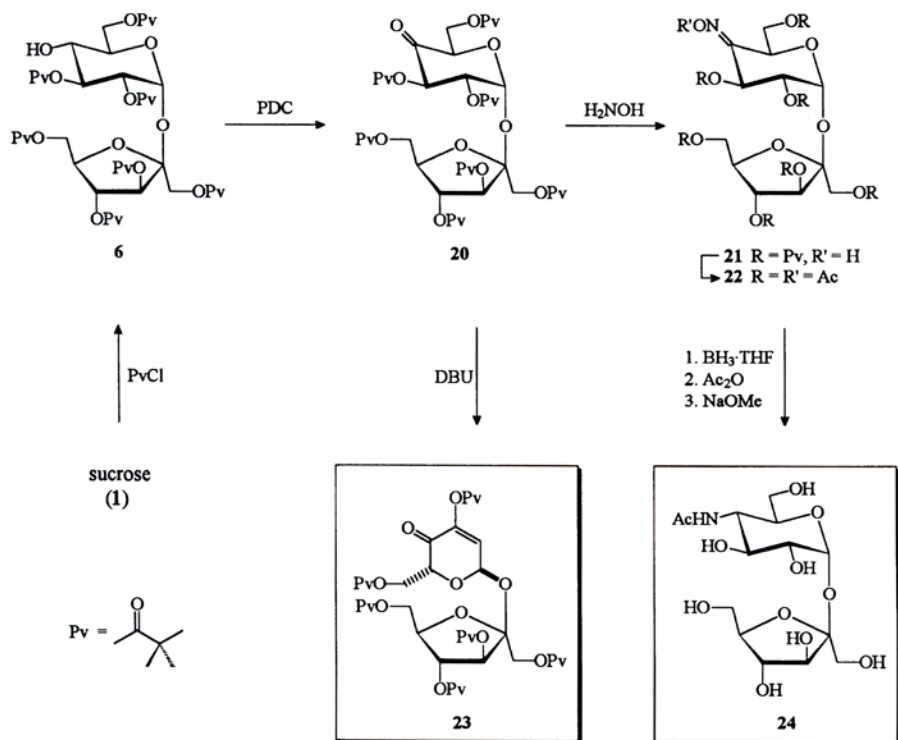
Isomaltulose **26** wird derzeit in der Größenordnung von ca. 25 000 t je a [37] dargestellt, und zwar durch Einwirkung einer immobilisierten $\alpha(1\rightarrow6)$ -Glucosyltransferase aus *Protaminobacter rubrum* auf Saccharose, wobei die involvierte Verschiebung des Glucosyl-Rests von der 2'-O auf die 6'-OH der Fructose (d.i. **1** \rightarrow **26**) höchstwahrscheinlich als „closed shell“-Prozeß abläuft. Entscheidend für die Struktur des Disaccharid-Substrats im Enzymkomplex dürfte hierbei die konformative Fixierung durch die Wasserbrücke 2^s-O ... H₂O ... HO-1' sein, wodurch die 6'-OH, d.h. die Stelle auf die der Glucosyl-Rest übertragen wird, bereits in unmittelbare Nähe zu liegen kommt und sich praktisch bereits in Reaktionsabstand befindet. Allerdings kann der Austausch der intersaccharidischen Sauerstoffe (2'-O gegen 6'-O) nicht im Sinne eines direkten Verdrängungsmechanismus (S_N2-Reaktion) erfolgen, da sonst Konfigurationsumkehr am anomeren Zentrum der Glucose eintreten müßte; vielmehr dürften die beiden Monosaccharid-Reste ein Ionenpaar aus Gluco-

6 Isomaltulose derivatives with industrial application profiles

The only disaccharide-ensuing products of sucrose produced on an industrial scale [36, 37] prove to be isomaltulose **26**, also carrying the name palatinose®, preferred by its discoverers [38], and its isomer trehalulose **27**.

6.1 On the formation of isomaltulose and trehalulose

Isomaltulose (**26**) is produced presently on a 25,000 t/a scale [37] by action of an immobilized *Protaminobacter rubrum*-derived $\alpha(1\rightarrow6)$ -glucosyltransferase on sucrose, whereby the glucosyl shift from the 2'-O to the 6'-OH, i.e. **1** \rightarrow **26**, is most likely to proceed as a closed shell process. Decisive for the structure of the disaccharide substrate within the enzyme complex appears to be the conformational fixation of the two monosaccharide halves through the water bridge 2^s-O ... H₂O ... HO-1', entailing that the 6'-OH, i.e. the position to which the glucosyl residue is transferred, is in the immediate vicinity of the anomeric center of the glucose part, i.e. essentially at reaction distance. The exchange of the intersaccharidic oxygens (2'-O against 6'-O), however, cannot proceed via a direct displacement (S_N2-reaction), as the product would then be configurationally inverted at the intersaccharidic linkage, i.e. a β -glucoside; rather, the two monosaccharide halves are likely to form an ion pair between glucosyl cation and fructosyl anion as indicated in Figure 10 by intermediate **25**:



syl-Kation und Fructosyloxy-Anion bilden, wie in Abbildung 10 durch Intermediat **25** angedeutet.

Noch eindrücklicher als in den chemischen Formeln läßt sich die intramolekulare 2'-O→6'-O-Verschiebung des Glucose-Rests an den Kugel-Stab-Modellen der Abbildung 11 visualisieren, in der die abgebildete molekulare Geometrie der Isomaltulose der durch Röntgenstrukturanalyse [39] für die kristalline Form gefundenen Struktur entspricht. Die Überlagerung der Kugel-Stab-Modelle mit den entsprechenden Kontaktflächen zeigt deutlich, daß die überaus kompakte äußere Form der Saccharose bei der Glucosyl-Verschiebung zugunsten der länglich-extendierten Gestalt der Isomaltulose verlorengeht.

Das „closed-shell“-Intermediat **25** führt auch – visuell zumindest – zu einer weiteren Möglichkeit, nämlich einer sterisch ebenfalls günstigen 2'-O→1'-O-Glucosyl-Verschiebung, deren Ergebnis dann Trehalulose (**27**) ist, eine α(1^s→1')-verknüpfte Glucosylfructose. Tatsächlich bildet sich bei der Einwirkung von *Protaminobacter rubrum* auf Saccharose [40] oder Isomaltulose [41], je nach den Bedingungen, bis zu 30 % Trehalulose (**27**). Auch Hefezellen scheinen eine Transglucosidase zu besitzen, die diese 2'-O→1'-O-Verschiebung auslösen kann [42]; am effizientesten jedoch sind Enzympräparationen aus *Pseudomonas mesoacidophila* oder *Agrobacterium radiobacter*, die Saccharose in bis zu 90%iger Ausbeute in Trehalulose umwandeln können [43].

Ähnlich wie beim Übergang Saccharose → Isomaltulose kann die Trehalulose-Bildung naturgemäß ebenfalls aus dem „closed-shell“-Intermediat **25** heraus erfolgen, in dem beide Monosaccharid-Einheiten in Reaktionsabstand zueinander bleiben. Ergebnis dieser 2'-O→1'-O-Glucosyl-Verschiebung ist dann die in-situ-Generierung der β-furanoiden Form **27a**, die sich dann mit den anderen Tautomeren ins Gleichgewicht setzt [in Wasser bei 20 °C: 71 % β-p (**27b**), 21 % β-f (**27a**), 6 % α-f, und 2 % α-p [44]]. Gewisse Befunde sprechen jedoch gegen diesen „closed-shell“-Prozeß für 1→**27a**, so z.B. die Beobachtung, daß Trehalulose immer dann in nennenswertem Umfang gebildet wird, wenn die *Protaminobacter rubrum*-Enzymkonzentration gering ist [45], folglich die Bedingungen vorliegen, unter denen das Substrat (zunächst Saccharose, dann das Intermediat **25**) aus der Enzymtasche der involvierten Glucosyltransferase verstärkt herausdiffundiert. Dies aber bedingt die Freisetzung der Fructose in zunächst furanoider Form, die sich in Wasser jedoch schnell mit den anderen Tautomeren ins Gleichgewicht setzt. In die-

Whilst this glucosyl shift is readily comprehensible by the chemical formulae **1**→**25**→**26**, an even more impressive visualization is provided by the ball-and-stick model/contact surface presentations in Fig. 11, in which the water molecule bridged between the monosaccharide halves of sucrose is accentuated; it is clearly evident, that in the course of this transition the compact shape of the sucrose molecule is lost in favor of the longish-extended form of isomaltulose (**26**), depicted here in its X-ray derived [39] molecular geometry.

The closed shell intermediate **25** – on visual inspection at least – provides another sterically favorable possibility for a glucosyl transfer, namely a 2'-O→1'-O-glucosyl shift, thereby producing trehalulose (**27**), an α(1^s→1')-linked sucrose isomer. This is, indeed, observed as action of the *Protaminobacter rubrum*-transferase on either sucrose [40] or isomaltulose [41] that generates under suitable conditions up to 30% trehalulose (**27**). Certain yeast cells also seem to have a transglucosidase that effects the conversion (→**27**) [42]; most efficiently it is carried out with enzyme preparations from *Pseudomonas mesoacidophila* or *Agrobacterium radiobacter* which convert sucrose into trehalulose in yields of 90% [43].

Mechanistically, the generation of trehalulose (**27**) from sucrose proceeds similar to the conversion **1**→**26**, i.e. via the closed shell transition state **25**, in which both monosaccharide portions stay in reaction distance to each other; thereby, the 2'-O→1'-O-glucosyl shift generates *in situ* the β-furanoid form **27a** that equilibrates with its other tautomers [71% β-p (**27b**), 21% β-f (**27a**), 6% α-f, and 2% α-p in aqueous solution at 20°C [44]]. However, there are certain findings – e.g. the observation [45] that a low enzyme concentration of *Protaminobacter rubrum* substantially favors trehalulose formation – that it may not be elaborated in a closed shell process. Under low enzyme concentrations, the substrate (sucrose at first, then intermediate **25**) is more likely to diffuse out of the binding site within the enzyme pocket, thus liberating fructose in its furanoid form, which then rapidly equilibrates with its other tautomers. As the equilibrium mixture mainly contains the β-pyranoid form (80%, [46]), it seems obvious that the primary hydroxyl group in the β-p-tautomer (the only available) is preferably glucosylated to yield trehalulose (**27b**).

sem Gleichgewicht ist die β -pyranoid Form hochbevorzugt (80 %, [46]), und es erscheint einleuchtend, daß deren primäre Hydroxylgruppe – de facto die Einzige im β -*p* Tautomeren vorhandene – dann bevorzugt unter Bildung der Trehalulose **27** glucosyliert wird.

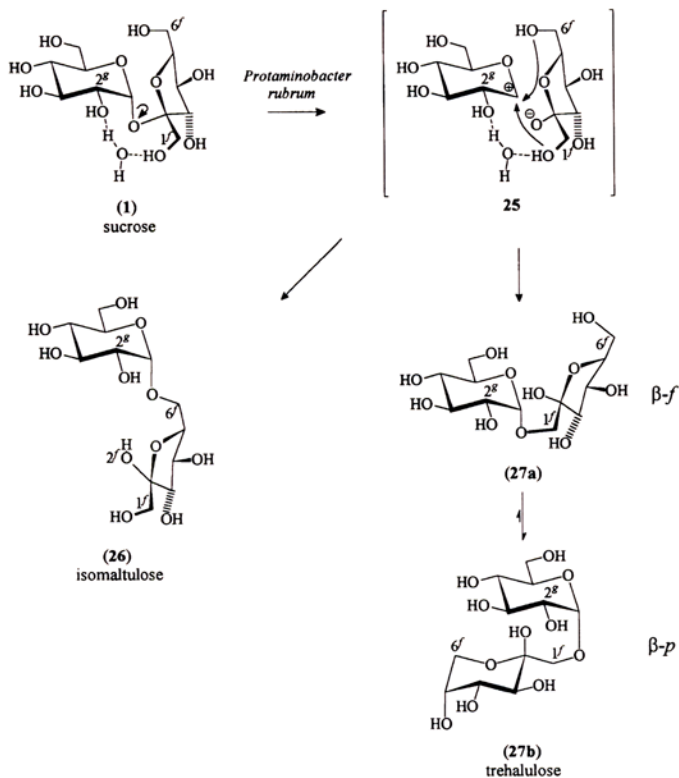


Abb. 10: Die *Protaminobacter rubrum*-induzierte Glucosyl-Verschiebung verläuft mit hoher Wahrscheinlichkeit über einen „closed-shell“-Übergangszustand des Typs **25**, in dem bedingt durch die Wasserbrücke zwischen 2'-O und 1'-OH beide Monosaccharid-Hälften als Ionenpaar aus Glucosyl-Kation und Fructosyl-Anion vorliegen, mit 6'-OH und der 1'-OH in sterisch günstiger Anordnung zum C-1 der Glucose; Transfer des Glucosyl-Rests auf die 6'-OH generiert Isomaltulose (**1**→**25**→**26**), auf die 1'-OH entsprechend die Trehalulose (**1**→**25**→**27**). Während in der Isomaltulose (**26**) der Fructose-Teil furanoid fixiert ist, lagert sich die aus **25** zunächst *in situ* gebildete furanoide Form der Trehalulose (**27a**) mit dem stabileren pyranoiden Tautomer (β -*p*-Form, **27b**) ins Gleichgewicht; so enthält eine wäßrige Lösung bei 20 °C im wesentlichen die abgebildeten β -*p*- (**27b**, 71 %) und β -*f*-Tautomere (**27a**, 21 %) [44].

Fig. 10: The *Protaminobacter rubrum*-induced glucosyl-shift proceeds most likely via a closed-shell transition state of type **25**. Due to the water bridge between 2'-O and 1'-OH, both monosaccharide portions exist as an ion pair of glucosyl-cation and fructosyl-anion, where the 6'-OH and 1'-OH are sterically close to the glucosyl-C-1. A transfer of the glucosyl residue to the 6'-OH generates isomaltulose (**1**→**25**→**26**) while trehalulose (**1**→**25**→**27**) is obtained by a shift towards 1'-OH. In isomaltulose (**26**), the fructose portion is fixed in furanoid form, whereas in trehalulose the furanoid form (**27a**) generated *in situ* rearranges to the more stable pyranoid tautomer (β -*p*-form, **27b**), an aqueous solution at 20 °C consists mainly of the β -*p*- (**27b**, 71%) and β -*f*-tautomers (**27a**, 21%) [44].

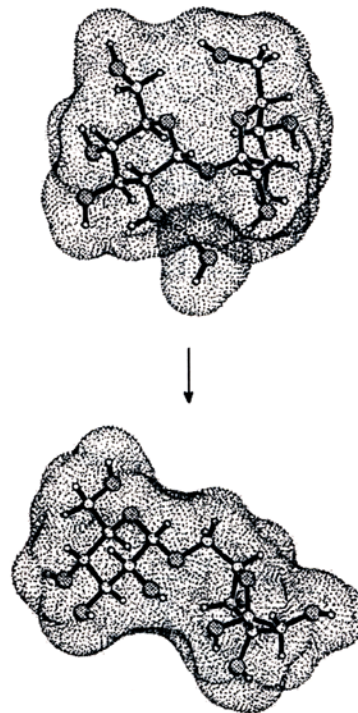


Abb. 11: Computersimulation der 2'-O→6'-O-Glucosyl-Verschiebung in der Saccharose (oben mit Wasserbrücke), die zur Isomaltulose (**26**) führt. Deutlich wird hier vor allem durch die dem Kugel-Stab-Modell überlagerten Kontaktoberflächen (in gepunkteter Form), daß die überaus kompakte äußere Form der Saccharose bei dieser Glucosyl-Verschiebung übergeht in die länglich-extendede der Isomaltulose, die hier in der sich aus der Röntgenstruktur [39] ergebenden molekularen Geometrie modelliert ist.

Fig. 11: Computer simulation of the 2'-O→6'-O-glucosyl shift of sucrose (water bridge included) to isomaltulose (**26**). As evident from the ball-and-stick model with contact surfaces (in dotted form), the very compact shape of sucrose is converted into the more extended one of isomaltulose, depicted here in its solid-state geometry derived from the X-ray structure [39].

6.2 Ensuing chemistry of isomaltulose

The industrial production of isomaltulose on a 25,000 t/a scale [37] made it a particularly lucrative target for exploiting its chemistry towards disaccharide intermediates with industrial application profiles. Indeed, a series of systematic investigations towards this end have led to some promising results already. For example, the air oxidation of **26** in strongly alkaline solution (KOH) gives the potassium salt of the next lower aldonic acid, i.e. glucosyl- α (1→5)-D-arabinonic acid (GPA), isolable as the potassium salt or, after neutralization, as the lactone **28** in high yields each [47–51]. Amidation of the GPA-lactone **28** with long-chain amines, e.g. the C₈-, C₁₂-, and C₁₈-“fat amines”, provided the GPA-amides **29–31**, which not only exhibit promising detergent profiles [49] but surprising liquid crystalline properties, such as S_{Ad}-phases over a broad temperature range (cf. Table 1) [52]. Thereby, the X-ray-derived length of molecules are distinctly larger than those calculated for the extended, non-associated species [52], which suggests the formation of dimers in which sections of the two molecules are partially overlapped. Studies towards the clarification of these unusual molecular aggregations are being pursued.

Reductive amination of isomaltulose with hydrazine on nickel catalysts smoothly generates a mixture of glucosyl- α (1→6)-2-amino-2-deoxy-D-glucitol and the respective D-mannitol isomer [50, 53,

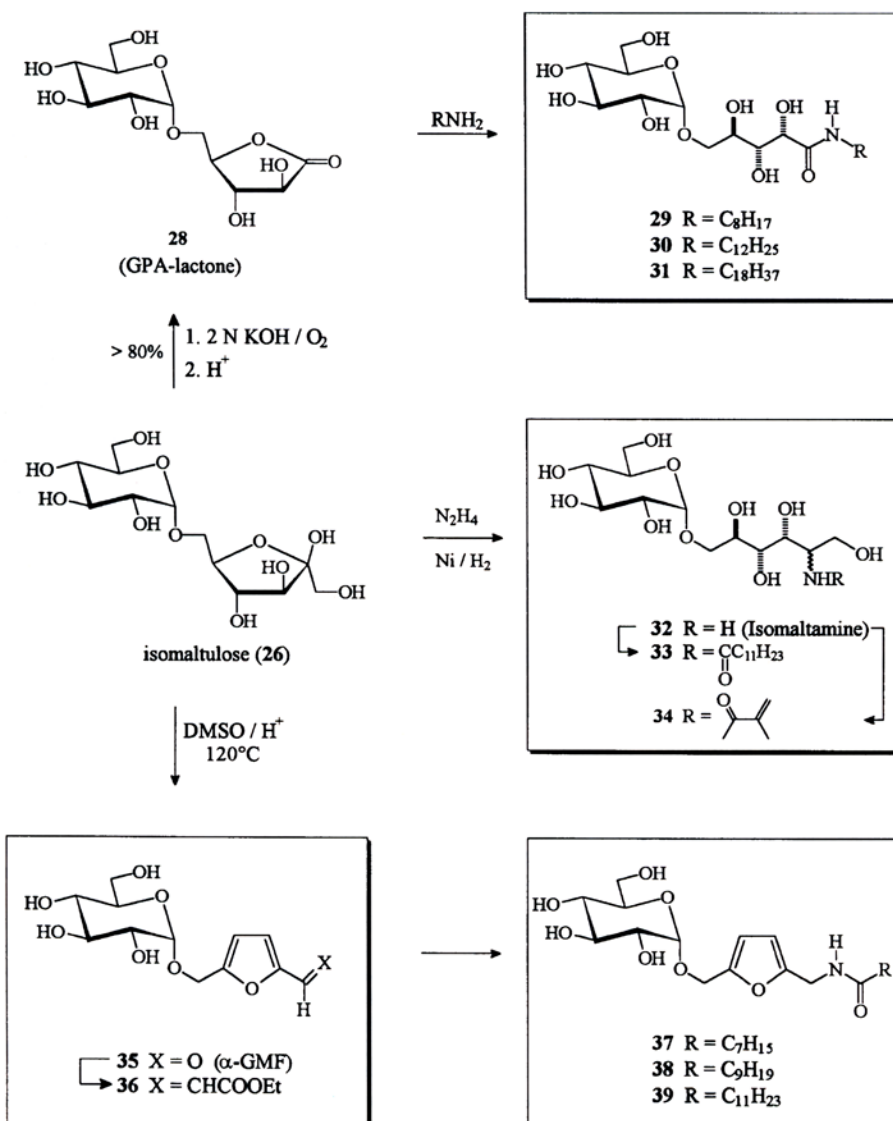
6.2 Folgechemie der Isomaltulose

Aufgrund ihrer industriellen Herstellung in einer Größenordnung von 25 000 t/a [37] stand Isomaltulose (**26**) als Rohstoff in ausreichender Menge zur Verfügung, was eine systematische Evaluation ihrer Folgechemie nahelegte. Tatsächlich konnten durch gezielte Untersuchungen in dieser Richtung bereits einige Zwischenprodukte mit vielversprechenden, industriellen Anwendungsprofilen entwickelt werden. So liefert die Oxidation von **26** in alkalischer Lösung mit Sauerstoff glatt die um ein C-Atom kürzere Glucosyl-Arabinonsäure (GPA), die entweder als Kalium-Salz, oder nach Neutralisation als Lacton **28** isoliert werden kann [47–51]. Dessen Amidierung mit langkettigen Aminen, z.B. den C₈-, C₁₂- und C₁₈-„Fettaminen“, führte zu den GPA-Amiden **29** bis **31**, die nicht nur interessante Tensidprofile aufweisen [49], sondern überraschende flüssigkristalline Eigenschaften: sie bilden S_{Ad}-Phasen über einen breiten Temperaturbereich (vgl. Tab. 1) [52]. Hierbei sind die röntgenographisch bestimmten Moleküllängen deutlich größer als die für eine extendierte, nicht assoziierte Molekül-Spezies berechneten [52], was auf eine Dimerenbildung mit partieller Überlappung von Bereichen zweier Moleküle schließen läßt. Untersuchungen zur Klärung dieser außergewöhnlichen Molekül-Aggregationen sind im Gange.

Reduktive Aminierung von Isomaltulose an Nickel-Katalysatoren, vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin, führt zu einem Gemisch von Glucosyl-α(1→6)-2-amino-2-desoxy-D-glucitol und dem entsprechenden D-Mannitol-Isomer, das in Analogie zum Isomalt (Palatinit®) als Isomaltamin **32** (oder Palatinamin) bezeichnet werden kann [50, 53, 54]. Als ausgesprochen hydrophiles Amin eines Disac-

54] – a 1:1 mixture, that most appropriately is termed isomaltamine (**32**, or palatinamine) in analogy to isomalt®. As a pronouncedly hydrophilic amine of a disaccharide alcohol, **32** is a versatile intermediate for further derivatization, e.g. with fatty acid halides to non-ionic, biologically easily degradable detergents of type **33** [53], or with methacrylic acid derivatives to provide polymerizable acrylamido-disaccharides of type **34** [54].

Another, industrially relevant ensuing reaction of isomaltulose comprises its ready conversion into 5-glucosyloxymethyl-furfural (α-GMF, **35**) by acidic dehydration of the fructose portion under conditions that retain the intersaccharidic linkage [55]. This process, i.e. **26**→**35** can also be performed in a continuous flow reactor [56]. As a glucosylated HMF, **35** provides a rich ensuing chemistry towards products with broad application profiles [55]: reductive amination smoothly generates the α-GMF-amine, which by N-acylation with fatty acids affords compounds of type **37–39**, i.e. non-ionic surface-active agents, in which the hydrophobic fat-alkyl residue and the hydrophilic glucose part are separated by a quasi-aromatic spacer [55]. Of similar importance appear to be α-GMF-derived acrylic acid esters, e.g. **36** [55], as their polymerization are expected to yield novel, hydrophilic polymers with interesting performance profiles.



charidalkohols ist **32** ein vielseitiges Zwischenprodukt zur weiteren Derivatisierung, z.B. mit Fettsäurehalogeniden zu nicht-ionischen, biologisch leicht abbaubaren Detergentien des Typs **33** [53], oder mit Methacrylsäure-Derivaten zu polymerisierfähigen Acrylamido-Di-sacchariden des Typs **34** [54].

Eine weitere industriell relevante Folgeraktion der Isomaltulose ist ihre überraschend glatte Überführung in 5-Glucosyloxymethyl-furfural (α -GMF, **35**) durch saure Dehydratisierung des Fructose-Teils, und zwar unter Bedingungen, unter denen die säure-labile Intersaccharid-Bindung erhalten bleibt [55]. Dieser Prozeß läßt sich auch in einem Durchflußreaktor durchführen, d.h. kann kontinuierlich gestaltet werden [56]. Als glucosyliertes HMF ist **35** zahlreicher Folge-reaktionen zu Produkten mit breiten Anwendungsprofilen [55] fähig. Reduktive Aminierung liefert glatt das α -GMF-Amin, das durch *N*-Acylierung mit Fettsäuren in Verbindungen des Typs **37** bis **39** übergeführt werden kann – nicht-ionische Tenside, in denen der hydrophobe Fettsäurerest und der hydrophile Glucose-Teil durch einen quasi-aromatischen „Spacer“ getrennt sind [55]. Von Bedeutung sind auch α -GMF-derivierte Acrylsäurereste, z.B. **36** [55], deren Polymerisation neue, hydrophile Polymere mit interessanten Eigen-schaftsprofilen erwarten lassen.

7 Ausblick

Die hier ausgehend von Saccharose beschriebenen Einstiegsreaktionen bzw. nachfolgenden Umwandlungen zu vielseitig verwendbaren Zwischenprodukten erfüllen wichtige, für ihre potentielle industrielle Nutzung essentielle Praktikabilitätskriterien: Verwendung einfacher Reagenzien, Verzicht auf Schutzgruppen – oder wenn unum-gänglich, einfache – Erhalt stabiler, leicht zu reinigender Produkte in vertretbarer Stufenzahl. Trotz der Fülle der hier beschriebenen neuen Folgereaktionen ist das der Saccharose inhärente, synthetische Po-tential jedoch keineswegs ausgeschöpft; zahllose weitere, durch An-wendung moderner Methodologien denkbare Reaktionsmöglichkei-ten harren ihrer Bearbeitung – eine Situation, die global für alle Koh-lenhydrate gilt. Nur durch Grundlagenforschung im gesamten Spek-trum aussichtsreicher Anwendungsmöglichkeiten kann die Wettbe-werbsfähigkeit der Saccharose und anderer technisch verfügbarer niedermolekularer Kohlenhydrate entscheidend verbessert werden. Allerdings dürfte hierzu erforderlich sein, daß sich die chemische Industrie an einer auf breiter Basis durchzuführenden Grundlagen-forschung aktiv beteiligt, und nicht, wie bislang, im wesentlichen darauf wartet, in akademischen Institutionen zu erarbeitende Ergeb-nisse, sofern industriell interessant, in den technischen Maßstab um-zusetzen mit dem Ziel einer schnellen, gewinnbringenden Vermark-tung.

In dem Bestreben, fossile Rohstoffe durch nachwachsende zu erset-zen, ist es sicher unrealistisch zu versuchen, Produkte, die aus Erdöl, Erdgas oder Kohle effizient und ökonomisch gut machbar sind, aus regenerierbarer Biomasse herstellen zu wollen. Die sich aus der Ge-samtsituation zwingend ergebende Zielsetzung ist eine andere, näm-lich *Produkte mit analogem Verwendungsprofil zu entwickeln, nicht dieselben*. Nur dann sind ökonomisch tragfähige Alternativen zu den petrochemischen Produkten zu erwarten. Die Aussichten dafür sind gut, wenn man bereit ist, mehr in Grundlagenforschung zu investie-ren, was notwendigerweise auch Geduld beinhaltet – Geduld bis man die Früchte dessen, was nachwächst, in veredelte Form überführt, genießen kann. Wie der hier vorgestellte Einsatz moderner Molecu-lar-Modelling-Verfahren und die dadurch möglich gewordene wirk-lichkeitsnahe Simulation chemischer Reaktivitäten nachhaltig be-legt, läßt sich heute Forschung zur Erschließung des Rohstoffpoten-tials von Saccharose konkreter als je zuvor planen – nicht aber ihre Ergebnisse, und noch weniger, wann sich diese einstellen werden.

Dank

Wir danken der Südzucker AG Mannheim/Ochsenfurt für die nachhaltige Unterstützung, wodurch wesentliche Teile dieser Untersuchungen über-haupt erst ermöglicht wurden. Zu besonderem Dank verpflichtet sind wir Herrn Dr. *M. Kunz*, Zentralabteilung Forschung, Entwicklung und Ser-

Tab. 1: Phasenübergänge der GPA-Amide **29–31**
Table 1: Phase transitions of the GPA-amides **29–31**

Verbindung Compound	mesomorphe Daten K					Moleküllänge in nm berechnet gefunden	
	Mesomorphic data K					Length of molecules in nm calculated found	
29 (octyl)	C	336	S _{Ad}	406	I	2.28	3.37
30 (dodecyl)	C	326	S _{Ad}	473	I	2.80	4.40
31 (octadecyl)	C	373	S _{Ad}	423	I	3.48	5.23

7 Outlook

The entry reactions for sucrose described here, as well as the subse-quent reaction sequences leading to versatile intermediates, fulfill the criteria of practicality essential for their industrial utilization, as there are: use of simple reagents, renunciation of protecting groups, or if unavoidable simple ones, and acquisition of stable, readily purifiable products in a minimum number of steps and rea-sonable overall yields. Despite of the new entry reactions advanced here, however, the synthetic potential inherent in sucrose is far from being fully exploited; numerous further reactions are conceiv-able through application of modern methodologies, and wait for elaboration – a situation that holds globally for all carbohydrates. This, unambiguously, points towards broad-scale, practicality-ori-ented basic research to be performed in the entire spectrum of promising applications, in order to decisively improve the competi-tiveness of sucrose and other, well-accessible low molecular-weight carbohydrates as basic organic raw materials. A pre-condi-tion for auspicious advances towards this end is, however, that the chemical industry becomes actively engaged in the basic research to be performed and gives up its present wait-and-see attitude: wait for industrially interesting results elaborated at academic institu-tions, and only then start their technical exploitation towards lucra-tively marketable products.

In striving for the replacement of fossile raw materials by those an-nually regrowing, it would be an unrealistic strategy trying to gen-erate from biomass – and carbohydrates are over 95% thereof – the very same basic chemicals that are well accessible from petrochem-ical sources. The objective emerging from the present scenario is another one, the only reasonable one, in fact: development of prod-ucts from renewable resources with analogous industrial applica-tion profiles and with as little alteration of their structural frame-work as possible. Only then economically sound alternatives to petrochemically derived products will become available. The pros-pects are promising, if one is prepared to substantially invest into basic research, which necessarily requires patience – patience until the "fruits" from renewables brought in value-added form, can be harvested. As evidenced by the utilization of modern molecular modelling techniques for the simulation of chemical reactivities of sucrose, basic research towards exploitation of its potential as an organic raw material may be planned more effectively than ever before – not the results, however, and even less, when they are to materialize.

Acknowledgment

The authors wish to thank the Südzucker AG, Mannheim/Ochsenfurt, for persistent support, which major portions of our own work described in this account. Very special thanks go to Dr. *M. Kunz*, Südzucker Re-search Laboratories, Offstein, for many stimulating discussions of these topics, and Prof. Dr. *J. Brickmann*, Institut für Physikalische Chemie, Technische Hochschule Darmstadt, for generously providing us access to his MOLCAD modelling software package [29] and his sophisticated computational facilities. Our thanks are also due to the Bundesministeri-um für Forschung und Technologie (BMFT Grant BEO 22 031 19251 A, until 1992) and the Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten (BML Grant 93 NR 144, starting 1995), for supporting parts of these studies.

vices der Südzucker AG Mannheim/Ochsenfurt, Offstein, für zahlreiche stimulierende Diskussionen und Herrn Prof. Dr. J. Brickmann, Institut für Physikalische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt, für die Nutzung seines MOLCAD Programms [29] und seiner hervorragenden Computereinrichtungen. Für die Teilförderung dieser Arbeiten gilt unser Dank auch dem Bundesministerium für Forschung und Technik (BMFT-Vorhaben BEO 22 0319251 A, bis 1992) und dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten (BML-Vorhaben 93 NR 144, ab 1995).

Literatur/References

- Lichtenthaler, F.W.; Immel, S.: Towards Understanding Formation and Stability of Cyclodextrin-Inclusion Complexes: Computation and Visualization of their Lipophilicity Patterns. *Starch/Stärke* 48 (1996) in press
- Introductory dedicational metaphor. In: *Hugill, A.*: Sugar and all That. A History of Tate & Lyle. Gentry Books, London 1978
- Lichtenthaler, F.W.: Perspektiven in der Nutzung niedermolekularer Kohlenhydrate für die chemische Industrie. *Zuckerind.* 116 (1991) 701–712
- Lichtenthaler, F.W.: Synthesebausteine aus Disacchariden. In: *Nachwachsende Rohstoffe – Perspektiven für die Chemie*. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten, Landwirtschaftsverlag, Münster 1994, 149–165
- Lichtenthaler, F.W.; Immel, S.; Martin, D.; Müller, V.: Some Disaccharide-derived Building Blocks of Potential Industrial Utility. *Starch/Stärke* 44 (1992) 445–456
- Buchholz, K.; Stoppok, E.; Matalla, K.; Reh, K.-D.; Jördening, H.J.: Enzymatic Sucrose Modification and Saccharide Synthesis. In: *Lichtenthaler, F.W.* (Ed.): *Carbohydrates as Organic Raw Materials*. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1991, 155–168
- Stoppok, E.; Matalla, K.; Buchholz, K.: Microbial Modification of Sugars as Building Blocks for Chemicals. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 36 (1992) 604–610
- Pietsch, M.; Walter, M.; Buchholz, K.: Regioselective Synthesis of New Sucrose Derivatives via 3-Ketosucrose. *Carbohydr. Res.* 254 (1994) 183–194
- Riva, S.: Enzymatic Synthesis of Carbohydrate Esters. In: *C.E. Akoh, B.G. Swanson* (Eds.): *Carbohydrate Polyesters as Fat Substitutes*. Dekker, New York/Basel 1994, 37–64
- Riva, S.; Chopineau, J.; Kieboom, A.P.G.; Klivanov, A.M.: Protease-catalyzed Regioselective Esterification of Sugars in Anhydrous Dimethylformamide. *J. Amer. Chem. Soc.* 110 (1988) 584–589
- Carrera, G.; Riva, S.; Secundo, F.; Danielli, B.: Enzymatic Synthesis of various 1'-O-Sucrose Esters. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1989) 1057–1061
- James, C.E.; Hough, L.; Khan, R.: Sucrose and its Derivatives. *Progr. Chem. Org. Natural Products.* 55 (1989) 117–184
- Hough, L.: Applications of the Chemistry of Sucrose. In: *Lichtenthaler, F.W.* (Ed.): *Carbohydrates as Organic Raw Materials*. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1991, 33–55
- Fritsche-Lang, W.; Schlingmann, M.: Preparation of Sucrose-tricarboxylic Acid. DE 35 35 720 A1, Hoechst AG 1985; *Chem. Abstr.* 107 (1985) 10759408v
- Edye, L.A.; Meehan, G.V.; Richards, G.N.: Platinum-catalyzed Oxidation of Sucrose. *J. Carbohydr. Chem.* 10 (1991) 11–23
- Edye, L.A.; Meehan, G.V.; Richards, G.N.: Influence of Temperature and pH on the Platinum-catalyzed Oxidation of Sucrose. *J. Carbohydr. Chem.* 13 (1994) 273–283
- Kunz, M.; Puke, H.; Recker, C.; Scheiwe, L.; Kowalczyk, J.: Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung von mono-oxidierten Produkten aus Kohlenhydraten. DE 43 07 388 A1, Südzucker AG 1993; *Chem. Abstr.* 122 (1995) 56411q
- Kunz, M.; Schwarz, A.; Kowalczyk, J.: Preparation of Sucrose-6,6'-dicarboxylic Acid. Patent, Südzucker AG, pending
- Anisuzzaman, A.K.M.; Whistler, R.L.: Selective Replacement of Primary Hydroxyl Groups by Halogen. *Carbohydr. Res.* 61 (1978) 511–518
- Raadt, A. de; Stütz, A.E.: A Simple Convergent Synthesis of a Mannosidase Inhibitor from Sucrose. *Tetrahedron Lett.* 33 (1992) 189–192
- Chowdhary, M.S.; Hough, L.; Richardson, A.C.: The Selective Pivaloylation of Sucrose. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1984) 414–427
- Lichtenthaler, F.W.; Immel, S.: Computersimulation of Chemical and Biological Properties of Sucrose, the Cyclodextrins and of Amylose. *Int. Sugar J.* 97 (1995) 12–22
- Lindner, H.J.: Closed Shell PI-SCF-LCAO-MO Molecular Mechanics Program (PIMM88). Technische Hochschule Darmstadt, 1988; *Smith, A.E.; Lindner, H.J.*: π -SCF-Molecular Mechanics PIMM: Formulation, Parameters, Applications. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* 5 (1991) 235–262
- Immel, S.; Lichtenthaler, F.W.: The Conformation of Sucrose in Water: A Molecular Dynamics Approach. *Liebigs Ann. Chem.* (1995) 1925–1937
- Christofides, J.C.; Davies, D.B.: Co-operative and Competitive Hydrogen Bonding in Sucrose determined by SIMPLE ^1H N.M.R. Spectroscopy. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1985) 1533–1534
- Poppe, L.; Halbeek, H. van: The Rigidity of Sucrose: Just an Illusion? *J. Amer. Chem. Soc.* 114 (1992) 1092–1094
- Adams, B.; Lerner, L.: Observation of Hydroxyl Protons of Sucrose in Aqueous Solution: No Evidence for Persistent Intramolecular Hydrogen Bonds. *J. Amer. Chem. Soc.* 114 (1992) 4827–4829
- Reinefeld, E.; Heincke, K.D.: Selektive O-Alkylierung von Saccharose. *Chem. Ber.* 104 (1971) 265–269
- a) *Brickmann, J.*: Molecular Graphics – How to see a Molecular Scenario with the Eyes of a Molecule. *J. Chim. Phys.* 89 (1992) 1709–1721; b) *Waldherr-Teschner, M.; Goetze, T.; Heiden, W.; Knoblauch, M.; Vollhardt, H.; Brickmann, J.*: – MOLCAD – Computer Aided Visualization and Manipulation of Models in Molecular Science. In: *Post, F.H.; Hin, A.J.S.* (Eds.): *Advances in Scientific Visualization*. Springer, Heidelberg 1992, 58–67; c) *Brickmann, J.; Goetze, T.; Heiden, W.; Moeckel, G.; Reiling, S.; Vollhardt, H.; Zachmann, C.D.*: Interactive Visualization of Molecular Scenarios with MOLCAD/SYBYL. In: *Bowie, J.E.* (Ed.): *Data Visualization in Molecular Science – Tools for Insight and Innovation*. Addison-Wesley Publ., Reading, Mass. 1995, 83–97

- Lichtenthaler, F.W.; Immel, S.; Pokinskyj, P.: Selective 2-O-Benzoylation of Sucrose: A Facile Entry to its 2-Keto- and 2-Deoxy Derivatives, and to Sucrosamine. *Liebigs Ann. Chem.* (1995) 1939–1947
- Koto, S.; Inada, S.; Ogawa, H.; Zen, S.: Synthesis of 2-Amino-2-deoxy- α -D-glucopyranosyl β -D-fructofuranoside (2-Amino-2-deoxy-sucrose) via Koenigs-Knorr Reaction. *Carbohydr. Res.* 109 (1982) 276–281
- Delrot, S.; Roques, N.; Descotes, G.; Mentech, J.: Recognition of some Deoxy Derivatives of Sucrose by the Sucrose Transporter of the Plant Plasma Membrane. *Plant Physiol. Biochem.* 29 (1991) 25–29
- Mondel, S.: Dissertation. Technische Hochschule Darmstadt, to be submitted
- Pokinskyj, P.: Dissertation. Technische Hochschule Darmstadt, 1996
- Simiand, C.; Driguez, H.: Synthesis of Sucrose Analogues Modified at Position 4. *J. Carbohydr. Chem.* 14 (1995) 977–983
- Schiweck, H.; Munir, M.; Rapp, K.M.; Schneider, B.; Vogel, M.: New Developments in the Use of Sucrose as an Industrial Bulk Chemical. In: *Lichtenthaler, F.W.* (Ed.): *Carbohydrates as Organic Raw Materials*. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1991, 57–94
- Kunz, M.: Isomaltulose, Trehalulose, and Isomalt. *Ullmann's Encyclopedia Ind. Chem., Vol. A25* (1994) 426–428
- Weidenhagen, R.; Lorenz, S.: Palatinose, ein neues bakterielles Umwandlungsprodukt der Saccharose. *Angew. Chem.* 69 (1957) 641; *Z. Zuckerind.* 7 (1957) 533–534
- Dreissig, W.; Luger, P.: Die Strukturbestimmung der Isomaltulose. *Acta Cryst. B29* (1973) 514–521
- Munir, M.; Schneider, B.; Schiweck, H.: 1-O- α -D-Glucopyranosyl-D-fructose; Darstellung aus Saccharose und ihre Reduktion zu 1-O- α -D-Glucopyranosyl-D-glucitol. *Carbohydr. Res.* 164 (1987) 477–485
- Munir, M.: Verfahren zur Herstellung von 1-O- $(\alpha$ -D-Glucopyranosyl)-D-fructose und ihre Verwendung als Süßungsmittel. DE 32 41 788 A1 (Süddeutsche Zucker AG), 1982; *Chem. Abstr.* 101 (1984) 88842p
- Avigad, G.: Synthesis of Glucosylfructoses by the Action of a Yeast α -Glucosidase. *Biochem. J.* 73 (1959) 587–593
- Sugitani, T.; Tsuyuki, K.; Miyata, Y.; Ebashi, T.; Okui, H.; Nakajima, Y.; Sawada, K.: Enzymatic Preparation of Trehalulose and Isomaltulose from Sucrose. EP 483 755, Mitsui Sugar Co./Südzucker AG 1990; *Chem. Abstr.* 117 (1992) 110105e
- Lichtenthaler, F.W.; Rönninger, S.: α -D-Glucopyranosyl-D-fructoses: Distribution of Furanoid and Pyranoid Tautomers in Water, Dimethyl Sulphoxide, and Pyridine. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* (1990) 1489–1497
- Kunz, M.: Personal Communication
- Schneider, B.; Lichtenthaler, F.W.; Steinle, G.; Schiweck, H.: Distribution of Furanoid and Pyranoid Tautomers of D-Fructose in Water, Dimethyl Sulfoxide, and Pyridine. *Liebigs Ann. Chem.* (1985) 2443–2453
- Lichtenthaler, F.W.; Klimesch, R.: Derivate und Reduktionsprodukte der D-Glucosyl- α (1 \rightarrow 5)-D-arabonsäure. DE 32 48 404 A1, Süddeutsche Zucker AG 1982; *Chem. Abstr.* 102 (1985) 7034x
- Röger, H.; Puke, H.; Kunz, M.: Untersuchungen zur oxidativen Spaltung von reduzierenden Disacchariden. *Zuckerind.* 115 (1990) 174–181
- Kunz, M.: Saccharose-Derivate – Zucker als hydrophiler Baustein. *Zuckerind.* 113 (1988) 273–278
- Kunz, M.: Sucrose-based Hydrophilic Building Blocks as Intermediates for the Synthesis of Surfactants and Polymers. In: *Lichtenthaler, F.W.* (Ed.): *Carbohydrates as Organic Raw Materials*. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1991, 127–153
- Lichtenthaler, F.W.; Klimesch, R.; Müller, V.; Kunz, M.: Disaccharide Building Blocks from Isomaltulose: Glucosyl- α (1 \rightarrow 5)-D-arabinonic Acid and Ensuing Products. *Liebigs Ann. Chem.* (1993) 975–980
- Haase, W.; Lichtenthaler, F.W.: Unpublished Results
- Klein, J.; Behrens, W.; Kunz, M.: Isomaltamine und deren N-Acyl-Derivate, Verfahren zur deren Herstellung und ihre Verwendung. EP 255 033, Südzucker AG 1987; *Chem. Abstr.* 110 (1989) 95711j
- Kunz, M.: From Sucrose to Semisynthetic Polymers. In: *Descotes, G.* (Ed.): *Carbohydrates as Organic Raw Materials II*. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1993, 133–161
- Lichtenthaler, F.W.; Martin, D.; Weber, T.; Schiweck, H.: 5-(α -D-Glucosyloxymethyl)furfural: Preparation from Isomaltulose and Exploration of its Ensuing Chemistry. *Liebigs Ann. Chem.* (1993) 967–974
- Lichtenthaler, F.W.; Martin, D.; Weber, T.; Schiweck, H.: 5-(α -D-Glucopyranosyloxymethyl)-furan-2-carboxaldehyd, Herstellung aus Isomaltulose und Folgereaktionen. DE 39 36 522 A1, Südzucker AG 1989; *Chem. Abstr.* 115 (1991) 92826t

Eingegangen am 18. Dezember 1995

Le saccharose, matière première organique renouvelable: Nouvelles réactions d'entrée sélectives à l'aide de simulation par ordinateur de ses conformations de solution et de la réactivité de ses groupes hydroxyles (Résumé)

Le présent travail traite du développement, en vue de l'application, de nouvelles réactions d'entrée hautement sélectives et réalisables dans la pratique pour la dérivation du saccharose au moyen de modélisation moléculaire assistée par ordinateur. Ceci permet non seulement une simulation réaliste de la conformation préférentielle dans les solvants protiques (eau) et aprotiques (DMF, Pyridine) mais aussi de se prononcer sur les réactivités différentes des huit groupements hydroxyles.

A cause de la persistance dans la solution DMF d'une liaison H entre le glucose et le fructose du type $2^{\circ}\text{-O} \cdots \text{HO-1}'$ y $2^{\circ}\text{-O} \cdots \text{HO-3}'$, deux conformations sont privilégiées, dont le potentiel électrostatique engendré MOLCAD (HEP) montre que le groupe 2°-OH est de loin le plus électro-positif, c'est-à-dire le plus acide et donc celui qui est le plus facilement déprotonisé. Cette constatation peut se traduire en application chimique: la déprotonisation du saccharose dans le DMF avec une base molaire et l'interception du monoalkoxyde avec du bromure de benzyle engendre du $2^{\circ}\text{-O-benzyl-saccharose}$ (>80 %) une nouvelle réaction d'entrée hautement sélective qui rend aisément accessible toute une série de produits dérivés 2° : 2-désoxy-saccharose, saccharose-amine, saccharose-2,3-époxyde ainsi que le dihydropyranone énantiopure, tous produits intermédiaires intéressants, susceptibles d'applications industrielles. Une entrée dans le saccharose glucosyle-C-4 modifié est possible via la pivaloylation en heptapivaloate- 4°-OH libre (>50 %) et conduit par oxydation, oxymation, réduction ou β -élimination à une palette analogue de nouveaux produits avec d'intéressants profils d'application.

Une autre réaction d'entrée pour modifier le saccharose qui s'est avérée importante parce que hautement réactive et est déjà réalisée à l'échelle industrielle, c'est la modification enzymatique $2^{\circ}\text{-O} \rightarrow 6^{\circ}\text{-O}$ glucosyle en isomaltulose – une transformation qui peut aisément s'interpréter par la modélisation moléculaire comme un processus en „vase clos“ (closed shell process).

L'isomaltulose est plus facile à transformer que le saccharose en produits intermédiaires intéressants l'industrie, avec un large profil d'application.

L'oxydation par l'air produit du glucosyl- α -(1 \rightarrow 5) acide arabinonique, l'amination réductrice: l'isomaltamine qui sont tous deux convertibles en une étape supplémentaire (amidation avec des amines grasses ou N-acylation avec des acides gras) en produits avec d'intéressantes propriétés de détergents ou de cristaux liquides.

La déshydratation acide conduit en une réaction étonnamment uniforme au glucosyl-oxy-méthyl-furfural (α -GMF) qui, analogue au HMF, donne accès à de nombreuses réactions ultérieures par ex. aux esters α -GMF de l'acide acrylique qui, par polymérisation, sont aptes à fournir de nouveaux polymères biodégradables.

Sacarosa como materia prima orgánica renovable: Reacciones de entrada nuevas selectivas vía simulación por computador de sus conformaciones de solución y de la reactividad de sus hidróxilos (Resumen)

Este trabajo trata del desarrollo orientado a la aplicación de “reacciones de entrada” nuevas, altamente selectivas y practicables para la derivación de sacarosa mediante el modelado molecular ayudado por computador, lo que permite una simulación real de conformaciones preferentes en disolventes próticos (agua) y apróticos (DMF, piridina) así como también informaciones sobre las distintas reactividades de los ocho hidróxilos.

Por enlaces transversales de H, sacarosa se halla en DMF entre glucosa y fructosa del tipo $2^{\circ}\text{-O} \cdots \text{HO-1}'$ y $2^{\circ}\text{-O} \cdots \text{HO-3}'$ en dos conformaciones preferentes, cuyo potencial generado-MOLCAD, molecular y electrostático (MEP) muestra el grupo 2°-OH como la región mayormente electropositiva, o sea, la región más ácida y, por lo tanto, la más fácil de deprotonizar. Esta información pudo ser trasladada a la química práctica: la deprotonización de sacarosa en DMF mediante un mol base y deteniendo el monoalcóxido con bromuro de benzilo conduce a $2^{\circ}\text{-O-bencilosacarosa}$ (>80 %) – una nueva reacción de entrada, la cual hizo accesible una serie de productos 2° importantes: 2-desoxisacarosa, sacarosaamina, sacarosa-2,3-epoxi así como dihidropiranas enantiopuras – productos intermedios muy importantes de alto potencial para la aplicación industrial. Una entrada a derivados de sacarosa modificados por glucosil-C-4 es posible vía pivaloilación a heptapivaloato libre de 4°-OH (>50 %), cuya oxidación, oximación, reducción o β -eliminación muestra una serie similar de productos nuevos de amplia aplicación.

Otra “reacción de entrada” muy importante, altamente selectiva y técnicamente ya realizada para la modificación de sacarosa es el desplazamiento enzimático de $2^{\circ}\text{-O} \rightarrow 6^{\circ}\text{-O}$ -glucosil hacia isomaltulosa – una transformación que se entiende por modelado molecular como un proceso “closed-shell”. Es más fácil transformar industrialmente isomaltulosa que sacarosa a productos intermedios con un alto potencial de aplicación: la oxidación de aire da el ácido arabinónico-glucosil- α -(1 \rightarrow 5) y la aminación reductiva da la isomaltamina, que en una etapa posterior (amidación con aminas grasas o N-acylación con ácidos grasos) son transformables a productos con propiedades cristalinas de agentes tensioactivos y líquidos muy interesantes; la deshidratación ácida conduce a glucosilmetilfurfural (α -GMF), el cual como el HMF es accesible a una serie de reacciones posteriores, por ejemplo, a α -GMF-ésteres acrílicos, cuya polimerización permite contar con nuevos polímeros hidrófilos biológicamente degradables.

Anschrift der Autoren / Authors' address: Prof. Dr. Dr. h.c. F.W. Lichtenthaler, Dipl.-Ing. P. Pokinskyj, Dr. S. Immel, Institut für Organische Chemie, Technische Hochschule Darmstadt, Petersenstraße 22, D-64287 Darmstadt.