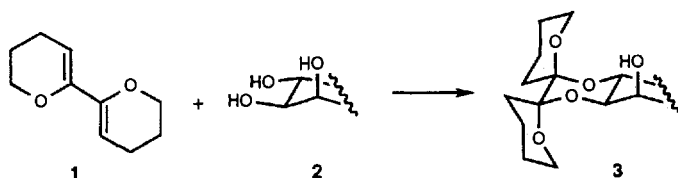


Cyclohexan-1,2-diacetale (CDA): eine neue Schutzgruppe für vicinale Diole in Kohlenhydraten**

Steven V. Ley*, Henning W. M. Pripke und Stuart L. Warriner

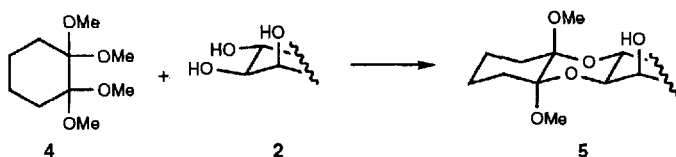
Kürzlich führten wir die Dispiroketal („Dispoke“-) Gruppe als selektive Schutzgruppe für diäquatoriale 1,2-Dioleinheiten in Kohlenhydraten ein (Schema 1)^[1, 2]. Die Regio- und Stereoselektivität der Reaktion von 3,3',4,4'-Tetrahydro-6,6'-bi-2H-pyran (bis-DHP) **1** mit Pyranosiden des Typs **2** kommt durch



Schema 1. Pyranosid nur teilweise gezeichnet.

den stabilisierenden Einfluß der vier anomeren Effekte im entstehenden Dispiroketal **3** und der äquatorialen Anordnung aller vier Alkylsubstituenten der zentralen 1,4-Dioxaneinheit zustande. Obwohl wir mit vielen Kohlenhydraten die ausschließliche Bildung nur eines Isomers beobachteten, waren die Ergebnisse mit wichtigen Zuckern vom *manno*-Typ weniger zufriedenstellend. Die geringen Ausbeuten und das Fehlen von Regioselektivität werden auf die geringe Löslichkeit dieser Verbindungen in Chloroform sowie die Instabilität von **1** bei längerem Erwärmen zurückgeführt^[3].

Um das Konzept weiter zu entwickeln, zogen wir die Verwendung von 1,1,2,2-Tetramethoxycyclohexan **4** als Schutzgruppenreagens für Kohlenhydrate in Betracht (Schema 2). Die

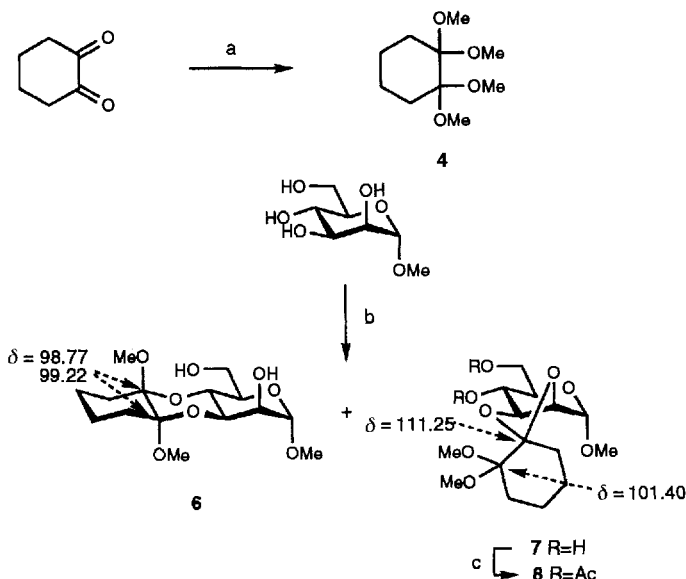


Schema 2. Pyranosid nur teilweise gezeichnet.

Umsetzung von **4** mit **2** sollte selektiv zur Bildung des Cyclohexan-1,2-diacetals **5** führen, wobei die bereits erwähnten Parameter für das Ergebnis der Reaktion maßgebend sein sollten. Um die größtmögliche anomere Stabilisierung zu erlangen, sollten im Produkt **5** beide Methoxygruppen eine axiale Orientierung einnehmen, während die vier sterisch anspruchsvollen Alkylsubstituenten bevorzugt äquatorial orientiert sein sollten. Als Solvens verwendeten wir Methanol, das oft für Acetalisierungen

von Kohlenhydraten benutzt wird^[4]. In diesem Lösungsmittel sollte das Diacetal **5** unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen gebildet werden.

Das Reagens 1,1,2,2-Tetramethoxycyclohexan **4** konnte leicht in 75% Ausbeute aus dem wohlfeilen 1,2-Cyclohexandion durch Umsetzung mit Trimethylorthoformiat in Methanol unter Zusatz einiger Tropfen konz. H₂SO₄ erhalten werden (Schema 3). Zunächst wurde Methyl- α -D-mannosid untersucht, das



Schema 3. Synthese von **4** und Schützen von Methyl- α -D-mannosid: a) MeOH, CH(OMe)₃, kat. H₂SO₄, Rückfluß, 75%; b) **4**, MeOH, CH(OMe)₃, Rückfluß, kat. CSA, 48% **6** und 11% **7**; c) Ac₂O, Pyridin, 97%.

dieses Substrat unter den Standardbedingungen für die Einführung der Dispoke-Gruppe (bis-DHP **1**, CHCl₃, (\pm)-Campher-sulfonsäure (CSA)) nicht reagierte^[2]. Bei Verwendung von 1.4 Äquivalenten **4** in siedendem Methanol mit einer Spur Trimethylorthoformiat und einer katalytischen Menge CSA erhielt man in glatter Reaktion den 3,4-geschützten Zucker **6** als Hauptprodukt der Acetalisierung in 48% Ausbeute. Verbindung **6** wurde durch Umkristallisation aus Diethylether gereinigt und durch eine Röntgenstrukturanalyse charakterisiert^[5]. Eine Reaktion der *cis*-2,3-Dioleinheit fand nur in geringem Ausmaß statt. Das Hauptnebenprodukt^[6] war das Dioxolan **7**, wofür die beträchtliche Tieffeldverschiebung des Signals eines der Acetal-Kohlenstoffatome im ¹³C-NMR-Spektrum (δ = 111.25 und 101.40 in **7** gegenüber δ = 98.77 und 99.22 in **6**) sprach^[7]. Um die Zuordnung zu bestätigen, wurde **7** in das Acetat **8** überführt, das die erwartete Tieffeldverschiebung des H-4-Signals zeigte (H-4: δ = 4.41 in **7**, δ = 5.02 in **8**). Zudem ist das ¹H-NMR-Spektrum dem des Isopropyliden-Analogons sehr ähnlich ($\Delta\delta$ < 0.03, ΔJ < 0.6 Hz)^[8].

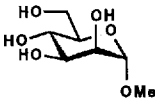
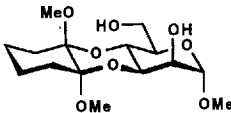
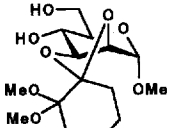
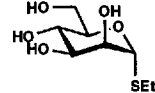
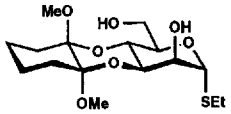
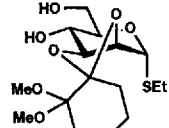
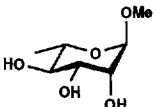
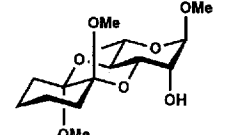
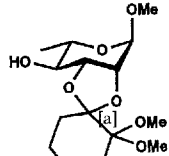
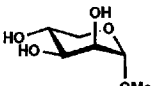
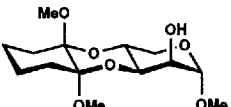
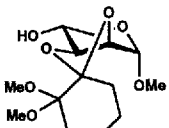
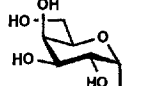
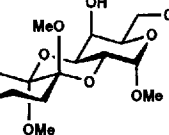
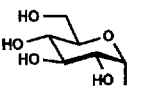
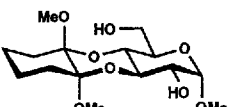
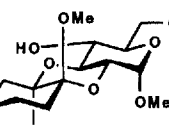
Um die Ausbeute an **6** zu verbessern, wurde das Dioxolan **7** in siedendem Methanol mit einer Spur CSA versetzt. Nach vier Tagen konnte **6** in 35% Ausbeute erhalten und 16% **7** zurückgewonnen werden. Dieses Ergebnis legt nahe, daß die Acetalisierung eine reversible Reaktion ist und das Isomenverhältnis bei unserer langen Reaktionszeit durch thermodynamische Kontrolle bestimmt wird.

Wir überführten weitere Pyranoside in die korrespondierenden Diacetale. Tabelle 1 faßt diese Ergebnisse zusammen und vergleicht sie mit denen der verwandten Dispoke-Methodik^[1, 2, 9, 10]. Es gelang uns, Ethyl-1-thio- α -D-mannopyranosid

[*] Prof. Dr. S. V. Ley, Dr. H. W. M. Pripke, S. L. Warriner
Department of Chemistry, University of Cambridge
Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW (Großbritannien)
Telefax: Int. + 223/336-442

[**] Cyclohexane-1,2-diacetals in Synthesis. 1. Mitteilung. Wir danken Dr. P. Raithby (Universität Cambridge) für die Röntgenstrukturanalyse und Dr. M. Thompson (SmithKline Beecham) für hilfreiche Diskussionen. Diese Arbeit wurde von der Schering Agrochemicals Ltd. (Schering Fellowship in Bio-Organic Chemistry für H. W. M. P.), SmithKline Beecham (Research Studentship für S. L. W.), Pfizer Central Research und BP Research Endowment gefördert.

Tabelle 1. Synthese von CDA- und Dispoke-geschützten einfachen Pyranosiden.

| Zucker | CDA-Schutz | | Dispoke-Schutz | |
|--|--|--|----------------|------|
| | 3,4-geschützt | 2,3-geschützt | 3,4 | 2,3 |
|  |  48 % |  11 % | 0 % | 0 % |
| D-Manno- | 6 | 7 | | |
|  |  53 % |  10 % [a] | 36 % | [b] |
| D-Manno- | 9 | 10 | | |
|  |  74 % |  8 % [a] | 47 % | 32 % |
| L-Rhamno- | 11 | 12 | | |
|  |  45 % |  11 % [a] | 62 % | 0 % |
| D-Lyxo- | 13 | 14 | | |
|  | [c] |  46 % | 0 % | 76 % |
| D-Galacto- | | 15 | | |
|  |  30 % [d] |  50 % [d] | 26 % | 42 % |
| D-Gluco- | 16 | 17 | | |

[a] Verunreinigt mit geringen Mengen anderer Isomere. [b] Weitere Nebenprodukte wurden gebildet, aber noch nicht identifiziert. [c] Eine Vielzahl von Produkten war erkennbar, sie wurden jedoch nicht isoliert. [d] Es wurde ein untrennbares Gemisch von **16** und **17** erhalten.

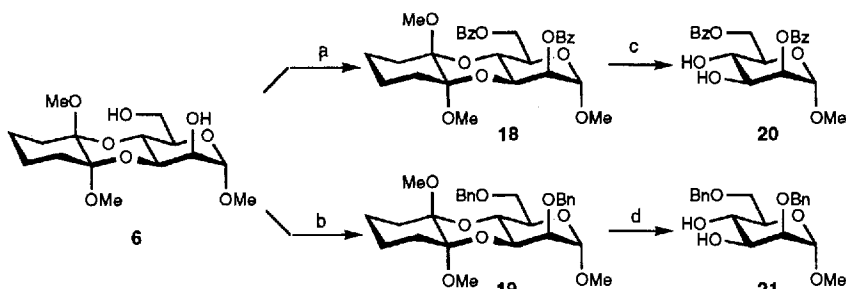
in guter Selektivität und Ausbeute in das kristalline 3,4-geschützte Addukt **9** zu überführen; das Isomer **10** entsteht in 10 % Ausbeute. Methyl- α -L-rhamnopyranosid, das mit der Dispoke-Schutzgruppe ein enttäuschendes 3:2-Gemisch ergab^[1], wurde ebenfalls in hoher Ausbeute in das Diacetal **11** überführt. Auch in diesem Fall ließ sich das 3,4-geschützte Derivat **11** durch eine Kombination von Chromatographie und Umkristallisation leicht von Regioisomeren abtrennen. Mit Methyl- α -D-lyxopyranosid erhielten wir das 3,4-Addukt **13** in 45 % Ausbeute zusammen mit 11 % des Dioxolans **14**. Dies ist der einzige Fall unter den Zuckern mit axial orientierter 2-Hydroxygruppe, wo bis-DHP **1** eine bessere Selektivität und Ausbeute liefert als das Diacetal **4**^[1].

Als nächstes versuchten wir, Methyl- α -D-galactopyranosid zu schützen, das nach der Dispoke-Methode regioselektiv umge-

wandelt werden konnte^[2]. Enttäuschenderweise waren dünn-schichtchromatographisch wesentlich mehr Nebenprodukte zu erkennen als gewöhnlich. Ursache dafür kann die Epimerisierung am anomeren Zentrum sein. Es gelang jedoch, das *trans*-geschützte Addukt **15** in 46 % Ausbeute zu isolieren, obwohl sich in diesem Fall die Trennung von weiteren Isomeren als schwierig erwies. Die Verwendung anderer Lösungsmittel (Acetonitril, Dimethylformamid, CHCl_3) führte weder zu einer Verbesserung der Ausbeute noch der Selektivität der Reaktion. Die gleichen Schwierigkeiten traten auch bei den entsprechenden Arabino- und Fucopyranosiden auf^[1]. Offenbar ist die CDA-Schutzgruppe in *manno*-konfigurierten Pyranosiden überlegen, während die Anwendung der Dispoke-Gruppe für Zucker mit *galacto*-Ringkonfiguration die Methode der Wahl ist. Die beiden Schutzgruppentechniken sind also komplementär.

Methyl- α -D-glucopyranosid reagierte zu einem nicht trennbaren 3:5-Gemisch der entsprechenden 3,4- und 2,3-geschützten Zucker **16** bzw. **17** in 80% Ausbeute. Obwohl es nicht gelang, die Selektivität für eine der beiden *trans*-Dioleinheiten zu erhöhen, war die Ausbeute besser als mit der Dispoke-Schutzgruppe^[9].

Der Nutzen einer Schutzgruppe hängt in hohem Maße davon ab, wie leicht sie sich am Ende einer Synthesesequenz entfernen läßt. Es wurde daher die Reaktivität der CDA-Einheit unter verschiedenen Bedingungen zum Schützen und Entschützen untersucht. Unter Standardbedingungen ließ sich **6** leicht in hoher Ausbeute in das entsprechende Dibenzoat **18** oder den Dibenzylether **19** überführen (Schema 4). Das Entfernen der CDA-Gruppe gelang dann durch Behandeln mit wäßriger Trifluores-



Schema 4. Derivatisierung und Entschützen von **6**: a) BzCl, Pyridin, 94%; b) NaH, DMF, BnBr, *n*Bu₄NI, 78%; c) TFA/H₂O 19:1, 20 min, 96%; d) TFA/H₂O 4:6, 16 h, 86%.

sigsäure (TFA). Mit einem 19:1-TFA/H₂O-Gemisch wurde die CDA-Gruppe in **18** unter Bildung von **20** in 96% Ausbeute in 20 min abgespalten^[12], während ein 4:6-TFA/H₂O-Gemisch **19** in einer glatten Reaktion in 16 h in **21** überführte (Schema 4).

Das neue CDA-Reagens eignet sich vielseitig zum Schützen diäquatorialer 1,2-Diole insbesondere in Zuckern vom *manno*-Typ, bei denen die regioselektive Einführung einer 3,4-Schutzgruppe bisher nur schwer möglich war. Bei Rhamnosiden gelang dies bisher nur über eine vierstufige Sequenz^[13]. Die CDA-Einheit bewirkt zudem eine konformative Rigidität des Zuckerrings, die wie bei Dispoke-Derivaten die Reaktivität einer potentiellen Glycosyldonor-Fluchtgruppe modifizieren sollte^[4]. Das Verhalten CDA-geschützter Zucker bei Glycosylierungen ist in der folgenden Veröffentlichung beschrieben^[15].

Experimentelles

1,1,2,2-Tetramethoxycyclohexan 4: Zu einer Lösung von 1,2-Cyclohexandion (11.2 g, 0.10 mmol) in Methanol (15 mL) und Trimethylorthoformiat (30 mL) wurde unter Rühren konz. Schwefelsäure (acht Tropfen) gegeben. Die entstehende schwarze Lösung wurde 16 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend mit Natriumhydrogencarbonat (ca. 1 g) neutralisiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Merck 9385) gereinigt. Man erhielt **4** als farblose Flüssigkeit (15.3 g, 75%). – ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.31–1.48 (m, 4H), 1.60–1.75 (m, 4H), 3.32 (s, 12H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 21.67, 30.61, 49.25, 102.07.

Typische Acetalisierung: Herstellung von **6** und **7**: Zu einer Lösung von Methyl- α -D-mannopyranosid (3.46 g, 17.8 mmol), **4** (4.60 g, 24.4 mmol) und Trimethylorthoformiat (2.0 mL) in wasserfreiem Methanol (25 mL) wurde unter Rühren CSA (308 mg, 1.33 mmol) gegeben und das Gemisch 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Neutralisation mit NaHCO₃ (ca. 0.5 g) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Merck 9385) gereinigt. Man erhielt **7** (666 mg, 11%) als weißen Schaum sowie leicht verunreinigtes **6**, das durch langsame Kristallisation aus Diethylether unter Bildung von reinem **6** gereinigt wurde (2.83 g, 48%). – **6**: $[\alpha]_D^{25}$ = +191 (*c* = 0.942, CHCl₃); Schmp. 168 °C (Et₂O); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.29–1.43 (m, 2H), 1.45–1.55 (m, 2H), 1.62–1.82 (m, 4H), 2.25 (brt, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.72–3.86 (m, 3H), 3.92 (brs, 1H), 4.14 (dd, *J* = 10.6, 2.9 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 2 \times 10.0 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃,

100 MHz): δ = 21.35 (2 \times), 27.00 (2 \times), 46.79, 46.93, 54.88, 61.41, 63.88, 65.84, 68.83, 70.05, 70.72, 98.77, 99.22, 101.21. **7**: $[\alpha]_D^{25}$ = +19.8 (*c* = 0.89, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.37–1.87 (m, 8H), 2.17 (brt, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.64 (ddd, *J* = 8.4, *J* = 2 \times 4.2 Hz, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 8.3, 6.5, 5.3 Hz, 1H), 3.80–3.86 (m, 2H), 4.30 (dd, *J* = 2 \times 6.4 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 21.59, 22.89, 30.71, 35.68, 49.13, 49.98, 55.23, 62.89, 69.56, 70.17, 78.37, 98.92, 101.40, 111.25.

Eingegangen am 7. Juni 1994 [Z 7006]

- [1] S. V. Ley, R. Leslie, P. D. Tiffin, M. Woods, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4767–4770.
- [2] S. V. Ley, G.-J. Boons, R. Leslie, M. Woods, D. M. Hollinshead, *Synthesis* **1993**, 689–692.
- [3] Verbesserungen gegenüber unserem ursprünglichen Verfahren können durch Anwendung von Ultraschall zur Erhöhung der Löslichkeit erzielt werden: R. Leslie, S. V. Ley, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [4] A. Klausner, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 4th ed. 1952-, Bd. E14a/1, **1991**, S. 100–112, 167.
- [5] Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge, CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden.
- [6] Andere Isomere wurden nur in geringen Mengen isoliert. Die spektroskopischen Daten aller isolierten Isomere werden später veröffentlicht.
- [7] J. G. Buchanan, M. E. Chacón-Fuentes, A. R. Edgar, S. J. Moorhouse, D. I. Rawson, R. H. Wightman, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1793–1796.
- [8] M. E. Evans, F. W. Parrish, *Carbohydr. Res.* **1977**, 54, 105–114.
- [9] A. B. Hughes, S. V. Ley, H. W. M. Priepke, M. Woods, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 773–777.
- [10] Die spektroskopischen und analytischen Daten aller neuen Verbindungen sind mit den Strukturen im Einklang.
- [11] S. V. Ley, H. W. M. Priepke, S. L. Warriner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [12] Eine Eintopfsynthese von *n*-Octyl-2,6-dibenzoil- α -D-mannopyranosid in 32% Ausbeute: S. Oscarson, A.-K. Tiedén, *Carbohydr. Res.* **1993**, 247, 323–328.
- [13] V. Pozsgay, I.-R. Brisson, H. J. Jennings, *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 2764–2769.
- [14] G.-J. Boons, P. Grice, R. Leslie, S. V. Ley, L. L. Yeung, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 8523–8527.
- [15] S. V. Ley, H. W. M. Priepke, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2412–2414; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, Nr. 22.

Eintopfsynthese einer Trisaccharideinheit des gemeinen Polysaccharid-Antigens von *Streptococci* der Gruppe B unter Verwendung Cyclohexan-1,2-diacetal(CDA)-geschützter Rhamnoside**

Steven V. Ley* und Henning W. M. Priepke

In der vorstehenden Zuschrift^[1] führten wir die Verwendung von Cyclohexan-1,2-diacetalen (CDA) als neues Einstufenverfahren zum regioselektiven Schützen der 3,4-Dihydroxygruppen in Rhamnosiden und Mannosiden ein. Wir zeigen hier nun, daß mit Hilfe der CDA-Schutzgruppe die Reaktivität eines Glycosyldonors in Glycosylierungsreaktionen beeinflusst werden kann.

[*] Prof. Dr. S. V. Ley, Dr. H. W. M. Priepke
Department of Chemistry, University of Cambridge
Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW (Großbritannien)
Telefax: Int. + 223/336-442

[**] Cyclohexan-1,2-diacetals in Synthesis, 2. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Schering Agrochemicals Ltd. (Schering Fellowship in Bio-Organic Chemistry für H. W. M. P.), Pfizer Central Research und BP Research Endowment gefördert. – 1. Mitteilung: [1].