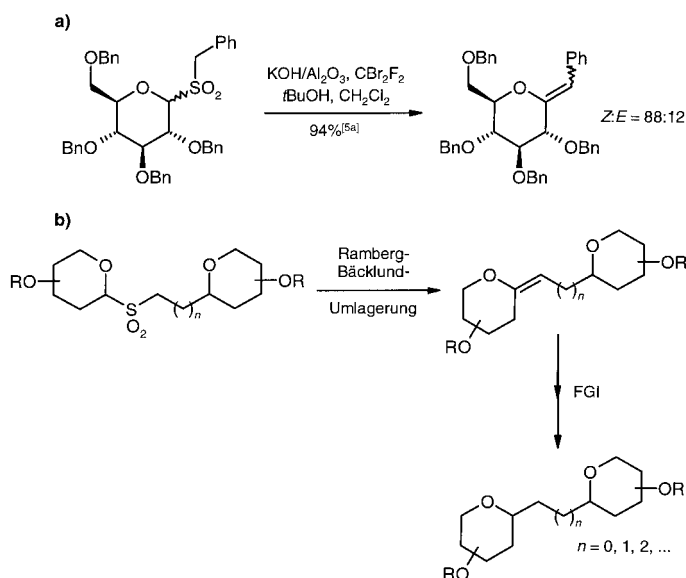


Verwendung der Ramberg-Bäcklund-Umlagerung zur Synthese von C-verknüpften Disacchariden**

Frank K. Griffin, Duncan E. Paterson und
Richard J. K. Taylor*

C-Disaccharide haben beachtliches Interesse auf sich gezogen,^[1] insbesondere wegen ihrer Hydrolysestabilität und potentieller enzyminhibierender Eigenschaften. Seit der ersten Synthese eines Carbdisaccharids durch Sinaÿ und Rouzard im Jahre 1983^[2] wurden mehrere Methoden zur Herstellung dieser Verbindungsklasse entwickelt.^[1–3] Die jüngsten Arbeiten in unserem Labor konzentrierten sich auf die Anwendung der Ramberg-Bäcklund-Umlagerung^[4] von S-Glycosiddioxiden als Schlüsselschritt bei der Bildung von di-, tri- und tetrasubstituierten *exo*-Glycalen,^[5a] die wichtige Zwischenprodukte bei der Herstellung von komplizierteren C-Glycosiden sind.^[5b,c] In Schema 1a wird dieser Weg anhand eines von Glucose abgeleiteten Sulfons dargestellt: Die Meyers-Variante^[6] der Ramberg-Bäcklund-Umlagerung wird genutzt, um das Sulfon direkt in das entsprechende *exo*-Glycal umzuwandeln, ohne daß die 1,2-Glycal-Bildung als Konkurrenzreaktion auftritt. Wir haben diese Methode nun zum Aufbau von C-verknüpften Disacchariden aus leicht herstellbaren S-verknüpften Vorstufen verwendet. Der allgemeine Weg ist in Schema 1b dargestellt: Unser ursprüngliches Ziel war es, diese Methode zur Herstellung von



Schema 1. a) Einsatz der Ramberg-Bäcklund-Umlagerung zur Synthese eines *exo*-Glycals und b) die mögliche Ausweitung auf die Synthese von C-Disacchariden. Bn = Benzyl; FGI = Umwandlung der funktionellen Gruppen.

[*] Prof. R. J. K. Taylor, F. K. Griffin, D. E. Paterson
Department of Chemistry
University of York
York YO10 5DD (Großbritannien)
Fax: (+44) 1904-432-516
E-mail: rjkt1@york.ac.uk

[**] Wir danken der Regierung von Papua-Neuguinea und der University of York für Stipendien (F.K.G. bzw. D.E.P.).

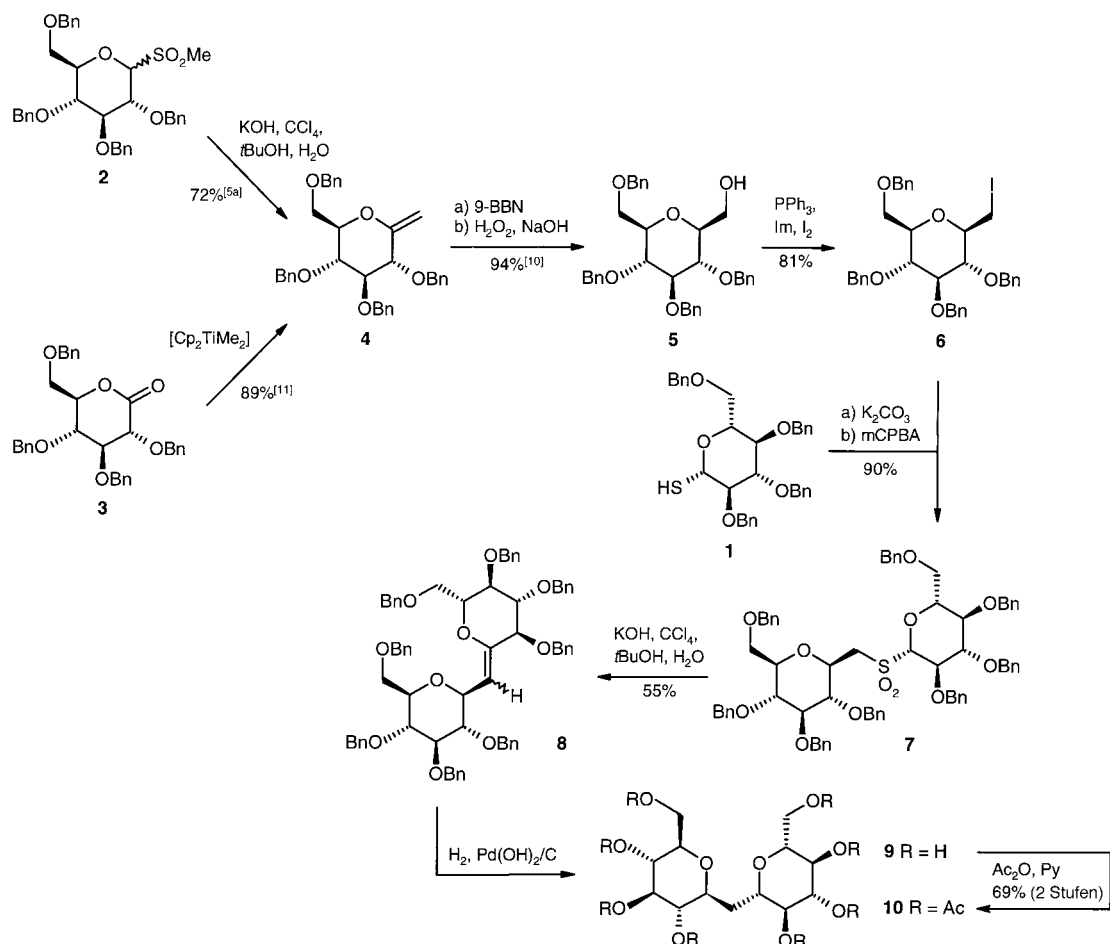
C-Disacchariden ($n = 0$) und höheren Homologen einzusetzen. Dann faßten wir den Ausbau dieser Chemie ins Auge, um einen allgemeiner verwendbaren Zugang zu einer Reihe von C-verknüpften Disacchariden zu schaffen. Hier berichten wir über die erfolgreiche Anwendung dieser Methode bei der Synthese von C-Trehalose, einem höheren Homologen der C-Trehalose sowie Methyl-C-gentiobiosid.

Unser erstes Zielmolekül war ein Carbaanalogon der Trehalose, ein Disaccharid, bei dem die Kohlenhydratreste über ihre anomeren Zentren miteinander verknüpft sind. C-Trehalosen wurden in den Arbeitsgruppen von Martin^[3d] und Kishi^[7] hergestellt, und kürzlich berichteten Schmidt und Patro über die Synthese von neuartigen Trehaloseanaloga, die ein funktionalisiertes Kohlenstoffatom als Verknüpfungsstelle aufweisen.^[8] Unsere Strategie (Schema 2) erforderte zunächst die Herstellung des Sulfons **7**. Dieses ließ sich leicht aus der geschützten Thioglucose **1**^[9] und dem Iodmethyl-C-glucosid **6** erhalten. Das Iodid **6** wurde aus dem entsprechenden Alkohol **5** hergestellt, der durch stereoselektive Hydroborierung mit 9-BBN und Oxidation des *exo*-Glycals **4**^[10] erhalten wurde. Die *exo*-Methylen-Verbindung **4** wurde aus dem Sulfon **2** nach unserem Ramberg-Bäcklund-Verfahren^[5a] oder aus Tetra-O-benzyl-D-gluconolacton **3** durch Methylenierung mit [Cp₂TiMe₂] hergestellt.^[11] Die beiden Monosaccharide **1** und **6** wurden effizient unter Thioetherbildung gekuppelt und das entstandene S-verknüpfte Disaccharid zum gewünschten Sulfon **7** oxidiert (90% Ausbeute über beide Schritte).

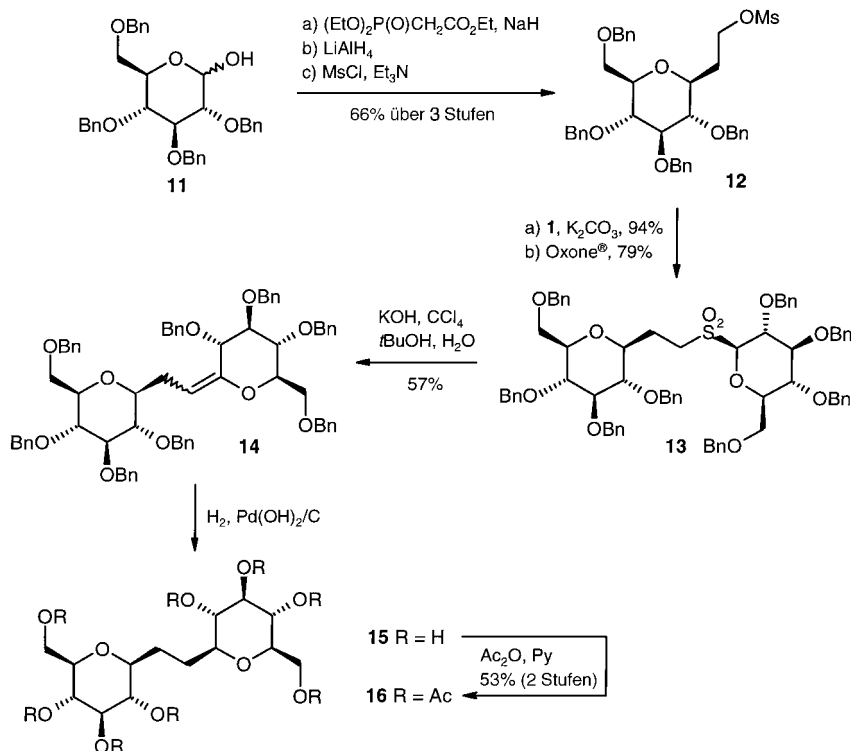
Wir stellten erfreut fest, daß die Ramberg-Bäcklund-Umlagerung des Sulfons **7** unter Standardbedingungen nach Meyers^[6a] verlief und daß keine Produkte durch β -Eliminierung entstanden. Der Enoether **8** wurde in einer mäßigen, aber noch nicht optimierten Ausbeute von 48% hauptsächlich als Z-Isomer (Z:E = 91:9) erhalten. Die katalytische Hydrierung von **8** führte zur O-Debenzylierung und Alkenreduktion, und das Produkt **9** wurde zur leichteren Charakterisierung zum Octaacetat **10** umgesetzt. Alle spektroskopischen Daten waren vereinbar mit der Bildung des symmetrischen β,β -verknüpften Disaccharids **10** und stimmten mit den in der Literatur veröffentlichten Daten^[3d] überein (z. B. ¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃): δ = 62.4, 68.9, 71.8, 73.1, 74.3, 75.9; Literaturdaten^[3d] (90 MHz, CDCl₃): δ = 62.5, 68.9, 72.0, 73.2, 74.3, 76.0).

Wir sind der Meinung, daß diese Methode einen schnellen, konvergenten und einfachen Zugang zu β,β -(1,1')-Carbdisacchariden bietet. Darüber hinaus kann der als Zwischenprodukt auftretende Enoether **8** vor dem Entschützen noch weiter modifiziert werden (z. B. durch Hydroborierung, Epoxidierung oder Dihydroxylierung),^[5b] um eine funktionelle Gruppe an der Kohlenstoffbrücke einzuführen.

Dieser Weg eignet sich hervorragend zur Synthese analoger Verbindungen durch einfache Variation des Alkylierungsmittels. So konnte das homologe (1,1')-Carbdisaccharid **15**, das eine Brücke aus zwei Kohlenstoffatomen enthält, leicht hergestellt werden (Schema 3). Dazu wurde das Lactol **11** in einer einfachen dreistufigen Reaktionsfolge in das Mesylat **12** überführt^[12] und **12** anschließend mit dem Thiol **1** in der oben beschriebenen Alkylierungs-Oxidations-Sequenz eingesetzt. Das entstandene Sulfon **13** lieferte nach der Ramberg-



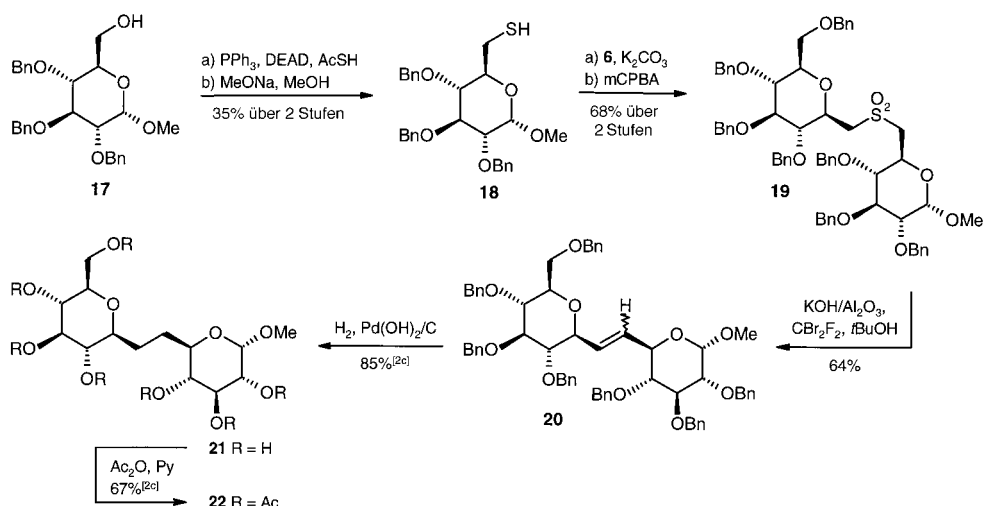
Schema 2. Synthese von C-Trehalose. 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan; Im = Imidazol; mCPBA = *meta*-Chlorperoxybenzoesäure; Py = Pyridin.



Schema 3. Synthese eines höheren Homologen von C-Trehalose. Ms = Mesyl = Methansulfonyl.

Bäcklund-Umlagerung des *exo*-Glycal **14** als *Z/E*-Mischung (88:12) in 57 % Ausbeute (nicht optimiert). Die nachfolgende Reduktion/Debenzylierung ergab das neue ethylenverbrückte Disaccharid **15**, das zum Zwecke der Charakterisierung in das Octaacetat **16** ($[\alpha]_D = -10.9$ ($c = 0.53$, $CHCl_3$)) überführt wurde. Auch hier waren die 1H - und ^{13}C -NMR-Daten im Einklang mit der Bildung des symmetrischen β,β -verknüpften Disaccharids, wobei die entsprechenden Signale der beiden Zuckerreste zusammenfallen.

Als nächstes untersuchten wir die Herstellung des (1,6')-Carbadiisaccharids Methyl-C-gentiobiosid **21**.^[13] Mit Blick auf die Verfügbarkeit der Vorstufen erforschten wir den in Schema 4 gezeigten Ramberg-Bäcklund-Weg. Während in früheren Beispielen die Schlüsselumlagerung nach Ramberg-Bäcklund von einem Sulfon ausging, das sich von einem S-Glycosid ableitete, bot dieser alternative Weg die Möglichkeit, den Anwendungsbereich für diese Syntheseroute zu C-verknüpften Zuckern zu erweitern.



Schema 4. Synthese von Methyl-C-gentiobiosid. DEAD = Diethylazodicarboxylat.

Neben dem Iodid **6** (Schema 2) benötigten wir nur noch das Thiol **18**. Dieses erhielten wir aus dem Alkohol **17**^[14] durch eine Mitsunobu-Reaktion mit Thioessigsäure und anschließende Desacetylierung. Die nachfolgende Kupplung von **18** mit **6** und Oxidation des entstandenen Sulfids lieferte das Sulfon **19** in hoher Ausbeute. Zu unserer Freude ergab die Umsetzung von **19** mit $\text{KOH}/\text{Al}_2\text{O}_3$ und CBr_2F_2 ^[6b] das gewünschte ungesättigte C-Disaccharid **20** in 64 % Ausbeute (*Z:E* = 70:30). Dieses Alken ist bereits von Dondoni et al.^[3c] hergestellt und zum Methyl-C-gentiobiosid **21** hydriert worden. Wir wiederholten den Hydrierungsschritt und stellten dann das Heptaacetat **22** her, das mit den Literaturwerten übereinstimmende Daten für NMR und optische Drehung lieferte ($[\alpha]_{\text{D}} = +65$ ($c = 0.45$, CHCl_3); Literaturwert:^[3c] $[\alpha]_{\text{D}} = +63$ ($c = 0.7$, CHCl_3)).

Die Ramberg-Bäcklund-Umlagerung wurde eingesetzt, um leicht zugängliche Sulfon-verknüpfte Saccharide in C-verknüpfte Disaccharide zu überführen. Nach dieser Methode wurden C-Trehalose, ein höheres Homologes der C-Trehalose sowie Methyl-C-gentiobiosid hergestellt. Somit haben wir (1,1')- und (1,6')-verknüpfte C-Disaccharide synthetisiert. Zur Zeit arbeiten wir an einer Erweiterung dieser Methode zur Herstellung von (1,4')-verknüpften Systemen und anderen C-Glycosiden von biologischer Bedeutung.

Experimentelles

Alle neuen Verbindungen wurden vollständig durch Hochfeld- ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie sowie Elementaranalyse oder hochauflösende Massenspektrometrie charakterisiert.

8: Zu einer Mischung aus $t\text{BuOH}$ (6 mL) und Wasser (1.5 mL) wurde bei 60 °C unter Rühren pulverisiertes KOH (3 g, 53.5 mmol) zugegeben. Nach Auflösen der Base wurde eine Lösung von **7** (0.367 g, 0.326 mmol) in CCl_4 (6 mL) zugeetzt und die zweiphasige Mischung 1 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die schwach gelbe Mischung in einen Scheidetrichter überführt und die untere wäßrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (leicht siedender Petrolether/EtOAc/ Et_3N 74/25/1) lieferte das Alken **8** (0.167 g, 48 %) als schwach gelbes Öl. DC: $R_f = 0.36$ (leicht siedender Petrolether/EtOAc 3/1); IR (Flüssigkeitsfilm): $\tilde{\nu}_{\text{max}} = 1687 \text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.11$ (1 H, d, $^3J = 8.7 \text{ Hz}$, Vinyl-H); ^{13}C -NMR (67.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 68.7, 69.0$,

72.1, 73.3, 73.5, 73.8, 74.2, 74.6, 74.9, 75.6, 77.9, 78.0, 78.2, 78.7, 83.1, 84.6, 86.7, 108.5 (C=C-O), 126.9–128.3 (Aryl-C), 137.8, 138.2, 138.3 ($\times 2$), 138.6, 138.7, 152.6 (C=C-O); FAB-MS: m/z : 1081 $[M+\text{Na}^+]$.

Eingegangen am 9. April 1999 [Z13261]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2939–2942

Stichwörter: Disaccharide • Glycoside • Umlagerungen

- [1] Übersicht: D. E. Levy, C. Tang, *The Chemistry of C-Glycosides*, Pergamon, Oxford, **1995**; M. H. D. Postema, *C-Glycoside Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, FL, **1995**; Y. Du, R. J. Linhardt, I. R. Vlahov, *Tetrahedron* **1998**, 54, 9913–9959.
- [2] D. Rouzaud, P. Sinaÿ, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1353–1354.
- [3] a) A. Mallet, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 12, 2593–2608; b) T. Skrydstrup, D. Mazéas, M. Elmouchir, G. Doisneau, C. Riche, A. Chiaroni, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1342–1356; c) A. Dondoni, H. M. Zuurmond, A. Boscarato, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8114–8124; d) O. R. Martin, W. Lai, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 176–185; e) H. Dietrich, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 975–981; f) M. A. Leeuwenburgh, C. M. Timmers, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6251–6254.
- [4] L. Ramberg, B. Bäcklund, *Ark. Kemi. Mineral. Geol.* **1940**, 27, 1–50 [*Chem. Abstr.* **1940**, 34, 4725]; für eine neuere Übersicht mit weiteren wichtigen Literaturstellen siehe R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **1999**, 217–227.
- [5] a) F. K. Griffin, P. V. Murphy, D. E. Paterson, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8179–8182; b) M.-L. Alcaraz, F. K. Griffin, D. E. Paterson, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8183–8186; c) P. S. Belica, R. W. Franck, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8225–8228.
- [6] a) C. Y. Meyers, A. M. Malte, W. S. Matthews, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7510–7512; b) T.-L. Chan, S. Fong, Y. Li, T.-O. Man, C. D. Poon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1771–1772.
- [7] A. Wei, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 88–96.
- [8] B. Patro, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1998**, 1731–1734.
- [9] S. A. Holick, S.-H. Chiu, L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **1976**, 50, 215–225.
- [10] T. RajanBabu, G. S. Reddy, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5458–5461.
- [11] R. Csuk, B. I. Glänzer, *Tetrahedron* **1991**, 47, 1655–1664.
- [12] P. Allevi, P. Ciuffreda, D. Colombo, D. Monti, G. Speranza, P. Manitto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1281–1283; P. Allevi, M. Anastasia, P. Ciuffreda, A. Fiecchi, A. Scala, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1275–1280.
- [13] P. G. Goekjian, T.-C. Wu, H.-Y. Kang, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4823–4825; P. G. Goekjian, T.-C. Wu, H.-Y. Kang, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6422–6434.
- [14] B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1990–2016.