

Partiell benzylierte Kohlenhydrate, 3¹⁾

Gezielte Regioselektivität bei der Benzylierung eines Lactosids

Jürgen M. Küster, Ingolf Dyong* und Detlef Schmeer

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
D-4400 Münster, Orléans-Ring 23

Eingegangen am 4. August 1975

Benzyl-4-*O*-(3,4-*O*-isopropyliden- β -D-galactopyranosyl)- β -D-glucopyranosid (**1**) reagiert mit 1 Gewichtsäquivalent KOH und Benzylchlorid zu Benzyl-4-*O*-(2,6-di-*O*-benzyl-3,4-*O*-isopropyliden- β -D-galactopyranosyl)-2,3,6-tri-*O*-benzyl- (**2**, 38%), -3,6-di-*O*-benzyl- (**3**, 7%) und -2,6-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid (**4**, 30%). Ein Benzyläther mit freiem 2-OH im Galactoseteil von **1** entsteht nicht. — Die erhöhte Reaktivität von 2-OH wird auf intramolekulare H-Brückensysteme zurückgeführt, in denen 2-OH nur Donorteil sein kann.

Partially Benzylated Carbohydrates, 3¹⁾

Directed Regioselective Benzylation of a Lactoside

Benzyl 4-*O*-(3,4-*O*-isopropylidene- β -D-galactopyranosyl)- β -D-glucopyranoside (**1**) reacts with 1 weight equivalent of KOH and benzyl chloride to form benzyl 4-*O*-(2,6-di-*O*-benzyl-3,4-*O*-isopropylidene- β -D-galactopyranosyl)-2,3,6-tri-*O*-benzyl- (**2**, 38%), -3,6-di-*O*-benzyl- (**3**, 7%), and -2,6-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranoside (**4**, 30%). A benzyl ether with a free 2-OH in the galactose residue of **1** is not formed. — The increased reactivity of the 2-OH is ascribed to intramolecular hydrogen bonds in which the 2-OH can function only as a donor.

Untersuchungen über die partielle Benzylierung von Glucosid- und Galactosid-Derivaten haben gezeigt, daß die Reaktivitäten der Hydroxylgruppen am pyranoiden Ring abhängig sind von bereits vorhandenen Substituenten im Molekül²⁾, daß sich also die Möglichkeit bietet, gezielte Regioselektivitäten bei der weiteren Substitution zu erreichen. Über ein drastisches Beispiel wurde soeben berichtet³⁾: während Methyl-2,3-di-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosid bei weiterer partieller Benzylierung bevorzugt zum 2,3,6-Tribenzyläther reagiert^{3,4)}, liefert Methyl-2,6-di-*O*-benzylgalactosid das 2,4,6-Tribenzylderivat als Hauptprodukt. Durch Substitution des 6-OH wird die bekannt geringe Reaktivität des axialen 4-OH⁵⁻⁷⁾ so erhöht, daß es sich leichter veräthern läßt als 3-OH. — In einer jüngst erschienenen detaillierten Untersuchung über partielle Methylierungen

¹⁾ 2. Mitteil.: J. M. Küster und I. Dyong, Liebigs Ann. Chem. 1975, 2179.

²⁾ J. M. Küster, I. Dyong und G. Huhn, unveröffentl.

³⁾ H. M. Flowers, Carbohydr. Res. 39, 245 (1975).

⁴⁾ I. Dyong und F. Werner, Carbohydr. Res. 27, 273 (1973).

⁵⁾ D. K. Stearns, R. G. Naves und R. W. Jeanloz, J. Org. Chem. 26, 901 (1961).

⁶⁾ N. R. Williams und R. W. Jeanloz, J. Org. Chem. 29, 3434 (1964).

⁷⁾ G. O. Aspinall und R. M. Fairweather, Carbohydr. Res. 1, 83 (1965).

haben Kefurt, Staněk, Kefurtová und Jary⁸⁾ gezeigt, daß sich die Reaktivität einer einzelnen sekundären Hydroxylgruppe in einem Glycosid verringert, wenn ihr Sauerstoffatom zum Acceptor in einem Wasserstoffbrückensystem wird. Umgekehrt ist ihre Reaktivität, d. h. die Nucleophilie ihres O-Atoms erhöht, wenn sie als Donor wirkt. Die betrachtete Hydroxylgruppe verliert ihre Acceptorfunktion für das Proton einer zweiten, sterisch günstig orientierten OH-Gruppe, wenn der Wasserstoff dieser Gruppe substituiert wird. Die Reaktivität der betrachteten Hydroxylgruppe sollte also durch diese Substitution erhöht werden, allerdings ist durch die sterische Hinderung bei Substitution am zweiten OH eine Kompensation möglich.

Bei unseren Untersuchungen, unter dem Einfluß schon vorhandener Substituenten gezielt regioselektive Benzylierungen von Kohlenhydraten zu erreichen, gingen wir von ähnlichen Überlegungen aus: in einem geeigneten Substrat, dem Benzyl-4-O-(3,4-O-isopropyliden-β-D-galactopyranosyl)-β-D-glucopyranosid (1) ist der Wasserstoff des 3-OH im Galactoseteil durch den Isopropylidenrest substituiert. 3-OH kann sich also nicht mehr als Donorteil an einem H-Brückensystem beteiligen, sondern 3-O steht nur noch als Acceptor für den Wasserstoff der Hydroxylgruppe am benachbarten C-2 zur Verfügung. In ähnlicher Weise ist eine H-Brücke von 2-OH als Donor mit dem glycosidischen Sauerstoff möglich. Da die Hydroxylgruppe an C-2 des Galactoseteils von 1 nur Donorteil einer H-Brücke zu 1-O oder 3-O sein kann, sollte die Nucleophilie ihres Sauerstoffs vergrößert sein. Mit sterischer Hinderung bei der Benzylierung des 2-OH ist nicht zu rechnen, da die Methylgruppen des 3,4-O-Isopropylidenrestes vom Reaktionszentrum am 2-O zu weit entfernt sind. Das 2'-OH in der Glucoseeinheit des Lactosids 1 kann zwar ebenfalls als Wasserstoffdonor aber auch als Acceptor einer H-Brücke mit 3'-OH auftreten⁹⁾. Es sollte daher übliche Reaktivität besitzen¹⁰⁾. – Die Gesamtheit dieser Faktoren sollte das 2-OH im Galactoseteil so aktivieren, daß bei partieller Benzylierung mit Benzylhalogenid/OH[⊖] diese Hydroxylgruppe bevorzugt substituiert wird. Genau dieses Ergebnis wurde gefunden.

Zur Synthese von 1 wurde Lactose nach Bárczai-Martos und Körösy¹¹⁾ zu Acetobromlactose umgesetzt, die mit Benzylalkohol/Silberoxid acetyliertes β-Benzylactosid lieferte¹²⁾. Nach Zemplén-Verseifung wurde mit Aceton und *p*-Toluolsulfonsäure das bekannte Benzyl-4-O-(3,4-O-isopropyliden-β-D-galactopyranosyl)-β-D-glucopyranosid (1)¹³⁾ erhalten.

Wie schon früher gezeigt⁴⁾, läßt sich der Substitutionsgrad eines Zuckers bei der Benzylierung am besten durch Variieren der zugesetzten Menge festen Kaliumhydroxids steuern. Bei einem Gewichtsverhältnis 1 : KOH = 1 : 1 wurde die Ausgangsverbindung 1 bei 100°C in 5 Stunden zu drei Hauptprodukten und zu mehreren Nebenprodukten mit kleiner chromatographischer Mobilität, d. h. mit geringem Benzylierungsgrad umgesetzt.

⁸⁾ K. Kefurt, J. Staněk jr., Z. Kefurtová und J. Jary, Collect. Czech. Chem. Commun. **40**, 300 (1975).

⁹⁾ In Lit.⁸⁾ wird beim Methyl-4,6-didesoxy-α-D-xylo-hexopyranosid eine Doppelbrücke 3-OH → 2-O-H → 1-OR formuliert, die gegenüber einem 3-O-Alkylderivat zu verringerter Nucleophilie von 2-O führt.

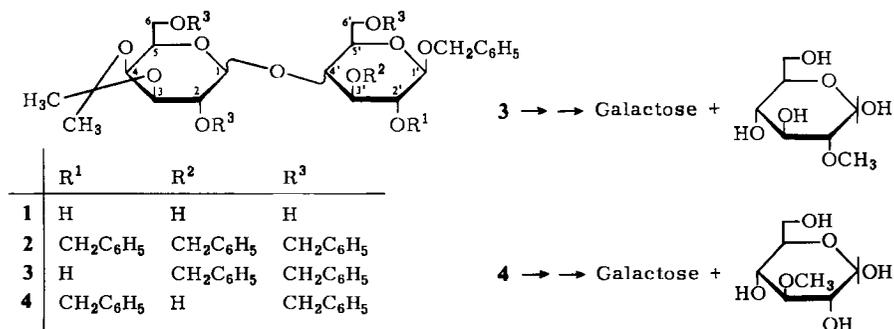
¹⁰⁾ A. N. De Belder, B. Lindberg und O. Theander, Acta Chem. Scand. **16**, 2005 (1962).

¹¹⁾ M. Bárczai-Martos und F. Körösy, Nature (London) **165**, 369 (1950).

¹²⁾ N. K. Richtmyer, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 1136 (1964).

¹³⁾ D. Beith-Halahmi, H. M. Flowers und D. Shapiro, Carbohydr. Res. **5**, 25 (1967).

Die Hauptprodukte 2–4 wurden chromatographisch getrennt und die Komponente mit dem höchsten R_F -Wert (Ausb. 38 %) spektroskopisch und elementaranalytisch als perbenzyliertes Lactosid 2 identifiziert.



Strukturbeweisend sind u. a. die Fragmente mit $m/e = 539$ und 383 im Massenspektrum von 2, die aus der Spaltung zwischen C-1 und 4'-O resultieren. Bei den Komponenten 3 und 4 (Ausb. 7 und 30 %) handelt es sich um Lactoside mit je einer freien Hydroxylgruppe. Die Fragmentierung der Ionen mit $m/e = 449$ und 383 weist darauf hin, daß sich die unsubstituierte Hydroxylgruppe in beiden Fällen im Glucoseteil des Disaccharids befindet. Die generell höhere Reaktivität primärer Hydroxylgruppen gegenüber Benzylhalogenid/ OH^\ominus läßt erwarten, daß in 3 und 4 2'-OH oder 3'-OH unsubstituiert geblieben sind.

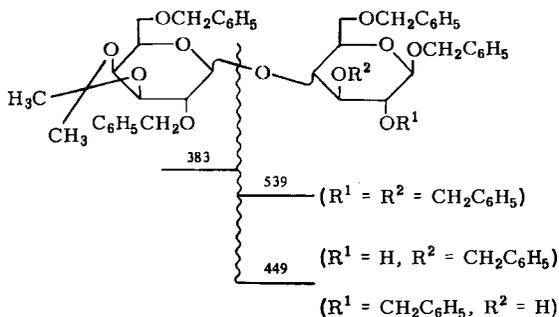


Abb. Schlüsselfragmente im MS der Lactoside 2–4

Da es auf spektroskopischem Wege nicht gelang, die freien Hydroxylgruppen widerspruchsfrei zu lokalisieren, wurde eine klassische Strukturaufklärung notwendig. Nach Methylierung von 3 und 4 mit Methyljodid/Natriumhydrid¹⁴⁾, Hydrogenolyse der Benzylgruppen an Pd/C und Hydrolyse der 3,4-*O*-Isopropylidenlactosen zu den Monosaccharidbausteinen wurden die Hydrolyseprodukte als Trimethylsilyl-Derivate gaschromatographisch untersucht. Die Hydrolyse der debenzilierten Lactose-Derivate mit Eisessig/Salzsäure bei 70°C ist mit Anomerisierungen, Ringisomerisierungen und der Bildung

¹⁴⁾ B. A. Stoochnoff und N. L. Benoiton, *Tetrahedron Lett.* 1973, 21.

von Zersetzungsprodukten verbunden. Zum Vergleich wurden daher Gemische von Galactose und 2-*O*-Methyl- bzw. Galactose und 3-*O*-Methyl-D-glucose unter genau gleichen Hydrolysebedingungen behandelt wie die Methylierungsprodukte der debenzylierten Lactoside 3 und 4. Die Peakmuster, Konzentrationen und Retentionszeiten in den Gaschromatogrammen der Hydrolyseprodukte aus 3 und Galactose/2-*O*-Methyl-D-glucose bzw. 4 und Galactose/3-*O*-Methyl-D-glucose sind jeweils identisch. Damit ist bewiesen, daß es sich bei 3 um das Benzyl-4-*O*-(2,6-di-*O*-benzyl-3,4-*O*-isopropyliden- β -D-galactopyranosyl)-3,6- und bei 4 um das -2,6-di-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosid handelt.

Diskussion der Ergebnisse

Die partielle Benzylierung des 3,4-*O*-Isopropylidenlactosids 1 führt mit einer Gesamtausbeute von 75% zu drei höher substituierten *O*-Benzyl-Derivaten 2–4, in denen erwartungsgemäß die Hydroxylgruppen größter Reaktivität (6-OH und 6'-OH) vollständig veräthert sind. Mit insgesamt 37% werden zwei Tri-*O*-benzyl-Derivate 3 und 4 gebildet, in denen entweder 2'-OH oder 3'-OH des Glucoseteils von 1 unsubstituiert geblieben sind. Die kleinere Reaktivität von 3'-OH stimmt dabei überein mit den Ergebnissen zahlreicher partieller Acylierungen und Alkylierungen von Pyranosen und Pyranosiden¹⁵⁾. Charakteristisch ist, daß kein Tri-*O*-benzyl-Derivat mit unsubstituiertem 2-OH im Galactoseteil von 1 gefunden wurde. Da beide 2-ständigen Hydroxylgruppen äquatorial orientiert sind und am benachbarten C-1 bzw. C-1' äquatoriale *O*-Alkylreste gebunden sind, unterscheidet sich die chemische Umgebung von 2-OH und 2'-OH im wesentlichen nur durch die Substitution von 3-OH. Die gegenüber 2'-OH höhere Reaktivität von 2-OH muß also auf einen Nachbargruppeneffekt des 3-OR zurückgeführt werden, für den das eingangs entwickelte Konzept über die erhöhte Reaktivität des Donor- und die verminderte Reaktivität des Acceptoranteils in H-Brückensystemen eine Erklärung liefert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Mittel, die bei dieser Arbeit verwendet wurden.

Experimenteller Teil

Spektren: IR-Spektrometer 157 (Perkin-Elmer). Kernresonanzspektrometer HA 100 (Varian). Massenspektrometer SM-1-B (Varian-MAT). – Drehwerte: Polarimeter 141 (Perkin-Elmer). – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heizmikroskop. – Chromatographie: analytisch: Polygram Sil G-Fertigfolien (Macherey-Nagel, Entwicklung: konz. Schwefelsäure); präparativ: Glassäulen, Kieselgel 60 < 0.063 (Merck). GC-Trennungen: Gaschromatograph F 7 (Perkin-Elmer). Metallsäulen 2 m \times 3 mm i. D. 3% OV 225 auf Chromosorb W/AWDMCS (80–100 mesh). Trägergas: 30 ml N₂/min. Injektortemp.: 300°C. Detektortemp. 360°C. Temperaturprogramm: Start 140°C, 2.5°C/min.

Partielle Benzylierung von Benzyl-4-*O*-(3,4-*O*-isopropyliden- β -D-galactopyranosyl)- β -D-glucopyranosid (1): 6.0 g 1 werden in 24 ml frisch dest. Benzylchlorid mit 6.0 g fein gepulvertem KOH

¹⁵⁾ Z. B. S. Koto, Y. Takebe und S. Zen, Bull. Chem. Soc. Japan 45, 291 (1972).

5 h bei 100°C gerührt. Die Mischung wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase wie üblich gereinigt und der Rückstand zur Entfernung von restlichem Benzylchlorid dreimal mit Wasser versetzt und zum Sirup eingedampft. Die Lactoside 2–4 werden mit Petroläther/Benzol/Essigester (20 : 20 : 1) und nach Durchlauf von 240 ml mit Petroläther/Benzol/Essigester (20 : 20 : 8) getrennt.

Benzyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,6-di-O-benzyl-3,4-O-isopropyliden-β-D-galactopyranosyl)-β-D-glucopyranosid (2): Ausb. 4.4 g (37.7%). Sirup. $R_F = 0.49$ (mit Petroläther/Benzol/Essigester (10 : 20 : 8)). $[\alpha]_D^{25} = +8.4^\circ$ ($c = 3.75$ in CHCl_3). – MS: $m/e = 922$ (0.1%, M^+), 907 (0.3, $M - \text{CH}_3$), 539 (7, s. Abb.), 449 (2), 383 (7, s. Abb.), 325 (5, 383 – Aceton), 91 (100).

$\text{C}_{57}\text{H}_{62}\text{O}_{11}$ (922.9) Ber. C 74.18 H 6.77 Gef. C 74.54 H 6.68

Benzyl-3,6-di-O-benzyl-4-O-(2,6-di-O-benzyl-3,4-O-isopropyliden-β-D-galactopyranosyl)-β-D-glucopyranosid (3): Ausb. 0.75 g (7.1%). Sirup. $R_F = 0.35$. $[\alpha]_D^{30} = -4.2^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). – IR (NaCl): 3400 cm^{-1} (OH). – MS: $m/e = 817$ (0.1%, $M - \text{CH}_3$), 449 (7, s. Abb.), 383 (2, s. Abb.), 325 (2, 383 – Aceton), 91 (100).

$\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{O}_{11}$ (832.9) Ber. C 72.10 H 6.78 Gef. C 72.37 H 6.82

Benzyl-2,6-di-O-benzyl-4-O-(2,6-di-O-benzyl-3,4-O-isopropyliden-β-D-galactopyranosyl)-β-D-glucopyranosid (4): Ausb. 3.2 g (30.2%). Schmp. 110°C. $R_F = 0.31$. $[\alpha]_D^{20} = -2.7^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). – IR (KBr): 3400 cm^{-1} (OH). – NMR (CDCl_3): 2CH_3 s $\delta = 1.29$ und s 1.36 ppm. – MS: $m/e = 817$ (0.7%, $M - \text{CH}_3$), 449 (4, s. Abb.), 383 (13, s. Abb.), 325 (6, 383 – Aceton), 91 (100).

$\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{O}_{11}$ (832.9) Ber. C 72.10 H 6.78 Gef. C 72.02 H 6.78

Methylierung von 3 und 4: 1.14 g **3** (7.0 g **4**) werden in 5 (35) ml absol. Tetrahydrofuran mit 0.17 (1.2) g Natriumhydrid und 0.85 (6.0) ml Methyljodid unter Rühren 3 h auf 50°C erwärmt. Anschließend wird überschüssiges Hydrid mit Methanol vernichtet. Die klare Lösung wird eingedampft, der Rückstand in Äther/Wasser aufgenommen und die Ätherphase neutral gewaschen. Sirupöse Rückstände.

Aus **4**: $[\alpha]_D^{20} = -4.4^\circ$ ($c = 3.16$ in CHCl_3). – IR (NaCl): kein OH. – NMR (CDCl_3): 3CH_3 m $\delta = 1.32 - 1.42$ ppm.

$\text{C}_{51}\text{H}_{58}\text{O}_{11}$ (847.0) Ber. C 72.32 H 6.90 Gef. C 72.82 H 6.88

Hydrogenolysen und Hydrolysen der Methylierungsprodukte von 3 und 4: 0.81 (6.13) g des *O*-Methyl-Derivates von **3** (und **4**) werden in 50 (260) ml Äthanol und 3 (10) ml Wasser mit 0.5 (5) g 10proz. Pd/C bei 2 at H_2 24 h geschüttelt. Nach Entfernen des Katalysators wird der Rückstand (0.4 g aus **3** und 3.59 g aus **4**) in einem Gemisch aus 10 (100) ml Eisessig, 9 (90) ml 2 N HCl und 1 (10) ml konz. Salzsäure 15 h auf 70°C erwärmt. Die Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, zur Trockne gebracht und in wasserfreiem Äthanol aufgenommen. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand erneut mit wasserfreiem Äthanol extrahiert und zur Trockne gebracht. Das Verfahren wird dreimal wiederholt. Sirupöse Rückstände.

Gaschromatographie: Je 20 mg der Hydrolyseprodukte aus **3** und **4** sowie *D*-Glucose, *D*-Galactose, 2-*O*-Methyl-*D*-glucose, 3-*O*-Methyl-*D*-glucose, *D*-Galactose/2-*O*-Methyl-*D*-glucose (1 : 1) und *D*-Galactose/3-*O*-Methyl-*D*-glucose (1 : 1) (alle vorbehandelt wie die Hydrolyseprodukte aus **3** und **4**) werden dreimal in wasserfreiem Toluol aufgenommen und zur Trockne gebracht. Die Rückstände werden in 2 ml Pyridin mit 1 ml Hexamethyldisilazan und 2 ml Chlortrimethylsilan 1 h bei Raumtemp. und 10 min bei 60°C aufbewahrt. Die Gemische werden eingedampft, die Rückstände in 2 ml wasserfreiem Cyclohexan aufgenommen, filtriert und die farblosen Lösungen gaschromatographisch untersucht. Gerätebedingungen: obenstehend.