

Untersuchungen zur Glycosidsynthese, IX<sup>1)</sup>Zur Synthese von  $\beta$ -D-Mannopyranosiden

Günter Wulff\* und Jürgen Wichelhaus

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,  
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn-1

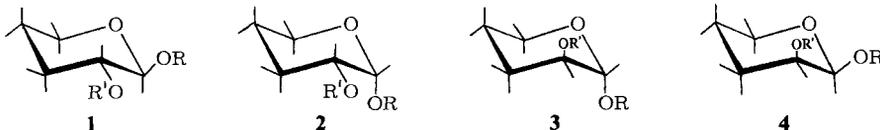
Eingegangen am 18. Dezember 1978

Die schwierig darstellbaren  $\beta$ -1,2-*cis*-Glycoside, z. B.  $\beta$ -D-Mannoside, lassen sich in guten Ausbeuten durch Reaktion von Alkoholen unter Inversion an C-1 mit solchen 1  $\alpha$ -Halogenzuckern erhalten, die keinen zur Nachbargruppenbeteiligung befähigten Substituenten an C-2 tragen. So erhält man aus dem erstmalig beschriebenen 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosylbromid (**7b**) in Diethylether in Gegenwart von Silberosalicylat z. B. mit Cholesterin das  $\beta$ -D-Mannosid **11a**. Auch zur Disaccharidsynthese läßt sich das Verfahren einsetzen. Es wurden Derivate der  $\beta$ -1 $\rightarrow$ 6-verknüpften Mannosylglucose (**11c**, **e**, **f**) dargestellt. Die gleiche Halogenose **7b** ergibt unter veränderten Reaktionsbedingungen (in Tetrahydrofuran mit 2,6-Lutidin) mit Cholesterin fast ausschließlich  $\alpha$ -D-Mannosid **12a**.

Research on Glycoside Synthesis, IX<sup>1)</sup>On the Synthesis of  $\beta$ -D-Mannopyranosides

The not easily accessible  $\beta$ -1,2-*cis*-glycosides, e. g.  $\beta$ -D-mannosides, can be prepared in good yields by the reaction with inversion at C-1 of an alcohol with 1  $\alpha$ -glycosyl halides having a non-participating substituent at C-2. So, from the newly prepared 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl bromide (**7b**) in diethyl ether in the presence of silver salicylate, e. g. with cholesterol the  $\beta$ -D-mannoside **11a** is obtained. For disaccharide synthesis the method can be used, too. Derivatives of the  $\beta$ -1 $\rightarrow$ 6 linked mannosyl-glucose (**11c**, **e**, **f**) were prepared. The same mannosyl bromide **7b** under different reaction conditions (in tetrahydrofuran with 2,6-lutidine) with cholesterol yields nearly exclusively the  $\alpha$ -D-mannopyranoside **12a**.

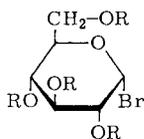
Von den vier Hauptgruppen 1–4 der Glycoside werden die  $\beta$ - und  $\alpha$ -1,2-*trans*-Glycoside **1** und **3** vor allem durch Koenigs-Knorr-Reaktion aus peracylierten 1  $\alpha$ -Halogenzuckern dargestellt. Die stereochemische Lenkung des eintretenden Alkohols geschieht hierbei meist über eine Nachbargruppenbeteiligung der Acylgruppe an C-2<sup>2)</sup>. In neuerer Zeit können auch die früher schwierig darstellbaren  $\alpha$ -1,2-*cis*-Glycoside **2** durch leistungsfähige Methoden erhalten werden, wobei die stereochemische Lenkung letztlich auf dem anomeren bzw. dem inversen anomeren Effekt beruht<sup>2)</sup>. Dagegen sind  $\beta$ -1,2-*cis*-Glycoside **4** (z. B.  $\beta$ -D-Mannoside) immer noch schwierig darzustellen.



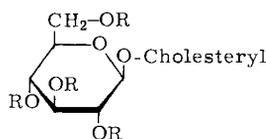
Bei der Koenigs-Knorr-Reaktion ausgehend von z. B. 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosylbromid erhält man aufgrund der Nachbargruppenbeteiligung von C-2 vorwiegend  $\alpha$ -1,2-*trans*-Mannoside neben den entsprechenden Orthoestern. *Gorin* und *Perlin*<sup>3)</sup> fanden, daß  $\alpha$ -D-Mannosylbromide mit einer 2,3-*O*-Carbonyl-Gruppe bei der Glycosylierung überwiegend  $\beta$ -D-Mannoside ergaben. Da diese Methode jedoch recht umständlich ist und keine hohen Ausbeuten ergibt, werden  $\beta$ -D-Mannoside heute meist nach *Lindberg* et al.<sup>4)</sup> und *Garegg* et al.<sup>5)</sup> hergestellt. Hierbei werden zunächst die leichter zugänglichen  $\beta$ -D-Glucoside mit speziellen Schutzgruppen an C-2 synthetisiert. Nach Abspaltung der Schutzgruppen von C-2 wird dann die OH-Gruppe oxidiert und nachfolgend stereoselektiv zum  $\beta$ -D-Mannosid-Derivat reduziert<sup>6)</sup>.

Bei unseren Arbeiten zur Glycosidsynthese hatten wir gefunden, daß 1-Halogenzucker in Gegenwart bestimmter unlöslicher Silbersalze in Diethylether als Lösungsmittel nach einem speziellen „push-pull“-Mechanismus unter strenger Inversion an C-1 reagieren<sup>2,7)</sup>. Es sollte daher versucht werden,  $\alpha$ -D-Mannopyranosylbromide mit nicht zur Nachbargruppenbeteiligung befähigten Substituenten an C-2 herzustellen und diese mit Alkoholen unter Inversion an C-1 direkt zu  $\beta$ -D-Mannosiden umzusetzen.

Zunächst wurde der Reaktionstyp an dem gut zugänglichen 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid (**5**)<sup>8)</sup> studiert. Bei der Umsetzung von **5** mit Cholesterin in Gegenwart von Silbersalicylat<sup>9)</sup> in Diethylether erhielten wir 72% des  $\beta$ -1,2-*trans*-Glucosids **6**, neben 6.7% des entsprechenden  $\alpha$ -Anomeren. Diese Ausbeute war erheblich besser als bei Verwendung von acylierten Halogenosen<sup>9)</sup>. Die Verwendung von Silbersalzen von Hydroxycarbonsäuren zeigte sich, wie schon bei früheren Gelegenheiten auch<sup>9)</sup>, der Verwendung von Ag<sub>2</sub>O als deutlich überlegen. Silbersalicylat bot sich in diesen Fällen besonders an, da die bei Verwendung acylierter Halogenosen fruhier beobachtete Orthoesterbildung als Nebenreaktion der  $\beta$ -Glycosidsynthese im Falle von **5** nicht mehr möglich war.



**5** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>

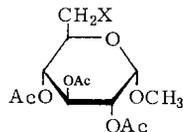
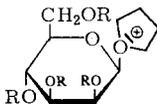
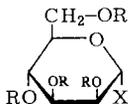


**6** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>

Nach diesen Voruntersuchungen wurde das bislang unbekannte 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosylbromid (**7b**) synthetisiert: Behandlung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-1-*O*-(4-nitrobenzoyl)- $\alpha$ -D-mannopyranose (**7a**)<sup>10)</sup> mit HBr in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> entsprechend der Methode von *Fletcher* et al.<sup>8)</sup> ergab in fast quantitativer Ausbeute das Halogenid **7b** als Sirup. Ähnlich wie andere Bromide perbenzylierter Zucker ist auch **7b** sehr reaktiv und schwierig vollständig rein zu erhalten. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten eine mind. 95 proz. Reinheit an; insbesondere konnte kein  $\beta$ -Bromid nachgewiesen werden.

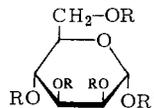
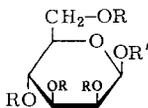
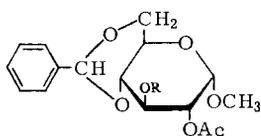
Die so erhaltene Halogenose **7b** wurde direkt zur Glycosidsynthese benutzt. Bei der Umsetzung mit Cholesterin in Diethylether in Gegenwart von Silbersalicylat erhielt man nach chromatographischer Auftrennung 54% des entsprechenden Cholesteryl- $\beta$ -D-mannosids **11a**. Das zugehörige  $\alpha$ -D-Mannosid **12a** konnte weder durch <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie noch durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Im

Gegensatz zu Umsetzungen mit acylierten Halogenosen<sup>9)</sup> traten auch keine nennenswerten Mengen an Salicylsäurederivaten des Zuckeranteils auf. Durch katalytische Hydrierung (Palladium/Aktivkohle) konnte **11a** in hoher Ausbeute in das Cholestan-3 $\beta$ -yl- $\beta$ -D-mannopyranosid **11d** übergeführt werden.

**8**R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>

	R	X
<b>7a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub>
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Br

	CH <sub>2</sub> X
<b>9a</b>	CH <sub>2</sub> OH
<b>9b</b>	CH <sub>2</sub> -



	R
<b>10a</b>	H
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>

	R	R'
<b>11a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Cholesteryl
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	<b>9b</b>
<b>d</b>	H	Cholestan-3 $\beta$ -yl
<b>e</b>	H	<b>9b</b>
<b>f</b>	Ac	<b>9b</b>

	R	R'
<b>12a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	Cholesteryl
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	<b>9b</b>

Zu Vergleichszwecken wurde das perbenzylierte Cholesteryl- $\alpha$ -D-mannopyranosid **12a** benötigt. Es konnte mit Hilfe einer kürzlich für Glucosederivate beschriebenen Methode<sup>1)</sup> hergestellt werden. Hierbei wird die Glycosylierungsreaktion in Tetrahydrofuran durchgeführt, wobei sich primär ein 1-Oxonium-Derivat bildet. So konnte bereits früher aus **5** und Cholesterin in Tetrahydrofuran Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid, also das  $\alpha$ -Anomere von **6**, in guter Ausbeute hergestellt werden<sup>1)</sup>. Im Falle der Glycosylierung mit **7b** in Tetrahydrofuran bildete sich über das Oxoniumsalz **8** mit Cholesterin ganz überwiegend das  $\alpha$ -D-Mannosid **12a** ( $\alpha$ : $\beta$  = 92:8). **12a** konnte aus der Mischung der beiden Anomeren leicht durch Kristallisation rein erhalten werden. Es ist also bei Halogenosen mit nicht zu Nachbargruppenbeteiligung befähigten Substituenten an C-2 nunmehr möglich, aus ein und derselben Halogenose durch Wahl der Reaktionsbedingungen fast ausschließlich  $\alpha$ - oder auch  $\beta$ -Glycoside zu erhalten.

Die Konfiguration an C-1 konnte mit Hilfe der <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie gesichert werden. Das  $\alpha$ -Anomere **12a** zeigte für C-1 einen  $\delta$ -Wert von 95.9 (im gekoppelten Spektrum  $J_{C-H}$  = 167.7 Hz), während das  $\beta$ -Anomere **11a** einen entsprechenden  $\delta$ -Wert von 99.8 ( $J_{C-H}$  = 153.8 Hz) ergab. Diese Werte sind in Übereinstimmung mit denen der Literatur<sup>11)</sup>.

Das Methyl- $\beta$ -D-mannosid **11b** konnte auf die gleiche Weise erhalten werden. Dabei wurde ein größerer Überschuß an Methanol verwendet. Laut Dünnschichtchromatographie entstand ausschließlich das  $\beta$ -Derivat. Das entsprechende  $\alpha$ -Methylderivat **12b**<sup>10)</sup> trat in diesem Falle nicht auf. Es war Zwischenprodukt der Synthese von **7**.

Um die Methode für die Synthese von biologisch wichtigen Oligosacchariden mit  $\beta$ -D-Mannosid-Einheiten<sup>6)</sup> zu prüfen, wurde **7b** mit dem Zuckerderivat **9a** mit freier 6-OH-Gruppe in Diethylether in Gegenwart von Silbersalicylat umgesetzt. Nach chromatographischer Aufarbeitung erhielt man 48% an reinem  $\beta$ -verknüpften Disaccharidderivat **11c**. Daneben entstanden in diesem Fall 3.7% des entsprechenden  $\alpha$ -verknüpften Disaccharidderivats **12c**. Die Konfiguration beider Disaccharidderivate konnte wiederum durch <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie gesichert werden.

Da **11c** als Sirup anfiel, wurden die Benzylgruppen durch katalytische Hydrierung entfernt, wobei das ebenfalls sirupartige Disaccharidderivat **11e** entstand, dessen Acetylierung das schön kristalline Heptaacetat **11f** ergab. 6-O- $\beta$ -D-Mannopyranosyl- $\alpha$ -D-glucopyranose wurde bereits von *Gorin* und *Perlin*<sup>3)</sup> durch Kondensation des sehr aufwendig herstellbaren 4,6-Di-O-acetyl-2,3-O-carbonyl- $\alpha$ -D-mannopyranosylbromids mit 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranose erhalten, wobei auch bei dieser Synthese geringe Mengen des  $\alpha$ -Mannopyranosyl-Anomeren entstanden. Die gleichen Autoren stellten das  $\alpha$ -Anomere durch Kondensation mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-mannopyranosylbromid<sup>3)</sup> her.

Verwendete man als alkoholische Komponente ein Zuckerderivat mit einer sterisch gehinderten OH-Gruppe, wie im Methyl-2-O-acetyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -D-glucopyranosid (**10a**), so trat bei der Kondensation mit **7b** in Gegenwart von Silbersalicylat anstelle einer Glycosylierung zu über 80% eine Benzylierung der 3-OH-Gruppe des Zuckers zu **10b** ein. Es muß zunächst offen bleiben, ob diese Benzylierung aus der Bildung von Benzylbromid aus **7b** während der längeren Reaktionsdauer und anschließender Benzylierung resultiert, oder ob eine direkte Übertragung von Benzylgruppen aus **7b** (z. B. von C-2) auf den Alkohol möglich ist. Weitere Untersuchungen zu dieser Reaktion sollten auch Möglichkeiten aufzeigen, wie sie unterdrückt werden kann.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß  $\beta$ -D-Mannoside und wahrscheinlich auch andere schwierig darstellbare  $\beta$ -1,2-*cis*-Glycoside, wie z. B.  $\beta$ -L-Rhamnoside, nach der beschriebenen Reaktion gut synthetisiert werden können, wenn keine größere sterische Hinderung vorliegt\*). Die Konfiguration des Glycosids wird bestimmt von der Konfiguration des Ausgangshalogenids. Da das Halogen in den Halogenosen wegen des anomeren Effekts in der axialen Stellung thermodynamisch stabiler ist und die D-Zucker vornehmlich in der <sup>4</sup>C<sub>1</sub>- und die L-Zucker in der <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Konfiguration vorliegen, befindet sich das Halogen in der stabilen Form der Halogenosen meist in der  $\alpha$ -Position. Die  $\alpha$ -Halogenide werden dann unter Walden-Inversion in die  $\beta$ -Glycoside übergeführt, wobei sich – wie schon bei früherer Gelegenheit – die Silbersalze von Hydroxycarbonsäuren besonders bewährt haben. Es liegt hier also eine generelle Synthese für  $\beta$ -Glycoside vor, wie auch das Beispiel der Synthese des  $\beta$ -Glucosids **6** zeigt.

\*) *Anmerk. b. d. Korrektur (12. 2. 1979)*: In einer neuen Veröffentlichung von *H. Paulsen* und *O. Lockhoff* (*Tetrahedron Lett.* **1978**, 4027) wird über eine ähnliche Synthese von  $\beta$ -D-Mannosiden durch Glycosylierung mit 6-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranose in Gegenwart von Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Drierite berichtet.

In Gegenwart von Tetrahydrofuran bilden sich zunächst 1-Oxonium-Salze (z. B. **8**), die wegen des inversen anomeren Effekts von positiv geladenen Substituenten an C-1 in der äquatorialen Stellung ( $\beta$ ) am stabilsten sind. Deren Reaktion muß also überwiegend die  $\alpha$ -Glycoside ergeben.

Für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeiten danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie*.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Mikroskopheiztisch Kofler-Weygand. – Optische Drehung: Polarimeter 241 von Perkin-Elmer. –  $^1\text{H}$ -Kernresonanzspektren: Varian-EM-390-Spektrometer (in  $\text{CDCl}_3$ , Tetramethylsilan interner Standard,  $\delta = 0$ ). –  $^{13}\text{C}$ -Kernresonanzspektren: Bruker-WH-90-Spektrometer (22.63 MHz, FT-Technik, Tetramethylsilan interner Standard,  $\delta = 0$ ,  $T = 27^\circ\text{C}$ , soweit nicht anders angegeben in  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmittel,  $^1\text{H}$ -breitbandenkoppelt). – Säulenchromatographie: Kieselgel (Woelm) 63–100  $\mu\text{m}$ . – Dünnschichtchromatographie: Fertigplatten (Merck) mit Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$ .

Darstellung und Reaktionen der Glycosylhalogenide erfolgte in trockener  $\text{N}_2$ -Atmosphäre.

*Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosid* (**6**): 2.93 g (4.9 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid (**5**)<sup>8</sup> wurden unter Ausschluß von Feuchtigkeit in 40 ml Diethylether mit 0.94 g (2.45 mmol) Cholesterin in Gegenwart von 1.8 g (7.45 mmol) Silberalicylat<sup>9</sup> bei Raumtemp. 3 h gerührt. Anschließend filtrierte man das Silbersalz ab und engte die Lösung i. Vak. ein. Den Rückstand chromatographierte man an Kieselgel mit Toluol/Aceton (100:7) und erhielt so die reinen Anomeren im Verhältnis  $\beta$ : $\alpha = 91.5:8.5$ . Ausb. an **6** nach Umkristallisieren aus Ethanol 1.6 g (72%), Schmp.  $96-97^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -0.37^\circ$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.<sup>1</sup>) Schmp.  $96-97^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -0.4^\circ$ ). Das  $\beta$ -Anomere **6** war früher als Nebenprodukt bei der Herstellung des  $\alpha$ -Anomeren erhalten worden<sup>1</sup>).

*2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosylbromid* (**7b**): Als Ausgangsprodukt diente die bereits beschriebene<sup>10</sup> 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-O-(4-nitrobenzoyl)- $\alpha$ -D-mannopyranose (**7a**). Es erwies sich dabei als günstiger, die Benzilylierung des Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosids mit Benzylchlorid in Gegenwart von NaH in Dimethylsulfoxid anstelle von überschüssigem Benzylchlorid vorzunehmen. Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid (**12b**) ergab nach Hydrolyse 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-mannopyranose, deren 4-Nitrobenzoylierung direkt das gewünschte **7a** ergab.

2.0 g (3.3 mmol) **7a**, in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst, wurden unter Kühlung mit Eis zu 40 ml einer bei Raumtemp. gesättigten Lösung von HBr in Dichlormethan gegeben. Man ließ weitere 2 h bei  $0^\circ\text{C}$ . Nach dieser Zeit war alles **7a** umgesetzt (DC mit Toluol/Aceton 5:1). Man kühlte auf  $-65^\circ\text{C}$ , um eine vollständige Abscheidung der 4-Nitrobenzoesäure zu erreichen. Nach deren Abtrennung über eine Umkehrfritte engte man die Lösung bei Raumtemp. i. Vak. ein, Ausb. 95% (1.9 g). **7b** wurde als schwach gelber Sirup erhalten, der nicht kristallisiert werden konnte.  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +105.4^\circ$  ( $c = 0.21$ ,  $\text{CDCl}_3$ ). –  $^1\text{H}$ -NMR: 1-H  $\delta = 6.48$  (d,  $J_{1/2} = 1.5$  Hz). Ein zweites Signal in diesem Bereich war nicht zu erkennen, daher dürfte fast ausschließlich das  $\alpha$ -Anomere vorliegen. – Die Elementaranalyse ergab abweichende Werte, eine Erscheinung, die auch bei anderen perbenzilylierten Halogenosen beobachtet wurde<sup>8</sup>).

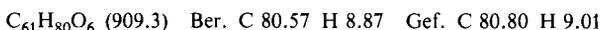
$\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{BrO}_5$  (603.6) Ber. C 67.66 H 5.85 Br 13.25 Gef. C 65.83 H 5.74 Br 14.25

Die Halogenose kann nach Trocknen i. Hochvak. über KOH mehrere Tage im Dunkeln bei  $-40^\circ\text{C}$  aufbewahrt werden, doch färbt sie sich allmählich braun. Für die nachfolgend beschriebenen Umsetzungen wurde sie jeweils frisch aus **7a** hergestellt.

*Umsetzung von 7b mit Alkoholen zu  $\beta$ -D-Mannosiden (Methode I):* 1.9 g (3.2 mmol) **7b** in 20 ml trockenem Diethylether wurden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 1.6 mmol der Alkoholkomponente in Gegenwart von 4.8 mmol Silbersalicylat (bzw.  $\text{Ag}_2\text{O}$ ) umgesetzt. Man erhitzte die Suspension unter Rühren 3–5 h unter Lichtausschluß und verfolgte den Reaktionsverlauf dünn-schichtchromatographisch. Nach vollständigem Verbrauch von **7b** filtrierte man die Silbersalze ab und engte bei 60–70°C i. Vak. ein. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert.

*Umsetzung von 7b mit Alkoholen zu  $\alpha$ -D-Mannosiden (Methode II):* Die Umsetzung erfolgte analog der bereits früher beschriebenen von **5**<sup>1)</sup> zu  $\alpha$ -D-Glucosiden. 1.9 g (3.2 mmol) **7b** in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden mit 1.6 mmol des Alkohols in Gegenwart von 1 ml (8.8 mmol) 2,6-Lutidin 48 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend entfernte man das 2,6-Lutidin durch mehrfaches Ausschütteln mit verd. Salzsäure, wusch mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, anschließend mit Wasser und engte i. Vak. ein. Den Rückstand chromatographierte man an Kieselgel.

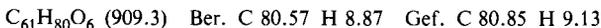
*Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\beta$ -D-mannopyranosid (11a):* Hergestellt nach Methode I. Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigester (100:15) ergab farblose Kristalle (aus Ethanol), Ausb. 54%, Schmp. 123°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -50.9^\circ$  ( $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). – <sup>13</sup>C-NMR: C-1,  $\delta = 99.82$  (im gekoppelten Spektrum d mit  $J_{\text{CH}} = 153.8$  Hz).



*Cholestan-3- $\beta$ -yl- $\beta$ -D-mannopyranosid (11d):* 0.28 g **11a** wurden in 20 ml Dioxan in Gegenwart von 0.2 g Palladium auf Aktivkohle 3 h unter Rühren bei 50 bar  $\text{H}_2$ -Überdruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators engte man ein und kristallisierte aus Methanol. Ausb. 137.4 mg (81%), Schmp. 201–203°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -35.9^\circ$  ( $c = 0.15$ , Pyridin). **11d** wurde von Tanaka et al.<sup>12)</sup> durch <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie charakterisiert, ohne daß Darstellungsweise oder sonstige physikalische Daten angegeben sind. – <sup>13</sup>C-NMR (Pyridin):  $\delta = 99.3, 76.97, 29.9, 34.9$  [Lit.<sup>12)</sup> 99.2 (C-1), 76.9 (C-3'), 29.9 (C-2'), 34.8 (C-4')].

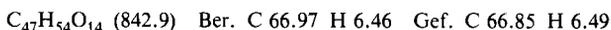


*Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid (12a):* Hergestellt nach Methode II ohne Optimierung. Ausb. 24% neben 2.1% des  $\beta$ -Anomeren **11a**. Schmp.: 130.5°C (aus Ethanol)  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +17^\circ$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Die Trennung der Anomeren kann in diesem Fall durch Kristallisation erfolgen. – <sup>13</sup>C-NMR: C-1  $\delta = 95.87$  (im gekoppelten Spektrum d mit  $J_{\text{CH}} = 167.7$  Hz).



*Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosid (11c):* Als Alkoholkomponente wurde Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid<sup>13)</sup> verwendet. Methode I; Reaktionszeit 12 h. In diesem Falle ließen sich geringe Mengen des  $\alpha$ -Anomeren **12c** im DC (Laufmittel Petrolether/Essigester 2:1) nachweisen, die sehr ähnliche Laufeigenschaften wie die als Nebenprodukt entstandene 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-mannose besaß. Zweimalige Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigester (10:3) (das zweite Mal mit einem durch Pyridin/Acetanhydrid nachacetylierten Gemisch) ergab insgesamt 434 mg (48%)  $\beta$ -Anomeres **11c** und 33 mg (3.7%)  $\alpha$ -Anomeres **12c**.

**11c** war ein farbloses Öl,  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +15.6^\circ$  ( $c = 1.24$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). – <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 102.15$  (C-1 des  $\beta$ -Mannosids; im gekoppelten Spektrum  $J_{\text{CH}} = 153.9$  Hz), 96.X2 (C-1 des  $\alpha$ -Glucosids,  $J_{\text{CH}} = 171.6$  Hz). – Die 1→6-Verknüpfung ließ sich einwandfrei aus dem Vergleich<sup>14)</sup> der Verschiebung von C-6 in **11c** und **9a** im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum schließen. C-6 von **9a**  $\delta = 61.08$ , **11c** 68.20.



*Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-mannopyranosyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosid (11f):* Nach hydrolytischer Spaltung der Benzylgruppen von **11c**, wie bei **11a** beschrieben, erhielt man Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-( $\beta$ -D-mannopyranosyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosid (**11e**) mit 78% Ausb. als Öl mit  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +33.7^\circ$  ( $c = 1.4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Durch Acetylierung mit Acetanhydrid

in Pyridin überführte man in das kristalline Heptaacetat **11f**, Schmp. 127–128 °C (aus n-Hexan/Ether),  $[\alpha]_D^{23} = +35^\circ$  ( $c = 0.14$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). – MS (mit Hochauflösung):  $\text{M}^+$  Ber. 650.2069, Gef. 650.2049.  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_{18}$  (650.6) Ber. C 49.85 H 5.89 Gef. C 49.51 H 5.88

*Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosid (12c)*: Farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{23} = +66.6^\circ$  ( $c = 0.38$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). –  $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta = 98.3$  (C-1 des  $\alpha$ -Mannosids), 96.65 (C-1 des  $\alpha$ -Glucosids). – Die 1→6-Verknüpfung ließ sich auch hier einwandfrei aus dem Vergleich<sup>14)</sup> der Verschiebungen von C-6 in **12c** und **9a** im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum schließen. C-6 von **9a**  $\delta = 61.08$ , **12c** 65.22.

$\text{C}_{47}\text{H}_{54}\text{O}_{14}$  (842.9) Ber. C 66.97 H 6.46 Gef. C 66.87 H 6.52

*Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- $\beta$ -D-mannopyranosid (11b)*: Bei der Herstellung dieser Verbindung, die zu Vergleichszwecken benötigt wurde, wurde Methode I etwas variiert. Methanol wurde in 100fachem Überschuß verwendet und statt Silberosalicylat verwendete man  $\text{Ag}_2\text{O}$ . Laut dünn-schichtchromatographischer Analyse entstand ausschließlich das  $\beta$ -Mannosid, Schmp. 69–70 °C (aus Methanol),  $[\alpha]_D^{24} = -55.1^\circ$  ( $c = 0.44$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). –  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 3.58$  ( $\text{OCH}_3$ ). Das entsprechende  $\alpha$ -Methylderivat zeigte  $\delta = 3.35$ .

$\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_6$  (554.7) Ber. C 75.79 H 6.91 Gef. C 75.45 H 6.85

*Methyl-2-O-acetyl-3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -D-glucopyranosid (10b)*: Bei der Umsetzung von **7b** mit **10a**<sup>15)</sup> gemäß Methode I (12 h) entstand nicht das erwartete Disaccharid, sondern zu 85% **10b**. Schmp. 91–91.5 °C (aus Ethanol),  $[\alpha]_D^{23} = +81.2^\circ$  ( $c = 0.5$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). –  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie: Vergleich mit **10a** und Methyl-3-O-acetyl-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -D-glucopyranosid sowie Entkopplungsexperimente sicherten die Stellung von Acetyl- und Benzylgruppen in **10b**. Auch die Lage der Signale von C-3 und C-2 des Zuckers im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum<sup>14)</sup> beweist durch Vergleich von **10a** und **10b** die Stellung der Substituenten: **10a** C-3  $\delta = 68.85$ . C-2 73.64, **10b** C-3 76.26, C-2 73.05.

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_7$  (414.5) Ber. C 66.65 H 6.32 Gef. C 66.61 H 6.34

## Literatur

- VIII. Mitteil.: G. Wulff, U. Schröder und J. Wichelhaus, Carbohydr. Res., im Druck.
- Zusammenfassung siehe G. Wulff und G. Röhle, Angew. Chem. **86**, 173 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 157 (1974); K. Igarashi, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **34**, 243 (1977).
- P. A. J. Gorin und A. S. Perlin, Can. J. Chem. **39**, 2474 (1961).
- G. Ekborg, B. Lindberg und J. Lönngren, Acta. Chem. Scand. **26**, 3287 (1972).
- H. B. Boren, G. Ekborg, K. Eklind, P. J. Garegg, A. Pilotti und C. G. Swahn, Acta. Chem. Scand. **27**, 2639 (1973).
- Siehe z. B. E. E. Lee, G. Keaveney und P. S. O'Colla, Carbohydr. Res. **59**, 268 (1977); M. A. Shaban, D. K. Podolski und R. W. Jeanloz, ebenda **52**, 129 (1976); N. K. Kochetkov, B. A. Dmitriev, N. N. Malysheva, A. Ya. Chernyak, E. M. Klimov, N. E. Bayramova und V. J. Torgov, ebenda **45**, 283 (1975); G. Ekborg, J. Lönngren und S. Svensson, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 1031 (1975).
- G. Wulff, G. Röhle und U. Schmidt, Chem. Ber. **105**, 1111 (1972); G. Wulff und G. Röhle, ebenda **105**, 1122 (1972).
- T. Ishikawa und H. G. Fletcher, J. Org. Chem. **34**, 563 (1969).
- G. Wulff, G. Röhle und W. Krüger, Chem. Ber. **105**, 1097 (1972).
- S. Koto, N. Morishima, Y. Miyata und S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **49**, 2639 (1976).
- K. Bock, I. Lundt und C. Pedersen, Tetrahedron Lett. **1973**, 1037.
- R. Kasai, M. Suzuv, J. Asakawa und O. Tanaka, Tetrahedron Lett. **1977**, 175.
- D. Horton und J. H. Lauterback, J. Org. Chem. **34**, 86 (1969).
- E. Conway und R. D. Guthrie, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **2** **1974**, 542.
- R. W. Jeanloz und D. A. Jeanloz, J. Am. Chem. Soc. **79**, 2579 (1957).