

O-Alkylierung am anomeren Zentrum, 4¹⁾

1-O-Alkylierung von D-Mannofuranose und D-Mannopyranose

Richard R. Schmidt*, Ute Moering und Manfred Reichrath

Fakultät für Chemie, Universität Konstanz,
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 9. April 1981

Aus 1-O-metallierter 2,3:5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannose (**1**) wurden mit starken Alkylierungsmitteln (Triflaten) β -D-Mannofuranoside, in Anwesenheit von Kronenether α -D-Mannofuranoside erhalten. Mit der 6-O-ungeschützten D-Mannose **7** wurde durch Temperaturvariation eine entsprechende Lenkung der Stereoselektivität zu α - oder β -Mannopyranosiden erzielt. Die bequeme Bildung der 1,2-*cis*-verknüpften β -D-Mannofuranoside und -pyranoside wird durch intramolekulare Komplexierung der 1-O-metallierten Spezies erklärt. Die so einfach zugänglichen D-Glyceryl-D-mannopyranoside **8** und **9** sind wichtige Bausteine für Glykolipide und Glykokonjugate.

O-Alkylation at the Anomeric Center, 4¹⁾

1-O-Alkylation of D-Mannofuranose and D-Mannopyranose

From 1-O-metallated 2,3:5,6-di-O-isopropylidene-D-mannose (**1**) and strong alkylating agents (triflates) β -D-mannofuranosides were obtained, addition of crown ether resulted in α -D-mannofuranoside formation. From the 6-O-unprotected D-mannose **7** a similar stereoselectivity change to β - or α -D-mannopyranosides was reached by temperature variation. The convenient formation of the 1,2-*cis* connected β -D-mannofuranosides and -pyranosides is explained by intramolecular complexation in the 1-O-metallated species. The easily accessible D-glyceryl-D-mannopyranosides **8** and **9** are important intermediates for glycolipids and glycoconjugates.

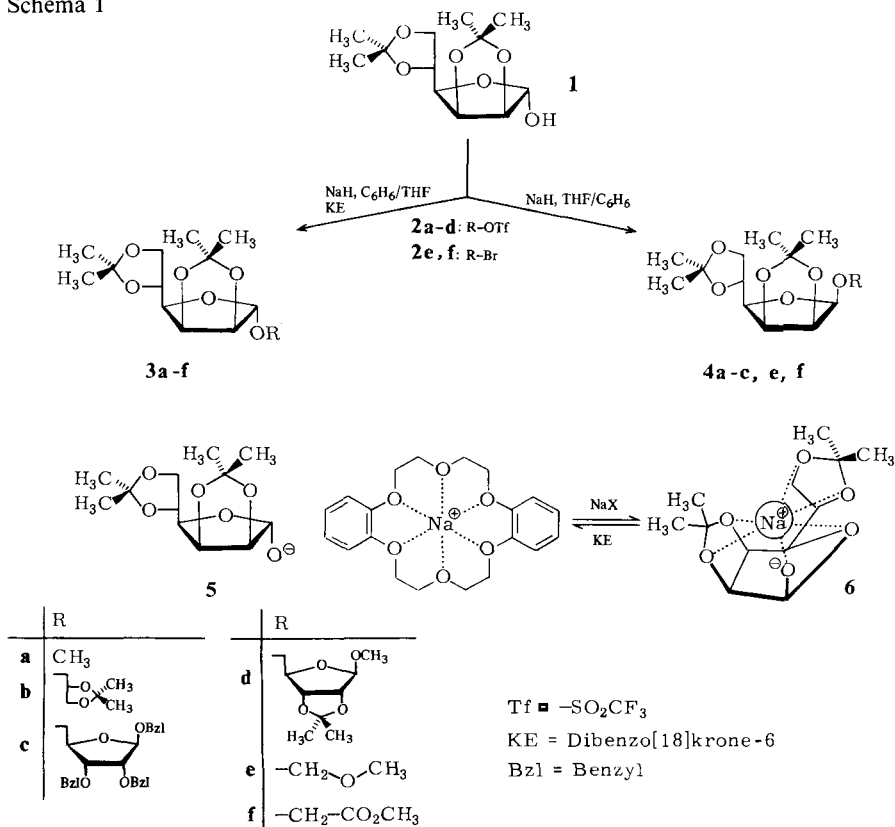
Die stereoselektive Bildung der glycosidischen Bindung bei Disaccharidsynthesen wird im allgemeinen durch nucleophilen Austausch einer Abgangsgruppe am anomeren Zentrum des Zuckers erreicht²⁾. Die direkte 1-O-Alkylierung von Furanosen und Pyranosen bzw. der entsprechenden metallierten Derivate, welche für Methylierungen wohl bekannt ist^{3,4)}, wurde von uns kürzlich für die chemische und stereochemische, hochselektive Synthese von α - oder β -Disacchariden der D-Ribofuranose⁵⁾, D-Mannofuranose⁶⁾, D-Glucopyranose⁷⁾ und D-Galactopyranose⁷⁾ angewandt. Dabei wurden besondere Erfolge auch mit partiell geschützten Kohlenhydrat-Derivaten erzielt. Wir berichten hier über entsprechende α - und β -stereoselektive Synthesen von D-Mannofuranosiden⁸⁾ und D-Mannopyranosiden.

A. 1-O-Alkylierung von D-Mannofuranose (Schema 1)

Im Gegensatz zur Synthese der α -D-Mannofuranoside ist die stereoselektive Synthese von β -D-Mannofuranosiden aufgrund der 1,2-*cis*-Struktur nach den üblichen Glyco-

sidierungsmethoden schwierig durchzuführen²⁾. Der 1,2-*cis*-Anordnung der funktionellen Gruppen steht eine ungünstige sterische und elektronische Wechselwirkung und der anomere Effekt entgegen. Erwartungsgemäß wurde auch bei der 1-*O*-Alkylierung von 2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-mannose (**1**) mit Methyljodid und Silberoxid in DMF als Lösungsmittel („Kuhn-Methylierung“) das α -Anomere des Furanosids **3a** erhalten⁹⁾. Jedoch lieferte das Natrium-Salz von **1** mit Methyljodid in Benzol das entsprechende β -Anomere **4a** als Hauptprodukt⁹⁾. Formel **6** zeigt, daß das β -Anion von **1** fast ideale Kronenether-Geometrie aufweist, wodurch die β -Konfiguration in weniger solvatisierenden Medien stabilisiert werden könnte. Gute β -Selektivität wurde deshalb mit besonders reaktionsfähigen Elektrophilen durch kinetische Produktkontrolle erwartet.

Schema 1



Ausgehend von dieser Arbeitshypothese⁵⁾ haben wir Umsetzungen von **1** mit Natriumhydrid in THF bzw. Benzol und verschiedenen Triflaten (**2a-c**) als Alkylierungsmittel durchgeführt. Mit Methyltriflat (**2a**) wurde im Gegensatz zur oben genannten Methyljodid-Umsetzung fast ausschließlich das β -Anomere **4a** erhalten. Die aufgrund induktiver Wirkung noch reaktiveren Triflate **2b** und **2c** lieferten in THF bzw. Benzol

nur noch die β -D-Mannofuranoside **4b** und **4c**. Der große Einfluß der Reaktivität des Elektrophils auf das Anomerenverhältnis wurde durch die Umsetzungen mit dem α -Halogenether **2e** und dem α -Halogenester **2f** bestätigt. Mit NaH/THF wurde für **2e** ein Anomerenverhältnis von **4e**:**3e** = 3:1 und für das noch weniger reaktionsfähige **2f** gar nur von **4f**:**3f** = 1:5 erzielt¹⁰.

Sollte die intramolekulare Komplexierung für die hohe β -Selektivität bei stark elektrophilen Alkylierungsmitteln verantwortlich sein, so sollte unter stärker solvatisierenden Bedingungen eine hohe α -Selektivität erzielt werden können. Dazu haben wir dem Reaktionsgemisch aus **1** und Natriumhydrid in Benzol bzw. THF außerdem äquimolare Mengen des Kronenethers Dibenzo[18]krone-6 zugesetzt. Sowohl mit den Triflaten **2a–d** als auch mit dem α -Halogenether **2e** werden nun ausschließlich α -D-Mannofuranoside (**3a–e**) isoliert. Dieses Ergebnis wurde durch Zusatz von Natriumiodid zum Kronenether enthaltenden Reaktionsansatz erwartungsgemäß beeinflusst. Durch die Konkurrenz der Natrium-Ionen um den Kronenether sollte das Anion **5** teilweise wieder ins Anion **6** übergehen und somit zu einem Anomerengemisch führen. Dies wurde bei der Umsetzung von **1** mit **2a** auch tatsächlich beobachtet (**3a**:**4a** \approx 1:1).

Die bereits bei der Kuhn-Methylierung beobachtete Bildung der α -Anomeren wird demzufolge durch Zusatz von Kronenether noch begünstigt, da das im Gleichgewicht stark bevorzugte α -Oxid **5** durch geringere Abschirmung eine höhere Nucleophilie erfährt. Die in einem weniger solvatisierenden Medium mit starken Elektrophilen bevorzugte β -Anomerenbildung wird auf eine Änderung des Anomerengleichgewichts zugunsten des β -Oxids **6** zurückgeführt, das infolge seiner geringeren Reaktivität vor allem von reaktiven Elektrophilen abgefangen wird.

Die Strukturen der erhaltenen Verbindungen wurden, soweit nicht bekannt (**3b–f**, **4b**, **c**, **e**, **f**), durch die ¹H-NMR-Daten (Kopplung zwischen 1-H und 2-H, chemische Verschiebung der 2,3-O-Isopropylidengruppe, s. Lit.^{6,11}) und Experimenteller Teil) gesichert.

B. 1-O-Alkylierung von D-Mannopyranose (Schema 2)

Die Synthese von β -D-Mannopyranosiden ist aus den o. g. Gründen ebenfalls mit besonderen Schwierigkeiten verbunden. Versuche zur gezielten Synthese von β -D-Mannopyranosiden wurden publiziert¹². Bei der 1-O-Alkylierung von geschützter D-Glucopyranose wurde folgende Beobachtung gemacht⁷:

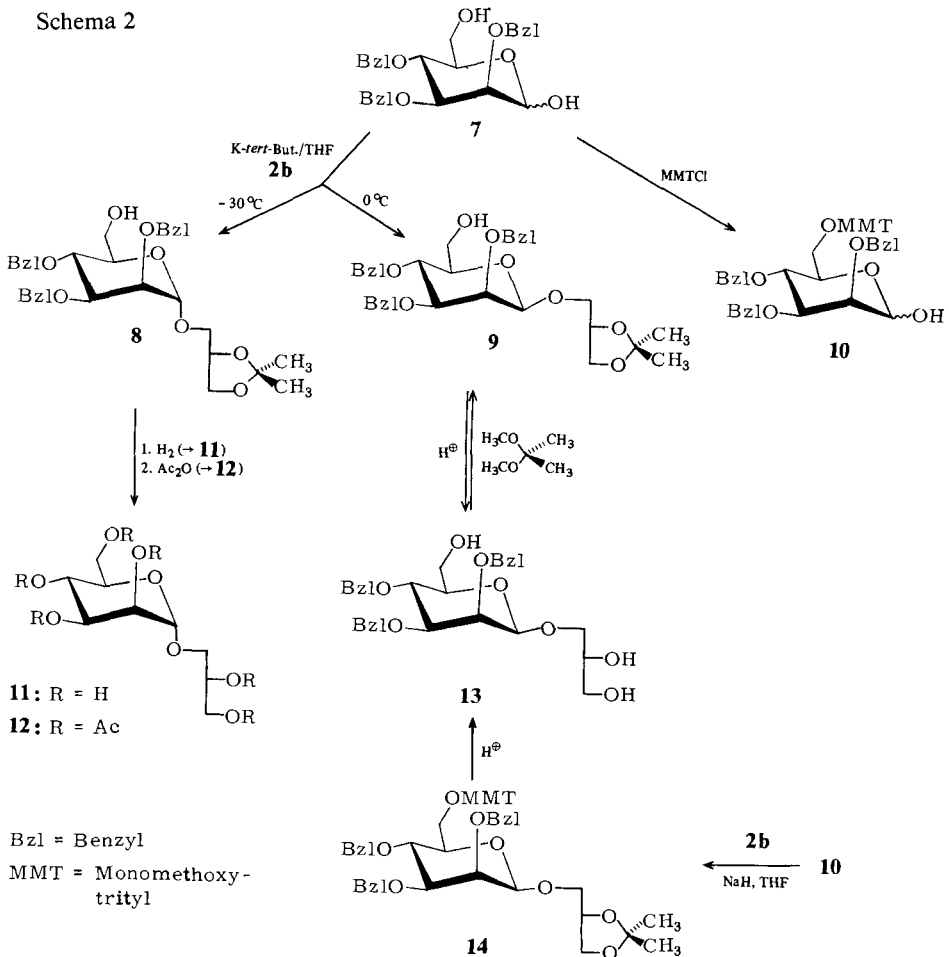
- Bei tiefer Temperatur ist die Bildung von α - und bei höherer Temperatur von β -Glucopyranosiden bevorzugt.
- Sterisch anspruchsvolle Schutzgruppen am 6-O-Atom begünstigen das α -Anomere, während eine ungeschützte 6-OH-Gruppe zum β -Anomeren führt.

Die konsequente Ausnutzung dieser Beobachtungen führte zu diastereospezifischen α - und β -1-O-Alkylierungen bei der D-Glucopyranose^{5,7}.

Die entsprechende Umsetzung des 6-ungeschützten Mannose-Derivates **7**¹³) mit dem Triflat **2b** lieferte bei 0°C in THF mit Kalium-*tert*-butylat als Base erwartungsgemäß fast ausschließlich das β -Mannopyranosid **9** und nur wenig des α -Anomeren **8** (s. Tab.). Höhere Reaktionstemperaturen führten zu überwiegender Zersetzung von

2b. Temperaturabsenkung lieferte bereits bei -30°C überwiegend das α -Mannopyranosid **8**.

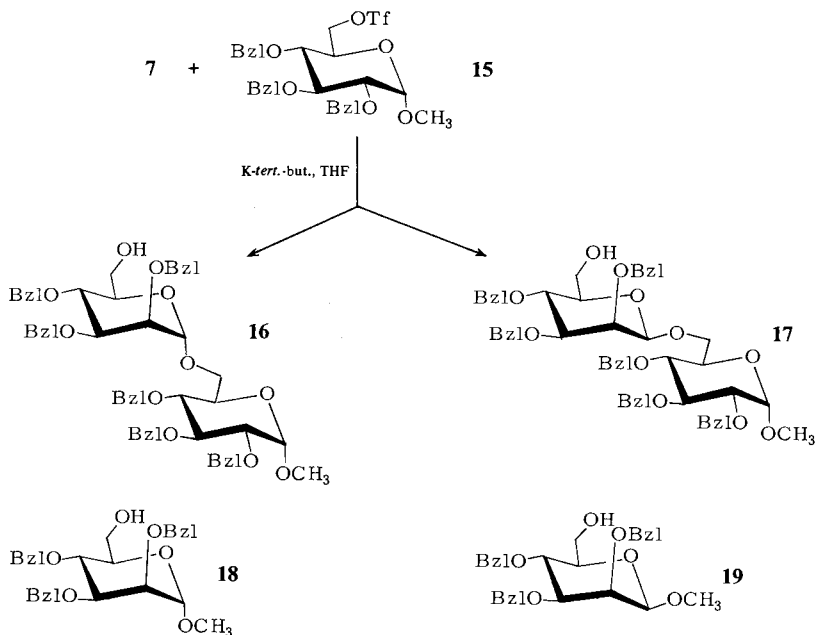
Schema 2



Zur Verbesserung der weniger interessanten α -Selektivität wurde in **7** die Monomethoxytritylgruppe als sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe am 6-O-Atom eingeführt. Das erhaltene **10** lieferte jedoch mit **2b** im Temperaturbereich von -30°C bis 0°C ausschließlich das β -Glycosid **14**. Dieses Ergebnis steht zweifellos im Gegensatz zu den Befunden bei der D-Glucopyranose⁷⁾. Dennoch gehen wir davon aus, daß der reversible Übergang von der ${}^4\text{C}_1$ - in die ${}^1\text{C}_4$ -Konformation und die damit verbundene intramolekulare Komplexierung zum Natrium-Ion auch bei der Mannopyranose das Anomerenverhältnis wesentlich beeinflussen. Denn aufgrund des stärkeren anomeren Effektes bei der Mannopyranose als bei der Glucopyranose kann nicht angenommen werden, daß bei **7** das β -Oxid im Gleichgewicht überwiegend vorliegt. Deshalb sollte bei

höherer Temperatur eine rasche Nachlieferung des reaktiveren β -Oxids für die Produktbildung verantwortlich sein. Der Einfluß der Monomethoxytritylgruppe ist demnach in der Veränderung der Gleichgewichtslage oder der Geschwindigkeit der Anomerisierung zu suchen.

Zur Struktursicherung wurde **8** hydrogenolytisch in Eisessig debenzyliert. Dabei wurde gleichzeitig die Isopropylidengruppe abgespalten und das ungeschützte D-Glyceryl- α -D-mannopyranosid **11** erhalten, das durch vollständige Acetylierung in das bekannte Peracetylderivat **12**¹⁴⁾ übergeführt wurde. Durch gleichzeitige Abspaltung der Monomethoxytrityl- und der Isopropylidengruppe wurde aus **14** das D-Glyceryl- β -D-mannopyranosid **13** hergestellt, das auch aus **9** durch Abspaltung der Isopropylidengruppe erhalten werden konnte; ferner wurde **13** durch Isopropylidenierung in **9** übergeführt. Die durch die 1-O-Alkylierung bequem erhältlichen Glyceryl-D-mannopyranoside **8** und **9** und deren Derivate sind wichtige Bausteine für die Synthese von Glycolipiden und höheren Glycokonjugaten^{14,15)}.



Ein deutlicher Einfluß des Elektrophils auf das Anomerenverhältnis wurde bei der Mannopyranosid-Bildung ebenso wie bei der Mannofuranosid-Bildung beobachtet. Bei der Umsetzung von **7** mit dem triflatierten Glucopyranosid **15** bzw. mit **2a** wurde eine analoge Temperaturabhängigkeit wie mit **2b** beobachtet (s. Tab.), die Anomerenverhältnisse **16**:**17** bzw. **18**:**19** waren jedoch zugunsten des α -Anomeren verschoben. Dennoch wurde bei 20°C von den Disacchariden **16** und **17** das β -Anomere **17** überwiegend erhalten. Die Ergebnisse bei der Umsetzung von **1** und **7** mit verschiedenen Elektrophilen lassen erkennen, daß das thermodynamisch weniger stabile Anomere mit besonders reaktionsfähigen Alkylierungsmitteln bevorzugt erhalten wird.

Tab.: Temperaturabhängigkeit der Anomerenverhältnisse **8:9**, **16:17** und **18:19** bei der Umsetzung von **7** mit **2b**, **15** und **2a**^{a)}

Temp. [°C]	Anomerenverhältnis		
	8:9	16:17	18:19 ^{b)}
-30	3:1	c)	10:1
-20	1:1	—	—
-10	1:2	2:3	—
0	1:10	—	—
+10	d)	—	—
+20	—	1:4	1:1

a) Durchführung der Versuche siehe Experimenteller Teil. — b) +40°C: **18:19** ≈ 1:1^{a)}. — c) Bei -30°C war die Umsetzung von **7** mit **15** sehr langsam. — d) Zersetzung von **2b** im Reaktionsgemisch^{a)}.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. — Frau *Heike Speer* sei für die Durchführung einiger Untersuchungen gedankt.

Experimenteller Teil

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden gereinigt. — Schmelzpunkte (unkorrigiert): Metallblock. — ¹H-NMR-Spektren: Bruker CP 80 CW. — Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Fa. Macherey & Nagel, Korngröße 0.05–0.2 mm), „Lobar“-Fertigsäulen (Fa. Merck, Größe B; mit „LiChroprep“ Si 60, Korngröße 40–63 µm). — Dünnschichtchromatographie (DC): 0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator als Schichtmaterial (Fa. Schleicher & Schüll, „F 1500/LS 254“), 4 × 8 cm, Fließmittel bei den einzelnen Verbindungen angegeben. — Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter 24/MC, Küvette 1 dm.

Trifluormethansulfonsäure-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4R-yl)methylester] (**2b**): 400 mg (3.0 mmol) 2,3-*O*-Isopropyliden-D-glycerin¹⁶⁾ in 30 ml absol. Benzol wurden mit 0.5 ml (3.6 mmol) Triethylamin versetzt und unter Rühren im Eisbad gekühlt, bis die Lösung zu erstarren begann. Nach Zutropfen von 0.5 ml (3.0 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid färbte sich die Lösung rotbraun. Sie wurde nach 5 min bei 20°C eingengt und der Rückstand mit 100 ml absol. Benzol über 5 g Kieselgel filtriert. Das Eluat wurde eingengt und das erhaltene gelbe Öl ohne weitere Reinigung eingesetzt, da sich das Reaktionsprodukt bei längerem Trocknen oder Stehenlassen unter Dunkelfärbung zersetzte. Ausb. 0.79 g (90%). DC (Kieselgel, Toluol: Essigester = 1:1): R_F 0.78. — ¹H-NMR (CDCl₃, TMS int.): δ = 4.45 (mc, 2H, 2 × 1-H), 3.75–4.40 (m, 3H, 2-H + 2 × 3-H), 1.37, 1.45 (2s, 6H, 2CH₃).

Benzyl-2,3-di-O-benzyl-5-O-(trifluormethansulfonyl)-β-D-ribofuranosid (**2c**): Wie für **2b** beschrieben, wurden aus 4.46 g (10 mmol) Benzyl-2,3-di-*O*-benzyl-β-D-ribofuranosid¹⁷⁾ 4.20 g (76%) **2c** als gelbes Öl erhalten, das sich bei Raumtemp. zersetzte. In einem inerten Lösungsmittel konnte **2c** mehrere Wochen bei -18°C aufbewahrt werden. — DC (Kieselgel, Petrolether (40–60°C): Essigester = 8:2): R_F 0.68.

Methyl-2,3-O-isopropyliden-5-O-(trifluormethansulfonyl)-β-D-ribofuranosid (**2d**): Wie für **2b** beschrieben, wurden aus 408 mg (2 mmol) Methyl-2,3-*O*-isopropyliden-β-D-ribofuranosid¹⁸⁾ 580 mg (90%) **2d** als gelbes Öl erhalten, das sich bei Raumtemp. zersetzte¹⁹⁾ und deshalb ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. — DC (Kieselgel, Benzol: Aceton = 39:1): R_F 0.70. — ¹H-

NMR (CDCl₃, TMS int.): δ = 4.95 (s, 1H, 1-H), 4.59 (s, 2H, 2-H und 3-H), 4.43 (s, 2H, 5-H₂), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 1.48, 1.31 (2s, 6H, 2CH₃).

Methyl-2,3:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (3a)

a) 130.1 mg (0.5 mmol) **1** in 20 ml absol. Benzol wurden mit 180 mg (0.5 mmol) Dibenzol[18]krone-6 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zusatz von 12 mg (0.5 mmol) Natriumhydrid wurden nach 30 min 0.06 ml (0.55 mmol) Trifluormethansulfonsäure-methylester (**2a**) bei Raumtemp. zupipettiert. Nach 8 h wurde abfiltriert, eingengt und das erhaltene Öl chromatographisch (Kieselgel, Benzol: Aceton = 95:5) gereinigt. Ausb. 90 mg (66%) **3a**, das mit nach Lit.⁹⁾ hergestelltem **3a** identisch war (¹H-NMR, R_F, Drehwert).

b) *Zusatz von Natriumiodid*: Wurden bei einem analogen Ansatz mit dem Natriumhydrid 75 mg (0.5 mmol) Natriumiodid zugegeben, so wurden nach chromatographischer Auftrennung (Kieselgel, Benzol: Aceton = 95:5) 50 mg (36%) **3a** und 45 mg (33%) **4a** erhalten.

[(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4R-yl)methyl]-2,3:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (3b): 260 mg (1.0 mmol) **1** in 40 ml absol. Benzol wurden mit 360 mg (1.0 mmol) Dibenzol[18]krone-6 bei Raumtemp. 1 h gerührt. Nach Zusatz von 24 mg (1.0 mmol) Natriumhydrid wurden nach 30 min 260 mg (1.0 mmol) **2b** bei Raumtemp. zugegeben. Nach 18 h wurde abfiltriert, eingengt und das erhaltene Öl chromatographisch (Kieselgel, Toluol: Essigester = 1:1) gereinigt. Ausb. 180 mg (48%) farbloses Öl. – DC (Kieselgel, Toluol: Essigester = 1:1): R_F 0.65. – ¹H-NMR (CDCl₃, TMS int.): δ = 5.05 (s, 1H, 1-H), 4.90–3.35 (m, 11H), 1.33, 1.39, 1.42, 1.45 (4s, 18H, 6CH₃). – $[\alpha]_{578}^{20} = +44.3^\circ$ ($c = 0.92$, CHCl₃).

C₁₈H₃₀O₈ (374.4) Ber. C 57.74 H 8.07 Gef. C 57.66 H 8.16

Benzyl-2,3-di-O-benzyl-5-O-(2,3:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)- β -D-ribofuranosid (3c): 260 mg (1.0 mmol) **1** in 50 ml absol. THF wurden mit 540.6 mg (1.5 mmol) Dibenzol[18]krone-6 bei Raumtemp. 1 h gerührt. Nach Zusatz von 36 mg (1.5 mmol) Natriumhydrid wurden nach 15 min 552.5 mg (1 mmol) **2c** bei Raumtemp. zugegeben. Nach 6 h wurde eingengt und das erhaltene Öl chromatographisch (Kieselgel, Petrolether (40–60°C): Essigester = 85:15) gereinigt. Ausb. 450 mg (68%) farbloses, zähes Öl. – DC (Petrolether (40–60°C): Essigester = 8:2): R_F 0.5. – ¹H-NMR (CDCl₃, TMS int.): δ = 5.10 (s, 1H, 1'-H), 5.05 (s, 1H, 1-H), 3.62–4.85 (m, 17H), 1.45, 1.42, 1.37, 1.28 (4s, 12H, 4CH₃). – $[\alpha]_{578}^{20} = +30^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

C₃₈H₄₆O₁₀ (662.7) Ber. C 68.86 H 6.98 Gef. C 68.45 H 6.90

Methyl-5-O-(2,3:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (3d): 1.041 g (4.0 mmol) **1** in 80 ml absol. THF wurden mit 1.80 g (5.0 mmol) Dibenzol[18]krone-6 bei Raumtemp. gerührt. Nach Zusatz von 120 mg (5.0 mmol) Natriumhydrid wurden nach 15 min 1.30 g (4.0 mmol) **2d** zugegeben. Nach 8 h wurde eingengt und das erhaltene zähe Öl chromatographisch (Petrolether (40–60°C): Essigester = 95:5) gereinigt. Ausb. 1.30 g (72%) farbloses Öl, das durchkristallisierte, Schmp. 67–68°C. – DC (Petrolether (40–60°C): Essigester = 8:2): R_F 0.25. – ¹H-NMR (CDCl₃, TMS int.): δ = 4.98 (s, 1H, 1'-H), 4.95 (s, 1H, 1-H), 4.75 (dd, 1H), 3.59–4.67 (m, 10H), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 1.30–1.47 (6s, 18H, 6CH₃). – $[\alpha]_{578}^{20} = +2.6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

C₂₁H₃₄O₁₀ (446.5) Ber. C 56.49 H 7.67 Gef. C 56.47 H 7.66

Methoxymethyl-2,3:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosid (3e): a) *in Anwesenheit von Kronenether*: 260 mg (1.0 mmol) **1** in 30 ml absol. Benzol wurden mit 360 mg (1.0 mmol) Dibenzol[18]krone-6 bei Raumtemp. 1 h gerührt. Nach Zusatz von 24 mg (1.0 mmol) Natriumhydrid wurden nach 30 min 0.08 ml (1.0 mmol) Brommethyl-methyl-ether (**2e**) zugegeben. Nach 2.5 h war nur α -Glycosid **3e** entstanden. Es wurde abfiltriert, eingengt, mit Chloroform und Wasser aufgenommen, die Chloroformphase abgetrennt, getrocknet, erneut eingengt und das erhaltene

Öl chromatographisch (Toluol: Essigester = 1:1) gereinigt. Ausb. 130 mg (43%) farbloses Öl. – DC (Petrolether (40–60°C): Ether = 1:4): R_F 0.75. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS int.): δ = 5.25 (s, 1H, 1-H), 3.90–4.90 (m, 8H), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 1.35–1.48 (4s, 12H, 4 CH_3). – $[\alpha]_{578}^{20}$ = +100.1° (c = 0.92, CHCl_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_7$ (304.3) Ber. C 55.25 H 7.95 Gef. C 55.28 H 7.90

b) *Ohne Kronenether*: s. Herstellung von **4e**.

(2,3:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -*D*-mannofuranosyloxy)essigsäure-methylester (**3f**): Herstellung s. **4f**.

*Methyl-2,3:5,6-di-O-isopropyliden- β -*D*-mannofuranosid* (**4a**): Zur Lösung von 781 mg (3.0 mmol) **1** in 50 ml absol. THF wurden bei Raumtemp. 144 mg (6.0 mmol) Natriumhydrid gegeben. Nach 15 min wurden 0.33 ml (3.0 mmol) **2a** zupipettiert. Nach 12 h wurde abfiltriert, eingengt und das hinterbleibende Öl im Kugelrohrföfen destilliert. Sdp. 130°C/0.02 Torr (Ofentemp.). Ausb. 0.50 g (61%), farbloses Öl, das mit nach Lit.³⁾ hergestelltem **4a** im $^1\text{H-NMR}$, R_F und Drehwert übereinstimmte.

[(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-*R*-yl)methyl]-2,3:5,6-di-*O*-isopropyliden- β -*D*-mannofuranosid (**4b**): Zur Lösung von 0.40 g (1.54 mmol) **1** in 30 ml absol. THF wurden bei –10°C 96 mg (4.0 mmol) Natriumhydrid gegeben. Nach 15 min wurden 0.41 g (1.54 mmol) **2b** zupipettiert und noch 2 d bei –10°C weitergerührt, bis die Reaktion beendet war. Das überschüssige Natriumhydrid wurde mit Methanol zerstört, die Lösung wurde eingengt, mit Ether und Wasser aufgenommen, die etherische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen erneut eingengt. Das erhaltene Öl wurde chromatographisch (Kieselgel, Toluol: Essigester = 3:4) gereinigt. Ausb. 0.34 g (59%) farbloses Öl. – DC (Kieselgel, Toluol: Essigester = 3:4): R_F 0.48. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS int.): δ = 4.85–3.50 (m, 12H), 1.51, 1.43, 1.40, 1.51 (4s, 18H, 6 CH_3). – $[\alpha]_{578}^{20}$ = –18.4° (c = 0.79, CHCl_3).

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_8$ (374.4) Ber. C 57.74 H 8.07 Gef. C 57.74 H 8.14

*Benzyl-2,3-di-O-benzyl-5-O-(2,3:5,6-di-O-isopropyliden- β -*D*-mannofuranosyl)- β -*D*-ribofuranosid* (**4c**): Wie für **3a** beschrieben, wurden aus 0.52 g (2.0 mmol) **1**, 96 mg (4.0 mmol) Natriumhydrid und 1.105 g (2.0 mmol) **2c** nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Benzol: Aceton = 9:1) 1.02 g (76%) **4c** als farbloses Öl erhalten. – DC (Kieselgel, Benzol: Aceton = 9:1): R_F 0.46. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS int.): δ = 5.08 (s, 1H, 1-H), 4.72 (d, 1H, 1'-H, $J_{1,2'} = 3.5$ Hz), 1.52, 1.45, 1.38, 1.35 (4s, 12H, 4 CH_3). – $[\alpha]_{578}^{20}$ = –16.6° (c = 1.0, CHCl_3).

$\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_{10}$ (662.7) Ber. C 68.86 H 6.98 Gef. C 69.06 H 6.80

*Methoxymethyl-2,3:5,6-di-O-isopropyliden- β -*D*-mannofuranosid* (**4e**): Zur Lösung von 0.52 g (2.0 mmol) **1** in 30 ml absol. THF wurden bei Raumtemp. 96 mg (4.0 mmol) Natriumhydrid gegeben. Nach 15 min wurden 0.16 ml (2.0 mmol) **2e** zupipettiert. Es bildete sich bald ein farbloser Niederschlag. Nach 4 h wurde überschüssiges Natriumhydrid mit Methanol zerstört, eingengt, mit Chloroform und Wasser aufgenommen, die Chloroformphase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und erneut eingengt. Das erhaltene Öl wurde chromatographisch (Kieselgel, Petrolether (40–60°C): Ether = 1:4) aufgetrennt. Erste Fraktion: 127 mg (21%) **3e**, farbloses Öl; zweite Fraktion: 383 mg (63%) **4e**, farbloses Öl. **3e** war identisch mit oben erhaltener Verbindung. – **4e**: DC (Kieselgel, Petrolether (40–60°C): Ether = 1:4): R_F 0.41. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS int.): δ = 4.92 (d, 1H, 1-H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz), 3.38 (s, 1H, OCH_3), 1.35, 1.40, 1.55 (3s, 12H, 4 CH_3). – $[\alpha]_{578}^{20}$ = –94.3° (c = 1.08, CHCl_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_7$ (304.3) Ber. C 55.25 H 7.95 Gef. C 55.16 H 7.90

(2,3:5,6-Di-O-isopropyliden- β -D-mannofuranosyloxy)essigsäure-methylester (**4f**): Wie für **4e** beschrieben, wurden aus 10.4 g (0.04 mol) **1**, 1.32 g (55 mmol) Natriumhydrid, 7.65 g (0.05 mol) Bromessigsäure-methylester (**2f**) bei Raumtemp. nach 3 d Reaktionszeit ein Öl erhalten, das chromatographisch (Kieselgel, Toluol: Essigester = 8:3) aufgetrennt wurde. Ausb. 7.3 g (55%) **3f**, farbloses Festprodukt, Schmp. 82–83 °C aus Cyclohexan; 1.38 g (11%) **4f**, farbloses Öl. – DC (Kieselgel, Toluol: Essigester = 8:3): **3f**: R_F 0.80, **4f**: R_F 0.45. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS int.): **3f**: δ = 5.10 (s, 1H, 1-H), 4.16 (s, 2H, O–CH₂–CO), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 1.45, 1.38, 1.33 (3s, 12H, 4 CH₃); **4f**: δ = 4.92 (d, 1H, 1-H), 4.36 (s, 2H, O–CH₂–CO), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 1.57, 1.45, 1.40, 1.36 (4s, 12H, 4 CH₃).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_8$ (332.4) Ber. C 54.21 H 7.28 **3f**: Gef. C 54.21 H 7.33

4f: Gef. C 54.05 H 7.09

[(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4R-yl)methyl]-2,3,4-tri-O-benzyl- α - und - β -D-mannopyranosid (**8** und **9**): a) Bei 0 °C: Zur Lösung von 225 mg (0.5 mmol) 2,3,4-Tri-O-benzylmannose (**7**)¹³ in 30 ml absol. THF wurden bei 0 °C 56 mg (0.5 mmol) Kalium-*tert*-butylat gegeben. Nach 15 min wurden 132 mg (0.5 mmol) **2b** zupipettiert. Nach 18 h war kein **2b** mehr vorhanden. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, in Chloroform und Wasser aufgenommen, die Chloroformphase mit Wasser gewaschen, getrocknet und erneut eingeeengt. Das erhaltene Öl wurde chromatographisch (Kieselgel, Toluol: Essigester = 55:45) aufgetrennt. Ausb. 10 mg (3.5%) **8**, farbloses Öl; 100 mg (35%) **9**, farbloses Öl. DC (Kieselgel, Toluol: Essigester = 6:4): **8**: R_F 0.34; **9**: R_F 0.28. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS int.): **8**: δ = 7.33 (mc, 15H, 3 C₆H₅), 3.30–5.05 (m, 18H), 2.35 (s, 1H, OH), 1.37, 1.40 (2s, 6H, 2CH₃); **9**: δ = 7.37 (mc, 15H, 3 C₆H₅), 3.25–5.10 (m, 18H), 2.35 (s, 1H, OH), 1.40, 1.43 (2s, 6H, 2CH₃). – **8**: $[\alpha]_{578}^{20}$ = +26.8° (c = 0.87, CHCl₃); **9**: $[\alpha]_{578}^{20}$ = –3.2° (c = 1.02, CHCl₃).

$\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{O}_8$ (564.7) Ber. C 70.19 H 7.14 **8**: Gef. C 69.92 H 7.16

9: Gef. C 70.08 H 7.04

b) Die Versuche bei –10 °C und –20 °C (s. Tab. 1) wurden ausgeführt wie für a) beschrieben. Reaktionszeit bei –10 °C: 18 h, Ausb. 20% **8** und 39% **9**; bei –20 °C: 1 d, Ausb. 25% **8**, 27% **9**.

c) Bei –30 °C: Zur Lösung von 225 mg (0.5 mmol) **7** in 30 ml absol. THF und 20 ml absol. DMF wurden bei –30 °C 56 mg (0.5 mmol) Kalium-*tert*-butylat und nach 15 min 132 mg (0.5 mmol) **2b** gegeben. Nach 4 d wurde wie oben aufgearbeitet. Ausb. 110 mg (39%) **8** und 40 mg (14%) **9**, identisch mit obigen Verbindungen.

d) **9** aus **13**: Zur Lösung von 50 mg (0.095 mmol) **13** in 5 ml absol. Aceton wurden 50 mg (0.5 mmol) 2,2-Dimethoxypropan und 10 mg (0.03 mmol) Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat bei Raumtemp. gegeben. Nach 1 h wurde die Reaktionsmischung in 5 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung eingerührt, mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene, farblose Öl (50 mg, 94%) stimmte mit oben erhaltenem **9** im DC, $^1\text{H-NMR}$ und Drehwert überein.

2,3,4-Tri-O-benzyl-6-O-(monomethoxytrityl)-D-mannose (**10**): Zur Lösung von 1.0 g (2.2 mmol) **7** in 30 ml absol. Pyridin wurden 0.65 g (2.2 mol) Monomethoxytritylchlorid gegeben. Nach 3 d bei 80 °C wurde das dunkelbraune Reaktionsgemisch in Chloroform aufgenommen, zuerst mit 2 N HCl und dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die Chloroformphase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und das erhaltene zähe Öl chromatographisch (Kieselgel, Toluol: Essigester = 9:1) gereinigt. Ausb. 0.65 g (42%) **10**, leicht gelbes zähes Öl, das ohne weitere Charakterisierung umgesetzt wurde. – DC (Kieselgel, Toluol: Essigester = 9:1): R_F 0.49.

(*R*-2,3-Dihydroxypropyl)- α -*D*-mannopyranosid (**11**): 160 mg (0.28 mmol) **8** wurden in 20 ml Essigsäure mit 0.2 g Pd-Schwarz hydriert. Nach 1 d war die Reaktion beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung eingengt und das Produkt ohne weitere Reinigung acetyliert. Rohausb. 60 mg (84%) farbloses Öl.

(*R*-2,3-Diacetoxypropyl)-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -*D*-mannopyranosid (**12**): Zur Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **11** in 10 ml absol. Pyridin wurden bei Raumtemp. 5 ml Acetanhydrid gegeben. Nach 4 h wurde die Reaktionsmischung in Chloroform aufgenommen, mit 1 N HCl und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung bei 0°C gewaschen, die Chloroformphase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, eingengt und das erhaltene Öl chromatographisch (Kieselgel, Toluol: Essigester = 1:1) gereinigt. Ausb. 60 mg (76%) farbloses Öl. – DC (Kieselgel, Toluol: Essigester = 1:1): R_F 0.59. – $[\alpha]_{578}^{20} = +38.1^\circ$ ($c = 0.46$, CHCl_3), Lit.¹⁴⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +39.7^\circ$ ($c = 0.35$, CHCl_3).

2,3,4-Tri-*O*-benzyl-(*R*-2,3-dihydroxypropyl)- β -*D*-mannopyranosid (**13**): a) Aus **9**: Zur Lösung von 282 mg (0.5 mmol) **9** in 10 ml Aceton/Wasser (2:1) wurde bei Raumtemp. stark saurer Ionenaustauscher (3 ml Merck I, H^\oplus -Form) gegeben. Nach 1 d wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert und dreimal mit je 20 ml 40°C warmem Ethanol gewaschen. Die eingengten Filtrate lieferten ein farbloses Öl; Ausb. 250 mg (95%). – DC (Kieselgel, Chloroform: Methanol = 95:5): R_F 0.35. – ¹H-NMR (CDCl_3 , TMS int.): $\delta = 7.32$ (mc, 15H, $3\text{C}_6\text{H}_5$), 3.25–5.0 (m, 21H). – $[\alpha]_{578}^{20} = -36.1^\circ$ ($c = 0.77$, CHCl_3). – Zur weiteren Charakterisierung wurde **13** in **9** übergeführt, s. o.

b) Aus **10** über **14**: Zur Lösung von 250 mg (0.35 mmol) **10** in 30 ml absol. THF wurden bei -10°C 12 mg (0.5 mmol) Natriumhydrid gegeben. Nach 15 min wurden 95 mg (0.35 mmol) **2b** zupipettiert. Die Umsetzung zu **14** war nach 20 h beendet. Überschüssiges Natriumhydrid wurde mit Methanol zerstört, das Reaktionsgemisch eingengt, in 20 ml Dioxan und 10 ml Essigsäure aufgenommen und bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Nach 1 d bei 70°C wurde eingengt, mit Chloroform/Wasser extrahiert, die Chloroformphase getrocknet und eingengt. Das gelbe Öl wurde chromatographisch (Kieselgel, Toluol: Aceton = 1:1) gereinigt. Ausb. 120 mg (65%) farbloses Öl, das mit nach a) erhaltenem **13** im DC, ¹H-NMR und Drehwert übereinstimmt.

Versuche bei 0°C und -30°C lieferten ebenfalls ausschließlich **13** mit 65 bzw. 60% Ausb.

Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-*O*-(trifluormethansulfonyl)- α -*D*-glucopyranosid (**15**): Wie für **2b** beschrieben, wurden aus 928 mg (2.0 mmol) Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -*D*-glucopyranosid¹³⁾ in 20 ml absol. Toluol, 0.33 ml (2.0 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 0.33 ml (2.4 mmol) Triethylamin 1.10 g (91%) **15** als gelblicher Kristallbrei erhalten, der unter Feuchtigkeitsausschluß bei 0°C unzersetzt aufbewahrt werden konnte. – DC (Kieselgel, Toluol: Essigester = 9:1): R_F 0.67. – ¹H-NMR (CDCl_3 , TMS int.): $\delta = 4.45$ –5.10 (m, 9H), 3.75–4.13 (m, 2H), 3.60–3.34 (m, 5H), 3.34 (s, 3H, OCH_3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_8\text{S}$ (596.6) Ber. C 58.38 H 5.23 S 5.37 Gef. C 58.15 H 5.25 S 5.58

Methyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-6-*O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α - und - β -*D*-mannopyranosyl)- α -*D*-glucopyranosid (**16** und **17**): Zur Lösung von 675 mg (1.5 mmol) **7** in 30 ml absol. THF wurden bei -10°C 168 mg (1.5 mmol) Kalium-*tert*-butylat und 20 min später 894 mg (1.5 mmol) **15** gegeben. Nach 18 h wurde eingengt, mit Chloroform/Wasser aufgenommen, die Chloroformphase mit Wasser gewaschen, getrocknet und erneut eingengt. Das hellgelbe Öl wurde chromatographisch (Kieselgel, Toluol: Essigester = 7:3) aufgetrennt. Ausb. 290 mg (22%) **16** und 430 mg (32%) **17**. – DC (Kieselgel, Toluol: Essigester = 7:3): **16**: R_F 0.50, **17**: R_F 0.34. – ¹H-NMR (CDCl_3 , TMS int.): **16**: $\delta = 7.4$ (mc, 30H, $6\text{C}_6\text{H}_5$), 3.3–5.1 (m, 26H), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 2.00 (s, 1H, OH); **17**: $\delta = 7.38$ (mc, 30H, $6\text{C}_6\text{H}_5$), 3.3–5.2 (m, 26H), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 2.20 (s, 1H, OH). – Drehwerte: **16**: $[\alpha]_{578}^{20} = -1.8^\circ$ ($c = 0.61$, CHCl_3).

$\text{C}_{55}\text{H}_{60}\text{O}_{11}$ (897.1) Ber. C 73.64 H 6.74 **16**: Gef. C 73.65 H 6.55

17: Gef. C 73.69 H 6.72

Bei einem analogen Versuch bei 20 °C wurden (Gesamtausb. 45%) 9% **16** und 36% **17** erhalten.

Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α - und - β -D-mannopyranosid (18 und 19): Zur Lösung von 450 mg (1.0 mmol) **7** in 30 ml absol. THF wurden bei 20 °C 112 mg (1.0 mmol) Kalium-*tert*-butylat und 15 min später 0.11 ml (1.0 mmol) **2a** gegeben. Nach 6 h wurde mit Chloroform und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen. Die Chloroformphase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeignet. Das erhaltene Öl wurde chromatographisch (Kieselgel, Toluol: Essigester = 1:1) aufgetrennt. Ausb. 130 mg (28%) **18**, farbloses Öl, und 140 mg (30%) **19**, farbloses Öl. – DC (Kieselgel, Toluol: Essigester = 1:1); **18**: R_F 0.62, **19**: R_F 0.56. – **18** war mit dem bei der Herstellung von **15**¹³⁾ eingesetzten Produkt identisch (R_F , ¹H-NMR). – **19** war mit nach Lit.²⁰⁾ erhaltenem authentischem Material identisch (¹H-NMR, R_F , Drehwert).

Analoge Versuche bei +40 °C und –30 °C und einer Reaktionszeit von 4 h bzw. 7 h lieferten 31% **18**/33% **19** bzw. 47% **18**/5% **19**.

- 1) 3. Mitteilung, s. Lit.⁷⁾
- 2) *G. Wulff* und *G. Röhle*, *Angew. Chem.* **86**, 173 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 157 (1974); *C. Schuerch*, *Acc. Chem. Res.* **6**, 184 (1973); *A. F. Bochkov* und *G. E. Zaikov*, *Chemistry of the O-Glycoside Bond, Formation and Cleavage*, Pergamon Press, Oxford 1979, und zit. Lit.
- 3) *T. Purdie* und *J. C. Irvine*, *J. Chem. Soc.* **83**, 1021 (1903); *W. N. Haworth*, ebenda **107**, 8 (1915); *H. Bredereck*, *G. Hagelloch* und *E. Hambsch*, *Chem. Ber.* **87**, 35 (1954); *R. Kuhn*, *H. Trischmann* und *J. Löw*, *Angew. Chem.* **67**, 32 (1955); *D. Roth* und *W. Pigman*, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 4608 (1960); *D. M. Hall* und *O. A. Stamm*, *Carbohydr. Res.* **12**, 421 (1970); *A. H. Haines* und *K. C. Symes*, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2331; *A. H. Haines*, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **33**, 55 (1976); *A. Zamojski* und *H. Bazymaska*, *Rocz. Chem.* **49**, 2113 (1975), und dort zit. Lit.
- 4) Trehalose-Gemische wurden auf dieser Basis hergestellt: *H. Bredereck* und *E. Hambsch*, *Chem. Ber.* **87**, 38 (1954).
- 5) *R. R. Schmidt* und *M. Reichrath*, *Angew. Chem.* **91**, 497 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 466 (1979); *M. Reichrath*, Dissertation, Univ. Konstanz 1979.
- 6) *R. R. Schmidt*, *M. Reichrath* und *U. Moering*, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3561 (1980).
- 7) *R. R. Schmidt*, *U. Moering* und *M. Reichrath*, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3565 (1980).
- 8) Vorläufige Mitteilung eines Teiles der Ergebnisse, s. Lit.⁶⁾
- 9) *M. H. Randall*, *Carbohydr. Res.* **11**, 173 (1969).
- 10) Untersuchungen zur Synthese von **3f** und **4f** durch Phasentransferkatalyse führten bislang weder zu einem besseren chemischen noch stereochemischen Ergebnis; *R. R. Schmidt* und *H. Speer*, unveröffentl. Untersuchungen.
- 11) *R. R. Schmidt* und *P. Hermentin*, *Chem. Ber.* **112**, 2659, 3616 (1979); *K. H. Jung* und *R. R. Schmidt*, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1426.
- 12) *G. Wulff* und *J. Wichelhaus*, *Chem. Ber.* **112**, 2847 (1979); *K. K. Srivastava* und *C. Schuerch*, *Carbohydr. Res.* **79**, C 13 (1980); *P. J. Garegg* und *T. Iversen*, ebenda **70**, C 13 (1979); *P. J. Garegg*, *T. Iversen* und *T. Norberg*, *Carbohydr. Res.* **73**, 313 (1979), und dort zit. Lit.
- 13) *E. S. Rachaman*, *R. Eby* und *C. Schuerch*, *Carbohydr. Res.* **67**, 147 (1978).
- 14) *A. I. Bashkatova*, *N. N. Senuyushkina*, *V. I. Shvets* und *R. P. Eustigneeva*, *Zh. Org. Khim.* **8**, 2271 (1972); *J. Org. Chem. USSR* **1973**, 2317.
- 15) *W. J. Lennarz* und *B. Talamo*, *J. Biol. Chem.* **241**, 2707 (1966); *A. I. Bashkatova*, *G. V. Smirnova*, *V. I. Shvets* und *R. P. Eustigneeva*, *Zh. Obsh. Khim.* **7**, 1644 (1971); *J. Org. Chem. USSR* **1972**, 1707.
- 16) *G. S. Gangas* und *T. P. Fondy*, *Biochemistry* **10**, 3204 (1971).
- 17) *E. Rücker*, Dissertation, Univ. Konstanz 1980.
- 18) *D. C. Baker*, *D. Horton* und *C. G. Tindall jr.*, *Carbohydr. Res.* **24**, 192 (1970).
- 19) Analoge Beobachtungen wurden gemacht von *R. W. Binkley*, *M. G. Ambrose* und *D. G. Hehemann*, *J. Org. Chem.* **45**, 4387 (1980), weshalb dort **2d** nicht charakterisiert wurde.
- 20) *B. Bernet* und *A. Vasella*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 2400 (1980).

[140/81]