

PHOSPHORHALTIGE KOHLENHYDRATE, I

DARSTELLUNG VON 3,4,6-TRI-O-ACETYL-1,2-O-(1'-DIALKYLPHOSPHONO- ÄTHYLIDEN)- α -D-HEXOPYRANOSEN

Hans Paulsen, Joachim Thiem und Maryvonne Moner

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg

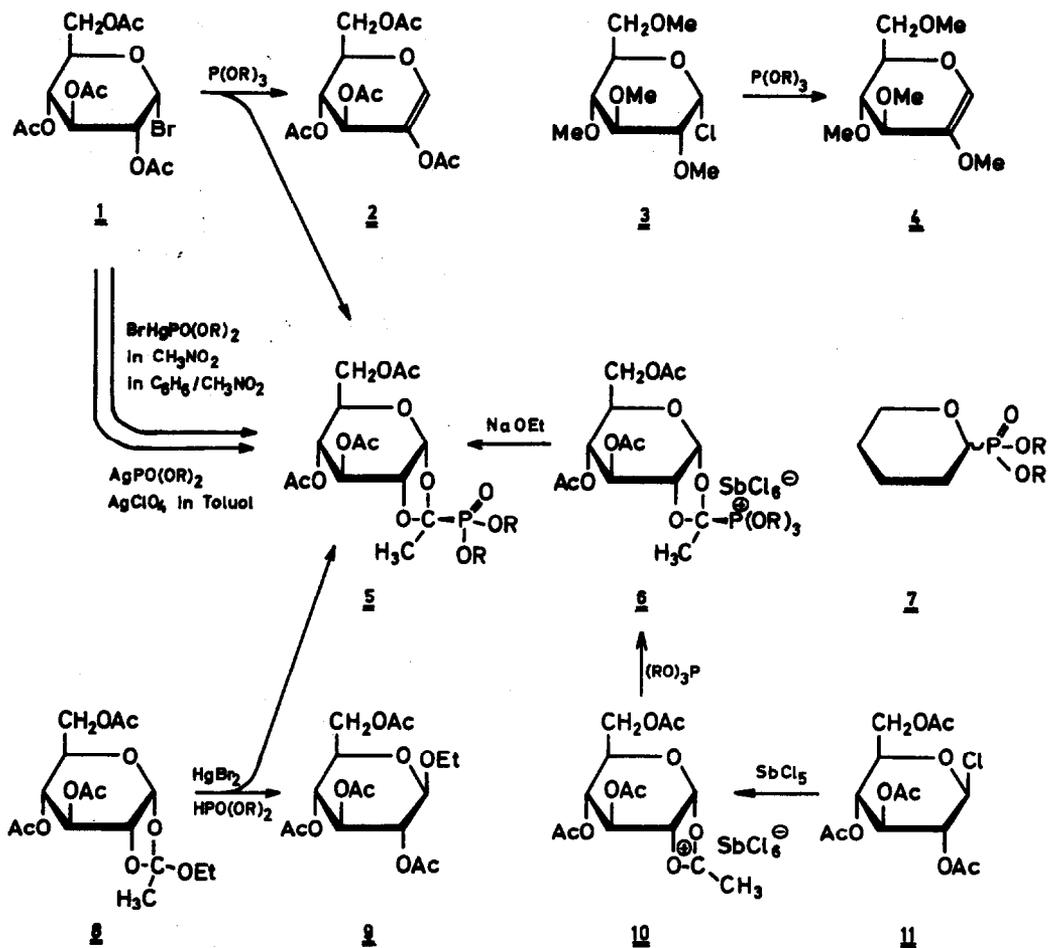
(Received in Germany 26 April 1971; received in UK for publication 6 May 1971)

Seit der Auffindung von 2-Aminoäthanphosphonsäure und deren Derivate in Protozoen ¹⁾ und Meerestieren ²⁾ und der Isolierung des Antibiotikums Phosphon-mycin ³⁾ kommt der Darstellung und Untersuchung von mit Phosphonat-Resten substituierter Naturstoffe, wie z. B. Kohlenhydrat-Phosphonaten, erhöhte Bedeutung zu. Phosphonat-Gruppen lassen sich leicht am C-6 von Hexosen und am C-5 von Pentosen durch Michaelis-Arbusov-Reaktion einführen ⁴⁻¹⁰⁾. Es reagieren allgemein primäre $-\text{CH}_2\text{Br}$ -, $-\text{CH}_2\text{J}$ - und $-\text{CH}_2\text{OTs}$ -Gruppen von entsprechend geschützten Zuckern mit Trialkylphosphit unter Bildung des 5- bzw. 6-Phosphonats $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})_2$ ⁹⁾. Sekundäre Halogen- oder O-Tosyl-Gruppen lassen sich in der Regel nicht umsetzen.

Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid (1) ergibt nach Michaelis-Arbusov mit Trialkylphosphiten (Alkyl: Me oder Et) kein Phosphonat, sondern als Hauptprodukt (80% Ausb.) 2-Acetoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal (2). Als Nebenprodukt (Verhältnis 9:1) ist das Phosphonat 5 isolierbar, das eine Orthoester-analoge Struktur besitzt. 5 kann nicht in 2 umgewandelt werden; beide Produkte müssen auf getrennten Wegen entstehen. Die Eliminierungsreaktion von 1 mit Trialkylphosphiten verläuft überraschend leicht ab. Auch der methylierte Halogenzucker 3 liefert in über 70% Ausbeute das Eliminierungsprodukt 4. 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-trichloracetyl- β -D-glucopyranosylchlorid ergibt mit Triäthylphosphit entsprechend 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-trichloracetoxy-D-glucal.

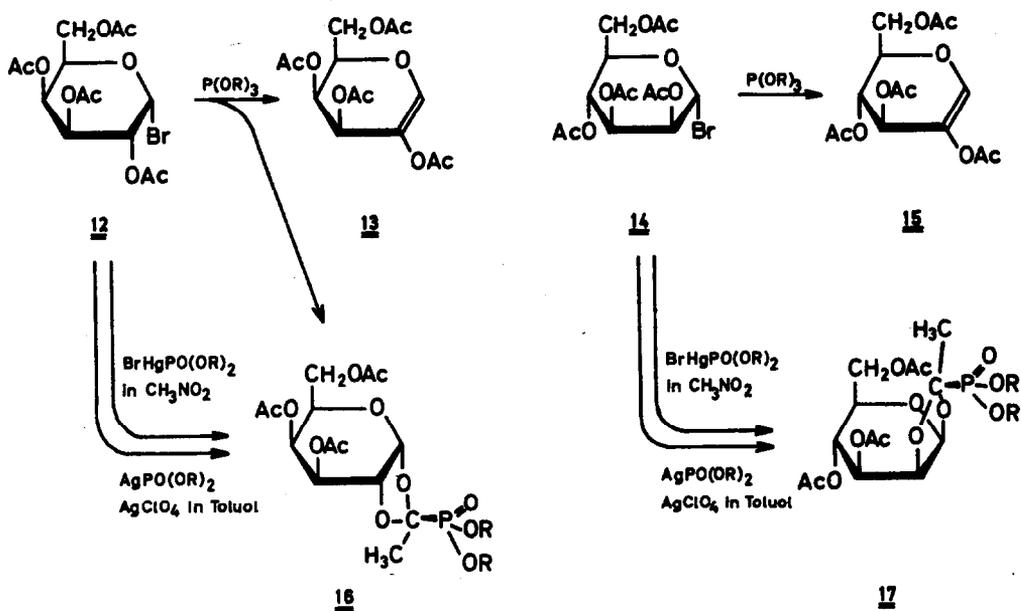
Die Michaelis-Becker-Reaktion von 1 mit Natrium-dialkylphosphit führt ebenfalls zu 2 als Hauptprodukt. Neben wenig 5 sind ferner eine Reihe partiell verseiften Produkte nachweisbar. Die Modellsubstanz 2-Bromtetrahydropyran geht unter gleichen Bedingungen mit Natrium-dialkylphosphit glatt in das Phosphonat 7 über, dessen ³¹P-NMR-Spektrum (R = Et) ein charakteristisches Phosphonat-Phosphor-Signal bei δ -32,2 ppm (externer Standard 85% H_3PO_4) aufweist.

In guter Ausbeute kann das Phosphonat 5 ($R = Et$, $[\alpha]_D^{25} + 17,5^\circ$) direkt aus 1 durch Umsetzung mit $BrHgPO(OR)_2$ in Nitromethan oder Nitromethan/Benzol, sowie durch Reaktion von 1 mit $AgPO(OR)_2$ in Toluol bei Gegenwart von $AgClO_4$ dargestellt werden. Die Struktur von 5 folgt aus den 1H - und ^{31}P -NMR-Spektren. Das 1H -NMR-Spektrum ist mit dem Spektrum des entsprechenden Orthoesters 8 vergleichbar.



Es finden sich ähnliche Protonen-Kopplungen $J_{1,2}^{5,4}$; $J_{2,3}^{2,8}$; $J_{3,4}^{2,8}$; $J_{4,5}^{9,5}$ und $J_{2,4}^{1,0}$ Hz, die auf eine abgeflachte Sesselkonformation des Pyranose-Ringes hinweisen. Die Äthyliden- CH_3 -Gruppe ergibt durch Kopplung mit dem Phosphor ein Dublett $J_{\text{CH}_3, \text{P}}^{10,2}$ Hz. Im ^{31}P -NMR-Spektrum findet sich ein Phosphonat-Phosphor-Signal bei $\delta -17,8$ ppm. In 5 liegt nur eines der beiden möglichen Isomeren vor. Am Molekülmodell ist zu erkennen, daß dies die Form sein sollte, in der die raumfüllende Phosphonat-Gruppe "exo"-ständig ist.

Wird der Orthoester 8 bei Gegenwart von Dialkylphosphit nach Kochetkov ¹¹⁾ mit HgBr_2 als Katalysator umgesetzt, so erhält man als Hauptprodukt das Äthylglucosid 9 neben wenig Phosphonat 5. Das als Zwischenprodukt hierbei gebildete, der Verbindung 10 entsprechende Acetoxonium-Ion reagiert offenbar schneller mit dem abgespaltenen Äthylat unter "trans"-Öffnung. Das Diäthylphosphit kann mit dem Ion vermutlich nur nach dem "cis"-Weg zu 5 reagieren. Entsprechende "trans"-Öffnungsprodukte wurden nicht gefunden. Zur Stützung dieses Befundes wurde das freie Acetoxonium- SbCl_6 -Salz 10 ¹²⁾, das aus 11 erhältlich ist, mit Triäthylphosphit umgesetzt.



Die Reaktion muß in Nitromethan bei tiefen Temperaturen durchgeführt werden, damit keine Umlagerung der gluco-Konfiguration in 10 erfolgt ¹²⁾. Als Reaktionsprodukt ¹³⁾ wird das Quasiphosphonium-Salz 6 erhalten, das mit Natriumäthylat in das Phosphonat 5 überführt werden kann.

Der galacto-Halozucker 12 liefert nach Michaelis-Arbusov mit Trialkylphosphit das Hydroxy-galactal 13 als Hauptprodukt neben wenig Phosphonat 16 (Verhältnis 8 : 1). Das Phosphonat 16 (R = Et, $[\alpha]_D^{22} + 54, 8^\circ$) ist aus 12 direkt darstellbar durch Reaktion von 12 mit BrHgPO(OR)_2 in Nitromethan oder mit AgPO(OR)_2 und AgClO_4 in Toluol. Der manno-Halozucker 14 reagiert mit Trialkylphosphit erheblich langsamer und bildet verhältnismäßig wenig Hydroxyglucal 16. Mit BrHgPO(OR)_2 in Nitromethan oder AgPO(OR)_2 und AgClO_4 in Toluol ist 14 ebenfalls in das Phosphonat 17 zu überführen (R = Et, $[\alpha]_D^{22} - 3, 7^\circ$).

Literatur

- 1) M. Horriguchi und M. Kandatsu, Nature 184, 901 (1959)
- 2) J. S. Kittredge und E. Roberts, Science 164, 37 (1969)
- 3) D. Hendlin et al., Science 166, 122, 124 (1969)
E. J. Glankowski et al., J. org. Chemistry 35, 3510 (1970)
- 4) B. S. Griffin und A. Burger, J. Amer. chem. Soc. 78, 2336 (1956)
- 5) J. R. Parikh, M. E. Wolff und A. Burger, J. Amer. chem. Soc. 79, 2778 (1957)
- 6) B. Bannister und F. Kagan, J. Amer. chem. Soc. 82, 3363 (1960)
- 7) A. Holý, Tetrahedron Letters [London] 1967, 881
- 8) R. L. Whistler und C. C. Wang, J. org. Chemistry 33, 4455 (1968)
- 9) J. Thiem, Diplomarbeit, Universität Hamburg 1969
- 10) S. Inokawa, Y. Tschuchiya, H. Yoshida und T. Ogata,
Bull. chem. Soc. Japan 43, 3224 (1970)
- 11) N. K. Kochetkov, A. J. Khorlin und A. F. Bochkov, Tetrahedron 23, 663 (1967)
- 12) H. Paulsen und C. -P. Herold, Chem. Ber. 103, 2450 (1970)
- 13) K. Dimroth und A. Nürrenbach, Chem. Ber. 93, 1649 (1960)