

VERZWEIGTE ZUCKER, V¹⁾

SYNTHESE DER 3-C-HYDROXYMETHYL-D-RIBURONSÄURE

Hans Paulsen und Wolfgang Stenzel

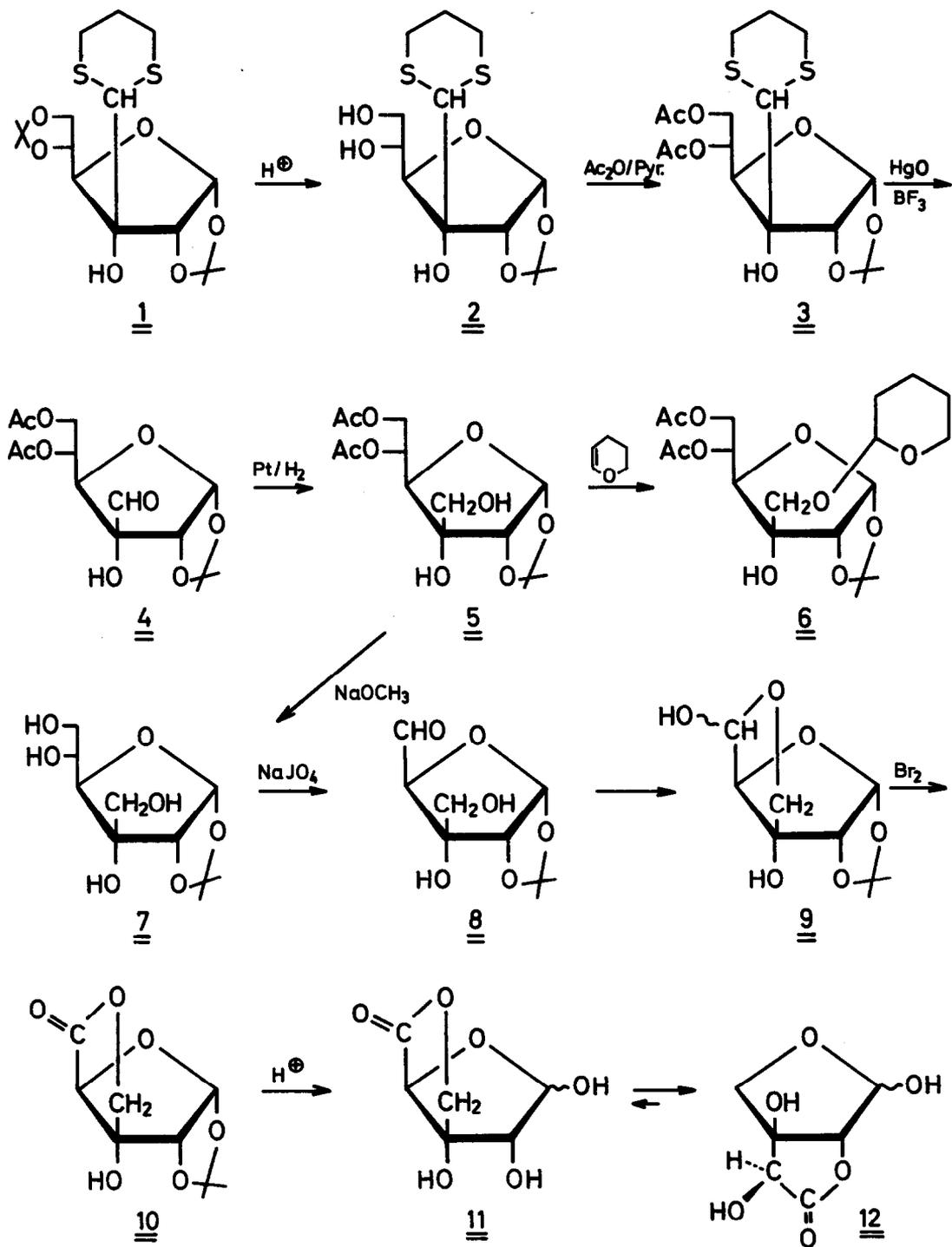
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg

2 Hamburg 13, Papendamm 6 Germany

(Received in Germany 5 November 1973; received in UK for publication 20 November 1973)

Kürzlich ist von C. K u e n z l e²⁾ in einer aus Gallenflüssigkeit isolierten Bilirubin-komponente eine neue verzweigte Penturonsäure aufgefunden worden, für die die Struktur einer 3-C-Hydroxymethyl-D-riburonsäure angegeben wird. Die neue Penturonsäure dürfte in den Disaccharid-Einheiten, die an die Propionsäureseitenketten des Bilirubins geknüpft sind, enthalten sein. Das saccharidhaltige Bilirubin wurde durch Azokupplung in zwei Dipyrrolo-azo-Komponenten gespalten, aus denen nach vorheriger Auftrennung die Saccharide durch Hydrolyse zu erhalten waren. Nach Überführung in die Trimethylsilyläther ließen sich die Saccharide gaschromatographisch auftrennen und massenspektroskopisch analysieren. Die angegebene Struktur der verzweigten Penturonsäure wurde im wesentlichen aus den massenspektroskopischen Daten erschlossen. Eine chemische Synthese dieser ersten verzweigten Penturonsäure, die in der vorliegenden Arbeit beschrieben wird, ist somit von erheblichem Interesse.

Als Ausgangsprodukt der Synthese wurde der von uns^{3,4)} vor einiger Zeit dargestellte Dithian-Zucker 1 gewählt. Dieser ist gut nach der "C o r e y - S e e b a c h"-Reaktion⁵⁾ durch Umsetzung von 1,2;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-hexafuranos-3-ulose mit 1,3-Dithian-2-yl-lithium darzustellen⁴⁾. Die direkte Abspaltung des Dithianringes in 1 zum verzweigten Aldehydo-Zucker gelingt nicht, da es bei allen Spaltungsmethoden unvermeidlich ist, daß ein Teil der Isopropylidengruppen mit abgespalten wird. Hydrolysiert man jedoch die Diisopropyliden-Verbindung 1 partiell zur Monoisopropyliden-Verbindung 2 und acetyliert zu 3, so ist aus 3 mit Quecksilber(II)-oxid und Bortrifluorid-Ätherat⁶⁾ in wäßrigem Tetrahydrofuran die Dithiangruppe jetzt ohne Schwierigkeiten abzuspalten. Man erhält in guter Ausbeute den Aldehyd 4, der als kristallisiertes Hydrat (Fp 98^o, $[\alpha]_D^{20} +47.5^o$) isolierbar ist.



Die katalytische Hydrierung von 4 mit Platin/Wasserstoff lieferte die Hydroxymethyl-Verbindung 5, die sich leicht zum Tetrol 7 spalten läßt. Da bei einer Perjodatspaltung auch die Hydroxylgruppen am Verzweigungspunkt angegriffen werden können ⁷⁾, wurde eine Blockierung mit 2.4-Dihydro-2H-pyran durchgeführt,⁸⁾wobei das Tetrahydropyran-yl-Derivat 6 erhalten wurde. Dieses ist kristallin und stellt eines der beiden möglichen Isomeren dar. Die Acetylgruppen an C-5 und C-6 in 6 ließen sich selektiv abspalten und ein Abbau mit Perjodat zu dem entsprechenden 5-Aldehyd war möglich.

Es zeigte sich jedoch, daß auf einfacherem Wege 7 selektiv direkt mit einem Mol Perjodat in den Aldehyd 8 zu überführen war. Die Diol-Gruppierung an C-5/C-6 reagiert erheblich schneller mit Perjodat als die der Seitenkette am C-3, so daß eine selektive Spaltung möglich ist. Die Aldehydgruppe des Spaltproduktes 8 schließt spontan einen Halbacetalring unter Bildung der Bis-Furanose 9 (Fp 115-116°, $[\alpha]_D^{20}$ -28°). Durch Bromoxidation ist aus 9 in glatter Reaktion das Lacton 10 (Fp 134°, $[\alpha]_D^{20}$ +57°) zu gewinnen.

Die milde saure Hydrolyse von 10 lieferte das gewünschte freie 3-C-Hydroxymethyl-D-riburonsäure-5,3'-lacton (11). Bei der freien 3-C-Hydroxymethyl-D-riburonsäure sind jedoch zwei Kombinationen von Halbacetal- und Lacton-Ring möglich. Einerseits ist, wie in 11 gezeigt, ein C-1/C-4-Acetalring mit einem C-5/C-3'-Lactonring zur Seitenkette zu kombinieren. Andererseits kann auch ein C-1/C-3'-Acetalring mit der Seitenkette gebildet werden. Der Lactonring kann dann zwischen C-5/C-2 geschlossen werden und man erhält die Verbindung 12.

Das Experiment zeigte, daß bei der Hydrolyse von 10 ein Gleichgewichtsgemisch der beiden Lactone 11 und 12 entsteht. Werden die Lactone in die Trimethylsilyläther überführt, so ist eine gaschromatographische Trennung der beiden Komponenten möglich. Die Verbindung mit der kürzeren Retentionszeit, der TMS-Äther von 12, stellt das Hauptprodukt in dem Gleichgewicht dar. Das Verhältnis von 11 zu 12 beträgt größenordnungsmäßig 1 : 10.

Von dem Hauptprodukt der TMS-Äther des Gleichgewichtsgemisches ließ sich ein Massenspektrum herstellen, das weitgehend zu analysieren war. Das beobachtete Fragmentierungsschema ist gut mit einer Verbindung, in der die Ringkombination von 12 vorliegt, erklärbar; schwierig jedoch mit der Ringkombination von 11. Auf diese Weise ließ sich eine Zuordnung der beiden Strukturen treffen, nach der demnach dem Hauptprodukt die Struktur 12 zuzuordnen ist. Die Frage der Identität des synthetisierten Produktes mit dem isolierten Naturprodukt wird weiter untersucht.

Literatur

- 1) IV. Mitteil. : H. Paulsen, die Stärke/starch, im Druck
- 2) C. Kuenzle, Biochem. J. 119, 411 (1970)
- 3) H. Paulsen, V. Sinnwell und P. Stadler ,
Angew. Chem. 84, 112 (1972) ;
Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 11, 149 (1972)
- 4) H. Paulsen, V. Sinnwell und P. Stadler,
Chem. Ber. 105, 1978 (1972)
- 5) D. Seebach, Synthesis 1, 17 (1969)
- 6) E. Vedejes und P. L. Fuchs, J. Org. Chem. 36, 366 (1971)
- 7) D.H. Ball, F.A. Corey, J.L. Klundt und L. Long, jr
Carbohydr. Res. 10, 121 (1969)
- 8) W. E. Parkham und E.L. Anderson
J. Am. Chem. Soc. 70, 4187 (1948)

f