

SELEKTIVE SYNTHESE α -VERKNÜPFTER DISACCHARIDE VON 2-AMINO-,
2,4-DIAMINO- UND 2,6-DIAMINO-D-GLUCOPYRANOSEN ¹⁾

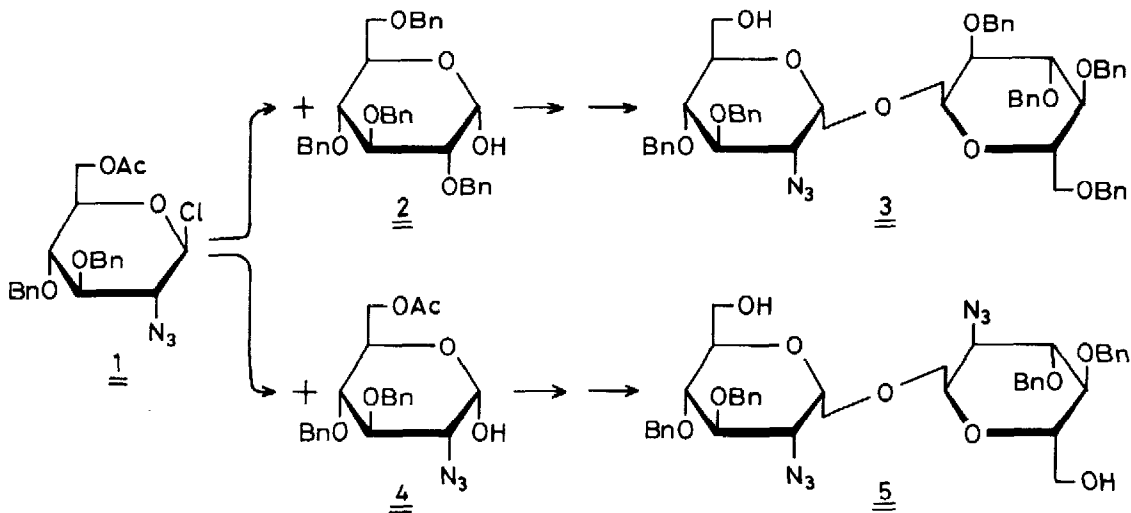
H. Paulsen, O. Lockhoff, B. Schröder, B. Sumfleth und W. Stenzel

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg

2000 Hamburg 13, Martin-Luther-King-Platz 6, Germany

(Received in Germany 11 May 1976; received in UK for publication 25 May 1976)

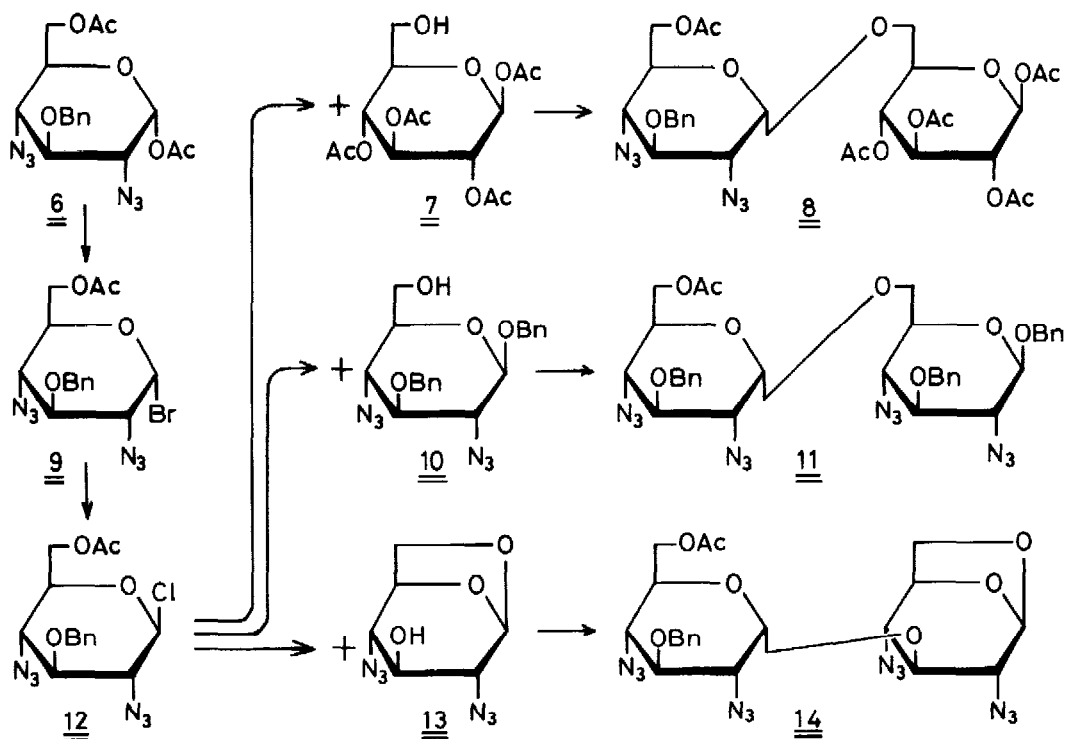
Eine selektive α -Glycosidsynthese ist bei 2-Aminozuckern auch dann nicht möglich, wenn an der 2-Aminogruppe Substituenten eingeführt werden, die keine Nachbargruppenaktivität aufweisen. Ein wesentlicher Grund liegt darin, daß es bei diesen 2-Aminozuckern bisher nicht möglich war, eine überschaubare Invertierung eines α -Halogenzuckers zu einem hinreichend stabilen β -Halogenzucker zu erreichen ²⁾, der selektiv zum α -Glycosid reagieren könnte. Diese Schwierigkeit läßt sich umgehen, wenn man die 2-Azidozucker für die Glycosidsynthese einsetzt. Bei 2-Azidozuckern ist eine gut handhabbare Invertierung der α -Halogenose zur β -Halogenose möglich, die dann direkt zum α -Glycosid umge-

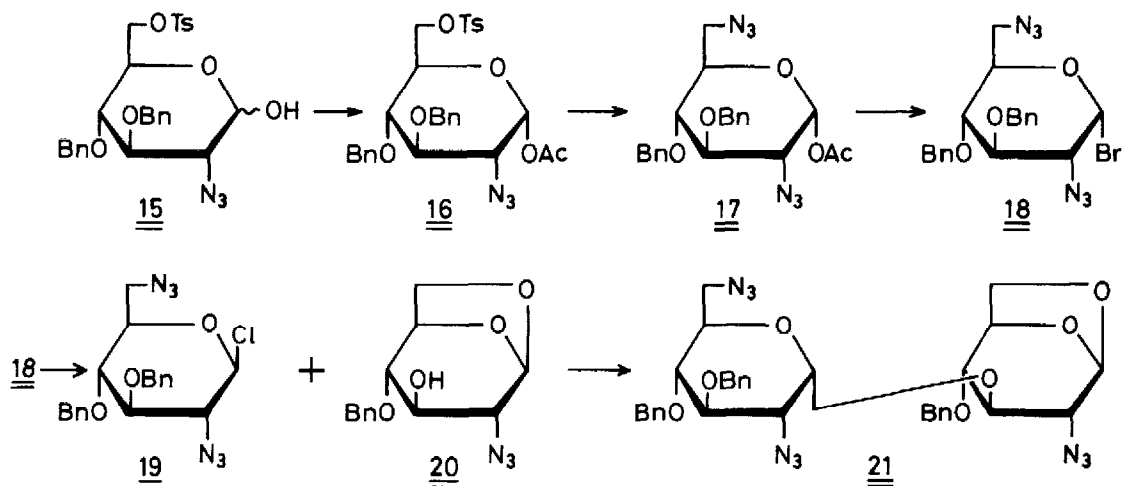


setzt werden kann ¹⁾. Es ist jetzt gelungen, auch die α 1 \leftrightarrow 1 α -Verknüpfung zu verwirklichen und das "Azid-Verfahren" bei Polyazidozuckern einzuführen. Alle Azido-Glycoside sind durch einfache Hydrierung in die gewünschten Aminoglycoside umwandelbar.

Das invertierte β -Chlorid 1 ¹⁾ reagiert bei Gegenwart von $\text{AgClO}_4/\text{Ag}_2\text{CO}_3$ in Methylencchlorid bei 20° in 10 min zu 53 % zum Disaccharidgemisch, das zu 80 % das α 1 \leftrightarrow 1 α -verknüpfte in 6-Stellung acetylierte Produkt 3 enthält. Nach Reinigung und Hydrolyse ist 3 in 30 % kristallin erhältlich, aus dem durch Hydrierung das antibiotisch wirksame Trehalosamin ³⁾ zu gewinnen ist. Durch gleichartige Umsetzung von 1 mit dem Azidozucker 4 ¹⁾ ist ebenfalls ein α -1 \leftrightarrow 1- α -verknüpftes Azidozuckerdisaccharid 5 zu gewinnen.

Nachdem jetzt Derivate der 1,6-Anhydro-2,4-diazido-2,4-dideoxy- β -D-glucopyranose gut zugänglich geworden sind ⁴⁾, eröffnet sich auch ein Weg, Oligosaccharide der 2,4-Diamino-2,4-dideoxy-D-glucose darzustellen. Durch Acetylyse der entsprechenden 1,6-Anhydroverbindung kann 6 erhalten werden, das mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{HBr}$ das α -Bromid 9 liefert. Dieses läßt sich in CH_3CN mit Tetraäthylammoniumchlorid zu mindestens 90 %





zum β -Chlorid 19 invertieren, das dann nach Isolierung in CH_2Cl_2 bei Gegenwart von $\text{AgClO}_4/\text{Ag}_2\text{CO}_3$ mit einer zweiten Saccharideinheit umgesetzt wird. Die Reaktion ist unter diesen Bedingungen bei 0°C in 20 min vollzogen.

Mit dem Glucose-Derivat 7 liefert 12 das Disaccharid 8. Mit dem Diazidozucker-Derivat 10 werden zu 70 % Disaccharide isoliert, die zu 90 % das α -1 \rightarrow 6-verknüpfte Disaccharid 11 enthalten, das in 62 % gewonnen werden kann. Mit der 1,6-Anhydroverbindung 13 ist 12 mit 61 % Ausb. zu Disacchariden umzusetzen, von denen die α -1 \rightarrow 3-verknüpfte Verbindung 14 in 85 % kristallin isolierbar ist. Da in der gluco-Reihe bei der 1,6-Anhydroform die 3-OH-Gruppe nur wenig reaktiv ist, wird bei der Reaktion mit 13 die Leistungsfähigkeit des Verfahrens augenfällig demonstriert.

Da in vielen Glycosid-Antibiotika 2,6-Diaminozucker in α -glycosidischer Bindung auftreten, erschien es wünschenswert, das neue Verfahren zur Glycosidsynthese auch hier einzusetzen. Hierzu wurde von 2-Azido-2,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α - β -D-glucopyranose ¹⁾ ausgegangen, die sich selektiv zum 6-O-Tosylat 15 tosylieren läßt. Hieraus ergibt sich das 1-O-Acetat 16, das sich in DMF mit NaN_3 nucleophil substituieren läßt zu 17 (Ausb. 80 %). Bei genauer Einhaltung der Reaktionsbedingungen (80°C ; 2 h erhitzen) bleibt die 1-OAc-Gruppe unangegriffen.

Aus 17 ist mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{HBr}$ das α -Bromid 18 erhältlich. Dieses kann in CH_3CN mit

Tetraäthylammoniumchlorid zum β -Chlorid 19 invertiert werden (9 min, 80 %). In CH_2Cl_2 bei Gegenwart von AgClO_4 /Collidin wurde 19 mit dem wenig reaktiven Azidozucker 20 umgesetzt. Das erhaltene Disaccharid besteht zu 70 % aus der α -1 \rightarrow 3-verknüpften Form 21, die zu 26 % isoliert wurde.

Alle neuen Disaccharide wurden bei 270 MHz NMR-spektroskopisch untersucht. Aus der Analyse der Spektren wurde in jedem Falle die α -glycosidische Verknüpfung sichergestellt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir sehr für die Unterstützung der Untersuchungen.

- 1) II. Mitteil. über "Bausteine von Oligosacchariden"; I. Mitteil.: H. Paulsen und W. Stenzel, Angew. Chem. 87, 547 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 558 (1975)
- 2) H. Paulsen und H. Boettcher, unveröffentlicht
- 3) S. Umezawa, K. Tatsuta und R. Muto, J. Antibiot. (Tokyo) A20, 388 (1967)
- 4) H. Paulsen und H. Koebernick, Chem. Ber. 109, 104 (1976)