

MODIFIZIERTE DISACCHARIDE DURCH ALKOXYLIERENDE
ALLYLUMLAGERUNG VON GLYKALEN

Joachim Thiem* und Jens Schwentner

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität

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

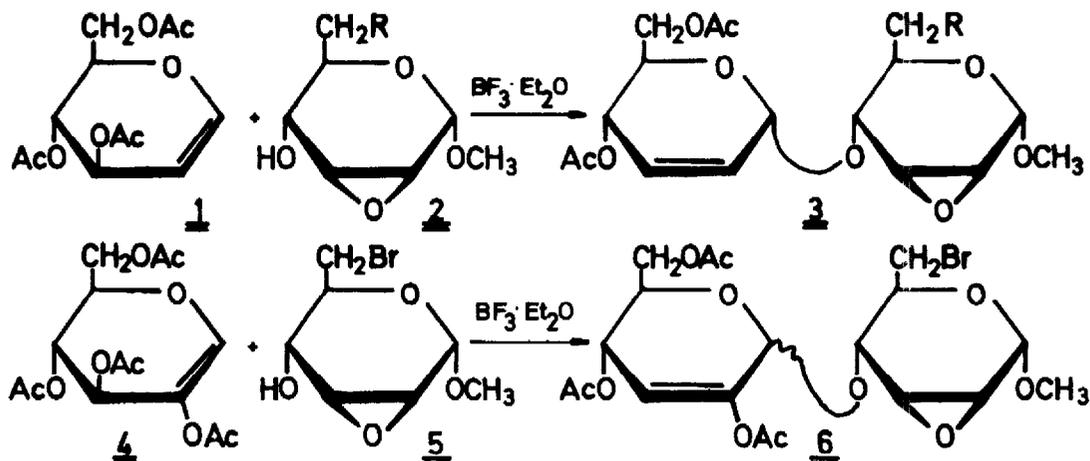
(Received in Germany 1 July 1976; received in UK for publication 16 July 1976)

Selektiv funktionalisierte Disaccharide stellen zentrale Saccharidteilsequenzen bei einer Reihe physiologisch aktiver Stoffe dar. Synthetische Ansätze sind auch in Hinblick auf Modifikationen von erheblichem Interesse. Wir untersuchen die alkoxylierende Allylumlagerung von Glykalen^{1,2)} in ihrer Anwendungsbreite für derartige Zugänge. Ein 1→6-verknüpftes Disaccharid ist von Ferrier³⁾ und ein 1→3-verknüpftes Derivat von Garegg⁴⁾ dargestellt worden. Es ist zu überprüfen, ob diese Methode ebenfalls zur Synthese andersartiger, speziell 1→4-verknüpfter Disaccharide günstig zu verwenden ist.

Die Umsetzung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-didesoxy-D-arabino-hex-1-enit (Triacetylglucal) (1) mit Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy- α -D-allopyranosid (2, R=Br) gibt unter Bortrifluoridkatalyse in 70 %iger Ausbeute kristallines Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy-4-O-(4',6'-di-O-acetyl-2',3'-didesoxy- α -D-erythro-hex-2'-enopyranosyl)- α -D-allopyranosid (3, R=Br) [F: 148-9°; $[\alpha]_D^{22}$: +162,9° (c 0,97, CHCl₃); ¹H-NMR, 270 MHz, CDCl₃: δ = 5,94 (m, 2'-H), 5,85 (m, 3'-H), 5,43 (cm, 1'-H), 5,34 (m, 4'-H), 4,96 (cm, 1-H), 4,25-4,27 (m, 2 H, 6a'-H, 6b'-H), 4,15 (dd, 4-H), 4,06 (m, 5'-H), 3,95 (m, 5-H), 3,57-3,70 (m, 2 H, 6a-H, 6b-H), 3,59 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 3,50 (s, 3 H, OCH₃), 2,11 ppm (s, 6 H, OCOCH₃). $J_{1,2} > 0$, $J_{3,4}$ 0,7, $J_{4,5}$ 9,2, $J_{5,6a}$ 2,4, $J_{5,6b}$ 5,6, $J_{6a,6b}$ 11,0, $J_{1',2'}$ 1,2, $J_{1',3'}$ -2,8, $J_{1',4'}$ 1,5, $J_{2',3'}$ 10,3, $J_{2',4'}$ -1,5, $J_{3',4'}$ 1,9, $J_{4',5'}$ 9,7, $J_{5',6a'}$ 1,0, $J_{5',6b'}$ 6,7, $J_{6a',6b'}$ 12,3 Hz].

Entsprechend kann bei Einsatz von Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid (2, R=H) das Disaccharid 3 (R=H) in guten Ausbeuten kristallin (54 %) gewonnen werden. [F: 104-5°; $[\alpha]_D^{22}$: +200,0° (c 0,5, CHCl₃); ¹H-NMR, 270 MHz, CDCl₃: δ = 5,93 (m, 2'-H), 5,86 (m, 3'-H), 5,38 (cm, 1'-H), 5,31 (m, 4'-H), 4,84 (d, 1-H), 4,20-4,32 (m, 2 H, 6a'-H, 6b'-H), 4,08 (m, 5'-H), 3,83-3,86 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 3,56 (dd, 2-H), 3,50 (dd, 3-H), 3,44 (s, 3 H, OCH₃), 2,09 (s, 6 H, OCOCH₃), 1,27 ppm (d, 3 H, 6-H). $J_{1,2}$ 2,8, $J_{2,3}$ 4,2, $J_{3,4}$ 0,9, $J_{5,6}$ 5,7, $J_{1',2'}$ 1,0, $J_{1',3'}$ -2,3, $J_{1',4'}$ 1,5, $J_{2',3'}$ 10,1, $J_{2',4'}$ -1,5, $J_{3',4'}$ 1,6, $J_{4',5'}$ 9,6 Hz].

Die α , 1 \rightarrow 4-Verknüpfung in beiden Disacchariden 3 geht aus der genauen Analyse der NMR-Spektren (Simulierung mit LAOCN-3) eindeutig hervor. Sie ist ferner durch hydrierende Umsetzung beider Verbindungen zu einheitlichem Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-O-(4',6'-di-O-acetyl-2',3'-dideoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl)- α -D-allopyranosid, dessen NMR-Spektrum sowie optischer Drehung zweifelsfrei bewiesen ⁵⁾.



Bei der Reaktion von 5 mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-desoxy-D-arabino-hex-1-enit (4) unter vergleichbaren Bedingungen wird ein kristallines Anomerengemisch von Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy-4-O-(2',4',6'-tri-O-acetyl-3'-desoxy- α - und - β -D-erythro-hex-2'-enopyranosyl)- α -D-allopyranosid (6- α und 6- β) erhalten.

[6- α : F: 114-6°; $[\alpha]_D^{22}$: +142,5° (c 0,5, CHCl₃); ¹H-NMR, 270 MHz, CDCl₃: δ = 5,77 (d, 3'-H), 5,55 (cm, 1'-H), 5,47 (m, 4'-H), 4,95 (d, 1-H), 4,27 (m, 2 H, 6a'-H, 6b'-H), 4,12 (m, 4-H), 4,10 (m, 5'-H), 3,96 (m, 5-H), 3,57-3,69 (m, 2 H, 6a-H, 6b-H), 3,57 (dd, 2-H), 3,51 (s, 3 H, OCH₃), 3,50 (dd, 3-H), 2,07-2,15 ppm (je s, 3 mal je 3 H, OCOCH₃).

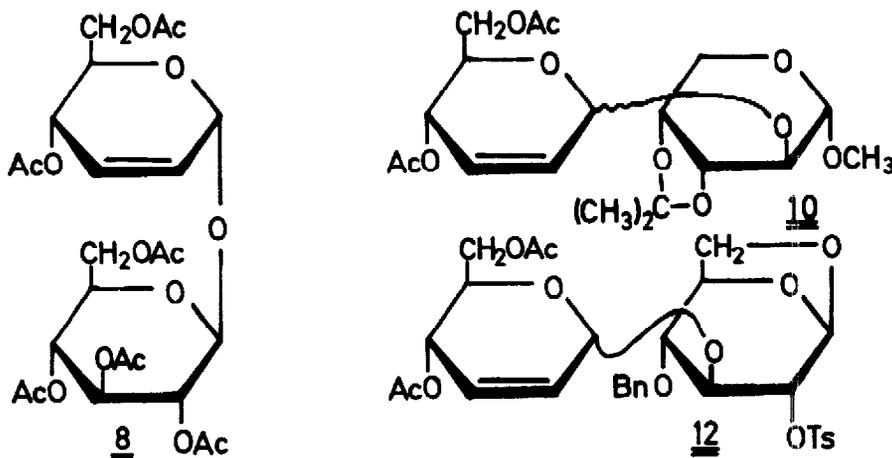
$J_{1,2}$ 3,0, $J_{2,3}$ 4,1, $J_{3,4}$ 1,6, $J_{4,5}$ 9,1, $J_{1',2'}$ <1, $J_{1',4'}$ 1,1, $J_{3',4'}$ 2,0, $J_{4',5'}$ 9,6 Hz. 6- β : δ = 5,88 (m, 3'-H), 5,44 (m, 1'-H), 5,34 (m, 4'-H), 4,92 (d, 1-H), 4,11-4,42 (m, 2 H, 6a'-H, 6b'-H), 4,19 (m, 5'-H), 4,02 (m, 4-H), 3,54 (d, 2-H), 3,47 (s, 3 H, OCH₃), 2,06-2,22 ppm (je s, 3 mal je 3 H, OCOCH₃). $J_{1,2}$ 3,0, $J_{2,3}$ 4,2, $J_{3,4}$ 1,5, $J_{4,5}$ 9,2, $J_{1',3'}$ 1,0, $J_{1',4'}$ 0,7, $J_{3',4'}$ 5,0, $J_{4',5'}$ 3,2 Hz].

6- α kann aus dem Gemisch durch fraktionierte Kristallisation rein gewonnen werden.

Das Verhältnis der Anomeren läßt sich aus dem NMR-Spektrum und durch Hochdruck-flüssigkeitschromatographie (Siemens S 100, Säule: 500 x 3 mm, Kieselgel 5 μ (Merck), Eluens: Äther, Druck: 190 bar, Probendetektion: Refraktometer Siemens) übereinstimmend zu 6- α : 6- β = 4 : 1 ermitteln.

In Ergänzung zu diesen Ergebnissen stellt sich die Frage der Ausweitung des Synthesepinzips auf andersartige Disaccharidverknüpfungen. Wir haben dazu modellartig 1→1-, 1→2- und 1→3-verknüpfte Derivate bereitet.

So führt die Reaktion von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose (7) mit 1 nach der chromatographischen Reinigung zu 58 % des von der α, β-Trehalose abgeleiteten Derivats 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-(4',6'-di-O-acetyl-2',3'-dideoxy-α-D-erythrohex-2'-enopyranosyl)-β-D-glucopyranose (8) [$[\alpha]_D^{22}$: +98.1° (c 0.33, CHCl₃); ¹H-NMR, 270 MHz, CDCl₃: δ = 5.99 (m, 2'-H), 5.82 (m, 3'-H), 5.52 (t, 4-H), 5.45 (d, 1-H), 5.30 (cm, 2 H, 1'-H, 4'-H), 5.09 (t, 3-H), 5.00 (dd, 2-H), 4.07-4.26 (m, 6 H, 5-H, 5'-H, 6a-H, 6b-H, 6a'-H, 6b'-H), 2.00-2.09 ppm (je s, 5 mal je 3 H, OCOCH₃). J_{1,2} 3.9, J_{2,3} 10.2, J_{3,4} 9.7, J_{4,5} 9.6, J_{2',3'} 10.1 Hz].



Ganz entsprechend reagiert 1 mit Methyl-3,4-O-isopropyliden-α-D-arabinopyranosid (9) zu einem Anomerengemisch aus Methyl-3,4-O-isopropyliden-2-O-(4',6'-di-O-acetyl-2',3'-dideoxy-α- und -β-D-erythrohex-2'-enopyranosyl)-α-D-arabinopyranosid 10-α und 10-β (3 : 1) [F: 86-94°; ¹H-NMR, 270 MHz, CDCl₃: δ = 5.75-6.00 (m, 2 H, 2'-H, 3'-H), 5.25-5.50 (m, 2 H, 1'-H, 4'-H), 4.34-4.67 (m, 9 H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5a-H, 5b-H, 5'-H, 6a'-H, 6b'-H), 3.42 und 3.39 (je s, 3 H, 3 : 1 OCH₃(α) : OCH₃(β)), 2.03-2.06 (je s, 6 H, OCOCH₃), 1.51 und 1.33 ppm (je s, je 3 H, C(CH₃)₂)].

Weiterhin gelingt auch die 1→3-Verknüpfung nach dieser Methode glatt. Dabei läßt sich 1,6-Anhydro-4-O-benzyl-2-O-toluolsulfonyl-β-D-glucopyranose (11) mit 1 zum Addukt 1,6-Anhydro-4-O-benzyl-2-O-toluolsulfonyl-3-O-(4',6'-di-O-acetyl-2',3'-dideoxy-α-D-erythrohex-2'-enopyranosyl)-β-D-glucopyranose (12) in 57 %iger Ausbeute umsetzen. [$[\alpha]_D^{22}$: +51.3° (c 1.43, CHCl₃); ¹H-NMR, 270 MHz, CDCl₃ :

δ = 7.31-7.84 (m, 9 H-arom.), 5.88 (m, 2' -H), 5.66 (m, 3' -H), 5.30 (m, 4' -H), 5.36 (s, 1-H), 5.04 (cm, 1' -H), 4.69-3.68 (m, 9 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H, 5' -H, 6a' -H, 6b' -H), 4.64 (d, 2 H, CH₂), 2.43 (s, 3 H, p-CH₃), 2.08 und 2.00 ppm (je s, je 3 H, OCOCH₃). $J_{1',2'}$ 1.1, $J_{1',3'}$ 2.0, $J_{1',4'}$ 1.4, $J_{2',3'}$ 9.8, $J_{2',4'}$ 1.0, $J_{3',4'}$ 2.8, $J_{4',5'}$ 9.5 Hz] .

Die vorstehend beschriebenen Ergebnisse geben ermutigende Hinweise auf die generelle Anwendung der alkoxylierenden Allylumlagerung für die Synthese α -konfigurierter, modifizierter Disaccharide. Die nachfolgenden Umwandlungen dieser Addukte mit dem Ziel der Darstellung von verschiedenartigen Disacchariden mit mehreren Desoxy-funktionen sind Gegenstand der folgenden Mitteilung ⁵⁾.

Allgemeine Arbeitsvorschrift :

1.0 mMol Glykal 1 (bzw. 4) werden mit 1.0 mMol des als Aglykon fungierenden Monosaccharids mit einer freien Hydroxylgruppe in 50 ml absolutem Toluol gelöst und mit 0.01 ml Bortrifluorid-Ätherat (45 %ig) bei 20° 2 h (bzw. 12 h) belassen. Die Reaktionsmischung wird mit Natriumcarbonat neutralisiert, filtriert und eingeengt. Kristallisation aus Äther/Petroläther oder präparative Schichtchromatographie an Kieselgel-60 F₂₅₄ (Merck) mit Äther/Pentan-Gemischen als Eluens gibt die reinen Disaccharidderivate.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei für die Förderung der Untersuchungen freundlichst gedankt .

Literatur :

- 1) R. J. Ferrier, Fortschr. Chem. Forsch. 14, 389 (1970).
- 2) R. J. Ferrier und N. Prasad, J. Chem. Soc. (C) 1969, 570.
- 3) R. J. Ferrier und N. Prasad, Chem. Commun. 1968, 476.
- 4) G. Alfredsson und P. J. Garegg, Acta Chem. Scand. 27, 556 (1973).
- 5) J. Thiem und J. Schwentner, in Vorbereitung.