

SYNTHESE VON METHYL-4-O-(α -D-DIGITOXOSYL)- α -D-DIGITOXOSID

Joachim Thiem* und Jens Schwentner

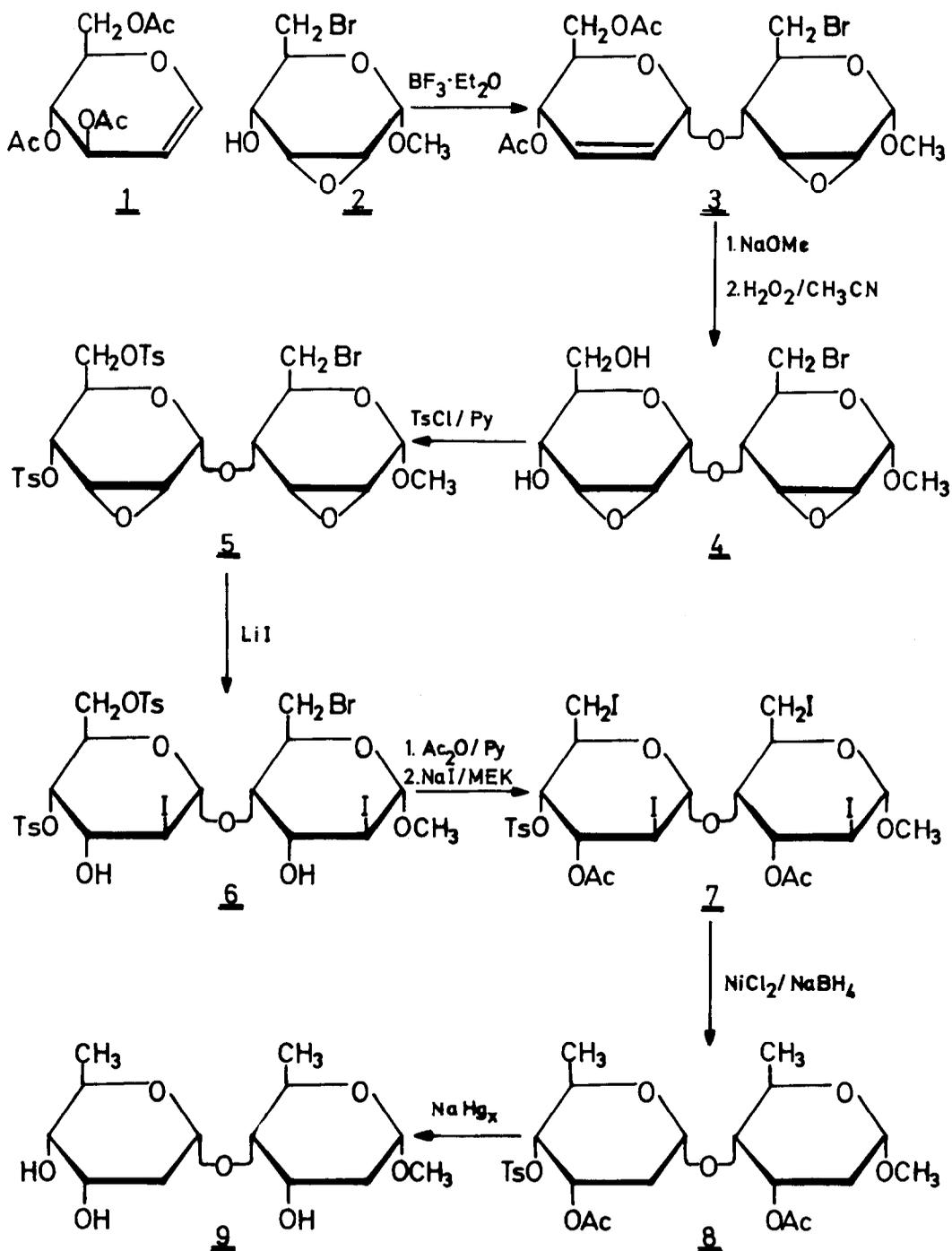
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität

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

(Received in Germany 17 November 1977; received in UK for publication 12 December 1977)

Oligosaccharide mit Polydesoxyfunktionen, vor allem solche, die aus 2,6- bzw. 3,6-Didesoxymonosaccharideinheiten aufgebaut sind, stellen Bestandteile einer großen Anzahl biochemisch interessanter Naturstoffe dar. Die Synthese derartiger Kohlenhydratderivate ist deshalb in Hinblick auf die Variation der physiologischen Wirkung durch chemische Veränderung von erheblichem Interesse. Im folgenden wird eine Synthese des Methyl-2,6-didesoxy-4-O-(2,6-didesoxy- α -D-ribohexopyranosyl)- α -D-ribohexopyranosids (9) beschrieben. Hierbei handelt es sich um ein Derivat des interglycosidischen Analogons der in den Herzglycosiden vorkommenden β ,1 \rightarrow 4-verknüpften 4-O-(β -D-Digitoxosyl)-D-digitoxose ¹⁾.

Ausgangsverbindung für die Synthese stellt Methyl-2,3-anhydro-6-brom-4-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)- α -D-allopyranosid (3) dar, das über eine alkoxylierende Allylumlagerung nach Ferrier aus den Monosaccharidderivaten 1 und 2 erhalten wird ²⁾, und dessen Konfiguration und Konformation durch umfangreiche NMR-Studien und Röntgenstrukturuntersuchungen sichergestellt werden konnte ³⁾. Die Verbindung 3 läßt sich nach der Deacetylierung mit Wasserstoffperoxid und Acetonitril bzw. Benzotrinitril glatt epoxidieren ⁴⁾. Dabei wird nach Chromatographie ausschließlich das Bis-alloepoxid-derivat, Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy-4-O-(2,3-anhydro- α -D-allopyranosyl)- α -D-allopyranosid (4) ⁵⁾, mit 70 %iger Ausbeute isoliert, während das isomere Epoxidationsprodukt (Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy-4-O-(2,3-anhydro- α -D-mannopyranosyl)- α -D-allopyranosid) nicht nachge-



wiesen werden konnte.

Da die Tosylierung der primären 6'-Hydroxylgruppe ⁶⁾ im Halbsessel der nicht reduzierenden Saccharideinheit von 4 zwar bei tiefer Temperatur selektiv gestaltet werden konnte, dann jedoch erhebliche Ausbeuteverluste wegen der nur partiellen Umsetzung in Kauf genommen werden mußten, wurde besser das durch Pertosylierung gewonnene 4',6'-Ditosylat 5 zum Ausgangsprodukt der weiteren Synthese gewählt. Alle Versuche der direkten Reduktion von 5 zu den Tetradesoxydisacchariden 8 (deacetyliert) bzw. zu 9 mit Lithiumalanat und anderen komplexen Hydriden, wie sie für die entsprechenden Monosaccharidderivate beschrieben worden sind ⁷⁾, führten unter vielfältig variierten Bedingungen nur zu einer großen Zahl schwierig zu trennender Produkte und wurden daher nicht weiter verfolgt. Erfolgreich verliefen dagegen Versuche zur Öffnung der Epoxide mit Lithiumiodid zu den entsprechenden trans-diaxialen Iodhydrinen in Anlehnung an die Methoden von Lemieux et al. ⁸⁾, die weiterentwickelt und erheblich vereinfacht werden konnten. Damit gelang es regio- und stereoselektiv beide Epoxidringe in der Verbindung 5 zu öffnen und Methyl-6-brom-2,6-dideoxy-2-iod-4-O-(2-desoxy-2-iod-4,6-di-O-p-toluolsulfonyl- α -D-altropyranosyl)- α -D-altropyranosid (6) in 78 %iger Ausbeute kristallin darzustellen (Fp: 158-160°C, $[\alpha]_D^{20}$: + 74.1° (c 0.72, CHCl₃).

Im Anschluß an eine Acetylierung gelang die glatte nucleophile Substitution der 6'-Tosyloxygruppe gegen Iod mit Natriumiodid in Methylethylketon, wobei auch in der Position C-6 eine Einführung von Iod erfolgte. Das dabei in hohen Ausbeuten (90 %) anfallende Methyl-3-O-acetyl-2,6-dideoxy-2,6-di-iod-4-O-(3-O-acetyl-2,6-dideoxy-2,6-di-iod-4-O-p-toluolsulfonyl- α -D-altropyranosyl)- α -D-altropyranosid (7) ließ sich mit Palladium-Kohle in Gegenwart von Triethylamin nur in mäßigen Ausbeuten vollständig hydrieren. Wesentlich vorteilhafter läßt sich die Reduktion führen, wenn aus Nickelchlorid-hexahydrat und Natriumborantat der Katalysator ("Nickelborid") und Wasserstoff in der Reaktionslösung selbst erzeugt werden ¹⁰⁾. In der nach diesem Verfahren erhaltenen Tetradesoxyverbindung 8 kann mit Natriummalgam (4 %ig) die 4'-Tosyloxygruppe

abgespalten werden. Nach Chromatographie erhält man die Titelverbindung 9 als kristallines Produkt (Fp: 147-152°C) in 50 %iger Ausbeute bezogen auf 7 .

Die beschriebene Synthese zeigt exemplarisch einen Weg zur Darstellung von Di- und Oligosacchariden mit Polydesoxyfunktionen. Wie in weiteren Untersuchungen gefunden wurde, lassen sich die einzelnen Reaktionen auch bei Synthesen anderer Mono- und Disaccharide mit Gewinn verwenden. Vor allem die saubere Öffnung der Epoxide mit Lithiumiodid mit der nachfolgenden schonenden Reduktion der entstandenen Iodhydrine durch Nickelchlorid-Natriumborant ¹⁰⁾ eröffnet bei Kohlenhydraten ein generell anwendbares Syntheseverfahren zur Einführung von Desoxyfunktionen, dessen Wert deutlich wird, wenn andere gängige Methoden, wie z. B. die Reduktion mit komplexen Hydriden, versagen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung der Untersuchungen.

Literatur

- 1) T. Reichstein und E. Weiß, Advances Carbohydr. Chem. 17, 65 (1962).
- 2) J. Thiem und J. Schwentner, Tetrahedron Lett. 1976, 3117.
- 3) J. Thiem, J. Schwentner und E. Schüttpelz, in Vorbereitung.
- 4) O. Achmatowicz und B. Szechner, Carbohydr. Res. 50, 23 (1976).
- 5) Alle Verbindungen geben zufriedenstellende verbrennungsanalytische Daten. Umfangreiche NMR-Untersuchungen sichern die Strukturen.
- 6) G. Alfredsson und P. J. Garegg, Acta Chem. Scand. 27, 556 (1973).
- 7) H. R. Bollinger und P. Ulrich, Helv. Chim. Acta 35, 93 (1952).
- 8) R. U. Lemieux, E. Fraga und K. A. Watanabe, Can. J. Chem. 46, 61 (1968).
- 9) H. Weidmann, N. Wolf und W. Timpe, Carbohydr. Res. 24, 184 (1972).
- 10) V. Sinnwell, persönliche Mitteilung.