

VEREINFACHUNG DER ^1H - UND ^{13}C -NMR-SPEKTREN VON BENZYLETHER-BLOCKIERTEN
SACCHARIDEN. EINE LEISTUNGSFÄHIGE SYNTHESE VON BROMMETHYL- d_2 -BENZOL

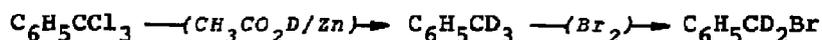
Hans Paulsen, Wolfgang Röben und Fred R. Heiker

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13, West Germany

Summary: An efficient synthesis of bromomethyl- d_2 -benzene as reagent for protection of hydroxyl groups and its benefit in ^1H - and ^{13}C -NMR-spectroscopical analysis of benzylether blocked saccharides is described.

Die Benzylether-Funktion ist eine der leistungsfähigsten Schutzgruppen, die bei der Synthese von Oligosacchariden, Oligonucleosiden und Peptiden in vielfacher Weise Verwendung findet. Sie ist unter sauren und basischen Bedingungen stabil und leicht hydrogenolytisch abspaltbar. Durch selektive Einführung von Benzylethergruppen ist bei Oligosaccharid-Synthesen die Reaktivität der eingesetzten Halogenzucker zu steuern¹⁾. Ein Nachteil der Benzylethergruppen ist, daß bei Saccharidsynthesen die ^1H -NMR-Spektren der erhaltenen Oligosaccharide schwierig zu analysieren sind. Die Signale der Protonen der Methylengruppe der Benzylether liegen im gleichen Bereich, wie die anomeren und Ringprotonen der Saccharidreste und überlappen sich gegenseitig. Die Bestimmung der anomeren Reinheit bei Oligosaccharid-Synthesen und die Analyse der Ringprotonen ist deshalb erheblich erschwert.

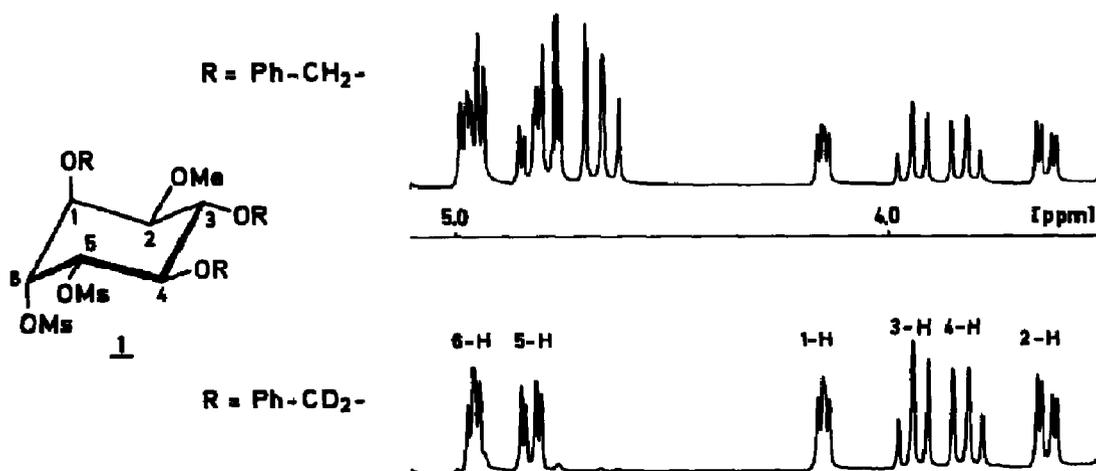
Eine überzeugende Lösung des Problems wäre möglich, wenn in der Benzylethergruppe die Methylenprotonen durch zwei Deuteriumatome ersetzt würden. In diesem Falle würden die Methylensignale wegfallen und alle Saccharidprotonen müßten in ungestörter Form sichtbar werden. Für die Darstellung der deuterierten Benzylether ist die Gewinnung von Brommethyl- d_2 -benzol²⁾ erforderlich, das aus Methyl- d_3 -benzol^{3,4)} darstellbar sein sollte:



Bei der Gewinnung von Methyl- d_3 -benzol nach Renaud und Leitch⁴⁾ hatten wir bei der Reproduzierung erhebliche Schwierigkeiten. Ein leistungsfähiges Verfahren, das auch zur Darstellung größerer Mengen geeignet ist, verläuft wie folgt. Acetanhydrid wird mit D_2O zu Essigsäure- d_1 hydrolysiert. Benzotrichlorid wird dann in D_2O -haltigem Ether bei Gegenwart von Essigsäure- d_1 mit Zink-Staub unter Erhitzen am Rückfluß umgesetzt. Man erhält hierbei in guter Ausbeute ein Produkt, das zu 94 % aus Methyl- d_3 -benzol und 6 % aus Methyl- d_2 -benzol besteht. Die anschließende Photobromierung zum Benzylbromid läßt sich so lenken, daß ein Isotopie-Effekt eintritt, der in dem Sinne wirksam ist, daß sich der Deuteriumgehalt im isolierten Benzylbromid noch weiter erhöht. Man erhält ein Produkt, das zu 98 % aus Brommethyl- d_2 -benzol besteht.

Dieser Syntheseweg ist sehr effektiv, da als Deuteriumquelle das preiswerte D_2O praktisch quantitativ ausgenutzt wird.

Die Benzylierung der Saccharid-Derivate mit Brommethyl- d_2 -benzol erfolgt wie üblich mit Natriumhydrid. Als ein Beispiel ist das Inosit-Derivat **1** angeführt, von dem in der Abb. das Spektrum mit nicht deuterierten Benzylgruppen (oben) und deuterierten Benzylgruppen (unten) gezeigt wird. Der Vergleich der Spektren läßt deutlich erkennen, daß bei dem deuterierten Benzylether eine einfache Analyse der Ringprotonen der Cyclit-Einheit möglich ist. Auch die ^{13}C -NMR-Spektren der deuterierten Verbindungen erfahren eine wertvolle Vereinfachung. Die Methylen-Kohlenstoffsignale der Benzylethergruppen sind im Spektrum wegen der Deuterierung praktisch nicht zu beobachten. Dadurch vereinfacht sich auch das ^{13}C -NMR-Spektrum in günstiger Weise.



Methyl- d_3 -benzol: Zu einer verdünnten Lösung aus 0.5 Mol Essigsäure- d_1 ⁴⁾ in abs. Ether werden 0.6 Mol Zink-Staub, eine katalytische Menge $HgCl_2$ und wenig D_2O gegeben und eine Lösung aus 0.12 Mol Benzotrichlorid in Ether zügig zugetropft, sodaß die Reaktionslösung am Rückfluß siedet. Man läßt unter Rühren abkühlen, versetzt mit Wasser und filtriert durch Glaswolle. Die Etherphase wird neutral gewaschen, getrocknet und über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert. Ausb. 73 %. Das Produkt besteht aus 94 % $C_6H_5CD_3$ und 6 % $C_6H_5CHD_2$.

Brommethyl- d_2 -benzol: Die Bromierung des erhaltenen Produktes wird in CCl_4 durchgeführt, wobei die 1.1 molare Menge Brom zugetropft wird. Durch Ausnutzung des Isotopie-Effektes wird eine Steigerung des Deuterierungsgrades auf 98 % erreicht.

Den Herren cand. chem. T. Peters und H. Lükert sei für ihre sorgfältige Mitarbeit gedankt.

Literatur:

- 1) H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell und W. Stenzel, Carbohydr. Res. **64** 339 (1978)
- 2) M.M. Green, J.M. Moldovan und J.G. McGrew II, J. Org. Chem. **39**, 2166 (1974)
- 3) T.-S. Chen, J. Wolinska-Mocydlarz und L.C. Leitch, J. labelled Compounds, **6**, 285 (1970)
- 4) R.N. Renaud und L.C. Leitch, Can. J. Chem. **34**, 98 (1956)

(Received in Germany 30 June 1980)