

REAKTIONEN VON KOHLENHYDRATEN MIT HALBMETALL-HALOGENIDEN. I. SYNTHESE EINES NICHTREDUZIERENDEN DISACCHARIDES DER 2-DESOXY-D-HEXOSE-REIHE

A. KLEMER UND H. GIBMEIER*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster, 44 Münster (Deutschland)

(Eingegangen am 7. Mai 1970; revidiert am 1. September 1970)

ABSTRACT

Treatment of 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose with silicon tetrachloride in 1,2-propanediol carbonate gave 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl chloride and 4,6-di-*O*-acetyl-3-*O*-[1-(chloromethyl)ethyl]-2-deoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl 4,6-di-*O*-acetyl-3-*O*-[1-(chloromethyl)ethyl]-2-deoxy- β -D-ribo-hexopyranoside. The structure of the disaccharide was established mainly by i.r., n.m.r., and mass spectrometry. The formation of the disaccharide is discussed in analogy with model reactions.

ZUSAMMENFASSUNG

1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose ergibt mit Siliciumtetrachlorid in 1,2-Propandiolkarbonat 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylchlorid und 4,6-Di-*O*-acetyl-3-*O*-[1-(chlormethyl)äthyl]-2-desoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-4, 6-di-*O*-acetyl-3-*O*-[1-(chlormethyl)äthyl]-2-desoxy- β -D-ribo-hexopyranosid. Die Disaccharidstruktur wird im wesentlichen durch i.r., n.m.r.- und Massenspektroskopie ermittelt. Die Entstehung des Disaccharides wird an Hand von Modellreaktionen diskutiert.

EINLEITUNG

Die Verwendung von Halbmetallhalogeniden zur Synthese von Glykosyl-Halogeniden¹ und zur katalytischen Anomerisierung² von Zuckerderivaten ist schon häufig untersucht worden. Dabei hat sich gezeigt, daß die Reaktivität der Halbmetallhalogenide mit ihrer Lewis-Acidität zusammenhängt. Während sich Siliciumtetrachlorid, das am Ende der Aciditätsreihe dieser Stoffklasse steht, mit aliphatischen oder aromatischen Acetaten zu Siliciumtetraacetat umsetzt³, reagiert es in Chloroformlösung nicht mit Zuckeracetaten⁴. Andererseits erwiesen sich die starken Lewis-Säuren Aluminiumtrichlorid und Titantrichlorid als ausgezeichnete Anomerisierungskatalysatoren und Chlorierungsmittel⁶. Im Rahmen unserer synthetischen

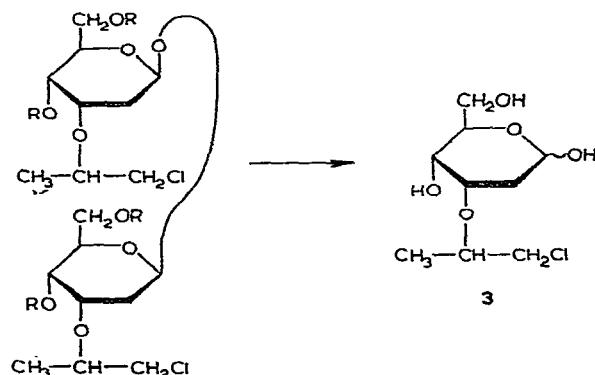
*Herrn Professor Micheel zum 70. Geburtstag gewidmet.

Arbeiten über Trimethylsilylglykoside und Disaccharide haben wir das Verhalten von 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose gegenüber Siliciumtetrachlorid in 1,2-Propanediolcarbonat untersucht.

ERGEBNISSE

Während wir bei Verwendung von Chloroform oder Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel die Reaktionsträgheit⁴ von Siliciumtetrachlorid bestätigt fanden, setzte sich dieses Halogenid in dem stark polaren 1,2-Propandiolcarbonat (ϵ_{25} 65) mit 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose innerhalb von 4 Stdn. bei 90° weitgehend um. Das Hauptprodukt war erwartungsgemäß 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl-chlorid. Neben nicht umgesetztem Ausgangsmaterial und 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-D-glucose wurde außerdem in ca. 1% Ausbeute ein bisher unbekanntes, Chlor enthaltendes Disaccharid in kristalliner Form isoliert. Auf Grund chemischer und spektroskopischer Befunde wird diesem die ungewöhnliche Struktur eines 4,6-Di-*O*-acetyl-3-*O*-[1-(chlormethyl)äthyl]-2-desoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-4,6-di-*O*-acetyl-3-*O*-[1-(chlormethyl)äthyl]-2-desoxy- β -D-ribo-hexopyranosid (1) zugeschrieben.

Die Elementaranalyse einschließlich O- und Cl-Bestimmung ergibt die Summenformel $C_{26}H_{36}O_{13}Cl_2$. Der niedrige R_F -Wert (0,27) auf dem Dünnschichtchromatogramm macht das Vorliegen eines Disaccharides wahrscheinlich. Ein Hinweis auf den Trehalose-Typ von 1 ergibt sich aus der negativen Fehling-Probe. Das nach Zemplén katalytisch entacetylierte Disaccharid (2) zeichnet sich durch extrem leichte Hydrolyserbarkeit in 0,01M Salzsäure aus. Dieses Verhalten deutet auf eine 2-Desoxy-Struktur hin. Schon bei Raumtemperatur liefert die saure Hydrolyse ein chromatographisch einheitliches, reduzierendes Produkt mit einem wesentlich größeren R_F -Wert als 2-Desoxy-D-arabino-hexose. Dies macht einen lipophilen Substituenten wahrscheinlich. Wir formulieren das bisher nicht kristallisiert erhaltene Hydrolysenprodukt als 3-*O*-[1-(Chlormethyl)äthyl]-2-desoxy-D-ribo-hexose (3).



1 R = Ac

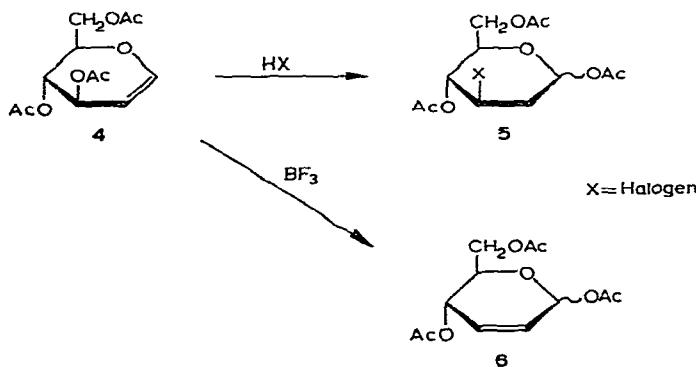
2 R = H

Das i.r.-Spektrum des Disaccharids **1** zeigt Banden bei 750, 820, 870 und 970 cm^{-1} , die man einer 2-Desoxy-Struktur zuordnen⁸ kann, wobei jedoch die Bande bei 750 cm^{-1} auch der C-Cl-Valenzschwingung entsprechen könnte. Eine scharf ausgeprägte Bande bei 895 cm^{-1} und eine schwächere bei 785 cm^{-1} weisen auf eine β,β -Disaccharidbindung hin⁹, in Übereinstimmung mit dem niedrigen spezifischen Drehwert der Substanz ($[\alpha]_D -0,4^\circ$ in Chloroform). Banden, die einer α -glykosidischer Verknüpfung⁹ entsprächen, werden nicht beobachtet.

Wegen ungenügender Löslichkeit von **1** können n.m.r.-Spektren von nur beschränktem Wert erhalten werden. Immerhin zeigt das Spektrum in Chloroform-*d* ein breites Signal zwischen 7 und 8 τ , das auf eine 2-Desoxy-Gruppierung schließen lässt¹⁰. Ein Signal (Dublett; 5,5 Hz) bei 8,8 τ entspricht einer Methylgruppe und ein weiteres Signal bei 6,3 τ dürfte einer Chlormethylgruppe zuzuordnen sein. Die Intensitäten der beiden Signale verhalten sich wie 2:3 und stimmen somit mit der Annahme einer $\text{ClCH}_2\text{-CH-CH}_3$ -Gruppierung überein (Im Falle einer CHCl -Gruppierung müßte ein Verhältnis der Intensitäten wie 1:3 gefunden werden). Zwei *O*-Acetyl-Singulets liegen in Dimethylsulfoxid-*d*₆ bei 7,95 und 8,00 τ .

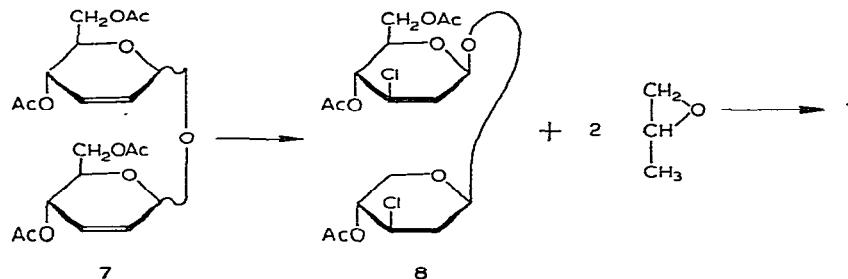
Im Massenspektrum von **1** findet man 375 als höchste Massenzahl, ein Molekularionenpeak (MZ 631) ist erwartungsgemäß nicht vorhanden. Bei den Massenzahlen 73, 101 und 103 treten Fragmente relativ hoher Intensität auf. Diese sind nach Heyns und Scharmann^{1,2} den Ionen $\text{CH}_3\text{-CO}_2\text{-CH}_2^+$, $\text{CH}_3\text{-CO}_2\text{-CH}^+\text{-CHO}$ und $\text{CH}_2(\text{OAc})\text{-C}^+\text{HOH}$ -zuzuordnen, womit Acetoxygruppen an C-6 nachgewiesen sein dürften. Ein relativ starker Peak MZ 155 ist für 2-Desoxyzucker charakteristisch^{1,3}.

Wir halten es für möglich, daß unter den Bedingungen unserer Reaktion zunächst 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,5-anhydro-2-desoxy-*D*-arabino-hex-1-enitol (**4**) entsteht. Von dieser ist bekannt, daß sie sich unter dem Einfluß von Lewis-Säuren zu 2,3-ungesättigten Verbindungen **6** isomerisieren kann¹⁵, und daß sie unter Allylumlagerung Halogenwasserstoff zu addieren vermag, wobei sich 2,3-Didesoxy-3-halogen-Derivate vom Typ **5** bilden^{16,17}. Ferner ist beschrieben¹⁸, daß sich ungesättigte Disaccharide vom Typ **7** aus **4** in Gegenwart von Fluorwasserstoff darstellen lassen und wir ver-

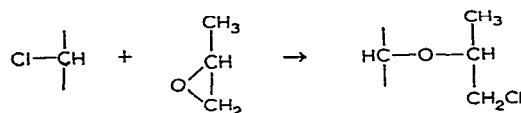


muten, daß ein solches Disaccharid auch unter unseren Bedingungen als Zwischenprodukt entsteht. Addition von Chlorwasserstoff an 7 würde dann zu dem Bis-

chlordidesoxydisaccharid **8** führen. Durch Angriff von 1,2-Epoxypropan, das aus dem Lösungsmittel entsteht*, kommt es dann zur Bildung der [1-(Chlormethyl)äthyl]-Äthergruppe am C-3:



Analoge Reaktionen zwischen 1,2-Epoxypropan und Benzylchlorid sind beschrieben¹⁴ wurden jedoch mit Kupferpulver als Katalysator durchgeführt und gaben Gemische von Benzyl-[1-(Chlormethyl)äthyl]-äther (**9**) und Benzyl-(2-chlorpropyl)-äther (**10**). Eigene Modellversuche ergaben, daß dieselbe Reaktion mit ähnlichem Resultat auch



in Gegenwart von Siliciumtetrachlorid stattfindet. Für die mögliche Bildung eines isomeren Disaccharides mit einer 2-Chlorpropyl-Äthergruppe haben wir bisher keinen Anhaltspunkt, obwohl sich ein solches in einer noch nicht näher untersuchten Mischfraktion finden könnte.

Weitere Untersuchungen zur Festigung der vorgeschlagenen Struktur und Konfiguration von **1** sowie über seine Bildungsweise sind im Gange.

EXPERIMENTELLER TEIL

Das Einengen der Lösungen erfolgte, wenn nichts anderes angegeben ist, im Rotationsverdampfer i.Vak. bei 40–50°. Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt. Drehwerte wurden an einem Perkin-Elmer-Polarimeter 141 mit einer 1 dm-Küvette gemessen. Die Aufnahme der i.r. Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer-Gitterspektrometer M 421. Feststoffe wurden als Kaliumbromid-Presslinge, flüssige Stoffe zwischen Natriumchlorid-Fenstern spektroskopiert. Die n.m.r.-Spektren wurden bei 60 MHz mit einem Varian A-60 A-Spectrometer

*Es ist bekannt, daß Aluminiumtrichlorid und Zinkchlorid katalytisch Elimination von Kohlendioxid aus 1,2-Propandiolcarbonat bewirken, wobei 1,2-Epoxypropan und dessen Folgeprodukte entstehen⁷. Ein qualitativer Versuch zeigt, daß diese Reaktion von Siliciumtetrachlorid in gleicher Weise katalysiert wird.

gemessen. Als Lösungsmittel wurde Chloroform-*d* mit Tetramethylsilan (10,00 τ) als innerem Standard verwendet. Das Massenspektrum von **1** wurde bei 70 eV mit einem Atlas-CH-4-Gerät aufgenommen (Temperatur der Ionenquelle 250°; Einführung der Substanz über ein Hochtemperatur-Einlaßteil). Das Gaschromatogramm wurde mit einem Gaschromatographen Perkin-Elmer 900 aufgenommen. Die Trennung erfolgte an einer 50-cm Polyphenyläther-Säule bei 160° Säulentemperatur. Als Trägergas diente Helium bei einem Überdruck von 2,7 atm. Dünnschichtchromatogramme wurden auf 0,25 mm starken Schichten von Kieselgel 0,08 mm (E. Merck, Darmstadt) erhalten und mit konz. Schwefelsäure bei 150° sichtbar gemacht. Als Laufmittel dienten: A, Äther; B, 2-Propanol-2-Propyl-(2)-oxypropan-65% Ameisensäure (4:3:3). Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 0,08 mm in einer Säule von 3,5 cm × 65 cm verwendet. Alkoholfreies absol. Chloroform wurde durch Kochen über Phosphorpentoxid und anschließendes Schütteln mit Aluminiumoxid der Fa. Woelm (Aktivität I) hergestellt.

4,6-Di-O-acetyl-3-O-[1-(chlormethyl)äthyl]-2-desoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-4,6-di-O-acetyl-3-O-[1-(chlormethyl)äthyl]-2-desoxy-β-D-ribo-hexopyranosid (1). — 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl-β-D-glucopyranose (10,0 g, 26 mMol) wurden bei 40° in 1,2-Propan-diolcarbonat (40 ml) gelöst und auf 20° abgekühlt. Dann wurden Siliciumtetrachlorid (4,9 g, 29 mMol) in 1,2-Propandiolcarbonat (10 ml) emulgiert und schnell unter magnetischem Rühren zugetropft. Unter ständigem Rühren und Feuchtigkeitsausschuß wurde innerhalb von 15 Min. auf 75° erhitzt. Die Temperatur wurde 1 Std. bei 75° und anschließend 3,5 Std. bei 80–85° gehalten, wobei sich die Lösung rotbraun färbte. Der Reaktionsverlauf wurde ständig dünnschichtchromatographisch mit Lösungsmittel A verfolgt. Nach einer weiteren Std. bei 100° wurde das Siliciumtetrachlorid bei 13 Torr und anschließend das 1,2-Propandiolcarbonat bei 0,4 Torr im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der verbleibende Sirup, der noch 1,2-Propandiolcarbonat enthielt, wurde in Chloroform (ca. 80 ml) aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Eiswasser neutral gewaschen, wobei sich eine starke Emulsion infolge der Abscheidung von Kieselsäure bildete. Phasentrennung wurde durch Zentrifugieren (3000 U/Min.) erreicht, wobei sich die gelartige Kieselsäure zwischen den flüssigen Phasen absetzte. Die Chloroform-Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und zum Sirup (8,4 g) eingedampft. Die chromatographische Trennung erfolgte an 3 Säulen mit Chloroform, die je mit 2,8 g Sirup beschickt wurden. Die einander entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt. Fraktion 1 lieferte 2,1 g Sirup, der in siedendem absol. Petroläther gelöst wurde. Nach dem Abkühlen wurden 1,85 g 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-α-D-glucopyranosylchlorid isoliert, Schmp. 73°, $[\alpha]_D^{25} + 165,6^\circ$ (*c* 1,0, Chloroform); [Lit.⁴: Schmp. 75–78°, $[\alpha]_D + 165,7^\circ$ (Chloroform)]. I.r.- und n.m.r. Spektren waren mit den authentischen Spektren identisch.

Fraktion 2 gab 3,65 g Sirup, der aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-α-D-glucopyranosylchlorid und 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-α,β-D-glucose bestand.

Fraktion 3 (0,15 g) war chromatographisch einheitliches, kristallines Disaccharid **1**, Schmp. 244° (ohne Zersetzung), $[\alpha]_D^{20} - 0,4^\circ$ (*c* 0,5, Chloroform).

Anal. Ber. für $C_{26}H_{40}O_{13}Cl_2$ (631,5): C, 49,45; H, 6,38; Cl, 11,23; O, 32,94.
Gef.: C, 49,62; H, 5,83; Cl, 11,24; O, 32,80.

Fraktion 4 (1,5 g) war eine sirupöse Mischfraktion aus 1 und einer unbekannten Substanz.

Verseifung und Hydrolyse von 1. — Das Disaccharid 1 (10 mg) wurde bei Raumtemperatur mit absol. Methanol (10 ml), welches 1 Tropfen einer 20% Natriummethoxid-Lösung enthielt, versetzt. Dabei löste sich 1 unter häufigem Umschütteln langsam auf. Nach 15 Stdn. zeigte das Chromatogramm (Lösungsmittel B) einen einheitlichen schneller wandernden Fleck, der zweifellos dem entacetylierten Produkt 2 entsprach. Die Reaktionslösung wurde mit methanolischer Salzsäure genau neutralisiert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde in 0,01M Salzsäure (10 ml) aufgenommen und 30 Min. bei Raumtemperatur hydrolysiert. Das Dünnschichtchromatogramm (Lösungsmittel B) zeigte danach eine chromatographisch einheitliche Substanz (3), deren R_F -Wert höher ist als der von 2-Desoxy-D-arabinohexopyranose.

Benzyl-1-(chlormethyl)äthyl-äther (9) und Benzyl-(2-chlorpropyl)-äther (10). — Benzylchlorid (30,0 g, 0,24 Mol) und 1,2-Epoxypropan (28,0 g, 0,48 Mol) wurden in Gegenwart von Siliciumtetrachlorid (2,3 g, 13,5 mMol) 5 Stdn. bei 170° im Bombenrohr unter Eigendruck umgesetzt. Nicht umgesetztes 1,2-Epoxypropan und Benzylchlorid wurden bei 0,4 Torr abdestilliert. Der Rückstand (8,8 g) wurde bei 6×10^{-3} Torr mit einer 10-cm Vigreux-Kolonne destilliert.

Bei 65° und 6×10^{-3} Torr wurden Benzyl-[2-chlorpropyl]-äther und Benzyl-1-(chlormethyl)äthyl-äther abdestilliert (3,1 g, 7% d.Th. bezogen auf Benzylchlorid). I.r.- und n.m.r.-Spektren waren identisch mit den Spektren authentischer Substanzen. Die quantitative gaschromatographische Analyse lieferte ein Isomerenverhältnis 10:9 = 57,7 (28,00 Min.): 40,6 (28,88 Min.).

Anal. Ber. für $C_{10}H_{13}ClO$ (184,7): C, 65,04; H, 7,10; Cl, 19,20; O, 8,66. Gef.: C, 64,89; H, 7,21; Cl, 18,98; O, 8,91.

Zurück blieben Polymerisationsprodukte (5,7 g) des Propylenoxids, welche bei 200° Badtemperatur und 5×10^{-3} Torr nicht destillierbar waren.

DANK

Wir danken dem Landesamt für Forschung für die Finanzierung des Forschungsvorhabens und dem Chemischen Werken Hüls für finanzielle Unterstützung und Ausführung der n.m.r.- und Massenspektren.

LITERATUR

- 1 L. J. HAYNES UND F. N. NEWTH, *Advan. Carbohyd. Chem.*, 10 (1955) 207.
- 2 R. U. LEMIEUX, *Advan. Carbohyd. Chem.*, 9 (1954) 1.
- 3 D. P. N. SETCHELL UND R. S. SETCHELL, *Chem. Rev.*, 69 (1969) 251; J. F. DETERS, P. A. McCUSCER UND R. C. PILGER, JR. *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 4583.
- 4 E. PACSU, *Ber.*, 61 (1928) 1508.
- 5 J. N. VOLNOV, *J. Gen. Chem. USSR, Eng. Transl.*, 9 (1939) 2269.

- 6 S. UMEZAWA, S. KATO UND Y. ITO, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 36 (1963) 183; Z. CSÜRÖS, G. DEAK, L. FENICHEL, S. HOLLY UND J. PELINKES, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 56 (1968) 325; *Chem. Abstr.*, 69 (1968) 77650u.
- 7 J. F. DETERS, P. A. MCCUSKER UND R. C. PILGER, JR., *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 4583.
- 8 S. A. BARKER, E. J. BOURNE, R. STEPHENS UND D. H. WHIFFEN, *J. Chem. Soc.*, (1954) 4211.
- 9 S. A. BARKER, E. J. BOURNE, R. STEPHENS UND D. H. WHIFFEN, *J. Chem. Soc.*, (1954) 171, 3468.
- 10 R. W. LENZ UND J. P. HEESCHEN, *J. Polym. Sci.*, 51 (1961) 247.
- 11 K. HEYNS, W.-P. TRAUTWEIN UND F. GARRIDO-ESPINOSA, *Angew. Chem.*, 79 (1967) 937.
- 12 K. HEYNS UND H. SCHARMANN, *Ann. Chem.*, 667 (1963) 183, 191.
- 13 K. HEYNS, H. F. GRÜTZMACHER, H. SCHARMANN UND D. MÜLLER, *Fortschr. Chem. Forsch.*, 5 (1965/1966) 474.
- 14 D. KLAMMANN, P. WEYERSTAHL UND F. NERDEL, *Ann. Chem.*, 710 (1967) 59.
- 15 R. J. FERRIER, *Advan. Carbohyd. Chem.*, 20 (1965) 67; R. J. FERRIER UND N. PRASAD, *J. Chem. Soc., C*, (1969) 570.
- 16 T. MAKI UND S. TEJUMA, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 15 (1967) 1069; *Chem. Abstr.*, 67 (1966) 108895t.
- 17 R. J. FERRIER UND N. PRASAD, *J. Chem. Soc., C*, (1969) 581.
- 18 I. LUNDT UND C. PEDERSEN, *Acta Chem. Scand.*, 20 (1966) 1369.

Carbohyd. Res., 15 (1970) 411-417