

EIN NEUES VERFAHREN ZUR SYNTHESE VON
DESOXYHALOGENZUCKERN

A. KLEMER UND G. MERSMANN

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

(Eingegangen am 8. Oktober 1971; angenommen am 14. Dezember 1971)

ABSTRACT

Addition of carbohydrate derivatives having one free hydroxyl group to aryl cyanates, in the presence of hydrogen chloride, led to the formation of the hydrochlorides of the aryloxycarbonimidoyl derivatives of the starting sugars. These compounds are thermally unstable and decompose to aryl carbamates and the respective chlorodeoxy sugars. From methyl 2,3,4-tri-*O*-methyl- α -D-glucopyranoside (7) and 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (9) the respective 6-chloro-6-deoxy derivatives 8 and 10 were obtained in high yields. Methyl 3-chloro-3-deoxy-2,4,6-tri-*O*-methyl- β -D-allopyranoside (14) was synthesized from methyl 2,4,6-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranoside (13) in 17% yield. Compounds 8 and 14 have also been prepared by treatment of 7 and 13, respectively, with triphenylphosphine in carbon tetrachloride.

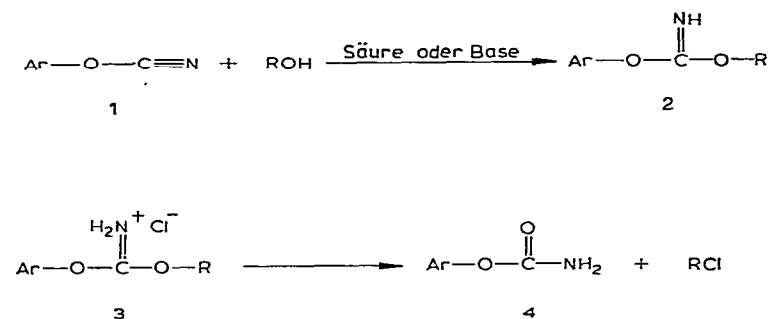
ZUSAMMENFASSUNG

Die Addition von Kohlenhydrat-Derivaten mit einer freien Hydroxylgruppe an Cyansäurearylester in Gegenwart von Chlorwasserstoff führt zu den Hydrochloriden der Aryloxycarbonimidoyl-Derivate der eingesetzten Zucker. Diese sind thermisch instabil und zerfallen in Carbamidsäurearylester und die entsprechenden Desoxyhalogenderivate der Kohlenhydrate. Aus Methyl-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid (7) und 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (9) werden so in guter Ausbeute die entsprechenden 6-Chlor-6-desoxy-derivate 8 und 10 erhalten. Aus Methyl-2,4,6-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid (13) wird Methyl-3-chlor-3-desoxy-2,4,6-tri-*O*-methyl- β -D-allopyranosid (14) in einer Ausbeute von 17% dargestellt. Die Verbindungen 8 und 14 wurden außerdem durch Reaktion der Ausgangszucker 7 und 13 mit Triphenylphosphin in Tetrachlorkohlenstoff dargestellt.

EINLEITUNG

Desoxyhalogenzucker finden in den letzten Jahren steigendes Interesse sowohl bei Biochemikern, die sich eine gewisse biologische Wirksamkeit von ihnen erhoffen, als auch bei Chemikern, die sie als Zwischenstufen für viele Synthesen schätzen^{1,2}. Hier soll über erste Ergebnisse eines neuen Verfahrens zur Einführung von Chlor in Kohlenhydrate berichtet werden.

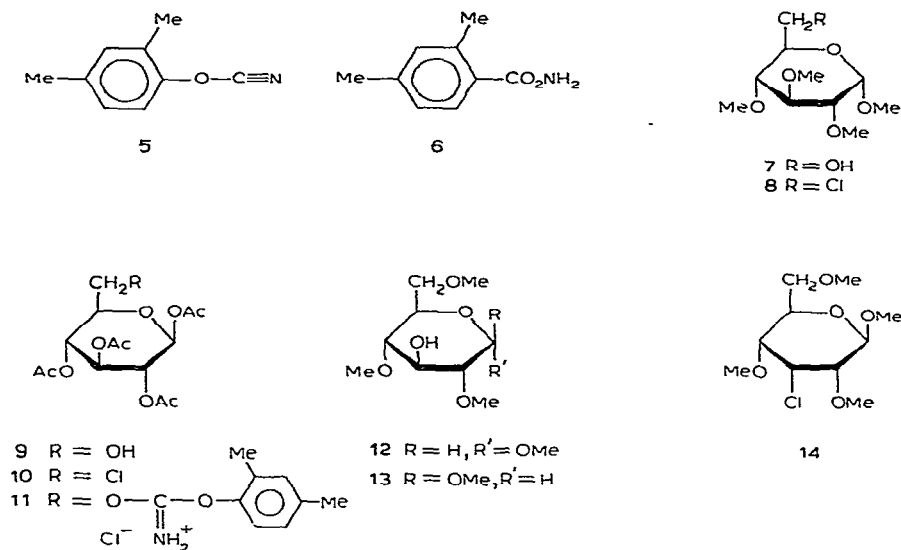
Aus der vielfältigen Chemie der als Stoffklasse noch ziemlich jungen Cyansäureester³⁻⁵ ist die folgende Reaktion bekannt:



Der erste Schritt, die Reaktion eines Arylcyanats **1** mit Alkoholen⁶ oder Phenolen⁷ zu den entsprechenden Iminokohlensäure-diestern **2** ist an vielen Beispielen beschrieben worden, während die thermische Zersetzung des Hydrochlorids **3** zum Carbamidsäurearylester **4** und Alkylchlorid bisher nur für $\text{R}=\text{CH}_3$ (Zit. 6) und $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ (Zit. 8) durchgeführt wurde. Über den Mechanismus dieses Schrittes liegen keine Befunde vor. In Analogie zu den Ergebnissen von Untersuchungen über die Zersetzung von Carbonsäure-iminoester-hydrochloriden^{9,10} ist jedoch anzunehmen, daß **4** und **5** durch den nucleophilen Angriff des Chlorid-Ions auf den Alkylrest und Verdrängung der *O*-Aryloxycarbimonium-Gruppe gebildet werden. Nach diesem Modell ist Konfigurationsumkehr am Reaktionszentrum zu erwarten. Wir haben dieses Verfahren auf seine Eignung zur Einführung von Chlor in Kohlenhydrat-Derivate untersucht.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Als Ausgangsprodukte wählten wir Zucker mit einer freien Hydroxylgruppe und säurestabilen Schutzgruppen. Hierdurch kann der Additionsschritt mit Salzsäure katalysiert werden, und das gewünschte Produkt sollte in einem Schritt ohne Isolierung des Iminokohlensäureesters zu erhalten sein. Die Reaktion von Methyl-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid (**7**) mit 2,4-Dimethylphenylcyanat (**5**) in ätherischer Salzsäure (16 Stdn., 35°) lieferte Methyl-6-chlor-6-desoxy-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid (**8**) in 82 % Ausbeute. Verbindung **8** fiel zunächst als Sirup an, der aber nach einiger Zeit spontan kristallisierte. Die Identifizierung von **8** stützt sich auf folgende Befunde: Die Elementaranalyse entspricht der Struktur. Im i.r.-Spektrum ist keine OH-Bande mehr vorhanden. Die Lage der Peaks für die Methoxy-Protonen stimmt genau mit der nach den Untersuchungen von Gagnaire und Odier¹¹ für **8** zu erwartenden überein. Darüberhinaus wurde **8** durch Umsetzung von Methyl-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid (**7**) mit Triphenylphosphin in Tetrachlorkohlenstoff¹² dargestellt. Das auf diesem Wege erhaltene Produkt ist mit dem obigen in jeder Beziehung identisch.



Bei der Umsetzung von 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (**9**) unter analogen Bedingungen entstand zunächst ein Reaktionsgemisch, in dem sich neben der erwarteten 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-chlor-6-desoxy- β -D-glucopyranose (**10**) noch die Vorstufe, das Hydrochlorid von 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl-6-*O*-(2,4-dimethylphenyl)oxycarbonimidoyl- β -D-glucopyranose (**11**) befand. Dieses ließ sich jedoch durch 3-stündiges Erhitzen in siedendem Benzol glatt in **10** überführen. Nach Abtrennung von Nebenprodukten [hauptsächlich Carbamidsäure-(2,4-dimethylphenyl)-ester (**6**)] ließ sich **10** in einer Gesamtausbeute von 72 % isolieren. Die Daten stimmen mit den für **10** aus der Literatur¹³ bekannten Werten überein.

Weniger günstig erwies sich dieses Verfahren für die Einführung von Chlor in eine sekundäre Position. So reagierte Methyl-2,4,6-tri-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid (**12**) unter den obigen Bedingungen auch nach mehreren Wochen nur zu einem geringen Teil. Günstiger verhielt sich zwar das β -D-Anomere **13**, doch war auch hier nach acht Tagen noch eine geringe Menge Ausgangsverbindung nachweisbar.

Hauptprodukt der letzteren Reaktion ist Methyl-3-chlor-3-desoxy-2,4,6-tri-*O*-methyl- β -D-allopyranosid (**14**). Außerdem bildeten sich 5 chromatographisch nachweisbare Nebenprodukte, deren Reindarstellung noch nicht abgeschlossen ist. Verbindung **14** wurde nach verlustreichen Reinigungsoperationen (zweimalige Säulenchromatographie und Destillation) in einer Ausbeute von 17 % rein gewonnen. Die Elementaranalyse entspricht der Struktur. Im i.r.-Spektrum ist keine OH-Bande vorhanden. Das n.m.r.-Spektrum der Substanz wurde in Chloroform-*d*-Pyridin-Benzol (6:6:1) aufgenommen, da nur hier die H-2- und H-4-Peaks wenigstens teilweise zwischen den Signalen für die Methoxy-Protonen sichtbar sind. Die Zuordnung der Signale wurde durch Doppelresonanz-Einstrahlung sichergestellt. Aus der Verschiebung des H-3 zu tieferem Feld läßt sich ablesen, daß das Chloratom in der erwarteten Weise an C-3 gebunden ist und daß keine Methylgruppenwanderung stattgefunden

hat. Aus der Größe der Kopplungskonstanten $J_{2,3}$ und $J_{3,4}$ von *ca.* 3 Hz ergibt sich eine zweifache axial-äquatoriale Anordnung der Protonen am C-2 und C-3 bzw. am C-3 und C-4 zueinander. Das entspricht in der stabilen C-1-Konformation der Konfiguration der D-Allose, was für den eingangs diskutierten stereochemischen Ablauf der Reaktion spricht. Die Lage des anomeren Protons und seine hohe Kopplungskonstante von 8 Hz (axial-axial) beweisen die β -D-Konfiguration an C-1.

Das Verfahren ist für die Einführung von Chlor in terminale Positionen von Zuckern mit säurestabilen Schutzgruppen gut geeignet, während sich sekundäre Hydroxylgruppen nur in mäßigem Umfange durch Chlor ersetzen lassen. Wie das Beispiel Methyl-2,4,6-tri-*O*-methyl- α - (12) und - β -D-glucopyranosid (13) zeigt, können hierfür sterische Einflüsse mit herangezogen werden. Die geringere Reaktivität des α -D-Anomeren deutet darauf hin, daß der Angriff des Chlorid-ions, der von der axialen Seite her erfolgt, durch den auf der gleichen Seite stehenden C-1-Substituenten erschwert ist.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Das Einengen von Lösungen erfolgte im Rotationsverdampfer bei 40–50°. Schmelzpunkte wurden mit einem Thermopan-Heiztischmikroskop der Firma C. Reichert, Wien, bestimmt, Drehwerte mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 141 mit einer 1 dm-Küvette. Die Aufnahme von i.r.-Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer Natriumchlorid-Spektrophotometer 157; Feststoffe wurden als Kaliumbromid-Preßlinge, Flüssigkeiten und sirupöse Stoffe zwischen Natriumchloridfenstern in den Strahlengang gebracht. N.m.r.-Spektren wurden bei 100 MHz mit einem Varian HA-100 Spektrometer aufgenommen. Es wurden *ca.* 10 proz. Lösungen mit Tetramethylsilan als innerem Standard verwendet. Dünnschichtchromatogramme wurden auf 0.25 mm starken Schichten von Kieselgel G (<0.08 mm E. Merck, Darmstadt) gemacht. Die Indikation erfolgte durch Besprühen mit konz. Schwefelsäure und anschließendes Erhitzen auf 110°. Als Laufmittel dienten: (A) Benzol-Äthanol-Wasser-konz. Ammoniak (200:47:15:1), (B) Cyclohexan-2-Iso-propoxypropan-Pyridin (2:2:1), (C) mit Wasser gesättigtes Butanon, (D) Benzol-Äthanol (20:7). Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel (<0,08 mm, E. Merck, Darmstadt) verwendet. Als Laufmittel dienten die organische Phase von A und das Gemisch B. 2,4-Dimethylphenylcyanat wurde uns freundlicherweise von den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, zur Verfügung gestellt.

Methyl-6-chlor-6-desoxy-2,3,4-tri-O-methyl- α -D-glucopyranosid (8). — *Methode (a).* Zu einer Lösung von Methyl-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid^{14,16} (7, 472 mg, 2 mMol) in 1.7M ätherischem Chlorwasserstoff (20 ml) wird eine ätherische Lösung von 2,4-Dimethylphenylcyanat (5, 900 mg, 6 mMol) bei Raumtemperatur zutropft. Es entsteht ein farbloser Niederschlag, der sich nach *ca.* einer Stunde auflöst, wenn die Lösung unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt wird. Nach weiteren 15 Stdn. — das Chromatogramm (Laufmittel B) zeigt vollständige Umsetzung und Bildung eines Produktes mit höherem R_F -Wert an—wird die Lösung zur Trockne

in vacuo eingengt, der Rückstand mit Petroläther aufgeschlämmt und einige Std. gerührt. Das Ungelöste wird abfiltriert, es enthält keine mit Schwefelsäure anfärbbare Komponente. Das farblose Filtrat wird *in vacuo* zur Trockne abgedampft, der zurückbleibende Sirup über Natriumhydroxyd getrocknet. Er wird im Kugelrohr destilliert. Zwischen 85–110° (Ofentemperatur)/0.05 Torr geht **8** als farbloser Sirup über (Ausb. 421 mg, 82 %), der nach einiger Zeit spontan kristallisiert; Schmp. 62–64°; $[\alpha]_D^{22} + 162.2^\circ$ (*c* 1, Chloroform); n.m.r.-Daten (Chloroform-*d*-Benzol, 6:1): 4 Singulets für je 3 Protonen bei δ 3.54, 3.44, 3.25, 3.19 p.p.m. Lit.¹¹: n.m.r.-Peaks für die Methoxy-Gruppen am C-1, C-2, C-3 und C-4 von Methyl-2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid bei δ 3.20, 3.26, 3.56, 3.46 p.p.m.

Anal. Ber. für C₁₀H₁₉ClO₅: C 47.16; H 7.52. Gef.: C 47.64; H 8.16.

Methode (b). Eine Lösung von **7** (1.0 g, 4.24 mMol) und Triphenylphosphin (2.22 g, 8.4 mMol) in Tetrachlorkohlenstoff (25 ml) wird 100 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei im Laufe der Reaktion ein Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat *in vacuo* zur Trockne eingengt, mit Äther aufgeschlämmt, das Ungelöste abfiltriert und das Filtrat erneut zur Trockne gebracht. Der anfallende Sirup wird zweimal im Kugelrohr destilliert. Bei ca. 90–100° (Ofentemperatur)/0.05 Torr geht **8** als farbloser Sirup über (0.70 g, 65 %). Der Sirup kristallisiert nach einiger Zeit; das i.r.-Spektrum ist identisch mit dem der nach Methode (a) gewonnenen Substanz.

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-chlor-6-desoxy- β -D-glucopyranose (10). — *Methode (a).* 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose¹⁷ (**9**, 1.045 g, 3 mMol) und 2,4-Dimethylphenylcyanat (**5**, 0.9 g, 6 mMol) werden in abs. Äther (170 ml) so weit wie möglich gelöst. Dazu läßt man bei Raumtemperatur eine Mischung aus 4.5 ml gesättigter (ca. 5.7M) ätherischer Salzsäure und 20 ml abs. Äther unter Rühren zutropfen, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Dieser löst sich nach dem Aufheizen bis zum Sieden des Lösungsmittels in 2 Tagen fast völlig auf. Das Reaktionsgemisch, dessen Chromatogramm (Laufmittel A) zu dieser Zeit das völlige Verschwinden der Ausgangssubstanz und die Bildung eines schneller laufenden Produkts anzeigt, wird *in vacuo* zur Trockne eingengt und der Rückstand über Schwefelsäure und Natriumhydroxyd *in vacuo* getrocknet. Der Rückstand (2.12 g) wird 3 Std. in Benzol (15 ml) unter Rückfluß erhitzt, worauf sich beim langsamen Abkühlen Carbamidsäure-(2,4-dimethylphenyl)-ester (**6**) in glänzenden Blättchen abscheidet, die man abfiltriert. Aus dem Filtrat (1.9 g Sirup) kann man durch mehrfaches, verlustreiches Umkristallisieren aus Benzol **10** ziemlich rein gewinnen; Schmp. 112°; $[\alpha]_D^{22} + 18.7^\circ$ (*c* 1, Chloroform). Einfacher und in besserer Ausbeute (72 %) erhält man **10** durch Abtrennung der Nebenprodukte an einer Kieselgelsäule (Laufmittel: org. Phase von A, 220 g Kieselgel). Nach Umkristallisieren aus Benzol findet man Schmp. 115–117°; $[\alpha]_D^{22} + 18.4^\circ$ (*c* 1, Chloroform). Lit.¹³: Schmp. 114–115°; $[\alpha]_D^{20} + 17.6^\circ$ (Chloroform).

Anal. Ber. für C₁₄H₁₉ClO₉: C 45.85; H 5.22. Gef.: C 46.02; H 5.44.

Methyl-3-chlor-3-desoxy-2,4,6-tri-O-methyl- β -D-allopyranosid (14). — *Methode (a).* Zu einer Lösung von Methyl-2,4,6-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid^{18–20} (**13**, 1.42 g, 6 mMol) und 2,4-Dimethylphenylcyanat (**2**, 2.6 g, 18 mMol) in Äther (120 ml)

wurde eine gesättigte ätherische Lösung (30 ml) von Chlorwasserstoff (*ca.* 5.7M) gegeben. Es fällt ein farbloser Niederschlag aus. Die Suspension wird unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach *ca.* einem Tag hat sich der Niederschlag fast vollständig aufgelöst. Man hält die Reaktionsmischung 8 Tage unter Rückfluß, wonach chromatographisch (Laufmittel A) neben etwas **13** ein Hauptprodukt und 5 Nebenprodukte nachweisbar sind. Man engt *in vacuo* zur Trockne ein, trocknet den Rückstand *in vacuo* über Schwefelsäure und Natriumhydroxyd und löst anschließend in warmem Benzol. Beim Abkühlen kristallisiert ein Teil des entstandenen Carbamidsäure-(2,4-dimethylphenyl)-esters (**6**) aus, den man abfiltriert. Das dunkelbraune Filtrat wird zur Trockne gebracht, mit der organischen Phase des Laufmittels A aufgenommen und mit diesem Laufmittel an einer Kieselgelsäule getrennt (500 g Kieselgel). Die zweite Substanz, die von der Säule eluiert wird, enthält **14** neben Verunreinigungen (zus. 590 mg), die durch erneute Chromatographie an Kieselgel (30 g, Laufmittel B) abgetrennt werden. Man erhält **13** (262 mg, 17%) als farblosen Sirup. Er wird durch Destillation im Kugelrohr nochmals gereinigt; $[\alpha]_D^{21} -28.1^\circ$ (*c* 1, Chloroform); n.m.r.-Daten (Chloroform-*d*-Pyridin-Benzol, 6:6:1): δ 4.86 (H-1, dubl., $J_{1,2}$ 8 Hz); *ca.* 3.42 (H-2, halb verdeckt, $J_{2,3}$ 3 Hz); 5.07 (H-3, tripl., $J_{2,3}$ und $J_{3,4}$ *ca.* 3 Hz); *ca.* 3.63 (H-4, halb verdeckt, quadr., $J_{3,4}$ 3 Hz); 4.06 (H-5, sext., $J_{4,5}$ 9.6 Hz, $J_{5,6}$ 3.2 Hz); 3.71 H-6, dubl., 2 Protonen, $J_{5,6}$ 3.2 Hz); 3.3 und 3.5 (2 Peaks, Methoxygruppen).

Anal. Ber. für $C_{10}H_{19}ClO_5$: C 47.16; H 7.52. Gef.: C 47.54; H 7.76.

Methode (b). Eine Lösung von **13** (472 mg, 2 mMol) und Triphenylphosphin (1.56 g, 6 mMol) in Tetrachlorkohlenstoff (70 ml) wird 6 Tage lang unter Rühren zum Sieden erhitzt; dabei fällt nach und nach ein schwach gefärbter Niederschlag von Triphenylphosphinoxid aus. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingengt, der Rückstand mit Äther aufgenommen, die Suspension filtriert und das Filtrat erneut *in vacuo* eingedampft. Die Prozedur wird noch einmal mit Petroläther wiederholt. Der so erhaltene Sirup (496 mg) wird gut getrocknet und dann im Kugelrohr bei 110–130° (Ofentemperatur)/0.1 Torr destilliert (342 mg, 67%); $[\alpha]_D^{21} -28.9^\circ$ (*c* 1, Chloroform). Das i.r.-Spektrum war identisch mit dem der nach Methode (a) erhaltenen Substanz.

DANK

Wir danken dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein–Westfalen für die finanzielle Unterstützung und den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, für die Überlassung von 2,4-Dimethylphenylcyanat.

LITERATUR

- 1 J. E. G. BARNETT, *Advan. Carbohyd. Chem.*, **22** (1967) 177.
- 2 S. HANESSIAN, *Advan. Chem. Ser.*, **74** (1968) 159.
- 3 E. GRIGAT UND R. PÜTTER, *Angew. Chem.*, **79** (1967) 219.
- 4 D. MARTIN, *Z. Chem.*, **7** (1967) 123.

- 5 M. HEDAYATULLAH, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1968) 1572.
- 6 E. GRIGAT UND R. PÜTTER, *Chem. Ber.*, 97 (1964) 3018.
- 7 M. HEDAYATULLAH, M. BRANCOURT UND L. DENIVELLE, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1970) 2637.
- 8 D. MARTIN, H.-J. HERRMANN, S. RACKOW UND K. NADOLSKI, *Angew. Chem.*, 77 (1965) 96.
- 9 C. L. STEVENS, D. MORROW UND J. LAWSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77 (1955) 2341.
- 10 S. M. McELVAIN UND B. E. TATE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 73 (1951) 2233.
- 11 D. GAGNAIRE UND L. ODIER, *Carbohydr. Res.*, 11 (1969) 33.
- 12 J. B. LEE UND T. J. NOLAN, *Can. J. Chem.*, 44 (1966) 1331; C. R. HAYLOCK, L. D. MELTON, K. N. SLESSOR UND A. S. TRACEY, *Carbohydr. Res.*, 16 (1971) 375.
- 13 B. HELFERICH UND H. BREDERECK, *Ber.*, 60 (1927) 1995.
- 14 B. HELFERICH UND J. BECKER, *Ann.*, 440 (1924) 1.
- 15 F. SMITH, M. STACEY UND P. I. WILSON, *J. Chem. Soc.*, (1944) 131.
- 16 A. ROBERTSON UND R. B. WATERS, *J. Chem. Soc.*, (1931) 1709.
- 17 D. D. REYNOLDS UND W. L. EVANS, *Org. Syn.*, 22 (1942) 56.
- 18 C. M. McCLOSKEY, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 12 (1957) 137; bes. 146.
- 19 K. FREUDENBERG, H. v. HOCHSTETTER UND H. ENGELS, *Ber.*, 58 (1925) 666.
- 20 K. FREUDENBERG UND E. PLANKENHORN, *Ann.*, 536 (1938) 257.

Carbohydr. Res., 22 (1972) 425–431