

Note

Umsetzung von Kohlenhydraten mit *tert*-Butylchlorodimethylsilan

BURCKHARD KRASKA, ALMUTH KLEMER UND HELMUT HAGEDORN

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

(Eingegangen am 7. Dezember 1973; angenommen am 26. März 1974)

Kohlenhydrat-Trimethylsilyl(TMS)-Äther sind auf Grund ihrer einfachen Darstellung und ihrer thermischen Stabilität für die gaschromatographische Analyse von Kohlenhydraten und vielen ihrer Derivate von besonders hohem Wert^{1–3}. Die große Solvolysengeschwindigkeit beeinträchtigt dagegen sehr die Verwendung des TMS-Restes als Schutzgruppe auf dem Gebiet der präparativen Kohlenhydrat-Chemie^{4–6}. Wir berichten im folgenden über Kohlenhydrat-*tert*-Butyldimethylsilyl (TBDMS)-Äther, die die Vorteile der TMS-Derivate besitzen und zudem den Anforderungen für eine reversible Blockierung von Hydroxylfunktionen in vielen Fällen genügen werden.

Wie die Untersuchungen von Sommer zeigen⁷, nimmt die Hydrolysenbeständigkeit in der Reihe der Trimethylsilyl-, Dimethylisopropylsilyl-, *tert*-Butyldimethylsilyl-Äther zu. Letztere sind so stabil, daß sie von Corey und Mitarbeitern zur Maskierung von Hydroxylgruppen bei ihrer Prostaglandin-Synthese⁸ und auch zur Blockierung von Enolen⁹ eingesetzt werden konnten.

In Anlehnung an diese Arbeiten prüften wir das Verhalten einiger D-Glucose-Derivate mit freier primärer, sekundärer oder lactolischer Hydroxylgruppe sowie

TABELLE I

ANALYTISCHE DATEN DER *tert*-BUTYLDIMETHYLSILYL-DERIVATE

Ver- bindung	Summenformel	Berechnet (%)		Gefunden (%)		Ausbeute (%)	[α] _D ²⁰ (°) ^a	G.l.c.	Schmp. (°C)
		C	H	C	H				
1	C ₂₀ H ₃₄ O ₁₀ Si	51,93	7,41	52,03	7,59	73	+19,1		67
3	C ₁₆ H ₃₄ O ₆ Si	54,81	9,77	53,94	9,84	64	+36,8	1,96 ^b	
5	C ₁₆ H ₃₄ O ₆ Si	54,81	9,77	55,33	9,81	69	–9	2,50 ^b	
7	C ₄₀ H ₄₈ O ₆ Si	73,58	7,41	73,68	7,42	72	+14,2		75
9	C ₄₂ H ₉₈ O ₆ Si ₆	58,13	10,92	58,82	11,02	62	—	2,13 ^c	

^aIn Chloroform (c 1). ^bRetentionszeiten an 1% OV-1 bei 160° bezogen auf 2,3,4-Tri-*O*-methyl- α,β -D-glucose (1,00). ^cRetentionszeit an 1% SE-52 bei 250° bezogen auf 1,2,3,4,5,6-Hexa-*O*-Trimethylsilyl-D-galaktitol.

TABELLE II

¹H-N.M.R.-DATEN DER *tert*-BUTYLDIMETHYLSILYL-DERIVATE^a

Verbindung	H-1	Chemische Verschiebung (τ -Werte) für Gruppe:									
		$J_{1,2}$ (Hz)	-OAc	-OAc	-CMe ₃	-SiMe ₂	-Bzl	-OMe	-OMe	-OMe	Ring-Protonen
1	4,40 (s)	7,8	7,82	7,92	9,05	9,83					
3	5,10	1,2			9,12	9,90		6,36	6,44	6,50	6,61
5	5,84	9,1			8,90	9,80		6,41	6,43	6,48	
7	4,95	5,8			9,10	9,85	5,10-5,52				2,70 (mc) 6,28-6,70
9 ^b					9,18	9,95					

^aGemessen in Chloroform-*d*; s = Singulett; dd = doppeltes Dublett; m = Multiplett; mc = Multiplett zentriert bei angegebenem Wert. ^bProtonen der Kette geben Signale bei 5,80 (mc, 2 H); 6,35 (mc, 5 H); 6,62 (dd 14 H).

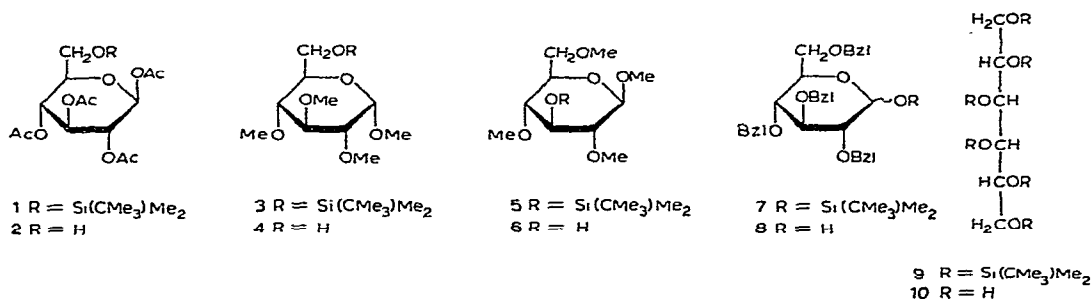
das von freien Zuckeralkoholen. Als Beispiel für Verbindungen mit freier primärer Hydroxylgruppe wurden 1,2,3,4-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose (2) und Methyl-2,3,4-tri-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid (4) eingesetzt. Beide ergaben mit etwas mehr als der molaren Menge *tert*-Butylchlordindimethylsilan unter Zusatz von Imidazol in absolutem *N,N*-Dimethylformamid⁸ in glatter einheitlicher Reaktion die entsprechenden C-6-TBDMS-Äther (1) bzw. (3). Auch sekundäre oder lactolische Hydroxylgruppen lassen sich gut umsetzen, wenn man längere Reaktionszeiten oder einen etwas größeren Überschuß an *tert*-Butylchlordindimethylsilan wählt. Dies zeigten wir am Beispiel der Reaktion von Methyl-2,4,6-tri-*O*-methyl- β -D-glucopyranosid (6) und 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α,β -D-glucopyranose (8) zu den entsprechenden Derivaten 5 bzw. 7. Unter solchen Bedingungen kann auch Galaktitol (10) in sein Hexa-*O*-TBDMS-Derivat (9) übergeführt werden. Die größere räumliche Beanspruchung der neuen Schutzgruppe im Vergleich zum TMS-Rest stört also nicht. Alle Verbindungen ließen sich sehr einfach aufarbeiten und konnten in guten bis sehr guten (noch nicht optimierten) Ausbeuten in reiner Form isoliert werden.

Die neuen Derivate sind bis 1 und 9 sirupöse Substanzen, die durch Elementaranalyse und auf spektroskopischem Wege eindeutig identifiziert wurden (siehe Tabelle I und II). Die massenspektrometrische Analyse (Tabelle III) erwies sich

TABELLE III

M.S.- UND I.R. DATEN DER *tert*-BUTYLDIMETHYLSILYL-DERIVATE

Verbindung	M.s.-Daten	I.r.-Daten (ν_{\max} , cm^{-1})
1	447 ($\text{M}^+ - \text{Me}$); 405 (82); 387 (7); 345 (20); 303 (64); 243 (100); 229 (96); 213 (98); 183 (86)	1775 (C=O) 1380 (C-Me ₃) 1265 (Si-Me ₂) 1050 (Si-O-C)
3	293 ($\text{M}^+ - \text{C Me}_3$); 287 (4); 261 (16); 251 (18); 219 (22); 201 (6); 181 (9); 173 (11); 155 (10); 117 (100)	2920 (-CH) 1400 (C-Me ₃) 1270 (Si-Me ₂) 785 (Si-C)
5	293 ($\text{M}^+ - \text{C Me}_3$); 261 (78); 229 (80); 219 (16); 187 (98); 149 (70); 111 (100); 101 (98)	2950 (-CH) 1400 (C-Me ₃) 1270 (Si-Me ₂) 1040 (Si-O-C)
7	653 (M^+); 639 (8); 611 (4); 597 (6); 505 (29); 489 (50); 431 (100); 563 (39); 399 (91); 381 (48);	3050 (C-H-Aryl) 2950 (C-H-Aliph.) 1360 (C-Me ₃) 1275 (Si-Me ₂)
9	693 (2); 621 (3); 579 (62); 449 (10); 431 (53); 357 (14); 299 (67); 289 (89); 261 (65); 239 (24); 231 (66); 225 (59)	1045 (Si-O-C)



hierbei als eine besonders zuverlässige Methode, da der Fragmentierungsverlauf im Vergleich zu dem der betreffenden TMS-Derivate noch leichter interpretiert werden kann. Bis auf 1 und 7 lassen sich alle Verbindungen gaschromatographisch gut erfassen; selbst bei Temperaturen um 250° trat keine Zersetzung ein. Die Retentionszeiten sind im Vergleich zu denen der entsprechenden TMS-Äther stets größer, so daß sich die neuen TBDMS-Äther in der Analytik der Kohlenhydrate zu Kontrollzwecken anbieten. Versuche zur Verbesserung von Trennungen, die über TMS-Derivate bisher nicht zufriedenstellend sind, werden z.Zt. unternommen.

Erste richtungsweisende Untersuchungen zur Stabilität der Kohlenhydrat-TBDMS-Äther 1 bis 7 ergaben folgende Resultate: In 0,01M Natriummethylat sind die Verbindungen mit Ausnahme von 1 bei Raumtemperatur stabil; erst bei 50° und nach 48–60 h lassen sich geringe Mengen der betreffenden Ausgangsprodukte (4, 6, 8) nachweisen. Graduelle Unterschiede werden dabei zwischen der Solvolysengeschwindigkeit der sekundär gebundenen TBDMS-Gruppe (in 5) und der am primären C-Atom stehenden (in 3) beobachtet. Die bevorzugte Abspaltung der *tert*-Butyldimethylsilylgruppe in 1 ist wahrscheinlich auf den Nachbargruppeneffekt der C-4-Acetoxygruppe zurückzuführen. Das abweichende Verhalten ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Nicht ganz so günstig ist das Verhalten der TBDMS-Äther im sauren Bereich. Grundsätzlich ist auch hier 5 stabiler als 1 oder 3 analog zu dem bekannten unterschiedlichen Verhalten verschiedener TMS-Äther¹⁰. Verbindung 5 bleibt aber immerhin 12 h in 0,1M Essigsäure bei Raumtemperatur unverändert, während 1, 3 und 7 nach dieser Zeit schon deutlich, wie dünnschichtchromatographisch gezeigt wurde, zu den Ausgangszuckern hydrolysiert werden.

Alle TBDMS-Äther lassen sich nach Corey und Venkateswarlu⁸ glatt mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran unter Rückbildung der Ausgangsprodukte spalten. Lediglich bei 1 trat außerdem eine merkliche Deacetylierung ein, wie durch den chromatographischen Nachweis von D-Glucose gezeigt wurde.

Ingesamt zeigen diese ersten Ergebnisse, daß die TBDMS-Äther von Kohlenhydraten — mit Ausnahme von Acyl-Derivaten — im schwach basischen Bereich sehr wahrscheinlich recht gut und in Gegenwart von Säuren kurze Zeit unter kontrollierten Bedingungen für Synthesen eingesetzt werden können.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Für die g.l.c.-Analyse stand ein Fraktometer F7 mit elektronischem Integrator D 24 (Perkin-Elmer) zur Verfügung. Gemessen wurde an gepackten Stahlsäulen $0,4 \times 200$ cm. Alle übrigen Methoden sind mit den bereits beschriebenen^{1,2} identisch.

Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der tert-Butyldimethylsilyl-Derivate (1, 3, 5, 7, 9) von Monosacchariden und Alditolen. — Die Hydroxyl-Komponente (2, 4, 6, 8, 10) (1 mMol) wird in absolutem *N,N*-Dimethylformamid (10 ml) unter Rühren mit *tert*-Butylchlorodimethylsilan⁸ 180 mg (1,2 mMol) und Imidazol (170 mg) (2,5 mMol) je freie Hydroxylgruppe umgesetzt und 2–4 h auf 60° erhitzt. Bei der Darstellung von 7 werden die molaren Mengen an *tert*-Butylchlorodimethylsilan und Imidazol verdoppelt. Nach beendeter Reaktion wird das Gemisch in Wasser (40 ml) aufgenommen, mit Pentan ausgeschüttelt, die Pentanphase nach Trocknen mit Natriumsulfat *in vacuo* eingedampft und der erhaltene Sirup, soweit möglich, zur Kristallisation gebracht. Analytische und spektroskopische Daten sind in den Tabellen I, II and III aufgeführt.

G.l.c.-Analyse. — Gaschromatographische Untersuchungen an 3 und 5 wurden unter folgenden Bedingungen vorgenommen: Säule, 1% OV-1 auf Chromosorb; Ofentemperatur, 160°; Injektor- und Leitungstemperatur, 250°; Trägergas, Stickstoff 35 ml/min; Detektor, FID.

Das Galaktitol-Derivat 9 sowie ein Gemisch der vollständig verätherten Allitol, D-Glucitol, Galaktitol und D-Mannitol wurden unter folgenden Bedingungen gemessen: Säule, 1% SE 52 auf Chromosorb; Ofentemperatur, 250°; Injektor- und Leitungstemperatur, 300°; Trägergas, Stickstoff 29 ml/min.

Versuche zur Spaltung der tert-Butyldimethylsilyläther (1, 3, 5, 7). — (a) *Spaltung mit Tetrabutylammoniumfluorid.* Die Derivate 1, 3, 5, 7 (jeweils 20 mg) werden unter Rühren bei 40° mit 2 ml einer 0,1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in absolutem Tetrahydrofuran¹¹ umgesetzt und der Verlauf der Reaktion dünnschichtchromatographisch (Laufmittel A: Cyclohexan-Isopropoxypropan-Pyridin 2:2:1; Laufmittel B: Methanol-Essigsäureäthylester 4:1) verfolgt.

(b) *Saure Hydrolyse.* (25–40 mg, ca. 0,1 mMol). Die Substanzen 1, 3, 5, 7 wurden in 1% äthanolischer Lösung mit 0,1M Essigsäure bei Raumtemperatur umgesetzt und der Reaktionsverlauf wie oben beschrieben durch Dünnschichtchromatographie kontrolliert.

(c) *Basische Solvolyse.* 1% Lösungen der Substanzen 1, 3, 5, 7 werden bei 50° mit 0,01M Natriummethylat umgesetzt und der Verlauf der Spaltung durch Dünnschichtchromatographie in beiden Solventien verfolgt.

DANK

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der chemischen Industrie „Fonds der Chemie“ für die finanzielle Unterstützung.

LITERATUR

- 1 C. C. SWEeley, R. BENTLEY, M. MAKITA UND W. W. WELLS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 85 (1963) 2497.
- 2 F. LOEWUS, *Carbohydr. Res.*, 3 (1966) 130.
- 3 A. E. PIERCE, *Silylation of Organic Compounds*, Pierce Chemical, Rockford, Ill., (1968).
- 4 D. T. HURST UND A. G. McINNES, *Can. J. Chem.*, 43 (1965) 2004.
- 5 K. WALLENFELS, *Carbohydr. Res.*, 13 (1970) 83.
- 6 V. PREY UND K. H. GUMP, *Ann.*, 682 (1965) 228.
- 7 L. H. SOMMER UND L. J. TYLER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74 (1954) 1030.
- 8 E. J. COREY UND A. VENKATESWARLU, *J. Amer. Chem. Soc.*, 94 (1972) 6190.
- 9 M. W. RATHKE UND D. F. SULLIVAN, *Synth. Commun.*, 3 (1973) 67; G. STORK UND P. F. HUDRLIK, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90 (1968) 4462.
- 10 L. BIRKOFER, W. KONKOL UND A. RITTER, *Chem. Ber.*, 94 (1961) 1263.
- 11 P. W. KENT UND R. C. YOUNG, *Tetrahedron*, 27 (1971) 4057.
- 12 A. KLEMER, G. MÜLLER UND A. LUDWIG, *Carbohydr. Res.*, 33 (1974) 263.