

Note

Über die Synthese partiell benzylierter Zucker

OTTO-ERICH BRODDE*

Organisch-Chemisches Institut der Westfälischen-Wilhelms-Universität, D-44 Münster, Westfalen (Deutschland)

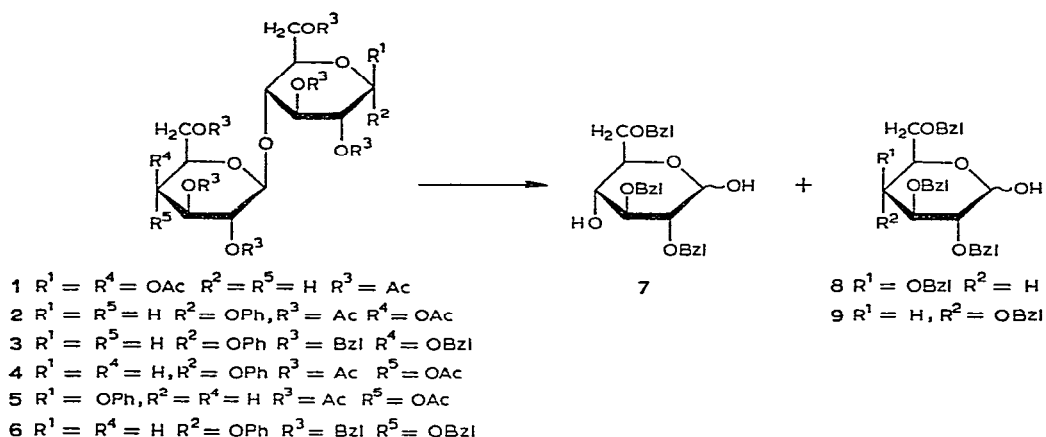
(Eingegangen am 8. Dezember 1975, angenommen in revidierter Form am 9. März, 1976)

Partiell benzylierte Zucker sind wegen ihrer großen Stabilität Verbindungen, die sich gut für gezielte Synthesen einsetzen lassen, zumal die *O*-Benzyl-Schutzgruppe unter milden Bedingungen leicht abgespalten werden kann¹. Eine für die Darstellung von (1→4)-verknüpften Polysacchariden wertvolle Substanz ist die 2,3,6-Tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose^{2–5} (**7**). In der vorliegenden Kurzm Mitteilung sollen einige Synthesewege für **7** beschrieben werden. Die erste und zugleich strukturbeweisende Synthese⁶ von **7** ging aus vom Phenyl-2,3-di-*O*-benzyl-β-D-glucopyranosid⁷ und wurde inzwischen mit dem analogen D-Galaktose-Derivat auf die Darstellung des Phenyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl-β-D-galaktopyranosides übertragen⁸.

Allerdings ist dieser Syntheseweg sehr aufwendig und zeitraubend. Eine kürzere Synthese geht aus von Disacchariden, bei denen das C-4 des ersten D-Glucose-Bausteines durch die glykosidische Verknüpfung blockiert ist. Als Ausgangsverbindung wurde die 1,2,2',3,3',4',6,6'-Okta-*O*-acetyl-β-lactose (**1**) verwendet⁹, die zunächst in das Phenyl-2,2',3,3',4',6,6'-hepta-*O*-acetyl-α-lactosid (**2**) überführt wurde. Bei dieser Umsetzung mit Phenol-ZnCl₂ in der Wärme, von dem bekannt ist, daß es eine ziemlich starke Säure ist¹⁰, trat auf Grund der — schon mehrfach beschriebenen — Säurelabilität der Lactose¹¹ eine ~11% Disaccharidspaltung auf, die durch das Vorliegen der α- und β-Anomeren des Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-galaktopyranosides und des α-Anomeren des Phenyl-2,3,6-tri-*O*-acetyl-D-glucopyranosides nachgewiesen werden konnte.

Die Benzylierung von **2** mit Benzylchlorid-KOH führte zum Phenyl-2,2',3,3',4',6,6'-hepta-*O*-benzyl-α-lactosid (**3**), aus dem dann durch saure Hydrolyse **7** und die 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-galaktopyranose (**8**) gewonnen wurden. Auf analogem Wege gelang die Synthese von **7** auch aus den Oktaacetaten der Maltose² und Cellobiose⁹, wobei als Nebenprodukt die 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranose (**9**) erhalten wurde. Erwartungsgemäß trat bei diesen Oktaacetaten während der Umsetzung mit Phenol-ZnCl₂ keine Disaccharidspaltung auf.

*Derzeitige Adresse: Universitätsklinikum Essen, Pharmakologisches Institut, Hufelandstr. 55, D-43 Essen (Deutschland)



Prinzipiell lassen sich auch vollständig benzylierte (1→4)-verknüpfte Polysaccharide der D-Glucose zur Darstellung von **7** verwenden. Während sich aber die Amylose, wie schon beschrieben¹², in einem Schritt quantitativ benzylieren läßt, gelang dieses bei der Cellulose nicht, weder nach dem herkömmlichen Verfahren mit Benzylchlorid-KOH noch mit Benzylchlorid-NaH in Dimethylsulfoxyd. Die saure Hydrolyse der 2,3,6-Tri-O-benzyl-amylose fuhrte allerdings nur in ~17% Ausbeute zu **7** neben nicht näher identifizierten niederbenzylierten Produkten.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden — Die Drehwerte wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 141 M und die Schmelzpunkte (unkorrigiert) mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt. Die Mol-Massen wurden mit dem Dampfdruckosmometer (Fa. Mechrolab) bestimmt.

Phenyl-2,2',3,3',4',6,6'-hepta-O-acetyl- α -lactosid (2) — 1,2,2',3,3',4',6,6'-Okt-O-acetyl- β -lactose (**1**) (20 g) wurde mit Phenol (18 g) und wasserfreiem ZnCl_2 (3 g) 2,5 h bei 100° gerührt. Die abgekühlte Lösung wurde mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolauszüge wurden mit M NaOH , dann mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Benzols wurden die Reaktionsprodukte durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule (7729, <0,08, Merck, 3,5 × 40 cm) mit Cyclohexan-Diisopropyläther-Pyridin (2:2:1, v/v) isoliert. Die einzelnen Fraktionen kristallisierten, mit Ausnahme von der dritten Verbindung (c), aus Athanol. (a) Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-galaktopyranosid (0,75 g, 6%), Schmp 129–130°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 181,5^\circ$ (c 1, Chloroform), Lit.¹³ Schmp 131–132°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 175,5^\circ$ (c 1, Chloroform). (b) Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosid (0,22 g, 1,7%), Schmp 123–124°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 26,2^\circ$ (c 1, Benzol) und $-0,7^\circ$ (c 1, Chloroform), Lit.¹⁴ Schmp 123–124°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 26,4^\circ$ (c 1, Benzol) und $-0,7^\circ$ (c 1, Chloroform). (c) Phenyl-2,3,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosid (0,42 g, 3,7%), amorphe Substanz, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 125,5^\circ$ (c 1, Benzol).

Anal Ber für $C_{18}H_{22}O_9$ (382,4) C, 56,64, H, 5,80. Gef C, 56,39, H, 5,66, M, 365 (Dampfdruckosmometrisch in Benzol)

(d) Phenyl-2,2',3,3',4',6,6'-hepta-*O*-acetyl- α -lactosid (2), (10,8 g, 51,3%), Schmp 181–182°. $[\alpha]_D^{20} + 86,3^\circ$ (c 1, Chloroform), Lit ¹⁵ amorphe Substanz, $[\alpha]_D^{20} + 66,6^\circ$ (c 1, Chloroform)

Anal Ber für $C_{32}H_{40}O_{18}$ (712,6) C, 53,93, H, 5,66 Gef C, 53,73, H, 5,69, M, 692 (Dampfdruckosmometrisch in Benzol)

(e) Phenyl-2,2',3,3',4',6,6'-hepta-*O*-acetyl- β -lactosid, (1,2 g, 5,7%), Schmp 160°, $[\alpha]_D^{20} - 22,9^\circ$ (c 1, Chloroform), Lit ¹⁶ Schmp 161,5°, $[\alpha]_D^{20} - 23,2^\circ$ (c 1, Chloroform)

Phenyl-2,2',3,3',4',6,6'-hepta-*O*-benzyl- α -lactosid (3) — Verbindung 2 (10 g) wurde in 1,4-Dioxan (100 ml) gelöst, mit fein pulverisiertem KOH (60 g) und Benzylchlorid (125 ml) versetzt und 6 h bei 130° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und 1,4-Dioxan und überschüssiges Benzylchlorid *in vacuo* weitgehend entfernt. Verbindung 3 wurde durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule (7729, <0,08, Merck, 3,5 × 40 cm) mit Cyclohexan-Pyridin (6 l, v/v) gereinigt und aus Methanol zur Kristallisation gebracht (14,1 g, 95,4%), Schmp 104°, $[\alpha]_D^{20} + 36,9^\circ$ (c 1, Chloroform)

Anal Ber für $C_{67}H_{68}O_{11}$ (1049,3) C, 76,73, H, 6,50 Gef C, 76,63, H, 6,54, M, 1028 (Dampfdruckosmometrisch in Benzol)

2,3,6-Tri-*O*-benzyl-D-glucopyranose (7) — Verbindung 3 (6 g) wurde in 1,4-Dioxan (200 ml) gelöst. Nach Zugabe von 50% H_2SO_4 (20 ml) wurde 6 h bei 100° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit $NaHCO_3$ neutralisiert und die Lösung *in vacuo* zur Trockne eingeeengt. Die feste Masse wurde mehrmals mit Chloroform extrahiert, die vereinigten Chloroformauszüge mit m NaOH, dann mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wurde 7 (kleinster R_F -Wert) von nicht umgesetztem 3 (höchster R_F -Wert) und von 8 durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule (7729, <0,08, Merck, 3,5 × 50 cm) mit Cyclohexan-Pyridin (6 l, v/v) getrennt. Verbindung 3 kristallisierte aus Methanol (0,48 g, 8%) und Verbindung 8 kristallisierte aus Äther-Petroläther (2,73 g, 88%), Schmp 72°, $[\alpha]_D^{20} + 80,6^\circ$ (c 1, Benzol), Lit ¹⁷ Schmp 66–68°, $[\alpha]_D^{20} + 77,0^\circ$ (c 2,3, Benzol)

Anal Ber für $C_{34}H_{36}O_6$ (540,6) C, 75,54, H, 6,71 Gef C, 75,72, H, 6,68

Verbindung 7 kristallisierte aus Benzol-Petroläther (2,27 g, 88%), Schmp 108°, $[\alpha]_D^{20} + 6,1^\circ$ (c 1, Chloroform), Mischschmp mit authentischem Material 108°

Anal Ber für $C_{27}H_{30}O_6$ (450,5) C, 71,98, H, 6,71 Gef C, 71,80, H, 6,67

Phenyl-2,2',3,3',4',6,6'-hepta-*O*-acetyl- α - und β -cellobiosid (4 und 5) — 1,2,2',3,3',4',6,6'-Okta-*O*-acetyl- α -cellobiose (68 g) wurde mit Phenol (57 g) und wasserfreiem $ZnCl_2$ (10 g) 2,5 h bei 100° gerührt. Nach Aufarbeitung und Reinigung der Reaktionsprodukte durch Chromatographie an Kieselgel, wie oben für 2 beschrieben, liessen sich 4 und 5 aus Äthanol zur Kristallisation bringen. 4 (36,2 g, 51%), Schmp 221°, $[\alpha]_D^{20} + 81,5^\circ$ (c 1, Chloroform), Lit ¹⁴ Schmp. 228°, $[\alpha]_D^{20} + 83,0^\circ$ (c 1, Chloroform), 5 (2,2 g, 3,1%), Schmp 204°, $[\alpha]_D^{20} - 35,6^\circ$ (c 1, Chloroform), Lit ¹⁸ Schmp 206–208°, $[\alpha]_D^{20} - 36,0^\circ$ (c 1, Chloroform)

Phenyl-2,2',3,3',4',6,6'-hepta-O-benzyl- α -cellobiosid (6) — Verbindung 4 (20 g) wurde in 1,4-Dioxan (200 ml) gelöst, mit fein pulverisiertem KOH (120 g) und Benzylchlorid (250 ml) versetzt und 6 h bei 130° gerührt. Aufarbeitung und Reinigung von 6 durch Chromatographie an Kieselgel erfolgte wie bei der Synthese von 3 aus 2, 6 kristallisierte aus Methanol (27,4 g, 93 %), Schmp 115°, $[\alpha]_D^{20} +40,3^\circ$ (c 1, Chloroform).

Anal. Ber für $C_{67}H_{68}O_{11}$ (1049,3) · C, 76,73, H, 6,50 Gef · C, 76,81, H, 6,71, M, 1025 (Dampfdruckosmometrisch in Benzol)

2,3,6-Tri-O-benzyl-D-glucopyranose (7) — Verbindung 6 (6 g) wurde unter den für die Darstellung von 7 aus 3 beschriebenen Bedingungen hydrolysiert. Durch Chromatographie an Kieselgel wurde 7 (kleinster R_F -Wert) von nicht umgesetztem 6 (höchster R_F -Wert) und von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose (9) getrennt, 6 kristallisierte aus Methanol (1,26 g, 21 %), 9 kristallisierte aus Äthanol (2,26 g, 73 %), Schmp 150–151°, $[\alpha]_D^{20} +20,6^\circ$ (c 1, Chloroform), Lit ¹⁹. Schmp 150–151°, $[\alpha]_D^{20} +20,7^\circ$ (c 1, Chloroform)

Anal. Ber für $C_{34}H_{36}O_6$ (540,6) · C, 75,54, H, 6,71 Gef · C, 75,32, H, 6,60

Verbindung 7 kristallisierte aus Benzol-Petroläther (1,92 g, 75 %), Schmp 109°, $[\alpha]_D^{20} +6,0^\circ$ (c 1, Chloroform).

Darstellung von 7 aus Amylose. — Aus 2,3,6-Tri-O-benzylamylose (2 g), dargestellt nach Keilich *et al* ¹², wurden durch Hydrolyse (24 h) mit 50 % H_2SO_4 in siedendem 1,4-Dioxan und anschließender Chromatographie an einer Kieselgelsäule (7729, <0,08, Merck; 3,5 × 40 cm) mit Cyclohexan-Disopropyläther-Pyridin (2/2/1, v/v) 0,53 g (17 %) 7 gewonnen, Schmp 108°, $[\alpha]_D^{20} +5,9^\circ$ (c 1, Chloroform)

DANK

Herrn Professor Micheel danke ich für das Interesse an dieser Arbeit, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit

LITERATUR

- 1 C M McCLOSKEY, *Adv Carbohydr Chem*, 12 (1957) 137–156, R E WING UND J N BEMILLER, *Methods Carbohydr Chem*, 6 (1972) 368–372
- 2 F. MICHEEL UND U KREUTZER, *Justus Liebigs Ann Chem*, 722 (1969) 228–231
- 3 F. MICHEEL, O-E BRODDE UND K REINKING, *Justus Liebigs Ann Chem*, (1974) 124–136
- 4 F MICHEEL UND O -E BRODDE, *Justus Liebigs Ann Chem*, (1974) 702–708
- 5 F. MICHEEL UND O -E BRODDE, *Justus Liebigs Ann Chem*, (1975) 1107–1112
- 6 K REINKING, Dissertation Universität Münster, 1965, F MICHEEL UND K REINKING, unveröffentlicht.
- 7 F. MICHEEL UND A. KLEMER, *Chem. Ber*, 91 (1958) 663–667.
- 8 I DYONG UND F. WERNER, *Carbohydr Res*, 27 (1973) 273–277
- 9 O.-E. BRODDE, Dissertation Universität Münster, 1972, F MICHEEL UND O -E BRODDE, unveröffentlicht.
- 10 A. MEERWEIN, *Justus Liebigs Ann. Chem*, 455 (1927) 227–253
- 11 E. F. ARMSTRONG, *Proc. R. Soc. London*, 74 (1904) 188–190, T. E TIMELL, *Can J Chem*, 42 (1964) 2456–2477.
- 12 G. KEILICH, N. FRANK UND E. HUSEMANN, *Makromol. Chem.*, 143 (1971) 275–277.
- 13 B HELFERICH UND E. BREDERECK, *Justus Liebigs Ann. Chem*, 465 (1928) 166–184

- 14 B HELFERICH UND E SCHMITZ-HILLEBRECHT, *Ber* , 66 (1933) 378–383
- 15 C R PETERSEN, *Ber Verh Saechs Akad Wiss Leipzig Math Phys Kl* , 85 (1933) 154
- 16 B HELFERICH UND R GRIEBEL, *Justus Liebigs Ann Chem* , 544 (1940) 191–205
- 17 P W AUSTIN, F E HARDY, J G BUCHANAN UND J BADDILEY, *J. Chem Soc* , (1965) 1419–1424
- 18 E M MONTGOMERY, N K RICHTMYER UND C S HUDSON, *J Am Chem Soc* , 65 (1943) 1848–1854
- 19 O T SCHMIDT, T AUER UND H SCHMADEL, *Chem Ber* , 93 (1960) 556–557