

**Note**

## Über die Synthese partiell benzylierter Zucker

OTTO-ERICH BRODDE\*

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

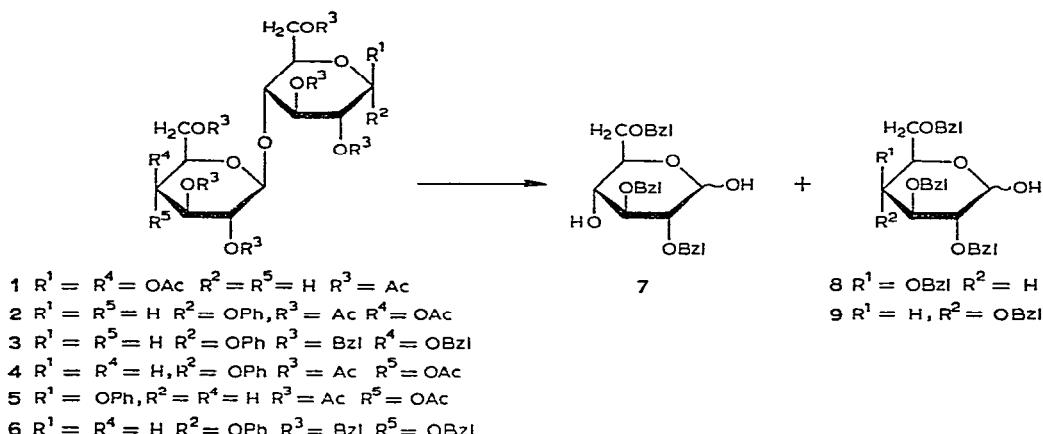
(Eingegangen am 8 Dezember 1975, angenommen in revidierter Form am 9 März, 1976)

Partiell benzylierte Zucker sind wegen ihrer großen Stabilität Verbindungen, die sich gut für gezielte Synthesen einsetzen lassen, zumal die *O*-Benzyl-Schutzgruppe unter milde Bedingungen leicht abgespalten werden kann<sup>1</sup>. Eine für die Darstellung von (1→4)-verknüpften Polysacchariden wertvolle Substanz ist die 2,3,6-Tri-*O*-benzyl-*D*-glucopyranose<sup>2-5</sup> (7). In der vorliegenden Kurzmitteilung sollen einige Synthesewege für 7 beschrieben werden. Die erste und zugleich strukturbeweisende Synthese<sup>6</sup> von 7 ging aus vom Phenyl-2,3-di-*O*-benzyl- $\beta$ -*D*-glucopyranosid<sup>7</sup> und wurde inzwischen mit dem analogen *D*-Galaktose-Derivat auf die Darstellung des Phenyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl- $\beta$ -*D*-galaktopyranosides übertragen<sup>8</sup>.

Allerdings ist dieser Syntheseweg sehr aufwendig und zeitraubend. Eine kurzere Synthese geht aus von Disacchariden, bei denen das C-4 des ersten *D*-Glucose-Bausteines durch die glykosidische Verknupfung blockiert ist. Als Ausgangsverbindung wurde die 1,2,2',3,3',4',6,6'-Okta-*O*-acetyl- $\beta$ -lactose (1) verwendet<sup>9</sup>, die zunächst in das Phenyl-2,2',3,3',4',6,6'-hepta-*O*-acetyl- $\alpha$ -lactosid (2) überführt wurde. Bei dieser Umsetzung mit Phenol-ZnCl<sub>2</sub> in der Wärme, von dem bekannt ist, daß es eine ziemlich starke Säure ist<sup>10</sup>, trat auf Grund der — schon mehrfach beschriebenen — Säurelabilität der Lactose<sup>11</sup> eine ~11% Disaccharidspaltung auf, die durch das Vorliegen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anomeren des Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-*D*-galaktopyranosides und des  $\alpha$ -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- $\alpha$ -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 Maltose<sup>2</sup> und Cellobiose<sup>9</sup>, 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-ZnCl<sub>2</sub> keine Disaccharidspaltung auf.

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



Prinzipiell lassen sich auch vollständig benzylierte ( $1 \rightarrow 4$ )-verknüpfte Polysaccharide der D-Glucose zur Darstellung von 7 verwenden. Während sich aber die Amylose, wie schon beschrieben<sup>1,2</sup>, 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 Dimethylsulfoxid. Die saure Hydrolyse der 2,3,6-Tri-O-benzyl-amylose führte allerdings nur in  $\sim 17\%$  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- $\alpha$ -lactosid (2)* — 1,2,2',3,3',4',6,6'-Okta-O-acetyl- $\beta$ -lactose (1) (20 g) wurde mit Phenol (18 g) und wasserfreiem  $ZnCl_2$  (3 g) 2,5 h bei 100° geruhrt. Die abgekühlte Lösung wurde mit Wasser verdunnt 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,  $3,5 \times 40$  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- $\alpha$ -D-galaktopyranosid (0,75 g, 6%), Schmp 129–130°,  $[\alpha]_D^{20} + 181,5^\circ$  (c 1, Chloroform), Lit.<sup>13</sup> Schmp 131–132°,  $[\alpha]_D^{20} + 175,5^\circ$  (c 1, Chloroform). (b) Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosid (0,22 g, 1,7%), Schmp 123–124°,  $[\alpha]_D^{20} - 26,2^\circ$  (c 1, Benzol) und  $-0,7^\circ$  (c 1, Chloroform), Lit.<sup>14</sup> Schmp 123–124°,  $[\alpha]_D^{20} - 26,4^\circ$  (c 1, Benzol) und  $-0,7^\circ$  (c 1, Chloroform). (c) Phenyl-2,3,6-tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (0,42 g, 3,7%), amorphe Substanz,  $[\alpha]_D^{20} + 125,5^\circ$  (c 1, Benzol).

*Anal* Ber fur  $C_{18}H_{22}O_9$  (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- $\alpha$ -lactosid (2), (10,8 g, 51,3%), Schmp 181–182°.  $[\alpha]_D^{20} + 86,3^\circ$  (c 1, Chloroform), Lit<sup>15</sup> amorphe Substanz,  $[\alpha]_D^{20} + 66,6^\circ$  (c 1, Chloroform)

*Anal* Ber fur  $C_{32}H_{40}O_{18}$  (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- $\beta$ -lactosid, (1,2 g, 5,7%), Schmp 160°,  $[\alpha]_D^{20} - 22,9^\circ$  (c 1, Chloroform), Lit<sup>16</sup> Schmp 161,5°,  $[\alpha]_D^{20} - 23,2^\circ$  (c 1, Chloroform)

*Phenyl-2,2',3,3',4',6,6'-hepta-O-benzyl- $\alpha$ -lactosid* (3) — Verbindung 2 (10 g) wurde in 1,4-Dioxan (100 ml) gelost, mit fein pulverisiertem KOH (60 g) und Benzylchlorid (125 ml) versetzt und 6 h bei 130° geruhrt. Nach dem Abkuhlen wurde filtriert und 1,4-Dioxan und uberschussiges Benzylchlorid *in vacuo* weitgehend entfernt. Verbindung 3 wurde durch Chromatographie an einer Kieselgelsaule (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 fur  $C_{67}H_{68}O_{11}$  (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) gelost. Nach Zugabe von 50%  $H_2SO_4$  (20 ml) wurde 6 h bei 100° geruhrt. Nach dem Abkuhlen wurde mit  $NaHCO_3$  neutralisiert und die Losung *in vacuo* zur Trockne eingeengt. Die feste Masse wurde mehrmals mit Chloroform extrahiert, die vereinigten Chloroformauszuge mit  $NaOH$ , 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 (hochster  $R_F$ -Wert) und von 8 durch Chromatographie an einer Kieselgelsaule (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 Ather–Petrolather (2,73 g, 88%), Schmp 72°,  $[\alpha]_D^{20} + 80,6^\circ$  (c 1, Benzol), Lit<sup>17</sup> Schmp 66–68°,  $[\alpha]_D^{20} + 77,0^\circ$  (c 2,3, Benzol)

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

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

*Anal* Ber fur  $C_{27}H_{30}O_6$  (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- $\alpha$ - und  $\beta$ -cellobiosid* (4 und 5) — 1,2,2',3,3',4',6,6'-Okta-O-acetyl- $\alpha$ -cellobiose (68 g) wurde mit Phenol (57 g) und wasserfreiem  $ZnCl_2$  (10 g) 2,5 h bei 100° geruhrt. Nach Aufarbeitung und Reinigung der Reaktionsprodukte durch Chromatographie an Kieselgel, wie oben fur 2 beschrieben, liessen sich 4 und 5 aus Athanol zur Kristallisation bringen. 4 (36,2 g, 51%), Schmp 221°,  $[\alpha]_D^{20} + 81,5^\circ$  (c 1, Chloroform), Lit<sup>14</sup> 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<sup>18</sup> Schmp 206–208°,  $[\alpha]_D^{20} - 36,0^\circ$  (c 1, Chloroform)

*Phenyl-2,2',3,3',4',6,6'-hepta-O-benzyl- $\alpha$ -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 (hochster  $R_F$ -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<sup>19</sup>. 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–Petrolather (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*<sup>12</sup>, 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–Diisopropylather–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 BE MILLER, *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) 5495–5496
- 12 G. KEILICH, N. FRANK UND E. HÜSEMAN, *Makromol. Chem.*, 143 (1971) 273–277.
- 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. Sächs. 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