

NEUE SYNTHESE UND KRISTALLSTRUKTUR DER LEUCROSE

JOACHIM THIEM, MATTHIAS KLEEGERG

Organisch-Chemisches Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Orleans-Ring 23, D-4400 Münster (Bundesrepublik Deutschland)

UND KARL-HEINZ KLASKA

Mineralogisch-Petrographisches Institut der Universität Hamburg, Grindelallee 48, D-2000 Hamburg 13 (Bundesrepublik Deutschland)

(Eingegangen am 22. März 1988; angenommen in revidierter Form am 20. Juli 1988)

ABSTRACT

Boron trifluoride-catalyzed condensation of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosyl fluoride (**2**) with 3,4-di-*O*-benzoyl-1,2-*O*-isopropylidene- β -D-fructopyranose (**1**) gave preferentially the α -D-(1 $\rightarrow$ 5)-linked disaccharide **8**. Similarly, glycosylation of benzyl 1,3,4-tri-*O*-benzoyl- β -D-fructopyranoside (**4**) with **2** gave preponderantly a disaccharide derivative that, after cleavage of benzoyl as well as benzyl groups, afforded leucrose (5-*O*- α -D-glucopyranosyl- β -D-fructopyranose; **13**). This crystallized in the orthorhombic space group $P2_12_12_1$ containing four sugar and four water molecules in the unit cell in two positions in the ratio of 4:1. As expected, both the fructopyranose and the glucopyranose rings adopted the $^2C_5(D)$ or $^4C_1(D)$ chair conformations, respectively.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Bortrifluorid-katalysierte Kondensation von 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosylfluorid (**2**) mit 3,4-Di-*O*-benzoyl-1,2-*O*-isopropyliden- β -D-fructopyranose (**1**) führt bevorzugt zum α -D-(1 $\rightarrow$ 5)-verknüpften Disaccharid **8**. In gleicher Weise läßt sich Benzyl-1,3,4-tri-*O*-benzoyl- β -D-fructopyranosid (**4**) mit **2** kondensieren, wobei vor allem ein Disaccharid anfällt, aus dem nach Abspaltung der Benzoyl- und Benzylgruppen Leucrose (5-*O*- α -D-Glucopyranosyl- β -D-fructopyranose; **13**) erhalten wird. Sie kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$ und erhält in der Elementarzelle vier Zuckermoleküle mit vier Molekülen Wasser an zwei Positionen im Verhältnis 4:1. Erwartungsgemäß liegen der Fructopyranose- und der Glucopyranosering in den $^2C_5(D)$ - bzw. $^4C_1(D)$ -Sesselkonformationen vor.

EINFÜHRUNG

Leucrose (5-*O*- α -D-Glucopyranosyl- β -D-fructopyranose; **13**) beansprucht als nicht kariogenes und für Diabetiker geeignetes gut verträgliches Süßungsmittel besonderes Interesse¹. Früher konnte dieses Disaccharid bei der enzymatischen Dextran-Synthese nur als Nebenprodukt erhalten werden². Nach der Erarbeitung einer industriell verwertbaren Darstellung aus Sucrose und Fructose mit Dextran-sucrase¹ hat die Leucrose jetzt auch wirtschaftliche Bedeutung erlangt.

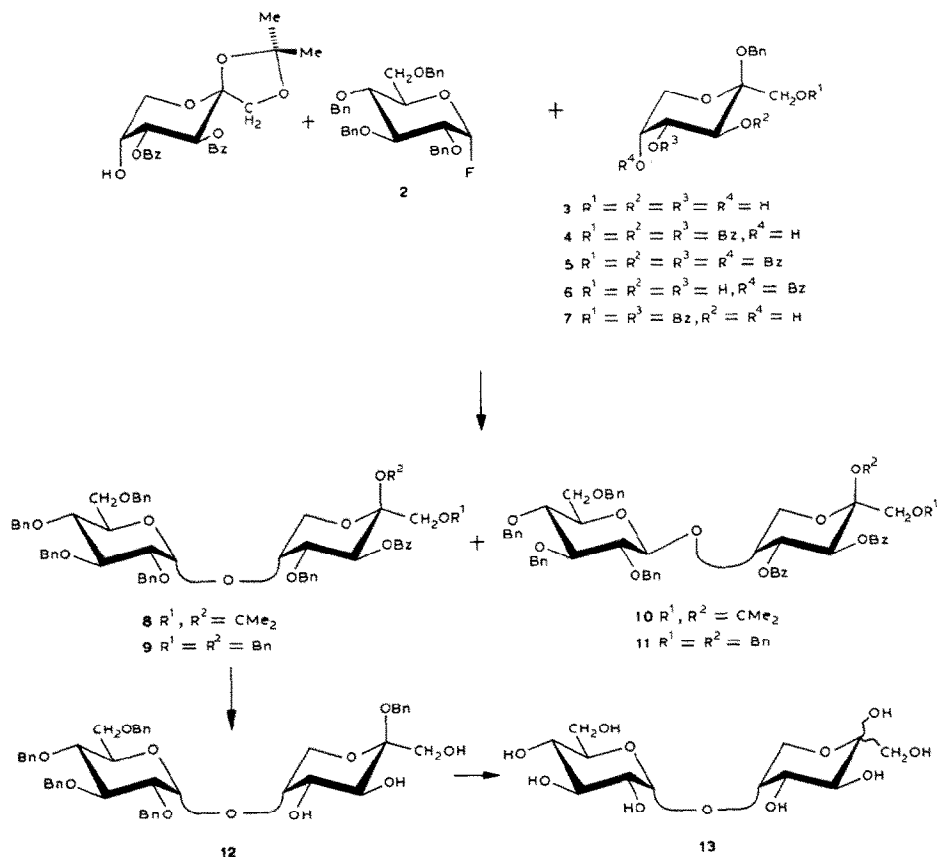
In der von van Heeswijk *et al.*³ früher beschriebenen Synthese bestand der Schlüsselschritt in einer Verknüpfung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid mit 1,2-Cyclohexylden- α -D-glucufuranuronsäure-3,6-lacton⁴ nach der Helferich-Glycosylierungsvariante zu den anomeren Disacchariden in einem α : β -Verhältnis von 1:1. Nach anschließender Reduktion des α -D-(1 $\rightarrow$ 5)-Anomeren und Schutzgruppenmanipulation wurde eine α -D-(1 $\rightarrow$ 5)-Glucopyranosyl-D-glucose erhalten, die durch basenkatalysierte Isomerisierung in Leucrose umgewandelt wurde. Die Gesamtausbeute dieser sechsstufigen Synthese berechnet sich zu 19%. In diesem Beitrag wird als effektive neue Synthese des Ketodisaccharids die Glycosylierung eines geeigneten Fructosederivats mit dem Glucosylfluorid **2** vorgestellt. Außerdem waren Hinweise zur Kristallstruktur der Leucrose und Vergleiche mit der Konformation in Lösung von Interesse. Daher galt der Röntgenstrukturanalyse⁵ besondere Aufmerksamkeit, zumal hier bisher nur wenige Hinweise vorlagen⁶.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Zur Darstellung bot sich als D-Fructose-Komponente das gut zugängliche Derivat⁷ **1** mit freier OH-5 an. Als D-Glucosyldonor wurde 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosylfluorid⁸ (**2**) eingesetzt, mit dem in anderen Fällen stereospezifische α -D-Glycosylierungen in guten Ausbeuten erreicht werden konnten⁹⁻¹². Dieses Verfahren kommt somit für die Synthese der Leucrose in Frage.

Unter Verwendung von Bortrifluorid-Etherat als Lewissäure^{13,14} führte die Verknüpfung von **1** und **2** in 78%iger Ausbeute zu dem Anomerengemisch der α - und β -verknüpften Disaccharide **8** und **10** im Verhältnis 3:1. Nach der einfachen Trennung stellte sich die Abspaltung der Isopropylidengruppe als problematisch heraus. Bei Einsatz verschiedener Säuren sowie saurer Ionenaustauscher und unterschiedlichen Temperaturen ergab sich entweder keine Reaktion oder aber eine Spaltung der interglycosidischen Bindung.

Daher mußte der Zugang über ein anderes D-Fructosederivat gesucht werden. Als Ausgangsmaterial wurde hierzu Benzyl- β -D-fructopyranosid¹⁵ (**3**) gewählt, bei dem eine geringere Reaktivität der axialen Hydroxyfunktion und mithin regioselektive Umsetzungen zu erwarten waren. Tatsächlich erhielt man durch Benzoylierung mit Benzoylchlorid in Pyridin bei tiefen Temperaturen praktisch regiospezifisch das Tribenzoat **4** mit freier OH-5 als Hauptprodukt. Als Nebenpro-



dukt fielen dabei das Tetrabenzoat **5**, das zu **4** isomere Tribenzoat **6** und das Dibenzoat **7** an. Die Glycosylierung von **2** mit **4** gelang in 72%iger Ausbeute zu dem Anomerengemisch der Disaccharide **9** und **11** im Verhältnis ~2:1. Nach deren einfacher Trennung erfolgte mit dem α -D-Anomer **9** die basische Abspaltung der Benzoatgruppen zu **12** sowie anschließend eine Hydrogenolyse der Benzylfunktionen zur Leucose (**13**). Auf diesem Weg war das Zielprodukt mit einer Gesamtausbeute von 33% in nur drei Stufen zu erhalten.

Eine Wasserstoffbrückenbindung besteht zwischen dem Sauerstoffatom des Wassers an der zu 80% besetzten Position und dem OH-1 des D-Fructoserings. In der Leucose (**13**) liegen beide Saccharidringe in der Sesselkonformation vor und zwar die D-Glucose als ${}^4\text{C}_1(\text{D})$ - und die D-Fructose als ${}^2\text{C}_5(\text{D})$ -Sesselform. Für die α -D-glucosidische Verknüpfung zwischen C-1' und C-5 ermittelt man einen Winkel C-1'-O-5-C-5 von 115.4° . Aus den Torsionswinkeln (Tab. V) ergibt sich als sterisch begünstigte Gesamtkonformation eine räumliche gewinkelte Anordnung der beiden Ringe zueinander. Beide exocyclischen Hydroxymethylengruppen liegen in einer *gauche*-Konformation mit den entsprechenden Torsionswinkeln vor.

Das orthorhombische Kristallgitter der Leucose (**13**) enthält vier Moleküle

in der Elementarzelle, wovon zwei auf einer Ebene in der Diagonalen angeordnet sind. Dabei stehen die jeweiligen Diagonalen orthogonal zueinander. Innerhalb einer Schicht bestehen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem D-Glucosering des einen und dem D-Fructosering des anderen Moleküls. An den intermolekularen Wasserstoffbrücken sind alle OH-Gruppen beteiligt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Die Schmelzpunkte (Reichert-Heiztisch-Mikroskop) sind unkorrigiert. Drehwerte werden mit dem Perkin-Elmer Polarimeter 241 (10 cm Küvette) bei 589 nm bestimmt. Mit dem Brucker-Gerät WM 300 werden ^1H -N.m.r. Spektren (300 MHz, Tetramethylsilan als innerer Standard) und ^{13}C -N.m.r. Spektren (75.4 MHz, CD_3OD als innerer Standard) aufgenommen. Sofern nicht eindeutig, erfolgt die Zuordnung durch Aufnahme von 2-D-Cosy-Spektren. Alle Reaktionen werden dünnstschichtchromatographisch auf Kieselgel-Fertigfolie GF₂₅₄ (Merck) verfolgt. Die Detektion erfolgt mit U.v.-Absorption oder Anfärben mit 10%iger ethanolischer H_2SO_4 und Erhitzen auf 120°. Flash-Chromatographie erfolgt an Kieselgel Si 60 (230–400 mesh, ASTM, 0.040–0.063 mm).

Kristalldaten und Strukturbestimmung. — Der Einkristall für die Röntgenstrukturanalyse wurde durch langsame Kristallisation aus Methanol gewonnen, wobei die Leucrose als Monohydrat ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$) kristallisierte. In Tabelle I sind die wichtigsten kristallographischen Daten für Leucrose angegeben. Die Sammlung der Röntgenintensitäten erfolgte bei Raumtemperatur. Die Lösung der Struktur gelang mit Hilfe von Direktmethoden (Shelxs-84)¹⁶. Die Verfeinerungsrechnungen wurden mit dem Programmsystem¹⁷ GX durchgeführt. In den Tabellen II–V sind die Atomparameter, die Bindungswinkel und -längen sowie ausgesuchte Torsionswinkel aufgeführt. Die Numerierung und stereoskopische Darstellung sowie der Elementarzelleninhalt ist in Schema 1 und Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Es liegt bereits eine Strukturbestimmung von Leucrose bei -150° vor. Das

TABELLE I

KRISTALLDATEN VON LEUCROSE (13)

Summelformel	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11} \cdot \text{H}_2\text{O}$
Gitterkonstanten (pm) <i>a</i>	1025.9 (1)
<i>b</i>	1072.4 (2)
<i>c</i>	1480.7 (4)
Zellvolumen ($\text{pm}^3 \times 10^6$)	1629.0 (5)
Elementarzelleninhalt (Z)	4
Röntgengichte (ρ_x) ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)	1.469
Zahl der vermessenen Reflexe	1491
Beobachtet hiervon [$I > 4\sigma(I)$]	999
Linearer Absorptionskoeffizient (mm^{-1})	1.12
(CuK_α -Strahlung)	
<i>R</i> -Wert (R_w)	0.042 (0.044)
Diffraktometer	CAD4 (Eurafr Nonius)

TABELLE II

ATOMPARAMETER^a DER C-, O- UND H-ATOME UND TEMPERATURFAKTOR U_{eq} DER LEUCROSE (13)

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{eq} (\text{\AA}^2)^b$
O-6	0.2192(4)	0.5690(4)	0.2961(3)	0.029
O-5	0.3677(4)	0.7784(4)	0.3572(3)	0.025
O-1	0.2521(5)	0.6123(5)	0.1154(3)	0.050
O-2	0.0048(4)	0.5959(4)	0.2848(3)	0.034
O-3	0.0182(4)	0.8311(4)	0.2160(3)	0.033
O-4	0.1457(4)	0.9393(4)	0.3687(3)	0.030
O-5'	0.5209(4)	0.6607(4)	0.4402(3)	0.028
O-2'	0.5544(4)	0.9660(4)	0.3322(3)	0.034
O-3'	0.7361(5)	0.8169(4)	0.2334(3)	0.037
O-4'	0.6754(4)	0.5533(4)	0.2311(3)	0.037
O-6'	0.7046(5)	0.4700(5)	0.4653(3)	0.052
O-OH2	-0.020(3)	0.409(3)	0.484(2)	0.087
O-H2O	0.7893(9)	0.2370(7)	0.5379(4)	0.085
C-1	0.1268(7)	0.5865(7)	0.1504(5)	0.037
C-2	0.1155(6)	0.6294(6)	0.2488(5)	0.028
C-3	0.1270(6)	0.7717(6)	0.2596(4)	0.026
C-4	0.1394(7)	0.8071(5)	0.3567(5)	0.028
C-5	0.2499(6)	0.7405(6)	0.4011(4)	0.027
C-6	0.2265(7)	0.6010(6)	0.3904(4)	0.030
C-1'	0.4786(6)	0.7819(6)	0.4123(4)	0.026
C-2'	0.5883(6)	0.8423(6)	0.3607(5)	0.027
C-3'	0.6257(6)	0.7646(6)	0.2776(4)	0.028
C-4'	0.6585(6)	0.6321(6)	0.3071(4)	0.028
C-5'	0.5517(6)	0.5792(6)	0.3671(4)	0.025
C-6'	0.5918(8)	0.4562(7)	0.4107(5)	0.044
H-11	0.119(6)	0.487(6)	0.142(4)	0.05(4)
H-12	0.057(6)	0.644(6)	0.118(4)	0.05(4)
H-3	0.211(6)	0.799(6)	0.233(4)	0.05(4)
H-4	0.062(6)	0.777(6)	0.386(4)	0.05(4)
H-5	0.256(6)	0.770(6)	0.471(4)	0.05(4)
H-61	0.300(6)	0.548(6)	0.418(4)	0.05(4)
H-62	0.141(6)	0.586(6)	0.424(4)	0.05(4)
H-1'	0.567(6)	0.840(6)	0.472(4)	0.05(4)
H-2'	0.678(6)	0.853(5)	0.401(4)	0.05(4)
H-3'	0.553(5)	0.765(6)	0.238(4)	0.05(4)
H-4'	0.749(6)	0.631(6)	0.334(4)	0.05(4)
H-5'	0.464(6)	0.568(6)	0.332(4)	0.05(4)
H-6'1	0.510(6)	0.432(6)	0.452(4)	0.05(4)
H-6'2	0.613(6)	0.393(6)	0.359(4)	0.05(4)
H-O1	0.231(6)	0.656(6)	0.048(4)	0.05(4)
H-O3	-0.083(6)	0.819(6)	0.230(4)	0.05(4)
H-O4	0.190(6)	0.972(6)	0.323(4)	0.05(4)
H-O2	-0.009(6)	0.513(6)	0.268(4)	0.05(4)
H-O2'	0.586(6)	1.012(6)	0.385(4)	0.05(4)
H-O3'	0.720(6)	0.743(6)	0.187(4)	0.05(4)
H-O4'	0.721(6)	0.614(6)	0.189(4)	0.05(4)
H-O6'	0.688(6)	0.405(6)	0.500(4)	0.05(5)
H-OH21	0.547(6)	1.133(6)	0.454(5)	0.050
H-H201	0.297(6)	0.734(6)	-0.052(4)	0.050

^aStandardabweichungen in Klammern. ^b $U_{eq} = 1/3 \sum_i \sum_k U_{i,k} a_i^* a_k^* (a_i \star a_k)$.

TABELLE III

BINDUNGSLÄNGEN^a DER LEUCROSE (13)

O-6-C-2	1.428(8)
O-6-C-6	1.440(8)
O-5-C-5	1.431(8)
O-5-C-1'	1.400(8)
O-1-C-1	1.413(9)
O-1-H-O1	1.13(7)
O-2-C-2	1.392(8)
O-2-H-O2	0.92(7)
O-3-C-3	1.438(8)
O-3-H-O3	1.06(6)
O-4-C-4	1.430(8)
O-4-H-O4	0.89(6)
O-5'-C-1'	1.430(8)
O-5'-C-5'	1.426(8)
O-2'-C-2'	1.435(8)
O-2'-H-O2'	0.98(7)
O-3'-C-3'	1.424(8)
O-3'-H-O3'	1.07(7)
O-4'-C-4'	1.418(9)
O-4'-H-O4'	1.02(7)
O-6'-C-6'	1.420(10)
O-6'-H-O6'	0.89(7)
O-OH2-H-OH21	1.24(8)
O-H2O-H-H201	0.91(7)
C-1-C-2	1.533(10)
C-1-H-11	1.08(7)
C-1-H-12	1.06(7)
C-2-C-3	1.539(9)
C-3-C-4	1.491(10)
C-3-H-3	0.99(6)
C-4-C-5	1.492(10)
C-4-H-4	0.97(7)
C-5-C-6	1.523(10)
C-5-H-5	1.09(6)
C-6-H-61	1.03(7)
C-6-H-62	1.03(7)
C-1'-C-2'	1.507(10)
C-1'-H-1'	1.08(7)
C-2'-C-3'	1.535(10)
C-2'-H-2'	1.10(7)
C-3'-C-4'	1.524(10)
C-3'-H-3'	0.95(6)
C-4'-C-5'	1.520(9)
C-4'-H-4'	1.01(6)
C-5'-H-6'	1.525(10)
C-5'-H-5'	1.04(7)
C-6'-H-6'1	1.07(7)
C-6'-H-6'2	1.04(7)

^aIn Å; Standardabweichungen in Klammern.

TABELLE IV

BINDUNGSWINKEL^a DER LEUCROSE (13)

C-2-O-6-C-6	113.9(5)
C-5-O-5-C-1'	115.4(5)
C-1-O-1-H-O1	103.6(33)
C-2-O-2-H-O2	100.8(41)
C-3-O-3-H-O3	128.1(35)
C-4-O-4-H-O4	108.6(41)
C-1'-O-5'-C-5'	113.9(5)
C-2'-O-2'-H-O2'	98.5(38)
C-3'-O-3'-H-O3'	82.7(33)
C-4'-O-4'-H-O4'	99.3(36)
C-6'-O-6'-H-O6'	95.5(40)
O-1-C-1-C-2	111.0(6)
O-1-C-1-H-11	102.4(35)
O-1-C-1-H-12	109.8(33)
C-2-C-1-H-11	113.9(33)
C-2-C-1-H-12	101.6(34)
H-11-C-1-H-12	118.2(48)
O-6-C-2-O-2	110.8(6)
O-6-C-2-C-1	105.9(6)
O-6-C-2-C-3	110.0(5)
O-2-C-2-C-1	110.7(6)
O-2-C-2-C-3	106.5(5)
C-1-C-2-C-3	113.0(6)
O-3-C-3-C-2	109.4(5)
O-3-C-3-C-4	112.8(6)
O-3-C-3-H-3	111.3(36)
C-2-C-3-C-4	111.0(6)
C-2-C-3-H-3	108.2(36)
C-4-C-3-H-3	104.0(36)
O-4-C-4-C-3	112.1(6)
O-4-C-4-C-5	112.7(6)
O-4-C-4-H-4	108.4(39)
C-3-C-4-C-5	111.6(6)
C-3-C-4-H-4	106.4(38)
C-5-C-4-H-4	105.3(38)
O-5-C-5-C-4	107.8(6)
O-5-C-5-C-6	111.4(6)
O-5-C-5-H-5	107.8(34)
C-4-C-5-C-6	107.7(6)
C-4-C-5-H-5	108.8(35)
C-6-C-5-H-5	113.2(35)
O-6-C-6-C-5	110.1(5)
O-6-C-6-H-61	106.9(34)
O-6-C-6-H-62	113.1(34)
C-5-C-6-H-61	112.7(36)
C-5-C-6-H-62	103.8(37)
H-61-C-6-H-62	110.4(49)
O-5-C-1'-O-5'	113.0(6)
O-5-C-1'-C-2'	108.8(6)
O-5-C-1'-H-1'	113.6(34)
O-5'-C-1'-C-2'	108.1(6)
O-5'-C-1'-H-1'	108.5(35)
C-2'-C-1'-H-1'	104.4(35)

TABELLE IV (Fortsetzung)

O-2'-C-2'-C-1'	111.5(6)
O-2'-C-2'-C-3'	109.1(6)
O-2'-C-2'-H-2'	105.3(32)
C-1'-C-2'-C-3'	111.1(6)
C-1'-C-2'-H-2'	113.6(33)
C-3'-C-2'-H-2'	105.9(32)
O-3'-C-3'-C-2'	110.7(6)
O-3'-C-3'-C-4'	108.9(6)
O-3'-C-3'-H-3'	109.5(38)
C-2'-C-3'-C-4'	109.4(6)
C-2'-C-3'-H-3'	107.7(38)
C-4'-C-3'-H-3'	110.6(40)
O-4'-C-4'-C-3'	110.8(6)
O-4'-C-4'-C-5'	109.2(6)
O-4'-C-4'-H-4'	101.3(35)
C-3'-C-4'-C-5'	110.9(6)
C-3'-C-4'-H-4'	109.1(37)
C-5'-C-4'-H-4'	115.1(35)
O-5'-C-5'-C-4'	112.0(5)
O-5'-C-5'-C-6'	105.6(6)
O-5'-C-5'-H-5'	104.8(36)
C-4'-C-5'-C-6'	112.0(6)
C-4'-C-5'-H-5'	111.9(35)
C-6'-C-5'-H-5'	110.2(39)
O-6'-C-6'-C-5'	111.8(6)
O-6'-C-6'-H-6'1	109.6(34)
O-6'-C-6'-H-6'2	108.5(35)
C-5'-C-6'-H-6'1	103.8(36)
C-5'-C-6'-H-6'2	107.7(34)
H-6'1-C-6'-H-6'2	115.5(49)

^aIn Grad; Standardabweichungen in Klammern.

TABELLE V

AUSGEWÄHLTE TORSIONSWINKEL^a VON LEUCROSE (13)

C-1-C-2-C-3-C-4	-169.8(8)
O-1-C-1-C-2-C-3	64.8(7)
O-1-C-1-C-2-O-6	-55.6(6)
O-1-C-1-C-2-O-2	-175.8(8)
H-11-C-1-C-2-C-3	179.8(37)
H-12-C-1-C-2-C-3	-52.0(34)
C-3'-C-4'-C-5'-C-6'	-170.2(8)
C-4'-C-5'-C-6'-O-6'	-59.8(7)
O-5'-C-5'-C-6'-O-6'	-62.3(6)
C-4'-C-5'-C-6'-H-6'1	177.8(36)
C-4'-C-5'-C-6'-H-6'2	-59.3(36)
C-5-O-5-C-1'-O-5'	68.8(6)
C-5-O-5-C-1'-C-2'	-171.1(7)
C-1'-O-5-C-5-C-6	148.1(7)
C-1'-O-5-C-5-C-6	-93.9(7)

^aIn Grad; Standardabweichung in Klammern.

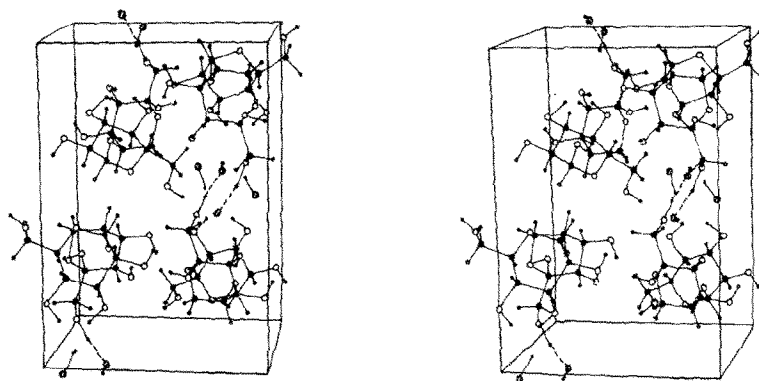


Abb. 1. Stereoskopische Darstellung der Elementarzelle von Leucose (13); gestrichelte Linien geben Wasserstoffbrückenbindungen zum Wasser wieder.

Cambridge Crystallographic Data File enthält jedoch keine Atomkoordinaten dieser Strukturbestimmung, so daß sich ein Vergleich beider Strukturen auf die in einem Tagungsabstrakt⁶ angegebene Daten beschränken muß. Raumgruppe und Elementarzelleninhalt beider Strukturen sind gleich, die Gitterkonstanten sind bei der Tieftemperaturmessung etwas kleiner. Beiden Strukturen gemeinsam ist, daß sie zwei fehlgeordnete Wassermoleküle enthalten, der Unterschied besteht im Verhältnis der Besetzung der beiden fehlgeordneten Wasserlagen [80:20, diese Arbeit; 52:48 (Zit. 6)]. Ob die Lage der Wassermoleküle in der Elementarzelle in beiden Fällen die gleiche ist, läßt sich wegen fehlender Atomkoordinaten im Zitat⁶ nicht sagen. Die Fehlordnung beeinflußt im vorliegenden Fall auch die Positionen einiger Wasserstofflagen der Hydroxyfunktionen. Daher ergeben sich für diese ungünstigere Bindungswinkel.

3,4-Di-O-benzoyl-1,2-O-isopropyliden-5-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- β -D-fructopyranose (8) und 3,4-Di-O-benzoyl-1,2-O-isopropyl-

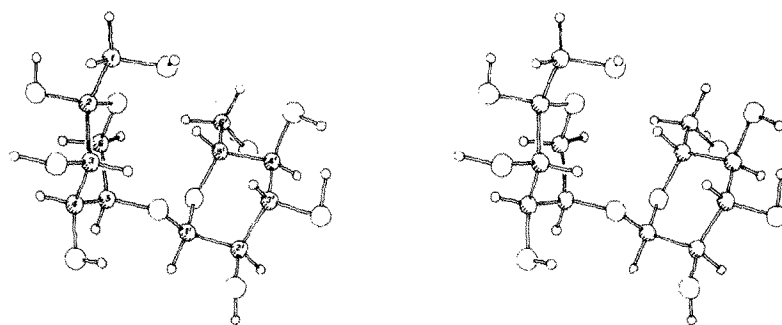
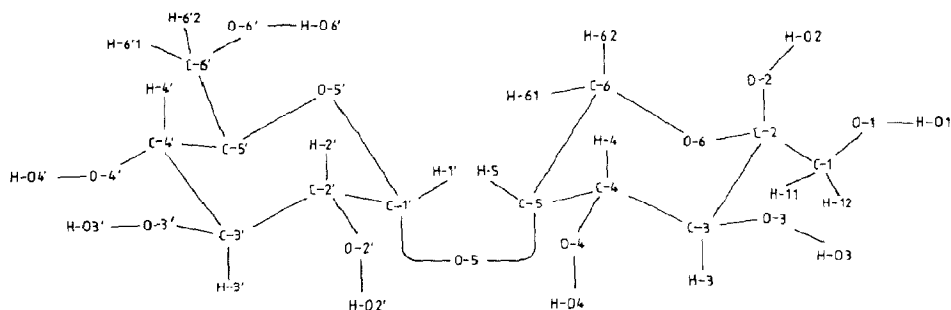


Abb. 2. Stereoskopische Ortep-Darstellung der Leucose (13).



Schema 1. Atombezeichnung von 5-*O*- α -D-Glucopyranosyl- β -D-fructopyranose. (Leucrose; 13).

iden-5-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-fructopyranose (10). — Zu einer Lösung aus **2** (126.7 mg, 0.2 mmol) und **1** (100 mg, 0.2 mmol) in absol. Diethylether (8 mL) wird unter Ar-Atmosphäre bei 0° Bortrifluorid-Etherat (ein Tropfen) gegeben und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird noch 30 min nach Zugabe von Na₂CO₃ gerührt, filtriert und im Vak. zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Toluol-Ethylacetat, 10:1) gereinigt; Ausb. 193 mg (78%), Verhältnis **8**:**10** = 3:1 (nach ¹H-N.m.r.).

Verbindung 8. Amorphe farblose Festsubstanz, Schmp. 46°, [α]_D²⁰ -95.3° (c 1.2, Chloroform); ¹H-N.m.r. (C₆D₆): δ 3.99 und 4.02 (AB, 2 H, H-1a,1b), 6.50 (d, H-3), 5.98 (dd, H-4), 4.41 (mc, H-5), 4.11 (dd, H-6a), 4.00 (dd, H-6b), 5.01 (d, H-1'), 3.49 (dd, H-2'), 4.41 (dd''', H-3'), 3.68 (dd''', H-4'), 4.32 (mc, H-5'), 3.70–3.76 (m, 2 H, H-6'a,6'b), 1.37 und 1.47 (je s, 6 H, 2 CH₃), 4.35, 4.42, 4.44, 4.59, 4.61, 4.70, 4.88 und 4.96 (vier AB-Systeme, 8 H, 4 CH₂C₆H₅), 6.74–7.34 und 8.11–8.19 (je m, 30 H, Aryl-H); *J*_{AB,1a,1b} 13.6, *J*_{3,4} 10.6, *J*_{4,5} 3.2, *J*_{5,6a} 1.8, *J*_{5,6b} 0.7, *J*_{6a,6b} 12.7, *J*_{1',2'} 3.8, *J*_{2',3'} 9.7, *J*_{3',4'} 9.7, *J*_{4',5'} 9.6 Hz.

Anal. Ber. für C₅₇H₅₈O₁₃ (951.1): C, 71.98; H, 6.15. Gef.: C, 72.12; H, 6.22.

Verbindung 10. Farblose Kristalle, Schmp. 138°, [α]_D²⁰ -101.8° (c 1.0, Chloroform); ¹H-N.m.r. (C₆D₆): δ 4.16 (m, AB, 2 H, H-1a,1b), 6.41 (d, H-3), 5.99 (dd, H-4), 4.53 (mc, H-5), 3.85 (dd, H-6a), 3.76 (dd, H-6b), 4.31 (d, H-1'), 3.63 (dd''', H-2'), 3.59 (dd''', H-3'), 3.55 (dd''', H-4'), 3.30 (ddd, H-5'), 3.49 (dd, H-6'a), 3.38 (dd, H-6'b), 1.39 und 1.49 (je s, 6 H, 2 CH₃), 4.09, 4.16, 4.47, 4.74, 4.79, 4.80, 5.02 und 5.27 (vier AB-Systeme, 8 H, 4 CH₂C₆H₅), 6.84–7.57 und 8.13–8.25 (je m, 30 H, Aryl-H); *J*_{3,4} 10.8, *J*_{4,5} 3.5, *J*_{5,6a} 1.0, *J*_{5,6b} 2.0, *J*_{6a,6b} 13.0, *J*_{1',2'} 7.2, *J*_{2',3'} 9.2, *J*_{3',4'} 9.0, *J*_{4',5'} 10.0, *J*_{5',6'a} 1.8, *J*_{5',6'b} 4.8, *J*_{6'a,6'b} 11.7 Hz.

Anal. Ber. für C₅₇H₅₈O₁₃ (951.1): C, 71.98; H, 6.15. Gef.: C, 71.88; H, 6.12.

Benzyl-1,3,4-tri-*O*-benzoyl- β -D-fructopyranosid (4) sowie die Nebenprodukte Benzyl-1,3,4,5-tetra-*O*-benzoyl- β -D-fructopyranosid (5), Benzyl-1,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-fructopyranosid (6) und Benzyl-1,4-di-*O*-benzoyl- β -D-fructopyranosid (7). — Eine Lösung von Benzyl- β -D-fructopyranosid¹⁵ (**3**; 3.0 g, 11.0 mmol) in absol. Pyridin (50 mL) wird innerhalb 5 h bei -25° portionsweise jede h mit Benzoyl-

chlorid (insgesamt 3.9 mL, 33.0 mmol) versetzt und anschließend weitere 10 h gerührt. Dann wird auf eisgekühlte gesätt. KHCO_3 -Lösung (50 mL) gegossen und dreimal mit Chloroform (je 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung und Wasser ausgeschüttelt, getrocknet (MgSO_4), abfiltriert und mehrfach mit Toluol im Vak. bis zur Trockne eingengt. Durch Flash-Chromatographie (Toluol-Ethylacetat, 10:1) werden die Produkte in der Reihenfolge ihrer Retentionszeiten ($5 > 6 > 4 > 7$) getrennt; Ausb. 3.7 g (59%), Verhältnis $4:5:6:7 = 9:1:1.8:3$ (nach Auswaage).

Verbindung 4. Farblose Kristalle, Schmp. 58° , $[\alpha]_D^{20} -61.8^\circ$ (c 1.1, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (CDCl_3): δ 4.78 (AB, 2 H, H-1a,1b), 6.30 (d, H-3), 5.74 (dd, H-4), 4.38 (mc, H-5), 4.04 (dd, H-6a), 3.97 (dd, H-6b), 4.47 und 4.70 (AB, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.01–7.49 und 7.85–7.97 (je m, 20 H, Aryl-H), 2.43 (bs, OH-5); $J_{3,4}$ 10.3, $J_{4,5}$ 3.0, $J_{5,6a}$ 1.4, $J_{5,6b}$ 1.8, $J_{6a,6b}$ 12.6, $J_{\text{AB},\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$ 11.8 Hz.

Anal. Ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_9$ (582.6): C, 70.09; H, 5.19. Gef.: C, 70.56; H, 5.20.

Verbindung 5. Farblose Kristalle, Schmp. 139° , $[\alpha]_D^{20} -13.8^\circ$ (c 0.9, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (CDCl_3): δ 4.84 (AB, 2 H, H-1a,1b), 6.40 (d, H-3), 5.95 (dd, H-4), 5.81 (mc, H-5), 4.19 (dd, H-6a), 4.12 (dd, H-6b), 4.37 und 4.89 (AB, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.17–8.20 (m, 25 H, Aryl-H); $J_{3,4}$ 10.5, $J_{4,5}$ 3.2, $J_{5,6a}$ 1.2, $J_{5,6b}$ 2.3, $J_{6a,6b}$ 12.6, $J_{\text{AB},\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$ 12.0 Hz.

Anal. Ber. für $\text{C}_{41}\text{H}_{34}\text{O}_{10}$ (686.7): C, 71.72; H, 4.99. Gef.: C, 71.70; H, 4.96.

Verbindung 6. Sirup, $[\alpha]_D^{20} -97.9^\circ$ (c 0.8, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (CDCl_3): δ 4.78 (AB, 2 H, H-1a,1b), 6.01 (d, H-3), 4.51 (dd, H-4), 5.43 (ddd, H-5), 4.06 (dd, H-6a), 3.94 (dd, H-6b), 4.33 und 4.85 (AB, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.10–7.54 und 7.95–8.10 (je m, 20 H, Aryl-H), 2.65 (bs, OH-4); $J_{3,4}$ 10.2, $J_{4,5}$ 3.0, $J_{5,6a}$ 1.7, $J_{5,6b}$ 1.0, $J_{6a,6b}$ 12.8, $J_{\text{AB},\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$ 1.8 Hz.

Anal. Ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_9$ (582.6): C, 70.09; H, 5.19. Gef.: C, 70.37; H, 5.39.

Verbindung 7. Farblose Kristalle. Schmp. 98° , $[\alpha]_D^{20} -70.2^\circ$ (c 1.1, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (CDCl_3): δ 4.69 (AB, 2 H, H-1a,1b), 4.43 (bd, H-3), 5.37 (dd, H-4), 5.13 (mc, H-5), 3.82 (mc, 2 H, H-6a,6b), 4.58 und 4.72 (AB, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.09–8.10 (m, 15 H, Aryl-H), 2.46 und 2.79 (bs, 2 H, 2 OH); $J_{3,4}$ 10.2, $J_{4,5}$ 3.0, $J_{\text{AB},\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5}$ 11.8 Hz.

Anal. Ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_8$ (478.5): C, 67.77; H, 5.48. Gef.: C, 67.94; H, 5.52.

Benzyl-1,3,4-tri-O-benzoyl-5-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- β -D-fructopyranosid (9) und Benzyl-1,3,4-tri-O-benzoyl-5-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-fructopyranosid (11). — Zu einer Lösung aus **2** (890 mg, 1.7 mmol) und **4** (990 mg, 1.7 mmol) in absol. Diethylether (15 mL) werden unter Ar-Atmosphäre bei 0° Bortrifluorid-Etherat (zwei Tropfen) gegeben und 21 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird noch 0.5 h nach Zugabe von Na_2CO_3 gerührt, filtriert und zur Trockne im Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Toluol-Ethylacetat, 15:1) gereinigt; Ausb. 1.35 g (72%), Verhältnis $9:11 = 1.8:1$ (nach Auswaage).

Verbindung 9. Amorphe farblose Festsubstanz, Schmp. 45° , $[\alpha]_D^{20} -56.5^\circ$ (c 1.0, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (CDCl_3): δ 4.76 (AB, 2 H, H-1a,1b), 6.42 (d, H-3),

5.70 (dd, H-4), 4.44 (mc, H-5), 4.09 (dd, H-6a), 3.95 (d, H-6b), 4.89 (d, H-1'), 3.43 (dd, H-2'), 3.97 (dd''t'', H-3'), 3.54 (dd''t'', H-4'), 3.95 (ddd, H-5'), 3.60 (dd, H-6'a), 3.53 (dd, H-6'b), 4.33, 4.37, 4.38, 4.42, 4.54, 4.56, 4.61, 4.70, 4.77, 4.81 (5 AB-Systeme, 10 H, 5 CH₂C₆H₅), 7.13–7.49 und 7.94–8.03 (je m, 40 H, Aryl-H); $J_{3,4}$ 10.5, $J_{4,5}$ 3.3, $J_{5,6a}$ 1.7, $J_{5,6b}$ 1.0, $J_{6a,6b}$ 12.6, $J_{1',2'}$ 3.6, $J_{2',3'}$ 9.6, $J_{3',4'}$ 10.0, $J_{4',5'}$ 10.4, $J_{5',6'a}$ 3.6, $J_{5',6'b}$ 1.6, $J_{6'a,6'b}$ 11.0 Hz.

Anal. Ber. für C₆₈H₆₄O₁₄ (1105.3): C, 73.90; H, 5.84. Gef.: C, 73.72; H, 5.90.

Verbindung 11. Amorphe farblose Festschmelze, Schmp. 47°, $[\alpha]_D^{20}$ –67.5° (c 1.0, Chloroform); ¹H-N.m.r. (CDCl₃): δ 3.94 und 4.00 (AB, H-1a,1b), 6.35 (d, H-3), 5.70 (dd, H-4), 4.56 (mc, H-5), 4.04 (dd, H-6a), 3.98 (dd, H-6b), 4.38 (d, H-1'), 3.59 (dd''t'', H-2'), 3.56 (dd''t'', H-3'), 3.44 (dd''t'', H-4'), 3.27 (ddd, H-5'), 3.37 (dd, H-6'a), 3.19 (dd, H-6'b), 4.36–4.45 und 4.69 und 5.01 (je m, 3 H und 7 H, 5 CH₂C₆H₅), 7.02–8.05 (m, 40 H, Aryl-H); $J_{AB,1a,1b}$ 12.0, $J_{3,4}$ 10.5, $J_{4,5}$ 3.4, $J_{5,6a}$ 1.0, $J_{5,6b}$ 1.6, $J_{6a,6b}$ 12.0, $J_{1',2'}$ 7.6, $J_{2',3'}$ 8.4, $J_{3',4'}$ 9.0, $J_{4',5'}$ 10.2, $J_{5',6'a}$ 1.2, $J_{5',6'b}$ 5.0, $J_{6'a,6'b}$ 11.0 Hz.

Anal. Ber. für C₆₈H₆₄O₁₄ (1105.3): C, 73.90; H, 5.84. Gef.: C, 73.61; H, 5.91.

Benzyl-5-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranosyl)-β-D-fructopyranosid (12). — Eine Lösung aus **9** (700 mg, 0.6 mmol) in absol. Methanol (10 mL) und absol. Dichlormethan (6 mL) wird mit Natriummethanolat (eine Spatelspitze) versetzt und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließendes Neutralisieren mit Ionenaustauscher (Amberlite IR 120, H⁺), Filtrieren und Einengen im Vak. liefert Produkt, das durch Flash-Chromatographie (Toluol–Ethylacetat, 2:1) gereinigt wird; Ausb. 400 mg (84%), Sirup, $[\alpha]_D^{20}$ –8.5° (c 0.7, Chloroform); ¹H-N.m.r. (CDCl₃): δ 3.69–3.74 und 3.81–3.92 (je m, 2 H und 5 H, H-1a,1b,3,4,6a,6b,6'a), 4.80 (d, H-1'), 3.55 (dd, H-2'), 3.96 (dd''t'', H-3'), 3.60 (dd''t'', H-4'), 3.99 (ddd, H-5'), 3.61 (dd, H-6'b), 2.10–2.73 (bm, 3 H, OH-1,3,4), 4.44–4.96 (m, 10 H, 5 CH₂C₆H₅), 7.10–7.40 (m, 25 H, Aryl-H); $J_{1',2'}$ 3.6, $J_{2',3'}$ 9.7, $J_{3',4'}$ 9.0, $J_{4',5'}$ 10.0, $J_{5',6'a}$ 3.8, $J_{5',6'b}$ 2.1, $J_{6'a,6'b}$ 12.4 Hz.

Anal. Ber. für C₄₇H₅₂O₁₁ (792.9): C, 71.19; H, 6.61. Gef.: C, 71.07; H, 6.68.

Leucrose [5-O-(α-D-Glucopyranosyl)-β-D-fructopyranose] (13). — Eine Lösung von **9** (100 mg, 0.1 mmol) in absol. Methanol (5 mL) wird an 10% Pd-Aktivkohle (200 mg) 24 h bei Raumtemp. mit H₂ bei 0.1 MPa reduziert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man die Leucrose (**13**). Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus absol. Methanol; Ausb. 29.4 mg (86%) farblose Kristalle, Schmp. 156°, $[\alpha]_D^{20}$ –6.9° (c 1.0, Wasser); Lit.² Schmp. 156–158°, $[\alpha]_D^{20}$ –7.6° (c 4.0, Wasser); ¹³C-N.m.r. (D₂O): δ 64.91 (C-1), 98.98 (C-2), 68.98 (C-3), 71.02 (C-4), 80.02 (C-5), 63.11 (C-6), 101.32 (C-1'), 73.00 (C-2',5'), 73.99 (C-3'), 70.78 (C-4'), 64.74 (C-6'); vgl. auch Jarell *et al.*¹⁹.

DANK

Die Autoren danken dem Fonds der Chemischen Industrie und der Firma Pfeifer & Langen, Köln, für die Unterstützung dieser Untersuchungen.

LITERATUR

- 1 D. SCHWENGERS, DE. 3446380 c1 (1984); *Chem. Abstr.*, 105 (1986) 77815p.
- 2 F. H. STODOLA, E. S. SHARPE UND H. J. KOEPSSELL, *J. Am. Chem. Soc.*, 78 (1956) 2514–2518.
- 3 W. A. R. VAN HEESWIJK, F. R. VASSENBURG UND J. F. G. VLIEGENTHART, *Carbohydr. Res.*, 62 (1978) 281–287.
- 4 W. A. R. VAN HEESWIJK, J. B. GOEDHART UND J. F. G. VLIEGENTHART, *Carbohydr. Res.*, 58 (1977) 337–344.
- 5 M. KLEEBERG, J. THIEM UND D. SCHWENGERS, *Eur. Carbohydr. Symp.*, 4th, (1987) Abstr. A49.
- 6 J. A. KANTERS, W. P. J. GAYKEMA UND G. ROELOFSEN, *Acta Crystallogr., Sect. A*, 34 (1978) Suppl. 295.
- 7 F. W. LICHTENTHALER, W. DOLESCHAL UND S. HAHN, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1985) 2454–2464.
- 8 M. HAYASHI, S. HASHIMOTO UND R. NOYORI, *Chem. Lett.*, (1984) 1747–1754; J. THIEM UND M. WIESNER, *Synthesis*, (1988) 124–127.
- 9 S. HASHIMOTO, M. HAYASHI UND R. NOYORI, *Tetrahedron Lett.*, 25 (1984) 1379–1382.
- 10 T. MUKAIYAMA, Y. MURAI UND S. SHODA, *Chem. Lett.*, (1981) 431–432.
- 11 M. KREUZER, Dissertation Universität Münster, 1986.
- 12 M. KREUZER UND J. THIEM, *Carbohydr. Res.*, 149 (1986) 347–361.
- 13 H. KUNZ UND W. SAGER, *Helv. Chim. Acta*, 68 (1985) 283–287.
- 14 K. C. NICOLAOU, R. E. DOLLE, A. CHUCHOŁOWSKI UND J. L. RANDALL, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1984) 1153–1155.
- 15 C. B. PURVES UND C. S. HUDSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 59 (1937) 1170–1174.
- 16 G. M. SHELDRICK, *Shelxs-84, Programs for Crystal Structure Solution*, University of Göttingen, 1984.
- 17 P. R. MALLINSON UND K. W. MUIR, *J. Appl. Crystallogr.*, (1985) 51–53.
- 18 C. K. JOHNSON, *Ortep, Report ORNL-3793*, 2nd revis. edn., Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, U.S.A., 1970.
- 19 H. C. JARRELL, T. F. CONWAY, P. MOYNA UND I. C. P. SMITH, *Carbohydr. Res.*, 76 (1979) 45–47.