

α -Verknüpfte Di- und Trisaccharide der D-Ribofuranose¹⁾

Richard R. Schmidt* und Peter Hermentin¹⁾

Fachbereich Chemie, Universität Konstanz,
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 18. November 1978

Aus dem 1 β -Halogen-ribofuranuronsäureester **1** und Mono- und Disacchariden mit primären bzw. sekundären freien Hydroxygruppen werden unter Koenigs-Knorr-Bedingungen hochstereoselektiv α -verknüpfte Di- und Trisaccharide (**2a**–**9a**) synthetisiert. Mit **1** als Baustein werden in zwei Schritten (Knüpfung der glycosidischen Bindung, spezifische Reduktion der Estergruppe) α -(1 → 5)-verknüpfte Oligosaccharide bequem und in hoher Ausbeute erhalten, bei welchen die 2,3-*O*-Isopropylidenschutzgruppe leichter abgespalten wird als bei β -Verknüpfung. Durch Hydrogenolyse und Hydrolyse werden die Schutzgruppen von **2a**–**9a** teilweise oder ganz entfernt und u. a. die ungeschützten Di- und Trisaccharide **3f**, **5f** und **8f** hergestellt. Die Anomerenkonfiguration von *O*-Glycosiden der Ribo- und Lyxofuranose und Derivaten kann aus der chemischen Verschiebung der ¹H-NMR-Signale der Isopropylidengruppen bequem bestimmt werden.

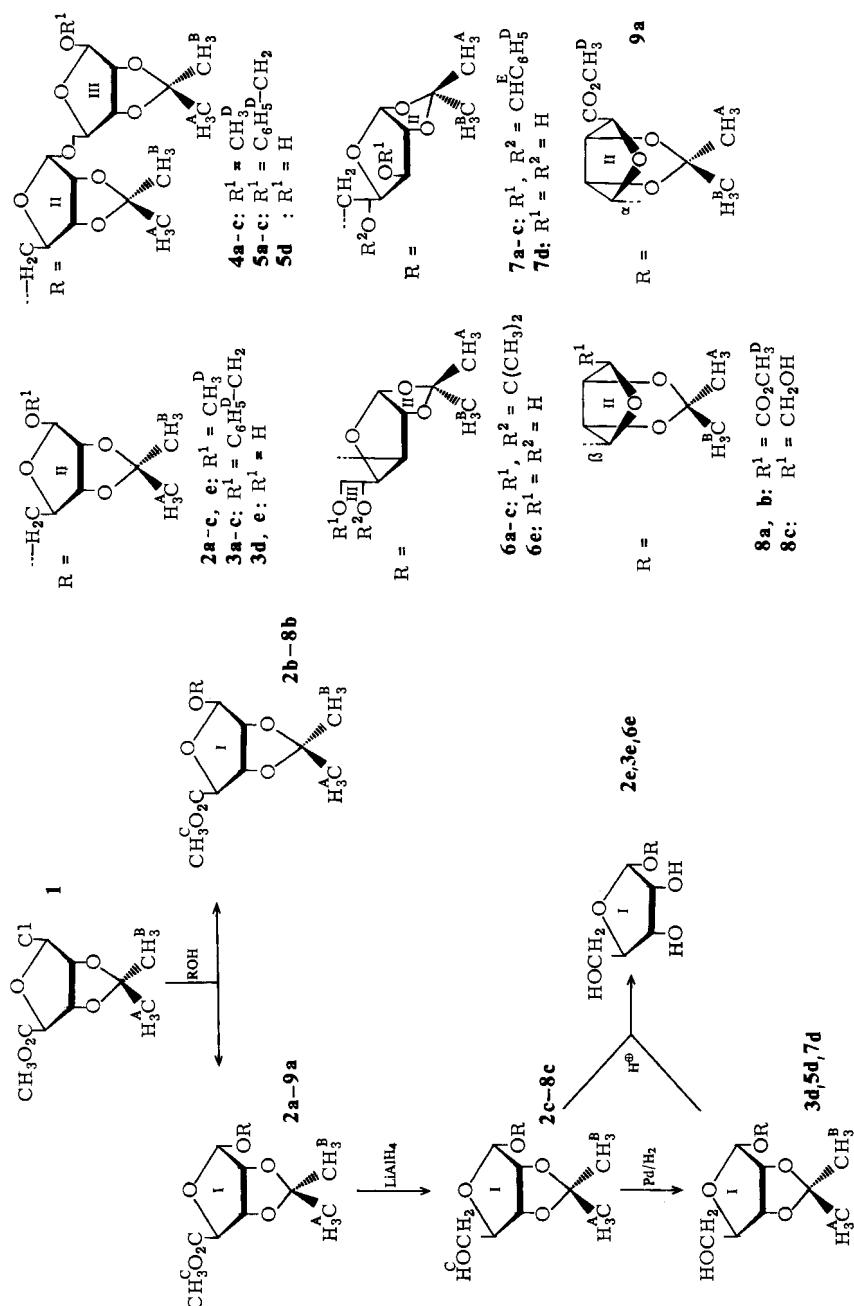
α -Connected Di- and Trisaccharides of D-Ribofuranose¹⁾

1 β -Halogeno-ribofuranuronic acid ester **1** and mono- and disaccharides with primary respectively secondary free hydroxylic groups highly stereoselectively yield α -connected di- and trisaccharides (**2a**–**9a**) under Koenigs-Knorr conditions. **1** is a synthon to effect conveniently and in high yield the synthesis of α -(1 → 5) connected oligosaccharides in two steps (formation of the glycosidic bond, specific reduction of the ester group). The 2,3-*O*-isopropylidene protective group is hydrolyzed more readily with α -glycosides than with β -glycosides. The protective groups of **2a**–**9a** are partly removed by hydrogenolysis and hydrolysis; thereby the unprotected di- and trisaccharides **3f**, **5f**, and **8f** are obtained. The anomeric configuration of *O*-glycosides of ribo- and lyxofuranose and derivatives is easily determined from the ¹H-NMR chemical shift of the isopropylidene groups.

Bei der Synthese komplexer Oligosaccharide war bis vor kurzem vor allem die hochstereoselektive α -*cis*-Verknüpfung ein Problem^{2,3)}. Während bei Pyranosen in den letzten Jahren gute Methoden zur α -Verknüpfung entwickelt werden konnten^{4–9)}, welche zur Zeit intensiv genutzt werden^{10–13)}, steht bei Furanosen eine ähnliche Entwicklung noch aus¹⁴⁾.

A) Synthese von Di- und Trisacchariden

Das kürzlich von uns entwickelte Verfahren zur hochstereoselektiven α -Glycosidierung von D-Ribofuranose¹⁵⁾ wurde nun auf die Synthese α -(1 → 5)-verknüpfter Di- und Trisaccharide der Ribose erfolgreich angewandt. Als Ausgangskomponente wurde das 1 β -Chlor-1-desoxy-D-ribofuranuronsäure-Derivat **1** eingesetzt, welches aufgrund der großen Stabilität leicht zu handhaben ist. **1** kann ohne chromatographische Reinigung



(ganz geringer Anteil an α -Halogenose¹⁾) aus der entsprechenden 1-Hydroxyverbindung erhalten werden¹⁶⁾.

Die Halogenose **1** genügt der Forderung, wonach für eine wirksame α -Glycosidierung die Nachbargruppenbeteiligung einer Schutzgruppe auf der α -Seite an C-2 ausgeschlossen werden muß^{14, 17)}. Vorteilhaft müßte hingegen eine zur Nachbargruppenbeteiligung befähigte Gruppe auf der β -Seite der Halogenose sein^{15, 18)}. Die zunächst vermutete α -dirigierende Nachbargruppenbeteiligung der β -gebundenen Methoxycarbonylgruppe im Verlaufe der Glycosidierungsreaktion¹⁵⁾ konnte zumindest bei der β -Halogenose **1** nicht nachgewiesen werden¹⁾. Die reaktionsmechanistische Untersuchung der auf **1** angewandten Koenigs-Knorr-Methode (unlöslicher Silberkatalysator: Silberoxid; relativ unpolares Lösungsmittel: Chloroform) weist mehr auf einen konzertierten push-pull-Mechanismus¹³⁾ als Erklärung für die hohe Stereoselektivität hin^{1, 19)}. Dabei wird unter Beteiligung des Katalysators aus der thermodynamisch stabileren β -Halogenfuranose das thermodynamisch instabilere invertierte α -Glycofuranosid gebildet^{1, 3, 20)}.

Aus **1** und verschiedenen Monosacchariden mit freien primären und sekundären Hydroxygruppen wurden die α -verknüpften Disaccharide **2a**, **3a**, **6a** und **7a** neben wenig β -verknüpften Disacchariden **2b**, **3b**, **6b** und **7b** (Verhältnis $\approx 10:1$) in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten; s. Tab. 3. Mit 2,3-*O*-Isopropyliden-D-ribofuranuronsäure-methyl-ester als Alkoholkomponente wurden analog die ($1 \rightarrow 1$)-verknüpften Disaccharide **8a**, **8b** und **9a** hergestellt. Das Anomerenverhältnis bezogen auf die eingesetzte Halogenose war mit $\approx 6-7:1$ (**8a** + **9a**:**8b**, s. Tab. 3) nur unwesentlich schlechter. Als Hauptprodukt wurde erwartungsgemäß das α - β -verknüpfte Disaccharid **8a** erhalten. Ein vergleichbares Ergebnis wurde auch erzielt, wenn **1** mit Silberoxid in siedendem Chloroform behandelt wurde.

Bei der Synthese α -($1 \rightarrow 5$)-verknüpfter Trisaccharide (**4a** und **5a**) erwies sich der eingeschlagene Weg als besonders vorteilhaft. Die Estergruppe erfüllt neben der Stabilisierung der glycosidischen Bindung²¹⁾ (s. dazu die Stabilität von **1**) eine Schutzfunktion für das C-5-Atom²²⁾. Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid wurden aus **2a** und **3a** die 5'-ungeschützten Disaccharide **2c** und **3c** praktisch quantitativ erhalten und mit **1** in hoher Ausbeute in die α , α -Trisaccharide **4a** und **5a** übergeführt (s. Tab. 3). Als Nebenprodukte (Verhältnis $\approx 9:1$) wurden die β , α -Trisaccharide **4b** und **5b** erhalten. Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion setzte ebenso wie bei **2a** und **3a** aus der Estergruppe die endständige Hydroxymethylgruppe frei und lieferte aus **4a** – **8a** die Verbindungen **4c** – **8c** in ausgezeichneten Ausbeuten (s. Tab. 3).

Damit reduziert sich diese Methode zur Synthese α -($1 \rightarrow \omega$)-verknüpfter Oligosaccharide auf folgende Reaktionsschritte:

Synthese der Halogen-riburonsäureester-Derivate²³⁾.

Alkoholyse liefert überwiegend α -Saccharide.

Reduktion der Estergruppe führt zur Freisetzung der endständigen Hydroxymethylgruppe.

Die Wiederholung der beiden zuletzt genannten Reaktionsschritte bewirkt eine bemerkenswerte Kettenverlängerung.

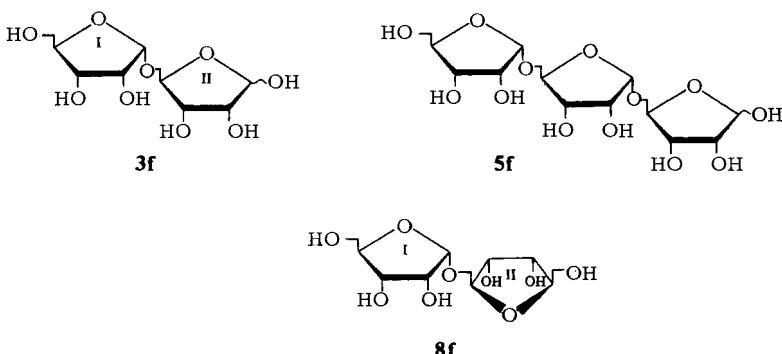
Abspaltung der restlichen Schutzgruppen.

B) Abspaltung der Schutzgruppen

Die noch erforderliche Abspaltung der restlichen Schutzgruppen verlief bei den 1-O-Benzylgruppen (**3c** und **5c**) und bei der Benzylidengruppe (**7c**) in säurefreiem Essigester unproblematisch. Mit Wasserstoff/Palladium-Schwarz wurden praktisch quantitativ die Verbindungen **3d**, **5d** und **7d** erhalten.

Nicht ganz befriedigend hinsichtlich der chemischen Ausbeute verlief die Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppen; teilweise wurde Spaltung der glycosidischen Bindungen beobachtet. Dieser Nachteil wird durch die bequeme Ermittlung der Konfiguration der glycosidischen Bindungen mit Hilfe der Isopropylidengruppen zunächst partiell aufgewogen (s. Abschn. C)²⁴⁾.

Die besten Ergebnisse bei der Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppen wurden mit protonenbeladenem Ionenaustauscher erhalten. Dabei wurde beobachtet, daß die 2,3-O-Isopropylidenschutzgruppen der Ribose bei α -glycosidischer Verknüpfung deutlich schneller abgespalten werden als bei β -glycosidischer Verknüpfung: **2c** lieferte rasch **2e** (weitere Hydrolyse führte jedoch vorwiegend zur Spaltung der (1 → 5)-glycosidischen Bindung). Dieser Effekt, der auf die zur Protonierung günstige räumliche Nähe von vier Ethersauerstoffatomen²⁵⁾ zurückgeführt wird, wurde in geringerem Maße auch bei 1-Hydroxyverbindungen beobachtet. Ursache sollte entsprechend der Anteil an α -Hydroxyverbindung sein. Aufgrund dieses Effektes konnten aus **3d** und **5d** die ungeschützten Di- und Trisaccharide **3f** (neben wenig **3e**) und **5f** erhalten werden. Die bekannte unterschiedliche hydrolytische Labilität der Isopropylidengruppen bei der 1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose²⁶⁾ lieferte entsprechend aus **6c** überwiegend das Disaccharid **6e**. Aus **8c** wurde ebenso mit differenzierter Abspaltungsgeschwindigkeit der Isopropylidengruppen das ungeschützte (1 → 1)-Disaccharid **8f** gewonnen.



C) Spektroskopische Daten, Struktursicherung

Die α - und β -Saccharidverknüpfung bei **2a**–**9a** und **2b**–**8b** konnte bequem aus der chemischen Verschiebung der Isopropylidengruppen abgeleitet werden. Es wurde beobachtet (s. Tab. 1 und 2), daß die *exo*- (CH_3^{α}) und vor allem die *endo*-Methyl-Protonen (CH_3^{β}) bei α -Verknüpfung eine deutliche Tieffeldverschiebung im Vergleich zur β -Verknüpfung erfahren. Dieser bei den Monosacchariden **10a, b**^{1, 27)} und **11a, b**^{1, 15, 19)} zuerst beobachtete Effekt ist kaum beeinflußt von der Carboxylgruppe am C-4-Atom,

Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Daten^{a)}

	H_1^{A}	H_1^{B}	H_1^{A}	H_1^{B}	H_1^{A}	H_1^{B}	$1-\text{H}_{\text{II}}$	$1-\text{H}_{\text{III}}$	H^{C}	H^{D}	$J_{1,2}^{\text{I}}$	$J_{1,2}^{\text{II}}$
2a	1.38	1.58	1.31	1.47	—	—	5.17 ^{e)}	4.93	—	3.80	3.32	3.5–4
3a	1.35	1.58	1.29	1.46	—	—	5.13	5.13	—	3.73	7.27 ^{c)}	0
4a	1.37	1.57	1.37	1.57	1.30	1.47	5.20 ^{e)}	5.0 (mc)	4.95 ($J = 0$)	3.80	3.33	4
5a	1.36	1.58	1.36	1.55	1.30	1.47	5.16	5.01	5.16 ($J = 0$)	3.78	7.33 ^{c)}	0
6a^{d)}	1.33	1.51	1.31	1.51	1.36 u.	1.41	5.38 ^{e)}	5.86 ^{e)}	—	3.81	—	4.03
7a^{d)}	1.37	1.57	1.31	1.48	—	—	5.20 ^{e)}	6.00 ^{e)}	—	3.74	7.34 ^{e)}	4.0
8a	1.36	1.53	1.36	1.49	—	—	5.0 ^{b)}	5.43	—	3.81	3.81 ^{b)}	0
9a	1.37	1.62	1.37	1.62	—	—	5.58 ^{e)}	5.58 ^{e)}	—	3.82	3.82	4
2b	1.32	1.48	1.32	1.48	—	—	5.13	4.93	—	3.74	3.31	0
3b	1.31	1.47	1.31	1.47	—	—	5.17	5.17	—	3.70	7.35 ^{c)}	0
4b	1.33	1.47	1.33	1.55	1.33	1.47	5.15	5.15 ^{b)}	4.93 ($J = 0$)	3.77	3.30	0
5b	1.30	1.47	1.35	1.58	1.30	1.47	5.13	5.13	5.14 ($J = 0$)	3.71	7.32 ^{c)}	0
6b	1.34	1.50	1.34	1.50	1.34 u.	1.42	5.38 ^{e)}	5.90 ^{e)}	—	3.81	—	4.0
7b^{d)}	1.34	1.49	1.34	1.53	—	—	5.20 ^{e)}	6.00 ^{e)}	—	3.74	7.34 ^{c)}	4.0
8b	1.32	1.48	1.32	1.48	—	—	5.63	5.63	—	3.80	3.80	0
2c	1.36	1.59	1.31	1.47	—	—	5.12	5.05	—	2.93	3.32	0
3c	1.35	1.29	1.47	—	—	—	4.99	5.16	—	2.10 ⁱⁱ⁾	7.32 ^{c)}	0
4c	1.35	1.56	1.35	1.56	1.29	1.45	5.03 (mc)	5.03 (mc)	4.93 ($J = 0$)	2.10	3.32	0
5c	1.37	1.60	1.37	1.55	1.30	1.47	5.01 (mc)	5.01 (mc)	5.16 ($J = 0$)	2.42 ^{g)}	7.34 ^{c)}	0
6c	1.35	1.51	1.35	1.51	1.35 u.	1.42	5.26	5.90 ^{e)}	—	2.45 ⁱⁱ⁾	—	4.0
7c	1.37	1.58	1.33	1.51	—	—	5.10	6.03 ^{e)}	—	2.17 ^{g)}	7.43 ^{c)}	4.0
8c^{d)}	1.37	1.53	1.33	1.47	—	—	5.33	5.32	—	—	—	0
3d	1.37	1.58	1.33	1.48	—	—	5.1 (mc)	5.31	—	—	—	0
5d	1.37	1.57	1.37	1.57	1.37	1.50	5.1 (mc)	5.1 (mc)	5.34	—	—	0
7d	1.37	1.57	1.48	—	—	—	5.16	5.98 ^{e)}	—	—	—	4

Tab. 1 (Fortsetzung)

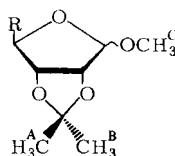
	H_i^A	H_i^B	H_{ii}^A	H_{ii}^B	H_{iii}^A	H_{iii}^B	$1-H_i$	$1-H_{ii}$	$1-H_{iii}$	H^C	H^D	$J_{1,2}^I$	$J_{1,2}^H$
2e	—	—	1.33	1.48	—	—	5.03	4.98	—	—	3.37	^{b)}	0
3e^{k)}	—	—	1.34	1.48	—	—	5.12	5.42	—	—	—	4	0
6e^{k,i)}	—	—	1.30	1.45	—	—	5.20 ^{e)}	5.90 ^{e)}	—	—	—	4.03	3.81
3f^{k)}	—	—	—	—	—	—	5.08 ^{e)}	5.19	—	—	—	3.5–4	0
8f^{m)}	—	—	—	—	—	—	5.31 ^{e)}	5.22	—	—	—	4	0

^{a)} In $CDCl_3$; δ-Skala, innerer Standard Tetramethylsilan; H^A , H^B (s, 3 H); Kopplungskonstanten in Hz.^{b)} Aus dem Spektrum nicht eindeutig zu ermitteln. — ^{c)} (mc, 5 H).^{d)} FT-90-MHz-Spektrum, Zuordnung von H_{ii}^A durch Vergleich mit dem 1H -NMR-Spektrum von 1,2:5,6-Di-O-isoproyliden-α-D-glucofuranosid.^{e)} (d, 1 H). — ^{f)} H^B : 6.00 (s, 1 H). — ^{g)} (s, 1 H).^{h)} Zuordnung von H_i^B und H_{ii}^B durch Vergleich mit dem 1H -NMR-Spektrum von 3,5-O-Benzyliden-1,2-O-isopropyliden-α-D-ribofuranosid.ⁱ⁾ (t, 1 H). — ^{j)} In CD_3OD . — ^{k)} FT-90-MHz-Spektrum. — ^{m)} In D_2O .Tab. 2. 1H -NMR-Daten der Methylprotonen der Verbindungen **10a, b – 13a, b^{a)}**

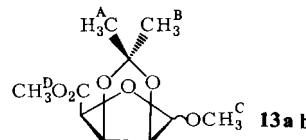
	H^A	H^B	H^C	H^D
10a	1.38	1.58	3.60	3.84
11a	1.37	1.57	3.57	2.99; 3.15
12a	1.36	1.58	3.49	1.30 ^{b)}
13b	1.35	1.52	3.68	3.84
10b	1.33	1.48	3.41	3.78
11b	1.35	1.50	3.30	2.96; 3.19
12b	1.32	1.48	3.35	1.29 ^{b)}
13a	1.32	1.44	3.40	3.85

^{a)} In $CDCl_3$, δ-Skala, innerer Standard Tetramethylsilan. — ^{b)} (d, 3 H).

wie durch Vergleich mit den ^1H -NMR-Daten der 5'-Desoxyribose-Derivate **12a, b** gezeigt wird^{1, 19)}. Außerdem wird bei den Lyxuronsäure-Derivaten **13a, b**^{1, 28)} umgekehrt derselbe Effekt beobachtet. Der Vergleich der Daten von Tab. 2 mit den entsprechenden Daten von **2a – 9a bzw. 2b – 8b** in Tab. 1 zeigt die Zuverlässigkeit dieser Methode, zumindest dann, wenn beide Anomeren vorhanden sind. In allen Beispielen ist außerdem die Differenz der chemischen Verschiebung der Isopropyliden-Methylprotonen bei α -Verknüpfung größer als bei β -Verknüpfung.



- 10a, b:** R = CO₂CH₃^D
11a, b: R = CON(CH₃^D)₂
12a, b: R = CH₃^D
 a: α -Konfiguration
 b: β -Konfiguration



Die Tieffeldverschiebung der Methylprotonen bei α -verknüpften Glycosiden und Sacchariden wird auf die Anisotropie des Sauerstoffatoms an C-1 zurückgeführt. Dieses Kriterium zur Konfigurationszuordnung von 2,3-O-isopropylidienierten O-Glycofuranosiden ist nach den bisherigen Untersuchungen zuverlässiger als die Imbachschen Regeln²⁹⁾ für die Konfigurationszuordnung von 2,3-O-isopropylidienierten Nucleosiden (N-Glycofuranosiden), welche auf einer unterschiedlichen Verschiebungsdifferenz der Methylsignale durch den Einfluß der heterocyclischen Basen beruhen. Die große Variationsbreite bei den heterocyclischen Basen führt zu Abweichungen von diesen Regeln^{30, 31)}.

Auch die Methylprotonen von Methyl-ribofuranosiden und -lyxofuranosiden erfahren in Abhängigkeit von ihrer Lage zur 2,3-O-Isopropylidenschutzgruppe eine deutliche Beeinflussung der chemischen Verschiebung (s. Tab. 2), welche zur Konfigurationsaufklärung herangezogen werden könnte. Bei den α - und β -verknüpften Sacchariden **2a – 5a**, **7a** und **2b – 5b**, **7b** ist dieses Kriterium jedoch nicht anwendbar, da entsprechend die chemischen Verschiebungen der C-5-Methylenprotonen erforderlich sind. Diese sind jedoch nicht bequem aus den NMR-Spektren zu ermitteln.

Aus den ^1H -NMR-Daten (Tab. 1) folgt, daß durch die Reduktion und die Hydrogenolyse die Konfiguration der Saccharidverknüpfung bei **2c – 8c** und **3d, 5d, 7d** nicht beeinflußt wird. Ebenso wird durch die Spektren gestützt, daß bei der Hydrolyse von **2c** und **3d** bevorzugt die am α -verknüpften Ribosering I befindliche 2,3-O-Isopropylidengruppe unter Bildung von **2e** und **3e** abgespalten wird. Analog wird die Bildung von **6e** aus **6c** bestätigt. Bei diesen hydrolytischen Schutzgruppenabspaltungen wurden Isomerisierungen an den Saccharidbindungen weder chromatographisch noch ^1H -NMR-spektroskopisch beobachtet. Es kann somit davon ausgegangen werden, daß die unter analogen Hydrolysebedingungen gewonnenen, chromatographisch einheitlichen Di- und Trisaccharide **3f**, **5f** und **8f** α -verknüpft sind. Die in Tab. 1 aufgeführten Kopplungskonstanten $J_{1,2}$ für **3f** und **8f** stützen diese Annahme.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden gereinigt. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Metallblock. – $^1\text{H-NMR}$ -Daten: Bruker HX 90 und Varian T 60. – Säulenchromatographie: Kieselgel (Fa. Mackerey & Nagel, Korngröße 0.05–2 mm) oder „Lobar-Fertigsäulen“ (Fa. Merck, Größe B und C mit Li Chroprep Si 60, Korngröße 63–125 μm). – Dünnschichtchromatographie: Kieselgel-Fertigfolien (Fa. Mackerey & Nagel, Polygram Sil G/u₂₅₄, Schichtdicke 0.25 mm).

1 β -Chlor-1-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranuronsäure-methylester (1) wurde aus 2,3-O-Isopropyliden- β -D-ribofuranuronsäure-methylester mit Thionylchlorid erhalten¹⁶⁾.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Saccharide **2a**–**9a**, **2b**–**8b**: 1.2 mmol Alkoholkomponente ROH wurden mit 9.25 mg Silberoxid und 1.26 g Calciumsulfat-Drierite (bei 210 °C 30 h i. Hochvak. getrocknet) in 5 ml absol. Chloroform 10 min gerührt und dann mit 1 mmol Halogenose 1 in 5 ml absol. Chloroform versetzt. Es wurde 5 d bei Raumtemp. im Dunkeln gerührt, anschließend abfiltriert, der Rückstand viermal mit je 4 ml Chloroform nachgewaschen, das Filtrat eingeengt und das Reaktionsgemisch mit Lobarfertigsäulen getrennt. Als Laufmittel wurde Toluol/Aceton = 9:1 (**2a**, **b**; **3a**, **b**; **5a**, **b**), = 85:15 (**4a**, **b**), = 93:7 (**6a**, **b**; **7a**, **b**), = 91.5:8.5 (**8a**, **8b**, **9a**) eingesetzt: Analytische Daten s. Tab. 3.

Vorschrift zur Darstellung der Disaccharide **8a**, **8b** und **9a** mit Silberoxid: 500 mg (2.11 mmol) 1 und 1.95 g (8.44 mmol) Silberoxid (50 h i. Hochvak. bei Raumtemp. getrocknet) wurden in 15 ml absol. Chloroform 20 h bei 75–80 °C im Dunkeln gerührt. Es wurde abfiltriert, der Rückstand viermal mit je 5 ml Chloroform gewaschen, das Filtrat eingeengt und das Produktgemisch säulenchromatographisch (Kieselgel, Toluol:Aceton = 91.5:8.5) getrennt. Ausb. 535 mg (61%) **8a**, 95 mg (11%) **8b** und 190 mg (22%) **9a**; analytische Daten s. Tab. 3.

Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Estergruppen – Herstellung der Verbindungen **2c**–**8c**: Zu 1 mmol Lithiumaluminiumhydrid in 2 ml absol. Ether wurde 1 mmol **2a**–**7a** bzw. 0.5 mmol **8a** in absol. Ether (**2a**, **4a**, **5a** = 5 ml; **3a**, **6a** = 10 ml; **7a** = 80 ml, **8a** = 20 ml) bei Raumtemp. innerhalb von 20 min getropft. Nach 4 h wurde auf 0 °C gekühlt und langsam mit 2 ml Eiswasser versetzt. Nach 10 min wurde der Niederschlag durch Zutropfen von 0.5 ml 10proz. Schwefelsäure gelöst, überschüssige Schwefelsäure nach 5 min mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, dann fünfmal (bei **8c** achtmal) mit 15 ml Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen mit 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Mit Ausnahme von **6c** wurde analysenreines Produkt erhalten. Im Falle von **6c** wurde ein Beiprodukt mit R_F = 0.24 (DC: Kieselgel, Toluol:Aceton = 7:3) säulenchromatographisch (Kieselgel, Toluol:Aceton = 7:3) abgetrennt. Analytische Daten s. Tab. 3.

Hydrogenolytische Abspaltung der Benzyl- bzw. Benzylidenschutzgruppen – Herstellung der Verbindungen **3d**, **5d** und **7d**: Zur Hydrierung von **3c**, **5c** und **7c** wurden 800 mg Palladium-Schwarz in 10 ml Essigester (destilliert über Phosphorpentoxid; bei **7c** wurde außerdem mit 10 ml 5proz. Natriumcarbonatlösung geschüttelt, mit Calciumchlorid getrocknet und destilliert) mit Wasserstoff gesättigt, 1 mmol **3c**, **5c** bzw. **7c** in 18 ml Essigester zugesetzt und bei Raumtemp. hydriert. Nach beendeter Reaktion (DC-Test) wurde der Katalysator abfiltriert und mit 70 ml Essigester gewaschen.

Bei **3d** und **5d** wurde mit 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttet und anschließend die Natriumhydrogencarbonatlösung zweimal mit je 30 ml Essigester gewaschen. Außerdem wurde bei **5d** noch mit 30 ml gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttet, um eine geringe Verunreinigung mit R_F = 0.02 (DC, Kieselgel, Toluol:Aceton = 7:3) zu entfernen.

Bei **7d** wurde die Esterphase mit 30 ml gesättigter Natriumchloridlösung ausgeschüttet und die wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Essigester nachgewaschen. Die vereinigten Essigesterphasen

Tab. 3. Analytische Daten der hergestellten Di- und Trisaccharide

Hergestellte Di- und Trisaccharide	Ausb. ^{a)} [%]	Schmp. ^{b)} [°C]	σ_{546}^{20} [Grad]	C [g/100 ml]	R_F Lauf- mittel ^{c)}	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H
Methyl-O-(2,3-O-isopropyliden- α - und - β -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow 5)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (2a u. 2b)	2a: 87 2b: 9	57 83-84	-21.4 -53.3	2.183 ^{d)} 0.394 ^{d)}	0.50 B:A = 17:3 0.67 B:A = 17:3	$C_{18}H_{28}O_{10}$ (404.4)	Ber. 53.46 6.98 Gef. 53.27 6.89
Benzyl-O-(2,3-O-isopropyliden- α - und - β -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow 5)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (3a u. 3b)	3a: 83 3b: 8	93 56-58	-36.2 -120.3	2.150 ^{d)} 0.206 ^{d)}	0.46 B:A = 9:1 0.66 B:A = 9:1	$C_{22}H_{32}O_{10}$ (480.5)	Ber. 59.99 6.71 Gef. 60.04 6.61
Methyl-O-(2,3-O-isopropyliden- α - und - β -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow 5)-O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (4a u. 4b)	4a: 77 4b: 8	Öl Öl	+9.2 +9.2	1.489 ^{d)} 1.489 ^{d)}	0.38 B:A = 17:3 0.43 B:A = 17:3	$C_{22}H_{40}O_{14}$ (576.6)	Ber. 54.16 6.99 Gef. 54.33 7.28
Benzyl-O-(2,3-O-isopropyliden- α - und - β -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow 5)-O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (5a u. 5b)	5a: 76.5 5b: 8.5	Öl Öl	-13.1 -13.1	2.341 ^{d)} 2.341 ^{d)}	0.29 B:A = 9:1 0.40 B:A = 9:1	$C_{32}H_{44}O_{14}$ (652.7)	Ber. 58.89 6.80 Gef. 59.10 6.85
O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 6)-O-(2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 6)-O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 3)-1,2,5,6-di-furanosyluronsäure-methylester (6a u. 6b)	6a: 63.5 6b: 6	Öl Öl	+13.2 -55.3	1.525 ^{d)} 1.237 ^{d)}	0.33 T:A = 9:1 0.41 T:A = 9:1	$C_{21}H_{32}O_{11}$ (460.5)	Ber. 54.77 7.00 Gef. 54.80 6.99
O-(2,3-O-isopropyliden- α - und - β -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow 6)-3,5-O-benzylidene-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (7a u. 7b)	7a: 75.5 7b: 8	14.1 50-53	+31.5 -27.4	1.819 ^{d)} 0.285 ^{d)}	0.28 T:A = 9:1 0.52 T:A = 9:1	$C_{22}H_{32}O_{11}$ (508.5)	Ber. 54.73 7.14 Gef. 54.90 6.34
O-(2,3-O-isopropyliden- α - und - β -D-ribofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow 1)-2,3-O-isopropyliden- β - und - α -D-ribofuranosiduronsäure-methylester (8a, 8b u. 9a)	8a: 66 8b: 12.5 9a: 22	64-66 128-129 e)	-67.2 -134.5 +41.6	1.592 ^{d)} 0.770 ^{d)} 0.901 ^{d)}	0.33 T:A = 9:1 0.49 T:A = 9:1 0.18 T:A = 9:1	$C_{18}H_{26}O_{11}$ (418.4)	Ber. 51.67 6.26 Gef. 51.76 6.26 Gef. 51.51 6.20 Gef. 51.59 6.17

Tab. 3 (Fortsetzung)

Hergestellte Di- und Trisaccharide	Ausb. ^{a)} [%]	Schmp. ^{b)} [°C]	$\alpha_{D}^{20}_{546}$ [Grad]	C [g/100 ml]	R_F Lauf- mittel ^{c)}	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H
Methyl-O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (2c)	95	Öl	-7.3	1.528 ^{d)}	0.41 T:A = 7:3	$C_{17}H_{28}O_9$ (376.4)	Ber. 54.25 7.50 Gef. 54.22 7.40
Benzyl-O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (3c)	95	100	-32.5	1.925 ^{d)}	0.55 B:A = 7:3	$C_{22}H_{32}O_9$ (452.5)	Ber. 61.05 7.13 Gef. 61.14 7.14
Methyl-O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (4c)	94	106	+20.8	0.255 ^{d)}	0.38 T:A = 7:3	$C_{25}H_{40}O_{13}$ (548.6)	Ber. 54.73 7.35 Gef. 54.72 7.37
Benzyl-O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (5c)	96.5 e)		-4.0	1.931 ^{d)}	0.46 B:A = 7:3	$C_{31}H_{44}O_{13}$ (624.7)	Ber. 59.61 7.10 Gef. 59.40 7.10
O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 3)-1,2,5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucouranose (6c)	88	106 - 107	+41.6	2.044 ^{d)}	0.49 T:A = 7:3	$C_{20}H_{32}O_{10}$ (432.5)	Ber. 55.55 7.46 Gef. 55.58 7.38
O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 6)-3,5-O-benzyliden-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucouranose (7c)	100	140 - 141	+40.8	1.643 ^{d)}	0.42 T:A = 7:3	$C_{24}H_{32}O_{10}$ (480.5)	Ber. 59.98 6.71 Gef. 59.93 6.52
O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 1)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (8c)	93	Öl	-22.7	2.329 ^{d)}	0.24 T:A = 7:3	$C_{16}H_{26}O_9$ (362.4)	Ber. 53.03 7.23 Gef. 52.86 7.23

Tab. 3 (Fortsetzung)

Hergestellte Di- und Trisaccharide	Ausb. ^{a)} [%]	Schmp. ^{b)} [°C]	$\alpha_{D}^{20}_{546}$ Grad	C [g/100 ml]	R_F Lauf- mittel ^{c)}	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H
O-(2,3-O-Isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranose (3d)	100	Öl	+18.8	0.791 ^{d)}	0.30 B:A = 7:3	$C_{16}H_{26}O_9$ (362.4)	Ber. 53.03 7.23 Gef. 53.33 7.33
O-(2,3-O-Isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-O-(2,3-O-isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranose (5d)	82	111 - 112	+29.5	0.770 ^{d)}	0.20 T:A = 7:3	$C_{24}H_{38}O_{13}$ (534.6)	Ber. 53.93 7.17 Gef. 54.01 7.29
O-(2,3-O-Isopropyliden- α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 6)-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (7d)	98	121 - 123	+39.4	1.031 ^{e)}	0.26 T:A = 1:1	$C_{17}H_{28}O_{10}$ (392.4)	Ber. 52.04 7.19 Gef. 52.18 7.26
Methyl-O-(α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranosid (2e)	50	Öl	+11.4	1.198 ^{f)}	0.75 B:A:M = 2:2:1	$C_{14}H_{24}O_9$ (356.4)	Ber. 49.99 7.19 Gef. 50.08 7.21
O-(α -D-Ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-2,3-O-isopropyliden-D-ribose (3e) ^{g)}				0.66 C:M = 3:1			
O-(α -D-Ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-D-ribose (3f)	60	Öl	+64.8 ^{k)}	1.164 ^{e)}	0.22 C:M = 3:1	$C_{10}H_{18}O_9$ (282.3)	Ber. 42.55 6.43 Gef. 42.58 6.57
O-(α -D-Ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-O-(α -D-ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 5)-D-ribose (5f)	41	e)	+122.6 ^{k)}	1.343 ^{e)}	0.14 C:M = 3:1	$C_{15}H_{26}O_{13}$ (414.4)	Ber. 43.48 6.32 Gef. 43.72 6.38
O-(α -D-Ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 3)-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (6e)	40	Öl	+68.1	1.931 ^{e)}	0.45 C:M = 3:1	$C_{14}H_{24}O_{10}$ (352.4)	Ber. 47.72 6.87 Gef. 47.74 6.92
O-(α -D-Ribofuranosyl)-(1 \rightarrow 1)- β -D-ribofuranosid (8f)	36	180 - 182 ^{h)}	+56.4	0.934 ^{j)}	0.23 C:M = 3:1	$C_{10}H_{18}O_9$ (282.3)	Ber. 42.55 6.43 Gef. 42.64 6.38

^{a)} Isolierte Ausbeuten. — ^{b)} Umkristallisation aus Petrolether (40 - 60 °C).

^{c)} Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel A = Aceton, B = Benzol, C = Chloroform, M = Methanol, T = Toluol.

^{d)} In Chloroform [g/100 ml]. — ^{e)} Hygroskopisches Festprodukt. — ^{f)} Substanz nicht weiter charakterisiert. — ^{g)} In Methanol (g/100 ml).

^{h)} Umkristallisation aus Isopropylalkohol. — ⁱ⁾ In Wasser (g/100 ml). — ^{j)} Mutarotation wurde innerhalb 1 h nicht beobachtet.

wurden über Calciumchlorid getrocknet, filtriert und eingeengt. Die erhaltenen Produkte waren analysenrein. Analytische Daten s. Tab. 3.

Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppen – Herstellung der Verbindungen 2e, 3e, 3f, 5f, 6e und 8f: Je 1 mmol 2c, 3d, 5d, 6c bzw. 8c wurde in 12 ml Aceton gelöst und pro Isopropyliden-gruppe ca. 3 g Amberlite IR 120 in der H⁺-Form (neutral gewaschen) feucht zugesetzt, weitere 12 ml Wasser zugesetzt und 6 h (2c), 28 h (3d), 20 h (5d) bzw. 24 h (6c, 8c) bei Raumtemp. schwach gerührt. Es wurde abfiltriert, fünfmal mit je 3 ml Aceton und je 3 ml Wasser pro Gramm Amberlite nachgewaschen, das Lösungsmittel abgezogen und 14 h i. Hochvak. getrocknet.

Isoliert wurden die Reaktionsprodukte wie folgt (analytische Daten s. Tab. 3):

2e: Das Reaktionsgemisch aus 2c wurde chromatographisch (Kieselgel, Benzol:Aceton:Me-thanol = 2:2:1) aufgetrennt. Im Elutionsmittel gelöstes Kieselgel wurde durch dreitägiges Aufbewahren des chromatographisch erhaltenen Produktes in 3 ml Chloroform ausgefällt und abfiltriert. Ausb. 170 mg analysenreines 2e.

3e und 3f: Das Reaktionsgemisch aus 3d wurde chromatographisch (Kieselgel, Chloroform:Me-thanol = 3:1) getrennt. Zur Isolierung von 3f wurde das Rohprodukt aus 3d in siedendem Ethanol gelöst und heiß filtriert. 3f schied sich beim Abkühlen auf Raumtemp. als zähes Öl ab; die Ethanolphase wurde abgetrennt und das Öl 24 h i. Hochvak. von Lösungsmittelpuren befreit.

5f: Das Reaktionsgemisch aus 5d wurde aus absol. Isopropylalkohol umkristallisiert, zur Filtration wurde die heiße Lösung durch ein dichtes Wattefilter gepreßt.

6e: Das Reaktionsgemisch aus 6c wurde chromatographisch (Kieselgel, Chloroform:Me-thanol = 3:1) aufgetrennt. Im Elutionsmittel gelöstes Kieselgel wurde durch dreitägiges Schütteln des chromatographisch erhaltenen 6e in 12 ml absol. Essigester ausgefällt, die Lösung durch ein dichtes Wattefilter gepreßt und das Lösungsmittel zum Schluß i. Hochvak. abgezogen.

8f: Das Reaktionsgemisch aus 8c lieferte 8f wie für 5f beschrieben.

Literatur

- ¹⁾ P. Hermentin, Dissertation Univ. Stuttgart, in Vorbereitung.
- ²⁾ J. C. Jacquinet und P. Sinay, J. Org. Chem. **42**, 720 (1977).
- ³⁾ Übersichtsartikel: G. Wulff und G. Röhle, Angew. Chem. **86**, 173 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 157 (1974); C. Schuerch, Acc. Chem. Res. **6**, 184 (1973), und dort zit. Lit.
- ^{4a)} R. U. Lemieux, Y. Ito, K. James und T. L. Nagabushan, Canad. J. Chem. **51**, 7 (1973). –
- ^{4b)} R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick und K. James, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4056 (1975); P. A. Gent und R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1974**, 1446.
- ⁵⁾ J. R. Pougy und P. Sinay, Tetrahedron Lett. **1976**, 4073.
- ⁶⁾ H. Paulsen und W. Stenzel, Angew. Chem. **87**, 547 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 558 (1975).
- ⁷⁾ B. Helferich, W. M. Müller und S. Karbach, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1514.
- ⁸⁾ K. Igarashi, J. Irisawa und T. Houma, Carbohydr. Res. **39**, 341 (1975).
- ⁹⁾ R. R. Schmidt und R. Angerbauer, Angew. Chem. **89**, 822 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 783 (1977); R. Angerbauer, Dissertation Univ. Konstanz, in Vorbereitung.
- ¹⁰⁾ R. U. Lemieux und H. Driguez, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4063, 4069 (1975).
- ¹¹⁾ H. Paulsen und W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2334, 2348 (1978); H. Paulsen, C. Kolar und W. Stenzel, ebenda **111**, 2358, 2370 (1978).
- ¹²⁾ S. David, A. Lubineau und J. M. Vatèle, J. C. S. Chem. Commun. **1978**, 535.
- ¹³⁾ J. R. Pougy, J. C. Jacquinet, M. Nassr, D. Duchet, M. L. Milat und P. Sinay, J. Am. Chem. Soc. **99**, 6762 (1977).
- ¹⁴⁾ P. A. J. Gornin, Canad. J. Chem. **40**, 275 (1962).
- ¹⁵⁾ R. R. Schmidt und P. Hermentin, Angew. Chem. **89**, 58 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 48 (1977).
- ¹⁶⁾ R. R. Schmidt, K.-H. Jung und P. Hermentin, Chem. Ber. **111**, 3311 (1978).
- ¹⁷⁾ G. M. Teuer, R. S. Wright und H. G. Khorana, J. Am. Chem. Soc. **79**, 441 (1957); G. R. Barker, I. C. Gillam, P. A. Lord, T. Douglas und J. W. Spoors, J. Chem. Soc. **1960**, 3885; R. Barker und H. G. Fletcher jr., J. Org. Chem. **26**, 4605 (1961).

- ¹⁸⁾ R. R. Schmidt und P. Hermentin, The 8th International Symposium on Carbohydrate Chemistry, August 1976, Kyoto, Japan.
- ¹⁹⁾ R. R. Schmidt und P. Hermentin, Veröffentlichung in Vorbereitung.
- ²⁰⁾ H. Ohrai und S. Emoto, J. Org. Chem. **42**, 1951 (1977).
- ²¹⁾ R. R. Schmidt, U. Schloz und D. Schwille, Chem. Ber. **101**, 590 (1968).
- ²²⁾ R. R. Schmidt, R. Machat und U. Schloz, Chem. Ber. **106**, 1256 (1973), und dort zit. Lit.
- ²³⁾ Übertragung dieses Prinzips auf Halogen-glucuronsäureester: E. Rücker, Untersuchungen zur Dissertation, Univ. Konstanz; R. R. Schmidt und E. Rücker, Veröffentlichung in Vorbereitung.
- ²⁴⁾ Die Synthese einer zu **1** analogen Verbindung mit besser abspaltbaren Schutzgruppen wurde durchgeführt: R. R. Schmidt und K. H. Jung, Veröffentlichung in Vorbereitung.
- ²⁵⁾ Die bevorzugten Konformationen sind E_0 und 1T_O ; s. Lit.¹⁾ und ¹⁶⁾.
- ²⁶⁾ F. Fischer und R. Schiene, J. Prakt. Chem. **22**, 39 (1963).
- ²⁷⁾ Herstellung von **10a**: R. R. Schmidt, D. Heermann und K. H. Jung, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1856.
- ²⁸⁾ P. Hermentin und R. R. Schmidt, Veröffentlichung in Vorbereitung.
- ²⁹⁾ I. L. Imbach, Ann. N. Y. Acad. Sci. **255**, 177 (1975); B. Rayner, C. Tapiero und I. L. Imbach, Carbohydr. Res. **47**, 195 (1976).
- ³⁰⁾ M. J. Robins und M. MacCoss, J. Am. Chem. Soc. **99**, 4654 (1977).
- ³¹⁾ P. Fischer, G. Lösch und R. R. Schmidt, Tetrahedron Lett. **1978**, 1505; G. Lösch, Dissertation Univ. Stuttgart, 1978.

[435/78]