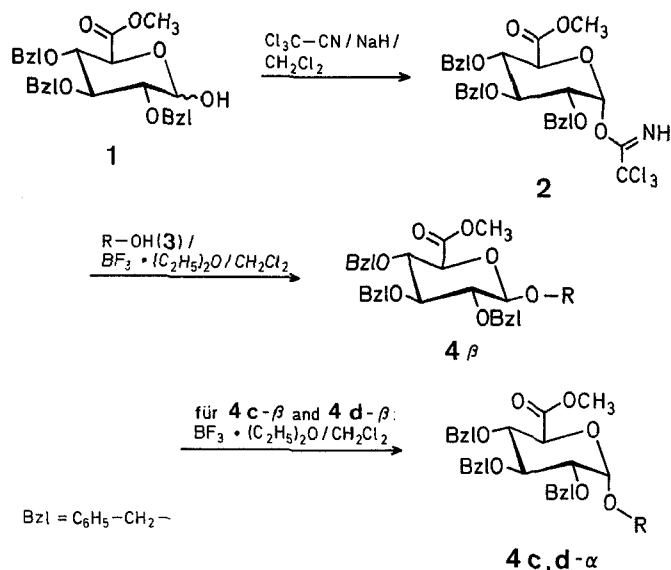
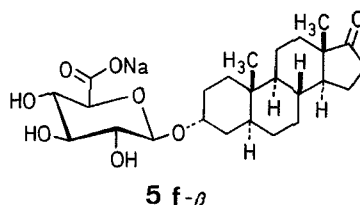


Die Umsetzungen von **2** mit Methanol (**3a**), 4-Nitrophenol (**3b**), verschiedenen Steroid-Alkoholen (**3c-f**) und zwei Glucose-Derivaten (**3g, h**) zu den Glykosiden **4a-f-β** und den Disacchariden **4g-β** und **4h-β** zeigen die allgemeine Anwendbarkeit dieser Methode.



Die Strukturen der erhaltenen neuen Verbindungen **4b-f, h-β** wurden durch die $^1\text{H-N.M.R.}$ -Daten gesichert. Außerdem wurden die Verbindungen **4c-β** und **4d-β** säure-katalysiert zu den α -Anomeren **4c-α** bzw. **4d-α** isomerisiert. Verbindung **4f-β** wurde durch Debenzylierung und Hydrolyse in das bekannte Androsteryl- β -D-glucuronat (**5f-β**)⁸ übergeführt.



Einfache Synthese von β -D-Glucopyranosyluronaten¹

Richard R. SCHMIDT, Gerhard GRUNDLER

Fakultät Chemie, Universität Konstanz, Postfach 5560, D-7750 Konstanz, Germany

Die hoch-stereoselektive Bildung der glykosidischen und saccharidischen Bindung ohne Verwendung von Halogenosen und ohne Schwermetallsalz-Katalyse ist für die Durchführung effizienter Glykosid-, Di- und Oligosaccharid-Synthesen unerlässlich. Die direkte 1-O-Alkylierung von Kohlenhydraten² und vor allem die direkte Synthese von α - oder β -Glykosylimidaten³ sind Methoden zur Lösung dieses Problems. In dieser Arbeit wird gezeigt, wie die biologisch wichtigen β -D-Glucopyranosyluronate bequem in sehr guten chemischen und stereochemischen Ausbeuten erhalten werden können.

Der leicht zugängliche 2,3,4-Tri-O-benzyl-D-glucopyranuronsäure-methylester (**1**)^{5,6} liefert mit Trichloroacetonitril und Base praktisch quantitativ das α -Imidat **2**. Erwartungsgemäß ist die Reaktivität der glykosidischen C—O-Bindung im α -Imidat des Uronats **2** geringer als beim entsprechenden α -Imidat der 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose⁷, weshalb mit molaren Mengen Essigsäure nur noch eine langsame Umsetzung zum β -Acetyl-glucopyranosid erfolgt. Die Bortrifluorid-katalysierte Abspaltung der Imidat-Gruppe erfolgt jedoch bei tiefen Temperaturen sehr rasch und in Anwesenheit von Hydroxy-Gruppen hoch β -diastereoselektiv unter Bildung von Glykosiden. [Bei Raumtemperatur wird im allgemeinen auch die Bildung des β -Anomers in geringem Umfang beobachtet.]

O-(2,3,4-Tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl-uronsäure-methylester)-trichloroacetimidat (**2**):

Zu einer Lösung von 2,3,4-Tri-O-benzyl-D-glucopyranuronsäure-methylester (**1**; 478 mg, 1 mmol) und Trichloroacetonitril (1.0 ml, 10 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (10 ml) gibt man bei Raumtemperatur unter Rühren Natriumhydrid (19 mg, 0.7 mmol). Nach 15 min wird das Gemisch durch eine Glasfritte abgesaugt, das Solvens im Vakuum entfernt, das zurückbleibende Öl in Petrolether/Ethyl-acetat (7/3) durch eine kurze Kieselgel-Säule (3 $\times$ 2.5 cm) filtriert und das Solvens entfernt; Ausbeute: 617 mg (98%) **2** als farbloses Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +45.2° (c 1, Chloroform); T.L.C. an Kieselgel (Petrolether/Ethyl-acetat), R_f : 0.64.

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{NO}_7$	ber.	C 57.84	H 4.86	Cl 17.07	N 2.25
(622.9)	gef.	58.05	4.98	16.88	2.27

I.R. (KBr): $\nu = 3320$ (NH); 1752 (C=O); 1672 cm^{-1} (C=N).

$^1\text{H-N.M.R.}$ ($\text{CDCl}_3/\text{TMS}_{\text{int}}$): $\delta = 6.55$ (d, 1 H, 1-H, $J_{1,2} = 3.8$ Hz); 4.43 (d, 1 H, 5-H, $J_{4,5} = 10.1$ Hz); 3.85 (dd, 1 H, 2-H); 3.9–4.2 (m, 2 H, 3-H und 4-H); 3.70 (s, 3 H, COOCH_3); 8.70 ppm (s, 1 H, NH).

Umwandlung der Verbindungen **2** in die Glykoside **4**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die Verbindung **2** (1.0 bzw. 1.2 mmol) und die Hydroxy-Verbindung **3** (1 mmol) werden in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und die Lösung unter Ausschluß von Feuchtigkeit auf die Reaktionstemperatur (Tabelle 1) abgekühlt. Dann läßt man eine Lösung von Bortrifluorid-etherat (25 mg, ~ 0.2 mmol) in Dichlormethan (1 ml) innerhalb von 20 min unter Rühren zutropfen. Nach beendeter Reaktion wird das kalte Gemisch zunächst mit festem Natrium-hydrogencarbonat (0.5 g

Tabelle 1. Glucuronatglycoside (4)

4	Formel	Reaktions- bedingungen	Verhältnis 3:2	Aus- beute ^a [%]	F [°C]	R _f ^b	[α] ₅₇₈ ²⁵ (c 1, Chloro- form)	Summenformel ^c bzw. [α] aus Literatur
4a-β		30 min/−20°C	1:1	86	^d	0.55 (1/1)	+ 0.80°	[α] _D ²⁴ : −1° (c 1.05, Chloroform) ⁵
4b-β		2 h/−20°C	1:1	88	^d	0.69 (7/3)	−37.8°	C ₃₄ H ₃₃ NO ₉ (599.6)
4c-β		1.5 h/−15°C	1:1.2	91	155°	0.77 (7/3)	−11.2°	C ₅₅ H ₇₄ O ₇ (847.2)
4d-β		2 h/−25°C	1:1.2	92	136°	0.51 (9/1)	−12.2°	C ₅₇ H ₇₈ O ₇ (875.2)
4e-β		1.5 h/−25°C	1:1.2	86	^d	0.57 (7/3)	+32.8°	C ₄₇ H ₅₈ O ₈ (751.0)
4f-β		2 h/−25°C	1:1.2	88	128°	0.55 (7/3)	+31.2°	C ₄₇ H ₅₈ O ₈ (751.0)
4g-β		2 h/−30°C	1:1.2	88	^d	0.45 ^e	+13.9°	[α] ₅₇₈ ²⁵ : +14.2° (c 1, Chloroform) ⁶
4h-β		2 h/−30°C	1:1.2	82	^d	0.63 ^f	−22.1°	C ₄₈ H ₅₀ O ₁₁ (802.9)

^a Isoliertes Produkt; bezogen auf eingesetztes 3.^b Laufmittel: Petrolether/Ethyl-acetat für die Dünnschicht-Chromatographie auf Kieselgel und die säulen-chromatographische Reinigung des Produkts.^c Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.36; H, ±0.16; N, ±0.20.^d Farbloses Öl.^e Laufmittel: Chloroform/Petrolether/Ethyl-acetat (20/12/1).^f Laufmittel: Toluol/Aceton (9/1).

und dann mit eiskalter, gesättigter Natrium-hydrogencarbonat-Lösung (30 ml) neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Produkt wird säulen-chromatographisch an Kieselgel (Eluens siehe Tabelle 1) gereinigt.

Säure-katalysierte Isomerisierung der β-Glycoside 4c-β und 4d-β zu den α-Glycosiden 4c-α bzw. 4d-α:

Die Verbindung 4c-β bzw. 4d-β (0.24 mmol) wird in einer Lösung von Bortrifluorid-etherat (25 mg, ~0.2 mmol) in Dichloromethan (5 ml) 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach neutralisiert man mit gesättigter Natrium-hydrogencarbonat-Lösung (5 ml). Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die α- und β-Anomeren werden säulen-chromatographisch getrennt (Eluens: Petrolether/Ethyl-acetat 9/1).

Verbindung 4c-α; Ausbeute: 55 mg (28%); F: 119°C; Dünnschicht-Chromatographie (T.L.C.) an Kieselgel (Petrolether/Ethyl-acetat 9/1), R_f: 0.44; [α]₅₇₈²⁵: +41.1° (c 1, Chloroform).

Verbindung 4d-α; Ausbeute: 38 mg (19%); F: 133°C; Dünnschicht-Chromatographie (T.L.C.) an Kieselgel (Petrolether/Ethyl-acetat 9/1), R_f: 0.46; [α]₅₇₈²⁵: +34.3° (c 1, Chloroform).

trans-Androsteryl-β-D-glucopyranosiduronsäure-Natriumsalz (5f-β)⁸:
Eine Lösung von Glycosid 4f-β (25 mg, 30 mmol) in Methanol/Ethyl-acetat (1/1; 5 ml) wird in Gegenwart von Palladium-Schwarz (50 mg) 1 h bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt; Ausbeute: 15 mg (94%) farbloses Öl; [α]₅₇₈²⁵: +14.2° (c 0.5, Methanol). Das Öl wird in Methanol/Wasser (1/1; 5 ml) gelöst und die Lösung mit 1 nor-

Tabelle 2. ^1H -N.M.R. ($\text{CDCl}_3/\text{TMS}_{\text{int}}$)-Daten der D-Glucuronate **4**

Produkt	D-Glucopyranosyluronat-Teil					Kopplungskonstanten [Hz]					Andere Protonen
	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	COOCH_3	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	
4a-β	4.31 (d)	3.55 (dd)	3.75–4.4 (m, 3 H)			3.70	7.4	^a	^a	^a	3.53 (s, 3 H, OCH_3) 8.28, 7.15 (2 mc, 4 H_{arom})
4b-β	5.21 (d)	3.76 (dd)	3.8–4.1 (m, 2 H)			3.72	6.8	^a	^a	^a	
4c-β	4.51 (d)	3.50 (dd)	3.81 (dd)	3.63 (dd)	3.96 (d)	3.70	8.0	7.9	8.4	7.0	
4d-β	4.50 (d)	3.49 (dd)	3.81 (dd)	3.67 (dd)	3.95 (d)	3.70	8.1	7.9	8.4	7.0	
4e-β^b	4.52 (d)	3.52 (dd)	3.7–3.9 (m, 2 H)			3.71	7.6	9.9	^a	8.7	
4f-β^b	4.55 (d)	3.54 (dd)	3.7–3.9 (m, 2 H)			3.70	7.8	9.6	^a	^a	3.31 (s, 3 H, OCH_3) 5.48 (s, 1 H, 1'-H)
4g-β^b	4.41 (d)	3.55 (dd)	3.65–4.15 (m, 3 H)			3.70	7.9	^a	^a	^a	
4h-β^b	4.58 (d)	3.52 (dd)	3.6–3.9 (m, 3 H)			3.68	8.2	^a	^a	^a	
4c-α	4.92 (d)	3.57 (dd)	4.02 (dd)	3.71 (dd)	4.33 (dd)	3.70	3.5	9.2	9.2	8.1	
4d-α	4.92 (d)	3.55 (dd)	4.01 (dd)	3.72 (dd)	4.32 (dd)	3.70	3.6	9.2	9.1	7.0	

^a Kopplungskonstanten konnten nicht zugeordnet werden.^b ^{13}C -N.M.R. ($\text{CDCl}_3/\text{TMS}_{\text{int}}$): δ für C-1 des D-Glucopyranosyluronat-Teils: **4e- β** , 102.31; **4f- β** , 102.10; **4g- β** , 103.2 (C-1': 97.42); **4h- β** , 101.21 ppm.

maler Natronlauge (0.03 ml) versetzt. Nach 3 Tagen ist die Hydrolyse beendet, und das Gemisch wird eingedunstet; Ausbeute: 15 mg; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: $+26.1^\circ$ (c 0.5, Wasser); Lit.⁸, $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$: $+29^\circ \pm 4^\circ$ (c 1, Wasser).

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

Eingang: 22. Mai 1981

¹ Glycosylimidate; Teil 3. Teil 2, siehe Lit.⁴.² R. R. Schmidt, M. Reichrath, *Angew. Chem.* **91**, 497 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18**, 466 (1979).R. R. Schmidt, M. Reichrath, U. Moering, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3561 (1980); *Chem. Ber.* **114**, im Druck (1981).R. R. Schmidt, U. Moering, M. Reichrath, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3565 (1980).³ R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **92**, 763 (1980); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19**, 731 (1980).⁴ R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.*, zur Publikation eingereicht.⁵ P. Kovac, J. Alföldi, M. Kosik, *Chem. Zvesti* **28**, 820 (1974); *C. A.* **82**, 112214 (1975).⁶ R. R. Schmidt, E. Rücker, *Tetrahedron Lett.* **21**, 1421 (1980).E. Rücker, *Dissertation*, Universität Konstanz, 1980.⁷ Analoge Beobachtungen wurden bei Riburonsäure und Ribose gemacht: R. R. Schmidt, P. Hermentin, *Chem. Ber.* **112**, 2659 (1979); und dort zitierte Literatur.⁸ R. Emiliozzi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 738.