

Note

Über Synthesen von Sphingolipiden. I. Einfache Synthese des Phenyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galaktopyranosids

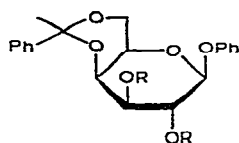
I. DYONG UND F. WERNER

Organisch-Chemisches Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität D44 Münster, Westfalen (Deutschland)

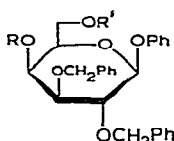
(Eingegangen am 27. Juli 1972; angenommen in revidierter Form am 14. September 1972)

Der rationelle Zugang zu einem reversibel blockierten Galaktosid, dessen Hydroxylgruppe in Stellung 4 unsubstituiert ist, könnte unter verschiedensten Zielsetzungen von Interesse sein. Wir selbst interessierten uns für eine möglichst einfache Synthese des Phenyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galaktopyranosids (8) im Hinblick auf das sogenannte Fabry-Sphingolipid, ein *N*-acyliertes Sphingosin-trihexosid, in dem zwei D-Galaktosyl-Reste α -D-(1 $\rightarrow$ 4)-glykosidisch verknüpft sind. Ein geeignetes Ausgangsprodukt für die Synthese von 8 ist das Phenyl-2,3-di-*O*-benzyl- β -D-galaktopyranosid (3), das erstmals von Reeves¹ durch wiederholte Benzylierung von Phenyl-2,3-di-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-galaktopyranosid mit Benzylchlorid und Kaliumhydroxid in Xylol und anschließende Ent-*O*-benzylidenierung dargestellt wurde.

Zunächst war es wünschenswert, die Darstellung¹ der Ausgangsverbindung 3 zu verbessern. Verwendet man statt des 2,3-di-*O*-acetyl-Derivates das Phenyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-galaktopyranosid (1) und arbeitet man ohne Zusatz von Xylol, dann entsteht das Phenyl-2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-galaktopyranosid (2) in wesentlich grösserer Reinheit mit einer Ausbeute von 90%. Ähnlich konnte durch Modifizierung der Ent-*O*-benzylidenierungs-Reaktion 2 $\rightarrow$ 3 die Ausbeute von 38 (Zit. 1) auf 84% gesteigert werden.



1 R = H

2 R = CH₂Ph

3 R = R' = H

4 R = H, R' = Tr

5 R = COPh, R' = Tr

6 R = COPh, R' = H

7 R = COPh, R' = CH₂Ph8 R = H, R' = CH₂Ph9 R = CH₂Ph, R' = H10 R = R' = CH₂Ph

Reinking² entwickelte eine Synthese des Phenyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranosids die gleichzeitig beweisend für seine Struktur war. Im folgenden wird eine ähnliche Synthese des Phenyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galaktopyranosids (8) beschreiben, die vorwiegend zum Strukturbeweis dienen soll, da eine anschliessend beschriebene Synthese von 8 wesentlich rationeller ist.

Das 2,3-Di-*O*-benzyl-Derivat **3** konnte durch Reaktion mit einer äquivalenten Menge Triphenylmethylchlorid in Pyridin³ bei 100° zum 6-*O*-Trityl-Derivat **4** umgesetzt werden, das mit Benzoylchlorid und Pyridin erst bei 60° vollständig zum Phenyl-4-*O*-benzoyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-*O*-trityl- β -D-galaktopyranosid (**5**) reagiert. Aus **5** lässt sich der Trityl-Rest mit Bromwasserstoff in Eisessig⁴ glatt unter Bildung des kristallinen **6** abspalten (Im I.R.-Spektrum sind die Hydroxylgruppen bei 3500 und die Carbonylgruppen bei 1740 cm⁻¹ nachweisbar). Schwierigkeiten waren bei der anschliessend durchzuführenden Benzylierung der primären Hydroxylgruppe von **6** zu erwarten. Bei allen Benzylierungsreaktionen unter alkalischen Bedingungen besteht die Gefahr der *O*-4 $\rightarrow$ *O*-6-Acylwanderung⁵, die auch bei der Reaktion von **6** mit Benzylbromid und Silberoxid in *N,N*-Dimethylformamid⁶ nicht zu verhindern war. Es war jedoch beobachtet worden², daß diese Acylwanderung unterbleibt, wenn *N,N*-Dimethylformamid durch Benzol ersetzt wird. Unter diesen Bedingungen konnte Phenyl-4-*O*-benzoyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galaktopyranosid (**7**) aus **6** nach chromatographischer Abtrennung von Nebenprodukten in 53-prozentiger Ausbeute erhalten werden. Ent-*O*-benzoylierung mit Natriummethoxid führte leicht zum kristallinen Phenyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galaktopyranosid (**8**). Um die Möglichkeit der Acylwanderung bei der Reaktion **6** $\rightarrow$ **7** mit Sicherheit auszuschließen, wurde **8** unter den üblichen Bedingungen³ mit Tritylchlorid umgesetzt, wobei es quantitativ zurückgewonnen wurde. Damit dürfte bewiesen sein, dass es sich um das gesuchte Phenyl-2,3,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galaktopyranosid (**2**) handelt.

Die vorstehend beschriebene konventionelle Synthese von **8** ist zeitlich sehr aufwendig, und obwohl fast alle Reaktionsschritte mit hohen Ausbeuten verlaufen, beträgt die Gesamtausbeute **3** $\rightarrow$ **8** nur 19–20%. Für einen raschen Zugang zu **8** haben wir daher nach einem günstigeren Verfahren gesucht. Es erwies sich als möglich, den zu erwartenden Reaktivitätsunterschied zwischen der primären Hydroxylgruppe an C-6 und der axial orientierten Hydroxylgruppe an C-4 zur partiellen Benzylierung im gewünschten Sinne auszunutzen. Bei der Reaktion von **3** mit Benzylchlorid in Gegenwart von festem Kaliumhydroxid⁷ handelt es sich um eine Oberflächenreaktion, so daß es möglich sein sollte, durch Variation der Hydroxidmenge die Benzylierung so zu steuern, daß bevorzugt das Tri-*O*-benzyl-D-galaktosid **8** gebildet wird. Im Gegensatz zu früheren Versuchen, partielle Benzylierungen an D-Glucose-Derivaten durchzuführen², wurde auf den Zusatz eines inerten Lösungsmittels verzichtet. Bei gleicher Reaktionszeit und Temperatur bildet sich bei einem Gewichtsverhältnis **3** zu Kaliumhydroxid von 1:1 bevorzugt das Phenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-galaktopyranosid **10**, während bei einem Verhältnis von 3:1 die Tri-*O*-benzyl-Verbindung **8** zum Hauptprodukt wird. Das isomere Phenyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl- β -D-galaktopyranosid (**9**) entsteht in allen Fällen nur als Nebenprodukt. Seine Struktur lässt sich leicht durch Reaktion zum 6-*O*-Trityl-Derivat beweisen. Die Produkte **8**, **9** und **10** lassen sich sehr gut durch Säulenchromatographie an Kieselgel trennen, wobei man **8** in 58-prozentiger Ausbeute isolieren kann. Seine analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Präparates überein, das auf dem zuvor beschriebenen Weg synthetisiert wurde.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Die Spektren wurden mit dem Infracord-Spektrometer 157 (Perkin–Elmer) und dem N.M.R.-Spektrometer A 56/60 (Varian) aufgenommen. Die Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 141 M (Perkin–Elmer) und die Schmelzpunkte (unkorrigiert) mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt.

Phenyl-2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzyliden-β-D-galaktopyranosid (2). — Phenyl-4,6-O-benzyliden-β-D-galaktopyranosid (1, 50 g) wird mit feingepulvertem Kaliumhydroxid (100 g) und Benzylchlorid (200 ml) 4 h bei 100° gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird in Eiswasser (1 Liter) eingerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser alkalifrei und zur Entfernung von Benzylchlorid mehrmals mit Benzin gewaschen. Verbindung 2 kristallisiert aus Äthylacetat (69 g, 90%), Schmp. 195–196° (Lit.¹: 185–196°), $[\alpha]_D^{20} - 13,6^\circ$ (*c* 1,20, Chloroform).

Phenyl-2,3-di-O-benzyl-β-D-galaktopyranosid (3). — Verbindung 2 (50 g) wird in Aceton (800 ml) gelöst und nach Zugabe von Wasser (100 ml) und *m* Salzsäure (160 ml) 6 h unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird mit Ammoniumhydroxid neutralisiert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Aceton aufgenommen, von Ammoniumchlorid befreit und zur Entfernung von Benzaldehyd mehrmals nach Zugabe von Wasser zur Trockne gebracht. Das Produkt 3 kristallisiert aus Äther–Petroläther (35 g, 84%), Schmp. 124–127° (Lit.¹: 115–117°), $[\alpha]_D^{20} - 6,2^\circ$ (*c* 0,80, Pyridin).

Phenyl-2,3-di-O-benzyl-6-O-trityl-β-D-galaktopyranosid (4). — Verbindung 3 (30 g) wird in absolutem Pyridin (400 ml) mit Tritylchlorid (24 g) 1 h auf 100° erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. bis auf 100 ml eingengt, auf 0° gekühlt und von Pyridinhydrochlorid befreit. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand im warmem Äthanol gelöst und in Eiswasser eingegossen. Nach Dekantieren wird 4 in heissen Äthanol gelöst und die Lösung auf 0° abgekühlt. Hierbei scheidet sich 4 als amorphes Pulver ab. Es ist nach mehrfachem Waschen mit kaltem Äthanol chromatographisch rein (32 g, 70%), $[\alpha]_D^{20} - 6,7^\circ$ (*c* 1,20, Chloroform).

Anal. Ber. für C₄₅H₄₂O₆ (678,8): C, 79,62; H, 6,24. Gef.: C, 79,73; H, 6,27.

Phenyl-4-O-benzoyl-2,3-di-O-benzyl-6-O-trityl-β-D-galaktopyranosid (5). — Verbindung 4 (30 g) wird in abs. Pyridin (150 ml) gelöst, mit Benzoylchlorid (19 ml) versetzt und 6 h auf 60° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die dunkelrote Lösung zur Hälfte eingedampft, von Pyridinhydrochlorid befreit und zur Trockne gebracht. Zur Entfernung von überschüssigem Benzoylchlorid wird der Rückstand in wasserhaltigem Aceton (100 ml) mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt. Nach 3 h wird von den Salzen abfiltriert, das Filtrat zur Entfernung von Pyridin mehrmals i. Vak. nach Zusatz von Wasser eingedampft und der Rückstand in heissem Äthanol gelöst. Verbindung 5 fällt amorph aber chromatographisch rein aus (26,8 g, 71%), $[\alpha]_D^{20} + 9,2^\circ$ (*c* 1,20, Chloroform).

Anal. Ber. für C₅₂H₄₆O₇ (782,9): C, 79,75; H, 5,92. Gef.: C, 80,27; H, 5,97.

Phenyl-4-O-benzoyl-2,3-di-O-benzyl-β-D-galaktopyranosid (6). — Verbindung 5 (20 g) wird bei 30° in Eisessig (50 ml) gelöst, auf 0° abgekühlt und mit Bromwasser-

stoff-Eisessig (64 g/100 ml, 4,5 ml) versetzt. Nach 20 sec. wird vom Niederschlag abgesaugt. Beim Eingiessen in Eiswasser (500 ml) fällt **6** amorph aus. Der Niederschlag wird in Chloroform gelöst, und die Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und bis zur Sirupkonsistenz eingedampft. Der klare Sirup wird in wenigen Tagen kristallin. Das Produkt **6** wird aus wenig Methanol umkristallisiert (11,3 g, 84 %); Schmp. 134–135°, $[\alpha]_D^{20} + 52,5^\circ$ (*c* 1,30, Chloroform).

Anal. Ber. für $C_{33}H_{32}O_7$ (540,6): C, 73,31; H, 5,97. Gef.: C, 73,29; H, 6,11.

Phenyl-4-O-benzoyl-2,3,6-tri-O-benzyl-β-D-galaktopyranosid (7). — Verbindung **6** (5 g) wird mit Benzylbromid (10 ml) und Silberoxid (3 g) 12 h in Benzol bei 40° im Dunklen gerührt. Nach dem Filtrieren wird die Reaktion mit weiterem Benzylbromid (3 ml) und Silberoxid (3 g) 48 h fortgesetzt. Das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand in Pyridin (30 ml) gelöst und mit *p*-Dioxan (50 ml) versetzt. Man filtriert von Benzylpyridiniumbromid ab, und nach dem Eindampfen des Filtrats wird **7** von der Ausgangsverbindung **6** und zwei weiteren Komponenten durch Chromatographie an Kieselgel 7729 (<0,08, Merck) abgetrennt (Säule: 4 × 80 cm; Lösungsmittel: Cyclohexan-Isopropoxypropan-Pyridin 2:2:1). Die **7** enthaltenden Fraktionen werden zur Trockne gebracht und restliches Pyridin wird durch Eindampfen mit Wasser entfernt, farbloser Sirup (3,1 g, 53 %), $[\alpha]_D^{20} + 22,0^\circ$ (*c* 1,00, Chloroform).

Anal. Ber. für $C_{40}H_{38}O_7$ (630,7): C, 76,17; H, 6,07. Gef.: C, 77,08; H, 6,15.

Phenyl-D-2,3,6-Tri-O-benzyl-β-galaktopyranosid (8). — Verbindung **7** (2 g) wird in absolutem Benzol-Methanol (1:1, 20 ml) gelöst und mit *m* Natriummethoxid (2 ml) versetzt. Nach 48 h wird mit Amberlite IR 120 (H^+) neutralisiert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert (1,5 g, 90 %), Schmp. 119°, $[\alpha]_D^{20} - 16,5^\circ$ (*c* 1,40, Chloroform).

Anal. Ber. für $C_{33}H_{34}O_6$ (526,6): C, 75,26; H, 6,51. Gef.: C, 75,31; H, 6,76.

Phenyl-2,3,6-tri-O-benzyl-β-D-galaktopyranosid (8) durch partielle Benzylierung von **3**. — Verbindung **3** (2 g) wird mit Benzylchlorid (8 ml) und feingepulvertem Kaliumhydroxid (0,7 g) 2 h bei 60° gerührt. Anschliessend wird in Eiswasser (50 ml) eingegossen und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Phasen werden mit Wasser gewaschen und restliches Benzylchlorid wird durch mehrfaches Eindampfen nach Zugabe von Äthanol-Wasser entfernt. Die 2,3,6-Tri-*O*-benzyl-Verbindung **8** (mittlerer R_F -Wert), die 2,3,4-Tri-*O*-benzyl-Verbindung **9** (kleinster R_F -Wert) und die 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-Verbindung **10** (höchster R_F -Wert) werden an Kieselgel getrennt, wie oben für **7** beschrieben. Die Produkte kristallisieren aus Äthanol und zeigen folgende Eigenschaften:

Verbindung **8** (1,4 g, 58 %) Schmp. 119°, $[\alpha]_D^{20} - 16,5^\circ$ (*c* 1,20, Chloroform); I.R.-Spektrum (KBr): scharfe, aber schwache Bande bei 3650 cm^{-1} charakteristisch für Valenzschwingungen nicht assoziierter Hydroxyl-Gruppen⁸; N.M.R.-Angaben: (60 MHz, Chloroform-*d*, Tetramethylsilan als Internstandard): τ 7,45 (Hydroxyl-Protonen-Signal, das nach Ausschütteln mit Deuteriumoxid nicht mehr auftritt).

Anal. Ber. für $C_{33}H_{34}O_6$ (526,6): C, 75,26; H, 6,51. Gef.: C, 75,39; H, 6,65.

Verbindung **9** (0,15 g, 6,2 %). Schmp. 111°, $[\alpha]_D^{20} - 36,0^\circ$ (*c* 0,50, Chloroform).

Anal. Ber. für $C_{33}H_{34}O_6$ (526,6): C, 75,26; H, 6,51. Gef.: C, 75,26; H, 6,49.

Verbindung **10** (0,5 g, 17,7 %). Schmp. 61–62°, $[\alpha]_D^{20} -18,4^\circ$ (c 1,30, Chloroform).
Anal. Ber. für $C_{40}H_{40}O_6$ (616,7): C, 77,90; H, 6,54. Gef.: C, 77,95; H, 6,71.

DANKSAGUNG

Herrn Dipl.-Chem. J. Küster danken wir für seine Mitarbeit und dem Fonds der Chemischen Industrie für Mittel, die bei diesen Untersuchungen verwendet wurden.

LITERATUR

- 1 R. E. REEVES, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70 (1948) 3963.
- 2 K. REINKING, Dissertation Universität Münster (Westfalen), 1965; F. MICHEEL UND K. REINKING, unveröffentlicht.
- 3 B. HELFERICH, *Advan. Carbohyd. Chem.*, 3 (1948) 88; dort Zitate entsprechender Originalarbeiten.
- 4 B. HELFERICH UND W. KLEIN, *Ann.*, 450 (1926) 219.
- 5 J. M. SUGIHARA, *Advan. Carbohyd. Chem.*, 8 (1953) 2.
- 6 R. KUHN, I. LÖW UND H. TRISCHMANN, *Chem. Ber.*, 90 (1957) 203.
- 7 G. ZEMPLÉN, Z. CSÜRÖS UND S. ANGYAL, *Ber.*, 70 (1937) 1848.
- 8 L. HOUGH UND A. C. RICHARDSON, in S. COFFEY (Ed.), *Rodds's Chemistry of Carbon Compounds*, Band 1F, Elsevier, Amsterdam, 2 Aufl., 1967, S. 130.