

WOLFGANG MEYER ZU RECKENDORF und WILLIAM A. BONNER

## Derivate des 3,6-Anhydro-D-glucosamins

Aus dem Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, Calif., USA

(Eingegangen am 12. Oktober 1961)

Durch Ringschluß des 3-Mesyl-2-benzamino-2-desoxy-methyl- $\beta$ -D-glucopyranosids (III) wurde das 2-Benzamino-2-desoxy-3,6-anhydro-methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (VII) erhalten. Wir nehmen an, daß die Reaktion über das Oxazolin IIIa verläuft.

Für unsere Synthesen in der Reihe des D-Glucosamins war ein leichter Zugang zur 3-Stellung dieses Zuckers notwendig. Als ein ideales Ausgangsmaterial dafür stellte sich das vor kurzem von L. ZERVAS und Mitarbb.<sup>1)</sup> beschriebene Oxazolin I heraus. Der große Vorteil dieser Verbindung liegt nicht nur in der Blockierung der übrigen Gruppen des D-Glucosamins, sondern auch in der stereospezifischen Öffnung des Oxazolinringes mit Chlorwasserstoff in Methanol unter Bildung eines substituierten Methyl- $\beta$ -D-glucosaminids. Diese für weitere Reaktionen notwendige Blockierung des Aldehyd-C-Atoms läßt sich durch die herkömmlichen Methoden entweder nur mit größerem Arbeitsaufwand — Trennung des Anomerengemisches<sup>2)</sup> — oder Materialverlust durch schlechte Ausbeuten — Methylierung mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung<sup>3)</sup> — erreichen. Das Oxazolinderivat I wurde aus diesen Gründen bereits zu einer einfachen Synthese der Muraminsäure<sup>4)</sup> benutzt. Wie diese Autoren haben wir für die Darstellung von I das rohe, scharf getrocknete N-Benzoyl-D-glucosamin verwandt. Ein geringer Kaliumchlorid-Gehalt stört dabei nicht. Die Aufarbeitung des Acetonierungsansatzes konnte durch Verwendung von konzentriertem Ammoniak zur Neutralisation des Chlorwasserstoffs vereinfacht werden. Wir erhielten I in einer Ausbeute von ca. 60% aus D-Glucosamin-hydrochlorid. Mesylierung von I bei  $-20^\circ$  lieferte II in ausgezeichneter Ausbeute. Entacetonierung, Umlagerung in die Pyranosidform und Glykosidierung von II ließen sich am besten bei Verwendung von methanolischer Salzsäure nach der Vorschrift von ZERVAS und Mitarbb.<sup>1)</sup> durchführen. Ersatz der Salzsäure durch Ionenaustauscher (Amberlite IR 120 H $^+$ ) verschlechterte die Ausbeute und die Reinheit des Produktes. Das Glucosaminid III verbrauchte kein Perjodat. Es ließ sich leicht und in guter Ausbeute zu IV acetylieren, zu V tritylieren und zu VI benzylidieren. Das IR-Spektrum der Benzalverbindung VI zeigte keine OH-Absorption mehr. Die Konstitution von III kann demnach als gesichert betrachtet werden.

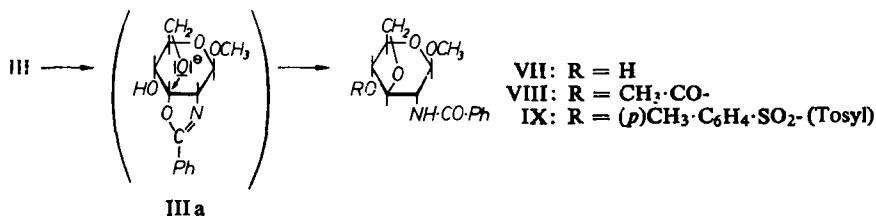
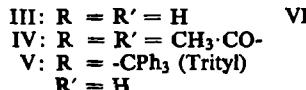
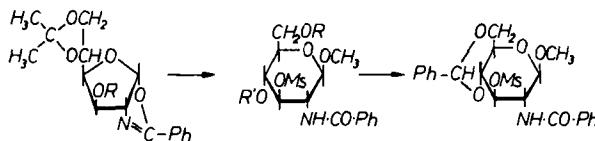
<sup>1)</sup> S. KONSTAS, I. PHOTAKI und L. ZERVAS, Chem. Ber. 92, 1288 [1959].

<sup>2)</sup> F. ZILLIKEN, C. S. ROSE, G. A. BRAUN und P. GYÖRGY, Arch. Biochem. Biophysics 54, 392 [1955]; R. KUHN, F. ZILLIKEN und A. GAUHE, Chem. Ber. 86, 466 [1953].

<sup>3)</sup> W. ROTH und W. PIGMAN, J. Amer. chem. Soc. 82, 4608 [1960]. Die dort angegebenen Ausbeuten waren nicht reproduzierbar.

<sup>4)</sup> R. GIGG und P. M. CARROLL, Nature [London] 191, 495 [1961].

Wir untersuchten nun seine Reaktionsfähigkeit. Es besitzt eine mesylierte Hydroxylgruppe benachbart und in *trans*-Stellung zu einer Benzamidgruppe, allerdings befinden sich beide Substituenten in diäquatorialer Konstellation<sup>5)</sup> (C 1-Konstellation der D-Glucose und des D-Glucosamins), während eine Nachbargruppenreaktion koplanare, d. h. *trans*-dixiale Substituenten erfordert. Wie unsere bisherigen Versuche gezeigt haben<sup>6)</sup>, vermindert die ungünstigere *trans*-diäquatoriale Konstellation die Reaktionsfähigkeit jedoch nicht, selbst wenn ein Umklappen in die 1 C-Konstellation (mit axialen Substituenten) nicht möglich ist. In unserem Falle war zu erwarten, daß sich unter intramolekularer S<sub>N</sub>2-Reaktion ein Oxazolinring von C-2 nach C-3 mit gleichzeitiger Inversion an C-3 schließen<sup>7)</sup> und sich ein Derivat des D-Allosamins bilden würde. Dieses war jedoch nicht der Fall. Nach 15 Min. langem



Kochen von III mit einem geringen molaren Überschuß an Natriummethylat in absolutem Methanol oder in besserer Ausbeute beim Aufbewahren der Mischung bei Raumtemperatur über Nacht erhielten wir eine Verbindung, die aus III durch Abspaltung von Methansulfonsäure entstanden war. Das IR-Spektrum des Reaktionsproduktes zeigte jedoch keine C=N-Absorption bei 1629/cm, wohl aber die Amid I- und Amid II-Banden bei 1645 und 1550/cm. Es konnte sich demnach nicht um ein Oxazolin handeln. Außerdem war die primäre Hydroxylgruppe (Absorption bei 3509/cm) verschwunden. Die Verbindung enthielt noch eine sekundäre OH-Gruppe (3333/cm), die sich acetylieren und tosylieren ließ, nicht jedoch trityliert werden konnte. Damit ist bereits bewiesen, daß es sich bei der neuen Verbindung um einen 3,6-Anhydroszucker handeln muß. Der Eintritt eines derartigen Ringschlusses ist überraschend, da eine analoge Reaktion mit der 3-Tosyl-1,2-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose nicht

5) G. FODOR und L. ÖTVÖS, Chem. Ber. 89, 701 [1956].

6) W. MEYER ZU RECKENDORF und W. A. BONNER, Proc. chem. Soc. [London] 1961, 429. S. a. W. KORYTNÝK und J. A. MILLS, J. chem. Soc. [London] 1959, 636.

7) S. WINSTEIN und R. BOSCHAN, J. Amer. chem. Soc. 72, 4669 [1950].

möglich ist<sup>8)</sup>. Ein Angriff der C-6-Hydroxylgruppe an der Rückseite der C-3-Mesylgruppe kann aus sterischen Gründen nicht stattfinden<sup>9)</sup>. Die Darstellung von 3.6-Anhydroverbindungen erfolgte deshalb hauptsächlich unter Benutzung von C-6-Sulfonsäure-Estern<sup>10)</sup>. Der Ringschluß von III ist jedoch leicht verständlich, wenn sich das Oxazolin III a intermediär bildet. Wir nehmen an, daß sich zuerst der Oxazolinring unter Waldenscher Umkehr an C-3 schließt, jedoch sofort in einer zweiten S<sub>N</sub>2-Reaktion durch Angriff des Sauerstoffanions an C-6 unter gleichzeitiger Schließung des 3.6-Anhydroringes wieder geöffnet wird. Die Konfiguration des D-Glucosamins wird durch die zweite Inversion an C-3 wiederhergestellt. Bei der neuen Verbindung handelt es sich demnach mit ziemlicher Sicherheit um das bisher nicht bekannte 2-Benzamino-2-desoxy-3.6-anhydro-methyl-β-D-glucopyranosid (VII). Über weitere Konstitutionsbeweise und die Reaktionen dieser Verbindung berichten wir demnächst.

Die Autoren danken dem U. S. ARMY MEDICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT COMMAND (Contract No. DA-49-193-MD-2070) für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

**2-Phenyl-4.5-[5.6-isopropyliden-D-glucofuranol]-Δ<sup>2</sup>-oxazolin (I):** Die nach ZERVAS<sup>11)</sup> unter Verwendung von rohem, über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknetem N-Benzoyl-D-glucosamin hergestellte Acetonlösung des Oxazolin-hydrochlorides wird unter Rühren in einen Überschuß von mit Aceton verdünntem konz. Ammoniak gegeben. Dabei fallen die Salze zum größten Teil aus. Es wird abfiltriert, gründlich mit Aceton gewaschen und i. Vak. zum Sirup eingedampft. Der Sirup wird in Äthylacetat aufgenommen und die Lösung mit Petroläther versetzt. Trocknen mit Kaliumcarbonat kann unterbleiben, da die erste, ölige Fällung verworfen wird. Die vom Öl dekantierte Lösung<sup>11)</sup> gibt man darauf unter Rühren in ein großes Volumen Petroläther. Das Produkt kristallisiert dabei sofort aus und wird nach kurzem Aufbewahren im Eisschrank abgesaugt. Es wird für die nächste Stufe ohne weitere Reinigung verwandt. Ausb. ca. 60% (auf D-Glucosamin-hydrochlorid bezogen). Dieses Verfahren hat den Vorteil einer erheblichen Zeitsparnis.

**2-Phenyl-4.5-[3-mesyl-5.6-isopropyliden-D-glucofuranol]-Δ<sup>2</sup>-oxazolin (II):** 40 g *Oxazolin I*, in 80 ccm Pyridin auf -20° abgekühlt, werden tropfenweise unter Rühren mit 40 ccm Mesylchlorid versetzt. Nach Aufbewahren über Nacht bei -5° wird der Ansatz in Eiswasser eingeführt. Das Produkt scheidet sich zuerst als Sirup ab, der aber nach kurzer Zeit kristallisiert. Es wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 40 g (80%), Schmp. 141 - 142° (nach zweimaligem Umkristallisieren), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +8.2° (c = 2.07, in Chloroform).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>S (383.4) Ber. C 53.40 H 5.52 N 3.66 S 8.38  
Gef. C 52.95 H 5.45 N 3.91 S 8.66

<sup>8)</sup> H. OHLE, H. WILCKE und K. TESSMAR, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2316 [1938]; S. PEAT und L. F. WIGGINS, J. chem. Soc. [London] 1938, 1088.

<sup>9)</sup> Das in geringer Menge aus 3-Tosyl-methyl-β-D-glucopyranosid erhältene 3.6-Anhydro-methyl-β-D-glucofuranosid entstand durch Weiterreaktion des 3.4-Anhydro-methyl-β-D-allopyranosids, welches das Primärprodukt darstellt.

<sup>10)</sup> a: S. PEAT, Advances Carbohydrate Chem. 2, 38 [1946]; b: A. B. FOSTER, M. STACEY und S. V. VARDHEIM, Acta chem. scand. 13, 281 [1959].

<sup>11)</sup> Evtl. wird im Scheide-trichter getrennt, die ölige Phase erneut mit Äthylacetat versetzt und mit Petroläther gefällt.

**3-Mesyl-2-benzamino-2-desoxy-methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (III):** 20 g *Mesylat II* werden in 800 ccm 0.1*n* methanol. HCl gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die Salzsäure wird mit Silbercarbonat neutralisiert, die Lösung durch Celite filtriert und i. Vak. eingedampft. Der in quantitativer Ausbeute erhaltene krist. Rückstand wird direkt weiterverwandt. Er kann unter Verlusten aus absol. Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 160–161° (Zers., Bad auf 140° vorgeheizt),  $[\alpha]_D^{25}$ : +6.2° (c = 1.29, in Dimethylsulfoxid (DMSO)).

$C_{15}H_{21}NO_8S$  (375.4) Ber. C 48.05 H 5.64 N 3.73 S 8.55  
Gef. C 48.29 H 5.66 N 3.76 S 8.78

Das **3-Mesyl-4,6-diacetyl-2-benzamino-2-desoxy-methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (IV)** wird durch Acetylierung von *III* mit *Acetanhydrid* in Pyridin erhalten. Ausb. 68%, Schmp. 187–188° (nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol),  $[\alpha]_D^{25}$ : +17.0° (c = 1.18, in DMSO).

$C_{19}H_{25}NO_{10}S$  (459.5) Ber. C 49.70 H 5.49 N 3.05 S 6.98  
Gef. C 49.77 H 5.47 N 3.11 S 7.17

Tritylierung von *III* ergibt das *Tritylat V* in 81-proz. Ausbeute. Schmp. 175–176° (Zers., nach Umkristallisieren aus Äthylacetat/Petroläther),  $[\alpha]_D^{25}$ : +3.8° (c = 1.04, in DMSO).

$C_{34}H_{35}NO_8S$  (617.7) Ber. C 66.11 H 5.71 N 2.27 S 4.93  
Gef. C 66.06 H 5.58 N 2.39 S 5.18

**3-Mesyl-4,6-benzal-2-benzamino-2-desoxy-methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (VI):** 500 mg *III* werden mit 250 mg wasserfreiem Zinkchlorid und 1.5 ccm reinem *Benzaldehyd* über Nacht gerührt. Nach Digerieren mit Petroläther und Wasser wird das krist. Produkt abgesaugt und aus ca. 250 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 550 mg (89%), Schmp. 203–204° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : -21.7° (c = 1.15, in DMSO).

$C_{22}H_{25}NO_8S$  (463.5) Ber. C 57.00 H 5.44 N 3.02 S 7.19  
Gef. C 57.13 H 5.36 N 3.01 S 7.19

**2-Benzamino-2-desoxy-3,6-anhydro-methyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (VII):** 1 g *III* werden in 34 ccm 0.1*n* *Natriummethylat* in absol. Methanol über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt, die Lösung zur Entionisierung über eine Säule mit Amberlite MB 1 gegeben und i. Vak. eingedampft. Das Produkt fällt sofort kristallin an. Ausb. 700 mg (94%), Schmp. 208–209° (zweimal aus absol. Äthanol),  $[\alpha]_D^{25}$ : -161.5° (c = 0.8, in DMSO).

$C_{14}H_{17}NO_5$  (279.3) Ber. C 60.20 H 6.14 N 5.02 Gef. C 60.36 H 6.32 N 4.82

Das *Acetat von VII (VIII)* wird in einer Ausbeute von 87% erhalten. Schmp. 192–193° (zweimal aus Äthanol),  $[\alpha]_D^{25}$ : -125.7° (c = 0.82, in Chloroform).

$C_{16}H_{19}NO_6$  (321.3) Ber. C 59.80 H 5.96 N 4.36 Gef. C 60.09 H 6.05 N 4.25

Tosylierung von *VII* ergibt das *Tosylat IX* in 76-proz. Ausbeute. Schmp. 166–167° (zweimal aus Äthanol),  $[\alpha]_D^{25}$ : -108.4° (c = 0.82, in DMSO).

$C_{21}H_{23}NO_7S$  (433.5) Ber. C 58.30 H 5.35 N 3.23 S 7.40  
Gef. C 58.07 H 5.17 N 3.36 S 7.57