

## GERHARD REMBARZ

## Methyläther der 3-Desoxy-D-mannose

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock

(Eingegangen am 12. September 1961)

Die Darstellung der 2-Methyl-, 4,6-Dimethyl- und 2,4,6-Trimethyl-3-desoxy-D-mannose wird beschrieben.

Methyläther von Kohlenhydraten spielen bei Strukturaufklärungen eine wichtige Rolle. Es soll daher hier über die Darstellung einiger Methyläther der kürzlich kristallin gewonnenen 3-Desoxy-D-mannose<sup>1)</sup> berichtet werden.

## 2-METHYL-3-DESOXY-D-MANNOSE

Ein Weg zur Darstellung dieser Verbindung wurde bereits von H. R. BOLLIGER und D. A. PRINS<sup>2)</sup> beschrieben; die Autoren isolierten aber den Methyläther nicht in reiner Form. Der genannte Syntheseweg konnte von uns etwas vereinfacht werden. Es zeigte sich nämlich, daß sich der Benzalrest aus dem 2-Methyl-4,6-benzyliden-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid durch Erhitzen mit 80-proz. Essigsäure abspalten ließ, ohne daß die glykosidische Bindung angegriffen wurde. Nach Abtreiben des gebildeten Benzaldehyds mit Wasserdampf i. Vak. konnte durch Eindampfen und Destillieren im Hochvak. das 2-Methyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid in guter Ausbeute isoliert werden. Das Aglykon ließ sich hieraus durch 3stdg. Erhitzen mit *n*HCl abspalten; nach Entsäuern mit Wofatit wurde die 2-Methyl-3-desoxy-D-mannose durch Eindampfen der wäßr. Lösung gewonnen und im Hochvak. destilliert. Nach den Erfahrungen, die bei der Hydrolyse des 3-Desoxy-methyl- $\alpha$ -D-glykosids gemacht wurden<sup>1, 3)</sup>, war neben der einfachen Hydrolyse noch die Bildung eines 1,6-Anhydrids in Erwägung zu ziehen. Die Ergebnisse der Elementaranalyse deuten jedoch nicht darauf hin, daß die von uns dargestellte 2-Methyl-3-desoxy-D-mannose mit nennenswerten Mengen eines 1,6-Anhydrids verunreinigt ist.

## 4,6-DIMETHYL-3-DESOXY-D-MANNOSE

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung dieser Verbindung diente das 4,6-Benzyliden-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid<sup>2)</sup> (I). Es ließ sich mit Benzoylchlorid in Pyridin in sein 2-Benzoyl-Derivat (II) überführen. Der Benzalrest wurde hieraus wieder durch Erhitzen mit 80-proz. Essigsäure abgespalten und das 2-Benzoyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid (III) in einer Ausbeute von 70% gewonnen. Die beiden freien Hydroxylgruppen wurden entweder durch Kochen mit Methyljodid und Silberoxyd<sup>4)</sup> oder durch Schütteln mit Methyljodid und Silberoxyd in Dimethylformamid<sup>5)</sup> bei Raum-

1) G. REMBARZ, Chem. Ber. 93, 622 [1960].

2) Helv. chim. Acta 29, 1061 [1946].

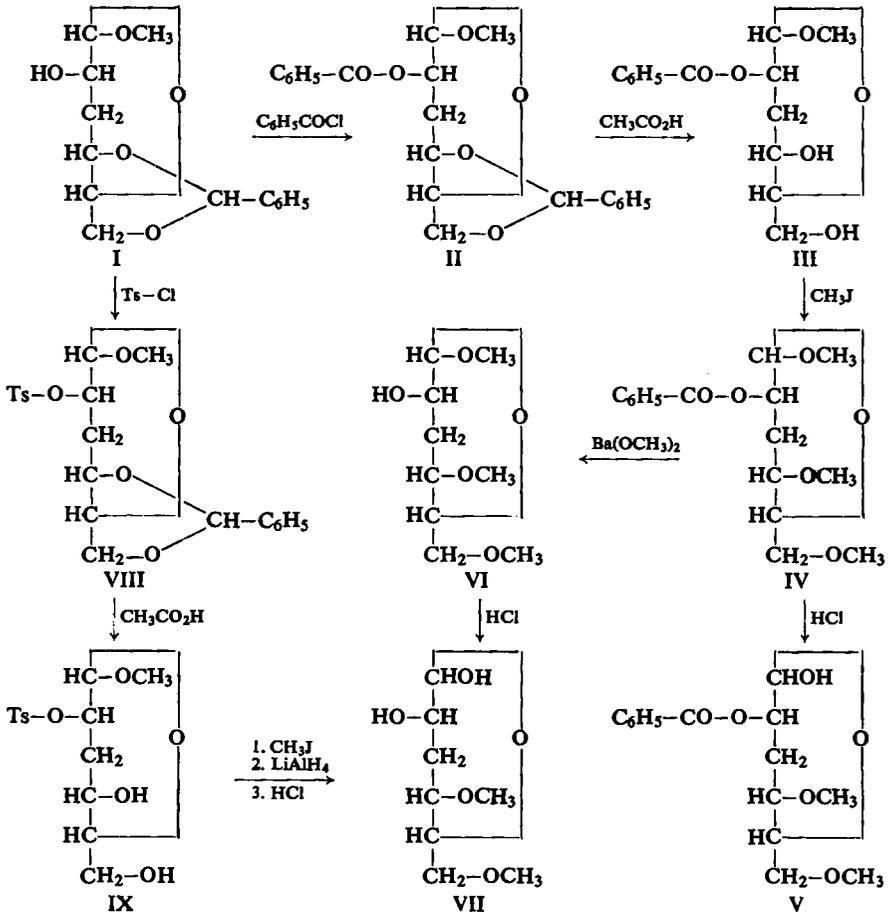
3) J. W. PRATT und N. K. RICHTMYER, J. Amer. chem. Soc. 79, 2597 [1957].

4) TH. PURDIE und J. C. IRVINE, J. chem. Soc. [London] 83, 1037 [1903].

5) R. KUHN, H. TRISCHMANN und I. LÖW, Angew. Chem. 67, 32 [1955].

temperatur veräthert. Nach beiden Methoden wurde das 4.6-Dimethyl-Derivat von III (IV) in Ausbeuten von etwa 65% d. Th. als ein im Hochvak. destillierbarer Sirup erhalten.

Es sollte zunächst versucht werden, das Aglykon und die Benzoylgruppe in einer Reaktion durch Erhitzen mit  $n$   $H_2SO_4$  abzuspalten. Unter diesen Bedingungen wurde jedoch nur die glykosidische Bindung hydrolysiert unter Bildung der 2-Benzoyl-4.6-dimethyl-3-desoxy-D-mannose (V). Es war daher notwendig, die Benzoylgruppe vor der Abspaltung des Aglykons durch katalytische Entacylierung mit Bariummethylat in Methanol zu entfernen. Aus dem so gewonnenen 4.6-Dimethyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid (VI) wurde die glykosidisch gebundene Methylgruppe durch Hydrolyse mit  $n$   $HCl$  abgespalten. Die 4.6-Dimethyl-3-desoxy-D-mannose (VII), die aus der mit



Wofatit neutralisierten wäbr. Lösung durch Eindampfen erhalten wurde, fällt ebenfalls nur als ein im Hochvak. destillierbarer Sirup an; es konnte jedoch ein kristallisiertes  $p$ -Nitro-biphenyl- $p'$ -sulfonylhydrazon gewonnen werden.

Bei der Methylierung von Carbonsäureestern der Kohlenhydrate wurde bisweilen eine Wanderung der Acylgruppen während der Reaktion beobachtet. Es sollte daher versucht werden, VII auf einem solchen Weg zu gewinnen, der derartige Veränderungen im Molekül ausschließt. Da bei Sulfonsäureestern Acylwanderungen bisher noch nicht beobachtet wurden, blockierten wir die freie Hydroxylgruppe in I mit einer Tosylgruppe. Aus dem 2-Tosylat<sup>2)</sup> (VIII) ließ sich der Benzalrest wie beim entsprechenden Benzoat (II) mit Essigsäure abspalten. Das so erhaltene 2-Tosyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid (IX) wurde durch Kochen mit Methyljodid und Silberoxyd zum sirupösen 2-Tosyl-4.6-dimethyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid methyliert. Auf eine Reinigung dieser Substanz mußte verzichtet werden, da sie sich bei der Destillation im Hochvak. zersetzte; für die weitere Umsetzung wurde daher das Rohprodukt eingesetzt. Die Einwirkung von Lithiumalanat in Äther führte unter reduktiver Entfernung der Tosylgruppe zu VI, das ohne weitere Reinigung mit *n* HCl hydrolysiert wurde. Es entstand hierbei, wie papierchromatographisch nachgewiesen wurde, die gleiche 4.6-Dimethyl-3-desoxy-D-mannose (VII) wie auf dem oben beschriebenen Weg über das Benzoat. Eine Acylwanderung findet also während der Reaktion nicht statt.

#### 2.4.6-TRIMETHYL-3-DESOXY-D-MANNOSE

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung dieser Verbindung diente wieder I. In der oben beschriebenen Weise wurde auch hier der Benzalrest abgespalten und das so erhaltene, bereits von H. R. BOLLIGER und D. A. PRINS<sup>2)</sup> beschriebene 3-Desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid ohne weitere Reinigung nach R. KUHN und Mitarbb.<sup>5)</sup> methyliert. Da die analytische Untersuchung ergab, daß eine vollständige Methylierung nicht erfolgt war, wurde nochmals mit Methyljodid und Silberoxyd in der Wärme nachmethyliert. Das 2.4.6-Trimethyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid wurde so als ein im Hochvak. destillierbarer Sirup erhalten, aus dem sich nach Hydrolyse mit *n* HCl die sirupöse 2.4.6-Trimethyl-3-desoxy-D-mannose gewinnen ließ. Durch Erwärmen mit *p*-Nitro-biphenyl-*p'*-sulfonylhydrazin in Acetonitril konnte hieraus ein kristallisiertes Hydrazon gewonnen werden.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2-Methyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid*: 5.6 g (0.02 Mol) *2-Methyl-4.6-benzyliden-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid*<sup>2)</sup> werden mit 60 ccm 80-proz. Essigsäure 1 Stde. auf 80° erwärmt, i. Vak. eingedampft, mit 250 ccm Wasser versetzt und erneut eingedampft. Der Rückstand wird zweimal mit je 50 ccm absol. Äthanol abgedampft und im Hochvak. destilliert. Sdp.<sub>10</sub><sup>-4</sup> 95° (Badtemp.), Ausb. 2.8 g (73% d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ : +93.5° (*c* = 2.36, in Methanol).

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (192.2) Ber. C 49.99 H 8.39 Gef. C 50.09 H 8.35

*2-Methyl-3-desoxy-D-mannose*: 1.9 g (0.01 Mol) *2-Methyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid* werden mit 15 ccm *n* HCl 3 Stdn. auf 100° erwärmt. Man filtriert dann durch eine 5.0 g Wofatit L 150 enthaltende Säule, wäscht mit 1 l Wasser nach und dampft das Filtrat i. Vak. ein. Das Rohprodukt wird i. Hochvak. destilliert. Sdp.<sub>10</sub><sup>-4</sup> 100° (Badtemp.), Ausb. 1.0 g (56% d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ : +12.8° (*c* = 3.00, in Methanol), *R*<sub>TG</sub> = 0.805<sup>\*)</sup>.

C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (178.2) Ber. C 47.18 H 7.96 Gef. C 47.38 H 7.64

*2-Benzoyl-4.6-benzyliden-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid* (II): 5.6 g (0.02 Mol) *4.6-Benzyliden-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid* (I) werden in 10 ccm Pyridin gelöst und bei 0° mit einer

<sup>\*)</sup> Für alle Chromatogramme wurde Schleicher & Schüll-Papier 2045 agl und als Lösungsmittel Butanol/Pyridin/Wasser (6:4:3) verwendet.

Lösung von 2.4 ccm *Benzoylchlorid* in 5 ccm *Pyridin* versetzt. Nach 16 Stdn. wird in 200 ccm Eiswasser gegossen. Der zunächst anfallende Sirup kristallisiert nach eintägigem Aufbewahren. Die Kristalle werden nach dem Absaugen und Trocknen aus 250 ccm *Methanol* umkristallisiert. Schmp. 142°, Ausb. 5.5 g (74% d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-3.76^\circ$  ( $c = 1.70$ , in *Chloroform*). Lit. 6): Schmp. 139–140°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-3.0^\circ$  ( $c = 4.0$ , in *Chloroform*).

$C_{21}H_{22}O_6$  (370.4) Ber. C 68.09 H 5.99 Gef. C 68.10 H 5.70

*2-Benzoyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid (III)*: 3.7 g (0.01 Mol) *II* werden mit 40 ccm 80-proz. *Essigsäure* 1 Stde. unter Rühren auf 80° erwärmt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird in 20 ccm *Methanol* aufgenommen, über Nacht im Kühlschrank stehengelassen, filtriert, mit 250 ccm Wasser versetzt und erneut i. Vak. eingedampft. Den krist. Rückstand kristallisiert man aus einem Gemisch von Äther und Petroläther (1:1) um. Schmp. 109°, Ausb. 2.0 g (71% d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+52.2^\circ$  ( $c = 1.06$ , in *Chloroform*).

$C_{14}H_{18}O_6$  (282.3) Ber. C 59.56 H 6.42 Gef. C 59.37 H 6.67

*2-Benzoyl-4,6-dimethyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid (IV)*

a) 5.6 g (0.02 Mol) *III*, 60 ccm *Methyljodid* und 20 g Silberoxyd werden unter Rühren gekocht. Im Verlauf von 3 Stdn. gibt man portionsweise weitere 20 g Silberoxyd hinzu, kocht noch 2 Stdn., versetzt mit 100 ccm Äther, filtriert, dampft i. Vak. ein und destilliert i. Hochvak. Sdp. $_{10^{-3}}$  135° (Badtemp.), Ausb. 4.0 g (64% d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+49.5^\circ$  ( $c = 2.05$ , in *Chloroform*).

$C_{16}H_{22}O_6$  (310.3) Ber. C 61.93 H 7.14 Gef. C 62.11 H 7.11

b) 5.6 g (0.02 Mol) *III* werden in 40 ccm *Dimethylformamid* gelöst und mit 15 ccm *Methyljodid* und 15 g Silberoxyd 20 Stdn. geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren der unlöslichen Bestandteile wird in 500 ccm 1-proz. wäbr. Kaliumcyanidlösung gegossen und diese dreimal mit je 100 ccm *Chloroform* extrahiert. Der Extrakt wird viermal mit je 50 ccm Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und i. Hochvak. destilliert. Ausb. 4.2 g (67% d. Th.).

*2-Benzoyl-4,6-dimethyl-3-desoxy-D-mannose (V)*: 3.1 g (0.01 Mol) *IV* werden mit 50 ccm  $n$   $H_2SO_4$  3 Stdn. auf 100° erwärmt, nach dem Abkühlen wird mit *Chloroform* extrahiert, der Extrakt mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Sdp. $_{10^{-4}}$  135° (Badtemp.), Ausb. 2.5 g (84% d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+54.2^\circ$  ( $c = 1.56$ , in *Chloroform*).

$C_{15}H_{20}O_6$  (296.2) Ber. C 60.84 H 6.81 Gef. C 61.17 H 7.06

*4,6-Dimethyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid (VI)*: 3.1 g (0.01 Mol) *IV* werden in 10 ccm absol. *Methanol* gelöst, mit 50 ccm 0.01  $n$  *Bariummethylat* in *Methanol* versetzt, 4 Stdn. auf 60° erwärmt und über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt. Dann wird mit 0.1  $n$   $H_2SO_4$  neutralisiert, mit *Bariumcarbonat* und *Aktivkohle* geschüttelt, durch *Kieselgur* filtriert, i. Vak. eingedampft und der gebildete *Benzoessäure-methylester* mit Wasserdampf i. Vak. abgetrieben. Nach erneutem Eindampfen wird i. Hochvak. destilliert. Sdp. $_{10^{-5}}$  65° (Badtemp.), Ausb. 1.0 g (49% d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+153.2^\circ$  ( $c = 1.40$ , in *Chloroform*).

$C_9H_{18}O_5$  (206.2) Ber. C 52.42 H 8.80 Gef. C 52.34 H 8.92

*4,6-Dimethyl-3-desoxy-D-mannose (VII)*: a) 2.0 g (0.01 Mol) *VI* werden mit 20 ccm  $n$   $HCl$  2 Stdn. auf 100° erwärmt. Dann wird durch eine Säule mit 5 g *Wofatit L 150* filtriert, mit 1  $l$  Wasser nachgewaschen, i. Vak. eingedampft und i. Hochvak. destilliert. Sdp. $_{10^{-4}}$  110° (Badtemp.), Ausb. 1.5 g (78% d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+105.0^\circ$  ( $c = 2.78$ , in *Methanol*),  $R_{TG} = 0.932$ .

$C_8H_{16}O_5$  (192.2) Ber. C 49.99 H 8.43 Gef. C 50.30 H 8.27

6) G. N. RICHARDS, J. chem. Soc. [London] 1954, 4511.

b) 1.6 g 2-Tosyl-4.6-dimethyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid (s. u.) werden in 50 ccm absol. Äther mit 0.5 g LiAlH<sub>4</sub> 15 Stdn. unter Rühren gekocht. Nach Zugabe von weiteren 0.5 g LiAlH<sub>4</sub> wird nochmals 8 Stdn. gekocht, das überschüssige Reduktionsmittel mit Wasser zerstört, mit konz. Salzsäure weitgehend neutralisiert, filtriert, mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung mit 20 ccm *n* HCl 1 Stde. auf 100° erwärmt, die Reaktionslösung mit Wofatit L 150 entsäuert, i. Vak. eingeeengt und papierchromatographisch untersucht. Die Substanz zeigt denselben  $R_{TG}$ -Wert wie die nach a) gewonnene.

4.6-Dimethyl-3-desoxy-D-mannose-*p*-nitro-biphenyl-*p'*-sulfonyl-hydraxon: 0.2 g (etwa 0.001 Mol) VII werden mit 0.25 g *p*-Nitro-biphenyl-*p'*-sulfonylhydrazin in 2 ccm Acetonitril 15 Min. auf 80° erwärmt. Man läßt über Nacht im Kühlschrank zur Kristallisation stehen, saugt ab und kristallisiert nochmals aus Acetonitril um. Schmp. 150°, Ausb. 0.4 g (86% d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ : +53.6° ( $c = 1.05$ , in Pyridin).

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S (467.5) Ber. C 51.38 H 5.39 N 8.99 Gef. C 51.15 H 5.42 N 8.95

2-Tosyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid (IX): 4.2 g (0.01 Mol) 2-Tosyl-4.6-benzyliden-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid (VIII)<sup>2)</sup> werden mit 40 ccm 80-proz. Essigsäure 1 Stde. auf 80° erwärmt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther (1:1) umkristallisiert. Schmp. 109°, Ausb. 2.2 g (66% d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ : +46.5° ( $c = 3.12$ , in Chloroform).

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>S (332.4) Ber. C 50.58 H 6.06 Gef. C 50.45 H 6.02

2-Tosyl-4.6-dimethyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid: 1.6 g (0.05 Mol) IX werden mit 15 ccm Methyljodid und 5 g Silberoxyd unter Rückfluß gekocht. Im Verlauf von 4 Stdn. gibt man portionsweise noch 5 g Silberoxyd hinzu, kocht noch 1 Stde., filtriert, wäscht den Rückstand mit Chloroform und dampft die vereinigten Filtrate i. Vak. ein. Ausbeute an Rohprodukt 1.6 g. Die Substanz wurde in Form dieses nicht ganz analysenreinen Rohproduktes für die weitere Umsetzung verwendet.

2.4.6-Trimethyl-3-desoxy-methyl- $\alpha$ -D-mannosid: 2.8 g (0.01 Mol) I werden mit 25 ccm 80-proz. Essigsäure 1 Stde. auf 80° erwärmt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand in 50 ccm Wasser aufgenommen, zur Entfernung des gebildeten Benzaldehyds dreimal mit je 50 ccm Benzol ausgeschüttelt und wieder eingedampft. Der zurückbleibende Sirup wird ohne weitere Reinigung in 25 ccm Dimethylformamid gelöst, mit 10 ccm Methyljodid und 15 g Silberoxyd versetzt und 20 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt. Weitere Aufarbeitung wie bei IV beschrieben. Zur Nachmethylierung wird 6 Stdn. mit 15 ccm Methyljodid und 5 g Silberoxyd gekocht, filtriert, eingedampft und destilliert. Sdp.<sub>1</sub> 75°, Ausb. 1.5 g (68% d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ : +112.8° ( $c = 2.06$ , in Methanol).

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> (220.3) Ber. C 54.52 H 9.15 Gef. C 54.50 H 8.95

2.4.6-Trimethyl-3-desoxy-D-mannose: 2.2 g (0.01 Mol) 2.4.6-Trimethyl-methyl- $\alpha$ -D-mannosid werden mit 20 ccm *n* HCl 2 Stdn. auf 100° erhitzt, die Lösung nach dem Erkalten mit Natriumsulfat gesättigt und dreimal mit je 20 ccm Chloroform extrahiert. Den Extrakt wäscht man mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und destilliert. Sdp.<sub>1</sub> 140° (Badtemp.), Ausb. 1.1 g (50% d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ : +99.2° ( $c = 3.54$ , in Methanol),  $R_{TG} = 0.993$ .

C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (206.2) Ber. C 52.42 H 8.80 Gef. C 52.59 H 9.08

2.4.6-Trimethyl-3-desoxy-D-mannose-*p*-nitro-biphenyl-*p'*-sulfonyl-hydraxon: 0.2 g (0.001 Mol) 2.4.6-Trimethyl-3-desoxy-D-mannose und 0.25 g *p*-Nitro-biphenyl-*p'*-sulfonylhydrazin werden in 2 ccm Acetonitril 15 Min. auf 80° erwärmt, über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 125°, Ausb. 0.4 g (83% d. Th.),  $[\alpha]_D^{20}$ : +59.9° ( $c = 1.25$ , in Pyridin).

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S (481.5) Ber. C 52.38 H 5.65 N 8.73 Gef. C 52.64 H 5.64 N 8.99