

WOLFGANG MEYER ZU RECKENDORF

**Überführung von D-Glucosamin in ein Aziridinderivat
des D-Allosamins**

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

(Eingegangen am 18. Juli 1963)

Bei der Umsetzung des Mesylats I mit Kaliumcyanid in Dimethylformamid entstanden das Aziridin II und das Oxazolin V nebeneinander. Die Konstitution von II wird durch Ringöffnungsreaktionen bewiesen, die im Gegensatz zu bisherigen Anschauungen zu Produkten mit *trans*-diäquatorialer Anordnung der neuen Substituenten führen.

In mehreren Arbeiten¹⁾ haben wir auf die große Reaktionsfähigkeit der Mesyloxygruppe in I hingewiesen und gezeigt, daß dieser Substituent durch nucleophile Reagentien leicht unter Waldenscher Umkehr ersetzt werden kann. Wir versuchten deshalb, unter gleichartigen Bedingungen die Nitrilgruppe in I einzuführen, um zu verzweigt-kettigen Zuckern zu gelangen.

Bei 5stdg. Erhitzen von I mit überschüssigem Kaliumcyanid in Dimethylformamid trat zwar fast vollständige Umsetzung ein, jedoch handelte es sich nach dem IR-Spektrum bei keinem der beiden Reaktionsprodukte, die sich dünnschichtchromatographisch trennen ließen, um ein Nitril. Die präparative Trennung²⁾ der beiden Komponenten war aufgrund ihrer verschiedenen Basizitäten möglich. Aus ätherischer Lösung fiel lediglich die langsamer wandernde Verbindung mit methanolischer Salzsäure als Hydrochlorid aus und erwies sich als das bereits beschriebene^{1b)} Oxazolin V. Die Mutterlauge lieferte bei der Aufarbeitung die neue isomere Verbindung II in ungefähr 17-proz. Ausbeute. Das IR-Spektrum zeigte neben einer scharfen Carbonylabsorption bei 5.96 μ keine OH-, NH- oder Sulfonylabsorption. Die auffallend kurzwellige Lage der Carbonylbande wies auf das Vorliegen eines Aziridinringes³⁾ hin. Kochen mit methanolischem Natriummethylat bewirkte Alkoholyse von II unter offensichtlicher Erhaltung des Ringsystems und ergab Methylbenzoat und das freie Aziridin III, dessen IR-Spektrum eine scharfe NH-Absorption bei 3.05 μ zeigte. III konnte leicht in sein Hydrochlorid übergeführt, zu IV acetyliert und wieder zu II benzoyliert werden. Das Vorliegen eines Aziridinringes wurde durch die folgenden Ringöffnungsreaktionen bewiesen.

Da wir die Instabilität von II während säulenchromatographischer Trennungen auf die Hydrolyse des Aziridinringes zurückführten, versuchten wir, diese Methode präparativ zu nutzen. II in Benzol ergab an einer Säule mit basischem Aluminiumoxyd neben einer kleinen

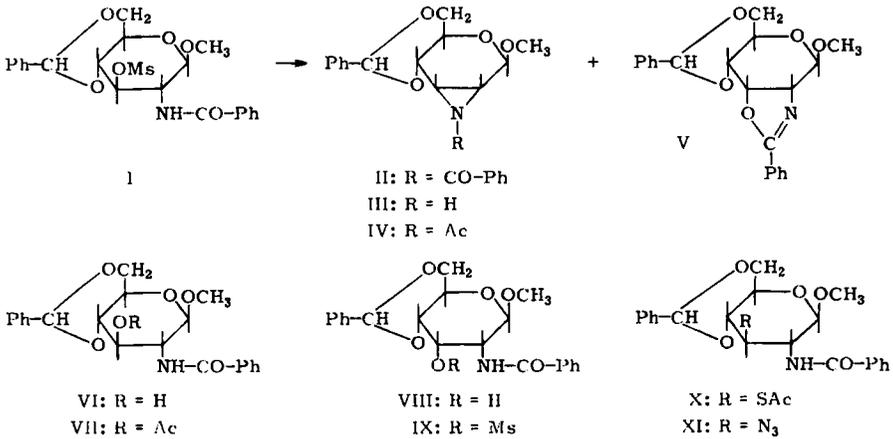
1a) W. MEYER ZU RECKENDORF und W. A. BONNER, Chem. Ber. **95**, 996 [1962]; b) ebenda **95**, 1917 [1962]; c) Tetrahedron [London] **19**, 1711 [1963].

2) Eine säulenchromatographische Trennung an Aluminiumoxyd erwies sich als nicht anwendbar, da sich beide Komponenten während der Elution teilweise umwandelten.

3) *N*-[*p*-Äthoxy-benzoyl]-aziridin absorbiert bei 5.97 μ ⁴⁾.

4) H. W. HEINE und Z. PROCTOR, J. org. Chemistry **23**, 1554 [1958].

Menge Ausgangsmaterial das Aziridin III und das D-Glucosaminderivat VI in geringer Ausb. Die Hauptmenge der eingesetzten Substanz ließ sich auch mit polaren Lösungsmitteln nicht eluieren. Wir nehmen an, daß das entbenzoylierte Aziridin der Ringöffnung unterliegt und das entstehende α -Hydroxy-amin vom Aluminiumoxyd stark adsorbiert wird. Ähnliche Ergebnisse erhielten wir mit neutralem und saurem Aluminiumoxyd.



Aufgrund der geringen Ausbeuten versuchten wir, II direkt mit nucleophilen Reagentien umzusetzen. Die Reaktion sollte möglichst zu bereits bekannten oder leicht synthetisierbaren Verbindungen führen. Außerdem mußte dafür Sorge getragen werden, daß die Benzylidengruppierung erhalten blieb. Wir setzten deshalb II zunächst mit Kaliumthioacetat in Dimethylformamid um. Durch präparative Dünnschichtchromatographie des komplexen Reaktionsprodukts erhielten wir eine einheitliche Verbindung, die jedoch keinen Schwefel enthielt und bisher nicht identifiziert werden konnte. Um zumindest festzustellen, ob das entsprechende Derivat X des 3-Thio-D-glucosamins in dem Reaktionsgemisch überhaupt enthalten war, synthetisierten wir dieses zum Vergleich aus dem leicht durch Mesylierung von VIII^{1b)} (dessen Darstellung verbessert wurde) erhältlichen Mesylat IX. Die Konstitution von X wurde durch Desulfurierung zum 2-Benzamino-4.6-benzyliden-2.3-dideoxy-methyl- β -D-glucopyranosid^{1c)} bewiesen. Der dünnschichtchromatographische Vergleich ergab, daß weder X noch das entsprechende Derivat des D-Allosamins^{1c, 5)} aus II mit Kaliumthioacetat entstanden war.

Die Umsetzung von II mit wasserfreiem Kaliumacetat in Dimethylformamid unter Zusatz von Ammoniumchlorid ergab das bereits von uns beschriebene^{1b)} D-Glucosaminid VII in guter Ausbeute. Dünnschichtchromatographisch festgestellte Nebenprodukte traten nur untergeordnet auf. Ähnlich glatt verlief die Reaktion von II mit Natriumazid in Dimethylformamid zu dem 3-Azido-Derivat XI des D-Glucosamins, das wir unabhängig davon aus dem Mesylat IX unter Waldenscher Umkehr erhalten konnten⁶⁾. Das freie Aziridin III reagiert unter diesen Bedingungen nicht.

Diese Ergebnisse sind in bezug auf die Stereochemie der Aziridinringöffnung von Interesse. In einer kürzlich erschienenen⁷⁾ Mitteilung wird darauf hingewiesen, daß

5) W. MEYER ZU RECKENDORF und W. A. BONNER, *Tetrahedron* [London] **19**, 1721 [1963].

6) Die Beschreibung der daraus erhältlichen 2.3-Diamino-2.3-dideoxy-D-glucose bleibt einer späteren Mitteil. vorbehalten.

7) A. HASSNER und C. HEATHCOCK, *Tetrahedron Letters* [London] **1963**, 393.

diese Reaktion analog der Öffnung von Epoxydringen unter Bildung des *trans*-diaxialen Produktes verläuft. Diese Anschauung wurde vor kurzem auf Aziridine von Hexopyranosen übertragen⁸⁾. Da unsere Befunde jedoch eindeutig zeigen, daß Ringöffnung zu *trans*-diäquatorialen Verbindungen eintritt, bedürfen die beschriebenen Reaktionsprodukte⁵⁾ noch eines eindeutigen Konfigurationsbeweises. Es ist dabei jedoch zu bedenken, daß wir unsere Versuche mit einem *N*-benzoylierten Aziridin und mit β -Pyranosen durchgeführt haben, während die englischen Arbeitsgruppen⁸⁾ die freien Aziridine von α -Pyranosen umsetzten.

Nachdem wir mit den Eigenschaften des Aziridins II vertraut waren, zeigte sich, daß wir seine Bildung bei früheren Versuchen nicht bemerkt hatten. Im IR-Spektrum des rohen Oxazolins V, das aus I mit Natriummethylat gewonnen worden war^{1b)}, erschien häufig eine Schulter bei 5.96 μ , die beim Umkristallisieren verschwand. Bei der Herstellung größerer Mengen V arbeiteten wir deshalb die Mutterlaugen, wie für II beschrieben, auf und erhielten II in einer Ausb. von 2–3% derjenigen des Oxazolins V. Für die Herstellung größerer Mengen von II ist das Kaliumcyanid-Verfahren natürlich vorzuziehen.

Es ist interessant, daß unter den Bedingungen unserer Oxazolinsynthese bei Verwendung eines *trans*-diaxialen α -Mesyloxy-amids anscheinend nur das entsprechende Aziridin entstand⁸⁾, während wir seine Bildung mit einem *trans*-diäquatorialen Ausgangsmaterial (I) nur in sehr untergeordnetem Maße beobachteten. Einen ähnlichen Unterschied haben wir bereits bei der analogen Bildung eines Thiazolin-Derivates gefunden^{5,9)}. Bei Verwendung einer Verbindung mit *trans*-diaxialer Anordnung der reagierenden Gruppen wurde unter bestimmten Bedingungen ebenfalls ein Aziridin erhalten¹⁰⁾.

Für diese Unterschiede kann der bei der Entstehung des Oxazolins V ablaufende und von uns bereits diskutierte^{1b)} Reaktionsmechanismus verantwortlich sein. Da eine Reaktion nur bei *trans*-diaxialer Stellung der Substituenten eintreten sollte und diese in unserem Falle nur durch eine Verzerrung des Pyranoserings erreicht werden kann^{1b)}, ist die Entstehung eines Oxazolins vor der eines Aziridins vielleicht begünstigt. Versuche an einer größeren Substanzgruppe sind zur Klärung dieser Frage jedoch erforderlich, denn es muß auch hier wieder beachtet werden, daß wir unsere Synthesen mit β -Verbindungen durchgeführt haben, während alle anderen Autoren α -Hexopyranosen benutzten. Die Abhängigkeit der Aziridinbildung von der Stärke der verwandten Base bedarf ebenfalls noch einer Klärung.

Diese Arbeit wurde durch die NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, US PUBLIC HEALTH SERVICE (Grant GM 10541–01), finanziell unterstützt. Herrn Prof. W. A. BONNER danke ich für seine großzügige Förderung und Frau E. BUCHWALD für ihre interessierte und sorgfältige Mitarbeit. Die Analysen wurden von Herrn E. MEIER ausgeführt und die spezif. Drehungen von Frau D. AGUILAR bestimmt.

⁸⁾ R. D. GUTHRIE, D. MURPHY, D. H. BUSS, L. HOUGH und A. C. RICHARDSON, Proc. chem. Soc. [London] 1963, 84.

⁹⁾ W. MEYER ZU RECKENDORF und W. A. BONNER, Proc. chem. Soc. [London] 1961, 429.

¹⁰⁾ J. E. CHRISTENSEN und L. GOODMAN, J. Amer. chem. Soc. 82, 4738 [1960]; L. GOODMAN und J. E. CHRISTENSEN, ebenda 83, 3823 [1961].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte wurden in Kapillaren mit einem Thomas-Hoover-Gerät bestimmt und sind unkorrigiert. Für die Dünnschichtchromatographie verwandten wir Silicagel GF (E. Merck) und die jeweils angegebenen Lösungsmittelsysteme. Als Sprühreagenz diente eine Lösung, die je 5% Ammoniummolybdat, konz. Schwefelsäure und konz. Phosphorsäure enthielt und von der Hauptmenge des ausgefallenen Komplexsalzes dekantiert worden war. Die besprühten Platten wurden kurzzeitig mit einem Hochleistungsfön (2 kW) bis zum Erscheinen der Flecken (ca. 1–2 Min.) erhitzt. Die zuerst braunen Flecken werden beim Abkühlen auf Raumtemperatur tief blau, Spurenkomponenten werden erst dann sichtbar. Das nur kurzzeitige Erhitzen bewirkt, daß praktisch keine Untergrundfärbung auftritt. — „Petroläther“ bedeutet eine Kohlenwasserstoff-Fraktion vom Siedebereich 30–60°.

2.3-Benzimino-4.6-benzyliden-2.3-didesoxy-methyl-β-D-allopyranosid (II): 25 g *Mesylat I* und 35 g *Kaliumcyanid* werden in 500 ccm Dimethylformamid 5 Stdn. unter Rühren auf 100° erhitzt. Die abgekühlte Mischung wird in Wasser eingerührt und das ausgefallene Produkt nach 24 Stdn. abgesaugt und getrocknet. Es wird in Äther gelöst, von Resten Ausgangsmaterial abfiltriert und das *Oxazolin V* mit einem geringen Überschuß methanol. Salzsäure als Hydrochlorid zur Abscheidung gebracht (Ausb. 12.2 g). Das Filtrat wird eingedampft und der sirupöse Rückstand in Äthanol heiß gelöst. Es kristallisieren 3.3 g (17%) des *Aziridins II* in dünn-schichtchromatographisch reiner Form aus (Silicagel, Äthylacetat/Petroläther 1:1). Die Mutterlaugen der Oxazolin-Herstellung können auf die gleiche Art aufgearbeitet werden. Schmp. 139–140°; $[\alpha]_D^{25}$: –5.1° ($c = 0.98$; Chlf.).

$C_{21}H_{21}NO_5$ (367.4) Ber. C 68.65 H 5.76 N 3.81 Gef. C 68.38 H 5.52 N 3.70

2.3-Imino-4.6-benzyliden-2.3-didesoxy-methyl-β-D-allopyranosid (III): 2.00 g *Aziridin II* werden in 100 ccm 1 *n* methanol. Natriummethylatlösung 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird eingedampft, der Rückstand zwischen Chlf. und Wasser verteilt, die Chlf.-Lösung getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 1.38 g (96%); Schmp. 130–131°; $[\alpha]_D^{25}$: –5.7° ($c = 1.05$; Chlf.); dünn-schichtchromatographisch rein (Silicagel, Äthylacetat/40% Petroläther).

$C_{14}H_{17}NO_4$ (263.3) Ber. C 63.86 H 6.51 N 5.32 Gef. C 63.62 H 6.45 N 5.10

Durch Auflösen in Äther und Versetzen mit methanol. Salzsäure erhält man das kristallisierte *Hydrochlorid von III*. Es wurde nur durch sein IR-Spektrum charakterisiert.

Benzoylierung von III mit *Benzoylchlorid* in Pyridin ergibt *II* in quantitat. Ausb. zurück.

Das *N-Acetyl-Derivat (IV)* erhält man mit *Acetanhydrid* in Pyridin in quantitat. Ausb. Schmp. 128–129° (aus wenig Äthanol); $[\alpha]_D^{25}$: ±0° ($c = 0.5$; Chlf.).

$C_{16}H_{19}NO_5$ (305.3) Ber. C 62.94 H 6.27 N 4.59 Gef. C 63.03 H 6.16 N 4.47

Aziridinringöffnung in II an Aluminiumoxyd: 200 mg *II* werden in Benzol gelöst und auf eine Säule aus 40 g basischem Aluminiumoxyd (E. Merck, Aktivität I–II) in Benzol gebracht. Nach 24 Stdn. bei Raumtemperatur wird mit der Elution begonnen. Benzol/Äther (1:1) und reiner Äther eluieren 46 mg Ausgangsmaterial, Elution mit Äther/10% Äthylacetat ergibt 60 mg *Aziridin III* (dünn-schichtchromatographisch rein), reines Äthylacetat eluiert 36 mg *2-Benzamino-4.6-benzyliden-2-desoxy-methyl-β-D-glucopyranosid (VI)*, Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Substanz^(b) 274–275°. Das IR-Spektrum stimmt mit dem einer authent. Probe überein.

Umsetzung von II mit Kaliumthiolacetat: 200 mg *II* werden mit 300 mg *Kaliumthiolacetat* und 300 mg Ammoniumchlorid in 6 ccm Dimethylformamid 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Das

abgekühlte Gemisch wird in Wasser gegeben und das Rohprodukt (180 mg) abfiltriert. Nach dem Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Äthylacetat/20% Petroläther) besteht es aus einer Vielzahl von Produkten, von denen keines mit 2-Benzamino-3-acetylmercapto-4.6-benzyliden-2.3-didesoxy-methyl- β -D-gluco-(oder allo-)pyranosid identisch ist. Präparative Dünnschichtchromatographie ergibt keine schwefelhaltige Substanz.

2-Benzamino-4.6-benzyliden-3-O-methansulfonyl-2-desoxy-methyl- β -D-allopyranosid (IX): 5.0 g *V-Hydrochlorid* werden in 100 ccm 95-proz. Äthanol 20 Min. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird eingedampft, der Rückstand (im Kolben) über P_2O_5 getrocknet, in 40 ccm Pyridin gelöst und mit 4 g Benzoylchlorid 1 Stde. bei Raumtemperatur benzoiliert. Es werden dann Eis und Wasser zugegeben und das sirupöse Produkt wie üblich mit Chlf. aufgenommen und mit verd. Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser extrahiert. Der Rückstand der Chlf.-Lösung wird in 100 ccm mit Ammoniak gesättigtem absol. Methanol aufgenommen und bei -5° über Nacht aufbewahrt. Ein Teil des Produktes ist auskristallisiert und wird abgesaugt, die Mutterlauge eingedampft, der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert und mit der bereits erhaltenen Menge vereinigt. Zur Entfernung von unverändertem Oxazolin wird das Rohprodukt in Äther suspendiert, abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.5 g (53%) dünn-schichtchromatographisch (Silicagel, Chlf./1% Methanol) reines VIII. 5 g dieses Produktes werden in 50 ccm Pyridin gelöst und bei -80° mit 7.5 ccm *Methansulfonylchlorid* versetzt. Nach 1 stdg. Stehenlassen bei -5° wird das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt, dann in Eis und Wasser eingerührt und das abgeschiedene, kristallisierte Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Es ist dann dünn-schichtchromatographisch rein (Silicagel, Chlf./1% Methanol). Ausb. 5.3 g (89%); Schmp. $148-149^\circ$ (Zers.); $[\alpha]_D^{25}$: -33.0° ($c = 1.03$; Dimethylsulfoxyd).

$C_{22}H_{25}NO_8S$ (463.5) Ber. C 57.00 H 5.44 N 3.02 S 7.19
Gef. C 57.21 H 5.51 N 2.95 S 7.25

2-Benzamino-3-acetylmercapto-4.6-benzyliden-2.3-didesoxy-methyl- β -D-glucopyranosid (X): 2.0 g *Mesylat IX* werden mit 3 g *Kaliumthiolacetat* in 40 ccm Dimethylformamid 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Das durch Einrühren des Gemisches in Wasser erhaltene Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert und ist dann bereits fast dünn-schichtchromatographisch rein (Silicagel, Chlf./1% Methanol). Ausb. 0.90 g (47%); Schmp. $279-280^\circ$ (Zers.) (2mal aus Methanol); $[\alpha]_D^{25}$: -19.0° ($c = 1.06$; Dimethylsulfoxyd).

$C_{23}H_{25}NO_6S$ (443.5) Ber. C 62.20 H 5.68 N 3.16 S 7.22
Gef. C 62.52 H 5.74 N 3.25 S 7.48

Desulfurierung von X: 50 mg *X* werden mit 400 mg *Raney-Nickel* in 3 ccm absol. Äthanol 1 Stde. unter magnetischem Rühren zum Sieden erhitzt. Der entstandene Niederschlag wird durch Zufügen von viel Methanol in Lösung gebracht. Dann wird vom Nickel filtriert, eingedampft und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 34 mg (82%); Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Probe $246-247^\circ$ (Zers.). Der dünn-schichtchromatographische Vergleich (Silicagel, Chlf./1% Methanol) und die IR-Spektren bewiesen ebenfalls die Identität mit dem bereits beschriebenen ^{1c)} *2-Benzamino-4.6-benzyliden-2.3-didesoxy-methyl- β -D-glucopyranosid*.

2-Benzamino-4.6-benzyliden-3-O-acetyl-2-desoxy-methyl- β -D-glucopyranosid (VII): Je 100 mg II, wasserfreies *Kaliumacetat* und Ammoniumchlorid werden in 2 ccm Dimethylformamid 6 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aus dem abgekühlten Gemisch fallen mit Wasser 100 mg (86%) Rohprodukt aus. Durch einmalige Umkristallisation aus Äthanol erhält man das Produkt rein. Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Probe ^{1b)} $315-316^\circ$; übereinstimmende IR-Spektren. Dünnschichtchromatographische Untersuchung der Mutterlauge (Silicagel, Äthylacetat/40% Petroläther) ergibt, daß Nebenprodukte nur in Spuren vorkommen.

3-Azido-2-benzamino-4.6-benzyliden-2.3-dideoxy-methyl-β-D-glucopyranosid (XI)

a) *Aus II*: Je 100 mg *II* und *Natriumazid* werden in 2 ccm Dimethylformamid 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Ausfällen mit Wasser ergibt 100 mg (89%) Rohprodukt, das, aus Äthanol umkristallisiert, dünnstichtchromatographisch rein ist (Silicagel, Chlf./0.5% Methanol). Schmp. 261–262°; $[\alpha]_D^{25}$: -20.0° ($c = 0.5$; Dimethylsulfoxyd).

$C_{21}H_{22}N_4O_5$ (410.4) Ber. C 61.45 H 5.40 N 13.65 Gef. C 61.59 H 5.56 N 13.44

b) *Aus dem Mesylat IX*: 100 mg *IX* werden mit 150 mg *Natriumazid* in 2 ccm Dimethylformamid 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Mit Wasser fallen 72 mg (81%) Rohprodukt. Aus Äthanol Schmp. und Misch-Schmp. mit *XI* 262–263°. Die IR-Spektren stimmen überein.
