

Hans Paulsen und Dieter Stoye

Hydrazinreaktionen, I

Fragmentierung von α -Mesyloxy-carbonsäurehydraziden. Synthese von 5-Desoxy-D-xylo-hexofuranuronsäurelacton

Aus dem Institut für Organische Chemie, Chemisches Staatsinstitut, Universität Hamburg

(Eingegangen am 26. August 1965)

1.2-O-Cyclohexyliden-5-O-mesyl-D-glucofuranuronolacton (**1**) setzt sich mit Hydrazin schnell in hoher Ausbeute zu 1.2-O-Cyclohexyliden-5-desoxy-D-xylo-hexofuranuronsäurehydrazid (**2**) um. Hydrierung von **2** und anschließende Hydrolyse von **3** ergibt 5-Desoxy-D-xylo-hexofuranuronolacton (**4**). Das primäre Zwischenprodukt der Reaktion von **1** mit Hydrazin ist 1.2-O-Cyclohexyliden-5-O-mesyl-D-glucofuranuronsäurehydrazid (**5**), welches mit Alkali einer Fragmentierung nach Grob unterliegt, die das Zuckerketen **6** und Diimin als Fragmente liefert. Für die Reaktion wird ein Synchronmechanismus angenommen, und die sich daraus ergebenden stereoelektronischen Bedingungen werden diskutiert. Aus der Wirkung von Substituenteneffekten wird ersichtlich, daß das Hydrazid-Anion von **5** fragmentiert.

Im Rahmen unserer Untersuchungsreihe über 5-Aminozucker und deren Umwandlung in Piperidinosen¹⁾ versuchten wir, 5-Amino-L-iduronsäure zu synthetisieren. Als geeignetes Ausgangsprodukt stellten wir 1.2-O-Cyclohexyliden-5-O-mesyl-D-glucofuranuronolacton (**1**) dar, bei dem es möglich sein sollte, die 5-O-Mesylgruppe nucleophil zu substituieren. Die Umsetzung von **1** mit Natriumazid in Dimethylformamid führte zu keinem Erfolg, da infolge eines parallel einsetzenden Curtius-Abbaues die Reaktion unübersichtlich und unter starker Dunkelfärbung abließ.

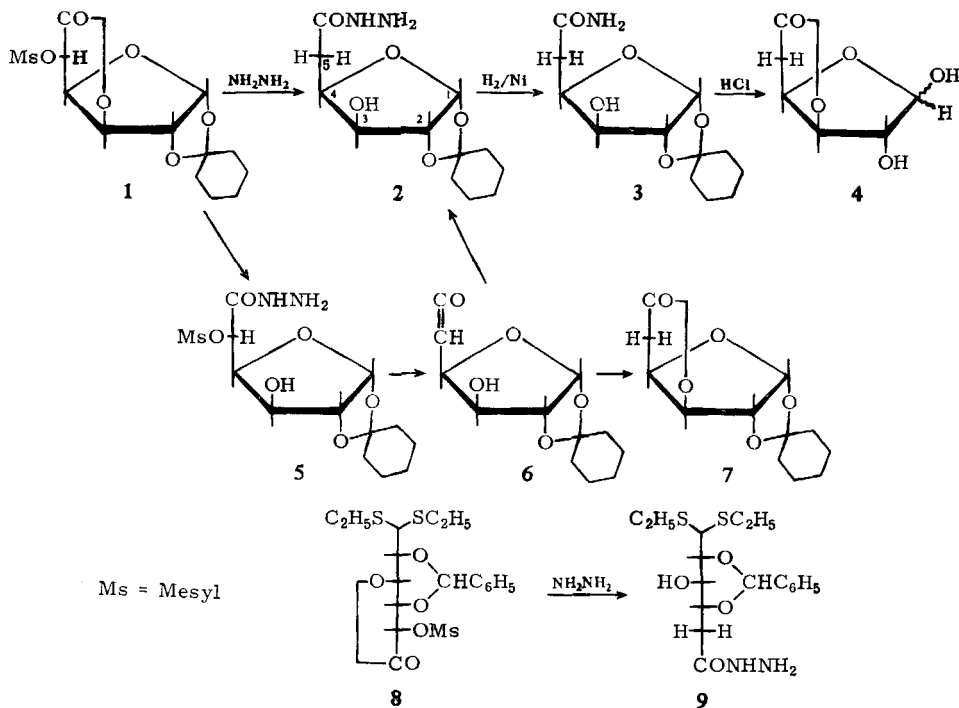
Überraschend glatt reagiert jedoch wasserfreies Hydrazin mit **1**. Bei 0° tritt unter lebhafter Stickstoffentwicklung eine heftige Reaktion ein, die nach wenigen Minuten beendet ist. Die Lösung bleibt farblos und enthält ein einziges Reaktionsprodukt, das mit 80–85% Ausbeute kristallin isolierbar ist (Schmp. 101–102°, $[\alpha]_D^{20}$: -8.7°).

Analyse, IR- und NMR-Spektren des Produktes sprechen für die Struktur 1.2-O-Cyclohexyliden-5-desoxy-D-xylo-hexofuranuronsäurehydrazid (**2**). So fehlen im IR-Spektrum die Lactonbande bei 5.6 μ und die Mesylbanden bei 7.4 und 8.5 μ , dafür treten Säurehydrazidbanden bei 6.0 μ auf. Für die Struktur eines 5-Desoxyzuckers spricht vor allem ein Dublett-Signal im NMR-Spektrum mit der relativen Intensität von 2 Protonen, das im Bereich der chemischen Verschiebung für CH₂-Gruppen bei $\tau = 7.38$ ppm liegt. Die Kopplungskonstante dieses Dubletts von 6.9 Hz erscheint wieder in einem Triplet-Signal bei $\tau = 5.5$ ppm, welches dem einen Proton an C-4 zukommt. Dieses ist durch Kopplung mit dem Proton an C-3 mit kleiner Kopplungskonstante von 2.8 Hz weiter zum Sextett aufgespalten, von dem 2 Linien durch das

¹⁾ VIII. Mitteil.: H. Paulsen, F. Leupold und K. Todt, Liebigs Ann. Chem., im Druck; vgl. H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. **683**, 187 (1965).

Signal des Protons an C-3 verdeckt sind. Die Signale für die Protonen an C-2 und C-1 entsprechen denen der Verbindung **1**, so daß man hier eine Strukturgleichheit annehmen kann.

Die Konfiguration an C-4 von **2**, die sich durch Analyse der Kopplungskonstanten nicht angeben läßt, wurde durch folgende Reaktionsstufen bewiesen: Das 5-Desoxyhydrazid **2** läßt sich durch Hydrierung mit Raney-Nickel in das 5-Desoxyamid **3** überführen. Dieses liefert nach saurer Hydrolyse kristallisiertes 5-Desoxy-D-xylohexofuranuronolacton (**4**), dessen Struktur sich aus der Analyse und der starken Lactonbande bei 5.6μ im IR-Spektrum ergibt. Die Bildung eines Lactons beweist, daß **2** eine 5-Desoxy-D-xylo-Konfiguration haben muß, da die entsprechende 5-Desoxy-L-arabino-Konfiguration aus sterischen Gründen nicht in der Lage ist, einen Lactonring zu schließen.



Durch Umsetzung mit Aceton bei Gegenwart von Schwefelsäure läßt sich das 5-Desoxy-lacton **4** in 1.2-*O*-Isopropyliden-5-desoxy-D-xylohexofuranuronolacton überführen. Die Reduktion dieser Verbindung mit Lithiumalanat in Tetrahydrofuran liefert kristallisierte 1.2-*O*-Isopropyliden-5-desoxy-D-xylohexofuranose, aus welcher durch Hydrolyse die bereits auf anderem Wege synthetisierte 5-Desoxy-D-xylohexofuranose^{2,3)} leicht erhältlich ist. Die geschilderten Reaktionen stellen somit eine gute

²⁾ E. J. Hedgley, O. Merez, W. G. Overend und R. Rennie, Chem. and Ind. 1960, 938; M. L. Wolfrom, K. Matsuda, F. Komitsky und T. E. Whiteley, J. org. Chemistry 28, 3551 (1963).

³⁾ R. E. Gramera, T. R. Ingle und R. L. Whistler, J. org. Chemistry 29, 878 (1964).

Darstellungsmethode für 5-Desoxy-glucuronsäure dar, aus welcher ebenfalls 5-Desoxy-glucose zugänglich ist.

Die außerordentlich schnell und einheitlich ablaufende Umwandlung des 5-*O*-Mesityl-lactons **1** durch Hydrazin in das 5-Desoxy-hydrazid **2** stellt ohne Zweifel eine Kette rasch ablaufender Folgeschritte dar, wobei die Struktur der durchlaufenen Zwischenstufen nicht erkennbar ist. Der Primärschritt der Reaktion kann die Lactonspaltung oder die Solvolyse der *O*-Mesityl-Gruppe sein. Führt man die Umsetzung von **1** in verdünnter Dioxanlösung mit 1 Mol Hydrazin unter milden Bedingungen durch, so gelingt es, ein erstes Zwischenprodukt abzufangen, nämlich 1.2-*O*-Cyclohexyliden-5-*O*-mesityl-*D*-glucofuranuronsäurehydrazid (**5**). Die Verbindung ist nur als leicht zersetzliches Hydrochlorid zu isolieren. Damit ist klar, daß die Gesamtreaktion mit der Öffnung des Lactons **1** zum Hydrazid **5** beginnt.

Das 5-*O*-Mesityl-hydrazid **5** reagiert mit Hydrazin sehr rasch zu **2**, ohne daß ein weiteres Zwischenprodukt chromatographisch nachweisbar ist. In Dioxan unter wasserfreien Bedingungen wandelt sich **5** bei Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat unter Stickstoffentwicklung in 1.2-*O*-Cyclohexyliden-5-desoxy-*D*-xylo-hexofuranuronolacton (**7**) um.

Die Bildung des Lactons **7** ist sehr aufschlußreich, denn sie läßt sich nur so erklären, daß ein Zuckerketen **6** als Zwischenprodukt auftritt. Das Ketten **6** entsteht aus **5** durch Abspaltung der *O*-Mesityl-Gruppe und des Hydrazin-Restes als Diimin, welches in Stickstoff und Hydrazin disproportioniert. In wasserfreiem Dioxan reagiert **6** intramolekular unter Ringschluß zum Lacton **7**, während bei Gegenwart eines Überschusses von Hydrazin das 5-Desoxy-hydrazid **2** erhalten wird.

Um einen spezifischen sterischen Effekt der Furanoseform auszuschließen, wurde die Reaktion auf das offene Diäthylmercaptal **8** des 2.4-Benzyliden-5-*O*-mesityl-*D*-glucuronolactons⁴⁾ übertragen. Die Umsetzung von **8** mit Hydrazin führt ebenfalls in sehr schneller Reaktion unter Stickstoffentwicklung zum kristallisierten 2.4-Benzyliden-5-desoxy-*D*-xylo-hexuronsäurehydrazid-diäthylmercaptal (**9**), womit der weitere Anwendungsbereich der Reaktion gezeigt wird.

Mechanismus der Fragmentierungsreaktion

Sekundäre *O*-Mesityl-Gruppen werden durch Hydrazin unter Substitution oder Eliminierung in der Regel erst durch mehrstündiges Erhitzen gespalten⁵⁾. Die Umsetzung des 5-*O*-Mesityl-hydrazids **5** zum 5-Desoxy-hydrazid **2** läuft jedoch bei 0° schon mit großer Geschwindigkeit ab, was mit Sicherheit auf eine reaktionsfördernde Wirkung von Nachbargruppen hinweist. Eine Unterstützung der Ablösung des OMs[⊖]-Anions von C-5 ist entweder durch die Hydroxylgruppe an C-3 oder durch eine noch unbekannte Wirkung der Hydrazin-Gruppierung des Hydrazids zu erwarten.

Eine C-3-C-5-Nachbargruppenwirkung ist deshalb zu diskutieren, weil Whistler und Mitarbb.⁶⁾ kürzlich zeigen konnten, daß die basenkatalysierte Eliminierung exo-

⁴⁾ H. Zinner und C. G. Dässler, Chem. Ber. **93**, 1597 (1960).

⁵⁾ M. L. Wolfrom, F. Shafizadeh und R. K. Armstrong, J. Amer. chem. Soc. **80**, 4885 (1958); **81**, 3716 (1959).

⁶⁾ R. E. Gramera, T. R. Ingle und R. L. Whistler, J. org. Chemistry **29**, 1083 (1964).

cyclischer Tosylgruppen an C-5 von Glucofuranosederivaten nur möglich ist, wenn die Hydroxylgruppe an C-3 frei ist. Diese freie Hydroxylgruppe beteiligt sich an der Eliminierungsreaktion über einen 3,5-Oxetanzucker, der von *Buchanan* und *Oakes*⁷⁾ isoliert werden konnte. Abspaltung eines Protons von C-6 und Öffnung des Oxetanringes führt zu einem 5,6-ungesättigten Zucker*). Ein derartiger Mechanismus kann in analoger Weise die Eliminierung der 5-O-Mesyl-Gruppe und der Hydrazid-Gruppe beim 5-O-Mesyl-hydrazid **1** erklären und führt entsprechend unmittelbar zum Keten **6**.

Die Wirksamkeit eines C-3-C-5-Nachbargruppeneffektes kann leicht überprüft werden, indem die Hydroxylgruppe an C-3 blockiert wird, denn dann sollte die Eliminierung an C-5 ausbleiben. Es wurde daher 1,2-O-Cyclohexyliden-3,5-di-O-mesyl-D-glucofuranuronsäurehydrazid mit Hydrazin umgesetzt. Dabei trat unter Stickstoffentwicklung eine schnelle Reaktion zu 1,2-O-Cyclohexyliden-5-desoxy-3-O-mesyl-D-xylo-hexofuranuronsäurehydrazid ein, wodurch gezeigt wird, daß ein Nachbargruppeneffekt im Sinne von *Whistler*⁶⁾ bei der Eliminierung der 5-O-Mesyl-Gruppe nicht wirksam sein kann.

Von großem Einfluß auf die Geschwindigkeit der Eliminierungsreaktion ist dagegen die Carbonsäurehydrazidstruktur, was durch folgende Reaktionen gezeigt wird: 1,2-O-Cyclohexyliden-5-O-mesyl-D-glucofuranuronsäureamid reagiert mit Hydrazin sehr viel langsamer als das Hydrazid **5**, erst bei 50° innerhalb von 3 Stdn. tritt Umsetzung ein. Als Reaktionsprodukt entsteht dabei nicht das erwartete 5-Desoxy-D-xylo-hexuronsäureamid **3**, sondern 5-Desoxy-D-xylo-hexuronsäurehydrazid **2**. Daraus ergibt sich, daß 5-O-Mesyl-amide nicht direkt den Reaktionsweg zu 5-Desoxyzuckern beschreiten können. Offenbar tritt während des Erhitzens mit Hydrazin eine Umamidierung des 5-O-Mesyl-amids in das 5-O-Mesyl-hydrazid **5** ein, welches dann in gleicher Weise über das Keten **6** in das 5-Desoxy-hydrazid **2** übergeht, als wenn **5** direkt eingesetzt wird. Ebenso reagiert 1,2-O-Cyclohexyliden-3,5-di-O-mesyl-D-glucofuranuronsäureamid mit Hydrazin langsam zum 1,2-O-Cyclohexyliden-5-desoxy-3-O-mesyl-D-xylo-hexuronsäurehydrazid über eine intermediäre Umamidierung.

Die leichte Umwandlung des 5-O-Mesyl-hydrazids **5** in die Desoxyverbindung **2** ist also ausschließlich an die Atomgruppierung $R_2N-NR-CO-CHR-OMs$ geknüpft. Diese Atomanordnung erfüllt die Voraussetzungen, die von *Grob*⁸⁾ für Fragmentierungsreaktionen nach dem Schema $\overset{\curvearrowright}{a}-\overset{\curvearrowright}{b}-\overset{\curvearrowright}{c}-\overset{\curvearrowright}{d}-X$ angegeben werden. Dabei ist die O-Mesyl-Gruppe das leicht austretende nucleofuge Fragment, die Hydrazid-Gruppierung das elektrofuge und das Keten **6** das olefinische Fragment.

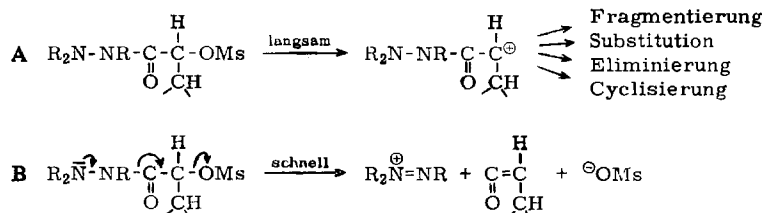
Nach *Grob*^{8,9)} sind für die Fragmentierung zwei Mechanismen zu diskutieren, ein zweistufiger Carbonium-Ionen-Mechanismus **A** oder ein synchroner Einstufen-Mechanismus **B**:

*) *Anm. b. d. Korr. (12. 1. 66)*: Nach einer kürzlich erschienenen Untersuchung von *J. G. Buchanan* und *E. M. Oakes* [Carbohydrate Res. **1**, 242 (1965)] ist der 3,5-Oxetanzucker kein Zwischenprodukt der Eliminierungsreaktion.

7) *J. G. Buchanan* und *E. M. Oakes*, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 2013.

8) *C. A. Grob*, Experientia [Basel] **13**, 126 (1957); Bull. Soc. chim. France **1960**, 1360.

9) *C. A. Grob* und *W. Schwarz*, Helv. chim. Acta **47**, 1870 (1964).



Im Zweistufenprozeß A erfolgt im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt Bildung des Carbonium-Ions, das rasch Folgereaktionen eingehen kann. Fragmentierung ist hier nur eine der möglichen Reaktionen neben Substitution, Eliminierung und Cyclisierung. In fast allen Fällen entsteht nach A ein Produktgemisch, dessen Zusammensetzung dem Verhältnis der Geschwindigkeiten, mit denen das Carbonium-Ion weiterreagiert, entspricht.

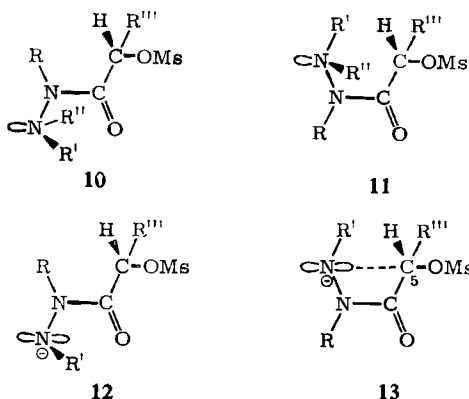
Die äußerst schnell und einheitlich ablaufende Reaktion der 5-O-Mesyl-D-glucuronsäurehydrazide mit Hydrazin macht es unwahrscheinlich, daß diese Fragmentierung nach einem Zweistufenprozeß verläuft. Gegen einen Carbonium-Ionen-Mechanismus A spricht auch folgender Befund: Bei Gegenwart von stark nucleophilen Reagenzien, wie Azid-Ionen, sollte ein intermediäres Carbonium-Ion teilweise als Substitutionsprodukt eine Azido-Verbindung bilden. Das 5-O-Mesyl-hydrazid **5** reagiert jedoch mit Natriumazid in Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid bei 80° zum 5-Desoxy-lacton **7**. Die Bildung einer 5-Azido-Verbindung ist nicht zu beobachten. Das Natriumazid wirkt unter diesen Reaktionsbedingungen nur als die Fragmentierung auslösende Base.

Für die Fragmentierung von 5-O-Mesyl-D-glucuronsäurehydrazid-Derivaten zum Zuckerketen **6** bleibt somit der Synchronprozeß B, bei dem eine gleichzeitige Ablösung der Mesyl-Gruppe und der Hydrazid-Gruppierung erfolgt.

Grob^{9,10} hat gezeigt, daß ein synchroner Fragmentierungsprozeß an strenge stereoelektronische Bedingungen geknüpft ist. Der Einstufen-Mechanismus B erfordert die antiparallele Fixierung aller drei an der Reaktion beteiligten Elektronenpaare. So reagiert z. B. β -Tropanylchlorid besonders leicht nach dem Synchronmechanismus. Offenkettige Verbindungen zeigen in der Regel keine synchrone Fragmentierung, sondern Reaktion nach dem Zweistufenprozeß A.

Bei den untersuchten 5-O-Mesyl-D-glucuronsäurehydraziden **5** handelt es sich um offene Verbindungen, deren synchron fragmentierbare Gruppierung in einer bevorzugten Konformation fixiert sein müßte. Wenn man annimmt, daß das freie Elektronenpaar des endständigen Stickstoffatoms des Hydrazids am synchronen Fragmentierungsschritt teilnimmt, so sind die Konformationen **10** und **11** fragmentierbar, da bei ihnen das freie Elektronenpaar parallel und antiparallel zu den zu lösenden Bindungen steht. Konformation **11** sollte aus sterischen Gründen wenig günstig sein. Die Konformation **10** ist leicht verdrehbar und läßt keine Möglichkeiten einer bevorzugten Fixierung erkennen. Für die sehr schnell ablaufende Fragmentierung dürfte sie kaum eine befriedigende Erklärung geben.

¹⁰⁾ P. Brenneisen, C. A. Grob, R. A. Jackson und M. Ohta, Helv. chim. Acta **48**, 146 (1965).



Es erscheint daher vernünftig, das durch Protonenabspaltung gebildete Hydrazid-Anion als Ausgangsprodukt der Fragmentierungsreaktion in die Betrachtungen mit einzubeziehen. Dieses besitzt am endständigen Stickstoffatom des Hydrazids ein zweites freies Elektronenpaar, welches für eine Teilnahme am Fragmentierungsschritt in den Konformationen 12 und 13 zusätzlich bereit steht. Bei Konformation 12 ist nicht einzusehen, wie sie gegenüber 10 stabilisiert sein soll. Bei 13 dagegen kann man eine gewisse Festlegung der Konformation durch Wechselwirkung des freien Elektronenpaars vom endständigen Stickstoffatom mit C-5 diskutieren, da C-5 durch die benachbarte *O*-Mesityl- und Carbonyl-Gruppe stark positiviert ist. In einer derartigen Anordnung der neutralen Molekel sollte auch die Abspaltung eines Protons erleichtert sein; wobei sich nicht entscheiden läßt, ob Deprotonierung und Fragmentierung ebenfalls synchron ablaufen.

Nach Buyle¹¹⁾ reagiert Chloressigsäurehydrazid mit Natriumhydroxidlösung unter Stickstoffentwicklung zu Essigsäure. Diese Reaktion hat große Ähnlichkeit mit der oben beschriebenen Fragmentierung und wird ebenfalls über Bildung des intermediären Ketens formuliert.

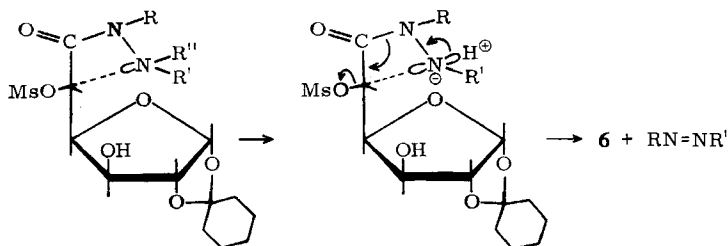
Wenn der eigentlichen Fragmentierung der 5-*O*-Mesityl-*D*-glucuronsäurehydrazide die Ablösung eines Protons vom endständigen Stickstoffatom des Hydrazids vorausgeht, so sollte ein deutlicher Einfluß von Substituenten am endständigen Stickstoffatom auf die Geschwindigkeit der Fragmentierung beobachtet werden, was auch tatsächlich der Fall ist.

N,N-Dimethyl-hydrazin reagiert mit dem Lacton 1 zu 1,2-*O*-Cyclohexyliden-5-*O*-mesityl-*D*-glucofuranuronsäure- $[\beta$. β -dimethyl-hydrazid] (15), das mit Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat in Dioxan selbst nach 48stdg. Erhitzen auf 90° praktisch nicht fragmentiert. Dieses Ergebnis bestätigt, daß für rasche Fragmentierung die Abspaltung eines Wasserstoffatoms am endständigen Hydrazidstickstoffatom erforderlich ist. Bei der Reaktion von *N,N'*-Dimethyl-hydrazin mit 1 läßt sich das empfindliche 1,2-*O*-Cyclohexyliden-5-*O*-mesityl-*D*-glucofuranuronsäure- $[\alpha$. β -dimethyl-hydrazid] (16) isolieren. Mit Natriumcarbonat in Dioxan bei 50° entsteht aus 16 innerhalb von 12 Std. das 5-Desoxy-lacton 7 neben 2 weiteren chromatographisch

¹¹⁾ R. Buyle, Helv. chim. Acta 47, 2449 (1964).

nachweisbaren Produkten. Die Reaktion ist jedoch deutlich verlangsamt und dürfte, wie das Auftreten von Nebenprodukten zeigt, nicht mehr völlig synchron ablaufen.

Die Verzögerung der Fragmentierung von **16** spricht gleichfalls für eine vorgelagerte Protonenablösung und Nichtbeteiligung des freien Stickstoffelektronenpaares, da die endständige *N*-Methylgruppe durch ihren induktiven Effekt die Protonenabgabe erschwert. Fragmentierungen ohne vorherige Protonenabgabe werden umgekehrt durch *N*-Methylsubstituenten am Stickstoff beschleunigt. Nach *Grob*⁸⁾ fragmentiert 3- β -Tropanylchlorid 20mal schneller synchron als 3- β -Nortropanylchlorid.



- 14:** R = R' = R'' = H
15: R = H, R' = R'' = CH₃
16: R = R' = CH₃, R'' = H
17: R = R'' = H, R' = C₆H₅

Die Umsetzung von Phenylhydrazin mit dem Lacton **1** liefert sofort unter Stickstoffentwicklung 1,2-*O*-Cyclohexyliden-5-desoxy-D-*xyl*-hexofuranuronsäure-[[β -phenylhydrazid] in guter Ausbeute. Die Reaktion verläuft selbst bei -20° innerhalb von 2 Std. ohne Bildung von Nebenprodukten. Die Fragmentierung des als Zwischenprodukt auftretenden 5-*O*-Mesyl-phenylhydrazids **17** läuft somit mindestens genau so schnell ab, wahrscheinlich noch schneller als die des unsubstituierten Hydrazids **14**. Dieser Befund spricht wiederum für eine primäre Deprotonierung, da die elektronenanziehende Phenylgruppe die Protonenabspaltung erleichtert. Fragmentierungsreaktionen, bei denen keine primäre Deprotonierung erforderlich ist, werden umgekehrt durch Phenylsubstituenten am Stickstoff verlangsamt. Dies konnte *Grob*¹²⁾ am *anti*- ω -Methylanilino-acetphenoxim-benzoat zeigen, welches 1560mal langsamer als *anti*- ω -Dimethylamino-acetphenoxim-benzoat fragmentiert.

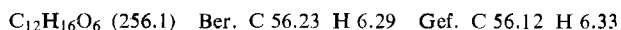
Die schnelle Umwandlung des 5-*O*-Mesyl-hydrazids **5** in das 5-Desoxy-hydrazid **2** läßt sich somit am besten durch eine synchrone Fragmentierung des Anions in der Konformation **14** erklären. Als Fragmente werden Diimin und das Zuckerketen **6** erhalten, welches mit den vorhandenen nucleophilen Partnern weiterreagiert oder unter Ringschluß in das Lacton **7** übergeht. Die geschilderten Untersuchungen sind nicht nur ein Beitrag zum Problem der Fragmentierung, sondern die beschriebene Methode stellt ein allgemeines Verfahren zur Synthese von 5-Desoxy-zuckern dar, die auf anderen Wegen nicht zugänglich sind.

Herrn Prof. Dr. K. Heyns sei für sein Interesse und seine stete Förderung der Untersuchungen gedankt. Die Arbeit wurde durch Mittel aus dem *Fonds der Chemischen Industrie* unterstützt.

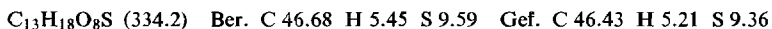
¹²⁾ H. P. Fischer, C. A. Grob und E. Renk, *Helv. chim. Acta* **45**, 2539 (1962).

Beschreibung der Versuche

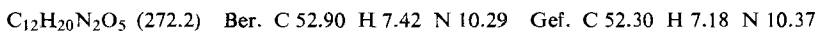
1.2-O-Cyclohexyliden-D-glucufuranuronolacton: 50 g *D-Glucuronolacton* wurden in 500 ccm *Cyclohexanon* suspendiert, mit 25 ccm konz. *Schwefelsäure* unter Kühlung versetzt und 4 Stdn. geschüttelt¹³. Nach 12 Stdn. bei Raumtemperatur wurde die dunkelrote Lösung mit Essigester verdünnt und zur Entfernung der Schwefelsäure mit Wasser, 1-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. (zuletzt bei 1 Torr) abdestilliert und der zurückbleibende, halbkristalline Rückstand in wenig Essigester gelöst. Durch Zusatz von Petroläther (60–70°) schieden sich farblose Kristalle ab; aus Essigester Schmp. 148–149° (Lit.¹⁴): 147–148°, $[\alpha]_D^{20}$: +48.1° ($c = 2.0$ in Chloroform), Ausb. 52 g (71 %).



1.2-O-Cyclohexyliden-5-O-methansulfonyl-D-glucufuranuronolacton (1): 51 g *1.2-O-Cyclohexyliden-D-glucufuranuronolacton* in 250 ccm wasserfreiem Pyridin wurden bei 0° innerhalb 20 Min. mit 27 g *Methansulfonylchlorid* (20% Überschuß) tropfenweise versetzt. Die Innentemperatur darf 5° nicht übersteigen¹⁵. Nach 15stdg. Stehenlassen bei 5° wurde die dunkle Lösung mit 10 ccm Eiswasser versetzt und nach 10 Min. in 2 l Eiswasser eingerührt. Es schied sich eine halbflüssige Masse ab, die nach 40 Min. erstarrte. Das kristalline Produkt wurde nach Absaugen zerkleinert und durch Waschen mit eiskaltem Wasser vollständig von Pyridin befreit. Nach Entfärben mit Kohle aus Methanol farblose Nadeln mit Schmp. 139–140°, $[\alpha]_D^{20}$: +43.4° ($c = 2.1$ in Chloroform), Ausb. 42 g (68 %).

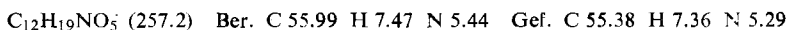


1.2-O-Cyclohexyliden-5-desoxy-D-xylo-hexofuranuronsäurehydrazid (2): 15.0 g **1** in 300 ccm Dioxan wurden bei 0° mit 7.5 g wasserfreiem *Hydrazin* unter Rühren versetzt. Die sofort auftretende heftige Stickstoffentwicklung ist nach 1/2 Min. beendet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, nach Behandeln des sirupösen Rückstandes mit Äthanol kristallines Hydrazinium-methansulfonat abfiltriert, das Filtrat zum Sirup eingedampft und dieser nach Lösen in Methanol in der Wärme mit Äther/Petroläther versetzt. Nach 4 Wochen bei 5° hatten sich Kristalle abgeschieden, die aus Methanol/Äther/Petroläther (2 : 1 : 1) umkristallisiert wurden. Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, Äthanol, Chloroform; schwer löslich in Äther, Petroläther, Benzol. Schmp. 101–102°, $[\alpha]_D^{20}$: –8.7° ($c = 2.5$ in Wasser), Ausb. 10.5 g (85 %).



Für weitere Umsetzungen von **2** wurde immer der getrocknete Sirup verwendet.

1.2-O-Cyclohexyliden-5-desoxy-D-xylo-hexofuranuronsäureamid (3): 9.4 g **2** in 100 ccm Äthanol wurden mit 3 g Raney-Nickel versetzt und bei 55° unter Normaldruck hydriert. Nach 3 Stdn. war die Hydrierung beendet. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde i. Vak. destilliert; der Rückstand kristallisierte spontan aus Chloroform. Schmp. 164.5–165.5°, $[\alpha]_D^{20}$: –1.95° ($c = 2.6$ in Methanol), Ausb. 8.4 g (95 %).



¹³) L. N. Owen und W. J. G. Jones, J. chem. Soc. [London] **1941**, 339.

¹⁴) M. Ishidate und M. Okada, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **71**, 1163 (1951), C. A. **46**, 4997b (1952).

¹⁵) Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. (Erf. Y. Nitta und M. Kawada), Japan. Pat. 6812 (1962), C. A. **59**, 738e (1963).

5-Desoxy-D-xylo-hexofuranuronolacton (4): 12.4 g **3** wurden in 150 ccm $n/2$ HCl im Wasserbad 4 Stdn. auf 80° erwärmt. Nach Neutralisation mit Amberlite IR 45 (OH-Form) wurde die Lösung mit Kohle entfärbt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Aus Äthanol Schmp. 129.5–131.5°. Die Verbindung zeigt Mutarotation. Nach 10 Min. $[\alpha]_D^{20}$: +6.6°, im Gleichgewicht $[\alpha]_D^{20}$: +10.3° ($c = 1.93$ in Wasser), Ausb. 3.5 g (45%).

$C_6H_8O_5$ (160.1) Ber. C 44.97 H 5.03 Gef. C 45.17 H 5.14

1.2-O-Isopropyliden-5-desoxy-D-xylo-hexofuranuronolacton: 3.0 g **4** in 130 ccm Aceton wurden unter Kühlung tropfenweise mit 1.5 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 4stdg. Schütteln wurde die Lösung mit Amberlite IR 45 (OH-Form) neutralisiert und das Aceton abdestilliert. Es hinterblieb ein farbloses Öl, das nach Behandeln mit Äther/Benzol kristallisierte. Aus Äther Schmp. 90.5–91.5°, $[\alpha]_D^{20}$: +93.9° ($c = 1.3$ in Chloroform), Ausb. 1.95 g (52%).

$C_9H_{12}O_5$ (200.1) Ber. C 53.97 H 6.05 Gef. C 54.66 H 6.10

1.2-O-Isopropyliden-5-desoxy-D-xylo-hexofuranose: 1.0 g *1.2-O-Isopropyliden-5-desoxy-D-xylo-hexofuranuronolacton* in 50 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden mit einem 7fachen Überschuß an $LiAlH_4$ 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Kühlung auf 0° wurde die Reaktionsmischung tropfenweise mit Essigester versetzt, um überschüss. Reduktionsmittel zu zerstören. Anschließend gab man 20 ccm Wasser hinzu, neutralisierte mit Säure und extrahierte 6mal mit Äther. Die äther. Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und die zurückbleibenden Kristalle aus Benzol/Äther umkristallisiert. Feine, farblose Nadeln, Schmp. 90–91°, Ausb. 0.45 g (47%), $[\alpha]_D^{20}$: -9.9° ($c = 3.5$ in Chloroform). Die Substanz ist identisch mit der nach l. c.^{2,3}) dargestellten Verbindung.

1.2-O-Cyclohexyliden-5-O-mesyl-D-glucofuranuronsäurehydrazid-hydrochlorid (5 · HCl): 3.0 g **1** wurden in 200 ccm wasserfreiem Dioxan unter kräftigem Rühren mit einer Suspension von 1.1 Mol Hydrazin in Dioxan tropfenweise innerhalb von 3 Stdn. versetzt. Danach wurde die Dioxanlösung durch tropfenweise Zugabe von HCl in wasserfreiem Dioxan auf pH 4 gebracht und ausgefallenes Hydraziniumhydrochlorid abfiltriert. Durch Zugabe von 500 ccm Petroläther wurde ein Sirup abgeschieden, der nach Behandeln mit Äther ein durch **1** und **2** verunreinigtes amorphes Pulver ergab. Reinigungsversuche über Säulentrennung oder durch Umfällen waren nicht erfolgreich, da die Substanz sich dabei zersetzte. **5** zeigt im IR-Spektrum die Hydrazidbanden bei 6.0 und Mesylbanden bei 7.4 und 8.5 μ , Ausb. 2.1 g (58%).

$C_{13}H_{23}N_2O_8S$]Cl (402.7) Ber. C 38.74 H 5.76 N 6.96 S 7.96
Gef. C 39.47 H 5.88 N 6.73 S 8.59

1.2-O-Cyclohexyliden-5-desoxy-D-xylo-hexofuranuronolacton (7): 1.0 g **5** in 50 ccm Dioxan und 0.8 g festes Natriumhydrogencarbonat wurden 2 Stdn. auf 50° erwärmt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Lacton mit Äther aus dem Rückstand extrahiert, die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Sirup kristallisierte innerhalb von 3 Tagen bei Raumtemperatur. Schmp. 89–90°, $[\alpha]_D^{20}$: +87.4° ($c = 0.7$ in Chloroform), Ausb. 310 mg (52%).

$C_{12}H_{16}O_5$ (240.1) Ber. C 59.98 H 6.71 Gef. C 59.64 H 6.86

Neben **7** entsteht bei dieser Reaktion *1.2-O-Cyclohexyliden-5-desoxy-D-xylo-hexofuranuronsäurehydrazid* (**2**). **7** kann auch in Dimethylformamid oder in Dioxan mit Natriumazid an Stelle von Natriumhydrogencarbonat dargestellt werden.

2.4-Benzyliden-5-O-mesyl-D-glucuronolacton-diäthylmercaptal (**8**): 7.6 g *2.4-Benzyliden-D-glucuronolacton-diäthylmercaptal*⁴⁾ wurden in 150 ccm Pyridin bei 0° unter Eiskühlung mit 2.7 g (10% Überschuß) *Methansulfonylchlorid* unter Rühren tropfenweise versetzt. Man

hielt 24 Stdn. bei 5° und goß danach in 500 ccm Eiswasser. Das dabei ausfallende Produkt wurde abfiltriert, durch Waschen mit Eiswasser von Pyridin befreit und aus Methanol umkristallisiert. Feine Nadeln, Schmp. 129–130° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: +40.8° ($c = 1.43$ in Pyridin), Ausb. 8.0 g (87%).

$C_{18}H_{24}O_7S_3$ (448.4) Ber. C 48.17 H 5.40 S 21.45 Gef. C 48.32 H 5.45 S 21.21

2.4-Benzyliden-5-desoxy-D-xylo-hexuronsäurehydrazid-diäthylmercaptal (9): 4.0 g **8** wurden in Methanol/Tetrahydrofuran mit 1.6 g wasserfreiem *Hydrazin* (50 mMol) versetzt. Nach 15 Min. bei 20° war die sofortige Stickstoffentwicklung beendet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Äthanol aufgenommen, kristallines Hydraziniummethansulfonat abfiltriert und das Filtrat zum Sirup eingengt, der schnell kristallisierte. Schmp. 159–160°, $[\alpha]_D^{20}$: –22.4° ($c = 1.85$ in Pyridin), Ausb. 3.35 g (97%).

$C_{17}H_{26}N_2O_4S_2$ (386.3) Ber. C 52.81 H 6.78 N 7.25 S 16.60
Gef. C 52.13 H 6.63 N 7.05 S 16.35

1.2-O-Cyclohexyliden-D-glucofuranuronsäurehydrazid: 2.0 g *1.2-O-Cyclohexyliden-D-glucofuranuronolacton* wurden in 30 ccm Methanol mit 0.25 g wasserfreiem *Hydrazin* versetzt. Nach 30 Min. begann das *Hydrazid* in Form feiner weicher Nadeln auszukristallisieren. Nach 3 Stdn. wurde das Reaktionsgemisch auf 0° abgekühlt, die Kristalle abfiltriert, mit eiskaltem Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (93%), Schmp. 154–155°, $[\alpha]_D^{20}$: –5.5° ($c = 1.7$ in Methanol).

$C_{12}H_{20}N_2O_6$ (288.2) Ber. C 49.97 H 7.01 N 9.72 Gef. C 50.37 H 6.81 N 9.71

1.2-O-Cyclohexyliden-3.5-di-O-mesyl-D-glucofuranuronsäurehydrazid: 2.0 g *1.2-O-Cyclohexyliden-D-glucofuranuronsäurehydrazid* wurden in 60 ccm Pyridin bei 0° tropfenweise mit 1.6 g *Methansulfonylchlorid* (10% Überschuß) versetzt. Man hielt 48 Stdn. auf 0° und verdünnte danach mit Eiswasser auf 120 ccm. Die wäbr. Phase wurde mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase bis zur Neutralreaktion mit 2 *n* H_2SO_4 geschüttelt, mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels hinterblieb ein Sirup, der beim Behandeln mit Petroläther ein amorphes Pulver gab. Ausb. 2.1 g (68%), $[\alpha]_D^{20}$: –13.4° ($c = 2.6$ in Methanol).

$C_{14}H_{24}N_2O_{10}S_2$ (444.3) Ber. C 37.81 H 5.45 N 6.31 S 14.43
Gef. C 38.05 H 5.37 N 6.08 S 14.48

1.2-O-Cyclohexyliden-5-desoxy-3-O-mesyl-D-xylo-hexofuranuronsäurehydrazid: 2.0 g *1.2-O-Cyclohexyliden-3.5-di-O-mesyl-D-glucofuranuronsäurehydrazid* wurden in Tetrahydrofuran/Methanol mit 1.3 g wasserfreiem *Hydrazin* versetzt. Die sofort auftretende Stickstoffentwicklung war nach 15 Min. beendet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der sirupöse Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Lösung filtriert und zur Trockne eingengt. Es hinterblieb ein amorphes Pulver. Ausb. 1.1 g (70%), $[\alpha]_D^{20}$: –6.6° ($c = 1.8$ in Methanol).

$C_{13}H_{22}N_2O_7S$ (350.3) Ber. C 44.53 H 6.33 N 8.00 S 9.16
Gef. C 44.60 H 6.27 N 8.03 S 9.16

1.2-O-Cyclohexyliden-D-glucofuranuronsäureamid: 50 g *1.2-O-Cyclohexyliden-D-glucofuranuronolacton* wurden unter Eiskühlung in 250 ccm NH_3 -gesättigtem wasserfreiem Methanol gelöst. Nach kurzer Zeit kristallisierte das *Amid* aus. Nach 2 Stdn. bei 0° wurden die Kristalle abfiltriert, mit eiskaltem Methanol gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 52.4 g (98%), Schmp. 168–169°, $[\alpha]_D^{20}$: –3.4° ($c = 1.0$ in Methanol).

$C_{12}H_{19}NO_6$ (273.2) Ber. C 52.71 H 7.01 N 5.13 Gef. C 53.27 H 6.95 N 5.04

1,2-O-Cyclohexyliden-5-O-mesyl-D-glucofuranuronsäureamid: 30.0 g **1** wurden unter Kühlung im Eis/Kochsalz-Bad in NH_3 -gesättigtem wasserfreiem Methanol gelöst. Nach 3 Stdn. wurde das Lösungsmittel bei 25° Wasserbadtemperatur i. Vak. abdestilliert, das Produkt mit Chloroform aus dem dunklen sirupösen Rückstand extrahiert, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Beim Eindunsten der methanol. Lösung schieden sich farblose Kristalle ab, die aus Methanol umkristallisiert wurden.

Ausb. 4.6 g (14.6%), Schmp. 154–157° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: -10.3° ($c = 1.1$ in Methanol).

$C_{13}H_{21}NO_8S$ (351.3) Ber. C 44.41 H 6.03 N 3.99 S 9.13
Gef. C 44.31 H 5.95 N 4.35 S 9.04

Das erhaltene Produkt reagierte mit wasserfreiem *Hydrazin* bei 50° innerhalb von 3 Stdn. zu **2**.

1,2-O-Cyclohexyliden-3,5-di-O-mesyl-D-glucofuranuronsäureamid: 11.0 g *1,2-O-Cyclohexyliden-D-glucofuranuronsäureamid*, in 150 ccm Pyridin gelöst, wurden bei 0° tropfenweise mit 10 g (10% Überschuß) *Methansulfonylchlorid* versetzt. Nach 12 Stdn. bei Raumtemperatur wurde der Reaktionsansatz mit Eiswasser auf 300 ccm verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde durch Schütteln mit 2 n H_2SO_4 neutralisiert, mit Wasser gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft. Das zurückbleibende kristalline Produkt kam aus Chloroform mit Schmp. 153–154°, $[\alpha]_D^{20}$: -15.0° ($c = 2.4$ in Methanol), Ausb. 10.2 g (59%).

$C_{14}H_{23}NO_{10}S_2$ (429.3) Ber. C 39.13 H 5.40 N 3.26 S 14.93
Gef. C 39.16 H 5.52 N 3.34 S 14.88

Das erhaltene Produkt reagierte mit wasserfreiem *Hydrazin* bei 50° innerhalb von 3 Stdn. zu *1,2-O-Cyclohexyliden-5-desoxy-3-O-mesyl-D-xylo-hexofuranuronsäurehydrazid*.

1,2-O-Cyclohexyliden-5-O-mesyl-D-glucofuranuronsäure-[β,β -dimethyl-hydrazid] (**15**): 5.0 g **1** wurden unter Kühlung mit Eis/Kochsalz mit 25 ccm *N,N*-Dimethyl-hydrazin übergossen. Nach 10 Min. wurde der Dimethylhydrazin-Überschuß i. Vak. abdestilliert und der zurückbleibende Sirup über eine Kieselgelsäule mit Benzol/Äthanol (3:1) als Laufmittel von Nebenprodukten abgetrennt. Der so erhaltene Sirup zeigt im IR-Spektrum Mesylbanden bei 7.4 und 8.5 μ sowie Hydrazidbanden bei 6.0–6.1 μ . Die Substanz ließ sich nicht kristallisieren; sie ist chromatographisch nicht völlig frei von Nebenprodukten.

$C_{15}H_{26}N_2O_8S$ (394.3) Ber. C 45.65 H 6.65 N 7.10 S 8.14
Gef. C 46.32 H 6.87 N 7.98 S 7.12

15 ist bei Raumtemperatur stabil. Beim Erwärmen in Dioxan mit Natriumhydrogencarbonat oder mit Natriumcarbonat zersetzt sich die Substanz innerhalb 48 Stdn. bei 90° nicht.

1,2-O-Cyclohexyliden-5-O-mesyl-D-glucofuranuronsäure-[α,β -dimethyl-hydrazid] (**16**): 1.0 g **1** wurde unter Kühlung mit Eis/Kochsalz mit 5 ccm *N,N'*-Dimethyl-hydrazin übergossen. Nach 10 Min. wurde der Dimethylhydrazin-Überschuß i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit wenig Wasser ausgeschüttelt, nach Trocknen der Chloroformphase das Lösungsmittel abdestilliert und der zurückbleibende Sirup mit Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein Sirup, dessen IR-Spektrum Mesylbanden bei 7.4 und 8.5 μ sowie Hydrazidbanden bei 6.0–6.1 μ zeigt. Die Lactonbande des Ausgangsproduktes ist verschwunden. Die Substanz ließ sich nicht kristallisieren, sie ist chromatographisch nicht völlig rein.

$C_{15}H_{26}N_2O_8S$ (394.3) Ber. C 45.65 H 6.65 N 7.10 S 8.14
Gef. C 44.29 H 6.81 N 7.31 S 7.40

16 zersetzt sich in Dioxan innerhalb von 7 Tagen unter Bildung von **7** als Hauptprodukt. Beim Erwärmen in Dioxan unter Zusatz von Natriumhydrogencarbonat auf 65° tritt Zersetzung zu **7** innerhalb von 5 Stdn. ein. **7** wurde aufgrund des IR- und NMR-Spektrums identifiziert. Chromatographisch sind Nebenprodukte nachweisbar.

1.2-O-Cyclohexyliden-5-desoxy-D-xylo-hexofuranuronsäure-[\beta-phenyl-hydrazid]: 4.0 g **1** wurden bei Raumtemperatur mit 9 ccm (5 fache Menge) *Phenylhydrazin* versetzt. Bei beginnender Erwärmung des Reaktionsansatzes und bei erster sichtbarer Stickstoffentwicklung wurden dem Gemisch 20 ccm auf -20° gekühltes Methanol zugefügt und die Mischung auf -20° gekühlt; andernfalls ist die Reaktion zu stürmisch. Nach 2 Stdn. war dann die Reaktion beendet. Die Temperatur wurde auf 0° erhöht, die ausgeschiedenen Kristalle des *Phenylhydrazids* abfiltriert, mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen und aus viel heißem Methanol umkristallisiert. Schmp. 195–197° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: -1.57° ($c = 2.0$ in Dimethylformamid), Ausb. 3.1 g (74%).

$C_{18}H_{24}N_2O_5$ (348.2) Ber. C 62.03 H 6.95 N 8.04 Gef. C 61.89 H 6.88 N 8.03

Chromatographie: Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel G nach Stahl). Fließmittel: Benzol/Äthanol (3 : 1) + 3.2% Wasser. Anfärbung mit Anilin/Diphenylamin/Phosphorsäure in Äthanol oder mit Permanganat/Perjodat.

[415/65]