

Wolfgang Meyer zu Reckendorf und Niobe Wassiliadou-Micheli

Glykoside von Aminosuckern, II¹⁾

Zur Synthese von 2-Amino-2-desoxy- α -D-glucopyranosiden

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 16. Januar 1970)

Die *N*-Trifluoracetyl-Schutzgruppe wurde zur Synthese von Glykosiden und Disacchariden der 2-Amino-2-desoxy-D-glucose benutzt. Sie zeigte eine hohe Tendenz zur Nachbargruppenbeteiligung unter Bildung von β -D-Glykosiden. Das entsprechende α -Disaccharid wurde als Hauptprodukt bei Verwendung der *N*-2.4-Dinitrophenyl-Schutzgruppe erhalten.

Glycosides of Amino Sugars, II¹⁾

Synthesis of 2-amino-2-deoxy- α -D-glucopyranosides

The synthesis of glycosides and disaccharides of 2-amino-2-deoxy-D-glucose has been explored using trifluoroacetyl as the *N*-blocking group. Because of its high tendency for neighboring group participation only β -D-glycosides were formed. The corresponding α -disaccharide could be obtained as the main product when employing 2.4-dinitrophenyl as the *N*-protecting group.

Für die Synthese von Aminosucker-Glykosiden mit freien Aminogruppen, wie sie zum Beispiel in den Oligosaccharid-Antibiotika vorliegen, benötigt man eine Schutzgruppe für die Aminofunktion, die 1) möglichst keine Nachbargruppenbeteiligung zeigt und 2) unter schonenden Bedingungen entfernbar ist. Die erste Bedingung ist besonders bei der Synthese von Glykosiden der 2-Amino-2-desoxy-D-glucose wichtig, da bei einer Beteiligung der *N*-Schutzgruppe durchweg nur β -Anomere erhalten werden. Für die Antibiotika-Synthese sind jedoch gerade die α -Anomeren erwünscht.

Die von uns bereits untersuchte Diphenoxyphosphoryl-Gruppe¹⁾ lieferte in allen Fällen nur die β -Anomeren. Wir zogen deshalb eine weitere Schutzgruppe, den Trifluoracetyl-Rest heran, der bereits mehrfach²⁻⁵⁾ zur *N*-Blockierung in der Aminosuckerchemie benutzt wurde. Durch den induktiven Effekt der Fluoratome sollte nach Hirschmann und Mitarbb.³⁾ die Bildung eines „1,2-Oxazolins“, d.h. eine Nachbargruppenreaktion der *N*-Trifluoracetylgruppe, verhindert werden.

¹⁾ I. Mitteil.: W. Meyer zu Reckendorf, N. Wassiliadou-Micheli und H. Machleidt, Arch. Pharmaz. 303, 17 (1970).

²⁾ H. Newman, J. org. Chemistry 30, 1287 (1965).

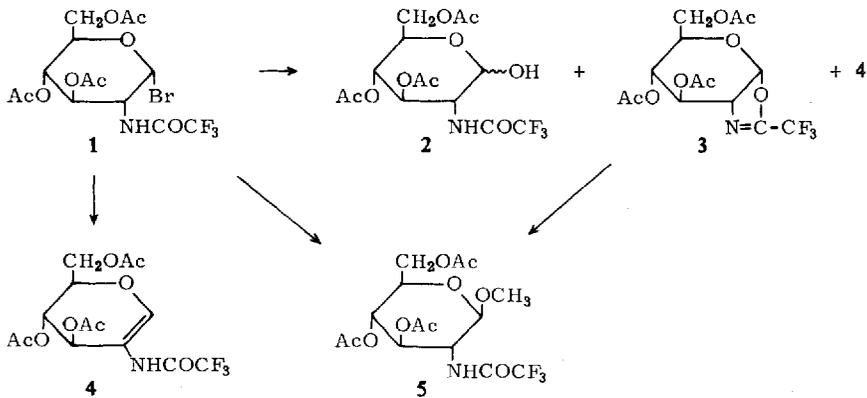
³⁾ R. G. Strachan, W. V. Ruyle, T. Y. Shen und R. Hirschmann, J. org. Chemistry 31, 507 (1966).

⁴⁾ M. L. Wolfrom und H. B. Bhat, J. org. Chemistry 32, 1821 (1967).

⁵⁾ M. L. Wolfrom und P. J. Conigliaro, Carbohydrate Res. 11, 63 (1969).

Bei unseren Versuchen zur Umsetzung des Bromids **1** unter Bedingungen der *Koenigs-Knorr*-Synthese (Silbercarbonat in Benzol) stellten wir jedoch fest, daß **1** ganz außerordentlich leicht in das entsprechende Oxazolin **3** überging. Gleichzeitig entstanden dabei das Hydrolyseprodukt **2** und das Olefin **4**. Zur Bildung dieser drei Produkte genügte bereits kurzzeitiges Kochen von **1** mit Silbercarbonat in Benzol. Bei der Umsetzung mit dem zu glykosidierenden Alkohol geht demnach ein großer Teil durch diese Reaktionen verloren. In guter Ausbeute bildeten sich die Glykoside wie z. B. **5** nur, wenn als Lösungsmittel der entsprechende Alkohol benutzt wurde.

3 und **4** kristallisierten nicht, waren jedoch eindeutig auf spektroskopischem Weg identifizierbar. Das Olefin **4** wurde zusätzlich aus **1** durch Umsetzung mit Diäthylamin synthetisiert. Als beweisend für die Konstitution des Oxazolins **3** sehen wir seine Umsetzung mit Methanol unter Säurekatalyse an. Dabei entstand ebenfalls das Methyl- β -D-glykosid **5**.



Unter den angegebenen Bedingungen scheint **1** für die Synthese komplizierterer Glykoside deshalb kaum brauchbar zu sein. Wir untersuchten daher eine weitere Variante der *Koenigs-Knorr*-Reaktion, die Umsetzung in Gegenwart von Quecksilbersalzen⁶⁾, bei der jedoch von vornherein nur die Bildung von β -Anomeren zu erwarten war. Als alkoholische Komponente wählten wir die 3-Azido-3-desoxy-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-glucufuranose (**6**)⁷⁾, einmal, weil keine Disaccharide der 3-Amino-3-desoxy-D-glucose bekannt waren und zum anderen, da die Gegenwart der im IR leicht erkennbaren Azidgruppe Umsetzungsprodukte leicht identifizierbar macht. Außerdem ist eine schrittweise, schonende Entblockung von **6** sehr leicht möglich.

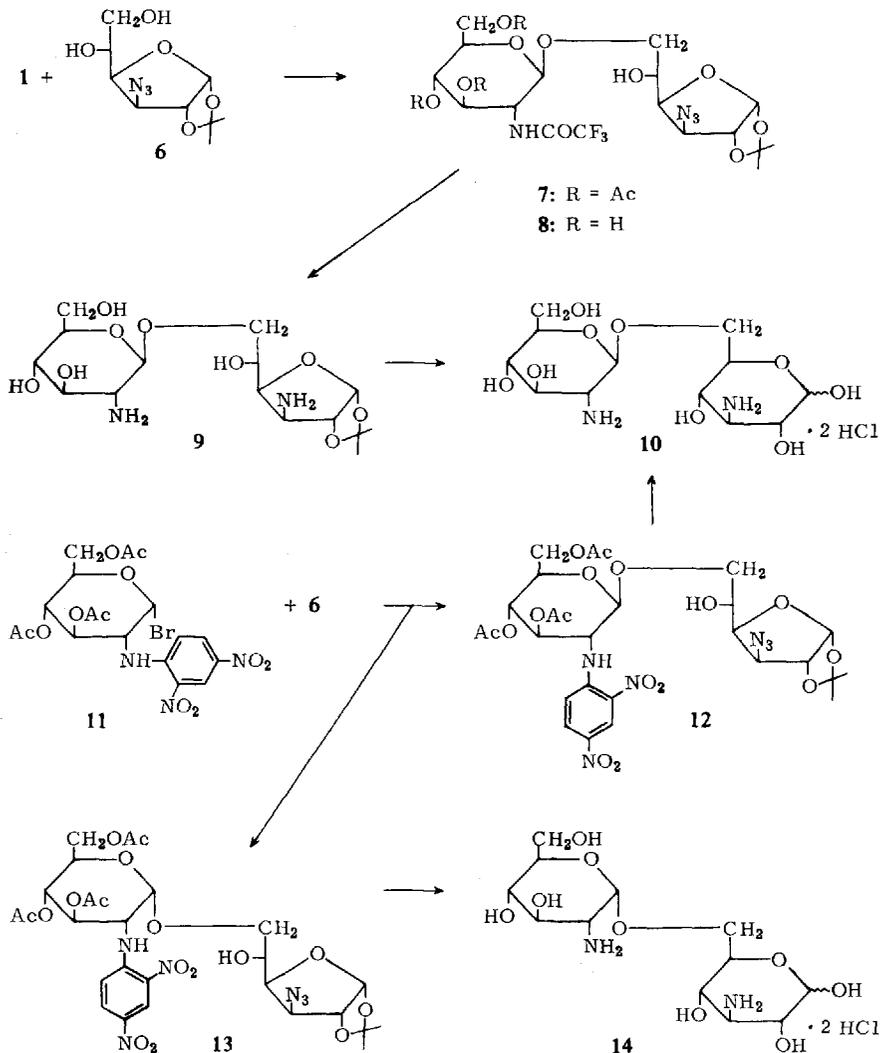
Bei der Umsetzung von **1** mit **6** konnten wir nur *ein* Disaccharid isolieren, für das wir die β -Konfiguration **7** annehmen. Als Nebenprodukte entstanden auch hier wieder **2** und **3**. Durch stufenweise Verseifung (methanol. Natriummethylat, dann methanol. Ammoniak) und Hydrierung erhielten wir **9**, das ohne Charakterisierung mit wäbr. Trifluoressigsäure⁸⁾ und anschließender Neutralisation mit Salzsäure in das Dihydrochlorid **10** übergeführt wurde. Da **10** nicht kristallisierte, wurde es schichtchromatographisch gereinigt.

⁶⁾ B. Helferich und K. Weis, Chem. Ber. **89**, 314 (1956).

⁷⁾ W. Meyer zu Reckendorf, Chem. Ber. **101**, 3802 (1968).

⁸⁾ J. E. Christensen und L. Goodman, Carbohydrate Res. **7**, 510 (1968).

Schon vor einigen Jahren wurde von einer weiteren *N*-Schutzgruppe, dem 2,4-Dinitrophenyl-Rest, berichtet, die keine Nachbargruppenreaktionen eingehen kann⁹⁻¹¹⁾. Wir haben deshalb das Azid **6** zum Vergleich mit dem **1** entsprechenden *N*-Dinitrophenyl-Derivat **11**¹⁰⁾ umgesetzt. Die gelbe Farbe der Produkte erleichtert dabei sehr die chromatographische Beurteilung des Reaktionsverlaufs. Von den verschiedenen Möglichkeiten der Durchführung der *Koenigs-Knorr*-Reaktion lieferte die Umsetzung von **6** mit **11** in Benzol unter Zusatz von Quecksilbersalzen⁶⁾ die höchste Ausbeute an einem Disaccharid-Gemisch, das überraschenderweise die



⁹⁾ P. F. Lloyd und M. Stacey, Tetrahedron [London] **9**, 116 (1960).

¹⁰⁾ D. Horton und M. L. Wolfrom, J. org. Chemistry **27**, 1794 (1962).

¹¹⁾ P. F. Lloyd und G. P. Roberts, J. chem. Soc. [London] **1963**, 2962.

Anomeren im Verhältnis $3\alpha:1\beta$ enthielt. Die Identifizierung erfolgte durch Entfernung der Schutzgruppen und Vergleich mit dem bereits oben beschriebenen β -Disaccharid **10**. Das α -Disaccharid **14** kristallisierte ebenfalls nicht und wurde deshalb schichtchromatographisch gereinigt.

Zur Synthese von α -Glykosiden der 2-Amino-2-desoxy-D-glucose mit Hilfe der *Koenigs-Knorr*-Reaktion ist also die *N*-Dinitrophenyl-Schutzgruppe bis jetzt der einzig brauchbare Substituent.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Umsetzung von 3.4.6-Tri-O-acetyl-2-trifluoracetamino-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid (1) mit Silbercarbonat: 1.5 g **1** werden mit 4.0 g Ag_2CO_3 in 50 ccm absol. Benzol unter kräftigem Rühren 15 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Filtration wird zum Sirup eingedampft und schichtchromatographiert (Kieselgel PF₂₅₄, Chloroform/2% Methanol). Die Elution der unteren Zone ergibt 230 mg (18%) kristalline 3.4.6-Tri-O-acetyl-2-trifluoracetamino-2-desoxy-D-glucose (**2**). Schmp. 173–174° (aus Äthanol); $[\alpha]_D^{20}$: +25.0° ($c = 1$; $CHCl_3$).

$C_{14}H_{18}F_3NO_9$ (401.3) Ber. C 41.89 H 4.53 N 3.49 Gef. C 41.88 H 4.57 N 3.42

Die obere Zone besteht aus zwei Komponenten, die sich bei wiederholter Chromatographie trennen. Die jetzt oberste Zone ergibt die 3.4.6-Tri-O-acetyl-2-trifluoracetamino-1.2-didesoxy-D-arabino-1-hexenopyranose (**4**) in sirupöser Form. $[\alpha]_D^{20}$: -45° ($c = 1$; $CHCl_3$); IR: C=C 6.0 μ (1665/cm); NMR (60 MHz, $CDCl_3$): 1-H $\delta = 7.84$ ppm. Das Produkt ist identisch mit dem wie folgt hergestellten Präparat: 0.7 g **1** werden in 5 ccm absol. Benzol mit 0.15 ccm Diäthylamin 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach 15 Stdn. bei Raumtemp. wird abgesaugt, das Filtrat mit verd. Schwefelsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, eingedampft und der Sirup schichtchromatographiert. Ausb. 340 mg (62%) sirupöses Produkt.

Die mittlere Zone ergibt das sirupöse 2-Trifluormethyl-3'.4'.6'-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-1'.2'.5.4'-Az-oxazolin (**3**). $[\alpha]_D^{20}$: +5.5° ($c = 2$; $CHCl_3$); IR: C=N 5.91 μ (1690/cm); kein NH.

NMR (60 MHz, $CDCl_3$): 1-H, $\delta = 6.31$ (d); 3-H, 5.31 (t); 2-H, 4.96 (dd); 5-H, 6-H, 4.15–4.45; 4-H, 3.65 (m); 3 CH_3CO , ~ 2.1 ppm; $J_{1,2} = 7.5$ Hz.

Methyl-3.4.6-tri-O-acetyl-2-trifluoracetamino-2-desoxy- β -D-glucopyranosid (**5**)

a) 1.25 g Ag_2CO_3 und 1.25 g $CaSO_4$ werden in 35 ccm absol. Methanol gerührt und nach 30 Min. 1.5 g **1** zugegeben. Nach 16stdg. Rühren bei Raumtemp. und Lichtausschluß wird filtriert, mit kalter, 2proz. Ammoniaklösung und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert (verlustreich). Ausb. 330 mg (25%); Schmp. 180°; $[\alpha]_D^{20}$: -32° ($c = 1$; $CHCl_3$).

$C_{15}H_{20}F_3NO_9$ (415.3) Ber. C 43.38 H 4.86 N 3.38 Gef. C 43.33 H 5.15 N 3.62

b) 0.2 g Oxazolin **3** werden in 15 ccm 0.1 n methanol. HCl bei Raumtemp. aufbewahrt. Das dabei entstehende Produkt läßt sich nur schwierig isolieren, da stets Hydrolyse des Trifluoracetyl-Restes eintritt. Es ist identisch mit dem unter a) dargestellten Produkt.

6-O-[3'.4'.6'-Tri-O-acetyl-2'-trifluoracetamino-2'-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-3-azido-3-desoxy-1.2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**7**): 2.5 g Azid **6**, 2.5 g $Hg(CN)_2$, 1.0 g $HgBr_2$ und 2.5 g Bromid **1** werden in 50 ccm Nitromethan gerührt. Nach Verbrauch des Bromids (Dünnschichtchromatogramm Chloroform/2% Methanol) werden noch zweimal je 1.0 g **1** und $Hg(CN)_2$ zugegeben und bis zum vollständigen Verbrauch von **6** insgesamt 8 Stdn. bei

Raumtemp. gerührt. Nach Verdünnen mit Chloroform wird zweimal mit verd. NaCl-Lösung gewaschen, eingedampft und der Rückstand schichtchromatographiert. Ausb. 4.1 g (65%) an sirupösem, aber dünn-schichtchromatographisch reinem Produkt. $[\alpha]_D^{20}$: -18.5° ($c = 1$; Methanol). Durch Verseifung mit *Natriummethylat* in absol. Methanol nach *Zemplén* erhält man daraus **8** als hygroskopisches, amorphes Pulver. $[\alpha]_D^{20}$: -15.5° ($c = 1$; Methanol).

6-O-[2'-Amino-2'-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-3-amino-3-desoxy-D-glucose-dihydrochlorid (**10**): 200 mg **8** werden in 20 ccm mit NH_3 bei 0° gesättigtem Methanol 24 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach schonendem Eindampfen i. Vak. wird der sirupöse Rückstand in 20 ccm Methanol mit 100 mg Palladium/Kohle (10proz.) 1.5 Stdn. hydriert. 200 mg dieses Produktes (**9**) werden in 2 ccm *Trifluoressigsäure*, die 10% Wasser enthält, bei Raumtemp. 10 Min. aufbewahrt. Anschließend wird eingedampft, in Wasser gelöst, der Säurerest mit Amberlite IRA 400 OH^\ominus entfernt und die Lösung mit 0.1 n *HCl* genau neutralisiert. Das nach dem Eindampfen erhaltene Produkt ist nach dem Dünn-schichtchromatogramm nicht rein (Cellulose, tert.-Butylalkohol/Eisessig/Wasser 2:2:1.5, Ninhydrin). Es wird auf Cellulose (Avicel, Macherey & Nagel) im gleichen System schichtchromatographisch gereinigt und fällt als hygroskopisches Pulver an. Ausb. 100 mg (45%); $[\alpha]_D^{20}$: $+15^\circ$ ($c = 1$; Wasser; keine Mutarotation).

$C_{12}H_{26}N_2O_9 \cdot Cl_2$ (413.3) Ber. C 34.88 H 6.34 N 6.78 Gef. C 35.25 H 6.84 N 6.38

6-O-[3',4',6'-Tri-O-acetyl-2'-(2,4-dinitro-anilino)-2'-desoxy-D-glucopyranosyl]-3-azido-3-desoxy-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**12** und **13**): 60 mg *Azid 6*, 150 mg *Bromid 11*, 150 mg $Hg(CN)_2$ und 100 mg $HgBr_2$ werden in 50 ccm absol. Benzol unter Rühren 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Verdünnen mit Chloroform, Waschen mit NaCl-Lösung, Trocknen, Eindampfen und Schichtchromatographie (Kieselgel PF_{254} , Chloroform/4% Methanol) erhält man 88 mg (50%) des Glykosidgemisches in der ungefähren Zusammensetzung $3\alpha:1\beta$. Die Auftrennung der Glykoside erfolgt durch eine zweite Schichtchromatographie (Chloroform/3% Methanol oder 10% Aceton).

Obere Zone: α -Disaccharid **13**. 45 mg; Schmp. 203–205° (aus Äthanol); $[\alpha]_D^{20}$: $+58.5^\circ$ ($c = 1$; $CHCl_3$ /Methanol 1:3).

$C_{27}H_{34}N_6O_{16}$ (698.6) Ber. C 46.42 H 4.90 N 12.03 Gef. C 45.89 H 5.00 N 11.59

Untere Zone: β -Disaccharid **12**. 20 mg; Schmp. 90–95° (amorph); $[\alpha]_D^{20}$: $+15^\circ$ ($c = 1$; Methanol).

Gef. C 45.08 H 4.75 N 11.50

6-O-[2'-Amino-2'-desoxy- α -D-glucopyranosyl]-3-amino-3-desoxy-D-glucose-dihydrochlorid (**14**): 300 mg **13** werden in 30 ccm Aceton und 15 ccm Wasser mit 10 ccm Amberlite IRA 400 OH^\ominus 8 Stdn. bei Raumtemp. bis zur fast vollständigen Entfärbung der Lösung gerührt. Nach Filtration wird zum Sirup eingedampft (180 mg) und in Methanol nach Zusatz von 100 mg 10proz. Palladium/Kohle 1 Stdn. hydriert. Das sirupöse Produkt wird in 2 ccm *Trifluoressigsäure* (10% Wasser enthaltend) 30 Min. bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach dem Eindampfen wird mit Wasser nachgedampft, mit Amberlite IRA 400 OH^\ominus entsäuert und mit 0.1 n *HCl* neutralisiert. Das Rohprodukt wird schichtchromatographisch gereinigt (vgl. **10**) und fällt als hygroskopisches Pulver an, 110 mg, $[\alpha]_D^{20}$: $+76.5^\circ$ ($c = 1.7$; Wasser).

$C_{12}H_{26}N_2O_9 \cdot Cl_2$ (413.3) Ber. C 34.88 H 6.34 N 6.78 Gef. C 35.38 H 6.71 N 6.44

Die Entfernung der Schutzgruppen aus dem β -Disaccharid **12** erfolgt auf die gleiche Weise. Das Produkt ist identisch mit **10** aus **8**. $[\alpha]_D^{20}$: $+16^\circ$ ($c = 1.25$; Wasser).

[15/70]