

Wolfgang Meyer zu Reckendorf und Uwe Kamprath-Scholtz

## Synthese von 2.3-[2-Amino-äthyliden]-2.3-dideoxy-D-mannose und Derivaten der 2.3-[Aminomethylen]-2.3-dideoxy-D-mannose — Aminozuckern mit einem Cyclopropanring

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster  
(Eingegangen am 7. Oktober 1971)

Die Synthese der Titelverbindungen erfolgte einmal durch Reduktion des Cyclopropan-carbonsäureesters **1** zum Alkohol **4** und Einführung der Stickstoff-Funktion durch eine Substitution an C-7 und zum anderen durch Curtius-Abbau des Cyclopropan-carbonsäureazids **14**. Während das Aminoäthyliden-Monosaccharid **10** in freiem Zustand erhalten werden konnte, war die Darstellung des freien Cyclopropylamins infolge seiner Zersetzlichkeit nicht möglich.

### Synthesis of 2.3-(2-Aminoethylidene)-2.3-dideoxy-D-mannose and Derivatives of 2.3-(Aminomethylene)-2.3-dideoxy-D-mannose — Amino Sugars with a Cyclopropane Ring

The syntheses of the title compounds were realised first by reduction of the cyclopropane carboxylic acid ester **1** to the alcohol **4** and subsequent introduction of the nitrogen function via a displacement reaction at C-7 and second by a Curtius degradation of the cyclopropane carboxylic acid azide **14**. The aminoethylidene monosaccharide **10** was obtained in free, protected form, however, preparation of the free cyclopropyl amine was not possible due to its instability.

Monosaccharide mit einem anellierten Cyclopropanring, der eine Aminogruppe trägt, zeigen eine strukturelle Verwandtschaft mit ungesättigten und verzweigt-kettigen Aminozuckern. Für beide Gruppen von Aminozuckern sind in der Natur bisher nur sehr wenige Beispiele gefunden worden und auch Versuche zu ihrer Synthese<sup>1)</sup> befinden sich noch in den Anfängen. Größere Bedeutung haben die aus dem Antibiotikum Blasticidin S<sup>2)</sup> isolierte 4-Amino-2.3.4-trideoxy-D-erythro-hex-2-eno-pyranuronsäure<sup>3,4)</sup> und das aus den Gentamycinen isolierte — verzweigt-kettige — Garosamin<sup>5,6)</sup> erlangt. Die in unserer ersten Mitteilung<sup>7)</sup> beschriebenen, einen Cyclopro-

1) F. W. Lichtenthaler, Fortschr. chem. Forsch. **14**, 4 (1970).

2) K. Fukunaga, T. Misato, I. Ishii und M. Asakawa, Bull. agric. chem. Soc. Japan **19**, 181 (1955), C. A. **50**, 14874 (1956).

3) N. Otake, S. Takeuchi, T. Endo und H. Yonehara, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 1411.

4) K. A. Watanabe, R. S. Goody und J. J. Fox, Tetrahedron [London] **26**, 3883 (1970).

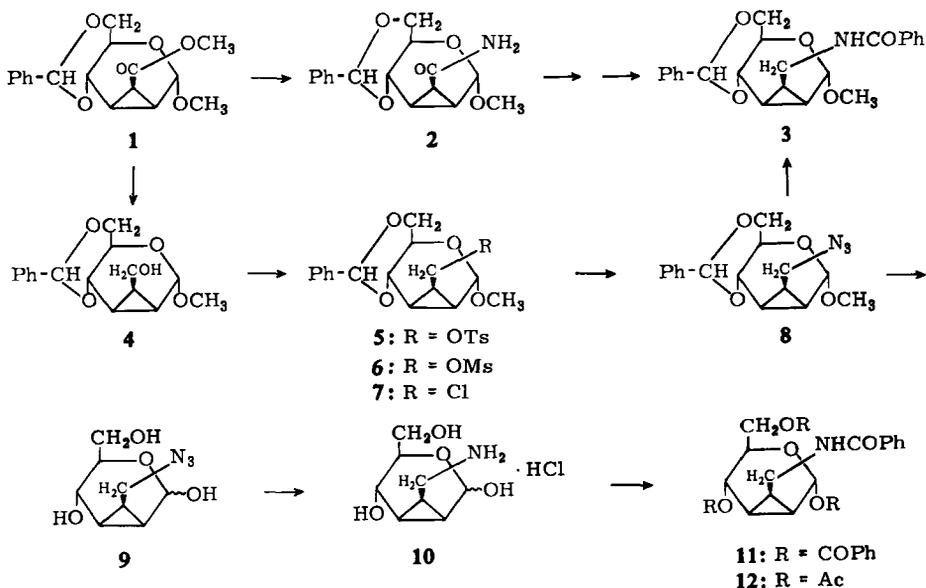
5) D. J. Cooper und M. D. Yudis, Chem. Commun. **1967**, 821.

6) W. Meyer zu Reckendorf und E. Bischof, Angew. Chem. **83**, 729 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. **10**, 660 (1971).

7) W. Meyer zu Reckendorf und U. Kamprath-Scholtz, Chem. Ber. **105**, 673 (1972), vorstehend.

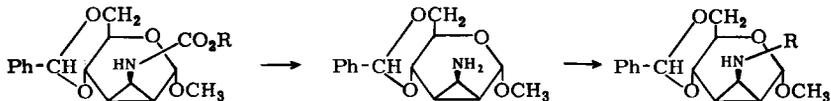
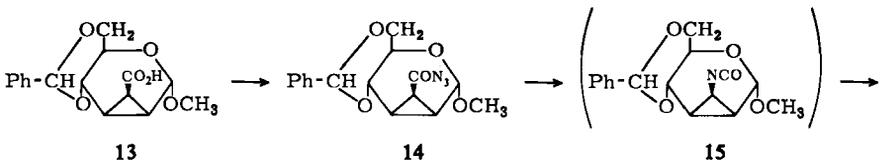
panning enthaltenden Monosaccharide ließen sich für Versuche zur Einführung einer Aminogruppe einsetzen.

Präparativ kaum brauchbar erwiesen sich Versuche zur Reduktion des aus dem Ester **1** mit Ammoniak erhältlichen Amids **2**. Nach Benzoylierung und schichtchromatographischer Trennung erhielten wir das Benzamid **3** nur in einer Ausbeute von 11%. Als präparativ bessere Methode erwies sich der Weg über den bereits beschriebenen Alkohol **4**. Umsetzung mit Tosylchlorid bzw. Mesylchlorid in Pyridin bei  $-10^\circ$  lieferte die entsprechenden Sulfonsäureester **5** bzw. **6** in guter Ausbeute. Wurden diese Veresterungen bei Temperaturen über  $0^\circ$  durchgeführt, fand Chlorierung unter Bildung



von **7** statt. Die Verbindungen **5**, **6** und **7** ließen sich mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid zum Azid **8** umsetzen, das nach Hydrierung und Benzoylierung **3** ergab. Auch in **8** ließen sich die Benzyliden- und Methoxygruppe durch Hydrolyse mit verdünnter Essigsäure gleichzeitig entfernen. Wir erhielten den freien Azidozucker **9** kristallin und in guter Ausbeute. Katalytische Hydrierung und Neutralisation mit Salzsäure ergab das amorphe Hydrochlorid **10**. Zum Strukturbeweis wurde **9** hydriert und vollständig benzoyliert. Dabei entstand hauptsächlich die  $\alpha$ -Verbindung **11**, die schichtchromatographisch isoliert wurde. Das NMR-Spektrum von **11** war für die Analyse zu komplex. Durch Umesterung und anschließende Acetylierung stellten wir deshalb das Acetat **12** her, dessen NMR-Spektrum besser aufgelöst war. Neben dem 1-H-Signal als Singulett bei  $\delta$  6.14 ppm ( $\alpha$ -Konfiguration; das sich nur in Spuren bildende  $\beta$ -Anomere wurde nicht isoliert) zeigte es eine Phenylgruppe bei 7.36–8.04 ppm, drei Acetylgruppen (1.96, 2.03 und 2.05 ppm) und drei Cyclopropanringprotonen (0.84 bis 1.5 ppm = 1 H und 1.62–1.9 ppm = 2 H). Das Proton am Stickstoff gab ein Multiplett bei 6.95–7.27 ppm. Die übrigen Signale waren sehr komplex.

Um eine noch weitergehende Ähnlichkeit mit natürlichen Monosacchariden zu erreichen, untersuchten wir die Synthese der entsprechenden Aminomethylenverbindung, d. h. eines Cyclopropylamins. Da durch die Säurelabilität der Benzylidengruppe in unserem Ausgangsmaterial nur unter neutralen oder alkalischen Bedingungen ablaufende Reaktionen benutzt werden konnten, wandten wir die Abbaureaktion nach Curtius auf das aus der Säure **13** leicht erhältliche Azid **14** an<sup>8)</sup>. Durch Erhitzen von **14** in absolutem Toluol unter Zusatz der entsprechenden Alkoholkomponente entstanden über das Isocyanat **15** die Urethane **16**–**26**<sup>9)</sup>. Das freie Cyclopropylamin-Derivat **27** konnte durch Verseifen des Methylurethans **16** in einem Äthanol/Wasser-Gemisch und großem KOH-Überschuß<sup>10)</sup> erhalten werden. Seine Struktur wurde durch das Spektrum (s. Versuchsteil) bewiesen. Als Derivate von **27** wurden das Tosylderivat **28** und das Benzoylderivat **29** hergestellt.



**16:** R = Methyl

**17:** R = Äthyl

**18:** R = n-Propyl

**19:** R = Isopropyl

**20:** R = n-Butyl

**21:** R = sek.-Butyl

**22:** R = Isoamyl

**23:** R = Allyl

**24:** R = Benzyl

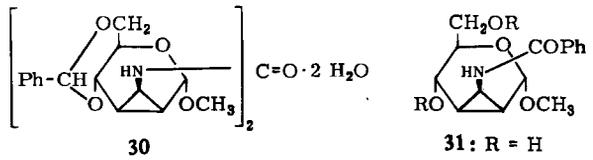
**25:** R = Cyclohexyl

**26:** R = Menthyl

**27**

**28:** R = Ts

**29:** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



**31:** R = H

**32:** R = Ac

War das bei der Thermolyse des Azids **14** benutzte Toluol noch wasserhaltig, bildete sich ein im Chromatogramm langsamer laufendes Nebenprodukt, bei dem es sich um das Harnstoffderivat **30** handelte<sup>11)</sup>.

Dieses entstand als Hauptprodukt, wenn die Isocyanatlösung **15** mit Wasser versetzt und unter Rückfluß gekocht wurde. Zum Strukturbeweis bestimmten wir das

<sup>8)</sup> J. Weinstock, J. org. Chemistry **26**, 3511 (1961).

<sup>9)</sup> R. Puttner und K. Haffner, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 3119.

<sup>10)</sup> M. J. Schlatter, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1733 (1941).

<sup>11)</sup> Vorläufige Mitt.: W. Meyer zu Reckendorf und U. Kamprath-Scholtz, Angew. Chem. **80**, 152 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. **7**, 142 (1968).

Molekulargewicht ( $M = \text{ca. } 600$ , dampfdruckosmometrisch) und synthetisierten **30** auf einem zweiten Weg durch Zugabe des Cyclopropylamins **27** zu einer Lösung des Isocyanats **15** in wasserfreiem Toluol.

Die Entfernung der Benzylidengruppe in **27** und seinen Derivaten erwies sich als schwierig. Versuche, das *N*-Benzoylderivat **29** zu hydrolysieren, blieben erfolglos. Entweder wurde das Ausgangsmaterial vollständig zerstört (so in Methanol unter Zusatz einer katalytischen Menge HCl und in 90proz. wäßriger Trifluoressigsäure) oder es bildeten sich viele, nicht isolierbare Spaltprodukte (in Methanol nach Zugabe von saurem Ionenaustauscher bei Raumtemperatur, unter Zusatz von Essigsäure in methanolischer Lösung bei Erwärmen, und beim Erhitzen in 80proz. wäßriger Essigsäure). Die Abspaltung des Benzylidenrestes in **27** gelang schließlich durch Erwärmen des instabilen Hydrochlorids in Methanol. Auch bei dieser Reaktion entstanden sehr viele Nebenprodukte. Um das Präparat zu stabilisieren, wurde es *N*-benzoyliert und das Hauptprodukt durch mehrfache Schichtchromatographie isoliert. Das so erhaltene *N*-Benzoylderivat **31** war nur kurze Zeit haltbar. Weitere Hydrolyseversuche wurden deshalb nicht unternommen.

Zum Konstitutionsbeweis wurde **31** zu **32** acetyliert und dieses Diacetat NMR-spektroskopisch untersucht. Die Cyclopropanringprotonen 2-H und 3-H gaben Signale bei  $\delta$  1.45–1.65 ppm. Durch den Einfluß des benachbarten Stickstoffs lag das Signal des dritten Ringprotons 7-H in tieferem Feld bei 2.86 ppm. Nach dem 1-H-Resonanzsignal als Singulett bei 5.14 ppm und dem Methoxysignal bei 3.45 ppm (s) mußte in **32** die glykosidische Schutzgruppe erhalten geblieben sein und  $\alpha$ -Konfiguration besitzen. Zwei zusammenliegende Acetylsignale bei 2.1 ppm (s) und eine Phenylgruppe (7.4–8.0 ppm) bewiesen die Esterstruktur. Dem Proton am Stickstoff wurde das Resonanzsignal bei 6.77 ppm zugeordnet. Die Signale der restlichen Protonen erschienen bei 3.6–4.04 ppm (1 H), 4.04–4.4 ppm (2 H) und 4.7–5.05 ppm (1 H).

## Beschreibung der Versuche

*Methyl-4,6-O-benzyliden-2,3-[carbamoyl-methylen]-2,3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid (2)*: 2.0 g **1** (6.25 mMol) werden in 250 ccm mit Ammoniak gesättigtem Methanol (1 l enthält ca. 300 g  $\text{NH}_3$ ) suspendiert und unter gelegentlichem Umschütteln 7 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Abziehen der Lösungsmittel wird aus Äthanol oder Aceton umkristallisiert. Ausb. 1.9 g (quantitativ); Schmp. 295–296° (aus Aceton);  $[\alpha]_D^{20}$ : +39.5° ( $c = 1$ ; DMF).

IR (Nujol): 3380, 3200 (NH-Valenzschwingungen); 1660, 1615 (Amidbande I, II); 752, 695/cm (monosubstit. Benzol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  (305.3) Ber. C 62.94 H 6.27 N 4.59 Gef. C 62.83 H 6.00 N 4.56

*Methyl-2,3-[2-benzamino-äthyliden]-4,6-O-benzyliden-2,3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid (3)* a) 200 mg *Azid 8* (0.63 mMol) werden in 10 ccm Methanol mit 100 mg 10proz. Palladium/Kohle 1 Stde./Raumtemp. im  $\text{H}_2$ -Strom hydriert. Nach Filtrieren wird mit 158 mg *Benzoesäureanhydrid* (0.7 mMol) versetzt, nach 14 Stdn. bei Raumtemp. wird Methanol abgezogen und aus Äthanol umkristallisiert; das Produkt wird mit Äther gewaschen. Ausb. 165 mg (66%); Schmp. 202–203°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +20° ( $c = 1$ ; Chlf.).

IR (Nujol): 3310 (NH); 1640, 1540 (Amid I, II); 745, 695/cm (monosubstit. Benzol).

$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$  (395.4) Ber. C 69.85 H 6.37 N 3.54 Gef. C 69.92 H 6.14 N 3.20

b) 500 mg *Säureamid 2* (1.64 mMol) werden in 10 ccm absol. THF nach Zusatz von 100 mg  $LiAlH_4$  (2.63 mMol) 5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Zerstören des Hydridüberschusses durch vorsichtiges Zutropfen von Wasser wird von dem Hydroxid abgesaugt und mit  $CHCl_3$  nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit Wasser gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Abziehen der Lösungsmittel wird der sirupöse Rückstand schichtchromatographisch getrennt (Laufmittel:  $CHCl_3/20\%$  Methanol). Die Zone des Amins (Farbreaktion mit Ninhydrin-Reagens) ergibt nach Eluieren nur 100 mg sirupöses Rohprodukt, das in 10 ccm Methanol mit 100 mg *Benzoessäureanhydrid* versetzt und nach 2 Tagen bei Raumtemp. entspr. a) aufgearbeitet wird. Ausb. 70 mg (10.8%).

*Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy-2.3-[2-p-toluolsulfonyloxy-äthyliden]- $\alpha$ -D-mannopyranosid (5)*: 500 mg **4** (1.7 mMol) werden in 10 ccm Pyridin bei  $-10^\circ$  mit 360 mg *p-Toluolsulfochlorid* (1.88 mMol) versetzt und 48 Stdn. bei  $-10^\circ$  aufbewahrt. Nach Einrühren in Eiswasser wird abgesaugt, gewaschen, getrocknet und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Ausb. 570 mg (74%); Schmp. 141–143°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+45^\circ$  ( $c = 1$ ; Chlf.).

$C_{23}H_{26}O_7S$  (446.5) Ber. C 61.87 H 5.87 S 7.18 Gef. C 61.52 H 6.05 S 7.11

*Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy-2.3-[2-methansulfonyloxy-äthyliden]- $\alpha$ -D-mannopyranosid (6)*: 500 mg **4** (1.7 mMol) werden in 15 ccm Pyridin bei  $-5^\circ$  unter Rühren und Kühlen mit 0.25 ccm *Methansulfochlorid* versetzt. Vollständige Umsetzung ist schon nach einer Stde. erreicht. Aufarbeiten entsprechend **5** ergibt 550 mg (87%); Schmp. 156–158°, umkristallisiert aus Aceton/Äther/Petroläther (30–40°);  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+48^\circ$  ( $c = 1$ ; Chlf.).

$C_{17}H_{22}O_7S$  (370.4) Ber. C 55.12 H 5.98 S 8.65 Gef. C 55.20 H 5.98 S 8.33

*Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-[2-chlor-äthyliden]-2.3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid (7)*: Die Lösung von 2.92 g **4** (0.01 Mol) in 40 ccm Pyridin bleibt nach Zugabe von 2.1 g *p-Toluolsulfochlorid* (0.011 Mol) 15 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Nach Einrühren in Eiswasser wird der Niederschlag abgesaugt, nachgewaschen, getrocknet und aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.33 g (43%); Schmp. 123–124°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+67.5^\circ$  ( $c = 1$ ; Chlf.).

NMR (in  $CDCl_3$  bei 60 MHz;  $\delta$  in ppm): 1-H, 4.87 (s); 8-H, 5.57 (s); 5-H, 4.26; 2-H, 3-H, 7-H, 1.0–1.75;  $CH_3O$  bei 3.42 (s);  $C_6H_5$  bei 7.5; Restprotonen bei 3.2–4.17.

$C_{16}H_{19}ClO_4$  (310.8) Ber. C 61.83 H 6.16 Cl 11.41 Gef. C 61.40 H 6.08 Cl 11.48

*Methyl-2.3-[2-azido-äthyliden]-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid (8)*

a) 40 mg **7** (0.13 mMol) werden in 5 ccm DMSO mit 10 mg  $NaN_3/0.2$  ccm Wasser im Ölbad 3 Stdn. auf  $115^\circ$  Badtemp. erhitzt. Nach Wasserzusatz zur abgekühlten Lösung wird das ausfallende kristalline Produkt abgesaugt und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Ausb. 38 mg (93%); Schmp. 84–85°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+53.5^\circ$  ( $c = 1$ ; Chlf.).

IR (KBr): 2138, 2100, 2080 (Azid); 748, 698/cm (monosubstit. Benzol).

$C_{16}H_{19}N_3O_4$  (317.3) Ber. C 60.55 H 6.04 N 13.24 Gef. C 60.91 H 5.82 N 13.31

b) 300 mg *Mesylat 6* (0.8 mMol) werden in 15 ccm DMSO nach Zugabe von 60 mg  $NaN_3/1$  ccm Wasser entspr. a) umgesetzt; Ausb. 160 mg (62.5%).

c) 300 mg *Tosylat 5* (0.67 mMol) werden in 15 ccm DMSO nach Zusatz von 50 mg  $NaN_3/1$  ccm Wasser entspr. a) umgesetzt. Ausb. 190 mg (89%).

*2.3-[2-Azido-äthyliden]-2.3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannose (9)*: 3.0 g *Azid 8* (9.47 mMol) werden in 30 ccm 80proz. wäbr. *Essigsäure* 40 Min. auf  $90^\circ$  erwärmt (Wasserbad). Lösungsmittel und Benzaldehyd werden durch mehrmaliges Nachdampfen mit Wasser und Äthanol entfernt und der erhaltene Sirup schichtchromatographiert ( $CHCl_3/15\%$  Methanol). Zwei eluierte Zonen ergeben:

1. *Untere Zone*: 1.5 g **9**, umkristallisiert aus wenig Äthanol.

2. *Obere Zone*: 300 mg farbloser Sirup (Acetat; das IR-Spektrum zeigt neben der Azidbande eine intensive CO-Bande bei 1720/cm). Nach Verseifen in 0.1 *n* methanol. Natriummethylatlösung entsteht daraus **9** (200 mg).

3. *Eine dritte Zone* direkt über der unteren Zone wird vernachlässigt (Ausb. 50 mg).

Gesamtausb. an **9**: 1.4 g (69%); Schmp. 80–81° (aus Äthanol);  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-7^\circ$  ( $c = 1$ ; Methanol), keine Mutarotation.

IR (Film): 3330 (OH); 2100/cm (N<sub>3</sub>).

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (215.2) Ber. C 44.64 H 6.09 N 19.53 Gef. C 44.64 H 6.13 N 19.43

2.3-[2-Amino-äthyliden]-2.3-didesoxy-D-mannose-hydrochlorid (**10**): 200 mg *Azid 9* (0.93 mMol) werden in 35 ccm Methanol und 5 ccm Wasser mit 100 mg 10proz. Palladium/Kohle als Katalysator 2 Stdn. bei Raumtemp. im H<sub>2</sub>-Strom hydriert. Vom Katalysator wird abfiltriert, mit methanol. HCl schwach angesäuert (pH 3), nach einer Stde. zur Trockne eingedampft und mehrere Male mit Äthanol und Wasser nachgezogen. Das im Dünnschichtchromatogramm (Cellulose, Laufmittel: Fischer-Nebel<sup>12</sup>), Sprühreagens Ninhydrin) einheitliche Produkt konnte nicht kristallin erhalten werden. Ausb. quantitativ;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+18^\circ$  ( $c = 1$ ; H<sub>2</sub>O);  $[\alpha]_{400}^{20}$ :  $+69^\circ$  ( $c = 1$ ; H<sub>2</sub>O). Keine Mutarotation.

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>Cl (225.7) Ber. C 42.57 H 7.14 Cl 15.71 Gef. C 40.13 H 8.01 Cl 14.91

2.3-[2-Benzamino-äthyliden]-1.4.6-tri-O-benzoyl-2.3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid (**11**): 1.0 g *Azid 9* (4.65 mMol) wird in 50 ccm Methanol und 5 ccm Wasser mit 250 mg 10proz. Palladium/Kohle 2 Stdn. im H<sub>2</sub>-Strom hydriert. Nach Filtrieren und Verdünnen mit 50 ccm Methanol wird nach Zugabe von 1.15 g *Benzoessäureanhydrid* (10% Überschub) nach 5 Stdn. bei Raumtemp. des Benzaminoderivat erhalten, das nach schichtchromatographischer Trennung nur als Sirup anfällt (Laufmittel: CHCl<sub>3</sub>/20% Methanol); Ausb. 1.1 g (80%). 250 mg dieses Zwischenproduktes (0.85 mMol) werden in 20 ccm Pyridin mit 400 mg *Benzoylchlorid* versetzt. Nach 14 Stdn. bei Raumtemp. wird zum Sirup eingeeengt, mit Wasser und Äthanol nachgedampft und schichtchromatographiert (CHCl<sub>3</sub>/3% Methanol). Ausb. 380 mg (74%) farbloser Sirup **11**, der nicht kristallisiert;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-71^\circ$  ( $c = 1$ ; Chlf.).

IR (Film): 3330 (NH), 1720 (CO); 1640, 1540 (Amid I, II); 1590, 1570, 1520, 704/cm (Aromaten).

NMR (in CDCl<sub>3</sub>; 60 MHz;  $\delta$  in ppm): 1-H, 6.52 (s); 2-H, 7-H, NH bei 1.0–2.30; 2.5–3.16 (1 H); 3.67–4.18 (1 H); 4.18–4.9 (3 H); 5.4–5.84 (1 H); 4 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 7.05–8.24. Integration ergibt die berechnete Zahl von 31 Protonen.

Das  $\beta$ -Anomere wird bei diesem Ansatz nur in Spuren erhalten. Ausb. 20 mg;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-85^\circ$  ( $c = 1$ ; Chlf.). Bei einem größeren Ansatz wurde ausschließlichs das  $\alpha$ -Anomere gebildet.

1.4.6-Tri-O-acetyl-2.3-[2-benzamino-äthyliden]-2.3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid (**12**): 280 mg *Tetrabenzoat 11* (0.46 mMol) werden in 30 ccm 0.1 *n* NaOCH<sub>3</sub> verseift (10 Stdn. bei Raumtemp.) und nach Abziehen des Lösungsmittels in 10 ccm Pyridin/5 ccm *Acetanhydrid* acetyliert (2 Stdn. bei Raumtemp.). Nach Einengen zu einem Sirup, Nachdampfen mit Wasser und Äthanol wird das *Triacetat 12* schichtchromatographisch gereinigt (CHCl<sub>3</sub>/4% Methanol) und aus Äthanol/Äther/Petroläther (30–40°) umkristallisiert. Ausb. 136 mg (70%); Schmp. 140–141°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-51.5^\circ$  ( $c = 1$ ; Chlf.);  $[\alpha]_{300}^{20}$ :  $-460^\circ$  ( $c = 1$ ; Chlf.).

IR (Nujol): 3310 (NH); 1750, 1730 (CO); 1630, 1540 (Amid I, II); 1495, 698/cm (Aromat).

<sup>12</sup> F. G. Fischer und H. J. Nebel, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **302**, 10 (1955).

NMR (in  $\text{CDCl}_3$ ; 60 MHz;  $\delta$  in ppm): 1-H, 6.14 (s);  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 7.36–8.04; 3  $\text{CH}_3\text{CO}$ , 1.96 (s), 2.03 (s), 2.05 (s); Cyclopropanprotonen, 0.84–1.5 (1 H), 1.62–1.9 (2 H); NH, 6.95–7.27; Restprotonen, 2.6–3.15 (1 H), 3.55–3.95 (1 H), 3.95–4.5 (3 H), 4.87–5.3 (1 H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_8$  (419.4) Ber. C 60.08 H 6.00 N 3.34 Gef. C 60.08 H 6.36 N 3.62

*Methyl-2.3-[azidocarbonyl-methylen]-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid (14)*: Zur Lösung von 10.0 g der Cyclopropan-carbonsäure **13** (32.7 mMol) in Aceton/Wasser (4 : 1) werden bei 0° unter Rühren und Kühlen erst die Lösung von 3.88 g Triäthylamin (38.4 mMol) in 65 ccm Aceton und dann die Lösung von 4.75 g Chlorameisensäure-äthylester (43.8 mMol) in 25 ccm Aceton zugetropft. Nach 30 Min. bei 0° wird unter Rühren die Lösung von 3.25 g  $\text{NaN}_3$  (50 mMol) in 12 ccm Wasser zugetropft und die Reaktionslösung noch eine Stde. bei 0° gerührt. Nach Einrühren in Wasser wird das kristalline Säureazid abgesaugt, mit kaltem Wasser nachgewaschen und getrocknet. Ausb. 9.1 g (84%); Schmp. 101–102° (aus Aceton/Wasser);  $[\alpha]_D^{20}$ : +52° ( $c = 1$ ; Chlf.).

IR (Nujol): 2140 ( $\text{N}_3$ ); 1705 (CO); 1500, 752, 695/cm (monosubstit. Benzol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$  (331.3) Ber. C 58.00 H 5.17 N 12.68 Gef. C 57.94 H 5.38 N 12.82

*Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy-2.3-[methoxycarbonylamino-methylen]- $\alpha$ -D-mannopyranosid (16)*: 5.0 g Säureazid **14** (15.1 mMol) werden in 50 ccm absol. Toluol 2 Stdn. im Ölbad zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird nach Zugabe von 70 ccm absol. Methanol weitere 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Abziehen der Lösungsmittel wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4.4 g (87%); Schmp. 182–184°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +72° ( $c = 1$ ; Chlf.).

IR (KBr): 3320 (NH), 1695 (CO-Absorption, Amidbande I); 1565 (Amid II); 1500, 755, 700/cm (monosubstit. Benzol).

NMR (in  $\text{CDCl}_3$ ; 60 MHz;  $\delta$  in ppm):  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 7.3–7.7; 8-H, 5.55 (s); 1-H, 4.93 (s); 2  $\text{CH}_3\text{O}$ , 3.67 (s), 3.38 (s); Cyclopropanprotonen, 2.67–2.35 (1 H), 1.83–1.18 (2 H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_6$  (335.3) Ber. C 60.88 H 6.31 N 4.17 Gef. C 60.73 H 6.28 N 3.68

*Methyl-2.3-[aminomethylen]-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid (27)*: 2.0 g Methylurethan **16** (6 mMol) werden in der Lösung von 20 g KOH in 40 ccm Wasser und 80 ccm Äthanol 2 Stdn. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, mit Wasser verdünnt und mehrere Male mit  $\text{CHCl}_3/10\%$  Methanol ausgeschüttelt. Die vereinigten  $\text{CHCl}_3$ -Auszüge werden mit Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Abziehen der Lösungsmittel wird der Rückstand aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.45 g (88%); Schmp. 135–137°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +91° ( $c = 1$ ; Chlf.).

IR (Nujol): 3360, 3300 (NH-Valenzschwingung); 1605 (NH-Deformationsschwingung); 1500, 750, 695/cm (monosubstit. Benzol).

NMR (in  $\text{CDCl}_3$ ; 60 MHz;  $\delta$  in ppm): 2-H, 3-H und  $\text{NH}_2$ , 1.0–1.75; 7-H, 2.25; 1-H, 4.83 (s); 8-H, 5.52 (s);  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 7.3–7.65;  $\text{CH}_3\text{O}$ , 3.37 (s); 5-H, 4.24.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (277.3) Ber. C 64.96 H 6.91 N 5.05 Gef. C 65.17 H 6.70 N 4.61

Die Urethane **17**–**26** wurden nach folgender Vorschrift hergestellt: Zu der durch Thermolyse des Säureazids **14** in absol. Toluol hergestellten Lösung des intermediären Isocyanats **15** (2 Stdn. Erhitzen unter Rückfluß) wird der Alkohol im Überschuß gegeben. Dieses Gemisch wird ca. 15 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Abziehen der Lösungsmittel wird der Rückstand schichtchromatographisch gereinigt.

*Methyl-2.3-[äthoxycarbonylamino-methylen]-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid (17)*: 331 mg Säureazid **14** (1 mMol) in 4 ccm absol. Toluol ergeben nach Thermolyse

und Zusatz von 4 ccm Äthanol 300 mg **17** (86%); Schmp. 150–151° (umkristallisiert aus Äthanol);  $[\alpha]_D^{20}$ : +70° ( $c = 1$ ; Chlf.).

IR (Nujol): 3290 (NH); 1675, 1550 (Amid I, II); 1500, 750, 700/cm (Aromat).

$C_{18}H_{23}NO_6$  (349.4) Ber. C 61.87 H 6.63 N 4.01 Gef. C 61.75 H 6.52 N 3.64

*Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy-2.3-[n-propyloxycarbonylamino-methylen]-α-D-mannopyranosid (18)*: 300 mg **14** (0.9 mMol) in 5 ccm absol. Toluol ergeben nach Thermolyse, Zusatz von 1 ccm *n*-Propanol, schichtchromatographischer Trennung und Umkristallisieren aus Äthanol 230 mg **18** (70%); Schmp. 155°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +69° ( $c = 1$ ; Chlf.).

$C_{19}H_{25}NO_6$  (363.4) Ber. C 62.79 H 6.93 N 3.85 Gef. C 62.95 H 7.29 N 3.80

*Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy-2.3-[isopropyloxycarbonylamino-methylen]-α-D-mannopyranosid (19)*: 500 mg **14** (1.5 mMol) ergeben nach Thermolyse in 5 ccm absol. Toluol und Zusatz von 5 ccm *Isopropylalkohol* 330 mg **19** (60%), umkristallisiert aus Äthanol. Schmp. 183–185°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +67° ( $c = 1$ ; Chlf.).

$C_{19}H_{25}NO_6$  (363.4) Ber. C 62.79 H 6.93 N 3.85 Gef. C 62.68 H 6.66 N 3.71

*Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-[n-butyloxycarbonylamino-methylen]-2.3-didesoxy-α-D-mannopyranosid (20)*: 500 mg **14** (1.5 mMol) werden nach Thermolyse in 5 ccm absol. Toluol mit 10 ccm *n*-Butanol versetzt. Ausb. nach schichtchromatographischer Trennung und Umkristallisieren aus Äthanol 330 mg (58%); Schmp. 129–130°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +63.5° ( $c = 1$ ; Chlf.).

$C_{20}H_{27}NO_6$  (377.4) Ber. C 63.64 H 7.21 N 3.71 Gef. C 63.40 H 7.17 N 3.83

*Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-[sek.-butyloxycarbonylamino-methylen]-2.3-didesoxy-α-D-mannopyranosid (21)*: Aus 165 mg **14** (0.5 mMol) in 3 ccm absol. Toluol und 3 ccm *sek.-Butylalkohol* werden nach Umkristallisieren aus Aceton/Wasser 170 mg **21** (90.5%) erhalten; Schmp. 183–185°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +64° ( $c = 1$ ; Chlf.).

$C_{20}H_{27}NO_6$  (377.4) Ber. C 63.64 H 7.21 N 3.71 Gef. C 63.51 N 7.15 N 3.75

*Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy-2.3-[isoamyloxycarbonylamino-methylen]-α-D-mannopyranosid (22)*: Eingesetzte Mengen: 83 mg **14** (0.25 mMol) in 2 ccm absol. Toluol, 1 ccm *Isoamylalkohol*. Ausb. 60 mg (61%); Schmp. 115–117° (umkristallisiert aus Äthanol);  $[\alpha]_D^{20}$ : +59.5° ( $c = 1$ ; Chlf.).

$C_{21}H_{29}NO_6$  (391.5) Ber. C 64.43 H 7.47 N 3.58 Gef. C 64.32 H 7.65 N 3.44

*Methyl-2.3-[allyloxycarbonylamino-methylen]-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy-α-D-mannopyranosid (23)*: 300 mg **14** (0.9 mMol) werden in 3 ccm absol. Toluol thermolysiert; Zugabe von 1 ccm *Allylalkohol*; Ausb. 240 mg (73.5%); Schmp. 136–137° (umkristallisiert aus Äthanol);  $[\alpha]_D^{20}$ : +65° ( $c = 1$ ; Chlf.).

$C_{19}H_{23}NO_6$  (361.4) Ber. C 63.14 H 6.42 N 3.88 Gef. C 63.15 H 6.81 N 3.67

*Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-[benzyloxycarbonylamino-methylen]-2.3-didesoxy-α-D-mannopyranosid (24)*: 300 mg **14** (0.9 mMol) werden in 5 ccm absol. Toluol thermolysiert; Zusatz von 0.5 g *Benzylalkohol*; Ausb. nach schichtchromatographischer Trennung und Umkristallisieren aus Äthanol 220 mg (59%); Schmp. 147–149°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +82° ( $c = 1$ ; Chlf.).

$C_{23}H_{25}NO_6$  (411.4) Ber. C 67.14 H 6.12 N 3.40 Gef. C 67.35 H 6.14 N 3.54

*Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-[cyclohexyloxycarbonylamino-methylen]-2.3-didesoxy-α-D-mannopyranosid (25)*: 300 mg **14** (0.9 mMol) werden in 5 ccm absol. Toluol thermolysiert. Zugabe von 0.5 g *Cyclohexanol*; Ausb. 180 mg (49%); Schmp. 160° (umkristallisiert aus Äthanol);  $[\alpha]_D^{20}$ : +83° ( $c = 1$ ; Chlf.).

$C_{22}H_{29}NO_6$  (403.5) Ber. C 65.49 H 7.25 N 3.47 Gef. C 65.54 H 7.11 N 3.79

*Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy-2.3-[menthoxycarbonylamino-methylen]- $\alpha$ -D-mannopyranosid (26)*: 165 mg **14** (0.5 mMol) werden in 3 ccm absol. Toluol thermolysiert; nach Zusatz von 400 mg *Menthol* und 14 Stdn. bei Raumtemp. wird das auskristallisierte Produkt abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 220 mg (96%); Schmp. 217°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +18.5° ( $c = 1$ ; Chlf.).

$C_{26}H_{37}NO_6$  (459.5) Ber. C 67.95 H 8.12 N 3.05 Gef. C 68.10 H 8.39 N 3.00

*Methyl-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy-2.3-[p-toluolsulfonylamino-methylen]- $\alpha$ -D-mannopyranosid (28)*: Die Lösung von 400 mg **27** (1.45 mMol) in 5 ccm Pyridin wird nach Zugabe von 300 mg *p-Toluolsulfochlorid* (1.57 mMol) eine Stde. bei Raumtemp. aufbewahrt, dann in Eiswasser eingerührt, der Niederschlag abgesaugt und in  $CHCl_3$  aufgenommen. Die  $CHCl_3$ -Lösung wird mit 10proz. Schwefelsäure, gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und  $CHCl_3$  abgezogen. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 600 mg (97%); Schmp. 185–186°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +60° ( $c = 1$ ; Chlf.).

IR (Nujol): 3200 (NH); 1320, 1145 ( $SO_2$ ); 1600, 1500, 760, 710/cm (Aromaten).

$C_{22}H_{25}NO_6S$  (431.5) Ber. C 61.23 H 5.84 N 3.24 S 7.43  
Gef. C 61.30 H 6.00 N 3.52 S 7.11

*Methyl-2.3-[benzamino-methylen]-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid (29)*: Die Lösung von 1.0 g *Amin 27* (3.6 mMol) in 75 ccm Methanol wird mit 0.9 g *Benzoessäureanhydrid* (3.98 mMol) versetzt. Nach 3 Stdn. bei Raumtemp. wird das kristalline Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.1 g (80%); Schmp. 259–261°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +56° ( $c = 1$ ; Chlf.).

IR (Nujol): 3200 (NH); 1625, 1565 (Amidbanden I, II); 1600, 1500, 744, 695/cm (Aromaten).

$C_{22}H_{23}NO_5$  (381.4) Ber. C 69.28 H 6.07 N 3.67 Gef. C 69.47 H 6.51 N 3.71

*N,N'-Carbonyl-bis-[methyl-2.3-aminomethylen-4.6-O-benzyliden-2.3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid]-dihydrat (30)*

a) 500 mg *Säureazid 14* (1.5 mMol) werden in 5 ccm absol. Toluol unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 2 ccm *Wasser* wird weitere 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der nach Abziehen der Lösungsmittel erhaltene Rückstand wird aus Äthanol/Aceton/Wasser umkristallisiert. Ausb. 750 mg (81%); Schmp. 241–245°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +59.5° ( $c = 1$ ; Chlf.).

b) 100 mg *Säureazid 14* (0.3 mMol) werden wie unter a) thermolysiert. Nach Zugabe von 85 mg **27** (0.31 mMol) bildet sich sofort ein kristalliner Niederschlag. Die Reaktionslösung wird noch 15 Min. auf 100° erwärmt, abgekühlt, Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand schichtchromatographisch getrennt ( $CHCl_3/4\%$  Methanol). Ausb. 150 mg (81%); Schmp. 250–252° (aus Aceton/Wasser).

Die auf verschiedenen Wegen hergestellten Präparate erwiesen sich nach dem Dünnschichtchromatogramm, Drehwert, IR-Spektrum, Misch-Schmp. und Analyse als identisch. Das Kristallwasser kann nicht durch 24stdg. Trocknen bei 110° über  $P_2O_5$  entfernt werden.

IR (KBr): 3510 (OH); 3360 (NH); 1675, 1556 (Amid I, II); 1505, 752, 698/cm (monosubstit. Benzol).

$C_{31}H_{36}N_2O_9 \cdot 2H_2O$  (616.6) Ber. C 60.38 H 6.54 N 4.54 Gef. C 60.12 H 6.54 N 4.50

*Methyl-2.3-[benzamino-methylen]-2.3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid (31)*

a) 25 mg **29** werden mit der äquivalenten Menge *methanol. HCl* in 10 ccm Methanol 30 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt; **29** wird zerstört.

b) 50 mg **29** werden in 20 ccm Methanol mit Kationenaustauscher 2 Std. bei Raumtemp. gerührt; neben nicht umgesetztem **29** bilden sich mehrere Spaltprodukte mit fast gleichem  $R_F$ -Wert.

c) 20 mg **29** in 5 ccm Methanol werden mit 1 ccm *Eisessig* eine Stde. zum Sieden erhitzt. Neben nicht umgesetztem **29** entstehen viele Spaltprodukte. Die entbenzylidenierte Verbindung **31** entsteht nur in Spuren.

d) 50 mg **29** werden in 1 ccm 90proz. wäBr. *Trifluoressigsäure* schon nach 10 Min. bei Raumtemp. zerstört.

e) 20 mg **29** werden in 2 ccm 80proz. wäBr. *Essigsäure* 30 Min. auf 80° erhitzt. Es entstehen ca. 7 Spaltprodukte, darunter auch **31** in sehr geringer Konzentration.

f) 1.4 g **27** (5 mMol) werden in Äther gelöst und unter Rühren mit 0.5 *n* *methanol. HCl* bis zur vollständigen Fällung des Hydrochlorids versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Äther nachgewaschen und mit *Methanol* (ca. 100 ccm) von der Fritte gelöst. Diese Lösung wird auf dem Wasserbad 4 Std. zum Sieden erhitzt. Das Dünnschichtchromatogramm ( $\text{CHCl}_3$ , 14% Methanol/1%  $\text{NH}_3$ ) zeigt vollständige Umsetzung an. Nach dem Abkühlen wird mit 550 mg *Triäthylamin* (5.45 mMol) und nach 30 Min. mit 1.25 g *Benzoessäureanhydrid* (5.53 mMol) versetzt. Nach einer Stde. wird eingeeengt und der Rückstand schichtchromatographiert ( $\text{CHCl}_3$ /15% Methanol). Das Rohprodukt (ca. 900 mg Sirup) wird erneut schichtchromatographiert. Ausb. ca. 750 mg (51%); Schmp. 135–143° (umkristallisiert aus Äthanol/Äther/Petroläther 30–40°; dieses Schmelzpunktintervall des dünn-schichtchromatographisch reinen Produktes bleibt auch nach viermaliger Schichtchromatographie konstant).  $[\alpha]_D^{20}$ : +59.5° ( $c = 1$ ; Methanol).

IR (KBr): 3410 (OH); 3295 (NH); 1637, 1540 (Amidbanden I, II); 1608, 1582, 720, 693/cm (Aromaten).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  (293.3) Ber. C 61.42 H 6.53 N 4.77 Gef. C 60.92 H 6.56 N 4.66

*Methyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-[benzamino-methylen]-2,3-didesoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosid (32)*: 900 mg **31** (Rohprodukt, einmal schichtchromatographiert; 3 mMol) werden in 7 ccm Pyridin und 3 ccm *Acetanhydrid* 4 Std. bei Raumtemp. acetyliert. Nach Einrühren in Eiswasser, Aufnehmen in  $\text{CHCl}_3$ , Ausschütteln der  $\text{CHCl}_3$ -Lösung mit 10proz. Schwefelsäure, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, Wasser, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Abziehen von  $\text{CHCl}_3$  wird das Rohprodukt schichtchromatographiert ( $\text{CHCl}_3$ /3% Methanol). Ausb. 700 mg farbloser Sirup (60%);  $[\alpha]_D^{20}$ : +20° ( $c = 1$ ; Chlf.).

NMR (in  $\text{CDCl}_3$ ; 60 MHz;  $\delta$  in ppm): 1-H, 5.14 (s); 2-H, 3-H, 1.45–1.65; 7-H, 2.86; NH, 6.77; 2  $\text{CH}_3\text{CO}$ , 2.1 (s);  $\text{CH}_3\text{O}$ , 3.45 (s);  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 7.4–8.0; restliche Protonen, 3.6–4.04 (1 H), 4.04–4.4 (2 H), 4.7–5.05 (1 H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_7$  (377.4) Ber. C 60.47 H 6.14 N 3.71 Gef. C 59.00 H 6.98 N 4.38

[388/71]