

## Eine neue Synthese der 4-Desoxy-D-glucose

Manfred Brockhaus, Ernst-F. Fuchs und Jochen Lehmann\*

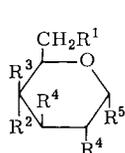
Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.,  
Albertstr. 21, D-7800 Freiburg i. Br.

Eingegangen am 20. Juli 1977

### A New Synthesis of 4-Desoxy-D-glucose

A modified and improved method for the synthesis of 4-deoxy-D-glucose (**4**) is described. The key product is methyl 2,3,6-tri-*O*-acetyl-4-benzoylthio-4-deoxy- $\alpha$ -D-galactopyranoside (**3**) which readily undergoes reductive desulfurization with Raney nickel. Subsequent deacetylation and hydrolysis yield 4-deoxy-D-glucose (**4**).

In den vergangenen Jahren sind mehrere Synthesen der 4-Desoxy-D-glucose (**4**) beschrieben worden<sup>1–7</sup>. Das Interesse an dieser bisher in der Natur noch nicht entdeckten Verbindung ist größtenteils auf seine mögliche Antimetabolitwirkung<sup>5,8,9</sup> als Stellvertreter für Glucose oder Galactose zurückzuführen.



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
<b>1</b>	OAc	OTMS	H	OAc	OMe
<b>2</b>	OAc	OMs	H	OAc	OMe
<b>3</b>	OAc	H	SBz	OAc	OMe
<b>4</b>	OH	H	H	OH	OH

TMS = Trimethylsilyl  
SBz = Benzoylthio  
Ms = Mesyl

Die in dieser Arbeit zugrunde gelegte Methode unterscheidet sich von dem prinzipiell ähnlichen Verfahren von Siewert und Westphal<sup>4)</sup> durch den verkürzten Weg zur selektiven 4-*O*-Sulfonylierung des Methyl- $\alpha$ -D-glucopyranosids und die Verwendung von Kaliumthiobenzoat als reaktionsfähigeres Nucleophil im Gegensatz zu NaI. Bezüglich Ausbeuten und Zugänglichkeit der Reagenzien dürfte die hier beschriebene Methode den bisher bekannten gleich, wenn nicht überlegen sein.

Das leicht zugängliche Methyl-2,3-di-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-glucopyranosid<sup>10)</sup> wird nach Entfernen der Benzylidengruppe mit verdünnter Essigsäure ohne Isolierung des Zwischenproduktes in das Methyl-2,3-di-*O*-acetyl-4,6-bis-*O*-trimethylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid umgewandelt. Im Rohprodukt wird die primäre Trimethylsilylgruppe durch eine Acetylgruppe ersetzt<sup>11)</sup>. Aus

<sup>1)</sup> M. Dahlgard, B. H. Chastain und Ru-Jen Lee Han, J. Org. Chem. **27**, 929 (1962).

<sup>2)</sup> M. Cerny und J. Pacak, Collect. Czech. Chem. Commun. **27**, 94 (1962).

<sup>3)</sup> E. J. Hedgley, W. G. Overend und R. A. C. Rennie, J. Chem. Soc. **1963**, 4701.

<sup>4)</sup> G. Siewert und O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. **720**, 161 (1968).

<sup>5)</sup> N. K. Kochetkov, E. I. Budowski, V. N. Shibaev und Yu. Yu. Kusov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1970**, 404 [Chem. Abstr. **73**, 25804k (1970)].

<sup>6)</sup> L. Vegh und E. Hardegger, Helv. Chim. Acta **56**, 1792 (1973).

<sup>7)</sup> H. Paulsen, H. Salzburg und H. Redlich, Chem. Ber. **109**, 3598 (1976).

<sup>8)</sup> S. A. Carney, J. C. Lawrence und C. R. Ricketts, Biochem. J. **83**, 533 (1962).

<sup>9)</sup> J. Bemek, S. Kucar und S. Bauer, Eur. J. Biochem. **40**, 195 (1973).

<sup>10)</sup> D. S. Mathers und G. J. Robertson, J. Chem. Soc. **1933**, 696.

<sup>11)</sup> E.-F. Fuchs und J. Lehmann, Chem. Ber. **107**, 721 (1974).

dem so entstandenen Methyl-2,3,6-tri-*O*-acetyl-4-*O*-trimethylsilyl- $\alpha$ -*D*-glucopyranosid (**1**) läßt sich nach Entfernen der Trimethylsilylgruppe mit Methanol/Essigsäure durch Behandlung mit Methansulfonylchlorid in Pyridin Methyl-2,3,6-tri-*O*-acetyl-4-*O*-mesyl- $\alpha$ -*D*-glucopyranosid (**2**) herstellen. Verbindung **2** reagiert glatt mit Kaliumthiobenzoat. Es entsteht Methyl-2,3,6-tri-*O*-acetyl-4-benzoylthio-4-desoxy- $\alpha$ -*D*-galactopyranosid (**3**). Reduktive Entschwefelung von **3** mit Raney-Nickel gibt einen farblosen Sirup, aus dem nach Entacetylierung und Hydrolyse kristalline 4-Desoxy-*D*-glucose (**4**) gewonnen wird.

### Experimenteller Teil

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Gerät Varian A-60 D. — IR-Spektren (KBr-Preßlinge): Spektrometer Infracord 137 der Fa. Perkin-Elmer.

*Methyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-O-trimethylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid* (**1**): 40 g Methyl-2,3-di-*O*-acetyl-4,6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -*D*-glucopyranosid<sup>10)</sup> werden in 500 ml 50proz. wäßriger Essigsäure 10 min unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wird i. Vak. auf etwa 200 ml eingengt. Durch wiederholtes Verdünnen mit Wasser (3 × 200 ml) und Einengen der Lösung auf die Hälfte werden Benzaldehyd und Essigsäure zum größten Teil entfernt. Zuletzt wird zum Sirup eingedampft, dieser in 200 ml Pyridin aufgenommen und mit 50 ml Hexamethyldisilazan und 25 ml Chlortrimethylsilan unter Eiskühlung umgesetzt. Nach 4stdg. Rühren wird zur Trockene eingedampft, mit 500 ml CCl<sub>4</sub> digeriert und vom Rückstand abfiltriert. Nach dem Auswaschen des Rückstandes mit CCl<sub>4</sub> (2 × 100 ml) werden die vereinigten Filtrate mit Eiswasser (3 × 300 ml) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Ausb. an gaschromatographisch einheitlichem Sirup 43 g (93%). 39 g Sirup werden ohne weitere Reinigung in einem Gemisch aus 200 ml Pyridin und 150 ml Acetanhydrid gelöst und mit 25 ml Eisessig versetzt. Man läßt 2 d bei Raumtemp. stehen, dampft i. Vak. ein und nimmt den Rückstand in 500 ml Chloroform auf. Die organische Phase wird mit 200 ml Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand läßt sich aus Ether/Petrolether umkristallisieren. Ausb. 34.5 g (95%); Schmp. 63°C;  $[\alpha]_{D}^{25} = +108.0^\circ$  (*c* = 1, in Chloroform).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  = 8.05 (s, 2 × Acetyl), 8.0 (s, Acetyl), 6.7<sup>r</sup> (s, OCH<sub>3</sub>), 6.4–4.6 (m, 7H).

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>Si (392.5) Ber. C 48.96 H 7.19 Gef. C 49.12 H 7.32

*Methyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-O-mesyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid* (**2**): 20 g **1** werden in 250 ml Methanol und 300 ml 30proz. Essigsäure 4 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird zum Sirup eingedampft, in 200 ml Pyridin aufgenommen und unter Eiskühlung mit 15 ml frisch destilliertem Methansulfonylchlorid versetzt. Man läßt 10 h bei Raumtemp. stehen und rührt dann in Eiswasser ein. Nach 2stdg. Rühren wird der Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 16 g (80%); Schmp. 134°C;  $[\alpha]_{D}^{25} = +107.5^\circ$  (*c* = 1, in Chloroform).

IR (KBr): 1740 (CO), 1330 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  = 7.9 (s, 2 × Acetyl), 7.85 (s, Acetyl), 6.95 (s, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.55 (s, OCH<sub>3</sub>), 4.0–5.8 (m, 7H).

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>S (398.4) Ber. C 42.16 H 5.57 Gef. C 41.92 H 5.71

*Methyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-benzoylthio-4-desoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosid* (**3**): 10.0 g **2** und 13.0 g aus Ethanol umkristallisiertes Kaliumthiobenzoat werden in 80 ml Dimethylformamid bei 150°C 20 min gerührt. Das Reaktionsgemisch erstarrt zu einem dicken Brei und wird nach Erkalten in 500 ml Wasser eingerührt. Der Niederschlag wird nach Filtration in 100 ml CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, die organische Lösung mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der kristalline Rückstand wird zunächst aus Ether/Petrolether (60–70°C) und schließlich aus Ether umkristallisiert. Ausb. 8.3 g (93%); Schmp. 139°C;  $[\alpha]_{D}^{25} = +118.0^\circ$  (*c* = 1, in Chloroform).

IR (KBr): 1740 (CO), 1660 cm<sup>-1</sup> (–SCO). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  = 8.05, 7.95, 7.9 (3 s, Acetyl), 6.55 (s, OCH<sub>3</sub>), 5.9–4.5 (m, 7H), 2.3 (mc, Benzoyl).

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>9</sub>S (440.5) Ber. C 54.48 H 5.49 S 7.41 Gef. C 54.24 H 5.55 S 7.65

*4-Desoxy-D-glucose* (**4**): 5.0 g **3** werden in 100 ml Methanol mit 10 ml Raney-Nickel<sup>\*)</sup> 1 h unter Rühren am Rückflußkühler gekocht. Man filtriert vom Nickel ab, wäscht mit Methanol (2 × 50 ml) nach und engt zum Sirup ein. Durch Stehenlassen einer Lösung des Sirups in 20 ml *N*/10 methanolischem Natriummethoxid werden die Acetylgruppen entfernt. Nach 3 h Reaktionsdauer wird wieder zum Sirup eingengt und nach Zugabe von 50 ml Wasser mit Ionenaustauscher (5 ml Amberlite IR 120, H<sup>+</sup>) 4 h gekocht. Nach Abfiltrieren des Austauschers (evtl. Zugabe von etwas Aktivkohle) wird die wäßrige Lösung lyophilisiert. Der sirupöse Rückstand kristallisiert sofort beim Versetzen mit einem Impfkristall<sup>\*\*)</sup>. Die feste Substanz wird mit einem Spatel zerkleinert und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Vakuumexsikkator getrocknet. Die so gewonnene 4-Desoxy-D-glucose (**4**) (1.7 g, 94%) zeigt gleiches chromatographisches Verhalten wie eine authent. Probe<sup>\*\*)</sup>. Die IR-Spektren sind deckungsgleich; Schmp. 132–134°C (Lit.<sup>3)</sup> 131–132°C; Lit.<sup>4)</sup> 134–136°C);  $[\alpha]_D^{22} = +57^\circ$  (*c* = 1, in Wasser). Auch ohne verlustreiches Umkristallisieren aus Methanol/Ethylacetat<sup>4)</sup> ist die Probe genügend rein.

<sup>\*)</sup> Von Firma Degussa zur Verfügung gestellt.

<sup>\*\*)</sup> Wir danken Herrn Prof. O. Westphal für die Probe authentischer 4-Desoxy-D-glucose.