

Notizen

Reaktionen enolischer Zuckerderivate, XIV¹⁾

Eine neue Synthese von L-Fucosamin durch „Azidonitratisierung“ von L-Fucal

Jochen Lehmann*, Werner Reutter und Dietgard Schöning

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg,
Albertstr. 21*, D-7800 Freiburg, und
Biochemisches Institut der Universität Freiburg,
Hermann-Herder-Str. 7, D-7800 Freiburg

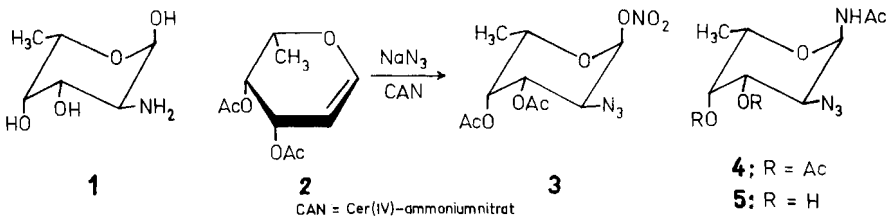
Eingegangen am 17. Oktober 1978

Reactions of Enolic Sugar Derivatives, XIV¹⁾

A New Synthesis of L-Fucosamine by "Azido-nitration" of L-Fucal

Starting from 3,4-di-*O*-acetyl-L-fucal (2) 3,4-di-*O*-acetyl-2-azido-2-deoxy- α -L-fucopyranosyl nitrate (3) was prepared by azido-nitration. Ammonolysis and reacetylation led to 1-*N*,3,4-*O*-triacetyl-2-azido-2-deoxy- α -L-fucopyranosylamine (4). De-*O*-acetylated 4 (5) was hydrogenized to yield crude 1-*N*-acetyl-2-amino-2-deoxy- α -L-fucopyranosylamine which after acid hydrolysis yielded L-fucosamine (1).

L-Fucosamin (1), bekannt als Bestandteil einiger natürlicher Polysaccharide von Pflanzen oder Mikroorganismen^{2,3,4)}, wurde von Kuhn et al.⁵⁾ 1959 erstmals aus 5-Desoxy-L-lyxose chemisch synthetisiert. In der Folgezeit gelang die Darstellung auch Brimacombe et al.⁶⁾. In beiden Fällen handelt es sich um vielstufige, mit hohem Zeitaufwand und relativ schlechten Ausbeuten behaftete Verfahren. Die von Lemieux et al.⁷⁾ zur Darstellung von 2-Amino-2-desoxyaldosen mit Erfolg eingesetzte Azidonitratisierung von Olefinen⁸⁾ gibt uns die Möglichkeit, 1 aus L-Fucose noch leichter zugänglich zu machen.



Di-*O*-acetyl-L-fucal (2) wurde mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) und Natriumazid in Acetonitril bei -25°C nach der von Lemieux gegebenen Methode⁷⁾ umgesetzt. Die Reaktion, dünn-schichtchromatographisch verfolgt, war nach 4 Stunden beendet und lieferte in 65proz. Ausbeute das kristalline 3,4-Di-*O*-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -L-fucopyranosyl-nitrat (3), das durch Am-

monolyse zunächst in 2-Azido-2-desoxy- α -L-fucopyranosylamin und anschließende Reacetylierung in 1-N,3,4-O-Triacetyl-2-azido-2-desoxy- α -L-fucopyranosylamin (**4**) umgewandelt wurde. Entacetyliertes **4** (**5**) ließ sich in Eisessig glatt zu 1-N-Acetyl-2-amino-2-desoxy- α -L-fucopyranosylamin hydrieren, das ohne aufzuarbeiten mit Salzsäure hydrolysiert wurde. Nach Eindampfen der salzsauren Lösung blieb ein Rückstand, der aus Ammoniumchlorid und Fucosamin-hydrochlorid bestand. Mit Amberlite IR 45 wurde das Chlorid-Ion gebunden und aus dem basischen Eluat durch Eindampfen das Ammoniak entfernt. Der basische Rückstand gab nach Neutralisieren mit Salzsäure kristallines L-Fucosamin-hydrochlorid ($1 \cdot \text{HCl}$). Schmelzpunkt und optische Drehung stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein.

Experimenteller Teil

Dünnschichtchromatographie (DC): Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ Merck. Laufmittelsysteme: A: Ether/Petrolether (60–70°C) (4:1, v/v), B: Benzol/Methanol (4:1, v/v). Entwicklung: Besprühen mit halbkonz. Schwefelsäure und Erhitzen auf 120°C. — Optische Drehwerte: Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer. — Schmelzpunkte: Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (unkorrigiert). — IR-Spektren: KBr-Preßlinge; Spektrometer Infracord 137 der Fa. Perkin-Elmer. — ¹H-NMR-Spektren: Spektrometer EM 390 (90 MHz); interner Standard TMS.

3,4-Di-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -L-fucopyranosyl-nitrat (**3**): Zur Lösung von 5.8 g (27.2 mmol) 3,4-Di-O-acetyl-L-fucal (**2**)⁹⁾ in 150 ml Acetonitril gab man bei –25°C unter kräftigem Rühren zuerst 3.5 g (54.4 mmol) Natriumazid und dann 59.2 g (108.8 mmol) Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN). Die gelb gefärbte Suspension wurde bei –25°C weitergerührt, bis kein Di-O-acetyl-L-fucal mehr dünnschichtchromatographisch nachweisbar war (etwa 4 h). Nach Zugabe von 100 ml Ether wurden Feststoffe abfiltriert, zweimal mit je 50 ml Ether ausgewaschen und die vereinigten Filtrate mit 200 ml Eiswasser extrahiert. Die Etherphase, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft, lieferte einen Sirup, der, mit wenig Ether verrieben, kristallisierte. Die Kristallmasse wurde abgenutscht und aus Ether umkristallisiert. Ausb. 5.5 g (65%), Schmp. 119–120°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -156^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}} = -149^\circ$ ($c = 1.0$ in Chloroform).

IR (KBr): 2150 (N₃) und 1665 cm⁻¹ (ONO₂). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.17$ (d, 3 H, CH₃), 2.03, 2.17 (2s, 6 H, 2 OAc), 4.03 (q, 1 H, 2-H, $J_{1,2} = 4.5$, $J_{2,3} = 10.5$ Hz), 4.23 (q, 1 H, 5-H), 5.10 bis 5.33 (m, 2 H, 4-, 3-H), 6.42 (d, 1 H, 1-H, $J_{1,2} = 4.5$ Hz).

C₁₀H₁₄N₄O₈ (318.3) Ber. C 37.73 H 4.44 N 17.61 Gef. C 37.69 H 4.37 N 17.84

1-N,3,4-O-Triacetyl-2-azido-2-desoxy- α -L-fucopyranosylamin (**4**): 4.0 g (12.5 mmol) **3** wurden mit 25 ml Methanol und 25 ml konz. Ammoniak 15 h gerührt. Nach Eindampfen der klaren Lösung i. Vak. wurde der Rückstand mit 60 ml Pyridin/Acetanhydrid (1:1, v/v) 10 h bei Raumtemp. peracetyliert. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser eingerührt und nach Hydrolyse überschüssigen Acetanhydrids mit 3 × 200 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden vereinigt und nacheinander mit 200 ml Eiswasser, 200 ml gesättigter, wäßriger NaHCO₃-Lösung und 200 ml Wasser gewaschen, dann über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der sirupöse Rückstand kristallisierte nach Zugabe von Methanol. Umkristallisation aus Methanol lieferte **4**. Ausb. 3.15 g (70%), Schmp. 93–95°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -125^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}} = -119^\circ$ ($c = 1.0$ in Chloroform).

IR (KBr): 2115 (N₃), 1660 (Amid I), 1555 cm⁻¹ (Amid II). — ¹H-NMR ([D₅]Pyridin): $\delta = 1.18$ (d, 3 H, CH₃), 2.0, 2.07, 2.13 (3s, 9 H, 2 OAc, 1 NHAc), 3.57 (s, 3 H, 1 MeOH), 4.40 (q, 1 H, 5-H), 4.67 (q, 1 H, 2-H, $J_{1,2} = 5.7$, $J_{2,3} = 12$ Hz), 5.53 (d, 1 H, 4-H), 5.77 (q, 1 H, 3-H, $J_{3,4} = 3$, $J_{2,3} = 12$ Hz), 6.53 (q, 1 H, d nach D₂O-Austausch, 1-H, $J_{1,2} = 5.7$ Hz, $J_{1,\text{NH}} = 9$ Hz), 9.68 (d, 1 H, D₂O-austauschbar, NH, $J_{1,\text{NH}} = 9$ Hz).

C₁₂H₁₈N₄O₆ · CH₃OH (346.4) Ber. C 45.07 H 6.41 N 16.17 Gef. C 44.83 H 6.41 N 16.35

1-N-Acetyl-2-azido-2-desoxy- α -L-fucopyranosylamin (5): 3.0 g (8.3 mmol) **4** wurden bei Raumtemp. in 100 ml N/50 Natriummethoxid in Methanol gerührt. Nach 4 h filtrierte man die Reaktionslösung durch eine mit 500 ml Methanol vorgewaschene Silicagelsäule (15 \times 3 cm). Das neutrale Filtrat wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Methanol gelöst und **5** durch Zugabe von Ether auskristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Ether war die Verbindung rein (1.49 g; 78%). Schmp. 174°C; $[\alpha]_D^{24} = -151^\circ$, $[\alpha]_D = -133^\circ$ ($c = 1.0$ in Wasser). — IR (KBr): 3300 (OH), 2115 (N₃), 1660 (Amid I) und 1555 cm⁻¹ (Amid II).

C₈H₁₄N₄O₄ (230.2) Ber. C 41.74 H 6.13 N 24.34 Gef. C 41.47 H 5.85 N 24.10

α -L-Fucosamin-hydrochlorid (1 · HCl): 1.0 g (4.3 mmol) **5** wurden in 10 ml Eisessig mit etwa 100 mg Platinkatalysator 6 h hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators dampfte man die Lösung i. Vak. ein, gab 10 ml 2 N HCl zu und kochte das sich braun färbende Reaktionsgemisch 6 h unter Rückfluß. Nach Klären mit Aktivkohle wurde i. Vak. unter wiederholter Zugabe von 80proz. Ethanol zur Trockne eingedampft. Die nahezu farblose Kristallmasse enthielt neben Fucosamin-HCl noch Ammoniumchlorid, das durch Umkristallisieren schwer zu entfernen war. Die Substanzmischung wurde deshalb mit Amberlite IR 45 OH⁻-Form (100 ml) von Chlorid-Ionen befreit. Das basische Eluat wurde nach Abdampfen des Ammoniaks mit 1 N HCl neutralisiert und nach Eindampfen zur Trockne das Fucosamin-HCl aus Wasser/Methanol/Aceton umkristallisiert. Ausb. 630 mg (72%), Schmp. 191–192°C (Lit.⁶⁾ 191–192° (dec.), $[\alpha]_D^{24} = -121$ (3 min) bis -92° ($c = 1.0$ in Wasser) (Lit.⁶⁾ $[\alpha]_D^{29} = -122$ (3 min) bis -93° , $c = 0.31$, Wasser).

Literatur

- ¹⁾ XIII. Mitteil.: C. Knapp, J. Lehmann und B. Schwesinger, Chem. Ber. **112**, 1147 (1979).
- ²⁾ S. A. Barker, J. S. Brimacombe, M. J. How, M. Stacey und J. M. Williams, Nature (London) **189**, 303 (1961).
- ³⁾ G. T. Barry und E. Roark, Nature (London) **202**, 493 (1964).
- ⁴⁾ N. Suzuki, Biochim. Biophys. Acta **177**, 371 (1969).
- ⁵⁾ R. Kuhn, W. Bister und W. Dafeldecker, Liebigs Ann. Chem. **628**, 186 (1959).
- ⁶⁾ J. S. Brimacombe, J. G. H. Bryan und M. Stacey, Carbohydr. Res. **1**, 258 (1965).
- ⁷⁾ R. U. Lemieux und R. M. Ratcliffe, Can. J. Chem., im Druck.
- ⁸⁾ W. S. Trahanovsky und M. D. Robbins, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5256 (1971).
- ⁹⁾ B. Iselin und T. Reichstein, Helv. Chim. Acta **27**, 1200 (1944).

[390/78]