

Funktionelle D-Lyxuronsäure-Derivate aus D-Mannose¹⁾

Richard R. Schmidt* und Peter Hermentin

Fachbereich Chemie, Universität Konstanz,
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 13. Februar 1979

Aus D-Mannose werden in wenigen Stufen und in guter Gesamtausbeute die 1-O-Benzoyl- und die 1 α -Chlor-1-desoxy-D-lyxofuranuronsäureester **5** bzw. **9** hergestellt. Die α -Halogenose **9** wird mit Methanol hochselektiv sowohl in das α - als auch in das β -Methylglycosid **8** bzw. **11** übergeführt. Die Konfiguration am anomeren Zentrum wird ¹H-NMR-spektroskopisch gesichert.

Functional D-Lyxuronic Acid Derivatives from D-Mannose¹⁾

1-O-Benzoyl- and 1 α -chloro-1-desoxy-D-lyxofuranuronic esters **5** and **9**, respectively, are synthesized in a few steps from D-mannose in good overall yields. The α -halogenose **9** is highly selectively transformed with methanol into the α - and β -methyl glycoside **8** and **11**, respectively. The anomeric configuration is determined from the ¹H NMR spectra.

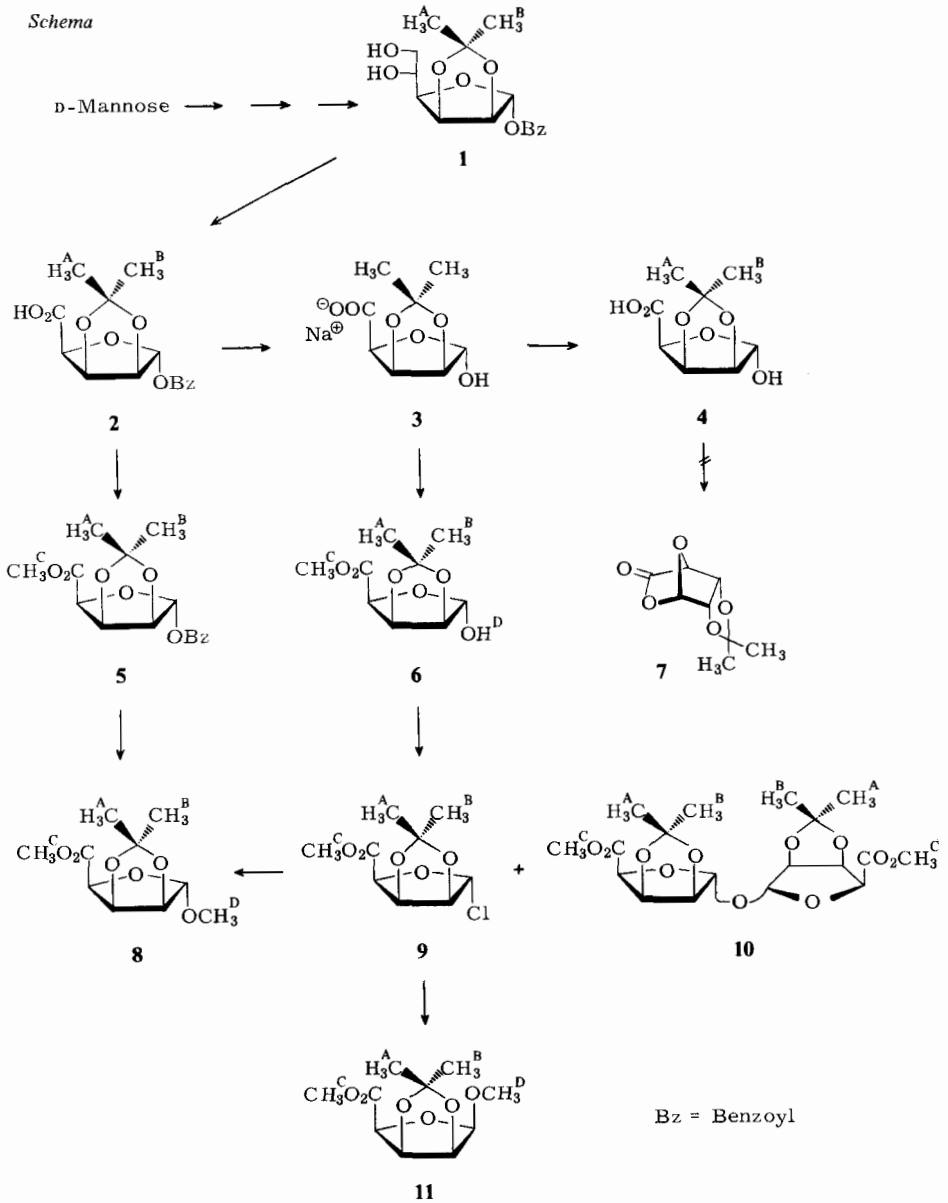
D-Lyxuronsäure-Derivate sind bislang nicht bekannt, ebenso wurden Glycoside, Saccharide und Nucleoside der D-Lyxuronsäure nicht beschrieben. Da D-Lyxurono-Nucleoside wie die Riboanalogen möglicherweise interessante physiologische Eigenschaften besitzen²⁾, verspricht ihre Synthese nutzbringende Anwendungen. Wichtige Ausgangs- und Schlüsselverbindungen für Synthesen sind 1-O-Benzoyl- bzw. 1 α -Chlor-1-desoxy-D-lyxofuranuronsäure-Derivate wie **5** bzw. **9** (Schema).

Die Synthese von Derivaten der D-Lyxose wird aus Gründen der besseren Zugänglichkeit aus D-Mannose statt aus D-Lyxose³⁾ durchgeführt. Einige Autoren beschrieben die Synthese von 2,3-O-Isopropyliden-D-lyxofuranosen ausgehend von 2,3-O-Isopropyliden-D-mannofuranose durch Glycolspaltung der C-5 – C-6-Bindung mit anschließender Natriumborhydrid-Reduktion^{4–7)}.

A. Synthese von **5** und **9**

Zur Synthese der D-Lyxurono-Derivate (Schema) wurde die aus D-Mannose über drei Stufen bequem zugängliche 1-O-Benzoyl-2,3-O-isopropyliden- α -D-mannofuranose (**1**)⁸⁾ in einer modifizierten Periodat-Permanganat-Oxidation^{9,10)} mit hoher Ausbeute zur entsprechenden Uronsäure **2** oxidiert. Mit Diazomethan wurde aus **2** quantitativ der Methylester **5** erhalten. **5** lieferte in Methanol in Gegenwart von Chlorwasserstoff – in Übereinstimmung mit der C-1/C-2-*trans*-Beziehung^{11,12)} – das thermodynamisch stabilere α -Methylglycosid **8**.

Zur Darstellung des 1 α -Chlor-1-desoxy-D-lyxofuranuronsäure-Derivates **9** wurde **2** in einer zweistufigen Eintopfreaktion (Behandlung mit Natronlauge und anschließend



mit Methylidid in Dimethylformamid) über das nichtisolierte Natriumlyxuronat **3** in den 1-ungeschützten Methylester **6** übergeführt. Durch Protonierung wurde die freie Säure **4** erhalten, welche unter den Synthesebedingungen des 2,3-*O*-Isopropyliden-*D*-riburono-1,5-lactons¹³⁾ nicht in das entsprechende Lacton **7** übergeführt werden konnte. Ursache ist vermutlich die α -Stellung der 1-OH-Gruppe bei **4** (s. Abschn. B).

Chlorierung von **6** mit Thionylchlorid in absol. Benzol führte unter Retention der Konfiguration ausschließlich zu α -Halogenose **9**. Während beim entsprechenden Ribosederivat das thermodynamisch instabilere α -Anomere in 4proz. Ausbeute isoliert wurde^{1,13}), ist das entsprechende 1β -Chlor-1-desoxy-lyxuronsäure-Derivat aus sterischen Gründen und infolge Dipol-Dipol-Wechselwirkung nicht nachweisbar. Als Nebenprodukt der Chlorierungsreaktion wurde das α,α -anomerverknüpfte Disaccharid **10** in geringen Mengen erhalten.

Bei der Glycosidierung der α -Halogenose **9** mit Methanol wurde unter Igarashi-Bedingungen (Silberperchlorat in Toluol)¹⁴) unter Retention der Konfiguration das auch aus **5** erhältliche α -Methylglycosid **8** gebildet. Beim entsprechenden β -Anomeren **11** sind sämtliche raumerfüllenden Gruppen auf derselben Seite des Furanringes angeordnet. Sie bewirken eine starke sterische Destabilisierung^{12,15}), die sich zu der Destabilisierung infolge Dipol-Dipol-Wechselwirkung der elektronegativen Gruppen addiert. Dennoch konnte **11** in einer Koenigs-Knorr-Reaktion aus der thermodynamisch stabilere α -Halogenose **9** fast ausschließlich (**11**:**8** = 19:1) erhalten werden.

B. Spektroskopische Daten, Struktursicherung

Die Konfiguration am anomeren Zentrum bei **4**, **6** und **8** – **11** konnte wie bei Ribofuranosen aus der chemischen Verschiebung der Protonen der Isopropylidengruppen abgeleitet werden^{1,16}). Bei dem β -Anomeren **11** sind im Vergleich zu den α -Anomeren beide Methylprotonen-Signale zu tieferem Feld verschoben – insbesondere jedoch das Signal bei tieferem Feld. Daraus ergibt sich bei **11** eine größere Differenz der Signale ($\Delta\delta_{\text{CH}_3}$) als bei den α -Anomeren; s. Tab.

Außerdem wird die Anomerenkonfiguration durch die $J_{1,2}$ -Kopplungskonstante gestützt (s. Tab.). Bei allen α -Anomeren wird ein Wert von <0.5 Hz gefunden, während das β -Anomere **11** eine Kopplung von 3.5 Hz aufweist. Aufgrund der eingeschränkten konformativen Beweglichkeit des isopropylidениerten Furanoseringes sind diese Kopplungskonstanten mit den angenommenen Konfigurationen in Einklang. Die Konstitution von **8** ist darüber hinaus durch Vergleich mit kürzlich durch Inversion von Methyl-2,3-*O*-isopropyliden- β -D-ribofuranuronsäure-methylester¹⁷) hergestelltem L-Derivat¹⁸) gesichert.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden gereinigt. – Schmelzpunkte (unkorrigiert); Metallblock. – ¹H-NMR-Daten: Varian T 60. – Säulenchromatographie: Kieselgel (Fa. Macherey und Nagel, Korngröße 0.05 – 0.20 mm) oder Lobar-Fertigsäulen (Fa. Merck, Größe B und C mit LiChroprep Si 60, Korngröße 63 – 125 μm). – Dünnschichtchromatographie: Kieselgel-Fertigfolien (Fa. Macherey und Nagel, Polygram Sil G/UV₂₅₄, Schichtdicke 0.25 mm).

1-O-Benzoyl-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranuronsäure (2): 32.5 g (0.1 mol) **1**⁸) wurden in einer Lösung aus 500 ml Aceton, 500 ml Wasser und 32.1 g (0.15 mol) Natriummetaperiodat 3h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde bei 0°C mit 1 g (0.025 mol) NaOH gelöst in 25 ml Wasser

¹H-NMR-Daten^{a)} der untersuchten D-Lyxuronsäure-Derivate

Verb.	1-H	2-H	3-H	4-H	H ^A	H ^B	Δδ _{CH₃}	H ^C	H ^D	J _{1,2}
1 ^{b)}	6.33 (s)	c)	o)	o)	1.39	1.50	0.11	—	—	0
2	6.58 (s)	4.93 (d)	5.27 (dd)	4.90 (d)	1.37	1.49	0.12	—	—	0
4 ^{d)}	5.25 (s)	4.48 (d)	4.97 (dd)	4.53 (d)	1.23	1.32	0.09	—	—	0
5	6.60 (s)	4.92 (d)	5.23 (dd)	4.88 (d)	1.37	1.49	0.12	3.87	—	0
6	5.60 (s)	4.67 (d)	5.07 (dd)	4.83 (d)	1.32	1.43	0.11	3.83	4.27 (s, 1H)	0
8	5.12 (s)	4.61 (d)	5.03 (dd)	4.63 (d)	1.32	1.44	0.12	3.85	3.40 (s, 3H)	0
9	6.27 (s)	5.00 (d)	5.13 (dd)	4.90 (d)	1.33	1.43	0.10	3.87	—	0
10	5.52 (s)	4.58 (d)	5.04 (dd)	4.64 (d)	1.31	1.43	0.12	3.85	—	0
11	4.78 (d)	4.67 (dd)	4.97 (dd)	4.38 (d)	1.35	1.52	0.17	3.84	3.68 (s, 3H)	3.5

a) In CDCl₃; δ-Skala, innerer Standard Tetramethylsilan; Multiplizität in Klammern; Kopplungskonstanten in Hz; H^A (s, 3H); H^B (s, 3H); H^C (s, 3H).

b) In CD₃OD.

c) Aus dem Spektrum nicht eindeutig zu ermitteln.

d) In [D₆]DMSO.

versetzt, 31.5 g (0.2 mol) Kaliumpermanganat gelöst in 900 ml Wasser zugetropft, weitere 16 h gerührt und dabei langsam auf Raumtemp. gebracht. Es wurde filtriert, mit konz. Salzsäure (ca. 2 ml) neutralisiert und bei 40°C auf 1 l Lösung eingengt. Zur Ausscheidung von **2** aus der wäßrigen Phase wurde mit konz. Salzsäure (ca. 10 ml) auf pH 3 angesäuert und einmal mit 1 l und dreimal mit je 0.5 l Ether ausgeschüttelt, die wäßrige Phase wurde mit konz. Salzsäure (ca. 5 ml) auf pH 1 angesäuert und erneut dreimal mit je 0.5 l Ether ausgeschüttelt. Die Etherphasen wurden mit 200 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet, nach Zusatz von Aktivkohle filtriert und eingengt. Das so erhaltene Produkt wurde 14 h i. Hochvak. getrocknet, aus Cyclohexan umkristallisiert und abermals 14 h i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 27.13 g (8.8 mmol, 88%). Schmp. 154–155°C; $[\alpha]_{546}^{20} = +16.1^\circ$ ($c = 1.901$ in Chloroform); DC: Kieselgel, $R_F = 0.57$ (Toluol: Aceton = 7:3).

$C_{15}H_{16}O_7$ (308.3) Ber. C 58.44 H 5.23 Gef. C 58.28 H 5.32

2,3-O-Isopropyliden- α -D-lyxofuranuronsäure (**4**): 3.08 g (10 mmol) **2** wurden in 100 ml 0.25 N NaOH 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde mit konz. Salzsäure (ca. 1.25 ml) auf pH 4 angesäuert, die ausgeflockte Benzoesäure durch dreimaliges Ausschütteln mit je 100 ml Ether abgetrennt, die wäßrige Phase mit 36 g NaCl (Salzeffekt) 1 h gerührt, mit 1.5 ml konz. Salzsäure auf pH < 1 angesäuert, ausgefälltes Produkt rasch viermal mit je 200 ml Essigester ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen 30 min über Calciumchlorid getrocknet, nach Zusatz von Aktivkohle filtriert und eingengt. Ausb. 1.62 g (7.93 mmol, 79%); Schmp. 132–133°C; $[\alpha]_{546}^{20} = +1.7^\circ$ ($c = 1.562$ in Methanol).

$C_8H_{12}O_6$ (204.2) Ber. C 47.06 H 5.92 Gef. C 47.06 H 5.90

1-O-Benzoyl-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranuronsäure-methylester (**5**): 615 mg (2 mmol) **2** wurden in 10 ml Ether solange mit etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe Lösungsfarbe erhalten blieb. Nach 30 min wurde mit 100 ml Ether und 50 ml Wasser ausgeschüttelt, die wäßrige Phase zweimal mit je 50 ml Ether, die vereinigten Etherphasen einmal mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet, filtriert und eingengt. Das erhaltene Festprodukt wurde 12 h bei 50°C i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 630 mg (1.96 mmol, 98%); Schmp. 138–140°C; $[\alpha]_{546}^{20} = +11.0^\circ$ ($c = 0.310$ in Chloroform); DC: Kieselgel, $R_F = 0.77$ (Toluol: Aceton = 7:3).

$C_{16}H_{18}O_7$ (322.3) Ber. C 59.62 H 5.63 Gef. C 59.72 H 5.69

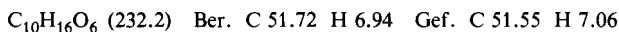
2,3-O-Isopropyliden- α -D-lyxofuranuronsäure-methylester (**6**): 3.08 g (10 mmol) **2** wurden in 100 ml 0.25 N NaOH 24 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde mit konz. Salzsäure (ca. 1.25 ml) auf pH 4 angesäuert, die ausgeflockte Benzoesäure durch dreimaliges Ausschütteln mit je 100 ml Ether abgetrennt und durch Zusatz von 0.25 N NaOH bis pH 7.5 zur wäßrigen Phase das Natriumsalz von **3** weitgehend gebildet. Es wurde zur Trockene eingengt, die ausgefallenen Salze 1 h i. Hochvak. getrocknet, in 200 ml absol. Dimethylformamid weitgehend gelöst und mit 2.5 ml Methylidid 16 h bei Raumtemp. gerührt. Es wurde eingengt (Badtemp. bis 60°C), zum Schluß bei 50°C i. Hochvak. Das Produktgemisch wurde mit 400 ml Essigester und 200 ml Wasser behandelt, die wäßrige Phase viermal mit je 200 ml Essigester gewaschen, die organischen Phasen über Calciumchlorid getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt, filtriert, eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel-Fertigsäule, Typ C, Petrolether (tiefsiedend): Essigsäure-methylester = 1:9) gereinigt. Ausb. 1.44 g (6.6 mmol, 66%); Schmp. 91–93°C; $[\alpha]_{546}^{20} = -17.7^\circ$ ($c = 1.674$ in Chloroform); DC: Kieselgel, $R_F = 0.67$ (Essigester).

$C_9H_{14}O_6$ (218.2) Ber. C 49.64 H 6.47 Gef. C 49.70 H 6.43

Methyl-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosiduronsäure-methylester (**8**)

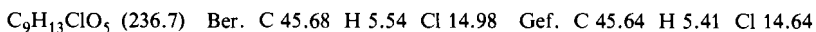
a) Aus **5**: 322 mg (1 mmol) **5** in 20 ml absol. Methanol wurden mit 0.4 ml methanol. Salzsäure (gesättigt bei 0°C) $\frac{1}{2}$ d bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde mit einem Überschuß an festem

Natriumhydrogencarbonat 30 min neutralisiert, das Methanol abgezogen, das Produktgemisch mit 20 ml Ether und 20 ml Wasser behandelt, die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml Ether behandelt, die organischen Phasen über Calciumchlorid getrocknet, filtriert, eingengt und säulenchromatographisch (Kieselgel-Fertigsäule, Typ B, Petrolether (tiefsiedend): Essigester = 1:1) gereinigt. Ausb. 120 mg (0.52 mmol, 52%) farbloses Öl; $[\alpha]_{546}^{20} = +28.1^\circ$ ($c = 1.043$ in Chloroform); DC: Kieselgel, $R_F = 0.57$ (Petrolether (tiefsiedend): Essigester = 1:1).



b) *Aus 9*: 270 mg (1.30 mmol) wasserfreies Silberperchlorat wurden mit 0.042 ml (33 mg, 1.04 mmol) absol. Methanol in 4.5 ml absol. Toluol vorgelegt und 205 mg (0.87 mmol) **9** in 3 ml absol. Toluol bei Raumtemp. zugetropft. Nach 5 min wurde mit 156 mg (0.17 ml, 1.29 mmol) 2,4,6-Trimethylpyridin neutralisiert, nach weiteren 5 min filtriert, dreimal mit je 2 ml absol. Toluol nachgewaschen, das Lösungsmittel abgezogen und 12 h i. Hochvak. getrocknet. Das Produktgemisch wurde mit 20 ml Chloroform und 20 ml Wasser behandelt, die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml Chloroform und die vereinigten Chloroform-Phasen einmal mit 6 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet, filtriert, eingengt und wie oben säulenchromatographisch gereinigt. Ausb. 140 mg (0.60 mmol, 69%).

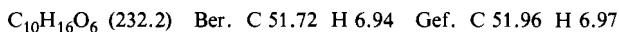
1 α -Chlor-1-desoxy-2,3-O-isopropyliden-D-lyxofuranuronsäure-methylester (9) und O-(2,3-O-Isopropyliden- α -lyxofuranosyluronsäure-methylester)-(1 \rightarrow 1)-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxofuranosiduronsäure-methylester (10): 655 mg (3 mmol) **6** wurden in 6 ml absol. Benzol und 2.4 ml Thionylchlorid 2.5 h auf 70°C erhitzt. Nach Einengen wurde das erhaltene Öl in 30 ml Chloroform aufgenommen, 3 g Natriumhydrogencarbonat und 30 ml Wasser zugesetzt und 10 min kräftig gerührt. Die Chloroformphase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Chloroform gewaschen, die organische Phase über Calciumchlorid getrocknet, filtriert und eingengt. Das Öl wurde säulenchromatographisch (Kieselgel-Fertigsäule, Typ C, Petrolether (tiefsiedend): Essigester = 1:1) aufgetrennt. 1. Fraktion: Ausb. 520 mg (2.2 mmol, 73%) **9**; Schmp. 36–37°C; $[\alpha]_{546}^{20} = +50.6^\circ$ ($c = 1.707$ in Chloroform); DC: Kieselgel, $R_F = 0.73$ (Petrolether (tiefsiedend): Essigester = 1:1).



2. Fraktion: 80 mg (0.15 mmol, 13%) **10**; Schmp. 170–172°C aus Cyclohexan; $[\alpha]_{546}^{20} = +67.9^\circ$ ($c = 1.001$ in Chloroform); DC: Kieselgel, $R_F = 0.38$ (Petrolether (tiefsiedend): Essigester = 1:1); MS (20 eV): $m/e = 418$ (M^{\oplus}).

Alternativ konnte **9** auch durch Destillation (Kugelrohr, 120°C/5–10⁻³ torr) und **10** aus dem Destillationsrückstand durch Chromatographie wie oben und in gleicher Ausbeute erhalten werden.

Methyl-2,3-O-isopropyliden- β -D-lyxofuranosiduronsäure-methylester (11): 64 mg (2 mmol, 0.081 ml) Methanol wurden mit 925 mg Silberoxid und 1.6 g Calciumsulfat-Drierite in 10 ml absol. Chloroform 10 min bei Raumtemp. gerührt, dazu 235 mg (1 mmol) **9** in 6.5 ml absol. Chloroform getropft und 14 h bei Raumtemp. im Dunkeln gerührt. Es wurde abfiltriert, das Filtrat viermal mit je 4 ml Chloroform gewaschen, die Chloroformphase eingengt und aus dem Reaktionsgemisch **11** ($\alpha/\beta = 8/11 \approx 5/95$; ¹H-NMR-spektroskopisch) säulenchromatographisch (Kieselgel-Fertigsäule, Typ B, Petrolether (tiefsiedend): Essigester = 1:9) abgetrennt. Ausb. 220 mg (0.93 mmol, 93%); Schmp. 59–62°C; $[\alpha]_{546}^{20} = -119.2^\circ$ ($c = 2.038$ in Chloroform); DC: Kieselgel, $R_F = 0.28$ (Petrolether (tiefsiedend): Essigsäure-methylester = 1:1).



Literatur

- 1) *P. Hermentin*, Dissertation, Univ. Stuttgart 1979.
- 2) *G. Lösch*, Dissertation, Univ. Stuttgart 1978; *R. R. Schmidt* und *A. Lieberknecht*, *Angew. Chem.* **90**, 821 (1978); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17**, 769 (1978), und dort zitierte Lit.
- 3) Synthesen aus D-Lyxose: *R. Schaffer*, *J. Res. Natl. Bur. Stand., Sect. A* **65**, 507 (1961) [*Chem. Abstr.* **58**, 4633h (1963)].
- 4) *S. Hanessian* und *A. G. Pernet*, *Can. J. Chem.* **52**, 1266 (1974).
- 5) *G. Mackenzie* und *G. Shaw*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 753.
- 6) *R. K. Hulyalkar* und *M. B. Perry*, *Can. J. Chem.* **43**, 3241 (1965).
- 7) *L. M. Lerner*, *Carbohydr. Res.* **53**, 177 (1977).
- 8) *H. Ohruï* und *S. Emoto*, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2865.
- 9) *R. U. Lemieux* und *E. von Rudloff*, *Can. J. Chem.* **33**, 1701, 1710 (1955).
- 10) *E. von Rudloff*, *Can. J. Chem.* **33**, 1714 (1955); **34**, 1413 (1956).
- 11) *J. F. Stoddart*, *Stereochemistry of Carbohydrates*, S. 101, Wiley-Interscience, New York 1971.
- 12) *H. Ohruï* und *S. Emoto*, *J. Org. Chem.* **42**, 1951 (1977).
- 13) *R. R. Schmidt*, *K. H. Jung* und *P. Hermentin*, *Chem. Ber.* **111**, 3311 (1978).
- 14) *K. Igarashi*, *J. Irisama* und *T. Honma*, *Carbohydr. Res.* **39**, 213 (1975).
- 15) *H. Paulsen*, *P. Stadler* und *F. Tödter*, *Chem. Ber.* **110**, 1896 (1977).
- 16) *K. H. Jung*, Dissertation, Univ. Stuttgart 1977; *K. H. Jung* und *R. R. Schmidt*, *Liebigs Ann. Chem.*, zur Veröffentlichung eingereicht; *R. R. Schmidt* und *P. Hermentin*, *Chem. Ber.* **112**, 2659 (1979).
- 17) *R. R. Schmidt*, *D. Heermann* und *K. H. Jung*, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1856.
- 18) *M. P. Kotick* und *D. L. Leland*, *Carbohydr. Res.* **46**, 299 (1976).