

Synthese der 3,6-Didesoxy-D-mannose

Von GERHARD REMBARZ

Inhaltsübersicht

3-Desoxy-D-mannose-dimethylmercaptal bildet mit Tosylchlorid in Pyridin ein 6-Tosylat, das sich mit Lithiumalanat zum 3,6-Didesoxy-D-mannose-dimethylmercaptal reduzieren läßt. Durch Abspalten der Mercaptanreste gewinnt man daraus die 3,6-Didesoxy-D-mannose.

Für die in der Natur vorkommende 3,6-Didesoxy-D-mannose¹⁾ ist von C. FOUQUEY, I. POLONSKY und E. LEDERER²⁾ eine Synthese beschrieben worden. Die Autoren gingen aus vom 4,6-Benzyliden-3-desoxy-methyl- α -D-mannosid, spalteten den Benzylidenrest mit p-Nitrophenylhydrazinhydrochlorid ab, überführten das so erhaltene 3-Desoxy-methyl- α -D-mannosid mit Tosylchlorid in Pyridin in das 6-Tosylat und reduzierten dies mit Lithiumalanat zum 3,6-Didesoxy-methyl- α -D-mannosid. Durch Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure erhielten sie daraus den freien Zucker, der als p-Nitrobiphenyl-p'-sulfonylhydrazon isoliert wurde. Die Gesamtausbeute betrug etwa 1% der Theorie.

Es gelang uns, die 3,6-Didesoxy-D-mannose in einer Gesamtausbeute von etwa 3% der Theorie (bezogen auf 4,6-Benzyliden-3-desoxy-methyl- α -D-mannosid) über das kristallisierte 3-Desoxy-D-mannose-dimethylmercaptal (I)³⁾ herzustellen. Diese Substanz bildet mit Tosylchlorid in Pyridin bei tiefer Temperatur ein Monotosylat. Da die Ausbeute bei der üblichen Arbeitsweise⁴⁾ nicht befriedigte, versuchten wir, durch Variieren der Reaktionsbedingungen das Darstellungsverfahren zu verbessern.

Die Ausbeute kann wesentlich erhöht werden, wenn man zu dem in Pyridin gelösten Mercaptal eine Lösung von Tosylchlorid in absol. Chloroform gibt und den Ansatz 7 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der zurückbleibende Sirup in Chloroform aufgenommen, die Lösung neutral gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält einen Sirup, der auch bei längerem Stehen

¹⁾ O. WESTPHAL, O. LÜDERITZ, I. FROMME u. N. JOSEPH, *Angew. Chem.* **65**, 555 (1953).

²⁾ C. FOUQUEY, I. POLONSKY u. E. LEDERER, *Bull. Soc. Chim. France* **1959**, 803.

³⁾ G. REMBARZ, *Chem. Ber.* **93**, 622 (1960).

⁴⁾ H. ZINNER, K. WESSELY u. H. KRISTEN, *Chem. Ber.* **92**, 1618 (1959).

keine Neigung zur Kristallisation zeigt. Durch Chromatographie an Aluminiumoxid läßt er sich reinigen.

Nach den aus der Literatur bekannten Untersuchungen war zu erwarten, daß es sich bei diesem Tosylester um das 6-Tosyl-3-desoxy-D-mannose-dimethylmercaptal (II) handelt, da bei der partiellen Veresterung von Zuckermcaptalen die primären Hydroxylgruppen bevorzugt reagieren. Der Beweis für die Richtigkeit diese Annahme konnte durch Austausch des Tosyloxyrestes gegen Jod durch Kochen mit Natriumjodid in Aceton erbracht werden. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen werden im allgemeinen nur Tosyloxygruppen, die sich von primären Alkoholen ableiten, gegen Jod ausgetauscht⁵⁾. Das bei der Reaktion gebildete Natriumtosylat wurde in einer Ausbeute von 55% der Theorie isoliert.

Aus derartigen partiell tosylierten Zuckermcaptalen konnten durch Behandeln mit Lithiumalanat schon verschiedentlich ω -Desoxy-zuckermcaptale und daraus nach Abspalten der Mercaptanreste die freien ω -Desoxy-zucker gewonnen werden^{4) 6) 7)}. Auf analogem Wege gelang es, aus dem 6-Tosyl-3-desoxy-D-mannose-dimethylmercaptal(II) das 3,6-Didesoxy-D-mannose-dimethylmercaptal (III) zu gewinnen. Da das Ausgangsmaterial in Äther schwer löslich ist, führten wir die Reaktion in Dioxan durch. Zu einer Aufschlammung von Lithiumalanat in Dioxan wurde unter Rühren eine Lösung von 6-Tosyl-3-desoxy-D-mannose-dimethylmercaptal in Dioxan getropft und dann 7 Stunden bei einer Temperatur von 80° gerührt. Das überschüssige Reduktionsmittel zerstörten wir durch Zugabe von Essigester, verdünnten mit Alkohol und neutralisierten mit Phosphorsäure. Man erhält so einen Niederschlag, der sich gut durch Filtrieren abtrennen läßt. Nach dem Eindampfen des Filtrates gewinnt man das sirupöse 3,6-Didesoxy-D-mannose-dimethylmercaptal (III), das sich durch Hochvakuumdestillation reinigen läßt. Es bildet mit Acetanhydrid in Pyridin ein Triacetat, das aber ebenfalls nicht kristallisiert und nur durch Destillation gereinigt werden kann.

Die Mercaptanreste ließen sich aus dem 3,6-Didesoxy-D-mannose-dimethylmercaptal (III) mit Quecksilber(II)-chlorid in wäßrigem Aceton abspalten. Die auf diesem Weg gewonnene 3,6-Didesoxy-D-mannose (IV) fiel als Sirup an, der im Hochvakuum destilliert werden konnte. Die spez. Drehung von +21,5° und der R_{Rh} -Wert⁸⁾ von 1,29 stimmen recht gut mit den in der Literatur²⁾ angegebenen Werten überein. Im Papierchromatogramm

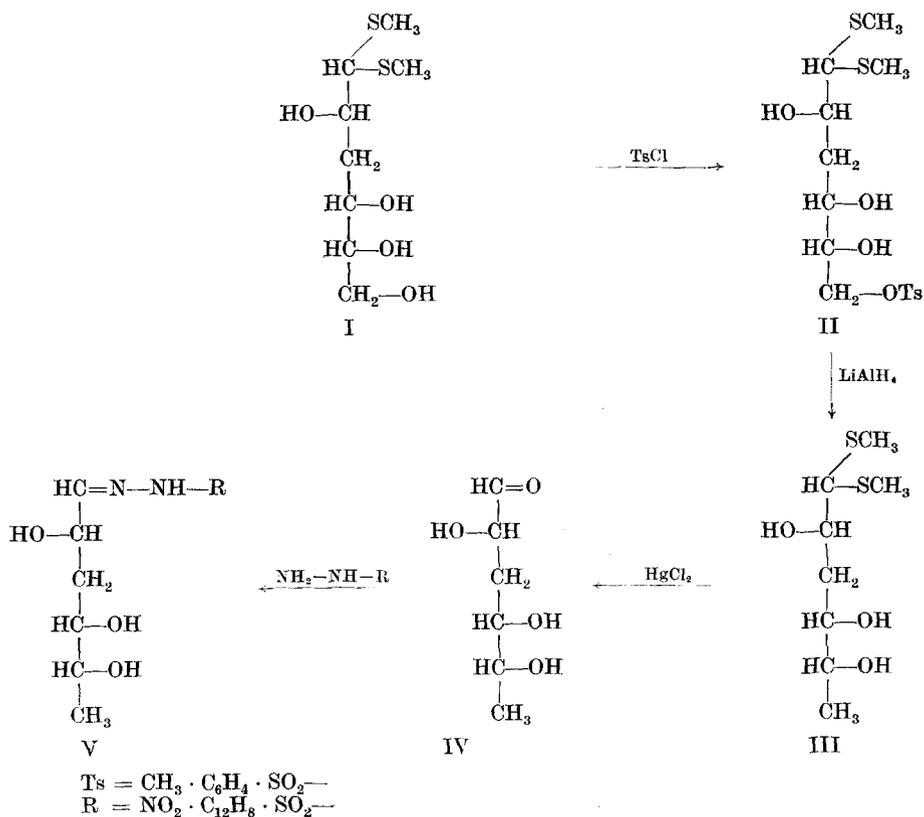
⁵⁾ R. S. TIPSON, *Advances Carbohydrate Chem.* 8, 106 (1953).

⁶⁾ H. ZINNER u. H. WIEGERT, *Chem. Ber.* 92, 2893 (1959).

⁷⁾ H. ZINNER, B. ERNST u. F. KREIENBRING, *Chem. Ber.* 95, 821 (1962).

⁸⁾ R_{Rh} -Wert = relative Wanderungsgeschwindigkeit, bezogen auf L-Rhamnose.

konnten geringe Spuren einer etwas schneller wandernden Komponente festgestellt werden, die wahrscheinlich für die mangelnde Kristallisationsfähigkeit des Zuckers verantwortlich zu machen ist. Zur Charakterisierung wurde die sirupöse 3,6-Dideoxy-D-mannose (IV) in das bekannte p-Nitro-biphenyl-p'-sulphonylhydrazon (V)⁹⁾ überführt.



Beschreibung der Versuche

6-Tosyl-3-deoxy-D-mannose-dimethylmercaptal (II)

2,4 g (0,01 Mol) 3-Desoxy-D-mannose-dimethylmercaptal (I) werden in 5 cm³ Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 2,0 g Tosylchlorid in 5 cm³ absol. Chloroform versetzt. Man läßt 7 Tage bei Raumtemperatur stehen und destilliert dann das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird in 50 cm³ Chloroform aufgenommen und zweimal mit je 50 cm³ Kaliumhydrogensulfatlösung und je einmal mit 50 cm³ Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat dampft man im Vakuum ein. Der erhaltene Sirup (2,5 g) wird in 5 cm³ absol. Benzol gelöst und an einer unter Benzol stehenden Aluminiumoxid-Säule (Al₂O₃ nach BROCKMANN, Durchmesser der

⁹⁾ O. WESTPHAL, H. FEYER, O. LÜDERITZ u. I. FROMME, *Biochem. Z.* **326**, 139 (1954).

Säule 2 cm, Länge 20 cm) chromatographiert. Die Säule wäscht man nacheinander mit 75 cm³ Benzol, 50 cm³ Benzol-Methanol (1:1) und 100 cm³ Methanol aus. Vom Filtrat werden Fraktionen von je 10 cm³ aufgefangen und im Vakuum eingedampft. Aus den Fraktionen 15 und 16 werden insgesamt etwa 2,0 g (51% d. Th.) Sirup mit einer spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20}$: +63,8° (c = 2,80, in Chlf.) isoliert.

$C_{15}H_{24}O_6S_3$ (396,5) ber.: C 45,43; H 6,10;
gef.: C 45,86; H 6,52.

Reaktion von II mit Natriumjodid

0,4 g II werden in 5 cm³ absol. Aceton gelöst, mit 0,2 g Natriumjodid versetzt und 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird das ausgefallene Natriumtosylat abgesaugt. Ausbeute 0,16 g (55% d. Th.).

3,6-Didesoxy-D-mannose-dimethylmercaptal (III)

In einem 250-cm³-Dreihalskolben, der mit Rührer und Rückflußkühler versehen ist, werden 3,0 g feingepulvertes LiAlH₄ in 100 cm³ Dioxan aufgeschlämmt. Unter Rühren läßt man dazu eine Lösung von 3,9 g (0,01 Mol) II in 20 cm³ Dioxan tropfen. Man erwärmt dann das Reaktionsgefäß langsam im Wasserbad auf 80° und rührt bei dieser Temperatur 7 Stunden, zerstört durch Zutropfen von 25 cm³ Essigester dann überschüssige Reduktionsmittel, fügt 100 cm³ Alkohol hinzu und neutralisiert dann mit etwa 30 cm³ 30proz. Phosphorsäure. Den unlöslichen Rückstand filtriert man ab, wäscht ihn mit Alkohol und dampft die vereinigten Filtrate im Vakuum ein. Der anfallende Rückstand wird dreimal mit je 25 cm³ Äther ausgezogen, die so erhaltene Lösung mit Aktivkohle geschüttelt, durch ein Kieselgurfilter filtriert und im Vakuum eingedampft. Der zurückbleibende Sirup wird destilliert. Sdp.₁₀₋₄ 110–115° (Badtemp.), Ausbeute 0,7 g (32% d. Th.), $[\alpha]_D^{20}$: -14,9° (c = 0,87, in Methanol).

$C_8H_{18}O_3S_2$ (226,4) ber.: C 42,44; H 8,01;
gef.: C 42,50; H 8,31.

2,4,5-Triacetyl-3,6-didesoxy-D-mannose-dimethylmercaptal

1,1 g (0,005 Mol) III werden in 3 cm³ Pyridin gelöst, mit 4 cm³ Acetanhydrid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach dem Eingießen in Eiswasser wird mit Chloroform extrahiert, der Extrakt neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält einen Sirup, der im Hochvakuum destilliert wird. Sdp.₁₀₋₄ 110° (Badtemperatur), Ausbeute 1,2 g (68% d. Th.), $[\alpha]^{20}$: +7,2° (c = 2,95, in Methanol).

$C_{14}H_{24}O_6S_2$ (352,5) ber.: C 47,70; H 6,86;
gef.: C 48,04; H 7,10.

3,6-Didesoxy-D-mannose (IV)

In einem 100-cm³-Dreihalskolben, der mit Rührer und Rückflußkühler versehen ist, werden 1,1 g (0,005 Mol) III in 20 cm³ Aceton gelöst und unter Rühren mit 2 cm³ Wasser und 2,0 g gelbem Quecksilberoxid versetzt. Man erwärmt auf 45° und läßt innerhalb von 20 Minuten eine Lösung von 2,0 g Quecksilber(II)-chlorid in 10 cm³ Aceton zutropfen. Dann wird 4 Stunden bei 45° und 1 Stunde bei 65° gerührt. Nach dem Abkühlen werden die festen Bestandteile abgesaugt, mit einem Gemisch von 50 cm³ Äther und Aceton (1:1) nachgewaschen und die vereinigten Filtrate in Gegenwart von etwas Quecksilberoxid im Vakuum ein-

gedampft. Der Rückstand wird mit 25 cm³ heißem Wasser extrahiert und der Extrakt nach dem Filtrieren mit 2 cm³ Pyridin versetzt. Nach eintägigem Stehen bei 0° wird der ausgefallene Pyridin-Quecksilber-Komplex abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Man nimmt den zurückbleibenden Sirup in 15 cm³ Wasser auf und sättigt mit Schwefelwasserstoff, trennt das ausgefallene Quecksilbersulfid ab und leitet durch das Filtrat kurze Zeit einen Luftstrom. Dann wird mit Silbercarbonat neutralisiert, filtriert, erneut mit Schwefelwasserstoff gesättigt und nochmals filtriert. Der nach dem Verdampfen des Wassers zurückbleibende Sirup wird im Vakuum destilliert. Sdp.₁₀₋₃ 90° (Badtemperatur), Ausbeute 0,4 g (53% d. Th.), $[\alpha]^{20}$: +21,5° (c = 1,78, in Wasser), R_{Rh}^{20} 1,29 (Schleicher & Schüll-Papier 2043b, Butanol/Pyridin/Wasser = 6:4:3, absteigend, Temp. 20°, entwickelt mit Anilinphthalat). Lit.²⁾: $[\alpha]^{20}$: +23° ± 2°, R_{Rh} 1,29.

3,6-Didesoxy-D-mannose-p-nitrobiphenyl-p'-sulfonylhydrazon (V)

75 mg IV werden in 1 cm³ Acetonitril gelöst, mit 150 mg p-Nitrobiphenyl-p'-sulfonylhydrazin versetzt und 15 Minuten auf 80° erwärmt. Nach zweitägigem Stehen bei 0° werden die gelben Kristalle abgesaugt und aus einem Gemisch von Methanol und Äther umkristallisiert. Schmp. 141–143°. Lit.⁹⁾ Schmp. 140° bzw. 143°.

Rostock, Institut für Organische Chemie der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 21. August 1962.