

Reaktionen der Glucuronsäure, 3. Mitt.¹:

Solvolysereaktionen an O-Mesyl-D-glucofuranosiduron-
säurenitrilen

Von

Hans Weidmann, Edwin Stieger² und Helmut Schwarz

Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie
der Technischen Hochschule in Graz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 4. September 1969)

Beim Versuch der Gewinnung von 5,6-Didesoxy-5,6-imino-L-ido-furanosiden aus einer Reihe verschieden substituierter 5-O-Mesyl-D-glucofuranosiduronitrile wurden im Zuge der katalytischen Hydrierung in unvorhergesehener Reaktion 5,6-Didesoxy-6-amino-hexofuranoside erhalten. Die Struktur und die Konfiguration der Reaktionsprodukte wurden durch NMR-Analyse und unabhängige Synthese aufgeklärt. Ein Mechanismus für die vorliegende Solvolysereaktion wird postuliert.

Reactions of Glucuronic Acid, III: Solvolysis Reactions of O-Mesyl-D-glucofuranosiduronitriles

In an attempt to synthesize 5,6-dideoxy-5,6-imino-L-ido-furanosides from a number of differently substituted 5-O-mesyl-D-glucofuranosiduronic nitriles, 5,6-dideoxy-6-amino-hexofuranosides were obtained unexpectedly in the course of catalytic hydrogenation. The structures and configurations of the reaction products could be determined by NMR-analysis and independent unequivocal syntheses. A mechanism for the described solvolysis is postulated.

Neben einer gewissen pharmazeutischen Bedeutung in der Krebstherapie sind Epimino-, d. h. Didesoxy-imino-zucker besonders als Zwischenprodukte zur Gewinnung von Diamino-, Amino-desoxy-, Aminohalogen- und Aminomercapto-zuckern interessant. Während 2,3- und 3,4-Imino-pyranoside verschiedener Konfiguration in den Jahren seit 1960 im wesentlichen auf zwei verschiedenen Wegen synthetisiert und

¹ 2. Mitt.: H. Weidmann, D. Wewerka und N. Wolf, Mh. Chem. **99**, 509 (1967).

² Dissertation E. Stieger, Technische Hochschule Graz, 1969.

ihre Ringöffnungsreaktionen studiert wurden³, waren 5,6-Didesoxy-5,6-imino-hexofuranoside zu Beginn der vorliegenden Arbeit unbekannt⁴.

Nach vergeblichen Versuchen, aus 6-Benzoylamino-6-desoxy-5-O-mesyl-hexofuranosiden durch LiAlH_4 -Behandlung solche 5,6-Epiminozucker zu gewinnen⁵, boten sich einige zum Teil von uns bereits beschriebene 5-O-Mesyl-D-glucofuranosiduronsäurenitrile⁶ als geeignete Ausgangsmaterialien für eine solche Synthese an.

Durch katalytische Hydrierung sollten daraus die auf direktem Weg nur schwer zugänglichen vicinalen O-Mesyl-amino-Verbindungen entstehen, deren Behandlung mit Base die gewünschten Epiminoderivate erwarten ließ.

Die im Zuge dieser Arbeit verwendeten Glucofuranosiduronsäurenitrile wurden alle aus 1,2-Isopropyliden- α -, bzw. Methyl- β -D-glucuron erhalten. Als besonders geeignete Substrate erschienen das 1,2-Isopropyliden-3,5-dimesyl- (1), das 1,2-Isopropyliden-3-acetyl-5-mesyl-D-glucurononitril (2)⁶ sowie das 2,3-Diacetyl-5-mesyl-methyl- β -D-glucofuranosidurononitril (3)⁶.

Bei der Hydrierung von 1 in Methanol und äquivalenten Mengen wäßriger HCl in Gegenwart von Pd-Kohle wurde nach Behandlung mit Alkali und Benzoylierung in reproduzierbarer Ausbeute (etwa 70%) ein gut kristallisiertes N-Benzoylderivat erhalten, dessen Elementaranalyse den Verlust einer Mesyloxygruppe im Zuge der Reaktion anzeigte.

Im Gegensatz zur erwarteten N-Benzoylepimino-Struktur trat im IR-Spektrum neben der Amid-I- jedoch deutlich eine Amid-II-Absorption auf. Die NMR-Untersuchung (Abb.) dieses Materials zeigte bei $\delta = 2,02$ ppm ein Multiplett mit der relativen Intensität 2 und einer Kopplungskonstante von 6,5 Hz, welche wiederum in einem dublettierten Triplet bei $\delta = 4,40$ ppm, das dem Proton an C-4 zukommt, auftrat. Die gleiche Kopplungskonstante konnte aber auch in einem Multiplett mit der Intensität 2 bei $\delta = 3,62$ ppm festgestellt werden. Offensichtlich

³ G. E. Christensen und L. Goodman, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 4738 (1960); R. D. Guthrie und D. Murphy, J. Chem. Soc. **1963**, 5288; D. H. Buss, L. Hough und A. C. Richardson, J. Chem. Soc. **1963**, 5295; B. R. Baker und T. Neilson, J. Org. Chem. **29**, 1047, 1051, 1057, 1063 (1964); W. Meyer zu Reckendorf, Chem. Ber. **97**, 325 (1964); R. D. Guthrie und D. Murphy, J. Chem. Soc. **1965**, 3828; D. H. Buss, L. Hough und A. C. Richardson, J. Chem. Soc. **1965**, 2736; C. F. Gibbs, L. Hough und A. S. Richardson, Carbohydr. Res. **1**, 290 (1965); B. R. Baker und T. L. Hullar, J. Org. Chem. **30**, 4038 4045 (1965); J. Cleophax, S. D. Gero und J. Hildesheim, Chem. Commun. **1968**, 94; A. D. Barford und A. C. Richardson, Carbohydr. Res. **4**, 408 (1967).

⁴ H. Saeki und E. Ohki, Chem. Pharm. Bull. **16**, 2471 (1968) haben inzwischen Verbindungen dieser Struktur synthetisiert.

⁵ D. H. Buss, L. D. Holl und L. Hough, J. Chem. Soc. **1965**, 1616.

⁶ H. Weidmann, D. Wewerka und N. Wolf, Mh. Chem. **99**, 509 (1968).

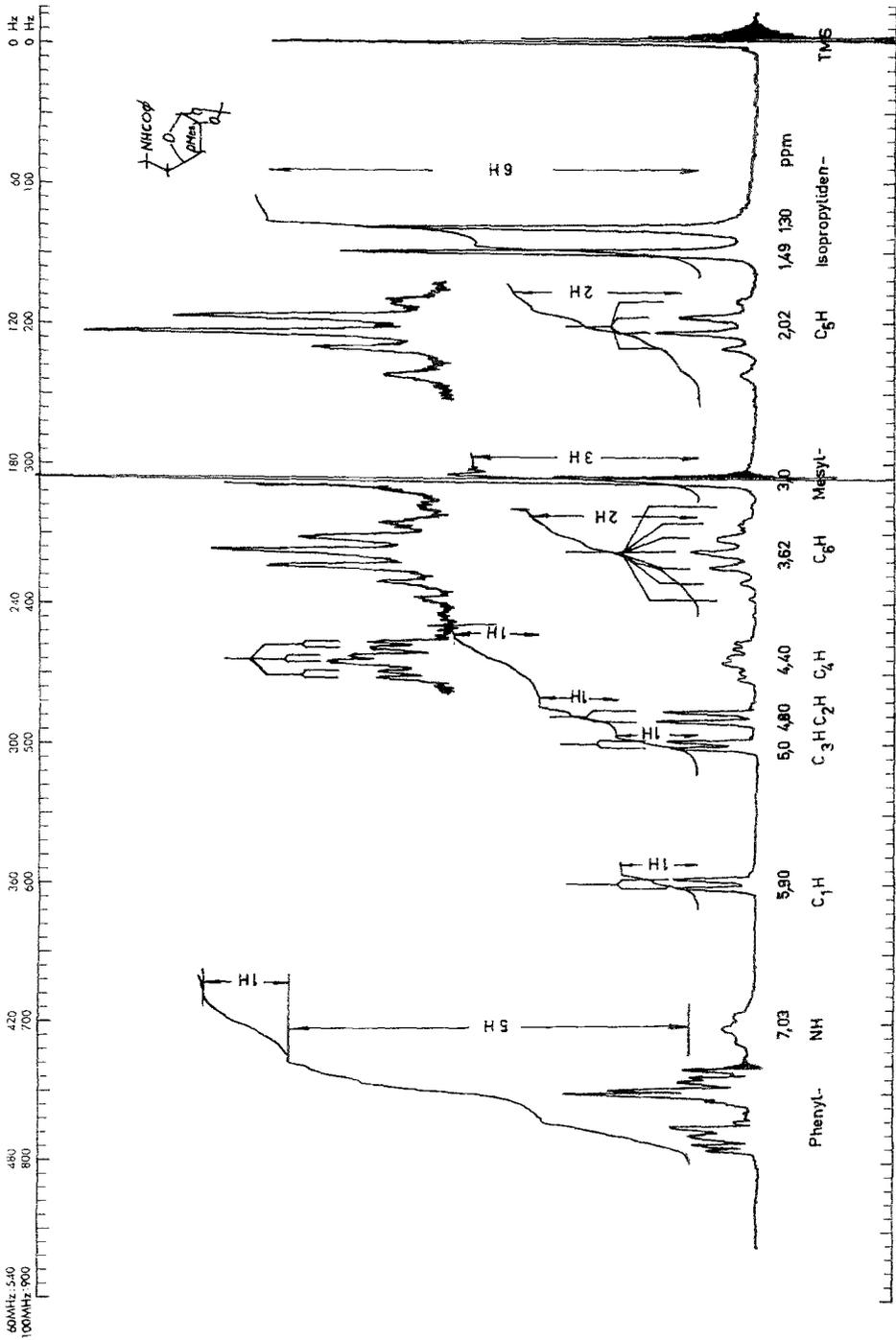


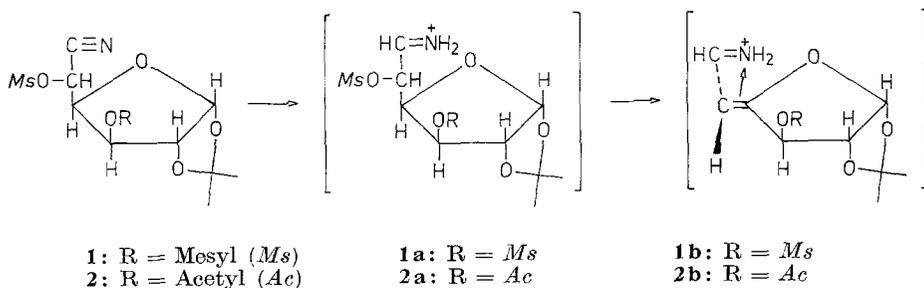
Abb. 1

sind dies die Protonen an C-6. Das N—H-Proton bei 7,03 ppm ließ sich durch Ausschütteln mit NaOD entfernen, während der Austausch mit D₂O nur schleppend erfolgte. Demzufolge mußte der erhaltenen Verbindung die Struktur eines 1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-5,6-didesoxy-6-benzoylamino-hexofuranosides (**5 b**) zukommen. Als einzige Erklärung für diesen Befund kommt eine solvolytische Eliminierung der 5-Mesyloxygruppe unter Ausbildung einer 5-Desoxy-4,5-didehydro-Struktur während der katalytischen Hydrierung in Betracht.

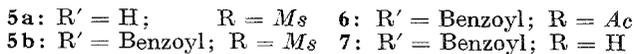
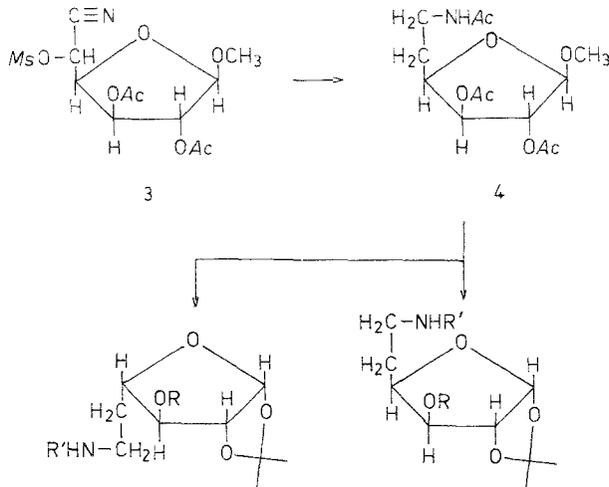
Nitrilhydrierung

Nach diesem Ergebnis lag die Annahme nahe, daß solche bisher nicht beobachtete Solvolysereaktionen auf die noch unbekanntenen 5-O-Mesyloxyhexofuranosiduronsäurederivate beschränkt sind. Versuche, Verbindung **1**, sowie 1,2-Isopropyliden-3,5-di-O-mesyl-D-glucofuranosiduronamid oder -methylester, in Methanol/HCl unter den Bedingungen der Nitrilhydrierung einer Solvolyse zu unterwerfen, blieben jedoch erfolglos. Bei erhöhter Temperatur konnte bei **1** lediglich Umketalisierung zu 3,5-Dimesylmethyl-D-glucosiduronitril beobachtet werden. Nachdem damit die Solvolyseresistenz solcher Uronsäurederivate erwiesen war, andererseits die katalytische Hydrierung von 1,2-Isopropyliden-3,5-di-O-mesyl-6-azido-6-desoxy-D-glucofuranose und 1,2-Isopropyliden-3,5-di-O-mesyl-6-desoxy- α -D-glucoheptofuranosiduronsäurenitril⁷ zu den erwarteten Dimesylaminoverbindungen führten, mußte die Eliminierung auf der bei der Hydrierung von **1** intermediär auftretenden Aldiminstufe (**1 a**) erfolgt sein. Der vorgeschlagene Mechanismus unter Annahme einer α,β -ungesättigten Aldiminstruktur ist in Formelschema I wiedergegeben.

Formelschema I



⁷ H. Weidmann, E. Stieger und H. Schwarz; Nicht publiziertes Resultat.



5 b konnte auch auf unabhängigem Weg aus **2** durch Hydrierung, Benzoylierung, Entacetylierung und Mesylierung erhalten werden.

Konfigurationsermittlung

Nachdem Derivate von 5-Desoxy-furan-4-enosiden im allgemeinen, bedingt durch die sterischen Anforderungen einer Isopropylidengruppe, stereoselektiv hydriert werden⁸, war für Verbindung **5 b** a priori *L-arabino*-Konfiguration anzunehmen. Auch im Falle von **1 b** sollte eine bevorzugte Adsorption des Substrates mit der der Isopropylidengruppe abgewandten Molekülseite an der Katalysatoroberfläche erfolgen.

Da die Hydrierung von **1** völlig stereospezifisch nur zu einem der beiden möglichen (*D-xylo*- bzw. *L-arabino*-) Diastereomeren führte, und eine Konfigurationszuordnung an solchen Furanosiden mittels NMR nur sehr schwer möglich ist⁹, konnte die Unterscheidung nur durch eine unabhängige Synthese getroffen werden.

Unabhängige Synthese von 1,2-Isopropyliden-3-O-mesyloxy-5,6-didesoxy-6-benzoylamino-*D-xylo*hexofuranosid (**5 b**)

Für die Gewinnung der Titelverbindung kamen grundsätzlich vier Synthesemöglichkeiten in Betracht:

⁸ H. Arzoumanian, E. M. Acton und L. Goodman, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 74 (1963); L. Hough, R. Kahn und B. A. Otta, in: Deoxy Sugars, S. 120, Adv. in Chem. Ser. **74**, Amer. Chem. Soc. Publications (1968).

⁹ S. J. Angyal, Angew. Chem. **81**, 172 (1969).

1. Fragmentierung von 1,2-Isopropyliden-5-mesylyglucuron nach *Paulsen et al.*¹⁰ zum Isopropyliden-5-desoxylacton, Ammonolyse, Mesylierung mit simultaner Dehydratisierung zum 1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-5-desoxy-D-xylo-hexofuranosiduronsäurenitril.

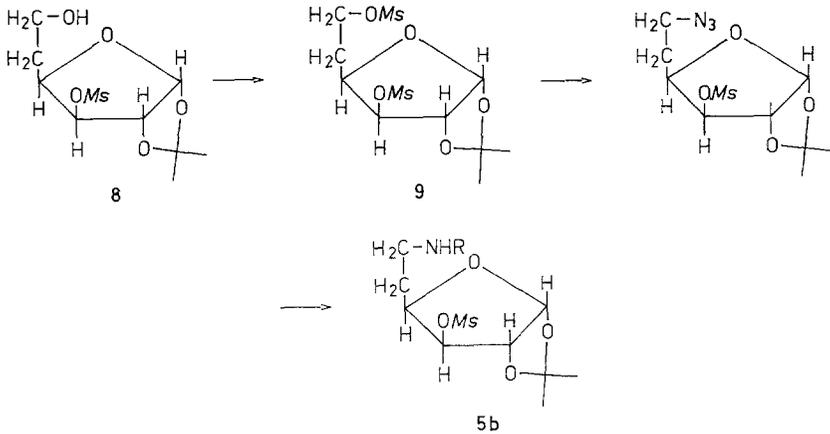
2. Kondensation von 1,2-Isopropyliden- α -D-xylo-dialdofuranosid mit Nitromethan und Hydrierung zum 1,2-Isopropyliden-5,6-didesoxy-6-amino-D-xylofuranosid.

3. *Kolbesche* Nitrilsynthese an 1,2-Isopropyliden-3,5-dimesyl-D-xylofuranosid zum 1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-5-desoxy-D-xylohexofuranosiduronsäurenitril.

4. Mesylierung von 3-O-Mesyl-5-desoxy-monoacetonglucose¹¹, Azidaustausch und Hydrierung zu 1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-5,6-didesoxy-6-amino-D-xylohexofuranosid.

Trotz ihrer bestechenden Einfachheit führten die Methoden 1, 2 und 3 nicht zum gewünschten Ergebnis. Auf dem in Punkt 4 skizzierten Weg (Formelschema II) konnte jedoch die kristallisierte 3,6-Dimesyl-5-desoxy-monoacetonglucose (9) mit NaN_3 in die 3-O-Mesyl-5,6-didesoxy-6-azido-monoacetonglucose verwandelt werden, deren katalytische Hydrierung und Benzoylierung ein in Schmelzpunkt, chromatographischem Verhalten, spezifischer Drehung, IR- und NMR-Spektren mit Verbindung **5 b** identisches Material ergab.

Formelschema II



5 b: R = Benzoyl

¹⁰ *H. Paulsen* und *D. Stoye*, Chem. Ber. **99**, 908 (1966).

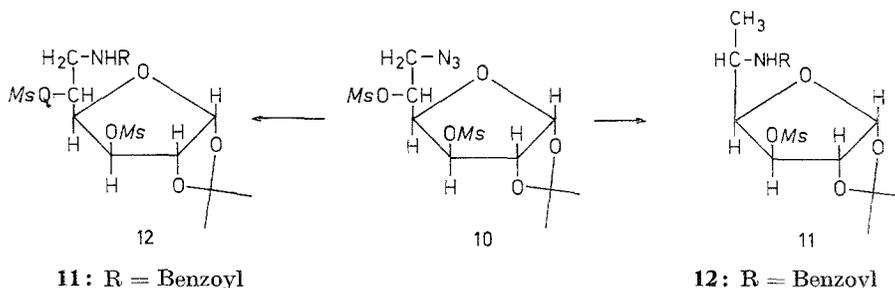
¹¹ *J. K. N. Jones* und *L. Thompson*, Canad. J. Chem. **35**, 955 (1957).

Entgegen der Erwartung erwies sich damit **5 b** durch Vergleich mit authentischem Material als 1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-5,6-didesoxy-6-benzoylamino-D-xylo-hexofuranosid.

Das ausschließliche Auftreten der D-xylo-Konfiguration bei Verbindung **5 b** (s. Formelschema II) kann mit der Vorstellung erklärt werden, daß das Substrat (**1 b**) wegen der Abschirmung durch den Substituenten am C-3 und einer wahrscheinlichen C=C-Doppelbindung nur mit seiner Unterseite am Katalysator adsorbiert werden kann.

Beim Versuch, die angestrebte 5,6-Epimino-Struktur durch Reduktion von 3,5-Dimesyl-6-azido-6-desoxy-monoacetonglucose mit Raney-Nickel/Hydrazin zu erhalten¹², wurde analog den Ergebnissen von Paulsen und Stoye¹³ 1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-5,6-didesoxy-5-amino-β-L-ido-furanose in Form ihres N-Benzoylderivates (**11**) gefunden.

Formelschema III



Die vorliegende Arbeit wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Wien unterstützt, wofür wir unseren besonderen Dank aussprechen.

Experimenteller Teil

Die DC-Untersuchungen wurden an Kieselgel G (Merck), die Säulenchromatographie an Kieselgel 0,2—0,4 mm (Merck) durchgeführt. Die instrumentellen Analysen wurden mit einem Beckman IR 5 A Spektralphotometer, einem JEOL C 60 H NMR-Gerät bzw. einem Perkin Elmer 141 Digitalpolarimeter vorgenommen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

1,2-Isopropyliden-3,5-di-O-mesyl-α-D-glucofuranosiduronsäurenitril (**1**)

Eine Lösung von 15 g (0,065 Mol) 1,2-Isopropyliden-α-D-glucofuranosiduronamid in 40 ml absol. Pyridin versetzte man bei -70° mit 16 ml (0,2 Mol) Mesylechlorid und beließ 6 Stdn. bei -15° C. Unter Kühlung und Rühren wurde mit 10 ml H₂O versetzt und die Lösung in 300 ml Eiswasser

¹² H. D. Guthrie und D. Murphy, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 5288 (1963).

¹³ H. Paulsen und D. Stoye, Chem. Ber. **102**, 820 (1969).

eingetragen. Nach Filtration, Trocknung und Reinigung aus Essigester/Diisopropyläther verblieben 14 g (56% d. Th.) *1,2-Isopropyliden-3,5-di-O-methyl- α -D-glucofuranosiduronamid*; Schmp. 164–165° C, $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$ ($c = 1,6$, CHCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_{10}\text{S}_2$. Ber. C 34,00, H 4,88, N 3,60.
Gef. C 34,11, H 5,08, N 3,63.

Eine eisgekühlte Lösung von 11 g (0,082 Mol) des so erhaltenen Amids in 44 ml absol. Pyridin wurde mit 22 ml Benzolsulfochlorid versetzt, 25 Stdn. im Kühlschrank belassen und im Verlauf mehrerer Stunden mit insgesamt 10 ml Wasser unter Kühlung und Rühren hydrolysiert. Nach Eingießen in 200 ml Eiswasser wurde filtriert, gewaschen und aus Äthanol (Aktivkohlebehandlung) umkristallisiert. Ausb. 6,8 g **1** (70% d. Th.), Schmp. 160°, $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ ($c = 4,0$, CHCl_3).

Die Dehydratisierung zum Nitril zeigt sich im IR durch das Verschwinden der Amid-I-bande. Eine Nitrilbande bei 2240 cm^{-1} wird nicht beobachtet.

Das NMR-Spektrum zeigt die Isopropyliden-Methylprotonen bei $\delta = 1,32$ und $\delta = 1,52$ ppm, sowie die Protonen der Mesylgruppe bei $\delta = 3,1$ und $\delta = 3,22$ ppm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_9\text{S}_2$. Ber. C 35,60, H 4,58, N 3,77.
Gef. C 35,25, H 4,46, N 3,83.

1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-5,6-didesoxy-6-amino- α -D-xylohexofuranosidhydrochlorid (5a)

Nach 3stdg. Hydrierung von 1,85 g (0,005 Mol) **1** in 100 ml Methanol und 5,2 ml *n*-HCl in Gegenwart von 0,75 g 10proz. Pd-Kohle bei 3,5 atü wurde filtriert, im Vak. eingedampft, mit absol. Äthanol entwässert und der Rückstand aus Methanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 1,1 g (53% d. Th.), Schmp. 174° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -1,025$ ($c = 4$, H_2O).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S} \cdot \text{HCl}$. Ber. C 37,80, H 6,37. Gef. C 37,14, H 6,34.

1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-5,6-didesoxy-6-benzoylamino- α -D-xylo-hexofuranosid (5b)

Aus vorstehender, ungereinigter Verbindung mittels Benzoylchlorid in Gegenwart von KHCO_3 , Ausb. 73% d. Th. nach Umkristallisation aus Essigester/Diisopropyläther, Schmp. 155°, $[\alpha]_D^{20} = -34,0^\circ$ ($c = 4$, CHCl_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}$. Ber. N 3,63. Gef. N 3,69.

In analoger Weise wurde das entsprechende *N-Cbo*-Derivat, Schmp. 110–111°, in chromatographisch reiner Form erhalten.

1,2-Isopropyliden-3-O-acetyl-5,6-didesoxy-6-benzoylamino- α -D-xylo-hexofuranosid (6)

Unter gleichen Bedingungen wie bei **5b** wurden 0,63 g (0,002 Mol) *1,2-Isopropyliden-3-O-acetyl-5-O-mesyl-D-glucofuranosiduronsäurenitril (2)* hydriert und benzoyliert. Ausb. 0,35 g (55% d. Th.), Schmp. 166–167°, $[\alpha]_D^{20} = -21,6^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3).

Das analoge *Carbobenzoxy-Derivat* wurde in einer Ausb. von 57% d. Th. erhalten. Schmp. 86—87° (aus Diisopropyläther/Petroläther), $[\alpha]_D^{20} = -2,2^\circ$ ($c = 4$, CHCl_3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_7$. Ber. N 3,71. Gef. N 3,72.

Die IR-Spektren beider Verbindungen sind in völligem Einklang mit der erwarteten 5-Desoxy-hexofuranose-Struktur.

1,2-Isopropyliden-5,6-didesoxy-6-benzoylamino- α -D-xylohexofuranosid (7)

In einer Ausb. von 90% d. Th. bei Behandlung von **6** mit NH_3 in *MeOH* bzw. Natriummethylat. Schmp. 101—102°, $[\alpha]_D^{20} = -11,5^\circ$ ($c = 4$, CHCl_3).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$. Ber. C 62,15, H 6,85, N 4,56.
Gef. C 62,41, H 6,94, N 4,62.

Die Mesylierung von **7** ergab ein in allen physikalischen Daten mit **5b** identisches Material.

Methyl-2,3-di-O-acetyl-5,6-didesoxy-6-acetamino- β -D-xylofuranosid (4)

1,8 g des Nitriles **3** wurden nach Hydrierung in 50 ml *MeOH* und 2,5 ml 2*n*-HCl mit 0,75 g 10proz. Pd-Kohle, Filtration und Entfernung des Lösungsmittels in Pyridin/*Ac*₂O acetyliert. Nach Chromatographie an Kieselgel (Essigester) werden 0,5 g eines farblosen, einheitlichen Sirups erhalten, dessen NMR-Analyse mit der angegebenen Struktur in Einklang war.

1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-5,6-didesoxy-5-benzoylamino-L-idofuranosid (11)

1 g 3,5-Dimesyl-6-azido-6-desoxy-monoacetonglucose wurden in 10 ml absol. Äthanol mit einer Spatelspitze Raney-Ni und 1,2 ml 80proz. Hydrazinhydrat nach Abklingen der heftigen Gasentwicklung 1,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration, Eindampfen im Vak. und Benzoylierung (in Pyridin) wurde nach der üblichen Aufarbeitung an Kieselgel (Essigester) chromatographiert und aus Essigester/Diisopropyläther umkristallisiert; Schmp. 176—177°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}$. Ber. C 52,97, H 6,01. Gef. C 52,70, H 5,89.

1,2-Isopropyliden-3,5-di-O-mesyl-6-benzoylamino-6-desoxy- α -D-glucofuranosid (12)

1 g 3,5-Di-O-mesyl-6-azido-6-desoxy-monoacetonglucose wurde wie bei **5a** hydriert. Das in quantit. Ausb. erhaltene *3,5-Di-O-mesyl-6-amino-6-desoxy-monoacetonglucose-hydrochlorid* schmilzt bei 165° C (Zers.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_9\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$. Ber. C 32,08, H 5,38, N 3,40.
Gef. C 32,02, H 5,55, N 3,65.

Durch N-Benzoylierung in wäßr. KHCO_3 erhielten wir **12** Ausb. 75% d. Th., Schmp. 155—156° $[\alpha]_D^{20} = -24,1$ ($c = 4$, CHCl_3).

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_{10}\text{S}_2$. Ber. C 45,09, H 5,26, N 2,92.
Gef. C 45,10, H 5,18, N 2,91.

1,2-Isopropyliden-3,6-di-O-mesyl-5-desoxy- α -D-xylo-hexofuranosid (9)

Eine Lösung von 5,5 g 1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-5-desoxy-D-xylo-hexofuranosid (**8**) in 25 ml absol. Pyridin versetzte man bei -50° mit 2 ml Mesylchlorid, beließ 12 Stdn. bei -15° und anschließend 6 Stdn. im Kühlschrank. Nach Hydrolyse mit Eiswasser wurden 5 g eines gelben Öles erhalten, dessen Chromatographie an Kieselgel (Essigester/Benzol, 1 : 1) 1,3 g **9**, Schmp. 65° , ergab.

$C_{11}H_{20}O_9S_2$. Ber. C 36,95, H 5,53, S 17,65.
Gef. C 36,89, H 5,62, S 16,39.

Nach 24stdg. Kochen von 1,2 g **9** mit 1,3 g NaN_3 in 25 ml wäßr. Aceton, Einengen und Digerieren mit Essigester wurden 0,9 g des 6-Azidoderivates **10** in Form eines chromatographisch einheitlichen Sirups erhalten. Seine Hydrierung (wie bei **5 a** angegeben) ergab ein mit dem Hydrochlorid **5 a** in allen physikalischen Daten identisches Material. Die nachfolgende Benzoylierung lieferte Verbindung **5 b**.