

Aminodidesoxyzucker aus D-Glucose

Aminozuckersynthesen, 19. Mitt¹.

Von

Hans Weidmann* und Norbert Wolf²

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

(Eingegangen am 11. Dezember 1970)

Amino Dideoxysugars from D-Glucose (Amino Sugars, XIX)

Starting from benzyl-2,3-di-O-acetyl-4,6-di-O-tosyl- β -D-glucopyranoside, benzyl-3,6-dideoxy-6-acetamido- β -D-xylohexopyranoside (**3 a**) was obtained via the 6-azido-derivative (**1**) and the corresponding 3,4-anhydro-6-azido-D-galactoside (**2 a**) by subsequent LiAlH_4 -reduction. Its hydrogenation yielded 3,6-dideoxy-6-acetamido-D-xylohexose (**4**) and its periodate degradation 2,5-dideoxy-5-acetamido-D-threo-pentose (**5**). Various intermediates are described.

Ausgehend von Benzyl-2,3-di-O-acetyl-4,6-di-O-tosyl- β -D-glucopyranosid wurde mittels bekannter Reaktionen über die entsprechende 6-Azidoverbindung (**1**) das 3,4-Anhydro-6-azido-derivat (**2 a**) und daraus durch Lithiumalanatreduktion das Benzyl-3,6-dideoxy-6-acetamino- β -D-xylohexopyranosid (**3 a**) gewonnen. Durch Hydrierung wurde daraus 3,6-Dideoxy-6-acetamino-D-xylohexose (**4**) und durch anschließenden Perjodatabbau 2,5-Dideoxy-5-acetamino-D-threo-pentose (**5**) erhalten. Eine Reihe von Zwischenprodukten wird beschrieben.

Aminodidesoxyzucker, insbesondere 2-Amino-2,6-dideoxy-, 3-Amino-3,6-dideoxy- und 4-Amino-4,6-dideoxyzucker, spielen biologisch eine bedeutende Rolle. Daneben wurden verschiedene Aminopolydesoxyzucker in der Natur aufgefunden, wobei in allen Fällen die Aminogruppe endocyclisch steht³.

* Herrn Prof. Dr. A. von Wacek in Verehrung und Freundschaft zum 75. Geburtstag gewidmet.

¹ 18. Mitt.: H. Weidmann, E. Fauland, R. Helbig und H. K. Zimmerman, Ann. Chem. **694**, 183 (1966).

² Aus der Dissertation N. Wolf, Technische Hochschule in Graz, 1970.

³ E. A. Balazs und R. W. Jeanloz, The Amino sugars, Vol. IIa, Academic Press, London-New York, 1965; W. Pigman und D. Horton, The Carbohydrates, 2nd. Ed., Vol. II a, Academic Press, London-New York, 1970.

Während sich nun seither präparative Arbeiten in dieser Richtung im wesentlichen auf die Synthese solcher vorstehend genannter Amino-didesoxyhexosen konzentrierten⁴, sind unseres Wissens keine Amino-didesoxyzucker mit endständiger Aminofunktion beschrieben worden.

In der vorliegenden Abhandlung werden nun erste Ergebnisse einer allgemeinen Untersuchung über die Synthese von Aminokohlenhydraten aus D-Glucose publiziert.

3.6-Didesoxy-6-acetamino-D-xylo-hexose und 2.5-Didesoxy-5-acetamino-D-threo-pentose

Als besonders geeignetes Zwischenprodukt für die beabsichtigte Synthese bot sich das schon lange bekannte Benzyl-2.3-di-O-acetyl-4.6-di-O-tosyl- β -D-gluco-pyranosid⁵ an, dessen entscheidender Vorzug die Möglichkeit einer hydrogenolytischen Glykosidspaltung und damit einer schonenden Isolierung der gewünschten Endprodukte ist. Durch Umsetzung mit Azid erhielten wir zunächst **1**, daraus durch anschließende Behandlung mit Base das Benzyl-3.4-anhydro-6-azido-6-desoxy- β -D-galactopyranosid (**2 a**), weiter dessen 2-O-Acetyl- bzw. 2-O-Mesylderivat (**2 b** bzw. **2 c**). Die wegen der *trans*-Konfiguration der Substituenten an C-2 und C-3 an **2 a** prinzipiell mögliche⁶ und an ähnlichen Substraten⁷ bereits beobachtete Anhydroringwanderung konnte durch geringen Basenunterschuß vermieden werden.

Während aus **2 a** durch Spaltung des Anhydroringes mittels Azid **6**, daraus durch Hydrierung und N-Acetylierung auf einfachem Wege die von uns bereits früher synthetisierte⁸ 3.6-Diacetamino-3.6-didesoxy-D-gulose erhalten wurde, führte die Lithiumalanatreduktion von **2 a** erwartungsgemäß⁹ nach N-Acetylierung zum Benzyl-3.6-didesoxy-6-acetamino- β -D-xylo-hexopyranosid (**3 a**). Seine Struktur und damit seine Konfiguration ergab sich zwanglos sowohl aus seiner Resistenz gegen Perjodat als auch aus den chemischen Verschiebungen der Acetylmethylprotonensignale seines 2.4-Di-O-acetylderivates (**3 b**) im NMR-Spektrum.

⁴ R. W. Jeanloz, The Amino sugars, Vol. I a, Academic Press, London-New York, 1969.

⁵ A. L. Raymond, R. S. Tipson und P. A. Levene, J. biol. Chem. **130**, 47 (1939).

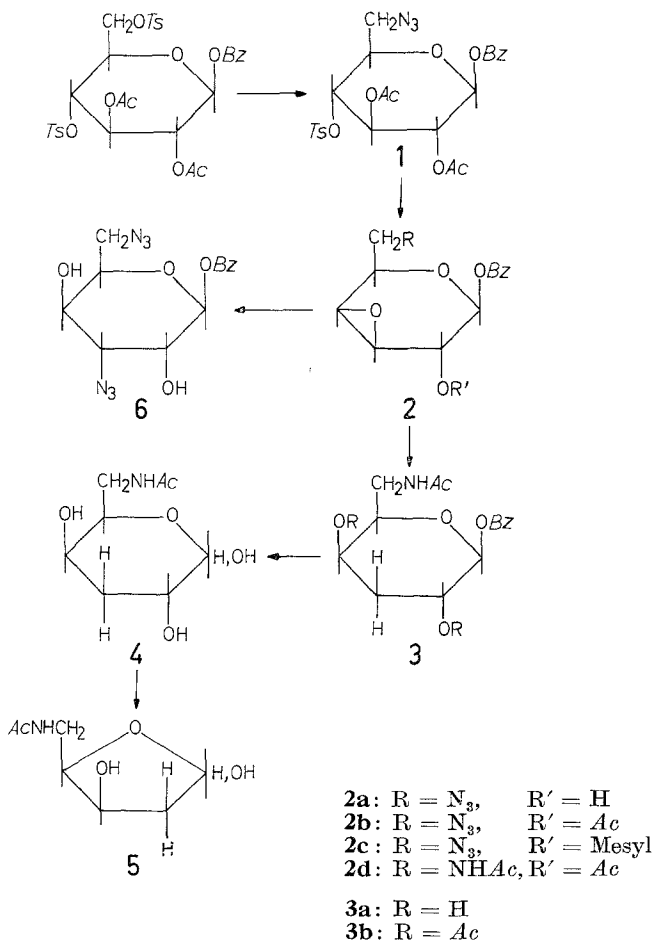
⁶ F. H. Newth, Quart. Rev. [Chem. Soc.] **13**, 30 (1959).

⁷ G. Siewert und O. Westphal, Ann. Chem. **720**, 171 (1968); J. Jary und K. Capek, Collect. Czech. Commun. **31**, 315 (1966).

⁸ H. Weidmann, Ann. Chem. **687**, 250 (1965).

⁹ A. Fürst und P. A. Plattner, 12th Intern. Congr. Pure and Applied Chem. New York **1951**, Abstr. of Papers p. 409; G. Siewert und O. Westphal, Ann. Chem. **720**, 171 (1968).

Führt man die vorstehend genannte Lithiumalanatreaktion nicht unter völligem Feuchtigkeitsausschluß durch, so erhält man Nebenprodukte, aus welchen in einem Falle chromatographisch in geringer Menge eine Imino-Verbindung isoliert und IR-spektroskopisch identifiziert werden konnte. Wahrscheinlich geht ihrer Bildung eine Wanderung des Epoxidringes voraus.



Ac = Acetyl, Bz = Benzyl, Ts = Tosyl.

Die Hydrierung von **3 a** ergab 3.6-Didesoxy-6-acetamino-D-xylohexose (**4**) als chromatographisch einheitlichen Sirup, dessen Perjodat-abbau zu 2.5-Didesoxy-5-acetamino-D-threo-pentose (**5**) führte. Nachdem dieses Produkt fast keine Drehung zeigte, wurde der zeitliche Verlauf der Perjodatspaltung polarimetrisch und titrimetrisch untersucht. Neben dem Verbrauch von genau einem Mol Perjodat zeigte die logarithmische

Darstellung der Drehwertsänderung mit der Zeit den für eine Reaktion erster Ordnung¹⁰ charakteristischen linearen Verlauf. Der bei dieser Reaktion zunächst zu erwartende 4-O-Formylester¹¹ wird im Zuge der Ionenaustauscherbehandlung gespalten.

Wir danken dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die großzügige finanzielle Unterstützung im Rahmen der Forschungsförderungsprojekte Nr. 724 und 685 (NMR). Den Herren Dr. D. *Weverka* und Dipl.-Ing. H. *Hönig* dankt der eine von uns (N. *Wolf*) für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

Die DC-Untersuchungen wurden auf Kieselgel G (Merck) vorgenommen. Die Papierchromatographie wurde unter Verwendung von Schleicher & Schüll 2043 b/mgl und von Pyridin/Essigester/Essigsäure/Wasser 5 : 5 : 1 : 3¹² als Fließmittel aufsteigend durchgeführt. Besprüht wurde mit Anilin/Phthalsäure¹³, die R_{NAG} -Werte beziehen sich auf N-Acetylglucosamin. 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 Schmp. sind unkorrigiert.

Benzyl-2,3-di-O-acetyl-4-O-toluolsulfonyl-6-azido-6-desoxy-β-D-glucopyranosid (1)

Eine Lösung von 10.2 g (etwa 0.015 Mol) Benzyl-2,3-di-O-acetyl-4,6-di-O-tosyl-β-D-glucopyranosid und 1 g NaN₃ in 35 ml Dimethylformamid wurde 36 Stdn. auf 100° erwärmt, eingedampft, in wenig Wasser aufgenommen und das Reaktionsprodukt aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 7.8 g (94% d. Th.) **1**, Schmp. 105—106° C; $[\alpha]_D^{20} = -78.4^\circ$ ($c = 2$, CHCl₃).

C₂₄H₂₇N₃O₉S. Ber. N 7.88. Gef. N 7.86.

Benzyl-3,4-anhydro-6-azido-6-desoxy-β-D-galactopyranosid (2 a)

13.3 g (0.025 Mol) **1** wurden in 60 ml absol. CHCl₃ mit 24.8 ml *n*-Natriummethylat versetzt. Nach 3 Stdn. wurden 60 ml absol. Äther zugefügt, von den abgeschiedenen Salzen filtriert und eingedampft. Beim Versetzen der heißen benzol. Lösung mit Petroläther kristallisierten 6.2 g (89% d. Th.) **2 a**, Schmp. 80° C, $[\alpha]_D^{20} = -152^\circ$ ($c = 2$, CHCl₃).

C₁₃H₁₅N₃O₄. Ber. N 15.18. Gef. N 15.34.

¹⁰ G. J. *Buist*, C. A. *Bunton* und J. H. *Miles*, J. Chem. Soc. **1957**, 4567; G. J. *Buist* und C. A. *Bunton*, l. c. **1957**, 4580.

¹¹ C. *Fouquey*, E. *Lederer*, O. *Lüderitz*, J. *Polonski*, A. M. *Staub*, S. *Stirm*, R. *Tinelli* und O. *Westphal*, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **246**, 2417 (1958).

¹² F. G. *Fischer* und H. J. *Nebel*, Z. physiol. Chem. **302**, 10 (1955).

¹³ I. M. *Hais* und K. *Macek*, Hb. der Papierchromatographie, Bd. I, 2. Aufl., S. 913, D 48, Fischer, Jena, 1963.

Benzyl-2-O-acetyl-3,4-anhydro-6-azido-6-desoxy-β-D-galactopyranosid (2 b)

3 g (etwa 0.011 Mol) **2 a** wurden in 10 ml absol. Pyridin unter Kühlung mit 3 ml Ac_2O acetyliert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 3.3 g (94% d. Th.) **2 b**, Schmp. 50—51° C, $[\alpha]_D^{20} = -164^\circ$ ($c = 2$, $CHCl_3$).

$C_{15}H_{17}N_3O_5$. Ber. C 56.41, H 5.37, N 13.16.
Gef. C 56.75, H 5.46, N 13.03.

Benzyl-2-O-methansulfonyl-3,4-anhydro-6-azido-6-desoxy-β-D-galactopyranosid (2 c)

Eine Lösung von 2.2 g (0.008 Mol) **2 a** in 8 ml absol. Pyridin versetzt man bei —70° C mit 1.5 ml Mesylchlorid und beließ 8 Stdn. bei —15°, dann 48 Stdn. bei 5° C. Unter Kühlung und Rühren wurde dann vorsichtig mit Eiswasser versetzt und das kristalline **2 c** abfiltriert. Nach Kristallisation aus Isopropylalkohol erhielt man 2 g (71% d. Th.) **2 c**, Schmp. 118° C, $[\alpha]_D^{20} = -138.2^\circ$ ($c = 2$, $CHCl_3$).

$C_{14}H_{17}N_3O_6S$. Ber. C 47.32, H 4.82, N 11.82.
Gef. C 47.78, H 5.16, N 11.45.

Benzyl-2-O-acetyl-3,4-anhydro-6-acetamino-6-desoxy-β-D-galactopyranosid (2 d)

1.1 g (0.004 Mol) **2 a** wurden in 15 ml absol. Äthanol in Gegenwart von *Raney-Ni* bei Normaldruck hydriert. Das Ende der Reaktion wurde chromatographisch festgestellt. Nach Filtration und Eindampfen wurde Benzyl-3,4-anhydro-6-amino-6-desoxy-β-D-galactopyranosid als schwer zu reinigendes Zwischenprodukt erhalten. Seine Acetylierung in Pyridin/ Ac_2O ergab nach Aufarbeitung durch Zugabe von Wasser und Kristallisation aus Essigester 500 mg (38% d. Th.) **2 d**, Schmp. 148° C, $[\alpha]_D^{20} = -85.6^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

2 d läßt sich DC-chromatographisch mit KJ/Methylorange¹⁴ als Anhydroverbindung nachweisen.

$C_{17}H_{21}NO_6$. Ber. C 60.89, H 6.31, N 4.18.
Gef. C 60.71, H 6.38, N 4.15.

Benzyl-3,6-diazido-3,6-didesoxy-β-D-gulopyranosid (6)

1.1 g (0.004 Mol) **2 a** wurden mit 0.7 g NaN_3 und 0.25 g NH_4Cl in einem Gemisch von 8 ml Äthoxyäthanol und 2 ml Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration und Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand zwischen $CHCl_3$ und Wasser verteilt und die org. Phase mehrmals mit Wasser gewaschen. Eindampfen der Chloroformlösung ergab dann **6** als Sirup.

Sein *Di-p-nitrobenzoat* hatte Schmp. 112—114° C, $[\alpha]_D^{20} = +145.7^\circ$ ($c = 2$, $CHCl_3$).

$C_{27}H_{22}N_8O_{10}$. Ber. C 52.43, H 3.59, N 18.12.
Gef. C 52.68, H 3.67, N 18.37.

Hydrierung von **6** mit *Raney-Ni* und nachträgliche N-Acetylierung nach der bei **3** angegebenen Vorschrift führte in 55% Ausb. (bez. auf **2 a**) zu dem von uns bereits früher beschriebenen Benzyl-3,6-diacetamino-3,6-didesoxy-β-D-gulopyranosid⁸.

¹⁴ J. G. Buchanan und J. C. P. Schwartz, J. Chem. Soc. [London] **1962**, 4770.

Benzyl-3,6-didesoxy-6-acetamino-β-D-xylo-hexopyranosid (3 a)

Zu einer Suspension von 1.6 g LiAlH_4 in je 40 ml absol. Tetrahydrofuran (*THF*) und absol. Äther wurden unter Rühren 4.2 g (0.015 Mol) **2 a** in 60 ml absol. *THF* zugetropft und 6 Stdn. gekocht. Nach Zugabe eines Gemisches von 40 ml Äthanol und 10 ml Wasser unter Kühlung wurde über Kohle filtriert, eingedampft und der zurückbleibende Sirup in Äthanol/Wasser 10:1 bei 0° in Gegenwart von Dowex 1 X' 1 (CO_3^{2-}) im Verlauf von 2½ Stdn. acetyliert. Nach Filtration, Einengen und Kationenaustauscherbehandlung erhielt man 1.8 g (41% d. Th.) **3 a**, Schmp. 149° C (aus Äthanol/Diisopropyläther), $[\alpha]_D^{20} = -32.0^\circ$ ($c = 1$, Wasser).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5$. Ber. C 61.02, H 7.17, N 4.74.
Gef. C 61.22, H 7.27, N 4.64.

3 a ist in neutraler Lösung völlig beständig gegen Perjodat.

Benzyl-2,4-di-O-acetyl-3,6-didesoxy-6-acetamino-β-D-xylo-hexopyranosid (3 b)

wurde durch Peracetylierung von Benzyl-3,6-didesoxy-6-amino-β-D-xylo-hexopyranosid erhalten (Ausb. 44% d. Th., bez. auf **2 a**). Schmp. 159° C aus absol. Äthanol, $[\alpha]_D^{20} = -65.3^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3).

Das NMR-Spektrum zeigt die Acetylmethylprotonensignale bei $\delta = 1.98$, 2.02 und 2.13 ppm (CDCl_3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_7$. Ber. C 60.15, H 6.64, N 3.69.
Gef. C 59.88, H 6.58, N 3.90.

3,6-Didesoxy-6-acetamino-D-xylo-hexose (4)

0.66 g (0.002 Mol) **3 a** wurden in 20 ml Wasser über 10proz. Palladium-Kohle 8 Stdn. hydriert. Nach Filtration und Eindampfen erhielt man **4** in Form eines chromatographisch einheitlichen, stark reduzierenden Sirups. $[\alpha]_D^{20} = +36^\circ$ ($c = 7$, Wasser). $R_{NAG} = 1.20$.

2,5-Didesoxy-5-acetamino-D-threo-pentose (5)

0.52 g (0.0025 Mol) **4** behandelte man 12 Stdn. bei Zimmertemp. mit 0.58 g (0.0027 Mol) Na_2JO_4 und gab die Lösung anschließend über eine Säule mit Serdolit MB. Nach Eindampfen verblieben 0.21 g sirupöses **5** als chromatographisch einheitliches Material. $[\alpha]_D^{20} = -0.2^\circ$ ($c = 2$, Wasser), $R_{NAG} = 1.27$. Sein IR-Spektrum zeigte sowohl Amid-I- als auch Amid-II-Bande. Ein Formylrest war spektroskopisch nicht nachweisbar; er wurde offenbar bei der Austauscherbehandlung abgespalten.