

Synthesen von Xyluron- und Riburonsäurederivaten

Von

Hans Weidmann, Hanns Wolf Oberwalder¹,
Egon Wildschek¹ und Helmut Schwarz

Aus dem Institut für Organische Chemie und organ.-chem. Technologie
der Technischen Hochschule in Graz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 29. April 1971)

Synthesis of Xyluronic and Riburonic Acid Derivatives

Various 3-O-acyl-pentofuranurononitrils were synthesized by acylating dehydration of 1,2-isopropylidene-D-xylo- and D-ribo-pentodialdo-furanose oximes, or pentofuranuronic acids via intermediates. Their reactions were investigated.

Durch acylierende Dehydratisierung von 1,2-Isopropyliden-D-xylo- und -D-ribo-pentodialdo-furanoseoxim bzw. aus Furanuronsäureestern und -amiden werden über eine Reihe von Zwischenstufen verschiedene 3-O-Acyl-pentofuranuronsäurenitrile synthetisiert und deren Reaktionen untersucht.

In den vorangegangenen Jahren haben wir Hexofuranuron- bzw. Hexopyranuronsäurenitrile verschiedener Konfiguration synthetisiert und für die Gewinnung von Aminozuckern benutzt^{2a-c}.

Für eine eingehendere Untersuchung der Synthesemöglichkeiten und Reaktionen von Uronsäurenitrilen im allgemeinen erschien die Darstellung entsprechender Pentofuranuronsäurenitrile wünschenswert. Prinzipiell ergeben sich dafür zwei Synthesewege: Erstens die Anwendung der an Hexuronsäuren erprobten Methode der Amiddehydratisierung^{2a-c} und zweitens die Wasserabspaltung aus bisher unbekanntem Oximen von Pentodialdofuranosederivaten*.

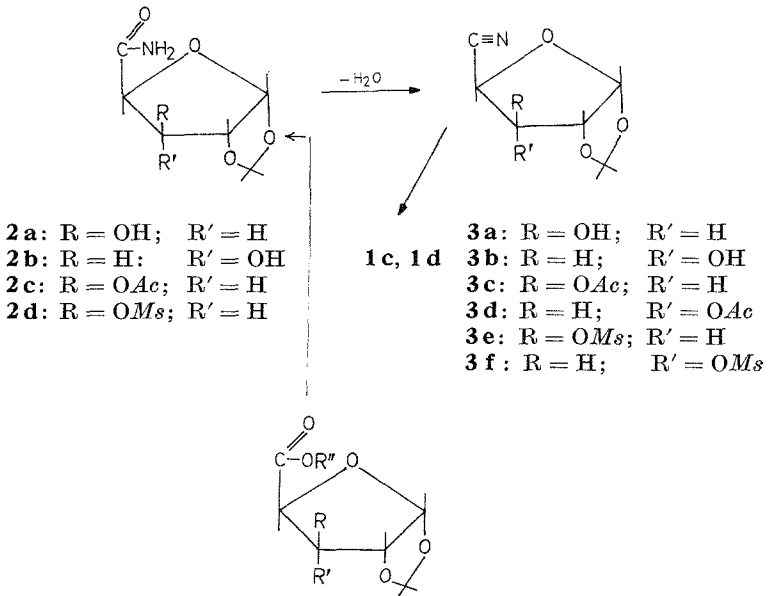
Xyluron- und Riburonsäurederivate

Durch Permanganat-Oxidation der leicht erhältlichen Monoaceton-D-glucose³ bzw. -D-allose⁴ lassen sich 1,2-Isopropyliden-D-xylo- bzw.

* Nach Beendigung unserer Versuche erschien eine Arbeit von M. Lamchen und R. L. Whistler, Carbohydr. Res. **16**, 309 (1971), in welcher die Verbindungen **3 c** und **4 a** mit ähnlichen physikalischen Daten beschrieben werden. Die dort benutzte Nomenklatur von **3 c** ist sicher unrichtig.

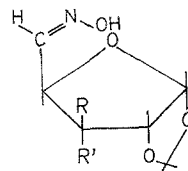
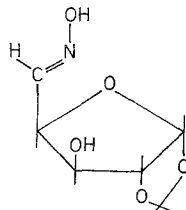
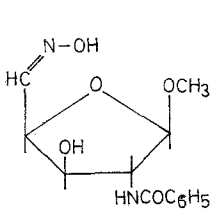
-D-ribofuranuronsäure in mäßigen bis guten Ausbeuten synthetisieren⁵. Nach Veresterung, Ammonolyse, Acylierung und Dehydratisierung wurden auf bekanntem Wege 1,2-Isopropyliden-3-O-acetyl- bzw. -3-O-mesyl-D-xyl- und -D-ribofuranuronsäurenitril (**3 c**—**3 f**) erhalten. Bedingt durch die Schwierigkeiten beim Versuch der Oxidation des analogen Methyl-2-benzoylamino-2-desoxy-β-D-glucufuranosids⁶ zum

Formelschema 1



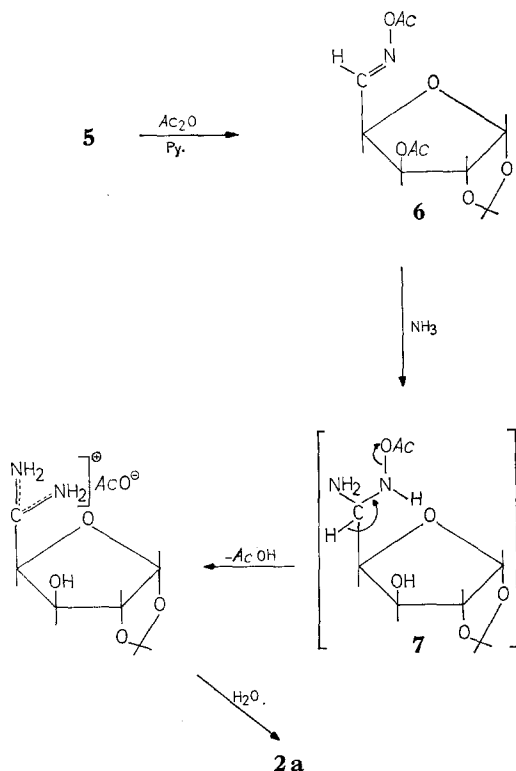
- 1a:** R = OH; R' = R'' = H
1b: R' = OH; R = R'' = H
1c: R = OH; R' = H; R'' = CH₃
1d: R' = OH; R = H; R'' = CH₃
1e: R = OH; R' = H; R'' = CH₃

↑
 Ac₂O bzw.
 CH₃SO₂Cl



entsprechenden 2-Amino-2-desoxy-D-xyluronsäurederivat wurde nach einer anderen Synthesemöglichkeit für das davon abgeleitete Nitril gesucht.

Als dafür geeignete Ausgangsmaterialien bieten sich die Oxime von Pentodialdofuranosiden an, welche ebenfalls (durch Dehydratisierung



nach bekannten Methoden) in Penturonsäurenitrile überführbar sein sollten. Aus den bereits beschriebenen Perjodat-Spaltprodukten^{7, 8} der Monoaceton-D-glucose bzw. -D-allofuranose ließen sich unter bestimmten Bedingungen in guten Ausbeuten die kristallinen, als *syn-anti*-Isomergemische anfallenden Oxime 4 a und 4 b erhalten. Ihre dehydratisierende Umwandlung in die entsprechenden D-Xyluron- bzw. D-Riburonsäurenitrile (3 c—f) gelang analog der Synthese von Aldonsäurenitrilen⁹ in Pyridin unter gleichzeitig acylierenden Bedingungen.

Erwartungsgemäß reagieren dabei die *anti*-Isomeren schnell in der gewünschten Richtung, während die *syn*-Oxime bei kurzen Reaktionszeiten mit Essigsäureanhydrid lediglich di-O-acetyliert werden. Die Bildung des Methyl-2-benzoylamino-2-desoxy- β -D-xyllo-pentodialdofuranosidoximes (8)

erfolgte sehr schleppend in mäßigen Ausbeuten und war aus diesem Grunde im Rahmen der geplanten Untersuchung nicht zu nutzen.

Reaktionen von D-Xylo- und D-Ribofuranuronsäurenitril

O-Acetyl-hexapyranosiduronsäurenitrile lassen sich ammonolytisch oder durch Umesterung entacetylieren; in weiterer Folge kann man

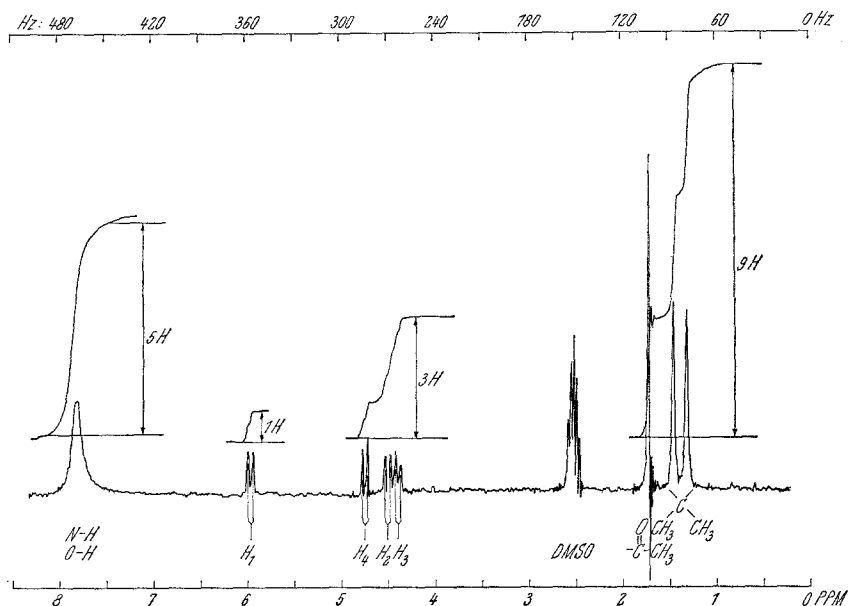


Abb. 1

daraus Iminomethylester und Methylester gewinnen¹⁰. Analog dazu unterliegen die Nitrile **3 c** und **3 d** mit Methanol/NH₃ der Entacetylierung zu **3 a** und **3 b**. Die gleichen Reaktionsprodukte erhält man auch aus den Oximen **4 a** und **4 b** mittels Trifluoressigsäureanhydrid (unter Abspaltung der O-Trifluoroacetylgruppe im Zuge der Aufarbeitung). Bei längeren Reaktionszeiten führt die Ammonolyse von **3 c** zu polarereren Produkten, welche direkt bzw. auf Grund der durch Hydrolyse entstandenen Folgeprodukte [Methylester (**1 a**) und Amid (**2 a**)] als Iminomethylester bzw. Amidin identifiziert werden konnten. Unter Verwendung von tert. Butylat als sehr starker, nicht nucleophiler Base erfolgte eine sehr schnelle Entacetylierung zu **3 a** und **3 b**.

Die Behandlung des 1,2-Isopropyliden-di-O-acetyl-D-xylo-pentodialdofuranose-*syn*-oxims (**6**) mit Methanol/NH₃ nimmt einen besonders interessanten Verlauf. Nach relativ kurzer Reaktionszeit entsteht aus **6** das 1,2-Isopropyliden-D-xyluronamidiniumacetat (**7**), welches in H₂O

langsam, in Gegenwart von Base jedoch schnell unter Entwicklung von NH_3 zu **2 a** hydrolysiert wird. Die Struktur von **7** ergibt sich aus seinem NMR-Spektrum (Abb. 1).

Nachdem eine einfache *Beckmann*-Umlagerung unter Beteiligung von Ammoniak bei der Amidinbildung, wie dies bei der Ammonolyse von Ketoximtosylaten in solvolysierenden Solventien beobachtet wird, ausgeschlossen werden kann, wird für die Bildung von **7** der in Formelschema 2 dargestellte Mechanismus vorgeschlagen. **7** erhält man auch durch etwa 2wöchige Behandlung von **3 c** mit Methanol/ NH_3 .

Wir (*H. W.* und *H. W. O.*) danken dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Wien für die großzügige finanzielle Unterstützung dieser Untersuchung im Rahmen der Forschungsförderungsprojekte Nr. 724 und 685. Den Herren Dr. *K. Dax* und Dipl.-Ing. *H. Hönig* danken wir für die Aufnahme des NMR-Spektrums und die Interpretation der Ergebnisse.

Experimenteller Teil

Die dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen wurden auf Kieselgel Merck unter Verwendung von Essigester bzw. Essigester/Cyclohexan als Fließmittel durchgeführt. Die Aufnahmen der NMR- bzw. IR-Spektren erfolgte an einem 60 MHz-NMR-Spektrographen (C60 H) der Fa. Jeol bzw. einem Beckman IR 5a. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

1,2-Isopropyliden-D-xyluronsäuremethylester (**1c**)

Nach einer abgewandelten Vorschrift von *Ohle* und *Erlbach*⁵ wurde eine Lösung von 22 g (0,1 Mol) Monoaceton-D-glucufuranose in 600 ml H_2O portionsweise mit insgesamt 40 g KMnO_4 versetzt und 24 Stdn. bei 15° gerührt. Nach Zentrifugieren und Einengen der Mutterlauge auf ein Viertel des Volumens wurde mit Amberlite IR 120 (H^+) behandelt und eingedampft, Ausb. 12 g (60% d. Th.) 1,2-Isopropyliden-D-xyluronsäure (**1 a**), Schmp. 70° (aus Wasser).

10 g **1 a** in 50 ml Methanol versetzte man mit äther. CH_2N_2 -Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung, dampfte ein und kristallisierte aus Diisopropyläther um. Ausb. 7g **1 c** (65% d. Th.), Schmp. 106°, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47,8^\circ$ ($c = 1$, H_2O).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_6$. Ber. C 49,15, H 6,47. Gef. C 49,30, H 6,37.

1 c entstand auch durch Behandlung von 1 g **3 c** mit 10 ml 1proz. Na-Methylat in Methanol, Entionisierung mit Amberlite IR 120 (H^+) und Eindampfen, Ausb. 60% d. Th.

1,2-Isopropyliden-D-riburonsäuremethylester (**1d**)

Die 1,2-Isopropyliden-D-riburonsäure (**1 b**) wurde ganz analog vorstehender Vorschrift nach fünftägiger Reaktionszeit in einer Ausb. von 60% d. Th. erhalten, Schmp. 97—98°.

Durch Veresterung mit CH_2N_2 entstand **1 d**, Ausb. 85% d. Th., Schmp. 125°.

1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-D-xyluronsäure-methylester (1e)

Eine Lösung von 5 g **1c** in 25 ml absol. Pyridin versetzte man bei -50° mit 3 ml Methansulfochlorid, beließ 4 Stdn. bei 0° , hydrolysierte langsam mit Eiswasser und filtrierte. Ausb. 5,8 g (86% d. Th.), Schmp. 111° (aus Methanol/Wasser 1 : 1).

$C_{10}H_{16}O_8S$. Ber. C 40,58, H 5,44. Gef. C 40,41, H 5,38.

1,2-Isopropyliden-D-xyluronamid (2a)

10stdg. Behandlung von **1c** in Methanol/ NH_3 bei 4° gab **2a** (Ausb. 90% d. Th.); nach Reinigung aus Essigester, Schmp. 163° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -80^{\circ}$ ($c = 1, H_2O$).

$C_8H_{13}NO_5$. Ber. C 47,29, H 6,45, N 6,83.
Gef. C 47,09, H 6,63, N 6,99.

Nach der üblichen Acetylierung in Ac_2O /Pyridin entstand **2c**, Schmp. 248° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -75^{\circ}$ ($c = 1, CHCl_3$).

$C_{10}H_{15}NO_6$. Ber. C 49,00, H 6,17, N 5,71.
Gef. C 49,05, H 6,14, N 5,91.

1,2-Isopropyliden-D-riburonamid (2b)

entstand analog Verbindung **2a**, Ausb. 90% d. Th., Schmp. 201° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +42,1^{\circ}$ ($c = 1, \text{Methanol}$).

1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-D-xyluronamid (2d)

0,8 g **2a** wurden mit 0,5 ml Mesylchlorid in 4 ml absol. Pyridin bei -70° 24 Stdn. bei 20° gehalten. Nach Hydrolyse mit Eiswasser, Filtration und mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol hinterblieben 0,4 g (40% d. Th.) **2d**, Schmp. 159° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -83^{\circ}$ ($c = 1, CHCl_3$).

$C_9H_{15}NO_7S$. Ber. C 38,47, H 5,37, N 4,98.
Gef. C 38,59, H 5,44, N 5,06.

anti-1,2-Isopropyliden-D-xylopentodialdofuranose-oxim (4a)

Zu 19,2 g (0,051 Mol) 1,2-Isopropyliden-D-xylopentodialdose (Dimeres)⁷ addierte man 150 ml einer methanol./äthanol. Lösung von 0,1 Mol Hydroxylamin und verfolgte die Reaktion chromatographisch. Nach 5—10stdg. Reaktion dampfte man ein, filtrierte ab und kristallisierte aus Äthanol um. Ausb. 19,4 g (92,5% d. Th.), Schmp. $150-151^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = -55,6^{\circ}$ ($c = 3,5, \text{Methanol}$).

$C_8H_{13}NO_5$. Ber. C 47,29, H 6,45, N 6,83.
Gef. C 47,31, H 6,62, N 6,85.

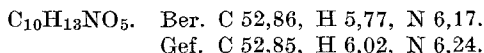
anti-1,2-Isopropyliden-D-ribopentodialdofuranose-oxim (4b)

Unter gleichen Bedingungen wie vorstehend wird aus 1,2-Isopropyliden-D-ribopentodialdofuranose⁸ **4b** erhalten. Ausb. 95% d. Th., Schmp. $168-169^{\circ}$ (aus Isopropylalkohol), $[\alpha]_D^{20} = -0,5^{\circ}$ ($c = 1, \text{Methanol}$).

$C_8H_{13}NO_5$. Ber. C 47,29, H 6,45, N 6,83.
Gef. C 47,28, H 6,54, N 6,76.

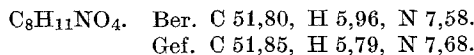
1,2-Isopropyliden-3-O-acetyl-D-xylurononitril (3c)

a) 1,5 g **2c** in 6 ml Pyridin wurden bei 0° mit 3 ml Benzolsulfochlorid versetzt und 3 Tage bei Zimmertemp. aufbewahrt. Nach sehr langsamer Hydrolyse mit 20 ml Eiswasser wird ein Sirup erhalten, welcher beim Digerieren mit frischem Wasser kristallisiert. 1,1 g (**3c**) (79% d. Th.), Schmp. (aus Cyclohexan/Petroläther) 56°, $[\alpha]_D^{20} = +7,4^\circ$ ($c = 4$, CHCl_3).

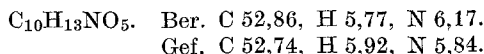


b) 8 g (0,043 Mol) **4a** werden in einem Gemisch von je 15 ml Ac_2O und Pyridin 10 Tage bei Zimmertemp. gehalten, im Vak. eingengt und unter Rühren in 50 ml Eiswasser eingetroppt. 7 g Sirup, welcher beim Digerieren mit Eiswasser kristallisiert. Ausb. nach Reinigung 5,5 g (62% d. Th.).

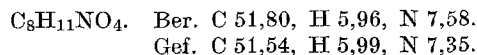
Durch 1stdg. Reaktion von 3,6 g (0,015 Mol) **3c** in 70 ml Tetrahydrofuran und 2,3 g tert. Butylalkohol mit 0,86 g (0,0075 Mol) Na-tert. Butylat bei Zimmertemp. entstanden nach Entionisierung mit Amberlite IR 120 (H^+) und Eindampfen 2,6 g (72,5%) 1,2-Isopropyliden- α -D-xylurononitril (**3a**), Schmp. 86° (aus Essigester/Cyclohexan).

*1,2-Isopropyliden-3-O-acetyl-D-riburononitril (3d)*

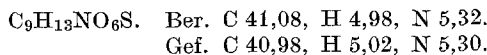
Durch Dehydratisierung von **4b** (analog **3c**) wurde **3d** (80% d. Th.) erhalten; Schmp. 92—93° (aus Äther/Petroläther), $[\alpha]_D^{20} = +127,2^\circ$ ($c = 4$, Methanol).



Seine Entacylierung zu **3b** erfolgte in einer Ausbeute von 80% durch 12stdg. Reaktion mit NH_3 -gesättigtem Methanol bei 4°, Abdampfen und Umkristallisation aus Essigester/Cyclohexan. Schmp. 81°, $[\alpha]_D^{20} = +52,1^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3).

*1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-D-xylurononitril (3e)*

Eine Lösung von 2,5 g **4a** in 15 ml absol. Pyridin und 4 ml Mesylchlorid bewahrte man 24 Stdn. bei 20° und anschließend 24 Stdn. im Kühlschrank auf. Nach langsamer Hydrolyse mit 60 ml Eiswasser, Filtration und Reinigung aus Methanol wurden 2,05 g (63% d. Th.) **3e**, Schmp. 161°, erhalten; $[\alpha]_D^{20} = -7,5^\circ$ ($c = 4$, CHCl_3).

*1,2-Isopropyliden-3-O-mesyl-D-riburononitril (3f)*

Aus **4b** wurde unter gleichen Bedingungen wie vorstehend **3f** (Ausb. 75% d. Th., Schmp. 122°) erhalten.

1,2-Isopropyliden-D-xyluronamidiniumacetat (7)

1,5 g (0,0074 Mol) eines Gemisches der Verbindung **4 a** und **5** wurden in 4 ml Ac_2O , 1,5 ml Pyridin und 0,5 g wasserfr. Natriumacetat 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt, mit Eiswasser hydrolysiert und mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Das Chromatogramm zeigt die Anwesenheit von **3 c** und **6**. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und 12stdg. Reaktion des Gemisches mit 5 ml NH_3 -gesätt. Methanol zeigt das Chromatogramm in Essigester/Benzol Verbindung **7** (am Start) neben großen Mengen **3 a**. Nach Einengen und Zugabe eines Gemisches aus Essigester/Diisopropyläther erhält man 0,3 g (15,5% d. Th.) **7**, Schmp. (aus Methanol) 193° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -62^\circ$ ($c = 2$ in H_2O).

$C_{10}H_{18}N_2O_6$. Ber. C 45,80, H 6,92, N 10,68.
Gef. C 45,93, H 6,91, N 10,53.

Bei der Acetylierung von **7** in Pyridin/ Ac_2O über 24 Stdn. und Aufarbeitung durch mehrmaliges Abdampfen mit Wasser entsteht in guter Ausbeute **2 c**, Schmp. 248° (Zers.). Mischschmelzpunkt mit authent. Material zeigt keine Depression.

Methyl-2-benzoylamino-2-desoxy- β -D-xylo-pentodialdo-furanosidoxim (8)

Zu einer Lösung von 3 g (0,01 Mol) Methyl-2-benzoylamino-2-desoxy- β -D-glucofuranosid in einem Gemisch von je 10 ml H_2O und Methanol gab man 2,36 g (0,011 Mol) $NaJO_4$ im Verlaufe von 30 Min. Nach weiteren 30 Min. wurde mit 20 ml Äthanol verdünnt, gekühlt, filtriert und mit absol. Äthanol wiederholt im Vak. zur Trockne verdampft. Dann fügte man eine Lösung von 0,015 Mol Hydroxylamin in 30 ml absol. Äthanol hinzu, hielt 3 Tage bei Zimmertemp., engte auf ein kleines Volumen ein und filtrierte (nach Kühlung). Nach Waschen mit Äthanol und Umkristallisation aus Essigester wurden 1 g (36% d. Th.) **8**, Schmp. 167° , erhalten. $[\alpha]_D^{22} = -5^\circ$ ($c = 3$, Methanol).

$C_{13}H_{16}N_2O_5$. Ber. C 55,75, H 5,75, N 9,99.
Gef. C 55,62, H 5,82, N 9,98.

Literatur

- ¹ Aus den Dissertationen *H. W. Oberwalder* (1970) und *E. Wildschek* (1967), Technische Hochschule in Graz.
- ² a) *H. Weidmann, D. Wewerka* und *N. Wolf*, *Mh. Chem.* **99**, 509 (1968) und dort angegebene Literatur; b) *H. Weidmann, E. Stieger* und *H. Schwarz*, *ibid.* **101**, 871 (1970); c) *H. Weidmann, K. Dax* und *D. Wewerka*, *ibid.* **101**, 1831 (1970).
- ³ *O. Th. Schmidt*, *Methods in Carbohydrate Chem.* II, S. 318. New York—London: Acad. Press. 1963.
- ⁴ *O. Theander*, *Acta chem. scand.* **18**, 2209 (1964).
- ⁵ *H. Ohle* und *H. Erlbach*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **62**, 2758 (1929).
- ⁶ *St. Konstas, I. Photaki* und *L. Zervas*, *Chem. Ber.* **92**, 1288 (1959).
- ⁷ *M. L. Wolfrom* und *G. H. S. Thomas*, *Methods in Carbohydrate Chem.* II, S. 33 (1963).
- ⁸ *H. Hogenkamp*, *Carbohydr. Res.* **3**, 239 (1966).
- ⁹ *V. Deulofeu*, *Adv. Carbohydr. Chem.* **4**, 119 (1949).
- ¹⁰ *H. Weidmann* und *H. K. Zimmerman, jr.*, *Ann. Chem.* **684**, 226 (1965).