

# Herstellung des Methyl-3,6-dideoxy-3-(L-glyceroylamido)- $\alpha$ -D-glucofuranosids

I. JEŽO und J. ZEMEK

*Chemisches Institut der Slowakischen Akademie der Wissenschaften,  
Zentrum für chemische Forschung, CS-842 38 Bratislava*

Eingegangen am 29. März 1982

Es wird die Herstellung der obenerwähnten Verbindung durch die Reaktion des Methyl-3-amino-3,6-dideoxy- $\alpha$ -D-glucofuranosids mit L-Glycerinsäuremethylester sowie die antibakterielle Aktivität des gewonnenen Produkts beschrieben.

The preparation of the above compound by the reaction of methyl 3-amino-3,6-dideoxy- $\alpha$ -D-glucofuranoside with methyl L-glycerate and the antibacterial activity of the obtained product are described.

Описывается метод приготовления вышеприведенного соединения реакцией метил-3-амино-3,6-дидезокси- $\alpha$ -D-глюкопиранозиды с метиловым L-глицераном, как и antibakterialnaya aktivnost' полученного продукта.

Aus einem antigenen Polysaccharid, anwesenden in *Eubacterium saburneum* (Stamm V5) isolierten und identifizierten japanische Autoren [1] 3,6-Dideoxy-3-(L-glyceroylamido)-D-glucofuranose (*III*). Im Rahmen des Studiums über die Beziehungen zwischen chemischer Struktur einiger Aminoderivate der Sacchariden und ihrer antibakteriellen Aktivität [2] widmeten wir unsere Aufmerksamkeit der Herstellung, bisher in Fachliteratur unbeschriebenem Methyl-3,6-dideoxy-3-(L-glyceroylamido)- $\alpha$ -D-glucofuranosid, d. h. einer Substanz, die mit der obenerwähnten Verbindung verwandt ist.

Die Synthese der gewünschten Verbindung haben wir durch Reaktion des Methyl-3-amino-3,6-dideoxy- $\alpha$ -D-glucofuranosids (*I*) mit L-Glycerinsäuremethylester (*II*) bei erhöhter Temperatur durchgeführt.

Die antibakterielle Wirkung von *III* haben wir mittels seiner Fähigkeit das Bakterienwachstum im Kultivierungsmedium zu inhibieren, verfolgt. Gleichzeitig haben wir diese Wirkung mit dergleicher Aktivität des Methyl-4-O-(2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-3-acetamido-3-deoxy- $\beta$ -D-glucofuranosids [3], d. h. einer von 3-Amino-3-deoxy-D-glucofuranose abgeleiteten Substanz, vergleicht.

Die erhöhte Sensitivität der grampositiven Bakterien gegen A—C (Tabelle 1), vor allem aber gegen A erklären wir als Folge einer Interferenz der erwähnten Substanzen mit der Biosynthese der Teichinsäuren. Die Inhibition der Biosynthese von Membran-Teichinsäuren mit erwähnten Substanzen unterbindet sichtlich die Vervollständigung der Membranenkomponenten, resp. der Zellenwände. Ob sich unter gegebenen Umständen charakteristischer Antigen, welcher für den Serotyp verantwortlich ist (z. B. bei Staphylokokken) entwickeln kann, wird Gegenstand späterer Forschung sein. Trotzdem vermuten wir, daß der Wirkungsmechanismus der geprüften Substanzen funktional der Penicillinen- und Cephalosporinenwirkung ähnlich sein wird, was vorläufig die erhöhte Lysegeschwindigkeit der grampositiven Bakterienzellen, die der Wirkung von A—C unterworfen waren, bestätigt.

### Experimenteller Teil

#### *Methyl-3-amino-3,6-dideoxy- $\alpha$ -D-glucofuranosid (I)*

Aus Methyl- $\alpha$ -D-rhamnopyranosid [4] kann man nach in [5] angeführten Verfahren das gewünschte Produkt (26 %) mit Schmp. 175—176°C (Äthanol);  $[\alpha]_D^{24} = +144^\circ$  (c 1, H<sub>2</sub>O);  $R_F$  0,56 (Whatman I; Elution: n-BuOH + EtOH + H<sub>2</sub>O 5:1:4 V/V; Detektion: HIO<sub>4</sub> + Benzidin) gewinnen.

Literatur [6] gibt Schmp. 175—177°C;  $[\alpha]_D^{20} = +148^\circ$  (H<sub>2</sub>O) an.

#### *L-Glycerinsäuremethylester (II)*

Aus L-Glyceraldehyd [7] gewinnt man nach in [8] angeführten Verfahren das gewünschte Produkt (65,0 %) mit  $Kp_{-13,3 Pa} = 87^\circ C$ ;  $[\alpha]_D^{23} = -10^\circ$  (c 10, MeOH);  $n_D^{25} = 1,4241$ .

Für C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (120,10) berechnet: 40,00 % C, 6,71 % H; gefunden 40,07 % C, 6,83 % H.

L-Glycerinsäure Ca-Salz:  $[\alpha]_D^{25} = -14,2^\circ$  (c 1, H<sub>2</sub>O).

Literatur [9] gibt für Ca-Salz  $[\alpha]_D^{25} = -14,6^\circ$  (H<sub>2</sub>O) an.

#### *Methyl-3,6-dideoxy-3-(L-glyceroylamido)- $\alpha$ -D-glucofuranosid (III)*

Ein Gemisch von 0,18 g I, 0,5 ml II und 0,5 ml Äthanol wird 10 h auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abkühlung wird in die Lösung Äther bis zur Trübung (ca. 6 ml) hinzugefügt, der unlösliche Anteil abdekantiert, dann in minimaler Menge Methanols aufgelöst und nach Zugabe von Äther und Petroläther läßt man sie 24 h bei Raumtemperatur stehen. Nach Abdekantieren wird der unlösliche Anteil im Vakuum (50°C) getrocknet und dann das gewonnene Produkt durch Umfällen der Acetonlösung mit Petroläther gereinigt. Das hygroskopisch-amorphe Produkt (0,24 g; 89,0 %) (Schmp. ~142—150°C) hat  $[\alpha]_D^{21} = +53,2^\circ$  (c 1, H<sub>2</sub>O); IR:  $\nu_{max}^{KBr}$  820 ( $\alpha$ -Glycosid), 925, 950 (CH<sub>3</sub>), 1050 (HO—), 1120, 1220

(Acetal), 1385, 1450 (CH<sub>3</sub>), 1540, 1645 (Amid), 1735 (CO), 2920 (CH—), 3400 (Amid) cm<sup>-1</sup>;  $R_F$  0,51 (siehe ad I); <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (in p.p.m.) 99,9 (C-1), 70,8 (C-2), 55,3 (C-3), 69,1 (C-4), 72,9 (C-5), 63,5 (C-6), 175,4 (C'-1; CO, Amid), 73,8 (C'-2), 64,4 (C'3), 56,3 (CH<sub>3</sub>O—). (Chemische Verschiebungen ( $\delta$ -Werte) sind auf Me<sub>4</sub>Si als inneren Standard bezogen.)

Für C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub> (265,26) berechnet: 45,28% C, 7,22% H, 5,28% N; gefunden: 45,35% C, 7,31% H, 5,24% N.

<sup>13</sup>C-NMR-Werte sind im Einklang mit Angaben in [1].

### Bestimmung der antibakteriellen Wirkungen

Die Inhibition des Bakterienwachstums wurde im Na-Thioglycolat (+ 2% D-Glucose) Kultivierungsmedium (Imuna VEB, Šarišské Michalany) verfolgt. Als Inokulum benützte

Tabelle 1

Die minimalen Inhibitionskonzentrationen ( $\mu$ g/ml), bei denen sich das Wachstum der gebrauchten Mikroorganismen vollständig inhibiert

Stamm	A	B	C	D Standard
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				}
I	{ >3000		{ >3000	
II				
III				
<i>Staphylococcus aureus</i>				
I	46	3000	1500	
II	93	3000	>3000	
III	93		1500	
<i>Staphylococcus hyicus</i>	93	>3000	1500	
<i>Escherichia coli</i>	1500	>3000	>3000	
<i>Micrococcus luteus</i>	46	750	750	
<i>Bacillus licheniformis</i>	186	750	750	
<i>Lactobacillus plantarum</i> CCM 1904		375		
<i>Lactobacillus viridescens</i> CCM 56		375		

A — Methyl-3,6-dideoxy-3-(L-glyceroylamido)- $\alpha$ -D-glucopyranosid (III).

B — Methyl-4-O-(2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-galactopyranosyl)-3-acetamido-3-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosid (Schmp. 184—185°C (MeOH + Et<sub>2</sub>O); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 16,6° (c 1, CHCl<sub>3</sub>)) [3].

C — Methyl-3-amino-3,6-dideoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid (I).

D — N-Acetyl-D-glucosamin [10].

man 24 h. Bakterienkulturen aus Agarnährboden, vermehrt in flüssigem Nährboden durch 4 h Schütteln bei 37°C. Das Inokulum (20 µl) wurde zum Kultivierungsboden (2 ml), der die Versuchs- oder Standardverbindungen in wäßrigen Lösungen enthält, zugefügt.

Das Wachstum der Bakterien (Tabelle 1) wurde einerseits nephelometrisch, andererseits durch Zellenrechnen in Bürkerkammerchen verfolgt.

*Wir danken O. Juríková, K. Paule und B. Leščáková für die Durchführung der Elementaranalysen, G. Košický für die optische Messungen, R. Justhová für die Registrierung der IR-Spektren und Ing. J. Alföldi für die Registrierung der NMR-Spektren.*

*Den Stamm von Staphylococcus hyicus (isoliert aus Schweinen) hat uns liebenswürdig Dr. V. Hájek (Medizinische Fakultät der Palacký-Universität Olomouc), die Stämme von Escherichia coli, Micrococcus luteus, Bacillus licheniformis, Lactobacillus plantarum CCM 1904 und Lactobacillus viridescens CCM 56 wieder die Tschechoslowakische Mikroorganismensammlung, Brno zur Verfügung gestellt. Die Stämme von Pseudomonas aeruginosa und Staphylococcus aureus waren aus klinischem Material (P.a. I — Patient: coma; P.a. II — Gangrän; P.a. III — Sepsis; S.a. I—III — Meningitis) isoliert und waren gegen Grundantibiotika resistent.*

### Literatur

1. Kondo, W., Nakazawa, F. und Ito, T., *Carbohydr. Res.* 83, 129 (1980).
2. Ježo, I. und Zemek, J., *Chem. Zvesti* 33, 533 (1979).
3. Ježo, I. und Zemek, J., nicht publiziert.
4. Haskins, W. T., Hann, R. M. und Hudson, C. S., *J. Amer. Chem. Soc.* 68, 628 (1946).
5. Richardson, A. C. und McLauchlan, K. A., *J. Chem. Soc.* 1962, 2499.
6. Richardson, A. C., *J. Chem. Soc.* 1962, 2758.
7. Perlin, A. S. und Brice, C., *Can. J. Chem.* 34, 541 (1956).
8. Baer, A., Grosheintz, J. M. und Fischer, H. O. L., *J. Amer. Chem. Soc.* 61, 2609 (1939).
9. Budavari, S., Stroumčós, L. Y. und Fertig, M. N., *The Merck Index*, 9th Ed., p. 581. Merck and Co., Rahway, New York 1976.
10. Inouye, Y., Onodera, K., Kitaoka, S. und Hirano, S., *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 4722 (1956).

Übersetzt von I. Ježo