

Wolfgang Meyer zu Reckendorf

Eliminierungsreaktionen eines Pyranose-Enolacetates *)

Ein Pyranose-aminoreduktion

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 20. März 1970)



Das α -Azido-keton **1** geht leicht direkt oder über das Enolacetat **2** in das vinyloge Säureamid **4** über, aus dem mit Säure **8** entsteht. **4** und **8** zeigen die typischen Reaktionen von Reduktionen. Bei der Reduktion gibt **8** ausschließlich Derivate der 2-Amino-2-desoxy-D-allose.

Elimination Reactions of a Pyranose Enolacetate *)

A Pyranose Amino Reductone

The α -azidoketone **1** is easily transformed either directly or *via* the enolacetate **2** into the vinylogous amide **4** which on acid treatment yields **8**. **4** and **8** show the typical reactions of reductones. On reduction **8** yields derivatives of 2-amino-2-deoxy-D-allose only.



Beim Umkristallisieren des als Zwischenprodukt interessanten α -Keto-azids **1**¹⁾ aus Äthanol bemerkten wir eine Gasentwicklung. Dieser Beobachtung sind wir nachgegangen.

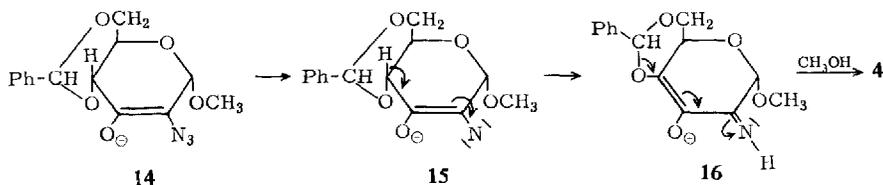
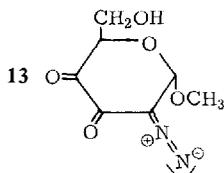
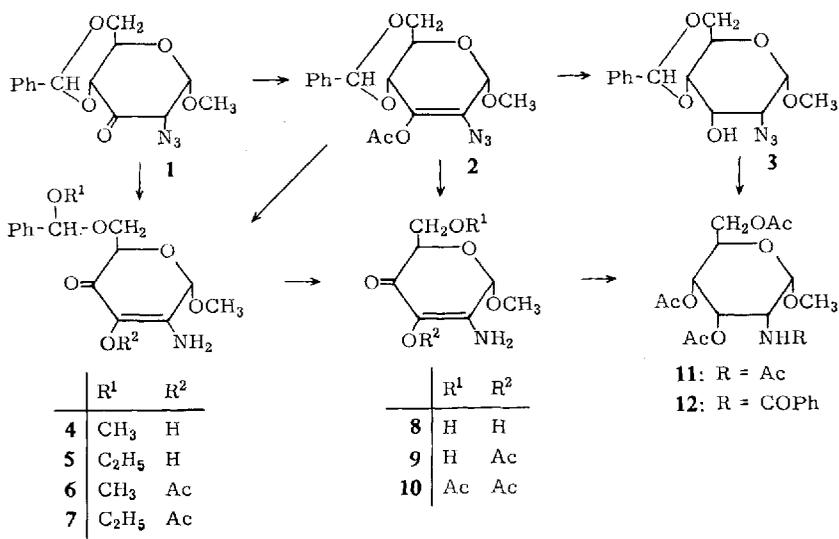
Erhitzt man eine äthanolische Lösung von **1**, so ist nach ungefähr 3 Stdn. kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt die Bildung einer Reihe von Produkten, von denen die Hauptkomponente präparativ in Form eines unbeständigen Schaumes isoliert wurde. Eine nach spektroskopischen Untersuchungen sehr ähnliche Verbindung erhielten wir anschließend auf einem wesentlich ergiebigeren Weg.

Wie wir bereits früher beschrieben haben²⁾, lassen sich Ringketone der Zuckerreihe leicht in ihre Enolacetate überführen. **1** gab bei der Acetylierung das Enolacetat **2**, dessen Konstitution aus dem NMR-Spektrum folgt (s. exp. Teil). Reduktion mit NaBH_4 lieferte das bereits bekannte¹⁾ Azid **3**, das auch aus **1** direkt erhältlich ist. Beim Eintragen von **2** in starkes Alkali trat eine heftige Stickstoffentwicklung ein; die Umsetzung war in wenigen Sekunden beendet. Nach Entfernen des Alkalis mit gründlich neutral gewaschenem Kationenaustauscher und präparativer Schichtchromatographie erhielten wir das Produkt als bläulich gefärbten Schaum, der

*) Vorläufige Mittel.: *W. Meyer zu Reckendorf*, *Naturwissenschaften* **56**, 328 (1969).

¹⁾ *Y. Ali* und *A. C. Richardson*, *Carbohydrate Res.* **5**, 441 (1967).

²⁾ *W. Meyer zu Reckendorf*, *Angew. Chem.* **79**, 151 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* **6**, 107 (1967); *W. Meyer zu Reckendorf* und *J. Feldkamp*, *Chem. Ber.* **101**, 2289 (1968); *W. Meyer zu Reckendorf*, *ebenda* **102**, 1071 (1969).



dünnschichtchromatographisch rein und luftempfindlich war. Seine Lösungen gaben eine starke, blauviolette Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Nach Acetylierung dieses Produktes wie auch der oben beschriebenen durch Erhitzen in Äthanol direkt aus **1** erhaltenen Verbindung, die im Dünnschichtchromatogramm unterschiedliche R_f -Werte zeigten, erhielten wir farblose Sirupe, aus deren Chloroformlösungen langsam identische Produkte kristallisierten.

Schon Spuren von Säure, z. B. auch freie Säure enthaltender Ionenaustauscher, wandelten die beiden Primärprodukte in eine neue Verbindung um, die ausgezeichnet kristallisierte. Die Konstitution dieses Sekundärproduktes ergibt sich aus folgenden Beobachtungen: Wie auch die Primärprodukte zeigt es eine intensive, blauviolette Eisen(III)-chlorid-Reaktion, die das Vorliegen eines Enols wahrscheinlich macht. Nach dem UV-Spektrum (λ_{max} 314 nm, $\lg \epsilon$ 4.24) kann eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung vorliegen. Das IR-Spektrum zeigt neben OH und NH₂ eine C=C-Doppel-

bindung bei 5.98 μ und eine primäre Amidgruppe bei 6.30 und 6.42 μ . Das NMR-Spektrum (100 MHz, DMSO- d_6 , δ in ppm) zeigt folgende Protonen: 1 enolisches OH (7.38), NH₂ (6.20), 1-H (5.13, Singulett), 1 primäres OH (4.55; $J = 5.5$; 6.4 Hz; Triplett), 5-H (4.19; $J = 3.25$; 5.2 Hz; Quartett), 2 6-H (3.74; Multipllett), 1 OCH₃ (3.41). Diese Daten, vor allem auch die Abwesenheit von Protonen an den C-Atomen 2, 3 und 4, machen das Vorliegen des vinylogen Säureamids **8** wahrscheinlich, eines in der Zuckerchemie bisher nicht bekannten Systems. Die Ringgröße ist durch die angeführten Daten nicht bewiesen. Sie folgt aus den anschließend beschriebenen Reduktionsversuchen. Es ist jedoch schon jetzt möglich, Rückschlüsse auf die Konstitution der Primärprodukte zu ziehen. Das NMR-Spektrum der aus **2** erhaltenen Verbindung zeigt zusätzlich zu **8** 5 Phenylprotonen (δ 7.35 ppm), ein Benzylidenproton (5.47) und ein Methoxyl (3.24), das primäre Hydroxyl ist nicht anwesend. Die in **2** vorhandene Benzylidengruppe liegt demnach noch über das 6-Hydroxyl gebunden im Molekül vor. Sie hat eine teilweise Umacetalisierung mit Methanol erfahren. Für dieses Primärprodukt ergibt sich daraus die Konstitutionsformel **4**, für das Acetylderivat (1 CH₃CO bei δ 2.19 ppm) die Formel **6**. Das ursprünglich aus der Mutterlauge von **1** erhaltene Produkt ist das **4** entsprechende Äthylderivat **5** (CH₃ bei δ 1.25 ppm, Triplett), das durch Einbau von Äthanol entsteht. Sein Acetat **7** wie auch das Acetat **6** verlieren in Lösung die Benzylidengruppe spontan und ergeben beide das Monoacetat **9**. Säurekatalysierte Umacetalisierung liefert aus **4** das Sekundärprodukt **8**. Das dabei entstehende Benzaldehyd-dimethylacetal wurde isoliert und NMR-spektroskopisch identifiziert.

Fast alle untersuchten Reaktionen mit **8** verliefen sehr uneinheitlich. Alkalische und saure Verseifung führten zu einer Vielzahl von Produkten. Mit Diazomethan trat keine Reaktion ein, erst nach Zugabe von BF₃ bildeten sich langsam mehrere Produkte. Versuche zur Desaminierung mit salpetriger Säure schlugen ebenfalls fehl. In geringer Menge wurde eine unbeständige, sirupöse, gelbe Substanz isoliert, die auf Grund ihres IR-Spektrums ($=N_2$: 4.73 μ ; CO: 5.74; 6.10) das Diazoketon **13** sein könnte.

Einen erstaunlich einheitlichen Verlauf jedoch nahmen Reduktionsversuche mit **8**. Sowohl NaBH₄ und Natriumamalgam wie auch H₂/PtO₂ in Methanol oder Eisessig reduzierten **8** zum Methyl- α -D-pyranosid der 2-Amino-2-desoxy-D-allose, das durch Peracetylierung zu **11**³⁾ bzw. N-Benzoylierung und Acetylierung zu **12** charakterisiert wurde. Beide Derivate wurden auch aus **3** dargestellt. **12** kristallisierte nach längerer Zeit spontan, chromatographisch abgetrennte Nebenprodukte erwiesen sich als die 3-Hydroxy- und 3.4-Dihydroxy-Verbindung. **11** kristallisierte erst nach Animpfen mit einer authentischen Probe⁴⁾. In keinem Falle wurden Reduktionsprodukte mit einer anderen Konfiguration entdeckt. Da eine Änderung der Ringgröße bei der Reduktion unwahrscheinlich ist, betrachten wir die Konstitution von **8** als gesichert. Die Entstehung aus dem Enolacetat **2** läßt sich dann wie folgt deuten:

Das aus dem Vinylazid **14** durch Verlust von N₂ entstehende **15** kann sich infolge der Anwesenheit der Doppelbindung nicht durch Umlagerung stabilisieren. Durch

³⁾ R. W. Jeanloz, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2591 (1957).

⁴⁾ Herrn Dr. R. W. Jeanloz, Boston, danke ich für die Vergleichsprobe.

eine Elektronen- und Protonenverschiebung in der gezeichneten Weise zu **16** und Substitution an der Benzylidengruppe durch das Lösungsmittel entstehen die vinylogenen Säureamide **4** bzw. **5**. Der Oxydationszustand des Moleküls bleibt dabei erhalten.

Verbindungen des Typs **8** waren in der Zuckerreihe bisher unbekannt. **8** zeigt die charakteristischen Eigenschaften eines Reduktions⁵⁾, wie z. B. die bereits erwähnte Blauviolett-färbung mit Eisen(III)-chlorid. Es reagiert mit Fehlingscher Lösung bereits bei 35°, entfärbt Tillmans Reagenz und läßt sich jodometrisch quantitativ bestimmen. Die Reaktionen des mit Jod entstehenden Dehydrierungsproduktes werden in der folgenden Arbeit beschrieben⁶⁾.

Herrn Dr. J. C. Jochims, Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, danke ich herzlich für Aufnahme und Interpretation der 100-MHz-NMR-Spektren. Dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Methyl-3-O-acetyl-2-azido-4.6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-erythro-2-hexenopyranosid (2): 8.0 g Ketoazid **1** werden in 80 ccm Pyridin und 40 ccm Acetanhydrid 16 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Die Lösung wird z. T. eingedampft und Eis zugegeben. Das Produkt kristallisiert aus und wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 9.1 g (100%); Schmp. 98.5–99.5°; $[\alpha]_D^{20}$: +174.5° ($c = 1$; CHCl₃).

NMR (100 MHz; CDCl₃; δ in ppm): CH₃CO 2.16; CH₃O 3.47; 6-H 3.80; 5-H 4.04; 6'-H, 4.27; 4-H 4.57; 1-H 4.96; Benzyliden-CH 5.48; Phenyl \sim 7.3. $J_{1,4} = 0.85$, $J_{4,5} = 8.3$, $J_{6,6'} = 8.9$ Hz.

C₁₆H₁₇N₃O₆ (347.3) Ber. C 55.33 H 4.93 N 12.10 Gef. C 55.56 H 5.09 N 11.85

Methyl-2-azido-4.6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-allopyranosid (3): 0.20 g **2** werden in 10 ccm Methanol mit 0.1 g NaBH₄ versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird eingedampft, der Rückstand zwischen Wasser und Chloroform verteilt, die Chloroformphase eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.12 g (68%); Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Probe¹⁾ 116–117°; $[\alpha]_D^{20}$: +140° ($c = 1$; CHCl₃) (Lit.¹⁾; Schmp. 117.5–118.5°; $[\alpha]_D^{25}$: +139.2°; $c = 0.53$; CHCl₃).

Methyl-3-O-acetyl-2-amino-2-desoxy- α -D-glycero-2-hexenopyranosid-4-ulose (9): 10 g Enolacetat **2** werden vorsichtig in 40 ccm 1 n Natriummethylat-Lösung in Methanol eingetragen. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung neutralisiert man mit völlig säurefrei gewaschenem Kationenaustauscher (Amberlite IR 120 H⁺) und dampft zum Sirup ein. Ein Teil dieses Rohproduktes wird mit Acetanhydrid in Pyridin (4 Stdn. Raumtemp.) acetyliert, die Lösung eingedampft und das Produkt schichtchromatographisch (Kieselgel PF₂₅₄, Fließmittel CHCl₃/10% Methanol) gereinigt. Aus der Chloroformlösung des so erhaltenen farblosen Sirups scheidet sich nach einigen Tagen das Produkt kristallin aus. Es kann aus Äthanol/Äther/Petroläther umkristallisiert werden. Schmp. 164–166°; $[\alpha]_D^{20}$: +20° ($c = 1$; Methanol; mit abnehmender Wellenlänge stark fallend).

C₉H₁₃NO₆ (231.2) Ber. C 46.75 H 5.67 N 6.06 Gef. C 46.86 H 5.79 N 5.78

Weitere 2.0 g des Rohproduktes werden schichtchromatographisch (Kieselgel PF₂₅₄; Chloroform/10% Methanol) gereinigt und ergeben 1.4 g eines dünn-schichtchromatographisch reinen, blaugrauen Schaumes, der die *Methyl-2-amino-2-desoxy-6-O-(α -methoxy-benzyl)-*

⁵⁾ S. z. B. H. v. Euler und B. Eistert, Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate, Enke-Verlag, Stuttgart 1957.

⁶⁾ W. Meyer zu Reckendorf, Chem. Ber. **103**, 2424 (1970), nachstehend.

α-D-glycero-2-hexenopyranosid-4-ulose (**4**) darstellt (NMR s. o.). An der Luft ist **4** nicht haltbar (zunehmende Verfärbung). Beim Ansäuern der methanolischen Lösung entsteht daraus **8**. Das entsprechende *Äthylderivat* (**5**) erhält man analog durch Chromatographie der *äthanolischen* Mutterlauge von **1**.

Methyl-2-amino-2-desoxy-α-D-glycero-2-hexenopyranosid-4-ulose (**8**): 20.0 g *Enolacetat 2* werden, wie voranstehend beschrieben, mit *Alkali* umgesetzt. Die Lösung wird mit schwach saurem *Amberlite IR 120 H⁺* neutralisiert. Dabei tritt ein intensiver Geruch nach *Benzaldehyd* und *Benzaldehyd-dimethylacetal* auf (schichtchromatographisch isolierbar; Fließmittel Chloroform. NMR (reine Flüssigkeit; δ in ppm): Phenyl 6.5–6.9; CH 4.82; 2 OCH₃ 2.72). Das Produkt kristallisiert beim Eindampfen der Lösung und wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 6.2 g (57%); Schmp. 167–169°; [α]_D²⁰: –28.5° (c = 1; Methanol; mit abnehmender Wellenlänge stark fallend, ab 350 nm nicht mehr meßbar).

C₇H₁₁NO₅ (189.2) Ber. C 44.44 H 5.86 N 7.41 Gef. C 44.64 H 5.97 N 7.68

3,6-Di-O-acetyl-Derivat (**10**): Schmp. 166–167°; [α]_D²⁰: ±0° (c = 1; Methanol; mit abnehmender Wellenlänge stark fallend).

C₁₁H₁₅NO₇ (273.2) Ber. C 48.25 H 5.53 N 5.13 Gef. C 48.28 H 5.53 N 5.08

Versuch zur Desaminierung von 8: 100 mg **8** werden in 5 ccm wäbr. Methanol mit 30 mg NaNO₂ und einigen Tropfen konz. HCl versetzt. Nach dem Dünnschichtchromatogramm (Chloroform/20% Methanol) ist ein Hauptprodukt entstanden, das schichtchromatographisch isoliert wird. Man erhält ca. 25 mg einer unbeständigen, gelben Substanz, bei der es sich um das Diazoketon **13** handeln könnte (s. o.).

Reduktion von 8 zu Derivaten des Methyl-2-amino-2-desoxy-α-D-allopyranosids

- 300 mg **8** werden mit 150 mg PtO₂ in 20 ccm Methanol 5 Stdn. hydriert.
- 200 mg **8** werden in 20 ccm Methanol mit 20 g *Natriumamalgam* (2.5proz.) 30 Min. intensiv gerührt.
- 2.0 g **8** werden in 20 ccm Methanol und 1 ccm Wasser portionsweise mit 1.8 g *NaBH₄* versetzt.

Methyl-2-acetamino-3.4.6-tri-O-acetyl-2-desoxy-α-D-allopyranosid (**11**)

a) *Authentische Probe*: 300 mg *Methyl-2-azido-4.6-O-benzyliden-2-desoxy-α-D-allopyranosid* (**3**)¹ werden 1 Stde. im H₂-Strom mit 150 mg *Palladium/Kohle* (10proz.) hydriert. Die Lösung wird filtriert, mit 1 ccm *Acetanhydrid* versetzt, eingedampft, der Rückstand in 10 ccm 80proz. Essigsäure 30 Min. auf 90° erwärmt, wieder eingedampft und mit *Acetanhydrid* in *Pyridin* acetyliert. Der Rohsirup wird schichtchromatographisch gereinigt (Kieselgel PF₂₅₄, CHCl₃/2.5% Methanol). Das Produkt kristallisiert nach Animpfen mit einer authentischen Probe^{3,4} und wird aus Aceton/Äther/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 107–108°; [α]_D²⁰: +67.5° (c = 1; CHCl₃) (Lit.³): Schmp. 107–109°; [α]_D²⁴: +68°, c = 2.21; CHCl₃).

b) *Aus einem der obigen Reduktionsansätze*: Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand mit *Acetanhydrid* in *Pyridin* acetyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung und schichtchromatographischen Reinigung erhält man aus 1.0 g **8** 0.90 g (47%) sirupöses Produkt, das nach dem Animpfen kristallisiert. Es ist völlig identisch mit dem unter a) beschriebenen Präparat.

Methyl-3.4.6-tri-O-acetyl-2-benzamino-2-desoxy-α-D-allopyranosid (**12**)

a) *Authentische Probe*: Die Darstellung erfolgt, wie für **11** unter a) beschrieben, nur unter Verwendung von *Benzoessäureanhydrid* bei der *N*-Acylierung. Das Produkt kristallisiert spontan und wird aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 126–127°; [α]_D²⁰: +90.0° (c = 1; CHCl₃).

C₂₀H₂₅NO₉ (423.4) Ber. C 56.73 H 5.95 N 3.31 Gef. C 56.61 H 6.01 N 3.40

b) *Aus einem der Reduktionsansätze*: Die Lösung wird mit einem geringen Überschuß an *Benzoessäureanhydrid* versetzt, eingedampft und der Rückstand mit *Acetanhydrid* in *Pyridin* acetyliert. Nach der Aufarbeitung zeigt das Dünnschichtchromatogramm 3 Komponenten, die in diesem Fall infolge der Fluoreszenzlöschung durch die Benzoylgruppe schichtchromatographisch isoliert wurden (Kieselgel PF_{254} , $\text{CHCl}_3/3\%$ Methanol). Es handelt sich dabei um unvollständig acetylierte Derivate in wechselnden Mengenverhältnissen. Zucker anderer Konfiguration wurden nicht festgestellt.

Die obere Zone ist identisch mit **12**.

NMR (100 MHz; CDCl_3 ; δ in ppm): 3 CH_3CO 1.99, 2.10, 2.15; CH_3O 3.45; 5-H, 2 6-H \sim 4.25; 2-H 4.70; 1-H \sim 4.78; 4-H 5.04; 3-H 5.63; NH 6.46; Phenyl 7.4—7.8. $J_{2,3,4} = 3.3$ Hz.

Die mittlere Zone fällt als Sirup an. $[\alpha]_D^{20}$: $+88.0^\circ$ ($c = 0.5$; CHCl_3). Nach dem NMR-Spektrum (2 CH_3CO δ 2.11 ppm; OH 2.95) handelt es sich um die *3-Hydroxy-Verbindung*.

Die untere Zone fällt als Schaum an. $[\alpha]_D^{20}$: $+47.0^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3). Nach dem NMR-Spektrum (1 CH_3CO δ 2.10 ppm) handelt es sich um die *3,4-Dihydroxy-Verbindung*.

[103/70]