

Di- und Polyaminozucker, XXIII¹⁾

Eliminierungsvorgänge bei der Synthese der 2,3-Diamino-2,3-dideoxy-D-glucose

Wolfgang Meyer zu Reckendorf* und Helmut Hehenberger

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster,
Hittorfstr. 58–62, D-4400 Münster

Eingegangen am 13. Februar 1980

Di- and Polyamino Sugars, XXIII¹⁾

Elimination Reactions Accompanying the Synthesis of 2,3-Diamino-2,3-dideoxy-D-glucose

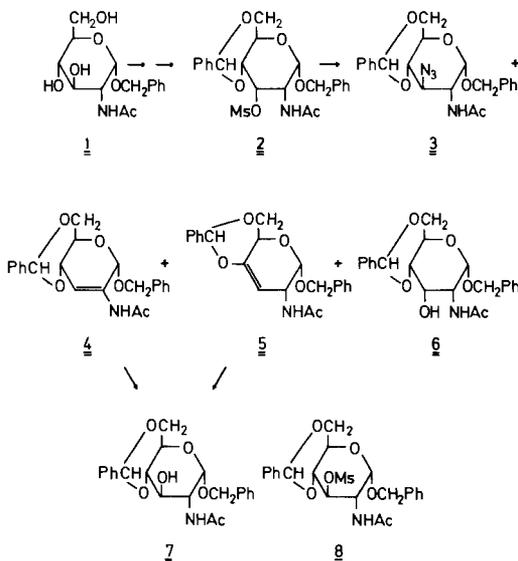
By-products of the synthesis of 2,3-diamino-2,3-dideoxy-D-glucose were found to be hex-2- and -3-enopyranosides (**4**, **5**). Structure proofs by spectroscopy were corroborated by hydroboration and direct elimination reactions.

Bei der mehrfachen Durchführung der von uns vor einiger Zeit beschriebenen²⁾ Synthese der 2,3-Diamino-2,3-dideoxy-D-glucose aus Benzyl-2-acetylamino-2-desoxy- α -D-glucopyranosid (**1**) erhielten wir nach einmaligem Umkristallisieren aus Ethanol das 3-Azid **3** aus dem *allo*-Mesylat **2** durchweg nur in Ausbeuten von 51–53%. Um den Grund dafür herauszufinden, wurde das bei der Umsetzung entstehende Produktgemisch näher untersucht.

Schichtchromatographische Auftrennung des Mutterlaugenrückstandes ergab drei Fraktionen, von denen eine anhand übereinstimmender Daten mit authentischem Material²⁾ als das Hydrolyseprodukt **6** identifiziert wurde. Die Hauptfraktionen enthielten noch Azid **3**, von dem sie durch schonende Hydrierung und erneute Chromatographie abgetrennt wurden. Sie erwiesen sich als die durch Eliminierung gebildeten Olefine **4** und **5**. Beide Verbindungen addierten rasch Brom, hatten nach den Massenspektren gleiche Molekülmassen (381) und wiesen in den IR-Spektren typische Olefinbanden (1675 bzw. 1690 cm^{-1}) auf. Im ¹H-NMR-Spektrum zeigte **4** ein olefinisches Proton als Singulett bei $\delta = 6.70$; ebenfalls als Singulett erschienen das NH (6.59) und das 1-H (5.07). Demgegenüber erschienen das vinyliche Proton in **5** bei $\delta = 5.14$ als Triplett^{3,4)} und das NH bei $\delta = 5.75$ als Dublett.

Der chemische Konstitutionsbeweis wurde durch Hydroborierung der beiden Olefine zum Alkohol **7** erbracht (Angriff des Diborans von der oberen, ungehinderten Seite). Die verhältnismäßig niedrigen Ausbeuten (35 bzw. 28%) entsprechen ähnlichen, literaturbekannteren^{5–8)} Versuchen. Der Materialverlust erklärt sich aus der Bildung von polareren Nebenprodukten, die wahrscheinlich durch Entbenzylidierung^{8–10)} entstanden und nicht isoliert wurden. Hydratisierungen von endocyclischen Doppelbindungen in Hexopyranosiden, die zudem eine Stickstoff-Funktion enthalten, waren bisher nicht bekannt.

Der überraschend hohe Anteil an Eliminierungsprodukten bei der Reaktion des Mesylates **2** mit Azid-Ionen veranlaßte uns, spezifische Eliminierungsreaktionen auf **2** anzuwenden. Zu keinem Erfolg führte die Anwendung von Kaliumhydroxid in Isopropylalkohol. Wegen einer Vielzahl von Produkten, die keine bevorzugte Olefinbildung erkennen ließen, wurde von einer genaueren



Analyse des Reaktionsgemisches abgesehen. Die Umsetzung von **2** mit Kalium-*tert*-butylat in *tert*-Butylalkohol lieferte jedoch die Olefine **4** und **5** in Ausbeuten von 77 bzw. 6%. Bei der Anwendung von 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) in dreifachem Überschuß wurde in den nachfolgenden Lösungsmitteln jeweils 7 h erhitzt. Die Reaktion in Dimethylsulfoxid¹¹⁾ lieferte nach chromatographischer Aufarbeitung die Isomeren **4** und **5** im Verhältnis 3:1 (Gesamtausbeute 48%). Überwiegend **4** (60%) erbrachte die Eliminierung in DMF/Wasser (9:1). **5** hatte sich nach dem dünnstichtchromatographischen Vergleich nur in untergeordneter Menge gebildet. Wurde ohne Wasserzusatz gearbeitet, so fiel das Ergebnis ähnlich aus. Bei den Umsetzungen mit Kalium-*tert*-butylat in *tert*-Butylalkohol und mit DBN in DMF/Wasser wurde außerdem das Ausgangsmaterial **2** in Ausbeuten von 4 bzw. 14% zurückerhalten. Nach den Chromatogrammen blieb es in geringer Menge auch bei den anderen Reaktionen unumgesetzt.

Interessanterweise konnte bei der Reaktion mit DBN in DMF auch das Mesylat **8** mit umgekehrter Konfiguration in kleiner Menge isoliert werden. Da eine Verunreinigung der Ausgangsverbindung mit **8** aufgrund vorheriger Reinigung ausgeschlossen werden kann, ist die Art seiner Entstehung während der Reaktion nicht ganz klar. Es wird vermutet, daß das Anion der bereits abgespaltenen Methansulfonsäure, die unter diesen Bedingungen als Salz des tertiärenamins vorliegen sollte, erneut nucleophil angreift. Dies hätte dann die teilweise Inversion der axialen Mesyloxy-Gruppe zu der für weitere Eliminierung ungünstigen *trans*-Konfiguration zur Folge.

Experimenteller Teil

Benzyl-2-acetylamino-3-azido-4,6-O-benzyliden-2,3-didesoxy- α -D-glucopyranosid (3): Die Lösung von 1.0 g (2.09 mmol) durch Schichtchromatographie gereinigtem Mesylat **2**²⁾ in 10 ml Dimethylformamid/Wasser (9:1) wird mit 650 mg Natriumazid versetzt und 1 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird von gut ausgebildeten Kristallnestern abgesaugt und mit wenig eiskaltem Ether mehrmals gewaschen. Ausb. 470 mg (53%), entsprechend bisherigen Ergebnissen²⁾. Das IR-Spektrum sowie die gefundenen Daten stimmen mit vorliegendem Vergleichsmate-

rial²⁾ überein: Schmp. 244–245 °C (aus Ethanol) (keine Veränderung bei nochmaligem Umkristallisieren); $[\alpha]_D^{20} = +97^\circ$ (1proz. in DMSO). Das Produkt zeigt im Laufmittel Benzol/Essigester (1:1) 2 Flecke (Sprühreagenz Ammoniummolybdat/H₂SO₄/H₃PO₄). Es wird in diesem System schichtchromatographisch gereinigt. Elution mit Chloroform/20% Methanol. Obere Zone: Ausb. 321 mg **3** (36%), Schmp. 251–252 °C (aus Ethanol), $[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$ (1proz. in DMSO).

Die untere Zone liefert 104 mg nach dem IR-Spektrum noch Azid **3** enthaltendes *Benzyl-2-acetylamino-4,6-O-benzyliden-2,3-didesoxy- α -D-erythro-hex-3-enopyranosid* (**5**). Das Produkt wird in 20 ml Methanol gelöst und unter Zusatz von 20 mg 10proz. Palladium/Kohle im H₂-Strom 1.5 h hydriert. Nach Abfiltrieren und Auswaschen des Katalysators dampft man zur Trockne ein und reinigt noch einmal im System Benzol/Essigester (1:1) (Elution s.o.). Aus Ethanol rosettenförmig angeordnete Nadeln, Ausb. 47 mg (5.3%), Schmp. 228–229 °C, $[\alpha]_D^{20} = +62.5^\circ$ (0.8proz. in CHCl₃).

MS (70 eV): $m/e = 382$ (12%, M + 1⁺). – IR (KBr): 3280, 3205 (NH); 1690 (C=C); 1645, 1545 (Amid I, II); 1600, 1580, 1495 (Aromat); 845 (trsubst. C=C); 735, 725, 690 cm⁻¹ (monosubst. Aromat). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 4.97$ d, 2-H 5.0 dd, 3-H 5.14 t, 5-H C-Signal ($\delta = 3.77$, $J_{5,6} = 12$ Hz), 6-H^AH^B AB-Signal ($\delta_A = 4.36$, $\delta_B = 4.29$, $J = 11$ Hz), >CH-Ph 5.53 s, NH 5.75 d, C₆H₅ 7.12–7.40 (m; 10H), OCH₂-Ph AB-Signal ($\delta_A = 4.54$, $\delta_B = 4.84$, $J = 12$ Hz), CH₃CO 1.96 (s). $J_{\text{NH,CH}} = 9$, $J_{2,3} = 2$, $J_{3,5} = 1$ Hz. Entkopplung: Einstrahlen bei $\delta = 5.75$ (NH); 2-H 5.0 (d; $J_{1,2} = 2.5$ Hz).

C₂₂H₂₃NO₅ (381.4) Ber. C 69.28 H 6.07 N 3.67 Gef. C 69.23 H 6.10 N 3.52

Die nach dem Abfiltrieren von **3** erhaltene DMF/Wasser-Lösung wird bei einer Badtemp. von 65 °C eingengt und mit Wasser mehrmals nachgedampft. Ausb. 300 mg Substanzgemisch, das im System CHCl₃/5% Methanol (zweimaliges Entwickeln) getrennt wird. Elution zweier Hauptzonen:

Untere Zone: 30 mg (3.6%) **6**. Schmp., Misch.-Schmp., Drehung und IR-Spektrum übereinstimmend mit authentischem Material²⁾.

Obere Zone: *Benzyl-2-acetylamino-4,6-O-benzyliden-2,3-didesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid* (**4**). Die Fraktion enthält nach dem IR-Spektrum noch Azid **3** und wird wie beschrieben hydriert. Anschließend wird in Benzol/Essigester (1:1) schichtchromatographisch gereinigt. Aus Ethanol kristallisieren 160 mg (18%) reines **4**, Schmp. 194–195 °C, $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ$ (1proz. in CHCl₃).

MS (70 eV): $m/e = 381$ (4%, M⁺). – IR (KBr): 3220, 3198 (NH), 1675 (C=C), 1645, 1525 (Amid I, II), 840 (trsubst. C=C), 748, 732, 695 cm⁻¹ (monosubst. Aromat). – ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 5.07$ s, 3.67–4.40 (mc; 4H), OCH₂-Ph AB-System ($\delta_A = 4.61$, $\delta_B = 4.90$, $J = 12$ Hz), >CH-Ph 5.63 s, NH 6.59 s, 3-H 6.70 s, C₆H₅ 7.18–7.48 (m, 10H), CH₃CO 1.98 (s), D₂O-Austausch: keine Veränderung bei $\delta = 3.67$ –4.40, Einstrahlen bei $\delta = 6.59$ (NH), a) keine Veränderung bei $\delta = 3.67$ –4.40, b) $J_{1,3} = 0.7$ Hz.

C₂₂H₂₃NO₅ (381.4) Ber. C 69.28 H 6.07 N 3.67 Gef. C 69.21 H 6.07 N 3.91

Mittlere Zone: 85 mg noch Azid **3** (2120 cm⁻¹-Bande) enthaltendes **5**. Nach katalytischer Hydrierung wird im System Benzol/Essigester (1:1) schichtchromatographisch gereinigt und das eingedampfte Eluat (Chloroform/20% Methanol) aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 50 mg (5.7%) **5**. Gesamtausbeute der Reaktion: 11% **5**.

Hydroborierungen

Diboran wird nach *Brown*¹²⁾ extern aus 1.3 ml (10 mmol) Bortrifluorid-Etherat in 15 ml Diglyme durch Eintropfen von 250 mg (6.6 mmol) Natriumborhydrid in 10 ml Diglyme erzeugt und mit getrocknetem Stickstoff als Trägergas während 1.5 h aus dem Generator in das eisgekühlte

Reaktionsgefäß übergeleitet. In diesem wird eine Lösung von 100 mg des Olefins in 5 ml absol. Tetrahydrofuran gerührt. Vor Beginn der Reaktion wird die Luft in der Apparatur durch trockenen Stickstoff verdrängt. Nach Beendigung der Borhydrid-Zugabe läßt man noch 1 h unter Stickstoff-Begasung stehen. Generator und Reaktionsgefäß werden getrennt, überschüssiges Diboran wird mit Wasser zersetzt (starkes Aufschäumen) und das Organoboran mit 8 ml 2 N NaOH und 3 ml Wasserstoffperoxid (30proz.) oxidiert. Die Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 30 ml Wasser aufgenommen, der Kolben mit warmem Chloroform mehrmals nachgespült, dann die wäßr. Lösung mit jeweils 30 ml Chloroform einige Male ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte werden nach Trocknen über Natriumsulfat zu einem gelblichen Sirup eingengt. Schichtchromatographisch wird im System $\text{CHCl}_3/5\%$ Methanol von mehreren Nebenonen jeweils die Hauptzone abgetrennt.

A) Die Hydroborierung von **4** ergibt 37 mg (35%) *Benzyl-2-acetylamino-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-glucopyranosid* (**7**), Schmp., Misch.-Schmp., Drehung und IR-Spektrum stimmen mit authentischem Material²⁾ überein.

B) Hydroborierung von **5** ergibt 29 mg (28%) **7**, identisch mit der unter A) erhaltenen Probe.

Umsetzung des Allomesylates 2 mit Eliminierungsreagentien

A) *Kaliumhydroxid in Isopropylalkohol*: Die Lösung von 250 mg (0.52 mmol) **2** in einer Lösung von 280 mg Kaliumhydroxid in 50 ml Isopropylalkohol (entsprechend einer 0.1 N KOH-Lösung) wird unter Rückfluß erhitzt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle läßt keine bevorzugte Bildung von **4** und **5** erkennen. Das Gemisch wurde wegen der Vielzahl an Produkten nicht aufgearbeitet.

B) *Kalium-tert-butylat in tert-Butylalkohol*: Die Lösung von 500 mg (1.05 mmol) **2** in 15 ml *tert*-Butylalkohol wird unter Zusatz von 50 mg Kalium-*tert*-butylat 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird in 80 ml Eiswasser eingerührt und das sirupöse Produkt mit Chloroform aufgenommen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird auf ein kleines Volumen eingengt und im System $\text{CHCl}_3/2\%$ Methanol (dreimaliges Entwickeln) schichtchromatographisch getrennt. Das Chromatogramm zeigt neben geringen Verunreinigungen 2 Zonen.

Untere Zone (Hauptzone): Ausb. 305 mg (77%) **4**.

Die obere Zone (Ausb. 52 mg) besteht aus zwei Anteilen und wird im System Benzol/Essigester (1:1) noch einmal getrennt. Die jetzt obere Zone liefert 24 mg (6%) **5**.

Die jetzt untere Zone ergibt 16 mg (4%) Mesylat **2**.

C) *1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) in DMF*: Die Lösung von 1.0 g (2.09 mmol) **2** in 15 ml Dimethylformamid wird nach Zusatz von 0.7 ml (8.2 mmol) DBN bei 80°C unter Rückfluß erhitzt. Nach 7 h wird das Lösungsmittel i. Vak. bei einer Badtemp. von 65°C abgezogen, der zurückbleibende Sirup mehrmals mit Ether ausgewaschen, in Chloroform gelöst und schichtchromatographisch, wie unter B) beschrieben, aufgearbeitet. Aus der unteren Zone (Hauptzone) werden 683 mg (82%) **4** gewonnen.

Nach Auftrennung in Benzol/Essigester (1:1) werden aus der oberen Zone isoliert:

Unterer Teil: 40 mg (5%) **5**.

Oberer Teil: 33 mg (4%) nach Schmp., Misch.-Schmp., $[\alpha]_D^{20}$, IR- und ¹H-NMR-Spektrum mit Mesylat **8** identisches Produkt.

D) *DBN in DMF/Wasser (9:1)*: 1.0 g (2.09 mmol) **2** werden, wie unter C) beschrieben, umgesetzt. Neben mehreren Nebenonen, die nicht isoliert werden, zeigt das Chromatogramm zwei Hauptzonen.

Obere Zone: Ausb. 502 mg (60%) **4**.

Untere Zone: Ausb. 116 mg (14%) **2**.

E) *DBN in Dimethylsulfoxid*: Die Lösung von 1.0 g (2.09 mmol) **2** in 15 ml Dimethylsulfoxid und 0.7 ml DBN wird 7 h auf 80 °C erhitzt. Nach Erkalten wird in 250 ml Eiswasser eingerührt, vorsichtig mit verd. Essigsäure neutralisiert und der gelartige Niederschlag abgesaugt. Es folgen Aufnahmen in Methanol, Behandeln mit Kohle und Abdampfen des Lösungsmittels. Von insgesamt 9 bis 10 Reaktionsprodukten macht der dünnenschichtchromatographische Vergleich das Vorhandensein der Verbindungen **4**, **5**, **7**, **8**, **6** und **2** wahrscheinlich. Nach mehrfacher schichtchromatographischer Trennung in den Systemen $\text{CHCl}_3/2\%$ Methanol und Benzol/Essigester (1:1) können als Hauptprodukte 310 mg (37%) **4** sowie 91 mg (11%) **5** gewonnen werden.

Literatur

- 1) XXII. Mitteil.: *W. Meyer zu Reckendorf* und *H.-J. Lenzen*, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3657.
- 2) *W. Meyer zu Reckendorf*, *Chem. Ber.* **102**, 4207 (1969); *Methods in Carbohydr. Chem.*, Bd. VI, S. 266, Academic Press, New York 1972.
- 3) *B. T. Lawton*, *W. A. Szarek* und *J. K. N. Jones*, *Carbohydr. Res.* **15**, 397 (1970).
- 4) *E. H. Williams*, *W. A. Szarek* und *J. K. N. Jones*, *Carbohydr. Res.* **20**, 49 (1971).
- 5) *J. Lehmann*, *Carbohydr. Res.* **2**, 1 (1966).
- 6) *H. Paulsen* und *H. Behre*, *Carbohydr. Res.* **2**, 80 (1966).
- 7) *M. L. Wolfrom*, *K. Matsuda*, *F. Komitsky jr.* und *T. E. Whiteley*, *J. Org. Chem.* **28**, 3551 (1963).
- 8) *A. Rosenthal* und *M. Sprinzl*, *Can. J. Chem.* **47**, 4477 (1969).
- 9) *B. Fleming* und *H. J. Bolker*, *Can. J. Chem.* **52**, 889 (1974).
- 10) *J. R. Johnson* und *M. G. Van Cameeren jr.*, *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 121 (1938).
- 11) *S. Hanessian* und *N. R. Plessas*, *Chem. Commun.* **1968**, 706.
- 12) *H. C. Brown*, *Org. React.* **13**, 1 (1963).

[43/80]