

Antibiotikamodelle, 4^{1,2)}

Verbesserte Synthese von *N*-Tosyl-daunosamin

Ingolf Dyong^{*, *)}, Hannelore Friege und Theodor zu Höne

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 27. April 1981

Eine neue large-scale-Synthese des *N*-Tosyl-daunosamins (**13**) gestattet es, diese Depotverbindung des Antibiotika-Zuckers Daunosamin aus billigen Nicht-Kohlenhydrat-Vorstufen im 10-g-Maßstab herzustellen.

Antibiotic Models, 4^{1,2)}

Improved Synthesis of *N*-Tosyl-daunosamine

By a large scale synthesis *N*-tosyl-daunosamine (**13**) – a stable derivative of the antibiotic carbohydrate daunosamine – can now be produced in amounts of 10 g starting from cheap non-carbohydrate precursors.

Kürzlich hatten wir über asymmetrisch induzierte Synthesen von Methyl-3-amino-2,3,6-tridesoxyhexosiden aus *trans*-4-Hexenal-(2*R*,3*R*)-weinsäure-dimethylester-acetal (**1**) berichtet, das aus den billigen Vorstufen 3-Buten-2-ol und 1,4-Bis-(vinyloxy)butan in drei Schritten und in großen Mengen gut zugänglich ist^{1,3)}.

Wir haben diese Methodik verbessert, so daß Daunosamin, das zur Darstellung von Daunomycin und anderen, auch antineoplastisch wirksamen Anthracyclin-Antibiotika⁴⁾ benötigt wird, jetzt in größeren Mengen zur Verfügung steht.

Dazu mußten folgende Probleme gelöst werden:

1) Dimethylsulfid, mit dem *trans*-4-Hexenal acetalisiert wurde, war für größere Ansätze viel zu teuer.

Das Sulfid wurde daher durch Orthoameisensäure-trimethylester/Amberlite IR-120 (H⁺) in Methanol ersetzt, wobei die Ausbeute an *trans*-4-Hexenal-dimethylacetal nur geringfügig (von 63¹⁾ auf 53%) sank.

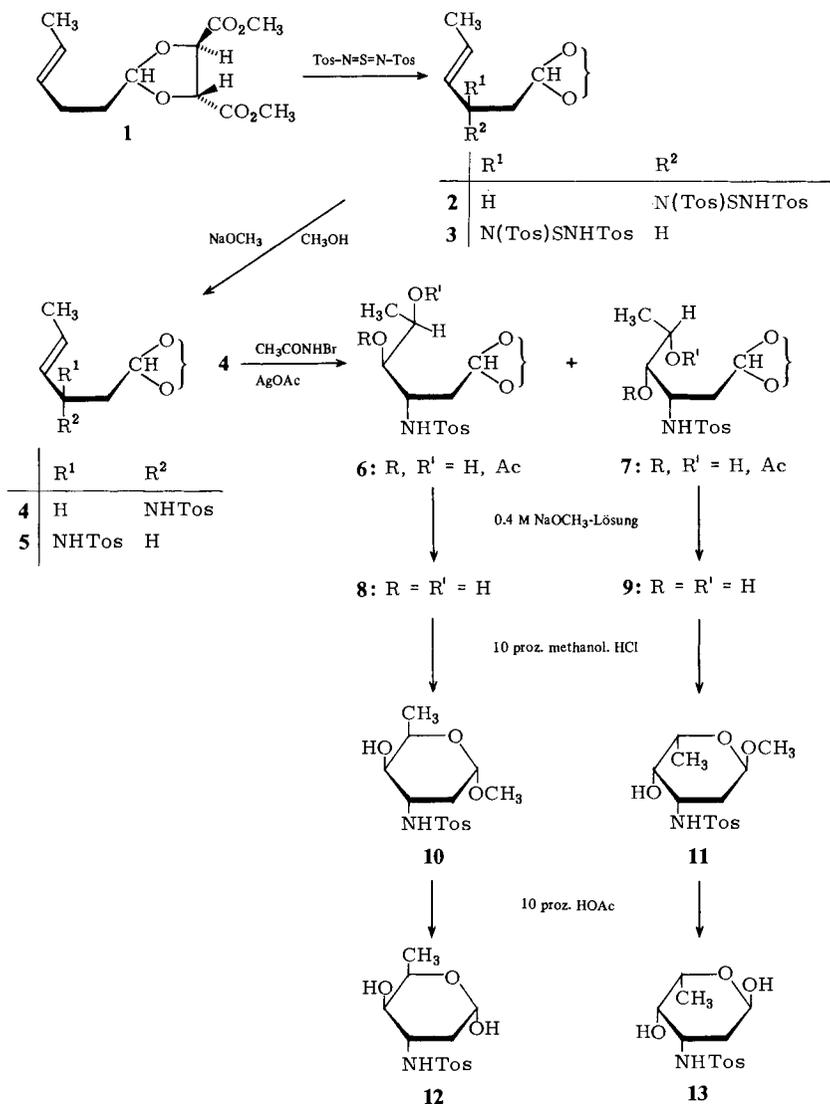
2) Die hochgiftigen Selenrückstände der Aminierung von **1** (nach Sharpless⁵⁾) waren schwer zu beseitigen und kontaminierten die größeren Mehrzweckapparaturen hartnäckig. Zudem führte das Arbeiten mit wasserfreiem Chloramin-T in einem Fall zu schwerer allergischer Reaktion.

Die Aminierung von **1** wurde daher durch die ebenfalls von Sharpless⁶⁾ stammende allylische Aminierung mit *N,N'*-Ditosylschwefeldiimid ersetzt.

^{*)} Professor Dyong ist am 16. 4. 81 verstorben. Korrespondenz zu dieser Arbeit ist zu richten an Professor Dr. A. Heesing, Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster, Orléans-Ring 23, D-4400 Münster.

Das Diimid konnte durch Variation der Reaktion von *p*-Toluolsulfonamid mit Thionylchlorid⁷⁾ gut zugänglich gemacht werden: die sehr umständliche Reinigung des primär gebildeten, instabilen *N*-Sulfinyl-*p*-toluolsulfonamids durch Hochvakuumdestillation konnte entfallen und das Rohprodukt nach Entfernen von überschüssigem Thionylchlorid sofort mit Toluol und katalytischen Mengen Pyridin zum Schwefeldiimid umgesetzt werden⁸⁾. Das Reagenz ist dann genügend rein, um die allylische Aminierung ohne Ausbeuteverluste durchzuführen.

Legt man *N,N'*-Ditosylschwefeldiimid bei 0°C in Methylenechlorid vor, dann reagiert zugetroptes Hexenal-acetal **1** innerhalb 20 h bei Raumtemperatur vollständig.



Die Spaltung der über eine En-Reaktion und eine nachfolgende [2,3]-sigmatrope Umlagerung⁶⁾ primär gebildeten Thiobissulfonamide **2** und **3** zu den allylischen Sulfonamiden **4** und **5** stieß zunächst auf erhebliche Schwierigkeiten. Die empfohlene Hydrolyse mit Kaliumcarbonat⁶⁾ führte zu vollständiger Zersetzung. Die Reaktion mit Trimethylphosphit⁹⁾ verlief sehr schnell (0.5 h), aber die Ausbeute war gering.

Die besten Ergebnisse wurden mit der stöchiometrischen Menge Natriummethylatlösung erhalten, wobei *trans*-3-Tosylamino-D-glycero-4-hexenal-(2*R*,3*R*)-weinsäuredimethylester-acetal (**4**) ohne die beim Selen-Verfahren notwendige chromatographische Reinigung mit Ausbeuten bis 23% (bisher 17%³⁾) direkt aus Essigester/Petrolether kristallisierte.

Die *cis*-Hydroxylierung von **4** zu **6** und **7** mit Silberacetat/*N*-Bromacetamid¹⁰⁾, die anschließende Zemplén-Verseifung zu **8** und **9** sowie die Deacetalisierung des Amino-diol-Gemisches aus **8** und **9** mit 10proz. methanolischer HCl³⁾ zu **10** und **11** konnten ohne besondere Probleme auf über zehnfache Ansätze übertragen werden.

Die Glycosidspaltung der resultierenden Methyl-2,3,6-tridesoxy-3-tosylamino- α -D-xylo/L-lyxo-hexopyranoside (**10** und **11**) mit 10proz. Essigsäure verlief sehr schnell (25 min). Nach chromatographischer Trennung trat spontan Kristallisation des *N*-Tosyl-daunosamins (**13**) ein.

Damit ist Daunosamin – in Form der stabilen Depotverbindung **13** – im 10-g-Maßstab zugänglich geworden.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie*.

Experimenteller Teil

Geräte und allgemeine Arbeitstechniken s. Lit.³⁾. Verwendet wurde das Kernresonanzspektrometer WM 300 (Bruker). – Soweit nicht anders angegeben, entsprachen die physikalischen Daten der Zwischenstufen den Literaturwerten^{1,3)}.

trans-4-Hexenal: Der Ansatz³⁾ konnte auf 500 g 3-Buten-2-ol erhöht werden. Das Destillat enthält noch bis zu 20% Edukt, das aber bei der zweiten Stufe nicht stört. Ausb. 479 g (70.5%) *trans*-4-Hexenal.

trans-4-Hexenal-dimethylacetal: 479 g (4.86 mol) *trans*-4-Hexenal sowie 670 g Orthoameisensäure-trimethylester werden zusammen mit 40.7 g Ionenaustauscher Amberlite IR-120 (H⁺-Form, suspendiert in absol. Methanol) in 1500 ml absol. Methanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Vom Ionenaustauscher wird abfiltriert und das Methanol im Wasserstrahlvak. vollständig entfernt. Nach Destillation im Ölpumpenvak. über eine 30-cm-Kolonnen Ausb. 370 g (53%), Sdp. 32°C/0.4 Torr (Lit.¹⁾ 29°C/0.01 Torr).

2,3-*O*-*trans*-4-Hexenyliden-(2*R*,3*R*)-weinsäure-dimethylester (**1**): Es wurden 370 g der Vorstufe eingesetzt. Ausb. 587 g (85%) (Lit.³⁾ 77%).

N,N'-Bis(*p*-tolylsulfonyl)schwefeldiimid: 400 g (2.34 mol) *p*-Toluolsulfonamid und 480 ml frisch destilliertes Thionylchlorid werden 8 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft überschüssiges SOCl₂ ab, löst den Rückstand in 500 ml absol. Toluol und versetzt mit der Lösung von 7.1 g (0.090 mol) Pyridin in wenig absol. Toluol. Nach 12 h bei Raumtemp. und längerem Stehenlassen bei 0°C saugt man unter Stickstoff ab, wäscht mit absol. CCl₄ und trocknet i. Vak.; Ausb. 500 – 600 g (58 – 69%), Schmp. 124°C (Lit.⁷⁾ 120°C).

2,3-*O*-[*D*-glycero-3-(*p*-Tolylsulfonylamino)-*trans*-4-hexenyliden]-(*2R,3R*)-weinsäure-dimethylester (**4**): Zur Lösung von 150 g (0.40 mol) *N,N'*-Bis(*p*-tolylsulfonyl)schwefeldiimid in 750 ml absol. CH_2Cl_2 tropft man unter Stickstoff bei 0 °C die Lösung von 90 g (0.35 mol) **1** in 150 ml absol. CH_2Cl_2 . Nach 24 h engt man i. Vak. ein und versetzt den Rückstand mit 2.0 l 0.17 M NaOCH_3 -Lösung. Nach 24 h wird mit dem Ionenaustauscher Amberlite IR-120 (H^+ -Form in absol. Methanol) neutralisiert und i. Vak. eingengt. Man nimmt in 2 l CHCl_3 auf, filtriert vom Sulfonamid ab und schüttelt zweimal mit 1proz. Natronlauge, die mit NaCl gesättigt ist, aus. Man wäscht mit gesätt. NaCl-Lösung, trocknet mit MgSO_4 und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird in 600 ml Ethylacetat aufgenommen, wobei Schwefel ungelöst bleibt, der über Celite abfiltriert wird. Nach Zusatz von Petrolether bis zur Trübung fällt **4** aus, das auf gleiche Art umkristallisiert wird. Ausb. 25.0–33.5 g (17–23%).

2,3-*O*-[*D*-xylo/*L*-lyxo-4(5)-Acetoxy-5(4)-hydroxy-3-(*p*-tolylsulfonylamino)hexyliden]-(*2R,3R*)-weinsäure-dimethylester (**6**; **7**);

2,3-*O*-[*D*-xylo/*L*-lyxo-4,5-Dihydroxy-3-(*p*-tolylsulfonylamino)hexyliden]-(*2R,3R*)-weinsäure-dimethylester (**8**; **9**);

Methyl-2,3,6-tridesoxy-3-(*p*-tolylsulfonylamino)- α -*D*-xylo/*L*-lyxo-hexopyranosid (**10**; **11**)

Die Vorschriften³⁾ waren auch auf 12–15fache Ansätze anwendbar bei unveränderter Ausbeute.

2,3,6-Tridesoxy-3-(*p*-tolylsulfonylamino)- α -*L*-lyxo-hexopyranose; *N*-(*p*-Tolylsulfonyl)daunosamin (**13**) sowie 2,3,6-Tridesoxy-3-(*p*-tolylsulfonylamino)- α -*D*-xylo-hexopyranose (**12**): Das Glycosidgemisch der Vorstufe wird in 1.5 l 10proz. Essigsäure 25 min auf 100 °C erhitzt. Man engt i. Vak. ein und destilliert restliche Essigsäure als Azeotrop mit Toluol i. Vak. ab. Der spontan kristallisierende Rückstand wird chromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Macherey, Nagel & Co., 0.063 mm; Säule: Länge 60 cm, \varnothing 6.5 cm; Toluol/Ethylacetat (2:1)). Die beiden Pyranosen werden aus Aceton/*n*-Hexan umkristallisiert.

13: Ausb. 9.0 g (14%, bezogen auf **4**), Schmp. 149–151 °C; $[\alpha]_D^{23} = -44.9^\circ$ ($c = 0.64$ in Methanol). – ¹H-NMR ($[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 7.79\text{--}7.37$ (aromat. A_2X_2), d 6.22 (NH), d 5.10 (1-H), dd 5.02 (1-OH), q 4.05 (5-H), d 3.75 (4-OH), m 3.72 (3-H), dd 4.36 (4-H), s 2.43 (aromat. CH_3), m 1.80 (2- H_a), m 1.40 (2- H_e), d 1.60 (3 \times 6-H); $^3J_{1,2e} = 1.3$, $^3J_{1,2a} = 3.5$, $^3J_{2e,3} = 4.7$, $^3J_{2a,3} = 12.6$, $^2J_{2e,2a} = 12.4$, $^3J_{3,4} = 2.9$, $^3J_{4,5} = 1.0$, $^3J_{5,6} = 6.6$, $^3J_{3,\text{NH}} = 8.8$ Hz. – MS (70 eV): $m/e = 301$ (1.4%, M^+), 257 (33, $\text{HOHC-CH(NHTos)CH}_2\text{CHOH}$), 244 (52, $(\text{HO})_2(\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHNHTos}^+)$), 213 (20, $\text{HOCH}=\text{CHNHTos}^+$), 198 (33, $(\text{CH}_2)_2\text{NHTos}^+$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ (301.4) Ber. C 51.83 H 6.31 N 4.65 **13**: Gef. C 51.08 H 6.33 N 4.53

12: Gef. C 51.87 H 6.61 N 4.72

12: Ausb. 2.5 g (4.0%, bezogen auf **4**), Schmp. 129–131 °C; $[\alpha]_D^{23} = -5.6^\circ$ ($c = 0.76$ in Methanol). – ¹H-NMR ($[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 7.76\text{--}7.42$ (aromat. A_2X_2), d 6.49 (NH), dd 5.70 (1-OH), s 5.31 (1-H), q 4.30 (5-H), d 4.08 (4-OH), m 3.43 (3-H), m 3.38 (4-H), s 2.44 (aromat. CH_3), dt 1.96 (2- H_a), m 1.16 (2- H_e), d 1.10 (3 \times 6-H); $^3J_{1,2a} = 3.9$, $^3J_{1,2e} = 1.6$, $^3J_{2e,3} = 3.4$, $^3J_{2a,3} = 3.9$, $^2J_{2e,2a} = 14.2$, $^3J_{3,4} = 4.6$, $^3J_{4,5} = 1.3$, $^3J_{5,6} = 6.4$, $^3J_{3,\text{NH}} = 8.4$ Hz. – MS (70 eV): gleiche Peaks bei fast gleicher Intensität wie bei **13**.

- 1) 3. Mitteil.: I. Dyong und R. Wiemann, Chem. Ber. **113**, 2666 (1980).
- 2) Zugleich 30. Mitteil. über biologisch wichtige Kohlenhydrate; 29. Mitteil.: I. Dyong, J. Weigand und H. Merten, Tetrahedron Lett. **22**, 2965 (1981).
- 3) I. Dyong und R. Wiemann, Chem. Ber. **113**, 1592 (1980).
- 4) F. Arcamone in P. G. Sammes, Topics in Antibiotics Chemistry, Vol. 2, Part C, S. 99, E. Horwood Ltd. und J. Wiley & Sons, Chichester 1978.
- 5) K. B. Sharpless, T. Hori, L. K. Truesdale und C. O. Dietrich, J. Am. Chem. Soc. **98**, 269 (1976).
- 6) K. B. Sharpless und T. Hori, J. Org. Chem. **41**, 176 (1976).
- 7) G. Kresze und W. Wucherpfennig, Angew. Chem. **79**, 109 (1967); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **6**, 149 (1967); W. Wucherpfennig und G. Kresze, Tetrahedron Lett. **1966**, 1671.
- 8) Zum Mechanismus der Reaktion von *N*-Sulfinyl-*p*-toluolsulfonamid zu *N,N'*-Ditosylschwefeldiimid: C. R. Johnson in D. N. Jones (Herausgeber), Comprehensive Organic Chemistry, The Synthesis and Reactions of Organic Compounds, Bd. 3, S. 233, Pergamon Press, Oxford 1979.
- 9) H. Friege, Dissertation, Univ. Münster 1981.
- 10) D. Jasserend, J. P. Girard, J. C. Rossi und R. Granger, Tetrahedron Lett. **1976**, 1581.

[166/81]