

Strukturelle Abwandlungen an Kohlenhydraten, 7. Mitt.¹

Ein neuer Zugang zu 3-Acetylamino-3-desoxy-*D*-galaktose

Walther Schmid und Erich Zbiral*

Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 25. Mai 1983. Angenommen 9. Juni 1983)

A new Approach to 3-Acetylamino-3-desoxy-D-galactose

The synthesis of the title compound from 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -*D*-glucofuranose (**1**) via 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -*D*-gulofuranose (**4**) is reported. The key-step is the introduction of the azido function into **4** which is achieved by using Triphenylphosphane/Diethylazodicarboxylate/ HN_3 .

(*Keywords: 3-Acetylamino-3-desoxy-D-galactose, syntheses of; TPP-DEAD- HN_3 , reaction with 1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-gulofuranose*)

Einleitung

Das im Titel angeführte Galaktosederivat wurde erstmals von *R. Kuhn* und *G. Baschang* in einer vierstufigen Sequenz, ausgehend von 2-Acetaminomannose, hergestellt². Die Umwandlung zum Produkt wurde durch Homologisierung am C-1 des Edukts und durch oxidative Entfernung von C-7 sowie durch darauffolgende Reduktion der dabei am C-6 entstandenen Aldehydfunktion erreicht. Später wurde dann über einen prinzipiell möglichen Zugang über ein entsprechendes 3-Desoxy-3-nitrogalaktosederivat als Vorläufer berichtet³, das zunächst allerdings nur im Gemisch mit anderen 3-Nitrozuckerderivaten entsteht.

Ergebnisse und Diskussion

Im Zusammenhang mit der Frage nach einem möglichst einfachen Zugang zu Galaktosederivaten mit einem Substituenten am C-3 unter Ausnützung des Prinzips der invertierenden Substitution mit Hilfe von

Triphenylphosphan-Azodicarbonsäureester- HX^4 stießen wir auf 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -*D*-gulofuranose **4** als Ausgangsmaterial⁵.

1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -*D*-glucofuranose (**1**)

$\xrightarrow[\text{Pyr}]{\text{PCC}}$ 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -*D*-ribo-hexo-furanos-3-ulosehydrat (**2**)

$\xrightarrow[\text{Pyr}]{\text{Ac}_2\text{O}}$ 3-*O*-Acetyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α -*D*-erythro-hex-3-enofuranose (**3**)

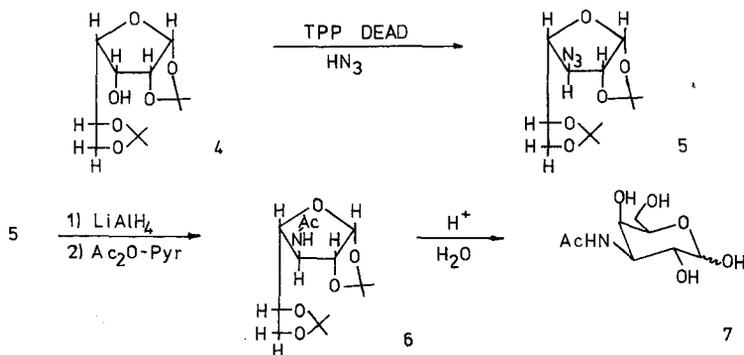
$\xrightarrow{\text{NaBH}_4}$ 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -*D*-gulofuranose (**4**)

Die dort angegebene Synthesesequenz erforderte jedoch für ihre Verwirklichung eine Neufeststellung der tatsächlichen Reaktionsbedingungen.

Vor allem die Oxidation von **1** zu **2** mit *PCC* verläuft entweder in siedendem Benzol unter großem Ausbeuteverlust⁶ oder nach einer jüngst erschienenen interessanten Variante in CH_2Cl_2 in Gegenwart von Molekularsieb (3 \AA)⁷ bei Raumtemperatur sehr langsam unter sehr geringer Ausnützung des Oxidationsmittels. Der Verlauf der Oxidation läßt sich zudem dünn-schichtchromatographisch wegen des fast gleichen Laufverhaltens von **1** und **2** nicht verfolgen.

Man benötigt, wie wir erst auf Grund der nächsten Stufe **2** \rightarrow **3** (70%) mittels DC feststellen konnten, etwa 14–16 Äquivalente *PCC* im Verlauf von 6 Stunden für die vollständige Umwandlung (70%) von **1** in **2** und nicht nur vier⁷.

An Stelle der einstufigen Umwandlung von **3** in **4** mit NaBH_4 ⁵ ist die katalytische Hydrierung⁸ (95%) zu **4a**, gefolgt von einer Zemplenver-seifung (95–100%) zu **4**, vorzuziehen.



Die weitere Umwandlung des nun in Grammengen leicht verfügbaren Zuckerderivats **4** zu der Titelverbindung erfolgt erwartungsgemäß⁹ gemäß dem angeführten Formelschema.

Bemerkenswert erscheint in dieser Sequenz die trotz sterischer Behinderung der 3-OH-Gruppe in **4** erfolgende nahezu quantitative Umwandlung in **5**. Der Konfigurationswechsel kann dem gegenüber **4** deutlich verschiedenen ¹H-250 MHz-NMR-Spektrum entnommen werden (vgl. exp. Teil). Auch die Folgeschritte zu **6** und **7** verlaufen fast vollständig.

Dank

Der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (A-1090 Wien) ermöglichte diese Arbeit im Rahmen der Projekte 4401 und 4009.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem *Kofler*-Apparat (Thermometerablesung) bestimmt und sind unkorrigiert. Die 250-MHz-¹H-NMR-Spektren wurden mit einem WM-250-Gerät der Fa. Bruker aufgenommen; als Lösungsmittel wurden dabei CDCl₃ mit TMS (innerer Standard) verwendet. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigplatten mit Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck verwendet. Die Sichtbarmachung der Substanzen erfolgte unter der UV-Lampe (254 nm) und durch Besprühen mit 2% Ce(NO₃)₄-Lösung in 2 N H₂SO₄ und anschließendes Verkohlen auf einer Heizplatte. — Die Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel (Korngröße 0,063—0,200 mm) durchgeführt. — Käufliches Triphenylphosphan wurde einmal aus Ethanol umkristallisiert und bei 50 °C/0,1 Torr getrocknet. Azodicarbonsäure-diethylester wurde nach Lit.¹¹, die benzolische HN₃-Lösung nach Lit.¹² hergestellt.

1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**1**)

1 wurde gemäß Lit.¹⁰ dargestellt. — ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): Isopropyliden-CH₃ bei δ = 1,32, 1,37, 1,44, 1,51, 2,81 (d, 1 H, —OH, mit D₂O-Austausch entfernbar), 4,0 [dd, 1 H, H_a-C(6)], 4,07 [dd, 1 H, H-C(4)], 4,17 [dd, 1 H, H_b-C(6)], 4,32 [m, 1 H, H-C(3)], 4,35 [ddd, 1 H, H-C(5)], 4,54 [d, 1 H, H-C(2)], 5,94 [d, 1 H, H-C(1)], $J_{1,2}$ = 3,4 Hz, $J_{2,3}$ < 1 Hz, $J_{3,4}$ = 2,7 Hz, $J_{4,5}$ = 7,5 Hz, $J_{5,6a}$ = 4,8 Hz, $J_{5,6b}$ = 5,4 Hz, $J_{6a\beta}$ = 8,2 Hz.

1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-ribohexofuranul-3-ose-hydrat (**2**)

Die Darstellung erfolgt in Abänderung zu Lit.⁷. 10,4 g **1** (0,04 mol) löste man in 150 ml abs. CH₂Cl₂, fügte 40 g Molekularsieb (3 Å) und 34,4 g PCC (0,16 mol) zu und rührte kräftig. Es trat rasche Dunkelverfärbung ein. Nach 2 h fügte man weitere 70 g PCC (0,32 mol), 75 ml abs. CH₂Cl₂ und 70 g Molekularsieb zu und wiederholte diesen Vorgang nach weiteren 2 h noch einmal durch Zugabe von 17 g PCC (0,008 mol), 20 g Molekularsieb und 25 ml abs. CH₂Cl₂, rührte noch 2 h, versetzte mit 750 ml abs. Ether, filtrierte über Kieselgel, das 13% CaSO₄ enthielt (Kieselgel G nach *Stahl*, Merck), ab und dampfte die leicht braun verfärbte Lösung i. Vak. ein. Es resultierten 7,4 g (0,029 mol) nicht

kristallisiertes Rohprodukt von **2** (76%). — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): Isopropyliden- CH_3 bei: $\delta = 1,38, 1,41, 1,52, 1,61, 3,83$ (s, 1 H, —OH, verschwindet nach D_2O -Austausch), 3,91 [d, 1 H, H-C(4)], 4,10 [dd, 1 H, H_a -C(6)], 4,16 [dd, 1 H, H_b -C(6)], 4,28 (s, 1 H, —OH, verschwindet nach D_2O -Austausch), 4,30 [d, 1 H, H-C(2)], 4,45 [ddd, 1 H, H-C(5)], 5,85 [d, 1 H, H-C(1)], $J_{1,2} = 4$ Hz, $J_{4,5} = 7$ Hz, $J_{5,6a} = 6$ Hz, $J_{5,6b} = 6,5$ Hz, $J_{6a,6b} = 9$ Hz.

3-O-Acetyl-1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-erythrohex-3-enofuranose (3)

7,4 g des obigen Rohproduktes **2** wurden in 7,2 ml abs. Pyridin und 8 ml Acetanhydrid 16 h lang auf 75 °C erwärmt. Danach wurde das Acylierungsgemisch unter Vorschaltung einer Kältefalle bei 0,01 Torr entfernt, der Rückstand in 100 ml Ether aufgenommen, mit 10 ml 2% H_2SO_4 gewaschen; nach Neutralisation mit 20 ml ges. NaHCO_3 -Lösung und Trocknung über Na_2SO_4 zeigte eine Dünnschichtprobe ($PE:EE = 5:1$, R_f) neben ganz wenigen Verunreinigungen nur mehr **3** als fluoreszenzlöschenden Fleck an, welcher beim Verkohlen als typisch gelb-orange gefärbt bei $R_f = 0,35$ erscheint. Wenn die Oxidation von **1** zu **2** nicht vollständig abgelaufen ist, dann beobachtet man bei der eben beschriebenen Dünnschichtprobe noch einen zweiten, nicht fluoreszierenden und schwarz verkohlenden Fleck bei $R_f = 0,31$, der vom 3-O-Acetylderivat von **1** herrührt. Nach Abdampfen der obigen Etherlösung resultieren 6,3 g, welche zur Entfernung der erwähnten geringfügigen Verunreinigungen über eine Säule $\varnothing = 2,5$ cm (250 g Kieselgel) mit Petrolether-Essigester 2:1 filtriert wurden. Nach Entfernen des Lösungsmittels aus dem Eluat verblieben 5,61 g (0,019 mol) kristallisiertes **3** (65%). Schmp. 60—62 °C⁵. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): Isopropyliden- CH_3 bei $\delta = 1,37, 1,40, 1,45, 1,59, 2,15$ (s, 3 H, — COCH_3), 3,54 [dd, 1 H, H_a -C(6)], 4,10 [dd, 1 H, H-C(4)], 4,13 [dd, 1 H, H_b -C(6)], 4,64 [ddd, 1 H, H-C(5)], 4,83 [dd, 1 H, H-C(2)], 5,09 [dd, 1 H, H-C(3)], 5,84 [d, 1 H, H-C(1)]. $J_{1,2} = 4,1$ Hz, $J_{2,3} = 6,3$ Hz, $J_{3,4} = 6,5$ Hz, $J_{4,5} = 8,9$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 7,1$ Hz, $J_{6a,6b} = 8,3$ Hz.

1,2:5,6-Di-O-isopropyliden-3-O-acetyl- α -D-gulofuranose (4a)

5,61 g von **3** löste man in 200 ml abs. Ether auf, gab 1 g Pd-Schwamm plus 1 g Pd-Mohr zu und hydrierte unter kräftiger Rührung 24 h. Nach Abfiltrieren und Eindampfen resultieren 5,34 g (90%). Nach Umkrist. aus Petrolether resultieren 5,12 g reines **4a** mit Schmp. 70—74 °C⁵, $R_f = 0,5$ (CH_2Cl_2 -Essigester). Bei nicht vollkommen abgelaufener Hydrierung erkennt man neben dem schwarz verkohlenden Fleck von **4a** noch Reste des gelb-orange gefärbtem Flecks von **3**.

1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-gulofuranose (4)⁸

5,12 g **4a** wurden in 200 ml einer 0,01 m CH_3ONa -Lösung in abs. CH_3OH gelöst und 30 min bei Raumtemp. stehengelassen. Nach dieser Zeit zeigte eine Dünnschichtprobe die vollkommene Verseifung an. Die Neutralisation erfolgte durch Zugabe von etwas festem CO_2 . Danach entfernte man das Lösungsmittel i. Vak., nahm mit CH_2Cl_2 auf und schüttelte mit etwas Wasser zur Entfernung von NaHCO_3 aus. Nach Trocknen über Na_2SO_4 , Entfernung des Lösungsmittels resultierten 3,85 g **4** (91%) mit Schmp. 101—104 °C. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): Isopropyliden- CH_3 bei: $\delta = 1,39, 1,44, 1,46, 1,64, 2,71$ (d, 1 H, O—H), 3,71 [dd, 1 H, H_a -C(6)], 3,90 [dd, 1 H, H-C(4)], 4,23 [dd, 1 H, H_b -C(6)], 4,25 [dd, 1 H, H-C(3)], 4,49 [ddd, 1 H, H-C(5)], 4,67 [dd, 1 H, H-C(2)], 5,78

[d, 1 H, H-C(1)], $J_{1,2} = 4,3$ Hz, $J_{2,3} = 6,4$ Hz, $J_{3,4} = 5,7$ Hz, $J_{4,5} = 8,6$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 7,1$ Hz, $J_{6a,6b} = 8,6$ Hz.

3-Azido-3-desoxy-1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-galaktofuranose (5)

Zu einer Lösung von 377,7 mg ($\cong 1,44$ mmol) *TPP* in 3 ml Benzol abs., die 90 min über Molsieb (4 Å) gerührt wurde, wurde eine Lösung von 250,6 mg ($\cong 1,44$ mmol) *DEAD* (Lit.¹¹) in 2 ml Benzol abs., die ebenfalls 90 min über Molsieb (4 Å) gerührt wurde, zugespritzt. Diese vereinigten Lösungen wurden zu einer Lösung von 250,5 mg **4** ($\cong 0,96$ mmol) in 5 ml Benzol abs. zugegeben und gleichzeitig 1,24 mmol einer benzolischen HN_3 -Lösung (1,62 mmol HN_3/ml)¹², welche zuvor 10 min über Molsieb (3 Å) getrocknet worden war, zugespritzt. Es wurde 30 min auf 60 °C erhitzt und anschließend über eine Säule mit 30 g Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: CH_2Cl_2 :Essigester 7:1, $R_f = 0,7$). Ausb. 200 mg ($\cong 73\%$), Schmp. 30–32°. — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): Isopropyliden- CH_3 bei: $\delta = 1,31, 1,32, 1,47, 1,58, 3,83$ [dd, 1 H, H-C(4)], 3,88 [dd, 1 H, $\text{H}_a\text{-C}(6)$], 3,95 [dd, 1 H, H-C(3)], 4,09 [dd, 1 H, $\text{H}_b\text{-C}(6)$], 4,34 [ddd, 1 H, H-C(5)], 4,61 [dd, 1 H, H-C(2)], 5,80 [d, 1 H, H-C(1)], $J_{1,2} = 4,2$ Hz, $J_{2,3} = 2,1$ Hz, $J_{3,4} = 5,7$ Hz, $J_{4,5} = 6$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 6,8$ Hz, $J_{6a,6b} = 8,4$ Hz.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ (285,3). Ber. C 50,52 H 6,71 N 14,73.
Gef. C 50,41 H 6,76 N 14,65.

3-Acetamino-3-desoxy-1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-galaktofuranose (6)

121,5 mg **5** ($\cong 0,42$ mmol) wurden in 5 ml Ether abs. gelöst und langsam einer Suspension von 57 mg LiAlH_4 (1,5 mmol) in 3 ml Ether abs. zugetropft. Nach 10 min Reaktionszeit bei Raumtemp. wurden 5 Tropfen H_2O zugegeben, abfiltriert, mit Ether nachgewaschen und einrotiert. Der Rückstand, ein farbloses Öl, wurde in 1 ml Pyridin abs. gelöst und unter Kühlung 1 ml Acetanhydrid zugegeben und 3 h bei Raumtemp. stehengelassen. Pyridin und Acetanhydrid wurden an der Ölpumpe entfernt, der Rückstand in Essigester gelöst und über eine Säule mit 5 g Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigester). Produkt **6** bildete weiße Kristalle, die nach der Umkristallisation aus Petrolether, Aceton einen Fp. = 158–160 °C aufwiesen. R_f (Essigester) = 0,31, Ausb. 123,6 mg (praktisch 100%). — $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): Isopropyliden- CH_3 bei: $\delta = 1,33, 1,37, 1,44, 1,58, 2,02$ (s, 3 H, COCH_3), 3,82 [dd, 1 H, $\text{H}_a\text{-C}(C)$], 3,98 [dd, 1 H, H-C(4)], 4,09 [ddd, 1 H, H-C(3)], 4,10 [dd, 1 H, $\text{H}_b\text{-C}(6)$], 4,44 [ddd, 1 H, H-C(5)], 4,63 [dd, 1 H, H-C(2)], 5,93 [d, 1 H, H-C(1)], 6,45 (d, 1 H, N—H), $J_{1,2} = 3,7$ Hz, $J_{2,3} = 1$ Hz, $J_{3,4} = 4$ Hz, $J_{4,5} = 7,5$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 6,2$ Hz, $J_{6a,6b} = 8,7$ Hz, $J_{3,\text{N-H}} = 6,9$ Hz.

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ (301,3). Ber. C 55,80 H 7,69 N 4,65.
Gef. C 55,22 H 7,76 N 4,56.

3-Acetylamino-3-desoxy- α -D-galaktofuranose (7)

123,6 mg ($\cong 0,42$ mmol) **6** wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 1 g Kationenaustauscher in der H^+ -Form (Amberlyst 15 H^+) 24 h gerührt. Dann wurde vom Austauscher abfiltriert, mit wenig Aktivkohle versetzt, wieder abfiltriert, die methanolische Phase einrotiert, der Rückstand in H_2O aufgenommen und lyophilisiert.

Literatur

- ¹ 6. Mitt.: *Brandstetter, H. H., Zbiral E., Schulz G.*, Ann. Chem. **1982**, 1.
- ² *Kuhn R., Baschang G.*, Ann. Chem. **636**, 164 (1960).
- ³ *Baer H. H., Rank W.*, Can. J. Chem. **50**, 1216 (1972).
- ⁴ a) *Loibner H., Zbiral E.*, Helv. Chim. Acta **59**, 2100 (1976); b) *Mitsunobu, Synthesis* **1981**, 1.
- ⁵ *Meyer zu Reckendorf W.*, In: Methods in Carb. Chem. VI, S. 129. Academic Press. 1972.
- ⁶ *Hollenberg D. H., Klein R. S., Fox J. J.*, Carbohydr. Res. **67**, 491 (1978).
- ⁷ *Herscovici J., Egron M.-J., Antonakis K.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1982**, 1967.
- ⁸ *Slessor K. N., Tracey A. S.*, Can. J. Chem. **47**, 3989 (1969).
- ⁹ *Brandstetter H. H., Zbiral E.*, Helv. Chim. Acta **61**, 1832 (1978); *ibid.* **63**, 327 (1980).
- ¹⁰ *Mehlretter C. L., Alexander B. H., Mellies R. L., Rist C. E.*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2424 (1951).
- ¹¹ *Kauer J. C.*, Org. Synth. Coll. **4**, 411 (1963).
- ¹² *Wolff H.*, Org. React. **3**, 307 (1946), dort S. 327.