

## Strukturelle Abwandlungen an Kohlenhydraten, 7. Mitt.<sup>1</sup>

### 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- $\alpha$ -*D*-glucofuranose (**1**) via 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -*D*-gulofuranose (**4**) is reported. The key-step is the introduction of the azido function into **4** which is achieved by using Triphenylphosphane/Diethylazodicarboxylate/ $\text{HN}_3$ .

(*Keywords:* 3-Acetylamino-3-desoxy-*D*-galactose, syntheses of; TPP-DEAD- $\text{HN}_3$ , reaction with 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -*D*-gulofuranose)

### Einleitung

Das im Titel angeführte Galaktosederivat wurde erstmals von *R. Kuhn* und *G. Baschang* in einer vierstufigen Sequenz, ausgehend von 2-Acetaminomannose, hergestellt<sup>2</sup>. 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 berichtet<sup>3</sup>, 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- $\text{HX}^4$  stießen wir auf 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -*D*-gulofuranose **4** als Ausgangsmaterial<sup>5</sup>.

1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -*D*-glucofuranose (**1**)

$\xrightarrow{\text{PCC}}$  1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -*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- $\alpha$ -*D*-erythro-hex-3-enofuranose (**3**)

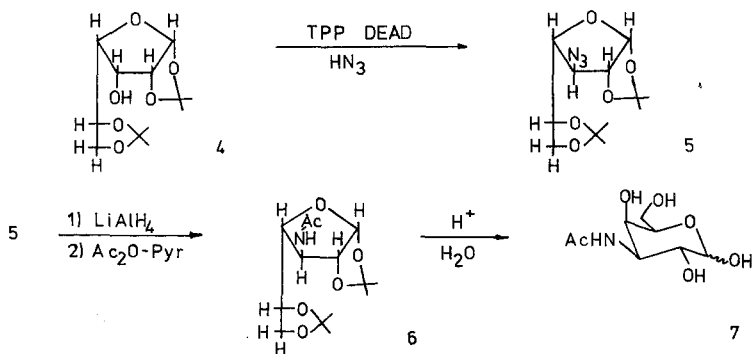
$\xrightarrow{\text{NaBH}_4}$  1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -*D*-gulofuranose (**4**)

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 Ausbeuteverlust<sup>6</sup> oder nach einer jüngst erschienenen interessanten Variante in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in Gegenwart von Molekularsieb (3 Å)<sup>7</sup> 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 vier<sup>7</sup>.

An Stelle der einstufigen Umwandlung von **3** in **4** mit  $\text{NaBH}_4$ <sup>5</sup> ist die katalytische Hydrierung<sup>8</sup> (95%) zu **4a**, gefolgt von einer Zemplenverseifung (95–100%) zu **4**, vorzuziehen.



Die weitere Umwandlung des nun in Grammengen leicht verfügbaren Zuckerderivats **4** zu der Titelverbindung erfolgt erwartungsgemäß<sup>9</sup> 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 <sup>1</sup>H-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-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden mit einem WM-250-Gerät der Fa. Bruker aufgenommen; als Lösungsmittel wurden dabei CDCl<sub>3</sub> mit TMS (innerer Standard) verwendet. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigplatten mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Fa. Merck verwendet. Die Sichtbarmachung der Substanzen erfolgte unter der UV-Lampe (254 nm) und durch Besprühen mit 2% Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>-Lösung in 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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.<sup>11</sup>, die benzolische HN<sub>3</sub>-Lösung nach Lit.<sup>12</sup> hergestellt.

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

**1** wurde gemäß Lit.<sup>10</sup> dargestellt. — <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Isopropyliden-CH<sub>3</sub> bei δ = 1,32, 1,37, 1,44, 1,51, 2,81 (d, 1 H, —OH, mit D<sub>2</sub>O-Austausch entfernbar), 4,0 [dd, 1 H, H<sub>a</sub>-C(6)], 4,07 [dd, 1 H, H-C(4)], 4,17 [dd, 1 H, H<sub>b</sub>-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*<sub>1,2</sub> = 3,4 Hz, *J*<sub>2,3</sub> < 1 Hz, *J*<sub>3,4</sub> = 2,7 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 7,5 Hz, *J*<sub>5,6a</sub> = 4,8 Hz, *J*<sub>5,6b</sub> = 5,4 Hz, *J*<sub>6a,b</sub> = 8,2 Hz.

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

Die Darstellung erfolgt in Abänderung zu Lit.<sup>7</sup>. 10,4 g **1** (0,04 mol) löste man in 150 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 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. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rührte noch 2 h, versetzte mit 750 ml abs. Ether, filtrierte über Kieselgel, das 13% CaSO<sub>4</sub> 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,  $\text{CDCl}_3$ ): Isopropyliden- $\text{CH}_3$  bei:  $\delta = 1,38, 1,41, 1,52, 1,61, 3,83$  (s, 1 H,  $-\text{OH}$ , verschwindet nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch), 3,91 [d, 1 H,  $\text{H-C}(4)$ ], 4,10 [dd, 1 H,  $\text{H}_a\text{-C}(6)$ ], 4,16 [dd, 1 H,  $\text{H}_b\text{-C}(6)$ ], 4,28 (s, 1 H,  $-\text{OH}$ , verschwindet nach  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch), 4,30 [d, 1 H,  $\text{H-C}(2)$ ], 4,45 [ddd, 1 H,  $\text{H-C}(5)$ ], 5,85 [d, 1 H,  $\text{H-C}(1)$ ],  $J_{1,2} = 4 \text{ Hz}$ ,  $J_{4,5} = 7 \text{ Hz}$ ,  $J_{5,6a} = 6 \text{ Hz}$ ,  $J_{5,6b} = 6,5 \text{ Hz}$ ,  $J_{6a,6b} = 9 \text{ Hz}$ .

*3-O-Acetyl-1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- $\alpha$ -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  $75^\circ\text{C}$  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%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gewaschen; nach Neutralisation mit 20 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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  $\varnothing = 2,5 \text{ cm}$  (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.  $60-62^\circ\text{C}^5$ . —  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Isopropyliden- $\text{CH}_3$  bei  $\delta = 1,37, 1,40, 1,45, 1,59, 2,15$  (s, 3 H,  $-\text{COCH}_3$ ), 3,54 [dd, 1 H,  $\text{H}_a\text{-C}(6)$ ], 4,10 [dd, 1 H,  $\text{H-C}(4)$ ], 4,13 [dd, 1 H,  $\text{H}_b\text{-C}(6)$ ], 4,64 [ddd, 1 H,  $\text{H-C}(5)$ ], 4,83 [dd, 1 H,  $\text{H-C}(2)$ ], 5,09 [dd, 1 H,  $\text{H-C}(3)$ ], 5,84 [d, 1 H,  $\text{H-C}(1)$ ].  $J_{1,2} = 4,1 \text{ Hz}$ ,  $J_{2,3} = 6,3 \text{ Hz}$ ,  $J_{3,4} = 6,5 \text{ Hz}$ ,  $J_{4,5} = 8,9 \text{ Hz}$ ,  $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 7,1 \text{ Hz}$ ,  $J_{6a,6b} = 8,3 \text{ Hz}$ .

*1,2:5,6-Di-O-isopropyliden-3-O-acetyl- $\alpha$ -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.  $70-74^\circ\text{C}^5$ ,  $R_f = 0,5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -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- $\alpha$ -D-gulofuranose (4)<sup>8</sup>*

5,12 g **4a** wurden in 200 ml einer 0,01 m  $\text{CH}_3\text{ONa}$ -Lösung in abs.  $\text{CH}_3\text{OH}$  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  $\text{CO}_2$ . Danach entfernte man das Lösungsmittel i. Vak., nahm mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf und schüttelte mit etwas Wasser zur Entfernung von  $\text{NaHCO}_3$  aus. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , Entfernung des Lösungsmittels resultierten 3,85 g **4** (91%) mit Schmp.  $101-104^\circ\text{C}$ . —  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Isopropyliden- $\text{CH}_3$  bei:  $\delta = 1,39, 1,44, 1,46, 1,64, 2,71$  (d, 1 H,  $\text{O-H}$ ), 3,71 [dd, 1 H,  $\text{H}_a\text{-C}(6)$ ], 3,90 [dd, 1 H,  $\text{H-C}(4)$ ], 4,23 [dd, 1 H,  $\text{H}_b\text{-C}(6)$ ], 4,25 [dd, 1 H,  $\text{H-C}(3)$ ], 4,49 [ddd, 1 H,  $\text{H-C}(5)$ ], 4,67 [dd, 1 H,  $\text{H-C}(2)$ ], 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- $\alpha$ -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.<sup>11</sup>) 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  $\text{HN}_3$ -Lösung (1,62 mmol  $\text{HN}_3/\text{ml}$ )<sup>12</sup>, 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:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :Essigester 7:1,  $R_f = 0,7$ ). Ausb. 200 mg ( $\cong 73\%$ ), Schmp. 30–32°. —  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Isopropyliden- $\text{CH}_3$  bei:  $\delta = 1,31, 1,32, 1,47, 1,58, 3,83$  [dd, 1 H, H-C(4)], 3,88 [dd, 1 H,  $\text{H}_a$ -C(6)], 3,95 [dd, 1 H, H-C(3)], 4,09 [dd, 1 H,  $\text{H}_b$ -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- $\alpha$ -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  $\text{LiAlH}_4$  (1,5 mmol) in 3 ml Ether abs. zugetropft. Nach 10 min Reaktionszeit bei Raumtemp. wurden 5 Tropfen  $\text{H}_2\text{O}$  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,  $\text{CDCl}_3$ ): Isopropyliden- $\text{CH}_3$  bei:  $\delta = 1,33, 1,37, 1,44, 1,58, 2,02$  (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 3,82 [dd, 1 H,  $\text{H}_a$ -C(C)], 3,98 [dd, 1 H, H-C(4)], 4,09 [ddd, 1 H, H-C(3)], 4,10 [dd, 1 H,  $\text{H}_b$ -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- $\alpha$ -D-galaktofuranose (7)*

123,6 mg ( $\cong 0,42$  mmol) **6** wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit 1 g Kationenaustauscher in der  $\text{H}^+$ -Form (Amberlyst 15  $\text{H}^+$ ) 24 h gerührt. Dann wurde vom Austauscher abfiltriert, mit wenig Aktivkohle versetzt, wieder abfiltriert, die methanolische Phase einrotiert, der Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen und lyophilisiert.

### Literatur

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