

## Note

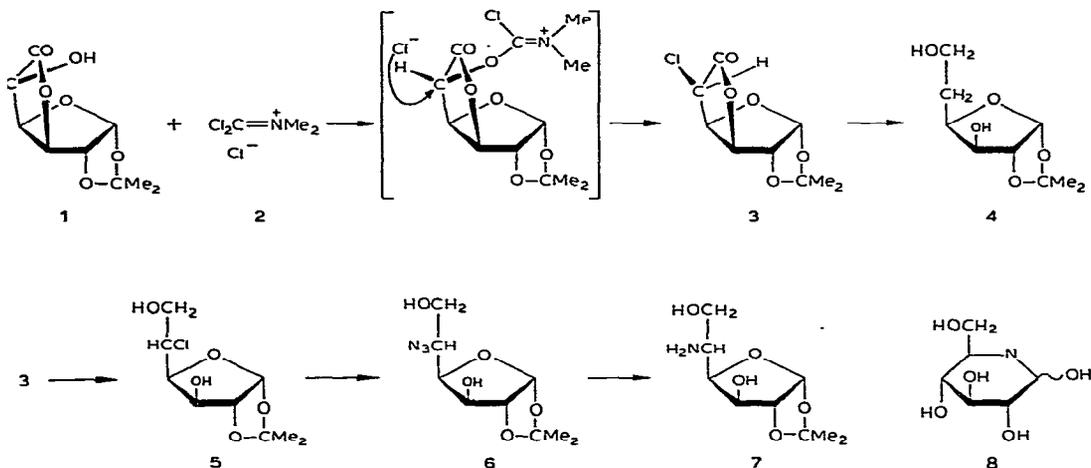
Eine neue Synthese von 5-Amino-5-desoxy-1,2-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose\*

ALMUTH KLEMER, ULRICH HOFMEISTER UND ROLF LEMMES

*Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster, Orleansring 23, D-4400 Münster (Bundesrepublik Deutschland)*

(Eingangen am 1. Februar 1978; angenommen am 2. Juni 1978)

5-Amino-5-desoxy-1,2-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose (7) ist eine Schlüsselverbindung in der Synthese von 5-Amino-5-desoxy-D-glucofuranose (8), die als Antibiotikum unter dem Namen Nojirimycin bekannt ist<sup>1</sup>. Inouye *et al.*<sup>2</sup> haben die Struktur dieser Verbindung aufgeklärt und beschreiben sie als "D-xylo-Piperidinose" mit stickstoffhaltigem Zuckerring. Die von ihnen angegebene Synthese führt ausgehend von D-Glucose zur 3-*O*-Benzyl-1,2-*O*-isopropyliden-6-*O*-triphenylmethyl- $\alpha$ -D-glucofuranose, aus der durch Oxidation an C-5, Reduktion des entsprechenden



Oxims, Epimerentrennung und Abspaltung der Schutzgruppen der Aminodesoxyzucker 7 erhalten wird. Hieraus ist das Hydrogensulfitaddukt des Nojirimycins (8) leicht zugänglich, das stabiler als die freie Base ist. Die Gesamtausbeute der achtstufigen Synthese bis zu 7 beträgt  $\sim 22\%$ . Wir beschreiben im folgenden eine neue,

\*Herrn Professor Dr. K. Heyns zum 70. Geburtstag gewidmet.

wesentlich bessere Synthese, die in fünf einfach durchzuführenden Schritten den Aminodesoxyzucker (7) in 52 % Ausbeute liefert.

Ausgangsprodukt ist das käufliche D-Glucofuranurono-6,3-lacton, aus dem das 1,2-O-Isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranurono-6,3-lacton (1) leicht erhältlich ist. Im zweiten Schritt wurde 1 mit *N*-Dichlormethylen-*N,N*-dimethylammoniumchlorid (2) in wasserfreiem Dichlormethan stereospezifisch nahezu vollständig zu dem kristallinen bereits auf anderem Wege dargestellten 5-Chlor-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\beta$ -L-idofuranurono-6,3-lacton<sup>3</sup> (3) umgesetzt. Die Reaktion 1-wertiger einfacher primärer Alkohole mit 2 zu den entsprechenden Alkylchloriden ist aus der allgemeinen Chemie des *N*-Dichlormethylen-*N,N*-dimethylammoniumchlorids bekannt<sup>4</sup>. Die Übertragung dieser Reaktion auf isolierte sekundäre Hydroxylgruppen von Kohlenhydraten ist von hohem Wert, weil, wie diese Ergebnisse zeigen, die Substitution durch eine Chloridgruppe stereospezifisch unter Inversion erfolgt. (Über die Synthese von Carbamoylchloridesoxyzuckern auf der Basis der Umsetzung von *cis*-Cyclohexan-1,2-diol mit 2 zum vicinalen *trans*-Chlorcyclohexylcarbam<sup>3</sup> siehe Zit. 5 und 6.)

Bei der Reduktion des *L*-ido-Chlorlactons 3 zur 5-Chlor-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\beta$ -L-idofuranose (5) traten zunächst Schwierigkeiten auf. Mit Natriumborant trat nur unvollständig Reduktion und außerdem Öffnung des Lactonringes zum Uronat ein. Mit Lithiumalanat erhielten wir neben dem angestrebten Reduktionsprodukt 5 nicht vermeidbar auch die bekannte 5-Desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-xyllo-hexofuranose<sup>7</sup> (4). Die Lithiumalanat-Reduktion läßt sich ohne weiteres zu einer leistungsfähigen einfachen Synthese von 4 mit einer Ausbeute von 77% optimieren. Das 5-Chlor-L-idose-Derivat 5 erhielten wir schließlich mit Lithiumboranat in Tetrahydrofuran bei 0° in nahezu quantitativer Ausbeute. Das N.m.r.-Spektrum dieser sirupösen Verbindung zeigt zwei scharfe Dubletts bei  $\delta$  5,86 und 4,52,  $J_{1,2}$  4 Hz, die zu H-1 und H-2 zuzuordnen sind, sowie die Signale zweier Hydroxylprotonen im Bereich um  $\delta$  4,4. Das Spektrum entspricht damit praktisch dem der bereits untersuchten Jodverbindung<sup>8</sup>. Im Massenspektrum werden neben schwachen  $M + 1$ -Peaks zwei intensive  $M - 15$ -Peaks der  $m/e$  223 und 225 mit dem für Monochlorverbindungen typischen Intensitätsverhältnis 3:1 gefunden.

Der Chlorzucker 5 wurde mit Natriumazid in *N,N*-Dimethylformamid nach bekanntem Verfahren zu der entsprechenden, bisher nur in sirupöser Form bekannten<sup>9</sup> 5-Azido-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose (6) umgesetzt, die nach chromatographischer Reinigung in 75% Ausbeute kristallin erhalten wurde. Die Verbindung 6 zeigt eine intensive Azidbande bei  $2150\text{ cm}^{-1}$ . Das N.m.r.-Spektrum ähnelt dem der Chlorverbindung 5 sehr, im Massenspektrum findet sich ein intensiver  $M - 15$ -Peak mit  $m/e$  230.

Anschließende katalytische Hydrierung führte quantitativ zu der gewünschten Verbindung 7, die in 95% Ausbeute kristallin erhalten wurde und in allen Daten mit dem von Inouye *et al.*<sup>2</sup> dargestellten Produkt identisch ist.

## EXPERIMENTELLER TEIL

*Allgemeine Methoden.* — Das Einengen von Lösungen erfolgte am Rotationsverdampfer bei 40–60°, gegebenenfalls im Ölpumpenvakuum. Schmelzpunkte wurden mit einem Thermopan-Heiztisch-Mikroskop der Fa. C. Reichert, Wien, bestimmt und sind nicht korrigiert, Drehwerte mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 241 in 1 dm-Kuvetten bei der Wellenlänge der Na-D-Linie. I.r.-Spektren wurden von KBr-Preßlingen mit einem Perkin-Elmer-NaCl-Spektrophotometer 177, und N.m.r.-Spektren mit einem Varian HA-100 Apparat bei 100 MHz mit Tetramethylsilan ( $\delta$  0) als internem Standard aufgenommen. Die Messung der Massenspektren erfolgte mit einem Varian SM 1 B-Spektrographen bei 70 eV Elektronenstoßionisation. Dünnschichtchromatogramme wurden auf Fertigfolien Sil G/UV 254 mit 0,25 mm Kieselgelschicht der Fa. Macherey-Nagel Co., Düren, angefertigt und durch Ansprühen mit konz. Schwefelsäure bzw. 10% ethanolischer Ninhydrinlösung und Erhitzen auf 110° entwickelt. Als Laufmittel dienten: (A) Chloroform-Cyclohexan-Methanol 5:2:1 und (B) Ethylacetat-Methanol 4:1, mit denen auch die säulenchromatographischen Trennungen an Kieselgel G 0,063–0,200 mm (Fa. E. Merck, Darmstadt) durchgeführt wurden.

*1,2-O-Isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranurono-6,3-lacton (1).* — Die Darstellung erfolgte nach einer etwas modifizierten Vorschrift von Sowden<sup>10</sup>. D-Glucuronolacton (12 g, 68,1 mmol) wird in Aceton (300 ml) mit konz. Schwefelsäure (5 ml) 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine klare gelbe Lösung entsteht. Man neutralisiert mit Natriumcarbonat, filtriert, wäscht den Rückstand mit Aceton und dampft ein. Es wird aus Chloroform-Petrolether auskristallisiert, wobei weitere Fraktionen aus der Mutterlauge gewonnen werden können (Gesamtausbeute 92%, 13,5 g), Schmp. 121–123°; Lit.<sup>10</sup> 64%, Schmp. 119–120°.

*5-Chlor-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\beta$ -L-idofuranurono-6,3-lacton (3).* — Zu einer Lösung von **1** (10,8 g, 50 mmol) in absol. Dichlormethan (200 ml) gibt man unter Feuchtigkeitsausschluß *N*-Dichlormethylen-*N,N*-dimethylammoniumchlorid (**2**) (16 g, 100 mmol) (Fa. Aldrich-Europe) und kocht 30 min unter Rückfluß, wobei ein trockener Stickstoffstrom durch die Apparatur geleitet wird. Nach dem Abkühlen wird überschüssiges Reagenz durch vorsichtige Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 ml) zerstört. Man trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3  $\times$  100 ml), trocknet die organischen Phasen (Magnesiumsulfat), filtriert, wäscht den Rückstand mit absol. Lösungsmittel nach und dampft ein. Das Produkt **2** kristallisiert aus Chloroform-Petrolether aus. Weitere Fraktionen erhält man durch Aufarbeiten der Mutterlauge (Ausb. 10,2 g, 87%), Schmp. 130–135°,  $[\alpha]_D^{20} +49,8^\circ$  (*c* 1, Chloroform); Lit.<sup>3</sup> Schmp. 137–139°,  $[\alpha]_D +48,7^\circ$  (Chloroform).

*Anal.* Ber. für C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>6</sub>: C, 46,07; H, 4,73. Gef.: C, 46,06; H, 4,70.

*5-Chlor-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\beta$ -L-idofuranose (5).* — Zu einer Suspension von Lithiumboranat (220 mg, 10 mmol) in absol. Tetrahydrofuran (20 ml) bei 0° wird eine Lösung von **2** (1,17 g, 5 mmol) in absol. Tetrahydrofuran (20 ml)

während 1 h langsam zugetropft. Das Dünnschichtchromatogramm (A) zeigt ein einheitliches Produkt an. Man zersetzt überschüssiges Reagenz zuerst mit Wasser, dann mit Eisessig, bis die Lösung neutral ist. Anschließend wird 1 h mit Dowex 50-W X2 ( $H^+$ , 100 ml) geschüttelt, filtriert, das Harz mit Methanol ausgewaschen und das Lösungsmittel abgedampft. Zur Entfernung der Borsäure dampft man den erhaltenen Sirup mit absol. Methanol ein ( $3 \times$ ) und trocknet an der Ölpumpe. Man erhält 1,2 g eines etwas trüben, farblosen Sirups (quantitative Umsetzung), der für weitere Reaktionen eingesetzt werden kann. Geringe Spuren anorganischer Verunreinigungen können durch Säulenchromatographie an Kieselgel (A) entfernt werden. Man erhält dann einen farblosen, klaren Sirup (1,1 g, 92%),  $[\alpha]_D^{20} -10,36^\circ$  (*c* 0,56, Ethanol); N.m.r. (Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  1,27, 1,42 (2 s, Me), 3,9 (m, H-6,6'), 4,2 (m, H-3, H-4, H-5), 4,4 (m, OH-3, OH-6), 4,52 (d,  $J_{1,2}$  4 Hz, H-2), 5,86 (d,  $J_{1,2}$  4 Hz, H-1); M.s.: *m/e* (rel. Intensität) 239 und 241 (0,43:0,17,  $M+1$ ), 223 und 225 (64,45:22,69,  $M-CH_3 \cdot$ ).

*Anal.* Ber. für  $C_9H_{15}ClO_5$ : C, 45,29; H, 6,34. Gef.: C, 44,74; H, 6,29.

*5-Desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-xylo-hexofuranose* (4). — Zu einer Suspension von Lithiumalanat (560 mg, 13,4 mmol) in absol. Tetrahydrofuran (20 ml) bei  $0^\circ$  wird eine Lösung von 3 (1,6 g, 6,8 mmol) in absol. Tetrahydrofuran (20 ml) während 1 h zugetropft. Ein Dünnschichtchromatogramm (B) zeigt zwei Produkte an. Anschließend kocht man 8 h unter Rückfluß, wobei die Umsetzung zugunsten des Produktes mit niedrigerem  $R_F$ -Wert weiterläuft. Nach dem Abkühlen wird überschüssiges Reduktionsmittel vorsichtig mit Wasser zersetzt und zur Trockne eingedampft. Man suspendiert den Rückstand in Wasser (200 ml) und schüttelt 1 h mit Dowex 50-W X2 ( $H^+$ , 150 ml). Nach Filtrieren und Auswaschen des Harzes mit Methanol wird zum Sirup eingedampft, der noch durch Salze getrübt ist. Man fraktioniert an Kieselgel (B). Im Vorlauf findet man noch etwas Zwischenprodukt 5, die Hauptfraktion liefert das gewünschte 4 als farblosen Sirup (1,12 g). Man kristallisiert aus Ether-Petrolether um, indem man den Ether bei Raumtemperatur langsam verdampfen läßt (Ausb. 1,07 g, 76,8%), Schmp.  $92-93^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} -10,56^\circ$  (*c* 1,1, Chloroform); Lit.<sup>7</sup> Schmp.  $94-96^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} -10,6^\circ$  (*c* 2, Chloroform); N.m.r.-Daten sind mit Lit.<sup>7</sup> identisch; M.s.: *m/e* (rel. Intensität) 205 (1,13,  $M+1$ ), 189 (45,45,  $M-CH_3 \cdot$ ).

*5-Azido-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose* (6). — Zu einer Lösung von 5 (1 g, 4,2 mmol) in absol. *N,N*-Dimethylformamid (50 ml) gibt man Natriumazid (545 mg, 8,4 mmol) und rührt 8 h bei  $120^\circ$ , wobei die Lösung gelb bis dunkelbraun wird. Man dampft zur Trockne ein, nimmt in Methanol auf, filtriert und reinigt an Kieselgel (A). Die den Azidodesoxyzucker 6 enthaltenden Fraktionen ergeben auf dem Dünnschichtchromatogramm mit konz. Schwefelsäure eine hellbraune Färbung. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man einen nahezu farblosen Sirup, der beim Stehenlassen durchkristallisiert (Ausb. 770 mg, 75%). Man kristallisiert aus Ethylacetat-Petrolether um und erhält das Produkt als farblose Nadeln, Schmp.  $107-108^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} -10,45^\circ$  (*c* 0,5, Methanol); Lit.<sup>9</sup> Sirup,  $[\alpha]_D^{25} -10,55^\circ$  (*c* 2,18, Chloroform);  $\nu_{\max}^{KBr}$   $2150\text{ cm}^{-1}$  (entspricht Lit.<sup>9</sup>); N.m.r. (Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  1,27,

1,42 (2 s, Me), 3,42 (m, H-6,6'), 4,0-4,2 (m, H-3, H-4, H-5), 4,3 (m, OH-3, OH-6), 4,44 (d,  $J_{1,2}$  4 Hz, H-2), 5,84 (d,  $J_{1,2}$  4 Hz, H-1); M.s.:  $m/e$  (rel. Intensität) 230 (12,72, M-CH<sub>3</sub>·).

*Anal.* Ber. für C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 44,08; H, 6,17; N, 17,13. Gef.: C, 43,82; H, 6,16; N, 17,39.

*5-Amino-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose (7).* — Man löst den Azidozucker **4** (800 mg, 3,3 mmol) in Methanol (30 ml) und hydriert an 10-proz. Paladium-Kohle bei Raumtemperatur 1 h unter Durchfluß. Im Dünnschichtchromatogramm (*A*) verschwindet der mit konz. Schwefelsäure hellbraune Fleck des Azidodesoxyzuckers **6**, der gebildete Aminodesoxyzucker **7** bleibt praktisch am Start liegen und wird mit Ninhydrin dunkelrot angefärbt. Man filtriert, wäscht den Katalysator mit Methanol und filtriert nochmals über Celite. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen im Ölpumpenvakuum erhält man **7** als farblosen Sirup (Ausb. 680 mg, 95%). Aus Ethylacetat-Petrolether fällt das Produkt kristallin an, Schmp. 122°,  $[\alpha]_D^{22}$  -12,4° ( $c$  0,5, Methanol); Lit.<sup>2</sup> Schmp. 122-123°,  $[\alpha]_D^{24}$  -12° (Methanol); M.s.:  $m/e$  (rel. Intensität) 219 (0,49, M<sup>+</sup>), 204 (28,26, M-CH<sub>3</sub>·).

DANK

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Gewährung eines Doktorandenstipendiums und dem Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen für finanzielle Unterstützung.

#### LITERATUR

- 1 N. ISHIDA, K. KUMAGAI, T. NIIDA, T. TSURUOKA UND H. YUMOTO, *J. Antibiot., Ser. A*, 20 (1967) 66-71.
- 2 S. INOUE, T. TSURUOKA, T. ITO UND T. NIIDA, *Tetrahedron*, 23 (1968) 2125-2144.
- 3 H. PAROLIS, *Carbohydr. Res.*, 43 (1975) c1-c3.
- 4 H. G. VIEHE UND Z. ZANOUSEK, *Angew. Chem.*, 85 (1975) 837-876.
- 5 A. KLEMER, R. LEMMES UND G. NICOLAUS, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1977) 177-180.
- 6 A. KLEMER, R. LEMMES UND K. CIMANDER, *Carbohydr. Res.*, 68 (1979) 375-383.
- 7 M. L. WOLFROM, K. MATSUDA, F. KOMITZKY UND T. E. WHITELEY, *J. Org. Chem.*, 28 (1963) 3551-3553.
- 8 R. G. S. RITCHIE UND W. A. SZAREK, *Can. J. Chem.*, 50 (1972) 507-511.
- 9 U. G. NAVAK UND R. L. WHISTLER, *J. Org. Chem.*, 33 (1968) 3582-3585.
- 10 J. C. SOWDEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 74 (1952) 4377-4379.