

Darstellung Von 4,6-Diaminozuckern Aus Hex-2-Enosen

WOLFRAM FUCHS, WOLFGANG VOELTER UND N. VETHAVIYASAR

^aAbteilung für Organische und Physikalische Biochemie Physiologisch – Chemisches Institut der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Str. 1, D-7400 Tübingen, FRG^bDepartment of Chemistry, Calabar-University, Calabar, Nigeria

(Received 31st, July, 1982)

Summary: Die Synthesen von 4,6-Diaminohexosen ausgehend von Glycalen über 2-Eno-Zucker und nachfolgende S_N-Reaktion mit NaN₃ sowie anschließende Reduktion wird beschrieben. Die ¹³C-NMR- und Massenspektren aller untersuchten Derivate erlauben eine eindeutige Strukturzuordnung.

Preparation of 4,6-Diaminosugars via Hex-2-enoses

The synthesis of 4,6-diaminohexoses from glycals via 2-enosugars, S_N-reaction with NaN₃ and final reduction is described. The ¹³C NMR and mass spectra of all investigated derivatives permit an unequivocal structure determination.

Ungesättigte Kohlenhydratderivate werden auf Grund ihrer Reaktivität häufig zur Synthese neuer Zucker eingesetzt. Besonders das Prinzip der Allylaktivierung¹⁾ fand bisher einige Anwendungen in der präparativen Kohlenhydratchemie²⁻⁴⁾. Eine weitere Möglichkeit der C-4-Aktivierung durch Einführung eines Oxiranringes wurde bei der Synthese von 4-Aminozuckern von Pentosen bereits erfolgreich angewandt^{5,6)}.

Die Darstellung von Aminozuckern ist in neuerer Zeit durch das steigende Interesse an Aminoglycosidantibiotika von Bedeutung geworden.

Gerade der klinische Einsatz dieser bakteriostatisch und bakterizid wirkenden Substanzklasse rechtfertigt diese Anstrengungen⁷⁾. Nur wenige 4-Aminohexosen wie z.B. Bestandteile des Apramycins und Minosaminomycins sind bisher beschrieben worden. Häufiger treten 2,3- oder 6-Amino-hexosederivate als Bestandteile von Antibiotika auf. 4,6-Diaminozuckerkomponenten sind bisher noch nicht dargestellt worden. Die hier erstmals beschriebene Synthese von 4,6-Diaminozuckern, die sich der bereits erwähnten Allylaktivierung bedient, erfolgt nach dem Schema in Abbildung 1. Ausgangspunkt für diese Synthese sind die in der präparativen Kohlenhydratchemie sehr oft verwendeten Glycale. Nach der bekannten Umlagerung der Doppelbindung in die 2-Position⁸⁻¹⁰⁾ wird über die Zwischenstufe des Ethylglycosides der Acetyl- gegen den Tosylrest ausgetauscht. Durch eine S_N-Reaktion mit NaN₃ wird der Stickstoff in das Molekül eingeführt. Je nach den Reaktionsbedingungen ergibt sich dabei ein unterschiedliches Produktgemisch. Die anschließende

Reduktion mit Palladium auf Aktivkohle liefert den gewünschten 4,6-Diaminozucker beider Konfigurationen.

Die durch Untersuchungen von verschiedenen Autoren¹¹⁻¹³⁾ gefundenen Produkte einer sigmatropen (3,3)-Umlagerung konnten nicht nachgewiesen werden. Durch die Veränderung der Reaktionsbedingungen und andere Substitutionsmuster am Pyranosidring ist diese Veränderung erklärbar.

Alle auf diesem Weg dargestellten Verbindungen der Gluco- und Galacto-Serie, Werden mittels ¹³C-PFT-NMR-Spektroskopie untersucht (Tabelle 1).

Bei der vergleichenden Interpretation der Lage der einzelnen Signale zeigt sich neben den bekannten Effekten von Pyranosezuckern¹¹⁾ und der Doppelbindung eine deutliche Abhängigkeit der Werte von der vorliegenden Konfiguration an C-4. Die beiden anomeren C-Resonanzen unterscheiden sich um 5 ppm. Gleichzeitig verschiebt sich die Resonanz von C-4 um 2-3 ppm nach höherem Feld beim Wechsel von der Gluco- zur Galactokonfiguration. Die Untersuchungen zeigen,

daß Konfigurationswechsel bei ungesättigten Kohlenhydratderivaten an einem bestimmten C-Atom durch die ¹³C-chemischen Verschiebungen eines Signals eindeutig nachweisbar sind.

Ebenso deutlich tritt die erwartete Hochfeldverschiebung um etwa 13 ppm bei Substitution der C-OH- durch eine C-N-Bindung auf.

Zur genauen Zuordnung der jeweiligen Kohlenstoffatome wird außerdem das "Gated-decoupling-Verfahren" herangezogen. Dabei ergeben sich für

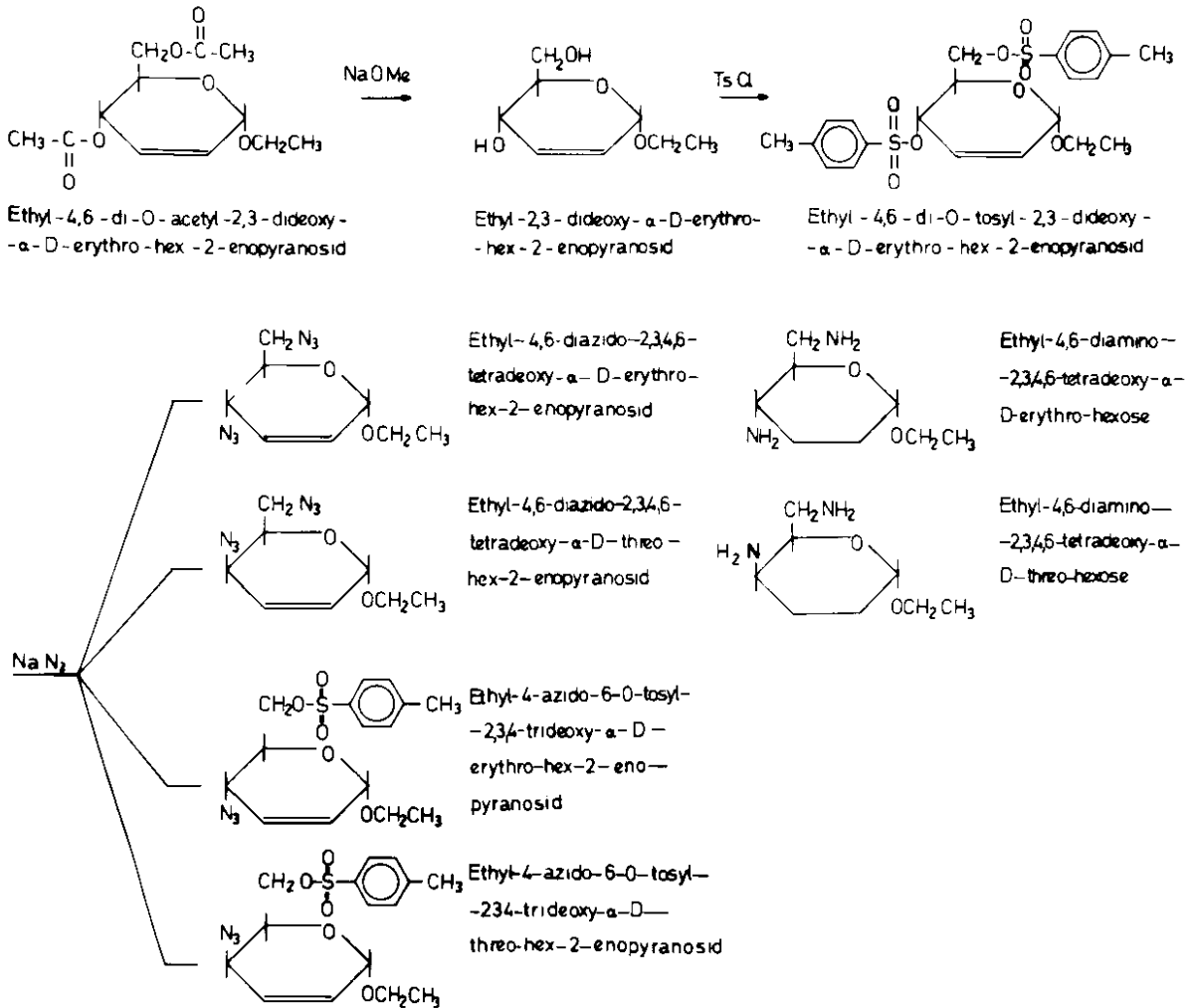


Abbildung 1: Syntheschema zur Darstellung von 4,6-Diaminozuckern der Gluco- und Galacto-reihe.

die isomeren (gluco und galacto) Verbindungen jeweils C-H-Kopplungskonstanten der gleichen Größenordnung (Tabelle 3). Gleichzeitig wird durch diese Daten die getroffene Zuordnung bestätigt. Die Kopplungskonstante am anomeren Kohlenstoffatom erreicht dabei die Größe wie für ein sp^2 -hybridisiertes Kohlenstoffatom. Alle anderen Werte liegen im für das jeweilige Kohlenstoffatom und seinen Hybridisierungsgrad entsprechenden Bereich. Im Gegensatz zur chemischen Verschiebung haben Konfigurationsänderung an C-4 und Austausch der verschiedenen Schutzgruppen keinen Einfluß auf die C-H-Kopplungskonstanten.

Die zum Vergleich herangezogenen $^1\text{H-NMR}$ -Daten ergeben Hinweise auf ähnliche Effekte. Da die Empfindlichkeit dieser Methode erheblich größer

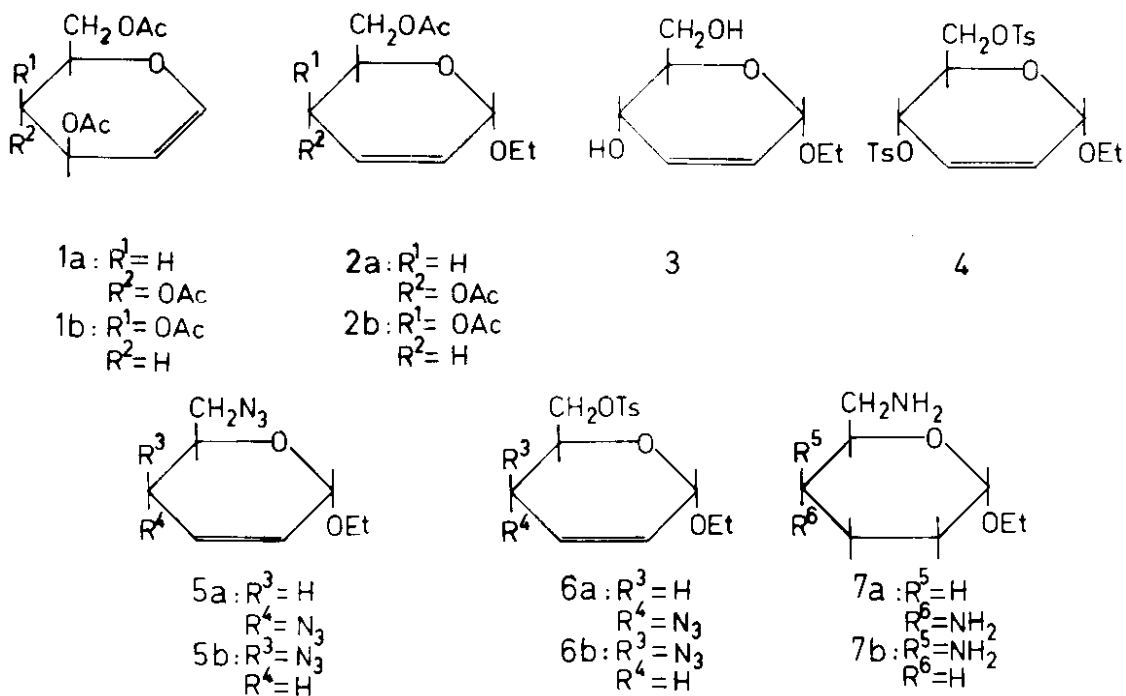
ist, treten die Veränderungen bei C-4-Isomeren wesentlich stärker auf als aus Tabelle 4 ersichtlich.

Aufgrund der Kopplungskonstanten ist bei allen ungesättigten Zuckern das Vorliegen einer Halbsesselkonformation wahrscheinlich, wie dies beim Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt wird¹⁵⁾ (Abb. 2) und bei anderen Derivaten bereits bestätigt wurde¹⁶⁻¹⁷⁾.

Nur bei den als Endprodukt erhaltenen 4,6-Diaminohexosen kann diese Raumstruktur nicht mehr vorliegen.

Die Konstitutionen der beschriebenen Substanzen werden durch FD-Massenspektren bestätigt. Bei allen Fragmentierungen treten die $\text{M-OCH}_2\text{CH}_3$ -Peaks auf, die als charakteristisch für ungesättigte

Tabelle 1: Übersicht aller zur Synthese von 4,6-Diamino-zuckern dargestellten Verbindungen

Tabelle 2: ^{13}C -chemische Verschiebungen der ungesättigten Zuckerderivate. Die δ -Werte sind auf TMS ($\delta=0$) bezogen. Alle Spektren sind in $CDCl_3$ als Lösungsmittel aufgenommen; Abweichungen davon werden gesondert angegeben.

Vergindung	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₂ (Alk)	CH ₃ (Alk)
1a	145.38	98.73	66.87	73.64	67.10	61.01		
1b	145.39	98.84	63.74	72.79	63.91	61.86		
2z	94.01	128.77	127.86	66.65	65.15	62.83	64.06	15.04
2b	93.72	130.76	125.07	66.64	62.83	62.83	64.06	15.16
3 ^a	95.20	134.68	127.11	73.41	64.76	62.71	64.19	15.54
4	93.61	129.23	127.40	66.25	70.91	67.72	64.31	14.93
5a	98.52	131.20	120.77	54.75	67.60	54.26	64.27	14.92
5b	93.85	131.14	123.80	52.68	69.42	51.84	64.08	15.09
6a	98.48	131.19	121.36	54.60	70.69	66.26	64.25	14.86
6b	93.69	129.61	123.54	51.87	68.86	67.83	64.07	15.04
7a	96.60	20.78	20.36	45.54	61.37	43.24	64.62	14.43
7b	95.63	20.68	20.26	47.28	63.59	42.95	64.32	14.31

^aIn CD_3OD

Tabelle 3: C-H-Kopplungskonstanten [HZ] der Ring-Kohlenstoffatome und des Alkoxyrestes der ungesättigten Zuckerderivate

Verbindung	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₂ (Alk)	CH ₃ (Alk)
1a	190	170	161	142	155	149		
1b	191	170	153	146	153	147		
2a	165	169	165	149	152	149	142	142
2b	166	163	165	147	143	142	140	126
4	167	168	166	149	171	149	142	127
5a	170	164	168	146	147	144	143	126
5b	170	164	168	152	147	144	143	126
6a	170	163	167	148	157	142	142	126
6b	170	163	167	154	158	142	142	126

Tabelle 4: ¹H-chemische Verschiebungen der ungesättigten Zuckerderivate. Die δ -Werte sind auf TMS ($\delta=0$) bezogen. Alle Spektren sind in CDCl₃ als Lösungsmittel aufgenommen.

Verbindung	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H
1a	6.42 (dd)	5.26 (q)	5.10 (m)	4.80 (q)	4.27 (m)	4.15 (m)
1b	6.43 (dd)	5.55 (q)	5.5 (m)	4.59 (q)	4.31 (m)	4.26 (m)
2a	5.02 (d)	5.84 (m)	5.84 (m)	5.30 (d)	4.18 (m)	4.18 (m)
2b	4.82 (dd)	5.85 (m)	5.85 (m)	4.95 (d)	4.32 (m)	4.32 (m)
4	5.00 (d)	5.98 (m)	5.98 (m)	4.23 (m)	4.17 (m)	4.18 (m)
5a	5.09 (d)	6.12 (m)	6.12 (m)	4.22 (m)	3.50 (m)	3.50 (m)
5b	4.37 (d)	6.00 (m)	6.00 (m)	3.89 (m)	3.38 (m)	3.38 (m)
6a	5.09 (dd)	5.96 (m)	5.96 (m)	(4.31 (m)	3.35 (m)	4.10 (m)
6b	4.90 (dd)	6.06 (m)	6.06 (m)	4.28 (m)	3.30 (m)	4.19 (m)

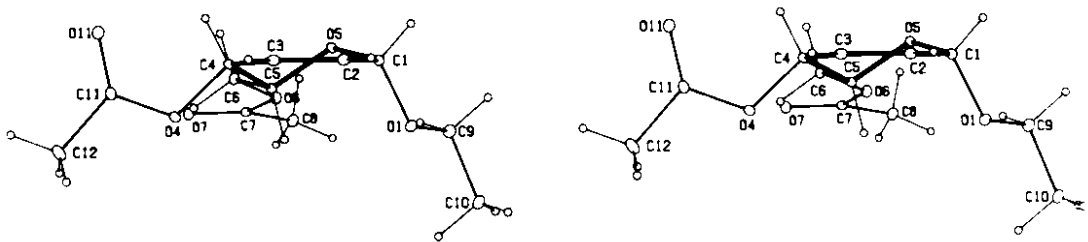


Abb. 2: Halbsesselkonformation von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyransoid. Die Konformation wurde aufgrund der Diederwinkel bestimmt.

Alkoxyderivate angesehen werden können. Diese Peaks sind, wie aus Fragmentierungsschemata deutlich hervorgeht, typisch für die Endstufe des Molekülabbau. Das entstehende Ion muß also eine sehr hohe Stabilität besitzen.

Wie aus den FD-Spektren ersichtlich, zeigen ungesättigte Zuckerderivate gegenüber gesättigten wesentlich größere Neigungen zur Fragmentierung, wie auch aus dem FD-Spektrum von Ethyl-4,6-di-O-tosyl-2,3-dideoxy- α -D-erythrohex-2-enopyranosid hervorgeht (Abb. 3).

Folgende, in Abb. 4 am Beispiel von 4 gezeigte Fragmentierungen treten hauptsächlich auf.

Als weiteres Beispiel für das Fragmentierungsverhalten ungesättigter Zucker ist das FD-Spektrum von 5a abgebildet (Abb. 5). Die gleichzeitige Abspaltung des Azidrestes zusammen mit C-6 erfolgt als Hauptreaktion ($m/e = 168$), was durch die weitere Fragmentierung bestätigt wird. Im einzelnen ergeben sich die in Abb. 6 zusammengestellten Fragmentierungen.

Die als Endstufe dargestellten Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy- α -D-erythro/threo-hexosen haben einfach interpretierbare Felddesorptionsmassenspektren (Abb. 7).

Es findet bei dieser Fragmentierung nur die Abspaltung der Aminogruppe zusammen mit C-6 und des weiteren gleichzeitig eine NH_3 -Abspaltung statt, die zu einem stabilen Ringsystem mit $m/e = 128$ führt. Anschließend folgt aus der Interpretation der FD-Spektren, daß die Fragmentierung durch eine im Ring liegende Doppelbindung erheblich vergrößert wird.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen werden durch Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (Merck) verfolgt. ^1H -PFT-NMR und ^{13}C -PFT-NMR: Gerät WP 80 der Fa. Bruker-Physik AG., Karlsruhe, – MS: Gerät MAT 711, Varian. – Säulenchromatographische Trennungen: 1-cm-Säule, Innendurchmesser 35 mm, Kieselgel 60 der Fa. Merck, Detektion bei 254 nm.

Die Umlagerung des Glycols erfolgt analog dem in Lit.⁷⁾ angegebenen Ausbeuteoptimum in CHCl_3 als Lösungsmittel und mit BF_3 als Katalysator. Die anschließende Abspaltung der Acetylgruppen zu 3 wird mit Natriummethylat analog Lit.⁹⁾ durchgeführt.

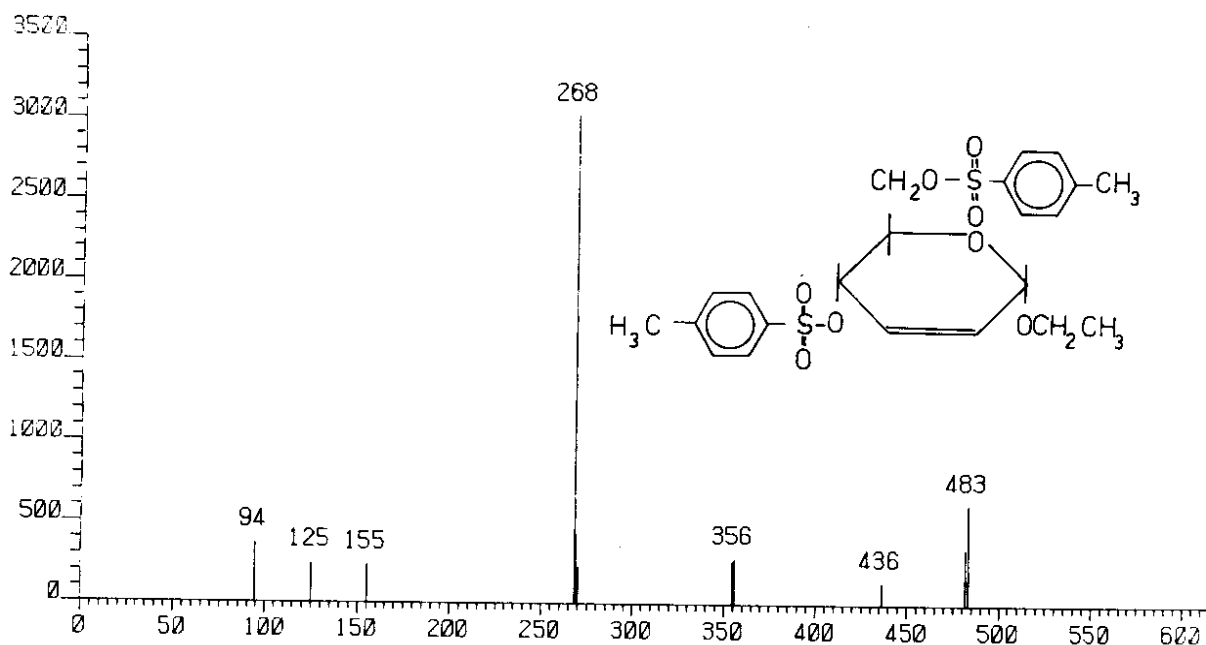


Abb. 3: FD-Massenspektrum von Ethyl-4,6-di-O-tosyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (4) (Lösungsmittel CHCl_3 , Emittierstromheizung 15 mA)

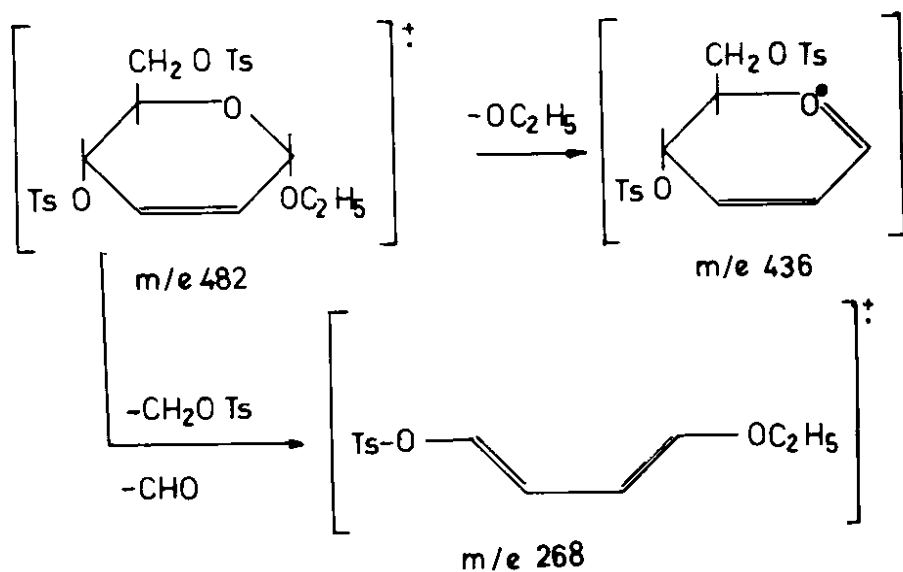


Abb. 4: Fragmentierungsschema von Ethyl-4,6-di-O-tosyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid.

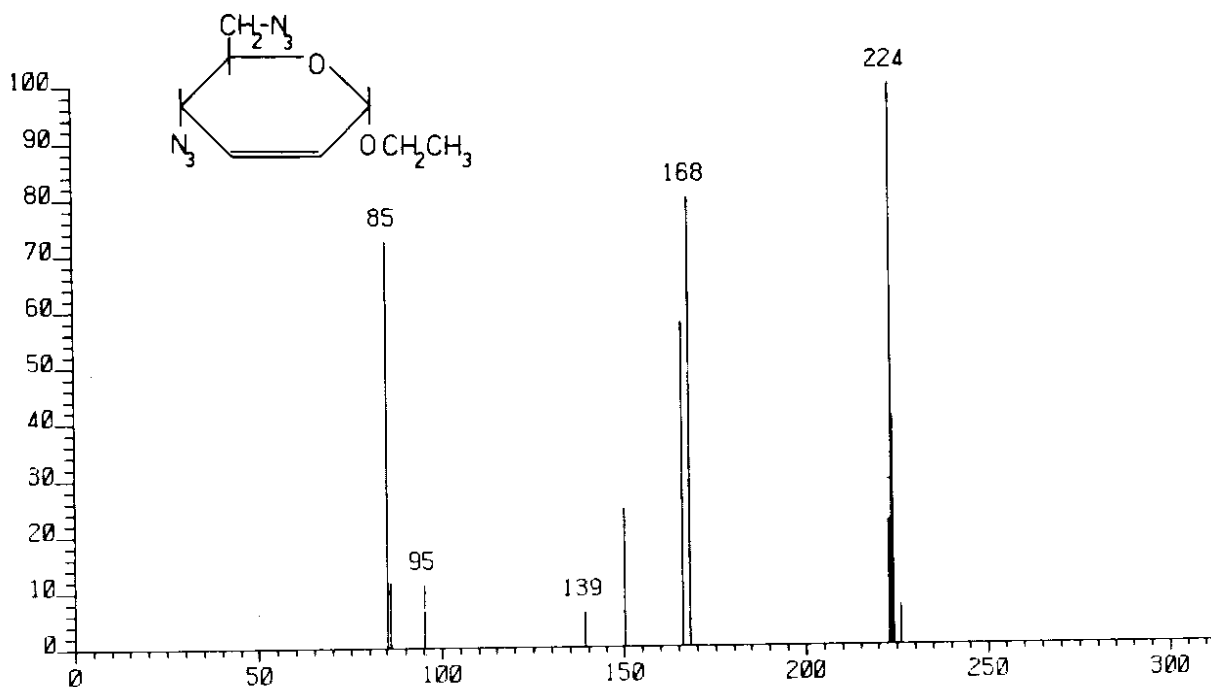


Abb. 5: FD-Massenspektrum von Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetra-desoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (5a) (Lösungsmittel $CHCl_3$, Emittierstromheizung 15 mA).

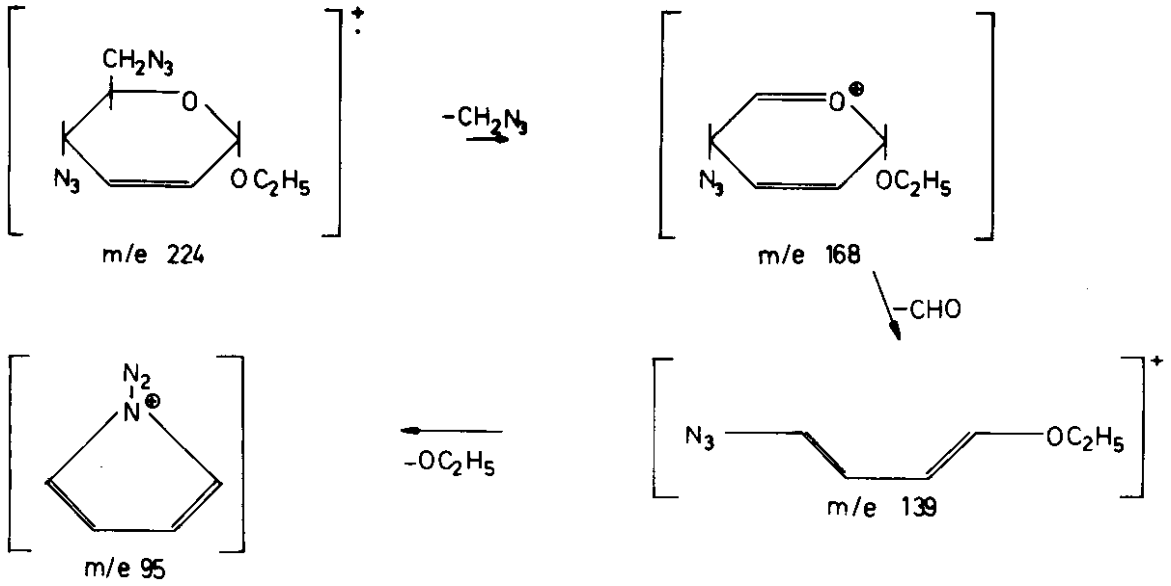


Abb. 6: Fragmentierungsschema von Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetraoxy- α -D-erythro-hex-2-eno-pyranosid.

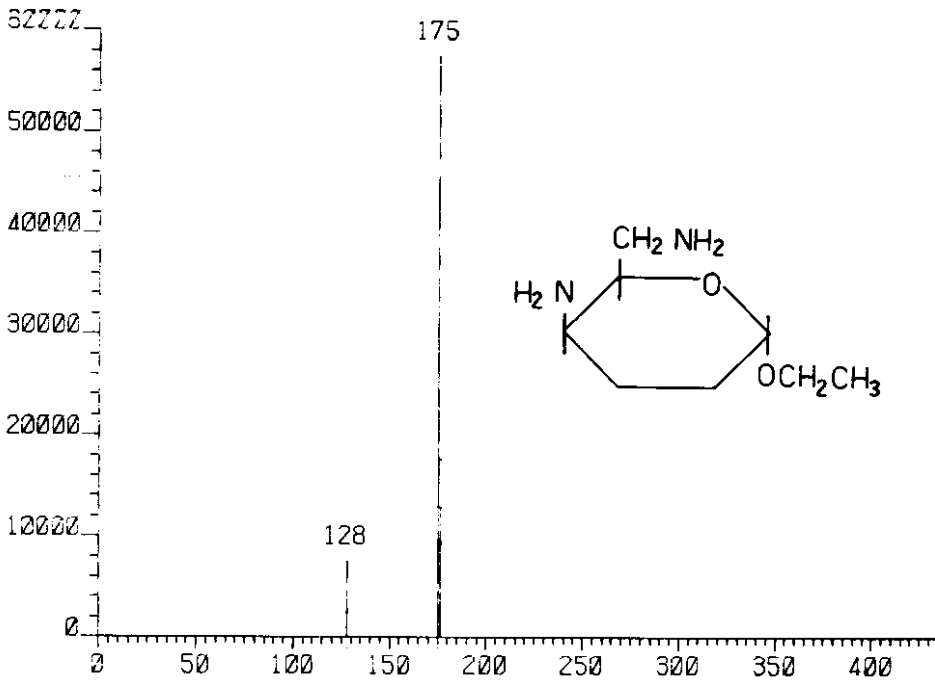


Abb. 7: FD-Massenspektrum von Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetraoxy- α -D-threo-hexose (Lösungsmittel CH_3OH , Emittierstromheizung 15 mA).

Ethyl-4,6-di-O-tosyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside (4):

10.0 g (60 mmol) Ethyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (3) (60 mmol) werden in 90 ml absolutem Pyridin und 100 ml absolutem Methylenchlorid gelöst und auf -30°C abgekühlt. Danach tropft man 30.0 g (156 mmol) Tosylchlorid (156 mmol) in 100 ml absolutem Methylenchlorid vorsichtig zu. Die Temperatur soll dabei nicht über -15°C ansteigen. Nach Beendigung des Zutropfens wird die Temperatur 24 h konstant auf -15°C gehalten. Zur Hydrolyse des Produkts wird auf Eis gegossen und die wässrige Phase noch dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit 1 M H_2SO_4 ausgeschüttelt, bis keine Gasentwicklung mehr eintritt und der Pyridingeruch verschwunden ist. Es wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Entfernen des Lösungsmittels fällt das kristalline Produkt im Kolben aus; es wird nochmals aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 18.0 g (65%)

Schmp. 119°C , Lit.¹⁸⁾ 119°C aus Ethanol

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 67^{\circ}$, Lit.¹²⁾ 67° (c=1 in CH_2Cl_2)

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S}_2$ (482.6) Ber: C 54.77 H 5.39 S 13.69

Gef: C 54.77 H 5.64 S 13.84

Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradesoxy-9 α -D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid (5a/b):

2.0 g (4.15 mmol) Ethyl-4,6-di-O-tosyl- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (4.15 mmol) (4) werden in 10 ml DMF gelöst und mit 300 mg Natriumazid (10 mmol) versetzt. Danach wird die Lösung auf 50°C erwärmt. Das zugegebene Natriumazid löst sich erst nach einiger Zeit. Nach 12 h wird die Lösung auf Eis gegossen und die wässrige Phase mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Es wird mit Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Die Auftrennung erfolgte säulenchromatographisch mit dem Laufmittel CHCl_3 /n-Hexan/Cyclohexan/Essigester 1:1:1:0.1. Dabei wurden die Epimerenpaare von 5a,b und 6a, b getrennt. Die Charakterisierung der Substanzen erfolgte als farblose Öle. Eine Veränderung der eingesetzten Mengen an Natriumazid brachte zwar eine Verschiebung der Produktverhältnisse, konnte aber das Entstehen von 6a, b nicht verhindern.

Ausbeute: 350 mg (38 %) an 5a + b (Verhältnis 60:40)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -276^{\circ}$ (erythro),
 309° (threo) (c=1 in CH_2Cl_2).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$ (223.2) Ber: C 42.85 H 5.35 N 37.50

Gef: C 42.98 H 5.35 N 37.83

erythro

Gef: C 42.79 H 5.31 N 37.73

threo

Ethyl-4-azido-2,3,4-trideoxy-6-o-tosyl- α -D-threo-hex-2-enopyranosid (6b):

2.0 g (4.15 mmol) 4 werden in 10 ml DMF gelöst und mit 300 mg Natriumazid (10 mmol) versetzt. Nach 12 h bei Zimmertemperatur wird die Lösung auf Eis gegossen und die wässrige Phase mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Einengen wird in Methanol aufgenommen und wenig Wasser zugegeben. Das Produkt kristallisiert bei 5°C in langen Nadeln aus.

Ausb. 1.21 g (83%)

Schmp. 57°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55^{\circ}$ (c=1 in CHCl_3)

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_1$ (353)

Ber: C 50.99 H 5.38 N 11.89 S 9.08

Gef: C 50.59 H 5.31 N 11.87 S 8.87

Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradesoxy- α -D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid (5a/b):

2.5 g 4 wurden in 20 ml abs. DMSO gelöst und mit 4 g Natriumazid (60 mmol) versetzt. Die Lösung wird 4 h auf 140° erwärmt. Man hydrolysiert mit Eiswasser und extrahiert viermal mit je 20 ml Methylenchlorid. Die Trennung erfolgt säulenchromatographisch analog obiger Vorschrift. Die Ausbeute an 51 und b beträgt 800 mg (50%) im Verhältnis 60:40. Beide Substanzen fallen als farblose Öle an.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -273^{\circ}$ erythro
 308° threo (c=1 in CH_2Cl_2)

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$ (224.2)

Ber: C 42.85 H 5.39 N 37.50

Gef: C 42.93 H 5.39 N 37.79 erythro

Gef: C 43.02 H 5.41 N 37.42 threo

Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetra-deoxy- α -D-erythro/threo-hexose (7a/b):

200 mg (9,89 mmol) Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetra-deoxy- α -D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid 5: b werden in 25 ml absolutem Methanol gelöst und in ein Hydriergefäß gefüllt. Die Lösung wird vor Zugabe von 100 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) 5 min mit Stickstoff gespült. Nach der Zugabe von weiteren 30 ml absolutem Methanol wird nochmals mit Stickstoff gesättigt und danach 1.5 h durch Einleiten von Wasserstoff hydriert. Danach filtriert man ab und engt zum farblosen Öl ein. Ausb. 90 mg (59%).

Die Darstellung des Epimeren erfolgt analog dieser Vorschrift.

$[\alpha]_D^{20}$

$[\alpha]_D^{20} = 109^{\circ}$ (erythro)

53° (threo) (C=1 in Methanol).

$C_8H_{18}N_2O_2$ (174.3)

Ber. C 55.17 H 10.34 N 16.09

Gef. C 55.73 H 10.27 N 15.85 erythro

Gef. C 55.36 H 10.24 N 15.98 threo

Literaturverzeichnis

1. R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **24**, 265 (1969).
2. D. M. Ciment, R. J. Ferrier und W. G. Overend, *J. Chem. Soc. S*, 446, (1968).
3. O. Achamakowicz, P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierchowska und A. Zamojski, *Tetrahedron*, **27**, 1973 (1971).
4. M. B. Yunker and B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.*, **54**, 3986 (1976).
5. N. Vethaviasar, R. Kimmich and W. Voelter, *Chem. -Ztg.*, **101**, 36 (1977).
6. R. Kimmich and W. Voelter, *Liebigs Ann. Chem.*, 110 (1981).
7. S. Umezawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **30**, 111 (1974).
8. M. Bergmann, *Liebigs Ann. Chem.* 434, 79 (1923); **443**, 223 (1925); **508**, 25 (1934).
9. W. Fuchs, *Dissertation, Univ. Tübingen*, (1981).
10. D. M. Ciment und R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc. C*, 441 (1966).
11. K. Heyns and R. Hohlweg, *Chem. Ber.* **111**, 1632 (1978).
12. M. Brockhaus, W. Gorath and J. Lehmann, *Liebigs Ann. Chem.* 89 (1976).
13. R. J. Ferrier and N. Vethaviasar, *J. Chem. Soc. C*, 1907 (1971).
14. E. Breitmaier and W. Voelter, ¹³C-NMR-Spectroscopy, 2nd Edition, Verlag Chemie, Weinheim, New York 1978.
15. W. Voelter, F. Fuchs, J. J. Stezowski and P. Schott-Kollat, *Angew. Chem.*, **93**, 1070 (1981).
16. R. Stokhuyzen and Ch. Chieh, *J. C. S. Perkin II*, 481 (1976).
17. J. Thiem, J. Schwentner, E. Schuttpelz und J. Kopf, *Chem. Ber.*, **112**, 1023 (1979).
18. S. Laland, W. G. Overend und M. Stacey, *J. Chem. Soc. C*, 738 (1950).