

Kurze Mitteilungen

Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen). Bis zum 5. des Monats bei der Redaktion eingehende Manuskripte können günstigenfalls am 15. des folgenden Monats veröffentlicht werden.

Nebenprodukte bei der Fulven-Synthese nach Thiele*

Markus Neuenschwander und Ueli Schädeli**

Institut für Organische Chemie, Universität Bern, CH-3012 Bern, Freiestrasse 3.

Abstract

Although it is well known that the base-catalysed condensation of cyclopentadiene with carbonyl compounds (according to Thiele) gives good yields with ketones and extremely low yields with aliphatic aldehydes, the reasons for this failure have been unknown so far. In the present contribution the complex product mixture resulting from Thiele-condensation of cyclopentadiene with acetaldehyde has been analysed and fulvenes **4**, **7**, **9** and **10** as well as cyclopentadienes **6** and **8** have been isolated. A reasonable reaction sequence (Schema 1) is presented. By-products are formed mainly by 2 processes: (1) Formation of disubstituted cyclopentadienide **3**; and (2) reaction of the fulvenes **4** and **5** (postulated as an intermediary) with the nucleophiles present in solution.

Die klassische Fulvensynthese von J. Thiele [2] besteht in einer Kondensation der Carbonylverbindung mit Cyclopentadien mittels Na-äthanolat in Äthanol. Es ist schon lange bekannt, dass das Verfahren bei der Umsetzung von Ketonen meist recht gute Ergebnisse liefert, dagegen insbesondere bei aliphatischen Aldehyden versagt [3]. Deshalb wurden zur Synthese von 6-Alkyl- und 6-Arylfulvenen neue Methoden herangezogen [4, 5, 6].

Für den ungeklärten Ausbeuteabfall bei der Synthese von 6-Alkyfulvenen nach Thiele kommen mehrere Nebenreaktionen in Frage:




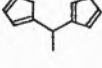
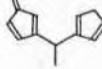
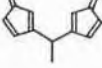
- (1) Aldol-Reaktionen der Carbonyl-Komponente;
- (2) Zweitsubstitution des Cyclopentadienids;
- (3) Umsetzung von deprotoniertem Fulven (= Vinylcyclopentadienid);
- (4) Angriff von Nucleophilen an C(6) von Fulven(en).

Davon ist in der Literatur (an anderen Beispielen) bisher die Möglichkeit einer Zweitsubstitution von Cyclopentadien unter Thiele-Bedingungen nachgewiesen worden [7, 8]. Ferner wurde berichtet, dass die Fulven-Ausbeuten beim Ersatz von Alkoholat durch primäre und sekundäre Amine erheblich ansteigen können ([9], vgl. aber auch [10]).

Zur Klärung des alten Problems untersuchten wir die Kondensation von Cyclopentadien mit Acetaldehyd: Beide Edukte wurden nach Thiele [2] in je rund 2-molarer Lösung in Äthanol mit 1 Äquivalent Natriumäthanolat umgesetzt. Das anfallende Produktgemisch wurde nach

dem Ausschütteln mit Wasser und KH_2PO_4 destillativ vorgetrennt und das Destillat (ca. 54 %) durch Säulenchromatographie und präparative GC in die Komponenten zerlegt (vgl. exp. Teil). Die Struktur der Verbindungen konnte durch Kombination spektroskopischer Me-

Tabelle 1: Spektroskopische Daten der isolierten Verbindungen

Verbindung	$^1\text{H-NMR}^a$ δ (ppm)	UV ^b λ_{max} (ϵ)	MS (M^+) m/e
 4	6,7–5,9/m/5H 2,15/d($J = 7,5$)/3H	247 (12250) 253 (14450) 254,5 (14450) 259 (13150) 356 (266)	92
 6	6,7–6,2/m/3H 4,32/q($J = 7$)/1H 3,41/m/2H 3,04/enges m/2H 1,39/d($J = 7$)/3H 1,19 + 1,18/2t($J = 7$)/3H		138
 7	6,75/q($J = 8$)/1H 6,5–6,2/m/3H 4,44/q($J = 8$)/1H 3,40/m/2H 2,11/d($J = 8$)/3H 1,41/d($J = 8$)/3H 1,15/t($J = 9$)/3H	256 (8120) 370 (302)	164
 8^c	6,6–5,9/m/6H 3,65/m/1H 3,0–2,79/m/4H 1,38/d($J = 7$)/3H	245 (1300)	158
 9^{cd}	6,7–5,8/m/7H 3,72/m/1H 3,0–2,75/2m/2H 2,08/d($J = 7,5$)/3H 1,41/d($J = 7$)/3H	255 (7200) 369 (202)	184
 10^{cd}	6,8–5,8/m/8H 3,80/m/1H 2,11/d($J = 7,5$)/6H 1,42 + 1,40/2d($J = 7$)/3H	254 (18300) 363 (446)	210

^a 80 oder 100 MHz, CDCl_3

^b Cyclohexan

^c Tautomeren- bzw. Isomergemisch

^d Der Substitutionstyp folgt aus dem $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum

* Eingegangen am 15. Oktober 1981.

Fulvene, Fulvalene, 37. Mitteilung. 36. Mitt. [1].

** Teil der Diplomarbeit, Bern (1980).

thoden ($^1\text{H-NMR}$, IR, UV, MS, z. T. $^{13}\text{C-NMR}$) festgelegt werden; einige spektroskopische Daten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Schliesslich liess sich der Produktgehalt des Destillats gas-chromatographisch (Tabelle 2) bestimmen.

Tabelle 2: Produktgehalt bei Standard-Bedingungen (Gew. %, Mittelung von 4 Ansätzen)

Verbindung	Gehalt des Destillats (= 54%)	Gehalt des Rohprodukts
4	10,3 ± 0,83	5,5
6	1,7 ± 0,21	0,9
7	1,2 ± 0,05	0,6
8	32,1 ± 2,54	17,3
9	21,4 ± 1,78	11,6
10	29,2 ± 4,86	15,7
Dicyclopentadien	0,9 ± 0,09	0,5
Rest	3,7 ± 0,62 ^a	47,9

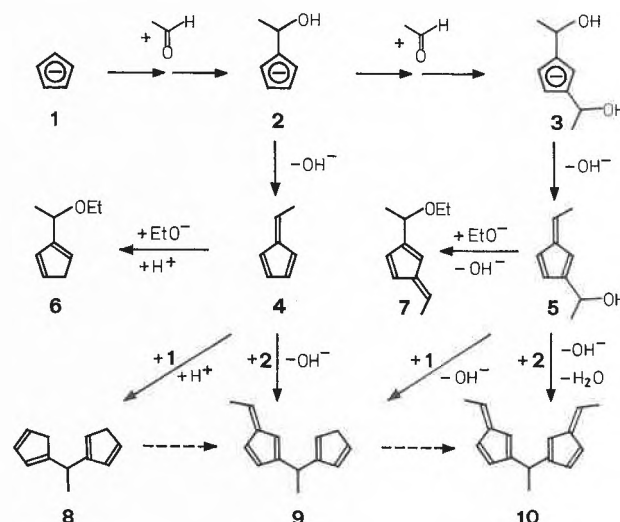
^a Integriert über nichtzugeordnete Signale

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass bei der Umsetzung von Acetaldehyd mit Cyclopentadien nach Thiele [2] nur wenig 6-Methylfulven 4 gebildet wird. Stattdessen entsteht ein hoher Prozentsatz an höhermolekularen Produkten, von welchen sich nur die ersten Glieder der oligomeren Reihen abtrennen und strukturell bestimmen lassen. Trotz der hohen Konzentrationen an Äthanol und Base sind (1-Äthoxyäthyl)-cyclopentadien 6 und 2-(1-Äthoxyäthyl)-6-methylfulven 7 nur in sehr geringer Menge vorhanden. Dagegen machen die formal zweifach substituierten Äthane 8, 9 und 10 mehr als 80% des Destillats bzw. mehr als 44% des Rohproduktes aus.

Obwohl mehrere Bildungswege möglich sind, lässt sich die Entstehungsweise der isolierten Verbindungen am einfachsten nach Schema 1 verstehen. Danach führt die Zweitsubstitution des intermediär gebildeten (1-Hydroxyäthyl)-cyclopentadienids 2 (Reaktion 2) nach Umprotonierung zu 1,3-Bis(1-hydroxyäthyl)-cyclopentadienid 3, und die anschliessende Eliminierung von Hydroxyl zum substituierten Fulven 5. Durch Angriff der vorhandenen Nucleophile an C(6) der Fulvene 4 und 5 (Reaktion 4) sowie z. T. nachfolgende Protonierung können alle nachgewiesenen Nebenprodukte 6, 7, 8, 9 und 10 gebildet werden. – In Übereinstimmung mit Schema 1 führt der Verlauf des Gehalts an 6-Methylfulven 4 über ein zeitliches Maximum, das bereits nach rund 20 Minuten Reaktionsdauer erreicht wird.

Die Ausbeute an 6-Methylfulven (4) kann durch gezielte Variation einzelner Reaktionsparameter in beschränktem Umfang erhöht werden. Ausbeutesteigerungen resultieren bei tieferer Reaktionstemperatur (-5°C), kleinen Edukt- und Basen-Konzentrationen sowie vergleichsweise kurzen Reaktionszeiten. Eine deutliche Erhöhung des Gehalts an 6-Methylfulven tritt allerdings

nur dann ein, wenn es gelingt, die Zwischenstufe 2 in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Äther) teilweise auszufällen.



Schema 1: Produkte der Umsetzung von Cyclopentadien mit Acetaldehyd nach Thiele*.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass bei der Synthese von 6-Alkylfulvenen nach Thiele [2] Aldol-Reaktionen der Carbonylkomponente nicht wichtig sind. Ebenso fehlen Folgeprodukte, die auf eine Deprotonierung von 6-Methylfulven zu Vinylcyclopentadienid hinweisen. Wichtige Prozesse sind dagegen die Zweitsubstitution des intermediär gebildeten Cyclopentadienids 2 (Reaktion 2), sowie die Umsetzung der gebildeten Fulvene 4 und 5 mit den im Reaktionsgemisch vorhandenen Nucleophilen (Reaktion 4).

Experimenteller Teil

1. *Synthese des Produktgemischs nach Tabelle 2* (Standardbedingungen nach Thiele [2]): In einem 200 ml Sulfierkolben, ausgerüstet mit Rückflusskühler, Stickstoffüberleitung, Tropftrichter, Thermometer sowie Magnetührer werden 2,3 g (0,1 mol) Na-Stückchen unter Erwärmen und Rühren in 35 ml abs. Äthanol gelöst. Die Lösung wird auf ca. 20°C abgekühlt und unter Kühlung (Eiswasser) innerhalb von 20 Minuten mit einer Mischung von 4,4 g (0,1 mol) Acetaldehyd, 6,6 g (0,1 mol) Cyclopentadien und 5 ml abs. Äthanol versetzt. Während der stark exothermen Reaktion färbt sich die Lösung gelbbraun. Nach Beendigung des Zutropfens lässt man 1 Stunde unter Rühren bei ca. 20°C ausreagieren. Danach gibt man zur Reaktionslösung ca. 100 ml Eiswasser und schüttelt dreimal mit je 50 ml Äther aus. Die vereinigten Ätherphasen werden danach dreimal mit je ca. 30 ml 1 m KH_2PO_4 -Lösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet → Ätherphase 1. Vorsichtiges Abziehen des Lösungsmittels über eine mit Raschig-Ringen gefüllte Fraktionierkolonne bei ca. 100 Torr/ca. 0°C ergibt 8,9 g (97%) einer tiefroten, viskosen Flüssigkeit. Das erhaltene Rohprodukt wird durch fraktionierte Destilla-

* In vielen Fällen handelt es sich um Gleichgewichte. Analoge Folgeaktionen führen zu höhermolekularen Produkten. 6, 7, 8, 9 und 10 liegen als Tautomerengemische bzw. Diastereomerengemische vor.

tion aufgetrennt, wobei die Produkte in ein auf -78°C gekühltes V-Stück destilliert werden. Bei 10^{-2} Torr/ 20° gewinnt man 0,95 g = *Fraktion 1*, bei 10^{-5} Torr/ 20° 1,63 g = *Fraktion 2*, bei 10^{-5} Torr/ 20° bis 100°C 2,21 g = *Fraktion 3*. Der verbleibende glasartige tiefrote Rückstand von 4,07 g (46% des Rohprodukts) ist in Aceton praktisch unlöslich.

2. Isolierung der Produkte

2.1. *6-Methylfulven (4)*: 0,91 g der *Fraktion 1* werden bei 0°C an 45 g Silicagel (Merck Nr. 7734) mit Petroläther chromatographiert. Die intensiv gelbe Zone, welche knapp hinter der Front mitläuft (Rf-Wert: 0,85), wird bei -78°C aufgefangen. Nach schonendem Abziehen des Lösungsmittels bei ca. 0°C /ca. 100 Torr über eine mit Raschig-Ringen gefüllte Kolonne erhält man 97 mg **4**.

2.2. *Verbindungen 8, 9 und 10*: Man gibt 1,0 g von *Fraktion 3* auf eine mit 85 g Kieselgel gefüllte, 45 cm lange, gekühlte Chromatographiesäule. Als Eluationsmittel kommt ein Gemisch von Petroläther/Dichlormethan 10:1 zur Anwendung. Es treten drei starke Zonen mit Rf-Werten von 0,75 (**8**), 0,65 (**9**) resp. 0,47 (**10**) auf, wobei die Bande mit dem grössten Rf-Wert bloss im UV-Licht sichtbar ist. Die beiden übrigen Zonen sind tieforange gefärbt. Die drei Hauptfraktionen werden am Rotationsverdampfer eingengt und durch Kurzwegdestillation bei 10^{-5} Torr gereinigt. Dabei erhält man 30 mg **8**, 35 mg **9** und 30 mg **10**.

2.3. *Verbindung 6 und Dicyclopentadien*: Beide Verbindungen werden durch präparative Gas-Chromatographie (GC) aus *Fraktion 2* isoliert. Trennung mittels 2,5% Carbowax 20M auf Chromosorb G, Länge 2 m, Durchmesser 1,2 mm, bei 50°C (isotherm).

2.4. *Verbindung 7*: **7** wird aus dem nach Vorschrift 1 hergestellten Rohprodukt durch präparative GC isoliert. Trennung analog 2.3., jedoch mit Temperaturprogramm 70° (10 Min.)/Gradient von $10^{\circ}/\text{Min.}/200^{\circ}$ (15 Min.).

3. *Analytische Gas-Chromatographie*: Gerät: Perkin-Elmer Sigma 3 mit Kompensationsschreiber, Flammenionisations-De-

tektor und Splitter. Säule: 2,5% Carbowax 20 M auf Chromosorb G, Länge 2 m, Innendurchmesser 1,2 mm. Trägergas: N_2 , Druck 50 psig, Fluss 30 ml/Min. Temperaturprogramm: 15 Min. bei 50° /Aufheizen mit $4^{\circ}/\text{Min.}$ bis $190^{\circ}/20$ Min. bei 190° . Einspritzblock: 200°C , Detektor: 200°C .

Die nach Vorschrift 1 erhaltene Ätherphase 1 wird direkt im GC analysiert.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 2.621-0.80) für die Unterstützung der Arbeit.

Literatur

- 1 B. Uebersax, M. Neuenschwander und P. Engel: Helv. Chim. Acta, in Vorbereitung.
- 2 J. Thiele: Ber. deutsch. chem. Ges. 33 (1900) 666; J. Thiele, H. Balhorn, Liebigs Ann. Chem. 348 (1906) 1.
- 3 P. Yates, «Fulvenes», in Advances in Alicyclic Chemistry: Academic Press, New York, 1968, S. 59.
- 4 E. Sturm und K. Hafner: Angew. Chem. 76 (1964) 862; K. Hafner, W. Bauer und G. Schulz: Angew. Chem. 80 (1968) 800.
- 5 H. Schaltegger, M. Neuenschwander und D. Meuche: Helv. Chim. Acta 48 (1965) 955; R. Kyburz, H. Schaltegger und M. Neuenschwander *ibid.* 54 (1971) 1037; M. Neuenschwander und R. Iseli, Helv. Chim. Acta 60 (1977) 1061.
- 6 W. Ando, Y. Saiki und T. Migita: Tetrahedron 29 (1973) 3511.
- 7 W. B. Smith und C. Gonzales: J. Org. Chemistry 28 (1963) 3541.
- 8 R. J. Mohrbacher, V. Paragiamian, E. L. Carson, B. M. Puma, C. R. Rasmussen, J. A. Meschina und G. I. Poos: J. Org. Chemistry 31 (1966) 2149.
- 9 W. Freiesleben, Angew. Chem. 75 (1963) 576.
- 10 M. Neuenschwander und B. Granwehr: Chimia 28 (1974) 59.

Condensation de l'Anéthole avec l'Acétaldéhyde Catalysée par des Résines Échangeuses de Cations: Mise en Évidence d'un Phénomène de Diffusion Compétitive en Catalyse Biphasique Solide/Liquide*

R. El Gharbi

Faculté des Sciences et Techniques, Département de Chimie BP W – Sfax (Tunisie)

M. Delmas** et A. Gaset

Laboratoire de Chimie Organique et d'Agrochimie. Ecole Nationale Supérieure de Chimie (I. N. P.) 118, route de Narbonne – 31077 Toulouse Cédex (France)

Abstract

The use of an aliphatic solvent, such as hexane, in the condensation reaction between anethole and acetaldehyde allows the corresponding 1,3-dioxacyclohexane to be obtained quantitatively and selectively. This outstanding result can be assigned to the competitive diffusion of the reactants within the polymer network.

* Reçu le 19^e octobre, 1981.

** Correspondance: veuillez adresser s. v. p. au Dr M. Delmas.

Introduction

Nous avons montré récemment que les propriétés spécifiques des échangeurs d'ions utilisés comme catalyseurs permettent d'augmenter considérablement le rendement et la sélectivité en dioxo-1,3-cyclohexane lors de la condensation du formaldéhyde avec des alcènes aromatiques [1-3].

Connue sous le nom de la réaction de *Prins*, cette voie de

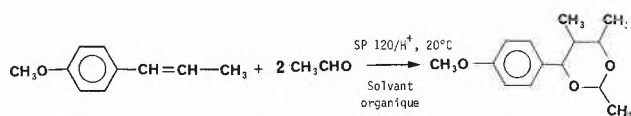
synthèse restait essentiellement limitée au formaldéhyde [4]. Les quelques tentatives de transposition à des aldéhydes aliphatiques [5, 6] ou aromatiques [7] effectuées en milieu acide homogène n'étaient guère concluantes dans la mesure où les réactions d'autocondensation de l'acétaldéhyde et de l'alcène prennent le pas sur la formation de l'hétérocycle. Les premiers résultats que nous avons enregistrés avec différents styrènes substitués permettent de penser qu'un choix judicieux des conditions d'utilisation des échangeurs d'ions permettra d'éliminer d'une façon générale ces réactions parasites au profit de la réaction d'hétérocyclisation [8].

Nous allons tenter de compléter cette première approche de l'extension de la réaction de *Prins* aux homologues supérieurs du formaldéhyde en étudiant les principaux paramètres conditionnant la formation du dioxane-1,3 cyclohexane à partir de l'anéthole et de l'acétaldéhyde. C'est ainsi que dans ce mémoire nous discuterons du phénomène de diffusion dans le réseau macromoléculaire de l'échangeur d'ions avant d'aborder ultérieurement l'étude de l'influence de la solvatation des espèces électrophiles sur le cours de la réaction.

Resultats et discussion

Comme dans le cas du formaldéhyde [1-3] les résines échangeuses d'ions macroporeuses manifestent la meilleure activité catalytique [8].

Pour un taux d'hydratation de l'échangeur d'ions (résine Lewatit SPC 120 sous forme acide) voisin de 400 mg d'eau * par g. de résine sèche, la réaction de condensation entre l'anéthole et l'acétaldéhyde conduit, à 20°C, sélectivement et quantitativement au dioxane-1,3 cyclohexane correspondant selon le schéma réactionnel suivant:



Les résultats rapportés dans la figure 1 font état d'une réactivité remarquable dans l'hexane, bonne dans les solvants aromatiques et beaucoup plus limitée dans les solvants électro-donneurs. Il est très probable que pour le taux d'hydratation choisi lors de ces expériences, la très forte solvatation des espèces électrophiles soit à l'origine de la diminution de réactivité observée dans des solvants comme le dioxanne-1,4 ou le méthanol (fig. 1).

L'évolution de la réaction dans l'hexane semble à priori surprenante si l'on considère qu'un tel solvant, ne présentant aucune affinité ni pour le réseau polymère ni pour les groupes sulfoniques à la différence des solvants aromatiques, devrait rendre la diffusion des réactifs à l'intérieur de la résine plus difficile et limiter de ce fait le rendement [9-11].

On est donc conduit pour expliquer ce phénomène

* La perte en sélectivité observée dans certains solvants pour un taux d'hydratation inférieur conduit à choisir cette valeur [8].

original à envisager l'hypothèse d'une compétition au niveau de la diffusion dans les pores de la résine des composants du milieu réactionnel qui soit à l'avantage des réactifs lorsque ceux-ci sont en solution dans un solvant à caractère aliphatique comme l'hexane. L'augmentation de la concentration en anéthole et acétaldéhyde dans l'environnement des sites catalytiques qui s'ensuit permet de mieux comprendre la forte réactivité, apparemment paradoxale [10, 11] constatée dans l'hexane (fig. 1).

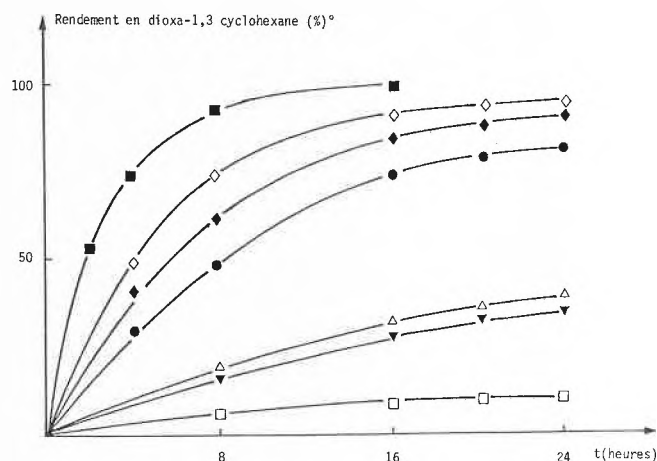


Fig. 1: Influence de la nature du solvant organique.

- hexane
- ◆ toluène
- △ dioxanne-1,4
- ◇ bromobenzène
- ▼ D.M.E.
- méthanol
- nitrobenzène

* Le complément à 100 est constitué par l'alcène n'ayant pas réagi.

Les résultats obtenus en faisant varier le volume du solvant confirment cette hypothèse dans la mesure où lorsque le volume de solvant est réduit, la réactivité dans l'hexane, à la différence du toluène est peu différente de celle observée en l'absence de solvant (fig. 2).

Ces deux solvants, n'interagissant pas significativement avec les espèces réactives, affecteront donc essentiellement le phénomène de diffusion. L'apparition de produits secondaires observée lorsque la réaction est effectuée sans solvant ou à des concentrations élevées en réactifs (fig. 2) confirme que la sélectivité de ce type de réaction dépend essentiellement de la présence d'un solvant organique extractant [1-3]. Ce dernier facilite le phénomène d'échange entre la résine et la solution externe permettant ainsi d'éviter un temps de contact trop long entre le dioxane-1,3 cyclohexane formé et les groupes fonctionnels du catalyseur, responsable pour une large part des réactions de dégradation qui apparaissent lorsque la réaction est effectuée sans solvant.

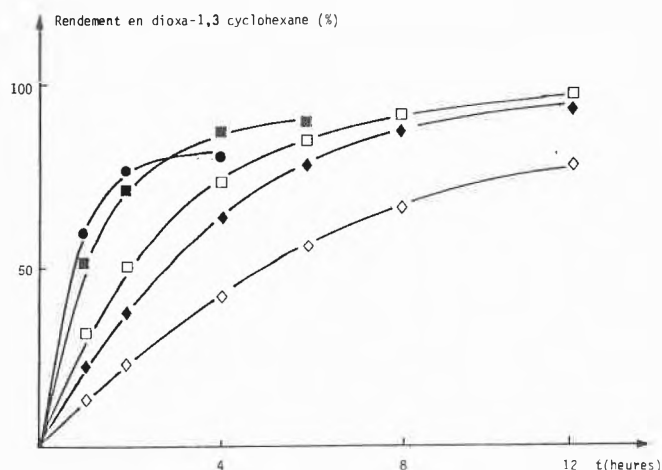


Fig. 2: Effet de la dilution sur la réaction de condensation entre l'anéthole et l'acétaldéhyde.

● sans solvant S = 0,80 ◆ toluène 20 ml S = 1
 ■ hexane 20 ml S = 1 ◇ toluène 10 ml S = 0,95
 □ hexane 10 ml S = 0,90

* S est la sélectivité par rapport à l'alcène =

$\frac{\% \text{ dioxo-1,3 cyclohexane formé}}{\% \text{ anéthole disparu}}$

Partie expérimentale

Dans un ballon tricol de 250 ml muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, on place l'anéthole ($2 \cdot 10^{-2}$ mole), l'acétaldéhyde ($4 \cdot 10^{-2}$ mole) et 20 cm^3 de solvant organique. On introduit ensuite l'échangeur de cations utilisé sous forme acide ($12 \cdot 10^{-3} \text{ eq H}^+$) à un taux d'hydratation précis déterminé au moyen de la méthode de dosage de l'eau de K. Fisher [12] adaptée aux échangeurs d'ions [13,14]. Le mélange est agité à 20°C .

La capacité de l'échangeur d'ions vérifiée systématiquement pour chaque essai ne varie pas. La résine peut être réutilisée. Le dosage des produits au cours de la réaction est effectué au moyen de la chromatographie en phase vapeur sur colonne OV 101 (appareil Varian 2800 à ionisation de flamme).

Conclusion

Ces travaux montrent que la diffusion limitée de solvants aliphatiques comme l'hexane dans le réseau polymère d'un échangeur d'ions macroporeux n'est pas systématiquement défavorable à leur emploi dans ce type de catalyse [10, 11]. Dans un contexte de diffusion compétitive comme dans le cas de la condensation entre l'anéthole et l'acétaldéhyde, ils permettent de proposer des conditions optimales de réactivité en agissant simultanément sur la concentration des espèces réactives dans les pores du catalyseur et sur l'éluion du dioxo-1,3 cyclohexane formé au cours de la condensation.

Remerciements

Ce travail fait partie d'un programme de recherche de la D. G. R. S. T. que les auteurs tiennent à remercier.

Ils remercient également la Société Bayer par l'intermédiaire de M. Drogerys pour la fourniture des échangeurs d'ions.

Références bibliographiques

- 1 M. Delmas, P. Kalck, J. P. Gorrichon et A. Gaset: J. Mol. Catal. 4 (1978) 443.
- 2 M. Delmas et A. Gaset: Synthesis (1980) 871.
- 3 M. Delmas et A. Gaset: Tetrahedron Letters (1981) 723.
- 4 D. R. Adams et S. P. Bathnagar: Synthesis (1977) 661.
- 5 W. S. Emerson: J. Org. Chem. 10 (1945) 464.
- 6 M. G. Safarov, N. G. Nigmatullin et V. D. Komissarov: React. Kinet. Catal. Lett. 3 (1975) 443.
- 7 H. Griengl et K. P. Geppert: Mh. Chem. 107 (1976) 421.
- 8 R. El Gharbi, M. Delmas et A. Gaset: Synthesis, (1981) 361.
- 9 M. Delmas: Thèse Doctorat d'Etat-Sciences - INP Toulouse (1980) n° 45.
- 10 D. J. Pietrzyk: C. R. C. Crit. Rev. Anal. Chem. 6 (1977) 226.
- 11 N. J. Polanskii et U. N. Sapozhnikov: Russ. Chem. Rev. 46 (1977) 226.
- 12 E. Blasius et R. Schmidt: Z. Anal. Chem. 241 (1968) 4.
- 13 J. C. Richard, J. L. Janier-Dubry et C. Devin: Analisis 8 (1980) 69.
- 14 M. Delmas, J. L. Janier-Dubry et A. Gaset: J. Catal. (1981) sous presse.

Synthese von 4,6-Diaminozuckern *

Wolfram Fuchs und Wolfgang Voelter **

Abteilung für Organische und Physikalische Biochemie, Physiologisch-chemisches Institut der Universität Tübingen, Hoppe-Seyler-Strasse 1, D-7400 Tübingen

Abstract

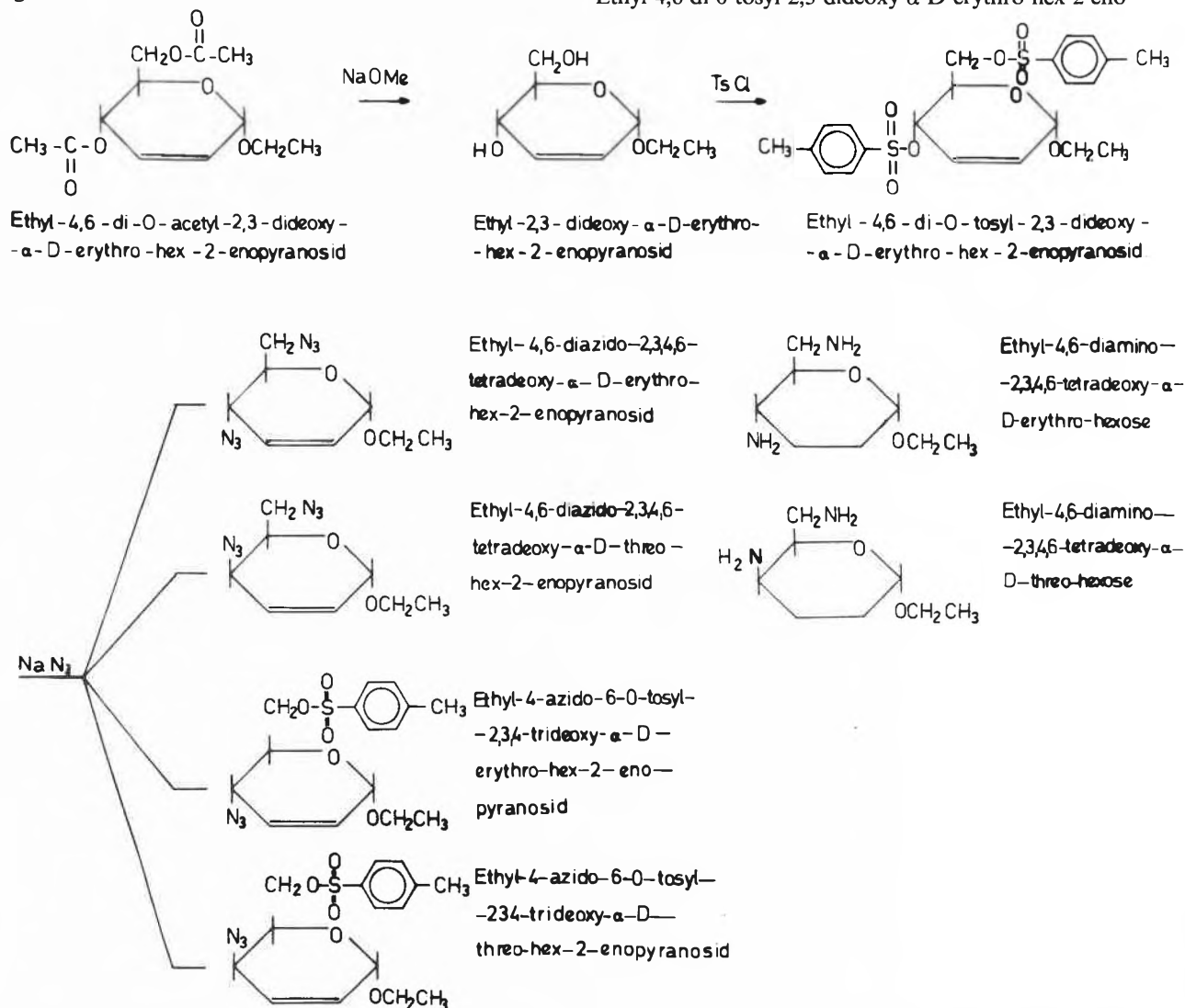
4,6-Diaminosugars are prepared from glycols via 2-enopyranosides followed by an allyl-activated S_N -exchange to the corresponding azide which upon reduction yield the desired compounds.

4- und 6-Aminozucker sind essentielle Bestandteile von hochwirksamen natürlichen Antibiotika [1 + 2]. Nach der Entdeckung von Diaminozuckerresten in natürlichen Antibiotika [3] (Gentamycine, Sisomycin, Kasugamycin u. a.) und Bakterienpolysacchariden [4] war die Synthese solcher Derivate in den Blickpunkt des Interesses gerückt.

Die 4,6-Diaminozucker werden über die Glykale nach einer BF_3 -katalysierten Umlagerung in die 2-Enopyranosen [5 + 6], Austausch der Acetyl- gegen die Tosylgruppen, S_N -Reaktion mit NaN_3 in DMF bzw. DMSO und schliesslich Reduktion dieser Verbindungen dargestellt.

Folgendes Syntheschema zeigt die Reaktionsfolge, ausgehend von Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (Abb. 1).

Der Wechsel des Lösungsmittels (DMF gegen DMSO) bei Darstellung der isomeren 4,6-Diazidozucker aus Ethyl-4,6-di-O-tosyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-eno-



* Eingegangen am 23. Oktober 1981.

** Korrespondenz-Adressat: Prof. Dr. W. Voelter.

Abb. 1: Syntheschema zur Darstellung von 4,6-Diaminozuckern der gluco- und galacto-Reihe.

pyranosid [7] (Fp.: 118 °C, $[\alpha]_D^{20} = 67^\circ$, C = 54,77 [ber. 54,47]; H = 5,39 [5,64]; S = 13,69 [13,84]) erbringt keine Veränderung in der Produktzusammensetzung, hingegen ergibt eine Erhöhung der Reaktionstemperatur mit gleichzeitiger Reaktionszeitverkürzung eine erwartete höhere Gesamtausbeute an erwünschtem Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy- α -D-erythro/threo-hex-2-enopyranosid gegenüber den gleichzeitig auftretenden Ethyl-4-azido-6-0-tosyl-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro/threo-hex-2-enopyranosiden.

2 g Ethyl-4,6-di-0-tosyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (4,15 mMol) werden in 10 ml absolutem DMF (bzw. absolutem DMSO) gelöst und 300 mg NaN_3 (10 mMol = 8,3 mMol + 25%) zugegeben. Nach 12stündigem Rühren bei 50 °C wird auf Eis gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird eingengt und das gelbliche Öl säulenchromatographisch (1 m \times 35 mm) über Kieselgel 60 (Merck) mit dem Laufmittel Chloroform/n-Hexan/Essigester 2:2:0,1 getrennt. Detektiert wird bei 254 nm. Wie durch ^{13}C NMR-Spektroskopie eindeutig bewiesen wird, werden die Produkte in folgender Reihenfolge eluiert:

1. Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranosid ($[\alpha]_D^{20} = 276^\circ$, c = 1, CHCl_3 ; C = 42,98 [ber. 42,85]; H = 5,35 [5,35]; N = 37,83 [37,50]).
2. Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid ($[\alpha]_D^{20} = 309^\circ$, c = 1, CHCl_3 ; C = 42,95 [ber. 42,85]; H = 5,39 [5,35]; N = 37,48 [37,50]).
3. Ethyl-4-azido-6-0-tosyl-2,3,4-trideoxy- α -D-threo-hex-2-enopyranosid ($[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$, c = 1, CHCl_3 ; C = 50,59 [ber. 50,99]; H = 5,31 [5,38]; N = 11,87 [11,89]; S = 8,87 [9,08]).
4. Ethyl-4-azido-6-0-tosyl-2,3,4-trideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid ($[\alpha]_D^{20} = 88^\circ$, c = 1, CHCl_3 ; C = 50,83 [ber. 50,99]; H = 5,43 [5,38]; N = 11,98 [11,89]; S = 9,17 [9,06]).

Die Ausbeuten betragen in DMF 38 % der Theorie (bzw. in DMSO 50 %) an 4,6-Diazidozucker. Die diesem Schritt folgende Hydrierung wird mit 10 % Pd auf Aktivkohle als Katalysator durchgeführt. Dabei werden 200 mg Ethyl-4,6-diazido-2,3,4,6-tetradeoxy- α -D-erythro (bzw. threo)-hex-2-enopyranosid (0,89 mMol) in 25 ml absolutem Methanol gelöst und nach Zugabe des Katalysators mit Stickstoff gesättigt. Die vollständige Umsetzung erfolgt innerhalb von 1,5 Stunden im Wasserstoffstrom. Man filtriert ab und engt zum farblosen Öl ein. Die Ausbeute an Ethyl-4,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy- α -D-erythro/threo-hexose ($[\alpha]_D^{20} = 109^\circ/53^\circ$, c = 1, Methanol; C = 55,73/55,47 [ber. 55,17]; H = 10,27/10,41 [10,34]; N = 15,85/15,98 [16,09]) beträgt bei beiden Isomeren 60 % der Theorie.

Die Synthese dieser erstmals zugänglichen 4,6-Diaminozucker ermöglicht insbesondere die Darstellung neuer Derivative von Diaminozuckerantibiotika.

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch ein Promotionsstipendium der Evangelischen Studienstiftung Villigst e. V. unterstützt.

Literatur

- 1 C. L. Stevens, G. E. Gutowsky, C. P. Bryant, R. P. Glinski, O. E. Edwards und G. M. Sharma: *Tetrahedron Letters* 1969, 1181.
- 2 J. S. Brimacombe, L. W. Dorner, A. J. Rollins und A. K. Al-Radhi: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1973) 1295.
- 3 S. Umezawa: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 30 (1974) 111–182.
- 4 U. Zehavi und N. Sharon: *J. Biol. Chem.* 248 (1973) 433.
- 5 D. M. Ciment, R. J. Ferrier und W. G. Overend: *J. Chem. Soc. C*, 1966, 446.
- 6 W. Fuchs: *Dissertation*, Universität Tübingen, 1981.
- 7 S. Laland, W. G. Overend und M. Stacey: *J. Chem. Soc. C*, 1950, 738.