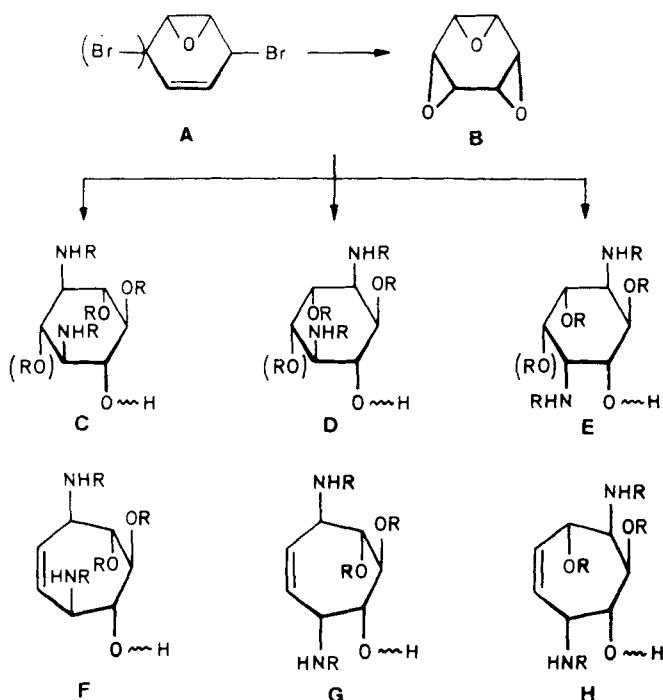


Ungesättigte 1,4-*cis*- und 1,4-*trans*-Diamino-tetradesoxy-cycloheptite – enantiomerenreine, polyfunktionalisierte Tropa-Derivate durch enzymatische Hydrolyse**

Von *Manuela Falk-Heppner, Manfred Keller und Horst Prinzbach**

Professor Christoph Rüchardt zum 60. Geburtstag gewidmet

Für Totalsynthesen nicht-natürlicher Aminoglycosid-Antibiotika vom Astromycin-, Sannamycin- und Sporaricin-Typ haben wir ausgehend von Epoxycyclohexenbromiden **A** oder *cis*-Benzoltrioxid **B** leistungsfähige Synthesen für diverse chemisch modifizierte Aglycon-Bausteine (**C**^[1], **D**^[2], **E**^[3]) entwickelt. Weiter modifizieren lassen sich diese Wirkstoffklassen durch den Ersatz der Diaminocyclohexit- durch Diaminocycloheptit-Einheiten^[4]. Wir berichten hier über Synthesen Sannamin bzw. Sporamin-analoger ungesättigter *cis*-/*trans*-1,4-Diaminotetradesoxy-cycloheptite **F** und **G** sowie der 1,4-*trans*-Diamine **H**. Edukt ist generell der in anderem Zusammenhang^[5] aus Tropon hergestellte *anti,cis*-Diepoxycyclohepten-Alkohol **1** ($R^1 = H$). Der Zugang zu racemischen *cis*-1,4-Diamino-Aglyca des Typs **F** reduziert sich damit auf die Substitution der beiden allylisch aktivierten Epoxid-C-O-Bindungen durch geeignete *N*-Nucleophile. Als Einstieg in die *trans*-1,4-Diamin-Reihe **G** war nachfolgend Epimerisierung durch inter- oder intramolekulare S_N2 -Substitution an einem *N*-tragenden Zentrum vorgesehen.

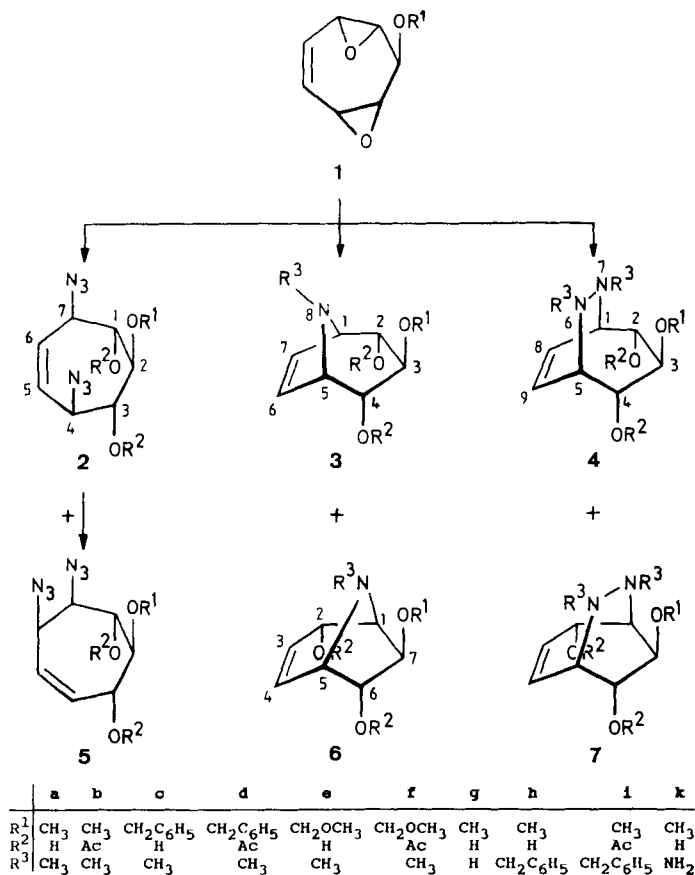


Aus einer umfangreichen Studie zum Verhalten von **1a**, **1c** und **1e** gegenüber mono- und difunktionellen *N*-Nucleophilen^[4, 6] sind hier die in Schema 1 zusammengestellten Befun-

[*] Prof. Dr. H. Prinzbach, Dipl.-Chem. M. Falk-Heppner, Dipl.-Chem. M. Keller
Chemisches Laboratorium der Universität
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG gefördert. Besonderer Dank gilt Dipl.-Chem. J. Kammerer für Hilfe bei den enzymatischen Arbeiten, Prof. Dr. H. Fritz und Dr. D. Hunkler sowie Dr. J. Wörth für NMR- bzw. MS-Analysen.

de relevant: Mit NaN_3 in vierfachem Überschuß (Methanol/Wasser, $MgSO_4$, Rückfluß, 10 h) entsteht aus **1a** (30 mmol) selektiv das 1,4-Diazid **2a** (isoliert als **2b**, 70–75%)^[7]; je nach Reaktionsbedingungen fällt daneben das aus S_N2' -An-



Schema 1.

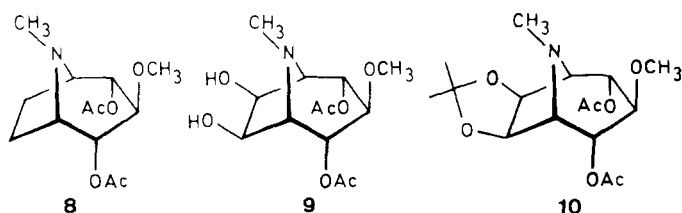
griff oder Cope-Umlagerung hervorgehende *cis*-1,2-Diazid *rac*-**5a** (15–20% *rac*-**5b**) an. Die Zweitöffnung ist sehr viel rascher, so daß unterschiedliche *N*-Substituenten auf diesem Weg nicht sinnvoll eingeführt werden können. Methylamin (2 Äquiv., 40proz. wäßrige Lösung, 80 °C) addiert sich praktisch quantitativ zu einem ca. 3:1-Gemisch der isomeren 8-Azabicyclo[3.2.1]octen-Gerüste **3a/6a** (jeweils nur ein Invertomer bei Raumtemperatur nachgewiesen (¹H-NMR)), ohne daß (auch nach Acetylierung zu **3b/6b**) ein Primäraddukt nachweisbar wäre; durch Zusatz von Lewis-Säuren ($LiClO_4$, $MgSO_4$, $ZnSO_4$) läßt sich dieses Verhältnis auf ca. 4:1 verbessern. Mit Benzylamin entstehen **3h** und **6h** im Verhältnis 2.3:1 (isoliert als **3i/6i**, 67% bzw. 29%). Hydrazin (Wasser, Rückfluß) verhält sich gegenüber **1a** als 1,1- und 1,2-Dinucleophil: Neben ca. 50% des erwünschten 6,7-Diazabicyclo[3.2.2]nonens **4g** liegen ca. 50% des 8-Azabicyclo[3.2.1]octens **3k** vor (mehr als 3% **6k** oder **7g** wären erkannt worden). 1,2-Dimethylhydrazin reagiert mit **1a** ausschließlich zu **4a** (93%)^[4].

Bei den Diolen (Diacetaten) **2**, **3** und **4** handelt es sich um *meso*-Verbindungen mit günstigen strukturellen Voraussetzungen für enzymkatalysierte Veresterung (Verseifung) (relativ starre 1,3-Diol-Anordnung)^[8]. Die Ergebnisse der mit Schweineleber-Esterase (PLE, Fa. Boehringer) in Wasser (eventuell unter Zusatz von bis zu 10% Methanol oder Aceton) durchgeführten Hydrolysen einiger Diacetate **2–4** sowie von **8–10** sind in Tabelle 1 zusammengestellt: Auch bei Totalumsatz und in Ansätzen bis ca. 15 mmol sind – **10** ausgenommen – sowohl die Ausbeuten an Monoester als auch

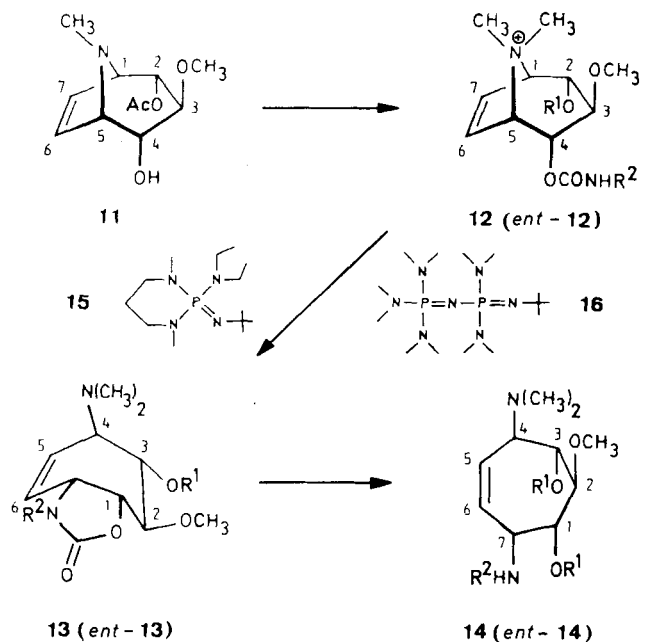
Tabelle 1. PLE-Hydrolyse der *meso*-Diacetate.

Diacetat	Ansatz [mmol]	Monoacetat	
		Ausbeute [%]	<i>ee</i> -Wert [%]
2b	0.3	88	86
3b	15.0	100	> 99
3d	0.3	100	> 99
3f	0.5	86	> 99
3i	0.4	97	> 99
4b	0.5	89	> 99
8	0.4	100	> 99
9	0.4	73	89
10	0.3	kein Umsatz	

die *ee*-Werte (^1H -NMR-spektroskopisch anhand der (*R*)- und (*S*)-MTPA-Ester bestimmt (MPTA = α -Methoxy- α -tri-fluormethylphenyl acetic acid)^[9] sehr gut. Umesterung (Racemisierung) ist demnach weitgehend ausgeschlossen. Aus den anhand des Mosher-Modells^[10] abgeleiteten absoluten Konfigurationen resultiert, daß ausnahmslos die in den Formelbildern „vordere“ Acetatgruppe (vgl. **11**) verseift^[11] wird (unsicher im Fall **3i**).



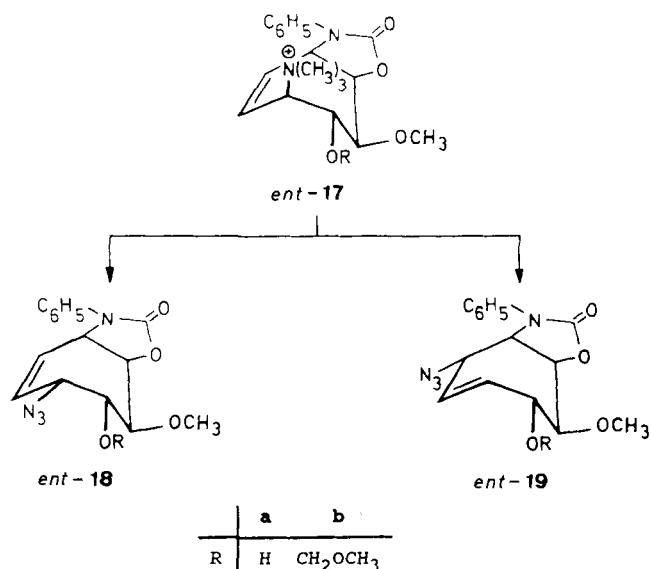
Wie sich ausgehend von den aus **3** gewonnenen enantiomerenreinen Monoacetaten die stereoisomeren Verbindungen der *trans*-Diamino-Reihen gewinnen lassen, ist in Schema 2 an Beispielen gezeigt: Aus dem Monoacetat **11** (1–3 mmol) erhält man mit Phenyl-, Benzyl- und Methylisocyanat in THF, eventuell unter Zusatz katalytischer Mengen Di-*n*-butylzinnlaurat^[12], die Carbamate (> 95%), welche sich mit Methyljodid (80 °C) zu den Ammoniums Salzen **12a–12c** quaternisieren lassen. Für Letztere ist durch die vicinalen J_{HH} -Kopplungen ($J_{1,2(4,5)} = 4.5$, $J_{2,3(3,4)} = 7.5$ Hz) eine Sesselkonformation des Sechsrings mit quasi-äquatorialer Stellung der drei Reste ausgewiesen. Die an die quasi-axiale Ausrichtung der Carbamatreste gebundene Cyclisierung **12** \rightarrow **13** bringt, wegen der sterischen/stereoelektronischen Verhältnisse nicht unerwartet, Komplikationen mit sich. Nach unzureichend selektivem Reaktionsablauf mit diversen Basen (NaH, KH, Lithiumdiisopropylamid (LDA), *t*BuOK etc.) ermöglichten die Schwesinger-Iminophosphoran-Basen **15** ($\text{p}K_{\text{a}} = 27.6$, CH_3CN) und **16** ($\text{p}K_{\text{a}} = 32.7$, CH_3CN)^[13] einen Durchbruch: So werden aus **12a** mit **15** 92% **13a** und aus dem weniger aziden **12c** mit der stärkeren Base **16** 76% **13c** gewonnen. Nach Verseifung der Acetat-Reste sind in den resultierenden Alkoholen (**13a**, $\text{R}^1 = \text{H}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -226$ ($c = 0.5$, CHCl_3)) alle Funktionen bis auf die zu glycosidierende OH-Gruppe geschützt. Hydrolyse der Urethane ($\text{Ba}(\text{OH})_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$, Rückfluß) erbringt nach Acetylierung verlustfrei die ungesättigten *trans*-Diaminotetradess-oxy-cycloheptit-diacetate **14a–14c**. Nach Schutz der 4-OH-Gruppe in **11** (hier als Methoxymethyl (MOM)-Ether) und Acetathydrolyse wird analog und mit vergleichbarem Ergebnis die enantiomere Verbindungsreihe *ent*-**12d–12f** bis *ent*-**14a–14c** gewonnen (*ent*-**13a**, $\text{R}^1 = \text{H}$: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +229$ ($c = 0.1$, CHCl_3)). Durch Kontrollmessungen mit den Camphansäure-Derivaten von **13a** und *ent*-**13d** sind unverändert hohe *ee*-Werte (> 99%) gesichert. Variationen bezüglich der *N*-Substitution sind auf diesem Weg möglich.



	a	b	c	d	e	f
R^1	Ac	Ac	Ac	CH_2OCH_3	CH_2OCH_3	CH_2OCH_3
R^2	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	CH_3	C_6H_5	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	CH_2OCH_3

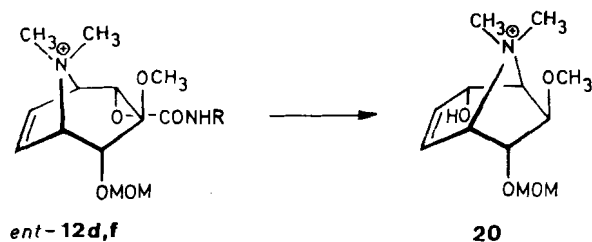
Schema 2.

Weitere Perspektiven dieses Projekts zeichnen sich ab: Ein alternativer Einstieg in die *cis*-1,4-Diamino-Reihe **F** – auch mit unterschiedlichen *N*-Resten – gelingt über $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitution (1 mmol, Dimethylformamid (DMF), 100 °C) der allylischen Trimethylammoniumgruppe in den aus *ent*-**13d** ($J_{1,2} = J_{1,7} = 7.5$, $J_{2,3} = 9.5$, $J_{3,4} = 8.3$, $J_{4,5} = 5.6$, $J_{5,6} = 12.0$, $J_{5,7} = 2.3$, $J_{6,7} = 2.5$ Hz) hergestellten Substraten *ent*-**17a,b**, wobei die Größe des benachbarten Restes *R* das Ergebnis signifikant beeinflusst: Mit *R* = H (MOM) isoliert man 70% (35%) *ent*-**18a(b)** ($J_{1,2} = J_{2,3} = 8.3$, $J_{3,4} = 4.2$ Hz) neben 21% (52%) *ent*-**19a(b)** ($J_{1,2} = 8.3$, $J_{2,3} = 9$, $J_{6,7} = 2.3$ Hz).



Ein am Schritt **12** \rightarrow **13** orientierter, leistungsfähiger Zugang zu Diaminen **H** zeichnet sich darin ab, daß die mit diesen Cyclisierungen je nach Reaktionsbedingungen konkurrierende Umlagerung von **12** in das weniger gespannte

8-Azabicyclo[3.2.1]non-3-en-Gerüst mit bestimmten Basensystemen und Resten R selektiv, wenn nicht gar spezifisch, angesteuert werden kann. So entsteht z. B. **20** ($[\alpha]_D^{25} = -62$



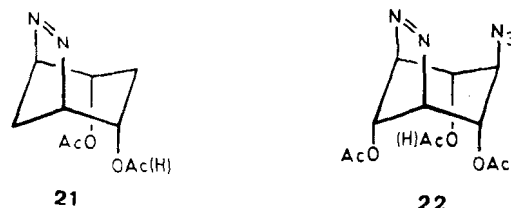
($c = 0.08$, CH_3CN ; $J_{1,2} = J_{4,5} = J_{5,6} = 5.3$, $J_{1,7} = 0$, $J_{2,3} = 1.7$, $J_{3,4} = 10.5$, $J_{6,7} = 3.0$ Hz) mit $t\text{BuOK}/t\text{BuOH}$ (25°C) aus **ent-12d** ($J_{1,2} = J_{4,5} = 4.5$, $J_{2,3} = J_{3,4} = 7.5$, $J_{5,6} = J_{6,7} = 1.5$ Hz) in 85 % (neben 9 % **ent-13d**) und aus **ent-12f** in 100 % Ausbeute (1–3 mmol).

Eingegangen am 28. April 1988 [Z 3313]

- [1] R. Schwesinger, W. Fritzsche, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **115** (1982) 946.
 [2] J. Schubert, R. Schwesinger, L. Knothe, H. Prinzbach, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 2009; R. Köhlmeier, R. Schwesinger, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 3429; R. Köhlmeier, B. Seitz, T. Weller, H. Fritz, R. Schwesinger, H. Prinzbach, *Chem. Ber.*, im Druck.
 [3] B. Seitz, R. Köhlmeier, T. Weller, W. Meier, C. Ludin, R. Schwesinger, L. Knothe, H. Prinzbach, *Chem. Ber.*, im Druck.
 [4] P. Becker, *Dissertation*, Universität Freiburg 1985; C. Kaiser, *Dissertation*, Universität Freiburg 1979.
 [5] C. Rücker, W. Seppelt, H. Fritz, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **117** (1984) 1801.
 [6] M. Keller, *Dissertation*, Universität Freiburg 1989.
 [7] Die neuen Verbindungen sind durch Spektren [^1H - (250, 400 MHz), ^{13}C -NMR (100.6 MHz), IR, MS) und Elementaranalyse charakterisiert. Beispielsweise **2b**: $\text{Fp} = 88-89^\circ\text{C}$ (CCl_4); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1755$ (C=O), 2166 cm^{-1} (N_3); ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 5.64$ (d, 5,6-H), 5.01 (dd, 1,3-H), 4.20 (dd, 4,7-H), 3.49 (s, OCH_3), 3.46 (t, 2-H), 2.21 (s, 2 OAc); $J_{1,2} = J_{2,3} = 8.3$, $J_{1,7} = J_{3,4} = 9.3$, $J_{4,5} = J_{6,7} = 1.8$ Hz. – **3b**: $\text{Fp} = 98^\circ\text{C}$ (Methanol); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1720$ (C=O), 1645 (C=C), 1235 cm^{-1} (C–O); ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 6.06$ (br.s, 6,7-H), 4.87 (dd, 2,4-H), 3.65 (d, 1,5-H), 3.35 (s, OCH_3), 3.26 (t, 3-H), 2.24 (s, NCH_3), 2.08 (s, 2 OAc); $J_{1,2} = J_{4,5} = 4.5$, $J_{2,3} = J_{3,4} = 7.5$ Hz; ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 170.2$ (C=O), 130.1 (d, C-6,7), 81.2 (d, C-3), 73.5 (d, C-2,4), 67.9 (d, C-1,5), 59.1 (q, OCH_3), 40.4 (q, NCH_3), 21.2 (q, OCOCH_3). – **6b**: farbloses Öl; IR (Film): $\tilde{\nu} = 1730$ (C=O), 1645 cm^{-1} (C=C); ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 5.79$ (dd, 3-H), 5.67 (dt, 4-H), 5.63 (m, 2-H), 5.02 (dd, 6-H), 4.08 (d, 5-H), 3.73 (t, 1-H), 3.33 (t, 7-H), 3.32 (s, OCH_3), 2.58 (s, NCH_3), 2.14 (s, OAc), 2.09 (s, OAc); $J_{1,2} = J_{1,7} = J_{6,7} = 5.2$, $J_{2,3} = 4.2$, $J_{2,4} = J_{4,5} = 1.0$, $J_{3,4} = 10.5$, $J_{5,6} = 3.5$ Hz. – **ent-12d**: $\text{Fp} = 86^\circ\text{C}$; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1725\text{ cm}^{-1}$ (C=O); ^1H -NMR (CD_3CN): $\delta = 8.32$ (br.s, NH), $7.52-7.05$ (m, 5H), 6.44 (br.s, 6,7-H), 5.18 (dd, 2-H), 4.79 (s, OCH_2), 4.70 (dd, 1-H), 4.56 (dd, 5-H), 4.11 (dd, 4-H), 3.48 (s, OCH_3), 3.42 (s, OCH_3), 3.40 (t, 3-H), 3.29 (s, NCH_3 syn), 3.24 (s, NCH_3 anti); $J_{1,2} = J_{4,5} = 4.5$, $J_{1,7} = J_{5,6} = 1.5$, $J_{2,3} = J_{3,4} = 7.5$ Hz. – **ent-13d**: $\text{Fp} = 107^\circ\text{C}$ (Methanol); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1742$ (C=O), 1673 cm^{-1} (C=C); ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.52-7.13$ (m, 5H), 5.85 (ddd, 5-H), 5.66 (dd, 6-H), 5.38 (ddd, 7-H), 4.81 und 4.76 (d, OCH_2), 4.78 (t, 1-H), 3.94 (dd, 3-H), 3.64 (s, OCH_2OCH_3), 3.52 (s, OCH_3), 3.38 (dd, 2-H), 2.85 (dd, 4-H), 2.32 (s, NCH_3); $J_{1,2} = J_{1,7} = 9.0$, $J_{2,3} = J_{6,7} = 7.5$, $J_{3,4} = J_{4,5} = 6.8$, $J_{5,6} = 11.3$, $J_{5,7} = 3.0$, $J_{6,7} = 2.6$ Hz; ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 154.4$ (s, C=O), 136.7 (s, C_2), 129.2 (d, C_m), 128.9 (d, C-5), 128.5 (d, C-6), 124.6 (d, C_p), 120.3 (d, C-2), 96.5 (t, OCH_2), 84.4 (d, C-2), 76.1 (d, C-3), 75.8 (d, C-1), 66.8 (d, C-4), 61.7 (q, OCH_3), 55.8 (d, C-7), 55.7 (q, OCH_3), 43.7 (q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); MS (70 eV): m/z 363 (M^+ , 100 %), 165 (50 %), 88 (47 %). – **ent-14d**: farbloses Öl; ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.4-7.1$ (m, 5H), 5.77 (m, 5,6-H), 5.31 (d, 1-H), 5.04 (dd, 3-H), 4.38 (br.s, NH), 3.49 (s, OCH_3), 3.39 (m, 4,7-H), 3.29 (m, 2-H), 2.25 (s, NCH_3), 2.07 (s, OAc), 2.02 (s, OAc); $J_{2,3} = 10.5$, $J_{3,4} = 6.9$ Hz.
 [8] Y.-F. Wang, C. S. Chen, G. Girdaukas, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 3695; G. M. R. Tombo, H.-P. Schär, X. F. I. Busquets, O. Ghisalba, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 5707; G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, R. Riva, S. Thea, *ibid.* **27** (1986) 4639; D. H. G. Crout, V. S. B. Gaudet, K. Laumen, M. P. Schneider, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 808; K. Yamamoto, H. Ando, H. Chikamatsu, *ibid.* **1987**, 334; V. Kerscher, W. Kreiser, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 531; M. Eberle, M. Egli, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **71** (1988) 1; M. Ohno, S. Kobayashi, K. Adachi in M. P.

Schneider (Hrsg.): *Enzymes as Catalysts in Organic Synthesis*, Reidel, Dordrecht, Holland 1986, S. 123; T. Kuhn, C. Tamm, A. Riesen, M. Zehnder, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 693.

- [9] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 512; S. Yamaguchi („Nuclear Magnetic Resonance Analysis Using Chiral Derivates“) in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Academic Press, New York 1983, S. 125.
 [10] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 3732.
 [11] Bei PLE-Hydrolysen analoger Bicyclo[3.2.1]octan-di(tri)ester wurden vergleichbar hohe ee -Werte erreicht; z.B. erhielt man aus **21** 100 %, aus **22** 70 % des jeweiligen Monoacetats („vorne“ bzw. „hinten“; $ee = 92\%$ bzw. $>99\%$).



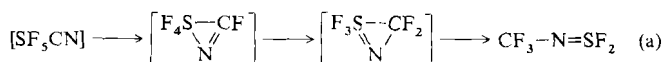
- [12] T. Francis, M. P. Thorne, *Can. J. Chem.* **54** (1976) 24.
 [13] R. Schwesinger, *Chimia* **39** (1985) 269; R. Schwesinger, H. Schlemper, *Angew. Chem.* **99** (1987) 1212; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 1167.

Schwefelcyanid-pentafluorid, $\text{SF}_5\text{CN}^{**}$

Von Oliver Lösing und Helge Willner*

Seit der Entdeckung von $\text{SF}_5\text{Cl}^{[1]}$ hat sich die SF_5 -Chemie sehr schnell entwickelt – eine Chemie, die wegen der sperrigen, kinetisch stabilen SF_5 -Gruppe und des hochgeladenen Schwefelatoms besonderes Interesse beansprucht. Gut untersucht sind das reaktive SF_5Br und das inerte S_2F_{10} neben vielen $\text{SF}_5\text{-C}$, $\text{SF}_5\text{-N}$ - und $\text{SF}_5\text{-O}$ -Verbindungen (Übersichten: $^{[2-4]}$). Der Nachweis der einfachsten SF_5 -Verbindungen mit formal sp-hybridisiertem C-Atom oder N-Atom, SF_5CN bzw. SF_5NC , blieb bisher jedoch aus.

Zwar wurde schon 1959 über die erfolgreiche Synthese von SF_5CN durch Fluorierung von Methylthiocyanat berichtet $^{[5]}$, doch stellte sich heraus, daß Siedepunkt und spektroskopische Daten eindeutig dem Isomer $\text{CF}_3\text{-N=SF}_2$ entsprachen $^{[6]}$. Auch alle weiteren Synthesversuche wie die Umsetzung von $(\text{FCN})_3$ mit SF_4 in Gegenwart von $\text{CsF}^{[7]}$, die photochemische Reaktion zwischen S_2F_{10} und $(\text{CN})_2^{[8]}$ und die Methatese zwischen CsSF_5 und $\text{BrCN}^{[9]}$ führten nicht zum Ziel. In allen Fällen bildete sich aber unter anderem $\text{CF}_3\text{-N=SF}_2$. Aufgrund dieser Beobachtung wurde schließlich angenommen, daß SF_5CN sehr leicht isomerisiert [Gl. (a)] $^{[9]}$.



Wir konnten nun erstmals das überraschend stabile SF_5CN herstellen, über das hier berichtet wird. In der nachfolgenden Zuschrift ist die Synthese von Schwefelpentafluorid-isocyanid, SF_5NC , beschrieben $^{[10]}$.

Zur Synthese von SF_5CN wurde eine Lösung von Dirhoda in 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluorethan mit verdünntem

[*] Prof. Dr. H. Willner, Dr. O. Lösing
 Institut für Anorganische Chemie der Universität
 Callinstraße 9, D-3000 Hannover 1

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Herrn Dr. W. Hofer vom Institut für Organische Chemie der Universität Hannover für die Aufnahme der NMR-Spektren.