

Helmut Dorn, Heinz Welfle und Rudi Liebig

Potentielle Cytostatica, 6<sup>1)</sup>

## Konfiguration und Derivate von 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkoholen aus Aldohexosen und Aldopentosen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 7. August 1965)

Durch Hydrieren von Aldosen und Methylamin erhält man 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole mit einer den eingesetzten Aldosen analogen Konfiguration. Durch Addition an 4-Brom-phenyl- und 4-[Bis-(2-chlor-äthyl)-amino]-phenyl-isothiocyanat bzw. Phenyl- und 4-[Bis-(2-chlor-äthyl)-amino]-phenyl-isocyanat werden Thioharnstoff- und Harnstoff-Derivate gewonnen.

1-Alkylamino-1-desoxy-zuckeralkohole („*N*-Alkyl-glykamine“) werden durch Hydrieren von Aldosen in Gegenwart von Alkylaminen gewonnen. Man kann primär die strukturell noch nicht eindeutig festgelegten und einerseits als *N*-Glykoside<sup>2)</sup>, andererseits als Schiffsche Basen<sup>3,4)</sup> bezeichneten Reaktionsprodukte aus Alkylaminen und Aldosen isolieren und diese dann sekundär hydrieren; zweckmäßiger ist die direkte Hydrierung eines Gemisches von Aldose, Alkylamin, Wasser und Katalysator<sup>5)</sup>. Die bisher angegebenen Reaktionsbedingungen variieren stark (50–120°, 1–160 at Wasserstoff); stets wird ein Überschuß an Alkylamin eingesetzt. Von den „*N*-Methyl-glykaminen“ ist bisher nur das aus *D*-Glucose erhaltliche mit richtigen physikalischen Daten beschrieben.

Dieses „*N*-Methyl-glucamin“ dient als hydrophilisierende und entgiftende Komponente von Arzneimitteln, insbesondere von Röntgenkontrastmitteln für die Darstellung der Nieren und der Gefäße bzw. der Gallenblase und -wege, z. B. *N*-Methyl-glucamin-Salz des 5-Acetylamino-2.4.6-trijod-isophthalsäure-monomethylamids (Conray®<sup>6a)</sup>, der 3.5-Diacetylamino- (Urografin®<sup>6b)</sup> und der 3-Acetylaminomethyl-5-acetylamino-2.4.6-trijod-benzoesäure (Uromiro®<sup>6c)</sup> bzw. des Adipinsäure- (Biligratin®) oder Diglykolsäure-bis-[3-carboxy-2.4.6-trijod-anilids] (Bilivistan®<sup>7)</sup>.

1) 5. Mittel.: H. Dorn, M. Schütt und H. Welfle, Mber. dtsh. Akad. Wiss. Berlin 6, 447 (1964); 4. Mittel.: H. Dorn und M. Schütt, Chem. Ber. 97, 3256 (1964).

2) E. Mitts und R. M. Hixon, J. Amer. chem. Soc. 66, 483 (1944).

3) P. Karrer, H. Salomon, R. Kunz und A. Seebach, Helv. chim. Acta 18, 1338 (1935); P. Karrer und E. Herkenrath, ebenda 20, 83 (1937).

4) UdSSR Pat. 148 800 (Erf. G. I. Wischnewskaja, L. M. Jagupolski und A. D. Gorbunowa), C. A. 58, 12 662 (1963).

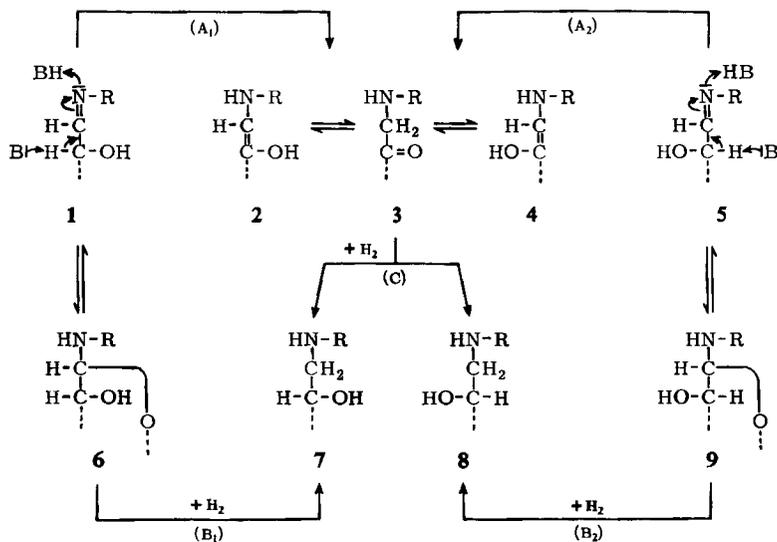
5) E. J. du Pont de Nemours u. Co., Engl. Pat. 426062, C. 1935 II, 3580; E. J. du Pont de Nemours u. Co. (Erf.: R. B. Flint und P. L. Salzberg), Amer. Pat. 2016962, C. A. 29, 8007 (1935); VEB Fahleberg-List (Erf.: H. Pfanz, K. H. Händel), Dtsch. Pat. (DDR) 13 746, C. 1959, 954.

6) 6a) Medizinisch-Wissenschaftliche Abteilung der Byk-Gulden-Lomborg GmbH., Konstanz, Arzneimittel-Forsch. 14, 291 (1964); 6b) H. Langecker, A. Harwart und K. Junkmann, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 222, 584 (1954); 6c) F. Bonati, G. F. Rosati und M. G. Poletto, Arzneimittel-Forsch. 15, 222 (1965).

7) M. Kramer, Arzneimittel-Forsch. 14, 451 (1964).

Voraussetzung für die von uns beabsichtigte Verwendung der „*N*-Methyl-glykamine“ als hydrophilisierende und evtl. toxizitätsmindernde Komponenten potentieller Cytostatica war die genaue Festlegung ihrer Konfiguration; denn es ist bekannt<sup>8)</sup>, daß die Konfiguration von Zuckeralkoholderivaten einen erheblichen Einfluß auf deren biologische Wirkung hat. Die Konfiguration eines durch Hydrieren einer Aldose in wäßrigem oder methanolischem Methylamin gewonnenen 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohols kann derjenigen der als Ausgangsprodukt eingesetzten Aldose sowohl analog als auch epimer sein. Es ist nämlich im Prinzip möglich, daß das aus einer Aldose und Methylamin primär gebildete, im nachstehenden Schema als Schiff-sche Base (1) und als cyclisches Aldosylamin (6) formulierte Produkt auf dem Wege (B<sub>1</sub>) direkt hydriert wird oder intermediär umgelagert (A<sub>1</sub> = Amadori-Umlagerung) und dann erst gemäß (C) hydriert wird.

Obwohl sich Amadori-Produkte 3 mit R = Alkyl rasch bilden, wurden sie erst in letzter Zeit isoliert<sup>9)</sup>. Der Mechanismus der Umlagerung (Weg A<sub>1</sub> bzw. A<sub>2</sub>) eines Aldosylamins 6 (über 1 und 2) bzw. 9 (über 5 und 4) in eine 1-Amino-1-desoxy-ketose 3 (Amadori-Umlagerung) wird z. Z. noch diskutiert; gesichert ist eine allgemeine Säure-Basen-Katalyse<sup>10)</sup> sowie die Ablösung eines Protons vom C-Atom 2 als geschwindigkeitsbestimmender Schritt<sup>11)</sup>. Bei der präparativen Durchführung der Amadori-Umlagerung wendet man zwar oft überschüssiges Amin in Gegenwart katalytischer Mengen Säure an, jedoch sind auch Beispiele ohne Säure-zusatz bekannt<sup>12)</sup>. Offenbar kann, wie bei 1 und 5 angedeutet, als Protonendonator auch das Lösungsmittel fungieren.



<sup>8)</sup> L. Vargha, L. Toldy, Ö. Fehér, T. Horváth, E. Kasztreiner, J. Kuszmán und S. Lendvai, Acta physiol. Acad. Sci. hung. 19, 305 (1961).

<sup>9)</sup> F. Micheel und G. Hagemann, Chem. Ber. 92, 2836 (1959), 93, 2381 (1960); G. Huber, O. Schier und J. Druey, Helv. chim. Acta 43, 713 (1960).

<sup>10)</sup> L. Rosen, J. W. Woods und W. Pigman, Chem. Ber. 90, 1038 (1957); J. Amer. chem. Soc. 80, 4697 (1958).

<sup>11)</sup> D. Palm und H. Simon, Z. Naturforsch. 18b, 419 (1963), 20b, 32 (1965).

<sup>12)</sup> R. Kuhn und L. Birkofer, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 621 (1938); F. Micheel und A. Frowein, Chem. Ber. 90, 1599 (1957).

Die Hydrierung von **1**  $\rightleftharpoons$  **6** auf dem Wege ( $B_1$ ) muß zu einem 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohol **7** mit einer der Ausgangs-Aldose analogen Konfiguration führen. Dagegen kann die Hydrierung des auf dem Wege ( $A_1$ ) gebildeten Amadori-Produkts **3** gemäß (C) entweder ein Gemisch zweier epimerer 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole (**7** und **8**) oder nur **7** mit einer der Ausgangs-Aldose analogen oder auch nur **8** mit einer der Ausgangs-Aldose epimeren Konfiguration liefern. Für alle drei letztgenannten Fälle sind Beispiele bekannt.

Bei der Hydrierung von 1-[*p*-Toluidino]-1-desoxy-L-ribulose („*p*-Tolyl-L-iso-arabinosamin“) entstand das Gemisch der beiden Epimeren *p*-Tolyl-L-arabinamin und -L-ribamin<sup>13)</sup>, aus 1-[2-Methoxy-anilino]-1-desoxy-D-fructose das Gemisch der Epimeren 1-[2-Methoxy-anilino]-1-desoxy-D-glucit und -D-mannit<sup>14)</sup>. Die Hydrierung aus D-Galaktose erhaltener 1-[*p*-Toluidino]-1-desoxy-D-tagatose („*p*-Tolyl-D-iso-galaktosamin“) lieferte ein 1-Amino-1-desoxy-D-dulcit-Derivat, die Hydrierung der aus D-Glucose gewonnenen 1-[4-Methoxy-anilino]-1-desoxy-D-fructose dagegen ein 1-Amino-1-desoxy-D-mannit-Derivat<sup>13)</sup>.

Den Weg (C) konnten wir durch Hydrieren von Epimerenpaaren (**10/11**, **12/13** und **20/21**) in Gegenwart von Methylamin ausschließen. Würden sich nämlich die 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole über (C) bilden, dann müßten die Primärprodukte **1**  $\rightleftharpoons$  **6** und **5**  $\rightleftharpoons$  **9** aus Methylamin und epimeren Aldosen das gleiche Amadori-Produkt **3** und demzufolge auch das gleiche Hydrierungsprodukt (**7** und **8**, nur **7** oder nur **8**) liefern. Das ist aber nicht der Fall.

Die direkte Hydrierung gemäß ( $B_1$ ) bzw. ( $B_2$ ) versuchten wir zunächst durch möglichst hohe Ausbeuten (vgl. Tab. 2) an reinen, kristallinen 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkoholen nachzuweisen. So erhielten wir aus D-Glucose (**10**), D-Mannose (**11**), D-Galaktose (**12**), D-Ribose (**20**), D- (**21**) und L-Arabinose (**22**) jeweils einen spezifischen 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohol, nämlich 1-Methylamino-1-desoxy-D-glucit (**16a**), -D-mannit (**17a**), -D-dulcit (**18a**), -D-ribit (**24a**), -D- (**25a**) und -L-arabit (**26a**), und daraus mit 4-Brom-phenylthiocarbonyl jeweils ein spezifisches *N*-[4-Brom-phenylthiocarbonyl]-Derivat.

Die Hydrierung der Aldosen erfolgte bei 40–50° in wäßrigem Methylamin (5.8 Mol/Mol Aldose) bei 140 at und bei Normaldruck. Die Produkte waren unter allen Bedingungen die gleichen (vgl. Tab. 2), die Ausbeuten nicht sehr unterschiedlich. Bei höheren Temperaturen sowie bei der kürzlich empfohlenen<sup>15)</sup> Kondensation der Aldosen mit Methylamin in siedendem Äthanol oder *n*-Propanol vor der Hydrierung beobachteten wir Braunverfärbungen, die auf Amadori-Umlagerungen deuten<sup>16)</sup> sowie erhebliche Ausbeuteverminderungen.

Die 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole sind starke Basen und neigen zur Bindung von Kohlendioxid aus der Luft, was sich besonders bei kleinen Versuchsansätzen störend bemerkbar macht. Wir konnten deshalb aus D-Talose (**13**) bzw. aus D-Xylose (**23**) keinen reinen 1-Methylamino-1-desoxy-D-talit (**19a**) bzw. -D-xylit (**27a**) isolieren, wohl aber deren *N*-[4-Brom-phenylthiocarbonyl]-Derivate **19b** bzw. **27b**.

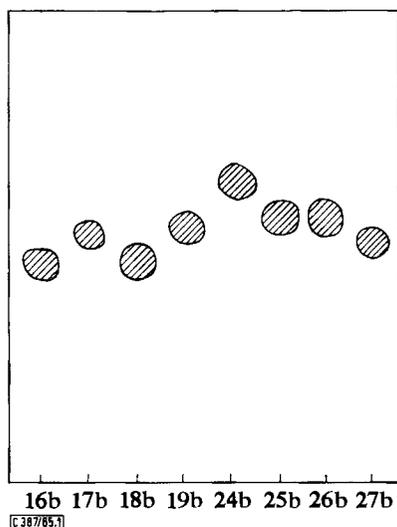
<sup>13)</sup> F. Weygand, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 1263 (1940).

<sup>14)</sup> F. Micheel und B. Schlepplinghoff, Chem. Ber. **89**, 1702 (1956).

<sup>15)</sup> VEB Fahberg-List (Erf. R. Drux und K. H. Händel), Dtsch. Pat. (DDR) 23 346, C. A. **58**, 6918 (1963).

<sup>16)</sup> J. E. Hodge, Advances in Carbohydrate Chemistry, Vol. **10**, S. 180, Academic Press, New York 1955.





Dünnschichtchromatogramm von **16b** (0.46), **17b** (0.51), **18b** (0.46), **19b** (0.53), **24b** (0.63), **25b** (0.55), **26b** (0.55) und **27b** (0.50) (von links nach rechts, in Klammern  $R_F$ -Werte) auf Kieselgel G (Merck), Laufmittel Essigester : Isopropylalkohol : Wasser = 65:23:11.5

Die Konfiguration von **26a** und **26b** folgt daraus, daß die Eigenschaften des 1-Methylamino-1-desoxy-L-arabits (**26a**) und seines *N*-[4-Brom-phenylthiocarbamoyl]-Derivats **26b** bis auf die entgegengesetzte Drehung mit denen der *D*-Verbindungen **25a** bzw. **25b** übereinstimmen.

Da uns *D*-Lyxose, das Epimere der *D*-Xylose, nicht zur Verfügung stand, stützten wir die Konfigurationszuordnung von **27a** und **27b** auf folgende Analogien: 1. Die Dünnschichtchromatographie von **27b** ergab keinen zweiten Fleck. 2. Nach *Weygand*<sup>17)</sup> ist der Drehungssinn von 9-[Polyhydroxy-alkyl]-flavinen sowie von 1-Arylamino-1-desoxy-zuckeralkoholen nur von der Konfiguration an C-2 des substituierten Zuckeralkohols abhängig. Alle rein dargestellten 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole, deren OH-Gruppe an C-2 in der *Fischer*-Projektion rechts steht, drehen analog den von *Weygand*<sup>17)</sup> beschriebenen Beispielen links (Tab. 1), alle ihre *N*-[4-Brom-phenylthiocarbamoyl]-Derivate dagegen rechts. Genau umgekehrt (s. Tab. 1) verhalten sich die Verbindungen, deren OH-Gruppe an C-2 links steht. **27b** fügt sich in diese Gesetzmäßigkeit gut ein.

Der Drehungssinn der *N*-{4-[Bis-(2-chlor-äthyl)-amino]-phenylthiocarbamoyl}-Derivate von **16a**, **17a**, **18a**, **25a** und **26a** (vgl. Tab. 4) entspricht dem der *N*-[4-Brom-phenylthiocarbamoyl]-Derivate.

Zwecks Einführung von cytotostatischen Wirkkomponenten setzten wir 4-[Bis-(2-chlor-äthyl)-amino]-phenylisothiocyanat (**14**) und -isocyanat (**15**) mit 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkoholen um. Dabei war zu erwarten, daß bevorzugt die sekundäre Aminogruppe reagiert. Nachdem Impfkristalle zur Verfügung standen, waren die Thioharnstoffe **16c**, **17c**, **18c**, **25c** und **26c** in Methanol gut zugänglich, die entsprechenden Harnstoffe, z. B. **16e** und **18e**, dagegen weniger gut, da sich die 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole in indifferenten organischen Lösungsmitteln schlecht lösen.

<sup>17)</sup> *F. Weygand*, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 1278 (1940).

Die Verwendung von Wasser als Reaktionsmedium ist in diesem Falle wegen der starken Basizität der 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole und der Beweglichkeit des Chlors in **15** nicht angezeigt. Alle Thioharnstoff- und Harnstoff-Derivate von **14** und **15** sind, im Gegensatz zu den als Modellsubstanzen gewonnenen Phenylharnstoffen **16d**, **17d**, **18d** und **26d**, in Wasser schlecht löslich.

Tab. 1. Spezifische Drehung von 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkoholen (a) in Wasser und deren *N*-[4-Brom-phenylthiocarbonyl]-Derivaten (b) in Dimethylformamid in Abhängigkeit von der Konfiguration an C-2

OH an C-2	rechts	rechts	rechts	rechts	rechts	links	links	links
Verbindung	<b>16a</b>	<b>18a</b>	<b>24a</b>	<b>26a</b>		<b>17a</b>		<b>25a</b>
$[\alpha]_D^{20}(\text{H}_2\text{O})$	-16.2°	-8.2°	-11.2°	-10.4°		+5.6°		+10.1°
Verbindung	<b>16b</b>	<b>18b</b>	<b>24b</b>	<b>26b</b>	<b>27b</b>	<b>17b</b>	<b>19b</b>	<b>25b</b>
$[\alpha]_D^{20}(\text{DMF})$	+66.7°	+55.9°	+90.6°	+67.2°	+63.8°	-100°	-84.9°	-67.2°

**14** stellten wir nach einer modifizierten Andreasch-Kaluza-Synthese<sup>18)</sup> (vgl. auch I. c.<sup>19)</sup> sowie mit Thiophosgen (liefert ein reineres Rohprodukt)<sup>20)</sup>, **15** als ca. 80-proz. Produkt in Toluol mit Phosgen<sup>21)</sup> aus 4-Amino-*N,N*-bis-(2-chlor-äthyl)-anilin<sup>22)</sup> her.

Herrn Prof. Dr. A. Rieche, Direktor des Instituts für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften, haben wir für sein förderndes Interesse an dieser Arbeit zu danken.

## Beschreibung der Versuche\*)

### 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole (**16a**–**19a**, **24a**–**27a**)

Die verwendeten *Aldosen* 10·H<sub>2</sub>O (Deutsche Maizena-Werke AG, Barby), **11**, **12**, **22**, **23** (VEB Berlin-Chemie) und **20** (Chemapol, Prag) waren Handelsprodukte; dünn-schichtchromatographisch reine D-Talose (**13**)<sup>23)</sup> (Kieselgel G, Laufmittel Essigester: Isopropylalkohol: Wasser = 65:23:11.5, Nachweisreagenz Jod) bzw. D-Arabinose (**21**)<sup>24)</sup> (Kieselgur G mit Natriumacetat imprägniert, Laufmittel wie bei **13**, Anisaldehyd-Schwefelsäure-Reagenz<sup>25)</sup>) wurde über D-Galaktal bzw. α-D-tert.-Butylperoxy-2.3.4.6-tetraacetyl-glucosid gewonnen.

\*) Die Schmp. wurden auf dem Mikroheitzisch nach Boetius bestimmt. Um reproduzierbare Schmp. zu erhalten, wurde eine Anzahl von Substanzen bei einer bestimmten Temperatur-Gleichgewichtseinstellung am Regelwiderstand sowie bei einer bestimmten Anfangstemperatur aufgebracht, gekennzeichnet durch z. B. Gl. 150/50°.

18) A. J. Berlin und J. S. Levi, J. allg. Chem. (russ.) **33**, 866 (1963), C. A. **59**, 7516 (1963), C. A. **53**, 21735 (1959).

19) J. E. Hodgkins und W. P. Reeves, J. org. Chemistry **29**, 3098 (1964).

20) P. Kristián, A. Hulka, K. Antós, P. Nemeč und L. Drobnica, Chem. Zvesti **13**, 103 (1959), C. A. **53**, 21735 (1959).

21) M. H. Benn, A. M. Creighton, L. N. Owen und G. R. White, J. chem. Soc. [London] **1961**, 2368.

22) J. L. Everett und W. C. J. Ross, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1980; M. Szekerke, R. Wade und F. Bergel, J. chem. Soc. [London] **1965**, 1907.

23) R. S. Tipson und H. S. Isbell, Methods in Carbohydrate Chemistry, Bd. **1**, S. 157, Academic Press, New York und London 1962; Herrn Doz. Dr. J. Staněk, Prag, haben wir für Impfkristalle herzlich zu danken.

24) M. Schulz und H. Steinmaus, Angew. Chem. **75**, 918 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 623 (1963).

25) E. Stahl, Dünnschicht-Chromatographie, S. 474–479, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962.

a) *Herstellung des Katalysators*: In die in einem offenen Becherglas langsam gerührte Lösung von 64.0 g Natriumhydroxyd in 240 ccm Wasser trug man in 25 Min. bei 50° 50.0 g Raney-Nickel-Legierung ein und rührte 50 Min. bei 50° nach. Das Waschen des unter absol. Methanol aufbewahrten Katalysators erfolgte nach Dekantieren der alkalischen Lösung durch kurzes Durchschütteln, Absitzenlassen und Dekantieren mit dreimal 400 ccm Wasser, dreimal 50 ccm Äthanol und zweimal 50 ccm absol. Methanol.

b) *Druckhydrierung der Aldosen 10, 11, 12, 22 und 23 in wäßr. Methylamin (Methode A)*: 0.33 Mol *Aldose*, 200.0 ccm wäßr. *Methylamin*-Lösung (enthaltend 1.93 Mol  $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ) und 15 g feuchtgewogener Ni-Katalysator wurden 6 Stdn. bei  $50 \pm 3^\circ$  und 140 at Anfangsdruck geschüttelt. Nach 2 Stdn. war die *Wasserstoff*-Aufnahme nahezu beendet. Die vom Katalysator abgenutzte schwach grüne Lösung hinterließ nach dem Einengen i. Vak. bei einer Badtemp. von zuletzt 50° einen schwach grünen Kristallbrei (aus **23** einen Sirup), der zwei Tage im Exsikkator über  $\text{P}_2\text{O}_5$  und Natronkalk getrocknet und dann zweimal aus absol. Methanol umkristallisiert wurde.

*1-Methylamino-1-desoxy-D-xylit (27a)* konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Der schwach grüne Sirup, der sich bei der Herstellung nach Methode A bei mehrtägigem Aufbewahren (Raumtemperatur) nicht verfärbte, enthielt wie die übrigen Rohprodukte nach Titration mit *n HCl* gegen Methylorange 100.0 % 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohol und diente als Ausgangsprodukt für **27b**.

c) *Druckhydrierung der Aldosen 10 · H<sub>2</sub>O, 11, 12, 13, 20, 21, 22 und 23 in methanol. Methylamin (Methode B)*: 0.10 Mol *Aldose* und 0.77 Mol *Methylamin* wurden bei  $50 \pm 3^\circ$  (**10, 11, 22**) bzw. bei  $40 \pm 3^\circ$  (**12, 13, 20, 21, 23**) in absol. methanolischer Lösung mit 4 g feuchtgewogenem Ni-Katalysator bei 140 at Anfangsdruck 6–8 Stdn. hydriert. Eine Stde. nach Erreichen der Reaktionstemperatur war die *Wasserstoff*-Aufnahme nahezu beendet. Das Vol. der methanol. *Methylamin*lösung betrug im allgemeinen 150–200 ccm, für **10** 275 ccm, für **11** 300 ccm. Die Hydrierlösung von **10** und von **11** (**17a** kristallisierte bereits bei 50° zum Teil aus) wurde heiß vom Katalysator abgenutzt; die in Tab. 2 angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die Primärkristallisate an **16a** und **17a**. Die übrigen blaßgrünen Hydrierlösungen wurden vom Katalysator abgenutzt, der mit absol. Methanol gewaschen wurde (zum Filtrat). Nach dem Einengen i. Vak. (maximal 40° Badtemp.) auf 40–50 ccm, wobei  $\text{CO}_2$ -Ausschluß durch Kaliumhydroxyd an der Kapillare und zwischen Apparatur und Wasserstrahlpumpe zu empfehlen ist, kristallisierten alle übrigen *1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole* (Primärkristallisate in Tab. 2 bei  $-10^\circ$ ) bis auf **27a**. Nach einmaliger Umkristallisation aus absol. Methanol waren die Schmp. konstant.

0.010 Mol *D-Talose (13)* ergab nach Methode B 2.017 g (ber. Ausb. an **19a**: 1.952 g) eines blaßgrünen, kristallinen Rohprodukts, das bei 70–80° unter Entwicklung von Gasblasen ( $\text{CO}_2$ ) schmolz und zur Herstellung von **19b** eingesetzt wurde. Durch Umkristallisieren aus Methanol oder Isopropylalkohol fiel carbonathaltiges **19a** in Nadeln vom Schmp. 92–95° an.

d) *Hydrierung der Aldosen 10 · H<sub>2</sub>O, 11, 12, 22 und 23 in methanol. Methylamin bei Normaldruck (Methode C)*: Die Apparatur bestand aus einem 1-l-Kolben mit KPG-Rührer, Entlüftungshahn, Gaseinleitungsritze und mit Kühlsole betriebenen Intensivkühler, der mit einem gekühlten, zugleich als Kondensatfalle (Rücklauf über einen Hahn in den Kühler) dienenden Druckausgleichgefäß verbunden war. Letzteres war außerdem mit einem Entlüftungshahn versehen und mit einem Gasometer sowie über eine Gasumwälzpumpe mit der Gaseinleitungsritze verbunden. Vor Beginn der Hydrierung spülte man die Apparatur mit Wasserstoff. 0.10 Mol *Aldose*, 280 ccm (für **11** 310 ccm) absol. methanolisches *Methylamin* (24.0 g  $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ) und 4 g feuchtgewogener Ni-Katalysator wurden bei 50° Badtemp. unter Wasserstoffumwälzung 7–8 $\frac{1}{2}$  Stdn. gerührt. Nach 6 $\frac{1}{2}$  Stdn. war die *Wasserstoff*-Aufnahme

Tab. 2. Ausbeuten und Eigenschaften der 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkohole (16a—18a, 24a—26a)

	Methode A		Methode B		Methode C		[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> i. H <sub>2</sub> O (g/100 cem Lösung)	Summen- formel (Mol.-Gew.)	Analyse		
	Ausb. a) Schmp.	Ausb. b) Schmp.	Ausb. c) Schmp.	Ausb. a) Schmp.	Ausb. c) Schmp.	Ausb. a) Schmp.			C	H	N
<b>16a</b>	83.8 % 126—128°	76.9 % 129—130°	70.2 % 126—128°	66.1 % 129—130°	82.0 % 126—128°	74.3 % 129—130°	—16.2 ± 0.2° (7.539)	C <sub>7</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> (195.2)	Ber. 43.07 8.78 7.17 Gef. 43.55 8.83 6.87		
<b>17a</b>	74.3 % 150—152°	70.5 % 151—152°	65.6 % 147—149°	62.5 % 151—152°	74.3 % 141—145°	69.7 % 150—152°	+5.6 ± 0.1° (10.080)	C <sub>7</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> (195.2)	Ber. 43.07 8.78 7.17 Gef. 42.78 8.77 7.04		
<b>18a d)</b>	70.8 % 128—131°	66.1 % 134—135°	68.1 % 131—134°	64.6 % 134—135°	69.2 % 130—133°	61.5 % 134—135°	—8.2 ± 0.2° (8.526)	C <sub>7</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> (195.2)	Ber. 43.07 8.78 7.17 Gef. 42.95 8.61 6.81		
<b>24a e)</b>			90.0 % 90—97°	64.8 % 98—98.5°			—11.2 ± 0.1° (9.600)	C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (165.2)	Ber. 43.62 9.15 8.48 Gef. 43.55 9.44 8.43		
<b>25a</b>			92.2 % 102—105°	70.0 % 104—105°			+10.3 ± 0.2° (5.326)	C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (165.2)	Ber. 43.62 9.15 8.48 Gef. 43.95 9.34 8.20		
<b>26a</b>	74.5 % 104—105°	64.0 % 104—105°	52.1 % 101—104°	43.6 % 104—105°	69.7 % 103—105°	63.0 % 104—105°	—10.4 ± 0.2° (6.008)	C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> (165.2)	Ber. 43.62 9.15 8.48 Gef. 43.47 9.21 8.13		

a) Einmal aus Methanol umkristallisiert.

b) Zweimal aus Methanol umkristallisiert.

c) Primärkristallisat.

d) Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die heiße methanolische Lösung 18a · HCl, Blättchen vom Schmp. 178—180°, C<sub>7</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>Cl (231.7) Ber. C 36.30 H 7.83 Cl 15.30, Gef. C 36.05 H 7.58 Cl 15.35.e) Mit Oxalsäure in Methanol 24a · C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> aus Methanol Prismen vom Schmp. 124—126°, C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> · C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (255.2) Ber. C 37.65 H 6.71, Gef. C 37.69 H 6.43.

(2500 ± 100 ccm) nahezu beendet. Die Hydrierlösung von **10** und **11** (**17a** kristallisierte bereits während der Hydrierung aus) wurde heiß vom Katalysator abgefrittet, beim Abkühlen kristallisierten die in Tab. 2 angegebenen Mengen an **16a** bzw. **17a**. Die in Tab. 2 genannten Primärkristallisate an **18a** und **26a** fielen nach dem Einengen der übrigen Hydrierlösungen i. Vak. auf ca. 75 ccm bei 0° an, **27a** kristallisierte nicht.

1-[Methyl-(4-brom-phenylthiocarbamoyl)-amino]-1-desoxy-zuckeralkohole (**16b**–**19b**, **24b** bis **27b**) (Tab. 3)

a) Aus reinen 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkoholen: 10,0 mMol **16a**, **17a**, **18a**, **24a**, **25a** oder **26a**, 10,0 mMol 4-Brom-phenylisothiocyanat und 20–60 ccm absol. Methanol oder Äthanol wurden bis zur neutralen Reaktion (3–5 Stdn.) bei Raumtemperatur gerührt, wobei meist nach wenigen Min. die Kristallisation der Thioharnstoffe einsetzte, Ausb. nach Waschen mit absol. Äthanol und Äther oder Petroläther 87,4–95,8%. Die Thioharnstoffe kann man aus Äthanol, Äthanol/Petroläther, wäbr. Äthanol oder Wasser umkristallisieren. Die Primärkristallisate waren dünn-schichtchromatographisch einheitlich, ihre spezif. Drehungen unterschieden sich nur unwesentlich von denen der umkristallisierten Produkte. Zur Messung der Drehung dienten frisch bereitete Lösungen in Dimethylformamid (DMF), das die Thioharnstoffe bei Raumtemperatur gut löst aber nicht völlig indifferent ist. Nach mehrstdg. Aufbewahren der Lösungen bei Raumtemperatur ließen sich dünn-schichtchromatographisch Zersetzungsprodukte nachweisen. Die Schmp. der Thioharnstoffe, besonders der hochschmelzenden, sind wegen beginnender thermischer Abspaltung von Isothiocyanat (vgl. l. c.<sup>26</sup>) unscharf und von der Art des Erhitzens abhängig.

Tab. 3. 1-[Methyl-(4-brom-phenylthiocarbamoyl)-amino]-1-desoxy-zuckeralkohole (**16b**–**19b**, **24b**–**27b**)

	Schmp.	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> in DMF (g/100 ccm Lösg.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	S
<b>16b</b>	130–133° Gl. 155/110°	+66,7 ± 0,3° <sup>a)</sup> (10,135)	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (409,3)	Ber. 41,08	5,17	6,84	7,83
				Gef. 41,32	4,85	6,84	7,80
<b>17b</b>	173–180° Gl. 215/165°	–100,0 ± 0,5° <sup>a)</sup> (6,301)	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (409,3)	Ber. 41,08	5,17	6,84	7,83
				Gef. 40,99	5,12	6,83	7,45
<b>18b</b>	167–173° Gl. 190/160°	+55,9 ± 0,2° <sup>a)</sup> (11,153)	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (409,3)	Ber. 41,08	5,17	6,84	7,83
				Gef. 41,30	5,47	6,45	7,81
<b>19b</b>	131,5–133,5° Gl. 145/130°	–84,9 ± 0,1° <sup>b)</sup> (0,908)	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S (409,3)	Ber. 41,08	5,17	6,84	7,83
				Gef. 40,69	5,20	6,73	
<b>24b</b>	126–129° Gl. 150/120°	+90,6 ± 0,2° <sup>c)</sup> (5,004)	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (379,3)	Ber. 41,17	5,05	7,38	8,45
				Gef. 41,20	5,08	7,38	
<b>25b</b>	165–171° Gl. 190/155°	–67,2 ± 0,2° <sup>d)</sup> (4,814)	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (379,3)	Ber. 41,17	5,05	7,38	8,50
				Gef. 41,32	5,18	7,32	
<b>26b</b>	165–171° Gl. 190/155°	+67,2 ± 0,5° <sup>e)</sup> (3,739)	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (379,3)	Ber. 41,17	5,05	7,38	8,45
				Gef. 40,95	5,18	7,50	8,50
<b>27b</b>	115–116° Gl. 150/110°	+63,8 ± 0,3° <sup>f)</sup> (3,706)	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S (379,3)	Ber. 41,17	5,05	7,38	8,45
				Gef. 41,38	5,11	7,38	

a) Primärkristallisat aus reinem **16a**, **17a** bzw. **18a**.

b) Primärkristallisat aus rohem **19a**, mit Äther und Wasser gewaschen.

c) Primärkristallisat aus rohem **24a**; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +90,3 ± 0,5° (6,602 g in 100 ccm DMF-Lösung).

d) Primärkristallisat aus rohem **25a**, einmal umkristallisiert aus Äthanol.

e) Primärkristallisat aus reinem **26a**, einmal umkristallisiert aus Äthanol.

f) Aus rohem **27a**, zweimal umkristallisiert aus Wasser.

Die Dünn-schichtchromatographie der Thioharnstoffe (vgl. Abbild. S. 816) erfolgte nach dem Standardverfahren von Stahl<sup>27</sup>. Zur Entwicklung wurden die getrockneten Platten in ein mit

<sup>26</sup>) J. N. Baxter, J. Cymerman-Craig, M. Moyle und R. A. White, Chem. and Ind. 1954, 785.

<sup>27</sup>) E. Stahl, Dünn-schicht-Chromatographie, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962.

Joddampf gefülltes Becherglas gestellt, wobei braune Flecke auf hellgelbem Untergrund entstanden. 0.2 γ **24b** waren neben der 50fachen Menge **25b** nachweisbar, beim Auftragen größerer Substanzmengen ließen sich Gemische von **24b** (größerer  $R_F$ -Wert) und **25b** 1:100 sowie Gemische von **24b** und **25b** 45:1 trennen und nebeneinander nachweisen.

b) *Aus den Rohprodukten der Hydrierung der Aldosen 10–13 sowie 20–23 und Methylamin:* Die Umsetzung erfolgte analog a), wobei ein Gehalt von 100% des jeweiligen *l*-Methylamino-*l*-desoxy-zuckeralkohols angenommen wurde. Die Kristallisate und die Mutterlaugen enthielten keine dünn-schichtchromatographisch nachweisbaren Mengen der jeweiligen Epimeren.

*1*-{Methyl-[4-(bis-(2-chlor-äthyl)-amino)-phenylthiocarbamoyl]-amino}-*l*-desoxy-*D*-glucit (**16c**) und *l*-arabit (**26c**): 5.00 mMol **16a** bzw. **26a** und 5.00 mMol **14** ließ man 24 Stdn. in 25 ccm absol. Methanol bei 20° reagieren. **16a** wurde vor der Zugabe von **14** durch Erwärmen in Lösung gebracht. Das primär auskristallisierte **16c** wurde mit absol. Methanol gewaschen und aus 25 ccm absol. Methanol umkristallisiert, Ausb. 1.678 g (71.3%), Schmp. 124–126° (Gl. 150/110°); eine weitere Umkristallisation aus Methanol änderte den Schmp. nicht, die wäbr. Suspension reagierte neutral und enthielt kein  $\text{Cl}^\ominus$ . Aus der mit Norit behandelten Lösung von **26c** kristallisierten nach Zusatz von 40 ccm absol. Äther und Impfkristallen, zuletzt bei –10°, 1.771 g **26c** (80.4%) vom Schmp. 109–110.5° (Gl. 150/100°), nach Waschen mit 10 ccm absol. Methanol/Äther (1:1) und Umkristallisieren aus 10 ccm absol. Methanol und 40 ccm absol. Äther 1.517 g (68.9%), Schmp. 110–112° (Gl. 150/100°).

*1*-{Methyl-[4-(bis-(2-chlor-äthyl)-amino)-phenylthiocarbamoyl]-amino}-*l*-desoxy-*D*-mannit (**17c**), *D*-dulcit (**18c**) und *D*-arabit (**25c**): Durch Verrühren von 5.00 mMol **17a**, **18a** bzw. **25a**, 5.00 mMol **14** und 8 ccm absol. Methanol entstand, gegebenenfalls nach schwachem Erwärmen, eine Lösung. Diese ließ man abkühlen, setzte nach einigen Stdn. Impfkristalle zu, wusch die dünn-schichtchromatographisch (vgl. Tab. 4) einheitlichen Primärkristallisate mit absol. Methanol und absol. Äther und trocknete im Exsikkator über  $\text{CaCl}_2$ , Ausbeuten:

2.167 g **17c** (92.1%) vom Schmp. 109–115° (Gl. 200/75°), 1.972 g **18c** (83.8%) vom Schmp. 102–112° (Gl. 150/100°) bzw. 1.829 g **25c** (83.1%) vom Schmp. 110–112° (Gl. 150/100°).

In zweiten Fraktionen aus den Mutterlaugen ließen sich dünn-schichtchromatographisch Verunreinigungen nachweisen.

**16c**–**18c**, **25c** und **26c** sind thermisch labil und zersetzen sich bei längerem Erhitzen ihrer alkoholischen Lösungen sowie beim Schmelzen; enge Schmelzbereiche der dünn-schichtchromatographisch (vgl. Tab. 4) einheitlichen Verbindungen erhält man nur, wenn wenig unterhalb des Schmp. aufgelegt wird. Sie sind wenig löslich in Wasser von 20°, gut löslich in siedendem Methanol und Äthanol.

*1*-[Methyl-phenylcarbamoyl-amino]-*l*-desoxy-*D*-glucit (**16d**), *D*-mannit (**17d**), *D*-dulcit (**18d**) und *l*-arabit (**26d**): Zu 20.0 mMol **16a**, **17a**, **18a** bzw. **26a** tropfte man unter kräftigem Rühren in 30 Min. die Lösung von 20.0 mMol Phenylisocyanat in 20 ccm absol. Dioxan. **16a** war dabei in 110 ccm absol. Dioxan siedend gelöst und wurde anschließend noch 30 Min. siedend nachgerührt, **17a**, **18a** bzw. **26a** waren in 120 ccm absol. Aceton suspendiert, wurden bei der Zugabe des Phenylisocyanats gekühlt und anschließend 12 Stdn. auf der Maschine geschüttelt, Ausb. 60.0–84.7%. Die nach Abziehen des Dioxans i. Vak. erhaltenen bzw. aus Aceton ausgefallenen Rohprodukte waren in Wasser löslich und wurden so lange umkristallisiert, bis ihre wäbr. Lösungen neutral reagierten, Schmp. 116–117.5° (**16d**, aus Methanol/Äther), 144–145.5° (**17d**, aus Methanol/Äther), 164–166° (**18d**, aus Methanol) bzw. 123–124.5° (**26d**, aus Aceton).

*1*-{Methyl-[4-(bis-(2-chlor-äthyl)-amino)-phenylcarbamoyl]-amino}-*l*-desoxy-*D*-dulcit (**18e**): In 5.10 mMol **18a** und 200 ccm siedendes absol. Aceton tropfte man unter Rühren in 25 Min.

23 ccm einer toluol. Lösung von **15** (ca. 5.0 mMol). Die 35 Min. nach Entfernen des Heizbads ungelöste Substanz wurde abgesaugt: 0.150 g **18a** vom Schmp. 134–136°. Aus dem Filtrat kristallisierten über Nacht 0.875 g **18e** vom Schmp. 147–149°, aus der i. Vak. auf 30 ccm eingeeengten Mutterlauge 0.685 g vom Schmp. 136–142°. Letztere lieferten aus 40 ccm absol. Aceton 0.445 g **18e** vom Schmp. 146–148°, die, zusammen mit der 1. Frakt. aus absol. Aceton umkristallisiert, 1.007 g dünn-schichtchromatographisch einheitliches (vgl. Tab. 4) **18e** (50.8 %, bez. auf umgesetztes **18a**) vom Schmp. 147.5–149.5° ergaben. **18e** ist sehr gut löslich in Dimethylformamid, wenig löslich in Methanol, Äthanol und Aceton, sehr wenig löslich in Wasser, Äther und Petroläther.

1-{Methyl-[4-(bis-(2-chlor-äthyl)-amino)-phenylcarbamoyl]-amino}-1-desoxy-D-glucit (**16e**): 5.10 mMol **16a** wurden analog **18a** mit **15** umgesetzt. Über Nacht kristallisierte nichts aus, nach Einengen auf 30 ccm schied sich bei  $-10^\circ$  eine geringe Menge eines braunen Produkts ab, dessen Filtrat i. Vak. zur Trockne eingeeengt wurde. Der Rückstand löste sich bis auf 0.068 g Bis-[4-[bis-(2-chlor-äthyl)-amino]-phenyl]-harnstoff vom Schmp. 195–199° in 20 ccm absol. Methanol. Aus der mit Norit behandelten methanol. Lösung wurde durch portionsweise Zugabe von absol. Äther bei  $-10^\circ$  zunächst verunreinigtes, schmieriges **16e** ausgefällt, als letzte Fraktion kristallisierten 0.668 g **16e** vom Schmp. 47–55°, die aus absol. Methanol/Äther 0.282 g vom Schmp. 55–60° (Zers.) ergaben. Dünn-schichtchromatographisch waren darin (vgl. Tab. 4) noch geringe Verunreinigungen mit den  $R_F$ -Werten 0.15, 0.37 und 0.59 nachweisbar. **16e** ist schwer löslich in Wasser, die wäßr. Suspension reagiert neutral.

Die 0.068 g schmolzen aus absol. Methanol bei 202–203.5° (Lit. <sup>21</sup>): Schmp. 207°).

$C_{21}H_{26}Cl_4N_4O$  (492.3) Ber. C 51.23 H 5.33 N 11.38 Gef. C 51.38 H 5.27 N 11.43

Tab. 4. *N*-{4-[Bis-(2-chlor-äthyl)-amino]-phenylthiocarbamoyl}-, *N*-Phenylcarbamoyl- und *N*-{4-[Bis-(2-chlor-äthyl)-amino]-phenylcarbamoyl}-Derivate von 1-Methylamino-1-desoxy-zuckeralkoholen

	$R_F$ -Wert <sup>a)</sup>	$[\alpha]_D^{20}$ in DMF (g/100 ccm Lösg.)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	Cl
<b>16c</b>	0.40	$+70.7 \pm 0.3^\circ$ (2.00)	$C_{18}H_{29}Cl_2N_3O_5S$ (470.4)	Ber. 45.96 Gef. 46.28	6.22 6.39	8.93 9.15	15.08 15.23
<b>17c</b>	0.49	$-89.0 \pm 0.3^\circ$ (2.04)	$C_{18}H_{29}Cl_2N_3O_5S$ (470.4)	Ber. 45.96 Gef. 46.06	6.22 6.03	8.93 8.48	15.08 14.82
<b>18c</b>	0.43	$+38.0 \pm 0.2^\circ$ (4.05)	$C_{18}H_{29}Cl_2N_3O_5S$ (470.4)	Ber. 45.96 Gef. 45.67	6.22 6.44	9.93 8.78	
<b>25c</b>	0.51	$-49.7 \pm 0.1^\circ$ (4.10)	$C_{17}H_{27}Cl_2N_3O_4S$ (440.4)	Ber. 46.36 Gef. 46.67	6.18 6.09	9.54 9.70	16.10 15.95
<b>26c</b>	0.51	$+49.7 \pm 0.2^\circ$ (4.02)	$C_{17}H_{27}Cl_2N_3O_4S$ (440.4)	Ber. 46.36 Gef. 46.31	6.18 6.25	9.54 9.63	16.10 15.91
<b>16d</b>	0.31	$+0.4 \pm 0.2^\circ$ (4.84)	$C_{14}H_{22}N_2O_6$ (314.3)	Ber. 53.50 Gef. 53.46	7.05 7.10	8.91 9.02	
<b>17d</b>	0.37	$-40.5 \pm 0.3^\circ$ (2.00)	$C_{14}H_{22}N_2O_6$ (314.3)	Ber. 53.50 Gef. 53.72	7.05 7.16	8.91 8.61	
<b>18d</b>	0.32	$-5.4 \pm 0.4^\circ$ b)	$C_{14}H_{22}N_2O_6$ (314.3)	Ber. 53.50 Gef. 53.76	7.05 7.20	8.91 8.96	
<b>26d</b>	0.42	$-0.4 \pm 0.1^\circ$ (4.79)	$C_{13}H_{20}N_2O_5$ (284.3)	Ber. 54.92 Gef. 54.81	7.09 6.82	9.85 9.75	
<b>16e</b>	0.33		$C_{18}H_{29}Cl_2N_3O_6$ (454.3)	Ber. 47.59 Gef. 47.08	6.43 6.47	9.25 8.63	
<b>18e</b>	0.35		$C_{18}H_{29}Cl_2N_3O_6$ (454.3)	Ber. 47.59 Gef. 47.90	6.43 6.76	9.25 9.21	15.61 16.11

a) Dünn-schichtchromatogramm auf Kieselgel G (Merck), Laufmittel Essigester: Isopropylalkohol: Wasser = 65:23:11.5, Nachweisreagenz Jod.

b) 0.0751 g in 1.3529 g DMF.