

Frieder W. Lichtenthaler und Toshio Nakagawa¹⁾

Nitromethan-Kondensation mit Dialdehyden, XV²⁾

2.3.4-Triamino-2.3.4-tridesoxy-D-idosan

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 1. Dezember 1967)

■
Cyclisierung von *cis*-1.3-Dioxolan-dialdehyd-(2.4) (**2**) mit Nitromethan und Benzylamin (Molverhältnis 1 : 2 : 4) liefert 3-Nitro-2.4-bis-benzylamino-2.3.4-tridesoxy-D-idosan (**7**) in 53proz. Ausbeute. Die sekundären Aminfunktionen in **7** lassen sich mit Formaldehyd und Methanol bzw. Äthanol glatt alkoxy-methylieren (**10** bzw. **11**). Katalytische Hydrierung von **7** führt zu 2.3.4-Triamino-2.3.4-tridesoxy-D-idosan, das als Trihydrochlorid (**8**) und Triacetat (**9**) charakterisiert wurde.

■
Nitromethan-Cyclisierung von Glutardialdehyd mit Benzylamin und anschließende Hydrierung liefert glatt 1*r*.2*t*.3*c*-Triamino-cyclohexan²⁾. Diese Reaktionsfolge sollte auf Zuckerdialdehyde übertragbar sein, wodurch ein Weg zur Synthese der bisher nicht bekannten 2.3.4-Triamino-zucker frei würde. Im folgenden berichten wir zunächst über die Verwirklichung dieser Reaktionsschritte am Beispiel des aus Lävoglucosan (**1**) durch Perjodatoxydation^{3,4)} entstehenden *cis*-1.3-Dioxolan-dialdehyds-(2.4) (**2**)⁵⁾.

Bei Cyclisierung von **2**⁶⁾ mit Nitromethan und Benzylamin können theoretisch acht Isomere gebildet werden. Wie eine Betrachtung der sterischen Verhältnisse an Kalottenmodellen zeigt, ist die Bildung einer axialen Nitrogruppe auf Grund der 1.3-diaxialen Wechselwirkungen mit der 1.6-Anhydrobrücke nicht möglich, so daß Produkte des Typs **3** ausgeschlossen werden können. Von den verbleibenden vier Isomeren mit *D-allo*-(2*a*.4*a*), *D-gulo*-(2*a*.4*e*), *D-altro*-(2*e*.4*a*) und *D-ido*-(2*e*.4*e*)-Konfiguration, ist die Bildung von ersterem (**4**) unwahrscheinlich, da die *cis*-1.3-diaxiale Wechselwirkung der beiden Benzylamino-Gruppen an C-2 und C-4 sterisch bestimmender sein sollten als ein im Sinne der Cramerschen Regel⁷⁾ denkbarer Einfluß der

1) Laboratory of Organic Chemistry, Tokyo Institute of Technology, Tokyo; Versuche Darmstadt 1966/67.

2) XIV. Mittel.: F. W. Lichtenthaler, T. Nakagawa und A. El-Scherbiney, Chem. Ber. 101, 1837 (1968), vorstehend.

3) E. L. Jackson und C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. 62, 958 (1940).

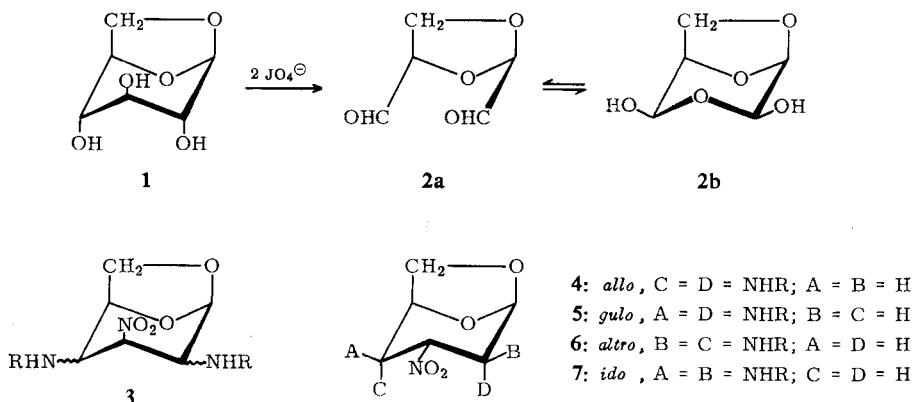
4) A. C. Richardson und H. O. L. Fischer, J. Amer. chem. Soc. 83, 1132 (1961).

5) Kurzmitteil.: F. W. Lichtenthaler, T. Nakagawa und A. El-Scherbiney, Angew. Chem. 79, 530 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 568 (1967).

6) Der Dialdehyd liegt wahrscheinlich in der cyclischen Hemialdal-Form (**2b**) vor; vgl. R. D. Guthrie, Advances Carbohydrate Chem. 16, 118 (1961).

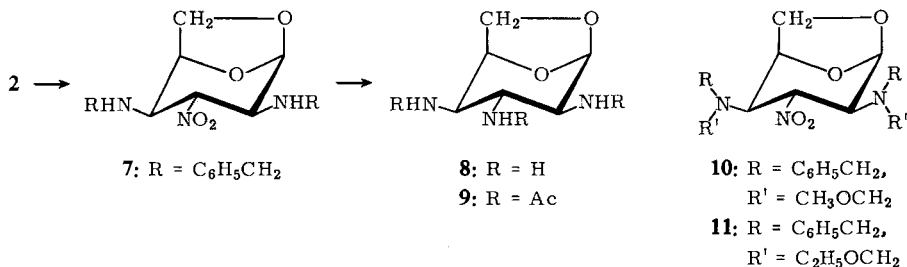
7) E. L. Eliel, „Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen“, S. 83, Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1966; G. Baschang, Liebigs Ann. Chem. 663, 167 (1963).

Substituenten an C-1 und C-5. Vielmehr sind das *D-ido*-Isomere (7) infolge äquatorialer Orientierung der Substituenten an C-2 bis C-4 als Hauptprodukt, die *gulo*- (5) und *altro*-Verbindungen (6) mit jeweils einer axialen Benzylamino-Gruppe als Nebenprodukte zu erwarten.



Die experimentellen Befunde bestätigen diese Folgerungen. Bei Umsetzung des Dialdehyds 2 mit Nitromethan und Benzylamin (Molverhältnis 1 : 2 : 4) in methanolischer Lösung bei 0–10° läßt sich 3-Nitro-2,4-bis-benzylamino-2,3,4-trideoxy- β -D-idosan (7) in 53proz. Ausbeute isolieren. Katalytische Hydrierung liefert glatt 2,3,4-Triamino-2,3,4-trideoxy- β -D-idosan (8) als Trihydrochlorid, das bei kurzem Erwärmen mit Pyridin/Acetanhydrid in das Triacetat (9) übergeht.

Durch Umsetzung mit Formaldehyd in Methanol bzw. Äthanol bildet 7 glatt die entsprechenden Bis-*N*-alkoxymethyl-Derivate 10 bzw. 11 in Ausbeuten von über 75%.



Der Beweis der *D-ido*-Konfiguration für 7 und seine Folgeprodukte 8–11 ergab sich aus NMR-spektroskopischen Daten (60 MHz): Für das anomere Proton H¹ wird bei allen Verbindungen ein nicht aufgelöstes 1H-Signal mit einer Bandenbreite von 3–4 Hz erhalten, was einer H¹-H²-Kopplung von 1–2 Hz entspricht. Rückschlüsse auf die Konfiguration an C-2 sind hieraus jedoch nicht möglich, da bei Hexosanen J_{1e2e} (1.0 Hz) bzw. J_{1e2a} (2.3–2.6 Hz)⁸⁾ zu klein sind, um bei 60 MHz genügend genau bestimmt werden zu können. Von den restlichen Ringprotonen lassen sich

⁸⁾ K. Heyns, J. Weyer und H. Paulsen, Chem. Ber. **100**, 2317 (1967).

im Falle der Nitroverbindungen **7**, **10** und **11** das Nitromethylen-H (H^3) eindeutig analysieren. Es wird bei 4.89-4.91 τ als ein 1 : 2 : 1-Triplett mit $J_{23} = J_{34} = 10$ Hz erhalten, was eindeutig die jeweils axiale Orientierung der Protonen an H^2 bis H^4 und somit die äquatoriale Anordnung der Substituenten an C-2 bis C-4 beweist. Auch die Signallage der Acetamino-Resonanzen im Triacetat (**9**) (9H-Signal bei 8.17 τ (DMSO- d_6) indiziert⁹) äquatoriale Orientierung der Acetamino-Gruppen.

Für die Förderung dieser Arbeit danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie*.

Beschreibung der Versuche

Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden in einem Bock-Monoscop bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Messung der Drehwerte diente ein Zeiss Polarimeter, Modell 366 645, für die Aufnahme der Spektren die Geräte Perkin-Elmer 125 und Varian A-60; δ in ppm (τ -Skala); W = Signalbreite.

3-Nitro-2.4-bis-benzylamino-1.6-anhydro-2.3.4-tridesoxy- β -D-idopyranose (7): Zu einer Lösung von 42.8 g (0.2 Mol) *Natriummetaperjodat* in 600 ccm Wasser wurde innerhalb 10 Min. unter Eiskühlung und Rühren ein Gemisch von 16.2 g (0.1 Mol) *Lävoglucosan* (**1**) und 8.4 g Natriumhydrogencarbonat in mehreren Anteilen gegeben. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde mit 400 ccm Methanol versetzt, ein gebildeter Niederschlag filtriert und das Filtrat bei 40° i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 30 ccm Äthanol und 30 ccm Äther versetzt, wieder filtriert und erneut eingedampft. Nach nochmaliger Wiederholung dieser Operation erhielt man einen klaren, farblosen Sirup, der in 50 ccm Methanol gelöst und mit 10.8 ccm (0.2 Mol) *Nitromethan* versetzt wurde. Unter Eiskühlung und Rühren wurden dann 44.0 ccm *Benzylamin* tropfenweise zugegeben. Nach Stehenlassen bei Raumtemp. über Nacht wurde mit ca. 60 ccm Wasser versetzt, 4 Tage im Kühlschranks aufbewahrt, danach der gebildete Niederschlag abfiltriert und erst mit Methanol und dann mit Wasser gewaschen: 13.4 g Rohprodukt. Mutterlauge und Waschfiltrat wurden vereinigt, i. Vak. bei 40° eingedampft und nochmals mit Wasser versetzt. Nach Kühlen auf 0° fielen weitere 7.1 g an. Das gesamte Rohprodukt (20.5 g) wurde aus Methanol umkristallisiert: 18.9 g (53%) feine Nadeln vom Schmp. 121–123°; $[\alpha]_D^{20}$: -73.5° ($c = 1$, in $CHCl_3$).

IR (KBr): NH 3320 und 3300, NO_2 1535 und 1345/cm.

NMR ($CDCl_3$): 2.86 (10H-s, $2C_6H_5$); 4.76 (1H-d mit $J_{12} = 2$ Hz, H^1); 4.89 (1H-t mit $J = 10$ Hz, H^3); 6.30 τ (4H-m, 2 Benzyl- CH_2).

$C_{20}H_{23}N_3O_4$ (369.4) Ber. C 65.02 H 6.28 N 11.38 Gef. C 64.72 H 6.21 N 11.38

2.3.4-Triamino-1.6-anhydro-2.3.4-tridesoxy- β -D-idopyranose-trihydrochlorid (8·3 HCl): 1.6 g (43 mMol) **7** wurden in 100 ccm *n* Essigsäure/Methanol (1:1) über 0.5 g 10proz. Palladium/Kohle hydriert. Nach 10 Stdn. waren 520 ccm H_2 (ber. 500) verbraucht. Es wurde vom Katalysator filtriert und mit Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate konzentrierte man i. Vak. zu einem Sirup, der mehrmals mit Äthanol nachgedampft wurde. Aufnahme in Äthanol und Zutropfen von wenig konz. *Salzsäure* lieferte einen kristallinen Niederschlag, der abgesaugt und mit Äthanol gewaschen wurde. Nach Behandeln einer methanol. Lösung mit Aktivkohle und Eindampfen i. Vak. zur Trockne wurde nochmals in Äthanol aufgenommen und

⁹ F. W. Lichtenthaler und P. Emig, *Tetrahedron Letters* [London] **1967**, 577; *Carbohydrate Res.* **6** (1968), im Druck.

durch wenig konz. Salzsäure gefällt: 1.06 g (86%); Zers.-P. 188–190°; $[\alpha]_D^{20}$: -48.3° ($c = 0.8$, in Wasser).

$C_6H_{16}N_3O_2 \cdot 3Cl \cdot H_2O$ (286.6) Ber. C 25.14 H 6.32 N 14.66 Gef. C 25.38 H 6.09 N 14.62

2.3.4-Triacetamino-1.6-anhydro-2.3.4-tridesoxy- β -D-idopyranose (9)

a) *Durch Acetylierung von 8*: 3 HCl: 0.86 g (3 mMol) 8 · 3 HCl wurden in 10 ccm *Pyridin/Acetanhydrid* (1:2) erwärmt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft, mehrmals mit Dioxan/Toluol (1:1) nachgedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert: 0.67 g (78%) farblose Nadeln vom Schmp. 267 bis 268°¹⁰⁾; $[\alpha]_D^{20}$: -50° ($c = 1$, in $CHCl_3$).

NMR (DMSO- d_6): 4.76 (1 H-d mit $J_{12} = 2$ Hz, H¹); 8.17 τ (9H-s, 3 äquat. NHAc).

$C_{12}H_{19}N_3O_5$ (285.3) Ber. C 50.52 H 6.71 N 14.73 Gef. C 50.48 H 6.65 N 14.71

b) *Durch Hydrierung und Acetylierung von 7*: 1.85 g (5 mMol) 7 wurden in einem Gemisch von 20 ccm *n* Essigsäure und 40 ccm Methanol in Gegenwart von 0.5 g 10proz. Palladium/Kohle hydriert (nach 18 Stdn. Aufnahme von 570 ccm H_2 ber. 560 ccm). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat mit Ammoniak neutralisiert, bei 40° i. Vak. zu einem Sirup eingedampft, der Rückstand mit 10 ccm Äthanol versetzt, nochmals eingedampft und dann unter Eiskühlung mit 6 ccm *Pyridin* und 3 ccm *Acetanhydrid* versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel bei 50° i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Dioxan/Toluol (1:1) versetzt, eingedampft und nach noch zweimaliger Wiederholung dieser Operation aus Äthanol umkristallisiert: 0.95 g (67%) eines Produktes, das mit dem unter a) beschriebenen identisch war.

3-Nitro-2.4-bis-[methoxymethyl-benzyl-amino]-2.3.4-tridesoxy- β -D-idosan (10): 3.7 g (10 mMol) 7 in 70 ccm *Methanol* und 4.0 g (50 mMol) 37.5proz. wäbr. *Formalin*-Lösung wurden 10 Min. am Sieden gehalten. Die Lösung wurde sodann i. Vak. bei 40° auf ca. 10 ccm eingengt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Die ausgeschiedenen feinen Nadeln wurden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert: 3.75 g (82%); Schmp. 79–80°; $[\alpha]_D^{20}$: -32.0° ($c = 1.0$, in Methanol).

IR (KBr): Keine NH- oder OH-Absorption.

NMR (CDCl₃): 2.73 (10H-s, 2 C₆H₅); 4.25 (1H-Signal mit $W = 4$ Hz, H¹); 4.89 (1H-t mit $J_{23} = J_{34} = 10$ Hz, H³); 5.25 (1H-m, H⁵); 5.70–6.55 (12H-m, H², H⁴ und 5 CH₂); 6.88 τ (6H-s, 2 OCH₃).

$C_{24}H_{31}N_3O_6$ (457.5) Ber. C 63.00 H 6.83 N 9.19 Gef. C 63.28 H 6.82 N 9.14

3-Nitro-2.4-bis-[äthoxymethyl-benzyl-amino]-2.3.4-tridesoxy- β -D-idosan (11): 740 mg (2 mMol) 7 wurden in 10 ccm Äthanol mit 2.0 g 37.5proz. wäbr. *Formalin*-Lösung 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach 2 Stdn. bei Raumtemp. wurde zu einem Sirup konzentriert, der langsam kristallisierte. Man ließ über Nacht stehen und filtrierte mit wenig eisgekühltem Äthanol. Aus Äthanol 790 mg (77%) feine Nadeln; Schmp. 68–69°; $[\alpha]_D^{20}$: -38.8° ($c = 0.8$, in Äthanol).

NMR (CDCl₃): 2.74 (10H-s, 2 C₆H₅); 4.23 (1H-Signal mit $W = 4$ Hz, H¹); 4.91 (1H-t mit $J = 10$ Hz, H³); 5.30 (1H-m, H⁵); 5.6–6.8 (16H-m, H², H⁴ und 7 CH₂); 8.90 τ (6H-t mit $J = 7$ Hz, Äthyl-CH₃).

$C_{26}H_{35}N_3O_6$ (485.6) Ber. C 64.31 H 7.27 N 8.65 Gef. C 64.38 H 7.17 N 8.57

¹⁰⁾ In der vorläufigen Mitteil.⁵⁾ war der Schmp. versehentlich um 10° tiefer angegeben worden.