

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

101. Jahrg. Nr. 7

S. 2289 – 2608

Wolfgang Meyer zu Reckendorf und Joachim Feldkamp

Diaminozucker, VII¹⁾

Neue Synthesen der 2.6-Diamino-2.6-dideoxy-D-allose

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 3. November 1967)

Ausgehend vom Oxazolin **1** wird die Synthese der Titelverbindung durch Inversion der Konfiguration an C-3 und selektive Einführung der zweiten Aminogruppe an C-6 beschrieben.

2.6-Diamino-2.6-dideoxy-D-allose wurde von uns²⁾ vor einiger Zeit als Nebenprodukt erhalten und später auch von anderer Seite³⁾ synthetisiert. Wir haben uns in der Folgezeit bemüht, eine von leicht zugänglichem Ausgangsmaterial ausgehende neue Synthese zu finden. Das Oxazolin **1**⁴⁾ hat sich bereits vielfach bei Aminozuckersynthesen bewährt und wurde von uns wiederum als Ausgangsmaterial gewählt. Zwei unabhängige Wege zu dem Schlüsselprodukt **5** wurden ausgearbeitet.

Wie bereits früher beschrieben⁵⁾, läßt sich **1** durch Mesylierung, Glykosidierung, Überführung in das 4.6-Benzylidenderivat und anschließende Inversion an C-3 über das 2.3-Oxazolin in das Methyl-2-benzamino-4.6-*O*-benzyliden-2-deoxy- β -D-allopyranosid (**2**) umwandeln. Dieser Weg ist zwar verhältnismäßig lang, läßt sich jedoch in großen Ansätzen mit guter Gesamtausbeute durchführen. **2** ist außerordentlich hydrolyseempfindlich. Kurzzeitiges, vorsichtiges Erwärmen mit 80proz. Essigsäure bewirkt Hydrolyse der Benzylidengruppe zu **5**, während die normalerweise angewandten Bedingungen zur Abspaltung eines Benzalrestes (eine Stde. bei 90–100° in

1) VI. Mittel.: *W. Meyer zu Reckendorf*, Chem. Ber. **98**, 93 (1965).

2) *W. Meyer zu Reckendorf*, Chem. Ber. **97**, 1275 (1964).

3) *P. H. Gross, K. Brendel und H. K. Zimmerman*, Liebigs Ann. Chem. **683**, 179 (1965).

4) *S. Konstas, J. Photaki und L. Zervas*, Chem. Ber. **92**, 1288 (1959); s.a. *W. Meyer zu Reckendorf und W. A. Bonner*, Chem. Ber. **95**, 996 (1962).

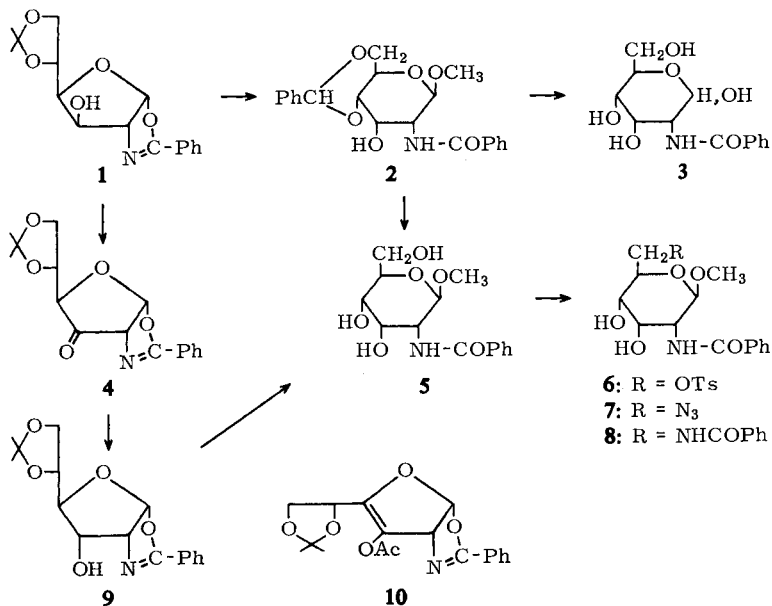
5) *W. Meyer zu Reckendorf und W. A. Bonner*, Chem. Ber. **95**, 1917 (1962).

80proz. Essigsäure) bereits die Hydrolyse des glykosidischen Methoxyls in guter Ausbeute zu der noch nicht beschriebenen 2-Benzamino-2-desoxy-D-allose (3) herbeiführen.

Einen wesentlich kürzeren Weg zu 5 würde die direkte Inversion an C-3 in 1 darstellen. In der Literatur⁶⁾ wurde vor kurzem die Dehydrierung der 1,2;5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose zur 3-Oxo-Verbindung beschrieben, die sich nach unseren Erfahrungen⁷⁾ stereoselektiv zur 1,2;5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-allofuranose reduzieren läßt. Diese Reaktionsfolge ist auch auf 1 anwendbar. Dehydrierung von 1 mit Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid ergab die Oxo-Verbindung 4 in guter Ausbeute, jedoch stets mit geringen Mengen von acetyliertem 1 verunreinigt.

Das Acetanhydrid ließ sich nicht durch andere Reagenzien wie P₂O₅ oder *p*-Toluolsulfonsäure ersetzen. Anwendung der Bedingungen nach Pfitzner-Moffatt⁸⁾ (Dimethylsulfoxid/Dicyclohexylcarbodiimid/H₃PO₄) bewirkte zwar Dehydrierung, das Produkt konnte aber nicht vom gleichzeitig entstandenen Dicyclohexylharnstoff getrennt werden.

Durch mehrfache Umkristallisation läßt sich 4 rein erhalten, zersetzt sich jedoch beim Aufbewahren nach einigen Wochen. Es kristallisiert sowohl wasserfrei als auch in Hydratform, die im festen Zustand im IR keine Carbonylbande zeigt. Die Lösungen zeigen stets eine Carbonylabsorption bei 5.65 μ . In der Rotationsdispersion weist 4 einen starken positiven Cotton-Effekt auf. Es ist in all diesen Eigenschaften der 1,2;5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-



6) P. J. Beynon, P. M. Collins und W. G. Overend, Proc. chem. Soc. [London] **1964**, 342; K. Onodera, S. Hirano und N. Kashimura, J. Amer. chem. Soc. **87**, 4651 (1965); V. M. Parikh und J. K. N. Jones, Canad. J. Chem. **43**, 3452 (1965); P. J. Beynon, P. M. Collins, P. T. Doganges und W. G. Overend, J. chem. Soc. [London] **C 1966**, 1131; J. D. Albright und L. Goldman, J. Amer. chem. Soc. **89**, 2416 (1967).

7) W. Meyer zu Reckendorf, Angew. Chem. **78**, 1023 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 967 (1966); s. a. O. Theander, Acta chem. scand. **18**, 2209 (1964).

8) K. E. Pfitzner und J. G. Moffatt, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3027 (1963).

ribo-3-hexulofuranose⁹⁾ sehr ähnlich und läßt sich auch wie diese mit Acetanhydrid/Pyridin in ein Enolacetat (10) überführen, dessen Reaktionen jedoch in anderem Zusammenhang beschrieben werden sollen. Für die Konstitution von 10 ist das NMR-Spektrum beweisend (s. exp. Teil).

4 reagiert mit NaBH₄ in Methanol stereoselektiv zur *allo*-Verbindung 9, die mit methanolischer Salzsäure 5 liefert. Die letztere Reaktion verläuft jedoch nicht so einheitlich⁴⁾ wie bei 1; im Dünnschichtchromatogramm ist die Bildung von mehreren Nebenprodukten zu erkennen. 5 läßt sich ohne Schwierigkeiten selektiv zu 6 tosylieren und anschließend mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid in das Azid 7 überführen. 7 wurde hydriert und durch selektive Benzoylierung zum Methyl-2.6-dibenzamino-2.6-didesoxy- β -D-allopyranosid (8) umgesetzt, das sich als identisch mit dem von uns²⁾ früher beschriebenen Derivat erwies. Aus ihm läßt sich durch Hydrolyse leicht das 2.6-Diamino-2.6-didesoxy- α -D-allose-dihydrochlorid in kristalliner Form erhalten.

Herrn Prof. Dr. K. E. Schulte danken wir herzlich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt. Als Sprühreagenz für die Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel GF₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt) diente eine Lösung, die je 5% Ammoniummolybdat, konz. Schwefelsäure und konz. Phosphorsäure enthält. Nach dem Sprühen wurde mit einem Föhn kurzzeitig auf >200° erhitzt. Alle Eindampferoperationen wurden i. Vak. mit einem Rotationsverdampfer durchgeführt.

Methyl-2-benzamino-2-desoxy- β -D-allopyranosid (5)

1. *Verfahren*: 50.0 g *Methyl-2-benzamino-4.6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-allopyranosid (2)*⁵⁾ werden in 500 ccm 80proz. *Essigsäure* 15 Min. auf 60–70° erhitzt. Die Lösung wird eingedampft, mit Wasser und anschließend mit Äthanol nachgedampft und der kristalline Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Gesamtausb. nach Aufarbeitung der Mutterlauge 28.5 g (74%). Schmp. 167–168°; $[\alpha]_D^{20}$: –75.5° (*c* = 1.0; H₂O).

C ₁₄ H ₁₉ NO ₆ (297.3)	Ber. C 56.56 H 6.44 N 4.71
	1. Gef. C 56.40 H 6.66 N 4.97
	2. Gef. C 56.83 H 6.31 N 5.03

2. *Verfahren*: 1.0 g 9 wird in 30 ccm 1 *n* methanol. *Salzsäure* über Nacht bei Raumtemp. aufbewahrt. Die Lösung wird mit Silbercarbonat neutralisiert, filtriert, eingedampft und der kristalline Rückstand aus Äthanol/Äther/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.8 g (87%); Schmp. 158–166°, nach mehrfachem Umkristallisieren 164–166°. Das Rohprodukt enthält nach dem Dünnschichtchromatogramm (CHCl₃/10% Methanol) 3 bis 4 Komponenten. $[\alpha]_D^{20}$: –69.5° (*c* = 1; H₂O).

2-Benzamino-2-desoxy-D-allose (3): 50 g 2 werden in 500 ccm 80proz. *Essigsäure* 1 Stde. auf ca. 90° (Dampfbad) erhitzt. Die Lösung wird eingedampft und der kristalline, schwerlösliche Rückstand aus ca. 1 l Wasser umkristallisiert. Ausb. 25 g (68%); Schmp. 201–202°; $[\alpha]_D^{20}$: –29.5° (*c* = 1.0; DMSO; keine Mutarotation).

C ₁₃ H ₁₇ NO ₆ (283.3)	Ber. C 55.12 H 6.05 N 4.95	Gef. C 54.69 H 6.22 N 4.88
---	----------------------------	----------------------------

⁹⁾ W. Meyer zu Reckendorf, *Angew. Chem.* **79**, 151 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* **6**, 107 (1967).

2-Phenyl-5'.6'-O-isopropyliden- α -D-ribo-3'-hexulofurano[1'.2':5.4]- Δ^2 -oxazolin (4): 68.0 g Oxazolin 1⁴) werden in 300 ccm DMSO und 130 ccm Acetanhydrid über Nacht bei 35° aufbewahrt. Nach Zugabe von 500 ccm Chloroform und 1.5 l Wasser wird unter kräftigem Rühren mit festem NaHCO₃ neutralisiert, die Chloroformphase mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und zum Sirup eingedampft. Aus absol. Äther/Petroläther kristallisiert 4 wasserfrei. Ausb. 40.5 g (59%) farblose Nadeln, die nach dem Dünnschichtchromatogramm (Chloroform/10% Methanol) mit 1-Acetat leicht verunreinigt sind. Schmp. 99–101° (nach zweifachem Umkristallisieren).

C₁₆H₁₇NO₅ (303.3) Ber. C 63.36 H 5.65 N 4.62 Gef. C 62.92 H 5.82 N 4.55

Aus wasserhaltigem Äther/Petroläther kristallisiert das Hydrat vom Schmp. 88–92°, das im IR keine Carbonylabsorption zeigt.

Rotationsdispersion der wasserfreien Substanz 4 ($c = 1$; CHCl₃; $d = 0.01$ dm)

$m\mu$	$[\alpha]_D^{20}$
589	+380°
400	+1650°
339	+9950° (Spitze)
310	–5100°

2-Phenyl-5'.6'-O-isopropyliden- α -D-allofurano[1'.2':5.4]- Δ^2 -oxazolin (9): 21.0 g 4 werden in 500 ccm Methanol nach und nach mit 11 g NaBH₄ versetzt. Die Lösung wird eingedampft und zu dem Rückstand Wasser gegeben. Das Produkt kristallisiert aus und wird aus Äthylacetat/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 17.6 g (84%); Schmp. 129–130°; $[\alpha]_D^{20}$: +76.5° ($c = 1$; CHCl₃).

C₁₆H₁₉NO₅ (305.3) Ber. C 62.94 H 6.27 N 4.59 Gef. C 62.99 H 6.61 N 4.73

Methyl-2.6-dibenzamino-2.6-didesoxy- β -D-allopyranosid (8): Zu 15.0 g 5 in 50 ccm Pyridin werden unter Rühren und Eiskühlung 11.5 g *p*-Toluolsulfochlorid in 50 ccm CHCl₃ getropft. Nach 1 Stde. bei Raumtemp. wird wenig Eis zugegeben, eingedampft, mit Äthanol nachgedampft, der Rückstand zwischen CHCl₃ und Wasser verteilt, die Chloroformphase mit H₂SO₄, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und zu einem Schaum eingedampft (13.7 g). Das Rohprodukt (6) wird in 70 ccm DMSO mit 7 g Natriumazid 2 Stdn. auf 90° erhitzt, die Lösung in Wasser gegeben, mit CHCl₃ gründlich extrahiert, die Chloroformphase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb. 9 g sirupöses Azid 7. Dieses wird ohne weitere Reinigung in 200 ccm Methanol mit 4 g 10proz. Palladium/Kohle 2 Stdn. im H₂-Strom hydriert. Zu der filtrierten Lösung gibt man 10 g Benzoessäureanhydrid und dampft ein. Das Produkt kristallisiert aus wenig Äthanol unter Zusatz von Äther aus und wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 8.4 g (42%, bez. auf 5); Schmp. 219–221° (Lit. 2): 221–222°; $[\alpha]_D^{20}$: –25.0° ($c = 1.0$; DMSO) (Lit. 2): –28.0°.

C₂₁H₂₄N₂O₆ (400.4) Ber. C 62.99 H 6.04 N 7.00 Gef. C 62.63 H 6.08 N 7.08

2.6-Diamino-2.6-didesoxy- α -D-allose-dihydrochlorid läßt sich aus 8 durch Hydrolyse mit Salzsäure²⁾ leicht in kristalliner Form darstellen. Ausb. 75%; Schmp. ab 180° (Zers.); $[\alpha]_D^{20}$: +67.0° (nach 5 Min.) → +21.5° (nach 24 Stdn.) ($c = 1$; H₂O)¹⁰.

N,N'-Diacetylderivat: Schmp. 150–151°; $[\alpha]_D^{20}$: –59.5° (nach 5 Min.) → –36.0° (nach 24 Stdn.)¹⁰.

¹⁰) Diese Werte wurden früher²⁾ um den Faktor 2 zu hoch angegeben.

2-Phenyl-3'-O-acetyl-5'.6'-O-isopropyliden- α -D-erythro-3'-hexenofurano[1'.2':5.4]- Δ^2 -oxazolin (10): 3.0 g 4 werden in 9 ccm *Pyridin* und 7 ccm *Acetanhydrid* 2 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt, dann Eis und Wasser zugegeben, vom ausgeschiedenen Sirup dekantiert und der Rückstand mit Äthanol zur Kristallisation gebracht. Ausb. 2.7 g (79%, nach Umkristallisation aus Äthanol); Schmp. 123–124°; $[\alpha]_D^{20}$: +29.0° ($c = 1$; CHCl_3).

NMR (60 MHz; gegen TMS als äußeren Standard; in CDCl_3): 2 C-CH₃, 1.32 und 1.4 ppm; 1 COCH₃, 2.2; 2 H-6, 4.05 (Dublett); 1 H-5, 4.74 (Triplett); 1 H-2, 5.54 (Dublett); 1 H-1, 6.54 (Dublett); 5 Phenyl-H, 7.5–8.1; $J_{1,2} = 7$ Hz; $J_{5,6} = 6.5$ Hz.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (345.3) Ber. C 62.60 H 5.55 N 4.06 Gef. C 62.31 H 5.65 N 3.84

[485/67]