

Wolfgang Meyer zu Reckendorf

Di- und Polyaminozucker, XV\*)

## Synthese der 2.4-Diamino-1.6-anhydro-2.4-dideoxy-D-talose

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 20. März 1970)

Die durch Dehydrierung des Aminoreduktons **1** mit Jod entstehende Triulose wird als Bis-phenylhydrazon **2** isoliert, das die Konstitution eines Phenylhydrazon-benzolazo-Derivates besitzt. **2** cyclisiert leicht zur 1.6-Anhydro-Verbindung **3**, die, wie auch **2**, bei der katalytischen Hydrierung die Titelverbindung liefert.

Di- and Polyamino Sugars, XV\*)

### Synthesis of 2,4-Diamino-1,6-anhydro-2,4-dideoxy-D-talose

Dehydrogenation of the amino reductone **1** with iodine yields a triulose which is isolated as the phenylhydrazone-phenylazo derivative **2**. Spontaneous cyclization of **2** forms the 1.6-anhydro compound **3**. On hydrogenation **2** as well as **3** are transformed into the title compound.

In dem gut zugänglichen Aminoredukton **1**<sup>1)</sup> interessierte uns die Einführung einer zweiten Aminogruppe, die auf dem folgenden Weg möglich ist<sup>2)</sup>.

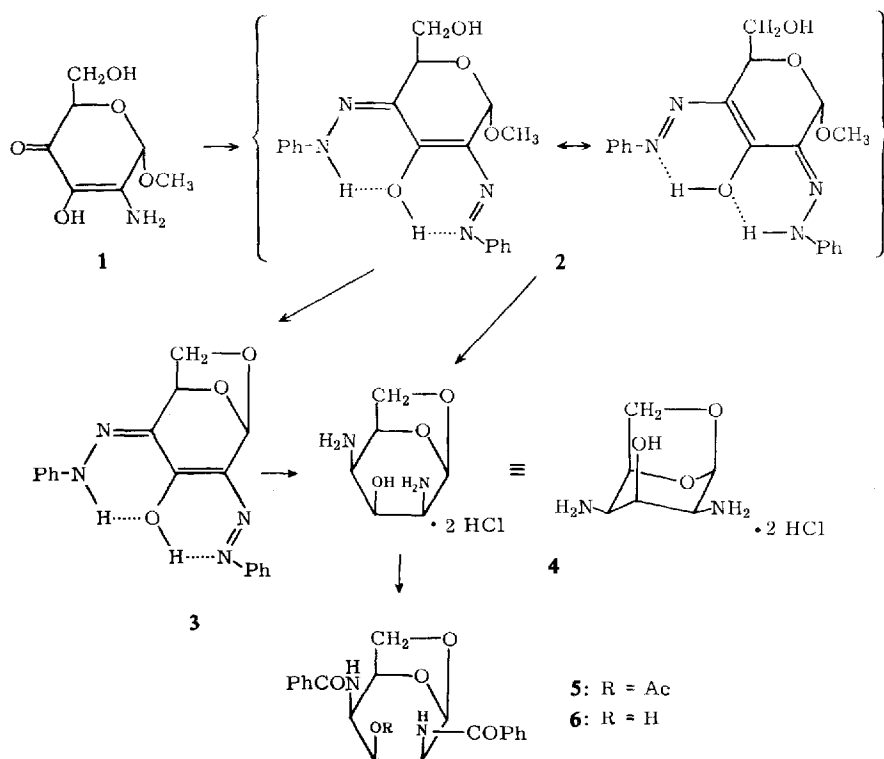
Wie bereits beschrieben<sup>1)</sup>, läßt sich **1** quantitativ mit Jod oxydieren, jedoch gelang die Isolierung des im Dünnschichtchromatogramm sichtbaren Oxydationsproduktes nicht. Es besitzt anscheinend eine große Tendenz zur Polymerisation, denn bei Versuchen zur Isolierung erhielten wir ein schwerlösliches, amorphes Material. Wurde jedoch der Oxydationsansatz unmittelbar nach der Reaktion mit Phenylhydrazin versetzt, kristallisierte nach kurzer Zeit ein tiefrotes Produkt in guter Ausbeute. Nach dem Dünnschichtchromatogramm enthielt es einige gelbe Nebenprodukte, von denen es schichtchromatographisch befreit wurde. Jede thermische Beanspruchung dieser Verbindung hat eine Umwandlung zur Folge (s. u.).

Die tiefrote Farbe des Produktes (UV:  $\lambda_{\text{max}}$  488 nm,  $\lg \epsilon$  4.46) muß durch die Anwesenheit eines größeren  $\pi$ -Elektronensystems bedingt sein. Es ist deshalb anzunehmen, daß das entstandene Bis-phenylhydrazon als Phenylhydrazon-benzolazo-Derivat **2** vorliegt und sich in der angegebenen Weise stabilisiert. Ein ähnliches,

\*) XIV. Mitteil.: *W. Meyer zu Reckendorf*, Tetrahedron Letters [London] 1970, 287.

1) *W. Meyer zu Reckendorf*, Chem. Ber. 103, 2418 (1970), vorstehend.

2) Vorgetragen auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Karlsruhe, 2.—5. 10. 1969. Siehe z. B. *W. Meyer zu Reckendorf*, Dtsch. Apotheker-Ztg. 109, 1576 (1969).



sich vom *myo*-Inosit ableitendes Derivat wurde vor kurzem von *Isbell* und *Fatiadi*<sup>3,4)</sup> beschrieben. Im NMR-Spektrum erscheint das chelatisierte NH bei  $\delta$  13.8 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Autoren<sup>4)</sup>.

Überraschend war die bereits angedeutete Instabilität der Verbindung **2**. Bereits beim Aufbewahren in Lösung (Chloroform), schneller beim Erwärmen entstand eine weitere rote Verbindung, die im Dünnschichtchromatogramm einen wesentlich höheren  $R_F$ -Wert zeigte. Nach kurzem Erhitzen zum Sieden war die Umwandlung fast quantitativ. Durch präparative Schichtchromatographie ließ sich das Produkt leicht rein und in kristalliner Form erhalten. Die UV-Spektren beider Komponenten waren fast deckungsgleich, eine Änderung am Chromophorsystem konnte deshalb nicht eingetreten sein. Im NMR-Spektrum fehlte das Signal der 1-Methoxygruppe und im IR-Spektrum das der primären Hydroxylgruppe. Es mußte demnach unter Abspaltung von Methanol eine Anhydrierung zum 1,6-Anhydro-Derivat **3** eingetreten sein. Charakteristisch ist die Änderung der optischen Rotationsdispersion. **2** und **3** zeigen entgegengesetzt verlaufende Kurven (s. exp. Teil). Zur Vereinfachung der weiteren Synthese wurde das rohe Bis-phenylhydrazone **2** säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt, wobei bereits, bedingt durch die längeren Verweilzeiten und das Aufarbeiten größerer Lösungsmengen, Umwandlung in **3** eintrat.

<sup>3)</sup> H. S. Isbell und A. J. Fatiadi, Carbohydrate Res. 2, 204 (1966).

<sup>4)</sup> A. J. Fatiadi und H. S. Isbell, Carbohydrate Res. 5, 302 (1967).

Sowohl **2** als auch **3** ergaben bei der katalytischen Hydrierung (PtO<sub>2</sub>/Eisessig) ausschließlich ein Produkt, das als kristallines Hydrochlorid **4** und auch als Derivat **5** isoliert wurde. Aus den niedrigen Kopplungskonstanten der Ringprotonen in **5** ergab sich die *cis*-Anordnung aller Protonen<sup>5)</sup>, die Anlagerung des Wasserstoffs war demnach, wie vorauszusehen, nur von der sterisch ungehinderten  $\alpha$ -Seite erfolgt. Bei dem entstandenen Aminozucker handelt es sich demnach um ein Derivat der D-Talose. Die in der C1-Konformation axiale Stellung der Substituenten an C-2 und C-4 macht die leichte Anhydrisierung, die auch bei der Hydrierung von **2** eintritt, verständlich. Durch das Umklappen in die 1C-Konformation nehmen die Aminogruppen äquatoriale Lagen ein. Die dann axiale Stellung des 3-Hydroxyls äußert sich in der Instabilität des Derivates **5**. Beim längeren Aufbewahren in Lösung tritt spontane Hydrolyse zu **6** ein.

Die Gruppe der 2.4-Diamino-2.4-dideoxy-Zucker, zu denen **4** gehört, wurde bis jetzt wenig bearbeitet, obwohl diese Zucker große strukturelle Ähnlichkeit mit dem 2-Desoxy-streptamin, einem zentralen Baustein der Aminoglykosid-Antibiotika, besitzen<sup>2)</sup>. Die 2.4-Diamino-2.4-dideoxy-D-glucose wurde vor einiger Zeit synthetisiert<sup>6)</sup>, 2.4-Diamino-2.3.4.6-tetradeseoxy-D-mannose ist Bestandteil des Antibiotikums Kasugamycin, Derivate dieses Zuckers sind ebenfalls bereits hergestellt worden<sup>7)</sup>. 2.4-Diamino-2.4.6-trideseoxy-L-altrose (Bacillosamin) wurde aus *Bacillus licheniformis* isoliert und ebenfalls synthetisiert<sup>8)</sup>. Die Synthese eines freien, unblockierten Zuckers dieser Reihe wurde bis jetzt noch nicht beschrieben.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Beschreibung der Versuche

*Methyl- $\alpha$ -D-glycero-hexopyranosido-2.3.4-triulose-2.4-bis-phenylhydrazon (2)*: 1.9 g Reduktion **1**<sup>1)</sup> werden in 100 ccm Wasser mit *KJ/J<sub>2</sub>*-Lösung unter Rühren bis zum Bestehenbleiben einer schwachen Jodfarbe versetzt, 3.5 ccm *Phenylhydrazin* zugegeben und der kristalline Niederschlag nach einiger Zeit abgesaugt. Rohausb. 2.5 g (68%). Vollständige Reinigung erfolgt durch Schichtchromatographie an Kieselgel PF<sub>254</sub> in Chloroform/2.5% Methanol und vorsichtiges Umkristallisieren durch Lösen in wenig Chloroform und Zugabe von Methanol und Wasser. Jede Erwärmung muß dabei vermieden werden. Schmp. 180–190° nach Umwandlung bei 140–150°.  $[\alpha]_{640}^{20}$ : –323°;  $[\alpha]_{D}^{20}$ : –690°;  $[\alpha]_{330}^{20}$ : +1670° ( $c = 1$ ; Dioxan; bei anderen Wellenlängen ist eine Messung infolge der hohen Absorption nicht möglich).

UV:  $\lambda_{\max}$  488; 250; 203 nm; lg  $\epsilon$  4.46; 4.19; 4.28.

NMR (60 MHz;  $\delta$  in ppm; CDCl<sub>3</sub>): NH 13.8; Phenyl 7.3; 1-H 5.38; 5-H 4.94; 2.6-H 4.15; OCH<sub>3</sub> 3.58.

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (368.4) Ber. C 61.94 H 5.47 N 15.21 Gef. C 61.82 H 5.22 N 14.65

<sup>5)</sup> Vgl. D. Horton und J. S. Jewell, Carbohydrate Res. **5**, 149 (1967).

<sup>6)</sup> R. W. Jeanloz und A. M. C. Rapin, J. org. Chemistry **28**, 2978 (1963).

<sup>7)</sup> K. Kitahara, S. Takahashi, H. Shibata, N. Kurihara und M. Nakajima, Agric. biol. Chemistry [Tokyo] **33**, 748 (1969).

<sup>8)</sup> U. Zehavi und N. Sharon, Israel J. Chemistry **2**, 322, 324 (1964).

*1.6-Anhydro-D-glycero-hexopyranos-2.3.4-triulose-2.4-bis-phenylhydrazon* (3): Beim Erwärmen von **2** in Chloroform erfolgt fast quantitative Umwandlung in **3**. Schmp. 208–209° (aus Chloroform/Methanol);  $[\alpha]_{640}^{20}$ : +75°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +140°;  $[\alpha]_{330}^{20}$ : -400° ( $c = 1$ ; Dioxan).

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  488; 250; 203 nm;  $\lg \epsilon$  4.49; 4.26; 4.28.

NMR (60 MHz;  $\delta$  in ppm;  $\text{CDCl}_3$ ): NH 13.8; Phenyl 7.3; 1-H 5.98; 5-H 5.2; 2 6-H 4.08.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  (336.3) Ber. C 64.27 H 4.80 N 16.66 Gef. C 63.82 H 5.03 N 16.54

*2.4-Diamino-1.6-anhydro-2.4-didesoxy-D-talose-dihydrochlorid* (4): 4.5 g **3** (oder auch **2**) werden in 450 ccm Eisessig mit 600 mg  $\text{PtO}_2$  ca. 24 Stdn. bis zur vollständigen Entfärbung der Lösung hydriert. Nach Filtration wird eingedampft, mehrfach mit Wasser, dann mit Äthanol nachgedampft, in absol. Äthanol aufgenommen und mit äthanol. *Salzsäure* angesäuert. Das auskristallisierte *Hydrochlorid* wird zweimal aus Wasser/Äthanol umkristallisiert (verlustreich). Ausb. 900 mg (29%); kein Schmelzen oder Zersetzen bis 350°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -58.5° ( $c = 1$ ; Wasser).

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2$  (233.1) Ber. C 30.93 H 6.06 N 12.01 Gef. C 31.22 H 6.20 N 11.65

*3-O-Acetyl-1.6-anhydro-2.4-dibenzamino-2.4-didesoxy-D-talose* (5): 200 mg **4** werden in 20 ccm Methanol mit 100 mg *Triäthylamin* und 200 mg *Benzoesäureanhydrid* versetzt. Nach 2 Stdn. bei Raumtemp. wird über 50 ccm Amberlite IRA 400  $\text{OH}^\ominus$  gegeben, eingedampft, in *Pyridin* gelöst und mit *Acetanhydrid* versetzt. Nach 3 Stdn. bei Raumtemp. wird eingedampft, mit Wasser nachgedampft und schichtchromatographisch gereinigt (Chloroform/3% Methanol). Ausb. 250 mg (62%); Schmp. 234–235°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -46.5° ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

NMR (100 MHz;  $\delta$  in ppm; DMSO- $d_6$ ): 4-NH 8.26 ( $J_{4,\text{NH}} = 8.4$  Hz); 2-NH 8.05 ( $J_{2,\text{NH}} = 8.6$  Hz); Phenyl 7.5–7.8; 3-H 5.51; 1-H 5.39 ( $J_{1,2} = 1$  Hz); 4-H 4.69 ( $J_{3,4} = 4.7$  Hz); 2 6-H 4.54 ( $J_{5,6} = 5.4$  Hz); 2-H 4.48 ( $J_{2,3} = 4.7$  Hz); 5-H 3.69 ( $J_{4,5} = 7.7$  Hz).

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$  (410.4) Ber. C 64.38 H 5.40 N 6.83 Gef. C 64.12 H 5.57 N 7.21

*1.6-Anhydro-2.4-dibenzamino-2.4-didesoxy-D-talose* (6): Entsteht beim Aufbewahren von **5** in Lösung und ist auch aus dem Benzoylierungsansatz (s. **5**) isolierbar. Schmp. 225–227°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -86° ( $c = 1$ ; DMSO).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  (368.4) Ber. C 65.21 H 5.47 N 7.61 Gef. C 64.79 H 5.16 N 7.90