

Wolfgang Meyer zu Reckendorf

Di- und Polyaminozucker, XVI<sup>1)</sup>

## Synthese der 2.3.4.6-Tetraamino-2.3.4.6-tetradesoxy-D-galaktose

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 19. März 1971)

Die Synthese der Titolverbindung erfolgte aus Benzyl-2-acetamino-2-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid über die entsprechende *allo*-Verbindung, in die nach Trimesylierung die Stickstoff-Funktionen mit Natriumazid in Hexamethylphosphorsäuretriamid eingeführt wurden. Nach Entfernung der Schutzgruppen wurde der Zucker als Tetrahydrochlorid kristallin isoliert.

Di- and Polyamino Sugars, XVI<sup>1)</sup>

### Synthesis of 2.3.4.6-Tetraamino-2.3.4.6-tetradesoxy-D-galactose

Benzyl 2-acetamido-2-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranoside was converted into the corresponding *allo* derivative which was trimesylated and reacted with sodium azide in phosphoric tris-(dimethylamide). After deblocking the free sugar was isolated as its crystalline tetrahydrochloride.

Trotz einiger Versuche<sup>2)</sup> war es bisher nicht gelungen, Hexosen mit mehr als zwei Aminogruppen in freiem Zustand, d. h. ohne jegliche Art von Schutzgruppen, darzustellen. Die Hauptschwierigkeit war dabei die Hydrolyse der glykosidischen Schutzgruppe, die mit Säurekatalyse durchgeführt werden mußte. Gegen diese Säurebehandlung sind die Polyaminozucker anscheinend nicht stabil. Möglicherweise findet über ein intermediäres *N*-Acetal ein Abbau der Zucker statt. Deshalb mußte unsere Synthese<sup>3)</sup> folgende Bedingungen erfüllen:

1) Die glykosidische Schutzgruppe muß in einem schonenden letzten Schritt, der den Zucker in Freiheit setzt, entfernbar sein. Wir wählten dafür die durch Hydrierung abspaltbare Benzylgruppe.

2) Alle anderen Schutzgruppen, auch die der Stickstoff-Funktionen, müssen vorher entfernt werden können. Da Benzylglykoside alkalistabil sind, wählten wir zur Blockierung der 2-Aminogruppe den Acetylrest, der leicht durch alkalische Hydro-

<sup>1)</sup> XV. Mittell.: *W. Meyer zu Reckendorf*, Chem. Ber. **103**, 2424 (1970).

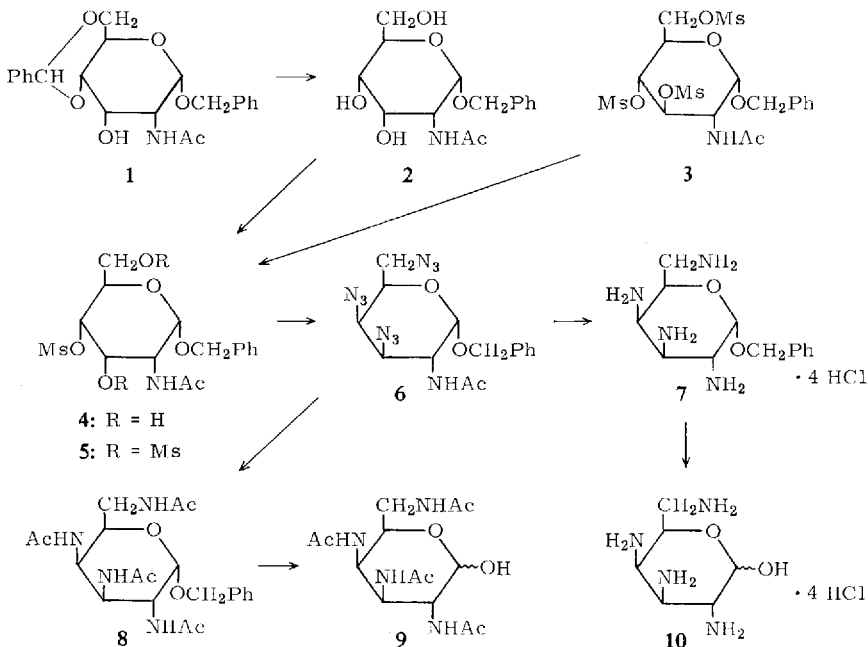
<sup>2)</sup> S. z. B. *Y. Ali* und *A. C. Richardson*, J. chem. Soc. [London] C **1968**, 1764; *F. W. Lichtenhaler*, *P. Voss* und *N. Majer*, Angew. Chem. **81**, 221 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. **8**, 211 (1969); *H. H. Baer* und *M. Bayer*, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **14**, 114 (1970); *F. W. Lichtenhaler* und *W. Fischer*, Chem. Commun. **1970**, 1081; *T. Nakagawa*, *Y. Sato*, *T. Takamoto*, *F. W. Lichtenhaler* und *N. Majer*, Bull. chem. Soc. Japan **43**, 3866 (1970).

<sup>3)</sup> Vorläufige Mittell.: *W. Meyer zu Reckendorf*, Chimia [Aarau] **24**, 16 (1969).

lyse entfernt ist. Als Ausgangsmaterial ließ sich das gut in großen Mengen darstellbare<sup>4)</sup> Benzyl-2-acetamino-2-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid einsetzen, das sich in annehmbarer Ausbeute in die 4.6-Benzylidenverbindung überführen läßt.

Für die Darstellung der 2.3.4.6-Tetraamino-2.3.4.6-tetra-desoxy-D-galaktose aus 2-Amino-2-desoxy-D-glucose ist eine einmalige Waldensche Umkehr an C-4, jedoch eine zweimalige Inversion an C-3 erforderlich. Wie wir bereits berichteten<sup>5)</sup>, kann das erwähnte Derivat der 2-Amino-2-desoxy-D-glucose in das entsprechende *allo*-Derivat **1** umgewandelt werden, das zu **2** entbenzaliert und zu **5** trimesyliert wurde. Umsetzung des Trimesylats **5** mit Natriumazid in Hexamethylphosphorsäuretriamid (6 Stdn. 110°) führte in einem Schritt zum gesuchten Triazid **6**.

Die Ausbeuten dieser Stufen waren unbefriedigend. Besondere Schwierigkeiten machte die Entfernung der Benzylidengruppe in **1**. Es trat leicht auch eine Hydrolyse des Benzylrestes ein. Da **2** und **5** nicht kristallisierten, war eine Reinigung schwierig. Wir untersuchten deshalb einen zweiten Weg zu **5**, der die Darstellung von **2** umgehen sollte.



Ms = Methansulfonyl

Es ist bekannt, daß im Rahmen einer Nachbargruppenbeteiligung eine Mesyloxygruppe in Nachbarstellung zu einer Amidfunktion leicht eine Inversion erfährt. Wir setzten deshalb das sehr einfach erhältliche *gluco*-Trimesylat **3** mit Natriumacetat in wasserhaltigem Äthylenglykol-monomethyläther<sup>6)</sup> um und erhielten nach alkalischer

<sup>4)</sup> R. Kuhn, H. H. Baer und A. Seeliger, Liebigs Ann. Chem. **611**, 236 (1958).

<sup>5)</sup> W. Meyer zu Reckendorf, Chem. Ber. **102**, 4207 (1969).

<sup>6)</sup> B. R. Baker und R. E. Schaub, J. org. Chemistry **19**, 646 (1954).

Umesterung das einheitliche und kristalline *allo*-Monomesylat **4** in guter Ausbeute. **4** lieferte bei der Mesylierung das uns bereits bekannte **5**. Bei der Umsetzung waren demnach eine Inversion an C-3 und ein Ersatz des Mesyloxyrestes an C-6 durch Acetat abgelaufen, während die 4-Mesyloxygruppe unangetastet blieb. Die Stabilität dieser Gruppe in **4** war zu erwarten. Nach neueren Vorstellungen<sup>7)</sup> wird die Reaktionsfähigkeit von Sulfonsäureestern durch benachbarte axiale polare Gruppen (hier das 3-OH) infolge von Dipolkräften stark herabgesetzt. Da die Inversion an C-3 bevorzugt abläuft, konnte eine Umsetzung an C-4 nicht mehr erfolgen. Auch gegen andere Reagentien (Natriumbenzoat in siedendem Dimethylformamid, Natriumazid in DMSO usw.) ist **4** stabil. Im Trimesylat **5** reagieren wieder bevorzugt die 3- und 6-Mesyloxygruppen. Durch die Inversion an C-3 wird die reaktionshemmende Konfiguration beseitigt, so daß die Umsetzung auch an C-4 zu **6** erfolgt. Der stufenweise Ablauf dieser Reaktion war im Dünnschichtchromatogramm gut zu verfolgen. Dieser zweite Reaktionsweg ist dem ersteren bei weitem überlegen.

Die Darstellung des freien Zuckers erfolgte aus **6** auf dem bereits skizzierten Weg. Hydrierung der Azidgruppen in Methanol, alkal. Verseifung und Neutralisation mit Salzsäure ergaben das kristalline Glykosid **7**, aus dem durch Hydrierung in Wasser der freie Zucker **10** dargestellt wurde. Die durch die Salzbildung in **7** erfolgte Blockierung der Aminogruppen verhindert die Cyclisierung von **10** zu einem *N*-Acetal und dadurch mögliche Abbaureaktionen. **10** wurde in kristalliner Form erhalten und zeigte eine Mutarotation zu kleineren Drehwerten.

Die Darstellung des Tetraacetylderivates **9** erfolgte ebenfalls aus **6** über das Glykosid **8**, um Cyclisierungen auszuschließen. Durch Hydrierung von **8** erhielten wir **9** in kristalliner Form und guter Ausbeute.

Die Annahme der *galakto*-Konfiguration für **10** wird durch das 100-MHz-NMR-Spektrum des Derivates **8** gestützt. In DMSO-*d*<sub>6</sub> liegen die Acetylsignale bei  $\delta$  1.72 (1 CH<sub>3</sub>), 1.81 (2 CH<sub>3</sub>) und 1.91 (1 CH<sub>3</sub>). Nach der Literatur<sup>8)</sup> sollte das letztere Signal von einer axialen NH-Acetylgruppe stammen. Die entsprechende *gluco*-Verbindung<sup>9)</sup> zeigt Acetylresonanzen nur im Bereich  $\delta$  1.73—1.83. Das Gebiet der Ringprotonen konnte für eine Analyse nicht genügend aufgelöst werden.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>7)</sup> A. C. Richardson, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **10**, 395 (1969).

<sup>8)</sup> F. W. Lichtenthaler, G. Bambach und P. Emig, Chem. Ber. **102**, 994 (1969).

<sup>9)</sup> W. Meyer zu Reckendorf, Tetrahedron Letters [London] **1970**, 287.

## Beschreibung der Versuche

*Benzyl-2-acetamino-2-desoxy-3.4.6-tris-O-methansulfonyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (3)*: 50 g rohes *Benzyl-2-acetamino-2-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid*<sup>4)</sup> werden in 250 ccm *Pyridin* unter Eiskühlung mit 60 ccm *Methansulfonylchlorid* versetzt. Nach Aufbewahren im Eisschrank über Nacht wird mit Eis und *Wasser* versetzt und das ausgefallene Produkt aus *Methanol* umkristallisiert. Ausb. 45 g (52 %); Schmp. 168–170°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +94.5° ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_{12}\text{S}_3$  (545.5) Ber. C 39.65 H 4.99 N 2.56 Gef. C 39.35 H 5.08 N 2.75

*Benzyl-2-acetamino-2-desoxy-4-O-methansulfonyl- $\alpha$ -D-allopyranosid (4)*: 77 g **3** werden in 700 ccm Äthylenglykol-monomethyläther (5% *Wasser*) mit 70 g *Natriumacetat* (wasserfrei) 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird eingedampft, mehrfach mit *Wasser* nachgedampft, mit *Wasser* aufgenommen und mit *Chloroform* extrahiert. Der *Chloroform*rückstand wird in absol. *Methanol* durch Zusatz von *Natriummethylat*-Lösung verseift, mit *Amberlite IR 120 H*<sup>®</sup> neutralisiert, eingedampft und das Produkt aus *Chloroform*/Äther umkristallisiert. Ausb. 41.6 g (71 %); Schmp. 172–173°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +148.0° ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_8\text{S}$  (389.4) Ber. C 49.35 H 5.95 N 3.60 Gef. C 49.52 H 5.73 N 3.32

*Benzyl-2-acetamino-2-desoxy-3.4.6-tris-O-methansulfonyl- $\alpha$ -D-allopyranosid (5)*

a) 5.0 g **4** werden in 50 ccm *Pyridin* unter Eiskühlung mit 3 ccm *Methansulfonylchlorid* versetzt und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Es wird mit Eiswasser zersetzt, das ölige Produkt mit *Chloroform* extrahiert, die *Chloroform*lösung mit verdünnter *Schwefelsäure*, *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung und *Wasser* gewaschen, getrocknet und zum Sirup eingedampft. Ausb. 6.5 g (93 %);  $[\alpha]_D^{20}$ : +93.0° ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). Eine Verbrennungsanalyse dieser Substanz war infolge ihrer Zersetzlichkeit nicht möglich.

b) 30 g *Benzyl-2-acetamino-4.6-O-benzyliden-2-desoxy- $\alpha$ -D-allopyranosid (1)* werden in 50 ccm 80proz. *Essigsäure* 10 Min. auf 90° erhitzt. Nach Eindampfen und Nachdampfen mit *Wasser* und Äthanol wird in 20 ccm *Pyridin* aufgenommen und mit 5 ccm *Methansulfonylchlorid* unter Eiskühlung mesyliert. Man erhält nach Aufarbeitung wie unter a) ein identisches Produkt. Ausb. 2.4 g (59 %).

*Benzyl-2-acetamino-3.4.6-triazido-2.3.4.6-tetradesoxy- $\alpha$ -D-galaktopyranosid (6)*: 52 g sirupöses **5** (aus 40 g **4**) werden mit 50 g *Natriumazid* in 300 ccm *Hexamethylphosphorsäure*triamid 6 Stdn. im Ölbad unter Rühren auf 110° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Produkt mit *Wasser* ausgefällt und aus Äthanol (*Aktivkohle*) umkristallisiert. Ausb. nach Aufarbeitung der Mutterlaugen 13.0 g (31 %, bezogen auf **4**); Schmp. 172–174°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +54° ( $c = 1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_{10}\text{O}_3$  (386.4) Ber. C 46.60 H 4.69 N 36.25 Gef. C 46.95 H 4.71 N 36.38

*Benzyl-2.3.4.6-tetraamino-2.3.4.6-tetradesoxy- $\alpha$ -D-galaktopyranosid-tetrahydrochlorid (7)*: 1.0 g **6** wird mit 500 mg 10proz. *Palladium*/Kohle in 50 ccm *Methanol* 1.5 Stdn. im  $\text{H}_2$ -Strom hydriert. Nach Filtrieren wird eingedampft, in 30 ccm *Wasser* mit 400 mg *NaOH* versetzt und 16 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird 16 Stdn. mit *Chloroform* perforiert, der *Chloroform*extrakt eingedampft, in wenig *Wasser* mit konz. *Salzsäure* angesäuert, die Lösung eingedampft, mit *Wasser* und Äthanol nachgedampft und der kristalline Rückstand aus *Wasser* unter Zugabe von Äthanol umkristallisiert. Ausb. 650 mg (61 %); Schmp. 181–183°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +99° ( $c = 1$ ; *Wasser*).

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_4$  (412.2) Ber. C 37.85 H 6.35 N 13.59 Gef. C 37.72 H 6.60 N 13.84

*Benzyl-2.3.4.6-tetraacetamino-2.3.4.6-tetradesoxy- $\alpha$ -D-galaktopyranosid (8)*: 800 mg **6** werden in 50 ccm *Methanol* mit 300 mg 10proz. *Palladium*/Kohle 1.5 Stdn. im  $\text{H}_2$ -Strom hydriert.

Nach Filtration wird mit 700 mg *Acetanhydrid* versetzt, nach 1 Stde. bei Raumtemp. eingedampft, mehrfach mit Wasser und Äthanol nachgedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 600 mg (65%); Schmp. 276–277°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-183.5^\circ$  ( $c = 1$ ; DMSO).

$C_{21}H_{30}N_4O_6$  (434.5) Ber. C 58.05 H 6.96 N 12.90 Gef. C 58.71 H 6.80 N 13.08

*2.3.4.6-Tetraacetamino-2.3.4.6-tetradesoxy-D-galaktose (9)*: 800 mg **6** werden *hydriert* und *acetyliert*, wie für **8** beschrieben. Das Rohprodukt wird in ca. 20 ccm Wasser unter Zusatz von 200 mg 10proz. *Palladium/Kohle* 24 Stdn. *hydriert*. Der Katalysator wird dann erneuert und die Hydrierung noch 24 Stdn. fortgesetzt. Nach dem Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G, Chloroform/10% Methanol) ist die Umsetzung jetzt vollständig. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wird eingedampft, mehrfach mit Äthanol nachgedampft und der kristalline Rückstand aus 96proz. Äthanol unter Zusatz von Essigester umkristallisiert. Ausb. 580 mg (83%); Schmp. 205–207°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+48.0^\circ \rightarrow +31.5^\circ$  ( $c = 1$ ; Wasser).

$C_{14}H_{24}N_4O_6$  (344.4) Ber. C 48.83 H 7.03 N 16.27 Gef. C 49.06 H 7.03 N 16.73

*2.3.4.6-Tetraamino-2.3.4.6-tetradesoxy-D-galaktose-tetrahydrochlorid (10)*: 300 mg **7** werden in 20 ccm Wasser unter Zusatz von 200 mg 10proz. *Palladium/Kohle* 24 Stdn. *hydriert*. Nach Filtration wird eingedampft, in wenig Wasser gelöst und das Produkt durch Zugabe von absol. Äthanol zur Kristallisation gebracht. Ausb. 160 mg (68%); Zers. ab 270°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+6.0^\circ \rightarrow \pm 0^\circ$  ( $c = 0.5$ ; Wasser).

$C_6H_{20}N_4O_2]Cl_4$  (322.1) Ber. C 22.38 H 5.68 N 17.39 Gef. C 22.50 H 5.70 N 17.06

[106/71]