

Monosaccharide mit stickstoffhaltigem Ring, XXXIV¹⁾

Darstellung und Reaktionen der freien 2,4-Diamino-2,4-dideoxy-D-galactose

Hans Paulsen* und Ulrich Grage

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
D-2000 Hamburg 13, Papendamm 6

Eingegangen am 1. Februar 1974

Durch saure Hydrolyse des Azidozuckers **4**, der durch nucleophile Substitution über das offenkettige Tosylat **2** zugänglich ist, wird 2-Amino-4-azido-2,4-dideoxy-D-galactopyranose · HCl (**9**) erhalten. Hydrierung von **9** in stark saurer Lösung führt zur 2,4-Diamino-2,4-dideoxy-D-galactopyranose · 2 HCl (**10**), in schwach saurer Lösung dagegen zu dem Pyrrolidin-derivat **12**. Aus dem Dihydrochlorid **10** freigesetzte 2,4-Diamino-2,4-dideoxy-D-galactose liegt in einem Gleichgewicht von Pyranose-, Pyrrolidin- und Pyrrolin-Form **15** \rightleftharpoons **16** \rightleftharpoons **17** vor, in dem die Pyrrolidin-Form **16** sehr stark überwiegt. Bis-pyrrolidin-Zucker werden nicht gebildet.

Monosaccharides Containing Nitrogen in the Ring, XXXIV¹⁾

Synthesis and Reactions of Free 2,4-Diamino-2,4-dideoxy-D-galactose

2-Amino-4-azido-2,4-dideoxy-D-galactopyranose · HCl (**9**) is obtained by acid hydrolysis of the azido sugar **4**, prepared by nucleophilic substitution of the acyclic tosylate **2**. Hydrogenation of **9** in concentrated acid solution yields 2,4-diamino-2,4-dideoxy-D-galactopyranose · 2 HCl (**10**), in diluted acid solution the pyrrolidine derivative **12**. Free 2,4-diamino-2,4-dideoxy-D-galactose, obtained from the dihydrochloride **10**, exists as an equilibrium mixture of pyranose-, pyrrolidine- and pyrroline-forms **15** \rightleftharpoons **16** \rightleftharpoons **17**, with the pyrrolidine-form predominating. Bis-pyrrolidine-sugars are not formed.

2,4-Diaminozucker besitzen erhebliches biologisches Interesse. 2,4-Diamino-2,4,6-trideoxy-D-glucose, auch *N*-Acetylbacillosamin genannt, wurde aus dem Polysaccharid des *Bacillus licheniformis* isoliert²⁾. 2,4-Diamino-2,3,4,6-tetradeseoxy-D-arabino-hexose ist Bestandteil des Antibiotikums Kasugamycin³⁾. Eine weitere 2,4-Diamino-2,4,6-trideoxyhexose wird in einem Uridin-diphosphat-nucleotid aus *Diplococcus pneumoniae* vermutet⁴⁾. Zahlreiche Untersuchungen zur Darstellung von

¹⁾ XXXIII. Mittel.: H. Paulsen und M. Budzis, Chem. Ber. 107, 2009 (1974), vorstehend.

²⁾ N. Sharon und R. W. Jeanloz, J. Biol. Chem. 235, 1 (1960); U. Zehavi und N. Sharon, ebenda 248, 433 (1973).

³⁾ H. Umezawa, Y. Okami, T. Hashimoto, Y. Suhara, M. Maeda und T. Takenchi, J. Antibiotics 18A, 101 (1965); Y. Suhara, K. Maeda und H. Umezawa, Tetrahedron Lett. 1966, 1239; M. Nakajima, H. Shibata, K. Kitahara, S. Takahashi und A. Hasegawa, ebenda 1968, 2271; S. Yasuda, T. Ogasawara, S. Kawabata, I. Iwataki und T. Matsumoto, ebenda 1969, 3969.

⁴⁾ J. Distler, B. Kaufman und S. Roseman, Arch. Biochem. Biophys. 116, 466 (1966); W. F. Goebel, T. Shedlovsky, G. I. Lavin und M. H. Adams, J. Biol. Chem. 148, 1 (1943).

Derivaten der 2,4-Diaminozucker der *gluco*-⁵⁻⁸), *galacto*-⁶⁻⁸), *ido*-^{9,10}), *altro*-¹⁰) und *talo*-^{10,11}) Konfiguration wurden bisher durchgeführt. Erhebliche Schwierigkeiten treten in der Regel dann auf, wenn man versucht, freie 2,4-Diaminozucker durch saure Hydrolyse, z. B. aus ihren Glycosiden, zu gewinnen⁵⁻¹¹). Man beobachtet tiefgreifende Zersetzungsreaktionen, die aber für 4-Aminozucker charakteristisch sind und auch bei der Hydrolyse von Glycosiden einfacher 4-Aminozucker auftreten¹²). In einigen Fällen wurden daher freie 2,4-Diaminozucker durch Hydrierung aus ihren Benzylglycosiden freigesetzt¹¹). In der vorliegenden Untersuchung haben wir freie 2,4-Diamino-2,4-dideoxy-D-galactose dargestellt. Wir wollten hieran gleichfalls prüfen, ob 2,4-Diaminozucker in alkalischer Lösung eine Dimerisierung zu Bis-pyrrolidin-Zuckern¹³) eingehen, wobei die Verknüpfung beider Ringe über eine N,N-Brücke erfolgen müßte. Bei der 4-Amino-4-desoxy-D-glucose und 4-Amino-4-desoxy-D-galactose fanden wir Bis-pyrrolidin-Zucker-Bildung mit Verknüpfung über eine O,N-Brücke¹⁴).

Als Ausgangsprodukt der Synthese wurde das 2-Amino-2-N,3-O-carbonyl-2-desoxy-5,6-O-isopropyliden-D-glucose-diäthylacetal (**1**)¹⁵) gewählt, in dem nur noch die OH-Gruppe an C-4 für eine nucleophile Substitution frei ist. Aus **1** ist durch Tosylierung leicht die 4-Tosylverbindung **2** erhältlich, die mit Natriumazid in Dimethylformamid in die 4-Azidoverbindung **3** unter Inversion zur *galacto*-Konfiguration übergeführt werden kann. Es ist sehr günstig, daß bei dieser Reaktion keine störenden Eliminierungen als Konkurrenzreaktion beobachtet werden. Bei vergleichbaren Verbindungen, wie dem 2,3:5,6-Di-O-isopropyliden-4-tosyl-D-glucose-dimethylacetal, erhält man ein Eliminierungsprodukt als Hauptkomponente und den gewünschten 4-Azidozucker nur in kleiner Menge¹⁴). In dem 4-Tosylat **2** läßt sich durch Erhitzen mit Natriumbenzoat auch eine nucleophile Substitution zum Galactosamin-Derivat **5** erzielen. Jedoch ist die Ausbeute dieser Reaktion auch unter Variation der Bedingungen nicht über 15% zu steigern, so daß das Verfahren kaum als eine rationelle Darstellungsmethode von Galactosamin aus Glucosamin angesehen werden kann.

Die Azidoverbindung **3** ist ohne Schwierigkeiten in das kristalline Amin **7** durch Hydrierung mit Palladium oder Raney-Ni zu überführen. Acetylierung von **7** ergibt die Acetamidoverbindung **6**. Von **6** ließ sich das Massenspektrum interpretieren (Exp. Teil). Die gefundenen Daten stehen mit der Struktur **6** in guter Übereinstimmung.

Bei der Entblockierung des acyclischen Diaminozuckers **7** zur freien 2,4-Diamino-2,4-dideoxy-D-galactose traten unerwartete Schwierigkeiten auf. Versucht man

⁵) R. W. Jeanloz und A. M. C. Rapin, J. Org. Chem. **28**, 2978 (1963).

⁶) M. W. Horner, L. Hough und A. C. Richardson, Carbohyd. Res. **17**, 209 (1971).

⁷) W. Meyer zu Reckendorf, Deut. Apoth. Ztg. **112**, 1617 (1972).

⁸) W. Meyer zu Reckendorf und N. Wassiliadou-Micheli, Chem. Ber. **105**, 2998 (1972).

⁹) T. Suami und T. Shoji, Bull. Chem. Soc. Japan **43**, 2948 (1970).

¹⁰) A. Liav und N. Sharon, Carbohyd. Res. **30**, 109 (1973).

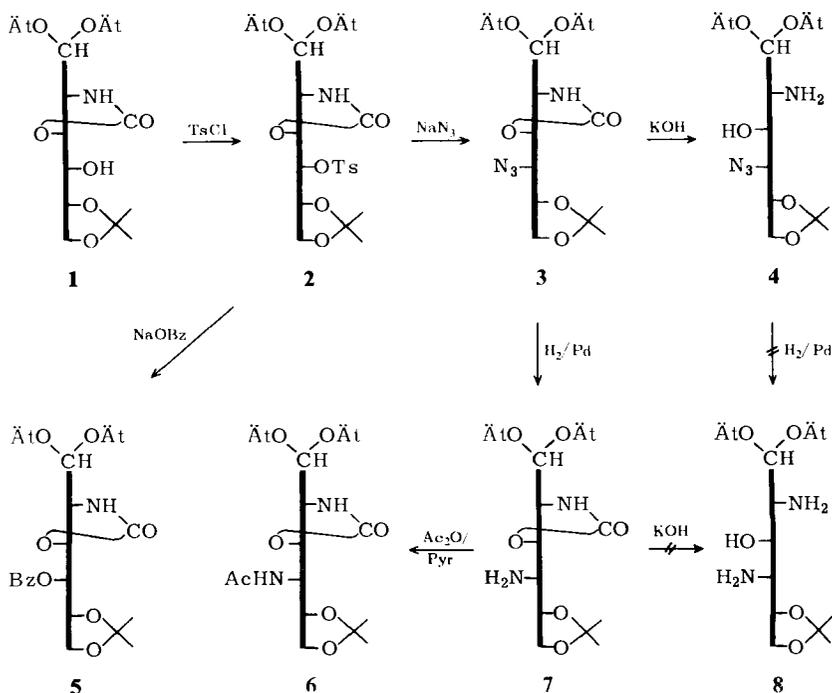
¹¹) W. Meyer zu Reckendorf, Chem. Ber. **103**, 2424 (1970).

¹²) H. Paulsen und K. Todt, Advan. Carbohyd. Chem. **23**, 116 (1968).

¹³) H. Paulsen, K. Propp und J. Brüning, Chem. Ber. **102**, 469 (1969).

¹⁴) H. Paulsen, K. Steinert und K. Heyns, Chem. Ber. **103**, 1599 (1970).

¹⁵) K. Heyns, K. Propp, R. Harrison und H. Paulsen, Chem. Ber. **100**, 2655 (1967).

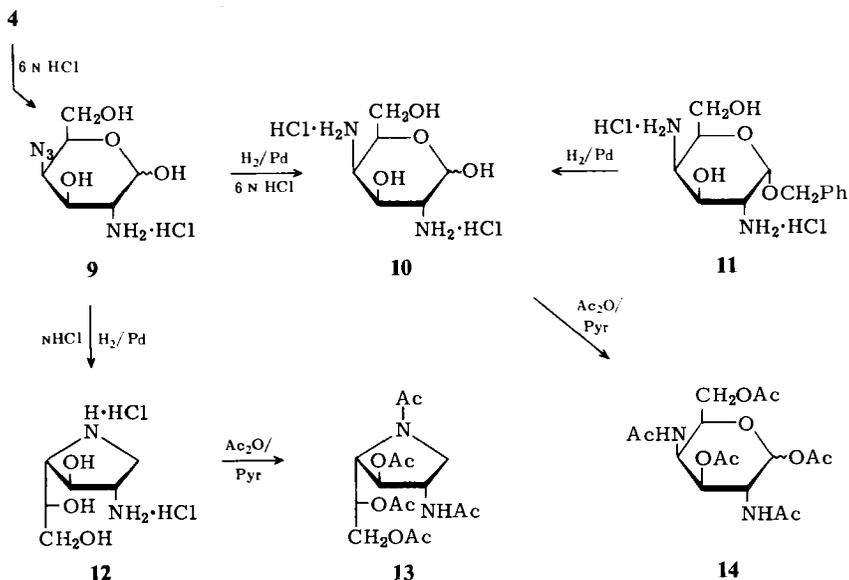


durch alkalische Spaltung die Carbonatgruppe aus **7** abzuspalten, so erhält man ein nicht trennbares Gemisch zweier Substanzen im Verhältnis 1:1 und keineswegs reines **8**. Bei der Azidoverbindung **3** ist die Carbonatgruppe dagegen mit Alkali sauber abzuspalten zu **4**. Hydriert man aber **4**, so entsteht wiederum kein einheitliches **8**, sondern ein Substanzgemisch, das mit dem Produkt der direkten alkalischen Spaltung von **7** identisch ist. Auch eine primäre saure Abspaltung der Acetalgruppierungen in **7** und **3** führte nicht zum Erfolg, da dann die alkalische Abspaltung der Carbonatgruppierung unter milden Bedingungen nicht mehr möglich ist.

Erfolgreich aber verlief ein Deblockierungsweg über das kristalline Azid **4**. Durch saure Hydrolyse von **4** (6 N HCl, 15 h, 100°C) ist das kristalline Hydrochlorid des Aminoazido-Zuckers **9** erhältlich. Das NMR-Spektrum von **9** ließ sich vollständig durch INDOR-Experimente zuordnen. Es liegt in D₂O ein Anomerengemisch im Verhältnis von etwa 1:1 vor. Es wurden folgende Kopplungen gefunden: $J_{1,\alpha,2}$ 3.8, $J_{1\beta,2}$ 8.5, $J_{2,3}$ 10.8, $J_{3,4}$ 3.8 Hz. Die kleine Kopplung $J_{3,4}$ zeigt, daß die Azidogruppe axial steht, was einer *galacto*-Konfiguration in der ⁴C₁-Konformation einer Pyranose entspricht.

Die Hydrierung des Aminoazido-Zuckers **9** führt zu einem völlig unterschiedlichen Ergebnis, je nachdem wieviel Säure bei der Hydrierung zugegen ist. In 1 N HCl verläuft die Hydrierung langsam (19 h, Pd-Katalysator erneuern) und führt zur nicht reduzierenden Pyrrolidin-Komponente **12**, die als Dihydrochlorid amorph isoliert wird, aus der aber die freie Base kristallin erhalten werden kann. Die Acety-

lierung von **12** ergibt ein Pentaacetat **13**. Im NMR-Spektrum von **12** und **13** ist kein anomeres Proton mehr zu beobachten. Die Spektren sind kompliziert; aus dem von **13** ist noch zu erkennen, daß ein austauschbares Proton (2-NHAc) vorhanden ist und daß das Protonenverhältnis von Zucker- zu Acetylprotonen, wie für **13** zu erwarten, 8:15 beträgt. Das Massenspektrum von **13** (s. Schema 1, S. 2022) zeigt eindeutig, daß die Verbindung einen stickstoffhaltigen Fünfring enthält.



Die Bildung des Pyrrolidinderivates **12** aus **9** ist wie folgt zu verstehen: Primär bildet sich bei der Hydrierung von **9** das Dihydrochlorid der Pyranoseform **10**. Im Gleichgewicht mit **10** wird in der nur schwach sauren Lösung ein kleiner Anteil an freier Base **15** vorliegen. Die Pyranoseform **15** steht wiederum im Gleichgewicht mit dem Pyrrolidinzucker **16**, wobei nach den bisherigen Erfahrungen^{13,14} **16** bevorzugt sein sollte. Der Pyrrolidinzucker **16** und das mit ihm im Gleichgewicht stehende Wasserabspaltungsprodukt, das 1-Pyrrolin **17**, sind äußerst leicht hydrierbar zu **12**. Die Pyranoseformen **10** und **15** sind dagegen unter den angewandten Bedingungen gegenüber Hydrierungen resistent. Da der Anteil an **15** und damit auch **16** sicher klein ist, verläuft die Hydrierung nur langsam. Die Bildung von **12** ist aber irreversibel, so daß bei längerer Hydrierung alle Substanz, die über die Gleichgewichte $\mathbf{10} \rightleftharpoons \mathbf{15} \rightleftharpoons \mathbf{16} \rightleftharpoons \mathbf{17}$ nachgebildet wird, vollständig in **12** umgewandelt werden kann.

Führt man die Hydrierung von **9** in 6 N HCl aus, so ist die Reaktion bereits nach 2 h beendet, und als einheitliches Reaktionsprodukt kann das empfindliche Dihydrochlorid **10** in amorpher Form isoliert werden. In der stark sauren Lösung ist ein evtl. Anteil an freier Base **15** so gering, daß die Weiterhydrierung über $\mathbf{15} \rightarrow \mathbf{16} \rightarrow \mathbf{17}$ zu **12** praktisch vollständig unterbunden wird. Im NMR-Spektrum von **10** finden sich auch die Signale der anomeren Protonen der α -Form (δ 5.6 ppm, $J_{1,2}$ 4 Hz) und β -Form (δ 5.1 ppm, $J_{1,2}$ 9 Hz). Mit Acetanhydrid/Pyridin kann aus **10** direkt das

Pentaacetat **14** hergestellt werden. Man erhält hierbei ein Anomerengemisch von α -Form (δ 6.18 ppm, $J_{1,2}$ 3.8 Hz) zu β -Form (δ 5.62 ppm, $J_{1,2}$ 9 Hz) in einem Verhältnis von etwa 2:1. Das Massenspektrum von **14** (s. Schema 2, S. 2022) spricht für das Vorliegen der Pyranoseform.

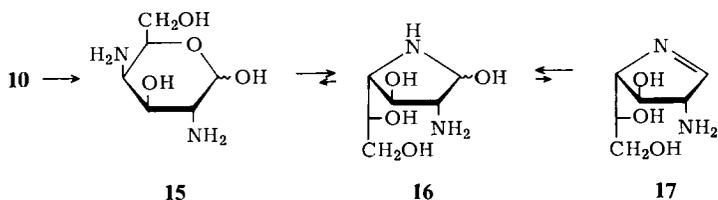
Es ist zu bemerken, daß in einer kürzlich erschienenen Arbeit von Meyer zu Reckendorf und Wassiliadou-Micheli⁸⁾ ebenfalls das Dihydrochlorid des freien 2,4-Diaminozuckers **10** beschrieben wird. Die Autoren setzten das Benzylglycosid **11** ein, mit dem sie eine hydrierende Abspaltung der Benzylgruppe durchführten. Dem erhaltenen Produkt wird die Struktur **10** zugeordnet. Die Hydrierungsbedingungen zur Spaltung von **11** sind jedoch nahezu identisch mit denen, wie sie bei der Hydrierung von **9** zum Pyrrolidinderivat **12** zur Anwendung kamen. Nach unseren Erfahrungen sollte eine Hydrierung zu **10** unter den beschriebenen Bedingungen kaum möglich sein, denn es würde sicher Weiterhydrierung zu **12** erfolgen. Für das von den obigen Autoren dargestellte Produkt wird eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ$ angegeben. Wir fanden für **10** $[\alpha]_D^{20} = +62^\circ$ und für **12** $[\alpha]_D^{20} = -16.6^\circ$ (alles in Methanol). In ihrem chromatographischen Verhalten unterscheiden sich die beiden Verbindungen nur sehr wenig. Es wird daher vermutet, daß das durch Hydrierung aus **11** dargestellte Produkt im wesentlichen auch aus dem Dihydrochlorid **12** bestand und nur geringe Anteile des Dihydrochlorids **10** enthält.

Nachdem somit erstmalig das Dihydrochlorid der freien 2,4-Diamino-2,4-dideoxy-D-galactopyranose (**10**) zur Verfügung stand, war es von großem Interesse, das Verhalten der hieraus leicht mit basischem Ionenaustauscher darstellbaren freien Base **15** zu überprüfen. Bei der Base **15** ist eine Ringverengung zum Pyrrolidinzucker **16** möglich, der, ähnlich wie bei der 4-Amino-4-desoxy-D-galactofuranose¹⁴⁾, zu einem dimeren Bis-pyrrolidin-Zucker kondensieren könnte. Die Base **15** \rightleftharpoons **16** \rightleftharpoons **17** ist als farbloser Sirup erhältlich. Die osmometrische Molekülmassebestimmung ergibt jedoch Werte, die eindeutig für eine monomere Form sprechen und eine Dimerenbildung somit weitgehend ausschließen.

Im IR-Spektrum der freien Base wird keine Carbonylbande gefunden. Die Verbindung muß also in cyclischer Form vorliegen. Im Chromatogramm zeigt **15** \rightleftharpoons **16** \rightleftharpoons **17** deutlich einen anderen Fleck als das Dihydrochlorid **10**. Durch Ansäuern der Lösung von **15** \rightleftharpoons **16** \rightleftharpoons **17** wird **10** vollständig wieder zurückerhalten, was für das Gleichgewicht **15** \rightleftharpoons **16** \rightleftharpoons **17** spricht. Eine Bildung von Pyrrolderivaten oder Amadori-Umlagerungsprodukten wird hierbei nicht beobachtet. Da bei der Hydrierung von **9** in schwach saurer Lösung bereits über **15** \rightleftharpoons **16** \rightleftharpoons **17** vollständig **12** gebildet wird, ist anzunehmen, daß in alkalischer Lösung die Pyrrolidinformen **16** \rightleftharpoons **17** bevorzugt im Gleichgewicht vorliegen. Bei einem Test mit *o*-Aminobenzaldehyd in essigsaurer Lösung wird die Bildung eines orangefarbenen Chinazolinium-Farbstoffes beobachtet. Diese Reaktion ist charakteristisch¹⁶⁾ für das Vorliegen der 1-Pyrrolinform **17** und der Pyrrolidininform **16**, da **17** leicht durch Wasserabspaltung aus **16** gebildet werden kann.

Ein weiteres Indiz für die starke Bevorzugung der Pyrrolidinformen im Gleichgewicht **15** \rightleftharpoons **16** \rightleftharpoons **17** dürfte die Messung des Circulardichroismus liefern, denn der

¹⁶⁾ H. Paulsen, F. Leupold und K. Todt, Liebigs Ann. Chem. **692**, 200 (1966).



C=N-Chromophor im anteiligen 1-Pyrrolin **17** sollte einen Cotton-Effekt aufweisen¹³). Für die Gleichgewichts-Lösung $15 \rightleftharpoons 16 \rightleftharpoons 17$ wurde bei 250 nm ein schwacher positiver Cotton-Effekt aufgefunden, der für die Anwesenheit eines Anteils von **17** spricht. Der Anteil an **17** dürfte aber klein sein, denn bei der wesentlich unempfindlicheren UV-Messung ist die C=N-Bande im UV-Spektrum nicht mehr sicher nachweisbar. Würde man einen circulardichroitischen Absorptionskoeffizienten, wie er für 1-Pyrroline in der Steroidreihe gefunden wurde ($\Delta\epsilon \approx 2.0$ bis 2.5)¹⁷, für eine überschlagsmäßige Abschätzung des Anteils an 1-Pyrrolin **17** heranziehen, so ergäbe sich ein Anteil von etwa 5% in dem Gleichgewicht $15 \rightleftharpoons 16 \rightleftharpoons 17$.

Weitere Aufschlüsse über die Anteile der Ringformen im Gleichgewicht $15 \rightleftharpoons 16 \rightleftharpoons 17$ liefern Acetylierungsversuche. Bei der Acetylierung von $15 \rightleftharpoons 16 \rightleftharpoons 17$ mit Acetanhydrid/Pyridin (5°C) erhält man ein komplexes Gemisch von Acetylierungsprodukten, von denen einige recht instabil sind. Besonders wurde auf die Anwesenheit des Pentaacetats **14** geprüft, da **14** aus den Anteilen der Pyranoseform **15**, die evtl. im Gleichgewicht $15 \rightleftharpoons 16 \rightleftharpoons 17$ vorhanden sind, bei der Acetylierung gebildet werden muß.

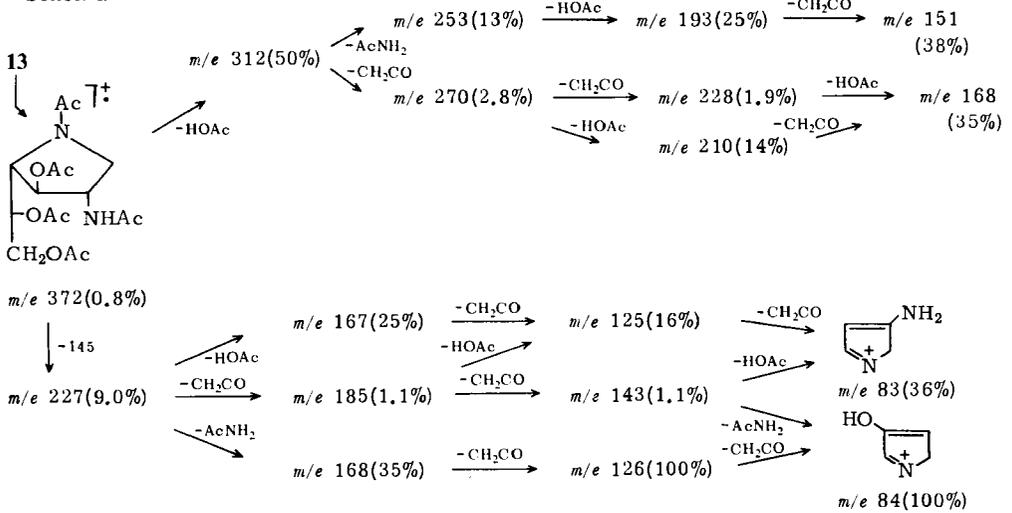
Das Pentaacetat **14**, das aus **10** erhalten wurde, ist stabil und sicher zu identifizieren. Der Vergleich zeigte, daß im Acetylierungsgemisch von $15 \rightleftharpoons 16 \rightleftharpoons 17$ keine mit **14** identische Verbindung nachzuweisen war, woraus sich ergibt, daß der Gleichgewichtsanteil an **15** sehr gering sein muß. Es ist nicht überraschend, daß die Acetylierung ein komplexes Gemisch liefert. Es ist bisher in keinem Fall gelungen, aus monomeren Pyrrolidininformen¹³) vom Typ **16** und entsprechenden Piperidininformen¹⁶) einheitliche Acetylierungsprodukte zu gewinnen. Dies war bisher nur dann möglich, wenn die Pyrrolidininform dimerisiert^{13,14}). Alle Befunde sprechen also dafür, daß bei der freien 2,4-Diamino-2,4-dideoxy-D-galactose in dem Gleichgewicht $15 \rightleftharpoons 16 \rightleftharpoons 17$ die Pyrrolidininform **16** weit überwiegend vorliegt. Der Anteil an 1-Pyrrolinform **17** ist klein, aber nachweisbar; der Anteil an Pyranoseform **15** ist sehr klein und nicht nachweisbar.

Massenspektren

Als wichtige Beweise für die Pyrrolidinstruktur von **13** und die Pyranoseform von **14** wurden die Massenspektren dieser beiden Verbindungen herangezogen. Das Spektrum von **13** (Schema 1) weist als Ion mit der höchsten Massenzahl das Molekülion m/e 372 auf. Wie es für Acetylverbindungen typisch ist, treten eine Folge von Ionen auf, die durch Abspaltung von Essigsäure, Keten und Acetamid entstehen. Der Weg über das Ion m/e 312 im Schema 1 beschreibt diese Reaktionsfolgen.

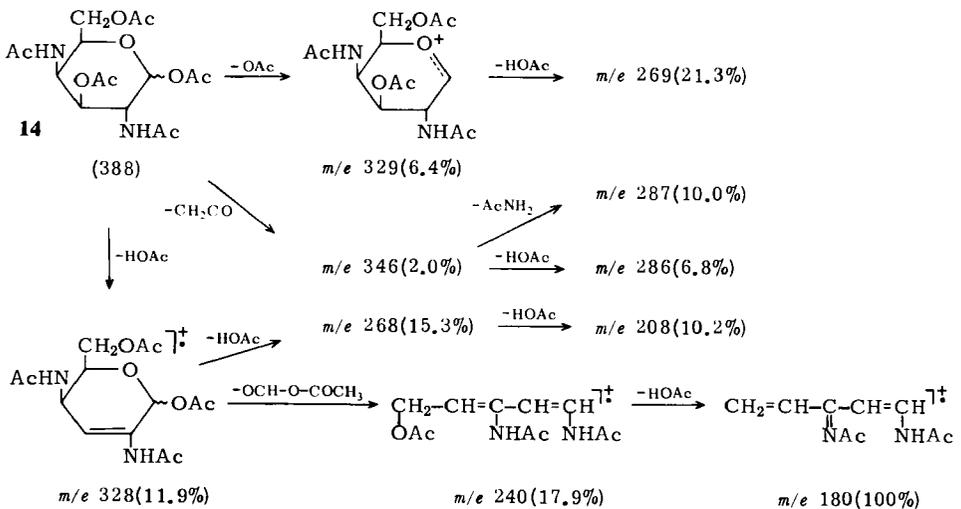
¹⁷⁾ H. Ripberger, K. Schreiber und G. Snatzke, Tetrahedron **21**, 1027 (1965).

Schema 1



Eine charakteristische Fragmentierung für den fünfgliedrigen Ring ist die Abspaltung der Seitenkette unter Lösung der Bindung zwischen C-4 und C-5, die zum Ion m/e 227 führt. Dieses Ion verliert in einer Kette von Abspaltungen in wechselnder Reihenfolge Essigsäure, Keten und Acetamid, wodurch die beiden Pyrrolinylium-Ionen m/e 83 mit einer Aminogruppe und m/e 84 mit einer Hydroxylgruppe gebildet werden. Das Auftreten dieser Ionen zeigt, daß das Fünfringsystem in der Ausgangsverbindung vorgegeben ist, und stimmt gut mit einer Pyrrolidinstruktur in 13 überein.

Schema 2



Im Massenspektrum von **14** (Schema 2) wird kein Molekülion beobachtet. Das Ion der höchsten Masse ist das durch Ketenabspaltung gebildete Ion m/e 346. Auch bei dieser Verbindung treten die für Acetylverbindungen typischen Abspaltungsfolgen von Essigsäure, Keten und Acetamid auf. In dem Spektrum sind keine Bruchstücke zu beobachten, die, wie im Spektrum von **13**, auf eine Spaltung zwischen C-4 und C-5 hindeuten. Als für Pyranosen charakteristische Reaktionen¹⁸⁾ können die Abspaltung von Essigsäure an C-3 zu m/e 328, das dann unter Herausspaltung von C-1 das Ion m/e 240 und m/e 180 liefert, und ferner die Acetatabspaltung an C-1 zum Ion m/e 329 angesehen werden.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnenschichtchromatographisch an Kieselgel G, Kieselgel GF₂₅₄ (Merck) und Cellulose-DC-Karten CE (Riedel-de Haën) verfolgt, Laufmittel: Chloroform/Aceton 5:2 (A), Benzol/Äthanol 3:1 + 3.2% Wasser (B), Benzol/Methanol 4:1 (C), Äthanol/Wasser 4:1 (D), *tert*-Butylalkohol/Essigsäure/Wasser 1:1:1 (E), Pyridin/Essigester/Wasser/Essigsäure 5:5:3:1 (F), Chloroform/Essigester/Methanol 5:1:1 (G), Benzol/Äthanol 4:1 (H). Anfärbung: Anilin/Diphenylamin in äthanolischer Phosphorsäure, Joddampf, konz. Schwefelsäure oder Ninhydrin/Cadmiumacetat in Eisessig/Äthanol. IR: Perkin-Elmer-Spectrophotometer 257 in KBr oder als Film (NaCl-Platten). UV: Perkin-Elmer-Spectrophotometer 137 UV in Wasser. Optische Drehung: Perkin-Elmer-Polarimeter 141 in 1-dm- und Roussel-Jouan-Polarimeter 71 in 0.1-dm-Küvetten. NMR: Varian HA 100 und T 60. Zuordnungen durch INDOR-Technik. CD: Roussel-Jouan-Dichrograph in Wasser. ORD: Cary 60. Massenspektren: Varian-Atlas MAT SM 1 bei 70 eV.

2-Amino-2-N,3-O-carbonyl-2-desoxy-5,6-O-isopropyliden-4-tosyl-D-glucose-diäthylacetal (**2**): 10.0 g (31.3 mmol) *2-Amino-2-N,3-O-carbonyl-2-desoxy-5,6-O-isopropyliden-D-glucose-diäthylacetal*¹⁵⁾ (**1**) in 50 ml wasserfreiem Pyridin werden 24 h bei Raumtemp. mit 7.0 g (36.7 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Eis/NaHCO₃ in Wasser gegossen. Das ausgefallene Rohprodukt wird filtriert und getrocknet. Schmp. 127.5–128°C (aus Äthanol/Petroläther 60–70°C); farblose Kristalle; Ausb. 14.3 g (96%); $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ ($c = 1$ in Chlf.).

C₂₁H₃₁N₃O₉S (473.6) Ber. C 53.33 H 6.86 N 3.10 Gef. C 53.33 H 6.62 N 2.84

2-Amino-4-azido-2-N,3-O-carbonyl-2,4-didesoxy-5,6-O-isopropyliden-D-galactose-diäthylacetal (**3**): 10.0 g (21.1 mmol) **2** werden in 120 ml gereinigtem Dimethylformamid 4 h mit 5.0 g (76.9 mmol) Natriumazid unter Rückfluß erhitzt. Die dunkelbraune Reaktionslösung wird auf Eis/NaHCO₃ in Wasser gegossen und viermal mit je 1500 ml Chloroform extrahiert. Die großen Mengen Chloroform sind notwendig, um eine gute Phasentrennung zu erreichen. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und bei 30°C i. Vak. eingengt. Das Dimethylformamid wird i. Hochvak. bei 30°C abgedampft. Der zurückbleibende zähflüssige, dunkelbraune Sirup wird zur Reinigung auf eine Kieselgelsäule (50 × 3 cm, 200 g Kieselgel nach *Herrmann*) gegeben und mit Chloroform/Benzol (2:1) eluiert. Die Fraktionen, die den Azidozucker **3** enthalten (Laufmittel (A)), werden zum braunen Sirup eingengt. Der Sirup kristallisiert beim Stehenlassen bei 0°C. Ausb. 4.3 g (60%). Farblose Nadeln nach dem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther (60–70°C). Schmp. 75–76.5°C. $[\alpha]_D^{25} = -44.2^\circ$ ($c = 2$ in Chlf.). IR: 2130 cm⁻¹ (N₃).

C₁₄H₂₄N₄O₆ (344.4) Ber. C 48.91 H 7.02 N 16.25 Gef. C 48.93 H 7.03 N 15.96

¹⁸⁾ K. Heyns, H. F. Grützmacher, H. Scharmann und D. Müller, Fortschr. Chem. Forsch. **5**, 448 (1966).

2-Amino-4-O-benzoyl-2-N,3-O-carbonyl-2-desoxy-5,6-O-isopropyliden-D-galactose-diäthylacetal (5): 1.0 g (2.1 mmol) **2** wird in 20 ml absol. Dimethylformamid mit 1.6 g (11.1 mmol) Natriumbenzoat unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird nach dem Erkalten in Eis/Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen wird ein brauner Sirup erhalten, der auf eine Kieselgelsäule (25 × 1.5 cm, 30 g Kieselgel nach *Herrmann*) gegeben wird. Es wird mit Äther/Petroläther (60–70°C) 3:2 eluiert. Man erhält nach dem Einengen einen farblosen Sirup, der bei –20°C nach einiger Zeit kristallisiert. Die Substanz enthält keinen Schwefel mehr. Ausb. 120 mg (13%). Farblose Nadeln. Schmp. 90°C. Umkristallisieren aus Äthanol/Petroläther (60–70°C) oder besser aus Essigester/Petroläther (60–70°C). $[\alpha]_D^{20} = -17.8^\circ$ ($c = 1.5$ in Chlf.).

$C_{21}H_{29}NO_8$ (423.5) Ber. C 59.60 H 6.89 N 3.31 Gef. C 59.32 H 6.91 N 3.42

2,4-Diamino-2-N,3-O-carbonyl 2,4-didesoxy-5,6-O-isopropyliden-D-galactose-diäthylacetal (7): 5.0 g (14.5 mmol) **3** werden in 120 ml Methanol mit 2.5 g Palladium-Mohr oder Raney-Nickel im Wasserstoffstrom 5 h hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird zu einem gelben Sirup eingengt, der nach Animpfen kristallisiert. (Zur Gewinnung des reinen Hydrierungsproduktes wird über eine Kieselgelsäule eine Probe des Rohproduktes mit Chloroform/Aceton (5:2) gereinigt.) Ausb. 3.6 g (78%). Umkristallisieren aus Äthanol/Petroläther (60–70°C) ergibt farblose bis hellgelbe Plättchen. Schmp. 78°C. $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$ ($c = 1$ in Chlf.).

$C_{14}H_{26}N_2O_6$ (318.4) Ber. C 52.80 H 8.23 N 8.79 Gef. C 52.41 H 8.02 N 9.29

4-Acetamido-2-amino-2-N,3-O-carbonyl-2,4-didesoxy-5,6-O-isopropyliden-D-galactose-diäthylacetal (6): 400 mg (1.26 mmol) **7** werden in 10 ml absol. Pyridin mit 2 ml Acetanhydrid bei Raumtemp. 24 h stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis/Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem hellgelben Sirup eingengt, der über eine Kieselgelsäule (25 × 1.5 cm, 30 g Kieselgel nach *Herrmann*) gereinigt wird (Elutionsmittel Chloroform/Aceton (5:2)). Ausb. 190 mg (41%); farbloser Sirup; IR: 1660 cm^{-1} (Amid I), 1540 cm^{-1} (Amid II). $[\alpha]_D^{25} = -37^\circ$ ($c = 1$ in Chlf.).

MS (70 eV): m/e 345 (6.8%), 299 (12.5%), 257 (12.0%), 255 (11.3%), 239 (1.8%), 215 (12.0%), 199 (7.5%), 197 (11.8%), 185 (25.0%), 103 (93%), 101 (18.8%), 85 (10.3%), 84 (12.5%), 75 (90%), 72 (20%), 47 (100%).

$C_{16}H_{28}N_2O_7$ (366.4) Ber. C 52.43 H 7.69 N 7.64 Gef. C 52.05 H 7.81 N 7.48

2-Amino-4-azido-2,4-didesoxy-5,6-O-isopropyliden-D-galactose-diäthylacetal (4): 2.0 g (5.8 mmol) **3** werden 24 h bei 90–110°C in 15 ml 20proz. wäßrigem Kaliumhydroxid gerührt. Es bilden sich zwei Phasen. Extraktion mit Chloroform, Trocknen der Extrakte über Natriumsulfat, Filtration und Einengen bei Raumtemp. am Rotationsverdampfer liefert einen gelben Sirup, der bei Raumtemp. rasch kristallisiert. Ausb. 1.62 g (88%). Umkristallisieren aus Petroläther (60–70°C) liefert farblose Nadeln, Schmp. 72.5–73°C. $[\alpha]_D^{25} = -9.4^\circ$ ($c = 1$ in Chlf.).

$C_{13}H_{26}N_4O_5$ (318.4) Ber. C 49.10 H 8.24 N 17.62 Gef. C 48.83 H 8.52 N 17.34

2-Amino-4-azido-2,4-didesoxy-D-galactopyranose-hydrochlorid (9): 1.5 g (4.7 mmol) **4** werden 15 h bei 100°C in 20 ml 6 N HCl gerührt. Es wird i. Vak. zur Trockne eingengt und nochmals mit 20 ml 6 N HCl bei 100°C 15 h gerührt. Klären mit Aktivkohle, Einengen zur Trockne und mehrmaliges Abdampfen mit Wasser liefert einen farblosen bis hellgelben Sirup. Er wird in wenig Äthanol/Methanol aufgenommen und mit Äther bis zur Trübung versetzt. Nach 12 h scheiden sich bei –20°C farblose Kristalle ab. Schmp. 167–169°C (Zers.). Ausb. 0.78 g (69%). $[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$ ($c = 1$ in Methanol); IR: 2120 cm^{-1} (Azid).

NMR (D₂O): δ 1-H _{α} 5.48 d, 1-H _{β} 4.92, 2-H 3.45–3.65 q, 3-H 4.40 q. $J_{1\alpha,2}$ 3.8, $J_{1\beta,2}$ 8.5, $J_{2,3}$ 10.8, $J_{3,4}$ 3.8 Hz.

[C₆H₁₃N₄O₄]Cl (240.7) Ber. C 29.93 H 5.44 Cl 14.74 N 23.27
Gef. C 30.08 H 5.49 Cl 14.89 N 22.73

2-Amino-1,2,4-tridesoxy-1,4-imino-D-galactit-dihydrochlorid (**12**): 300 mg (1.66 mmol) **9** in 20 ml 1 N HCl werden mit 550 mg Palladium-Mohr 15 h bei Raumtemp. im Wasserstoffstrom gerührt. Danach werden weitere 300 mg Palladium-Mohr zugegeben und weitere 4 h hydriert. Die farblose Lösung wird nach Abfiltrieren des Katalysators i. Vak. bei Raumtemp. eingengt, mehrmals mit Wasser abgedampft und i. Hochvak. getrocknet. Man erhält einen nahezu farblosen Sirup, der sich in Methanol löst. Mit Äther läßt sich ein farbloses, amorphes, sehr hygroskopisches Pulver ausfällen. Schmp. 133°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -16.6^\circ$ ($c = 1.5$ in Methanol).

[C₆H₁₆N₂O₃]Cl₂ (235.1) Ber. C 30.60 H 6.68 Cl 30.17 N 11.91
Gef. C 30.31 H 6.72 Cl 29.96 N 11.57

2-Amino-1,2,4-tridesoxy-1,4-imino-D-galactit: 550 mg (2.34 mmol) **12** in 30 ml Wasser werden bis zur negativen Reaktion auf Chloridionen mit Amberlite IRA-400 (OH⁻-Form) gerührt. Nach Filtration wird die stark basische Lösung bei Raumtemp. i. Vak. eingengt. Ist das Lösungsmittel verdampft, bilden sich 370 mg durchscheinende farblose Kristalle (97%), die sich bei 135°C leicht braun färben und bei 146–148°C schmelzen. $[\alpha]_D^{20} = +9^\circ$ ($c = 1$ in Wasser).

C₆H₁₄N₂O₃ (162.2) Ber. C 44.35 H 8.70 N 17.25
Gef. C 43.89 H 8.74 N 16.98 Mol.-Masse 186 (osmometr. in Wasser)

2-Acetamido-1,4-acetimido-3,5,6-tri-O-acetyl-1,2,4-tridesoxy-D-galactit (**13**): 200 mg (0.85 mmol) **12** werden in 10 ml wasserfreiem Pyridin und 2 ml Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegossen, mit Chloroform extrahiert, die Extrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Nach mehrmaligem Abdampfen mit Toluol wird ein farbloses Glas erhalten. Ausb. 300 mg (65%). $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$ ($c = 1.5$ in Chlf.).

C₁₆H₂₄N₂O₈ (373.4) Ber. C 51.53 H 6.48 N 7.51
Gef. C 51.42 H 6.47 N 7.36 Mol.-Masse 405 (osmometr. in Chlf.)

Das gleiche Produkt wird auch bei der Peracetylierung von 2-Amino-1,2,4-tridesoxy-1,4-imino-D-galactit erhalten.

2,4-Diamino-2,4-didesoxy-D-galactopyranose-dihydrochlorid (**10**): 1.5 g (6.2 mmol) **9** werden in 30 ml 6 N HCl mit 200 mg Palladium-Mohr bei Raumtemp. im Wasserstoffstrom gerührt. Nach 2 h ist lt. Chromatogramm (Laufmittel E oder F) die Reaktion beendet. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung mit Aktivkohle geklärt und bei 20°C i. Vak. zur Trockne eingengt. Dabei färbt sich der zurückbleibende Sirup braun. Wiederholtes Behandeln mit Aktivkohle und Einengen liefert ein gelbes aber chromatographisch einheitliches hygroskopisches Produkt. Nach Trocknen bei 30°C i. Hochvak. erhält man 1.15 g (74%) eines gelben Sirups. $[\alpha]_D^{20} = +62^\circ$ ($c = 1$ in Methanol).

NMR (D₂O): δ 1-H _{α} 5.6 d, 1-H _{β} 5.1 d. $J_{1\alpha,2}$ 4.0, $J_{1\beta,2}$ 9.0 Hz.

[C₆H₁₆N₂O₄]Cl₂ (251.1) Ber. C 28.67 H 6.41 Cl 28.25 N 11.17
Gef. C 28.81 H 6.52 Cl 28.69 N 11.28

2,4-Diacetamido-1,3,6-tri-O-acetyl-2,4-didesoxy-D-galactopyranose (**14**): 500 mg (1.99 mmol) **10** werden in einer Mischung von 20 ml wasserfreiem Pyridin und 5 ml Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Im Chromatogramm (Laufmittel G) ist das Ende der Reaktion

zu erkennen. Die Reaktionsmischung wird i. Vak. bei Raumtemp. zur Trockne eingedampft und mehrmals mit Toluol abgedampft. Das Rohprodukt wird auf eine Kieselgelsäule (25×1.5 cm, 30 g Kieselgel nach *Herrmann*) gegeben und mit Laufmittel G eluiert. Es werden 107 mg (14%) eines farblosen Sirups erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$ ($c = 3$ in Chlf.).

NMR (CDCl_3): δ 1- H_α 6.18 d, 1- H_β 5.62 d. $J_{1\alpha,2}$ 3.8, $J_{1\beta,2}$ 9.0 Hz.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_9$ (389.4) Ber. C 49.38 H 6.22 N 7.21 Gef. C 49.21 H 6.20 N 7.08

2,4-Diamino-2,4-didesoxy-D-galactofuranose (**16**): 300 mg (1.19 mmol) **10** in 20 ml Wasser werden mit Amberlite IRA 400 (OH^- -Form) 5 min gerührt. Ist die Lösung chloridfrei, wird bei Raumtemp. i. Vak. eingeengt. Man erhält 210 mg (98%) eines farblosen Sirups. Die stark basische wäßrige Lösung des Sirups reduziert Fehlingsche Lösung und reagiert mit *o*-Aminobenzaldehyd in essigsauerm Medium zu einer orange gefärbten Verbindung. Die Farbe verschwindet bei Zugabe von Natronlauge wieder. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure läßt sich aus einer wäßrigen Lösung von **15 10** unverändert nachweisen (Laufmittel D). Acetylierung des Sirups mit Acetanhydrid/Pyridin liefert ein Gemisch von Acetylierungsprodukten, in dem chromatographisch (Laufmittel G) kein **14** nachweisbar ist. $[\alpha]_D^{20} = +11.3^\circ$ ($c = 1$ in Wasser).

$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (178.2) Ber. C 40.45 H 7.93 N 15.72

Gef. C 40.24 H 7.89 N 15.95 Mol.-Masse 210 (osmometr. in Wasser)
[37/74]