

MONOSACCHARIDE MIT STICKSTOFFHALTIGEM RING XXI ¹⁾

4-AMINO-4-DESOXY-D-GLUCOSE UND 4-AMINO-4-DESOXY-D-GALACTOSE

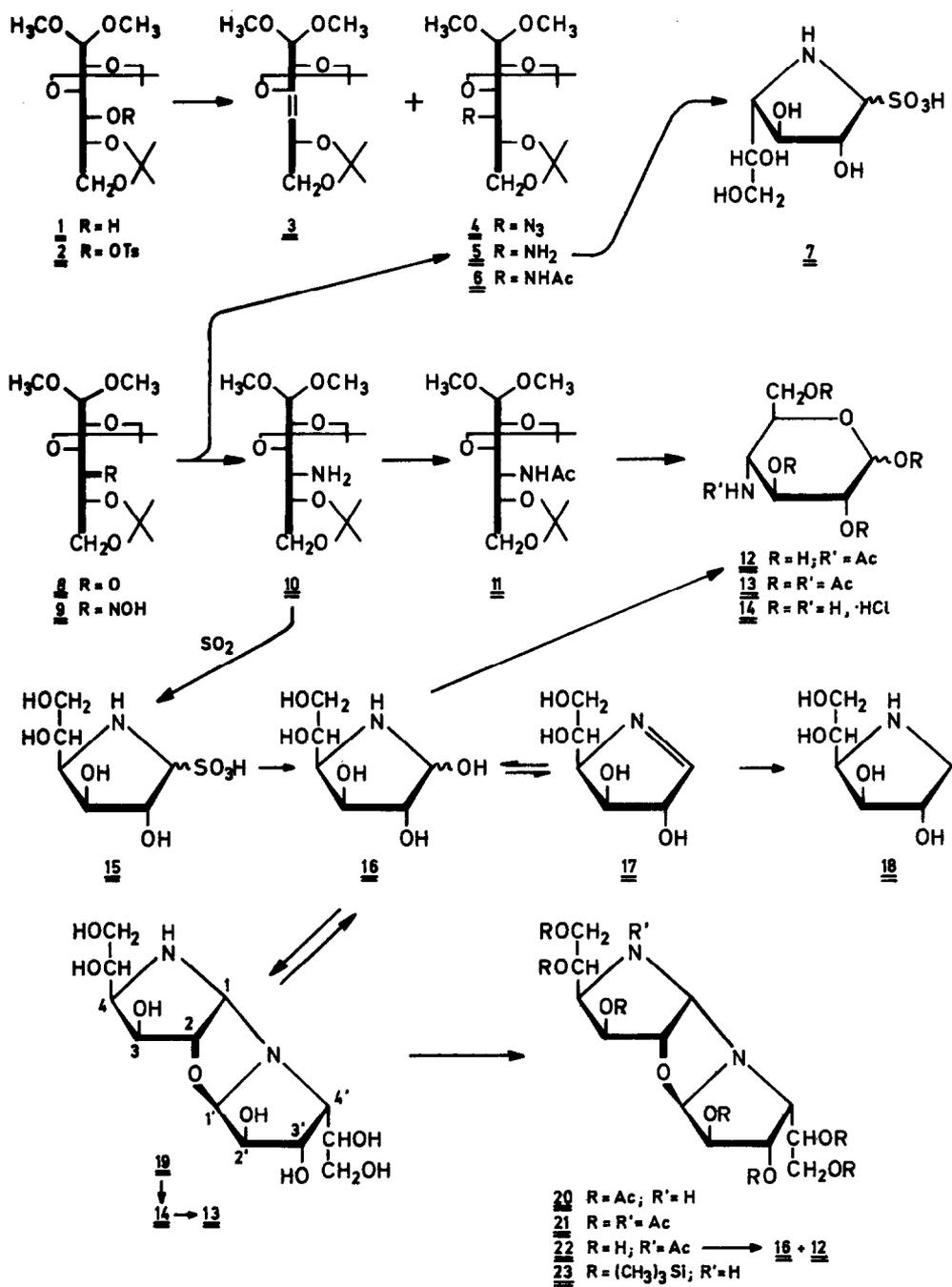
H. Paulsen, K. Propp und K. Heyns

Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg

(Received in Germany 10 January 1969; received in UK for publication 17 January 1969)

4-Amino-4-desoxy-D-glucose, von der Goodman und Mitarb. ²⁾ eine große Anzahl von Derivaten, nicht jedoch den freien Zucker, synthetisiert haben, ist in den Blickpunkt des Interesses gerückt. Iwasaki ³⁾ hatte ein Nucleosid-Antibiotikum Gougerotin isoliert, dessen Zuckerkomponente er als 3-Amino-3-desoxy-D-alluronsäure ansprach. Fox und Mitarb. ⁴⁾ korrigierten diese Struktur zunächst in 4-Amino-4-desoxy-D-galacturonsäure. Von Lichten-thaler ⁵⁾ synthetisierte 4-Amino-4-desoxy-D-galactose-Derivate erwiesen sich jedoch mit den entsprechenden Abbauprodukten des Gougerotins als nicht identisch. Fox ⁶⁾ hat dann kürzlich die Struktur wiederum korrigiert und gibt jetzt 4-Amino-4-desoxy-D-glucuronsäure als Baustein an. Durch Reduktion und Abbau von Gougerotin erhaltenes Methyl- α - und β -4-acetamido-2,3,6-tri-O-acetyl-4-desoxy-D-glucopyranosid wurde mit entsprechenden Verbindungen von Goodman ²⁾ und v. Saltza ⁷⁾ identifiziert. Wir haben Derivate der 4-Amino-4-desoxy-D-glucose und 4-Amino-4-desoxy-D-galactose synthetisiert, aus denen wir die freien 4-Amino- und 4-Acetamido-Zucker durch milde Hydrolyse gewinnen und mit entsprechenden, von Iwasaki ³⁾ beschriebenen Abbauprodukten des Gougerotins vergleichen konnten. Ferner war es möglich, die Ringbildungstendenzen bei den freien 4-Amino-hexosen und damit die Möglichkeit der Ausbildung von Pyrrolidin-Ringen ⁸⁾ zu überprüfen.

Als Ausgangsmaterial wählten wir das 2,3;5,6-Di-O-isopropyliden-D-glucosdimethylacetal 1 ⁹⁾. Die Reaktion des Tosylates 2 von 1 mit Natriumazid in den verschiedensten Lösungsmitteln liefert überraschenderweise nur in 10% Ausbeute den Azido-Zucker 4 der galactokonfiguration. Hydrierung von 4 ergibt 5, die Acetylierung hieraus 6. Das Hauptprodukt der Umsetzung von 2 mit Natriumazid ist der Olefinzucker 3. Die Eliminierung erfolgt offenbar äußerst leicht, denn bei der Umsetzung von 2 mit Hydrazin wird quantitativ 3 erhalten. Es wurde daher 1 mit Dimethylsulfoxid/Essigsäureanhydrid zum Keto-zucker 8 oxydiert und mit Hydroxylamin in das Oxim 9 überführt. Reduktion von 9 mit LiAlH₄ in Äther ergibt ein Gemisch



der 4-Amino-gluco- und 4-Amino-galacto-Verbindungen 10 + 5 im Verhältnis 1 : 1, wie die gaschromatographische Analyse der Acetylierungsprodukte 11 + 6 zeigt.

Infolge seiner Schwerlöslichkeit ist 11 gut aus dem Gemisch 11 + 6 kristallisiert rein abtrennbar (Schmp. 130° , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7,7^{\circ}$). Die leichter lösliche Komponente 6 ist mit der auf dem Wege 2 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 6 gewonnenen Substanz identisch (Schmp. $110,5^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -0,5$) wodurch die gluco-Konfiguration von 11 gesichert ist. Partielle Hydrolyse von 11 mit Essigsäure (50%) liefert 4-Acetamido-4-desoxy- α -D-glucopyranose 12 (Schmp. $190 - 191^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +91^{\circ} \rightarrow +65^{\circ}$ nach 24 h, c = 1 in H_2O), die mit 1 Mol Äthanol kristallisiert. Diese Daten stimmen gut mit denen überein, die Iwasaki³⁾ für den freien Acetamido-Zucker angibt, den er nach NaBH_4 -Reduktion und Spaltung aus dem Gougerotin gewinnen konnte. Peracetylierung von 12 ergibt 13 (α -Form, Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +82^{\circ}$). Mit 2n HCl (80° , 2 h) läßt sich 11 ohne wesentliche Zersetzung hydrolysieren zum 4-Amino-4-desoxy-D-glucopyranose-hydrochlorid 14 (amorph, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +25^{\circ}$). Pyrrolidin-Zucker und Pyrrolbildung werden hierbei nicht beobachtet.

Die Trennung der 4-Amino-4-desoxy-hexosen ist noch besser über die Bisulfid-Addukte 15 und 7 möglich. Bei der Hydrolyse von 10 + 5 mit SO_2 kristallisiert zunächst das gluco-Addukt 15, das galacto-Addukt 7 fällt erst aus sehr konzentrierter Lösung auf Äthanol- und Ätherzusatz aus. Durch alkalische Spaltung mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ sind aus 15 und 7 die freien Zucker zugänglich, die unter diesen Bedingungen nur in der Pyrrolidin-Form vorliegen sollten¹⁾.

Wir haben gefunden, daß freie 4-Amino-4-desoxy-D-glucose ähnlich wie 4-Amino-4-desoxy-L-xylose¹⁾ in einem Gleichgewicht vorliegt zwischen Pyrrolidin-Form 16, Pyrrolin-Form 17 und dem Dimeren 19. Das Gleichgewicht liegt weitgehend auf seiten des Dimeren 19, denn im NMR-Spektrum werden beide anomeren Protonen von 19 gefunden (τ 4.47, $J_{\text{H}^1\text{H}^2}$ 3,5 Hz; τ 4.63, $J_{\text{H}^1\text{H}^2}$ 4,5 Hz). Die Hydrierung des Gleichgewichtsgemisches liefert in quantitativer Ausbeute das Pyrrolidin 18 (Schmp. 202° , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -10^{\circ}$). Die Peracetylierung von 19 bei -20° ergibt ein Heptaacetat 20, bei 60° dagegen ein Oktaacetat 21. Das Massenspektrum von 21 (Molekül-Ion 658) zeigt einen Fragmentierungsverlauf, der vollständig dem entspricht, wie wir ihn für das dimere Hexaacetat der 4-Amino-4-desoxy-L-xylose angegeben haben¹⁾. Damit ist die Struktur des tricyclischen Ringgerüsts in 21 gesichert. Reaktion von 19 mit Hexamethyldisilazan und Trimethylchlorosilan ergibt den Heptatrimethylsilyläther 23, dessen Massenspektrum (Molekül-Ion 826) ebenfalls mit der Struktur im Einklang steht.

Die N-Acetylierung von 16 \rightleftharpoons 17 \rightleftharpoons 19 ergibt unter Ringerweiterung die Pyranose 12, da der N-acetylierte Pyrrolidin-Zucker 16 nicht stabil ist. Behandlung von 16 \rightleftharpoons 17 \rightleftharpoons 19

mit n HCl (90°, 1 h) führt ohne wesentliche Zersetzung zur Spaltung und Bildung des Pyranose-Hydrochlorids 14. Partielle Ent-O-acetylierung von 21 liefert 22, das nicht stabil ist und in die monomeren Einheiten zerfällt. Der N-acetylierte Anteil geht in 12 über, welches neben 16 nachweisbar ist. Aus einem hydrierten Spaltansatz von 22 ließen sich 12 und 18 isolieren.

Die durch Hydrolyse mit Ba(OH)₂ aus Addukt 7 erhaltliche freie 4-Amino-4-desoxy-D-galactose bildet ein ganz entsprechendes Gleichgewicht wie 16 ⇌ 17 ⇌ 19 aus. Der Anteil der monomeren Formen dürfte hier jedoch größer sein als bei der gluco-Verbindung. Dies ergibt sich aus dem UV-Spektrum (Bande 247 mμ für Pyrrolin-Form) und dem NMR-Spektrum, in dem die beiden anomeren Protonen des Dimeren nicht zu lokalisieren sind. Die Hydrierung des Gleichgewichtsgemisches ergibt quantitativ die 18 entsprechende galacto-Verbindung.

Beim Einengen des Gemisches verschiebt sich das Gleichgewicht weitgehend zum Dimeren, so daß man bei der Peracetylierung Hepta- bzw. Oktaacetate erhält, die der Formel 20 bzw. 21 in der galacto-Konfiguration entsprechen. Mit Hexamethyldisilazan und Trimethylchlorsilan wird ebenfalls ein Heptatrimethylsilyläther erhalten, dessen Massenspektrum (Molekül-Ion 826) mit dem der entsprechenden gluco-Verbindung vollständig übereinstimmt.

Literatur:

- 1.) XX. Mitteil. H. Paulsen, K. Propp und J. Brüning, Chem. Ber. 102 im Druck
- 2.) E. J. Reist, R. R. Spencer, D. F. Calkins, B. R. Baker und L. Goodman, J. Org. Chemistry 30, 2312 (1965)
- 3.) H. Iwasaki, J. pharmac. Soc. (Japan) 82, 1380 (1962), Chem. Abstr. 59, 757 (1963)
- 4.) J. J. Fox, Y. Kuwada, K. A. Watanabe, T. Ueda und E. B. Whipple, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 518 (1964)
- 5.) F. W. Lichtenthaler und P. Heidel, Angew. Chem. 80, 441 (1968) Angew. Chem. Internat. Edition 7, 458 (1968)
- 6.) J. J. Fox, Y. Kuwada und K. A. Watanabe, Tetrahedron Letters, 6029 (1968)
- 7.) H. Agahigian, G. D. Vickers, M. H. von Saltza, J. Reid, A. J. Cohen und H. Gauthier, J. Org. Chemistry 30, 1085 (1965)
M. H. von Saltza, J. D. Dutcher und J. Reid, Abstr. 148th Meeting Amer. Chem. Soc., Chicago 1964, S. 15Q
- 8.) Übersicht: H. Paulsen, Angew. Chem. 78, 501 (1966), Angew. Chem. Internat. Edition 5, 495 (1966)
- 9.) B. D. Kohn und P. Kohn, J. Org. Chemistry 28, 1037 (1963)