

GÜNTER KRESZE und GERHARD SCHULZ

Polyhydroxyamine via Diensynthese mit Nitrosoverbindungen, I

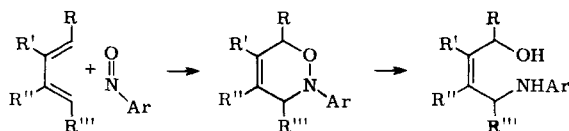
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 15. März 1963)

Es wird über Wege zur stereospezifischen Synthese von Polyhydroxyamino-Verbindungen, ausgehend von den Addukten aus Nitrosobenzolen und Dienen, berichtet.

Wie wir früher¹⁾ zeigten, lassen sich die Diels-Alder-Addukte aus Nitrosobenzolen und Dienen, die 3,6-Dihydro-1,2-oxazine, reaktiv in 1-Amino-4-hydroxy-buten-(2)-Derivate überführen, bei denen die C=C-Doppelbindung *cis*-ständig substituiert ist und die Amino- und Hydroxygruppe in *cis*- bzw. *erythro*-Stellung zueinander stehen. Führt man stereospezifisch durch Addition an die C=C-Doppelbindung in den Oxazinen oder ihren Reduktionsprodukten weitere Substituenten ein, so gelangt man zu polysubstituierten Verbindungen mit definiertem sterischen Aufbau²⁾. Vor kurzem haben B. BELLEAU und YUM-KIN AU-YOUNG³⁾ die Synthese von zwei 5-Aminoglykonsäuren auf diesem Wege geschildert.

Für unsere Oxydationsversuche⁴⁾ benutzten wir die durch Acetylierung geschützten ungesättigten Aminoalkohole. Diese Verbindungen erwiesen sich überraschender-



weise gegenüber Persäuren als sehr beständig. Es gelang uns nicht, mit Ameisensäure/H₂O₂, Peressigsäure in Eisessig oder Perbenzoesäure in Chloroform die Epoxyde bzw. die *trans*-Dihydroxyverbindungen darzustellen. Über ähnliche Ergebnisse berichten auch BELLEAU und AU-YOUNG³⁾.

Dagegen konnten wir durch Oxydation der acetylierten ungesättigten Aminoalkohole mit Kaliumpermanganat in äthanolischer Lösung bei -30 bis -20° die *cis*-Dihydroxyverbindungen gewinnen. Aus 1-Acetanilino-4-acetoxy-buten-(2) (I) erhielten wir so *erythro*-1-Acetanilino-4-acetoxy-butan-diol-(2,3) (II), einen zähen Sirup, und durch dessen Acetylierung das Tetraacetat (III). Aus 1-Acetanilino-4-*cis*-acetoxy-cyclopenten-(2) (IV) entsteht 1-Acetanilino-4-*cis*-acetoxy-cyclopentan-diol-(2-*trans*.3-*trans*) [die stereochemischen Angaben beziehen sich, wie überall im folgenden, auf den 1-Substituenten] (VI), das aus feuchtem Äther als Monohydrat

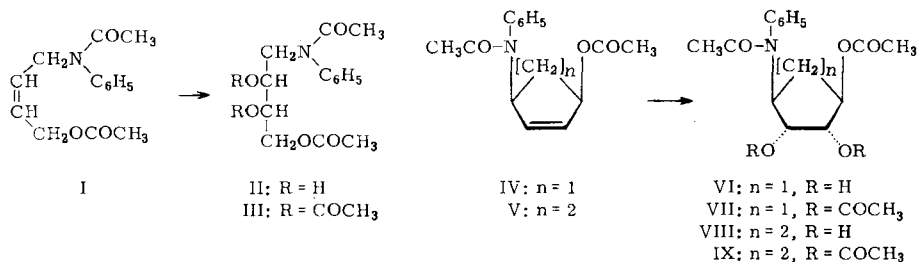
1) G. KRESZE und G. SCHULZ, Tetrahedron [London] 7, 12 [1961].

2) G. KRESZE, G. SCHULZ und H. ZIMMER, Tetrahedron [London] 18, 675 [1962].

3) J. Amer. chem. Soc. 85, 64 [1963].

4) Vorläufige Mitteil. vgl. Angew. Chem. 75, 375 [1963].

kristallisiert und dem durch azeotrope Destillation mit Benzol oder durch Chromatographie an Aluminiumoxyd das Wasser entzogen werden kann. Durch Acetylierung erhält man sowohl aus dem Hydrat wie aus der wasserfreien Verbindung das gleiche Tetraacetat (VII). Aus 1-Acetanilino-4-*cis*-acetoxy-cyclohexen-(2) (V) entsteht 1-Acetanilino-4-*cis*-acetoxy-cyclohexan-diol-(2-*trans*.3-*trans*) (VIII), ein Sirup, der durch Acetylierung das Tetraacetat (IX) liefert.



Aus dem Cyclopenten- bzw. Cyclohexenderivat können theoretisch je 2 *cis*-Dirole entstehen: Erstens die Verbindung, in denen die Hydroxylgruppen *trans*-ständig zu den schon im Ring vorhandenen Substituenten angeordnet sind, und zweitens die *all-cis*-Verbindung. Wir haben in beiden Fällen nur je *ein* Diol isolieren können, das zumindest in überwiegendem Maße gebildet wird, und das selbst oder als Acetyl-derivat durch Chromatographie nicht aufgetrennt werden kann. Die Bildung der Isomeren, bei denen die Hydroxylgruppen *trans*-ständig zu den schon im Ring vorhandenen Substituenten angeordnet sind, sollte aus sterischen Gründen bevorzugt sein; denn zur Bildung der *all-cis*-Verbindungen müßte sich der Permanganatrest der Doppelbindung von *der* Seite des Ringes nähern, die durch die beiden sperrigen Gruppen in 1- und 4-Stellung stark abgeschirmt ist. So erhielten z. B. W. G. YOUNG, H. K. HALL und S. WINSTEIN⁵⁾ bei der Oxydation des *cis*-1.4-Dibrom-cyclopentens-(2) mit Kaliumpermanganat in 68% Ausbeute 1.4-*cis*-Dibrom-cyclopentan-diol-(2-*trans*.3-*trans*). Ferner konnten M. NAKAJIMA, A. HASEGAWA und N. KURIHARA⁶⁾ zeigen, daß bei der *cis*-Hydroxylierung von Tetraacetylkonduramin-A-1 in neutralem Medium und anschließender Acetylierung nur Hexaacetyl-*muco*-inosamin-(3) entsteht.

Aus diesen Gründen nehmen wir an, daß auch die von uns erhaltenen Verbindungen „*trans-cis-trans*“-Struktur besitzen.

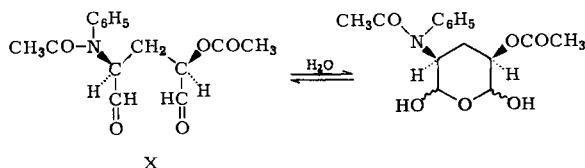
Bei dem Cyclohexenderivat ist auf diesem Weg eine Gewinnung von Inosamin-ähnlichen Verbindungen möglich: Bei der sauren Verseifung von IX mit methanolischer Salzsäure erhält man 1-Anilino-cyclohexan-triol-(2-*trans*.3-*trans*.4-*cis*). Der Phenylrest dieser Verbindung kann nach KUHN⁷⁾ mit Pd/BaSO₄ in wäßriger Salzsäure abhydriert werden, dabei bildet sich 1-Amino-cyclohexan-triol-(2-*trans*.3-*trans*.4-*cis*), das als Tetraacetat charakterisiert wurde.

⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **78**, 4338 [1956].

⁶⁾ Chem. Ber. **95**, 2708 [1962].

⁷⁾ R. KUHN und W. KIRSCHENLOHR, Liebigs Ann. Chem. **600**, 115 [1956].

Von den cyclischen Butenolamin-Derivaten führt auch ein anderer Weg zu offenkettigen, sterisch definierten Polyhydroxyaminen: Der Fünfring in dem Cyclopentandiol-(2.3) VI kann mit Bleitetraacetat in Eisessig zwischen den beiden Hydroxylgruppen zum *erythro*-2-Acetanilino-4-acetoxylglutardialdehyd (X) aufgespalten werden, der als inneres Halbacetal des Monohydrates vorliegt: das IR-Spektrum enthält keine neue Carbonylbande, dagegen eine starke Hydroxylbande bei 3400/cm. Ein solcher Ringschluß von γ -Dialdehyden zu sogenannten Hemidalen wird auch bei γ -Dialdehyden, die aus Zuckern durch Glykolspaltung gewonnen werden, beobachtet⁸⁾. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in saurer Lösung bildet X glatt das Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon.



X konnte auch direkt aus dem *cis*-1-Acetanilino-4-acetoxycyclopenten-(2) (IV) durch Ozonisation der Doppelbindung und reduktive Aufarbeitung des Ozonids gewonnen werden. Versuche, durch oxydative Aufarbeitung des Ozonids mit Peressigsäure zur entsprechenden Glutarsäure zu gelangen, lieferten keine definierten Produkte. Es gelang auch nicht, mit methanolischer HCl eine Umacetalisierung zu einer Verbindung mit freier Aldehydgruppe zu erreichen — eine Reaktion, die für ein ähnliches Hemidialdehydhydrat beschrieben worden ist⁹⁾.

Durch Reduktion mit Natriumborhydrid in Äthanol/Wasser konnte jedoch aus dem Glutardialdehyd X das *erythro*-2-Acetanilino-4-acetoxypentandiol-(1.5) gewonnen werden, das als Tetraacetat charakterisiert wurde.

Wir danken dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

erythro-1-Acetanilino-4-acetoxypentandiol-(2.3) (II): Zu einer Lösung von 20 g 1-Acetanilino-4-acetoxycyclopenten-(2) (I) in 900 ccm Äthanol wurde unter Kühlung auf -30 bis -20° im Verlauf von 2 Stdn. eine Lösung von 20 g KMnO_4 und 20 g MgSO_4 in 300 ccm Wasser zutropft. Nachdem die Temperatur noch 1 Stde. bei -20° gehalten worden war, wurde SO_2 bis zur vollständigen Wiederauflösung des abgeschiedenen Mangandioxyds in die Lösung eingeleitet, dann wurde von den ausgefallenen Salzen abfiltriert und das Filtrat bei 40° i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 150 ccm Aceton ausgekocht, die Acetonlösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. wieder abdestilliert. Es blieben 24 g eines gelbbraunen Sirups zurück (IR-Spektrum: starke Banden bei 3460, 1735 und 1635/cm).

⁸⁾ R. D. GUTHRIE in: *Advances Carbohydrate Chem.* Bd. 16, S. 105, Academic Press, New York und London 1961.

⁹⁾ I. J. GOLDSTEIN und F. SMITH, *Chem. and Ind.* 1958, 40.

Durch Acetylieren mit *Acetanhydrid*/Kaliumacetat bei 100° wurde das *Tetraacetat III* ebenfalls ein Sirup, erhalten. Eine Probe für die Analyse wurde durch Kurzwegdestillation bei 160° Badtemperatur und 10⁻³ Torr gereinigt.

$C_{18}H_{23}NO_7$ (365.4) Ber. C 59.16 H 6.34 N 3.83 Gef. C 60.12 H 6.50 N 3.73

1-Acetanilino-4-cis-acetoxy-cyclopentan-diol-(2-trans.3-trans) (VI): Analog II aus *1-Acetanilino-4-cis-acetoxy-cyclopenten-(2) (IV)*, es wurde jedoch nicht bis zur Trockne eingedampft, sondern die konzentrierte Lösung 8 Stdn. mit Äther extrahiert. Im Äther schied sich ein braunes Öl ab, das beim Abkühlen und Reiben kristallin erstarrte. Ausb. 62% d. Th.; aus Äther umkristallisiert, Schmp. 63.5–64°.

$C_{15}H_{19}NO_5 \cdot H_2O$ (311.3) Ber. C 57.85 H 6.72 N 4.50 Gef. C 58.11 H 6.46 N 4.58

Aus einer Probe wurde das Kristallwasser durch azeotrope Destillation mit Benzol entfernt, der Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Aceton: Schmp. 119°.

$C_{15}H_{19}NO_5$ (293.3) Ber. C 61.45 H 6.53 N 4.78 Gef. C 60.79 H 6.54 N 4.83

Das *Tetraacetat VII* hat Schmp. 99–100° (aus Äther/Petroläther).

$C_{19}H_{23}NO_7$ (341.4) Ber. C 60.45 H 6.09 N 3.72 Gef. C 60.54 H 6.21 N 3.29

1-Acetanilino-4-cis-acetoxy-cyclohexan-diol-(2-trans.3-trans) (VIII): Analog II aus *1-Acetanilino-4-cis-acetoxy-cyclohexen-(2) (V)*. Die auf 100 ccm eingeeengte Lösung wurde 6 Stdn. mit Äther extrahiert. Nach dem Abdestillieren des über Calciumchlorid getrockneten Äthers blieben 20 g eines hellgelben, nach Chromatographie weitgehend einheitlichen Sirups zurück.

Durch Acetylieren wurde daraus mit 70% Ausb. das *Tetraacetat IX* gewonnen, Schmp. 130–131° (aus Essigester/Äther).

$C_{20}H_{25}NO_7$ (391.4) Ber. C 61.40 H 6.39 N 3.58 Gef. C 61.29 H 6.38 N 3.83

1-Acetanilino-cyclopentan-triol-(2-trans.3-trans.4-cis): 2.5 g *VI* wurden 30 Min. mit einer Lösung von 0.5 g Natrium in 50 ccm Äthanol gekocht. Dann wurde mit Salzsäure neutralisiert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 15 ccm Äthanol ausgekocht, filtriert und das Lösungsmittel wieder i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde mit 10 ccm Aceton + 5 ccm Äther digeriert: 1.8 g (90% d. Th.); aus Aceton umkristallisiert, Schmp. 116–117°.

$C_{13}H_{17}NO_4$ (251.3) Ber. C 62.15 H 6.82 N 5.57 Gef. C 62.01 H 6.45 N 5.63

1-Anilino-cyclohexan-triol-(2-trans.3-trans.4-cis): 7 g *IX* wurden 2 Stdn. mit 100 ccm 10-proz. methanol. Salzsäure gekocht. Nach dem Abdestillieren des Methanols wurde der Rückstand in 10 ccm Aceton aufgenommen. Allmählich kristallisierten 2.2 g (45% d. Th.) des *1-Anilino-cyclohexan-triol-hydrochlorids* aus, Schmp. 178–180°.

$C_{12}H_{17}NO_3 \cdot HCl$ (259.7) Ber. C 55.47 H 6.93 Cl 13.68 N 5.39
Gef. C 55.28 H 7.02 Cl 13.49 N 5.15

Nach Versetzen des Filtrats mit Äther kristallisierten noch 1.5 g (32% d. Th.) *1-Acetanilino-cyclohexan-triol*, Schmp. 162–163°.

$C_{14}H_{19}NO_4$ (265.3) Ber. C 63.40 H 7.17 N 5.29 Gef. C 63.71 H 7.26 N 5.23

1-Amino-cyclohexan-triol-(2-trans.3-trans.4-cis) (Tetraacetat): 1.5 g des vorstehenden *1-Anilino-cyclohexan-triol-hydrochlorids* wurden in 25 ccm 1 n HCl suspendiert und mit 2 g vorreduziertem Pd(OH)₂/BaSO₄ (ca. 5-proz. an Pd) in 25 ccm Wasser bei 25° hydriert. Es erfolgte rasche Aufnahme von 300 ccm H₂. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung mit 30 ccm Äther ausgeschüttelt und dann i. Vak. eingedampft. Der glasige Rückstand wurde

mit Pyridin/*Acetanhydrid* acetyliert. Es wurde ein gelbes Öl erhalten, das in Benzol/Petroläther allmählich in langen Nadeln kristallisierte, Schmp. 93–94°.

$C_{14}H_{21}NO_7$ (315.3) Ber. C 53.35 H 6.67 N 4.44 Gef. C 53.60 H 7.02 N 4.25

erythro-2-Acetanilino-4-acetoxy-glutardialdehyd (X): 25 g *VI* wurden in 200 ccm Essigsäure gelöst und bei Raumtemperatur nach und nach mit 45 g *Bleitetraacetat* versetzt. Nachdem das *Bleitetraacetat* reduziert war, wurde die Essigsäure zum großen Teil i. Vak. abdestilliert, der Rückstand wurde mit 200 ccm Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 23.3 g einer hellgelben, glasig erstarrenden Masse zurück.

Zur Darstellung des *Bis-dinitrophenylhydrazons* wurden 0.4 g in 5 ccm Äthanol mit einer Lösung von 0.8 g 2.4-Dinitrophenylhydrazin in 4 ccm Schwefelsäure + 6 ccm Wasser + 20 ccm Äthanol versetzt. Es bildeten sich 0.6 g Niederschlag, der bei 120° unter Zersetzung zusammensintert.

$C_{27}H_{25}N_9O_{11}$ (651.5) Ber. C 49.80 H 3.87 N 19.34 Gef. C 49.51 H 4.09 N 19.23

erythro-2-Acetanilino-4-acetoxy-pentan-diol-(1.5): In eine Lösung von 10 g *X* in 100 ccm Äthanol + 100 ccm Wasser wurden im Laufe von 30 Min. 2 g $NaBH_4$ eingetragen, nach einer weiteren Stunde wurde mit verd. Salzsäure bis pH 5 angesäuert, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 100 ccm absol. Äthanol ausgelaugt, filtriert und erneut i. Vak. eingedampft. Es blieben 9 g eines zähen gelben Sirups zurück.

Durch Acetylieren mit *Acetanhydrid* wurde das *Tetraacetat* gebildet, das ebenfalls nicht kristallisierte. Eine Probe wurde durch Kurzwegdestillation bei 0.01 Torr und 180° Badtemperatur gereinigt.

$C_{19}H_{25}NO_7$ (379.4) Ber. C 60.20 H 6.64 N 3.69 Gef. C 60.28 H 6.55 N 3.84
