

WOLFGANG MEYER ZU RECKENDORF

Diaminozucker, V¹⁾**Die Synthesen der 2.3-Diamino-2.3-didesoxy-D-allose, der
2.3-Diamino-2.3-didesoxy- α -D-glucose und der 2.6-Diamino-
2.6-didesoxy- α -D-allose**

Aus dem Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, Calif., USA

(Eingegangen am 30. November 1963)

Die Diaminozucker werden aus den entsprechenden Mesylestern des D-Glucosamins durch Austausch mit Azid-Ion unter Walden-Inversion und anschließender Reduktion gewonnen. Die Konfiguration der 2.3-Diamino-2.3-didesoxy-D-glucose wird unabhängig durch einen Ringschluß zum 3.6-Iminoderivat bewiesen.

Substitutionsreaktionen an den Ring-Kohlenstoffatomen von Pyranosiden und Furanosiden sind ein viel bearbeitetes Problem der Kohlenhydratchemie. Die wichtigste Methode zur Einführung von neuen Substituenten, die Reaktion von Sulfon-säureestern mit nucleophilen Reagentien, hat jedoch häufig enttäuschende Ergebnisse geliefert²⁾ und ist in ihrer Bedeutung hinter den in letzter Zeit aufgefundenen, unter Nachbargruppenbeteiligung verlaufenden Reaktionen³⁾ zurückgetreten. Die Gründe für die mangelnde Reaktionsfähigkeit sekundärer Sulfonyloxygruppen in der Zuckerrreihe sind noch nicht geklärt und scheinen teils elektrostatischer, teils sterischer Natur zu sein.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen fanden wir vor einiger Zeit, daß sich die Mesyloxygruppe in I⁴⁾ wie auch in IV⁵⁾ sehr leicht durch nucleophile Reste unter Waldenscher Umkehr ersetzen läßt. Reaktion von I mit Kaliumthiolacetat, Kaliumacetat und Natriumbenzylmercaptid in Dimethylformamid ergab die entsprechenden 3-S-Acetyl-, 3-O-Acetyl- bzw. 3-S-Benzyl-Derivate mit Allose-Konfiguration, wie wir durch unabhängige Synthesen beweisen konnten⁴⁾. Es lag deshalb nahe, I und IV mit weiteren nucleophilen Reagentien umzusetzen, um zu neuen Aminozuckern zu gelangen. Wir beschreiben zuerst den Ersatz der Mesyloxygruppe in I durch den Azidrest.

Erhitzen von I mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid auf 100° führt in ungefähr gleicher Menge zum Azid II und dem bereits beschriebenen Oxazolin III⁶⁾, die durch Umkristallisation getrennt werden. Die Konfiguration von II wurde nicht direkt bewiesen, folgt jedoch aus den oben erwähnten Beispielen und dem Konfigurationsbeweis des Epimeren XII (s. u.). Katalytische Hydrierung und Säurehydrolyse führen II in den Aminozucker VI über, der auch nach präparativer Dünnschichtchromato-

¹⁾ IV. Mitteil.: W. MEYER ZU RECKENDORF, Tetrahedron [London] **19**, 2033 [1963].

²⁾ S. z. B. R. S. TIPSON, Advances Carbohydrate Chem. **8**, 107 [1953].

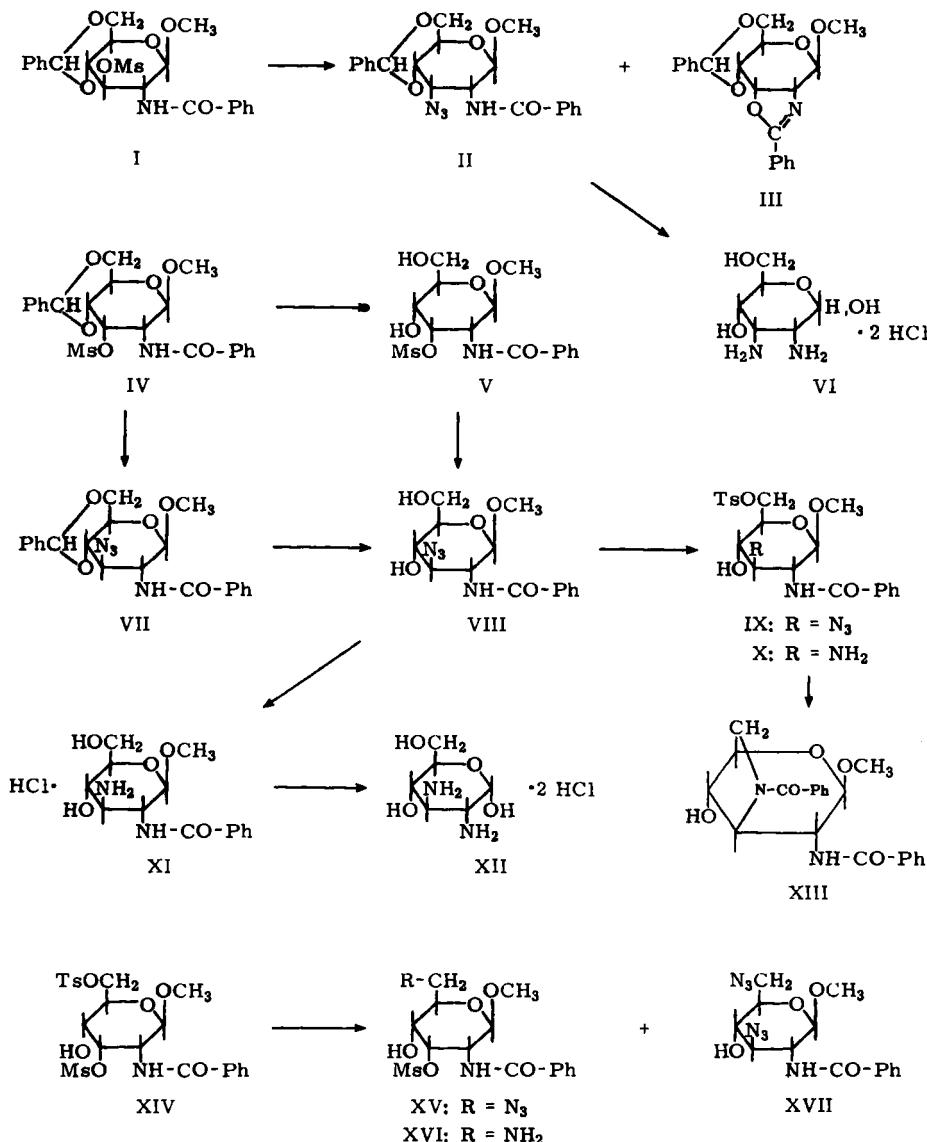
³⁾ S. z. B. R. BAKER und A. H. HAINES, J. org. Chemistry **28**, 438 [1963].

⁴⁾ W. MEYER ZU RECKENDORF und W. A. BONNER, Tetrahedron [London] **19**, 1711; 1721 [1963].

⁵⁾ W. MEYER ZU RECKENDORF, Chem. Ber. **97**, 325 [1964].

⁶⁾ W. MEYER ZU RECKENDORF und W. A. BONNER, Chem. Ber. **95**, 1917 [1962].

graphie nicht kristallisierte. Selektive *N*-Acetylierung⁷⁾ ergab ebenfalls kein kristallisiertes Produkt, jedoch kristallisierte der durch Natriumborhydrid-Reduktion des rohen *N,N'*-Diacetyl-derivates erhaltene 2,3-Diacetamino-2,3-didesoxy-D-allit und konnte zur Charakterisierung von VI herangezogen werden. Ein weiteres kristallisiertes Derivat erhielten wir bei der Umsetzung von VI mit 2,4-Dinitro-fluorbenzol in wäßrigem Äthanol.



⁷⁾ S. ROSEMAN und J. LUDOWIEG, J. Amer. chem. Soc. 76, 301 [1954].

Die Umsetzung des an C-3 epimeren Mesylats IV mit Natriumazid zu VII haben wir bereits beschrieben⁵⁾. Entbenzylidierung ergab das Azid VIII, das auch aus V zugänglich war. Die Darstellung von V aus IV lieferte unter den üblichen Bedingungen (einstdg. Erhitzen in 80-proz. Essigsäure auf 100°) ein Gemisch, das durch präparative Dünnschichtchromatographie in zwei Isomere aufgetrennt wurde. Unter mildeeren Bedingungen (30 Min. Erhitzen auf 85°) wurde bei vollständiger Umsetzung nur das gesuchte Mesylat V isoliert, wie die anschließenden Umsetzungen bewiesen. Die Konstitution des zweiten Isomeren wurde nicht näher untersucht. Katalytische Hydrierung des Azids VIII lieferte das sehr gut kristallisierende Aminhydrochlorid XI, welches bei saurer Hydrolyse das 2.3-Diamino-2.3-didesoxy- α -glucose-dihydrochlorid XII in kristalliner, abwärts mutarotierender Form und chromatographischer Reinheit ergab. Es wurde durch sein ebenfalls kristallines *N,N'*-Diacetyl derivat charakterisiert.

Obwohl aus den früher bearbeiteten Beispielen folgt⁴⁾, daß die gefundenen Substitutionsreaktionen ohne Nachbargruppenbeteiligung unter Waldenscher Inversion verlaufen, suchten wir nach einem unabhängigen Konfigurationsbeweis für einen der epimeren Diaminozucker VI und XII. Wenn die Annahme der α -Glucose-Konfiguration für XII richtig ist, sollte ein Ringschluß von C-3 nach C-6, wie er in den 3.6-Anhydroverbindungen der α -Glucose, α -Mannose und α -Galaktose verwirklicht ist, möglich sein. Transannulare Reaktionen bei Aminozuckern, die unter Beteiligung eines Stickstoffatoms verlaufen, sind bis jetzt nicht beschrieben. Wir haben sie deshalb näher untersucht.

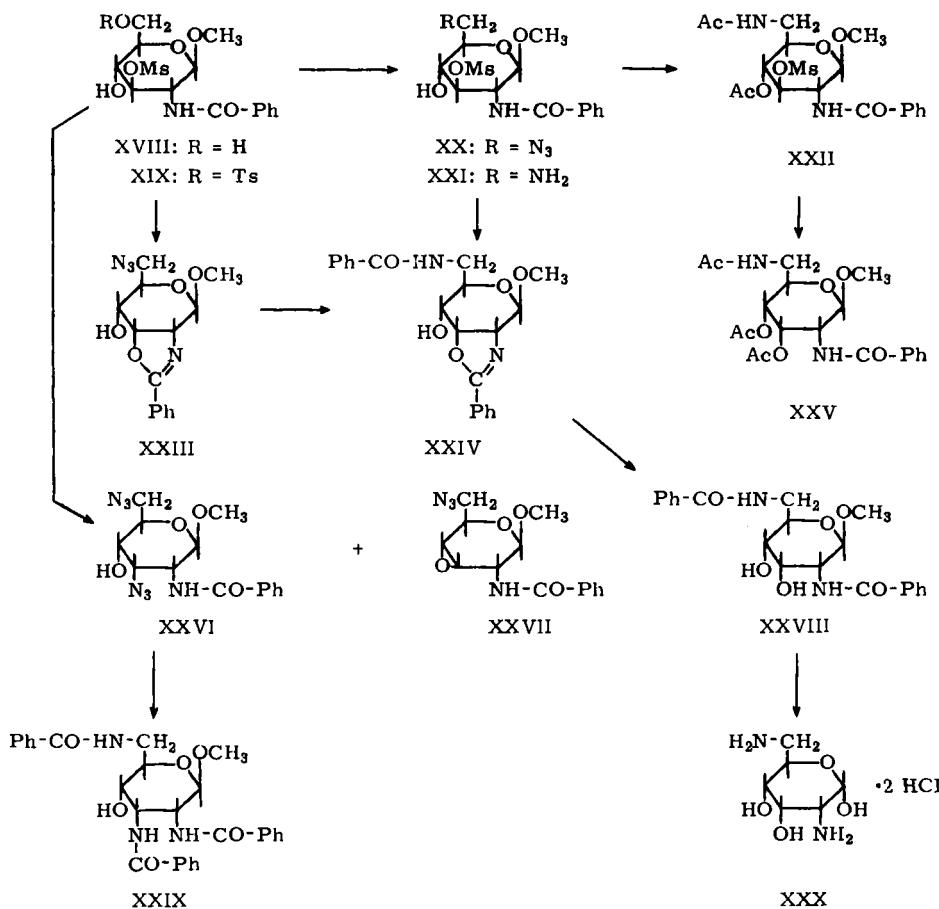
Selektive Tosylierung von VIII ergab das 6-*O*-Tosylazid IX, dessen katalytische Hydrierung nach dem Dünnschichtchromatogramm ein Gemisch zweier polarer Verbindungen lieferte. Nach Behandlung mit einem Anionenaustauscher war das Hydrierungsprodukt einheitlich, kristallisierte jedoch nicht. Benzoylierung führte das Rohprodukt in guter Ausbeute in ein einheitliches Dibenzoylderivat über, das nach IR-Spektrum und Analyse die erwartete 3.6-Iminoverbindung XIII sein mußte. Der Ringschluß war demnach während der Hydrierung mit Palladium/Kohle erfolgt.

Der beobachtete Ringschluß sollte auch bei umgekehrter Anordnung der Substituenten möglich sein, d. h. eine Aminogruppe am C-6 sollte eine Mesyloxygruppe in *allo*-Konfiguration am C-3 verdrängen können. Wir führten deshalb in V durch selektive Tosylierung zu XIV, Umsetzung zum Azid XV und Reduktion zu XVI eine zweite Aminogruppe ein, konnten jedoch trotz Anwendung verschiedener Bedingungen keinen Ringschluß erzielen. Das bei der Umsetzung von XIV mit Natriumazid als Nebenprodukt erhaltene Diazid XVII kann auch als Hauptprodukt erhalten werden und zur Darstellung der bisher unbekannten 2.3.6-Triamino-2.3.6-tridesoxy- α -glucose dienen.

Theoretisch besteht für den beschriebenen Ringschluß noch ein dritter Weg. Wie wir früher berichtet haben, wird das sich vom α -Glucosamin ableitende Mesylat XVIII bei der Umsetzung mit Alkali unter scheinbarer Erhaltung der Konfiguration am C-3 in ein Derivat des 3.6-Anhydro- α -glucosamins übergeführt⁸⁾. Nach Einführung einer C-6-Aminogruppe in XVIII sollte unter ähnlichen Bedingungen die

⁸⁾ W. MEYER ZU RECKENDORF und W. A. BONNER, Chem. Ber. 95, 996 [1962].

Ausbildung einer Stickstoffbrücke von C-6 nach C-3 erfolgen. Darstellung des erforderlichen Ausgangsmaterials bereitete infolge der Anwesenheit der zur Benzaminogruppe *trans*-ständigen Mesyloxygruppe am C-3 jedoch schon erhebliche Schwierigkeiten. Umsetzung des in guter Ausbeute durch selektive Tosylierung von XVIII erhaltenen XIX mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid ließ eine ganze Reihe von Reaktionsprodukten entstehen, da die Reaktion nicht auf der Stufe des nur in minimaler Ausbeute isolierten 6-Azides XX stehenblieb. Nach chromatographischer



Trennung des Gemisches erhielten wir größere Mengen des 6-Azido-oxazolins XXIII, des Diazids XXVI und kleinere Mengen des Epoxyds XXVII sowie des bis jetzt nicht rein erhaltenen 6-Tosyl-oxazolins. Die Nebenprodukte XXIII und XXVI wurden für weitere, unten beschriebene Reaktionen verwandt. Einen größeren Anteil an XX konnten wir bei der Umsetzung von XIX mit Natriumazid in wäßrigem Aceton isolieren, in dem die Reaktionsfähigkeit des sekundären Mesylats anscheinend geringer ist. Katalytische Hydrierung führte zum Amin XXI, mit dem der Ringschluß zu XIII jedoch ebenfalls nicht gelang. Umsetzung mit Natriummethylat in Methanol ergab

ein komplexes Gemisch, aus dem mit Hilfe präparativer Dünnschichtchromatographie nach Acetylierung ein unbeständiges und nicht näher charakterisiertes Epoxyd, wahrscheinlich analog XXVII, isoliert wurde. Erhitzen mit Natriumacetat in Äthanol ergab nach Benzoylierung und präparativer Dünnschichtchromatographie das auch aus XXIII durch Hydrierung und Benzoylierung erhältliche Oxazolin XXIV. Die Reaktion blieb demnach auf der ersten Stufe stehen. Umsetzung des Acetylberivates XXII mit Natriummethylat in Methanol und nachfolgende Acetylierung ergab das wahrscheinlich am C-3 epimerisierte Produkt XXV von unbewiesener Konfiguration. In höher siedenden Lösungsmitteln (Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid) beobachteten wir nur die Bildung komplexer Gemische.

Die beschriebenen, fehlgeschlagenen Versuche eines transannularen Ringschlusses innerhalb eines Pyranosidringes sind ein weiteres Beispiel für die geringe Reaktivität sekundärer Sulfonyloxygruppen in Kohlenhydraten. Die Nucleophilie der Aminogruppe am C-6 reicht weder aus, die Mesyloxygruppe in XVI direkt zu verdrängen noch das als Zwischenprodukt angenommene Oxazolin (XXIV, jedoch mit unsubstituierter Aminogruppe am C-6) zu öffnen. Die von uns gefundene, unter bestimmten Bedingungen große Reaktionsbereitschaft einer Mesyloxygruppe in Nachbarstellung zu einer Amidfunktion wie auch ähnliche Ergebnisse bei der Umsetzung von Derivaten der 4-*O*-Mesyl-*D*-glucose⁹⁾ können noch nicht verallgemeinert werden.

Das als Nebenprodukt in größerer Menge erhaltene Oxazolin XXIII wurde in XXIV übergeführt und der Oxazolinring nach bekanntem Verfahren⁶⁾ zu XXVIII geöffnet. Hydrolyse mit Salzsäure ergab das bisher unbekannte 2,6-Diamino-2,6-dideoxy-*D*-allose-dihydrochlorid (XXX) in kristalliner und stark abwärts mutarotierender Form. Es wurde zur Charakterisierung in sein ebenfalls kristallisiertes *N,N'*-Diacetyl-Derivat übergeführt.

Hydrierung und Benzoylierung des Diazids XXVI ergab das 2,3,6-Tris-benzamino-2,3,6-tridesoxy-methyl-*β*-*D*-alloyranosid (XXIX), das nach Hydrolyse mit Salzsäure den freien Triaminozucker als amorphes, hygroskopisches Pulver lieferte.

Diese Arbeit wurde durch die NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, US PUBLIC HEALTH SERVICE, Grant Nr. GM 10 541-01, finanziell unterstützt. Herrn Prof. W. A. BONNER danke ich für großzügige Förderung und Frau E. BUCHWALD für ihre zuverlässige und fleißige Mitarbeit. Die Analysen wurden von Herrn E. MEIER ausgeführt, die Drehwerte von Frau D. AGUILAR bestimmt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte wurden in Kapillaren mit einem Thomas-Hoover-Gerät bestimmt und sind unkorrigiert. Analytische Dünnschichtchromatographie wurde ausgeführt, wie früher beschrieben⁵⁾. Zur präparativen Dünnschichtchromatographie benutzten wir Silicagel HF₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt) auf 20 × 20-cm-Platten. Die Schichten wurden in einer Dicke von ca. 1.8 mm hergestellt durch Verteilen des mit Wasser angerührten Silicagels mittels eines Glasstabes (der mit Abstandhaltern versehen war), über Nacht bei Raumtemperatur, anschließend 3 Std. bei 130° getrocknet und vor Benutzung mindestens einen Tag über Calciumchlorid aufbewahrt. Nach der Entwicklung wurden die Substanzbänder im kurzwel-

⁹⁾ J. HILL, L. HOUGH und A. C. RICHARDSON, Proc. chem. Soc. [London] 1963, 314.

ligen UV durch Fluoreszenzlösung erkannt und, wenn nicht anders angegeben, mit 10% Methanol enthaltendem Chloroform eluiert. Analytische und präparative Dünnschichtchromatographie freier Zucker wurde ausgeführt, wie früher beschrieben⁴⁾. — Petroläther bedeutet eine Kohlenwasserstoff-Fraktion vom Siedebereich 30—60°.

3-Azido-2-benzamino-4,6-benzyliden-2,3-didesoxy-methyl-*D*-allopyranosid (II): 10 g *Mesylat I*⁸⁾ und 20 g *Natriumazid* werden in 200 ccm Dimethylsulfoxid 16 Stdn. unter Röhren auf 100° erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wird in Wasser eingerührt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet (Ausb. 8 g). Die Lösung dieses Rohprodukts in Äther wird filtriert, zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Äthylacetat/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 3.8 g, nach Aufarbeiten der Mutterlauge. Das gleichzeitig entstandene Oxazolin III kann am einfachsten als Hydrochlorid isoliert werden, indem man die vereinigten Mutterlauen eindampft, den Rückstand in absol. Äther löst und mit methanol. Salzsäure versetzt. Die Reinheit des *Azids II* wurde dünnschichtchromatographisch auf Silicagel im System Äthylacetat/Petroläther (1:1) geprüft. Schmp. 189—190°; $[\alpha]_D^{25}:$ —66.3° ($c = 1.04$; Chlf.).

$C_{11}H_{22}N_4O_5$ (410.4) Ber. C 61.45 H 5.40 N 13.65 Gef. C 61.66 H 5.37 N 13.31

2,3-Diamino-1,3-didesoxy-*D*-allose-dihydrochlorid (VI): Das *Azid II* (1 g) wird in 80 ccm und 11 ccm methanol. Salzsäure (1-proz.) suspendiert und unter Zusatz von 0.5 g 10-proz. Methanol Palladium/Kohle 2 Stdn. hydriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand 1.5 Stdn. mit 70 ccm 5*n* HCl unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Extraktion mit Äther und Behandeln mit Kohle wird die Lösung i. Vak. zur Trockne verdampft, zuletzt unter Zufügen von absol. Äthanol. Man erhält so das Produkt als hellbraunes, äußerst hygrokopisches Pulver. Da es nicht kristallisiert, ist eine Abtrennung von Nebenprodukten nur auf chromatographischem Wege möglich. Nach einmaliger präparativer Dünnschichtchromatographie an Cellulose im System tert.-Butylalkohol/Eisessig/Wasser (2:2:1) ist das Produkt chromatographisch einheitlich (geprüft im Fischer-Nebel-Gemisch¹⁰⁾ und im angegebenen System) und stellt ein farbloses, hygrokopisches Pulver dar, das nicht genau analysiert werden konnte. $[\alpha]_D^{25}:$ +50.0° ($c = 1.2$; Wasser)¹¹⁾.

2,3-Bis-acetamino-2,3-didesoxy-*D*-allit: 600 mg reines VI werden in 25 ccm Wasser mit 35 ccm Amberlite IRA 400 (CO_3^{2-}) versetzt, unter Röhren auf 0° abgekühlt, 500 mg Acetanhydrid zugefügt und 2 Stdn. bei 0° gerührt. Die Lösung wird über 10 ccm Amberlite IR 120 (H^+) gegeben und liefert nach dem Eindampfen i. Vak. 550 mg rohe 2,3-Bis-acetamino-2,3-didesoxy-*D*-allose¹²⁾. Das Rohprodukt wird in 10 ccm Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit ca. 150 mg *Natriumborhydrid* 2 Stdn. gerührt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wird über Amberlite MB 3 entionisiert, die Lösung eingedampft, Reste Borsäure durch Eindampfen mit Methanol entfernt und der kristalline Rückstand aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert. Ausb. 290 mg (46%); Schmp. 176—177°; $[\alpha]_D^{20}:$ —41.1° ($c = 0.56$; Wasser).

$C_{10}H_{20}N_2O_6$ (264.3) Ber. C 45.44 H 7.63 N 10.60 Gef. C 45.61 H 7.49 N 10.35

2,3-Bis-[2,4-dinitro-anilino]-2,3-didesoxy-*D*-allose: 260 mg reines VI werden in 20 ccm 80-proz. Äthanol mit 800 mg Natriumhydrogencarbonat und 400 mg 2,4-Dinitro-fluorbenzol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Von den Salzen wird abfiltriert, eingedampft, getrocknet, mit Aceton aufgenommen und die Acetonlösung der präparativen Dünnschichtchromatographie auf Silicagel im System Chloroform/15% Methanol unterworfen. Die mit Aceton eluierte, dünnschichtchromatographisch einheitliche Substanz kristallisiert aus

¹⁰⁾ F. G. FISCHER und H. J. NEBEL, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 302, 10 [1955].

¹¹⁾ Auf die Angabe von *R*_f-Werten verzichten wir in der Dünnschichtchromatographie.

¹²⁾ Aus mehreren dieser Ansätze erhielten wir mit Äthanol/Äther geringe Mengen bislang noch nicht identifizierten, kristallinen Materials (Schmp. 175—176°, Zers.).

Methanol/Chloroform mit 2 Moll. Kristallwasser. Schmp. 137° (Sintern); Ausb. 190 mg (36%); $[\alpha]_D^{25}:$ -225.5° ($c = 0.51$; Methanol).

$C_{18}H_{18}N_6O_{12} \cdot 2 H_2O$ (546.4) Ber. C 39.80 H 4.05 N 15.38 Gef. C 39.71 H 3.64 N 15.05

2-Benzamino-3-O-mesyl-2-desoxy-methyl- β -D-allopyranosid (V): 8 g *Mesylat IV⁵* werden in 300 ccm 80-proz. Essigsäure 30 Min. auf 85° erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft, mehrfach mit Wasser, dann mit absolutem Äthanol abgedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert (Ausb. 5.0 g). Die eingedampfte Mutterlauge ergibt bei präparativer Dünnschichtchromatographie auf Silicagelplatten im System Chloroform/10% Methanol folgende, nach steigenden R_F -Werten angeführte 3 Fraktionen: 1) 0.9 g Hauptprodukt V. 2) 110 mg eines Nebenproduktes. 3) 30 mg Ausgangsmaterial. Gesamtausb. an V demnach 5.9 g (91%). Schmp. 155–156° (Zers.); $[\alpha]_D^{25}:$ -23.9° ($c = 1.05$; Dimethylsulfoxid, DMSO).

$C_{15}H_{21}NO_8S$ (375.4) Ber. C 48.05 H 5.64 N 3.73 S 8.55
Gef. C 47.43 H 5.70 N 3.61 S 8.53

Bei dem Nebenprodukt aus Frakt. 2 handelt es sich um ein Monoacetat. Schmp. 165–166° (Zers.); $[\alpha]_D^{25}:$ -23.2° ($c = 0.99$; DMSO).

$C_{17}H_{23}NO_9S$ (417.4) Ber. C 49.05 H 5.56 N 3.36 S 7.70
Gef. C 49.35 H 5.70 N 3.56 S 7.74

Wird die Entbenzylidierung 1 Stde. bei 100° ausgeführt, so erhält man größere Mengen eines neuen Nebenproduktes, dessen Analyse ungefähr der des Hauptproduktes entspricht. Über seine Konstitution ist bis jetzt nichts bekannt.

3-Azido-2-benzamino-2,3-didesoxy-methyl- β -D-glucopyranosid (VIII)

a) 4 g V werden mit 4 g *Natriumazid* in 280 ccm 20% Wasser enthaltendem Aceton 4 Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit ist das Ausgangsmaterial fast verbraucht (Dünnschichtchromatographie auf Silicagel, Chloroform/10% Methanol). Die Lösung wird über 300 ccm Amberlite MB 3 in Methanol gegeben, mit Methanol nachgewaschen, eingedampft und der Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert. Ausb. 2.65 g (91%); Schmp. 225–226° (Zers.); $[\alpha]_D^{25}:$ -10.0° ($c = 1.0$; DMSO).

$C_{14}H_{18}N_4O_5$ (322.3) Ber. C 52.17 H 5.63 N 17.38 Gef. C 52.30 H 5.80 N 17.46

b) 2.5 g *Benzalazid VII⁵* werden in 100 ccm 80-proz. Essigsäure 30 Min. auf 95° erhitzt und ergeben nach Aufarbeitung wie bei V nach Umkristallisation aus Äthanol 1.7 g (87%) VIII, identisch mit dem nach a) dargestellten Präparat.

2,3-Diamino-2,3-didesoxy- α -D-glucose-dihydrochlorid (XII): 1.3 g VIII werden in 80 ccm Methanol unter Zusatz von 1 g 10-proz. Palladium/Kohle 45 Min. hydriert. Vom Katalysator wird abfiltriert, mit Methanol. Salzsäure angesäuert, eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 1.3 g. 800 mg dieses Präparates werden in 50 ccm verd. Salzsäure (1:1) 1.5 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird mit Äther extrahiert, i. Vak. eingedampft, Salzsäure durch Kdestillation mit Wasser entfernt, mehrfach mit absolutem Äthanol nachgedampft und der kristalline Rückstand aus wenig Wasser mit absolutem Äthanol kristallisiert. Ausb. 520 mg (86%); dünnschichtchromatographisch rein (Cellulose, tert. Butylalkohol/Essigsäure/Wasser 2:2:1, Ninhydrin); Schmp. 196° (Zers.); $[\alpha]_D^{25}:$ $+112.0^\circ \rightarrow +103.6^\circ$ ($c = 0.97$; Wasser).

$C_6H_{14}N_2O_4 \cdot 2 HCl$ (251.1) Ber. C 28.70 H 6.42 N 11.16 Gef. C 28.26 H 6.20 N 11.03

N,N'-Diacetyl derivat von XII: Zur Lösung von 500 mg XII in 30 ccm Wasser gibt man 30 ccm Amberlite IRA 400 (CO_3^{2-}), kühlt auf 0° und versetzt unter Röhren mit 450 mg *Acetanhydrid*. Nach 2 stdg. Röhren bei 0° wird über 10 ccm Amberlite IR 120 (H^+) gegeben, mit

Wasser nachgewaschen, die Lösung i. Vak. eingedampft, mit absol. Äthanol nachgedampft und der Rückstand aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert. Ausb. 380 mg (73%); Schmp. 249–250° (Zers.); $[\alpha]_D^{26}$: –50.0° → –96.0° (c = 1; Wasser).

$C_{10}H_{18}N_2O_6$ (262.3) Ber. C 45.79 H 6.92 N 10.68 Gef. C 45.83 H 6.85 N 10.78

3-Azido-2-benzamino-6-O-tosyl-2,3-didesoxy-methyl-β-D-glucopyranosid (IX): 320 mg *VIII* in 2 ccm Pyridin werden unter Eiskühlung mit 230 mg *Toluolsulfochlorid* in 2 ccm Chloroform versetzt. Nach 1 stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird Wasser zugegeben und das Produkt mit Chloroform extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisation aus Äthylacetat/Petroläther erhält man 350 mg (72%) dünnsschichtchromatographisch reines Produkt (Silicagel, Chloroform/2% Methanol); Schmp. 151–152° (Zers.); $[\alpha]_D^{26}$: +6.0° (c = 1; DMSO).

$C_{21}H_{24}N_4O_7S$ (476.5) Ber. C 52.90 H 5.08 N 11.74 S 6.73

Gef. C 53.03 H 5.27 N 11.92 S 6.81

2-Benzamino-3,6-benzimino-2,3,6-tridesoxy-methyl-β-D-glucopyranosid (XIII): 1.4 g *IX* werden mit 0.7 g 10-proz. Palladium/Kohle in 100 ccm Methanol 45 Min. hydriert. Die vom Katalysator filtrierte Lösung enthält nach dem Dünnschichtchromatogramm (Silicagel, Chloroform/10% Methanol) 2 Komponenten, von denen die eine nach Zusatz von Amberlite IRA 400 (OH^-) oder Natriumacetat verschwindet. Das zum Sirup eingedampfte Rohgemisch wird in 10 ccm Pyridin gelöst und mit 1.5 g *Benzoylchlorid* eine Stde. bei Raumtemperatur benzoyliert. Das Produkt wird wie üblich mit Chloroform extrahiert und der erhaltene Sirup in 80 ccm absol. Methanol und 20 ccm 0.1*n* methanol. Natriummethylat aufgenommen. Nach 30 Min. bei Raumtemperatur wird mit Amberlite MB 3 entionisiert und zum Sirup eingedampft. Das Produkt kristallisiert aus Äthanol/Äther/Petroläther in dünnsschichtchromatographisch einheitlicher Form (Silicagel, Chloroform/3% Methanol). Ausb. 0.7 g. Durch präparative Dünnschichtchromatographie an Silicagel im gleichen System lässt sich der Mutterlaugenrückstand in 2 Fraktionen auftrennen. Die langsamer wandernde Frakt. 1 ergibt 110 mg Produkt XIII (Gesamtausb. 810 mg, 72%), Schmp. 186–187°; $[\alpha]_D^{28}$: –3.4° (c = 1.18; DMSO). Frakt. 2 besteht aus 90 mg Tosylat IX.

$C_{21}H_{22}N_2O_5$ (382.4) Ber. C 65.95 H 5.80 N 7.33 Gef. C 65.98 H 5.91 N 7.10

2-Benzamino-3-O-mesyl-6-O-tosyl-2-desoxy-methyl-β-D-allopyranosid (XIV): 1.5 g *V* werden in 4 ccm Pyridin mit 1.2 g *Toluolsulfochlorid* in 4 ccm Chloroform selektiv tosyliert, wie für *IX* beschrieben. Nach Umkristallisation aus Äthanol/Äther/Petroläther erhält man 1.4 g (66%) Produkt. Schmp. 120–121°; $[\alpha]_D^{27}$: –15.6° (c = 1.03; DMSO).

$C_{22}H_{27}NO_1O_1S_2$ (529.6) Ber. C 49.90 H 5.14 N 2.64 S 12.09

Gef. C 49.90 H 5.26 N 2.66 S 11.88

6-Azido-2-benzamino-3-O-mesyl-2,6-didesoxy-methyl-β-D-allopyranosid (XV): 2 g *XIV* werden mit 2 g *Natriumazid* in 70 ccm 80-proz. wäsr. Aceton 3 Tage unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird weitgehend verdampft, Wasser zugegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt. Präparative Dünnschichtchromatographie des Chloroformrückstandes an Silicagel in Chloroform/2% Methanol ergibt 2 Fraktionen. Die untere besteht aus 280 mg (21%) *XV* (nach Umkristallisieren aus Äthanol). Schmp. 170° (Zers.); $[\alpha]_D^{27}$: –78.0° (c = 0.5; DMSO).

$C_{15}H_{20}N_4O_7S$ (400.4) Ber. C 45.00 H 5.01 N 14.01 S 8.02

Gef. C 45.06 H 5.09 N 13.73 S 8.20

Die obere Zone ergibt nach Umkristallisation aus Äthanol/Äther/Petroläther 410 mg (27%) *3,6-Diazido-2-benzamino-2,3,6-tridesoxy-methyl-β-D-glucopyranosid (XVII)*. Schmp. 197–198° (Zers.); $[\alpha]_D^{27}$: –33.8° (c = 1.0; DMSO).

$C_{14}H_{17}N_7O_4$ (347.3) Ber. C 48.45 H 4.93 N 28.22 Gef. C 48.45 H 5.18 N 28.18

6-Amino-2-benzamino-3-O-mesyl-2,6-didesoxy-methyl- β -D-allopyranosid (XVI): 100 mg XV werden, wie bei XII beschrieben, hydriert und ergeben XVI in quantitat. Ausb. Schmp. 145–146° (Sintern, Zers.); $[\alpha]_D^{25}$: −29.7° (c = 0.51; DMSO).

$C_{15}H_{22}N_2O_7S$ (374.4) Ber. C 48.10 H 5.92 N 7.48 S 8.55
Gef. C 47.74 H 6.05 N 7.25 S 8.57

2-Benzamino-3-O-mesyl-6-O-tosyl-2-desoxy-methyl- β -D-glucopyranosid (XIX): 18 g Mesylat XVIII⁸⁾ werden in 50 ccm Pyridin mit 11.5 g Toluolsulfochlorid in 50 ccm Chloroform selektiv tosyliert, wie für IX beschrieben. Das Produkt kristallisiert aus Äthylacetat und ist sofort dünnssichtchromatographisch rein (Silicagel, Äthylacetat/30% Petroläther). Ausb. 20.2 g (79%); Schmp. 150–151°; $[\alpha]_D^{25}$: +13.8° (c = 1.24; DMSO).

$C_{22}H_{27}NO_{10}S_2$ (529.6) Ber. C 49.90 H 5.14 N 2.64 S 12.09
Gef. C 49.78 H 5.14 N 2.75 S 12.10

Umsetzung von XIX mit Natriumazid

a) In Dimethylsulfoxid: 10 g XIX und 10 g Natriumazid werden in 300 ccm Dimethylsulfoxid 1.5 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in Wasser eingerührt und gründlich mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Der erhaltene Sirup wird in Chloroform aufgenommen, wobei sich manchmal eine geringe Menge XX abscheidet. Chromatographie des Sirups in Benzol an Aluminiumoxyd der Akt.-St. II–III ergibt bei Elution mit Benzol und Benzol/10% Äthylacetat in den ersten Fraktionen reines 6'-Azido-1'-methyl-6'-desoxy-2-phenyl- β -D-allopyran-2',3'-:4,5'-d2-oxazolin (XXIII). Schmp. 101–102°; $[\alpha]_D^{25}$: −50.2° (c = 1.04; Chlf.).

$C_{14}H_{16}N_4O_4$ (304.3) Ber. C 55.25 H 5.30 N 18.41 Gef. C 55.64 H 5.59 N 18.28

Elution mit Äthylacetat und Äthylacetat/Methanol ergibt nach Rechromatographie und Umkristallisation aus Benzol reines 3,6-Diazido-2-benzamino-2,3,6-tridesoxy-methyl- β -D-allopyranosid (XXVI). Schmp. 185–186°; $[\alpha]_D^{25}$: −37.9° (c = 1.06; DMSO).

$C_{14}H_{17}N_7O_4$ (347.3) Ber. C 48.45 H 4.93 N 28.22 Gef. C 48.39 H 4.91 N 28.13

Aus den letzten Fraktionen erhält man durch Umkristallisieren aus Äthylacetat/Petroläther eine geringe Menge 6-Azido-2-benzamino-3,4-anhydro-2,6-didesoxy-methyl- β -D-allopyranosid (XVII). Schmp. 162–163°; $[\alpha]_D^{25}$: −127.6° (c = 0.53; DMSO).

$C_{14}H_{16}N_4O_4$ (304.3) Ber. C 55.25 H 5.30 N 18.41 Gef. C 55.62 H 5.59 N 18.70

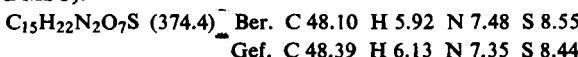
Die Angabe von Ausbeuten ist wegen der vielfachen Trennungen nicht mehr sinnvoll. Die Reinheit sämtlicher Produkte wurde dünnssichtchromatographisch auf Silicagel in Äthylacetat/20% Petroläther geprüft.

b) In Aceton: 10 g XIX und 10 g Natriumazid werden in 350 ccm 80-proz. währ. Aceton 30 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Aceton wird i. Vak. verdampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand wird in Benzol aufgenommen und bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das 6-Azido-2-benzamino-3-O-mesyl-2,6-didesoxy-methyl- β -D-glucopyranosid (XX) kristallisiert fast rein aus und wird aus Chloroform umkristallisiert. Ausb. 1.9 g (25%); Schmp. 162–163°; $[\alpha]_D^{25}$: −13.5° (c = 1.04; DMSO).

$C_{15}H_{20}N_4O_7S$ (400.4) Ber. C 45.00 H 5.01 N 14.01 S 8.02
Gef. C 44.94 H 4.98 N 13.96 S 7.88

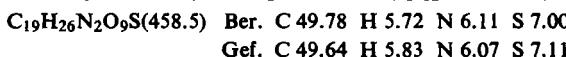
6-Amino-2-benzamino-3-O-mesyl-2,6-didesoxy-methyl- β -D-glucopyranosid (XXI): 8 g XX werden in 300 ccm Methanol unter Zusatz von 2 g 10-proz. Palladium/Kohle 45 Min. hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wird eingedampft und der Sirup mit wenig Äthanol und viel Propanol-(2) versetzt, wobei Kristallisation einsetzt. Das Produkt ist bereits dünnssichtchromatographisch rein (Silicagel, Chloroform/Methanol 1:1). Aus der Mutter-

lauge erhält man ein weniger reines Produkt. Ausb. 6.4 g (75%); Schmp. 147–148°; $[\alpha]_D^{27}$: +1° (c = 1.07; DMSO).

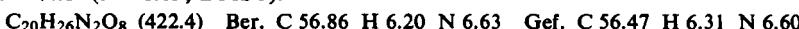


Umsetzung von XXI mit Alkali in Methanol oder Natriumacetat in Dimethylformamid ergibt kein identifizierbares Produkt.

Das *Triacetat XXII* von XXI erhält man durch Acetylierung mit *Acetanhydrid* in Pyridin und Umkristallisation aus Äthanol mit 82% Ausb. Dünnschichtchromatographisch rein (Silicagel, Chloroform/5% Methanol). Schmp. 193–194°; $[\alpha]_D^{27}$: +19.0° (c = 1.01; DMSO).

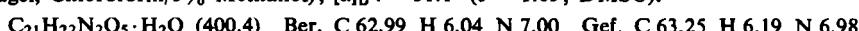


6-Acetamino-2-benzamino-3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy-methyl- β -D-allopyranosid (XXV): 200 mg XXII werden in 20 ccm 0.1 n methanol. Natriummethylatlösung über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die Lösung wird mit CO_2 neutralisiert, eingedampft und der Rückstand mit *Acetanhydrid* in Pyridin acetyliert. Der Rohsirup wird der präparativen Dünnschichtchromatographie auf Silicagel in Chloroform/5% Methanol unterworfen und die Hauptkomponente eluiert. Das Rohprodukt kristallisiert aus Äthanol/Äther/Petroläther und kann nach IR-Spektrum und Analyse kein Ringschlußprodukt sein. Schmp. 187–188°; $[\alpha]_D^{27}$: -44.1° (c = 1.03; DMSO).



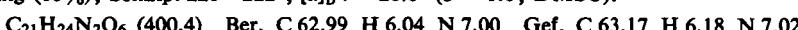
6'-Benzamino-1'-methyl-6'-desoxy-2-phenyl- β -D-allopyrano-[2'.3':4.5]-Δ²-oxazolin (XXIV)

a) Aus XXIII: 2 g *Oxazolin XXIII* werden in 150 ccm Methanol unter Zusatz von 0.8 g 10-proz. Palladium/Kohle 30 Min. hydriert. Der erhaltene Sirup wird in 10 ccm Pyridin gelöst, 1.0 g *Benzoylchlorid* zugegeben und 30 Min. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach üblicher Chloroformextraktion erhält man einen Sirup, den man in 50 ccm absol. Methanol und 15 ccm 0.1 n methanol. Natriummethylat wiederum 30 Min. bei Raumtemperatur stehen läßt. Nach Entionisierung mit Amberlite MB 3 wird die Lösung i. Vak. verdampft und der Rückstand aus Äthanol/Äther/Petroläther kristallin erhalten (mit 1 Mol. Kristallwasser). Ausb. 1.15 g (46%); Schmp. 109–110°; dünnschichtchromatographisch rein (Silicagel, Chloroform/5% Methanol); $[\alpha]_D^{27}$: -31.1° (c = 1.03; DMSO).



b) Aus XXI: 100 mg XXI werden mit 50 mg wasserfreiem *Natriumacetat* in 10 ccm absol. Äthanol über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Dünnschichtchromatographische Untersuchung (Silicagel, Chloroform/Methanol 1 : 1) zeigt, daß alles Ausgangsmaterial verbraucht ist. Die Lösung wird zur Trockne verdampft, der Rückstand mit 50 mg *Benzoylchlorid* in 0.5 ccm Pyridin 30 Min. bei Raumtemperatur benzoyliert und durch Chloroformextraktion aufgearbeitet. Der Chloroformrückstand wird, wie unter a), O-entbenzoyliert und ergibt nach präparativer Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Chloroform/5% Methanol) kristallines XXIV als Hauptkomponente, identisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt.

2,6-Bis-benzamino-2,6-didesoxy-methyl- β -D-allopyranosid (XXVIII): 500 mg *Oxazolin XXIV* löst man in wenig Methanol heiß, gibt ungefähr 80 ccm Äther zu und säuert mit verd. methanolischer Salzsäure an. Das ausgefallene Hydrochlorid (500 mg) wird in 20 ccm Äthanol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, die Lösung eingedampft und mit 0.4 g *Benzoylchlorid* in 4 ccm Pyridin 1 Stde. bei Raumtemperatur benzoyliert. Nach Chloroformextraktion wird, wie für XXIV beschrieben, versetzt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 310 mg (60%); Schmp. 221–222°; $[\alpha]_D^{27}$: -28.0° (c = 1.0; DMSO).



Bei zweimaliger *Acetylierung* statt Benzoylierung erhält man das *2.6-Bis-acetamino-2.6-didesoxy-methyl-β-D-allopyranosid* in 41% Ausb. (auf XXIII bezogen). Schmp. 170–171° (aus Methanol/ Äther); $[\alpha]_D^{25}$: –68.0° (c = 1.03; DMSO).

$C_{11}H_{20}N_2O_6 \cdot H_2O$ (294.3) Ber. C 44.90 H 7.54 N 9.51 Gef. C 44.94 H 7.41 N 9.71

2.6-Diamino-2.6-didesoxy-α-D-allose-dihydrochlorid (XXX): 1.85 g XXVIII werden in 100 ccm verd. Salzsäure (1:1) 1.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit Äther extrahiert, eingedampft, durch Kodesillation mit Wasser und anschließend mit absolutem Äthanol von Salzsäure und Wasser befreit und der Rückstand mit absolutem Äthanol zur Kristallisation gebracht. Ausb. 810 mg (70%) dünnenschichtchromatographisch reinen Produktes (Cellulose, tert. Butylalkohol/Essigsäure/Wasser 2:2:1, Ninhhydrin); Schmp. ab 180° (u. Zers.); $[\alpha]_D^{24}$: +118.3° → +39.4° (c = 1.07; Wasser).

$C_6H_{14}N_2O_4 \cdot 2 HCl$ (251.1) Ber. C 28.70 H 6.42 N 11.16 Gef. C 29.04 H 6.40 N 11.33

Das N,N'-Diacetyl derivat von XXX wird dargestellt, wie bei XII beschrieben. Ausb. 61%; Schmp. 150–151°; $[\alpha]_D^{25}$: –112.1° → –71.0° (c = 1.07; Wasser).

$C_{10}H_{18}N_2O_6$ (262.3) Ber. C 45.79 H 6.92 N 10.68 Gef. C 45.48 H 7.24 N 10.62

2.3.6-Tris-benzamino-2.3.6-tridesoxy-methyl-β-D-allopyranosid (XXIX): 1.6 g *Diazid XXVI* werden in 110 ccm Methanol unter Zusatz von 40 ccm 1-proz. methanol. Salzsäure und 0.8 g 10-proz. Palladium/Kohle 30 Min. hydriert. Der aus dem Filtrat erhaltene Sirup wird, wie oben beschrieben, mit *Benzoylchlorid* in Pyridin benzoyliert, entstandenes *O-Benzoyl* mit Natriummethylat verseift und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.7 g (73%); Schmp. 239–240°; $[\alpha]_D^{25}$: –27.7° (c = 0.94; DMSO).

$C_{28}H_{29}N_3O_6 \cdot H_2O$ (521.6) Ber. C 64.48 H 5.99 N 8.06 Gef. C 64.59 H 6.01 N 8.05