

Synthesen biologisch wichtiger Kohlenhydrate, 16¹⁾

Stereoselektive Synthese der 3-Dimethylamino-2,3,6-tridesoxy-*ribo*-hexose (DL-Megosamin)

Ingolf Dyong* und Herbert Bendlin

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 2. Mai 1978

trans-4,5-Epoxy-2,3,6-tridesoxy-DL-*threo*-hex-2-enonsäure-methylester (1) reagiert mit flüssigem Dimethylamin bei -10°C fast quantitativ zu den epimeren 3-Dimethylamino-4,5-epoxy-2,3,6-tridesoxy-DL-*lyxo*-/-*xylo*-hexonsäureestern 8, die in einem Schritt zu den entsprechenden 3-Dimethylamino- γ -lacton-hydrochloriden 10 umgesetzt werden. Von diesen wird das *ribo*-Isomere durch fraktionierende Kristallisation erhalten. Die sehr kritische Reduktion von 10, einem β -Dialkylamino-lacton gelingt glatt, wenn man mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) unter kontrollierten Bedingungen arbeitet. Die Konstitution und Konfiguration der sehr empfindlichen 3-Dimethylamino-2,3,6-tridesoxy-DL-*ribo*-hexopyranose (11) werden durch MS- und $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen an dem wesentlich stabileren 1,4-Di-*O*-acetyl-Derivat 12 bestimmt. L-11 ist als Baustein Megosamin von Macrolid-Antibiotika²⁷⁾ von Interesse. — Die Ausbeute an DL-12 beträgt 29% über alle vier Stufen.

Syntheses of Biologically Important Carbohydrates, 16¹⁾

Stereoselective Synthesis of 3-Dimethylamino-2,3,6-trideoxy-*ribo*-hexose (DL-Megosamine)

Methyl *trans*-4,5-epoxy-2,3,6-trideoxy-DL-*threo*-hex-2-enonate (1) reacts with liquid dimethylamine at -10°C in nearly quantitative yield with formation of the 3-dimethylamino-4,5-epoxy-2,3,6-trideoxy-DL-*lyxo*-/-*xylo*-hexonates 8. Epimeric 8 is transformed in one step into the corresponding 3-dimethylamino- γ -lactone hydrochlorides 10 from which the *ribo*-isomer is obtained by fractional crystallization. The highly critical reduction of 10 which represents a β -dialkylamino-lactone is possible with good success if diisobutylaluminium hydride (DIBAH) is used under controlled conditions. The 3-dimethylamino-2,3,6-trideoxy-DL-*ribo*-hexopyranose (11) is very instable. Its configuration is established by the MS- and $^1\text{H-NMR}$ -spectra of the much more stable 1,4-di-*O*-acetyl derivative 12. L-11 (megosamine) is known as one of the sugar components of the megalomicin antibiotics²⁷⁾. — This four step synthesis of DL-12 gives a total yield of 29%.

Die Chemie der 3-Amino-2,3,6-tridesoxyhexosen gehört seit mehreren Jahren zu den Schwerpunkten der Antibiotikaforschung²⁾ und hat inzwischen zu wichtigen Erkenntnissen über Struktur-Wirkungsbeziehungen bei Anthracyclin-Antibiotika mit cytostatischen Eigenschaften geführt^{3,4)}.

Auch die *N*-Dimethyl-Derivate solcher Kohlenhydrate wurden als Glycone in Anthracyclin-⁵⁻⁷⁾ und Macrolid-Antibiotika gefunden⁸⁻¹⁰⁾ und es ist zu erwarten, daß sie

ähnliche Bedeutung als biologisch aktive Spezies besitzen wie die eingangs erwähnten Aminosucker.

Überraschenderweise wurde die Synthetik dieser Dimethylaminosucker nur wenig bearbeitet. U. W. haben nur Baer und Georges¹¹⁾ eine Synthese des Angolosamins, der 3-Dimethylamino-2,3,6-tridesoxy-D-arabino-hexopyranose aus Angolomycin¹²⁾ bzw. aus dem damit identischen Shincomycin¹³⁾ durchgeführt.

Schlüssolverbindung war hierbei das durch Nitromethan-Cyclisierung erhältliche Methyl-3,6-didesoxy-3-nitro- α -D-glucopyranosid, das über sein 2-O-Mesyl-Derivat zum Methyl-2,3,6-tridesoxy-3-nitro- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid umgesetzt wurde. Hydrierung der Doppelbindung und Reduktion der Nitrogruppe führten zum D-Acosamin, dessen Aminogruppe nach Eschweiler-Clarke methyliert wurde.

Aus unseren Erfahrungen bei einer Synthese des L-Acosamins (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-L-arabino-hexose)²⁾ und aus den Beobachtungen über das Verhalten von Ald-2-enonsäure-Derivaten gegenüber Ammoniak¹⁴⁾ und Amin¹⁵⁾ ergab sich die Möglichkeit, über die nucleophile β -Addition von Dimethylamin an *trans*-4,5-Epoxy-2,3,6-tridesoxy-threo- (1)^{2, 16)} oder an den daraus leicht darstellbaren *trans*-4,5-O-Isopropyliden-2,3,6-tridesoxy-erythro-hex-2-enonsäure-methylester (2)¹⁵⁾ zu den ribo- und arabino-konfigurierten 3-Dimethylaminosuckern vom Typ der Titelverbindung zu kommen. Durch dieses Syntheseprinzip würde sich die nachträgliche N-Methylierung mit Formaldehyd/Ameisensäure (Eschweiler-Clarke-Reaktion) erübrigen, die häufig nur mit mäßigen Ausbeuten verläuft.

Während unsere Synthesen basischer Zucker vom 2,3-Didesoxy-Typ mit freier Aminogruppe an C-3^{2, 14)} kaum präparative sondern vorwiegend stereo- und regiochemische Fragen aufwarfen, ist bei den N-Dimethyl-Analogen mit vorhersehbaren Reaktivitätsproblemen zu rechnen: bei den 3-Dimethylamino-2,3,6-tridesoxyzuckern handelt es sich um maskierte β -Amino-aldehyde vom Mannich-Typ, die häufig unter alkalischen Bedingungen Amin abgespalten und in konjugiert ungesättigte Systeme übergehen¹⁷⁾. Schon Brockmann, Spohler und Waehnel¹⁸⁾ haben bei der Strukturaufklärung des Rhodosamins (3-Dimethylamino-2,3,6-tridesoxy-L-lyxo-hexose) auf die hohe Empfindlichkeit dieses Zuckers gegen verdünntes Bariumhydroxid hingewiesen. — Da bei der geplanten Synthese ähnliche β -Dimethylamino-Carbonylvorstufen, der Ester 3 oder das Lacton 10 mit Diisobutylaluminiumhydrid reduziert werden sollen, ist die Gefahr von β -Eliminierungen besonders bei der Aufarbeitung der Reduktionsansätze nicht auszuschließen. Andererseits ist die Dimethylaminogruppe ein starker Protonenacceptor, so daß sauer katalysierte Teilschritte, etwa die Abspaltung des O-Isopropyliden-Restes aus 3 nach Protonierung des Stickstoffs, sehr erschwert sein könnten.

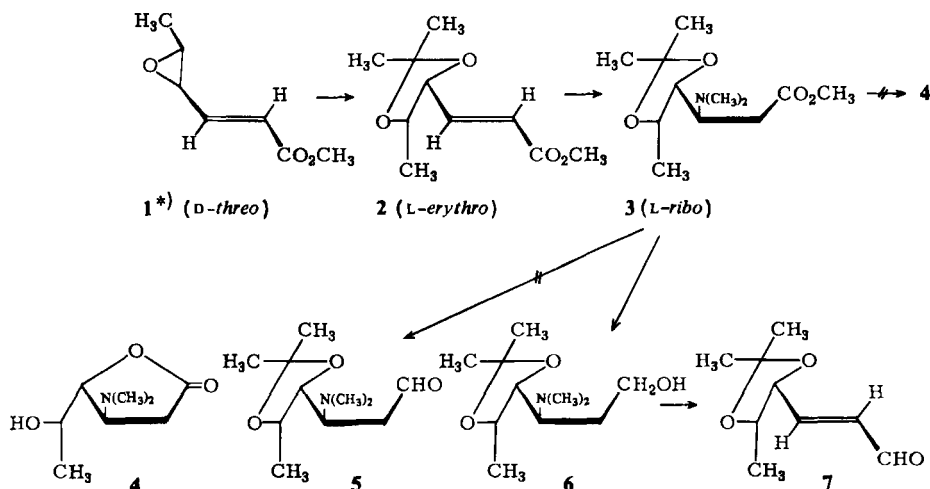
Trotz dieser wahrscheinlichen Schwierigkeiten haben wir für die Darstellung der Titelverbindung die Synthesefolge beibehalten, die sich beim L-Acosamin u. a. darum sehr bewährt hat, weil Bereitstellung und Funktionalisierung der Ausgangsprodukte in größerem Maßstab möglich sind als es häufig der Rückgriff auf ein „chirales Reservoir“ erlaubt, d. h. die Modifizierung von Kohlenhydraten.

Syntheseversuche mit *trans*-4,5-O-Isopropyliden-2,3,6-tridesoxy-DL-erythro-hex-2-enonsäure-methylester (2)

Eine frühere Untersuchung¹⁵⁾ hatte gezeigt, daß der Ester 2 mit flüss. Dimethylamin bei 100°C im Autoklaven mit hoher Ausbeute amidiert und die Doppelbindung unter

Reaktion zu 4,5-*O*-Isopropyliden-2,3,6-tridesoxy-DL-glycero-hex-3-enonsäure-dimethylamid aus der α - in die β -Position umgelagert wird. Diese Isomerisierung läßt sich vollständig vermeiden, wenn man 2 bei -10°C mit flüss. Dimethylamin umsetzt. Hierbei addiert das Nucleophil innerhalb von 12 h an C-3, ohne daß die Estergruppe angegriffen wird.

Aus dem DL-*ribo*-/*arabino*-Gemisch (86%) der 3-Dimethylamino-4,5-*O*-isopropyliden-2,3,6-tridesoxyhexonsäure-methylester (3) im Verhältnis 2:1 wurde eines der Epimeren aus Ether kristallisiert erhalten (Reinheitsprüfung durch Kapillar-GC). Seine Konfiguration ist noch unbekannt.



Durch Behandlung des Gemisches 3 mit Säure steigender Konzentration sollte versucht werden, den Ester zu verseifen, die Isopropylidengruppe abzuspalten und evtl. in einem Schritt zum Gemisch der epimeren Lactone 4 zu gelangen. Als (vermutliche) Folge der stark basischen Dimethylamino-Gruppe war 3 (im Gegensatz zum nicht-*N*-methylierten Analogen²⁾) selbst gegen 4 *N* HCl sehr stabil. Es gelang weder, den Ester zu verseifen noch das Ketal zu spalten. Mit noch stärkerer Säure trat schließlich unkontrollierbare Zersetzung ein.

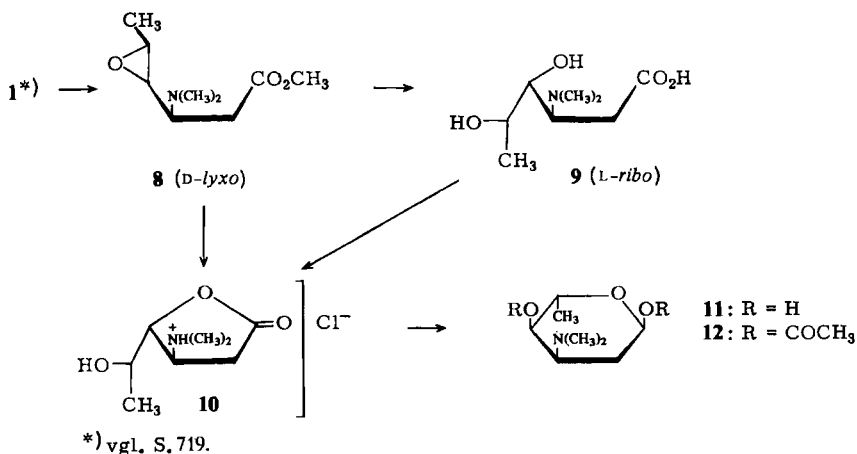
Bei einer von uns beschriebenen Synthese 3-*C*-verzweigter Hexosen aus α -Glucosisosaccharinsäure¹⁹⁾ gelang die Diisobutylaluminiumhydrid-Reduktion von 5,6-Di-*O*-acetyl-3,4-didesoxy-3-*C*-methyl-D-hexonsäure-methylestern zu den entsprechenden Aldehyden mit 83%. Die Reduktion war allerdings mit einer Deacetylierung verbunden und führte sofort zu den Lactolen. Ganz anders verhielten sich die Ester 3: die Reduktion blieb nicht auf der Aldehydstufe 5 stehen sondern führte mit 89% zu den Dimethylamino-tridesoxyhexiten 6. Nach partieller Reoxidation von 6 zu den entsprechenden Aldehyden sollte versucht werden, (evtl. nach Derivatisierung der Dimethylamino-Gruppe zum *N*-Oxid) den *O*-Isopropylidenrest abzuspalten. Verschiedene Oxidationsverfahren, insbesondere das mit Chromtrioxid/Pyridin (*Collins-Reagenz*) verliefen glatt, aber die Reaktion war mit vollständiger Eliminierung von Dimethylamin verbunden. Nach

*) Im Formelschema ist jeweils nur eines der möglichen Enantio- bzw. Epimeren wiedergegeben.

chromatographischer Trennung mit Diisopropylether wurden mit 40% die enantiomeren 4,5-*O*-Isopropyliden-2,3,6-tridesoxy-aldehydo-hex-2-enosen (**7**) erhalten. Deren Doppelbindung ist *trans*-konfiguriert, da 2-H im 100 MHz- ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) ein Doppeldublett bei $\delta = 6.34$ mit $^3J_{2,3} = 15.5$ Hz liefert. Versuche, nach Abspaltung der *O*-Isopropylidengruppe eine Readdition von Dimethylamin an die freie *trans*-Hex-2-enose zu erreichen, führten zu einem schwer trennbaren Substanzgemisch. Hierdurch war die Effektivität dieses Syntheseweges hinfällig geworden.

Synthese von 1,4-Di-*O*-acetyl-3-dimethylamino-2,3,6-tridesoxy- α -DL-ribo-hexose (**12**)

Als leistungsfähiger Reaktionsweg zum 1,4-Diacetyl-Derivat **12** der Titelverbindung **11**, der nur wenige Schritte erfordert, erwies sich die nucleophile β -Addition von Dimethylamin an das 4,5-Epoxy-Derivat **1** von Sorbinsäure-methylester.



Wie schon früher beschrieben²⁾ läßt sich Sorbinsäure-methylester leicht im 10-g-Maßstab mit 40proz. Peressigsäure zum *trans*-4,5-Epoxy-2,3,6-tridesoxy-DL-*threo*-hex-2-enonsäure-methylester (**1**) umsetzen. **1** reagiert wie die *O*-Isopropyliden-Verbindung **2** mit flüss. Dimethylamin bei -10°C zu den β -Dimethylamino-estern **8**, ohne daß der Oxiranring durch das Nucleophil angegriffen wird (92% nach destillativer Reinigung). — Von entscheidender (und plausibler) Bedeutung für diesen Verlauf der Reaktion sind die Estergruppe in **1** und die Verwendung von lösungsmittelfreiem Dimethylamin bei tiefer Temperatur. Mit der freien Säure von **1** und mit 40proz. wäbr. Dimethylamin bei Raumtemperatur ist der Reaktionsverlauf völlig entgegengesetzt: die β -Addition an die Doppelbindung bleibt aus und nur der Oxiranring wird durch das Nucleophil angegriffen. Diese mit 87% verlaufende Reaktionsumkehr war die Basis für eine sehr einfache Synthese des Forosamins, der 4-Dimethylamino-2,3,4,6-tetradesoxy-D-*erythro*-hexopyranose aus dem Macrolid-Antibiotikum Spiramycin^{20, 21)}.

Bei **8** handelt es sich um ein Gemisch von Epimeren im Verhältnis 3.4:1, die nur *lyxo*/*xylo*-konfiguriert sein können. Die Massenspektren (gekoppelte GC/MS) stimmen überein. Basispeak ist jeweils das Fragment mit $m/e = 130$ aus C-1 bis C-3, das durch α -

Spaltung zwischen C-3/C-4 resultiert. Modellbetrachtungen lassen vermuten, daß das Nucleophil aus sterischen Gründen bevorzugt *transoid* zum Oxiranring an C-3 bei gestreckt-planarer Konformation von **1** angreift. Hauptprodukt wäre dann das *lyxo*-Isomere.

Die Ester **8** lassen sich bei 0°C in 2 h mit 2 N NaOH unter Öffnung des Epoxids zum Gemisch der 3-Dimethylamino-2,3,6-tridesoxyhexonsäuren **9** verseifen, die jetzt *ribo*/*arabino*-Konfiguration besitzen müssen. Nach Neutralisation überschüssiger Base mit stark verd. Salzsäure werden die Aminosäuren **9** mit 62% aus Methanol/Ether kristallisiert erhalten ($\nu_{\text{CO}_2} = 1600 \text{ cm}^{-1}$). Behandlung von **9** mit 2 N HCl führt zum kristallisierten Lacton-hydrochlorid **10**. Bequemer ist die direkte Lactonisierung der Ester **8**, deren Lösung nach der alkalischen Verseifung sofort auf etwa pH 1 gebracht wird. Hierdurch gelingt die Gewinnung von **10** mit einer Ausbeute von 75% ($\nu_{\text{Lacton-CO}} = 1760 \text{ cm}^{-1}$). Charakteristisch ist im Massenspektrum von **10** das Fragment mit $m/e = 84$, das durch Verlust der Seitenkette und Eliminierung von Dimethylamin entstanden ist (E_2 -Ion²²⁾).

Schwierigster Schritt, an dem die Gesamtsynthese zunächst zu scheitern schien, ist die Reduktion des Lactons **10** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) zum Endprodukt **11**. Sie gelingt jedoch, wenn man das Hydrochlorid **10** in Tetrahydrofuran suspendiert und bei -30°C vier Äquiv. 20proz. DIBAH in Toluol langsam zugibt. Die schonendste Möglichkeit zur Aufarbeitung ist die Zerstörung überschüssigen Reduktionsmittels mit Natriumsulfat-decahydrat²³⁾ bei -20°C und die schnelle Entfernung von Niederschlägen und Lösungsmitteln bei möglichst niedriger Temperatur.

Der Reduktionsschritt selbst ist unter diesen Bedingungen nicht kritisch und das Lactol **11** entsteht fast quantitativ (Nachweis durch kombinierte GC/MS nach Silylierung von **11** zum 1,4-Bis-*O*-trimethylsilyl-Derivat). In Lösung ist **11** bei tiefer Temperatur beschränkt haltbar. Dagegen zersetzt sich der lösungsmittelfreie Sirup innerhalb weniger Stunden. – Die größten Schwierigkeiten traten bei Versuchen auf, **11** mit verschiedenen Laufmitteln durch präparative Chromatographie an Kieselgel zu reinigen. Alle derartigen Versuche führten zu vollständiger Zersetzung. Wird dagegen **11** unmittelbar nach der Aufarbeitung mit Acetanhydrid/Pyridin (1:2) acetyliert, so läßt sich das 1,4-Di-*O*-acetyl-Derivat **12** nach Chromatographie mit Essigester/Methanol (4:1) als analysenreiner Sirup erhalten (42%).

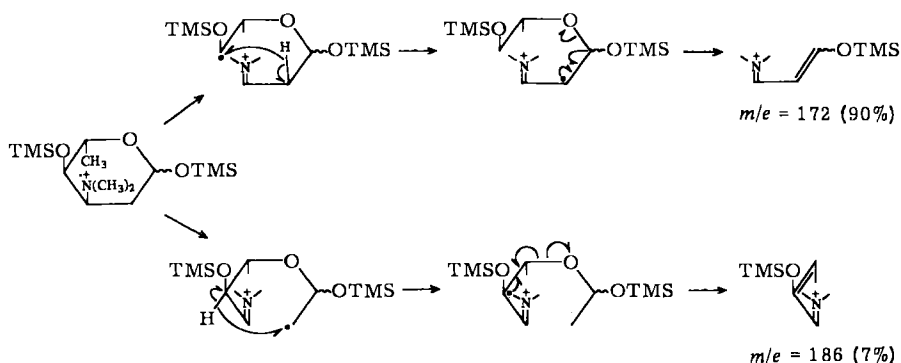
Konstitutions- und Konfigurationsbestimmungen

Obwohl die Konstitution von **11** zwingend aus dem Syntheseweg folgt, seien zur Unterstützung einige charakteristische Fragmentierungen aus dem Zerfallsschema des 1,4-Bis-*O*-trimethylsilyl-Derivats von **11** angegeben.

Besonders typisch sind die beiden Fragmente mit $m/e = 172$ und 186, die aus der Ladunglokalisierung am Stickstoff und daraus folgender α -Spaltung zwischen C-3/C-4 und C-3/C-2 mit nachfolgender H-Umlagerung resultieren. Ähnliche Fragmentierungen hatten wir bereits beim Forosamin, ebenfalls einem Dimethylaminozucker beobachtet²¹⁾. Auffallend ist der große Intensitätsunterschied zwischen diesen beiden Fragmenten, der aber leicht durch eine bessere Stabilisierung des Radikals durch den TMSO-Rest bei Bindungsbruch zwischen C-3 und C-4 zu verstehen ist.

Aus einem Vergleich der ^1H -NMR-Spektren ergibt sich, daß die 1,4-Di-*O*-acetyl-3-dimethylamino-2,3,6-tridesoxy-hexopyranose **12** α -*ribo*-Konfiguration besitzt: in der

Tab. sind die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten der Ringprotonen von **12** (100 MHz) den entsprechenden Literaturwerten von Angolosamin⁸⁾ (100 MHz) und Rhodosamin¹⁸⁾ (60 MHz; alle in CDCl₃) gegenübergestellt.



Tab.: Chemische Verschiebungen (δ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) isomerer 1,4-Di-*O*-acetyl-3-dimethylamino-2,3,6-tridesoxyhexopyranosen

	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H
<p>L-12 (α-L-ribo)</p>	6.34 (dd) $^3J_{1a,2a} = 6$ $^3J_{1a,2e} = 2$	2.1–2.4 (m)	3.1–3.4 (m) $^3J_{3,4} = 5.8$	5.02 (t) $^3J_{4,5} = 5.8$	4.03 (m) $^3J_{5,6} = 6$
<p>Angolosamin⁸⁾ (α-D-arabino)</p>	6.22 (t) $^3J_{1e,2a} = 3$ $^3J_{1e,2e} = 2.5$	—	3.05 (m) $^3J_{3,4} = 9.5$	4.76 (t) $^3J_{4,5} = 9.5$	3.87 (dq) $^3J_{5,6} = 6$
<p>Rhodosamin¹⁸⁾ (α-D-lyxo)</p>	6.33 $^3J_{1e,2a} = 2.3$ $^3J_{1e,2e} = 2.3$	1.8–2.1 $J_{2a,3a} = 10.5$ $J_{2e,3a} = 6$	2.65 $^3J_{3,4} = 2$	5.31 $^3J_{4,5} = 2$	4.06 $^3J_{5,6} = 6.5$

Die α -Anomerie von **12** folgt aus der guten Übereinstimmung in den chemischen Verschiebungen der 1-H-Signale bei allen Konfigurations-Isomeren in der Tab. (Die entsprechenden Signale der β -Anomeren von Angolosamin⁸⁾ und Rhodosamin¹⁸⁾ sind mit $\delta = 5.74$ und 5.77 deutlich zu höherem Feld verschoben.)

Aus der Stereochemie der Synthese von **11** ergibt sich, daß dieses Isomere nur *ribo*- oder *arabino*-konfiguriert sein kann. Bei *arabino*-Konfiguration müßten 3-, 4- und 5-H in der ${}^4C_1(D)$ -Konformation axial orientiert sein und vic. Kopplungen von etwa 10 Hz zeigen. Stattdessen wurden für ${}^3J_{3,4} = {}^3J_{4,5}$ 5.8 Hz gefunden. Diese Werte liegen insbesondere für eine ${}^3J_{e,a}$ -Kopplung mit einem elektronegativen Substituenten (OAc)-*trans*-coplanar zum vicinalen Proton recht hoch²⁴⁾. Umgekehrt ist der Wert für ${}^3J_{1a,2a}$ mit 6 Hz deutlich kleiner als normal. Bei der Interpretation dieser Abweichungen ist größte Vorsicht geboten, zumal der Einfluß der Dimethylaminogruppe schwer abzuschätzen ist. **12** besitzt in der ${}^4C_1(L)$ -Konformation zwei axiale Substituenten (an C-4 und C-5). Eine Torsion des Tetrahydropyran-Ringes, bei der 4-OAc und 5-CH₃ aus der axialen Stellung herausgedrängt werden, würde zu einer Vergrößerung von $\Phi_{4,5}$ ($\approx 60^\circ$) und damit zu einem kleineren Wert für ${}^3J_{4,5}$ führen. Umgekehrt müßte $\Phi_{3,4}$ kleiner werden und ${}^3J_{3,4}$ einen entsprechend größeren Wert annehmen. Wir neigen daher zu der Annahme, daß es sich bei den Kopplungskonstanten im Spektrum von **12** um mittlere Werte eines ${}^4C_1 \rightleftharpoons {}^1C_4$ -Gleichgewichtes handelt, da in der inversen ${}^1C_4(L)$ -Konformation nur die Dimethylaminogruppe an C-3 axial orientiert ist. Auf jeden Fall schließt aber ein Vergleich der NMR-Parameter von **12** und dem 1,4-Di-*O*-acetyl-Derivat des Angolosamins die vom Syntheseweg her mögliche *arabino*-Konfiguration aus.

Damit stellt sich die Frage, warum als Endprodukt nur das *ribo*-Isomere erhalten wurde. Wahrscheinlich wurde auf der Stufe der epimeren 3-Dimethylamino-2,3,6-tridesoxy-DL-*ribo*-/*arabino*-hexonolactone (**10**) nur die *ribo*-Form durch partielle Kristallisation isoliert²⁵⁾. Da diese das Hauptprodukt darstellt, muß das Nucleophil bevorzugt an C-5 des *lyxo*-konfigurierten Epoxids **8** angegriffen haben. Dies ist aus sterischen Gründen plausibel und deckt sich mit unseren Erfahrungen bei einer Synthese der Evermicose (2,6-Didesoxy-3-*C*-methyl-D-*arabino*-hexose)²⁶⁾.

Nach Abschluß dieser Untersuchungen wurde uns eine Arbeit von Lukacs und Malams²⁷⁾ zugänglich, die sich mit der revidierten Konfiguration einer früher unbekannten 3-Dimethylamino-2,3,6-tridesoxyhexose befaßt. Dieser Aminosucker, der glycosidisch mit der tertiären OH-Gruppe an C-6 des Macrolidringes der Megalomycine²⁸⁻³⁰⁾ verknüpft ist, wurde ursprünglich als D-Rhodosamin (D-*lyxo*)³¹⁾ angesehen. Tatsächlich handelt es sich aber um das L-*ribo*-Isomere, das von den Autoren als „L-Megosamin“ bezeichnet wird²⁷⁾. Für die anomeren Methyl-glycoside des L-Megosamins wird die 4C_1 -Konformation angenommen, wobei der Ring des β -Anomeren als Folge sterischer Hinderung durch 1,3-*syn*-diaxiale Substituenten möglicherweise verzerrt ist³²⁾.

Diese Zusammenhänge würden bedeuten, daß die Reaktionsfolge **1** \rightarrow **8** \rightarrow **10** \rightarrow **11** (bzw. **12**) eine leistungsfähige Synthese des DL-Megosamins darstellt, deren Gesamtausbeute (an **12**) 29% beträgt. Da das Racemat der freien Säuren aus den *trans*-4,5-Epoxy-2,3,6-tridesoxy-*threo*-hexenonsäureestern **1** mit L-(-)-²⁾ oder D-(+)-Phenylethylamin²¹⁾ gut zu trennen ist (Ausbeuten bis 90%), dürfte die Synthese von D- oder L-Megosamin bzw. von stabileren Derivaten in präparativem Maßstab keine weiteren Schwierigkeiten bereiten.

Diese Arbeit wurde vom Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Experimenteller Teil

Spektren: IR-Spektrometer 257 (Perkin-Elmer). Kernresonanzspektrometer HA 100 (Varian), TMS als innerer Standard. Massenspektrometer SM-1-B und CH-7 (Varian-MAT), Elektronenstoß: 70 eV (es sind nur diagnostisch wichtige Fragmente angegeben). GC/MS-Kombination 111 (Varian-MAT), Trennungen an 4% OV 17 auf Chromosorb W/AWDMCS, Glassäulen 1.7 m × 2 mm. — Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heizmikroskop. — Chromatographie: a) Gaschromatographie: Carbowax 20 M, Dünnschicht-Glaskapillare 15 m × 0.3 mm; b) Gel-Chromatographie: analytisch: Polygram Sil G-Fertigfolien (Macherey-Nagel), Entwicklung: konz. Schwefelsäure, 120°C; präparativ: Kieselgel 60 < 0.063 (Macherey-Nagel).

3-Dimethylamino-4,5-O-isopropyliden-2,3,6-tridesoxy-DL-ribo-/arabino-hexonsäure-methylester (3): 4.2 g *trans*-4,5-O-Isopropyliden-2,3,6-tridesoxy-DL-erythro-hex-2-enonsäure-methylester (2)¹⁵⁾ werden bei -10°C in 30 ml flüssigem Dimethylamin gelöst. Nach 12 h bei dieser Temp. wird überschüssiges Amin bei 20°C abgedampft. Der sirupöse Rückstand an Epimeren 3 im Verhältnis 2:1 (4.43 g, 86%) wird in 50 ml Ether erwärmt. Beim Abkühlen kristallisiert ein Epimeres. Schmp. 88°C.

IR (KBr): 2820 und 2780 (C—H (Dimethylamin)) und 1745 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): m δ = 4.2–4.0 (4-, 5-H), s 3.66 (Ester-CH₃), m 3.4–3.1 (3-H), s 2.38 (N—CH₃), m 2.6 bis 1.88 (2,2'-H), 2 s 1.45, 1.31 (Isopropyliden-CH₃), d 1.14 (6,6',6''-H). — MS: m/e = 245 (0.3%, M⁺), 172 (5, M—CH₂—CO₂CH₃), 130 (100, Me₂N=CH—CH₂—CO₂CH₃).

C₁₂H₂₃NO₄ (245.3) Ber. C 58.75 H 9.45 N 5.70 Gef. C 59.09 H 9.53 N 5.69

3-Dimethylamino-4,5-O-isopropyliden-2,3,6-tridesoxy-DL-ribo-/arabino-hexit (6): 2.81 g 3 werden bei 0°C in 100 ml absol. Toluol mit 2.2 Äquivv. DIBAH (20proz. in Toluol) versetzt. Nach 1 h wird überschüssiges Reduktionsmittel mit Methanol zerstört. Nach Filtration und gründlichem Waschen mit Ethanol wird i. Vak. bei 20°C eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch mit Diisopropylether/Essigester/Methanol (20:1:3) gereinigt. Farbloser Sirup. Ausb. 2.17 g (89%).

IR (NaCl): 3300 cm⁻¹ (OH). — ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): breites s δ = 5.75 (OH). — MS: m/e = 217 (8%, M⁺), 102 (100, Me₂N=CH—CH₂CH₂OH).

C₁₁H₂₃NO₃ (217.4) Ber. C 60.77 H 10.66 N 6.44 Gef. C 60.60 H 10.59 N 6.43

trans-4,5-O-Isopropyliden-2,3,6-tridesoxy-DL-erythro-aldehydo-hex-2-enose (7): 1.09 g 6, gelöst in 40 ml Methylenchlorid, werden bei 0°C zur Lösung von 3.0 g Chromtrioxid und 4.7 g Pyridin in 75 ml Methylenchlorid gegeben. Es wird 2 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend mehrfach mit Wasser gewaschen und i. Vak. bei 20°C eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch mit Diisopropylether gereinigt. Farbloser Sirup. Ausb. 340 mg (40%).

IR (NaCl): 2720 (Aldehyd-CH), 1685 (C=O) und 1650 cm⁻¹ (C=C). — ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): d δ = 9.64 (1-H), dd 6.73 (3-H), dd 6.34 (2-H), dd 4.77 (4-H), dq 4.49 (5-H), 2 s 1.54, 1.42 (Isopropyliden-CH₃), d 1.20 (6,6',6''-H); ³J_{1,2} = 7.5, ³J_{2,3} = 15.5, ³J_{3,4} = 5.0 und ³J_{4,5} = ³J_{5,6} = 6.4 Hz. — MS: m/e = 170 (1%, M⁺).

C₉H₁₄O₃ (170.2) Ber. C 63.51 H 8.29 Gef. C 63.27 H 8.27

3-Dimethylamino-4,5-epoxy-2,3,6-tridesoxy-DL-lyxo-/xylo-hexonsäure-methylester (8): 4.80 g 1 werden mit 30 ml Dimethylamin umgesetzt und aufgearbeitet wie bei 3 beschrieben. Der Rückstand der Epimeren (im Verhältnis 3.4:1) wird durch Destillation gereinigt. Ausb. 5.85 g (92%). Sdp. 80–82°C/0.005 Torr.

IR (NaCl): 2820, 2775 (C—H (Dimethylamin)) und 1730 cm⁻¹ (C=O). — MS: m/e = 187 (4%, M⁺), 130 (100, Me₂N=CH—CH₂—CO₂CH₃), 114 (37, Me₂N=CH—CH—CH—CH₃).

C₉H₁₇NO₃ (187.3) Ber. C 57.73 H 9.15 N 7.48 Gef. C 57.62 H 9.21 N 7.62

3-Dimethylamino-2,3,6-tridesoxy-DL-ribo-/arabino-hexonsäure (9): 1.45 g **8** werden 2 h bei 0°C mit 2 N NaOH behandelt. Anschließend wird mit verd. Salzsäure auf pH 5 gebracht und i. Vak. bei 20°C eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol/Ether zur Kristallisation gebracht. Ausb. 0.92 g (62%). Schmp. 166°C.

IR (KBr): 3500–2500 ($R_3\dot{N}-H$, OH) und 1600 cm^{-1} (CO_2^-). – MS: $m/e = 192$ (0.6%, $M^+ + 1$), 116 (100, $Me_2\dot{N}=CH-CH_2-CO_2H$).

$C_8H_{17}NO_4$ (191.2) Ber. C 50.25 H 8.97 N 7.33 Gef.^{a)} C 49.15 H 8.89 N 7.11

^{a)} Spuren Natriumchlorid werden hartnäckig festgehalten.

3-Dimethylamino-2,3,6-tridesoxy-DL-ribo-hexono- γ -lacton-hydrochlorid (10): a) 350 mg **9** werden 12 h in 10 ml 2 N HCl bei Raumtemp. aufbewahrt. Es wird mehrfach mit Wasser/Methanol (1:1) abgedampft und aus Ethanol/Diisopropylether umkristallisiert. Ausb. 210 mg (55%).

b) 1.35 g **8** werden mit 1.2 Äquivv. wäBr. NaOH (ca. 7proz.) 2 h bei 0°C verseift. Anschließend wird mit 2 N HCl angesäuert (pH ca. 1). Nach 24 h bei Raumtemp. wird i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird dreimal aus Ethanol/Diisopropylether umkristallisiert. Ausb. 1.14 g (75%). Schmp. 168°C.

IR (KBr): 3300 (OH), 2700–2400 ($R_3\dot{N}-H$) und 1760 cm^{-1} (γ -Lacton-CO). – MS: $m/e = 174$ (9%, $M^+ - Cl$), 71 (100).

$C_8H_{15}NO_3 \cdot HCl$ (209.7) Ber. C 45.83 H 7.69 N 6.68 Gef. C 45.26 H 7.68 N 6.63

1,4-Di-O-acetyl-3-dimethylamino-2,3,6-tridesoxy-DL-ribo-hexopyranose (12): Zur Suspension von 1.21 g **10** in 75 ml absol. THF werden bei –30°C 4 Äquivv. DIBAH (20proz. in Toluol) langsam zutropft. Hierbei entsteht eine klare Lösung. Nach 2 h wird überschüss. Reduktionsmittel bei –20°C mit $Na_2SO_4 \cdot 10 H_2O$ zerstört. Der Niederschlag wird bei Raumtemp. so schnell wie möglich abgesaugt und mehrfach mit kaltem Methanol gewaschen. Anschließend wird bei 0°C i. Vak. eingedampft und der Rückstand wird sofort bei 0°C mit Acetanhydrid/Pyridin (1:2) acetyliert. Nach 12 h bei Raumtemp. wird in Eiswasser gegossen, mit Chloroform extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand wird chromatographisch mit Essigester/Methanol (4:1) gereinigt. Farbloser Sirup. Ausb. 630 mg (42%).

IR (NaCl): 2820 und 2770 (C–H (Dimethylamin)) und 1735 cm^{-1} (Acetyl-CO). – NMR (100 MHz, $CDCl_3$): s. Tab. sowie: $\delta = 2.27$ (N– CH_3), 2 s 2.07, 2.03 (Acetyl- CH_3), d 1.18 (6,6',6''-H). – MS: $m/e = 259$ (8%, M^+), 200 (27, A_1^{22}), 156 (1, $Me_2\dot{N}=CH-C(OAc)=CH-CH_3^{33}$), 142 (3, $Me_2\dot{N}=CH-CH=CHOAc^{33}$), 140 (100, A_2^1), 114 (9, 156 – Keten), 100 (62, 142 – Keten), 86 (22, $H_2C=CH-\dot{O}Ac$; H_1^1).

$C_{12}H_{21}NO_5$ (259.3) Ber. C 55.58 H 8.16 N 5.40 Gef. C 55.40 H 8.33 N 5.59

Literatur

- ¹⁾ 15. Mitteil.: I. Dyong, L. Baumeister und H. Bendlin, Chem. Ber. **112**, 161 (1979).
- ²⁾ Lit. hierzu: I. Dyong und H. Bendlin, Chem. Ber. **111**, 1677 (1978).
- ³⁾ E. Calendi, A. Di Marco, M. Reggiani, B. Scarpinato und L. Valentini, Biochim. Biophys. Acta **103**, 25 (1965).
- ⁴⁾ F. Arcamone, S. Penco, A. Vigevari, S. Redaelli, G. Franchi, A. Di Marco, A. M. Casazza, T. Dasdia, F. Formelli, A. Necco und C. Sorenz, J. Med. Chem. **18**, 703 (1975).
- ⁵⁾ H. Brockmann und E. Spohler, Naturwissenschaften **42**, 154 (1955).
- ⁶⁾ H. Brockmann und W. Lenk, Chem. Ber. **92**, 1904 (1959).
- ⁷⁾ H. Brockmann und Th. Waehneidt, Naturwissenschaften **48**, 717 (1961).
- ⁸⁾ M. Brufani und W. Keller-Schierlein, Helv. Chim. Acta **49**, 1962 (1966).

- ⁹⁾ A. K. Mallams, R. S. Jaret und H. Reimann, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7506 (1969).
- ¹⁰⁾ A. K. Mallams, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 7505 (1969).
- ¹¹⁾ H. H. Baer und F. F. Z. Georges, *Can. J. Chem.* **55**, 1100 (1977).
- ¹²⁾ R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller-Schierlein, L. Neipp, V. Prelog, P. Reusser und H. Zährner, *Helv. Chim. Acta* **38**, 1202 (1955).
- ¹³⁾ N. Nishimura, K. Kumagai, N. Ishida, K. Saito, F. Kato und M. Azumi, *J. Antibiot., Ser. A* **18**, 251 (1965).
- ¹⁴⁾ I. Dyong und W. Hohenbrink, *Chem. Ber.* **110**, 3655 (1977).
- ¹⁵⁾ I. Dyong, R. Knollmann, W. Hohenbrink und H. Bendlin, *Chem. Ber.* **110**, 1175 (1977).
- ¹⁶⁾ I. Dyong und N. Jersch, *Chem. Ber.* **109**, 896 (1976).
- ¹⁷⁾ F. F. Blicke in: *Organic Reactions*, Bd. I, S. 318, J. Wiley, New York, London, Sydney 1942.
- ¹⁸⁾ H. Brockmann, E. Spohler und Th. Waehnelde, *Chem. Ber.* **96**, 2925 (1963).
- ¹⁹⁾ D. Glittenberg und I. Dyong, *Chem. Ber.* **109**, 3115 (1976).
- ²⁰⁾ I. Dyong, R. Knollmann und N. Jersch, *Angew. Chem.* **88**, 301 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 302 (1976).
- ²¹⁾ I. Dyong, R. Knollmann, N. Jersch und H. Luftmann, *Chem. Ber.* **111**, 559 (1978).
- ²²⁾ N. K. Kochetkov und O. S. Chizhov, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **21**, 39 (1966).
- ²³⁾ A. M. Treasurywala, *Zuschrift in Aldrichimica Acta* **9**, 22 (1976).
- ²⁴⁾ D. H. Williams und N. S. Bhacca, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2742 (1964).
- ²⁵⁾ Zur endgültigen Klärung ist eine Röntgenstruktur-Analyse des Lacton-hydrochlorids **10** in Vorbereitung.
- ²⁶⁾ I. Dyong und D. Glittenberg, *Chem. Ber.* **110**, 2721 (1977).
- ²⁷⁾ T. That Thang, G. Lukacs, S. Omura, P. Bartner, D. L. Boxler, R. Brambilla, A. K. Mallams, J. B. Morton, P. Reichert, F. D. Sancilio, H. Surprenant und G. Tomalesky, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 633 (1978).
- ²⁸⁾ M. J. Weinstein, G. H. Wagman, J. A. Marquez, R. T. Testa, E. Oden und J. A. Waitz, *J. Antibiot.* **22**, 253 (1969).
- ²⁹⁾ J. A. Marquez, A. Murawski, G. H. Wagman, R. S. Jaret und H. Reimann, *J. Antibiot.* **22**, 259 (1969).
- ³⁰⁾ J. A. Waitz, E. L. Moss jr., E. Oden und M. J. Weinstein, *J. Antibiot.* **22**, 265 (1969).
- ³¹⁾ A. K. Mallams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 1369.
- ³²⁾ Einzelheiten sind noch nicht bekannt und soweit Angaben vorliegen, sind Vergleiche nicht möglich, da sich unsere Untersuchungen auf das 1,4-Di-O-acetylmegosamin beziehen. Spektroskopische Daten und Synthesen anomerer D-Rhodosaminide und der Megosamine durch G. Lukacs und Mitarbb. sollen jedoch im Druck sein (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*)²⁷⁾.
- ³³⁾ Die Fragmente mit $m/e = 156$ und 142 entsprechen denen mit $m/e = 186$ und 172 im Schema S. 722. Ihre Intensitäten sind deutlich geringer, aber die der Keten-Abspaltungsprodukte ($m/e = 114$ und 100) besitzen gleiche Größenordnung.