

263. Über die Synthese einer 3,6-Didesoxy-3-amino-hexose

2. Mitteilung über Aminozucker¹⁾

von **G. Huber**, **O. Schier** und **J. Druey**

(23. 9. 1959)

In letzter Zeit sind eine Reihe von 3-Amino-desoxy-hexosen als Bestandteile von Antibiotica aufgefunden worden. So sei erinnert an Mycosamin (eine 3,6-Didesoxy-3-amino-hexose) als Bestandteil von Nystatin und Amphotericin B²⁾, Mycaminose (eine 3,6-Didesoxy-3-dimethylamino-hexose) als Bestandteil von Magnamycin³⁾, Desosamin (eine 3,4,6-Tridesoxy-3-dimethylamino-hexose) als Bestandteil von Erythromycin⁴⁾, Pikromycin⁵⁾, Narbomycin⁶⁾, Methymycin⁷⁾ u. a. Das allgemeine biochemische Interesse, das diese Zucker erwecken, hat uns veranlasst, uns mit der Darstellung derartiger Substanzen zu beschäftigen. In dieser Mitteilung berichten wir über die Synthese des Hydrochlorids von 3,6-Didesoxy-3-amino-D-altrose (XI).

Durch Behandlung von 4,6-Benzyliden-2,3-anhydro- α -D-methylmannosid⁸⁾ mit konzentriertem wässrigem Ammoniak erhält man 4,6-Benzyliden-3-amino-3-desoxy- α -D-methylaltrosid (II); die Acetylierung von II mit Essigsäureanhydrid in Pyridin liefert 4,6-Benzyliden-2-O-acetyl-3-acetamido-3-desoxy- α -D-methylaltrosid (IV)⁹⁾. Die Benzylidenverbindungen II und IV lassen sich mit Palladium-Kohle in Alkohol-Eisessig-Wasser katalytisch entbenzylidenieren, ein Verfahren, das gegenüber der hydrolytischen Methode präparative Vorteile bietet. Auf diese Weise wurden das 3-Amino-3-desoxy- α -D-methylaltrosid-hydrochlorid (III) und das 2-Acetyl-3-acetamido-3-desoxy- α -D-methylaltrosid (V) hergestellt. Bei der Entbenzylidenierung von II mit verdünnter wässriger Salzsäure bildet sich das β -Glycosid I: nicht Hydrolyse der glycosidischen Gruppierung, sondern Isomerisierung findet statt⁹⁾. Das von uns erhaltene Präparat der Verbindung V enthält Kristallwasser und unterscheidet sich deshalb in seinen physikalischen Eigenschaften von der in der Literatur erwähnten wasserfreien Substanz; es liefert aber nach Acetylierung in Pyridin-Essigsäureanhydrid ein Tetraacetat (VI), das mit der in der Literatur beschriebenen auf ähnliche Weise hergestellten Verbindung übereinstimmt⁹⁾.

2-Acetyl-3-acetamido-3-desoxy- α -D-methylaltrosid (V) wurde tosyliert und acetyliert zum 6-Tosyl-2,4-di-O-acetyl-3-acetamido-3-desoxy- α -D-methylaltrosid (VII). Daraus liess sich durch Behandlung mit Natriumjodid das entsprechende 6-Jodderivat (VIII) herstellen. Die katalytische Hydrierung der Verbindung VIII mit

¹⁾ J. DRUEY & G. HUBER, *Helv.* **40**, 342 (1957).

²⁾ D. R. WALTERS & J. D. DUTCHER, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5076 (1957).

³⁾ F. A. HOCHSTEIN & P. P. REGNA, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 3353 (1955).

⁴⁾ R. K. CLARK JR., *Antibiotics Chemotherapy* **3**, 663 (1953).

⁵⁾ H. BROCKMANN, H.-B. KÖNIG & R. OSTER, *Chem. Ber.* **87**, 856 (1954).

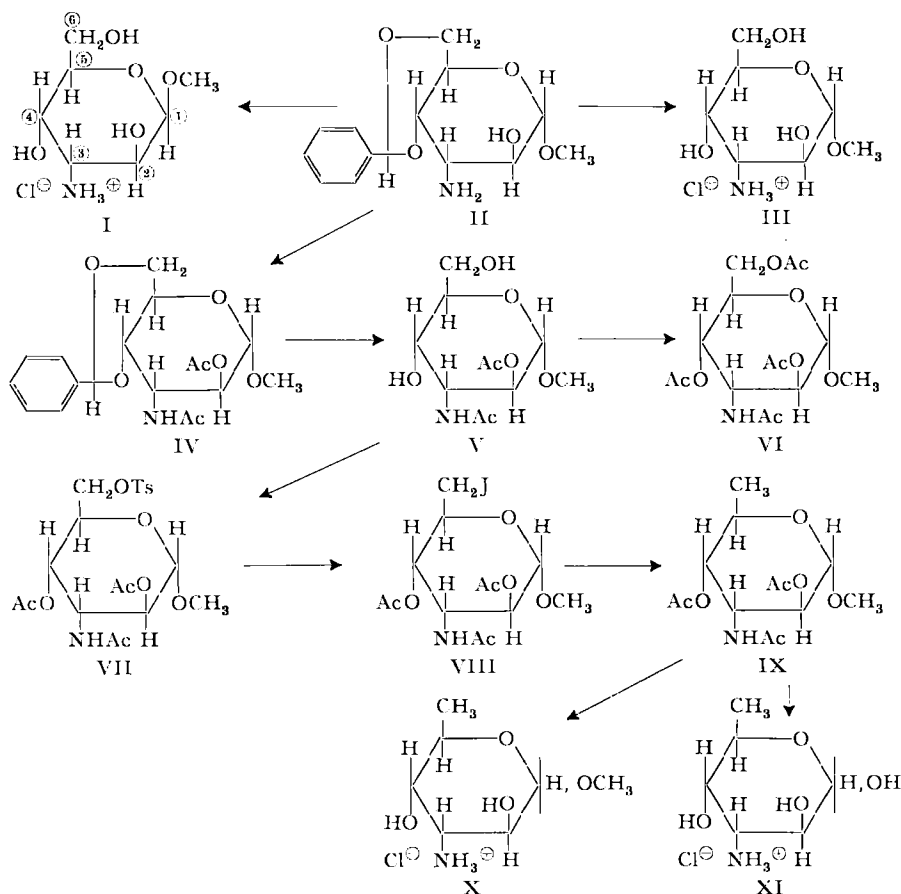
⁶⁾ R. CORBAZ, L. ETTLINGER, E. GÄUMANN, W. KELLER, F. KRADOLFER, E. KYBURZ, L. NEIPP, V. PRELOG, R. REUSSER & H. ZÄHNER, *Helv.* **38**, 935 (1955).

⁷⁾ C. DJERASSI, A. BOWERS, R. HODGE & B. RINIKER, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1733 (1956).

⁸⁾ H. R. BOLLIGER & D. A. PRINS, *Helv.* **28**, 465 (1945).

⁹⁾ W. H. MYERS & G. J. ROBERTSON, *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 8 (1943).

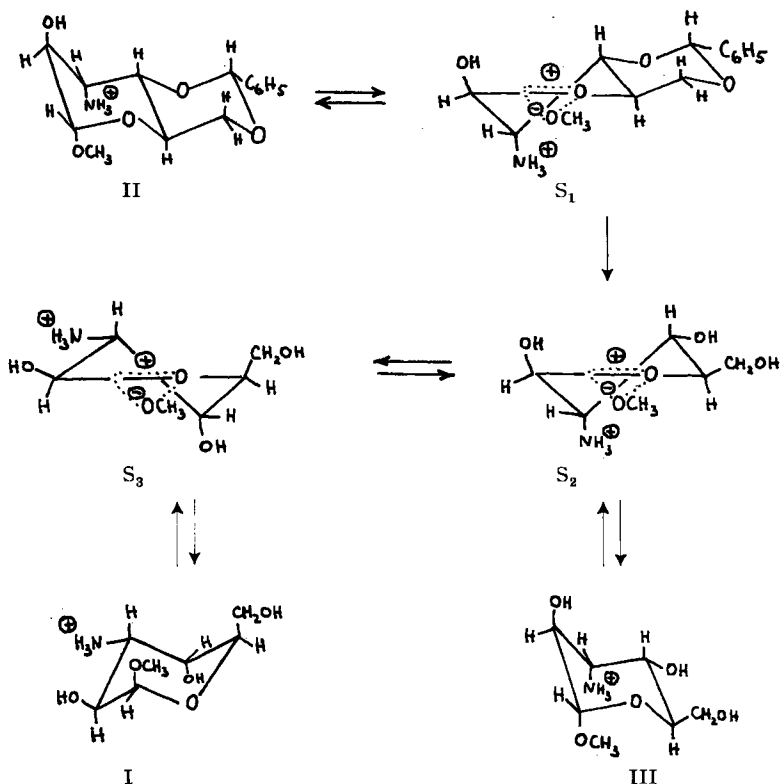
RANEY-Nickel in methanolisch-wässriger Kalilauge und die anschliessende Reacetylierung des Hydrierungsproduktes lieferte das 6-Desoxy-3-acetamido-3-desoxy-2,4-diacetyl- α -D-methylaltrosid (IX). Deacetylierung dieser Substanz mit wässriger Salzsäure gibt ein Produkt, das nach dem Drehungswert ein Gemisch der α - und β -Formen des 6-Desoxy-3-amino-3-desoxy-D-methylaltrosid-hydrochlorids (X) darstellt. Durch Deacetylierung der Verbindung IX mit ammoniakalischem Methanol und anschliessende Hydrolyse des Deacetylierungsproduktes mit wässriger Salzsäure wurde 6-Desoxy-3-amino-3-desoxy-D-altrose-hydrochlorid (XI) gewonnen.



Bemerkenswert ist die Umlagerungstendenz der α -Glycosidverbindung in die β -Verbindung bei den 3-Amino-3-desoxy- α -D-methylaltrosid-Derivaten: Die Reaktionsfolgen II $\rightarrow$ I und IX $\rightarrow$ X zeigen Isomerisierung unter hydrolytischen Bedingungen. Diese Umlagerungen lassen sich durch die Annahme von semisesselförmigen Ionenpaaren als Zwischenzustände mühelos erklären¹⁰). Am Beispiel der Reaktionsfolge II $\rightarrow$ I sei der Typ dieser Umlagerung kurz erläutert.

¹⁰) G. HUBER, *Helv.* **38**, 1224 (1955); R. U. LEMIEUX & G. HUBER, *Canad. J. Chemistry* **33**, 128 (1955).

Das Überraschende an der Reaktionsfolge $\text{II} \rightarrow \text{I}$ ist, dass die Umlagerung α -Glycosid zu β -Glycosid viel leichter als die Hydrolyse der glycosidischen Bindung erfolgt. Für die Ausbildung «hydrolysestabiler» Ionenpaarzwischenzustände kommt sicher dem Ammonium-Ion in Stellung 3 eine entscheidende Bedeutung zu. Die Konformation von II wird weitgehend durch die Benzylidengruppierung bestimmt und fixiert, desgleichen die des Ionenpaares S_1 . In den skizzierten semisesselförmigen Intermediärformen S_1 , S_2 und S_3 liegen die C-Atome 1, 2, 5 und das Sauerstoffatom



in einer Ebene mit der Methoxygruppe. In S_3 befindet sich das Ammonium-Ion am C-Atom 3 in äquatorialer Lage: Gegenüber der Form S_2 mit axialer Ammoniumgruppierung sollte darum S_3 begünstigt sein. Von den Intermediärformen S_2 und S_3 sind die Übergänge $\text{S}_2 \rightleftharpoons \text{III}$ und $\text{S}_3 \rightleftharpoons \text{I}$ ohne Konformationsänderung möglich. Die Verbindung I sollte aus dem stabileren S_3 in grösserer Menge entstehen als die Verbindung III aus dem weniger stabilen S_2 . Die gleiche Art Analyse lässt sich auch auf die Reaktionsfolge $\text{IX} \rightarrow \text{X}$ anwenden: auch hier wird die β -Form bevorzugt gebildet.

Experimentelles. – 3-Amino-3-desoxy- α -D-methylaltrosid-hydrochlorid (III). 1,4 g 4,6-Benzyliden-3-amino-3-desoxy- α -D-methylaltrosid werden in 50 ml 95-proz. Alkohol und 25 ml Eisessig gelöst und bei Zimmertemperatur mit 0,5 g 10-proz. Pd-Kohle katalytisch hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff (224 ml) wird die Hydrierung unterbrochen. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in einigen ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methanol aufgenommen und die Lösung mit wenig

Alkohol und Äther versetzt. Es kristallisieren 0,7 g (61% d. Th.) eines Produktes mit Smp. 205–207°, $\alpha_D^{23} = +101^\circ$ ($c = 1,25$ in Wasser).

$C_7H_{15}O_3N$, HCl Ber. C 36,31 H 7,02 N 6,10% Gef. C 37,04 H 7,04 N 6,31%

2-O-Acetyl-3-acetamido-3-desoxy- α -D-methylaltrosid (V). 7,3 g 4,6-Benzyliden-2-acetyl-3-acetamido-3-desoxy- α -D-methylaltrosid werden in 150 ml 95-proz. Alkohol und 50 ml Eisessig gelöst und mit 2 g 10-proz. Pd-Kohle katalytisch hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert. Es resultieren 4,35 g (76%) eines Produktes mit Smp. 103–104°. Beim nochmaligen Kristallisieren aus Alkohol entstehen Kristalle, die Kristallwasser enthalten und tiefer schmelzen (Smp. 97–99°); $\alpha_D^{23} = +81^\circ$ ($c = 1,09$ in Pyridin).

$C_{11}H_{19}O_7N$, $\frac{1}{2} H_2O$ Ber. C 46,15 H 7,04 N 4,89% Gef. C 46,34 H 7,13 N 5,21%

MYERS & ROBERTSON beschreiben ein wasserfreies Präparat vom Smp. 174° und $\alpha_D^{16} = +106,2^\circ$ ($c = 1,1$ in Chloroform)⁹⁾.

Triacetyl-3-acetamido-3-desoxy- α -D-methylaltrosid (VI). 1 g 2-Acetyl-3-acetamido-3-desoxy- α -D-methylaltrosid werden mit 20 ml Pyridin und 10 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 12 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Lösung wird in Eiswasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit HCl-Eis und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand ergibt aus Alkohol kristallisiert 1 g (79%) eines Produktes mit Smp. 175–177°, $\alpha_D^{27} = +61^\circ$ ($c = 0,89$ in Pyridin), $\alpha_D^{28} = +36,2^\circ$ ($c = 1,02$ in Chloroform).

$C_{15}H_{23}O_9N$ Ber. C 49,86 H 6,42 N 3,88% Gef. C 50,10 H 6,28 N 4,01%

Das Literaturpräparat hat Smp. 177° und $\alpha_D^{20} = +34,1^\circ$ ($c = 1,2$ in Chloroform)⁹⁾.

6-Tosyl-2,4-diacetyl-3-acetamido-3-desoxy- α -D-methylaltrosid (VII). 2,8 g 2-Acetyl-3-acetamido-3-desoxy- α -D-methylaltrosid, im Hochvakuum 12 Std. über Phosphorpentoxid getrocknet, werden in 50 ml absolutem Pyridin gelöst. Unter Eis-Kochsalzkühlung fügt man nun portionenweise während 2 Std. total 2 g Toluolsulfochlorid zur Lösung. Die Mischung wird zwei Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt, hierauf mit 10 ml Essigsäureanhydrid versetzt und einen weiteren Tag bei Zimmertemperatur belassen. Die Lösung giesst man nun in Eiswasser, extrahiert mit Chloroform, behandelt die Chloroformlösung nacheinander mit eiskalter Salzsäure, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und schliesslich mit Natriumsulfat und verdampft sie im Vakuum. Der Rückstand liefert nach Kristallisation aus Alkohol 3,1 g eines Produktes (66%) mit Smp. 86–88° und $\alpha_D^{24} = +42^\circ$ ($c = 1,02$ in Chloroform).

$C_{20}H_{27}O_{10}NS$ Ber. C 50,73 H 5,75 S 6,77% Gef. C 51,07 H 6,06 S 6,31%

6-Jod-6-desoxy-2,4-diacetyl-3-acetamido-3-desoxy- α -D-methylaltrosid (VIII). 2,37 g 6-Tosyl-2,4-diacetyl-3-acetamido-3-desoxy- α -D-methylaltrosid werden in 150 ml Aceton gelöst, mit 7,5 g Natriumjodid versetzt und im 500 ml fassenden V2A-Bombenrohr 5 Std. bei 110–120° gehalten. Nun wird das Aceton im Vakuum entfernt, Eiswasser zugefügt und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der sirupöse Rückstand (1,6 g, 75%) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Er wurde direkt zum folgenden Präparat weiterverarbeitet.

6-Desoxy-3-acetamido-3-desoxy-2,4-diacetyl- α -D-methylaltrosid (IX). 1,6 g 6-Jod-6-desoxy-3-acetamido-3-desoxy-2,4-diacetyl- α -D-methylaltrosid wurden in 45 ml Methanol, 2 ml 40-proz. Kalilauge und 3 ml Wasser mit 0,8 g RANEY-Nickel katalytisch hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 20 ml Pyridin und 10 ml Essigsäureanhydrid 12 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Dann wurde das Gemisch in Eiswasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Salzsäure-Eis und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und nach Trocknung mit Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Aus Alkohol umkristallisiert resultierten 0,55 g (49%) einer Substanz mit Smp. 98–99° und $\alpha_D^{28} = +57^\circ$ ($c = 1,11$ in Chloroform).

$C_{13}H_{21}O_7N$ Ber. C 51,48 H 6,98 N 4,62% Gef. C 51,62 H 6,90 N 4,92%

3,6-Didesoxy-3-amino-methylaltrosid-hydrochlorid (X). 0,303 g 6-Desoxy-3-acetamido-2,4-diacetyl- α -D-methylaltrosid werden in 10 ml 2-n. Salzsäure 6 Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum wird der Rückstand aus wenig Alko-

unter Zugabe von Äther umkristallisiert. Man erhält so 0,118 g (55%) eines stark hygroskopischen Produktes mit Smp. 160–165° und $\alpha_D^{25} = +1^\circ$ ($c = 0,90$ in Wasser). Es handelt sich offensichtlich um eine Mischung von α - und β -Form.

$C_7H_{15}O_4N$, HCl Ber. C 39,35 H 7,55 N 6,56% Gef. C 39,33 H 7,70 N 6,52%

3,6-Didesoxy-3-amino-D-altrose-hydrochlorid (XI). 3,03 g 3,6-Didesoxy-3-acetamido-2,4-di-acetyl- α -D-methylaltrosid werden in 80 ml zu 50% mit Ammoniak gesättigtem Methanol 12 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Hierauf wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 80 ml 2-n. Salzsäure 12 Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Eindampfen der Lösung im Vakuum wird der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält so 0,75 g (35%) eines Produktes mit Smp. 215–220° und $\alpha_D^{25} = -142^\circ$ ($c = 0,52$ in Wasser). Die Verbindung reduziert FEHLING'sche Lösung.

$C_6H_{13}O_4N$, HCl Ber. C 36,10 H 7,07 Cl 17,76% Gef. C 36,60 H 6,46 Cl 18,22%

Zusammenfassung

Die Synthese von 3,6-Didesoxy-3-amino-D-altrose-hydrochlorid wird beschrieben. Die Isomerisierung der 3-Amino-3-desoxy-D-methylaltrosid-Derivate unter hydrolytischen Bedingungen wird durch die Annahme semisesselförmiger Ionenpaare als Zwischenzustände erklärt.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel
Pharmazeutische Abteilung

264. Über Diarylmethanderivate von 6-Alkoxytropinen und N-Alkylnortropinen

12. Mitteilung über Alkaloidsynthesen¹⁾

von E. JUCKER und A. LINDENMANN

(26. IX. 59)

In den letzten zehn Jahren ist das Tropangebiet von verschiedener Seite eingehend und intensiv bearbeitet worden, was sich in zahlreichen in dieser Zeitspanne erschienenen Publikationen dokumentiert. Diese Entwicklung ist in erster Linie dadurch begründet, dass seit etwa 1950 verschiedene Furan-Derivate und die aus diesen erhaltenen Dialdehyde, wie z. B. Succindialdehyd²⁾ und Äpfelsäuredialdehyd³⁾, leicht zugänglich geworden sind. Zahlreiche dieser Tropan-Untersuchungen waren der Aufklärung stereochemischer Fragen gewidmet, andere hatten die Synthese natürlicher Alkaloide, wie z. B. Atropin, Valeroidin, Meteloidin, Scopolamin, sowie die Schaffung von in der Natur nicht vorkommenden, totalsynthetischen Heilmitteln zum Ziel. So haben wir vor einigen Jahren schon die Synthese von quartären Salzen der 6-Alkoxytropinester beschrieben⁴⁾, von denen sich einige, wie z. B. das 6-Me-

¹⁾ 11. Mitteilung: Helv. **42**, 495 (1959).

²⁾ N. CLAUSON-KAAS & Z. TYLE, Acta chem. scand. **6**, 962 (1952); N. CLAUSON-KAAS, SI-OH LI & N. ELMING, *ibid.* **4**, 1233 (1950).

³⁾ A. STOLL, B. BECKER & E. JUCKER, Helv. **35**, 1263 (1952); A. STOLL, A. LINDENMANN & E. JUCKER, Helv. **36**, 1500 (1953).

⁴⁾ A. STOLL, E. JUCKER & A. LINDENMANN, Helv. **37**, 495 (1954).