

Aminoderivate der Saccharose und α,α -Trehalose. IV. Herstellung des 3,6,6'-Triacetamino-3,6,6'-tridesoxyderivats

I. JEŽO

*Chemisches Institut der Slowakischen Akademie der Wissenschaften,
809 33 Bratislava*

Eingegangen am 26. Oktober 1972

Es wird die Herstellung des 3,6,6'-Triacetamino-3,6,6'-tridesoxy-penta-*O*-acetyl- α -D-allopyranosyl-(1 \rightarrow 1')- α -D-glucopyranosids aus 3-*O*-Tosyl- α,α -trehalose beschrieben.

The preparation of 3,6,6'-triacetamino-3,6,6'-trideoxy-penta-*O*-acetyl- α -D-allopyranosyl-(1 \rightarrow 1')- α -D-glucopyranoside from 3-*O*-tosyl- α,α -trehalose is described.

Durch Detritylation der 6,6'-Di-*O*-trityl-3-*O*-tosyl- α,α -trehalose gewonnene 3-*O*-Tosyl- α,α -trehalose ergibt nach Tosylierung und nachfolgender Acetylierung die 3,6,6'-Tri-*O*-tosyl-penta-*O*-acetyl- α,α -trehalose. Der Austausch der Tosylgruppen gegen Azidogruppen durch Erwärmung der obengenannten Verbindung mit Natriumazid in Dimethylformamid führt unter Walden'scher-Umlagerung zur Bildung des 3,6,6'-Triazido-3,6,6'-tridesoxy-penta-*O*-acetyl- α -D-allopyranosyl-(1 \rightarrow 1')- α -D-glucopyranosids, das nach katalytischer Hydrogenation und nachfolgender Acetylierung das gewünschte 3,6,6'-Triacetamino-3,6,6'-tridesoxy-penta-*O*-acetyl- α -D-allopyranosyl-(1 \rightarrow 1')- α -D-glucopyranosid in ca. 30%igen Ausbeuten (berechnet auf die 6,6'-Di-*O*-trityl-3-*O*-tosyl- α,α -trehalose) ergibt.

Zwecks Vergleichung der chromatographischen Wanderungsgeschwindigkeiten der Hydrolysationskomponenten des gewonnenen Produkts wurde die Synthese des 1,2-*O*-Isopropyliden-3,6-diamino-3,6-didesoxy- α -D-allofuranosid-dihydrochlorids aus der 1,2-*O*-Isopropyliden-3,6-di-*O*-tosyl- α -D-glucofuranose durchgeführt u. zw. 1. nach direktem Austausch der Tosylgruppen gegen die Aminogruppen durch Erwärmung mit methanolischer Ammoniaklösung, 2. nach Austausch der Tosylgruppen gegen die Benzylamino-gruppen, der mit nachfolgender katalytischer Debenzylation des gewonnenen 1,2-*O*-Isopropyliden-3,6-dibenzylamino-3,6-didesoxy- α -D-allofuranosids verbunden war.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Bei der Chromatographie auf Whatman Papier Nr. 1 wurde Pyridin—Essigsäure-äthylester—Essigsäure—Wasser (5 : 5 : 1 3 V/V) als Laufmittel verwendet und die Anfärbung mittels Anilinphthalat durchgeführt.

R_{G1A} und R_{TMG} bedeuten die relativen Wanderungsgeschwindigkeiten gegen das D-Glucosamin-hydrochlorid resp. gegen 2,3,4,6-Tetra-*O*-methyl-D-glucose.

Der Ausdruck „verdampft“ (und ähnliches) bedeutet die Abdampfung der Lösung Wasserstrahlpumpevakuum bei 50°C.

1,2-O-Isopropyliden-3,6-di-O-tosyl- α -D-glucofuranose (I)

In die Lösung von 9,1 g 1,2-O-Isopropyliden-3-O-tosyl- α -D-glucofuranose [1] in 100 ml wasserfreiem Pyridin fügt man unter Rührung allmählich eine Lösung von 12 g *p*-Toluensulfonylechlorid in 60 ml wasserfreiem Pyridin hinzu und läßt das Reaktionsgemisch 4 Tage bei 40°C stehen. Nach üblicher Verarbeitung des Reaktionsgemisches bekommt man ein amorphes Produkt (10,4 g) mit Schmp. = 64–68°C (Äther + Petroläther), $[\alpha]_D^{26} = -15,8^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3).

Für $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_{10}\text{S}_2$ (528,58) berechnet: 52,16% C, 5,52% H, 12,11% S; gefunden: 52,23% C, 5,64% H, 12,01% S.

Die Literatur [1] ergibt $[\alpha]_D^{20} = -4,92^\circ$ (CHCl_3).

Nach 5-facher Methylierung (mittels Methyljodid in Anwesenheit von Ag_2O) des Destillationsrückstandes, gewonnen nach einer Hydrolyse (0,5 *N*- H_2SO_4) des geprüften Stoffes, kann man in dem Reaktionsgemisch nach nachfolgender saurer und alkalischer Hydrolyse die Anwesenheit von 2,4-Di-O-methyl-D-glucopyranose mit $R_{\text{TMG}} 0,41$ (System: *n*-Butanol–Äthanol–Wasser (5 : 1 : 4 V/V), und nach Anfärbung mit Anilinththalat) feststellen.

Nach Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin bekommt man aus I die 1,2-O-Isopropyliden-3,6-di-O-tosyl-5-O-acetyl-D-glucofuranose mit Schmp. = 47–49°C (Äther + Petroläther), $[\alpha]_D^{26} = -19,6^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3).

Für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_{11}\text{S}_2$ (570,61) berechnet: 52,52% C, 5,47% H, 11,22% S; gefunden: 52,61% C, 5,60% H, 11,28% S.

1,2-O-Isopropyliden-3,6-dibenzylamino-3,6-didesoxy- α -D-allofuranose (II)

Ein Gemisch von 11,2 g I, 50 ml Dimethylformamid und 15 ml Benzylamin kocht man 10 Stdn. unter Rückfluß. Die erhaltene Lösung dampft man ab, der Destillationsrückstand wurde dann mit Wasserdampf behandelt, nichtflüchtiger Anteil wurde in Äther aufgenommen, die vereinigten Extrakte getrocknet (Na_2SO_4) und entfärbt (aktiv Kohle) und nach Beseitigung des Lösungsmittels entfernt man aus dem Filtrat die Reste des Benzylamins im Hochvakuum bei 50°C. Den Destillationsrückstand löst man wieder in Äther, die Lösung entfärbt man abermals (aktiv Kohle) und in das Filtrat fügt man dann ein zweifaches Volumen des *n*-Heptans. Nach 3-Stdn. Stehen bei Laboratoriumstemperatur saugt man das ausgeschiedene Produkt ab, wäscht dieses mit *n*-Heptan und trocknet im Vakuum über Paraffin, womit man die gewünschte Verbindung (8,24 g) erhält. Schmp. = 55–56°C, $[\alpha]_D^{24} = -3,4^\circ$ ($c = 1$; Methanol).

Für $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_1$ (398,48) berechnet: 69,32% C, 7,59% H, 7,03% N; gefunden: 69,40% C, 7,63% H, 7,16% N.

1,2-O-Isopropyliden-3,6-diamino-3,6-didesoxy- α -D-allofuranose-dihydrochlorid (III)

A. Ein Gemisch von 2,65 g I und 50 ml Methanol (gesättigt bei –20°C mit Gasammoniak) erwärmt man 16 Stdn. auf 130–140°C. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde abgedampft, den Destillationsrückstand löst man in 200 ml Wasser und nach Zugabe von 50 g abgesaugtem SBV-Anex (OH^-) schüttelt man die Mischung 24 Stunden. Nach Filtrieren und gründlichem Durchwaschen mit Wasser entfärbt man zuerst das Filtrat (aktiv Kohle) und dann dampft man es ab. Die gewonnene 1,2-O-Isopropyliden-3,6-diamino-3,6-didesoxy- α -D-allofuranose (0,3 g) (IIIa) löst man in Methanol, die Lösung

entfärbt man abermals, neutralisiert dann mit verdünnter HCl und dampft wieder ab. Das erhaltene Produkt löst man in minimaler Menge Äthanol und nach Zugabe von Äther läßt man kristallisieren. So gewinnt man ein Produkt (0,2 g) mit Schmp. = über 150°C verkohlt ohne zu schmelzen; $[\alpha]_D^{25} = +26,6^\circ$ ($c = 1$; H₂O).

B. Ein Gemisch von 4,2 g II, 12 ml 2 N-HCl, 30 ml Wasser und 70 ml Methanol hydriert man in Anwesenheit von 10%igen Pd/C (1 g) bei Laboratoriumstemperatur bis zum Aufhören der Wasserstoffabsorption (ca. 4 Stdn.). Nach Beseitigen des Katalysators dampft man das Filtrat ab, den Destillationsrückstand löst man in warmen abs. Methanol (eventuelle Entfärbung) und in die lauwarne Lösung fügt man ein doppeltes Volumen wasserfreien Äthers hinzu. Nach kurzem Stehenlassen saugt man das ausgeschiedene Produkt ab, wäscht dieses mit Äther und trocknet über P₂O₅, womit man ein Produkt (2,04 g) mit $[\alpha]_D^{25} = +25,0^\circ$ ($c = 1$; H₂O) erhält.

Für C₉H₁₈N₂O₄ · 2HCl (291,17) berechnet: 37,13% C, 6,92% H, 9,62% N, 24,35% Cl; gefunden: 37,28% C, 7,04% H, 9,54% N, 24,27% Cl.

Nach 4 Stdn. Erwärmung des geprüften Produktes mit 2 N-HCl auf dem Wasserbad, konnte man im Hydrolysat die Anwesenheit eines Stoffes mit R_{G1A} 0,63–0,66 feststellen und in Spuren erschien auch ein Stoff mit R_{G1A} 1,07 (3-Amino-3-desoxy-D-allose-hydrochlorid [2]).

Nach Acetylierung von IIIa mit Acetanhydrid in wasserfreiem Pyridin erhält man 1,2-O-Isopropyliden-3,6-diacetamino-3,6-didesoxy-5-O-acetyl-α-D-allofuranose mit Schmp. = 81–82°C (*n*-Heptan), $[\alpha]_D^{28} = -11,6^\circ$ ($c = 1$ CHCl₃).

Für C₁₅H₂₄N₂O₇ (344,35) berechnet: 8,13% N; gefunden: 8,07% N.

3-O-Tosyl-α,α-trehalose (IV)

In die Lösung von 6,6 g 6,6'-Di-O-trityl-3-O-tosyl-α,α-trehalose [3] in 75 ml Eisessigsäure fügt man 25 ml Wasser hinzu, das Reaktionsgemisch erwärmt man bei ständigem Rühren 2 Stdn. auf 50°C und dann läßt man 3 Tage bei Laboratoriumstemperatur stehen. Nach Verdünnen mit 300 ml Wasser saugt man den ausgeschiedenen Anteil ab, das Filtrat extrahiert man mit Äther und die wäßrige Schicht dampft man nach Entfärbung ab. Den Destillationsrückstand kristallisiert man aus verdünntem Äthanol um, womit man ein hygroskopisches Produkt (2,96 g) mit Schmp. = 106–111°C, $[\alpha]_D^{27} = +135,6^\circ$ ($c = 1$; Methanol) erhält.

Für C₁₈H₂₈O₁₃S (484,46) berechnet: 44,62% C, 5,82% H, 6,62% S; gefunden: 44,56% C, 5,94% H, 6,71% S.

3,6,6'-Tri-O-tosyl-penta-O-acetyl-α,α-trehalose (V)

In die Lösung von 6,5 g IV in 60 ml abs. Pyridin fügt man eine Lösung von 8 g *p*-Toluensulfonylchlorid in 50 ml abs. Pyridin hinzu, läßt das Reaktionsgemisch 4 Tage bei Laboratoriumstemperatur stehen, dann gibt man 25 ml Acetanhydrid zu und nach 24 Stdn. Stehen bei Laboratoriumstemperatur bearbeitet man das Reaktionsgemisch in üblicher Weise. Das erhaltene Produkt (11,5 g) hat Schmp. = 99–101°C (Äthanol), $[\alpha]_D^{27} = +108,8^\circ$ ($c = 1$; CHCl₃).

Für C₁₃H₅₀O₂₂S₃ (1015,01) berechnet: 50,88% C, 4,96% H, 9,48% S; gefunden: 50,77% C, 5,08% H, 9,37% S.

*3,6,6'-Triazido-3,6,6'-tridesoxy-penta-O-acetyl-O- α -
-D-allopyranosyl-(1 \rightarrow 1')- α -D-glucopyranosid (VI)*

Ein Gemisch von 8,36 g I', 80 ml wasserfreiem Dimethylformamid und 12 g Natriumazid erwärmt man 16 Stdn. auf 120°C. Nach Aufhören der Reaktion gießt man das Reaktionsgemisch ins Wasser, das ausgeschiedene Produkt extrahiert man mittels Chloroform, die vereinigten Extrakte wäscht man gründlich mit Wasser, trocknet (Na₂SO₄) und dampft dann ab. Das sirupartige Produkt (2,4 g) hat $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +79,4^{\circ}$ ($c = 1$; CHCl₃), IR-Spektrum (KBr) = 2110 cm⁻¹ (N₃).

Für C₂₂H₂₉N₃O₁₃ (627,52) berechnet: 20,09% N; gefunden: 20,17% N.

*3,6,6'-Triacetamino-3,6,6'-tridesoxy-penta-O-acetyl-O- α -
-D-allopyranosyl-(1 \rightarrow 1')- α -D-glucopyranosid (VII)*

Die Lösung von 2,1 g VI in 25 ml abs. Äthanol hydriert man nach Zugabe von PtCl₂ bis zum Aufhören der Wasserstoffabsorption (ca. 3 Stdn.). Nach Beseitigung des Katalysators dämpft man das Filtrat ab, den Destillationsrückstand löst man in 10 ml abs. Pyridin und nach Zugabe von 5 ml Acetanhydrid läßt man das Reaktionsgemisch 24 Stdn. bei Laboratoriumstemperatur stehen. Nach üblicher Bearbeitung des Reaktionsgemisches bekommt man ein Produkt (1,8 g) mit Schmp. = 104–106°C (CHCl₃ + *n*-Heptan), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +82,8^{\circ}$ ($c = 1$; CHCl₃).

Für C₂₈H₄₁N₃O₁₆ (675,63) berechnet: 49,77% C, 6,12% H, 6,22% N; gefunden: 49,86% C, 6,31% H, 6,11% N.

Nach 6 Stdn. Erwärmung VII mit verdünnter HCl (1 : 1) auf dem Wasserbad, kann man im Hydrolysat chromatographisch die Anwesenheit von zwei Produkten feststellen zw. mit R_{G1A} 0,65 (identisch mit dem Hydrolysat des III = 3,6-Diamino-3,6-dideoxy-D-allose-dihydrochlorid) und mit R_{G1A} 1,02 (6-Amino-6-desoxy-D-glucose-hydrochlorid).

Ich danke den Mitarbeiterinnen A. Puffřerová und O. Juríková für die Durchführung der Elementaranalysen so wie auch R. Justhová und G. Košický für die Registrierung der optischen Messungen.

Literatur

1. Ohle, H. und Dickhäuser, E., *Ber.* **58**, 2593 (1925).
2. Ježo, I., *Chem. Zvesti* **25**, 369 (1971).
3. Ježo, I., *Chem. Zvesti* **27**, 381 (1973).

Übersetzt von I. Ježo