

Hans Paulsen und Klaus Todt

Monosaccharide mit stickstoffhaltigem Ring, IX¹⁾

Darstellung von 1.6-Anhydro-aldohexosen mit stickstoffhaltigen Ringen²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie, Chemisches Staatsinstitut, Universität Hamburg
(Eingegangen am 14. Mai 1966)

■
5.6-Diamino-5.6-didesoxy-L-idose geht in alkalischer Lösung spontan in das Idosan-Derivat **4** mit zwei stickstoffhaltigen Ringen über. 5-Amino-5-desoxy-L-idose ergibt die stabile 1.6-Anhydro-L-idopiperidinose (**8**), 6-Amino-6-desoxy-L-idose unter gleichen Bedingungen 1.6-Imino-6-desoxy-L-idopyranose (**16**). Auch 5.6-Diamino-5.6-didesoxy-D-glucose liegt teilweise im Gleichgewicht mit der bicyclischen 1.6-Imino-piperidinose-Form **23** vor, wodurch gezeigt wird, daß Hexopiperidinosen leichter 1.6-Anhydro-Verbindungen bilden als Hexopyranosen.

■
Während *N*-Acyl-piperidinosen, die Stickstoff im Halbacetalring enthalten, in ihren Reaktionen sich weitgehend wie normale Monosaccharide verhalten³⁾, zeigen Piperidinosen mit freier Aminogruppe im Halbacetalring grundlegend andere Eigenschaften. Sie sind vergleichbar mit 2-Hydroxy-piperidin und liegen wie dieses in einem pH-abhängigen Gleichgewicht mit dem durch Wasserabspaltung gebildeten Δ^1 -Piperidein vor. In saurer Lösung ist z. B. in der Pentose-Reihe das D-xylo-3.4.5-Trihydroxy- Δ^1 -piperidein äußerst instabil und wandelt sich spontan in das Amadori-Umlagerungsprodukt oder 3-Hydroxy-pyridin um. Demnach sind Piperidinosen nicht durch saure Spaltung, sondern nur durch Hydrolyse in alkalischer Lösung gewinnbar^{1,4)}. Wir untersuchten jetzt 5-Amino-zucker der Hexose-Reihe, bei denen eine 1.6-Anhydroringbildung mit den geschilderten Sekundärreaktionen konkurrieren sollte.

Untersuchungen in der Idose-Reihe

5.6-Diamino-5.6-didesoxy-L-idose wurde als freie Base auf folgendem Wege synthetisiert: Das Benzylaminonitril **5**⁵⁾ ist durch zweifache katalytische Hydrierung mit Raney-Ni und anschließend mit Pd in die blockierte Isopropyliden-Verbindung **1** überführbar. Bei der Hydrolyse von **1** mit schwefliger Säure läßt sich die gut kristallisierende offenkettige Sulfonsäure **2** abfangen. Hiermit steht eine Verbindung zur Verfügung, aus der durch Spaltung mit Ba(OH)₂ der freie 5.6-Diamino-zucker in alkali-

¹⁾ VIII. Mitteil.: H. Paulsen, F. Leupold und K. Todt, Liebigs Ann. Chem. **692**, 200 (1966).

²⁾ Vorläuf. Mitteil.: H. Paulsen und K. Todt, Angew. Chem. **77**, 589 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 592 (1965).

³⁾ H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. **670**, 121 (1963); J. K. N. Jones und W. A. Szarek, Canad. J. Chem. **41**, 636 (1963); S. Hanessian und T. H. Haskell, J. org. Chemistry **28**, 2604 (1963).

⁴⁾ H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. **683**, 187 (1965).

⁵⁾ H. Paulsen, K. Todt und K. Heyns, Liebigs Ann. Chem. **679**, 168 (1964).

scher Lösung gewonnen werden kann. Die saure Hydrolyse von **1** mit HCl führt auch unter mildesten Bedingungen stets unter dreifacher Wasserabspaltung zum 5-Hydroxy-2-aminomethyl-pyridin⁶⁾.

5,6-Bis-acetamino-5,6-didesoxy-L-idose liegt, wie wir wissen⁶⁾, bevorzugt in der Furanoseform vor, da die geringe Nucleophilie der 5-Acetamino-Gruppe hier zur Ausbildung eines stickstoffhaltigen Sechsrings nicht ausreicht. Die erheblich stärker nucleophile freie 5-Aminogruppe sollte jedoch viel leichter zum Sechsringacetal reagieren; man kann somit annehmen, daß der durch Spaltung von **2** freigesetzte Aminozucker praktisch nur in der Piperidinoseform **3** vorliegt und daß die konkurrierende Furanoseform ohne Bedeutung ist. Die Piperidinose **3** läßt sich jedoch nicht isolieren; man erhält unter spontaner Wasserabspaltung in hoher Ausbeute die 1,6-Imino-6-desoxy-L-idopiperidinose **4**, welche sowohl als Base als auch als Monohydrochlorid kristallisiert erhältlich ist. Der Bicyclus **4**, ein Derivat des Idosans, bei dem beide Heteroringsauerstoffatome durch Stickstoff ersetzt wurden, ist das erste isolierbare stabile Monosaccharid mit unsubstituierter Aminogruppe im Halbacetalring.

Die Struktur **4** ergibt sich aus Analyse und Massenspektrum, das als Molekül-Peak ein Ion der Masse 160 und damit das Molekulargewicht anzeigt⁷⁾. Die Peracetylierung von **4** liefert ein Pentaacetat, aus dem durch partielle Verseifung ein *N,N'*-Diacetat von **4** gewinnbar ist. Beide Acetate lassen im IR-Spektrum keine Amid-II-Bande erkennen. Das NMR-Spektrum des *N,N'*-Diacetats von **4** zeigt bei 5° für beide Acetyl-CH₃-Protonen eine Aufspaltung, die auf eine gehinderte Rotation beider *N*-Acetylgruppen hindeutet⁸⁾. Ein derartiges Spektrum ist nur für eine Verbindung der bicyclischen Form **4** zu erwarten.

Das Massenspektrum des Tetraacetats von **4** zeigt den erwarteten Molekül-Peak MZ 370. Die Primärsplattung ist eine Abspaltung von $\dot{\text{A}}\text{c}$ - und $\dot{\text{O}}\text{Ac}$ -Radikalen, die zu den Ionen MZ 327 bzw. MZ 311 führt. Als weitere Abbaureaktionen wird eine komplexe Folge von Keten-, Essigsäure- bzw. Acetanhydrid-Eliminierungen beobachtet. Das dabei auftretende, für Piperidinoseringe charakteristische Ion ist das Pyridinium-Ion MZ 80⁹⁾. Im Gegensatz dazu bilden die entsprechenden acetylierten 1,6-Anhydro-pyranosen das Pyronium-Ion MZ 81⁷⁾. Über die vollständig geklärten detaillierten Fragmentierungsschemata wird gesondert berichtet⁹⁾.

Auch in Lösung dürfte das Gleichgewicht zwischen **3** und **4** weitgehend auf der Seite der cyclischen Form **4** liegen. Dies zeigt die optische Drehung einer frisch dargestellten Lösung des Diaminozuckers, die sich mit $[\alpha]_D^{20}$: +57,6° nur wenig vom Wert $[\alpha]_D^{20}$: +58,4° für die reine Substanz **4** unterscheidet.

Die 5-Amino-5-desoxy-1,2-isopropyliden-L-idofuranose **9** erhielten wir durch Halbhidrierung des Aminonitrils **5** nach dem Verfahren von Kuhn¹⁰⁾ und anschließende Reduktion des erhaltenen 6-Aldozuckers mit NaBH₄. Die Hydrolyse von **9** mit schwefeliger Säure lieferte die offenkettige Sulfonsäure **6**, die mit Ba(OH)₂ zur freien 5-Amino-5-desoxy-L-idose gespalten wurde. Diese sollte wiederum bevorzugt eine Piperidinose-

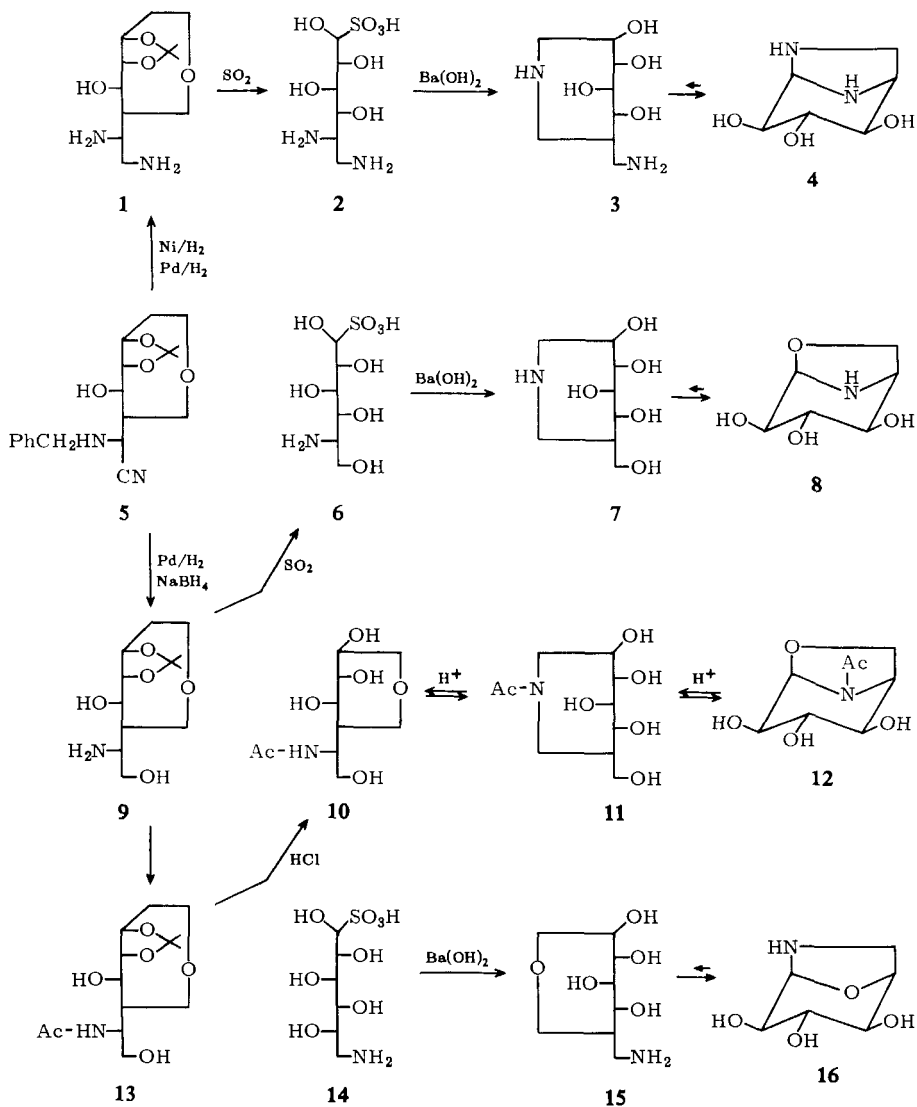
⁶⁾ H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. **665**, 166 (1963).

⁷⁾ K. Heyns und H. Scharmann, Carbohydrate Res. **1**, 371 (1966).

⁸⁾ H. S. Gutowsky und C. H. Holm, J. chem. Physics **25**, 1228 (1956).

⁹⁾ K. Heyns und H. Scharmann, Chem. Ber. **99**, 3461 (1966), nachstehend.

¹⁰⁾ R. Kuhn und H. J. Haas, Angew. Chem. **67**, 785 (1955); R. Kuhn und G. Baschang, Liebigs Ann. Chem. **628**, 193 (1959).



form **7** ausbilden. Als einziges Reaktionsprodukt ließ sich in nahezu quantitativer Ausbeute die 1.6-Anhydro-piperidinoose **8** in kristallisierter Form isolieren. Offenbar liegt das Gleichgewicht $7 \rightleftharpoons 8$ weitgehend auf der Seite des Wasserabspaltungsproduktes **8**. Die optische Drehung der Lösung beträgt $[\alpha]_D^{20}$: $+108^\circ$, die von **8** $[\alpha]_D^{20}$: $+114.5^\circ$.

Peracetylierung von **8** ergibt ein Tetraacetat, aus dem das *N*-Acetat **12** erhältlich ist. Die Struktur von **8** und **12** ergibt sich aus den IR-, NMR- und Massenspektren, die alle nur mit der bicyclischen Struktur in Einklang zu bringen sind.

Die Piperidinose **12** konnten wir auch direkt aus der 5-Acetamino-idose **13**, welche aus **9** leicht zugänglich ist, darstellen. Durch selektive Abspaltung der Isopropylidengruppe mit verdünnter Salzsäure erhielten wir aus **13** ein Reaktionsgemisch, aus dem **12** in einer Ausbeute von 23% auskristallisierte. Diese Reaktion beweist, daß bei der 5-Acetamino-5-desoxy-L-idose in dem Gleichgewicht zwischen Furanose **10** und Piperidinose **11** die letztere Form von Bedeutung sein muß. Der größte Teil von **11** wird unter Wasserabspaltung wiederum weiterreagieren zu **12**.

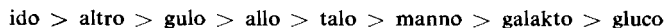
Damit ist erstmalig die Ausbildung einer *N*-Acetyl-piperidinose-Form in der Hexose-Reihe nachgewiesen, die man bisher nicht für möglich hielt¹¹⁾. Die 5-Acetaminogruppe in der Idose **11** ist offenbar nucleophiler als in der 5.6-Bis-acetamino-5.6-didesoxy-L-idose. Bei der Hydrolyse von 5.6-Bis-acetamino-1.2-isopropyliden-5.6-didesoxy-L-idofuranose⁶⁾ unter den bei **13** angewandten Bedingungen war das *N,N'*-Diacetat von **4**, welches in analoger Reaktionsfolge hätte gebildet werden können, chromatographisch auch in kleiner Menge nicht unter den Reaktionsprodukten zu finden.

Die letzte der drei möglichen bicyclischen Verbindungen mit Stickstoff im 1.6-Anhydroring (**16**) ließ sich ohne Schwierigkeiten aus 6-Amino-6-desoxy-L-idose darstellen. Das Hydrochlorid dieses Aminozuckers, das in der Pyranoseform vorliegt, ist seit langem bekannt¹²⁾, seine Reaktionsweise in alkalischer Lösung wurde bisher jedoch niemals untersucht. Durch Spaltung von 6-Amino-1.2;3.5-diisopropyliden-6-desoxy-L-idofuranose mit schwefliger Säure ist die Sulfonsäure **14** erhältlich, die mit Ba(OH)₂ den Zucker **15** als Base liefert. Unter spontaner Wasserabspaltung geht **15** quantitativ in die kristallisierte 1.6-Imino-Verbindung **16** über. Das Gleichgewicht **15** \rightleftharpoons **16** liegt vollständig auf der Seite von **16**, wie sich durch Vergleich der optischen Drehungen zeigen läßt.

Aus **16** waren das Tetraacetat und *N*-Acetat erhältlich, deren IR-, NMR- und Massenspektren die bicyclische Struktur mit Stickstoff im 1.6-Anhydroring beweisen. Hier tritt im Massenspektrum das Pyronium-Ion MZ 81 und nicht das Pyridinium-Ion MZ 80 auf.

Untersuchungen in der Glucose-Reihe und Diskussion der Ringbildungstendenz

Alle Aldohexopyranosen stehen mit ihrer 1.6-Anhydro-Verbindung in einem Gleichgewicht, dessen Einstellung der Säurekatalyse bedarf. In der Regel ist Erhitzen der Zucker mit verdünnten Säuren erforderlich. Die Lage des Gleichgewichts wird ausschließlich durch sterische Einflüsse, also die Stellung der Hydroxylgruppen bedingt. Nach *Richtmyer*¹³⁾ läßt sich folgende Reihe abfallender 1.6-Anhydro-Ringbildungstendenz aufstellen:



Bei der Idose liegen im Gleichgewicht 75%, bei der Glucose nur 0.3% in der 1.6-Anhydroform vor. Der große Unterschied erklärt sich leicht durch die Tatsache, daß im Idosan alle 3 Hydroxylgruppen äquatorial, im Glucosan dagegen axial stehen.

¹¹⁾ W. A. Szarek und J. K. N. Jones, *Canad. J. Chem.* **42**, 20 (1964).

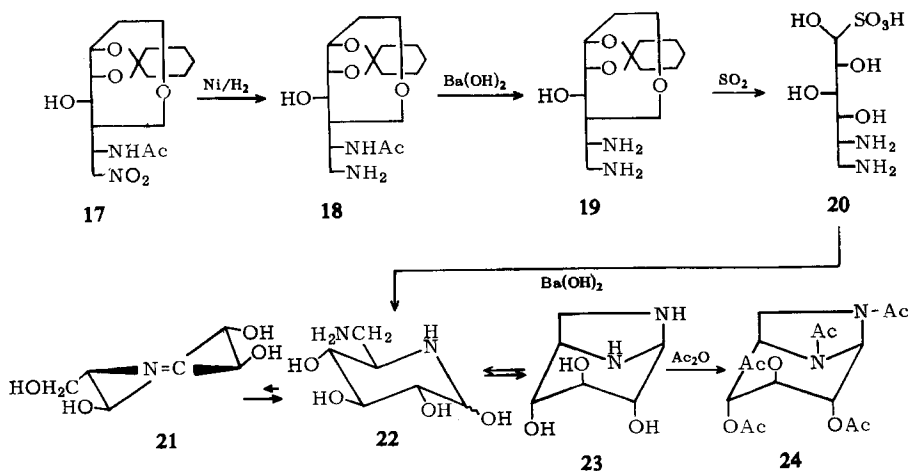
¹²⁾ H. Ohle und R. P. Lichtenstein, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **63**, 2905 (1930); H. O. L. Fischer, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 1476 (1948).

¹³⁾ N. K. Richtmyer, *Arch. Biochem. Biophysics* **78**, 376 (1958).

In der Idose-Reihe mit stickstoffhaltigen Ringen fanden wir eine deutlich erhöhte 1.6-Anhydro-Ringbildungstendenz. Die Bicyclen werden hier, im Gegensatz zu den stickstofffreien Hexosen, bereits ohne Säurekatalyse ausgebildet. Der Anteil im Gleichgewicht an den stickstoffhaltigen Idosan-Derivaten **4**, **8** und **16** ist in jedem Falle über 95%. Zur Überprüfung, wie weit dieser Effekt auch bei anderen Aldosen wirksam ist, schien es nützlich, vor allem die Glucose zu untersuchen, die in der *Richtmyerschen* Reihe ganz rechts steht.

Zur Darstellung der 5.6-Diamino-5.6-dideoxy-D-glucose wurde die Nitro-acetamino-Verbindung **17**⁶⁾ zu **18** hydriert und **18** alkalisch gespalten zu **19**, dessen saure Hydrolyse mit schwefliger Säure die kristallisierte Sulfonsäure **20** (als Hydrochlorid) ergab. Die alkalische Spaltung von **20** führte zu einem Gemisch von **22** und **23**, das direkt peracetyliert wurde und aus dem sich dann das Glucosan-Derivat mit zwei stickstoffhaltigen Ringen (**24**) in 13-proz. Ausbeute kristallisiert isolieren ließ. Die Struktur **24** ergab sich aus dem IR- und dem Massenspektrum, die mit den Spektren des Pentaacetats von **4** nahezu übereinstimmen.

Die Isolierung von **24** beweist, daß auch in der Gluco-piperidinose-Reihe die 1.6-Imino-Verbindung **23** trotz der ungünstigen sterischen Anordnung der Hydroxylgruppen im Gleichgewicht einen erheblichen Anteil besitzt. Die Lage des Gleichgewichts $22 \rightleftharpoons 23$ läßt sich aus der positiven Drehung der Lösung ($[\alpha]_D^{20} : +64^\circ$) abschätzen, wenn man für **22** und **23** ähnliche optische Drehungen wie für die stickstofffreien Komponenten annimmt und berücksichtigt, daß Piperidinosen allgemein in der α -Form vorliegen¹⁴⁾. Es ergibt sich dann ein Gehalt von etwa 20–40% an cyclischer Form **23**. Dieser Anteil ist sehr viel größer als bei der Glucopyranose, für die 0.3% gefunden wurden. Durch Vergleich mit der *Richtmyerschen* Reihe läßt sich somit voraussagen, daß bei allen noch unbekanntnen 5.6-Diamino-hexosen der Anteil an 1.6-Imino-Verbindung im Gleichgewicht vermutlich sehr erheblich, in den meisten Fällen vorherrschend sein wird.



¹⁴⁾ H. Paulsen und F. Leupold, Carbohydrate Res., im Druck.

Da die sterischen Verhältnisse bei Hexopyranosen und Hexopiperidinosen kaum unterschiedlich sind, ist die Carbinolamin-Gruppierung am C-1 in Piperidinosen für den leichter eintretenden Ringschluß verantwortlich zu machen. Am deutlichsten zeigt sich dies beim Vergleich der L-Idopiperidinose **7** mit L-Idopyranose. Die intramolekulare nucleophile Cyclisierung der Carbinolamin-Gruppierung in **7** erfolgt wesentlich leichter, als die innere Glykosidbildung der Hexopyranose zur 1.6-Anhydro-Verbindung. Eine Begünstigung der intramolekularen Reaktion zu entsprechenden Ringen wird in alkalischer Lösung in der Carbinolamin-Chemie allgemein beobachtet^{15,16)}.

Die sehr begünstigte Cyclisierung der 6-Amino-6-desoxy-L-idose **15** zu **16** entspricht einer intramolekularen N-Glykosid-Bildung. Wir überprüften, ob die gleiche Reaktion bei 6-Amino-6-desoxy-D-glucose und 6-Amino-6-desoxy-D-galaktose möglich ist, wenn sie als freie Basen vorliegen. Beide Aminozucker wurden durch alkalische Spaltung der 1-Sulfonsäuren dargestellt. Sie liegen jedoch dann sicher vorwiegend in der offenen Pyranoseform vor. Nach Peracetylierung und Spaltung zum N-Acetat waren chromatographisch und spektroskopisch keine Produkte nachzuweisen, die sich ähnlich wie das N-Acetat von **16** verhielten. Auch hier zeigt der Vergleich von 6-Amino-6-desoxy-D-glucose mit 6-Amino-6-desoxy-D-piperidinose **22**, daß der intramolekulare Ringschluß der Piperidinose zum Aminal leichter abläuft.

Im Gleichgewicht der Gluco-Verbindungen $22 \rightleftharpoons 23$ liegt bevorzugt die offene Form **22** vor. Diese sollte wiederum mit dem durch Wasserabspaltung gebildeten Piperidein **21** im Gleichgewicht stehen, welches sich infolge seines asymmetrischen N=C-Chromophors durch einen Cotton-Effekt zu erkennen geben müßte. Das Reaktionsgemisch von **22** und **23** zeigt nach dem Konzentrieren bei Messung des Circular dichroismus (CD) tatsächlich einen schwachen negativen Cotton-Effekt bei 300 m μ , welcher der Verbindung **21** zukommt¹⁾. Der in Formel **21** gezeichnete Halbsessel ist ohne Zweifel die sterisch bevorzugte Konformation des Piperideins, für die nach den Überlegungen von *Snatzke*¹⁷⁾ ein negativer Cotton-Effekt erwartet werden muß, da das dem Stickstoff gegenüber stehende und das Vorzeichen des Effekts bestimmende C-Atom 4 unterhalb der Chromophorebene angeordnet ist. **21** liegt somit, wenn auch in geringer Menge, ebenfalls im Gleichgewicht vor.

Zur Überprüfung der Säurestabilität der Piperidinosen **22** und **23** wurden Reaktionslösungen mit Essigsäure auf bestimmte pH-Werte eingestellt und auf die Bildung folgender Sekundärprodukte untersucht: Piperidein **21** (CD-Messung), 3-Hydroxy-5-aminomethyl-pyridin (UV-Messung) und Amadori-Umlagerungsprodukt (Farbreaktion). Im Bereich von pH 6.0—6.5 ist das Piperidein **21** in kleiner Menge (unter 1 %) nachweisbar. Ab pH 6.2 setzt jedoch bereits Bildung des Pyridins ein, erst bei pH 5.7 ist das Amadori-Umlagerungsprodukt in Spuren nachweisbar. Die Idopiperidinosen **3** und **4** verhalten sich ähnlich und zeigen ab pH 6.1 Pyridinbildung, ohne daß weitere Zwischenprodukte nachweisbar sind.

Aus diesen Befunden kann man im Vergleich zum Verhalten der Xylopiperidinose folgende Schlüsse ziehen: Bei der Xylopiperidinose erfolgt die Amadori-Umlagerung

¹⁵⁾ *W. Schneider* und *B. Müller*, Arch. Pharmaz. **294**, 360 (1961); **295**, 571 (1962).

¹⁶⁾ *H. Fritz* und *O. Fischer*, Tetrahedron [London] **20**, 1737, 2047 (1964).

¹⁷⁾ *H. Ripperger*, *K. Schreiber* und *G. Snatzke*, Tetrahedron [London] **21**, 1027 (1965).

bei pH 7.0, bei dem im Gleichgewicht auch genügend Piperidin für vollständigen Ablauf einer Amadori-Umlagerung zur Verfügung steht, während die 3-Hydroxy-pyridin-Bildung bei diesem pH-Wert gering ist. Die Piperidinose **22** dagegen zeigt eine Piperidineinbildung und Amadori-Umlagerung erst in einem pH-Bereich, in dem die Wasserabspaltung zum 3-Hydroxy-5-aminomethyl-pyridin die beherrschende Reaktion geworden ist. Amadori-Umlagerungsprodukte sind demnach aus den 5.6-Diaminohexosen **3** und **22** in isolierbarer Menge nicht zu erhalten.

Beschreibung der Versuche

5-Benzylamino-1.2-O-isopropyliden-5-desoxy-L-iduronsäurenitril (5): 10.0 g *1.2-O-Isopropyliden-5-aldo-D-xylo-pentodialdofuranose*⁵⁾ wurden in 35 ccm Isopropylalkohol bei 60° mit 4.5 ccm *Benzylamin* versetzt und 3 Min. auf 80° erhitzt. Die schnell auf Raumtemp. abgekühlte Lösung verdünnte man mit 50 ccm Petroläther (60/70°) und fügte 3.5 ccm *Blausäure* zu. Im Tiefkühlschrank kristallisierte **5** aus, wurde nach 20 Stdn. abfiltriert und mit Petroläther gewaschen. Ausb. 5.9 g (39%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther: Schmp. 127–131°, $[\alpha]_D^{20}$: +32.2° ($c = 1$, in Methanol). **5** zeigt im IR eine schwache Nitrilbande bei 2230/cm.

$C_{16}H_{20}N_2O_4$ (304.4) Ber. C 63.14 H 6.62 N 9.21 Gef. C 62.73 H 6.44 N 9.21

5.6-Diamino-5.6-didesoxy-L-idose-1-sulfonsäure-hydrochlorid (entspr. **2**): 3.0 g **5** wurden in einer Mischung von 300 ccm Methanol und 150 ccm Wasser mit ca. 3–5 g Raney-Nickel hydriert. Nach 2 Stdn. waren 455 ccm H_2 (1.92 Äquivv.) aufgenommen, es wurde filtriert, auf ca. 120 ccm eingeeengt und von ausgefallener Substanz abfiltriert. Drei derartige Ansätze vereinigte man, stellte mit HCl pH 4 ein und hydrierte anschließend mit 0.5 g Palladiummohr, wobei in 2.5 Stdn. 600 ccm H_2 (0.83 Äquivv.) aufgenommen wurden. In die auf ca. 15 ccm eingeeengte Lösung wurde bei Raumtemp. SO_2 eingeleitet. Die Kristallabscheidung begann nach einigen Stdn. Nach 4 Tagen wurde mit dem gleichen Vol. Methanol verdünnt. Nach 5 tägigem SO_2 -Einleiten wurde abfiltriert: nach Waschen mit Methanol 5.7 g Kristalle; aus der Mutterlauge ließen sich nochmals 0.2 g gewinnen. Ausb.: 5.9 g (67%), Schmp.: Zers. ab 135–140°, $[\alpha]_D^{25}$: –18.3° ($c = 1$, in Wasser), nach Umkristallisieren aus Wasser/Methanol.

$C_6H_{17}N_2O_7S]Cl$ (296.8) Ber. C 24.28 H 5.78 N 9.44 S 10.81

Gef. C 24.51 H 5.78 N 9.09 S 10.82

1.6-Imino-6-desoxy-L-idopiperidinose-hydrochlorid (entspr. **4**): 3.0 g **2** wurden bei Raumtemp. 3 Min. mit 70 ccm gesätt. wäbr. $Ba(OH)_2$ -Lösung verrührt. Man neutralisierte mit CO_2 und vervollständigte durch vorsichtige Zugabe von NH_3 die $BaCO_3$ -Fällung. Der pH-Wert der durch Zentrifugieren geklärten Lösung wurde mit HCl auf 5 eingestellt. Dann wurde auf 5 ccm eingeeengt und mit 10 ccm Methanol und 35 ccm Äthanol versetzt. Die Kristallisation begann nach 2–3 Min. und wurde über Nacht im Tiefkühlschrank vervollständigt. Ausb. 1.4 g (70%), nach Waschen mit Methanol. Die Substanz kann aus Methanol/Wasser umkristallisiert werden. Sie zersetzt sich, ohne zu schmelzen. $[\alpha]_D^{25}$: +58.6° ($c = 2$, in Wasser).

$C_6H_{13}N_2O_3]Cl$ (196.6) Ber. C 36.65 H 6.66 N 14.25 Gef. C 36.33 H 6.57 N 13.85

1.6-Imino-6-desoxy-L-idopiperidinose (4): 85 mg *4-Hydrochlorid* wurden mit ca. 0.5 ccm Amberlite IRA-400 (OH⁻-Form) entionisiert, die wäbr. Lösung auf 0.5 ccm eingeeengt. Nach Zugabe von 1.5 ccm Methanol kristallisierten im Kühlschrank 42 mg (55%), die mit Methanol gewaschen und aus Wasser/Methanol umkristallisiert wurden. **4** zersetzt sich, ohne zu schmelzen. $[\alpha]_D^{20}$: +58.4° ($c = 1$, in Wasser).

$C_6H_{12}N_2O_3 \cdot H_2O$ (178.2) Ber. C 40.44 H 7.92 N 15.72 Gef. C 40.62 H 8.00 N 15.42

Die bicyclische Form der freien Base und damit der Kristallwassergehalt wurde durch *N*-Acetylierung in wäbr.-methanolischer Lösung mit Triäthylamin/*Acetanhydrid* bewiesen, bei der als Hauptprodukt die *N*-acetylierte Form von **4** neben Spuren von *5.6-Bis-acetamino-5.6-didesoxy-L-idofuranose* entstand. Eine kristallwasserfreie Probe war als Sirup erhältlich, indem man das Hydrat von **4** in Methanol löste, nach Zusatz von Benzol abdampfte und über P_2O_5 i. Ölpumpenvak. scharf trocknete.

$C_6H_{12}N_2O_3$ (160.2) Ber. C 44.99 H 7.55 N 17.49 Gef. C 44.61 H 8.05 N 17.15

Eine Lösung von **4**, dargestellt durch Spaltung von **2** mit 3 Äquivv. *NaOH*, zeigt nach 15 Min. den konstanten Drehwert $[\alpha]_D^{20}$: $+57.6^\circ$ (berechnet auf die Formel $C_6H_{12}N_2O_3 \cdot H_2O$). Demnach liegt im Gleichgewicht $3 \rightleftharpoons 4$ praktisch nur **4** vor.

1.6-Acetimino-N-acetyl-2.3.4-tri-O-acetyl-6-desoxy-L-idopiperidinose: 92 mg *Hydrochlorid* von **4** wurden mit 800 mg Pyridin und 400 mg *Acetanhydrid* 24 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt. Die braun gefärbte Lösung dampfte man 2mal mit Wasser ab, löste in 10 ccm Wasser und schüttelte 4mal mit je 5 ccm $CHCl_3$ aus. Nach Eindampfen und Lösen in wenig Wasser wurde mit Amberlite IR-120 (H^+ -Form) und IRA-400 (OH^- -Form) entionisiert. Eindampfen zur Trockne ergab 150 mg (87%) farblosen Sirup. $[\alpha]_D^{20}$: -18.0° ($c = 2$, in Methanol).

$C_{16}H_{22}N_2O_8$ (370.4) Ber. C 51.89 H 5.99 N 7.57 Gef. C 51.53 H 6.02 N 7.45

1.6-Acetimino-N-acetyl-6-desoxy-L-idopiperidinose: 800 mg **4-Hydrochlorid** wurden mit 10 ccm Pyridin und 2 ccm *Acetanhydrid* 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Man dampfte den Ansatz 3mal mit Wasser ab, nahm in $CHCl_3$ auf, schüttelte mit Wasser aus und trocknete den nach dem Einengen zur Trockne erhaltenen Sirup über P_2O_5 . Die Substanz wurde in 20 ccm trockenem Methanol gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 1.1 g **Ba** in 10 ccm Methanol versetzt. Nach 45 Min. wurde eingeengt und nach Lösen in wenig Wasser über eine kleine Amberlite IR-120 (H^+ -Form)-Säule gegeben. Nach 2maligem Abdampfen mit Äthanol kamen aus wenig Äthanol 0.6 g Kristalle (61%). Schmp. $182-184^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: $+24.4^\circ$ ($c = 2$, in Wasser). Im IR fehlt die Amid-II-Bande bei $1540/cm$.

$C_{10}H_{16}N_2O_5$ (244.3) Ber. C 49.13 H 6.60 N 11.47 Gef. C 48.76 H 6.57 N 11.14

5-Amino-1.2-O-isopropyliden-5-desoxy-L-idofuranose (**9**): 1.5 g $PdO/BaSO_4$ -Katalysator nach *Kuhn*¹⁰⁾ wurden in 100 ccm Wasser $1/2$ Stde. lang vorhydriert. Mit dieser Suspension wurden 5.0 g **5** in 400 ccm Wasser und 18 ccm 2.15 *n* HCl (2.4 Äquivv.) hydriert. In 5.5 Stdn. wurden 775 ccm H_2 aufgenommen (1.96 Äquivv.). Nach dem Abzentrifugieren brachte man mit $NaOH$ auf pH 8.3 und versetzte mit 320 mg $NaBH_4$. Nach $1/2$ Stde. wurden weitere 200 mg $NaBH_4$ hinzugefügt und die Mischung über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Nach Ausschütteln mit 10 ccm $CHCl_3$ engte man die wäbr. Phase ein, dampfte 3mal mit Äthanol ab und trennte dabei jeweils die in Äthanol unlöslichen anorganischen Salze ab. Nach Aufnehmen in 30 ccm $CHCl_3$ wurde die trübe Lösung mit 3 ccm Wasser bis zur Klärung geschüttelt. Die wäbr. Phase schüttelte man nochmals mit 20 ccm $CHCl_3$ aus, trocknete die vereinigten $CHCl_3$ -Phasen über Na_2SO_4 und engte ein. Der Rückstand, in wenig Äthanol aufgenommen, kristallisierte nach dem Animpfen. Ausb. 1.0 g Kristalle, nach Waschen mit Äthanol. Die Mutterlauge wurde in 30 ccm $CHCl_3$ aufgenommen, mit 1 ccm wäbr. $CuSO_4$ -Lösung geschüttelt und wieder eingeengt. Es kristallisierten nochmals 0.09 g. Ausb. 1.09 g (30%). Schmp. $176-179^\circ$ (Lit.¹⁸⁾; 178°). $[\alpha]_D^{20}$: -3.4° ($c = 1$, in Methanol).

$C_9H_{17}NO_5$ (219.2) Ber. C 49.30 H 7.81 N 6.39 Gef. C 49.10 H 7.99 N 6.15

¹⁸⁾ R. E. Gramera, R. M. Bruce, S. Hirase und R. L. Whistler, *J. org. Chemistry* **28**, 1401 (1963).

5-Amino-5-desoxy-L-idose-1-sulfonsäure (6): In eine Lösung von 2.0 g **9** in 30 ccm Wasser wurde 14 Tage lang bei Raumtemp. SO_2 eingeleitet. Es hatten sich 1.09 g **6** abgeschieden. Die Mutterlauge wurde nach dem Verdünnen mit Methanol noch weitere 6 Tage im SO_2 -Strom stehengelassen und ergab eine zweite Fraktion von 0.36 g, Ausb. 1.45 g (61%). Schmp. 153 bis 155° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: -14.6° ($c = 1$, in Wasser).

$C_6H_{15}NO_8S$ (261.3) Ber. C 27.58 H 5.79 N 5.36 S 12.28

Gef. C 27.57 H 5.99 N 5.08 S 12.33

1.6-Anhydro-L-idopiperidino (8): 200 mg **6** wurden mit 4 ccm kalt gesätt. $Ba(OH)_2$ -Lösung bei Raumtemp. verrührt, bis vollständige Lösung eintrat. Es wurde mit CO_2 neutralisiert, abzentrifugiert, mit Wasser nachgewaschen und eingeeengt. Der Rückstand kristallisierte völlig durch. Ausb. 120 mg (97%). Umkristallisiert wurde durch Lösen in Wasser, Abzentrifugieren einer geringen Trübung von $BaCO_3$, Einengen bis zur eben beginnenden Kristallisation und Vervollständigung der Kristallisation durch etwas Methanol. Schmp.: Zers. ab 140°, $[\alpha]_D^{25}$: $+114.5^\circ$ ($c = 1$, in Wasser).

$C_6H_{11}NO_4$ (161.2) Ber. C 44.72 H 6.88 N 8.69 Gef. C 44.55 H 6.98 N 8.62

Eine Lösung von **6**, die mit 2 Äquiv. NaOH zersetzt wurde, wies nach 10 Min. einen konstanten Drehwert auf, der sich, auf **8** bezogen, zu $[\alpha]_D^{25}$: $+108^\circ$ berechnen ließ. Hieraus ergibt sich die Bevorzugung von **8** im Gleichgewicht $7 \rightleftharpoons 8$.

N-Acetyl-2.3.4-tri-O-acetyl-1.6-anhydro-L-idopiperidino: 103 mg **8** wurden mit 1 g Pyridin und 0.6 g Acetanhydrid 10 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt und über Nacht im Kühlschränk aufbewahrt. Die Lösung wurde mit 2 ccm Wasser zersetzt und 2 mal mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt. Die $CHCl_3$ -Phase wurde mit wenig 2*n* H_2SO_4 und $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen und ergab nach dem Einengen einen chromatographisch einheitlichen Sirup, der über P_2O_5 getrocknet wurde. Ausb. 204 mg (97%). Eine Reinigung kann durch Behandlung mit basischem und saurem Ionenaustauscher erfolgen und liefert einen farblosen Sirup. $[\alpha]_D^{20}$: $+48.9^\circ$ ($c = 2$, in Methanol).

$C_{14}H_{19}NO_8$ (329.3) Ber. C 51.06 H 5.82 N 4.25 Gef. C 50.26 H 5.62 N 4.67

N-Acetyl-1.6-anhydro-L-idopiperidino (12)

a) Aus **8**: 200 mg **N-Acetyl-2.3.4-tri-O-acetyl-1.6-anhydro-L-idopiperidino** in 4 ccm absol. Methanol wurden mit 20 mg Na versetzt. Die sich sofort gelb färbende Lösung wurde nach 100 Min. eingeeengt und mit Amberlite IR-120 (H^+) und Amberlite IRA-400 (OH^-) entionisiert. Nach dem Einengen der geklärten wäßr. Lösung und Abdampfen mit Methanol trat Kristallisation ein. Nach Waschen mit Äthanol ergaben sich 87 mg (69%). Aus heißem Methanol Schmp. 190–191°, $[\alpha]_D^{20}$: $+79.3^\circ$ ($c = 2$, in Wasser). Im IR zeigt **12** keine Amid-II-Bande bei 1540/cm.

$C_8H_{13}NO_5$ (203.2) Ber. C 47.29 H 6.45 N 6.90 Gef. C 47.18 H 6.54 N 6.89

b) Aus **13**: 0.5 g **9** wurden in 10 ccm Methanol/Wasser (2 : 1) mit 1 g Triäthylamin und 0.5 g Acetanhydrid bei Raumtemp. behandelt. Nach 20 Stdn. wurde der Ansatz 3 mal mit Wasser abgedampft und der erhaltene Sirup 1 Stde. in 15 ccm *n*/10 Salzsäure auf 70° erhitzt. Nach dem Entionisieren mit Amberlite IRA-400 (OH^- -Form) und Amberlite IR-120 (H^+ -Form) wurde 2 mal mit Äthanol abgedampft. Aus dem Sirup (370 mg) waren nach 4 Tagen 107 mg Kristalle (23%) zu isolieren, nach IR-Spektrum, Schmp. und Drehung identisch mit **12**.

6-Amino-6-desoxy-L-idose-1-sulfonsäure (14): 2.75 g **6-Nitro-6-desoxy-1.2;3.5-diisopropyliden-L-idofuranose**¹²⁾ ($[\alpha]_D$: -29° in Pyridin) wurden in 150 ccm Methanol mit Raney-Nickel 1.5 Stdn. hydriert, wobei 665 ccm H_2 (2.90 Äquiv.) aufgenommen wurden. Den nach dem Eindampfen erhaltenen Sirup löste man in 8 ccm Wasser und leitete 4 Tage bei Raumtemp.

SO_2 ein; danach wurde der Kristallbrei mit Methanol verdünnt und am 5. Tag abfiltriert. Ausb. 2.1 g **14** (85%). Die Sulfonsäure läßt sich aus Methanol umkristallisieren. Schmp.: ab 160° Zers., $[\alpha]_D^{25}$: -0.7° ($c = 1$, in Wasser).

$C_6H_{15}NO_8S$ (261.3) Ber. C 27.58 H 5.79 N 5.36 S 12.28

Gef. C 27.60 H 6.03 N 4.86 S 12.31

1.6-Imino-6-desoxy-L-idopyranose (16): 190 mg **14** wurden bei Raumtemp. einige Min. mit 4 ccm kalt gesätt. $Ba(OH)_2$ -Lösung gerührt. Man neutralisierte mit CO_2 , zentrifugierte ab und engte nach Waschen des Niederschlages mit Wasser die Lösung zum Sirup ein. Nach dem Animpfen kristallisierte der Sirup völlig durch. Die Lösung der Kristalle (107 mg d. s. 91%) in wenig Wasser wurde nach Abzentrifugieren einer geringen Trübung von $BaCO_3$ mit Methanol versetzt. Nach Animpfen kristallisierten lange farblose Säulen. Schmp. $162-164^\circ$ (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: $+38.7^\circ$ ($c = 1$, in Wasser).

$C_6H_{11}NO_4$ (161.2) Ber. C 44.72 H 6.88 N 8.69 Gef. C 44.90 H 7.04 N 8.52

Eine Lösung von **14**, die mit 2 Äquiv. NaOH zersetzt wurde, zeigte nach 50 Min. eine konstante Drehung, die sich, bezogen auf **16**, zu $[\alpha]_D^{25}$: $+38.6^\circ$ errechnet. Damit ist gezeigt, daß das Gleichgewicht $15 \rightleftharpoons 16$ praktisch quantitativ auf der Seite von **16** liegt.

16-Hydrochlorid: Eine aus 1.0 g **14** in der beschriebenen Weise erhaltene Lösung von **16** wurde nach Einengen auf das halbe Vol. und nochmaligem Filtrieren mit 3.8 ccm *n* HCl (1.0 Äquivv.) versetzt. Danach engte man auf 5 ccm ein, verdünnte mit 20 ccm Äthanol und ließ im Tiefkühlschrank kristallisieren. In 3 Fraktionen wurden insgesamt (nach Waschen mit Methanol) 506 mg (67%) erhalten. Aus Wasser/Aceton Schmp.: ab 180° Zers., $[\alpha]_D^{25}$: $+40.1^\circ$ ($c = 1$, in Wasser).

$C_6H_{12}NO_4Cl$ (197.7) Ber. C 36.64 H 6.15 N 7.13 Gef. C 36.76 H 6.07 N 7.20

1.6-Acetimino-2.3.4-tri-O-acetyl-6-desoxy-L-idopyranose: 107 mg **16** wurden mit 1 g Pyridin und 0.5 g *Acetanhydrid* 2 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt. Nach einer Nacht im Kühlschrank wurde mit 2 ccm Wasser zersetzt und 3 mal mit Wasser abgedampft. Es ergaben sich 148 mg Kristalle (68%), die mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Petroläther umkristallisiert wurden: Schmp. $158-159.5^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$: -7.7° ($c = 2$, in Methanol).

$C_{14}H_{19}NO_8$ (329.3) Ber. C 51.06 H 5.82 N 4.25 Gef. C 51.36 H 5.95 N 4.34

1.6-Acetimino-6-desoxy-L-idopyranose: 500 mg *1.6-Acetimino-2.3.4-tri-O-acetyl-6-desoxy-L-idopyranose* wurden in einer Lösung von 100 mg Na in 80 ccm Methanol gelöst. Nach 5 Stdn. wurde abgedampft, in wenig Wasser aufgenommen und mit Amberlite IR-120 (H^+ -Form) neutralisiert. Nach Abdampfen mit Methanol wurden 260 mg Kristalle (84%) erhalten. Aus Methanol Schmp. $199-201^\circ$, $[\alpha]_D^{25}$: $+19.9^\circ$ ($c = 2$, in Wasser). Im IR fehlt die Amid-II-Bande bei 1540/cm.

$C_8H_{13}NO_5$ (203.2) Ber. C 47.29 H 6.45 N 6.90 Gef. C 47.27 H 6.50 N 6.96

5.6-Diamino-5.6-didesoxy-D-glucose-1-sulfonsäure-hydrochlorid (entspr. **20**): 5.0 g *6-Nitro-5-acetamino-1.2-O-cyclohexyliden-5.6-didesoxy-D-glucosfuranose (17)*⁶⁾ wurden in 150 ccm Methanol mit ca. 2 ccm Raney-Nickel hydriert, wobei in 1.5 Stdn. 1080 ccm H_2 (2.98 Äquivv.) aufgenommen wurden. Der nach Filtrieren und Einengen erhaltene Sirup wurde mit 10 g $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ in 30 ccm gesätt. wäbr. $Ba(OH)_2$ -Lösung 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Das Bariumhydroxid wurde mit CO_2 neutralisiert, das Carbonat abfiltriert und das Filtrat nach dem Abdampfen in Äthanol aufgenommen und nochmals zentrifugiert. Die wäbr. Lösung von **19** (20 ccm) stellte man mit HCl auf pH 5 und leitete SO_2 ein. Nach 1 Tag wurde der Kristallbrei mit 10 ccm Methanol verdünnt und nach einem weiteren Tag abfiltriert: 2.2 g

20-Hydrochlorid. Durch vorsichtiges Einengen und Äthanolzusatz wurden nochmals 1.1 g und 0.3 g gewonnen. Ausb. 3.6 g (61 %), Schmp.: Zers. ab 160°, $[\alpha]_D^{25}$: +9.5° ($c = 1$, in Wasser).

$C_6H_{17}N_2O_7SjCl$ (296.8) Ber. C 24.28 H 5.78 N 9.44 S 10.81

Gef. C 24.58 H 5.80 N 9.38 S 11.07

1.6-Acetimino-N-acetyl-2.3.4-tri-O-acetyl-6-desoxy-D-glucopiperidino (**24**): 50 mg **20-Hydrochlorid** wurden mit 1.1 ccm $Ba(OH)_2$ -Lösung zersetzt und nach dem Neutralisieren mit CO_2 über Amberlite IRA-400 (OH⁻-Form) gegeben. Das eingeeengte Eluat wurde 3 mal mit Äthanol/Benzol abgedampft und über Nacht mit 0.3 g Pyridin und 0.15 g *Acetanhydrid* stehengelassen. Dann wurde mit 0.5 ccm Wasser zersetzt, mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt und die getrocknete $CHCl_3$ -Phase eingeeengt. Der braune Sirup wurde über P_2O_5 getrocknet und mit Impfkristallen versetzt, die aus einer Säulentrennung eines Peracetylierungsansatzes an Kieselgel (Elutionsmittel Benzol : Äthanol = 3 : 1 mit Zusatz von 3.2% Wasser) gewonnen wurden. Nach 8 Tagen ließen sich aus dem Sirup durch Abpressen auf Filtrierpapier 8 mg Kristalle (13%) isolieren, die nach Waschen mit Äther analysenrein waren. Schmp. 173.5 bis 176°, $[\alpha]_D^{25}$: -42.9° ($c = 1$, in Methanol). Im IR fehlt die Amid-II-Bande bei 1540/cm.

$C_{16}H_{22}N_2O_8$ (370.4) Ber. C 51.88 H 5.99 N 7.57 Gef. C 51.91 H 5.99 N 7.32

Messung des Circular dichroismus: Die spezif. Drehung einer mit 3 Äquivv. NaOH zersetzten Lösung von **20** beträgt $[\alpha]_D^{25}$: +64°, auf **22** bezogen. Die CD-Kurve wurde mit einem Dichrographen Roussel Jouan erhalten. Dazu wurden 50 mg **20** in 7 ccm Wasser gelöst und mit 1 ccm gesätt. $Ba(OH)_2$ -Lösung zersetzt. Nach dem Fällen des überschüss. $Ba(OH)_2$ mit CO_2 blieb die Lösung bei pH 6.4 und Raumtemp. stehen. Nach 4 Tagen trat bei 300 m μ ein negativer Cotton-Effekt mit $\Delta D = 2 \cdot 10^4$ auf, der nach weiteren 10 Tagen bei pH 6.0–6.4 auf das Doppelte anstieg.

[204/66]