

Hans Paulsen und Klaus Todt

Monosaccharide mit stickstoffhaltigem Ring, XVII¹⁾

Synthese eines stickstoffhaltigen Dimeren der D-xylo-Pentodialdose mit 2.6-Dioxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-Ringsystem

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 25. April 1968)

Das bei der Perjodatspaltung von 1.2-*O*-Isopropyliden- α -D-glucufuranose erhaltene Reaktionsgemisch (**3** + **4**) reagiert mit Benzylamin zum Dimeren **5a** mit 2.6-Dioxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]-nonan-Ringsystem. Die symmetrische Struktur von **5a** folgt aus den Reaktionen und NMR-Daten des Acetats **5c**. Hydrierung von **5a** ergibt ein über die 5-Amino-Gruppe verknüpftes Dimeres **6a**. Die kristalline Hydrogensulfit-Additionsverbindung **2a** der bisher nicht faßbaren monomeren D-xylo-Pentodialdose **1** konnte dargestellt werden.

Bei der Perjodatspaltung der 1.2-*O*-Isopropyliden- α -D-glucufuranose ist das zu erwartende normale Spaltprodukt, die 1.2-*O*-Isopropyliden- α -D-xylo-pentodialdo-1.4-furanose (**1**), nicht faßbar²⁻⁴⁾. Als Hauptkomponente bildet sich das Dimerisierungsprodukt **3** der Pentodialdose **1**^{2,3)}. In kleiner Menge ließ sich das Acetal **4** isolieren, welches durch Reaktion von **1** mit dem bei der Perjodatspaltung gebildeten Formaldehyd entsteht⁴⁾. Die Bleitetraacetatspaltung von 1.2-*O*-Isopropyliden- α -D-glucufuranose in Benzol liefert **4** als Hauptprodukt und **3** nur in kleiner Menge⁴⁾.

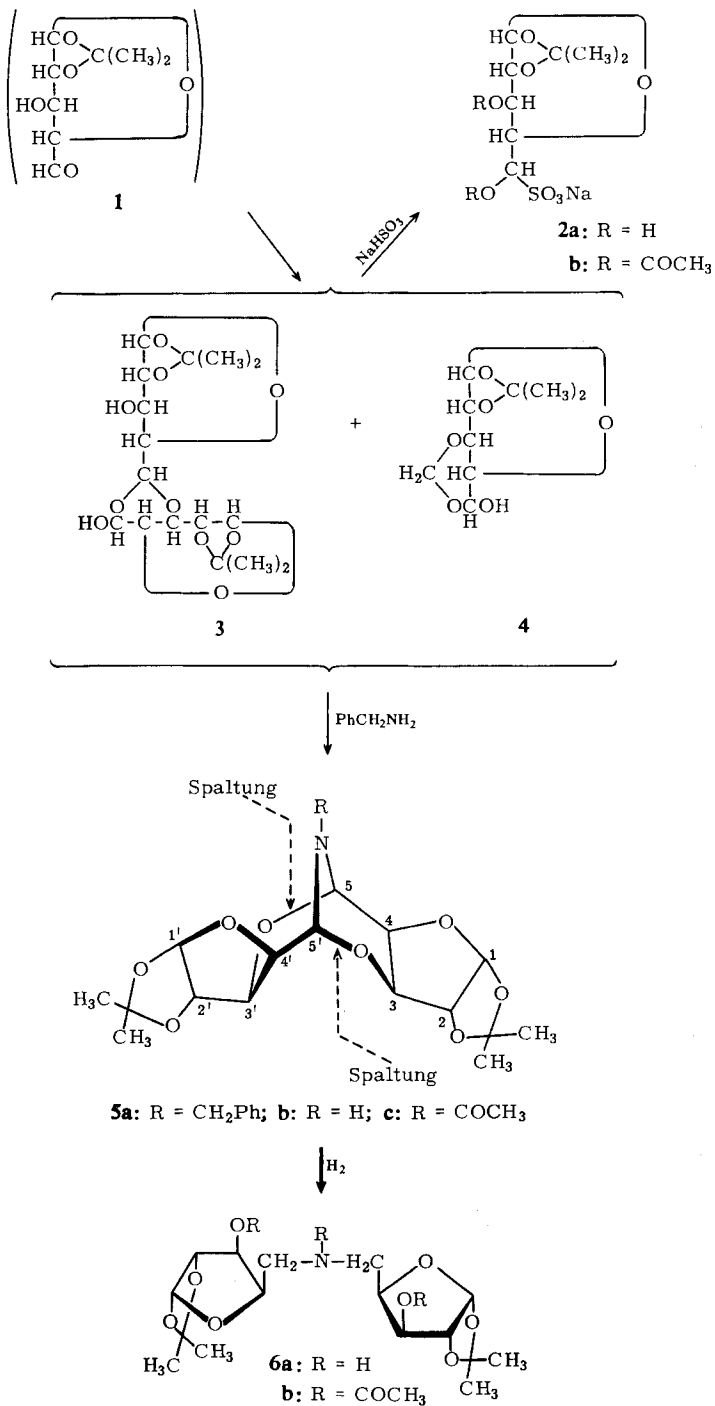
Bei Gegenwart von Benzylamin erfolgt, wie wir fanden, die Dimerisierung der Pentodialdose **1** in folgender Weise: Erhitzt man das durch Perjodatspaltung der 1.2-*O*-Isopropyliden- α -D-glucufuranose erhaltene Reaktionsgemisch, welches im wesentlichen aus **3** und **4** besteht, mit Benzylamin in Gegenwart katalytischer Mengen Essigsäure in Äthanol 6 Stdn. auf 50°, so kristallisieren nach dem Erkalten lange farblose Nadeln aus. Elementaranalyse und Molekulargewicht sprechen dafür, daß diese Substanz durch Reaktion von zwei Molekülen Pentodialdose **1** und einem Molekül Benzylamin gebildet wird. Aus dem NMR-Spektrum ist ebenfalls ein Verhältnis 2:1 von Zuckeranteil zu Aminkomponente abzulesen. Das Dimerisierungsprodukt sollte eine symmetrische Struktur besitzen, denn sowohl für die beiden H¹-Protonen (Dublett τ 3.98) als auch für die Isopropyl-Methylgruppen

¹⁾ XVI. Mitteil.: H. Paulsen, J. Brüning, K. Propp und K. Heyns, Tetrahedron Letters [London] 1968, 999.

²⁾ R. Schaffer und H. S. Isbell, J. Amer. chem. Soc. 79, 3864 (1957).

³⁾ M. L. Wolfrom und S. Hanessian, J. org. Chemistry 27, 1800 (1962).

⁴⁾ T. D. Inch, Carbohydrate Res. 5, 53 (1967).



(Dublett τ 8.61) treten einheitliche scharfe Signale auf. Die H^5 -Protonen absorbieren bei τ 5.8. Im NMR-Spektrum der Substanz in Deuteriochloroform werden keine OH- oder NH-Protonen gefunden. Das Produkt läßt sich mit Acetanhydrid nicht acetylieren, was ebenfalls zeigt, daß im Molekül keine freien Hydroxyl- und Aminogruppen mehr vorhanden sind.

Diese Beobachtungen sind mit einer Struktur **5a** für das Dimere vereinbar, wobei in jedem Falle offen bleiben muß, auf welchem Wege **5a** gebildet wird. In **5a** sind die zwei Furanosen über ein 2,6-Dioxa-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-Ringsystem miteinander verknüpft. Das sauerstofffreie System findet sich in der Natur z.B. als Grundgerüst des Alkaloids ψ -Pelletierin⁵⁾. Die Formel **5a** für das Dimere wird durch folgende Befunde gestützt: Mit Palladium läßt sich **5a** in Essigester/Methanol unter Abspaltung des Benzylrestes zum kristallinen **5b** hydrieren. Diese Substanz ist mit Acetanhydrid/Pyridin nur bei erhöhter Temperatur acetylierbar, da die Nucleophilie des Stickstoffs infolge der doppelten *N*-glykosidischen Bindung stark abgeschwächt ist. Im IR-Spektrum des kristallinen *N*-Acetats **5c** tritt eine starke Amid I-Bande bei 1767/cm (6.0 μ), jedoch keine Amid II-Bande auf.

Das NMR-Spektrum von **5c** in Dimethylsulfoxid läßt sich gut analysieren (Tab.). Im Einklang mit der symmetrischen Struktur von **5c** treten jeweils die sich entspre-

Zusammenfassung der chemischen Verschiebungen (τ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz).
Innerer Standard TMS. R = Raumtemperatur

Verbindung	H ¹	H ²	H ³	H ⁴	H ⁵	H ⁵ Rotameres	Lösungsmittel	Temp.
5a	3.98 $J_{1,2}$ 3.2 Hz	~5.5	~5.5	~5.5	~5.8	—	CDCl ₃	R
5c	4.12 $J_{1,2}$ 3.5 Hz	5.43	5.23 $J_{3,4}$ 2.5 Hz	5.72 (Breite ~5 Hz)	4.28 <i>cis</i>	4.46 <i>trans</i>	DMSO	R
5c	—	—	—	—	4.34	—	DMSO	120°
5c	4.05	~5.4	~5.4	5.65 $J_{4,5}$ ~2 Hz	3.95 <i>cis</i>	4.62 <i>trans</i>	CDCl ₃	R
5c	4.27	~5.6	~5.6	~5.8	3.89 <i>cis</i>	4.78 <i>trans</i>	CDCl ₃ + Benzol	R
6b	4.08 $J_{1,2}$ 3.8 Hz	5.51	4.77 $J_{3,4}$ 2.8 Hz	~5.6	~6.5	—	CDCl ₃	60°
*)	4.04 $J_{1,2}$ 3.8 Hz	5.43	4.77 $J_{3,4}$ 3.0 Hz	5.65 (Multiplett)	6.5 (Multiplett)	—	CDCl ₃	R
2a	3.92 $J_{1,2}$ 3.5 Hz	~5.3	~5.3	~5.3	~5.5	—	D ₂ O	R
2b	3.95 $J_{1,2}$ 3.5 Hz	5.22	4.65 $J_{2,3}$ 3.2 Hz	5.4	4.05 $J_{4,5}$ 7.5 Hz	—	D ₂ O	R

*) 5-Acetamino-1,2-*O*-isopropyliden-3-*O*-acetyl-5-desoxy- α -D-xylofuranose.

chenden beiden Protonen H¹/H^{1'} (τ 4.12), H²/H^{2'} (τ 5.43), H³/H^{3'} (τ 5.23) und H⁴/H^{4'} (τ 5.72) als ein Signal auf. Die in Formel **5c** angegebene Verknüpfung des Stickstoffs am C-5 folgt eindeutig aus dem Verhalten der Protonen H⁵/H^{5'}. Die Amidgruppe in **5c** weist eine gehinderte Rotation⁶⁾ auf, wodurch die H⁵/H^{5'}-Protonen in zwei Signale

⁵⁾ C. Y. Chen und R. J. W. Lefèvre, J. chem. Soc. [London] B 1966, 539.

⁶⁾ W. D. Phillips, J. chem. Physics 23, 1363 (1955).

für *cis*-Form (τ 4.28) und *trans*-Form (τ 4.46) aufgespalten sind, welche oberhalb von 100° infolge schneller Rotation der Amidgruppe zu einem Signal bei τ 4.34 zusammenfließen⁷⁾. Bei der Benzolverdünnung einer Lösung von **5c** in Deuteriochloroform wandern die Doppelsignale auseinander (siehe Tab.). Auf Grund des von uns angegebenen Modells für die magnetische Wirkung einer Amidgruppe⁸⁾ folgt daraus, daß die $H^5/H^{5'}$ -Protonen sich im Entschirmungsbereich befinden und damit eine sterische Anordnung einnehmen müssen, die einem äquatorialen Proton am Piperidinring entspricht. Formel **5c** läßt erkennen, daß die Protonen $H^5/H^{5'}$ in der Tat wie äquatoriale Protonen in der Mesomerie-Ebene der Amidgruppe angeordnet sind.

Es ist jedoch noch eine zweite Struktur für das Dimere möglich, die ebenfalls symmetrisch ist und mit allen Befunden im Einklang steht. Sie unterscheidet sich von **5c** in der Konfiguration an den C-Atomen 5 bzw. 5' und stellt die zu **5c** anomere Verbindung dar, bei der die Furanoseringe jeweils umgekehrt angeordnet sind, wobei der rechte Furanose-Sauerstoff nach vorn, der linke nach hinten gelangt, während die Bicyclo-nonan-Sauerstoff-Atome entsprechend vertauscht werden. Diese Alternativ-Struktur kann, wie das Modell zeigt, für das Bicyclo[3.3.1]nonan-System kaum eine Sessel-Sessel-Konformation einnehmen, sondern eine ungünstigere verdrehte Boot-Boot-Konformation⁹⁾. Zwischen beiden Möglichkeiten kann auf Grund der Kopplungskonstanten zwischen H^4 und H^5 entschieden werden. Am Molekülmodell von **5c** wird zwischen H^4 und H^5 ein Diederwinkel von $90-100^\circ$ gefunden, der einer sehr kleinen Kopplungskonstante entspricht. Das Modell des Anomeren mit anderer Verknüpfungsart liefert einen entsprechenden Diederwinkel von $10-20^\circ$. Aus den Signalen der H^4 - und H^5 -Protonen läßt sich abschätzen, daß $J_{4,5}$ höchstens 2 Hz betragen kann. Dies ist nur mit Struktur **5c** vereinbar. Auch **5c** dürfte nicht, wie in der Formel angegeben, eine reine Sessel-Sessel-Konformation besitzen. Vom Bicyclo[3.3.1]nonan ist bekannt, daß durch Wechselwirkungen von H^3 und $H^{3'}$ Sesselabweichungen auftreten⁹⁾. Leichte Verdrehungen an **5c** vermindern jedoch nicht die Symmetrie des Moleküls und haben keinen wesentlichen Einfluß auf den Diederwinkel H^4H^5 .

Das Dimere **5b** besitzt eine zweifache Carbinolamin-Anordnung, die in der an der Formel gezeigten Weise unter Spaltung der C—O-Bindungen hydrierbar sein sollte¹⁰⁾. Die katalytische Hydrierung ließ sich ausgehend von **5a** unter Zusatz von 1 Äquivalent Salzsäure bei Raumtemperatur mit Palladium durchführen. Das nichtreduzierende Hauptprodukt **6a** wurde chromatographisch abgetrennt und ohne weitere Charakterisierung peracetyliert. Das erhaltene sirupartige Produkt **6b** weist im IR-Spektrum eine *O*-Acetylbande bei $1754/\text{cm}$ (5.7μ) und eine *N*-Acetylbande bei $1639/\text{cm}$ (6.1μ) auf. Das IR-Spektrum von **6b** unterscheidet sich von dem der 5-Acetamino-1.2-*O*-isopropyliden-3-*O*-acetyl-5-desoxy- α -D-xylofuranose nur durch die fehlende Amid II-Bande bei $1538/\text{cm}$ (6.5μ). Alle diese Befunde stehen mit der Formel **6b** im Einklang.

Bei erhöhter Temperatur (60°) stimmt das NMR-Spektrum von **6b** nahezu überein mit dem der 5-Acetamino-1.2-*O*-isopropyliden-3-*O*-acetyl-5-desoxy- α -D-xylofuranose

⁷⁾ H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3397 (1967).

⁸⁾ H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3385 (1967).

⁹⁾ M. Dobler und J. D. Dumitz, Helv. chim. Acta **47**, 695 (1964).

¹⁰⁾ H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 512 (1967).

(Tab.). Bei 35° jedoch sind im Spektrum von **6b** die H⁵-Signale aufgespalten. Es wird dann die gehinderte Rotation der *N*-Acetylgruppe an C-5 beobachtet. Verbindung **6b** stellt ein *N,N*-disubstituiertes Amid dar, so daß das Rotameren-Verhältnis etwa 1 : 1 beträgt und die entsprechenden Doppelsignale auftreten. In der monomeren 5-Acetyl-*N*-acetyl-1,2-*O*-isopropyliden-3-*O*-acetyl-5-desoxy- α -D-xylofuranose liegt ein *N*-monosubstituiertes Amid vor, für die allgemein eine starke Bevorzugung nur eines Rotameren beobachtet wird¹¹⁾ und daher keine Doppelsignale gefunden werden.

Verbindung **6a** ist ein Disaccharid mit einer 5,5'-Verknüpfung über ein Stickstoffatom, eine Verknüpfungsart, die bisher nur bei einem 6-Amino-glucose-Derivat beobachtet wurde¹²⁾. Als Derivat eines 5-Amino-zuckers sollte **6a** bei der hydrolytischen Abspaltung der Isopropyliden-Gruppen einen Zucker mit stickstoffhaltigem Ring¹³⁾, evtl. ein Spiro-Disaccharid liefern.

Die direkte Synthese von **6a** durch Umsetzung von 5-Amino-1,2-*O*-isopropyliden-5-desoxy- α -D-xylofuranose¹⁴⁾ mit 1,2-*O*-Isopropyliden-5-*O*-mesyl- α -D-xylofuranose ist nicht gelungen.

Das bei der Perjodatspaltung der 1,2-*O*-Isopropyliden- α -D-glucofuranose gebildete Reaktionsgemisch, welches im wesentlichen aus **3** und **4** besteht, läßt sich, wie wir fanden, zum Monomeren zurückspalten. Bei Behandlung eines Perjodatspaltansatzes mit Natriumhydrogensulfit wird die kristalline Hydrogensulfit-Additionsverbindung **2a** der monomeren Pentodialdose **1** erhalten. Aus **2a** läßt sich ein kristallines Diacetat **2b** gewinnen. Die Struktur von **2a** und **2b** folgt aus den analytischen Daten und aus den NMR-Spektren (Tab.). Beide Verbindungen sind wertvolle Ausgangssubstanzen für Untersuchungen mit der bisher noch nicht gefaßten monomeren Pentodialdose **1**.

Beschreibung der Versuche

Alle NMR-Spektren wurden mit den Geräten Varian A 60 und HA 100 aufgenommen. Als innerer Standard und Locksignal wurde TMS verwendet. Die Doppelresonanzversuche erfolgten nach der „frequency sweep“-Methode.

Bis-N,O-acetal 5a aus Benzylamin und dem Gemisch 3/4: 9,82 g sirupartiges *Perjodatspaltprodukt*²⁾ der 1,2-*O*-Isopropyliden- α -D-glucofuranose in 14 ccm Äthanol wurden mit 5 ccm Benzylamin und 0,26 ccm Essigsäure 5,5 Stdn. auf 50° erwärmt. Bei längerem Erhitzen färbt sich die Lösung dunkel. Nach 20stdg. Stehenlassen der gelben Lösung bei Raumtemp. waren 1,3 g **5a** (13%) auskristallisiert. Aus Äthanol Schmp. 173–175°, $[\alpha]_D^{20}$: $-47,0^\circ$ ($c = 1,6$ in CHCl₃).

C₂₃H₂₉NO₈ (447,4) Ber. C 61,73 H 6,54 N 3,13

Gef. C 62,02 H 6,44 N 3,32 Mol.-Gew. 435 (osmometr. in CHCl₃)

Hydrogenolyseprodukt 5b aus 5a: 200 mg **5a** in 4,5 ccm Essigester und 30 ccm Methanol wurden mit 200 mg Palladiummohr 24 Stdn. bei 4 at H₂-Druck hydriert. Das chromatographisch nahezu einheitliche Reaktionsprodukt kristallisierte nach Abdampfen des Lösungs-

¹¹⁾ L. A. La Planche und M. T. Rogers, J. Amer. chem. Soc. **86**, 337 (1964).

¹²⁾ H. Ohle und L. v. Vargha, Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 2425 (1929).

¹³⁾ H. Paulsen, Angew. Chem. **78**, 501 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 495 (1966).

¹⁴⁾ H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. **683**, 187 (1965).

mittels fast vollständig. Es wurde mit Petroläther gewaschen und aus wenig Benzol/Petroläther (1:1) umkristallisiert. Ausb. 95 mg (60%), Schmp. 151–152.5°, $[\alpha]_D^{20}$: -28.8° ($c = 1.4$ in CHCl_3).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_8$ (357.4) Ber. C 53.77 H 6.49 N 3.92 Gef. C 54.00 H 6.53 N 3.89

N-Acetylderivat 5c: 200 mg **5a** wurden in 4.4 ccm Essigester und 30 ccm Methanol mit 200 mg *Palladiummohr* 24 Stdn. bei 4 at H_2 -Druck hydriert. Dann wurde die Lösung filtriert, eingengt und mit 1 ccm *Pyridin* und 0.17 ccm *Acetanhydrid* 8 Stdn. auf 50° erhitzt. Bei niedrigerer Temperatur tritt keine wesentliche Umsetzung ein. Durch das Erhitzen erfolgt bereits eine teilweise Zersetzung der Substanz, wodurch die Ausb. an Acetat **5c** gemindert wird. Nach viermaligem Abdampfen des Ansatzes mit Wasser wurde in 10 ccm heißem Methanol gelöst und filtriert. Es kristallisierten in der Kälte 24 mg **5c** (13%). Aus Methanol Schmp. 230–240° (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$: -27.2° ($c = 0.5$ in CHCl_3).

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_9$ (399.4) Ber. C 54.12 H 6.31 N 3.51 Gef. C 54.15 H 6.49 N 3.81

N,N-Bis-[1.2-O-isopropyliden-3-O-acetyl-5-desoxy- α -D-xylofuranosyl-(5)]-acetamid (6b): 100 mg **5a** wurden in 2.3 ccm Essigester und 15 ccm Methanol mit 0.51 ccm 0.55 *n* methanolischer *Salzsäure* (1 Äquiv.) angesäuert. Danach wurde mit 100 mg *Palladiummohr* 24 Stdn. bei Normaldruck hydriert. Das im Dünnschichtchromatogramm (Benzol/Äthanol $\approx 3:1 + 3\% \text{H}_2\text{O}$) bei etwa R_F 0.4 auftretende Hauptprodukt wurde nach Einengen des Ansatzes an einer Kieselgelsäule (5 g, Laufmittel Benzol/Äthanol = 3:1) abgetrennt. Es wurden 45 mg eines chromatographisch einheitlichen Sirups (**6a**) erhalten, der mit 0.1 ccm *Acetanhydrid* und 1 ccm *Pyridin* 5 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen wurde. Nach Abfiltrieren der anorganischen Salze wurde der chromatographisch einheitliche Ansatz viermal mit Wasser und viermal mit Äthanol abgedampft. Der Rückstand wurde in 3 ccm CHCl_3 gelöst, mit 0.5 ccm Wasser geschüttelt, die Chloroformphase wieder eingengt und der Sirup i. Vak. an der Ölpumpe getrocknet. Ausb. 45 mg heller Sirup (44%), $[\alpha]_D^{20}$: $+12.2^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_{11}$ (487.5) Ber. C 54.20 H 6.83 N 2.88 Gef. C 53.16 H 6.81 N 2.79

5-Acetamino-1.2-O-isopropyliden-3-O-acetyl-5-desoxy- α -D-xylofuranose: 500 mg *5-Amino-1.2-O-isopropyliden-5-desoxy- α -D-xylofuranose-hydrochlorid*¹⁴⁾ wurden mit 3 ccm *Pyridin* und 0.33 ccm *Acetanhydrid* 2.5 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wurde mit Eiswasser zersetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformphase mit 2 *n* Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung sowie Wasser gewaschen und nach Trocknen eingengt. Ausb. 150 mg heller Sirup (25%), $[\alpha]_D^{20}$: $+3.9^\circ$ ($c = 2.9$ in CHCl_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (273.3) Ber. C 52.73 H 7.01 N 5.12 Gef. C 52.59 H 7.21 N 4.73

1.2-O-Isopropyliden- α -D-xylo-pentodialdo-1.4-furanose-Schwefligsäure-Addukt, Natriumsalz (2a): 11 g sirupartiges *Perjodat-Spaltprodukt*²⁾ der *1.2-O-Isopropyliden- α -D-glucofuranose* wurden in 15 ccm Wasser mit 5 ccm einer gesätt. Lösung von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ versetzt. Ein ausgefallener Sirup wurde mit wenig Chloroform abgetrennt. Die wäßr. Phase wurde i. Vak. eingengt, in 15 ccm Wasser gelöst und festes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ bis zur Sättigung zugegeben. Aus der wäßr. Phase schieden sich in zwei Tagen in zwei Fraktionen insgesamt 6.1 g Kristalle von **2a** ab (36%). Nach Umkristallisieren aus Wasser/Aceton Schmp. unter Zersetzung ab 110°, $[\alpha]_D^{20}$: -17.7° ($c = 2$ in H_2O).

$\text{NaC}_8\text{H}_{13}\text{O}_8\text{S}$ (292.2) Ber. C 32.88 H 4.49 S 10.97 Gef. C 31.34 H 4.63 S 10.29

1.2-O-Isopropyliden-3.5-di-O-acetyl- α -D-xylo-pentodialdo-1.4-furanose-Schwefligsäure-Addukt, Natriumsalz (2b): 500 mg **2a** wurden mit 4.5 ccm *Pyridin* und 3.0 ccm *Acetanhydrid* unter

häufigem Umschütteln 5 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Dann wurde von einer geringen Trübung abfiltriert und der Ansatz fünfmal mit Wasser, danach zweimal mit Äthanol i. Vak. abgedampft. Nach Zugabe von einigen ccm Äthanol wurde das Produkt abfiltriert. Ausb. 439 mg; aus der Mutterlauge kristallisierten weitere 131 mg. Gesamtausb. 570 mg (89%). Nach Umkristallisieren aus wenig Methanol/Äthanol $[\alpha]_D^{20}$: $+1.3^\circ$ ($c = 2$ in H_2O), Schmp. $250-280^\circ$ (Zers.).

$NaC_{12}H_{17}O_{10}S$ (376.3) Ber. C 38.30 H 4.56 S 8.52 Gef. C 37.96 H 4.40 S 8.65
[167/68]
