

Hans Paulsen, Karin Propp und Jürgen Brüning

Monosaccharide mit stickstoffhaltigem Ring, XX¹⁾

Darstellung freier 4-Amino-4.5-didesoxy-L-xylofuranose und 4-Amino-4-desoxy-L-xylofuranose. Dimerisierung zu einem Bis-Pyrrolidin-Zucker

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 26. Juli 1968)

Freie 4-Amino-4.5-didesoxy-L-xylose und 4-Amino-4-desoxy-L-xylose wurden durch alkalische Spaltung aus ihren Derivaten **7** und **6** dargestellt und in ihren Reaktionen untersucht. Beide Verbindungen weisen in Lösung ein Gleichgewicht zwischen Pyrrolidin-Formen **11**, **12**, Δ^1 -Pyrrolin-Formen **13**, **14** und den Dimeren **9**, **10** auf, in dem die Dimeren **9**, **10** weit überwiegen. Die Struktur der erhaltenen Dimeren **9**, **10** folgt aus den NMR-Spektren von **9** und seiner Derivate und aus der Spaltung des *N*-Acetats **20** in **12** und **15**. Die Dimeren werden durch Hydrierung, mit Schwefeldioxid und mit Blausäure glatt in monomere Derivate zerlegt. Sie sind gegenüber Salzsäurebehandlung überraschend stabil und bilden keine Pyrrollderivate.

4-Amino-zucker besitzen erhebliches Interesse, da sie in verschiedenen Bakterienstämmen^{2,3)} und Antibiotika³⁾ vorkommen. Über das Verhalten und die Reaktionen freier 4-Amino-zucker mit unsubstituierter Aminogruppe und die Möglichkeit der Ausbildung eines stickstoffhaltigen Fünfringhalbacetals⁴⁾ ist bisher nichts bekannt. Der Grund liegt in den erheblichen Schwierigkeiten, die auftreten, wenn man versucht, 4-Amino-zucker durch saure Hydrolyse aus ihren Derivaten, z. B. den Glykosiden, in Freiheit zu setzen. So läuft die saure Hydrolyse der Hydrochloride der Methylpyranoside von 4-Amino-4-desoxy-D-lyxose⁵⁾, 4-Amino-4-desoxy-D-glucose^{6,7)}, 4-Amino-4.6-didesoxy-D-glucose^{8,9)} oder 4-Amino-4.6-didesoxy-D-galaktose^{10,11)} unter tiefgreifender Zersetzung ab und führt zur teilweisen Abscheidung schwarzer poly-

1) XIX. Mitteil.: H. Paulsen, J. Brüning und K. Heyns, Chem. Ber. **102**, 459 (1969), vorstehend.
2) N. Sharon in E. A. Balazs und R. W. Jeanloz, The Amino Sugars, Vol. IIA, S. 1, Academic Press, New York 1965.

3) J. D. Dutcher, Advances in Carbohydrate Chemistry **18**, 259 (1963).

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

5) W. G. Overend, A. C. White und N. R. Williams, Chem. and Ind. **1963**, 1840.

6) E. J. Reist, R. R. Spencer, B. R. Baker und L. Goodman, Chem. and Ind. **1962**, 1794.

7) E. J. Reist, R. R. Spencer, D. F. Calkins, B. R. Baker und L. Goodman, J. org. Chemistry **30**, 2312 (1965).

8) C. L. Stevens, P. Blumbergs, F. A. Daniher, R. W. Wheat, A. Kujomoto und E. L. Rollins, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3061 (1963).

9) C. L. Stevens, P. Blumbergs, F. A. Daniher, D. H. Otterbach und K. G. Taylor, J. org. Chemistry **31**, 2822 (1966).

10) C. L. Stevens, P. Blumbergs, D. H. Otterbach, J. L. Strominger, M. Matsushashi und D. N. Dietzler, J. Amer. chem. Soc. **86**, 2937 (1964).

11) C. L. Stevens, P. Blumbergs und D. H. Otterbach, J. org. Chemistry **31**, 2817 (1966).

merer Substanzen. Es wurde vermutet, daß Ringbildung zu Pyrrolzwischenstufen für diese intensiven Zersetzungsreaktionen verantwortlich gemacht werden kann^{5,6)}, jedoch fehlen für diese Annahme hinreichende Beweise. Freie 4-Amino-zuckerhydrochloride konnten bisher nur durch genau kontrollierte Hydrolyse von *N*-acetylierten oder peracetylierten Glykosiden dargestellt werden. Auf diesem Wege ließen sich 4-Amino-4.6-dideoxy-D-glucopyranose-hydrochlorid (Viosamin)⁸⁾ und 4-Amino-4.6-dideoxy-D-galaktopyranose-hydrochlorid (Thomosamin)¹¹⁾ gewinnen. 4-Amino-4.6-dideoxy-D-mannopyranose-hydrochlorid (Perosamin)¹²⁾ war unter ähnlichen Hydrolysenbedingungen aus dem Antibiotikum Perimycin isolierbar.

In der vorliegenden Untersuchung haben wir Derivate der 4-Amino-4.5-dideoxy-L-xylose und 4-Amino-4-desoxy-L-xylose synthetisiert, die unter milden alkalischen Bedingungen in die reinen freien Aminozucker spaltbar sind, so daß eine Überprüfung der Reaktionen und der Ringtautomerie-Verhältnisse möglich ist.

4-Amino-4.5-dideoxy-L-xylose

Als Ausgangsmaterial für die Synthese der 4-Amino-4.5-dideoxy-L-xylose wählten wir 5-Desoxy-D-arabinoose-diäthylmercaptopal, das sich nach Kochetkov¹³⁾ mit Aceton zur destillierbaren Isopropylidenverbindung **1** umsetzen ließ. Umacetalisierung von **1** mit Quecksilber(II)-chlorid/Quecksilberoxid lieferte das leichter hydrolysierbare Diäthylacetal **2**. Die hieraus erhältliche Tosylverbindung **3** läßt sich in hoher Ausbeute mit Natriumazid in Dimethylformamid zum Azidozucker **4** umsetzen, der die *L*-xylo-Konfiguration besitzt. Eine Eliminierung als Konkurrenzreaktion zur nucleophilen Substitution, wie sie bei einer entsprechenden D-Glucose-Verbindung auftritt¹⁴⁾, wurde hierbei nicht beobachtet. Hydrierung von **4** mit Raney-Nickel führte zum 4-Amino-zucker-Derivat **8**.

Die Acetalgruppierungen von **8** ließen sich mit schwefliger Säure unter Zusatz von *p*-Toluolsulfonsäure¹⁵⁾ in der Kälte abspalten, wobei mit 60% Ausbeute das bereits cyclisierte kristalline Addukt **7** erhalten wurde. Dieser äußerst leichte Ringschluß zum Pyrrolidinzucker ist bemerkenswert und weist auf eine hohe Tendenz der 4-Amino-zucker mit freier Aminogruppe hin, eine stickstoffhaltige Fünfringacetalform auszubilden. Bei 5-Amino-5-desoxy-D-xylose wird mit schwefliger Säure primär stets das offenkettige Addukt erhalten¹⁶⁾. Eine Cyclisierung zum entsprechenden cyclischen Piperidinzucker-Addukt erfolgt erst in der Hitze¹⁶⁾ oder bei Einwirkung von stark basischen Aminen¹⁵⁾.

Die alkalische Spaltung von **7** mit Bariumhydroxid liefert den freien Aminozucker **11**. Aldehydcarbonylgruppen sind in der erhaltenen Lösung nicht nachweisbar. Die Verbindung liegt somit ausschließlich in der cyclischen Form vor. 2-Hydroxy-pyrrolidin-Verbindungen stehen allgemein mit ihrem Wasserabspaltungsprodukt, dem Δ^1 -Pyrrolin, in einem reversiblen Gleichgewicht¹⁷⁾. Ein ähnliches Gleichgewicht ist

¹²⁾ C. H. Lee und C. P. Schaffner, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 5837.

¹³⁾ N. K. Kochetkov und A. J. Usov, Tetrahedron [London] **19**, 982 (1963).

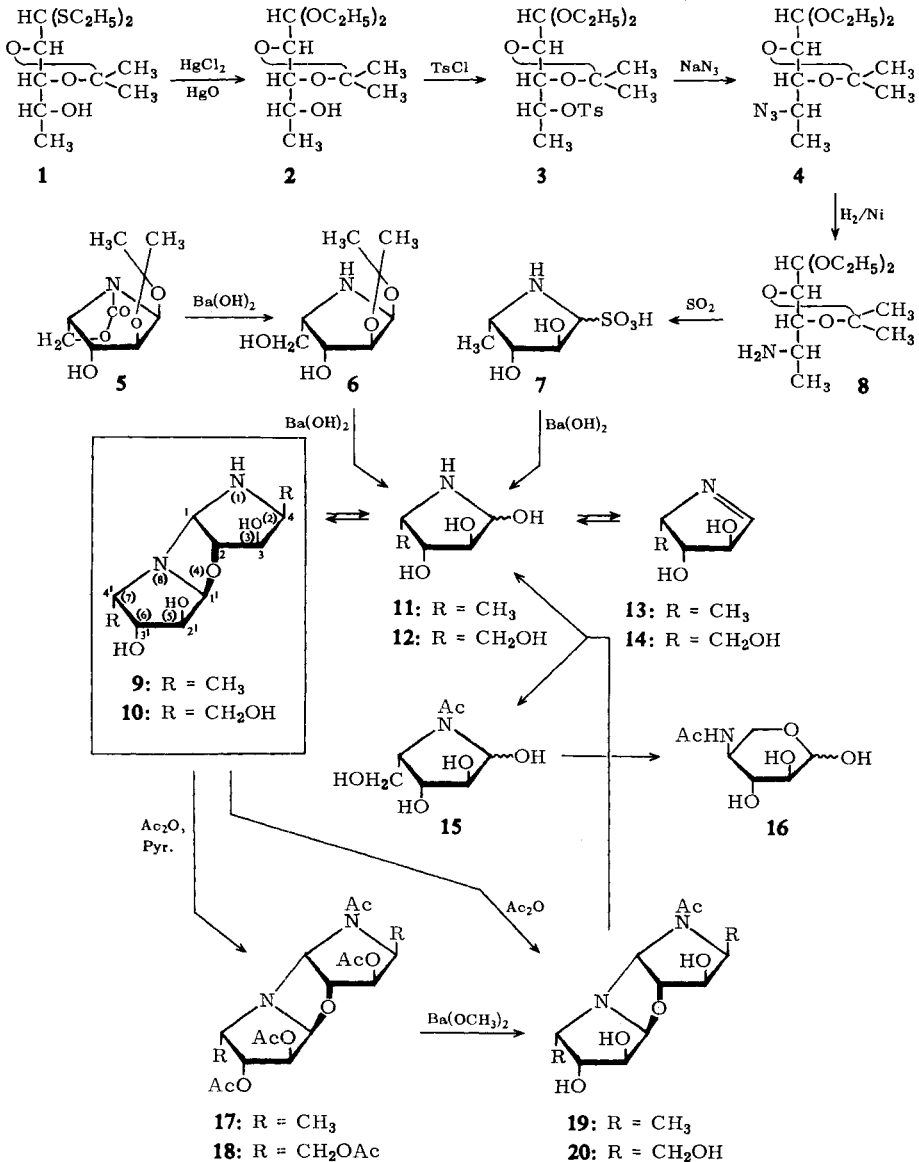
¹⁴⁾ H. Paulsen und K. Propp, unveröffentlicht.

¹⁵⁾ D. L. Ingles, Austral. J. Chem. **19**, 675 (1966).

¹⁶⁾ H. Paulsen, F. Leupold und K. Todt, Liebigs Ann. Chem. **692**, 200 (1966).

¹⁷⁾ Die Farbreaktion beruht auf der Bildung von Chinazoliniumsalzen; C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun und E. Jacobi, Liebigs Ann. Chem. **559**, 1 (1948).

zwischen **11** und **13** zu erwarten. In **13** befindet sich die C=N-Gruppe in nicht symmetrischer Umgebung, so daß der C=N-Chromophor Anlaß zum Auftreten eines Cotton-Effektes geben sollte¹⁸⁾. Die Lösung von **11** zeigt im UV-Spektrum ein eben angedeutetes Maximum bei 250 m μ und bei Messung des Circular dichroismus



¹⁸⁾ H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, *Tetrahedron* [London] **21**, 1027 (1965).

einen nur schwachen negativen Cotton-Effekt bei 260 μ , welcher auf die Anwesenheit von **13** schließen läßt. Der Gleichgewichtsanteil von **13** dürfte aber gering sein.

Auf Zusatz von *o*-Amino-benzaldehyd zeigt die schwach essigsäure Lösung von **11** eine Gelborangefärbung. Diese Farbreaktion ist charakteristisch für Δ^1 -Pyrroline und ebenfalls für 2-Hydroxy-pyrrolidine, da diese über das Gleichgewicht **11** \rightleftharpoons **13** leicht das Δ^1 -Pyrrolin **13** nachbilden können¹⁷⁾. Den weitaus größten Anteil am Gleichgewicht besitzt jedoch das Dimere **9**, das beim Einengen einer neutralen Lösung von **11** in 85proz. Ausbeute kristallisiert isolierbar ist. Löst man die reinen Kristalle von **9** in Wasser, so stellt sich auch von **9** ausgehend das Gleichgewicht **9** \rightleftharpoons **11** \rightleftharpoons **13** wieder ein. Die Lösung zeigt den gleichen schwachen negativen Cotton-Effekt und die gleiche Farbreaktion wie eine frisch durch alkalische Spaltung von **7** dargestellte Lösung von **11**. Ein Gleichgewichtsanteil der monomeren Formen **11** und **13** läßt sich somit deutlich nachweisen. Dieser Anteil ist jedoch so klein, daß im NMR-Spektrum infolge der geringen Konzentration keine Signale aufgefunden werden konnten, die den Monomeren **11** und **13** zuzuordnen wären. Eine Lösung von **9** in D₂O zeigt praktisch das reine Spektrum des Dimeren **9**.

Die Molekulargewichtsbestimmung und die analytischen Daten von **9** zeigen, daß zwei Moleküle **11** unter Abspaltung von zwei Molekülen Wasser zusammengetreten sein müssen. Das Dimere **9** liefert bei der Peracetylierung ein kristallines Tetraacetat **17**. Dieses zeigt im Massenspektrum ein Molekülion MZ 398, was mit dem geforderten Molekulargewicht übereinstimmt. Von **9** selbst ließ sich kein Molekülion beobachten, da die Verbindung thermisch instabil ist.

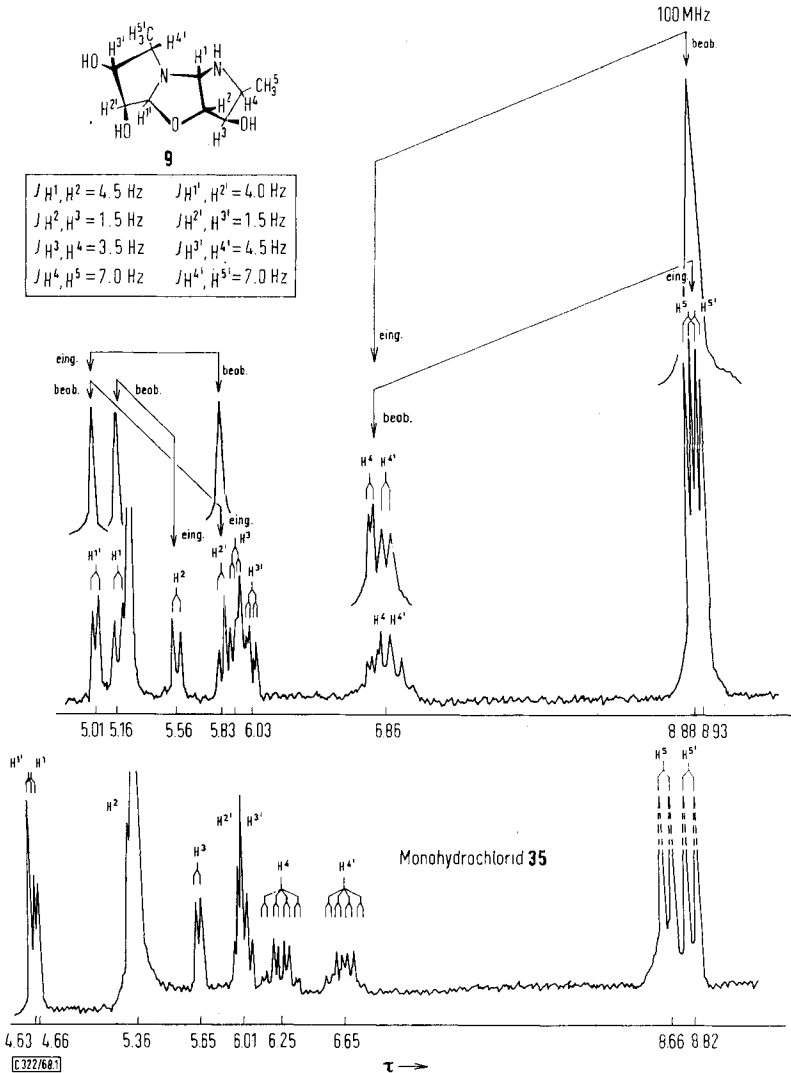
Im NMR-Spektrum von **9** werden für die beiden Methylgruppen (C-5 der zwei Zuckerhälften) je ein Dublett mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung (τ 8.93 und τ 8.88) gefunden (Abbild.). Dies zeigt eindeutig, daß durch Kondensation der zwei Moleküle **11** keine symmetrische Verknüpfung erfolgt ist. Im IR-Spektrum des Tetraacetats **17** sind Ester- und Amidcarbonylbande nebeneinander nachweisbar. Die Zahl der *O*-Acetyl- und *N*-Acetylgruppen ließ sich aus dem IR-Spektrum nicht genau entnehmen. Die Amid II-Bande fehlt, woraus zu schließen ist, daß die *N*-Acetylgruppen am stickstoffhaltigen Ring gebunden sind. Durch partielle Verseifung von **17** mit Bariummethylat konnte ein Mono-*N*-acetat **19** erhalten werden. Aus dem NMR-Spektrum von **19** ergibt sich eindeutig ein Intensitätsverhältnis der Signale der Methylgruppen und der *N*-Acetylgruppe wie 2:1. Die einzige *N*-Acetylgruppe muß sich am disubstituierten Stickstoff befinden, denn sie zeigt die Erscheinung der gehinderten Rotation¹⁹⁾. Bei Raumtemperatur können zwei *N*-Acetyl-Methylsignale für *cis*- und *trans*-Form (τ 7.77; τ 7.86) beobachtet werden, die über 80° zu einem Signal (τ 7.81) zusammenfallen.

Im Tetraacetat **17** sind somit drei leicht verseifbare *O*-Acetylgruppen vorhanden, woraus folgt, daß das Dimere **9** drei Hydroxylgruppen besitzen muß. Die beiden Stickstoffatome in **9** zeigen einen unterschiedlichen chemischen Charakter. Nur ein Stickstoffatom ist sekundär und damit acetylierbar, das andere muß tertiär gebunden sein. Mit allen Befunden steht die Struktur **9** eines tricyclischen Disaccharids im Einklang, in der beide Monosaccharideinheiten unter Ausbildung eines *N,O*; *N,N*-

¹⁹⁾ H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3397 (1967).

Diacetals miteinander verknüpft sind. In den IR-Spektren von **9** und **17** wird auch eine Bandengruppe bei 8,5, 8,85 und 9,20 μ gefunden, die als charakteristisch für eine O—C—N-Gruppierung in Oxazolidinen angesehen wird²⁰.

Wie für die Struktur **9** zu erwarten, findet man im NMR-Spektrum von **9** (Abbild.) Signale für zwei anomere Protonen. Das Proton H^{1'}, das sich in Nachbarschaft zur N.O-Acetalverknüpfung befindet, absorbiert bei tieferem Feld (τ 5.01) als das Proton



Oben: NMR-Spektrum des Dimeren **9** mit Entkopplungsexperimenten in D₂O (TMS als äußerer Standard)

Unten: NMR-Spektrum des Dimeren-Hydrochlorids **35** in D₂O (DSS als innerer Standard)

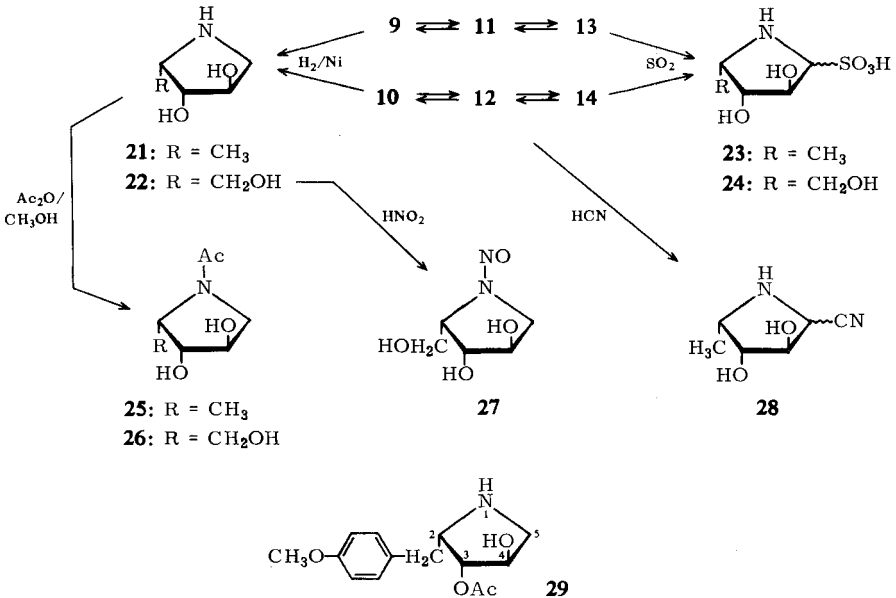
²⁰ E. D. Bergmann, Chem. Reviews **53**, 326 (1963).

H¹ an der *N,N*-Acetalverknüpfung (τ 5.16). Die Kopplungskonstanten sind für beide Protonen etwa gleich: $J_{1,2'}$ 4.0 Hz und $J_{1,2}$ 4.5 Hz. Bei den Protonen H^{2'} und H² liegt umgekehrt das Signal für das Proton H² bei tieferem Feld. Die Zuordnung aller Protonen zu beiden Pyrrolidinringen erfolgte mit Hilfe von Doppelresonanzexperimenten und durch Beobachtung der Signalverschiebungen beim Ansäuern der Lösung (s. Abbild., unteres Spektrum). Die Signale der Protonen am Pyrrolidinring mit sekundärer Aminogruppe, insbesondere H¹, H⁴ und CH₃⁵, werden in saurer Lösung viel stärker zu tieferem Feld verschoben als die Signale der entsprechenden Protonen des zweiten Ringes mit tertiärer Aminogruppe. Offenbar erfolgt in saurer Lösung eine bevorzugte Protonierung des sekundären Stickstoffes im oberen Ring der Formel **9** bzw. **35**.

Auf diese Weise ließen sich die Lage der Signale der Ringprotonen beider Saccharideinheiten und ihre Kopplungskonstanten ermitteln (Abbild.). Die Kopplungskonstanten der Protonen beider Ringe sind in Übereinstimmung mit Formel **9** sehr ähnlich. Schätzt man hieraus die Diederwinkel ab, so ist zu erkennen, daß beide Pyrrolidinringe nur wenig verformt sind. Die Diederwinkel der *trans*-Protonen H², H³ bzw. H^{2'}, H^{3'} sind verkleinert, die der *cis*-Protonen H¹, H² und H³, H⁴ bzw. H^{1'}, H^{2'} und H^{3'}, H^{4'} sind vergrößert. Dies führt, wie eine Betrachtung am Molekülmodell zeigt, zu einer leichten Verdrehung der Ringe in der Weise, daß C-3 bzw. C-4' nach oberhalb, C-4 bzw. C-3' nach unterhalb der Ringebenen in Formel **9** der Abbildung abgedrängt werden. Der hier gegebene Strukturbeweis für das Dimere **9** konnte bei der 4-Amino-4-desoxy-L-xylose, wie anschließend gezeigt wird, durch einen rein chemischen Beweis ergänzt werden.

Im Zucker **11** liegt eine reaktive Carbinolaminanordnung vor, die leicht mit stark nucleophilen Agentien reagieren sollte. Die Lösung des Dimeren **9** oder die alkalische Spaltungslösung von **7** liefern mit Blausäure das recht empfindliche Iminonitril **28**, dessen Konfiguration an C-1 noch offen ist. Durch Einleiten von Schwefeldioxid in eine wäßrige Lösung des Dimeren **9** kann das kristalline monomere Addukt **23**≡**7** quantitativ zurückerhalten werden.

Ebenfalls charakteristisch für die Carbinolaminanordnung ist die leichte Hydrierbarkeit. Eine Lösung von **9** ist mit Raney-Nickel leicht zum 4-Amino-1,4-anhydro-4,5-didesoxy-L-xylyl (**21**) zu hydrieren. Im NMR-Spektrum von **21** findet man entsprechend der monomeren Struktur ein Dublett für die Methylgruppe (τ 8.87; $J_{4,5}$ 6.5 Hz). Peracetylierung von **21** führt zu einem Triacetat, aus dem durch partielle Ent-*O*-acetylierung das Monoacetat **25** erhalten wird. Dieses weist als cyclisches Amid die Erscheinung der gehinderten Rotation¹⁹⁾ auf. Im NMR-Spektrum von **25** sind bei Raumtemperatur das Signal der *N*-Acetylgruppe und das der Methylgruppe kompliziert aufgespalten. Oberhalb von 80° zeigen die Signale eine Coalescenz. Damit wird bewiesen, daß der Stickstoff im Hydrierungsprodukt **21** im Fünfring gebunden vorliegen muß. Das dimere Monoacetat **19** erwies sich gegenüber einer Hydrierung als überraschend resistent. Bei Raumtemperatur war eine hydrierende Spaltung von **19** in die beiden monomeren Bausteine nicht möglich, während bei 60° Zersetzung von **19** beobachtet wurde. Das Dimere **19** liegt offensichtlich nicht mit den Monomeren **11** und der *N*-Acetylverbindung von **11** in einem Gleichgewicht vor.



In dem Monomeren **21** liegt ein Pyrrolidin-Ringsystem vor, dessen Stereochemie völlig dem Pyrrolidin-Ringsystem des Anisomycins (**29**) entspricht. Nach *Butler*²¹⁾ steht das durch Peracetylierung von **29** erhältliche Triacetat in einem Gleichgewicht mit einer Orthoacetatform, bei der ein zusätzlicher Orthoacetatring zwischen der *N*-Acetyl- und der *O*-Acetylgruppe an C-3 ausgebildet wird. Das Gleichgewicht stellt sich, ausgehend von beiden tautomeren Formen, im Verhältnis von etwa 1 : 1 ein. Wir haben daher die NMR-Spektren des durch Peracetylierung von **21** erhältlichen Triacetats genau untersucht. Die NMR-Spektren zeigen, daß bei diesem Triacetat ein entsprechendes tautomeres Gleichgewicht wie bei dem Anisomycin-derivat nicht gefunden wird. Ein zu erwartendes Orthoacetyl-signal bei τ 8.48 ist im NMR-Spektrum nicht nachweisbar. Alle Acetyl-CH₃-Signale liegen im Bereich τ 7.84–7.95. Es liegt in Lösung somit nur das unverbrückte Triacetat vor. Die CH₃-Signale von C-5 sind infolge gehinderter Rotation der *N*-Acetylgruppe bei Raumtemperatur aufgespalten (zwei Dubletts bei τ 8.80 und τ 8.83). Bei 53° wird Coalescenz beobachtet.

4-Amino-4-desoxy-L-xylose

Die Synthese des zweiten 4-Amino-zuckers, der freien 4-Amino-4-desoxy-L-xylose, ging vom Carbamato-Pyrrolidinzucker **5**¹⁾ aus, bei dem mit Bariumhydroxid primär die Urethangruppierung unter Bildung von **6** abgespalten wird. In **6** ist die Isopropylidengruppe nicht mehr stabil gebunden und wird unter den alkalischen Reaktionsbedingungen ebenfalls abgespalten, so daß man sofort eine Lösung des freien Pyrrolidinzuckers **12** erhält. Durch Einleiten von Schwefeldioxid läßt sich hieraus

²¹⁾ K. Butler, J. org. Chemistry **33**, 2136 (1968).

das stabile kristalline Addukt **24**, das ebenfalls in der stickstoffhaltigen Fünfringform vorliegt, in guter Ausbeute abscheiden. Durch Spaltung mit Bariumhydroxid kann aus **24** leicht eine Lösung von **12** zurückerhalten werden.

Die Lösung von **12** zeigt bei pH-Werten oberhalb von 6.0 im CD einen schwachen positiven Cotton-Effekt, der in saurer Lösung verschwindet. Der Effekt ist nur um ein Geringes stärker als der beim Gleichgewicht $9 \rightleftharpoons 11 \rightleftharpoons 13$ beobachtete. Offenbar besteht ebenfalls ein Gleichgewicht $12 \rightleftharpoons 14$, wobei der gemessene Cotton-Effekt auf den Anteil an Pyrrolinform **14** zurückzuführen ist. Mit *o*-Amino-benzaldehyd zeigt die Lösung eine gelborange Farbreaktion, was gleichfalls auf die Anwesenheit von **14** bzw. **12** hinweist. Den weitaus größten Anteil am Gleichgewicht dürfte aber auch hier ein Dimeres **10** besitzen, das beim Einengen der Lösung als Sirup erhalten wird. Durch Peracetylierung ist **10** in ein kristallines Hexaacetat **18** zu überführen, das im Massenspektrum ein Molekülion bei MZ 514 aufweist, womit die dimere Struktur von **10** und **18** bewiesen wird.

Eine Lösung des Dimeren **10** läßt sich wie bei der 5-Desoxyverbindung **9** leicht mit Raney-Nickel zum monomeren Pyrrolidin **22** hydrieren. *N*-Acetylierung von **22** ergibt das *N*-Acetat **26**, dessen *N*-Acetylgruppe gehinderte Rotation¹⁹⁾ aufweist. Das *N*-Acetyl-Signal zeigt bei 35° ein Dublett, bei 85° ein Singulett. Mit salpetriger Säure liefert **22** eine leicht zersetzliche *N*-Nitroso-Verbindung **27**. Beide Befunde zeigen, daß der Stickstoff im Ring gebunden ist.

Beim 4-Amino-zucker **12** ist im Gegensatz zu **11** neben der stickstoffhaltigen Fünfringform auch eine Pyranoseform möglich, so daß hier die Tautomerieverhältnisse einer Diskussion bedürfen. Die Befunde zeigen, daß 4-Amino-4-desoxy-L-xylose praktisch vollständig in den stickstoffhaltigen Fünfringformen vorliegt, entweder in **12** oder im Dimeren **10**. Die freie Aminogruppe ist somit in ihrer Reaktivität zur Halbacetalbildung der Hydroxylgruppe so deutlich überlegen, daß ein Anteil an Pyranoseform, die in der *xylo*-Konfiguration als Sechsring sterisch begünstigt wäre, im Gleichgewicht praktisch nicht nachweisbar ist. Bei der Peracetylierung des gesamten Gleichgewichtsgemisches $10 \rightleftharpoons 12 \rightleftharpoons 14$ unter wasser- und alkoholfreien Bedingungen ließ sich neben dem dimeren Hauptprodukt **18** keine peracetylierte Pyranose **16** chromatographisch nachweisen. Diese hätte man finden sollen, wenn im Gleichgewichtsgemisch ein nennenswerter Anteil an Pyranoseform vorhanden wäre.

Völlig anders sind die Tautomerieverhältnisse, wenn man das Gleichgewichtsgemisch $10 \rightleftharpoons 12 \rightleftharpoons 14$ einer *N*-Acetylierung in wäßrig-methanolischer Lösung mit Acetanhydrid bei Gegenwart eines basischen Ionenaustauschers unterwirft. Hierbei entsteht primär das *N*-Acetat **15**. In **15** ist die acylierte Aminogruppe nur noch schwach nucleophil und kann keineswegs mehr in der Halbacetalbildungstendenz mit einer Hydroxylgruppe an C-5 konkurrieren. Es erfolgt somit spontan Ringerweiterung zur stabileren Pyranose **16**. Auf diesem Weg läßt sich das gesamte Gemisch $10 \rightleftharpoons 12 \rightleftharpoons 14$ in die 4-Acetamino-4-desoxy-L-xylopyranose (**16**) überführen, die mit einer Verbindung identisch ist, die Jones²²⁾ und Horton²³⁾ bereits auf anderem Wege synthetisiert haben.

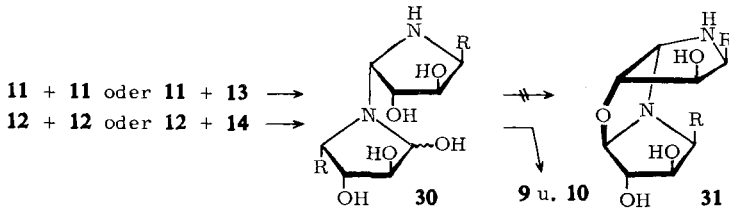
Von besonderem Interesse ist das Verhalten des dimeren Monoacetats **20**. Versucht man **20** durch partielle Ent-*O*-acetylierung des Hexaacetats **18** darzustellen, so erweist

²²⁾ A. J. Dick und J. K. N. Jones, *Canad. J. Chem.* **43**, 977 (1965).

²³⁾ A. E. El-Ashmary und D. Horton, *Carbohydrate Research* **3**, 191 (1966).

sich **20** im Gegensatz zu **19** als instabil und zerfällt spontan in die beiden Bausteine **12** und **15**. Die *N*-Acetylverbindung **15** geht, wie gezeigt, sofort unter Ringerweiterung in die Pyranose **16** über. Wird der Spaltungsansatz von **20** mit Raney-Nickel hydriert, so wird der abgespaltene Baustein **12** in **22** übergeführt, welches durch *N*-Acetylierung in die gut identifizierbare *N*-Acetylverbindung **26** umgewandelt werden kann. Zur Untersuchung der Spaltungsreaktion von **20** wurde daher der Spaltungsansatz hydriert und anschließend *N*-acetyliert. Als Spaltprodukte ließen sich dann **26** und **16** im Verhältnis 1 : 1 identifizieren, da **16** unter den milden Bedingungen der Hydrierung nicht angegriffen wird. Durch diese Reaktionsfolge ist ein rein chemischer Strukturbeis für die Struktur der Dimerisationsprodukte gegeben.

Betrachtet man den Mechanismus der Bildung der Dimeren, so kann man, in Übereinstimmung mit dem für Carbinolamine bekannten reaktiven Verhalten, in erster Stufe eine Reaktion der Carbinolaminyngruppierung mit dem sekundären Aminstickstoff eines zweiten Moleküls zum *N,N*-Acetal **30** annehmen. Im sekundären



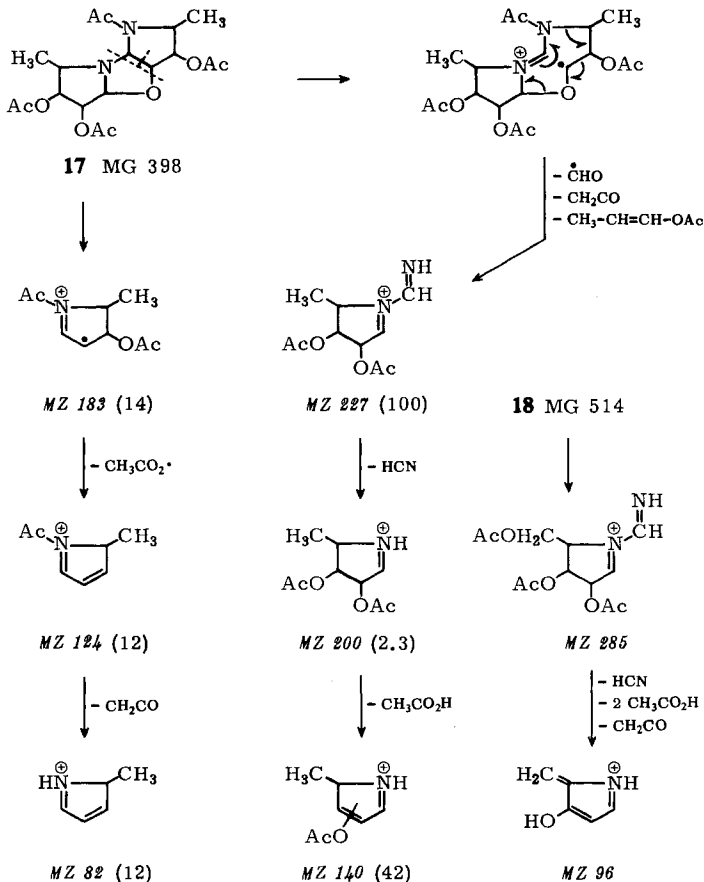
Schritt reagiert die verbleibende glykosidische Hydroxylgruppe von **30** mit der schwächer nucleophilen Hydroxylgruppe an C-2 der anderen Molekülhälfte unter Wasseraustritt zum Oxazolidinring. Der zweite Schritt kann auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen, die zu zwei verschiedenen Verknüpfungsarten führen. Die *cis-syn-cis*-Verknüpfung **31** ist, wie das Molekülmodell zeigt, sterisch wesentlich ungünstiger als die *cis-anti-cis*-Verknüpfung **9** und **10**. Die aus dem NMR-Spektrum von **9** ermittelten völlig gleichen Kopplungskonstanten für die H^1, H^2 - und H^1', H^2' -Protonen beider Ringe sind ebenfalls nur mit einer *cis-anti-cis*-Verknüpfung von **9** vereinbar, so daß die alternative Form **31** auszuschließen ist.

Massenspektrum der Dimeren

Wie bereits ausgeführt, zeigen die Acetate der Dimeren **17** und **18** im Massenspektrum ein Molekülion MZ 398 bzw. MZ 514. Das weitere Fragmentierungsschema ist gut mit der Struktur **17** bzw. **18** vereinbar. Der Hauptspaltungsweg verläuft über die Spaltung der C-1/C-2-Bindung in der Molekülhälfte, die die *N*-Acetylgruppe trägt, zu einem Radikalion. Dieses zerfällt unter Eliminierung eines Formylradikals, von Keten und dem Neutralfragment $CH_3-CH=CH-OAc$ zum Hauption MZ 227, das noch die *N,N*-Acetalstruktur erkennen läßt. Weitere Abspaltung von Blausäure ergibt das Ion MZ 200 und von Essigsäure das Ion MZ 140. In einer analogen Fragmentierungsfolge entsteht aus **18** das entsprechende Hauption MZ 285, dessen weiterer Zerfall zum Ion MZ 96 führt.

Ein zweiter Fragmentierungsweg der Dimeren liefert in der auf dem Schema angegebenen Spaltung das Radikalion MZ 183, in dem die rechte Hälfte des Dimeren

noch erhalten ist. Weitere Abspaltung von Essigsäure und Keten führt zum sehr stabilen Pyrrolinium-Radikalion MZ 82, bzw. MZ 97 aus 18.



Verhalten in saurer Lösung

Im Hinblick auf die bei der sauren Hydrolyse von 4-Amino-zucker-Glykosiden auftretenden starken Zersetzungsreaktionen war das Verhalten der dargestellten 4-Amino-zucker in saurer Lösung von großem Interesse. Ferner war zu prüfen, ob in saurer Lösung ähnliche Wasserabspaltungs- und Aromatisierungsreaktionen wie bei 5-Amino-zuckern auftreten. 5-Amino-zucker mit Piperidinring reagieren in saurer Lösung bei milden Bedingungen unter dreifacher Wasserabspaltung zu Derivaten des 3-Hydroxy-pyridins²⁴⁾ oder unter cyclischer Amadori-Umlagerung zu 1-Amino-1.5-anhydro-1-desoxy-pentulosen²⁵⁾. Die Wasserabspaltungsreaktion sollte bei 4-Amino-zuckern zu Derivaten des 3-Hydroxy-pyrrols bzw. des 4-Oxo- Δ^2 -pyrrolins²⁶⁾ führen.

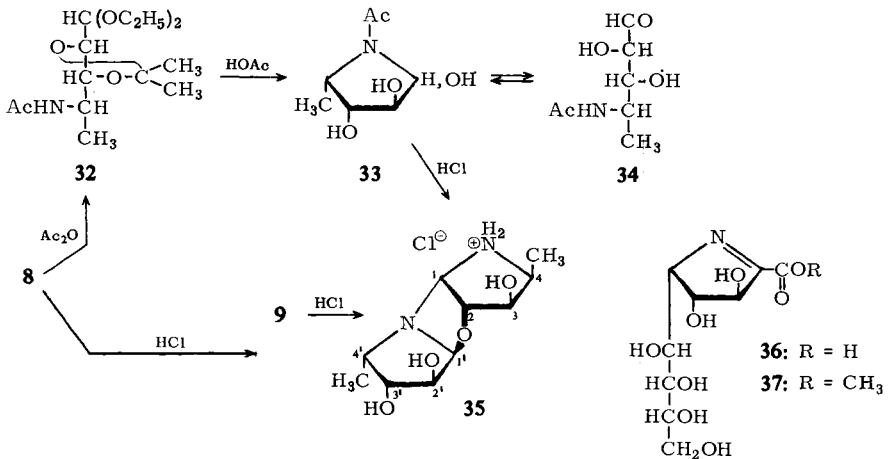
²⁴⁾ H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. **670**, 121 (1963).

²⁵⁾ H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. **683**, 187 (1965).

²⁶⁾ R. S. Atkinson und E. Bullock, Canad. J. Chem. **41**, 625 (1963).

4-Amino-4.5-didesoxy-L-xylose erwies sich in saurer Lösung als überraschend stabil. Beim Einengen einer $n/10$ salzsauren Lösung von **9** wird in hoher Ausbeute ein Monohydrochlorid des Dimeren (**35**) in kristalliner Form isoliert. Durch Behandeln des Salzes mit stark basischem Ionenaustauscher ist hieraus das Dimere **9** quantitativ wieder zurückzugewinnen. Das Salz **35** zeigt im UV-Spektrum keine Absorption bei $250\text{ m}\mu$ und im CD keinen Cotton-Effekt mehr (NMR-Spektrum vgl. Abbild. und S. 473).

Wird **9** mit $2n\text{ HCl}$ eine Stunde auf 80° erhitzt, so tritt nur eine geringe Braunfärbung der Lösung ein. Nach dem Neutralisieren der Lösung läßt sich durch Einleiten von Schwefeldioxid 80% des Dimeren **9** in Form des kristallinen Addukts **7** unverändert zurückgewinnen. Wird die Lösung von **9** nach dem Erhitzen mit Salzsäure eingengt, so ergibt sich ein brauner Sirup, dessen NMR-Spektrum im wesentlichen mit dem von **35** übereinstimmt und welcher keine aromatischen Pyrrolprotonen aufweist. Ebenso trat beim Erhitzen mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd (Ehrlichs Reagenz) in saurer Lösung, wobei von Pyrrolderivaten ein roter Farbstoff gebildet werden soll²⁷⁾, keinerlei Reaktion ein. Eine Pyrrolbildung aus 4-Amino-4.5-didesoxy-L-xylose in saurer Lösung kann somit nicht beobachtet werden. Die Säurebehandlungslösung von **9** ergibt mit *o*-Dinitrobenzol in alkalischer Lösung eine Blaufärbung, wie sie von Amadori-Verbindungen geliefert wird²⁵⁾. Ein Produkt einer cyclischen Amadori-Umlagerung von **11** ließ sich jedoch weder chromatographisch nachweisen, noch isolieren. Die Farbreaktion dürfte von einem in kleiner Menge gebildeten, stark reduzierenden Zersetzungsprodukt herrühren.



Die überraschend hohe Säurestabilität des Dimeren **9** gab Anlaß zu der Frage, ob dieses auch in saurer Lösung gebildet werden kann. Tatsächlich erhält man bei der direkten Hydrolyse von 4-Amino-2.3-O-isopropyliden-4.5-dideoxy-L-xylose-diäthylacetal (**8**) mit $n\text{ HCl}$ bei 80° einen Sirup, der nach Chromatogramm und NMR-

²⁷⁾ H. Fischer und H. Orti, Die Chemie des Pyrrols, Bd. 1, S. 66, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1934.

Spektrum das Hydrochlorid **35** als einziges Reaktionsprodukt enthält. Im IR-Spektrum ist keine Carbonylbande nachweisbar, die auf einen Anteil an protonierter offenkettiger 4-Amino-4,5-dideoxy-L-xylose mit freier Aldehydgruppe hindeuten würde. Die Bildung der Pyrrolidin-Form **11** und des Dimeren **9** erfolgt somit nicht nur in neutraler Lösung, sondern auch in saurer Lösung, obwohl durch Protonierung die Nucleophilie des Stickstoffs herabgesetzt ist.

Ferner wurde die saure Hydrolyse der *N*-Acetylverbindung **32** untersucht, die leicht durch Acetylierung von **8** erhältlich ist. Durch Abspaltung der Acetalgruppierungen von **32** mit 60proz. Essigsäure (80°) wurde freie 4-Acetamino-4,5-dideoxy-L-xylose erhalten. Diese liegt, wie bereits *Horton*²⁸⁾ und *Hanessian*²⁹⁾ gefunden hatten, bevorzugt in der stickstoffhaltigen Fünfringform **33** vor, wobei α - und β -Anomeres nebeneinander nachweisbar sind. Ferner wurde ein kleiner Anteil ($\sim 8\%$) von offenkettiger Form **34** im Gleichgewicht gefunden²⁹⁾. Die Hydrolyse von **33** \rightleftharpoons **34** mit $2n$ HCl bei 80° (eine Stde.) liefert kein völlig einheitliches Produkt. Durch präparative Dünnschichtchromatographie ließ sich hieraus in 35proz. Ausbeute das Hydrochlorid **35** in kristalliner Form isolieren. Die Bildung des Dimeren **9** dürfte somit auch bei dieser Hydrolyse die Hauptreaktion darstellen. Pyrrollderivate konnten auch hier als Reaktionsprodukte nicht nachgewiesen werden.

Auch die 4-Amino-4-desoxy-L-xylose erwies sich als überraschend stabil in saurer Lösung. Beim mehrstündigen Erhitzen mit Salzsäure (pH 1.0, 100°) trat keine wesentliche Dunkelfärbung der Lösung ein. Pyrrollderivate und Amadori-Umlagerungsprodukte waren in der so erhaltenen Lösung nicht nachweisbar. Es ist anzunehmen, daß in stark saurer Lösung der Aminozucker unter Ringerweiterung in das 4-Amino-4-desoxy-L-xylopyranose-hydrochlorid übergeht. In schwach saurer Lösung bildet das Dimere **10** offenbar wie **9** ein Monohydrochlorid, wie sich aus folgendem Versuch ergibt: Säuert man die durch Spaltung von **5** erhaltene alkalische Spaltungslösung von **10** \rightleftharpoons **12** \rightleftharpoons **14** mit $0.1n$ HCl auf pH 5 an, so erhält man nach dem Einengen der Lösung i. Vak. einen farblosen Sirup. Diese Substanz liefert nach der Peracetylierung mit Pyridin/Acetanhydrid als wesentliches Hauptprodukt das dimere Hexaacetat **18**. 4-Acetamino-1.2.3-tri-*O*-acetyl-4-desoxy-L-xylopyranose läßt sich als Nebenprodukt chromatographisch nicht nachweisen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde das Verhalten der freien 4-Amino-zucker der *xylo*-Konfiguration geklärt. Es kann nicht unbedingt erwartet werden, daß andere 4-Amino-zucker sich in ihren Reaktionen entsprechend verhalten. Bei veränderter Konfiguration der Zuckerkette sind bei Pentosen und insbesondere bei Hexosen wesentlich andersartige Dimerisierungs- oder Kondensationsreaktionen durchaus möglich. Eine Untersuchung des Verhaltens weiterer freier 4-Amino-zucker erscheint somit dringend erforderlich. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang eine kürzlich erschienene Arbeit von *Gielen*³⁰⁾. Hierin wurde durch hydrogenolytische Spaltung von *N*-Benzyloxycarbonyl-neuraminsäure freie, an der Aminogruppe unsubstituierte Neuraminsäure dargestellt. Diese Verbindung, die hinsichtlich der Stellung von Amino- und Carbonyl-Gruppe mit einem 4-Amino-zucker vergleichbar

28) A. E. El-Ashmawy und D. Horton, *Carbohydrate Research* **1**, 164 (1965).

29) S. Hanessian, *Carbohydrate Research* **1**, 178 (1965).

30) W. Gielen, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **348**, 329 (1967).

ist, liegt bevorzugt in der Δ^1 -Pyrrolin-Form **36** vor, die leicht zur entsprechenden Pyrrolidincarbonsäure weiterhydriert werden kann. Die Form **36** ist nicht rein isolierbar, da sie in bisher noch unbekannter Weise schnell dimerisieren soll. An dieser Dimerisierung ist die Carboxylgruppe von **36** beteiligt; denn spaltet man *N*-Benzyl-oxycarbonyl-neuraminsäure-methylester zum freien Neuraminsäure-methylester, so erhält man wiederum weit bevorzugt die Δ^1 -Pyrrolin-Form **37**. Diese ist jetzt stabil und kann als Monomeres in 81proz. Ausbeute kristallin isoliert werden³⁰⁾.

Beschreibung der Versuche

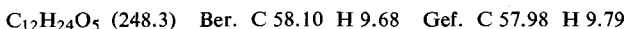
Alle Reaktionen wurden dünn-schichtchromatographisch auf Kieselgel G nach Stahl verfolgt. Als Laufmittelgemische wurden verwendet: (A) Methanol/Benzol (1 : 4), (B) Benzol/Äthanol/Wasser (3 : 1; 3.2% Wasser), (C) Dioxan/Wasser (5 : 1), (D) *n*-Butanol/Äthanol/Wasser (3 : 1 : 1).

Die Chromatogramme wurden angefärbt mit Anilin/Diphenylamin in äthanolischer Phosphorsäure, mit Kaliumpermanganat oder mit Joddampf.

IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Infracord-Spektrophotometer in KBr oder als Film aufgenommen, UV-Spektren mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer in Wasser oder Methanol gemessen. Optische Drehungen wurden mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter-141 in 1-cm-Küvetten bestimmt, für NMR-Spektren standen das A60- und HA100-Gerät von Varian zur Verfügung. Entkopplungsversuche wurden nach der Frequency-Sweep-Methode ausgeführt. CD-Messungen wurden am Roussel-Jouan-Dichrographen in Wasser vorgenommen.

2.3-O-Isopropyliden-5-desoxy-D-arabinose-diäthylmercaptopal (1): 30.0 g *5-Desoxy-D-arabinose-diäthylmercaptopal* werden in 1.2 l trockenem kaltem Aceton mit 12 ccm konz. Schwefelsäure und 40.0 g wasserfreiem Kupfersulfat versetzt und 4 Tage bei Raumtemp. geschüttelt. Die dunkelbraune Lösung wird mit wasserfreiem Natriumcarbonat neutralisiert, filtriert und i. Vak. bei 35° eingengt. Der zurückbleibende Sirup wird in Chloroform mit Aktivkohle geschüttelt und das Filtrat zu einem dunkelroten Sirup eingengt. Destillation i. Hochvak. gibt einen Vorlauf von Acetonkondensationsprodukten und anschließend 1. Sdp._{0.01} 134 bis 138°; $[\alpha]_D^{20}$: +64.9° (*c* = 1, in Chlf.). Ausb. 28.6 g (80%). *Kochetkov*¹³⁾ fand für die entsprechende L-Verbindung $[\alpha]_D^{20}$: -65°.

2.3-O-Isopropyliden-5-desoxy-D-arabinose-diäthylacetal (2): Zu 25.0 g **1** in 500 ccm absol. Äthanol gibt man 50.0 g Quecksilber(II)-chlorid sowie 50.0 g gelbes Quecksilberoxid und rührt die Mischung unter Feuchtigkeitsausschluß 5 Stdn. bei 40–50° intensiv. Es wird heiß filtriert, mit heißem Äthanol gründlich nachgewaschen und die Lösung in Gegenwart von 4.0 g Quecksilberoxid bei 35° eingengt. Der Rückstand wird mit 800 ccm Chloroform aufgenommen, filtriert und das Filtrat 3 mal mit insgesamt 600 ccm *n* KJ chloridfrei gewaschen. Nach dem Waschen mit 200 ccm Wasser wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem farblosen Sirup eingengt, der i. Hochvak. destilliert wird. Sdp._{0.02} 82–87°; $[\alpha]_D^{20}$: -30° (*c* = 1, in Chlf.). Ausb. 18.5 g (83%).



2.3-O-Isopropyliden-4-p-toluolsulfonyl-5-desoxy-D-arabinose-diäthylacetal (3): 18.5 g (74.4 mMol) **2** in 150 ccm absol. Pyridin werden unter Feuchtigkeitsausschluß mit einer Lösung von 27.0 g (140 mMol) *p*-Toluolsulfochlorid in 70 ccm absol. Pyridin versetzt und 20 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Die hellbraune Lösung gießt man in Eiswasser,

extrahiert mit insgesamt 500 ccm Chloroform, wäscht die vereinigten Chloroformextrakte 2 mal mit 2 n HCl, 5proz. NaHCO₃-Lösung sowie Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Filtrat wird i. Vak. eingengt und zur Entfernung der Pyridinreste mehrmals mit Toluol abgedampft. Der gelbe Sirup wird mit Methanol aufgenommen, mit Aktivkohle geklärt und nach dem Einengen i. Hochvak. getrocknet. Der Sirup ist chromatographisch rein (B) und kann unmittelbar weiter umgesetzt werden. Ausb. 26.5 g (87%).

Eine Probe wurde auf eine Kieselgelsäule (neutral, nach *Hermann*) gegeben und mit Benzol/Chloroform (2:1) eluiert. Kristallisation aus heißem Petroläther. Schmp. 76.5°; $[\alpha]_D^{20}$: -5.6° ($c = 1.5$, in Chlf.).

C₁₉H₃₀O₇S (402.3) Ber. C 56.65 H 7.45 S 7.96 Gef. C 56.68 H 7.54 S 8.05

4-Azido-2.3-O-isopropyliden-4.5-didesoxy-L-xylose-diäthylacetal (4): Zu 5.0 g 3 in 50 ccm Dimethylformamid gibt man 5 ccm Wasser sowie 3.9 g *Natriumazid* und rührt die heterogene Mischung 4 Stdn. bei 140°. Dann wird auf Eiswasser gegossen, 3 mal mit insgesamt 150 ccm Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung 1 mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. auf ein kleines Vol. eingengt und mit Aktivkohle geschüttelt. Nach Filtration wird i. Vak. eingengt und mehrmals mit Toluol abgedampft. Der zurückbleibende Sirup ist farblos, dünnflüssig und chromatographisch rein (A). Ausb. 2.82 g (83%). $[\alpha]_D^{20}$: +63° ($c = 0.5$, in Chlf.). IR (Film): 2100/cm (N₃).

C₁₂H₂₃N₃O₄ (273.3) Ber. C 52.70 H 8.42 N 15.39 Gef. C 52.71 H 8.48 N 15.23

4-Amino-2.3-O-isopropyliden-4.5-didesoxy-L-xylose-diäthylacetal (8): 2.75 g 4 werden in 25 ccm Methanol mit Raney-Nickel im *Wasserstoffstrom* bei Raumtemp. 6 Stdn. hydriert. Dann wird filtriert, mit Kohle geklärt und i. Vak. zu einem farblosen Sirup eingengt. Der Sirup ist chromatographisch nicht ganz einheitlich (A), zeigt aber im IR keine Azidbande. Der Sirup kann direkt weiter eingesetzt werden. Ausb. 1.85 g (75%). Für die physikal. Daten wurde eine Probe über eine Kieselgelsäule gereinigt, wobei mit Chloroform eluiert wurde. $[\alpha]_D^{20}$: +2° ($c = 1.5$, in Methanol).

C₁₂H₂₅NO₄ (247.3) Ber. C 58.10 H 10.12 N 5.67 Gef. C 58.01 H 9.98 N 5.39

4-Amino-4.5-didesoxy-L-xylose-Schwefligsäureaddukt 7: 2.5 g (0.01 Mol) 8 versetzt man mit 5 ccm Wasser und leitet bei Raumtemp. *Schwefeldioxid* ein. Unter Erwärmung geht der Aminozucker in Lösung bis auf einen geringen Rest, von dem abfiltriert wird. Nach einem Tag SO₂-Einleiten setzt man 1.72 g (0.01 Mol) *p-Toluolsulfonsäure* zu und leitet weiter SO₂ ein. Nach 2 Tagen scheiden sich die ersten Kristalle aus, nach einem weiteren Tag wird die Fällung durch Äthanolzusatz vervollständigt. Man hydrolysiert noch einen Tag, saugt ab und wäscht die Kristalle mit Äthanol. Ausb. 1.2 g (60%) analysenreines Produkt. Schmp. 180° (Zers.); $[\alpha]_D^{20}$: +33° ($c = 1$, in Wasser).

C₅H₁₁NO₅S (197.2) Ber. C 30.42 H 5.58 N 7.10 S 16.22
Gef. C 30.43 H 5.58 N 6.98 S 16.49

Die gleiche Sulfonsäure läßt sich auch aus 9 und 35 darstellen.

D-erythro-3-Hydroxy-2-methyl-L-xylo-5.6-dihydroxy-7-methyl-cis-anti-cis-perhydro-dipyrrolo-[2.1-b:2'.3'-d]oxazol (9): 500 mg 7 werden mit 20 ccm gesätt. *Bariumhydroxid*-Lösung versetzt. Nach 5 Min. zentrifugiert man von abgeschiedenem Bariumsulfid ab, wäscht gut mit Wasser, leitet in die klare Lösung bis pH 8 Kohlendioxid ein und zentrifugiert das Bariumcarbonat ab. Die wäbr. Lösung wird i. Vak. bei 30° zur Trockne eingengt, mit wenig Methanol aufgenommen und von nachgefallenem Bariumcarbonat abfiltriert. Die methanolische Lösung wird erneut eingengt, wobei sich sofort Kristalle abscheiden, die aus Methanol/

Äther umkristallisiert werden. Ausb. 246 mg (85%). Schmp. 166–168° (Zers.); $[\alpha]_D^{20}$: -10.7° ($c = 1$, in Wasser).

UV (H₂O): λ_{\max} 250 m μ ; CD (H₂O): λ_{\max} 260 m μ .

9 gibt genau wie die Bariumhydroxidlösung von **7** in schwach essigsaurer Lösung mit *o*-Amino-benzaldehyd eine gelborange Farbreaktion, die mit Natronlauge verschwindet und mit Essigsäure wieder zurückgebildet wird, was für das Vorliegen von **9** \rightleftharpoons **11** \rightleftharpoons **13** spricht.

NMR (D₂O, TMS als äußerer Standard): Absolute τ - und J -Werte vgl. Abbild.

C₁₀H₁₈N₂O₄ (230.1) Ber. C 52.00 H 7.86 N 12.13

Gef. C 52.09 H 7.86 N 11.85

Mol.-Gew. 227 (osmometr. in Wasser)

D-erythro-3-Acetoxy-2-methyl-1-acetyl-L-xylo-5,6-diacetoxy-7-methyl-cis-anti-cis-perhydrodipyrrolo[2.1-b:2'.3'-d]oxazol (**17**): 100 mg **9** in 4 ccm absol. Pyridin werden mit 1 ccm Acetanhydrid 20 Stdn. bei Raumtemp. stengelassen. Die klare farblose Lösung wird in Eiswasser gegossen, mit Chloroform extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, i. Vak. eingengt und mehrfach mit Toluol abgedampft, um Pyridinreste zu entfernen. Beim Versetzen mit Petroläther tritt Kristallisation ein. Aus Äthanol/Petroläther 152 mg (88%). Schmp. 151–152°; $[\alpha]_D^{20}$: -64.4° ($c = 1$, in Chlf.).

IR (KBr): 1735 (CO, *O*-Acetyl), 1650 (CO, *N*-Acetyl), 1175, 1130 und 1085/cm (O–C–N).

C₁₈H₂₆N₂O₈ (398.3) Ber. C 54.02 H 6.54 N 7.04

Gef. C 54.03 H 6.48 N 7.17

Mol.-Gew. 395 (osmometr. in Chlf.)

D-erythro-3-Hydroxy-2-methyl-1-acetyl-L-xylo-5,6-dihydroxy-7-methyl-cis-anti-cis-perhydrodipyrrolo[2.1-b:2'.3'-d]oxazol (**19**): Ent-*O*-acetylierung mit Natriummethylat ist ungeeignet, da bei Entionisierung mit Dowex 50 (H⁺) der Zucker auf dem Austauscher verbleibt. Daher wurde Bariummethylat verwendet.

80 mg **17** in 3 ccm absol. Methanol werden mit 0.1 ccm Bariummethylatlösung versetzt. Nach 17 Stdn. bei 0° wird i. Vak. zur Trockne gedampft, mit wenig Wasser aufgenommen und bis pH 7 Kohlendioxid eingeleitet. Bariumcarbonat wird abzentrifugiert, mit Wasser nachgewaschen, bei 40° zur Trockne eingengt, mit Methanol/Toluol mehrfach abgedampft, mit Methanol aufgenommen, von nachgefallenem BaCO₃ abfiltriert und zu einem farblosen Sirup eingengt, der chromatographisch rein (C) war. Ausb. 44 mg (80%); $[\alpha]_D^{20}$: -6° ($c = 0.5$, in Methanol).

C₁₂H₂₀N₂O₅ (273.3) Ber. C 52.80 H 7.35 N 10.28 Gef. C 52.14 H 7.92 N 9.65

NMR (D₂O, innerer Standard Natrium-2,2-dimethyl-2-sila-pentan-sulfonat-(5) (DSS)): Der Sirup enthält noch Essigester und Methanol, die sich auch durch Trocknen i. Vak. nicht vollständig entfernen lassen. Bei Raumtemp. H⁵ und H^{5'} τ 8.87 (6 Protonen), *N*-Acetyl-Methyl τ 7.77 und 7.86 (3 Protonen). Über 80° C: H⁵ und H^{5'} je ein d τ 8.73 und τ 8.78 mit $J_{4,5}$ und $J_{4,5'}$ 6.5 Hz, *N*-Acetyl-Methyl τ 7.81.

4-Amino-1,4-anhydro-4,5-didesoxy-L-xylo (**21**): 300 mg **9** werden in 30 ccm Wasser mit Raney-Nickel bei Raumtemp. hydriert. Nach 2 Stdn. ist die Wasserstoff-Aufnahme beendet. In gleicher Weise läßt sich die alkalische Lösung von **7** nach Abzentrifugieren des Bariumsulfits hydrieren. Es wird vom Katalysator abfiltriert, mit Kohle geklärt und i. Vak. zu einem farblosen Sirup eingengt, der beim Trocknen i. Hochvak. durchkristallisiert, sich aber nicht umkristallisieren läßt und sich allmählich unter Braunfärbung zersetzt. Ausb. 270 mg (88%). $[\alpha]_D^{20}$: $+8^\circ$ ($c = 1$, in Methanol).

C₅H₁₁NO₂ (117.1) Ber. C 51.20 H 9.35 N 11.97 Gef. C 50.73 H 9.10 N 11.68

NMR (D₂O, innerer Standard DSS): H⁵ d τ 8.87 (3 Protonen) mit $J_{4,5}$ 6.5 Hz.

4-Acetamino-1.4-anhydro-4.5-dideoxy-L-xylit (25): Peracetylierung von **21** in absol. Pyridin mit *Acetanhydrid* und Aufarbeitung in der üblichen Weise liefert einen Sirup, der im Chromatogramm (A) neben einem Hauptfleck in geringer Menge ein langsamer laufendes Nebenprodukt enthält. Für das NMR-Spektrum wurde das Hauptprodukt (peracetyliertes **21**) durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt. $[\alpha]_D^{20}$: -45.6° ($c = 5$, in Methanol). Ent-*O*-acetylierung mit *Natriummethylat* liefert einen blaßgelben, chromatographisch (C) reinen Sirup von **25**. Ausb. 60%.

NMR von **25** (D₂O, innerer Standard DSS): Bei Raumtemp. *N*-Acetyl-Methyl-Signale τ 7.88, 7.92 und 7.95 (3 Protonen). Oberhalb 80° *N*-Acetyl-Methyl-Singulett τ 7.92.

C₇H₁₃NO₃ (159.1) Ber. C 52.80 H 8.18 N 8.80 Gef. C 52.46 H 8.32 N 8.54

5-Amino-2.5-anhydro-5.6-dideoxy-hexonsäurenitril (28): 100 mg **9** werden in 5 ccm Wasser mit 0.3 ccm wasserfreier *Blausäure* versetzt und 1 Stde. bei Raumtemp. stehengelassen. Es wird i. Vak. eingengt, mehrmals mit Toluol abgedampft und der chromatographisch reine, farblose Sirup (C) i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 100 mg (81%). Kristallisation erfolgt bei 0°, eine Umkristallisation war wegen leichter Zersetzlichkeit nicht möglich. $[\alpha]_D^{20}$: $+22^\circ$ ($c = 1$, in Methanol).

IR (Film): 2200/cm (C≡N).

C₆H₁₀N₂O₂ (142.1) Ber. C 50.60 H 7.02 N 19.72 Gef. C 50.56 H 7.03 N 19.54

28 läßt sich bei Raumtemp. in Wasser mit Raney-Nickel glatt hydrieren. Die anschließende Peracetylierung läuft uneinheitlich.

28 wird auch erhalten, wenn man **7** mit *Bariumhydroxid* zersetzt, Bariumsulfid abzentrifugiert und die alkal. Lösung mit *Blausäure* versetzt.

4-Amino-4-desoxy-L-xylose-Schwefligsäureaddukt (24): 1.00 g *4-Amino-4-N.5-O-carbonyl-1.2-O-isopropyliden-4-desoxy- α -L-xylofuranose (5)*¹⁾ werden in 10 ccm gesätt. *Bariumhydroxid-lösung* bei Raumtemp. stengelassen. Nach ca. 16 Stdn. ist im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Durch Einleiten von CO₂ wird der Überschuß an Ba(OH)₂ entfernt, das ausgefallene BaCO₃ abzentrifugiert und die Lösung auf ein kleines Vol. eingedampft; evtl. wird nachgefallenes BaCO₃ abfiltriert. In die möglichst konzentrierte Lösung wird SO₂ eingeleitet. Nach 4 Tagen kristallisiert auf Zusatz von Methanol das SO₂-Addukt. Ausb. 720 mg (73%). Schmp. $>170^\circ$ (Zers.); $[\alpha]_D^{20}$: $+3.88^\circ$ ($c = 2.46$, in Wasser).

C₅H₁₁NO₆S (213.2) Ber. C 28.16 H 5.21 N 6.57 S 15.03

Gef. C 28.42 H 5.22 N 6.20 S 14.83

4-Acetamino-2.3.5-tri-O-acetyl-1.4-anhydro-4-desoxy-L-xylit (26-Triacetat): Eine wäbr. Lösung der freien 4-Amino-4-desoxy-L-xylose wird entweder durch alkalische Spaltung von **5**, wie oben beschrieben, oder aus **24** wie folgt bereitet: Eine wäbr. Lösung von 500 mg **24** wird tropfenweise mit gesätt. Ba(OH)₂-Lösung versetzt, bis der pH-Wert bei 11.0 sich nicht mehr ändert. Das ausgefallene BaSO₃ wird abzentrifugiert, die Lösung durch Einleiten von CO₂ auf pH 8.0 gebracht und ausgefallenes BaCO₃ wiederum abzentrifugiert. Die erhaltene Lösung wird mit Raney-Nickel 1–2 Stdn. hydriert. Die Lösung des Iminoxylits wird i. Vak. zum Sirup eingengt und am Rotationsverdampfer durch mehrmaliges Abdampfen mit Äthanol weitgehend entwässert. Der Rückstand wird in 10 ccm *Acetanhydrid* gelöst und nach Zusatz von 0.5 g wasserfreiem Natriumacetat 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in Eiswasser und bewahrt über Nacht bei Raumtemp. auf. Das Acetylierungsprodukt wird durch dreimaliges Ausschütteln mit Chloroform abgetrennt. Nach Waschen mit NaHCO₃-Lösung und Trocknen über Na₂SO₄ wird die Chloroformphase eingengt und ergibt 490 mg (68.5%) farblosen Sirup. Das Produkt läßt sich bei 90° und 10⁻⁴ Torr destillieren. $[\alpha]_D^{20}$: -52° ($c = 1.08$, in Chlf.).

IR: 1730 und 1650/cm (Ester- und Amid-CO-Bande, keine Amid II-Bande). Das Massenspektrum stimmt mit der Struktur überein.

$C_{13}H_{19}NO_7$ (301.3) Ber. C 51.82 H 6.36 N 4.65 Gef. C 51.41 H 6.70 N 4.71

4-Acetamino-1.4-anhydro-4-desoxy-L-xylit (**26**)

a) Aus *4-Acetamino-2.3.5-tri-O-acetyl-1.4-anhydro-4-desoxy-L-xylit* durch *O-Entacetylierung*: 200 mg des vorstehenden *Tetraacetates* in 20 ccm absol. Methanol werden bei 0° mit 0.5 ccm 0.1 *n* Natriummethylatlösung versetzt. Nach 12 Stdn. bei 0° wird mit Lewatit S 100 (H⁺-Form) neutralisiert, vom Austauscher abfiltriert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Äthanol behandelt, bei 0° kristallisieren 47 mg (40%) **26**. Schmp. 110°.

IR: 1620/cm (Amid-CO, keine Amid II-Bande).

$C_7H_{13}NO_4$ (175.2) Ber. C 47.94 H 7.48 N 7.99 Gef. C 48.86 H 7.36 N 7.75

b) Durch *N-Acetylierung* von **22**: 450 mg *Schwefligsäure-Addukt 24* werden, wie oben beschrieben, mit gesätt. *Ba(OH)₂*-Lösung gespalten und hydriert. Nach Filtration wird die Lösung auf 50 ccm verdünnt, die gleiche Menge Methanol zugefügt und bei 0° mit 50 ccm Amberlite IRA 400 (CO₃²⁻-Form) und 2 ccm *Acetanhydrid* gerührt. Nach 3 Stdn. gibt man nochmals 50 ccm Ionenaustauscher und 2 ccm *Acetanhydrid* zu und rührt 3 Stdn. bei Raumtemp. Der Austauscher wird abfiltriert und gründlich mit Wasser gewaschen, das Filtrat i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 160 mg (43%) **26**; Schmp. 110°.

4-Nitrosamino-1.4-anhydro-4-desoxy-L-xylit (**27**): 200 mg **22** werden durch Zugabe von 0.1 *n* HCl bis pH 7.0 in das *Hydrochlorid* übergeführt. Unter Eiskühlung wird unter kräftigem Schütteln die äquiv. Menge *Silbernitrit* (230 mg) portionsweise zugegeben. Nach einer Stde. zentrifugiert man vom Silberchlorid ab und entfernt die überschüss. Salze durch Filtration über Säulen von Lewatit S 100 (H⁺-Form) und Amberlite IRA 400 (OH⁻-Form). Nach dem Einengen der Lösung i. Vak. bleiben 90 mg (ca. 60%) eines farblosen Sirups zurück. Die *Nitroverbindung 27* ist zersetzlich, sie gibt beim Trocknen i. Vak. NO ab und konnte daher nicht völlig rein isoliert werden.

UV: λ_{\max} 235 m μ . (in Methanol).

D-erythro-3-Acetoxy-2-acetoxymethyl-1-acetyl-L-xylito-5.6-diacetoxy-7-acetoxymethyl-cis-anti-cis-perhydro-dipyrrolo[2.1-b:2'.3'-d]oxazol (**18**): 200 mg **5** werden mit *Ba(OH)₂* gespalten, der Überschuß an Bariumhydroxid durch Einleiten von CO₂ entfernt. Die klare Lösung wird i. Vak. (Badtemp. 30°) eingeeengt und zur Trocknung mehrmals mit Pyridin abgedampft. Der Rückstand wird in 4 ccm Pyridin gelöst, bei -15° mit 1.5 ccm *Acetanhydrid* versetzt und 12 Stdn. bei 0° aufbewahrt. Nach weiteren 4 Stdn. bei Raumtemp. wird in Eiswasser gegossen und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird mit 0.2 *n* HCl pyridinfrei gewaschen, dann mit NaHCO₃-Lösung säurefrei, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zum Sirup eingeeengt. Das Dünnschichtchromatogramm (Essigester/Petroläther (30/50°) 4:1) zeigt neben drei anderen Stoffen, die nach Intensität der Flecken zu weniger als 5% vorhanden waren, ein Hauptprodukt. Dessen Isolierung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Eluiert wird mit Essigester/Petroläther (30/50°) 4:1. Aus Äthanol/Petroläther kristallisieren 90 mg (37.5%) des *dimeren Hexaacetats 18*. Schmp. 104–107°; $[\alpha]_D^{20}$: -72.8° (*c* = 1.25, in Chlf.). IR: 1750; 1665/cm.

$C_{22}H_{30}N_2O_{12}$ (514.5) Ber. C 51.35 H 5.89 N 5.44

Gef. C 51.41 H 5.73 N 5.41

Mol.-Gew. 493 (osmometr. in Chlf.)

4-Acetamino-4-desoxy-L-xylopyranose (**16**): Aus 300 mg *Schwefligsäure-Addukt 24* wird, wie bei der Darstellung von *4-Acetamino-2.3.5-tri-O-acetyl-1.4-anhydro-4-desoxy-L-xylit*

beschrieben, durch Spaltung mit $Ba(OH)_2$ eine Lösung von 210 mg **10** \rightleftharpoons **12** \rightleftharpoons **14** bereitet. Die Lösung wird mit der gleichen Menge Methanol verdünnt und unter Eiskühlung mit 50 ccm Amberlite IRA 400 (CO_3^{2-} -Form) und 2 ccm *Acetanhydrid* 3 Stdn. gerührt. Nach Abfiltrieren des Austauschers wird zur Entfernung von nicht umgesetztem **12** mit Lewatit S 100 (H^+ -Form) behandelt. Nach Einengen i. Vak. ergeben sich 160 mg farbloser chromatographisch einheitlicher Sirup. IR: 1656 und 1550/cm (Amid I und Amid II). Das NMR-Spektrum (D_2O bei 80°) stimmt vollständig mit dem von Horton²³) veröffentlichten überein: α -Form H^1 τ 4.78; $J_{1,2}$ 3.0 Hz. β -Form: H^1 τ 5.44; $J_{1,2}$ 7.6 Hz.

Spaltung von 18: 40 mg **18** werden in 2 ccm absol. Methanol mit 0.1 ccm *Bariummethylatlösung* versetzt. Nach 17 Stdn. bei 0° wird i. Vak. zur Trockne eingengt, mit wenig Wasser aufgenommen und das überschüss. $Ba(OH)_2$ durch CO_2 -Einleiten als $BaCO_3$ abgeschieden. Der nach dem Einengen erhaltene Sirup besteht nach dem Chromatogramm aus **16** und **10**. Er wird in Wasser aufgenommen und unter Zusatz von *Raney-Nickel* 2 Stdn. hydriert. Hierbei bleibt **16** unangegriffen, **10** wird, wie das Chromatogramm zeigt, in **22** umgewandelt. Der erhaltene Sirup wird in 5 ccm Wasser/Methanol (1:1) bei 0° mit 3 ccm Amberlite IRA 400 (CO_3^{2-} -Form) und 0.2 ccm *Acetanhydrid* 3 Stdn. gerührt. Nach Abtrennen des Austauschers wird i. Vak. zum farblosen Sirup eingengt, der nach der dünn-schichtchromatographischen Analyse aus **16** und **26** im Verhältnis etwa 1:1 besteht.

4-Acetamino-2.3-O-isopropyliden-4.5-didesoxy-L-xylose-diäthylacetal (32): 500 mg **8** werden in 5 ccm absol. Pyridin mit 0.6 ccm *Acetanhydrid* 17 Stdn. bei Raumtemp. peracetyliert. Die Lösung wird auf Eis gegossen, mit Chloroform extrahiert, mit 2*n* HCl, $NaHCO_3$ und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Nach mehrfachem Abdampfen mit Toluol werden 550 mg (94%) farbloser, chromatographisch reiner Sirup erhalten (A), der über Nacht durchkristallisiert, sich aber nicht umkristallisieren läßt. $[\alpha]_D^{20}$: -25° ($c = 2$, in Methanol).

IR (Film): 1650 (Amid I), 1538/cm (Amid II).

$C_{14}H_{27}NO_5$ (289.3) Ber. C 58.10 H 9.35 N 4.83 Gef. C 57.96 H 9.19 N 4.78

4-Acetamino-4.5-didesoxy- α,β -L-xylofuranose (33): 100 mg **32** werden 1 Stde. in 2 ccm 60proz. *Essigsäure* bei 80° gehalten. Die gelbe Lösung wird i. Vak. eingengt, mehrfach mit Methanol/Toluol abgedampft, bis kein Essigsäuregeruch mehr wahrzunehmen ist, mit Methanol aufgenommen, mit Kohle geklärt und zum schwachgelben Sirup eingengt. Ausb. 55 mg (92%).

Die Substanz reduziert Fehling-Lösung und zeigt keine Färbung mit Fuchsin-schwefliger Säure. IR (Film): 1700 (CO, schwach), 1615 (Amid I, stark), 1525/cm (Amid II, schwach). Im Chromatogramm (D) ergeben sich 2 dicht beieinander liegende Flecke im Intensitätsverhältnis 2:3, entsprechend dem α - und β -Isomeren von **33**. $[\alpha]_D^{20}$: -12° ($c = 1$, in Wasser). Die gefundenen Daten stimmen mit denen von Horton²⁸) und Hanessian²⁹) überein.

Monohydrochlorid von 9 (35)

a) Die Lösung von 100 mg **9** in 3 ccm *n/10 HCl* wird i. Vak. zur Trockne eingengt und der zurückbleibende Sirup mehrfach mit Methanol/Toluol abgedampft. Bei Zusatz von wenig Äthanol kristallisiert der farblose Sirup und kann aus Methanol/Äther umkristallisiert werden. Ausb. 99 mg (85%). Schmp. ab 130° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: $+21^\circ$ ($c = 1$, in Wasser).

Die wäßr. Lösung von **35** zeigt pH 5, im UV bei 250 $m\mu$ keine Absorption, im CD keinen Cotton-Effekt. Beim Einleiten von SO_2 in die wäßr. Lösung von **35** erhält man sofort **7** in 85proz. Ausb., bei Peracetylierung von **35** mit *Acetanhydrid* in absol. Pyridin **17** in 89proz. Ausb. Durch Behandeln der Lösung von **35** mit *Amberlite IR 400 (OH $^\ominus$)* läßt sich **9** quantitativ zurückgewinnen, mit IR 45 (OH $^\ominus$) gelingt die Freisetzung der Base dagegen nicht.

35 läuft im Chromatogramm (D) etwa doppelt so schnell wie **9**, ein geringer Prozentsatz läuft als freie Base.

$C_{10}H_{19}N_2O_4Cl$ (266.6) Ber. C 44.99 H 7.12 Cl 13.32 N 10.50
 Gef. C 45.23 H 7.32 Cl 13.85 N 10.21
 Mol.-Gew. 258 (osmometr. in Wasser)

b) 300 mg **33** in 3 ccm 2*n* HCl werden 1 Stde. bei 80° gehalten. Die Lösung färbt sich gelbbrot, die Säure wird mit IR 45 (OH[⊖]) neutralisiert, die Lösung anschließend mit Kohle geschüttelt und zu einem hellen Sirup eingeeengt, Ausb. 180 mg (78%). Chromatographisch läßt sich neben wenig Zersetzungsprodukt am Start nur **35** nachweisen (D). Der Sirup wird in wenig Äthanol gelöst und präparativ dünnschichtchromatographisch aufgetrennt (Kieselgel PF 254). Das Hydrochlorid wird mit Methanol cluiert und zu einem farblosen Sirup eingeeengt (100 mg, 44%). Umkristallisation aus Methanol/Äther ergibt 78 mg (35%) Kristalle, die in Drehung und NMR-Spektrum mit den nach a) dargestellten übereinstimmen.

Untersuchungen zur sauren Hydrolyse von 9: 100 mg **9** werden in 2*n* HCl 1 Stde. bei 80° gehalten. Die dunkelgelbe Lösung wird mit IR 45 (OH[⊖]) neutralisiert, sie gibt mit *o*-Dinitrobenzol in alkalischer Lösung eine intensive Blaufärbung, mit Ehrlichs Reagenz auch in der Hitze keine Rot- oder Violettfärbung. Chromatographisch ist neben wenig Zersetzungsprodukt am Start nur **35** (D) nachzuweisen. Die Lösung wird mit Kohle geklärt und zum Sirup eingeeengt; es wird mit wenig Wasser aufgenommen und SO₂ eingeleitet. Nach 5 Stdn. wird mit Äthanol versetzt und die Kristalle abfiltriert. Das Produkt (117 mg, 80% bez. auf eingesetztes **9**, wenn man berücksichtigt, daß sich **7** aus **9** zu 85% isolieren läßt) stimmt in Drehung und IR-Spektrum mit **7** überein. Die Kristalle reagieren negativ beim Test auf Amadori-Verbindungen, das Filtrat dagegen positiv.

Der Sirup aus der sauren Hydrolyse zeigt im IR keine Carbonylbande, im UV findet sich ein intensives Maximum bei 315 m μ mit einem für eine Carbonylbande erheblich zu großen Extinktionskoeffizienten.

[322/68]