

Hans Paulsen und Friedemann Leupold

Monosaccharide mit stickstoffhaltigem Ring, XXII<sup>1)</sup>

## Synthese der vier 5-Benzoyloxycarbonylamino-5-desoxy-pentopyranosen<sup>2)</sup> Konformation und anomerer Effekt von Monosacchariden mit stickstoffhaltigem Ring

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 27. Februar 1969)

Bei allen vier isomeren 5-Benzoyloxycarbonylamino-5-desoxy-pentosen ist im tautomeren Gleichgewicht die stickstoffhaltige Sechsringform gegenüber der Furanoseform weit bevorzugt. Die Piperidin-Zucker und ihre Tetraacetate besitzen Sesselkonformation. Es liegt nur die anomere Form oder Konformation vor, in der der Substituent an C-1 axial steht. Dies ist bei der *D-xylo*- und *D-lyxo*-Verbindung die  $\alpha$ -Form, bei der *L-arabino*-Verbindung die  $\beta$ -Form. Von der *D-ribo*-Verbindung wurden beide Anomere isoliert, von denen die  $\alpha$ -Form in der C1(D)-, die  $\beta$ -Form in der 1C(D)-Konformation vorliegt. Die Bevorzugung der axialen Stellung an C-1 wird auf sterische Wechselwirkungen zurückgeführt. Monosaccharide mit Acylamino-Gruppe im Ring zeigen eine Abweichung von der Hudsonschen Isorotationsregel. Die ORD-Kurven werden diskutiert.

Bei 5-Acetamino-5-desoxy-aldosen ist infolge der Amidmesomerie die Nucleophilie des Stickstoffs erheblich abgeschwächt und damit die Neigung zur Ausbildung

<sup>1)</sup> XXI. Mittel.: H. Paulsen, K. Propp und K. Heyns, Tetrahedron Letters [London] 1969, 683.

<sup>2)</sup> In den vorhergehenden Mitteilungen haben wir 5-Amino-5-desoxy-aldosen, die eine stickstoffhaltige Sechsring-Halbacetalform ausbilden, als Piperidinosen bezeichnet. Eine eingehende Diskussion dieser Nomenklaturfrage mit Herrn Prof. Dr. M. L. Wolfrom, Columbus, hat ergeben, daß zur rationellen Bezeichnung derartiger Verbindungen nicht unbedingt eine Wortneubildung erforderlich ist. Die Bezeichnung „Furanose“ und „Pyranose“ kann nach den Nomenklaturregeln rein formal angewendet werden und bedeutet dann *ohne* jeden genetischen Zusammenhang Fünfring- bzw. Sechsring-Form. Eine 5-Amino-5-desoxy-hexoaldopyranose enthält danach eine Sechsring-Halbacetalform. Da die Verbindung am C-Atom 5 eine Amino-Gruppe besitzt, kann ein Sechsring nur mit der Amino-Gruppe geschlossen werden, so daß ein stickstoffhaltiger Ring entstehen muß. Entsprechendes ergibt sich für die Furanose-Form von 4-Amino-4-desoxy-aldosen. In dem Übersichtsartikel: H. Paulsen und K. Todt, Advances Carbohydrate Chem. 23, 115 (1968), haben wir diese formale Nomenklatur benutzt, die mit der Regelung bei den Chemical Abstracts übereinstimmt.

stickstoffhaltiger Sechsring-Halbacetalformen sehr gering<sup>3)</sup>. Ist eine freie Einstellung des Pyranose/Furanose-Gleichgewichts gegeben, so wird der stickstoffhaltige Sechsring nur bevorzugt, wenn eine sterische Begünstigung des Sechsringes vorliegt. Diese ist in der *xylo*-Konfiguration in der C1(D)-Konformation gegeben, in der drei Hydroxylgruppen an den C-Atomen 2, 3 und 4 äquatorial angeordnet sind. 5-Acetamino-5-desoxy-D-xylose<sup>4,5)</sup> mit einem Pyranose/Furanose-Verhältnis von 2:1 ist daher der einzige 5-Acetamino-Zucker, bei dem der Anteil an stickstoffhaltiger Sechsringform überwiegt. 5-Acetamino-5-desoxy-D-lyxose<sup>6)</sup> (C1(D)-Konformation: axiale Hydroxylgruppe an C-2) weist ein Pyranose/Furanose-Verhältnis von 1:1, 5-Acetamino-5-desoxy-L-arabinose<sup>5,7)</sup> (C1(L)-Konformation: axiale Hydroxylgruppe an C-4) ein Verhältnis von 1:2 auf. In beiden Verbindungen sind in der bevorzugten Sesselkonformation der stickstoffhaltigen Sechsringform eine Hydroxylgruppe axial, zwei Gruppen äquatorial angeordnet, wenn man von der Hydroxylgruppe an C-1 absieht, deren Stellung durch den anomeren Effekt bestimmt wird. 5-Acetamino-5-desoxy-D-ribose<sup>5)</sup> zeigt mit einem Pyranose/Furanose-Verhältnis von 1:10 nur einen verschwindend kleinen Anteil an stickstoffhaltiger Sechsringform. Hierbei ist zu bedenken, daß normale D-Ribose bereits einen Furanose-Anteil von 25% im Gleichgewicht enthält<sup>8)</sup>, der naturgemäß sich erhöhen muß, wenn die Sechsringbildung infolge der abgeschwächten Reaktivität zur Halbacetalbildung einer Acetamino-Gruppe erschwert wird. Alle 5-Acetamino-5-desoxy-aldohexosen liegen in der Regel weit bevorzugt in einer Furanose-Form vor<sup>3)</sup>.

Bei 5-Benzylloxycarbonylamino-5-desoxy-aldosen ist die Nucleophilie des Stickstoffs etwas stärker als in den Acetamino-Verbindungen. Diese nur geringfügige Erhöhung der Reaktivität wirkt sich aber, wie wir fanden,<sup>4)</sup> in drastischer Weise auf die Pyranose/Furanose-Gleichgewichtsverhältnisse aus. Die Urethan-Gruppierung reagiert besser mit der Aldehydgruppe am C-1 unter Halbacetalbildung als eine Hydroxylgruppe. Der Gleichgewichtsanteil an stickstoffhaltiger Sechsringform ist daher bei 5-Benzylloxycarbonylamino-5-desoxy-aldosen ganz erheblich erhöht, so daß sich hiermit ein besserer Weg eröffnet, derartige Monosaccharide mit einer Acylamino-Gruppe im Ring zu gewinnen.

### Synthese der 5-Benzylloxycarbonylamino-5-desoxy-pentopyranosen

5-Benzylloxycarbonylamino-D-xylose<sup>9)</sup> liegt praktisch nur in der Sechsringform **2** vor. Sie bevorzugt ferner ausschließlich die  $\alpha$ -Form, eine Mutarotation ist nicht zu beobachten. Bei Raumtemperatur und bei 60° zeigt **2** in 0.1 *n* HCl nach 28 Stdn. im Chromatogramm nur eine spurenweise Andeutung der Furanoseform **1**.

<sup>3)</sup> Übersicht: *H. Paulsen*, *Angew. Chem.* **78**, 501 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, 495 (1966).

<sup>4)</sup> *H. Paulsen*, *Angew. Chem.* **74**, 901 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 597 (1962); *H. Paulsen*, *Liebigs Ann. Chem.* **670**, 121 (1963); *J. K. N. Jones* und *W. A. Szarek*, *Canad. J. Chem.* **41**, 636 (1963).

<sup>5)</sup> *S. Hanessian* und *T. H. Haskell*, *J. org. Chemistry* **28**, 2604 (1963).

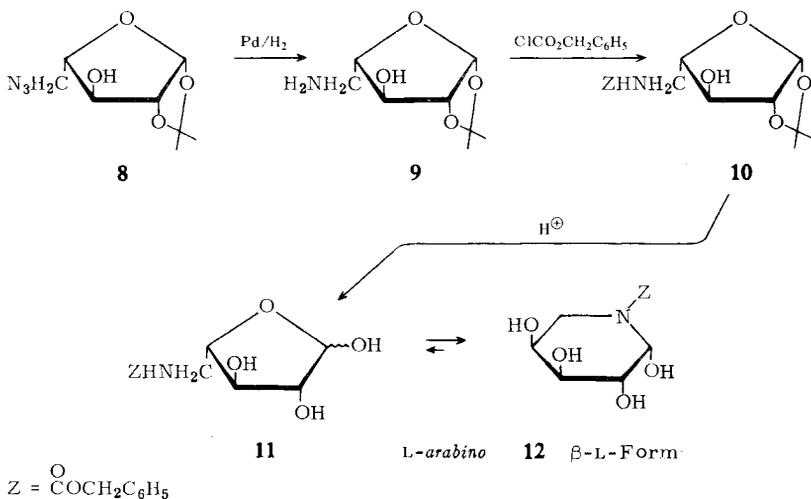
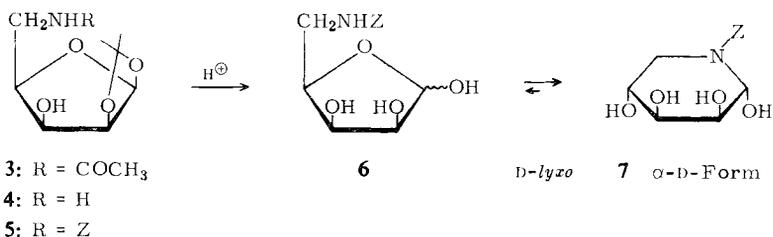
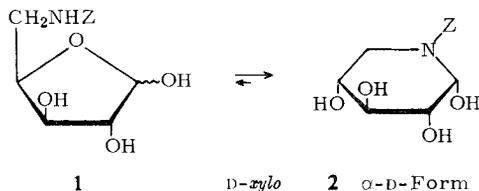
<sup>6)</sup> *S. Hanessian*, *J. org. Chemistry* **32**, 163 (1967).

<sup>7)</sup> *J. K. N. Jones* und *J. C. Turner*, *J. chem. Soc. [London]* **1962**, 4699.

<sup>8)</sup> *R. U. Lemieux* und *J. D. Stevens*, *Canad. J. Chem.* **44**, 249 (1966).

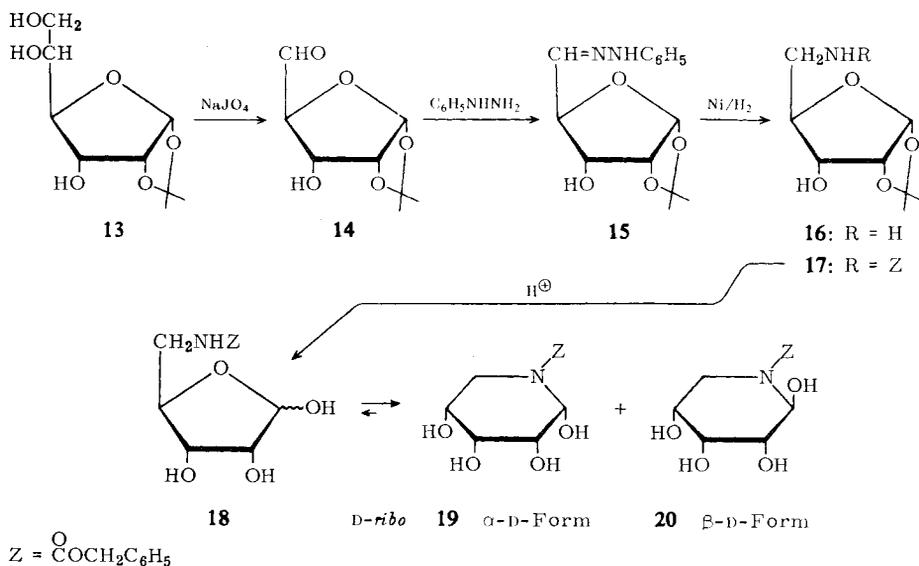
<sup>9)</sup> *H. Paulsen*, *F. Leupold* und *K. Todt*, *Liebigs Ann. Chem.* **692**, 200 (1966).

Zur Darstellung der *D-lyxo*-Verbindung wurde von der bekannten Isopropyliden-Verbindung **3**<sup>6)</sup> ausgegangen. Alkalische Verseifung von **3** mit  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  liefert das freie Amin **4**, das mit Chlorameisensäure-benzylester in **5** übergeführt wird. Hydrolyse von **5** in Dioxan/0.4*n* HCl liefert als Hauptprodukt den Piperidin-Zucker **7**, der nach säulenchromatographischer Reinigung kristallisiert. In 0.1*n* HCl zeigt **7** keine Mutarotation und keine Umwandlung in die Furanose **6**. Das Gleichgewicht liegt somit auch bei der *D-lyxo*-Verbindung völlig auf Seiten der Pyranose-Form **7**, die ebenfalls nur die  $\alpha$ -Form bevorzugt.



Ausgangspunkt zur Darstellung der *L-arabino*-Verbindung ist der von *Hanessian*<sup>10</sup> in der *D*-Reihe synthetisierte Azido-Zucker **8**. Dessen Hydrierung ergibt das Amin **9**, welches mit Chlorameisensäure-benzylester **10** liefert. Durch saure Hydrolyse von **10** (Dioxan/0,4*n* HCl) wird nach Neutralisation und Einengen der Lösung der Piperidin-Zucker **12** bereits kristallin erhalten. Im IR-Spektrum von **12** tritt keine Amid-II-Bande im Bereich 1570–1515/cm auf, die im IR-Spektrum von **10** gefunden wird. In 0,1*n* HCl zeigt **12** keine Änderung der optischen Drehung. Ein Auftreten von Furanose **11** als Gleichgewichtskomponente ist chromatographisch nicht zu beobachten.

Alle drei Verbindungen der *xylo*-, *lyxo*- und *arabino*-Konfiguration bevorzugen somit in dem Pyranose/Furanose-Gleichgewicht nahezu vollständig die Sechsring-Formen **2**, **7** und **12**. Am interessantesten dürfte die *ribo*-Konfiguration sein, die wir ausgehend von der jetzt leicht zugänglichen 1,2-*O*-Isopropyliden-*D-allo*-furanose **13**<sup>10</sup> erhielten. Perjodatspaltung von **13** führt zum Aldehyd **14**, dessen Phenylhydrazon **15** mit Raney-Nickel zum Amino-Zucker **16** hydrierbar ist, der als Hydrochlorid kristallisiert. Mit Chlorameisensäure-benzylester wird aus **16** das Derivat **17** erhalten.



Die saure Hydrolyse von **17** (Dioxan/0,4*n* HCl) führt zu einem Gemisch von zwei Hauptprodukten, die im Chromatogramm dicht beieinander liegen. Durch Säulenchromatographie wurde das eine Produkt kristallin, das andere als Sirup erhalten. Bei beiden Verbindungen wird im IR-Spektrum keine Amid-II-Bande beobachtet, so daß beide in einer stickstoffhaltigen Sechsringform als anomere Piperidin-Zucker **19** und **20** vorliegen sollten. Auf Grund des NMR-Spektrums ist die kristalline Verbindung der  $\alpha$ -Form **19** zuzuordnen.

<sup>10</sup> W. Sowa und H. S. Thomas, *Canad. J. Chem.* **44**, 836 (1966); O. Theander, *Acta chem. scand.* **18**, 2209 (1964); P. M. Collins, *Tetrahedron* [London] **1965**, 1809.

In wäßriger, neutraler Lösung zeigen **19** und **20** keine Mutarotation. Bei pH 3.0 erfolgt dagegen von beiden Seiten schnelle Einstellung des Anomeren-Gleichgewichtes, in dem das  $\beta$ -Isomere **20** mit etwa 1 : 2 überwiegt. Im Chromatogramm der Gleichgewichtslösung sind gerade noch zwei schwache, dicht beieinander liegende, schneller laufende Flecke nachweisbar, die den beiden Anomeren der Furanose **18** zukommen sollten. Auch hier bei der *ribo*-Konfiguration ist somit der Gleichgewichtsanteil der Furanose **18** nur verschwindend klein, im Gegensatz zur 5-Acetamino-5-desoxy-D-ribose, bei der der Furanose-Anteil vorherrschend ist<sup>5)</sup>. Dieser letzte Vergleich zeigt besonders überzeugend, wie durch die erhöhte Reaktivität der Benzyloxycarbonylamino-Gruppe das Pyranose/Furanose-Gleichgewicht zugunsten der stickstoffhaltigen Sechsringform verschoben werden kann.

### Konformation der 5-Benzyloxycarbonylamino-5-desoxy-pentopyranosen

Alle dargestellten Piperidin-Zucker **2**, **7**, **12**, **19** und **20** ließen sich ohne Schwierigkeiten mit Pyridin/Acetanhydrid in die entsprechenden Tetraacetylverbindungen überführen. Eine Tautomerisierung zur Furanose-Form oder eine Anomerisierung wird hierbei nicht beobachtet. Die Tetraacetate eigneten sich vorzüglich zur Durchführung von NMR-spektroskopischen Konformationsanalysen. Hierdurch war es ebenfalls möglich, die Konfiguration dieser Verbindungen am anomeren C-Atom zu klären.

Bei Monosacchariden mit einer *N*-Acetyl-Gruppierung im Ring, wie z. B. bei 5-Acetamino-5-desoxy-D-xylopyranose, ist infolge der Amid-Mesomerie die Rotation der *N*-Acetyl-Gruppe bei Raumtemperatur gehindert<sup>11–13)</sup>. Es existieren somit für derartige Zucker *cis-trans*-Rotamere, die im NMR-Spektrum bei Raumtemperatur nebeneinander nachweisbar sind. Die NMR-Spektren sind daher recht kompliziert und weisen für jedes Ringproton eine entsprechende Linienverdoppelung auf. Die Rotationsschwelle einer Urethan-Gruppierung, wie sie in den Benzyloxycarbonylamino-Zuckern **2**, **7**, **12**, **19** und **20** vorliegt, ist jedoch niedriger als die der Acetamino-Gruppe. Für offenkettige *N,N*-dialkylierte Alkylurethane findet man Coaleszenztemperaturen von ca. 260–280° K und freie Aktivierungsenthalpien  $\Delta G^\ddagger$  von ca. 14.8–15.3 kcal/Mol<sup>14, 15)</sup>. Bei allen Piperidin-Zuckern **2**, **7**, **12**, **19** und **20** sowie ihren Acetyl-Derivaten **21**–**25** fanden wir entsprechend bei Raumtemperatur eine schnelle Rotation der Urethan-Gruppierung in Bezug auf die NMR-Zeitskala. Beim Abkühlen bis –40° ließ sich keine Aufspaltung der Signale beobachten. Dadurch werden die Spektren dieser Piperidin-Zucker stark vereinfacht und sind viel leichter vollständig analysierbar als die der Zucker mit einer Acetamino-Gruppe im Ring.

In Tab. 1 sind die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten von **21**–**25** zusammengestellt. Charakteristisch ist für alle Verbindungen, daß außer dem Signal des Protons H<sup>1</sup> bei tiefstem Feld die Resonanzen von H<sup>5e</sup> und H<sup>5a</sup> bei höchstem

<sup>11)</sup> W. A. Szarek, S. Wolfe und J. K. N. Jones, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 2743.

<sup>12)</sup> H. Paulsen und F. Leupold, Carbohydrate Res. **3**, 47 (1966).

<sup>13)</sup> H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3397 (1967).

<sup>14)</sup> J. C. Breliere und J. M. Lehn, Chem. Commun. **1965**, 426.

<sup>15)</sup> E. Lustig, W. R. Berson und N. Duy, J. org. Chemistry **32**, 851 (1967).

Tab. 1. Analyse der NMR-Spektren der 1.2.3.4-Tetra-*O*-acetyl-5-benzoyloxycarbonylamino-5-desoxy-pentopyranosen. TMS als innerer Standard.  $T = 35^\circ$ . Varian HA-100

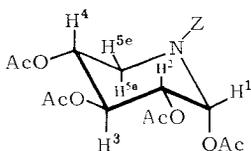
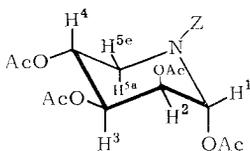
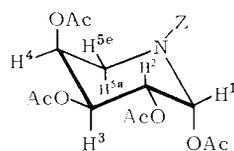
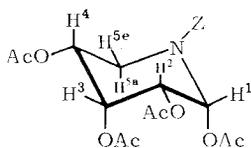
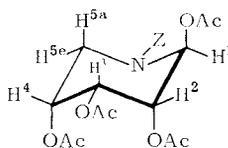
Verbindung	Chemische Verschiebung $\tau$ (ppm)						$C_6H_5$	Lösungsmittel
	H <sup>1</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	H <sup>4</sup>	H <sup>5e</sup>	H <sup>5a</sup>		
21	2.95 d	5.03 q	4.58 t	5.06 o	5.71 q	6.94 q	2.67 s	CDCl <sub>3</sub>
22	3.27 q	4.6–5.0	4.6–5.0	4.6–5.0	5.61 q	7.02 q	2.66 s	CDCl <sub>3</sub>
23	2.83 q	4.5–5.0	4.5–5.0	4.5–5.0	5.81 q	6.65 d	2.67 s	CDCl <sub>3</sub>
23	2.84 q	4.5–5.0	4.5–5.0	4.5–5.0	5.76 o	6.45 d	2.60 s	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO
24	3.02 d	4.96 q	4.43 t	4.8–5.2	5.89 q	6.65 q	2.66 s	CDCl <sub>3</sub>
25	3.14 q	4.6–5.0	4.6–5.0	4.6–5.0	5.66 q	6.67 d	2.65 s	CDCl <sub>3</sub>
25	3.17 q	4.7–4.9	4.7–4.9	4.7–4.9	5.69 o	6.49 d	2.61 s	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO

Kopplungskonstanten (Hz)						
$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5e}$	$J_{4,5a}$	$J_{5e,5a}$	$J_{1,5e}$
21	3.5 ea	9.5 aa	9.5 aa	5.6 ae	11.0 aa	12.5 gem
22	2.6 ee			5.0 ae	10.0 aa	13.0 gem
23	2.9 ea			2.6 ee	< 1 ea	14.5 gem
24	3.9 ea	2.9 ae	2.9 ea	5.0 ae	11.2 aa	11.8 gem
25	2.5 ee			2.5 ee	< 1 ea	14.5 gem

s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; q = Quartett; o = Oktett;  
ea = äquatorial-axial; ae = axial-äquatorial; ee = diäquatorial; aa = diaxial; gem = geminal.

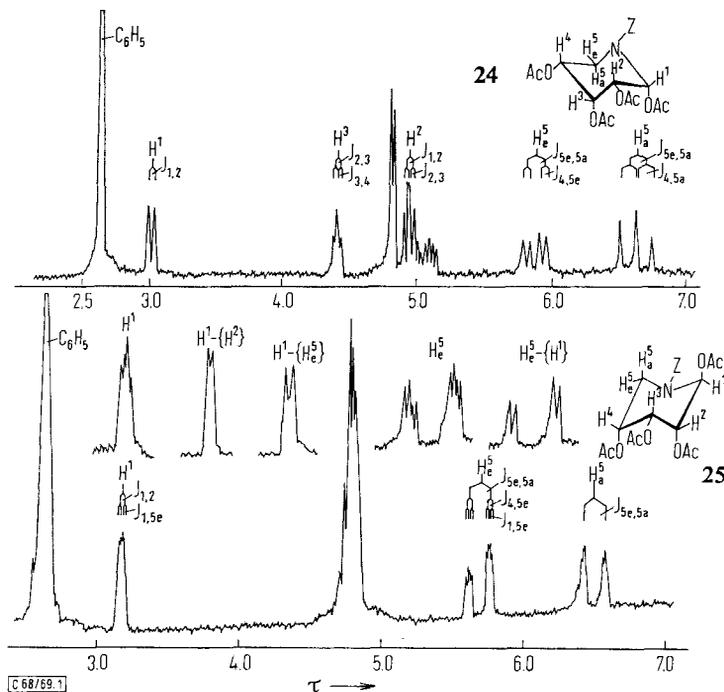
Feld gut analysierbar sind. Die Signale von H<sup>5e</sup> und H<sup>5a</sup> sind stets weit getrennt, da durch die magnetische Wirkung einer Amidgruppierung auf benachbarte  $\alpha$ -Methylenprotonen deren axiale Protonen immer bei erheblich höherem Feld erscheinen als die äquatorialen. Dies ergibt sich aus dem von uns angegebenen Modell über die magnetische Anisotropie einer Amidgruppe<sup>16)</sup>. Die Zuordnung der Signale der weiteren Ringprotonen erfolgte durch sukzessive Spinentkopplung. Hierbei wurden zunächst die Frequenzen von H<sup>1</sup>, H<sup>5e</sup> oder H<sup>5a</sup> eingestrahlt, um die Signale von H<sup>2</sup> bzw. H<sup>4</sup> zu lokalisieren. Durch Einstrahlungen der Frequenzen von H<sup>2</sup> oder H<sup>4</sup> wurde diese Zuordnung überprüft und wenn möglich das Signal von H<sup>3</sup> festgelegt.

21  $\alpha$ -D-xylf C 1 (D)22  $\alpha$ -D-lyxf C 1 (D)23  $\beta$ -L-arab C 1 (L)24  $\alpha$ -D-ribo C 1 (D)25  $\beta$ -D-ribo 1C (D)

<sup>16)</sup> H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3385 (1967).

Auf Grund der Kopplungskonstanten von Tab. 1 lassen sich die Konformationen der Piperidin-Zucker angeben. Alle Verbindungen bevorzugen eine Sesselkonformation. Die *D*-xylo-Verbindung liegt in der C1(D)-Konformation **21** vor. Dies ergibt sich aus den großen Kopplungen von  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4}$  und  $J_{4,5a}$ . Sie besitzt die Struktur einer  $\alpha$ -Form mit axialer OAc-Gruppe an C-1. Die *D*-lyxo-Verbindung weist ebenfalls eine C1(D)-Konformation **22** auf, bei der die OAc-Gruppe an C-2 axial angeordnet ist. Im Spektrum von **22** findet sich insbesondere die große axial-axial-Kopplung  $J_{4,5a}$ . Die Kopplung und chemische Verschiebung von  $H^1$  spricht für eine  $\alpha$ -Form mit axialer OAc-Gruppe. Die  $\beta$ -L-arabino-Verbindung bevorzugt die C1(L)-Konformation **23** mit axialer OAc-Gruppe am C-4. Dies folgt aus den kleinen Kopplungen für  $J_{4,5a}$  und  $J_{4,5e}$ . Die kleine Kopplung von  $J_{1,2}$  zeigt dann, daß die Verbindung in der  $\beta$ -Form vorliegt, bei der die OAc-Gruppe am C-1 ebenfalls axial steht.

Am interessantesten ist wieder die *D*-ribo-Verbindung. Die NMR-Spektren der Tetraacetate **24** und **25** von **19** und **20** sind in Abbild. 1 gegenübergestellt. Das aus der kristallinen Verbindung **19** dargestellte Tetraacetat liefert ein voll analysierbares Spektrum, aus dem zu entnehmen ist, daß diese Verbindung die C1(D)-Konformation **24** und eine  $\alpha$ -Form mit axialer 1-OAc-Gruppe bevorzugt. Für diese Konformation



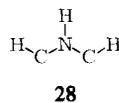
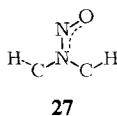
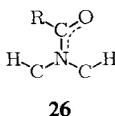
Abbild. 1. NMR-Spektren der 1.2.3.4-Tetra-*O*-acetyl-5-benzoyloxycarbonylamino-5-deoxy-*D*-ribofuranosen ohne Acetylprotonen bei 100 MHz, 35°.

Oben:  $\alpha$ -Form **24** in  $CDCl_3$

Unten:  $\beta$ -Form **25** in  $CD_3COCD_3$  mit Dehnungen und Spinnetkopplungen der Signale  $H^1$  und  $H^{5e}$

spricht die große  $J_{4,5a}$ -Kopplung. Die nur kleine Kopplung  $J_{1,2}$  zeigt eindeutig die  $\alpha$ -Form an. Das Tetraacetat der sirupartigen Verbindung **20**, die demnach die  $\beta$ -Form darstellen müßte, zeigt ein NMR-Spektrum (Abbild. 1), welches für die  $1C(D)$ -Konformation **25** spricht. Es werden nur kleine Kopplungen für  $J_{4,5a}$ ,  $J_{4,5e}$  und  $J_{1,2}$  beobachtet, was anzeigt, daß die OAc-Gruppe am C-4 und am C-1 axial angeordnet sein sollten. Für eine  $\beta$ -Form sind diese Voraussetzungen nur in der Konformation **25** erfüllt. Nach diesen Befunden weisen also bei der *D-ribo*-Verbindung  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form eindeutig verschiedene Konformationen auf. Die  $\alpha$ -Form bevorzugt die  $1C(D)$ -, die  $\beta$ -Form die  $1C(D)$ -Form, wobei in beiden Formen die OAc-Gruppe am C-1 axial steht.

Die gegebenen Konformationszuordnungen ließen sich weiterhin stützen durch Beobachtung von  $^4J$ -Fernkopplungen zwischen  $H^1$  und  $H^{5e}$ .  $^4J$ -Kopplungen über den Ringstickstoff hinweg sind offenbar an eine strenge sterische Anordnung in dem Fragment **26** gebunden. Wir konnten diese Kopplung nur bei 1.3-diäquatorialer Anordnung von  $H^1$  und  $H^{5e}$  beobachten. Bei keiner der bisher untersuchten Verbindungen wurde am Signal von  $H^{5a}$  eine entsprechende Aufspaltung gefunden. Die Fernkopplung tritt somit ähnlich wie die  $^4J_{H-C-C-C-H}$ -Kopplung dann ein, wenn die vier beteiligten  $\sigma$ -Bindungen *W*-förmig planar angeordnet sind<sup>17)</sup>. Eine deutliche Fernkopplung  $J_{1,5e}$  ist bei **22** und **23** zu beobachten. Auch bei der umgekehrten Konformation in **25** findet sich die Fernkopplung  $J_{1,5e} = 1.3$  Hz, was ein weiterer Beweis dafür ist, daß die OAc-Gruppe an C-1 in **25** axial steht. Die Zuordnung aller Fernkopplungen wurde durch Doppelresonanzexperimente gesichert, wie es auf Abbild. 1 unten gezeigt wird.



Es ist möglich, daß an der Weiterleitung der  $^4J$ -Kopplung im Fragment **26** die partielle Doppelbindung der Amidgruppe beteiligt ist, wie es auch bei der  $^4J$ -Kopplung über eine Carbonylgruppe diskutiert wird<sup>18,19)</sup>. Für das *N*-Nitroso-Fragment **27** fanden wir ebenfalls eine stereospezifische  $^4J$ -Kopplung<sup>20)</sup>. Sie tritt bei 1.3-diäquatorialer Anordnung der Protonen bzw. bei *W*-Anordnung der beteiligten vier  $\sigma$ -Bindungen in gleicher Größenordnung wie bei **26** auf. Im Fragment **27** befindet sich mit der *N*-Nitrosogruppe gleichfalls eine partielle Doppelbindung am Ringstickstoff. In dem Fragment **28** haben wir bei entsprechenden Kohlenhydratderivaten keine  $^4J$ -Kopplung gleicher Größenordnung beobachten können, auch wenn die Protonen in 1.3-diäquatorialer Stellung in *W*-Anordnung fixiert vorlagen<sup>21)</sup>. Im Fragment **28** findet eine schnelle Inversion des freien Elektronenpaares des Stickstoffs mit dem Wasserstoffatom statt, was vermutlich mit einer Verringerung der Fernkopplung in Zusammenhang gebracht werden kann. Das Vorzeichen der  $^4J$ -Kopplung im Fragment **26** ließ sich bisher nicht bestimmen. Die Methode der selektiven Spinentkopplung entfällt, da es kein Proton gibt, das mit  $H^1$  wie mit  $H^{5e}$  nennenswert koppelt. Ein doppeltes Spintickling war nicht

17) S. Sternhell, Rev. pure appl. Chem. **14**, 15 (1964).

18) P. Laszlo und J. I. Musher, Bull. Soc. chim. France **1964**, 2558.

19) B. Lacoume, Bull. Soc. chim. France **1967**, 3496.

20) H. Paulsen und E. Mäckel, Chem. Ber., im Druck.

21) H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **99**, 3450 (1966).

möglich, da die in Frage kommenden Signale durch weitere Kopplungen so ungünstig aufgespalten sind, daß zu viele nahe beieinanderliegende Linien gleichzeitig bestrahlt werden müßten<sup>22)</sup>.

Nach Lemieux<sup>23)</sup> ergeben sich in den NMR-Spektren aller Tetraacetylpyranosen charakteristische Änderungen der chemischen Verschiebungen der Ringprotonen, wenn eine äquatoriale OAc-Gruppe in eine axiale OAc-Gruppe übergeht, z. B. erfolgt beim Übergang der äquatorialen OAc-Gruppe am C-3 in eine axiale Stellung eine Verschiebung der Signale von H<sup>1e</sup> und H<sup>5e</sup> zu höherem, von H<sup>5a</sup> zu tieferem Feld. Da mit der vorliegenden Untersuchung alle isomeren Piperidin-Zucker der Pentose-Reihe zur Verfügung stehen, besteht die Möglichkeit, die von Lemieux<sup>23)</sup> an Pyranosen beobachteten Effekte mit ihren stickstoffhaltigen Analogen zu vergleichen.

Tab. 2. Änderungen der chemischen Verschiebungen ( $\Delta \tau$  in ppm) von Ringprotonen in 1.2.3.4-Tetra-*O*-acetyl-5-benzyloxycarbonylamino-5-desoxy-pentopyranosen beim Übergang aus der *xylo*-Konfiguration in die anderen Konfigurationen. Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>

Konfiguration	H <sup>1e</sup>		H <sup>5e</sup>		H <sup>5a</sup>		Veränderung im Vergleich zur <i>D</i> - <i>xylo</i> -Verbindung 21
	ber. <sup>23)</sup>	gef.	ber. <sup>23)</sup>	gef.	ber. <sup>23)</sup>	gef.	
$\alpha$ - <i>D</i> - <i>lyxo</i> (22)	+0.25	+0.32	-0.04	-0.10	+0.02	+0.08	OAc an C-2 axial
$\beta$ - <i>L</i> - <i>arabino</i> (23)	-0.08	-0.12	+0.17	+0.10	-0.31	-0.29	OAc an C-4 axial
$\alpha$ - <i>D</i> - <i>ribo</i> (24)	+0.19	+0.07	+0.25	+0.18	-0.26	-0.29	OAc an C-3 axial
$\beta$ - <i>D</i> - <i>ribo</i> (25)	+0.17	+0.19	+0.13	-0.05	-0.29	-0.27	OAc an C-2 und C-4 axial

In Tab. 2 sind für H<sup>1e</sup>, H<sup>5e</sup> und H<sup>5a</sup> jeweils in der ersten Spalte die nach den Daten von Lemieux<sup>23)</sup> berechneten Änderungen der chemischen Verschiebung angegeben, die beim Übergang von der *xylo*-Konfiguration in die anderen Konfigurationen auftreten. In der jeweils zweiten Spalte sind die entsprechenden an den Piperidin-Zuckern ermittelten Werte wiedergegeben. Die Übereinstimmung im Hinblick auf Richtung und Größe der Änderungen der chemischen Verschiebung ist im Rahmen der zu erwartenden Genauigkeit recht gut. Diese Befunde zeigen einerseits, daß die magnetischen Wirkungen der Ringsubstituenten bei den Piperidin-Zuckern in gleicher Weise wie bei normalen Pyranosen wirksam sind, andererseits können sie als eine Überprüfung der angegebenen Konformationen 22–25 angesehen werden.

Zum Vergleich wurden auch die NMR-Spektren der unsubstituierten Verbindungen 2, 12, 19 und 20 in D<sub>2</sub>O soweit möglich unter Zuhilfenahme von Doppelresonanzexperimenten analysiert (Tab. 3). Die chemischen Verschiebungen der Ringprotonen liegen, außer für H<sup>5e</sup> und H<sup>5a</sup>, infolge größerer Abschirmung durch die Hydroxylgruppen im Vergleich zu Acetoxygruppen um 1.2–1.6 ppm bei höherem Feld. Ein Vergleich der Kopplungskonstanten mit den entsprechenden Werten der Tab. 1 zeigt, daß bei allen vier Verbindungen keine wesentlichen Unterschiede in der Größe der Kopplungskonstanten auftreten. Man kann daraus schließen, daß die Konformationen und Konfigurationen am anomeren C-Atom der freien Zucker 2, 12, 19, 20 mit denen der acetylierten Verbindungen 21, 23, 24 und 25 übereinstimmen.

<sup>22)</sup> Herr Dr. J. C. Jochims, Heidelberg, hat diese Versuche dankenswerterweise unternommen.

<sup>23)</sup> R. U. Lemieux und J. D. Stevens, *Canad. J. Chem.* **43**, 2059 (1965).

Tab. 3. Analyse der NMR-Spektren der 5-Benzyloxycarbonylamino-5-desoxy-pentopyranosen. TMS als äußerer Standard.  $T = 35^\circ$ . Varian HA-100. Lösungsmittel  $D_2O$ 

Verbindung	Chemische Verschiebung $\tau$ (ppm)							$CH_2$
	H <sup>1</sup>	H <sup>2</sup>	H <sup>3</sup>	H <sup>4</sup>	H <sup>5e</sup>	H <sup>5a</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
<b>2</b>	4.20 d	6.53 q	6.24 t	6.46 m	5.90 q	6.90 q	2.57 s	4.84 s
<b>12</b>	4.20 d	5.9–6.3	5.9–6.3	5.9–6.3	5.9–6.3	6.69 q	2.55 s	4.83 s
<b>19</b>	4.30 d	6.35 q	5.78 m	5.9–6.4	5.9–6.4	6.78 q	2.54 s	4.79 s
<b>20</b>	4.18 q	5.8–6.1	5.8–6.1	5.8–6.1	5.8–6.1	6.66 q	2.56 s	4.82 s
Kopplungskonstanten (Hz)								
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5e}$	$J_{4,5a}$	$J_{5e,5a}$	$J_{1,5e}$	
<b>2</b>	3.8 ea	9.0 aa	9.0 aa	5.0 ae	11.0 aa	12.5 gem		
<b>12</b>	2.8 ea				2.0 ea	14.5 gem	0.5 ( <sup>4</sup> J)	
<b>19</b>	4.0 ea	2.8 ae			10.5 aa	11.5 gem		
<b>20</b>	2.5 ee				1.0 ea	13.5 gem	1.3 ( <sup>4</sup> J)	

s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; q = Quartett; m = Multipllett;  
ea = äquatorial-axial; ae = axial-äquatorial; ee = diäquatorial; aa = diaxial; gem = geminal.

### Anomerer Effekt bei Monosacchariden mit Acylamino-Gruppe im Ring

Aus den vorstehenden Untersuchungen kann geschlossen werden, daß bei den Monosacchariden mit einer Acylamino-Gruppe im Ring offenbar ein außerordentlich wirksamer anomerer Effekt<sup>24)</sup> vorhanden ist, der das Anomere mit äquatorialer Gruppe an C-1 destabilisiert.

Bei normalen Pyranosen beobachtet man einen anomeren Effekt, der auf einer Dipolwechselwirkung des freien Elektronenpaares des Ringsauerstoffatoms mit einem benachbarten äquatorialen elektronegativen Substituenten am C-1 beruht<sup>25)</sup>. Dieser Effekt ist stark von der Art des Substituenten sowie vom Lösungsmittel abhängig und destabilisiert auch hier die anomere Form mit äquatorialem Substituenten<sup>24)</sup>. Der anomere Effekt bei den Piperidin-Zuckern **2**, **7** und **12** hat jedoch sterische Wechselwirkungen zur Ursache. Eine Betrachtung der Molekülmodelle von **2**, **7** und **12** zeigt, daß ein äquatorialer Substituent am C-1 zur nahezu planar angeordneten Amidgruppierung des Ringstickstoffes eine direkte ekliptische Stellung einnimmt. Der Substituent wird daher der ekliptischen Stellung ausweichen und bevorzugt die sterisch günstigere axiale Anordnung einnehmen. Die Verhältnisse sind ähnlich wie bei dem von Johnson<sup>26)</sup> als „A<sup>(1,3)</sup>-Strain“ (Allylic Strain) bezeichneten Effekt, der bei Methylencyclohexan-Derivaten mit exocyclischer Doppelbindung beobachtet wird.

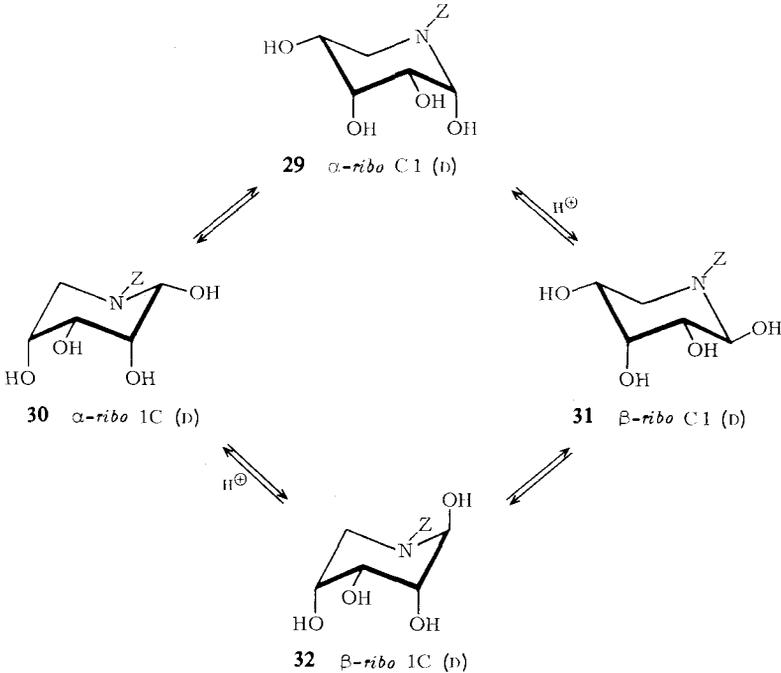
Bei der *D-ribo*-Verbindung ließen sich beide anomeren Formen **19** und **20** isolieren, die aber in einer anderen Konformation vorliegen. Die  $\alpha$ -Form bevorzugt **29**, die  $\beta$ -Form **32**. In diesen bevorzugten Konformationen ist die anomere Hydroxylgruppe wiederum axial angeordnet. Offenbar sind die Konformationen **30** und **31** durch die dort auftretende ekliptische sterische Wechselwirkung wesentlich weniger stabil. Der anomere Effekt bestimmt also eindeutig bei den *ribo*-Verbindungen die einzunehmende Kon-

<sup>24)</sup> R. U. Lemieux in P. de Mayo, Molecular Rearrangement, Vol. II, S. 709, Interscience Publishers, New York 1963.

<sup>25)</sup> J. T. Edward, Chem. and Ind. **1955**, 1102.

<sup>26)</sup> F. Johnson, Chem. Reviews **68**, 375 (1968).

formation. Bei verschiedenen Derivaten des 2-Methyl-piperidins ließ sich ebenfalls eine konformationsbestimmende Wirkung eines anomeren Effektes beobachten. So bevorzugten 1-Acetyl-<sup>16)</sup>, 1-Thioacetyl-<sup>27)</sup> und *syn*-1-Nitroso-2-methyl-piperidin<sup>28)</sup> eine Konformation mit axialer 2-Methylgruppe.



Freie Enthalpien der intramolekularen sterischen Wechselwirkungen in Wasser:

$$\begin{aligned}
 \mathbf{29}: \Delta G_{25^\circ} &= 3.45 \quad \text{kcal/Mol} \\
 \mathbf{30}: \Delta G_{25^\circ} &= 2.55 + A \quad \text{kcal/Mol} \\
 \mathbf{31}: \Delta G_{25^\circ} &= 1.95 + A \quad \text{kcal/Mol} \\
 \mathbf{32}: \Delta G_{25^\circ} &= 3.10 \quad \text{kcal/Mol} \\
 A &= \text{Anomerer Effekt}
 \end{aligned}$$

Eine genaue Bestimmung der Größe des anomeren Effektes ist nicht möglich, da es mit keiner Methode bisher gelungen ist, entsprechende Piperidin-Zucker mit äquatorialem Substituenten an C-1 zu synthetisieren. Eine Abschätzung eines Mindestwertes der Größe des anomeren Effektes ist aber durchführbar. Die beiden möglichen Konformationen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form der *ribo*-Verbindung sind in **29–32** angegeben. Für alle vier Formen wurde die freie Enthalpie der intramolekularen sterischen Wechselwirkungen errechnet, wobei die Einzelenergiebeiträge zu Grunde gelegt wurden, die *Angyal*<sup>29,30)</sup> für normale Pyranosen in Wasser ermittelt hat. Der  $\Delta 2$ -Effekt

<sup>27)</sup> W. Walter, E. Schaumann und H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

<sup>28)</sup> H. Paulsen, K. Todt und H. Ripperger, Chem. Ber. **101**, 3365 (1968).

<sup>29)</sup> S. J. Angyal, Austral. J. Chem. **21**, 2737 (1968).

<sup>30)</sup> E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal und G. A. Morrison, Conformational Analysis, S. 377, Interscience Publishers, New York 1965.

von Reeves<sup>31)</sup> wurde hierbei wie bei *Angyal*<sup>29)</sup> in den anomeren Effekt einbezogen. Als wichtigstes Ergebnis erkennt man zunächst, daß sich die Energie von **29** und **32** nur um 0.35 kcal/Mol unterscheidet. Damit wird klar, warum nur bei der *D-ribo*-Verbindung beide Anomeren nebeneinander vorliegen können. Führt man bei den anderen Isomeren **2**, **7** und **12** eine entsprechende Rechnung durch, so findet man erheblich größere Energiedifferenzen zwischen den **29** und **32** entsprechenden Konformationen (*xylo*: 1.95 kcal/Mol; *lyxo*: 1.5 kcal/Mol; *arabino*: 0.8 kcal/Mol), was dazu führt, daß nur eine anomere Form nachweisbar ist. Bei einem Energieunterschied von 0.35 kcal/Mol bei der *ribo*-Verbindung sollte im Gleichgewicht sich ein Verhältnis der Formen **32**:**29** wie etwa 64:36 einstellen. Tatsächlich wurde bei den Mutarotationsversuchen ein Anomerenverhältnis von 2:1 zugunsten der  $\beta$ -Form **32** gefunden. Dies zeigt, daß die Anwendung der von *Angyal*<sup>29)</sup> angegebenen sterischen Wechselwirkungsenergien auch bei Berechnungen an den Piperidin-Zuckern zu befriedigenden Resultaten führt.

Ein Mindestwert des anomeren Effektes läßt sich bei der  $\beta$ -Form **32** abschätzen. Die kleine Kopplung  $J_{1,2} = 2.5$  Hz im NMR-Spektrum von **32** zeigt, daß ein Anteil von **31**, bei dem eine große Diaxialkopplung zwischen H<sup>1</sup> und H<sup>2</sup> auftreten sollte, kaum im Gleichgewicht **32**  $\rightleftharpoons$  **31** von Bedeutung ist. Setzt man für den Gleichgewichtsanteil von **31** maximal 10% an ( $K = 9$ ;  $\Delta G_{25^\circ} = -1.3$  kcal/Mol), so errechnet sich, daß der anomere Effekt  $A$  größer als 2.45 kcal/Mol sein muß. Bei der *xylo*-Verbindung **2** ist im NMR-Spektrum nur die  $\alpha$ -Form in der C1(D)-Konformation erkennbar. Bei Annahme eines nicht mehr nachweisbaren Gleichgewichtsanteiles von 5% der  $\beta$ -Form in der C1(D)-Konformation ( $K = 19$ ;  $\Delta G_{25^\circ} = -1.75$  kcal/Mol) errechnet sich mit den Werten von *Angyal*<sup>29)</sup> für den anomeren Effekt  $A$  ein Wert von mindestens 2.65 kcal/Mol. Diese Werte von etwa 3 kcal/Mol übertreffen bereits die an normalen Pyranosen bisher in Essigsäure an Halogenzuckern beobachteten höchsten Werte des anomeren Effektes<sup>24)</sup>. Für den „A<sup>(1,3)</sup>-Strain“ wird von *Johnson*<sup>26)</sup> ein abgeschätzter Wert von 4.5 kcal/Mol angegeben.

### Optische Rotationsdispersion von Monosacchariden mit Acylamino-Gruppe im Ring

Nachdem alle isomeren Pentosen mit Acylamino-Gruppe im Ring zur Verfügung stehen und deren Konfiguration am anomeren C-Atom eindeutig geklärt wurde, ist eine Diskussion ihrer optischen Drehungen möglich, die oft Anlaß zu Unklarheiten gaben, da offenbar die an normalen Pyranosen gültigen Regeln nicht in gleicher Weise anwendbar sind. In Tab. 4 sind die spezifischen und molekularen Drehungen der Piperidin-Zucker zusammengefaßt.

Die  $\alpha$ -*D-xylo*- und  $\alpha$ -*D-lyxo*-Verbindungen weisen negative Drehungen auf, obwohl man für eine  $\alpha$ -Form eine positive Drehung erwarten müßte. Auch die positive Drehung der  $\beta$ -*L-arabino*-Verbindungen ist erheblich zu niedrig, wenn man sie mit der Drehung der  $\beta$ -*L-Arabinopyranose* ( $[M] +286^\circ$ ) vergleicht. Es liegt die Vermutung nahe, daß hier Abweichungen von der Hudsonschen Isorotationsregel vorliegen.

<sup>31)</sup> R. E. Reeves, *Advances Carbohydrate Chem.* **6**, 107 (1951).

Den eindeutigen Beweis, daß die Regel nicht gültig ist, liefern die Verbindungen der *D-ribo*-Konfiguration. Die  $\alpha$ -Form zeigt eine negative Drehung und eine aufwärts gerichtete Mutarotation, die  $\beta$ -Form hat eine positive Drehung, die bei der Mutarotation abnimmt. Die Verbindungen verhalten sich somit umgekehrt wie die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Formen normaler Pyranosen. Abweichungen von der Hudsonschen Regel wurden bisher bei verschiedenen Nucleosiden gefunden<sup>32,33</sup>.

Tab. 4. Optische Drehungen von 5-Acylamino-5-desoxy-pentopyranosen

1) 5-Acetamino-5-desoxy-pentopyranosen			
Konfiguration	$[\alpha]_D^{20}$	[M]	
$\alpha$ -D-xylo <sup>4,5</sup>	-19.5° (H <sub>2</sub> O)	-37.2°	
$\alpha$ -D-lyxo <sup>6</sup>	-71.0° (H <sub>2</sub> O)	-135.5°	
$\beta$ -L-arabino <sup>5,7</sup>	+18.5° (H <sub>2</sub> O)	+35.4°	
2) 5-Benzoyloxycarbonylamino-5-desoxy-pentopyranosen			
$\alpha$ -D-xylo (2)	-16.5° (H <sub>2</sub> O)	-46.7°	
	-8.7° (CH <sub>3</sub> OH)	-24.6°	
$\alpha$ -D-lyxo (7)	-30.0° (CH <sub>3</sub> OH)	-85.0°	
$\beta$ -L-arabino (12)	+14.5° (H <sub>2</sub> O)	+41.1°	
	+19.3° (CH <sub>3</sub> OH)	+54.6°	
$\alpha$ -D-ribo (19)	-17.8° (CH <sub>3</sub> OH)	-50.4°	
$\beta$ -D-ribo (20)	+13.3° (CH <sub>3</sub> OH)	+37.6°	

Eine wesentlich bessere Information über die Verhältnisse erhält man aus der gesamten Rotationsdispersionskurve (ORD). Normale Pyranosen zeigen für die  $\alpha$ -Form einen starken Anstieg der positiven Drehung zu kürzeren Wellenlängen (positive „plain“-Kurve) und für die  $\beta$ -Form einen entsprechenden Anstieg der negativen Drehung (negative „plain“-Kurve)<sup>34</sup>. Die Richtung der ORD-Kurve wird im wesentlichen bestimmt durch einen Cotton-Effekt, der durch eine Absorption im Bereich von 190 nm verursacht wird, die auf einem  $n \rightarrow \sigma^*$ -Übergang von Elektronen der einsamen Elektronenpaare des Ringsauerstoffs in ein antibindendes  $\sigma^*$ -Orbital beruht<sup>35</sup>. Für alkoholische Sauerstoffatome liegt diese Absorption bei etwas kürzerer Wellenlänge<sup>36</sup>. Da der Ringsauerstoff die längstwellige Absorption aufweist, ist das durch die Konfiguration am C-1 ( $\alpha$ - oder  $\beta$ -Form) bestimmte Vorzeichen des zugehörigen Cotton-Effektes ausschlaggebend für die Form der ORD-Kurve und damit auch für die Drehung bei höherer Wellenlänge. Die Konfigurationen der weiter entfernten C-Atome speziell am C-2 und C-4 haben einen geringeren, aber merklichen Einfluß.

In Abbild. 2a sind die ORD-Kurven der Piperidin-Zucker **2**, **7**, **12**, **19** und **20** wiedergegeben. Aus den Kurven ergibt sich, daß über den gesamten meßbaren Bereich

<sup>32</sup> M. Hoffer, R. Duschinsky, J. J. Fox und N. C. Yung, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4112 (1959).

<sup>33</sup> J. J. Fox, N. C. Yung, I. Wempfen und M. Hoffer, J. Amer. chem. Soc. **83**, 4066 (1961).

<sup>34</sup> J. Listowsky, G. Avigad und S. Englard, J. Amer. chem. Soc. **87**, 1765 (1965).

<sup>35</sup> L. W. Pickett, N. J. Hoeflich und T. C. Liu, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4865 (1951).

<sup>36</sup> A. J. Harrison, B. J. Cederholm und M. A. Terwilliger, J. chem. Physics **30**, 355 (1959).

für alle Verbindungen die Hudsonsche Isorotationsregel nicht gültig ist. Die negative Drehung der  $\alpha$ -D-xylo-Verbindung **2** steigt bei kürzerer Wellenlänge weiter an. Besonders deutlich sind die Verhältnisse bei den anomeren D-ribo-Verbindungen. Die  $\alpha$ -Form zeigt hier eine negative, die  $\beta$ -Form eine positive „plain“-Kurve. Verantwortlich für die Umkehr der „plain“-Kurven dürfte bei den Piperidin-Zuckern ein Cotton-Effekt im 200 nm-Bereich sein, der von der längstwelligen n  $\rightarrow$   $\pi^*$ -Absorptionsbande der Amidgruppierung hervorgerufen wird. Sein Vorzeichen wird von der Konfiguration am anomeren Zentrum bestimmt. Es ist umgekehrt wie das Vorzeichen des Cotton-Effektes von normalen Pentopyranosen mit gleicher Konfiguration am C-1, bei denen die Absorptionsbande des Ringsauerstoffs für den längstwelligen Cotton-Effekt verantwortlich ist. Auch bei Pyrrolidin-Zuckern mit einer Acylaminogruppe im Ring wurde ein zur Hudsonschen Regel entgegengesetztes Verhalten gefunden, welches sich im gleichen Sinne erklären läßt<sup>37,38</sup>.

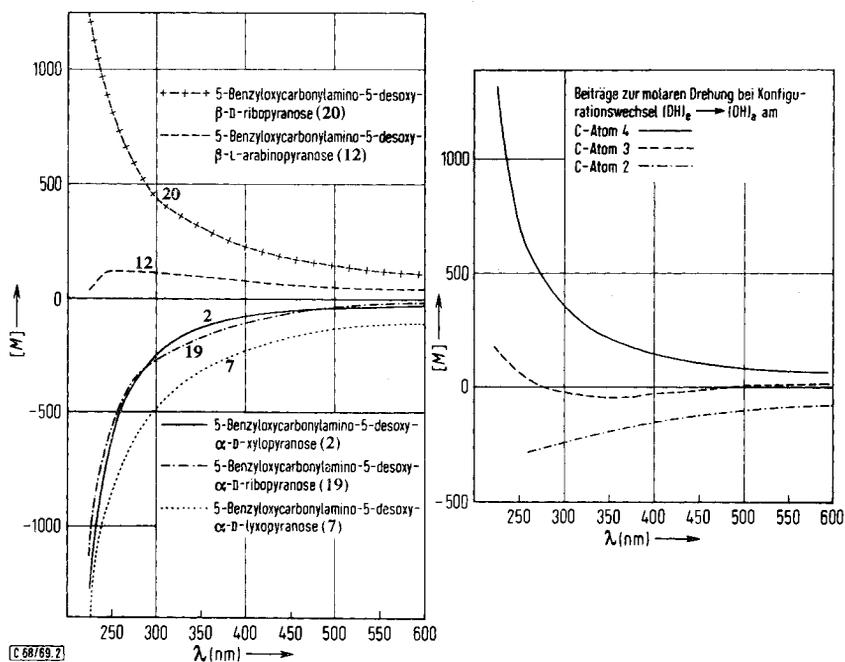


Abbildung 2. a (links): Optische Rotationsdispersion von 5-Benzyloxycarbonylamino-5-desoxy-pentopyranosen in Wasser ( $c = 1$  mg/ccm).  
b (rechts): Drehungsänderungen von 5-Benzyloxycarbonylamino-5-desoxy-pentopyranosen (C1-Konformation) bei Konfigurationswechsel an einem C-Atom

Ein Vergleich der ORD-Kurven von **7**, **12** und **19** mit **2** läßt deutlich den Einfluß der Asymmetriezentren an den anderen C-Atomen erkennen. Am günstigsten ist es, wenn die Differenzen der Kurven von **7**, **12** und **19** mit **2** gebildet werden, die in

<sup>37</sup> H. Paulsen, J. Brüning und K. Heyns, Chem. Ber. **102**, 459 (1969).

<sup>38</sup> E. J. Reist, D. E. Gueffroy, R. W. Blackford und L. Goodman, J. org. Chemistry **31**, 4025 (1966).

Abbild. 2b wiedergegeben sind. Beim Übergang eines äquatorialen Substituenten an C-3 in einen axialen Substituenten (*D*-xylo  $\rightarrow$  *D*-ribo) tritt kaum eine Änderung der molaren Drehungen ein. Die Differenzlinie liegt um den Nullpunkt und die ORD-Kurven von **2** ( $\alpha$ -*D*-xylo) und **19** ( $\alpha$ -*D*-ribo) stimmen fast überein. Konfigurationswechsel am C-2 (*D*-xylo  $\rightarrow$  *D*-lyxo) liefert einen geringen negativen Beitrag. Die ORD-Kurve von **7** ( $\alpha$ -*D*-lyxo) verläuft dementsprechend stärker negativ als die von **2** ( $\alpha$ -*D*-xylo). Einen sehr großen positiven Betrag findet man jedoch, wie Abbild. 2b zeigt, beim Wechsel von äquatorialer zu axialer Stellung am C-4 ( $\alpha$ -*D*-xylo  $\rightarrow$   $\beta$ -*L*-arabino). Dies führt dazu, daß bei der ORD-Kurve von **12** ( $\beta$ -*L*-arabino) von 250 bis 600nm kaum eine Änderung der positiven molekularen Drehung beobachtet werden kann. Erst bei Wellenlängen unter 250 nm beginnt ein starker Abfall der Drehung in Richtung zu negativen Drehwerten. Bei der  $\beta$ -*L*-arabino-Verbindung **12** ist somit die Nichtgültigkeit der Hudsonschen Regel erst aus der ORD-Kurve unterhalb von 250 nm zu erkennen. Einen ähnlich starken Einfluß auf die ORD-Kurven beim Konfigurationswechsel am C-4 findet man auch bei normalen Pentopyranosen<sup>34</sup>.

Die ORD-Kurven der 1.2.3.4-Tetra-*O*-acetyl-5-benzyloxycarbonylamino-5-desoxy-pentopyranosen **21**–**25** zeigen nicht den übersichtlichen Verlauf wie die der freien Piperidin-Zucker. Zusätzliche Beiträge, die durch Absorptionen des Esterchromophors hervorgerufen werden, komplizieren die ORD-Kurven, so daß sie nicht mehr in einfacher Weise deutbar sind.

## Beschreibung der Versuche

Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel G nach Stahl). Laufmittel: Benzol/Äthanol (3:1) + 3.2% Wasser; Sprühmittel: Anilin/Diphenylamin (je 4%) in äthanol. Phosphorsäure; ammoniakalische Silbernitratlösung; Hydroxylamin/FeCl<sub>3</sub>-Lösung zum Nachweis der peracetylierten Verbindungen.

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit einem Varian HA-100 Spektrometer unter Verwendung von CDCl<sub>3</sub> und CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub> (interner Standard TMS) sowie D<sub>2</sub>O (externer Standard TMS) als Lösungsmittel. Locksignal TMS. Doppelresonanzversuche wurden nach der „frequency-sweep“-Methode ausgeführt.

Die optische Rotationsdispersion wurde mit einem Spektropolarimeter Cary 60 gemessen. Schichtdicke 1 cm, Konzentration 1 mg/ccm (Wasser).

*5*-Amino-5-desoxy-1.2-*O*-isopropyliden- $\beta$ -*D*-lyxofuranose (**4**): 23 g *5*-Acetamino-5-desoxy-1.2-*O*-isopropyliden- $\beta$ -*D*-lyxofuranose (**3**)<sup>6</sup>, die stets verunreinigt mit etwas Benzoesäure erhalten wird, wurde mit 210 ccm gesättigter Ba(OH)<sub>2</sub>-Lösung und 70 g Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Dann wurde filtriert, mit CO<sub>2</sub> neutralisiert, das BaCO<sub>3</sub> abfiltriert und das mit Kohle geklärte Filtrat eingengt. Der kristalline Rückstand wurde mehrfach mit Äthanol abgedampft, die Äthanol. Lösung nochmals filtriert und eingedampft. Man erhielt 15 g **4** in Form farbl. Kristalle, die nicht frei von Benzoesäure erhältlich sind. Das Rohprodukt kann für alle weiteren Umsetzungen ohne Reinigung verwendet werden.

*5*-Benzyloxycarbonylamino-5-desoxy- $\alpha$ -*D*-lyxopyranose (**7**): 12 g **4** (Rohprodukt) in 142 ccm Wasser wurden mit 10.5 g NaHCO<sub>3</sub> sowie 18 ccm Chlorameisensäure-benzylester versetzt. Nach 24stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt, die Extrakte wurden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zum sirupösen **5** eingengt. Dieses löste man in einer Mischung aus 534 ccm Dioxan und 426 ccm 0.4 *n* HCl und hielt 24 Stdn. bei 70°. Dann wurde durch Rühren mit Amberlite IR-45 (OH<sup>⊖</sup>-Form) neutralisiert, filtriert, mit Dioxan/Wasser (1:1)

gewaschen, das Filtrat mit Kohle geklärt und i. Vak. bei 30° zum Sirup eingeeengt. Diesen dampfte man einmal mit Wasser und dreimal mit Äthanol ab, nahm in Äthanol auf, filtrierte und engte wiederum ein. Der Sirup (9.2 g) zeigte chromatographisch außer dem Hauptprodukt **7** mehrere Nebenprodukte in geringer Konzentration. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Benzol/Äthanol (3:1) + 3% Wasser kristallisierten aus Benzol/Isopropylalkohol (5:1) 1.15 g **7**. Schmp. ab 139° (Zers.),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-30.0^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol).

$C_{13}H_{17}NO_6$  (283.3) Ber. C 55.10 H 6.05 N 4.95

Gef. C 55.04 H 5.92 N 4.95 Mol.-Gew. 288 (osmometr. in Wasser)

Aus der Mutterlauge kristallisierten beim Eindunsten 0.6 g **7** mit einem Mol. Kristallwasser.

$C_{13}H_{17}NO_6 \cdot H_2O$  (301.3) Ber. C 51.82 H 6.35 N 4.65 Gef. C 51.80 H 6.32 N 4.56

Im Ölpumpenvak. über  $P_2O_5$  verliert die Verbindung bereits bei Raumtemp. teilweise das Kristallwasser. Bei Erhöhung der Temperatur auf 40° unter diesen Bedingungen in ca. 30–40 Stdn. läßt es sich ohne Zersetzung der wasserfreien Substanz vollständig entfernen.

Die Gesamtausb. an **7** beträgt, berechnet auf eingesetzte 5-Acetamino-5-desoxy-1.2-O-isopropyliden-3-O-mesyl- $\beta$ -D-arabinofuranose<sup>6)</sup>, 13% über alle vier Stufen.

1.2.3.4-Tetra-O-acetyl-5-benzyloxycarbonylamino-5-desoxy- $\alpha$ -D-lyxopyranose (**22**): 100 mg **7** in 1.5 ccm trockenem Pyridin wurden mit 0.3 ccm Acetanhydrid 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wurde das Pyridin bei 35° Badtemp. i. Vak. weitgehend abgedampft, der Rückstand in  $CHCl_3$  aufgenommen und die Lösung mit 2 ccm Wasser, 2 ccm  $NaHCO_3$ -Lösung und 5 ccm Wasser gewaschen. Nach Trocknen der Chloroformphase mit  $Na_2SO_4$ , Einengen zum Sirup und Trocknen über  $P_2O_5$  i. Ölpumpenvak. Ausb. 150 mg (94%).  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-9.8^\circ$  ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ).

$C_{21}H_{25}NO_{10}$  (451.4) Ber. C 55.87 H 5.59 N 3.10 Gef. C 55.43 H 5.47 N 3.08

5-Amino-5-desoxy-1.2-O-isopropyliden- $\beta$ -L-arabinofuranose (**9**): 18.4 g 5-Azido-5-desoxy-1.2-O-isopropyliden- $\beta$ -L-arabinofuranose (**8**)<sup>6)</sup> wurden in 280 ccm Methanol mit 1.85 g Pd-Schwarz 2.5 Stdn. hydriert. Dann wurde abfiltriert, i. Vak. bei Raumtemp. zum Sirup eingeeengt, dieser in 150 ccm Wasser aufgenommen, die Lösung zweimal mit Aktivkohle behandelt, filtriert und erneut zum Sirup eingeeengt. Nach mehrfachem Abdampfen mit Methanol erhielt man **9** als leicht gelb gefärbte, halbkristalline Masse, die chromatographisch einheitlich war. Ausb. 11.7 g (72%). In wäbr. Lösung kann durch Neutralisation mit 1 n  $HCl$  (pH 5.5) das Hydrochlorid dargestellt werden. Der zunächst erhaltene Sirup kristallisiert im Kühlschrank. Umkristallisation aus Isopropylalkohol.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-44.7^\circ$  ( $c = 1$  in  $H_2O$ ); Schmp. 115–120°.

$C_8H_{16}NO_4Cl$  (225.7) Ber. C 42.58 H 7.14 Cl 15.75 N 6.21

Gef. C 41.99 H 7.20 Cl 15.31 N 6.01

5-Benzyloxycarbonylamino-5-desoxy- $\beta$ -L-arabinopyranose (**12**): 5.0 g **9** in 60 ccm Wasser wurden mit 4.46 g  $NaHCO_3$  und 7.6 ccm Chlorameisensäure-benzylester bei Raumtemp. 36 Stdn. gerührt. Die Lösung wurde danach mit  $CHCl_3$  ausgeschüttelt, die Chloroformphase über  $Na_2SO_4$  getrocknet und i. Vak. zum farblosen Sirup eingeeengt. Dieser zeigte chromatographisch außer dem Hauptprodukt **10** noch einige Nebenprodukte in geringer Konzentration. Er wurde in einer Mischung aus 225 ccm Dioxan und 180 ccm 0.4 n wäbr.  $HCl$  24 Stdn. auf 70° gehalten. Durch Rühren mit Amberlite IR-45 ( $OH^-$ -Form) wurde neutralisiert und mit Kohle geklärt. Das Filtrat wurde i. Vak. bei Raumtemp. zum Sirup eingeeengt und dreimal mit Äthanol nachgedampft. Die Reinigung des fast durchkristallisierten gelbbraunen Sirups von **12** erfolgt am besten durch Säulenchromatographie an Kiesel-

gel mit Benzol/Äthanol (3 : 1) + 3.2% H<sub>2</sub>O als Laufmittel. Man erhielt dabei 2.5 g (33%) farblose Kristalle. Schmp. 161–163°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +14.5° (*c* = 1 in Wasser) und +19.3° (*c* = 1 in Methanol).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub> (283.3) Ber. C 55.10 H 6.05 N 4.95 Gef. C 54.80 H 6.04 N 4.91

*1.2.3.4-Tetra-O-acetyl-5-benzyloxycarbonylamino-5-desoxy-β-L-arabinopyranose* (**23**): 453 mg **12** wurden in 5 ccm trockenem Pyridin mit 1.3 ccm Acetanhydrid 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach weitgehendem Abdestillieren des Pyridins i. Vak. wurde der Rückstand in 15 ccm CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und die Lösung mit 5 ccm Wasser, 5 ccm NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 10 ccm Wasser gewaschen. Nach Abdestillieren des Chloroforms wurde der farblose Sirup mehrfach mit Äthanol abgedampft und schließlich an der Ölpumpe getrocknet. Dabei erfolgte Kristallisation. Ausb. 524 mg (73%). Schmp. 122–124°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +53.1° (*c* = 1 in CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>10</sub> (451.4) Ber. C 55.87 H 5.59 N 3.10 Gef. C 55.96 H 5.66 N 3.05

*5-Amino-5-desoxy-1.2-O-isopropyliden-α-D-ribofuranose* (**16**): 30 g *1.2-O-Isopropyliden-α-D-allofuranose* (**13**)<sup>10</sup> wurden in 226 ccm Methanol und 226 ccm Wasser bei 10° mit 31.2 g (0.146 Mol) NaJO<sub>4</sub> in 280 ccm Wasser unter Rühren innerhalb 35 Min. versetzt und noch 5 Stdn. bei Raumtemp. weitergerührt. Nach Filtrieren wurde i. Vak. eingedampft, der Sirup mehrfach mit Methanol zur Trockne gedampft, die kristalline Masse in 200 ccm Äthanol heiß gelöst, die Lösung abgekühlt und unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 24 g Phenylhydrazin in 50 ccm 50proz. Essigsäure zugegeben. Nach kurzer Zeit erfolgte Kristallisation. Der erhaltene gelbe Kristallbrei wurde mit Wasser verrieben und i. Vak. bei 50° getrocknet (31 g). Dieses Rohprodukt **15** kann ohne weitere Reinigung für die folgende Hydrierung eingesetzt werden. Es wurde in 880 ccm Methanol und 144 ccm Wasser mit 140 g Raney-Nickel 24 Stdn. bei 3.5 at H<sub>2</sub>-Druck in einer Parr-Apparatur hydriert. Anschließend wurde vom Katalysator abfiltriert, die Lösung i. Vak. bei Raumtemp. eingeeengt und der Sirup in wenig Wasser aufgenommen. Nach Ausschütteln mit Äther und Eindampfen der wäßr. Phase erhielt man 15.3 g (60%) sirupöses **16**. Die Lösung des Sirups in 200 ccm Wasser wurde mit 1 *n* HCl auf pH 5.5 gebracht. Nach Behandlung mit Kohle wurde eingeeengt. Der zurückbleibende Sirup kristallisierte nach Verreiben mit Isopropylalkohol. Aus Äthanol/Wasser 16.2 g Hydrochlorid von **16** (89%), farblose Kristalle. Schmp. ca. 135° (Zers.). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +37.2° (*c* = 1 in Äthanol).

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>]Cl (225.7) Ber. C 42.58 H 7.14 Cl 15.75 N 6.21  
Gef. C 42.80 H 7.15 Cl 15.80 N 6.15

*5-Benzyloxycarbonylamino-5-desoxy-D-ribofuranosen* **19** und **20**: 21 g **16** in 240 ccm Wasser wurden mit 17.8 g NaHCO<sub>3</sub> sowie 30.4 ccm Chlorameisensäure-benzylester versetzt. Danach wurde 24 Stdn. gerührt, mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und zum Sirup eingeeengt. Dieser wurde in 900 ccm Dioxan und 360 ccm 0.4 *n* HCl 24 Stdn. bei 70° hydrolysiert, die Lösung durch Schütteln mit Amberlite IR-45 (OH<sup>⊖</sup>-Form) neutralisiert, filtriert und der Austauscher mit Dioxan/Wasser (1 : 1) ausgewaschen. Das Filtrat wurde mit Kohle behandelt, i. Vak. zum Sirup eingeeengt, nach mehrfachem Abdampfen mit Äthanol die äthanol. Lösung filtriert und zum Sirup eingeeengt. Dieser zeigte im Chromatogramm zwei Haupt- und mehrere schneller laufende sehr schwache Nebenflecke. Ausb. an **19** + **20** 15 g (48%). Die Säulentrennung an Kieselgel (Benzol/Äthanol 3:1 + 3% H<sub>2</sub>O) ergab 1.8 g kristalline α-Verbindung **19** und 4.1 g sirupöse β-Verbindung **20** (12 und 27% des Rohproduktes). Die verhältnismäßig geringe Ausb. an den reinen Anomeren ist durch den sehr hohen Anteil an Mischfraktionen bedingt.

$\alpha$ -Form **19**: Schmp. 146°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-17.8^\circ$  ( $c = 1$  in Methanol);  $\beta$ -Form **20**:  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+13.3^\circ$  ( $c = 1.5$  in Methanol).

$C_{13}H_{17}NO_6$  (283.3) Ber. C 55.10 H 6.05 N 4.95  
 $\alpha$ -Form **19** Gef. C 55.17 H 5.92 N 4.79  
 $\beta$ -Form **20** Gef. C 55.43 H 6.20 N 4.73

*1.2.3.4-Tetra-O-acetyl-5-benzyloxycarbonylamino-5-desoxy- $\alpha$ -D-ribofuranose (24)*: 95 mg **19** in 1.5 ccm trockenem Pyridin wurden mit 0.3 ccm Acetanhydrid 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wurde das Pyridin i. Vak. weitgehend abdestilliert, die Lösung des Rückstands in 5 ccm  $CHCl_3$  mit 2 ccm Wasser, 2 ccm  $NaHCO_3$ -Lösung und nochmals mit 4 ccm Wasser gewaschen, das  $CHCl_3$  i. Vak. abdestilliert, der Sirup mehrfach mit Äthanol abgedampft und an der Ölpumpe scharf getrocknet. Ausb. 140 mg (92%).  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+13.8^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform).

$C_{21}H_{25}NO_{10}$  (451.4) Ber. C 55.87 H 5.59 N 3.10  
 $\alpha$ -Form **24** Gef. C 54.98 H 5.68 N 3.14  
 $\beta$ -Form **25** Gef. C 55.14 H 5.82 N 2.96

*1.2.3.4-Tetra-O-acetyl-5-benzyloxycarbonylamino-5-desoxy- $\beta$ -D-ribofuranose (25)*: 92 mg **20** wurden acetyliert und aufgearbeitet, wie für die  $\alpha$ -Form beschrieben. Man erhielt 135 mg trockenen Sirup (92%).  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-17.6^\circ$  ( $c = 1$  in Chloroform).

[68/69]