

Hans Paulsen und Friedemann Leupold

Monosaccharide mit stickstoffhaltigem Ring, XXIII¹⁾

Darstellung und Reaktionen der freien 5-Amino-5-desoxy-pentopyranosen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 27. Februar 1969)

■

Durch alkalische Spaltung der Hydrogensulfit-Addukte **5–8** wurden die vier isomeren 5-Amino-5-desoxy-pentopyranosen **9–12** dargestellt. Alle vier Piperidin-Zucker liegen in einem Gleichgewicht mit den Piperideinen **13–16** vor, die auf Grund ihrer Cotton-Effekte durch Messung des Circular dichroismus nachweisbar sind. In saurer Lösung werden **9–12** in Amadori-Umlagerungsprodukte **17** oder **19** und 3-Hydroxy-pyridin (**18**) umgewandelt. 5-Amino-3,5-didesoxy-D-*erythro*-pentopyranose (**25**) kann nur eine Amadori-Umlagerung eingehen. Die Vorzeichen der Cotton-Effekte der Piperideine **13–16** werden diskutiert. Die ORD-Kurven von **9–11** gleichen denen der entsprechenden normalen Pentopyranosen. Die Hudsonsche Isorotationsregel besitzt für Piperidin-Zucker mit unsubstituierter Aminogruppe im Ring Gültigkeit.

■

5-Amino-5-desoxy-D-xylose liegt infolge der starken Nucleophilie der freien Aminogruppe weit bevorzugt in der stickstoffhaltigen Sechsringform vor²⁾. Derartige Piperidin-Zucker³⁾ mit unsubstituierter Aminogruppe im Ring sind jedoch empfindlich und nur in alkalischer Lösung relativ stabil. Sie können daher nur durch alkalische Spaltung aus ihren Derivaten in freier Form erhalten werden. Bei sauren Hydrolysen finden irreversible sekundäre Wasserabspaltungs- und Umlagerungsreaktionen statt⁴⁾. In der vorliegenden Untersuchung wurden alle vier isomeren freien 5-Amino-5-desoxy-pentopyranosen dargestellt und in ihrem Reaktionsverhalten verglichen.

Darstellung und Reaktionen der 5-Amino-5-desoxy-pentopyranosen

Als beste Methode zur Darstellung der freien Piperidin-Zucker bewährte sich bei allen Pentosen die Hydrolyse der früher beschriebenen^{1,2)} 5-Amino-5-desoxy-1,2-O-

¹⁾ XXII. Mittel.: H. Paulsen und F. Leupold, Chem. Ber. 102, 2804 (1969), vorstehend.

²⁾ H. Paulsen, F. Leupold und K. Todt, Liebigs Ann. Chem. 692, 200 (1966).

³⁾ Übersicht: H. Paulsen und K. Todt, Advances Carbohydrate Chem. 23, 115 (1968).

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

isopropyliden-pentofuranosen **1**, **2**, **3** und **4** mit schwefliger Säure^{2,5)}. Der primär freigesetzte 5-Amino-Zucker wird hierbei in Form der offenkettigen Hydrogensulfitt-Addukte **5**, **6**, **7** und **8** abgefangen, die alle vier ausgezeichnet kristallisieren. Das *xyl*-Addukt **5** läßt sich durch Erhitzen in Wasser cyclisieren zu einem Hydrogensulfitt-Addukt von **9**^{2,6)}. Mit den Addukten **6**, **7** und **8** gelingt diese Cyclisierung nicht, woraus wiederum die bevorzugte Tendenz der Xylose zur Ausbildung von Sechsringen zu erkennen ist. Mit Bariumhydroxid werden die Addukte **5**, **6**, **7** und **8** momentan gespalten, und man erhält nach Entfernung der überschüssigen Barium-Ionen durch vorsichtiges Einleiten von Kohlendioxid Lösungen der 5-Amino-5-desoxy-pentopyranosen **9**, **10**, **11** und **12**, die so für die weiteren Untersuchungen und Reaktionen eingesetzt werden können.

Wie der unsubstituierte Grundkörper 2-Hydroxy-piperidin⁷⁾ liegen auch alle Piperidin-Zucker **9**–**12** in einem Gleichgewicht mit den Piperideinen **13**–**16** vor. Der Gleichgewichtsanteil an Piperidein nimmt bei allen Verbindungen mit steigendem pH-Wert ab. Durch Behandlung mit Mineralsäuren in der Hitze gehen alle Aminopyranosen **9**–**12** unter dreifacher Wasserabspaltung und Aromatisierung bevorzugt in das 3-Hydroxy-pyridin (**18**) über. Bei milder Säurebehandlung bei Raumtemperatur erfolgt dagegen bevorzugt eine cyclische Amadori-Umlagerung⁴⁾, die von den Piperideinen **13**–**16** ausgeht. Aus **13** und **14** entsteht hierbei **17**, aus **15** und **16** das Amadori-Produkt **19**.

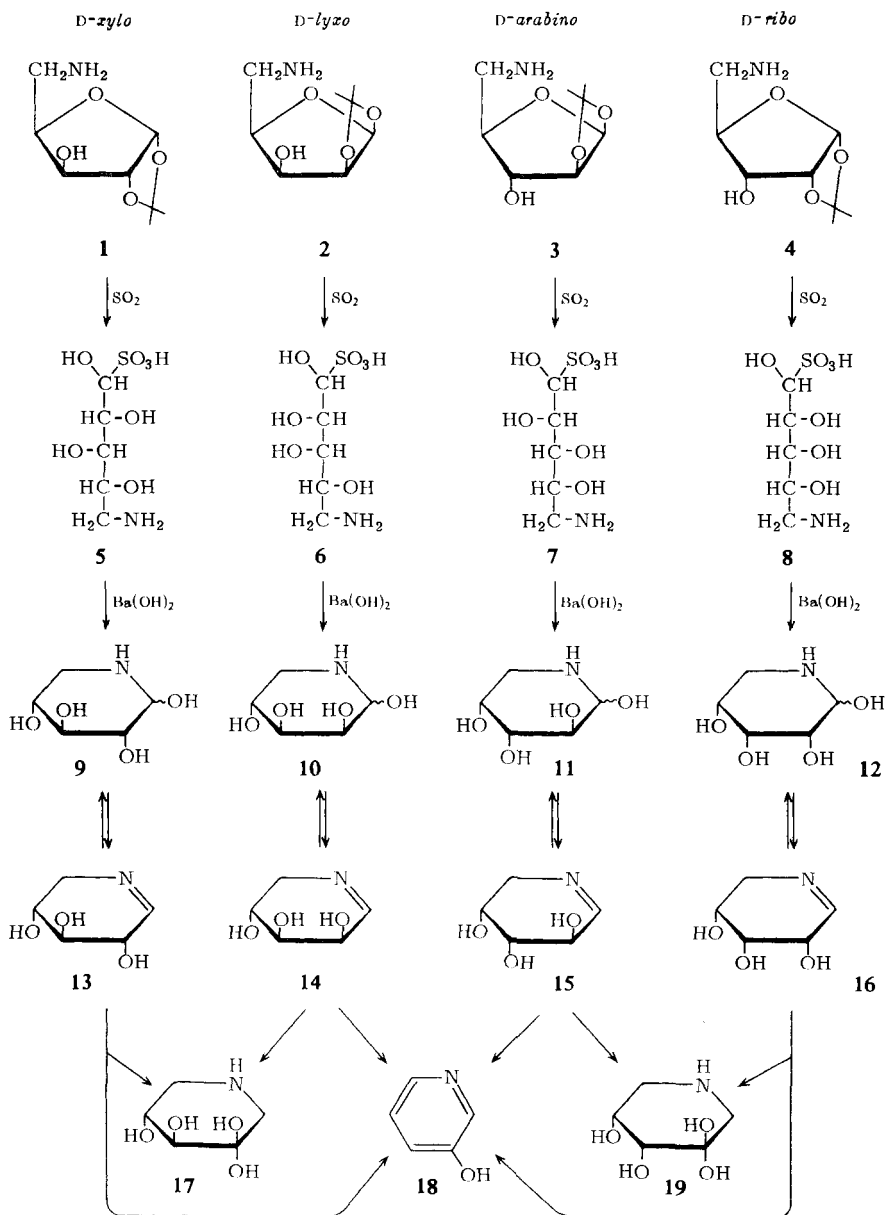
Man kann annehmen, daß bei Säureeinwirkung eine Umlagerung der Piperideine in Enaminole stattfindet⁴⁾. Diese stellen das gemeinsame Zwischenprodukt für die beiden weiteren Reaktionswege dar. Protonierung an C-1 ergibt unter Vervollständigung der Amadori-Umlagerung **17** bzw. **19**, säurekatalysierte Eliminierung von Wasser aus der Allylstellung und weitere Aromatisierung führt andererseits zu 3-Hydroxy-pyridin. Aus der *xyl*-Verbindung **9** läßt sich die Amadori-Verbindung **17** als kristallisiertes Hydrochlorid-Hydrat isolieren⁴⁾. Aus **10** entsteht chromatographisch nachweisbar ebenfalls **17**, jedoch verläuft die Umlagerung schwieriger und ist von Zersetzung begleitet. Am leichtesten erfolgt die Umlagerung bei der *ribo*-Verbindung **12**. Durch vorsichtige Säurebehandlung ließen sich Lösungen von **12**, wie das Chromatogramm zeigt, vollständig in **19** umwandeln. Die Lösung von **19** weist im UV-Spektrum keine Carbonylbande auf, womit gezeigt wird, daß **19** wie **17** vollständig hydratisiert vorliegt. Sie zeigt ferner alle für Amadori-Verbindungen charakteristischen Reduktionseigenschaften, insbesondere die momentane intensive Violettfärbung mit *o*-Dinitrobenzol in alkalischer Lösung. Die Ketose **19** erwies sich jedoch als äußerst empfindliche Verbindung. Ihre Lösungen bräunten recht schnell und beim Einengen traten erhebliche Zersetzungen ein. Die Umlagerung der *arabino*-Verbindung **11** zu **19** verläuft wesentlich langsamer.

Aus den geschilderten Verhältnissen wird verständlich, daß es kaum möglich ist, die Piperidin-Zucker **9**–**12** in reiner Form zu isolieren. Die beim vorsichtigsten Einengen der Lösungen erhaltenen farblosen Produkte sind immer zum erheblichen

⁵⁾ D. L. Ingles, Austral. J. Chem. **19**, 667 (1966).

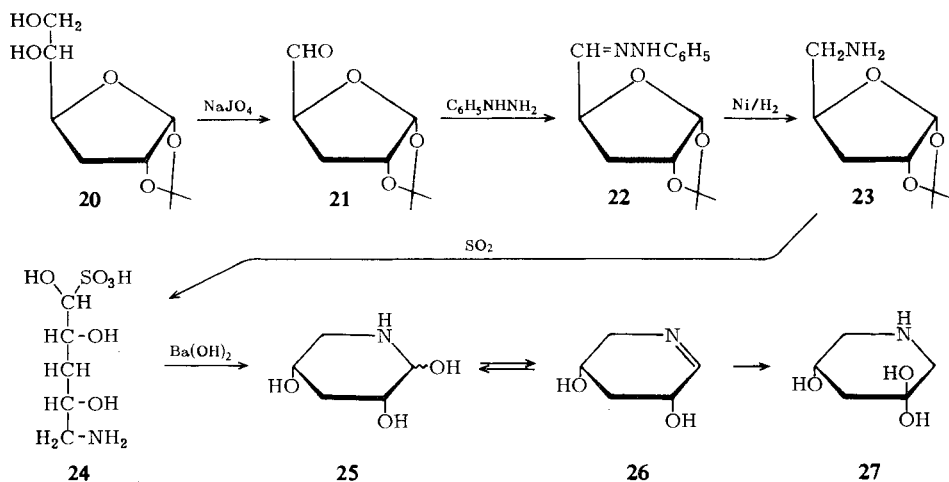
⁶⁾ D. L. Ingles, Austral. J. Chem. **19**, 675 (1966).

⁷⁾ C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun und E. Jacobi, Liebigs Ann. Chem. **559**, 1 (1948).



Teil mit dem durch Wasserabspaltung gebildeten entsprechenden Piperidein verunreinigt. Bei Anwesenheit von Säurespuren, z. B. Kohlendioxid der Luft, sind zusätzlich die Amadori-Produkte **17** bzw. **19** nachweisbar. Auch in den Chromatogrammen der Lösungen von **9**–**12** erscheinen neben dem Hauptfleck der Amino-pyranosen immer als schwächerer Fleck die Piperideine **13**–**16**. Beide Verbindungen bilden mit *o*-Amino-benzaldehyd auf dem Chromatogramm einen roten Farbstoff^{2,7)}.

Von den beiden Sekundärprodukten der Piperidin-Zucker, dem Amadori-Produkt und dem 3-Hydroxy-pyridin, sollte das letztere nicht gebildet werden, wenn die Eliminierung der Hydroxylgruppe in Allylstellung am C-3 des als Zwischenprodukt angenommenen Enaminols blockiert wird. Dies läßt sich in der 3-Desoxy-Verbindung **25** erreichen. Zur Synthese wird 3-Desoxy-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-ribo-hexofuranose (**20**)^{8,9} durch Perjodatspaltung in den Aldehyd **21** übergeführt, dessen Phenylhydrazon **22** sich zum Aminozucker **23** hydrieren läßt. Dessen Hydrolyse mit schwefliger Säure liefert das kristalline Addukt **24**, aus dem durch alkalische Spaltung eine Lösung der freien 5-Amino-3,5-didesoxy-D-erythro-pentopyranose (**25**) dargestellt werden kann. Bei Behandlung von **25** oder **23** mit Salzsäure in der Hitze wird keine Bildung von Pyridin-Derivaten beobachtet. Dies entspricht den Erwartungen, die sich aus dem vorgeschlagenen Mechanismus der Pyridin-Bildung aus Piperidin-Zucker ergeben⁴. **25** liegt ebenfalls im Gleichgewicht mit dem Piperidein **26** vor. Mit Essigsäure bei



Raumtemperatur erfolgt Amadori-Umlagerung zu **27**, wie sich aus dem Chromatogramm und den für Amadori-Verbindungen charakteristischen Reduktions- und Farbreaktionen ergibt. Das UV-Spektrum der Lösung von **27** zeigt an, daß keine freie Carbonylgruppe vorhanden ist. **27** ist ebenso empfindlich wie **19**. Die Herstellung von stabilen Derivaten von **19** und **27** ist nicht gelungen.

Als empfindlichste Methode zum Nachweis der Piperideine **13**–**16** und **26** bewährte sich der Circular dichroismus. Der $\text{C}=\text{N}$ -Chromophor ($n \rightarrow \pi^*$) befindet sich bei diesen Verbindungen in einer asymmetrischen Umgebung und gibt somit Anlaß zum Auftreten eines Cotton-Effektes, der bei etwa 300 nm gefunden wird. Die Piperidin-Zucker **9**–**12** und **25** sowie die Amadori-Produkte **17**, **19** und **27** weisen im gleichen

⁸) B. Helferich und M. Burgdorf, Tetrahedron [London] **3**, 274 (1958).

⁹) M. Černý, J. Pacák und J. Vlna, Mh. Chem. **94**, 632 (1963); M. Černý und J. Pacák, Collect. czechoslov. chem. Commun. **21**, 1003 (1956).

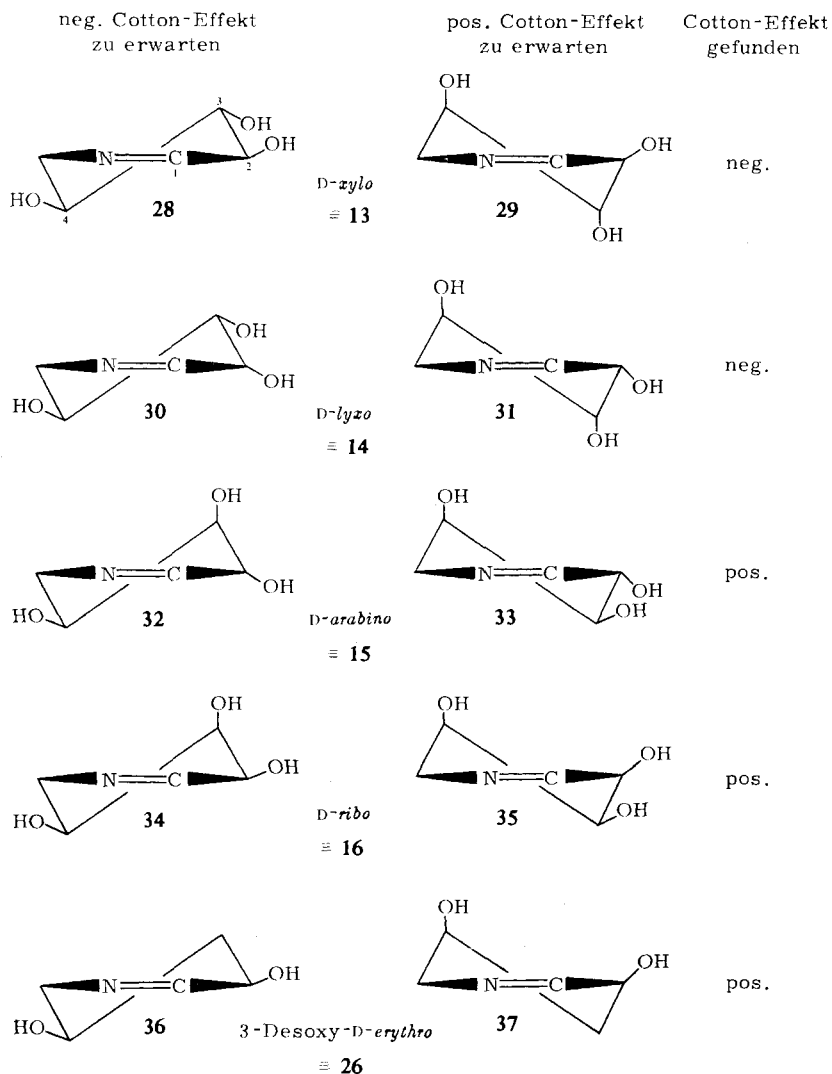
Absorptionsbereich keinen Cotton-Effekt auf, letztere weil sie vollständig hydratisiert sind. Die Maxima und Minima der Dichrogramme geben somit unmittelbar den Anteil der Piperideine an.

Nach *Snatzke*¹⁰⁾ besteht bei asymmetrischen Δ^1 -Piperideinen ein Zusammenhang zwischen dem Vorzeichen des Cotton-Effektes und der Molekülstruktur der Verbindung, der sich in eine Regel fassen läßt. Blickt man von außerhalb des Rings in Ringebene auf die N=C-Bindung in der Weise, daß der Stickstoff links steht, so ergibt die Halbsesselkonformation einen positiven Cotton-Effekt, wenn das dem Stickstoff gegenüber liegende C-Atom 4 oberhalb der Ringebene angeordnet ist. Befindet sich das C-Atom 4 in der umgekehrten Halbsesselkonformation unterhalb der Ringebene, so ist ein negativer Cotton-Effekt zu erwarten. Es ergibt sich somit die Möglichkeit, aus dem Vorzeichen des Cotton-Effektes Informationen über die Konformationen der Piperideine zu gewinnen.

In den Formeln **28–37** sind jeweils die beiden möglichen Konformationen der Piperideine **13, 14, 15, 16** und **26** in der Form wiedergegeben, wie sie zur Anwendung der *Snatzke*-Regel notwendig ist. Die erste senkrechte Spalte zeigt die Konformationen, die einen negativen, die zweite Spalte die, die einen positiven Cotton-Effekt erwarten lassen. Die dritte Spalte enthält das experimentell gefundene Vorzeichen. Bei der *D-xyl*- und der *D-lyx*-Verbindung **13** und **14** sollten auf Grund der Stereochemie eindeutig die Konformationen **28** und **30** gegenüber den Formen **29** bzw. **31** bevorzugt sein. Das gefundene negative Vorzeichen bestätigt diese Erwartungen. Bei der *D-arab*- und *D-rib*-Verbindung **15** und **16** ist eine Voraussage der bevorzugten Konformation nicht sicher. **15** zeigt einen positiven Effekt, was auf eine Bevorzugung von **33** hindeutet. Dieser Befund ist mit den Forderungen der Stereochemie vereinbar. **16** weist einen starken positiven Effekt auf, was ebenfalls für eine Bevorzugung von Konformation **35** sprechen würde. Bei beiden Verbindungen **15** und **16** muß jedoch damit gerechnet werden, daß merkliche Anteile der anderen Konformationen **32** bzw. **34** vorliegen und eine schnelle Halbsessel-Inversion stattfindet. Ungewöhnlich ist der gefundene schwach positive Effekt für **26**. Man würde eine Bevorzugung von **36** erwarten, die einen negativen Effekt liefern sollte. Vermutlich sind bei **26** mehrere Konformationen, möglicherweise auch Nichtsessel-Konformationen, beteiligt, wodurch die Verhältnisse sich komplizieren.

Da die Messung des Circular dichroismus eine Abschätzung des Gehaltes an Piperideinen **13–16** ermöglicht, lassen sich die Gleichgewichtsverhältnisse und Reaktionen der Piperidin-Zucker **9–12** sehr gut mit diesem Verfahren untersuchen²⁾. Die Wasserabspaltung und Gleichgewichtseinstellung zwischen **9–12** und **13–16** ist eine langsame Reaktion. Frisch dargestellte Lösungen von **9–12** und **25** zeigen keinen Cotton-Effekt und damit keinen Gehalt an Piperidein **13–16** und **26**. Nach einigen Stunden sind Cotton-Effekte erkennbar. In Tab. 1 sind für die verschiedenen Isomeren die maximal erreichbaren Cotton-Effekte und die erforderlichen Zeiten angegeben, bis eine vollständige Gleichgewichtseinstellung erreicht ist. Die *rib*-Verbindung **12** zeigt den größten Effekt. Ein Vergleich der Werte ist nur bedingt

¹⁰⁾ H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, Tetrahedron [London] **21**, 1027 (1965).



möglich, da der genaue circulardichroitische Absorptionskoeffizient für die hier untersuchten Piperideine nicht bekannt und nicht ermittelbar ist. Dieser dürfte sich aber für die isomeren Verbindungen nicht so sehr unterscheiden. Unsicherheiten sollten sich eher aus der Möglichkeit ergeben, daß nicht alle Piperideine als konformationseinheitlich angesehen werden können. Die Lage des Gleichgewichtes zwischen Piperidin-Zucker und Piperidein ist vom pH-Wert abhängig. Dies zeigt Tab. 2, in der die maximale circulardichroitische optische Dichte in Abhängigkeit vom pH-Wert für die isomeren Zucker angegeben ist. Bei höherem pH-Wert nimmt der Piperidein-Anteil stets ab.

Tab. 1. Gleichgewichtseinstellung und Bildung von Amadori-Produkt in wäßrigen Lösungen von 5-Amino-5-desoxy-pentopyranosen ($c = 2.2 \cdot 10^{-2}$ mMol/ccm; Schichtdicke 1 cm)

Verbindung	Anfang pH	Bei pH	Gleichgewichtseinstellung $\Delta D_{\max} \cdot 10^4$ nach Stdn.		Amadori-Produkt bei $\Delta D \cdot 10^4$ nachweisbar nach Stdn.	
9 (<i>xylo</i>)	7.5	7.8	-40	50	-5	2
10 (<i>lyxo</i>)	7.5	7.7	-64	125	-30	26
11 (<i>arabino</i>)	7.5	7.9	+25	50	+20	24
12 (<i>ribo</i>)	7.5	7.8	+125	50	+18	3
25 (3-desoxy- <i>erythro</i>)	7.5	7.7	+14	75	+10	25

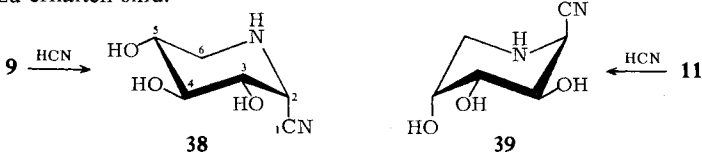
Tab. 2. Maximale circulardichroitische optische Dichte ΔD_{\max} bei 300 nm in Abhängigkeit vom pH-Wert bei wäßrigen Lösungen von 5-Amino-5-desoxy-pentopyranosen ($c = 2.2 \cdot 10^{-2}$ mMol/ccm; Schichtdicke 1 cm)

pH	9 (<i>xylo</i>)			10 (<i>lyxo</i>)			11 (<i>arabino</i>)			12 (<i>ribo</i>)		
	7.2	7.8	9.1	7.5	7.7	9.1	7.1	7.9	9.1	7.4	7.8	8.1
$\Delta D_{\max} \cdot 10^4$	-65	-40	-13	-75	-64	-29	+55	+25	+10	+180	+125	+104

In der ersten Phase der Gleichgewichtseinstellung bei pH 7.5 ist noch kein Amadori-Umlagerungsprodukt nachweisbar. Es tritt dann aber bereits lange auf, bevor der Maximalwert an Piperidein erreicht ist. In Tab. 1 sind in den beiden letzten Spalten die Zeiten mit den Extinktionen angegeben, bei denen erstmalig Amadori-Produkte **17**, **19** und **27** nachweisbar sind. Es ist zu erkennen, daß die *xylo*- und *ribo*-Verbindung **13** und **16** am leichtesten eine Amadori-Umlagerung eingehen, denn nach 2–3 Stdn. ist Umlagerungsprodukt nachzuweisen. Bei den drei anderen Verbindungen sind hierfür mindestens 24 Stdn. erforderlich. 3-Hydroxy-pyridin (**18**) kann nur in auf pH 5.0–5.6 angesäuerten Gleichgewichtslösungen bei Raumtemperatur nach einer Woche zu höchstens 1% nachgewiesen werden.

Die pH-Abhängigkeit der Amadori-Umlagerung läßt sich ebenfalls bei allen isomeren Piperidin-Zuckern mit Hilfe des Circular dichroismus verfolgen. Säuert man eine Lösung von **9–12** (pH 7.7), in der sich das Gleichgewicht mit **13–16** eingestellt hat, mit Kohlendioxid auf pH 6.5 an, so geht der Cotton-Effekt zurück, da die säurekatalysierte Amadori-Umlagerung dann beschleunigt wird. Die Umlagerungsgeschwindigkeit ist jetzt größer als die Nachbildungsgeschwindigkeit des Piperideins, so daß dessen Gehalt abnimmt. Die fortlaufend gebildeten Amadori-Umlagerungsprodukte **17** oder **19** sind aber stärkere Basen als die Piperidin-Zucker **9–12** und die Piperideine **13–16**. In dem Maße, wie sich **17** oder **19** anreichern, steigt daher der pH-Wert der Lösung an, wodurch die säurekatalysierte Amadori-Umlagerung wieder verlangsamt wird. So stellt sich bei etwa pH 7.6 das alte Gleichgewicht mit seinem hohen Cotton-Effekt wieder ein, denn bei diesem pH-Wert ist die Amadori-Umlagerung langsamer als die Piperidein-Bildung. Durch fortlaufendes Ansäuern läßt sich die geschilderte Reaktionsfolge wiederholen, so lange, bis aller Piperidin-Zucker **9–12** in die Amadori-Umlagerungsprodukte **17** und **19** umgewandelt ist.

Die Piperidin-Zucker **9–12** stellen Carbinolamine dar, die mit nucleophilen Partnern im Sinne einer α -Aminoalkylierung umgesetzt werden könnten¹¹⁾. Derartige Reaktionen erfordern jedoch in der Regel eine Säurekatalyse, wobei dann die konkurrierende Amadori-Umlagerung sehr viel schneller abläuft. Es gelang nicht, die Piperidin-Zucker **9–12** mit Alkoholen, Aminen oder β -Dicarbonylverbindungen zur Reaktion zu bringen. Sehr leicht reagiert nur Blausäure, wobei aus der *xylo*- und *arabino*-Verbindung **9** und **11** in guter Ausbeute die kristallisierten Iminonitrile **38** und **39** zu erhalten sind.



Die Darstellung des Nitrils aus **9** hatten wir bereits beschrieben²⁾, die Zuordnung der Konfiguration können wir jetzt geben. Sie folgt aus dem NMR-Spektrum von **38**, in dem für das Proton am C-2 (τ 5.45) eine Kopplung von $J_{2,3}$ 5.5 Hz gefunden wird. Dies entspricht einer äquatorial-axial-Kopplung, aus der sich, da **38** eine Sesselkonformation mit drei äquatorialen Hydroxylgruppen einnehmen sollte, ergibt, daß die *D-ido*-Konfiguration mit axialer Nitrilgruppe vorliegt. Das NMR-Spektrum des Nitrils aus **11** weist ebenfalls für das bei tiefstem Feld auftretende Signal von H² (τ 5.44) eine Kopplung von $J_{2,3}$ 5.0 Hz auf. Aus den Signalen H³ (τ 5.87) und H⁴ (τ 6.11) mit $J_{3,4}$ 9.0 und $J_{4,5}$ 3.3 Hz folgt die in **39** angegebene Konformation mit axialer Hydroxylgruppe an C-5. Liegt diese Konformation vor, so zeigt die kleine Kopplung $J_{2,3}$ 5.0 Hz, daß auch die Nitrilgruppe axial steht, so daß sich für das Nitril eine *D-gluco*-Konfiguration ergibt.

Die Blausäure-Addition verläuft somit bemerkenswert stereoselektiv stets nur unter Bildung der Verbindung mit axialer Nitrilgruppe (**38** mit 96%, **39** mit 70% Ausb.). Die Konformationsenergie einer axialen Nitrilgruppe am Cyclohexanring ist mit ~ 0.17 kcal/Mol^{12, 13)} äußerst gering, so daß sich durch die Axialstellung der Nitrilgruppe in **38** und **39** keine wesentlichen konformativen Belastungen der Sesselform ergeben. Eine weitgehend von der späteren Konformation unabhängige Dirigierung der Blausäure-Addition durch den anderen Molekülrest erfolgt in der Weise, daß das Nitril gebildet wird, in dem die NH-R-Gruppe und die benachbarte OH-Gruppe „*trans*“-ständig angeordnet sind. Dies entspricht der von *Kuhn*¹⁴⁾ für die Darstellung von Aminonitrilen angegebenen Regel.

Optische Rotationsdispersion von 5-Amino-5-desoxy-pentopyranosen

Die Frage nach der Konfiguration am anomeren C-Atom ließ sich bei freien 5-Amino-5-desoxy-pentopyranosen mit Hilfe der NMR-Spektroskopie nicht lösen. Das Signal des anomeren Protons war bei einer in D₂O hergestellten Lösung der

¹¹⁾ H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie, Weinheim 1960.

¹²⁾ J. A. Hirsch, in N. L. Allinger und E. L. Eliel, Topics in Stereochemistry, Vol. I, S. 199, Interscience Publishers, New York 1967.

¹³⁾ B. Rickborn und F. R. Jensen, J. org. Chemistry **27**, 4606 (1962); M. Tichý, F. Sipoš und J. Sicher, Collect. czechoslov. chem. Commun. **31**, 2889 (1966).

¹⁴⁾ R. Kuhn, W. Bister und H. Fischer, Liebigs Ann. Chem. **617**, 109 (1958).

xylo-Verbindung **9** nicht zu lokalisieren, da es infolge der im Vergleich zum Ringsauerstoff erhöhten Abschirmung der Iminogruppe in das Multiplett der übrigen Ringprotonen verschoben wird. Weiterhin wird das Spektrum durch die Sekundärreaktionen kompliziert. Es wurde daher versucht, durch Bestimmung der optischen Rotationskurve (ORD) hierüber eine Information zu erhalten.

Zunächst war festzustellen, ob die Hudsonsche Isorotationsregel für Monosaccharide mit unsubstituierter Aminogruppe im Ring gültig ist oder ob diese Regel, wie bei den Monosacchariden mit einer *N*-Acylaminogruppe im Ring, ihre Gültigkeit verliert¹⁾. Methylglykoside der Piperidin-Zucker **9**–**12** sind äußerst instabil und werden durch Wasser momentan gespalten¹⁵⁾. Es ist jedoch gelungen, durch hydrogenolytische Spaltung von Methyl-5-benzoyloxycarbonylamino-5-desoxy- α -D-xylopyranosid in Methanol eine Lösung von Methyl-5-amino-5-desoxy- α -D-xylopyranosid (Glykosid von **9**) herzustellen¹⁵⁾, wobei die α -Konfiguration erhalten bleibt. Diese Lösung zeigt eine positive ORD-, „plain“-Kurve, die der ORD-Kurve des Methyl- α -D-xylopyranosids sehr ähnlich ist¹⁵⁾. Die kristallisiert isolierbare 5-Amino-5-desoxy-D-glucopyranose (Nojirimycin) liegt nach den NMR-Daten in der α -Form vor¹⁶⁾. Sie zeigt eine optische Drehung von $[\alpha]_D$: +100° und eine abwärts gerichtete Mutarotation zum Gleichgewichtswert $[\alpha]_D$: +73°, wobei im NMR-Spektrum die β -Form sichtbar wird¹⁶⁾. Ferner ist die optische Drehung der kristallinen 5-Amino-1.6-anhydro-5-desoxy- β -L-idopyranose $[\alpha]_D$: +114.5°¹⁷⁾, abgesehen vom für die D-Form negativen Vorzeichen nicht wesentlich unterschiedlich von der 1.6-Anhydro- β -D-idopyranose mit $[\alpha]_D$: –92.6°¹⁸⁾. Alle drei Befunde zeigen, daß für Piperidin-Zucker mit unsubstituierter Aminogruppe im Ring die Hudsonsche Regel wieder gültig ist, d. h. man wird wie bei normalen Pyranosen für die α -Form positive und für die β -Form negative ORD-, „plain“-Kurven finden¹⁹⁾. Der –NH-Chromophor ($n \rightarrow \sigma^*$ im Bereich 195–200 nm)²⁰⁾ dürfte einen Cotton-Effekt liefern, dessen Vorzeichen mit dem entsprechenden Effekt eines Ringsauerstoffatoms bei Pyranosen mit gleicher Stereochemie an C-1 übereinstimmt.

Auf der Abbild. sind im linken Teil die ORD-Kurven von frisch dargestellten Lösungen der Piperidin-Zucker **9**–**12** und **25** und im rechten Teil zum Vergleich die ORD-Kurven der normalen Pentopyranosen wiedergegeben. Die entsprechenden Kurven zeigen, insbesondere bei der *D-xylo*-, *D-arabino*- und *D-lyxo*-Konfiguration, eine bemerkenswerte Ähnlichkeit. Setzt man ähnliche Drehwerte für die Piperidin-Zucker voraus, so läßt der Vergleich den Schluß zu, daß die Piperidin-Zucker auch ein ähnliches Anomerenverhältnis wie normale Pyranosen im Gleichgewicht aufweisen. Ein Vergleich von 5-Amino-5-desoxy- α -D-glucose mit $[M]$ +179° (Gleichgewicht 60% α -, 40% β -Form)¹⁶⁾ mit α -D-Glucose, $[M]$ +202° (Gleichgewicht 37% α -, 63% β -Form)²¹⁾, führt zu einem entsprechenden Ergebnis. Eine starke Bevorzugung einer

15) H. Paulsen und F. Leupold, Carbohydrate Res. **3**, 47 (1966).

16) S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito und T. Niida, Tetrahedron [London] **24**, 2125 (1968).

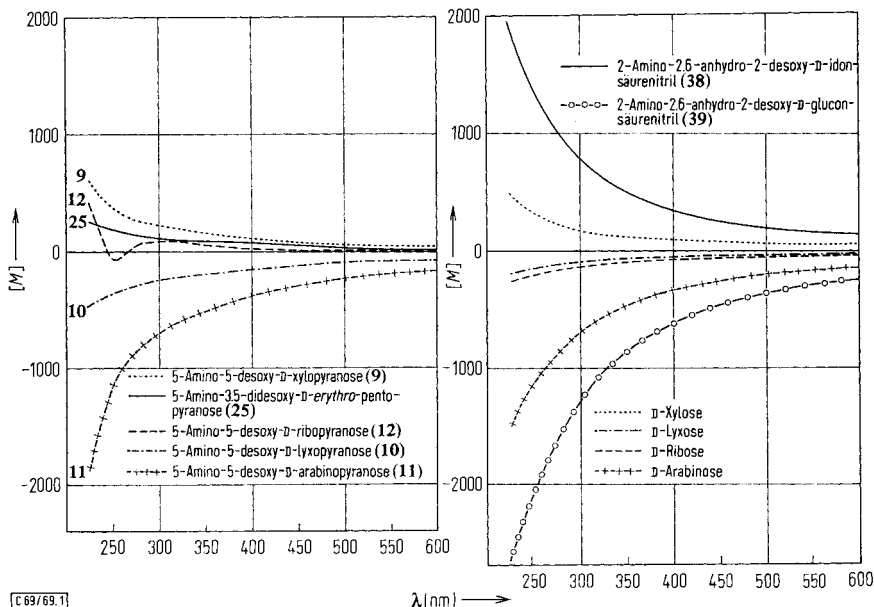
17) H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **99**, 3450 (1966).

18) E. Sorkin und T. Reichstein, Helv. chim. Acta **28**, 1 (1945).

19) I. Listowsky, G. Avigad und S. Englard, J. Amer. chem. Soc. **87**, 1765 (1965).

20) L. W. Pickett, M. E. Corning, G. M. Wieder, D. A. Semenow und J. M. Buckley, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1618 (1953).

21) S. J. Angyal, Austral. J. Chem. **21**, 2737 (1968).



C 69/69.1

Links: Optische Rotationsdispersion der 5-Amino-5-desoxy-pentopyranosen ($c = 3$ mg/ccm in Wasser).

Rechts: Optische Rotationsdispersion der Pentoaldosen ($c = 3$ mg/ccm in Wasser) und von 1-Cyanderivaten der 5-Amino-5-desoxy-pentopyranosen ($c = 1$ mg/ccm in Wasser)

anomeren Form, wie sie bei den Piperidin-Zuckern mit Acylaminogruppe im Ring gefunden wurde¹⁾, tritt demnach bei den hier untersuchten unsubstituierten Verbindungen nicht auf und ist auch nicht zu erwarten, da die sterische Wechselwirkung mit dem Substituenten am Stickstoff entfällt.

Die auf der Abbild. erkennbare Abweichung der beiden ORD-Kurven in der *ribo*-Konfiguration ist verständlich. Die *ribo*-Verbindung **12** zeigt eine positive „plain“-Kurve, die durch den positiven Cotton-Effekt des sich schnell aus **12** bildenden Piperideins **16** erheblich gestört wird. D-Ribose liefert dagegen eine schwach negativ verlaufende „plain“-Kurve. Die Verhältnisse können sicher nicht verglichen werden, denn D-Ribose weist einen erheblichen Furanose-Anteil ($\sim 25\%$) im Gleichgewicht auf²²⁾, während **12** infolge der stärkeren Nucleophilie der 5-Aminogruppe praktisch nur die Sechsringsform bevorzugt.

In dem rechten Teil der Abbild. sind ferner die ORD-Kurven von 2-Amino-2,6-anhydro-2-desoxy-D-idonsäurenitril (**38**) und 2-Amino-2,6-anhydro-2-desoxy-D-gluconsäurenitril (**39**) eingezeichnet. Betrachtet man diese Verbindungen als α - bzw. β -1-Cyan-Verbindungen der Piperidin-Zucker **9** und **11**, so folgen die entgegengesetzten ORD-Kurven der Hudsonschen Isorotationsregel.

²²⁾ R. U. Lemieux und J. D. Stevens, Canad. J. Chem. **44**, 249 (1966).

Beschreibung der Versuche

Dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktionen auf Kieselgel G nach Stahl. Laufmittel: Dioxan/Wasser (5 : 1), Benzol/Äthanol (3 : 1) + 3.2% Wasser; Methanol/Benzol/„Pyridiniumacetat“ (10 : 3 : 1). Sprühmittel: Ammoniakalische Silbernitratlösung; Anilin/Diphenylamin (je 4proz.) in äthanol. Phosphorsäure; NaJO₄/KMnO₄-Lösung; *o*-Aminobenzaldehyd (gesätt. wäßrige Lösung) zum Nachweis freier 5-Amino-5-desoxy-pentopyranosen und der Piperideine; diazotierte Sulfanilsäure und Nachsprühen mit NaOH zum Nachweis von 3-Hydroxy-pyridin (**18**).

Die optische Rotationsdispersion wurde mit einem Spektropolarimeter Cary 60, der Circular dichroismus mit einem Roussel-Jouan-Dichrographen gemessen. Schichtdicke 1 cm. Konzentration der 5-Amino-5-desoxy-pentopyranosen: $2.2 \cdot 10^{-2}$ mMol/ccm.

5-Amino-5-desoxy-D-xylose-Schwefligsäure-Addukt (5) und dessen Spaltung siehe I. c. ²⁾.

5-Amino-5-desoxy-D-lyxose-Schwefligsäure-Addukt (6): In die Lösung von 1.1 g *5-Amino-5-desoxy-1.2-O-isopropyliden-β-D-lyxofuranose (2)*¹⁾ in 12 ccm Wasser wurde SO₂ eingeleitet. Nach ca. 30 Min. wurde von einer Trübung abfiltriert und 4 Tage lang in das klare Filtrat weiterhin SO₂ eingeleitet. Nach Zugabe von ca. 40 ccm Äthanol kristallisierte **6** aus. Die Verbindung wurde abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und über CaCl₂ getrocknet. Ausb. 655 mg (52%). Schmp. 136–140° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: +22.9° (*c* = 1 in Wasser).

C₅H₁₃NO₇S (231.2) Ber. C 25.97 H 5.67 N 6.06 S 13.87
Gef. C 25.67 H 5.67 N 5.89 S 13.75

5-Amino-5-desoxy-D-lyxopyranose (14): 100 mg **6** wurden mit 4 ccm gesätt. Ba(OH)₂-Lösung verrieben und die Lösung, nach Abtrennen von BaSO₃ und Auswaschen des Niederschlags mit Ba(OH)₂-haltigem Wasser, auf 20 ccm verdünnt. Durch Einleiten von CO₂ bis pH 8 wurden die Ba-Ionen als BaCO₃ ausgefällt und abgetrennt. Die so erhaltene Lösung wurde nach Einstellen des gewünschten pH-Wertes für ORD- und CD-Messungen verwendet.

Die Reaktion der alkalischen Lösung von **14** mit HCN führte in kurzer Zeit zum vollständigen Umsatz; bei dem Versuch, das Nitril zu isolieren, trat erhebliche Zersetzung ein.

5-Amino-5-desoxy-D-arabinose-Schwefligsäure-Addukt (7): 5.4 g *5-Azido-5-desoxy-1.2-O-isopropyliden-β-D-arabinofuranose*²³⁾ wurden in 75 ccm Methanol mit 475 mg Pd-Schwarz 2.5 Stdn. hydriert. Dann wurde filtriert und die Lösung i. Vak. bei Raumtemp. zum schwach gelben, sirupösen Amin **3** eingedampft. Dieses wurde in 200 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Kohle geklärt und in die farblose Lösung 7 Tage lang SO₂ eingeleitet. Beim Versetzen mit Äthanol schied sich **7** kristallin ab, wurde abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und i. Vak. über CaCl₂ getrocknet. Ausb. 3.25 g (56%). Schmp. 137–140° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: +2.5° (*c* = 1 in Wasser).

C₅H₁₃NO₇S (231.2) Ber. C 25.97 H 5.67 N 6.06 S 13.87
Gef. C 25.59 H 5.63 N 5.91 S 14.07

5-Amino-5-desoxy-D-arabinopyranose (11): 100 mg **7** wurden mit 4 ccm gesätt. Ba(OH)₂-Lösung verrieben, das BaSO₃ abgetrennt und mit bariumhydroxidhaltigem Wasser gewaschen. Dann wurde CO₂ bis ca. pH 8.0 eingeleitet und das BaCO₃ abzentrifugiert. Die erhaltene Lösung von **11** wurde für die weiteren Untersuchungen verwendet.

2-Amino-2.6-anhydro-2-desoxy-D-gluconsäurenitril (39): 500 mg **7** wurden dreimal mit je 7 ccm gesätt. Ba(OH)₂-Lösung verrieben, die Lösung jeweils dekantiert, das BaSO₃ abzentrifugiert und mehrmals mit Wasser unter Zusatz von Ba(OH)₂ gewaschen. Dann wurde 1 ccm

²³⁾ S. Hanessian, J. org. Chemistry **32**, 163 (1967).

HCN zur Lösung gegeben und diese 2 Stdn. bei Raumtemp. und anschließend 2 Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Nach Einleiten von CO_2 und Abtrennung vom $BaCO_3$ wurde die Lösung bei Raumtemp. i. Vak. eingengt und das dabei ausfallende $BaCO_3$ erneut abfiltriert. Der erhaltene Sirup wurde in Wasser aufgenommen, die Lösung mit Kohle behandelt und zweimal mit Äthanol nachgedampft. Man erhielt 234 mg (69%) schwach gelb gefärbte Kristalle. Schmp. 150° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: -160.5° ($c = 0.5$ in Wasser).

$C_6H_{10}N_2O_3$ (158.2) Ber. C 45.56 H 6.37 N 17.71 Gef. C 45.61 H 6.24 N 17.40

5-Amino-5-desoxy-D-ribose-Schwefligsäure-Addukt (8): 7.0 g des *Hydrochlorids der 5-Amino-5-desoxy-1.2-O-isopropyliden- α -D-ribofuranose (4)*¹⁾ wurden in 10 ccm Wasser 3 Tage mit SO_2 behandelt. Es wurde zur Vervollständigung der Kristallisation Äthanol zugegeben und das *Addukt* abfiltriert. Man erhielt nach Auswaschen mit Äthanol und Trocknen über $CaCl_2$ i. Vak. 6.1 g (85%) farblose Kristalle. Schmp. 145° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: -4.5° ($c = 1$ in Wasser).

$C_5H_{13}NO_7S$ (231.2) Ber. C 25.97 H 5.67 N 6.06 S 13.87
Gef. C 25.39 H 5.84 N 5.94 S 13.72

5-Amino-5-desoxy-D-ribofuranose (12): 100 mg **8** wurden mit 4 ccm gesätt. $Ba(OH)_2$ -Lösung zersetzt, das $BaSO_3$ abgetrennt, mit $Ba(OH)_2$ -haltigem Wasser ausgewaschen, CO_2 eingeleitet und das $BaCO_3$ abzentrifugiert. Die erhaltene Lösung von **12** wurde für ORD- und CD-Messungen auf eine Konzentration von 3.2 mg/ccm ($2.2 \cdot 10^{-2}$ mMol/ccm) und den gewöhnlichen pH-Wert eingestellt.

Die Umsetzung von **12** in alkalischer Lösung mit *HCN* führt, wie sich chromatographisch zeigen läßt, vollständig zur 1-Cyanverbindung. Das Produkt zersetzt sich beim Einengen der neutralen Lösung.

3-Desoxy-1.2-O-isopropyliden- α -D-erythro-pentodialdo-1.4-furanose-phenylhydrazon (22): Zu 43 g *3-Desoxy-1.2-O-isopropyliden- α -D-ribo-hexofuranose (20)*^{8,9)} in 310 ccm Wasser und 310 ccm Methanol wurde bei 10° unter Kühlung und kräftigem Rühren innerhalb von 30 Min. eine Lösung von 55.5 g $NaJO_4$ in 390 ccm Wasser gegeben. Es wurde 4 Stdn. gerührt, dann wurden die Salze abfiltriert, die Lösung i. Vak. weitgehend eingengt, noch mehrmals mit Äthanol abgedampft, der Rückstand dreimal mit je 200 ccm heißem Methanol ausgezogen und die vereinigten Lösungen i. Vak. zum Sirup **21** eingengt. Man löste diesen in 300 ccm heißem Äthanol, kühlte die Lösung ab und gab unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 27 g *Phenylhydrazin* in 60 ccm 50proz. *Essigsäure* zu. Nach kurzer Zeit trat Kristallisation ein. Der Kristallbrei wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 24.2 g (44%). Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Äthanol umkristallisiert, wobei farblose Kristalle erhalten wurden. Schmp. 130° . $[\alpha]_D^{20}$: $+2.0^\circ$ ($c = 4$ in Methanol).

$C_{14}H_{18}N_2O_3$ (262.3) Ber. C 64.13 H 6.92 N 10.68 Gef. C 64.50 H 6.98 N 10.61

5-Amino-3.5-didesoxy-1.2-O-isopropyliden- α -D-erythro-pentofuranose (23): 24.1 g **22** wurden in 600 ccm Methanol und 100 ccm Wasser mit 50 g *Raney-Nickel* 24 Stdn. in der Parr-Apparatur bei 4.4 at H_2 -Druck und Raumtemp. hydriert. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, die Lösung eingengt, der Rückstand mit 300 ccm Wasser unter Zugabe von ca. 50 ccm Äther ausgeschüttelt, die wäßr. Schicht eingengt und der Sirup mit Wasser abgedampft. Dann nahm man in wenig Wasser auf, brachte die Lösung mit 1 n *HCl* auf pH 5.3, klärte mit Kohle und engte wiederum bei Raumtemp. ein, wobei sich Kristalle abschieden. Die Kristallisation wurde durch Aufbewahren im Kühlschrank vervollständigt. Aus Äthanol 9.8 g (51%) **23** als *Hydrochlorid*. Schmp. 135° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: -9.9° ($c = 1$ in Wasser).

$C_8H_{16}NO_3Cl$ (209.7) Ber. C 45.82 H 7.69 Cl 16.91 N 6.68
Gef. C 46.13 H 7.95 Cl 16.91 N 6.64

5-Amino-3.5-didesoxy-D-erythro-pentose-Schwefligsäure-Addukt (24): In die Lösung von 3.0 g des *Hydrochlorids* von **23** in 80 ccm Wasser wurde 4 Tage SO_2 eingeleitet. Dann wurde Äthanol zugesetzt bis zur Abscheidung farbloser Kristalle von **24**. Es wurde abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und über $CaCl_2$ i. Vak. getrocknet. Ausb. 2.65 g (86.5%). Schmp. 159° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: $+9.7^\circ$ ($c = 1.3$ in Wasser).

$C_5H_{13}NO_6S$ (215.2) Ber. C 27.91 H 6.09 N 6.51 S 14.90
Gef. C 28.18 H 6.08 N 6.40 S 14.79

5-Amino-3.5-didesoxy-D-erythro-pentopyranose (25): 93 mg **24** wurden mit 4 ccm gesätt. $Ba(OH)_2$ -Lösung verrieben, das $BaSO_3$ abzentrifugiert, mit $Ba(OH)_2$ -haltigem Wasser gewaschen und filtriert. Das durch Einleiten von CO_2 ausgefällte $BaCO_3$ wurde abgetrennt und die Lösung auf den gewünschten pH-Wert eingestellt. Sie wurde für die Untersuchung der Eigenschaften von **25** benutzt. Für ORD- und CD-Messungen erfolgte eine Einstellung der Konzentration auf 2.9 mg/ccm ($2.2 \cdot 10^{-2}$ mMol/ccm).

Untersuchungen über die Amadori-Umlagerung zu 1-Amino-1.5-anhydro-1-desoxy-D-threo-pentulose-hydrat (19) und 1-Amino-1.5-anhydro-1.3-didesoxy-D-glycero-pentulose-hydrat (27): 500mg **4**¹⁾ bzw. **23** wurden in 8 ccm *n HCl* 14 Tage bei Raumtemp. gehalten. Es wurde mit Wasser verdünnt, mit IR-45 (OH^\ominus -Form) neutralisiert und mit Kohle weitgehend entfärbt. Die Lösungen ergaben mit alkalischer *o*-Dinitrobenzol-Lösung momentan eine intensive Violettfärbung. Sie zeigten in beiden Fällen im Chromatogramm das entsprechende Amadori-Umlagerungsprodukt **19** bzw. **27** als einen Hauptfleck, der ammoniakalische $AgNO_3$ -Lösung bereits in der Kälte reduzierte. *3-Hydroxy-pyridin (18)* ist in der Lösung von **19** nur zu ca. 1% vorhanden, nicht dagegen in der Lösung von **27**. In den jeweiligen Lösungen konnten im Chromatogramm *5-Amino-5-desoxy-ribopyranose 12* bzw. die *3-Desoxy-Verbindung 25* mit *o*-Amino-benzaldehyd nicht mehr nachgewiesen werden. Beim Einengen der Lösungen von **19** bzw. **27** i. Vak. in der Kälte färbten sie sich braun und zeigten chromatographisch eine Reihe von Zersetzungsprodukten. Aus dem tiefbraunen Sirup waren **19** bzw. **27** nicht rein zu isolieren. Auch bei Gefriertrocknung der Lösungen trat erhebliche Zersetzung ein.

Die Amadori-Umlagerung zu **19** bzw. **27** ließ sich in übersichtlicher Weise bei pH 5 in essigsäuren Lösungen der Piperidin-Zucker **12** bzw. **25** beobachten. Hierbei werden neben **19** bzw. **27** nur sehr geringe Mengen an Zersetzungsprodukten gebildet. Nach 14 Tagen bei Raumtemp. waren **12** bzw. **25** nicht mehr nachweisbar. Beim Versuch, die Lösungen aufzuarbeiten, traten ebenfalls Bräunungs- und Zersetzungsreaktionen ein.

[69/69]