

Hans Paulsen und Reinhard Kownatzki

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

## Darstellung und Dimerisierung von 5-Benzylamino-1,2-*O*-isopropyliden-5-desoxy-L-*ido*-hexodialdo-1,4(β)-3,6(α,β)-difuranose

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 29. Dezember 1969)

Selektive Halbhydrierung des 5-Benzylamino-1,2-*O*-isopropyliden-5-desoxy-β-L-idofuranuronsäurenitrils (**1**) liefert 5-Benzylamino-1,2-*O*-isopropyliden-5-desoxy-L-*ido*-hexodialdo-1,4(β)-3,6(α,β)-difuranose (**2**), die zu **5** dimerisiert werden kann. In **5** liegt ein symmetrisches heptacyclisches Ringsystem mit zentralem Piperazinring vor.

Monosaccharides Containing Nitrogen in the Ring, XXVIII<sup>1)</sup>

### Synthesis and Dimerization of 5-Benzylamino-1,2-*O*-isopropylidene-5-deoxy-L-*ido*-hexodialdo-1,4(β)-3,6(α,β)-difuranose

Selective hemihydrogenation of 5-benzylamino-1,2-*O*-isopropylidene-5-deoxy-β-L-idofuranuronic acid nitrile (**1**) yields 5-benzylamino-1,2-*O*-isopropylidene-5-deoxy-L-*ido*-hexodialdo-1,4(β)-3,6(α,β)-difuranose (**2**), which can be dimerized to **5**. **5** represents a symmetrical heptacyclic system of five- and six-membered rings containing a central piperazine ring.

Mit dem 5-Benzylamino-1,2-*O*-isopropyliden-5-desoxy-β-L-idofuranuronsäurenitril (**1**) ist eine Halbhydrierung nach Kuhn<sup>2)</sup> durchführbar, da **1** an C-3 eine freie Hydroxylgruppe besitzt, die einen Furanose-Ring nach C-6 schließen kann. Wir haben diese Reaktion zur Darstellung von 5-Amino-5-desoxy-L-idose aus **1** benutzt<sup>3)</sup>. Die dabei unter gleichzeitiger Abspaltung der *N*-Benzylgruppe zunächst gebildete Dialdose konnte infolge ihrer Instabilität jedoch nicht isoliert werden und wurde daher sofort zum Derivat der 5-Amino-5-desoxy-L-idose an C-6 reduziert<sup>3)</sup>. Eine Isolierung des Dialdose-Derivates erschien uns dann möglich, wenn es gelänge, die Halbhydrierung selektiv so zu gestalten, daß die *N*-Benzylgruppe nicht mit abgespalten wird<sup>4)</sup>.

Eine zeitliche Verfolgung des Verlaufs der Wasserstoffaufnahme bei der Hydrierung von **1** mit PdO/BaSO<sub>4</sub> in salzsaurer Lösung zeigt, daß die Hydrierung des Nitrils zum Imin schneller verläuft als die Abspaltung der *N*-Benzylgruppe. Führt man die Hydrierung von **1** bis zu einer Wasserstoffaufnahme von 1,4 Äquiv., so ist alles Nitril **1** reduziert, und es kann die in Wasser relativ schwer lösliche Dialdose **2** aus neutraler Lösung abgetrennt und kristallisiert werden.

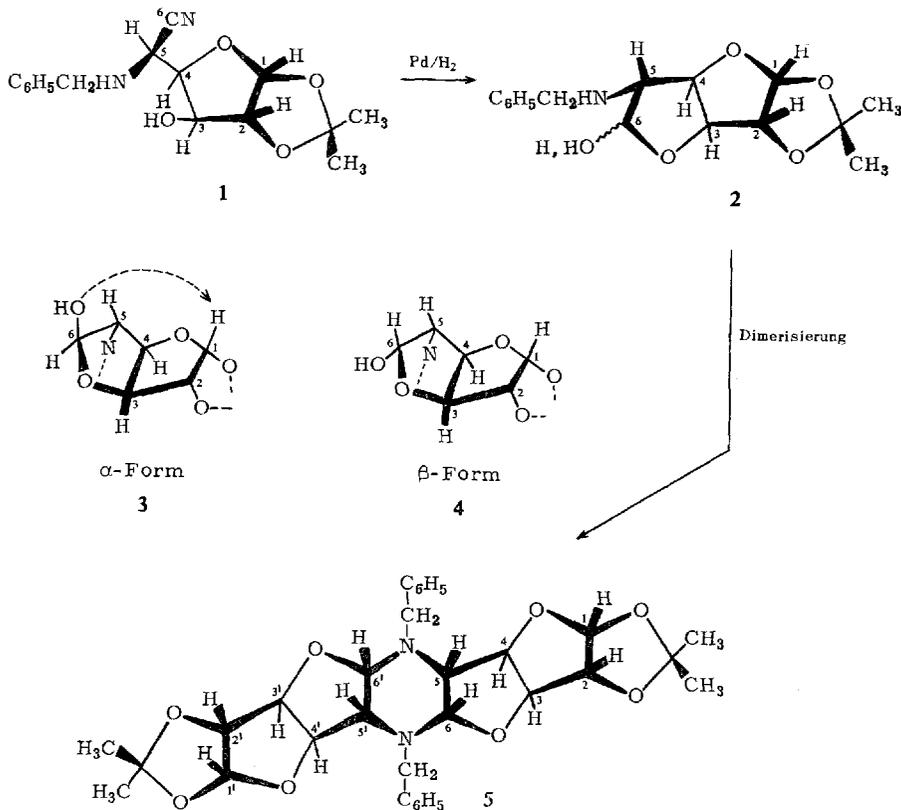
<sup>1)</sup> XXVII. Mitteil.: H. Paulsen, J. Brüning und K. Heyns, Chem. Ber. 103, 1621 (1970), vorstehend.

<sup>2)</sup> R. Kuhn und W. Kirschenlohr, Angew. Chem. 67, 786 (1955).

<sup>3)</sup> H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. 99, 3450 (1966).

<sup>4)</sup> H. Paulsen, K. Todt und K. Heyns, Liebigs Ann. Chem. 679, 168 (1964).

Die Dialdose **2** reduziert sofort in der Kälte ammoniakalische Silbernitratlösung. Sie zeigt in Chloroform eine aufwärtsgerichtete Mutarotation ( $[\alpha]_D^{20}$ :  $-8.2^\circ \rightarrow +2.0^\circ$  in 50 Min.). Da bezogen auf C-6 die Konfiguration der Hexosekette, wie man bei Umkehr des Moleküls erkennt, ebenfalls *L-ido* ist, entspricht die Mutarotation der Umwandlung einer  $\alpha$ -Furanose- in eine  $\beta$ -Furanose-Form. Das NMR-Spektrum einer  $\text{CDCl}_3$ -Lösung zeigt nach der Gleichgewichtseinstellung in der Tat die Anwesenheit der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Formen **3** + **4** (Teilformeln) im Verhältnis 30 : 70. Das  $6\text{-H}_\beta$ -Proton erscheint bei tieferem Feld ( $\tau = 4.67$  ppm) als Dublett durch Kopplung mit dem *cis*-ständigen  $5\text{-H}_\beta$ , während bei höherem Feld ( $\tau = 4.85$ )  $6\text{-H}_\alpha$  als Singulett auftritt, da bei einer *trans*-Anordnung zum vicinalen  $5\text{-H}_\alpha$  die Kopplung nahezu den Wert Null annimmt. Da die Kopplung  $J_{4,5}$  ebenfalls sehr klein ist, bilden  $5\text{-H}_\alpha$  entsprechend ein Singulett und  $5\text{-H}_\beta$  ein Dublett. Ähnliche Kopplungen und die Verschiebung von  $6\text{-H}_\alpha$  durch den Stickstoff an C-5 zu hohem Feld sowie die Verschiebung von  $5\text{-H}_\alpha$  durch den Sauerstoff an C-6 zu tiefem Feld werden bei entsprechenden Anordnungen auch an 2-Amino-zuckerfuranosiden beobachtet<sup>5)</sup>, so daß die Zuordnung der Anomeren gesichert ist. Die Protonen 2-H, 3-H, 4-H bilden ein nicht analysierbares Multipllett.



<sup>5)</sup> J. D. Stevens und H. G. Fletcher, J. org. Chemistry 33, 1799 (1968).

Bemerkenswert ist, daß auch 1-H von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form aufgespalten ist, und zwar liegt 1-H $_{\alpha}$  bei tieferem Feld. Es handelt sich hier um einen „long range“-Entschirmungseffekt zwischen der *endo*-ständigen 6-OH-Gruppe und dem *endo*-ständigen 1-H, der in der in Teilformel 3 gezeigten Weise wirksam wird. In der  $\beta$ -Form 4 kann der Effekt nicht auftreten. Ein entsprechender Entschirmungseffekt ist auf Wasserstoffatome wirksam, die in 1.3-diaxialer Stellung zu einer Hydroxylgruppe in einer Sesselform angeordnet sind<sup>6,7)</sup>, z. B. beim *cis*-4-tert.-Butyl-2.2.6.6-tetradeutero-cyclohexanol<sup>7)</sup>. Man beobachtet ihn ferner beim 2*exo*.6*endo*-Dihydroxy-bicyclo[2.2.1]-heptan zwischen dem *endo*-2-H und der *endo*-6-OH-Gruppe<sup>8)</sup>. In allen drei Beispielen ist die sterische Anordnung ähnlich.

Im NMR-Spektrum von 2 in DMSO-d<sub>6</sub> erscheint das Hydroxylproton 6-OH $_{\alpha}$  bei tiefstem Feld als Dublett. Es ist mit D<sub>2</sub>O austauschbar. 6-OH $_{\beta}$  ist infolge seiner geringen Intensität nicht beobachtbar. Aus der Integration von 6-H $_{\alpha}$  und 6-H $_{\beta}$  ist jedoch das Anomerenverhältnis  $\alpha$ - zu  $\beta$ -Form wie 75 : 25 zu ermitteln. Im Gegensatz zu den Verhältnissen in Chloroform überwiegt hier die  $\alpha$ -Form. Eine Mutarotation ist in Dimethylsulfoxid nicht zu beobachten. Man kann daher annehmen, daß 2 in dem angegebenen Anomerenverhältnis ein Cokristallisat liefert. Die ermittelbaren Kopplungskonstanten sind ähnlich denen, wie sie für 3.6-Anhydro-1.2-*O*-isopropyliden-L-idofuranose-Derivate gefunden worden sind<sup>9)</sup>, so daß ähnliche Konformationen anzunehmen sind. Im Massenspektrum von 2 (Schema 1) findet sich das erwartete Molekülion MZ 307.

Im Chromatogramm der Dialdose 2 findet sich stets in kleiner Menge eine schneller laufende Komponente, die offenbar aus 2 stets nachgebildet wird. Durch Behandeln von 2 mit Essigester/Benzol/Petroläther oder längeres Stehenlassen in Äthanol oder Dimethylsulfoxid kann die Substanz angereichert und isoliert werden. Die analytischen Daten und die Molekulargewichtsbestimmung zeigen, daß es sich um ein Dimeres von 2 handelt, das aus zwei Mol 2 unter Abspaltung von zwei Mol Wasser entsteht. Die Verbindung kristallisiert mit einem Mol Benzol. Im Massenspektrum findet man ein bemerkenswert intensives Molekülion MZ 578 (Schema 2). Das Kristallbenzol erscheint als MZ 78.

Das NMR-Spektrum des Dimeren in Chloroform ist relativ einfach und läßt sich vollständig analysieren (Tab.). Es treten alle Protonen auf, die bereits im Monomeren 2 zu finden sind, jedoch ist keine Verdoppelung der Signale durch ein Nebeneinander von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form zu beobachten. Die Isopropylprotonen liefern wie in 2 zwei scharfe Singulets, die *N*-Benzyl-CH<sub>2</sub>-Gruppe weist keine magnetische Nichtäquivalenz auf. Alle Befunde zeigen, daß das Dimere eine vollständig symmetrische Struktur besitzen muß, bei der die entsprechenden Protonen der jeweiligen Monomerenhälften identische NMR-Signale liefern. Diese Forderungen werden von der Formel 5 erfüllt, bei der jeweils eine Verknüpfung von C-6 mit der 5-Aminogruppe des anderen Monomeren zu einem Piperazinsystem erfolgt.

<sup>6)</sup> R. U. Lemieux und J. W. Lown, Canad. J. Chem. **42**, 893 (1964).

<sup>7)</sup> R. U. Lemieux und J. D. Stevens, Canad. J. Chem. **44**, 249 (1966).

<sup>8)</sup> G. Rüdiger, Dissertat., Univ. Hamburg 1969.

<sup>9)</sup> R. J. Abraham, L. D. Hall, L. Hough und K. A. McLaughlan, J. chem. Soc. [London] **1962**, 3699.

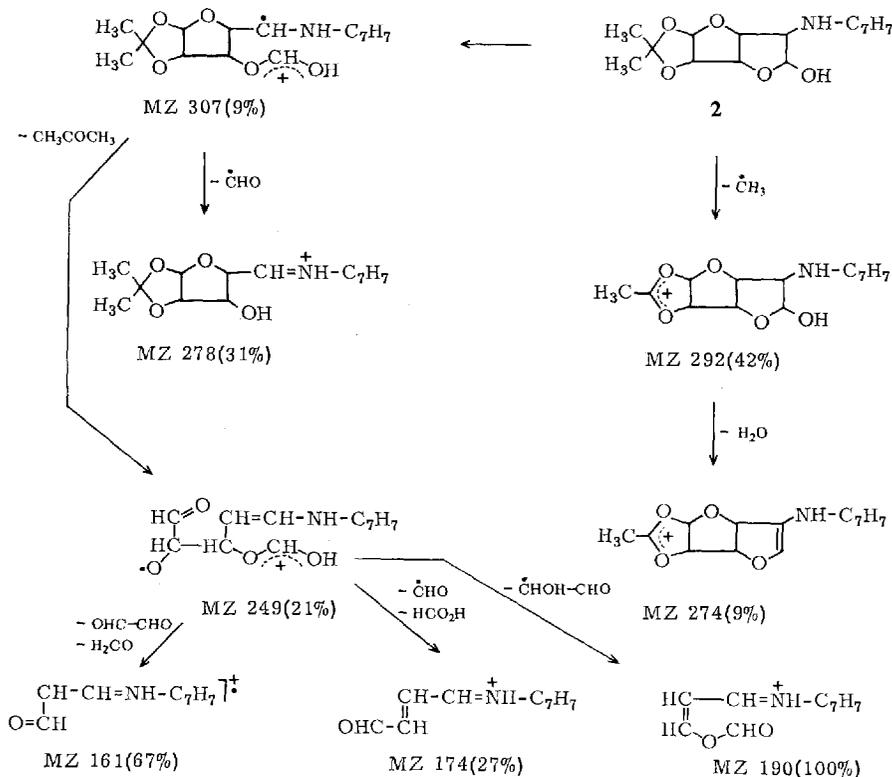
Chemische Verschiebungen ( $\tau$ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz)  
 aus den NMR-Spektren. Innerer Standard TMS

Substanz	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H	CH <sub>2</sub>	Isopropyliden	Lösungsmittel
2 $\alpha$ -Form	4.12 d	5.40 m	5.40 m	5.40 m	6.70 s	4.85 s	6.25 8.72	8.57	CDCl <sub>3</sub>
2 $\beta$ -Form	4.24 d	5.40 m	5.40 m	5.40 m	6.77 d	4.67 d	6.25 8.72	8.57	CDCl <sub>3</sub>
2 $\alpha$ -Form	4.12 d	5.39 m	5.39 m	5.39 m	7.04 s	4.83 d	6.23 8.76	8.63	DMSO-d <sub>6</sub>
2 $\beta$ -Form	4.12 d	5.39 m	5.39 m	5.39 m	6.98 d	4.62 d	6.23 8.76	8.63	DMSO-d <sub>6</sub>
2 $\alpha$ -Form	4.11 d	5.37 m	5.37 m	5.37 m	7.00 s	4.79 s	6.31 8.72	8.60	DMSO-d <sub>6</sub> /D <sub>2</sub> O
2 $\beta$ -Form	4.13 d	5.37 m	5.37 m	5.37 m	6.92 d	4.58 d	6.31 8.72	8.60	DMSO-d <sub>6</sub> /D <sub>2</sub> O
5	4.28 d	5.51 d	5.43 d	5.06 q	6.73 q	5.09 d	6.02 8.75	8.59	CDCl <sub>3</sub>

6-OH von 2  $\alpha$ -Form 3.73 d in DMSO-d<sub>6</sub>, 6-OH der  $\beta$ -Form zu schwach. 5-NH von 2 6.70 s in DMSO-d<sub>6</sub>

Substanz	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{6,6-OH}$	Lösungsmittel
2 $\alpha$ -Form	3.8			<0.5	<0.5		CDCl <sub>3</sub>
2 $\beta$ -Form	3.8			<0.5	4.3		CDCl <sub>3</sub>
2 $\alpha$ -Form	4.0			<0.5	<0.5	4.6	DMSO-d <sub>6</sub>
2 $\beta$ -Form	4.0			<0.5	4.4		DMSO-d <sub>6</sub>
5	3.9	<0.5	4.1	1.1	5.3	—	CDCl <sub>3</sub>

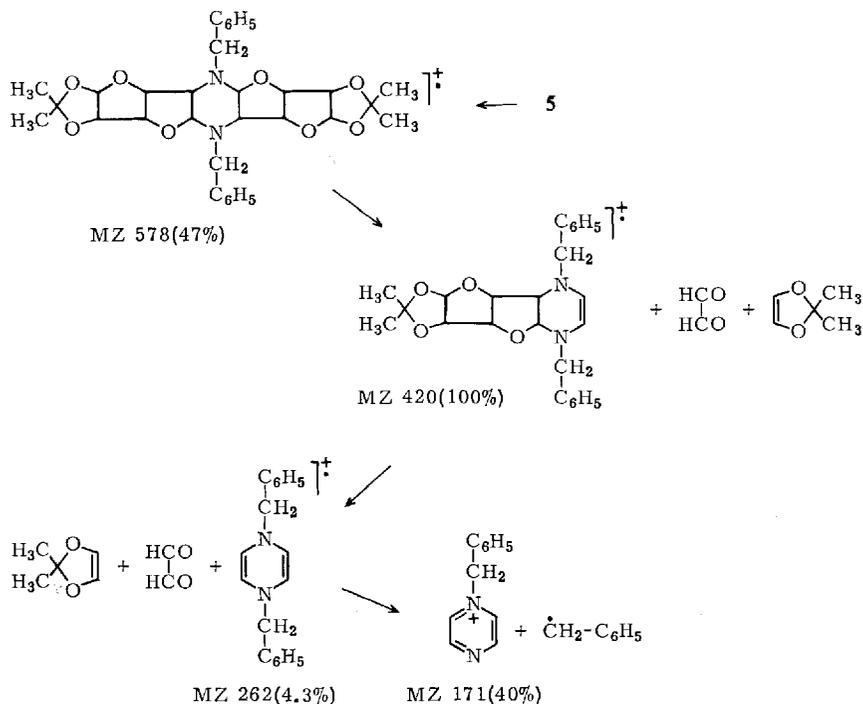
Schema 1



Die Monomereinheiten könnten in 5  $\alpha,\alpha$ - oder  $\beta,\beta$ -bis-furanosidisch verknüpft sein, da eine  $\alpha,\beta$ -Verknüpfung infolge seiner Unsymmetrie ausscheidet. Die  $\alpha,\alpha$ -

Verknüpfung läßt sich am Modell nur bei einer stark verzerrten Sesselkonformation des Piperazinringes verwirklichen. Spannungsfrei läßt sich dagegen die  $\beta,\beta$ -Verknüpfung herstellen, wobei der Piperazinring die in **5** gezeichnete Bootform einnimmt. Die ermittelten Kopplungskonstanten  $J_{5,6} = J_{5',6'} = 5.3$  Hz und  $J_{4,5} = J_{4',5'} = 1.1$  Hz stehen mit der  $\beta,\beta$ -Verknüpfung in bester Übereinstimmung. Die Bootform des Piperazinringes ist danach nur geringfügig verdreht. Auch die positive Drehung von **5**  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+57^\circ$  spricht für eine  $\beta$ -glykosidische Verknüpfung.

Schema 2



Die Massenspektren von **2** und **5** wurden genauer untersucht, wobei jeweils durch hoch auflösende Massenspektroskopie die elementare Zusammensetzung der wichtigsten Ionen festgestellt wurde. Der wahrscheinlichste Fragmentierungsverlauf von **2** ergibt sich aus Schema 1. Es sind drei Hauptwege zu erkennen: Abspaltung eines Methylradikals vom Molekülion MZ 307 ergibt MZ 292, eines Formylradikals ergibt MZ 278 und Aceton ergibt MZ 249. Aus dem letzteren Fragment entsteht das intensivste Ion MZ 190.

Das relativ intensive Molekülion von **5** MZ 578 (Schema 2) zerfällt charakteristisch unter stufenweiser Abspaltung der am Piperazinring ankondensierten Tetrahydrofuranringe, wobei zunächst das Ion MZ 420 und dann das Radikalion MZ 262 entsteht. Das hieraus gebildete Pyrazinium-Ion MZ 171 weist auf die Anwesenheit eines zentralen Piperazinringes in **5** hin.

## Beschreibung der Versuche

Alle Versuche wurden auf Kieselgel (GF<sub>254</sub> nach Stahl) mit Benzol/Äthanol/Wasser (3:1 + 3.2% H<sub>2</sub>O) als Laufmittel dünn-schichtchromatographisch verfolgt. Anfärbung mit Diphenylamin/Anilin/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, mit ammoniakalischer Silbernitratlösung auf reduzierende Substanzen, mit diazotierter Sulfanilsäure/NaOH auf 3-Hydroxy-pyridine. Die Massenspektren wurden mit dem Gerät Atlas SM 1, die NMR-Spektren mit den Geräten Varian T 60 und HA 100 aufgenommen.

5-Benzylamino-1.2-O-isopropyliden-5-desoxy-1-ido-hexodialdo-1.4(β)-3.6(α,β)-difuranose (2): 1.0 g 5-Benzylamino-1.2-O-isopropyliden-5-desoxy-β-L-idofuranuronsäurenitril (1)<sup>4)</sup> (3.29 mMol) werden in 75 ccm Wasser und 7.9 ccm *n* HCl (2.4 Äquivv.) bei 0° unter Rühren gelöst. Die Lösung wird mit 500 mg PdO/BaSO<sub>4</sub>-Katalysator nach Kuhn<sup>2)</sup>, der in 20 ccm Wasser vorhydriert wurde, bis zur Aufnahme von 1.4 Äquivv. H<sub>2</sub> (110 ccm in 30–40 Min.) hydriert. Nach Abzentrifugieren des Katalysators wird die Lösung mit NaCl gesättigt, mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und 3 mal mit 50 ccm Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte werden mit Wasser gewaschen und bei 30° im Rotationsverdampfer eingengt. Der erhaltene Sirup kristallisiert in kurzer Zeit. Durch Verreiben mit Äthanol wird die Kristallisation vervollständigt. 585 mg farblose Kristalle (58%). Im Dünnschichtchromatogramm gibt 2 mit Diphenylamin/Anilin/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> einen braunen Fleck (*R<sub>F</sub>* 0.65). In sehr geringer Menge ist stets 5 als schwacher violetter Fleck (*R<sub>F</sub>* 0.93) nachweisbar. Schmp. 97–100°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-8.2^\circ \rightarrow +2.0^\circ$  in 50 Min. (*c* = 2.8, in Chlf.).

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (307.4) Ber. C 62.53 H 6.89 N 4.56 Gef. C 63.02 H 6.80 N 4.53

Versuche, durch Hydrolyse mit schwefliger Säure ein Schwefligsäure-Addukt der freien Dialdose zu erhalten, waren nicht erfolgreich. Es trat Zersetzung ein, und chromatographisch ließ sich ein 3-Hydroxy-pyridin-Derivat nachweisen, das durch dreifache Wasserabspaltung aus dem 5-Amino-zucker entstehen kann<sup>10)</sup>.

Dimeres 5 von 2: 1 g Aminonitril 1 wird, wie bei 2 beschrieben, hydriert. Die Hydrierlösung wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und 3 mal mit 50 ccm Chloroform extrahiert. Chloroform wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand 2 mal mit Essigester abgedampft. Der Sirup wird in 10 ccm Essigester gelöst, mit Aktivkohle geklärt, mit 1 ccm Benzol versetzt und Petroläther (60–70°) bis zur beginnenden Trübung eingetropf. Längeres Stehenlassen bei –20° liefert 300 mg farblose Kristalle, die mit 1 ccm kaltem Äthanol gewaschen werden. Nach dem Chromatogramm war noch 2 vorhanden. Umkristallisieren in gleicher Weise aus Essigester mit Petroläther ergibt 150 mg (14%). Eine Umwandlung von 2 in 5 wird auch bei längerem Stehenlassen einer Lösung von 2 in Äthanol oder Dimethylsulfoxid bei Raumtemp. beobachtet. Bei 105° Schmelzen in Kristallbenzol. Nach erneuter Kristallisation (115°) Schmp. 141–143°.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+57^\circ$  (*c* = 2.1, in Chlf.).

C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (578.7 + 78.1) Ber. C 69.50 H 6.71 N 4.26 Gef. C 69.64 H 6.72 N 4.21

<sup>10)</sup> H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. **665**, 166 (1963).