

Barrieren der behinderten Rotation um die N-glycosidische Bindung, I

N-Glucopyranoside

Johannes C. Jochims*, Hubertus von Voithenberg und Gertrud Wegner

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 16. August 1977

Es werden die N- β -Glucopyranoside **4a–c**, **8c, d**, **12a, c**, **14a, c** und **15** synthetisiert, deren Aglyca eine C_2 -Achse entlang der glycosidischen Bindung haben. Außerdem werden die Synthesen der N-Glucoside **5a, b** und **9c, d** beschrieben. Die Temperaturabhängigkeit der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Nucleoside läßt sich aus Symmetriegründen nur als behinderte Rotation um die N-glycosidische Bindung mit zweifachem Rotationspotential interpretieren. Die Aktivierungsparameter der behinderten Rotation sind kaum vom Lösungsmittel, von einer Acylierung der OH-Gruppen des Zuckerteils, von intra- oder intermolekularen Wasserstoffbrücken oder von Substituenten im Aglycon abhängig, soweit sich diese außerhalb der unmittelbaren Nachbarschaft der glycosidischen Bindung befinden. Ein Glucosid mit planarem Sechsring als Aglycon zeigt jedoch eine höhere Rotationsbarriere (z. B. $\Delta G^\ddagger = 69.12 \text{ kJ mol}^{-1}$ für **4b**) als Glucoside mit planaren cyclischen fünfgliedrigen Aglyca (z. B. $\Delta G^\ddagger = 53.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ für **8d**). Die Ergebnisse werden als Orbitalabstoßungen zwischen den zur glycosidischen Bindung benachbarten Carbonylsauerstoffen des Aglycons und dem Ringsauerstoff 5'-O und dem Substituenten 2'-O des Zuckerteils gedeutet.

Barriers to Hindered Rotation Around the N-Glycosidic Bond, I

N-Glucopyranosides

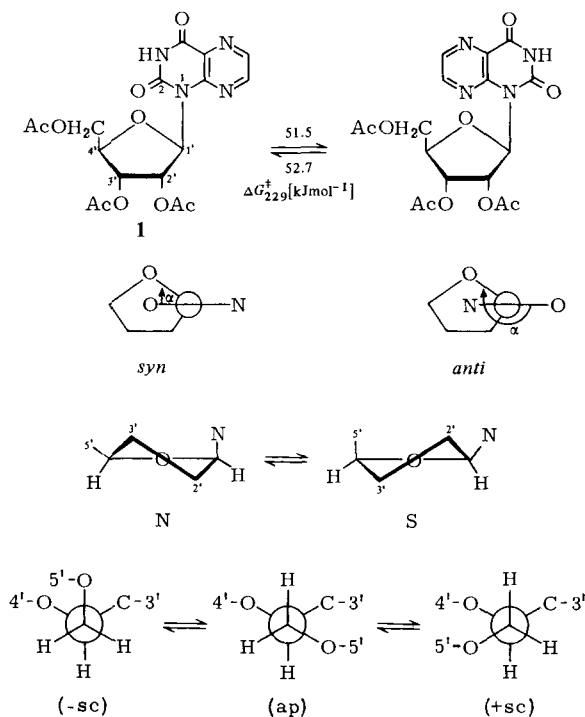
The N- β -D-glucopyranosides **4a–c**, **8c, d**, **12a, c**, **14a, c**, and **15** are synthesized, the aglyca of which have a C_2 -axis along the glycosidic bond. Preparations of the N-glucosides **5a, b** and **9c, d** are also described. From reasons of symmetry the temperature dependency of the ^1H - and ^{13}C NMR spectra can only be interpreted as hindered rotation around the glycosidic bond with a twofold rotational potential. Solvents, acylation of the OH-groups of the sugar moiety, intra- or intermolecular hydrogen bonds as well as substituents of the aglycon remote from the neighbourhood of the glycosidic bond are of little influence on the parameters to activation of the hindered rotation. But glucosides with planar six-membered cyclic aglyca show higher rotational barriers (e. g. $\Delta G^\ddagger = 69.12 \text{ kJ mol}^{-1}$ for **4b**) than glucosides with a planar five-membered ring as aglycon (e. g. $\Delta G^\ddagger = 53.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ for **8d**). The results are interpreted as repulsion between orbitals of the aglycon carbonyl oxygens vicinal to the glycosidic bond and ring oxygen 5'-O and substituent 2'-O of the sugar moiety.

Zwischen biologischer Wirkung und Konformation von Nucleosiden bestehen enge Zusammenhänge^{1, 2}. Daher rühren die vielen Bemühungen zur Aufklärung von Nucleotid- und Nucleosid-

¹) Vgl. z. B. The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry, Bd. 5, Herausgeber E. D. Bergmann und B. Pullman, Academic Press, New York 1973.

²) C. Chachaty, T. Zemb, G. Langlet und T. D. Son, Eur. J. Biochem. **62**, 45 (1976).

konformationen³⁻¹⁹). Trotz zahlreicher experimenteller Ergebnisse scheinen jedoch die Faktoren, die die jeweiligen Nucleosidkonformationen bestimmen, immer noch weitgehend unbekannt zu sein.



Die Konformation eines Furanonucleosids des Typs **1** wird, abgesehen von Bindungslängen und Bindungswinkeln, deren Abänderung viel Energie kostet, von verschiedenen Torsionswinkeln bestimmt, deren Änderungen vergleichsweise wenig Energie erfordern. Es ergeben sich

- ³⁾ Vgl. z.B. C.-H. Lee und R. H. Sarma, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 3541 (1976).
- ⁴⁾ W. Egan, S. Forsén und J. Jacobus, *Biochemistry* **14**, 735 (1975).
- ⁵⁾ W. Saenger, *Angew. Chem.* **85**, 680 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 591 (1973).
- ⁶⁾ D. B. Davies und S. S. Danyluk, *Biochemistry* **13**, 4417 (1974).
- ⁷⁾ E. Westhof, O. Röder, I. Croneiss und H.-D. Lüdemann, *Z. Naturforsch., Teil C* **30**, 131 (1975).
- ⁸⁾ H.-D. Lüdemann, O. Röder, E. Westhof, E. v. Goldammer und A. Müller, *Biophys. Struct. Mech.* **1**, 121 (1975).
- ⁹⁾ R. H. Sarma, R. J. Mynott, D. J. Wood und F. E. Hruska, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6457 (1973).
- ¹⁰⁾ F. E. Hruska, D. J. Wood, R. J. Mynott und R. H. Sarma, *FEBS Lett.* **31**, 153 (1973).
- ¹¹⁾ M. Remin, E. Darzynkiewicz, A. Dworak und D. Shugar, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 367 (1976).
- ¹²⁾ J. Cadet, R. Duclomb und C. Taieb, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3455.
- ¹³⁾ H. Follmann und G. Gremels, *Eur. J. Biochem.* **47**, 187 (1974).
- ¹⁴⁾ M. Guéron, C. Chachaty und T. D. Son, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **222**, 307 (1973).
- ¹⁵⁾ T. Imoto, K. Akasaka und H. Hatano, *Chem. Phys. Lett.* **32**, 86 (1975).
- ¹⁶⁾ P. O. P. Ts'o, *Basic Principles in Nucleic Acid Chemistry*, Bd. 1, S. 454ff, Academic Press, New York 1974.
- ¹⁷⁾ R. K. Nanda, R. Tewari, R. Govil und I. C. P. Smith, *Can. J. Chem.* **52**, 371 (1974).
- ¹⁸⁾ R. H. Sarma, C.-H. Lee, F. E. Evans, N. Yathindra und M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7337 (1974).
- ¹⁹⁾ T. D. Son und W. Guschlbauer, *Nucleic Acids Res.* **2**, 873 (1975).

Gleichgewichte verschiedener Konformationen infolge behinderter Rotation um die N-glycosidische Bindung (Torsionswinkel α), bekannt als *syn-anti*-Isomerie²⁰⁾, ferner infolge behinderter Pseudorotation des Furanoseringes, meist als Gleichgewicht zwischen nur zwei Konformationen, einer S- und einer N-Form angesehen²¹⁾, und schließlich infolge behinderter Rotation um die C-4'-C-5'-Einfachbindung mit drei Energieminima ungleicher Tiefen. Des weiteren müssen Rotamere bezüglich der C-2'-2'-O-, der C-3'-3'-O- und der C-5'-5'-O-Achsen usw. berücksichtigt werden. Die verschiedenen intramolekularen Beweglichkeiten können untereinander gekoppelt sein. So beobachtet man bei Furanosiden häufig das gleichzeitige Auftreten von *anti*-Orientierung der Nucleobase, N-Konformation des Ribofuranoseringes und (-sc)-Konformation um die C-4'-C-5'-Bindung^{7,22)}. Ebenso scheinen oft *syn*- und S-Konformation korreliert zu sein^{1,8)}.

In der Literatur findet man vereinzelt Aktivierungsparameter für die verschiedenen intramolekularen Rotationen. So schließen Lüdemann et al.²³⁾ aus der Temperaturabhängigkeit von ¹³C-Relaxationszeiten verschiedener Purinribofuranoside auf eine „Aktivierungsenergie“ der N \rightleftharpoons S-Isomerisierung von 20 ± 2 kJ mol⁻¹, unabhängig von der Art der Purinbase. Für Pyridinribofuranoside soll die Barriere der Pseudorotation des Furanoseringes wegen Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbindung zwischen der 5'-Hydroxylgruppe und der Nucleobase höher sein (> 25 kJ mol⁻¹, Lösungsmittel flüssiges Ammoniak). Rhodes et al.²⁴⁾ und Hemmes et al.²⁵⁾ folgern aus Ultraschallmessungen eine Aktivierungsbarriere von 26 kJ mol⁻¹ für die *syn-anti*-Umwandlung von Adenosin. Lang et al.²⁶⁾ deuten ihre ähnlichen Ultraschallmessungen jedoch über prototrope Gleichgewichte und Basenaggregationen.

Direkter, aber auch nicht frei von Annahmen, sind unsere Experimente mittels dynamischer Protonenresonanz, bei denen unterhalb der Koaleszenztemperatur T_c die Signale aller Protonen des Nucleosids verdoppelt im Spektrum auftreten, während oberhalb der Koaleszenztemperaturen das gemittelte Spektrum der rasch äquilibrierenden *syn-anti*-Isomeren zu beobachten ist²⁷⁻²⁹⁾. Für das Nucleosid I z.B. ließen sich für die beiden Richtungen des Isomerisierungsprozesses Gibbssche Aktivierungsenergien $\Delta G^\ddagger = 51.5$ und 52.7 kJ mol⁻¹ bestimmen.

Es fehlt jedoch der Beweis, daß der beobachtete kinetische Prozeß wirklich eine *syn-anti*-Isomerisierung ist. Die Messungen wurden überdies durch geringe Löslichkeiten der Nucleoside bei tiefen Temperaturen und die oft sehr ungleichen Mengen der miteinander im Gleichgewicht stehenden Isomeren beeinträchtigt.

Wären die Faktoren bekannt, die die Höhen der verschiedenen Rotationsbarrieren im Nucleosidmolekül bestimmen, so ließen sich die Nucleosidkonformationen vorhersagen. Hierzu sind mehrfach klassischmechanische und quantenmechanische Näherungsrechnungen durchgeführt worden³⁰⁻⁴¹⁾. Es fehlen jedoch Prüfungen der verwendeten Modelle am Experiment.

²⁰⁾ J. Donohue und K. N. Trueblood, J. Mol. Biol. **2**, 363 (1960).

²¹⁾ C. Altona und M. Sundaralingam, J. Am. Chem. Soc. **94**, 8205 (1972).

²²⁾ F. E. Hruska, A. A. Smith und J. G. Dalton, J. Am. Chem. Soc. **93**, 4334 (1971).

²³⁾ O. Röder, H.-D. Lüdemann und E. von Goldammer, Eur. J. Biochem. **53**, 517 (1975).

²⁴⁾ L. M. Rhodes und P. R. Schimmel, Biochemistry **10**, 4426 (1971).

²⁵⁾ P. R. Hemmes, L. Oppenheimer und F. Jordan, J. Am. Chem. Soc. **96**, 6023 (1974).

²⁶⁾ J. Lang, J. Sturm und R. Zana, J. Phys. Chem. **78**, 80 (1974).

²⁷⁾ J. C. Jochims, W. Pfeleiderer, K. Kobayashi, G. Ritzmann und W. Hutzenlaub, Chem. Ber. **106**, 2975 (1973).

²⁸⁾ W. Pfeleiderer, G. Ritzmann, K. Harzer und J. C. Jochims, Chem. Ber. **106**, 2982 (1973).

²⁹⁾ H. von Voithenberg, A. Skrzewski, J. C. Jochims und W. Pfeleiderer, Tetrahedron Lett. **1974**, 4063.

³⁰⁾ Vgl. z.B. F. Jordan, J. Theor. Biol. **41**, 375 (1973).

³¹⁾ F. Jordan, Biopolymers **12**, 243 (1973).

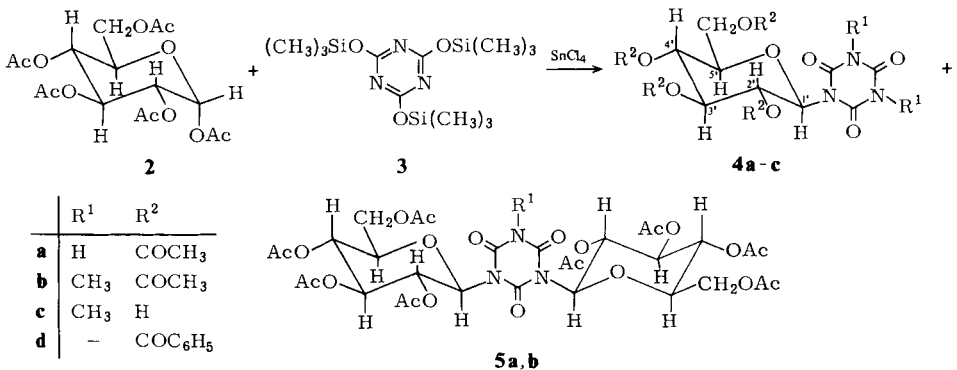
³²⁾ P. Singh, J. May, L. B. Townsend und D. J. Hodgson, J. Am. Chem. Soc. **98**, 825 (1976).

³³⁾ M. Sundaralingam, Int. J. Quantum Chem., Quantum Biol. Symp. **1**, 81 (1974).

Im Rahmen einer systematischen Untersuchung der behinderten Rotation um die N-glycosidische Bindung haben wir zur Vermessung mittels dynamischer ^1H - und ^{13}C -Kernresonanz Nucleoside synthetisiert, deren Aglyca eine C_2 -Achse (C_{2v} -Symmetrie) entlang der glycosidischen Bindung haben. Rotation des Aglycons um 180° führt also zum identischen Molekül. Beruht der beobachtete kinetische Prozeß wirklich auf einer behinderten Rotation mit zweifacher Potentialschwelle um die glycosidische Bindung, so sollten unterhalb der Koaleszenztemperaturen nur die diastereotopen Kerne des Aglycons, nicht aber die Kerne des Zuckerrestes verdoppelt erscheinen. Ferner entfällt das Problem der Unterscheidung einer *syn*- von einer *anti*-Form und damit die Schwierigkeit ungleicher Populationen solcher Isomerer im Gleichgewicht. Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Pyranosiden entfallen zudem Pseudorotationen des Zuckerringes. Als weitere intramolekulare dynamische Prozesse bleiben nur die behinderten Rotationen um verschiedene exocyclische Einfachbindungen, die alle dreifache und niedrige Rotationspotentiale haben und unterhalb der Koaleszenztemperaturen zu Signalaufspaltungen der inäquivalenten Zuckerkerne führen sollten.

Synthesen

Durch Umsetzung von Pentaacetylglucose (**2**) mit der silylierten Isocyanursäure **3**⁴²⁾ nach der Methode von Niedballa und Vorbrüggen⁴³⁾ erhält man ein Gemisch eines Mono- und Dinucleosids **4a** und **5a**, welches aufgrund der verschiedenen Löslichkeiten in Wasser getrennt werden kann. Man erhält so die gesuchte Verbindung **4a** in 32% Ausbeute. Methylierung mit Diazomethan^{44, 45)} ergibt die kristallinen *N*-Methylver-



³⁴⁾ S. D. Stellman, B. Hingerty, S. Broyde und R. Langridge, *Biopolymers* **14**, 2049 (1975).

³⁵⁾ P. Prusiner, N. Yathindra und M. Sundaralingam, *Biochim. Biophys. Acta* **366**, 115 (1974).

³⁶⁾ H. Berthod und B. Pullman, *FEBS Lett.* **33**, 147 (1973).

³⁷⁾ S. B. Broyde, S. D. Stellman, B. Hingerty und R. Langridge, *Biopolymers* **13**, 1243 (1974).

³⁸⁾ A. E. Kister und V. G. Dashevsky, *Biopolymers* **15**, 1009 (1976).

³⁹⁾ A. E. V. Haschemeyer und A. Rich, *J. Mol. Biol.* **27**, 369 (1967).

⁴⁰⁾ A. V. Lakshminarayanan und V. Sasisekharan, *Biochem. Biophys. Acta* **204**, 49 (1970).

⁴¹⁾ S. Kang, *J. Mol. Biol.* **58**, 297 (1971).

⁴²⁾ Yu. I. Dergunov, I. A. Vostokov, A. S. Gordetsov und V. G. Gal'perin, *Zh. Obshch. Khim.* **46**, 1573 (1976) [*Chem. Abstr.* **85**, 177528j (1976)].

⁴³⁾ U. Niedballa und H. Vorbrüggen, *J. Org. Chem.* **39**, 3654 (1974).

⁴⁴⁾ H. T. Miles, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 2565 (1957).

⁴⁵⁾ P. A. Levene und R. S. Tipson, *J. Biol. Chem.* **104**, 385 (1934).

bindungen **4b** bzw. **5b**. Entacetylierung von **4b**⁴⁶⁾ führt zum freien amorphen N-Glycosid **4c**. Diese Darstellung verläuft befriedigender als die direkte Umsetzung von Pentaacetylglucose (**2**) mit der silylierten Dimethylisocyanursäure **16** oder von Acetobromglucose (**10**) mit **16** unter verschiedenen Bedingungen⁴⁷⁾.

Die Konstitutionen der Nucleoside ergeben sich aus den mikroanalytischen Daten, den massenspektrometrischen Molmasse-Bestimmungen und den ¹H- und ¹³C-NMR-Daten (Tab. 1 und 2).

Tab. 1. Ausgewählte ¹H-NMR-Daten der Nucleoside bei ca. 298 K

Verb.	Lösungsmittel	Proton: δ -Werte [TMS als int. Standard] (Multiplizität ^{a)} , Kopplung [Hz] $J_{A,B}$ der Protonen A und B)
4a	[D ₆]DMSO ^{b)}	3': 5.44 (t, $J_{2',3'} \approx J_{3',4'} \approx 9$); 4': 4.92 (t, $J_{3',4'} \approx J_{4',5'} = 9$); NH: 11.6
4b	CDCl ₃ ^{c)}	1': 5.92 (d, $J_{1',2'} = 9.3$); 2': 6.04 ($J_{2',3'} = 9.0$); 3': 5.34 ($J_{3',4'} = 9.6$); 4': 5.21 ($J_{4',5'} = 9.8$); N-CH ₃ : 3.34
4c	[D ₅]Pyridin ^{b)}	1': 6.38 (d, $J_{1',2'} = 9.3$); N-CH ₃ : 3.18 und 3.10
5b	CDCl ₃ ^{b)}	N-CH ₃ : 3.36
8c	[D ₆]DMSO ^{b, d)}	1': 4.75 (d, $J_{1',2'} = 9.3$); CH ₃ : 1.91
8d	CCl ₄ ^{c)}	1': 5.60 (d, $J_{1',2'} = 9.5$); 2': 6.37 ($J_{2',3'} = 9.2$); 3': 5.98 ($J_{3',4'} = 9.5$); 4': 5.75 ($J_{4',5'} = 9.5$); CH ₃ : 1.86
9c	[D ₆]DMSO ^{b)}	1': 4.78 (d, $J_{1',2'} = 9$)
9d	[D ₆]Aceton ^{b)}	1': 5.84 (d, $J_{1',2'} \approx 9$); 2': 6.45 (t, $J_{2',3'} \approx 9$); 3': 6.17 (t, $J_{3',4'} \approx 9$); 4': 5.84 (t, $J_{4',5'} \approx 10$); CH ₃ : 4.96–5.20
12a	[D ₆]DMSO ^{b)}	3': 5.53 (t, $J_{2',3'} \approx J_{3',4'} \approx 9$); 4': 5.01 (t, $J_{3',4'} \approx J_{4',5'} \approx 9$); 2'-OCOCH ₃ : 1.84
12c	[D ₆]DMSO ^{b, d)}	1': 5.07 (d, $J_{1',2'} = 9.35$)
14a	[D ₆]DMSO ^{c)}	1': 6.52 (d, $J_{1',2'} = 9.5$); 2': 6.16 (t, $J_{2',3'} = 9.0$); 3': 5.58 (t, $J_{3',4'} = 9.5$); 4': 5.09 (t, $J_{4',5'} = 9.7$); 2'-OCOCH ₃ : 1.78
14c	[D ₆]DMSO ^{b)}	1': 5.88 (d, $J_{1',2'} = 9.5$)
15	[D ₆]Aceton ^{b, c)}	1': 6.56 (d, $J_{1',2'} \approx 9$); 1,8 ^{f)} : 7.75 (d, $J \approx 8$) und 8.14 (d, $J \approx 8$); 4,5: 8.14 (d, $J \approx 8$); 2,7: 7,25 (t, $J \approx 8$); 3,6: 7.49 (t, $J \approx 8$)

^{a)} d = Dublett, t = Triplett, ohne Angaben: Singulett oder Multipllett.

^{b)} Nach erster Ordnung abgelesen.

^{c)} Spektrum höherer Ordnung durch Computersimulierung analysiert.

^{d)} [D₆]DMSO : [D₆]Aceton = 4 : 1.

^{e)} Temperatur -42°C.

^{f)} Zuordnungen nach P. J. Black und M. L. Heffernan, Aust. J. Chem. **18**, 353 (1965).

Beispielsweise zeigt **4c** für das anomere Proton ein scharfes Dublett mit einer Kopplungskonstanten $J_{1',2'} = 9.3$ Hz. Diese Kopplung beweist die pyranosidische β -Konfiguration⁴⁸⁾. Die N-glycosidische Verknüpfung zwischen Zuckerrest und Aglycon folgt z. B. aus dem ¹³C-NMR-Spektrum von **4a**, welches bei 298 K drei verschiedene N-¹³C=O-Signale zeigt (Tab. 2). Die ¹³C-Resonanz des anomeren Kohlenstoffs C-1' zeigt die typische Verschiebung für N-Glycoside ($\delta \approx 80$). C-Glycoside sollten bei tieferem

⁴⁶⁾ G. Zemplén, A. Gerecs und I. Hadácsy, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 1827 (1936).

⁴⁷⁾ E. Wittenburg, Chem. Ber. **101**, 1095 (1968).

⁴⁸⁾ B. R. Baker, Ciba-Found. Symp. Chem. Biol. Purines, S. 120, J. & A. Churchill Ltd., London 1957.

Tab. 2. Ausgewählte ^{13}C -NMR-Verschiebungen (δ -Werte, TMS als int. Standard) der Nucleoside bei ca. 298 K

Verb.	Lösungsmittel	$^{13}\text{C}-1'$	-2',4'	-3',5'	-6'	R - $^{13}\text{C}=\text{O}^a)$	$^{13}\text{CH}_3\text{CO}$	$1'-\text{N}-^{13}\text{C}=\text{O}$	^{13}C in Position
4a	$[\text{D}_6]\text{DMSO}$	78.96	68.11 67.46	72.72	61.61	169.36 - 170.01	20.28	149.48 ^{b)} 147.85	4: 148.24
4b	CDCl_3	81.43	68.69 67.85	74.67 73.31	61.81	169.30 - 170.53	20.54	148.89 ^{b)} 146.76	4: 146.76; $^{13}\text{CH}_3\text{N}$: 29.83 ^{b)} 29.18
5b	$[\text{D}_6]\text{DMSO}$	80.59	68.11 79.81	71.7 - 67.52	61.74	169.30 - 170.00	\approx 20.28	148.31 146.56	4: 146.56; $^{13}\text{CH}_3\text{N}$: 29.38
8d	CDCl_3	77.68	68.84 68.32	74.24 73.71	62.66	164.00 - 166.00	-	169.69	2,3: 137.73; $^{13}\text{CH}_3$: 8.48
9d	CDCl_3	78.64	69.09 68.63	75.00 73.57	62.98	165.08 - 166.12	-	178.72 178.46	2,3: 38.02; $^{13}\text{CH}_3$: 11.05
12a	$[\text{D}_6]\text{Aceton}$	78.38	69.09 68.96	75.00 74.22	62.65	169.69 - 170.60	20.60 20.34	167.10	1,2: 132.26; 3,6: 124.46; 4,5: 135.76
14a	CDCl_3	79.55	68.83 68.37	74.87 74.02	62.20	169.36 - 170.47	20.60	164.17 ^{b)} 162.93	1,8: 122.63; 121.53 ^{b)} ; 4a,8a: 128.36; 2,7: 134.47, 134.08 ^{b)} ; 3,6: 127.06; 126.86 ^{b)} ; 4,5: 131.67 ^{c)}
15	CDCl_3	82.86	68.76 67.33	74.15 72.59	61.61	168.45 - 171.00	20.86 19.76	-	1,8: 112.43; 108.66 ^{b)} ; 2,7: 126.09, 125.69 ^{b)} ; 3,4,5,6: \approx 120; 4a,4b: 124.00; 123.16 ^{b)} ; 8a,9a: 139.34, 137.91 ^{b,c)}

a) R \neq 1'-N.

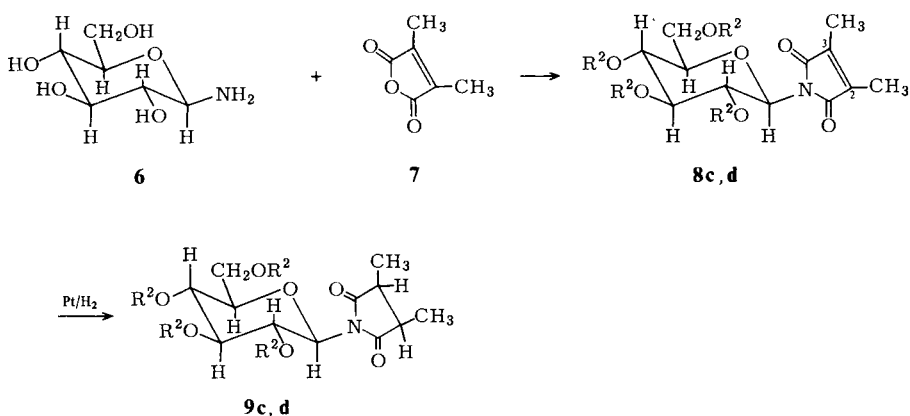
b) Aufspaltungen diastereotoper Kernpaare.

c) Zuordnungen nicht gesichert.

Feld ($\delta = 95 - 100$) absorbieren⁴⁹⁾. Daß mit Diazomethan ausschließlich *N*-Methyl- und keine *O*-Methylverbindungen erhalten werden, folgt z. B. aus der Lage der CH_3 -Signale ($\delta = 3.34$ für **4b** in CDCl_3 bei 298 K), vor allem aber aus der unabhängigen Synthese von **4b** aus **2** und **16**.

Ähnliche Argumente gelten auch für die folgenden Verbindungen. Es wurden stets nur *N*-Glucoside isoliert.

Die Umsetzung von **2** mit trimethylsilyliertem 2,3-Dimethylmaleinimid nach *Niedballa* und *Vorbrüggen*⁴³⁾ führte in unseren Händen nicht zum Nucleosid **8**. Dieses (**8c**) erhält man jedoch in 73% Ausbeute durch Erwärmen von β -D-Glucopyranosylamin **6**⁵⁰⁾ mit 2,3-Dimethylmaleinsäureanhydrid⁵¹⁾ in Pyridin. Benzoylierung führt zum kristallinen Glucosid **8d**. Die Verbindungen **8c, d** lassen sich mit Platin (aber nicht mit Palladium) katalytisch zu den 2,3-Dimethylsuccinimid-glucosiden **9c, d** hydrieren. Man erhält Gemische der geometrischen Isomeren, wobei jeweils eine Form, vermutlich die mit *cis*-ständigen Methylgruppen, überwiegt (ca. 90%). Es gelang uns nicht, die Gemische schichtchromatographisch aufzutrennen.



Die Umsetzung von **6** mit Phthalsäure- bzw. 1,8-Naphthalsäure-anhydrid gelang nicht. Hier bewährte sich Umsetzung nach *Gabriel* mit Phthalimid-kalium (**11**) bzw. 1,8-Naphthalimid-kalium (**13**) und Acetobromglucose (**10**). Beide Glucoside (**12a** bzw. **14a**) zeigen ein hochfeld-verschobenes ^1H -Signal für die 2'-O-Acetylgruppe (Tab. 1). Entacetylierung führt zu den freien Nucleosiden **12c** und **14c**.

Das Glucosid **15** schließlich wurde durch Schmelzkondensation von Glucose und Hexahydrocarbazol⁵²⁾ nach einer Vorschrift von *Martynov* et al.⁵³⁾ erhalten.

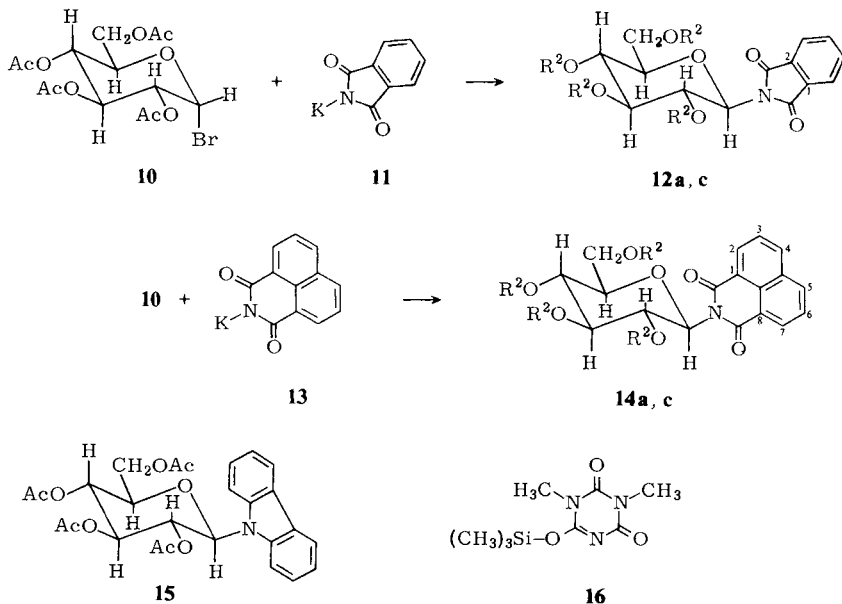
⁴⁹⁾ W. Voelter und E. Breitmeyer, *Org. Magn. Reson.* **5**, 311 (1973).

⁵⁰⁾ H. S. Isbell und H. L. Frush, *J. Org. Chem.* **23**, 1309 (1958).

⁵¹⁾ G. Lardelli, G. Dijkstra, P. D. Harkes und L. Boldingh, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **85**, 43 (1966).

⁵²⁾ W. Borsche, *Liebigs Ann. Chem.* **359**, 49 (1908).

⁵³⁾ V. S. Martynov, T. Ya. Filipenko und M. N. Preobrazhenskaya, *Zh. Org. Khim.* **10**, 1117 (1974) [*Chem. Abstr.* **81**, 63916w (1974)].



Messungen

Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der in Tab. 3 aufgeführten Nucleoside wurden in Abhängigkeit von der Temperatur gemessen. Ohne Ausnahme zeigen alle Moleküle, bei denen das Aglycon die erwähnte C_{2v}-Symmetrie hat, wie erwartet, temperaturunabhängige Signale für die Kerne des Zuckerrestes, während die Signale der diastereotopen Kerne des Aglycons unterhalb der Koaleszenztemperaturen T_c in Linienpaare aufspalten. Beispielsweise sind im Carbazolglucosid **15** die Kernpaare (1,8), (8a,9a), (2,7), (3,6), (4,5) und (4a,4b) diastereotop. Unterhalb der Koaleszenztemperaturen erwartet man also sechs ¹³C-Signalspaare für das Aglycon. Die Abbildung zeigt das ¹³C-NMR-Spektrum von **15** bei -36°C (in CDCl₃). Man erkennt vier zum Teil weit getrennte Signalspaare, während die Signale der Zuckerkohlenstoffe nicht aufgespalten sind. Einige Resonanzen überlagern sich. Im ¹³C-NMR-Spektrum von **9d** erscheinen unterhalb der Koaleszenztemperaturen auch die Signale der Pyranose-¹³C-Atome verdoppelt.

Aus der Verschiebungsdifferenz Δν der Resonanzen diastereotoper Kernpaare und der Koaleszenztemperatur T_c läßt sich die Gibbsche Aktivierungsenergie ΔG⁺(T_c) bei der Koaleszenztemperatur berechnen⁵⁴⁾, wobei der Durchlässigkeitsfaktor τ zu 1 angenommen wird. Aus der vollständigen Linienformanalyse⁵⁵⁾ der ¹H-Signale der diastereotopen Methylprotonen von **4b** und **c** erhält man weiterhin die Aktivierungsenthalpien ΔH⁺(T_c) und die Aktivierungsentropien ΔS⁺(T_c). Im Falle der Nucleoside **14a** und **15** lassen sich ΔH⁺(T_c) und ΔS⁺(T_c) genauer aus den Koaleszenzen der Signale verschiedener diastereotoper Kernpaare desselben Moleküls (Tab. 3) ermitteln, indem man den

⁵⁴⁾ A. Jaeschke, H. Muensch, H. G. Schmid, H. Friebolin und A. Mannschreck, J. Mol. Spectrosc. **31**, 14 (1969).

⁵⁵⁾ Die modifizierten Bloch-Gleichungen wurden von A. Skrzewski für einen Nicolet-Rechner programmiert.

Tab. 3. Aktivierungsparameter der behinderten Rotation einiger N-β-D-Glucopyranoside

Verb. a)	Lösungsmittel	Kern	T _b ^{b)} (K)	ΔV _{T_c} ^{c)} (Hz)	k _{T_c} ^{d)} (s ⁻¹)	ΔG _{T_c} ^{e)} (kJ mol ⁻¹)	ΔH _{T_c} ^{f)} (kJ mol ⁻¹)	ΔS _{T_c} ^{g)} (JK ⁻¹ mol ⁻¹)
4a	CD ₃ NO ₂ / [D ₆]DMSO	N- ¹³ C=O	335	38,3	85,1	70,0 ± 2		
4b	[D ₅]Pyridin	N-CH ₃	308	3,9	6,9	70,42 ± 0,3	64,7 ^{h,i)}	-19 ^{h,i)}
4b	[D ₅]Pyridin	N- ¹³ CH ₃	327	15,9	32,3	70,79 ± 0,5		
4b	[D ₆]Aceton	N-CH ₃	300	3,2	5,8	69,12 ± 0,3		
4b	CD ₃ NO ₂	N-CH ₃	278	0,7	0,5	69,4 ± 2		
4b	CDCl ₃	N- ¹³ CH ₃	321	13,7	27,0	69,9 ± 1		
4b	CDCl ₃	N- ¹³ C=O	332	48,0	101,0	68,7 ± 1		
4c	[D ₅]Pyridin	N-CH ₃	329	6,5	11,9	74,02 ± 0,6		
4c	D ₂ O	N-CH ₃	323	2,9	6,4	74,32 ± 0,6		
8d	[D ₆]Aceton	¹³ C=C	255	28,6	60,3	53,4 ± 0,4		
8d	[D ₆]Aceton	N- ¹³ C=O	250	8,8	16,7	55,0 ± 0,8		
9d (cis?)	[D ₆]Aceton	C-CH ₃	263	18,0	39,6	56,1 ± 1,1		
12b	[D ₆]Aceton	¹³ C-1,2	258	16,5	31,5	55,5 ± 0,8		
12b	[D ₆]Aceton	N- ¹³ C=O	254	8,8	14,5	56,1 ± 1,3		
14a	CDCl ₃	N- ¹³ C=O	328	28,0	58,8	69,4 ± 0,8	67,3 ^{h)}	-7 ^{h)}
14a	CDCl ₃ ^{j,k)}	¹³ C-1,8	327	25,0	52,5	69,7 ± 0,8		
14a	CDCl ₃ ^{j)}	¹³ C-2,7	318	10,0	20,0	70,1 ± 1,3		
14a	CDCl ₃ ^{j)}	¹³ C-3,6	310	7,5	13,6	69,3 ± 0,8		
15	CDCl ₃ ^{k)}	¹³ C-1,8	307	89,9	199,7 ^{h)}	61,8 ± 1		
15	CDCl ₃	¹³ C-8a,9a	295	33,8	75,1 ^{h)}	61,6 ± 1	56,9 ^{h)}	-16 ^{h)}
15	CDCl ₃ ^{j)}	¹³ C-4a,4b	286	19,1	42,4 ^{h)}	61,0 ± 1		
15	CDCl ₃ ^{j)}	¹³ C-2,7	278	7,4	16,4 ^{h)}	61,5 ± 1		

a) ¹H-NMR-Messungen bei 90 MHz oder 100 MHz, ¹³C-NMR-Messungen bei 22,63 MHz.

b) Koaleszenztemperatur.

c) Extrapolierter Frequenzunterschied der diastereotopen Kerne bei der Koaleszenztemperatur.

d) Geschwindigkeitskonstante bei der Koaleszenztemperatur, ermittelt durch Computersimulierung des Spektrums.

e) Gibbssche Aktivierungsenergie bei der Koaleszenztemperatur.

f) Aktivierungsenthalpie bei 298 K. Unsicherheit ± 6 kJ mol⁻¹.

g) Aktivierungsentropie bei 298 K. Unsicherheit ± 15 JK⁻¹ mol⁻¹.

h) Der Wert wurde durch vollständige Linienformalanalyse erhalten.

i) Der Wert wurde durch Auswertung verschiedener Koaleszenzen des Moleküls erhalten.

j) Zuordnung unsicher

k) Numerierung gemäß Formeln auf S.1700 bzw. Abb.

l) Geschwindigkeitskonstante ermittelt nach der Formel $k_{T_c} = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \cdot \Delta V_{T_c}$

Logarithmus der Geschwindigkeitskonstanten k_{T_c} gegen $1/T_c$ aufträgt. Die Verschiebungsdifferenzen $\Delta\nu$ der diastereotopen Signalaare sind zum Teil merklich temperaturabhängig. Die $\Delta\nu_{T_c}$ -Werte bei den Koaleszenztemperaturen wurden deshalb durch Extrapolationen aus Temperaturbereichen vernachlässigbarer Austauschverbreiterungen bestimmt.

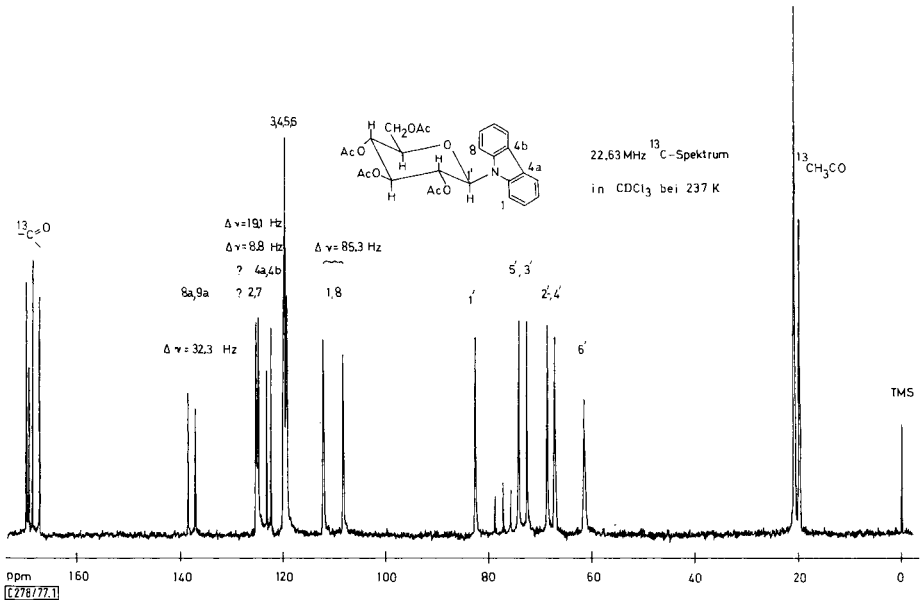


Abb.: 22.63 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum des Glucosids **15** in CDCl_3 bei 237 K

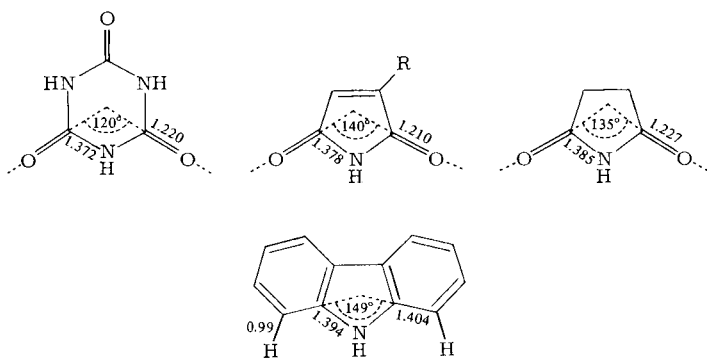
Das Dimethylmaleinsäurederivat **8d** zeigt unterhalb 233 K zwei stark überlappende Quartetts für die Methylprotonen. Infolge dieser Homoallylkopplung eignet sich das ^1H -NMR-Spektrum für eine Bestimmung der Rotationsbarriere nicht. Die Signale der diastereotopen ^{13}C -Methylkerne ließen sich nicht auflösen (Tab. 3).

Für das Gemisch der *cis*- und der beiden möglichen *trans*-Hydrierungsprodukte **9d** sind unterhalb der Koaleszenztemperaturen für die Methylprotonen acht Dubletts zu erwarten, wobei je zwei der Dubletts gleiche Intensitäten haben sollten, und zwar vier Dubletts für die *cis*-Form und je zwei Dubletts für die beiden *trans*-Formen. Oberhalb der Koaleszenztemperaturen sollte das Spektrum noch vier Dubletts zeigen. Wir beobachten im ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches **9d** oberhalb der Koaleszenztemperaturen zwei starke Dubletts, flankiert von zwei intensitätsschwachen Dubletts. Die Methylsignale der Hauptkomponente ließen sich zur Abschätzung der Gibbsschen Aktivierungsenergie ΔG^\ddagger auswerten.

Für das Diglucosid **5b** beobachtet man im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 298 K für die Resonanzen der Pyranose- ^{13}C -Kerne nur eine Verdopplung der Signale. Es scheinen also nur zwei, z.B. **5b** und **5b'**, der drei möglichen *syn-anti*-Kombinationen nennenswert im Gleichgewicht vorhanden zu sein. Bei rascher Rotation um die glycosidischen Bindungen erwartet und beobachtet man für die Carbonyl- ^{13}C -Atome des Aglycons zwei

Der Vergleich der Aktivierungsenergien von **4a** und **4b** bzw. **4b** und **14a**, bei denen ein planarer Sechsring an den Zucker gebunden ist, bzw. von **8d** und **12a**, bei denen die Glucose an einen planaren Fünfring geknüpft ist, zeigt, daß Substituenten im Aglycon, die dessen Raumanspruch in der Umgebung des anomeren Zentrums nicht verändern, auf die Rotationsbarriere ebenfalls keinen Einfluß haben.

Die Rotationsbarriere des Dimethylmaleinimids **8d** ist um ca. 16 kJ mol^{-1} und damit merklich niedriger als die des Isocyanursäureglucosids **4b**. Offensichtlich ist der Öffnungswinkel β der zur glycosidischen Bindung vicinalen Carbonylgruppen des Aglycons wichtig für die Rotationsbarriere. Folgende Winkel findet man in der Literatur (Röntgenstrukturanalysen)⁵⁶⁻⁶⁰:



Man kann danach annehmen, daß der Öffnungswinkel β im Maleinimidderivat **8d** um ca. 20° größer ist als im Isocyanursäureglucosid **4b**. Ist an den Zucker ein fünfgliedriger Ring als Aglycon gebunden, so sind dessen benachbart zur glycosidischen Bindung stehenden henkelartigen Carbonylsauerstoffe infolge des größeren Öffnungswinkels β weiter vom Pyranosering entfernt als bei den sechsgliedrigen cyclischen Aglyca. Offensichtlich haben die zur glycosidischen Bindung benachbarten Carbonylgruppen einen wesentlichen Einfluß auf die Rotationsbarriere. Der Öffnungswinkel β im Succinimidderivat **9d** ist etwas kleiner als im Maleinimid **8d**. Die Rotationsbarriere von **9d** liegt jedoch kaum höher als die von **8d**, vielleicht deshalb, weil der Succinimidring flexibler ist als Maleinimid. Nicht direkt vergleichbar ist das Carbazolderivat **15**, bei dem β um etwa 8° größer ist als im Maleinimid. Gleichzeitig sind aber die Carbonylsauerstoffe durch $=\overset{|}{\text{C}}-\text{H}$ ersetzt. Die $\text{C}=\text{C}$ -Bindung im Carbazol ist mit 1.40 \AA länger als die $\text{C}=\text{O}$ -Bindung (1.22 \AA).

Die bisherigen Ergebnisse vertragen sich mit der Annahme, daß die Rotationsbarrieren im wesentlichen auf sterischen Wechselwirkungen zwischen Aglycon und Zucker beruhen, nämlich auf Orbitalabstoßungen zwischen den zur glycosidischen Bindung

⁵⁶ G. C. Verschoor und E. Keulen, *Acta Crystallogr.*, Sect. B **27**, 134 (1971).

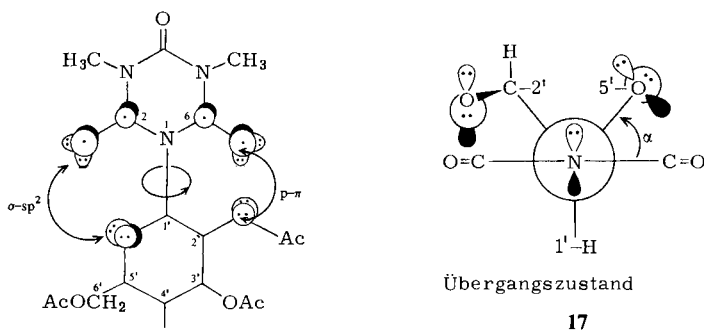
⁵⁷ Y. Tsukuda und H. Koyama, *J. Chem. Soc. B* **1970**, 1709.

⁵⁸ F. H. Allen und J. Trotter, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1073.

⁵⁹ M. Kurahashi, M. Fukuyo, A. Shimada, A. Furusaki und I. Nitta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **42**, 2174 (1969).

⁶⁰ R. Mason, *Acta Crystallogr.* **14**, 720 (1961).

cisoiden freien Elektronenpaaren an den Carbonylsauerstoffen⁶¹⁾ bzw. den π -Orbitalen der Carbonyl-C=O-Doppelbindungen und den freien Elektronenpaaren des Pyranose-ringsauerstoffes 5'-O bzw. des Sauerstoffes in 2'-Stellung des Zuckers.



Dabei ist anzunehmen, daß der Acetylrest an 2'-O im Übergangszustand vom Aglycon wegewendet ist. Als Übergangszustand der behinderten Rotation um die N-glycosidische Bindung nehmen wir daher Konformation 17 mit einem Torsionswinkel $\alpha \approx -30^\circ$ an.

Herrn Prof. Dr. W. Pfeleiderer, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker FHX-90 Spektrometer bei 90 MHz und mit einem 100 MHz-Gerät JNM-MH-100 der Firma Jeol, die ^{13}C -NMR-Spektren mit einem Bruker FHX-90 Spektrometer bei 22.63 MHz unter ^1H -Breitbandentkopplung aufgenommen. Alle Protonen wurden durch fünf Frier-Schmelzzyklen i. Vak. entgast und abgeschmolzen. Die Linienformanalysen wurden mit einem Nicolet-1080 Rechner mit einem eigens dafür erstellten Programm durchgeführt. Die Aktivierungsparameter wurden mit dem Programm ACTENG⁶²⁾ berechnet. Die Massenspektren wurden mit einem CH-7 Spektrometer der Firma Varian aufgenommen. Die optischen Drehungen wurden mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 241 MC in einer 1-ml-Küvette bei der Na-D-Linie und bei den Hg-Linien 365, 405, 436, 546 und 579 nm bei 298 K registriert. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.063 bis 0.2 mm), für die präparative Schichtchromatographie Kieselgel 60 PF₂₅₄ (Schichtdicke 1.5 mm) der Firma E. Merck verwendet. Die Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel-60-Folien (E. Merck) verfolgt. Die Zonen wurden durch Besprühen mit konz. Schwefelsäure in Methanol (1 : 1) und Erhitzen auf 100°C oder mit UV-Licht bei 254 nm sichtbar gemacht. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

2,4,6-Tris(trimethylsilyloxy)-s-triazin (3): Trockene Isocyanursäure wird in überschüssigem Hexamethyldisilazan unter Feuchtigkeitsausschluß bis zur klaren Lösung unter Rückfluß gekocht. Überschüssiges Hexamethyldisilazan wird i. Vak. abdestilliert und der feste Rückstand ohne weitere Reinigung sofort umgesetzt.

⁶¹⁾ A. T. Hagler und A. Lapicciarella, *Biopolymers* **15**, 1167 (1976).

⁶²⁾ D. F. De Tar, *Computer Programs for Chemistry*, Bd. 3, S. 6, W. A. Benjamin Inc., New York 1969.

1-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-s-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (4a): 20.0 g (51 mmol) Pentaacetylglucose **2**, 53.0 g (153 mmol) **3** und 4 ml SnCl₄ werden in 400 ml absol. 1,2-Dichlorethan bei 45°C gerührt, bis das Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: Chloroform/Methanol 9.5:0.5) kein **2** mehr zeigt (ca. 36 h). Es wird in 200 ml Wasser gegeben und mit NaHCO₃ neutralisiert, abgesaugt und das Filtrat zur Gewinnung von Verbindung **5a** aufbewahrt. Der Rückstand wird in 300 ml Ethanol aufgeköcht und der nach Filtration verbleibende Rückstand nochmals mit 200 ml Ethanol ausgeköcht. Aus dem ersten Filtrat kristallisieren 7.3 g, aus dem zweiten 1.3 g, die aus 300 ml Ethanol umkristallisiert werden. 7.5 g (32%) farblose Nadeln vom Schmp. 258–259°C und $[\alpha]_D^{25} = -21.8^\circ$ (Pyridin; $c = 0.39$).

C₁₇H₂₁N₃O₁₂ · H₂O (477.4) Ber. C 42.77 H 4.86 N 8.80
Gef. C 42.68 H 4.89 N 8.71 Molmasse 459 (MS)

1,3-Bis(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-s-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (5a): Die wäßrige Phase des vorstehend erwähnten Filtrates wird abgetrennt und zweimal mit je 50 ml 1,2-Dichlorethan ausgeschüttelt. Die gereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in 300 ml heißem Ethanol gelöst. Bei 23°C kristallisieren 9.5 g **5a**, die aus 250 ml Ethanol umkristallisiert werden. 8.9 g (44%) farblose Nadeln vom Schmp. 124–127°C und $[\alpha]_D^{25} = -30.6^\circ$ (CHCl₃; $c = 0.34$).

C₃₁H₃₉N₃O₂₁ · H₂O (807.7) Ber. C 46.10 H 5.12 N 5.20
Gef. C 46.10 H 5.27 N 5.27 Molmasse 789 (MS)

1,3-Dimethyl-5-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-s-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (4b): Eine Lösung von 3.0 g **4a** in 150 ml Methanol wird unter Rühren mit etherischer Diazomethanol-Lösung versetzt, bis die Gelbfärbung bestehen bleibt. Überschüssiges Diazomethan wird mit einem Tropfen Essigsäure zersetzt und die Lösung i. Vak. eingedampft. Es wird in 70 ml heißem Ethanol gelöst. Bei 23°C kristallisieren 2.8 g, die aus 100 ml Ethanol umkristallisiert werden. 2.5 g (79%) farblose Nadeln vom Schmp. 162–163°C und $[\alpha]_D^{25} = -19.0^\circ$ (CHCl₃; $c = 0.35$).

C₁₉H₂₅N₃O₁₂ (487.4) Ber. C 46.82 H 5.17 N 8.62
Gef. C 46.72 H 5.18 N 8.64 Molmasse 487 (MS)

1-Methyl-3,5-bis(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-s-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (5b): 4.0 g **5a** werden, wie für **4a** beschrieben, methyliert. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird in 100 ml heißem Ethanol gelöst. Der bei 23°C ausfallende gelartige Niederschlag (3.8 g) kristallisiert aus 90 ml Ethanol. 3.5 g (86%) vom Schmp. 204–205°C und $[\alpha]_D^{25} = -27.4^\circ$ (CHCl₃; $c = 0.33$).

C₃₂H₄₁N₃O₂₁ (803.7) Ber. C 47.82 H 5.14 N 5.23
Gef. C 47.66 H 5.09 N 5.34 Molmasse 803 (MS)

1-(β-D-Glucopyranosyl)-3,5-dimethyl-s-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (4c): 2.0 g **4b** werden in 20 ml absol. Methanol mit 6 ml einer frisch bereiteten Natriummethylatlösung (0.5 g Na in 100 ml absol. Methanol) versetzt und 30 min bei 23°C gerührt. Nach Neutralisation mit Dowex H-50 wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Ethanol aufgenommen und die Lösung nochmals eingedampft. Die nach Lösen in ca. 5 ml warmem Ethanol und Zugabe von ca. 60 ml Benzol ausfallende Substanz wird nochmals umgefällt. 0.90 g (69%) farbloses amorphes Pulver, welches ab 75°C sintert und zwischen 100 und 120°C schmilzt. $[\alpha]_D^{25} = -13.0^\circ$ (Pyridin; $c = 0.29$).

C₁₁H₁₇N₃O₈ (319.3) Ber. C 41.38 H 5.37 N 13.16
Gef. C 41.10 H 5.52 N 13.21 Molmasse 319 (MS)

N-(β-D-Glucopyranosyl)-2,3-dimethylmaleinimid (8c): 12.6 g (70 mmol) β-D-Glucopyranosylamin⁵⁰⁾ und 14.0 g (111 mmol) 2,3-Dimethylmaleinsäureanhydrid⁵¹⁾ werden in 180 ml absol.

Pyridin 18 h bei 50°C gerührt. Es wird i. Vak. eingedampft und der dunkle ölige Rückstand viermal bei 40°C mit je 150 ml Benzol extrahiert. Der Rückstand wird in 110 ml Methanol gelöst. Bei 5°C kristallisieren innerhalb einer Woche 15.1 g, die aus 100 ml Methanol umkristallisiert werden. 14.8 g (73%) farblose Prismen vom Schmp. 201°C und $[\alpha]_D^{25} = -7.5^\circ$ (Pyridin; $c = 0.29$).

$C_{12}H_{17}NO_7$ (287.3) Ber. C 50.17 H 5.97 N 4.88

Gef. C 50.32 H 5.98 N 4.87 Molmasse 287 (MS)

2,3-Dimethyl-N-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)maleinimid (**8d**): 4.0 g **8c** werden in 30 ml absol. Pyridin mit 10.0 g Benzoylchlorid unter Eiskühlung benzyliert. Nach 12 h bei 5°C und weiteren 5 h bei 23°C wird auf Eiswasser gegossen, mit 1.5 M H_2SO_4 angesäuert und mit 150 ml Chloroform extrahiert. Es wird mit 1.5 M H_2SO_4 gewaschen, mit $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 180 ml heißem Methanol gelöst. Bei 23°C fällt ein gelartiger Niederschlag aus, der noch zweimal aus je 150 ml Methanol umgefällt wird. 7.5 g (77%) farblores Pulver vom Schmp. 151–152°C und $[\alpha]_D^{25} = +14.4^\circ$ ($CHCl_3$; $c = 0.35$).

$C_{40}H_{33}NO_{11}$ (703.7) Ber. C 68.27 H 4.73 N 1.99 Gef. C 68.14 H 4.63 N 1.94

N-(β -D-Glucopyranosyl)-2,3-dimethylsuccinimid (**9c**): 3.0 g **8c** werden mit 50 mg vorhydriertem PtO_2 in 100 ml Wasser hydriert. Nach ca. 11 h sind 1.03 Moläquiv. Wasserstoff verbraucht. Es wird filtriert, i. Vak. eingedampft und mit Methanol nachgedampft. Der Rückstand wird in 40 ml Methanol gelöst. Bei -25°C kristallisieren im Laufe von 1–2 Monaten 2.2 g (73%) farblose, zerfließliche Prismen vom Schmp. 52°C und $[\alpha]_D^{25} = -9.1^\circ$ (Pyridin; $c = 0.49$). Das Produkt ist ein Isomerengemisch, welches nicht getrennt wurde.

$C_{12}H_{19}NO_7$ (289.3) Ber. C 49.82 H 6.62 N 4.84

Gef. C 49.81 H 6.78 N 4.70 Molmasse 290 (MS)

2,3-Dimethyl-N-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)succinimid (**9d**): 2.1 g **8d** werden mit 50 mg vorhydriertem PtO_2 in 50 ml Essigester und 50 ml Methanol hydriert. Nach ca. 12 h ist die Wasserstoffaufnahme nach Verbrauch von 1.12 Moläquiv. Wasserstoff beendet. Es wird filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Ethanol aufgenommen und mit Aktivkohle geklärt. Bei 5°C bildet sich im Laufe von 2 h ein farbloser Niederschlag, der aus 5 ml Aceton umkristallisiert wird. 1.57 g (43%) farblose Kristalle vom Schmp. 183°C, die chromatographisch nicht einheitlich sind. 200 mg werden auf einer Kieselgelplatte $20 \times 38 \text{ cm}^2$ aufgetragen und mit CCl_4 /Aceton (9:1) dreimal entwickelt. Im UV-Licht (254 nm) sind drei Zonen sichtbar, von denen die Zone, die die Hauptmenge enthält, eluiert wird. Umkristallisation aus 1 ml Aceton ergibt 0.09 g farblose Prismen vom Schmp. 186°C und $[\alpha]_D^{25} = +23.0^\circ$ ($CHCl_3$; $c = 0.29$).

$C_{40}H_{35}NO_{11}$ (705.7) Ber. C 68.08 H 5.00 N 1.98 Gef. C 68.04 H 5.14 N 1.86

Das Produkt ist nach dem 1H -NMR-Spektrum immer noch ein Gemisch der Stereoisomeren.

N-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)phthalimid (**12a**): 5.44 g (29 mmol) Phthalimidkalium (**11**) werden mit 12.0 g (29 mmol) Acetobromglucose (**10**)⁶³ in 200 ml absol. Dimethylformamid 16 h bei 80°C gerührt. Es wird i. Vak. bei 80°C eingedampft, in 100 ml Methanol aufgenommen, abgesaugt und wiederum i. Vak. eingedampft. Die braune, ölige Masse wird in 100 ml heißem Methanol gelöst. Bei 23°C kristallisieren 2.9 g Ausgangssubstanz, die abgesaugt werden. Aus der Mutterlauge kristallisieren bei 5°C 3.1 g Nucleosid, die aus 60 ml Methanol umkristallisiert werden (1.55 g). Aus den Mutterlauen werden nochmals 1.4 g an reinem Nucleosid

⁶³) R. U. Lemieux, Methods in Carbohydrate Chemistry, Bd. 2, S. 221, Herausgeber R. L. Whistler und M. L. Wolfrom, Academic Press, New York 1963.

isoliert. Gesamtausb. 2.95 g (21%) farblose Nadeln vom Schmp. 138°C und $[\alpha]_D^{25} = -45.2^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.27$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_{11}$ (477.4) Ber. C 55.35 H 4.86 N 2.93
Gef. C 55.46 H 4.98 N 3.16 Molmasse 477 (MS)

N-(β -*D*-Glucopyranosyl)phthalimid (**12c**): 1.5 g **12a** werden in 40 ml absol. Methanol bei 0°C mit 6 ml einer frisch bereiteten Natriummethylatlösung (s. o.) 3 min gerührt. Nach Neutralisation mit Dowex H-50 wird i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (1.08 g) wird an einer Kieselgel-Säule (20 × 3.5 cm²) mit Aceton/Chloroform (7:3) als Laufmittel chromatographiert. Das Eluat mit dem R_F -Wert 0.25 ergibt nach Eindampfen 0.58 g (60%) farbloses, amorphes Pulver vom Schmp. 206°C und $[\alpha]_D^{25} = -8.1^\circ$ (Pyridin; $c = 0.27$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_7$ (309.3) Ber. C 54.37 H 4.89 N 4.53
Gef. C 54.20 H 4.88 N 4.31 Molmasse 309 (MS)

N-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl)-1,8-naphthalimid (**14a**): 3.52 g (15 mmol) 1,8-Naphthalimid-kalium (**13**)⁶⁴ werden mit 6.15 g (15 mmol) Acetobromglucose (**10**)⁶³ in 150 ml absol. Dimethylformamid 10 h bei 75°C gerührt. Es wird i. Vak. eingedampft, in 100 ml heißem Ethanol aufgenommen und filtriert. Aus dem Filtrat kristallisieren 3.0 g, die in 50 ml Chloroform gelöst werden. Nach Klärung mit Aktivkohle wird i. Vak. eingedampft. Aus 100 ml Ethanol kristallisieren bei 5°C 2.0 g (25%) farblose Nadeln vom Schmp. 212°C und $[\alpha]_D^{25} = -67.4^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 0.38$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_{11}$ (527.5) Ber. C 59.20 H 4.77 N 2.65
Gef. C 59.03 H 4.89 N 2.51 Molmasse 528 (MS)

N-(β -*D*-Glucopyranosyl)-1,8-naphthalimid (**14c**): 0.60 g **14a** werden in 10 ml absol. Methanol mit 2.5 ml einer frisch bereiteten Natriummethylatlösung (s. o.) 10 h bei 23°C gerührt. Der Niederschlag wird durch Zugabe von Wasser in Lösung gebracht. Es wird mit Dowex H-50 neutralisiert, i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 50 ml heißem Ethanol aufgenommen. Nach Filtration kristallisieren bei 23°C 0.20 g (49%) farblose Nadeln. Weitere 50 mg (12%) werden aus der Mutterlauge erhalten. Zers. ab 291°C, $[\alpha]_D^{25} = -30.0^\circ$ (Pyridin; $c = 0.30$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ (359.4) Ber. C 60.17 H 4.77 N 3.90
Gef. C 60.41 H 4.72 N 3.98 Molmasse 359 (MS)

9-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl)carbazol (**15**)⁵³: 6.0 g (35 mmol) 1,2,3,4,4a,9a-Hexahydrocarbazol⁵² und 4.8 g (27 mmol) *D*-Glucose werden in 200 ml absol. Ethanol 72 h unter Rühren und Rückfluß gekocht. Es wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 60 ml absol. Pyridin gelöst. Man gibt unter Kühlung 30 ml Acetanhydrid hinzu und bewahrt 24 h bei 5°C. Nach Zugabe von 60 ml Ethanol wird kurz aufgeköcht und dann i. Vak. eingedampft. Man erhält 4.3 g rohes 9-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl)-1,2,3,4,4a,9a-hexahydrocarbazol, welches in 70 ml Chloroform gelöst und mit 100 ml Wasser bei 5°C $\frac{1}{2}$ h gerührt wird. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 0.5 M HCl gewaschen, mit NaHCO_3 -Lösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Nach Kristallisation aus 20 ml Methanol erhält man 2.5 g (19%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 119–123°C (Lit.⁵³) 137–139°C), welche nach Lit.⁵³) zum Carbazol **15** (51% Ausb., Schmp. 216–218°C, Lit.⁵³) 215–217°C) dehydriert werden.

⁶⁴) G. F. Jaubert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **28**, 360 (1895).