

Monosaccharide mit stickstoffhaltigem Ring, XXXVI¹⁾

4,6-Diamino-1,6-anhydro-4,6-didesoxy- α -D-galactofuranose, ein Zucker mit zwei stickstoffhaltigen Ringen

Hans Paulsen*, Gert Landsky und Hubert Koebornick

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 6. Februar 1978

4,6-Diamino-4,6-dideoxy-D-galactose liegt als Dihydrochlorid in der Pyranoseform **7** vor. Als freie Base bildet sie spontan die 1,6-Anhydro- α -D-galactofuranose-Form **6** mit zwei stickstoffhaltigen Ringen. Vom *N,N*-Diacetyl-Derivat von **6** werden die vier Rotationsisomeren **9** bis **12** beobachtet.

Monosaccharides Containing Nitrogen in the Ring, XXXVI¹⁾

4,6-Diamino-1,6-anhydro-4,6-dideoxy- α -D-galactofuranose, a Sugar Containing Nitrogens in Two Rings

4,6-Diamino-4,6-dideoxy-D-galactose exists as dihydrochloride in the pyranose form **7**. It forms spontaneously as free base the 1,6-anhydro- α -D-galactofuranose form **6** with two nitrogen-containing rings. In the *N,N*-diacetyl derivative of **6** the four rotamers **9** until **12** are observed.

Die Hexopyranosen liegen bei Säurekatalyse im Gleichgewicht mit den entsprechenden 1,6-Anhydro-D-hexopyranosen vor. Die Produktverteilung beider Komponenten wird maßgebend durch die intramolekularen sterischen Wechselwirkungen in den jeweils vorliegenden Konformationen bestimmt²⁾. Hierbei ist zu beachten, daß D-Hexopyranosen in der Regel die ⁴C₁-Konformation bevorzugen, während in der 1,6-Anhydro-Verbindung die inverse ¹C₄-Form fixiert ist. Daher ist in der D-*gluco*-Serie der Anteil an 1,6-Anhydro-Verbindung mit 0.2% am kleinsten, denn in der 1,6-Anhydro-Form sind hier drei Hydroxyl-Gruppen axial angeordnet. Den höchsten Anteil mit 86% 1,6-Anhydro-Verbindung weisen Verbindungen der D-*ido*-Serie auf, da in der 1,6-Anhydro-Form bei dieser Konfiguration die drei Hydroxyl-Gruppen äquatorial stehen²⁾. Wir fanden, daß das Gleichgewicht erheblich zu Gunsten der 1,6-Anhydro-Form verschoben wird, wenn der Ringsauerstoff des Pyranoseringes und/oder des 1,6-Anhydro-Ringes durch Stickstoff ersetzt wird, so daß am anomeren Zentrum eine Amino-Struktur vorhanden ist³⁾. So liegen die 5-Amino-5-desoxy-L-idopyranose, 6-Amino-6-desoxy-L-idopyranose und 5,6-Diamino-5,6-dideoxy-L-idopyranose zu 100% in der 1,6-Anhydro-Form vor⁴⁾. Bei der 5,6-Diamino-5,6-dideoxy-D-gluco-pyranose ist der Gleichgewichtsanteil an 1,6-Anhydro-Form von 0.2% auf 20 bis 30% angestiegen⁴⁾. Wir haben jetzt untersucht, ob ein ähnlicher Effekt auch in der 1,6-Anhydro-D-hexofuranose-Reihe zu beobachten ist.

¹⁾ XXXV. Mitteil.: H. Paulsen und C. Günther, Chem. Ber. **110**, 2150 (1977).

²⁾ S. J. Angyal und K. Dawes, Aust. J. Chem. **21**, 2747 (1968).

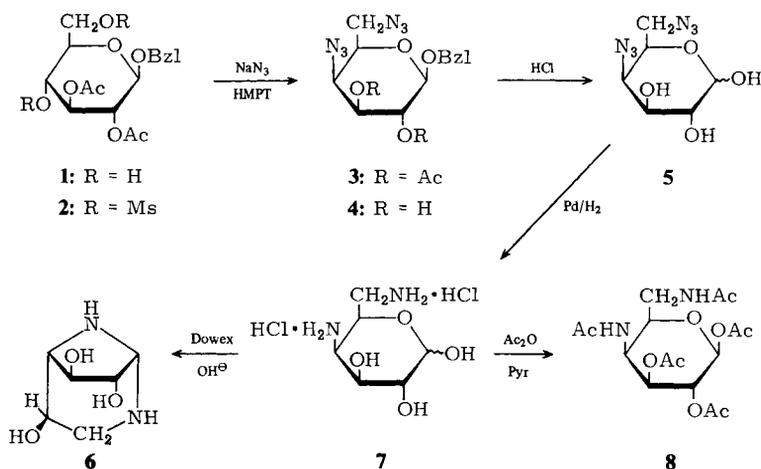
³⁾ H. Paulsen und K. Todt, Adv. Carbohydr. Chem. **23**, 115 (1968).

⁴⁾ H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **99**, 3450 (1966).

Der Anteil an D-Hexofuranose im Gleichgewicht mit der D-Hexopyranose ist bei der Mehrzahl der Hexosen außerordentlich gering und liegt unter 1%⁵⁾. Nur bei der D-Talose, D-Altrose und D-Idose werden Anteile von etwa 30% gefunden⁵⁾. Der Anteil bei der D-Allose beträgt 12%⁵⁾. Bei Säurekatalyse stellt sich wiederum ein Gleichgewicht zwischen D-Hexofuranose und 1,6-Anhydro-D-hexofuranose ein, so daß nach Säurebehandlung alle vier möglichen Ringformen im Gleichgewicht vorhanden sind. Merkbliche Anteile an 1,6-Anhydrohexofuranose zeigen nach Gleichgewichtseinstellung erwartungsgemäß die Hexosen, bei denen auch der Furanose-Anteil hoch ist (D-Talose 1.5%²⁾, D-Altrose 1.6%⁶⁾, D-Allose 1.2%⁷⁾). Ein relativ hoher Anteil an 1,6-Anhydro-D-hexofuranose-Form von 0.95% wird trotz eines geringen Anteils an D-Hexofuranose-Form bei der D-Galactose gefunden⁸⁾. Offensichtlich ist bei diesem Isomeren die 1,6-Anhydrohexofuranose-Form gegenüber der monocyclischen Form relativ begünstigt. Wir wählten daher die D-galacto-Konfiguration für die Darstellung eines entsprechenden Zuckers mit stickstoffhaltigen Ringen.

Ein geeignetes Ausgangsprodukt ist das partiell substituierte Benzyl-β-D-glucopyranosid **1**⁹⁾, das durch partielle Hydrolyse von Benzyl-2,3-di-O-acetyl-4,6-O-benzyliden-β-D-glucopyranosid¹⁰⁾ mit 60proz. Essigsäure gut zugänglich ist. Das Glycosid **1** kann in das Dimesylat **2** übergeführt werden. Durch Umsetzung von **2** mit Natriumazid in Hexamethylphosphorsäuretriamid¹¹⁾ erhält man die 4,6-Diazido-galacto-Verbindung **3**. Das NMR-Spektrum von **3** steht mit der galacto-Konfiguration in bester Übereinstimmung ($J_{3,4} = 3.8$ und $J_{4,5} = 1.5$ Hz). Durch Zemplén-Verseifung erhält man aus **3** das Derivat **4**.

Die Hydrierung der Azido-Gruppen unter gleichzeitiger Abspaltung der 1-O-Benzylgruppe machte Schwierigkeiten, da bei größeren Ansätzen der Benzylrest auf diese Weise nicht zu entfernen war. Daher wurde **4** mit 3 N HCl zum freien Diazidozucker **5** hydrolysiert. Dieser liegt als α,β-Form im Verhältnis von etwa 3:2 vor.



⁵⁾ J. Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate, S. 55, Thieme Verlag, Stuttgart 1976.

⁶⁾ K. Heyns, W.-D. Soldat und P. Köll, Chem. Ber. **104**, 2063 (1971).

⁷⁾ K. Heyns und P. Köll, Chem. Ber. **105**, 2228 (1972).

⁸⁾ N. K. Richtmyer, Arch. Biochem. Biophys. **78**, 376 (1958).

⁹⁾ A. L. Raymond, R. S. Tipson und P. A. Levene, J. Biol. Chem. **130**, 47 (1939).

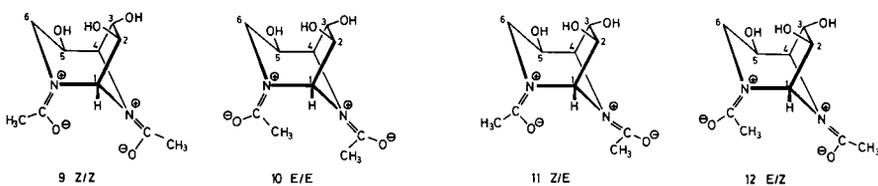
¹⁰⁾ A. L. Fink und G. W. Hay, Can. J. Chem. **47**, 843 (1969).

¹¹⁾ Y. Ali und A. C. Richardson, J. Chem. Soc. C **1968**, 1764.

Hydriert man **5** in stark saurer Lösung (6 N HCl), so erhält man das Dihydrochlorid der 4,6-Diamino-4,6-dideoxy-D-galactopyranose (**7**) als hygroskopisches amorphes Pulver. Die protonierten Amino-Gruppen sind offensichtlich nicht nucleophil genug, um stickstoffhaltige Acetal-Ringe zu bilden, so daß unter stark sauren Bedingungen die Pyranoseform bevorzugt wird. Daß diese in **7** tatsächlich vorliegt, ergibt sich aus der Acetylierung zum kristallisierten Pentaacetat **8**, das nahezu ausschließlich in der β -Form anfällt. Das NMR-Spektrum spricht eindeutig für eine Pyranose ($J_{1,2} = 8.2$, $J_{2,3} = 10.6$ und $J_{3,4} = 4.4$ Hz). Die *N*-Acetyl-Signale sind normal und nicht verdoppelt.

Überführt man das Dihydrochlorid **7** mit basischem Ionenaustauscher in die freie Base, so tritt spontan Umwandlung in die 4,6-Diamino-1,6-anhydro-4,6-dideoxy- α -D-galactofuranose (**6**) ein, die kristallisiert isolierbar ist. Im NMR-Spektrum von **6** ergibt sich für $J_{1,2} = 1.8$ Hz eine kleine Kopplung. Besonders die Kopplungen der Protonen an C-6 von $J_{5,6e} = 6.4$, $J_{5,6a} = 10.8$ und die Fernkopplung $J_{4,6e} = 1.6$ Hz (W-Kopplung) zeigen die 1,6-Anhydro-Form an.

Einen besseren Beweis für die bicyclische Form liefert das Acetylierungsprodukt von **6**. Durch Peracetylierung von **6** erhält man ein Octaacetat, das nicht mit **8** identisch ist, das aber ein recht kompliziertes NMR-Spektrum liefert. Es wurde daher zum *N,N*-Diacetyl-Derivat hydrolysiert. Die so erhaltene Verbindung enthält zwei Amid-Gruppierungen in den beiden stickstoffhaltigen Ringen, und es sind infolge behinderter Rotation der beiden Amid-Gruppen insgesamt vier verschiedene Rotationsisomere **9** bis **12** zu erwarten¹²⁾.



Im NMR-Spektrum des *N,N*-Diacetyl-Derivats sind in der Tat die vier Rotationsisomeren **9** bis **12** zu erkennen. Man findet drei Dublett-Signale für das Proton 1-H, die aufgrund der bekannten Anisotropie der Amid-Gruppe¹³⁾ zugeordnet werden können. Das bei tiefstem Feld bei $\delta = 6.53$ erscheinende Dublett ($J_{1,2} = 2.2$ Hz) ist den *Z/Z*-Isomeren **9** zuzuordnen, das offensichtlich in größter Menge vorliegt und dessen Anteil etwa doppelt so groß ist wie der von **10**, **11** und **12**. Das mittlere Dublett $\delta = 6.18$ kommt dem 1-H-Signal des *Z/E*-Isomeren **11** und *E/Z*-Isomeren **12** zu. Aufgrund der Summe der Anisotropiewirkungen beider Amid-Gruppen ist bei **11** und **12** eine ähnliche chemische Verschiebung des 1-H zu erwarten, so daß das 1-H-Signal beider Verbindungen zusammenfällt. Die Intensität des 1-H-Signals **11** + **12** entspricht etwa der von **9**. Das dritte 1-H-Signal mit etwa der halben Intensität kommt dem *E/E*-Isomeren **10** zu. Hier sollte das 1-H wie gefunden bei höchstem Feld ($\delta = 6.03$) ein Signal liefern.

Ganz entsprechend werden für die Methyl-Signale der *N*-Acetyl-Gruppen acht Signale beobachtet, wie beim Vorliegen der vier Rotameren zu erwarten. Die Zuordnung der *N*-Acetyl-Signale bereitet jedoch Schwierigkeiten. Beim Erhitzen der Lösungen auf

¹²⁾ H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3397 (1967).

¹³⁾ H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3385 (1967).

80 bis 90°C beobachtet man eine Koaleszenz der 1-H-Signale und der Acetyl-CH₃-Signale. Da es sich um vier komplexe Systeme mit unterschiedlichen Mengenverhältnissen und sich überlappenden Signalen handelt, ist eine genaue Ermittlung der Energiedaten der beiden auftretenden Rotationsschwellen der Amid-Gruppen aus der Koaleszenztemperatur hier nicht möglich. Das Auftreten der Koaleszenz beweist jedoch unzweifelhaft die bicyclische Struktur der 1,6-Anhydro- α -D-galactofuranose **6**.

Wir danken Frau H. Nürnberger für die Mitarbeit an diesen Untersuchungen. Dem *Fonds der Chemischen Industrie* sei für die Unterstützung gedankt.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Alu-DC-Folie F 254 Merck verfolgt. Laufmittel: Toluol/Ethanol/Wasser (75:25:3), Methanol/Essigsäure/Wasser (1:1:2), Dichlormethan/Methanol (100:3) und Ether. Anfärbung: 4 g Diphenylamin, 4 g Anilin in 100 ml Ethanol und 30 ml 85proz. Phosphorsäure und 50 ml 0.2proz. Naphthoresorcinlösung in Ethanol und 2 N H₂SO₄. NMR: Varian HA 100 und Bruker WH 270, innerer Standard TMS. Optische Drehung: Perkin-Elmer Polarimeter 141.

Benzyl-2,3-di-O-acetyl-4,6-di-O-mesylyl- β -D-glucopyranosid (2): 130.4 g Benzyl-2,3-di-O-acetyl- β -D-glucopyranosid⁹⁾ (**1**) werden in 700 ml absol. Pyridin gelöst. Es wird auf -30°C gekühlt und langsam 163 g Mesylchlorid zugegeben. Die Lösung bleibt bei Raumtemp. 20 h stehen. Bei Eiskühlung wird unter Rühren mit 80 ml Wasser 30 min hydrolysiert und unter starkem Rühren auf 2 l Eiswasser gegossen. Der ausfallende Niederschlag wird durch mehrmaliges Schütteln mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte werden mit verd. Schwefelsäure, gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand einige Male mit Toluol abgezogen. Umkristallisation aus Chloroform/Petrolether (60–70°C) liefert farblose Nadeln. Ausb. 131.8 g (70%). Schmp. 157–162°C. $[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$ (*c* = 2 in Pyridin).

C₁₉H₂₆O₁₂S (510.5) Ber. C 44.70 H 5.13 S 12.56 Gef. C 44.65 H 5.22 S 12.56

Benzyl-2,3-di-O-acetyl-4,6-diazido-4,6-didesoxy- β -D-galactopyranosid (3): 29.5 g **2** und 40 g Natriumazid werden in 200 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid suspendiert und 25 h bei 75°C (Ölbadtemp.) gerührt. Nach dem Abkühlen werden 200 ml Benzol hinzugegeben und der Ansatz gut durchgeschüttelt. Die Benzolphase wird viermal mit Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Benzol wird abgezogen und der sirupöse Rückstand in Chloroform aufgenommen. Auf Zugabe von Petrolether (60–70°C) kristallisieren Nadeln aus. Ausb. 11.9 g (51%). Schmp. 100–102°C. $[\alpha]_D^{20} = -93^\circ$ (*c* = 2 in CHCl₃).

¹H-NMR (100 MHz, C₆D₆): 1-H δ = 4.16 d, 2-H 5.53 dd, 3-H 4.88 dd, 4-H 3.24 dd, 5-H 2.80 m, 6-H 3.16 dd, 6'-H 2.51 dd; *J*_{1,2} = 7.9, *J*_{2,3} = 10.0, *J*_{3,4} = 3.8, *J*_{4,5} = 1.5, *J*_{5,6} = 7.8, *J*_{5,6} = 4.0, *J*_{6,6'} = 12.5 Hz.

C₁₇H₂₀N₆O₆ (404.4) Ber. C 50.49 H 4.99 N 20.78 Gef. C 50.24 H 4.99 N 20.72

Benzyl-4,6-diazido-4,6-didesoxy- β -D-galactopyranosid (4): Zu 524 mg **3** in 30 ml absol. Methanol wird eine katalytische Menge Natrium hinzugefügt. Der Ansatz wird 20 h gerührt, mit festem Kohlendioxid neutralisiert und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit Chloroform aufgenommen. Es wird mit gesätt. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird danach fünfmal mit kleinen Mengen Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Natriumsulfat getrocknet, die Chloroformlösung eingeengt. Aus Petrolether (60–70°C) erhält man farblose Nadeln. Ausb. 357 mg (86%). Schmp. 86–87°C. $[\alpha]_D^{20} = -97.5^\circ$ (*c* = 1.15 in CHCl₃).

C₁₃H₁₆N₆O₄ (320.3) Ber. C 48.75 H 5.03 N 26.24 Gef. C 48.76 H 5.08 N 26.24

4,6-Diazido-4,6-didesoxy-D-galactopyranose (5): 1.07 g 4 werden in 160 ml 3 N HCl suspendiert und 9 h auf 90–95°C erhitzt. Die Hydrolyse wird chromatographisch verfolgt, damit nach vollständiger Umsetzung die Salzsäure sofort abgezogen werden kann. Der trockene, schwach gelbe Rückstand wird einige Male mit Toluol abgedampft, bis der Geruch von Salzsäure verschwunden ist. Die Substanz wird mit Wasser aufgenommen und die Lösung mit Aktivkohle geklärt. Es wird zur Trockene eingengt, wobei ein Anomerengemisch als amorphes Pulver anfällt. Ausb. 712 mg (92%). Umkristallisation aus Ethanol liefert farblose Nadeln, die bei 175–181°C unter Zers. schmelzen.

$C_6H_{10}N_6O_4$ (230.2) Ber. C 31.31 H 4.38 N 36.51 Gef. C 31.15 H 4.39 N 36.32

4,6-Diamino-4,6-didesoxy-D-galactopyranose-dihydrochlorid (7): Zu 600 mg 5 in 30 ml 6 N HCl werden 150 mg Palladium-Mohr gegeben. Der Ansatz wird bei Raumtemp. hydriert. Nach dem Chromatogramm ist die Reaktion nach 2.5 h beendet. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung i. Vak. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mit Toluol abgezogen, bis der Geruch von Salzsäure verschwunden ist. Man erhält ein gelbliches, stark hygroskopisches, relativ instabiles amorphes Pulver. Ausb. 566 mg (87%). Zers. bei 60–100°C.

$C_6H_{16}Cl_2N_2O_4 \cdot H_2O$ (269.1) Ber. C 26.78 H 6.74 Cl 26.35 N 10.41
Gef. C 26.06 H 6.25 Cl 26.89 N 9.95

4,6-Diacetamido-1,2,3-tri-O-acetyl-4,6-didesoxy-β-D-galactopyranose (8): 530 mg 7 werden in einer Mischung von 10 ml wasserfreiem Pyridin und 5 ml Acetanhydrid 20 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird mit Eiswasser hydrolysiert und fünfmal mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird abgezogen und der Rückstand mit Toluol abgedampft. Man erhält eine gelbliche, amorphe Substanz, die säulenchromatographisch gereinigt wird (Laufmittel: Toluol/Ethanol 3:1). Ein Teil wird aus Wasser/Ethanol umkristallisiert. Ausb. 301 mg (37%). Schmp. 280–288°C. $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$ ($c = 0.186$ in Methanol), $+16.8^\circ$ ($c = 0.23$ in Wasser).

¹H-NMR (100 MHz, [D₅] Pyridin): 1-H δ = 6.18 d, 2-H 5.84 dd, 3-H 5.66 dd, 5 CH₃-CO 1.89–2.18 s; $J_{1,2} = 8.2$, $J_{2,3} = 10.6$, $J_{3,4} = 4.4$ Hz.

$C_{16}H_{24}N_2O_9$ (388.4) Ber. C 49.48 H 6.23 N 7.21 Gef. C 49.37 H 6.16 N 7.22

4,6-Diamino-1,6-anhydro-4,6-didesoxy-α-D-galactofuranose (6): 560 mg 7 in 50 ml Wasser werden mit Dowex 1 X 8 (OH[⊖]) gerührt, bis der Chloridionennachweis negativ ausfällt (20 min). Der Ionenaustauscher wird filtriert und die Lösung mit Aktivkohle behandelt. Einengen an der Ölpumpe (bei 30°C) liefert eine chromatographisch einheitliche, farblose Substanz, die aus Wasser/Ethanol umkristallisiert wird. Ausb. 84 mg (24%) farblose Kristalle, die sich ohne Schmelzen oberhalb von 150°C zersetzen. $[\alpha]_D^{20} = +29.5^\circ$ ($c = 0.56$ in Wasser).

¹H-NMR (270 MHz, D₂O): 1-H δ = 4.11 d, 2-H, 3-H 4.16 s, 4-H 3.18 dd, 5-H 3.80 m, 6-H_c 3.08 ddd, 6-H_a 2.53 dd; $J_{1,2} = 1.8$, $J_{3,4} \approx 0.9$, $J_{4,5} = 3.8$, $J_{4,6e} = 1.6$, $J_{5,6e} = 6.4$, $J_{5,6a} = 10.8$, $J_{6e,6a} = 12.8$ Hz.

$C_6H_{12}N_2O_3$ (160.2) Ber. C 44.99 H 7.55 N 17.49 Gef. C 44.79 H 7.54 N 16.95

4,6-Diacetamido-2,3,5-tri-O-acetyl-1,6-anhydro-4,6-didesoxy-α-D-galactofuranose: 124 mg 6 werden 20 h in absol. Pyridin unter Rühren mit Acetanhydrid bei Raumtemp. acetyliert. Es wird eingengt und mehrmals mit Toluol abgezogen. Man erhält 275 mg eines rötlichen Sirups, der über eine Säule (Kieselgel 60) gereinigt wird (Laufmittel: Toluol/Ethanol, 6:1). Ausb. 206 mg (72%) eines farblosen Sirups. $[\alpha]_D^{20} = +34.4^\circ$ ($c = 0.89$ in CHCl₃).

$C_{16}H_{22}N_2O_8$ (370.4) Ber. C 51.89 H 5.99 N 7.56 Gef. C 52.01 H 6.04 N 6.94

4,6-Diacetamido-1,6-anhydro-4,6-didesoxy-α-D-galactofuranose (9–12): 98 mg 4,6-Diacetamido-2,3,5-tri-O-acetyl-1,6-anhydro-4,6-didesoxy-α-D-galactofuranose werden in 2.5 ml absol. Methanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden 8 Tropfen N Natriummethylatlösung hinzugegeben.

Der Ansatz wird 30 min bei 0°C gehalten. Es wird mit Amberlite IR-120 (H[®]) neutralisiert, filtriert und eingedampft. Man erhält 54 mg (84%) eines farblosen Sirups. $[\alpha]_D^{20} = +31.6^\circ$ ($c = 1.08$ in Methanol).

¹H-NMR (270 MHz, D₂O): 1-H (Z/Z-Form) $\delta = 6.53$ d, 1-H (Z/E- und E/Z-Form) 6.18 d, 1-H (E/E-Form) 6.03 d, CH₃-CO 2.27 s, 2.26 s, 2.24 s, 2.20 s, 2.18 s, 2.17 s, 2.16 s, 2.13 s; bei 80°C zeigen alle 1-H- und CH₃-CO-Signale starke Linienverbreiterungen und Verschmelzungen.

C₁₀H₁₆N₂O₅ (244.3) Ber. C 49.17 H 6.60 N 11.47 Gef. C 48.79 H 7.07 N 10.99

[43/78]