

Monosaccharide mit stickstoffhaltigem Ring, XXXVII¹⁾

Synthese von 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-galactit

Hans Paulsen*, Yutaka Hayauchi und Volker Sinnwell

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

Eingegangen am 22. November 1979

Das Oximgemisch **3** + **5** der 1,6-Anhydro-furanos-5-ulose **2** läßt sich bevorzugt zum 5-Amino-Zucker **9a** der *galacto*-Konfiguration hydrieren. Hydrolyse der Benzyloxycarbonyl-Verbindung **9b** liefert den Zucker **7** mit Stickstoff im Ring, aus dem 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-galactit (**13**) erhältlich ist.

Monosaccharides Containing Nitrogen in the Ring, XXXVII¹⁾

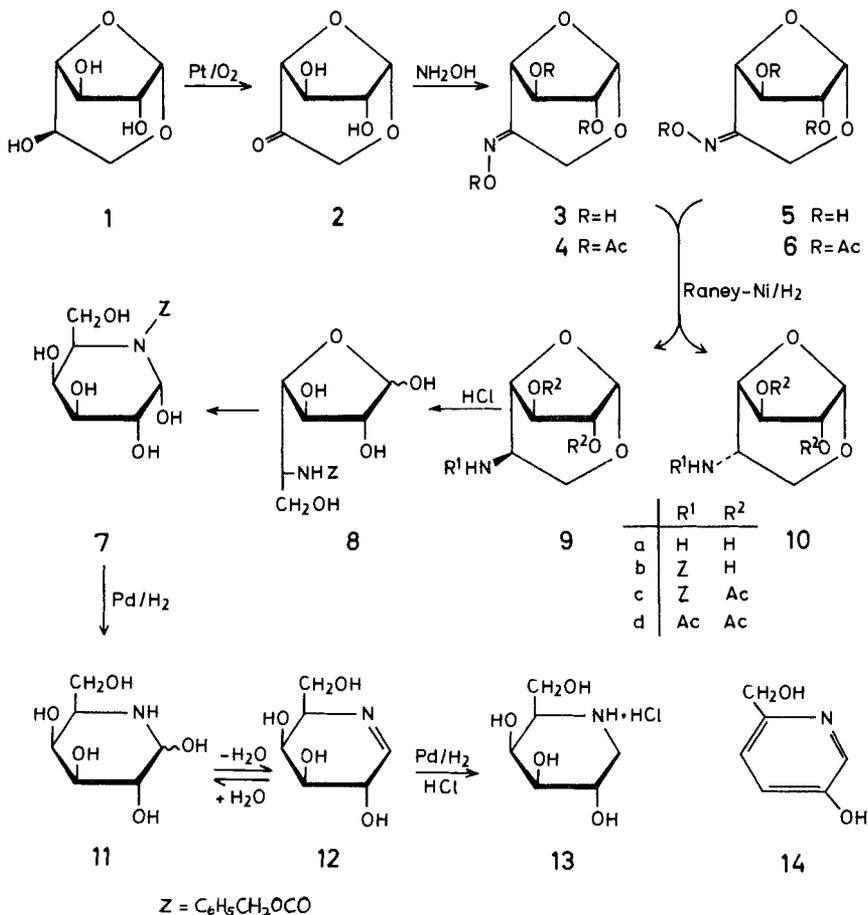
Synthesis of 1,5-Dideoxy-1,5-imino-D-galactitol

The oxime mixture **3** + **5** of the 1,6-anhydro-furanose-5-ulose **2** can be preferably hydrogenated to the 5-amino sugar **9a** with *galacto*-configuration. Hydrolysis of the benzyloxycarbonyl compound **9b** gives the sugar **7** containing nitrogen in the pyranose ring, which yields by hydrogenation 1,5-dideoxy-1,5-imino-D-galactitol (**13**).

α -Glucosidase-Hemmer besonders gegen α -Amylase und Saccharase haben in den letzten Jahren erhebliches Interesse gewonnen. Sie sind geeignet, im Intestinaltrakt die Spaltung der Oligosaccharide zu verzögern und können somit die Aufnahme von Glucose in das Blut vermindern. α -Glucosidase-Hemmer könnten somit bei Hyperglykämie und Hyperlipämie für eine prophylaktische oder therapeutische Steuerung des Blutzuckers eingesetzt werden.

Gute Glucosidase-Hemmer sind die von Legler²⁾ aufgefundenen Condurit-Derivate und Acarbose (Bay g 5421)³⁾, ein Oligosaccharid, das neben Valienamin drei Zuckereinheiten enthält⁴⁾. Ein besonders wirksamer α -Glucosidase-Inhibitor ist Desoxynojirimycin (1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit)^{5,6)}, das durch Hydrierung des labilen Nojirimycins erhältlich ist^{7,8)}. Desoxynojirimycin wurde von uns erstmals vor mehr als zehn Jahren synthetisiert, ohne daß seine hohe Aktivität erkannt wurde⁹⁾. Desoxynojirimycin ist kürzlich auch von japanischen Autoren aus Maulbeerpflanzen (*Morus alba*, *M. bombycis* Koidz und *M. Lhou* Koidz) isoliert worden, und es wird angegeben, daß Extrakte dieses Strauches seit langem in der chinesischen Volksmedizin Anwendung finden⁵⁾. Weiterhin kann 1-Desoxynojirimycin auch aus Kulturbrühen von Mikroorganismen isoliert werden⁶⁾.

Desoxynojirimycin besitzt die *D-gluco*-Konfiguration⁷⁾. Wir haben jetzt das entsprechende *D-galacto*-Isomere synthetisiert, um einerseits die Abhängigkeit der Hemmwirkung von der Konfiguration bei Glucosidasen und mögliche Wirkungen bei Galactosidase zu überprüfen.



Das Ausgangsprodukt für unsere Synthese ist 1,6-Anhydro- α -D-galactofuranose (**1**), die am günstigsten durch Pyrolyse von D-Galactose zugänglich ist¹⁰). Ein neues, von *Angyal*¹¹) angegebenes Verfahren liefert **1** in guter Ausbeute, wenn man die Ansätze in den dort angegebenen kleinen Mengen durchführt. Schwierigkeiten treten aber bei größeren Mengen auf, so daß man dann besser auf das Pyrolyse-Verfahren zurückgreift. Die katalytische Oxidation von **1** verläuft, wie bereits untersucht wurde¹²), selektiv unter Oxidation der 5-OH-Gruppe zur Ulose **2**, wobei zu 80% ein für die Weiterverarbeitung geeignetes Produkt erhalten wurde. Mit Hydroxylamin ergibt **2** ein Oxim, das im Gemisch von *E*-Form **3** und *Z*-Form **5** im Verhältnis 3:1 anfällt. Nach Acetylierung von **3** + **5** zu **4** + **6** kristallisiert das Hauptprodukt, das *E*-Isomere **4**, aus. Durch Hydrolyse von **4** kann auch die unsubstituierte *E*-Verbindung **3** in kristalliner Form gewonnen werden. Eine Zuordnung der *E/Z*-Isomeren ist durch Analyse der NMR-Spektren der reinen *E*-Form wie der des Gemisches möglich. In den *E*-Formen **3** und **4** werden infolge der Anisotropiewirkung der Oxim-Gruppe die Signale von 6-H_{endo}- und

6-H_{exo} zu tiefem Feld verschoben¹³). Entsprechend beobachtet man bei den *Z*-Isomeren **5** und **6** eine Tieffeldverschiebung des 4-H-Signals¹³).

Zur anschließenden Hydrierung konnte das *E/Z*-Gemisch **3** + **5** eingesetzt werden. Am günstigsten erwies sich die Hydrierung mit Raney-Ni in Methanol bei Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat. Als Produkte wurden die 5-Amino-*D-galacto*-Verbindung **9a** und die 5-Amino-*L-althro*-Verbindung **10a** in einem Verhältnis 3:1 bis 5:4 erhalten. Das Isomerenverhältnis schwankt leicht je nach der Menge des Katalysators und dem Anteil des durch Rückspaltung gebildeten Hydroxylamins und ist auch abhängig von der Größe der Ansätze. Bei großen Ansätzen ist eine Reoximierung und erneute Hydrierung erforderlich. Das Gemisch **9a** + **10a** wird zweckmäßigerweise in die *N*-Benzyloxycarbonyl-Verbindungen **9b** und **10b** übergeführt. Jetzt kristallisiert das Hauptprodukt, die *D-galacto*-Verbindung **9b**, aus und reines **10b** kann durch Chromatographie der Mutterlauge gewonnen werden. Durch Hydrierung von **9b** und **10b** sind jeweils die reinen Aminozucker **9a** und **10a** zurückzugewinnen. Sie liefern bei der Acetylierung die Triacetate **9d** und **10d**, die *N*-Benzyloxycarbonyl-Verbindungen die Diacetate **9c** und **10c**.

Eine Zuordnung zur *D-galacto*- oder *L-althro*-Konfiguration der beiden Verbindungsreihen ergibt sich leicht durch Vergleich der entsprechenden ¹H-NMR-Spektren, zumal auch die Daten der nicht aminierten Grundverbindungen bekannt sind¹²). Am wichtigsten zur Unterscheidung ist die Kopplung $J_{5,6endo}$, die in der Reihe **9a** – **d** eine große Diaxialkopplung mit Werten von 11.0 – 13.4 Hz, dagegen in der Reihe **10a** – **d** kleine Werte von 2.8 – 3.2 Hz aufweist.

Kritisch ist der Hydrolyseschritt von **9b** zu **8**, das unter spontaner Ringerweiterung zum Zucker **7** mit Stickstoff im Ring reagieren sollte¹⁴). Für die Spaltung der furanoiden 1,6-Anhydro-Bindung von **9b** waren überraschend starke Hydrolysebedingungen notwendig. Die bei den anderen 5-Amino-Zuckern von uns angewendete vorzügliche Methode der Hydrolyse mit schwefliger Säure bei Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure^{15–17}) führte hier nicht zum Erfolg. Es mußte mit 1N HCl bei 100 °C hydrolysiert werden. Hierbei war es unvermeidlich, daß bereits teilweise die *N*-Benzyloxycarbonyl-Gruppe in **7** oder **8** abgespalten wurde. Hierbei würde sich die *D-galacto*-Pyranose **11** bilden, die aber wie alle freien 5-Aminopyranosen, extrem säureempfindlich sein muß^{8,15,17}). Sie würde unter den stark sauren Bedingungen Zersetzungs- und Dehydratisierungsreaktionen, unter anderem unter Bildung des Pyridin-Derivates **14**, unterliegen^{8,18}) und damit für die weiteren Reaktionen verlorengehen. Aus dem Hydrolyseansatz von **9b** konnte aber chromatographisch in 11proz. Ausb. das gesuchte Produkt **7** rein isoliert werden. Es weist eine schwach negative Drehung auf, was darauf hindeutet, daß, wie bei allen anderen *N*-Benzyloxycarbonyl-5-aminopyranosen, die α -Form stark bevorzugt vorliegt^{14,19}).

Die 5-Aminopyranose **7** läßt sich leicht und in hoher Ausbeute mit Palladium in Wasser hydrieren^{15,17}), wobei man unmittelbar zu dem gewünschten 1,5-Didesoxy-1,5-imino-*D-galactit* (**13**) gelangt, der als kristallines Hydrochlorid isoliert werden kann. Die Hydrierung verläuft über die freie 5-Aminopyranose **11** und das hiermit im Gleichgewicht stehende Piperidein^{8,15}). Beide Zwischenstufen werden jedoch so schnell durchlaufen, daß sie nicht nachweisbar sind und auch nicht abgefangen werden können. Das 270-MHz-NMR-Spektrum von **13** läßt sich vollständig analysieren. Es zeigt einwand-

frei, daß die *D-galacto*-Konfiguration vorliegt, und daß der Stickstoff sich im Sechsring befindet. Die Verbindung weist eine $^4\text{C}_1$ -Konformation auf, in der nur die 4-OH-Gruppe axial angeordnet ist.

1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-glucit und 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-galactit (**13**) wurden auf ihre inhibitorische Wirksamkeit *in vitro* gegenüber α -Glucosidasen (Substrat: Saccharose) und β -Galactosidase (Substrat: Lactose) aus Schweinedünndarmmucosa geprüft.

β -Galactosidase wird von beiden Isomeren etwa gleich stark gehemmt, während die α -Glucosidasen von **13** nicht gehemmt werden. Somit ist die Inhibition der β -Galactosidase kaum, die der α -Glucosidasen jedoch in hohem Maße von der Konfiguration der Zucker abhängig.

Dr. L. Müller, Bayer AG Wuppertal, sind wir für die Durchführung der enzymatischen Tests zu großem Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Aluminiumfertigfolien mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) verfolgt. Anfärbung: 0.3proz. ethanolische Naphthoresorcin-Lösung/2N H₂SO₄ (1:1) und NaIO₄/KMnO₄. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (0.063 bis 0.200 mm) von Merck. – ^1H - und ^{13}C -NMR: Bruker WH 270, innerer Standard TMS. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer 241 und 243 in 1-dm-Küvetten.

1,6-Anhydro- β -L-arabino-hexofuranos-5-ulose (**2**)¹²: 25 g PtO₂ (Degussa) wurden in 300 ml Eisessig zum schwarzen Platinkatalysator vorhydriert, der nach Abpipettieren von Eisessig viermal mit 200 ml Wasser gewaschen und in 1 l Wasser suspendiert wurde. Unter starkem Rühren wurde ein Sauerstoffstrom eingeleitet. 20 g kristalline 1,6-Anhydro- α -D-galactofuranose (**1**)¹⁰ in 500 ml Wasser wurden schnell zur 45 °C warmen Suspension gegeben und im geschlossenen Gefäß unter normalem Sauerstoffdruck oxidiert. In 7.5–8 h wurden 2.0–2.2 l Sauerstoff aufgenommen. Es war kein Ausgangsprodukt mehr festzustellen. Es wurde filtriert, der Katalysator mehrmals mit Wasser gewaschen, und die vereinigten wäßrigen Filtrate wurden mit Dowex 2X-8 (CO₃⁻) neutralisiert. Nach Einengen ergab sich ein farbloser Sirup. Das Chromatogramm und das 270-MHz-NMR-Spektrum der aus **2** durch Acetylierung gewonnenen 2,3,5-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- β -L-arabino-hex-5-enofuranose¹² zeigten, daß 80% **2** und ein Nebenprodukt vorlag. Das Triacetat von **1** war im Acetylierungsgemisch nicht vorhanden. Ausb. 20.0 g (80%) Rohprodukt, das für die Weiterumsetzung geeignet war. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +48.0^\circ$ ($c = 1.13$ in Wasser) (Lit.¹²): Hydrat von **2**, Schmp. 57 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.7^\circ$, $c = 1.25$ in Wasser).

^1H -NMR (270 MHz, CD₃OD): 1-H $\delta = 5.16\text{d}$, 2-H 4.13–4.22 m, 3-H 4.15 d, 4-H 4.00 d, 6_{endo}-H, 6_{exo}-H 3.67–3.97; $J_{1,2} = 4.5$, $J_{3,4} = <0.5$ Hz.

(*E/Z*)-1,6-Anhydro- β -L-arabino-hexofuranos-5-ulose-oxim (**3** + **5**): 30.8 g Hydroxylaminhydrochlorid und 43.6 g Kaliumacetat wurden in 231 ml Ethanol und 39 ml Wasser 0.5 h gerührt. Die Hydroxylaminlösung wurde vom ausgefallenen Kaliumchlorid durch Filtrieren getrennt und direkt zu einer Lösung von 61.1 g **2** in 116 ml Ethanol und 15 ml Wasser gegeben. Es wurde 1 Tag geschüttelt, dann nochmals mit der halben obigen Menge an Hydroxylamin versehen und weitere 5 h geschüttelt. Es wurde i. Vak. eingengt und an der Ölpumpe mehrmals mit Wasser abgezogen, um überschüssiges Hydroxylamin und Essigsäure möglichst weitgehend zu entfernen, da diese die folgende Hydrierung stören würden. Der erhaltene Rohsirup von 80 g konnte direkt zur Hydrierung zu den Aminozuckern eingesetzt werden. Ausb. 90%, dünnschichtchromatographisch geschätzt.

Reines E-Isomeres 3

a) 0.76 g **4** wurden in 20 ml absol. Methanol mit 1.0 ml 0.2N methanolischer NaOCH₃-Lösung bei Raumtemp. hydrolysiert. Nach 0.5h wurden weitere 0.5 ml NaOCH₃-Lösung zugegeben. 0.5h später wurde mit Amberlite IR 120 (H[⊕]) neutralisiert, filtriert und eingengt. Das *E*-Isomere **3** kristallisierte aus dem Sirup. Ausb. 0.42 g (quantitativ), Schmp. 163.4°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +49.6^\circ$ ($c = 0.85$ in Wasser).

b) 100 mg 5-Ulose **2** wurden mit 140 mg Hydroxylamin-hydrochlorid in 0.6 ml Pyridin und 0.6 ml Ethanol 5h gerührt. Das Reaktionsprodukt wurde an der Ölpumpe eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Methanol/CHCl₃ 1:5). Ausb. 90 mg (82 %).

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD): 1-H δ = 5.36dd, 2-H 4.15dt, 3-H 3.95d, 4-H 4.39s (breit), 6_{endo}-H 4.84dd, 6_{exo}-H 4.51dt; $J_{1,2} = 4.8$, $J_{2,3} = 1.4$, $J_{3,4} < 0.5$, $J_{6,6'} = 16.4$, $J_{2,4} = 1.4$, $J_{1,6\text{exo}} = 0.6$, $J_{4,6\text{exo}} = 0.8$, $J_{4,6\text{endo}} = 0.9$ Hz.

C₆H₉NO₅ (175.2) Ber. C 41.15 H 5.18 N 8.06 Gef. C 40.85 H 5.13 N 8.03

NMR-Spektrum des *Z*-Isomeren **5** aus dem Gemisch **3** + **5**: ¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD): 1-H δ = 5.40d, 2-H 4.09dt, 3-H 3.99dd, 4-H 5.13s, 6_{endo}-H 4.24d, 6_{exo}-H 4.37d; $J_{1,2} = 4.6$, $J_{2,3} = 1.5$, $J_{3,4} < 0.5$, $J_{6,6'} = 14.6$, $J_{2,4} = 1.5$ Hz.

(*E/Z*)-2,3-Di-*O*-acetyl-1,6-anhydro-β-*L*-arabino-hexofuranos-5-ulose-acetoxim (**4** + **6**): 68.8 g an der Ölpumpe getrocknetes Oxim **3** + **5** wurden in einem Eisbad mit 189 ml vorgekühltem Acetanhydrid und 267 ml Pyridin versetzt. Es wurde 20h gerührt, dann in 1 l Eiswasser gegossen und die wäßrige Emulsion dreimal mit 600 ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten Extrakte über Na₂SO₄ wurde an der Wasserstrahl- und Ölpumpe eingengt und mehrmals mit Toluol abgezogen. Aus Chloroform und Toluol kristallisierten 41.0 g reines *E*-Isomeres **4**. Gesamtausb. an **4** + **6** 78.3 g (quantitativ).

E-Isomeres **4**: Schmp. 145.6°C, $[\alpha]_D^{20} = 135.9^\circ$ ($c = 1.02$ in Chloroform). ¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): 1-H δ = 5.65d, 2-H 5.03dt, 3-H 5.15d, 4-H 4.77s (breit), 6_{endo}-H 4.67dd, 6_{exo}-H 4.20d, CH₃CO 1.54, 1.61, 1.64; $J_{1,2} = 4.6$, $J_{2,3} = 1.5$, $J_{3,4} < 0.5$, $J_{6,6'} = 17.3$, $J_{2,4} = 1.5$, $J_{4,6\text{endo}} = 0.9$ Hz. ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H δ = 5.73d, 2-H 5.09dt, 3-H 5.25d, 4-H 4.91s, 6_{endo}-H 4.96dd, 6_{exo}-H 4.57d, CH₃CO 2.15, 2.18, 2.21; $J_{1,2} = 4.6$, $J_{2,3} = 1.6$, $J_{3,4} < 0.5$, $J_{6,6'} = 17.5$, $J_{2,4} = 1.4$, $J_{4,6\text{endo}} = 1.0$ Hz. ¹³C-NMR (67.88 MHz, C₆D₆): 1-C δ = 97.65, 2-C, 3-C, 4-C 80.13, 79.32, 78.48, 5-C 156.46, 6-C 59.43, CH₃CO 169.53, 169.24, 167.18, CH₃CO 20.23, 20.04, 18.88.

C₁₂H₁₅NO₈ (301.2) Ber. C 47.84 H 5.02 N 4.65 Gef. C 47.96 H 5.00 N 4.65

Z-Isomeres **6**: ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H δ = 5.78d, 2-H 5.03dt, 3-H 5.16d, 4-H 5.32s, 6-H 4.58d, 6'-H 4.48d, CH₃CO 2.24, 2.15; $J_{1,2} = 4.4$, $J_{2,3} = 1.6$, $J_{3,4} < 0.5$, $J_{6,6'} = 15.2$, $J_{2,4} = 1.6$ Hz.

5-Amino-1,6-anhydro-5-desoxy-α-*D*-galactofuranose (**9a**) und -β-*L*-altrofuranose (**10a**): 30 ml unter Wasser aufbewahrtes Raney-Nickel wurden gründlich mit Methanol, absol. Methanol und anschließend mit dem hier verwendeten NaHCO₃-haltigen Methanol ausgewaschen. Dieser Katalysator wurde durch Vorhydrieren aktiviert. Zu dieser Suspension wurden 30.9 g **3** + **5** in 1 l mit NaHCO₃ gesättigtem getrockneten Methanol gegeben und unter Schütteln hydriert. Nach 20h wurde filtriert und der Katalysator mit Methanol, Wasser und verd. Ammoniak ausgewaschen, bis das Filtrat frei von Aminozucker war. Es wurde i. Vak. zum Sirup eingengt, mit 0.062 Mol-äquiv. Hydroxylamin umgesetzt und gerührt. Nach Einengen wurde der Sirup unter gleichen Bedingungen nochmals hydriert und aufgearbeitet. Eine dritte Hydrierung nach der Umsetzung mit weiteren 0.037 Mol-äquiv. an Hydroxylamin brachte eine vollständige Umsetzung. Nach Einengen wurden 41.4 g Rohprodukt erhalten, das für die Umsetzung zu **9b** und **10b** genügend einheitlich

war. Die Isomerentrennung ist dann auf der Stufe **9b** + **10b** möglich. Auch die reinen Aminozucker **9a** und **10a** sind durch hydrierende Spaltung von **9b** und **10b** zugänglich.

Reines 9a: 0.50 g **9b** in 65 ml Eisessig wurden zu einer Pd/C-Suspension in 10 ml Eisessig gegeben und 1 Tag hydriert. Es wurde filtriert, an der Ölpumpe eingengt und mehrmals mit Toluol abgezogen. Kristallisation aus Methanol/Hexan. Ausb. 245 mg (90.1%), Schmp. 220.1°C (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43.9^\circ$ ($c = 0.84$ in Wasser).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD): 1-H $\delta = 5.11$ d, 2-H, 3-H 4.06–4.12, 4-H 3.95 d, 5-H 3.12 ddd, $6_{\text{endo-H}}$ 3.54 t, $6_{\text{exo-H}}$ 3.83 ddd; $J_{1,2} = 3.8$, $J_{4,5} = 3.5$, $J_{5,6_{\text{endo}}} = 11.3$, $J_{5,6_{\text{exo}}} = 6.3$, $J_{6,6'} = 11.3$, $J_{4,6_{\text{exo}}} = 1.6$ Hz.

Reines 10a: Aus 410 mg **10b** wurden analog nach Säulenchromatographie ($\text{CHCl}_3/\text{Methanol}/\text{konz. Ammoniak } 400:155:40$) 185 mg Kristalle erhalten (82.6%). Schmp. 162°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.6^\circ$ ($c = 1.14$ in Wasser).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD): 1-H $\delta = 5.13$ d, 2-H 4.12 ddd, 3-H 4.01 d, 4-H 3.91 s (breit), 5-H 2.68 s (breit), $6_{\text{endo-H}}$ 4.20 dd, $6_{\text{exo-H}}$ 3.54 ddd; $J_{1,2} = 4.5$, $J_{2,3} = 2.2$, $J_{3,4} < 0.5$, $J_{5,6_{\text{endo}}} = 3.0$, $J_{5,6_{\text{exo}}} = 0.6$, $J_{6,6'} = 12.4$, $J_{2,4} = 1.0$, $J_{4,6_{\text{exo}}} = 2.2$ Hz.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (161.2) Ber. C 44.72 H 6.88 N 8.69 **9a:** Gef. C 44.75 H 6.80 N 8.73

10a: Gef. C 44.57 H 6.71 N 8.61

1,6-Anhydro-5-(benzyloxycarbonylamino)-5-desoxy- α -D-galactofuranose (9b) und - β -L-altrofuranose (10b): Die Lösung von 64.0 g **9a** + **10a** und 33.4 g NaHCO_3 in 800 ml Wasser wurde im Eisbad auf 5°C vorgekühlt. Nach Zugabe von 132 ml 50proz. Chlorameisensäure-benzylester-Lösung in Toluol wurde die Emulsion bei Raumtemp. 20h gerührt. Dann wurde mit 260 ml Chloroform und sechsmal mit 400 ml Essigester extrahiert. Die vereinten Essigesterphasen ergaben nach Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen 18.0 g Rohprodukt. Der Chloroform-Extrakt wurde fünfmal mit 300 ml gesättigter wäßriger Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Die vereinten wäßrigen Phasen wurden eingengt und der Rückstand fünfmal mit 200 ml warmem Essigester extrahiert. Daraus gewann man nach Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen 13.8 g weiteres Rohprodukt. Gesamtrohausb. 31.8 g (70%). Der getrocknete Sirup wurde in Aceton gelöst. Beim Kühlen kristallisierten 7.9 g **9b** aus. Aus der Mutterlauge wurde durch Chromatographie an Kieselgel 60 mit Essigester weiteres **9b** (8.9 g) und reines **10b** (13.4 g) als Sirup gewonnen.

9b: Schmp. 174.7°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +59.1^\circ$ ($c = 0.95$ in Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD): 1-H $\delta = 5.14$ d, 2-H, 3-H, 4-H 4.05–4.13 m, 5-H 3.99 ddd, $6_{\text{endo-H}}$ 3.70 t, $6_{\text{exo-H}}$ 3.85 ddd, CH_2 5.77 s, Phenyl 7.35–7.51; $J_{1,2} = 4.5$, $J_{5,6_{\text{endo}}} = 11.6$, $J_{5,6_{\text{exo}}} = 6.2$, $J_{6,6'} = 10.8$, $J_{4,6_{\text{exo}}} = 1.5$ Hz.

10b: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.7^\circ$ ($c = 1.03$ in Methanol). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD): 1-H $\delta = 5.16$ d, 2-H 4.14 ddd, 3-H 4.08 d, 4-H 4.02 s, 5-H 3.54 s, $6_{\text{endo-H}}$ 4.20 dd, $6_{\text{exo-H}}$ 3.64 dd, CH_2 5.09 s, Phenyl 7.33–7.50 m; $J_{1,2} = 4.5$, $J_{2,3} = 2.1$, $J_{3,4} < 0.5$, $J_{4,5} < 0.5$, $J_{5,6_{\text{endo}}} = 3.2$, $J_{5,6_{\text{exo}}} < 0.5$, $J_{6,6'} = 12.7$, $J_{2,4} = 0.8$, $J_{4,6_{\text{exo}}} = 1.4$ Hz.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (295.3) Ber. C 56.94 H 5.80 N 4.74 **9b:** Gef. C 56.86 H 5.87 N 4.72

10b: Gef. C 56.61 H 5.95 N 4.45

2,3-Di-O-acetyl-1,6-anhydro-5-(benzyloxycarbonylamino)-5-desoxy- α -D-galactofuranose (9c): 100 mg **9b** wurden bei Raumtemp. 20h mit 1 ml Acetanhydrid und 1 ml Pyridin acetyliert. Dann wurde an der Ölpumpe eingengt und mehrmals mit Toluol abgezogen. Kristallisation aus Toluol/n-Pentan. Ausb. 95 mg (74%), Schmp. 150.5°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +74.0^\circ$ ($c = 0.50$ in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 5.54$ d, 2-H 5.12 dd, 3-H 4.93 d, 4-H 4.08 d, 5-H 4.14–4.26 m, $6_{\text{endo-H}}$ 3.25 t, $6_{\text{exo-H}}$ 4.01–4.12 m, $\text{NH} \approx 4.97$ d, CH_2 5.03, 5.06, Phenyl 7.01–7.33, CH_3CO 1.48, 1.60; $J_{1,2} = 4.2$, $J_{2,3} = 2.8$, $J_{3,4} < 0.5$, $J_{4,5} = 4.0$, $J_{5,6_{\text{endo}}} = 11.1$,

$J_{6,6'} = 11.1$, $J_{5,\text{NH}} = \approx 10$ Hz. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.51$ d, 2-H 5.14 dd, 3-H 5.03 d, 4-H, 5-H, 6_{exo}-H 4.07–4.34, 6_{endo}-H 3.57 t, NH 5.32, CH_2 5.07–5.10, Phenyl 7.35, CH_3CO 2.13, 2.13; $J_{1,2} = 4.5$, $J_{2,3} = 2.9$, $J_{3,4} = < 0.5$, $J_{5,6_{\text{endo}}} = 11.0$, $J_{6,6'} = 11.0$, $J_{5,\text{NH}} = \approx 6.0$ Hz.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_8$ (379.4) Ber. C 56.99 H 5.58 N 3.69 Gef. C 56.68 H 5.60 N 3.68

2,3-Di-O-acetyl-1,6-anhydro-5-(benzyloxycarbonylamino)-5-desoxy- β -L-altrofuranose (**10c**): 50 mg **10b** wurden wie oben acetyliert und aufgearbeitet. Die Säulenchromatographie (Toluol/Essigester 2:1) ergab 60 mg (94%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +86.0^\circ$ ($c = 1.03$ in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 5.52$ d, 2-H 5.13 dd, 3-H 5.06 d, 4-H 4.40 s, 5-H, 6_{endo}-H 3.68–3.73, 6_{exo}-H 3.54 d, CH_2 5.09 s, NH 5.96 d, Phenyl 7.01–7.33, CH_3CO 1.56, 1.58; $J_{1,2} = 4.4$, $J_{2,3} = 2.0$, $J_{3,4} = < 0.5$, $J_{4,5} = < 0.5$, $J_{5,\text{NH}} = 8.2$, $J_{6,6'} = 13.0$, $J_{4,6_{\text{exo}}} = 1.3$ Hz. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.50$ d, 2-H 5.10–5.14, 3-H 5.20 d, 4-H 4.19 s, 5-H, 6_{exo}-H 3.77–3.85, 6_{endo}-H 4.12 dd, NH 5.92 d, CH_2 5.12 s, Phenyl 7.29–7.44, CH_3CO 2.12, 2.15; $J_{1,2} = 4.5$, $J_{2,3} = 2.2$, $J_{3,4} = < 0.5$, $J_{5,6_{\text{endo}}} = 2.8$, $J_{6,6'} = 12.9$, $J_{5,\text{NH}} = 9.0$ Hz.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_8$ (379.4) Ber. C 56.99 H 5.58 N 3.69 Gef. C 56.88 H 5.52 N 3.73

2,3-Di-O-acetyl-5-acetylamino-1,6-anhydro-5-desoxy- α -D-galactofuranose (**9d**)

a) Zur Lösung von 200 mg Gemisch **4** + **6** in frisch über LiAlH_4 destilliertem THF wurden unter Stickstoff bei -20°C in 10 min 7 ml 1 M Diboranlösung in THF getropft. Es wurde 5 h bei -20°C gerührt, dann Methanol zugefügt, eingengt, wieder in 50 ml Methanol gelöst und mit Dowex 1-x8 (OH^\ominus) behandelt. Nach Filtrieren und Einengen an der Ölpumpe wurde das Produktgemisch mit 2 ml Acetanhydrid und 2 ml Pyridin 20 h bei Raumtemp. acetyliert. Das Acetylierungsprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/Essigester 1:2 und dann Chloroform/Aceton 9:1). Ausb. 39 mg (20.6%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +67.1^\circ$ ($c = 2.32$ in Chloroform).

b) 100 mg **9a** wurden in 1 ml Acetanhydrid und 1 ml Pyridin acetyliert. Es wurde an der Ölpumpe eingengt, mehrmals mit Toluol abgezogen, der braune Sirup in wenig Chloroform aufgenommen und an einer Kieselgelsäule wie oben gereinigt. Ausb. 169 mg (94.9%).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.54$ d, 2-H 5.18 ddd, 3-H 5.09 d, 4-H 4.22 s (breit), 5-H, 6_{exo}-H 4.26–4.40 m, 6_{endo}-H 3.57 t, NH 6.29 d (breit), CH_3CO 2.01, 2.14, 2.16; $J_{1,2} = 4.4$, $J_{2,3} = 3.0$, $J_{3,4} = < 0.5$, $J_{4,5} = \approx 4$, $J_{5,6_{\text{endo}}} = 13.4$, $J_{5,\text{NH}} = 5.0$, $J_{6,6'} = 13.4$, $J_{2,4} = 0.6$ Hz.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ (287.3) Ber. C 50.17 H 5.97 N 4.87 Gef. C 49.80 H 5.85 N 4.72

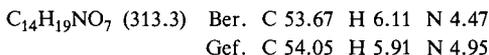
2,3-Di-O-acetyl-5-acetylamino-1,6-anhydro-5-desoxy- β -L-altrofuranose (**10d**): 82 mg **10a** wurden wie oben acetyliert und aufgearbeitet. Ausb. 129 mg (94.6%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92.5^\circ$ ($c = 1.1$ in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 5.59$ d, 2-H, 3-H 5.15–5.19, 4-H 4.13 s (breit), 5-H 4.06 d, 6_{endo}-H 3.84 dd, 6_{exo}-H 3.58 dd, NH 6.56 d, CH_3CO 1.60, 1.63; $J_{1,2} = 3.8$, $J_{3,4} = < 0.5$, $J_{5,6_{\text{endo}}} = 3.2$, $J_{5,6_{\text{exo}}} = < 0.5$, $J_{6,6'} = 12.8$, $J_{5,\text{NH}} = 8.2$, $J_{4,6_{\text{exo}}} = 1.4$. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 5.53$ d, 2-H 5.12 ddd, 3-H 5.22 d, 4-H 4.11 s (breit), 5-H, 6_{endo}-H 4.06–4.19, 6_{exo}-H 3.77 dd, NH 6.67 d, CH_3CO 2.06, 2.12, 2.16; $J_{1,2} = 4.4$, $J_{2,3} = < 0.5$, $J_{4,5} = < 0.5$, $J_{5,6_{\text{exo}}} = < 0.5$, $J_{6,6'} = 12.1$, $J_{5,\text{NH}} = 8.0$, $J_{4,6_{\text{exo}}} = 1.9$, $J_{2,4} = 0.6$ Hz.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ (287.3) Ber. C 50.17 H 5.97 N 4.88 Gef. C 49.53 H 5.81 N 4.79

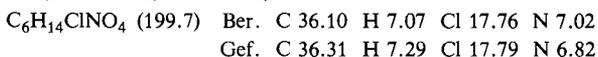
5-(Benzyloxycarbonylamino)-5-desoxy- α -D-galactopyranose (**7**): 5.0 g **9a** wurden in 800 ml 1 N HCl bei 100°C (Badtemp.) hydrolysiert (3 h). Nach Abkühlen wurde mit Natronlauge neutralisiert und an der Wasserstrahlpumpe bis zur Trockne eingengt. Man extrahierte den Rückstand mit Methanol, engte die vereinigten Methanolextrakte ein und extrahierte den Rückstand mit Aceton. Aus der Acetonlösung erhielt man nach Einengen an der Ölpumpe einen braunen Sirup,

der säulenchromatographisch (CHCl₃/Methanol 9:1) gereinigt wurde. Ausb. 0.55 g (10%), $[\alpha]_D^{20} = -1.4^\circ$ ($c = 0.50$ in Methanol).



1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-galactit-hydrochlorid (**13**): 500 mg Pd-Mohr wurden in 100 ml Wasser durch Vorhydrierung aktiviert und 550 mg 7 in 100 ml Wasser zugegeben. Man hydrierte 4.5 h, filtrierte, neutralisierte mit einigen Tropfen 1N HCl und engte zu einem Sirup ein, der kristallisierte. Zur Reinigung wurde in 50 ml Wasser gelöst, mit Aktivkohle gerührt, filtriert und eingengt. Aus dem Sirup kristallisierten 260 mg (89%), Schmp. 260 °C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +46.1^\circ$ ($c = 0.90$ in Wasser).

¹H-NMR (270 MHz, D₂O): 1-H_a δ = 2.75 t, 1-H_c 3.39 dd, 2-H 3.95 ddd, 3-H 3.51 dd, 4-H 4.04 d, 5-H 3.29 dd, 6-H 3.75, 6'-H 3.68; $J_{1a,1c} = 12.0$, $J_{1c,2} = 5.3$, $J_{1a,2} = 12.0$, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 2.7$, $J_{4,5} = <0.5$, $J_{5,6} = 5.0$, $J_{5,6'} = 8.2$, $J_{6,6'} = 12.2$ Hz.



Literatur

- 1) XXXVI. Mittel.: H. Paulsen, G. Landsky und H. Koebnick, Chem. Ber. **111**, 3699 (1978).
- 2) G. Legler, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **345**, 197 (1966); G. Legler und W. Lotz, ebenda **345**, 243 (1973); E. Bause und G. Legler, ebenda **355**, 438 (1974); G. Legler und G. Bause, Carbohydr. Res. **28**, 45 (1973).
- 3) Bayer AG (Erf. W. Frommer, W. Puls, D. Schäfer und D. Schmidt), Ger. Offen. 2064092 (20. Juli 1972) [Chem. Abstr. **77**, 99663t (1972)].
- 4) D. Schmidt, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, W. Wingender, E. Truscheit und D. Schäfer, Naturwissenschaften **64**, 535 (1977).
- 5) Nippon Shinyaku Co., Ltd. (Erf. H. Murai, K. Ohata, H. Enomoto, Y. Yoshikuni, T. Kono und M. Yagi) Offenlegungsschrift 2656602 (30. Juni 1977) [Chem. Abstr. **87**, 141271x (1977)]; Nippon Shinyaku Co., Ltd. (Erf. H. Murai, H. Enomoto, Y. Aoyagi, Y. Yoshikuni, M. Yagi und I. Shirahase) Offenlegungsschrift 2824781 (4. Januar 1979) [Chem. Abstr. **90**, 121432j (1979)].
- 6) Bayer AG (Erf. W. Frommer, L. Müller, D. Schmidt, W. Puls, H. P. Krause und U. Heber) Offenlegungsschrift 2658563 (29. Juni 1978) [Chem. Abstr. **89**, 127773x (1978)]; D. Schmidt, W. Frommer, L. Müller und E. Truscheit, Naturwissenschaften, im Druck.
- 7) S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Itoh und T. Niida, Tetrahedron **23**, 2125 (1968).
- 8) H. Paulsen und K. Todt, Adv. Carbohydr. Chem. **23**, 115 (1968).
- 9) H. Paulsen, I. Sangster und K. Heyns, Chem. Ber. **100**, 802 (1967).
- 10) R. M. Hann und C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **63**, 2241 (1941); B. H. Alexander, R. J. Dimler und C. L. Mehlretter, ebenda **73**, 4658 (1951); P. Köll, Chem. Ber. **106**, 3559 (1973).
- 11) S. J. Anygal und R. J. Beveridge, Aust. J. Chem. **31**, 1151 (1979).
- 12) K. Heyns, W.-D. Soldat und P. Köll, Chem. Ber. **104**, 2063 (1971).
- 13) H. Paulsen, K. Todt und H. Ripperger, Chem. Ber. **101**, 3365 (1968).
- 14) H. Paulsen und F. Leupold, Chem. Ber. **102**, 2804 (1969).
- 15) H. Paulsen, F. Leupold und K. Todt, Liebigs Ann. Chem. **692**, 200 (1966).
- 16) H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **99**, 3450 (1966).
- 17) H. Paulsen und F. Leupold, Chem. Ber. **102**, 2822 (1969).
- 18) H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. **670**, 121 (1963).
- 19) H. Paulsen und F. Leupold, Carbohydr. Res. **3**, 47 (1966).