

MONOSACCHARIDE MIT STICKSTOFFHALTIGEM RING XVI¹⁾
REAKTIONEN VON 4-AMINO-ALDOSEN ZU PYRROLIDIN-VERBINDUNGEN

H. Paulsen, J. Brüning, K. Propp und K. Heyns

Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg

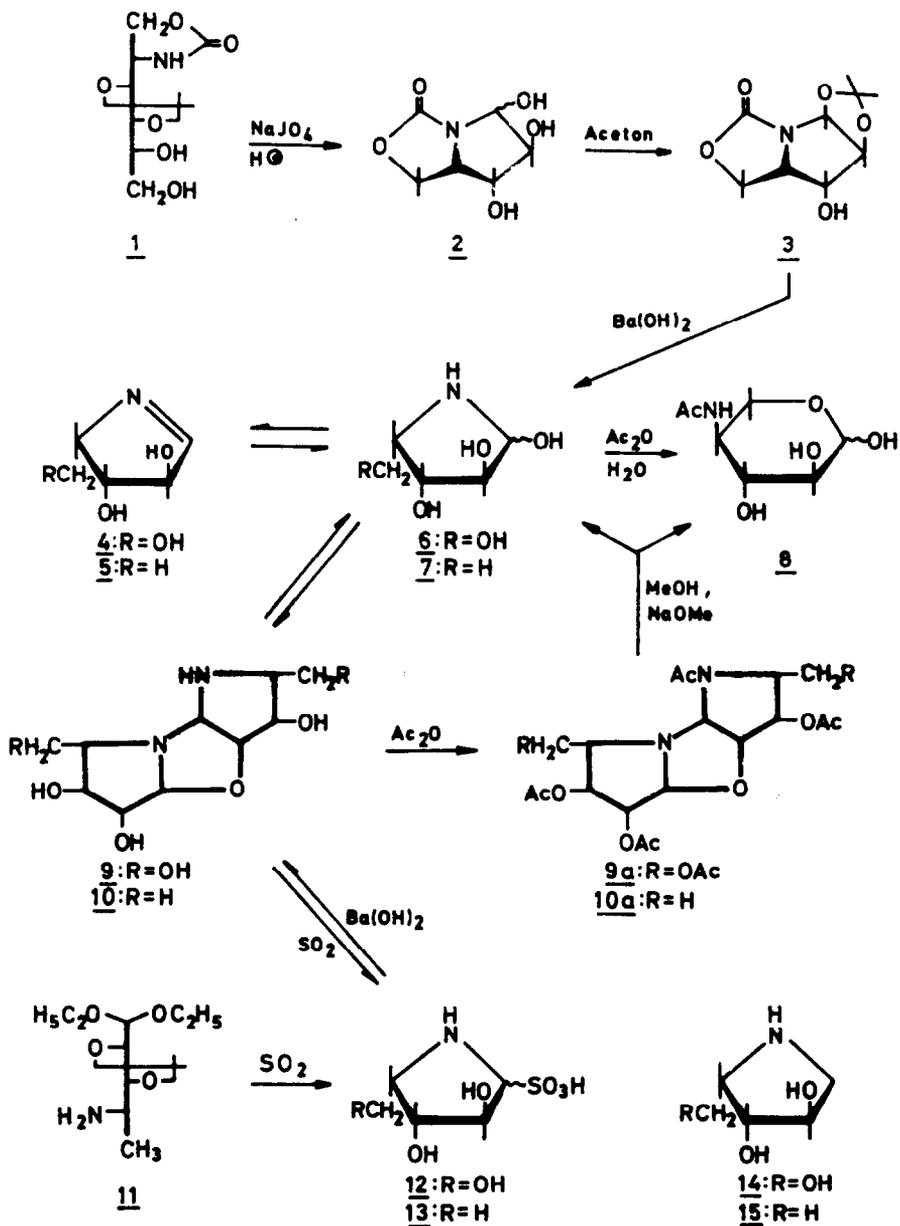
(Received in Germany 10 November 1967)

5-Amino-aldosen bilden in alkalischer Lösung leicht Piperidinose-Formen²⁾. In saurer Lösung reagieren sie dagegen unter dreifacher Wasserabspaltung zu Pyridin-Derivaten oder unter cyclischer Amadori-Umlagerung²⁾. Auch die Gewinnung freier 4-Amino-aldosen aus entsprechend blockierten Verbindungen durch saure Hydrolyse bereitet wegen der dabei auftretenden sekundären Zersetzungsreaktionen erhebliche Schwierigkeiten^{3,4)}. Wir haben für die 4-Amino-4-desoxy-L-xylose und 4-Amino-4,5-didesoxy-L-xylose Synthesewege entwickelt, die es erlauben, die freien 4-Aminozucker in alkalischer Lösung zu gewinnen. Auf diese Weise war es möglich, die Ringbildungstendenzen der 4-Amino-aldosen zu studieren.

Ausgangsprodukt zur Darstellung von 4-Amino-4-desoxy-L-xylose war 2-Amino-2-desoxy-3,4:5,6-di-O-isopropyliden-D-sorbit, der mit Äthoxycarbonylchlorid in das 1,2-Carbamat überführt wurde, dessen partielle Hydrolyse einer Isopropylidengruppe 1 ergibt.

Nach Perjodatspaltung von 1 und Abspaltung der Isopropylidengruppe erfolgt sofortiger Ringschluß zum kristallisierten bicyclischen Pyrrolidin-Zucker 2. Die stärker nucleophile Urethan-Aminogruppe am C-4 dürfte den Ringschluß fördern⁵⁾. Mit Aceton liefert 2 eine Isopropyliden-Verbindung 3, mit Acetanhydrid ein kristallines Triacetat.

Durch Behandlung von 3 mit Ba(OH)₂ bei Raumtemperatur wird die Carbamatgruppe hydrolysiert. Im zurückbleibenden Isopropyliden-Zucker mit freier Imino-Gruppe im Ring ist die Isopropylidengruppe nicht mehr beständig und wird unter alkalischen Bedingungen ebenfalls abgespalten, wobei der freie Pyrrolidin-Zucker 6 entsteht. Mit SO₂ ist aus der Lösung von 6 das kristalline cyclische Addukt 12 erhältlich, aus dem 6 mit Alkali zurückerhalten wird.



In der Lösung von 6 liegt offenbar ein Gleichgewicht vor, in dem der Anteil der Komponenten vom pH-Wert abhängt. Ein Anteil an Δ^1 -Pyrrolin-Verbindung 4 wird bei pH-Werten oberhalb 6.0 durch einen positiven Cotton-Effekt des C=N-Chromophors bei 250 m μ angezeigt.⁶⁾ Einen wesentlichen Anteil am Gleichgewicht dürfte ferner ein Dimerisierungsprodukt 9 besitzen. Hydrierung der Gleichgewichtsmischung ergibt das Pyrrolidin 14, dessen N-Acetat gehinderte Rotation aufweist.¹⁾

N-Acetylierung der Gleichgewichtsmischung führt unter Ringerweiterung zur 4-Acetamido-4-desoxy-L-xylopyranose 8, die mit der von Jones⁷⁾ und Horton⁸⁾ auf anderem Wege dargestellten Verbindung identisch ist. Es läßt sich somit folgender Befund angeben: 4-Amino-4-desoxy-L-xylose liegt in alkalischer Lösung weitgehend in einer stickstoffhaltigen Fünfringform vor. Die Aminogruppe ist in ihrer Reaktivität zur Halbacetalbildung der Hydroxylgruppe deutlich überlegen, denn der Anteil an sterisch begünstigter Pyranose-Form im Gleichgewicht ist gering und kaum nachweisbar. N-Acetylierung der 4-Aminogruppe führt jedoch infolge der Amidmesomerie zu einem drastischen Rückgang der Nucleophilie und damit der Reaktivität zur Halbacetalbildung, so daß dann nur die 4-Acetamido-4-desoxy-L-xylopyranose stabil ist und eine stickstoffhaltige Form praktisch nicht auftritt. Daß der Anteil der Pyranose-Form am Gleichgewicht klein ist, ergibt sich aus der Beobachtung, daß bei Peracetylierung der Gleichgewichtsmischung kein peracetyliertes 8 nachgewiesen werden kann.

Der Anteil des neben der Carbinolaminform 6 und dem Δ^1 -Pyrrolin 4 im Gleichgewicht vorhandenen Dimerisierungsproduktes 9 wird beim Einengen der Lösung weiter erhöht, so daß die 4-Amino-4-desoxy-L-xylose vollständig in dimerer Form 9 vorliegt, welche als kristallines Hexaacetat 9a isoliert werden kann. Die Struktur 9a ergibt sich aus dem Befund, daß das nach O-Entacetylierung von 9a entstehende dimere Mono-N-acetat in die beiden monomeren Einheiten zerfällt, von denen der N-acetylierte Anteil Ringerweiterung zur 4-Acetamido-4-desoxy-L-xylopyranose 8 erfährt und neben dem freien Zucker 6 nachgewiesen wurde. Bei der katalytischen Hydrierung des Gemisches der Spaltungsprodukte wird nur 6 hydriert zu 14, während 8 unangegriffen bleibt. Nach der N-Acetylierung des Hydrierungsansatzes kann man daher als Spaltprodukte das N-Acetat von 14 und 8 identifizieren. Die Struktur von 9 und 9a wird durch NMR- und Massenspektren gestützt. Die Ringe sind im Dimeren 9 bzw. 9a cis-anti-cis verknüpft.

4-Amino-4,5-didesoxy-L-xylose wurde aus 5-Desoxy-2,3-O-isopropyliden-4-O-tosyl-D-arabinose-diäthylacetal mit Natriumazid und durch anschließende Hydrierung zu 11 dargestellt. Spaltung von 11 mit SO₂ ergibt das kristalline cyclische Addukt 13,

aus dem mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ der freie Zucker 7 erhältlich ist. Es liegt wiederum ein Gleichgewicht verschiedener Formen vor. Ein Anteil an Pyrrolin-Zucker 5 gibt sich durch einen schwachen negativen Cotton-Effekt bei 260 m μ zu erkennen. Beim Einengen der Lösung von 7 wird das ausgezeichnet kristallisierende Dimere 10 in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

Die Struktur folgt aus Analyse, Molekulargewicht und spektralen Daten. Im NMR-Spektrum von 10 erscheinen zwei Dublett-Signale für je ein anomeres Proton bei τ 5.16, $J_{1,2}$ 4,0 Hz und 5.01, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz. Auch die chemische Verschiebung der beiden CH_3 -Gruppen ist verschieden: τ 8.66, $J_{4,5}$ 7,0 Hz und τ 8.33, $J_{4',5'}$ 7,0 Hz. Das Tetraacetat 10a zeigt im IR-Spektrum N-Acetyl- und O-Acetylbanden. Partielle Hydrolyse der O-Acetylgruppen von 10a liefert im Gegensatz zu 9a ein stabiles N-Monoacetat, das im NMR-Spektrum Signale für die CH_3 -Gruppen und N-Acetylgruppe im Intensitätsverhältnis 2 : 1 aufweist. Dieser Befund zeigt eindeutig den unterschiedlichen Charakter der beiden Stickstoffatome. Chemische Befunde und spektrale Daten von 9a und 10a sind nur mit der Formel 9 bzw. 10 zu erklären. Da bei der 5-Desoxy-Verbindung eine Pyranose-Form nicht möglich ist, liegt auch 4-Acetamido-4,5-didesoxy-L-xylose in der stickstoffhaltigen Fünfringform vor^{9, 10}.

In saurer Lösung sind 6 bzw. 9 und 7 bzw. 10 überraschend stabil. Eine Wasserabspaltung zu Pyrrol-Derivaten konnte bei Behandlung mit 2 n HCl nicht beobachtet werden. Beim Erhitzen von 10 mit 2 n HCl (2 Stdn. 80°) läßt sich der 4-Amino-Zucker mit SO_2 zu 80% als 13 zurückgewinnen.

Literatur

1. XV. Mittel. H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. 100 (1967) 3397
2. Übersicht, H. Paulsen, Angew. Chem. 78, 501 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 495 (1966)
3. W. G. Overend, A. C. White und N. R. Williams, Chem. and Ind. 1963, 1840
4. E. J. Reist, R. R. Spencer, D. F. Calkins, B. R. Baker und L. Goodman, J. org. Chemistry 30, 2312 (1965)
5. H. Paulsen und F. Leupold, Carbohydrate Res. 3, 47 (1966)
6. H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, Tetrahedron 21, 1027 (1965)
7. A. J. Dick und J. K. N. Jones, Canad. J. Chem. 43, 977 (1965)
8. A. E. El-Ashmawy und D. Horton, Carbohydrate Res. 3, 191 (1966)
9. A. E. El-Ashmawy und D. Horton, Carbohydrate Res. I, 164 (1965)
10. S. Hanessian, Carbohydrate Res. 1, 178 (1965)
11. H. Paulsen, I. Sangster und K. Heyns, Chem. Ber. 100, 802 (1967)
12. C. L. Stevens, P. Blumbergs, F. A. Daniher, D. H. Otterbach und K. G. Taylor, J. org. Chemistry 31, 2822 (1966)