

Kohlenhydrate mit Stickstoff oder Schwefel im „Halbacetal“-Ring

VON PRIV.-DOZ. DR. H. PAULSEN

CHEMISCHES STAATSNSTITUT, INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE
DER UNIVERSITÄT HAMBURG

Bei 5-Amino-5-desoxy- und 5-Thioaldosen kann eine Sechsring-„Halbacetal“-Bildung in der Weise eintreten, daß an Stelle des in Pyranosen vorhandenen Sauerstoffes ein Stickstoff- oder Schwefelatom in den Ring eingebaut wird. Dieser Ringschluß tritt bei 5-(N-Acyl-amido)-5-desoxyaldosen wegen des verminderten nucleophilen Charakters der Amidgruppierung nur in sterisch begünstigten Fällen oder dann ein, wenn eine Ausweichreaktion zur Furanose nicht möglich ist. 5-Amino-5-desoxyaldosen mit freier Aminogruppe bilden hingegen leicht Sechsring-„Halbacetale“, wobei Piperidinosen entstehen, die für Zucker neuartige Eigenschaften besitzen, da sie das Ringsystem des 2-Hydroxypiperidins enthalten. Piperidinosen sind alkalistabil und säurelabil; mit Säuren lagern sie zu Amadori-Verbindungen um oder gehen unter dreifacher Wasserabspaltung in Derivate des 3-Hydroxypyridins über. 5-Thioaldosen bilden infolge der hohen Reaktivität der Mercaptogruppe ausschließlich Zucker mit schwefelhaltigem Ring, deren Verhalten dem der sauerstoffanalogen Verbindungen ähnlich ist. 4-Amino-4-desoxy- und 4-Thioaldosen können stickstoff- bzw. schwefelhaltige Fünfringe bilden.

I. Einleitung

Freie Monosaccharide liegen in der Regel nicht in offener Carbonyl-, sondern in ringförmiger Halbacetalform vor, bei der die Carbonylgruppe intramolekular mit einer Hydroxygruppe in Reaktion getreten ist. Bevorzugt kommt es mit der Hydroxygruppe am C-Atom 5 zur Bildung eines Pyranose-Sechsringes. Der in der Sesselform vorliegende Sechsring ist energetisch bevorzugt, da bei ihm alle Substituenten insbesondere dann die günstigste gestaffelte Anordnung einnehmen, wenn durch eine genügende Zahl großer Substituenten eine der beiden Sesselformen, C 1-Form oder 1 C-Form, fixiert ist (siehe Abb. 1).

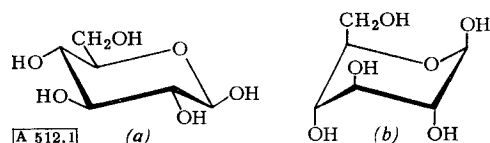


Abb. 1. β -D-Glucose: C 1-Form (a) und 1 C-Form (b).

Auch die Bildung eines Furanose-Fünfringes durch Reaktion der Hydroxygruppe am C-Atom 4 ist möglich. Der Furanose-Ring besitzt jedoch infolge der Substituenten eine größere Torsionsspannung und wird daher nur in besonderen Fällen gebildet (z. B. bei Blockierung der 5-Stellung).

Es ist interessant, den in den Halbacetal-Ringen von Zuckern gebundenen Sauerstoff durch andere Heteroatome, insbesondere Stickstoff und Schwefel, zu ersetzen und die Eigenschaften und Reaktionen derartiger abgewandelter Zucker zu untersuchen. Unsere Untersuchungen gingen von der Synthese von 5-Amino-5-desoxyzuckern aus, bei denen wir eine derartige Ringbildung erwarteten. Wir haben dabei auch einen ersten kristallisierten Vertreter dieser Substanzklasse, die N-Acetyl-D-xylopiperidinoose, in die Hand bekommen^[1]. Weitere Zucker mit stickstoff- oder schwefelhaltigen Ringen sind in den letzten Jahren dargestellt worden. Sie sind nicht nur chemisch interessant, sondern kommen eventuell als Antimetaboliten in Frage, zumal viele Antibiotica Amino-desoxyzucker von ungewöhnlicher Struktur enthalten^[2].

Eine direkte Substitution des Sauerstoffs im Ring, wie sie in der Pyran-Chemie, z. B. bei der Kojisäure^[3], leicht durchführbar ist, ist bei Monosacchariden nicht möglich, da dies einer O-Alkylspaltung am C-Atom 5 gleichkommt, einer Spaltungsreaktion, wie sie bei Acetalen nicht beobachtet wird. Das Problem besteht somit darin, am C-Atom 5 des Monosaccharids einen Substituenten mit dem gewünschten neuen Heteroatom einzuführen, also in der Synthese eines 5-Amino-5-desoxy- oder 5-Thiozuckers. Naturgemäß sind

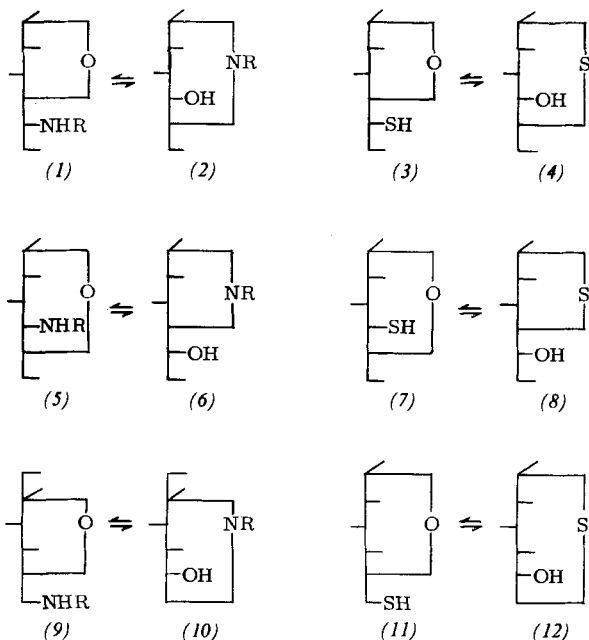
[1] H. Paulsen, Angew. Chem. 74, 901 (1962), Angew. Chem. internat. Edit. 1, 597 (1962).

[2] J. D. Dutcher, Advances Carbohydrate Chem. 18, 259 (1963).

[3] K. Heyns u. G. Vogelsang, Chem. Ber. 87, 1377, 1440 (1954).

für derartige Synthesen nicht Pyranose-, sondern nur Furanose-Derivate oder Derivate offener Formen geeignet.

In den Formeln (1) bis (12) sind einige Modellschemata für die Reaktion derart substituierter Verbindungen angegeben. Beim 5-Amino-5-desoxyzucker (1) \rightleftharpoons (2) tritt bei der Ringbildung zum „Halbacetal“ die Aminogruppe mit einer Hydroxygruppe in Konkurrenz. Ist die Aminogruppe hinsichtlich der Acetalbildung genügend reaktiv, so wird ein stickstoffhaltiger Sechsring (2) entstehen. Bei ungenügender Reaktivität der Aminogruppe dürfte die Reaktion auf die energetisch ungünstigere Furanoseform (1) ausweichen. Ähnliche Verhältnisse liegen beim 5-Thiozucker (3) \rightleftharpoons (4) vor, bei dem eine Konkurrenz zwischen der Mercaptogruppe und einer Hydroxygruppe besteht.



In den Verbindungen (5) \rightleftharpoons (6) und (7) \rightleftharpoons (8) sind die Substituenten vertauscht worden. Eine stickstoffhaltige Fünfringform (6) wird nur bei sehr hoher Reaktivität der Aminogruppe entstehen können, da der Vorteil des günstigeren Sechsrings in der Pyranoseform (5) wettzumachen ist. Ähnliches gilt für die schwefelhaltigen Derivate (7) \rightleftharpoons (8). Beispiele für weitere Systeme sind die 6-Amino-6-desoxyketosen (9) \rightleftharpoons (10), bei denen ebenfalls eine N-Sechsringform (10) mit einer Furanoseform (9) im Gleichgewicht steht. Bei sehr reaktiven, in 6-Stellung substituierten Aldosen, z.B. der 6-Thioaldose (11), ist zu diskutieren, ob auch eine an sich energetisch ungünstige schwefelhaltige Siebenringform (12) im Gleichgewicht auftreten kann [3a].

Die Tautomeriemöglichkeiten lassen sich beliebig erweitern, wenn man die Positionen der Heteroatome O, N und S (eventuell zusätzlich Se) vertauscht. Bisher ist nur ein Teil der Möglichkeiten untersucht worden; diese lassen aber bereits die prinzipiellen Reaktionsweisen der Stickstoff und Schwefel im Heteroring enthaltenden Zucker erkennen.

Bei 5-Amino-5-desoxyzuckern sind grundsätzlich zwei Typen zu unterscheiden: Verbindungen mit N-acylierter Aminogruppe und Verbindungen mit freier Aminogruppe. Durch Acylierung hat die Aminogruppe infolge der Amid-Mesomerie ihren basischen Charakter weitgehend verloren und steht daher mit vermindertem nucleophilen Charakter der Hydroxygruppe als recht schwacher Konkurrent gegenüber. So sind Amide nicht in der Lage, durch direkte Umsetzung N-Glykoside zu bilden; allein mit Harnstoff und Glucose gelingt eine direkte Reaktion [4]. Die Mannich-Kondensation

von Amiden [5] erfordert eine stärkere Säurekatalyse als die entsprechende Reaktion der Amine [6]. 5-Acylamido-5-desoxyzucker bilden daher nur dann Sechsringformen mit Stickstoff im Ring, wenn die sterischen Verhältnisse zur Ringbildung besonders günstig sind, z.B. bei der 5-Acetyl-5-desoxy-D-xylose, oder wenn keine andere Ringbildungsmöglichkeit bleibt. Monosaccharide mit einer N-Acylimino-Gruppe im Ring zeigen ähnliches Verhalten wie die entsprechenden Sauerstoffverbindungen und bilden mit Alkoholen Glykoside.

5-Amino-5-desoxyzucker mit freier Aminogruppe verhalten sich völlig anders. Die stärker nucleophile Aminogruppe tritt als starker Konkurrent der Hydroxygruppe auf. Dies äußert sich auch bei Umsetzungen von Aldosen mit Aminen, bei denen die glykosidische Hydroxygruppe sehr leicht unter Bildung eines N-Glykosids nucleophil substituiert werden kann. 5-Amino-5-desoxyzucker bilden daher bevorzugt eine N-Sechsringform (2), R = H.

Derartige Piperidinosen (2), R = H, zeigen in der Kohlenhydrat-Chemie bisher nicht beobachtete Eigenschaften: Im Gegensatz zu allen anderen Monosacchariden sind diese Zuckerderivate nur in alkalischer Lösung stabil und gehen bei Säureeinwirkung leicht unter Abspaltung von 3 Mol Wasser in Derivate des 3-Hydroxypyridins über. Im alkalischen Medium liegt das 2-Hydroxypiperidin-System vor. Die Zuckerderivate haben daher auch zum Teil dessen Eigenschaften, insbesondere die Neigung zur leichten Bildung des Piperideins. Es erscheint uns daher berechtigt, diese Zuckerderivate Piperidinosen zu nennen.

5-Thiozucker bilden infolge der hohen Reaktivität der Mercaptogruppe sehr leicht die Ringform (4), bei der der Schwefel Glied im Sechsring ist. Die Reaktivität der Mercaptogruppe übertrifft die der Aminogruppe, denn bei der Umsetzung von Aldosen mit Mercaptanen entstehen stets unter Sprengung des Halbacetalrings die offenkettigen Mercaptale, jedoch entstehen keine Thioglykoside. Die Thiopyranosen [*] zeigen ähnliche Eigenschaften wie die entsprechenden Sauerstoffverbindungen.

II. Monosaccharide mit stickstoffhaltigem Ring

1. Zucker mit N-Acylimino-Gruppe im „Halbacetal“-Ring

a) 5-(N-Acylamido)-5-desoxyzucker

Der erste kristallisiert dargestellte Zucker, welcher Stickstoff im „Halbacetal“-Ring enthält, ist die N-Acetyl-D-xylopiperidinose (14) [1, 7–10]. Die partielle saure Hydrolyse der Verbindung (13) führt zu einem Gemisch von Piperidinose (14) und Furanose (15) im Verhältnis 2:1, aus dem die Piperidinose (14) sofort kristallin erhältlich ist [7]. Beide Formen, (14) und (15), sind in neutraler Lösung stabil und können daher säulenchromatographisch getrennt werden, ohne daß ständige Umwand-

[5] H. Hellmann, Angew. Chem. 69, 463 (1957).

[6] H. Hellmann u. G. Opitz, Angew. Chem. 68, 265 (1956).

[*] Die Bezeichnung „Thiopyranose“ wird in diesem Aufsatz für Monothio-pyranosen gebraucht, bei denen der Sauerstoff im Halbacetalring durch Schwefel ersetzt ist (vgl. auch Abschnitt IIIa).

[7] H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. 670, 121 (1963).

[8] J. K. N. Jones u. W. A. Szarek, Canad. J. Chem. 41, 636 (1963).

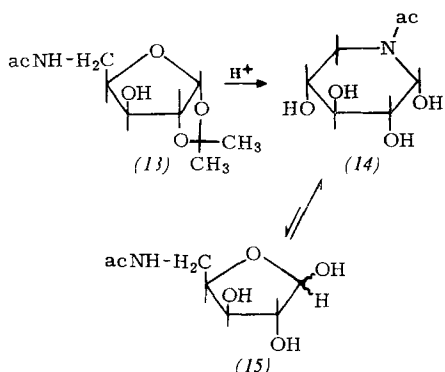
[9] S. Hanessian u. T. H. Haskell, J. org. Chemistry 28, 2604 (1963).

[10] T. H. Haskell u. S. Hanessian, J. org. Chemistry 28, 2598 (1963).

[3a] J. M. Cox u. L. N. Owen, Chem. Commun. 1965, 513.

[4] J. Goodman, Advances Carbohydrate Chem. 13, 215 (1958).

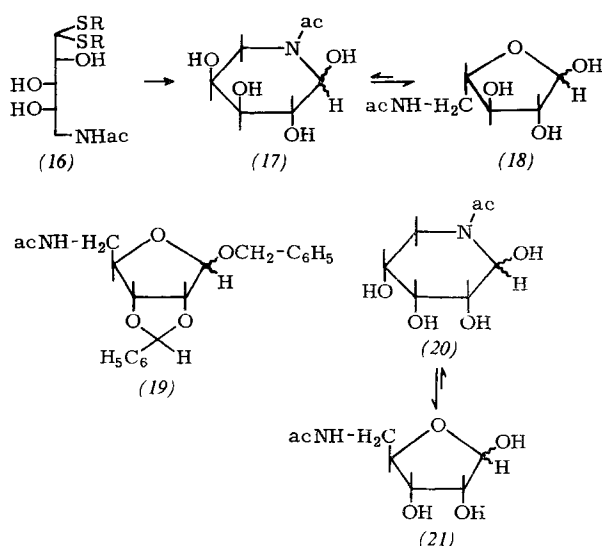
lungen durch Neueinstellung des Gleichgewichts zu befürchten sind. Erst durch Säure- oder Basekatalyse erfolgt Einstellung des Gleichgewichts: Mit 0,1 N HCl bei Zimmertemperatur wird von (14) oder (15) aus die Gleichgewichtseinstellung nach etwa 35 Std. erreicht^[9]; durch Zusatz von Basen erfolgt die Gleichgewichtseinstellung in wenigen Minuten, wobei allerdings Nebenreaktionen auftreten.



Die Sechsringform der Piperidine (14) wird durch folgende Befunde bewiesen: Form (14) zeigt im Gegensatz zu (15) im IR-Spektrum keine Amid-II-Bande einer NH-Gruppe. Die Peracetylierung von (14) ergibt ein Tetraacetat, die von (15) ein Triacetat^[7]. Die Ergebnisse der Perjodatspaltung von (14) sprechen für eine Sechsringform^[8], ebenso die unterschiedlichen NMR-Spektren von (14) und (15)^[9].

Der Anteil an Piperidineform läßt sich erhöhen, wenn man 5-Carbobenzoxyamino-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden-D-xylofuranose partiell hydrolysiert. Man erhält fast nur kristallisierte N-Carbobenzoxy-D-xylopiperidine, da der Furanose-Anteil im Gleichgewicht gering ist^[11]. Offenbar ist die Carbobenzoxyamino-Gruppe stärker nucleophil als die Acetamidogruppe, was sich in einer Bevorzugung der stickstoffhaltigen Sechsringform ausdrückt. Die N-Benzoyl-D-xylopiperidine verhält sich ähnlich wie die N-Acetyl-Verbindung^[11a].

Die Piperidine (14) setzt sich leicht mit Alkohol/Salzsäure zum entsprechenden Glykosid um, bei dem die Acetamidogruppe im Ring eingebaut bleibt; man erhält



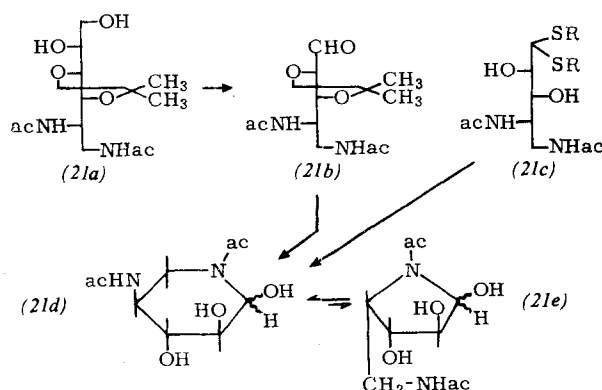
[11] H. Paulsen, K. Todt u. F. Leupold, *Tetrahedron Letters* 1965, 567.

[11a] M. S. Patel u. J. K. N. Jones, *Canad. J. Chem.* 43, 3105 (1965).

so z.B. ein Methyl- und Benzyl-xylopiperidinosid^[8,7] mit ähnlichen Eigenschaften wie die sauerstoffanalogen Verbindungen.

5-Acetamido-5-desoxy-L-arabinose läßt sich analog (14) durch Hydrolyse einer entsprechenden 1,2-Isopropylidenverbindung^[12] oder durch HSR-Abspaltung mit $\text{HgCl}_2\text{-CdCO}_3$ aus (16) darstellen^[9]. Man erhält wiederum eine Mischung von Sechsring- und Fünfringform (17) \rightleftharpoons (18); das Mengenverhältnis (18):(17) beträgt im Gleichgewicht etwa 2:1, weist also anders als bei der *xylo*-Verbindung auf eine Bevorzugung der Furanoseform (18) hin. Bei der 5-Acetamido-5-desoxy-D-ribose, die durch hydrogenolytische Spaltung von (19) zugänglich ist^[9], ist der im Gleichgewicht vorhandene Anteil an Piperidine (20) noch weiter gegenüber dem an Furanose (21) vermindert, so daß die Isolierung der kleinen Anteile Piperidine (20) nicht einfach ist^[9].

Diese Befunde zeigen, daß die schwach nucleophile Acetamidogruppe nur dann einen stickstoffhaltigen „Halbactal“-Ring bilden kann, wenn die sterischen Verhältnisse dazu optimal sind. Dies ist in der *xylo*-Konfiguration im Sechsring der Fall, bei der sich alle



Substituenten in äquatorialer Lage befinden und die sterische Hinderung durch große Substituenten am C-Atom 5 entfällt. Sie sollte daher den größten Anteil an Piperidineform im Gleichgewicht (14) \rightleftharpoons (15) aufweisen. Schon bei der *arabino*-Konfiguration mit einer axialen Hydroxygruppe ist der Piperidine-Anteil (17) geringer. Ribose selbst zeigt schon eine komplexe Mutarotation, an der Furanoseform oder offene Form beteiligt sind^[13], wodurch in gewissem Maße verständlich wird, warum 5-Acetamido-5-desoxy-D-ribose den geringsten Piperidine(20)- und den höchsten Furanose-(21)-Anteil aufweist. In der 4,5-Diacetamido-4,5-didesoxy-L-xylose liegt ein Zucker vor, der eine stickstoffhaltige Sechsring- oder Fünfringform bilden kann. Die Verbindung ist durch Perjodatspaltung von (21a) und Hydrolyse von (21b)^[13a], oder aus (21c) durch Mercaptalspaltung^[13b] erhältlich. Sie liegt in einem Gleichgewicht (21d) \rightleftharpoons (21e) vor, in welchem die Piperidineform (21d) weit überwiegt^[13a,13b]. 2,5-Diacetamido-

[12] J. K. N. Jones u. J. C. Turner, *J. chem. Soc. (London)* 1962, 4699.

[13] R. W. Jeanloz u. H. G. Fletcher jr., *Advances Carbohydrate Chem.* 6, 135 (1951).

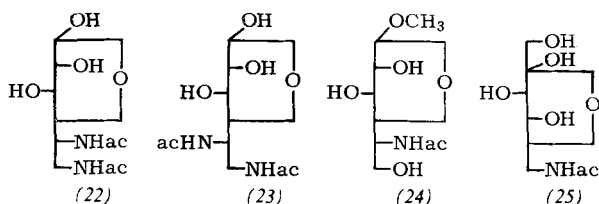
[13a] M. L. Wolfrom, J. L. Minor u. W. A. Szarek, *Carbohydrate Res.* 1, 156 (1965).

[13b] S. Hanessian, *Carbohydrate Res.* 1, 178 (1965).

[13c] H. Weidmann, *Liebigs Ann. Chem.* 687, 250 (1965).

2,5-didesoxy-D-xylose bildet überraschenderweise nur eine Furanoseform^[13c].

Eine noch geringere Neigung, ein Sechsring-„Halbacetal“ mit einer Acetylmino-Gruppe im Ring zu bilden, ist bei 5-Acetamido-5-desoxy-aldohexosen zu beobachten. Die untersuchten Verbindungen (22) und (23) weichen stets auf die Furanoseform aus, wenn sie als freie Zucker vorliegen^[14]. Methanolyse von 5-Acetamido-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden-D-glucufuranose führt nur zum Methylfuranosid (24)^[15]. 5-Acetamido-5-desoxy-L-idose ist die einzige Hexose, bei der bisher eine Piperidinoseform nachgewiesen wurde. Hier liegt ein Sonderfall vor, da die Piperidinose zum Bicyclus (67) cyclisiert^[15a]. 6-Acetamido-6-desoxyketosen wie die *arabino*-Verbindung (25) zeigen ebenfalls keine Neigung, einen stickstoffhaltigen Sechsring zu bilden, sondern weichen auf die Furanoseform (25) aus^[16].

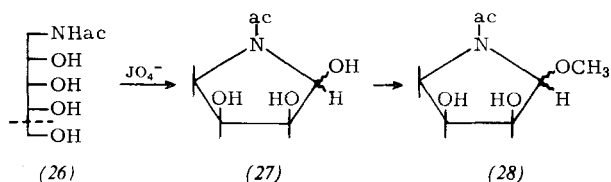


b) 4-(N-Acylamido)-4-desoxyzucker

4-Acetamido-4-desoxyaldosen sollten ein Fünfring-„Halbacetal“, einen Zucker mit Pyrrolidin-Ring, liefern können. Infolge der geringen Reaktivität der Acetamidogruppe ist ein derartiger Ring bevorzugt dann zu erwarten, wenn keine andere Ringbildungsmöglichkeit bleibt, also bei 4-Acetamido-4-desoxytetrosen oder 4-Acetamido-4,5-didesoxy-pentosen.

Tatsächlich neigen Verbindungen dieser Substanzklassen zur Fünfringbildung. So liefert die kontrollierte Perjodatspaltung des 1-Acetamido-1-desoxy-D-ribits (26) eine *erythro*-Verbindung (27), welche nach Umsetzung mit Methanol/HCl als Methylglykosid (28), als Pyrrolidin-Zucker, isoliert wurde^[16]. Der Beweis, daß die Acetamidogruppe in den Ring eingebaut ist, ergibt sich analog wie bei den Sechsringzuckern aus IR- und NMR-Spektren sowie aus den Ergebnissen der Perjodatspaltung^[16].

Durch Oxidation von 5-Acetamido-5-desoxy-D-arabinosemercaptal mit Perpropionsäure zum Disulfon und anschließenden Abbau mit Ammoniak ist (27) eben-



[14] H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. 665, 166 (1963).

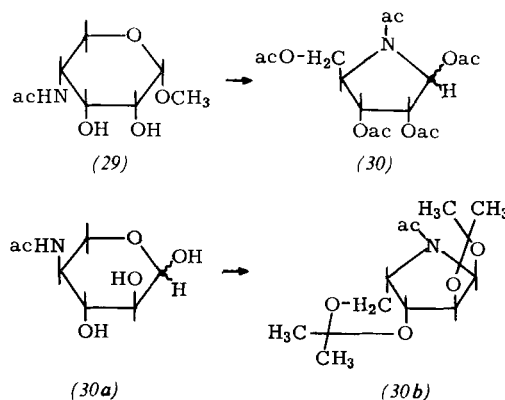
[15] R. L. Whistler u. R. E. Gramera, J. org. Chemistry 29, 2609 (1964).

[15a] H. Paulsen u. K. Todt, Chem. Ber., im Druck.

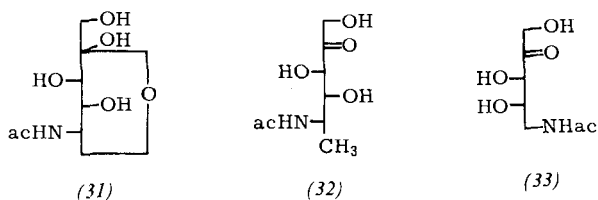
[16] W. A. Szarek u. J. K. N. Jones, Canad. J. Chem. 42, 20 (1964).

falls erhältlich^[17]. Der Disulfonabbau der entsprechenden *xylo*-Verbindung oder die kontrollierte Perjodatspaltung von 6-Acetamido-6-desoxy-D-galactopyranose führt zum Pyrrolidin-Zucker (27) in der *threo*-Konfiguration^[18]. 4-Acetamido-4,5-dideoxy-L-xylose bildet ebenfalls ausschließlich einen Pyrrolidin-Zucker, da die Sechsringform nicht möglich ist^[18a, 13b].

Eine 4-Acetamido-4-desoxypentose mit stickstoffhaltigem Fünfring ist am ehesten in der *ribo*-Konfiguration zu erwarten, da infolge ihrer Sonderstellung Ribose zur Bildung einer Furanoseform neigt. Durch Acetolyse des Ribopyranosids (29) wurde unter Ringkontraktion tatsächlich und überraschend glatt der peracetylierte Pyrrolidin-Zucker (30) erhalten^[19]. Wieweit freie 4-Acetamido-4-desoxy-D-ribose im Gleichgewicht eine stickstoffhaltige Fünfringform annimmt, ist noch unbekannt. 4-Acetamido-4-desoxy-L-xylose liegt nur in der Pyranoseform (30a) vor; durch Überführung in die 1,2:3,5-Diisopropyliden-Verbindung (30b) ist ein Pyrrolidin-Zucker zu erzwingen^[19a].



Eine Reihe von Ketosen, bei denen stickstoffhaltige Fünfring-„Halbacetale“ möglich wären, sind untersucht worden: Die *xylo*-Verbindung (31) bildet bevorzugt einen Pyranose-Sechsring^[20]. Die Ketosen (32) und (33), welche nur noch



einen stickstoffhaltigen Fünfring haben könnten, bevorzugen die offene Ketoform^[21]. Diese Beispiele zeigen, wie gering die Ringbildungstendenz der Acetamidogruppe bei Ketosen ist.

[17] S. Hanessian u. T. H. Haskell, J. heterocyclic Chem. 1, 57 (1964).

[18] W. A. Szarek u. J. K. N. Jones, Canad. J. Chem. 43, 2345 (1965).

[18a] A. E. El-Ashmawy u. D. Horton, Carbohydrate Res. 1, 164 (1965).

[19] E. J. Reist, D. E. Gueffroy u. L. Goodman, J. Amer. chem. Soc. 87, 677 (1965).

[19a] A. J. Dick u. J. K. N. Jones, Canad. J. Chem. 43, 977 (1965).

[20] J. K. N. Jones, M. B. Perry u. J. C. Turner, Canad. J. Chem. 39, 965 (1961).

[21] J. K. N. Jones, M. B. Perry u. J. C. Turner, Canad. J. Chem. 39, 2400 (1961); 40, 503 (1962).

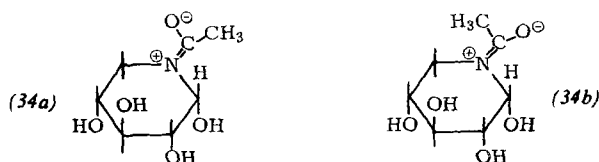
c) Gehinderte Rotation bei Zuckern mit N-Acetylimino-Gruppe im Ring

Säureamide zeigen allgemein eine durch Mesomerie $\text{>N}^{\oplus}=\text{C}-\text{O}^{\ominus}$ bedingte Stabilisierung der planaren Form, wodurch die Rotation um die N-C-Bindung behindert wird. Daher sind für unsymmetrisch N-substituierte Säureamide zwei Einstellungsmöglichkeiten gegeben, d.h. die Säureamide können in einer cis- und einer trans-Form auftreten. Die Formen zeigen unterschiedliche NMR-Spektren und lassen sich daher in der Regel bei Zimmertemperatur im NMR-Spektrum nebeneinander nachweisen [22]. Bei höherer Temperatur wird die gehinderte Rotation der Säureamide im allgemeinen aufgehoben. Ist die Rotation – und damit der Wechsel zwischen cis- und trans-Form – schnell genug, so findet man nur ein mittleres NMR-Spektrum, dessen Linien zwischen denen der cis- und der trans-Form liegen. Das Spektrum eines Säureamids mit gehinderter Rotation wird demnach eine charakteristische Temperaturabhängigkeit zeigen [22].

Auch Monosaccharide mit einer N-Acetylimino-Gruppe im Ring zeigen eine gehinderte Rotation. Bei planarer

Einstellung der $\text{>N}^{\oplus}=\text{C}-\text{O}^{\ominus}$ -Gruppierung sind bei der N-Acetyl-D-xylopiperidinose die Isomeren (34a) und (34b) möglich [23, 24].

Das NMR-Spektrum dieser Verbindung bei Zimmertemperatur zeigt im Bereich der anomeren Protonen zwei Dubletts.



Am deutlichsten sind die Verhältnisse im NMR-Spektrum der Tetra-O-methyl-Verbindung von (34a) + (34b) zu erkennen (Abb. 2) [25]. Bei niedrigster Feldstärke liegen die beiden weit getrennten Signale für das anomere Proton H^1 der trans- und cis-Form ($\tau \approx 4,2$ und $\tau \approx 5,1$). Bei 110°C (obere Kurve) fließen die Linien infolge der einsetzenden schnellen Rotation der Amidgruppe zusammen.

Im Spektrum sind auch die Protonen am C-Atom 5 erkennbar, welche gleichfalls eine Aufspaltung aufweisen. Für das Proton H_e^5 (äquatorial) liegt das linke Quartett bei $\tau \approx 5,5$, während das zugehörige rechte Quartett im Multiplett zwischen $\tau \approx 6$ bis 7 verborgen bleibt. Beim Erhitzen wandert dieses Quartett heraus und fließt zu einem gemeinsamen unscharfen Quartett zusammen (H_e^5 oben). Vom Proton H_a^5 (axial) ist nur das rechte Quartett zu erkennen ($\tau \approx 7,7$). Auch dieses verschiebt sich beim Erhitzen in das linke Multiplett. Die Signale der OCH_3 -Gruppen ($\tau \approx 6,6$ bis $6,8$) sind in der Kälte gleichfalls aufgespalten und fließen bei höherer Temperatur zusammen, wie beim Vergleich des unteren und oberen Spektrums zu sehen ist. Die Verhältnisse sind bei anderen N-Acetylpiperidinen und N-Acetylpyrrolidin-Zuckern [16, 18] entsprechend.

[22] H. S. Gutowsky u. C. H. Holm, J. chem. Physics 25, 1228 (1956).

[23] H. Paulsen, Internationales Kohlenhydrat-Symposium, Münster 1964.

[24] W. A. Szarek, S. Wolfe u. J. K. N. Jones, Tetrahedron Letters 1964, 2743.

[25] H. Paulsen u. F. Leupold, Carbohydrate Res., im Druck.

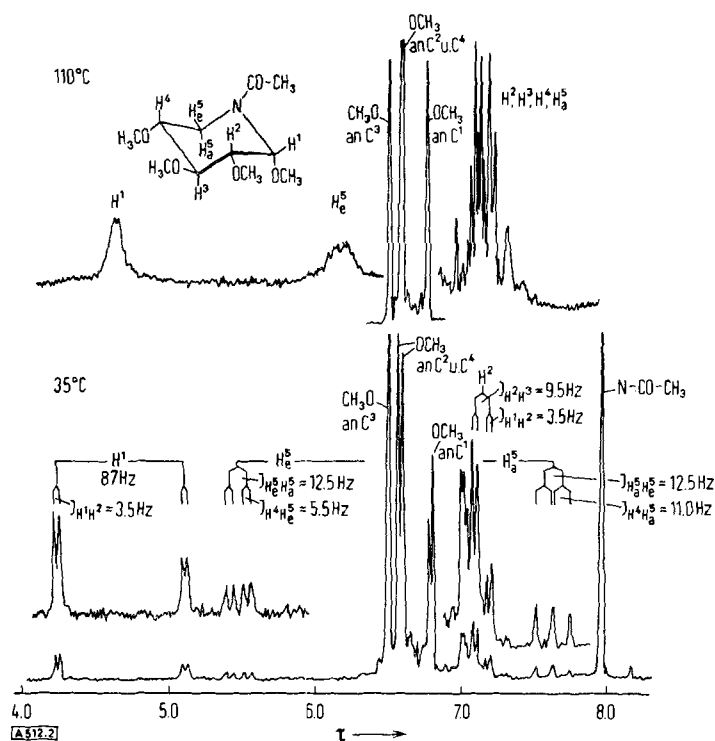


Abb. 2. NMR-Spektren des Methyl-2,3,4-tri-O-methyl-N-acetyl- α -D-piperidinose. (100 MHz; in Tetrachloräthylen; Tetramethylsilan als innerer Standard).

d) Konformation von N-Acylpiperidinen und Konfiguration am C-Atom 1

Im NMR-Spektrum weist die N-Acetyl-D-xylopiperidinose für das anomere Proton eine kleine Aufspaltung auf, aus der sich eine Kopplungskonstante $J_{\text{H}^1\text{H}^2} \approx 3,5$ Hz ergibt. Diese kleine Kopplungskonstante entspricht einer äquatorial-axial-Kopplung, woraus man schließen könnte, daß die Verbindung in der α -Form vorliegt, was jedoch mit der negativen optischen Drehung im Widerspruch steht. Eine Mutarotation wird nicht beobachtet; es liegt also nur eine anomere Form vor.

Eine Festlegung der Konfiguration am C-Atom 1 unter Benutzung der Kopplungskonstante $J_{\text{H}^1\text{H}^2}$ ist nur dann möglich, wenn die Konformation des Piperidinose-Ringes sicher bekannt ist. Es wurde daher eine vollständige Konformationsanalyse mit Hilfe der NMR-Spektroskopie durchgeführt [25].

Am günstigsten erwies sich hierzu die 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-N-carbobenzoxy-D-xylopiperidinose (35). Diese Verbindung zeigt keine gehinderte Rotation, wodurch die Verdoppelung der Linien entfällt und das Spektrum vereinfacht wird. In Abbildung 3 ist entsprechend nur eine Linie für das anomere Proton H^1 zu erkennen. Wie auf Abbildung 3 gezeigt wird, läßt das Spektrum eine Analyse nach der ersten Ordnung zu. Die Zuordnung der Kopplungen gelang durch Anwendung der Doppelresonanztechnik. Die schrägen Linien deuten an, daß bei den Resonanzfrequenzen der Protonen H^1 , H^2 und H^4 eingestrahlt wurde. In der oberen Reihe sind die zugehörigen Signale angegeben, die dabei eine Spinentkopplung erfahren [25].

Das Ergebnis dieser Analyse ist in Abbildung 4 zusammengefaßt, aus der die Stellungen aller Protonen und ihre gegenseitigen Kopplungskonstanten zu erkennen sind. Die Tabelle enthält die nach einer modifizierten Karplus-Beziehung [25a]

[25a] R. J. Abraham, H. Gottschalk, H. Paulsen u. W. A. Thomas, J. chem. Soc. (London) 1965, 6268.

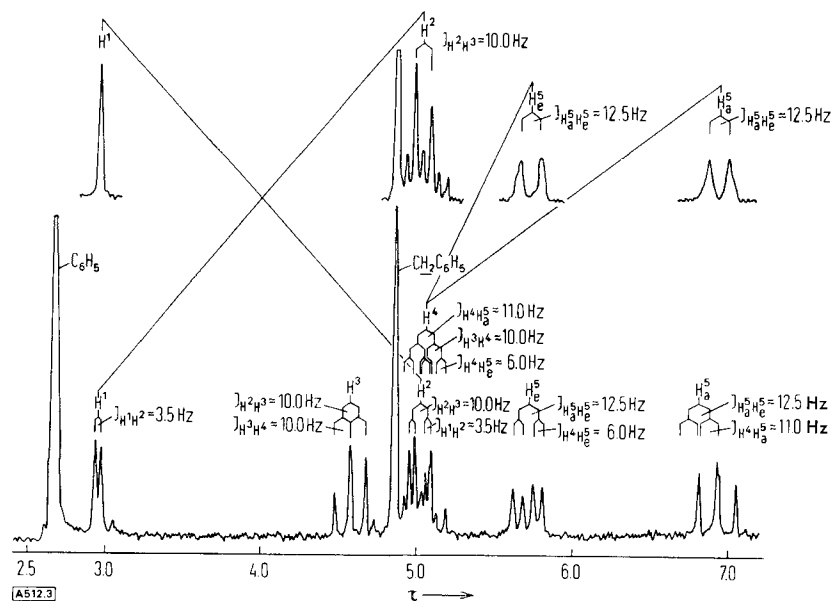
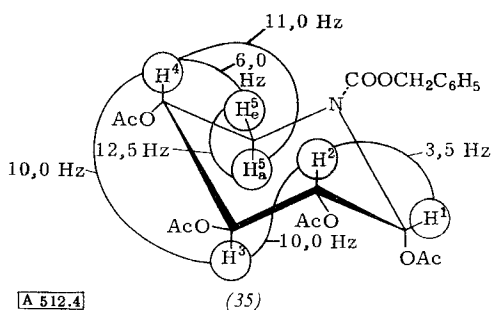


Abb. 3. NMR-Spektrum der 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-N-carbobenzoxy-α-D-xylopyridinose (35). (100 MHz; in CDCl₃; TMS als innerer Standard). Obere Kurven: Spinentkopplung der Signale von H¹, H², H⁵ und H⁶, wenn mit der Resonanzfrequenz von H², H¹ und H⁴ eingestrahlt wird.

berechneten Dihedralwinkel^[*]. Aus der Tabelle ergibt sich einwandfrei, daß die Piperidinose in der Sesselform vorliegen muß. Hierfür sprechen die großen Diaxialkopplungen zwischen H², H³, H⁴ und H⁵. Aus der kleinen Kopplungskonstante J_{H¹H²} kann somit geschlossen werden, daß in der Piperidinose eine α-Form vorliegt.



A 512.4

Kopplungskonstante J [Hz]	Dihedralwinkel φ [°] nach Karplus
J _{H¹H²} ≈ 3,5	≈ 56
J _{H²H³} ≈ 10,0	≈ 163
J _{H³H⁴} ≈ 10,0	≈ 163
J _{H⁴H⁵} ≈ 6,0	≈ 42
J _{H⁴H⁶} ≈ 11,0	≈ 180
J _{H⁵H⁶} ≈ 12,5	—

Abb. 4. Kopplungskonstanten und die sich daraus ergebende Konformation der 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-N-carbobenzoxy-α-D-xylopyridinose (35). ($J = 11 \cos^2 \Phi$)^[*].

Ein Vergleich mit den NMR-Spektren der anderen N-Acylpiperidinen und der N-Acylpiperidinoside zeigt, daß alle bisher bekannten Verbindungen der *xylo*-Reihe nur die α-Form einnehmen. Für den starken anomeren Effekt werden

[*] Es sei betont, daß die Karplus-Beziehung nur angenäherte Werte der Dihedralwinkel liefert, die sich aber bei kritischer Betrachtung für einen Vergleich mit dem theoretisch zu erwartenden Winkel einer idealen Sesselform eignen. Die Vicinalkopplung ist außer vom Dihedralwinkel, wenn auch in geringerem Maße, von weiteren Faktoren wie Elektronegativität, Bindungsabständen und Bindungswinkeln abhängig, die in der vereinfachten Karplus-Beziehung nicht erfaßt werden und die bisher einer quantitativen Behandlung noch nicht zugänglich sind. Diese Fragen werden ausführlich diskutiert bei: M. Karplus, J. Amer. chem. Soc. 85, 2870 (1963); R. U. Lemieux u. J. D. Stevens, Canad. J. Chem. 44, 249 (1966); B. Coxon, Tetrahedron 21, 3481 (1965).

die ungünstigen stereochemischen Verhältnisse der β-Form mit ekliptischer Stellung des äquatorialen Substituenten zur Amidgruppe verantwortlich gemacht.

Zur Klärung der anomalen optischen Drehung der N-Acylpiperidinen wurden Rotationsdispersions-(ORD)kurven aufgenommen (Abb. 5)^[25]. Bei normalen Monosacchariden der D-Reihe zeigen α-Glykoside gemäß den Hudsonschen Beziehungen stets positive, β-Glykoside stets negative Plain-Kurven, wie es z.B. für die D-Xyloside in Abb. 5b gezeigt wird. Die N-Acyl-α-D-xylopyridinosen und deren α-Glykoside zeigen dagegen negative Plain-Kurven, umgekehrt wie nach der Hudsonschen Regel zu erwarten (Abb. 5).

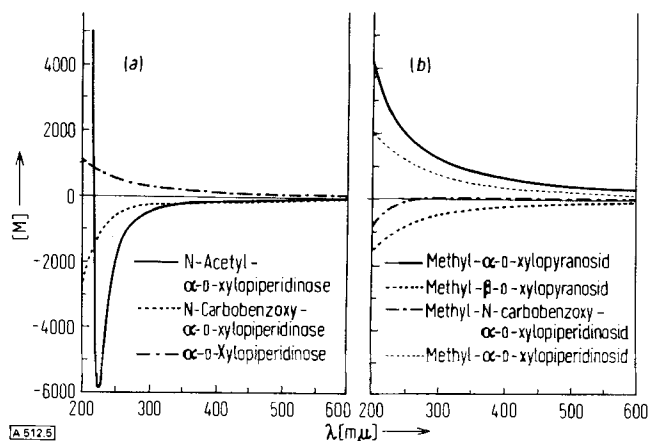


Abb. 5. Rotationsdispersionskurven einiger Piperidinoside (a) und Piperidinoside sowie Pyranoside (b). ([M] = molarer Drehwert).

2. Zucker mit unsubstituierter Iminogruppe im „Halbacetal“-Ring

a) 5-Amino-5-desoxypentosen

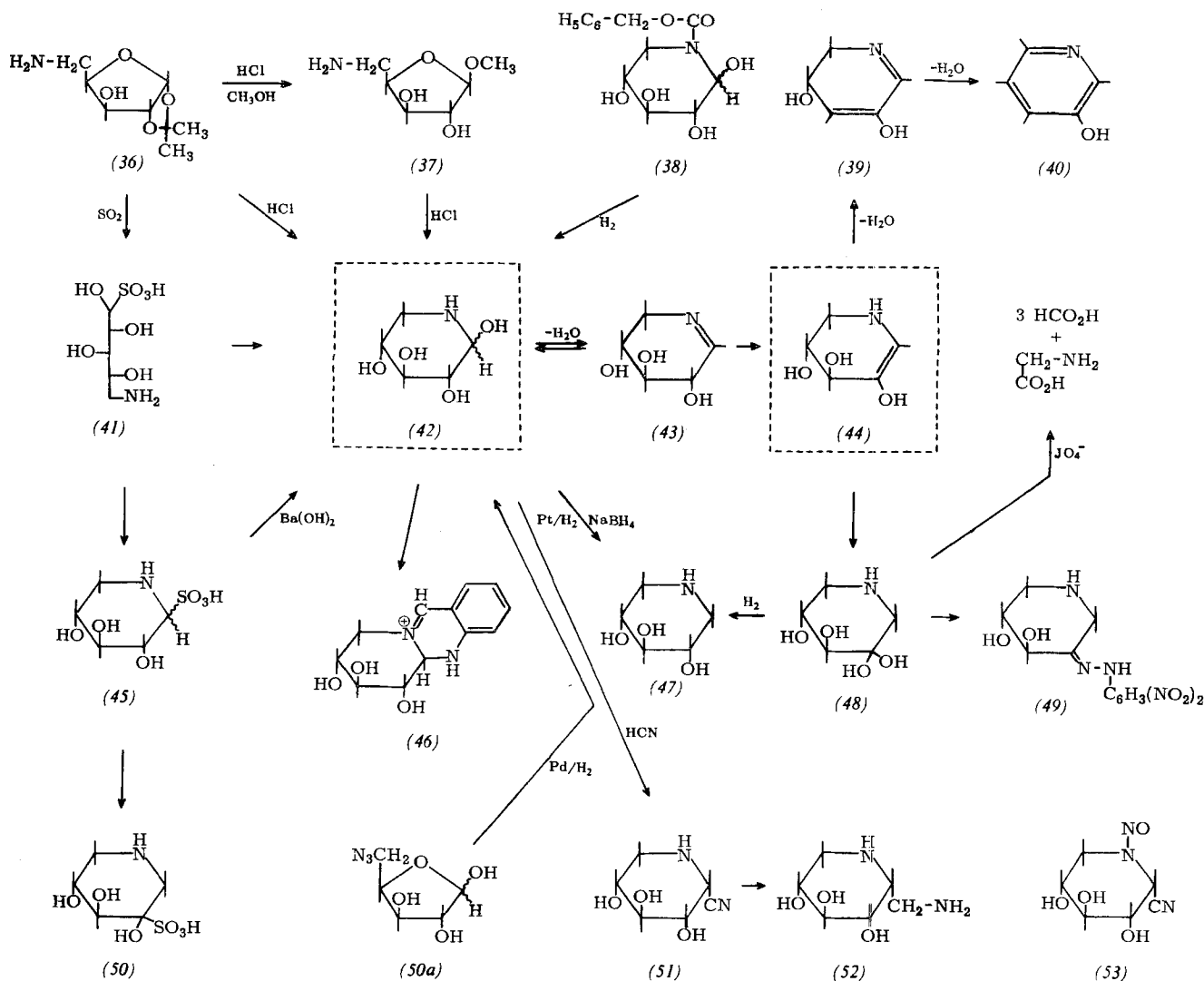
5-Amino-5-desoxyzucker mit freier Aminogruppe sind die interessantere Substanzklasse, da die freie Aminogruppe infolge ihrer größeren Reaktivität zur Halbacetalbildung sehr erfolgreich mit der Hydroxygruppe

konkurrieren kann. Die dabei gebildeten Piperidinosen können eine Reihe rasch ablaufender Folgereaktionen eingehen. Am besten wurde von uns die 5-Amino-5-desoxy-D-xylose untersucht [26, 27], die als Prototyp hier ausführlicher behandelt werden soll.

Als Ausgangsmaterial wurde die 1,2-O-Isopropyliden-(36) oder 1,2-O-Cyclohexyliden-Verbindung der 5-Amino-5-desoxy-D-xylose benutzt. Die Umsetzung von (36) mit Methanol/HCl unter Wasserausschluß führt zum Methyl- β -furanosid (37). Die bei der Methanolyse freigesetzte Furanose reagiert demnach schneller zum Furanosid als eine Umlagerung vom Fünf- zum Sechsering eintreten kann. Ein Methyl-piperidinoseid oder das als Nebenprodukt zu erwartende 3-Hydroxypyridin ließen sich nicht nachweisen [27].

und (40), ergibt auch die saure Spaltung des Furanosids (37).

Verbindung (48) ist ein Amadori-Umlagerungsprodukt der als Zwischenprodukt angenommenen Piperidinose (42). Für die Strukturformel (48) sprechen NMR- und Massenspektrum [27]. Insbesondere treten die erwarteten Fragmente, CO und $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2$, im Massenspektrum auf. Verbindung (48) zeigt alle Farbreaktionen einer stark reduzierenden Amadori-Verbindung, die Perjodatspaltung führt zu Glycin, die katalytische Hydrierung gibt das optisch inaktive Xylit-Derivat (47), dessen N-Acetyl-Verbindung mit Perjodat wieder die erwarteten Spaltstücke liefert. Überraschenderweise ist die Amadori-Verbindung (48) nur als Hydrat zu erhalten. Das Hydratwasser läßt sich nicht ohne Zersetzung



Völlig anders verläuft die Hydrolyse von (36) mit wässriger HCl. Als Reaktionsprodukte werden 3-Hydroxypyridin (40) und 1,5-Didesoxy-1,5-imino-D-threopentulose (48) in Form des kristallisierten Hydrochlorids erhalten. Das Mengenverhältnis beider Produkte ist von den Hydrolysebedingungen abhängig; die Hydrolyse bei 70 °C liefert (40) als Hauptprodukt, bei Zimmertemperatur (48). Die gleichen Hydrolyseprodukte, (48)

der Verbindung entfernen; die Carbonylgruppe ist durch Herstellung eines Dinitrophenylhydrazons (49) nachweisbar. Mit der Umwandlung der Piperidinose (42) in (48) ist erstmals eine cyclische Amadori-Umlagerung realisiert worden [27].

Der Bildungsweg der Amadori-Verbindung (48) und des 3-Hydroxypyridins (40) bei der Hydrolyse von (36) bedarf einiger Aufmerksamkeit. Die aus (36) freigesetzte 5-Amino-5-desoxy-D-xylose vermag offenbar leicht eine Piperidinose-Form (42) zu bilden. (42) spal-

[26] H. Paulsen, Tetrahedron Letters 1964, 451.

[27] H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. 683, 187 (1965).

tet in saurer Lösung spontan ein Mol H_2O ab, unter Bildung des Piperideins (43). Eine derartige Carbinolamin-Wasserabspaltung tritt beim Grundkörper, dem α -Hydroxypiperidin und zahlreichen ähnlichen Alkaloiden ebenfalls ein [28].

Das Piperidein (43) erfährt als cyclische Schiffsche Base eines α -Ketols eine Enolisierung zum Enaminol (44) [29], dem zentralen Zwischenprodukt, welches auf zwei Wegen weiterreagieren kann. Eine Protonierung von (44) am C-Atom 1 führt unter Vervollständigung der Amadori-Umlagerung zu (48). Diese Umlagerung ist irreversibel, denn es gelingt nicht, (48) durch Alkalien und anschließendes Ansäuern in 3-Hydroxypyridin (40) zu überführen. Der zweite Reaktionsweg führt von (44) im Zuge einer protonenkatalysierten OH^- -Abspaltung vom C-Atom 3 zum Dehydratisierungsprodukt (39), welches unter Aromatisierung und Verlust eines weiteren Mol H_2O 3-Hydroxypyridin (40) bildet. Die Bildung des aromatischen Pyridinsystems ist zweifellos ein entscheidender Antrieb für den zweiten Reaktionsweg [27].

Führt man die Hydrolyse der 5-Amino-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden-D-xylose (36) an Stelle von Salzsäure mit schwefliger Säure in der Kälte durch, so wird die freigesetzte 5-Amino-5-desoxy-D-xylose als Bisulfit-Addukt abgefangen, bevor Sekundärreaktionen stattfinden können, und es wird die offenkettige Sulfonsäure (41) erhalten [30]. Durch Erhitzen in Wasser läßt sich (41) zur 1-Desoxy-D-xylopiperidinose-1-sulfonsäure (45) cyclisieren, welche ein Bisulfit-Addukt der Piperidinose (42) darstellt [30a, 30b].

Beim längeren Erhitzen geht (45) überraschend glatt in die Sulfonsäure (50) über, welche ein Bisulfit-Addukt der Amadori-Verbindung (48) ist. Wir nehmen an, daß (45) primär SO_2 abspaltet und sich die dabei gebildete Piperidinose (42) sofort über (43) und (44) zu (48) umlagert, welches sekundär wieder schweflige Säure addiert zu (50). Aus dem reinen Amadori-Umlagerungsprodukt (48) ist (50) mit SO_2 gleichfalls erhältlich.

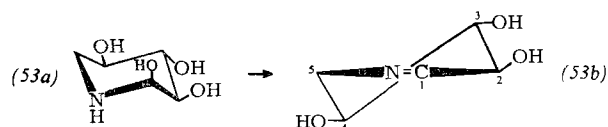
Die Spaltung der Sulfonsäuren (41) oder (45) mit $\text{Ba}(\text{OH})_2$ liefert in alkalischer Lösung D-Xylopiperidinose (42), den Grundkörper dieser Substanzklasse [30a]. Die Piperidinose (42) war in alkalischer Lösung recht stabil, gegen Säuren dagegen extrem empfindlich, wobei Umwandlung in (48) und (40) erfolgte. Piperidinosen verhalten sich somit umgekehrt wie alle anderen Monosaccharide. Der Beweis, daß (42) nur in der N-Sechsringsform vorliegt, ergibt sich daraus, daß N-Acetylierung von (42) zu (14), Hydrierung zu (47) [30a] führt.

Auch das Piperidein (43) ließ sich als weiteres Zwischenprodukt nachweisen. Diese Verbindung besitzt einen $\text{C}=\text{N}$ -Chromophor, welcher sich in einer asymmetrischen Umgebung befindet. Seine schwache Vorbande ($n \rightarrow \pi^*$ -Übergang) sollte daher Anlaß zu einem Cotton-Effekt (CE) geben.

Eine Piperidinose-Lösung zeigt tatsächlich einen negativen Cotton-Effekt bei 300 $\text{m}\mu$, der durch Messung des Circular dichroismus (CD) gut nachweisbar ist und welcher dem Piperidein (43) zugeordnet werden muß, da (42) und (48) keinen Cotton-Effekt liefern [30a].

Die Messung des Circular dichroismus ist eine äußerst empfindliche und ausgezeichnete Methode, die Reaktionen der Piperidinose (42) zu studieren [30a]. Frisch hergestellte Lösung von (42) ($\text{pH} = 7,8$) enthält kein (43) und (48); nach einigen Stunden wird ein Cotton-Effekt gefunden, der nach zwei Tagen sein Maximum erreicht hat. Es hat sich dann ein Gleichgewicht Piperidinose (42) \rightleftharpoons Piperidein (43) eingestellt. Das Gleichgewicht ist pH-abhängig, bei $\text{pH} = 7,8$ ist der Gehalt an (43) etwa 3 bis 5 %. Beim Ansäuern mit CO_2 auf $\text{pH} = 6,8$ geht der Cotton-Effekt sofort zurück, da die säurekatalysierte Amadori-Umlagerung (43) \rightarrow (48) beschleunigt wird. Das gebildete (48) ist jedoch als sekundäres Amin eine stärkere Base als (42) und (43), so daß bei fortlaufender Anreicherung von (48) der pH-Wert wieder steigt. Hierdurch wird die Amadori-Umlagerung (43) \rightarrow (48) so verlangsamt, daß sich das Gleichgewicht (42) \rightleftharpoons (43) mit hohem Cotton-Effekt erneut einstellen kann. Diese Reaktionsfolge läßt sich beliebig wiederholen, bis alles (42) in (48) umgewandelt ist. Beim Ansäuern der Lösung von (42) mit Essigsäure auf $\text{pH} = 5,8$ verläuft die Amadori-Umlagerung so schnell, daß sich (43) nicht anreichern kann und kein Cotton-Effekt auftritt.

Interessant ist das Vorzeichen des Cotton-Effekts. Nach der Theorie [30c] sollen bei Piperideinen in der Halbsessel-Konformation (53b) Substituenten an den C-Atomen 2 und 5 sowie das C-Atom 3 keinen Beitrag zum Cotton-Effekt liefern, das C-Atom 4 sollte das Vorzeichen bestimmen; liegt es oberhalb der Ringebene, ergibt sich ein positiver, liegt es unterhalb, ein negativer Cotton-Effekt. Für das aus der Piperidinose (53a) gebildete Piperidein ist ohne Zweifel (53b) die günstigste Konformation, für die ein negativer Cotton-Effekt gefordert wird, wie er tatsächlich gefunden wurde [30a].



Eine Piperidinose mit freier Iminogruppe wie (42) ist allgemein auch durch Hydrierung eines 5-Azido-5-desoxy-Zuckers, z.B. (50a) [30d], oder durch Hydrierung der N-Carbobenzoxypiperidinose (38) [30a] darstellbar. In reiner Form ist (42) nicht isolierbar, die Präparate enthalten stets (43) und (48); in Lösung läßt sich (42) gut umsetzen. So besitzt (42) als 2-Hydroxypiperidin die Struktur einer reaktiven Mannich-Base [5] und ist daher zu entsprechenden Kondensationsreaktionen befähigt, soweit sie in alkalischer Lösung ablaufen (in saurer Lösung erfolgt Umlagerung zu (48)). Mit

[28] C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun u. E. Jacobi, Liebigs Ann. Chem. 559, 1 (1948).

[29] K. Heyns u. W. Stumme, Chem. Ber. 89, 2833, 2844 (1956).

[30] D. L. Ingles, Chem. and Ind. 1964, 451.

[30a] H. Paulsen, F. Leupold u. K. Todt, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

[30b] D. L. Ingles, Tetrahedron Letters 1965, 1317.

[30c] H. Ripperger, K. Schreiber u. G. Snatzke, Tetrahedron 21, 1027 (1965).

[30d] S. Hanessian, Chem. and Ind. 1965, 1296.

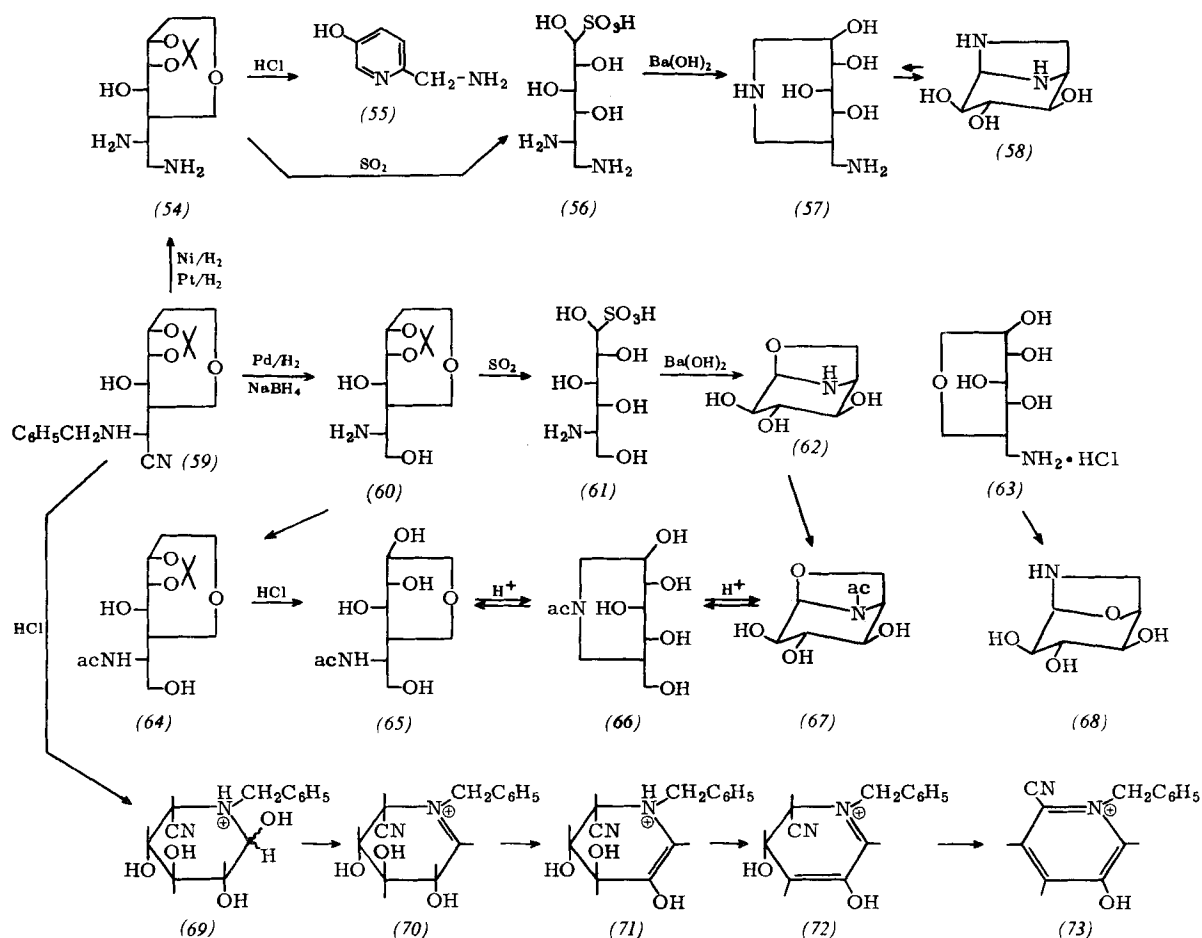
o-Aminobenzaldehyd und Pikrinsäure bildet (42) das rote, kristallisierte 1,2-Dihydrochinazolium-Salz des Kations (46). Besonders gut reagiert (42) mit Blausäure zum 2,6-Didesoxy-2,6-imino-D-idonsäurenitril (51), welches ein interessantes Ausgangsmaterial für weitere Synthesen darstellt; z.B. läßt es sich durch Hydrierung in das Amin (52) und durch Nitrosierung in die Nitrosoverbindung (53) überführen^[31]. Das Methylglykosid von (42) ist äußerst leicht schon durch Wasser spaltbar. Im Methanol liegt es mit durch Methanolabspaltung gebildetem Piperidein (43) im Gleichgewicht vor^[25].

b) 5-Amino-5-desoxyhexosen

5-Amino-5-desoxyhexosen reagieren bei der Hydrolyse mit wässriger Salzsäure ebenfalls unter dreifacher Wasserabspaltung zu Hydroxypyridin-Derivaten. So erhält man aus dem Idose-Derivat (54), welches durch

So geht durch Hydrolyse mit HCl das Iduronsäurenitril (59) über die Piperidinose (69) und (70) bis (72) nahezu quantitativ in das N-Benzylpyridinium-Salz (73) über. Eine N-Alkylierung der 5-Aminogruppe blockiert demnach die Pyridinbildung nicht. Die Reaktionsfolge (69) → (73) zeigt, daß eine Protonierung der Piperidinose (69) erforderlich ist, da sonst die primäre Wasserabspaltung zum Piperidein (70) nicht erfolgen kann^[34].

Durch Hydrolyse von (54) mit schwefliger Säure läßt sich die Sulfonsäure (56) abfangen. Bei alkalischer Spaltung von (56) entsteht sofort die Piperidinose (57), welche spontan unter Wasserabspaltung quantitativ zu (58) weiterreagiert^[15a, 34a]. Die 1,6-Anhydroverbindung (58), ein Idosan-Derivat, bei dem zwei Sauerstoffatome durch Stickstoff ersetzt wurden, ist kristallin erhältlich und stellt ein erstes stabiles Monosaccharid mit freier Aminogruppe im Ring dar.



Hydrierung aus dem Iduronsäurenitril (59) zugänglich ist, das 2-Aminomethyl-5-hydroxypyridin (55)^[32]. Eine Spaltung mit Methanol/Salzsäure liefert in der Regel die Methylfuranoside^[33].

Die Wasserabspaltung in saurer Lösung verläuft bei N-Alkylamino-5-desoxy-Zuckern besonders leicht^[34].

Aus (59) ist durch Hydrierung auch das 5-Amino-5-desoxyidose-Derivat (60) erhältlich, dessen Spaltung mit SO₂ (61) ergibt. Bei alkalischer Hydrolyse von (61) erhält man auch hier eine Cyclisierung der intermediär auftretenden Piperidinose zu (62)^[15a, 34a].

Interessant ist die selektive Hydrolyse des 5-Acetamido-5-desoxyidose-Derivates (64) mit wässriger HCl. Aus dem Reaktionsgemisch konnte in 23-proz. Ausbeute der kristallisierte Bicyclus (67) isoliert werden, der auch aus (62) erhältlich ist^[15a]. Offenbar liegt hier ein

1] H. Paulsen u. K. Todt, unveröffentlicht.

2] H. Paulsen, Angew. Chem. 74, 585 (1962), Angew. Chem. internat. Edit. 1, 454 (1962).

3] R. E. Gramera, R. M. Bruce, S. Hirase u. R. L. Whistler, J. g. Chemistry 28, 1401 (1963).

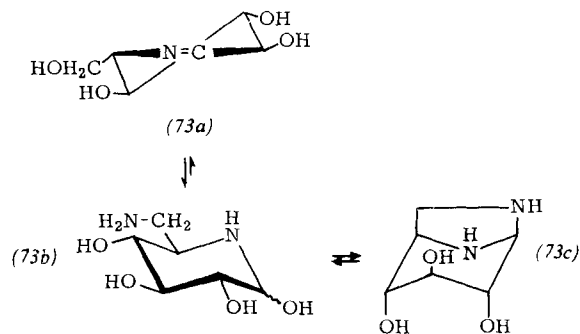
4] H. Paulsen, K. Todt u. K. Heyns, Liebigs Ann. Chem. 679, 8 (1964).

[34a] H. Paulsen u. K. Todt, Angew. Chem. 77, 589 (1965), Angew. Chem. internat. Edit. 4, 592 (1965).

Gleichgewicht zwischen Furanose (65) und Piperidinose (66) sowie der bicyclischen Form (67) vor. Es ist dies der einzige Fall einer 5-Acetamido-5-desoxyhexose, bei der bisher eine Piperidinoseform nachgewiesen werden konnte. Die Piperidinose-Bildung wird hier durch die Folgereaktion zum Bicyclus (67) begünstigt.

Das dritte Idosan-Derivat mit Stickstoff im Fünfring, nämlich (68), ist aus (63) darstellbar. 6-Amino-6-desoxy-L-idose (63) ist als Hydrochlorid lange bekannt [34b]; überführt man dieses in die freie Base, so entsteht quantitativ kristallisiertes (68) [15a, 34a].

Die Tendenz zur 1,6-Anhydrobildung ist offensichtlich bei Hexopiperidinen stark erhöht. So liegt (62) vollständig in der Anhydroform vor, während L-Idose im Gleichgewicht 75 % Anhydroverbindung bildet [35]. Noch deutlicher wird dies, wenn man die Glucopiperidinose (73b), welche aus der entsprechenden Sulfonsäure erhältlich ist, betrachtet. Sie liegt im Gleichgewicht zu 20–40 % in der sterisch sehr ungünstigen cyclischen Form (73c) vor [15a]. Glucose selbst bildet bei Säurebehandlung eine 1,6-Anhydroform nur zu 0,3 % [35]. In geringer Menge ist auch das Piperidein (73a) im Gleichgewicht mit (73b) vorhanden, wie der schwache negative Cotton-Effekt der Lösung anzeigt.



Die N-Acetyl-Verbindungen von (58), (62) und (68) weisen alle Amidgruppierungen auf, die eine gehinderte Rotation zeigen [15a]. Besonders interessant ist die N,N'-Diacetyl-Verbindung von (58). Sie besitzt zwei Amidgruppierungen mit gehinderter Rotation in einem Molekül, so daß von dieser Verbindung vier isomere Formen

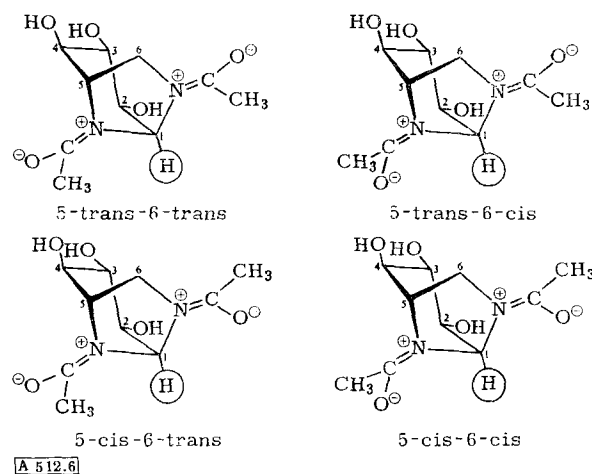


Abb. 6. Vier isomere Formen der 1,6-Acetylimino-N-acetyl-6-desoxy-L-idopiperidinose.

[34b] H. O. L. Fischer, J. Amer. chem. Soc. 70, 1476 (1948).

[35] N. K. Richtmyer, Arch. Biochem. Biophysics 78, 376 (1958).

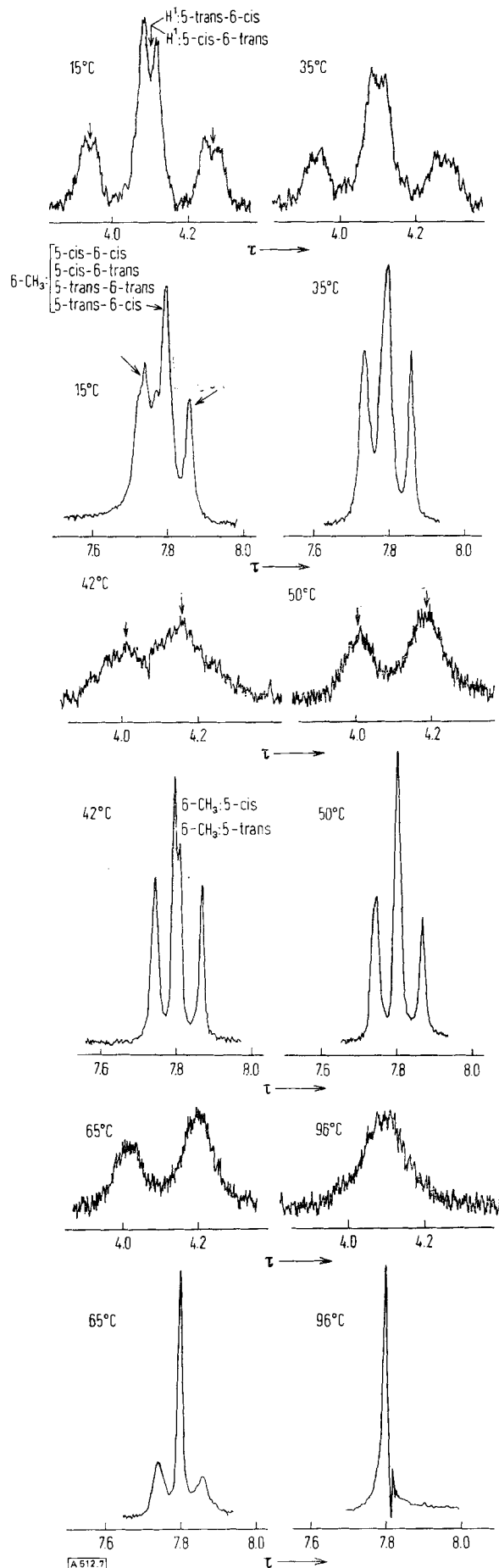


Abb. 7. Ausschnitte aus dem NMR-Spektrum der 1,6-Acetylimino-N-acetyl-6-desoxy-L-idopiperidinose bei verschiedenen Temperaturen (vgl. Abb. 6).

Obere Reihe: Signale der anomeren Protonen.

Untere Reihe: Signale der N-Acetyl-CH₃-Gruppen.

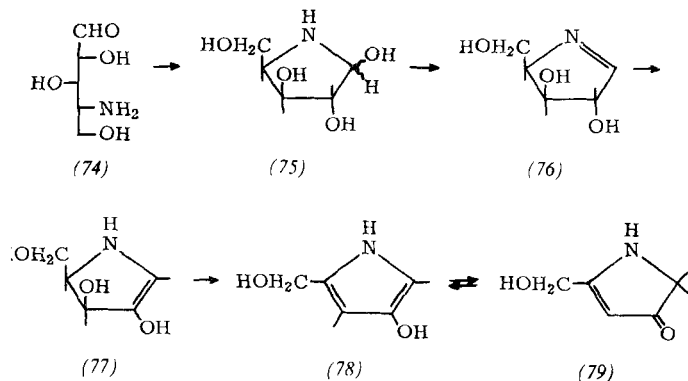
möglich sind, deren Strukturen in Abbildung 6 wiedergegeben sind. In den Formeln, die sich nur durch die Stellung der Amidgruppen unterscheiden, ist der Sechsring nach hinten gezeichnet.

Das NMR-Spektrum der Verbindung in Abbildung 6 zeigt, daß in der Kälte alle vier isomeren Formen vorliegen und daß die beiden Amidgruppen verschiedene Koaleszenztemperaturen aufweisen^[15a]. In Abbildung 7 sind die NMR-Spektren bei verschiedener Temperatur dargestellt. Bei 15 °C sind für das anomere Proton (oben) drei Signale zu erkennen, von denen das linke und rechte der trans-trans- bzw. cis-cis- und das mittlere große Signal der trans-cis- und cis-trans-Verbindung zukommt. Die Aufspaltung aller drei Signale beruht auf einer geringen Spinkopplung zwischen H¹ und H². Die N-Acetyl-Signale (unten) sind weniger übersichtlich.

Bei 35 °C beginnen die Signale zusammenzuschmelzen. Bei 40 °C zeigt nun die Amidgruppe im Piperidinose-Ring freie Rotation, während die Amidgruppe im 1,6-Anhydro-Ring noch starr in gehinderter Rotation verbleibt. Dies zeigt sich besonders deutlich bei 50 °C; hier sind für das anomere Proton nun zwei Signale für beide verbleibenden cis- und trans-Formen zu erkennen. Im zugehörigen N-Acetyl-Signal (unten) ist die breite Aufspaltung für ein gehindertes Fünfring-Amid noch erhalten, die Mittellinie stellt das Signal des Sechsring-Amides dar. Bei 65 °C laufen die Signale zusammen; bei 96 °C zeigt auch das Fünfring-Amid eine volle Rotation, und es sind dann für das anomere Proton und die N-Acetyl-Gruppen nur noch je ein Signal vorhanden^[15a].

c) 4-Amino-4-desoxyzucker

4-Amino-4-desoxyzucker mit freier Aminogruppe, z. B. (74), sollten in der Lage sein, 5-Ring-, „Halbacetale“ zu bilden, bei denen der Stickstoff in den Ring eingebaut wird und Zucker vom Pyrrolidin-Typ (75) entstehen. Die stärkere Neigung der Aminogruppen zur Acetalbildung im Vergleich zur Hydroxygruppe läßt eine Begünstigung des Pyrrolidin-Fünfringes (75) erwarten. Der Pyranose-Sechsring besitzt demgegenüber stereochemische Vorteile; trotzdem dürfte die Aminogruppe erfolgreich mit der Hydroxygruppe konkurrieren können.

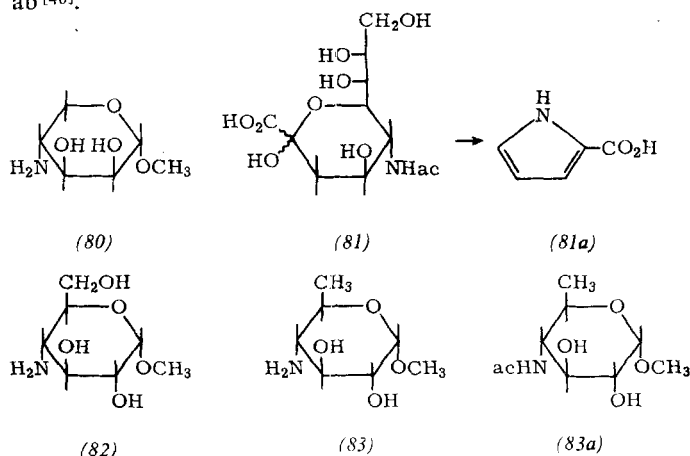


In saurer Lösung wird der „Pyrrolidin-Zucker“ (75) als Carbinolbase sofort Wasser abspalten zum Pyrrolin (76). Diese Reaktion ist von Modellsubstanzen, Derivaten des γ -Aminobutyraldehyds oder des im Gleichgewicht vorhandenen 2-Hydroxypyrrolidins, gut bekannt^[36]. Nimmt man jetzt eine analoge Weiterreaktion wie sie bei der Umwandlung von Piperidinosen in Pyridinderivate auftritt an, so sollte das Pyrrolin (76) als cyclische Schiffsche Base eines Ketols zum Enaminol (77) umlagern, welches unter Bildung von Deriva-

[36] F. Galinovsky, A. Wagner u. R. Weiser, Mh. Chem. 82, 551 (1951).

ten des 3-Hydroxypyrrols (78) und des 4-Oxo- Δ^2 -pyrrolins (79) Wasser verliert^[37]. Derivate des 3-Hydroxypyrrols ließen sich bisher nicht bei der Hydrolyse von 4-Amino-4-desoxyzuckern isolieren oder nachweisen, doch sprechen gewisse Beobachtungen dafür, daß der beschriebene Reaktionsweg möglich ist.

Die Derivate des 3-Hydroxypyrrols sind recht instabil^[38] und polymerisieren leicht in unübersichtlicher Weise zu dunkel gefärbten Produkten^[39]. Beim Versuch, aus Methyl-4-amino-4-desoxy- α -D-lyxopyranosid (80) durch saure Hydrolyse den freien 4-Amino-4-desoxyzucker zu gewinnen, tritt schon nach wenigen Minuten starke Bräunung ein und schwarze Polymerisate scheiden sich ab^[40].



Die langbekannte N-Acetyl-neuraminsäure (81) kann als 4-Amino-4-desoxyzucker angesehen werden, da die Aminogruppe sich in 4-Stellung zur Ketogruppe befindet. N-Acetyl-neuraminsäure (81) bildet bei Mineralsäureeinwirkung leicht unlösliche dunkle Polymerisate unbekannter Struktur^[41]. Durch intensiven Alkaliabbau von (81) wurde Pyrrol-2-carbonsäure (81a) als Bruchstück erhalten^[42].

Auch bei den Versuchen, freie 4-Amino-4-desoxyhexosen durch Hydrolyse zu gewinnen, treten erhebliche Schwierigkeiten auf. Die 4-Amino-gluco-Verbindung (82) läßt sich nicht ohne Zersetzung hydrolysieren^[43]. Trotz größter Bemühungen waren alle Versuche, auch aus anderen Derivaten 4-Amino-4-desoxy-D-glucose freizusetzen, bisher erfolglos^[44]. Aus der 6-Desoxy-gluco-Verbindung (83) und der entsprechenden galakto-Verbindung ist durch direkte Hydrolyse der 4-Amino-4-desoxyzucker nicht erhältlich, es tritt vielmehr Zersetzung ein^[45]. Die Hydrolyse zum 4-Amino-4-desoxyglucopyranose-hydrochlorid gelingt dagegen, wenn man vom Methyl-4-acetamido-4-desoxyglucosid (83a) ausgeht, ohne daß die Bildung eines „Pyrrolidin-Zuckers“ beobachtet wird^[45].

[37] R. S. Atkinson u. E. Bullock, Canad. J. Chem. 41, 625 (1963).

[38] A. Treibs u. A. Ohrodnik, Liebigs Ann. Chem. 611, 149 (1958).

[39] R. Kuhn u. G. Osswald, Chem. Ber. 89, 1423 (1956).

[40] W. G. Overend, A. C. White u. N. R. Williams, Chem. and Ind. 1963, 1840.

[41] F. Zilliken u. M. W. Whitehouse, Advances Carbohydrate Chem. 13, 237 (1958).

[42] A. Gottschalk, Nature (London) 170, 662 (1952).

[43] E. J. Reist, R. R. Spencer, B. R. Baker u. L. Goodman, Chem. and Ind. 1962, 1794.

[44] E. J. Reist, R. R. Spencer, D. F. Calkins, B. R. Baker u. L. Goodman, J. org. Chemistry 30, 2312 (1965).

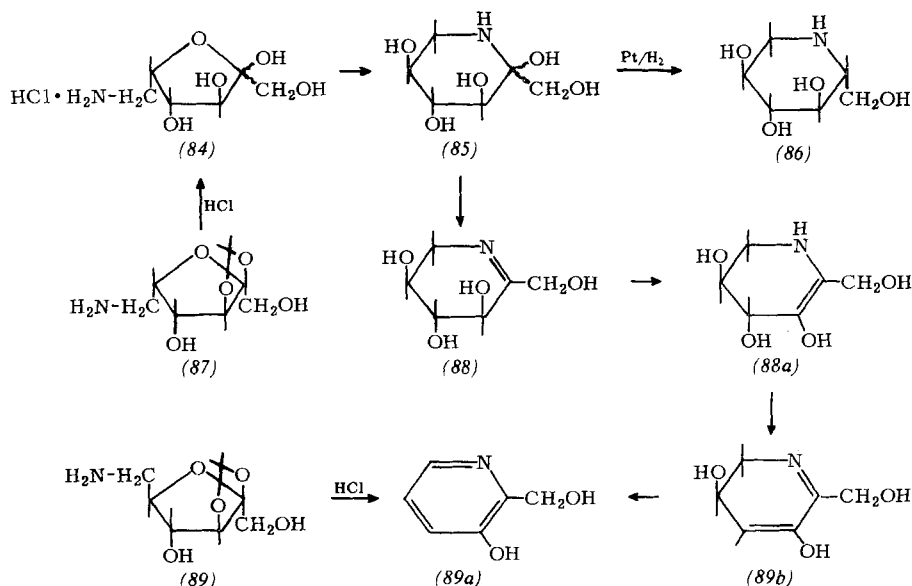
[45] C. L. Stevens, P. Blumbergs, F. A. Daniher, R. W. Wheat, A. Kujimoto u. E. L. Rollins, J. Amer. chem. Soc. 85, 3061 (1963); C. L. Stevens, P. Blumbergs, D. H. Otterbach, J. L. Strominger, M. Matsushashi u. D. N. Dietzler, ibid. 86, 2937 (1964).

d) 6-Amino-6-desoxy-ketohexosen

Bei 6-Amino-6-desoxyhexulosen tritt wiederum Konkurrenz zwischen dem N-Sechsring und dem O-Fünfring auf. Bei der Hydrolyse des Sorbose-Derivates (87) mit starker wässriger Salzsäure läßt sich ein kristallisiertes Furanose-hydrochlorid (84) isolieren, welches jedoch nur in stark saurer Lösung stabil ist. Löst man (84) in Wasser ($\text{pH} \approx 6$), so wird es in vier Tagen bei Zimmertemperatur quantitativ in das 3-Hydroxy-2-hydroxymethylpyridin (89a) umgewandelt [46].

In neutraler Lösung ist offenbar das Salz (84) soweit hydrolytisch gespalten, daß ein Teil der Base in die Piperidinose (85) übergehen kann. Diese spaltet unter den Reaktionsbedingungen sofort ein Molekül Wasser ab zu (88), welches unter Abspaltung zweier weiterer Wassermoleküle über (88a) und (89b) in das Pyridin (89a) übergeht. In der Hitze läuft diese Reaktion in wenigen Minuten ab [46].

In alkalischer Lösung wird das Furanose-hydrochlorid (84) sofort in die freie Piperidinose (85) übergeführt, welche hinreichend stabil ist, um zu dem Piperidin-Derivat (86) hydriert zu werden [46]. Die 6-Amino-6-desoxy-L-sorbose ist somit ein Zucker, der in stark saurer Lösung die Furanose-, in alkalischer Lösung die Piperidinoseform einnimmt und in neutraler Lösung spontan Wasser zu (89a) abspaltet.



Auch das Fructose-Derivat (89) geht bei saurer Hydrolyse in (89a) über [46, 46a]. Die 1,6-Diamino-1,6-didesoxy-2,3-O-isopropyliden-L-sorbofuranose reagiert mit wässriger Salzsäure in einer analogen Reaktionsfolge zu 2-Aminomethyl-3-hydroxypyridin [46].

e) Massenspektren von 5-Amino-5-desoxyzuckern

Piperidinoseformen bilden sich – wie am Beispiel der 5-Amino-5-desoxyxylose gezeigt wurde – leicht und sind nur in alkalischer Lösung stabil. Die wichtigsten Folgereaktionen in saurer Lösung sind die cyclische

[46] H. Paulsen, I. Sangster u. K. Heyns, unveröffentlicht.

[46a] S. Hanessian, persönliche Mitteilung.

Amadori-Umlagerung und die unter milden Bedingungen stattfindende dreifache Wasserabspaltung zu 3-Hydroxypyridinen. Eine interessante Parallele zu dieser zweiten Reaktion haben wir in den Fragmentierungsprozessen gefunden, wie sie im Massenspektrometer bei der Ionisierung in der Gasphase auftreten. Trihydroxypiperidin-Derivate liefern nach einer Reihe von Abspaltungsschritten als ein Hauptspaltstück ebenfalls 3-Hydroxypyridinium-Ionen der Massenzahl (MZ) 96 [27].

Als Beispiel sei das Massenspektrum des 1,5-(N-Acetyl-imino)-2,3,4-tri-O-acetyl-1,5-didesoxy-xylits angeführt. Die Verbindung wurde durch Hydrierung und Acetylierung der

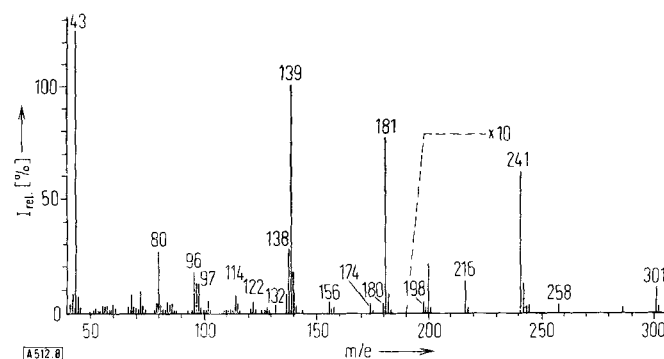


Abb. 8. Massenspektrum von 1,5-(N-Acetyl-imino)-2,3,4-tri-O-acetyl-1,5-dideoxy-xylitol. (Die relative Intensität I_{rel} des Ions der Masse 139 wurde 100 % gesetzt).

Piperidinose (42) erhalten; das Massenspektrum ist in Abbildung 8 wiedergegeben, und Abbildung 9 zeigt in einem Formelschema die einzelnen Abbauege der Fragmentierungsprozesse. Die Verbindung gibt einen Molekülpeak bei MZ 301. Der wichtigste Spaltungsweg verläuft über eine Essigsäure-Abspaltung zum Allylradikal-Ion MZ 241, dieses verliert wiederum Essigsäure zum Ion MZ 181, welches Ketten abspaltet zum Ion MZ 139. Das Fragment MZ 139 geht auf zwei Wegen in das 3-Hydroxypyridinium-Ion MZ 96 über und bildet außerdem ein Pyridinium-Ion MZ 80 [27].

Ein zweiter, weniger bevorzugter Weg führt über das Ion MZ 258, welches unter mehrfacher Ketten- und Wasserabspaltung in der in Abbildung 9 gezeigten Weise zum 3-Hydroxypyridinium-Ion MZ 96 zerfällt [27]. Die Bildung von Pyridin-Derivaten aus Piperidinosen und Hydroxypiperidin-Verbindungen sowohl in saurer Lösung als auch in der Gasphase zeigt, wie bevorzugt Abspaltungsreaktionen sind, die zu diesem aromatischen Ringsystem führen.

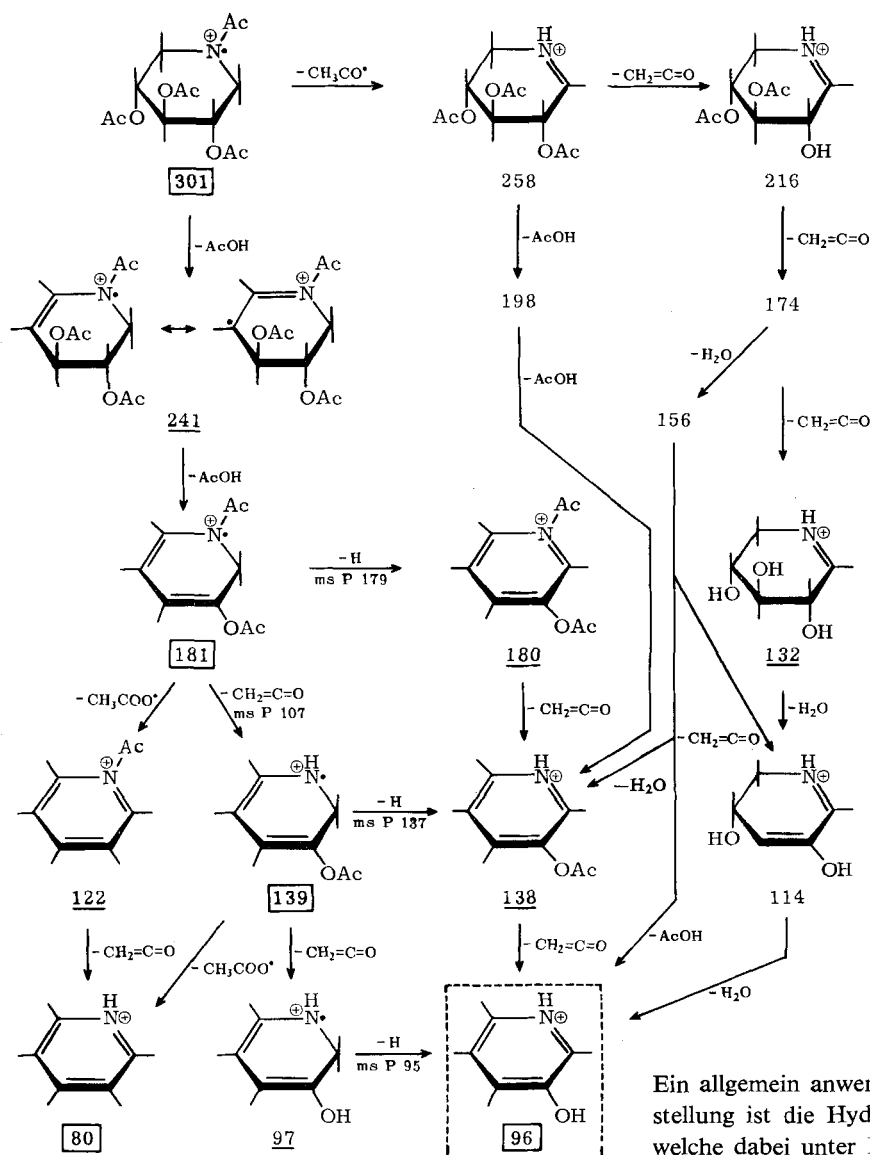


Abb. 9. Abbauwege des 1,5-(N-Acetyl-imino)-2,3,4-tri-O-acetyl-1,5-dideoxy-xylits bei massenspektroskopischer Untersuchung. (msP = metastabiles Ion).

Von dem Methyl-2,3,4-tri-O-methyl-N-acetyl- α -D-xylopi-peridinosisid wurde ebenfalls ein detailliertes Fragmentierungsschema angegeben. [46b]. Nach der sogenannten Primärsplaltung B entsteht hier das Methoxy-pyridinium-Ion MZ 110. Ferner sind die genauen Fragmentierungswege der peracetylierten bicyclischen Idosan-Derivate (58), (62) und (68) ermittelt worden [46c].

f) Zucker mit Lactam-Ring

Beim gleichzeitigen Vorhandensein von Carboxy-, Hydroxy- und Aminogruppen in Zuckerderivaten kann es bei der Bildung cyclischer Ester- und Amid-Bindungen zu Konkurrenzreaktionen kommen. Da in der Regel Ester-Bindungen durch Amine unter Amid-Bildung gut spaltbar sind, kommt es auch beim nachträglichen Einführen einer Aminogruppe in ein Lacton zur Umlagerung in ein Lactam – sofern es die sterischen Verhältnisse zulassen.

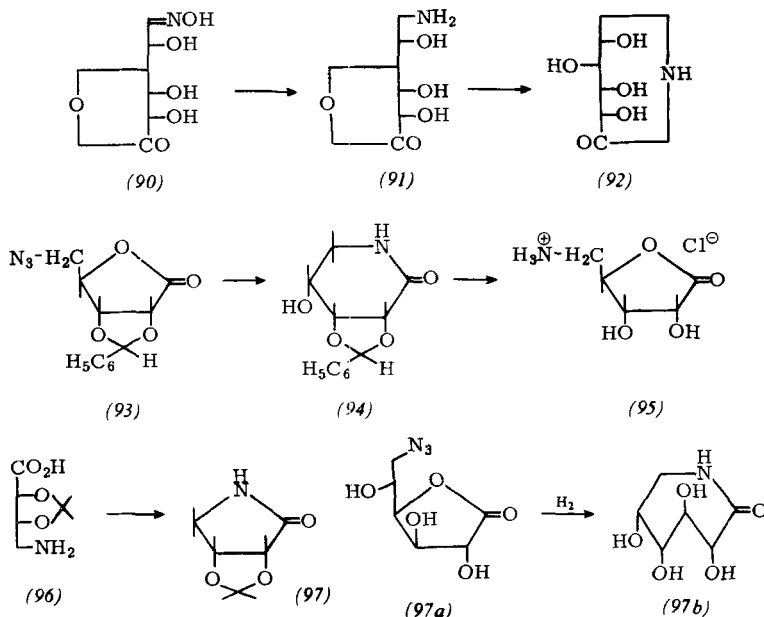
So ergibt das Lacton des D-Glucuronsäureoxims (90) nach Hydrierung das Amin (91). Dieses kann mit Alkali zum Gulonolactam (92), einem stabilen Siebenring- ϵ -Lactam, umgelagert werden [47].

[46b] K. Heyns u. D. Müller, Tetrahedron 21, 3151 (1965).

[46c] K. Heyns u. H. Scharmann, Chem. Ber., im Druck.

[47] H. Weidmann u. E. Fauland, Liebigs Ann. Chem. 679, 192 (1964).

Ein allgemein anwendbares Verfahren zur Lactamidarstellung ist die Hydrierung von Azido-lactonen (93), welche dabei unter Ringerweiterung in Lactame übergehen. Aus 6-Azido-6-desoxyglucuronsäurelacton (97a) erhält man das Lactam (97b); alle Pentonsäurelactame wurden auf diesem Wege dargestellt [46a]. Die Hydrierung des Ribonolactonazids (93) gibt z.B. sofort ein



Ribonolactam (94) [48]. Die saure Verseifung von (94) führt allerdings unter Ringverengung wieder zu einem Ribonolacton (95) zurück [48]. Ein Erythronolactam (97) bildet sich aus der 4-Amino-4-desoxyerythronsäure (96) durch Sublimation bei 150 °C [17].

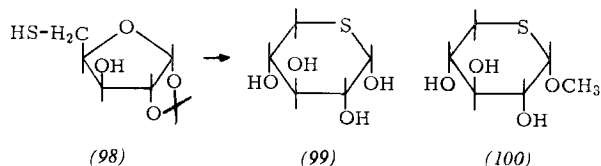
III. Monosaccharide mit schwefelhaltigem „Halbacetal“-Ring

a) 5-Thiozucker

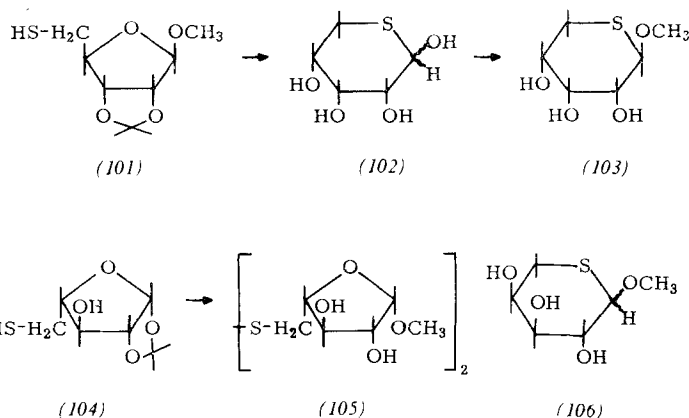
Mercaptane besitzen eine erheblich größere Reaktivität zur „Acetal“-Bildung als Alkohole. 5-Thiozucker sollten daher ausschließlich einen schwefelhaltigen „Halbacetal“-Sechsring bilden, denn der auch sterisch ungünstigere sauerstoffhaltige Furanosering dürfte als Konkurrent kaum eine Chance haben. Tatsächlich sprechen die experimentellen Befunde dafür, daß bei freien 5-Thiozuckern nur schwefelhaltige Sechsringe entstehen und eine Furanoseform im Gleichgewicht praktisch nicht nachweisbar ist [49–51].

Am häufigsten stellt man Thiozucker durch nucleophilen Ersatz von O-Tosylgruppen mit Natriumbenzylmercaptid, Natriumthioacetat oder Natriumrhodanid her. Die anschließende reduktive Spaltung oder Verseifung liefert die gewünschten Zucker mit freier SH-Gruppe. Wegen der sehr leichten Oxidierbarkeit zu Disulfiden ist ein strenger Ausschluß von Oxidationsmitteln erforderlich.

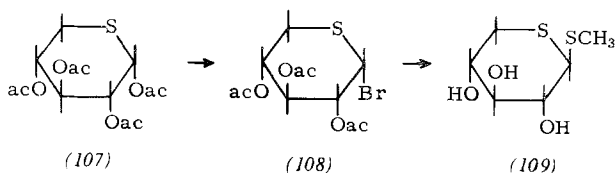
Die saure Hydrolyse des 5-Thioxylofuranose-Derivats (98) liefert eine freie Xylothiopyranose (99) in stabilen farblosen Kristallen [49,50]. Alle Reaktionen auf freie SH-Gruppen, z.B. die Oxidation mit J₂ oder Dichlorindophenol, verlaufen bei Verbindung (99) negativ, was als Beweis dafür angesehen werden kann, daß der Schwefel im Sechsring stabil mercaptalartig gebunden ist. Die Xylothiopyranose (99) zeigt ähnliche Eigenschaften wie normale Xylose. Sie gibt die für Zucker typischen Reduktionsreaktionen und weist eine Mutarotation von $[\alpha]_D = +202 \rightarrow [\alpha]_D = +178^\circ$ auf, die für das Vorliegen der α -Form im kristallisierten Zustand spricht [49,50]. Eine Spaltung der Verbindung (98) mit Methanol/HCl liefert sofort das Methyl- α -D-xylothiopyranosid (100) [51,52]. Bei dieser Reaktion tritt also – im Gegensatz zu den stickstoffhaltigen Verbindungen – während der Methanolyse spontane Ringverweiterung zum schwefelhaltigen Sechsring ein.



Die saure Hydrolyse der *ribo*-Verbindung (101) ergibt eine sirupartige Ribothiopyranose (102), welche nur sehr langsam mit J₂ reagiert und daher in der Sechsringform vorliegt [53]. Die Methanolyse von (101) liefert unter Ringerweiterung das stabile Methyl- β -D-ribothiopyranosid (103) [52]. Eine störende Disulfidbildung, die sich schon bei der Darstellung von (103) bemerkbar macht [52], ist bei der Methanolyse der *arabino*-Verbindung (104) besonders stark, bei der neben dem Methylarabiothiopyranosid (106) als Hauptprodukt das Disulfid (105) erhalten wird [54].



Eigenschaften und Reaktionen der Xylothiopyranose sind insbesondere von *Whistler* eingehender untersucht worden. Es zeigte sich, daß sich die in der Kohlenhydrat-Chemie üblichen Reaktionen mit Zuckern mit schwefelhaltigem Ring in gleicher Weise durchführen lassen. So liefert das Tetraacetat der Xylothiopyranose (107) mit HBr/Eisessig leicht die Acetobrom-Verbindung (108) [55]. Durch Königs-Knorr-Synthese sind daraus Methyl- β -D-xylothiopyranosid [55], das Methylglykosid der 1-Thio- β -D-xylothiopyranose (109) [56] und ebenfalls N-Glykoside [57] darstellbar.



Ein Vergleich der NMR-Spektren der Methyl- α - und Methyl- β -xylothiopyranoside mit denen der analogen α - und β -Xylopyranoside zeigt, daß schwefelhaltige und sauerstoffhaltige Verbindungen in ihrer Konformation kaum Unterschiede aufweisen und alle in der C 1-Konformation vorliegen. Das gleiche gilt für freie Xylothiopyranose und Xylopyranose [58]. Die Kinetik der Hydrolyse verschiedener Xylothiopyranoside wurde

[48] S. Hanessian u. T. H. Haskell, J. heterocyclic Chem. 1, 55 (1964).

[49] J. C. P. Schwarz u. K. C. Yule, Proc. chem. Soc. (London) 1961, 417.

[50] T. J. Adley u. L. N. Owen, Proc. chem. Soc. (London) 1961, 418.

[51] R. L. Whistler, M. S. Feather u. D. L. Ingles, J. Amer. chem. Soc. 84, 122 (1962).

[52] R. L. Whistler u. D. L. Ingles, J. org. Chemistry 27, 3896 (1962).

[53] B. C. Clayton u. N. A. Hughes, Chem. and Ind. 1962, 1795.

[54] R. L. Whistler u. R. M. Rowell, J. org. Chemistry 29, 1259 (1964).

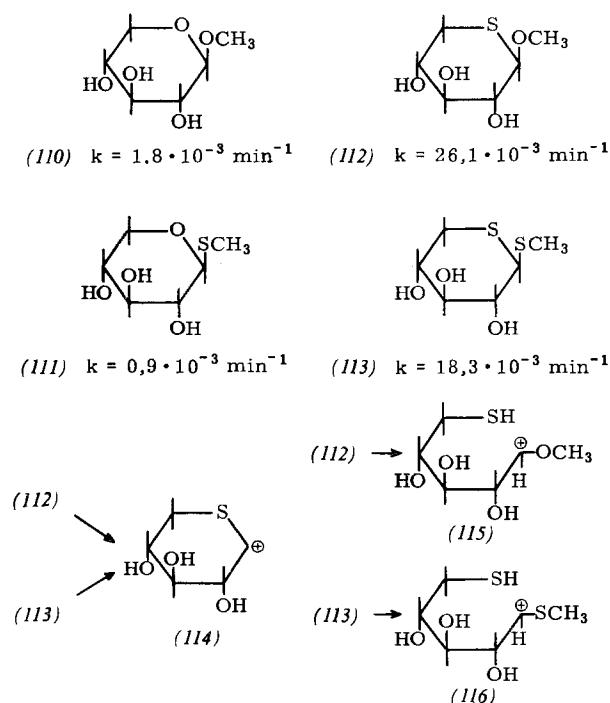
[55] R. L. Whistler u. T. van Es, J. org. Chemistry 28, 2303 (1963).

[56] R. L. Whistler u. R. M. Rowell, J. org. Chemistry 29, 3290 (1964).

[57] D. L. Ingles, Chem. and Ind. 1963, 1901.

[58] V. S. R. Rao, J. F. Foster u. R. L. Whistler, J. org. Chemistry 28, 1730 (1963).

vergleichend zu der entsprechenden Sauerstoff-Verbindungen eingehend untersucht^[55,56]. Es zeigte sich, daß allgemein Glykoside mit schwefelhaltigem Ring 10- bis 20mal schneller als ihre Sauerstoffanaloga hydrolytisch gespalten werden^[55].

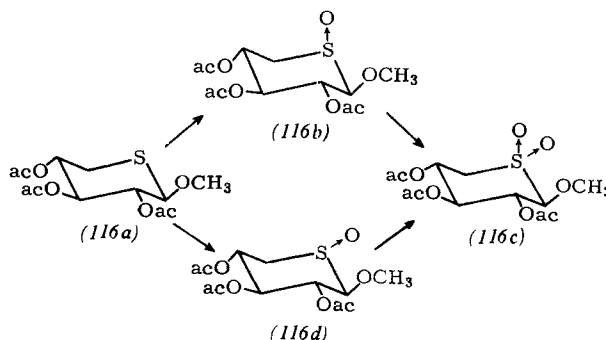


Von den untersuchten Verbindungen (110) bis (113) lassen sich zwei Paare mit ähnlicher Hydrolysegeschwindigkeit vergleichen: (110) und (111) werden langsam, (112) und (113) mit schwefelhaltigem Ring etwa 15- bis 20mal schneller hydrolysiert^[56]. Daraus ergibt sich, daß die Hydrolysegeschwindigkeit stark vom Ring-Heteroatom, nicht dagegen vom Glykosid-Heteroatom beeinflusst wird. So soll der Hydrolysemechanismus bei einem langsamen, geschwindigkeitsbestimmenden Primärschritt über ein cyclisches Carbenium-Ion (114) ablaufen. Nur bei diesem Mechanismus würden (112) und (113) den gleichen Übergangszustand liefern. Ein nicht-cyclischer Mechanismus ergäbe für (112) und (113) unterschiedliche Übergangszustände (115) und (116), was mit den beobachteten etwa gleichen Reaktionsgeschwindigkeiten nicht gut in Einklang zu bringen ist^[56].

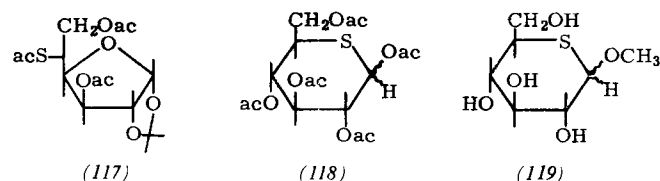
Mit aromatischen Aminen reagiert Xylothiopyranose (99) wie normale Zucker zu N-Glykosiden, von denen schon eine große Zahl mit verschiedenen Arylaminen synthetisiert wurde^[57,59]. Bei dem Versuch, N-p-Tolyl-D-xylothiopyranosylamin umzulagern, wurde eine Substanz erhalten, die alle Eigenschaften eines Amadori-Umlagerungsproduktes aufweist, jedoch nicht kristallin ist und kein kristallines Derivat lieferte^[59].

Die α - und β -Xylothiopyranose-tetraacetate (107) sind durch Oxidation mit H_2O_2 in Sulfone überführbar^[60]. Milde Oxidation des Methyl-tri-O-acetyl- β -D-xylothiopyranosids (116a) mit Perjodat liefert ein Gemisch von

β -Sulfoxid (116b) (Sulfoxidgruppe endo-ständig zum Ring) und α -Sulfoxid (116d) (exo)^[60]. Beide geben bei weiterer Oxidation das Sulfon (116c). Die partielle Oxidation des Methyl-tri-O-acetyl- α -D-xylothiopyranosids ergibt nur ein β -Sulfoxid, für dessen Bevorzugung sterische Gründe angegeben werden^[60].



5-Thiohexosen bilden wie 5-Thiopentosen bevorzugt schwefelhaltige Sechsringe und verhalten sich ähnlich. Die Acetolyse des 5-Thioglucofuranose-Derivats (117) ergibt eine Glucothiopyranose (118); die Methanolyse von (117) liefert ein Methylglucothiopyranosid (119)^[61]. Mit der 5-Thioidose ist eine gleichartige Reaktionsfolge durchgeführt worden^[50]. Auch 6-Acetamido-6-desoxy-5-thio-L-idose bildet beim Acetylieren einen schwefelhaltigen Sechsring^[62].



b) 4-Thiozucker

Auch 4-Thiozucker sollten bevorzugt einen schwefelhaltigen Fünfring bilden, bei dem jedoch eine geringere Stabilität als beim schwefelhaltigen Sechsring zu erwarten ist.

Die Methanolyse des Ribothiopyranose-Derivates (120) ergibt ein Methyl-ribothiofuranosid (121)^[63], die Acetolyse von (120) das Tetraacetat (122)^[64,65]. Beide Verbindungen, (121) und (122), zeigen keine SH-Gruppen-Aktivität; der Schwefel muß demnach stabil im Fünfring gebunden sein. Durch hydrolytische Spaltung von (122) ist freie Ribothiopyranose erhältlich^[65]. Aus den spektroskopischen Daten ergibt sich, daß auch der freie Zucker praktisch vollständig in der Thiofuranoseform (123) vorliegt. Dieser Befund wird gestützt durch die Tatsache, daß man aus (123) durch

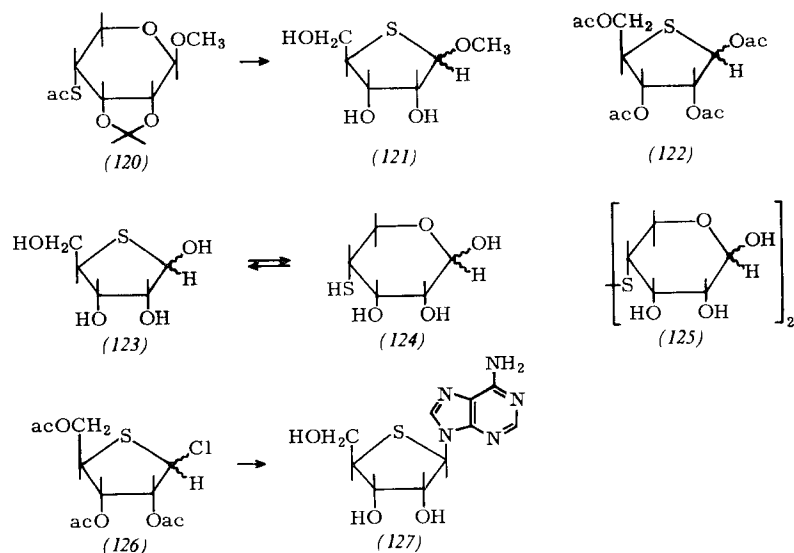
[61] M. S. Feather u. R. L. Whistler, Tetrahedron Letters 1962, 667.

[62] L. Goodman u. J. E. Christensen, J. org. Chemistry 29, 1787 (1964).

[63] R. L. Whistler, W. E. Dick, T. R. Ingle, R. M. Rowell u. B. Urbas, J. org. Chemistry 29, 3723 (1964).

[64] E. J. Reist, D. E. Gueffroy u. L. Goodman, J. Amer. chem. Soc. 85, 3715 (1963).

[65] E. J. Reist, D. E. Gueffroy u. L. Goodman, J. Amer. chem. Soc. 86, 5658 (1964); Chem. and Ind. 1964, 1364.



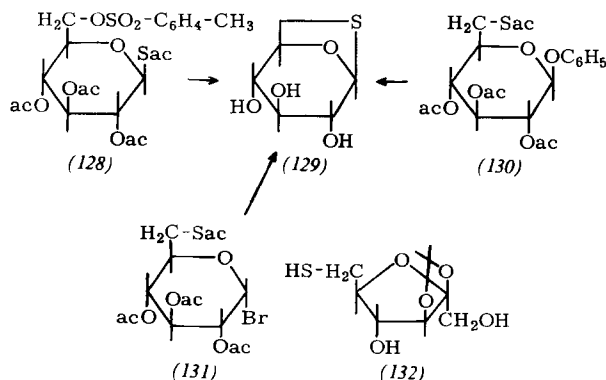
Glykosidierung (121) und durch Acetylierung (122) zurückerhalten kann [65].

Die Ribothiopyranose (123) zeigt aber positive SH-Gruppen-Reaktion. Durch J_2 wird (123) bei Zimmertemperatur in kürzester Zeit quantitativ zum Disulfid (125) oxidiert [65]. Man muß demnach annehmen, daß im Gegensatz zur Xylothiopyranose bei der Ribothiopyranose ein sich schnell einstellendes Gleichgewicht mit der 4-Thiopyranose (124) besteht. Diese ist leicht zum Disulfid (125) oxidierbar und wird damit ständig aus dem Gleichgewicht entfernt [65]. Der Thiofuranose-Ring ist somit deutlich labiler als der Thiopyranose-Ring.

Das Tetraacetat (122) läßt sich mit HCl in Äther in das Thiofuranosylchlorid (126) überführen, aus dem durch Kondensation mit 6-Benzamido-9-(chloroquecksilber)-purin das interessante modifizierte Nucleosid 4'-Thioadenosin (127) dargestellt wurde [65].

c) 6-Thiozucker

1,6-Anhydropyranosen mit Schwefel im 1,6-Anhydroring ließen sich in Form des sogenannten „Thiolaevoglucosans“ (129) darstellen. Der 1,6-Anhydroring läßt sich durch Alkalibehandlung von (128) vom C-Atom 1 aus

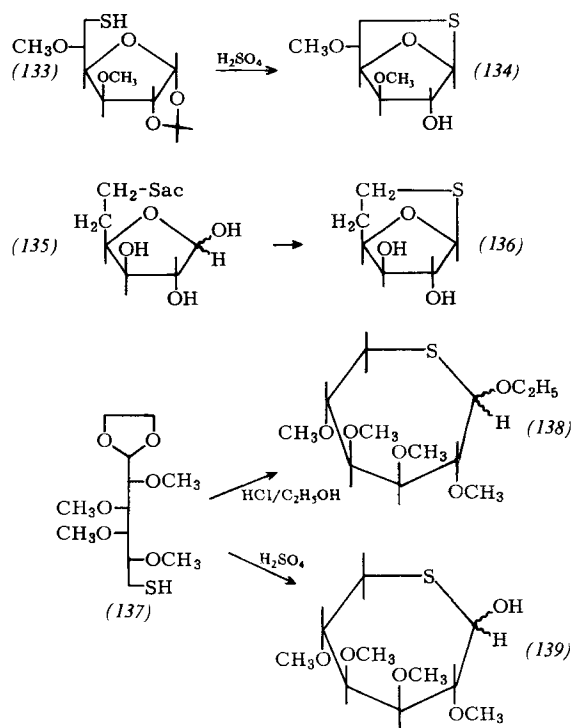


schließen [66]. Durch Alkalibehandlung von (130) und (131) wird der Ring vom C-Atom 6 her geknüpft [67].

Es wurde ferner versucht, bei der 6-Thiofructose eine 6-Thiopyranoseform nachzuweisen [68]; die Hydrolyse des 6-Thiofructofuranose-Derivates (132) führte jedoch zu keinen klaren Ergebnissen.

1,6-Anhydrofuranose-Derivate, welche Schwefel im 1,6-Anhydroring enthalten, ließen sich aus (133) und (135) darstellen. Bei (133) ist die 5-Stellung durch eine Methoxygruppe, bei (135) durch eine Desoxy-Gruppierung blockiert, so daß man bei der Spaltung von (133) und (135) entsprechend (134) [3a] bzw. (136) [69] erhält.

Ein Septanose-Derivat mit Schwefel im Siebenring kann durch Acetalspaltung des an den C-Atomen 2 bis 5 methylierten Thiols (137) erhalten werden [3a]: Die Umsetzung mit Äthanol/Salzsäure ergibt das Äthylthioseptanosid (138), die Hydrolyse mit Schwefelsäure freie Thioseptanose (139). Der S-Siebenring ist labiler als ein Thiopyranosering [3a].



Meinen Mitarbeitern, den Herren K. Todt, J. Sangster, D. Stoye und F. Leupold, danke ich für ihre eifrige Mit-hilfe an der Erschließung des Gebietes der Zucker mit stickstoffhaltigem Ring. Herrn Prof. Dr. K. Heyns bin ich für die stete Förderung der Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

Eingegangen am 29. März 1965, ergänzt am 14. Februar 1966 [A 512]

[66] M. Akaji, S. Tejima u. M. Haga, Chem. pharmac. Bull. (Japan) 11, 58 (1963).

[67] P. A. Seib u. R. L. Whistler, Abstracts of Papers, 148th Meeting, Amer. chem. Soc. 1964, 18 D.

[68] M. S. Feather u. R. L. Whistler, J. org. Chemistry 28, 1567 (1963).

[69] R. L. Whistler u. B. Urbas, J. org. Chemistry 30, 2721 (1965).