

101. N¹-Xylosido- und N¹-Arabinosido-nicotinsäureamid-Derivatevon **M. Viscontini, O. Leutenegger und P. Karrer.**

(21. IV. 55.)

Wegen ihrer strukturellen Verwandtschaft mit Teilen der Codehydrasen-Molekeln besitzen N¹-Pentosido-nicotinsäureamid-Salze ein gewisses Interesse. Vor einiger Zeit haben wir ein kristallisiertes N¹-D-Ribosido-3-carbonsäureamid-pyridinium-chlorid¹⁾ und ein amorphes Isoribosido-3-carbonsäureamid-pyridinium-bromid²⁾ beschrieben; letzterem kommt wahrscheinlich furanoide Struktur zu³⁾. Im folgenden berichten wir über entsprechende D-Xylose- und L-Arabinose-Derivate des Nicotinsäureamids.

Beim Umsatz von D- α -Acetobromxylose mit Nicotinsäureamid unter analogen Bedingungen wie bei der Darstellung der entsprechenden Ribosido-Derivate¹⁾²⁾ erhielt man als Hauptprodukt ein amorphes 3-Carbonsäureamid-N¹-(triacetyl-D-xylosido)-pyridinium-bromid; aus den Mutterlaugen der genannten Verbindung wurde eine kleine Menge einer kristallisierten Substanz isoliert, die bei 138–139° schmolz und deren Analyse derjenigen eines 3-Carbonsäureamid-N¹-(triacetyl-xylosido)-pyridinium-bromid-dihydrates entsprach⁴⁾.

Durch Hydrolyse des amorphen Triacetates mit verdünnter Bromwasserstoffsäure erhielten wir ein Gemisch zweier 3-Carbonsäureamid-N¹-D-xylosido-pyridinium-bromide, das durch Chromatographie an einer Papierpulverkolonne getrennt wurde. Die beiden kristallisierten Isomeren A und B besitzen, wie sich durch Oxydation mit Perjodsäure sowie mittels der von uns kürzlich beschriebenen⁵⁾ chromatographischen Mikromethode nachweisen liess, pyranoside Struktur⁶⁾. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um die beiden anomeren Formen α und β , die aus der Reaktion des Nicotinsäureamids mit D-Acetobromxylose hervorgingen.

β -Acetobrom-L-arabinose reagiert ebenfalls mit Nicotinsäureamid, es gelang uns aber nicht, das Reaktionsprodukt kristallin zu gewinnen. Auch das nach der Hydrolyse mit Bromwasserstoffsäure daraus erhaltene rohe N¹-L-Arabinosido-3-carbonsäureamid-pyridinium-bromid zeigte keine Neigung zur Kristallisation. Die Resultate

¹⁾ M. Viscontini, R. Hochreuter & P. Karrer, *Helv.* **36**, 1777 (1953).

²⁾ M. Viscontini, M. Marti & P. Karrer, *Helv.* **37**, 1373 (1954).

³⁾ M. Viscontini, D. Hoch, M. Marti & P. Karrer, *Helv.* **38**, 646 (1955).

⁴⁾ Vgl. auch P. Karrer, M. Viscontini & O. Leutenegger, *Biochemistry of Nitrogen*, S. 134, Helsinki 1955. Suomalainen Tiedekatemia.

⁵⁾ M. Viscontini, D. Hoch & P. Karrer, *Helv.* **38**, 642 (1955).

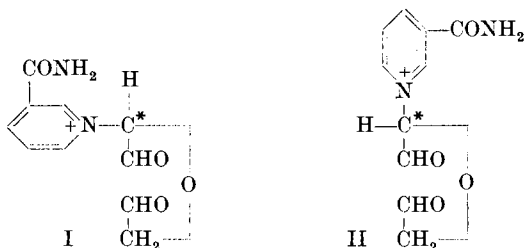
⁶⁾ Wir danken Herrn Dr. D. Hoch für die Ausführung dieser Versuche.

seines Abbaus mit Perjodsäure zeigen, dass der Substanz pyranoside Struktur zukommt.

Wir vermuten, dass der Mangel an Kristallisationsfreudigkeit einiger N¹-Pentosido-nicotinsäureamid-Salze bzw. ihrer Acetylderivate darauf zurückzuführen ist, dass sich beim Umsatz der Acetobrompentosen mit Nicotinsäureamid Mischungen der α - und β -Formen bilden, die sich nicht immer trennen lassen.

Von den beiden kristallisiert erhaltenen 3-Carbonsäureamid-N¹-D-xylosido-pyridinium-bromiden besitzt das eine, das wir als Form A bezeichnen wollen, die spezifische Drehung $+4,2^\circ$ (Lösungsmittel Wasser), während beim zweiten, der Form B, $[\alpha]_D = -44^\circ$ beträgt. Wenn man die bei normalen Glucosiden benutzte Nomenklatur auf diese N-Pentosido-pyridiniumsalze anwenden wollte, müsste die stark linksdrehende Form als β -, die andere Form A als α -glucosidisch bezeichnet werden. Es ist aber nicht sicher, ob Konfiguration und optische Drehung bei den normalen Glucosiden einerseits, den N-Pentosido-pyridiniumsalzen andererseits parallel gehen.

Durch Oxydation der beiden isomeren 3-Carbonsäureamid-N¹-D-xylosido-pyridinium-bromide A und B entstanden zwei (nicht isolierte) Dialdehyde von verschiedenem Drehungsvermögen: aus Form B ein solcher mit $[\alpha]_D^{18} \sim -49^\circ$, aus Form A ein Dialdehyd mit $[\alpha]_D^{18} \sim +54^\circ$. Es handelt sich wahrscheinlich um die beiden Antipoden der Formeln I und II:

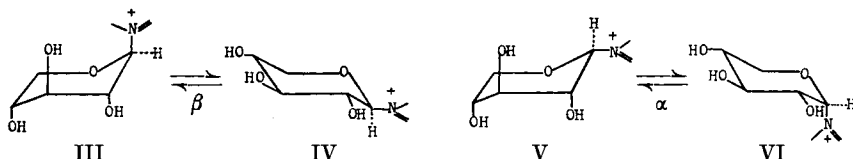


Aus dem (amorphen) N¹-L-Arabinosido-3-carbonsäureamid-pyridinium-bromid entstand beim Abbau mit Perjodsäure eine Lösung des rechtsdrehenden Dialdehyds ($[\alpha]_D \sim +55^\circ$); dieses Arabinosido-nicotinsäureamid-Salz besitzt demnach am C-Atom 1 des Zuckerrestes dieselbe Konfiguration wie das N¹-D-Xylosido-3-carbonsäureamid-pyridinium-bromid A. Dasselbe trifft für das kristallisierte N¹-D-Ribosido-3-carbonsäureamid-pyridinium-bromid¹⁾ zu.

Bei den Oxydationen der beiden isomeren 3-Carbonsäureamid-N¹-D-xylosido-pyridinium-bromide mit Perjodsäure wurde beobachtet, dass die Form B viel langsamer oxydiert wird als Form A. Es ist möglich, dass diese Unterschiede durch verschiedene Konformationen der Zuckerreste bedingt werden.

¹⁾ Helv. **36**, 1777 (1953).

O. Hassel & B. Ottar¹⁾ haben darauf hingewiesen, dass für die β -Formen von Xylosidopyranosen die beiden Konformationen III und IV vorauszusehen sind, und dass die α -Xylosidopyranosen in den Konformationen V und VI vorliegen können.



Von den beiden β -Formen wird IV dem Abbau durch Perjodsäure leichter zugänglich sein als III, da in IV die OH-Gruppen in einer für die Oxydation günstigeren Lage liegen. In entsprechender Weise muss von den α -Formen die Verbindung VI die für den Abbau günstigere Konformation haben.

Die durch Perjodsäure langsam oxydierte Form B des 3-Carbonsäureamid-N'-D-xylosido-pyridinium-bromids wird daher vermutlich in der Konformation III oder V vorliegen, während für die Form A die Formeln IV oder VI vorzuziehen sind.

Experimenteller Teil.

Alle Papierchromatogramme wurden mit dem Gemisch Butanol/Eisessig/Wasser 20:3:7 durchgeführt und die Substanzen mit einer Mineral-Light-Lampe sichtbar gemacht.

α -Acetobrom-xylose: In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Schlifführer und Tropftrichter, wurden 5 g D-Xylose in 25 cm³ Pyridin bei 60–70° gelöst. Man liess die Lösung bis zu 50° erkalten und setzte tropfenweise 18 cm³ Acetanhydrid hinzu. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stengelassen und danach die flüssigen Anteile im Vakuum abgedampft. Es blieb ein braunes Öl zurück. Dieses Öl wurde mit 17 cm³ einer gesättigten Lösung von HBr in Eisessig versetzt und die Mischung zuerst bei 0°, dann bei Zimmertemperatur bis zur völligen Lösung geschüttelt. Nach einigem Stehen bildete sich ein kristalliner Niederschlag, der in der Kälte zunahm. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit wenig Eisessig und Äther gewaschen und im Vakuum über KOH getrocknet. Smp. 100–102°²⁾. Ausbeute 5,3 g (48 % d. Th.).

3-Carbonsäureamid-N¹-(D-triacetyl-xylopyranosido)-pyridinium-bromid: Man bereitete einerseits eine Lösung von 7 g Acetobrom-xylose (0,021 Mol) in 20 cm³ Acetonitril und andererseits eine Lösung von 2,7 g Nicotinsäureamid (0,022 Mol) und 1,3 g Eisessig (0,022 Mol) in 60 cm³ Acetonitril. Die beiden Lösungen wurden zusammengegeben und bei 37° über Nacht stengelassen. Am nächsten Tage wurde das Reaktionsgemisch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abfiltrieren des ausgeschiedenen Nicotinsäureamid-hydrobromids haben wir das Filtrat im Vakuum bei 40–45° Badtemperatur soweit wie möglich eingengt, dann zweimal das dreifache Volumen absoluten Äthanol zugesetzt und dasselbe im Vakuum wieder abgedampft. Der trockene Rückstand wurde dreimal mit absolutem Äther verrieben, von letzterem dekantiert, der Rückstand in 5 cm³ Methanol aufgenommen und unter Schütteln in 250 cm³ absoluten Äthers eingetropft. Dabei fiel das rohe Acetyl-xylosido-nicotinsäureamid aus, das wir, trotz Chromatographie an Papierpulver, nicht zur Kristallisation bringen konnten. Ausbeute 1,75 g.

Aus den ätherischen Mutterlaugen schieden sich nach mehrtägigem Stehen farblose Kristalle aus. Sie wurden dreimal aus einer Mischung von Butanol und Isopropanol um-

¹⁾ Acta chem. scand. **1**, 929 (1947).

²⁾ C. S. Hudson & J. M. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **37**, 2748 (1915).

kristallisiert. Wir erhielten 125 mg feiner, farbloser Nadeln, die bei 138–139° unter Zersetzung schmolzen. $[\alpha]_D^{18} = -45^\circ \pm 1^\circ$ (Wasser).

$C_{17}H_{21}O_8N_2Br \cdot 2H_2O$	Ber. C 41,03	H 5,05	N 5,63	Br 16,07%
(497,2)	Gef. „ 41,17	„ 5,14	„ 5,29	„ 15,61%

Das Papierchromatogramm wies einen einzigen Fleck mit R_F 0,33 auf.

3-Carbonsäureamid-N¹-D-xylopyranosido-pyridinium-bromid B: 11 g rohes Acetyl-xylosido-nicotinsäureamid wurden in 110 cm³ 5-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure gelöst und das Reaktionsgemisch $\frac{1}{2}$ Std. auf 90° erwärmt. Nach dem Erkalten hat man die Lösung im Vakuum bei 30–35° bis zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in wenig Methanol aufgenommen; man liess diese Lösung in 800 cm³ Äther eintropfen, wobei Nicotinsäureamid-hydrobromid und das Gemisch beider Xylosido-nicotinsäureamide ausfiel. Nach Zentrifugieren, Waschen mit Äther und Trocknen wurden die Produkte in einigen cm³ Wasser gelöst, die Lösung mit Tierkohle entfärbt und das Filtrat nochmals im Vakuum zur Trockene eingengt. Hierauf hat man die Substanz aus Methanol und Äther umgefällt. Ausbeute 6,3 g. Die Entwicklung eines Papierchromatogrammes liess 4 verschiedene Verbindungen in diesem Gemisch erkennen, nämlich: Nicotinsäureamid R_F 0,70; Nicotinsäureamid-hydrobromid R_F 0,22; erstes Xylosido-nicotinsäureamid R_F 0,16; zweites Xylosido-nicotinsäureamid R_F 0,12.

Zur Trennung dieses Gemisches chromatographierte man 6 g desselben an einer Säule von Papierpulver. Die Säule wurde feucht gefüllt (Durchmesser der Säule 6 cm, Höhe der Cellulosepulverfüllung 35 cm, Dichte der Füllung 0,4, Tropfgeschwindigkeit 10–12 cm³/Std.). Als Lösungsmittel diente die Mischung von Butanol/Eisessig/Wasser: 50:3:7. Die in einem Fraktionensammler aufgefangenen Eluate wurden spektrophotometrisch auf ihren Gehalt bezüglich der einzelnen Komponenten geprüft. Die das erste Xylosid enthaltenden Fraktionen hat man vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Produkt fiel dabei bereits kristallin aus und wurde aus einem Gemisch von Methanol und Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 800 mg farbloser Kristalle, die bei 139–140° unter Zersetzung schmolzen. $[\alpha]_D^{18} = -44^\circ \pm 1^\circ$ (Wasser).

$C_{11}H_{15}O_5N_2Br$	Ber. C 39,41	H 4,51	N 8,35	Br 23,85%
(335,1)	Gef. „ 40,00	„ 4,67	„ 8,25	„ 23,96%

Oxydationen mit Perjodsäure: a) 9,2 mg dieses Xylosides wurden in wenig Wasser gelöst, 1 cm³ 0,25-n. Natriumperjodatlösung zugesetzt und dieses Gemisch mit Wasser auf 25 cm³ gebracht. Nach 2 Tagen betrug die verbrauchte Perjodsäure 0,96 Mol. pro Mol. Xylosid; es wurde keine Ameisensäure gefunden. Erst nach 2 Wochen wurden 1,96 Mol. verbrauchter Perjodsäure pro Mol. Xylosid titriert und dabei bildeten sich 0,93 Mol. Ameisensäure.

b) Optische Drehung des bei der Oxydation des Xylosides gebildeten Dialdehyds; angewandte Substanz: 14,912 mg; Oxydation mit 1 cm³ 0,18-m. Natriumperjodatlösung; Volumen der Lösung 2,07 cm³. Die Oxydation war nach 4 Std. beendet. $\alpha = -0,35^\circ$; $[\alpha]_D^{18} = -49^\circ \pm 1^\circ$.

c) 1,5 mg Xylosid wurden mit 2,14 mg Natriumperjodat in 0,1 cm³ Wasser gelöst. Nach 4 Std. gab man 2 mg Natriumborhydrid, gelöst in 0,1 cm³ Wasser, hinzu und liess das Ganze über Nacht stehen. Darauf wurde mit 0,2 cm³ n.HCl versetzt und 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Die Lösung wurde auf 0,5 cm³ aufgefüllt und hiervon 0,01 cm³ für die Chromatographie verwendet. Die Entwicklung des Chromatogramms erfolgte nach unserer vorher beschriebenen Methode¹⁾, wobei sich Äthylenglykol allein nachweisen liess (Fig. 1, Chromatogramm C).

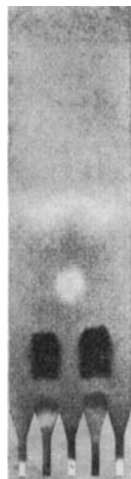
3-Carbonsäureamid-N¹-D-xylopyranosido-pyridinium-bromid A: Die das zweite Xylosid enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und in gleicher Weise wie oben aufgearbeitet. Man erhielt einige hundert Milligramm farbloser Kristalle, die sich aus

¹⁾ M. Viscontini, D. Hoch & P. Karrer, Helv. **38**, 642 (1955).

einem Gemisch von Methanol und Isopropanol umkristallisieren liessen. Die Kristalle schmolzen bei 170–171° unter Zersetzung. $[\alpha]_D = +4,2^\circ \pm 0,4^\circ$ (Wasser).

$C_{17}H_{15}O_5N_2Br$	Ber. C 39,41	H 4,51	N 8,36	Br 23,85%
(335,1)	Gef. „ 39,29	„ 4,48	„ 7,94	„ 23,97%

Oxydationen mit Perjodsäure: a) 37,73 mg Xylosid wurden in wenig Wasser gelöst, 2 cm³ 0,25-n. Natriumperjodatlösung zugesetzt und dieses Gemisch mit Wasser auf 50 cm³ gebracht. Nach 24 Std. waren 1,90 Mol. Perjodsäure pro Mol. Xylosid reduziert und 1,03 Mol. Ameisensäure gebildet.



A B C

Fig. 1.

A = N¹-D-Xylopyranosido-nicotinsäureamid A

B = Glycerin/Äthylenglykol, je 7 γ

C = N¹-D-Xylopyranosido-nicotinsäureamid B

Experimentelle Bedingungen
siehe Text.

b) Optische Drehung des bei der Oxydation des Xylosides gebildeten Dialdehyds; angewandte Substanz 20,2 mg; Oxydation mit 1 cm³ 0,18 m.-Natriumperjodatlösung; Volumen der Lösung 2,185 cm³. $\alpha = +0,50^\circ$; $[\alpha]_D^{18} = +54^\circ \pm 1^\circ$ (Wasser).

c) Nach der Oxydation mit Perjodsäure, Reduktion mit NaBH₄, Hydrolyse mit n.HCl, zeigte das Papierchromatogramm nur den Fleck des Äthylenglykols (Fig. 1, Chromatogramm A).

β -Acetobrom-L-arabinose: Zur Herstellung der β -Acetobrom-L-arabinose wurden 5 g L-Arabinose in 4 cm³ Wasser bei 80° gelöst. Hierauf fügte man 20 cm³ Pyridin hinzu. Nach dem Abkühlen der homogenen Lösung liess man unter Rühren und Eiskühlung 50 cm³ Essigsäureanhydrid zutropfen. Das Reaktionsgemisch blieb während der Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf hat man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, den öligen Rückstand, den man nicht kristallin erhalten konnte, auf 0° abgekühlt, mit 20 cm³ einer mit HBr gesättigten Eisessiglösung vermischt und die Mischung bis zur vollständigen Auflösung des öligen Rückstandes gerührt. Nach einiger Zeit setzte Kristallisation ein. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit Eisessig und Äther gewaschen. Die so erhaltenen Kristalle trocknete man im Vakuum über KOH. Smp. 137°¹⁾. Ausbeute 5,3 g (43%).

3-Carbonsäureamid-N¹-(L-triacetyl-arabopyranosido)-pyridinium-bromid: Man stellte einerseits eine Lösung von 7 g Acetobrom-arabinose (0,021 Mol) in 20 cm³ Acetonitril und andererseits eine solche von 2,7 g Nicotinsäureamid (0,022 Mol) und 1,3 g Eisessig (0,022 Mol) in 60 cm³ Acetonitril her, goss die beiden Lösungen zusammen und liess das Gemisch über Nacht bei 37° stehen. Hierauf wurde es 1 Std. zum Sieden erhitzt.

¹⁾ R. E. Deriaz et al., J. chem. Soc. 1949, 1879.

Nach dem Erkalten filtrierte man das ausgeschiedene Nicotinsäureamid-hydrobromid ab und engte das Filtrat im Vakuum ein. Die letzten Spuren des Lösungsmittels wurden durch Zugabe von Äthanol und Verdampfen dieser Flüssigkeit im Vakuum entfernt. Den trockenen Rückstand nahm man nach der Extraktion mit Äther in so wenig wie möglich wasserfreiem Methanol auf und goss die Lösung in 300 cm³ Äther. Dabei entstand ein Niederschlag, den man abzentrifugierte und im Vakuum trocknete. Ausbeute 4 g. Das Produkt zeigte bei der papierchromatographischen Untersuchung mit Butanol, Eisessig, Wasser 20:3:7 drei Flecken: 1. den Fleck des Nicotinsäureamids mit $R_F = 0,70$; 2. den Fleck des acetylierten Arabinosides mit $R_F = 0,33$; 3. den Fleck des Nicotinsäureamid-hydrobromids mit $R_F = 0,22$.

Zur Trennung dieses Gemisches hat man 11 g desselben an einer Säule von Cellulosepulver chromatographiert (Durchmesser der Säule 6 cm, Höhe 60 cm, Dichte der Pulverfüllung 0,4, Tropfgeschwindigkeit 12–15 cm³ pro Std., Lösungsmittel: Butanol/Eisessig/Wasser 50:3:7). Nach der spektrophotometrischen Prüfung der einzelnen Fraktionen hat man diejenigen, die das Acetyl-arabinosid enthielten, vereinigt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde durch mehrmaliges Aufnehmen in absolutem Äthanol und Wiederverdampfen des Lösungsmittels getrocknet und schliesslich durch Eingiessen der äthanolischen Lösung in Äther als farbloses, amorphes Pulver ausgefällt. Das Produkt konnte nicht kristallin erhalten werden. Ausbeute 6,3 g. $[\alpha]_D = -10,0^\circ \pm 0,1^\circ$.

$C_{17}H_{21}O_8N_2Br, H_2O$	Ber. C 42,60	H 4,83	N 5,87	Br 16,80%
(479,28)	Gef. „ 42,12	„ 4,62	„ 5,37	„ 16,83%

Das Papierchromatogramm wies einen einzigen Fleck mit $R_F = 0,33$ auf.

3-Carbonsäureamid-N¹-L-arabopyranosido-pyridinium-bromid: Die Entacetylierung wurde mit 5-proz. HBr vorgenommen, analog wie diejenige des Triacetylxylosides. Die papierchromatographische Reinigung des entacetylierten Produktes lieferte nur ein Arabinosid, das man trotz vieler Versuche nicht kristallin erhalten konnte. $[\alpha]_D = +47,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

$C_{11}H_{15}O_8N_2Br, H_2O$	Ber. C 37,31	H 4,85	N 7,93%
(353,18)	Gef. „ 37,11	„ 5,18	„ 8,24%

Das Papierchromatogramm wies einen einzigen Fleck mit $R_F = 0,12$ auf.

Oxydationen mit Perjodsäure: a) 20,33 mg Arabinosid wurden in 2 cm³ 0,18-m. Natriumperjodat gelöst und diese Lösung mit Wasser auf 50 cm³ gebracht. Nach 24 Std. wurden 1,90 Mol. Perjodsäure pro Mol. Arabinosid reduziert und 1,06 Mol. Ameisensäure gebildet.

b) Optische Drehung des bei der Oxydation des Arabinosides gebildeten Dialdehyds: angewandte Substanz 21,45 mg; Oxydation mit 1 cm³ 0,18-m. Natriumperjodat; Volumen der Lösung 2,18 cm³; $\alpha = +0,50^\circ$, $[\alpha]_D = +55 \pm 2^\circ$.

c) Nach der Oxydation mit Perjodsäure, Reduktion mit NaBH₄, Hydrolyse mit HCl, zeigte das Papierchromatogramm nur den Fleck des Äthylenglykols.

Oxydation des Carbonsäureamid-N¹-D-ribopyranosido-pyridinium-bromids¹⁾: Angewandte Substanz 20,0 mg; Oxydation mit 1 cm³ 0,18-m. Natriumperjodat; Volumen der Lösung 2,055; optische Drehung der Lösung $\alpha = +0,60^\circ$. $[\alpha]_D = +61,5^\circ \pm 2^\circ$.

Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung zweier isomerer N¹-Xylosido- und eines N¹-Arabinosido-3-carbonsäureamid-pyridinium-bromids sowie deren Triacetate beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ M. Viscontini, R. Hochreuter & P. Karrer, Helv. **36**, 1777 (1953).