

Hans Paulsen und Michael Friedmann

Monosaccharide mit stickstoffhaltigem Ring, XXIX¹⁾

Synthese und Konformationsanalyse von 5-Benzoyloxycarbonyl-amino-5.6-dideoxy- β -L-idopyranose

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 11. Oktober 1971)

■

5-Benzoyloxycarbonylamino-5.6-dideoxy- β -L-idose liegt in einem Gleichgewicht zwischen Furanose **4** und Piperidin-Form **5** im Verhältnis 1 : 4 vor. Nach den NMR-Daten bevorzugen die Piperidin-Zucker **6** und **7** weitgehend die C1(L)-Form mit axialer Stellung der Substituenten an C-1 und C-5, die der alternativen 1C(D)-Konformation der D-Reihe entspricht.

Monosaccharides Containing Nitrogen in the Ring, XXIX¹⁾

Synthesis and Conformational Analysis of 5-(Benzoyloxycarbonylamino)-5.6-dideoxy- β -L-idopyranose

5-(benzoyloxycarbonylamino)-5.6-dideoxy- β -L-idose represents an equilibrium mixture of furanose **4** and piperidine form **5** with a relative amount of 1 : 4. According to n.m.r. data the piperidine sugars **6** and **7** largely prefer the C1(L)-form with substituents at C-1 and C-5 in axial position, which corresponds to the alternative 1C(D) conformation in the D-series.

■

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Konformations-Gleichgewichte²⁾ von Idose-Derivaten suchten wir nach einem Derivat, das möglichst vollständig in der alternativen 1C-Konformation vorliegt und dessen NMR-Spektrum hinreichend gut analysierbar ist. Da die Möglichkeiten in der normalen Idose-Reihe erheblich eingeschränkt sind, wählten wir ein Idose-Derivat, bei dem der Ringsauerstoff durch ein acyliertes Stickstoffatom ersetzt ist³⁾. Bei dieser Verbindung ist zu erwarten, daß nach dem Prinzip des „A(1,3)-Strain“⁴⁾ eine starke sterische Wechselwirkung der N-Acyl-Seitenkette mit den beiden Substituenten am C-1 und C-5 des Zuckers eintritt, wodurch diese in eine Axialstellung gedrängt werden^{5,6)}, was zur Inversion in die 1C-Form führen könnte. Wir wählten am C-6 eine Desoxy-Gruppierung, um einen 1.6-Anhydro-Ringschluß zu vermeiden, der bei Derivaten der *ido*-Konfiguration sonst sehr leicht eintritt⁷⁾.

¹⁾ XXVIII. Mittel.: H. Paulsen und R. Kownatzki, Chem. Ber. **103**, 1631 (1970).

²⁾ H. Paulsen und M. Friedmann, Chem. Ber. **105**, 718 (1972), vorstehend.

³⁾ H. Paulsen und K. Todt, Advances Carbohydrate Chem. **23**, 115 (1968).

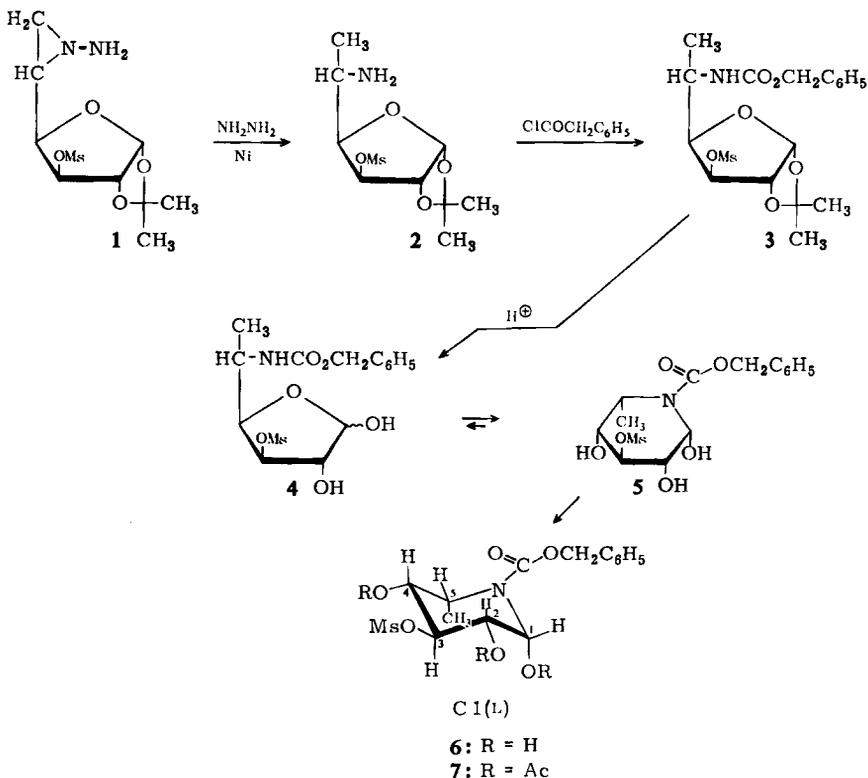
⁴⁾ F. Johnson, Chem. Reviews **68**, 375 (1968).

⁵⁾ H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3385 (1967).

⁶⁾ H. Paulsen, K. Todt und H. Ripperger, Chem. Ber. **101**, 3365 (1968).

⁷⁾ H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **99**, 3450 (1966).

Ausgangsprodukt war der von uns dargestellte⁸⁾ *N*-Amino-aziridin-Zucker **1**, der sich mit Raney-Nickel und Hydrazin unter selektiver Aziridinringöffnung zum 5-Amino-5.6-dideoxy-Zucker **2** reduzieren läßt. *Hough* und Mitarbb.^{9,10)} haben eine 2 entsprechende Verbindung, ohne die 3-OMs-Gruppe, auf anderem Wege dargestellt, die sie an der 5-NH₂-Gruppe acetylierten und dann durch saure Hydrolyse in den freien 5-*N*-Acetyl-Zucker überführten. Dieser liegt in einem Gleichgewicht zwischen Furanose- und Piperidin-Form vor. Allerdings wird die Furanose-Form sehr stark bevorzugt, so daß der isolierbare Anteil an Piperidin-Form klein ist. In der 5-Amino-pentose-Reihe hatten wir gefunden, daß 5-Benzyloxycarbonylamino-Zucker nahezu vollständig die Piperidin-Form bevorzugen^{11,12)}, da die Nucleophilie des Stickstoffs in der Urethan-Gruppierung nicht so stark durch die Amid-Mesomerie abgeschwächt ist, wie es bei der Acetamino-Gruppe der Fall ist. Wir haben daher den Amino-Zucker **2** in die *N*-Benzyloxycarbonyl-Verbindung **3** übergeführt.



8) *H. Paulsen* und *D. Stoye*, Chem. Ber. **102**, 820 (1969).

9) *C. F. Gibbs* und *L. Hough*, Chem. Commun. **1969**, 1210.

10) *C. F. Gibbs* und *L. Hough*, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **15**, 29 (1970).

11) *H. Paulsen* und *F. Leupold*, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **3**, 47 (1966).

12) *H. Paulsen* und *F. Leupold*, Chem. Ber. **102**, 2804 (1969).

Die saure Abspaltung der Isopropyliden-Gruppe von **3** liefert primär den freien Zucker **4**. Es stellt sich dann säurekatalysiert ein Gleichgewicht zwischen Furanose **4** und Piperidin-Form **5** ein, in dem jetzt die Piperidin-Form **5** mit etwa 4 : 1 überwiegt. **5** kann chromatographisch von der Furanose **4** abgetrennt werden und liefert nach Peracetylierung ein kristallisiertes Triacetat **7**. Die Furanose **4** würde bei der Acetylierung nur ein Diacetat ergeben. Die erhoffte Verschiebung des Gleichgewichtes zur Piperidin-Form **5** gegenüber der *N*-Acetyl-Verbindung ist also eingetreten.

Die Konformationsbestimmung von **6** (\equiv **5**) und **7** wurde NMR-spektroskopisch vorgenommen (s. Tab.). Die Untersuchung der 5-Benzyloxycarbonylamino-Verbindungen hat den weiteren Vorteil, daß diese Gruppierung infolge der niedrigeren Rotationsschwelle der CN-Bindung bei Raumtemperatur eine schnelle Rotation aufweist, so daß man das scharfe Mittelwertspektrum beider Rotameren beobachtet. Bei 5-*N*-Acetyl-Verbindungen sind infolge gehinderter Rotation bei Raumtemperatur die Spektren beider Rotameren nebeneinander im NMR-Spektrum zu finden^{7,13}). Das NMR-Spektrum von **6** in CD₃OD ist voll, das von **7** in CDCl₃ teilweise analysierbar.

Chemische Verschiebungen (δ -Werte in ppm) und Kopplungskonstanten (Hz) aus den NMR-Spektren. Innerer Standard TMS (100 MHz)

Lösungs- mittel	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	5-CH ₃	3-OMs	CH ₂	Ac _{ax}	Ac _{eq}
6 CD ₃ OD	5.81 d	3.55 q	4.83 t	3.73 q	4.45 m	1.26 d	3.07 s	5.15 q	—	—
7 CDCl ₃	7.12 q	5.0 bis	5.3	5.3	4.71 m	1.29 d	2.97 s	5.13 s	2.12	2.03
		$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{1,5}$	J_{CH_2}		
6 CD ₃ OD	4.1	9.7	10.0	6.5	7.0			12.0		
7 CDCl ₃	2.7				7.0	0.9				

Für **6** werden für die Kopplungen $J_{2,3}$ mit 9.7 und $J_{3,4}$ mit 10.0 Hz große Werte gefunden, was klar anzeigt, daß 2-H, 3-H und 4-H axial angeordnet sein müssen. Dies ist in der C1(L)-Konformation der Fall. Die kleine Kopplung $J_{1,2}$ 4.1 Hz spricht für die β -Form mit axial ständiger 1-OH-Gruppe. Gleichfalls axial-ständig ist die 5-CH₃-Gruppe. Im Spektrum von **7** ist eine Fernkopplung $J_{1,5}$ 0.9 Hz zu beobachten. Diese Kopplung über den Ringstickstoff soll nach den bisherigen Erfahrungen^{11,12}) bei W-Anordnung der beteiligten vier Bindungen auftreten. Dies ist in der β -Form der C1(L)-Konformation mit diäquatorialer Anordnung von 1-H und 5-H möglich. Auch die chemischen Verschiebungen von 1-H und 5-H entsprechen denen, wie sie durch die magnetische Anisotropiewirkung der Amidgruppe auf äquatoriale Protonen erwartet werden⁵). Von den drei Acetyl-Methyl-Signalen von **7** liegen ferner zwei im Bereich der äquatorialen OAc-Gruppen, eine im Bereich der axialen OAc-Gruppen¹⁴).

Alle Ergebnisse sprechen somit dafür, daß **6** und **7** stark bevorzugt die C1(L)-Konformation einnehmen. Bestimmend für diese Bevorzugung ist die starke sterische Wechselwirkung, die zwischen der *N*-Benzyloxycarbonyl-Gruppe und den äquatoria-

¹³) H. Paulsen und K. Todt, Chem. Ber. **100**, 3397 (1967).

¹⁴) F. W. Lichtenthaler und P. Emig, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **7**, 121 (1968).

len Substituenten an C-1 und C-5 in der umgekehrten Konformation auftreten⁵⁾. Die Axialstellung von 5-CH₃ ist somit vorbestimmt, wodurch der Piperidin-Ring in die sich dann ergebende Form gezwungen wird. Die Cl(L)-Konformation entspricht völlig der alternativen 1C(D)-Konformation in der D-Reihe. Es steht damit erstmalig eine Standard-Substanz für diese Alternativ-Konformation zur Verfügung.

Beschreibung der Versuche

Alle Reaktionsansätze wurden dünnschichtchromatographisch (Kieselgel G) untersucht. Laufmittel Benzol/Äthanol (11:1 und 8:2), Aceton/Benzol (3:2). Anfärbung: Anilin/Diphenylamin (je 4%) in Äthanol. Phosphorsäure. NMR: Varian A 60 und HA 100, Spinentkopplung nach der „frequency sweep“-Methode. IR: Infracord Perkin Elmer.

5-Benzyloxy-carbonylamino-5.6-didesoxy-1.2-O-isopropyliden-3-O-methansulfonyl-β-L-idofuranose (3): 5-Amino-5.6-didesoxy-1.2-O-isopropyliden-3-O-methansulfonyl-β-L-idofuranose (2) wurde nach I. c.⁸⁾ aus 1 dargestellt. Hierbei war es erforderlich, der Reduktionslösung 10% Wasser zuzusetzen und eine zehnfache Menge *Hydrazin* gegenüber der angegebenen portionsweise über 48 Stdn. hinzuzugeben. Die Reinigung von 2 erfolgte an einer Kieselgelsäule durch Elution mit Benzol/Äthanol (8:2) und anschließend mit Aceton/Benzol (3:2). 3 g des gereinigten 2 wurden in 25 ccm Wasser mit 1.82 g NaHCO₃ sowie 3.1 ccm *Chlorameisensäurebenzylester* versetzt. Nach 24 Stdn. Rühren bei Raumtemp. wurde mit CHCl₃ ausgeschüttelt, die Extrakte wurden mit Na₂SO₄ getrocknet und zum Sirup eingeeengt. Umkristallisation aus Äthanol lieferte 3.8 g reines Produkt (85%), Schmp. 131°, [α]_D²⁰: -38.5° (c = 1 in CHCl₃).

C₁₈H₂₅NO₈S (415.5) Ber. C 52.03 H 6.07 N 3.37 S 7.72

Gef. C 52.29 H 6.15 N 3.38 S 7.91

1.2.4-Tri-O-acetyl-5-benzyloxy-carbonylamino-5.6-didesoxy-3-O-methansulfonyl-β-L-idopyranose (7): 3.8 g 3 wurden in einer Mischung aus 92 ccm Dioxan und 73 ccm 0.4 n HCl 24 Stdn. auf 70° erwärmt. Dann wurde durch Rühren mit Amberlite IR-45 (OH[⊖]) neutralisiert, filtriert, mit Dioxan/Wasser (1:1) gewaschen, das Filtrat mit Kohle geklärt und i. Vak. bei 30° zum Sirup eingeeengt. Diesen dampfte man einmal mit Wasser und dreimal mit Äthanol ab. Der Sirup zeigte chromatographisch außer dem Hauptprodukt 6 mehrere Nebenprodukte in geringer Menge. Nach dünnschichtchromatographischer Trennung mit Benzol/Äthanol (11:1) und nach Eindampfen des methanolischen Auszuges wurden aus 0.5 g des Rohproduktes 0.2 g nahezu einheitliches 6 als Sirup erhalten (Ausb. 40%). 100 mg davon in 1.5 ccm trockenem *Pyridin* wurden mit 0.3 ccm *Acetanhydrid* 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wurde das Pyridin bei 35° Badtemp. i. Vak. weitgehend abgedampft, der Rückstand in CHCl₃ aufgenommen und die Lösung mit 2 ccm Wasser, 2 ccm NaHCO₃-Lösung und 5 ccm Wasser gewaschen. Nach Trocknen der Chloroformphase mit Na₂SO₄ und Einengen zum Sirup wurden aus Äthanol 127 mg (95%) farblose Kristalle isoliert, Schmp. 82° (Zers.), [α]_D²⁰: +18.4° (c = 0.8 in CHCl₃).

C₂₁H₂₇NO₁₁S (501.5) Ber. C 50.30 H 5.43 N 2.79 S 6.39

Gef. C 50.28 H 5.52 N 2.79 S 6.59