

(-)-Daucinsäure: Revision der Konfiguration, Synthese und Folgerungen zur Biosynthese**

Frieder W. Lichtenthaler,* Katsumi Nakamura und Jürgen Klotz

In memoriam Friedrich Cramer

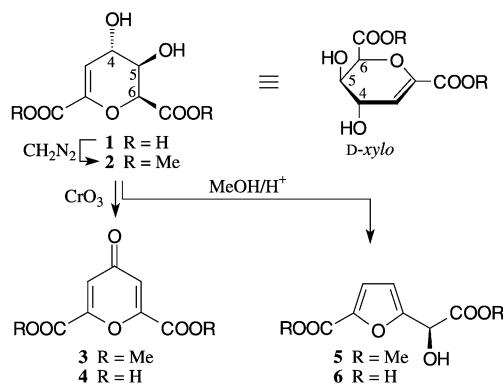
(-)-Daucinsäure, eine in Karotten (*Daucus carota*), Zuckerrüben, Weizen, Sonnenblumen und Tabak vorkommende C₇-Zuckerdicarbonsäure, wurde erstmals 1971 aus reifen Karotten isoliert^[1] und bekam später die Struktur einer 2,6-Anhydro-3-desoxy-hept-2-enarsäure mit D-xylo-Konfiguration hinsichtlich der drei Chiralitätszentren zugeordnet (Schema 1, **1**).^[2] Das Vorliegen eines Dihydropyran-Ringes ergab sich hierbei aus der oxidativen Umwandlung des Dimethylesters in Dimethylchelodinat (**2** → **3**) und die Zugehörigkeit zu den D-Zuckern, d. h. die Konfiguration an C-6, aus dem hohen positiven Drehwert des furanoiden Umlagerungsproduktes **5** (+79.3 in CHCl₃), der mit dem ebenso hohen negativen Drehwert des synthetischen L-Enantiomers übereinstimmte.^[2] Die Richtigkeit dieser Zuordnung wurde seitdem dadurch bestätigt, dass die zugrundeliegende Osbeckinsäure (**6**) aus der Staude *Osbeckia chinensis* L. isoliert wurde und ihr Dimethylester mit **5** identisch war.^[3]

Weniger beweiskräftig erscheint die Zuordnung der Konfiguration an C-4 und C-5 (Schema 1). Sie basiert auf 60-MHz-¹H-NMR-Daten von **2** und dessen Diacetat, vornehm-

lich auf den für H-4 und H-5 erhaltenen Kopplungskonstanten, sowie Vergleichen mit analogen NMR-Befunden einiger 4,5-ungesättigter Hexuronate,^[4] die sich bei näherer Prüfung als unzuverlässig erweisen.^[5] Auch bilden von Zuckern abgeleitete Dihydropyrane gewöhnlich Konformationsgleichgewichte der entsprechenden Halbsesselformen aus, deren Lage kaum vorhersagbar ist, was sich in komplexen Kopplungsmustern mit wenig Bezug zur vorliegenden Konfiguration niederschlägt. Eine Überprüfung der Stereochemie der Daucinsäure erschien daher unumgänglich, zudem Überlegungen hinsichtlich ihrer Biogenese – Bildung über Desoxy-D-arabino-heptulosonat-7-phosphat (DAHP), ein frühes Intermediat des Shikimisäure-Biosynthesewegs,^[6] ist eine naheliegende Möglichkeit – die D-arabino-Konfiguration erwarteten ließ.

Diese Erwägungen sowie die Vermutung, dass Daucinsäure eine biosynthetische Vorstufe der Chelidonsäure (**4**), des Blattschließfaktors in *Cassia mimosoides*,^[7] ist, und nicht zuletzt die überaus langwierige, wenig ergiebige Isolierung aus Karotten^[2] veranlasste uns zur Entwicklung einer stereo-kontrollierten Synthese, die unter anderem praktikabel genug sein sollte, um adäquate Mengen für biologische Studien zugänglich zu machen. Demgemäß berichten wir im Folgenden über effiziente Synthesen der Daucinsäuren mit D-xylo-, D-ribo-, L-arabino- und D-lyxo-Konfiguration. Das dabei verfolgte Konzept basierte auf der anomeren C₁-Homologisierung von D-Hexosen – D-Galactose und D-Mannose –, nachfolgende Oxidation an beiden Termini zu den entsprechenden C₇-Dicarbonsäuren und gezielte β -Eliminierung in den pyranoiden Ring durch geeignete Wahl der Austrittsgruppen.

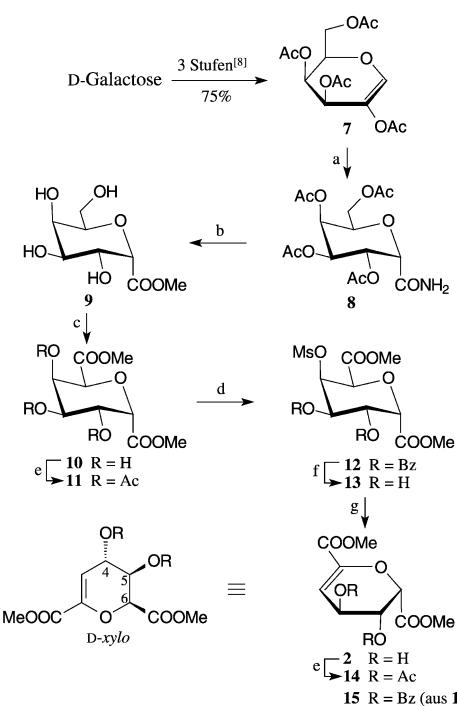
Zur Synthese des Dimethyl-D-xylo-dicarboxylats **2** wurde von dem aus D-Galactose in einer dreistufigen Eintopfreaktion^[8] einfach zugänglichen Tri-O-acetyl-2-acetoxy-D-galactal (**7**) ausgegangen (Schema 2). Die Aceton-initiierte Photoaddition von Formamid an **7** ist zwar komplex,^[9] liefert aber α -selektiv als Hauptprodukt (54 %) das Heptonamid **8** und nach saurer Methanolysen den Heptonsäuremethylester **9**. Die primäre Hydroxygruppe in **9** konnte problemlos durch Sauerstoff in Gegenwart von Adams-Katalysator oxidiert werden; nachfolgende Veresterung mit HCl in Methanol führte zum Dimethylheptarat **10**. Obgleich die in **10** vorliegende axiale 5-OH-Gruppe eine vorzugsweise 5,6-Eliminierung im entsprechenden Tri-O-acetyl- (**11**) oder Tri-O-benzoyl-Derivat erwarten ließ, führte die Anwendung geeigneter Bedingungen, z. B. NaOAc/Ac₂O bei 70 °C oder Al₂O₃/Lutidin bei 40 °C, lediglich zu komplexen Gemischen. Die mithin erforderliche Einführung einer besseren Austrittsgruppe an O-5 wurde durch Tieftemperatur-Benzoylierung der äquatorialen Hydroxygruppen und nachfolgende Mesylierung zu **12** realisiert. Die 5,6-Eliminierung verlief nun einheitlich, entweder in **12** durch kurzes Erhitzen in NaOAc/Ac₂O (→Dibenzoat **15**, 59 %) oder im debenzoylierten Produkt **13** durch Behandeln mit NaOMe/MeOH, was direkt zum OH-freien Dimethyl-D-xylo-heptenarat **2** führte (77 %). Erfreulicherweise fielen alle Produkte dieser Reaktionsfolge in leicht charakterisierbarer, kristalliner Form an, wohingegen das Di-O-acetyl- (**14**) und Di-O-benzoyl-Derivat (**15**) bislang nicht kristallisierten.



Schema 1. Reaktionen der aus *Daucus carota* isolierten (-)-Daucinsäure, aus denen sich die Struktur einer 2,6-Anhydro-2-desoxy-hept-2-enarsäure ableitete; die Zuordnung der D-xylo-Konfiguration von **1** erfolgte anhand von 60-MHz-¹H-NMR-Daten.^[2]

[*] Prof. Dr. F. W. Lichtenthaler, Dr. K. Nakamura, Dr. J. Klotz
Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie
Technische Universität Darmstadt
Petersenstraße 22, 64287 Darmstadt (Deutschland)
Fax: (+49) 6151-16-6674
E-mail: lichtenthaler@chemie.tu-darmstadt.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. K.N. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.



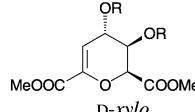
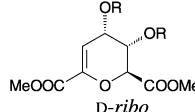
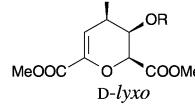
Schema 2. Überführung von D-Galactose in D-xylo-Heptenarat **2**:

a) HCONH_2 , Me_2CO , $h\nu$, 3 d, RT, 54%;^[9] b) 8% HCl/MeOH , Rückfluss, 3 h, 86%; c) Pt/O_2 , Wasser (pH 8), 70°C, 4 h; dann HCl -ges. MeOH , RT, 1 h, 56%; d) BzCl , Pyr., -40°C , 2 h; dann MsCl , $-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 58%; e) Ac_2O , Pyr., RT, 12 h, 85%; f) HCl -ges. MeOH , Rückfluss, 14 h, 73%; g) 0.1 n NaOMe/MeOH , RT, 1 h, 77%. RT = Raumtemperatur, Pyr. = Pyridin, Ms = Methansulfonyl.

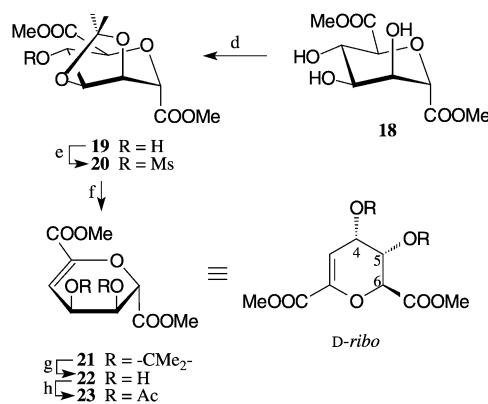
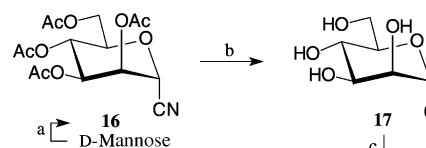
Hinsichtlich des erhaltenen Schmelzpunkts (133–135 °C) ähnelt **2** dem aus Karotten isolierten und methylierten Produkt (130–131 °C), der gefundene Drehwert jedoch ist zwar numerisch ähnlich, hatte aber entgegengesetztes Vorzeichen (Tabelle 1). Eine demnach mögliche L-xylo-Konfiguration ließ sich jedoch aufgrund der deutlichen Unterschiede in den $^1\text{H-NMR}$ -Daten ausschließen: Die chemischen Verschiebungen für H-4, H-5 und H-6 von synthetischem **2** und **14** und den entsprechenden von *Daucus carota* abgeleiteten Verbindungen (Tabelle 1) differieren um $\Delta\delta = 0.3\text{–}0.6$ ppm, ebenso zeigen die Werte für $J_{3,4}$ und $J_{4,5}$ signifikante Unterschiede. Folglich kann für die natürliche (–)-Daucinsäure sowohl D-xylo- als auch L-xylo-Konfiguration zweifelsfrei ausgeschlossen werden.

Von den verbleibenden konfigurativen Möglichkeiten – D-ribo, D-arabino und D-lyxo – wurde als Nächstes die Synthese des D-ribo-Analogs **22** angegangen, wofür sich das Heptononitril **16** anbot, das aus D-Mannose durch Acetylierung und anomere Cyanierung^[10] in einer leicht ausführbaren Eintopfreaktion zugänglich ist (Schema 3). Nitril-Verseifung und Veresterung mit Methanol lieferte das α -D-Mannosyl-C-carboxylat **17**, das sich – entgegen der Erwartung – mit Pt/O_2 nur unbefriedigend an der primären Hydroxygruppe oxidieren ließ. Zur Überführung in die Dicarbonsäure wurde daher auf eine TEMPO-katalysierte NaOCl -Oxidation^[11] zurückgegriffen, die glatt verlief und nach saurer Veresterung mit Methanol in hoher Ausbeute das Dimethylheptenarat **18** lieferte. Zu dessen Überführung in das D-ribo-Heptenarat **22** wurden Standardmethoden genutzt:

Tabelle 1: Relevante physikalische Daten der Dimethyl-2,6-anhydro-3-desoxy-hept-2-enarate mit D-xylo-, D-ribo-, L-arabino- und D-lyxo-Konfiguration sowie ihrer Diacetate im Vergleich zu den analogen Derivaten der aus Karotten isolierten (–)-Daucinsäure.^[2]

Verbindung	Schmp. [°C]	$[\alpha]_D^{20[a]}$	$^1\text{H-NMR}$ (δ in Hz)							Solvens
			4-H	5-H	6-H	$J_{3,4}$	$J_{3,5}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	
(–)-Dimethyldaucat ^[2] Diacetat ^[2]	130–131 Öl	–102 ^[b] ?	4.51 5.73 5.63	4.30 4.82 5.85	4.66 2.3 4.35	3 ?	1 ?	2.6 4.4	2 1.8	CDCl_3 CDCl_3 C_6H_6
	2 R = H 14 R = Ac	133–135 Sirup	+106 +146	4.19 5.13 5.20	4.60 4.61 4.41	4.8 5.3 5.3	1.3 1.5 1.5	?	1.5 2.2 2.2	CDCl_3 CDCl_3 C_6H_6
	22 R = H 23 R = Ac	Sirup	+150.4 +171.1	4.32 5.52 5.62	4.12 4.84 5.71	4.63 3.7 4.74	4.4 – 3.8	– ?	4.3 6.8 4.2	CDCl_3 CDCl_3 C_6H_6
	29 R = H 30 R = Ac	Sirup	+30.0 +72.1	4.25 5.14 5.22	4.19 5.44 5.58	4.73 5.06 4.89	4.3 5.4 5.3	0.9 1.5 1.5	2.2 2.1 2.3	CDCl_3 CDCl_3 C_6H_6
	35 R = H 36 R = Ac	128–129 Sirup	–98.3 –54.1	4.50 5.74 5.56	4.30 4.84 5.81	4.67 2.2 4.27	3.3 1.7 2.3	1.1 ?	4.3 1.4 4.5	CDCl_3 CDCl_3 C_6D_6

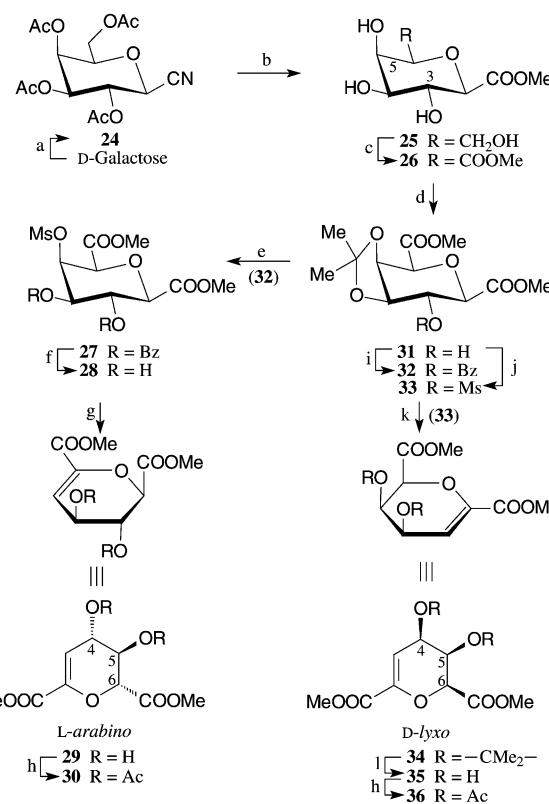
[a] Drehwerte der OH-freien Diester in Aceton, der Diacetate in CHCl_3 . [b] $[\alpha]_D$ -Wert bei 24.5°C .



Schema 3. Synthese des *D-ribo*-Heptenarats **22** ausgehend von *D*-Mannose: a) Pyr./Ac₂O (1.3:1), 0°C, 2 d;^[10a] dann Me₃SiCN, BF₃·Et₂O, CH₃NO₂, 35°C, 2 h;^[10b] b) 25% wässr. HCl, 50°C, 24 h; dann HCl-ges. MeOH, RT, 2 h, 85%; c) TEMPO/NaOCl, H₂O/CH₂Cl₂, 0°C, 20 h; dann HCl-ges. MeOH, RT, 2 h, 83%; d) Me₂CO/H₂SO₄, RT, 4 h, 75%; e) MsCl, Pyr., 0°C, 3 h, 94%; f) Al₂O₃ (basisch), Lutidin, 40°C, 30 min, 75%; g) CHCl₃/TFA/H₂O (50:10:1), RT, 1 h, 86%; h) Pyr./Ac₂O (2:1), RT, 5 h, 91%. TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyl-1-oxyl, TFA = Trifluoressigsäure.

Blockierung der *cis*-Diol-Gruppierung als Isopropylidenacetat (**18**→**19**), Mesylierung (→**20**), 5,6-Eliminierung von Mesylat durch Behandeln mit basischem Al₂O₃ in Lutidin bei 40°C (→**21**) und saure Abspaltung des Isopropyliden-Restes. Das Dimethyl-*D-ribo*-Heptenarat **22** wurde ebenso wie sein Diacetat **23** nur in sirupöser Form erhalten. Bereits deren auffallend hohen positiven Drehwerte standen im Gegensatz zu den jeweils kleineren negativen Drehwerten der Daucinsäure-Derivate. Da sich auch deutliche Unterschiede in den ¹H-NMR-Daten der Produkte ergaben (Tabelle 1), konnten die *D-ribo*- und *L-ribo*-Konfiguration für (–)-Daucinsäure ebenfalls ausgeschlossen werden.

Zur schlussendlichen Abklärung der Stereochemie – es verblieben die *arabino*- und *lyxo*-Konfiguration – wurde ein von β -*D*-Galactosylcyanid (**24**)^[12] ausgehender konvergenter Syntheseweg gewählt, der über eine selektiv zu gestaltende $\Delta^{5,6}$ - oder $\Delta^{2,3}$ -Eliminierung zum *L-arabino*- (**29**) bzw. zum *D-lyxo*-Produkt (**35**) führen sollte (Schema 4). Hierbei ließ sich das diesbezügliche Schlüsselintermediat, das C₇-Dicarboxylat **26**, problemlos durch eine dreistufige, als Eintopfoperation durchführbare Reaktionsfolge erhalten: alkalische Hydrolyse von **24**,^[12] Veresterung (→**25**) und TEMPO/NaOCl-Oxidation (51%). Versuche allerdings, die beiden äquatorialen OH-Gruppen selektiv zu benzoylieren – bei dem 2-epimeren **10** zur Darstellung des Mesylats **12** zwanglos durchführbar – ergaben jeweils komplexe Produktgemische, da die Reaktivitäten der OH-Gruppen in **26** sich offenbar deutlich von denen in **10** unterscheiden. So wurde als alternative, wenn auch weniger direkte Route zum erwünschten 3,4-Di-*O*-benzoyl-5-*O*-mesyl-heptenarat **27** zunächst die *cis*-Diol-Gruppierung in **26**



Schema 4. Überführung von *D*-Galactose in Heptenarate mit *L-arabino*- (**29**) und *D-lyxo*-Konfiguration (**35**); die Konfiguration von **35** entspricht der der natürlichen (–)-Daucinsäure. a) NaOAc/Ac₂O, 100°C, 2 h;^[12a] dann Me₃SiCN, BF₃·Et₂O in CH₃NO₂, 35°C, 2 h;^[12b] 79%; b) NaOMe/MeOH, 2 h, RT; dann 6 N NaOH, 4 h, Rückfluss; dann HCl-ges. MeOH, RT, 2 h, 85%; c) TEMPO/NaOCl, H₂O/CH₂Cl₂, 0°C, 20 h; dann HCl-ges. MeOH, RT, 2 h, 76%; d) Me₂CO/H₂SO₄, RT, 4 h, 83%; e) CHCl₃/TFA/H₂O (50:10:1), RT, 30 min; dann BzCl (1.2 Äquiv.), Pyr., –40°C, 2 h; dann MsCl, Pyr., RT, 3 h, 53%; f) HCl-ges. MeOH, Rückfluss, 24 h, 86%; g) 0.1 N NaOMe/MeOH, 15 min, RT, 90°C; h) Pyr./Ac₂O (2:1), RT, 14 h, 90%; i) MsCl, Pyr., 0°C, 3 h, 85%; j) Al₂O₃ (basisch), Lutidin, 40°C, 30 min, 74%; k) CHCl₃/TFA/H₂O (50:10:1), RT, 1 h, 83%.

durch Isopropylidenierung blockiert (→**31**, das Schlüsselintermediat zur Gewinnung der *D-lyxo*-Verbindungen, siehe unten), sodann benzoyliert und das Acetonid sauer gespalten. Anders als **26** ließ sich dessen 3-Benzooat glatt durch Tieftemperatur-Benzoylierung monoacylieren und lieferte **27** nach Mesylierung in einer für die fünf Stufen ab **26** noch tolerablen Ausbeute von 40%. Die $\Delta^{5,6}$ -Doppelbindung im *L-arabino*-Heptenarat **29** wurde durch Einwirkung von 0.1 N NaOMe/MeOH auf das *O*-debenzoylierte Heptenrat **28** eingeführt. Während **29** als Sirup anfiel, kristallisierte das Diacetat **30** problemlos.

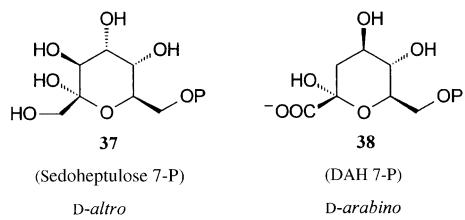
Eine analoge Reaktionssequenz führt vom Isopropyliden-geschützten Dimethylheptenrat **31** zu den entsprechenden *D-lyxo*-Verbindungen **35** und **36** (Schema 4): Mesylierung (→**33**) und Al₂O₃/Lutidin-induzierte 2,3-Eliminierung lieferte zunächst **34**, dessen Isopropyliden-Gruppe durch Einwirkung von wässriger Trifluoressigsäure entfernt wurde.

Anders als die *L-arabino*-Heptenarate **29** und **30**, deren ¹H-NMR-Daten sich deutlich von den natürlichen Daucin-

säure-Derivaten unterschieden, zeigten die *D*-*lyxo*-Analoga **35** und **36** eine fast vollständige Übereinstimmung, nicht nur in Vorzeichen und Betrag der optischen Rotation, sondern insbesondere in den chemischen Verschiebungen der Ringprotonen und der Kopplungsmuster (Tabelle 1). Die geringen Abweichungen in den Kopplungskonstanten resultieren zweifellos aus den unterschiedlichen Auflösungen (60 vs. 300 MHz) sowie aus Unterschieden in der Temperatur, die das Gleichgewicht der Halbsesselform ($^5\text{H}_6 \rightleftharpoons ^6\text{H}_5$) und mithin die Größe der Kopplungen beeinflusst. Gleichwohl ist die Übereinstimmung der physikalischen Daten überzeugend, sodass der aus *Daucus carota* isolierten (–)-Daucinsäure zweifelsfrei die *D*-*lyxo*-Konfiguration zugeordnet werden kann.

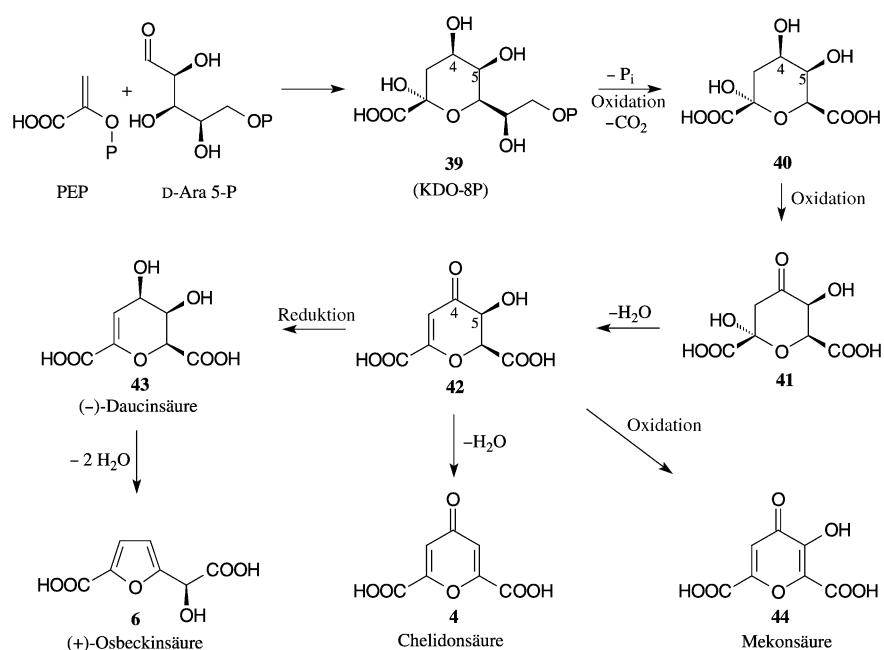
Das synthetische (–)-Dimethyldaucat (35) konnte durch Behandeln mit wässriger Trifluoressigsäure (4:1, 2 d, 25°C) in die freie Säure überführt werden (35, H anstelle von Me, Schmp. 87–88°C, $[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$ in MeOH, 80%), während energischere Bedingungen die für das Naturprodukt bereits beobachtete^[2] Pyran→Furan-Umlagerung auslösen (Schema 1): Erhitzen in methanolischer Salzsäure führt zum Dimethylosbeckat 5 (60%), Erwärmen in wässriger Lösung in Gegenwart eines stark sauren Ionentauschers zur freien Osbeckinsäure 6 (81%).

Nicht nur der biologische Ursprung der Daucinsäure verlockt zum Nachdenken über ihre Biogenese – Sedoheptulose-7-phosphat (37) und 3-Desoxy-D-arabino-heptulosonat-



7-phosphat (DAHP, **38**), beides ausgewiesene Zwischenprodukte des Pentosephosphat- bzw. Shikimisäure-Biosynthesewegs, sind potenzielle Vorstufen –, sondern auch die enge strukturelle Verwandschaft zur Chelidonsäure (**4**): Es bedarf nur eines Oxidationsschritts mit nachfolgender Dehydratisierung, um das γ -Pyron-System zu bilden.

Studien zur Biosynthese der Chelidonsäure mit ^{14}C -markierten Zuckern haben übereinstimmend den Nachweis erbracht, dass D-Glucose und, noch besser, D-Ribose gut eingebaut werden,^[13,14] 37 dagegen nicht. Die Annahme, dass folglich DAHP (38) die eigentliche Vorstufe ist,^[14] hielt sich zwar 30 Jahre, wurde jedoch vor kurzem durch quantitative Kohlenstoff-Fluss-Analyse mit ^{13}C -markierten Zuckern eindeutig widerlegt, und zwar zugunsten einer Bildung aus einem Pentosephosphat und Phosphoenolpyruvat (PEP)



Schema 5. Mutmaßlicher Verlauf der Biosynthese von C₇-Dicarbonsäuren in Pflanzen. Der Vorschlag basiert auf der in den Pyranringen identischen Konfiguration von Daucinsäure (43) und KDO-8-P (39), der aufgrund der engen strukturellen Verwandtschaft naheliegenden Vermutung, dass Daucin-, Chelidon- (4) und Mekonsäure (44) über gemeinsame Vorstufen gebildet werden, sowie Untersuchungen^[15] zur Biogenese von 4.

(Schema 5).^[15] Ein derartiger Biosyntheseprozess ist bislang nur für Gram-negative Bakterien etabliert,^[16,17] wobei PEP und D-Arabinose-5-phosphat (D-Ara-5-P) – gebildet aus D-Ribulose-5-phosphat durch Isomerisierung – eine Aldoladdition zum 3-Desoxy-D-manno-octulosonat-8-phosphat (KDO-8P, 39) eingehen. Da dieser durch KDO-8P-Synthetase katalysierte Schritt ausschließlich unter *si*-Angriff des PEP auf die *re*-Seite der Zuckercarbonyl-Gruppe erfolgt,^[18] entsteht stereospezifisch das 4*R*-Isomer, folglich D-manno-Konfiguration von 39. Obwohl die Existenz eines KDO-8P-basierten Biosynthesemechanismus in Pflanzen bislang nicht nachgewiesen wurde, spricht eine Reihe von Befunden dafür, so z.B. die Tatsache,^[19] dass DAH-7P-Synthase – das in höheren Pflanzen reichlich vorhandene Schlüsselenzym des Shikimisäure-Biosynthesewegs^[6] – nicht nur die Aldoladdition von PEP an ihr natürliches Substrat, D-Erythrose-4-phosphat, katalysiert, sondern ebenso an D-Ribose-5-phosphat (D-Rib-5P) und D-Ara-5P.

Basierend auf der neu etablierten D-*lyxo*-Konfiguration der (–)-Daucinsäure, dem überraschenden Befund, dass ihre Stereochemie mit der von KDO im Pyranosering vollkommen übereinstimmt, der aufgrund ihrer Struktur analogie naheliegenden Vermutung, dass die Biosynthesen von Daucin-, Chelidon- (**4**) und Mekonsäure (**44**) eng miteinander verknüpft sind, sowie auf Befunden^[15] zur Biogenese von **4** ergibt sich zwangsläufig der in Schema 5 konzipierte Biosyntheseweg: In einer Aldoladdition bilden PEP und D-Ara-5P zunächst das D-*manno*-konfigurierte KDO-8P (**39**). Wäre in dieser Stufe D-Rib-5P die C₅-Komponente, hätte das C₈-Zuckerphosphat D-*altro*-Konfiguration, was im späteren Verlauf eine (unnötige) Epimerisierung erforderlich gemacht.

Anders als in Gram-negativen Bakterien, die die C₈-Kette von KDO-8P in Zellwand-Lipopolysaccharide einbauen,^[16] geht hier offenbar das endständige C-Atom durch Dephosphorylierung und oxidative Decarboxylierung verloren. Das so entstehende Zwischenprodukt **40** erfordert zur Bildung der Daucinsäure (**43**) zwar formal nur die Abspaltung von Wasser, eine direkte 3,2-Eliminierung wäre jedoch ungewöhnlich – „Zellen folgen den Gesetzmäßigkeiten der Chemie“^[20] –, denn das beteiligte H-Atom (H-3) ist nicht aktiviert. Da Aktivierung üblicherweise durch eine benachbarte Carbonyl-Gruppe erfolgt – die Umwandlung von D-Glucose in Kojisäure durch *Aspergillus oryzae* ist auf dieser Grundlage gedeutet worden^[21] –, erscheint es plausibel, als nächsten Schritt die Oxidation von **40** an C-4 anzunehmen. In der resultierenden Ketodicarbonylsäure **41** kann dann die Dehydratisierung spontan unter Bildung des zentralen Dihydropyranon-Zwischenprodukts **42**, des Gabelungspunktes zu den C₇-Dicarbonylsäuren, verlaufen. Daucinsäure entsteht aus **42** durch Reduktion (**42**→**43**), Chelidonsäure durch Eliminierung von Wasser (**42**→**4**), während zur Bildung der in Papaveraceae reichlich vorkommenden Mekonsäure nur ein weiterer Oxidationsschritt erforderlich ist (**42**→**44**). Die furanoide Osbeckinsäure dagegen dürfte aus Daucinsäure durch Ringkontraktion und zweifache Dehydratisierung (**43**→**6**) gebildet werden.

Die offensichtliche Schlüssigkeit dieses mutmaßlichen Biosyntheschemas, insbesondere aber die Konfigurationsidentität von Daucinsäure und KDO-8P in ihren pyranoiden Ringen, macht es zwingend erforderlich, höhere Pflanzen systematisch auf das Vorhandensein eines über ein C₈-Zuckerphosphat laufenden Biosynthesewegs mit den möglichen Zwischenprodukten **40**–**42** zu untersuchen, insbesondere in den Spezies, in denen diese C₇-Dicarbonylsäuren nachgewiesen wurden: Daucinsäure in Karotten, Zuckerrüben, Weizen, Sonnenblumen und Tabak, Osbeckinsäure in *Osbeckia chinensis* L., Mekonsäure in Papaveraceae und Chelidonsäure in einer Fülle von Pflanzenfamilien.

Eingegangen am 25. August 2003 [Z52718]

Online veröffentlicht am 18. November 2003

Stichwörter: Chelidonsäure · Daucinsäure · Kohlenhydrate · Konfigurationsbestimmung · Osbeckinsäure

- [1] A. J. Keys, C. J. Leaver, D. H. R. Barton, B. D. Brown, D. A. Widdowson, *Nature* **1971**, 232, 423–424.
- [2] D. H. R. Barton, B. D. Brown, D. D. Ridley, D. A. Widdowson, A. J. Keys, C. J. Leaver, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 2069–2076.
- [3] J.-D. Su, T. Osawa, S. Kawakishi, M. Namiki, *Agric. Biol. Chem.* **1987**, 51, 2449–3450.
- [4] J. Kiss, W. Arnold, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 297–302.
- [5] Eine eingehende Auswertung der in Lit. [4] enthaltenen ¹H-NMR-Befunde für 4,5-ungesättigte Hexopyranuronate offenbart eine Reihe gravierender Inkonsistenzen: Die Formeln der Ausgangsverbindungen III–V und VII–XI sind identisch, liefern jedoch unterschiedliche Produkte, nämlich ein β - (VI) bzw. ein α -Anomer (X); des Weiteren sind die Kopplungskonstanten der β - (VI) und α -Verbindung (X) offensichtlich vertauscht, denn nur X kann eine Halbsessel-Konformation mit einem H²-C-C-

H³-Torsionswinkel von ca. 130° einnehmen und folglich einen $J_{2,3}$ -Wert von 7.5 Hz ergeben. Mithin sind diese Daten für Vergleichszwecke wertlos.

- [6] E. Haslam, *Shikimic Acid: Metabolism and Metabolites*, Wiley, Chichester, **1993**.
- [7] E. Miyoshi, Y. Shizuri, S. Yamamura, *Chem. Lett.* **1987**, 511–514; M. Ueda, H. Shigemori, N. Sata, S. Yamamura, *Phytochemistry* **2000**, 53, 39–44.
- [8] a) Acetylierung und Bromierung: R. W. Jeanloz, P. J. Stoffyn, *Methods Carbohydr. Chem.* **1962**, 1, 224–225; J. Conchie, G. A. Levy, *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 336; b) HBr-Eliminierung: K. Maurer, A. Müller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A* **1930**, 63, 2069–2073. Bei Verzicht auf Reinigung der beiden Zwischenprodukte lässt sich über die drei Stufen eine Ausbeute von 75% erzielen.
- [9] M. Chmielewski, J. N. BeMiller, D. P. Ceretti, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3903–3908.
- [10] a) E. Fischer, B. Oetker, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, 46, 4029–4040; R. K. Irani, J. L. Bose, *Indian J. Chem.* **1975**, 13, 529; b) G. D. Kini, C. R. Petrie, W. J. Hennen, N. K. Dalley, B. E. Wilson, R. K. Robins, *Carbohydr. Res.* **1987**, 159, 81–94.
- [11] N. J. Davis, S. L. Flitsch, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1181–1184; A. E. J. de Nooy, A. C. Besemer, H. van Bekkum, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, 51, 8023–8032; Z. Györgydeák, J. Thiem, *Carbohydr. Res.* **1995**, 268, 85–92.
- [12] a) E. Erwig, W. Koenigs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, 22, 2207–2213; b) F. G. de las Heras, P. Fernández-Resa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1982**, 903–907.
- [13] B. A. Bohm, *Arch. Biochem. Biophys.* **1966**, 115, 181–186.
- [14] M. J. Malcolm, J. R. Gear, *Can. J. Biochem.* **1971**, 49, 412–416.
- [15] Z.-W. Shen, U. Fisinger, A. Poulev, W. Eisenreich, I. Werner, E. Pleiner, A. Bacher, M. H. Zenk, *Phytochemistry* **2001**, 57, 33–42.
- [16] F. M. Unger, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1981**, 38, 378–388.
- [17] M. D. Bednarski, D. C. Crans, R. Dilosimo, E. S. Simon, P. D. Stein, G. M. Whitesides, M. J. Schneider, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 427–430.
- [18] G. A. Dotson, P. Nanjappan, M. D. Reily, R. W. Woodard, *Biochemistry* **1993**, 32, 12392–12397.
- [19] G. Y. Sheflyan, D. L. Howe, T. L. Wilson, R. W. Woodard, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11027–11032; H. S. Duewel, R. W. Woodard, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 22824–22831.
- [20] Diktum auf Sir Robert Robinson zurückgehend.
- [21] F. W. Lichtenthaler, *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 1358.