

Wolfgang Meyer zu Reckendorf

Über die Reaktionen der 6-Desoxy-D-*gluco*-hepturonsäure und der 6-Desoxy-D-*gluco*-heptodialdose *)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 21. März 1969)

■

Die 6-Desoxy-D-*gluco*-hepturonsäure lactonisiert nicht wie die D-Glucuronsäure. Versuche, ein 7.1-Lactam, 7.1-Thiolacton oder ein 7.3-Lacton darzustellen, verliefen negativ. Im letzteren Fall tritt eine Ausweichreaktion unter Bildung des 7.4-Lactons ein. In der Furanoseform ist die Bildung eines δ -Lactons möglich (20). Durch partielle Reduktion entsteht das Halbacetal 21, das bei der Hydrolyse neben der 6-Desoxy-D-*gluco*-heptodialdose 22 das 2.4.6-Trioxa-adamantan-Derivat 23 liefert.

■

In früheren Arbeiten haben wir eine Reihe von Versuchen zur Durchführung *trans*-anularer Reaktionen an cyclischen Kohlenhydrat-Derivaten beschrieben. Die Bildungstendenz von Fünfringen hatte sich dabei als erheblich größer als die entsprechender Sechsringe herausgestellt^{1,2}). Der Versuch, über einen Pyranosering eine dreigliedrige Brücke von C-3 zu C-6 unter Bildung eines neuen Sechsringes zu schließen, war nicht gelungen³). Die 6-Desoxy-D-*gluco*-hepturonsäure, eine kettenverlängerte D-Glucose, schien ein geeignetes Molekül für das Studium dieser Cyclisierungen zu sein. Ihre Darstellung und Reaktionen wurden deshalb genauer untersucht.

Die Verlängerung der Kette der D-Glucose an C-6 um ein Kohlenstoffatom ist bereits bekannt⁴). Die 1.2-*O*-Isopropyliden- α -D-glucofuranose läßt sich an C-6 selektiv zu 1 tosylieren⁵) und dieses mit Kaliumcyanid in Äthanol/Äther zum Nitril 3 umsetzen. Wie bereits Grewe vermutete⁴), läuft die Reaktion über das Epoxid 2. Im Dünnschichtchromatogramm konnte die schnelle Zunahme und die anschließende langsame Abnahme der Konzentration von 2 gut verfolgt werden. Das Nitril 3 ließ sich ohne Schwierigkeiten zur Carbonsäure 4 verseifen und diese durch Erhitzen in wäßriger Lösung zur freien Säure 5 hydrolysieren.

Ganz im Gegensatz zur D-Glucuronsäure, die sehr leicht in das 6.3-Lacton übergeht, lactonisiert 5 nicht. Eine im Dünnschichtchromatogramm sichtbare Nebenkomponente zu isolieren, gelang nicht, da sie anscheinend nur in sehr geringer Menge vorlag. Die Tendenz zur Ausbildung eines δ -Lactonringes ist demnach sehr gering.

*) Aus der Habilitationsschrift *W. Meyer zu Reckendorf*, Univ. Münster 1968.

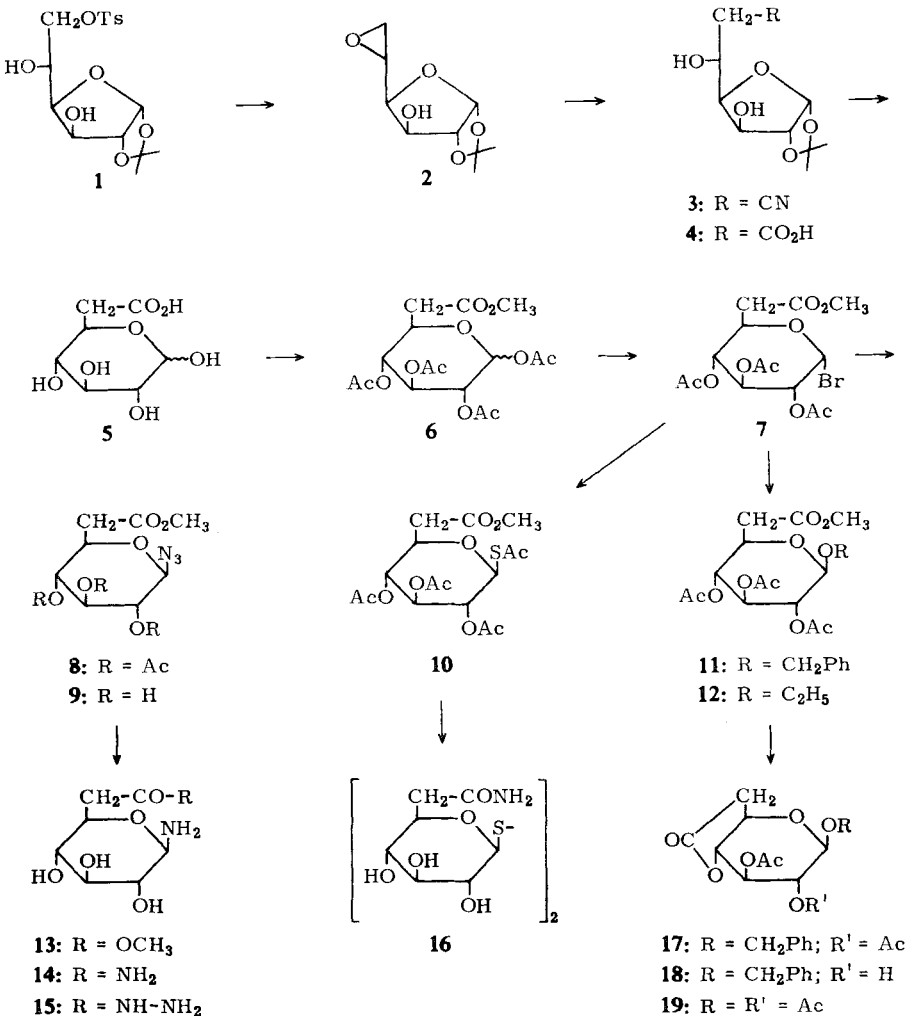
1) *W. Meyer zu Reckendorf*, Chem. Ber. 97, 1275 (1964).

2) *W. Meyer zu Reckendorf*, Chem. Ber. 98, 93 (1965).

3) *W. Meyer zu Reckendorf*, Chem. Ber. 101, 3802 (1968).

4) *R. Grewe und G. Rockstroh*, Chem. Ber. 86, 536 (1953).

5) *O. Scabols und V. Prey*, Mh. Chem. 88, 1112 (1951).



Es wurde nun versucht, durch Einführung reaktionsfähiger Gruppen einen Ringschluß zu erzwingen. Veresterung und Acetylierung der Säure **5** ergaben den Tetraacetyläster **6**, der nach dem NMR-Spektrum ein α . β -Gemisch im ungefähren Verhältnis 2:3 darstellt. Es ließ sich im Dünnschichtchromatogramm nicht auftrennen und zeigte sowohl einen konstanten Schmelzpunkt wie eine konstante spezif. Drehung. Mit Bromwasserstoff in Eisessig entstand daraus das erwartete Bromid **7**, das sich aus Äthanol umkristallisieren und über KOH aufbewahren ließ.

Es wurde nun die Möglichkeit eines Ringschlusses zwischen der Estergruppe an C-7 und einer über das Bromid **7** einzuführenden Amino- bzw. Mercaptogruppe zu einem 7.1-Lactam bzw. -Thiolacton untersucht. **7** reagierte mit Natriumazid in Dimethylsulfoxid spontan unter Bildung des Azides **8**, das β -Konfiguration besitzen

sollte. Unter schonenden Bedingungen ließ sich **8** zu **9** verseifen und anschließend zum Aminoester **13** reduzieren. Eine mit **9** durchgeführte Perjodatoxydation bewies das Vorliegen eines Pyranoserings durch den Verbrauch von zwei Mol Oxydationsmittel.

Es gelang nicht, **13** zu cyclisieren. Erhitzen in Äthanol bewirkte keine Umsetzung, längeres oder höheres Erwärmen führten zum Verlust von Ammoniak. Die Acetylierung des Produktes ergab **6** zurück. Bei der Reaktion von **13** mit Ammoniak in Methanol entstand ein zersetzliches Produkt, das nach dem IR-Spektrum das Amid **14** sein mußte. Anzeichen für eine Cyclisierung wurden nicht beobachtet.

Eine weitere Möglichkeit zur Cyclisierung von **13** ist die intramolekulare Aminolyse^{6,7)} des aus **13** über das Hydrazid **15** darstellbaren Azids. Das kristalline Hydrazid **15** wurde dazu unter dünnenschichtchromatographischer Kontrolle mit salpetriger Säure umgesetzt, die Säure durch Anionenaustauscher entfernt und die Lösung nach Verdünnen und Zusatz von Triäthylamin einige Tage bei 0° aufbewahrt. Nach vollständigem Verschwinden des Azids und Entfernen des Triäthylamins mit Kationenaustauscher wurde die Säure **5** zurückerhalten. Das Molekül hatte den gesamten Stickstoff verloren.

Nach Angaben der Literatur⁸⁾ gehen Derivate des 1-Thio- β -D-glucopyranuronsäure-methylesters bei der Ammonolyse in Methanol Ringschluß unter Bildung eines 6.1-Thiolactons ein. Diese Reaktion wurde auf die Säure **5** angewandt. Das Bromid **7** ließ sich leicht mit Kaliumthiolacetat in Dimethylsulfoxid zum 1-Acetylmercapto-1-desoxy-Derivat **10** umsetzen, für das aus Analogiegründen β -Konfiguration angenommen wurde. Auch **10** wich einer Ringschlußreaktion aus. Nach Aussage des IR-Spektrums entstand bei der Ammonolyse in Methanol das Amid-disulfid **16**, Verseifung von **10** mit Natriummethylat nach *Zemplén* führte zu dem entsprechenden Ester-disulfid.

Wir untersuchten nun die zweite Möglichkeit einer *trans*-anularen Reaktion der Säure **5**, den Ringschluß von C-7 zu C-3. Zum Schutz von C-1 wurde das Bromid **7** mit Benzylalkohol bzw. Äthanol zu den Glykosiden **11** und **12** umgesetzt, deren Konstitution NMR-spektroskopisch gesichert wurde. Nach Verseifung aller Estergruppen lieferte **11** bei der Acetylierung mit einer stöchiometrischen Menge Acetanhydrid und Natriumacetat in Benzol⁹⁾ ein Gemisch zweier Lactone, von denen eines benzolhaltig kristallisierte. Das zweite wurde aus der Mutterlauge schichtchromatographisch isoliert und erwies sich als eine Monohydroxy-Verbindung. Aus dem vollständig acetylierten Lacton wurde durch katalytische Hydrierung die Benzylgruppe entfernt und nach Acetylierung ein kristallines Produkt erhalten, das noch die Lactongruppierung enthielt. Die Beeinflussung des H-4-Signals im NMR-Spektrum dieser Produkte wie auch die charakteristische Lage der Lactonbande im IR bei 1812/cm (5.51 μ) lassen den Schluß zu, daß es sich bei diesen Ver-

⁶⁾ J. C. Sheehan und W. L. Richardson, J. Amer. chem. Soc. **76**, 6329 (1954).

⁷⁾ H. Zahn und H. Determann, Chem. Ber. **90**, 2176 (1957).

⁸⁾ M. Akagi, S. Tejima und M. Haga, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **8**, 1114 (1960).

⁹⁾ R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey und R. W. Kierstead, Tetrahedron [London] **2**, 1 (1958).

bindungen nicht um die 7.3-, sondern die 7.4-(γ -)Lactone **17**, **18** und **19** handelte. Ein weiterer Hinweis für die Abwesenheit eines 7.3-Lactons ist die geringe Reaktionsfähigkeit des Hydrierungsproduktes von **17**. Beim Vorliegen eines 7.3-Lactons sollte dessen Carbonylgruppe mit der β -Hydroxygruppe an C-1 in Wechselwirkung treten können, ähnlich, wie es in den Naturstoffen Tetrodotoxin¹⁰⁻¹³⁾ und Ryanodin^{14,15)} der Fall ist. Das Produkt sollte demnach entweder eine Orthosäure darstellen oder zumindest eine spontane Hydrolyse der Lactongruppe zeigen. Beides war nicht der Fall.

Diese Versuche lassen wiederum erkennen, daß die Angliederung von Sechsringen über den Pyranosering der D-Glucose unter milden Bedingungen nicht möglich ist und daß bei Anwendung schärferer Versuchsbedingungen Ausweichreaktionen eintreten. Das Gleichgewicht der beiden Sesselkonformationen liegt so weit auf der Seite der C1-Konformation, daß ein Umklappen in die energetisch benachteiligte 1C-Konformation mit axialen Substituenten, wie sie für die Ringschlüsse notwendig wäre, nicht eintritt.

Die bisher geschilderten Mißerfolge führten zu der Überlegung, die Cyclisierung zu einem Diacetal nach Reduktion der Carboxylgruppe der Säure **4** zum Aldehyd zu untersuchen. **4** ließ sich nach dem für die 1.2-O-Isopropyliden- α -D-glucuronsäure beschriebenen Verfahren¹⁶⁾ in ein, allerdings unbeständiges, Lacton überführen, dessen IR-Spektrum (CO bei 1750/cm⁵; 5.7 μ) das Vorliegen eines δ -Lactons (**20**) wahrscheinlich machte¹⁷⁾. Von den in der neueren Literatur beschriebenen Methoden zur partiellen Reduktion von Lactonen—Umsetzung mit Natriumamalgam/Kationenaustauscher^{18,19)}; Diboran^{20,21)}; Disiamylboran²²⁾; Diisobutylaluminiumhydrid^{23,24)}—wurde das letztere Verfahren ausgewählt. **20** setzte sich mit Diisobutylaluminiumhydrid²⁵⁾ in Tetrahydrofuran/Toluol sofort zu dem Halbacetal **21** um, das in 72 proz. Ausbeute isoliert wurde²⁶⁾. Eine später²⁷⁾ durch Hydroformylierung von 5.6-Anhydro-1.2-O-isopropyliden- α -D-glucufuranose erhaltene Verbindung ist mit ihm iden-

10) R. B. Woodward, Pure appl. Chem. **9**, 49 (1964).

11) K. Tsuda, S. Ikuma, M. Kawamura, R. Tachikawa, K. Sakai, C. Tamura und O. Amakasu, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **12**, 1357 (1964).

12) T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi und Y. Hirata, Tetrahedron [London] **21**, 2059 (1965).

13) H. S. Mosher, F. A. Fuhrman, H. D. Buchwald und H. G. Fischer, Science [Washington] **144**, 1100 (1964).

14) D. R. Babin, T. Bögri, J. A. Findlay, H. Reinshagen, Z. Valenta und K. Wiesner, Experientia [Basel] **21**, 425 (1965).

15) J. Santroch, Z. Valenta und K. Wiesner, Experientia [Basel] **21**, 730 (1965).

16) J. C. Sowden, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4377 (1952).

17) Das entsprechende γ -Lacton der D-Glucuronsäure (**25**) absorbiert bei 1780/cm (5.61 μ).

18) N. K. Kochetkov und B. A. Dmitriev, Tetrahedron [London] **21**, 803 (1965).

19) B. A. Dmitriev und N. K. Kochetkov, Russ. Pat. 161720 (1963); C. A. **61**, 7091 (1964).

20) G. R. Pettit, T. R. Kasturi, B. Green und J. C. Knight, J. org. Chemistry **26**, 4774 (1961).

21) R. K. Hulyalkar, Canad. J. Chem. **44**, 1594 (1966).

22) P. Kohn, R. H. Samaritano und L. M. Lerner, J. Amer. chem. Soc. **87**, 5475 (1965).

23) L. I. Zakharkin und I. M. Khorlina, Tetrahedron Letters [London] **1962**, 619; J. allg. Chem. (russ.) **34**, 1029 (1964), Übersetzung S. 1021.

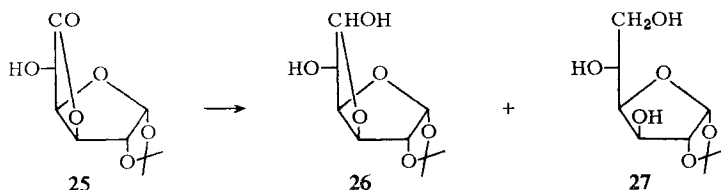
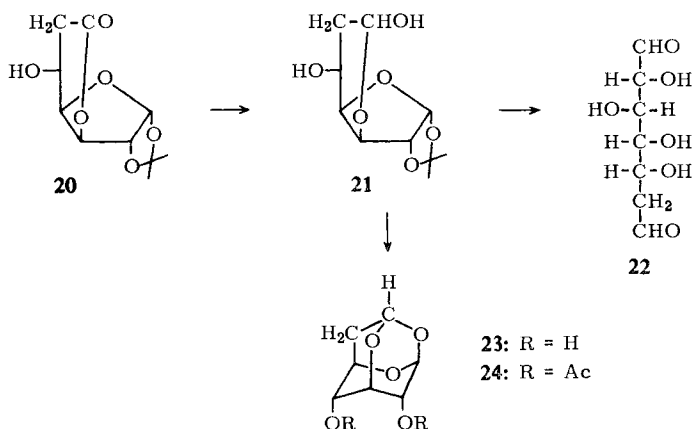
24) CIBA AG, Basel (Erf. A. Wettstein und J. Schmidlin), DAS 1190450 v. 8. 4. 1965.

25) Schering AG, Bergkamen.

26) Vorläufige Mitteil.: W. Meyer zu Reckendorf, Angew. Chem. **78**, 673 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 665 (1966).

27) A. Rosenthal und G. Kan, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 477.

tisch. Die Hydrolyse von **21** ergab ein Gemisch zweier Substanzen, die sich im Dünnschichtchromatogramm durch ihre R_F -Werte sehr stark unterschieden und durch kontinuierliche Extraktion mit Äther getrennt werden konnten. In der Ätherphase



befand sich das Produkt mit dem größeren R_F -Wert in einer Ausbeute von ca. 50%. Es fiel nach Chromatographie an Aluminiumoxid kristallin an. Der hohe Schmelzpunkt (247° unter Sublimation), die Löslichkeit in Äther, die Summenformel, das Molekulargewicht (174, massenspektrometrisch), die Beständigkeit gegen Perjodat und die Bildung eines Diacetats deuteten darauf hin, daß nach der Hydrolyse von **21** ein dreifacher Ringschluß zu dem 2.4.6-Trioxa-adamantan **23** eingetreten sein mußte. Beweisend für die Konstitution ist die ausführliche NMR-Analyse dieser Verbindung, die bereits an anderer Stelle veröffentlicht wurde²⁸⁾.

23 ist eines der wenigen bekannten 2.4-disubstituierten und optisch aktiven Adamantane ($[\alpha]_D^{20}$: $+4.1^\circ$ ($c = 1$; Wasser)). Der Energiegewinn bei der Bildung des Adamantansystems begünstigt in diesem Fall den Übergang der D-Glucose in die 1 C-Konformation mit axialen Substituenten.

Das in der wäßrigen Phase zurückgebliebene Produkt wurde als hygroskopisches Kristallpulver isoliert. Es besitzt keinen scharfen Schmelzpunkt, zeigt jedoch in wäßriger Lösung Mutarotation ($+49.0^\circ \rightarrow +34.0^\circ$). Bei diesem Produkt muß es sich um die 6-Desoxy-D-*gluco*-heptodialdose **22** handeln. Über die Ringformen, die **22** ausbildet, ist noch nichts bekannt.

²⁸⁾ J. C. Jochims, G. Taigel und W. Meyer zu Reckendorf, Tetrahedron Letters [London] 1967, 3227.

Da die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid auf Lactone von Zucker-carbonsäuren früher noch nicht angewandt worden war, wurde noch das **20** analoge 1.2-*O*-Isopropyliden- α -*D*-glucofuranuronolacton **25**^{16, 29, 30)} mit diesem Reagens umgesetzt. Es entstand dabei ein Gemisch des Halbacetals **26**³¹⁾ mit der 1.2-*O*-Isopropyliden- α -*D*-glucofuranose (**27**), das durch Kristallisation getrennt werden konnte. **26** lieferte bei der Hydrolyse die *D*-*gluco*-Hexodialdose, die als Tetraäthylmercaptal^{32, 33)} charakterisiert wurde.

Herrn Prof. Dr. K. E. Schulte danke ich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit, Herrn Dr. J. C. Jochims, Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, für die Aufnahme der 100-MHz-NMR-Spektren und Herrn Dr. N. Jantos im hiesigen Institut für die massenspektrometrischen Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

1.2-*O*-Isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-gluco-heptofuranuronsäure (**4**): 33 g 1.2-*O*-Isopropyliden-6-desoxy- α -*D*-gluco-heptofuranurononitril (**3**)⁴⁾ werden mit 8.4 g *NaOH* in 400 ccm Wasser 2 Stdn. auf 90° erhitzt und die Lösung über 300 ccm Amberlite IR 120 H⁺ gegeben. Nach schonendem Eindampfen fällt die Säure kristallin an, ist nach dem Dünnschichtchromatogramm (Cellulose, *n*-Butanol/Pyridin/Wasser (6:4:3), Sprühreagens Bromphenolblau) fast rein und kann aus Tetrahydrofuran/Äther/Petroläther umkristallisiert werden. Ausb. 86%; Schmp. 141–142°; $[\alpha]_D^{20}$: -14.9° (*c* = 1; Wasser).

C₁₀H₁₆O₇ (248.2) Ber. C 48.38 H 6.50 Gef. C 48.80 H 6.71

Ammoniumsalz von **4**: 11.5 g **3** werden mit 3.0 g *NaOH* in 150 ccm Wasser 2 Stdn. auf 90° erhitzt, die Lösung über 200 ccm Amberlite IR 120 NH₄⁺ gegeben und das Eluat eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Äthanol/Äther. Ausb. 10.5 g (79%); Schmp. 142–143°; $[\alpha]_D^{20}$: -20.0° (*c* = 1; Wasser).

NH₄[C₁₀H₁₅O₇] (265.3) Ber. C 45.28 H 7.22 N 5.28 Gef. C 45.40 H 7.00 N 5.20

6-Desoxy-*D*-gluco-hepturonsäure (**5**): 3.6 g **4** werden in 100 ccm Wasser 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen wird in wenig heißem Wasser mit absol. Äthanol versetzt. Die Säure kristallisiert aus und kann auf die gleiche Art umkristallisiert werden. Ausb. 2.7 g (81%); Schmp. 182–183°; $[\alpha]_D^{20}$: +77.8° (nach 5 Min.) → +43.0° (nach 24 Stdn.) (*c* = 1; Wasser).

C₇H₁₂O₇ (208.2) Ber. C 40.39 H 5.81 Gef. C 40.25 H 5.92

1.2.3.4-Tetra-*O*-acetyl-6-desoxy-*D*-gluco-heptopyranuronsäure-methylester (**6**): Zur Lösung von 20 g **5** in wenig warmem Wasser wird Methanol zugegeben und mit einem Überschuß ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Der Ansatz wird zum Sirup eingedampft (25 g) und in 100 ccm Pyridin mit 60 ccm Acetanhydrid versetzt. Nach ca. 4stdg. Aufbewahren bei Raumtemp. wird eingedampft, Eis und Wasser werden zugegeben und das kristalline Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 28.2 g (75%); Schmp. 121–123°; $[\alpha]_D^{20}$: +45.5° (*c* = 1; CHCl₃).

C₁₆H₂₂O₁₁ (390.3) Ber. C 49.23 H 5.68 Gef. C 49.47 H 5.92

NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): H-1 _{α} , 6.24; *J*_{1,2} = 3.7 Hz; H-1 _{β} , 5.72; *J*_{1,2} = 7.8 Hz.

²⁹⁾ L. N. Owen, S. Peat und W. J. G. Jones, J. chem. Soc. [London] **1941**, 339.

³⁰⁾ H. Weidmann, Liebigs Ann. Chem. **679**, 178 (1964).

³¹⁾ O. Theander, Acta chem. scand. **17**, 1751 (1963).

³²⁾ D. L. MacDonald und H. O. L. Fischer, J. Amer. chem. Soc. **78**, 5025 (1956).

³³⁾ F. G. Fischer und H. Schmidt, Chem. Ber. **93**, 658 (1960).

1-Brom-2.3.4-tri-O-acetyl-1.6-didesoxy- α -D-gluco-heptopyranuronsäure-methylester (7): 5.0 g fein pulverisiertes *Acetat 6* werden in 20 ccm 40proz. *Bromwasserstoffsäure* in Eisessig suspendiert. Das Ausgangsmaterial geht langsam in Lösung, und nach ca. 4 Stdn. bei Raumtemp. kristallisiert das Produkt bereits aus. Die Mischung wird unter kräftigem Rühren in Eis und Wasser gegeben, das kristalline Material abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und über P_2O_5 und NaOH getrocknet. Für weitere Umsetzungen ist es genügend rein. Ausb. 4.3 g (82%); Schmp. 131–132° (aus Äthanol); $[\alpha]_D^{20}$: +175.5° ($c = 1$; $CHCl_3$).

$C_{14}H_{19}BrO_9$ (411.2) Ber. C 40.90 H 4.66 Gef. C 40.73 H 4.71

1-Azido-2.3.4-tri-O-acetyl-1.6-didesoxy- β -D-gluco-heptopyranuronsäure-methylester (8): 21 g *Bromid 7* werden mit 8 g *Natriumazid* in 200 ccm absol. Dimethylsulfoxid 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von Eis kristallisiert das Produkt aus und wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 16 g (84%); Schmp. 137–138°; $[\alpha]_D^{20}$: –11° ($c = 1$; $CHCl_3$).

$C_{14}H_{19}N_3O_9$ (373.3) Ber. C 45.04 H 5.13 N 11.26 Gef. C 45.42 H 5.51 N 11.31

1-Azido-1.6-didesoxy- β -D-gluco-heptopyranuronsäure-methylester (9): 27 g **8** werden in 600 ccm absol. Methanol mit 130 ccm 0.3proz. *Natriummethylat*-Lösung in Methanol versetzt, bis zur Auflösung bei Raumtemp. gerührt und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Es wird mit Amberlite IR 120 H^+ neutralisiert, eingedampft und der kristalline Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. quantitativ, Schmp. 139–140°; $[\alpha]_D^{20}$: $\pm 0^\circ$ ($c = 1$; Methanol).

Die Oxydation mit Perjodat ergibt einen Verbrauch von 2 Mol Oxydationsmittel (spektrophotometrisch bestimmt).

$C_8H_{13}N_3O_6$ (247.2) Ber. C 38.87 H 5.30 N 17.00 Gef. C 39.03 H 5.32 N 17.06

1-Amino-1.6-didesoxy- β -D-gluco-heptopyranuronsäure-methylester (13): 3.5 g **9** werden in 200 ccm Methanol mit 0.5 g 10proz. Palladium/Kohle 1.5 Stdn. im H_2 -Strom hydriert. Das Produkt kristallisiert beim Eindampfen in quantitativer Ausb. aus. Schmp. 112–113°; $[\alpha]_D^{20}$: +27.5° ($c = 1$; Wasser). Es verliert beim Lagern wie auch beim Erhitzen in äthanolischer Lösung leicht Ammoniak.

$C_8H_{15}NO_6$ (221.2) Ber. C 43.43 H 6.84 N 6.33 Gef. C 43.22 H 6.64 N 5.81

1-Amino-1.6-didesoxy- β -D-gluco-heptopyranuronsäure-hydrazid (15): 1.0 g *Aminoester 13* wird mit 1 g *Hydrazinhydrat* in 25 ccm Methanol bei Raumtemp. gerührt, bis nach ca. 45 Min. das Produkt auskristallisiert ist. Ausb. 0.6 g (60%); Zers. ab 190°; $[\alpha]_D^{20}$: +33.5° ($c = 1$; Wasser).

$C_7H_{15}N_3O_5$ (221.2) Ber. C 38.00 H 6.84 N 19.00 Gef. C 37.88 H 6.71 N 18.92

1-Amino-1.6-didesoxy- β -D-gluco-heptopyranuronsäure-azid und Aminolyseversuch: 110 mg *Hydrazid 15* werden in 10 ccm 0.1n HCl bei 0° mit 40 mg *Natriumnitrit* in 1 ccm Wasser versetzt. Nach 15 min. Rühren wird mit Amberlite IR 45 OH^- neutralisiert, auf 150 ccm verdünnt und mit 110 mg Triäthylamin versetzt. Die Lösung wird im Eisschrank aufbewahrt, bis nach dem Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, $CHCl_3$ /Methanol 2:1) das Azid verschwunden ist. Das Triäthylamin wird mit Amberlite IR 120 H^+ entfernt und die Lösung eingedampft. Der Rückstand ist die 6-Desoxy-D-gluco-hepturonsäure **5**.

1-Acetylmercapto-2.3.4-tri-O-acetyl-1.6-didesoxy- β -D-gluco-heptopyranuronsäure-methylester (10): 6.0 g *Bromid 7* werden mit 3 g *Kaliumthiolacetat* in 60 ccm Dimethylsulfoxid 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von Eis kristallisiert das Produkt aus und wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4.1 g (70%); Schmp. 139–141°; $[\alpha]_D^{20}$: +19° ($c = 1$; $CHCl_3$).

$C_{16}H_{22}O_{10}S$ (406.3) Ber. C 47.29 H 5.46 Gef. C 47.67 H 5.59

Ammonolyse der Acetylmercapto-Verbindung 10: 0.2 g **10** werden in 5 ccm mit *Ammoniak* gesättigtem absol. Methanol im Eisschrank aufbewahrt und die Reaktion dünn-

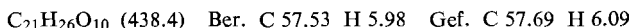
chromatographisch verfolgt. Innerhalb von einigen Tagen hat sich ein nur in Chloroform/Methanol (1:1) auf Kieselgel laufendes Produkt gebildet, das als hygroskopisches Pulver anfällt und aufgrund seiner Polarität und des IR-Spektrums (Amid I- und Amid II-Banden bei 6.0 und 6.2 μ) kein Thiolacton sein kann. Es ist wahrscheinlich das *Amid-disulfid* **16**.

Zemplén-Verseifung der Acetylmercapto-Verbindung 10: 500 mg **10** werden in 25 ccm 0.1 *n* Natriummethylat-Lösung in absol. Methanol 16 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Neutralisation mit Amberlite IR 120 H⁺ wird zum Sirup eingedampft. Nach dem IR-Spektrum (CO-Absorption bei 5.82 μ , gegenüber **10** unverändert) handelt es sich um das **16** entsprechende *Ester-disulfid*.

Benzyl-2.3.4-tri-O-acetyl-6-desoxy- β -D-gluco-heptopyranosiduronsäure-methylester (11)

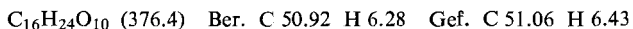
a) 10 g *Bromid* **7** werden in 80 ccm *Benzylalkohol* mit 3.0 g Hg(CN)₂ 1 Stde. gerührt. Der Benzylalkohol wird mit Wasserdampf abgetrieben und das Produkt aus dem Rückstand mit Chloroform extrahiert. Nach schichtchromatographischer Reinigung und Umkristallisation aus Äthanol erhält man 5.1 g (48%) Produkt. Schmp. 86–88°; $[\alpha]_D^{20}$: –35° (*c* = 1; Methanol).

b) 4.5 g *Bromid* **7** werden mit 15 g Natriumsulfat, 5 g *Benzylalkohol*, 10 g Ag₂O und 0.2 g Jod in 150 ccm wasser- und äthanolfreiem Chloroform 2 Tage bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Absaugen und Eindampfen wird der Benzylalkohol abgetrieben und schichtchromatographiert. Ausb. ca. 1.0 g (21%); identisch mit dem obigen Präparat.



NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): H-1, 4.55; H-2, ~5.10; H-4, 4.95; H-5, 3.96; H-6, 2.60. $J_{1,2} = 7.8$ Hz.

Äthyl-2.3.4-tri-O-acetyl-6-desoxy- β -D-gluco-heptopyranosiduronsäure-methylester (12): Die Darstellung erfolgt analog **11**, Vorschrift b). Nach schichtchromatographischer Reinigung Ausb. ca. 30%; Schmp. 140–142°; $[\alpha]_D^{20}$: –13.5° (*c* = 1; Methanol).

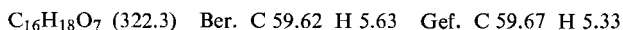


NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): H-1, 4.53. $J_{1,2} = 7.8$ Hz.

Benzyl-2.3-di-O-acetyl-6-desoxy- β -D-gluco-heptopyranosidurono-7.4-lacton (17): 2.0 g **11** werden in 30 ccm Aceton mit 30 ccm wäbr. *n NaOH* 30 Min. verseift, das Alkali mit Amberlite IR 120 H⁺ entfernt und die Lösung zum Sirup eingedampft. 1.2 g dieses Sirups werden in 40 ccm absol. Benzol mit 0.4 g wasserfreiem Natriumacetat und 1.5 ccm *Acetanhydrid* 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Neutralisation mit NaHCO₃ wird mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und auf ein geringes Volumen eingedampft. Das Produkt kristallisiert mit 1 Mol. Benzol, das bereits beim Trocknen bei Raumtemp. z. T. verdampft. Die Elementaranalyse ergab deshalb nur sehr ungenaue Werte. Ausb. 550 mg (31%); Schmp. ca. 65°; $[\alpha]_D^{20}$: –123° (*c* = 1; Methanol).

NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): H-1, 4.73; H-2, 5.04; H-3, 5.27; H-4, 4.06; H-5, 3.85; H-6, 2.80. $J_{1,2} = 7.0$ Hz.

Benzyl-3-O-acetyl-6-desoxy- β -D-gluco-heptopyranosidurono-7.4-lacton (18): Die Mutterlauge des *2.3-Di-O-acetyl-Derivates* **17** ergibt nach schichtchromatographischer Auftrennung (Kieselgel P, Chloroform) 250 mg (19%) Produkt, umkristallisiert aus Äthanol. Schmp. 172–175°; $[\alpha]_D^{20}$: –120° (*c* = 0.5; Methanol).



NMR (100 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆, ppm): H-1, 4.72; H-2, 3.55; H-3, 5.22; H-4, H-5, 3.95; H-6, 2.80; OH-2, 5.50. $J_{1,2} = 7.4$ Hz; $J_{OH,2} = 5.9$ Hz.

1.2.3-Tri-*O*-acetyl-6-desoxy- β -D-*gluco*-heptopyranurono-7.4-lacton (**19**): 100 mg **17** werden in 20 ccm Methanol mit 50 mg 10proz. Palladium/Kohle 4 Stdn. hydriert. Der erhaltene, neutral reagierende Sirup wird, wie für **17** beschrieben, acetyliert und das Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 36 mg (50%); Schmp. 87–89°. Die opt. Drehung wurde von der geringen Menge nicht bestimmt.

$C_{13}H_{16}O_9$ (316.3) Ber. C 49.37 H 5.10 Gef. C 49.01 H 5.00

NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): H-1, 5.90; H-2, 5.12; H-3, 5.38; H-4, H-5, \sim 4.10; H-6, 2.80. $J_{1,2} = 7.2$ Hz.

1.2-*O*-Isopropyliden-6-desoxy- α -D-*gluco*-heptofuranurono-7.3-lacton (**20**): 18 g reine Heptofuranuronsäure **4** werden in 900 ccm absol. Toluol mit 40 g Molekularsieb 3A (Union Carbide) 3.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert durch Celite, wäscht mit Toluol und dampft ein. Der Rückstand kristallisiert nach Zugabe von Äther und kann aus Tetrahydrofuran/Äther/Petroläther umkristallisiert werden. Ausb. 12 g (72%); Schmp. 111–113°; $[\alpha]_D^{20}$: +26.0° ($c = 1$; $CHCl_3$).

$C_{10}H_{14}O_6$ (230.2) Ber. C 52.17 H 6.13 Gef. C 52.30 H 6.20

1.2-*O*-Isopropyliden-6-desoxy- α -D-*gluco*-heptodialdo-1.4-furanose-3.7-pyranose (**21**): Zu 6.0 g **20** in 25 ccm absol. Tetrahydrofuran werden unter Eiskühlung 50 ccm einer Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol, die 80 g Reagens in 600 ccm Lösung enthielt, getropft. Nach 20 Min. bei Raumtemp. werden 100 ccm Methanol und anschließend 100 ccm Wasser zugegeben. Nach kurzem Schütteln setzt sich das Aluminiumhydroxid ab, wird über Celite abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Der Eindampfrückstand wird in Tetrahydrofuran gelöst, filtriert, die Lösung wieder zum Sirup eingedampft und dieser in ca. 40 ccm Äthylacetat aufgenommen. Das Produkt kristallisiert langsam aus und wird aus Äthylacetat umkristallisiert. Ausb. 4.3 g (72%); Schmp. 157–158° (Lit.²⁷): 159–160°; $[\alpha]_D^{20}$: +62.6° ($c = 1$; Wasser, konstant); Lit.²⁷): +60°.

$C_{10}H_{16}O_6$ (232.2) Ber. C 51.72 H 6.94 Gef. C 51.90 H 7.05

8(a).10(a)-Dihydroxy-2.4.6-trioxa-adamantan (**23**)³⁴: 9.0 g des Halbacetals **21** werden in 150 ccm Wasser mit 200 ccm Amberlite IR 120 H^+ 2 Stdn. auf 90° erhitzt. Der gesamte Ansatz wird anschließend 6 Stdn. kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der sirupöse Ätherrückstand (3.36 g, 50%) ist nach dem Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Chloroform/10% Methanol) fast rein. Die weitere Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Al_2O_3 (Akt.-St. V) mit Chloroform. Das Produkt kristallisiert und wird aus sehr wenig Äthanol/Äther umkristallisiert. Schmp. 247–248° (geringfügige Sublimation); $[\alpha]_D^{20}$: +4.1° ($c = 1$; Wasser, konstant).

$C_7H_{10}O_5$ (174.2) Ber. C 48.27 H 5.79 Gef. C 48.30 H 5.83

Mol.-Gew. 174 (massenspektrometrisch); beständig gegen Perjodat (spektrophotometrisch).

8(a).10(a)-Diacetoxy-2.4.6-trioxa-adamantan (**24**)³⁴: Dargestellt aus **23** mit Acetanhydrid in Pyridin in quantitativer Ausb. Schmp. 99–100° (aus Äthanol); $[\alpha]_D^{20}$: –29.2° ($c = 1$; $CHCl_3$).

$C_{11}H_{14}O_7$ (258.2) Ber. C 51.16 H 5.47 Gef. C 51.10 H 5.50

6-Desoxy-D-*gluco*-heptodialdose (**22**): Die mit Äther extrahierte, wäßr. Mutterlauge des Adamantans **23** wird mit Kohle entfärbt, eingedampft und der Rückstand mit Aceton verrieben. Dabei fällt das Produkt in ca. 40proz. Ausb. als stark hygroskopisches Pulver an, das sich ab 65° unter Aufblähen zersetzt. $[\alpha]_D^{20}$: +49.0° \rightarrow +34.0° ($c = 1$; Wasser). Auf

³⁴) Die Bezeichnung „a“ bedeutet „axial“ und bezieht sich auf den Pyranosering des zugrundeliegenden Zuckers.

Kieselgel (Chloroform/Methanol 2 : 1) zeigt die *Dialdoheptose* neben 2 Spurenkomponenten einen Fleck, während sie auf Cellulose in n-Butanol/Pyridin/Wasser 10 : 3 : 3 (Anilinphthalat) wie auch die *D-gluco-Hexodialdose* einen langen Strich bildet.

1.2-O-Isopropyliden- α -D-gluco-hexodialdo-1.4;3.6-difuranose (**26**): 5.0 g *1.2-O-Isopropyliden- α -D-glucofuranurono-6.3-lacton*^{16,29,30} (**25**) werden in 25 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 50 ccm *Diisobutylaluminiumhydrid*-Lösung in Toluol unter Eiskühlung umgesetzt. Man gibt nach 30 Min. noch 10 ccm Reagens hinzu und arbeitet nach weiteren 20 Min. bei Raumtemp. auf, wie oben angegeben. Die gleichzeitig gebildete *1.2-O-Isopropyliden- α -D-glucofuranose* wird durch Auflösen des Rückstandes in Äthanol und Zugabe von Äther und Petroläther entfernt. Die eingedampfte Mutterlauge gibt nach Umkristallisation aus Äthanol/Äther und dann aus Isopropylalkohol 1.25 g (25%) Produkt; Schmp. 124–125° (Lit.³¹): 125–126°; $[\alpha]_D^{20}$: +34.8° ($c = 1$; Wasser; Lit.³¹): +34.2°).

D-gluco-Hexodialdose-tetraäthylmercaptal: 0.2 g *Halbacetal* **26** werden in 10 ccm Wasser mit ca. 5 ccm *Amberlite IR 120 H⁺* 1 Stde. auf 90° erhitzt. Die filtrierte Lösung wird eingedampft. Der Rückstand ist mit Aceton in ein hygroskopisches Kristallpulver überführbar. Es wird in 2 ccm konz. Salzsäure unter Eiskühlung gelöst und mit 1 ccm *Äthylmercaptan* geschüttelt. Nach ca. 1 Stde. kristallisiert das Produkt aus und wird aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 250 mg (70%); Schmp. 82–83° (Lit.^{32,33}): 73°; 80–81°; $[\alpha]_D^{20}$: +9.5° ($c = 1$; Aceton; Lit.^{32,33}): +8.0°).

[105/69]