

Arndt-Eistert-Reaktionen in der Kohlenhydratchemie. – Synthesen biologisch wichtiger Kohlenhydrate, 10¹⁾

3-Acetylamino-2,3-didesoxyheptosen aus Hept-2-enonsäureestern

Ingolf Dyong* und Wilfried Hohenbrink

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 19. Januar 1977

Die durch Addition von Ammoniak an die *trans*-2,3-Didesoxy-4,5:6,7-di-*O*-isopropyliden-*D*-*arabino*-hept-2-enonsäureester **5** und **6** erhältlichen 3-Amino-2,3-didesoxy-4,5:6,7-di-*O*-isopropylidenheptonsäureamide **9** und **10** werden über die 3-Acetylamino-2,3-didesoxy-6,7-*O*-isopropylidenheptono- γ -lactone in das *D*-*gluco*- (**15**) und das *D*-*manno*-Epimere **16** getrennt. An **15** und **16** sowie an den unsubstituierten 3-Acetylamino-2,3-didesoxylactonen **13** und **14** wird gezeigt, daß Lacton \rightarrow Lactol-Reduktionen mit Diisobutylaluminiumhydrid möglich sind, ohne daß die Acetylamino-Gruppe reduktiv gespalten wird. Die Darstellung der 3-Acetylamino-2,3-didesoxy-*D*-*gluco*- (**18**) und -*D*-*manno*-heptose (**20**) ist als Modell für leistungsfähige Synthesen biologisch wichtiger Zucker vom Typ der 3-Amino-2,3,6-tridesoxyhexosen gedacht.

Arndt-Eistert Reactions in Carbohydrate Chemistry. – Syntheses of Biologically Important Carbohydrates, 10¹⁾

3-Acetylamino-2,3-dideoxyheptoses from Hept-2-enonic Acid Esters

The 3-amino-2,3-dideoxy-4,5:6,7-di-*O*-isopropylideneheptonamides **9** and **10**, available by addition of ammonia to the *trans*-2,3-dideoxy-4,5:6,7-di-*O*-isopropylidene-*D*-*arabino*-hept-2-enonic acid esters **5** and **6**, are transformed into the 3-acetylamino-2,3-dideoxy-6,7-*O*-isopropylideneheptono- γ -lactones and resolved into the *D*-*gluco*- (**15**) and the *D*-*manno*-isomers (**16**). With **15** and **16** as well as with the unsubstituted 3-acetylamino-2,3-dideoxylactones **13** and **14** it is shown that with diisobutylaluminium hydride lactone \rightarrow lactol reductions are possible without reductive cleavage of acetylamino groups. The preparation of 3-acetylamino-2,3-dideoxy-*D*-*gluco*- (**18**) and -*D*-*manno*-heptose (**20**) is thought to be a model for efficient syntheses of biologically important 3-amino-2,3,6-trideoxyhexoses.

Grundlage unserer bisherigen Synthesen biologisch wichtiger Kohlenhydrate ist die Verwendung konjugiert ungesättigter Carbonylsysteme und deren Reduktion zu Halb-acetalen sobald die Kette der Carbonylvorstufe nach struktureller oder konfigurativer Modifizierung der des gesuchten Zuckers entspricht²⁻⁶⁾.

¹⁾ 9. Mittell.: R. Knollmann, N. Jersch, I. Dyong, A. De Bruyn und M. Anteunis, Chem. Ber. 110, 2729 (1977).

²⁾ R. Knollmann und I. Dyong, Chem. Ber. 108, 2021 (1975).

³⁾ I. Dyong und N. Jersch, Chem. Ber. 109, 896 (1976).

⁴⁾ I. Dyong, R. Knollmann und N. Jersch, Angew. Chem. 88, 301 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 15, 302 (1976).

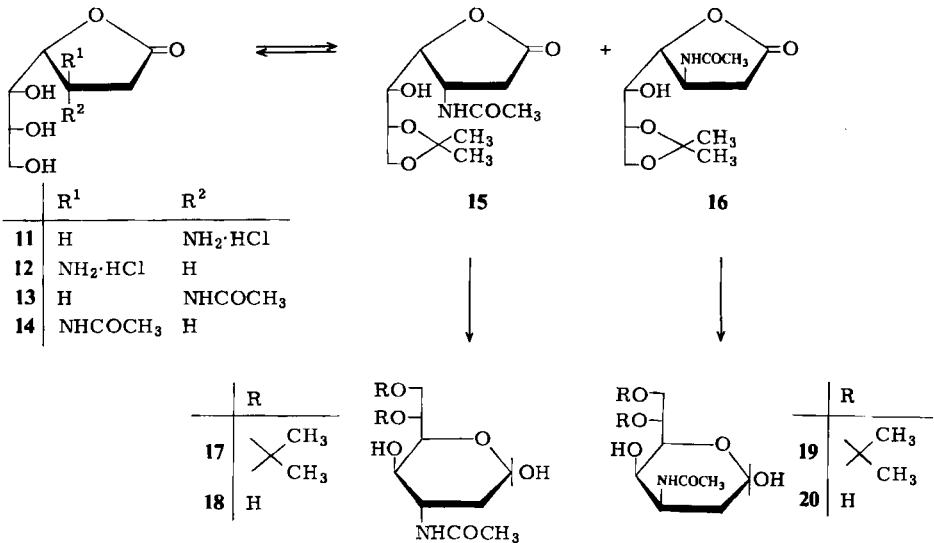
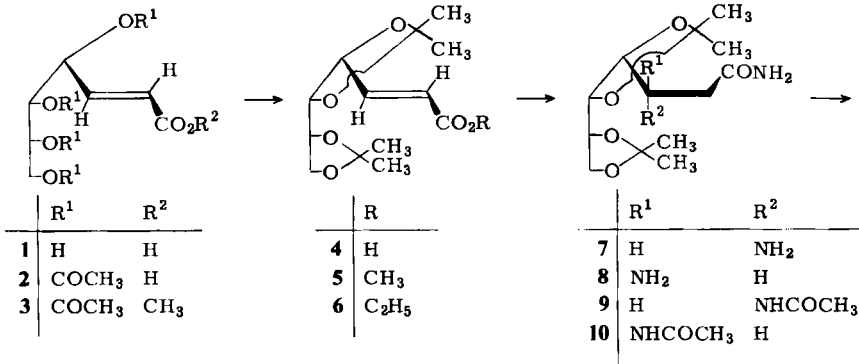
⁵⁾ D. Glittenberg und I. Dyong, Chem. Ber. 109, 3115 (1976).

⁶⁾ I. Dyong und D. Glittenberg, Chem. Ber. 110, 2721 (1977).

Sofern es sich bei diesen Kohlenhydraten um strukturelle Besonderheiten an C-2 und C-3 handelte, haben wir uns vorwiegend mit Synthesen von 2,3-Didesoxy-Zuckern bzw. ihren Derivaten beschäftigt, d. h. die konjugierte Doppelbindung eines geeigneten Carbonylsystems wurde katalytisch hydriert und das resultierende Lacton mit komplexen Hydriden zum Lactol reduziert^{2-4, 7)}.

Dieses Syntheseprinzip ist sicher erweiterungsfähig, da die Doppelbindung regiospezifische Additionen funktioneller Gruppen gestattet, so daß insbesondere die in Antibiotika verbreitet vorkommenden Derivate von 3-Amino-2,3-didesoxy-Zuckern⁸⁾ durch nucleophile β -Addition von Ammoniak und Aminen zugänglich sein könnten.

Mit Hilfe der *trans*-Hept-2-enonsäureester **3** und **5** bzw. **6** sollte eine Reihe von präparativen Problemen abgeklärt werden, die mit der Synthese basischer Zucker des genannten



⁷⁾ L. Baumeister, I. Dyong und H. Luftmann, Chem. Ber. **109**, 1245 (1976).

⁸⁾ S. Hanessian und T. H. Haskell, in W. Pigman und D. Horton, The Carbohydrates, Bd. II A, S. 139, Academic Press, New York, London 1970.

Typs zusammenhängen, z. B. die Fragen, ob und welche OH-Schutzgruppen bei der Addition von Ammoniak und bei der Reduktion von Aminolactonen unumgänglich sind, wie die Aminogruppe derivatisiert sein darf und wie hoch das Angebot an freien Hydroxylgruppen bei der Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid sein kann.

Der acetylierte Ester **3**⁹⁾ ist gut zugänglich durch Reaktion von *trans*-4,5,6,7-Tetra-O-acetyl-2,3-didesoxy-D-*arabino*-hept-2-ensäure (**2**)¹⁰⁾ mit Diazomethan und der Ethylester **6** durch Umesterung von **5** oder durch Wittig-Reaktion von 2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-D-*arabino*se mit (Ethoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran¹¹⁾.

Die Addition von Ammoniak an die L-Form von **6** wurde schon von Kochetkov und Mitarbb.¹¹⁾ untersucht, die darauf hinwiesen, daß Aldonsäure-Derivate des Typs **7/8** zur Synthese von 3-Amino-2,3-didesoxy-Antibiotikazuckern besonders geeignet seien und daß damit ein ungewöhnlich schwieriges Problem gelöst werden könnte¹²⁾. Die Verifizierung einer solchen Synthese ist u. W. jedoch nicht erfolgt, möglicherweise darum, weil die Reduktion von Onsäurelactonen oder -estern zu cyclischen Halbacetalen erst kürzlich zu einem brauchbaren präparativen Verfahren entwickelt werden konnte²⁻⁶⁾.

Schon orientierende Versuche ergaben, daß die Reaktion des acetylierten Esters **3** mit Ammoniak über die Addition und die Abspaltung von Acetylgruppen hinausgeht und zu vollständiger Zersetzung führt. Die Einführung alkalistabiler Substituenten ist also unumgänglich¹³⁾. Die *trans*-2,3-Didesoxy-D-*arabino*-hept-2-ensäure (**1**)¹⁰⁾ wurde daher mit Aceton/Schwefelsäure zum 4,5:6,7-Di-O-isopropyliden-Derivat **4** umgesetzt und mit Diazomethan zum Methylester **5** verestert¹⁴⁾. **5** kann mit Natriumethylat in Ethanol zu **6**, dem D-Enantiomeren des durch Wittig-Reaktion mit 2,3:4,5-Di-O-isopropyliden-L-*arabino*se erhältlichen Ethylesters¹¹⁾ umgeestert werden.

Während **5** und **6** mit Dimethylamin in Methanol bei 100°C zu 2,3-Didesoxy-4,5:6,7-di-O-isopropyliden-D-*erythro*-hept-3-ensäure-dimethylamid isomerisieren, das nach Abspaltung der Schutzgruppen das 2,3-Didesoxy-D-*erythro*-hept-4-ulosonsäure-dimethylamid liefert¹⁵⁾, reagieren die Ester **5** und **6** mit Ammoniak unter völlig gleichen Bedingungen zu 3-Amino-2,3-didesoxy-4,5:6,7-di-O-isopropyliden-D-*gluco*-/D-*manno*-heptonsäureamiden (**7/8**), die als Gemisch der N-Acetyl-Derivate **9/10** kristallisiert erhalten wurden. Bei dieser, schon von Kochetkov und Mitarbb.¹¹⁾ an der L-Form von **6** durchgeführten β -Addition wurden die N-Acetyl-Derivate L-**9** und L-**10** nach Abspaltung der 6,7-O-Isopropylidengruppe durch Chromatographie an Cellulose und mehrfache Flotation der unterschiedlich kristallisierenden 3-Acetyl-amino-2,3-didesoxy-4,5-O-isopropylidenheptonsäureamide getrennt. Da die Epimeren etwa im Verhältnis 2:1 erhalten wurden, ergab sich aus der bevorzugten Additionsrichtung von Ammoniak an L-**6** unter Berücksichtigung der Cramschen Regel für das Hauptprodukt die L-*manno*- und für das Nebenprodukt die L-*gluco*-Konfiguration.

⁹⁾ D. Charon, Carbohydr. Res. **11**, 447 (1969).

¹⁰⁾ I. Dyong und W. von der Heydt, Liebigs Ann. Chem. **735**, 138 (1970).

¹¹⁾ B. A. Dmitriev, N. E. Bairamova, A. A. Kost und N. K. Kochetkov, Isv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1967**, 2491 [C. A. **69**, 77 662z (1968)].

¹²⁾ H. H. Baer und F. Kinzle, Can. J. Chem. **43**, 3074 (1965).

¹³⁾ Nach N. K. Kochetkov und B. A. Dmitriev, Isv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1966**, 274 [C. A. **64**, 19 734e (1966)], reagieren unsubstituierte Ald-2-ensäureester mit Alkali zu 3,6-Anhydroaldonolactonen; vgl. hierzu Lit.¹⁵⁾.

¹⁴⁾ Dissertation W. von der Heydt, Univ. Münster 1975.

¹⁵⁾ I. Dyong, R. Knollmann, W. Hohenbrink und H. Bendlin, Chem. Ber. **110**, 1175 (1977).

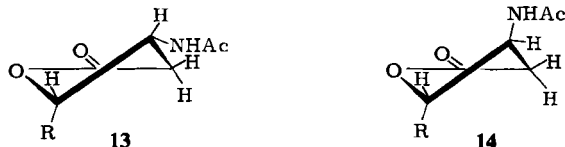
Bei der vorliegenden Synthese wurden die Acetylaminoamide **9/10** vollständig zum Gemisch der 3-Amino-2,3-didesoxy-D-*gluco*- und -D-*manno*-heptono- γ -lacton-hydrochloride (**11/12**) verseift, zu **13/14** re-*N*-acetyliert und mit Aceton/Kupfersulfat zu den 3-Acetylamino-2,3-didesoxy-6,7-*O*-isopropyliden-D-*gluco*-/-D-*manno*-heptono- γ -lactonen (**15/16**) umgesetzt. Auf dieser Stufe gelang eine besonders einfache Trennung: das *gluco*-Isomere **15** kristallisierte sofort aus Aceton/Diisopropylether, während die *manno*-Form **16** nach chromatographischer Reinigung mit Toluol/2-Propanol ebenfalls aus Aceton/Diisopropylether kristallin erhalten wurde. Auffallend sind die sehr unterschiedlichen Lacton-CO-Absorptionen in den IR-Spektren von **15** und **16**: während die Carbonylbande von **15** bei 1780 cm^{-1} charakteristisch für ein γ -Lacton ist¹⁶⁾, spricht die analoge Absorption in **16** bei 1740 cm^{-1} eher für ein δ -Lacton. Unterschiedliche Ringgrößen in den beiden Lactonen sind jedoch unwahrscheinlich, da die massenspektrometrischen Fragmentierungen nahezu übereinstimmen und besser mit fünfgliedrigen Ringen vereinbar sind.

Da die beiden Epimeren etwa im Verhältnis 1:1 anfallen, ist eine Konfigurationszuordnung mit Hilfe der Cram'schen Regel nicht möglich. Eine unabhängige Konfigurationsbestimmung gelingt jedoch über die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der unsubstituierten 3-Acetylamino-2,3-didesoxy-lactone **13** und **14**, die leicht aus **15** und **16** durch Abspaltung der Isopropylidengruppe mit Essigsäure zugänglich sind (γ -Lacton-CO-Absorption bei beiden Isomeren: 1765 cm^{-1}) (s. Tab.).

Tab.: Chemische Verschiebungen (δ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) aus den 300-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 3-Acetylamino-2,3-didesoxy-D-*gluco*- (**13**) und -D-*manno*-heptono- γ -lacton (**14**) in $[\text{D}_6]\text{DMSO/Spur CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

	2-H _A ^{a)}	2-H _B ^{a)}	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H _A	7-H _B	
13	2.62	2.54	4.74	4.82	3.47	3.36	3.58	3.43	
14	2.82	2.28	4.37	4.58	3.48	3.35	3.59	3.41	
	$^2J_{2\text{A},2\text{B}}$	$^3J_{2\text{A},3}$	$^3J_{2\text{B},3}$	$^3J_{3,4}$	$^3J_{4,5}$	$^3J_{5,6}$	$^3J_{6,7\text{A}}$	$^3J_{6,7\text{B}}$	$^2J_{7\text{A},7\text{B}}$
13	-16.8	9.4	≈ 9.0	7.8	1.0	9.0	2.6	5.2	-11.0
14	-17.8	9.0	3.4	2.7	0.9	8.8	2.4	5.2	-11.0

^{a)} Die Signale geminaler Kerne bei tieferem Feld sind mit dem Index A, die bei höherem mit B bezeichnet.



Obwohl Konfigurationsbestimmungen nur auf Grund von vicinalen Kopplungen bei fünfgliedrigen Ringen sehr unsicher sein können, erlauben die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bei den Lactonen **13** und **14** eine eindeutige Konfigurationszuordnung. Die Verhältnisse sind im vorliegenden Fall dadurch vereinfacht, daß die Pseudorotation der Pentacyclen wegen der weitgehend planaren C-2-CO-O-Gruppierung stark eingeschränkt ist¹⁷⁾. Legt man

¹⁶⁾ S. A. Barker, E. J. Bourne, R. M. Pinkard und D. H. Whiffen, Chem. Ind. (London) **1958**, 658.

¹⁷⁾ S. A. M. T. Hussain, W. D. Ollis, C. Smith und J. F. Stoddart, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1975**, 1480.

den hier interessierenden Kopplungen ${}^3J_{2,3}$ und ${}^3J_{3,4}$ die Beziehung von *Conroy*¹⁸⁾ zugrunde oder benutzt man die sehr ähnlichen *Karplus*-Werte, die *Stevens* und *Fletcher*¹⁹⁾ zur Konfigurations- und Konformationsbestimmung von Pentofuranosen verwendet haben, dann ist sofort zu erkennen, daß die kleine Kopplung ${}^3J_{3,4} = 2.7$ Hz in **14** aus der *trans*-Anordnung der vicinalen 3- und 4-H resultiert, daß **14** also *manno*-Konfiguration besitzt. Entsprechend sind die *cis*-ständigen 3- und 4-H im *gluco*-Isomeren **13** stärker gekoppelt (7.8 Hz). Diese Zuordnung stimmt mit dem „*syn*-Hochfeldverschiebungssatz“ von *Danneels* und *Anteunis*²⁰⁾ überein, nach dem das Signal eines vicinalen, zu einem Substituenten *syn*-ständigen Protons bei höherem Feld auftritt als das Signal eines entsprechenden *anti*-orientierten Protons, d. h. die paramagnetischen Verschiebungen der zur Seitenkette bzw. zur Acetylamino-Gruppe *syn*-ständigen 3- bzw. 4-H im *manno*-Isomeren **14** sollten kleiner sein als die der *anti*-orientierten 3- und 4-H in der *gluco*-Form **13**. Gefunden wurde für 3- und 4-H in **14** $\delta = 4.37$ und 4.58 und für 3- und 4-H in **13** $\delta = 4.74$ und 4.82 . Mit Hilfe dieses Verschiebungssatzes ergibt sich auch die Zuordnung von 2-H_A und 2-H_B zu den Protonen an C-2, die *syn* oder *anti* zum Substituenten (Acetylamino-Gruppe) an C-3 bzw. *trans* oder *cis* zu 3-H orientiert sind, d.h. das Doppeldublett im Spektrum von **14** bei $\delta = 2.28$ (2-H_B) sollte von 2-H *trans* und das bei $\delta = 2.82$ (2-H_A) von 2-H *cis* zu 3-H stammen. Entsprechend gehört auch beim *gluco*-Isomeren **13** das Signal bei $\delta = 2.54$ (2-H_B) zu 2-H *trans* und das bei $\delta = 2.62$ (2-H_A) zu 2-H *cis* zu 3-H. Damit handelt es sich bei ${}^3J_{2A,3}$ um die Kopplungskonstanten für die *cis*- und bei ${}^3J_{2B,3}$ um die für die *trans*-ständigen 2- und 3-H in **13** und **14**. Diese Kopplungen lassen Schlüsse auf die Konformationen der Lactone zu: die Konstanten sind bei beiden am besten mit der ${}^4T^3$ -Form (C₂) vereinbar, wobei im *gluco*-Isomeren **13** die Interplanarwinkel $\Phi_{2,3}^{cis}$ und $\Phi_{3,4}^{cis}$ angenähert gleich sein sollten, obwohl $J_{2,3}^{cis} > J_{3,4}^{cis}$. Man muß jedoch berücksichtigen, daß an C-3 und C-4 je ein weiterer Substituent gebunden ist, nicht dagegen an C-2^{19, 21, 22}).

Die Zuordnung der *gluco*-Konfiguration zu **13** und die der *manno*-Konfiguration zu **14** führt zu demselben Ergebnis, das *Kochetkov* und Mitarbb.¹¹⁾ aus der Addition von Ammoniak an **L-6** abgeleitet haben. Der Zusammenhang ergibt sich aus der optischen Drehung des in Lit.¹¹⁾ beschriebenen 3-Benzoylamino-2,3-didesoxy-*L-manno*-heptonoylactons ($[\alpha]_D^{18} = +22.6^\circ$ ($c = 3.98$ in Wasser)) und der von **14**: $[\alpha]_D^{22} = -22.1^\circ$ ($c = 3.35$, ebenfalls in Wasser).

Mit den 3-Acetylamino-2,3-didesoxylactonen **13** und **14** stehen geeignete Substrate zur Verfügung, um die Bedingungen für die Schlüsselreaktion der gesamten Synthese, die Reduktion zu Derivaten von 3-Amino-2,3-didesoxyaldosen untersuchen zu können. Da wir bei früheren Untersuchungen vorwiegend mit 20proz. Lösungen von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in Toluol oder Cyclohexan gearbeitet und hiermit gute Erfahrungen gemacht haben¹⁻⁶⁾, wurden die Untersuchungen an **13** und **14** und verschiedene ihrer Substitutionsprodukte ebenfalls mit diesem Hydrid durchgeführt. DIBAH hat sich bei zahlreichen Lacton \rightarrow Lactol-Reduktionen hervorragend bewährt und auch über die Reduzierbarkeit von Amidin und Lactamen liegt umfangreiches Material vor²³⁾. Das

¹⁸⁾ H. Conroy, *Adv. Org. Chem.* **2**, 311 (1960).

¹⁹⁾ J. D. Stevens und H. G. Fletcher jr., *J. Org. Chem.* **33**, 1799 (1968).

²⁰⁾ D. Danneels und M. Anteunis, *Org. Magn. Reson.* **6**, 617 (1974).

²¹⁾ M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2870 (1963).

²²⁾ R. U. Lemieux, J. D. Stevens und R. R. Fraser, *Can. J. Chem.* **40**, 1955 (1962).

²³⁾ Übersichtsartikel: E. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617.

Verhalten von Amiden scheint substratspezifisch zu sein, da bei Estern, die schon bei tiefer Temperatur zu Aldehyden reduziert werden, gleichzeitig Entacylierung einer Aminogruppe erfolgen kann²⁴⁾, während andererseits reduktive Deacylierung eines Amids eintritt, ohne daß eine im Molekül vorhandene Estergruppierung angegriffen wird²⁵⁾.

Über das Verhalten von Lactonen, die eine Acylamino-Gruppe enthalten, scheint dagegen nichts bekannt zu sein, und schon die ersten Versuche mit den Lactonen **13** und **14** zeigten, daß bereits bei -50°C Reduktion zu den Lactolen **18** und **20** erfolgt, wobei die Acetylamino-Gruppe intakt bleibt. Limitierender Faktor bei diesen Reduktionen ist die relativ schlechte Löslichkeit der polaren Edukte in inerten Lösungsmitteln. Diese läßt sich zwar durch Komplexbildung erheblich verbessern, wenn man mit überschüssigem DIBAL arbeitet, aber dann führt dieser Überschuß zu wachsender Abspaltung von Acetamid und zu Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung, da die Niederschläge nach der Hydrolyse nur schwer altern und die Produkte hartnäckig festgehalten werden.

Im Prinzip ist es also nicht erforderlich, die OH-Gruppen zu substituieren, aber auch die Reduktion der 5,6,7-Tri-*O*-acetyl-Derivate von **13** und **14** bringt keine Vorteile: die Löslichkeit in Ether oder Tetrahydrofuran ist zwar wesentlich besser, aber bei Verwendung äquivalenter Mengen an Reduktionsmittel fallen Substanzgemische an, da auch die *O*-Acetylgruppen unspezifisch reaktiv entfernt werden.

Sehr gut bewährt hat sich dagegen die Reduktion der leicht löslichen 6,7-*O*-Isopropyliden-Derivate **15** und **16**. Die Lactole **17** und **19** (Ausb. ca. 80%) lassen sich wesentlich besser isolieren und handhaben. Abspaltung der 6,7-*O*-Isopropyliden-Gruppen liefert schließlich mit 90% Ausb. die kristallinen 3-Acetylamino-2,3-didesoxyheptosen **18** und **20**.

Bei **18** und **20** dürfte es sich um die ersten Vertreter dieses Typs basischer Heptosen handeln. Sie haben nach jetziger Kenntnis keine Bedeutung als Kohlenhydrat-Komponenten von Antibiotika, aber mit ihrer Darstellung ist ein Weg für leistungsfähige Synthesen der besonders wichtigen, in Antibiotika häufig zu findenden 3-Amino-2,3,6-tridesoxyhexosen aufgezeigt, zumal sich bei diesen Zuckern die präparativen Schwierigkeiten im Reduktionsschritt in weit geringerem Maße stellen. Ein erstes Beispiel ist die recht einfache Synthese²⁶⁾ des *N*-Acetylacosamins, des *N*-Acetyl-Derivates der 3-Amino-2,3,6-tridesoxy-*arabino*-hexose, deren *L*-Form im Actinoidin vorkommt²⁷⁾, einem Antibiotikum, das im Wirkungsspektrum den Ristocetinen und dem Vancomycin entspricht.

Herrn Dr. A. De Bruyn und Herrn Prof. Dr. M. Anteunis, Gent, danken wir für die Aufnahme der 300-MHz-Spektren und für wertvolle Hinweise zur Konformationsanalyse. Der Schering AG, Berlin-Bergkamen, sei für Diisobutylaluminiumhydrid gedankt und dem Fonds der Chemischen Industrie sowie dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen für Mittel, die bei dieser Untersuchung verwendet wurden.

Experimenteller Teil

Spektren: IR-Spektrometer: 177 (Perkin-Elmer), Kernresonanzspektrometer: HA 100, HR 300 (Varian) und WH 90 (Bruker), Massenspektrometer: SM-1-B (Varian MAT). — Drehwerte: Polarimeter 141 (Perkin-Elmer). — Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heizmikroskop. —

²⁴⁾ G. Grethe, H. L. Lee, T. Mitt und M. R. Uskoković, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5904 (1971).

²⁵⁾ J. Gutzwiller und M. R. Uskoković, J. Am. Chem. Soc. **92**, 204 (1970).

²⁶⁾ I. Dyong und H. Bendlin, unveröffentlicht.

²⁷⁾ N. N. Lomakina, I. A. Spiridanova, I. Yu. N. Sheinker und T. F. Vlasova, Khim. Prir. Soedin. **9**, 101 (1973) [C. A. **78**, 148 170 m (1973)].

Chromatographie: analytisch: Polygram Sil G-Fertigfolien (Macherey-Nagel, Entwicklung: konz. Schwefelsäure), präparativ: Glassäulen, Kieselgel 60 < 0.063 (Macherey-Nagel).

trans-2,3-Didesoxy-4,5:6,7-di-O-isopropyliden-D-arabino-hept-2-ensäure (4): Zur gerührten Suspension von 1.0 g *trans-2,3-Didesoxy-D-arabino-hept-2-ensäure* (1)¹⁰⁾ in 65 ml wasserfreiem Aceton werden bei 0°C 1.2 ml konz. Schwefelsäure getropft. Nach 1 h bei 0°C und 20 h bei Raumtemp. wird die dunkelrote Lösung mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Das hellgelbe Filtrat wird i. Vak. bei 35°C zur Trockne gebracht und der Rückstand zweimal aus Diisopropylether/Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 880 mg (62%). Schmp. 128–129°C. Nach chromatographischer Reinigung mit Methylenchlorid/Methanol (40:1) Schmp. 131.5–132°C. $[\alpha]_D^{25} = -3.6^\circ$ ($c = 1.85$ in CHCl_3).

NMR (100 MHz, CDCl_3): Carboxyl-H $\delta = 11.15$ s, 3-H 7.16 dd, $^3J_{2,3} = 15.5$, $^3J_{3,4} = 4.0$ Hz, 2-H 6.19 dd, $^4J_{2,4} = 2.0$ Hz, 4-, 5-, 7,7'-H 4.57, 3.89 2 m, CH_3 1.42, 1.35 2 s. – MS: $m/e = 257$ (100%, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (272.3) Ber. C 57.34 H 7.40 Gef. C 57.36 H 7.57

trans-2,3-Didesoxy-4,5:6,7-di-O-isopropyliden-D-arabino-hept-2-ensäure-methylester (5): Zu 500 mg 4 in 20 ml Methanol/Methylenchlorid (3:1) werden unter Rühren bei –70°C ca. 400 mg Diazomethan in Ether (aus 1.0 g Nitrosomethylharnstoff) getropft. Nach 5 min wird i. Vak. bei 35°C eingedampft. Ausb. 500 mg (95%). $[\alpha]_D^{25} = +6.6^\circ$ ($c = 3.0$ in Ethanol).

NMR (100 MHz, CDCl_3): 3-H $\delta = 7.02$ dd, $^3J_{2,3} = 16.0$, $^3J_{3,4} = 4.4$ Hz, 2-H 6.15 dd, $^4J_{2,4} = 2.0$ Hz, 4-, 5-, 7,7'-H 4.52, 4.01 2 m, Ester- CH_3 3.71 s, CH_3 1.36, 1.31 2s. – MS: $m/e = 271$ (48%, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$, bez. auf 43 = 100%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (286.3) Ber. C 58.73 H 7.75 Gef. C 58.36 H 7.82

trans-2,3-Didesoxy-4,5:6,7-di-O-isopropyliden-D-arabino-hept-2-ensäure-ethylester (6): Zu 1.0 g 5 in 10 ml absol. Ethanol werden 2–3 Tropfen 0.5 N Natriumethylat gegeben. Nach 30 min wird auf die Hälfte eingedampft und mit Ethanol wieder auf das ursprüngliche Volumen gebracht. Der Vorgang wird zweimal wiederholt und die Reaktionslösung in 20 ml Wasser + 20 ml Chloroform eingegossen. Der Rückstand der organischen Phase wird chromatographisch mit Toluol/Dioxan/2-Propanol (9:6:1) gereinigt. Ausb. 0.95 g (91%). $[\alpha]_D^{25} = -2.2^\circ$ ($c = 2.5$ in Ethanol); 1-6¹¹⁾: $[\alpha]_D^{20} = -20.2^\circ$ ($c = 5.33$ in Ethanol)²⁸⁾.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (300.3) Ber. C 59.98 H 6.04 Gef. C 60.19 H 6.01

3-Acetylamino-2,3-didesoxy-4,5:6,7-di-O-isopropyliden-D-glucosamid (10): 10.0 g 5 oder 6 werden in 90 ml, bei 0°C mit NH_3 gesättigtem Methanol 2 d im Autoklaven auf 100°C erhitzt. Der Rückstand der Lösung wird in 200 ml wasserfreiem Methanol aufgenommen, bei –5°C mit 10 ml Acetanhydrid versetzt und 3 h bei Raumtemp. geschüttelt. Die Lösung wird i. Vak. bei 30°C eingedampft. Der Rückstand wird nach wiederholtem Zusatz von 2-Propanol fest und aus Benzol/Hexan (20:1) zur Kristallisation gebracht. Ausb. 6.1 g (60.7%).

IR (KBr): 1650 und 1535 cm^{-1} (Amid). – MS: $m/e = 315$ (7%, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 229 (6, $\text{M}^+ - \text{Dimethyldioxolanyl}$), 130 (58, $\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{CHNHAc} + \text{H}^+$), 101 (37, Dimethyldioxolanyl-Ion), 43 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ (330.4) Ber. C 54.53 H 7.93 N 8.48 Gef. C 54.64 H 7.87 N 7.81

3-Amino-2,3-didesoxy-D-glucosid (11) und *-D-manno-heptono- γ -lacton-hydrochlorid* (12): 3.3 g 9/10 werden bis zur klaren Lösung in 100 ml 3 N HCl geschüttelt. Anschließend wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und unter mehrfachem Zusatz von Wasser und anschließend Methanol bei 30°C i. Vak. zur Trockne gebracht. Nach dem Trocknen über KOH: farblos-amorphes, stark hygroskopisches Produkt. Ausb. 1.9 g (84%).

²⁸⁾ Vermutlich Druckfehler in Lit. ¹¹⁾.

IR (KBr): 1785 (Lacton-CO). – MS: $m/e = 192$ (0.6%, $M^+ - Cl$), 91 (7, Seitenketten-Ion), 84 (100, $M^+ - (Seitenkette + NH_3Cl)$).

3-Acetylamino-2,3-didesoxy-D-gluco- (13) und *-D-mannoheptono- γ -lacton* (14): 1.8 g 11/12 werden in 40 ml Methanol gelöst und über 200 ml Dowex 1 X2 (Acetatform) gegeben. Der Austauscher wird mit 400 ml Methanol gewaschen, das Eluat wird auf 50 ml eingengt, auf 0°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise mit 3.6 ml Acetanhydrid versetzt. Die Lösung wird nach 3 h auf Raumtemp. gebracht und unter mehrfachem Zusatz von Toluol i. Vak. bei 30°C zur Trockne gebracht. Der flüssige Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/2-Propanol (2:3) gereinigt. Nach dem Eindampfen wird der Sirup mit Ether zu einem amorphen Produkt verrieben. Ausb. 1.48 g (79.5%).

IR (KBr): 1765 (Lacton-CO), 1625 und 1530 cm^{-1} (Amid).

$C_9H_{15}NO_6$ (233.2) Ber. C 46.34 H 6.48 N 6.00 Gef. C 46.08 H 6.53 N 6.42

3-Acetylamino-2,3-didesoxy-6,7-O-isopropyliden-D-gluco-heptono- γ -lacton (15): 1.0 g der *N*-acetylierten Lactone 13 und 14 werden mit 1.0 g wasserfreiem Kupfersulfat in 50 ml absol. Aceton gerührt und 2 d unter Rückfluß erhitzt. Das Filtrat wird mit Aktivkohle gereinigt und der hellgelbe Rückstand aus Aceton mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht. Prismen. Ausb. 380 mg (32.4%). Schmp. 193°C. $[\alpha]_D^{24} = -108.1^\circ$ ($c = 2.5$ in Pyridin).

IR (KBr): 1780 (Lacton-CO), 1650 und 1540 cm^{-1} (Amid). – MS: $m/e = 258$ (11%, $M^+ - CH_3$), 142 (3, $M^+ - \text{Seitenkette}$), 130 (11, A*), 101 (56, Dimethyldioxolanyl-Ion), 43 (100).

$C_{12}H_{19}NO_6$ (273.3) Ber. C 52.74 H 7.01 N 5.13 Gef. C 52.80 H 7.04 N 5.12

3-Acetylamino-2,3-didesoxy-6,7-O-isopropyliden-D-manno-heptono- γ -lacton (16): Der Rückstand aus der Mutterlauge von 15 wird chromatographisch mit Toluol/2-Propanol (4:1) gereinigt. Der Rückstand der Eluate kristallisiert aus Aceton/Diisopropylether. Nadeln. Ausb. 410 mg (34.8%). Schmp. 132°C. $[\alpha]_D^{24} = -2.8^\circ$ ($c = 2.0$ in Pyridin).

IR (KBr): 1740 (Lacton-CO), 1650 und 1540 cm^{-1} (Amid). – MS: $m/e = 258$ (11%), 142 (8), 130 (14), 101 (80), 43 (100).

Gef. C 52.36 H 7.12 N 5.05

Entacetalisierung von 15 und 16 zu 3-Acetylamino-2,3-didesoxy-D-gluco- (13) und *-D-mannoheptono- γ -lacton* (14): Je 80 mg 15 und 16 werden in 20 ml 50proz. Essigsäure 3 d bei Raumtemp. aufbewahrt. Die Rückstände der Lösungen werden in Essigester/2-Propanol zur Kristallisation gebracht. Ausb. je 61 mg (89%).

gluco-Lacton 13: Schmp. 143–145°C. $[\alpha]_D^{22} = -76.5^\circ$ ($c = 3.2$ in H_2O).

IR (KBr): 1765 cm^{-1} (γ -Lacton-CO).

$C_9H_{13}NO_6$ (233.2) Ber. C 46.34 H 6.48 N 6.00 Gef. C 46.43 H 6.54 N 5.88

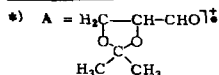
manno-Lacton 14: Schmp. 158°C. $[\alpha]_D^{22} = -22.1^\circ$ ($c = 3.35$ in H_2O).

IR (KBr): 1765 cm^{-1} (γ -Lacton-CO).

Gef. C 46.26 H 6.49 N 5.83

3-Acetylamino-2,3-didesoxy-D-gluco-heptose (18)

a) Durch Reduktion von 13: 230 mg 13 werden unter Stickstoff mit 40 ml absol. Tetrahydrofuran überschichtet, auf –70°C abgekühlt, gerührt und tropfenweise mit 8 Moläquv. Diisobutylaluminiumhydrid (20proz. Lösung in Toluol) versetzt. Die Temperatur wird langsam auf –50°C gebracht, und nach 90 min wird die klare Lösung wieder auf –70°C gekühlt. Überschüssiges Reduktionsmittel wird mit 3 Moläquv. Wasser/mol DIBAH in 50 ml Methanol zersetzt. Der sich langsam abscheidende voluminöse Niederschlag wird in 250 ml Wasser/Methanol (4:1) eingerührt. Nach 2 d ist der gealterte Niederschlag filtrierbar. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft



und der Rückstand mit Essigester/Methanol (2:1) chromatographisch gereinigt. Kristalle aus Ethanol/Ether/Petrolether. Ausb. 31 mg (13.3%). Schmp. 145–152°C. $[\alpha]_D^{22} = -20.2^{\circ} \xrightarrow{10h}$, -5.3° ($c = 0.45$ in Methanol).

Spektroskopie: nur diagnostisch wichtige Daten: IR (KBr): 1670, 1640 und 1560 cm^{-1} (Amid). – NMR (90 MHz, $[D_5]$ Pyridin): NH $\delta = 8.0-7.8$ breites m, 1-H 5.8–5.6 m, 1 Acetyl-CH₃ 1.9, 2.0 2 s. – MS: $m/e = 217$ (0.5%, $M^+ - H_2O = A_1^{29}$), 199 (0.5, $A_1 - H_2O = A_2$), 176 (2, $M^+ - \text{Acetamid}$), 174 (3, $M^+ - \text{Seitenkette}$), 43 (100).

$C_9H_{17}NO_6$ (235.2) Ber. C 45.95 H 7.28 N 5.95 Gef. C 45.60 H 7.30 N 5.71

b) Durch Reduktion von **15** und Entacetalisierung von **17**: Zu 300 mg **15** in 30 ml absol. Tetrahydrofuran werden bei -70°C unter Stickstoff innerhalb 30 min 3 Moläquiv. DIBAH (20proz. in Toluol) getropft. Anschließend wird mit 3 Moläquiv. Wasser/mol DIBAH in 50 ml Methanol zersetzt und auf Raumtemp. gebracht. Die gallertige Masse wird unter starkem Rühren in 300 ml Wasser/Methanol (2:1) gegeben. Nach 2 d wird vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne gebracht. Ausb. 258 mg (86%) **17**. Nach chromatographischer Reinigung mit Toluol/2-Propanol (4:1) Kristalle. Ausb. 235 mg (78%). Schmp. 134–141°C. $[\alpha]_D^{22} = -13.3^{\circ} \xrightarrow{2h}$, -11.0° ($c = 1.5$ in Methanol).

IR (KBr): 1650 und 1530 cm^{-1} (Amid). – NMR (100 MHz, $[D_5]$ Pyridin): NH $\delta = 7.78$ d (unscharf), 1-H 5.6–5.5 m, 1 Acetyl-CH₃ 1.97, 1.88 2 s, CH₃ 1.37, 1.29 2 s. – MS: $m/e = 275$ (0.7%, M^+), 242 (6, $M^+ - (15 + 18) = A_1 - \text{CH}_3$), 216 (2, $M^+ - \text{Acetamid}$), 174 (8, $M^+ - \text{Seitenkette}$), 101 (37, Dimethyldioxolanyl-Ion), 43 (100).

$C_{12}H_{21}NO_6$ (275.3) Ber. C 52.35 H 7.69 N 5.09 Gef. C 52.78 H 7.10 N 5.04

40 mg **17** werden 2 d in 10 ml 60proz. Essigsäure bei Raumtemp. aufbewahrt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. unter Zusatz von Wasser entfernt und der Rückstand aus Essigester/Ethanol (2:1) zur Kristallisation gebracht. Ausb. 30.2 mg (90%). Schmp. 140–148°C. $[\alpha]_D^{22} = -17.1^{\circ} \xrightarrow{4h}$, -6.0° ($c = 1.6$ in Methanol).

IR-Spektrum und massenspektrometrische Fragmentierung wie bei **18** aus **13**.

3-Acetylamino-2,3-didesoxy-D-manno-heptose (**20**)

a) Durch Reduktion von **14**: 230 mg **14** werden mit 4 Moläquiv. DIBAH in 40 ml absol. Tetrahydrofuran reduziert und aufgearbeitet wie bei **13** → **18** beschrieben. Ausb. 83 mg (36%). Schmp. 156–168°C. $[\alpha]_D^{22} = +43.0^{\circ} \xrightarrow{12h}$ + 60.0° ($c = 1.3$ in Methanol).

IR (KBr): 1625 und 1550 cm^{-1} (Amid). – NMR (100 MHz, $[D_5]$ Pyridin): NH $\delta = 8.5-8.1$ m, 1-H 5.2–4.8 m, 1 Acetyl-CH₃ 1.98, 1.92 2 s. – MS: $m/e = 236$ (0.3%, $M^+ + 1$), 217 (1), 199 (2), 176 (7), 174 (11), 43 (100).

Gef. C 46.04 H 7.86 N 5.95

b) Durch Reduktion von **16** und Entacetalisierung von **19**: 140 mg **16** werden reduziert und aufgearbeitet wie bei **15** → **17** beschrieben. Ausb. 115 mg (79%, Rohprodukt) **19**. Nach chromatographischer Reinigung mit Toluol/2-Propanol (4:1) 95 mg (65%) Sirup. $[\alpha]_D^{22} = +47.3^{\circ} \xrightarrow{5h}$, $+44.7^{\circ}$ ($c = 1.6$ in Methanol).

IR (KBr): 1640 und 1545 cm^{-1} (Amid). – NMR (100 MHz, $[D_5]$ Pyridin): NH $\delta = 8.6-8.2$ m, 1-H 5.7–5.6 m, 1 Acetyl-CH₃ 2.04, 1.98 2 s, CH₃ 1.39, 1.35 2 s. – MS: $m/e = 275$ (6%), 242 (3), 216 (1), 174 (2), 101 (40), 43 (100).

Gef. C 51.93 H 7.75 N 5.62

40 mg **19** werden zu **20** umgesetzt und kristallisiert wie bei **17** → **18** beschrieben. Ausb. 30.0 mg (90%). Schmp. 153–160°C. $[\alpha]_D^{22} = +65.8^{\circ} \xrightarrow{1.5h}$, $+58.2^{\circ}$ ($c = 1.05$ in Methanol).

IR-Spektrum und massenspektrometrische Fragmentierung wie bei **20** aus **14**.

²⁹⁾ Nomenklatur: A. Vigevani, B. Gioia und G. Cassinelli, Carbohydr. Res. **32**, 321 (1974).