

Synthesen biologisch wichtiger Kohlenhydrate, 13¹⁾

Synthese des *N*-Acetyl-*L*-acosamins (3-Acetylamino-2,3,6-tridesoxy-*L*-arabino-hexose)

Ingolf Dyong* und Herbert Bendlin

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

Eingegangen am 5. August 1977

trans-4,5-Epoxy-*L*-threo-hex-2-ensäure-methylester (**L-4**) liefert mit *tert*-Butylalkohol/Bortrifluorid-Etherat unter regiospezifischer Öffnung des Oxiran-Rings den *trans*-4-*O*-*tert*-Butyl-2,3,6-tridesoxy-*L*-erythro-hex-2-ensäure-methylester (**14**). Aus dessen 5-*O*-Tetrahydropyranyl-Derivat **15** werden nach β -Addition von Ammoniak alle Schutzgruppen in einem Schritt unter Cyclisierung abgespalten. Die 3-Amino-2,3,6-tridesoxy-hexono- γ - (**L-8**) und - δ -lacton-hydrochloride (**L-10**) werden *N*-acetyliert und mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Gemisch der epimeren 3-Acetylamino-2,3,6-tridesoxyhexosen reduziert, von denen die Titelverbindung **L-13** in präparativem Maßstab kristallisiert.

Syntheses of Biologically Important Carbohydrates, 13¹⁾

Synthesis of *N*-Acetyl-*L*-acosamine (3-Acetylamino-2,3,6-trideoxy-*L*-arabino-hexose)

Methyl *trans*-4-*O*-*tert*-butyl-2,3,6-trideoxy-*L*-erythro-hex-2-enoate (**14**) is obtained by regio-specific opening of the oxirane ring in methyl *trans*-4,5-epoxy-*L*-threo-hex-2-enoate (**L-4**) with *tert*-butyl alcohol/boron trifluoride etherate. After β -addition of ammonia at the 5-*O*-tetrahydropyranyl derivative **15** from **14** the protecting groups are split off in one step and with simultaneous cyclisation. The 3-amino-2,3,6-trideoxy-hexono- γ - (**L-8**) and - δ -lactone hydrochlorides (**L-10**) are *N*-acetylated and reduced with diisobutylaluminium hydride forming a mixture of epimeric 3-acetylamino-2,3,6-trideoxyhexoses from which the title compound **L-13** crystallizes on a preparative scale.

Aus einer kürzlich beschriebenen Untersuchung resultierte, daß 3-Acetylamino-2,3-dideoxyaldonolactone mit hoher Ausbeute zu Lactolen reduziert werden können, ohne daß die im Molekül vorhandene Amidgruppierung angegriffen wird²⁾.

Voraussetzung ist, daß man für genügende Löslichkeit der polaren Edukte in den zur Reduktion erforderlichen Lösungsmitteln (Tetrahydrofuran, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe) sorgt. Dies gelingt einerseits dadurch, daß man das Angebot an freien Hydroxylgruppen durch Einführung geeigneter Substituenten wie Isopropyliden- oder Tetrahydropyranyl-Reste verkleinert. Andererseits dürfte sich dieses Problem nicht erst stellen, wenn die Synthese von

¹⁾ 12. Mitteil.: I. Dyong, Q. Lam-Chi, G. Schulte, B. Fraser-Reid und J. L. Primeau, Angew. Chem. **89**, 565 (1977); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **16**, 553 (1977).

²⁾ I. Dyong und W. Hohenbrink, Chem. Ber. **110**, 3655 (1977).

3-Amino-2,3,6-tridesoxyhexosen angestrebt wird, derjenigen Gruppe biologisch wichtiger Kohlenhydrate, die als Bestandteil verschiedener Antibiotika nachgewiesen wurde. In diesem Fall enthalten die Carbonylvorstufen (*N*-substituierte 3-Amino-2,3,6-tridesoxyhexonolactone) nur eine freie Hydroxylgruppe, und sie sollten ähnlich gute Löslichkeiten besitzen wie die 3-Acetylamino-2,3-didesoxy-6,7-*O*-isopropylidenheptono- γ -lactone, die eine problemlose Reduktion zu den entsprechenden Aminoaldosen gestatteten²⁾.

Damit ergibt sich die Möglichkeit, durch regiospezifische *trans*-³⁻⁵⁾ oder *cis*-Hydroxylierung⁶⁾ der 4,5-ständigen Doppelbindung von Sorbinsäure (*trans,trans*-Hexadiencarbonsäure) (**1**) und durch nachfolgende Addition von Ammoniak^{2, 7)} oder Dimethylamin⁶⁾ an C-3 von **1** alle an C-3 bis C-5 isomeren Aminozucker dieses Typs durch das gleiche Syntheseprinzip zugänglich zu machen.

Im Hinblick auf die therapeutisch interessant gewordenen Anthracyclin-Antibiotika (Daunomycin, Adriamycin) und ihre konfigurativen Analoga⁸⁾ werden die Möglichkeiten zur Synthese der in ihnen enthaltenen Kohlenhydrate z. Zt. sehr intensiv bearbeitet.

Der wichtigste Vertreter dieser Aminozucker-Klasse, das Daunosamin (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-*L*-lyxo-hexose) wurde zuerst von Goodman und Mitarbb.⁹⁾ durch Methoxymercurierung von *L*-Rhamnal synthetisiert. Reduktive Mercurierung zu 2,6-Didesoxy-*L*-arabino-hexosid und eine Folge klassischer Reaktionsschritte lieferte über 3-Azido-2,3,6-tridesoxy-*L*-lyxo-hexosid den Aminozucker als Hydrochlorid. Modifizierungen dieses Synthesepinzips führten zur Darstellung des Ristosamins (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-*L*-ribo-hexose)¹⁰⁾, seines *N*-Benzoyl-Derivates¹¹⁾ und des *L*-arabino-Isomeren (Acosamin) als Methylglycoside^{12, 13)}. Mit dem Hinweis auf die hohen Kosten von *L*-Rhamnose haben Horton und Weckerle Synthesen des Daunosamins¹⁴⁾ und des *D*-Ristosamins¹⁵⁾ aus Methyl-2,3:4,6-di-*O*-benzyliden- α -*D*-mannosid entwickelt. Schlüsselreaktion dieser leistungsfähigen Synthesen war die Überführung des Mannosids mit Butyllithium in Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- α -*D*-erythro-hexopyranosid-3-ulose¹⁶⁾ und deren Oximierung.

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⁾ M. S. Malinovskii, L. P. Glushko und N. J. Pokhodenko, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1974**, 164 [Chem. Abstr. **81**, 3312m (1974)].

⁶⁾ I. Dyong und R. Wiemann, unveröffentlicht.

⁷⁾ B. A. Dmitriev, N. E. Bairamova, A. A. Kost und N. K. Kochetkov, Isv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1967**, 2491 [Chem. Abstr. **69**, 77662z (1968)].

⁸⁾ F. Arcamone, S. Penco, A. Vigevani, S. Redaelli, G. Franchi, A. Di Marco, A. M. Casazza, T. Dasdia, F. Formelli, A. Necco und C. Soranzo, J. Med. Chem. **18**, 703 (1975).

⁹⁾ J. P. Marsh, C. W. Mosher, E. M. Acton und L. Goodman, Chem. Commun. **1967**, 973.

¹⁰⁾ W. W. Lee, H. Y. Wu, J. J. Marsh jr., C. W. Mosher, E. M. Acton, L. Goodman und D. W. Henry, J. Med. Chem. **18**, 767 (1975).

¹¹⁾ F. Sztariczka, I. Pelyvás, R. Bognár und G. Bujtás, Tetrahedron Lett. **1975**, 1111; einen rationelleren Weg bietet die Synthese des *N*-Benzoyl-*D*-ristosamins aus 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-*D*-glucal (I. Pelyvás, F. Sztariczka, R. Bognár und G. Bujtás, Carbohydr. Res. **53**, C17 (1977); hiermit verwandt ist eine weitere Synthese des *N*-Benzoyl-*D*-ristosamins durch H. H. Baer und F. F. Z. Georges, Carbohydr. Res. **55**, 253 (1977).

¹²⁾ S. K. Gupta, Carbohydr. Res. **37**, 381 (1974).

¹³⁾ W. W. Lee, H. Y. Wu, J. F. Christensen, L. Goodman und D. W. Henry, J. Med. Chem. **18**, 768 (1975).

¹⁴⁾ D. Horton und W. Weckerle, Carbohydr. Res. **44**, 227 (1975).

¹⁵⁾ D. Horton und W. Weckerle, Carbohydr. Res. **46**, 227 (1976); vgl. eine sehr verwandte Synthese des *L*-Ristosamins durch F. Arcamone, A. Bargiotti, G. Cassinelli, S. Penco und S. Hanessian, Carbohydr. Res. **46**, C3 (1976).

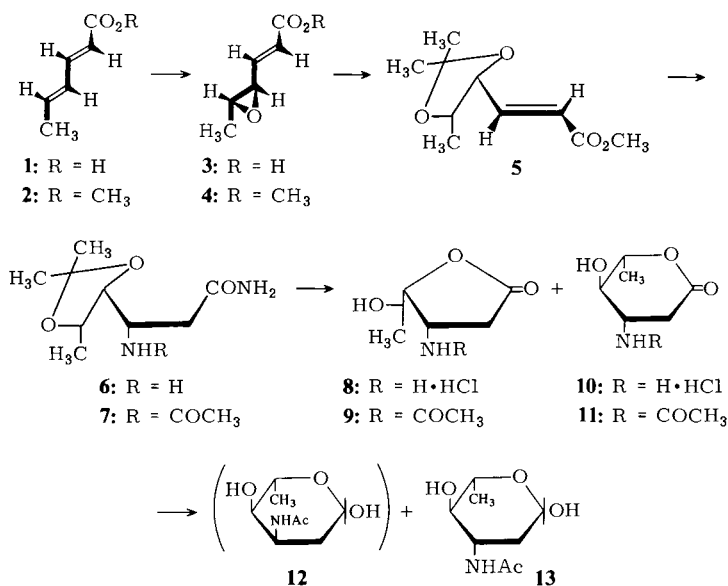
¹⁶⁾ A. Klemer und G. Rodemeyer, Chem. Ber. **107**, 2612 (1974).

Durch die Untersuchungen von *Arcamone, Di Marco* und Mitarbb.⁸⁾ hat das Acosamin¹⁷⁾ (*L-arabino*-Konfiguration) besondere Bedeutung erhalten, da es anstelle von Daunosamin (*L-lyxo*-konfiguriert) die cytostatische Wirksamkeit des Adriamycins gegenüber Sarkomen nur unwesentlich verringert, dessen toxischen Einfluß auf Myocard-Zellen dagegen drastisch reduziert.

Diese Zusammenhänge veranlaßten uns, auch für Acosamin nach einer möglichst rationellen Darstellung zu suchen. Während unserer Untersuchungen teilten *Heyns* und Mitarbb.¹⁸⁾ eine neue Synthese des Methyl- α -acosaminids (und -ristosaminids) mit, die zweifellos einen einfachen Zugang darstellt, aber wiederum von *L*-Rhamnal ausgeht.

Synthese von *N*-Acetyl-DL-acosamin

Ausgangsprodukt ist der schon früher beschriebene 2,3,6-Tridesoxy-4,5-*O*-isopropyliden-DL-*erythro*-hex-2-enonsäure-methylester (**5**)^{19,20)}, der aus 4,5-Epoxy-DL-*threo*-hex-2-enonsäure-methylester (**4**) durch Reaktion mit Aceton/Aluminiumtrichlorid leicht zugänglich ist²¹⁾.



Reaktion von **5**²²⁾ mit Ammoniak in Methanol liefert bei 100°C im Autoklaven ein Gemisch der epimeren 3-Amino-2,3,6-tridesoxy-4,5-*O*-isopropylidenhexonsäureamide **6**, die DL-*arabino*- und -*ribo*-Konfiguration besitzen sollten. Die Amino-amide **6** werden

¹⁷⁾ In Lit.⁸⁾ als Epidaunosamin bezeichnet.

¹⁸⁾ *K. Heyns, M.-jong Lim und J. In Park, Tetrahedron Lett.* **1976**, 1477.

¹⁹⁾ *Yu. Yu. Samitov, L. P. Glushko, M. S. Malinovskii und N. I. Pokhodenko, Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1972**, 447 [Chem. Abstr. **77**, 61218p (1972)].

²⁰⁾ *I. Dyong, R. Knollmann, W. Hohenbrink und H. Bendlin, Chem. Ber.* **110**, 1175 (1977).

²¹⁾ Für die Darstellung von **4** wird eine verbesserte Vorschrift gegeben.

²²⁾ Im Formelschema sind bei **3, 4** nur die *D-threo*-, bei **5** die *L-erythro*-, bei **6–11** die *L-arabino*- und bei **12** und **13** nur die *L*-Formen angegeben.

nicht isoliert, sondern sofort zu den Acetylamino-Derivaten **7** umgesetzt. Erst diese werden chromatographisch gereinigt und liefern mit fast 70% analysenreines Produktgemisch, das mit 4 N HCl verseift und in die Aminolacton-hydrochloride **8** + **10** übergeführt wird. Auch bei diesen Aminolactonen blieb die selektive Re-*N*-acetylierung nach klassischen Verfahren (z. B. mit Acetanhydrid/Methanol in Gegenwart von Silberacetat^{23, 24)} ebenso wie bei den früher beschriebenen 3-Amino-2,3-didesoxy-*D*-gluco- und -*D*-manno-heptono- γ -lacton-hydrochloriden²⁾ unbefriedigend. Dagegen verläuft die *N*-Acetylierung zu **9** + **11** sehr glatt, wenn die Hydrochloride mit einem sauren Ionenaustauscher in der Acetat-Form vorbehandelt und anschließend mit Acetanhydrid in Methanol umgesetzt werden.

Die epimeren (und enantiomeren) Acetylaminolactone liegen wahrscheinlich als Gemisch der γ - (**9**) und δ -Lactone (**11**) vor, da im IR-Spektrum neben der Carbonylabsorption der Amidgruppe (bei 1650 cm⁻¹) zwei weitere Absorptionen bei 1770 und 1730 cm⁻¹ auftreten. Beide Banden liegen im jeweils typischen Bereich²⁵⁾. Erwartungsgemäß bereitet die Reduktion dieses Gemisches keine der eingangs bzw. in Lit.²⁾ genannten Schwierigkeiten, und die Reaktion von **9** + **11** mit Diisobutylaluminiumhydrid bei -50°C in Tetrahydrofuran ist nach 1 h beendet. Nach Zerstörung überschüssigen Reduktionsmittels und chromatographischer Reinigung wird ein sirupöses Produkt erhalten, das beim Kühlen kristallisiert. Die Lacton-Absorptionen treten nicht mehr auf, und die Amid-I-Bande ist gering längerwellig verschoben (1635 cm⁻¹). Damit ist bewiesen, daß die Acetylamino-Gruppen intakt geblieben und die Lactone zu *N*-substituierten Aminozuckern reduziert worden sind.

Das Kristallisat besitzt zwar ein Schmelzpunktintervall (170–174°C), aber das chromatographische Verhalten spricht eher für das Anomerengemisch eines der Isomeren (*N*-Acetyl-DL-ristosamin (**12**) oder *N*-Acetyl-DL-acosamin (**13**)) als für ein Gemisch der beiden. Den Beweis, daß ausschließlich **13** erhalten wurde, liefert das ¹H-NMR-Spektrum.

Tab.: Chemische Verschiebungen (δ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) aus dem 300-MHz-¹H-NMR-Spektrum von 3-Acetylamino-2,3,6-tridesoxy- α/β -DL-*arabino*-hexopyranose (**13**) in D₂O (TSP als innerer Standard)

Anomeres	1-H	2-H _c	2-H _a	3-H	4-H	5-H	5-CH ₃	Acetyl-CH ₃
α	5.29	2.04	1.73	4.12	3.17	3.97	1.27	2.03
β	4.96	2.17	1.47	3.89	3.13	3.53	1.30	2.03
	³ J _{1,2c}	³ J _{1,2a}	² J _{2a,2c}	³ J _{2a,3}	³ J _{2c,3}	³ J _{3,4}	³ J _{4,5}	³ J _{5,CH₃}
α	1.2	3.4	-13.5	12.4	4.6	9.8	9.2	6.2
β	2.0	9.8	-12.5	12.4	4.6	9.8	9.2	6.2

Aus ³J_{3,4} = 9.8 Hz folgt die *trans*-diaxiale Orientierung von 3- und 4-H, d. h. in Verbindung mit DL-*erythro*- in **5** die DL-*arabino*-Konfiguration in **13** mit all-äquatorialer Anordnung der Substituenten von D-**13** in der C1- und von L-**13** in der inversen 1C-Kon-

²³⁾ T. White, J. Chem. Soc. **1940**, 428.

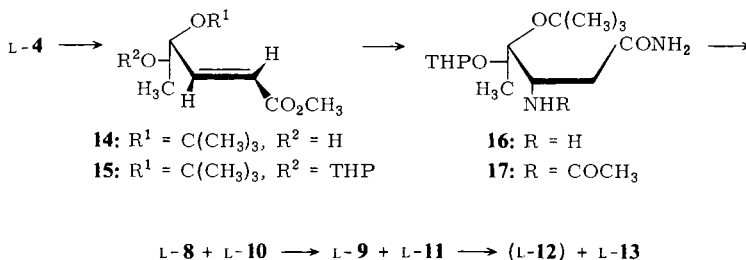
²⁴⁾ C. C. Sweeley und B. Walker, Anal. Chem. **36**, 1461 (1964).

²⁵⁾ S. A. Barker, E. J. Bourne, R. M. Pinkard und D. H. Whiffen, Chem. Ind. (London) **1958**, 658.

formation. Die Zuordnung aller Signale zu den entsprechenden Protonen der beiden Anomeren **13** ergibt sich u. a. aus Untersuchungen von *De Bruyn* und *Anteunis*²⁶⁾ an 2-Desoxy- α - und - β -D-*arabino*-hexopyranose. Die ¹H-NMR-Parameter von **13** und den genannten 2-Desoxyhexosen stimmen sehr gut überein. Die Shift-Differenzen der 3-H und 5-H in α - und β -**13** mit $\Delta(\delta_{5-H\alpha} - \delta_{5-H\beta}) = 0.44$ und $\Delta(\delta_{3-H\alpha} - \delta_{3-H\beta}) = 0.23$ ppm liefern einen weiteren Beweis für die *arabino*-Konfiguration, da diese Differenzwerte charakteristisch sind, sofern 3- und 5-H in einer Pyranose axial orientiert sind²⁷⁾.

Synthese von *N*-Acetyl-L-acosamin

Bestgeeignetes Zwischenprodukt für eine Enantiomeren-Trennung wäre die freie Säure aus dem Ester **5**, da hier die *erythro*-Konfiguration an C-4 und C-5 schon vorgegeben ist. Da alle Trennversuche an der Säure aus DL-**5** mit optisch aktiven Aminen negativ verliefen, wurde die 4,5-Epoxy-L-*threo*-hex-2-ensäure (L-**3**) eingesetzt, obwohl eine un-spezifische Öffnung des Epoxids in L-**3** wieder zu einem DL-Gemisch führen würde. **3** ist direkt zugänglich durch Epoxidierung von Sorbinsäure (**1**)³⁾, und mit L-(–)-Phenylethylamin erhält man nach Spaltung des Ammoniumsalzes das L-*threo*-Isomere L-**3**, das mit Diazomethan zu L-**4** verestert wird.



Aus Untersuchungen von *Malinovskii* und Mitarbb.⁵⁾ ist bekannt, daß sich der Oxiran-Ring in **4** beim Übergang von prim. zu tert. Alkoholen mit steigender Regioselektivität durch Angriff des Nucleophils am allylischen C-4 öffnen läßt. Tatsächlich reagiert L-**4** in mittlerer Ausbeute aber praktisch regiospezifisch mit *tert*-Butylalkohol und Bortrifluorid-Etherat zum *trans*-4-*O*-*tert*-Butyl-2,3,6-tridesoxy-L-*erythro*-hex-2-enonsäuremethylester (**14**), dessen 5-OH bei 0°C durch vorsichtige Zugabe von 3,4-Dihydro-2H-pyran in Gegenwart von wenig *p*-Toluolsulfonsäure alkalistabil zum 5-*O*-Tetrahydropyranyl(THP)-Derivat **15** umgesetzt wird.

Im Massenspektrum von **15** treten neben $m/e = 301$ ($\text{M}^+ + 1$) die beiden Fragmente aus der Spaltung zwischen C-4 und C-5 auf. $m/e = 171 + 1$ (mit C-1 bis C-4) enthält den *tert*-Butoxy-Rest und $m/e = 129$ (mit C-5 und C-6) die Tetrahydropyranyl-Gruppe. Damit ist bewiesen, daß das Epoxid in L-**4** durch Angriff des *tert*-Butylalkohols am C-4 geöffnet wurde.

²⁶⁾ A. De Bruyn und M. Anteunis, Bull. Soc. Chim. Belg. **84**, 1201 (1975).

²⁷⁾ M. Anteunis, persönl. Mitteil.; vgl. A. De Bruyn, M. Anteunis und G. Verhegge, Acta Cienc. Indica **1**, 83 (1975).

Die Addition von Ammoniak an **15** in Methanol bei 100°C verläuft noch glatter als beim 4,5-*O*-Isopropyliden-Derivat **5**, so daß sich die Reinigung des 3-Amino-4-*O*-*tert*-butyl-2,3,6-tridesoxy-5-*O*-tetrahydropyranil-*L*-*arabino*-/*-ribo*-hexonsäureamids (**16**)²⁸⁾ über das (kristalline) 3-*N*-Acetyl-Derivat **17** erübrigt. Statt dessen wird **16** in einem Schritt unter Abspaltung aller Schutzgruppen mit 4 N HCl zu den 3-Amino-*L*-*arabino*-/*-ribo*-hexonolacton-hydrochloriden **L-8** + **L-10** umgesetzt, die nach *N*-Acetylierung zu **L-9** + **L-11** mit Diisobutylaluminiumhydrid reduziert werden. Die Aufarbeitung und Reinigung der Reduktionslösung entspricht der für **13** beschriebenen, und beim Kühlen wird das kristalline *N*-Acetyl-*L*-acosamin (**L-13**) erhalten.

Aus einem Vergleich mit den Daten von **D-13**^{29b)} folgt nochmals die Regiospezifität der Schlüsselreaktion **L-4** → **14**. Der Schmelzpunkt der *D*-Form (196–200°C^{29b)} wurde zwar nicht erreicht (**L-13**: 174–178°C), aber die Endwerte der absoluten optischen Drehungen (**D-13**: +18.3°^{29b)}; **L-13**: –19.1° (beide in Wasser)) stimmen gut überein.

Die Gesamtausbeute der *DL*-Acosamin-Synthese beträgt ca. 7%, ausgehend von Sorbinsäure (**1**), und *L*-Acosamin wird mit 10%, bezogen auf 4,5-Epoxy-*L*-*threo*-hex-2-ensäure (**L-3**) erhalten.

Herrn Prof. Dr. *M. Anteonis* und Herrn Dr. *A. De Bruyn* (Gent) danken wir für die 300 MHz-¹H-NMR-Spektren. Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und dem *Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* sei für finanzielle Unterstützung gedankt.

Experimenteller Teil

Spektren: IR-Spektrometer 257 (Perkin-Elmer). Kernresonanzspektrometer HA 100 und HR 300 (Varian), TMS und TSP als innere Standards. Massenspektrometer SM-1-B und CH-7 (Varian-MAT), Elektronenstoß: 70 eV. – Drehwerte: Polarimeter 141 (Perkin-Elmer), 10-cm-Küvetten. – Chromatographie: analytisch: Polygram Sil G-Fertigfolien (Macherey-Nagel), Entwicklung: konz. Schwefelsäure; präparativ: Kieselgel 60 < 0.063 (Macherey-Nagel).

trans-4,5-Epoxy-*DL*-*threo*-hex-2-ensäure-methylester (**4**)^{3,20)}: 63.1 g Sorbinsäure-methylester (**2**)³⁰⁾, gelöst in 1200 ml CCl₄, werden bei 0°C mit 100 ml 40proz. Peressigsäure und 10 g Natriumacetat versetzt und 3 d bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von weiteren 10 ml Persäure wird nochmals 3 d gerührt, die überschüssige Säure wird mit Natriumsulfid zerstört, der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 36.3 g (51%). Sdp. 89°C/10 Torr. $n_D^{21} = 1.4640$ (Lit.³¹⁾: Sdp. 89°C/10 Torr).

2,3,6-Tridesoxy-4,5-*O*-isopropyliden-*DL*-*erythro*-hex-2-enonsäure-methylester (**5**)¹⁹⁾: Darstellung aus 12.4 g **4** wie in Lit.²⁰⁾ beschrieben. Ausb. 13.5 g (77.7%) (Lit.²⁰⁾: 43%).

3-Acetylamino-2,3,6-tridesoxy-4,5-*O*-isopropyliden-*DL*-*arabino*-/*-DL*-*ribo*-hexonsäureamid (**7**): 5.1 g **5** werden in 20 ml NH₃-gesätt. Methanol gelöst und 2 d im Autoklaven auf 100°C erhitzt. Die Lösung wird bei Raumtemp. eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml absol. Methanol auf-

²⁸⁾ Im Formelschema sind bei **16** und **17** nur die *L*-*arabino*-Isomeren angegeben.

²⁹⁾ **D-13** wurde in einer stereochemisch eindeutigen aber vielstufigen Synthese durch Nitromethan-Cyclisierung des Periodat-Oxidationsproduktes aus Methyl-β-*D*-glucopyranosid erhalten: ^{29a)} *H. H. Baer* und *T. Neilson*, *Can. J. Chem.* **43**, 840 (1965). – ^{29b)} *H. H. Baer*, *K. Capek* und *M. C. Cook*, ebenda **47**, 89 (1969).

³⁰⁾ *P. Heinänen*, *Ann. Acad. Sci. Fenn.*, Ser. A **49**, 73 (1938).

³¹⁾ *P. Heinänen*, *Ann. Acad. Sci. Fenn.*, Ser. A **49**, 98 (1938).

genommen und bei 0°C mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 24 h wird mehrfach mit Toluol eingedampft und der Rückstand chromatographisch mit Toluol/Methanol (15:2) gereinigt. Ausb. 4.2 g (68%). Schmp. 158–162°C.

IR (KBr): 3400 (prim. Amid-NH), 3290 (sek. Amid-NH), 1650, 1630 (prim. Amid-I und -II), 1650 und 1550 cm^{-1} (sek. Amid-I und -II).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (244.3) Ber. C 54.08 H 8.25 N 11.46 Gef. C 53.94 H 8.19 N 11.39

3-Acetylamino-2,3,6-tridesoxy-DL-arabino-/DL-ribo-hexono- γ - und - δ -lacton (**9** + **11**): 1.6 g **7** werden in 40 ml 4 N HCl 2 h unter Rückfluß erhitzt. Der Rückstand der Lösung wird mehrfach mit Methanol zur Trockne gebracht, in wenig Methanol gelöst und über eine Säule (60 × 2 cm) mit Dowex 1X2 (Acetatform) gegeben. Nach Elution mit Methanol wird die Lösung auf ca. 30 ml eingedampft und bei 0°C mit 2 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 12 h bei Raumtemp. wird mehrfach mit Toluol eingedampft und mit Essigester/Ethanol (10:1) chromatographisch gereinigt. Sirupöses **9** + **11** kristallisiert beim Kühlen im Laufe mehrerer Wochen. Ausb. 830 mg (68%). Schmp. 118–120°C.

IR (KBr): 3090 (sek. Amid-NH), 1770 (γ -Lacton-CO), 1730 (δ -Lacton-CO), 1650, 1550 cm^{-1} (sek. Amid-I und -II).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (187.1) Ber. C 51.31 H 7.00 N 7.48 Gef. C 51.09 H 7.06 N 7.28

3-Acetylamino-2,3,6-tridesoxy-DL-arabino-hexose (N-Acetyl-DL-acosamin) (**13**): 600 mg **9** + **11** werden in 40 ml absol. THF gelöst und bei -70°C tropfenweise mit 3 Äquiv. Diisobutylaluminiumhydrid (20proz. in Toluol) versetzt. Nach 1 h bei -50°C wird überschüss. Reduktionsmittel mit Methanol zerstört und die Lösung langsam auf Raumtemp. erwärmt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und der Rückstand des Filtrats chromatographisch mit Essigester/Ethanol (4:1) gereinigt. Der Sirup erstarrt beim Kühlen und wird aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 129 mg (36%). Schmp. 170–174°C.

IR (KBr): 3350 (OH), 3285, 3095 (sek. Amid-NH), 1635, 1560 cm^{-1} (sek. Amid-I und -II).

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (189.2) Ber. C 50.78 H 7.99 N 7.40 Gef. C 50.42 H 7.91 N 6.93

trans-4,5-Epoxy-L-threo-hex-2-ensäure-methylester (**L-4**): 4.35 g trans-4,5-Epoxy-DL-threo-hex-2-ensäure (**3**)³¹ werden mit 2.05 g L(-)-Phenylethylamin getrennt, wie in Lit.³²⁾ für die D-Form beschrieben. Ausb. 1.74 g (80.2%). $[\alpha]_D^{21} = -10.6^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). - 1.11 g **L-3** werden wie üblich mit Diazomethan in Ether bei 0°C verestert. **L-4** wird durch Destillation gereinigt. Ausb. 1.04 g (84%). Sdp. 89°C/10 Torr. $n_D^{21} = 1.4640$. $[\alpha]_D^{18} = -0.6^\circ$ ($c = 4.18$ in CHCl_3).

trans-4-O-tert-Butyl-2,3,6-tridesoxy-L-erythro-hex-2-ensäure-methylester (**14**): 1.04 g **L-4** werden in 40 ml Ether mit 5.4 g tert-Butylalkohol versetzt und nach Zugabe von 0.2 ml BF_3 -Etherat 24 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Die Lösung wird zweimal mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Ihr Rückstand wird destilliert. Ausb. 0.91 g (58%) (Lit.⁵⁾: 35% beim Ethylester). Sdp. 91–95°C/0.01 Torr. $n_D^{20} = 1.4579$. $[\alpha]_D^{20} = -4.9^\circ$ ($c = 0.66$ in CHCl_3).

¹H-NMR (100 MHz, CDCl_3): dd $\delta = 6.89$ (3-H), dd 6.03 (2-H), m 4.15–3.7 (4-, 5-H), s 3.71 (Ester- CH_3), s 2.63 (5-OH), m 1.2–1.08 (tert-Butyl- CH_3 , 6,6',6''-H). - MS: $m/e = 217$ (0.1%, $\text{M}^+ + 1$; bez. auf $m/e = 57$ (100%, tert-Butyl)).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (216.3) Ber. C 60.08 H 9.32 Gef. C 60.20 H 9.30

trans-4-O-tert-Butyl-2,3,6-tridesoxy-5-O-tetrahydropyranyl-L-erythro-hex-2-ensäure-methylester (**15**): 0.91 g **14** werden in 50 ml Ether mit ca. 100 mg p-Toluolsulfonsäure und bei 5°C mit 0.36 g frisch dest. 3,4-Dihydro-2H-pyran versetzt. Nach 56 h bei 5°C wird die Lösung mehrfach mit gesätt. wäßrigem Kaliumhydrogensulfat gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Ihr Rückstand wird destilliert. Ausb. 0.89 g (71%). Sdp. 112–114°C/0.01 Torr. $n_D^{20} = 1.4612$. $[\alpha]_D^{18} = -7.0^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

³²⁾ I. Dyong, R. Knollmann, N. Jersch und H. Luftmann, Chem. Ber. **111**, 559 (1978).

IR (NaCl): 1745 cm^{-1} (Ester-CO). – MS: $m/e = 301$ (0.7%, $M^+ + 1$), 245 (1, 301 – Isobuten), 172 (46, 301 – $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{OTHP}$), 129 (3, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{O}-\text{THP}^{\dagger\dagger}$), 116 (77, 172 – Isobuten), 85 (100, THP-Kation).

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5$ (300.4) Ber. C 63.95 H 9.40 Gef. C 63.79 H 9.57

3-Acetylamino-2,3,6-tridesoxy-L-arabino-/L-ribo-hexono- γ - und - δ -lacton (L-9 + L-11): 0.41 g **15** werden in 25 ml absol. Methanol (bei 0°C mit Ammoniak gesättigt) 2 d im Autoklaven auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand in 10 ml 4N HCl 2 h auf dem Dampfbad erwärmt. Anschließend wird mit Wasser und dann mit Methanol zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und über eine Säule ($60 \times 2\text{ cm}$) mit Dowex 1X2 (Acetat-form) gegeben. Das methanolische Eluat wird auf 20 ml eingengt, bei 0°C mit 1 ml Acetanhydrid versetzt und nach 24 h bei Raumtemp. mit Toluol eingedampft. Nach chromatographischer Reinigung mit Essigester/Ethanol (10:1) kristallisieren L-9 + L-11 im Gegensatz zu **9** + **11** sofort aus. Ausb. 180 mg (70%). Schmp. $58-62^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +3.0^\circ$ ($c = 0.1$ in Pyridin).

IR (KBr): wie bei **9** + **11**. – MS: $m/e = 187$ (4%, M^+ , bez. auf $m/e = 43$ (100%)).

3-Acetylamino-2,3,6-tridesoxy-L-arabino-hexose (*N*-Acetyl-L-acosamin) (L-13): 1.8 g L-9 + L-11 werden in 350 ml absol. THF bei -70°C mit 3 Äquiv. Diisobutylaluminiumhydrid (20proz. in Toluol) reduziert wie bei **13** beschrieben. Ausb. 760 mg (39.2%). Schmp. $174-178^\circ\text{C}$ (Lit. ^{29b}): $196-200^\circ\text{C}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -22.3^\circ \xrightarrow{3\text{h}}$ -19.1° ($c = 0.94$ in H_2O) (Lit. ^{29b}): $[\alpha]_{\text{D}} = +30.4^\circ \xrightarrow{6\text{h}}$ $+18.3^\circ$ ($c = 0.8$ in H_2O).

IR (KBr): wie bei **13**. – MS: $m/e^{33)} = 190$ (0%, $M + 1$), 189 (0.2, M^+), 188 (0.1, $M - 1$), 172 (0.4, $\text{C}_1^{34)}$, 171 (24, A_1 bzw. B_1), 153 (10, A_2), 145 (19, D_1), 138 (5, A_3), 128 (6, B_2), 113 (4, C_2), 101 (40, D_2), 95 (0, C_3), 59 (60, $\text{D}_2 - \text{Keten}$), 43 (100, CH_3CO^+).

³³⁾ Vgl. die Fragmentierung von *N*-Acetyl-daunosamin in Lit. ¹⁴⁾.

³⁴⁾ Nomenklatur: A. Vigevani, B. Gioia und G. Cassinelli, Carbohydr. Res. **32**, 321 (1974).