

# Zur Darstellung der 6-Desoxy-hepturonsäure

Von

V. Prey und O. Szaboles

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule in Wien

(Eingegangen am 19. März 1958)

Nach der Tosylestermethode wird in einer Gesamtausbeute von 23% der Theorie (bezogen auf Glucose) die 6-Desoxy-hepturonsäure gewonnen.

Zur Darstellung dieser bis jetzt noch nicht beschriebenen Verbindung wurden von uns zwei verschiedene Methoden in Aussicht genommen:

A. Die Diazomethansynthese.

B. Die Tosylestersynthese.

Die Anregung für die Diazomethansynthese gab die gelungene Darstellung von 2-Desoxy-heptonsäurelacton durch *Wolfrom* und Mitarb.<sup>1</sup>. Sie gingen dabei von d-Gluconsäure aus und führten sie nach *Major* und *Cook*<sup>2</sup> in das Pentaacetylgluconsäurechlorid über. Durch Umsetzung des Säurechlorides mit Diazomethan nach *Waisbrot*<sup>3</sup> erhielten sie die 1-Diazo-1-desoxyketo-glucoheptulose und aus dieser unter Anwendung der *Arndt-Eistert*-Reaktion das 2-Desoxy-heptonsäurelacton.

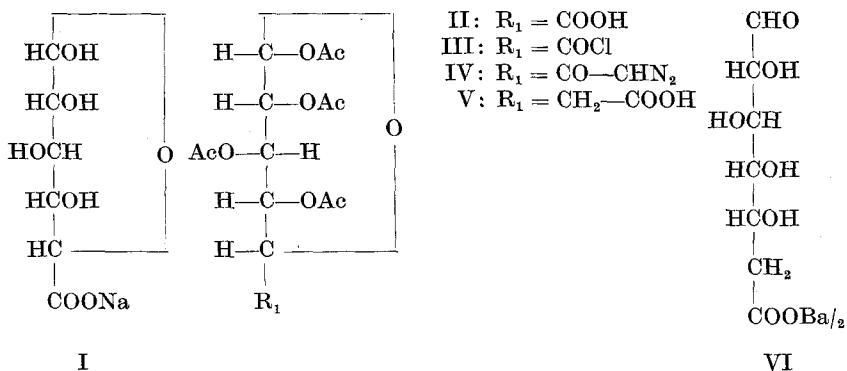
Entsprechend dieser Synthese kam als Ausgangsmaterial für die Darstellung der 6-Desoxy-hepturonsäure das Lacton der Glucuronsäure in Frage, wobei folgende Zwischenprodukte (Formeln I bis VI) zu erwarten waren:

---

<sup>1</sup> *M. L. Wolfrom, D. J. Weisblat, W. H. Zophi und S. W. Waisbrot*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 201 (1941); *M. L. Wolfrom, S. W. Waisbrot und R. L. Brown*, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 1701 (1942).

<sup>2</sup> *R. T. Major und E. W. Cook*, J. Amer. Chem. Soc. **58**, 2477 (1936).

<sup>3</sup> *S. W. Waisbrot*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 203 (1941).

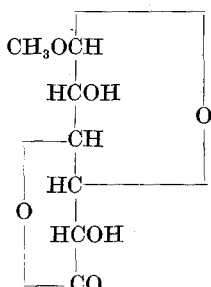


Wir stellen also zuerst das Natriumsalz der Glucuronsäure (I) her und führten dieses mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Toluolsulfonsäure in ein Gemisch von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tetraacetylglucuronsäure (II) über; eine Trennung der Isomeren war für die Weiterverarbeitung nicht unbedingt notwendig. Bei der Darstellung von Tetraacetylglucuronsäurechlorid (III) wurde immer eine mehr oder minder starke Verharzung des Reaktionsgemisches beobachtet. Wir nehmen an, daß bei der Behandlung von (II) mit Phosphorpentachlorid die glykosidische Acetylgruppe abgespalten wird, wodurch es zu unerwünschten Nebenreaktionen kommt (Verharzung).

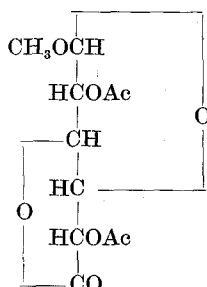
Wir versuchten daher, die glykosidische OH-Gruppe in der Glucuronsäure durch Methylierung zu schützen und stellten zuerst das  $\beta$ -Methylglucofuronid (VII) dar. Beim Versuch, den Lactonring in (VII) mit Pyridin-Wasser aufzuspalten, erhielten wir bei der nachfolgenden Acetylierung mit Pyridin-Essigsäureanhydrid nur  $\beta$ -Methyl-2,5-diacetylglucofuronid (VIII) an Stelle der erwarteten Triacetylverbindung. Die Verbindung (VIII) ist neu und unterscheidet sich in ihren physikalischen Kennzahlen von einer in der Literatur beschriebenen isomeren Verbindung<sup>4</sup>.

Da die Aufspaltung des Lactonringes durch Pyridin mißlang, versuchten wir, die  $\beta$ -Methyl-2,3,5-triacetylglucofuronensäure (IX) analog der Tetraacetylglucuronsäure aus dem Natriumsalz der  $\beta$ -Methylglucuronsäure durch Acetylieren mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von p-Toluolsulfosäure darzustellen. Wir konnten diese Verbindung leider nur als Sirup isolieren. Durch Umsetzung des Sirups mit Phosphorpentachlorid erhielten wir das ätherlösliche  $\beta$ -Methyl-2,3,5-triacetylglucofuronensäurechlorid (X).

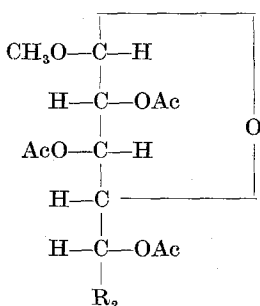
<sup>4</sup> W. F. Goebel und F. H. Babers, J. Biol. Chem. **110**, 707 (1935).



VII



VIII

IX: R<sub>2</sub> = COOHX: R<sub>2</sub> = COClXI: R<sub>2</sub> = CO—CHN<sub>2</sub>

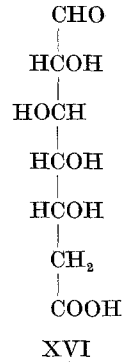
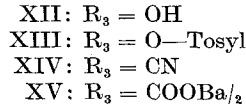
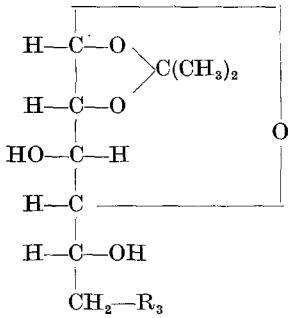
Wir setzten die Säurechloride der Tetraacetylglucuronsäure (III) und der  $\beta$ -Methyl-2,3,5-triacetyl-glucofuronsäure (X) mit Diazomethan um, erhielten aber in beiden Fällen nur Sirupe, deren Stickstoffgehalt viel niedriger war, als für die entsprechenden Diazoverbindungen (IV) bzw. (XI) berechnet wurde.

B. Wir versuchten daher die Tosylestersynthese, obwohl *Grewe* und *Rockstroh*<sup>5</sup> auf diese Weise nur bis zum Methylglycosid der 6-Desoxyhepturonsäure kamen, das sie in sirupöser Form erhielten, nicht aber zur freien Säure.

Wir gingen dabei nach folgendem Reaktionsschema vor: d-Glucose wird in ihre Isopropylidenverbindung (XII) und durch Tosylierung in die 1,2-Isopropyliden-6-tosylglucose (XIII) übergeführt. Diese kann nach *Grewe* und *Rockstroh*<sup>5</sup> mit Kaliumcyanid in das 1,2-Isopropyliden-6-desoxyhepturonsäurenitril (XIV) umgesetzt werden. Die Verbindung (XIV) ist nach Literaturangaben<sup>5</sup> nur dann in kristalliner Form zu isolieren, wenn man zuerst durch Acetylieren die 1,2-Isopropyliden-3,5-diacetyl-6-desoxynitrilglucose herstellt, wobei diese in kristalliner Form anfällt. Es gelang uns jedoch, die Verbindung (XIV) auch ohne vorherige Acetylierung in kristalliner Form zu isolieren, wenn wir reinste Ausgangsprodukte verwendeten. Die Verseifung des Nitrils (XIV) führten wir mit Bariumhydro-

<sup>5</sup> R. Grewe und G. Rockstroh, Chem. Ber. 86, 536 (1953).

xyd durch und erhielten so das Bariumsalz der 1,2-Isopropyliden-6-desoxy-hepturonsäure (XV) und durch saure Abspaltung der Isopropylidengruppe die freie 6-Desoxy-hepturonsäure (XVI).



Zum Vergleich führten wir die Verseifung mit Bariumhydroxyd auch an dem acetylierten Nitril durch. Dabei zeigte sich, daß die Reindarstellung der Bariumsalze sowohl der Verbindung (XV) als auch (XVI) auf diesem Wege nur dann gelang, wenn alle Spuren von Essigsäure restlos entfernt wurden.

Einen Vergleich der Ausbeuten nach beiden Methoden zeigt die folgende Tabelle. Die Spalte I bezieht sich auf die Verseifung des acetylierten Nitrils (XVI), die Spalte II auf die des nichtacetylierten Nitrils (XVI). In der Spalte III sind zum Vergleich die Literaturausbeuten angegeben.

Tabelle 1

	Ausbeute (% d. Th.)		
	I	II	III
1,2-Isopropylidenglucose (bez. auf Glucose) . . . . .		72 <sup>s</sup>	55 <sup>7</sup>
1,2-Isopropyliden-6-tosylglucose (XIII) . . . . .		62 <sup>s</sup>	64 <sup>s</sup>
1,2-Isopropyliden-6-desoxy-hepturonsäurenitril (XIV) . . . . .	↓	72	58 <sup>s</sup>
1,2-Isopropyliden-3,5-diacetyl-6-desoxy-hepturonsäurenitril . . . . .	75	—	76 <sup>s</sup>
1,2-Isopropyliden-6-desoxy-hepturonsäure . . . . .	↓	85	—
6-Desoxy-hepturonsäure (XVI) . . . . .	51	83	—
Gesamtausbeute (bez. auf Glucose) . . . . .	17	23	—

Die freien Säuren wurden aus den Bariumsalzen durch Kationenaustausch mit quantitativer Ausbeute dargestellt. Interessant ist die Tatsache, daß die freie 6-Desoxy-hepturonsäure keine große Neigung zur Lactonbildung zeigt.

Da die physikalischen Kennzeichen, die chemischen Analysen und das Molekulargewicht unserer Zwischenprodukte (XII) bis (XIV) mit den von Grewe<sup>5</sup> dargestellten Verbindungen übereinstimmen, können wir wohl auch der freien 6-Desoxyhepturonsäure dieselbe Konfiguration zuschreiben, die Grewe für seine Verbindungen bewiesen hat.

### Experimenteller Teil

#### 1. Darstellung von Tetraacetyl-glucopyruronsäure<sup>2</sup>

Ausbeute an Isomergemisch ( $\alpha$  und  $\beta$ ) 40% d. Th., Schmp. 116—125° C,  $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$  in Chloroform.

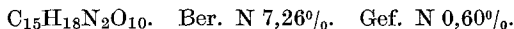
#### 2. Umsetzung von Tetraacetyl-glucopyruronsäure mit $PCl_5$

20 g des obigen Gemisches wurden in 200 ccm absol. Äther gelöst und unter gutem Rühren zu 14 g  $PCl_5$ , das mit 100 ccm absol. Äther überschichtet war, bei 0° zutropfen gelassen. Nach 12stdg. Reaktion bei 0° wurde der Äther abgedampft, der Rückstand dreimal mit absol. Xylol versetzt und dieses bei 40° Wasserbadtemperatur zweimal im Vak. und das dritte Mal im Hochvakuum abdestilliert; der Rückstand enthielt dann kein  $POCl_3$  mehr. Nach Trocknen über  $P_2O_5$  versuchten wir in absol. Äther aufzunehmen, wobei aber nur ein Teil in Lösung ging. Die ätherische Lösung wurde gekühlt, aber auch nach Zugabe von Petroläther konnte keine Kristallisation erreicht werden.

#### 3. Umsetzung des Reaktionsproduktes von Tetraacetyl-glucopyruronsäure und $PCl_5$ mit Diazomethan

Die bei der Umsetzung von Tetraacetyl-glucopyruronsäure und  $PCl_5$  erhaltenen 12,5 g Sirup wurden in 100 ccm absol. Äther gelöst und zu einer ätherischen Lösung von rund 4 g Diazomethan (2,4 Moläquivalent) bei 0° C unter Rührung zutropfen gelassen. Nach 2 Stdn. ließen wir bei 20° C weitere 2 Stdn. nachreagieren. Dann wurde der Äther im Vak. abgesaugt und der Rückstand im Vakuumexsikkator über  $P_2O_5$  getrocknet.

Ein Kristallisationsversuch aus Äther-Petroläther mißlang, es verblieben lediglich 11,5 g Sirup.  $[\alpha]_D^{20} = +56^\circ$  (Chloroform).



Wegen des viel zu kleinen Stickstoffgehaltes kann es sich hier höchstens um ein Gemisch von diversen, teilweise stickstoffhaltigen Produkten handeln.

#### 4. Darstellung von $\beta$ -Methyl-glucofururonid<sup>6</sup>

##### 5. Acetylierung von $\beta$ -Methyl-glucofururonid mit Pyridin-Acetanhydrid

1,9 g (0,01 Mol)  $\beta$ -Methyl-glucofururonid wurden in 20 ccm Pyridin, das genau 0,18 g (0,01 Mol) Wasser enthielt, gelöst und 24 Stdn. bei 20° C stehengelassen. Durch diese Behandlung sollte der Lactonring aufgespalten und das Pyridinsalz der  $\beta$ -Methyl-glucofururonsäure gebildet werden.

Die Pyridinlösung wurde bei 0° C zu 20 ccm Acetanhydrid unter Vibrorührung während einer Zeit von 4 Stdn. zutropfen gelassen und das Reaktionsgemisch 20 Stdn. bei 20° C stehengelassen. Nachher wurde im Vak. bei einer

<sup>6</sup> D. D. Phillips, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 3598 (1954).

Wasserbadtemperatur von 60° C eingedampft und aus Äther kristallisiert. Ausbeute: 2,6 g (= 95% d. Th.)  $\beta$ -Methyl-2,5-diacetyl-glucofuronid, Schmp. 85—86° C.  $[\alpha]_D^{20} = + 82,0^\circ$  (Chloroform).

$C_{11}H_{14}O_8$  (Molgew. 274,2). Ber. C 48,21%, H 5,14%,  $CH_3O$  11,30%.  
Gef. C 47,73%, H 4,97%,  $CH_3O$  11,21%.

#### 6. Darstellung von $\beta$ -Methyl-2,3,5-triacetyl-glucofuronsäure (IX)

9,5 g (0,05 Mol)  $\beta$ -Methyl-glucofuronid wurden in 100 ccm Wasser gelöst, mit 4,2 g  $NaHCO_3$  versetzt und über Nacht bei 20° C stehen gelassen. Nach dem Eindampfen im Vak. erhielten wir 10,3 g Natriumsalz. Dieses wurde bei 0° C unter Vibrorührung zu einer Lösung von 8,5 g p-Toluolsulfonsäurehydrat in 60 ccm Essigsäureanhydrid zugegeben. Nach 3 Stdn. ging das gelbe Natriumsalz der Uronsäure in Lösung und es schied sich weißes Natriumtosylat aus. Zu dem Reaktionsgemisch wurden dann 150 ccm Chloroform zugegeben und die Lösung dreimal mit je 50 ccm Wasser ausgeschüttelt. Die Wasserphase schüttelten wir wieder mit Chloroform aus und dampften die vereinigten Chloroformlösungen nach dem Trocknen mit  $Na_2SO_4$  im Vak. ein; der Rückstand, in Äther aufgenommen und mit Aktivkohle behandelt, ergab nach Einengen der Ätherlösung keine Kristallisation. Ausbeute: 8 g Sirup (50% d. Th.). Die Verbindung ist isomer mit dem aus der Literatur bekannten  $\beta$ -Methyl-2,3,4-triacetylglucopyruronid;  $[\alpha]_D^{20} = + 15,5^\circ$  (Chloroform).

Ber.  $CH_3O$ — 9,3%. Gef.  $CH_3O$ — 9,1%.

#### 7. Umsetzung von $\beta$ -Methyl-2,3,5-triacetyl-glucofuronid mit $PCl_5$

7 g Triacetyl- $\beta$ -methyl-glucuronid wurden in 150 ccm absol. Äther gelöst und unter gutem Rühren bei 0° unter Feuchtigkeitsausschluß zu 4,4 g  $PCl_5$ , das mit 50 ccm absol. Äther überschichtet war, zugetropft; nach 12stdg. Reaktionszeit wurde bei einer Temperatur unter 20° C im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde dreimal mit absol. Xylol versetzt und dieses zweimal bei Wasserbadtemperatur (40° C) im Vak., das dritte Mal im Hochvakuum abdestilliert.

Nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator über  $P_2O_5$  und Ätznatron wurde der Rückstand zur Reinigung noch einmal in absol. Äther gelöst, mit Aktivkohle behandelt, die ätherische Lösung wieder eingedampft und wie oben beschrieben getrocknet. Es wurde lediglich 5 g Sirup erhalten.

#### 8. Umsetzung des Reaktionsproduktes von $\beta$ -Methyl-2,3,5-triacetyl-glucofuronsäure und $PCl_5$ mit Diazomethan

Der oben erhaltene Sirup (5 g) wurde in 100 ccm absol. Äther gelöst und zu einer Lösung von 4 g Diazomethan in 100 ccm absol. Äther bei 0° C unter Rühren zugetropft, nach 4stdg. Reaktionszeit die Kühlung aufgehoben und bei 20° C noch 20 Stdn. unter Rührung nachreagieren gelassen.

Nach dem Eindampfen der filtrierten Ätherlösung wurde im Vakuumexsikkator über  $P_2O_5$  und Ätznatron getrocknet. Einige Kristallisationsversuche aus Äther-Petroläther ergaben jedoch immer nur einen Sirup (4,4 g).

$C_{14}H_{18}N_2O_9$ . Ber. N 7,8%. Gef. N 0,4%.

Nach dem Stickstoffgehalt ist also bloß eine geringfügige Umsetzung vor sich gegangen.

9. *Darstellung der 1,2-Isopropyliden-glucose (XII)*<sup>7, 8</sup>

10. *Darstellung der 1,2-Isopropyliden-6-tosylglucose (XIII)*<sup>8</sup>

11. *Darstellung des 1,2-Isopropyliden-3,5-diacetyl-6-desoxyhepturonsäurenitrils*<sup>5</sup>

12. *Darstellung von 1,2-Isopropyliden-6-desoxyhepturonsäurenitril (XIV)*

100 g 1,2-Isopropyliden-6-tosylglucose und 20 g feingepulvertes KCN wurden in 500 ccm absol. Äthanol und 100 ccm absol. Äther gelöst bzw. suspendiert und die Suspension bei 40° C 24 Stdn. mit dem Vibromischer gerührt. Nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Kaliumtosylates behandelten wir die bräunliche Lösung mit Aktivkohle, neutralisierten mit Essigsäure und dampften im Vak. ein. Den Rückstand kristallisierten wir zuerst aus wenig Chloroform und dann aus Chloroform und Benzol um. Ausbeute: 44 g (72% d. Th.). Schmp. 111–112°.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15,5^{\circ}$  (Pyridin).

13. *Darstellung von 6-Desoxyhepturonsäure durch Verseifung von 1,2-Isopropyliden-3,5-diacetyl-desoxyhepturonsäurenitril*

Durch einige Vorversuche mit Ba(OH)<sub>2</sub> wurden die besten Bedingungen für die Verseifung und Aufarbeitung wie folgt festgelegt:

6,26 g (0,02 Mol) 1,2-Isopropyliden-3,5-diacetyl-6-desoxyhepturonsäurenitril wurden zusammen mit 0,05 Mol Ba(OH)<sub>2</sub> · 8 H<sub>2</sub>O in 200 ccm Wasser suspendiert und unter Vibrorührung 3 Stdn. bei 90° C reagieren gelassen. Nach Beendigung der Verseifung (Aufhören der NH<sub>3</sub>-Entwicklung) wurde mit 10 ccm 50%iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,1 Mol) versetzt und dadurch eine 0,5 nH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung hergestellt. Nach 1 stdg. Reaktionszeit bei 90° C war die Isopropylidengruppe quantitativ abgespalten. Die überschüssige H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neutralisierten wir mit etwa 10 g BaCO<sub>3</sub>. Das ausgeschiedene BaSO<sub>4</sub> konnte nach Zusatz von etwas Aktivkohle in der Wärme gut filtriert werden.

Das klare Filtrat wurde nach Entfernen der Bariumionen mit Amberlite IR 120 im Vak. eingedampft und dadurch von der Essigsäure befreit. Den Rückstand (6-Desoxyhepturonsäure) nahmen wir in Wasser auf, führten mit BaCO<sub>3</sub> in das Ba-Salz über und reinigten dieses durch Waschen mit Methanol. Ausbeute an Bariumsalz: 2,8 g (51% d. Th.).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19,5^{\circ}$  (Wasser).

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>14</sub> (Molgew. 551,7). Ber. Ba 24,90%, Gef. Ba 24,70%.

Durch Kationenaustausch mit Amberlite IR 120 erhielten wir nach Eindampfen im Vak. und Umkristallisieren aus Äthanol die 6-Desoxyhepturonsäure fast quantitativ in reiner kristallisierter Form. Schmp. 175–176° C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +47,5^{\circ}$  (Wasser).

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub> (Molgew. 208,2). Ber. C 40,38%, H 5,81%, Gef. C 40,30%, H 6,00%.

14. *Darstellung von 1,2-Isopropyliden-6-desoxyhepturonsäure durch Verseifung von 1,2-Isopropyliden-6-desoxyhepturonsäurenitril*

Zur Verseifung versetzten wir eine Lösung von 22,9 g (0,1 Mol) 1,2-Isopropyliden-6-cyangleucose (XIV) in 200 ccm Wasser mit 15,8 g Ba(OH)<sub>2</sub> · 8 H<sub>2</sub>O (0,05 Mol) bei 90° C unter Vibrorührung. Das entstandene Am-

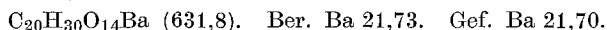
<sup>7</sup> E. M. Fry, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 3915 (1955).

<sup>8</sup> O. Szaboles und V. Prey, Mh. Chem. **88**, 1112 (1957).

moniak wurde von Zeit zu Zeit abgesaugt. Nach etwa 4 Stdn. war alles  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  umgesetzt. Das Reaktionsgemisch versetzten wir mit 800 ccm Äthanol und brachten es zur Kristallisation (Kühlschrank).

Trat keine oder nur geringe Kristallisation ein, so dampften wir im Vak. noch einmal auf etwa 100 ccm ein und versetzten mit 1000 ccm Äthanol.

Nach Waschen mit Alkohol und Trocknen im Vakuumexsikkator erhielten wir 26,8 g (85% d. Th.) weißes kristallines Bariumsalz (XV).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18,0^\circ$  (Wasser).



Durch Kationenaustausch mit Amberlite IR 120 erhielten wir daraus quantitativ die freie Säure (XVI). Schmp. 132—133° C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10,6^\circ$  (Wasser).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_7$  (Molgew. 248,2). Ber. C 48,79%, H 6,48%. Gef. C 47,95%, H 6,64%.

15. *Darstellung von 6-Desoxyhepturonsäure aus dem Bariumsalz der 1,2-Isopropyliden-6-desoxyhepturonsäure*

31,5 g (0,05 Mol) des Bariumsalzes der Monoacetondesoxyhepturonsäure wurden in 300 ccm 0,5 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gelöst und 2 Stdn. bei 90° C unter Vibrorührung reagieren gelassen; die noch heiße Lösung wurde mit  $\text{BaCO}_3$  neutralisiert, filtriert und das Filtrat im Vak. eingedampft.

Eine Kristallisation aus Wasser-Äthanol, wie bei der Monoacetonverbindung, gelang nicht. Der Rückstand wurde daher durch Verreiben mit Methanol gereinigt.

Ausbeute an Bariumsalz (XV): 23 g (83% d. Th.).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19,5^\circ$  (Wasser).



Aus dem Bariumsalz erhielten wir nach Ionenaustausch mit Amberlite IR 120 und Eindampfen, Umkristallisieren aus Alkohol die freie Säure (XVI) quantitativ in kristallisierter Form. Schmp. 175—176° C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +47,5^\circ$  (Wasser).

