

Synthese furanoider Zuckeraminosäuren ausgehend von fermentativ gewonnener 2-Oxo-D-gluconsäure

Synthesis of Furanoid Sugar Amino Acids Starting from Fermentatively Produced 2-Oxo-D-gluconic Acid

Stephan Schmidt^a, Horst Wilde^a, Jens Hunger^b und Dieter Sicker^a

^a Institut für Organische Chemie der Universität Leipzig,
Johannisallee 29, D-04103 Leipzig, Germany

^b Institut für Anorganische Chemie der Universität Leipzig,
Johannisallee 29, D-04103 Leipzig, Germany

Sonderdruckerfordernungen an Prof. Dr. D. Sicker. E-mail: sicker@chemie.uni-leipzig.de

Z. Naturforsch. **60b**, 1168 – 1174 (2005); eingegangen am 29. August 2005

2-Oxo-D-gluconic acid obtained by fermentation of D-glucose was used as starting material for syntheses of amino acids. We trapped the carbohydrate in its furanoid configuration and synthesized an α - and an ω -amino acid. After deprotection of the hydroxyl groups the latter did not isomerize to the substituted piperidine (aza-sugar) as expected, but remained in the furanose form. The starting structure **2** was proven by crystal structure analysis. The conformational identification of the other substances was done by NMR measurements following known rules for furanoses.

Key words: 2-Oxo-D-gluconic Acid, Sugar Amino Acids, Furanoses

Einleitung

In den letzten Jahren wurde verstärkt über unnatürliche Zuckeraminosäuren und Glycopeptidbibliotheken publiziert [1]. Durch die Kombination von Zuckern und Aminosäuren können Polyhydroxy-peptide mit hoher Diversität gebildet werden. Im Jahre 2002 wurden etwa 280 synthetisierte Zuckeraminosäuren nach Strukturmerkmalen klassifiziert [2]. Am häufigsten trifft man auf Substanzen, bei denen ein Kohlenhydratteil über eine O- oder N-glycosidische Bindung an die Seitenkette einer Aminosäure (wie z.B. Glutaminsäure oder Tyrosin) gebunden ist oder bei denen Amino- und Carboxylfunktion an verschiedene Stellen einer Pyranose oder Furanose gebunden sind. Eine besondere Klasse sind sogenannte „fused glycines“, bei denen sich am anomeren Zentrum des Zuckers sowohl die Amino- als auch die Carboxylfunktion befinden [3]. Zu diesem Hybridtyp gehört nur eine kleine Zahl der bisher beschriebenen Zuckeraminosäuren [2], obwohl dieses Strukturelement auch in Naturstoffen, wie dem Herbizid Hydantocidin und damit verwandten Verbindungen zu finden ist [4–7].

Basis unserer Arbeiten ist eine Fermentationslösung von *D-arabino*-2-Hexulosonsäure (2-Oxo-D-gluconsäure), die als Baustein für organische Synthesen

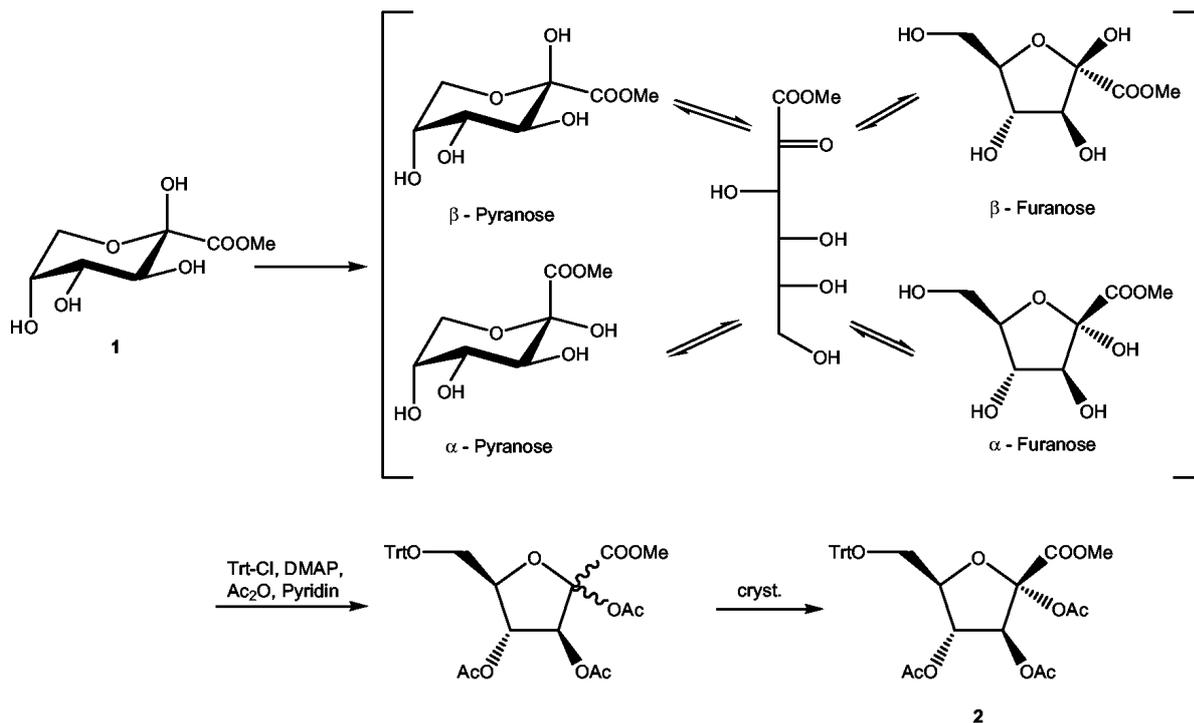
dient [8]. Davon ausgehend wurden Synthesen von Spiro-[1,4-benzoxazin-2,2'-pyranen], Spiro-[1,4-benzothiazin-2,2'-pyranen], Spiro-[pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-2,2'-pyranen [9–11] sowie biologisch aktiven 1,2,4-Benzotriazininen und Benzimidazolen beschrieben [12]. Kürzlich berichteten wir über die Synthese der bereits erwähnten „fused glycines“ in der Pyranoseform [13].

Die Gewinnung der Startverbindung folgt dem „White Biotechnology“ Konzept als Teil der „Green Chemistry“. „White Biotechnology“ wird beschrieben als Biotechnologie mit dem Fokus auf industrielle Verwendung, wobei lebende Zellen, wie Schimmelpilze, Hefen, Bakterien oder Enzyme verwendet werden [14].

Wir berichten hier, wie man aus 2-Oxo-D-gluconsäure selektiv Zuckeraminosäuren in der Furanoseform synthetisieren kann.

Diskussion der Ergebnisse

In kristalliner Form liegt der 2-Oxo-D-gluconsäuremethylester (**1**) ausschließlich in Form der β -Pyranose, also als β -*D-arabino*-Hex-2-ulo-pyranoson-säuremethylester vor. Ein Analogon dazu ist kristalline D-Fructose. In Lösung stellt sich ein Gleichgewicht der



Schema 1. Schützen von β -D-*arabino*-Hex-2-ulopyranosonsäuremethylester in furanoider Form.

vier möglichen Isomeren ein (α/β -Pyranose, α/β -Furanose), wobei sowohl die Anteile der einzelnen Isomere als auch die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung vom Lösungsmittel abhängig sind [15] (Schema 1). Die β -Pyranose ist dabei aber immer dominierend.

Um Zugang zu den Furanosen zu bekommen, alkylierten wir mit Tritylchlorid selektiv die primäre Hydroxylgruppe der Furanose. Durch die ständige Äquilibrierung des Gleichgewichtes wurde der Ester komplett in das Furanosederivat umgewandelt. Nach Acetylierung erhielten wir 2,3,4-Tri-*O*-acetyl-6-*O*-triphenylmethyl-D-*arabino*-2-hexulofuranosonsäuremethylester als Anomerengemisch. Aus diesem Gemisch kristallisierte das α -Anomer **2** aus und wurde mit Röntgenstrukturanalyse untersucht.

Wir verwendeten die kristalline α -Furanose **2** für den weiteren Syntheseweg. Im Gegensatz zu den Pyranosen läßt sich die Konfiguration der Furanosen leicht mittels ¹³C-NMR-Spektroskopie anhand der chemischen Verschiebung des anomeren Zentrums (C-2) bestimmen. Die ¹³C-NMR-Signale an C-2 für das α -Anomer liegen bei deutlich tieferem Feld (104,5 ppm) als die Signale für das β -Anomer (99,6 ppm). Die-

se von Crawford *et al.* aufgestellte Regel [15] wurde durch unsere Röntgenstrukturanalyse bestätigt. Um die Stabilität gegenüber sauren Reagenzien zu erhöhen, wurde die Tritylgruppe zunächst mit HCl abgespalten und der entstandene 2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -D-*arabino*-2-hexulofuranosonsäuremethylester (**3**) mit Ac₂O / H₂SO₄ zum Tetraacetat **4** peracetyliert (Schema 2). Zur Einführung des Stickstoffs versuchten wir bereits erfolgreich eingesetzte Methoden anzuwenden [13]. Die Verwendung von HBr / Eisessig zur Aktivierung der Position C-2 als Glycosylbromid führte jedoch zu keiner Umsetzung.

Nur bei Verwendung von Trimethylsilylazid (TMS-N₃) und SnCl₄ erhielten wir direkt das gewünschte α -Azid **5**. Katalytische Hydrierung über Pd-C in THF ergab 2-Amino-3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-*arabino*-2-hexulofuranosonsäuremethylester (**6**) als Anomerengemisch im Verhältnis $\alpha : \beta = 4 : 1$.

Sogenannte „Azazucker“, in denen anstelle des Sauerstoffs Stickstoff in den Cyclus eingebunden ist, sind in der Natur nicht selten anzutreffen. Wir versuchten ein solches Ringsystem ausgehend vom Triacetat **3** zu erzeugen. Dazu aktivierten wir die Hydroxylgruppe am C-6 unter Bildung des Tosylats **7** (Schema 3). Dieses

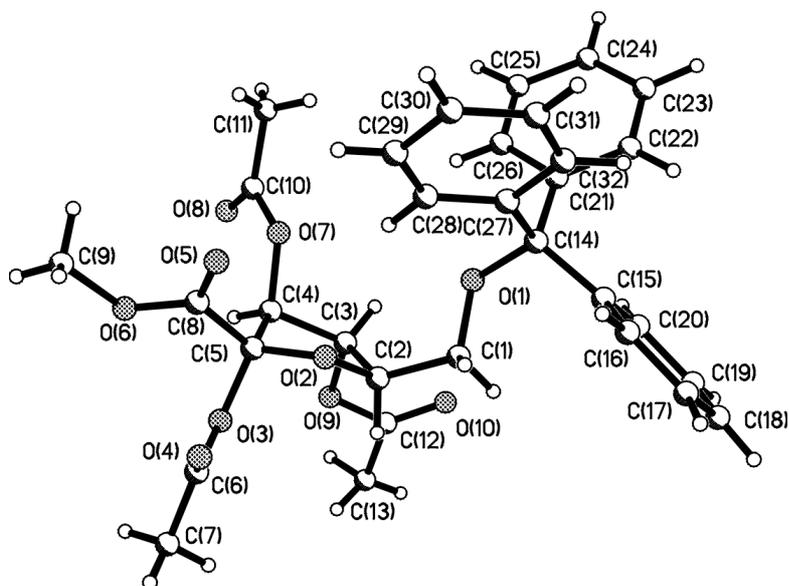
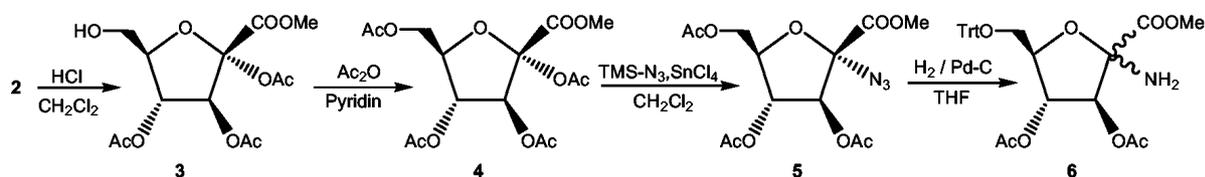
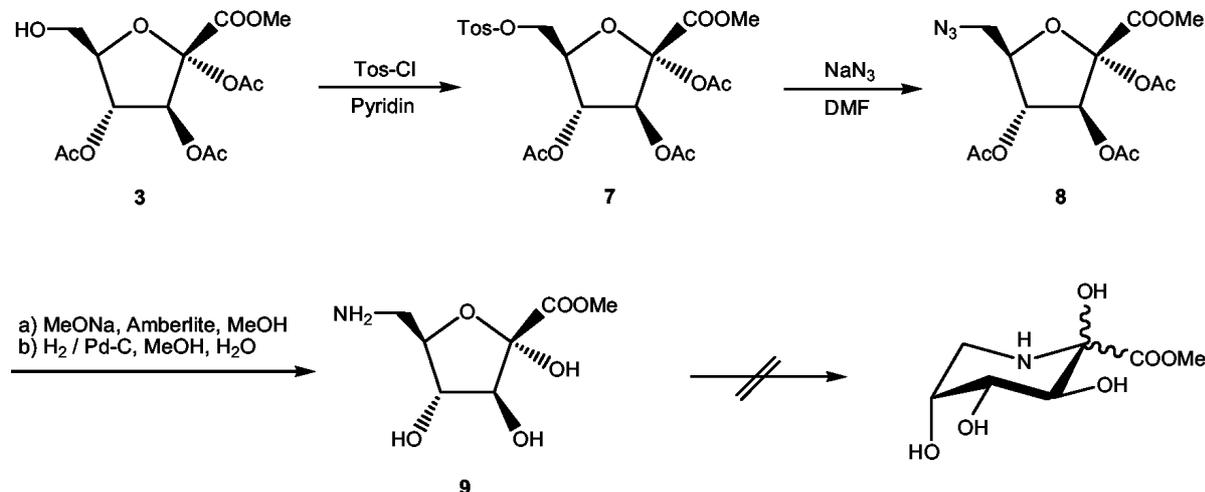


Abb. 1. Struktur der Verbindung 2 im Kristall. (Die Nummerierung stimmt nicht mit der Nomenklatur überein.)



Schema 2. Synthese des furanoiden Zucker- α -aminosäureesters 6.



Schema 3. Synthese des furanoiden Zucker- ω -aminosäureesters 9.

konnte mit Natriumazid in DMF zum Azid **8** substituiert werden.

Unsere Erwartung bestand darin, dass sich nach Abspaltung der Acetylgruppen und Hydrierung der Azidgruppe das so entstehende Amin **9** in

den entsprechenden Tetrahydroypiperidincarbonsäuremethylester umlagern könnte. Für diesen wäre aufgrund der geringeren Elektronegativität des Stickstoffs eine deutliche Hochfeldverschiebung der ^{13}C -NMR Signale am anomeren Zentrum zu erwarten.

Tatsächlich lag das ermittelte Signal bei 103,6 ppm, was nur bedeuten kann, dass der Aminosäureester in der Furanoseform verbleibt und damit der bisher noch nicht beschriebenen Struktur **9** entspricht.

Schlußbetrachtung

Durch die Wahl der geeigneten Schutzgruppe ist es möglich, aus dem Lösungsgleichgewicht der 2-Oxo-D-gluconsäure die Furanoseform abzutrennen und selektiv das α -Anomer **2** auszukristallisieren. Durch Substitution am anomeren Zentrum läßt sich in guten Ausbeuten die hydroxylgeschützte Zucker- α -aminosäure **6** synthetisieren.

Die Konstitution der Furanoseform erlaubt eine unkomplizierte Aktivierung der C-6 Position der Oxogluconsäure. Damit ist, ausgehend von der gleichen Startverbindung **2**, die Darstellung der Zucker- ω -aminosäure **9** möglich.

Die Umlagerung von **9** zum Tetrahydroxypiperidin-carbonsäuremethylester erfolgt dabei nicht.

Experimenteller Teil

Kristalliner 2-Oxo-D-gluconsäuremethylester **1** wurde aus einer Fermentationslösung von 2-Oxo-D-gluconsäure nach [8] hergestellt.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Boetius Mikroschmelzpunktapparat bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem ATI Mattson Genesis FTIR Unicam Analysensystem erhalten. Zur NMR-Messung dienten: Varian Gemini 200, Varian Gemini 300 und Varian Unity 400 mit δ in ppm, J in Hz und TMS als interner Standard. Massenspektren wurden mit einem VG ZAG-HSQ (FAB) und einem Bruker FT-ICR Apex II (ESI) aufgenommen. Die spezifischen Drehwerte wurden mit dem halbautomatischen Polarimeter Polatronic-D von Schmidt & Haensch bei 589 nm (c in g/dl) gemessen. Für die Röntgenstrukturanalyse wurde ein Bruker-CCD-Diffraktometer verwendet. Die Elementaranalyse erfolgte mit einem Heraeus CHN-O Rapid Analyzer.

2,3,4-Tri-*O*-acetyl-6-*O*-triphenylmethyl- α -D-arabino-2-hexulofuranosonsäuremethylester (**2**)

Unter Feuchtigkeitsausschluß werden der Methylester **1** (1,0 g, 4,8 mmol), triphenylmethylchlorid (1,4 g, 5,0 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (100 mg) vorgelegt. Dann wird Pyridin (20 ml) zugesetzt und die Mischung 24 h bei RT gerührt. Danach spritzt man Acetanhydrid (2,04 g, 20 mmol) zu und rührt weitere 24 h bei RT. Man gibt Wasser (40 ml) zu, rührt 2 h und extrahiert mit Chloroform (3 \times 25 ml). Nach Trocknen und Einengen reinigt man das Rohprodukt

säulenchromatographisch (Toluen / Essigester 1:1 (v/v)). Man erhält das Isomerengemisch als weiße Masse. Aus dieser läßt sich mit Essigester das α -Isomer (984 mg, 36 %) als farblose Nadeln auskristallisieren. Die Mutterlauge ist mit dem β -Anomer angereichert.

Schmp. 167–170 °C. – R_f = 0,65 (Toluen / Essigester 1:1 (v/v)), R_f = 0,46 (Toluen / Essigester 3:1 (v/v)). – IR (KBr): ν = 1770 s (CO) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,02 (s, 3H, CH_3CO), 2,13 (s, 3 H, CH_3CO), 2,17 (s, 3 H, CH_3CO), 3,47 (dd, 2 H, 2J = 5,7 Hz, 3J = 1,5 Hz, 6-H), 3,82 (s, 3 H, OCH_3), 4,38 (q, 1 H, 5-H), 5,34 (dd, 1 H, 3J = 4,8 Hz, 3J = 2,2 Hz, 4-H), 5,62 (d, 1 H, 3J = 2,2 Hz, 3-H), 7,19–7,32 (m, 9 H, 3- H^{Ar} , 4- H^{Ar}), 7,47 (d, 6 H, 3J = 8,4 Hz, 2- H^{Ar}). – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20,8 (CH_3CO), 21,0 (CH_3CO), 21,1 (CH_3CO), 53,2 (OCH_3), 62,8 (C-6), 77,1 (C-5), 81,5 (C-4), 84,0 (C-3), 104,5 (C-2), 127,4 (C-4 $^{\text{Ar}}$), 128,1 (C-2 $^{\text{Ar}}$), 129,0 (C-3 $^{\text{Ar}}$), 143,9 (C-1 $^{\text{Ar}}$), 165,2 (C-1), 168,6 (CH_3CO), 169,0 (CH_3CO), 169,8 (CH_3CO). – MS (FAB) m/z (%) = 599 (1) $[\text{M}+23]^+$, 576 (1) $[\text{M}]^+$, 517 (20) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{COO}]^+$, 457 (12), 317 (13), 243 (100), 165 (72). – $[\alpha]_D^{22}$ = 76° (CHCl_3 , c = 1,0). – $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$ (576,6): ber. C 66,65, H 5,59; gef. C 66,70, H 5,45.

2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -D-arabino-2-hexulofuranosonsäuremethylester (**3**)

Das Triacetat **2** (1,0 g, 1,7 mmol) wird in Dichlormethan (20 ml) gelöst und mit konzentrierter Salzsäure (200 μl , 0,2 mmol) versetzt. Man rührt 2 h bei RT, schüttelt mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit Wasser (je 10 ml). Nach Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Toluen / Essigester 1:1 (v/v)). Man erhält das Produkt **3** (514 mg, 89 %) als farbloses Öl.

R_f = 0,35 (Toluen / Essigester 1:2 (v/v)). – IR (Film): ν = 1750 s (CO) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 2,05 (s, 3 H, CH_3CO), 2,12 (s, 3 H, CH_3CO), 2,14 (s, 3 H, CH_3CO), 3,79 (s, 3 H, OCH_3), 3,93 (m, 2 H, 6-H), 4,31 (m, 1 H, 5-H), 5,21 (dd, 1 H, 3J = 5,2 Hz, 3J = 2,8 Hz, 4-H), 5,61 (d, 1 H, 3J = 2,8 Hz, 3-H). – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 20,6 (CH_3CO), 20,8 (CH_3CO), 20,9 (CH_3CO), 53,2 (OCH_3), 61,4 (C-6), 76,2 (C-5), 81,3 (C-4), 85,8 (C-3), 104,1 (C-2), 165,6 (C-1), 168,6 (CH_3CO), 169,0 (CH_3CO), 170,0 (CH_3CO). – MS (FAB) m/z (%) = 335 (1) $[\text{M}]^+$, 275 (90) $[\text{M}-\text{CH}_3\text{COO}]^+$, 215 (14), 155 (21), 143 (100). – $[\alpha]_D^{22}$ = 77° (CHCl_3 , c = 1,0). – $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_{10}$ (334,3): ber. C 46,71, H 5,43; gef. C 46,50, H 5,62.

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-arabino-2-hexulofuranosonsäuremethylester (**4**)

Das Triacetat **3** (740 mg, 2,2 mmol) wird in trockenem Pyridin (15 ml) gelöst. Man spritzt bei RT Acetanhydrid

(416 μ l, 4,4 mmol) zu und rührt 20 h. Anschließend wird Wasser (40 ml) zugesetzt und zweimal mit Chloroform (je 20 ml) extrahiert. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **4** (785 mg, 95 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0,52$ (Toluen / Essigester 1:1 (v/v)). – IR (Film): $\nu = 1748$ s (CO) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,05$ (s, 3 H, CH_3CO), 2,07 (s, 3 H, CH_3CO), 2,10 (s, 3 H, CH_3CO), 2,11 (s, 3 H, CH_3CO), 3,77 (s, 3 H, OCH_3), 4,26 (m, 2 H, 6-H), 4,41 (m, 1 H, 5-H), 5,07 (dd, 1 H, $^3J = 4,7$ Hz, $^3J = 2,5$ Hz, 4-H), 5,57 (d, 1 H, $^3J = 2,5$ Hz, 3-H). – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 20,5$ (CH_3CO), 20,7 (CH_3CO), 20,8 (CH_3CO), 20,8 (CH_3CO), 53,1 (OCH_3), 62,7 (C-6), 76,5 (C-5), 80,7 (C-4), 82,6 (C-3), 104,2 (C-2), 164,8 (C-1), 168,4 (CH_3CO), 168,7 (CH_3CO), 169,7 (CH_3CO), 170,6 (CH_3CO). – MS (FAB) m/z (%) = 377 (1) $[\text{M}^+]$, 317 (100), 275 (18), 197 (93), 155 (94). – $[\alpha]_D^{22} = 74^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,0$). – $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_{11}$ (376,3): ber. C 47,88, H 5,36; gef. C 47,71, H 5,55.

2-Azido-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-arabino-2-hexulofuranosonsäuremethylester (**5**)

Man löst das Tetraacetat **4** (740 mg, 2,0 mmol) in absolutem Dichlormethan (15 ml) und spritzt bei RT eine 50 mmolare Lösung von Zinn(IV)-chlorid in Dichlormethan (2,0 ml, 0,1 mmol) zu. Nach 5 min Rühren wird Trimethylsilylazid (290 μ l, 2,2 mmol) zugegeben, und man läßt die Lösung 3 Tage bei RT rühren. Danach wäscht man mit Wasser (10 ml), zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und trennt das Produkt von Nebenprodukten und nicht umgesetztem Edukt mittels Säulenchromatographie (Toluen / Essigester 1:1 (v/v)) ab. Das Produkt **5** (254 mg, 35 %) fällt als farbloses Öl an.

$R_f = 0,66$ (Toluen / Essigester 1:1 (v/v)). – IR (Film): $\nu = 1749$ s (CO), 2129 s (N_3) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,06$ (s, 3 H, CH_3CO), 2,08 (s, 3 H, CH_3CO), 2,10 (s, 3 H, CH_3CO), 3,88 (s, 3 H, OCH_3), 4,20 (m, 2 H, 6-H), 4,42 (m, 1 H, 5-H), 5,40 (m, 1 H, 4-H), 5,57 (d, 1 H, $^3J = 6,9$ Hz, 3-H). – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 20,4$ (CH_3CO), 20,6 (CH_3CO), 20,7 (CH_3CO), 53,8 (OCH_3), 63,4 (C-6), 74,5 (C-5), 79,6 (C-4), 82,9 (C-3), 93,6 (C-2), 169,7 (C-1), 169,8 (CH_3CO), 170,5 (CH_3CO), 178,9 (CH_3CO). – MS (FAB) m/z (%) = 360 (1) $[\text{M}^+ + 1]$, 347 (17), 317 (100), 197 (76), 155 (93). – $[\alpha]_D^{21} = -16^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,0$). – $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_9$ (359,3): ber. C 43,46, H 4,77; gef. C 43,62, H 4,48.

2-Amino-3,4,6-tri-O-acetyl-D-arabino-2-hexulofuranosonsäuremethylester (**6**)

Den Azidomethylester **5** (174 mg, 0,5 mmol) löst man in Tetrahydrofuran (25 ml), gibt Pd/C (10 % Pd, 70 mg) als

Katalysator zu und hydriert 3 Tage bei RT. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Toluen / Essigester 1:1 (v/v)) gereinigt. Man erhält das Amin **6** (82 mg, 51 %) als farbloses Öl als Gemisch der α - und β -Anomeren (4:1). Die folgenden Daten gelten für das β -Anomer:

$R_f = 0,37$ (Toluen / Essigester 1:1 (v/v)). – IR (Film): $\nu = 1750$ s (CO) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,09$ (s, 3 H, CH_3CO), 2,11 (s, 3 H, CH_3CO), 2,13 (s, 3 H, CH_3CO), 3,91 (s, 3 H, OCH_3), 4,20 (m, 2 H, 6-H), 4,47 (m, 1 H, 5-H), 5,36 (d, 1 H, $^3J = 7,2$ Hz, 3-H), 5,45 (m, 1 H, 4-H). – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 20,6$ (CH_3CO), 20,8 (CH_3CO), 20,9 (CH_3CO), 54,0 (OCH_3), 64,4 (C-6), 75,3 (C-5), 78,4 (C-4), 78,8 (C-3), 98,0 (C-2), 167,4 (C-1), 170,1 (CH_3CO), 170,6 (CH_3CO), 171,5 (CH_3CO). – MS (FAB) m/z (%) = 335 (10) $[\text{M}^+ + 2]$, 327 (10), 317 (100). – $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_9$ (333,3): ber. C 46,85, H 5,75; gef. C 47,05, H 5,95.

6-(4-Toluensulfonyl)-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-arabino-2-hexulofuranosonsäuremethylester (**7**)

Das Triacetat **3** (809 mg, 1,4 mmol) löst man in absolutem Pyridin (20 ml) und gibt *p*-Toluensulfonylchlorid (324 mg, 1,7 mmol) zu. Nach 24 h Rühren bei RT gießt man Wasser (50 ml) zu und extrahiert mit Chloroform (30 ml). Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Toluen / Essigester 1:1 (v/v)) gereinigt. Das Produkt **7** (510 mg, 75 %) fällt als farbloses Öl an.

$R_f = 0,56$ (Toluen / Essigester 1:1 (v/v)). – IR (Film): $\nu = 820$ (H-Ar), 1749 s (CO) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,04$ (s, 3 H, CH_3CO), 2,11 (s, 3 H, CH_3CO), 2,11 (s, 3 H, CH_3CO), 2,44 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 3,77 (s, 3 H, OCH_3), 4,22 (dd, 2 H, $^2J = 10,8$ Hz, $^3J = 4,5$ Hz, 6-H), 4,36 (m, 1 H, 5-H), 5,07 (dd, 1 H, $^3J = 3,9$ Hz, $^3J = 2,1$ Hz, 4-H), 5,52 (d, 1 H, $^3J = 2,1$ Hz, 3-H), 7,35 (d, 2 H, $^3J = 8,4$ Hz, H^{Ar}), 7,81 (d, 2 H, $^3J = 8,4$ Hz, H^{Ar}). – $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 20,5$ (CH_3CO), 20,7 (CH_3CO), 20,9 (CH_3CO), 21,8 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 53,2 (OCH_3), 67,6 (C-6), 76,3 (C-5), 80,4 (C-4), 82,9 (C-3), 104,1 (C-2), 128,2 (C-2 $^{\text{Ar}}$), 130,0 (C-3 $^{\text{Ar}}$), 132,4 (C-4 $^{\text{Ar}}$), 145,2 (C-1 $^{\text{Ar}}$), 164,6 (C-1), 168,6 (CH_3CO), 168,7 (CH_3CO), 169,9 (CH_3CO). – MS (FAB) m/z (%) = 511 (90) $[\text{M}^+ + 23]$, 489 (46) $[\text{M}^+]$, 429 (100) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COO}]$, 317 (3). – $[\alpha]_D^{21} = 102^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1,0$). – $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{SO}_{12}$ (488,4): ber. C 49,18, H 4,95; gef. C 49,03, H 4,78.

6-Azido-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-arabino-2-hexulofuranosonsäuremethylester (**8**)

Das Tosylat **7** (334 mg, 0,7 mmol) wird in trockenem DMF (15 ml) gelöst. Bei RT gibt man Natriumazid (91 mg,

1,4 mmol) zu und rührt zunächst 6 h bei 50 °C, dann 3 Tage bei RT. Zur Lösung gießt man Wasser (30 ml) und extrahiert viermal mit Chloroform (je 15 ml). Die organische Phase wird noch einmal mit Wasser gewaschen (25 ml), getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Man erhält das Produkt **8** (153 mg, 63 %) als gelbliches Öl.

$R_f = 0,60$ (Toluen / Essigester 1:1 (v/v)). – IR (Film): $\nu = 1753$ s (CO), 2109 (N₃) cm⁻¹. – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,09$ (s, 3 H, CH₃CO), 2,10 (s, 3 H, CH₃CO), 2,11 (s, 3 H, CH₃CO), 3,86 (s, 3 H, OCH₃), 4,30 (m, 2 H, 6-H), 4,83 (m, 1 H, 5-H), 5,04 (dd, 1 H, ³J = 4,5 Hz, ³J = 2,1 Hz, 4-H), 5,53 (d, 1 H, ³J = 2,1 Hz, 3-H). – ¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 20,5$ (CH₃CO), 20,7 (CH₃CO), 20,8 (CH₃CO), 53,4 (OCH₃), 66,9 (C-6), 76,7 (C-5), 81,3 (C-4), 84,5 (C-3), 102,5 (C-2), 164,5 (C-1), 168,5 (CH₃CO), 170,1 (CH₃CO), 170,5 (CH₃CO). – MS (FAB) m/z (%) = 382 (5) [M⁺+23], 334 (8), 317 (9), 300 (93), 197 (32), 143(100). – C₁₃H₁₇N₃O₉ (359,3): ber. C 43,46, H 4,77; gef. C 43,30, H 4,54.

6-Amino- α -D-arabino-2-hexulofuranosonsäuremethylester (**9**)

Das Azid **9** (130 mg, 0,36 mmol) wird in absolutem Methanol (5 ml) gelöst. Dazu spritzt man eine 0,1 molare Lösung von Natriummethanolat in Methanol (3,6 ml, 0,36 mmol) und rührt 1 h bei RT. Die Lösung wird mit Ionenaustauscher Amberlite IR 120 neutralisiert. Nach dem Abfiltrieren des Austauschers gibt man Methanol (5 ml) und Wasser (10 ml) sowie Pd/C (10 % Pd, 40 mg) zu und hydriert 6 h bei RT und Normaldruck. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Produkt **9** (63 mg, 85 %) bleibt als farbloses Öl zurück.

$R_f = 0,85$ (Chloroform / Methanol 1:1 (v/v)). – IR (Film): $\nu = 1751$ s (CO) cm⁻¹. – ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆):

$\delta = 3,86$ (s, 3 H, OCH₃), 4,08 (dd, 2 H, ²J = 12,9 Hz, ³J = 4,8 Hz, 6-H), 5,17 (m, 1 H, 5-H), 5,37 (m, 1 H, 4-H), 5,60 (d, 1 H, ³J = 9,9 Hz, 3-H). – ¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 52,5$ (OCH₃), 66,2 (C-6), 77,6 (C-5), 83,9 (C-4), 85,1 (C-3), 103,6 (C-2), 165,9 (C-1). – MS (FAB) m/z (%) = 206 (21) [M⁺-1], 192 (15), 178 (25), 154 (100). – $[\alpha]_D^{22} = -52^\circ$ (H₂O, $c = 1,0$). – C₇H₁₃NO₆ (207,2): ber. C 40,58, H 6,32; gef. C 40,36, H 6,55.

Kristallstrukturdaten für 2: C₃₂H₃₂O₁₀, MW 576,6, orthorhombisch, Raumgruppe P2(1)2(1)2(1), $a = 8,7269(12)$, $b = 16,202(2)$, $c = 20,985(3)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 2967,1(7)$ Å³, $F(000) = 1216$, $Z = 4$, $T = 223$ K, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0,096$ mm⁻¹, $d = 1,291$ g·cm⁻³, GOF = 0,815, $wR(F^2) = 0,0802$ (alle 7342 Daten), $R = 0,0432$ (3880 Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$).

Die Datensammlung wurde mit einem AXS BRUKER 1K CCD (monochromatisierte Mo-K α -Strahlung ($\lambda = 0,71073$ Å)) vorgenommen. Die empirische Absorptionskorrektur erfolgte mit SADABS [16]. Die Struktur wurde durch direkte Methoden gelöst und mittels anisotroper Näherung für Nicht-H-Atome mit SHELXL-97 [17] verfeinert. Die Lage der Wasserstoffatome wurde mittels Differenz-Fourier-Methode ermittelt und mit isotropem Temperaturfaktor verfeinert.

Kristalldaten für **2** wurden beim Cambridge Crystallographic Data Centre unter der Nummer CCDC-282246 hinterlegt. Diese Daten sind kostenfrei zu erhalten unter: ccdc, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ, UK (fax (+44) 1223-336-033); email: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

Dank

Unser Dank geht an Prof. J. Sieler und Herrn J. Hunger für die Möglichkeit zur Durchführung der Röntgenstrukturanalyse sowie an Dr. L. Hennig für die zahlreichen NMR-Messungen.

- [1] S. A. W. Gruner, E. Locardi, E. Lohof, H. Kessler, Chem. Rev. **102**, 491 (2002).
 [2] F. Schweizer, Angew. Chem. **114**, 240 (2002).
 [3] A. Dondoni, A. Marra, Chem. Rev. **100**, 4395 (2000).
 [4] A. J. Fairbanks, G. W. J. Fleet, Tetrahedron **51**, 3881 (1995).
 [5] J. C. Estevez, M. D. Smith, M. R. Wormald, G. S. Besra, P. J. Brennan, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, Tetrahedron Asym. **7**, 391 (1996).
 [6] H. Haruyama, T. Takayama, T. Kinoshita, M. Kondo, M. Nakajima, T. Haneishi, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1637 (1991).
 [7] M. Nakajima, K. Itoi, Y. Takamatsu, T. Kinoshita, T. Okazaki, K. Kawakubo, M. Shindo, T. Honma, M. Tojigamori, T. Haneishi, J. Antibiot. **44**, 293 (1991).
 [8] S. Kirrbach, R. R. Schnelle, U. Stottmeister, S. Hauptmann, G. Mann, H. Wilde, D. Sicker, J. Prakt. Chem. **334**, 537 (1992).
 [9] J. Andersch, D. Sicker, H. Wilde, Carbohydr. Res. **316**, 85 (1999).
 [10] J. Andersch, D. Sicker, H. Wilde, J. Heterocycl. Chem. **36**, 457 (1999).
 [11] J. Andersch, D. Sicker, H. Wilde, Tetrahedron Lett. **40**, 57 (1999).
 [12] J. Andersch, D. Sicker, J. Heterocycl. Chem. **36**, 589 (1999).
 [13] S. Schmidt, L. Teich, M. Khodja, D. Sicker, Lett. in Org. Chem. **2**, 57 (2005).
 [14] U. Stottmeister, A. Aurich, H. Wilde, J. Andersch, S. Schmidt, D. Sicker, J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2005, im Druck. elektronisch erschienen unter: <http://dx.doi.org/10.1007/s10295-005-0254-x>

- [15] T.C. Crawford, G.C. Andrews, H. Faubl, G.N. Chmurny, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 2220 (1980).
- [16] BRUKER, AXS, Madison, WI (1995).
- [17] G.M. Sheldrick, SHELXL97, A system of computer programs for X-Ray structure determination, University of Göttingen, Göttingen, Germany (1997).