

complexes soit une structure à trois ligands hydrogénosulfate soit à un hydroxy et deux hydrogénosulfates.

1. $2\text{K}_2\text{CrO}_4 + 9\text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{O}_2\text{Cr}(\text{HSO}_4) - \text{O} - (\text{HSO}_4)_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CrO}^- + 4\text{K}^+ + 3\text{H}_3\text{O}^+ + 6\text{HSO}_3^-$
2. $\text{O}_2\text{Cr}(\text{HSO}_4) - \text{O} - (\text{HSO}_4)_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CrO}^- \xrightarrow{\text{H}^+} \text{OCr}(\text{OH})(\text{HSO}_4) - \text{O} - (\text{HSO}_4)_2 \text{CrO} + [\text{O}]$
3. $\text{OCr}(\text{OH})(\text{HSO}_4) - \text{O} - (\text{HSO}_4)_2 \text{CrO} \xrightleftharpoons{\text{H}_2\text{SO}_4} 2\text{OCr}(\text{OH})(\text{HSO}_4)_2$

Nous remercions le FONDS NATIONAL SUISSE et le FONDS NATIONAL ESPAGNOL grâce auxquels nous avons pu entreprendre ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. & A. MARCANTONATOS & D. MONNIER, *Helv.* 48, 194 (1965).
- [2] H. C. MISHRA & M. C. R. SYMONS, *J. chem. Soc.* 1962, 4411.
- [3] H. C. MISHRA & M. C. R. SYMONS, *J. chem. Soc.* 1963, 4490.
- [4] S. GLASSTONE, "Textbook of Physical Chemistry", 2d ed., p. 1071, van Nostrand.
- [5] M. H. FLETCHER, *Analyt. Chemistry* 37, 550 (1965).

30. Zur Synthese von 3-Desoxy-aldulosonsäuren

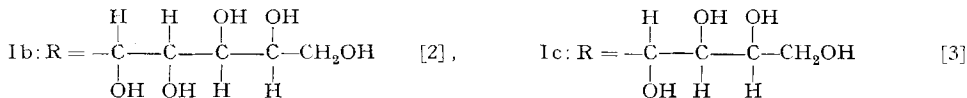
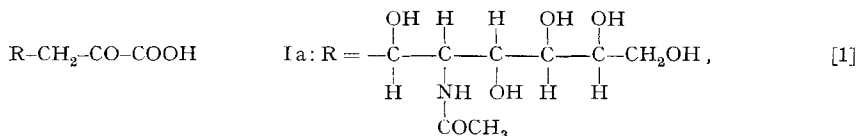
von Gerhard Baschang und Hans Fritz

Forschung Pharma und Zentrale Forschung, J. R. GEIGY A.G., Basel

(20. XII. 68)

Summary. The condensation of 2,4-ethylidene-erythrose with the sodium salt of diethylphosphono-piperidino-ethylacetate yields an enamino-lacton V which is converted under mild conditions into an α -keto ester, 2-oxo-3-desoxy-gluconic acid, and its quinoxaline derivative.

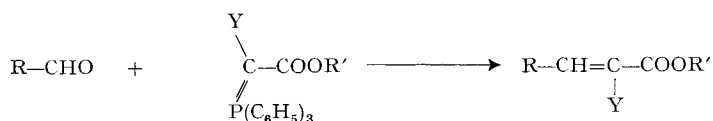
Eine allgemeine, schonende Synthese für 2-Oxo-3-desoxy-aldonsäuren ist bisher nicht bekannt geworden. Zu diesem Typ gehören die Verbindungen Ia–c [1–3], die in der Natur weit verbreitet sind.



Besonderes Interesse besitzt die N-Acetylneuraminsäure (Ia). Sie ist sowohl in der Wärme als auch unter alkalischen und sauren Bedingungen instabil. Für ihre Synthese kommen nur sehr schonende Verfahren in Frage, bei denen möglichst keine Stereoisomeren auftreten. Da ein früher beschriebenes Verfahren [4] zur Synthese von N-

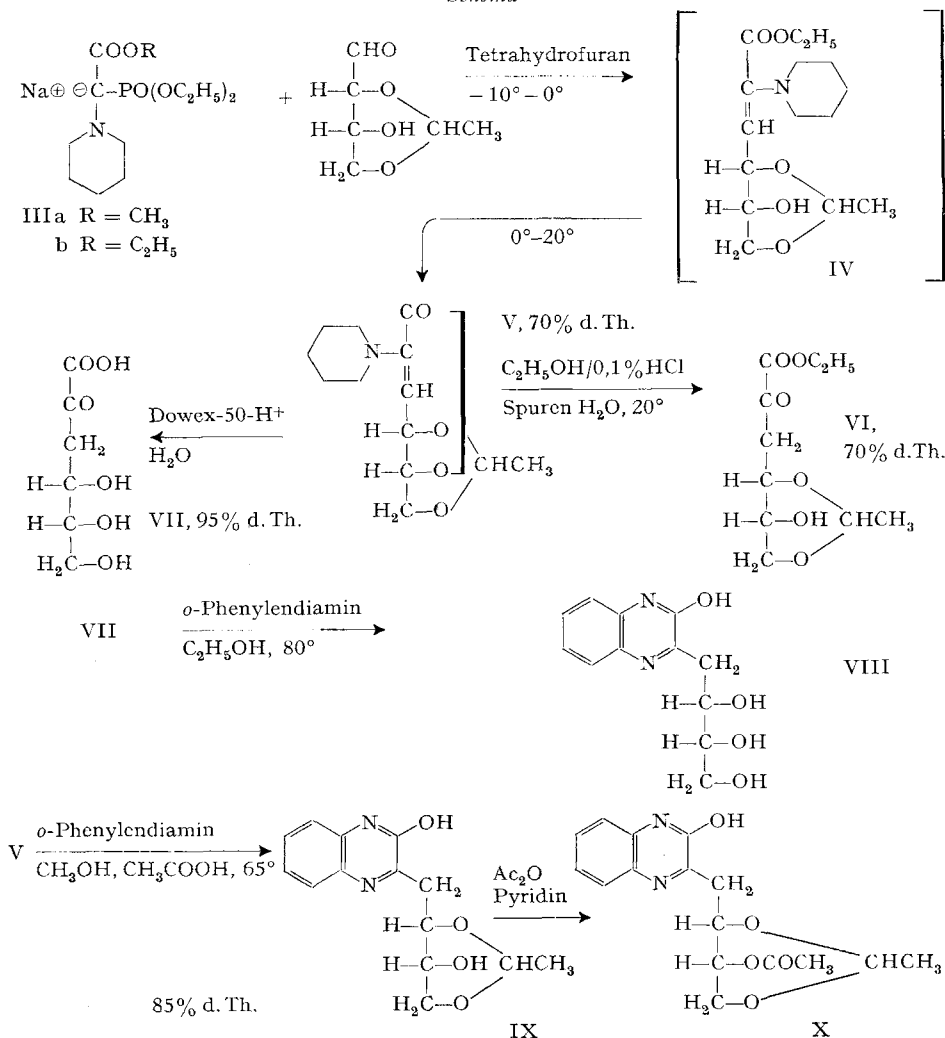
Acetylnneuraminsäure in diesem Punkt nicht befriedigte, suchten wir nach einer Verbesserung.

Der direkte Weg scheint eine WITTIG-Reaktion zu sein, da sich mit dem Aldehyd $R-CHO$ sämtliche gewünschten Asymmetriezentren einführen lassen:



Wir haben jedoch festgestellt, dass α,β -ungesättigte α -Alkoxy-carbonsäuren oder deren Ester [5] ($Y = OR''$) wegen ihrer relativ grossen Stabilität gegenüber der sauren

Schema



Hydrolyse keine geeigneten Ausgangsstoffe für labile α -Ketosäuren sind. Wir haben deshalb versucht, den Alkoxyrest durch die Acetoxy- oder Benzoyloxy-Gruppe zu ersetzen. Die entsprechenden Triphenylphosphorylene bzw. deren Salze (z. B. IIa und b) waren jedoch nicht in befriedigender Ausbeute zu erhalten [6].



Der von GROSS *et al.* [7] beschriebene Diäthylphosphono-piperidino-essigsäuremethylester (IIIa) erlaubt es nun, von gewissen Aldosederivaten unter sehr milden Bedingungen zu einheitlichen, optisch aktiven 2-Oxo-3-desoxy-polyhydroxysäuren zu gelangen. Wir verwendeten den analog hergestellten Äthylester IIIb.

Dies soll am einfachen Beispiel der 2-Oxo-3-desoxy-gluconsäure (VII) gezeigt werden: Wir kondensierten das Natriumsalz des Diäthylphosphono-piperidino-essigsäure-äthylesters (IIIb) mit 2,4-O,O-Äthylidenerythrose zum Lacton V, das unter sehr milden Bedingungen zum Ketoester VI hydrolysiert werden konnte. Das intermediär auftretende Enamin IV wurde nicht isoliert und ging vollständig in das Lacton V über (s. Schema). Auf diese Weise können alle im Endprodukt gewünschten Asymmetriezentren mit dem Zuckerrest eingeführt werden.

Das Lacton V liefert mit wässriger Mineralsäure oder vorteilhafter mit saurem Ionenaustauscher die sirupöse Ketosäure VII, die wir als Chinoxalinderivat VIII charakterisierten [8]. Aus V erhält man das Chinoxalinderivat IX, das für die Aufnahme von NMR.-Spektren zu X acetyliert wurde.

Die Struktur der Verbindungen wird durch NMR.-Spektren bestätigt (Daten s. Tabelle). Wegen der zum Teil ungewöhnlichen Aufspaltungsbilder einiger Signale sollen diese Spektren in einer späteren Arbeit eingehend diskutiert werden. Alle Verbindungen wurden (teilweise in verschiedenen Lösungsmitteln) bei 100 MHz und 220 MHz mit Tetramethylsilan als innerem Standard untersucht (100-MHz-Spektren mit einem HA-100-, 220-MHz-Spektren mit einem HR-SC-220-NMR.-Spektrometer der Fa. VARIAN ASSOCIATES, Palo Alto, aufgenommen).

Für die Möglichkeit zur Aufnahme der 220-MHz-Spektren sind wir Herrn Prof. Dr. H.-J. CANTOW, Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg i. Br., zu grossem Dank verpflichtet. Ferner danken wir Frl. G. SPYCHER für die Aufnahme von Spektren, Herrn Dr. H. WAGNER für die Mikroanalysen und Herrn E. MALZACHER für eifrige präparative Hilfe.

Experimentelles. – Die Smp. sind korrigiert. Dünnschichtchromatogramme wurden auf Kieselgel G ausgeführt; entwickelt wurde mit Jod und anschliessend durch Sprühen mit 2N H₂SO₄ und Erhitzen auf 120°.

Diäthylphosphono-piperidino-essigsäure-äthylester (IIIb). Hergestellt analog der Vorschrift von GROSS *et al.* [7], Sdp. 108°/0,05 Torr.

2-Piperidino-4,6-O,O-äthyliden-D-glycero-4,5,6-trihydroxy-hexen-(2)-säure- δ -lacton (V). Zu 3,44 g (0,0717 Mol) 50-proz. NaH-Dispersion in 20 ml absol. Tetrahydrofuran wurden bei 20° unter Stickstoff und Feuchtigkeitsschluss 22,05 g (0,0717 Mol) Diäthylphosphono-piperidino-essigsäure-äthylester (IIIb) in 50 ml absol. Tetrahydrofuran gegeben. Man rührte bei 30°, bis kein Wasserstoff mehr entwickelt wurde (1 Std.). Zu dieser Lösung tropfte man bei –20° eine Lösung von 10 g (0,0685 Mol) 2,4-O,O-Äthyliden-erythrose in 50 ml absol. Tetrahydrofuran. Nach 45 Min. bei –15°, 1,5 Std. bei 0° und 1,5 Std. bei 25° wurde das Lösungsmittel bei maximal 30° Badtemperatur abgedampft und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Die gewaschene Ätherlösung lieferte nach Trocknen und Eindampfen 18,8 g Rohprodukt. Umkristallisieren aus Methanol

durch Zugabe von Wasser bei Raumtemperatur, dann aus Benzin gab 12,5 g V (72,3% d. Th.) vom Smp. 121–123°.

$C_{13}H_{19}NO_4$	Ber. C 61,63	H 7,56	N 5,53	O 25,27%
(253,3)	Gef. „ 61,96	„ 7,70	„ 5,68	„ 25,26%

2-Oxo-3-desoxy-4,6-O, O-äthyliden-D-glycero-4,5,6-trihydroxy-hexansäure-äthylester (VI). Eine Lösung von 1 g V in 200 ml absol. Äthanol wurde mit 2,1 ml 7-proz. äthanol. Salzsäure versetzt und über Nacht bei 4° stehengelassen. Nach Eindampfen, Lösen in Benzol und Filtrieren über eine Kieselgelsäule (15 × 2 cm) erhielt man 0,65 g (71%) VI in farblosen Kristallen mit $[\alpha]_D^{25} = -28,2^\circ$ ($c = 0,96$, Dimethylformamid), Smp. 111–114° aus Benzol. Die Verbindung reagiert auf Dünnschichtchromatogrammen mit dem Ketonreagenz Vanillin-Schwefelsäure blauschwarz (V gibt eine gelbe Färbung), $R_f = 0,77$ in Benzol-Äthanol-(100:15).

$C_{10}H_{16}O_6$	(232,2)	Ber. C 51,72	H 6,94	O 41,34%	Gef. C 51,80	H 7,00	O 41,20%
-------------------	---------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

2-Hydroxy-3-(2,4-O, O-äthyliden-D-glycero-2,3,4-trihydroxy-butyl)-chinoxalin (IX). Eine Lösung von 0,5 g V und 0,22 g o-Phenylendiamin in 20 ml Methanol und 3 ml Eisessig wurde 1 Std. zum Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Essigester erhielt man 0,45 g (82,5%) farblose Kristalle von IX vom Smp. 220–221°, $[\alpha]_D^{20} = -66,6^\circ$ ($c = 0,5$, Dimethylformamid).

$C_{14}H_{16}N_2O_4$	Ber. C 60,85	H 5,84	N 10,14	O 23,16%
(276,3)	Gef. „ 60,93	„ 5,85	„ 10,10	„ 22,91%

Mono-O-acetylderivat X des Chinoxalins IX. 1 g IX wurde 15 Std. bei 25° in einer Mischung aus 2 ml Acetanhydrid, 1,5 ml Pyridin und 7 ml Dimethylformamid gerührt. Die klare Lösung dampfte man i. Vak. ein und versetzte mit Eis. Die anfallenden, farblosen Kristalle wurden einmal aus Äthanol/Wasser umkristallisiert: 1,0 g (86,5%) X vom Smp. 188–190°.

$C_{16}H_{18}N_2O_5$	(318,3)	Ber. C 60,37	H 5,70	N 8,81%	Gef. C 60,03	H 5,67	N 8,67%
----------------------	---------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

2-Hydroxy-3-(D-glycero-2,3,4-trihydroxy-butyl)-chinoxalin (VIII). 2 g V wurden in Äthanol/Wasser mit Dowex-50-H⁺ 5 Std. bei 80° erhitzt, filtriert und mit einem kleinen Überschuss an o-Phenylendiamin in Äthanol etwa 1 Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Man erhielt nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Methanol 0,8 g VIII vom Smp. 173–175°. $[\alpha]_D^{20} = -55,3^\circ$ ($c = 0,50$, Methanol). Literatur [8]: Smp. 174°, $[\alpha]_D^{19} = -58,4^\circ$ ($c = 0,48$, Methanol).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. GOTTSCHALK: «The Chemistry and Biology of Sialic Acids and Related Substances», Cambridge University Press 1960.
- [2] D. H. LEVIN & E. RACKER, J. biol. Chemistry 234, 2532 (1959).
- [3] P. R. SRINIVASAN, M. KATAGIRI & D. B. SPRINSON, J. Amer. chem. Soc. 77, 4943 (1955).
- [4] R. KUHN & G. BASCHANG, Liebigs Ann. Chem. 659, 156 (1962).
- [5] M. ENGELHARDT, H. PLIENINGER & P. SCHREIBER, Chem. Ber. 97, 1713 (1964); W. GRELL & H. MACHLEIDT, Liebigs Ann. Chem. 699, 53 (1966); M. N. MIRZAYANOVA, L. P. DARYDOVA & G. I. SAMOKHVAPOV, Dokl. Akad. Nauk SSSR 173, 367 (1967).
- [6] G. BASCHANG, unveröffentlicht.
- [7] H. GROSS, G. ENGELHARDT, J. FREIBERG, W. BÜRGER & B. COSTISELLA, Liebigs Ann. Chem. 707, 35 (1967).
- [8] R. KUHN, D. WEISER & H. FISCHER, Liebigs Ann. Chem. 628, 207 (1959).