

Hans Paulsen, Wolfgang Koebernick und Else Autschbach

## Katalytische Oxydation von Azido-Zuckern. 3-Amino-3-desoxy-D-glucuronsäure und 4-Amino-4-desoxy-D-glucuronsäure

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg

(Eingegangen am 29. Dezember 1971)

Am C-1 geschützte Azido-aldosen können bei Gegenwart eines Platinkatalysators mit Sauerstoff zu entsprechenden Azido-uronsäuren oxydiert werden, die leicht durch Hydrierung in Amino-uronsäuren überführbar sind. Damit ist ein vereinfachter Syntheseweg zu Amino-uronsäuren gegeben. Das Verfahren wurde zur Darstellung von 3-Azido-3-desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucufuranuronsäure (**6**) und Methyl-4-azido-4-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosiduronsäure (**15**) erprobt. 3-Amino-3-desoxy-D-glucopyranuronsäure (**11**) und einige ihrer Derivate wurden ebenfalls dargestellt.

### Catalytic Oxidation of Azido Sugars. 3-Amino-3-deoxy-D-glucuronic Acid and 4-Amino-4-deoxy-D-glucuronic Acid

In the presence of a platinum catalyst C-1-protected azido aldoses can be oxidized with oxygen to the corresponding azido uronic acids, which can easily be transformed into amino uronic acids by hydrogenation. This simplified method of synthesis of amino uronic acids was tried out in the preparation of 3-azido-3-deoxy-1,2-O-isopropylidene- $\alpha$ -D-glucufuranuronic acid (**6**) and methyl 4-azido-4-deoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosiduronic acid (**15**). 3-Amino-3-deoxy-D-glucopyranuronic acid (**11**) and some of its derivatives were also prepared.

Nachdem 2-Amino-2-desoxy-D-galacturonsäure von uns erstmals als Baustein eines aus *Escherichia coli* isolierten Vi-Antigens erkannt wurde<sup>1)</sup>, sind eine Reihe weiterer Verbindungen vom Typ der Amino-uronsäuren in Bakterienpolysacchariden<sup>2-4)</sup> und in Antibiotika<sup>5,6)</sup> aufgefunden worden. Synthetische Methoden zur Darstellung von Amino-uronsäuren besitzen daher erhebliches Interesse. Die katalytische Oxydation<sup>7)</sup> kann dann zur Gewinnung von Amino-uronsäuren herangezogen werden, wenn außer der Blockierung der Aldehyd-Gruppe ein Schutz der Aminogruppe am

<sup>1)</sup> K. Heyns, G. Kiessling, W. Lindenberg, H. Paulsen und M. E. Webster, Chem. Ber. **92**, 2435 (1959).

<sup>2)</sup> A. L. Williamson und S. Zamenhof, J. biol. Chemistry **238**, 2255 (1963).

<sup>3)</sup> S. Hanessian und T. H. Haskell, J. biol. Chemistry **239**, 2758 (1964).

<sup>4)</sup> H. R. Perkins, Biochem. J. **86**, 475 (1963).

<sup>5)</sup> H. Iwasaki, J. pharmac. Soc. Japan **82**, 1380 (1962); J. J. Fox, Y. Kuwada, K. A. Watanabe, T. Ueda und E. B. Whipple, Antimicrobial Agents and Chemotherapy **1964**, 518; J. J. Fox, Y. Kuwada und K. A. Watanabe, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 6029.

<sup>6)</sup> K. Isono und S. Suzuki, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 203, 1133; K. Isono, K. Asahi und S. Suzuki, J. Amer. chem. Soc. **91**, 7490 (1969).

<sup>7)</sup> K. Heyns, H. Paulsen, G. Rüdiger und J. Weyer, Fortschr. chem. Forsch. **11**, 285 (1969).

besten mit der Benzyloxycarbonyl-Gruppe eingeführt wird<sup>8)</sup>. In der vorliegenden Untersuchung wird die Möglichkeit der katalytischen Oxydation von Azido-Zuckern überprüft, die erheblich vereinfachte Synthesewege eröffnen würde.

### 3-Amino-3-desoxy-D-glucuronsäure

Zur Darstellung wurde zunächst der konventionelle Syntheseweg versucht. Der aus dem gut zugänglichen 3-Azido-Zucker **1**<sup>9)</sup> erhältliche 3-Amino-Zucker **2** kann mit Chlorameisensäure-benzylester in **3** übergeführt werden, dessen selektive Hydrolyse den partiell blockierten Benzyloxycarbonylamino-Zucker **4** liefert. Dieser läßt sich bei Gegenwart von Adams-Katalysator mit Luft zur Uronsäure **7** oxydieren, wobei zur Neutralisation  $\text{NaHCO}_3$  zugesetzt werden muß. Zur guten Durchmischung ist ein hochtouriger Rührer (10000 U/Min.) erforderlich. Die Reaktion ist bei 50° in 3–4 Stdn. beendet. Durch vorsichtiges Ansäuern in der Kälte unter Vermeidung jeder Hydrolyse läßt sich die Säure **7** ausfällen.

Durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Gruppe von **7** wird die Aminosäure **10** erhalten. Es gelingt jedoch nicht, aus **10** durch saure Hydrolyse die freie 3-Amino-3-desoxy-D-glucuronsäure (**11**) darzustellen. Unter den zur Hydrolyse notwendigen relativ kräftigen Bedingungen ( $n\text{ HCl}$ ; 50°; 16 Stdn.) wird stets ein Substanzgemisch erhalten, und es tritt teilweise Zersetzung ein. Die Aminosäure **10** kann mit Dicyclohexylcarbodiimid in Tetrahydrofuran zum Lactam **13** cyclisiert werden.

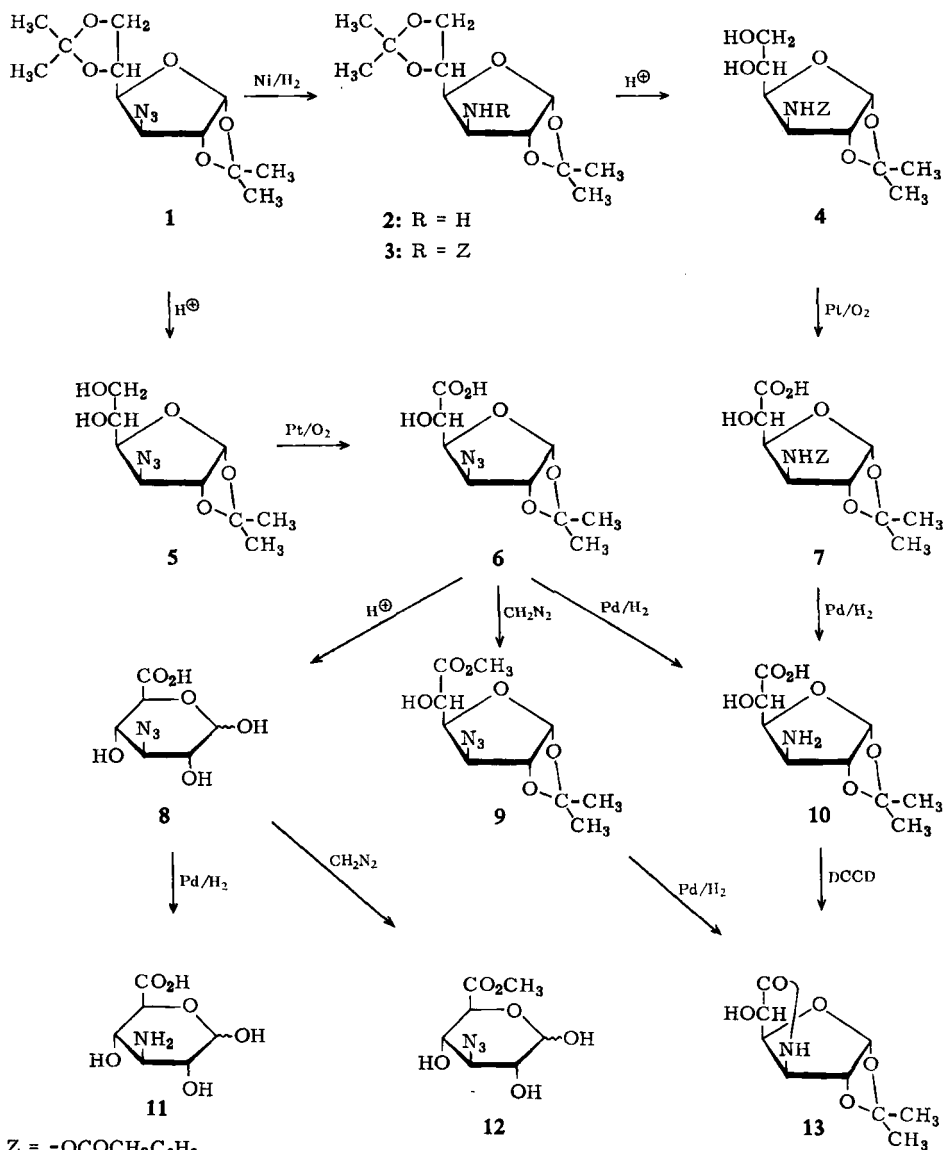
Ein ergiebigerer Reaktionsweg zur Amino-uronsäure **10**, bei dem, wie das Reaktionsschema zeigt, zwei Stufen eingespart werden können, geht vom Azido-Zucker **5** aus, der leicht durch partielle Hydrolyse<sup>10)</sup> aus **1** dargestellt werden kann. Wir fanden, daß **5** bei Gegenwart eines Adams-Katalysators und  $\text{NaHCO}_3$  mit Sauerstoff bei Anwendung eines Schnellrührers (15000 U/Min.) in die Uronsäure **6** zu überführen ist (30–40°; 5–14 Stdn.). Die Azido-Gruppe wird bei der Oxydation nicht angegriffen und wirkt auch nicht hemmend auf die katalytische Oxydation ein. Die Azido-Säure **6** ist sehr leicht hydrolysisierbar. Sie ist als freie Säure nicht in reiner Form isolierbar, da durch Anwesenheit der freien Carboxylgruppe die Isopropylidengruppe teilweise bereits abhydrolysiert wird. Die Lösungen von **6** bzw. deren Natriumsalze werden daher zweckmäßigerweise direkt für weitere Reaktionen eingesetzt.

Durch katalytische Hydrierung ist aus **6** die Aminosäure **10** in besserer Reinheit als über **7** zu erhalten. Mit Diazomethan liefert **6** den kristallinen Methylester **9**. Hydriert man den Ester zur Amino-Verbindung, so reagiert der primär gebildete Amino-Zucker teilweise bereits weiter unter Cyclisierung zum Lactam **13**. Durch kurzes Erhitzen läßt sich das gesamte Reaktionsprodukt in das Lactam **13** überführen. Dies ist ein günstigerer Weg, um zu dem Lactam zu gelangen als über die Säure **10**.

<sup>8)</sup> K. Heyns und H. Paulsen, Chem. Ber. **88**, 188 (1955).

<sup>9)</sup> W. Meyer zu Reckendorf, Angew. Chem. **78**, 1023 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 957 (1966); D. T. Williams und J. K. N. Jones, Canad. J. Chem. **45**, 7 (1967); J. S. Brimacombe, J. G. H. Bryan, A. Husani, M. Stacy und M. S. Tolley, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **3**, 318 (1967); J. Jary, L. Kefurtová und J. Kovář, Collect. czechoslov. chem. Commun. **34**, 1452 (1969).

<sup>10)</sup> J. Jary und J. Kovář, Collect. czechoslov. chem. Commun. **34**, 2619 (1969).

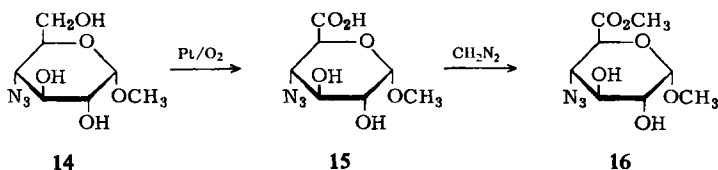


Zur Darstellung der freien 3-Amino-3-desoxy-D-glucopyranuronsäure (11), die durch Hydrolyse von 10 nicht gewinnbar war, erwies sich der folgende Reaktionsweg als erfolgreich. Das durch katalytische Oxydation in Lösung erhältliche Natriumsalz der Azido-Säure 6 läßt sich mit Ionenaustauscher unter sehr milden Bedingungen zur Azido-uronsäure 8 hydrolysieren. Durch katalytische Hydrierung ist hieraus die freie Aminosäure 11 zu erhalten, die in einer recht empfindlichen amorphen Form isoliert werden kann.

Der Beweis der Pyranoseformen in **8** und **11** läßt sich über den Azido-uronsäure-methylester **12** führen, der aus **8** mit Diazomethan erhältlich ist. Von **12** ist das NMR-Spektrum soweit zu analysieren, daß hieraus eindeutig das Vorliegen der Pyranoseform abgeleitet werden kann. In Acetonitril sind im NMR-Spektrum die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form im Verhältnis von etwa 1 : 1 nachweisbar. Das  $1\text{-H}_\alpha$  gibt bei  $\delta$  5.06 ( $J_{1\alpha,2}$  3.3 Hz), das  $1\text{-H}_\beta$  bei  $\delta$  4.51 ( $J_{1\beta,2}$  7.3 Hz) ein Signal. Ferner sind  $5\text{-H}_\alpha$  bei  $\delta$  4.18 ( $J_{4,5\alpha}$  9.2 Hz) und  $5\text{-H}_\beta$  bei  $\delta$  3.87 ( $J_{4,5\beta}$  9.2 Hz) sichtbar. Die Diakialkopplungen von  $1\text{-H}_\beta$ ,  $5\text{-H}_\alpha$  und  $5\text{-H}_\beta$  beweisen die Pyranoseform. Die Differenz der chemischen Verschiebung zwischen  $5\text{-H}_\alpha$  und  $5\text{-H}_\beta$  beträgt  $\Delta\delta$  0.31 ppm. Dieser Wert entspricht der Regel von *Lemieux*<sup>11)</sup>. Danach ändert sich die chemische Verschiebung eines axialen Protons, das in 1.3-ständiger Nachbarschaft ein axiales Proton und eine äquatoriale Hydroxylgruppe besitzt, um  $\Delta\delta$  0.30 ppm zu niedrigerem Feld, wenn die 1.3-ständigen Gruppen ihren Platz tauschen, also die Hydroxylgruppe axial und das Proton äquatorial steht. Dies ist beim Übergang von  $5\text{-H}_\beta$  zu  $5\text{-H}_\alpha$  der Fall.

#### 4-Amino-4-desoxy-D-glucuronsäure

Im Rahmen ihrer umfangreichen Untersuchungen über eine Totalsynthese des Gougerotins haben *Fox*, *Watanabe* und Mitarbb.<sup>12,13)</sup> die katalytische Oxydierbarkeit von Methyl-4-azido-4-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid (**14**) und 1-[4-Azido-4-desoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl]-cytosin überprüft. Sie fanden, daß beide Verbindungen gegenüber der katalytischen Oxydation resistent sind.



Im Hinblick auf die obigen Ergebnisse haben wir die katalytische Oxydation von **14** erneut untersucht. Es zeigte sich, daß mit Adams-Katalysator und Sauerstoff bei Gegenwart von  $\text{NaHCO}_3$  (Schnellrührer 15000 U/Min.) in einer gegenüber **5** verlängerten Reaktionszeit (24 Std.,  $30^\circ$ ) die Azido-uronsäure **15** entsteht. Die Umsetzung mit Diazomethan führt zum kristallinen Azido-uronsäureester **16**, der mit der von *Fox*, *Watanabe* et al.<sup>12)</sup> auf anderem Wege dargestellten entsprechenden Verbindung identisch ist. Die Synthese von **16** kann durch den hier beschriebenen Weg um vier Stufen abgekürzt werden.

<sup>11)</sup> *R. U. Lemieux* und *J. D. Stevens*, *Canad. J. Chem.* **44**, 249 (1966).

<sup>12)</sup> *M. P. Kotick*, *R. S. Klein*, *K. A. Watanabe* und *J. J. Fox*, *Carbohydrate Res.* [Amsterdam] **11**, 359 (1969).

<sup>13)</sup> *K. A. Watanabe*, *M. P. Kotick* und *J. J. Fox*, *J. org. Chemistry* **35**, 231 (1970).

## Beschreibung der Versuche

Alle Reaktionen werden dünn-schichtchromatographisch verfolgt. Für Dünnschichtplatten wird Kieselgel nach *Stahl*, für Säulentrennungen Kieselgel nach *Hermann* benutzt. Laufmittel: (A) Essigester/Pentan (3 : 1), (B) Benzol/Äthanol (3 : 1) mit 3.2% Wasser; (C) Aceton/Essigester/Wasser (5 : 4 : 2); (D) Äthanol/Essigester/Wasser (4 : 1 : 1); (E) Chloroform/Äther (3 : 1). Sprühreagenz: (a) 4 g Diphenylamin, 4 g Anilin in 200 ccm Äthanol und 30 ccm 85proz. Phosphorsäure; (b) 50 ccm 0.2 proz. Naphthoresorcinlösung in Äthanol und 50 ccm 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. — NMR-Spektren: Varian T 60 und Varian HA 100. IR-Spektren: Perkin-Elmer Spektrometer 257. Optische Drehung: Perkin-Elmer Polarimeter 141.

*Darstellung des Katalysators*: 10 g PtO<sub>2</sub> nach *Adams* (Degussa) werden in Eisessig 1 Stde. hydriert. Der Pt-Katalysator wird abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen, im Exsikkator getrocknet und aufbewahrt.

**3-Benzoyloxycarbonylamino-3-desoxy-1.2;5.6-di-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose (3)**: Zu einer Lösung von 4.0 g 3-Amino-3-desoxy-1.2;5.6-di-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose (2)<sup>9)</sup> und 4.2 g NaHCO<sub>3</sub> in 70 ccm Wasser werden innerhalb von 1.5 Stdn. unter Rühren und Eiskühlung 5 g 95proz. Chlorameisensäure-benzylester in vier Portionen gegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 9 Stdn. unter Eiskühlung gerührt (DC in Gemisch E). Die schleimige Phase von **3** mit nicht umgesetztem Chlorameisensäure-benzylester wird durch viermaliges Extrahieren mit 150 ccm Chloroform abgetrennt. Die Chloroformextrakte werden i. Vak. zum Sirup eingeengt, dieser in 40 ccm Pyridin aufgenommen und die Lösung 2 Stdn. zur Zerstörung des noch vorhandenen Chlorameisensäure-benzylesters stehengelassen. Das Pyridin wird azeotrop mit Toluol i. Vak. mehrfach abdestilliert, das Rohprodukt säulenchromatographisch (Elutionsmittel E) gereinigt und aus Äther/Petroläther (30—50°) bei -20° umkristallisiert. Ausb. 3.9 g (64%), Schmp. 72—74°.  $[\alpha]_D^{20}$ : -29.0° (*c* = 1.0 in Chloroform).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1-H  $\delta$  5.86; 2-H 4.65; 3-H, 4-H, 5-H und 6-H 3.72—4.38; NH 5.37—5.56; Isopropyliden 1.32, 1.43, 1.52; Benzyl 5.16, 7.37.

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub> (393.4) Ber. C 61.06 H 6.92 N 3.56 Gef. C 61.07 H 6.99 N 3.62

**3-Benzoyloxycarbonylamino-3-desoxy-1.2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose (4)**: 4.0 g **3** werden in 20 ccm Eisessig und 2 ccm Wasser 4.5 Stdn. unter Rühren auf 60° erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert, der erhaltene Sirup säulenchromatographisch (Elutionsmittel E) gereinigt, wobei als langsamste Substanz **4** eluiert wird. Nach Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther (30—50°) Ausb. 2.7 g (75%), Schmp. 79—81°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +17.8° (*c* = 1.1 in Chloroform).

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1-H  $\delta$  5.85; 2-H 4.57; 3-H, 4-H, 5-H und 6-H 3.5—4.43; Isopropyliden 1.29, 1.50; Benzyl 5.16, 7.37.

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub> (353.4) Ber. C 57.78 H 6.56 N 3.96 Gef. C 57.72 H 6.61 N 3.95

**3-Benzoyloxycarbonylamino-3-desoxy-1.2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranuronsäure (7)**: In eine Suspension aus 1.9 g **4** in 240 ccm Wasser, 677 mg NaHCO<sub>3</sub> und 2.4 g Pt-Katalysator wird 3.5 Stdn. unter Rühren mit einem Schnellrührer (Stahlrührer Tornado ET 20 von EMB) mit 10000 U/Min. Luft eingeleitet. Der Katalysator wird abfiltriert, die alkalische Lösung auf etwa 20 ccm eingeengt, mit Aktivkohle geschüttelt und filtriert. Nach Abkühlen der Lösung auf 10° wird mit konz. Salzsäure unter kräftigem Schütteln auf pH 1.5 angesäuert, wobei sich ein sirupöser Niederschlag abscheidet, der 24 Stdn. bei 0° gehalten wird. Die halbkristalline Masse wird abfiltriert und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.01 g (51%), Schmp. 159—162° (Zers.).  $[\alpha]_D^{20}$ : -2.1° (*c* = 0.9 in Methanol).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta$  5.93; 2-H 4.53; 3-H, 4-H und 5-H 3.93–4.45; Isopropyliden 1.25, 1.43; Benzyl 5.12, 7.45.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_8$  (367.4) Ber. C 55.58 H 5.72 N 3.81 Gef. C 55.52 H 5.79 N 3.85

*3-Azido-3-desoxy-1.2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranuronsäure* (6): 1.0 g *3-Azido-3-desoxy-1.2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose* (5)<sup>10</sup> werden in 120 ccm Wasser mit 0.6 g  $\text{NaHCO}_3$  und 1.2 g *Pt-Katalysator* versetzt und unter Einleiten von *Sauerstoff* und kräftigem Rühren mit 15000 U/Min. (siehe unter 7) bei 30–40° oxydiert. Die Reaktion wird dünnschicht-chromatographisch verfolgt (Laufmittel A). Je nach Aktivität des Katalysators ist nach 5–14 Std. kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Der Katalysator wird abzentrifugiert, die alkalische Lösung auf etwa 30 ccm eingeeengt und fünfmal mit je 30 ccm Chloroform extrahiert. Die alkalische Lösung wird mit *Amberlite IR 120* ( $\text{H}^+$ -Form) behandelt, bis ein konstanter pH-Wert von 1–2 erreicht ist. Es wird filtriert, der Ionenaustauscher dreimal mit Wasser gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingeeengt. Gelber Sirup, der chromatographisch nicht einheitlich ist (Laufmittel C). Ausb. 460 mg (44%). Die Substanz enthält neben 6 zur Hauptsache durch Hydrolyse gebildetes 8. Die Werte der Elementaranalyse sind, bezogen auf 6, unbefriedigend.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) für 6: 1-H  $\delta$  6.05; 2-H 4.73; 3-H, 4-H und 5-H 4.12–4.55; Isopropyliden 1.35, 1.53.

*3-Azido-3-desoxy-1.2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranuronsäure-methylester* (9): 1.0 g 5 werden in 120 ccm Wasser mit 0.6 g  $\text{NaHCO}_3$  und 1.2 g *Pt-Katalysator* wie vorstehend oxydiert. Die eingeeengte mit Chloroform extrahierte alkalische Oxydationslösung wird unter Eiskühlung bis zur pH-Konstanz (1–2) mit *Amberlite IR 120* ( $\text{H}^+$ -Form) versetzt. Es wird filtriert, der Ionenaustauscher dreimal mit wenig Wasser gewaschen, das Filtrat bei Raumtemp. i. Vak. zum Sirup eingeeengt, dieser in 30 ccm Methanol aufgenommen und vorsichtig äther. *Diazomethan*-Lösung bis zur schwachen Gelbfärbung zugesetzt. Dann wird filtriert und im Rotationsverdampfer zum gelben Sirup eingeeengt, der säulenchromatographisch gereinigt wird (Elutionsmittel A). Der *Ester* 9 wird als erstes Produkt eluiert und kristallisiert nach Abdestillieren des Lösungsmittels. Nach Umkristallisieren aus Chloroform/Pentan Ausb. 320 mg (30%), Schmp. 78–79°.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-5.5^\circ$  ( $c = 0.2$  in Methanol).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta$  5.93; 2-H 4.62; 3-H, 4-H und 5-H 4.13–4.42; Estermethyl 3.82, Isopropyliden 1.32, 1.50.

IR (KBr): 2105 (Azid), 1720/cm (Estercarbonyl).

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$  (273.2) Ber. C 43.99 H 5.54 N 15.39 Gef. C 44.17 H 5.59 N 15.07

*3-Amino-3-desoxy-1.2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranuronsäure* (10)

a) 1.0 g 5 wird in 120 ccm Wasser mit 0.6 g  $\text{NaHCO}_3$  und 1.2 g *Pt-Katalysator* in der oben beschriebenen Weise katalytisch oxydiert. Die alkalische Oxydationslösung wird auf etwa 30 ccm eingeeengt, dreimal mit Chloroform extrahiert und unter Eiskühlung zur pH-Konstanz (1–2) mit *Amberlite IR 120* ( $\text{H}^+$ -Form) versetzt. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert, dreimal mit wenig Wasser gewaschen und das Filtrat sofort bei 0° mit 300 mg 10proz. *Pd/C* als Katalysator 2 Std. unter Rühren und Einleiten eines *Wasserstoff*-Stromes hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat mit Aktivkohle behandelt, die Lösung auf etwa 5 ccm eingeeengt und bis zur beginnenden Trübung mit Dioxan versetzt. Es kristallisieren feine farblose Nadeln von 10 aus. Ausb. 410 mg (43%), Schmp. 206–209° (Zers.).  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-16.6^\circ$  ( $c = 1.0$  in Wasser).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta$  5.93; 2-H 4.70; 3-H 3.65; 4-H und 5-H 4.0–4.4; Isopropyliden 1.25, 1.40.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_6$  (233.2) Ber. C 46.35 H 6.48 N 6.01 Gef. C 45.94 H 6.61 N 6.02

b) 400 mg **7** werden in 20 ccm Methanol und 10 ccm Wasser gelöst und mit 500 mg *Palladium-Schwarz* versetzt. Durch die Lösung wird 1.5 Stdn. unter Rühren *Wasserstoff* geleitet. Der Katalysator wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und die Lösung i. Vak. eingengt. Der kristalline Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und mit der vierfachen Menge Tetrahydrofuran versetzt. Beim Stehenlassen kristallisiert **10** aus. Ausb. 402 mg (81%), Schmp. 205–207° (Zers.).

*3-Amino-3-desoxy-1.2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucopyranuronsäure-3.6-lactam (13)*

a) 300 mg **9** werden in 30 ccm Methanol mit 200 mg 10proz. *Palladium/Kohle* 2 Stdn. unter Rühren und Einleiten von *Wasserstoff* hydriert. Anschließend wird 3 Stdn. bei 50–60° gerührt, mit Aktivkohle versetzt und filtriert. Aus dem Filtrat kristallisiert **13** nach Einengen i. Vak. aus. Das *Lactam* wird aus Methanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 152 mg (64%), Schmp. 209–210°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +5.4° ( $c = 0.5$  in Methanol).

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta$  5.88; 2-H 4.60; 3-H 3.93; 4-H 4.81; 5-H 4.3; Isopropyliden 1.30, 1.48.  $J_{1,2}$  3.5;  $J_{2,3} < 0.5$ ;  $J_{3,4}$  3.5;  $J_{4,5}$  5.0 Hz.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_5$  (215.2) Ber. C 50.23 H 6.09 N 6.51 Gef. C 50.01 H 6.23 N 6.33

b) 400 mg **10** werden in 10 ccm Tetrahydrofuran und 2 ccm Wasser suspendiert, mit 440 mg *Dicyclohexylcarbodiimid* versetzt und 55 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Es wird 1 ccm Essigsäure zugefügt, 1 Stde. weiter gerührt, der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Elutionsmittel B) und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 129 mg (35%), Schmp. 207–209° (Zers.).

*3-Azido-3-desoxy-D-glucopyranuronsäure-methylester (12)*: 1.0 g **5** wird in 120 ccm Wasser mit 0.6 g  $\text{NaHCO}_3$  und 1.2 g *Pt-Katalysator* wie oben mit *Sauerstoff* katalytisch oxydiert. Die mit Chloroform extrahierte alkalische Oxydationslösung wird mit einem Überschuß an *Amberlite IR 120* ( $\text{H}^+$ -Form) versetzt und 4.5 Stdn. bei 50° gerührt. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert, zehnmal mit kleinen Portionen Wasser nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. zum Sirup eingengt. Dieser wird in 30 ccm Methanol aufgenommen und bei Raumtemp. mit äther. *Diazomethan*-Lösung bis zur schwachen Gelbfärbung versetzt. Dann wird mit Aktivkohle behandelt, filtriert und i. Vak. zum schwach dickeflüssigen, chromatographisch einheitlichen Sirup von **12** eingengt. Ausb. 670 mg (74.5%).  $[\alpha]_D^{20}$ : +85° ( $c = 1.21$  in Methanol).

NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ): 1- $\text{H}_\alpha$   $\delta$  5.06; 1- $\text{H}_\beta$  4.51; 2-H, 3-H und 4-H 3.1–3.8; 5- $\text{H}_\alpha$  4.18; 5- $\text{H}_\beta$  3.87; Estermethyl 3.78, 3.80.  $J_{1\alpha,2}$  3.3;  $J_{1\beta,2}$  7.3;  $J_{4,5\alpha}$  9.2;  $J_{4,5\beta}$  9.2 Hz.

IR (KBr): 2100 (Azid), 1720/cm (Estercarbonyl).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6$  (233.2) Ber. C 36.08 H 4.76 Gef. C 36.47 H 5.07

*3-Amino-3-desoxy-D-glucopyranuronsäure (11)*: 1.0 g **5** wird in 120 ccm Wasser mit 0.6 g  $\text{NaHCO}_3$  und 1.2 g *Pt-Katalysator* wie oben mit *Sauerstoff* katalytisch oxydiert. Die alkalische Oxydationslösung wird auf 30 ccm eingengt und fünfmal mit Chloroform extrahiert. Dann wird *Amberlite IR 120* ( $\text{H}^+$ -Form) im Überschuß zugesetzt und 5 Stdn. bei 50° gerührt. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert, zehnmal mit kleinen Portionen Wasser gewaschen und das wäßrige Filtrat 2 Stdn. unter Einleiten von *Wasserstoff* mit 400 mg 10proz. *Palladium/Kohle* hydriert. Der Katalysator wird abgetrennt, das Filtrat mit Aktivkohle behandelt und bei Raumtemp. i. Vak. eingengt. Aus der eingengten Lösung wird die *Aminosäure* mit Äthanol amorph ausgefällt. Sie konnte nicht kristallisiert erhalten werden. Ausb. 570 mg (78%).  $[\alpha]_D^{20}$ : +28.5° ( $c = 0.63$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_6$  (193.2) Ber. C 37.30 H 5.74 N 7.25 Gef. C 36.97 H 5.85 N 6.93

Um die *Azidosäure* **8** zu charakterisieren, wurde aus dem Reaktionsansatz vor der Hydrierung eine Probe entnommen und zum Sirup eingengt:  $[\alpha]_D^{20}$ : +28.5° ( $c = 0.28$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_6$  (219.2) Ber. C 32.87 H 4.14 Gef. C 33.23 H 4.37

*Methyl-4-azido-4-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosiduronsäure-methylester (16)*: 1.0 g *Methyl-4-azido-4-desoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid (14)*<sup>14</sup> wird in 120 ccm Wasser mit 0.6 g  $\text{NaHCO}_3$  und 1.2 g *Pt-Katalysator* bei 30°, wie für **6** beschrieben, oxydiert. Die Reaktion soll abgebrochen werden, kurz bevor alles Ausgangsmaterial umgesetzt ist, da sonst Überoxydationen eintreten (Prüfung mit DC im System A). Die Oxydationszeit beträgt etwa 24 Stdn., sie kann aber bei wechselnder Aktivität des Katalysators schwanken. Der Katalysator wird abzentrifugiert, das Zentrifugat auf 30 ccm eingengt und mit *Amberlite IR 120* ( $\text{H}^+$ -Form) bis zur pH-Konstanz gerührt. Der Ionenaustauscher wird abfiltriert, zehnmal mit kleinen Portionen Wasser gewaschen, das Filtrat i. Vak. eingengt, mit etwa 30 ccm Methanol aufgenommen und die Lösung bei Raumtemp. mit einem kleinen Überschuß äther. *Diazomethan*-Lösung behandelt. Es wird mit Aktivkohle versetzt, filtriert, zum Sirup eingengt und das Produkt auf einer Kieselgelsäule gereinigt. Der Ester **16** wird als erstes Produkt eluiert (Essigester/Pentan 3 : 1). Die **16** enthaltenden Fraktionen werden i. Vak. eingengt und mit Benzol azeotrop nachdestilliert. Der Rückstand kristallisiert in feinen, farblosen Nadeln. Aus Benzol/Pentan Ausb. 400 mg (36%), Schmp. 96°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +167° ( $c = 0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.<sup>12</sup>): Schmp. 98–100°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +166°,  $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (KBr): 2105 (Azid), 1750/cm (Estercarbonyl).

<sup>14</sup> E. Reist, R. R. Spencer, P. F. Calkins, B. R. Baker und L. Goodman, J. org. Chemistry **30**, 2321 (1965).

[507/71]