

4,4'-H), 0.5–2.1 (5,5',6,6'-H), 5.52 (8-H), 0.34, 0.73, 0.76, 0.96 (1,1',7,7'-CH₃), zwei Signale unter denen des Hauptisomers); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 12.0, 13.9 (1,1'-CH₃), 18.5, 19.6, 20.4, 21.2 (7,7'-CH₃), 24.7, 25.9, (5,5'), 35.7, 39.9 (6,6'), 47.5, 49.2 (4,4'), 51.3, 51.6, 56.0, (1,1', 7,7', ein Signal unter denen des Hauptisomers), 73.7 (3'), 116.6, 122.7, 134.5, 144.2 (2,2', 3,8). **5a**: ¹H-NMR ([D₆]Benzol, 200 MHz): δ = 2.78, 2.96 (4,4'-H), 0.6–2.5 (5,5', 6,6'-H), 5.52 (8-H), 0.85, 1.02 (doppelte Intensität), 1.08, 1.40, 1.44 (1,1', 7,7'-CH₃), 0.74 und 2.82 (Et₂O-koordiniert); ¹³C-NMR ([D₆]Benzol, 50 MHz): δ = 13.8, 14.4 (1,1'-CH₃), 20.8, 21.2, 21.7 (doppelte Intensität) (7,7'-CH₃), 30.9, 32.0 (5,5'), 37.6, 38.5 (6,6'), 50.2, 51.3 (4,4'), 51.3, 52.0, 55.5, 63.1 (1,1', 7,7'), 84.4 (8) (2,2', 3,3' nicht beobachtet). **6a**: ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.73, 3.05 (4,4'-H), 0.8–1.0, 1.8–2.2, 2.68 (5,5', 6,6'-H), 6.11 (8-H), 0.26, 0.92, 0.93, 0.95, 1.19, 1.46 (1,1', 7,7'-CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz, ¹J(CH) in Hz): δ = 11.6, 12.5 (1,1'-CH₃), 19.8, 20.6 (doppelte Intensität), 29.8 (7,7'-CH₃), 25.8 (122) und 28.5 (125; 5,5'), 32.1 (131) und 38.5 (137; 6,6'), 50.5, (149) und 51.6 (147; 4,4'), 55.8 (dreifache Intensität), 68.6 (1,1', 7,7'), 106.4 (173; 8), 144.9, 146.9, 152.7, 159.2 (2,2', 3,3'). **6b**: [α]_D = +34°; korrekte Elementaranalyse (C, H); ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.73, 3.06 (4,4'-H), 0.7–1.0, 1.7–2.2, 2.65 (5,5', 6,6'-H), 5.96 (8-H), 0.26, 0.91, 0.92, 1.00, 1.18, 1.43 (1,1', 7,7'-CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz, ¹J(CH) in Hz): δ = 11.7, 12.4 (1,1'-CH₃), 20.0, 20.7 (doppelte Intensität), 28.6 (7,7'-CH₃), 26.2 (128) und 29.0 (125; 5,5'), 32.5 (132) und 39.2 (138; 6,6'), 50.3 (145) und 51.4 (148; 4,4'), 55.3, 55.5, 55.6, 69.7 (1,1', 7,7'), 104.1 (173; 8), 142.0, 145.4, 150.3, 156.4 (2,2', 3,3').

[8] a) G. Casiraghi, F. Bigi, G. Casnati, G. Sartori, P. Soncini, G. G. Fava, M. F. Belicchi, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 1779; b) G. Casiraghi, G. Sartori, G. Casnati, F. Bigi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 1649; M. Cornia, G. Casiraghi, *Tetrahedron* 45 (1989) 2869; O. Piccolo, L. Filippini, L. Tinucci, E. Valoti, A. Citterio, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 739; A. Citterio, M. Gandolfi, O. Piccolo, L. Filippini, L. Tinucci, E. Valoti, *Synthesis* 1984, 761; c) Vergl. K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 1940; J. K. Whitesell, K. Nabona, D. Deyo, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 2258.

[9] Die diastereomeren Verbindungen **10** (*R,R* oder *S,S*) und **11** (*R,S* oder *S,R*) zeigen deutlich unterschiedliche ¹H-NMR-Signale (CDCl₃, 200 MHz, +27 °C) für folgende Gruppierungen: -NHCHPhCH₃, δ = 1.39 (**10**), 1.48 (**11**), Naphth.-C(OH)CH₃, δ = 1.84 (**10**), 1.89 (**11**), sowie das Signal jeweils eines Protons am Naphtholrest bei δ = 7.62 (**10**), 7.52 (**11**).

[10] G. Helmchen, R. Ott, K. Sauber, *Tetrahedron Lett.* 37 (1972) 3873.

[11] G. Erker, K. Berg, L. Treschanke, K. Engel, *Inorg. Chem.* 21 (1982) 1277; G. Erker, K. Berg, C. Sarter, *Organomet. Synth.* 3 (1987) 29.

[12] a) G. Erker, C. Sarter, S. Dehnicke, C. Krüger, E. Raabe, R. Schlund, R. Benn, A. Ruffińska, R. Mynott, *J. Organomet. Chem.* 382 (1990) 89; b) G. Erker, C. Sarter, S. Werner, C. Krüger, *ibid.* 377 (1989) C55.

[13] **14a** (R = C₂H₅): 71% isoliert, korrekte Elementaranalyse (C, H); IR (KBr): ν(C=O) = 1641 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.04 (s, 3H; Ar-C(CH₃)OH-), 4.36 und 1.25 (OCH₂CH₃), 6.76 (s, 5H; Cp), 5.8 (OH), 7.21 (1H), 7.31 (1H), 7.50 (2H), 7.71 (1H), 8.26 (1H; Naphthyl); ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 22.6 (ArC(CH₃)OH), 81.4 (ArC(CH₃)OH), 178.3, 67.3, 13.5 (-CO-OC₂H₅), 118.1 (Cp), 121.8, 123.6, 125.6, 126.7, 127.2, 127.6 (Naphthyl-CH), 158.1 (Naphthyl-CO), 114.2, 126.7, 135.7 (Naphthyl-*ipso*-C); die getroffene Strukturzuordnung wird durch ¹H-NMR-NOE-Spektren gestützt [Einstrahlen auf Ar-C(CH₃)OH- führt beispielsweise zu NOE's bei Ar-C(CH₃)OH (15%) und dem Proton 3-H des Arens (24%)]. **14b** (R = CH₃): 59% isoliert, korrekte Elementaranalyse (C, H); IR (KBr): ν(C=O) = 1643 cm⁻¹; ¹H/¹³C-NMR-Spektren ähnlich wie bei **14a**.

Synthese enantiomerenreiner Heterosteroide durch intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktion**

Von Lutz F. Tietze*, Uwe Beifuß, Magdolna Lökös, Matthias Rischer, Axel Göhrt und George M. Sheldrick

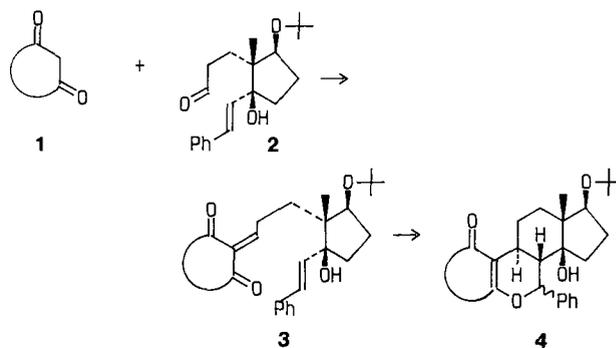
Heterocyclische Steroide^[1] sind aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften, die häufig von denen der carbo-

[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dr. U. Beifuß, Dr. M. Lökös, Dipl.-Chem. M. Rischer
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen
Dipl.-Chem. A. Göhrt, Prof. Dr. G. M. Sheldrick
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Tammannstraße 4, D-3400 Göttingen

[**] Inter- und intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktionen, 29. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 28. Mitteilung: [4c].

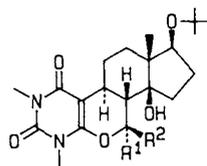
cyclischen Verbindungen abweichen, von beträchtlichem Interesse^[2]. Während die Synthese carbocyclischer Steroide nach dem Aufbauprinzip AD → ABCD durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von *o*-Chinodimethanen seit etwa zehn Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen ist^[3], sind Heterosteroide auf diesem Wege bisher nicht synthetisiert worden. Als erstes Beispiel für einen neuartigen, allgemeinen, konvergenten und enantioselektiven Zugang zu Heterosteroiden beschreiben wir hier die Synthese enantiomerenreiner 6-Oxa-2,4-diaza-steroide und verwandter Verbindungen. Im Mittelpunkt des Synthesekonzepts steht die Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion, die sich bereits als wertvolles Instrument zum stereoselektiven Aufbau anellierter Dihydropyrane erwiesen hat^[4].

Die Knoevenagel-Kondensation des enantiomerenreinen Cyclopentanderivates **2** mit cyclischen 1,3-Dioxoverbindungen **1** in Gegenwart katalytischer Mengen Ethyldiammonium-diacetat (EDDA) ergibt die Alkyldenverbindungen **3**, die in situ zu den Cycloaddukten **4** reagieren. So liefert die

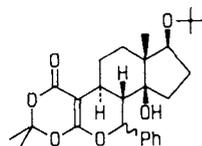


Umsetzung von **2** mit *N,N'*-Dimethylbarbitursäure in siedendem Acetonitril ausschließlich die *trans*-verknüpften Hetero-Diels-Alder-Produkte **5a** und **5b** in 55 bzw. 24% Ausbeute, die sich lediglich in der Konfiguration an C-7 unterscheiden. Konstitution und Konfiguration der beiden Epimere wurden durch Analyse der ¹H- und der ¹³C-NMR-Spektren^[5] und bei **5a** zusätzlich durch eine Röntgenstrukturanalyse^[6] bestimmt. Die *trans*-Verknüpfung der Ringe B und C ergibt sich bei beiden Isomeren jeweils aus den Kopplungskonstanten ³J_{8-H,9-H} = 11 Hz. Bei der Umsetzung von **2** mit Meldrumsäure in siedendem Toluol schließt sich an die Cycloaddition die Abspaltung von Aceton und CO₂ aus den primär gebildeten Cycloaddukten **6a** an, so daß hier die Lactone **7a** (57%) und **7b** (18%) als einzige Produkte isoliert wurden. Ähnliche Ergebnisse, d. h. ausschließliche Bildung von Produkten mit *trans*-anellierten Ringen B und C, findet man bei den Cyclisierungsreaktionen von **2** mit Indan-1,3-dion und 3-Methyl-1-phenyl-pyrazolin-5-on. Hierbei wurden in nicht optimierter Reaktion die Cycloaddukte **8** und **9** in 58 bzw. 45% Ausbeute erhalten. Die bemerkenswert hohe Diastereoselektivität bei der Bildung der *trans*-anellierten Produkte führen wir darauf zurück, daß in allen Fällen der in **10** angedeutete *exo-E-anti*-Übergangszustand durchlaufen wird. Die geringe stereochemische Kontrolle beim Aufbau des stereogenen Zentrums C-7 in **5a/b** schreiben wir einem bei der Cycloaddition intermediär auftretenden Carbokation zu. Aufgrund von Isomerisierungsexperimenten mit **5a, b** muß auch eine Epimerisierung unter thermodynamischer Kontrolle an C-7 nach der Cycloaddition in Betracht gezogen werden^[7].

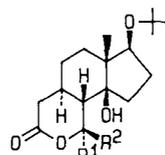
Die Synthese des für die intramolekularen Cycloadditionen benötigten Aldehyds **2** gelang ausgehend vom leicht zu-



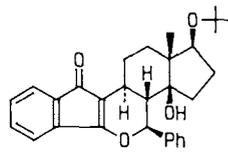
5a: R¹ = H, R² = Ph
5b: R¹ = Ph, R² = H



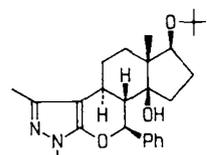
6



7a: R¹ = H, R² = Ph
7b: R¹ = Ph, R² = H

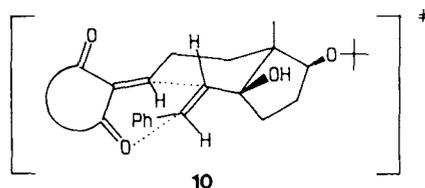


8



9

gänglichen Tetrahydroindandion **11**^[8], das in den *tert*-Butylether **12a** übergeführt wurde^[9]. Oxidative Spaltung der C=C-Bindung in **12a** mit Ozon^[10] und nachfolgende Veresterung der primär gebildeten Oxocarbonsäure **13a** mit Methyljodid und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in Acetonitril^[11] ergab den Oxocarbonsäureester **13b** (86%). Neben dem *tert*-Butylether **12a** wurden die Ether **12b–f** her-



10

gestellt und in Ausbeuten von 67–83% in die enantiomerenreinen Oxocarbonsäureester **13c–g** umgewandelt^[12]. Der *tert*-Butylester **13h** war durch Ozonolyse von **12a** und anschließende Umsetzung mit *tert*-Butylalkohol in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid und 4-(Dimethylamino)pyridin zugänglich^[13] (Tabelle 1). Die Oxocarbonsäureester **13b–h** dürften aufgrund ihrer Verfügbarkeit in beiden enantiomeren Formen, ihrer leichten Zugänglichkeit und ihrer unterschiedlichen funktionellen Gruppen für die Synthese

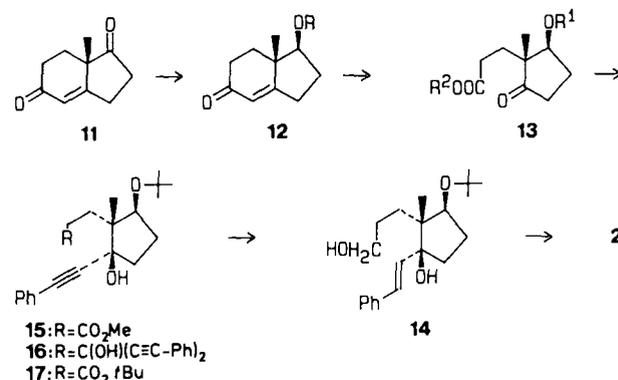
Tabelle 1. Herstellung enantiomerenreiner Cyclopentanone **13** durch Ozonolyse der Tetrahydroindandionderivate **12**.

Edukt	R	Produkt	R ¹	R ²	Ausb. [%]
12a	<i>t</i> Bu	13a	<i>t</i> Bu	H	–
12a	<i>t</i> Bu	13b	<i>t</i> Bu	Me	86
12b	SiMe ₂ <i>t</i> Bu	13c	SiMe ₂ <i>t</i> Bu	Me	69
12c	SiPh ₂ <i>t</i> Bu	13d	SiPh ₂ <i>t</i> Bu	Me	83
12d	SEM [a]	13e	SEM [a]	Me	74
12e	Ac	13f	Ac	Me	67
12f	Bzl	13g	Bzl	Me	83
12a	<i>t</i> Bu	13h	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	59 [13]

[a] SEM = Me₃Si-C₂H₄-O-CH₂.

cyclopentanoider Naturstoffe und verwandter Verbindungen von generellem Interesse sein.

Die Addition von Lithiophenylacetylen^[14] in THF bei 0°C an den Methylester **13b** verlief nicht chemoselektiv. Neben 34% des erwarteten Produktes **15** entstanden auch 14% des Trisadduktes **16**. Um die Addition des Nucleophils an die Carbonsäureestergruppe zu verhindern, wurde der sperrige *tert*-Butylester **13h** eingesetzt; man erhielt so in einer vollständig chemo- und diastereoselektiven Reaktion ausschließlich **17** (77%). Die stereoselektive Addition des Nucleophils an die Ketogruppe in **13h** ergibt sich wahrscheinlich aus der Abschirmung der *Re*-Seite durch die *tert*-Butylethergruppe. Da die Konfiguration der Produkte **15** und **17** NMR-spektroskopisch nicht zweifelsfrei bestimmt werden konnte, wurde eine Röntgenstrukturanalyse von **15** angefertigt^[6]. Umsetzung von **17** mit LiAlH₄ führte unter



15: R = CO₂Me
16: R = C(OH)(C≡C-Ph)₂
17: R = CO₂ *t*Bu

Reduktion des Esters zum Alkohol und der Dreifachbindung zur *E*-Doppelbindung zu **14** (91%). Swern-Oxidation^[15] des licht- und säureempfindlichen Alkohols **14** ergab schließlich den für die Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion benötigten Aldehyd **2** (68%). Die hier vorgestellte Synthesesequenz ermöglicht durch Variation des Diens, des Dienophils sowie der verknüpfenden Kette die Synthese einer Vielzahl weiterer heterocyclischer Steroidderivate.

Eingegangen am 27. Dezember 1989 [Z 3702]

- [1] a) H. O. Huisman, *Angew. Chem.* 83 (1971) 511; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1971) 450; b) S. R. Ramadas, J. Radhakrishnan, *J. Sci. Ind. Res.* 31 (1972) 145; c) S. R. Ramadas, A. P. Chaudhuri, *ibid.* 34 (1975) 563; d) H. O. Huisman, W. N. Speckamp, *Int. Rev. Sci. Org. Chem. Ser. Two* 8 (1976) 207; e) S. R. Ramadas, S. Padmanabhan, N. S. Chandrakumar, *J. Sci. Ind. Res.* 39 (1980) 275; f) S. R. Ramadas, P. C. Chenchaiiah, N. S. C. Kumar, M. V. Krishna, P. S. Srimivasan, V. V. S. K. Sastry, J. A. Rao, *Heterocycles* 19 (1982) 861; g) A. A. Frimer, J. Hameiri-Buch, S. Ripshtos, P. Gilinsky-Sharon, *Tetrahedron* 42 (1986) 5693; h) C. R. Engel, D. Mukherjee, M. N. R. Chowdhury, V. S. Salvi, *Steroids* 47 (1986) 381; i) S. R. Ramadas, D. V. Ramana, R. Bakthavatchalam, *Phosphorus Sulfur* 31 (1987) 141; j) H. Sugimoto, S. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 60 (1987) 2453; k) M. S. Ahmad, Z. Alam, *Ind. J. Chem. B* 27 (1988) 336; l) M. Husain, R. Habib, S. Fazal, A. Fazal, M. Husain, *ibid.* B 27 (1988) 435; m) T. G. Back, K. Brunner, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 1904.
- [2] a) G. H. Rasmusson, G. F. Reynolds, N. G. Steinberg, E. Walton, G. F. Patel, T. Liang, M. A. Cascieri, A. H. Cheung, J. R. Brooks, C. Berman, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 2298; b) Yu. A. Sokolov, *Vestsi Akad. Navuk BSSR Ser. Khim. Navuk* 1988, 69; c) B. B. Kuz'mitskii, I. G. Dad'kov, Yu. L. Zhuravkov, N. A. Konoplya, G. S. Lyubin, A. E. Mashkovich, V. M. Nasek, O. V. Gulyakevich, V. N. Pshenichnyi, V. A. Khripach, *ibid.* 1989, 64; d) A. Vermeulen, V. A. Giagulli, P. De Schepper, A. Buntinx, E. Stoner, *Prostate (N.Y.)* 14 (1989), 45.
- [3] a) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Soc. Rev.* 9 (1980) 41; b) T. Kametani, H. Nemoto, *Tetrahedron* 37 (1981) 3; c) G. Quinkert, H. Stark, *Angew. Chem.* 95 (1983) 651; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 637; d) M. B. Groen, F. J. Zeelen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 105 (1986) 465.

- [4] a) W. Bartmann, B. M. Trost (Hrsg.): *Selectivity – A Goal for Synthetic Efficiency*, VCH, Weinheim 1984; b) L. F. Tietze in [4a], S. 299; c) L. F. Tietze, H. Meier, H. Nutt, *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 253, zit. Lit.; d) L. F. Tietze, J. Fennen, E. Anders, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1420; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1371.
- [5] **5a**: $F_p = 195-197^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +92.0^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (s, 3H; 18- CH_3), 1.08 (s, 9H; *tert*-Butyl-H), 1.14–2.28 (m, 7H; 11- H_{ax} , 12- H_2 , 15- H_2 , 16- H_2), 2.2 (dd, $J = 10, 11$ Hz, 1H; 8-H), 2.68 (dt, $J = 3, 11$ Hz, 1H; 9-H), 2.81 (s, 1H; 14-OH), 3.1 (mc, 1H; 11- H_{eq}), 3.27 und 3.36 (2s, $2 \times 3\text{H}$; $2 \times \text{N-CH}_3$), 3.53 (d, $J = 5$ Hz, 1H; 17-H), 4.92 (d, $J = 10$ Hz, 1H; 7-H), 7.36–7.46 (m, 5H; Phenyl-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.50$ (13- CH_3), 24.13 (C-11), 27.76 (N- CH_3), 28.18 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.65 (N- CH_3), 31.21, 32.28 und 34.77 (C-12, C-15 und C-16), 35.93 (C-9), 47.66 (C-8), 50.51 (C-13), 74.02 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 80.83 (C-17), 82.21 (C-14), 85.84 (C-7), 89.68 (C-10), 127.8, 127.9, 128.0 und 128.2 (C-Ph), 139.3 (*ipso*-C-Ph), 150.9 (C-3), 156.3 (C-5), 162.6 (C-1). **5b**: $[\alpha]_D^{20} = -96.0^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.68-1.87$ (m, 7H; 11- H_{ax} , 12- H_2 , 15- H_2 , 16- H_2), 0.85 (s, 3H; 18- CH_3), 1.1 (s, 9H; *tert*-Butyl-H), 1.58 (s br, 1H; 14-OH), 1.79 (dd, $J = 9.5, 11$ Hz; 8-H), 3.02 (mc, 1H; 11- H_{eq}), 3.03 (ddd, $J = 3.5, 11, 11.5$ Hz; 1H, 9-H), 3.32 und 3.37 (2s, $2 \times 3\text{H}$; $2 \times \text{N-CH}_3$), 3.56 (t, $J = 8$ Hz, 1H; 17-H), 5.07 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H; 7-H), 5.13–5.2 (m, 5H; Phenyl-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.94$ (13- CH_3), 24.70 (C-11), 26.92 (N- CH_3), 27.92 (N- CH_3), 28.70 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 29.46, 30.35 und 33.71 (C-12, C-15, C-16), 33.52 (C-9), 48.51 (C-13), 72.35 (C-17), 72.86 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 79.87 (C-14), 85.20 (C-7), 91.18 (C-10), 127.9, 127.9, 128.6 und 129.0 (C-Ph), 139.3 (*ipso*-C-Ph), 151.2 (C-3), 156.4 (C-5), 162.8 (C-1).
- [6] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein – Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54461, der Autoren und des Zeitschriftenzitates angefordert werden.
- [7] Umsatz von **5a** ergibt nach 52 h **5a** und **5b** im Verhältnis von 1:2.2 \pm 0.1; die analoge Umsetzung von **5b** führt zu **5a** und **5b** im Verhältnis von 1:2.2 \pm 0.1 nach 24 h.
- [8] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* 83 (1971) 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1971) 496; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 1615.
- [9] a) Z. G. Hajos, R. A. Micheli, D. R. Parrish, E. P. Oliveto, *J. Org. Chem.* 32 (1967) 3008; b) R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott, P. A. Wehrli, *ibid.* 40 (1975) 675.
- [10] a) R. B. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* 72 (1950) 579; b) W. G. Dauben, H. G. Wight, G. A. Boswell, *J. Org. Chem.* 23 (1958) 1787; c) E. Winterfeldt in [4a], S. 349; d) S. Takano, S. Sato, E. Goto, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 156.
- [11] C. G. Rao, *Org. Prep. Proced. Int.* 12 (1980) 225.
- [12] **13b**: 15 mmol **12a** werden in 135 mL $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$, 135 mL CH_3COOH und 8 mL H_2O gelöst und bei -15°C mit 2.5 Äquivalenten O_3 ozonisiert. Die Reaktionslösung wird mit 100 mL Toluol versetzt, im Vakuum eingengt (Wiederholung bis zur Gewichtskonstanz) und im Hochvakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Zur Lösung der erhaltenen Carbonsäure **13a** in 15 mL wasserfreiem CH_3CN werden bei Raumtemperatur unter N_2 und starkem Rühren 15 mmol DBU und 17 mmol CH_3I gegeben. Nach 1 h wird mit 50 mL H_2O versetzt und dreimal mit je 50 mL Et_2O extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden mit H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Flash-Chromatographie des Rohprodukts (Essigester/*n*-Hexan 1:4) ergibt den analysenreinen Oxocarbonsäureester **13b**.
- [13] a) Wechselnde Ausbeuten mit Angabe des besten Ergebnisses; b) B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* 90 (1978) 556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 522; c) A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4475.
- [14] J. E. Baldwin, R. C. Thomas, L. I. Kruse, L. Silberman, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 2846.
- [15] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* 1981, 165.

Bildung eines Aminoreduktions aus Glucose

Von Sabine Estendorfer, Franz Ledl* und Theodor Severin*

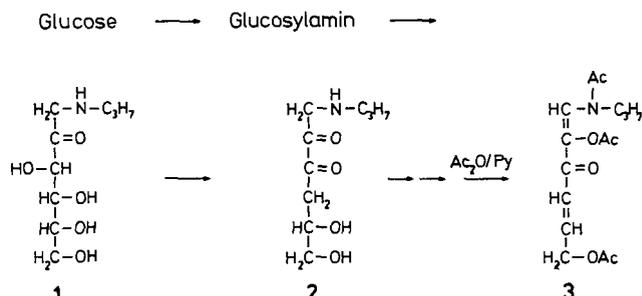
In vielen erhitzten Lebensmitteln reagieren reduzierende Zucker mit Aminosäuren oder Proteinen unter anderem zu

[*] Prof. Dr. T. Severin, S. Estendorfer
 Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität
 Sophienstraße 10, 8000 München 2
 Prof. Dr. F. Ledl
 Institut für Lebensmittelchemie der Universität
 Pfaffenwaldring 55, 7000 Stuttgart 80

braunen Produkten und charakteristischen Röstaromen (nichtenzymatische Bräunung, Maillard-Reaktion). Derartige Umsetzungen finden seit einiger Zeit das Interesse von Medizinern und Biochemikern, da man vermutet, daß krankhafte Veränderungen bei Diabetikern, Augenlinstrübungen, Quervernetzungen von Proteinen und eventuell Alterungsprozesse auf Reaktionen von Zuckern mit Eiweißstoffen zurückzuführen sind^[1].

Weitgehend aufgeklärt sind nur die ersten Schritte der Maillard-Reaktion. Glucose reagiert mit Aminosäuren oder anderen primären oder sekundären Aminen zunächst zu Glucosylaminen, die sich leicht durch Amadori-Umlagerung in die entsprechenden *N*-substituierten 1-Amino-1-desoxyfructosen umwandeln^[2]. In Proteinen wird bevorzugt die Lysinseitenkette angegriffen. Durch Folgereaktionen entsteht ein außerordentlich komplexes Gemisch mit vielen noch unbekanntenen Verbindungen. Dabei bilden sich auch Substanzen mit Reduktoncharakter, die Lebensmittel vor oxidativem Verderb schützen können und so zur Lagerstabilität beitragen.

Wir haben als Umwandlungsprodukt einer Amadori-Verbindung ein offenkettiges C_6 -Aminoreduktion isoliert. Bisher war nur ein C_4 -Aminoreduktion bekannt, das in erhitzten Zucker-Amin-Mischungen in sehr geringer Menge entstehen kann^[3]. Das von Hodge et al. isolierte „Piperidinohexosereduktion“ mit einem C_5 -Ring bildet sich nur mit sekundären Aminen^[4] und hat daher in Lebensmitteln keine große Bedeutung^[5].



Erhitzt man die aus Glucose und Propylamin darstellbare Amadori-Verbindung **1** in gepufferter, neutraler, wäßriger Lösung mehrere Tage auf 37°C oder kürzere Zeit auf höhere Temperaturen (z. B. 5 h auf 60°C), so zersetzt sich **1** unter Bildung neuer reduzierender Verbindungen, die durch Chromatographie auf Kieselgel abgetrennt werden können. Nach Acetylierung und dünnschichtchromatographischer Feinauftrennung isolierten wir das Aminoreduktion **3** in reiner Form. Die Struktur ergibt sich aus den Spektren. Die Kopplungskonstanten der Protonen an C-4 und C-5 zeigen, daß die *trans*-Form vorliegt. Die als Zwischenprodukt formulierte Dicarbonylverbindung **2** konnten wir kürzlich mit *o*-Phenylendiamin abfangen^[6]. Die bisherigen Experimente weisen darauf hin, daß bei höheren Temperaturen die Amadori-Verbindung **1** verstärkt das Amin abspaltet und sich dabei unter anderem in 1-Desoxy-2,3-hexodiulose und 3-Desoxy-1,2-hexosulose sowie Folgeprodukte umwandelt.

Bei Reaktionen von Glucose mit Eiweiß sollten sich Reduktone des Typs **3** an Lysinseitenketten durch ihr Redoxverhalten empfindlich nachweisen lassen.

Experimentelles

Eine Lösung von 4.8 g (18 mmol) des Oxalats von 1-Propyl-amino-1-desoxyfructose **1** in 20 mL Wasser wird mit ca. 2 g NaHCO_3 auf pH 7 eingestellt und ca. 70 h bei 37°C gehalten (oder z. B. 5 h bei 60°C). Man filtriert, dampft im