

Verzweigte Zucker, VI<sup>1)</sup>

## Synthese der vier isomeren Methyl-D-aldgaroside. Strukturermittlung des Methylaldgarosids B aus Aldgamycin E

Hans Paulsen\* und Hartmut Redlich

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,  
D-2000 Hamburg 13, Papendamm 6

Eingegangen am 18. April 1974

Die vier möglichen isomeren Methyl-D-aldgaroside wurden über 16 Stufen aus D-Galactose synthetisiert. Das Isomere **26** mit äquatorialer Seitenkette und S-Konfiguration in der Seitenkette erwies sich mit dem aus Aldgamycin E isolierten Methylaldgarosid B als identisch, womit die Stereochemie der Seitenkette aufgeklärt wurde. Durch Hydrazin-Reaktion des Ditosylats **10** wurde das Schlüsselprodukt, die 4,6-Dideoxy-3-keto-Verbindung **12**, erhalten. Die Anknüpfung der Seitenkette erfolgte durch Reaktion von **12** mit 2-Lithio-2-methyl-1,3-dithian. In den isomeren Dithianzuckern **16** und **18** ist die große Methyl-dithiangruppe äquatorial angeordnet. Beide Verbindungen weisen daher eine umgekehrte Sesselkonformation auf. Dies ermöglicht die Konfigurationsbestimmung am Verzweigungspunkt C-3. Die Konfiguration in der Seitenkette wurde durch Vergleich der NMR-Daten und optischen Drehungen der entsprechenden Isomeren bestimmt.

Branched-chain Sugars, VI<sup>1)</sup>

### Synthesis of the Four Isomeric Methyl-D-aldgarosides. Structure Elucidation of the Methylaldgaroside B from Aldgamycine E

All four isomeric methyl-D-aldgarosides have been synthesized by a 16 step synthesis starting with D-galactose. The isomer **26** having an equatorial side-chain and S-configuration in the side-chain was shown to be identical with methylaldgaroside B obtained from aldgamycine E. Thus the stereochemistry of the side-chain of methylaldgaroside B was definitely established. The key 4,6-dideoxy-3-keto compound **12** was obtained from the ditosylate **10** by hydrazine reaction. The side-chain was introduced by reaction of **12** with 2-lithio-2-methyl-1,3-dithiane. In the isomeric dithiane sugars **16** and **18** the bulky methyl-dithiane group is equatorially oriented. Therefore both compounds adopt an inverse chair conformation. These results permit assignment of the configuration at the branching point C-3. The configuration in the sidechain was determined by comparison of the n.m.r. data and the optical rotations of the corresponding isomers.

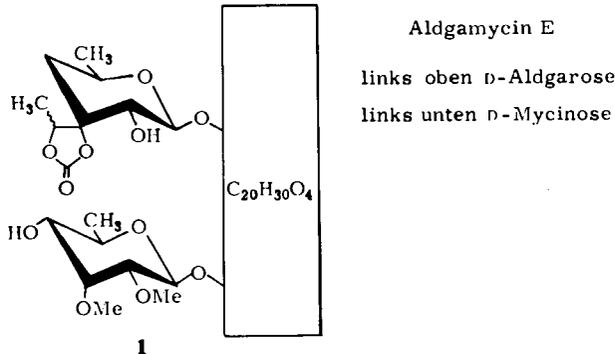
Von *Kunstmann* und Mitarbb.<sup>2,3)</sup> wurde aus Kulturfiltraten von *Streptomyces lavendulae* das Antibiotikum Aldgamycin E (**1**) isoliert. Es wurde festgestellt, daß diese Verbindung zwei Antibiotika-Zucker, die bekannte D-Mycinoose und die komplex

<sup>1)</sup> V. Mitteil.: H. Paulsen und W. Stenzel, *Tetrahedron Lett.* 1974, 25.

<sup>2)</sup> M. P. *Kunstmann*, L. A. *Mitscher* und N. *Bohonos*, *Tetrahedron Lett.* 1966, 839.

<sup>3)</sup> G. A. *Ellestad*, M. P. *Kunstmann*, J. A. *Lancaster*, L. A. *Mitscher* und G. *Morton*, *Tetrahedron* 23, 3893 (1967).

verzweigte D-Aldgarose, enthält. Beide Zucker sind glycosidisch an einen Macrolidkörper gebunden, bei dem es sich um ein macrocyclisches Lacton handelt<sup>4)</sup>. Für die D-Aldgarose (links oben in Formel 1) haben *Kunstmann* und Mitarbb.<sup>3)</sup> eine Struktur angegeben, nach der es sich um einen verzweigten 4,6-Didesoxyzucker mit acht C-Atomen handelt. Die Verbindung enthält am C-3 eine ungewöhnliche 1'-Hydroxyäthyl-Verzweigung, die mit einer Carbonatgruppe verestert ist.



Aldgamycin E

links oben D-Aldgarose

links unten D-Mycosamine

Die Konfiguration in der Seitenkette der D-Aldgarose war bisher noch unbekannt. Ferner lagen keine experimentellen Daten für die Konfiguration am Verzweigungspunkt vor. Es wurde angenommen<sup>3)</sup>, daß die weit stabilere äquatoriale Anordnung der Seitenkette eingenommen wird. Von *Grisebach*<sup>5)</sup> wurden bereits Untersuchungen zur Biosynthese der D-Aldgarose durchgeführt. Danach wird als Zweiereinheit Pyruvat in die Seitenkette eingebaut. Das Hexosegerüst entstammt der Glucose. Es wird vermutet, daß die Vorstufe der Hydroxyäthylverzweigung Hydroxyäthylthiaminpyrophosphat („aktiver Acetaldehyd“) sein könnte, das mit einer 3-Ketohexose zu einem acetylverzweigten Zwischenprodukt reagieren würde. In der vorliegenden Arbeit wird eine erste chemische Synthese der D-Aldgarose entwickelt. Auch hier ist eines der Hauptprobleme die Einführung einer Acetylseitenkette in eine entsprechende 3-Ketohexose. Gleichzeitig ließen sich im Rahmen der Synthese die beiden noch offenen Fragen der Stereochemie der Seitenkette der D-Aldgarose in überzeugender Weise klären.

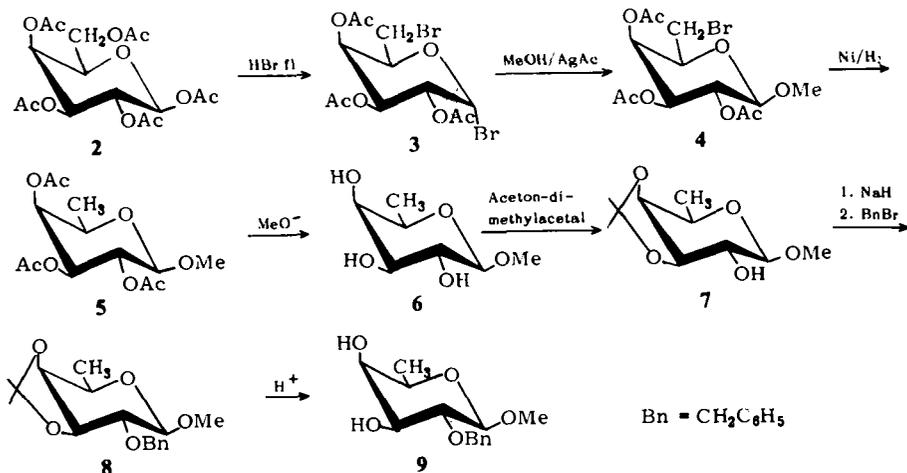
### Gewinnung von Methyl-2-O-benzyl-4,6-didesoxy-β-D-erythro-hexopyranosid-3-ulose (12)

Für die Darstellung der Schlüsselverbindung der Synthese, der 3-Ketohexose 12, wurde von Penta-O-acetyl-β-D-galactopyranose (2) ausgegangen. Mit flüssigem Bromwasserstoff unter Druck ist aus 2 die Dibromverbindung 3 erhältlich. Eine Königs-Knorr-Reaktion mit Methanol liefert das Methylglycosid 4, aus dem durch Reduktion mit Raney-Nickel/Wasserstoff unter Bildung des Methyl-tri-O-acetyl-6-desoxy-β-D-galactopyranosids 5 das Brom am C-6 entfernt werden kann. Diese

<sup>4)</sup> H. Achenbach, Freiburg, persönliche Mitteil.

<sup>5)</sup> R. Schmid, H. Grisebach und W. Karl, Eur. J. Biochem. 14, 243 (1970); R. Schmid und H. Grisebach, Z. Naturforsch. 25 B, 1259 (1970).

Reaktionsfolge ist zwar schon lange bekannt<sup>6)</sup>, sie wurde aber in der verbesserten, von *Pedersen* und *Bock*<sup>7)</sup> vorgeschlagenen Weise durchgeführt, die ein rationelles Arbeiten auch mit größeren Mengen erlaubt. Größere Mengen an Ausgangsmaterial von **5** waren für die umfangreiche Gesamtsynthese unumgänglich notwendig. Der Vorteil des Verfahrens von *Pedersen* und *Bock*<sup>7)</sup> liegt darin, daß in der ersten Stufe der Bromierung von **2** zu **3** die Reaktion in einem Eisenautoklaven mit flüssigem Bromwasserstoff bei Raumtemp. und 33 at (5 h) durchgeführt wird. Das Eisen wird hierbei von HBr nur wenig angegriffen. *Hardegger*<sup>8)</sup> hat kürzlich versucht, einen analogen Schritt wie **2** zu **3** in der *gluco*-Reihe dadurch zu optimieren, daß bei der Reaktion mit Bromwasserstoff Aluminiumtribromid als Katalysator zugesetzt wurde.



Durch alkalische Spaltung von **5** wird das Methyl- $\beta$ -D-fucosid **6** erhalten, das mit Aceton-dimethylacetal selektiv in die 3,4-Isopropylidenverbindung **7** überführbar ist. Mit Benzylbromid/Natriumhydrid läßt sich jetzt die Benzylschutzgruppe am C-2 zu **8** einführen. Saure Hydrolyse von **8** liefert das Diol **9**, das mit Toluolsulfochlorid in das Ditosylat **10** übergeführt wird.

Im Rahmen unserer Untersuchungsreihe über Studien von Hydrazin-Reaktionen<sup>9)</sup> hatten wir ein sehr elegantes Verfahren aufgefunden, mit dem sich vicinale Ditosylate oder Dimesylate in einem Schritt in Desoxyketone umwandeln lassen<sup>10)</sup>. Das Verfahren und der stereochemische Ablauf der Reaktion wurde an den isomeren Methyl-4,6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-hexopyranosiden erprobt. Hieraus ließen sich folgende Regeln ableiten<sup>10)</sup>: Die Reaktion verläuft einheitlich, wenn eine *O*-Mesygruppe äquatorial

<sup>6)</sup> E. Fischer und E. Armstrong, Ber. Deut. Chem. Ges. **35**, 836 (1902); F. Micheel, ebenda **63**, 347 (1930); H. H. Schlubach und E. Wagenitz, ebenda **65**, 304 (1932).

<sup>7)</sup> Prof. Dr. C. Pedersen und Dr. K. Bock, Kopenhagen, danken wir sehr für die Übermittlung der Vorschrift.

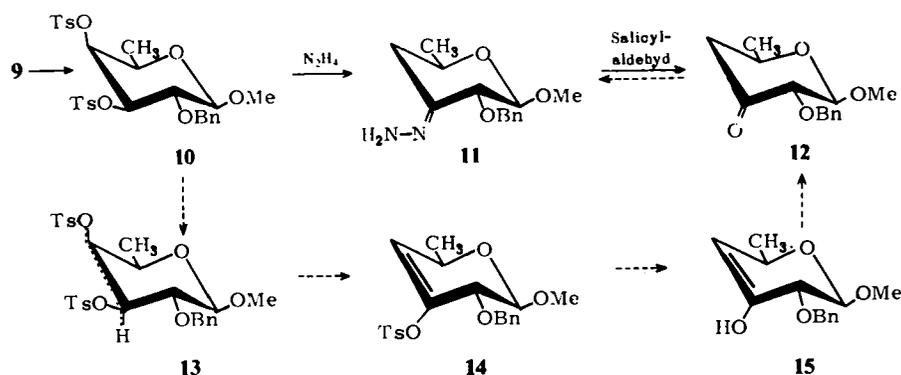
<sup>8)</sup> W. Schüep und E. Hardegger, Helv. Chim. Acta **53**, 1336 (1970).

<sup>9)</sup> H. Paulsen und M. Budzis, Chem. Ber. **103**, 3794 (1970).

<sup>10)</sup> H. Paulsen und D. Stoye, Chem. Ber. **102**, 834 (1969).

und die andere axial angeordnet ist. Bei Hydrazineinwirkung wird dann die axiale *O*-Mesitylgruppe in eine Desoxygruppierung, die äquatoriale in eine Hydrazongruppierung umgewandelt, die leicht zur Ketogruppe spaltbar ist.

Das Ditosylat **10** ist ein ausgezeichnetes Objekt einer derartigen Hydrazin-Reaktion. NMR-Spektroskopisch wurde geprüft, ob die in **10** angegebene Konformation mit axialer OTs-Gruppe an C-4 und äquatorialer OTs-Gruppe an C-3 vorliegt ( ${}^4C_1$ -Konformation). Nach den obigen Regeln<sup>10)</sup> müßte **10** dann mit Hydrazin zu einer 4-Desoxy-3-keto-Verbindung reagieren, die mit Hydrazin das entsprechende Hydrazon bildet. Es zeigte sich, daß **10** einheitlich mit wasserfreiem Hydrazin unter milden Bedingungen (80–90°C, 3–4 h) zum 4-Desoxy-3-hydrazon **11** umzusetzen ist. Dieses ist recht labil und wurde daher unmittelbar zum Keton **12** gespalten. Die Spaltung gelingt bei Verwendung von Salicylaldehyd als Spaltkomponente. Das Desoxyketon **12** stellt ein unter schonendsten Bedingungen destillierbares farbloses Öl dar.



Ein Mechanismus für diese Umwandlungsreaktion ist im Formelschema **10–15** angegeben. Bei der Verbindung **10** treten die eliminierenden Eigenschaften des Hydrazins stark in den Vordergrund. Eine ebenfalls mögliche  $S_N2$ -Reaktion kommt bei den schwieriger reagierenden sekundären OTs-Gruppen offenbar nicht zum Zuge. Da an Sechsringsystemen eine *trans*-Eliminierung sehr viel schneller als eine *syn*-Eliminierung abläuft<sup>11)</sup>, erfolgt im Primärschritt der Umsetzung eine Eliminierung der axialen OTs-Gruppe an C-4 und des axialen Protons an C-3 von **10**. Die Reaktion sollte als ein Synchronprozeß über **13** zum Enoltosylat **14** führen. Damit wäre die hohe Selektivität der Gesamtreaktion erklärt. In der alkalischen Hydrazinlösung wird das Enoltosylat **14** zum Enol **15** gespalten, das sich unmittelbar zur 3-Keto-Verbindung **12** umlagert. Mit dem überschüssigen Hydrazin erfolgt dann Weiterreaktion zum Hydrazon **11**.

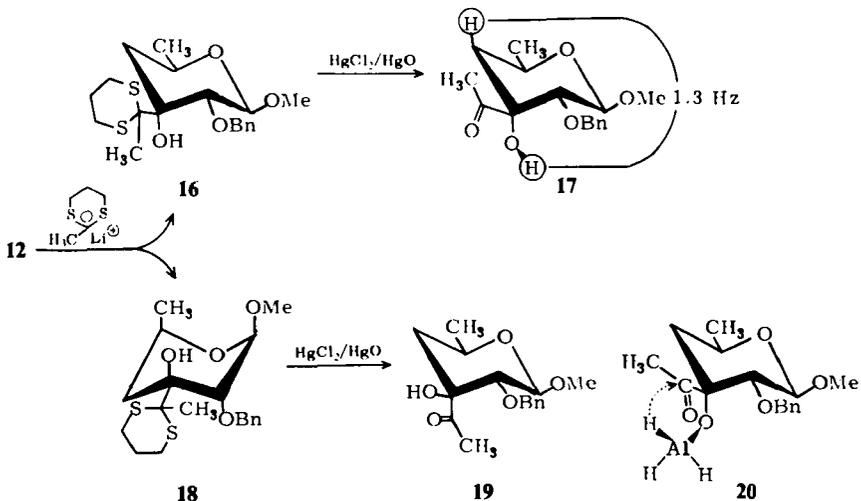
Die Struktur von **12** als 3-Ulose ergibt sich einwandfrei aus den NMR-Daten. Für 2-H wird ein Dublett von  $J_{1,2}$  7.5 Hz gefunden. Beim Vorliegen einer 4-Ulose ist für 2-H ein Oktett durch zusätzliche Kopplung mit einer 3- $CH_2$ -Gruppe zu erwarten. 2-H zeigt noch eine Feinaufspaltung, die durch Fernkopplung ( ${}^4J_{2,4a}$  1.0 Hz) mit dem axialen Proton 4- $H_{ax}$  zustande kommt.  ${}^4J$ -Kopplungen zwischen zwei axialen

<sup>11)</sup> J. Sicher, Angew. Chem. **84**, 177 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 200 (1972).

Protonen, also in einer von der W-Anordnung abweichenden Lage, werden in der Regel nur dann beobachtet, wenn, wie in **12**, eine mittelständige Carbonylgruppe vorhanden ist, die zur Übertragung der Wechselwirkung beiträgt. Hierfür gibt es eine Reihe weiterer Beispiele<sup>12)</sup>. Die Ketose **12** zeigt bei Messung des Circular dichroismus einen negativen Cotton-Effekt bei 297 nm mit einer Amplitude  $[\theta] = -5690$ . Nach der Oktantenregel wäre nur ein kleiner Effekt zu erwarten. Die Anwendung der Oktantenregel auf derartige cyclische Ketosen ist jedoch problematisch<sup>13)</sup>. Aus **11** ist ein kristallines Dinitrophenylhydrazon gewinnbar.

### Anknüpfung der Acetylseitenkette und Konfigurationsermittlung am Verzweigungspunkt

Für die Anknüpfung der Acetylgruppe am C-3 von **12** erwies sich das 1,3-Dithian-Verfahren von Seebach<sup>14)</sup> am günstigsten, welches wir bereits erfolgreich zur Synthese der L-Streptose<sup>15)</sup> in der Kohlenhydratchemie eingesetzt haben. Die Ketose **12** ließ sich mit 2-Lithio-2-methyl-1,3-dithian glatt in 80% Ausb. zu den Addukten **16** + **18** umsetzen<sup>16)</sup>. Die Reaktion verläuft, wie zu erwarten<sup>17)</sup>, nicht stereoselektiv, sondern liefert die beiden Isomeren **16** und **18** im Verhältnis 5:4, also zu etwa gleichen Anteilen. Dies ist im vorliegenden Fall ein erheblicher Vorteil; denn nur so gelingt es, wie anschließend gezeigt wird, alle vier isomeren D-Aldgroside zu synthetisieren, die zur Strukturfestlegung des Naturproduktes benötigt werden. Die beiden Methylthianzucker **16** und **18** wurden chromatographisch getrennt, um die NMR-Spektren der reinen Isomeren zu ermitteln. Für die Weiterverarbeitung ist es jedoch günstiger, das Gemisch **16** + **18** mit  $\text{HgCl}_2/\text{HgO}$  zu entschwefeln. Man erhält dann ohne Schwierig-



12) P. Laszlo und J. I. Musher, Bull. Soc. Chim. France 1964, 2558.

13) G. Snatzke, Bochum, persönliche Mitteil.

14) D. Seebach, Synthesis 1, 17 (1969).

15) H. Paulsen, V. Sinnwell und P. Stadler, Chem. Ber. 105, 1978 (1972).

16) H. Paulsen und H. Redlich, Angew. Chem. 84, 1100 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 11, 1021 (1972).

17) H. Paulsen, Stärke 25, 389 (1973).

keiten das Ketongemisch **17** + **19**. Dieses ist chromatographisch leicht zu trennen und liefert beide Ketone **17** und **19** in stabiler kristalliner Form.

Die Zuordnung der beiden Isomeren **16** und **18** hinsichtlich der Konfiguration am C-3 stellt ein äußerst schwieriges Problem dar, da am Verzweigungspunkt keine Protonen mehr gebunden sind. Für den vorliegenden Fall wurde eine eindeutige Lösung des Problems gefunden, die durchaus im allgemeineren Rahmen anwendbar ist. Die beiden NMR-Spektren der Dithianzucker **16** und **18** weisen starke Unterschiede auf, die darauf hindeuten, daß eine unterschiedliche Konformation vorliegt.

Das eine NMR-Spektrum, das dem Isomeren **16** zugeordnet wurde (Abb. 1, oben), zeigt eine große Ähnlichkeit mit dem NMR-Spektrum der Ausgangsverbindung **12** (s. Tab.). Für 1-H wird eine große Diaxial-Kopplung  $J_{1,2}$  7.0 Hz und für 4-H<sub>e</sub> eine Äquatorial-axial-Kopplung  $J_{4e,5}$  2.5 Hz, sowie für 4-H<sub>a</sub> eine Diaxial-Kopplung  $J_{4a,5}$  10.6 Hz gefunden. Die chemischen Verschiebungen der Ringprotonen in **16** sind nur

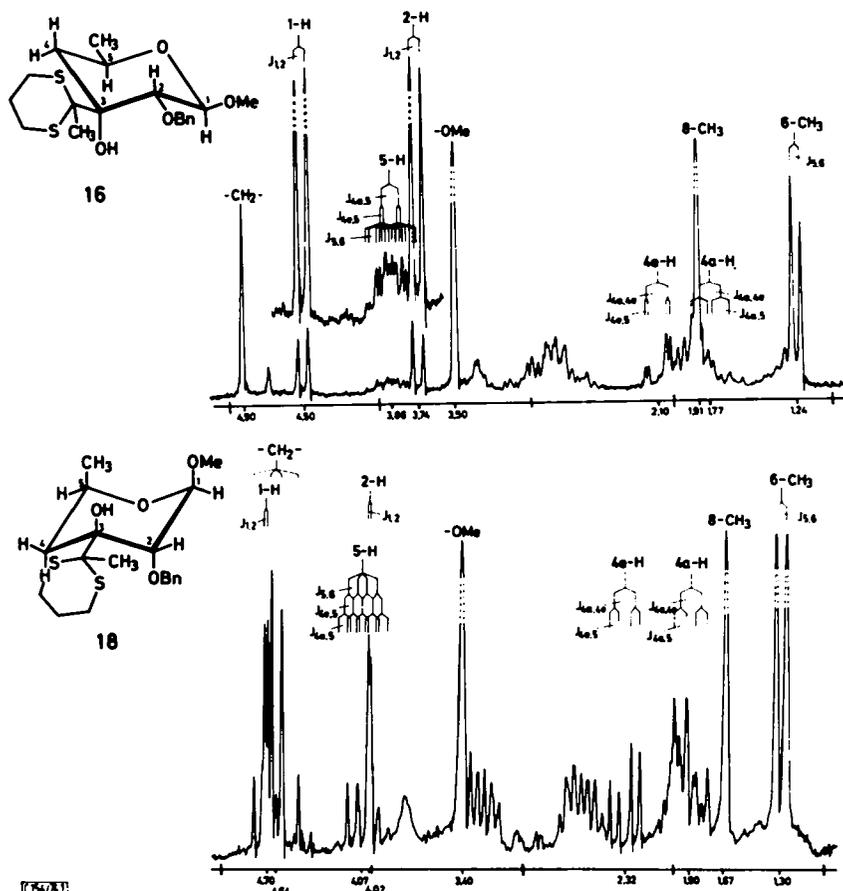


Abb. 1. Oben:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Methyl-3-C-acetyl-2-O-benzyl-4,6-dideoxy- $\beta$ -D-ribohexopyranosid-trimethyldithioacetal (**16**) in  $\text{CDCl}_3$ .

Unten:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Methyl-3-C-acetyl-2-O-benzyl-4,6-dideoxy- $\beta$ -D-xylorhexopyranosid-trimethyldithioacetal (**18**) in  $\text{CDCl}_3$ . (Beides 100 MHz, innerer Standard TMS)

leicht gegenüber denen von **12** verändert. Hinzugetreten sind in **16** die Signale der Protonen des Dithianrestes. Bei  $\delta$  2.85 ppm erscheinen die beiden den Schwefelatomen benachbarten Methylenprotonen als Vierprotonenmultiplett. Die Protonen der restlichen Methylengruppe und die der Methylgruppe am Dithianring werden bei  $\delta$  1.91 ppm beobachtet. Das Spektrum steht also mit einer  ${}^4C_1$ -Konformation des Pyranoseringes in **16** in bester Übereinstimmung.

Das NMR-Spektrum, das dem Isomeren **18** zugeordnet wurde (Abb. 1, unten), zeigt für 1-H dagegen eine kleine Kopplung  $J_{1,2}$  1.5 Hz, die einer diäquatorialen Anordnung entsprechen würde. Auch die Kopplungen  $J_{4e,5}$  6.0 Hz und  $J_{4a,5}$  7.9 Hz sind kaum mehr mit einer Äquatorial-axial- bzw. Diaxial-Kopplung vereinbar. Hieraus ergibt sich, daß in **18** jetzt die inverse  ${}^1C_4$ -Konformation stabiler ist und bevorzugt vorliegt. Die Änderungen der chemischen Verschiebungen der Ringprotonen von **18** im Vergleich zu **16** sind ebenfalls gut in dem Sinne zu deuten, daß eine Sesselinversion eingetreten ist. Eine Konformationsumkehr wäre aber nur auf die Wirkung der Methyl-dithiangruppe zurückzuführen.

Wir nehmen daher an, daß die Methyl-dithiangruppe hinsichtlich ihres Raumbedarfes mit einer *tert*-Butylgruppe vergleichbar ist. Die Methyl-dithiangruppe würde sich dann als Substituent an Sechsringen äquatorial anordnen und die Konformation des Sechsringes bestimmen. In den beiden Isomeren **16** und **18** müßten somit die Methyl-dithiangruppen gleichermaßen äquatorial angeordnet sein. Dies hat zwangsläufig zur Folge, daß ein Isomeres in der  ${}^4C_1$ -, das andere aber in der  ${}^1C_4$ -Konformation vorliegt. Da aber die Konformation des Pyranoseringes, wie oben gezeigt wurde, aus den  ${}^1H$ -NMR-Spektren zu ermitteln ist, kann man rückwirkend aus der Konformation des Pyranoseringes auf die Konfiguration am Verzweigungsprodukt C-3 schließen. Auf diesem Wege läßt sich eine Zuordnung zwischen den Verbindungen **16** und **18** sicher treffen. Diese neue Zuordnungsmethode sollte durchaus auf weitere vergleichbare Verbindungen übertragbar sein.

Nach der Entschwefelung von **16** und **18** zu den Ketonen **17** und **19** entfällt der sterische Effekt der großen Methyl-dithiangruppe. Die verbleibende Acetylgruppe stellt nicht annähernd vergleichbare Ansprüche hinsichtlich der Raumerfüllung. So kommt es, daß jetzt im Gegensatz zu **18** in **19** wieder die normale  ${}^4C_1$ -Konformation bevorzugt vorliegt. Die beiden isomeren Ketone **17** und **19** nehmen somit die gleiche  ${}^4C_1$ -Konformation ein, wobei in **17** die Acetylgruppe äquatorial, in **19** dagegen axial angeordnet ist. Dies ist aus den NMR-Spektren von **17** und **19** in  $[D_6]$ -DMSO/ $[D_6]$ Aceton (1:1) zu ersehen. Beide Verbindungen weisen für  $J_{1,2}$  eine Diaxial-Kopplung auf: **17**  $J_{1,2}$  8.0 und **19**  $J_{1,2}$  7.9 Hz. Auch die Protonen am C-4 zeigen, wie es für die  ${}^4C_1$ -Form gefordert wird, eine Diaxial- und eine Äquatorial-axial-Kopplung: **17**  $J_{4e,5}$  3.0 und  $J_{4a,5}$  10.3, sowie **19**  $J_{4e,5}$  2.6 und  $J_{4a,5}$  11.0 Hz.

Bei Verbindung **17** konnte zusätzlich eine  ${}^4J$ -Fernkopplung zwischen dem Hydroxylproton von 3-OH und dem axialen Proton 4a-H von 1.3 Hz aufgefunden werden. Eine derartige Fernkopplung ist nach Jochims<sup>18)</sup> nur bei koplanarer Anordnung (W-Anordnung) der beteiligten fünf Atome möglich. Dieser Befund ist als wichtige Bestätigung der Konfigurationszuordnung am Verzweigungsprodukt zu werten, da,

<sup>18)</sup> J. C. Jochims, W. Otting, A. Seeliger und G. Taigel, Chem. Ber. **102**, 255 (1969).

wie aus den Formeln **17** und **19** ersichtlich, eine entsprechende W-Anordnung zwischen 4a-H und 3-OH nur in Verbindung **17** mit axialer 3-OH-Gruppe, nicht dagegen im Isomeren **19** möglich ist, in dem 3-OH äquatorial angeordnet ist. Die W-Anordnung in **17** ist hinreichend erfüllt, wenn eine Wasserstoffbrückenbindung das Proton von 3-OH in Richtung zur 2-OBn-Gruppe auslenkt. Vermutlich ist die Carbonyl-Gruppe der Acetylseitenkette, die als konkurrierender Partner einer Wasserstoffbrückenbindung in Frage kommt, auch leicht zur 2-OBn-Gruppe hin verdreht. In Tetrachlorkohlenstoff lassen sich IR-spektroskopisch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen nachweisen.

Das Keton **17** zeigt bei Messungen des Circular dichroismus einen deutlichen negativen Cotton-Effekt [ $\Theta$ ]  $-1125$ , das Keton **19** einen schwachen positiven Cotton-Effekt [ $\Theta$ ]  $+163$ . Chirale  $\alpha$ -Hydroxycarbonyl-Verbindungen mit dem analogen Element wie in **17** und **19** wurden an Steroiden mit Acetylseitenketten untersucht<sup>19)</sup>. Da die Konformation der Acetylgruppe variabel ist, wird häufig eine Temperatur- und Lösungsmittelabhängigkeit der CD-Kurve beobachtet<sup>19)</sup>. Wenn man annimmt, daß die Acetylgruppe in **17** eine bevorzugte Konformation einnimmt, in der eine Wasserstoffbrückenbindung zu 3-OH möglich ist, so würde die Anwendung der Oktantenregel auf **17** auch einen negativen Cotton-Effekt vorhersagen. Bei Verbindung **19** wäre eine entsprechende Aussage kaum zu treffen.

Inzwischen wurden eine Reihe von blockierten Ketosen mit dem 1,3-Dithianreagenz zu verzweigten Zuckern umgesetzt<sup>20)</sup>, wobei auch das Problem der Konfiguration am Verzweigungspunkt auftrat. Es wurde versucht, diese Frage durch Beobachtung der chemischen Verschiebung des 1,3-Dithiankohlenstoffs am Verzweigungspunkt mit Hilfe der <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie<sup>21)</sup> und durch selektive Anlagerung von Lanthaniden-Shift-Reagenzien bei der <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie<sup>22)</sup> zu lösen. Beide Methoden können wertvolle zusätzliche Informationen liefern. Sie sollten aber kritisch, möglichst in Kombination mit unabhängigen anderen Methoden angewendet werden. Eine möglichst genaue Kenntnis der Ringkonformation ist hierfür in jedem Fall unerlässlich.

### Gewinnung der vier isomeren Methyl-D-aldgaroside und Zuordnung des Methylaldgarosids B aus Aldgamycin E

Die beiden Ketozucker **17** und **19** ließen sich jeweils mit Natriumborhydrid zu den entsprechenden Alkoholen reduzieren. Aus **17** werden die Alkohole **21** und **24** und aus **19** die Alkohole **27** und **30** gebildet. Beide Alkoholpaare sind durch Mehrfach-

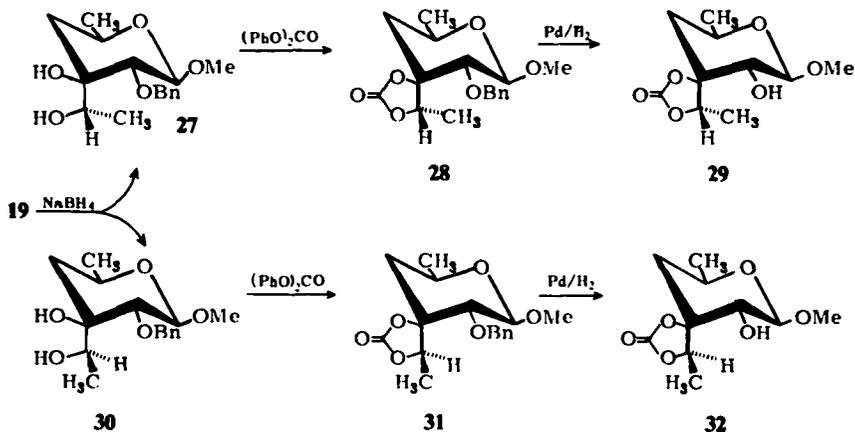
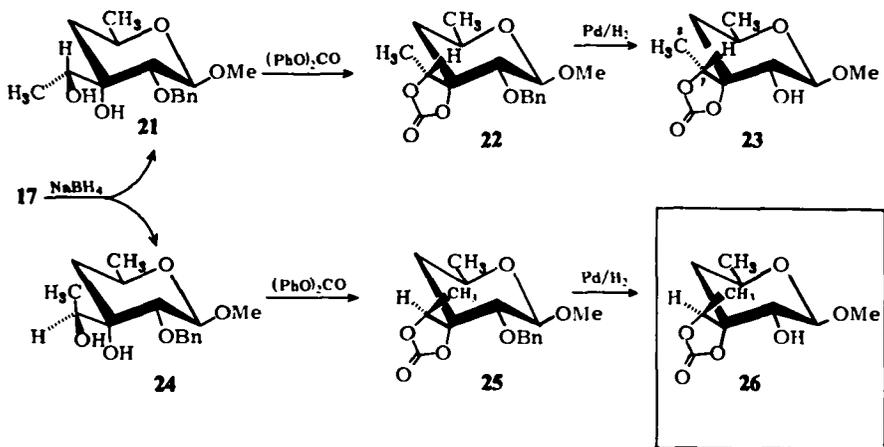
<sup>19)</sup> P. Crabbé, Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, S. 134 und 162, Holden Day, San Francisco 1965.

<sup>20)</sup> A. M. Sepulchre, A. Gateau-Olesker, G. Lukacs, G. Vass, S. D. Gero und W. Voelter, Tetrahedron Lett. **1972**, 3945.

<sup>21)</sup> G. Lukacs, A. M. Sepulchre, A. Gateau-Olesker, G. Vass, S. D. Gero, R. D. Guthrie, W. Voelter und E. Breitmaier, Tetrahedron Lett. **1972**, 5163. Die Zuordnung der Konformation von Methyl-2-C-formyl-(und -acetyl)-3,4-O-isopropyliden- $\beta$ -D-ribofuranosid-trimethylendithioacetal und der Konfiguration von Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-C-formyl- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosid-trimethylendithioacetal ist in dieser Arbeit nicht zutreffend (vgl. Lit. <sup>22)</sup>).

<sup>22)</sup> S. D. Gero, D. Horton, A. M. Sepulchre und J. D. Wander, Tetrahedron **29**, 2963 (1973); A. M. Sepulchre, B. Septe, G. Lukacs, S. D. Gero, W. Voelter und E. Breitmaier, ebenda **30**, 905 (1974).

entwicklung schichtchromatographisch auftrennbar. Deshalb konnten alle vier Isomeren in reiner Form gewonnen werden. Die Zuordnung hinsichtlich der Konfiguration in der Seitenkette am C-7 von **21**, **24**, **27** und **30** wird im nachfolgenden Abschnitt erörtert.



Bei der  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion von **17** beträgt das Mengenverhältnis der Alkohole **24** zu **21** etwa 10:13.8 bis 10:19.5. Reduziert man **17** mit  $\text{LiAlH}_4$ , so werden umgekehrt höhere Anteile an **24** gebildet. Das Verhältnis **24** zu **21** ist dann 10:7.1. Wird bei der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion *tert*-Butylalkohol zugesetzt, so läßt sich der Anteil an **24** weiter steigern. Beim Zusatz von 1 Moläquiv. beträgt das entsprechende Verhältnis 10:4.3, von 2 Moläquiv. sogar 10:2.6. Es wird angenommen, daß das  $\text{LiAlH}_4$  primär mit der tertiären 3-OH-Gruppe zum Aluminiumalkoholat reagiert. Aus dieser Form, die in **20** angedeutet ist, erfolgt dann die Hydridübertragung auf die Carbonylgruppe. Da

die Carbonylgruppe, wie bereits bei den CD-Messungen erörtert, vermutlich bevorzugt in Richtung zur 2-OBn-Gruppe gerichtet ist, sollte die Hydridanlagerung, wie **20** zeigt, von unten erfolgen, was zur Bildung des Isomeren **24** führt. Die NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von **19** ergibt die Isomeren **27** und **30** in einem Verhältnis von 10:4.8. Hier tritt beim Einsatz von LiAlH<sub>4</sub> als Reduktionsmittel praktisch keine Verschiebung in der Produktverteilung ein. Das Verhältnis von **27** zu **30** ist dann 10:5.4.

Die vier Diole **21**, **24**, **27** und **30** ließen sich glatt mit einem Überschuß von Diphenylcarbonat bei Zusatz katalytischer Mengen von Natriumhydrogencarbonat in die cyclischen Carbonate **22**, **25**, **28** und **31** überführen. Alle vier Carbonate konnten in reiner Form isoliert werden. Die NMR- und IR-Spektren stehen mit der angegebenen Struktur in voller Übereinstimmung. In einem letzten Schritt wurde dann bei den vier Carbonaten **22**, **25**, **28** und **31** durch katalytische Hydrogenolyse die Benzylschutzgruppe am C-2 abgespalten. Damit standen die vier möglichen isomeren Methyl-D-aldgaroside **23**, **26**, **29** und **32** für einen Vergleich mit dem Naturprodukt zur Verfügung.

Der Vergleich der physikalischen Daten führt zu folgendem Ergebnis:

	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$ in CH <sub>3</sub> OH	IR (cm <sup>-1</sup> )
Methylaldgarosid B aus Aldgamycin E	175–177°C	-41° (c = 1.00)	1770
Isomeres <b>23</b>	Sirup	-14.0° (c = 0.92)	1800
Isomeres <b>26</b>	178–180°C	-43.5° (c = 0.86)	1765
Isomeres <b>29</b>	212–213°C	-69.3° (c = 1.00)	1800
Isomeres <b>32</b>	181–183°C	-32.0° (c = 0.85)	1785

Es ist zu ersehen, daß Schmelzpunkt, Drehung und IR-Spektren des Methylaldgarosid B am besten mit den Daten des Isomeren **26** übereinstimmen. Nur das Isomere **32** zeigt ähnliche Daten. Von *Kunstmann*<sup>3)</sup> ist das NMR-Spektrum von Methylaldgarosid B in CDCl<sub>3</sub>/[D<sub>6</sub>]-DMSO veröffentlicht worden; diese Daten haben wir in die Tab. mitaufgenommen. Das unter gleichen Bedingungen gemessene NMR-Spektrum des Isomeren **26** ist praktisch identisch mit dem des Naturprodukts. Geringfügige Abweichungen dürften auf kleine Verunreinigungen im Naturprodukt zurückzuführen sein. Das NMR-Spektrum von **32** ist dagegen deutlich unterschiedlich.

Damit ergibt sich, daß Methylaldgarosid B die Struktur **26** mit äquatorialer Seitenkette besitzt. In der Seitenkette ist die Anordnung der Hydroxylgruppe so, daß S-Konfiguration vorliegt, einer L-glycero-Konfiguration der Seitenkette entsprechend. Die Synthese des Methylaldgarosids B ist somit gelungen, und ferner sind alle noch offenen Fragen der sterischen Anordnungen der Seitenkette nunmehr geklärt.

### Bestimmung der Konfiguration in der Seitenkette

Die Bestimmung der Konfiguration am C-7 der Seitenkette stellt ein besonderes Problem dar, das nur deshalb lösbar war, weil alle Isomeren **23** und **26** sowie **29** und **32** zur Verfügung standen. Die Konfigurationsbestimmung wurde auf zwei unabhängigen Wegen geführt, einmal auf dem Vergleich der NMR-Daten und zum anderen auf dem Vergleich der optischen Drehungen der jeweiligen Isomerenpaare beruhend.

Am günstigsten für einen NMR-spektroskopischen Vergleich sind die Carbonate **23** und **26** sowie **29** und **32**, da bei diesen Verbindungen die Seitenkette fixiert ist und keine Probleme der Rotamerenverteilung auftreten. Nach Zürcher<sup>23)</sup> wird das Signal einer Methylgruppe oder eines Protons durch die Wirkung einer *syn*-axial-ständigen Hydroxylgruppe zu tieferem Feld verschoben. Diese Regel konnte von Lemieux und Stevens<sup>24)</sup> an Sacchariden und von uns<sup>25)</sup> an Norbornandiolen durch eine Vielzahl von Beispielen bestätigt werden. Die Tieffeldverschiebung kann nach Zürcher<sup>23)</sup> auch dann noch beobachtet werden, wenn Abweichungen von der *syn*-axial-Stellung von 60° vorhanden sind.

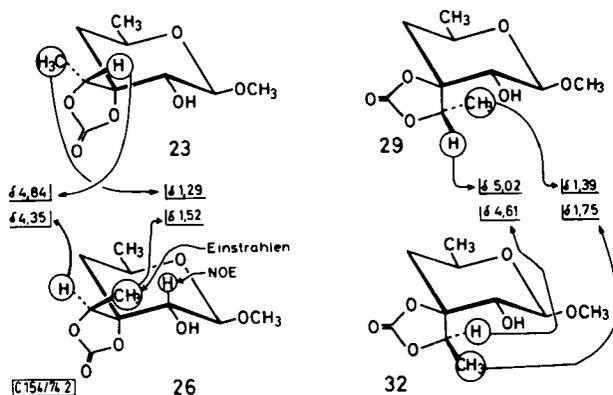


Abb. 2. Links: Vergleich der NMR-Daten der Substituenten am C-7 von **23** und **26**.  
Rechts: Vergleich der NMR-Daten der Substituenten am C-7 von **29** und **32**

Eine derartige *syn*-axial-Stellung mit einer Abweichung von etwa 60° liegt in den Isomeren **23** und **26** zwischen 2-OH und dem Substituenten am C-7 der Seitenkette vor. Im Isomeren **23** steht der 2-OH-Gruppe das Proton 7-H, im Isomeren **26** dagegen die CH<sub>3</sub>-8-Gruppe gegenüber. In **23** sollte daher 7-H bei tieferem Feld liegen als bei **26**. Umgekehrt sollte in **26** das Signal der CH<sub>3</sub>-8-Gruppe bei tieferem Feld liegen als bei **23**. Auf der Abb. 2, links, sind für die beiden Isomeren die aus den NMR-Spektren entnommenen fraglichen chemischen Verschiebungen angegeben. Bei dem einen Isomeren, dem die Struktur **23** zugeordnet wurde, liegt das Signal von 7-H mit δ 4.84 bei erheblich tieferem Feld als bei dem anderen Isomeren mit δ 4.35, bei dem 7-H dem C-4 gegenübersteht. Im Isomeren, dem die Struktur **26** zugeordnet wurde, steht die CH<sub>3</sub>-8-Gruppe dem 2-OH gegenüber und gibt ein bei tieferem Feld δ 1.52 liegendes Signal als beim oberen Isomeren **23**, bei dem das Signal bei δ 1.29 erscheint. Die durch den Vergleich getroffene Zuordnung ist somit überzeugend.

Bei dem Isomeren **26** konnte ferner ein „Nuclearer Overhauser-Effekt“ (NOE) beobachtet werden. Sättigt man durch Einstrahlen das Signal der CH<sub>3</sub>-8-Gruppe, so beobachtet man eine deutliche Signalvergrößerung von 11–19% am Signal von 2-H. Dies bedeutet, daß CH<sub>3</sub>-8 und 2-H sich räumlich recht nahe stehen, was beim Isomeren **26** der Fall ist.

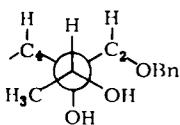
<sup>23)</sup> R. F. Zürcher, Progr. NMR-Spectrosc. **2**, 205 (1967).

<sup>24)</sup> R. U. Lemieux und J. D. Stevens, Can. J. Chem. **44**, 249 (1966).

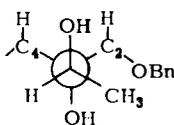
<sup>25)</sup> K. Heyns, G. Rüdiger und H. Paulsen, Chem. Ber. **105**, 1004 (1972).

Eine ganz entsprechende Zuordnung durch Vergleich der chemischen Verschiebungen läßt sich bei den Isomeren **29** und **32** treffen. Hier steht zur 2-OH-Gruppe entweder das 7-H oder die CH<sub>3</sub>-8-Gruppe in *syn*-axialer Stellung. Die Verhältnisse sind auf Abb. 2, rechts, gegenübergestellt. Bei dem oberen Isomeren, das der Verbindung **29** zugeordnet wurde, findet sich das Signal für 7-H bei  $\delta$  5.02 bei tieferem Feld als beim anderen Isomeren mit  $\delta$  4.61. Besonders groß ist die Entschirmung der CH<sub>3</sub>-8-Gruppe bei der dem Isomeren **32** zugeordneten Verbindung. Hier wird das Signal einmal bei  $\delta$  1.75 und zum anderen bei  $\delta$  1.39 gefunden, woraus sich die Zuordnung zu **32** und **29** eindeutig ergibt. Bei den Verbindungen **23**, **26**, **29** und **32** wurde jeweils NMR-spektroskopisch sichergestellt, daß stets die <sup>4</sup>C<sub>1</sub>-Konformation vorliegt (s. Tab.).

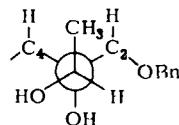
Eine Zuordnung der beiden Isomerenpaare über die optische Drehung ist dann möglich, wenn es gelingt, die Beiträge der Seitenketten zur optischen Drehung der Isomeren abzuschätzen. Hierfür sind die Diole **21** und **24** sowie **27** und **30** besser geeignet. Lemieux und Martin<sup>26)</sup> haben ein Verfahren entwickelt, nach dem die optische Drehung aus einer Summe von Standardbeiträgen abgeschätzt werden kann, die sich aus den jeweiligen „gauche“-Segmenten ergeben, die vom Molekül abgelesen werden müssen. Hiernach errechnet sich die optische Drehung ohne Berücksichtigung der Seitenkette für **21** und **24** zu  $[M]_D -135^\circ$ , wobei eine Korrektur von  $+25^\circ$  anzubringen ist, da es sich um ein Methyl- $\beta$ -glycosid handelt, so daß man zu einem Wert von  $-110^\circ$  kommt. Gemessen wurden für das Isomere **21**  $[M]_D^{20} -57.5^\circ$  und für das Isomere **24**  $[M]_D^{20} -109^\circ$ .

**33 a**

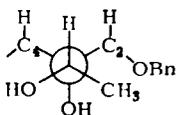
$$+O/O-2O/C + C/C = +25^\circ + C/C$$

**33 b**

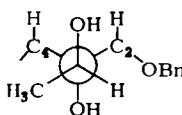
$$O/C-C/C=10^\circ-C/C$$

**33 c**

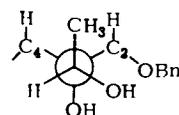
$$-O/O + O/C = -35^\circ$$

**34 a**

$$+2O/C-O/O-C/C = -25^\circ - C/C$$

**34 b**

$$-O/C + C/C = -10^\circ + C/C$$

**34 c**

$$-O/C + O/O = +35^\circ$$

Bei völliger Gleichverteilung aller möglichen Rotameren der Seitenkette bei **21** und **24** sollten sich beide Verbindungen in ihrer optischen Drehung nur wenig unterscheiden. Es ist daher für beide Isomeren eine Abschätzung der Rotamerenanteile

<sup>26)</sup> R. U. Lemieux und C. J. Martin, Carbohydr. Res. **13**, 139 (1970).

Chemische Verschiebungen ( $\delta$ -Werte in ppm) und Kopplungskonstanten (Hz) aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. Innerer Standard TMS.

Subst.	1-H	2-H	4e-H	4a-H	5-H	CH <sub>3</sub> -6	7-H	CH <sub>3</sub> -8	1-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Lösungs- mittel	J <sub>1,2</sub>	J <sub>4e,5</sub>	J <sub>4a,5</sub>	J <sub>4e,4a</sub>	J <sub>5,6</sub>	J <sub>7,8</sub>
12a)	4.24 d	3.69 q	2.09 q	1.81 o	3.22 m	0.94 d	—	—	3.27 s	4.73 q	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	7.5	2.9	11.0	14.2	6.1	—
12a)	4.29 d	3.77 q	2.38 d	2.33 q	3.68 m	—	—	—	3.54 s	4.77 q	CDCl <sub>3</sub>	7.8	4.0	9.6	—	—	—
16	4.50 d	3.74 d	2.10 q	1.77 q	3.86 m	1.24 d	—	1.91 s	3.50 s	4.90 s	CDCl <sub>3</sub>	7.0	2.5	10.6	14.0	6.3	—
17	4.56 d	3.57 d	1.56 d	1.56 d	3.95 m	1.19 d	—	1.92 s	3.51 s	4.62 q	CDCl <sub>3</sub>	7.8	—	—	—	—	—
17	4.66 d	3.71 d	1.33 d	1.33 d	3.91 m	1.03 d	—	1.70 s	3.32 s	4.68 q	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	7.9	—	—	—	—	—
17a)	4.58 d	3.48 d	1.61 q	1.40 o	3.91 m	1.13 d	—	2.18 s	3.42 s	4.58 q	[D <sub>6</sub> ]-DMSO/ [D <sub>6</sub> ]-Aceton (1:1)	8.0	3.0	10.3	13.5	6.3	—
18	4.70 d	4.02 d	2.32 q	1.90 q	4.07 m	1.30 d	—	2.23 s	3.40 s	4.64 q	CDCl <sub>3</sub>	1.5	6.1	7.9	14.1	6.3	—
19	4.82 d	3.20 d	1.80 q	1.41 q	4.03 m	1.18 d	—	2.67 s	3.51 s	4.71 q	CDCl <sub>3</sub>	7.8	2.5	11.2	13.8	6.3	—
19	5.02 d	3.30 d	1.56 q	1.25 q	4.13 m	1.02 d	—	2.10 s	3.31 s	4.75 q	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	7.9	3.0	11.0	13.5	6.2	—
19	4.59 d	3.19 d	1.84 q	1.37 q	3.97 m	1.09 d	—	2.18 s	3.36 s	4.71 s	[D <sub>6</sub> ]-DMSO/ [D <sub>6</sub> ]-Aceton (1:1)	7.9	2.6	11.0	13.5	6.2	—
21	4.60 d	3.18 d	1.68 q	1.20 q	3.93 m	1.22 d	3.74 q	0.89 d	3.53 s	4.76 q	CDCl <sub>3</sub>	7.6	2.1	11.0	14.1	6.2	6.2
22	4.60 d	2.97 d	1.71 q	1.28 q	3.85 m	1.21 d	4.34 q	1.08 d	3.51 s	4.76 q	CDCl <sub>3</sub>	7.9	2.0	11.0	14.0	6.3	6.6
23	4.40 d	3.17 d	1.91 q	1.44 q	3.84 m	1.23 d	4.84 q	1.29 d	3.47 s	—	CDCl <sub>3</sub> / [D <sub>6</sub> ]-DMSO/ CD <sub>3</sub> OD	7.9	2.0	10.8	14.0	6.0	6.5
24	4.60 d	3.46 d	1.54 q	1.25 q	3.94 m	1.21 d	3.58 q	1.08 d	3.54 s	4.78 q	CDCl <sub>3</sub>	7.8	3.6	9.9	13.5	6.2	6.5
25	4.61 d	3.27 d	1.83 q	1.50 q	3.89 m	1.24 d	4.33 q	1.36 d	3.47 s	4.84 q	CDCl <sub>3</sub>	7.8	2.5	10.7	14.0	6.2	6.6
26	4.44 d	3.39 d	1.84 q	1.50 q	3.88 m	1.23 d	4.35 q	1.52 d	3.50 s	—	[D <sub>6</sub> ]-DMSO/ CD <sub>3</sub> OD	7.8	2.5	11.0	14.0	6.0	6.5
26	4.49 d	3.42 d	1.86 q	1.52 q	3.92 m	1.25 d	4.36 q	1.54 d	3.52 s	—	CDCl <sub>3</sub>	7.8	2.6	11.0	14.1	6.3	6.6
27	4.49 d	3.40 d	1.82 q	1.51 q	3.52 m	1.22 d	4.23 q	1.09 d	3.54 s	4.78 q	CDCl <sub>3</sub>	8.0	2.3	11.1	14.0	6.1	6.3
28	4.18 d	3.40 d	2.08 q	1.71 q	3.42 m	1.25 d	4.96 q	1.32 d	3.49 s	4.73 q	CDCl <sub>3</sub>	8.1	2.1	11.5	13.9	6.0	6.9
29	4.12 d	3.51 d	2.12 q	1.71 q	3.45 m	1.27 d	5.02 q	1.39 d	3.49 s	—	CDCl <sub>3</sub> / [D <sub>6</sub> ]-DMSO/ CD <sub>3</sub> OD	8.2	2.1	11.5	14.0	6.0	6.6
30	4.70 d	3.38 d	2.11 q	1.46 q	3.94 m	1.25 d	3.91 q	1.25 d	3.51 s	4.72 q	CDCl <sub>3</sub>	6.3	3.3	10.3	13.9	6.1	6.3
31	4.14 d	3.60 d	2.00 d	2.00 d	3.67 m	1.36 d	4.14 q	1.79 d	3.59 s	4.14 q	CDCl <sub>3</sub>	8.0	—	—	—	—	6.2
32	4.47 d	3.62 d	—	—	—	1.26 d	4.61 q	1.75 d	3.51 s	—	CDCl <sub>3</sub> / [D <sub>6</sub> ]-DMSO/ CD <sub>3</sub> OD	8.4	—	—	—	—	6.0
Methylalgarosid B <sup>3)</sup>	4.37 d	3.36 d	1.87 q	1.50 q	3.85 m	1.28 d	4.37 q	1.53 d	3.53 s	—	CDCl <sub>3</sub> / [D <sub>6</sub> ]-DMSO/ CD <sub>3</sub> OD	7.5	2.9	10.5	14.0	6.0	6.4

e) Fernkopplungen: 12 in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> J<sub>2,4a</sub> 1.0, in CDCl<sub>3</sub> J<sub>2,4a</sub> 0.9; 17 in [D<sub>6</sub>]-DMSO/[D<sub>6</sub>]-Aceton (1:1) J<sub>OH,4a</sub> 1.3 Hz.

notwendig, wobei dann die Drehungsbeträge der einzelnen Rotameren zur optischen Drehung zu berücksichtigen wären. Für das Isomere **21** sind die drei möglichen Rotameren **33a**–**33c** zu diskutieren. Die abgebildeten Newman-Projektionen ergeben sich, wenn man auf die Seitenkette in Richtung C-7 → C-3 blickt. Nach den *Lemieux*-schen Standardbeträgen soll das Rotamere **33a** einen positiven, das Rotamere **33c** einen negativen Beitrag liefern. Von den drei Rotameren ist die Form **33a** ohne Zweifel die energetisch günstigste. Die Form **33b** wird durch die *anti*-koplanare Anordnung der polaren Bindungen, die Form **33c** durch *syn*-axiale Wechselwirkungen der Methylgruppe destabilisiert. Damit sollte das Rotamere **33a** erheblich bevorzugt vorliegen und somit einen positiven Betrag zur Gesamtdrehung liefern.

Für das Isomere **24** lassen sich die drei Rotameren **34a**–**34c** angeben. Die Form **34b** ist wiederum ungünstig. Zwischen **34a** und **34c** ist jedoch jetzt keine besonders begünstigte Form zu erkennen, so daß ihre Anteile ausgeglichen sein sollten. Die negativen Beiträge von **34a** würden sich mit den positiven von **34c** kompensieren, so daß hier kein wesentlicher Beitrag zur Gesamtdrehung von der Seitenkette zu erwarten ist. Dies bedeutet, daß die Verbindung mit der stärker negativen Drehung ( $[M]_D^{20} -109^\circ$ ) dem Isomeren **24** zuzuordnen ist. Der infolge der positiven Beiträge der Rotameren der Seitenkette weniger stark negativ drehenden Verbindung ( $[M]_D^{20} -57.5^\circ$ ) kommt somit die Formel **21** zu. Diese Zuordnung stimmt mit der über die NMR-Daten abgeleiteten Zuordnung überein.

Für die beiden Isomeren **27** und **30** läßt sich eine völlig analoge Betrachtung durchführen. Jedoch ist hier die Abschätzung der Rotamerenanteile schwierig, so daß die Aussagen unsicher werden, zumal sich auch die optischen Drehungen von **27** und **30** nur wenig unterscheiden.

Es wurde auch versucht, nach dem *Sjöberg*'schen Verfahren<sup>27)</sup> über die Methylxanthogenate die Konfiguration am chiralen C-7 in den Diolen **21**, **24**, **27** und **30** zu bestimmen. Es gelang jedoch nicht, selektiv die 7-OH-Gruppe in die Methylxanthogenate zu überführen. Im Falle des Diols **21** ließ sich statt des Methylxanthogenats ein **22** entsprechendes kristallines cyclisches Thiocarbonat isolieren, bei dem sich ein negativer Cotton-Effekt bei 330 nm nachweisen ließ.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sei für die Unterstützung der Untersuchungen gedankt. Frau *H. Nürnberger* danken wir für die Mithilfe bei den Untersuchungen.

## Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel G nach Stahl oder auf Fertigfolien der Fa. Merck verfolgt. Laufmittel: Benzol/Äthanol-Gemische (19:1; 9:1; 3:1) oder Äther/Hexan bzw. Petroläther-Gemische. Anfärbung mit 0.2% Naphthoresorcin-Lösung in Äthanol/2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. IR: Perkin-Elmer-Infracord-Spektrophotometer. Optische Drehungen: Perkin-Elmer-Polarimeter-141 in 10-cm-Küvetten. NMR: Varian T-60- und HA-100-Gerät. CD-Messungen: Roussel-Jouan-Dichrograph in Dioxan.

*2,3,4-Tri-O-acetyl-6-brom-6-desoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosylbromid* (**3**): 15 g (38.5 mmol) getrocknete Penta-O-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranose wird in den Kolben (Länge 16 cm; Durchmesser

<sup>27)</sup> *B. Sjöberg, D. J. Cram, L. Wolf und C. Djerassi, Acta Chem. Scand.* **16**, 1079 (1962).

3 cm) einer Kühlfalle vorgegeben. Unter Trockeneis/Acetonkühlung wird trockenes und bromfreies HBr aufkondensiert, dessen Menge durch Wägung bestimmt wird ( $d_{\text{HBr}} = 2.77$  bei  $-67^\circ\text{C}$ ). Nach 75–80 g (etwa 30 ml HBr) Gewichtszunahme wird die Kühlfalle mit flüssiger Luft weiter abgekühlt. Der Kolben wird schnell in den Eisenautoklaven gestellt, der fest verschlossen wird. Nach 5–6 h wird das Ventil des Autoklaven vorsichtig geöffnet und das HBr abgelassen (15 min). Der Sirup wird aus dem Reaktionsgefäß mit Methylenchlorid in einen Kolben übergeführt. Nach mehrmaligem Abdampfen mit Benzol verbleiben 18–19 g gelben Sirups, der unmittelbar weiterverarbeitet wird.

*Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-brom-6-desoxy- $\beta$ -D-galactopyranosid* (4): 18–19 g (38.5 mmol) **3** werden in 150 ml wasserfreiem Methanol gelöst. Nach Zugabe von 12 g (72 mmol) Silberacetat wird unter Lichtausschluß über Nacht gerührt. Dann wird durch Celite filtriert, eingengt, mit 150 ml Äther aufgenommen, abermals filtriert, und mit 50–60 ml Petroläther (60–70°C) versetzt. Im Abzug läßt man den Äther abdunsten. DC: Äther/n-Hexan (1:1). Ausb. 12.2 g (84%), Schmp. 93–93.5°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.3^\circ$  ( $c = 1.2$  in  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.96^\circ$  ( $c = 1.04$  in MeOH).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrO}_8$  (383.2) Ber. C 40.74 H 5.00 Br 20.85 Gef. C 40.64 H 5.03 Br 20.80

*Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy- $\beta$ -D-galactopyranosid* (5): 32.0 g (83.3 mmol) **4** werden mit 250 ml Methanol, 20–40 g Raney-Nickel und 23.5 ml – 16.7 g (167 mmol) Triäthylamin in einer Parr-Apparatur (500 ml Inhalt) bei 3.5 at und Raumtemp. 20 h hydriert. Es wird filtriert, gut gewaschen, eingengt und zweimal mit 100 ml Toluol abgedampft. Der Rückstand wird dreimal mit absol. Äther (100–200 ml) extrahiert. Die Ätherextrakte werden vereinigt und eingengt. Der kristalline Rückstand wird aus Äther/Petroläther oder Äthanol/Hexan umkristallisiert. DC: Äther/n-Hexan (1:1). Ausb. 23.0 g (91%). Schmp. 99–100°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.6^\circ$  ( $c = 1.22$  in  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.8^\circ$  ( $c = 1.09$  in MeOH).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_8$  (304.3) Ber. C 51.31 H 6.63 Gef. C 51.31 H 6.68

*Methyl-6-desoxy- $\beta$ -D-galactopyranosid* (6): 10 g **5** in 100 ml wasserfreiem Methanol werden mit einigen Tropfen Natriummethylatlösung versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit Dowex WX8  $\text{H}^{\oplus}$  neutralisiert. DC: Benzol/Äthanol (3:1). Ausb. > 95%. Schmp. 121.5–122.5°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.4^\circ$  ( $c = 1.09$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_5$  (178.2) Ber. C 47.18 H 7.92 Gef. C 47.06 H 7.67

*Methyl-6-desoxy-3,4-O-isopropyliden- $\beta$ -D-galactopyranosid* (7): 15 g (84.1 mmol) **6** werden in 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid, 150 ml wasserfreiem Aceton, 45 ml (368 mmol) Aceton-dimethylacetal und 1 ml Benzoylchlorid 12 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird filtriert, eingengt (Ölpumpenvak.) und in absol. Äther gelöst, filtriert und eingengt. Der Sirup kristallisiert aus Äther/PÄ (60–70°C) in Gegenwart von Wasser. DC: Benzol/Äthanol (3:1) Ausb. > 95%. Schmp. 64–66°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.5^\circ$  ( $c = 0.96$  in  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.2^\circ$  ( $c = 1.04$  in MeOH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (236.3) Ber. C 50.84 H 8.53 Gef. C 51.22 H 8.43

Wasserfreier Sirup:  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5$  (218.3) Ber. C 55.03 H 8.31 Gef. C 54.76 H 8.64

*Methyl-2-O-benzyl-6-desoxy-3,4-O-isopropyliden- $\beta$ -D-galactopyranosid* (8): Zur Lösung von 19 g (87.1 mmol) **7** in 190 ml absol. Tetrahydrofuran werden 4.00 g (174.2 mmol) Natriumhydrid gegeben. Nachdem die Wasserstoffentwicklung abgeklungen ist, wird tropfenweise mit 16.46 g (95.8 mmol) Benzylbromid ( $d = 1.438$ ) versetzt und 24 h gerührt. Sollte die Umsetzung nicht vollständig sein, wird abermals mit Natriumhydrid und anschließend mit Benzylbromid versetzt. Nach beendeter Reaktion wird das überschüssige Natriumhydrid mit Eis/ $\text{H}_2\text{O}$  zerstört. Es wird eingengt, in Chloroform aufgenommen, mit NaCl-Lösung ge-

waschen und nach dem Trocknen eingeeengt. Der Sirup ist chromatographisch rein und kann unmittelbar weiterumgesetzt werden. DC: Äther/n-Hexan (2:1) und Benzol/Äthanol (3:1). Eine Probe zur Analyse wird schichtchromatographisch gereinigt. Ausb. > 95%.  $[\alpha]_D^{20} = +48.4^\circ$  ( $c = 1.53$  in  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20} = +39.8^\circ$  ( $c = 1.01$  in MeOH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$  (308.4) Ber. C 66.21 H 7.84 Gef. C 65.55 H 7.87

*Methyl-2-O-benzyl-6-desoxy-β-D-galactopyranosid* (9): 36 g **8** werden in 300 ml Essigsäure/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) aufgenommen. Nach 2 bis 3 d bei Raumtemp. ist die Isopropylidengruppe vollständig abgespalten. Es wird mit Aktivkohle geklärt und zum Sirup eingeeengt. Ausb. > 95%, zur Analyse wird eine Probe schichtchromatographisch gereinigt.  $[\alpha]_D^{20} = +35.9^\circ$  ( $c = 0.75$  in  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20} = +10.0^\circ$  ( $c = 1.25$  in MeOH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$  (268.3) Ber. C 62.67 H 7.51 Gef. C 63.03 H 7.61

*Methyl-2-O-benzyl-6-desoxy-3,4-bis-O-p-toluolsulfonyl-β-D-galactopyranosid* (10): Zur Lösung von 2.68 g (10 mmol) **9** in 15 ml wasserfreiem Chloroform und 7.9 g (100 mmol) absol. Pyridin werden bei 0°C 8.06 g (50 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 25 ml absol. Chloroform gegeben. Nach 10 bis 20 d bei Raumtemp. (die Temp. sollte 30°C nicht übersteigen, da sonst Eliminierung eintreten kann) ist im DC (Benzol/Äthanol (3:1)) neben wenig Monotosylfast nur Ditosylverbindung nachweisbar. Zur Zerstörung des Tosylchlorids wird 24 h mit wenig Wasser gerührt und 2–3 mal mit 0.2 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 2–3 mal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung sowie mit Wasser gewaschen und getrocknet. Chloroform wird abgezogen und der Sirup in heißem Methanol aufgenommen. Die bei langsamem Abkühlen einsetzende Kristallisation wird durch Zugabe von Äther vervollständigt. Kristallisation ist ferner aus Essigester/Petroläther (60–70°C) möglich. Die Mutterlauge kann chromatographisch weiter aufgearbeitet werden. Ausb. 4.3 g (75%). Schmp. 165.5–166°C,  $[\alpha]_D^{20} = +56.6^\circ$  ( $c = 1.02$  in  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20} = +35.0^\circ$  ( $c = 0.54$  in MeOH).

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_9\text{S}_2$  (577.0) Ber. C 57.45 H 5.59 S 11.12 Gef. C 57.99 H 5.46 S 11.13

*Methyl-2-O-benzyl-6-desoxy-3,4-bis-O-methansulfonyl-β-D-galactopyranosid* (entspr. **10**) wird wie **10** dargestellt. Bei Einsatz von 2.68 g (10 mmol) **8** beträgt die Ausb. 3.2 g (75%). Schmp. 153°C,  $[\alpha]_D^{20} = +60.7^\circ$  ( $c = 1.24$  in MeOH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}_2$  (424.5) Ber. C 45.27 H 5.70 S 15.12 Gef. C 45.66 H 5.78 S 14.90

*Hydrazin*: Wasserfreies Hydrazin läßt sich gut in größeren Mengen nach *Nachbaur* und *Leiseder*<sup>28)</sup> wie folgt darstellen: 150 g Hydraziniumcyanurat werden in einen mit gereinigter Glaswolle gefüllten 1-Liter-Kolben verteilt. Über eine Brücke mit Luftkühler wird der Kolben mit einem 100-ml-Kolben verbunden. Es wird ein langer Vorstoß zwischengeschaltet, so daß der 100-ml-Kolben in einen Dewar mit flüssiger Luft eingetaucht werden kann. Man evakuiert die Apparatur (möglichst sehr gutes Ölpumpenvak.) und erwärmt den 1-Liter-Kolben im Ölbad zunächst auf 100°C. Nach 0.5 h wird langsam bis auf 200°C (höchstens 20° überhitzen!) gesteigert. Nach 2–3 h ist das Hydraziniumcyanurat zersetzt und das Hydrazin befindet sich im 100-ml-Kolben. Man läßt die Apparatur abkühlen und belüftet vorsichtig. Ausb. 27 g.

*Methyl-2-O-benzyl-4,6-didesoxy-β-D-erythro-hexopyranosid-3-ulose-hydrazon* (11): 19.0 g (33.0 mmol) **10** werden in 140 ml wasserfreiem Hydrazin suspendiert. Unter Stickstoffatmosphäre wird bis zur vollständigen Lösung der Substanz der Ansatz kurz auf 130°C Ölbadtemp. gebracht, dann wird bei 80–100°C 3 h weitererhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Hydrazin bei 35°C abdestilliert und der verbleibende Sirup in 200 ml Butanol gelöst. Es wird wiederum bei 35°C abgezogen (zum Schluß an der Ölpumpe), eingeeengt und der verbleibende Sirup in

<sup>28)</sup> E. *Nachbaur* und G. *Leiseder*, *Monatsh. Chem.* **102**, 1718 (1971).

500 ml wasserfreiem Äther aufgenommen. Zur vollständigen Auskristallisation von Hydrazintoluolsulfonat wird 1 h gerührt, vom Niederschlag filtriert und mit 200 ml Äther gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Äthers erhält man 15.5 g Rohsirup, der neben Verunreinigungen noch etwas Butanol enthält. Die Substanz ist zersetzlich und muß unmittelbar weiter zu **12** gespalten werden.

*Methyl-2-O-benzyl-4,6-didesoxy-β-D-erythro-hexopyranosid-3-ulose (12)*: Zu 15.5 g Rohsirup **11** (33 mmol) in 155 ml wasserfreiem Methanol werden 31 ml wasserfreie Essigsäure und 15.5 g (141 mmol) Salicylaldehyd gegeben. Der Ansatz wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert, eingedampft und in Chloroform aufgenommen. Es wird schnell einmal mit 2 N NaOH, einmal mit 0.5 N NaOH und einmal mit essigsäurem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird eingeeengt, alle leicht flüchtigen Anteile werden am Hochvak. entfernt. Aus dem verbleibenden Rohsirup (8.48 g) können mit einer Hickmandestillationsanordnung 5.4 g (entspr. 66%, bez. auf eingesetztes **10**) reine Ulose abdestilliert werden (Heizbad 80–140°C bei 0.05 Torr). Die Destillation gelingt nur bei völlig entgaster Substanz und sorgfältiger Ausführung. DC: Äther/n-Hexan (1:1). Farbloses Öl:  $[\alpha]_D^{20} = -64.0^\circ$  ( $c = 1.11$  in CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (250.3) Ber. C 67.18 H 7.25 Gef. C 67.20 H 7.24

*Methyl-2-O-benzyl-4,6-didesoxy-β-D-erythro-hexopyranosid-3-ulose-2,4-dinitrophenylhydrazon*: Eine Probe von 100 mg **12** in 1 ml Äthanol wird mit einer etwa 1 proz. 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung in 5 proz. wäßr. Perchlorsäure zusammengegeben. Der gebildete Niederschlag besteht aus 2 Stoffen, die durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol bzw. Äthanol/Wasser getrennt werden können. Die erste Fraktion ist orange. Schmp. 255–257°C. Die Analyse (Gef. C 49.55, H 3.32, N 17.91) entspricht nicht dem gewünschten Hydrazon, was auf Sekundärreaktionen hindeutet. Die zweite Fraktion ist hellgelb. Schmp. 163.5–165.5°C. Sie entspricht der erwarteten Zusammensetzung.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (430.4) Ber. C 55.81 H 5.15 N 13.02 Gef. C 55.49 H 5.05 N 12.98

*Methyl-3-C-acetyl-2-O-benzyl-4,6-didesoxy-β-D-xylo- und -ribo-hexopyranosid-trimethylenedithioacetal (18 und 16)*: Die Reaktion wird unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre durchgeführt. 4.33 g (32.25 mmol) frisch destilliertes 2-Methyl-1,3-dithian werden in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und bei –30 bis –20°C innerhalb von 20 min mit 21.2 ml n-Butyllithium in Hexan mit einem durch Titration festgestellten Gehalt von 1.6 mmol/ml (insgesamt 33.9 mmol) versetzt. Es wird 2 bis 2.5 h bei dieser Temp. gehalten und auf –78°C abgekühlt. Innerhalb von 30 min wird eine Lösung von 8.0 g (31.96 mmol) **12** in 100 ml absol. Tetrahydrofuran eingetropfelt. Man läßt über Nacht stehen, wobei Erwärmung bis auf Raumtemp. erfolgen darf. Es wird etwas Wasser hinzugefügt, eingeeengt und in Chloroform aufgenommen. Danach wird zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt, wobei 12.7 g Rohsirup verbleiben. Im DC (Laufmittel Äther/n-Hexan 1:1) sind neben wenigen Verunreinigungen 2 nahe beieinanderliegende Flecken mit  $R_F = 0.5-0.6$  sichtbar (Naphthoresorcin oder UV-Licht). Die Trennung der beiden Substanzen gelingt durch präparative Schichtchromatographie. Auf Platten 30 × 90 cm mit 2 mm Schichtdicke werden 750 mg Substanz im Laufmittel Äther/Hexan (1:1) aufgetrennt. Die Substanzzonen sind in UV-Licht gut sichtbar. Die schneller laufende Zone ergibt 122 mg Sirup (18.6%) von **18**. Die Strukturzuordnung erfolgt NMR-spektroskopisch (s. Tab.). Die Substanz ist labil und daher nicht länger haltbar.  $[\alpha]_D^{20} = +2.1^\circ$  ( $c = 1.17$  in CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (384.6) Ber. C 59.34 H 7.33 S 16.68 Gef. C 61.30 H 7.47 S 15.55

Die langsame Zone ergibt 214.5 mg Sirup (32.8%) von **16**. Die Strukturzuordnung erfolgt NMR-spektroskopisch (s. Tab.). Die Substanz ist labil und nicht länger haltbar. Das isolierte

Isomerenverhältnis **18:16** entspricht nur annähernd der Produktverteilung. Im Reaktionsansatz beträgt das Verhältnis von **18:16** etwa 4:5.  $[\alpha]_D^{20} = -7.4^\circ$  ( $c = 1.10$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}_2$  (384.6) Ber. C 59.34 H 7.33 S 16.68 Gef. C 61.40 H 7.71 S 16.83

*Methyl-3-C-acetyl-2-O-benzyl-4,6-didesoxy- $\beta$ -D-xylo- und - $\beta$ -D-ribo-hexopyranosid (19 und 17):* Zu 12.7 g (31.96 mmol) des Gemisches **16** und **18** in 360 ml 80proz. Methanol werden 18.5 g  $\text{HgCl}_2$  und 7.3 g  $\text{HgO}$  gegeben und 90 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 200 ml Chloroform versetzt, filtriert und der Niederschlag mit etwa 300 ml  $\text{CHCl}_3$  gewaschen. Es wird eingengt, dann mit 200 ml  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen, zweimal mit  $\text{N KJ}$ -Lösung sowie mit Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingengt. Der verbleibende Sirup (6.7 g) wird in Äther aufgenommen und mit Petroläther ( $60-70^\circ\text{C}$ ) bis zur Trübung versetzt. Es kristallisiert dann 1.0 g (15%) der Verbindung **19** direkt aus. Die Mutterlauge wird eingengt und der verbleibende Sirup in zwei Partien zu je 2.7 g säulenchromatographisch getrennt. DC: Äther/n-Hexan (1:1), Naphthoresorcin,  $R_F = 0.4-0.3$ . Säulentrennung: 1 m Länge mit 500 g Kieselgel nach Herrmann. Elutionsmittel Benzol/Äthanol (95:5). 2.7 g Sirup in wenig Elutionsmittel werden mit 10 g Kieselgel nach Herrmann bis zur Trockne eingedampft. Es verbleibt ein rieselfähiges Pulver, das vorsichtig auf die Säulenfüllung gegeben wird. Es wird mit wenigen Tropfen Elutionsmittel benetzt und normal weiter eluiert.

Die schnellere Zone ergibt 1.70 g **17** (63.0%), das aus Äther/Petroläther ( $60-70^\circ\text{C}$ ) umkristallisiert wird. Schmp.  $71-73^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} = -8.6^\circ$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20} = -27.8^\circ$  ( $c = 0.90$  in MeOH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (294.4) Ber. C 65.27 H 7.53 Gef. C 65.74 H 7.62

Die langsamere Zone ergibt 0.475 g **19** (17.6%). Kristallisation aus Äther/Petroläther ( $60-70^\circ\text{C}$ ). Schmp.  $106-108^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} = -0.8^\circ$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20} = -60.8^\circ$  ( $c = 1.04$  in MeOH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (294.4) Ber. C 65.27 H 7.53 Gef. C 65.33 H 7.63

Insgesamt wurden 12.7 g **16** + **18** eingesetzt und ergaben nach Auftrennung 3.40 g **17** (36.1%) und 1.95 g **19** (20.7%); Gesamtausb. demnach 56.8%.

*Methyl-2-O-benzyl-4,6-didesoxy-3-C-(L-hydroxyäthyl)- und -(D-hydroxyäthyl)- $\beta$ -D-xylohexopyranosid (27 und 30)*

a) *Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$ :* 200 mg (0.68 mmol) **19** in 40 ml Äthanol/Wasser (1:1) werden mit 50 mg  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Es wird 2 h gerührt und aufgearbeitet. Hierzu wird die Lösung mit einer Spatelspitze  $\text{NaHCO}_3$  versetzt, 0.5 h gerührt und mit 250 ml  $\text{CHCl}_3$  in 8 Portionen extrahiert. Die Chloroformphase wird mit  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingengt. Es verbleiben 190 mg Sirup, der nach DC (Äther/Petroläther 1:1) aus zwei Verbindungen besteht. Die Trennung erfolgt mittels präparativer Schichtchromatographie. Es werden auf Platten  $20 \times 20$  cm, 2 mm Schichtdicke (Merck), 190 mg (0.68 mmol) durch Zweifachentwicklung mit dem Laufmittel Äther/Petroläther ( $30-50^\circ\text{C}$ ) 1:1 aufgetrennt. Die Substanzen werden mit  $\text{CHCl}_3$  und Methanol extrahiert.

Die schnelle Zone ergibt 115.0 mg **27** als Sirup (57.4%).  $[\alpha]_D^{20} = -9.6^\circ$  ( $c = 1.04$  in  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_D^{20} = -20.2^\circ$  ( $c = 0.90$  in MeOH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$  (296.4) Ber. C 64.83 H 8.16 Gef. C 65.15 H 8.23

Die langsame Zone liefert 54.9 mg **30** als Sirup (27.4%).  $[\alpha]_D^{20} = -26.0^\circ$  ( $c = 0.75$  in Methanol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$  (296.4) Ber. C 64.83 H 8.16 Gef. C 62.76 H 7.88

Das Isomerenverhältnis von **27:30** beträgt 10:4.8. Die Gesamtausb. an **27 + 30** (bez. auf eingesetztes **19**) beträgt 84.8%.

b) *Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub>*: 200 mg (0.68 mmol) **19** in 15 ml absol. Tetrahydrofuran werden unter Rühren mit einem Überschuss an LiAlH<sub>4</sub> versetzt. Die Reaktion ist nach 15 min beendet. Der Überschuss an LiAlH<sub>4</sub> wird mit Essigester und Wasser zerstört. Es wird filtriert, eingengt, in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, einmal mit NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Man erhält 189 mg Sirup, der wie bei a) aufgetrennt wird. Es ergeben sich 109 mg **27** (54.4%) und 58 mg **30** (29.4%). Das Isomerenverhältnis **27:30** beträgt 10:5.4. Die Gesamtausb. an **27 + 30** (bez. auf **19**) beträgt 83.8%.

*Methyl-2-O-benzyl-4,6-didesoxy-3-C-(D-hydroxyäthyl)- und -(L-hydroxyäthyl)-β-D-ribo-hexopyranosid (21 und 24)*

a) *Reduktion mit NaBH<sub>4</sub>*: 200 mg (0.68 mmol) **17** werden wie bei **27** und **30** (Vorschrift a)) beschrieben reduziert und aufgearbeitet. Die präparativ-schichtchromatographische Trennung erfolgt wie bei den Verbindungen **27** und **30**.

Die schnellere Zone ergibt 70.3 mg **24** (36.4%). Kristallisation aus Äther/Petroläther (60–70°C), Schmp. 66–67°C.  $[\alpha]_D^{20} = +4.0^\circ$  ( $c = 0.86$  in CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_D^{20} = -36.8^\circ$  ( $c = 1.42$  in MeOH).

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (296.4) Ber. C 64.83 H 8.16 Gef. C 64.94 H 8.44

Die langsamere Zone liefert 99.7 mg **21** als Sirup (50.0%).  $[\alpha]_D^{20} = -7.4^\circ$  ( $c = 1.09$  in CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_D^{20} = -19.4^\circ$  ( $c = 1.02$  in MeOH).

C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (296.4) Ber. C 64.83 H 8.16 Gef. C 64.94 H 8.29

Das Isomerenverhältnis von **24:21** beträgt 10:13.8. Es variierte bei anderen Ansätzen bis zu 10:19.5. Die Gesamtausb. an **21 + 24** (bez. auf eingesetztes **17**) beträgt 86.4%.

b) *Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub>*: 100 mg (0.34 mmol) **17** werden in 20 ml absol. Tetrahydrofuran mit 19 mg LiAlH<sub>4</sub> wie bei den Verbindungen **27** und **30** (Vorschrift b)) reduziert und aufgearbeitet. Die Auftrennung erfolgt wie oben durch Schichtchromatographie. Es ergeben sich 49.9 mg **24** (50.0%) und 34.8 mg **21** (35.3%). Das Isomerenverhältnis von **24:21** beträgt 10:7.1, die Gesamtausb. 85.3%.

c) *Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> in Gegenwart von einem Moläquiv. tert-Butylalkohol*: Eine Suspension von 13 mg (0.34 mmol) LiAlH<sub>4</sub> und 25.2 mg = 32.4 µl (0.34 mmol) tert-Butylalkohol in 1 ml THF wird zu 100 mg (0.34 mmol) **17**, gelöst in 5 ml THF, so lange zugetropft, bis die Ausgangsverbindung im DC (Äther/Petroläther 1:1) verschwunden ist. Es wird wie oben aufgearbeitet (69.2 mg Sirup) und aufgetrennt. Es ergeben sich 35.3 mg **24** (35.3%) und 15.4 mg **21** (15.0%). Das Isomerenverhältnis von **24:21** beträgt 10:4.3, die Gesamtausb. 50.3%.

d) *Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> in Gegenwart von 2 Moläquiv. tert-Butylalkohol*: Reaktion und Aufarbeitung wie bei c) (68.9 mg Sirup). Es ergeben sich 49.3 mg **24** (49.1%) und 12.8 mg **21** (12.7%). Das Isomerenverhältnis von **24:21** beträgt 10:2.6, die Gesamtausb. 61.8%.

*Methyl-2-O-benzyl-3,1'-O-carbonyl-4,6-didesoxy-3-C-(D-glycero-hydroxyäthyl)-β-D-ribo-hexopyranosid (22)*: Zu 249 mg (0.84 mmol) **21** in 6 ml absol. Dimethylformamid (DMF) werden 725 mg (5.3 mmol) Kohlensäure-diphenylester und eine Spatelspitze NaHCO<sub>3</sub> (getrocknet) gegeben. Die Mischung wird 30 h auf 150°C erhitzt. Es wird bei 60°C am Rotationsverdampfer eingengt, dreimal mit Toluol nachdestilliert, in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Man erhält etwa 500 mg Rohsirup, der noch Phenol und Kohlensäure-diphenylester enthält. Die Substanz wird durch präparative Schichtchromatographie oder Säulenchromatographie gereinigt. Laufmittel

Äther/Petroläther (30–50°C) 1:1. Phenol und Ester sind im UV sichtbar. Zwei 20×20-cm-Platten (Merck) ergeben 176 mg (65.5%). Kristallisation erfolgt spontan. Schmp. 179–181°C.  $[\alpha]_D^{20} = -14.9^\circ$  ( $c = 0.68$  in MeOH).

$C_{17}H_{22}O_6$  (322.4) Ber. C 63.35 H 6.88 Gef. C 63.79 H 6.97

*Methyl-2-O-benzyl-3,1'-O-carbonyl-4,6-didesoxy-3-C-(L-glycero-hydroxyäthyl)-β-D-ribohexopyranosid (25)*: Wie für **22** beschrieben, werden 137 mg (0.46 mmol) **24** mit 400 mg (2.9 mmol) Kohlensäure-diphenylester in 4 ml DMF umgesetzt. 200 mg Rohsirup werden auf einer 20×20-cm-Platte wie bei **22** gereinigt. Ausb. 89 mg (60.9%), Kristalle aus Äther. Schmp. 105–107°C.  $[\alpha]_D^{20} = -53.2^\circ$  ( $c = 0.69$  in MeOH).

$C_{17}H_{22}O_6$  (322.4) Ber. C 63.35 H 6.88 Gef. C 63.38 H 6.98

*Methyl-2-O-benzyl-3,1'-O-carbonyl-4,6-didesoxy-3-C-(D-glycero-hydroxyäthyl)-β-D-xylohexopyranosid (31)*: Wie für **22** beschrieben, werden 275 mg (0.93 mmol) **30** mit 800 mg (5.8 mmol) Kohlensäure-diphenylester in 6 ml DMF 24 h bei 150°C umgesetzt. 850 mg Rohsirup werden durch Filtration über eine kurze Säule (Laufmittel Äther/Petroläther 30–50°C) gereinigt. Ausb. 270 mg (90.3%), Kristalle aus Äther/Petroläther 60–70°C. Schmp. 91–92°C.  $[\alpha]_D^{20} = +1.95^\circ$  ( $c = 1.13$  in MeOH).

$C_{17}H_{22}O_6$  (322.4) Ber. C 63.35 H 6.88 Gef. C 63.98 H 7.02

*Methyl-2-O-benzyl-3,1'-O-carbonyl-4,6-didesoxy-3-C-(L-glycero-hydroxyäthyl)-β-D-xylohexopyranosid (28)*: Wie bei **22** beschrieben, werden 536 mg (1.82 mmol) **27** mit 1.5 g (10.9 mmol) Kohlensäure-diphenylester in 12 ml DMF 24 h bei 150°C umgesetzt. Die Reinigung erfolgt wie bei **31**. Ausb. 450 mg Sirup (77.2%).  $[\alpha]_D^{20} = -23.8^\circ$  ( $c = 0.76$  in MeOH).

$C_{17}H_{22}O_6$  (322.4) Ber. C 63.35 H 6.88 Gef. C 63.10 H 6.97

*Methyl-3,1'-O-carbonyl-4,6-didesoxy-3-C-(D-glycero-hydroxyäthyl)-β-D-ribohexopyranosid (23)*: 100 mg (0.31 mmol) **22** werden in 75 ml Methanol/Wasser (2:1) gelöst. Es wird 200 mg Pd-Mohr hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemp. hydriert. Es wird abfiltriert und eingengt. Ausb. 70.5 mg Sirup (98%).  $[\alpha]_D^{20} = -14.0^\circ$  ( $c = 0.92$  in MeOH).

$C_{10}H_{16}O_6$  (232.2) Ber. C 51.73 H 6.94 Gef. C 49.34 H 7.07

*Methyl-3,1'-O-carbonyl-4,6-didesoxy-3-C-(L-glycero-hydroxyäthyl)-β-D-ribohexopyranosid (26)*: Wie bei **23** wird **25** hydrogenolytisch gespalten. Ausb. 71 mg (99%). Kristalle aus Äthanol/Petroläther (60–70°C). Schmp. 178–180°C.  $[\alpha]_D^{20} = -43.5^\circ$  ( $c = 0.86$  in MeOH).

$C_{10}H_{16}O_6$  (232.2) Ber. C 51.73 H 6.94 Gef. C 51.77 H 6.97

*Methyl-3,1'-O-carbonyl-4,6-didesoxy-3-C-(L-glycero-hydroxyäthyl)-β-D-xylohexopyranosid (29)*: Wie bei **23** wird **28** hydrogenolytisch gespalten. Ausb. 70.5 mg (98%). Kristalle aus Äthanol/Petroläther (60–70°C). Schmp. 212–213°C.  $[\alpha]_D^{20} = 69.3^\circ$  ( $c = 1.00$  in MeOH).

$C_{10}H_{16}O_6$  (232.2) Ber. C 51.73 H 6.94 Gef. C 51.09 H 7.01

*Methyl-3,1'-O-carbonyl-4,6-didesoxy-3-C-(D-glycero-hydroxyäthyl)-β-D-xylohexopyranosid (32)*: Wie bei **23** wird **31** hydrogenolytisch gespalten. Ausb. 99%, Schmp. 181–183°C. Kristalle aus Äthanol/Petroläther (60–70°C).  $[\alpha]_D^{20} = -32.2^\circ$  ( $c = 0.85$  in MeOH).

$C_{10}H_{16}O_6$  (232.2) Ber. C 51.73 H 6.94 Gef. C 51.06 H 6.93

*Methyl-2-O-benzyl-3,1'-O-thiocarbonyl-4,6-didesoxy-3-C-(D-hydroxyäthyl)-β-D-ribohexopyranosid*: 99 mg (0.33 mmol) **21** in 12 ml Tetrahydrofuran werden mit einem Überschuß an Natriumhydrid versetzt. Es wird 14 h unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und 0.5 ml Schwefelkohlenstoff zugegeben. Nach 2 h kühlt man die Suspension auf 0°C und versetzt mit 0.2 ml Methyljodid. Nach weiteren 2 h wird 1 ml Wasser hinzugegeben, eingengt, in

Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingengt. Man erhält 63 mg eines gelben Sirups. In dem DC (wasserfreies Benzol/Äthanol 19:1) sind neben der Ausgangsverbindung **21** drei weitere Substanzen sichtbar. Präparativ-schichtchromatographische Trennung auf  $20 \times 20$ -cm-Platten (Merck) mit wasserfreiem Benzol/Äthanol (19:1) liefert 30 mg eines gelben Sirups, der spontan kristallisiert. Die Kristalle zersetzen sich beim Erwärmen. Die Substanz liefert bei 330 nm einen negativen Cotton-Effekt.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$  (338.4) Ber. C 60.34 H 6.55 S 9.48 Gef. C 61.37 H 6.95 S 9.05

[154/74]

---