

**Arndt-Eistert-Reaktionen in der Kohlenhydratchemie. – Synthesen biologisch wichtiger Kohlenhydrate, 2<sup>1)</sup>**

## **Totalsynthese der Rhodinose**

*Rainer Knollmann und Ingolf Dyong\**

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,  
D-4400 Münster, Orléans-Ring 23

Eingegangen am 25. November 1974

---

Die Umlagerung der  $\alpha$ -Diazoketone aus peracetylierten Aldonoylchloriden, die unter Eliminierung der  $\beta$ -Acetoxygruppen verläuft, ist ein allgemeines Syntheseprinzip für 2,3,6-Tridesoxyhexosen der *Streptomyces*-Antibiotika. – Schlüsselreaktion einer dreizehnstufigen Synthese der 2,3,6-Tridesoxy-L-threo-hexose (Rhodinose) (17) aus L-Xylose (4) ist die Umlagerung der 3,4,5,6-Tetra-O-acetyl-1-desoxy-1-diazo-L-xylo-2-hexulose (7) zum 4,5,6-Tri-O-acetyl-2,3-dideoxy-L-threo-hex-2-enonsäuremethyl ester (9). Hydrierung von 9 zum 2,3-Dideoxyhexonsäureester 11, Verseifung von 11 und Ringschluß führen zum Lacton 13, aus dem durch Einführung der 6-Desoxy-Gruppe das Rhodinonsäurelacton 16 entsteht. 16 liefert nach Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid den Antibiotikum-Zucker 17 als Gemisch anomerer Furanosen und Pyranosen.

**Arndt-Eistert Reactions in Carbohydrate Chemistry. – Syntheses of Biologically Important Carbohydrates, 2<sup>1)</sup>**

### **Total Synthesis of Rhodinose**

The rearrangement of the  $\alpha$ -diazoketones from peracetylated aldonoal chlorides takes place with elimination of the  $\beta$ -acetoxy groups. This reaction is generally applicable to syntheses of the 2,3,6-trideoxyhexoses from *streptomyces* antibiotics. – 2,3,6-Trideoxy-L-threo-hexose (rhodinose) (17) has been synthesized in 13 steps from L-xylose (4). The key step is the rearrangement of 3,4,5,6-tetra-O-acetyl-1-deoxy-1-diazo-L-xylo-2-hexulose (7) with formation of methyl 4,5,6-tri-O-acetyl-2,3-dideoxy-L-threo-hex-2-enoate (9). Hydrogenation of 9 yields the 2,3-dideoxyhexonic acid ester 11. Saponification of 11 and ring closure to the lactone 13 gives the rhodinonolactone 16 after introduction of the 6-deoxy group. The antibiotic sugar 17 is formed by reduction of the lactone 16 with diisobutylaluminium hydride as a mixture of anomeric furanoses and pyranoses.

---

Ungewöhnlich strukturierte Kohlenhydrate haben besonderes Interesse gefunden seit man weiß, daß sie in vielen Antibiotika vorkommen. Typische Vertreter sind neben anderen die neutralen und basischen Tridesoxyhexosen in Antibiotika aus Stämmen der Gattung *Streptomyces*<sup>2)</sup>. Für einzelne dieser seltenen Zucker wurden in den vergangenen Jahren Synthesen entwickelt, von denen die der Amicetose durch Ferrier<sup>3)</sup>, der Rhodinose durch

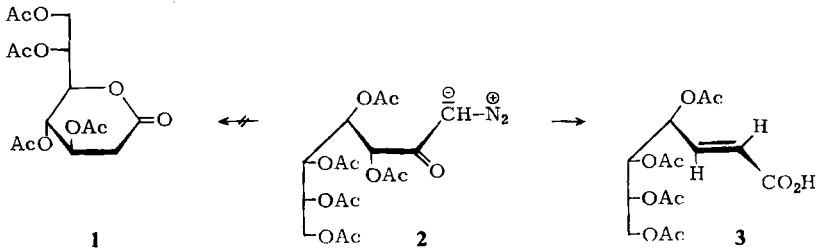
<sup>1)</sup> 1. Mitteil. I. Dyong und W. von der Heydt, Liebigs Ann. Chem. 735, 138 (1970).

<sup>2)</sup> Zusammenfassungen: J. S. Brimacombe, Angew. Chem. 83, 261 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 10, 236 (1971); S. Hanessian und T. H. Haskel in W. Pigman und D. Horton, The Carbohydrates, 2. Aufl., Bd. IIA, S. 139, Academic Press, New York und London 1970.

<sup>3)</sup> G. S. Bethell und R. J. Ferrier, J. C. S. Perkin I 1973, 1400.

Haines<sup>4)</sup> und des Daunosamins durch Goodman<sup>5)</sup> erwähnt seien. Diese Synthesen sind so angelegt, daß ihre Übertragung auf andere Spezies der gleichen Gruppe von Kohlenhydraten problematisch sein würde. Ein allgemein anwendbares Reaktionsprinzip zur Darstellung von 2,3-Di- bzw. 2,3,6-Tridesoxyhexosen existiert bisher mit Ausnahme der Wittig-Reaktion nicht<sup>6)</sup>. Bei der Reaktion von Phosphonium-yriden mit aldehydo-Zuckern zu 2,3-Didesoxyhex-2-ene-Derivaten müßten allerdings die schwerer zugänglichen Tetrosen eingesetzt werden.

Wir glauben, in der Umlagerung der  $\alpha$ -Diazoketone aus peracetylierten Aldonoylchloriden, die unter  $\beta$ -Acyloxy-Eliminierung verläuft, eine generell anwendbare Reaktionsfolge verfügbar zu haben. Wir konnten zeigen, daß die 3,4,5,6,7-Penta-*O*-acetyl-1-desoxy-1-diazo-*D*-gluco-2-heptulose (2) unter den Bedingungen von Wolff nicht zum 3,4,6,7-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-*D*-gluco-heptono- $\delta$ -lacton (1)<sup>7)</sup>, sondern unter Eliminierung der  $\beta$ -Acetoxygruppe zur *trans*-4,5,6,7-Tetra-*O*-acetyl-*D*-arabino-hept-2-ensäure (3) umlagert<sup>1, 8)</sup>.



Vorausgesetzt, diese Umlagerung läßt sich auf weitere acetylierte 1-Desoxy-1-diazo-2-ulosen übertragen, dann bildet sie die Schlüsselreaktion zu überraschend einfachen Synthesen zahlreicher neutraler und basischer Kohlenhydrate des oben genannten Typs, da die gut zugänglichen Chloride der peracetylierten Pentonsäuren verwendet werden können. Durch Wahl geeigneter Pentosen lassen sich die Konfigurationen an den Chiralitätszentren der gesuchten Desoxyhexosen bereits vorgeben.

Wir haben die Frage nach der allgemeinen Anwendbarkeit der „acyloxy-eliminierenden Diazoketon-Umlagerung“ an einem weiteren Beispiel untersucht und die Umlagerung der 3,4,5,6-Tetra-*O*-acetyl-1-desoxy-1-diazo-*L*-xylo-2-hexulose (7) aus dem peracetylierten *L*-Xylonoylchlorid 6 zu einer Totalsynthese der Rhodinosose (17) ausgebaut.

Rhodinosose (2,3,6-Tridesoxy-*L*-threo-hexose) wurde als Kohlenhydratkomponente im Streptolydigin, einem Antibiotikum vom Glycosylaminotyp<sup>9)</sup>, und im  $\gamma$ -Rhodomycin 4<sup>10, 11)</sup> der Anthracyclin-Antibiotika gefunden. Die erste Synthese der natürlichen *L*-threo-Form stammt von Haines<sup>4)</sup>, der die 2,3-Didesoxy-Gruppierung in 17 durch Corey-Winter-

<sup>4)</sup> A. H. Haines, Carbohyd. Res. 21, 99 (1972).

<sup>5)</sup> J. P. Marsh, C. W. Mosher, E. M. Acton und L. Goodman, Chem. Commun. 1967, 973.

<sup>6)</sup> Y. A. Zhdanov, Y. E. Alexeev und V. G. Alexeeva, Advan. Carbohyd. Chem. Biochem. 27, 227 (1972).

<sup>7)</sup> M. L. Wolfrom, S. W. Waisbrot und R. L. Brown, J. Amer. Chem. Soc. 64, 1701 (1942).

<sup>8)</sup> Vgl. D. Charon, Carbohyd. Res. 11, 447 (1969).

<sup>9)</sup> K. L. Rinehart jr. und D. B. Borders, J. Amer. Chem. Soc. 85, 4037 (1963).

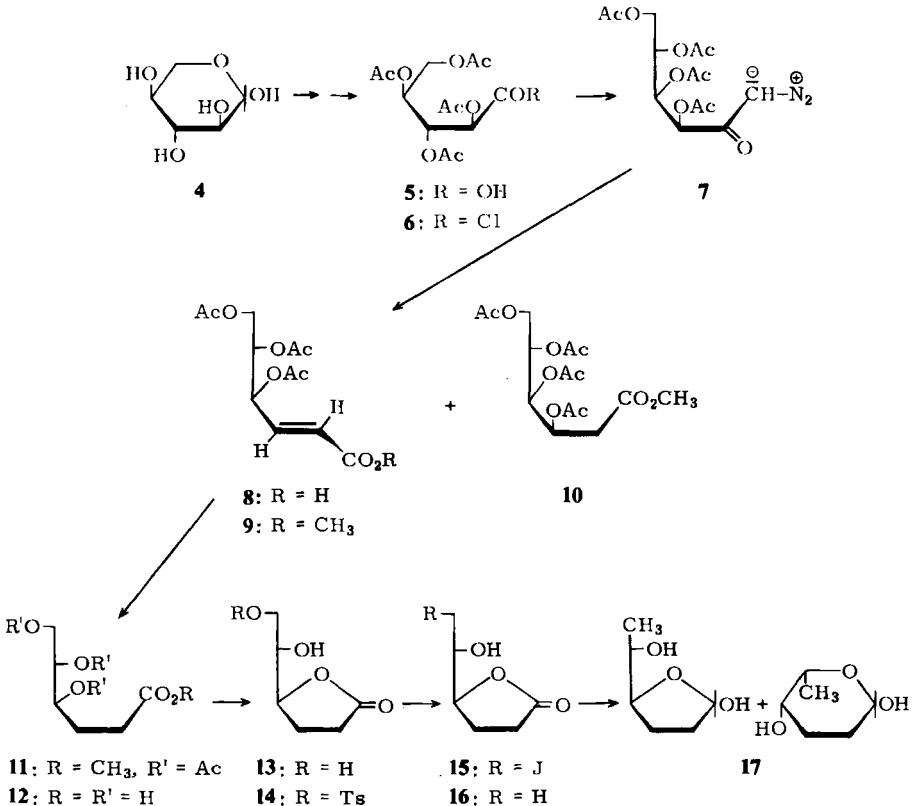
<sup>10)</sup> H. Brockmann, Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe 21, 121 (1963).

<sup>11)</sup> H. Brockmann und T. Waehnelde, Naturwissenschaften 50, 43 (1963).

Olefinierung des Methyl-4-*O*-benzyl-6-desoxy- $\alpha$ -*L*-talo-pyranosids eingeführt hat. Das Talosid mußte jedoch durch Inversion an C-4 eines 6-Desoxy-*L*-mannose-Derivates gewonnen werden.

### Synthese der Rhodinose

Um Inversionsreaktionen zu vermeiden, gingen wir von *L*-Xylose (4) aus, die aus *D*-Glucit durch Perjodat-Oxidation seines 2,4-*O*-Benzyliden-Derivates leicht zugänglich ist<sup>12)</sup>. Die 2,3,4,5-Tetra-*O*-acetyl-*L*-xylonsäure (5) und ihr Säurechlorid 6 wurden nach bekannten Verfahren dargestellt (Dithioacetalmethode, Brom-Oxidation und Halogenierung mit Phosphorpentachlorid). Das Säurechlorid 6 reagierte in Äther mit Diazomethan sofort zur kristallinen 1-Desoxy-1-diazo-hexulose 7. 7 ließ sich mit Silberoxid als Katalysator entweder in Wasser zur 4,5,6-Tri-*O*-acetyl-*L*-threo-hex-2-enonsäure 8 oder in Methanol zum entsprechenden Ester 9 umlagern. Auf weiteres Arbeiten mit der Säure 8 wurde verzichtet, da sie im Gegensatz zum Ester 9 nicht kristallisierte. Der Zusammenhang zwischen beiden Umlagerungsprodukten ließ sich jedoch leicht durch Veresterung mit Diazomethan von 8 zu 9 nachweisen.



<sup>12)</sup> R. K. Ness, in *Methods Carbohyd. Chem.*, Bd. I, S. 90, Academic Press, New York und London 1962.

Das NMR-Spektrum von **9** (100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ) ist voll analysierbar. Bei  $\delta = 6.80$  ppm findet man das Doppeldublett von 3-H mit  $J_{3,4} 5.5$  Hz. Aus der großen Kopplung  $J_{2,3} = 16$  Hz folgt die *trans*-Konfiguration der olefinischen Protonen 2- und 3-H. Das Doppeldublett von 2-H bei 6.00 resultiert aus der allylischen Kopplung mit 4-H ( $J_{2,4} = 1.5$  Hz). Dieses Signalmuster ist charakteristisch für alle En-2-onsäure-Derivate, die wir bisher untersucht haben<sup>1)</sup> und liefert den einfachsten Strukturbeweis.

Schon bei der Umlagerung der 1-Desoxy-1-diazoheptulose **2** zur Hept-2-ensäure **3** haben wir nach dem „normalen“ Wolff-Produkt, einem 2-Desoxyheptonsäure-Derivat, gesucht, ohne dessen Bildung nachweisen zu können. Dagegen konnte bei der Umlagerung von **7** aus dem Gemisch der kristallinen Reaktionsprodukte neben **9** als Hauptkomponente erstmals eine Verbindung erhalten werden, die ohne Eliminierung einer Acetoxygruppe entstanden war. Im NMR-Spektrum des 3,4,5,6-Tetra-*O*-acetyl-2-desoxy-*L*-xylo-hexonsäure-methylesters (**10**) tritt anstelle der Signalgruppen zwischen  $\delta = 6$  und 7 ppm ein Dublett der 2,2'-Protonen bei 2.62 auf, während die Signale von 3-, 4- und 5-H ein nicht analysierbares Multipllett bei 5.4 liefern. Die NMR-spektroskopischen Strukturbeweise werden durch die Massenspektren bestätigt. Neben den Molekülpeaks treten charakteristische Fragmente auf, die bei **9** die Doppelbindung und bei **10** die Methylengruppe enthalten (s. Exp. Teil).

Erst weitere Untersuchungen werden zeigen, ob die Umlagerung der  $\alpha$ -Diazoketone aus Pentonsäuren auch einfache Synthesen von 2-Desoxy- und besonders 2,6-Didesoxyhexosen zuläßt, da Vertreter dieser Gruppen ebenfalls in Antibiotika<sup>2)</sup> und vor allem in Herzgiftglycosiden gefunden wurden<sup>3)</sup>. Aus **10** sollte sich die *L*-Boivinose (2,6-Didesoxy-*L*-xylo-hexose) darstellen lassen, die bisher (als 2-Desoxy-*L*-ido-methylose) nur äußerst schwer zugänglich ist<sup>4)</sup>.

Die Hydrierung von **9** am Pd/C-Kontakt lieferte den 4,5,6-Tri-*O*-acetyl-2,3-didesoxy-*L*-threo-hexonsäure-methylester (**11**), dessen 2,2'-Protonen ein Triplet bei  $\delta = 2.37$  ppm bilden. Das Multipllett der 3,3'-Protonen fällt mit den drei Singulets der Acetoxyprotonen bei 2.02 zusammen. Die Hydrierung von **9** verläuft also ohne Eliminierung weiterer Acetoxygruppen, wie sie z. B. bei der Hydrierung der *meso*-4,5-Diacetoxy-2,6-octadiensäure aus 3,4,5,6-Tetra-*O*-acetyl-1,8-didesoxy-1,8-didiazogalacto-2,7-octodiulose beobachtet wurde<sup>5)</sup>. Der acetylierte Ester **11** wurde mit Natronlauge zur freien Säure **12** verseift, die ohne nähere Charakterisierung entweder durch Erhitzen in Dimethoxyäthan oder schneller in Eisessig zum Lacton **13** umgesetzt wurde. Die  $\gamma$ -Lactonstruktur von **13** läßt sich aus dem IR-Spektrum ablesen: mit  $1770 \text{ cm}^{-1}$  liegt die CO-Valenzschwingung in dem Bereich, der für  $\gamma$ -Lactone charakteristisch ist ( $1765 - 1790 \text{ cm}^{-1}$ ), während die  $\delta$ -Isomeren zwischen  $1726$  und  $1760 \text{ cm}^{-1}$  absorbieren<sup>5)</sup>. Zum gleichen Ergebnis kommt man bei der massenspektrometrischen Fragmentierung der Lactone **13**–**16**. In allen Fällen tritt (meist als Basispeak) das Fragment mit  $m/e = 85$  auf, das aus der Abspaltung der jeweils modifizierten 2C-Seitenketten resultiert.

Die Reaktionsschritte zur Überführung der prim. Alkoholgruppe in **13** in eine Desoxygruppe sind konventionell: Reaktion von **13** mit Toluolsulfonylchlorid in Pyridin lieferte neben wenig 5,6-Di-*O*-toluolsulfonyl-Derivat das kristalline 2,3-Didesoxy-6-*O*-toluol-

<sup>1)</sup> T. Reichstein und E. Weiß, *Advan. Carbohyd. Chem.* **17**, 65 (1962).

<sup>4)</sup> A. S. Meyer und T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **29**, 139 (1946).

<sup>5)</sup> S. A. Barker, E. J. Bourne, R. M. Pinkard und D. H. Whiffen, *Chem. Ind. (London)* **1958**, 658.

sulfonyl-*L*-threo-hexono- $\gamma$ -lacton (**14**), das mit Natriumjodid in Aceton zur 6-Jod-Verbindung **15** reagierte. Dessen Enthaloxygenierung zum 2,3,6-Tridesoxy-*L*-threo-hexono- $\gamma$ -lacton (Rhodinosäurelacton) (**16**) verlief am besten an Pd/C mit 4 at  $H_2$ -Überdruck.

Von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der gesamten Synthese war die Reduktion des Lactons **16** zum Endprodukt **17**. Unter mehreren Reduktionsmitteln, die wir verwendeten, hat sich Diisobutylaluminiumhydrid am besten bewährt. Bei Verwendung von zwei Äquivalenten des Hydrids und Temperaturen von  $-30^\circ C$  ließ sich die Weiterreduktion zum Alkohol vermeiden und die Rhodinose (**17**) nach chromatographischer Reinigung als farblose Flüssigkeit gewinnen. Ihre spez. Drehung ( $[\alpha]_D^{25} = -9.0^\circ$ ) entspricht recht genau dem von Brockmann und Waehnel<sup>11)</sup> angegebenen Wert ( $-11 \pm 1.6^\circ$ ). Die Signale im NMR-Spektrum von **17** entsprechen denen aus der Literatur, die von nativem Material stammen<sup>11)</sup>. Auch beim synthetischen Produkt liefern die 6-Protonen bei  $\delta = 1.15$  ppm zwei eng benachbarte Dubletts ( $J_{5,6} = 6.2$  Hz), die nach Lit.<sup>11)</sup> auf ein Anomerengemisch<sup>16)</sup> hinweisen. 2,2'- und 3,3'-H, 4-, 5-H und die Hydroxylprotonen sowie 1-H liefern jeweils Multipletts bei 1.5–2.1, 3.3–4.4 und 5.2–5.7.

### GC/MS-Untersuchungen an **17**

Im Massenspektrum von **17** beobachtet man den Molekülpeak mit  $m/e = 132$ . Auffallend ist ein starkes Fragment mit  $m/e = 87$  (80%, bezogen auf  $m/e = 45$ , 100%), das am besten bei Abspaltung der 2C-Seitenkette aus der *furanoiden* Form der Rhodinose zu verstehen ist (das entsprechende  $E_1$ -Ion<sup>17)</sup> tritt bei der Fragmentierung von 6-Desoxyhexopyranosen nicht auf<sup>18)</sup>). Andererseits weisen die Fragmente mit  $m/e = 88$  und 58 auf Ionen der B- und K-Serie aus *pyranoiden* Hexosen hin<sup>19)</sup>.

Die Vermutung, daß es sich bei **17** um ein Gemisch der Ringsomeren handeln könnte, wurde gaschromatographisch bestätigt. Das Chromatogramm der Bis-*O*-trimethylsilyl-Derivate der Rhodinose **17** zeigt vier Peaks im Verhältnis I : II : III : IV = 2.1 : 1 : 2.5 : 1.7. Sowohl bei der Reduktion des  $\gamma$ -Lactons **16** zu **17** als auch bei der Isomerisierung Furanose  $\rightarrow$  Pyranose ist mit der Bildung von Anomeren zu rechnen, so daß das Gemisch **17** aus den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Formen *furanoider* und *pyranoider* Rhodinosen bestehen sollte. Diese Annahme wurde durch kombinierte GC/MS-Untersuchungen bewiesen. Die Bis-*O*-trimethylsilyl-Derivate aus dem Gemisch **17** liefern vier Massenspektren mit je zwei übereinstimmenden Fragmentierungsschemata<sup>20)</sup>.

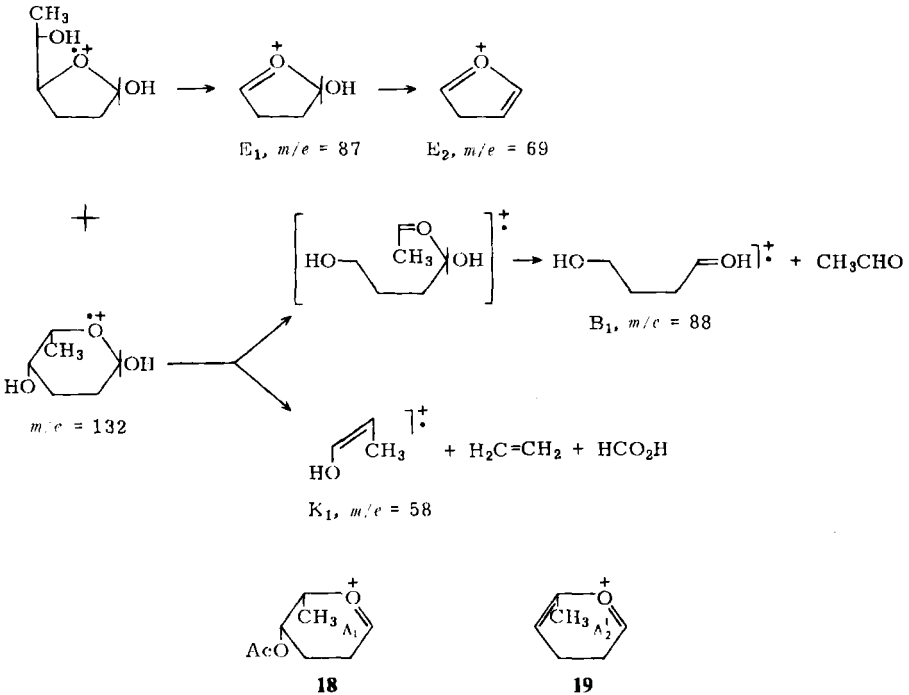
<sup>16)</sup> H. B. Sinclair und R. T. Sleeter, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 833, haben an einer Serie von 6-Desoxyhexopyranosen nachgewiesen, daß bei Anomerengemischen stets zwei 3-Protonendubletts der 6-Protonen bei  $\delta = 1.1$ – $1.9$  ppm auftreten ( $J = 6$  Hz). Die Signale der  $\alpha$ - liegen immer bei höherem Feld als die der  $\beta$ -Anomeren.

<sup>17)</sup> Nomenklatur: N. K. Kochetkov und O. S. Chizhov, *Advan. Carbohyd. Chem. Biochem.* **21**, 39 (1966).

<sup>18)</sup> Z. B. H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry*, Bd. 2, S. 209, Holden Day, San Francisco 1964.

<sup>19)</sup> Bei der Fragmentierung der Di-*O*-acetyl-Derivate von **17** treten auch die Ionen der A-Serie **18** und **19** mit  $m/e = 157$  und 97 auf (48 und 31%, bez. auf  $m/e = 43$ , 100%).

<sup>20)</sup> Die GC/MS-Untersuchung der silylierten *O*-Benzylrhodinoside aus **17** führte zu völlig analogen Ergebnissen. Auch hier wurden vier Komponenten gefunden, wobei die Furanoside überwogen. Lediglich die Elutionsfolge war verändert: die beiden Furanoside traten zuerst aus.



Tab. 1. Rel. Intensitäten der Schlüsselionen bei der GC/MS-Fragmentierung der Bis-O-TMS-Derivate von 17 (bez. auf  $m/e = 73, 100\%$ )

$m/e$	159	116	101
I	15	4	4
II	-	63	44
III	26	7	6
IV	-	74	40

OTMS<sup>+</sup>

+

TMSO

Nur die Komponenten I und III bilden Ionen mit  $m/e = 159$ , die aus der Abspaltung der 2C-Seitenkette der furanoiden TMS-Rhodosin resultieren, und nur bei der Fragmentierung von II und IV treten das  $H_1^+$ - ( $H_2C=CH-OTMS^+$ ) bzw. das ( $H_1^+ - CH_3$ )-Ion ( $m/e = 116$  bzw. 101) mit hoher Intensität auf. Sie entstehen aus pyranoiden Zuckern durch synchronen Zerfall oder durch weitere Fragmentierung von  $B_1$  ( $m/e = 232$ ).

Die Bildung von Ringisomeren bei 17 stimmt überein mit Ergebnissen von *Angyal* und *Pickles*<sup>21)</sup>. Durch NMR wiesen sie nach, daß bei 2-Desoxy- und 3-Desoxyaldehyden die furanoiden Isomeren im Gleichgewicht erheblich begünstigt sind.

Dieses Problem erhält besondere Bedeutung bei allen Versuchen zur Synthese von Antibiotika und Antibiotika-Modellen, die derartige Tridesoxyzucker in glycosidischer Bindung enthalten. Potentielle Zusammenhänge zwischen biologischer Wirksamkeit und der Struktur der Kohlenhydrate in solchen Glycosiden dürften nur erkennbar sein, wenn mit einheitlichen Ringisomeren gearbeitet wird.

<sup>21)</sup> S. J. *Angyal* und V. A. *Pickles*, Aust. J. Chem. **25**, 1695 (1972).

Diese Arbeit wurde vom *Fonds der Chemischen Industrie* und dem *Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* unterstützt. — Herrn Dr. H. Luftmann danken wir für die Durchführung der GC/MS-Messungen und für wertvolle Diskussionen.

## Experimenteller Teil

Spektren: IR-Spektrometer 137 (Perkin-Elmer), Kernresonanzspektrometer HA 100 (Varian) und T 60 (Perkin-Elmer), Massenspektrometer SM-1-B (Varian MAT). — Drehwerte: Polarimeter 141 M (Perkin-Elmer). — Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heizmikroskop.

3,4,5,6-Tetra-O-acetyl-1-desoxy-1-diazo-L-xylo-2-hexulose (7)<sup>22)</sup>: 8.0 g 2,3,4,5-Tetra-O-acetyl-L-xyloonylchlorid (6)<sup>23)</sup> in 30 ml absol. Äther werden unter Rühren zu einer ätherischen Diazomethanolösung (aus 6.1 g Nitrosomethylharnstoff) getropft. Es erfolgt sofort Kristallisation, die durch Kühlung vervollständigt wird. Aus Aceton/Äther/Petroläther Ausb. 7.4 g (91 %), Schmp. 124–126°C,  $[\alpha]_D^{25} = -45.0^\circ$  ( $c = 1.08$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,6'-H  $\delta = 4.32$  dd, 4.00 ppm dd, 5-, 4-, 3-, 1-H 5.19–5.68 m,  $\text{COCH}_3$  2.10 4s.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_9$  (358.3) Ber. C 46.93 H 5.06 N 7.82 Gef. C 46.69 H 5.02 N 7.87

4,5,6-Tri-O-acetyl-2,3-didesoxy-L-threo-hex-2-enonsäure (8): 2.6 g 7, suspendiert in 100 ml Wasser, werden bei 65°C unter Rühren mit 0.5 g frisch hergestelltem Silberoxid versetzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung werden weitere 0.5 g Katalysator innerhalb 45 min anteilweise zugesetzt. Die Lösung wird filtriert, mit Amberlite IR 120 ( $\text{H}^\oplus$ ) behandelt, auf 30 ml eingedampft und mit Chloroform extrahiert. Nach üblicher Reinigung der Chloroformphase wird der Rückstand an Kieselgel < 0.063 (Merck) mit Methylenchlorid/Methanol (40:1) gereinigt. Farbloser Sirup. Ausb. 1.0 g (48 %),  $[\alpha]_D^{25} = -26.8^\circ$  ( $c = 2.25$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{CO}_2\text{H}$   $\delta = 8.75$  ppm s.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_8$  (288.2) Ber. C 50.00 H 5.60 Gef. C 49.62 H 5.82

4,5,6-Tri-O-acetyl-2,3-didesoxy-L-threo-hex-2-enonsäure-methylester (9)

a) *Durch Veresterung von 8*: Zu 2.2 g 8 in 30 ml absol. Äther wird unter Eiskühlung solange ätherische Diazomethanolösung getropft, bis die schwach gelbe Färbung bestehen bleibt. Es wird vorsichtig (anfänglich unter Eiskühlung) i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Äther mit Petroläther zur Kristallisation gebracht. Ausb. 2.2 g (95 %), Schmp. 67–68°C.

b) *Durch Umlagerung von 7*: Zu 14.4 g 7 in siedendem absol. Methanol werden anteilweise 3 g frisch hergestelltes Silberoxid gegeben. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung werden weitere 3 g Silberoxid zugesetzt. Die Lösung wird 45 min unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und mit Amberlite IR 120 ( $\text{H}^\oplus$ ) behandelt. Der Rückstand aus der eingedampften Lösung wird an Kieselgel < 0.063 (Merck) mit Benzol/Methanol (35:1) aufgetrennt. Ausb. an 9: 6.7 g (55 %), Schmp. 67 bis 68°C,  $[\alpha]_D^{25} = -38.4^\circ$  ( $c = 1.0$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,6'-H  $\delta = 4.35$  dd, 4.00 ppm dd, 5-H 5.25 m, 4-H 5.65 m, 3-H 6.80 dd, 2-H 6.00 dd,  $\text{OCH}_3$  3.72 s,  $\text{COCH}_3$  2.05 3s;  $J_{2,3} = 16$ ,  $J_{2,4} = 1.5$  und  $J_{3,4} = 5.5$  Hz. — MS:  $m/e = 302$  (0.6%  $\text{M}^+$ ), 243 (3), 229 (4), 157 (5), 145 (16).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_8$  (302.2) Ber. C 51.65 H 6.00 Gef. C 51.89 H 5.99

<sup>22)</sup> Vgl. W. L. Humphlett, Carbohyd. Res. 7, 431 (1968).

<sup>23)</sup> R. T. Major und E. W. Cook, J. Amer. Chem. Soc. 58, 2474 (1936), dort Arbeitsvorschrift für das D-Isomere.

**3,4,5,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-L-xylo-hexonsäure-methylester (10):** Bei der chromatographischen Reinigung von **9** aus **7** wird **10** erhalten, das aus Äther/Petroläther kristallisiert. Ausb. 1.32 g (9%), Schmp. 104–106°C,  $[\alpha]_D^{25} = 0^\circ$  ( $c = 1.3$  in  $\text{CHCl}_3$ ). – NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.6'-H  $\delta = 4.35$  dd, 4.00 ppm dd, 5-, 4-, 3-H 5.40 m, 2,2'-H 2.62 d,  $\text{OCH}_3$  3.68 s,  $\text{COCH}_3$  2.05 4s. – MS:  $m/e = 362$  (0.1%,  $\text{M}^+$ ), 303 (0.2), 289 (6), 217 (13), 145 (18).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$  (362.3) Ber. C 49.72 H 6.12 Gef. C 49.82 H 6.18

**4,5,6-Tri-O-acetyl-2,3-didesoxy-L-threo-hexonsäure-methylester (11):** 1.33 g **9** werden in 100 ml Methanol bei 22°C an 10proz. Pd/C (100 mg) innerhalb 5 min hydriert. Die Lösung wird mit Aktivkohle gereinigt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Ausb. 1.20 g (90%) Sirup,  $[\alpha]_D^{25} = -25.6^\circ$  ( $c = 3.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,6'-H  $\delta = 4.35$  dd, 4.00 ppm dd, 5-, 4-H 5.15 m, 2,2'-H 2.37 t, 3,3'-H u.  $\text{COCH}_3$  2.02 m,  $\text{OCH}_3$  3.65 s. – MS:  $m/e = 305$  (0.1%,  $\text{M}^+ + 1$ ), 231 (8), 159 (31), 145 (8), 74 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_8$  (304.2) Ber. C 51.31 H 6.63 Gef. C 51.42 H 7.26

**2,3-Didesoxy-L-threo-hexono- $\gamma$ -lacton (13):** 6.85 g **11** werden in 150 ml 1 N NaOH suspendiert und 15 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird mit IR 120 ( $\text{H}^\oplus$ ) behandelt und i. Vak. eingedampft, der farblose Rückstand **12** 30 min in Eisessig auf dem Dampfbad erwärmt, die Lösung i. Vak. eingedampft und über  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  getrocknet. Farbloser Sirup, Ausb. 2.85 g (87%),  $[\alpha]_D^{25} = +61.8^\circ$  ( $c = 2.0$  in Methanol). Für analytische Zwecke wurde ein Teil an Kieselgel <0.063 (Merck) mit Aceton/Benzol/Wasser (69 : 24 : 7) gereinigt.

IR (NaCl): 3400 (m, OH), 1770  $\text{cm}^{-1}$  (s, CO). – NMR (100 MHz,  $[\text{D}_2]$ Pyridin): OH  $\delta = 6.28$  ppm s, 5-H 4.86 dt, 4-, 6,6'-H 3.97 m, 2,2'-, 3,3'-H 2.84–2.00 m. – MS:  $m/e = 146$  (0.5%,  $\text{M}^+$ ), 115 (16), 85 (100).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$  (146.1) Ber. C 49.31 H 6.90 Gef. C 49.32 H 7.12

**2,3-Didesoxy-6-O-toluolsulfonyl-L-threo-hexono- $\gamma$ -lacton (14):** Zu 1.45 g **13** in 20 ml absol. Pyridin werden bei  $-40^\circ\text{C}$  langsam 2.00 g Tosylchlorid in 10 ml absol. Pyridin getropft. Nach 1 h wird auf Raumtemp. erwärmt und nach 15 h in 50 ml Eiswasser eingegossen. Es wird viermal mit 75 ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden wie üblich gereinigt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton/Äther/Petroläther zur Kristallisation gebracht und einmal umkristallisiert. Ausb. 1.84 g (62%), Schmp. 102–103°C,  $[\alpha]_D^{25} = +52.8^\circ$  ( $c = 1.08$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

MS:  $m/e = 300$  (2.2%,  $\text{M}^+$ ), 155 (38), 129 (16), 115 (24), 85 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}$  (300.3) Ber. C 52.00 H 5.37 S 10.68 Gef. C 52.21 H 5.26 S 10.52

**2,3,6-Tridesoxy-6-jod-L-threo-hexono- $\gamma$ -lacton (15):** 3.0 g **14** und 8.25 g NaJ werden in 150 ml Aceton 40 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird filtriert, i. Vak. eingedampft und der Rückstand viermal mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die Extrakte werden mit 10proz. Natriumthiosulfatlösung gewaschen. Diese wird dreimal mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Gelblicher chromatographisch reiner Sirup. Ausb. 2.2 g (86%),  $[\alpha]_D^{25} = +26.8^\circ$  ( $c = 1.00$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (NaCl): 3400 (m, OH), 1770  $\text{cm}^{-1}$  (s, CO). – MS:  $m/e = 256$  (7%,  $\text{M}^+$ ), 171 (4), 85 (100).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{JO}_3$  (256.1) Ber. C 28.16 H 3.54 Gef. C 28.37 H 4.02

**2,3,6-Tridesoxy-L-threo-hexono- $\gamma$ -lacton (16):** 2.2 g **15** werden in 150 ml Methanol und 2.5 ml Triäthylamin mit 350 mg 10proz. Pd/C-Katalysator 2 h bei 4 atü hydriert. Der Rückstand der filtrierten Lösung wird aus 50 ml 10proz. Natriumthiosulfatlösung viermal mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der gefärbte Sirup wird an Kieselgel <0.063 (Merck) mit Benzol/Dioxan (3 : 1) gereinigt. Ausb. 0.84 g (75%),  $[\alpha]_D^{25} = +56.1^\circ$  ( $c = 2.00$  in  $\text{CHCl}_3$ ).



IR (NaCl): 3400 (m, OH), 1770  $\text{cm}^{-1}$  (s, CO). – NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5-H  $\delta = 4.34$  ppm m, 4-H 3.77 m, 5-OH 3.00 d, 2,2', 3,3'-H 2.69–2.00 m,  $\text{CH}_3$  1.22 d. – MS:  $m/e = 131$  (4%,  $\text{M}^+ + 1$ ), 115 (6), 85 (95).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$  (130.1) Ber. C 55.39 H 7.75 Gef. C 55.23 H 7.92

2,3,6-Tridesoxy-L-threo-hexose (Rhodinose) (17): Zu 200 mg (1.54 mmol) 16 in 5 ml frisch über  $\text{LiAlH}_4$  destilliertem Tetrahydrofuran werden im  $\text{N}_2$ -Strom und unter Rühren bei  $-30^\circ\text{C}$  3.2 ml 20proz. Diisobutylaluminiumhydrid (3.14 mmol) in Hexan getropft. Dabei wird Gasentwicklung beobachtet. Nach 1 h bei  $-30^\circ\text{C}$  und 1 h bei  $-20^\circ\text{C}$  werden bei gleicher Temp. 0.3 ml Wasser in 1 ml Methanol zugegeben. Es wird auf Raumtemp. erwärmt, von ausgefallenem Aluminiumhydroxid abfiltriert, der Rückstand gut mit Aceton gewaschen und das Filtrat eingedampft. Farblose Flüssigkeit nach Chromatographie an Kieselgel <0.063 (Merck) mit Aceton/Chloroform (4: 1). Ausb. 130 mg (66%),  $[\alpha]_D^{25} = -9.0^\circ$  ( $c = 1.12$  in Aceton) (Lit.<sup>11)</sup>  $-11 \pm 1.6^\circ$  in Aceton).

IR (NaCl): 3380  $\text{cm}^{-1}$  (m, OH). – NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{CH}_3$   $\delta = 1.15$  ppm 2d, 2,2', 3,3'-H 1.5–2.1 m, 4-, 5-H, 1-OH, 5-OH 3.3–4.4 m, 1-H 5.2–5.7 m;  $J_{5,6} = 6.2$  Hz. – MS:  $m/e = 132$  (0.4%,  $\text{M}^+$ ), 115 (3), 114 (15), 99 (4), 88 (32), 87 (80), 70 (23), 69 (50), 58 (45), 57 (39) und 45 (100).

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$  (132.1) Ber. C 54.55 H 9.15 Gef. C 54.10 H 8.87

GC/MS-Messungen an Rhodinose (17): 17 wurde mit *N*-Methyl-*N*-(trimethylsilyl)trifluoroacetamid 30 min bei  $60^\circ\text{C}$  im abgeschlossenen Rohr silyliert. Die GC-Trennungen erfolgten an 4% Carbowax 2 M auf Chromosorb W (100–120 mesh). Glassäule 1.7 m  $\times$  2 mm innerer Durchmesser. Injektortemp.  $200^\circ\text{C}$ , Detektortemp.  $260^\circ\text{C}$ , Säulenofen  $100^\circ\text{C}$  isotherm. Trägergas: 20 ml  $\text{N}_2/\text{min}$ . Retentionszeiten (min): I 6.5, II 7.7, III 8.6, IV 9.3. Die Massenspektren wurden mit einer GC/MS-Kombination Varian MAT 111 unter gleichen Trennbedingungen aufgenommen. Elektronenstoßquelle 20 eV.

[483/74]