

Verzweigte Zucker, XI¹⁾

Epoxidumlagerungen an verzweigten Zuckern

Hans Paulsen* und Karsten Eberstein

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 29. März 1976

Von substituierten 2,3-Epoxy-1-propanolen (1–8) werden die Faktoren, die die Gleichgewichtslage bei einer Epoxidumlagerung bestimmen, abgeleitet und auf Epoxidumlagerungsgleichgewichte von verzweigten Zuckern angewendet. Aus den vier Epoxy-Ketosen 10, 17, 24 und 31 konnten mit Methyllithium die vier umlagerungsfähigen verzweigten Epoxy-Zucker 14, 21, 28 und 35 dargestellt werden. Äquilibrierungsversuche zeigen, daß stets diejenige Form stabilisiert wird, bei der der Verzweigungspunkt Bestandteil des Epoxyringes ist. Dieser Substituenteneffekt wird durch Vergleich mit unverzweigten Zuckern demonstriert. Er kann zur Lenkung von Epoxidumlagerungen genutzt werden. Unter Berücksichtigung aller Konformationen der Epoxy-Zucker ist der Substituenteneffekt mit etwa ≈ 1.5 kcal/mol abzuschätzen.

Branched-chain Sugars, XI¹⁾

Epoxide Rearrangements with Branched-chain Sugars

In 2,3-epoxy-1-propanols (1–8) factors controlling the state of equilibrium are determined and applied to the equilibria of epoxide rearrangements in branched-chain sugars. The four epoxy ketoses 10, 17, 24, and 31 react with methyllithium to yield the four branched-chain epoxy sugars 14, 21, 28, and 35 which can be rearranged. Equilibration studies show that the species in which the branching point is part of the epoxide ring is stabilized. In comparison to unbranched sugars this substituent effect is demonstrated. It can be applied to direct epoxide rearrangements. With respect to all conformations of epoxy sugars this substituent effect can be estimated to be approximately 1.5 kcal/mol.

Epoxidumlagerung an offenkettigen Modellsubstanzen

Epoxyverbindungen, die *trans*-ständig zum Oxiranring eine vicinale Hydroxylgruppe besitzen oder eine antiperiplanare Konformation einnehmen, können eine intramolekulare reversible Epoxidumlagerung eingehen, wobei eine Verschiebung des Oxiranringes erfolgt. Die Umlagerung ist basenkatalysiert, da jeweils das Hydroxyl-Anion in einer Nachbargruppenreaktion den Epoxidring öffnet.

Payne²⁾ hat an einer Reihe gemischt substituierter 2,3-Epoxy-1-propanole die Epoxidumlagerung studiert und im Gleichgewichtsgemisch nach alkalischer Äquilibrierung die Anteile der beiden beteiligten Epoxide gaschromatographisch bestimmt^{2,3)}. Wir haben an

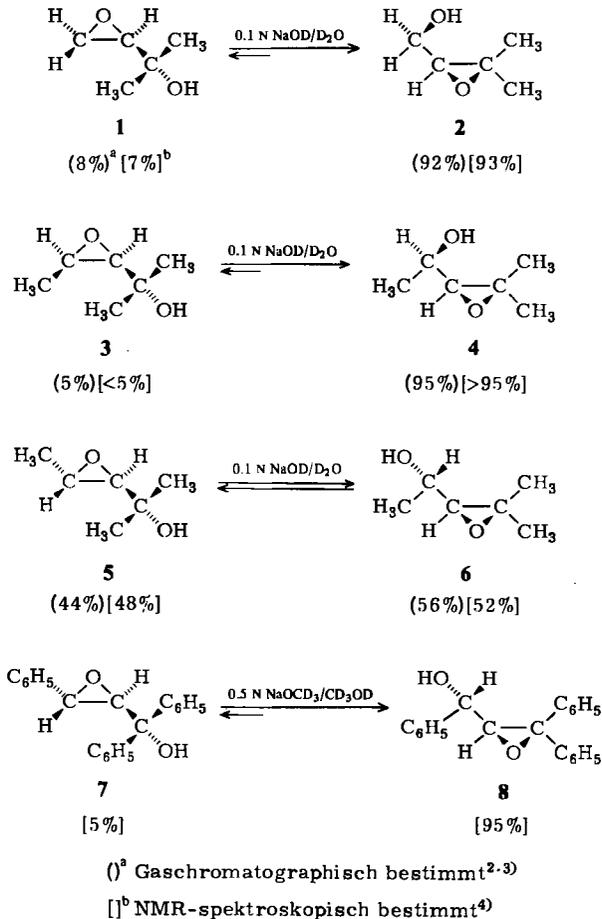
¹⁾ H. Paulsen, B. Sumfleth und H. Redlich, Chem. Ber. 109, 1362 (1976).

²⁾ G. P. Payne, J. Org. Chem. 27, 3819 (1962).

³⁾ J.-L. Pierre, P. Chautemps und P. Arnaud, Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, 1317.

einer entsprechenden Reihe, die durch weitere Beispiele ergänzt wurde, die Epoxidumlagerung NMR-spektroskopisch verfolgt, wobei sowohl die Kinetik der Reaktion wie auch die Gleichgewichtsendverteilung bestimmbar war⁴⁾.

Als zusammenfassendes Ergebnis aller Meßreihen lassen sich die folgenden Faktoren ableiten, die die Gleichgewichtslage der thermodynamisch kontrollierten Epoxydumlagerungsreaktion bestimmen^{4, 5)}. Die Wirkung der Faktoren kann an den vier ausgewählten Umlagerungsbeispielen 1–8 gut demonstriert werden.



1. Die Stabilität eines Isomeren ist um so größer, je höher der Substitutionsgrad am Oxiraning ist (Substitutionseffekt). Sind zusätzliche sterische Wechselwirkungen zu vernachlässigen, wie bei $1 \rightleftharpoons 2$, so überwiegt die höher am Ring substituierte Verbindung mit mehr als 10 : 1. Die Gleichgewichtskonstante wäre $k > 10$ und $\Delta G^0 > 1.4 \text{ kcal/mol}$.

⁴⁾ K. Eberstein, Dissertation, Univ. Hamburg 1975.

⁵⁾ J. G. Buchanan und H. Z. Sable, Stereoselective Organic Transformations, Vol. 2, S. 1, Ed. B. S. Thyagarajan, Wiley-Interscience, New York 1972.

2. Eine *cis*-Anordnung von Substituenten am Oxiranring destabilisiert diese Form, eine *trans*-Anordnung der Substituenten begünstigt sie. So ist in **3** gegenüber **1** eine *cis*-Anordnung vorhanden, die **3** destabilisiert. Der Effekt wirkt in gleicher Richtung wie der Substitutionseffekt, daher $k > 20$. In **5** liegt eine *trans*-Anordnung vor. Daher wird **5** begünstigt. Der Effekt wirkt hier entgegen dem Substitutionseffekt, so daß das Gleichgewicht ausgeglichen wird ($k \approx 1$).

3. Eine Abhängigkeit der Gleichgewichtslage von der Alkalikonzentration wird im allgemeinen nicht gefunden⁴⁾. Die Acidität des Carbinolprotons ist somit für die Stabilität des Isomeren von untergeordneter Bedeutung. Die einzige Ausnahme ist das Gleichgewicht $5 \rightleftharpoons 6$, bei dem geringe Verschiebungen beobachtet werden⁴⁾: In 0.03 N NaOD 50 : 50, in 0.1 N NaOD 48 : 52, in N NaOD 38 : 62.

4. Elektronenanziehende Substituenten am Oxiranring erhöhen die Stabilität des Oxiranringes. Dies zeigt der Vergleich von $7 \rightleftharpoons 8$ mit $5 \rightleftharpoons 6$. Die zwei Phenylsubstituenten in **8** stabilisieren offensichtlich diese Form.

Epoxidumlagerungen an verzweigten Epoxy-Zuckern

Nachdem die Faktoren, von denen die Lage der Epoxidumlagerungsgleichgewichte abhängen, an offenkettigen Epoxidalkoholen ermittelt waren, konnten diese Befunde auf Epoxidumlagerungen an Monosacchariden angewendet werden. An einfachen Pyranose-systemen sind zahlreiche Untersuchungen über Epoxidumlagerungen durchgeführt worden⁶⁾. Nach den obigen Ergebnissen ist der Substitutionsgrad am Epoxidring ein wesentlicher Faktor, durch den die Stabilität des Ringes erhöht werden kann. Aus diesem Grunde haben wir verzweigte Zucker untersucht, bei denen die Epoxidumlagerung die Epoxidgruppe an den Verzweigungspunkt führt. Da dann ein Epoxid mit höherem Verzweigungsgrad gebildet würde, sollte diese Form eine erhöhte Stabilität besitzen. Damit wäre man in der Lage, eine Epoxidumlagerung an Sacchariden gezielt zu lenken.

Als Ausgangsprodukte für die Gewinnung der methylverzweigten Epoxy-Zucker wurden verschiedene Epoxy-Ketosene eingesetzt. Die 4-Ulose **10** ist durch Oxidation des Epoxy-Zuckers **9**⁷⁾ mit Rutheniumtetroxid⁸⁾ erhältlich, wobei der Epoxidring unangegriffen bleibt. Es bewährte sich besonders das katalytische Verfahren⁹⁾, bei dem ein Gemisch von Rutheniumdioxid mit Natriumperjodat eingesetzt wird. Im IR-Spektrum von **10** zeigt die Carbonylbande (1735 cm^{-1}), daß eine Ketoform vorliegt. Nach den Daten des NMR-Spektrums sollte eine abgeflachte $^0\text{H}_5$ -Halbsesselkonformation bevorzugt vorliegen.

Epoxy-Ketosene können auf Grund ihres polyfunktionellen Charakters mit Nucleophilen auf zwei Wegen reagieren. C-Nucleophile, wie z. B. Metallalkyle, werden regioselektiv unter 1,2-Addition mit der reaktiveren Ketofunktion zu verzweigten Zuckern reagieren. Alkali- und Erdalkalihalogenuide, speziell die Lithiumhalogenide, stellen dagegen ausgezeichnete Öffnungsreagenzien des Oxiranringes dar¹⁰⁾. Daher führt die Umsetzung von **10** mit Grignard-Reagenzien oder aus Alkylhalogeniden dargestellten Lithiumalkylen

⁶⁾ N. R. Williams, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **25**, 109 (1970).

⁷⁾ S. Hanessian und N. R. Plessas, J. Org. Chem. **34**, 1035, 1045 (1969).

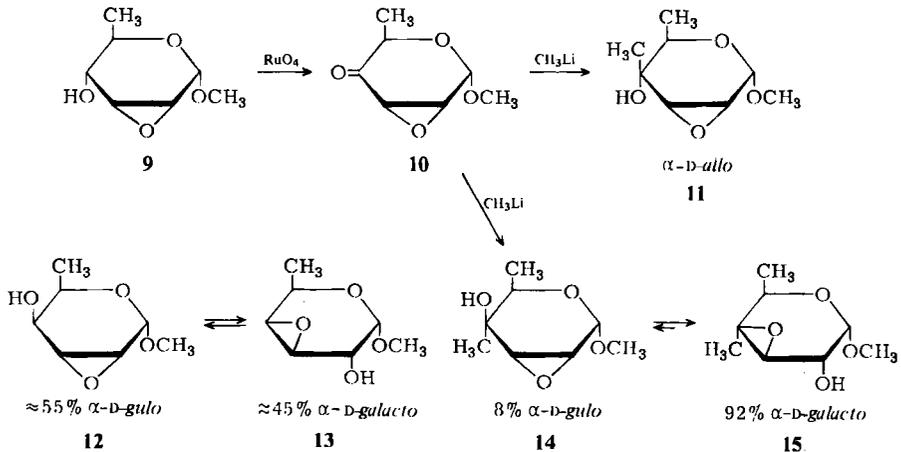
⁸⁾ P. J. Beynon, P. M. Collins, P. T. Doganges und W. G. Overend, J. Chem. Soc. C **1966**, 1131.

⁹⁾ B. T. Lawton, W. A. Szarek und J. K. N. Jones, Carbohydr. Res. **10**, 456 (1969).

¹⁰⁾ H. Paulsen und K. Eberstein, Chem. Ber. **109**, 3907 (1976), nachstehend.

stets zu Produktgemischen, da 1,2-Addition und Ringöffnungsreaktion konkurrieren. Arbeitet man dagegen mit halogenfreier Methyllithiumlösung in Äther oder Tetrahydrofuran, so erfolgt selektiv nur 1,2-Addition.

Das Produktverhältnis bei der Reaktion von **10** mit Methyllithium erwies sich als stark von den Reaktionsbedingungen abhängig. Neben den beiden zu erwartenden isomeren Additionsprodukten **11** und **14** war auch das Epoxid **15** entstanden, das nur durch eine sekundäre Epoxidumlagerung aus **14** gebildet werden kann. Unter den nach der Hydrolyse stark alkalischen Bedingungen tritt demnach bereits bei der Aufarbeitung eine Umlagerung von **14** zu **15** ein. Das bei der Addition von Methyllithium primär gebildete Lithiumalkoholat des methylverzweigten Zuckers **14** ist dagegen bei tiefen Temperaturen nicht zur intramolekularen Umlagerungsreaktion befähigt, da es offenbar in Äther oder Tetrahydrofuran unter diesen Bedingungen keine solvatisierten „freien Anionen“, sondern vermutlich enge Ionenpaare bildet. Dies geht aus folgendem Befund hervor: Setzt man **10** bei -78°C mit Methyllithium um, läßt auf 0°C erwärmen und arbeitet wie üblich auf (Methode a, Exp. Teil), so erhält man bei 95% Ausb. an Additionsprodukt als Produkte 52% **11**, 5% **14** und 43% **15**. Wird dagegen die Reaktionslösung bei -78°C unmittelbar mit Essigsäure zersetzt (Methode c, Exp. Teil), so ergibt sich ein Verhältnis von 44% **11**: 50% **14**: 6% **15**. Es ist erkennbar, daß im ersten Fall das umgelagerte *galacto*-Produkt **15**, im zweiten Fall dagegen das nicht umgelagerte *gulo*-Produkt **14** in hohen Anteilen erhalten werden kann.



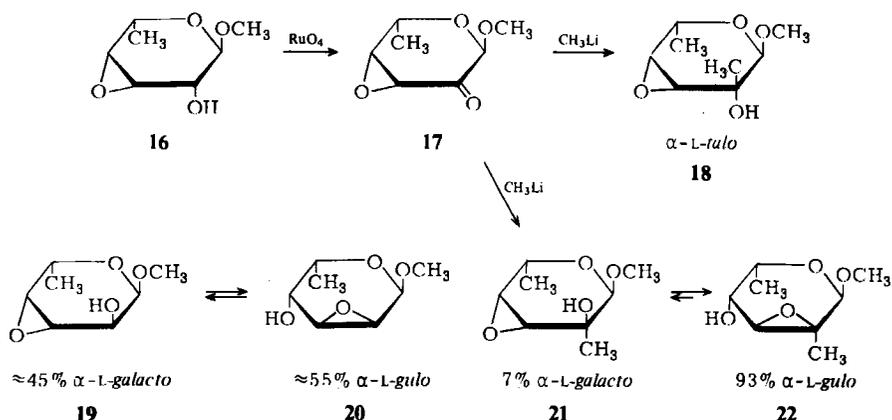
Alle drei Isomeren lassen sich leicht durch Chromatographie auftrennen und rein gewinnen. Die konfigurative Zuordnung der isomeren Additionsprodukte **11** und **14** ist durch Prüfung der Umlagerungsfähigkeit möglich. So kann **14** im Unterschied zu **11** eine Epoxidumlagerung durchführen.

Die reinen Epoxyzucker **14** und **15** wurden in CD_3ONa -Lösung bei Raumtemperatur bis zur Gleichgewichtseinstellung $14 \rightleftharpoons 15$ äquilibriert. Die Umlagerung läßt sich NMR-spektroskopisch und polarimetrisch gut verfolgen. Nach etwa folgenden Zeiten hat sich das Gleichgewicht eingestellt: In $0.5\text{ N CD}_3\text{ONa} \approx 3\text{ h}$, in $0.1\text{ N CD}_3\text{ONa} \approx 10\text{ h}$, in $0.05\text{ N CD}_3\text{ONa} \approx 200\text{ h}$. Der Äquilibrierungsendwert ergibt folgende Gleichgewichtsverteilung: 8% **14** und 92% **15** ($\pm 2\%$).

Von Interesse ist die Gegenüberstellung des Gleichgewichts $14 \rightleftharpoons 15$ zum analogen Gleichgewicht der nicht verzweigten Zucker $12 \rightleftharpoons 13$ ¹¹⁾. Hier ist das Verhältnis mit $\approx 55\%$ **12** und $\approx 45\%$ **13** weit ausgewogener. Bei Einführung einer Methylverzweigung steigt somit der Anteil der Form **15**, die den höher substituierten Epoxidring enthält, auf 92% gegenüber **13** mit nur $\approx 45\%$ an. Der an den Modellsubstanzen beobachtete Substituenteneffekt kann demnach auch bei Pyranosesystemen beobachtet werden.

Als weiteres Beispiel wurde ein 3,4-Epoxid **17** gewählt, das am C-2 eine Ketogruppe besitzt. Durch Rutheniumtetroxid-Oxidation des Epoxids **16**^{12, 13)} ist die Ketose **17** erhältlich. Das NMR-Spektrum ist mit der Struktur **17** in guter Übereinstimmung und weist auf eine bevorzugte Halbsesselkonformation 1H_0 hin. **17** zeigt eine überraschend starke Lösungsmittelabhängigkeit der optischen Drehung: Chloroform $[\alpha]_D^{20} = +135^\circ$ und Methanol $[\alpha]_D^{20} = -148.6^\circ$.

Bei der Umsetzung von **17** mit Methylolithium werden ebenfalls drei Produkte **18**, **21** und **22** erhalten, wobei **22** sekundär durch Epoxidumlagerung aus **21** gebildet wird. Bei normaler Aufarbeitung (Methode b, Exp. Teil) enthält das mit 80% Ausb. isolierte Produktgemisch 48% **18**, 27% **21** und 25% **22**. Die Konfigurationszuordnung am Verzweigungspunkt bei **18** und **21** erfolgte durch Prüfung der Umlagerungsfähigkeit.



Die reinen Epoxy-Ketosen **21** und **22** ließen sich in CD_3ONa bei Raumtemp. äquilibrieren, wobei die Reaktion NMR-spektroskopisch und polarimetrisch verfolgt werden kann. In $0.1\text{ N } CD_3ONa$ ist die Gleichgewichtseinstellung nach etwa 10 h, in 0.05 N Lösung nach etwa 120 h erreicht. Es wird dann eine Gleichgewichtsverteilung von 7% **21** und 93% **22** ($\pm 2\%$) gefunden. Von den zum Vergleich heranzuziehenden Gleichgewichten der entsprechenden nicht verzweigten Zucker sind bisher nur die Verbindungen der D-Reihe untersucht worden¹¹⁾. Da das Ergebnis in der L-Reihe identisch sein muß, wurden zur besseren Übersicht die L-Verbindungen im Gleichgewicht $19 \rightleftharpoons 20$ angegeben. Es ist erkennbar, daß mit einem Anteil von $\approx 45\%$ **19** und $\approx 55\%$ **20** das Gleichgewicht nahezu ausgewogen ist. Bei Einführung der Verzweigung am C-2 steigt der Anteil in

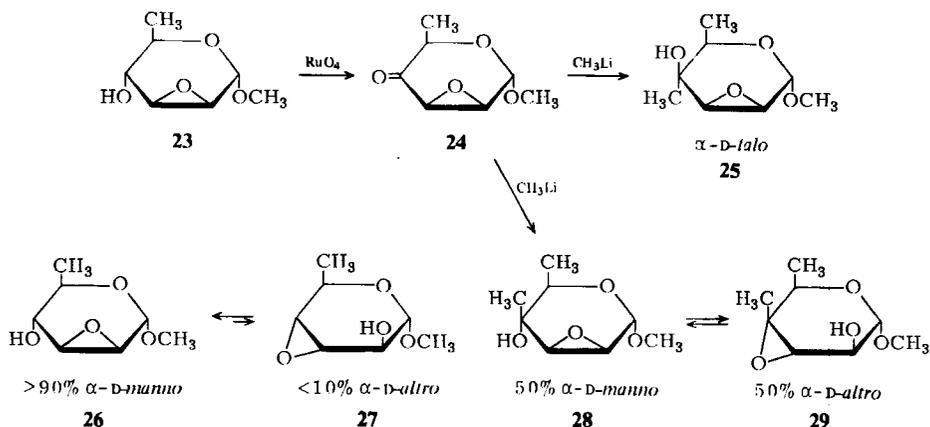
¹¹⁾ J. Jarý und K. Čapek, Collect. Czech. Chem. Commun. **31**, 315 (1966).

¹²⁾ J. Jarý, K. Čapek und J. Kovář, Collect. Czech. Chem. Commun. **28**, 2171 (1963).

¹³⁾ G. Charalambous und E. Percival, J. Chem. Soc. **1954**, 2443.

22 auf 93%, da hier ein Epoxidring mit höherem Verzweigungsgrad vorliegt, was zur erhöhten Stabilität dieser Form beiträgt.

Eine weitere gut zugängliche Epoxy-Ketose **24** kann durch Rutheniumtetroxid-Oxidation des Epoxids **23**¹⁴⁾ erhalten werden. Das voll analysierbare NMR-Spektrum zeigt für **24** eine bevorzugte leicht abgeflachte ¹H₅-Halbsesselkonformation an. Die Carbonylbande im IR-Spektrum beweist eine freie Ketoform. Mit Methylolithium reagiert **24** nur zu den beiden Additionsprodukten **25** und **28** (Methode b, Exp. Teil). Das mit 91% Ausb. erhältliche Produktgemisch besteht zu 87% aus **25** und 12% aus **28**. Das möglicherweise sich aus **28** bildende Umlagerungsprodukt **29** ist nur in Spuren chromatographisch nachweisbar, da offenbar die sekundäre Umlagerung bei **28** weit schwieriger abläuft.



Die Äquilibrierung von reinem **28** und **29** in CD₃ONa, die NMR-spektroskopisch verfolgt wurde, verläuft in der Tat erheblich langsamer als bei den vorher untersuchten Verbindungen. In 0,5 N Lösung ist erst nach etwa 100 h die Gleichgewichtseinstellung zu etwa 90% erreicht. Der Gleichgewichtsendwert kann mit 50% **28** und 50% **29** ($\pm 2\%$) angegeben werden. Die beiden Epoxidanordnungen sind somit etwa gleich stabil.

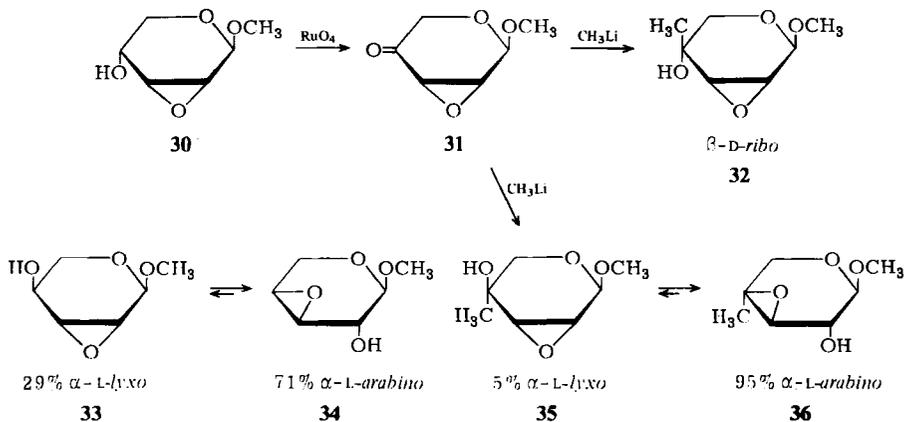
Von besonderem Interesse ist jetzt der Vergleich mit dem nicht verzweigten Zuckerpaar. Hier ist das Gleichgewicht **26** \rightleftharpoons **27** eindeutig weit zu Gunsten der *manno*-Verbindung **26** verschoben, die zu über 90% im Gleichgewicht vorliegt¹¹⁾. Eine Methylverzweigung am C-4 wirkt aber im umgekehrten Sinne und stabilisiert die *altro*-Form **29**, die den höher substituierten Epoxidring enthält. Durch diesen gegenläufigen Effekt wird der geringe Anteil von 10% **27** auf 50% **29** angehoben. Dies Ergebnis steht also mit den oben diskutierten Beispielen in guter Übereinstimmung.

Auch eine Epoxy-Ketose der Pentosereihe **31** wurde in die Untersuchungen einbezogen. Durch Rutheniumtetroxid-Oxidation von **30**¹⁵⁾ ist die Ketose **31** zugänglich. Die NMR-Daten sind mit der Struktur **31** vereinbar und sprechen für eine Bevorzugung einer abgeflachten ⁵H₀-Halbsesselkonformation, bei der die 1-OCH₃-Gruppe infolge des anomeren Effektes quasixial angeordnet ist. Mit Methylolithium reagiert **31** unter normalen Aufar-

¹⁴⁾ J. Jarý, K. Čapek und J. Kovář, Collect. Czech. Chem. Commun. **29**, 930 (1964).

¹⁵⁾ J. K. N. Jones, P. W. Kent und M. Stacey, J. Chem. Soc. **1947**, 1341; P. W. Kent, M. Stacey und L. F. Wiggins, ebenda **1949**, 1232.

beitungsbedingungen (Methode b, Exp. Teil) zu den drei verzweigten Zuckern **32**, **35** und **36**, wobei **36** wiederum durch Epoxidumlagerung aus **35** entsteht. Das mit 75% Ausb. isolierbare Gemisch enthält 46% **32**, 29% **35** und 25% **36**. Die konfigurative Zuordnung zwischen **32** und **35** erfolgte wiederum durch den Test auf Umlagerungsfähigkeit. Alle drei Substanzen sind durch Chromatographie rein gewinnbar.

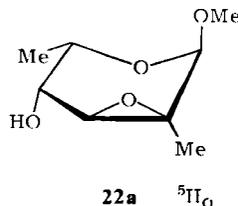
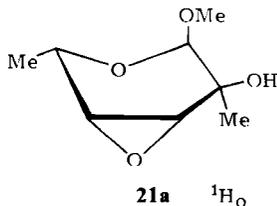
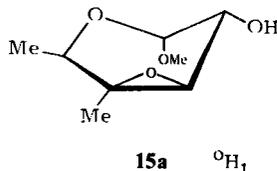
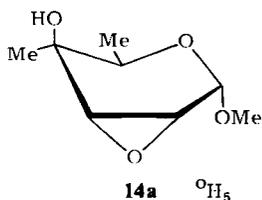


Die Epoxidumlagerung von **35** und **36** in CD_3ONa ist NMR-spektroskopisch und polarimetrisch gut zu verfolgen. In 0.5 N CD_3ONa ist die Umlagerung nach ≈ 10 h, in 0.2 N CD_3ONa nach ≈ 40 h und in 0.1 N Lösung nach ≈ 130 h beendet. Das Gleichgewichtsverhältnis beträgt dann 5% **35** und 95% **36** ($\pm 2\%$) und ist somit weit zum höher substituierten Epoxid **36** verschoben. Das Gleichgewicht der entsprechenden nicht verzweigten Zucker wurde bisher in der D-Reihe untersucht¹⁶⁾. Zur besseren Übersicht sind in **33** \rightleftharpoons **34** die Verbindungen der L-Reihe gezeichnet. Der unverzweigten *arabino*-Verbindung **34** kommt mit 71% bereits ein Übergewicht zu. Dies wird stark verstärkt in der verzweigten Verbindung **36**, da der Effekt der erhöhten Substitution im gleichen Sinne wirkt und den Anteil von **36** auf 95% erhöht.

Um die gefundenen Gleichgewichtsdaten der Epoxidumlagerung der verzweigten Zucker auswerten zu können, ist die Kenntnis der bevorzugten Konformationen der am Gleichgewicht beteiligten Epoxyzucker erforderlich. Die NMR-Spektren aller verzweigten Epoxyzucker ließen sich voll analysieren (s. Tab. 2 und 3, Exp. Teil). Die Auswertung für eine Konformationsanalyse wird dadurch erschwert, daß am Verzweigungspunkt kein Proton mehr vorhanden ist. Daher wurde größter Wert auf den Vergleich der NMR-Daten von verzweigter und unverzweigter sich entsprechender Verbindung gelegt.

Für **14** wird für 1-H ein Dublett bei $\delta = 4.83$ ppm mit $J_{1,2} = 3.2$ Hz und Fernkopplung ${}^4J_{1,5} = 0.6$ Hz gefunden. Die entsprechenden Werte für **12** sind sehr ähnlich mit $\delta = 4.89$ ppm ($J_{1,2}$ 2.36, ${}^4J_{1,5}$ 0.5 Hz und hier $J_{4,5}$ 1.27 Hz), so daß eine ähnliche bevorzugte Konformation angenommen werden kann. Diese sollte die ${}^{\circ}\text{H}_5$ -Konformation **14a** sein, da der kleine $J_{1,2}$ -Wert einer quasiäquatorialen Anordnung von 1-H entspricht. In **14a** stehen dann 6- CH_3 günstig quasiäquatorial und 1- OCH_3 wegen des anomeren Effektes günstig quasiasial.

¹⁶⁾ J. G. Buchanan und R. Fletcher, J. Chem. Soc. C 1966, 1926.



Bei **15** und **13** ändert sich die Konformation in gleichem Sinne. Für **15** findet man für 1-H $\delta = 4.57$ ppm ($J_{1,2}$ 4.6 und $^4J_{1,3}$ 1.0 Hz). Die Werte für **13** sind $\delta = 4.62$ ppm ($J_{1,2}$ 4.4 und $^4J_{1,3}$ 1.1 Hz). Diese Daten sprechen für eine Bevorzugung der $^1\text{H}_1$ -Konformation **15a**. Bei einer **15** analogen, am C-4 mit dem 2-Methyl-1,3-dithianyl-Rest verzweigten Verbindung wurde inzwischen die $^1\text{H}_1$ -Konformation durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen¹⁷⁾.

Für **21** und **22** sind die bevorzugten Konformationen $^1\text{H}_0$ (**21a**) und $^5\text{H}_0$ (**22a**) anzunehmen. Es ist erkennbar, daß, wenn man von den Methylsubstituenten am C-2 und C-4 absieht, **21a** die enantiomere Form von **15a** und **22a** die enantiomere Form von **14a** darstellt. In **21a** und **22a** ständen dann wie in **15a** und **14a** 6-CH₃ in günstiger quasi-äquatorialer bzw. äquatorialer und 1-OCH₃ in günstiger axialer bzw. quasiaxialer Lage. Die verfügbaren NMR-Daten stehen mit dieser Annahme in Übereinstimmung. Für **21a** wird das 1-H-Signal bei $\delta = 4.14$ ppm ($^4J_{1,3} = 1.1$ Hz) bei relativ hohem Feld gefunden, bei **22a** erfolgt Verschiebung zu tieferem Feld auf $\delta = 4.64$ ppm. Die Kopplung $J_{4,5}$ ist in **21a** (1.3 Hz), **22a** (1.0 Hz) sowie **12** und **13** (1.5 Hz) sehr ähnlich.

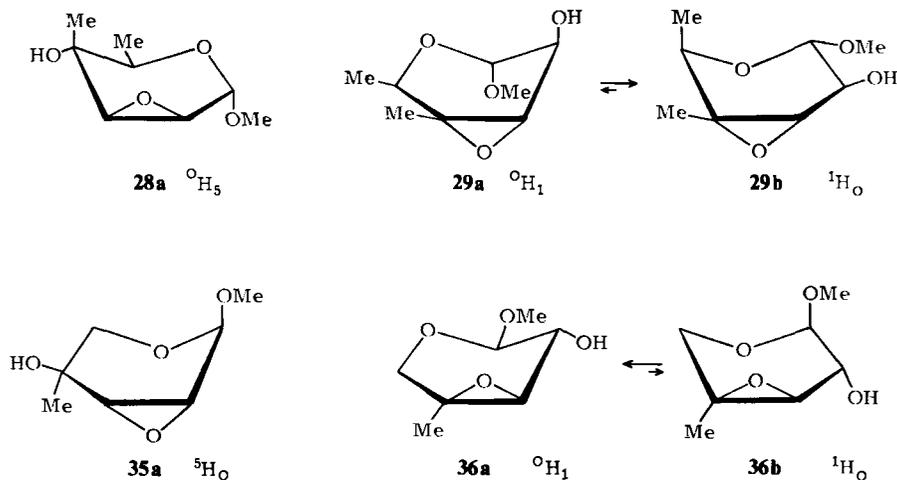
Für **28** ergibt sich zweifelsfrei eine bevorzugte $^5\text{H}_5$ -Konformation **28a**. Die NMR-Werte von **28a** für 1-H ($\delta = 4.76$ ppm, $J_{1,2} < 0.5$ Hz) stimmen gut mit denen von **26** (4.93 ppm, $J_{1,2}$ 0.5, $J_{4,5}$ 9.68 Hz) überein. Die große Diaxialkopplung von $J_{4,5}$ in **26** spricht klar für die $^5\text{H}_5$ -Form.

Bei **29** sind die Konformationen **29a** und **b** zu diskutieren. Beim unverzweigten Epoxyzucker wurde für **29a** ein destabilisierender Faktor beobachtet, der auf Wechselwirkungen zwischen dem Epoxidring und der gegenüberliegenden axialen 1-OCH₃-Gruppe zurückgeführt wird¹⁸⁾. Dadurch wird die an sich günstige Form **29a** destabilisiert, und es ergibt sich ein ausgewogenes Konformerengleichgewicht **29a** \rightleftharpoons **29b**. Dies ist an den bei unverzweigten Vergleichssubstanzen beobachteten Mittelwertkopplungskonstanten $J_{1,2}$ 2.9 bis 3.7 Hz erkennbar, wenn man für die $J_{1,2}$ -Kopplungen in **29a** einen kleinen ee-Grenzwert

¹⁷⁾ H. Paulsen und V. Sinnwell, unveröffentlicht.

¹⁸⁾ S. A. S. Al Janabi, J. G. Buchanan und A. R. Edgar, Carbohydr. Res. **35**, 151 (1974).

von $\approx 0-1$ Hz und in **29b** einen großen aa-Grenzwert von ≈ 8 Hz annimmt. Leider liegen keine Vergleichswerte für die 6-Desoxyverbindung **27**, sondern nur für die normale *altro*-Verbindung mit 6-CH₂OH vor¹⁸⁾. Beim Übergang des Substituenten am C-5 von 6-CH₂OH zu 6-CH₃ wird stets eine Abnahme des anomeren Effektes beobachtet. Der anomere Effekt destabilisiert aber die Form **29b**, so ist zu erwarten, daß beim Übergang von 6-CH₂OH zu 6-CH₃ der Konformerenanteil an **29b** entsprechend zunimmt, was an einem Anstieg von $J_{1,2}$ erkennbar sein sollte. In der Tat findet man bei **29** mit $J_{1,2} = 6.0$ Hz einen höheren Wert. Dieser zeigt an, daß bei **29** der ¹H_O-Form **29b** ein stärkeres Gewicht ($\approx 80\%$) zukommen sollte. In **28** und **29** liegen somit zwei Konformationen bevorzugt vor, die für eine Epoxidumlagerung sterisch ungünstig sind, was möglicherweise mit der langsamen Umlagerungsgeschwindigkeit von **28** \rightleftharpoons **29** zusammenhängt.



Bei den Pentosederivaten wird die Konformation in der Regel stärker durch den anomeren Effekt bestimmt. Für **35** wird für 1-H $\delta = 4.70$ ppm ($J_{1,2}$ 0.9 und $J_{1,5a}$ 0.35 Hz) gefunden. Die nicht verzweigte Verbindung **33** (D-Form wurde vermessen)¹⁹⁾ liefert für 1-H mit $\delta = 4.76$ ppm ($J_{1,2}$ 0.9, $J_{1,5a}$ 0.65 und $J_{4,5a}$ 7.19 Hz) nahezu identische Daten, was für ähnliche Konformationen spricht. Die in **33** zusätzlich bestimmbare Kopplung $J_{4,5a}$ zeigt somit an, daß in beiden Fällen die ⁵H_O-Konformation **35a** bevorzugt vorliegt, in der die 1-OCH₃ quasiauxial angeordnet ist.

Die Spektren von **36** und **34** (D-Form) zeigen wiederum fast identische NMR-Daten für 1-H: **36** $\delta = 4.02$ ppm ($J_{1,2} = 7.0$ Hz), **34** $\delta = 4.02$ ppm ($J_{1,2} = 6.7$ Hz). Die hohe Kopplung $J_{1,2}$ spricht für eine axial/quasiauxial-Beziehung zwischen 1-H und 2-H, woraus sich ergibt, daß in beiden Fällen die ¹H₁-Konformation **36a** bevorzugt ist. Die überraschende Instabilität der an sich wegen des anomeren Effektes begünstigten Konformation **36b** ist wie bei **29a** auf eine Coulombsche Wechselwirkung des Epoxidringes mit der gegenüberliegenden axialen 1-OCH₃-Gruppe zurückzuführen. Eine derartige Anordnung scheint generell einen beachtlichen Destabilisierungsfaktor (ca. 1.7 kcal/mol)¹⁹⁾ zu liefern.

¹⁹⁾ J. G. Buchanan, R. Fletcher, K. Parry und W. A. Thomas, J. Chem. Soc. B 1969, 377.

Als wichtigstes Ergebnis aller Konformationsanalysen ergibt sich der Befund, daß die Konformerenverteilung in den Gleichgewichten der verzweigten und analogen nicht verzweigten Zucker sehr ähnlich ist. Die Einführung der Methylgruppe führt somit nicht zu einer wesentlichen Veränderung der Konformationsgleichgewichte der Epoxyzucker. Ist dies aber der Fall, so kann man einen unterschiedlichen konformativen Einfluß auf die Gleichgewichtsverteilung der Epoxidumlagerungen bei beiden Reihen ausschließen. Die Änderung der Gleichgewichtsverteilung bei der Epoxidumlagerung wäre somit im wesentlichen nur durch den Effekt des höheren Verzweigungsgrades am Epoxidring durch die Methylgruppe bedingt. Da aber aus den Gleichgewichtsdaten der an der Umlagerung beteiligten Epoxide die Differenz ihrer Freien Energien ΔG^0 ermittelt werden kann, ergibt der Vergleich der methylverzweigten ($\Delta G^0_{\text{verzweigt}}$) und nicht verzweigten ($\Delta G^0_{\text{unverzweigt}}$) Reaktionspaare unmittelbar einen quantitativen Wert für den Stabilisierungseffekt eines Epoxidringes durch Eintritt einer zusätzlichen Methylgruppe am Ring an. Die Rechnung führt bei den acht Reaktionspaaren zu dem in Tab. 1 angeführten Ergebnis.

Tab. 1. Methylgruppeneffekt der Stabilisierung von Epoxidringen

Gleichgewicht	Verhältnis [%]	Gleichgewichtskonstante	ΔG^0 [kcal/mol]	Methyleffekt [kcal/mol]
14 \rightleftharpoons 15	8:92	11.5	1.5	} 1.6 \pm 0.3
12 \rightleftharpoons 13	55:45	1.2	0.12	
21 \rightleftharpoons 22	7:93	13.3	1.6	} 1.5 \pm 0.3
19 \rightleftharpoons 20	45:55	1.2	0.12	
28 \rightleftharpoons 29	50:50	1.0	0.0	} \approx 1.5 \pm 0.3
26 \rightleftharpoons 27	>90: <10	>9	>1.30	
35 \rightleftharpoons 36	5:95	19.0	1.74	} 1.2 \pm 0.3
33 \rightleftharpoons 34	29:71	2.4	0.54	

Aus Tab. 1 ist zu ersehen, daß der Stabilisierungseffekt des Epoxidringes durch Einführung einer Methylgruppe im Mittel bei etwa 1.5 kcal/mol liegt. Die Übereinstimmung bei den vier Beispielen ist relativ gut. Ein ähnlicher Wert von etwa 1.4 kcal/mol wird, wie gezeigt, auch bei Epoxidumlagerungsgleichgewichten von offenkettigen Epoxidalkoholen gefunden, wenn man Beispiele wählt, bei denen sterische Effekte das Gleichgewicht nicht beeinflussen.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* sei für die Unterstützung der Untersuchungen gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden: Alle Reaktionen wurden dünn-schichtchromatographisch auf Kieselgel G nach Stahl oder auf Aluminiumfertigfolien mit Fluoreszenzindikator der Fa. Merck verfolgt. Anfärbung mit $\text{KMnO}_4/\text{NaIO}_4$, Anilin/Diphenylamin in ethanolischer Phosphorsäure oder 0.2proz. Naphthoresorcinlösung in Ethanol/2 N H_2SO_4 . Säulenchromatographische Trennungen an Kieselgel 60 (70–230 mesh, ASTM), präp. SC-Trennungen mit Fertigplatten (20 \times 20 cm, 2 mm, Fa. Merck).

IR: Perkin-Elmer Spektrophotometer 257. — NMR: Varian T 60 (60 MHz), Varian HA-100 (100 MHz), Bruker WH 270 (270 MHz). Entkopplung: frequency sweep und INDOR. Innerer Standard TMS in CDCl_3 , DSS in D_2O . — MS: Varian-MAT SM-1 B. — Schmp.: Leitz-Mikroskop, nicht korrigiert. — Optische Drehung: Roussel-Jouan 71 und Perkin-Elmer 141.

3,4-Epoxy-2-methyl-2-butanol (**1**)²⁾ und *2,3-Epoxy-3-methyl-1-butanol* (**2**)²⁾: NMR von **1** (CDCl_3): CH_3 δ = 1.30 s, CH_3 1.21 s, OH 2.06 s, 3-H 2.92 t, 4- und 4'-H 2.73 dq ppm ($J_{3,4} = J_{3,4'} = 3.3$, $J_{4,4'} = 5.2$ Hz); (D_2O) CH_3 1.23 s, CH_3 1.18 s, 3-H 3.06 t, 4- und 4'-H 2.83 d ($J_{3,4} = J_{3,4'} = 3.6$ Hz). — NMR von **2** (0.1 N NaOD/ D_2O): 1-, 1-H' δ = 3.72 dq, 2-H 3.11 dd, CH_3 1.33 s, CH_3 1.30 s ppm ($J_{1,2} = J_{1,2'} = 5.6$, $J_{1,1'} = 12.4$ Hz).

Alle Äquilibrierungen wurden in 10proz. Lösung in NaOD/ D_2O bei verschiedenen NaOD-Konzentrationen im NMR-Röhrchen durchgeführt. Endwert 7% ($\pm 2\%$) **1** und 93% ($\pm 2\%$) **2**.

cis-3,4-Epoxy-2-methyl-2-pentanol (**3**)²⁾ und *threo-3,4-Epoxy-4-methyl-2-pentanol* (**4**)²⁾: NMR von **3** (D_2O): CH_3 δ = 1.22 s, CH_3 1.28 s, CH_3 -5 1.43 d, 3-H 2.91 d, 4-H 3.17 dq ppm ($J_{3,4} = 4.6$, $J_{5,6} = 5.6$ Hz). — NMR von **4** (CDCl_3): CH_3 -1 δ = 1.30 d, 2-H 3.61 dd, OH 3.42 s, 3-H 2.70 d, CH_3 1.27 s, CH_3 1.21 s ppm ($J_{1,2} = 6.4$, $J_{2,3} = 8.0$ Hz); (D_2O): CH_3 -1 1.32 d, 2-H 3.69 dq, 3-H 2.92 d, CH_3 1.32 s, CH_3 1.23 s ppm ($J_{1,2} = 6.5$, $J_{2,3} = 8.8$ Hz).

Äquilibrierung in 0.1 N NaOD/ D_2O ergibt < 5% **3** und > 95% **4**.

trans-3,4-Epoxy-2-methyl-2-pentanol (**5**)²⁾ und *erythro-3,4-Epoxy-4-methyl-2-pentanol* (**6**)²⁾: NMR von **5** (CDCl_3): CH_3 δ = 1.26 s, CH_3 1.22 s, CH_3 -5 1.33 d, OH 2.44 s, 3-H 2.71 d, 4-H 3.11 dq ppm ($J_{3,4} = 2.4$, $J_{4,5} = 5.7$ Hz); (D_2O): CH_3 1.21 s, CH_3 1.19 s, CH_3 -5 1.30 d, 3-H 2.89 d, 4-H 3.21 dq ppm ($J_{3,4} = 2.7$, $J_{4,5} = 5.4$ Hz). — NMR von **6** (CDCl_3): CH_3 -1 1.31 d, 2-H 3.60 dq, OH 2.88 s, 3-H 2.60 d, CH_3 1.36 s, CH_3 1.31 s ppm ($J_{1,2} = 6.5$, $J_{2,3} = 7.9$ Hz); (D_2O): CH_3 -1 1.28 d, 2-H 3.64 dq, 3-H 2.81 d, CH_3 1.34 s, CH_3 1.34 s ppm ($J_{1,2} = 6.4$, $J_{2,3} = 9.1$ Hz).

Äquilibrierung in 0.01 N NaOD/ D_2O liefert 50% **5**, 50% **6**, in 0.1 N NaOD/ D_2O 48% **5**, 52% **6**, in N NaOD/ D_2O 38% **5**, 62% **6**.

trans-2,3-Epoxy-1,1,3-triphenyl-1-propanol (**7**)²⁰⁾ und *erythro-2,3-Epoxy-1,1,3,3-triphenyl-1-propanol* (**8**)²⁰⁾: NMR von **7** (CDCl_3): OH δ = 2.92 s, 2-H 3.77 d, 3-H 4.09 d ppm ($J_{2,3} = 2.2$ Hz). — NMR von **8** (CDCl_3): OH δ = 1.98 s, 1-H 4.06 d, 2-H 3.50 d ppm ($J_{1,2} = 8.4$ Hz).

Äquilibrierung in 0.5 N NaOCD₃/CD₃OD gibt 5% **7**, 95% **8**.

Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-ribo-hexopyranosid-4-ulose (**10**): 6.0 g (37.7 mmol) vorher sublimiertes (0.01 Torr/60°C) *allo*-Epoxid **9**⁷⁾ werden zusammen mit 1.15 g Kaliumcarbonat, 190 mg Rutheniumdioxid · H₂O in 40 ml absol. Methylenchlorid (alkoholfrei) suspendiert und unter sehr starkem Rühren portionsweise mit einer Lösung aus 5.5 g NaIO₄ in 50 ml Wasser versetzt. Es tritt Farbumschlag von gelb nach schwarz ein. Nach der Oxidation (gelbe Färbung bleibt erhalten: DC in Ether oder Benzol/Ethanol 18 : 3) reduziert man das überschüssige Rutheniumtetroxid mit 3 ml 2-Propanol und filtriert die Suspension durch eine Glasfritte am besten über „Celite“. Die organische Phase des Filtrates wird abgetrennt, die wäßrige Phase mehrmals mit Chloroform oder Methylenchlorid oder Dichlorethan extrahiert. Da die wäßrige Phase meistens trotzdem noch etwas Reaktionsprodukt (DC) enthält, dampft man i. Wasserstrahlvak. bei 40°C zur Trockene ein und destilliert mit Toluol nach. Man gibt Magnesiumsulfat hinzu, nimmt mit Chloroform auf und filtriert die Lösung zur anderen organischen Phase, die ebenfalls mit Magnesiumsulfat getrocknet wird. Nach Filtrieren zieht man das Lösungsmittel ab und sublimiert das Reaktionsprodukt bei 0.01 Torr/50°C. Ausb. 5.1 g (86%), Schmp. 58.5°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +206^\circ$ ($c = 1.0$ in Chloroform), $+169^\circ$ ($c = 1.023$ in Methanol). — IR (KBr): C=O 1735 cm^{-1} .

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$ (158.2) Ber. C 53.16 H 6.37 Gef. C 52.51 H 6.07

²⁰⁾ E. P. Kohler, N. K. Richtmyer und W. F. Hester, J. Amer. Chem. Soc. 53, 205 (1931).

Tab. 2. Chemische Verschiebungen (δ ppm) aus den NMR-Spektren der Epoxy-Zucker

Lösungsmittel	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	5-H'	6-H	OCH ₃	CH ₃	OH
10 C ₆ D ₆	4.34 dd	3.02 dd	2.90 d	—	4.52 dq	—	1.08 d	3.13 s	—	—
10 CDCl ₃	4.95 dd	3.81 dd	3.35 d	—	4.62 dq	—	1.18 d	3.48 s	—	—
11 CDCl ₃	4.74 d	3.46 dd	3.14 d	—	3.76 q	—	1.09 d	3.36 s	1.15 s	2.38 s
14 CDCl ₃	4.83 d	3.33 dd	3.08 d	—	3.81 q	—	1.10 d	3.40 s	1.23 s	2.48 s
14 CD ₃ OD	4.81 d	3.32 dd	3.00 d	—	3.62 q	—	1.05 d	3.33 s	1.14 s	—
15 CDCl ₃	4.57 d	3.75 d	2.95 d	—	3.86 q	—	1.23 d	3.40 s	1.25 s	2.69 d
17 CDCl ₃	4.59 d	—	3.40 dd	3.48 d	4.36 q	—	1.47 d	3.46 s	—	—
18 CDCl ₃	4.11 s	—	3.09 d	3.09 d	3.98 dq	—	1.30 d	3.32 s	1.26 s	2.88 s
21 CDCl ₃	4.14 d	—	3.09 dd	3.00 dd	3.98 m	—	1.27 d	3.35 s	1.27 s	2.95 s
22 CDCl ₃	4.64 s	—	3.14 d	3.75 d	3.91 q	—	1.13 d	3.36 s	1.36 s	2.35 s
22 CD ₃ OD	4.63 s	—	3.07 d	3.63 m	3.75 m	—	1.08 d	3.34 s	1.33 s	—
24 CDCl ₃	5.09 d	3.59 ddd	3.43 d	—	4.15 q	—	1.37 d	3.50 s	—	—
25 CDCl ₃	4.81 s	3.15 s	3.15 s	—	3.59 q	—	1.12 d	3.40 s	1.21 s	2.64 s
28 CDCl ₃	4.76 s	3.06 dd	3.17 d	—	3.63 q	—	1.10 d	3.39 s	1.21 s	2.84 s
28 CD ₃ OD	4.66 s	3.00 ddd	3.10 d	—	3.61 q	—	1.03 d	3.34 s	1.10 s	—
29 CD ₃ OD	4.22 d	3.46 d	2.91 s	—	4.05 q	—	1.36 d	3.30 s	1.21 s	—
29 CDCl ₃	4.26 d	3.68 t	2.98 s	—	4.16 q	—	1.38 d	3.36 s	1.26 s	3.01 d
31 C ₆ D ₆	4.36 d	3.05 ddd	3.15 d	—	3.86 d	3.92 d	—	3.10 s	—	—
31 CDCl ₃	5.06 d	3.55 dd	3.41 d	—	4.07 s	4.07 s	—	3.45 s	—	—
32 CDCl ₃	4.85 d	3.19 s	3.19 s	—	3.24 d	3.51 dd	—	3.45 s	1.25 s	3.14 s
35 CDCl ₃	4.70 d	3.13 d	3.19 d	—	3.32 d	3.41 d	—	3.51 s	1.29 s	2.76 s
36 CDCl ₃	4.02 d	3.68 dd	3.05 d	—	3.77 d	4.02 dd	—	3.47 s	1.31 s	3.41 d
36 CD ₃ OD	3.94 d	3.43 d	2.90 s	—	3.71 d	3.84 d	—	3.35 s	1.23 s	—

Tab. 3. Kopplungskonstanten (Hz) aus den NMR-Spektren der Epoxy-Zucker

Lösungsmittel		$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,5'}$	$J_{1,3}$	$J_{1,5}$	$J_{2,5}$
10	C_6D_6	2.8	4.0	—	—	6.5	—		0.8	
10	$CDCl_3$	2.7	3.9	—	—	6.5	—		0.7	
11	$CDCl_3$	3.1	4.0	—	—	6.5	—			
14	$CDCl_3$	3.2	3.9	—	—	6.4	—		0.6	
14	CD_3OD	3.1	3.7	—	—	6.4	—			
15	$CDCl_3$	4.6	<0.5	—	—	6.4	—	1.0		
17	$CDCl_3$	—	—	4.0	0.4	6.5	—	0.7		—
18	$CDCl_3$	—	—	—	0.7	6.4	—			—
21	$CDCl_3$	—	—	4.1	1.3	6.5	—	1.1	0.5	—
21	CD_3OD	—	—	—	1.0	6.4	—			—
22	$CDCl_3$	—	—	2.3	1.0	6.5	—			—
22	CD_3OD	—	—	2.3	1.4	6.4	—			—
24	$CDCl_3$	1.4	4.0	—	—	7.0	—		0.2	0.5
25	$CDCl_3$	<0.5	—	—	—	6.4	—			
28	$CDCl_3$	<0.5	3.8	—	—	6.5	—			
28	CD_3OD	<0.5	3.5	—	—	6.4	—			
29	CD_3OD	6.0	<0.5	—	—	6.8	—			
29	$CDCl_3$	6.0	<0.5	—	—	6.8	—			
31	C_6D_6	1.5	4.0	—	—	—	—			0.6
31	$CDCl_3$	1.4	4.1	—	—	—	—			
32	$CDCl_3$	1.2	—	—	—	—	11.9		0.55 ^{a)}	
35	$CDCl_3$	0.9	0.9	—	—	—	11.7		0.35 ^{a)}	0.75 ^{b)}
36 ^{c)}	$CDCl_3$	7.0	<0.5	—	—	—	13.1			
36	CD_3OD	6.7	<0.5	—	—	—	12.5			

^{a)} Kopplung $J_{1,5e}$.

^{b)} Kopplung $J_{2,5e}$.

^{c)} Kopplung $J_{3,5e}$ 0.8 Hz.

Methyl-3,4-anhydro-6-desoxy- α -L-lyxo-hexopyranosid-2-ulose (17): Wie bei **10** beschrieben, werden 12 g (74.9 mmol) vorher sublimierte *talo*-Verbindung **16**^{12,13)} entsprechend oxidiert und aufgearbeitet. Ausb. 8.3 g (70%), Schmp. 56°C, $[\alpha]_D^{20} = +135^\circ$ ($c = 1.07$ in $CHCl_3$), -148.6° ($c = 1.00$ in Methanol). — IR (KBr): C=O 1720 cm^{-1} .

$C_7H_{10}O_4$ (158.2) Ber. C 53.16 H 6.37 Gef. C 52.69 H 6.34

Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-lyxo-hexopyranosid-4-ulose (24): 6.0 g (37.7 mmol) destilliertes *manno*-Epoxid **23**¹⁴⁾ werden in 60 g absol. CCl_4 (alkoholfrei) gelöst und mit 50 g Wasser, 1.15 g (18.4 mmol) K_2CO_3 , 5.7 g (49 mmol) Kaliumperjodat und 190 mg Rutheniumdioxid $\cdot H_2O$ versetzt. Sehr starkes Rühren (Flügelrührer) der Suspension führt zu einer schwach exothermen Reaktion (Erwärmung auf etwa 45°C). Nach 3 h ist die Reaktion beendet (DC in Ether oder Benzol/Ethanol 18:3). Durch Zugabe von 5 ml 2-Propanol wird überschüssiges Rutheniumtetroxid zerstört. Nach Aufarbeitung wie bei **10** Ausb. 5.3 g (89%), Schmp. 41–42°C, $[\alpha]_D^{20} = +245.2^\circ$ ($c = 1.05$ in Chloroform), $+124^\circ$ ($c = 1.21$ in Methanol). — IR (KBr): C=O 1725 cm^{-1} .

$C_7H_{12}O_4$ (158.2) Ber. C 53.16 H 6.37 Gef. C 52.44 H 5.91

Methyl-2,3-anhydro- β -D-erythro-pentopyranosid-4-ulose (31): 8.0 g (54.7 mmol) vorher sublimierte *ribo*-Verbindung **30**¹⁵⁾ werden wie bei **10** oxidiert und aufgearbeitet. Ausb. 6.47 g (82%). DC in

Ether oder Essigester/Hexan (1 : 1). Schmp. 43–45°C, $[\alpha]_D^{20} = -245^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3), -104° ($c = 1.0$ in Methanol). — IR (KBr): C=O 1723 cm^{-1} .

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4$ (144.1) Ber. C 50.00 H 5.60 Gef. C 49.39 H 5.66

Allgemeine Methode zur Darstellung der C-methylverzweigten Anhydrozucker: 3.163 g (20 mmol) Epoxy-Ketose werden in 50 ml wasserfreiem THF unter Stickstoff bei -78°C mit 15 ml (22 mmol) 1.5 N halogenfreier Methyllithium-Lösung in Ether umgesetzt. DC in Chloroform/Aceton/Petrolether (10 : 2 : 1) oder Ether/Petrolether (7 : 1). Die Weiterbehandlung erfolgt nach den Methoden a, b oder c, je nachdem welche Produktverteilung erwünscht ist.

Methode a (Zur Isolierung des Epoxidumlagerungsproduktes neben dem *cis*-Isomeren der nucleophilen 1,2-Addition): Nach vollendeter Reaktion (ca. 10 min) läßt man die Reaktionslösung auf 0°C erwärmen, hydrolysiert mit 30 ml Wasser, rührt 1 h, gibt 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung hinzu und rührt 1 h. Die wäßrige Phase wird mit 150 ml Chloroform und dreimal je 50 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der organischen Extrakte mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. bei $40^\circ\text{C}/15$ Torr abgezogen. Zur Entfernung überschüssiger Essigsäure wird der Rückstand noch zweimal mit 50 ml absol. Toluol eingedampft. Ausb. quantitativ. Das Isomerengemisch wird an 450 g Kieselgel säulenchromatographisch getrennt. Elutionsmittel Chloroform/Aceton/Petrolether (10 : 2 : 1).

Methode b (Zur Darstellung aller drei möglichen Isomeren): Die Reaktionslösung wird auf -25°C erwärmt und tropfenweise mit einer 20proz. wäßrigen Essigsäurelösung neutralisiert (pH prüfen). Man setzt dann noch 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung hinzu und extrahiert und arbeitet wie bei Methode a beschrieben auf.

Methode c (Zur Darstellung der beiden *cis,trans*-Isomeren der nucleophilen 1,2-Addition neben sehr wenig Epoxidumlagerungsprodukt): Nach beendeter Reaktion (ca. 10 min) wird die sekundäre Umlagerungsreaktion gestoppt, indem man bei -78°C eine 20proz. Essigsäurelösung in THF (10 ml) zur Neutralisation zusetzt. Danach läßt man auf über 0°C erwärmen, gibt noch 30 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung hinzu, extrahiert, trocknet und arbeitet auf, wie bei Methode a beschrieben.

Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-C-methyl- α -D-allopyranosid (11), Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-C-methyl- α -D-gulopyranosid (14) und Methyl-3,4-anhydro-6-desoxy-4-C-methyl- α -D-galactopyranosid (15): Diese drei isomeren C-verzweigten Zucker sind aus der Epoxy-Ketose **10** nach den drei verschiedenen Methoden bei einer Gesamtausbeute von 94–95% in folgenden Ausbeuten zugänglich:

Methode a: 48.8% **11**, 5.5% **14**, 40.0% **15**.

Methode b: 36.8% **11**, 33.7% **14**, 25.8% **15**.

Methode c: 42.0% **11**, 46.8% **14**, 5.5% **15**.

DC in Chloroform/Aceton/Petrolether (10 : 2 : 1) oder Ether/Petrolether (7 : 1). **11**: Schmp. 108°C , $[\alpha]_D^{20} = +133^\circ$ ($c = 1.0$ in Methanol). **14**: Schmp. 58°C , $[\alpha]_D^{20} = +90^\circ$ ($c = 1$ in Methanol). **15**: Sdp. $54^\circ\text{C}/0.4$ Torr, $[\alpha]_D^{20} = +115^\circ$ ($c = 1.14$ in Methanol).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ (174.2) Ber. C 55.16 H 8.10 **11**: Gef. C 55.12 H 8.19

14: Gef. C 55.25 H 8.09 **15**: Gef. C 54.84 H 8.14

Die Untersuchung der Epoxidumlagerung $\mathbf{14} \rightleftharpoons \mathbf{15}$ wird im NMR-Röhrchen oder in der Polarmeterküvette ausgehend von reinem **14** durchgeführt. NMR: 10proz. Lösung von **14** in $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CD}_3\text{ONa}$. Polarmeter: $c = 1.0$, $d = 0.5$ in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{ONa}$.

NMR mit 0.1 N CD_3ONa :

t [min]	0	10	15	30	44	50	100	200	250	450
14 [%]	100	76	66	46	38	33	15	18	15	9.5

NMR mit 0.5 N CD₃ONa:

t [min]	0	20	32	64	98	156	240
14 [%]	100	30.5	18.3	8.5	9.7	7.5	8.5

Polarimetrisch mit 0.05 N CH₃ONa:

t [h]	0	7	25	54	78	95	120	155	170	200
14 [%]	100	87.2	60.8	36.8	27.2	21.6	16.0	12.0	9.6	9.6

Methyl-3,4-anhydro-6-desoxy-2-C-methyl- α -L-talopyranosid (18), *Methyl-3,4-anhydro-6-desoxy-2-C-methyl- α -L-galactopyranosid (21)* und *Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-2-C-methyl- α -L-gulopyranosid (22)*: Um alle drei Isomeren zu erhalten, wird die Epoxy-Ketose 17 nach Methode b umgesetzt. Gesamtausb. 80%. DC: Chloroform/Aceton/Petrolether (10:2:1) oder Ether/Petrolether (7:1). Nach Säulentrennung werden folgende Einzelausbeuten erhalten: 38.0% **18**, 22.0% **21** und 20.0% **22**.

18: Schmp. 94°C, $[\alpha]_D^{20} = -106^\circ$ ($c = 1.0$ in Methanol). **21**: Sdp. ca. 44°C/0.8 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -98^\circ$ ($c = 1.0$ in Methanol). **22**: Schmp. 56–58°C, $[\alpha]_D^{20} = -53.2^\circ$ ($c = 1.035$ in Methanol).

C₈H₁₄O₄ (174.2) Ber. C 55.16 H 8.10 **18**: Gef. C 55.09 H 8.32

21: Gef. C 55.15 H 8.25 **22**: Gef. C 55.19 H 8.36

Die Epoxidumlagerung **21** \rightleftharpoons **22** wird am besten ausgehend von **21** und **22** polarimetrisch untersucht. $c = 1.0$, $d = 0.5$, 20°C.

Ausgehend von **21** in 0.5 N CH₃ONa-Lösung:

t [h]	0	2.75	4.75	8	24	54.5	78.4	101	120
21 [%]	100	90.6	84.1	73.3	46.6	22.7	14.6	7.7	7.7

Ausgehend von **22** in 0.05 N CH₃ONa-Lösung:

t [h]	0	19	24	41	46	65	93
22 [%]	100	96.9	96	92	91.7	92	91.7

Bei NMR-Untersuchungen wird ausgehend von **21** in 0.1 N CD₃ONa-Lösung nach 28 h ein Restanteil von 6.2% **21** gefunden. Ausgehend von **22** ist in 0.5 N CD₃ONa-Lösung nach 3.5 h ein Restanteil von 94% **22** zu beobachten. Die NMR-Messungen sind weniger genau.

Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-C-methyl- α -D-talopyranosid (25) und *Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-C-methyl- α -D-mannopyranosid (28)*: Die Umsetzung der Epoxy-Ketose **24** mit Methylolithium nach der Methode b liefert nur die beiden 1,2-Additionsprodukte **25** und **28**. Das Umlagerungsprodukt **29** kann nur in Spuren dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden (Chloroform/Aceton/Petrolether 10:2:1). Ausb. 80.4% **25** und 10.9% **28**.

25: Schmp. 87–88°C, $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$ ($c = 1.0$ in Methanol). **28**: Schmp. 44–47°C, $[\alpha]_D^{20} = +87^\circ$ ($c = 1.0$ in Methanol).

C₈H₁₄O₄ (174.2) Ber. C 55.16 H 8.10

25: Gef. C 55.18 H 8.07

28: Gef. C 54.76 H 8.19

Methyl-3,4-anhydro-6-desoxy-4-C-methyl- α -D-altropyranosid (29): Insgesamt werden 350 mg (2.0 mmol) Mannopyranosid **28** zur Epoxidumlagerung bei verschiedenen Natriummethylat-Konzentrationen eingesetzt (NMR-Untersuchungen, polarimetrische Bestimmung). Nach der Einstellung des Isomerisierungsgleichgewichtes werden alle Proben vereinigt, mit wenig Essigsäure neutralisiert und im Rotationsverdampfer i. Vak. eingedampft. Man nimmt mit Wasser auf, extrahiert viermal mit Chloroform, trockenet mit Magnesiumsulfat, filtriert, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab und dampft noch zweimal mit absol. Toluol ein. Die Isomerengemische der beiden Epoxidumlagerungsprodukte werden an 120 g Kieselgel mit Chloroform/Aceton/Petrolether (10:2:1) aufgetrennt. Man erhält 180 mg (51.5%) *manno*-Verbindung **28** zurück und isoliert

140 mg (40.0%) *altro*-Verbindung **29**. Gesamtausb. 91.4%, Isomerenverhältnis **28** : **29** = 56.2 : 43.8. Schmp. 94–95°C, $[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$ ($c = 1.01$ in Methanol).

$C_8H_{14}O_4$ (174.2) Ber. C 55.16 H 8.10 Gef. C 55.10 H 8.16

Die Untersuchung der Umlagerung **28** \rightleftharpoons **29** wurde NMR-spektroskopisch (10proz. Lösung bei 35°C) durchgeführt.

NMR ausgehend von **28** in 0.5 N CD_3ONa -Lösung:

t [h]	0	1	2.5	6	26	50.5
28 [%]	100	97.5	87.0	80.3	64.5	58.0

NMR ausgehend von **29** in 0.5 N CD_3ONa -Lösung:

t [h]	0	7.5	25	30.5	48.5	76	121
29 [%]	100	77.8	67.1	61.5	57.7	56.0	57.0

Methyl-2,3-anhydro-4-C-methyl- β -D-ribofuranosid (**32**), *Methyl-2,3-anhydro-4-C-methyl- α -L-lyxofuranosid* (**35**) und *Methyl-3,4-anhydro-4-C-methyl- α -L-arabinopyranosid* (**36**): Die Epoxy-Ketose **31** wird nach Methode b mit Methylolithium umgesetzt. Gesamtausb. 76% (DC: Chloroform/Aceton/Petrolether 10:2:1). Es werden isoliert: 35% **32**, 22% **35** und 19% **36**.

32: Schmp. 102–104°C, $[\alpha]_D^{20} = -82.8^\circ$ ($c = 1.015$ in Chloroform), -79.5° ($c = 1.02$ in Methanol). **35**: Sdp. ca. 54°C/1.0 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -97.2^\circ$ ($c = 1.05$ in Methanol). **36**: Schmp. 77–79°C, $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ ($c = 1.0$ in Methanol).

$C_7H_{12}O_4$ (160.2) Ber. C 52.49 H 7.55 **32**: Gef. C 52.49 H 7.64

35: Gef. C 51.64 H 7.56 **36**: Gef. C 52.37 H 7.59

Die Umlagerung **35** \rightleftharpoons **36** wurde NMR-spektroskopisch (10proz. Lösung, 35°C) und polarimetrisch ($c = 1.0$, $d = 0.5$) untersucht.

NMR ausgehend von **35** in 0.2 N CD_3ONa -Lösung:

t [h]	0	3.75	4	7.25	28	52
35 [%]	100	47.3	44.3	23.7	10.7	10.5

Polarimetrisch ausgehend von **35** in 0.1 N CH_3ONa -Lösung:

t [h]	0	3	5.5	29	47.5	70	90	115	130
35 [%]	100	88.4	77.4	39.5	27.6	21.0	16.6	13.2	11.3

[129/76]