

Synthesen biologisch wichtiger Kohlenhydrate, 8¹⁾

Synthese der Evermicose (2,6-Didesoxy-3-C-methyl-D-arabino-hexose)

Ingolf Dyong* und Detlev Glittenberg

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

Eingegangen am 2. November 1976

Die stereospezifische Epoxidierung von *trans*-3-Hydroxy-3-C-methyl-DL-glycero-hex-4-ensäure-ethylester (**2b**) mit Peressigsäure führt zum 4,5-Epoxy-3-hydroxy-3-C-methyl-DL-xylo-hexansäure-ethylester (**3b**), der nach regiospezifischer Öffnung des Epoxids und nach Verseifung 2,6-Didesoxy-3-C-methyl-DL-arabino-hexono- γ -lacton (**4B**) liefert. Durch Reduktion von **4B** mit Diisobutylaluminiumhydrid wird 2,6-Didesoxy-3-C-methyl-DL-arabino-hexose (Evermicose/Olivomycose) (**8**) erhalten. Nach Enantiomerentrennung von *trans*-3-Hydroxy-3-C-methyl-DL-glycero-hex-4-ensäure (**2c**) mit Chinin stellt diese Synthese einen präparativ brauchbaren Zugang zu Evermicose (D-**8**) dar, einem der ungewöhnlichen Zucker aus den Antibiotika Everninomycin B und D.

Syntheses of Biologically Important Carbohydrates, 8¹⁾

Synthesis of Evermicose (2,6-Dideoxy-3-C-methyl-D-arabino-hexose)

The stereospecific epoxidation of ethyl *trans*-3-hydroxy-3-C-methyl-DL-glycero-hex-4-enoate (**2b**) with peracetic acid yields ethyl 4,5-epoxy-3-hydroxy-3-C-methyl-DL-xylo-hexanoate (**3b**). The epoxy ring in **3b** is regiospecifically opened with formation of 2,6-dideoxy-3-C-methyl-DL-arabino-hexono- γ -lactone (**4B**) after saponification. Reduction of **4B** with diisobutylaluminium hydride gives 2,6-dideoxy-3-C-methyl-DL-arabino-hexose (evermicose/olivomycose) (**8**). After resolution of the enantiomeric *trans*-3-hydroxy-3-C-methyl-DL-glycero-hex-4-enoic acids (**2c**) with quinine this synthesis is a preparatively useful approach to evermicose (D-**8**), one of the unusual sugars of the antibiotics everninomycine B and D.

Die Synthese von Antibiotikazuckern aus Carbonylvorstufen (Estern oder Lactonen) hat sich bei unseren bisherigen Arbeiten gut bewährt. Carbonylsysteme erlauben häufig Reaktionen, die sich bei Lactolen (den Zuckern selbst) wegen der Empfindlichkeit der Substrate verbieten, und mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) verlief die früher oft unbefriedigende Reduktion der Onsäurelactone oder -ester in allen Fällen komplikationslos²⁻⁵⁾.

¹⁾ 7. Mittell.: I. Dyong, R. Knollmann, W. Hohenbrink und H. Bendlin, Chem. Ber. 110, 1175 (1977).

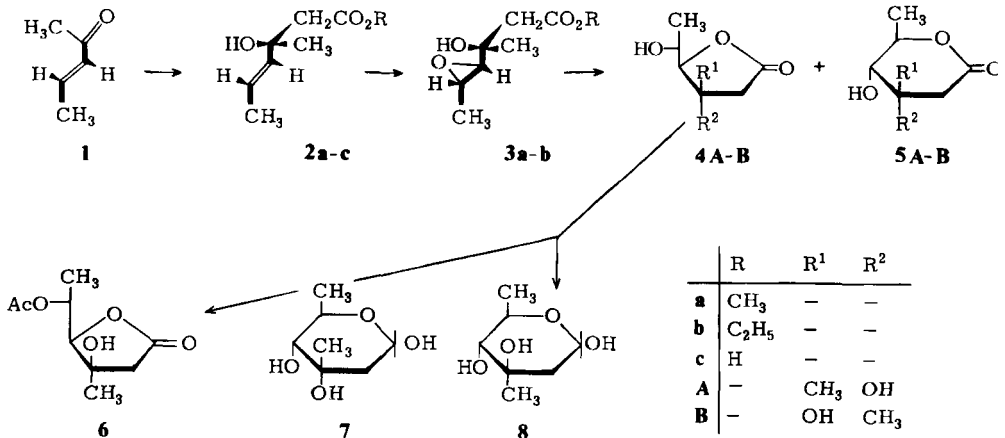
²⁾ R. Knollmann und I. Dyong, Chem. Ber. 108, 2021 (1975).

³⁾ I. Dyong und N. Jerch, Chem. Ber. 109, 896 (1976).

⁴⁾ I. Dyong, R. Knollmann und N. Jersch, Angew. Chem. 88, 301 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 15, 302 (1976).

⁵⁾ D. Glittenberg und I. Dyong, Chem. Ber. 109, 3115 (1976).

Grisebach, Hofheinz und Doerr⁶⁾ haben schon 1963 eine Synthese von DL-Mycarose (2,6-Didesoxy-3-C-methyl-ribo-hexose) (7) und DL-Epimycarose (dem *arabino*-Epimeren der Mycarose) (8) beschrieben⁷⁾, der genau dieses Prinzip zugrunde liegt.



Reformatzky-Reaktion des *trans*-3-Penten-2-ons (1) mit Bromessigsäure-methylester führte zu den enantiomeren Estern 2a⁸⁾, deren Epoxidierung mit Monoperoxyphthalsäure die DL-lyxo-/DL-xylo-Epoxyalkohole 3a⁹⁾ lieferte. Durch Hydrolyse entstand hieraus das Gemisch der 2,6-Didesoxy-3-C-methyl-DL-ribo- (4A, 5A) und -DL-arabino-hexonolactone (4B, 5B)⁸⁾. Reduktion mit Diisoamylboran ergab aus 4A-B, 5A-B ein Gemisch von DL-Mycarose (7)⁸⁾ und DL-Epimycarose (Evermicose/Olivomycose) (8)⁸⁾, das durch präparative Papierchromatographie sirupöses DL-7 und kristallisiertes DL-8 im Verhältnis 2:1 lieferte.

Die Oxymyrcurierung von Methyl-4,6-O-benzyliden-2,3-didesoxy-3-C-methylen- α -L-erythro-hexopyranosid hat schon vor längerem zu einer stereospezifischen Synthese der Olivomycose (L-8) geführt⁹⁾. Dagegen steht die Synthese der Evermicose (D-8) u. W. noch aus, obwohl Struktur und Konfiguration dieses in den Antibiotika Everninomycin B und D vorkommenden Zuckers¹⁰⁾ durch Abbaureaktionen schon längst bekannt sind¹¹⁾.

Wir haben daher die Arbeit von Grisebach und Mitarbb.⁶⁾ aufgegriffen, weil sie möglicherweise durch asymmetrische Induktion zu einer leistungsfähigen Synthese der Evermicose führt.

Bei der Reaktion 2 \rightarrow 3 handelt es sich um die Epoxidierung enantiomerer Allylalkohole. Durch Untersuchungen von Henbest und Wilson¹²⁾ an Cyclohexen-Derivaten

⁶⁾ H. Grisebach, W. Hofheinz und W. Doerr, Chem. Ber. 96, 1823 (1963).

⁷⁾ D-Epimycarose wird heute als Evermicose, ihre L-Form als Olivomycose bezeichnet, vgl. H. Grisebach und R. Schmid, Angew. Chem. 84, 192 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 11, 159 (1972), sowie Lit.¹¹⁾.

⁸⁾ Im Formelschema sind bei 2 nur die L-Enantiomeren, bei 3 die L-xylo-, bei 4 und 5 die D-ribo/D-arabino-Isomeren und bei 6–8 nur die D-Formen dargestellt.

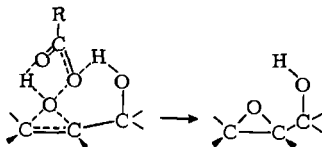
⁹⁾ E. H. Williams, W. A. Szarek und J. K. N. Jones, Can. J. Chem. 47, 4467 (1969).

¹⁰⁾ H. L. Herzog, E. Meseck, S. De Lorenzo, A. Murawski, W. Charney und J. P. Roselet, Appl. Microbiol. 13, 515 (1965).

¹¹⁾ A. K. Ganquely und O. Z. Sarre, Chem. Commun. 1969, 1149.

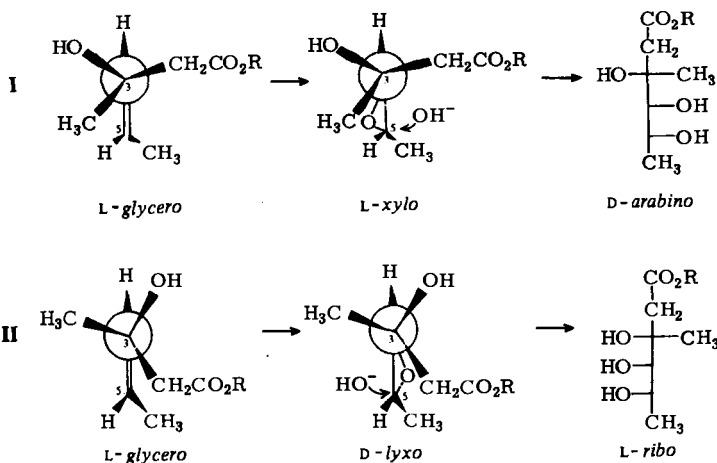
¹²⁾ H. B. Henbest und R. A. L. Wilson, J. Chem. Soc. 1957, 1958.

ist bekannt, daß eine allylische OH-Gruppe die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Epoxidierung mit Persäuren erhöht und vor allem eine hohe Stereoselektivität induziert. Entscheidend für die Konfiguration des resultierenden Epoxyalkohols ist die Konformation des Allylalkohols im Übergangszustand, in dem die elektrophil angreifende Persäure über eine Wasserstoffbrücke durch die OH-Gruppe fixiert wird. Diese Fixierung führt bei Cyclohex-2-en-1-ol mit pseudoäquatorial orientierter OH-Gruppe fast ausschließlich zum *cisoiden* Epoxyalkohol¹³⁾.



Die auch bei sekundären acyclischen Alkoholen bevorzugte *cisoid*e Epoxidierung¹³⁻¹⁵⁾ führen *Whitham* und Mitarbb.¹³⁾ auf dieselbe Übergangskonformation zurück, die auch *Sassiver* und *English*¹⁵⁾ aufgrund von Berechnungen durch *Zimmerman* und *Chang*¹⁶⁾ als Ursache der Stereoselektivität annehmen.

In den beiden Konformationen I und II des Allylalkohols 2 (an C-3 L-konfiguriert) entspricht die Orientierung der Hydroxylgruppe relativ zur Doppelbindung derjenigen im Cyclohex-2-en-1-ol bzw. der Übergangskonformation in acyclischen Allylalkoholen.



Die *cisoid*e Epoxidierung von 2 würde bei I zum L-xylo- und bei II zum D-lyxo-Epoxyalkohol 3 führen. Am Modell ist zu erkennen, daß in der Übergangskonformation II der *cisoid*e Angriff der Persäure durch den sterisch anspruchsvolleren Alkoxy-carbonylmethyl-Rest stärker behindert ist als durch die Methylgruppe in I, so daß der L-xylo-Epoxyalkohol 3 bevorzugt sein sollte¹⁷⁾.

¹³⁾ P. Chamberlain, M. L. Roberts und W. H. Whitham, J. Chem. Soc. B 1970, 1374.

¹⁴⁾ J.-L. Pierre, P. Chautemps und P. Arnaud, Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, 1317.

¹⁵⁾ M. L. Sassiver und J. English, J. Am. Chem. Soc. 82, 4891 (1960).

¹⁶⁾ H. E. Zimmerman und W.-H. Chang, J. Am. Chem. Soc. 81, 3634 (1959).

¹⁷⁾ Bezügl. des D-Enantiomeren von 2 und seiner Folgeprodukte gelten analoge Überlegungen, so daß die Gesamtsynthese zu racem. 8 führen sollte.

Eindeutige Voraussagen über den Angriffsort eines Nucleophils und insbesondere über den Grad der Selektivität bei der sauer katalysierten Öffnung eines Epoxids sind schwierig¹⁸⁾. Aus sterischen Gründen ist jedoch bei **3** mit dem bevorzugten Angriff an C-5 zu rechnen, so daß aus dem *L*-xylo-Epoxyalkohol unter Inversion vorwiegend ein 3,4,5-Trihydroxy-*D*-arabino-hexansäureester entstehen sollte¹⁷⁾.

Während *Grisebach* und Mitarbb.⁶⁾ vom *trans*-3-Hydroxy-3-*C*-methyl-DL-hex-4-ensäure-methylester (**2a**) ausgingen, wurde in der vorliegenden Arbeit Bromessigsäureethylester für die *Reformatszky*-Reaktion zu DL-**2b** verwendet¹⁹⁾, um durch den größeren Alkoxyrest die Selektivität der Folgereaktionen zu vergrößern. Epoxidierung des Racemats **2b** mit 40proz. Peressigsäure führte nach destillativer Reinigung mit 48% zum 4,5-Epoxy-3-hydroxy-3-*C*-methyl-DL-hexansäure-ethylester (DL-**3b**). Im ¹H-NMR-Spektrum von **3b** finden sich keine Signale, die auf Diastereomere schließen lassen, und die *trans*-Konfiguration des Epoxids ergibt sich aus der typisch kleinen Kopplung ³J_{4,5} = 2.3 Hz im Dublett des 4-H bei 2.76 und im Doppelquartett des 5-H bei 3.16–2.99 ppm. Einen aufschlußreichen Befund liefert das IR-Spektrum von 1 × 10⁻³ M DL-**3b** in Tetra-chlorkohlenstoff. Die Frequenz der OH-Absorption bei 3510 cm⁻¹ liegt sehr deutlich unter der einer freien Hydroxylgruppe. Geht man von der Valenzschwingung einer freien OH-Gruppe in tertiären Alkoholen bei ca. 3618^{20, 21)} oder der von sekundären Epoxyalkoholen bei 3623 cm⁻¹ aus¹³⁾, dann folgt aus der Beziehung von *Kuhn*²²⁾ ein –O–H...O<-Abstand nahe 1.35 Å, d. h. eine ungewöhnlich starke H-Brücke. Wenn diese intramolekulare Brücke wegen der freien Drehbarkeit um C-3–C-4 auch keinen Beweis für die tatsächlich erfolgte *cisoid*e Epoxidierung von **2b** liefert, so unterstützt sie doch diese Annahme. Sie zeigt aber auf jeden Fall, daß die C-Kette in **3b** eine definierte Konformation besitzt, die zu einer hohen Regioselektivität bei der nachfolgenden Öffnung des Epoxids führen kann.

Hydrolyse von **3b** mit 0.1N H₂SO₄ lieferte nach mehreren Tagen ein γ -Lacton **4** (93%) mit einer CO-Absorption bei 1770 cm⁻¹²³⁾.

Mit Pyridin/Acetanhydrid wurde das 5-*O*-Acetyl-Derivat **6** erhalten. In seinem Massenspektrum tritt das Fragment mit *m/e* = 115 (M⁺ – Seitenkette) relativ stark auf. Hierdurch wird die γ -Lactonstruktur von **4** weiter bestätigt.

Statt des von *Grisebach*⁶⁾ verwendeten Diisooamylborans wurde **4B**²³⁾ mit 2.0 Äquiv. Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran (THF) reduziert. Nach Hydrolyse und üblicher Aufarbeitung³⁾ kristallisierte Evermicose/Olivomycose (DL-**8**) ohne chromatographische Trennung aus Diisopropylether/THF (Ausb. 22%). Durch Chromatographie mit Diisopropylether/Cyclohexan/2-Propanol (2:2:1) wurden neben 25% Ausgangs-

¹⁸⁾ R. E. Parker und N. S. Isaacs, Chem. Rev. **59**, 737 (1959).

¹⁹⁾ H. Burton und C. K. Ingold, J. Chem. Soc. **1929**, 2022.

²⁰⁾ A. R. H. Cole und P. R. Jefferies, J. Chem. Soc. **1956**, 4391.

²¹⁾ F. A. L. Anet und P. M. G. Bavin, Can. J. Chem. **34**, 1756 (1956).

²²⁾ L. P. Kuhn, J. Am. Chem. Soc. **74**, 2492 (1952).

²³⁾ Nach Lit.⁶⁾ wurde ein DL-ribo/DL-arabino- γ/δ -Lactongemisch kristallin erhalten (Schmp. 68–120°C). Dagegen gelang es uns nicht, reines γ -Lacton zur Kristallisation zu bringen, das entsprechend dem Endprodukt **8** praktisch ausschließlich DL-arabino-Konfiguration **4B** besitzen muß.

produkt **4B** weitere 10% DL-**8** gewonnen. Der Schmelzpunkt ($139-140^{\circ}\text{C}$)²⁴⁾ entspricht dem, den sowohl Grisebach⁶⁾ als auch Korte (144°C)²⁵⁾ sowie Woodward und Mitarbb. angeben ($140-141^{\circ}\text{C}$)²⁶⁾. Diese Werte liegen jedoch erheblich über dem von D-**8** aus natürlichem Material ($108-112^{\circ}\text{C}$)¹¹⁾, d. h. es liegt eine racemische Verbindung vor. Das IR-Spektrum von DL-**8** stimmt aber überein mit dem in Lit.²⁶⁾ abgebildeten, das von einem konfigurationsbeweisenden racemischen Syntheseprodukt stammt, und die chemische Verschiebung des Doppeldoublets des 1-H in D_2O (-0.18 ppm, bez. auf $\text{HDO} = 0.00$) ist die gleiche, die von Hofheinz, Grisebach und Friebolin²⁷⁾ bei DL-Epimycarose gemessen wurde. Diese Verschiebung ist deutlich kleiner als die des 1-H-Signals in DL-Mycarose (DL-7) (-0.33 ppm)²⁷⁾. Da schließlich die $^1\text{H-NMR}$ -Parameter des 1,4-Di-O-acetyl-Derivates von DL-**8** die gleichen sind wie die des Diacetats von nativer Evermicose¹¹⁾, besteht kein Zweifel mehr, daß es sich bei dem Endprodukt dieser Synthese ausschließlich um die Enantiomeren mit *arabino*-Konfiguration handelt.

In der Reduktionslösung des γ -Lactons **4** lassen sich durch Papierchromatographie unter den in Lit.⁶⁾ angegebenen Bedingungen – wenn überhaupt – nur Spuren einer Komponente nachweisen, deren R_F -Wert dem von Mycarose (DL-7) entspricht.

Damit stellt sich die Frage nach den Gründen für die Stereoselektivität dieser Synthese, mit der zwar gerechnet wurde, die aber größer ist als erwartet, da die Epoxidierung nahezu stereo- und der Angriff des Nucleophils bei der Öffnung des Epoxids nahezu regiospezifisch verlaufen sein muß.

Es ist unwahrscheinlich, daß die Stereospezifität bei der Epoxidierung vom verwendeten Agens abhängt (Monoperoxyphthalsäure in Lit.⁶⁾, Peressigsäure bei der Synthese von DL-**8**), da Whitham und Mitarbb.¹³⁾ nachgewiesen haben, daß der sterische Faktor bei der Epoxidierung von Cyclohex-2-en-1-ol weder von der Persäure noch vom Lösungsmittel wesentlich beeinflußt wird. Da außerdem die Reaktionsbedingungen bei der Spaltung der Epoxide **3a**⁶⁾ und **3b** im wesentlichen dieselben waren, ist der Grund am ehesten im unterschiedlich starken Einfluß der bereits diskutierten sterischen Effekte bei den Allylalkoholen **2a** bzw. **2b** zu suchen.

Da der Zugang zu DL-**8** aus **2b** präparativ wenig aufwendig ist, könnte er zu einer leistungsfähigen Synthese der Evermicose (D-**8**) führen, sofern bei einem der Zwischenprodukte eine wirkungsvolle Enantiomerentrennung gelingt.

Bei einer früheren Synthese des D-Forosamins⁴⁾ verlief die Trennung enantiomerer Hexensäure-Derivate über diastereomere Ammoniumsalze völlig problemlos. Im vorliegenden Fall wurde daher der Ethylester **2b** mit Calciumhydroxid verseift und die *racem.* Hydroxysäure **2c** mit Chinin in Diisopropylether/2-Propanol (10:1) getrennt. Schmelzpunkt ($152-154^{\circ}\text{C}$) und Drehwert des (-)-Salzes waren nach wenigen Kristallisationen konstant ($[\alpha]_D^{25} = -148^{\circ}$ in Methanol). Nach Spaltung des Salzes mit 1N HCl wurde (-)-**2c** ($[\alpha]_D^{25} = -11^{\circ}$ in Chloroform) erhalten, das nach Veresterung mit Diazoethan (-)-**2b** lieferte ($[\alpha]_D^{25} = -13^{\circ}$ in Chloroform). Die weiteren Syntheseschritte mit (-)-**2b** entsprachen denen mit *racem.* **2b** und führten mit einer Ausbeute

²⁴⁾ Schmp. von Mycarose (DL-7): $110-111^{\circ}\text{C}$ ²⁵⁾ bzw. $128.5-130.5^{\circ}\text{C}$ ²⁶⁾.

²⁵⁾ F. Korte, U. Claussen und K. Göhring, *Tetrahedron* **18**, 1257 (1962).

²⁶⁾ D. M. Lemal, P. D. Pacht und R. B. Woodward, *Tetrahedron* **18**, 1275 (1962).

²⁷⁾ W. Hofheinz, H. Grisebach und H. Friebolin, *Tetrahedron* **18**, 1265 (1962).

von 7–10% (bezogen auf DL-2b) zu Evermicose (D-8)²⁸⁾ (Schmp. 105–110°C, $[\alpha]_D^{25} = +12.8^{\circ}_{-2.0 \text{ min}}$, +21.7, in Wasser; Lit.¹¹⁾: +20.7° nach 24 h, ebenfalls in Wasser²⁹⁾).

D-8 besitzt ⁴C₁-Konformation (³J_{4,5} = 9.5 Hz) und liegt trotz Mutarotation zu positiverem Drehwert in Wasser als β-Anomer vor (³J_{1,2_{ax}} = 10 und ³J_{1,2_{eq}} = 2 Hz). Dies ist verständlich, da sich im α-Anomeren die cis-diaxialen 1-OH und 3-CH₃ behindern würden.

Der Fa. Schering AG, Bergkamen, danken wir für Diisobutylaluminiumhydrid, das bei der vorliegenden und bei früheren Arbeiten dieser Reihe verwendet wurde. Dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen sei für finanzielle Unterstützung gedankt.

Experimenteller Teil

Spektren: IR-Spektrometer 177 und 421 (Perkin-Elmer). Kernresonanzspektrometer HA 100 (Varian). Massenspektrometer CH 7 (Varian MAT). – Drehwerte: Polarimeter 141 (Perkin-Elmer). – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heizmikroskop. – Chromatographie: analytisch: Polygram Sil G-Fertigfolien (Macherey-Nagel, Entwicklung: konz. Schwefelsäure); präparativ: Glassäulen, Kieselgel 60 < 0.063 (Macherey-Nagel).

4,5-Epoxy-3-hydroxy-3-C-methyl-DL-xylo-hexansäure-ethylester (3b): Zu 9.3 g *trans*-3-Hydroxy-3-C-methyl-DL-glycero-hex-4-ensäure-ethylester (2b)¹⁹⁾ in 15 ml Chloroform werden nach Zugabe von 2.0 g Natriumacetat 12.7 g (1.2 Äquiv.) 40proz. Peressigsäure bei 0°C langsam zuge tropft. Nach 19 h bei Raumtemp. wird die Lösung mit Natriumsulfit sowie Natriumhydrogencarbonat geschüttelt, filtriert, eingedampft und der Rückstand destilliert. Ausb. 4.83 g (47.5%). Sdp. 80°C/1.5 Torr.

NMR (100 MHz, CDCl₃): Ethyl-CH₂ δ = 4.16 q, 3-OH 3.31 s, 5-H 3.16–2.99 dq, ³J_{4,5} = 2.3, ³J_{5,6} = 5.0 Hz, 4-H 2.76 d, 2,2'-H 2.55 s, 6,6',6''-H 1.31 d, 3-CH₃ 1.30 s, Ethyl-CH₃ 1.27 ppm t. – MS: m/e = 188 (5%, M⁺), 131 (83, M⁺ – HC–CH–CH₃), 85 (98, 131 – C₂H₅OH), 57 (17, HC–CH–CH₃[†]), 43 (100).



C₉H₁₆O₄ (188.2) Ber. C 57.43 H 8.57 Gef. C 57.48 H 8.70

2,6-Didesoxy-3-C-methyl-DL-arabino-hexono-γ-lacton (4B): 13.0 g 2b werden, wie bei 3b beschrieben, epoxidiert und ohne destillative Reinigung 7d in 100 ml 0.1 N H₂SO₄ gerührt. Anschließend wird mit festem Natriumhydrogencarbonat auf pH 7 gebracht und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton ausgezogen und das Lösungsmittel wird entfernt. Der Sirup (4B) wird mit Toluol/Dioxan (2:1) chromatographiert. Ausb. 6.97 g (63%, bez. auf 2b).

IR (NaCl): 3400(OH) und 1770 cm⁻¹ (CO). – NMR (100 MHz, CDCl₃): 4-, 5-H, 3-, 5-OH δ = 3.8–4.3 m, 2,2'-H 2.66 s, 3-CH₃ 1.55 s, 6,6',6''-H 1.38 ppm d, ³J_{5,6} = 6 Hz. – MS: m/e = 161 (0.6%, M⁺ + 1), 142 (0.8, M⁺ – H₂O), 116 (5, 160 – CO₂), 115 (1, M⁺ – CH₃CHOH), 98 (49, 116 – H₂O), 74 (38, CH₃CH(OH)CHO[†]), 43 (100).

C₇H₁₂O₄ (160.2) Ber. C 52.49 H 7.55 Gef. C 52.68 H 7.38

5-O-Acetyl-2,3-didesoxy-3-C-methyl-DL-arabino-hexono-γ-lacton (6): 0.32 g 4B werden in 3.6 ml Pyridin mit 1.8 ml Acetanhydrid 4 h acetyliert. Nach Zugabe von Eis wird mit Chloroform aus-

²⁸⁾ Das Racemat DL-8 kristallisiert besser als Evermicose (D-8). Die Kristallisationsfähigkeit von D-8 läßt sich verbessern, wenn eine chromatographische Reinigung vorgeschaltet wird.

²⁹⁾ Opt. Drehung von Olivomycose (L-8): $[\alpha]_D = -13.8^{\circ}_{-2.0 \text{ min}}$ – 22.2° (c = 1.0, in Wasser)⁹⁾.

gezogen und der Rückstand des Auszugs zweimal aus Toluol/ CCl_4 umkristallisiert. Ausb. 280 mg (69.3%). Schmp. 110–111°C.

IR (KBr): 3410(OH), 1780 (Lacton-CO) und 1705 cm^{-1} (Ester-CO). – NMR (100 MHz, CDCl_3): 5-H $\delta = 5.26$ m, 4-H 4.12 d, $^3J_{4,5} = 7.2$ Hz, 3-OH 3.38 s, 2,2'-H 2.61 s, Acetyl- CH_3 2.08 s, 3- CH_3 1.46 s, 6,6',6''-H 1.40 ppm d, $^3J_{5,6} = 6$ Hz. – MS: $m/e = 203$ (29%, $\text{M}^+ + 1$), 185 (4, 203 – H_2O), 142 (25, $\text{M}^+ - \text{HAc}$), 115 (15, $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CHOAc}$), 43 (100).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$ (202.2) Ber. C 53.46 H 6.98 Gef. C 53.35 H 7.03

2,6-Didesoxy-3-C-methyl-DL-arabino-hexose (DL-8): Zu 0.91 g **4B** in 20 ml absol. THF werden bei -40°C 2.0 Äquivv. Diisobutylaluminiumhydrid (20proz. Lösung in Toluol) getropft. Nach 1 h wird auf -75°C abgekühlt und mit 7 ml Wasser in 21 ml Methanol hydrolysiert. Nach 3 h werden 25 ml Methanol/Aceton (1:1) zugegeben, und die Lösung wird langsam auf Raumtemp. gebracht. Nach 20 h wird vom Niederschlag abgetrennt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird, in wenig THF gelöst, mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht. Ausb. 200 mg. Aus der Mutterlauge werden durch Chromatographie mit Diisopropylether/Cyclohexan/2-Propanol (2:2:1) neben 230 mg Lacton **4B** weitere 90 mg DL-8 gewonnen. Gesamtausb. 31.5%. Schmp. 139–140°C.

NMR (100 MHz, D_2O , Natrium-2,2-dimethyl-2-silapentanon-5-sulfonat (DSS) als innerer Standard): 1-H $\delta = 4.90$ dd, $^3J_{1,2} = 2$ und 10 Hz, 5-H 3.51 dq, $^3J_{5,6} = 6$ Hz, 4-H 3.17 d, $^3J_{4,5} = 9.5$ Hz, 2-H 2.05 dd, 2'-H' 1.58 dd, $^2J_{2,2'} = 12$ Hz, 6,6',6''-H 1.25 d, 3- CH_3 1.24 ppm s. – MS: $m/e = 162$ (0.2%, M^+), 145 (11, ($\text{M}^+ + 1$) – H_2O), 100 (98, B_1 -Ion – H_2O)³⁰, 74 (100, H_1^+ -Ion), 58 (98, K_1 -Ion).

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$ (162.2) Ber. C 51.84 H 8.70 Gef. C 51.81 H 8.86

trans-3-Hydroxy-3-C-methyl-DL-glycero-hex-4-ensäure (**2c**): 20 g Ethylester **2b** werden in 200 ml Wasser emulgiert und 48 h mit 5.16 g (1.2 Äquivv.) Calciumhydroxid verseift. Anschließend wird abfiltriert und zur Entfernung nicht umgesetzten Esters **2b** mit Ether ausgeschüttelt. Die wäbr. Phase wird mit 2 N HCl auf pH 1.5 gebracht und erneut mit Ether extrahiert. Nach Entfernung des Ethers: Ausb. 13.5 g (80.7%).

IR (NaCl): 3000–3400(OH) und 1710 cm^{-1} (CO). – NMR (100 MHz, CDCl_3): 3-OH $\delta = 7.4$ s, 4-, 5-H 5.9–5.4 m, 2,2'-H 2.58 s, 6,6',6''-H 1.64 d, $^3J_{5,6} = 5$ Hz, 3- CH_3 1.34 ppm s. – MS: $m/e = 144$ (5%, M^+).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$ (144.2) Ber. C 58.32 H 8.39 Gef. C 58.49 H 8.35

Chinin-Salz von **2c**: Zu 12.5 g **2c** (DL-Form) in 500 ml Aceton werden 28.08 g Chinin (Molverhältnis 1:1) gegeben. Es wird kurz zum Sieden erhitzt und eingedampft. Der Rückstand wird in 220 ml Diisopropylether/2-Propanol (10:1) 3 h unter Rückfluß erhitzt. Kristallisation über Nacht. Der Schmelzpunkt der 4. Kopffraktion bleibt konstant. Ausb. 8.4 g. Aus den Mittelfraktionen werden weitere 3.3 g Salz von gleicher optischer Reinheit gewonnen. Gesamtausb. 11.73 g (57.8%). Schmp. 152–154°C. $[\alpha]_D^{25} = -148.0^\circ$ ($c = 1.0$, in CH_3OH).

$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (468.6) Ber. C 69.21 H 7.74 N 5.98 Gef. C 69.29 H 7.81 N 5.99

trans-3-Hydroxy-3-C-methyl-L-glycero-hex-4-ensäure-ethylester ((-)-**2b**): Zur Suspension von 10.55 g Chininsalz in 200 ml Ether werden 23 ml 1 N HCl getropft. Die Etherphase wird auf ca. $\frac{1}{10}$ ihres Vol. eingedampft und über Kieselgel filtriert. Sirup nach dem Eindampfen. $[\alpha]_D^{25} = -11.0^\circ$ ($c = 2.0$ in CHCl_3). (-)-**2c** wird in 40 ml absol. Ether bei 0°C bis zur bleibenden Orange-färbung mit 0.7 m ether. Diazoethanol-lösung versetzt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand

³⁰ Nomenklatur: N. K. Kochetkov und O. S. Chizhov, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **21**, 39 (1966).

i. Vak. destilliert. Ausb. 3.11 g (80.2%, bez. auf Chininsalz). Sdp. 93–95°C/15 Torr. $[\alpha]_D^{25} = -13.0^\circ$ ($c = 1.3$, in CHCl_3).

4,5-Epoxy-3-hydroxy-3-C-methyl-L-xylo-hexansäure-ethylester ((-)-**3b**): 3.0 g (-)-**2b** werden epoxidiert und aufgearbeitet, wie bei **3b** beschrieben. Ausb. 1.51 g (46%). Sdp. 80°C/1.5 Torr. $[\alpha]_D^{25} = -5.0^\circ$ ($c = 1.0$, in CHCl_3).

2,6-Didesoxy-3-C-methyl-D-arabino-hexono- γ -lacton ((+)-**4B**): 1.49 g (-)-**3b** (destillativ gereinigt) werden in 15 ml 0.1 N H_2SO_4 hydrolysiert, und die Lösung wird neutralisiert wie bei **4B** beschrieben. Anschließend wird in 150 ml Aceton eingegossen, abfiltriert und eingedampft. Ausb. 1.18 g (93%, chromatographisch rein). $[\alpha]_D^{25} = +39.7^\circ$ ($c = 1.0$, in THF).

2,6-Didesoxy-3-C-methyl-D-arabino-hexose (Evermicose) (D-**8**): Zu 0.60 g (+)-**4B** in 13 ml THF werden bei -45°C 2.5 Äquiv. Diisobutylaluminiumhydrid gegeben. Anschließend wird aufgearbeitet, wie bei DL-**8** beschrieben, und durch Chromatographie mit Diisopropylether/Cyclohexan/2-Propanol (2:2:1) gereinigt. Ausb. 265 mg (43.6%). Schmp. 105–110°C (Lit.¹¹): 108–112°C). $[\alpha]_D^{25} = +12.8^\circ \xrightarrow{-20 \text{ min}} +21.7^\circ$ ($c = 1.0$, in H_2O).

[463/76]