

Verzweigte Zucker, XXI¹⁾

Synthese der verzweigten γ -Octose des Isochinocyclins A

Hans Paulsen* und Volker Sinnwell

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

Eingegangen am 13. Mai 1977

Die Synthese des Methylglycosids der γ -Octose des Isochinocyclins A wird beschrieben. Die γ -Octose enthält eine Hydroxyethyl-Verzweigung an C-4 mit *L-glycero*-Konfiguration in der Seitenkette. Die Synthese wurde in der *D*-Reihe ausgearbeitet und dann auf die *L*-Reihe übertragen. Schlüsselreaktion ist die Addition von Vinylithium an die Epoxy-Ulose **1** bzw. **17**. Die Epoxidierung des vinylverzweigten Zuckers **3** (**18**) liefert das trennbare Gemisch der Diepoxide **5** (**22**) und **8** (**21**). Reduktion von **8** (**21**) führt stereoselektiv zum gewünschten *D*- γ -Octosid **9** (*L*-Form **23**). Saure Hydrolyse von **9** ergibt den 1,7-Anhydro-Zucker **10**, der aber auch durch Hydrolyse aus dem Isomeren **12** erhältlich ist. Es wird ein Methanolyse-Gleichgewicht zwischen den Verbindungen $9 \rightleftharpoons 10 \rightleftharpoons 12$ beobachtet.

Branched-chain Sugars, XXI¹⁾

Synthesis of Branched-chain γ -Octose of Isoquinocycline A

The methyl glycoside of the γ -octose of isoquinocycline A was synthesized. The γ -octose contains a hydroxyethyl branch at C-4, and the side chain shows the *L-glycero*-configuration. The synthesis was elaborated for the *D*-series and then transferred to the *L*-series. The addition of vinyl lithium to the epoxy-uloses **1** or **17**, respectively, represents the key reaction. Epoxidation of the vinyl-branched sugars **3** (**18**) results in mixtures of diepoxides **5** (**22**) and **8** (**21**) which can be separated. Reduction of **8** (**21**) stereoselectively yields the wanted *D*- γ -octoside **9** (*L*-form **23**). Acid hydrolysis of **9** leads to the 1,7-anhydro sugar **10**, which alternatively can be obtained by hydrolysis of the isomer **12**. In the course of methanolysis an equilibrium between the compounds $9 \rightleftharpoons 10 \rightleftharpoons 12$ is observed.

Die aus *Streptomyces aureofaciens* isolierten Antibiotika des Chinocyclin-Komplexes gehören zur Anthracyclin-Gruppe²⁾. Nach einer Röntgenstrukturanalyse des Isochinocyclins A enthält die Verbindung als Aglycon ein polycyclisches Ringsystem mit Naphthacendienon-Struktur³⁾. Der glycosidisch gebundene Zuckerteil besteht aus einer hydroxyethyl-verzweigten Octose, bei der die Stereochemie in der Zuckerseitenkette noch unsicher war⁴⁾. Auch Untersuchungen über die Biosynthese des Isochinocyclins A liegen bereits vor⁵⁾. Danach soll eine acetyl-verzweigte Octose die Vorstufe der γ -Octose sein.

¹⁾ XX. Mitteil.: H. Redlich, H. J. Neumann und H. Paulsen, Chem. Ber. 110, 2911 (1977).

²⁾ M. W. Miller und F. A. Hochstein, J. Org. Chem. 27, 2525 (1962).

³⁾ A. Tulinsky, J. Am. Chem. Soc. 86, 5369 (1964).

⁴⁾ A. Tulinsky, Michigan State University, private Mitteilung.

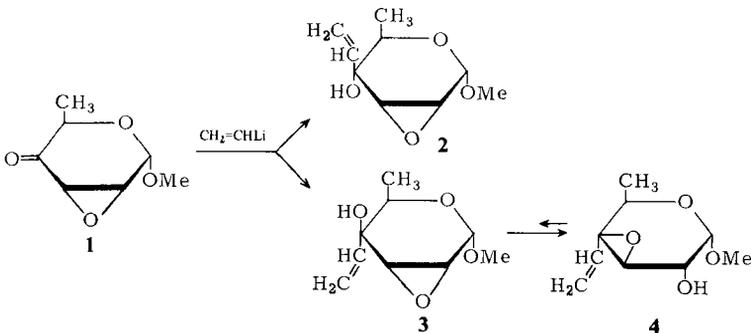
⁵⁾ U. Matern und H. Grisebach, J. Biochem. 29, 5 (1972).

Die γ -Octose gehört der L-Reihe an. Da aber die Produkte der D-Reihe weit besser zugänglich sind, wurde zunächst die vollständige Synthese in der D-Reihe ausgearbeitet und anschließend auf die L-Reihe übertragen.

Ein geeignetes Ausgangsprodukt, bei dem eine Anknüpfung der Seitenkette an C-4 möglich sein sollte, ist die Epoxy-Ketose **1**. Es lag nahe, die Anknüpfung der Seitenkette durch nucleophile Addition nach dem Dithian-Verfahren durchzuführen. Es zeigte sich jedoch, daß hierbei das gewünschte Addukt quantitativ einer irreversiblen Epoxid-Umlagerung unterliegt und damit praktisch nicht zugänglich ist⁶⁾. Auch gelingt es nicht, die Epoxid-Umlagerung zu unterbinden. Das Dithian-Verfahren scheidet somit als Synthesemethode für die γ -Octose aus.

Jetzt wurde gefunden, daß bei der Umsetzung von **1** mit Vinylolithium die störende Epoxid-Umlagerung nur von geringer Bedeutung ist. Bei -78°C reagiert **1** in Tetrahydrofuran zu den 3 Produkten **2**, **3** und **4** im Verhältnis 1:2:1. Dabei stellt **4** das sekundäre Epoxid-Umlagerungsprodukt des vinyl-verzweigten Zuckers **3** dar. Das Produktverhältnis ist lösungsmittelabhängig und verbessert sich in unpolaren Lösungsmitteln wie Benzol oder Toluol auf 2:2:1 zu Gunsten des gewünschten Produktes **3**.

Die Zuordnung der Reaktionsprodukte erfolgte durch Prüfung auf Umlagerungsfähigkeit⁷⁾. In Methanol/Natriummethylat lagert sich **3** in 2 h quantitativ in **4** um. Das Addukt **2** bleibt dagegen unter gleichen Bedingungen unverändert. Hieraus folgt, daß in **3** an C-4 eine zum Epoxid *trans*-ständige Hydroxyl-Gruppe stehen muß. In **3** liegt damit die *gulo*-, in **2** die *allo*-Konfiguration vor.



Das umgelagerte Produkt **4** unterscheidet sich von **3** auch charakteristisch in seinen NMR-Spektren. So beobachtet man eine Vergrößerung von $J_{1,2}$ und Verkleinerung von $J_{2,3}$ wenn der Epoxid-Ring von der 2,3- in die 3,4-Position wandert. Ferner tritt bei **4** eine Fernkopplung ${}^4J_{1,3}$ 1.2 Hz auf, da eine W-Anordnung vorliegt. Noch deutlicher sind die Unterschiede in den ${}^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren. So ist in **3** das Signal von C-2, in **4** das Signal von C-4 zu höherem Feld verschoben. Kohlenstoffe, die Dreiring-Systemen angehören, weisen stets diese Hochfeldverschiebung gegenüber gleich substituierten C-Atomen auf⁸⁾. Auch an den Kohlenstoffprotonen-Kopplungskonstanten ist die Epoxid-Verschie-

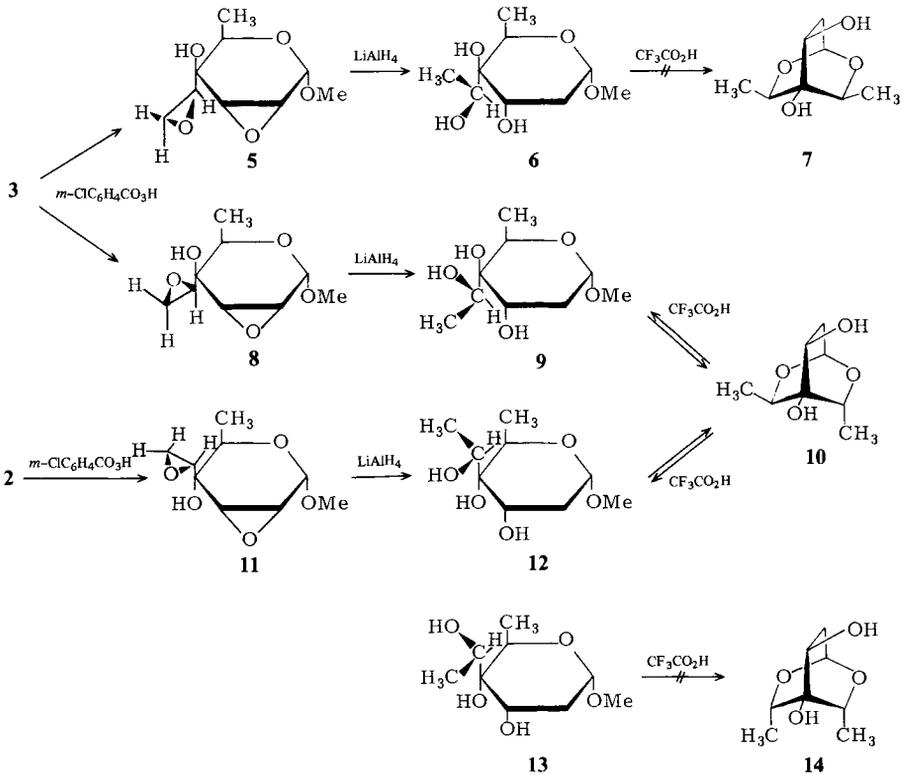
⁶⁾ H. Paulsen und V. Sinnwell, Chem. Ber. **111**, 879 (1978), nachstehend.

⁷⁾ H. Paulsen und K. Eberstein, Chem. Ber. **109**, 3892 (1976).

⁸⁾ G. E. Maciel und G. B. Savitzky, J. Phys. Chem. **69**, 3925 (1965).

bung zu beobachten. Infolge Zunahme an sp^2 -Hybridisierung wird eine Erhöhung der Kopplungskonstante beobachtet, wenn das beteiligte Kohlenstoffatom einem Epoxid-Ring angehört⁹⁾.

Die vinyl-verzweigten Zucker ließen sich mit *m*-Chlorperbenzoesäure epoxidieren. Aus **3** erhält man hierbei die beiden Diepoxid-Zucker **5** und **8**. Aus **2** wird bei der Umsetzung nur ein Isomeres **11** erhalten. Die Zuordnung der Isomeren kann, wie unten beschrieben, erst durch spätere Überführung in die 1,7-Anhydro-Zucker erfolgen. Die reduktive Öffnung der Diepoxid-Zucker mit Lithiumaluminiumhydrid sollte nach bisherigen Erfahrungen selektiv verlaufen. Hiernach sollte das Hydridion den Epoxid-Ring der Seitenkette stets an der primären Gruppe an C-8 zum 8-Desoxy-Derivat und die 2,3-Epoxid-Gruppe durch Angriff an C-2 zu einem 2-Desoxy-Derivat öffnen. In der Tat verläuft die Reduktion in der gewünschten Weise und liefert stereoselektiv aus **5** das Triol **6**, aus **8** das Triol **9** und aus **11** das Triol **12**.



Das ¹H-NMR-Spektrum des Produktes **9** stimmt in allen Daten mit dem Methylglycosid der γ -Octose überein, das von *Matern* und *Grisebach*¹⁰⁾ durch Methanolyse aus dem Isochinocyclin A erhalten worden war. Auch die absolute Größe des optischen Drehwertes

⁹⁾ E. Lippert und H. Prigge, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. **67**, 415 (1963).

¹⁰⁾ U. Matern, H. Grisebach, W. K. Achenbach und H. Achenbach, J. Biochem. **29**, 1 (1972).

ist nahezu gleich. Nur das Vorzeichen ist unterschiedlich, da es sich beim Naturprodukt um die L-Form handelt:

$$\begin{array}{l} \text{Naturprodukt: } [\alpha]_{\text{D}}^{20} = -104.0^{\circ} \quad (c = 0.7 \text{ in } \text{CHCl}_3)^{10)} \\ \text{Substanz } \mathbf{9}: \quad [\alpha]_{\text{D}}^{20} = +109.4^{\circ} \quad (c = 0.72 \text{ in } \text{CHCl}_3) \end{array}$$

Damit war die Synthese der D-Form der γ -Octose des Isochinocyclins A gelungen.

Die Festlegung der Konfiguration am chiralen C-Atom der Hydroxyethyl-Seitenkette der Verbindungen kann durch Überführung in die 1,7-Anhydro-Derivate^{*)} erfolgen, die dann zu erwarten ist, wenn die Methylglycoside sauer zu den freien Zuckern hydrolysiert werden. Für dieses Experiment standen alle vier möglichen Isomeren **6**, **9**, **12** und **13** zur Verfügung. **12** und **13** wurden von uns auch auf unabhängigem Weg nach dem Dithian-Verfahren synthetisiert⁶⁾.

Studien an Molekülmodellen zeigen, daß aus den beiden verzweigten Verbindungen **9** und **12** trotz der unterschiedlichen Stereochemie am Verzweigungspunkt nach der Hydrolyse durch den 1,7-Anhydro-Ringschluß in beiden Fällen die gleiche 1,7-Anhydro-Verbindung **10** erwartet werden muß. Dieser Effekt kommt dadurch zustande, daß die jeweils schon vorhandene Pyranose-Brücke mit der neu zu schließenden 1,7-Anhydro-Brücke identisch und damit vertauschbar ist. Bei den Verbindungen **6** und **13** sollte dagegen der entsprechende Ringschluß zu den isomeren Anhydro-Verbindungen **7** bzw. **14** führen.

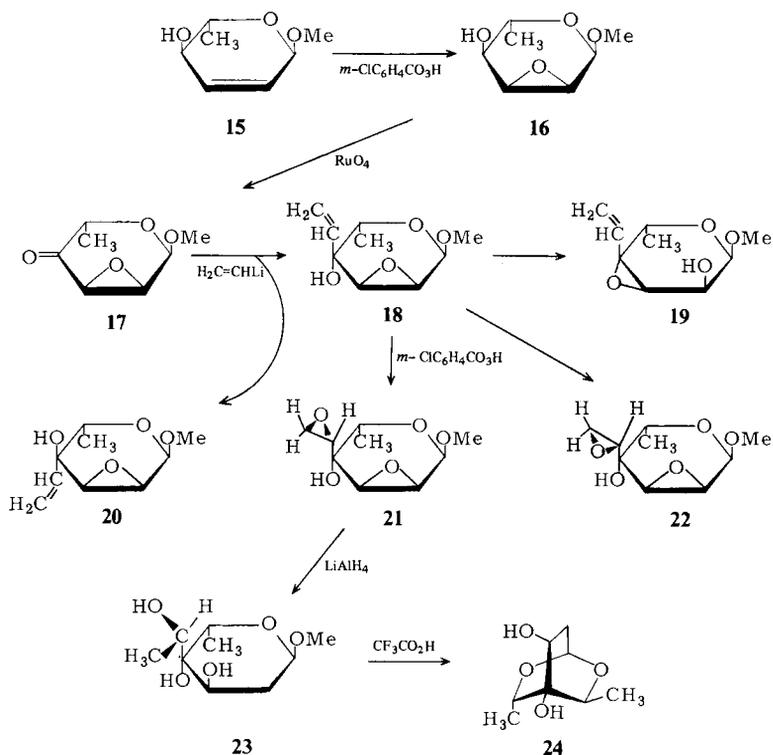
Behandelt man **6**, **9**, **12** und **13** mit 5proz. Trifluoressigsäure in Wasser, so wird bei allen Derivaten das Methylglycosid gespalten, aber nur **9** und **12** ergeben eine identische Anhydro-Verbindung **10**. Die Konstitution **10** folgt aus der Analyse des NMR-Spektrums. Bei der Hydrolyse von **6** und **13** wird dagegen kein Ringschluß zu den 1,7-Anhydro-Verbindungen beobachtet. Wie aus den Formeln **7** und **14** erkennbar, liegen in beiden Fällen sterische Wechselwirkungen durch *endo*-ständige Substituenten vor. Aus diesen Gründen ist offenbar die Bildung von **7** und **14** so wenig begünstigt, daß hiervon kein Gleichgewichtsanteil nachgewiesen werden kann. Im Falle von **10** liegt dagegen eine sterisch sehr günstige spiralförmige Anordnung der Substituenten im Dioxabicyclo[2.2.2]octan-System vor, so daß im Gleichgewicht zwischen offenkettiger Pyranose und bicyclischer Form **10** nahezu ausschließlich diese vorliegt. Da die Stereochemie am Verzweigungspunkt in **9** und **12** festliegt, ist somit durch die Bildung von **10** die Konfiguration in der Seitenkette bei **9** gesichert.

Die Gewinnung von **10** aus **9** und **12** ist insofern bemerkenswert, als die Bildung der zu **10** enantiomeren Verbindung bei der Hydrolyse des Isochinocyclins A nichts darüber aussagen kann, ob in dem originalen Antibiotikum enantiomere verzweigte Zucker vom Typ **9** oder **12** als Glycosid vorgelegen haben. Auch die Methanolyse des Isochinocyclins A zum Methylglycosid des verzweigten Zuckers führt hier zu unsicheren Ergebnissen. Es wurde nämlich gefunden, daß ein Methanolyse-Gleichgewicht zwischen den Glycosiden **9** und **12** offenbar über die 1,7-Anhydro-Verbindung **10** besteht. Behandelt man reines Glycosid **9** oder **12** mit Methanol/Trifluoressigsäure, so beobachtet man eine Gleichgewichtseinstellung zwischen **9** und **12** im Produktverhältnis von etwa 2:1. Das gleiche Produktverhältnis wird auch erhalten, wenn man **10** direkt mit Methanol/Trifluoressigsäure umsetzt. In beiden Fällen sind in kleinen Anteilen als Nebenprodukte die β -Glycoside zu beobachten. Glücklicherweise ist durch die Röntgenstrukturanalyse die Stereochemie

^{*)} C-7 entspricht C-4¹.

am Verzweigungspunkt der verzweigten Octose im Gesamtglycosid eindeutig gesichert³⁾, was trotz der geschilderten Einschränkungen eine Aussage ermöglicht: die im Naturprodukt vorliegende Octose hat die Struktur des Enantiomeren von **9**.

Nach Sicherung von Synthese und Struktur der D-Form der γ -Octose konnte die Synthese der natürlichen L-Form eingeleitet werden, ausgehend von L-Rhamnose. Aus 3,4-Di-O-acetyl-L-rhamnol ließ sich durch *Ferrier-Reaktion*¹¹⁾ und anschließende Hydrolyse das Methyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-erythro-hex-2-enopyranosid (**15**) erhalten. Die Epoxidierung von **15** liefert bevorzugt das *allo*-Epoxid **16**. Ein kleiner Anteil des isomeren *manno*-Epoxids ist durch fraktionierende Kristallisation abzutrennen. Die Oxidation von **16** ergibt die Epoxy-Ketose **17**, die dann unter entsprechenden Bedingungen mit Vinylolithium umgesetzt werden kann. Hierbei entstehen die drei Produkte **18**, **19** und **20**. Der Anteil an **19**, das durch Epoxid-Umlagerung sekundär aus **18** gebildet wird, kann klein gehalten werden, so daß genügend Substanz von dem gewünschten Isomeren **18** isolierbar ist.



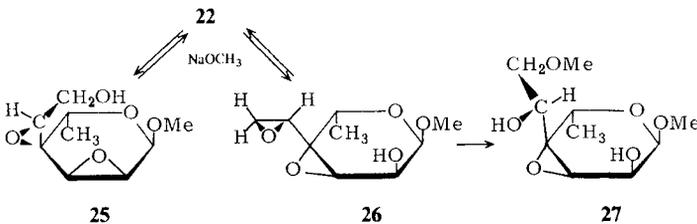
Die Epoxidierung von **18** führt zu den beiden Epoxiden **21** und **22**. Die Verbindung **21** besitzt, wie der Vergleich mit der D-Verbindung zeigt, die gewünschte Struktur. Die Reduktion von **21** mit Lithiumaluminiumhydrid liefert stereoselektiv den verzweigten Zucker **23**. Dieser stellt die erwartete L-Form der γ -Octose dar und stimmt in allen Daten mit dem von *Matern* und *Grisebach*¹⁰⁾ aus Isochinocyclin A gewonnenen Glycosid überein. Die saure Hydrolyse führt zur 1,7-Anhydro-Verbindung **24**, die im Vergleich zu **10** eine

¹¹⁾ J. S. Brimacombe, L. W. Donner und A. J. Rollins, Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1972, 2977.

linksspiralförmige Anordnung der drei Substituenten enthält. Es sei darauf hingewiesen, daß der von *Webb* und Mitarbb.^{1,2)} auf Grund von NMR-Daten gegebene Strukturvorschlag für die 1,7-Anhydro-Verbindung von **24** abweicht und nicht zutreffend ist.

Mit dem verfügbaren Diepoxid-Zucker **22** wurde schließlich noch eine Studie der Epoxid-Umlagerung ausgeführt. Nach unseren Ergebnissen soll bei einer alkalikatalysierten Epoxid-Umlagerung stets als stabilste Form bevorzugt im Gleichgewicht das Epoxid vorliegen, bei dem am Epoxid-Ring die größte Anzahl von Substituenten gebunden ist⁷⁾. Nach dieser Regel sind durch Epoxid-Umlagerung von **22** sowohl das Diepoxid **26** als auch das Spiroepoxid **25** zu erwarten. In beiden Fällen wird der günstigere Epoxid-Ring mit dem tertiären C-Atom in Position 4 gebildet. Behandelt man **22** mit Natriummethylat, so bilden sich in der Tat die beiden neuen Diepoxide **25** und **26**, wobei **26** überwiegt. Es stellen sich die Gleichgewichte $22 \rightleftharpoons 25$ und $22 \rightleftharpoons 26$ ein.

Daneben wird jedoch zunächst als Nebenprodukt eine dritte Substanz gebildet. Bei längerer Reaktionsdauer nimmt der Anteil dieser Substanz zu und nach 14 Tagen ist sie das einzige Reaktionsprodukt. Die Verbindung liefert nach Acetylierung ein Diacetat, dessen ¹H-NMR-Spektrum sich vollständig analysieren läßt. Danach stellt das Umwandlungsprodukt den Methylether **27** dar. In der ersten Phase werden somit aus **22** die Umlagerungsprodukte **25** und **26** gebildet. Die Epoxid-Gruppe der Seitenkette in **26** kann jedoch bei längerer Reaktion durch das Natriummethylat geöffnet werden zu **27**. Bei genügend langer Reaktionszeit wird daher die gesamte Substanz über das Gleichgewicht $25 \rightleftharpoons 22 \rightleftharpoons 26$ in **27** umgewandelt.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir sehr für die Unterstützung der Untersuchungen dankbar. Frau H. Nürnberger danken wir für die äußerst sorgfältige Mitarbeit an den Experimenten.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden: Alle Reaktionen wurden dünnstschichtchromatographisch auf Aluminium-Fertigfolien (Merck) mit Kieselgel GF₂₅₄ verfolgt. Anfärbung: 0.2proz. Lösung von Naphtharesorcin in Ethanol/2 N H₂SO₄ (1:1). Säulenchromatographie: Kieselgel nach Herrmann (0.15 bis 0.30 mm). Präp. Plattentrennung: Platten 20 × 20 cm Kieselgel PF₂₅₄ (Merck). NMR: Varian T-60 und HA-100, Bruker WH 270, Perkin-Elmer R 32; TMS als innerer Standard. Zuordnung durch Doppelresonanz nach der „Frequency sweep“-Methode oder der INDOR-Technik. Optische Drehung: Perkin-Elmer 141, 10 cm Schichtdicke.

^{1,2)} J. S. Webb, R. W. Broschard, D. B. Consulich, J. H. Mowat und J. E. Lancaster, J. Am. Chem. Soc. **84**, 3183 (1962).

Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-ribo-hexopyranosid-4-ulose (1): 2.7 g (16.8 mmol) *Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid*⁶⁾ in 30 ml absol. CHCl_3 werden mit 810 mg (6.9 mmol) K_2CO_3 und 60 mg RuO_2 versetzt. Dazu tropft man eine Lösung von 5 g (23.4 mmol) NaIO_4 in 50 ml Wasser unter heftigem Rühren in Portionen von ca. 5 ml. Nach der jeweiligen Zugabe schlägt die Farbe der Suspension von Schwarz (RuO_2) nach Gelb (RuO_4) um. Man wartet, bis das gebildete RuO_4 verbraucht ist (Umschlag nach Schwarz) und tropft erneut NaIO_4 -Lösung hinzu. Die Reaktion ist nach 1 h beendet. Nach Zugabe von 2 ml 2-Propanol wird noch 10 min gerührt und dann die Suspension durch Celite filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und der kristalline Rückstand zehnmal mit je 50 ml Chloroform ausgewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der schwach gelbe Rückstand wird am Ölpumpenvak. bei 40°C Badtemp. sublimiert. Ausb. 2.5 g (93.7%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +206^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). Schmp. 58.0°C. DC: Ether.

¹H-NMR (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 4.34$ dd, 2-H 3.02 dd, 3-H 2.90 dd, 5-H 4.52 ddq, 6-H 1.08 d, OMe 3.15 s. $J_{1,2} = 2.8$, $J_{1,5} = 0.8$, $J_{2,3} = 4.0$, $J_{3,5} = 0.4$, $J_{5,6} = 6.6$ Hz. - ¹³C-NMR (67.88 MHz, CDCl_3): C-1 $\delta = 94.5$, C-2 60.0, C-3 51.7, C-4 202.1, C-5 66.5, C-6 13.6, OCH_3 56.0. $J_{\text{C-1,1-H}} = 168.0$, $J_{\text{C-2,2-H}} = 184.0$, $J_{\text{C-3,3-H}} = 189.0$, $J_{\text{C-5,5-H}} = 145.8$, $J_{\text{C-6,6-H}} = 128.3$, $J_{\text{OCH}_3, \text{OCH}_3} = 140.0$ Hz.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$ (158.2) Ber. C 53.16 H 6.37 Gef. C 52.35 H 6.13

Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-C-vinyl- α -D-gulopyranosid (3), *Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-C-vinyl- α -D-allopyranosid* (2) und *Methyl-3,4-anhydro-6-desoxy-4-C-vinyl- α -D-galactopyranosid* (4): Die Lösung von 2.0 g (12.7 mmol) 1 in 100 ml absol. Toluol wird bei 0°C mit 10 ml einer 1.8 M Lösung von Vinylolithium in THF versetzt. Nach 10 min werden 1.0 ml Essigsäure zugesetzt und die Lösung eingedampft. Zur säulenchromatographischen Trennung wird der Rückstand in Methylenchlorid aufgeschlämmt und mit Methylenchlorid/Methanol (50:1) eluiert.

Ausb. an 30.7 g (30%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +143.8^\circ$ ($c = 2.05$ in CH_3OH). - ¹H-NMR (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.90$ dd, 2-H 3.39 dd, 3-H 3.17 dd, 5-H 3.90 ddq, 6-H 1.08 d, 7-H 5.83 dd, 8-H 5.30 dd, 8'-H 5.53 dd, OCH_3 3.47 s. $J_{1,2} = 3.2$, $J_{2,3} = 3.6$, $J_{5,6} = 6.4$, $J_{4^1,4^2 \text{ cis}} = 10.9$, $J_{4^1,4^2 \text{ trans}} = 16.0$, $J_{4^2,4^2'} = 1.4$, $J_{1,5} = 0.6$, $J_{3,5} = 0.5$ Hz. - ¹³C-NMR (67.88 MHz, CDCl_3): C-1 $\delta = 94.2$, C-2 51.1, C-3 55.6, C-4 71.2, C-5 65.8, C-6 12.5, C-4¹ 137.0, C-4² 115.7, OCH_3 54.6. $J_{\text{C-1,1-H}} = 163.9$, $J_{\text{C-2,2-H}} = 181.6$, $J_{\text{C-3,2-H}} = 183.6$, $J_{\text{C-5,5-H}} = 146.5$, $J_{\text{C-6,6-H}} = 127.3$, $J_{\text{C-4}^1,4^1\text{-H}} = 151.7$, $J_{\text{C-4}^2,4^2\text{-H}'} = 157.8$, $J_{\text{OCH}_3, \text{OCH}_3} = 141.4$ Hz.

Ausb. an 2.065 g (27.8%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +152.0^\circ$ ($c = 1.2$ in CHCl_3). - ¹H-NMR (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.86$ bd, 2-H 3.57 dd, 3-H 3.19 ddd, 5-H 3.89 bq, 6-H 1.07 d, 7-H 5.92 dd, 8-H 5.40 ddd, 8'-H 5.53 dd, OCH_3 3.45 s. $J_{1,2} = 3.1$, $J_{2,3} = 4.2$, $J_{5,6} = 6.4$, $J_{4^1,4^2 \text{ cis}} = 11.0$, $J_{4^1,4^2 \text{ trans}} = 17.4$, $J_{4^2,4^2'} = 1.7$, $J_{1,5} = 0.6$, $J_{3,5} = 0.5$, $J_{4^2,5} = 0.5$ Hz. - ¹³C-NMR (67.88 MHz, CDCl_3): C-1 $\delta = 94.2$, C-2 55.5, C-3 57.1, C-4 72.9, C-5 66.5, C-6 13.6, C-4¹ 134.4, C-4² 117.4, OCH_3 55.2. $J_{\text{C-1,1-H}} = 164.5$, $J_{\text{C-2,2-H}} = 180.8$, $J_{\text{C-3,3-H}} = 179.1$, $J_{\text{C-5,5-H}} = 147.0$, $J_{\text{C-6,6-H}} = 127.2$, $J_{\text{C-4}^1,4^1\text{-H}} = 154.0$, $J_{\text{C-4}^2,4^2\text{-H}} = 156.3$, $J_{\text{OCH}_3, \text{OCH}_3} = 142.3$ Hz.

Ausb. an 4.032 g (13.7%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +139.0^\circ$ ($c = 0.9$ in CHCl_3). - ¹H-NMR (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.65$ dd, 2-H 3.81 d, 3-H 3.04 dd, 5-H 6.16 dq, 6-H 1.26 d, 4¹-H 5.82 dd, 4²-H 5.25 dd, 4²-H' 5.36 dd, OCH_3 3.50 s. $J_{1,2} = 4.6$, $J_{2,3} = 0$, $J_{5,6} = 6.4$, $J_{4^1,4^2 \text{ cis}} = 10.8$, $J_{4^1,4^2 \text{ trans}} = 17.2$, $J_{4^2,4^2'} = 1.4$, $J_{1,5} = 0.6$, $J_{1,3} = 1.2$ Hz. - ¹³C-NMR (67.88 MHz, CDCl_3): C-1 $\delta = 96.2$, C-2 64.6, C-3 63.5, C-4 59.8, C-5 63.2, C-6 15.4, C-4¹ 134.1, C-4² 117.3, OCH_3 56.0. $J_{\text{C-1,1-H}} = 168.0$, $J_{\text{C-2,2-H}} = 148.5$, $J_{\text{C-3,3-H}} = 181.6$, $J_{\text{C-5,5-H}} = 144.9$, $J_{\text{C-6,6-H}} = 123.0$, $J_{\text{C-4}^1,4^1\text{-H}} = 154.1$, $J_{\text{C-4}^2,4^2\text{-H}} = 156.0$, $J_{\text{OCH}_3, \text{OCH}_3} = 143.8$ Hz.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ (186.2) Ber. C 58.05 H 7.58

3: Gef. C 58.08 H 7.55

2: Gef. C 57.94 H 7.41

4: Gef. C 58.18 H 7.49

Methyl-2,3:4¹,4²-dianhydro-6-desoxy-4-C-(D-glycero-4¹,4²-dihydroxyethyl)- α -D-gulopyranosid (8) und Methyl-2,3:4¹,4²-dianhydro-6-desoxy-4-C-(L-glycero-4¹,4²-dihydroxyethyl)- α -D-gulopyranosid (5): 1.2 g (5.8 mmol) **3** in 40 ml absol. Methylenchlorid werden mit 2.0 g (11.6 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach einer Woche Reaktionszeit war dünn-schichtchromatographisch keine Ausgangsverbindung mehr nachzuweisen. Zur Aufarbeitung wird der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat mit Na₂SO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen, die abgetrennte organische Phase getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird noch vorhandene Persäure säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ether/Hexan (3:1) ausgewaschen und anschließend mit Ether das Gemisch aus **5** und **8** eluiert. Durch Umkristallisation kann **5** gewonnen werden. Die Mutterlauge wird säulenchromatographisch auf Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (100:3) aufgetrennt.

Ausb. an **5** 640 mg (59%). $[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$ ($c = 1.09$ in CHCl₃). Schmp. 94–97°C. – ¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): 1-H $\delta = 4.41$ d, 2-H 3.38 dd, 3-H 3.08 d, 5-H 3.97 q, 6-H 0.94 d, 4¹-H 2.72 dd, 4²-H 2.66 dd, 4²-H' 2.17 dd, OCH₃ 3.17 s. $J_{1,2} = 3.4$, $J_{2,3} = 3.8$, $J_{5,6} = 6.6$, $J_{4^1,4^2\text{cis}} = 4.0$, $J_{4^1,4^2\text{trans}} = 2.7$, $J_{4^2,4^2'} = 5.6$ Hz.

Ausb. an **8** 110 mg (10%). $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$ ($c = 0.91$ in CHCl₃). Schmp. 88–93°C. – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 4.90$ dd, 2-H 3.42 dd, 3-H 3.17 dd, 5-H 4.02 dq, 6-H 1.20 d, 4¹-H 3.06 dd, 4²-H 2.92 dd, 4²-H' 2.81 dd, OCH₃ 3.48 s. $J_{1,2} = 3.4$, $J_{1,5} = 0.6$, $J_{2,3} = 3.8$, $J_{5,6} = 6.6$, $J_{4^1,4^2\text{trans}} = 2.8$, $J_{4^1,4^2\text{cis}} = 4.2$, $J_{4^2,4^2'} = 5.0$ Hz.

C₉H₁₄O₅ (202.2) Ber. C 53.46 H 6.98

5: Gef. C 53.65 H 7.03

8: Gef. C 53.56 H 7.09

Methyl-2,3:4¹,4²-dianhydro-6-desoxy-4-C-(D-glycero-4¹,4²-dihydroxyethyl)- α -D-allopyranosid (11): 650 mg (3.5 mmol) **2** in 20 ml absol. Methylenchlorid werden mit 1.5 g (8.7 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Die Lösung bleibt 3 d im Kühlschrank stehen. Anschließend wird filtriert, eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch auf Kieselgel mit Ether als Laufmittel aufgetrennt. Ausb. 150 mg Sirup (21%). $[\alpha]_D^{20} = +81.6^\circ$ ($c = 1.03$ in CHCl₃).

¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): 1-H $\delta = 4.54$ d, 2-H 3.22 dd, 3-H 3.42 d, 5-H 4.17 q, 6-H 1.14 d, 4¹-H 3.09 dd, 4²-H 2.94 dd, 4²-H' 2.47 dd, OCH₃ 3.23 s. $J_{1,2} = 3.0$, $J_{2,3} = 4.0$, $J_{5,6} = 6.7$, $J_{4^1,4^2\text{trans}} = 2.8$, $J_{4^1,4^2\text{cis}} = 3.8$, $J_{4^2,4^2'} = 5.7$ Hz.

C₉H₁₄O₅ (202.2) Ber. C 53.46 H 6.98 Gef. C 53.05 H 6.17

Methyl-2,6-didesoxy-4-C-(D-glycero-4¹-hydroxyethyl)- α -D-xylo-hexopyranosid (9): Zur Lösung von 30 mg (0.15 mmol) **8** in 3 ml absol. THF wird eine Suspension von 10 mg (0.26 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 3 ml THF gegeben, sodann wird 45 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit einigen Tropfen Wasser das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid zerstört. Vom Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Lösung wird mit wenig Wasser gewaschen, die abgetrennte organische Phase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch präp. SC mit Methylenchlorid/Methanol (100:5) aufgetrennt. Ausb. 11.8 mg (39%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = +109.4^\circ$ ($c = 0.72$ in CHCl₃).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 4.80$ dd, 2-H' 1.84 ddd, 2-H 2.20 ddd, 3-H 3.80 m, 5-H 4.19 q, 6-H 1.24 d, 4¹-H 3.80 m, 4²-H 1.28 d, OCH₃ 3.36 s, OH 3.53 d, 2.48 s, 2.32 s. $J_{1,2'} = 1.5$, $J_{1,2} = 3.5$, $J_{2,2'} = 14.8$, $J_{2',3} = 3.5$, $J_{2,3} = 3.5$, $J_{5,6} = 6.5$, $J_{4^1,4^2} = 6.5$, $J_{3,4\text{-OH}} = 10.0$ Hz.

Methyl-2,6-didesoxy-4-C-(L-glycero-4¹-hydroxyethyl)- α -D-xylo-hexopyranosid (6): Nach der Vorschrift wie bei **9** werden 100 mg (0.5 mmol) **5** umgesetzt. Ausb. 3.1 mg (30.8%). $[\alpha]_D^{20} = +122^\circ$ ($c = 1.04$ in CHCl₃). Schmp. 103–107°C.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 4.80$ dd, 2-H 2.17 ddd, 2-H' 1.86 ddd, 3-H 4.07 dd, 5-H und 4¹-H 3.73 q und 4.62 q, 6-H und 4²-H 2.31 d, OCH₃ = 3.41 s, $J_{1,2'} = 3.8$, $J_{1,2} = 0.5$, $J_{2,2'} = 15.0$, $J_{2',3} = 3.8$, $J_{2,3} = 2.0$, $J_{5,6} = 6.6$, $J_{4^1,4^2} = 6.6$ Hz.

$C_9H_{18}O_5$ (206.2) Ber. C 52.42 H 8.80

9: Gef. C 52.45 H 8.69

6: Gef. C 52.51 H 8.87

Methyl-2,6-didesoxy-4-C-(D-glycero-4¹-hydroxyethyl)- α -D-ribo-hexopyranosid (12): Nach der Vorschrift wie bei 9 werden 100 mg (0.5 mmol) 11 umgesetzt. Ausb. 21.7 mg (21.1%). $[\alpha]_D^{20} = +126^\circ$ ($c = 1.11$ in $CHCl_3$). Schmp. 70–71.5°C.

¹H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 1-H $\delta = 4.78$ dd, 2-H' 2.12 ddd, 2-H 2.43 ddd, 3-H 3.99 t, 5-H 4.19 q, 6-H 1.37 d, 4¹-H 4.07 q, 4²-H 1.23 d, OCH_3 3.38 s. $J_{1,2} = 3.4$, $J_{1,2'} = 1.2$, $J_{2,2'} = 14.8$, $J_{2,3} = 3.4$, $J_{2,3} = 3.4$, $J_{5,6} = 6.6$, $J_{4^1,4^2} = 6.8$ Hz.

1,4¹-Anhydro-2,6-didesoxy-4-C-(D-glycero-4¹-hydroxyethyl)- α -D-ribo-hexopyranose (10): 100 mg (0.5 mmol) 12 werden in 10 ml 0.5proz. wäßriger Trifluoressigsäure gelöst. Nach 18 h wird mit basischem Ionenaustauscher neutralisiert und eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Methylchlorid/Methanol (100:3) gereinigt. Ausb. 48 mg (40.5%). Unter den gleichen Bedingungen werden 10 mg (0.5 mmol) 9 zu 10 umgesetzt. Ausb. 4.0 mg (35%). $[\alpha]_D^{20} = +146.5^\circ$ ($c = 0.5$ in H_2O). Schmp. 140°C.

¹H-NMR (270 MHz, CD_3OD): 1-H $\delta = 4.77$ dd, 2-H 2.38 ddd, 2-H' 1.80 ddd, 3-H 4.17 dd, 5-H 4.18 q, 6-H 1.17 d, 4¹-H 4.48 q, 4²-H 1.19 d. $J_{1,2'} = 1.4$, $J_{1,2} = 1.8$, $J_{2,2'} = 14.3$, $J_{2,3} = 9.8$, $J_{2,3} = 3.6$, $J_{5,6} = 6.6$, $J_{4^1,4^2} = 6.4$ Hz.

$C_8H_{14}O_4$ (174.2) Ber. C 55.18 H 8.10 Gef. C 55.24 H 8.21

Bei der Hydrolyse von 6 und 13 wird unter gleichen Bedingungen chromatographisch eine Bildung von Anhydroprodukten nicht beobachtet.

Äquilibrierung von 9, 10 und 12: 50 mg 12 (0.24 mmol) werden in 5 ml 0.5proz. methanolischer Trifluoressigsäure gelöst. Nach 3 d wird mit basischem Ionenaustauscher neutralisiert, filtriert und eingedampft. Durch präp. SC mit Methylchlorid/Methanol (100:3) als Laufmittel werden die Produkte isoliert. Ausb. an 9 16.0 mg (33.0%), 10 15.6 mg (32.7%) und 12 7.0 mg (15%). Wird die Reaktion ausgehend von 9 und 10 in gleicher Weise durchgeführt, so ergibt sich ein entsprechendes Produktgemisch.

Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -L-allopyranosid (16): 1.0 g (6.9 mmol) Methyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-erythro-hex-2-enopyranosid¹³⁾ (15) in 100 ml absol. Methylchlorid werden mit 1.2 g (7.0 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 3 d ist die Reaktion bei Raumtemp. beendet. Zur Aufarbeitung wird vom Niederschlag abfiltriert, eingedampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit wäßriger Natriumsulfid-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die abgetrennte organische Phase wird getrocknet und eingedampft, der Rückstand aus Ether/Hexan umkristallisiert. Ausb. 520 mg (52%). $[\alpha]_D^{20} = -180.1^\circ$ ($c = 0.9$ in CH_3OH). Schmp. 100.0°C.

$C_7H_{12}O_4$ (160.2) Ber. C 52.49 H 7.55 Gef. C 52.29 H 7.61

Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -L-ribo-hexopyranosid-4-ulose (17): Analog der Darstellung von 1 werden 5.0 g 16 oxidiert. Ausb. 4.0 g (81%). $[\alpha]_D^{20} = -105^\circ$ ($c = 1.1$ in $CHCl_3$). Schmp. 58.0°C.

$C_7H_{10}O_4$ (158.2) Ber. C 53.16 H 6.37 Gef. C 52.91 H 6.47

Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-C-vinyl- α -L-gulopyranosid (18), *Methyl-3,4-anhydro-6-desoxy-4-C-vinyl- α -L-galactopyranosid (19)* und *Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-C-vinyl- α -L-allopyranosid (20)*: Analog der Reaktion in der D-Reihe von 1 zu 2, 3 und 4 werden 2.4 g (15.2 mmol) 17 umgesetzt. Ausb. an 18 820 mg (29.0%), 19 310 mg (10.9%) und 20 800 mg (28.3%). 18: $[\alpha]_D^{20} = -141.2^\circ$ ($c = 1.1$ in CH_3OH), 19: $[\alpha]_D^{20} = -141.0^\circ$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$), 20: $[\alpha]_D^{20} = -149.0^\circ$ ($c = 1.0$ in CH_3OH).

$C_9H_{14}O_4$ (186.2) Ber. C 58.05 H 7.58

18: Gef. C 58.08 H 7.66

19: Gef. C 58.00 H 7.55

20: Gef. C 58.11 H 7.68

¹³⁾ J. S. Brimacombe, L. W. Doner und A. J. Rollins, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1972, 2877.

Methyl-2,3:4¹,4²-dianhydro-6-desoxy-4-C-(D-glycero-4¹,4²-dihydroxyethyl)- α -L-gulopyranosid (**22**) und Methyl-2,3:4¹,4²-dianhydro-6-desoxy-4-C-(L-glycero-4¹,4²-dihydroxyethyl)- α -L-gulopyranosid (**21**): 1.9 g (10.2 mmol) **18** in 67 ml absol. Methylenchlorid werden mit 3 g (17.3 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 3 h wird analog der Darstellung von **5** und **8** aufgearbeitet. Ausb. an **22** 1.1 g (53.0%). $[\alpha]_D^{20} = -130.0^\circ$ ($c = 1.1$ in CHCl_3). Schmp. 98.5–99.5°C. Ausb. an **21** 150 mg (7.2%). $[\alpha]_D^{20} = -107.0^\circ$ ($c = 1.1$ in CHCl_3). Schmp. 98.0–100°C.

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

21: Gef. C 53.03 H 7.08

22: Gef. C 53.53 H 7.04

Methyl-2,6-didesoxy-4-C-(L-glycero-4¹-hydroxyethyl)- α -L-xylo-hexopyranosid (**23**): Analog der Darstellung von **9** werden 300 mg (1.5 mmol) **21** umgesetzt. Ausb. 248 mg (81%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = -101.4^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_5$ (206.2) Ber. C 52.42 H 8.80 Gef. C 52.38 H 8.52

1,4¹-Anhydro-2,6-didesoxy-4-C-(L-glycero-4¹-hydroxyethyl)- α -L-ribo-hexopyranose (**24**): Analog der Darstellung von **10** werden 50 mg (0.25 mmol) **23** umgesetzt. Ausb. 25 mg (40.6%). $[\alpha]_D^{20} = -147.6^\circ$ ($c = 0.5$ in H_2O). Schmp. 146.0–147.5°C.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ (174.2) Ber. C 55.18 H 8.10 Gef. C 55.30 H 8.32

Methyl-3,4:4¹,4²-dianhydro-6-desoxy-4-C-(D-glycero-4¹,4²-dihydroxyethyl)- α -L-galactopyranosid (**26**), Methyl-2,3:4,4¹-dianhydro-6-desoxy-4-C-(D-glycero-4¹,4²-dihydroxyethyl)- α -L-gulopyranosid (**25**) und Methyl-3,4-anhydro-6-desoxy-4²-O-methyl-4-C-(D-glycero-4¹,4²-dihydroxyethyl)- α -L-galactopyranosid (**27**): 1.0 g (4.9 mmol) **22** werden in 20 ml 0.1 N methanolischer Natriummethanolat-Lösung gelöst und der Ansatz nach 2 d Reaktionszeit bei Raumtemp. mit saurem Ionenaustauscher neutralisiert, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert. Ausb. an **26** 470 mg (47.0%). $[\alpha]_D^{20} = -115.2^\circ$ ($c = 1.1$ in CHCl_3). Schmp. 85.5–86.5°C.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.64$ dd, 2-H 3.70 dd, 3-H 3.22 d, 5-H 4.10 dq, 6-H 1.29 d, 4¹-H 3.06 dd, 4²-H 2.77 dd, 4²-H' 2.67 dd, OCH_3 3.48 s. $J_{1,2} = 4.8$, $J_{1,3} = 1.2$, $J_{1,5} = 0.6$, $J_{2,3} = 0.0$, $J_{2,2\text{-OH}} = 10.6$, $J_{5,6} = 6.5$, $J_{4^1,4^2} = 4.0$, $J_{4^1,4^{2'}} = 2.6$, $J_{4^2,4^{2'}} = 5.6$ Hz.

Säulenchromatographische Trennung der Mutterlauge mit Methylenchlorid/Methanol (50:1) als Laufmittel liefert **25** und **27**. Ausb. an **25** 20 mg (2.0%). $[\alpha]_D^{20} = -136^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3). Schmp. 134–135°C.

¹H-NMR (270 MHz, CD_3OD): 1-H $\delta = 4.97$ dd, 2-H 3.50 dd, 3-H 3.04 d, 5-H 4.23 dq, 6-H 0.92 d, 4¹-H 3.12 dd, 4²-H 3.92 dd, 4²-H' 3.73 dd, OCH_3 3.41 s. $J_{1,2} = 3.2$, $J_{1,5} = 0.6$, $J_{2,3} = 4.0$, $J_{5,6} = 6.5$, $J_{4^1,4^2} = 4.0$, $J_{4^1,4^{2'}} = 6.4$, $J_{4^2,4^{2'}} = 12.5$ Hz.

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

26: Gef. C 53.79 H 7.10

25: Gef. C 53.47 H 6.84

Ausb. an **27** 71 mg (7.1%). Zur Charakterisierung wurde **27** mit Pyridin/Acetanhydrid in das 2,4¹-Diacetat übergeführt. $[\alpha]_D^{20} = -45.8^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). Schmp. 78.0–80.0°C.

¹H-NMR (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 4.90$ d, 2-H 4.80 dd, 3-H 3.26 d, 5-H 4.29 q, 6-H 1.43 d, 4¹-H 5.29 dd, 4²-H 3.40 dd, 4²-H' 3.28 dd, OCH_3 3.01 s und 3.06 s, *O*-Acetyl 1.63 s und 1.67 s. $J_{1,2} = 4.2$, $J_{2,3} = 0.8$, $J_{5,6} = 6.4$, $J_{4^1,4^2} = 2.6$, $J_{4^1,4^{2'}} = 6.8$, $J_{4^2,4^{2'}} = 10.8$ Hz.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_8$ (317.3) Ber. C 52.82 H 6.96 Gef. C 52.68 H 7.03

Läßt man die Reaktionslösung von **22** etwa 14 d stehen, so liegt stark bevorzugt nur **27** vor.