

Verzweigte Zucker, XXII¹⁾

Synthese der Isomeren der hydroxyethyl-verzweigten γ -Octose

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 Epoxy-Ketose **9** reagiert mit 2-Lithio-2-methyl-1,3-dithian zum Addukt **13** und dem durch Epoxid-Umlagerung aus **10** gebildeten verzweigten Zucker **11**. Das nicht umgelagerte Produkt **10** kann nicht abgefangen werden. Röntgenstrukturanalysen von **13** und **11** sichern deren Struktur und demonstrieren die Halbsesselform der Epoxy-Pyranose-Ringe. Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von **13** und **11** liefert die verzweigten 2-Desoxy- und 3-Desoxy-Zucker **12** und **14**. Deacetalisierung von **13** führt zum acetyl-verzweigten Zucker **18**, aus dem die Alkohole **15** und **21** erhältlich sind. Durch Alkali-Behandlung kann der verzweigte Epoxy-Zucker **15** in den Oxetan-Zucker **16** umgewandelt werden. Durch Reduktion mit LiAlH_4 sind aus **15** und **21** weitere Isomere der γ -Octose erhältlich.

Branched-chain Sugars, XXII¹⁾

Synthesis of Isomers of the Hydroxyethyl-branched γ -Octose

By reaction of epoxy ketose **9** with 2-lithio-2-methyl-1,3-dithiane adduct **13** and the branched-chain sugar **11**, formed by epoxy rearrangement from **10**, are obtained. The primary product **10** can not be trapped. X-ray structure analyses of **13** and **11** ascertain their structures and demonstrate the half-chair conformation of the epoxy pyranose rings. By reduction with lithium aluminiumhydride the branched-chain 2-deoxy and 3-deoxy sugars **12** and **14** are prepared. Deacetalisation of **13** leads to the acetyl branched-chain sugar **18**, from which the alcohols **15** and **21** can be obtained. Alkaline treatment transforms the branched-chain epoxy sugar **15** to the oxetane sugar **16**. Reduction of **15** and **21** with LiAlH_4 leads to further isomers of the γ -octose.

Die γ -Octose des Isochinocyclins A ist ein komplex verzweigter 2,6-Didesoxy-Zucker, der an C-4 eine Hydroxyethyl-Seitenkette enthält²⁾. Zur Synthese dieses Zuckers lag es nahe, das bei der Synthese der D-Aldgarose sehr gut bewährte Dithian-Verfahren einzusetzen^{3,4)}. Hiernach müßte eine geeignete 4-Ulose zur Anknüpfung der funktionalisierten Seitenkette mit 2-Lithio-2-methyl-1,3-dithian umgesetzt werden. Diese Synthesemethode wird in der vorliegenden Arbeit überprüft.

Eine geeignete 4-Ulose, die bereits die 2,6-Didesoxy-Funktion enthält, sollte die Ulose **8** sein, die durch Oxidation aus **4** zugänglich wäre. Für die Darstellung des Methyl-

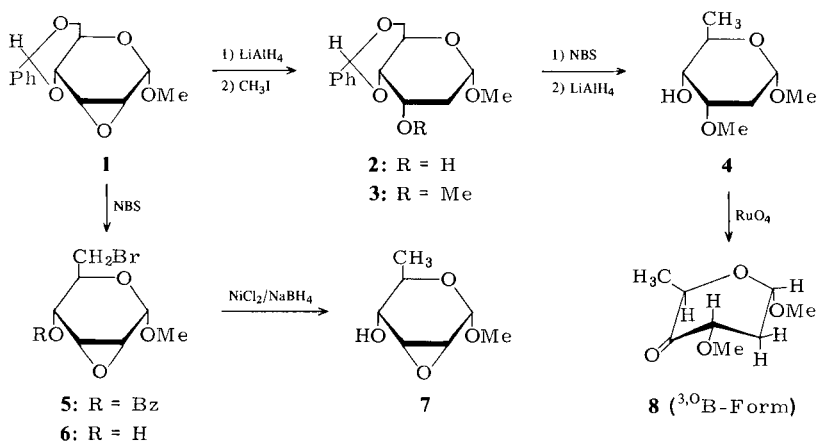
¹⁾ XXI. Mittel.: H. Paulsen und V. Sinnwell, Chem. Ber. 111, 869 (1978), vorstehend.

²⁾ U. Matern und H. Grisebach, J. Biochem. 29, 1 (1972).

³⁾ H. Paulsen und H. Redlich, Chem. Ber. 107, 2992 (1974).

⁴⁾ H. Paulsen, B. Sumfleth und H. Redlich, Chem. Ber. 109, 1362 (1976).

α -D-Cymarosids **4**⁵⁾ haben wir ein effektiveres Verfahren erprobt. Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von **1** ergibt **2**, das in den Methylether **3** übergeführt wird. *N*-Bromsuccinimid-Reaktion nach *Hanessian*⁶⁾ liefert dann **4**, das leicht zur Ketose **8** oxidiert werden kann.



Während für **4** nach den NMR-Daten eine klare Bevorzugung der $^4\text{C}_1$ -Konformation zu beobachten ist, lassen sich die NMR-Daten für die Ketose **8** dagegen nur mit einer erheblichen Bevorzugung einer Bootkonformation $^3,0\text{B}$ in Übereinstimmung bringen. Man findet für $J_{2a,3a}$ eine große Kopplung von 12.6 Hz. Die Kopplung $J_{1e,2a}$ ist mit 5.8 Hz kleiner als die Kopplung $J_{1e,2e}$ mit 7.1 Hz. Diese Werte sprechen gegen eine $^1\text{C}_4$ -Form, sie sind aber bei der $^3,0\text{B}$ -Form zu erwarten. In diesem System werden auch weitreichende Kopplungen von $^4J_{1,5}$ 0.5, $^4J_{3,5}$ 0.9 und $^5J_{2e,5}$ von 0.6 Hz gefunden.

Das Additionsprodukt von 2-Lithio-2-methyl-1,3-dithian an **8** erwies sich jedoch als äußerst labil. Infolge seiner Zersetzlichkeit waren keine reinen Produkte isolierbar. Die Labilität ist offenbar mit der 2-Desoxy-Funktion verbunden, die zu sehr leichter Hydrolysierbarkeit der glycosidischen Bindung führt. Es erschien somit notwendig, das C-2 so zu funktionalisieren, daß es im späteren Verlauf der Synthese möglichst in der letzten Stufe in eine Desoxy-Funktion übergeführt werden konnte.

Eine 4-Ulose, die diese Bedingungen erfüllt, ist die Epoxy-Ketose **9**. Der 2,3-Epoxy-Ring wäre in der *allo*-Konfiguration mit Lithiumaluminiumhydrid später so zu öffnen, daß eine 2-Desoxy-Verbindung entsteht. Man erhält **9** am besten durch *N*-Bromsuccinimid-Reaktion von **1**. Besonders vorteilhaft ist es, die hierbei gebildete Brom-Verbindung **5** zu **6** zu hydrolysieren und mit dem Katalysator aus Nickel(II)-chlorid und Natriumborhydrid⁷⁾ zu **7** zu enthalogenieren. Die Rutheniumtetroxid-Oxidation liefert dann **9**¹⁾. ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Daten belegen die Konstitution **9**. Charakteristisch sind die großen direkten Kohlenstoff-Wasserstoff-Kopplungen der Kohlenstoffe der Epoxy-Ringe ($^1J_{\text{C}-2,2-\text{H}} = 184.0$ und $^1J_{\text{C}-3,3-\text{H}} = 189.0$ Hz).

⁵⁾ H. R. Bollinger und P. Ulrich, *Helv. Chim. Acta* **35**, 93 (1952).

⁶⁾ S. Hanessian und N. R. Plessas, *J. Org. Chem.* **34**, 1035 (1969).

⁷⁾ W. E. Truce und F. M. Perry, *J. Org. Chem.* **30**, 1316 (1965).

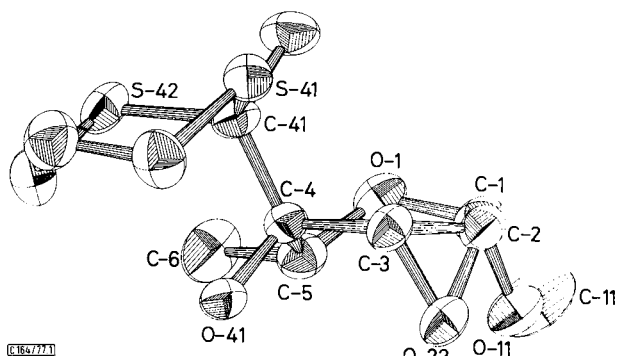
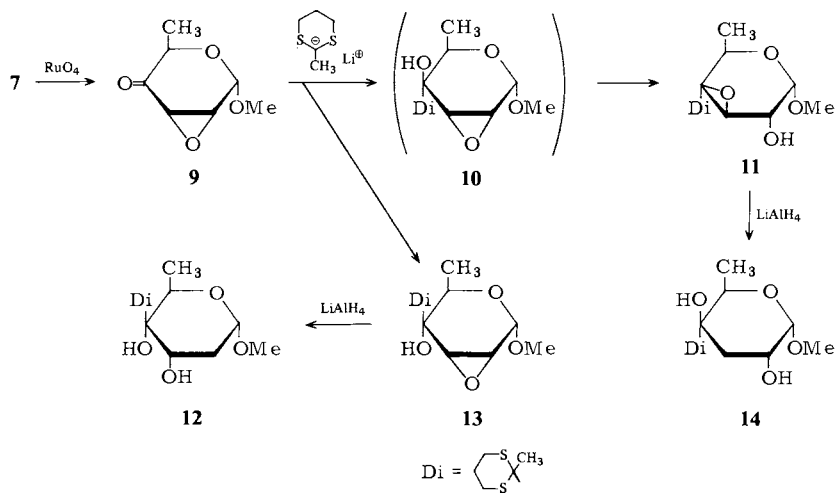


Abb. 1. Räumliche Anordnung der Schwingungsellipsoide von 13

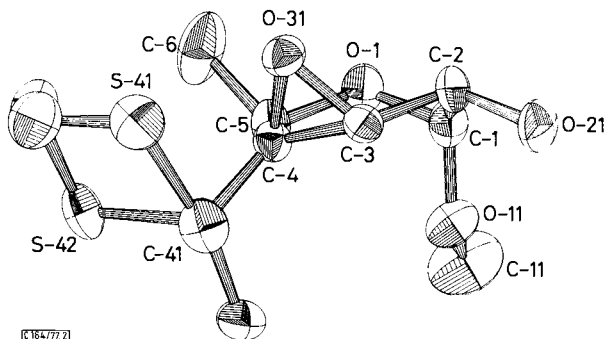


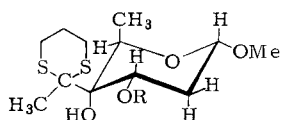
Abb. 2. Räumliche Anordnung der Schwingungsellipsoide von 11

Die Umsetzung von **9** mit 2-Lithio-2-methyl-1,3-dithian liefert zwei Produkte **13** und **11**. **13** ist ein normales Addukt, während **11** durch Sekundärreaktion über eine Epoxid-Umlagerung⁸⁾ aus dem primär gebildeten **10** entstanden sein mußte. Es war allerdings nicht möglich, auch bei Ausführung der Reaktion bei -78°C , Anteile des Zwischenproduktes **10** nachzuweisen. Die Epoxid-Umlagerung von **10** zu **11** erfolgt unter den Reaktionsbedingungen offenbar äußerst leicht und führt quantitativ zu **11**.

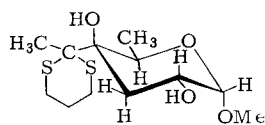
Die Strukturbestimmung der beiden Produkte, insbesondere von **11**, machte zunächst erhebliche Schwierigkeiten. Es wurden daher von **11** und **13** Röntgenstrukturanalysen angefertigt⁹⁾. Abb. 1 zeigt die Struktur von **13**. Es ist deutlich die an C-4 eingeführte 2-Methyl-1,3-dithian-Gruppe zu erkennen. Der Epoxid-Ring liegt unverändert zwischen C-2 und C-3. Die 4-OH-Gruppe steht *cis* zum Epoxid-Ring. Die Verbindung ist daher nicht umlagerungsfähig. Abb. 2 zeigt die Struktur von **11**. Hier ist deutlich zu erkennen, daß die Epoxid-Gruppe am Verzweigungspunkt zwischen C-4 und C-3 gebunden ist. Eine Epoxid-Umlagerung ist demnach eingetreten.

Bei beiden Strukturen läßt sich ausgezeichnet die Halbsesselform des Pyranose-Ringes demonstrieren, die durch den angeknüpften Epoxid-Ring erzwungen wird. Bei **13** (Abb. 1) liegen die Atome C-1, C-2, C-3, C-4 in einer Ebene. C-5 befindet sich unterhalb, O-1 oberhalb dieser Ebene. Damit liegt eine ${}^{\circ}\text{H}_5$ -Konformation vor. Bei **11** sind, wie erkennbar, die Atome C-2, C-3, C-4, C-5 in einer Ebene angeordnet. C-1 liegt unterhalb, O-1 oberhalb dieser Ebene. Jetzt haben wir eine ${}^{\circ}\text{H}_1$ -Form vor uns.

Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhält man unter Epoxid-Öffnung aus **13** den 2-Desoxy-Zucker **12** und aus **11** den 3-Desoxy-Zucker **14**. Die Struktur beider Verbindungen folgt aus den ${}^1\text{H-NMR}$ -Daten. Hierbei ist eine genaue Konformationsanalyse des Pyranoseringes erforderlich. Es kann nach unseren bisherigen Erfahrungen davon ausgegangen werden, daß eine 2-Methyl-1,3-dithian-Gruppe hinsichtlich ihres Raumbedarfs mit einer *tert*-Butyl-Gruppe vergleichbar ist. Diese Gruppe wird sich daher stets bevorzugt äquatorial einstellen und so die übrige Konformation des Ringes bestimmen. Damit ist auch die Konfiguration am Verzweigungspunkt erkennbar.



12a: R = H
12b: R = Ac
 (${}^1\text{C}_4$ -Form)



14a (${}^4\text{C}_1$ -Form)

Von **12** ist am besten das Acetat **12b** zu untersuchen. Aus den großen Kopplungen $J_{1,2a} = 8.5$ und $J_{2a,3} = 10.5$ Hz ist auf eine Bevorzugung der ${}^1\text{C}_4$ -Form **12b** zu schließen. 1-OMe und 3-OAc sind äquatorial angeordnet. Da vom α -Methyl-Glycosid ausgegangen wurde, ergibt sich auch die Konfiguration am Verzweigungspunkt, wenn man die zu erwartende Äquatorialstellung der 2-Methyl-1,3-dithian-Gruppe voraussetzt. Bei der nicht acetylierten Verbindung **12a** ist jedoch die Konformationsverteilung vom

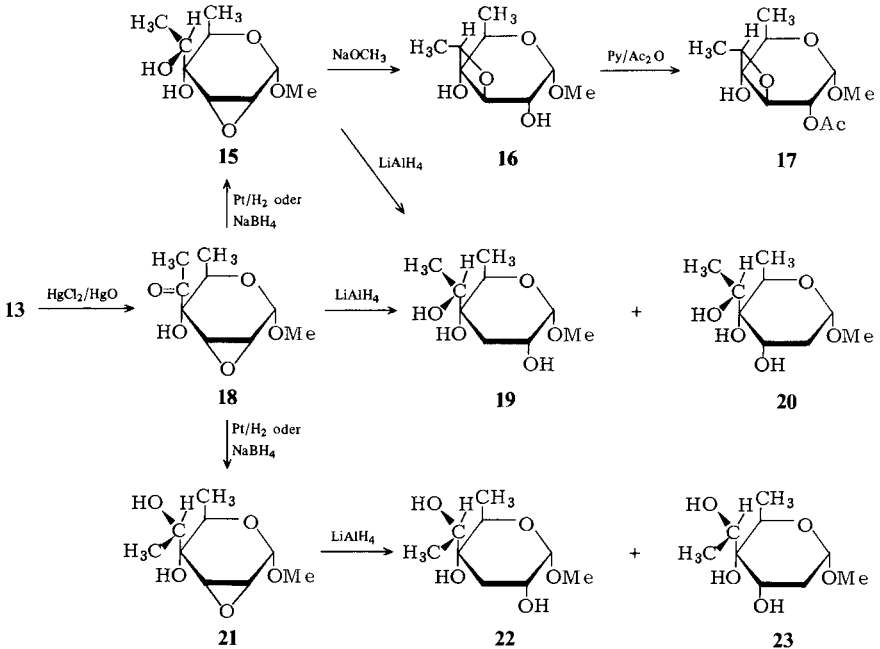
⁸⁾ H. Paulsen und K. Eberstein, Chem. Ber. **109**, 3891 (1976).

⁹⁾ H. Eck, O. Jarchow, V. Sinnwell und H. Paulsen, Acta Crystallogr. B **34** (1978), im Druck.

Lösungsmittel abhängig. Während in Methanol ebenfalls bevorzugt eine 1C_4 -Form vorliegt, werden in Chloroform weit kleinere Kopplungskonstanten gefunden, was auf einen erhöhten Anteil der inversen 4C_1 -Form hindeutet. In Chloroform wird die inverse Form vermutlich durch Wasserstoffbrückenbindungen von 3-OH mit 1-OMe stabilisiert. Ein Indiz für eine derartig fixierte OH-Gruppe ist die hohe Kopplungskonstante zwischen 3-OH und 3-H von 7.4 Hz.

Bei der Verbindung **14a** liegt offensichtlich stark bevorzugt die inverse 4C_1 -Konformation vor. Dies ergibt sich aus der hohen Kopplungskonstante $J_{2,3a} = 11.5$ Hz. Da in **14a** die 2-Methyl-1,3-dithian-Gruppe äquatorial angeordnet ist, ist diese Konformation auch nahezu ausschließlich zu erwarten.

Der Dithian-Zucker **13** läßt sich ohne Schwierigkeiten mit $HgCl_2/HgO$ spalten zum Methyl-4-C-acetyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid (**18**). Durch Reduktion mit Natriumborhydrid oder mit Platin-Wasserstoff sind aus **18** die beiden hydroxyethylverzweigten Verbindungen **15** und **21** im Produktverhältnis 15:1 zu erhalten. Dieses Produktverhältnis ist weitgehend vom Reduktionsmittel unabhängig.



Zur Klärung der offenen Frage der Konfiguration am chiralen C-Atom der Seitenkette wurden **15** und **21** auf ihre Oxetan-Bildungstendenz überprüft. Durch Behandlung von **15** mit Natriumalkoholat ist der Oxetan-Zucker **16** erhältlich. Bei dieser Reaktion greift die Hydroxyl-Gruppe der C-4-Seitenkette unter Öffnung des Epoxid-Ringes an und liefert den Vierring eines 3,4¹-Anhydrozuckers **16**. Unter gleichen Reaktionsbedingungen wird der isomere hydroxyethyl-verzweigte Zucker **21** nicht umgewandelt. Am Molekülmodell ist zu erkennen, daß die Hydroxyethyl-Gruppe bei **21** für einen Oxetan-Ringschluß so verdreht werden muß, daß eine erhebliche sterische Wechselwirkung

zwischen der 4²-Methyl- und der 6-Methyl-Gruppe auftritt. Diese sterische Wechselwirkung verhindert offensichtlich den nucleophilen Angriff der 4¹-OH-Gruppe auf C-3 des Epoxid-Ringes.

Das Molekülmodell zeigt ferner, daß bei **15** eine entsprechende sterische Hinderung nicht eintritt. Im Gegenteil sollte eine Drehung der Hydroxyethyl-Gruppe in eine Stellung erleichtert sein, die für den nucleophilen Angriff der 4¹-OH-Gruppe auf C-3 besonders günstig ist. Damit dürfte die Stereochemie der Seitenkette gesichert sein.

Der Beweis, daß in **16** wirklich ein Oxetan-Ring vorliegt, ergibt sich aus folgenden Befunden: **16** läßt sich in das 2-*O*-Acetyl-Derivat **17** überführen. Hierbei wird das Signal von 2-H in charakteristischer Weise um 1.5 ppm zu niedrigerem Feld verschoben. Der Epoxid-Ring von **15** muß demnach an C-3 geöffnet worden sein. Auch der Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren von **15** und **16** spricht für eine Oxetan-Bildung. Das Signal von C-4¹, das für **15** bei 68.6 oder 68.3 ppm gefunden wird, ist bei **16** nach 82.3 ppm zu niedrigerem Feld verschoben. Dieses Phänomen ist für Oxetane charakteristisch. In entsprechender Weise ändern sich auch die Signale von C-3 (54.5 und 87.8 ppm).

Die reduktive Epoxid-Öffnung mit Lithiumaluminiumhydrid verläuft bei **15** und **21** überraschenderweise nicht mehr regioselektiv. Aus **15** erhält man die beiden Desoxy-Verbindungen **19** und **20**. Entsprechend liefert die Umsetzung von **21** die 3-Desoxy- und 2-Desoxy-Verbindung **22** und **23**. Das Gemisch **19** und **20** ist auch direkt durch Reduktion aus dem acetyl-verzweigten Zucker **18** zu gewinnen. Offensichtlich greift die 4¹-OH-Gruppe der Seitenkette in den Ablauf der Reaktion ein. Vermutlich bindet sie einen Teil des Lithiumaluminiumhydrids, das dann als Komplex gebunden den Epoxid-Ring auch an C-3 durch Hydrid-Übertragung öffnen kann. Dieser Reaktionslauf tritt dann mit der normalerweise ablaufenden Hydrid-Übertragung an C-2 in Konkurrenz. Die vier isolierten hydroxyethyl-verzweigten Zucker **19**, **20**, **22** und **23** stellen interessante Stereoisomere der γ -Octose des Isochinocyclins A dar.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie möchten wir für ihre Unterstützung der Arbeiten unseren Dank aussprechen. Frau H. Nürnberger sei gleichfalls gedankt für ihre sorgfältige Mithilfe bei den Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Methoden: s. Lit.¹¹⁾

Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- α -D-ribo-hexopyranosid (**2**): 5.2 g (20 mmol) Methyl-2,3-anhydro-4,6-*O*-benzyliden- α -D-allopyranosid (**1**) werden in 100 ml Tetrahydrofuran aufgeschlämmt und mit 300 mg (8 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Die Suspension wird unter heftigem Rühren 4 h unter Rückfluß gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden vorsichtig 20 ml Wasser zuge tropft und so lange gerührt, bis der sich bildende Niederschlag weiß geworden ist. Von dem Niederschlag wird abzentrifugiert, die überstehende Lösung im Rotationsverdampfer eingeeengt, der Sirup in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, die abgetrennte organische Phase mit MgSO₄ getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeeengt. Der kristalline Rückstand wird aus Essigester/Hexan umkristallisiert. Ausb. 5.0 g (98.0%). Schmp. 127°C. $[\alpha]_D^{20} = +152.0^\circ$ ($c = 0.8$ in CHCl₃). Lit.^{10, 11)}: Schmp. 125.0–127.0°C. $[\alpha]_D^{20} = +155.6 \pm 3^\circ$ ($c = 0.649$ in CHCl₃).

¹⁰⁾ D. A. Prins, J. Am. Chem. Soc. **70**, 3955 (1948).

¹¹⁾ A. Rosenthal und P. Catzoulacos, Can. J. Chem. **46**, 2868 (1968).

Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-O-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid (3): 10 g (38 mmol) **2** werden in 50 ml THF gelöst und in der Kälte mit 1.21 g (42 mmol) 80proz. Natriumhydrid versetzt. Nach 1 h Rühren ist keine Wasserstoffentwicklung mehr festzustellen. Man gibt 2.65 ml (42 mmol) Methyljodid zu und hält 30 min unter Rückfluß. Nach Abkühlen der Lösung wird mit 10 ml Wasser versetzt und das Gemisch im Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, die nicht löslichen Salze werden abfiltriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und wieder im Rotationsverdampfer eingengt. Das kristalline Rohprodukt wird aus Ether/Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 9.7 g (92.2%). Schmp. 98.0°C. $[\alpha]_D^{20} = +126.0^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). Lit.¹²⁾: Schmp. 99.0–100.0°C. $[\alpha]_D^{16} = +126.8 \pm 3^\circ$ ($c = 0.707$ in CHCl_3).

Methyl-2,6-didesoxy-3-O-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid (4): 1.0 g (3.57 mmol) **3** in 60 ml CCl_4 werden mit 724 mg (4.07 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 5 g BaCO_3 unter Rühren 30 min unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension wird heiß filtriert und im Rotationsverdampfer auf ca. 10 ml eingengt. Der Rückstand wird in 100 ml Ether aufgenommen, filtriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Der so erhaltene Sirup wird sofort in 20 ml THF aufgenommen und mit 900 mg (23.7 mmol) LiAlH_4 30 min unter Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung werden vorsichtig 5 ml Wasser zugetropft, dann wird 1 h weitergerührt. Vom Niederschlag wird abzentrifugiert, das Zentrifugat eingedampft und der Rückstand durch präp. SC mit Ether als Laufmittel aufgetrennt. Ausb. 400 mg (63.7%). $[\alpha]_D^{20} = 210.0^\circ$ ($c = 1.0$ in CH_3OH). Schmp. 43.0–44.8°C. Lit.⁵⁾: Schmp. 41.0–44.0°C. $[\alpha]_D^{17} = +212.0 \pm 2^\circ$ ($c = 1.21$ in CH_3OH).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.64$ dd, 2-H 2.28 ddd, 2-H' 1.75 ddd, 3-H 3.59 ddd, 4-H 3.25 dd, 5-H 3.85 dq, 6-H 1.28 d, 4-OH 2.56 d, 1-OCH₃ 3.45 s, 3-OCH₃ 3.35 s. $J_{1,2} = 1.25$, $J_{1,2'} = 4.70$, $J_{2,2'} = 15.20$, $J_{2,3} = 3.05$, $J_{2',3} = 3.55$, $J_{3,4} = 3.40$, $J_{4,5} = 9.60$, $J_{5,6} = 6.20$, $J_{4,4\text{-OH}} = 9.00$ Hz.

Methyl-2,6-didesoxy-3-O-methyl- α -D-erythro-hexopyranosid-4-ulose (8): 650 mg (3.7 mmol) **4** in 10 ml CCl_4 werden mit 125 mg (0.9 mmol) K_2CO_3 und 30 mg RuO_2 versetzt. Unter heftigem Rühren wird eine Lösung von 1.0 g (4.7 mmol) NaIO_4 in 15 ml Wasser in Portionen von je 3 ml zugetropft. Nach der jeweiligen Zugabe schlägt die Farbe der Reaktionssuspension 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 zu. 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 eingedampft und der kristalline Rückstand mit 50 ml Chloroform ausgewaschen. Die organische Lösung wird filtriert, mit MgSO_4 getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Der schwachgelbe Rückstand wird i. Ölpumpenvak. bei 40°C Badtemp. sublimiert. Ausb. 580 mg (90.2%). $[\alpha]_D^{20} = +137^\circ$ ($c = 0.7$ in CH_3OH). Schmp. 42.0°C.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.98$ dd, 2-H 2.72 ddd, 2-H' 1.84 ddd, 3-H 4.10 ddd, 5-H 4.35 dq, 6-H 1.33 d, OCH₃ 3.40 s und 3.48 s. $J_{1,2} = 7.1$, $J_{1,2'} = 5.8$, $J_{1,5} < 0.5$, $J_{2,2'} = 14.1$, $J_{2,3} = 6.7$, $J_{2',3} = 12.6$, $J_{2,5} = 0.6$, $J_{3,5} = 0.9$, $J_{5,6} = 7.0$ Hz.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$ (174.1) Ber. C 55.16 H 7.97 Gef. C 55.30 H 8.04

Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy- α -D-allopyranosid (6): 4.0 g (1.5 mmol) Methyl-2,3-anhydro-4,6-O-benzyliden- α -D-allopyranosid (**1**), 3.0 g (2.0 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 12 mg Dibenzoylperoxid werden in 90 ml absol. Benzol 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird vom Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der sirupöse Rückstand in Chloroform gelöst, einmal mit NaHCO_3 -Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen, die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit einer

¹²⁾ D. A. Prins, Helv. Chim. Acta **29**, 378 (1946).

Lösung von 60 mg Natrium in 100 ml absol. Methanol aufgenommen und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wird die Lösung mit saurem Ionenaustauscher (Dowex 50 WX-8) neutralisiert, filtriert und eingedampft. Der durch die Umesterung entstandene Benzoesäure-methylester wird bei Ölpumpenvak. im Rotationsverdampfer bei 60–70°C Badtemp. abgezogen bis ein gelber, kristalliner Brei zurückbleibt, der aus Benzol/Hexan umkristallisiert wird. Ausb. 2.8 g (80%). $[\alpha]_D^{20} = +106.0^\circ$ ($c = 1.1$ in CHCl_3). Schmp. 90.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 4.34$ d, 2-H 2.86 dd, 3-H 2.77 dd, 4-H 3.31 t, 5-H 3.69 ddd, 6-H 2.56 dd, 6-H' 3.37 dd, OCH_3 3.21 s. $J_{1,2} = 3.0$, $J_{2,3} = 4.0$, $J_{3,4} = 1.4$, $J_{4,5} = 9.5$, $J_{5,6} = 1.6$, $J_{5,6'} = 7.0$, $J_{6,6'} = 11.0$ Hz.

Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid (7)

a) 4 g (16.7 mmol) **6** werden in 50 ml Ethanol und 35 ml Wasser aufgeschlämmt und mit 10 Spatellöffeln Raney-Nickel versetzt. Unter Schütteln wird mit Wasserstoff bei Normaldruck 24 h hydriert. Zur Aufarbeitung wird vom Nickel abzentrifugiert, das Raney-Nickel mehrmals mit Ethanol gewaschen und die vereinigten Lösungen werden eingedampft. Der Rückstand wird mit 100 ml Chloroform und 20 ml Wasser aufgenommen, geschüttelt und die abgetrennte organische Phase mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingedampft. Der kristalline Rückstand wird i. Ölpumpenvak. bei 60°C Badtemp. sublimiert. Ausb. 2.1 g (80.0%). $[\alpha]_D^{20} = +179.0^\circ$ ($c = 1.0$ in CH_3OH). Schmp. 101°C.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{D}_6$ 1/2): 1-H $\delta = 4.48$ dd, 2-H 3.09 dd, 3-H 3.02 ddd, 4-H und 5-H 3.6 m, 6-H 1.17 d, OH 1.62, OCH_3 3.24 s. $J_{1,2} = 3.0$, $J_{1,5} = 0.6$, $J_{2,3} = 4.2$, $J_{3,4} = 1.6$, $J_{3,5} = 0.6$ Hz.

b) 9.5 g (40 mmol) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ werden in 250 ml Ethanol gelöst und 5 g (20.9 mmol) **6** zugegeben. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 5 g (131.6 mmol) NaBH_4 in 50 ml Wasser innerhalb von 10 min unter Rühren dazugetropft, wobei ein schwarzer Niederschlag ausfällt und sich Wasserstoff entwickelt. Anschließend wird 30 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und wie bei Methode a) aufgearbeitet. Ausb. 3.2 g (95.0%).

Methyl-4-C-(acetyl-trimethylendithioacetal)-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid (13) und Methyl-4-C-(acetyl-trimethylendithioacetal)-3,4-anhydro-6-desoxy- α -D-galactopyranosid (11): 600 mg (45 mmol) 2-Methyl-1,3-dithian werden in 5 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und bei -30°C mit 3 ml 1.6 N Butyllithium-Lösung versetzt. Die Metallierung des Dithians ist nach 1.5 h bei -28 bis -30°C quantitativ. Anschließend wird die Lösung auf -70°C gekühlt und 700 mg (4.4 mmol) **9**¹⁾ in 5 ml THF werden zugetropft. Nach 10 min ist die Reaktion beendet. Nach Zugabe von 1 ml Essigsäure läßt man auf Raumtemp. kommen. Zur Aufarbeitung wird die Lösung eingedampft, der Rückstand in Chloroform/Wasser aufgenommen und geschüttelt. Die abgetrennte organische Phase wird eingedampft und aus Essigester/Hexan kristallisiert. Ausb. 1.0 g (78%) **13**. $[\alpha]_D^{20} = +135.8^\circ$ ($c = 1.7$ in CH_3OH). Schmp. 135.0–136.0°C.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.85$ dd, 2-H 3.53 dd, 3-H 4.18 d, 5-H 4.05 dq, 6-H 1.64 d, 4²-H 1.89 s, OCH_3 3.44 s, Dithian 2.90–3.17 und 2.1–1.9 m. $J_{1,2} = 2.6$, $J_{1,5} = 0.5$, $J_{2,3} = 4.0$, $J_{5,6} = 7.2$ Hz.

Aus der Mutterlauge kann durch präp. SC mit Essigester/Hexan (2:3) **11** gewonnen werden. Ausb. 100 mg (7.8%). $[\alpha]_D^{20} = +114^\circ$ ($c = 0.3$ in CH_3OH). Schmp. 105–107°C.

$^1\text{H-NMR}$ (270 Hz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.50$ dd, 2-H 3.80 d, 3-H 3.65 d, 5-H 4.44 q, 6-H 1.40 d, 4²-H 1.60 s, OCH_3 3.40 s, Dithian 3.40–1.60 m. $J_{1,2} = 3.4$, $J_{1,3} = 0.5$, $J_{2,3} = 1.2$, $J_{5,6} = 6.1$ Hz.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$ (292.4) Ber. C 49.29 H 6.89 S 21.93

13: Gef. C 49.31 H 6.82 S 21.56

11: Gef. C 49.35 H 6.92 S 21.74

Methyl-4-C-(acetyl-trimethylendithioacetal)-2,6-didesoxy- α -D-ribo-hexopyranosid (12): Zu einer Suspension von 100 mg (2.6 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml absol. THF wird unter Eiskühlung eine Lösung von 300 mg (1.03 mmol) **13** in 50 ml absol. THF getropft. Anschließend wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird vorsichtig unter Rühren mit 5 ml Wasser versetzt und nach ca. 30 min zentrifugiert. Das Zentrifugat wird eingedampft, mit Chloroform/Wasser gewaschen, die organische Phase abgetrennt, mit MgSO₄ getrocknet und im Rotationsverdampfer zu einem gelben Sirup eingedampft. Ausb. 210 mg (69.0%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = +137.0^\circ$ ($c = 0.7$ in CH₃OH).

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD): 1-H $\delta = 4.70$ dd, 2-H 2.08 ddd, 2-H' 1.84 ddd, 3-H 4.30 dd, 5-H 4.12 q, 6-H 1.49 d, 4²-H 1.86 s, OCH₃ 3.33 s, Dithian 3.10–2.80 und 1.90–1.70 m. $J_{1,2} = 4.1$, $J_{1,2'} = 7.7$, $J_{2,2'} = 13.6$, $J_{2,3} = 4.7$, $J_{2',3} = 10.1$, $J_{5,6} = 7.2$ Hz. – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 4.76$ dd, 2-H 2.35 dt, 2-H' 1.44 ddd, 3-H 4.39 dt, 5-H 4.09 q, 6-H 1.53 d, 4²-H 1.88 s, OCH₃ 3.77 s, 3-OH 3.83 d, Dithian 3.15–2.80 und 2.0–1.9 m. $J_{1,2} = 4.0$, $J_{1,2'} = 5.0$, $J_{2,2'} = 13.9$, $J_{2,3} = 4.1$, $J_{2',3} = 7.4$, $J_{5,6} = 7.0$, $J_{3,3-OH} = 7.4$ Hz.

C₁₂H₂₂O₄S₂ (294.4) Ber. C 48.95 H 7.53 S 21.78 Gef. C 48.50 H 7.31 S 20.97

Methyl-3-O-acetyl-4-C-(acetyl-trimethylendithioacetal)-2,6-didesoxy- α -D-ribo-hexopyranosid (12b): 100 mg (0.34 mmol) **12** in 2 ml Pyridin werden mit 0.3 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 18 h wird die Reaktionslösung im Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft, mit 20 ml Chloroform aufgenommen und mit 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, mit MgSO₄ getrocknet und eingengt. Ausb. 80 mg (70.0%). $[\alpha]_D^{20} = +153.0^\circ$ ($c = 0.5$ in CH₃OH).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 4.69$ dd, 2-H 2.19 ddd, 2-H' 1.93 ddd, 3-H 5.36 dd, 5-H 4.31 dd, 6-H 1.52 d, 4²-H 1.83 s, OCH₃ 3.36 s, O-Acetyl 2.08 s, Dithian 3.10–2.60 und 2.40–1.70 m. $J_{1,2} = 4.0$, $J_{1,2'} = 8.5$, $J_{2,2'} = 13.0$, $J_{2,3} = 5.0$, $J_{2',3} = 10.5$, $J_{5,6} = 7.0$ Hz.

Methyl-4-C-(acetyl-trimethylendithioacetal)-3,6-didesoxy- α -D-xylo-hexopyranosid (14): 50 mg (0.17 mmol) **11** werden analog der Darstellung von **12** umgesetzt. Ausb. 40 mg (80.0%). $[\alpha]_D^{20} = +107.0^\circ$ ($c = 0.5$ in CH₃OH).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 4.66$ d, 2-H 3.99 ddd, 3-H 2.51 dd, 3-H' 1.86 dd, 5-H 4.11 q, 6-H 1.42 d, 4²-H 1.78 s, OCH₃ 3.99 s, Dithian 3.0–2.8 und 2.1–1.9 s. $J_{1,2} = 4.0$, $J_{2,3} = 5.0$, $J_{2,3'} = 11.5$, $J_{3,3'} = 12.5$, $J_{5,6} = 6.5$ Hz.

C₁₂H₂₂O₄S₂ (294.4) Ber. C 48.95 H 7.53 S 21.78 Gef. C 48.71 H 7.38 S 21.02

Methyl-4-C-acetyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid (18): 3.0 g (10.2 mmol) **13** in 235 ml 80proz. wäßrigem Methanol werden mit 5.0 g (18.5 mmol) HgCl₂ und 5.3 g (24.5 mmol) HgO unter Rühren 2 h rückfließend erhitzt. Die abgekühlte Reaktion wird zentrifugiert, das Zentrifugat eingengt und in 500 ml Chloroform aufgenommen. Die Lösung wird zweimal mit je 50 ml 1 N wäßriger KI-Lösung sowie einmal mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird aus Ether/Hexan umkristallisiert. Ausb. 1.6 g (80.0%). $[\alpha]_D^{20} = +99.2^\circ$ ($c = 0.9$ in CH₃OH). Schmp. 85.0–87.0°C.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 5.0$ ddd, 2-H 3.65 dd, 3-H 3.18 dd, 5-H 4.08 bq, 6-H 0.93 d, 4²-H 2.31 s, OCH₃ 3.48 s. $J_{1,2} = 3.2$, $J_{2,3} = 3.6$, $J_{5,6} = 7.0$, $J_{1,5} = 0.6$, $J_{3,5} = 0.4$ Hz.

C₉H₁₄O₅ (202.2) Ber. C 53.45 H 6.98 Gef. C 53.14 H 6.81

Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-C-(D-glycero-4¹-hydroxyethyl)- α -D-allopyranosid (15) und Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-C-(L-glycero-4¹-hydroxyethyl)- α -D-allopyranosid (21): 1.2 g Platin(IV)-oxid werden in 100 ml 90proz. wäßrigem Methanol vorhydriert, dann eine Lösung von 1.75 g (8.6 mmol) **18** in 250 ml 90proz. Methanol hinzugefügt und weitere 3 h hydriert. Zur Aufarbeitung wird vom Platin abfiltriert und die Lösung eingedampft. Präp. SC mit Methylchlorid/Methanol (100 : 3) liefert **15** und **21**. Ausb. an **15** 1.06 g (60.0%). $[\alpha]_D^{20} = 108.5^\circ$ ($c = 1.19$ in CHCl₃). Schmp. 92.0–93.0°C. – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 4.87$ dd, 2-H 3.61 dd,

3-H 3.49 d, 5-H und 4¹-H 4.14 q und 3.99 q, 6-H und 4²-H 1.34 d und 1.27 d, OCH₃ = 3.46 s. $J_{1,2} = 3.0$, $J_{1,5} = 0.6$, $J_{2,3} = 4.1$, $J_{5,6} = J_{4^1,4^2} = 6.6$ Hz. — ¹³C-NMR (67.88 MHz, CDCl₃): C-1 δ = 94.8, C-2 56.2, C-3 54.5, C-4 70.6, C-5 und C-4¹ 68.6 und 68.3, C-6 und C-4² 16.8 und 13.7, OCH₃ 55.7.

Ausb. an **21** 73 mg (4.2%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = +78.0^\circ$ ($c = 1.04$ in CHCl₃). — ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H δ = 4.83 d, 2-H 3.57 dd, 3-H 3.60, 5-H und 4¹-H 3.86 q und 4.02 q, 6-H und 4²-H 1.24 d und 1.16 d, OCH₃ 3.43 s. $J_{1,2} = 3.0$, $J_{2,3} = 4.1$, $J_{5,6}$ bzw. $J_{4^1,4^2} = 6.6$ und 7.0 Hz.

C₉H₁₆O₅ (204.2) Ber. C 52.94 H 7.90

15: Gef. C 53.31 H 8.02

21: Gef. C 47.49 H 7.00

Methyl-3,4¹-anhydro-6-desoxy-4-C-(D-glycero-4¹-hydroxyethyl)-α-D-glucopyranosid (16): 100 mg **15** werden in 10 ml 0.1 N Natriummethanolat-Lösung über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wird mit saurem Ionenaustauscher neutralisiert, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml CHCl₃ aufgenommen und mit 10 ml Wasser gewaschen. Die abgetrennte organische Phase wird getrocknet, filtriert und bis zur Trockene im Rotationsverdampfer eingengt. Ausb. 80 mg (80.0%). $[\alpha]_D^{20} = +54.4^\circ$ ($c = 1.0$ in CDCl₃).

¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆/CDCl₃): 1-H δ = 4.73 d, 2-H 3.96 dd, 3-H 4.57 d, 5-H 3.93 q, 6-H 1.01 d, 4¹-H 4.81 q, 4²-H 1.29 d, OCH₃ 3.29 s. $J_{1,2} = 4.4$, $J_{2,3} = 3.6$, $J_{5,6} = J_{4^1,4^2} = 6.5$ Hz. — ¹³C-NMR (67.88 MHz, C₆D₆): C-1 δ = 99.2, C-2 71.0, C-3 87.8, C-4 75.0, C-5 69.1, C-6 11.0, C-4¹ 82.3, C-4² 17.0.

C₉H₁₆O₅ (204.2) Ber. C 52.94 H 7.90 Gef. C 52.69 H 7.45

Methyl-2-O-acetyl-3,4¹-anhydro-6-desoxy-4-C-(D-glycero-4¹-hydroxyethyl)-α-D-glucopyranosid (17): 20 mg (0.1 mmol) **16** werden in 2 ml Pyridin und 0.1 ml Acetanhydrid bei Raumtemp. 20 h stehengelassen. Aufarbeitung analog **12b**. Ausb. 15 mg (81.0%). Wegen der geringen Menge wurde nur ein NMR-Spektrum aufgenommen.

¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): 1-H δ = 5.14 d, 2-H 5.58 t, 3-H 4.73 d, 5-H 4.04 q, 6-H 1.16 d, 4¹-H 5.01 q, 4²-H 1.38 d, OCH₃ 3.24 s, O-Acetyl 1.67 s. $J_{1,2} = 4.2$, $J_{2,3} = 4.3$, $J_{5,6} = 6.3$, $J_{4^1,4^2} = 6.4$ Hz.

Methyl-3,6-didesoxy-4-C-(D-glycero-4¹-hydroxyethyl)-α-D-ribo-hexopyranosid (19) und Methyl-2,6-didesoxy-4-C-(D-glycero-4¹-hydroxyethyl)-α-D-ribo-hexopyranosid (20)

a) Zu einer Suspension von 200 mg (5.3 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml THF wird eine Lösung von 1.0 g (5.0 mmol) **18** in 25 ml THF getropft. Anschließend erhitzt man 1 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird unter Eiskühlung mit 10 ml Aceton/Wasser (4:1) versetzt, zentrifugiert und eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, mit wenig Wasser gewaschen, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt.

Säulenchromatographische Trennung mit Methylenchlorid/Methanol (20:1) als Laufmittel liefert **19** und **20**. Ausb. an **19** 100 mg (10.0%). $[\alpha]_D^{20} = +94.5^\circ$ ($c = 0.95$ in CHCl₃). Schmp. 125.0–127.0°C. — ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H δ = 4.60 d, 2-H 4.06 ddd, 3-H 2.12 dd, 3-H' 1.94 dd, 5-H 3.98 q, 6-H 1.27 d, 4¹-H 3.56 q, 4²-H 1.18 d, OCH₃ 3.50 s. $J_{1,2} = 2.2$, $J_{2,3} = 6.0$, $J_{2,3'} = 4.0$, $J_{3,3'} = 14.2$, $J_{5,6} = 7.0$, $J_{4^1,4^2} = 7.1$ Hz.

Ausb. an **20** 510 mg (50.0%). $[\alpha]_D^{20} = +126.0^\circ$ ($c = 1.1$ in CHCl₃). Schmp. 70–71.5°C. — ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H δ = 4.78 dd, 2-H 2.43 ddd, 2-H' 2.12 ddd, 3-H 3.99 t, 5-H 4.19 q, 6-H 1.37 d, 4¹-H 4.07, 4²-H 1.23 d, OCH₃ 3.38 s. $J_{1,2} = 3.4$, $J_{1,2'} = 1.2$, $J_{2,2'} = 14.8$, $J_{2,3} = J_{2,3'} = 3.4$, $J_{5,6} = 6.6$, $J_{4^1,4^2} = 6.8$ Hz.

C₉H₁₈O₅ (206.2) Ber. C 52.42 H 8.80

19: Gef. C 52.51 H 8.85

20: Gef. C 52.59 H 8.87

b) 100.0 mg (0.5 mmol) **15** in 50 ml THF werden unter Eiskühlung zu einer Suspension von 50 mg (1.3 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml THF getropft und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie bei Methode a) liefert nach einer plattenchromatographischen Trennung 9 mg (9.0%) **19** und 45 mg (45.0%) **20**.

Methyl-3,6-didesoxy-4-C-(L-glycero-4¹-hydroxyethyl)- α -D-ribo-hexopyranosid (22) und Methyl-2,6-didesoxy-4-C-(L-glycero-4¹-hydroxyethyl)- α -D-ribo-hexopyranosid (23): Wie bei der Darstellung von **19** und **20** unter b) beschrieben, liefert die Umsetzung von 70 mg (0.3 mmol) **21** mit 70 mg (1.8 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml THF **22** und **23**.

Ausb. an **22** 2.4 mg (3.4%). $[\alpha]_D^{20} = +113.0^\circ$ ($c = 0.23$ in CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.59$ d, 2-H 3.78 m, 3-H und 3'-H 1.89–1.80 m, 5-H und 4¹-H 3.78 q und 4.08 q, 6-H und 4²-H 1.24 d und 1.30 d, OCH_3 3.50 s. $J_{1,2} = 3.8$, $J_{5,6}$ und $J_{4^1,4^2} = 7.2$ und 7.4 Hz.

Ausb. an **23** 5.1 mg (7.3%). $[\alpha]_D^{20} = +106.0^\circ$ ($c = 0.32$ in CHCl_3). Schmp. 83.0–86.0°C. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.79$ dd, 2-H 2.13 ddd, 2'-H 1.99 dt, 3-H 3.92 dd, 5-H und 4¹-H 3.97 und 4.08 m, 6-H und 4²-H 1.30 d und 1.23 d, OCH_3 3.37 s. $J_{1,2} = 1.4$, $J_{1,2'} = 3.8$, $J_{2,2'} = 15.0$, $J_{2,3} = 3.4$, $J_{2',3} = 3.8$, $J_{5,6} = J_{4^1,4^2} = 7.0$ Hz.

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

22: Gef. C 52.32 H 8.84

23: Gef. C 53.38 H 8.87

[164/77]