

Synthese mittlerer und großer Ringe, XXXIV^[1]

Stereoselektive Synthese überbrückter und verzweigter Methyl-desoxyfuranoside aus 3,6-Hexanooxepin-4,5-dicarbonsäure-dimethylester^[2]

Werner Tochtermann^{*a}, Brigitta Popp^a, Anne-Katrin Mattauch^a, Eva-Maria Peters^b, Karl Peters^b und Hans Georg von Schnering^b

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel^a,
Olshausenstraße 40, 24098 Kiel

Max-Planck-Institut für Festkörperforschung^b,
Heisenbergstraße 1, 70506 Stuttgart

Eingegangen am 7. Juli 1993

Key Words: Furanosides, methyl / Photochemistry / Stereoselective reactions

Syntheses of Medium and Large Rings, XXXIV^[1,2]. – Stereoselective Synthesis of Bridged and Branched Methyl Deoxyfuranosides from Dimethyl 3,6-Hexanooxepine-4,5-dicarboxylate

The stereoselective synthesis of the bridged methyl furanosides **4–8** with four, five, and six stereogenic centers is described. The reaction sequence starts with the addition of methanol to the oxepine **1**. The photochemical electrocyclic

ring closure of **2** gives the cyclobutene **3**. Ruthenium tetroxide oxidation of **3** leads to the title compound **4** that is further converted to **5–8** by stereoselective reductions.

Über Synthesen für überbrückte Ringsysteme^[3] und Kohlenhydrat-Analoga^[4] wird seit vielen Jahren unter den unterschiedlichsten Aspekten intensiv gearbeitet. Kürzlich wurde von uns^[5] die stereoselektive Abwandlung des leicht zugänglichen überbrückten Oxepins **1**^[6] zu überbrückten

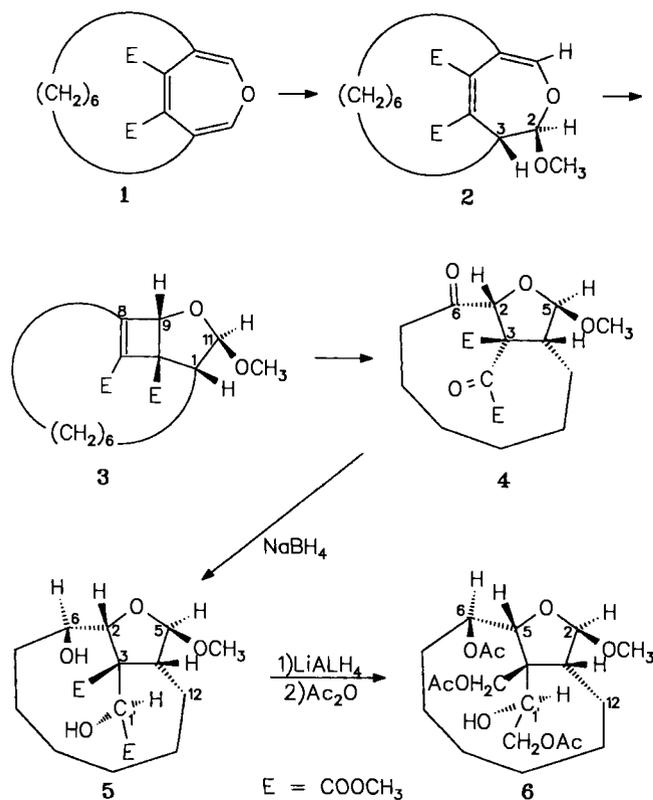
Tetrahydrofuranen **4–6** mit einer Methylfuranosid-Partialstruktur vorgestellt. Wir berichten hier ausführlich über diese und weiterführende Ergebnisse und zeigen damit einen Weg zur Herstellung von polystereogenen Tetrahydrofuran-Einheiten auf.

Unser Verfahren beginnt mit der Addition von Methanol an eine Oxepin-Enolether-Partialstruktur von **1** zum Acetal **2**, das mit Natriummethylat in Ether/Methanol durch vierstündiges Rühren bei Raumtemperatur in 73proz. Ausbeute erhalten wird. **2** liefert durch vierstündige Belichtung^[7] in Ether in 89proz. Ausbeute das Cyclisierungsprodukt **3**. Die Rutheniumtetroxid-Oxidation^[8] der C=C-Doppelbindung von **3** führt in 65proz. Ausbeute zu dem überbrückten Methylfuranosid **4**, das somit aus **1** in Gramm-Mengen zugänglich ist (Einzelheiten im Experimentellen Teil).

Die relativen (*R*,R*,R*,R**)-Konfigurationen der durch die Reaktionsfolge **1** → **4** eingeführten vier stereogenen Zentren von **4** folgen aus der „anti-Addition“ von Methanol zur Hexanokette und dem disrotatorischen Verlauf^[5,7] der photochemischen Cyclisierung von **2**. Sie sind durch die Röntgenstrukturanalysen von **5**, **7a** und **8** gesichert.

Die funktionellen Gruppen von **4** bieten sich für zahlreiche Abwandlungen an. So konnte durch NaBH₄-Reduktion von **4** (4 h bei Raumtemp. in Tetrahydrofuran) und anschließende Chromatographie (Kieselgel, Ether) in 29proz. Ausbeute die diastereomerenreine Dihydroxyverbindung **5** hergestellt werden^[9], der die durch Röntgenstrukturanalyse^[10] gesicherte relative (*2R*,3R*,4R*,5R*,6R*,20S**)-Konfiguration zukommt (siehe Abb. 1).

Die Bildung von **5** kann man wie folgt erklären: Bei einer Projektion, in der man den Fünfring in eine Ebene legt, liegt die Methylkette wie eine Halbkugel unterhalb des Tetra-



hydrofuran-Ringes. Das Hydrid greift jeweils aus den sterisch am leichtesten zugänglichen Richtungen, nämlich von „außen“ (C-6) oder von „hinten“ (C-1'), an. Durch diese Reduktion von **4** mit dem häufig wenig stereodifferenzierenden NaBH_4 bildet sich hier die polystereogene Einheit **5** mit sechs definierten Stereozentren.

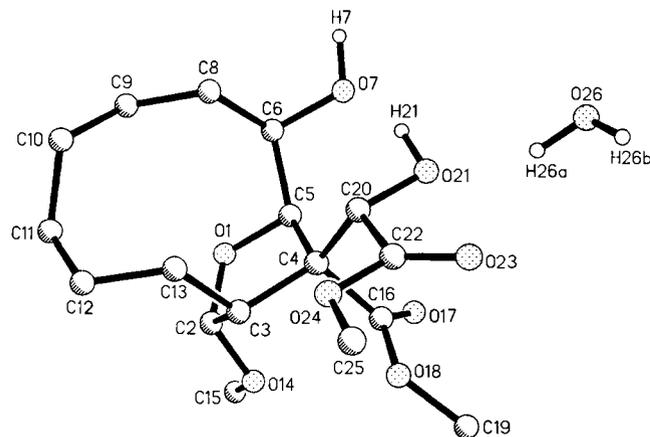
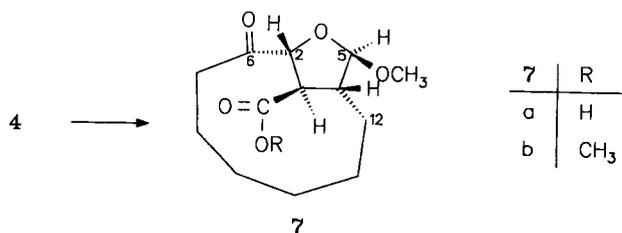


Abb. 1. Molekül **5** · H_2O im Kristall mit der Benennung der Atome. Die Bezifferung ist willkürlich

5 läßt sich mit LiAlH_4 (Ether/Tetrahydrofuran 5:1, 5 h bei Raumtemp.) weiter zu einem öligen Tetrahydroxy-Derivat reduzieren, das als kristallines Triacetat **6** (Ausb. 63%) charakterisiert wurde. Die unvollständige Acetylierung aller Hydroxygruppen ist nach Literaturbeispielen nicht ungewöhnlich^[11]. Die Stellung der freien Hydroxygruppe^[9] von **6** (C-20 in Abb. 1 bzw. C-1' in Formel **6**) der Seitenkette folgt aus der nachgewiesenen $^3J_{\text{H,OH}}$ -Kopplung von 2.6 Hz. Versuche zur vollständigen Acetylierung mit Hilfe von 4-(Dimethylamino)pyridin^[12] stehen noch aus.

Eine weitere stereoselektive Abwandlung von **4** gelingt durch den Abbau der α -Ketoester-Partialstruktur durch vierstündiges Rühren in Methanol mit 2 N NaOH bei Raumtemperatur^[9,13]. Die übliche Aufarbeitung lieferte in 76proz. Ausbeute die Monocarbonsäure **7a** vom Schmp. 161–162°C (Ether/Pentan). Offenbar führt ein Angriff der Hydroxid-Ionen an der Ketogruppe der reaktiven α -Ketoester-Partialstruktur zur Säurespaltung des disubstituierten Oxalessigester-Teils von **4** unter Abspaltung von Oxalat^[14]. Hydrolyse der zweiten Estergruppe führt zu **7a**.



Bemerkenswert ist, daß diese Säurespaltung unter Konfigurationserhalt an C-3 verläuft. Die vorliegende, sterisch günstige *all-trans*-Konfiguration im Tetrahydrofuranring

von **7a** ist ebenfalls durch eine Röntgenstrukturanalyse^[10] gesichert (Abb. 2).

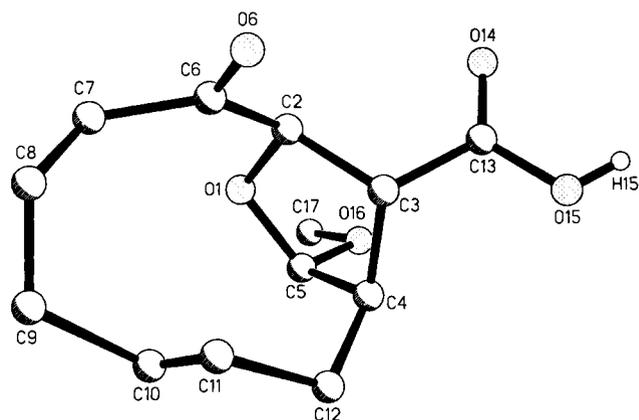


Abb. 2. Molekül **7a** im Kristall mit der Benennung der Atome. Die Bezifferung ist willkürlich

Umsetzung von **7a** mit Diazomethan in Ether führt in 78proz. Ausbeute zum Methyl ester **7b**, der sich wiederum mit NaBH_4 (Tetrahydrofuran, 5 h bei Raumtemp.) zu **8** reduzieren läßt. Die relative ($2R^*$, $3R^*$, $4R^*$, $5R^*$, $6R^*$)-Konfiguration des in 74proz. Reinausbeute anfallenden Hydroxy-Diastereomeren **8** vom Schmp. 115°C folgt aus der Röntgenstrukturanalyse^[10] (Abb. 3). Auch hier ist wie bei der Bildung von **5** Hydrid an C-6 von „außen“ her eingetreten.

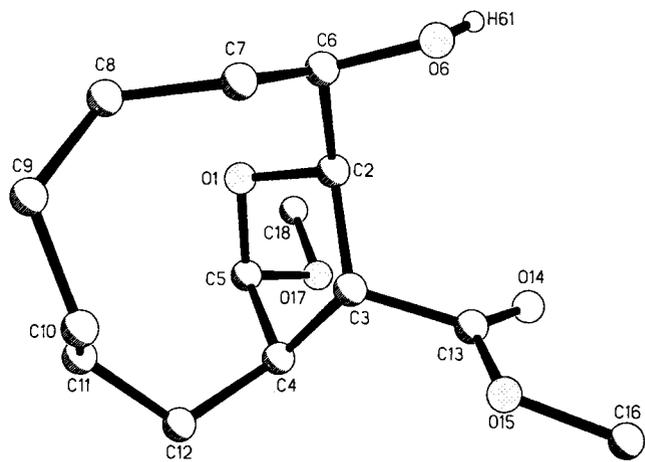
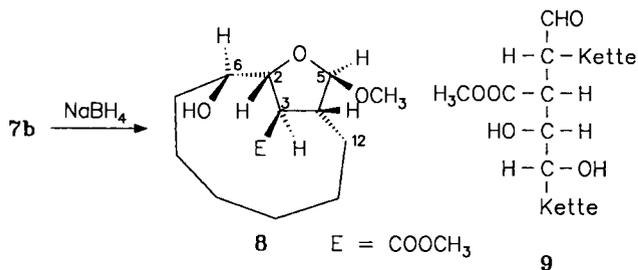


Abb. 3. Molekül **8** im Kristall mit der Benennung der Atome. Die Bezifferung ist willkürlich

8 ist nach der Kohlenhydrat-Nomenklatur^[15] ein β -Methylfuranosid. Die hydrolytische Öffnung der Acetalstruktur würde zu einem überbrückten Desoxy-aldohexose-System **9** führen, das als 2,3,6-Tridesoxy-3-C-(methoxycarbonyl)galactose-Derivat aufgefaßt werden kann.

Alle hier beschriebenen Verbindungen sind racemisch. Aufgrund der guten Ausbeuten in allen Teilschritten der Reaktionsfolge $1 \rightarrow 4 \rightarrow 7 \rightarrow 8$ bietet sich vor allem das hier erstmals beschriebene Methylfuranosid **8** mit fünf stereogenen Zentren für weitere Abwandlungen an, z.B. für

Verknüpfungen mit anderen Kohlenhydratbausteinen, wobei die in **7** und **8** vorhandenen Funktionalitäten auch die optisch aktiven Reihen zugänglich machen sollten.



Der *Stiftung Volkswagenwerk* (Projekt I/66661) und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für gewährte Unterstützung. Herrn Dr. C. Wolff sei für die Interpretation zahlreicher NMR-Spektren herzlich gedankt.

Experimenteller Teil

IR: Perkin-Elmer 283 B. — UV: Zeiss DMR 10. — $^1\text{H-NMR}$: Varian EM 390 und Bruker AM 300, AC 200 P; TMS als interner Standard. Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich um 90-MHz-Spektren. — $^{13}\text{C-NMR}$: AM 300 (75.492 MHz), AC 200 P (50.323 MHz); TMS als interner Standard. Die zuerst genannte Aussage zur Multiplizität von Signalen bezieht sich nur auf die $^1\text{J}_{\text{C,H}}$ -Kopplung. Mit * und ** gekennzeichnete Zuordnungen sind austauschbar. — MS: Finnigan MAT 8230. Angegeben sind nur der Molekül- und der Basis-Peak sowie besonders charakteristische Fragmentpeaks; weitere Einzelheiten siehe Lit.^[9,13] — Röntgenstrukturanalysen^[10]: Siemens R3m/V Diffraktometer, Mo-K α -Strahlung, Graphitmonochromator; Strukturbestimmung: Direkte Methoden mit dem SHELXTL PLUS Programm (Siemens); Micro VAX II. — Säulenchromatographie: Kieselgel MN 60, Korngröße 0.04–0.063 mm, Fa. Macherey-Nagel und Kieselgel, Korngröße 0.032–0.062 mm, Fa. ICN, Eschwege. — Schmelzpunkte: Büchi-Gerät nach Dr. Tottoli. — Belichtungen: Labortauchlampe TQ 718 Original Hanau, 1-l-Duran-Photoreaktor. — Die Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren gereinigt und getrocknet.

(*2R*,3R**)-2,3-Dihydro-2-methoxy-3,6-hexanooxepin-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (**2**): 10.1 g (34.5 mmol) Oxepindimethylester **1**^[6] wurden in 250 ml trockenem Ether, in dem sich 1.4 g (60.8 mmol) in kleine Stücke geschnittenes Natrium befanden, gelöst. Anschließend fügte man 16 ml Methanol (p.a.) unter Wasserbadkühlung hinzu und rührte über Nacht unter Stickstoff bei Raumtemp. Überschüssiges Natrium wurde vorsichtig durch Zusatz von wenig Eis/Wasser zerstört. Nach Trennung der Phasen wurde die wäßrige noch dreimal mit Ether extrahiert. Umkristallisation des öligen Rückstandes der organischen Phase aus Ether/Pentan lieferte 7.8 g (73%) **2** in farblosen, quaderförmigen Kristallen vom Schmp. 111 °C. — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1734, 1729 \text{ cm}^{-1}$ (Ester-C=O), 1635 (C=C), 1598 (C=C). — UV (Ethanol): λ_{max} (lg ϵ) = 200 nm (sh, 3.86), 312 (3.74). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.1\text{--}2.3$ (m, 13H), 3.42 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 3.79 (s, 3H, COOCH₃), 5.22 (d, $J = 3$ Hz, 1H, 2-H), 6.59 (s, 1H, 7-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.74$ (t, CH₂), 18.91 (t, CH₂), 20.34 (t, CH₂), 23.79 (t, CH₂), 27.36 (t, C-8), 32.76 (t, C-13), 41.56 (d, C-3), 52.25 (q, COOCH₃), 52.38 (q, COOCH₃), 56.28 (q, 2-OCH₃), 113.08 (s, C-6), 113.28 (d, C-2), 131.35 (s, C-5), 141.61 (s, C-4), 148.37 (d, C-7), 167.28 (s, COOCH₃), 168.26 (s, COOCH₃). — MS (70 eV), m/z (%): 324 [M^+] (39), 293 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$] (41), 292 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$] (100). — C₁₇H₂₄O₆ (324.4): ber. C 62.95, H 7.46; gef. C 62.80, H 7.46.

(*1R*,9R*,11R*,12R**)-11-Methoxy-10-oxatricyclo[6.3.2.0^{9,12}]-tridec-8(13)-en-12,13-dicarbonsäure-dimethylester (**3**): 3.43 g (10.6 mmol) Methoxyoxepin **2** in 1 l Ether wurden unter Stickstoff 4 h bei Raumtemp. belichtet. Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisierte man das verbleibende hellgelbe Öl aus Ether/Pentan um. Ausb. 3.04 g (89%) **3** in farblosen Kristallen vom Schmp. 105 °C. — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1746, 1722 \text{ cm}^{-1}$ (Ester-C=O), 1665 (C=C). — UV (Ethanol): λ_{max} (lg ϵ) = 237 nm (3.858). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.1\text{--}1.85$ (m, 8H), 1.9–2.15 (m, 2H), 2.34 (dd, $J = 13.5$ und 7.5 Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J = 14, 11.5$ und 2 Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 9$ und 2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H, 11-OCH₃), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 3.77 (s, 3H, COOCH₃), 4.97 (d, $J = 0.3$ Hz, 1H, 11-H), 5.02 (s, 1H, 9-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.10$ (t, CH₂), 21.33 (t, CH₂), 25.64 (t, CH₂), 27.63 (t, CH₂), 27.84 (t, CH₂), 28.30 (t, CH₂), 43.99 (d, C-1), 51.39 (q, COOCH₃), 52.12 (q, COOCH₃), 54.36 (q, d, 11-OCH₃), 60.08 (s, C-12), 83.83 (d, C-9), 116.97 (d, C-11), 130.37 (s, C-13), 162.94 (s, C-8), 166.66 (s, 13-COOCH₃), 171.46 (s, 12-COOCH₃). — MS (70 eV), m/z (%): 324 [M^+] (14), 75 (100). — C₁₇H₂₄O₆ (324.4): ber. C 62.95, H 7.46; gef. C 62.80, H 7.46.

(*2R*,3R*,4R*,5R**)-2,3,4,5-Tetrahydro-5-methoxy-3-(methoxycarbonyl)-6-oxo-2,4-heptanofuran-3-glyoxylsäure-methylester (**4**): 2.55 g (7.90 mmol) **3** wurden in 15 ml Tetrachlormethan, 10 ml Acetonitril und 15 ml Wasser gegeben und mit 13.77 g (64.4 mmol) Natriummetaperiodat versetzt. Zu dieser Reaktionsmischung gab man unter Rühren 72 mg (0.35 mmol) Rutheniumtrichlorid-trihydrat und ließ 5 h bei Raumtemp. kräftig rühren. Nach der Zugabe von je 10 ml Dichlormethan und Wasser wurde mit 5 N H₂SO₄ angesäuert, die wäßrige Phase abgetrennt und fünfmal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Aus den vereinigten organischen Phasen erhielt man ein dunkles Öl, welches durch Filtration über Kieselgel (Säule 1.5 × 30 cm) mit Dichlormethan gereinigt wurde. Ausb. 1.83–2.02 g (65–75%) **4**, farblose kleine Quader, Schmp. 165 °C aus Ether/Pentan. — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1768 \text{ cm}^{-1}$ (α -Ketoester-C=O), 1732 (Ester-C=O), 1688 (Keton-C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.80$ (m, 1H), 1.2–1.5 (m, 4H), 1.57–1.77 (m, 2H), 1.77–2.05 (m, 3H), 2.56 (m, 1H, 12-H), 2.92 (dd, 1H, 4-H), 3.35 (ddd, 1H, 7-H), 3.32 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 3.87 (s, 3H, COOCH₃), 5.04 (s, 1H, 2-H), 5.81 (s, 1H, 5-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.58$ (t, CH₂), 23.00 (t, CH₂), 23.71 (t, CH₂), 24.99 (t, CH₂), 25.96 (t, CH₂), 32.91 (t, C-7), 51.37 (d, C-4), 53.01 (q, OCH₃), 53.35 (q, OCH₃), 53.86 (q, d, $^3J = 3.5$ Hz, 5-OCH₃), 67.30 (s, C-3), 88.93 (d, C-2), 109.60 (d, dd, C-5), 160.94 (s, q, 3-COCOOCH₃), 168.97 (s, ddq, 3-COOCH₃), 182.21 (s, 3-COCOOCH₃), 217.69 (s, C-6). — MS (70 eV), m/z (%): 356 [M^+] (17), 297 [$\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$] (28), 55 (100). — C₁₇H₂₄O₈ (356.4): ber. C 57.30, H 6.79; gef. C 57.17, H 6.68.

(*1'R*,2S*,3S*,4S*,5S*,6S**)-2,3,4,5-Tetrahydro-6-hydroxy-3-[hydroxymethoxycarbonyl]methyl-5-methoxy-2,4-heptanofuran-3-carbonsäure-methylester (**5**): Eine Lösung von 1.07 g (3.00 mmol) **4** in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde nach Zugabe von 250 mg (6.50 mmol) NaBH₄ 4 h bei Raumtemp. kräftig gerührt. Nach Hydrolyse mit Wasser, Ansäuern mit 5 N H₂SO₄ und fünfmaliger Extraktion der wäßrigen Phase mit Ether konnten durch Chromatographie an Kieselgel mit Ether als 4. Fraktion 330 mg (29%) **5** in farblosen, quaderförmigen Kristallen vom Schmp. 120 °C (aus Ether/Pentan) erhalten werden. Die 1.–3. Fraktionen enthielten insgesamt 118 mg eines farblosen Öls, dessen Konstitution noch nicht geklärt werden konnte. — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3515, 3425 \text{ cm}^{-1}$ (OH); 3160 (H₂O); 1742 (C=O); 1300 (OH); 1040–1120 (C–OH). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22\text{--}1.89$ (m, 7H, CH, CH₂), darin bei 1.75 (m, 2H, 8-H) und 1.82 (m, 1H, 12-H), 1.99–2.12 (m, 1H, 7-H), 2.18–2.32 (m, 1H, 12-H), 3.04 (dd, $^3J_{4,12} = 8.9$ und 5.7 Hz, 1H, 4-H), 3.20 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.67 (s, 3H, 3-COOCH₃), 3.84

(s, 3H, 1'-COOCH₃), 4.12 (tdd, ³J_{6,7} = 12.0, ³J_{6,6-OH} = 8.5, ³J_{6,2} = 3.5 Hz, 1H, 6-H), 4.41 (d, ³J_{6-OH,6} = 8.5 Hz, 1H, austauschbar, 6-OH), 4.66 (d, ³J_{1'-OH,1'} = 4.5 Hz, 1H, austauschbar, 1'-OH), 4.90 (s, 1H, 5-H), 5.08 (d, ³J_{1,1'-OH} = 4.5 Hz, 1H, 1'-H), 5.35 (dd, ³J_{2,6} = 3.5, ⁴J_{2,7} = 1.2 Hz, 1H, 2-H). — ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.02 (t, CH₂-11)*, 21.90 (t, CH₂-8), 24.99 (t, CH₂-12), 26.50 (t, CH₂-9)*, 27.85 (t, CH₂-10)*, 34.45 (t, CH₂-7), 48.27 (d, C-4), 52.75 (q, COOCH₃), 52.88 (q, COOCH₃), 53.56 (q, 5-OCH₃), 65.74 (s, C-3), 71.18 (d, CH-OH, C-1'), 72.97 (d, CH-OH, C-6), 84.90 (d, C-2), 104.83 (d, C-5), 172.52 (s, COOCH₃), 173.58 (s, COOCH₃). — MS (CI), *m/z* (%): 330 [M⁺ + 1 - OCH₃ - H₂O] (20), 329 [M⁺ - OCH₃ - H₂O] (100), 297 (76), 251 (49), 241 (69). — C₁₇H₂₈O₈ · H₂O (378.4): ber. C 53.96, H 7.99; gef. C 54.01, H 7.83.

Kristallstrukturdaten von 5: Formel C₁₇H₂₈O₈ · H₂O, Molmasse 378.4. Kristallgröße [mm] 0.3 × 0.35 × 0.2 (aus Ether/Pentan bei Raumtemp.). Gitterkonstanten *a* = 1519.6(4), *b* = 942.7(5), *c* = 1474.3(4) pm; β = 114.50(2)°. *d*(ber) = 1.308 g · cm⁻³. Absorptionskoeffizient = 0.10 mm⁻¹. *F*(000): 816. Kristallklasse monoklin, Raumgruppe *P*₂/*a*, *Z* = 4. Anzahl gemessener Intensitäten 4841 zwischen Θ = 1.75 und 27.5° (Wyckoff-Verfahren). Anzahl unabhängiger Reflexe 4410, Anzahl beobachteter Reflexe mit *F* > 3σ(*F*) 3135; *R*, *R*_w = 0.060, 0.050. — Differenz-Fourier-Synthese: Größte Restdichte = 0.31 eÅ⁻³; größter Restfehler = 0.25 eÅ⁻³; Absorptionskorrektur: ψ-scan, keine Extinktionskorrektur.

(1'*R**,2*S**,3*S**,4*S**,5*S**,6*S**)-6-Acetoxy-4-(2-acetoxy-1-hydroxyethyl)-4-(acetoxymethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-2-methoxy-3,5-heptanofuran (6): Eine Lösung von 200 mg (0.58 mmol) 5 in 10 ml Ether und 2 ml getrocknetem Tetrahydrofuran tropfte man unter Stickstoff so langsam zu 50 mg (1.3 mmol) LiAlH₄ in 20 ml Ether, daß die Reaktionsmischung mäßig siedete. Nach 5stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde mit Wasser hydrolysiert, mit 5 N H₂SO₄ angesäuert und die wäßrige Phase fünfmal mit Ether extrahiert. Anschließend Chromatographie an Kieselgel (Ether) lieferte 108 mg (¹H-NMR-Spektrum) des öligen Tetrahydroxyderivats (6, OH statt OAc), welches direkt für die nachfolgende Acetylierung eingesetzt wird. Dazu wurden 100 mg (0.31 mmol) dieser Tetrahydroxyverbindung mit 2 ml frisch destilliertem Acetanhydrid und 2 ml trockenem Pyridin versetzt. Die farblose Reaktionsmischung rührte man 20 h unter Feuchtigkeitsausschluß. Nach Zugabe von Eis und wenig Wasser wurde die wäßrige Phase abgetrennt und viermal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend rasch mit eiskalter 2 N HCl gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisation erhielt man 89 mg (63%) Triacetat 6 als farblose Täfelchen vom Schmp. 154°C (aus Dichlormethan/Ether/Pentan). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3590 cm⁻¹ (OH); 1734, 1740 (C=O). — ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.27–2.03 (m, 12H, CH₂), 2.05 (s, 3H, COCH₃), 2.05 (s, 3H, COCH₃), 2.06 (s, 3H, COCH₃), 2.47 (dd, *J* = 8.6 und 4.7 Hz, 1H, 3-H), 3.26 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.54 (dd, ³J_{1,1'-OH} = 2.6, ⁴J_{2Ha,1'-OH} = 2.4 Hz, 1H, austauschbar, 1'-OH), 3.90 (dd, ³J_{5,6} = 3.9, ⁴J_{5,7} = 0.6 Hz, 1H, 5-H), 4.05 (dd, ²J_{2,2'} = 12.1, ³J_{2,1'} = 8.1 Hz, 1H, 2'-H_b), 4.27 (dd, ²J_{1,1'} = 10.9 und *J* = 1.0 Hz, 1H, 1'-H_b), 4.31 (ddd, ²J_{2,2'} = 12.1, ⁴J_{2,1'-OH} = 2.4, ³J_{2,1'} = 1.2 Hz, 1H, 2'-H_a), 4.49 (d, ²J_{1,1'} = 10.9 Hz, 1H, 1'-H_a), 4.72 (tdd, ³J_{1,2Hb} = 8.1, ³J_{1,1'-OH} = 2.6, ³J_{1,2Ha} = 0.9 Hz, 1H, 1'-H), 4.95 (s, 1H, 2-H), 5.26 (dd, ³J_{6,5} = 4.0 Hz, ³J_{6,7} = 2.7 Hz, 1H, 6-H). — ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.28 (t, CH₂-8), 20.52 (t, CH₂-11), 21.08 (q, COCH₃), 21.14 (q, COCH₃), 21.17 (q, COCH₃), 25.20 (t, CH₂-10), 26.11 (t, CH₂-9), 27.06 (t, CH₂-7), 28.97 (t, CH₂-12), 46.91 (d, C-3), 54.70 (q, 2-OCH₃), 55.17 (s, C-4), 66.98 (d, C-1'), 68.37 (t, CH₂-2'), 70.55 (t, CH₂-1'), 74.15 (d, C-6), 86.34 (d, C-5), 107.48 (d, C-2), 167.81 (s, COCH₃), 169.98 (s, COCH₃), 170.92 (s, COCH₃). — MS (CI), *m/z* (%): 341 [M⁺ + 1 - OCOCH₃ - OCH₃] (4), 340 [M⁺ -

OCOCH₃ - OCH₃] (16), 339 [M⁺ - CH₂OCOCH₃ - H₂O] (100), 219 (18), 79 (37), 69 (35). — C₂₁H₃₄O₉ (430.5): ber. C 58.59, H 7.96; gef. C 58.67, H 7.97.

(2*R**,3*R**,4*R**,5*R**)-2,3,4,5-Tetrahydro-5-methoxy-6-oxo-2,4-heptanofuran-3-carbonsäure (7a): 3.0 g (8.43 mmol) 4 wurden in 90 ml Methanol weitgehend gelöst und unter Rühren mit 90 ml 2 N NaOH versetzt. Nach 4stdg. Rühren bei Raumtemp. säuerte man mit 5 N H₂SO₄ schwach an und extrahierte dreimal mit Ether. Reinsubstanz nach üblicher Aufarbeitung 1.65 g (76%) 7a, farblose Kristalle, Schmp. 161–162°C (aus Ether/Pentan). Die Mutterlauge enthielt noch weiteres 7a (DC, Kieselgel, Ether, *R*_f = 0.48) neben zwei ungeklärten Substanzen (*R*_f = 0.35 und 0.17). — In einem zweiten analogen Ansatz mit 178 mg (0.5 mmol) 4 konnte die Ausb. durch vollständige Kristallisation auf 115 mg (90%) 7a gesteigert werden. — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3400 cm⁻¹ (OH), 2945 (OH, CH), 1710 (C=O). — ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.92–1.20 (m, 2H, CH₂), 1.29–1.58 (m, 2H, CH₂), 1.58–1.91 (m, 5H, CH, CH₂), 2.05–2.22 (m, 2H, CH₂), 2.87 (dt, ³J_{4,12} = 4.5, ³J_{4,3} = 1.5 Hz, 1H, 4-H), 3.16 (dd, ³J_{3,2} = 3.5, ³J_{3,4} = 1.5 Hz, 1H, 3-H), 3.21 (dd, ²J_{7,7} = 11.5, ³J_{7,8} = 8.5 Hz, 1H, 7-H), 3.35 (s, 3H, 5-OCH₃), 4.96 (s, 1H, 5-H), 5.04 (d, ³J_{2,3} = 3.5 Hz, 1H, 2-H), 7.80 (breit, austauschbar, 1H, COOH). — ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.25 (t, CH₂), 24.05 (t, CH₂), 24.62 (t, CH₂), 26.74 (t, CH₂), 29.63 (t, CH₂), 36.07 (t, CH₂-7), 47.41 (d, C-4), 52.86 (d, C-3), 54.27 (q, 5-OCH₃), 85.94 (d, C-2), 109.97 (d, C-5), 177.16 (s, COOH), 217.55 (s, C-6). — MS (CI), *m/z* (%): 257 [M⁺ + 1] (5), 226 [M⁺ + 1 - OCH₃] (14), 225 [M⁺ - OCH₃] (100). — C₁₃H₂₀O₅ (256.3): ber. C 60.92, H 7.87; gef. C 61.08, H 7.78.

Kristallstrukturdaten von 7a: Formel C₁₃H₂₀O₅. Molmasse 256.3. Kristallgröße [mm] 0.6 × 1.0 × 0.4 (aus Ether/Pentan bei 8°C). Gitterkonstanten *a* = 1348.5(4), *b* = 950.7(2), *c* = 1047.0(2) pm; β = 100.41(2)°. *d*(ber) = 1.289 g · cm⁻³. Absorptionskoeffizient = 0.10 mm⁻¹. *F*(000): 552. Kristallklasse monoklin, Raumgruppe *P*₂/*n*, *Z* = 4. Anzahl gemessener Intensitäten 3349 zwischen Θ = 1.75 und 27.5° (Wyckoff-Verfahren). Anzahl unabhängiger Reflexe 3039, Anzahl beobachteter Reflexe mit *F* > 3σ(*F*) 2641; *R*, *R*_w = 0.098, 0.099. — Differenz-Fourier-Synthese: Größte Restdichte = 0.70 eÅ⁻³; größter Restfehler = 0.89 eÅ⁻³; Absorptionskorrektur: ψ-scan, keine Extinktionskorrektur.

(2*R**,3*R**,4*R**,5*R**)-2,3,4,5-Tetrahydro-5-methoxy-6-oxo-2,4-heptanofuran-3-carbonsäure-methylester (7b): 400 mg (1.56 mmol) 7a in 30 ml Ether wurden mit Diazomethan verestert. Ausb. 330 mg (78%) 7b, farblose Kristalle, Schmp. 74–75°C (aus Ether/Pentan). — IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1747 (Ester-C=O), 1697 (Keton-C=O). — ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.92–1.20 (m, 2H, CH₂), 1.29–1.55 (m, 2H, CH₂), 1.58–1.92 (m, 5H, CH₂), 2.02–2.22 (m, 2H, CH₂), 2.81 (td, ³J_{4,12} = 4.5, ³J_{4,3} = 1.5 Hz, 1H, 4-H), 3.10 (dd, ³J_{3,2} = 3.5, ³J_{3,4} = 1.5 Hz, 1H, 3-H), 3.22 (dd, ²J_{7,7} = 11.3, ³J_{7,8} = 8.8 Hz, 1H, 7-H), 3.32 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.75 (s, 3H, COOCH₃), 4.94 (s, 1H, 5-H), 5.10 (d, ³J_{2,3} = 3.5 Hz, 1H, 2-H). — ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.14 (t, C-8), 23.94 (t, C-11)*, 24.47 (t, C-9)*, 26.63 (t, C-10)**, 29.63 (t, C-12)**, 35.88 (t, C-7), 47.59 (d, C-4), 52.58 (q, 3-COOCH₃), 52.69 (d, C-3), 54.34 (q, 5-OCH₃), 86.20 (d, C-2), 110.01 (d, C-5), 173.21 (s, 3-COOCH₃), 218.04 (s, C-6). — MS (CI), *m/z* (%): 271 [M⁺ + 1] (2), 240 [M⁺ + 1 - OCH₃] (15), 239 [M⁺ - OCH₃] (100). — C₁₄H₂₂O₅ (270.3): ber. C 62.20, H 8.20; gef. C 62.20, H 8.29.

(2*R**,3*R**,4*R**,5*R**,6*R**)-2,3,4,5-Tetrahydro-6-hydroxy-5-methoxy-2,4-heptanofuran-3-carbonsäure-methylester (8): Zu 430 mg (1.60 mmol) 7b in 40 ml THF gab man 310 mg (8.20 mmol) NaBH₄ und rührte 5 h. Nach Hydrolyse mit Wasser, Ansäuern mit 5 N H₂SO₄, fünfmaliger Extraktion der wäßrigen Phase mit Ether und Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Ether wurden

320 mg (74%) **8** ($R_f = 0.41$) in farblosen, triklinen Kristallen vom Schmp. 115 °C (aus Dichlormethan/Ether/Pentan) erhalten. Spätere Fraktionen enthielten insgesamt 63 mg nicht kristallisierender, ungeklärter Substanzen mit $R_f = 0.31, 0.20$ und 0.10 . Aufgrund fehlender Methoxysignale ($^1\text{H-NMR}$) handelt es sich hierbei nicht um Diastereomere von **8**. — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3538\text{ cm}^{-1}$ (OH), 2895 (OH, CH_2), 1734 (Ester-C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22\text{--}1.82$ (m, 9H, CH_2), $1.82\text{--}2.03$ (m, 3H, CH_2), 2.63 (d, $^3J_{6,\text{OH},6} = 6.3$ Hz, 1H, austauschbar, OH), 2.83 (dt, $^3J_{4,3} = 4.2$, $^3J_{4,12} = 3.7$ Hz, 1H, 4-H), 3.31 (s, 3H, 5-OCH₃), 3.38 (dd, $^3J_{3,2} = 8.0$, $^3J_{3,4} = 4.2$ Hz, 1H, 3-H), 3.75 (s, 3H, COOCH₃), 4.14 (dddd, $^3J_{6,7} = 10.5$, $^3J_{6,\text{OH}} = 6.3$, $^3J_{6,2} = 3.2$, $^3J_{6,7} = 3.1$ Hz, 1H, 6-H), 4.54 (dddd, $^3J_{2,3} = 8.0$, $^3J_{2,6} = 3.2$, $^4J_{2,5} = 0.7$, $^3J_{2,7} = 0.7$ Hz, 1H, 2-H), 4.74 (dd, $^3J_{5,4} = 0.7$, $^4J_{5,2} = 0.7$ Hz, 1H, 5-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.79$ (t, C-8)*, 19.07 (t, C-12)*, 25.39 (t, C-10)**, 27.22 (t, C-11)**, 29.30 (t, C-9)**, 29.96 (t, C-7)**, 45.21 (d, C-3), 48.56 (d, C-4), 52.49 (q, COOCH₃), 54.16 (q, 5-OCH₃), 69.72 (d, C-6), 83.35 (d, C-3), 108.63 (d, C-2), 174.56 (s, COOCH₃). — MS (CI), m/z (%): 271 [$\text{M}^+ + 1 - 2\text{H}$] (1), 242 [$\text{M}^+ + 1 - \text{OCH}_3$] (15), 241 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$] (100). — $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (272.3): ber. C 61.74, H 8.88, gef. C 61.63, H 8.81.

Kristallstrukturdaten von 8: Formel $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5$. Molmasse 272.3. Kristallgröße [mm] $0.4 \times 0.55 \times 0.35$ (aus Dichlormethan/Ether/Pentan bei 8 °C). Gitterkonstanten $a = 853.7(1)$, $b = 1139.7(1)$, $c = 838.5(1)$ pm; $\alpha = 98.10(1)$, $\beta = 113.34(1)$, $\gamma = 75.06(1)^\circ$. $d(\text{ber}) = 1.251\text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$. Absorptionskoeffizient $= 0.09\text{ mm}^{-1}$. $F(000)$: 296. Kristallklasse triklin, Raumgruppe $P1$, $Z = 2$. Anzahl gemessener Intensitäten 3308 zwischen $\Theta = 1.75$ und 27.5° (Wyckoff-Verfahren). Anzahl unabhängiger Reflexe 3308, Anzahl beobachteter Reflexe mit $F > 3\sigma(F)$ 2921; $R, R_w = 0.049, 0.051$. — Differenz-Fourier-Synthese: Größte Restdichte $= 0.33\text{ e}\text{\AA}^{-3}$; größter Restfehler $= 0.22\text{ e}\text{\AA}^{-3}$; Absorptionskorrektur: ψ -scan; keine Extinktionskorrektur.

[1] XXXIII. Mitteilung: W. Tochtermann, U. Schlösser, F. Ott, B. Popp, N. Sdunnus, G. Snatzke, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1733–1742.

[2] Herrn Prof. Dr. Wolfgang Steglich zum 60. Geburtstag gewidmet.

- [3] Übersicht: F. Vögtle, *Cyclophan-Chemie*, B. G. Teubner, Stuttgart, **1990**. Neueste Beispiele: E. Winterfeldt, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 827–843; *Chimia* **1993**, *47*, 39–45.
- [4] Ausgewählte Beispiele: H. Paulsen, W. von Deyn, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 125–131; J. L. Aceña, O. Arjona, R. Fernández de la Pradille, J. Plumet, A. Viso, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1945–1946; B. Peschke, J. Lüßmann, M. Dyrbusch, D. Hoppe, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1421–1430; V. Moritz, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5243–5244; H. B. Meryala, S. Guntha, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 62–63; I. Dancy, L. Laupichler, P. Rollin, J. Thiem, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 343–350; D. Enders, U. Jegelka, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2453–2456; P. Kernen, P. Vogel, *ibid.* **1993**, *34*, 2473–2476; F. Emery, P. Vogel, *ibid.* **1993**, *34*, 4209–4212; T. Yamazaki, K. Mizutani, T. Kitazume, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1059–1062, und dort zitierte Literatur.
- [5] B. Popp, N. Sdunnus, F. Sönnichsen, W. Tochtermann, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8023–8026.
- [6] J. Liebe, C. Wolff, C. Krieger, J. Weiss, W. Tochtermann, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4144–4178; W. Tochtermann, P. Rösner, *ibid.* **1981**, *114*, 3725–3736.
- [7] Übersicht: W. Tochtermann, G. Olsson, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1203–1214.
- [8] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.
- [9] B. Popp, Dissertation, Univ. Kiel, **1992**. Die Verbindungen 2–4 wurden erstmals von F. Sönnichsen, Dissertation, Univ. Kiel, **1988**, beschrieben. Siehe dazu auch Lit. [5].
- [10] Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummern CSD-56478 und CSD-57245, der Autoren und des Zeitschriftentitels angefordert werden.
- [11] Zur partiellen Acetylierung siehe auch: H. Ogura, K. Furuhashi, S. Sato, K. Anazawa, M. Itoh, Y. Shitori, *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 77–86, und dort zitierte Literatur.
- [12] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602–615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569–583.
- [13] A.-K. Mattauch, Diplomarbeit, Univ. Kiel, **1993**.
- [14] P. Karrer, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 11. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1950**, S. 357.
- [15] R. S. Shallenberger, *Advanced Sugar Chemistry*, Ellis Horwood Ltd., Publishers, Chichester, England, **1982**, S. 6–7, 13, 301; W. Beyer, H. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 21. Aufl., S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1988**, S. 442–443.

[215/93]