

# Chemie und Biochemie verzweigtkettiger Zucker

Von Hans Grisebach und Rolf Schmid

Verzweigtkettige Zucker sind in jüngerer Zeit in größerer Zahl aus Mikroorganismen und höheren Pflanzen als glykosidische Bestandteile von Antibiotika oder phenolischen Verbindungen isoliert worden. In Pflanzen kommen sie auch in Polysacchariden der Zellwand vor. Bisher wurden Zucker mit Methyl-, Hydroxymethyl-, Formyl-, Hydroxyäthyl- und Glykoloyl-Verzweigung in der Natur gefunden. Für die Synthese dieser Zucker wurden zahlreiche neue Verfahren entwickelt. Mit einer Ausnahme lassen sich die bisher bekannten verzweigtkettigen Zucker biogenetisch in drei Gruppen einteilen. Zucker mit Methyl-Verzweigung entstehen durch C<sub>1</sub>-Übertragung, hydroxyäthyl-verzweigte Zucker durch C<sub>2</sub>-Übertragung auf eine Hexosekette und Zucker mit Hydroxymethyl- oder Formyl-Verzweigung durch Umlagerung einer Hexose- oder Pentosekette.

## 1. Einleitung

Im Flavonglykosid Apioin aus Petersilie (*Apium petroselinum*, synonym mit *Petroselinum hortense*) fand Vongerichten 1901 einen unbekannten Zucker, den er Apiose nannte<sup>[1]</sup>. Durch Oxidation der Apiose mit Brom erhielt er eine Tetrahydroxyvaleriansäure. Diese ergab durch Reduktion mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor eine Fettsäure, die als Isovaleriansäure angesehen wurde<sup>[2]</sup>. Vongerichten nahm daher an, daß Apiose eine verzweigte Kohlenstoffkette besitzt. Den exakten Strukturbeweis der Apiose als 3-C-Hydroxymethyl-D-glyceroaldotetrose erbrachte später O. Th. Schmidt<sup>[3]</sup>. Wenige Jahre nach der Entdeckung der Apiose fanden E. Fischer und Freudenberg im Hydrolysat des Gerbstoffes Hamamelitannin<sup>[4]</sup> aus der Rinde von *Hamamelis virginiana* einen Zucker, den sie Hamamelose nannten<sup>[5]</sup>. Schmidt et al. klärten Konstitution und Konfiguration der Hamamelose als 2-Hydroxymethyl-D-ribose<sup>[6]</sup>.

Die Entdeckung von Apiose und Hamamelose in höheren Pflanzen fand zunächst wenig Beachtung. Man hielt offenbar diese beiden verzweigtkettigen Zucker für seltene und unbedeutende Vertreter der Zuckerkonstellation.

Der Beginn der Antibiotikaforschung brachte hier einen Wandel. Inzwischen wurden mehr als ein Dutzend verzweigtkettiger Desoxyzucker als Bausteine von Antibiotika aufgefunden. Daß sich das Vorkommen dieser Zucker auf die Gattungen *Streptomyces* und *Mikromonospora* zu beschränken scheint, ist wohl nur die Folge einer wenig intensiven Erforschung anderer potentiell geeigneter Organismen. Man wird annehmen dürfen, daß man in Zukunft auch in anderen Mikroorganismenarten diesen Zuckertyp finden wird; das erste Beispiel ist die Entdeckung eines Nucleotids mit verzweigtigem Zucker in *Azotobacter vinelandii*<sup>[19]</sup>.

Im Pflanzenreich wurden mittlerweile in mehreren Arten Apiose und Hamamelose identifiziert. Besonders interessant ist das Vorkommen von Apiose in Polysacchariden.

Die synthetische Chemie verzweigtkettiger Zucker hat sich in den letzten Jahren stürmisch entwickelt. Mit hierzu beigetragen hat der Befund, daß Nucleoside mit verzweigtigem Zucker cyto- oder virostatich wirken können.

Einige Aspekte der Chemie und Biochemie verzweigtkettiger Zucker sind bereits früher zusammenfassend behandelt worden<sup>[7-11]</sup>. Hier sollen bevorzugt die neueren Arbeiten besprochen werden.

## 2. Vorkommen und Konstitution

Die verzweigtkettigen Zucker werden am besten nach biozentrischen Gesichtspunkten in drei Gruppen eingeteilt (siehe Abschnitt 5): Methyl-verzweigte Zucker, hydroxymethyl- und formyl-verzweigte Zucker sowie hydroxyäthyl-verzweigte Zucker. Nur die Pillarose [2,3,6-Tridesoxy-2-glykoloyl-hexopyranos-4-ulose, siehe (35)] läßt sich nicht in dieses Schema einfügen.

### 2.1. Methyl-verzweigte Zucker

Struktur und Vorkommen der bisher bekannten methyl-verzweigten Zucker sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Zucker dieses Typs wurden bisher ausschließlich als glykosidische Komponenten von Antibiotika aus Mikroorganismen isoliert. Unter ihnen sind auch Aminozucker und der Nitrozucker L-Evernitrose (9). Die Methyl-Verzweigung befindet sich an den Positionen 3, 4 oder 5 der Hexosekette.

Der Ort der Verzweigung kann aus dem Massenspektrum abgeleitet werden<sup>[24, 25]</sup>. Im NMR-Spektrum gibt sich die tertiäre Methylgruppe durch ein Singulett zu erkennen<sup>[26]</sup>. Die Festlegung der Konfiguration am Verzweigungsplatz bereitet jedoch Schwierigkeiten.

Hinweise auf die Konfiguration ergeben die IR-Frequenzen der tert.-OH-Gruppe<sup>[27]</sup>, die Kinetik der Perjodat-Oxidation<sup>[26]</sup>, chromatographische und elektrophoretische Beweglichkeiten in Lösungsmittelsystemen mit Boratpuffer<sup>[26, 28]</sup> oder Phenylborsäure<sup>[27]</sup>, Bildung cyclischer Carbonate<sup>[26]</sup>, Abbaureaktionen<sup>[29-31]</sup>, partielle stereospezifische Synthesen (siehe Abschnitt 3) und die Bildung bi-

[\*] Prof. Dr. H. Grisebach und Dr. R. Schmid  
Lehrstuhl für Biochemie der Pflanzen  
am Biologischen Institut II der Universität  
78 Freiburg, Schänzelstraße 9

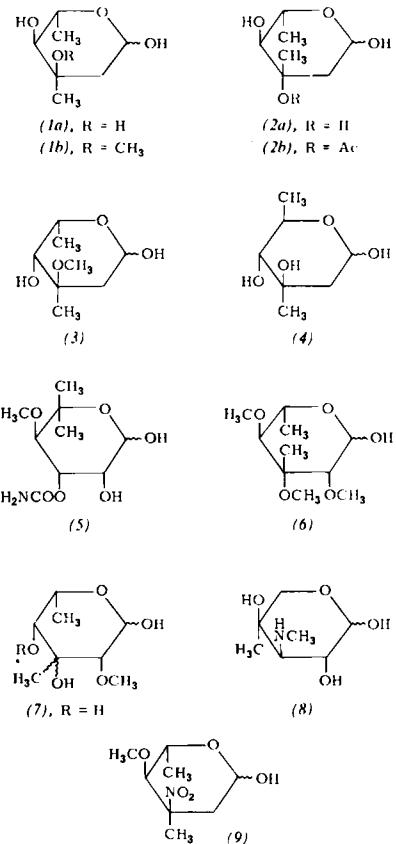


Tabelle 1. Struktur und Vorkommen methyl-verzweigter Zucker.

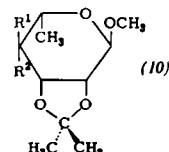
	Trivialname	Systematischer Name	Vorkommen [12]
(1a)	L-Mycarose	2,6-Didesoxy-3-C-methyl-L-ribo-aldohexopyranose	einige Makrolidantibiotika [11] Angolamycin [13] Aureolsäure [16a]
(1b)	L-Cladinose	2,6-Didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-L-ribo-aldohexopyranose	Erythromycin A, B [14]
(2a)	L-Olivomycose	2,6-Didesoxy-3-C-methyl-L-arabino-aldohexopyranose	Olivomycin [16]
(2b)	L-Chromose B	2,6-Didesoxy-3-C-methyl-3-O-acetyl-L-arabino-aldohexopyranose	Chromomycin A <sub>3</sub> [18]
(3)	L-Arcanose	2,6-Didesoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-L-xylo-aldohexopyranose	Lankamycin [15]
(4)	D-Evermicose	2,6-Didesoxy-3-C-methyl-D-arabino-aldohexopyranose	Everninomycin [17, 183]
(5)	L-Noviose	6-Desoxy-3-O-carbamoyl-5-C-methyl-4-O-methyl-L-lyxo-aldohexopyranose	Novobiocin [23]
(6)	L-Nogalose	6-Desoxy-3-C-methyl-2,3,4-tri-O-methyl-L-manno-aldohexopyranose	Nogalomycin [20, 184]
(7)	L-Vinelose	6-Desoxy-3-C-methyl-2-O-methyl-L-( <i>altro</i> , <i>galakto</i> oder <i>talo</i> )-aldohexopyranose (R kann auch CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CO sein)	als Cytindiphosphat-Derivat aus <i>Azotobacter vinelandii</i> [19]
(8)	L-Garosamin	3-Desoxy-3-methylamino-4-C-methyl-L-arabino-aldopentopyranose	Gentamycin C [21] Sisomicin [185]
(9)	L-Evernitrose	2,3,6-Tridesoxy-3-C-methyl-4-O-methyl-3-nitro-L-ribo-aldohexopyranose	Everninomycine [22, 183]

cyclischer Hemialdale<sup>[26, 28]</sup>. Bei nitroalkyl-verzweigten Zuckern oder Zuckeralkoholen lässt sich die Konfiguration aus den ORD- und CD-Spektren ableiten<sup>[32–34a]</sup>.

Bei Zuckern mit tertiärer Acetoxygruppe unterscheiden sich die NMR-Signale der CH<sub>3</sub>CO-Protonen axialer und äquatorialer Acetoxygruppen um etwa 0.1 ppm. Dies gilt nach *Lichtenthaler* auch für Zucker, die am gleichen C-Atom des Ringes eine Methylgruppe tragen. Wahrschein-

lich lässt sich diese Methode auch auf die Methylsignale der Acetamidogruppe C-methyl-verzweigter Aminozucker anwenden<sup>[35]</sup>.

Weiterhin kann bei O-Isopropyliden-glykopyranosiden (10) aus dem Signal der *endo*-Methylprotonen des Isopropylidenrestes auf die Konfiguration an der Verzweigungsstelle geschlossen werden<sup>[36]</sup>. Das Signal hat eine



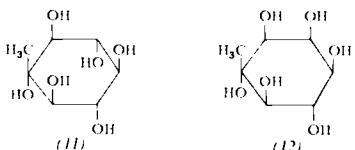
ziemlich konstante Lage bei etwa  $\tau = 8.53$ , wenn der Substituent an der Verzweigungsstelle *cis* zum Isopropylidenering steht [(10), R<sup>2</sup> z. B. CH<sub>3</sub>], liegt dagegen bei  $\tau = 8.42$ , wenn sich der Substituent in *trans*-Stellung zum Isopropylidenering befindet.

## 2.2. Methyl-verzweigte Inosite

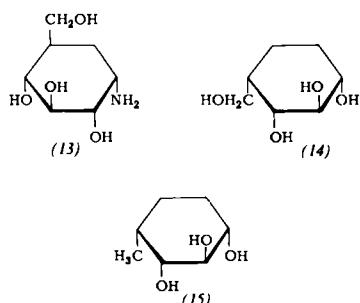
Außer C-methyl-verzweigten Zuckern finden sich in der Natur auch die C-Methylinosite Laminit (12) und Mytilit (11).

Laminit wurde erstmals aus der Braunalge *Laminaria cloustoni* isoliert<sup>[37]</sup>. Später wurde diese Verbindung in zahlreichen weiteren Rot- und Braunalgen<sup>[38]</sup> sowie in der Grünalge *Chlorella fusca*<sup>[39]</sup> gefunden. Mytilit konnte bisher in der Miesmuschel<sup>[40]</sup> und in Rot-<sup>[41]</sup> und Grünalgen<sup>[39]</sup> nachgewiesen werden.

Kürzlich wurden weitere verzweigte Inosite in den Validamycin-Antibiotika aus *Streptomyces hygroscopicus var. li-*

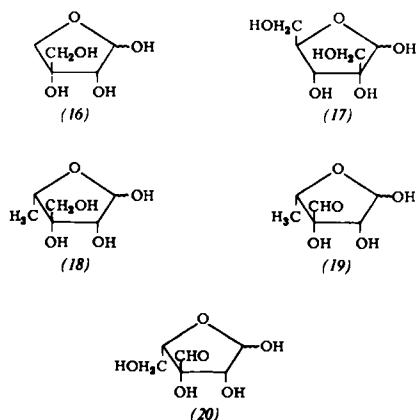


*monens* gefunden<sup>[39a]</sup>. Es handelt sich um Validamin (13), Validatol (14) und Desoxyvalidatol (15).



### 2.3. Zucker mit Hydroxymethyl- oder Formyl-Verzweigung

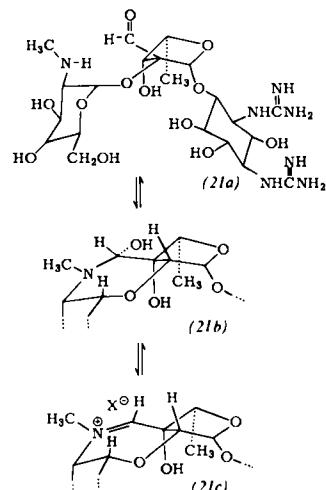
Von diesem Typ sind die Zucker D-Apiose (16), D-Hamamelose (17), L-Dihydrostreptose (18), L-Streptose (19) und L-Hydroxystreptose (20) bekannt. Die drei letztgenannten Zucker wurden bisher nur in Mitgliedern der Streptomycin-Familie gefunden<sup>[42, 43]</sup>.



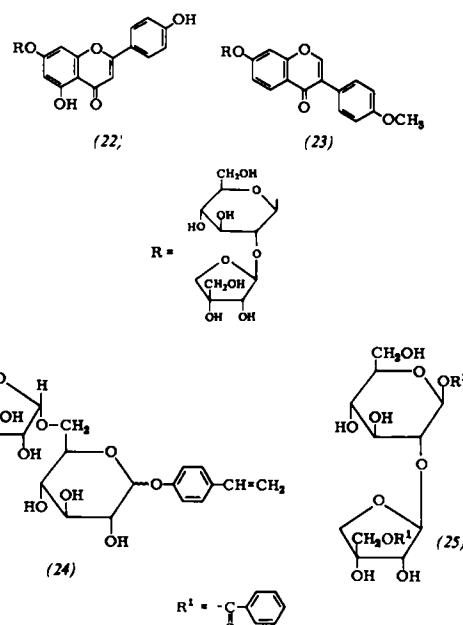
Im NMR-Spektrum des Streptomycins (21a) in D<sub>2</sub>O findet sich zwischen  $\tau=0$  und  $\tau=2$  kein charakteristisches Signal für das Aldehydproton der Streptose, dagegen ein scharfes Ein-Proton-Singulett bei  $\tau=4.98$ . Aufgrund dieser Ergebnisse und aufgrund von Modellbetrachtungen wird angenommen, daß die Aldehydgruppe der Streptose ein Carbinolamin (21b) mit der sekundären Aminogruppe des N-Methyl-L-glucosamin bildet<sup>[44]</sup>.

Die im Gleichgewicht mit (21b) postulierte Immoniumform (21c) wird für die Ausfällung von Polyanionen durch Streptomycin und für seine Wirkung gegenüber bestimmten Bakteriophagen verantwortlich gemacht<sup>[44]</sup>.

Das Vorkommen von Apiose und Hamamelose beschränkt sich nach heutigem Wissen auf Pflanzen. D-Apiose ist im



Pflanzenreich erstaunlich weit verbreitet. Dieser Zucker findet sich in den Glykosiden Apiin (22) aus Petersilie<sup>[11]</sup> und Capsicum-Arten<sup>[45]</sup>, Lanceolarin (23) aus *Dahlbergia lanceolaria*<sup>[46]</sup>, Furcatin (24) aus *Viburnum furcatum*<sup>[47]</sup>

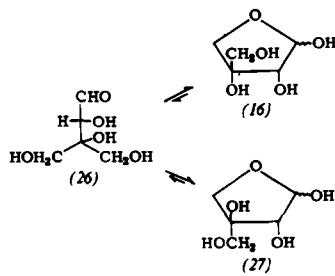


und (25), einem Bitterstoff aus den Blättern von *Daviesia latifolia*<sup>[48]</sup>. Homoflavoyadorinin B aus den Blättern der Mispel (*Viscum album*) ist 7,3'-Di-O-methyl-5,7,3',4'-tetrahydroxyflavon-4'-O-D-glucoapiosid<sup>[49]</sup>. Aus der Kichererbse (*Cicer arietinum*) wurde Kämpferol (3,5,7,4'-Tetrahydroxyflavon)-3-β-glucoapiosid isoliert<sup>[50]</sup>.

Bei Bildung des Furanose-Ringes der D-Apiose aus der offenkettigen Struktur (26) wird C-3 asymmetrisch; es können die beiden Isomeren D-Apio-D-furanose (16) und D-Apio-L-furanose (27) auftreten.

Durch Permethylierung von Apiin und Vergleich der durch Hydrolyse erhaltenen 2,3,4-Tri-O-methyl-D-apiofuranose mit einer synthetischen Verbindung bekannter Konfiguration an C-3 konnte bewiesen werden, daß Apiose im Apiin in der D-Furanose-Form (16) vorliegt<sup>[51]</sup>.

Besonders interessant ist das Vorkommen von D-Apiose in Polysacchariden aus Wasserpflanzen. In mehreren See-



grasarten (*Zosteraceae*) wurde ein nahezu identisches pektinartiges Polysaccharid (Zosterin) gefunden, das D-Galakturonsäure, D-Galaktose, D-Xylose, Mono-*O*-methyl-D-xylose, L-Arabinose und D-Apiose enthält<sup>[52]</sup>. Es erscheint allerdings fraglich, ob es sich hier um ein einheitliches Polysaccharid handelt. Die Einwirkung von Pektinase auf Zosterin ergab ein Apiogalakturonan, in dem wahrscheinlich die Apiosereste an ein Polygalakturonan gebunden sind. Das Kernpolysaccharid des Zosterins dürfte daher ähnlich gebaut sein wie die Apiogalakturonane aus *Lemna* (siehe unten). Bei *Helobiae* scheinen apiose-haltige Wände in erster Linie bei submersen Arten des salzigen oder brackigen Wassers vorzukommen<sup>[53]</sup>.

Auch in der Gattung *Lemna* (Wasserlinsen) findet sich Apiose in der Zellwand<sup>[54, 55]</sup>. Besonders gut untersucht sind Apiogalakturonane aus der Zellwand von *Lemna minor*. Wie Beck<sup>[56]</sup> sowie Kindel et al.<sup>[57, 58]</sup> fanden, besteht das Grundgerüst dieser Polysaccharide aus einer  $\alpha$ -(1→4)-gebundenen, kaum veresterten Polygalakturonsäure-Kette, die an C-2 oder C-3 der Galakturonsäure eine Apiose trägt (Abb. 1). Da die Apiose-Seitenketten extrem leicht abspaltbar sind, wird eine transannulare Beteiligung der freien Carboxygruppe der D-Galakturosäure bei der Spaltung der glykosidischen Bindung angenommen<sup>[57]</sup>.

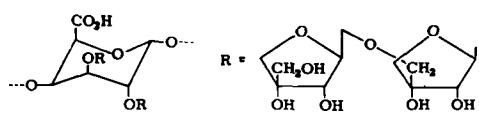
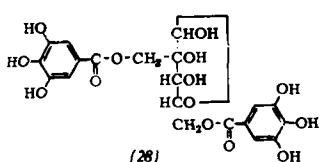


Abb. 1. Strukturvorschlag für ein Polysaccharid aus der Zellwand von *Lemna minor* [57].

Die Polysaccharidfraktionen mit hohem Apiosegehalt werden nicht durch Pektinase gespalten. Darauf beruht vielleicht teilweise die hohe Resistenz der Zosteraceen gegen natürliche Zersetzung<sup>1581</sup>.

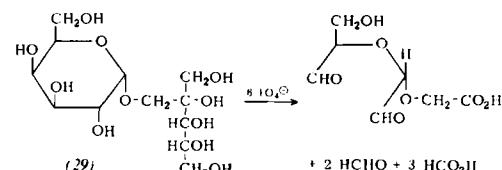
Außerhalb der Wasserpflanzen ist Apiose auch in einem Polysaccharid aus der Linde gefunden worden<sup>[59]</sup>.

Auch D-Hamamelose (17) sowie der entsprechende Zukeralkohol D-Hamamelit (2-C-Hydroxymethyl-D-ribit) sind im Pflanzenreich recht weit verbreitet. Außer aus Hamamelis wurde Hamamelitanin (28,<sup>160</sup>) auch aus der



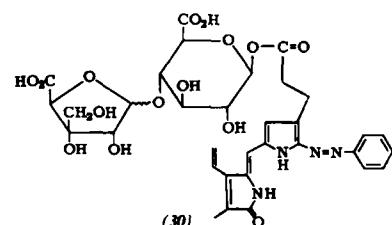
Rinde der Edelkastanie (*Castanea sativa*)<sup>[61]</sup> und der Rinde der amerikanischen Roteiche (*Quercus rubra*) isoliert<sup>[60]</sup>.

In diesen Pflanzen kommt auch freie Hamamelose vor. Dieser Zucker ist bei mit *Hamamelis* und *Castanea* verwandten Gattungen und Ordnungen allgemein verbreitet<sup>[62]</sup>. D-Hamamelit findet sich in den Blättern von *Primula clusiana* als dominierendes Kohlehydrat<sup>[63]</sup>. Außerdem wurde aus diesen Blättern ein nicht reduzierendes Disaccharid, genannt Clusianose, isoliert, das bei Hydrolyse D-Galaktose und D-Hamamelit liefert. Aufgrund der Ergebnisse des Perjodatabbaus wurde es als 1-*O*-α-D-Galaktopyranosyl-hamamelit (29) identifiziert<sup>[64]</sup>.



Clusianose (29) findet sich ebenso wie Hamamelit in einigen Sektionen der Gattung *Primula* und kann in den Blättern in vergleichbarer Menge wie Saccharose angereichert werden. Da während der Photosynthese in  $^{14}\text{CO}_2$  Clusianose nur sehr langsam gebildet und während viertägiger Verdunklung kaum abgebaut wird, scheint dieses Disaccharid im Gegensatz zur Saccharose kein eigentlicher Speicherstoff zu sein<sup>[65]</sup>.

Möglicherweise finden sich verzweigtkettige Zucker auch beim Menschen. Für ein aus menschlicher Galle als Phenylazo-Derivat isoliertes Bilirubin-Konjugat schlägt Kuenzle hauptsächlich aufgrund massenspektrometrischer Daten die Struktur (30) vor<sup>[66]</sup>.



Wenn die Struktur dieses Zuckers bestätigt wird, ergeben sich interessante biogenetische Beziehungen zur Apiose (siehe Abschnitt 5).

#### **2.4. Zucker mit Hydroxyäthyl- oder Glykoloyl-Verzweigung**

Aldgamycin E, ein Antibiotikum der Makrolidgruppe<sup>[67]</sup> mit zum Teil noch unbekannter Struktur des Makrolidringes, besitzt als glykosidische Komponente neben Mycinose<sup>[32]</sup> eine 4,6-Didesoxy-3-C-1'-hydroxyäthyl-D-ribohexose in Form eines cyclischen Carbonats. die D-Aldgarose<sup>[31]</sup><sup>[68, 69]</sup>. Das fünfgliedrige cyclische Carbonat gibt sich im IR-Spektrum durch die Carbonyl-Absorption bei 1800 cm<sup>-1</sup> zu erkennen. Mit verdünntem Bariumhydroxid lässt sich die Carbonatgruppe leicht abspalten. Periodat-

spaltung des Aldgamycins C (Abb. 2) ergibt Acetaldehyd aus der Äthyl-Verzweigung und D-(–)-3-Hydroxybuttersäure<sup>[69]</sup> (33) aus den C-Atomen 3–6 des Zuckers. Die Stereochemie wurde aus dem NMR-Spektrum der Aldgarose ermittelt, nur die Konfiguration an C-1' ist noch unbekannt<sup>[68]</sup>. Durch Abspaltung der Aldgarose vom Lactonring geht die antibiotische Wirkung gegenüber *Bac. subtilis* verloren<sup>[70]</sup>.

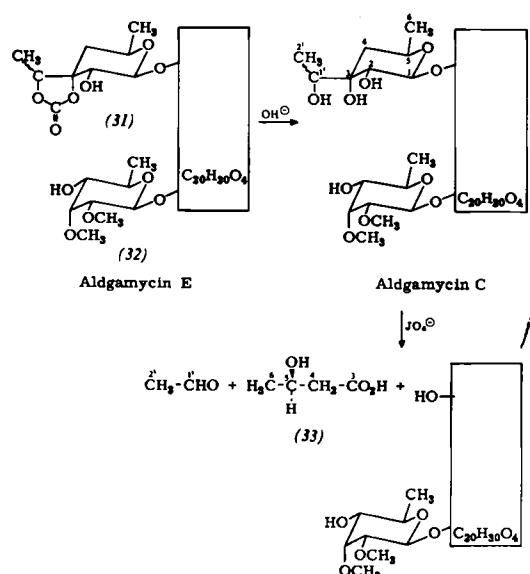
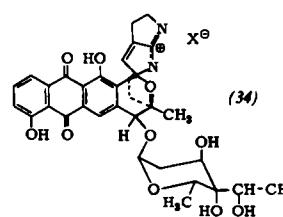
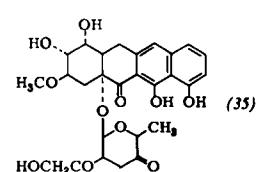


Abb. 2. Partialabbau von Aldgamycin E

Das durch Röntgen-Strukturanalyse in seiner Konstitution aufgeklärte Antibiotikum Isochinocyclin A (34) enthält ebenfalls einen Zucker mit Hydroxyäthyl-Verzweigung. Die Verzweigung befindet sich in diesem Fall an C-4 der Hexose<sup>[71]</sup>.



Im Pillaromycin A (35)<sup>[72]</sup> wurde kürzlich die Pillarose (2,3,6-Tridesoxy-2-glykoloyl-hexopyranos-4-ulose), ein Ketozucker mit Glykoloyl-Verzweigung, gefunden<sup>[73]</sup>.



### 3. Synthese verzweigtkettiger Zucker

Seit der Veröffentlichung der letzten Zusammenfassungen<sup>[7–10, 74, 75, 124]</sup> ist eine Fülle neuer Arbeiten über die Synthese verzweigtkettiger Zucker erschienen. Über die

Darstellung von Ketozuckern, die besonders häufig als Ausgangsverbindungen verwendet werden, ist bereits zusammenfassend berichtet worden<sup>[9, 75a]</sup>.

Besonders wichtig für derartige Synthesen ist der sterische Verlauf von Additionen an Carbonylgruppen oder Doppelbindungen. Während bei der Addition von Grignard-Verbindungen an Ketozucker bereits mit einiger Sicherheit vorausgesagt werden kann, welches Diastereomere sich bildet (siehe Abschnitt 3.1.1), ist dies bei den anderen stereo-selektiv verlaufenden Alkylierungsreaktionen noch nicht möglich.

Zunächst werden Methoden besprochen, die zur Bildung von Zuckern des Typs  $\text{RCOH}$  führen. Es folgen Verfahren zur Bildung von Desoxyzuckern des Typs  $\text{RCNH}_2$  und  $\text{RCH}$ . Schließlich wird die Synthese von Zuckern mit einem Cyclopropanring diskutiert. In Tabelle 2 sind die Synthesemethoden natürlich vorkommender verzweigtkettiger Zucker und deren Diastereomerer zusammengestellt.

Tabelle 2. Zur Synthese natürlich vorkommender verzweigter Zucker und Inosite durch Alkylierung von Ketozuckern.

	Zucker	Alkylierungsreagens	Literatur
(16)	D-Apiose	Vinyl-MgBr Diazomethan Cyanid Formaldehyd Wittig-Reaktion	[87] [96] [122] [159] [94]
	L-Apiose	Diazomethan Phenyläthinyl-MgBr	[97] [77]
(17)	DL-Apiose	[a]	[160]
	D-Hamamelose	Diazomethan	[98]
	L-Hamamelose	Vinyl-MgBr	[79]
(19)	L-Streptose	Vinyl-MgBr	[85]
	DL-Streptose	[a]	[85]
(1a)	L-Mycarose	Methyl-MgJ	[91]
(1b)	L-Mycarose	[a]	[161]
	D-Mycarose	Methyl-MgJ	[80]
	D-Cladinose	Methyl-MgJ	[80]
	DL-Mycarose	[a]	[162]
	DL-Mycarose	[a]	[163]
D-(6)	D-Nogalose	Methyl-MgJ	[90]
	D-Vinclose	Methyl-MgJ	[88]
	D-Arcanose	Methyl-MgJ	[89]
(5)	L-Noviose	Methyl-MgJ	[86]
(2a)	L-Olivomycose	Triphenylmethylen-phosphoran	[143]
(11)	Mytilit	Methyl-MgJ	[87a]
(12)	Laminit	Diazomethan/ $\text{OsO}_4$	[87b]

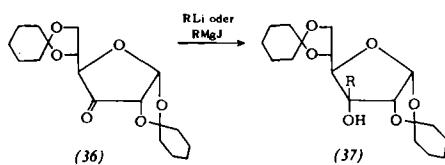
[a] Totalsynthese.

### 3.1. Synthese von Zuckern des Typs $\text{RCOH}$

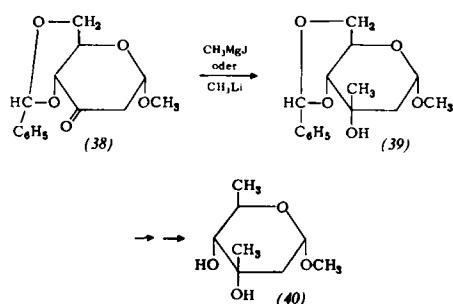
#### 3.1.1. Addition von Organometallverbindungen an Ketozucker

Die Reaktion von Ketozuckern mit Organolithium- oder -magnesiumverbindungen verläuft mit hohen Ausbeuten stereoselektiv, in sehr vielen Fällen sogar stereospezifisch<sup>[8–10]</sup>. Da diese Addition in vorhersehbarer Weise asymmetrische Produkte ergibt, ist sie zu einer Standardmethode für die Synthese verzweigtkettiger Zucker und deren Nucleoside geworden<sup>[76–92]</sup> (Tabelle 2).

Während früher beschrieben wurde, daß die Addition von Organolithiumverbindungen<sup>[78]</sup> sterisch komplementär zur Addition von Grignard-Verbindungen<sup>[79]</sup> verlaufen und zu Diastereomeren führen kann, wurden bei der Umsetzung von (36) mit beiden Arten von Reagentien die *allo*-Produkte (37) isoliert<sup>[93]</sup>.



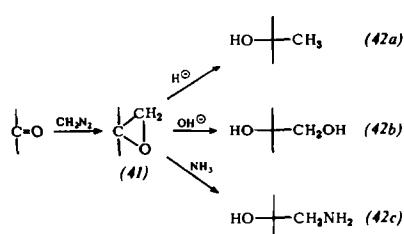
Auch (38) ergibt bei Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid oder Methyllithium das *ribo*-Produkt (39), das in D-Mycarosid (40) überführt werden kann<sup>[80]</sup>.



Die Ausbeute und – in engen Grenzen – auch die Stereo-selektivität der Grignard-Reaktionen sind abhängig vom Lösungsmittel<sup>[80, 81]</sup> und vom Halogenid<sup>[81]</sup>.

### 3.1.2. Addition von Diazomethan an Ketonzucker

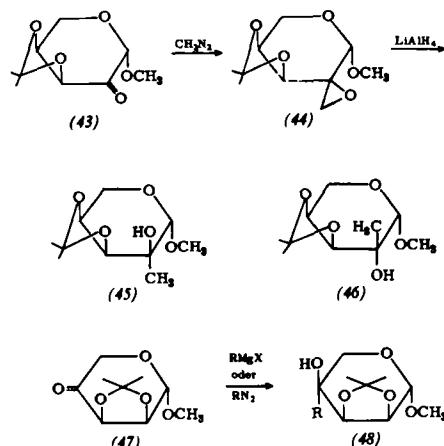
Die Umsetzung eines Ketonzuckers mit Diazomethan führt zur Bildung eines Epoxids (41), das durch Reduktion in die C-Methylverbindung (42a), durch Hydrolyse in die C-Hydroxymethylverbindung (42b) und durch Ammonolyse in die C-Aminomethylverbindung (42c) umgewandelt werden kann.



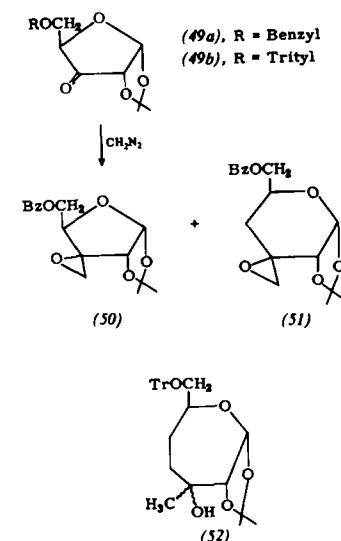
Diese Addition verläuft stereoselektiv und ist in den letzten Jahren ebenfalls häufig zur Synthese von verzweigtkettigen Zuckern und deren Nucleosiden verwendet worden<sup>[95–98]</sup>.

Untersuchungen zur Stereochemie der Reaktion ergaben folgendes: Während bei der Addition von Diazomethan an den Ketonzucker (43) vorwiegend das Epoxid (44) entsteht, das sich zur 2-C-Methylverbindung (45) mit *ribo*-Konfiguration reduzieren läßt<sup>[99]</sup> (die Reaktion verläuft komplementär zur Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid, bei der sich die *arabino*-Verbindung (46) bildet)<sup>[79]</sup>,

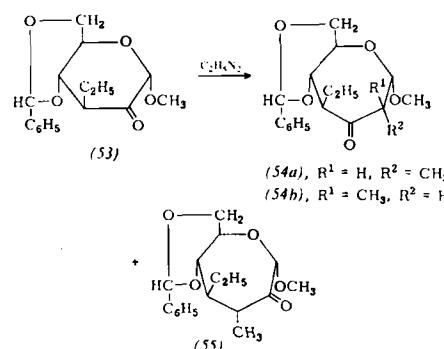
findet man bei der Reaktion von (47) sowohl mit Phenyläthinylmagnesiumbromid als auch mit Diazomethan vorwiegend die *ribo*-Verbindung (48)<sup>[77]</sup>.



Die Reaktion kann auch unter Ringerweiterung verlaufen. Während bei der Umsetzung von (49a) mit Diazomethan in Äther das Epoxid (50) entsteht, führt die Reaktion in Methanol/Äther zum Hexopyranosid (51) als Hauptprodukt<sup>[100]</sup>.



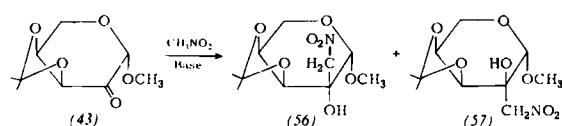
Die Reduktion der Anhydrozucker (50) und (51) mit LiAlH<sub>4</sub> ergibt die 3-C-Methylzucker mit *xylo*-Konfiguration. Bei der Reaktion der 5-O-Tritylverbindung (49b) mit Diazomethan in Methanol/Äther wurde u.a. in kleiner



Menge die durch doppelte Ringerweiterung entstandene C-Methylheptose (52) erhalten<sup>[101]</sup>. Die Addition von Diazoäthan an den Ketozucker (53) ergab nur die Ringerweiterungsprodukte (54a), (54b) und (55), nicht aber die erwartete Verbindung mit zwei Äthyl-Verzweigungen<sup>[102]</sup>.

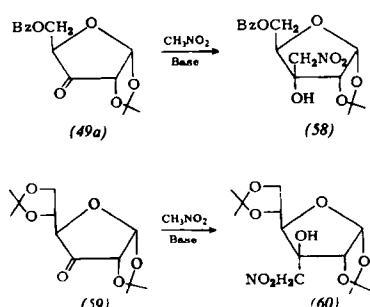
### 3.1.3. Addition von Nitromethan an Ketozucker

Die basenkatalysierte Addition von Nitromethan an Ketozucker liefert in guten Ausbeuten die C-Nitromethyl-Verbindung, die in Aminomethyl- und Aminodesoxymethylzucker umgewandelt werden können<sup>[32–34, 103, 104, 138a]</sup>. Die Reaktion führt zu einem Gemisch der beiden Anomeren. So wurde bei der Umsetzung von (43) mit Nitromethan und Natriummethanolat ein Gemisch der L-arabinos (56) und der L-ribo-Verbindung (57) erhalten<sup>[105]</sup>.



Durch Variation der Temperatur ließ sich eine gewisse sterische Kontrolle erzielen: Während bei 0°C die Isomeren (56) und (57) im Verhältnis 1:1 gebildet wurden, beobachtete man bei 20°C ein Verhältnis von 3:1. Die Konfiguration an C-2 wurde durch Zuordnung des NMR-Signals der endo-Methylprotonen des O-Isopropylidenrestes bestimmt (siehe Abschnitt 2.1).

Während bei der Addition von Nitromethan an (49a) die ribo-Verbindung (58) entsteht, führt die Umsetzung des Ketozuckers (59) zum gluco-Isomeren (60)<sup>[33]</sup>.

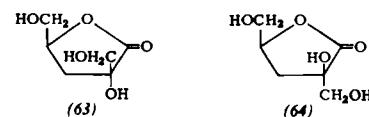
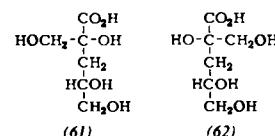


### 3.1.4. Umlagerungsreaktionen

Die Behandlung reduzierender Zucker mit Alkali führt zur Bildung von Saccharinsäuren<sup>[106, 107]</sup>. Bei der Einwirkung von Calciumhydroxid auf 4-O-Methyl-D-glucose, D-Lactose oder D-Maltose entstehen zu etwa gleichen Mengen die „α“- und „β“-Glucoisosaccharinsäuren (61) und (62), aus denen sich leicht die γ-Lactone (63) bzw. (64) bilden<sup>[108]</sup>.

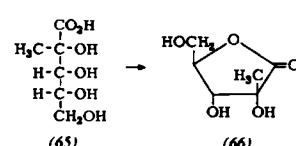
Durch Röntgen-Strukturanalyse wurde die Konfiguration der „α“-Glucoisosaccharinsäure (61)<sup>[109]</sup> und ihres Lactons (63)<sup>[110]</sup> aufgeklärt: in beiden Fällen konnte das Vorliegen der erythro-Verbindung bewiesen werden.

Läßt man Calciumhydroxid auf D-Fructose einwirken, so entsteht in guter Ausbeute die α-Glucosaccharinsäure (65),



die sich ebenfalls leicht in das γ-Lacton (66) umwandeln lässt. Das β-Isomer ist nicht nachweisbar<sup>[108]</sup>.

Durch chemische Methoden konnte die ribo-Konfiguration für (65) bewiesen<sup>[111]</sup> und (66) mit der gleichen Konfiguration der D-Hamamelose korreliert werden<sup>[112]</sup>.

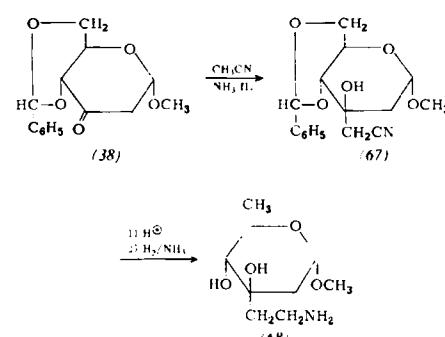


Das Lacton (66) wurde als Ausgangsmaterial zur Synthese von Nucleosiden mit verzweigtkettigen Zuckern verwendet<sup>[113–115]</sup>.

### 3.1.5. Sonstige Reaktionen

Durch nucleophilen Angriff von Dimethylsulfoxonium-methylid auf einen Ketozucker können ebenfalls C-Methylgruppen eingeführt werden<sup>[96, 116–118]</sup>.

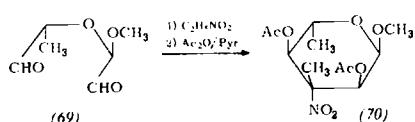
Eine neue, vielversprechende Reaktion ist die Umsetzung eines Ketozuckers mit Acetonitril in flüssigem Ammoniak. Dabei wurde aus (38) in sehr guter Ausbeute die arabino-Cyanmethylverbindung (67) gebildet, die durch saure Hydrolyse und katalytische Reduktion in Gegenwart von Ammoniak die β-Aminoäthylverbindung (68) ergab<sup>[119]</sup>.



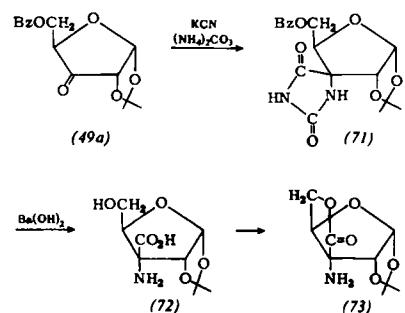
Die Bildung einer verzweigtkettigen Heptosulonsäure durch Cyanhydrinsynthese beschrieb Kiliani schon 1885<sup>[120]</sup>. In neuerer Zeit wurde diese Methode nur noch vereinzelt angewendet<sup>[121]</sup>. Ursache hierfür ist die Bildung eines Diastereomeren-Gemisches, dessen Austrennung, von Ausnahmen abgesehen<sup>[122]</sup>, zeitraubend ist.

### 3.2. Synthese von Zuckern des Typs $\text{RCNH}_2$

Bei der Reaktion des Dialdehyds (69) mit Nitroäthan konnte nach anschließender Acylierung in geringen Ausbeuten der methyl-verzweigte Nitrozucker (70) isoliert werden<sup>[105, 123]</sup>. Zusammenfassungen über diesen Reaktionstyp gaben Baer<sup>[75]</sup> sowie Lichtenthaler<sup>[124]</sup>.



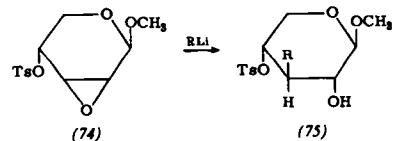
Die Addition von Cyanid an den Ketonzucker (49a) ergibt als Hauptprodukt das 3-C-Spiro-5'-hydantoin (71). Dieses kann durch basische Hydrolyse in das  $\alpha$ -Aminosäure-Derivat (72) überführt werden. Die *ribo*-Konfiguration von (72) ergibt sich aus der Bildung des Lactons (73)<sup>[125]</sup>.



### **3.3. Synthese von Zuckern des Typs RCH<sub>2</sub>**

### 3.3.1. Addition von Nucleophilen an Anhydrozucker<sup>[126]</sup>

Bei der Reaktion von (74) mit Phenyl-, Isopropyl- oder Phenyläthinyllithium entstehen einheitliche 3-C-substituierte Produkte mit *xylo*-Konfiguration (75)<sup>[127]</sup>.



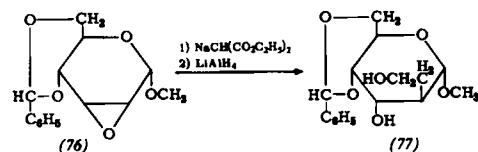
Die Öffnung des Epoxidringes führt also erwartungsgemäß zum Produkt mit den Substituenten an C-2 und C-3 in *trans*-Stellung.

Die Umsetzung von 2,3-Anhydrozuckern mit Alkyl-Grignard-Verbindungen kann zu ungesättigten, halogen-substituierten und zu 2-C- oder 3-C-alkylierten Zuckern führen. Die relative Ausbeute ist dabei entscheidend abhängig vom verwendeten Halogen<sup>[128]</sup>.

Bei Einwirkung von Cyanid auf 2,3-Anhydrozucker entsteht ein Gemisch aus 2-C- und 3-C-substituierten Verbindungen. Normalerweise wird eine *trans*-Öffnung des Epoxidringes beobachtet, doch kann durch nachträgliche

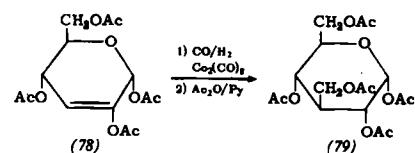
Isomerisierung des tertiären C-Atoms in Gegenwart von Basen das *cis*-Produkt entstehen<sup>[129]</sup>. Kann sich eines der Primärprodukte stabilisieren, so wird es bevorzugt gebildet<sup>[130]</sup>. Die Verwendung eines Triäthylaluminium-HCN-Komplexes in Äther begünstigt einen stereoselektiven Verlauf der Reaktion<sup>[131]</sup>.

Die Reaktion des Anhydrozuckers (76) mit Malonester in stark basischer Lösung und anschließende Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> ergeben den hydroxyäthyl-verzweigten Zucker (77) mit *altro*-Konfiguration<sup>[132]</sup>.



### 3.3.2. Oxo-Reaktion (Hydro-hydroxymethylierung)

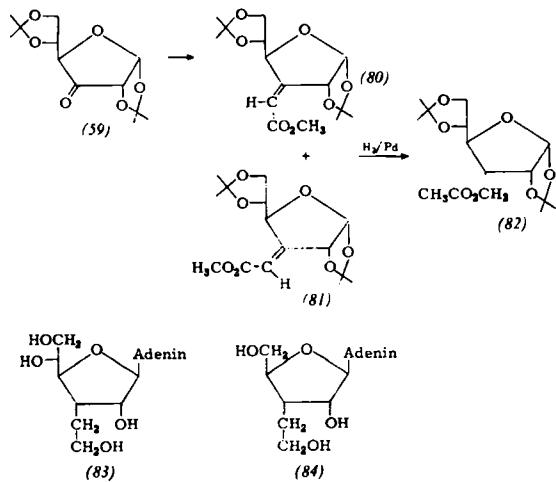
Da über diese Reaktion kürzlich zusammenfassend berichtet wurde<sup>[74]</sup>, soll hier nur ein Beispiel erwähnt werden. Läßt man auf das Glykose-en (78) unter drastischen Bedingungen CO und H<sub>2</sub> in Gegenwart von Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> einwirken, kann nach Acylierung in mäßiger Ausbeute die *gluco*-Verbindung (79) isoliert werden.



### 3.3.3. Bildung der Verzweigung durch Wittig-Reaktion

Seit Rosenthal und Nguyen 1967 erstmalig einen C-alkylierten Zucker durch Reaktion eines Ketozuckers mit einer Organophosphorverbindung herstellten<sup>[133]</sup>, wird diese Methode in steigendem Maße zur Synthese von verzweigtkettigen Desoxyzuckern und ihren Nucleosiden verwendet<sup>[94, 134 – 141]</sup>.

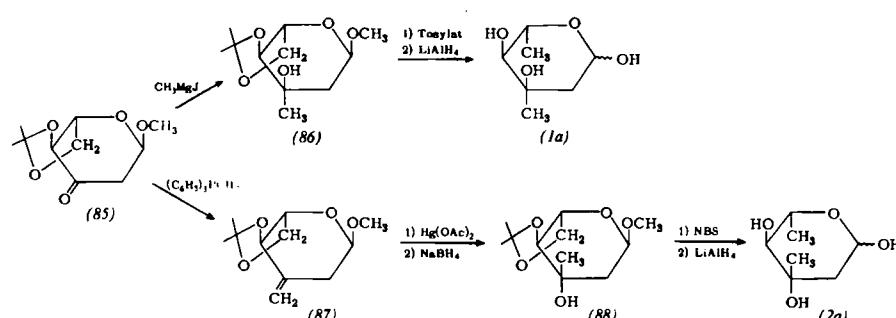
Die Reaktion von (59) mit Dimethoxyphosphono-essigsäuremethylester und Kalium-tert.-butanolat bei niedrigen Temperaturen führt in hoher Ausbeute zum *cis*- und *trans*-Methylenzucker (80) bzw. (81). Bei der Reduktion dieses



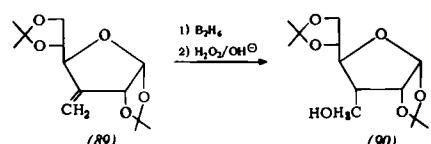
Gemisches mit  $H_2/Pd$  entsteht das *allo*-Produkt (82). Das *gluco*-Isomere konnte nicht nachgewiesen werden<sup>[133]</sup>.

Durch Standardmethoden ließ sich (82) in die *allo*- und *ribo*-Nucleoside (83) bzw. (84) überführen<sup>[142]</sup>.

Während aus dem Ketozucker (85) durch Reaktion mit Methylmagnesiumjodid der verzweigte Zucker (86) mit L-*ribo*-Konfiguration entsteht<sup>[91]</sup>, erhält man durch Umsetzung mit Triphenyl-methylenphosphoran und anschließende Behandlung mit Quecksilber(II)-acetat und Natriumtetrahydridoborat den verzweigten Zucker (88) mit *arabin*-Konfiguration. Durch Reaktion mit Tosylat bzw. N-Bromsuccinimid und Reduktion wurde aus (86) L-Mycarose (1a) bzw. (88) L-Olivomylose (2a) gewonnen<sup>[143]</sup>.



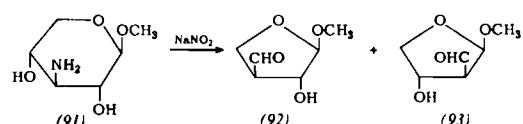
Die bei der Wittig-Reaktion mit Ketozuckern als Zwischenprodukte erhaltenen Methylenverbindungen ermöglichen eine Fülle weiterer Umsetzungen<sup>[143a]</sup>. So kann durch Hydroborierung eine Hydroxygruppe in die Verbindung (89) eingeführt werden, wobei das *allo*-Produkt (90) entsteht<sup>[143]</sup>.



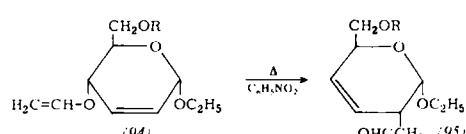
Durch Reaktion eines Methylenzuckers mit Nitryljodid ( $NO_2J$ ) bilden sich nitromethyl-verzweigte Zucker<sup>[144]</sup>.

### 3.3.4. Umlagerungsreaktionen

Bei der Behandlung des Aminozuckers (91) mit Natriumnitrit entsteht als Hauptprodukt der verzweigt-kettige Aldehyd (92) und als Nebenprodukt (93)<sup>[145]</sup>.



Bei früheren Versuchen zur Ringverengung durch Diazotierung von Aminozuckern<sup>[146 – 148]</sup> oder durch Thermolyse



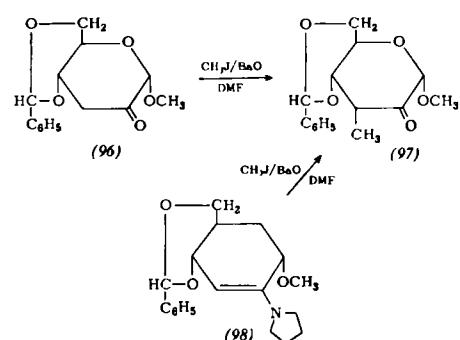
von *O*-(*p*-nitrobenzyl)-substituierten Zuckern<sup>[148]</sup> konnten nur die 3-C-verzweigten Produkte identifiziert werden.

Erhitzen des ungesättigten Zuckers vom Typ (94) in Nitrobenzol führt durch Allylwanderung zum verzweigt-kettigen Aldehyd (95)<sup>[149]</sup>.

### 3.3.5. Sonstige Reaktionen

Methyljodid kann unter Basenkatalyse in guten Ausbeuten an den Ketozucker (96) addiert werden, wobei die Verbindung (97) entsteht<sup>[150]</sup>.

An C-3 findet bereits in schwach basischer Lösung Epimerisierung statt. Verwendet man statt des Ketozuckers (96) das Enamin (98), erhält man fast quantitative Ausbeuten.



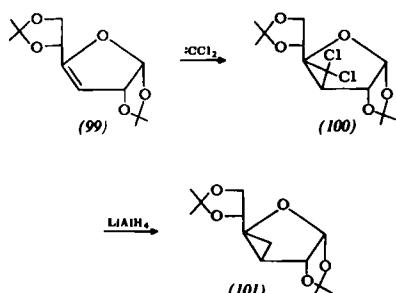
Verzweigt-kettige Zucker können auch durch Umsetzung von ungesättigten Zuckern mit Dienen nach Art einer Diels-Alder-Reaktion erhalten werden<sup>[151, 152]</sup>.

Die naheliegende Möglichkeit, die Stereospezifität enzymatischer Reaktionen zur Synthese verzweigt-kettiger Zuckerk auszunutzen, ist bisher nur in einem Fall verwirklicht worden. Das Enzym 2-Desoxy-D-ribose-5-phosphat-Aldolase (E. C. 4.1.2.4) kann statt Acetaldehyd auch Propionaldehyd als Substrat verwenden. Bei der Kondensation mit D-Glycerinaldehyd-3-phosphat entsteht dabei 2-Methyl-2-desoxy-L-xylose-5-phosphat<sup>[153]</sup>.

### 3.4. Synthese von Zuckern mit Cyclopropanring

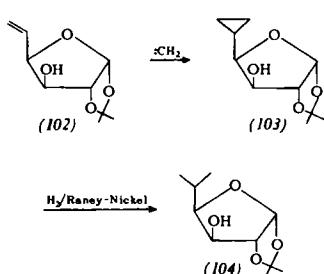
Unter „Zucker mit Cyclopropanring“ sollen hier Zucker verstanden werden, bei denen zwei benachbarte C-Atome durch eine Methylenbrücke verbunden sind.

Brimacombe et al. beobachteten bei der Reaktion der ungesättigten Furanose (99) mit Dichlorcarben die Bildung des Zuckers (100) als einziges Reaktionsprodukt<sup>[154]</sup>. Die

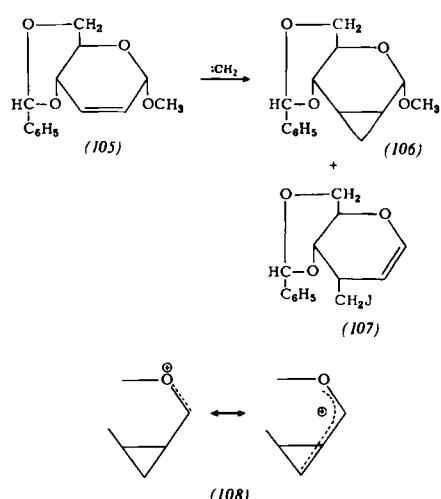


Reduktion von (100) mit  $\text{LiAlH}_4$  ergab den Cyclopropanzucker (101).

Die analoge Reaktion versagt bei anderen ungesättigten Zuckern. Hier gelingt jedoch die Carben-Addition bei Verwendung von Methylenjodid und Zink/Kupfer in Äther (Simmons-Smith-Reagens)<sup>[155]</sup>. Diese Reaktion führt mit (102) zur Cyclopropylverbindung (103), die bei Hydrierung in Gegenwart von Raney-Nickel ausschließlich die Isopropylverbindung (104) ergibt. Der Cyclopropanring ist stabil gegen  $\text{H}_2/\text{Pd}$ ,  $\text{Na}$  in flüssigem Ammoniak, Basen und verdünnte Säuren<sup>[156]</sup>.

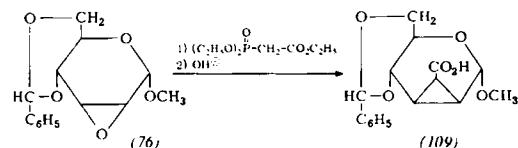


Bei Addition von Carben an (105) nach der Simmons-Smith-Methode entstehen die Cyclopropylverbindung (106) mit *allo*-Konfiguration und als Nebenprodukt das Allal (107)<sup>[157]</sup>. Dabei tritt als Zwischenstufe das Ion (108) auf.



Eine weitere Synthesemöglichkeit für cyclopropan-haltige Zucker besteht in der Umsetzung eines Anhydrozuckers mit Organophosphorverbindungen. So wurde durch Reaktion von (76) mit Diäthoxyphosphono-essigsäureäthyl-

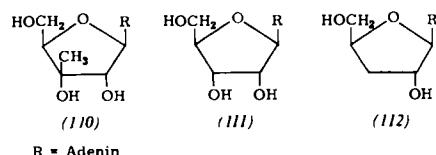
ester und anschließende Hydrolyse die Verbindung (109) erhalten, die sich in vielfacher Weise weiter umsetzen läßt<sup>[158]</sup>.



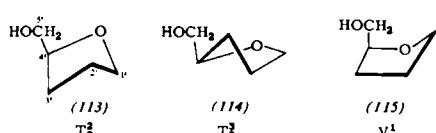
#### 4. Konformation verzweigtkettiger Zucker

Über die Konformation verzweigtkettiger Pyranosen sind bisher keine systematischen Untersuchungen durchgeführt worden. Dagegen liegen für verzweigtkettige Furano- sen einige Ergebnisse vor.

Aus dem NMR-Spektrum des 3'-C-Methyladenosins (110) ergibt sich für die Kopplungskonstante  $J_{\text{H}-1' - \text{H}-2'}$  ein Wert von 8.2 Hz, während sie bei Adenosin (111) bei 6 Hz und bei 3'-Desoxyadenosin (112) bei 2.3 Hz liegt<sup>[176]</sup>. In



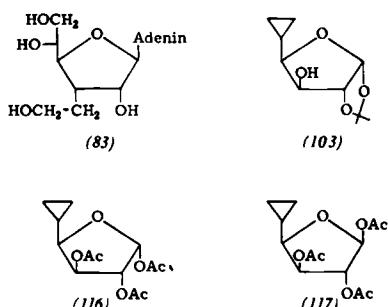
dieser Reihenfolge nimmt die sterische Wechselwirkung im Furanring ab. Mit einer modifizierten Karplus-Gleichung wurden Diederwinkel für  $\text{H}-1' - \text{H}-2'$  von  $151^\circ$  für (110),  $138^\circ$  für (111) und  $116^\circ$  für (112) berechnet. Diese Ergebnisse lassen auf eine zunehmende Deformation des Furanoseringes bei Substitution mit raumerfüllenden Gruppen schließen. Am Modell lässt sich zeigen, daß (110) wahrscheinlich eine  $T_3^2$ -Konformation (113) einnimmt, d. h. eine Twist-Konformation, bei der C-3' unterhalb und C-2' oberhalb der von C-4'—O—C-1' gebildeten Ebene liegt<sup>[164]</sup>.



In Übereinstimmung mit der Größe des Diederwinkels  $\text{H}-1' - \text{H}-2'$  bei (110) und dem entsprechend großen Winkel zwischen den Hydroxygruppen an C-2' und C-3' ist die Beobachtung, daß sich der (quasiplanare) 2',3'-O-Isopropylidenring bei (110) wesentlich schwerer bildet als bei (111)<sup>[176]</sup>.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wurden bei Methyl-3-C-methyl- $\beta$ -D-ribofuranosid<sup>[176]</sup> und beim 3'-C-(2-Hydroxyäthyl)-adenosin-Derivat (83)<sup>[142]</sup> Kopplungskonstanten  $J_{\text{H}-1' - \text{H}-2'}$  bzw.  $J_{\text{H}-1' - \text{H}-2'}$  zwischen 0 und 3.5 Hz gemessen. Der Diederwinkel zwischen H-1 und H-2 bzw. H-1' und H-2' hat in diesen Fällen gegenüber dem beim Adenosin (111) also abgenommen, und die Furanosen liegen wahrscheinlich in der  $T_2^3$ -Konformation (114) vor.

Bei den cyclopropanhaltigen Zuckern (103), (116) und (117) wurde aus den Kopplungskonstanten  $J_{H-1-H-2}$ ,  $J_{H-2-H-3}$  und  $J_{H-3-H-4}$  auf eine  $T_2^3$ -Konformation (114) für (103) und (117) und eine  $T_2^3$ - oder eine  $V_1$ -Konformation (115) für (116) geschlossen<sup>[156]</sup>.



## 5. Biosynthese

### 5.1. Methyl-verzweigte Zucker

Die zunächst überraschende Feststellung, daß die Methyl-Verzweigung der Mycarose (1a) aus der S-Methylgruppe des L-Methionins stammt, gilt mit großer Wahrscheinlichkeit für alle methyl-verzweigten Zucker<sup>[11]</sup>. Experimentell wurde dies bisher auch für Cladinose und Noviose gezeigt<sup>[10, 11]</sup>.

Nach Inkubation von *Streptomyces fradiae* (Tylosin-Bildner) mit in der S-Methylgruppe deuteriertem Methionin wurde das Mycarosethioacetal isoliert. Im Massenspektrum dieser Verbindung waren die Signale des Molekülions und aller Fragmentionen, die die Methylgruppe an C-3 enthalten, begleitet von Signalen, die um drei Masseneinheiten höher erschienen<sup>[165]</sup>. Daraus folgt, daß die intakte Methylgruppe des Methionins auf die Hexosekette übertragen wird.

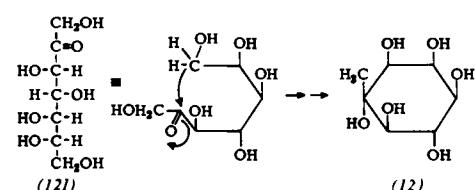
Wahrscheinlich wird die Zuckerkette auf der Stufe einer nucleotidgebundenen 4-Keto-6-desoxyhexose mit „aktivem Methionin“ als Methylgruppendonator methyliert. In zellfreien Extrakten von *S. fradiae* ließ sich die Bildung von Thymidindiphosphat-4-keto-6-desoxyhexose (119) aus TDP-D-Glucose (118) nachweisen. Mit diesen Extrakten wird auch Mycarose gebildet, wenn S-Adenosylmethionin

und TDP-D-Glucose oder TDP-4-Keto-6-desoxyhexose als Substrate vorhanden sind<sup>[166]</sup>. Die ersten Schritte der Mycarose-Biosynthese lassen sich daher wie angegeben formulieren.

Die Substitution von (119) durch die elektrophile Methylgruppe des S-Adenosylmethionins ist hier über die Enolform (120) formuliert. Der Nachweis einer Enolisierung von (119) ist jedoch bisher nicht erbracht worden.

### 5.2. Methyl-verzweigte Inosite

Im Gegensatz zur Biosynthese methyl-verzweigter Zucker wurde bei der Biosynthese des C-Methylinosits Laminit (12) kein Einbau von C<sub>1</sub>-Einheiten gefunden. Als „beste Vorstufe“ für Laminit gilt bisher L-gluco-Heptulose (121)<sup>[168]</sup>. Diese Heptulose konnte auch nach Applikation von <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> an *Porphyridium* in kleiner Menge durch Verdünnungsanalyse nachgewiesen werden<sup>[168]</sup>. Demnach kann man annehmen, daß die Methylgruppe des Laminit aus C-7 der Heptulose stammt. Versuche mit spezifisch



markierten Vorstufen, die zur Bestätigung dieser Hypothese notwendig wären, stehen aber noch aus.

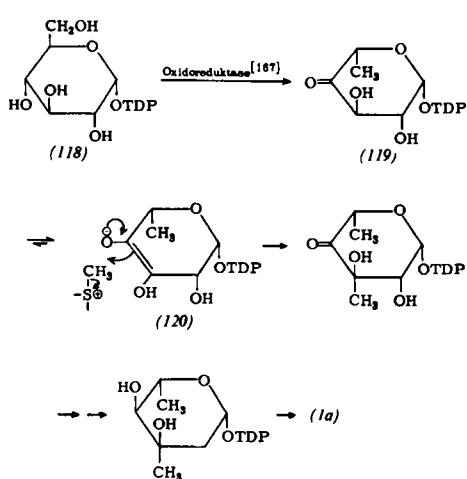
In *Chlorella fusca* scheint Mytilit (11) durch Epimerisierung von (12) zu entstehen<sup>[168a]</sup>.

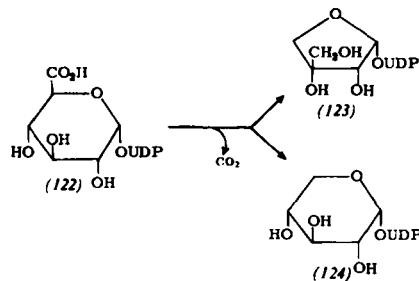
### 5.3. Hydroxymethyl- oder formyl-verzweigte Zucker

Sowohl hydroxymethyl- als auch formyl-verzweigte Zucker entstehen durch eine Umlagerung der Zuckerkette, wobei ein C-Atom als Verzweigung ausschert<sup>[11]</sup>. Untersucht wurde bisher die Biosynthese der Apiose (16), Hamamelose (17) und Streptose (19). Da seit der letzten Zusammenfassung<sup>[11]</sup> keine neueren Arbeiten über Hamamelose und Streptose erschienen sind, wird hier nur die Biosynthese der Apiose besprochen.

Die Biosynthese der Apiose verläuft über nucleotidgebundene Zwischenstufen. Vorstufe ist die Uridindiphosphat-D-glucuronsäure (122), die unter Verlust der Carboxygruppe und Ausscheren von C-3 UDP-Apiose (123) ergibt<sup>[11]</sup>. Das diese Reaktion katalysierende Enzym wurde aus *Lemna minor*<sup>[169, 170]</sup> und Zellkulturen von Petersilie<sup>[171]</sup> angereichert. Die Reaktion ist NAD<sup>+</sup>-abhängig.

Alle bisher erhaltenen Enzympräparationen katalysieren gleichzeitig die Bildung von UDP-D-Xylose (124). Mit keinem der modernen Trennverfahren für Proteine (Chromatographie an DEAE-Cellulose, Polyacrylamid-Gelektrophorese und Elektrofokussierung) gelang es bisher, die beiden enzymatischen Aktivitäten zu trennen. Es könnte sich daher um ein multifunktionelles Enzym handeln.

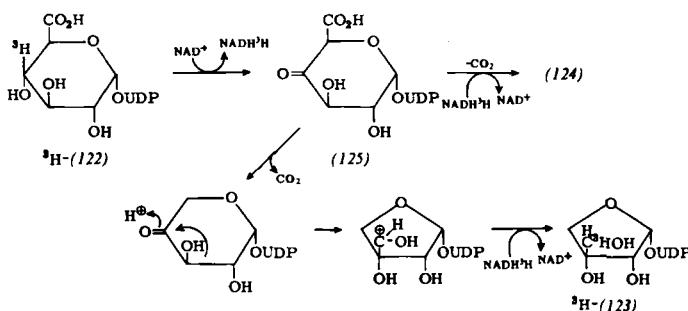




In Petersilie und deren Zellkulturen wird die Aktivität dieses Enzyms durch Licht drastisch gesteigert<sup>[172]</sup>. Ammonium-Ionen hemmen die Apiose- und stimulieren die Xylose-Bildung<sup>[170]</sup>.

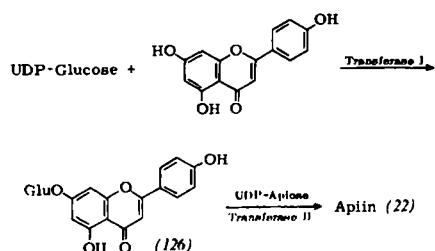
Zellkulturen der Petersilie enthalten ein zweites Enzym, das die Reaktion UDP-Glucuronsäure → UDP-Xylose katalysiert, ohne daß dabei gleichzeitig UDP-Apiose entsteht. Dieses Enzym unterscheidet sich erheblich in seinen Eigenschaften vom apiose/xylose-bildenden Enzym. So wird es nicht durch Licht beeinflußt<sup>[173]</sup>.

Wird an C-4 mit Tritium markierte UDP-Glucuronsäure mit dem apiose/xylose-bildenden Enzym inkubiert, findet sich in der UDP-Apiose (123) das gesamte Tritium am Verzweigungs-C-Atom<sup>[174]</sup>. Dieses Ergebnis läßt sich mit einem durch NAD<sup>+</sup> vermittelten Hydridtransfer im Laufe der Biosynthese erklären. Hiermit im Einklang ist unser früherer Vorschlag, nach dem die 4-Keto-Verbindung (125) als gemeinsame Zwischenstufe für Apiose und Xylose fungiert<sup>[175]</sup>.



Eine Variante der Umlagerung zur Apiose, die von der gleichen 4-Keto-Verbindung ausgeht, schlugen Picken und Mendicino vor<sup>[176]</sup>.

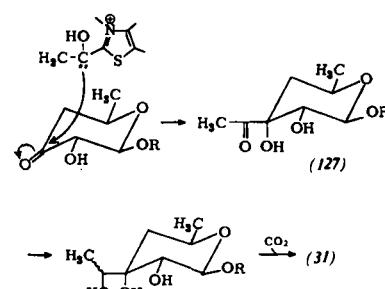
Ein Enzym, das die Übertragung der Apiose von UDP-Apiose (123) auf 7-Glucosylapigenin (126) unter Bildung von Apiin (22) katalysiert, wurde aus Petersilie<sup>[177]</sup> und Zellkulturen dieser Pflanze angereichert und von der UDP-Glucose: Apigenin-7-O-glucosyl-Transferase getrennt<sup>[178]</sup>. Nach diesen Ergebnissen werden bei der Biosynthese des Apiins die beiden Zucker Glucose und Apiose schrittweise an das Flavon geknüpft.



In *Lemna* kommt Apiose in Polysacchariden vor, in Petersilie nicht. Die für die Bildung des apiosehaltigen Polysaccharids in *Lemna* (siehe Abschnitt 2.3) verantwortliche Transferase ist noch unbekannt.

#### 5.4. Hydroxyäthyl-verzweigte Zucker

Bei diesem Zuckertyp wurde bisher die Biosynthese der D-Aldgarose (31), einer Komponente des Aldgamycins, untersucht. Methionin, Äthionin, Acetat und Glucose sind keine Vorstufen der Hydroxyäthyl-Verzweigung. Dagegen konnte ein spezifischer Einbau von [2-<sup>14</sup>C]- oder [3-<sup>14</sup>C]-Pyruvat in die Seitenkette der Aldgarose gezeigt werden<sup>[170]</sup>, während das Hexosegerüst aus D-Glucose stammt<sup>[169]</sup>. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde postuliert, daß die Vorstufe für die Hydroxyäthyl-Verzweigung Hydroxyäthylthiaminpyrophosphat („aktiver Acetaldehyd“) sein könnte, dessen Reaktion mit einer 3-Ketohexose zum Zwischenprodukt (127) führt. Reduktion der Carbonylgruppe in (127) und Bildung des cyclischen Carbonats ergäben dann Aldgarose (31). Nach Ergebnissen mit [<sup>14</sup>C]-Hydrogencarbonat



entsteht das cyclische Carbonat auf der Stufe des Aldgamycins C durch eine Carboxylierungsreaktion<sup>[169, 179]</sup>.

#### 6. Physiologische Wirkung verzweigtkettiger Zucker

Über die physiologische Wirkung verzweigtkettiger Zucker liegen bisher nur sehr wenige Befunde vor.

Adenosin-Analoga, welche nicht durch Adenosin-Desaminase zu Inosin-Derivaten desaminiert werden, sind als Hemmstoffe der Nucleinsäurebiosynthese von Interesse. Besonders ist daher, daß 3'-C-Methyladenosin und 2'-C-Methyladenosin nicht bzw. sehr langsam durch Adenosin-Desaminase<sup>[113]</sup> oder durch Ehrlich-Ascites-Zellen desaminiert werden<sup>[180]</sup>. Beide im Riboseteil verzweigten Adenosine hemmen das Wachstum von KB-Zellen<sup>[1]</sup> in Kultur<sup>[181]</sup>.

Interessant ist ferner, daß 3'-C-Methyladenosin durch Ehrlich-Ascites-Zellen zum 5'-Triphosphat – dem ATP-Analogon – phosphoryliert wird, dagegen nicht das 5',5'-Dimethyladenosin<sup>[180]</sup>. Über Synthese und antivirale Ei-

[\*] KB-Zellen sind menschliche Tumorzellen aus dem Pharynxbereich.

genschaften von 2'-C-Methyl- und 3'-C-Methylcytidin berichten Walton et al.<sup>[181]</sup>. Aufgrund dieser Befunde wurde eine Reihe weiterer Nucleoside von verzweigtkettigen Zuckern synthetisiert (vgl. Abschnitt 3), über deren physiologische Wirkung aber noch nichts bekannt ist.

Ob die zahlreichen verzweigtkettigen Zucker der Antibiotika direkt miterantwortlich sind für die antibiotische Wirkung, ist ungeklärt<sup>[182]</sup>.

Da einige Wasserpflanzen durch apiosereiche Zellwände ausgezeichnet sind, könnten derartige Zellwände mit den besonderen Bedingungen des Lebens im Wasser im Zusammenhang stehen<sup>[53]</sup>. Auf die Resistenz apiosehaltiger Polysaccharide gegenüber Pektinase wurde bereits hingewiesen (siehe Abschnitt 2.3)<sup>[58]</sup>.

*Die aufgeführten eigenen Arbeiten wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie gefördert.*

Eingegangen am 14. April 1971 [A 861]

- [1] E. Vongerichten, Liebigs Ann. Chem. 318, 121 (1901).
- [2] E. Vongerichten, Liebigs Ann. Chem. 321, 71 (1902).
- [3] O. Th. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 483, 115 (1930).
- [4] F. Grüttner, Arch. Pharmaz. 236, 278 (1898).
- [5] E. Fischer u. K. Freudenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 2709 (1912).
- [6] O. Th. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 476, 250 (1929); O. Th. Schmidt u. K. Heintz, ibid. 515, 77 (1934); O. Th. Schmidt u. C. C. Weber-Molster, ibid. 515, 43 (1934).
- [7] F. Shafizadeh, Advan. Carbohydr. Chem. 11, 263 (1956).
- [8] W. G. Overend, Chem. Ind. (London) 1963, 342 (Synthesen).
- [9] J. S. Brimacombe, Angew. Chem. 81, 415 (1969) (Synthesen); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 401 (1969).
- [10] H. Grisebach: Biosynthetic Patterns in Microorganisms and Higher Plants. Wiley, New York 1967 (Synthese und Biosynthese).
- [11] H. Grisebach, Helv. Chim. Acta 51, 928 (1968) (Biosynthese).
- [12] S. Hanessian u. T. H. Haskell in W. Pigman u. D. Horton: The Carbohydrates. 2. Aufl., Academic Press, New York 1970, Bd. II A, S. 139.
- [13] M. Brusani u. W. Keller-Schierlein, Helv. Chim. Acta 49, 1962 (1966).
- [14] M. Berry, Quart. Rev. Chem. Soc. 17, 343 (1963).
- [15] W. Keller-Schierlein u. G. Roncari, Helv. Chim. Acta 47, 78 (1964).
- [16] Yu. A. Berlin, S. E. Esipov, M. N. Kolosov u. M. M. Shemyakin, Tetrahedron Lett. 1966, 1431, 1643.
- [16a] G. P. Bakhaeva, Yu. A. Berlin, E. F. Boldyreva, O. A. Chuprunova, M. N. Kolosov, V. S. Soifer, T. E. Vasiljeva u. I. V. Yartseva, Tetrahedron Lett. 1968, 3595.
- [17] A. K. Ganguly u. O. Z. Sarre, Chem. Commun. 1969, 1149.
- [18] Siehe [43], S. 18.
- [19] D. Okuda, N. Suzuki u. S. Suzuki, J. Biol. Chem. 242, 958 (1967); 243, 6353 (1968).
- [20] P. F. Wiley, F. A. MacKellar, E. L. Caron u. R. B. Kelly, Tetrahedron Lett. 1968, 663.
- [21] D. J. Cooper u. M. D. Yudis, Chem. Commun. 1967, 821; W. Meyer zu Reckendorf u. E. Bischof, Tetrahedron Lett. 1970, 2475; D. J. Cooper, M. D. Yudis, R. D. Guthrie u. A. M. Prior, J. Chem. Soc. C 1971, 960.
- [22] A. K. Ganguly, O. Z. Sarre u. H. Reimann, J. Amer. Chem. Soc. 90, 7129 (1968).
- [23] J. W. Hinman, E. L. Caron u. H. Hoeksema, J. Amer. Chem. Soc. 78, 2019 (1956).
- [24] A. Rosenthal, Carbohydr. Res. 8, 61 (1968).
- [25] D. C. De Jongh u. S. Hanessian, J. Amer. Chem. Soc. 88, 3114 (1966).
- [26] W. Hofheinz, H. Grisebach u. H. Friebolin, Tetrahedron 18, 1265 (1962).
- [27] R. J. Ferrier, W. G. Overend, G. A. Rafferty, H. M. Wall u. N. R. Williams, Proc. Chem. Soc. (London) 1963, 133.
- [28] J. S. Burton, W. G. Overend u. N. R. Williams, J. Chem. Soc. 1965, 3433.
- [29] W. Keller-Schierlein u. G. Roncari, Helv. Chim. Acta 45, 138 (1962); 47, 78 (1964).
- [30] D. M. Lemal, P. D. Pacht u. R. B. Woodward, Tetrahedron 18, 1275 (1962).
- [31] G. Roncari u. W. Keller-Schierlein, Helv. Chim. Acta 49, 705 (1966).
- [32] A. Rosenthal u. K. S. Ong, Can. J. Chem. 48, 3034 (1970).
- [33] A. Rosenthal, K. S. Ong u. D. Baker, Carbohydr. Res. 13, 113 (1970).
- [34] H. P. Albrecht u. J. G. Moffat, Tetrahedron Lett. 1970, 1063.
- [34a] C. Satoh, A. Kiyomoto u. T. Okuda, Carbohydr. Res. 5, 140 (1967).
- [35] F. W. Lichtenthaler u. P. Emig, Tetrahedron Lett. 1967, 577; Carbohydr. Res. 7, 121 (1968).
- [36] R. D. King u. W. G. Overend, Carbohydr. Res. 9, 423 (1969).
- [37] B. Lindberg u. J. McPherson, Acta Chem. Scand. 8, 1875 (1954); B. Lindberg u. B. Wickberg, Ark. Kemi 13, 447 (1959).
- [38] R. G. Schweiger, Arch. Biochem. Biophys. 118, 383 (1967).
- [39] G. Wöber u. O. Hoffmann-Ostenhof, Monatsh. Chem. 100, 369 (1969).
- [39a] S. Hori, T. Iwasa, E. Mizuta u. Y. Kameda, J. Antibiotics 24, 59 (1971).
- [40] D. Ackermann, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 1938 (1921).
- [41] B. Wickberg, Acta Chem. Scand. 11, 506 (1957).
- [42] M. W. Miller: The Pfizer Handbook of Microbial Metabolites. McGraw-Hill, New York 1961, S. 37, 38.
- [43] H. Umezawa: Recent Advances in Chemistry and Biochemistry of Antibiotics. Microbial Chemistry Research Foundation, Tokyo 1964, S. 67.
- [44] J. Aronson, W. L. Meyer u. T. D. Brock, Nature 202, 555 (1964).
- [45] R. Rangoonwala u. H. Friedrich, Naturwissenschaften 54, 368 (1967).
- [46] A. Malhotra, V. V. S. Murti u. T. R. Seshadri, Tetrahedron 23, 405 (1967).
- [47] S. Hattori u. H. Imaseki, J. Amer. Chem. Soc. 81, 4424 (1959).
- [48] B. Hanson, I. Johansson u. B. Lindberg, Acta Chem. Scand. 20, 2358 (1966).
- [49] N. Ohta u. K. Tagishita, Agr. Biol. Chem. (Japan) 34, 900 (1970); Chem. Abstr. 74, 983a (1971).
- [50] W. Hösel u. W. Barz, Phytochem. 9, 2053 (1970).
- [51] R. K. Hulyalkar, J. K. N. Jones u. M. B. Perry, Can. J. Chem. 43, 2085 (1965); D. H. Ball, F. H. Bissett, I. L. Klundt u. L. Long, Jr., Carbohydr. Res. 17, 165 (1971).
- [52] Yu. S. Ovodov, R. G. Ovodova, O. D. Bondarenko u. I. S. Krasikova, Carbohydr. Res. 18, 311 (1971), und dort zit. Lit.
- [53] C. F. van Beusekom, Phytochem. 6, 573 (1967).
- [54] R. B. Duff, Biochem. J. 94, 768 (1965).
- [55] E. Beck u. O. Kandler, Z. Naturforsch. 20b, 62 (1965).
- [56] E. Beck, Z. Pflanzenphysiol. 57, 444 (1967).
- [57] D. A. Hart u. P. K. Kindel, Biochemistry 9, 2190 (1970).
- [58] D. A. Hart u. P. K. Kindel, Biochem. J. 116, 569 (1970).
- [59] J. S. D. Bacon, Biochem. J. 89, 103 P (1963).
- [60] W. Mayer, W. Kunz u. F. Loebich, Liebigs Ann. Chem. 688, 232 (1965).
- [61] W. Mayer u. W. Kunz, Naturwissenschaften 46, 206 (1959).
- [62] H. van Scherpenberg, W. Gröbner u. O. Kandler: Beiträge zur Biochemie und Physiologie von Naturstoffen (Festschrift zum 65. Geburtstag von K. Mothes. VEB G. Fischer, Jena 1965, S. 387).
- [63] J. Sellmair, E. Beck u. O. Kandler, Z. Pflanzenphysiol. 59, 70 (1968).
- [64] E. Beck, Z. Pflanzenphysiol. 61, 360 (1969).
- [65] J. Sellmair, E. Beck u. O. Kandler, Z. Pflanzenphysiol. 61, 338 (1969).
- [66] C. C. Kuenzle, Biochem. J. 119, 411 (1970).
- [67] Siehe [43], S. 44.
- [68] G. A. Ellestad, M. P. Kunstmann, J. E. Lancaster, L. A. Mitscher u. G. Morton, Tetrahedron 23, 3893 (1967).
- [69] R. Schmid u. H. Grisebach, Z. Naturforsch. 25b, 1259 (1970).
- [70] R. Schmid, H. Grisebach u. W. Karl, Europ. J. Biochem. 14, 243 (1970).
- [71] A. Tulinsky, J. Amer. Chem. Soc. 86, 5368 (1964); D. B. Cosulich, J. H. Mowat, R. W. Broschard, J. B. Patrick u. W. E. Meyer, Tetrahedron Lett. 1963, 453.
- [72] M. Asai, E. Mizuta, K. Mizuno, A. Miyake u. S. Tatsuoka, Chem. Pharm. Bull. (Japan) 18, 1720 (1970); Chem. Abstr. 73, 120 865 q (1970).

- [73] M. Asai, Chem. Pharm. Bull. (Japan) 18, 1713 (1970); Chem. Abstr. 73, 120833c (1970).
- [74] A. Rosenthal, Advan. Carbohydr. Chem. 23, 59 (1968).
- [75] H. H. Baer, Advan. Carbohydr. Chem. 24, 67 (1969).
- [75a] R. F. Butterworth u. S. Hanessian, Synthesis 1971, 70.
- [76] R. F. Nutt, M. J. Dickinson, F. W. Holly u. E. Walton, J. Org. Chem. 33, 1789 (1968).
- [77] W. G. Overend, A. C. White u. N. R. Williams, Carbohydr. Res. 15, 185 (1970).
- [78] A. A. J. Feast, W. G. Overend u. N. R. Williams, J. Chem. Soc. 1966, 303.
- [79] J. S. Burton, W. G. Overend u. N. R. Williams, J. Chem. Soc. 1965, 3433.
- [80] B. Flaherty, W. G. Overend u. N. R. Williams, J. Chem. Soc. 1966, 398.
- [81] T. D. Inch, Carbohydr. Res. 5, 45 (1967).
- [82] T. D. Inch, P. V. Ley u. P. Rich, Chem. Commun. 1967, 865.
- [83] B. M. Gough, S. W. Gunner, W. G. Overend u. N. R. Williams, Carbohydr. Res. 14, 173 (1970).
- [84] B. R. Baker u. D. H. Buss, J. Org. Chem. 31, 217 (1966).
- [85] J. R. Dyer, W. E. McGonigal u. K. C. Rice, J. Amer. Chem. Soc. 87, 654 (1965).
- [86] B. P. Vaterlaus, J. Kiss u. H. Spiegelberg, Helv. Chim. Acta 47, 381 (1964).
- [87] J. M. J. Tronchet u. J. Tronchet, C. R. Acad. Sci. Paris C 267, 626 (1968).
- [87a] T. Posternak, Helv. Chim. Acta 27, 457 (1944).
- [87b] T. Posternak u. J. G. Falbriard, Helv. Chim. Acta 44, 2080 (1962).
- [88] G. B. Howarth, W. A. Szarek u. J. K. N. Jones, Can. J. Chem. 46, 3375 (1968).
- [89] G. B. Howarth, W. A. Szarek u. J. K. N. Jones, Carbohydr. Res. 7, 284 (1968).
- [90] G. B. Howarth, W. A. Szarek u. J. K. N. Jones, Can. J. Chem. 46, 3691 (1968).
- [91] G. B. Howarth u. J. K. N. Jones, Can. J. Chem. 45, 2253 (1967).
- [92] P. J. Harper u. A. Hampton, J. Org. Chem. 35, 1688 (1970).
- [93] R. D. Rees, K. James, A. R. Tatchell u. R. H. Williams, J. Chem. Soc. C 1968, 2716.
- [94] J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois, J. M. Chalet, R. Graf, R. Gurny u. J. Tronchet, Helv. Chim. Acta 54, 687 (1971).
- [95] W. G. Overend, Advan. Chem. Ser. 74, 141 (1968).
- [96] A. D. Ezekiel, W. G. Overend u. N. R. Williams, Tetrahedron Lett. 1969, 1635.
- [97] F. Weygand u. R. Schmiechen, Chem. Ber. 92, 535 (1959).
- [98] W. G. Overend u. N. R. Williams, J. Chem. Soc. 1965, 3446.
- [99] R. J. Ferrier, W. G. Overend, G. A. Rafferty, H. M. Wall u. N. R. Williams, J. Chem. Soc. C 1968, 1091.
- [100] S. Nahar, W. G. Overend u. N. R. Williams, Chem. Ind. (London) 1967, 2114.
- [101] J. P. Horwitz, N. Mody u. R. Gasser, J. Org. Chem. 35, 2335 (1970).
- [102] T. D. Inch, G. J. Lewis, R. P. Peel u. N. R. Williams, Chem. Commun. 1970, 1549.
- [103] A. Rosenthal u. K. S. Ong, Tetrahedron Lett. 1969, 3981.
- [104] G. J. Lourens, Carbohydr. Res. 17, 35 (1971).
- [105] S. W. Gunner, R. D. King, W. G. Overend u. N. R. Williams, J. Chem. Soc. C 1970, 1954.
- [106] J. C. Sowden, Advan. Carbohydr. Chem. 12, 35 (1957).
- [107] R. L. Whistler u. J. N. BeMiller, Advan. Carbohydr. Chem. 13, 289 (1958).
- [108] A. A. J. Feast, B. Lindberg u. O. Theander, Acta Chem. Scand. 19, 1127 (1965).
- [109] P. E. Werner, R. Norreston u. O. Römquist, Acta Cryst. B 25, 714 (1969).
- [110] D. L. Hughes u. J. Trotter, J. Chem. Soc. B 1970, 983.
- [111] J. C. Sowden u. D. R. Strobach, J. Amer. Chem. Soc. 82, 3707 (1960).
- [112] A. B. Foster, T. D. Inch, J. Lehmann u. J. M. Webber, J. Chem. Soc. 1964, 948.
- [113] E. Walton, S. R. Jenkins, R. F. Nutt, M. Zimmermann u. F. W. Holly, J. Amer. Chem. Soc. 88, 4524 (1966).
- [114] S. R. Jenkins, B. Arison u. E. Walton, J. Org. Chem. 33, 2490 (1968).
- [115] J. J. Norák, I. Šmejkal u. F. Šorm, Tetrahedron Lett. 1969, 1627.
- [116] D. H. Ball, F. A. Carey, I. L. Klundt u. L. Long, Carbohydr. Res. 10, 121 (1969).
- [117] J. H. Jordaan u. S. Smedley, Carbohydr. Res. 16, 177 (1971).
- [118] R. D. King, W. G. Overend, J. Wells u. N. R. Williams, Chem. Commun. 1967, 726.
- [119] A. Rosenthal u. G. Schöllhammer, Carbohydr. Res. 15, 421 (1970).
- [120] H. Kiliani, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 3066 (1885).
- [121] R. J. Woods u. A. C. Neish, Can. J. Chem. 31, 471 (1953).
- [122] P. A. J. Gorin u. A. S. Perlin, Can. J. Chem. 36, 480 (1958).
- [123] S. W. Gunner, W. G. Overend u. N. R. Williams, Chem. Ind. (London) 1964, 1523.
- [124] F. W. Lichtenthaler, Fortschr. chem. Forsch. 14, 556 (1970).
- [125] H. Yanagisawa, M. Kinoshita, S. Nakada u. S. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Jap. 43, 246 (1970).
- [126] M. Sharma u. R. K. Brown, Can. J. Chem. 46, 757 (1968).
- [127] A. A. J. Feast, W. G. Overend u. N. R. Williams, J. Chem. Soc. C 1965, 7378.
- [128] T. D. Inch u. G. J. Lewis, Carbohydr. Res. 15, 1 (1970).
- [129] N. R. Williams, Chem. Commun. 1967, 1012.
- [130] P. W. Austin, J. G. Buchanan u. E. M. Oakes, Chem. Commun. 1965, 374.
- [131] B. E. Davidson, R. D. Guthrie u. A. T. McPhail, Chem. Commun. 1968, 1273.
- [132] L. I. Kudryashov, M. A. Chlenov u. N. K. Kochetkov, Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim. 1, 75 (1965); Chem. Abstr. 62, 14793h (1965).
- [133] A. Rosenthal u. L. Nguyen, Tetrahedron Lett. 1967, 2393.
- [134] A. Rosenthal u. P. Catsoulacos, Can. J. Chem. 46, 2868 (1968).
- [135] A. Rosenthal u. M. Sprinzl, Can. J. Chem. 47, 4477 (1969).
- [136] A. Rosenthal u. M. Sprinzl, Can. J. Chem. 47, 3941 (1969).
- [137] A. Rosenthal u. M. Sprinzl, Can. J. Chem. 48, 3253 (1970).
- [138] A. Rosenthal u. D. A. Baker, Tetrahedron Lett. 1969, 397.
- [138a] A. Rosenthal, M. Sprinzl u. D. A. Baker, Tetrahedron Lett. 1970, 4233.
- [139] J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois, R. Graf u. J. Tronchet, C. R. Acad. Sci. Paris C 269, 420 (1969).
- [140] J. M. Tronchet u. J. M. Chalet, Helv. Chim. Acta 53, 364 (1970).
- [141] J. M. Tronchet u. J. M. Bourgeois, Helv. Chim. Acta 53, 1463 (1970).
- [142] A. Rosenthal u. L. Nguyen, J. Org. Chem. 34, 1029 (1969).
- [143] E. H. Williams, W. A. Szarek u. J. K. N. Jones, Can. J. Chem. 47, 4467 (1969).
- [143a] A. Rosenthal u. M. Sprinzl, Carbohydr. Res. 16, 337 (1971).
- [144] W. A. Szarek, J. S. Jewell, I. Szczerka u. J. K. N. Jones, Can. J. Chem. 47, 4473 (1969).
- [145] E. J. Reist, D. F. Calkins u. L. Goodman, J. Amer. Chem. Soc. 90, 3852 (1968).
- [146] S. Inoue u. H. Ogawa, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 79 (1960); Chem. Abstr. 55, 6385d (1961).
- [147] E. J. Reist, Chem. Ind. (London) 1967, 1957.
- [148] P. W. Austin, J. G. Buchanan u. R. M. Saunders, J. Chem. Soc. C 1967, 372.
- [149] R. J. Ferrier u. N. Vethaviyasar, Chem. Commun. 1970, 1385.
- [150] R. F. Butterworth, W. G. Overend u. N. R. Williams, Tetrahedron Lett. 1968, 3239.
- [151] T. D. Inch u. D. Rich, Carbohydr. Res. 6, 244 (1968).
- [152] W. A. Szarek u. J. S. Jewell, Can. J. Chem. 48, 1030 (1970).
- [153] O. M. Rosen, P. Hoffee u. B. L. Horecker, J. Biol. Chem. 240, 1517 (1965).
- [154] J. S. Brimacombe, E. M. Evans, E. J. Forbes, A. B. Foster u. J. M. Webber, Carbohydr. Res. 4, 239 (1967).
- [155] E. L. Albano, D. Horton u. J. H. Lauterbach, Chem. Commun. 1968, 357.
- [156] D. Horton u. C. G. Tindall jr., Carbohydr. Res. 8, 328 (1969); 15, 215 (1970).
- [157] B. Fraser-Reid u. B. Radatus, Can. J. Chem. 47, 4095 (1969); 48, 2146 (1970).
- [158] W. Meyer zu Reckendorf u. U. Kamprath-Scholtz, Angew. Chem. 80, 152 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 142 (1968).
- [159] D. T. Williams u. J. K. N. Jones, Can. J. Chem. 42, 69 (1964).
- [160] R. A. Raphael u. C. M. Roxburgh, J. Chem. Soc. 1955, 3405.
- [161] D. M. Lemal, P. D. Pacht u. R. B. Woodward, Tetrahedron 18, 1275 (1962).

- [162] H. Grisebach, W. Hofheinz u. N. Doerr, *Chem. Ber.* 96, 1823 (1963).

[163] F. Korte, U. Claussen u. K. Gohring, *Tetrahedron* 18, 1257 (1962).

[164] L. D. Hall, *Chem. Ind. (London)* 1963, 950.

[165] H. Pape, R. Schmid, H. Grisebach u. H. Achenbach, *Europ. J. Biochem.* 10, 479 (1969).

[166] H. Pape, unveröffentlichte Ergebnisse.

[167] R. Okazaki, T. Okazaki, J. L. Strominger u. A. M. Michelson, *J. Biol. Chem.* 237, 3014 (1962); H. Zarkowsky, E. Lipkin u. L. Glaser, *ibid.* 245, 6599 (1970); S. F. Wang u. O. Gabriel, *ibid.* 245, 8 (1970).

[168] G. Wöber u. O. Hoffmann-Ostenhof, *Europ. J. Biochem.* 17, 393 (1970).

[168a] G. Wöber u. O. Hoffmann-Ostenhof, *Monatsh. Chem.* 101, 1861 (1970).

[169] H. Sandermann jr. u. H. Grisebach, *Biochim. Biophys. Acta* 208, 173 (1970).

[170] E. Wellmann u. H. Grisebach, *Biochim. Biophys. Acta* 235, 389 (1971).

[171] D. Baron, E. Wellmann u. H. Grisebach, *Biochim. Biophys. Acta* 258, 310 (1972).

[172] K. Hahlbrock, J. Ebel, R. Ortmann, A. Sutter, E. Wellmann u. H. Grisebach, *Biochim. Biophys. Acta* 244, 7 (1971).

[173] E. Willmann, D. Baron u. H. Grisebach, *Biochim. Biophys. Acta* 244, 1 (1971).

[174] W. Kelleher u. H. Grisebach, *Europ. J. Biochem.* 23, 136 (1971); vgl. H. Grisebach u. U. Döbereiner, *Z. Naturforsch.* 21b, 429 (1966).

[175] H. Grisebach u. U. Döbereiner, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 17, 737 (1964).

[176] J. M. Picken u. J. Mendicino, *J. Biol. Chem.* 242, 1629 (1967).

[177] R. Ortmann, H. Sandermann jr. u. H. Grisebach, *FEBS Lett.* 7, 164 (1970).

[178] A. Sutter, R. Ortmann u. H. Grisebach, *Biochim. Biophys. Acta* 258, 71 (1972).

[179] R. Schmid, unveröffentlichte Versuche.

[180] H. T. Shigeura u. S. D. Sampson, *Nature* 215, 419 (1967).

[181] E. Walton, S. R. Jenkins, R. F. Nutt u. F. W. Holly, *J. Med. Chem.* 12, 306 (1969).

[182] Siehe z. B. J. M. Wilhelm, N. L. Oleinick u. J. W. Corcoran: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1970, Herausgeg. von G. L. Hobby, Amer. Soc. Microbiol., Bethesda, Md. 1971, S. 236.

[183] A. K. Ganguly, O. Z. Sarre u. S. Szmalewicz, *J. Chem. Soc. D* 1971, 746.

[184] D. J. Duchamp, D. F. Wiley, V. Hsiung u. G. C. Chidester, *J. Org. Chem.* 36, 2670 (1971).

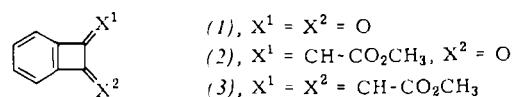
[185] H. Reimann, R. S. Javet u. D. J. Cooper, *J. Chem. Soc. D* 1971, 924.

ZUSCHRIFTEN

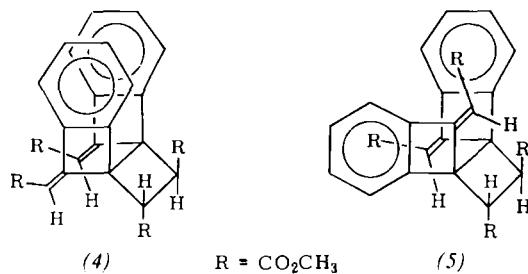
# Die Photochemie des 1,2-Dihydrocyclobutabenzol-1,2-diyilden-diessigsäure-dimethylesters<sup>[\*\*]</sup>

Von Richard J. Spangler und J. Curtis Sutton<sup>(1)</sup>

Über die Photochemie der Verbindungen (1) und (2) ist bereits berichtet worden<sup>[1, 2]</sup>. Wir erhielten jetzt durch 40- bis 50-stündige UV-Bestrahlung einer verdünnten methanolischen Lösung von 1,2-Dihydrocyclobutabenzol-1,2-diyilden-diessigsäure-dimethylester (3)<sup>[3, 4]</sup> in 25-proz. Ausbeute eine kristalline Mischung zweier Photodimerer. Die Mischung ließ sich durch präparative Dickschichtchromatographie auf Aluminiumoxid und Elution mit Chloroform in zwei reine Verbindungen vom  $F_p = 260$  bis  $265^\circ\text{C}$  sowie  $304$ – $305^\circ\text{C}$  zerlegen. Aufgrund der spektralen Daten und mechanistischer Betrachtungen<sup>[5–8]</sup> ordnen wir ihnen die Strukturen (4) bzw. (5) zu.



Im 70-eV-Massenspektrum beider Dimerer gibt das Molekülion bei  $m/e = 488$  die stärkste Linie; dies und die Ähnlichkeit mit dem Spektrum des Monomeren (3) deutet darauf hin, daß keine Umlagerung bei der Photodimerisation stattgefunden hat. Die schwache, aber signifikante Massenlinie bei  $m/e = 344$  ( $M - \text{CH}_3\text{OCOCH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ ) in den Spektren beider Dimerer steht mit den Kopf-Kopf-Anordnungen (4) und (5) in Einklang, wäre aber bei einer Kopf-Schwanz-Anordnung nicht zu erwarten.



Das 100-MHz-NMR-Spektrum des höher schmelzenden Dimeren (5) spricht für eine symmetrische Struktur: Die beiden Methinprotonen ( $\delta = 4.26$ ), die Methylprotonen der beiden gesättigten ( $\delta = 3.52$ ) und der beiden  $\alpha,\beta$ -unge- sättigten Estergruppen ( $\delta = 3.78$ ) sowie die beiden Vinyl- protonen ( $\delta = 6.15$ ) geben jeweils nur ein Signal. Im Gegen- satz dazu findet man im NMR-Spektrum der niedriger schmelzenden Verbindung (4) zwei getrennte Methin- Signale (offenbar ein AB-Quartett mit Zentrum bei  $\delta = 4.21$ , bei dem nur die beiden mittleren Signale auftre- ten), getrennte Signale für jede Estergruppe ( $\delta = 3.46, 3.61, 3.76, 3.80$ ) und zwei Vinyl-Signale ( $\delta = 5.91$  und  $6.05$ ). Die aromatischen Protonen von (4) und von (5) geben Signale bei  $\delta \approx 7.31$  und  $\delta \approx 7.75$  (6:2). Aus der Entschirmung zweier aromatischer Protonen wird geschlossen, daß die Doppel- bindungen in (4) und in (5) wie im Monomeren (3)<sup>[14]</sup> anti-konfiguriert sind. IR- und UV-Spektren stehen mit den Strukturvorschlägen in Einklang.

Diese Ergebnisse zeigen, daß sich die Photochemie von (3) beträchtlich von der der analogen Verbindungen (1) und (2) unterscheidet. Bei (1) und (2) wird zuerst der viergliedrige Ring geöffnet<sup>[1, 2]</sup>, bei (3) wird stattdessen eine  $[2_n + 2_n]$ -Photodimerisation beobachtet. Unseres Wissens ist dies das erste Beispiel eines Dihydrocyclobutabenzols, dessen Photochemie nicht von der Ringöffnung beherrscht wird. *trans,trans*-o-Phenyleniacrylsäure-di-

[\*] Prof. Dr. R. J. Spangler und Dr. J. C. Sutton  
Department of Chemistry, University of Idaho  
Moscow, Idaho 83843 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Petroleum Research Fund der American Chemical Society unterstützt.