

## Reaktionen von *O*-Isopropylidenzuckern mit lithiumorganischen Verbindungen zu ungesättigten Zuckern

### Synthese von 4-Desoxy-4-eno- $\beta$ -D-*threo*-pentose- und 5-Desoxy-5-eno- $\beta$ -D-*threo*-hexulose-Derivaten

Almuth Klemer\*, Günther Rodemeyer und Franz-Josef Linnenbaum

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

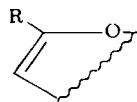
Eingegangen am 29. Dezember 1975

Die 3,4- bzw. 4,5-*O*-Isopropylidene-Derivate der D-Arabinose und D-Fructose **1**, **9** und **4**, **5** reagieren mit lithiumorganischen Verbindungen unter Aceton-Eliminierung zu den ungesättigten Zuckern **3**, **10** und **6**, **7**. Aus dem 1-Benzyläther **5** entsteht außerdem durch Wittig-Umlagerung und Kettenverlängerung **8**. – Konstitution und Konformation der neuen Verbindungen werden mittels spektroskopischer Methoden aufgeklärt.

#### Reactions of *O*-Isopropylidene Sugars with Lithium-organic Compounds Forming Unsaturated Sugars Synthesis of 4-Deoxy-4-eno- $\beta$ -D-*threo*-pentose- and 5-Deoxy-5-eno- $\beta$ -D-*threo*-hexulose Derivatives

The 3,4- and 4,5-*O*-isopropylidene derivatives of D-arabinose and D-fructose **1**, **9** and **4**, **5** react with lithium-organic compounds by acetone elimination to give the unsaturated sugars **3**, **10** and **6**, **7**. In addition the 1-benzyl ether **5** yields **8** via Wittig-rearrangement and chain-prolongation. – Constitution and conformation of the new compounds are elucidated by spectroscopic methods.

In der mannigfältigen Gruppe der ungesättigten Zucker sind Enolacetalstrukturen mit endocyclischer Doppelbindung<sup>1)</sup> von besonderem Interesse. In dem Antibiotikum Sisomicin entdeckte



man als Baustein die 2,6-Diamino-2,3,4,6-tetrahydroxy-hex-4-enopyranose ( $R = CH_2NH_2$ )<sup>2)</sup>. 4-Desoxy-4-enohexuronsäuren ( $R = CO_2H$ ) entstehen als Disaccharide zusammen mit Aminozuckern beim bakteriellen Abbau von Proteoglycanen durch  $\beta$ -Eliminierung an den Hexuronsäure-Resten. Analog lässt sich die basenkatalysierte Eliminierung an geeigneten einfachen Uronsäure-Derivaten durchführen<sup>3)</sup>. Einige Vertreter mit  $R = CH_3$  sind über spezifische Umlagerungsreaktionen gewonnen worden<sup>4)</sup>. Über eine Hexuronsäure führt auch die kürzlich beschriebene erste Synthese einer 4,5-ungesättigten Pentopyranose ( $R = H$ ). Sie gelang durch decarboxylative Eliminierung unter besonderen Bedingungen<sup>5)</sup>.

<sup>1)</sup> R. J. Ferrier, Adv. Carbohydr. Chem. **24**, 252 (1969).

<sup>2)</sup> D. J. Cooper, R. S. Jaret und H. Reimann, Chem. Commun. **1971**, 285.

<sup>3)</sup> J. Kiss, Adv. Carbohydr. Chem. **29**, 230 (1974).

<sup>4)</sup> J. Lehmann, Angew. Chem. **77**, 863 (1965); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **4**, 874 (1965).

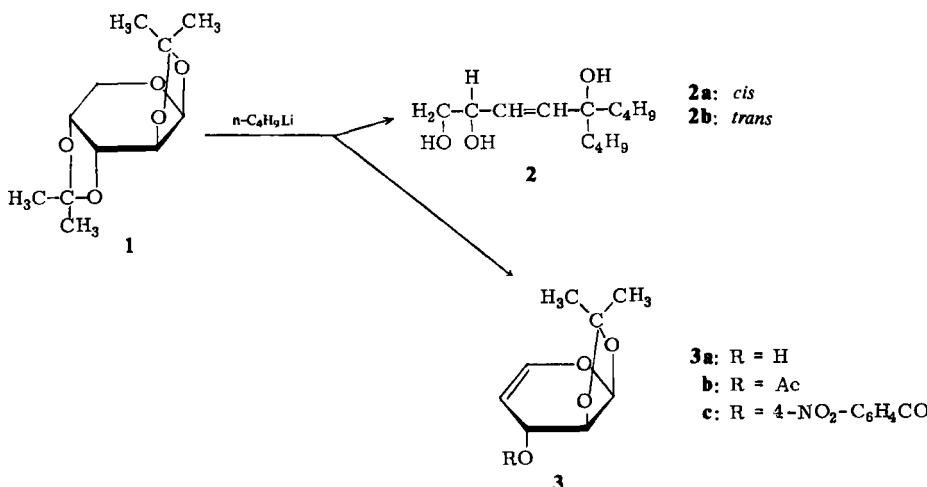
<sup>5)</sup> K. D. Philips, J. Zemlicka und J. P. Horwitz, Carbohydr. Res. **30**, 281 (1973).

Wir beschreiben im folgenden eine einfache Synthese dieses zuletzt genannten neuen Typs und von analog gebauten bisher unbekannten Ketalen, die wir bei den Untersuchungen der Reaktionen von Isopropylidenzuckern mit Lithiumorganylen entdeckten<sup>6)</sup>. Ausgangspunkt ist die kürzlich beschriebene Umsetzung von 1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-arabinose (**1**) mit *n*-Butyllithium in Äther. Hierbei entstehen vier Reaktionsprodukte, die wir durch Kieselgel-Chromatographie in reiner Form isolierten.

A: Die beiden acyclischen Olefine: (–)-*S*-(*Z*)-5-Butyl-3-nonen-1,2,5-triol (**2a**) (9.4%) und (–)-*S*-(*E*)-5-Butyl-3-nonen-1,2,5-triol (**2b**) (1.3%), über die wir bereits ausführlich berichteten<sup>6)</sup>.

B: Die angekündigte 4-Desoxy-1,2-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-*threo*-pent-4-enopyranose (**3a**) (15.8%) und

C: Ein butylgruppen-haltiges, kompliziert gebautes Produkt, dessen Strukturaufklärung noch nicht abgeschlossen werden konnte.



**3a** fällt als farbloser Sirup an, sein Acetat **3b** ist ebenfalls sirupös, jedoch konnte ein kristallines 4-Nitrobenzoat **3c** erhalten werden. Die für **3** ermittelte Konstitution und Konformation ergibt sich aus den massen- und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen (s. spektroskopischer Teil, Abb. 1).

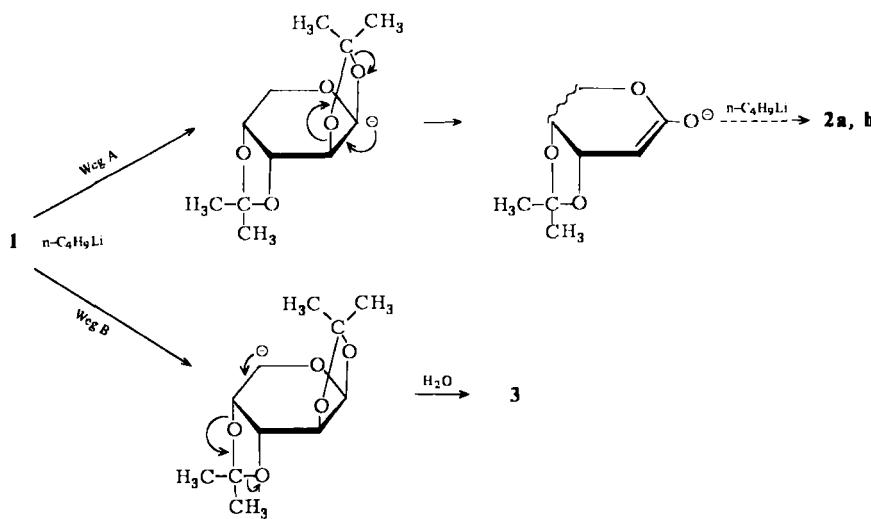
Der Reaktionsverlauf, der zu den acyclischen Olefinen **2** führt, wurde aufgeklärt<sup>6)</sup> (vgl. Weg A).

Erster Schritt ist die Deprotonierung am C-1 der 1,2-*O*-Isopropyliden-Gruppierung, die dann zur Eliminierung von Aceton und Umlagerung führt. Auf Grund dieser und früher<sup>7,8)</sup> gesammelter Kenntnisse ist die Entstehung von **3** durch Angriff von Butyllithium am 5-H und Stabilisierung der negativen Ladung durch  $\beta$ -Eliminierung von Aceton am besten zu deuten (Weg B).

<sup>6)</sup> G. Rodemeyer und A. Klemer, Chem. Ber. **109**, 1708 (1976).

<sup>7)</sup> A. Klemer und G. Rodemeyer, Chem. Ber. **107**, 2612 (1974).

<sup>8)</sup> A. Klemer und G. Rodemeyer, Chem. Ber. **108**, 1896 (1975).



Zur näheren Kenntnis des Reaktionsablaufs und möglichst gezielten Synthese dieses Typs ungesättigter Zucker wurden die folgenden Ausgangsprodukte gewählt, bei denen (mit Ausnahme des Galactosederivates 12) keine acyclische Oleinbildung stattfinden kann:

- 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-1-*O*-methyl- $\beta$ -D-fructopyranose (4)
- 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-1-*O*-benzyl- $\beta$ -D-fructopyranose (5)
- Methyl-3,4-*O*-isopropyliden-2-*O*-methyl- $\beta$ -D-arabinosid (9)
- 1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden-3-*O*-methyl- $\beta$ -D-fructopyranose (11)
- 1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-*O*-methyl- $\alpha$ -D-galactopyranose (12)
- Methyl-3,4-*O*-isopropyliden-2,6-di-*O*-methyl- $\alpha$ -D-galactopyranosid (13)

### Allgemeines zur Umsetzung der Verbindungen 4, 5, 9, 11, 12, 13 mit Lithiumorganylen

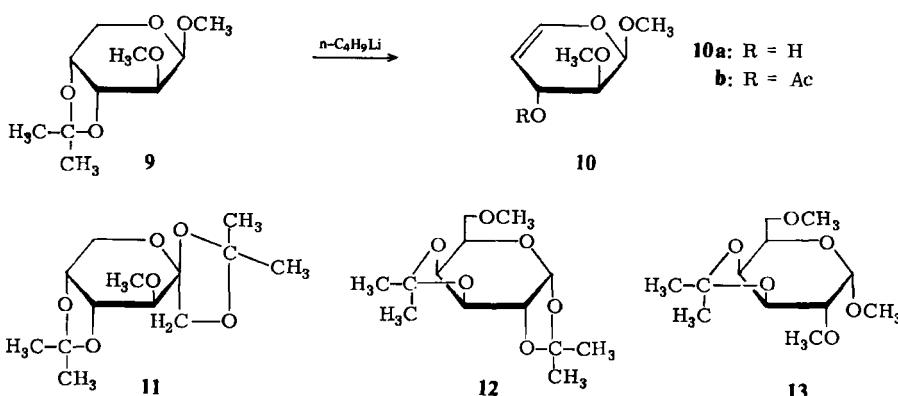
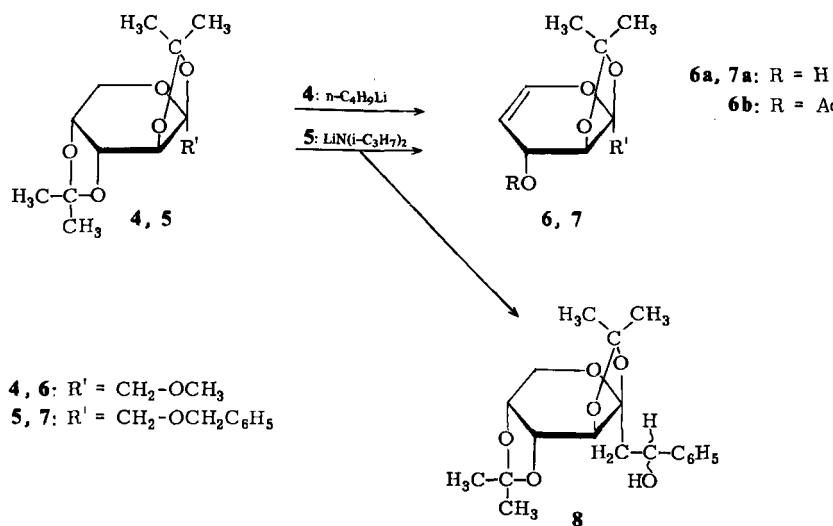
Die Reaktionen wurden meist mit doppelt molarer Menge n-Butyllithium oder Lithium-diisopropylamid in Äther oder Benzol bei 25 °C durchgeführt. Die Reaktionszeiten variierten von 1.5 bis zu 30 Stunden. Sobald vermehrte Nebenprodukte auftraten (was häufig bei noch größerem Überschuß an Reagenz oder drastischen Bedingungen der Fall war), wurden die Reaktionen abgebrochen, auch wenn noch Ausgangsprodukt vorhanden war.

### Reaktionen der Fructose-Derivate 4 und 5

4 und 5 sind als 1-Substitutionsprodukte der Verbindung 1 aufzufassen. Alle drei Verbindungen liegen in der gleichen skew-Konformation vor (s. Abb. 1). Hiervon überzeugten wir uns durch Aufnahme der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren und Vergleich mit den Literaturdaten des Enantiomeren von <sup>9)</sup> und der 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-fructose und dem 1-*O*-Acetylfructose-Derivat <sup>10)</sup>.

<sup>9)</sup> C. Cone und L. Hough, Carbohydr. Res. 1, 1 (1965).

<sup>10)</sup> T. Maeda, K. Tori, S. Satoh und K. Tokuyama, Bull. Chem. Soc. Japan 42, 2635 (1969).



4 ergab bei 30 stündiger Reaktionszeit mit der doppelt-molaren Menge an n-Butyllithium in Äther die bisher unbekannte 5-Desoxy-2,3-O-isopropyliden-1-O-methyl- $\beta$ -D-*threo*-hexulo-5-enopyranose (6a), die durch Chromatographie von nichtumgesetztem 4 und der Spur nur eines Nebenproduktes in einer Ausbeute von 30% als Sirup problemlos abgetrennt wurde. (Bei dem Nebenprodukt handelt es sich ebenfalls um eine butylgruppenhaltige noch unbekannte Verbindung, wie <sup>1</sup>H-NMR-Messungen zeigen.) Mit Pyridin/Acetanhydrid konnte 6a in das kristalline Acetat 6b übergeführt werden. <sup>1</sup>H-NMR- und massenspektroskopische Untersuchungen beweisen, daß 6 eine zu 3 analoge Konstitution und Konformation besitzt (s. spektroskopischer Teil).

Der glatte Zugang zu dieser neuen Stoffklasse regte zum Einsatz des Benzyl-Derivates 5 an, weil dieses einen einfachen Zugang zu der unbekannten freien 5-Desoxyfructose eröffnet, die für Chemiker und Biochemiker in gleicher Weise interessant sein wird.

5 ergab jedoch unter den genannten Bedingungen ein unübersehbares Spektrum von mindestens 10 verschiedenen Produkten. Erst als wir zu dem reaktionsfähigeren Lithium-diisopropylamid<sup>11)</sup> überwechselten, erhielten wir nach kurzer Reaktionszeit in Äther neben nicht umgesetztem 5 nur zwei Reaktionsprodukte: 7a als Sirup in 21 proz. Ausbeute und das kristalline 8 (ca. 11%).

7a erwies sich als die gesuchte 1-*O*-Benzyl-5-desoxy-2,3-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-*threo*-hexulo-5-enopyranose. 8 besitzt die ungewöhnliche Konstitution einer 1-Desoxy-1-( $\alpha$ -hydroxybenzyl)-2,3:4,5-di-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-fructopyranose, wie wir spektroskopisch beweisen konnten. Charakteristisch ist die leuchtend gelbe Farbe, die 8 beim Besprühen mit konz. Schwefelsäure in der Kälte zeigt.

Die Bildung von 8 ist auf eine einfache Wittig-Umlagerung<sup>12)</sup> am Ausgangszucker 5 zurückzuführen. Hierbei entsteht ein neues Chiralitäts-Zentrum. 8 liegt demgemäß als Diastereomerenpaar vor, und zwar in der gleichen skew-Konformation wie 1, 4 und 5, was durch das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestätigt wird (s. spektroskopischer Teil).

Die Anwendung dieser Umlagerung auf Kohlenhydrat-Benzyläther ist neuartig. Sie verspricht vielseitige Möglichkeiten zur Kettenverlängerung, die auch auf dem Gebiet der Arzneimittelsynthese Interesse finden könnte (vgl. l. c.<sup>13)</sup>).

## Zur Reaktion der Verbindungen 9, 11

9 und 11 besitzen im Reaktionsbereich die gleiche Konstitution wie die vorher untersuchten Verbindungen. Sie liegen jedoch, wie aus <sup>1</sup>H-NMR- und röntgenographischen Messungen<sup>10)</sup> an ähnlichen 4,5-*O*-Isopropyliden-D-fructose-Derivaten zu folgern ist, in einer gestörten 1C-Konformation mit *trans*-dixialer Stellung der abzuspaltenden Reste vor (s. Abb. 1). Dieses sollte auf Grund unserer Studien zur Eliminierung von Methanol aus verschiedenen Methyl-4,6-benzyliden-2,3-di-*O*-methylhexopyranosiden<sup>8)</sup> gegenüber der a/e-Eliminierung an 1, 4 und 5 zu einem noch günstigeren Resultat führen.

Das Arabinosid 9 erwies sich jedoch deutlich reaktionsträger als 1. Trotz Verlängerung der Reaktionszeit auf das 4-fache setzten sich nur rd. 40% des Ausgangsproduktes um. Das ungesättigte Pentosid, das Methyl-4-desoxy-2-*O*-methyl- $\beta$ -D-*threo*-pent-4-enopyranosid (10a) trat nur in einer Ausbeute von ca. 7% auf. 10a ist leicht zersetzblich, auch das Acetat 10b ist nur begrenzt haltbar. Die Struktur von 10 wurde durch das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sichergestellt. Die Analogie zu 3 ist sehr deutlich. Das Fehlen der den Ring fixierenden Isopropylidengruppe bewirkt jedoch eine flexiblere Konformation (s. spektroskopischer Teil).

Noch stabiler als 9 ist das Fructose-Derivat 11, welches auch bei langen Reaktionszeiten und bei erhöhter Temperatur mit n-Butyllithium und auch mit Lithium-diisopropylamid keine nennenswerte Umsetzung zeigt. Der Grund für das Ausbleiben der Reaktion könnte evtl. durch die sterische Anordnung der 3-*O*-Methylgruppe gegeben sein. In der gestörten 1C-Konformation kommt sie dem axial stehenden 6-H etwas nahe, was zu einer Komplexbildung des angreifenden Butyllithiums führen könnte<sup>14)</sup>. Das Verhalten von 9 und 11

<sup>10)</sup> Th. Kauffmann, B. Muke, R. Otter und D. Tiebler, Angew. Chem. 87, 746 (1975).

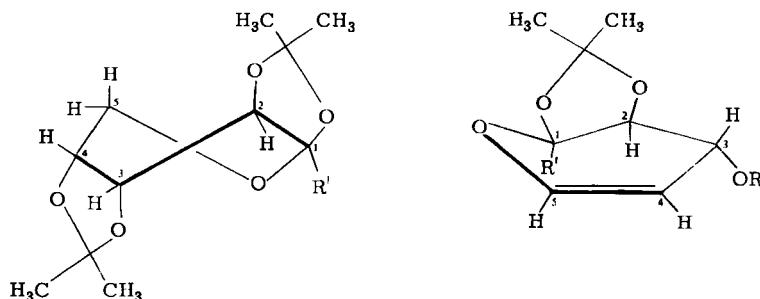
<sup>11)</sup> R. Huisgen und J. Sauer, Angew. Chem. 72, 91 (1960).

<sup>12)</sup> G. Wittig und L. Löhmann, Liebigs Ann. Chem. 550, 260 (1942).

<sup>13)</sup> A. F. Casy, in A. Burger, Medicinal Chemistry, Wiley-Interscience, New York 1970.

steht damit in gewisser Analogie zu dem des Methyl-4,6-benzyliden-2,3-di-*O*-methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosids<sup>8)</sup>, bei dem ebenfalls trotz *trans*-dixialer Stellung von 3-H und 2-OCH<sub>3</sub> keine Methanoleliminierung stattfindet. Deutlich zeigt sich auch die Empfindlichkeit der Reaktion gegenüber Hinderung durch Substituenten bei der 1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden-6-*O*-methyl- $\alpha$ -D-galactopyranose (12) und dem Methyl-3,4-*O*-isopropyliden-2,6-di-*O*-methyl- $\alpha$ -D-galactopyranosid (13), die als 5-substituierte L-Arabinose-Derivate aufs engste mit 1 bzw. 9 verwandt sind, wie auch die bewiesene analoge Konformation von 12<sup>9)</sup> zeigt. Obwohl 5-H in 12 axial steht, erfolgt keine Reaktion zum Enzucker, sondern überwiegend über einen Angriff am 1-H acyclische Oleinbildung. 13 erweist sich als völlig unreakтив.

Insgesamt bestätigen die einheitlichen und übersichtlichen Reaktionsverläufe der Verbindungen 4, 5 und 9, daß der unter Weg B postulierte Reaktionsmechanismus zutrifft. Das Ausbleiben der Reaktion bei den Verbindungen 11, 12 und 13 ist sehr wahrscheinlich auf sterische Behinderung oder Komplexbildung der Base zurückzuführen.



	R'
<b>1</b>	H
<b>4</b>	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>
<b>5</b>	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>8</b>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	AB
	H <sub>x</sub>

	R'	R
<b>3a</b>	H	H
<b>3b</b>	H	Ac
<b>6a</b>	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H
<b>6b</b>	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	Ac
<b>7a</b>	CH <sub>2</sub> -OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H

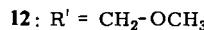
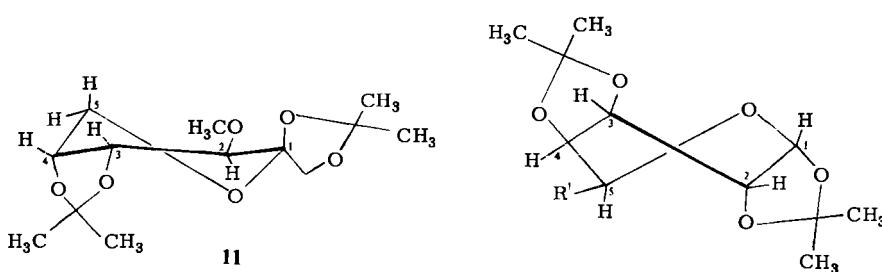


Abb. 1. Strukturen der Verbindungen 1, 4, 5, 8; 3, 6, 7; 11; 12

## Spektroskopischer Teil

### A) Konstitutions- und Konformationsbestimmungen der ungesättigten Verbindungen 3, 6, 7 und 10

<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie: Hauptsächlich aus den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Verbindungen 3, 6 und 7 (vgl. Tab. 1 und 2) ergibt sich die in Abb. 1 skizzierte analoge Konformation. Zur besseren Übersicht sind die Ring-C-Atome einheitlich benannt; C-1 = Anomerenzentrum.

Für die Untersuchungen eignen sich die Acetate 3b oder 6b am besten, weil bei diesen, bedingt durch die paramagnetische Verschiebung des 3-H durch den Acetylrest, alle 5 Ringatome getrennt werden und so einer First-order-Analyse zugänglich sind.

Am Beispiel der Verbindung 3b wird im folgenden das Spektrum diskutiert: Das 5-H tritt bei  $\tau = 3.7$  durch Kopplung mit 4-H als Dublett auf. Die kleine Kopplungskonstante  $J_{5,4} = 6.3$  Hz ist für cis-Olefine mit sauerstoffhaltigen Substituenten typisch<sup>14, 15)</sup>. Das Signal für 4-H erscheint als ein aus acht Linien bestehendes Multiplett, zentriert bei  $\tau = 5.1$ . Das Aufspaltungsmuster entsteht durch Kopplung des 4-H mit 5-H ( $J_{4,5} = 6.3$  Hz), mit 3-H ( $J_{4,3} = 5$  Hz) und einer Fernkopplung mit 2-H ( $J_{2,4} = 1.5$  Hz). Fernkopplungen sind für Systeme dieser Art mit starrer Konformation typisch<sup>16)</sup>. Auch bei 4,5-ungesättigten Uronsäuren sind sie zu beobachten<sup>17)</sup>. Das Signal des 3-H taucht durch Kopplung mit 4-H und 2-H als Doppeldublett bei  $\tau = 4.7$  auf. (Bei den freien Verbindungen findet sich 3-H als unaufgelöstes Multiplett.) Das 2-H erscheint durch Kopplung mit 3-H ( $J_{2,3} = 2$  Hz) sowie der erwähnten Fernkopplung mit 4-H als Dublett eines Doublets, zentriert bei  $\tau = 5.7$ . Wichtig ist, daß keine Allylkopplung zwischen 5-H und 3-H erkennbar ist. Dieses erklärt sich aus dem Molekülmodell, das sich aus der Interpretation aller Kopplungskonstanten ergibt.

Man erkennt am Modell, daß in dem relativ gespannten System die Ring-C-Atome nahezu in einer Ebene liegen und daß 3-H in einem Winkel von 60° zur  $\pi$ -Elektronen-Ebene steht. Nach Sternhell<sup>18)</sup> ist aber gerade bei einer solchen Einstellung ein Wert von 0 Hz für die allylische Kopplungskonstante zu erwarten.

Tab. 1. <sup>1</sup>H-NMR-Signale ( $\tau$ -Werte) der wichtigsten Protonen der Verbindungen 3, 6, 7 und 10 in  $\text{CDCl}_3$

Verb.	5-H	4-H	3-H	2-H	R'	
3a	3.7	5.1	5.8	5.8	H	4.6
3b	3.7	5.1	4.7	5.7	H	4.55
6a	3.7	5.05	5.85	5.7	$\text{CH}_2\text{OCH}_3$	6.3
					$\text{CH}_2\text{OCH}_3$	6.55
6b	3.6	5.1	4.7	5.65	$\text{CH}_2\text{OCH}_3$	6.4
					$\text{CH}_2\text{OCH}_3$	6.6
7a	3.6	5.1	5.9	5.7	$\text{CH}_2\text{O}$	6.3
					$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	5.4
10a	3.8	5.1		5.6	H	5.0
10b	3.7	5.15	4.7	6.5	H	5.15

<sup>14)</sup> H. Günther, NMR-Spektroskopie, 1. Aufl., S. 117, Thieme, Stuttgart 1973.

<sup>15)</sup> S. Sternhell, Quart. Rev. Chem. Soc. 23, 236 (1969).

<sup>16)</sup> I. c.<sup>14)</sup>, S. 122.

<sup>17)</sup> A. S. Perlin und D. M. Mackie, Carbohydr. Res. 18, 185 (1971).

<sup>18)</sup> S. Sternhell, Quart. Rev., Chem. Soc. 23, 236 (1969).

Tab. 2. Kopplungskonstanten der Verbindungen **3**, **6**, **7** und **10** in Hz

Verb.	$J_{4,5}$	$J_{3,4}$	$J_{3,2}$	$J_{2,4}$	$J_{1,2}$
<b>3</b>	6.3	5.0	2	1.5	3.1
<b>6</b>	6.3	5.0	2	1.5	—
<b>7</b>	6.2	5.6	1.5	1.8	—
<b>10</b>	6.1	3.5	5.7	0.6	2.0

Die Zuordnung der Protonen ist durch Doppelresonanzmessung gesichert. Abb. 2a zeigt den auf 250 Hz gespreizten Ringprotonenbereich. Abb. 2b das simulierte Computerspektrum nach dem LAOCOON-3-Verfahren.

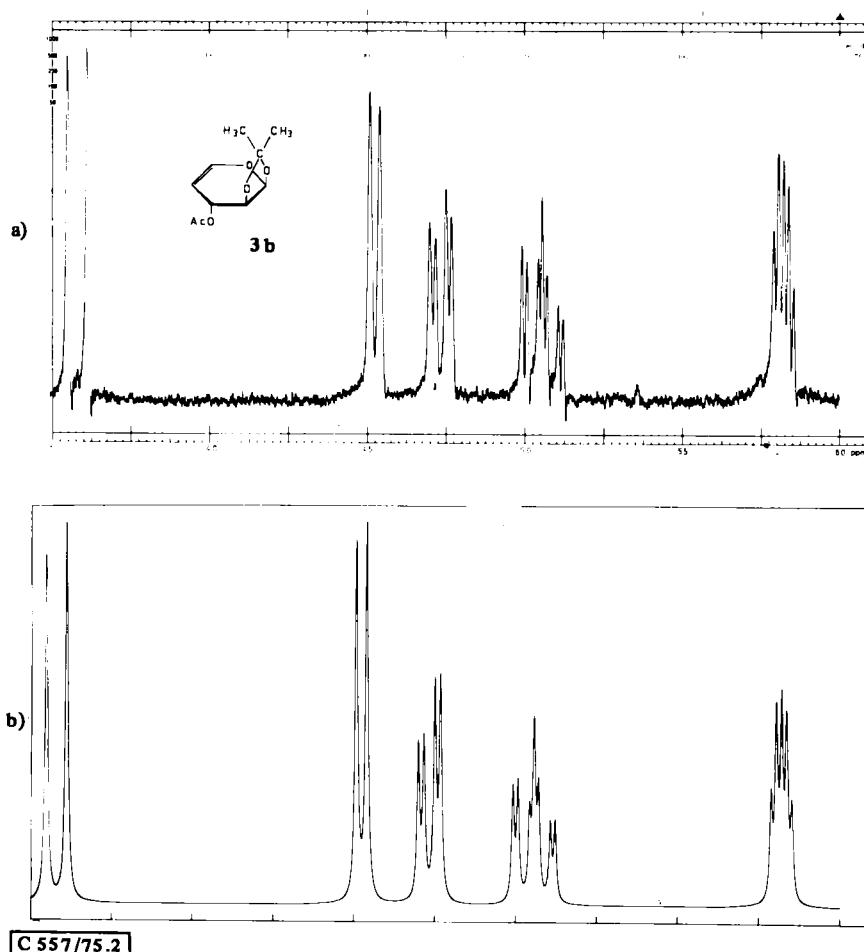
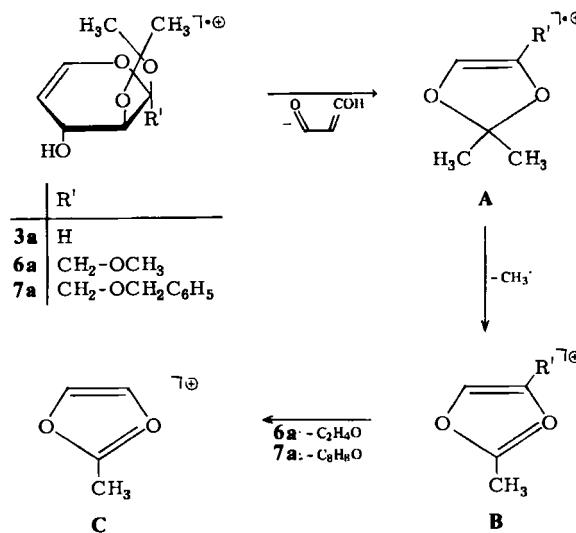


Abb. 2. <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **3b**, 100 MHz in  $\text{CDCl}_3$  mit TMS als innerem Standard, Teilspektrum von  $\tau = 3.5 - 6.0$ . a) Gemessen; b) Berechnet

Verbindung 10 trägt nicht die den ungesättigten Pyranosering fixierende Isopropylidengruppe. Hierdurch liegt eine geänderte Konformation vor. Dies wird deutlich am Auftreten der Allylkopplung  $J_{3,5} = 1.4$  Hz und an der nur noch sehr kleinen Fernkopplung von 0.6 Hz zwischen 2-H und 4-H.

**Massenspektrometrie:** Massenspektrometrisch zeigen die Verbindungen 3a, 6a und 7a gleichartiges Verhalten (wegen der leichten Zersetzung wurde 10 von diesen Untersuchungen ausgenommen). Alle Verbindungen besitzen einen schwachen Molekül-Ionen-Peak. Die intensivsten Fragment-Ionen werden durch einen Retro-Diels-Alder-Zerfall des Molekül-Ions gebildet, der auch typisch für den Zerfall des Sisomicins<sup>2)</sup> ist. Im Massenspektrum von 6a und 7a ist Fragment A der Basispeak, in dem von 3a das Fragment-Ion B.



Tab. 3. Charakteristische MS-Daten ( $m/e$ ) der Verbindungen 3a, 6a und 7a

Verb.	$M^{\oplus}$	A	B	C
3a	172	100	85	—
6a	216	144	129	85
7a	292	220	205	85

#### B) Konstitutions- und Konformationsbestimmung des Umlagerungsproduktes 8

Die Signale der beiden Isopropylidengruppen beobachtet man bei  $\tau = 8.4 - 8.7$  mit einer 12 Protonen entsprechenden Integration. Beweisend für die Umlagerungsreaktion sind die Signale der Protonen der R'-Gruppierung (s. Abb. 1), die im Spektrum mit der Aufspaltung eines ABX-Systems (wie gekennzeichnet) in Erscheinung treten. Da 8 als Diastereomerenpaar vorliegt, taucht das Signal des Hydroxybenzylprotons  $H_x$  teils als Tripplett bei  $\tau = 4.77$  ( $J_{AX} = J_{BX} = 6$  Hz), teils als Doppeldublett bei  $\tau = 4.86$  ( $J_{AX} = J_{BX} = 12$  Hz) auf. Die Integration entspricht einem Proton. Die Signale der Methylenprotonen erscheinen mit der typischen Aufspaltung der AB-Teile eines ABX-Spektrums bei  $\tau = 7.6 - 8.05$

( $J_{AB} = 14$  Hz). Während die aromatischen Protonen in der Ausgangsverbindung **5** als Singulett erscheinen, treten sie jetzt stark aufgespalten auf. Dies erklärt sich aus der Nachbarschaft des neuen Asymmetriezentrums<sup>19)</sup>.

**8** liegt wie die Ausgangsverbindungen **1**, **4** und **5** in der skew-Konformation vor. Dies ergibt sich aus der kleinen Kopplung  $J_{2,3} = 2.4$  Hz und der großen Kopplung  $J_{3,4} = 7.8$  Hz (vgl. Tab. 4).

Tab. 4. Kopplungskonstanten (Hz) der Verbindungen **1**, **4**, **5** und **8** in  $\text{CDCl}_3$

Verb.	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{4,5'}$	$J_{5,5'}$
<b>1</b>	5.0	2.4	7.8	2.0	1.4	13
<b>4, 5</b>		2.5	8.0	2.0	1.0	13
<b>8</b>		2.4	7.8	2.4	2.4	13

Wir danken dem *Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

## Experimenteller Teil

**Schmelzpunkt:** Thermopan-Heiztischmikroskop der Firma C. Reichert, Wien (unkorrigiert). – **Optische Drehungen:** Polarimeter PE 141, 10-cm-Küvetten, Natrium-D-Linie, 20°C. –  $^1\text{H-NMR}$ -**Spektren:** Varian T 60 (60 MHz) und Varian HA 100 (100 MHz), 5 mm-Röhrchen, 35°C, Tetramethylsilan jeweils innerer Standard, Angabe in  $\tau$ -Werten. – **Massenspektren:** SM-1 und CH-7 Varian MAT, Elektronenstoß (70 eV). – **Gaschromatographische Untersuchungen:** Perkin-Elmer F7, Integrator D24, Säulentypen OV 17 und SE 52, Meßmethode Flammenionisationsdetektor (FID); Trägergas Stickstoff. – **Dünnschichtchromatographie (DC):** Polygram-Fertigfolien 0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator UV<sub>254</sub> der Firma Macherey und Nagel. In wenigen Fällen wurde auch auf selbst beschichteten Glasplatten chromatographiert. **Anfärbung:** Besprühen mit konz. Schwefelsäure und Erhitzen auf 120°C. – **Säulenchromatographie:** Kieselgel 60 der Firma Merck AG, Darmstadt.

Laufmittel A: Essigester/Petroläther (5 : 6); Laufmittel B: Petroläther/Toluol/Aceton (4 : 4 : 1); Laufmittel C: Essigester/Petroläther (3 : 1).

Das Einengen von Lösungen erfolgte im Vakuum-Rotationsverdampfer bei Temperaturen bis 50°C. Alle Lösungsmittel für die Reaktionen mit n-Butyllithium wurden nach bekannten Verfahren absolutiert.

**Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von **1**, **4**, **5** und **9** mit n-Butyllithium:** Das zu untersuchende Kohlenhydratderivat wird in dem jeweiligen absoluten Lösungsmittel gelöst (ca. 20 ml Lösungsmittel pro mmol Kohlenhydratderivat) und unter Durchleitung eines stetigen Stromes nachgereinigten, trockenen Stickstoffs auf die gewünschte Reaktionstemperatur gebracht. Sodann wird mit einer Spritze oder einer Kolbenpipette, durch die vorher Stickstoff gespült wird, die erforderliche Menge der 2 N n-Butyllithium-Lösung in das Reaktionsgefäß gegeben. Lithium-diisopropylamid wird gesondert durch Reaktion von n-Butyllithium mit absolutem Diisopropylamin in molaren Mengen in einem inertem Lösungsmittel hergestellt. Man gibt die Reagentien bei 0°C zusammen, läßt auf Raumtemp. erwärmen und beläßt ½ h unter Rühren bei dieser Temp. Danach wird das frischbereitete Reagenz mit Reinststickstoff durch einen Teflonschlauch in das Reaktionsgefäß übergepreßt. Während der gesamten Reaktionszeit wird die Reaktionslösung magnetisch gerührt. Proben für

<sup>19)</sup> I. c.<sup>14)</sup>, S. 327.

die Dünnschicht- oder Gaschromatographie werden jeweils mit einer Spritze entnommen. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Wasser hydrolysiert. Dann wird mit Äther auf das doppelte Volumen aufgefüllt und dreimal mit der gleichen Menge Wasser extrahiert, i. Vak. eingedampft und dann den weiteren im folgenden beschriebenen Verarbeitungsgängen unterworfen. Die wässr. Phase wird dünnschichtchromatographisch untersucht. Für den Fall, daß sie noch Reaktionsprodukte enthält, wird sie i. Vak. eingeengt, in Aceton aufgenommen, von anorganischen Salzen abfiltriert und wieder eingedampft. Das so erhaltene Produktgemisch wird dann weiterverarbeitet.

**1-O-Benzyl-2,3:4,5-di-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-fructopyranose (5):** 22.5 g (0.082 mol) 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-fructopyranose<sup>20)</sup> werden in 50 ml absol. Äther suspendiert und 4.5 g Natriumdraht eingepréßt. Nach ca. 20 h werden 15.3 g (0.09 mol) Benzylbromid hinzugegeben und 5 h unter Rückfluß gekocht. Sodann wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 150 ml Petroläther gelöst und fünfmal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Es wird mit Natriumsulfat getrocknet und der Petroläther im Rotationsverdampfer abgezogen. Anschließend wird i. Hochvak. destilliert. Ausb. 19.7 g (69 %), Sdp. 148–152°C/0.05 Torr,  $[\alpha]_D^{20} = -40.78^\circ$  (c = 7.7 in Chloroform).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 2.7$  (s, Aromat), 5.4 (m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>), 5.4 (dd, 4-H), 5.58 (d, 3-H), 5.8 (m, 5-H), 6.2 (m, 6-H, 6-H'), 6.4 (s, 1-H), 8.4–8.7 (4s, Isopropyliden-H).

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> (350.4) Ber. C 65.14 H 7.43 Gef. C 64.62 H 7.50

**4-Desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\beta$ -D-threo-pent-4-enopyranose (3a):** 3.45 g (15 mmol) 1<sup>21)</sup> werden mit 50 mmol n-Butyllithium, wie in 1. c.<sup>6)</sup> beschrieben, umgesetzt, aufgearbeitet und chromatographiert. Ausb. 410 mg (15.9 %) 3a, welches zur Feinreinigung einer Kugelrohrdestillation unterworfen werden kann. Sdp. 130°C/0.1 Torr (Badtemp.),  $[\alpha]_D^{20} = -176.7^\circ$  (c = 0.47 in Chloroform).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 3.7$  (d, 5-H), 4.6 (d, 1-H), 5.1 (m, 4-H), 5.8 (m, 2-H, 3-H), 7.5 (s, 3-OH), 8.6 (2s, Isopropyliden-H). – MS (70 eV):  $m/e = 172$  (6 %, M<sup>+</sup>), 155 (51), 113 (39), 100 (79), 97 (61), 85 (100), 69 (35).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> (172.2) Ber. C 55.80 H 6.43 Gef. C 56.45 H 6.31

**3-O-Acetyl-4-desoxy-1,2-O-isopropyliden- $\beta$ -D-threo-pent-4-enopyranose (3b):** 172 mg (1.0 mmol) 3a werden in 3 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, unter Eiskühlung mit 1 ml Acetanhydrid versetzt und das Reaktionsgemisch 8 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Danach wird in 20 ml Eiswasser gegossen und je zweimal mit 20 ml 3 N HCl, 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 20 ml Wasser gewaschen. Die Chloroformphase wird mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Ausb. 120 mg (56.1 %) (schwach gelber Sirup), Sdp. 110°C/0.08 Torr (Badtemp.),  $[\alpha]_D^{20} = -166.5^\circ$  (c = 0.23, in Chloroform).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 3.7$  (d, 5-H), 4.55 (d, 1-H), 4.7 (dd, 3-H), 5.1 (m, 4-H), 5.7 (m, 2-H), 8.0 (s, Acetyl-H), 8.6 (2s, Isopropyliden-H).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (214.2) Ber. C 56.07 H 6.59 Gef. C 56.54 H 6.41

**4-Desoxy-1,2-O-isopropyliden-3-(4-nitrobenzoyl)- $\beta$ -D-threo-pent-4-enopyranose (3c):** 450 mg (2.6 mmol) 3a werden in 7 ml absol. Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 750 mg 4-Nitrobenzoylchlorid versetzt. Dann läßt man 2 h bei Raumtemp. stehen. Die nach der Aufarbeitung erhaltene Chloroformlösung ergibt beim Eindampfen i. Vak. einen gelben, kristallinen Rückstand, der aus 75 ml Äther umkristallisiert wird. Ausb. 590 mg (70.1 %) gelbe Nadeln, Schmp. 152–153°C,  $[\alpha]_D^{20} = -340.4^\circ$  (c = 1.1 in Chloroform).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau = 1.7$  (m, Aromat), 3.4 (d, 5-H), 4.4 (d, q, 1-H, 3-H), 4.9 (m, 4-H), 5.6 (m, 2-H), 8.5 (2s, Isopropyliden-H). – MS (70 eV):  $m/e = 321$  (1 %, M<sup>+</sup>), 306 (6), 263 (30), 246 (18), 150 (100), 104 (62), 100 (74), 97 (77), 69 (79), 59 (66).

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>7</sub> (321.3) Ber. C 56.07 H 4.71 N 4.36 Gef. C 56.23 H 4.71 N 4.39

<sup>20)</sup> H. Ohle und J. Koller, Ber. Deut. Chem. Ges. 57, 1566 (1924).

<sup>21)</sup> J. K. N. Jones, P. W. Kent und M. Stacey, J. Chem. Soc. 1947, 1341.

*5-Desoxy-2,3-O-isopropyliden-1-O-methyl- $\beta$ -D-threo-hexulo-5-enopyranose (6a): 1.8 g (6.55 mmol)<sup>20,22)</sup> 4 + 14 mmol n-Butyllithium. Reaktionsbedingungen: 30 h in Äther bei 25°C. Nach Hydrolyse und Extraktion befindet sich ein kleiner Teil des Reaktionsproduktes in der wäbr. Phase. Deswegen wird auch diese Phase mit aufgearbeitet. Die beiden erhaltenen Reaktionsgemische werden vereinigt und durch Chromatographie mit Laufmittel A aufgetrennt (Säule: 3 × 70 cm). Produktverteilung: Fraktion 1:  $R_F$  = 5.5 (4), Fraktion 2:  $R_F$  = 3.6, 420 mg 6a (30%) (Sirup),  $[\alpha]_D^{20} = -17.1^\circ$  ( $c = 1.9$  in Chloroform). Fraktion 3:  $R_F$  = 3.2, 10 mg unbekannte Substanz.*

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 3.7$  (d, 5-H), 5.05 (m, 4-H), 5.7 (m, 2-H), 5.85 (m, 3-H), 6.3 (m,  $\text{CH}_2$ ), 6.55 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.6 (s, 4-OH), 8.55 (2s, Isopropyliden-H). — MS (70 eV):  $m/e = 216$  (4%,  $\text{M}^+$ ), 201 (20), 144 (100), 129 (80), 113 (94), 85 (60).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$  (216.2) Ber. C 55.55 H 7.41 Gef. C 55.70 H 7.29

*4-O-Acetyl-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden-1-O-methyl- $\beta$ -D-threo-hexulo-5-enopyranose (6b):* 216 mg (1.0 mmol) 6a werden, wie bei 3b beschrieben, acetyliert und aufgearbeitet. 6b kristallisiert aus wäbr. Äthanol. Ausb. 105 mg (41%), Schmp. 70°C,  $[\alpha]_D^{20} = -188.8^\circ$  ( $c = 1.05$  in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 3.6$  (d, 5-H), 4.7 (dd, 3-H), 5.1 (m, 4-H), 5.65 (m, 2-H), 6.4 (m,  $\text{CH}_2$ ), 6.6 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 7.9 (s, Acetyl-H), 8.5 (2s, Isopropyliden-H). — MS (70 eV):  $m/e = 258$  (0.5%,  $\text{M}^+$ ), 243 (5), 213 (15), 155 (70), 144 (80), 129 (80), 85 (20), 43 (100).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6$  (258.3) Ber. C 55.81 H 7.03 Gef. C 55.63 H 7.11

*1-O-Benzyl-5-desoxy-2,3-O-isopropyliden- $\beta$ -D-threo-hexulo-5-enopyranose (7a) und 1-Desoxy-1-( $\alpha$ -hydroxybenzyl)-2,3:4,5-di-O-isopropyliden- $\beta$ -D-fructopyranose (8):* 3.5 g (10 mmol) 5 + 20 mmol Lithium-diisopropylamid. Reaktionsbedingungen: 1.5 h bei 25°C in Äther. Nach Hydrolyse und Extraktion befindet sich fast das ganze Reaktionsprodukt in der äther. Phase, so daß auf eine Aufarbeitung der wäbr. Phase verzichtet wird. Das Reaktionsgemisch wird nach Aufarbeitung durch zwei Säulentrennungen vollständig aufgetrennt.

1. Trennung (Säule 3 × 60 cm), Laufmittel B: Fraktion 1: 5, Fraktion 2: 8 ( $R_F$  0.46), Fraktion 3: 7a ( $R_F$  0.36) und 8. Fraktion 3 wurde einer weiteren Trennung unterworfen.

2. Trennung (Säule 2 × 43 cm), Laufmittel B: Fraktion 1: 8, Fraktion 2: 7a. Insgesamt: 7a 622 mg (21.3%) (Sirup), 8 370 mg (10.6%).

Zu 7a:  $[\alpha]_D^{20} = 2.93^\circ$  ( $c = 2.16$  in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 2.7$  (s, Aromat), 3.6 (d, 5-H), 5.1 (m, 4-H), 5.4 (m,  $\text{CH}_2\text{C}$ ), 5.7 (m, 2-H), 5.9 (dd, 3-H), 6.3 (m,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.9 (s, 4-OH), 8.6 (2s, Isopropyliden-H). — MS (70 eV):  $m/e = 292$  (0.2%,  $\text{M}^+$ ), 277 (1.6), 259 (1.4), 220 (100), 205 (32), 129 (40), 91 (60), 85 (20).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$  (292.3) Ber. C 65.75 H 6.85 Gef. C 65.14 H 6.81

Zu 8: 8 kristallisiert aus einem Sirup. Eine Umkristallisation gelingt nicht. Schmp. 91°C,  $[\alpha]_D^{20} = -162.3^\circ$  ( $c = 0.65$  in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 2.7$  (m, Aromat), 4.77 – 4.86 (t und dd, Benzyl-H), 5.4 (m, 4-H), 5.65 – 5.85 (m, 3-H, 2-H), 6.0 – 6.35 (m, 5-H, 5'-H), 6.3 (s, OH), 7.6 – 8.05 (m,  $\text{CH}_2\text{C}$ ), 8.4 – 8.7 (2s, Isopropyliden-H). — MS (70 eV):  $m/e = 350$  (15%,  $\text{M}^+$ ), 335 (30), 274 (33), 244 (20), 229 (35), 191 (70), 171 (60), 131 (70), 111 (70), 107 (90), 105 (60), 79 (80), 77 (50), 59 (70), 43 (100).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$  (350.4) Ber. C 65.14 H 7.43 Gef. C 65.52 H 7.38

*Methyl-4-desoxy-2-O-methyl- $\beta$ -D-threo-pent-4-enopyranosid (10a):* Ansatz: 2.18 g (10 mmol) 9<sup>23)</sup> + 50 mmol n-Butyllithium. Reaktionsbedingungen: 30 h in Benzol bei Raumtemp. Nach der Aufarbeitung werden aus der organischen Phase 61% des eingesetzten 9 wieder zurückge-

<sup>22)</sup> J. S. Brimacombe, A. M. Mosti und A. K. Al-Radhi, J. Chem. Soc. C 1971, 1363.

<sup>23)</sup> J. Honeyman, J. Chem. Soc. 1946, 990.

wonnen. Die Umsetzungsprodukte befinden sich überwiegend in der wäßr. Phase. Diese wird daher mit aufgearbeitet. Der erhaltene gelbrote Sirup wird mit Laufmittel C an 150 g Kieselgel (Säule 3.5 × 40 cm) chromatographiert. Dabei werden zwei Fraktionen isoliert. Fraktion 1: 110 mg **10a** (7%) (farbloser Sirup, der sich langsam unter Gelbfärbung zersetzt), Fraktion 2: 40 mg nicht identifiziertes Nebenprodukt. Zur Reinigung wird **10a** im Kugelrohr destilliert. Sdp. 110°C/0.1 Torr (Badtemp.),  $[\alpha]_D^{20} = -292^\circ$  ( $c = 0.5$  in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 3.8$  (dd, 5-H), 5.0 (d, 1-H), 5.1 (dd, 4-H), 5.6 (m, 2-H), 5.8 (m, 3-H), 6.5 (2s, 1-OCH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>), 7.5 (s, 3-OH). (Eine Elementaranalyse wird wegen der leichten Zersetzung von **10a** nicht angefertigt.)

**Methyl-3-O-acetyl-4-desoxy-2-O-methyl- $\beta$ -D-threo-pent-4-enopyranose (10b):** 150 mg (0.94 mmol) **10a** werden 4 h bei Raumtemp. mit 1 ml Acetanhydrid in 3 ml Pyridin acetyliert. Nach der Aufarbeitung werden 100 mg rohes **10b** erhalten. Es kann unter teilweiser Zersetzung im Kugelrohr destilliert werden. Auch das reine **10b** ist nur begrenzt haltbar. Ausb. 40 mg (21.1%) (farbloser Sirup), Sdp. 100°C/0.12 Torr,  $[\alpha]_D^{20} = -255.9^\circ$  ( $c = 0.8$  in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau = 3.7$  (dd, 5-H), 4.7 (m, 3-H), 5.15 (m, 1-H, 4-H), 6.5 (2s, m, 2-H, 1-OCH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>), 8.0 (s, Acetyl-H).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$  (202.2) Ber. C 53.52 H 6.93 Gef. C 56.70 H 7.45

[557/75]