

Cyclit-Reaktionen, XVI¹⁾

Synthese von Varianten des Valiolamins

Hans Paulsen*, Burkhard Mielke und Wolfgang von Deyn

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

Eingegangen am 9. Dezember 1986

In das Enon **2** kann mit dem Anion des 5-Methyl-1,3,5-dithiazinans **3** eine Seitenkette unter Bildung von **4** eingeführt werden, aus dem nach Spaltung und Reduktion das Hydroxymethyl-verzweigte Inosit-Derivat **6** erhältlich ist. Epoxidierung von **6** führt zum Epoxid **10**, das nach Benzylierung zu **12** mit Natriumazid in das Epoxidöffnungsprodukt **14** überführbar ist. Die Hydrierung von **14** ergibt das hydroxylierte Valiolamin-Derivat **16**. Die aus **18** erhältliche Ulose **19** kann mit Hydroxylamin in die Oxime **20** und **21** umgewandelt werden. Die Hydrierung der Oxime führt zu den Aminen **22**, **23** und **25**. Nach der Entblockierung ergeben diese die Hydrochloride der drei Varianten des Valiolamins **26**, **27** und **28**.

Pseudooligosaccharide vom Typ der Acarbose²⁾, der Oligostatine³⁾, Amylostatine⁴⁾, Trestatine⁵⁾ sowie des Adiposins⁶⁾ weisen eine starke α -Glucosidasehemmung auf. Sie sind geeignet, im Intestinaltrakt die Hydrolysegeschwindigkeit der Polysaccharide und der Sucrose zu verlangsamen und können daher zur Regulierung des Blutzuckerspiegels bei Diabetikern herangezogen werden²⁾. Essentiell für die Hemmwirkung ist die Anwesenheit eines verzweigten Aminocyclitol-Bausteins im Molekül. Von den monomeren Aminocyclitol-Bausteinen Valienamin, Validamin, Hydroxyvalidamin und Valiolamin weist insbesondere Valiolamin (**1**) bereits als Monomer die stärkste α -Glucosidasehemmung auf⁷⁾. Wir haben daher eine Reihe von Varianten von **1** synthetisiert. Hauptcharakteristikum des Valiolamins ist, daß es an dem durch die Anknüpfung der Seitenkette gebildeten Verzweigungspunkt des Cyclitol-Ringes eine zusätzliche Hydroxylgruppe besitzt.

Ausgangsprodukt für eine Synthese ist das Enon **2**, das durch Ferrier-Cyclisierung⁸⁾ und anschließende Eliminierung aus D-Glucose relativ gut zugänglich ist⁹⁾. Für die Einführung der Seitenkette in das Cyclitol-Derivat ist es zweckmäßig, eine Addition mit dem Anion des leicht zugänglichen 5-Methyl-1,3,5-dithiazinans (5-Methylthioformalidin) **3** durchzuführen¹⁰⁾.

3 hat gegenüber der normalen 1,3-Dithian-Verbindung den Vorteil, daß hiermit die Entschwefelung unter Rückspaltung zur Aldehydgruppe auch bei komplexen Verbindungen meist unproblematisch verläuft. Die Addition von **3** an **2** liefert die Produkte **4** und **5** im Verhältnis 4:1, die gut chromatographisch zu trennen sind. Produkt **4** mit der erwünschten Stereochemie am Verzweigungspunkt ist mit 60%, das Nebenprodukt **5** mit 15% Ausbeute isolierbar.

Die Entschwefelung von **4** gelingt ohne Schwierigkeiten mit HgO/HgCl₂. Der erhaltene Aldehyd wird unmittelbar

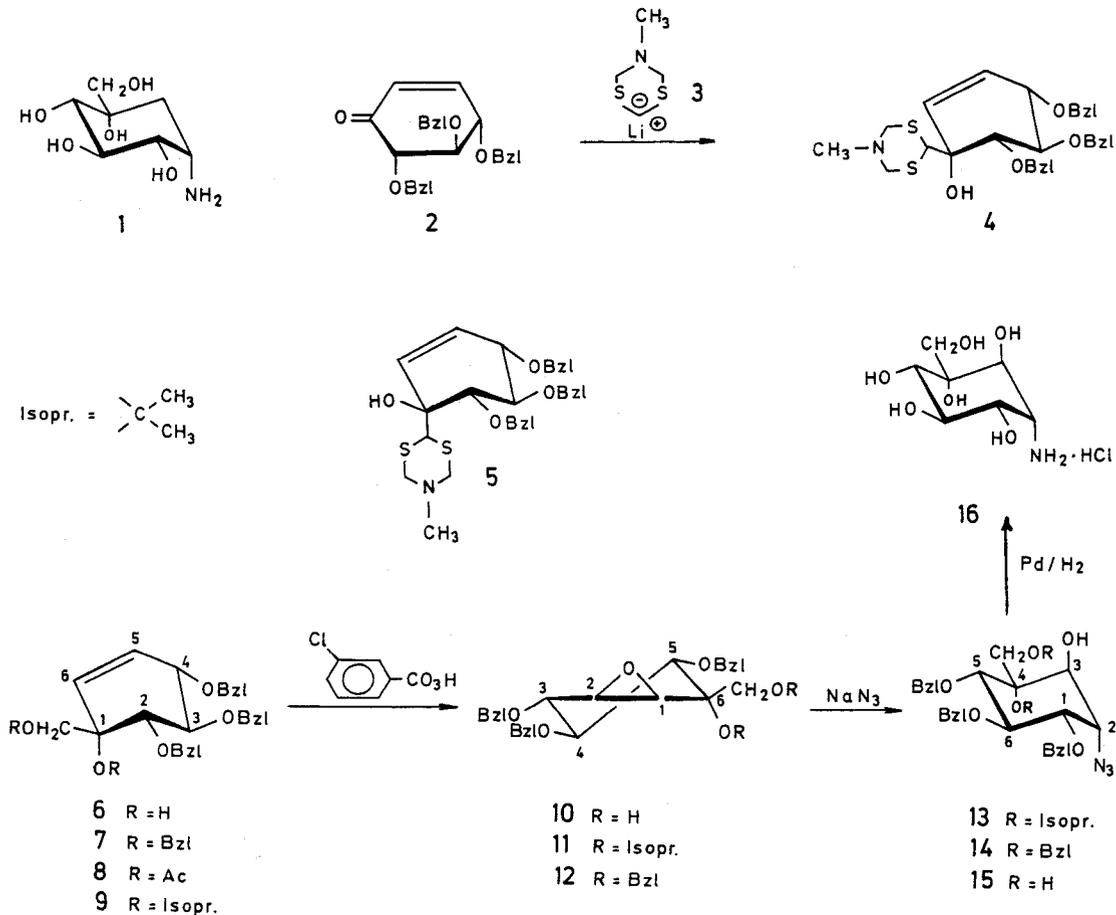
Cyclit-Reactions, XVI¹⁾. — Synthesis of Valiolamine Derivatives

Addition of the anion of 5-methyl-1,3,5-dithiazinane **3** to the enone **2** gives the branched compound **4**. Cleavage of the dithioacetal and reduction leads to the hydroxymethyl branched inosite derivative **6**. Epoxidation of **6** yields the epoxide **10**, which can be opened after benzylation to produce **14**. Hydrogenolysis of **14** leads to valiolamine derivative **16**. Ulose **19**, obtained from **18**, is converted into oximes **20** and **21** by hydroxylamine. Reduction yields the amines **22**, **23**, and **25**. Debenzylation leads to the hydrochlorides of the valiolamine derivatives **26**, **27**, and **28**.

reduziert zum Diol **6**. Zur Ermittlung der Konfiguration am Verzweigungspunkt wird **6** in die perbenzylierte Verbindung **7** übergeführt, die mit einer ähnlichen Verbindung mit bekannter Stereochemie am Verzweigungspunkt, die wir bereits früher synthetisiert haben¹¹⁾, verglichen werden kann. Die Vergleichsverbindung besitzt an C-2 von **7** anstelle der *O*-Benzyl- eine *O*-Methyl-Gruppe. In den ¹H-NMR-Spektren beider Substanzen stimmen die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten aller Ring-Protonen nahezu überein. Eine axial-Stellung der angeknüpften Seitenkette in **7** kann somit ausgeschlossen werden.

Die Epoxidierung mit 3-Chlorperoxybenzoesäure gelingt am besten mit dem Diol **6**. Nach 6 Tagen können 90% des Epoxids **10** isoliert werden. Die Hochfeldverschiebung im ¹H-NMR-Spektrum von **10** für 1-H $\delta = 3.25$ und 2-H $\delta = 3.22$ sowie die kleinen Kopplungskonstanten $J_{1,2} = 3.6$ und $J_{2,3} = 1.0$ Hz entsprechen den Befunden an Epoxiden. Die eindeutige Zuordnung der Konfiguration in **10** kann erst aus den Öffnungsprodukten erschlossen werden. Das Produkt **7** und das Diacetat **8** lassen sich nicht epoxidieren. Die Isopropylidenverbindung **9** liefert bei sehr viel längerer Reaktionszeit nur 36% **11**.

Eine Ringöffnung mit Natriumazid läßt sich mit **11** durchführen. Das Produkt **13** zeigt im ¹H-NMR-Spektrum zwei kleine Kopplungen $J_{1,2} = 3.8$ und $J_{2,3} = 3.6$ Hz. Dieses beweist, daß es sich bei **13** um ein nach der Fürst-Plattner-Regel zu erwartendes *trans*-diaxiales Öffnungsprodukt handelt. Um die Position der OH-Gruppe zu beweisen, wurde **13** acetyliert. Im ¹H-NMR-Spektrum der acetylierten Verbindung beobachtet man eine Tieffeldverschiebung des Dubletts von 3-H. Somit muß die freie OH-Gruppe in **13** an C-3 stehen. Hieraus folgt auch der Beweis der Konfiguration des Epoxidringes in **11**. Günstiger als mit **11** verläuft die Epoxidöffnung mit dem aus **10** durch Benzylierung er-



hältlichen perbenzylierten Produkt **12**. Dieses läßt sich mit Natriumazid mit 71% in Verbindung **14** überführen. Entsprechende kleine Kopplungen zeigen, daß wiederum ein *trans*-diaxiales Öffnungsprodukt entstanden ist. In diesem Falle läßt sich im Spektrum eine Kopplung $J_{3,\text{OH}} = 2.6$ Hz zwischen dem Ring-Proton 3-H und dem Proton von 3-OH beobachten, womit die Stellung der OH-Gruppe an C-3 bewiesen wird. Die Konfiguration des Epoxidringes in **10** und **11** ist somit identisch.

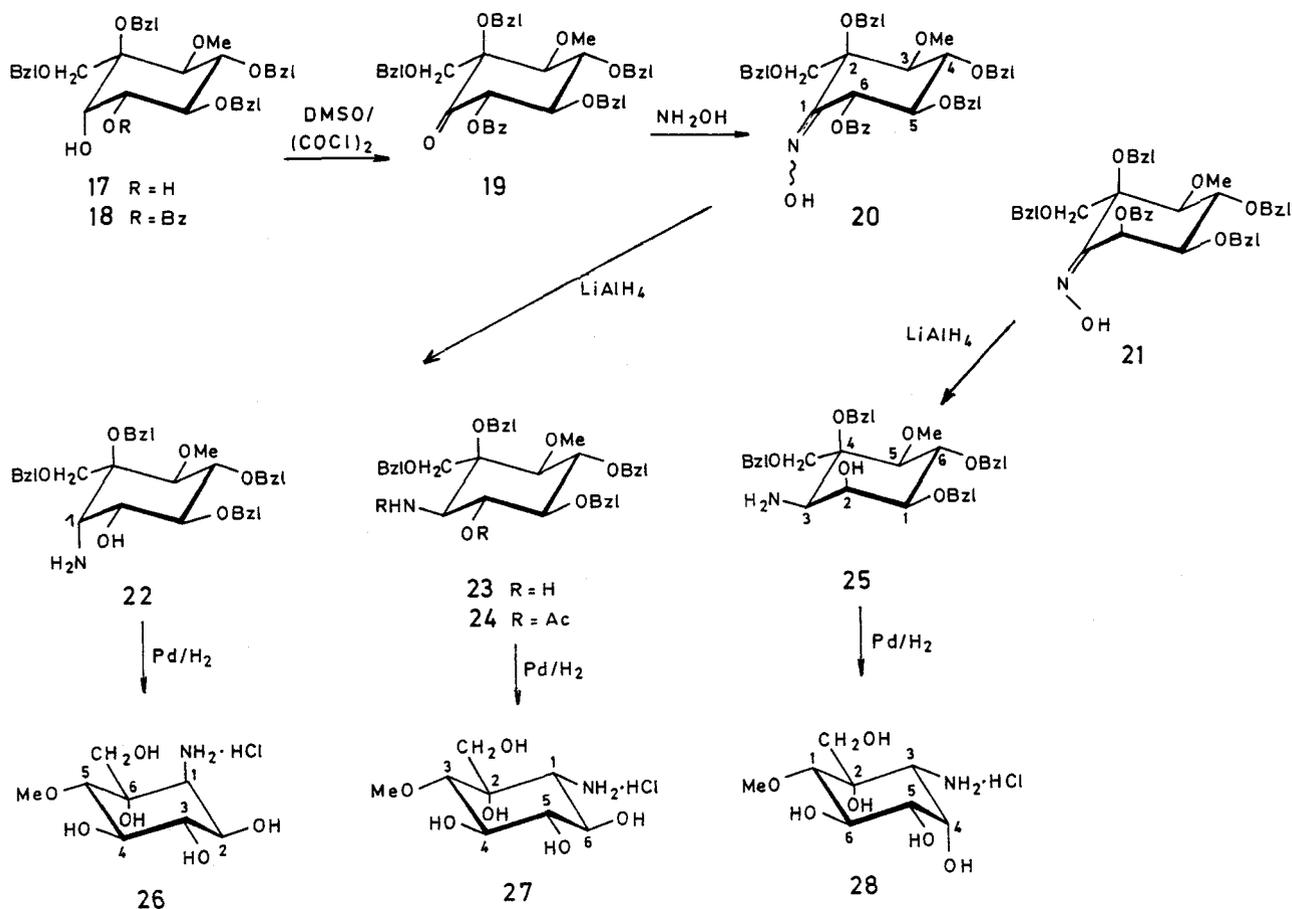
Zur Entblockierung muß in **13** zunächst sauer die Isopropylidengruppe zu **15** abgespalten werden. Sowohl **15** wie auch **14** lassen sich dann durch Hydrierung mit Palladium-Kohle in Methanol unter Zusatz von Salzsäure in das entblockierte Amin **16** überführen, das als Hydrochlorid isoliert wird. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **16** in D_2O findet man für $J_{1,6} = 3.2$ Hz eine zu kleine und für $J_{2,3} = 4.6$ Hz eine relativ große Kopplung. Es ist anzunehmen, daß die Sesselkonformation in **16** in Richtung auf eine Wannenkongformation verzerrt ist, bei der die rechte Hälfte des Moleküls teilweise eingeebnet ist. Verbindung **16** stellt ein Valiolamin dar, das an C-3 eine zusätzliche Hydroxylgruppe enthält.

Für eine weitere Synthese wird von dem Inosit-Derivat **17** ausgegangen, das über eine von uns beschriebene Reaktionsfolge aus Quebrachit zugänglich ist⁽¹¹⁾. In **17** ist von den beiden freien OH-Gruppen die 6-OH-Gruppe wesentlich weniger reaktiv als die 5-OH-Gruppe. Aus diesem Grunde

kann leicht durch partielle Benzoylierung selektiv eine Benzoylgruppe an 5-OH zu **18** eingeführt werden. Durch Swern-Oxidation⁽¹²⁾ kann aus **18** zu 85% die Ulose **19** erhalten werden. Das Oxidationsprodukt ist im Gegensatz zu vergleichbaren Ketonen recht stabil und kann ohne Isomerisierung oder Eliminierung säulenchromatographisch gereinigt werden.

Die Umsetzung der Ulose **19** mit Hydroxylamin führt zu den trennbaren isomeren Oximen **20** und **21** im Verhältnis 2.4:1. Unter den alkalischen Bedingungen wird offenbar ein Teil der Ulose **19** über die Enolform an C-6 isomerisiert. Die unterschiedliche Konfiguration an C-6 ergibt sich aus der deutlich kleineren Kopplungskonstanten $J_{5,6} = 4.2$ Hz für **21** gegenüber 9.6 Hz für **20** (*Z*-Form) bzw. 8.0 Hz für **20** (*E*-Form). Das Oxim **20** stellt ein chromatographisch nicht unterscheidbares Gemisch der *E/Z*-Isomeren dar. Die Zuordnung der *E/Z*-Isomeren ist in Folge der Anisotropie-Wirkung der Oximgruppe im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum möglich. In **20** (*E*-Form) sind die Signale von 5-H und 6-H, bei **20** (*Z*-Form) von 7a-H und 7b-H zu tiefem Feld verschoben. Die Isomerisierung zu **21** ist zwar unerwünscht, sie erlaubt andererseits die Gewinnung eines weiteren isomeren Amins.

Die Hydrierung von **20** mit LiAlH_4 liefert die beiden Amine **22** und **23** im Verhältnis 2:1. Nach der Trennung wird **23** zur $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Charakterisierung zu **24** acetyliert. Eine Unterscheidung ist leicht möglich, da



in **22** 1-H äquatorial ($J_{1,2} = 4.4$ Hz) und in **24** dagegen axial ($J_{1,6} = 10.0$ Hz) angeordnet ist. Die Hydrierung von **21** mit LiAlH_4 liefert ein in unerwartet mäßiger Ausbeute isolierbares Amin **25**. In diesem Falle ist eine Zuordnung der Aminogruppe aus der kleinen Kopplungskonstanten ($J_{2,3} = 3.2$ Hz) nicht möglich. Es wurden daher NOE-Experimente durchgeführt. Man beobachtet bei Einstrahlung auf 3-H eine deutliche NOE-Verstärkung bei 1-H und 5-H. Diese drei Protonen müssen demnach axial angeordnet sein, woraus die äquatoriale Anordnung der Aminogruppe in **25** folgt.

Die Abspaltung der Benzylether-Schutzgruppen in **22**, **23** und **25** erfolgt hydrogenolytisch mit Palladium-Kohle in guter Ausbeute. Man erhält dann als Hydrochloride die Amine **26**, **27** und **28**, die alle drei Varianten des Valiolamins **1** darstellen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Firma Bayer AG, Wuppertal, danken wir sehr für die Unterstützung bei den Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel-Fertigfolie (Merck, GF₂₅₄) verfolgt. Die Detektion erfolgte durch UV-Absorption und Ansprühen mit Ethanol/Schwefelsäure (10:1), 0.3proz. ethanolischer Naphthoresorcinlösung/2 N H_2SO_4 (1:1) oder bei freien Aminen mit Ninhydrin/Ethanol (1:500) und anschließende Wärmebehandlung. — Säulenchromatographische Trennungen: Kieselgel 60 (Merck, 230–400 mesh). — Säulenfiltrationen: Kieselgel 60 (Merck, 70–230 mesh). — Schmelzpunkte:

Leitz-Heiztischmikroskop, unkorrigiert. — Optische Drehungen: Perkin-Elmer Polarimeter 141 oder 242, 10-cm-Küvetten bei $\lambda = 589$ nm (Na-D-Linie). — NMR-Spektren: Spektrometer Bruker WH 270 und Bruker WH 400, interner Standard TMS, sofern keine anderen Angaben gemacht sind. Die Kopplungskonstanten wurden erster Ordnung ausgewertet.

1*L*-(1,2,4/3)-2,3,4-Tri-*O*-benzyl-1-*C*-(5-methyl-1,3,5-dithiazinan-2-yl)-5-cyclohexen-1,2,3,4-tetrol (**4**) und 1*D*-(2,4/1,3)-1,2,3-Tri-*O*-benzyl-4-*C*-(5-methyl-1,3,5-dithiazinan-2-yl)-5-cyclohexen-1,2,3,4-tetrol (**5**): 5-Methyl-1,3,5-dithiazinan (Methylthioformaldehyd)¹⁰ (8.40 g, 62 mmol) wird unter Stickstoff in absol. Tetrahydrofuran (300 ml) gelöst. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und langsam mit 15proz. *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan (37.5 ml, 60 mmol) versetzt. Es wird 1 h bei -78°C gerührt und eine Lösung von **2**⁹ (8.40 g, 20 mmol) in absol. Tetrahydrofuran (110 ml) hinzugegeben. Dann wird weitere 2 h gerührt, wenig Wasser zugegeben und die Kühlung entfernt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Entfernen des Tetrahydrofurans i. Vak., Zugabe von Wasser und Extraktion mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und zum Sirup eingedickt. Es folgt chromatographische Trennung an Kieselgel (Toluol/Aceton 30:1 v/v). Es gelingt nicht, das Nebenprodukt **5** rein zu erhalten, da Verunreinigungen mitlaufen. Das ¹H-NMR-Spektrum für **5** kann ausgewertet werden. Auf eine weitere Charakterisierung von **5** wird verzichtet.

4: Ausb. 6.64 g (60%), Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.3$ ($c = 1.7$ in CHCl_3). — ¹H-NMR (270 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.56$ (s, 3H, NCH_3), 3.40 (s, 1H, OH), 3.98 (d, 1H, $J_{2,3} = 7.6$ Hz, 2-H), 4.05 (ddd, 1H, $J_{3,4} = 4.8$, $J_{4,5} = 3.0$, $J_{4,6} = 1.6$ Hz, 4-H), 4.30 (dd, 1H, 3-H), 4.34–4.47 (m, 4H, $2 \times \text{SCH}_2\text{N}$), 4.57 (s, 2H, CH_2Ph), 4.65 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CHPh), 4.69 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, CHPh), 4.71 (s,

1H, 7-H), 4.72 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, CHPh), 4.79 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CHPh), 5.91 (dd, 1H, $J_{5,6} = 10.4$ Hz, 5-H) 6.08 (dd, 1H, 6-H), 7.08–7.42 (m, 15H, Aromaten).

⁵H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.48$ (s, 3H, NCH₃), 3.04 (s, 1H, OH), 3.98 (d, 1H, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, 3-H), 4.05 (dd, 1H, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 2-H), 4.17 (ddd, 1H, $J_{1,5} = J_{1,6} = 2.0$ Hz, 1-H), 4.33 (s, 1H, 7-H), 4.37–4.46 (m, 4H, 2 × SCH₂N), 4.70 (s, 2H, CH₂Ph), 4.81 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CHPh), 4.86, 4.93 (2 d, 2H, $J = 10.9$ Hz, 2CHPh), 5.06 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CHPh), 5.87 (dd, 1H, $J_{5,6} = 10.1$ Hz, 6-H*), 5.94 (dd, 1H, 5-H*), 7.13–7.45 (m, 15H, Aromaten). – * Die Zuordnung kann umgekehrt sein.

C₃₁H₃₅NO₄S₂ (549.8) Ber. C 67.72 H 6.42 N 2.55 S 11.56
Gef. C 67.80 H 6.47 N 2.49 S 11.39

1L-(1,2,4/3)-2,3,4-Tri-O-benzyl-1-C-(hydroxymethyl)-5-cyclohexen-1,2,3,4-tetrol (6): Das Addukt **4** (6.20 g, 11.3 mmol) wird in Acetonitril/Wasser (4:1 v/v, 100 ml) gelöst und mit HgO (7.40 g, 34 mmol) versetzt. Es wird unter starkem Rühren und unter DC-Kontrolle (Toluol/Ethylacetat 2:1 v/v) in mehreren Portionen eine Lösung von HgCl₂ (6.50 g, 24 mmol) in Acetonitril/Wasser (4:1 v/v, 70 ml) hinzugefügt. Nach Beendigung der Entschwefelung wird unter DC-Kontrolle portionsweise NaBH₄ zugegeben, bis die Reduktion abgeschlossen ist. Überschüssiges NaBH₄ wird durch Zugabe von konz. Essigsäure vernichtet. Vom metallischen Quecksilber wird abgetrennt. Acetonitril wird i. Vak. abdestilliert. Die organische Phase wird mit wäßriger NaHCO₃-Lösung und Wasser geschüttelt, mit MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Toluol/Ethylacetat 4:1 v/v) und Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Petrolether Ausb. 3.14 g (62%), Schmp. 71 °C, $[\alpha]_D^{20} = +48.8$ ($c = 1.1$ in CHCl₃). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.12$ (dd, 1H, $J_{7a,OH} = 11.4$, $J_{7b,OH} = 1.7$ Hz, 7-OH), 3.33 (dd, 1H, $J_{7a,7b} = 11.2$ Hz, 7a-H), 3.55 (s, 1H, 1-OH), 3.83 (System höherer Ordnung, 2H, 2-, 3-H), 3.91 (dd, 1H, 7b-H), 4.28 (ddd, 1H, $J_{3,4} = 4.0$, $J_{4,5} = 2.5$, $J_{4,6} = 1.8$ Hz, 4-H), 4.68 (s, 2H, CH₂Ph), 4.68 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CHPh), 4.88 (s, 2H, CH₂Ph), 4.95 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CHPh), 5.44 (dd, 1H, $J_{5,6} = 10.3$ Hz, 6-H*), 5.78 (dd, 1H, 5-H*), 7.18–7.45 (m, 15H, Aromaten). – * Die Zuordnung kann umgekehrt sein.

C₂₈H₃₀O₅ (446.5) Ber. C 75.31 H 6.77 Gef. C 75.34 H 6.81

1L-(1,2,4/3)-1,2,3,4-Tetra-O-benzyl-1-C-(benzyloxymethyl)-5-cyclohexen-1,2,3,4-tetrol (7): Verbindung **6** (175 mg, 0.39 mmol) und Benzylbromid (0.13 ml, 1.1 mmol) werden in absol. Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wird unter Eiskühlung in kleinen Portionen ölfreies NaH (30 mg, 1.25 mmol) unter DC-Kontrolle (Toluol/Ethylacetat 2:1 v/v) in 2 h gegeben. Es wird mit wenig absol. Methanol versetzt, mit Toluol verdünnt, die ausgefallenen Natriumsalze werden abfiltriert (Filterschicht, Seitz). Dann wird i. Vak. zum Sirup eingengt, in Dichlormethan aufgenommen und mit verd. wäßriger NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, eingengt und i. Hochvak. von Benzylmethylether, Benzylalkohol etc. befreit. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 10:1 v/v) Ausb. 142 mg (60%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +71.2$ ($c = 0.5$ in CHCl₃). – ¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): $\delta = 3.71$ (D, 1H, $J_{2,3} = 10.4$ Hz, 2-H), 3.94 (d, 1H, $J_{7a,7b} = 9.6$ Hz, 7a-H), 4.06 (D, 1H, 7b-H), 4.20 (ddd, 1H, $J_{3,4} = 7.6$, $J_{4,5} = 2.5$, $J_{4,6} = 2.0$ Hz, 4-H), 4.30 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, CHPh), 4.34 (dd, 1H, 3-H), 4.35 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, CHPh), 4.40, 4.47 (2 d, 2H, $J = 12.2$ Hz, 2CHPh), 4.57, 4.64 (2 d, 2H, $J = 12.1$ Hz, 2CHPh), 4.83 (s, 2H, CH₂Ph), 4.86, 4.92 (2 d, 2H, $J = 11.3$ Hz, 2CHPh), 5.66 (dd, 1H, $J_{5,6} = 10.3$ Hz, 6-H*), 5.84 (dd, 1H, 5-H*), 7.00–7.52 (m, 25H, Aromaten). – * Die Zuordnung kann umgekehrt sein.

C₄₂H₄₂O₅ (626.8) Ber. C 80.48 H 6.75 Gef. C 80.70 H 6.88

1L-(1,2,4/3)-1-C-(Acetoxymethyl)-1-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-5-cyclohexen-1,2,3,4-tetrol (8): Verbindung **6** (188 mg, 0.42 mmol) wird mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Toluol/Ethylacetat 25:1 v/v) Ausb. 207 mg (93%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +119.0$ ($c = 0.4$ in CHCl₃). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.85$, 2.05 (2 s, 6H, 2COCH₃), 4.11 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.4$, $J_{3,4} = 7.6$ Hz, 3-H), 4.28 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 2.2$, $J_{4,6} = 2.0$ Hz, 4-H), 4.31 (d, 1H, $J_{7a,7b} = 11.4$ Hz, 7a-H), 4.51 (d, 1H, 2-H), 4.55 (d, 1H, 7b-H), 4.67 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, CHPh), 4.70 (s, 2H, CH₂Ph), 4.83 (d, 2H, $J = 11.3$ Hz, 2CHPh), 4.89 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, CHPh), 5.67 (dd, 1H, $J_{5,6} = 10.4$ Hz, 5-H*), 5.96 (dd, 1H, 6-H*), 7.18–7.79 (m, 15H, Aromaten). – * Die Zuordnung kann umgekehrt sein.

C₃₂H₃₄O₇ (530.6) Ber. C 72.43 H 6.46 Gef. C 72.58 H 6.59

1L-(1,2,4/3)-2,3,4-Tri-O-benzyl-1-C-(hydroxymethyl)-1,7-O-isopropyliden-5-cyclohexen-1,2,3,4-tetrol (9): Eine Lösung von **6** (1.02 g, 2.3 mmol) in absol. Dimethylformamid (20 ml) wird mit 2,2-Dimethoxypropan (2.1 ml, 17.1 mmol) und 4-Toluolsulfonsäure (60 mg, 0.35 mmol) versetzt und auf 40 °C erwärmt, bis sich ein einheitliches Produkt gebildet hat. DC-Kontrolle (Toluol/Ethylacetat 4:1 v/v). Es wird mit Triethylamin neutralisiert, i. Vak. das Lösungsmittel entfernt, mit Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und zum Sirup eingengt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel (Toluol/Ethylacetat 20:1 v/v). Ausb. 1.04 g (93%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +103.6$ ($c = 0.7$ in CHCl₃). – ¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): $\delta = 1.38$, 1.40 (2, 6H, Isoprop.), 3.49 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.8$, $J_{3,4} = 7.6$ Hz, 3-H), 3.69 (d, 1H, $J_{7a,7b} = 8.3$ Hz, 7a-H), 3.80 (d, 1H, 2-H), 4.07 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 2.1$, $J_{4,6} = 2.0$ Hz, 4-H), 4.48 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, CHPh), 4.50 (d, 1H, 7b-H), 4.55 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, CHPh), 4.74, 4.86, 4.87, 4.93 (4 d, 4H, $J = 11.2$ Hz, 4CHPh), 5.46 (dd, 1H, $J_{5,6} = 10.3$ Hz, 5-H*), 5.67 (dd, 1H, 6-H*), 7.00–7.23 (m, 15H, Aromaten). * Die Zuordnung kann umgekehrt sein.

C₃₁H₃₄O₅ (486.6) Ber. C 76.52 H 7.04 Gef. C 76.60 H 7.11

1L-1,2-Anhydro-3,4,5-tri-O-benzyl-6-C-(hydroxymethyl)-chiro-inositol (10): Eine Lösung von **6** (2.10 g, 4.7 mmol) in absol. Dichlormethan (80 ml) wird mit NaHCO₃ (0.88 g, 10.5 mmol) und 80proz. 3-Chlorperoxybenzoesäure (2.50 g, ca. 11.5 mmol) versetzt und 6 d bei Raumtemp. gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit wäßriger gesättigter NaHCO₃-Lösung mehrfach ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und zum Sirup eingengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Toluol/Ethanol 25:1 v/v). Ausb. 1.95 g (90%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +15.0$ ($c = 0.3$ in CHCl₃). – ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.77$ (dd, 1H, $J_{7a,OH} = 10.5$, $J_{7b,OH} = 2.3$ Hz, 7-OH), 3.15 (s, 1H, 6-OH), 3.22 (dd, 1H, $J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 1.0$ Hz, 2-H), 3.25 (d, 1H, 1-H), 3.61 (dd, 1H, $J_{7a,7b} = 11.4$ Hz, 7a-H), 3.65 (dd, 1H, $J_{3,4} = 5.6$, $J_{4,5} = 10.5$ Hz, 4-H), 3.70 (d, 1H, 5-H), 3.97 (dd, 1H, 3-H), 4.05 (dd, 1H, 7b-H), 4.64 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CHPh), 4.69 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CHPh), 4.76 (s, 2H, CH₂Ph), 4.76 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CHPh), 4.85 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CHPh), 7.20–7.44 (m, 15H, Aromaten).

C₂₈H₃₀O₆ (462.5) Ber. C 72.71 H 6.54 Gef. C 72.89 H 6.68

1L-1,2-Anhydro-3,4,5-tri-O-benzyl-6-C-(hydroxymethyl)-6,7-O-isopropyliden-chiro-inositol (11): Eine Lösung von **9** (940 mg, 1.9 mmol) in absol. Dichlormethan wird mit NaHCO₃ (520 mg, 6.2 mmol) und 80proz. 3-Chlorperoxybenzoesäure (1100 mg, ca. 5.0 mmol) versetzt und 22 d bei Raumtemp. gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit wäßriger gesättigter NaHCO₃-Lösung mehrfach ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet, zum Sirup eingengt und dieser säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Ethylacetat 10:1 v/v). Ausb. 345 mg (36%), Sirup $[\alpha]_D^{20} = +34.3$ ($c = 1.2$ in CHCl₃). – ¹H-

NMR (270 MHz, C₆D₆): δ = 1.36, 1.45 (2 s, 6H, Isoprop.), 2.96 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.6 Hz, 1-H), 3.11 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 0.6 Hz, 2-H), 3.35 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 7.3, $J_{4,5}$ = 10.8 Hz, 4-H), 3.60 (d, 1H, $J_{7a,7b}$ = 8.5 Hz, 7a-H), 3.75 (d, 1H, 5-H), 3.76 (dd, 1H, 3-H), 4.18 (d, 1H, 7b-H), 4.43 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CHPh), 4.50, 4.66 (2 d, 4H, J = 11.8 Hz, 4CHPh), 4.83 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CHPh), 6.84–7.48 (m, 15H, Aromaten).

C₃₁H₃₄O₆ (502.6) Ber. C 74.08 H 6.82 Gef. C 74.14 H 6.76

1L-1,2-Anhydro-3,4,5,6-tetra-O-benzyl-6-C-(benzyloxymethyl)-chiro-inosit (12): Verbindung **10** (1.95 g, 4.2 mmol) wird, wie bei **7** beschrieben, mit Benzylbromid (1.5 ml, 12.6 mmol) und NaH (400 mg, 17.4 mmol) in Dimethylformamid (45 ml) benzyliert. Chromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel (Toluol/Ethylacetat 40:1 v/v). Ausb. 1.60 g (60%), Sirup, $[\alpha]_D^{20}$ = +34.4 (c = 0.9 in CHCl₃). – ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 3.13 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.9 Hz, 1-H), 3.46 (dd, 1H, $J_{2,3}$ < 0.5 Hz, 2-H), 3.78 (d, 1H, $J_{7a,7b}$ = 9.8 Hz, 7a-H), 4.03 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 7.1 Hz, 3-H), 4.06 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 10.2 Hz, 5-H), 4.21 (d, 1H, 7b-H), 4.29 (dd, 1H, 4-H), 4.31 (s, 2H, CH₂Ph), 4.44, 4.48 (2 d, 2H, J = 11.8 Hz, 2CHPh), 4.76, 4.79 (2 d, 2H, J = 11.0 Hz, 2CHPh), 4.81, 4.89, 4.98 (4 d, 1H, J = 11.6 Hz, 4CHPh), 7.03–7.47 (m, 25H, Aromaten).

C₄₂H₄₂O₆ (642.8) Ber. C 78.48 H 6.59 Gef. C 78.59 H 6.64

1L-2-Azido-1,5,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-4-C-(hydroxymethyl)-4,7-O-isopropyliden-muco-inosit (13): Eine Lösung von Epoxid **11** (345 mg, 0.7 mmol) in absol. Dimethylformamid (25 ml) wird mit Natriumazid (220 mg, 3.4 mmol) versetzt und 4 d bei 100°C stark gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und die Lösung mit verd. wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt chromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 5:1 v/v). Ausb. 172 mg (45%), Sirup $[\alpha]_D^{20}$ = –25.8 (c = 0.7 in CHCl₃). – ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): 1.23, 1.30 (2 s, 6H, Isoprop.), 2.55 (s, 1H, OH), 3.63 (dd, 1H, $J_{1,6}$ = 9.8, $J_{5,6}$ = 10.0 Hz, 6-H), 3.65 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 3.6 Hz, 3-H), 3.86 (d, 1H, 5-H), 3.89 (dd, 1H, $J_{1,2}$ = 3.8 Hz, 2-H), 4.05 (dd, 1H, 1-H), 4.29 (d, 1H, $J_{7a,7b}$ = 9.1 Hz, 7a-H), 4.36 (d, 1H, 7b-H), 4.44, 4.54 (2 d, 2H, J = 11.6 Hz, 2CHPh), 4.70 (d, 1H, J = 11.2 Hz, CHPh), 4.74, 4.77 (2 d, 2H, J = 11.4 Hz, 2CHPh), 4.89 (d, 1H, J = 11.2 Hz, CHPh), 7.04–7.41 (m, 15H, Aromaten).

C₃₁H₃₅N₃O₆ (545.6) Ber. C 68.24 H 6.47 N 7.70
Gef. C 68.38 H 6.60 N 7.59

Eine kleine Menge **13** wurde zur Konfigurationsbestimmung mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert: ¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): δ = 1.33, 1.48 (2 s, 6H, Isoprop.), 1.76 (s, 3H, COCH₃), 3.63 (dd, 1H, $J_{1,2}$ = 3.6, $J_{2,3}$ = 3.2 Hz, 2-H), 3.75 (dd, 1H, $J_{1,6}$ = $J_{5,6}$ = 9.4 Hz, 6-H), 3.84 (dd, 1H, 1-H), 3.91 (d, 1H, 5-H), 4.37 (d, 1H, $J_{7a,7b}$ = 9.0 Hz, 7a-H), 4.39 (d, 1H, 3-H), 4.44 (d, 1H, J = 11.2 Hz, CHPh), 4.47 (d, 1H, 7b-H), 4.49 (d, 1H, J = 12.0 Hz, CHPh), 4.62 (d, 1H, J = 11.2 Hz, CHPh), 4.70 (s, 2H, CH₂Ph), 4.81 (d, 1H, J = 12.0 Hz, CHPh), 7.00–7.48 (m, 15H, Aromaten).

1L-2-Azido-1,4,5,6-tetra-O-benzyl-2-desoxy-4-C-(benzyloxymethyl)-muco-inosit (14): Eine Lösung des Epoxids **12** (1.600 g, 2.6 mmol) in absol. Dimethylformamid (100 ml) wird mit Natriumazid (810 mg, 12.5 mmol) versetzt und 4 d bei 130°C stark gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und die Lösung mit verd. wäßriger NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet und i. Vak. zum Sirup eingengt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat 10:1 v/v).

Ausb. 1.21 g (71%), $[\alpha]_D^{20}$ = +4.4 (c = 0.4 in CHCl₃). – ¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): δ = 2.62 (d, 1H, $J_{3,OH}$ = 2.6 Hz, 3-OH), 3.85 (dd, 1H, $J_{1,6}$ = 7.6, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 6-H), 3.93 (d, 1H, 5-H), 3.99 (d, 1H, $J_{7a,7b}$ = 11.1 Hz, 7a-H), 4.07 (dd, 1H, $J_{1,2}$ = 3.9, $J_{2,3}$ = 5.0 Hz, 2-H), 4.12 (dd, 1H, 1-H), 4.18 (d, 1H, J = 11.1 Hz, CHPh), 4.27 (d, 1H, 7b-H), 4.49 (s, 2H, CH₂Ph), 4.58 (dd, 1H, 3-H), 4.63, 4.65 (2 d, 2H, J = 11.0 Hz, 2CHPh), 4.74 (d, 1H, J = 11.1 Hz, CHPh), 4.78, 4.86 (2 d, 4H, J = 11.3 Hz, 4CHPh), 7.00–7.48 (m, 25H, Aromaten).

C₄₂H₄₃N₃O₆ (685.8) Ber. C 73.56 H 6.32 N 6.13
Gef. C 73.70 H 6.45 N 6.02

1L-2-Azido-1,5,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-4-C-(hydroxymethyl)-muco-inosit (15): Die Isopropylidenverbindung **13** (75 mg, 0.13 mmol) wird in 80proz. wäßriger Essigsäure (4 ml) 30 h bei 40°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle: Toluol/Ethylacetat 2:1 v/v) wird die Essigsäure durch azeotrope Destillation mit Toluol entfernt. Es wird i. Vak. zum Sirup eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol/Ethylacetat 4:1, v/v) gereinigt. Ausb. 41 mg (63%), $[\alpha]_D^{20}$ = –2.0 (c = 0.5 in CHCl₃). – ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆, ausgetauscht mit CD₃OD): δ = 3.56 (d, 1H, $J_{7a,7b}$ = 11.6 Hz, 7a-H), 3.70 (dd, 1H, $J_{1,2}$ = 3.5, $J_{2,3}$ = 3.6 Hz, 2-H), 3.76 (dd, 1H, $J_{1,6}$ = $J_{5,6}$ = 7.6 Hz, 6-H), 3.77 (d, 1H, 3-H), 3.80 (d, 1H, 5-H), 3.99 (dd, 1H, 1-H), 4.07 (d, 1H, 7b-H), 4.45 (s, 2H, CH₂Ph), 4.49, 4.50 (2 d, 2H, J = 11.2 Hz, 2CHPh), 4.64, 4.68 (2 d, 2H, J = 11.0 Hz, 2CHPh), 6.95–7.38 (m, 15H, Aromaten).

C₂₈H₃₁N₃O₆ (505.6) Ber. C 66.52 H 6.18 N 8.31
Gef. C 66.60 H 6.23 N 8.14

1L-2-Amino-2-desoxy-4-C-(hydroxymethyl)-muco-inosit-hydrochlorid (16)

a) Verbindung **14** (106 mg, 0.15 mmol) wird in absol. Methanol (5 ml) gelöst, mit wenig 3 N methanolischer HCl versetzt und in Gegenwart von 10proz. Palladium/Kohle (70 mg) 30 h bei Normaldruck hydriert. Es wird mit Methanol verdünnt, von der Palladium/Kohle abfiltriert (Filterschicht, Seitz) und eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Sephadex G-25 (H₂O). Ausb. 33 mg (90%).

b) Verbindung **15** (40 mg, 0.08 mmol) wird analog wie oben in absol. Methanol (4 ml) 24 h Normaldruck hydriert. Ausb. 15 mg (76%), Schmp. 177°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20}$ = –17.2 (c = 1.2 in CH₃OH). ¹H-NMR (270 MHz, D₂O, interner Standard HDO, δ = 4.64): δ = 3.57 (dd, 1H, $J_{1,6}$ = 3.2, $J_{5,6}$ = 10.8 Hz, 6-H), 3.58 (d, 1H, $J_{7a,7b}$ = 11.6 Hz, 7a-H), 3.66 (d, 1H, 7b-H), 3.87 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 4.6 Hz, 3-H), 3.89 (d, 1H, 5-H), 3.93 (dd, 1H, $J_{1,2}$ = 3.0 Hz, 1-H), 4.06 (dd, 1H, 2-H).

C₇H₁₅NO₆ · HCl (245.7) Ber. C 34.23 H 6.57 N 5.70
Gef. C 34.11 H 6.69 N 5.56

1L-5-O-Benzoyl-1,3,4-tri-O-benzyl-1-C-(benzyloxymethyl)-2-O-methyl-chiro-inosit (18): Zu einer Lösung des Diols **17**⁽¹⁾ (3.5 g, 5.99 mmol) in Dichlormethan (30 ml) wird bei 0°C Pyridin (5 ml, 62 mmol) gegeben und anschließend Benzoylchlorid (0.84 ml, 7.2 mmol) langsam zugetropft. Anschließend wird 15 min bei Raumtemp. gerührt, bis die Umsetzung vollständig ist. Es wird das überschüssige Benzoylchlorid vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und die Lösung mit Dichlormethan (100 ml) verdünnt. Die organische Phase wird bis zur Entfernung des Pyridins mit 2 N HCl geschüttelt und zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen. Kristallisation aus Petrolether 60/70/Toluol. Ausb. 4.09 g (99%), Schmp. 37°C, $[\alpha]_D^{20}$ = –17.0 (c = 2.81 in CHCl₃). – ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.02 (d, $J_{6,OH}$ = 2.0 Hz, 1H, OH), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (d, $J_{2,3}$ = 9.6 Hz, 1H, 2-H), 3.97 (d, 1H, $J_{7a,7b}$ = 9.6 Hz, 7a-H), 4.00 (d, 1H, 7b-H), 4.02 (t, $J_{3,4}$ = 9.3 Hz,

1H, 3-H), 4.15 (dd, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, 1H, 4-H), 4.54 (s, 2H, CH_2Ph), 4.60 (dd, 1H, $J_{5,6} = 3.0$ Hz, 6-H), 4.75, 4.78, 4.82 (4 d, 4H, $J = 11.2$ Hz, $2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.85 (s, 2H, CH_2Ph), 5.58 (dd, 1H, 5-H), 7.04–7.62, 7.93–8.10 (m, 25H, 5 Aromaten).

$\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{O}_8$ (688.8) Ber. C 74.98 H 6.44 Gef. C 74.44 H 6.49

2*L*-(2,3,5/4,6)-6-*O*-Benzoyl-2,4,5-tri-*O*-benzyl-2-*C*-(benzyloxymethyl)-3-*O*-methyl-2,3,4,5,6-pentahydroxycyclohexanon (**19**): Unter N_2 -Schutz wird Oxalylchlorid (1.14 ml, 13.1 mmol) in absol. Dichlormethan (15 ml) gelöst. Es wird auf -78°C gekühlt und eine Lösung von Dimethylsulfoxid (1.85 ml, 26.1 mmol) in absol. Dichlormethan (20 ml) unter Rühren zugetropft. Anschließend wird eine Lösung von **18** (4.5 g, 6.53 mmol) in absol. Dichlormethan (20 ml) zugetropft, 2 h gerührt, Ethyldiisopropylamin (11.2 ml, 65.4 mmol) hinzugefügt und die Kühlung entfernt. Es wird weitere 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit ist immer noch Edukt vorhanden (DC: Toluol/Ethylacetat 15:1), das möglicherweise in einer Nebenreaktion zurückgebildet wird¹². Zur Aufarbeitung wird mit Dichlormethan verdünnt und zur Entfernung der überschüssigen Base mit 2 *N* HCl ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, eingengt und i. Hochvak. getrocknet. Das Produkt ist stabil und kann säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt werden. Es wird zunächst mit Toluol/Ethylacetat (80:1) das Keton **19** und dann mit Toluol/Ethylacetat (15:1) das restliche Edukt eluiert. Ausb. 3.83 g (85%), Sirup $[\alpha]_D^{20} = +15.9$ ($c = 2.61$ in CHCl_3). — $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): $\delta = 3.57$ (s, 3H, OCH_3), 3.63 (dd, 1H, $J_{4,5} = 9.0$, $J_{5,6} = 10.4$ Hz, 5-H), 3.75 (d, 1H, $J_{3,4} = 10.0$ Hz, 3-H), 3.81 (d, 1H, $J_{7a,7b} = 8.4$ Hz, 7a-H), 4.08 (d, 1H, 7b-H), 4.32 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, CHPh), 4.43, 4.53 (2 d, 2H, $J = 11.6$ Hz, CH_2Ph), 4.54 (dd, 1H, 4-H), 4.65–4.80 (m, 5H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$, CHPh), 6.44 (d, 1H, 6-H), 6.93–7.58 (m, 23H, $4\text{C}_6\text{H}_5$, Benzoyl), 8.19 (mc, 2H, Benzoyl).

$\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{O}_8$ (686.8) Ber. C 75.20 H 6.16 Gef. C 75.15 H 6.09

(*E/Z*)-2*L*-(2,3,5/4,6)-6-*O*-Benzoyl-2,4,5-tri-*O*-benzyl-2-*C*-(benzyloxymethyl)-3-*O*-methyl-2,3,4,5,6-pentahydroxycyclohexanon-oxim (**20**) und (*E*)-2*L*-(2,3,5,6/4)-6-*O*-Benzoyl-2,4,5-tri-*O*-benzyl-2-*C*-(benzyloxymethyl)-3-*O*-methyl-2,3,4,5,6-pentahydroxycyclohexanon-oxim (**21**): Eine Lösung von Keton **19** (3.83 g, 5.58 mmol) in Methanol (60 ml) und Pyridin (6 ml) wird unter Rühren mit Hydroxylamin-hydrochlorid (1.95 g, 28 mmol) versetzt und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Es bilden sich zwei im Vergleich zum Edukt polare Produkte (DC: Toluol/Ethylacetat 15:1), wobei das DC im Verlaufe der Reaktion auch an der Stelle des Eduktes einen Doppelfleck zeigt. Dieses legt den Schluß nahe, daß schon die Ketose **19** unter den Reaktionsbedingungen isomerisiert. Zur Aufarbeitung wird i. Vak. eingengt, in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und zum Sirup eingengt. Die Trennung der Produkte erfolgt säulenchromatographisch mit Toluol/Ethylacetat (30:1).

20: Ausb. 2.18 g (56%), *E:Z* = 1:2 (aus $^1\text{H-NMR}$), $[\alpha]_D^{20} = +25.1$ ($c = 1.91$ in CHCl_3). — $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): *E*-Isomeres: $\delta = 3.56$ (s, 3H, OCH_3), 3.97 (dd, 1H, $J_{4,5} = 6.4$, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 5-H), 3.98 (d, 1H, $J_{7a,7b} = 8.2$ Hz, 7a-H), 4.00 (d, 1H, $J_{3,4} = 9.4$ Hz, 3-H), 4.20 (d, 1H, 7b-H), 4.25, 4.38 (2 d, 2H, $J = 11.6$ Hz, CH_2Ph), 4.39 (dd, 1H, 4-H), 4.45–4.97 (m, 6H, $3\text{CH}_2\text{Ph}$), 6.48 (d, 1H, 6-H), 6.86–7.35 (m, 21H, $4\text{C}_6\text{H}_5$, Benzoyl), 7.52, 8.15 (2 m, 4H, Benzoyl), 8.83 (s, 1H, NOH). — *Z*-Isomeres: $\delta = 3.56$ (s, 3H, OCH_3), 3.76 (dd, 1H, $J_{4,5} = 8.2$, $J_{5,6} = 9.6$ Hz, 5-H), 3.87 (d, 1H, $J_{3,4} = 9.6$ Hz, 3-H), 4.07 (d, 1H, $J_{7a,7b} = 8.0$ Hz, 7a-H), 4.28 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CHPh), 4.30 (dd, 1H, 4-H), 4.37 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CHPh), 4.56 (d, 1H, 7b-H), 4.56–4.90 (m, 6H, $3\text{CH}_2\text{Ph}$), 6.28 (d, 1H, 6-H), 6.86–7.35 (m, 21H, $4\text{C}_6\text{H}_5$, Benzoyl), 7.61, 8.18 (2 m, 4H, Benzoyl), 8.67 (s, 1H, NOH).

21: Ausb. 0.91 g (23%), $[\alpha]_D^{20} = +35.3$ ($c = 1.07$ in CHCl_3). — $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): $\delta = 3.30$ (dd, 1H, $J_{4,5} = 9.8$, $J_{5,6} = 4.2$ Hz, 5-H), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (d, $J_{3,4} = 9.8$ Hz, 1H, 3-H), 3.95 (d, 1H, $J_{7a,7b} = 8.4$ Hz, 7a-H), 4.37 (d, 1H, 7b-H), 4.39, 4.40 (2 d, 2H, $J = 11.0$ Hz, 2CHPh), 4.50, 4.58 (2 d, 2H, $J = 12.2$ Hz, CH_2Ph), 4.61 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CHPh), 4.72 (t, 1H, 4-H), 4.84 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CHPh), 4.87 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, CHPh), 4.92 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CHPh), 6.78–7.57 (m, 23H, $4\text{C}_6\text{H}_5$, Benzoyl), 7.66 (d, 1H, 6-H), 8.03 (m, 2H, Benzoyl), 9.77 (s, 1H, NOH).

$\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{NO}_8$ (701.8) Ber. C 73.59 H 6.18 N 2.00

20: Gef. C 73.47 H 6.11 N 1.89

21: Gef. C 73.39 H 6.25 N 2.11

1*L*-1-Amino-3,4,6-tri-*O*-benzyl-6-*C*-(benzyloxymethyl)-1-*desoxy*-5-*O*-methyl-*chiro*-inositol (**22**) und 1*L*-1-Amino-2,4,5-tri-*O*-benzyl-2-*C*-(benzyloxymethyl)-1-*desoxy*-3-*O*-methyl-*myo*-inositol (**23**): Zu einer Suspension von LiAlH_4 (91 mg, 2.4 mmol) in frisch destilliertem Tetrahydrofuran (20 ml) wird bei -10°C unter Rühren und unter N_2 eine Lösung des Oxims **20** (840 mg, 1.20 mmol) in absol. Tetrahydrofuran getropft. Nach 10 min hat sich **20** bereits quantitativ zu einem polareren Produkt, das durch reduktive Abspaltung des Benzoats entsteht, umgesetzt (DC: Toluol/Ethylacetat 4:1). Der Ansatz wird auf Raumtemp. und später auf 70°C erwärmt und 6 h bei 70°C gerührt, bis die Umsetzung vollständig ist. Es entstehen zwei mit Ninhydrin anfärbende Produkte (DC: Toluol/Ethanol 15:1, Folie NH_3 -bedampft). Die Verwendung von Aceton in Laufmittelgemischen ist unbedingt zu vermeiden, da sich in diesem Fall bei Kontakt mit Kieselgel Schiff-Basen bilden können. Zur Aufarbeitung wird das überschüssige Hydrid vorsichtig mit Wasser vernichtet, das Lösungsmittel abdestilliert und in Ether wieder aufgenommen. Es wird mit 10proz. NaOH ausgeschüttelt und die wäßrige Phase noch dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und eingengt. Der Rohsirup wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt (Laufmittel Toluol/Ethylacetat/Triethylamin 600:200:1). Dabei gelingt es, das schnell laufende Isomere **23** rein zu erhalten, während das Isomere **22** durch anschließende Mitteldruckchromatographie (3 bar) an LiChroprep[®] NH_2 (Merck, 25–40 μm) mit Toluol/Ethylacetat (6:1) zu reinigen ist.

22: Ausb. 150 mg (21%), $[\alpha]_D^{20} = -11.1$ ($c = 1.06$ in CHCl_3). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 1.08$ –1.85 (bs, 3H, NH_2 , 2-OH), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (d, 1H, $J_{7a,7b} = 10.7$ Hz, 7a-H), 3.91 (d, 1H, $J_{4,5} = 9.7$ Hz, 5-H), 3.93 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.4$ Hz, 1-H), 3.97 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.4$ Hz, 3-H), 4.03 (d, 1H, 7b-H), 4.13 (t, 1H, 4-H), 4.17, 4.25 (2 d, 2H, $J = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 4.30 (dd, 1H, 2-H), 4.74, 4.81 (2 d, 2H, $J = 11.8$ Hz, 2CHPh), 4.82, 4.86 (2 d, 2H, $J = 11.2$ Hz, CH_2Ph), 5.01, 5.03 (2 d, 2H, $J = 11.8$ Hz, 2CHPh), 6.99–7.50 (m, 20H, 4 Aromaten).

23: Ausb. 360 mg (52%), $[\alpha]_D^{20} = +7.1$ ($c = 4.18$ in CHCl_3).

$\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{NO}_6$ (583.7) Ber. C 74.08 H 7.08 N 2.40

22: Gef. C 74.23 H 7.19 N 2.61

23: Gef. C 73.98 H 7.27 N 2.54

Zur $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Charakterisierung wurde eine kleine Menge **23** mit Pyridin/Acetanhydrid acetyliert. — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.83$, 1.88 (2 s, 6H, $2\text{CH}_3\text{CO}$), 2.27 (bs, 1H, NH), 3.30 (d, 1H, $J_{7a,7b} = 8.2$ Hz, 7a-H), 3.58 (d, 1H, $J_{3,4} = 9.4$ Hz, 3-H), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (dd, 1H, $J_{4,5} = 10.2$ Hz, 4-H), 3.98 (d, 1H, 7b-H), 4.38 (t, $J_{5,6} = 10.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.48, 4.52, 4.57 (3 d, 3H, $J = 11.7$ Hz, 3CHPh), 4.65, 4.82 (2 d, 2H, $J = 11.2$ Hz, CH_2Ph), 4.83 (s, 2H, CH_2Ph), 4.97 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, CH_2Ph), 5.22 (dd, 1H, $J_{1,6} = 10.0$ Hz, 6-H), 5.64 (d, 1H, 1-H), 7.20–7.41 (m, 20H, 4 Aromaten).

1*L*-3-Amino-1,4,6-tri-*O*-benzyl-4-*C*-(benzyloxymethyl)-3-*desoxy*-5-*O*-methyl-*epi*-inositol (**25**): Eine Lösung von **21** (800 mg, 1.14 mmol)

in frisch destilliertem Tetrahydrofuran (16 ml) wird bei -30°C unter N_2 -Schutz zu einer Suspension von LiAlH_4 (100 mg, 2.64 mmol) in absol. Tetrahydrofuran getroft und anschließend die Kühlung entfernt. Die Reduktion der Benzoylgruppe ist nach 30 min bei Raumtemp. beendet. Es wird auf $60-70^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 6 h gerührt. Die DC-Kontrolle zeigt einen sehr uneinheitlichen Verlauf der Reaktion. Neben dem gewünschten Amin **25**, das nur in geringer Menge vorliegt, sind weniger polare, Ninhydrin-inaktive Produkte entstanden, die sich nicht mehr verändern. Es wird ein Überschuß LiAlH_4 (300 mg, 7.91 mmol) zugegeben und weitere 5 h bei 60°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **22** beschrieben. Zur säulenchromatographischen Reinigung werden zunächst die Verunreinigungen mit Toluol/Ethylacetat (1:1) abgetrennt, und danach wird das Amin **25** mit Toluol/Ethylacetat/gesättigte methanolische NH_3 -Lösung (50:50:3) eluiert. Ausb. 75 mg (11%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6 ausgetauscht mit CD_3OD): $\delta = 2.72$ (d, 1H, $J_{2,3} = 3.0$ Hz, 3-H), 3.24 (dd, 1H, $J_{1,2} = 3.4$, $J_{1,6} = 9.6$ Hz, 1-H), 3.41 (d, 1H, $J_{5,6} = 10.1$ Hz, 5-H), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 2H, 7a-, 7b-H), 3.99 (t, 1H, 2-H), 4.24 (t, 1H, 6-H), 4.33, 4.37 (2 d, 2H, $J = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 4.49 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, CHPh), 4.52, 4.73 (2 d, 2H, $J = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 4.87, 5.02, 5.06 (3 d, 3H, $J = 11.3$ Hz, 3 CHPh), 7.02–7.49 (m, 20H, 4 Aromaten). — NOE-Experimente: 1-H bestrahlt: NOE bei 2-H (2.2%), 3-H (1.6%), 5-H (2.2%); 3-H bestrahlt: NOE bei 1-H (3.2%), 2-H (1.8%), 5-H (4.1%), 7-H (1.1%); 5-H bestrahlt: NOE bei 3-H (2.4%).

$\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{NO}_6$ (583.7) Ber. C 74.08 H 7.08 N 2.40
Gef. C 74.15 H 7.18 N 2.31

*1L-1-Amino-1-desoxy-6-C-(hydroxymethyl)-5-O-methyl-chiro-
inosit-hydrochlorid (26)*: Der Aminocyclitol **22** (208 mg, 0.36 mmol) wird in Methanol (20 ml) gelöst und tropfenweise mit einer 3 N methanolischen HCl versetzt, bis die Lösung sauer reagiert. Es wird in Gegenwart von 10proz. Palladium-Kohle (200 mg) 24 h bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert (DC: Chloroform/Methanol/Wasser 5:4:1). Es wird vom Katalysator abfiltriert und eingeeengt. Das Produkt wird durch Gelfiltration über Sephadex G-10 mit bidestilliertem Wasser gereinigt und gefriergetrocknet. Die Verbindung wird als Hydrochlorid charakterisiert. Ausb. 87 mg (94%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.4$ ($c = 1.09$ in H_2O). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , bezogen auf HDO: $\delta = 4.64$): $\delta = 3.29$ (d, 1H, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, 5-H), 3.34 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.3$, $J_{3,4} = 9.6$ Hz, 3-H), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.46 (d, 1H, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, 1-H), 3.57 (t, 1H, 4-H), 3.59 (d, 1H, $J_{7a,7b} = 11.4$ Hz, 7a-H), 3.65 (d, 1H, 7b-H), 3.88 (dd, 1H, 2-H). $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_6 \cdot \text{HCl}$ (259.7) Ber. C 37.00 H 6.99 Cl 13.65 N 5.39
Gef. C 36.68 H 7.21 Cl 13.57 N 5.25

1L-1-Amino-1-desoxy-2-C-(hydroxymethyl)-3-O-methyl-myoinosit-hydrochlorid (27): Der Aminocyclitol **23** (327 mg, 0.56 mmol) wird analog zu **22** in Methanol (32 ml) gelöst, mit 3 N methanolischer HCl versetzt und mit 10proz. Palladium/Kohle (320 mg) 24 h bei Normaldruck hydriert. Das Produkt wird durch Gelfiltration gereinigt. Ausb. 144 mg (99%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.7$ ($c = 1.0$ in H_2O). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , bezogen auf HDO: $\delta = 4.64$): $\delta = 3.03$ (d, 1H, $J_{3,4} = 9.7$ Hz, 3-H), 3.18 (d, 1H, $J_{1,6} = 10.2$ Hz, 1-H), 3.20

(t, 1H, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, 5-H), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (t, 1H, 4-H), 3.51 (dd, 1H, 6-H), 3.57 (d, 1H, $J_{7a,7b} = 11.8$ Hz, 7a-H), 3.67 (d, 1H, 7b-H).

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_6 \cdot \text{HCl}$ (259.7) Ber. C 37.00 H 6.99 Cl 13.65 N 5.39
Gef. C 36.71 H 7.15 Cl 13.41 N 5.21

*1D-3-Amino-3-desoxy-2-C-(hydroxymethyl)-1-O-methyl-epi-
inosit-hydrochlorid (28)*: Der Aminocyclitol **25** (60 mg, 0.10 mmol) wird analog zu **22** in Methanol (6 ml) gelöst, mit 3 N methanolischer HCl (0.2 ml) versetzt und mit 10proz. Palladium/Kohle (60 mg) 24 h bei Normaldruck hydriert. Das Produkt wird durch Gelfiltration gereinigt. Ausb. 26.4 mg (99%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.1$ ($c = 1.32$ in H_2O). — $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , bezogen auf HDO: $\delta = 4.64$): $\delta = 3.00$ (d, 1H, $J_{1,6} = 9.8$ Hz, 1-H), 3.41 (dd, 1H, $J_{4,5} = 3.2$, $J_{5,6} = 10.2$ Hz, 5-H), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (d, 1H, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, 3-H), 3.54 (d, 1H, $J_{7a,7b} = 11.8$ Hz, 7a-H), 3.61 (d, 1H, 7b-H), 3.79 (t, 1H, 6-H), 4.03 (t, 1H, 4-H).

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_6 \cdot \text{HCl}$ (259.7) Ber. C 37.00 H 6.99 Cl 13.65 N 5.39
Gef. C 36.89 H 6.91 Cl 13.73 N 5.21

CAS-Registry-Nummern

2: 85798-11-4 / 4: 106988-91-4 / 5: 107079-33-4 / 6: 106988-92-5 / 7: 106988-93-6 / 8: 106988-94-7 / 9: 106988-95-8 / 10: 106988-96-9 / 11: 106988-97-0 / 12: 106988-98-1 / 13: 106988-99-2 / 13 (Acetat): 106989-00-8 / 14: 106989-01-9 / 15: 106989-02-0 / 16: 106989-03-1 / 17: 104976-17-2 / 18: 106989-04-2 / 19: 106989-05-3 / 20 (E-Isomer): 106989-06-4 / 20 (Z-Isomer): 107079-34-5 / 21: 107079-35-6 / 22: 106989-07-5 / 23: 107079-36-7 / 24 (Acetat von 23): 106989-08-6 / 25: 107079-70-9 / 26: 107079-71-0 / 27: 107079-72-1 / 28: 106989-09-7 / 5-Methyl-1,3,5-dithiazinan: 6302-94-9

- XV. Mitteilung: H. Paulsen, W. von Deyn, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 141.
- E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D. D. Schmidt, W. Wingender, *Angew. Chem.* **93**, (1981) 738; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 744; D. D. Schmidt, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, W. Wingender, E. Truscheit, W. Schäfer, *Naturwissenschaften* **64** (1977) 535.
- J. Itoh, S. Omoto, T. Shomura, H. Ogina, K. Iwamatsu, S. Inouye, *J. Antibiot.* **34** (1981) 1424, 1429.
- K. Fukuhara, H. Murai, S. Murao, *Agric. Biol. Chem.* **46** (1982) 1941; S. Murao, K. Ohyoma, S. Ogura, *ibid.* **41** (1977) 919.
- K. Yokose, K. Ogura, Y. Suzuki, Y. Suhara, P. Buchschacher, *Abstr. Symp. Chem. Nat. Prod.*, 23rd. Oct. 1980, Nagoya (Jpn.), 632.
- S. Namaiki, K. Kangouri, T. Nakate, H. Hara, K. Sugita, S. Omura, *J. Antibiot.* **35** (1982) 1234.
- S. Horii, H. Fukase, Y. Kameda, *Carbohydr. Res.* **140** (1985) 185; Y. Kameda, N. Asano; M. Yoshikawa, M. Takauchi, T. Yamaguchi, K. Matsui, S. Horii, H. Fukase, *J. Antibiot.* **37** (1984) 1301.
- R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1455; A. S. Machado, A. Olesker, G. Lukacs, *Carbohydr. Res.* **135** (1985) 231.
- D. Semeria, M. Philippe, J.-M. Delaumeny, A.-M. Sepulchre, S. D. Gero, *Synthesis* **1983**, 710.
- H. Paulsen, M. Stubbe, F.-R. Heiker, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 825.
- H. Paulsen, W. von Deyn, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 133.
- K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **34** (1978) 1651.

[192/86]