

## UNTERSUCHUNGEN ZUR STRUKTUR DES $\alpha$ -D-GLUCOSIDASEINHIBITORS ACARBOSE\*

BODO JUNGE<sup>†</sup>, FRED-R. HEIKER, JÜRGEN KURZ, LUTZ MULLER, DELF D. SCHMIDT UND CHRISTIAN WUNSCHÉ

*Bayer AG, 5600 Wuppertal 1, Postfach 10 17 09 (Bundesrepublik Deutschland)*

(Eingegangen am 10. Juni 1982; angenommen in revidierter Form am 3. Oktober, 1983)

### ABSTRACT

Hydrolysis of the pseudotetrasaccharide acarbose (**1**), a potent inhibitor of intestinal  $\alpha$ -D-glucosidases and an effective oral antidiabetic agent, gave D-glucose and a tricyclic compound (1*R*,2*S*,3*R*,4*aS*,7*R*,8*S*,8*aS*,9*aR*)-1,2,3,4*a*,7,8,8*a*,9*a*-octahydro-1,2,7,8-tetrahydroxy-3-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-6-hydroxymethylpyrrolo[2,1-*b*]benzoxazole (**6**) that was further degraded into 1*L*-(1,2,4/3)-1-hydroxymethyl-2,3,4-cyclohexanetriol (validatol, **25**) and (2*R*,3*S*,4*S*)-2-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-pyrrolidine-3,4-diol (**49**) by sodium borohydride reduction and subsequent catalytic hydrogenation. Methanolysis of **1** afforded  $\alpha$ - and  $\beta$ -glycosides **11** and **10** which were cleaved by hydrogenation to give **25** and methyl  $\alpha$ - and  $\beta$ -glycosides of 4-amino-4,6-dideoxy- $\alpha$ - and - $\beta$ -D-glucopyranose (viosamine, **38**). Upon hydrogenation, **1** gave, beside several minor products, **25** and a basic trisaccharide that was acetylated into the peracetates of viosamine **38** and D-glucose. The structure of **6** was determined by derivatives and ring-cleavage products. N.m.r. and mass spectra of the acarbose products and derivatives are discussed.

### ZUSAMMENFASSUNG

Das Pseudotetrasaccharid Acarbose (**1**), ein potenter Inhibitor intestinaler  $\alpha$ -D-Glucosidasen, hat sich in der Klinik als ein oral wirkendes Antidiabetikum mit einem neuartigen Wirkungsmechanismus erwiesen. Die Hydrolyse von **1** liefert D-Glucose und ein tricyclisches Abbauprodukt (1*R*, 2*S*, 3*R*,4*aS*,7*R*, 8*S*, 8*aS*, 9*aR*)-1,2,3,4*a*,7,8,8*a*,9*a*-Octahydro-1,2,7,8-tetrahydroxy-3-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-6-hydroxymethylpyrrolo[2,1-*b*]benzoxazol (**6**) das durch NaBH<sub>4</sub>-Reduktion und nachfolgende katalytische Hydrierung in 1*L*-(1,2,4/3)-1-Hydroxymethyl-2,3,4-cyclohexantriol (Validatol, **25**) und (2*R*,3*S*,4*S*)-2-[(1*R*)-1-Hydroxyethyl]-pyrrolidin-3,4-diol (**49**) gespalten wird. Die Methanolyse von **1** liefert hingegen die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Gly-

\**In memoriam* Prof. Dr. Otto Bayer.

<sup>†</sup>Aktuelle Adresse: Chemische Forschung, Troponwerke GmbH u. Co. KG, Berlinerstraße 156, D-5000 Köln 80, Bundesrepublik Deutschland.

koside **11** and **10**, die durch Hydrierung wiederum in **25** und die anomeren Methylglykoside der 4-Amino-4,6-dideoxy-D-glucopyranose (Viosamin, **38**) zerlegt werden. Schließlich ergibt **1** bei der Hydrierung ebenfalls **25** und ein basisches Trisaccharid, das in einer Acetolysereaktion zum Tetraacetat [von Viosamin (**38**)] und D-Glucosepentaacetat abgebaut wird. Die Struktur des Trizyclus **6** wird über Derivate und Ringöffnungsprodukte gesichert. N.m.r.- und Massenspektren der Acarboseabbauprodukte und -derivate werden diskutiert.

## EINFÜHRUNG

Die wichtigsten Kohlenhydrate der menschlichen Nahrung sind Stärke und Saccharose. Bevor sie aus dem Darm absorbiert werden, müssen sie durch intestinale  $\alpha$ -D-Glucosidasen zu Monosacchariden abgebaut werden. Mit Inhibitoren der Pankreas- $\alpha$ -Amylase und der dünn darmwandständigen Disaccharidasen sollte es daher möglich sein, die Verdauung der Kohlenhydrate zu verzögern und bei Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes, Adipositas und Hyperlipoproteinämie (Typ IV) unerwünschte Hyperglykämien und Hyperinsulinämien nach Nahrungsaufnahme zu reduzieren<sup>1</sup>.

Polypeptidartige  $\alpha$ -Amylaseinhibitoren pflanzlichen Ursprungs sind schon seit längerem bekannt<sup>2</sup>; sie erwiesen sich jedoch als wenig geeignet für eine therapeutische Verwendung. Die systematische Suche nach  $\alpha$ -D-Glucosidaseinhibitoren mikrobieller Provenienz führte zu einer neuen Wirkstoffgruppe mit Oligosaccharidcharakter<sup>3</sup>.  $\alpha$ -D-Glucosidaseinhibitoren ähnlicher oder gleicher Struktur wurden auch von anderen Arbeitskreisen in Kulturbrühen von Mikroorganismen gefunden<sup>4</sup>. Der interessanteste und am besten untersuchte Vertreter dieser neuen Stoffklasse ist Acarbose, die klinisch breit geprüft wurde und deren Wirksamkeit in der Diabetestherapie nachgewiesen werden konnte<sup>5</sup>.

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Für Acarbose haben wir schon vor einiger Zeit die Struktur eines reduzierenden Pseudotetrasaccharids, *O*-{4,6-Dideoxy-4-[1(*S*)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihydroxy-3-hydroxymethyl-2-cyclohexen-1-yl]amino- $\alpha$ -D-glucopyranosyl}-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucose (**1**), vorgeschlagen<sup>6</sup>. Im Folgenden wird im Detail über chemische Abbaureaktionen und spektroskopische Untersuchungen berichtet, die diesen Strukturvorschlag beweisen.

Acarbose wird durch Fermentation von Actinoplanes-Stämmen hergestellt und nach Lyophilisation wäßriger Kulturlösungen als farbloses, nicht kristallines Pulver erhalten<sup>3</sup>. In wäßriger Lösung wird für Acarbose ein spezifischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} +171.3$  (*c* 1, Wasser) gefunden. Acarbose ist eine schwache Base mit einem pKa-Wert von  $\sim 5$ .

Das 250 MHz-<sup>1</sup>H-N.m.r.-Spektrum (Abb. 1A) in wäßriger Lösung weist die Verbindung als Gemisch von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form aus (Verhältnis: 2:3). Das anomere

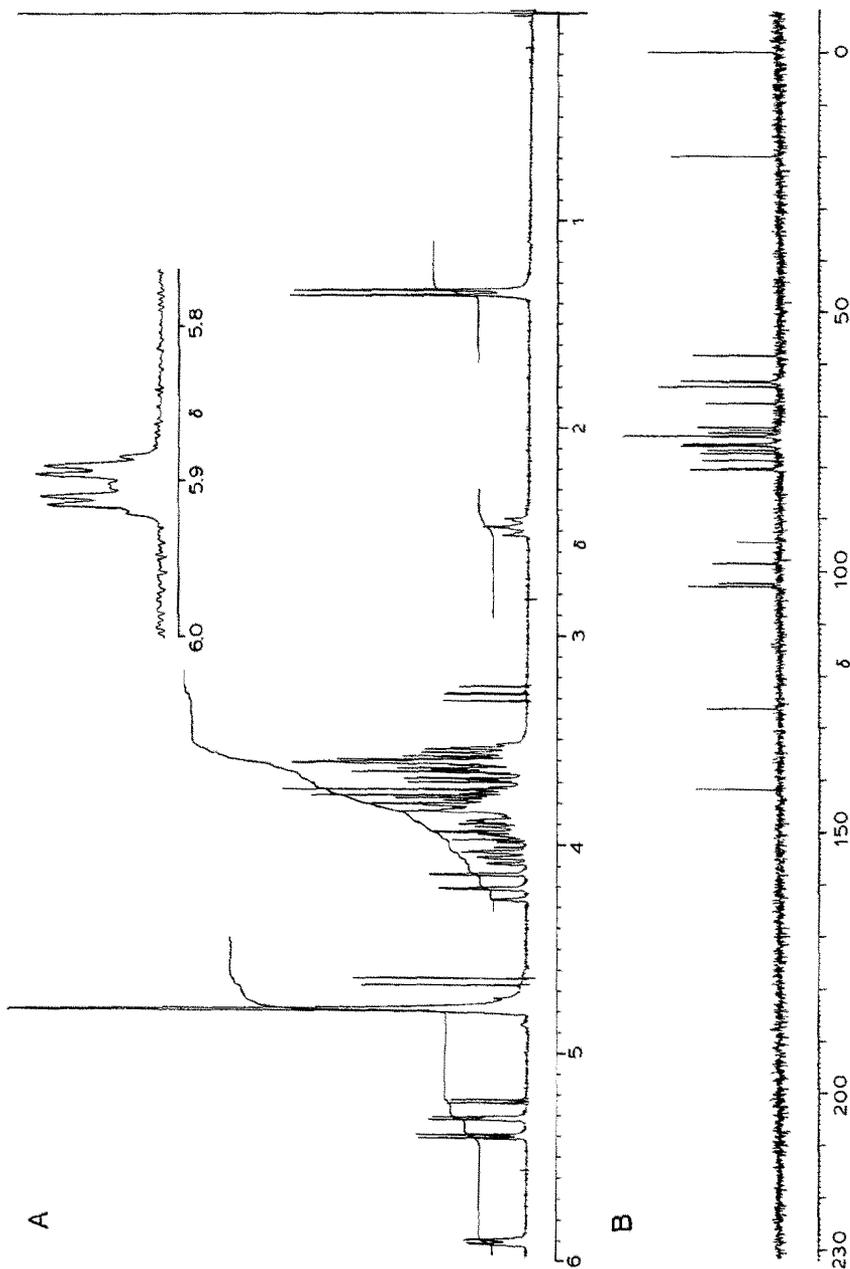
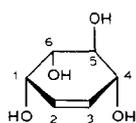


Abb. 1. 250-MHz  $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektrum (A) und 62.89-MHz  $^{13}\text{C-N.m.r.}$ -Spektrum (B) des Pseudo-tetrasaccharides Acarbose I (in  $\text{D}_2\text{O}$ ).

TABELLE I

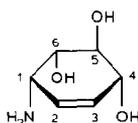
<sup>3</sup>J FIRST-ORDER KOPPLUNGSKONSTANTEN DER UNGESÄTTIGTEN CYCLITOLE CONDURITOL F, CONDURAMIN F UND VALIENAMIN

Kopplungs- konstanten (J)	Cyclitol (Hz)		
	Conduritol F	Conduramin F	Valienamin
$J_{1,2}$	4.7	4.2	4.2
$J_{1,6}$	4.2	5.6	5.2
$J_{2,3}$	10.0	10.2	
$J_{3,4}$	1.9	2.4	
$J_{4,5}$	7.6	7.2	6.4
$J_{5,6}$	10.3	9.9	8.8

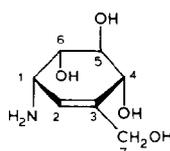


Conduritol F

Schema 1



Conduramin F



Valienamin

Proton (H-1) der endständigen D-Glucoseeinheit findet man für die  $\beta$ -Form als ein Dublett bei  $\delta$  4.66 ( $J_{1,2}$  8.0 Hz) und für die  $\alpha$ -Form als ein Dublett bei  $\delta$  5.23 ( $J_{1,2}$  3.7 Hz). Die Auswertung des Spektrums wird durch diese  $\alpha,\beta$ -Anomerie erschwert. Die Konfiguration der anomeren Hydroxylgruppe der endständigen D-Glucoseeinheit ist aber ohne großen Einfluß auf die Protonen der drei anderen Ringe, so daß man in erster Näherung für diese Protonen das Spektrum wie für eine einheitliche Verbindung interpretieren kann. Zwei weitere anomere Protonen findet man als Dubletts bei  $\delta$  5.32 und 5.40. Die Kopplungskonstanten von  $J$  3.5 bzw. 4.1 Hz für diese Protonen beweisen, daß bei D-gluco-Konfiguration der Zuckerbausteine der Acarbose  $\alpha$ -Verknüpfung vorliegt. Ohne Schwierigkeiten lassen sich weiterhin zuordnen: die Methylgruppe (CH<sub>3</sub>-5b) des Aminozuckers als Dublett ( $J_{5,6}$  6.3 Hz) bei  $\delta$  1.35, das H-4b des Aminozuckers als "Triplet" bei  $\delta$  2.48 und das olefinische Proton (H-2a) des Cyclitolrings bei  $\delta$  5.90. Dieses Signal erscheint bei guter Auflösung als Dublett ( $J_{1,2}$  5.1 Hz) eines Quartetts ( $J \sim 1.6$  Hz, siehe Abb. 1A), wobei die Quartettstruktur durch die drei etwa gleich großen Allylkopplungen entsteht. Die Kopplungskonstante von  $J$  5.1 Hz zum H-1a des Cyclitolrings beweist die quasiaxiale Anordnung dieser Aminogruppe. Im strukturell verwandten<sup>7</sup> Conduritol F beträgt die entsprechende Kopplungskonstante für quasiaxiale Anordnung der allylständigen Hydroxylgruppe  $J$  4.7 Hz, für die quasi äquatoriale Anordnung aber  $J$  1.9 Hz. Auch die entsprechenden Kopplungskonstanten des Conduramin<sup>8</sup> F und des Valienamins<sup>9</sup> von  $J$  4.2 Hz stimmen annähernd mit dem hier gemessenen Wert überein (siehe Tabelle I). Durch Einstrahlen auf das olefinische Proton (H-2a) werden die Signale für das AB-System ( $J_{7,7'}$  13.7 Hz) bei  $\delta$  4.12 und 4.23 sowie das Dublett ( $J_{4,5}$  7.0 Hz) bei  $\delta$  4.05 schärfer und höher.

Diese Signale sind daher der  $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe und der  $-\text{CHOH}$ -Gruppierung in Allylstellung zur Doppelbindung zuzuordnen. Bei guter Auflösung zeigt das Signal für den Tieffeldteil des AB-Systems eine deutliche Quartettstruktur. Neben der Allylkopplung zum olefinischen Proton sind zwei weitere long-range-Kopplungen ähnlicher Größe vorhanden. Die Kopplungskonstante von  $J$  7.0 Hz zwischen H-4 und -5 des Cyclitolrings ist etwas kleiner als diejenige im Conduritol F ( $J_{4,5}$  7.6 Hz), stimmt aber recht gut überein mit derjenigen von Conduramin F ( $J$  7.2 Hz) und Valienamin ( $J$  6.4 Hz). Ebenfalls läßt sich durch Spinentkopplung zeigen, daß das Dublett von Dubletts ( $J_{1,2}$  8.0,  $J_{2,3}$  9.4 Hz) bei  $\delta$  3.28 dem H-2d der endständigen D-Glucoseeinheit der  $\beta$ -Form zuzuordnen ist. Dieses Signal entspricht bei der Integration nur etwas mehr als einem halben Proton und vereinfacht sich beim Einstrahlen auf das anomere Proton der  $\beta$ -Form zu einem Dublett.

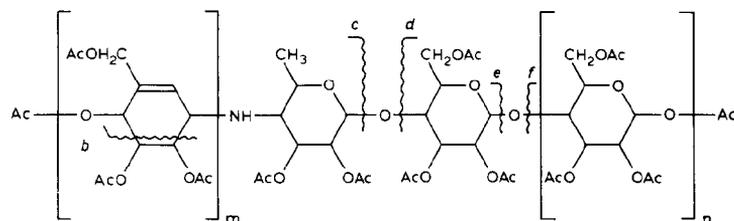
Im breitbandentkoppelten 62.89 MHz- $^{13}\text{C}$ -Spektrum von **1** in  $\text{D}_2\text{O}$  (Abb. 1B) erscheinen nur Atome in räumlicher Nähe zum anomeren Zentrum in Ring **d** für  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form als deutlich getrennte Signale. Bei  $\delta$  20.1 absorbiert das C-6b der Methylgruppe des Aminozuckers, bei  $\delta$  58.7 das C-1a des Cyclitolrings und bei

TABELLE II

MASSENSPEKTROMETRISCHE FRAGMENTIERUNG DER ACARBOSEDERIVATE **2**, **5** UND **30**<sup>a</sup>

Fragment	Derivat		5		30	
	2		m/z	Rel. Int. (%)	m/z	Rel. Int. (%)
M	1191	0.5	903	2.5	907	0.1
a (M - HOAc)	1131	21	843	100	(a + H) 848	0.5
b (RDA)	1047	9	759	11		
c	556	52	556	37	272	100
d	619	20	331	58	619	22
e	844	4	844	(55)	560	20
f	331	26	43	(100)	331	44

<sup>a</sup>Siehe Schema 2.

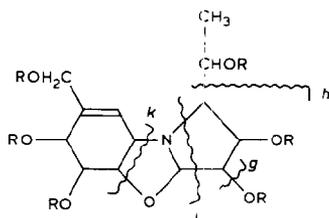


Schema 2. Massenspektrometrische Fragmentierung der Acarbose Derivate **2** ( $m = 1, n = 1$ ), **5** ( $m = 1, n = 0$ ) und **30** ( $m = 0, n = 1$ ).

TABELLE III

MASSENSPEKTROMETRISCHE FRAGMENTIERUNG DER TRIZYCLEN **6**, **7** UND **8**<sup>a</sup>

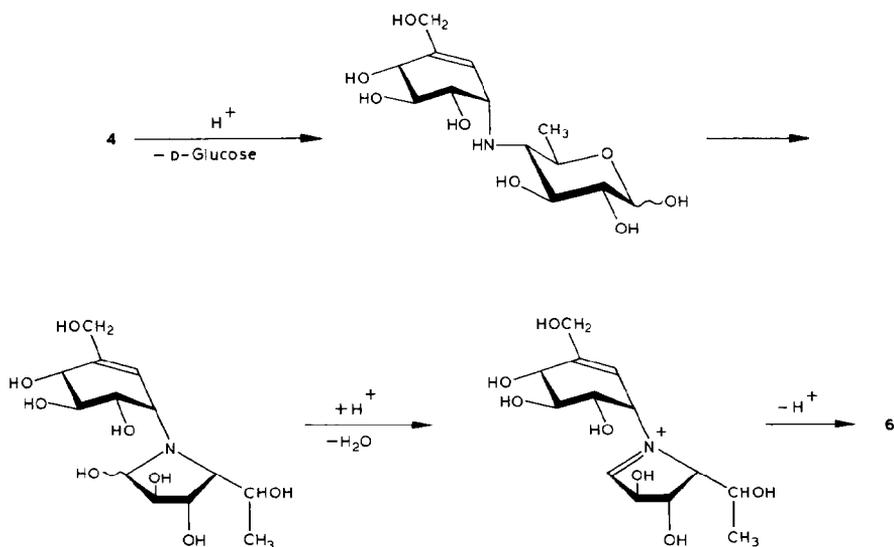
Fragment	Derivat					
	<b>6</b>		<b>7</b>		<b>8</b>	
	m/z	Rel. Int. (%)	m/z	Rel. Int. (%)	m/z	Rel. Int. (%)
M	303	33	387	8	555	2
g	286	65	356	100	496	100
h	258	41	328	32	468	4
i (+H)	186	30	228	6	312	21
k	142	40	184	32	268	
l (k - HOR)	124	100	152	3	208	2
M (g - I)	101	20	129	95	185	37

<sup>a</sup>Siehe Schema 3.Schema 3. Massenspektrometrische Fragmentierung der Trizyclen **6** (R = H), **7** (R = Me) und **8** (R = Ac).

$\delta$  63.4 und 64.3 liegen die C-Atome der drei CH<sub>2</sub>OH-Gruppen. Das Signal bei  $\delta$  67.6 ist dem C-4b des Aminozuckers zuzuordnen. Zwischen  $\delta$  72.2 und 80.1 absorbieren — wie die Integration ergibt — ~14 C-Atome, die nicht ohne weiteres einzelnen Signalen zugeordnet werden können. Das anomere C-1d der endständigen D-Glucoseeinheit findet man bei  $\delta$  94.6 ( $\alpha$ ) und 98.5 ( $\beta$ ), die beiden anderen anomeren C-1c und 1b- bei  $\delta$  102.2 ( $\beta$ ) bzw. 102.3 ( $\alpha$ ) und bei 102.7. Bei  $\delta$  126.2 und 141.8 absorbieren die beiden olefinischen C-3 und 2.

Bei der Acetylierung mit Pyridin-Acetanhydrid liefert Acarbose (**1**) nicht das zu erwartende Tetradekaacetat, sondern nur das 13-fach acetylierte Derivat **2**. Im Massenspektrum sind Molekelpeak und Fragmentionen mit der angegebenen Struktur in Einklang (siehe Tabelle II). Wie aus dem später näher erläuterten Protonenresonanzspektrum folgt, sind in diesem Derivat der Acarbose alle Hydroxylgruppen acetyliert, nicht aber die sekundäre Aminogruppe. Die geringe Reaktivität dieser sterisch stark abgeschirmten Aminogruppe findet ihre Parallele im strukturell verwandten<sup>10</sup> Validamycin A.

*Hydrolytischer Abbau.* — Durch Säurehydrolyse läßt sich **1** vom reduzierenden Ende her abbauen. Unter kontrollierten Bedingungen erhält man durch Abspaltung nur einer D-Glucoseeinheit das Pseudotrisaccharid **4**, da die andere glykosidische Bindung hydrolyscstabiler ist. Verbindung **4** liefert bei der Acetylierung mit Pyridin–Acetanhydrid nicht das zu erwartende Undekaacetat, sondern lediglich ein Dekaacetat **5** mit dem Molgewicht 903. Die geringe Intensität des Molekülpeaks (2.5%) und die Fragmentionen bei  $m/z$  843 (*a*), 759 (*b*) und 556 (*c*) haben ihre Parallele im Massenspektrum der Acarbose (**1**) (siehe Tabelle II). Unter verschärften Hydrolysebedingungen (M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ;  $100^\circ$ ; 5 h) wird auch die zweite glykosidische Bindung der Acarbose (**1**) gespalten. Der freigesetzte Aminozucker Acarviosin ist aber unter den Reaktionsbedingungen in der Pyranoseform nicht stabil<sup>11</sup>, sondern lagert durch Reaktion der Aldehydfunktion mit der Aminogruppe in eine Pyrrolidinform um, die sich dann unter Wasserabspaltung und Anlagerung einer benachbarten Hydroxylgruppe der Cyclitolereinheit an die gebildete C=N-Doppelbindung zu der tricyclischen Verbindung **6** (siehe Schema 4) stabilisiert. Acarviosin läßt sich aber als Glykosid abfangen<sup>12</sup>, wenn man zur Spaltung keine wäßrigen, sondern alkoholische Protonsäuren benutzt. Die Reaktion von Acarbose mit methanolischer 2M-Salzsäure bei  $60^\circ$  ergibt ein Gemisch der anomeren Methylglykoside **10** und **11** in einer Ausbeute von 45%. Beide kristallisieren zusammen als Konglomerat, doch konnte durch fraktionierte Kristallisation das  $\beta$ -Anomere **10** rein erhalten werden. Dessen 250 MHz- $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektrum in  $\text{D}_2\text{O}$  läßt sich nach 1. Ordnung interpretieren (Abb. 2B) und zeigte gute Übereinstimmung mit den Signalen des Acarboosespektrums. Die Kopplungskonstanten des Cyclitolteils,  $J_{1,2}$  5.1,  $J_{1,6}$  4.6,  $J_{4,5}$  6.7,  $J_{5,6}$  9.8 Hz, stimmen gut mit denen von Valienamin, Condura-



Schema 4

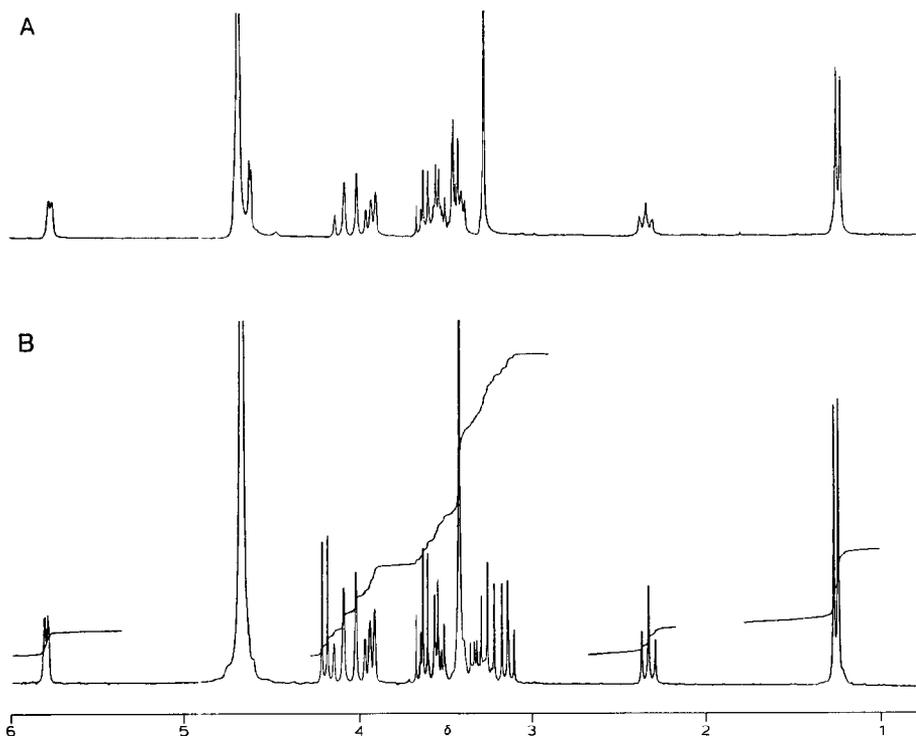


Abb. 2. 250-MHz  $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektren der Methyl- $\alpha$ - (**11**, A) und - $\beta$ -Glykoside (**10**, B) von Acarviosin.

min F und Conduritol F (Tabelle I) überein und stützen noch einmal die von uns postulierte Stereochemie im Cyclitolteil der Acarbose. Das  $\alpha$ -Anomere **11** des Methyl-Acarviosins konnte aus der Mutterlauge nach Abtrennung des Methyl- $\beta$ -glykosids (**10**) erhalten werden. Zunächst wurde die Mutterlauge eingedunstet, der verbleibende Sirup in *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit Isopropenylmethylether in Gegenwart von HBr umgesetzt. Nach erfolgter Umsetzung konnte durch säulenchromatographische Trennung in guter Ausbeute ein Derivat des Methyl- $\alpha$ -Glykosides (**11**) erhalten werden, das zwei Isopropylidengruppen im Cyclitolteil enthält. Nach Abspaltung dieser Schutzgruppen in wässriger Essigsäure kristallisierte das reine  $\alpha$ -Anomere **11**. Verbindung **11** wurde auch als Abbauprodukt von Oligostatin C erhalten<sup>13</sup>. Im *in vitro*-Test zeigen die beiden anomeren Methylglykoside des Acarviosins (**10** und **11**) eine deutlich unterschiedliche Saccharaseinhibition. Während das Methyl- $\beta$ -Glykosid (**10**) weniger als 5% der Aktivität der Acarbose (**1**) aufweist, ist das  $\alpha$ -Anomere (**11**) mehr als fünfmal wirksamer als die Ausgangsverbindung.

Das Hexaacetat **12** des Methyl- $\alpha$ -Glykosids (**11**) liefert ein einfach zu interpretierendes  $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektrum. Basierend auf diesen Daten war auch eine vollständige Zuordnung aller Signale der  $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektren der per-*O*-acetylierten

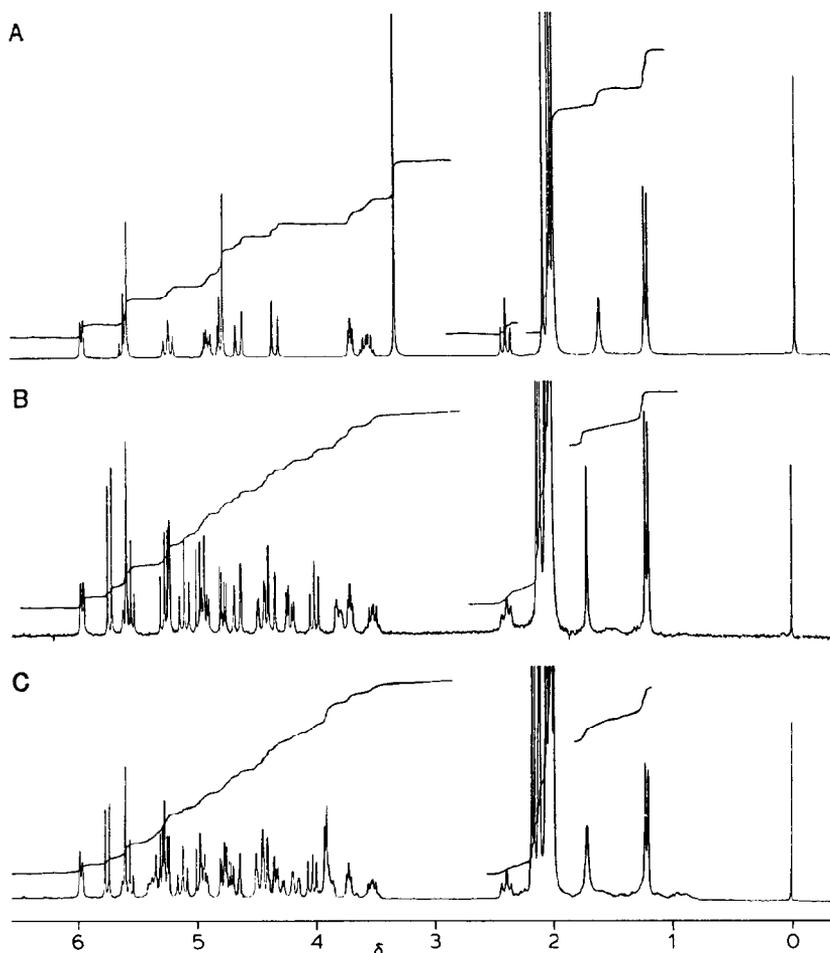


Abb. 3. 250-MHz-Spektren des *per-O*-acetylierten Methyl- $\alpha$ -Glykosides von Acarviosin (A), des  $\beta$ -Anomeren der *per-O*-acetylierten Verbindung 4 (5, B) und des  $\beta$ -Anomeren der *per-O*-acetylierten Acarbose 1 (2, C).

$\beta$ -Anomeren von Verbindung 4 und Acarbose (1) möglich, die durch Säulenchromatographie aus den Anomerengemischen isoliert wurden. In Abb. 3 sind die drei Spektren übereinander wiedergegeben, Tabelle IV enthält die Zuordnung.

Die Struktur des tricyclischen Abbauproduktes 6 folgt aus spektroskopischen Untersuchungen von Derivaten und einigen einfachen Ringöffnungsprodukten. Im  $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektrum (220 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) findet man das Signal für die  $-\text{O}-\text{CH}-\text{N}$ -Gruppierung als ein Dublett ( $J$  3.8 Hz) bei  $\delta$  4.94, das C-Atom dieser Gruppierung im  $^{13}\text{C-N.m.r.}$ -Spektrum in  $\text{D}_2\text{O}$  bei  $\delta$  95.23. Zur weiteren Charakterisierung von 6 wurden durch Methylierung nach Hakomori<sup>14</sup> das Hexa-*O*-methylderivat (7) und durch Acylierung das Hexaacetat (8) und das Hexabenzooat (9) hergestellt. Die Massenspektren von 6, 7 und 8 zeigen ein weitgehend analoges Fragmentierungs-

TABELLE IV

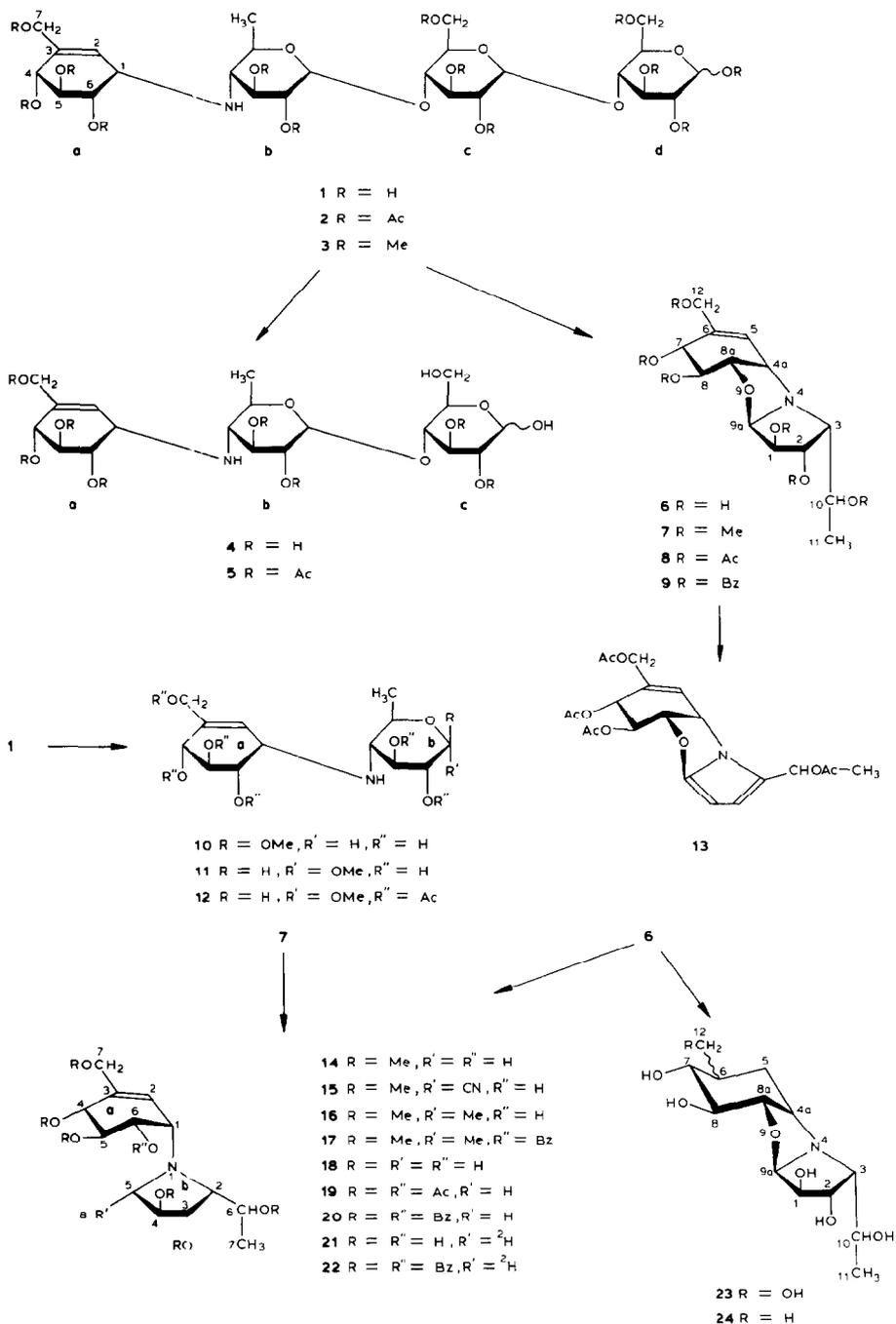
<sup>1</sup>H-N.M.R. DATEN (δ) DER VERBINDUNGEN 2, 5 UND 12

Ring	Atom o. Gruppe	Verbindung	2	5	12
a	H-1	3.72 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 5.1, $J_{1,6}$ 4.2 Hz)	3.71 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 5.1, $J_{1,6}$ 4.1 Hz)	3.71 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 5.1, $J_{1,6}$ 4.1 Hz)	3.74 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 5.2, $J_{1,6}$ 4.3 Hz)
	H-2	5.96 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5.1 Hz)	5.96 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5.1 Hz)	5.96 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5.1 Hz)	6.00 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5.2 Hz)
	H-4,5	5.62-5.53 (m, 2 H)	5.62-5.53 (m, 2 H)	5.62-5.52 (m, 2 H)	5.63 (m, 2 H)
	H-6	4.93 (dd, 1 H, $J_{1,6}$ 4.2, $J_{5,6}$ 9.5 Hz)	4.93 (dd, 1 H, $J_{1,6}$ 4.1, $J_{5,6}$ 9.5 Hz)	4.93 (dd, 1 H, $J_{1,6}$ 4.1, $J_{5,6}$ 9.5 Hz)	4.95 (m, 1 H)
	H-7	4.66 (d, 1 H, $J_{7,7'}$ 12.6 Hz)	4.66 (d, 1 H, $J_{7,7'}$ 12.6 Hz)	4.66 (d, 1 H, $J_{7,7'}$ 13.2 Hz)	4.68 (d, 1 H, $J_{7,7'}$ 13.0 Hz)
	H-7'	4.38 (d, 1 H, $J_{7,7'}$ 12.6 Hz)	4.38 (d, 1 H, $J_{7,7'}$ 12.6 Hz)	4.38 (d, 1 H, $J_{7,7'}$ 13.2 Hz)	4.38 (d, 1 H, $J_{7,7'}$ 13.0 Hz)
	H-1	5.24 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz)	5.24 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz)	5.23 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4.1 Hz)	4.82 (m, 2 H) (H-1,2)
b	H-2	4.77 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 4.0, $J_{2,3}$ 10.2 Hz)	4.77 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 4.1, $J_{2,3}$ 10.5 Hz)	4.78 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 4.1, $J_{2,3}$ 10.5 Hz)	5.28 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 9.3, $J_{3,4}$ 10.0 Hz)
	H-3	5.12 (dd, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.2$ Hz)	5.12 (dd, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.2$ Hz)	5.10 (dd, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.5$ Hz)	2.43 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 10.0, $J_{4,5}$ 9.8 Hz)
	H-4	2.39 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 10.2, $J_{4,5}$ 9.5 Hz)	2.39 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 10.2, $J_{4,5}$ 9.5 Hz)	2.39 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 10.5, $J_{4,5}$ 9.8 Hz)	3.60 (dq, 1 H, $J_{4,5}$ 9.8, $J_{5,6}$ 6.2 Hz)
	H-5	3.52 (dq, 1 H, $J_{4,5}$ 9.5, $J_{5,6}$ 6.1 Hz)	3.52 (dq, 1 H, $J_{4,5}$ 9.5, $J_{5,6}$ 6.1 Hz)	3.57 (dq, 1 H, $J_{4,5}$ 9.8, $J_{5,6}$ 6.2 Hz)	1.25 (d, 3 H, $J_{5,6}$ 6.2 Hz)
	CH <sub>3</sub>	1.22 (d, 3 H, $J_{5,6}$ 6.1 Hz)	1.22 (d, 3 H, $J_{5,6}$ 6.1 Hz)	1.20 (d, 3 H, $J_{5,6}$ 6.2 Hz)	
	H-1	5.28 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.9 Hz)	5.28 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.9 Hz)		
	H-2	4.74 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 3.9, $J_{2,3}$ 10.0 Hz)	4.74 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 3.9, $J_{2,3}$ 10.0 Hz)		
	H-3	5.37 (m, 1 H)	5.37 (m, 1 H)		
	H-4,5	3.97-3.88 (m, 2 H)	3.97-3.88 (m, 2 H)		
	H-6	4.48 (dm, 1 H, $J_{6,6'}$ 11.8 Hz)	4.48 (dm, 1 H, $J_{6,6'}$ 11.8 Hz)		
d <sup>a</sup>	H-6'	4.17 (dm, 1 H, $J_{6,6'}$ 11.8 Hz)	4.17 (dm, 1 H, $J_{6,6'}$ 11.8 Hz)		
	H-1	5.75 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.0 Hz)	5.75 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.0 Hz)	5.73 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.0 Hz)	
	H-2	4.97 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 8.0, $J_{2,3}$ 9.0 Hz)	4.97 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 8.0, $J_{2,3}$ 9.2 Hz)	4.97 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 8.0, $J_{2,3}$ 9.2 Hz)	
	H-3	5.30 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 9.0, $J_{3,4}$ 8.5 Hz)	5.30 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 9.0, $J_{3,4}$ 8.5 Hz)	5.27 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 9.2, $J_{3,4}$ 8.9 Hz)	
	H-4	4.03 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 8.5, $J_{4,5}$ 9.5 Hz)	4.03 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 8.5, $J_{4,5}$ 9.5 Hz)	4.02 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 8.9, $J_{4,5}$ 9.5 Hz)	
	H-5	3.86 (ddd, 1 H, $J_{4,5}$ 9.5, $J_{5,6}$ 2.2, $J_{5,6'}$ 3.8 Hz)	3.86 (ddd, 1 H, $J_{4,5}$ 9.5, $J_{5,6}$ 2.2, $J_{5,6'}$ 3.8 Hz)	3.81 (ddd, 1 H, $J_{4,5}$ 9.5, $J_{5,6}$ 2.0, $J_{5,6'}$ 4.3 Hz)	
	H-6	4.47 (dd, 1 H, $J_{5,6}$ 2.2, $J_{6,6'}$ 12.2 Hz)	4.47 (dd, 1 H, $J_{5,6}$ 2.2, $J_{6,6'}$ 12.2 Hz)	4.46 (dd, 1 H, $J_{5,6}$ 2.0, $J_{6,6'}$ 12.0 Hz)	
	H-6'	4.30 (dd, 1 H, $J_{5,6'}$ 3.8, $J_{6,6'}$ 12.2 Hz)	4.30 (dd, 1 H, $J_{5,6'}$ 3.8, $J_{6,6'}$ 12.2 Hz)	4.22 (dd, 1 H, $J_{5,6'}$ 4.3, $J_{6,6'}$ 12.0 Hz)	
	Acu. Me	2.18-2.0 (13 s, 39 H, 13 COCH <sub>3</sub> )	2.18-2.0 (13 s, 39 H, 13 COCH <sub>3</sub> )	2.14-2.0 (10 s, 30 H, 10 COCH <sub>3</sub> )	2.12-2.01 (m, 18 H, 6 COCH <sub>3</sub> ) 3.38 (s, 3 H, OCH <sub>3</sub> )

<sup>a</sup>Ringe für 5.

muster (siehe Tabelle III). Bei der Acetylierung von **6** unter verschärften Bedingungen (Acetanhydrid; 4 h Rückfluß) oder beim Erhitzen des Hexaacetats im Kugelrohr erhält man unter Eliminierung von 2 Mol Essigsäure das wenig stabile tricyclische Pyrrolderivat **13**. Zum Nachweis der Oxazolidinstruktur wurde **7** mit nucleophilen Reagenzien wie  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{HCN}$  oder  $\text{CH}_3\text{MgJ}$  umgesetzt. In allen Fällen wird der Oxazolidinring unter Bildung der nicht kristallinen Reaktionsprodukte **14–16** leicht geöffnet. Sie lieferten Massenspektren mit den zu erwartenden Molekelpeaks bei  $m/z$  389, bzw. 414 und 403. Genauer untersucht wurde **16**, das mit Benzoylchlorid in Pyridin das Benzoat **17** mit einem Molekelpeak bei  $m/z$  507 lieferte. Die Abspaltung von 59 Masseneinheiten (Seitenketteneliminierung) führt zum Basispeak des Spektrums bei  $m/z$  448. Bedeutsam für den Strukturbeweis sind Fragmentationen bei  $m/z$  329 (3,6% r.I.) und 270 (10% r.I.), die der Eliminierung von 178 Masseneinheiten aus dem Molekelpeak bzw. dem Basispeak des Spektrums entsprechen. Diese Fragmentierung vom Typ einer Retro-Diels-Alderreaktion beweist die Lage der Doppelbindung im Sechsring. Ein Fragmentpeak bei  $m/z$  144 (144.1009  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_2$ ) mit 26% rel. Intensität weist auf den Pyrrolidinring hin. Das 90 MHz- $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) weist **17** als einheitliche Verbindung aus. Die Öffnung des Oxazolidinrings durch das Grignard-Reagenz erfolgt also stereoselektiv. Auch in **6** läßt sich der Oxazolidinring mit  $\text{NaBH}_4$  öffnen. Das Reduktionsprodukt **18** wird aus dem Reaktionsansatz durch Bindung an stark sauren Ionenaustauscher isoliert. Im Protonenresonanzspektrum von **18** findet man statt des charakteristischen Dubletts vom Trizyclus **6** bei  $\delta$  4.94 Signale für eine Methylengruppe am Stickstoff bei  $\delta$  2.81 und 3.32. Im  $^{13}\text{C-N.m.r.}$ -Spektrum bei 15.08 MHz für eine Lösung von **18** in  $\text{D}_2\text{O}$  mit Aceton als externem Standard sind alle  $^{13}\text{C}$ -Atome gut getrennt. Das für den Trizyclus **6** charakteristische Signal bei  $\delta$  95.23 fehlt im Spektrum von **18**. Unter off-resonance Bedingungen erscheint das Signal des C-Atoms der Methylengruppe bei  $\delta$  56.38 ( $-\text{CH}_2\text{-N}$ ) als Triplett. Durch Reduktion mit  $\text{NaBD}_4$  wurde aus **6** das Reduktionsprodukt **21** erhalten und ins Heptabenzoat **22** überführt. Ein Vergleich der 220 MHz- $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektren der Heptabenzoate **20** und **22** von nicht deuterierter und deuterierter Verbindung erlaubt eine vollständige Zuordnung aller Protonen und beweist, daß bei der Umsetzung mit  $\text{NaBH}_4$  eine neue Hydroxylgruppe und eine Methylengruppe neben Stickstoff gebildet werden. Die für **21** angenommene Konfiguration im Pyrrolidinteil (2R,3S,4S,5S) wird durch N.o.e.-Experimente gestützt. Die Hydrierung des Trizyclus **6** mit Pt als Katalysator führt in der Hauptsache zur Spaltung der allylständigen C–O-Bindung der  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe und zur Absättigung der Doppelbindung. Aus dem Hydrierungsansatz wurden zwei Fraktionen chromatographisch abgetrennt, bei denen es sich um die Verbindungen **23** und **24** handelte. Beide Fraktionen sind nach den 100 MHz- $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektren in  $\text{CD}_3\text{OD}$  als stereochemisch nicht einheitlich anzusprechen. Die Massenspektren der Acetylderivate von **23** und **24** zeigen Molekelpeaks bei  $m/z$  557 bzw. 499. Die Fragmentierung entspricht dem charakteristischen Muster des acetylierten Trizyclus **6** (**8**).

*Hydrogenolytische Abbaureaktionen.* — Die katalytische Hydrierung von



Scheme 5

Acarbose (**1**) mit Pt-H<sub>2</sub> in Wasser bei Raumtemperatur unter Druck führt zu einem sehr komplex zusammengesetzten Reaktionsgemisch. Eine der Hauptreaktionen ist aber die Spaltung der C-N-Bindung in Allylposition zur Doppelbindung mit nachfolgender Absättigung der Doppelbindung. Durch diese Reaktion wird Acarbose in Cyclitol- und Zuckerteil zerlegt. Aus dem Reaktionsansatz wurden **25** und **29** chromatographisch isoliert. Das Cyclitolderivat **25** ist identisch mit dem literaturbekannten Validatol<sup>15</sup>, das von uns auch durch hydrogenolytischen Abbau des Validamycin A hergestellt wurde.

Die Acetylierung der in freier Form wenig stabilen Verbindung **29** mit Pyridin-Acetanhydrid liefert ein Dekaacetat **30** mit der massenspektrometrisch ermittelten Molmasse 907. Wichtige Fragmente bei  $m/z$  848 (M - OAc), 803 (848 - CH<sub>3</sub>CHOH), 733 (848 - CH<sub>3</sub>CONHCH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>) sowie 272, 619, 560, 331 (Ionen *c* bis *f*, siehe Tabelle II) stimmen mit der angegebenen Struktur überein.

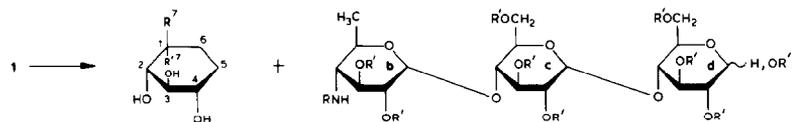
In einer Acetolysereaktion läßt sich das Dekaacetat **30** in 2 Mol 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-gluco-pyranose und 1 Mol 4-Acetamido-1,2,3-tri-*O*-acetyl-4,6-dideoxy- $\alpha$ -D-gluco-pyranose (**37**) spalten, dessen Schmelzpunkt und spezifischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20} +130.9$  (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>) mit denen der von Stevens *et al.*<sup>16</sup> synthetisierten Substanz übereinstimmen. <sup>1</sup>H-N.m.r.-Spektrum (bei 200 MHz in CHCl<sub>3</sub>) und das Massenspektrum lassen keinen Zweifel an der Identität der Verbindung zu.

Bei der Hydrierung der Acarbose (**1**) ist als weitere Reaktion neben der Absättigung der Doppelbindung und der eben geschilderten Spaltung der C-N-Bindung in Allylstellung auch eine Spaltung der allylständigen C-O-Bindungen denkbar. Da außerdem bei der Absättigung der Doppelbindung mit der Bildung diastereomerer Produkte zu rechnen ist und auch mehrere der genannten Reaktionen nacheinander ablaufen können, wird die breite Palette von Hydrierungsprodukten verständlich. An stark saurem Ionenaustauscher haben wir das Reaktionsgemisch zunächst in nicht basische und basische Produkte aufgetrennt. Die nicht basischen Produkte bestehen neben dem schon erwähnten Validatol (**25**) zur Hauptsache aus Desoxyvalidatol (**26**) und seinem *D-gluco*-Isomeren **27**. Diese wurden durch Chromatographie an einer Merck-Kieselgel-Fertigsäule gereinigt. Die *D-gluco*-Konfiguration von **27** ergibt sich aus dem <sup>1</sup>H-N.m.r.-Spektrum für eine Lösung in CD<sub>3</sub>OD 250 MHz. Proton H-2 in **27** absorbiert als Doppeldublett mit  $J$  9 und 10 Hz bei  $\delta$  2.84. Daneben wurden **28** und **35** als nicht vollständig getrenntes Substanzgemisch aus dem Hydrierungsansatz isoliert. Weitere Cyclitolderivate wurden nur dünnschichtchromatographisch nachgewiesen. Die basischen Produkte wurden durch Chromatographie mit verdünnter HCl an Dowex 50 W-X4 weiter aufgetrennt. Neben **29** wurden hydrierte Acarbose-derivate mit *D-gluco*- (**31** und **32**) und *L-ido*-Konfiguration (**33** und **34**) im Cyclitolteil isoliert. Aus den 250-MHz-<sup>1</sup>H-N.m.r.-Spektren ergibt sich für die *L-ido*-konfigurierten Verbindungen eine Konformation mit äquatorialer Anordnung des Methyl- bzw. Hydroxymethylrests und der Aminogruppe im Cyclitolteil. In den Verbindungen **33** und **34** tritt nämlich das H-1a jeweils als 6-Liniensignal mit einer großen ( $J_{1,6'}$  ~12 Hz) und zwei kleinen Kopplungskonstanten auf ( $J_{1,6}$  und  $J_{1,2}$  ~3-4 Hz), und zwar in **33** bei  $\delta$  2.78 und **34**

bei  $\delta$  3.01. Außerdem tritt H-6a von **33** als Quartett mit drei großen Kopplungskonstanten von  $\sim 13$  Hz ( $J_{1,6'} \sim J_{5,6'} \sim J_{6,6'}$ ) bei  $\delta$  1.29 und eines der Protonen des Cyclitolrings (wahrscheinlich H-3a) als Triplett mit zwei kleinen Kopplungskonstanten von 3–4 Hz bei  $\delta$  3.98 in **33** und  $\delta$  3.97 in **34** auf. In Verbindung **32** beweist dagegen ein Doppeldoublett des Protons 4a ( $\delta$  2.86) mit zwei großen Kopplungskonstanten ( $J$  8.5 und 10 Hz) die *D-gluco*-Konfiguration, ebenso in **31** ein 6-Linien-Signal für H-6'a ( $\delta$  1.23) mit zwei großen Kopplungskonstanten von  $\sim 13$  Hz ( $J_{5,6'} \sim J_{6,6'}$ ) und einer kleinen Kopplungskonstante von  $\sim 3$  Hz ( $J_{1,6'}$ ). Von den Verbindungen **31** und **33** wurden mit Pyridin–Acetanhydrid die Tridekaacetate hergestellt. Ihre Protonenresonanz- und Massenspektren stützen ebenfalls die angegebenen Strukturen. Von den Hydrierungsprodukten der Acarbose (**1**) zeigt nur die Verbindung **31** eine ähnliche biologische Aktivität wie **1**, alle anderen Verbindungen sind wirkungslos.

*Methanolyse.* — Der Abbau von Acarbose (**1**) durch Methanolyse und die nachfolgende hydrogenolytische Spaltung des Methylglykosids in Cyclitolteil und Aminozucker sind ein zweiter, besonders einfacher und anschaulicher Weg, das Acarbosemolekül in vier bekannte Bausteine zu zerlegen. Das Methyl- $\alpha,\beta$ -glykosid (**10**, **11**) wurde dazu hydriert und das Hydrierungsgemisch ebenfalls in basische und nicht basische Produkte getrennt. Bei den nicht basischen Hydrierungsprodukten handelt es sich um das gleiche Gemisch von Cyclitolen (Validatol, Desoxyvalidatol, usw.), das auch bei der Hydrierung von Acarbose (**1**) gebildet wird. Es wurde nicht weiter untersucht. Die basischen Hydrierungsprodukte wurden an Kieselgel weiter aufgetrennt. Die  $\alpha$ -(**39**) und  $\beta$ -Glykoside (**40**) des Viosamins (**38**) wurden als Anomergemisch eluiert. Eine chromatographische Trennung ließ sich erst nach Acetylierung erreichen. Beide Verbindungen (**41** und **42**) kristallisieren und wurden durch 250 MHz- $^1\text{H-N.m.r.}$  und Massenspektren eindeutig charakterisiert. Vier weitere basische Hydrierungsprodukte wurden ebenfalls als Gemisch von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Anomeren abgetrennt. Es handelt sich einmal um die hydrierten Verbindungen **43** und **44** mit "*D-gluco*"-Konfiguration im Cyclitolteil und um die diastereomeren Verbindungen **45** und **46** mit "*L-ido*"-Konfiguration. Auch hier liegen die "*L-ido*"-konfigurierten Verbindungen in einer inversen Konformation mit axialer Anordnung der Hydroxylgruppen des Ringes vor. Dies läßt sich den 250 MHz- $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektren eindeutig entnehmen. Von den Verbindungen **43** und **45** wurden die Hexaacetate **47** und **48** durch Acetylierung erhalten. Ihre 250 MHz- $^1\text{H-N.m.r.}$  und Massenspektren bestätigen die angegebenen Strukturen. Von den vier Hydrierungsprodukten **43–46** weist nur Verbindung **43** eine den ungesättigten Verbindungen vergleichbare biologische Aktivität auf. Die anderen Hydrierungsprodukte sind unwirksam.

*Trizyclus 6.* — Der Trizyclus **6** läßt sich weiter in die beiden Bausteine Cyclitolring und Pyrrolidinring zerlegen, wenn man der  $\text{NaBH}_4$ -Öffnung zu **18** eine katalytische Hydrierung folgen läßt. Man erhält als Hauptprodukte dieser Hydrogenolysereaktion wiederum Validatol (**25**) und das Pyrrolidinderivat **49**. Dieses wurde aus dem Reaktionsgemisch durch Absorption an stark saurem Ionenaustauscher



25 R = H, R' = CH<sub>2</sub>OH

26 R = H, R' = CH<sub>3</sub>

27 R = CH<sub>3</sub>, R' = H

28 R = CH<sub>2</sub>OH, R' = H

29 R = R' = H

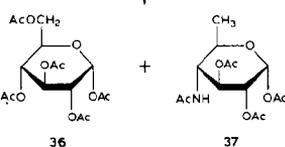
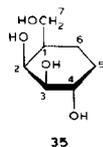
30 R = R' = Ac

31 R = X<sup>1</sup>, R' = H

32 R = X<sup>2</sup>, R' = H

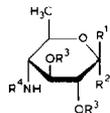
33 R = X<sup>4</sup>, R' = H

34 R = X<sup>5</sup>, R' = H



10, 11  $\longrightarrow$  25, 26, 27, 28

+



38 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, CH, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H

39 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = OMe

40 R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H

41 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Ac

42 R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Ac

43 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, OMe, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = X<sup>1</sup>

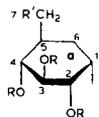
44 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, OMe, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = X<sup>2</sup>

45 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, OMe, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = X<sup>4</sup>

46 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, OMe, R<sup>3</sup> = H = X<sup>5</sup>

47 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, OMe, R<sup>3</sup> = Ac, R<sup>4</sup> = X<sup>3</sup>

48 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, OMe, R<sup>3</sup> = Ac, R<sup>4</sup> = X<sup>6</sup>



X<sup>1</sup> R = H, R' = OH

X<sup>2</sup> R = R' = H

X<sup>3</sup> R = Ac, R' = OAc

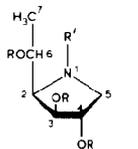


X<sup>4</sup> R = H, R' = OH

X<sup>5</sup> R = R' = H

X<sup>6</sup> R = Ac, R' = OAc

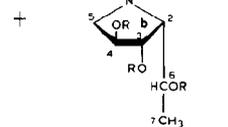
18  $\longrightarrow$  25 +



49 R = R' = H

50 R = R' = Ac

51 R = H, R' = Ac



52 R = H

53 R = Ac

Schema 6

und anschließende Chromatographie an Kieselgel isoliert und durch ein 250 MHz-<sup>1</sup>H-N.m.r.-Spektrum und ein 50,32 MHz-<sup>13</sup>C-Spektrum charakterisiert. Weiterhin wurde **49** ins Tetraacetat **50** überführt. Im Massenspektrum findet man einen schwachen Molekelpeak bei  $m/z$  315 und einen kräftigen Fragmentpeak  $m/z$  228, der der Abspaltung der Seitenkette entspricht. Das 220 MHz-<sup>1</sup>H-N.m.r.-Spektrum des Tetraacetats in CDCl<sub>3</sub> weist die Substanz bei Raumtemperatur als ein Gemisch zweier Rotamerer (Säureamidgruppierung) im Verhältnis 2.5:1 aus. Bei 80° ist ein über die beiden Rotameren gemitteltes Spektrum zu beobachten.

Aus dem Tetraacetat **50** läßt sich durch vorsichtiges Umestern mit Natrium in Methanol das *N*-Acetyl Derivat des Pyrrolidinderivats (**51**) herstellen. Auch diese Verbindung liegt bei Raumtemperatur in D<sub>2</sub>O als Gemisch zweier Rotamerer vor, wie insbesondere das <sup>13</sup>C-N.m.r.-Spektrum zeigt. Bei der chromatographischen Isolierung von **49** fiel ein nur schwer abtrennbares Nebenprodukt der Hydrierung an, dem wir aufgrund von N.m.r.- und Massen-Spektrum die Struktur **52** geben. Wir nehmen an, daß **52** bei der reduktiven Alkylierung des Pyrrolidinderivats **49** durch ein Cyclitolderivat mit einer Aldehydfunktion in 7-Position gebildet wird. Die Aldehydfunktion entsteht wahrscheinlich unter der Einwirkung des Pt-Kontakts aus der Allylalkoholfunktion eines durch Hydrogenolyse gebildeten ungesättigten Cyclitols.

*Methylierungsanalyse.* — Die (1→4)-Verknüpfung der Zuckerbausteine der Acarbose (**1**) wird schon aus den N.m.r.-Spektrern deutlich. Sie wurde zusätzlich durch eine Methylierungsanalyse bewiesen. Die Methylierung von Acarbose (**1**) nach Hakomori<sup>14</sup> liefert als Hauptprodukt das Trideka-*O*-methyl-Derivat (**3**). Im Massenspektrum ist der Molekelpeak bei  $m/z$  827 mit geringer Intensität vorhanden. Charakteristische Fragmentpeaks im oberen Massenbereich findet man bei  $m/z$  739 (Ion *b*, M – H<sub>3</sub>COCH=CHOCH<sub>3</sub>; Retrodienspaltung), 592 (*e*, Abspaltung der endständigen D-Glucoseeinheit) und 388 (*c*, Abspaltung der Maltoseeinheit). Die methylierte Acarbose (**3**) wurde zuerst hydrolysiert, dann reduziert, acetyliert und gaschromatographisch untersucht. Als einziges D-Glucosederivat wurde 1,4,5-Tri-*O*-acetyl-2,3,6-tri-*O*-methyl-D-glucitol gefunden. Dies beweist die (1→4)-Verknüpfung der Zuckerbausteine.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

*Allgemeines.* — <sup>1</sup>H-N.m.r.- und <sup>13</sup>C-N.m.r.-Spektrern wurden mit Spektrometern von Bruker (WM 250, WP 200) und Varian (HRSC 220, HA 100) aufgenommen. Fehlen im experimentellen Teil Angaben bezüglich des Standards, so wurde Tetramethylsilan (Me<sub>4</sub>Si,  $\delta$  0.00) oder HOD ( $\delta$  4.67) als Interner Standard (I.S.) verwendet. In den übrigen Fällen ist der Standard aufgeführt [Externer Standard, E.S., Natrium-4,4-dimethyl-4-silan-(2,3-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>)pentanoate, TDPNa]. Die Werte der Kopplungskonstanten stellen Absolutwerte nach first-order Interpretation dar. Für die Auswertung der N.m.r.-Spektrern wurde (außer in den tricyclischen Verbindungen) in allen Derivaten der Cyclitolring mit **a**, der Aminozucker mit **b**

und die beiden D-Glucoseeinheiten mit **c** (nicht reduzierend) und **d** (reduzierend) bezeichnet. Die Bezifferung der einzelnen Ringpositionen erfolgte gemäß der systematischen Nomenklatur. Nieder- und hochaufgelöste Massenspektren wurden auf einem CH5/DF-Gerät (Finnigan MAT, Bremen) aufgenommen. Die Bedingungen waren: Elektronenstoß-Ionisation 70 eV, Kathodenemission 300  $\mu$ A, Quelltemperatur 220°, Direkteinlaß, Probertemperaturen von 50° für **7** und bis 250° für **29**, Auflösung 1500 (10% Tal) bzw. 12 000 bei Bestimmung der Elementarzusammensetzungen nach der Peak-matching-Methode.

*Acarbose Tridecaacetat (2)*. — Acarbose (**1**) wurde wie üblich mit Acetanhydrid-Pyridin acetyliert. Die anomeren Acetate wurden durch präparative Säulenchromatographie über Kieselgel 60 (Merck, 230–400 mesh) mit Toluol-Ethylacetat 3:1 (v/v) getrennt. Das <sup>1</sup>H-N.m.r.-Spektrum des  $\beta$ -Anomeren ist in Abb. 3 wiedergegeben und die Werte sind in Tabelle IV zusammengefaßt;  $[\alpha]_D^{20} +61.2^\circ$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>).

*Anal.* Ber. für C<sub>51</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>3</sub> (1192.09): C, 51.39; H, 5.83; N, 1.17. Gef.: C, 50.69; H, 5.87; N, 1.10.

*O-(4,6-Didesoxy-4-[IS-(1,4,6/5)-4,5,6-trihydroxy-3-hydroxymethyl-2-cyclohexen-1-yl]amino- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranose (4)*. — Acarbose (**1**) (100 g, 0.16 Mol) wurde in M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1000 mL) gelöst und 2 h bei 80° gerührt. Anschließend wurde mit Ba(OH)<sub>2</sub> neutralisiert, abgesaugt und das Filtrat auf 500 mL eingengt. Diese Lösung wurde zur Abtrennung der nicht basischen Bestandteile über eine Säule mit Ionenaustauscher Amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>, 1 kg) gegeben und zunächst mit H<sub>2</sub>O (2 L) klar gewaschen. Danach wurden die basischen Komponenten mit 2% wäßriger Ammoniaklösung eluiert. Die Eluate wurden eingengt und der erhaltene Sirup (55 g) über eine Säule mit Aluminiumoxid (1 kg, Woelm neutral), beginnend mit Methanol-H<sub>2</sub>O 4:1 (v/v) zur Elution der Substanz **4** und anschließend mit Methanol-H<sub>2</sub>O 2:1 (v/v) chromatographiert; Ausbeute 31 g,  $[\alpha]_D^{20} +134^\circ$  (*c* 1, H<sub>2</sub>O).

*Anal.* Ber. für C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>13</sub> (483.47): C, 47.20; H, 6.88; N, 2.90. Gef.: C, 46.82; H, 6.96; N, 2.81.

Das Dekao-Acetylderivat (**5**) wurde wie **2** bereitet und in die anomeren Acetate getrennt.  $\beta$ -Anomeres: Schmp. 147°;  $[\alpha]_D^{20} +67.2^\circ$  (*c* 1.2, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-N.m.r.: siehe Tabelle IV; M.s. (hochaufgelöst): *m/z* 903 (2.5), 844 (55), 843 (100), 556 (37), 376 (44), 331 (58), 169 (62), 165 (66), 123 (69), 43 (100).

*Anal.* Ber. für C<sub>39</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>23</sub> (903.84): C, 51.83; H, 5.91; N, 1.55. Gef.: C, 51.20; H, 5.96; N, 1.48.

*Methyl-4-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihydroxy-3-hydroxymethyl-2-cyclohexen-1-yl]amino- $\beta$ -D- (10) und - $\alpha$ -D-glucopyranosid (11)*. — Acarbose (**1**) (100 g) wurde in abs. Methanol (1 L), das Chlorwasserstoff (10%) enthält, gelöst und 4 h bei 60° gerührt. Danach wurde mit festem Natriumcarbonat neutralisiert und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Das erhaltene Filtrat wurde bei vermindertem Druck zu einem braunen, viskosen Sirup eingengt. Dieser wurde in Wasser (500 mL) gelöst und auf eine Säule mit Ionenaustauscherharz Amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>, 1 L) gege-

ben. Anschließend wurde solange mit Wasser gespült, bis keine nichtbasischen Anteile (D-Glucose, etc.) mehr eluiert wurden. Danach wurden die Methylglykoside mit 1%iger wäßriger Ammoniaklösung von der Säule eluiert. Das basische Eluat wurde zum Sirup eingengt, in Methanol-Wasser (3:1, v/v, 300 mL) aufgenommen und über eine Säule mit Aluminiumoxid (1 kg, Woelm Neutral) chromatographiert (Laufmittel: Methanol-Wasser 3:1, v/v). Die substanzhaltigen Fraktionen wurden konzentriert und das Produkt **10** aus Methanol-2-Propanol (~4:1, v/v) kristallisiert; Ausbeute 21 g; Schmp. 208°,  $[\alpha]_D^{20} +19.8^\circ$  (c 0.5, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, D<sub>2</sub>O, I.S. HOD): δ 5.78 (dm, 1 H,  $J_{1,2}$  5.1 Hz, H-2a), 4.20 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  7.9 Hz, H-1b), 4.12 (dm, 1 H,  $J_{7,7'}$  13.7 Hz, H-7a), 3.99 (d, 1 H,  $J_{7,7'}$  13.7 Hz, H-7a'), 3.92 (d, 1 H,  $J_{4,5}$  6.7 Hz, H-4a), 3.64 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  6.7,  $J_{5,6}$  9.8 Hz, H-5a), 3.54 (dd, 1 H,  $J_{1,6}$  4.6,  $J_{5,6}$  9.8 Hz, H-6a), 3.43 (m, 4 H, OCH<sub>3</sub>, H-1a), 3.33 (dq, 1 H,  $J_{4,5}$  9.5,  $J_{5,6}$  6.2 Hz, H-5b), 3.26 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  9.3,  $J_{3,4}$  9.5 Hz, H-3b), 3.14 (dd, 1 H,  $J_{1,2}$  7.9,  $J_{2,3}$  9.3 Hz, H-2b), 2.33 (dd, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$  9.5 Hz, H-4b), 1.66 (dd, 3 H,  $J_{5,6}$  6.2 Hz, CH<sub>3</sub>-5b).

*Anal.* Ber. für C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub> (335.4): C, 50.14; H, 7.51; N, 4.18. Gef.: C, 49.76; H, 7.50; N, 4.10.

Durch fraktionierte Kristallisation aus Methanol wurde nun aus dem Gemisch der Methyl-D-Glykoside das β-Anomere (**10**) soweit abgetrennt, bis die Mutterlauge etwa 80% des Methyl-α-D-Glykosides (**11**) enthält. Der nach Einengen der Mutterlauge verbleibende Sirup (10 g) wurde in abs. *N,N*-Dimethylformamid (200 mL) gelöst und unter Eiskühlung mit 48%iger HBr-Lösung (6 mL) versetzt. Danach wurde bei Raumtemperatur solange 2-Propenylmethylether zuge tropft (~100 mL über einen Zeitraum von 2 h), bis die Substanz mit einem *R<sub>F</sub>*-Wert 0.5 (D.c.: Kieselgel-Fertigfolie; Merck; Laufmittel, Toluol-Ethanol 3:1, v/v) Hauptprodukt war. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit festem Natriumcarbonat neutralisiert, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde in Chloroform (200 mL) aufgenommen, die organische Phase zweimal mit Wasser (100 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt; Rohausbeute 11 g. Durch präparative Säulenchromatographie über Kieselgel 60 (230–400 mesh, Merck) mit Toluol-Ethylacetat 2:1 (v/v) als Laufmittel wurde eine Verbindung (7 g) erhalten, die zwei Isopropylidengruppen im Cyclitolteil enthielt. Zur Darstellung des freien Methyl-α-D-Glykosides (**11**) wurde diese Verbindung in 60%iger wäßriger Essigsäure gelöst und 4 h bei 60° gerührt. Die Substanz **11** kristallisierte aus Methanol-Ethylacetat; Schmp. 157°,  $[\alpha]_D^{20} +160.3^\circ$  (c 0.5, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, D<sub>2</sub>O, I.S. HOD): δ 5.78 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  5.0 Hz, H-2a), 4.61 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.1 Hz, H-1b), 4.09 (d, 1 H,  $J_{7,7'}$  13.5 Hz, H-7a), 3.96 (d, 1 H,  $J_{7,7'}$  13.5 Hz, H-7a'), 3.90 (d, 1 H,  $J_{4,5}$  7.8 Hz, H-4a), 3.61 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  7.8,  $J_{5,6}$  9.7 Hz, H-5a), 3.54 (dd, 1 H,  $J_{1,6}$  4.4,  $J_{5,6}$  9.7 Hz, H-6a), 3.51 (dq, 1 H,  $J_{4,5}$  9.7,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, H-5b), 3.42 (m, 2 H, H-2,3b), 3.39 (dd, 1 H,  $J_{1,2}$  5.0,  $J_{1,6}$  4.4 Hz, H-1a), 3.25 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.32 (dd, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$  9.7 Hz, H-4b), 1.22 (d, 3 H,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-5b); Lit.<sup>13</sup> Schmp. 225° (Aceton),  $[\alpha]_D^{20} +88.7^\circ$  (c 1, Wasser).

*Anal. Ber.* für  $C_{14}H_{25}NO_8$  (335.4): C, 50.14; H, 7.51; N, 4.18; Gef.: C, 49.86; H, 7.51; N, 4.13.

Das Octa-*O*-acetyl **12** wurde wie **2** bereitet,  $[\alpha]_D^{20} +57.2^\circ$  (*c* 2.6,  $CHCl_3$ ).

*Anal. Ber.* für  $C_{26}H_{37}NO_{14}$  (578.58): C, 53.15; H, 6.35; N, 2.38. Gef.: C, 53.11; H, 6.38; N, 2.36.

(1*R*,2*S*,3*R*,4*aS*,7*R*,8*S*,8*aS*,9*aR*)-1,2,3,4*a*,7,8,8*a*,9*a*-Octahydro-1,2,7,8-tetrahydroxy-3-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-6-hydroxymethylpyrrolo[2,1-*b*]benzoxazol (**6**). — Acarbose (**1**) (20 g) wurde in  $M H_2SO_4$  (120 mL) 5 h bei einer Ölbadtemperatur von 130° erhitzt. Nach dieser Zeit verdünnte man mit Wasser (~800 mL) und neutralisierte mit Bariumcarbonat. Der Niederschlag wurde abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Filtrat und Waschwasser wurden eingeeengt und der Rückstand wurde auf eine mit Amberlite IR-120 ( $H^+$ ) Ionenaustauscher gefüllte Säule aufgetragen. Zunächst wurden die nicht basischen Hydrolyseprodukte mit Wasser eluiert, schließlich die basischen Hydrolyseprodukte mit 0.5% Ammoniak. Eine Auftrennung der basischen Hydrolyseprodukte (6 g) erfolgte durch Chromatographie über eine mit Cellulose (Avicel; Merck) gefüllte Säule (Fließmittel: Butanol–Ethanol– $H_2O$  3:1:1, v/v): 2.8 g, **6**. Alternativ erhielt man **6** aus dem Gemisch der basischen Hydrolyseprodukte durch eine Chromatographie über neutralem  $Al_2O_3$  (Fließmittel:  $CH_3OH-H_2O$  3:1, v/v); farbloses schwach basisches ( $pK_a$  3.8) Harz,  $[\alpha]_D^{20} -1.0^\circ$  (*c* 1,  $H_2O$ ); D.c. [Kieselgel  $F_{254}$ , Merck; Fließmittelgemisch: Methanol–Ethylacetat– $H_2O$  3:5:2, v/v; Sprühreagenz: *p*-Dimethylaminobenzaldehyd (1 g), Antimon(III)chlorid (20 g), konz. HCl (20 mL) und Ethanol (100 mL); erwärmen, kirschrote–blaurote Flecke]:  $R_F$  0.6;  $^1H$ -N.m.r. (250 MHz,  $D_2O$ , I.S. TDPNa):  $\delta$  5.78 (bs, 1 H, H-5), 4.94 (d, 1 H,  $J_{1,9a}$  3.8 Hz, H-9a), 4.34 (dd, 1 H,  $J_{1,2} \sim 4.5$ ,  $J_{2,3} \sim 6.5$  Hz, H-2), 4.15–4.00 (m, 6 H, H-8a,1,7,10,12,12'), 3.85 (bm, 1 H, H-4a), 3.00 (dd, 1 H,  $J_{2,3} \sim J_{3,10} \sim 6.5$  Hz, H-3), 1.35 (d, 3 H,  $J_{10,11}$  6.5 Hz,  $CH_3$ -10);  $^{13}C$ -N.m.r. (15.08 MHz,  $D_2O$ , I.S.  $CH_3OH$   $\delta$  49.5):  $\delta$  139.17 (C-6), 122.27 (C-5), 95.23 (C-9a), 77.63, 77.16, 76.81, 71.33, 70.63, 68.53 (2C), 63.06 (2C, u.a. C-12), 20.98 (C-11); Off resonance: 139.17 (s), 63.06 (t,d), 20.98 (q), alle übrigen Signale sind Dubletts; M.s.: *m/z* 303 (33), 286 (65), 258 (41), 186 (30), 142 (40), 124 (100), 122 (50), 116 (52), 95 (85), 61 (95).

*Anal. Ber.* für  $C_{13}H_{21}NO_7$  (303.31): C, 51.48; H, 6.98; N, 4.62. Gef.: C, 50.63; H, 7.09; N, 4.46.

(1*R*,2*S*,3*R*,4*aS*,7*R*,8*S*,9*aR*) - 1,2,3,4*a*,7,8*a*,9*a* - Octahydro - 1,2,7,8 - tetramethoxy-3-[(*R*)-1-methoxyethyl]-6-methoxymethylpyrrolo[2,1-*b*]benzoxazol (**7**). — Natriumhydrid (80%, 250 mg, 6 mmol +35%) wurde zur Entfernung des Öls unter Feuchtigkeitsausschluß 2 mal mit Hexan (je 10 mL) ausgerührt. Der Rückstand wurde unter Stickstoff und Feuchtigkeitsausschluß mit absolutem Dimethylsulfoxid (8 mL) versetzt und 50 min auf 70–80° erwärmt. Nach beendeter  $H_2$ -Entwicklung tropfte man bei Raumtemperatur gut getrocknetes **6** (300 mg, 1 mmol) in absolutem Dimethylsulfoxid (9 mL) zu und ließ 4 h bei Raumtemperatur nachrühren. Man tropfte  $CH_3J$  (0.5 mL, ~8 mmol) in absolutem Dimethylsulfoxid (3 mL) hinzu und ließ 2 h bei Raumtemperatur reagieren. Anschließend wurde die Lösung

mit Wasser auf ein Volumen von 250 mL verdünnt und 2 mal mit Dichlormethan (je 150 mL) ausgeschüttelt. Die vereinigten Dichlormethanphasen wurden mit Wasser (50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Zur Entfernung restlichen Dimethylsulfoxids wurde der Rückstand noch einmal in Dichlormethan (100 mL) aufgenommen und 2 mal mit Wasser (je 50 mL) gewaschen. Zur weiteren Reinigung wurde das aus der Dichlormethanphase erhaltene Reaktionsprodukt auf eine mit neutralem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  gefüllte Säule (Länge 50 cm; Durchm. 1 cm) gegeben. Es wurde mit Chloroform–Ether 1:1 (v/v) eluiert. Man erhielt **7** (180 mg) als farbloses Öl;  $^1\text{H-N.m.r.}$  (220 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.70 (m, 1 H, H-5), 4.84 (d, 1 H,  $J_{1,9a}$  3.5 Hz, H-9a), 4.24 (dd, 1 H,  $J_{4-6}$  Hz), 4.12 (d, 1 H,  $J_{12,12'}$  12 Hz, H-12), 3.93 (dd, 1 H,  $J_{6}$  und 8 Hz), 3.86 (bs, 1 H), 3.80–3.63 (m, 4 H), 3.5–3.3 (m, 19 H, u.a. 6  $\text{OCH}_3$ ), 3.1 (dd, 1 H,  $J_{5.5}$ , 7.5 Hz, H-3), 1.2 (d, 3 H,  $J_{10,11}$  6 Hz, H-11); M.s.:  $m/z$  387 (8), 372 (13), 356 (100), 328 (32), 184 (32), 129 (95), 101 (11), 97 (27), 75 (45), 45 (13).

*Anal.* Ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_7$  (387.47): C, 58.90; H, 8.58; N, 3.16. Gef.: C, 58.74; H, 8.52; N, 3.54.

(1R,2S,3R,4aS,7R,8S,9aR)-1,2,7,8-Tetraacetoxy-3-[(1R)-1-acetoxyethyl]-6-acetoxymethyl-1,2,3,4a,7,8a,9a-octahydropyrrolo[2,1-b]benzoxazol (**8**). — Verbindung **6** (150 mg) wurde in Acetanhydrid–Pyridin 1:1 (v/v, 50 mL) unter Eiskühlung gelöst und 1 h bei 0° gerührt. Man ließ 24 h bei Raumtemperatur stehen und engte am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit verd. wäßriger HCl, wäßriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und schließlich mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft; farbloses amorphes Harz,  $[\alpha]_D^{25} +314^\circ$  ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-N.m.r.}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.94 (bs, 1 H, H-5), 5.53 (dd, 1 H,  $J_{1,2}$  5,  $J_{2,3}$  7 Hz, H-2), 5.34 (m, 2 H, H-7,8), 5.11 (m, 2 H, H-1,9a), 4.96 (q, 1 H,  $J_{3,10} = J_{10,11}$  6 Hz, H-10), 4.61 (bd, 1 H,  $J_{12,12'}$  13 Hz, H-12), 4.50 (bd, 1 H,  $J_{12,12'}$  13 Hz, H-12'), 4.22 (bt, 1 H,  $J_{4a,8a} \sim J_{8,8a} \sim 5$  Hz, H-8a), 3.75 (m, 1 H, H-4a), 3.32 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  7,  $J_{3,10}$  6 Hz, H-3), 2.12–2.02 (6 s, 18 H, 6  $\text{OAc}$ ), 1.35 (d, 3 H,  $J_{10,11}$  6 Hz,  $\text{CH}_3$ -10); M.s. (hochaufgelöst):  $m/z$  555 (2.0), 496 (100), 312 (21), 204 (16), 192 (15), 185 (37), 166 (33), 150 (30), 143 (21), 43 (100).

*Anal.* Ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_{13}$  (555.53): C, 54.05; H, 5.99; N, 2.52. Gef.: C, 54.02; H, 6.02; N, 2.49.

(1R,2S,3R,4aS,7R,8S,9aR)-1,2,7,8-Tetrabenzoyloxy-3-[(1R)-1-benzoyloxyethyl]-6-benzoyloxymethyl-1,2,3,4a,7,8a,9a-octahydropyrrolo[2,1-b]benzoxazol (**9**). — Zu einer Lösung von **6** (100 mg) in absolutem Pyridin (10 mL) wurde Benzoylchlorid (0.46 mL) gegeben. Die Mischung wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit wenig Wasser versetzt und 2 h stehengelassen. Anschließend gab man weiteres Wasser und gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung hinzu und rührte 1 h. Die wäßrige Phase wurde dann abdekantiert, das ausgefallene Öl in Ether aufgenommen und mit Hydrogencarbonatlösung gewaschen. Die Etherlösung wurde getrocknet und eingeeengt. Rückstand: 310 mg. Zur Reinigung wurde der Rückstand aus Ethanol umgefällt. Das erhaltene weiße, amorphe Festprodukt war dünnschichtchromatographisch einheitlich;  $^1\text{H-N.m.r.}$  (220 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.1–

7.1 (m, 30 H, arom.), 6.30 (d, 1 H,  $J_{4a,5}$  3.5 Hz, H-5), 6.12 (dd, 1 H,  $J_{1,2}$ ,  $J_{2,3}$  ~8 Hz, H-2), 5.88, 5.83 (m, 2 H, H-7,8), 5.76 (dd, 1 H,  $J_{1,2}$  8,  $J_{1,9a}$  3.5 Hz, H-1), 5.41 (d, 1 H,  $J_{1,9a}$  3 Hz, H-9a), 5.38 (dq, 1 H,  $J_{3,10}$  ~  $J_{10,11}$  ~6 Hz, H-10), 4.92, 4.84 (AB-System, 2 H,  $J_{12,12'}$  13 Hz, H-12,12'), 4.57 (dd, 1 H,  $J_{8,8a}$ ,  $J_{4a,8a}$  ~4–6 Hz, H-8a), 4.15 (m, 1 H, H-4a), 3.66 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  8,  $J_{3,10}$  6 Hz, H-3), 1.57 (d, 3 H,  $J_{10,11}$  6 Hz, CH<sub>3</sub>-10); M.s. (hochaufgelöst):  $m/z$  927 (0.2), 806 (6), 683 (100), 578 (13), 439 (35), 424 (28), 334 (56), 318 (54), 230 (23), 213 (65) (im unteren Massenbereich ist das Spektrum wegen thermisch gebildeter Benzoesäure nicht auswertbar).

(1R,2S,3R,4aS,6(R,S),7R,8S,8aS,9aR) - Dekahydro - 1,2,7,8 - tetrahydroxy - 3-[(1R)-1-hydroxyethyl]-6-hydroxymethylpyrrolo[2,1-b]benzoxazol (**23**) und (1R,2S,3R,4aS,6(R,S),7R,8S,8aS,9aR) - dekahydro - 1,2,7,8 - tetrahydroxy - 3-[(1R)-1-hydroxyethyl]-6-methylpyrrolo[2,1-b]benzoxazol (**24**). — Verbindung **6** (1 g) in Wasser (40 mL) und Methanol (40 mL) wurde mit PtO<sub>2</sub>-Katalysator (400 mg) 4 h bei Raumtemperatur und 0.2 MPa H<sub>2</sub>-Druck hydriert. Der Katalysator wurde anschließend abzentrifugiert und die Lösung eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und auf eine mit Dowex 50W-X4 (H<sup>+</sup>) Ionenaustauscherharz gefüllte Säule aufgetragen. Man eluierte zuerst mit Wasser und dann mit 50mM HCl. Das salzsaure Eluat wurde mit basischen Austauscher (OH<sup>-</sup>) neutralisiert und eingengt. Der Rückstand (670 mg) wurde auf eine mit Cellulose (Avicel, Merck) gefüllte Säule aufgetragen. Es wurde mit 1-Butanol, das mit Wasser gesättigt war, eluiert. Man erhielt 180 mg nicht kristallines **24** und 150 mg nicht kristallines **23**. Verbindung **23** gab ein Hexaacetat; <sup>1</sup>H-N.m.r. (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  5.17 (d,  $J_{1,9a}$  3.7 Hz, H-9a), 5.03 (d,  $J_{1,9a}$  3.8 Hz, H-9a), 1.29 (d, 3 H,  $J_{10,11}$  6 Hz, CH<sub>3</sub>-10); M.s.:  $m/z$  557 (0.1), 498 (43), 354 (10), 314 (22), 185 (31), 143 (14), 134 (13), 107 (12), 83 (70), 43 (100). Verbindung **24** gab ein Pentaacetat; <sup>1</sup>H-N.m.r. (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  5.18 (d,  $J_{1,9a}$  3.8 Hz, H-9a), 5.03 (d,  $J_{1,9a}$  3.8 Hz, H-9a), 1.30 (d, 3 H,  $J_{10,11}$  6 Hz, CH<sub>3</sub>-10, bei 220 MHz 2 Dubletts), 1.02 (d,  $J_{6,12}$  6 Hz, CH<sub>3</sub>-6), 1.00 (d,  $J_{6,12}$  6 Hz, CH<sub>3</sub>-6); M.s. (hochaufgelöst):  $m/z$  499 (0.1), 440 (40), 296 (10), 256 (14), 185 (22), 143 (14), 136 (18), 109 (25), 83 (68), 43 (100).

(2R,3S,4S)-1-[(1S)-(1,4,6/5)-6-Hydroxy-4,5-dimethoxy-3-methoxymethyl-2-cyclohexenyl]-3,4-dimethoxy-2-[(1R)-1-methoxyethyl]pyrrolidin (**14**). — Verbindung **7** (300 mg) wurde in destilliertem Wasser (15 mL) gelöst und mit NaBH<sub>4</sub> (60 mg) versetzt. Nach 1 h wurde nochmals NaBH<sub>4</sub> (30 mg) zugegeben und das Gemisch 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 40%iger NaOH (15 mL) versetzt und 1 h stehengelassen. Die Lösung wurde mehrmals mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert, die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden 330 mg des nicht kristallinen Reduktionsproduktes erhalten. Nach D.c. war das Produkt einheitlich und lief in Chloroform–Ethylacetat 1:2 (v/v) auf Kieselgel etwas niedriger als **7**; M.s.:  $m/z$  387 (0.5), 330 (100), 286 (15), 130 (55), 101 (32), 75 (44), 71 (41), 59 (54), 45 (80), 43 (37).

Anal. Ber. für C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>7</sub>: C, 58.59; H, 9.06; N, 3.60. Gef.: C, 57.98; H, 8.98; N, 3.51.

(2R,3S,4S,5S)-5-Cyano-1-[(1S)-(1,4,6/5)-6-hydroxy-4,5-dimethoxy-3-methoxymethyl-2-cyclohexenyl]-3,4-dimethoxy-2-[(1R)-1-methoxyethyl]pyrrolidin (15). — Verbindung 7 (100 mg) wurde unter Eiskühlung mit Blausäure (2 mL) 3 h gerührt. Man ließ noch 12 h bei Raumtemperatur nachrühren und entfernte anschließend die überschüssige Blausäure durch Überleiten eines N<sub>2</sub>-Stroms. Der Rückstand wurde über eine mit neutralem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gefüllte Säule (Länge: 30 cm; Durchm. 1 cm) gegeben. Laufmittel: zuerst Chloroform, dann Chloroform–Ethylacetat 1:1 (v/v). Das so erhaltene nicht kristalline Reaktionsprodukt war dünn-schichtchromatographisch einheitlich und lief in Chloroform–Ethylacetat 1:2 (v/v) etwas höher als das Ausgangsprodukt; M.s.: *m/z* 414 (0.8), 382 (15), 355 (100), 281 (13), 169 (80), 155 (25), 137 (18), 109 (26), 75 (22), 45 (17).

(2R,3S,4S,5S)-1-[(1S)-(1,4,6/5)-6-Benzoyloxy-4,5-dimethoxy-3-methoxymethyl-2-cyclohexenyl]-3,4-dimethoxy-2-[(1R)-1-methoxymethyl]-5-methylpyrrolidin (17). — Verbindung 7 (360 mg) in absolutem Ether (20 mL) wurde mit einer frisch hergestelltem Grignard-Lösung (3,6 mL) aus Mg-Spänen (2.4 g) und Methyljodid (6.5 mL) in Ether (45 mL) versetzt und 15 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde Wasser und gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hinzugegeben und die org. Phase abgetrennt. Das Reaktionsprodukt aus der Etherphase wurde in absolutem Benzol (6.5 mL) gelöst, mit Pyridin (90 µL) und Benzoylchlorid (0.12 mL) versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt, der Rückstand in Chloroform–Wasser aufgenommen, die Chloroformphase gut mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingengt. Der Rückstand wurde mit Benzol auf eine mit neutralem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gefüllte Säule (Länge: 50 cm; Durchm. 1 cm) aufgetragen und mit Benzol, dann mit Benzol–Chloroform 2:1 (v/v) eluiert. Es wurden 140 mg des nicht kristallinen Reaktionsprodukts 17 isoliert. Die weniger einheitlichen Fraktionen wurden noch einmal durch präparative Schichtchromatographie gereinigt. Man erhielt noch einmal 60 mg des Reaktionsprodukts; <sup>1</sup>H-N.m.r. (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.2–7.2 (m, 5 H, arom. H), 5.8 (m, 1 H, H-2a), 5.37 (dd, 1 H, *J*<sub>1,6</sub> 5, *J*<sub>5,6</sub> 8 Hz, H-6a), 4.5–3.2 (m, 27 H, davon 6 OCH<sub>3</sub>), 3.04 (dq, 1 H, *J*<sub>4,5</sub>, *J*<sub>5,8</sub> ~6 Hz, H-5b), 1.12 (d, 3 H, *J*<sub>5,8</sub> 6 Hz, CH<sub>3</sub>-5), 1.08 (d, 3 H, *J*<sub>6,7</sub> 6 Hz, CH<sub>3</sub>-6); M.s. (hochaufgelöst): *m/z* 507 (0.3), 448 (100), 270 (10), 203 (11), 188 (17), 144 (26), 105 (92), 77 (35), 75 (46), 45 (17).

Anal. Ber. für C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>8</sub> (507.62): C, 63.89; H, 8.14; N, 2.76. Gef.: C, 63.24; H, 8.24; N, 2.71.

(2R,3S,4S)-2-[(1R)-1-Hydroxyethyl]-1-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihydroxy-3-hydroxymethyl-2-cyclohexenyl]-3,4-pyrrolidindiol (18) und (2R,3S,4S,5S)-2-[(1R)-1-hydroxyethyl]-1-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihydroxy-3-hydroxymethyl-2-cyclohexenyl]-3,4-(<sup>2</sup>H-5)pyrrolidindiol (21). — Eine Lösung von 6 (100 g, 0.33 Mol) in Wasser (1200 mL) wurde durch Zugabe von NaOH auf einen pH-Wert von 10 eingestellt. Zu dieser Lösung wurde NaBH<sub>4</sub> (15 g, 0.4 Mol) gegeben und der Ansatz 64 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde nochmals NaBH<sub>4</sub> (7.5 g, 0.2 Mol) hinzugegeben und weitere 12 h gerührt. Danach wurde der Ansatz mit M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neutralisiert und langsam auf eine Säule mit 3 kg Amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>) Ionenaus-

tauscherharz gegeben. Zur Entfernung der Salze wurde mit H<sub>2</sub>O (4 L) gewaschen und anschließend die Substanz **18** mit einer 2% wäßrigen Ammoniak-Lösung eluiert (Ausbeute 93 g, 92%);  $[\alpha]_D^{25} +44.5^\circ$  (c 0.5, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, D<sub>2</sub>O, I.S. HOD):  $\delta$  5.66 (m, 1 H, H-2a), 4.15 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  6.0,  $J_{3,4}$  4.0 Hz, H-3b), 4.11 (bd, 1 H,  $J_{7,7'}$  13.5 Hz, H-7a), 4.03 (bd, 1 H,  $J_{7,7'}$  13.5 Hz, H-7'a), 3.99 (ddd, 1 H,  $J_{3,4}$  4.0,  $J_{4,5}$  5.3,  $J_{4,5'}$  4.0 Hz, H-4b), 3.92 (dq, 1 H,  $J_{2,6}$  4.3,  $J_{6,7}$  6.5 Hz, H-6b), 3.89 (bd, 1 H,  $J_{4,5}$  5.5 Hz, H-4a), 3.81 (dd, 1 H,  $J_{1,6}$  5.2,  $J_{5,6}$  8.7 Hz, H-6a), 3.73 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  5.5,  $J_{5,6}$  8.7 Hz, H-5a), 3.67 (m, 1 H, H-1a), 3.32 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  5.3,  $J_{5,5'}$  11.0 Hz, H-5b), 3.22 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  6,  $J_{2,6}$  4.3 Hz, H-2b), 2.81 (dd, 1 H,  $J_{4,5'}$  4,  $J_{5,5'}$  11.0 Hz, H-5'b), 1.29 (d, 3 H,  $J_{6,7}$  6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-6b); <sup>13</sup>C-N.m.r. (15.08 MHz, D<sub>2</sub>O, I.S. TDPNa):  $\delta$  139.32 (C-3a), 120.96 (C-2a), 77.19, 74.68, 72.53, 69.09, 67.28, 64.48, 61.57 (C-7a), 57.49 (C-1a), 56.38 (C-5b), 19.31 (C-7b).

Anal. Ber. für C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub> (303.3): C, 51.48; H, 6.98; N, 4.62. Gef.: C, 50.96; H, 7.08; N, 4.56.

Die Darstellung von **21** erfolgte analog durch Verwendung von NaBD<sub>4</sub>.

Das Heptaacetat (**19**) zeigte: <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.80 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  4 Hz, H-2a), 5.56 (d, 1 H,  $J_{4,5}$  7 Hz, H-4a), 5.41 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  7,  $J_{5,6}$  10.5 Hz, H-5a), 5.34 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  8.5,  $J_{3,4}$  7.5 Hz, H-3b), 5.10 (ddd, 1 H,  $J_{3,4}$  7.5,  $J_{4,5}$  6.5,  $J_{4,5'}$  7.0 Hz, H-4b), 4.83 (dq, 1 H,  $J_{2,6}$  2.2,  $J_{6,7}$  6.5 Hz, H-6b), 4.68 (d, 1 H,  $J_{7,7'}$  13 Hz, H-7a), 4.39 (d, 1 H,  $J_{7,7'}$  13 Hz, H-7'a), 4.13 (dd, 1 H,  $J_{1,2}$  4,  $J_{1,6}$  6 Hz, H-1a), 3.55 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  8.5,  $J_{2,6}$  2.2 Hz, H-2b), 3.45 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  6.5,  $J_{5,5'}$  8.5 Hz, H-5b), 2.90 (dd, 1 H,  $J_{4,5'}$  7.0,  $J_{5,5'}$  8.5 Hz, H-5'b), 2.02 (m, 21 H, 7 OAc), 1.2 (d, 3 H,  $J_{6,7}$  6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-6b); M.s. (hochaufgelöst):  $m/z$  540 (1.0), 512 (52), 410 (27), 350 (23), 332 (10), 290 (17), 207 (17), 165 (100), 123 (92), 43 (100).

Die durch Reduktion von **6** mit NaBH<sub>4</sub> oder NaBD<sub>4</sub> erhaltenen Produkte (**18** und **21**) wurden in Pyridin mit Benzoylchlorid zu den Heptabenzoaten **20** und **22** verestert. M.s. von **20**:  $m/z$  1033 (0.2), 911 (10), 884 (100), 790 (19), 640 (12), 518 (18), 292 (14), 122, 105, 77 (>100). <sup>1</sup>H-N.m.r. (220 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **22**:  $\delta$  8.1–7.0 (m, 35 H, arom. H), 6.35 (m, 1 H, H-2a), 6.22 (bd, 1 H,  $J_{4,5}$  6 Hz, H-4a), 6.06 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  6,  $J_{5,6}$  9 Hz, H-5a), 5.89 (dd, 1 H,  $J_{1,6}$  5.5,  $J_{5,6}$  9 Hz, H-6a), 5.82 (t, 1 H,  $J_{2,3}$  7.5,  $J_{3,4}$  ~6 Hz, H-3b), 5.66 (t, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$  ~5–6 Hz, H-4b), 5.45 (dq, 1 H,  $J_{2,6}$  3.5,  $J_{6,7}$  6.3 Hz, H-6b), 4.97 (s, 2 H, H-7,7'a), 4.62 (m, 1 H, H-1a), 4.0 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$ ,  $J_{2,6}$  7.5 Hz, H-2b), 3.49 (d, 1 H,  $J_{4,5'}$  5.8 Hz, H-5'b), 1.47 (d, 3 H,  $J_{6,7}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-6b). Das Spektrum der nicht deuterierten Verbindung **20** zeigte folgende Unterschiede:  $\delta$  5.66 (q, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$ ,  $J_{4,5'}$  ~5–6 Hz, H-4b), 4.0 (m, 2 H, H-2b,5b) und 3.49 (dd, 1 H,  $J_{4,5'}$  5.8,  $J_{5,5'}$  9 Hz, H-5'b). In der deuterierten Verbindung entspricht das Integral des Signals bei 3.49 etwas weniger als 1 H und das Signal bei 4.0 etwas mehr als 1 H. Dies ist der Hinweis auf eine weitgehend aber nicht vollständig stereoselektive Öffnung des Oxazolidinrings.

(4a*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7,8-Diacetoxy-3-[(1*R*)-1-acetoxylethyl]-6-acetoxymethyl-4a,7,8,8a-tetrahydro-pyrrolo[2,1-*b*]benzoxazol (**13**). — Bei der Pyrolyse von **8** im Kugelrohr (350°) oder bei der Acetylierung von **6** unter drastischen Bedingungen (Pyridin–Acetanhydrid 1:1, v/v, 100°) trat ein extrem labiles Produkt auf, das beim

Ansprühen der D.c.-folien mit *p*-Dimethylaminobenzaldehyd/Salzsäure sofort durch eine rotviolette Anfärbung zu erkennen war. Durch präparative Säulenchromatographie über Kieselgel (Laufmittel Toluol–Ethylacetat 6:1, v/v) konnten geringe Mengen dieser Substanz erhalten und spektroskopisch untersucht werden; <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> I.S. C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, δ 7.15): δ 6.90 (d, 1 H, *J*<sub>1,2</sub> ~2 Hz, H-2), 5.84 (dd, 1 H, *J*<sub>1,2</sub>, *J*<sub>1,10</sub> ~2 Hz, H-1), 5.67 (bs, 1 H, H-5), 5.56 (m, 2 H, H-7,8), 4.71 (d, 1 H, *J*<sub>12,12'</sub> 12 Hz, H-12), 4.39 (q, 1 H, *J*<sub>10,11</sub> 5,5 Hz, H-10), 4.14 (d, 1 H, *J*<sub>12,12'</sub> 12 Hz, H-12'), 3.92 (m, 1 H, H-8a), 3.75 (m, 1 H, H-4a), 1.81, 1.66, 1.61, 1.56 (4 s, 12 H, 4 OAc), 1.26 (d, 3 H, *J*<sub>10,11</sub> 5.5 Hz, CH<sub>3</sub>-10); M.s.: *m/z* 435 (40), 393 (100), 378 (23), 273 (21), 229 (21), 216 (28), 188 (22), 166 (28), 125 (27), 43 (100).

*Hydrierung von Acarbose (1)*. — Acarbose (1, 5 g) wurde in Wasser (200 mL) 7 h bei Raumtemperatur und 0.4 MPa H<sub>2</sub>-Druck mit PtO<sub>2</sub> (2.5 g) als Katalysator hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, die wäßrige Lösung eingengt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst und auf eine mit Dowex 50W-X4 Ionenaustauscherharz (H<sup>+</sup>) gefüllte Säule (40 × 2.4 cm) aufgetragen. Es wurde mit Wasser eluiert und es wurden Fraktionen von ~7 mL aufgefangen.

*1L-(1,2,4/3)-1-Hydroxymethyl-2,3,4-cyclohexantriol (Validatol) (25)*. — Die Fraktionen 25 und 26 lieferten **25** (~350 mg), Festpunkt 119–121° (2-Propanol), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> –39.1° (H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD, I.S. CD<sub>2</sub>HOD, δ 3.30): δ 3.81 (dd, 1 H, *J*<sub>1,7'</sub> 5.8, *J*<sub>7,7'</sub> 11 Hz, H-7'), 3.65 (dd, 1 H, *J*<sub>1,2</sub> 4.5, *J*<sub>2,3</sub> 7.5 Hz, H-2), 3.52 (dd, 1 H, *J*<sub>1,7</sub> 8, *J*<sub>7,7'</sub> 11 Hz, H-7), 3.55–3.40 (m, 2 H, H-3,4), 2.06 (m, 1 H, H-1), 1.86–1.70 (m, 2 H, H-5,6), 1.64–1.45 (m, 1 H, H-5'), 1.44–1.26 (m, 1 H, H-6'); M.s. (vom Tetraacetat): *m/z* 330 (0), 288 (2.1), 168 (85), 150 (24), 126 (62), 125 (33), 112 (32), 108 (97), 84 (22), 70 (30), 43 (100).

*1L-(1,2,4/3)-1-Methyl-2,3,4-cyclohexantriol (26)*. — Fraktion 33–34 lieferten **26** (78 mg), Schmp. 85–87° (Aceton–Ether), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> –15.3° (c 0.9, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD), I.S. CH<sub>3</sub>OD, δ 3.30): δ 3.47–3.33 (m, 3 H, H-2,3,4), 2.02 (m, 1 H, H-1), 1.78–1.64 (m, 1 H), 1.64–1.4 (m, 3 H), 0.94 (d, 3 H, *J*<sub>1,7</sub> 7 Hz, CH<sub>3</sub>-1); durch Einstrahlen bei δ 0.94 wurde aus dem Multiplett bei δ 2.02 ein ~12–13-Hz breites Signal mit Quartettstruktur; dies bewies die *ido*-Konfiguration an C-1; M.s. (von Triacetat): *m/z* 272 (0), 230 (3,8), 170 (46), 152 (43), 127 (44), 112 (45), 110 (53), 84 (44), 70 (45), 43 (100).

*1D-(1,3/2,4)-1-Methyl-2,3,4-cyclohexantriol (27)*. — Die Fraktionen 35–41 lieferten ein Substanzgemisch (86 mg), das durch Chromatographie über eine Merck–Kieselgel-Fertigsäule mit Ethylacetat–Methanol 9:1 (v/v) als Fließmittel weiter gereinigt wurde. Neben **26** (17 mg) wurde das *D*-*gluco*-Isomer (23 mg) (**27**) erhalten; Schmp. 113–115° (Ether–Aceton), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> –25.4° (c 0.3, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD, I.S. CH<sub>3</sub>OD, δ 3.30); Die Zuordnung wurde durch Spinentkopplungsexperimente abgesichert: δ 3.32 (ddd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> 9, *J*<sub>4,5</sub> 4.5, *J*<sub>4,5'</sub> 11 Hz, H-4; teilweise verdeckt durch CH<sub>3</sub>OD), 3.07 (t, 1 H, *J*<sub>2,3</sub>, *J*<sub>3,4</sub> 9 Hz, H-3), 2.84 (dd, 1 H, *J*<sub>1,2</sub> 10, *J*<sub>2,3</sub> 9 Hz, H-2), 1.84 (dq, 1 H, *J*<sub>5,5'</sub> 12.5, *J*<sub>4,5</sub>, *J*<sub>5,6</sub>, *J*<sub>5,6'</sub> ~4 Hz, H-5), 1.62 (dq, 1 H, *J*<sub>6,6'</sub>, *J*<sub>5,6</sub>, *J*<sub>5,6'</sub> ~3.5, *J*<sub>6,6'</sub> 13.5 Hz, H-6), 1.46–1.20 (m, 2 H, H-1,5'),

1.00 (dq, 1 H,  $J_{5,6'}$  3.5,  $J_{5',6'}$ ,  $J_{6,6'}$ ,  $J_{1,6'}$  ~12–13 Hz, H-6'), 0.97 (d, 3 H,  $J_{1,7}$  6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-1).

*1D-(1,3/2,4)-1-Hydroxymethyl-2,3,4-cyclohexantriol (28) und 1D-(1,2,3/4)-1-Hydroxymethyl-2,3,4-cyclohexantriol (35)*. — Die Fraktionen 27–28 lieferten ein noch nicht einheitliches Produkt (96 mg), das auch noch **25** enthielt. Dieses wurde weiter durch Chromatographie an einer Merck-Kieselgel-Fertigsäule mit Ethylacetat–Methanol 9:1 (v/v) als Fließmittel gereinigt. Es wurden zwei Fraktionen isoliert, die beide aus einem Gemisch zweier Isomere des Validatols (**25**), **28** und **35**, in unterschiedlichem Mengenverhältnis bestanden. Von beiden Fraktionen wurden <sup>1</sup>H-N.m.r.-Spektren gemessen, die die folgenden N.m.r.-Daten für die beiden Isomeren lieferten:

**28** (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  3.30):  $\delta$  3.73 (dd, 1 H,  $J_{1,7}$  4,  $J_{7,7'}$  10.5 Hz, H-7), 3.37 (dd, 1 H,  $J_{1,7'}$  5,7,  $J_{7,7'}$  10.5 Hz, H-7'), 3.38–3.26 (verdeckt durch LM, 1 H, H-4), 3.20–3.08 (m, 2 H, H-2,3), 1.90 (dq, 1 H,  $J_{5,5'}$  12,  $J_{4,5}$ ,  $J_{5,6}$ ,  $J_{5,6'}$  ~3–4 Hz, H-5), 1.76 (dq, 1 H,  $J_{6,6'}$  13,  $J_{1,6}$ ,  $J_{5,6}$ ,  $J_{5',6}$  3–4 Hz, H-6), ~1.5 (m, 1 H, H-1), 1.32 (dq, 1 H,  $J_{5',6}$  3–4,  $J_{5',6'}$ ,  $J_{5,5'}$ ,  $J_{4,5'}$  ~12 Hz, H-5'), 1.13 (dq, 1 H,  $J_{5,6'}$  3–4 Hz,  $J_{6,6'}$ ,  $J_{1,6'}$ ,  $J_{5',6'}$  ~12 Hz, H-6').

Tetraacetat von **28** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.05 (t, 1 H,  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4}$  ~9–10 Hz, H-3), 4.94 (t, 1 H,  $J_{1,2}$ ,  $J_{2,3}$  ~10 Hz, H-2), 4.84 (dt, 1 H,  $J_{4,5}$  4,7,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5'}$  ~10 Hz, H-4), 4.04 (dd, 1 H,  $J_{1,7}$  5,  $J_{7,7'}$  11 Hz, H-7), 3.94 (dd, 1 H,  $J_{1,7'}$  3.5,  $J_{7,7'}$  11 Hz, H-7').

**35** (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  3.30):  $\delta$  4.01 (t, 1 H,  $J_{1,2}$ ,  $J_{2,3}$  2–3 Hz, H-2), 3.69 (ddd,  $J_{3,4}$  9.3,  $J_{4,5}$  4.7,  $J_{4,5'}$  11 Hz, H-4), 3.61 (dd,  $J_{1,7}$  7,  $J_{7,7'}$  10.5 Hz, H-7), 3.47 (dd, 1 H,  $J_{1,7'}$  6,  $J_{7,7'}$  10.5 Hz, H-7'), 3.21 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  3,  $J_{3,4}$  9.3 Hz, H-3), 1.97–1.85 (m, 1 H, H-5), 1.65–1.5 (m, 1 H, H-1), ~1.52–1.4 (m, 2 H, H-6,6'), ~1.3 (m, 1 H, H-5'); durch Einstrahlen auf H-3 wurde das Signal bei  $\delta$  4.01 zu einem Dublett ( $J$  2–1.5 Hz) und das Signal bei 3.69 zu einem Doppeldublett. Durch Einstrahlen bei  $\delta$  4.01 wurde das Signal bei 3.21 zu einem Dublett ( $J$  9 Hz) und das Multiplett bei 1.65–1.5 vereinfacht.

Ab Fraktion 70 wurde die Säule mit 25mM HCl eluiert:

*O-4-Amino-(4,6-didesoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranose (29)*. — Die Fraktionen 850–970 lieferten nach Neutralisation nicht kristallines **29** (1.2 g), das wegen seiner geringen Stabilität nur schwer ganz sauber zu erhalten ist; <sup>1</sup>H-N.m.r. (220 MHz, D<sub>2</sub>O, I.S. TDPNa):  $\delta$  5.39 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.8 Hz, H-1c), 5.33 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1b), 5.21 (d, 0.4 H,  $J_{1,2}$  3.8 Hz, H-1 $\alpha$ d), 4.63 (d, 0.6 H,  $J_{1,2}$  8 Hz, H-1 $\beta$ d), 4.07–3.41 (m, 15 H, H-2 $\alpha$ d), 3.25 (t, 0.6 H,  $J_{1,2}$ ,  $J_{2,3}$  ~8–9 Hz, H-2 $\beta$ d), 2.48 (t, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$  ~9.5 Hz, H-4b), 1.23 (d, 3 H,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-5b); <sup>13</sup>C-N.m.r. (25.2 MHz, D<sub>2</sub>O, E.S. Me<sub>4</sub>Si):  $\delta$  101.34–100.66 (C-1 (**b** und **c**), 96.98 (C-1 $\beta$ d), 93.11 (C-1 $\alpha$ d), 78.52–70.38 (11 C-Atome, z.T. getrennt für  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form), 62.00–61.86 C-6 (**c** und **d**), 58.85 (C-4b), 18.19 (C-6b); M.s. (Dekaacetat, hochaufgelöst):  $m/z$  907 (0.1), 803 (10), 733 (16), 619 (22), 560 (20), 331 (44), 272 (100), 184 (27), 169 (38), 109 (80), 43 (100).

*O-{4,6-Didesoxy-4-[(1S)-(1,2,4/3,5)-2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-1-*

cyclohexyl]amino- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\alpha$ -D-glycopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranose (31). — Die Fraktionen 516–536 wurden zusammengefaßt, mit basischem Ionenaustauscher Amberlite IR A-400 (OH<sup>-</sup>) neutralisiert und zur Trockene eingengt. Es wurde nicht kristallines 31 (100 mg) als Schaum erhalten ( $\alpha$ - und  $\beta$ -Gemisch);  $[\alpha]_D^{25} +141.3^\circ$  (c 0,3, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, D<sub>2</sub>O, I.S. HOD):  $\delta$  5.26 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  4 Hz, H-1b oder c), 5.16 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.5 Hz, H-1b oder c), 5.08 (d, 0.4 H,  $J_{1,2}$  3.5 Hz, H-1 $\alpha$ d), 4.50 (d, 0.6 H,  $J_{1,2}$  8 Hz, H-1 $\beta$ d), 3.9–3.3 (m, 18 H und H-2 $\alpha$ d), 3.21–3.06 (m, H-4a, 2 $\beta$ d, 1a), 2.26 (t, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$  9 Hz, H-4b), 1.77 (dt, 1 H,  $J_{1,6}$ ,  $J_{5,6}$  3,  $J_{6,6'}$  14 Hz, H-6a), 1.65 (m, 1 H, H-5a), 1.23 (dt, 1 H,  $J_{1,6'}$  3,  $J_{5,6'}$ ,  $J_{6,6'}$  13 Hz, H-6'a), 1.16 (d, 3 H,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-5b); M.s. (Tridekaacetat, hochaufgelöst): *m/z* 1193 (4.0), 1133 (35), 619 (58), 558 (98), 469 (92), 429 (70), 387 (100), 169 (95), 109 (65), 43 (100).

Anal. Ber. für C<sub>25</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>18</sub> (647.62): C, 46.37; H, 7.00; N, 2.16. Gef.: C, 45.82; H, 7.19; N, 2.01.

O-{4,6-Didesoxy-4-[(1S)-(1,2,4,5/3)-2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-1-cyclohexyl]amino- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranose (33). — Die Fraktionen 566–601 lieferten Verbindung 33 (318 mg) als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Gemisch;  $[\alpha]_D^{25} +114.8^\circ$  (c 0.4, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, D<sub>2</sub>O, I.S. HOD):  $\delta$  5.27 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.5 Hz, H-1b oder c), 5.20 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.5 Hz, H-1b oder c), 5.10 (d, 0.4 H,  $J_{1,2}$  3.5 Hz, H-1 $\alpha$ d), 4.52 (d, 0.6 H,  $J_{1,2}$  8 Hz, H-1 $\beta$ d), 3.98 (t, 1 H,  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4}$  ~3 Hz, wahrscheinlich H-3a), 3.92–3.32 (m, 18 H, H-2 $\alpha$ d), 3.14 (dd, 0.6 H,  $J_{1,2}$  8,  $J_{2,3}$  9 Hz, H-2 $\beta$ d), 2.78 (dt, 1 H,  $J_{1,2}$ ,  $J_{1,6}$  ~3.5,  $J_{1,6'}$  13 Hz, H-1a), 2.22 (t, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$  9.5 Hz, H-4b), 1.88 (m, 1 H, H-5a), 1.45 (dt, 1 H,  $J_{1,6}$ ,  $J_{5,6}$  ~3.5,  $J_{6,6'}$  13 Hz, H-6a), 1.29 (q, 1 H,  $J_{1,6'}$ ,  $J_{5,6'}$ ,  $J_{6,6'}$  ~13 Hz, H-6'a), 1.16 (d, 3 H,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-5b); M.s. (Tridekaacetat): *m/z* 1193 (3.0), 1133 (33), 619 (46), 558 (98), 498 (62), 469 (80), 429 (65), 387 (100), 169 (62), 43 (100).

O-{4,6-Didesoxy-4-[(1S)-(1,2,4,5/3)-2,3,4-trihydroxy-5-methyl-1-cyclohexyl]amino- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranose (34). — Die Fraktionen 726–800 lieferten ein Gemisch zweier Verbindungen (530 mg), das durch schnelle Chromatographie an einer Merck-Kieselgel-Fertigsäule Typ B mit einem Fließmittelgemisch Ethylacetat–Methanol–Wasser–25% Ammoniak 50:30:40:1 (v/v) getrennt wurde. Es wurde nicht kristallines 34 (171 mg) als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Gemisch erhalten; <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, D<sub>2</sub>O, I.S. HOD):  $\delta$  5.25 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.7 Hz, H-1b oder c), 5.22 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.7 Hz, H-1b oder c), 5.08 (d, 0.4 H,  $J_{1,2}$  3.7 Hz, H-1 $\alpha$ d), 4.50 (d, 0.6 H,  $J_{1,2}$  7.8 Hz, H-1 $\beta$ d), 3.97 (t, 1 H,  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4}$  3.1 Hz, wahrscheinlich H-3a), 3.90–3.39 (m, 16 H und H-2 $\alpha$ d), 3.12 (dd, 0.6 H,  $J_{1,2}$  8,  $J_{2,3}$  9.5 Hz, H-2 $\beta$ d), 3.01 (dt, schlecht aufgelöst, 1 H,  $J_{1,2}$ ,  $J_{1,6}$  ~3–4,  $J_{1,6'}$  ~10–11 Hz, H-1a), 2.47 (m, 1 H, H-4b), 1.83 (m, 1 H, H-5a), 1.57–1.28 (m, 2 H, H-6,6'a), 1.20 (d, 3 H,  $J_{5,6}$  6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-5b), 0.86 (d, 3 H,  $J_{5,7}$  7.0 Hz, CH<sub>3</sub>-5a).

O-{4,6-Didesoxy-4-[(1S)-(1,2,4/3,5)-2,3,4-trihydroxy-5-methyl-1-cyclohexyl]amino- $\alpha$ -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopyranose (32). — Ein weiterer Hydrierungsansatz mit Acarbose (1, 10 g) lieferte nicht kristallines 32 (133 mg) als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Gemisch. Die Trennung erfolgte wie für 34 be-

schrieben;  $^1\text{H-N.m.r.}$  (250 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , I.S. HOD):  $\delta$  5.24 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.7 Hz, H-1b oder c), 5.16 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.8 Hz, H-1b oder c), 5.06 (d, 0.4 H,  $J_{1,2}$  3.7 Hz, H-1 $\alpha$ d), 4.48 (d, 0.6 H,  $J_{1,2}$  8 Hz, H-1 $\beta$ d), 3.9–3.3 (m, 16 H und H-2 $\alpha$ d), 3.17 (q, 1 H,  $J_{1,2}$ ,  $J_{1,6}$ ,  $J_{1,6'}$   $\sim$  3 Hz, H-1a), 3.11 (dd, 0.6 H,  $J_{1,2}$  8,  $J_{2,3}$  9.5 Hz, H-2 $\beta$ d), 2.86 (dd, 1 H,  $J$  8.5, 10 Hz, H-4a), 2.44 (t, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$   $\sim$  10 Hz, H-4b), 1.72 (dt, 1 H,  $J_{1,6}$ ,  $J_{5,6}$   $\sim$  3.5,  $J_{6,6'}$  13 Hz, H-6a), 1.52 (m, 1 H, H-5a), 1.18 (teilweise verdeckt, 1 H, H-6'a), 1.17 (d, 3 H,  $J_{5,6}$  6.2 Hz,  $\text{CH}_3$ -5b), 0.83 (d, 3 H,  $J_{5,7}$  6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ -5a).

*4-Acetamido-1,2,3-tri-O-acetyl-4,6-dideoxy- $\alpha$ -D-glucopyranose (37).* — Verbindung **29** (1 g) wurde mit Acetanhydrid (40 mL) und Pyridin (40 mL) 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Durch mehrmaliges Einrotieren mit Benzol wurden Reste von Pyridin und Eisessig entfernt. Die peracetylierte Verbindung **30** wurde anschließend in Eisessig (80 mL)–Acetanhydrid (80 mL)–konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (8 mL) gelöst und 24 h auf  $60^\circ$  erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei  $60^\circ$  am Rotationsverdampfer auf das halbe Volumen eingengt. Der Rückstand wurde unter Kühlen in Eiswasser (1 L) und  $\text{NaHCO}_3$  ( $\sim$ 200 g) unter Rühren eingetropfelt. Dann wurde 4 mal mit Chloroform (je 500 mL) ausgeschüttelt. Die Chloroformextrakte wurden getrocknet und eingengt. Der Rückstand (1.3 g) wurde in Chloroform (5 mL) auf eine Merck-Fertigsäule (Kieselgel 60, Größe 3) aufgetragen, die vorher mit Chloroform–Methanol (700 mL; 10:1 v/v) und anschließend mit Chloroform (800 mL) durchgespült worden war. Es wurde mit Chloroform eluiert. Zuerst erschien 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranose (**36**), die Fraktionen 201–273 lieferten anschließend **37** (150 mg), Schmp.  $149$ – $150^\circ$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +130.9^\circ$  ( $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-N.m.r.}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.33 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.6 Hz, H-1), 5.64 (d, 1 H,  $J_{4,\text{NH}}$   $\sim$  9–10 Hz, NHAc), 5.28 (t, 1 H,  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4}$  10–10.5 Hz, H-3), 5.10 (dd, 1 H,  $J_{1,2}$  3.6,  $J_{2,3}$  10.2 Hz, H-2), 4.06 (q, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$ ,  $J_{4,\text{NH}}$   $\sim$  10 Hz, H-4), 3.86 (dq, 1 H,  $J_{5,6}$  6.1,  $J_{4,5}$  10.4 Hz, H-5), 2.18, 2.08, 2.03 und 1.98 (4 s, 12 H, 4 OAc), 1.25 (d, 3 H,  $J_{5,6}$  6.1 Hz,  $\text{CH}_3$ -5); M.s.:  $m/z$  331 (0), 272 (12), 228 (21), 212 (25), 186 (71), 143 (36), 113 (62), 101 (64), 68 (69), 60 (77), 43 (100).

*Hydrierung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glycoside des Acarviosins (10 und 11).* — Methylacarviosin (**10** und **11**;  $\alpha$ - und  $\beta$ -Gemisch; 5 g) wurde in Wasser (280 mL) 7 h bei Raumtemperatur und 0.35 MPa  $\text{H}_2$ -Druck mit  $\text{PtO}_2$  (2.5 g) als Katalysator hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, die wäßrige Lösung *in vacuo* eingengt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und zur Entfernung restlichen Katalysators die methanolische Lösung über eine kurze mit Kieselgel gefüllte Säule filtriert. Das Filtrat wurde erneut *in vacuo* eingengt und der Rückstand als wäßrige Lösung auf eine mit Amberlite IR-120 ( $\text{H}^+$ ) Ionenaustauscherharz gefüllte Säule aufgetragen. Durch Eluation mit Wasser wurden die nichtbasischen Hydrierungsprodukte entfernt. Die basischen Hydrierungsprodukte wurden mit 4% Ammoniak eluiert. Nach Einengen des ammoniakalischen Eluats wurden basische Hydrierungsprodukte (3.7 g) erhalten. Die basischen Hydrierungsprodukte (3 g) wurden an zwei hintereinandergeschalteten Merck-Kieselgel-Fertigsäulen (Typ C) weiter aufge-

trennt. Als Fließmittel wurde Ethylacetat–Methanol–Wasser–25% Ammoniak 50:30:10:1 (v/v) verwendet.

*Methyl-4-amino-4,6-didesoxy- $\alpha,\beta$ -D-glucopyranosid (Methyl-D-viosaminid) (39, 40).* — Aus den Fraktionen 223–319 wurde das rohe Methyl- $\alpha,\beta$ -glycosid (39, 40) (900 mg) erhalten. Durch erneute Chromatographie über eine Merck-Kieselgel-Fertigsäule (Fließmittel: Ethylacetat–Methanol–Wasser–25% Ammoniak 100:50:10:1, v/v) erhielt man reines 39, 40 (631 mg); es erfolgte keine Trennung der Anomeren;  $^1\text{H-N.m.r.}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , I.S.  $\text{CHD}_2\text{OD}$ ,  $\delta$  3.30):  $\delta$  4.62 (d,  $\sim 0.45$  H,  $J_{1,2}$  3.7 Hz, H-1 $\alpha$ ), 4.13 (m,  $\sim 0.55$  H,  $J_{1,2}$  7.3 Hz, H-1 $\beta$ ), 3.62 [dq,  $\sim 0.45$  H,  $J_{5,6}$  6.2,  $J_{4,5}$  9.5 Hz, H-5 ( $\alpha$ )], 3.48 [t,  $\sim 0.45$  H,  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4} \sim 9.5$  Hz, H-3 ( $\alpha$ )], 3.40 [dd,  $\sim 0.45$  H,  $J_1$  2.3,  $J_{2,3}$  9.5 Hz, H-2 ( $\alpha$ )], 3.29 [dq,  $\sim 0.55$  H,  $J_{5,6} \sim 6$ ,  $J_{4,5} \sim 9$  Hz, H-5 ( $\beta$ )], 3.24–3.11 [m,  $\sim 1.1$  H, H-2,3( $\beta$ )], 2.39 [t,  $\sim 0.55$  H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5} \sim 9.2$  Hz, H-4 ( $\beta$ )], 2.38 [t,  $\sim 0.45$  H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5} \sim 9$  Hz, H-4 ( $\alpha$ )], 1.27 [d,  $\sim 1.65$  H,  $J_{5,6}$  6.2 Hz,  $\text{CH}_3$ -5 ( $\beta$ )], 1.22 [d,  $\sim 1.35$  H,  $J_{5,6}$  6.2 Hz,  $\text{CH}_3$ -5 ( $\alpha$ )].

*Methyl-4-acetamido-2,3-di-O-acetyl-4,6-didesoxy- $\alpha$ -D-glucopyranosid (41) und Methyl-4-acetamido-2,3-di-O-acetyl-4,6-didesoxy- $\beta$ -D-glucopyranosid (42).* — Das Gemisch (39, 40; 250 mg) wurde mit Pyridin–Acetanhydrid (60 mL, 2:1) acetyliert und, wie beschrieben, aufgearbeitet. Durch Chromatographie über eine Merck-Kieselgel-Fertigsäule (Typ B) mit Chloroform–2-Propanol 30:1 (v/v) als Fließmittel wurden die acetylierten anomeren Glykoside getrennt (Ausb.: 41, 113 mg; 42, 93 mg).

41: Schmp. 169–170° (Chloroform–Ether),  $[\alpha]_D^{25} +170^\circ$  (c 0.4,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-N.m.r.}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; die Zuordnung wurde durch Spinentkopplung bestätigt):  $\delta$  5.66 (d,  $J_{1,\text{NH}}$  9–10 Hz, NH), 5.26 (m, 1 H, H-3), 4.95–4.88 (m, 2 H, H-1,2), 4.00 (q, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$ ,  $J_{4,\text{NH}} \sim 10$  Hz, H-4), 3.71 (dq, 1 H,  $J_{5,6}$  6.3,  $J_{4,5}$  10 Hz, H-5), 3.40 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.08, 2.04 und 1.96 (3 s, 9 H, 3 Ac), 1.25 (d, 3 H,  $J$  6.3 Hz,  $\text{CH}_3$ -5); M.s.:  $m/z$  303 (0), 272 (7.0), 199 (21), 184 (24), 157 (26), 156 (19), 129 (24), 114 (20), 101 (41), 74 (27), 43 (100); Lit.<sup>16</sup>: Schmp. 169–170°,  $[\alpha]_D^{25} +190^\circ$  (Chloroform).

42: Schmp. 198–199° (Chloroform–Ether),  $[\alpha]_D^{25} +6^\circ$  (c 0.3,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-N.m.r.}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; die Zuordnung wurde durch Spinentkopplung bestätigt):  $\delta$  5.74 (d, 1 H,  $J_{4,\text{NH}}$  9–10 Hz, NH), 5.06 (t, 1 H,  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4} \sim 9.5$  Hz, H-3), 4.98 (dd, 1 H,  $J_{1,2}$  7.8,  $J_{2,3} \sim 9.5$  Hz, H-2), 4.38 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  7.8 Hz, H-1), 3.96 (q, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$ ,  $J_{4,\text{NH}} \sim 9.8$  Hz, H-4), 3.51 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.49 (dq, 1 H,  $J_{5,6}$  6.2,  $J_{4,5}$  10 Hz, H-5), 2.06, 2.04 und 1.96 (3 s, 9 H, 3 Ac), 1.31 (d, 3 H,  $J_{5,6}$  6.2 Hz,  $\text{CH}_3$ -5); M.s.:  $m/z$  303 (0), 272 (10), 199 (14), 184 (35), 157 (19), 156 (14), 129 (14), 114 (21), 101 (39), 74 (21), 43 (100).

*Methyl-4,6-didesoxy-4-[(1S)-(1,2,4/3,5)-2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-1-cyclohexyl]amino- $\alpha,\beta$ -D-glucopyranosid (43).* — Die Fraktionen 163–200 lieferten rohes 43 (276 mg) das, wie für 45 beschrieben, durch Chromatographie weiter gereinigt wurde (Ausb. 102 mg); amorph;  $^1\text{H-N.m.r.}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , I.S.  $\text{CHD}_2\text{OD}$ ,  $\delta$  3.30):  $\delta$  4.58 [d, 0.25 H,  $J_{1,2}$  3.8 Hz, H-1b ( $\alpha$ )], 4.09 [d, 0.75 H,  $J_{1,2}$  7.8 Hz, H-1b ( $\beta$ )], 3.67 (dd, 1 H,  $J_{5,7} \sim 4$ ,  $J_{7,7'}$  10.5 Hz, H-7a), 3.58 (dd, 1 H,  $J_{5,7}$

$\sim 5.5$ ,  $J_{7,7'}$  10.5 Hz, H-7'a),  $\sim 3.56$  [H-3b ( $\alpha$ )], 3.55 (t,  $J \sim 9$  Hz, H-3a), 3.47 [s,  $\sim 2.25$  H, OCH<sub>3</sub> ( $\beta$ )],  $\sim 3.46$  [H-5b ( $\alpha$ )],  $\sim 3.37$  (teilweise verdeckt, H-2b ( $\alpha$ )), 3.35 [s, 0.75 H, OCH<sub>3</sub> ( $\alpha$ )], 3.34 (dd, 1 H,  $J_{1,2} \sim 4$ ,  $J_{2,3}$  9 Hz, H-2a),  $\sim 3.31$  (teilweise verdeckt, H-1a), 3.30 [t,  $\sim 0.75$  H,  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4}$  9.3 Hz, H-3b ( $\beta$ )], 3.21 [dq,  $\sim 0.75$  H,  $J_{5,6}$  6,  $J_{4,5}$  9.5 Hz, H-5b ( $\beta$ )], 3.15 (t, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5} \sim 9.5$  Hz, H-4a), 3.12 [dd,  $\sim 0.75$  H,  $J_{1,2} \sim 7.5$ ,  $J_{2,3} \sim 9$  Hz, H-2b ( $\beta$ )], 2.25 [t,  $\sim 0.75$  H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5} \sim 9.5$  Hz, H-4b ( $\beta$ )], 2.23 [t,  $\sim 0.25$  H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5} \sim 9.7$  Hz, H-4b ( $\alpha$ )], 1.88–1.75 (m, 2 H, H-5a,6a), 1.30 [d,  $\sim 2.25$  H,  $J_{5,6}$  6.2 Hz, CH<sub>3</sub>-5b ( $\beta$ )], 1.27 (verdeckt, H-6'a), 1.25 (d,  $\sim 0.75$  H,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-5b ( $\alpha$ )).

Das Hexaacetat (**47**) von **43** (50 mg) wurde, wie für **45** beschrieben, mit Pyridin-Acetanhydrid bereitet und durch Chromatographie gereinigt. (Ausb. 54 mg;  $\alpha$ - und  $\beta$ -Gemisch), amorph; <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.38 (t, 1 H,  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4} \sim 10$  Hz, H-3a), 5.10–4.77 [m,  $\sim 4.25$  H, H-2a,4a,2b,3b,1b ( $\alpha$ )], 4.36 [d, 0.75 H,  $J_{1,2}$  7.8 Hz, H-1b ( $\beta$ )], 4.12–3.92 (2 H, H-7,7'a als AB-Teil eines ABX-Systems), 3.67 [dq,  $\sim 0.25$  H,  $J_{5,6}$  6.2,  $J_{4,5}$  9.7 Hz, H-5b ( $\beta$ )], 3.52 (verdeckt, H-1a), 3.51 [s,  $\sim 2.25$  H, OCH<sub>3</sub> ( $\beta$ )], 3.41 [d,  $\sim 0.75$  H, OCH<sub>3</sub> ( $\alpha$ )], 3.35 [dq,  $\sim 0.75$  H,  $J_{5,6}$  6.2,  $J_{4,5}$  9.7 Hz, H-5b( $\beta$ )], 2.58–2.40 (m, 2 H, H-5a,4b), 2.08–1.98 (6 s, 18 H, 6 OAc),  $\sim 2.0$  (verdeckt, H-6a), 1.45 [dt, 1 H,  $J_{1,6'}$   $\sim 3$ –4,  $J_{5,6'}$ ,  $J_{6,6'}$   $\sim 14$  Hz, H-6'a), 1.40 [d,  $\sim 2.25$  H,  $J_{5,6}$  6.2 Hz, CH<sub>3</sub>-5b ( $\beta$ )], 1.35 [d,  $\sim 0.75$  H,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-5b ( $\alpha$ )].

*Methyl-4,6-didesoxy-4-[(1S)-(1,2,4/3,5)-2,3,4-trihydroxy-5-methyl-1-cyclohexyl]amino- $\alpha,\beta$ -D-glucopyranosid (44)*. — Die Fraktionen 91–105 lieferten rohes **44** (365 mg). Durch erneute Chromatographie über eine Merck-Kieselgel-Fertigsäule (Typ B) mit Ethylacetat-Methanol-Wasser-25% Ammoniak 100:50:5:1 (v/v) wurde reines **44** (269 mg) erhalten; amorph; <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD, I.S. CHD<sub>2</sub>OD,  $\delta$  3.30):  $\delta$  4.58 [d,  $\sim 0.35$  H,  $J_{1,2}$  3.7 Hz, H-1b ( $\alpha$ )], 4.10 [d,  $\sim 0.65$  H,  $J_{1,2}$  7.8 Hz, H-1b ( $\beta$ )], 3.48 [s,  $\sim 2$  H, OCH<sub>3</sub> ( $\beta$ )], 3.59–3.43 [m,  $\sim 1.7$  H, H-3a, -5b( $\alpha$ ),3b ( $\alpha$ )], 3.36 (s,  $\sim 1$  H, OCH<sub>3</sub> ( $\alpha$ )), 3.42–3.34 [m,  $\sim 1.35$  H, H-2a,2b ( $\alpha$ )], 3.30 [t, 0.65 H,  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4} \sim 9.3$  Hz, H-3b ( $\beta$ )], 3.25 (q, 1 H,  $J_{1,2}$ ,  $J_{1,6'}$ ,  $J_{1,6'}$   $\sim 3$ –4 Hz, H-1a), 3.22 [dq,  $\sim 0.65$  H,  $J_{5,6}$  6.3,  $J_{4,5}$  9.5 Hz, H-5b ( $\beta$ )], 3.13 [dd, 0.65 H,  $J_{1,2}$  7.8,  $J_{2,3}$  9 Hz, H-2b ( $\beta$ )], 2.84 (t, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5} \sim 9.3$  Hz, H-4a), 2.24 [t,  $\sim 0.65$  H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$  9.5 Hz, H-4b ( $\beta$ )], 2.22 [t,  $\sim 0.35$  H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$  9.5 Hz, H-4b ( $\alpha$ )], 1.85–1.63 (m, 2 H, H-5a,6a), 1.29 [d,  $\sim 2$  H,  $J_{5,6}$  6.2 Hz, CH<sub>3</sub>-5b ( $\beta$ )], 1.24 [d,  $\sim 1$  H,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, CH-5b ( $\alpha$ )], 1.16 (dt,  $J_{1,6'}$   $\sim 3$ ,  $J_{5,6'}$ ,  $J_{6,6'}$  14 Hz, H-6'a), 0.98 (d, 3 H,  $J_{5,7}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-6a).

*Anal.* Ber. für C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub> (321.37): C, 52.32, H, 8.47; N, 4.36. Gef.: C, 51.76; H, 8.59; N, 4.24.

*Methyl-4,6-didesoxy-4-[(1S)-(1,2,4,5/3)-2,3,4-trihydroxy-5-hydroxymethyl-1-cyclohexyl]amino- $\alpha,\beta$ -D-glucopyranosid (45)*. — Die Fraktionen 128–145 ergaben rohes **45** (315 mg), das über eine Merck-Kieselgel-Fertigsäule (Typ B) (Fließmittel: Ethylacetat-Methanol-Wasser-25% Ammoniak 100:50:10:1, v/v) weiter gereinigt wurde (Ausb. 150 mg); amorph; <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, CD<sub>3</sub>OD, I.S. CHD<sub>2</sub>OD,  $\delta$  3.30):  $\delta$  4.60 [d,  $\sim 0.3$  H,  $J_{1,2}$  3.1 Hz, H-1b ( $\alpha$ )], 4.11 [d,  $\sim 0.7$  H,  $J_{1,2}$  7.4 Hz, H-1b ( $\beta$ )], 4.03 (t, 1 H,  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4} \sim 3.4$  Hz, H-3a), 3.95 (dd, 1 H,  $J_{1,2}$  4.3,

$J_{2,3} \sim 3$  Hz, H-2a), 3.82 (t, 1 H,  $J_{3,4}, J_{4,5} \sim 3$  Hz, H-4a), 3.66 (dd, 1 H,  $J_{5,7} \sim 7, J_{7,7'}$  10.5 Hz, H-7a),  $\sim 3.55$  [H-5b ( $\alpha$ )], 3.50 (dd, 1 H,  $J_{5,7'}$   $\sim 6.5, J_{7,7'}$  10.5 Hz, H-7'a), 3.48 [s,  $\sim 2$  H, OCH<sub>3</sub> ( $\beta$ )], 3.47 [t,  $\sim 0.35$  H,  $J_{2,3}, J_{3,4} \sim 9$  Hz, H-3b ( $\alpha$ )], 3.40 [dd,  $\sim 0.35$  H,  $J_{1,2} \sim 3.3, J_{2,3} \sim 9$  Hz, H-2b ( $\alpha$ )], 3.37 [s,  $\sim 1$  H, OCH<sub>3</sub> ( $\alpha$ )],  $\sim 3.29$  [H-5b ( $\beta$ ), stark verdeckt durch LM],  $\sim 3.2$  [t,  $\sim 0.65$  H,  $J_{2,3}, J_{3,4} \sim 9$  Hz, H-3b ( $\beta$ )], 3.15 [dd,  $\sim 0.65$  H,  $J_{1,2} \sim 7.5, J_{2,3} \sim 9$  Hz, H-2b ( $\beta$ )], 2.93 (ddd,  $J_{1,2}$  2.8,  $J_{1,6}$  4.3,  $J_{1,6'}$  12 Hz, H-1a), 2.23 (t, 1 H,  $J_{3,4}, J_{4,5} \sim 9$  Hz, H-4b), 2.00 (m, 1 H, H-5a), 1.54 (dt, 1 H,  $J_{1,6}, J_{5,6}$  4,  $J_{6,6'}$   $\sim 13$  Hz, H-6a), 1.40 (q, 1 H,  $J_{1,6'}, J_{5,6'}, J_{6,6'}$   $\sim 12$  Hz, H-6'a), 1.28 [d,  $\sim 2$  H,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-5b ( $\beta$ )], 1.23 [d,  $\sim 1$  H,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-5b ( $\alpha$ )].

Anal. Ber. für C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>8</sub> (337.37): C, 49.84; H, 8.07; N, 4.15. Gef.: C, 49.22; H, 8.19; N, 4.07.

Das Hexaacetat (**48**) von **45** (50 mg) wurde mit Pyridin-Acetanhydrid (25 mL, 2:1) 24 h bei Raumtemperatur bereitet. Anschließend wurde auf Eiswasser gegeben und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde mit verdünnter HCl, dann mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und schließlich mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Merck-Kieselgel-Fertigsäule (Typ A) gereinigt (Ausb. 30 mg), amorphes  $\beta$ - und  $\alpha$ -Gemisch; <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, CHCl<sub>3</sub>,  $\beta$ -D-Anomer):  $\delta$  5.19 (t, 1 H,  $J_{2,3}, J_{3,4} \sim 3$  Hz, H-3a), 5.01 (t, 1 H,  $J_{1,2}, J_{2,3} \sim 3$  Hz, H-2a), 4.95–4.82 (m, 2 H, H-2b, 3b), 4.80 (t, 1 H,  $J_{3,4}, J_{4,5} \sim 3$  Hz, H-4a), 4.34 (m, 1 H,  $J_{1,2} \sim 7.7$  Hz, H-1b), 4.08 (dd, 1 H,  $J_{5,7} \sim 8.3, J_{7,7'}$  11 Hz, H-7a), 3.94 (dd, 1 H,  $J_{5,7'}$   $\sim 6.3, J_{7,7'}$  11 Hz, H-7'a), 3.50 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.29 (dq, 1 H,  $J_{5,6}$  6.3,  $J_{4,5}$  9.8 Hz, H-5b), 3.03–2.92 (m, 1 H, H-1a), 2.52 (m, 1 H, H-4b), 2.35–2.17 (m, 1 H, H-5a), 2.12–2.04 (6 s, 18 H, 6 OAc), 1.72–1.56 (m, 2 H, H-6a, 6'a), 1.37 (d, 3 H,  $J_{5,6}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-5b).

*Methyl-4,6-didesoxy-4-[(1S)-(1,2,4,5/3)-2,3,4-trihydroxy-5-methyl-1-cyclohexyl]amino- $\alpha,\beta$ -D-glucopyranosid* (**46**). — Die Fraktionen 76–86 lieferten nicht kristallines **46** (363 mg) als  $\alpha$  und  $\beta$ -Gemisch; <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, CH<sub>3</sub>OD, I.S. CHD<sub>2</sub>OD,  $\delta$  3.30):  $\delta$  4.61 [d, 0.35 H,  $J_{1,2}$  3.2 Hz, H-1b ( $\alpha$ )], 4.10 [m, 0.65 H,  $J_{1,2}$  7.8 Hz, H-1b ( $\beta$ )], 4.05 (t, 1 H,  $J_{2,3}, J_{3,4} \sim 3.3$  Hz, H-3a), 3.93 (dd, 1 H,  $J_{2,3} \sim 3, J_{1,2}$  5 Hz, H-2a), 3.59 [dq,  $\sim 0.35$  H,  $J_{5,6}$  6.3,  $J_{4,5}$  9.5 Hz, H-5b ( $\alpha$ )], 3.52 (t, 1 H,  $J_{3,4}, J_{4,5} \sim 3$  Hz, H-4a), 3.49 [s,  $\sim 2$  H, OCH<sub>3</sub> ( $\beta$ )],  $\sim 3.45$  [m,  $\sim 0.7$  H, H-2b ( $\alpha$ ), 3b ( $\alpha$ )], 3.35 [s,  $\sim 1$  H, OCH<sub>3</sub> ( $\alpha$ )], 3.26 [dq,  $\sim 0.65$  H,  $J_{5,6}$  6.3,  $J_{4,5}$  9.5 Hz, H-5b ( $\beta$ )], teilweise verdeckt], 3.24–3.13 [m,  $\sim 1.3$  H, H-2b ( $\beta$ ), 3b ( $\beta$ )], 2.93–2.81 (m, 1 H, H-1a), 2.31–2.15 (m, 1 H, H-4b), 2.05–1.85 (m, 1 H, H-5a), 1.43–1.29 (m, 2 H, H-6a, 6'a), 1.28 [d,  $\sim 2$  H,  $J_{5,6}$  6.2 Hz, CH<sub>3</sub>-5b ( $\beta$ )], 1.23 (d,  $\sim 1$  H,  $J_{5,6}$  6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-5b ( $\alpha$ )], 0.96 (d, 3 H,  $J_{5,7}$  7 Hz, CH<sub>3</sub>-5a).

*Katalytische Hydrierung von 18*. — Verbindung **18** (6.5 g) in Wasser (200 mL) wurde mit PtO<sub>2</sub> (3 g) als Katalysator 7 h bei 0.35 MPa H<sub>2</sub>-Druck und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abgesaugt und die wäßrige Lösung *in vacuo* eingeeengt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das Filtrat wurde erneut eingeeengt und der Rückstand als wäßrige Lösung auf eine mit Amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>) Ionenaus-

tauscherharz gefüllte Säule aufgetragen. Die nichtbasischen Hydrierungsprodukte wurden mit Wasser von der Säule eluiert (2.9 g). Es handelt sich nach D.c. Untersuchung um das gleiche Cyclitolgemisch, das bei der Hydrierung von Acarbose (1) gebildet wird. Die basischen Hydrierungsprodukte wurden mit 4% wäßrigem Ammoniak eluiert (2.7 g) und weiter über eine Merck-Kieselgel-Fertigsäule (Typ C) aufgetrennt (Fließmittel: Ethylacetat–Methanol–Wasser–25% Ammoniak 100:60:20:1, v/v). Es wurden Fraktionen von ~5 mL abgenommen. Die Fraktionen 181–300 lieferten ein Produkt (1.74 g), das sich bei genauerer Untersuchung als noch nicht einheitlich erwies. Dieses Produktes (600 mg) wurde erneut über eine Merck-Kieselgel-Fertigsäule (Typ B) mit Ethylacetat–Methanol–Wasser–25% Ammoniak 50:30:20:1 aufgetrennt. Es wurden nicht kristallines **49** (137 mg) und **52** (83 mg) erhalten.

(2R,3S,4S)-2-[(1R)-1-Hydroxyethyl]pyrrolidin-3,4-diol (**49**). —  $[\alpha]_D^{25}$   $-24.3^\circ$  (c 0.8, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, D<sub>2</sub>O, I.S. HOD):  $\delta$  4.25–4.20 (m, 2 H, H-3,4), 4.05 (dq, 1 H,  $J_{2,6}$  8.7,  $J_{6,7}$  6.3 Hz, H-6), 3.53 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  4.3,  $J_{5,5'}$  13 Hz, H-5), 3.41 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  3.0,  $J_{2,6}$  8.7 Hz, H-2), 3.10 (d, 1 H,  $J_{5,5'}$  13 Hz, H-5'), 1.23 (d, 3 H,  $J_{6,7}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-6); <sup>13</sup>C-N.m.r. (50.32 MHz, D<sub>2</sub>O, I.S. CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  49.0):  $\delta$  75.410 (d, 2 C), 66.949 (d), 63.997 (d), 52.253 (C-5, t), 21.014 (C-7, q); M.s. (hochaufgelöst):  $m/z$  147 (0), 103 (72), 102 (98), 69 (33), 68 (30), 60 (68), 45 (82), 43 (100), 42 (26), 31 (27), 30 (49).

(2R,3S,4S)-2-[(1R)-1-Acetoxyethyl]-1,3,4-tri-N,O-acetylpyrrolidin-3,4-diol (**50**). — Verbindung **49** wurde mit Acetanhydrid–Pyridin ins Tetraacetat **50** überführt; <sup>1</sup>H-N.m.r. (220 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.5–5.3 (m, 2 H, H-3,4), 5.20 (dq, 0.7 H,  $J_{2,6}$  4,  $J_{6,7}$  6.5 Hz, H-6), 5.09 (dq, 0.3 H,  $J_{2,6}$  2.5,  $J_{6,7}$  6.5 Hz, H-6), 4.58 (dd, 0.7 H,  $J_{2,3}$  7.5,  $J_{2,6}$  4 Hz, H-2), 4.39 (dd, 0.3 H,  $J_{2,3}$  7.5,  $J_{2,6}$  2.5 Hz, H-2), 3.95 (dd, 0.7 H,  $J_{4,5}$  7,  $J_{5,5'}$  12.5 Hz, H-5), 3.80 (dd, 0.3 H,  $J_{4,5}$  7,  $J_{5,5'}$  12.5 Hz, H-5), 3.58 (dd, 0.3 H,  $J_{4,5'}$  5,  $J_{5,5'}$  12.5 Hz, H-5'), 3.38 (dd, 0.7 H,  $J_{4,5'}$  4.5,  $J_{5,5'}$  11.5 Hz, H-5'), 2.15–2.01 (m, 12 H, 4 Ac), 1.25 (d, 0.9 H,  $J_{6,7}$  6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-6), 1.24 (d, 2.1 H,  $J_{6,7}$  6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-6) (das nicht kristalline Tetraacetat **50** liegt in Lösung bei Raumtemperatur als Gemisch zweier Rotamerer vor); M.s.:  $m/z$  315 (0.8), 225 (10), 228 (33), 195 (14), 168 (45), 126 (92), 110 (15), 84 (85), 68 (18), 43 (100).

Anal. Ber. für C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>: (315.32): C, 53.33; H, 6.71; N, 4.44. Gef.: C, 53.26; H, 6.73; N, 4.45.

(2R,3S,4S)-1-N-Acetyl-2-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-3,4-diol (**51**). — Rohes Tetraacetat **50** (1.1 g) wurde in einer verdünnten Natriummethanolatlösung (40 mL, 0.1 g Na auf 150 mL Methanol) 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Wasser auf 100 mL verdünnt und die Lösung auf eine mit Dowex 50 WX-4 (H<sup>+</sup>) Ionenaustauscher gefüllte Säule aufgetragen. Es wurde mit Wasser eluiert und die **51** enthaltenden Fraktionen wurden eingengt (300 mg), amorph,  $[\alpha]_D^{25}$   $-39.2^\circ$  (c 1.3, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-N.m.r. (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4.69 (dq, 1 H,  $J_{2,6}$  2–2.5,  $J_{6,7}$  6.5 Hz, H-6), 4.28 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  ~6,  $J_{3,4}$  ~3 Hz, H-3), ~4.1 (1 H, H-4 verdeckt), 4.04 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  ~6,  $J_{2,6}$  2–2.5 Hz, H-2), 3.79 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  4.2,  $J_{5,5'}$  11 Hz, H-5), 3.49 (dd, 1 H,  $J_{4,5'}$  ~2,  $J_{5,5'}$  11 Hz, H-5'), 2.12 (s, 3 H,

NCOCH<sub>3</sub>), 1.26 (d, 3 H,  $J_{6,7}$  6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-6); <sup>13</sup>C-N.m.r. [25.2 MHz, D<sub>2</sub>O, E.S. C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, δ 128.5; die Zahlen in Klammern geben die Shiftwerte für das Rotamere mit der geringeren Konzentration (~20%) an]: δ 175.8 (175.5), 77.7 (78.6), 75.3 (74.7), 68.6 (69.7), 65.2 (65.9), 54.8 (52.4), 23.6 (22.8), 20.6; M.s.: *m/z* 189 (0), 145 (32), 144 (16), 127 (29), 102 (100), 85 (27), 68 (29), 60 (37), 59 (30), 43 (90), 30 (34).

(2R,3S,4S)-2-[(1R)-1-Hydroxyethyl]-1-[(1S)-1,2,4/3]-2,3,4-trihydroxy-1-cyclohexanylethylpyrrolidin-3,4-diol (**52**). — <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, D<sub>2</sub>O, I.S. HOD); die Zuordnung wurde durch Spinentkopplungsexperimente bestätigt): δ 4.19 (dd, 1 H,  $J \sim 2.5$ , 5 Hz, H-3b), 4.11–3.98 (m, 2 H, H-4b,6b), 3.50 (dd, 1 H,  $J_{1,2}$  5.2,  $J_{2,3}$  9.8 Hz, H-2a), 3.43 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  5.2  $J_{5,5'}$  11.6 Hz, H-5b), ~3.34 (m, 1 H, H-4a), 3.16 (t, 1 H,  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4} \sim 9$  Hz, H-3a), 2.82 (dd, 1 H,  $J_{1,7'}$  ~9,  $J_{7,7'}$  ~13 Hz, H-7a), ~2.80 (H-2b, verdeckt), 2.71 (dd, 1 H,  $J_{1,7'}$  ~2–3,  $J_{7,7'}$  ~13 Hz, H-7'a), 2.46 (dd, 1 H,  $J_{4,5'}$  ~3,  $J_{5,5'}$  11.6 Hz, H-5'b), 2.11 (m, 1 H, H-1a), 1.79–1.59 (m, 2 H, H-5a,6a), 1.45–1.27 (m, 2 H, H-5'a,6'a), 1.24 (d, 3 H,  $J_{6,7}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-6b); M.s.: *m/z* 291 (0), 246 (100), 160 (20), 116 (23), 102 (26), 60 (40), 45 (58), 44 (17), 43 (64), 30 (11).

(2R,3S,4S)-3,4-Diacetoxy-2[(1R)-1-acetoxyethyl]-1-[(1S)-(1,2,4/3)-2,3,4-triacetoxy-1-cyclohexanylethyl]-pyrrolidin (**53**). — Verbindung **52** (80 mg) wurde acetyliert und das Produkt durch Chromatographie über eine Merck-Kieselgel-Fertigsäule (Typ A, Fließmittel: Toluol–Ethylacetat 3:1, v/v) gereinigt (90 mg), Harz; <sup>1</sup>H-N.m.r. (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>); die Zuordnung wurde durch Spinentkopplungsexperimente abgesichert): δ 5.44 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  7.7,  $J_{3,4}$  5 Hz, H-3b), 5.11 (t, 1 H,  $J_{2,3}$ ,  $J_{3,4}$  8.8 Hz, H-3a), 5.05 (q, 1 H,  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$ ,  $J_{4,5'}$  ~5–6 Hz, H-4b), ~4.95 (m, 1 H, H-6b, verdeckt), 4.93 (dd, 1 H,  $J_{1,2}$  4.8,  $J_{2,3}$  8.8 Hz, H-2a), 4.85 (dt, 1 H,  $J_{4,5}$  4.5,  $J_{4,5'}$ ,  $J_{3,4}$  ~8–9.5 Hz, H-4a), 3.42 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  5.8,  $J_{5,5'}$  10.3 Hz, H-5b), 3.15 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  7.7,  $J_{2,6}$  3.8 Hz, H-2b), 2.97 (t, 1 H,  $J_{1,7'}$ ,  $J_{7,7'}$  ~12 Hz, H-7a), 2.55 (dd, 1 H,  $J_{1,7'}$  3.7,  $J_{7,7'}$  12 Hz, H-7'a), 2.36–2.22 (m, 1 H, H-1a), 2.25 (dd, 1 H,  $J_{4,5'}$  5.8,  $J_{5,5'}$  10.3 Hz, H-5'b), 2.09–2.02 (6 s, 18 H, 6 OAc), ~2.03–1.86 (m, 2 H, H-5a,6a), 1.82–1.63 (m, 1 H, H-5'a), 1.62–1.46 (m, 1 H, H-6'a), 1.31 (d, 3 H,  $J_{6,7}$  6.3 Hz, CH<sub>3</sub>-6b); M.s.: *m/z* 543 (0), 484 (0.2), 456 (28), 354 (26), 294 (4), 286 (11), 234 (4), 192 (5), 174 (6), 96 (13), 43 (100).

Anal. Ber. für C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>12</sub> (543.57): C, 55.24; H, 6.86; N, 2.58. Gef.: C, 55.18; H, 6.89; N, 2.60.

**Methylierungsanalyse von Acarbose (1).** — Natriumhydrid (220 mg, 80% Ölsuspension) wurde in abs. Dimethylsulfoxid (5 mL) 1 h auf 60–70° erhitzt. Dann gab man zu dieser Lösung gut getrocknete Acarbose (**1**, 260 mg) in abs. Dimethylsulfoxid (7 mL) und rührte 4 h bei Raumtemperatur. Anschließend tropfte man CH<sub>3</sub>J (0.62 mL) in absolutem Dimethylsulfoxid (3 mL) zu und rührte 12 h bei Raumtemperatur. Man verdünnte die Lösung mit Wasser (400 mL) und extrahierte 3 mal mit Dichlormethan (je 150 mL). Die vereinigten Dichlormethan-Auszüge wurden getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht. Den Rückstand nahm man in Dichlormethan (100 mL) auf, die Lösung wurde 2 mal mit

Wasser (je 50 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand (380 mg) wurde mit Benzol auf eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule (Länge: 50 cm, Durchmesser: 1.7 cm) aufgetragen. Es wurden Fraktionen von je 4 mL gesammelt. Zuerst wurde mit Benzol eluiert, ab Fraktion 10 mit Chloroform. Die Fraktionen 69–77 wurden vereinigt (Rückstand: 350 mg). Eine weitere Reinigung des Methylierungsproduktes **3** erfolgte durch Chromatographie auf Kieselgel-Dickschichtplatten (Laufmittel: Ethylacetat–Chloroform–Methanol 120:60:7, v/v). Man erhielt 140 mg an permethylierter Acarbose (**3**); M.s.:  $m/z$  827 (1.5), 739 (26), 535 (30), 356 (12), 284 (13), 171 (39), 101 (34), 88 (25), 75 (100), 45 (43).

Die permethylierte Acarbose (**3**, 80 mg) wurde in 98%iger Ameisensäure (6 mL) 3 h auf 90–100° erwärmt. Anschließend wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand wurde in Wasser (8 mL) aufgenommen und am Rotationsverdampfer erneut zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde mit 125mM  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (8 mL) versetzt und 12 h auf 70–80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit  $\text{BaCO}_3$  neutralisiert, der Niederschlag wurde abzentrifugiert und die wäßrige Lösung eingengt. Man nahm den Rückstand in Wasser (10 mL) auf und versetzte die filtrierte Lösung mit  $\text{NaBH}_4$  (100 mg) in 10mM NaOH (4 mL). Nach 12-h Stehen wurde die Lösung mit wäßriger HCl angesäuert und am Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht. Anschließend wurde 3 mal mit Methanol (je 20 mL) verdampft. Der Kolbeninhalt wurde mit Acetanhydrid (10 mL) und Pyridin (10 mL) 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht, es wurde in Chloroform aufgenommen, die Lösung wurde filtriert und erneut eingengt.

Der Rückstand (49 mg) wurde auf den Säulen Nr. 66 (1.8 m, Glas; Trägermaterial: Chromosorb WAw DMCS; Stationäre Phase: 4% Siliconöl M 2000) und Nr. 77 (1.8 m, Glas; Trägermaterial: Chromosorb WAw DMCS; Stationäre Phase: 10% XE 60) gaschromatographisch untersucht. Auf der Säule Nr. 66 (Ofen isotherm: 220°) wurde das Abbauprodukt nach 3.1 min und auf der Säule Nr. 77 (Ofen isotherm: 200°) nach 2.2 min als scharfer Peak eluiert. Es handelte sich um 1,4,5-Tri-*O*-acetyl-2,3,6-tri-*O*-methyl-D-glucitol, wie der gaschromatographische Vergleich mit authentischem Material auf beiden Säulen ergab. Die Chromatogramme zeigten als Untergrund noch einige kleine Peaks bei kürzeren Retentionszeiten. 1,5-Di-*O*-acetyl-2,3,4,6-tetra-*O*-methyl-D-glucitol (Retentionszeit: 1.6 min, Säule Nr. 77, Ofen 200°; 1.3 min, Säule Nr. 66, Ofen 220°) und 1,3,5-Tri-*O*-acetyl-2,4,6-tri-*O*-methyl-D-glucitol (Retentionszeit: 2.5 min, Säule Nr. 66, Ofen 220°) waren im Abbauprodukt nicht vorhanden.

DANK

Wir danken Frau G. Hansen sowie den Herren D. Kieck und H. J. Schmidt für ihre engagierte experimentelle Mitarbeit.

## LITERATUR

- 1 W. PULS UND U. KEUP, *Diabetologia*, 9 (1973) 97–101; W. PULS, Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf (1980); W. PULS, U. KEUP, H. P. KRAUSE, G. THOMAS UND F. HOFFMEISTER, *Naturwissenschaften*, 64 (1977) 536–537.
- 2 T. CHRZASZCZ UND J. JANICKI, *Biochem. Z.*, 260 (1933) 354–359; 264 (1933) 193–204; J. J. MARSHALL, *ACS Symp. Ser.*, 15 (1975) 244; C. M. O'CONNOR UND K. F. MCGEENEY, *Biochim. Biophys. Acta*, 658 (1981) 387–396, 397–405.
- 3 W. FROMMER, W. PULS, D. SCHAFFER UND D. D. SCHMIDT, DOS 2 064 092 (1972) Bayer AG, *Chem. Abstr.*, 77 (1972) 99663t; W. FROMMER, B. JUNGE, U. KEUP, L. MÜLLER, W. PULS UND D. D. SCHMIDT, DOS 2 347 782 (1979), *Chem. Abstr.*, 88 (1978) 20548e; W. FROMMER, B. JUNGE, L. MÜLLER, D. D. SCHMIDT UND E. TRUSCHEIT, *Planta Med.*, 35 (1979) 195–217; E. TRUSCHEIT, W. FROMMER, B. JUNGE, L. MÜLLER, D. D. SCHMIDT UND W. WINGENDER, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 20 (1981) 744–761.
- 4 Y. SUHARA, K. YOKOSE, K. WATANABE UND K. OGAWA, DOS 2 905 649 (1979) Hoffmann-La Roche und Co. AG, *Chem. Abstr.*, 92 (1980) 4718n; M. OTANI, T. SAITO, S. SATO, J. MIZOGUCHI UND N. MUTO, DOS 2 855 409 (1979), Toyo Jozo Co., Ltd., *Chem. Abstr.*, 91 (1979) 156065q; K. KANGOURI, S. NAMIKI, T. NAGATE, K. SUGITA UND S. OMURA, US-Pat. 4 197 292 (1980) Taisho Pharmaceutical Co., *Chem. Abstr.*, 91 (1979) 156078w; S. OMOTO, J. ITOH, T. NIWA, T. SHOMURA, S. NIIZATO UND S. INOUE, DOS 3 035 193 A1 (1981) Meiji Seika Kaisha Ltd., *Chem. Abstr.*, 95 (1981) 40843v; S. MURAO, A. GOTO UND M. ARAI, *Agric. Biol. Chem.*, 44 (1980) 1683–1687; S. MURAO UND K. OHYAMA, *Agric. Biol. Chem.*, 43 (1979) 679–681; S. MURAO *et al.*, Japanische Offenlegungsschrift 57-18692 (1982), Ajinomoto Co. Inc.; J. ITOH *et al.*, Japanische Offenlegungsschrift 57-24397 (1982), Meiji Seika Kaisha, Ltd.; J. ITOH, S. OMOTO, T. SHOMURA, H. OGINO, K. IWAMATSU, S. INOUE UND H. HIDAKA, *J. Antibiot.*, 34 (1981) 1424–1428.
- 5 I. HILLEBRAND UND P. BERCHTOLD, in U. BRODBECK (Red.), *Enzyme Inhibitors* (Proc. Meet., Basel), Verlag Chemie, Weinheim, 1980, S. 153.
- 6 D. D. SCHMIDT, W. FROMMER, B. JUNGE, L. MÜLLER, W. WINGENDER, E. TRUSCHEIT UND D. SCHAFFER, *Naturwissenschaften*, 64 (1977) 535–536.
- 7 W. RÖBEN, pers. Mitteilung.
- 8 H. PAULSEN, W. RÖBEN UND F. R. HEIKER, *Chem. Ber.*, 114 (1981) 3242–3252.
- 9 H. PAULSEN UND F. R. HEIKER, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1981) 2180–2203.
- 10 Y. KAMEDA UND S. HORII, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1972) 746–747; S. HORII UND Y. KAMEDA, *ibid.*, (1972) 747–748.
- 11 H. PAULSEN, K. PROPP UND J. BRÜNING, *Chem. Ber.*, 102 (1969) 469–487.
- 12 B. JUNGE, H. BOSCHAGEN, F. R. HEIKER, L. MÜLLER UND J. STOLTEFUSS, *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc. Meet.*, 182 (1981) MEDI 69.
- 13 S. OMOTO, J. ITOH, H. OGINO, K. IWAMATSU, N. NISHIZAWA, S. INOUE UND H. HIDAKA, *J. Antibiot.*, 34 (1981) 1429–1433.
- 14 S. HAKOMORI, *J. Biochem. (Tokyo)*, 55 (1964) 205–208.
- 15 S. HORII, T. IWASA, E. MIZUTA UND Y. KAMEDA, *J. Antibiot.*, 24 (1971) 59–63.
- 16 C. L. STEVENS, P. BLUMBERG, A. DANIHER, D. H. OTTERBACH UND K. TAYLOR, *J. Org. Chem.*, 31 (1966) 2822–2829.