

## 90. Stereoselektive Synthese von Cyclopropylkohlenhydraten

von Alex Sele

Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazeutika, Ciba-Geigy AG, Basel

und Bruno Baehler und Jean M. J. Tronchet

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 30, quai Ernest-Ansermet, CH-1211 Genève 4

(26.1.79)

---

### Stereoselective synthesis of cyclopropylsugars

#### Summary

Use of the phase-transfer catalysis significantly increased the yield of the reactions leading to the known compounds **2** and **3**. Stereoselective cyclopropylation of **3** to **4** and **8**, was brought about using in the first instance the *Simmons-Smith's* reagent, whereas the reaction of dichlorocarbene led to **6** easily dechlorinated to **8**. Both diastereoisomeric cyclopropylsugars **4** and **8** were transformed into the corresponding ethyl glycosides.

---

Im Rahmen der medizinisch-chemischen Zielsetzung, Glucofuranosen unter Einbezug eines pharmakophoren Cyclopropanringes [1] nach bewährtem Muster [2] [3] mit lipophilen Substituenten zu behaften, stellte sich die Frage nach einem chiral-ökonomischen [4] Syntheseverfahren für die vier stereoisomeren Phenylcyclopropanderivate **9a**, **9b**, **10a** und **10b**.

Die als Ausgangsmaterial benötigte Dialdopentofuranose **2** lässt sich zwar auf dem klassischen Weg der Bleitetraacetat-Oxydation aus dem Diol **1** [5] in 64% Ausbeute herstellen [6]. Dabei aber muss jeweils der in der Reaktion anfallende Paraformaldehyd abgetrennt werden, was eine aufwendige destillative Reinigung des Reaktionsproduktes erfordert. Nach einer unseres Wissens neuen Methode der *cis*-Diolsplaltung mit NaIO<sub>4</sub> im Zweiphasensystem (Tetrabutylammoniumbromid in Wasser und Methylenchlorid) kann dieses Trennproblem eliminiert werden. Dabei bleibt der entstehende Formaldehyd als Hydrat in der wässrigen Phase lokalisiert. Man erhält auf diese Weise bequem in 98% Ausbeute die reine Dialdopentofuranose **2**.

Das in der organischen Phase gelöste rohe **2** ist von guter Reinheit und kann direkt mit Benzyltriphenylphosphoniumbromid [7] und 0,5 N NaOH [8] zu **3** umgesetzt werden. Man erhält, wie sich durch Aufarbeitung eines aliquoten Teiles der organischen Phase beweisen lässt, in 64% Ausbeute stereoselektiv nur die *cis*-D-Xylo-Verbindung **3** [9]. Auch hier bietet die Reaktionsführung im Zweiphasensystem wesentliche Vorteile, kann doch auf diese Weise die unter klassischen *Wittig*-Reaktionsbedingungen [10] auftretende Epimerisierung (oder Eliminierung) vermieden werden.

Die in der organischen Phase gelöste Verbindung **3** lässt sich nach dem Eindampfen der organischen Phase und anschliessender Zugabe von Chloroform und 5N NaOH [11] in *ca.* 55% Ausbeute (bezogen auf **3**) direkt in das kristalline Dichlorcyclopropanderivat **6** überführen. Die Dichlorcarbenanlagerung erfolgt aus sterischen Gründen offensichtlich von der *si*-Seite her (bezogen auf C(6)), da das andere Isomere nicht nachgewiesen werden konnte.

Die beiden Chloratome lassen sich reaktiv mit elementarem Lithium in einem Gemisch von *t*-Butylalkohol und Tetrahydrofuran [12] entfernen, unter gleichzeitiger Abspaltung der Benzylgruppe in Stellung 3. Diese wird anschliessend auf milde Weise im Zweiphasensystem mit Benzylchlorid, Tetrabutylammoniumbromid in 1N NaOH und Methylenchlorid wieder eingeführt [13]. Glycosidierung des Cyclopropanderivates **8** ergab schliesslich das Anomerengemisch **9**, das auf chromatographischem Weg in die Verbindungen **9a** und **9b** getrennt wurde.

Die Verbindung **1** liefert somit in *ca.* 20% Ausbeute unter Verwendung des Zweiphasensystems ohne Isolierung der Zwischenstufen **2** und **3** in einem Arbeitsgang direkt die Verbindung **6**. Bei heterogener Reaktionsführung, nämlich Carbenanlagerung an **3** nach *Simmons-Smith* [14] mit Methylenjodid und einem Zink-Kupfer-Paar erhält man in *ca.* 48% Ausbeute ausschliesslich das andere Diastereomere **4**. Diese Bildung von **4** erlaubt die Annahme, dass die Additionsverbindung des Methylenjodids mit dem Zink-Kupfer-Paar in Wechselwirkung mit dem Sauerstoffatom des Furanoseringes erfolgt - unter Umständen auch mit dem Sauerstoffatom in Stellung 3 [15] [16]. Das würde erklären, warum die Addition des Carbens ausschliesslich von der *re*-Seite her erfolgt. Glycosidierung von **4** liefert das Anomerengemisch **10**, das mittels Chromatographie leicht in **10a** und **10b** aufgetrennt wurde.

Beim Vergleich der physikalischen Daten der ausgehend von **3** einerseits nach *Simmons-Smith* und andererseits mittels der Dichlorcarbenmethode erhaltenen Cyclopropanverbindungen **4** bzw. **8** beweist, dass die beiden Syntheseverfahren zu diastereomeren Verbindungen führen.

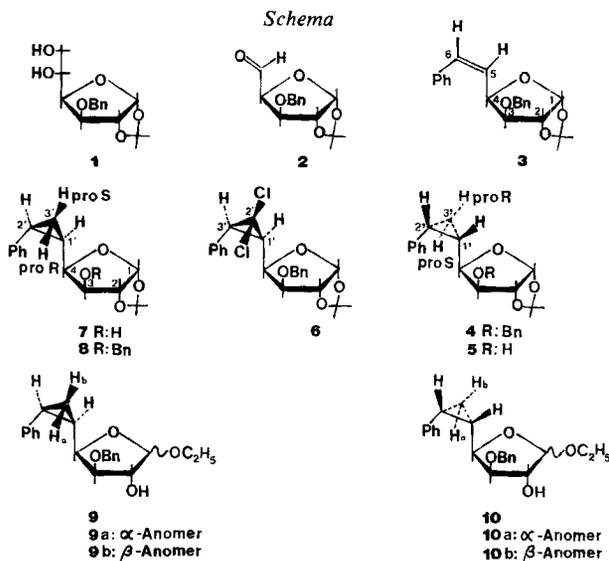
Aufgrund der <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren hat der Furanosering der beiden Verbindungen **4** und **8** die *D-Xylo*-Konfiguration. Zudem bestätigen die Kopplungskonstanten der Protonen am Cyclopropanring die *cis*-Substitution. Somit können sich die beiden Verbindungen **4** und **8** nur noch bezüglich ihrer absoluten Konfiguration an C(1') und C(2') unterscheiden. Die Verschiedenheit der chemischen Verschiebungen von 0,40 ppm für H-C(3) einerseits, 0,34 ppm für die eine der Methylgruppen des Isopropylidenrestes und 0,63 ppm für das (*proR*)-H-C(3'), bzw. 0,24 ppm für das (*proS*)-H-C(3') (*s. Schema*) andererseits, lassen sich durch Anisotropieeffekte der in der Molekel vorhandenen aromatischen Substituenten erklären.

Im Fall des Carbenangriffes von der *si*-Seite her (bezogen auf C(6)) ist eine der Methylgruppen des Isopropylidenrestes bei Verbindung **8** aufgrund eines durch den Benzolring an C(2') bedingten Anisotropieeffektes abgeschirmt und daher nach höherem Feld verschoben. Denselben Einfluss hat die an C(3) gebundene Benzyloxyfunktion auf die beiden an C(3') gebundenen Cyclopropanringprotonen. Bei der durch den Carbenangriff von der *re*-Seite her entstandenen Verbindung **4** wird dagegen nicht die eine der Methylgruppen des Isopropylidenrestes, sondern das H-C(3) durch den Einfluss des C(2')-ständigen aromatischen Substituenten abge-

schirmt und nach höherem Feld verschoben. Der Vergleich der chemischen Verschiebungen von H-C(3), H<sub>2</sub>C-Ph und H-C(4) der Verbindungen **6** und **8** bestätigen die vorgenommenen Zuordnungen.

Somit ist bewiesen, dass der Angriff des Reagens im Falle des unsubstituierten Carbens nach *Simmons-Smith* stereoselektiv von der *re*-Seite, im Falle des Dichlorcarbens bei der Phasentransfermethode stereoselektiv von der *si*-Seite her erfolgt. Damit dürfte die Basis zur chiralökonomisch stereoselektiven Synthese [4] von 1,2-disubstituierten Cyclopropanderivaten unter Ausnutzung der Chiralität der Kohlenhydratmolekel gelegt sein.

Wir danken Herrn Dr. T. Winkler für die Diskussion der <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren und Herrn Dr. Padowitz für die Mikroanalysen. Besonders danken möchte einer von uns (A. S.) den Herren Dres. A. Rossi, G. Baschang, G. Haas und J. Stanek für die stets rege Teilnahme und die vielen fruchtbaren Diskussionen.



### Experimenteller Teil

(Mitbearbeitet von A. Galli und Pham thi Ngoc Suong)

*Allgemeines.* Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 Korngrösse 0,063–0,200 mm, und für die Dünnschichtchromatographie (DC.) Kieselgel-Fertigplatten (Schichtdicke 0,25 mm) mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck Darmstadt verwendet. Als Fließmittel (FM.) dienen (v: v): FM. 1: Methylchlorid/Essigester 17:3, FM. 2: Methylchlorid; FM. 3: Methylchlorid/Essigester 19:1. Es wurde, wenn nicht anders erwähnt, an der 20fachen Menge Kieselgel chromatographiert.

Physikalische Daten wurden wie folgt bestimmt: Schmelzpunkte (Smp.) unkorrigiert in offenen Glaskapillaren mit einem Apparat nach Dr. Tottoli der Firma Büchi, Flawil. Optische Drehungen mit einem Perkin-Elmer-Polarimeter 241. IR.-Spektren mit einem Perkin-Elmer IR 157 in Methylchlorid (Absorptionsbanden in  $\mu\text{m}$ ). <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren: Varian HA-100-D (100 MHz). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben. Als Lösungsmittel wurde Deuteriochloroform verwendet. Abkürzungen: RV. = Rotationsverdampfer, i.V. = im Vakuum, i.HV. = im Hochvakuum, RT. = Raumtemperatur, DC. = Dünnschichtchromatogramm.

3-O-Benzyl-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-xylo-pentodialdo-1,4-furanose (**2**) [6]. Zu einer Lösung von 47,1 g (220 mmol) Natriummetaperjodat in 600 ml Wasser wurde eine Lösung von 62,0 g (200 mmol) 3-O-Benzyl-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose [5] und 64,8 g (200 mmol) Tetrabutylammonium-

bromid in 600 ml Methylchlorid gegeben. Nach 90 Min. Rühren bei RT. wurde die organische Phase abgetrennt, 3mal mit je 100 ml Wasser gewaschen und ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

Ein kleiner Teil der organischen Phase wurde i.V. eingedampft, in Äther aufgenommen und mit Wasser zur Entfernung des überschüssigen Tetrabutylammoniumbromides gewaschen (Kontrolle mit Silbernitratlösung). Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde sie filtriert und i.V. eingedampft. Das erhaltene klare farblose Öl wurde bei RT. i.HV. von den letzten Spuren Lösungsmittel befreit: 54,7 g (98%), Rf 0,43 (FM.1),  $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). (Lit. [6]:  $[\alpha]_D^{20} = -86,5^\circ$  ( $c = 2,7$  in äthanolfreiem Chloroform). - IR. ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ ): 5,8 (C=O), 9,35, 9,75 (C-O-C). IR. ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{Film}}$ ): 5,8 (CO), 9,35, 9,75 (C-O-C).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$  (278,29) Ber. C 64,73 H 6,52% Gef. C 64,50 H 6,62%

(Z)-3-O-Benzyl-5,6-didesoxy-1,2-O-isopropyliden-6-phenyl- $\alpha$ -D-xylo-hex-5-eno-furanose (3). Zu der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen organischen Phase wurden 86,6 g (200 mmol) Triphenylbenzylphosphoniumbromid [10] [11] und anschliessend 600 ml 0,5 N NaOH gegeben. Nach 15 Std. intensivem Rühren bei RT. wurde die organische Phase abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in 1000 ml Äther gelöst und die Lösung 3mal mit je 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der halbflüssige Rückstand wurde bei 0° mit 200 ml Äther verührt, abfiltriert und die Ätherlösung eingedampft. Chromatographie des leicht gelblichen Öls an Kieselgel mit FM.2 als Eluens lieferte Fraktionen mit Rf 0,34 (FM.2), die nach Trocknen i.HV. bei RT. 45,5 g (64,6%) Sirup lieferten,  $[\alpha]_D^{20} = -130^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). (Lit. [9]:  $[\alpha]_D^{20} = -123^\circ$  ( $c = 3,6$ ,  $\text{CHCl}_3$ )).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4$  (352,43) Ber. C 74,98 H 6,87% Gef. C 75,05 H 6,69%

3-O-Benzyl-4-C-[(2'R)-phenyl-(1'S)-cyclopropyl]-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-xylo-tetrofuranose (4). Eine Suspension von 11,3 g (57 mmol) Zink-Kupfer-Katalysator [13] in 30 ml abs. Äther unter Rühren mit 1-2 Tropfen Methylenjodid versetzt und nach Start der Reaktion tropfenweise mit einer Lösung von 20,0 g (57 mmol) 3 und 21,0 g Methylenjodid (78 mmol) in 20 ml abs. Äther versetzt, so dass das Gemisch unter Rückfluss kochte [14]. Nach weiteren 120 Std. Kochen unter Rückfluss wurde filtriert, das Filtrat mit 1N HCl ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde mit FM.2 an Kieselgel chromatographiert. Die Fraktionen mit Rf 0,18 ergaben 10,1 g 4 (48%) als Öl,  $[\alpha]_D^{20} = -108^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - IR.: 6,24 (Cyclopropan), 6,70 und 6,92 (Arom.), 7,25 und 7,31 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ). -  $^1\text{H-NMR}$ .: 1,21 und 1,23 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,16-1,32 (m, 2H), (proS)-H-C(3') und (proR)-H-C(3'); 1,70 (m,  $J_{1,2} = 8,0$ ,  $J_{1,4} = 8,0$ , 1H, H-C(1')), 2,25 (2t,  $J_{2,3\text{proR}} = 8,0$ ,  $J_{2,3\text{proS}} = 6,5$ , 1H, H-C(2')); 3,19-3,33 (m,  $J_{3,4} = 3,0$ , 2H, H-C(3) und H-C(4)); 4,48 (d,  $J_{1,2} = 4,0$ ,  $J_{2,3} \approx 0$ , 1H, H-C(2)); 4,49 (d,  $J_{\text{ab}} = 12,5$ , 1H, O- $\text{CH}_a$ -Ph); 4,72 (d, 1H, O- $\text{CH}_a$ -Ph); 5,86 (d, 1H, H-C(1)); 6,91-7,24 (m, 5H, Ar-C(2')); 7,38 (s, 5H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4$  (366,46) Ber. C 75,38 H 7,15% Gef. C 75,63 H 7,13%

4-C-[(2'R)-Phenyl-(1'S)-cyclopropyl]-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-xylo-tetrofuranose (5). Zu einer Lösung von 3,0 g 4 in 30 ml Tetrahydrofuran und 20 ml *t*-Butylalkohol wurden 0,66 g (95 mmol) fein zerkleinertes metallisches Lithium gegeben. Anschliessend wurde bei  $-10^\circ$  während 2,5 Std. gerührt. Nach Filtration durch Hyflosuperpel, Neutralisation des Filtrates mit 2N HCl und Eindampfen i.V. wurde der Rückstand in Methylchlorid gelöst, die Lösung 3mal mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Aus dem Rückstand kristallisierten aus Methylchlorid/Hexan: 1,1 g (46%) 5, Smp.  $132,5^\circ$ , Rf 0,17 (FM.1),  $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - IR.: 6,24 (Cyclopropan), 6,70 und 6,88 (Arom.), 7,19 und 7,29 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ). -  $^1\text{H-NMR}$ .: 1,25 (s, 6H,  $\text{CMe}_2$ ); 1,20-1,70 (m, 3H, H-C(1') und  $\text{H}_a, \text{H}_b$ -C(3')); 1,89 (d, 1H,  $J_{3,\text{C}(3)\text{-OH}} = 6,0$ , H-O-C(3)); 2,37 ( $d \times t$ , 1H,  $J_{1,2} = J_{2,3\text{proR}} = 8,5$ ,  $J_{2,3\text{proS}} = 6,6$  H-C(2)); 3,33 ( $d \times d$ ,  $J_{1,4} = 9$ , 1H, H-C(4)); 3,55 ( $d \times d$ ,  $J_{3,4} = 3,0$ , H-C(3)); 4,39 (d,  $J_{1,2} = 4,0$ ,  $J_{2,3} \approx 0$ , 1H, H-C(2)); 6,84 (d, 1H, H-C(1)); 7,25 (s, 5H, Arom.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (276,33) Ber. C 69,55 H 7,30% Gef. C 69,32 H 7,42%

3-O-Benzyl-4-C-[2',2'-dichlor-(3'S)-phenyl-(1'R)-cyclopropyl]-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-xylo-tetrofuranose (6). Zu einer Lösung von 171,3 g (486 mmol) 3 und 160 g Tetrabutylammoniumbromid in 800 ml Chloroform wurden 1400 ml 5N NaOH gegeben und das Gemisch 24 Std. bei RT. gerührt. Nach dem Abtrennen der wässrigen Phase wurden nochmals 1400 ml 5N NaOH zugeben und weitere 24 Std. gerührt. Diese Prozedur wurde 3mal unter Ergänzung der jeweiligen Chloroformverluste wiederholt.

Nach Einengen der Chloroformlösung wurde der Rückstand 2mal mit je 800 ml Petroläther verrieben, die Lösung filtriert und das Filtrat mit Wasser neutral gewaschen. Der nach Eindampfen i. V. erhaltene Rückstand wurde aus Methanol kristallisiert: 115,3 g (54%), Smp. = 76°. Rf 0,47 (FM.2).  $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - IR.: 6,22 (Cyclopropan), 6,68 und 6,90 (Arom.), 7,24 und 7,30 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ). -  $^1\text{H-NMR}$ .: 1,20 und 1,26 (2s,  $2 \times 3$  H,  $2 \text{CH}_3$ ); 2,46 ( $d \times d$ ,  $J_{4,1'} = 9,7$ ,  $J_{1,3'} = 11,0$ , 1 H, H-C(1')); 3,12 ( $d$ , 1 H, H-C(3')); 3,82 ( $d \times d$ ,  $J_{3,4} = 3,0$ , 1 H, H-C(4)); 4,10 ( $d$ ,  $J_{2,3} = 2,0$ , 1 H, H-C(3)); 4,61 ( $d$ ,  $J_{1,2} \approx 4,0$ , 1 H, H-C(2)); 4,77 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$  Ph); 5,98 ( $d$ , 1 H, H-C(1)); 7,20-7,60 (m, 10 H,  $2 \times \text{Ph}$ ) [7].

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Cl}_2$  (435,35) Ber. C 63,46 H 5,56 Cl 16,29% Gef. C 63,60 H 5,60 Cl 16,20%

4-C-[(2'S)-phenyl-(1'R)-cyclopropyl]-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-xylo-tetrofuranose (7). Eine Lösung von 70,0 g (161 mmol) 6 in 950 ml Tetrahydrofuran und 475 ml *t*-Butylalkohol wurde bei 0° unter Rühren mit 7,9 g (1138 mmol) fein geschnittenem metallischem Lithium versetzt und 12 Std. gerührt. Nach Abfiltrieren des überschüssigen Lithiums wurden unter Rühren 1000 ml Wasser und 300 ml Methylenchlorid zugegeben, die wässrige Phase wurde anschliessend abgetrennt und 3mal mit je 300 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten, einmal mit Wasser gewaschenen Methylenchloridphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Methylenchlorid/Hexan und ergab 13,4 g (30%) 7, Smp. 115,5-116°, Rf 0,17 (FM.1),  $[\alpha]_D^{20} = -88^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - IR.: 6,22 (Cyclopropan), 6,68 und 6,90 (Arom.), 7,24 und 7,30 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ). -  $^1\text{H-NMR}$  (nach Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$ ): 0,76 (m,  $J_{1',3' \text{ pro-R}} \approx 5,0$ ,  $J_{3' \text{ pro-R}, 3' \text{ pro-S}} \approx 5,0$ ,  $J_{2',3' \text{ pro-R}} = 6,3$ , 1 H,  $\text{H}_{\text{pro-R}}\text{-C}(3')$ ); 0,95 und 1,19 (2s,  $2 \times 3$  H,  $2 \text{CH}_3$ ); 1,10 (m,  $J_{1',3' \text{ pro-S}} \approx 5,0$ ,  $J_{2',3' \text{ pro-S}} = 8,0$ , 1 H,  $\text{H}_{\text{pro-S}}\text{-C}(3')$ ); 1,38 (m,  $J_{4,1'} = 9,5$ ,  $J_{1,2'} = 8,0$ , 1 H, H-C(1')); 2,43 ( $t \times d$ , 1 H, H-C(2')); 3,27 ( $d \times d$ ,  $J_{3,4} = 2,6$ , 1 H, H-C(4)); 3,97 ( $d$ ,  $J_{2,3} \approx 0$ , 1 H, H-C(3)); 4,41 ( $d$ ,  $J_{1,2} = 3,9$ , 1 H, H-C(2)); 5,83 ( $d$ , 1 H, H-C(1)); 7,20-7,40 (m, 5 H, Arom.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (276,33) Ber. C 69,55 H 7,30% Gef. C 69,28 H 7,35%

3-O-Benzyl-4-C-[(2'S)-phenyl-(1'R)-cyclopropyl]-1,2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-xylo-tetrofuranose (8). Zu einer Lösung von 23,5 g (85 mmol) 7, 14,5 ml (126 mmol) Benzylchlorid und 27,3 g Tetrabutylammoniumbromid in 170 ml Methylenchlorid wurden 170 ml 1N NaOH gegeben und das Gemisch 12 Std. bei RT. gerührt. Nach dem Auswechseln der alkalischen Wasserphase, der Zugabe von weiteren 14,5 ml Benzylchlorid und weiterem 24stdg. Rühren wurde die organische Phase abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen und i. V. eingedampft. Aus Methylenchlorid/Hexan 5:1 kristallisierten 25,1 g 8 (80%), Smp. 121-122°, Rf 0,66 (FM.1),  $[\alpha]_D^{20} = 138^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - IR.: 6,22 (Cyclopropan), 6,68 und 6,90 (Ar), 7,24 und 7,30 ( $2 \text{CH}_3$ ). -  $^1\text{H-NMR}$ .: 0,66 (m,  $J_{1',3' \text{ pro-R}} = 5,5$ ,  $J_{2',3' \text{ pro-R}} = 6,0$ ,  $J_{3' \text{ pro-S}, 3' \text{ pro-R}} = 5,5$ , 1 H,  $\text{H}_{\text{pro-R}}\text{-C}(3')$ ); 1,02 ( $t \times d$ ,  $J_{1',3' \text{ pro-S}} = J_{2',3' \text{ pro-S}} = 8,0$ , 1 H,  $\text{H}_{\text{pro-S}}\text{-C}(3')$ ); 0,93 und 1,19 (2s,  $2 \times 3$  H,  $2 \text{CH}_3$ ); 1,59 (m,  $J_{1,2'} = 8,0$ ,  $J_{4,1'} = 9,7$ , 1 H, H-C(1')); 2,41 ( $t \times d$ , 1 H, H-C(2')); 3,25 ( $d \times d$ ,  $J_{3,4} = 3,2$ , 1 H, H-C(4)); 3,72 ( $d$ ,  $J_{2,3} \approx 0$ , 1 H, H-C(3)); 4,48 ( $d$ ,  $J_{1,2} = 3,5$ , 1 H, H-C(2)); 4,61 ( $d$ ,  $J_{a,b} = 12,5$ , 1 H, O- $\text{CH}_a$ -Ph); 4,74 ( $d$ , 1 H, O- $\text{CH}_b$ -Ph); 5,84 ( $d$ , 1 H, H-C(1)); 7,07-7,40 (m, 10 H, Arom.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4$  (366,46) Ber. C 75,38 H 7,15% Gef. C 75,32 H 7,21%

Äthyl-3-O-benzyl-4-C-[(2'S)-phenyl-(1'R)-cyclopropyl]-D-xylo-tetrofuranoside (9). Eine Lösung von 22,0 g (60 mmol) 8 in 1200 ml abs. Äthanol wurde bei RT. mit 15,6 ml Methansulfonsäure (240 mmol) versetzt, 16 Std. stehen gelassen, mit ca. 45 ml Triäthylamin neutralisiert, zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die mit Wasser salzfrei gewaschene Ätherphase wurde nach dem Eindampfen mit FM. 3 an Kieselgel chromatographiert (85%).

$\alpha$ -D-Anomeres 9a. Aus den Fraktionen mit dem Rf 0,43 (FM. 3) kristallisierten mit Methylenchlorid/Hexan 1:5 9,0 g (42%) 9a, Smp. 80,5°,  $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - IR.: 6,25 (Cyclopropan), 6,70 und 6,92 (Arom.). -  $^1\text{H-NMR}$ .: 0,80 ( $d \times d \times d$ ,  $J_{1',3' \text{ pro-R}} = 6,0$ ,  $J_{2',3' \text{ pro-R}} = 6,3$ ,  $J_{3' \text{ pro-R}, 3' \text{ pro-S}} = 5,0$ , 1 H,  $\text{H}_{\text{pro-R}}\text{-C}(3')$ ); 0,91 ( $t$ ,  $J = 7,0$ , 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,10 ( $t \times d$ ,  $J_{1',3' \text{ pro-S}} = J_{2',3' \text{ pro-S}} = 8,5$ , 1 H,  $\text{H}_{\text{pro-S}}\text{-C}(3')$ ); 1,62 (m,  $J_{1,4} = 10,0$ ,  $J_{1,2'} = 8,5$ , 1 H, H-C(1')); 2,38 ( $t \times d$ , 1 H, H-C(2')); 2,80 ( $d$ ,  $J_{2'\text{OH}} = 6,5$ , 1 H, HO-C(2)); 3,26 (qa, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); 3,27 ( $d \times d$ ,  $J_{3,4} = 5,0$ , 1 H, H-C(4)); 3,73 ( $d \times d$ ,  $J_{2,3} = 2,0$ , 1 H, H-C(3)); 4,21 (m,  $J_{1,2} = 5,0$ , 1 H, H-C(2)); 4,63 ( $d$ ,  $J_{a,b} = 12,5$ , 1 H, O- $\text{CH}_a$ -Ph); 4,80 ( $d$ , 1 H, O- $\text{CH}_b$ -Ph); 5,00 ( $d$ , 1 H, H-C(1)); 7,18-7,43 (m, 10 H, Arom.).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$  (354,45) Ber. C 74,55 H 7,39% Gef. C 74,32 H 7,35%

$\beta$ -D-Anomerer **9b**. Der Eindampfrückstand der Fraktionen mit dem Rf 0,23 (FM. 3) ergaben, aus Methylchlorid/Hexan 1:5 umkristallisiert, 5,4 g (25%) **9b**, Smp. 91,5°,  $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - IR.: 6,24 (Cyclopropan), 6,69 und 6,90 (Arom.). -  $^1\text{H-NMR.}$ : 0,72 ( $\approx qa$ ,  $J_{1,3' \text{ pro-R}} = 6,5$ ,  $J_{2,3' \text{ pro-R}} = 6,0$ ,  $J_{3' \text{ pro-R}, 3' \text{ pro-S}} = 5,3$ , 1H,  $\text{H}_{\text{pro-R}}-\text{C}(3')$ ); 1,11 ( $t \times d$ ,  $J_{1,3' \text{ pro-S}} = 8,0$ ,  $J_{2,3' \text{ pro-S}} = 8,0$ , 1H,  $\text{H}_{\text{pro-S}}-\text{C}(3')$ ); 1,26 ( $t$ , 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,68 ( $m$ ,  $J_{1,2'} = 8,0$ ,  $J_{4,1'} = 10,5$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(1')$ ); 1,93 ( $d$ ,  $J_{2,\text{OH}} = 4,5$ , 1H,  $\text{HO}-\text{C}(2)$ ); 2,33 ( $t \times d$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(2')$ ); 3,37 ( $d \times d$ ,  $J_{3,4} = 6,0$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(4)$ ); 3,51 ( $m$ ,  $J_{a,b} = 9,5$ , 1H,  $\text{H}_a\text{C}-\text{CH}_3$ ); 3,77 ( $d \times d$ ,  $J_{2,3} = 3,0$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ); 3,88 ( $m$ , 1H,  $\text{H}_b\text{C}-\text{CH}_3$ ); 4,23 ( $m$ ,  $J_{1,2} = 3,0$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(2)$ ); 4,66 ( $d$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(1)$ ); 4,67 ( $AB$ -System  $\approx s$ ,  $J_{A,B} = 12,5$ , 2 H,  $\text{OCH}_2-\text{Ph}$ ); 7,11-7,43 ( $m$ , 10 H, Arom.).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$  (354,45) Ber. C 74,55 H 7,39% Gef. C 74,36 H 7,36%

Äthyl-3-O-benzyl-4-C-[(2'R)-phenyl-(1'S)-cyclopropyl]-D-xylo-tetrofuranoside (**10**). Eine Lösung von 14,5 g **4** (40 mmol) in 150 ml abs. Äthanol wurde bei 0° mit 10,0 ml (154 mmol) Methansulfonsäure versetzt und 16 Std. bei RT. stehen gelassen. Nach dem Neutralisieren mit ca. 80 ml 2N NaOH und Eindampfen i.V. wurde der Rückstand in Äther gelöst und mit Wasser salzfrei gewaschen. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherphase ergab nach Eindampfen i.V. 13,0 g (92%) rohes **10** als Öl, welches zur weiteren Reinigung mit FM. 3 an Kieselgel chromatographiert wurde:

$\alpha$ -D-Anomerer **10a**. Der Eindampfrückstand der Fraktionen mit Rf 0,48 ergab 4,4 g **10a** als Öl,  $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - IR.: 2,88 (OH), 6,24 (Cyclopropan), 6,70 und 6,92 (Arom.). -  $^1\text{H-NMR.}$ : 1,05 ( $\approx qa$ ,  $J_{1,3' \text{ pro-S}} \approx 6$ ,  $J_{2,3' \text{ pro-S}} \approx 6$ ,  $J_{3' \text{ pro-S}, 3' \text{ pro-R}} \approx 5$ , 1H,  $\text{H}_{\text{pro-S}}-\text{C}(3')$ ); 1,14 ( $t$ ,  $J = 7,2$ , 3 H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ );  $\approx 1,20$  ( $m$ ,  $J_{1,3' \text{ pro-R}} \approx 8$ ,  $J_{2,3' \text{ pro-R}} \approx 8$ , 1H,  $\text{H}_{\text{pro-R}}-\text{C}(3')$ ); 1,62 ( $m$ ,  $J_{1,2'} = 8,0$ ,  $J_{4,1'} = 9,0$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(1')$ ); 2,24 ( $m$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(2')$ ); 2,68 ( $d$ ,  $J_{2,\text{OH}} = 6,2$ , 1H,  $\text{HO}-\text{C}(2)$ ); 3,32 ( $d \times d$ ,  $J_{3,4} = 5,0$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(4)$ ); 3,41 ( $d \times d$ ,  $J_{2,3} = 2,5$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ); 3,50 ( $m$ ,  $J_{a,b} = 9,7$ , 1H,  $\text{H}_a\text{C}-\text{CH}_3$ ); 3,78 ( $m$ , 1H,  $\text{H}_b\text{C}-\text{CH}_3$ ); 4,17 ( $m$ ,  $J_{1,2} = 4,8$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(2)$ ); 4,53 ( $d$ ,  $J_{A,B} = 12,0$ , 1H,  $\text{OCH}_A-\text{Ph}$ ); 4,75 ( $d$ , 1H,  $\text{OCH}_B-\text{Ph}$ ); 5,06 ( $d$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(1)$ ); 7,00-7,43 ( $m$ , 10 H, Arom.).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$  (354,45) Ber. C 74,55 H 7,39% Gef. C 74,60 H 7,66%

$\beta$ -D-Anomerer **10b**. Die Fraktionen mit Rf 0,20 lieferten 6,9 g **10b** als Öl,  $[\alpha]_D^{20} = -105^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). - IR.: 2,90 (OH), 6,24 (Cyclopropan), 6,70 und 6,90 (Arom.). -  $^1\text{H-NMR.}$ : 1,05-1,27 ( $m$ , 2 H,  $2\text{H}-\text{C}(3')$ ); 1,20 ( $t$ ,  $J = 7,0$ , 3 H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 1,70 ( $m$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(1')$ ); 2,04 ( $s$ , 1H,  $\text{HO}-\text{C}(2)$ ); 2,25 ( $m$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(2')$ ); 3,10-3,22 ( $m$ , 2 H,  $\text{H}-\text{C}(3)$  und  $\text{H}-\text{C}(4)$ ); 3,48 ( $m$ ,  $J_{a,b} = 9,6$ , 1H,  $\text{OCH}_a-\text{CH}_3$ ); 3,83 ( $m$ , 1H,  $\text{OCH}_b-\text{CH}_3$ ); 4,17 ( $t$ ,  $J_{1,2} = 2,2$ ,  $J_{2,3} = 2,2$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(2)$ ); 4,43 ( $d$ ,  $J_{A,B} = 12,0$ , 1H,  $\text{OCH}_A-\text{Ph}$ ); 4,59 ( $d$ , 1H,  $\text{OCH}_B-\text{Ph}$ ); 4,72 ( $d$ , 1H,  $\text{H}-\text{C}(1)$ ); 7,05-7,12 ( $m$ , 5 H, Arom.); 7,35 ( $s$ , 5 H, Arom.).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4$  (354,45) Ber. C 74,55 H 7,39% Gef. C 74,33 H 7,55%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Cussac, J. L. Pierre, A. Boucherle & F. Favier, Ann. pharmac. français 33, 513 (1975).
- [2] G. Huber & A. Rossi, Helv. 51, 1185 (1968).
- [3] J. Stanek, A. Sele, R. Jaques & A. Rossi, Helv. 55, 434 (1972).
- [4] A. Fischli, M. Klaus, H. Mayer, P. Schönholzer & R. Rugg, Helv. 58, 564 (1975).
- [5] K. Freudenberg, W. Dürr & H. von Hochstetter, Ber. deutsch. chem. Ges. 61, 1735 (1928).
- [6] M. L. Wolfrom & S. Hannessian, J. org. Chemistry 27, 1800 (1962).
- [7] K. Friedrich & H. G. Henning, Chem. Ber. 92, 2756 (1959).
- [8] E. D'Incan & J. Seyden-Penne, Synthesis 7, 516 (1975).
- [9] J. M. J. Tronchet & Br. Baehler, Helv. 54, 546 (1971); J. M. J. Tronchet, Br. Baehler et al., Helv. 56, 1310 (1973).
- [10] J. M. J. Tronchet, C. Cottet & F. Barbalat-Rey, Helv. 58, 1501 (1975).
- [11] M. Makosza & M. Wawrzyniewicz, Tetrahedron Letters 53, 4659 (1969).
- [12] P. Bruck, D. Thompson & S. Winstein, Chemistry & Ind. 405 (1960).
- [13] S. Szernecki & C. Georgoulis, Tetrahedron Letters 39, 3535 (1976).
- [14] E. Le Goff, J. org. Chemistry 29, 2048 (1964).
- [15] H. E. Simmons & R. D. Smith, J. Amer. chem. Soc. 81, 4256 (1959).
- [16] E. P. Blanchard & H. E. Simmons, J. Amer. chem. Soc. 86, 1337 (1964).