

Untersuchungen zur Modifizierung der Mannobiose und Synthese von Methyl-4-O- β -D-rhamnosyl- α -D-olivosid

Joachim Thiem* und Axel Sievers

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

Eingegangen am 2. Juni 1978

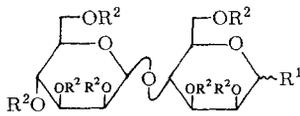
α -Mannobiose-octaacetat (**2**) läßt sich sauer katalysiert mit Trichlorethanol oder Phenol zu den Glycosiden **6** bzw. **9a** oder mit Bromwasserstoff in Eisessig zum Glycosylbromid **3** umsetzen. Koenigs-Knorr-Reaktion von **3** mit Methanol oder Benzylalkohol ergibt die Orthoester **7a** bzw. **7b**. Aus **3** wird Mannobial-hexaacetat **8** gewonnen und zu **12a** iodmethoxyliert. **9b** bzw. **12b** lassen sich selektiv in 6- und 6'-Position zu **10** bzw. **13a** tosylieren und anschließend in die entsprechenden Iodide **11a** bzw. **15a** überführen. Deren Reduktion mit Nickelchlorid/Natriumborborat in Ethanol erlaubt die Darstellung der Glycoside **14** und **17b** von 4-O-(β -D-Rhamnopyranosyl)- α -D-rhamnopyranose bzw. 4-O-(β -D-Rhamnopyranosyl)- α -D-olivopyranose. Alle Syntheseprodukte werden durch Peracetate charakterisiert und strukturell an Hand der NMR-Spektren zugeordnet.

Studies on the Modification of Mannobiose and Synthesis of Methyl 4-O- β -D-Rhamnosyl- α -D-olivoside

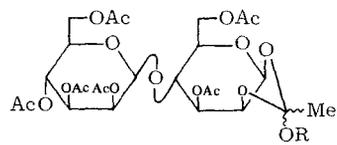
By acid-catalyzed reaction of α -mannobiose octaacetate (**2**) with trichloroethanol or phenol the glycosides **6** or **9a**, and with hydrogen bromide/acetic acid the glycosyl bromide **3** are obtained. Koenigs-Knorr reaction of **3** with methanol or benzyl alcohol yields the orthoester derivatives **7a** or **7b**, respectively. Mannobial hexaacetate **8** is obtained from **3** and transformed into **12a** by iodomethoxylation. The selective tosylations of **9b** or **12b** in the 6- and 6'-positions yield the ditosylates **10** or **13a**, which in turn give the corresponding diiodo compounds **11a** or **15a**, respectively. By subsequent reduction using nickel chloride/sodium borohydride the syntheses of the glycosides **14** and **17b** of 4-O-(β -D-rhamnopyranosyl)- α -D-rhamnopyranose or 4-O-(β -D-rhamnopyranosyl)- α -D-olivopyranose, respectively, are achieved. All new compounds are characterized by peracetates, and their structural assignment is confirmed from their NMR spectra.

Die Strukturaufklärung des Makrolid-Antibiotikums Chlorothricin¹⁾ hat ergeben, daß eine Seitenkette des 14gliedrigen Lactonringes eine Tetradesoxydisaccharid-Einheit geknüpft ist. Diese erwies sich als in 3'-Stellung mit 3-Chlor-6-methoxy-2-methylbenzoesäure-veresterte 2,6-Didesoxy-4-O-(2,6-didesoxy- β -D-*arabino*-hexopyranosyl)-D-*arabino*-hexopyranose (Olivosyl-olivose- β ,1 \rightarrow 4). Während Olivose (2-Desoxy-D-rhamnose) selbst synthetisiert werden konnte²⁾, dürfte eine Verknüpfung zweier solcher Didesoxymonosaccharid-Einheiten in der erforderlichen stereoselektiven Weise sehr problematisch sein.

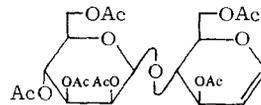
Nach Erfahrungen in der Modifizierung der Cellobiose³⁾ und der Laminaribiose⁴⁾ untersuchten wir daher einen Zugang zu diesem System ausgehend von der 4-O-(β -D-Mannopyranosyl)-D-mannopyranose („Mannobiose“) unter Erhalt der interglycosidischen β ,1 \rightarrow 4-Bindung. Dieser Ansatz wurde gewählt, da einerseits Glycosidsynthesen in der *manno*-Reihe problematisch sind und durchweg zu α -verknüpften Disacchariden führen⁵⁾,



	R^1	R^2
1	OH	H
2	α -OAc	Ac
3	α -Br	Ac
4	OH	Ac
5	α/β -OBzl	Ac
6	α -OCH ₂ CCl ₃	Ac

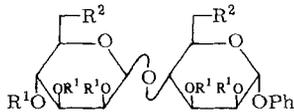


7a: R = Me
7b: R = Bzl

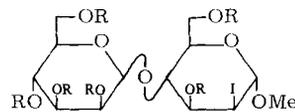


8

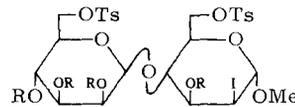
Bzl = C₆H₅CH₂
 Ts = 4-CH₃C₆H₄SO₂



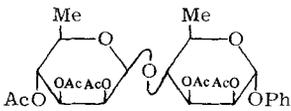
	R^1	R^2
9a	Ac	OAc
b	H	OH
10	H	OTs
11a	H	I
b	Ac	I



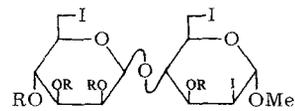
12a: R = Ac
b: R = H



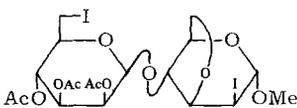
13a: R = H
b: R = Ac



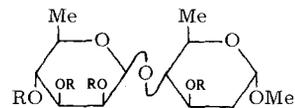
14



15a: R = H
b: R = Ac



16



17a: R = Ac
b: R = H

und wir andererseits kürzlich ausgehend vom Mannan der Steinnuß (*Phytelephas macrocarpa*) Acetolysen zu β ,1 \rightarrow 4-verknüpften Mannooligomeren durchführen und derart nach Optimierung und nachfolgender Trennung die bislang nur analytisch gewonnene Mannobiose (**1**)⁶⁾ in präparativ handhabbarem Maßstab zugänglich machen konnten⁷⁾.

Aus kristallisierter D-Mannobiose (**1**) kann problemlos das kristalline α -Mannobiose-octaacetat (**2**) gewonnen werden, das mit Bromwasserstoff in Eisessig die α -Acetobrommannobiose (**3**) liefert. Wie auch an Mannose bekannt ist⁸⁾, fällt erwartungsgemäß unter den Bedingungen einer Koenigs-Knorr-Reaktion mit Methanol ein Gemisch der *exo/endo*-Methylorthoester **7a** der Mannobiose in guten Ausbeuten an. Dem NMR-Spektrum des Isomerengemisches entnimmt man ein Verhältnis von *exo:endo* ca. 1:1. Während für beide Isomere die Protonen des nicht-reduzierenden Ringes praktisch übereinstimmende chemische Verschiebungen aufweisen, zeigen sich erhebliche Unterschiede bei den Protonen im reduzierenden Ring (s. Tab. 1). Versuche zur Orthoester-Öffnung nach der Methode von Kochetkov et al.⁹⁾ erwiesen sich als problematisch. Daher wurde entsprechend den Befunden an Mannose¹⁰⁾ das *exo/endo*-Isomerengemisch der Benzylorthoester **7b** der Mannobiose hergestellt. **7b** konnte nur in mäßigen Ausbeuten gewonnen werden, und Versuche der Orthoester-Öffnung gaben auch hier nach Chromatographie nur Hinweise auf die Bildung von α/β -Anomerengemischen der Benzylmannobiose-heptaacetate **5**.

Die Verseifung von **3** mit wäßrigem Silberoxid gibt das Mannobiose-heptaacetat **4**, das auch aus **2** direkt in Anlehnung an die Methode von Rowell et al.¹¹⁾ mit Piperidin in Tetrahydrofuran gewonnen werden kann. Bei der Benzylisierung von **4** unter den üblichen Bedingungen wird erwartungsgemäß ein Anomerengemisch der Benzylglycoside **5** wie bei der Orthoester-Öffnung von **7b** erhalten.

Während damit Methyl- und Benzylglycoside der Mannobiose als Startmaterial wegen der schwierigen Reindarstellung für weitere Syntheseschritte nicht in Frage kamen, gelang die Darstellung des kristallinen α -(Trichlorethyl)glycosids **6** aus **2** mit Zinntetrachlorid/Trichlorethanol in guter Ausbeute. Wegen der günstigen Abspaltungseigenschaften der Trichlorethylschutzgruppe als Aglycon¹²⁾ erschien **6** als vorteilhaftes Ausgangsmaterial für nachfolgende Syntheseschritte. Es zeigt sich aber, daß unter den Bedingungen der Reduktion mit Nickelborid^{3, 4)} auch die Trichlorethylgruppe zur Ethylgruppe reduziert wird. Damit kommt auch diesem Glycosid kein Vorzug gegenüber anderen Alkylglycosiden zu.

Durch Anwendung des Helferichschen Verfahrens¹³⁾ kann aus **2** ohne Schwierigkeiten α -Phenyl-mannobiosid-heptaacetat (**9a**) in überraschend hohen Ausbeuten gewonnen werden. Nach Zemplén-Umesterung zum α -Phenyl-mannobiosid (**9b**) gelingt die selektive Tosylierung in verdünnter Lösung bei -40°C , wobei das 6,6'-Ditosylat **10** nach Chromatographie rein isoliert wird. Mit Natriumiodid in 2-Butanon wird daraus glatt das 6,6'-Diiodid **11a** gewonnen, von dem ein Peracetat **11b** hergestellt wurde. Während die Reduktion von **11a** mit Nickelborid^{3, 4, 14)} sauber verläuft, treten bei der entsprechenden Umsetzung von **11b** eine Reihe von Nebenprodukten auf, bei denen es sich um 3,6-Anhydroprodukte (vgl. unten) handeln dürfte. Damit wird die zentrale Zwischenstufe, Phenyl-4-O-(β -D-rhamnopyranosyl)- α -D-rhamnopyranosid, zugänglich, die als Peracetat **14** isoliert, gereinigt und eindeutig NMR-spektroskopisch (s. Tab. 1 und 2) charakterisiert werden kann.

Tab. 1. ¹H-NMR-Chemische Verschiebungen (δ) bei 270 MHz in CDCl₃

Verbindung	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6a-H	6b-H	1'-H	2'-H
2	6.03 d	5.21 dd	5.40 dd	4.02 dd ^{a)}	3.90	bis	4.40 m	4.76 d	5.44 dd
3	6.25 d	5.40 dd	5.79 dd	4.02 dd ^{a)}	4.10	bis	4.40 m	4.78 d	5.43 dd
6^{b)}	5.06 d	5.34 dd	5.47 mc	4.03	4.03	bis	4.41 m	4.77 d	5.42 dd
7a^{e)} (<i>exo</i>)	5.49 d	4.54 dd	5.27 dd	4.04 dd ^{a)}	4.00	bis	4.50 m	4.73 d	5.42 dd
	^{a)}	4.30 dd	5.21 dd						
8	6.41 dd	4.75 dd	5.51 mc	4.06 dd ^{a)}	4.16 mc	4.43 dd	4.23 dd	4.84 d	5.45 dd
9a^{e)}	5.47 d	5.40 dd	5.63 dd	4.02	4.02	bis	4.34 m	4.78 d	5.42 dd
12a	5.02 d	4.43 dd	4.72 dd	4.02 dd ^{a)}	3.90 ddd	4.36 dd	4.27 dd	4.76 d	5.45 dd
13b^{f)}	4.93 d	4.37 dd	4.62 dd	4.12 dd ^{a)}	3.81 dd	4.18 dd	4.09 dd	4.77 d	5.42 dd
14^{g,h)}	5.35 d	5.66 dd	5.98 dd	3.82 dd ^{a)}	3.14 dq	1.17 d ^{b)}		4.37 d	5.69 dd
15b	5.05 mc	4.41 dd	4.83 dd	4.14 dd ^{a)}	3.10	bis	3.59 m	4.86 d	5.40 mc
16^{b)}	5.09 d	4.70 dd ^{b)}	4.81 dd ^{b)}	3.56 dd	4.21 mc	3.81 dd	3.57 dd ^{b)}	4.19 d	5.57 dd
17a	4.71 dd	^{k)}	5.26 ddd	3.31 dd ^{a)}	3.74 dq	1.25 d ^{b)}		4.67 d	5.41 dd
17b	4.69 dd	^{l)}	3.51 ddd	3.21 bis	3.65 m	1.25 d ^{b)}		4.52 d	3.90 dd

	3'-H	4'-H	5'-H	6a'-H	6b'-H	OAc	OMe
2	5.05 dd	5.22 dd ^{a)}	3.64 ddd	3.90 bis	4.40 m	2.00, 2.06, 2.08, 2.10, 2.13, 2.16 (2), 2.17 s	—
3	5.05 dd	5.21 dd ^{a)}	3.65 ddd	4.10 bis	4.40 m	1.99, 2.04, 2.07, 2.09, 2.12, 2.14, 2.18 s	—
6^{b)}	5.04 dd	5.22 dd ^{a)}	3.64 ddd	4.03 bis	4.41 m	1.98, 2.04, 2.06, 2.09, 2.13, 2.15, 2.17 s	—
7a^{e)} (<i>exo</i>)	5.03 dd	5.21 dd ^{a)}	4.00	bis	4.50 m	1.96, 2.02, 2.08 (2), 2.14, 2.16 (2) s	3.25 3.40
	(<i>endo</i>)						
8	5.05 dd	5.23 dd ^{a)}	3.67 ddd	4.30 dd	4.11 dd	1.99, 2.04, 2.08, 2.09, 2.12, 2.17 s	—
9a^{e)}	5.05 dd	5.21 dd ^{a)}	3.66 ddd	4.02 bis	4.34 m	1.97, 2.03, 2.05, 2.06, 2.09, 2.16 (2)	—
12a	5.06 dd	5.19 dd ^{a)}	3.68 ddd	4.32 dd	4.09 dd	1.98, 2.04, 2.10, 2.13, 2.15, 2.17 s	3.37
13b^{f)}	5.01 dd	5.12 dd ^{a)}	3.69 ddd	4.33 dd	4.05 dd	1.98 (2), 2.03, 2.11 s	3.28
14^{g,h)}	5.13 dd	5.35 dd ^{a)}	3.99 dq	1.12 d ^{b)}		1.65, 1.70 (2), 1.84, 1.90 s	—
15b	5.00 bis	5.10 m	3.10	bis	3.59 m	2.00, 2.08, 2.16, 2.17 s	3.41
16^{b)}	5.00 dd	5.17 dd ^{a)}	3.09 m	2.97 dd	2.84 dd	1.62, 1.72, 1.87 s	3.09
17a	4.96 bis	5.05 m	3.47 dq	1.27 d ^{b)}		1.99, 2.05 (2), 2.17 s	3.30
17b	3.30 m	3.03 dd	3.82 dq	1.22 d ^{b)}		—	3.26

^{a)} dd ≈ t. — ^{b)} OCH₂: 4.24 d und 4.14 d. — ^{c)} C-CH₃ (*exo*) 1.66 s, C-CH₃ (*endo*) 1.49 s. — ^{d)} OC₆H₅ 7.17 mc. — ^{e)} OC₆H₄ 7.62 mc; *p*-CH₃OC₆H₄ 2.45 s und 2.46 s. — ^{f)} OC₆H₅ 6.93 mc. — ^{g)} Lösungsmittel: C₆D₆. — ^{h)} CH₃-6 und -6'. — ⁱ⁾ dd ≈ d. — ^{j)} 2a-H 1.70 ddd; 2e-H 2.15 ddd. — ^{k)} 2a-H 1.52 ddd; 2e-H 1.96 dd.

Tab. 2. Kopplungskonstanten (Hz) der Signale in Tab. 1

Verbindung	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$	$J_{1,2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{5',6a'}$	$J_{5',6b'}$	$J_{6a',6b'}$
2	2.0	3.5	9.1	9.0	a)	a)	a)	1.0	3.3	9.9	9.8	2.5	5.4	a)
3	1.5	3.4	9.6	9.6	a)	a)	a)	1.0	3.2	10.0	10.0	2.8	5.6	a)
6^{b)}	1.8	3.7	9.2	a)	a)	a)	a)	0.8	3.3	9.8	9.3	5.3	2.6	a)
7a (exo)	2.5	4.0	4.3	9.6	a)	a)	a)	1.0	3.2	9.8	9.8	a)	a)	a)
7a (endo)	2.4	4.3	a)	9.6	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)	a)
8^{c)}	6.0	3.1	6.0	8.1	2.5	5.2	-12.0	0.9	3.4	10.0	9.8	5.8	2.5	-12.2
9a	1.9	3.7	9.2	a)	a)	a)	a)	0.9	3.4	10.0	9.8	5.8	2.8	a)
12a	1.4	4.2	8.6	9.5	2.5	3.8	-12.0	0.8	3.3	9.8	9.6	5.8	2.4	-12.1
13b	1.4	4.3	8.9	9.4	2.6	2.2	-11.0	0.9	3.2	10.0	9.8	3.1	5.6	-10.7
14	1.8	3.7	9.6	9.4	6.2 ^{d)}	a)	a)	1.0	3.3	10.2	9.7	6.2 ^{d)}	a)	a)
15b	1.4	4.3	9.0	9.0	a)	a)	a)	1.0	a)	a)	a)	a)	a)	a)
16	8.0	0.8	5.6	2.8	3.0	10.6	-0.4	0.8	3.2	10.0	9.8	2.5	9.0	-10.9
17a	e)	i)	8.8	9.6	6.2 ^{d)}	a)	a)	0.8	2.6	a)	a)	6.2 ^{d)}	a)	a)
17b	g)	h)	8.7	a)	5.8 ^{d)}	a)	a)	0.8	2.6	9.0	9.2	6.4 ^{d)}	a)	a)

a) Komplexe Signale, nicht nach 1. Ordnung analysierbar. — b) OCH_2 : $J_{AB} = 11.4$ Hz. — c) $J_{1,3} = 1.2$ Hz. — d) J_{5,CH_3-6} und $J_{5,\text{CH}_3-6'}$. — e) $J_{1,2a} = 3.6$; $J_{1,2e} = 1.4$ Hz. — f) $J_{2a,2e} = -12.8$; $J_{2a,3} = 11.4$; $J_{2e,3} = 5.2$ Hz. — g) $J_{1,2a} = 3.8$; $J_{1,2e} = 1.2$ Hz. — h) $J_{2a,2e} = -13.0$; $J_{2a,3} = 11.6$; $J_{2e,3} = 5.6$ Hz.

Über Synthesen von Derivaten der Tyvelosyl- β ,1 \rightarrow 4-tyvelose sowie der Olivosyl- β ,1 \rightarrow 4-olivose ausgehend von **14** wird in Kürze berichtet¹⁵⁾. Wir haben zunächst überprüft, ob andere einfachere Methoden verfügbar sind, nach denen die Einführung weiterer Desoxyfunktionen in das Mannobiosesystem vorgenommen werden kann.

Dazu wurde mit guter Ausbeute in der üblichen Weise aus α -Acetobrommannobiose (**3**) Mannobial-hexaacetat (**8**) gewonnen, das problemlos mittels Iodmethoxylierung¹⁶⁾ in das α -Methyl-2-desoxy-2-iodmannobiosid-hexaacetat (**12a**) übergeführt werden konnte. Nach Umesterung von **12a** zur kristallin anfallenden deacetylierten Verbindung **12b** gelingt auch hier eine schonende selektive Tosylierung der primären Hydroxylgruppen zum 6,6'-Ditosylat **13a**, das als Peracetat **13b** NMR-spektroskopisch charakterisiert werden kann. Wie zuvor verläuft der Austausch der Tosyloxygruppen in **13a** gegen Iod zum Triiodderivat **15a** ohne Schwierigkeiten. **15a** gibt wiederum ein kristallines Peracetat **15b**, das spektroskopisch aufklärbar ist.

Versuche der Deacetylierung von **15b** nach Zemplén führen zu durchgreifender Zersetzung, und überraschenderweise wird auch in schwach alkalischem Medium (Natriumhydrogencarbonat in Methanol) aus **15b** nicht **15a** zurückgewonnen. Die Aufarbeitung und Nachacetylierung liefert in diesem Fall die 3,6-Anhydroverbindung **16**, deren NMR-Daten ($J_{1,2} = 8.0$; $J_{2,3} = 0.8$; $J_{3,4} = 5.6$; $J_{4,5} = 2.8$ Hz) für den reduzierenden Ring eine ${}^1\text{C}_4$ -Konformation wie bei anderen 3,6-Anhydroverbindungen deutlich aufzeigen. Ähnliche intramolekulare Veretherungen in schwach alkalischem Medium konnten auch bei vergleichbaren Derivaten der Cellobiose^{3, 17)} aufgefunden werden.

Die Nickelborid-Reduktion von **15a** gibt in guten Ausbeuten die Titelverbindung, die als kristallines Peracetat **17a** und nach Verseifung zu **17b** charakterisiert werden kann. Ausgehend von der 2,6,6'-Tridesoxyverbindung **17b** eröffnen sich Synthesewege zu Derivaten der Tyvelosyl- β ,1 \rightarrow 4-olivose sowie der Olivosyl- β ,1 \rightarrow 4-olivose, die demnächst beschrieben werden¹⁵⁾.

Wie bei Verbindungen der Mannose zeigen auch eine Reihe der vorliegenden Derivate der Mannobiose nur geringe Neigung zur Kristallisation. Daher erfordert die Reindarstellung in mehreren Fällen chromatographische Reinigungsverfahren, bei denen sich die Gelchromatographie an Sephadex LH-20 sowie die Mitteldruckchromatographie an Kieselgel bestens bewährt hat. Es ist jedoch gelungen, einige zentrale Zwischenstufen auch kristallisiert in die Hand zu bekommen.

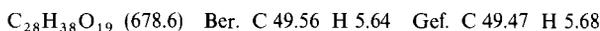
Die NMR-Spektren der verschiedenen Peracetate (s. Tab. 1 und 2) sind vollauf in Übereinstimmung mit den Strukturen in beiden Ringen. Die $J_{1,2}$ -Kopplungskonstante (äquatorial-äquatorial) der α -Glycoside im reduzierenden Ring fällt mit 1.5–2.0 Hz höher aus als die $J_{1',2'}$ -Kopplungskonstante (axial-äquatorial) im nicht-reduzierenden Ring (ca. 1.0 Hz). Mittlere Kopplungskonstanten für $J_{2,3}$ und $J_{2',3'}$ (ca. 3.0–4.0 Hz) und große Werte für die *trans*-Diaxialkopplungen ($J_{3,4} \approx J_{3',4'} \approx J_{4,5} \approx J_{4',5'} =$ ca. 9 bis 10 Hz) sind charakteristisch für *manno*-Konfigurationen in ${}^4\text{C}_1$ -Konformation.

Wir danken Fräulein H. Nommensen für ihre Mitarbeit bei Versuchen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung der Untersuchungen.

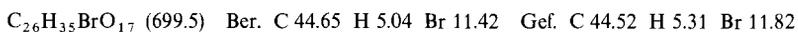
Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnenschichtchromatographisch an Kieselgelfolie GF₂₅₄ (Merck) verfolgt. Detektion erfolgte mit UV oder durch Ansprühen mit konz. Schwefelsäure und nachfolgende Wärmebehandlung (150°C). – Säulenchromatographie: Kieselgel G 60 (70–230 mesh) (Merck), Sephadex LH-20 (Pharmacia) oder präp. HPLC an Kieselgel 60 (230–400 mesh) (Merck) mit einer Kolbenmembranpumpe S 15 MK O (Orlita) bei 4–8 bar in Stahlsäulen. Detektion der säulenchromatographischen Trennungen erfolgte mittels Differentialrefraktometer R 404 (Waters). – ¹H-NMR-Spektren: Bruker WH 270 (270 MHz), TMS innerer Standard. – Schmelzpunkte: Mettler FP 61, korrigiert. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer 241 MC (1-dm-Küvetten), Jean Roussel 71 (0.1-dm-Küvetten).

1,2,3,6-Tetra-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranose (α -Mannobiose-octaacetat) (2): 3.4 g (10 mmol) **1**⁷⁾ in 100 ml absol. Pyridin werden mit 30 ml Acetanhydrid 4 h bei Raumtemp. belassen. Nach azeotropem Abdampfen mit Toluol i. Vak. erhält man einen Sirup. Kristallisation erfolgt aus Ether/Petrolether. Die Mutterlauge enthält vorwiegend β -Mannobiose-octaacetat. Ausb. 5.5 g (81%), Schmp. 151.9°C, $[\alpha]_D^{20} = +7.0^\circ$ ($c = 1.0$, Methanol).



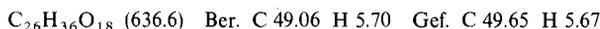
2,3,6-Tri-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosylbromid (α -Acetobrommannobiose) (3): 3.4 g (5 mmol) **2** werden in 6 ml absol. Methylenchlorid mit 10 ml kalter Bromwasserstoff/Eisessig-Lösung (40 proz., ca. 50 mmol HBr) 8 min bei Raumtemp. belassen. Nach Zugabe weiterer 20 ml Methylenchlorid wird rasch mit Eiswasser bis zur Säurefreiheit gewaschen, die Methylenchloridphase mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zu einem sirupösen Schaum eingedampft. Ausb. 2.5 g (74%), $[\alpha]_D^{20} = +55.1^\circ$ ($c = 1.09$, CHCl₃).



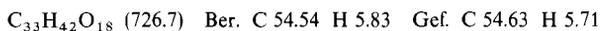
2,3,6-Tri-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-mannopyranosyl)-D-mannopyranose (4)

a) Die Lösung von 1.4 g (2 mmol) **3** in 20 ml Dioxan wird mit 5 ml Wasser und 1 g (4 mmol) Silberoxid versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abfiltrieren, Reinigen mit Aktivkohle, Eindampfen i. Vak. und Abziehen mit Toluol und Methanol werden 1.15 g (91%) in Form eines weißen trockenen Schaumes erhalten.

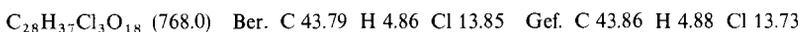
b) 1.36 g (2 mmol) **2** werden in 20 ml Tetrahydrofuran/Piperidin (3:1) 1 h bei Raumtemp. belassen. Dann werden 2.9 ml Eisessig zugesetzt, es wird i. Vak. eingengt und an Sephadex LH-20 chromatographiert. Ausb. 1.19 g (93%) eines trockenen Schaumes. $[\alpha]_D^{20} = -7.3^\circ$ ($c = 1.5$, Methanol).



Benzyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-mannopyranosyl)- α/β -D-mannopyranosid (5): 640 mg (1 mmol) **4** werden 1 h mit 1.5 ml Benzylbromid und 1 g Silberoxid bei Raumtemp. gerührt. Dann wird abfiltriert, i. Vak. mehrmals mit Wasser abgezogen und anschließend an Kieselgel mit Toluol/Aceton (3:1) chromatographiert. Ausb. 250 mg (35%), $[\alpha]_D^{20} = -35.0^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl₃).



2,2,2-Trichlorethyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (6): 680 mg (1 mmol) **2** werden in 50 ml Dichlorethylen mit 2.5 g 2,2,2-Trichlorethanol und 2 g Zinntetrachlorid 3 d bei Raumtemp. belassen. Dann wird in Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und an Sephadex LH-20 chromatographiert. Kristallisation erfolgt aus Ether. Ausb. 680 mg (89%), Schmp. 174.4°C, $[\alpha]_D^{20} = +17.4^\circ$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).



3,6-Di-O-acetyl-1,2-O-(1-exo/endo-methoxyethyliden)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-β-D-mannopyranose (7a): Die Lösung von 0.70 g (1 mmol) **3** in 3 ml absol. Dichlormethan wird mit 2 ml absol. Methanol und 0.6 g (2.2 mmol) Silbercarbonat versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abfiltrieren und Eindampfen i. Vak. erhält man einen sirupösen Schaum. Ausb. 0.60 g (92%). Eine analytische Probe wird durch präp. Schichtchromatographie mit Ether/Aceton (20:1) gereinigt. $[\alpha]_D^{20} = -22.8^\circ$ ($c = 2.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_{18}$ (650.6) Ber. C 49.85 H 5.89 Gef. C 49.91 H 5.89

3,6-Di-O-acetyl-1,2-O-(1-exo/endo-benzoyloxyethyliden)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-β-D-mannopyranose (7b): Die Lösung von 0.70 g (1 mmol) **3** in 3 ml absol. Dichlormethan wird mit 3 ml absol. Benzylalkohol und 0.6 g (2.2 mmol) Silbercarbonat versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abfiltrieren und Eindampfen i. Vak. erhält man einen sirupösen Schaum, der an Kieselgel mit Toluol/Aceton (3:1) chromatographiert wird. Ausb. 150 mg (21%), $[\alpha]_D^{20} = -2.9^\circ$ ($c = 0.7$, CHCl_3).

$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_{18}$ (726.7) Ber. C 54.54 H 5.83 Gef. C 54.58 H 5.94

3,6-Di-O-acetyl-1,5-anhydro-1,2-didesoxy-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-D-arabino-hex-1-enit (8): 6.8 g (10 mmol) **2** werden in 12 ml absol. Dichlormethan mit 20 ml kalter Bromwasserstoff/Eisessig-Lösung (40proz., ca. 100 mmol HBr) 8 min bei Raumtemp. belassen. Nach Zugabe von 40 ml Dichlormethan wird rasch dreimal mit Eiswasser gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zu einem Sirup eingengt. Dieser wird schnell bei 0°C in 120 ml 90proz. Essigsäure gelöst und die Lösung mit 40 g Zinkpulver sowie 3 Tropfen einer 40proz. Lösung von Hexachloroplatinsäure in Eisessig 40 min bei 0°C und 20 min bei Raumtemp. kräftig gerührt. Anschließend wird abfiltriert, mit 200 ml 25proz. Essigsäure nachgewaschen, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zu einem trockenen Schaum eingengt. Ausb. 5.2 g (93%). Das Produkt ist für die Weiterverarbeitung sauber genug. Für analytische Zwecke wird an Kieselgel mit Ether/Aceton (20:1) chromatographiert. $[\alpha]_D^{20} = -30.0^\circ$ ($c = 1.26$, CHCl_3).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$ (560.5) Ber. C 51.43 H 5.57 Gef. C 51.52 H 5.92

Phenyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosyl)-α-D-mannopyranosid (9a): 6.8 g (10 mmol) **2** werden mit 6.8 g (70 mmol) Phenol und 1.5 g frisch geschmolzenem Zinkchlorid 1.5 h bei 105°C belassen. Die noch warme Lösung wird mit 5 ml Methanol versetzt und an Sephadex LH-20 chromatographiert, nachacetyliert und an Kieselgel mit Toluol/Aceton (5:1) chromatographiert. Ausb. 6.5 g (91%), $[\alpha]_D^{20} = +20.4^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3).

$\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_{18}$ (712.7) Ber. C 53.93 H 5.66 Gef. C 54.04 H 5.62

Phenyl-4-O-(β-D-mannopyranosyl)-α-D-mannopyranosid (9b): 7.12 g (10 mmol) **9a** werden nach Zemplén mit katalytischen Mengen Natriummethylat in absol. Methanol umgeestert. **9b** wird als trockener Schaum gewonnen. Ausb. 4.0 g (96%), $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$ ($c = 1.15$, Methanol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$ (418.4) Ber. C 51.67 H 6.26 Gef. C 51.20 H 6.05

Phenyl-6-O-(4-methylphenylsulfonyl)-4-O-[6-O-(4-methylphenylsulfonyl)-β-D-mannopyranosyl]-α-D-mannopyranosid (10): 4.2 g (10 mmol) **9b** werden in 200 ml absol. Pyridin mit 9.5 g (50 mmol) 4-Methylbenzolsulfonylchlorid 36 h bei -40°C belassen. Nach Erwärmen auf Raumtemp. werden 10 ml Wasser zugesetzt. Nach 10 min wird i. Vak. eingengt, das Produkt an Kieselgel mit Toluol/Aceton (4:1) chromatographiert und als trockener Schaum erhalten. Ausb. 4.5 g (62%), $[\alpha]_D^{20} = +25.2^\circ$ ($c = 1.13$, Methanol).

$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_{15}\text{S}_2$ (726.8) Ber. C 52.88 H 5.27 S 8.82 Gef. C 52.33 H 5.32 S 8.51

Phenyl-6-desoxy-4-O-(6-desoxy-6-iod- β -D-mannopyranosyl)-6-iod- α -D-mannopyranosid (11a): 7.3 g (10 mmol) **10** werden in 30 ml absol. 2-Butanon mit 8.5 g Natriumiodid 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Methylenchlorid/Wasser aufgenommen, die Wasserphase mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumthiosulfatlösung und wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem trockenen Schaum eingeengt. Ausb. 5.1 g (80%), $[\alpha]_D^{20} = +35.7^\circ$ ($c = 1.0$, Methanol).

$C_{18}H_{24}I_2O_9$ (638.2) Ber. C 33.88 H 3.79 I 39.77 Gef. C 33.59 H 3.60 I 38.98

Phenyl-2,3-di-O-acetyl-6-desoxy-6-iod-4-O-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-6-iod- β -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (11b): **11a** wird wie üblich acetyliert. Ausb. quantitativ, trockener Schaum. $[\alpha]_D^{20} = +16.7^\circ$ ($c = 1.19$, CH_2Cl_2).

$C_{28}H_{34}I_2O_{14}$ (848.4) Ber. C 39.64 H 4.04 I 29.29 Gef. C 40.01 H 4.02 I 28.79

Phenyl-2,3-di-O-acetyl-6-desoxy-4-O-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy- β -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (14): Die Lösung von 1.7 g (2 mmol) **11a** und 2.6 g Nickelchlorid $\cdot 6 H_2O$ in 30 ml Ethanol wird bei $0^\circ C$ unter Rühren langsam mit einer Lösung von 2 g Natriumborhydrid in 8 ml Wasser versetzt. Nach 1 h erwärmt man auf Raumtemp., gibt weitere 600 mg Natriumborhydrid in 2 ml Wasser zu und rührt 2 h. Nach Abfiltrieren und Einengen wird wie üblich acetyliert. Das trockene Substanzgemisch wird mit Methylenchlorid/Wasser aufgenommen, die organische Phase gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und an Kieselgel mit Toluol/Aceton (5:1) gereinigt. Ausb. 900 mg (75%) eines trockenen weißen Schaumes. $[\alpha]_D^{20} = +52.5^\circ$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2).

$C_{28}H_{36}O_{14}$ (596.6) Ber. C 56.37 H 6.08 Gef. C 56.89 H 6.01

Methyl-3,6-di-O-acetyl-2-desoxy-2-iod-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (12a): Zu 8.6 g (15 mmol) **8** in 120 ml absol. Methanol wird bei $0^\circ C$ langsam eine Lösung von 5.8 g (45 mmol) Iod in 50 ml absol. Methanol getropft und 1 h bei $0^\circ C$ sowie 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird Silberacetat im Überschuß zugesetzt, bis zur Entfärbung gerührt, abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und in Dichlormethan/Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit Natriumthiosulfatlösung, Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zu einem trockenen Schaum eingeengt. Die Verbindung wird an Kieselgel mit Hexan/Aceton (2:1) chromatographiert. Ausb. 9.1 g (85%), $[\alpha]_D^{20} = -8.6^\circ$ ($c = 1.63$, $CHCl_3$).

$C_{25}H_{35}IO_{16}$ (718.5) Ber. C 41.79 H 4.91 I 17.66 Gef. C 41.86 H 4.97 I 18.35

Methyl-2-desoxy-2-iod-4-O-(β -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (12b): 7.2 g (10 mmol) **12a** werden nach *Zemplén* mit katalytischen Mengen Natriummethylat in absol. Methanol umgeestert. Kristallisation erfolgt aus Methanol/Ether. Ausb. 4.1 g (88%), Schmp. $151.8^\circ C$ (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +1.4^\circ$ ($c = 0.49$, Methanol).

$C_{13}H_{23}IO_{10}$ (466.2) Ber. C 33.49 H 4.97 I 27.22 Gef. C 33.71 H 5.09 I 26.93

Methyl-2-desoxy-2-iod-6-O-(4-methylphenylsulfonyl)-4-O-[6-O-(4-methylphenylsulfonyl)- β -D-mannopyranosyl]- α -D-mannopyranosid (13a): 4.6 g (10 mmol) **12b** werden in 200 ml absol. Pyridin mit 9.5 g (50 mmol) 4-Methylbenzolsulfonylchlorid 36 h bei $-40^\circ C$ belassen. Nach Erwärmen auf Raumtemp. werden 10 ml Wasser zugesetzt, und nach 10 min wird i. Vak. eingeengt. Das Produkt wird an Kieselgel mit Toluol/Ethanol (6:1) chromatographiert und als trockener Schaum erhalten. Ausb. 5.1 g (67%), $[\alpha]_D^{20} = +8.6^\circ$ ($c = 1.15$, Methanol).

$C_{27}H_{33}IO_{14}S_2$ (772.6) Ber. C 41.98 H 4.31 I 16.43 S 8.30
Gef. C 42.07 H 4.45 I 15.97 S 8.42

Methyl-3-O-acetyl-2-desoxy-2-iod-6-O-(4-methylphenylsulfonyl)-4-O-[2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-(4-methylphenylsulfonyl)-β-D-mannopyranosyl]-α-D-mannopyranosid (13b): 7.7 g (10 mmol) **13a** werden wie üblich acetyliert. **13b** wird in quantitativer Ausb. als trockener Schaum erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +3.7^\circ$ ($c = 3.3$, CHCl_3).

$\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{IO}_{18}\text{S}_2$ (940.7) Ber. C 44.69 H 4.39 I 13.49 S 6.82
Gef. C 44.87 H 4.51 I 13.64 S 6.61

Methyl-2,6-didesoxy-4-O-(6-desoxy-6-iod-β-D-mannopyranosyl)-2,6-diiod-α-D-mannopyranosid (15a): 1.55 g (2 mmol) **13a** werden in 6 ml absol. 2-Butanon mit 1.8 g Natriumiodid 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Dichlormethan/Wasser aufgenommen, die Wasserphase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumthiosulfatlösung und wenig Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem trockenen Schaum eingeengt. Ausb. 1.17 g (86%), $[\alpha]_D^{20} = +21.0^\circ$ ($c = 0.72$, Methanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{I}_3\text{O}_8$ (686.0) Ber. C 22.76 H 3.09 I 55.50 Gef. C 22.98 H 3.01 I 55.11

Methyl-3-O-acetyl-2,6-didesoxy-2,6-diiod-4-O-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-6-iod-β-D-mannopyranosyl)-α-D-mannopyranosid (15b): 3.43 g (5 mmol) **15a** werden wie üblich acetyliert. Das Produkt wird aus Ether/Petroether kristallisiert. Ausb. 4.0 g (94%), Schmp. 182.4°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +8.6^\circ$ ($c = 2.0$, CHCl_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{I}_3\text{O}_{12}$ (854.2) Ber. C 29.53 H 3.42 I 44.57 Gef. C 29.92 H 3.48 I 44.03

Methyl-3,6-anhydro-2-desoxy-2-iod-4-O-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-6-iod-β-D-mannopyranosyl)-α-D-mannopyranosid (16): Die Lösung von 430 mg (0.5 mmol) **15b** in 20 ml Methanol wird mit 5 ml Wasser und 500 mg Natriumhydrogencarbonat versetzt und 1 d gerührt. Dann wird filtriert, i. Vak. eingeengt, in absol. Methanol aufgenommen, filtriert, i. Vak. eingeengt und wie üblich acetyliert. Das Produkt wird in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. **16** wird als trockener Schaum erhalten. Ausb. 320 mg (93%), $[\alpha]_D^{20} = -28.0^\circ$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{I}_2\text{O}_{11}$ (684.2) Ber. C 33.35 H 3.83 I 37.10 Gef. C 33.12 H 3.74 I 36.92

Methyl-3-O-acetyl-2,6-didesoxy-4-O-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy-β-D-mannopyranosyl)-α-D-arabino-hexopyranosid (17a): 690 mg (1 mmol) **15a** werden mit 1.3 g Nickelchlorid · 6 H₂O in 15 ml Ethanol bei 0°C unter Rühren langsam mit einer Lösung von 1 g Natriumborhydrid in 4 ml Wasser versetzt. Nach 1 h wird auf Raumtemp. erwärmt, und weitere 300 mg Natriumborhydrid in 1 ml Wasser werden zugegeben, dann wird 2 h gerührt, abfiltriert, eingeengt und wie üblich acetyliert. Das trockene Substanzgemisch wird mit Dichlormethan/Wasser aufgenommen, die organische Phase gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Kristallisation erfolgt aus Cyclohexan mit wenig Ether. Ausb. 390 mg (82%), Schmp. 174.5°C, $[\alpha]_D^{20} = +27.6^\circ$ ($c = 1.9$, CHCl_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_{12}$ (476.5) Ber. C 52.94 H 6.77 Gef. C 52.89 H 6.70

Methyl-2,6-didesoxy-4-O-(6-desoxy-β-D-mannopyranosyl)-α-D-arabino-hexopyranosid (Methyl-β-D-rhamnopyranosyl-α-D-olivopyranosid) (17b): 480 mg (1 mmol) **17a** werden 2 d mit Natriumcarbonat in absol. Methanol gerührt, dann wird filtriert und an Sephadex LH-20 gereinigt. **17b** wird als trockener Schaum erhalten und aus Chloroform kristallisiert. Ausb. 310 mg (96%), Schmp. 188.5°C, $[\alpha]_D^{20} = +29.2^\circ$ ($c = 2.23$, Methanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_8$ (308.3) Ber. C 50.64 H 7.85 Gef. C 50.36 H 7.60

Literatur

- ¹⁾ R. Muntwyler und W. Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta* **55**, 2071 (1972).
- ²⁾ W. W. Zorbach und J. B. Ciaudelli, *J. Org. Chem.* **30**, 451 (1965).
- ³⁾ J. Thiem, *Carbohydr. Res.*, im Druck.
- ⁴⁾ J. Thiem und H. Karl, *Chem. Ber.* **112**, 1046 (1979), nachstehend.
- ⁵⁾ H. B. Bor en, P. J. Garegg und N. H. Wallin, *Acta Chem. Scand.* **26**, 1082 (1972); P. J. Garegg und N. H. Wallin, ebenda **26**, 3892 (1972); E. O'Brien, E. E. Lee, P. S. O'Colla und U. Egan, *Carbohydr. Res.* **32**, 31 (1974).
- ⁶⁾ A. J. Charlson, P. A. J. Gorin und A. S. Pertin, *Can. J. Chem.* **34**, 1881 (1956); G. O. Aspinnall, R. B. Rashbrook und G. Kessler, *J. Chem. Soc.* **1958**, 215.
- ⁷⁾ J. Thiem, A. Sievers und H. Karl, *J. Chromatogr.* **130**, 305 (1977).
- ⁸⁾ J. K. Dale, *J. Am. Chem. Soc.* **46**, 1046 (1924); P. A. Levene und J. Sobotka, *J. Biol. Chem.* **67**, 759 (1926); H. G. Bott, W. N. Haworth und E. L. Hirst, *J. Chem. Soc.* **1930**, 1395.
- ⁹⁾ V. K. Kochetkov, A. J. Khorlin und A. F. Bochkov, *Tetrahedron* **23**, 663 (1967).
- ¹⁰⁾ A. S. Pertin, *Can. J. Chem.* **41**, 399 (1963).
- ¹¹⁾ R. M. Rowell und M. S. Feather, *Carbohydr. Res.* **4**, 486 (1967).
- ¹²⁾ R. U. Lemieux und H. Driguez, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 4069 (1975).
- ¹³⁾ B. Helferich und S. Winkler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **66**, 1556 (1933).
- ¹⁴⁾ J. Thiem und J. Schwentner, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 459.
- ¹⁵⁾ J. Thiem und A. Sievers, in Vorbereitung.
- ¹⁶⁾ R. U. Lemieux und A. R. Morgan, *Can. J. Chem.* **43**, 2190 (1963).
- ¹⁷⁾ F. H. Newth, S. D. Nicholas, F. Smith und L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2550.

[216/78]