

Untersuchungen zur Modifizierung der Laminaribiose und Synthese von Methyl-3-O- β -D-chinovosyl- α -D-olivosid

Joachim Thiem* und Horst Karl

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

Eingegangen am 2. Juni 1978

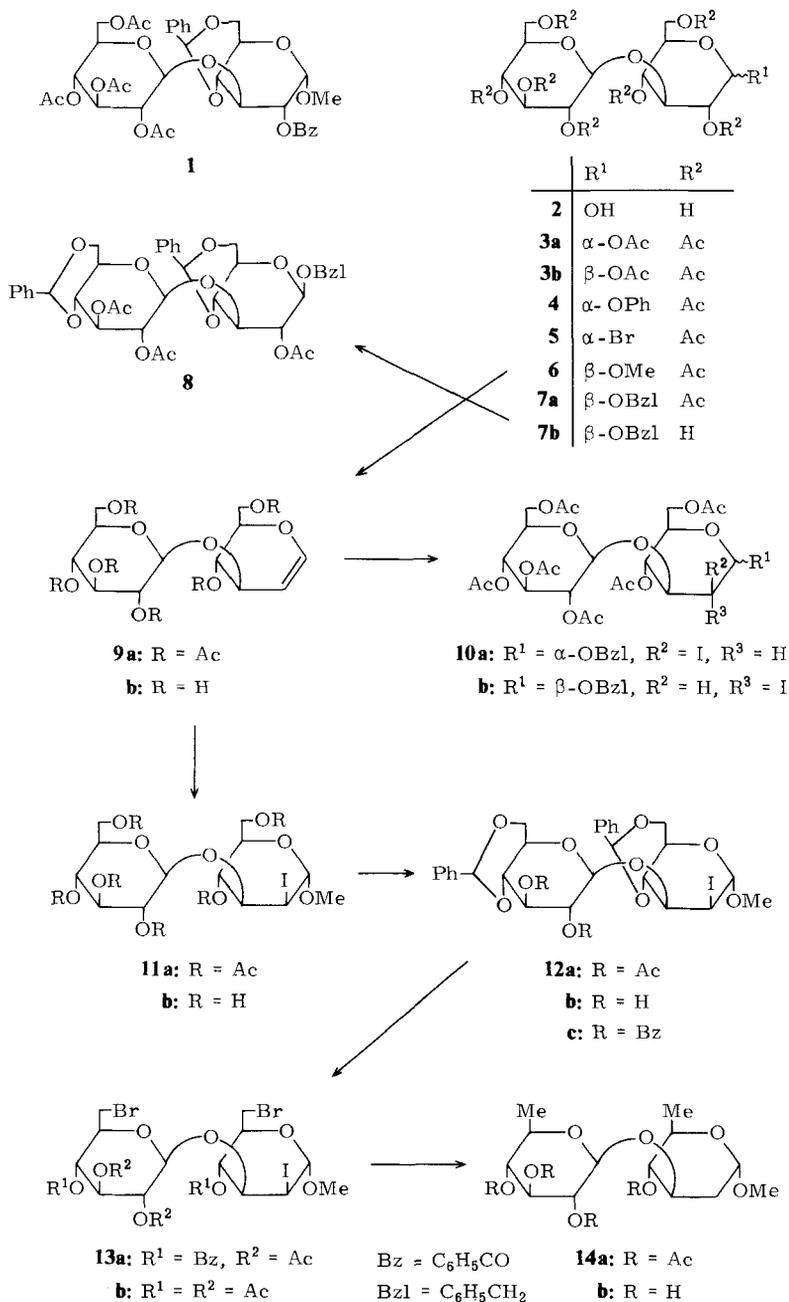
Ausgehend von Laminaribiose (**2**) und ihren Peracetaten **3a** und **b**, die durch Acetolyse von Laminaran bzw. Pachyman zugänglich sind, lassen sich über das Bromid **5** die β -Methyl- (**6**) und β -Benzylglycoside (**7a** und **b**) sowie die Glycale **9a** und **b** kristallin gewinnen. Iodalkoxylierung mit Benzylalkohol gibt die epimeren Benzylglycoside **10a** und **b**, während mit Methanol einheitlich **11a** isoliert wird. Aus **11b** werden die Dibenzylidenverbindungen **12a–c** dargestellt, deren Öffnung mit *N*-Bromsuccinimid zu den 2,6,6'-Trihalogenderivaten **13a** und **b** führt. Durch Reduktion wird daraus die Titelverbindung **14b** gewonnen und als Peracetat charakterisiert.

Studies on the Modification of Laminaribiose and Synthesis of Methyl 3-O- β -D-Quinovosyl- α -D-olivoside

Laminaribiose (**2**) and the peracetates **3a** and **b** are obtained by acetolysis of laminaran or pachyman, respectively. Via formation of the bromide **5**, the β -methyl (**6**) and β -benzyl glycosides (**7a** and **b**) as well as the glycals **9a** and **b** are obtained in crystalline form. Iodoalkoxylations with benzyl alcohol yield the epimeric benzyl glycosides **10a** and **b**, whereas with methanol **11a** is obtained exclusively. **11b** is transformed into the dibenzylidene compounds **12a–c**, the reaction of which with *N*-bromosuccinimide leads to the formation of the 2,6,6'-trihalo derivatives **13a** and **b**. By subsequent reduction the title compound **14b** is obtained and characterized as its peracetate.

In den cytostatisch hochaktiven Mithramycin¹⁾, Olivomycinen²⁾ und Chromomycinen³⁾, deren Saccharidstruktur kürzlich sichergestellt werden konnte⁴⁾, findet sich jeweils D-Olivosyl- β ,1 \rightarrow 3-D-olivose als Disaccharideinheit in den unterschiedlichen Oligosacchariden. Im Zuge unserer Untersuchungen zur sequentiellen Synthese der Oligodesoxydi- und -trisaccharide solcher Verbindungen streben wir eine gut handhabbare Herstellung dieser zentralen Disaccharideinheit aus zwei β ,1 \rightarrow 3-glycosidisch verknüpften 2,6-Didesoxy-D-*arabino*-hexopyranosen an.

Unser Konzept sah zu Beginn der Synthese das Vorliegen einer β ,1 \rightarrow 3-interglycosidischen Bindung vor. Als Ausgangsmaterial boten sich damit Laminaribiose (D-Glucosyl- β ,1 \rightarrow 3-D-glucose) (**2**) oder deren Derivate an. Die erste Herstellung der Laminaribiose nach der *Koenigs-Knorr*-Methode liefert eine Ausbeute von nur 5%⁵⁾ und mittels variiertes Verfahren⁶⁾ waren nur ca. 15% Ausbeute zu erreichen. Nach der Orthoester-methode von *Kochetkov* et al.⁷⁾ konnte Laminaribiose in immerhin 20proz. Ausbeute erhalten werden.



Zunächst wurde überprüft, ob das Orthoesterverfahren bei Einsatz anderer Monosaccharidkomponenten bessere Ergebnisse liefert. Die Umsetzung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-*tert*-butoxyethyliden)- α -D-glucopyranose⁷⁾ mit Methyl-2-O-benzoyl-4,6-

O-benzyliden- α -D-glucopyranosid⁸⁾ führte unter optimierten Bedingungen in ca. 35 proz. Ausbeute zum kristallinen Laminaribosid **1**. Wenngleich damit eine gewisse Ausbeuteerhöhung erzielt werden konnte und prinzipiell Derivate der Laminaribiose zugänglich werden, eignet sich die Methode doch nur bedingt als Startreaktion einer mehrstufigen Synthesefolge.

Wir haben daher zur Gewinnung von Laminaribiose-Derivaten auf die Acetolyse natürlich verfügbarer β ,1 \rightarrow 3-D-Glucane wie Laminaran oder Pachyman mit nachfolgender chromatographischer Trennung der niederen Oligomeren zurückgegriffen⁹⁾. α -Laminaribiose-octaacetat (**3a**)^{5,9)} wird im Anschluß an die Acetolyse nach Trennung an Kieselgel durch Mitteldruckchromatographie oder an Sephadex LH 20 direkt verfügbar. Zusätzlich konnte so auch das Undecaacetat der Laminaritriose erstmals in größeren Mengen gewonnen werden. Deacetyliert man das Acetolysegemisch und trennt an Sephadex G 15, so fällt Laminaribiose (**2**)^{5,9)} an, deren nachfolgende Acetylierung das anomere β -Acetat **3b**⁵⁾ liefert. **2**, **3a** oder **3b** werden auf diese Weise in präparativ gut handhabbaren Mengen einfach zugänglich. Damit lassen sich Modifizierungen und Synthesen mit diesem Disaccharid unter Erhalt der interglycosidischen Bindung ähnlich wie bei Cellobiose¹⁰⁾ oder Mannobiose¹¹⁾ vornehmen.

α -Phenyl-laminaribosid-heptaacetat (**4**) ließ sich nach dem Helferichschen Schmelzverfahren¹²⁾ aus **3a** einfach und kristallisiert herstellen. Die nur mäßige Ausbeute an **4** macht jedoch in diesem Fall weitere Synthesen unattraktiv. Problemlos kann aus **3a**, **3b** oder einem Gemisch der beiden in der üblichen Weise α -Acetobromlaminaribiose (**5**)⁵⁾ gewonnen werden. Die Umsetzung von **5** nach *Koenigs-Knorr* mit Methanol gibt **6**⁵⁾ und mit Benzylalkohol das β -Benzyl-laminaribosid-heptaacetat (**7a**) in hohen Ausbeuten. Nach Zemplén-Umesterung von **7a** zum unblockierten β -Benzylglycosid **7b** kann daraus in mittleren Ausbeuten die Dibenzylidenverbindung erzeugt und nach Acetylierung als **8** isoliert und charakterisiert werden. Alle Produkte wurden sauber kristallisiert erhalten und geben vollständig interpretierbare NMR-Spektren in Übereinstimmung mit den erwarteten Konfigurationen und Konformationen (s. Tab. 1 und 2).

Dünnschichtchromatographische Voruntersuchungen machen deutlich, daß die hergestellten Glycoside unter den nachfolgenden synthetischen Anforderungen Produktgemische gaben und damit umfangreiche chromatographische Reinigungen erforderten. Wir haben daher einen anderen Weg gewählt und zunächst Laminaribial-hexaacetat (**9a**) aus dem Bromid **5** kristallin dargestellt. Auch das unblockierte Laminaribial (**9b**) konnte kristallisiert isoliert werden. Bei der Umsetzung von **9a** mit Benzylalkohol in Gegenwart von Iod und Silberacetat nach dem Verfahren der Iodalkoxylierung¹³⁾ fallen etwa im Verhältnis 1:1 beide *trans*-Addukte, das α -Benzyl-2-desoxy-2-iodmannopyranosid-Derivat **10a** und das β -Benzyl-2-desoxy-2-iodglucopyranosid-Derivat **10b**, nebeneinander an, deren Trennung säulenchromatographisch gelingt.

Die unbefriedigende Ausbeute und die notwendige Trennung ließen uns auf die Iodmethoxylierung zurückgreifen. Hierbei wird in sehr guten Ausbeuten ausschließlich das α -Methyl-2-desoxy-2-iod-*manno*-Derivat **11a** isoliert, während ein **10b** entsprechendes β -D-*gluco*-Produkt nicht aufgefunden wurde. Das Vorliegen einer *manno*-Konfiguration im reduzierenden Ring bei **10a** und **11a** geht eindeutig aus den Kopplungskonstanten $J_{1,2} = 1.8$ und $J_{2,3} = 4.2$ bzw. $J_{1,2} = 2$ und $J_{2,3} = 4$ Hz hervor. **11b** wird durch Zemplén-Umesterung aus **11a** erzeugt und mit Benzaldehyd-dimethylacetal in Dimethylsulfoxid,

Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Chemische Verschiebungen (δ), 270 MHz in CDCl_3

Ver- bindung	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6a-H	6b-H	1'-H	2'-H	3'-H
3a	6,20 d	5,05 m	4,05 m	5,05 m	4,05 m	3,99 bis	4,17 m	4,63 d	4,88 dd	5,10 t
4^{a)}	5,63 d	5,02 dd	4,31 dd	5,09 t	4,03	bis	4,22 m	4,73 d	4,94 dd	5,18 t
5	6,52 d	4,82 dd	4,19 dd	5,08 t	4,12	bis	4,17 m	4,69 d	4,91 dd	5,16 t
7a^{b)}	4,37 d	5,07 dd	3,85 t	5,05 t	3,65 m	4,21 bis	4,24 m	4,56 d	4,89 dd	5,12 t
8^{c)}	4,50 d	5,10 dd	3,94 t	3,72 dd	3,43 m	4,36 dd	3,65 m	4,75 d	4,99 dd	5,21 dd
9a^{d)}	6,32 dd	4,73 ddd	4,16 ddt	5,38 dt	4,35 ddt	4,64 dd	4,08 dd	4,47 d	5,23 dd	5,39 t
10a^{e)}	5,28 d	4,34 dd	3,56 dd	5,26 dd	4,03 ddd	4,23 dd	4,14 dd	4,56 d	4,94 dd	5,18 t
10b^{f)}	4,27 d	3,68 bis	3,82 m	5,05 dd	3,13 m	4,37 dd	4,11 dd	4,96 d	5,26 dd	5,43 t
11a	5,09 d	4,31 dd	3,54 dd	5,19 t	3,95 ddd	4,16 bis	4,27 m	4,57 d	4,95 dd	5,23 t
12a^{g)}	4,94 d	4,32 dd	3,58 dd	4,16 dd	3,13 ddd	3,40 und	4,05 m	4,37 d	5,35 dd	5,48 dd
12c^{h)}	4,99 d	4,25 dd	3,57 dd	3,85 m	4,10 m	3,85 m	3,72 dd	4,96 d	5,54 dd	5,69 dd
13aⁱ⁾	5,08 d	4,43 dd	3,50 m	5,43 t	4,20 m	3,10 bis	3,90 m	4,71 d	4,92 dd	5,38 t
13b	5,08 d	4,32 dd	3,59 dd	5,14 dd	4,00 m	3,44 bis	3,57 m	4,61 d	4,92 dd	5,20 t
14a^{j)}	4,46 dd	k)	4,11 ddd	4,97 t	3,76 m	1,24 d ^{l)}		4,19 d	5,11 dd	5,29 t
14b	4,76 dd	m)	3,16 bis	3,52 m	3,69 m	1,36 d ^{l)}		4,69 d	3,16 bis	3,52 m

Tab. 1 (Fortsetzung)

Ver- bindung	4'-H	5'-H	6a'-H	6b'-H	OCH ₃	OAc
3a	5.05 m	3.70 m	4.05 m	4.37 dd	—	1.93, 1.94, 1.97, 2.01, 2.04(2), 2.07, 2.16 s
4^{a)}	5.08 t	3.77 ddd	4.11 dd	4.41 dd	—	1.98 (2), 2.00 (2), 2.04, 2.08, 2.16 s
5	5.12 dd	3.75 ddd	4.09 dd	4.39 dd	—	1.95, 1.98, 2.03, 2.06, 2.08, 2.09, 2.20 s
7a^{b)}	4.98 dd	3.65 ddd	4.01 dd	4.35 dd	—	1.94, 1.97, 1.98, 1.99, 2.03, 2.06, 2.08 s
8^{e)}	3.81 dd	3.43 m	4.23 dd	3.75 m	—	1.98, 2.01, 2.05 s
9a^{d)}	5.22 dd	3.30 ddd	4.12 dd	4.22 dd	—	1.63, 1.69, 1.72, 1.76, 1.91 s
10a^{e)}	5.08 dd	3.69 ddd	4.08 dd	4.31 dd	—	1.98, 2.00, 2.01, 2.04, 2.09, 2.15 s
10b^{f)}	5.18 dd	3.13 m	4.32 dd	3.87 dd	—	1.69, 1.71, 1.72, 1.78, 1.87, 1.89 s
11a	5.09 dd	3.71 ddd	4.33 dd	4.10 dd	3.38 s	1.99, 2.02, 2.04, 2.06, 2.09 (2) s
12a^{g)}	3.57 dd	3.85 ddd	3.40	4.05 m	2.86 s	1.70, 1.95 s
12c^{h)}	4.07 t	3.76	bis	4.32 dd	3.29 s	—
13aⁱ⁾	4.96 t	3.10	bis	3.90 m	3.50 s	1.85, 2.01 s
13b	5.01 t	3.70	bis	3.57 m	3.45 s	1.99, 2.05, 2.09, 2.13 s
14a^{j)}	4.87 t	3.05 m	1.00 d ^{l)}	1.00 d ^{l)}	3.10 s	1.64, 1.70, 1.77, 1.85 s
14b	3.13 t	3.79 m	1.32 d ^{l)}	1.32 d ^{l)}	3.33 s	—

^{a)} C₆H₅: 7.04–7.36 m (5H). — ^{b)} OCH₂: AB-System mit ν_A 4.59 und ν_B 4.88; C₆H₅: 7.26–7.52 m (5H). — ^{c)} Aromaten: 7.23–7.52 m (15H); CH: 5.34, 5.52 s; OCH₂ (AB): ν_A 4.58 und ν_B 4.88. — ^{d)} in C₆D₆. — ^{e)} C₆H₅: 7.31–7.48 m; OCH₂ (AB): ν_A 5.43 und ν_B 4.70. — ^{f)} in C₆D₆; C₆H₅: 7.10–7.48 m; OCH₂ (AB): ν_A 4.45 und ν_B 4.75. — ^{g)} in C₆D₆; Aromaten 7.07–7.66 m (10H); CH: 5.25, 5.08 s. — ^{h)} Aromaten: 7.26–8.06 m (20H); CH: 5.35, 5.64 s. — ⁱ⁾ Aromaten: 7.4–8.2 m (10H). — ^{j)} in C₆D₆. — ^{k)} 2a-H 1.47 ddd, 2e-H 2.02 ddd. — ^{l)} CH₃-6 und -6'. — ^{m)} 2a-H 1.77 ddd, 2e-H 2.14 ddd.

katalysiert durch *p*-Toluolsulfonsäure, einer Umacetalisierungsreaktion¹⁴⁾ unterworfen. Nach milder saurer Abspaltung unerwünschter gemischter Acetalgruppen und Nachacetylierung wird das Dibenzylidenderivat **12a** isoliert. Die Deacetylierung gibt **12b**, und durch Benzoylierung kann **12c** dargestellt werden.

Während die Umsetzung von **12b** mit *N*-Bromsuccinimid¹⁵⁾ nur unsauber verläuft und eine chromatographische Reinigung des 6,6'-Dibromids erfordert, gelingt die Reaktion mit dem Diacetat **12a** in mäßigen Ausbeuten zum kristallinen Derivat **13a**. Eine Steigerung der Ausbeute läßt sich einfach erzielen, wenn im Anschluß an die Reaktion die Estergruppen mit Natriummethylat abgespalten werden und die freie Verbindung danach zu **13b** peracetyliert wird.

Zur Reduktion der Halogenfunktionen im kristallinen Derivat **13b** hat sich die Nickelborid-Methode^{10, 16)} bestens bewährt. Danach gelang die Umsetzung zum Tetraacetat **14a** der Titelverbindung, welches in das freie Methyl-3-O- β -D-chinovosyl- α -D-olivosid (**14b**) übergeführt werden konnte.

Die 270-MHz-¹H-NMR-Spektren der beschriebenen Verbindungen sind vollauf interpretierbar und belegen die Konfigurationen eindeutig (s. Tab. 1 und 2). Die vorstehend beschriebenen Synthesen und die Herstellung der 2,6,6'-Tridesoxydisaccharid-Verbindungen **14** zeigen modellhaft den Zugang zu den angestrebten Substanzen als gut gangbar. Über weitere Untersuchungen ausgehend von der zentralen Zwischenstufe **12b** wird demnächst berichtet.

Tab. 2. Kopplungskonstanten (Hz)

Verbindung	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{5',6a'}$	$J_{5',6b'}$	$J_{6a',6b'}$
3a	3.7	a)	a)	a)	a)	a)	a)	8.0	9.2	9.2	a)	a)	4.0	a)
4	3.8	9.8	9.4	9.4	a)	a)	a)	8.2	9.2	9.2	9.4	2.4	4.2	-12.4
5	4.0	9.5	9.0	9.2	a)	a)	a)	8.2	9.0	9.2	9.7	2.0	4.3	-12.2
7a^{b)}	8.0	9.4	9.4	9.2	a)	a)	a)	8.0	9.2	9.2	9.8	2.3	4.4	-12.4
8^{c)}	8.0	9.0	9.0	9.5	5.0	a)	-10.4	7.6	8.6	9.5	10.5	5.0	a)	-10.4
9a^{d)}	3.8	4.3	3.8	3.8	7.9	3.1	-12.2	8.0	9.3	9.4	9.8	2.6	4.6	-12.3
10a^{e)}	1.8	4.2	8.8	9.5	5.2	2.6	-12.2	7.8	9.2	9.2	9.5	2.2	4.3	-12.2
10b^{f)}	8.6	a)	8.6	9.8	4.2	2.4	-12.4	7.8	9.4	9.5	9.8	4.8	1.8	-12.7
11a	2.0	4.0	9.0	9.2	4.6	3.0	a)	7.8	9.2	9.3	9.6	2.4	4.4	-12.2
12a	1.0	4.0	9.0	9.6	9.6	5.0	a)	7.4	8.6	9.4	10.4	10.2	4.6	a)
12c	1.0	4.6	9.4	a)	a)	4.0	-9.4	6.8	8.0	9.2	9.2	a)	4.2	-9.8
13a	2.0	4.0	9.0	9.0	a)	a)	a)	8.0	9.6	9.6	9.6	a)	a)	a)
13b	2.0	4.2	8.2	9.5	a)	a)	a)	8.0	9.2	9.6	9.6	a)	a)	a)
14a	g)	h)	9.3	9.3	6.7 ⁱ⁾		-	8.0	9.5	9.5	9.5	6.8 ^{j)}		-
14b	j)	k)	a)	a)	6.2 ⁱ⁾		-	7.6	a)	9.0	9.0	6.2 ^{j)}		-

a) Komplexe Signale, nicht nach 1. Ordnung analysierbar. - b) OCH_2 : $J_{AB} = 12.2$ Hz. - c) OCH_2 : $J_{AB} = 12.4$ Hz. - d) $^4J_{1,3} = 0.7$, $^4J_{2,4} = 1.1$, $^4J_{3,5} = 1.0$ Hz. - e) OCH_2 : $J_{AB} = 11.6$ Hz. - f) OCH_2 : $J_{AB} = 11.6$ Hz. - g) $J_{1,2a} = 3.5$, $J_{1,2e} = 1.0$ Hz. - h) $J_{2a,3} = 11.6$, $J_{2e,3} = 5.2$, $J_{2a,2e} = -12.8$ Hz. - i) J_{5,CH_3-6} und $J_{5',\text{CH}_3-6'}$. - j) $J_{1,2a} = 3.0$, $J_{1,2e} = 0.8$ Hz. - k) $J_{2a,3} = 12.0$, $J_{2e,3} = 5.2$, $J_{2a,2e} = -12.2$ Hz.

Wir danken Fräulein *H. Nomsen* für ihre Mitarbeit und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung der Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen werden dünnschichtchromatographisch verfolgt (DC-Folie, Kieselgel 60F₂₅₄, Merck). Anfärbung: konz. Schwefelsäure, Wärmebehandlung (150 °C) sowie UV-Licht. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60, 70 – 230 mesh (Merck), Sephadex G-15 und LH-20 (Pharmacia). – Mitteldruckflüssigkeitschromatographie: Waters Prep LC/System 500. – Schmelzpunkte sind unkorrigiert (Leitz-Schmelzpunktmikroskop). – ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60 (60 MHz), Perkin-Elmer R 32 (90 MHz), Bruker WH 270 (270 MHz), interner Standard TMS. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer 241 MC und Juan-Roussel 71 in 1-dm- bzw. 0.1-dm-Küvetten bei 589 nm.

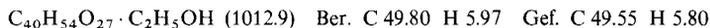
Methyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranosid (1): 404 mg (1 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-*tert*-butoxyethyliden)-α-D-glucopyranose⁷⁾ und 386 mg (1 mmol) Methyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-α-D-glucopyranosid⁸⁾ werden in 10 ml Chlorbenzol gelöst. Chlorbenzol wird unter Atmosphärendruck abdestilliert, wobei ständig neues Chlorbenzol so zugetropft wird, daß das Lösungsmittelvolumen konstant bleibt. Nach Abdestillieren einiger ml wird 0.01 mmol trockenes 2,6-Lutidiniumperchlorat, gelöst in 2 ml Chlorbenzol, hinzugegeben. Man setzt die Destillation über 0.5 h fort, zieht dann das Lösungsmittel ab, nimmt in Toluol auf, filtriert von unlöslichem Lutidiniumperchlorat ab und engt ein. Das Reaktionsprodukt wird an Kieselgel säulenchromatographiert (Toluol/Aceton 6:1). Kristallisation aus Chloroform/Ether/Petrolether. Ausb. 240 mg (33%), Schmp. 175 °C, $[\alpha]_D^{20} = +33.8^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃).



1,2,4,6-Tetra-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranose (α-D-Laminaribiose-octaacetat) (3a): 103.5 g peracetyliertes Acetolysegemisch⁹⁾ werden bei 5 bar in Essigester/*n*-Hexan (65:35) mit einer Kieselgelfertigkartusche (5.7 × 30 cm) in 23 Durchläufen zu je 4.5 g getrennt. Ausb. an **3a**: 30.0 g (29%). Das Produkt ist für weitere Umsetzungen hinreichend rein. Eine analytische Probe fällt aus Ethanol als Monoethanolat kristallin an. Schmp. 82.5 °C (Lit.⁵⁾ 77 °C), $[\alpha]_D^{30} = +21.9^\circ$ ($c = 1.02$, CHCl₃) (Lit.⁵⁾ $[\alpha]_D^{25} = +20^\circ$, CHCl₃).

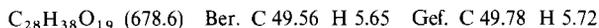


1,2,3,4,5-Penta-O-acetyl-α-D-glucopyranose wird als erste Fraktion isoliert und verworfen. Als dritte Fraktion werden 14.0 g (13.5%) *1,2,4,6-Tetra-O-acetyl-3-O-[2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]-α-D-glucopyranose* gewonnen. Kristallisation erfolgt aus Ethanol als Monoethanolat. Schmp. 105 °C, $[\alpha]_D^{20} = -5.4^\circ$ ($c = 1$, CH₂Cl₂).



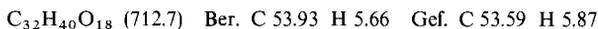
Auf die Isolierung höherer Saccharidperacetate vom β,1 → 3-D-Glucantyp wurde verzichtet.

1,2,4,6-Tetra-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranose (β-D-Laminaribiose-octaacetat) (3b): 0.53 g (1.53 mmol) **2** werden mit 260 mg (3.2 mmol) wasserfreiem Natriumacetat und 3 ml Acetanhydrid 40 min auf 100 °C erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 15 ml Wasser abgebrochen, dann wird mit Chloroform ausgeschüttelt, getrocknet, eingeeengt und aus Ethanol kristallisiert. Ausb. 300 mg (29%), Schmp. 158–159 °C (Lit.⁵⁾ 160–161 °C), $[\alpha]_D^{30} = -28.1^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃) (Lit.⁵⁾ $[\alpha]_D^{25} = -28.8^\circ$, CHCl₃). – ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1-H δ = 5.73 d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz.

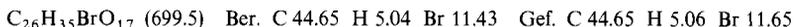


Phenyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranosid (4): 678 mg (1.0 mmol) **3a** werden mit 564 mg (6.0 mmol) Phenol und 1.0 g Zinkchlorid 45 min auf 100 °C erhitzt. Dann wird in 200 ml Wasser gegossen, mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Phase mehrmals mit Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit Wasser ge-

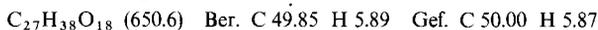
waschen, getrocknet und eingeengt. Das Reaktionsgemisch wird dickschichtchromatographisch gereinigt und das Produkt aus Ethanol kristallisiert. Ausb. 200 mg (28%), Schmp. 170°C, $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$ ($c = 0.4$, CHCl_3).



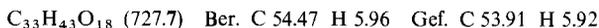
2,4,6-Tri-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosylbromid (**5**): 700 mg (1.03 mmol) **3a** in 3 ml Chloroform werden unter Rühren mit 2.5 ml Bromwasserstoff/Eisessig-Lösung (ca. 40proz., ≈ 10 mmol) versetzt. Nach 0.5 h bei Raumtemp. gießt man in Eiswasser, extrahiert rasch mit Chloroform, wäscht die Chloroform-Phase einmal mit kalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann einmal mit Eiswasser und trocknet über Natriumsulfat. Kristallisation erfolgt aus Chloroform/Ether/Petrolether. Ausb. 570 mg (79%), Schmp. 179.5°C (Lit.⁵⁾ 180.5°C), $[\alpha]_D^{20} = +84.5^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3) (Lit.⁵⁾ $[\alpha]_D^{25} = +85^\circ$, CHCl_3).



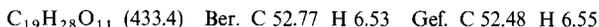
Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid (**6**): 250 mg (0.36 mmol) **5** werden mit 3 ml absol. Methanol (ca. 60 mmol), 550 mg (2 mmol) Silbercarbonat und 8 ml absol. Toluol 1 h bei Raumtemp. im Dunkeln gerührt. Die Silbersalze werden abfiltriert, die Reaktionslösung wird zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit Ethanol aufgenommen und kristallisiert. Ausb. 190 mg (81%), Schmp. 165.5°C (Lit.⁵⁾ 164–165°C), $[\alpha]_D^{20} = -47.8^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3) (Lit.⁵⁾ $[\alpha]_D^{20} = -45.5^\circ$, CHCl_3).



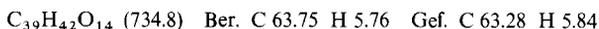
Benzyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid (**7a**): 200 mg (0.29 mmol) **5** werden mit 6 ml (ca. 60 mmol) Benzylalkohol und 400 mg (1.45 mmol) Silbercarbonat 16 h bei Raumtemp. unter Lichtausschluß gerührt. Die Silbersalze werden abfiltriert, überschüssiger Benzylalkohol wird azeotrop mit Wasser entfernt, die Reaktionslösung zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Ausb. 170 mg (81%), Schmp. 190°C, $[\alpha]_D^{20} = -66.0^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3).



Benzyl-3-O-(β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid (**7b**): 80 mg (0.11 mmol) **7a** werden in 5 ml 0.05 N Natriummethylatlösung 2.5 h bei Raumtemp. belassen. Es wird mit Ionenaustauscher (Amberlite IR-120 H⁺) neutralisiert und zur Trockne eingeengt. Ausb. 43 mg (91%), $[\alpha]_D^{20} = -33.9^\circ$ ($c = 0.59$, Methanol).



Benzyl-2-O-acetyl-4,6-O-benzyliden-3-O-(2,3-di-O-acetyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid (**8**): 250 mg (0.58 mmol) **7b** werden mit 5 ml (49 mmol) Benzaldehyd und 2.2 g (16 mmol) wasserfreiem Zinkchlorid 12 d bei Raumtemp. geschüttelt. Dann wird in 300 ml Wasser und 400 ml Petrolether (60–70°C) ausgerührt, der farblose flockige Feststoff abfiltriert, getrocknet, in 20 ml absol. Pyridin gelöst und mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 14 h bei Raumtemp. wird i. Vak. eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingeengt und aus Ethanol oder Aceton/Petrolether kristallisiert. Ausb. 250 mg (58%), Schmp. 197°C, $[\alpha]_D^{20} = -102.5^\circ$ ($c = 0.48$, CH_2Cl_2).



4,6-Di-O-acetyl-1,5-anhydro-2-desoxy-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-D-arabino-hex-1-enit (**9a**): Die Mischung von 800 mg (1.15 mmol) **5**, 5 g (70 mmol) Zinkstaub und 15 ml 90proz. Essigsäure wird bei 0°C mit 2–3 Tropfen Hexachloroplatinsäure-Lösung versetzt und 5 h bei 0°C gerührt. Der Zinkstaub wird abfiltriert, mit 50 ml 25proz. Essigsäure nachgewaschen und das Reaktionsprodukt mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanphase

wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen und getrocknet. Rohausb. 600 mg (93%). Dieses Produkt ist für weitere Umsetzungen hinreichend rein. Leichte Verunreinigungen werden über eine Kieselsäule mit Ether als Eluens abgetrennt. Kristallisation erfolgt aus Methanol oder Aceton/Petrolether. Ausb. 348 mg (54%), Schmp. 67–68°C, $[\alpha]_D^{20} = -47.2^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$ (560.5) Ber. C 51.43 H 5.75 Gef. C 51.51 H 5.76

1,5-Anhydro-2-desoxy-3-O-(β -D-glucopyranosyl)-D-arabino-hex-1-enit (**9b**): 300 mg (0.54 mmol) **9a** werden in 80 ml 0.0025 N Natriummethylatlösung 2 h bei Raumtemp. belassen. Es wird mit Ionenaustauscher (Amberlite IR-120 H^+) neutralisiert, zur Trockne eingengt und aus wäßrigem Ethanol/Ether kristallisiert. Ausb. 100 mg (60%), Schmp. 172–173°C, $[\alpha]_D^{20} = -42.4^\circ$ ($c = 0.32$, Methanol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{35}\text{O}_9$ (308.3) Ber. C 46.75 H 6.54 Gef. C 46.29 H 6.59

Benzyl-4,6-di-O-acetyl-2-desoxy-2-iod-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (**10a**) und Benzyl-4,6-di-O-acetyl-2-desoxy-2-iod-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid (**10b**): Die Lösung von 300 mg (0.54 mmol) **9a** in 10 ml absol. Toluol wird unter Feuchtigkeitsausschluß bei 0°C mit 600 mg (4.72 mmol) Iod in 10 ml absol. Toluol versetzt und 0.5 h gerührt. Anschließend setzt man 2 ml Benzylalkohol und 835 mg (5 mmol) Silberacetat zu und rührt bis zur Entfärbung. Es wird filtriert, mit Toluol nachgewaschen und die Toluolphase mit Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen wird eingengt und an Kieselgel mit Ether säulenchromatographisch getrennt. Ausb. an **10a**: 100 mg (23%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = -1.9^\circ$ ($c = 0.47$, CH_2Cl_2). Ausb. an **10b**: 150 mg (35%), Schmp. 188°C, $[\alpha]_D^{20} = -8.0^\circ$ ($c = 0.4$, CH_2Cl_2).

$\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{IO}_{16}$ (794.6) Ber. C 46.86 H 4.95 I 15.97

10a: Gef. C 46.88 H 4.93 I 15.98

10b: Gef. C 46.57 H 4.92 I 15.88

Methyl-4,6-di-O-acetyl-2-desoxy-2-iod-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (**11a**): 1.12 g (2 mmol) **9a** in 40 ml absol. Methanol werden bei 0°C tropfenweise mit 780 mg (6.1 mmol) Iod in 15 ml absol. Methanol versetzt. Man rührt 0.5 h bei 0°C, gibt 1.02 g (6.1 mmol) Silberacetat hinzu und rührt weitere 0.5 h bei 0°C. Dann wird filtriert, eingengt, in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingengt und aus Ethanol kristallisiert. Ausb. 1.22 g (85%), Schmp. 166.5°C, $[\alpha]_D^{20} = -27.3^\circ$ ($c = 0.62$, CH_2Cl_2).

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{IO}_{16}$ (718.5) Ber. C 41.80 H 4.91 Gef. C 41.84 H 4.92

Methyl-2-desoxy-3-O-(β -D-glucopyranosyl)-2-iod- α -D-mannopyranosid (**11b**): Zur Lösung von 1.2 g (1.67 mmol) **11a** in 50 ml absol. Methanol gibt man 4 ml 0.2 N Natriummethylatlösung und beläßt 1 h bei Raumtemperatur. Es wird mit Ionenaustauscher (Amberlite IR-120 H^+) neutralisiert und eingengt. Ausb. 700 mg (89%), Sirup, $[\alpha]_D^{22} = -9.8^\circ$ ($c = 0.45$, Methanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{IO}_{10}$ (466.2) Ber. C 33.49 H 4.97 Gef. C 33.29 H 5.19

Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-O-(2,3-di-O-acetyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosyl)-2-iod- α -D-mannopyranosid (**12a**): 1.5 g (3.2 mmol) **11b** werden in 20 ml absol. Dimethylsulfoxid mit 5 g (32.9 mmol) Benzaldehyd-dimethylacetal und 4 Spatelspitzen *p*-Toluolsulfonsäure 10 h i. Vak. (17 Torr) unter Rühren auf 40°C erwärmt. Dann wird in 500 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung eingegossen, mit 1 l Dichlormethan extrahiert, die Dichlormethanphase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Hochvak. zu einem Schaum getrocknet. Dieser wird in 190 ml Tetrahydrofuran mit 84 ml Eisessig 7 d bei Raumtemp. belassen, dann wird mit Toluol azeotrop i. Vak. eingengt, in 100 ml absol. Pyridin aufgenommen und 12 h mit

20 ml Acetanhydrid acetyliert. Die übliche Aufarbeitung gibt **12a**. Ausb. 2.0 g (86%), Schmp. 119.5°C (aus Ethanol), $[\alpha]_D^{20} = -61.1^\circ$ ($c = 0.57$, CH_2Cl_2).

$\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{IO}_{12}$ (726.5) Ber. C 51.25 H 4.86 Gef. C 50.91 H 4.90

Methyl-4,6-O-benzyliden-3-O-(4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosyl)-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosid (12b): 40 mg (0.55 mmol) **12a** werden 4 h in 40 ml einer 0.3 N Natriummethylatlösung belassen. Dann wird mit Ionenaustauscher (Amberlite IR-120 H^+) neutralisiert, eingengt und an Kieselgel mit Aceton/Petrolether (1:1) gereinigt. Ausb. 265 mg (75%), fester Schaum, $[\alpha]_D^{20} = -27.1^\circ$ ($c = 0.48$, CH_2Cl_2).

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{IO}_{10}$ (642.4) Ber. C 50.48 H 4.86 Gef. C 50.37 H 5.03

Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-O-(2,3-di-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosyl)-2-iod- α -D-mannopyranosid (12c): 150 mg (0.233 mmol) **12b** werden in 15 ml absol. Pyridin mit 0.1 ml (0.89 mmol) Benzoylchlorid 1 d bei Raumtemp. belassen. Dann wird mit 100 ml kalter gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgerührt, mit Dichlormethan extrahiert, getrocknet, eingengt und aus Ethanol kristallisiert. Ausb. 170 mg (86%), Schmp. 142°C, $[\alpha]_D^{20} = -30.6^\circ$ ($c = 0.52$, CH_2Cl_2).

$\text{C}_{41}\text{H}_{39}\text{IO}_{12}$ (850.7) Ber. C 57.89 H 4.62 Gef. C 57.95 H 4.62

Methyl-4-O-benzoyl-6-brom-2,6-didesoxy-3-O-(2,3-di-O-acetyl-4-O-benzoyl-6-brom-6-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-2-iod- α -D-mannopyranosid (13a): Die Suspension von 600 mg (0.826 mmol) **12a**, 646 mg (3.6 mmol) N-Bromsuccinimid und 3.0 g (15.2 mmol) Bariumcarbonat in 40 ml absol. Tetrachlorkohlenstoff wird unter Rühren auf 80°C erwärmt. Anschließend wird 1 Spatelspitze Benzoylperoxid hinzugegeben und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird von festen Bestandteilen filtriert, mit 60 ml Dichlormethan nachgewaschen, und die vereinigten Filtrate werden mit Natriumsulfatlösung, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/n-Hexan (1:1) Ausb. 250 mg (34%), Schmp. 106°C, $[\alpha]_D^{20} = -66.0^\circ$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2).

$\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{Br}_2\text{IO}_{12}$ (884.3) Ber. C 42.10 H 3.76 Gef. C 42.26 H 3.75

Methyl-4-O-acetyl-6-brom-2,6-didesoxy-2-iod-3-O-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-brom-6-desoxy- β -D-glucopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (13b): Zur Suspension von 1.0 g (1.38 mmol) **12a**, 700 mg (3.9 mmol) N-Bromsuccinimid und 3.0 g (15.2 mmol) Bariumcarbonat in 60 ml absol. Tetrachlorkohlenstoff gibt man 1 Spatelspitze Benzoylperoxid und hält 5 h bei 80°C. Anschließend wird aufgearbeitet (s. **13a**), zur Trockne eingengt, in 100 ml 0.01 N Natriummethylatlösung gelöst und 12 h belassen. Nach Neutralisation mit Kohlendioxid wird eingengt, mit 200 ml absol. Pyridin und 20 ml Acetanhydrid versetzt, 12 h bei Raumtemp. belassen und mit Toluol azotrop eingengt. Die Reinigung erfolgt an Kieselgel mit Essigester/n-Hexan (1:1). Es wird aus Aceton/Petrolether oder Ether kristallisiert. Ausb. 550 mg (53%), Schmp. 187–188°C, $[\alpha]_D^{20} = -14.5^\circ$ ($c = 0.57$, CH_2Cl_2).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{IO}_{12}$ (760.2) Ber. C 33.18 H 3.85 Br 21.03 I 16.69
Gef. C 33.17 H 3.80 Br 20.40 I 16.41

Methyl-4-O-acetyl-2,6-didesoxy-3-O-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-desoxy- β -D-glucopyranosyl)- α -D-arabino-hexopyranosid (14a): 200 mg (0.26 mmol) **13b** und 570 mg (2.4 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat werden in der Wärme in 25 ml Methanol gelöst. Dann werden über 4 h langsam 400 mg (10.6 mmol) Natriumborant in 6 ml Wasser hinzugetropft. Es wird von festen Bestandteilen filtriert, eingengt und mit 200 ml absol. Pyridin und 50 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 12 h wird eingengt, in 200 ml Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, erneut eingengt und an Sephadex LH-20 in Methanol gereinigt. Ausb. 50 mg (40%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +32.3^\circ$ ($c = 0.31$, CH_2Cl_2).

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_{12}$ (476.5) Ber. C 52.94 H 6.77 Gef. C 52.87 H 6.61

Methyl-2,6-didesoxy-3-O-(6-desoxy- β -D-glucopyranosyl)- α -D-arabino-hexopyranosid (**14b**): 50 mg (0.10 mmol) **14a** werden über Nacht mit 5 ml 0.01 N Natriummethylatlösung belassen, dann wird mit Amberlite IR 120 H⁺ neutralisiert und zur Trockne eingengt. Ausb. 28 mg (91%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +25.5^\circ$ ($c = 0.51$, Methanol).

C₁₃H₂₄O₈ (308.3) Ber. C 50.64 H 7.85 Gef. C 50.36 H 7.78

Literatur

- ¹⁾ G. P. Bakhaeva, Yu. A. Berlin, E. F. Boldyreva, O. A. Chuprunova, M. N. Kolosov, V. S. Soifer, T. E. Vasiljeva und I. V. Yartseva, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3595.
- ²⁾ Yu. A. Berlin, S. E. Esipov und M. N. Kolosov, *Khim. Prir. Soedin.* **5**, 567 (1969) [*Chem. Abstr.* **73**, 25823r (1970)], und vorhergehende Arbeiten.
- ³⁾ M. Miyamoto, Y. Kawamatsu, K. Kawashima, M. Shinohara, K. Tanaka, S. Tatsuoka und K. Nakanishi, *Tetrahedron* **23**, 421 (1967), und vorhergehende Arbeiten.
- ⁴⁾ J. Thiem und B. Meyer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, im Druck.
- ⁵⁾ P. Bächli und E. G. V. Percival, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1243.
- ⁶⁾ G. Excoffier, D. Y. Gagnaire und M. R. Vignon, *Carbohydr. Res.* **51**, 280 (1976); P. A. Finan, Galway, Irland, Privatmitteilung.
- ⁷⁾ N. K. Kochetkov und A. F. Bochkov, *Methods Carbohydr. Chem.* **6**, 480 (1972).
- ⁸⁾ H. Hönig und H. Weidmann, *Carbohydr. Res.* **39**, 374 (1975).
- ⁹⁾ J. Thiem, A. Sievers und H. Karl, *J. Chromatogr.* **130**, 305 (1977).
- ¹⁰⁾ J. Thiem, *Carbohydr. Res.*, im Druck.
- ¹¹⁾ J. Thiem und A. Sievers, *Chem. Ber.* **112**, 1035 (1979), vorstehend.
- ¹²⁾ B. Helferich und E. Schmitz-Hillebrecht, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **66**, 378 (1933).
- ¹³⁾ R. U. Lemieux und A. R. Morgan, *Can. J. Chem.* **43**, 2190 (1965).
- ¹⁴⁾ M. E. Evans, *Carbohydr. Res.* **21**, 473 (1972); K. Yamamoto und T. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46**, 656 (1973).
- ¹⁵⁾ S. Hanessian und N. R. Plessas, *J. Org. Chem.* **34**, 1035 (1969).
- ¹⁶⁾ J. Thiem und J. Schwentner, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 459.

[217/78]