

## Synthese neuer Mono- und Disaccharidglycale zum Aufbau von Oligodesoxyoligosacchariden<sup>1)</sup>

Joachim Thiem\*, Petra Ossowski und Jens Schwentner

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

Eingegangen am 1. Juni 1979

Die Öffnung des 6-Desoxy-*allo*-epoxid-Derivats **1** mit Lithiumiodid gibt unter verschiedenen Bedingungen ein Gemisch aus dem 3-Iod-*gluco*-(**3**) und überwiegend dem 2-Iod-*altro*-Hydrin (**2**), deren Umsetzungen mit Methylithium untersucht werden. Ein vereinfachtes Verfahren ermöglicht ohne Trennung von **2a** und **3a** die Herstellung des kristallinen D-Digitoxals (**4a**) mit ca. 50% Ausbeute, bezogen auf **1**. Die Kondensation von **1** mit **4b** und *N*-Iodsuccinimid gibt glatt das  $\alpha$ ,1 $\rightarrow$ 4-verknüpfte *altro-allo*-Disaccharid-Derivat **8a** und nur in geringen Mengen das isomere  $\beta$ ,1 $\rightarrow$ 4-gebundene *allo-allo*-Disaccharid **10**. Nach Öffnung des Epoxidringes in **8a** mit Lithiumiodid und Trennung der Iodhydrine wird durch Reduktion des bis-*altro*-Derivats **11a** das Methylglycosid des terminalen Disaccharids (**12a**) aus Neodigoxin gewonnen. Durch vorgelagerte Reduktion von **8a** zu **13b** läßt sich nach Öffnung des Epoxidringes mit Lithiumiodid und Trennung der Isomeren aus dem *ribo-altro*-Derivat **16b** mit Methylithium das Disaccharidglycal Digitoxosyl-digitoxal **15a** darstellen. Die Verknüpfung von **15b** mit **1** nach dem *N*-Iodsuccinimid-Verfahren liefert das Trisaccharid-Derivat **17**. Alle Derivate wurden hinsichtlich der Struktur und Konformation durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektren charakterisiert.

### Preparation of Novel Mono- and Disaccharide Glycals for the Synthesis of Oligodesoxy Oligosaccharides<sup>1)</sup>

Under various conditions opening of the 6-deoxy-*allo*-epoxide **1** with lithium iodide yields a mixture of the 3-iodo-*gluco*-(**3**) and, predominantly, the 2-iodo-*altro*-hydrine (**2**), the reaction of which with methylithium is studied. By a simplified procedure rendering a separation of **2a** and **3a** unnecessary the preparation of crystalline D-digitoxal (**4a**) in approximately 50% yield based on **1** is described. The condensation of **1** and **4b** in the presence of *N*-iodosuccinimide yields the  $\alpha$ ,1 $\rightarrow$ 4-linked *altro-allo* disaccharide derivative **8a**, and only minor amounts of the isomeric  $\beta$ ,1 $\rightarrow$ 4-linked *allo-allo* disaccharide **10**. Following the opening of the epoxide ring in **8a** with lithium iodide and subsequent separation of the iodo hydrines by reduction of the bis-*altro* derivative **11a** a synthesis of the methyl glycoside of the terminal disaccharide (**12a**) in neodigoxin is achieved. Starting with a reduction of **8a** to **13b** the subsequent opening of the epoxide ring with lithium iodide and separation of the isomers gives an access to the *ribo-altro* derivative **16b**. By its reaction with methylithium the disaccharide glycal digitoxosyl-digitoxal **15a** is synthesized. The linkage of **15b** with **1** is effected by application of the *N*-iodosuccinimide procedure and yields the trisaccharide derivative **17**. The structures and conformations of all derivatives are characterized by comprehensive <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

Zur Darstellung interglycosidisch  $\alpha$ -verknüpfter Disaccharid-Derivate hat sich die Kondensation von Glycalen mit Monohydroxymonosacchariden in Gegenwart von *N*-

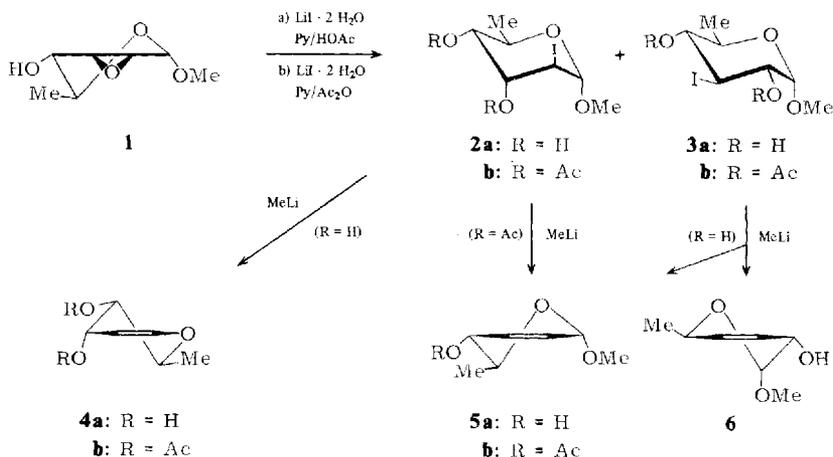
Iodsuccinimid als besonders einfach zu handhabendes und mit guten Ausbeuten verlaufendes Verfahren<sup>2)</sup> in einer Reihe von Problemen bewährt<sup>3,4)</sup>. Kürzlich konnten wir über die Darstellung des terminalen Disaccharids von Neodigoxin<sup>5)</sup> in einer Mehrstufensynthese nach einem anderen Verfahren berichten<sup>6)</sup>. Wir stellten uns jetzt die Frage, ob die *N*-Iodsuccinimid-Methode einen günstigeren Zugang zu diesem System bietet.

### A. Herstellung von D-Digitoxal (4a)

Als Voraussetzung für eine Anwendung des *N*-Iodsuccinimid-Verfahrens wird die Glycal-Vorstufe des erwünschten nicht-reduzierenden Saccharidringes mit 2,6-Didesoxy-Struktur benötigt. Im vorliegenden Fall handelt es sich dabei um die Ausarbeitung einer einfachen Synthesesequenz für 1,5-Anhydro-2,6-didesoxy-D-*ribo*-hex-1-enit (D-Digitoxal, **4a**). Während **4a** bereits früher direkt aus Digitoxin oder Gitoxin dargestellt werden konnte<sup>7)</sup>, kam dieser Zugang wegen des sehr kostspieligen Ausgangsmaterials nicht in Frage. Eine Synthese nach der üblichen Methode der Glycal-Herstellung<sup>8)</sup> ausgehend von Derivaten der 6-Desoxy-D-allose oder -altrose schien zwar prinzipiell möglich, wegen der langwierigen Herstellung der Ausgangsmaterialien jedoch unattraktiv.

Von Interesse sind dagegen Befunde, nach denen die Reaktion von Methyl-2,3-anhydro-4,6-*O*-benzyliden- $\alpha$ -D-allopyranosid mit lithiumiodid-haltigem Methylolithium glatt zu 4,6-*O*-Benzyliden-D-allal führte<sup>9,10)</sup>. In Anlehnung daran wählten wir daher als Ausgangsmaterial Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- $\alpha$ -D-allopyranosid (**1**), das nach einem standardisierten Verfahren in sechs Stufen aus Methyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid dargestellt wird<sup>11)</sup>.

Bei der Reaktion von **1** mit lithiumiodid-haltigem Methylolithium in Ether wird bei Raumtemperatur eine spontane und quantitative Umsetzung beobachtet. Die Produktanalyse mittels <sup>1</sup>H-NMR zeigt dabei neben der Bildung von nur ca. 15% des gewünschten **4a** hauptsächlich Reaktion zu Methyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -D-*erythro*-hex-2-enopyranosid (**5a**)<sup>12)</sup> mit ca. 80% an.



Damit schien es günstiger, das auch bei der erwähnten Reaktion<sup>9,10)</sup> intermediär auftretende Iodhydrin herzustellen und erst anschließend mit Methylolithium zur Reaktion zu bringen. Wie kürzlich gezeigt wurde<sup>6)</sup>, konnte auch hier für die Epoxidöffnung anstatt des früher erforderlichen wasserfreien Lithiumiodids<sup>10)</sup> handelsübliches Lithiumiodid-dihydrat verwendet werden. Die Umsetzung wird entweder heterogen in acetatgepufferter Lösung oder schneller und homogen in Pyridin als Lösungsmittel unter Zusatz von Essigsäure zum Abfangen der Base vorgenommen.

Es zeigt sich, daß die Reaktion von **1** unter diesen Bedingungen 80% des gemäß der Fürst-Plattner-Regel<sup>13)</sup> erwarteten *trans*-diaxialen Öffnungsproduktes Methyl-2,6-didesoxy-2-iod- $\alpha$ -D-altropyranosid (**2a**) ergibt. Daneben werden 20% des *trans*-diäquatorialen Produktes Methyl-3,6-didesoxy-3-iod- $\alpha$ -D-glucopyranosid (**3a**) gefunden. Erwartungsgemäß beobachtet man bei der  $\alpha$ -D-*altro*-Verbindung **2a** in <sup>4</sup>C<sub>1</sub>-Konformation mit Ausnahme der J<sub>4,5</sub>-*trans*-Diaxialkopplung nur kleine Kopplungskonstanten, während bei dem  $\alpha$ -D-*gluco*-Isomeren **3a** nur große Kopplungskonstanten auftreten (vgl. Tab. 1 und 2).

Bei allen Öffnungen der Mono- und Disaccharidepoxide wurden stets normale und anomale Öffnungsprodukte nebeneinander aufgefunden. Bei bestimmten 2,3-Anhydro-Derivaten ergeben sich dagegen durch Fixierung einer Konformation ausschließlich normale Öffnungsprodukte. Offenbar findet in jedem Fall nur ein *trans*-axialer Angriff durch das Nucleophil statt<sup>14)</sup>. Im vorliegenden Fall ist für **1** aufgrund der NMR-Daten<sup>11)</sup> die dargestellte SO<sub>5</sub>-Sofakonformation<sup>15)</sup> in Lösung realisiert, womit die Iodhydrinbildung nur zu **2a** führen sollte. Unter den Reaktionsbedingungen ist im Gleichgewicht durchaus ein Vorliegen der inversen <sup>5</sup>SO-Sofakonformation anzunehmen, so daß deren *trans*-diaxiale Öffnung zum 3-Iod-Derivat **3a** zunächst in <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Konformation führt, welche rasch zum stabileren <sup>4</sup>C<sub>1</sub>-Konformerem umklappt.

Das Verhältnis von 2-Desoxy-2-iod- $\alpha$ -D-*altro*- zum 3-Desoxy-3-iod- $\alpha$ -D-*gluco*-Isomeren läßt sich noch günstiger gestalten. Führt man die Umsetzung von **1** mit Lithiumiodid-dihydrat homogen in Pyridin mit Acetanhydrid durch, so fallen die isomeren Diacetate **2b** und **3b** im Verhältnis 19:1 an. In der als Gleichgewichtsreaktion bekannten Iodhydrinbildung, bei der das Konformerenverhältnis im Edukt nicht auf das Isomerenverhältnis der Produkte schließen läßt, wird offenbar unter diesen Bedingungen das intermediär gebildete Alkoholat des jeweiligen Iodhydrins sogleich mit Acetanhydrid abgefangen.

Bei der Reaktion der Iodhydrine mit Methylolithium folgt dem nucleophilen Angriff auf das Iodatome sogleich die Stabilisierung zum Olefin unter Verlust einer Austrittsgruppe, mithin als Bruttoreaktion eine *trans*-Eliminierung. Im Falle der Umsetzung des  $\alpha$ -D-*altro*-Diacetats **2b** wird nur die Bildung von **5a** (80%) beobachtet, was auf die besseren Austrittseigenschaften der 3-Acetoxygruppe gegenüber der anomeren Methoxygruppe hinweist. Dagegen wird bei der Behandlung der unblockierten Verbindung **2a** glatt und ausschließlich D-Digitoxal (**4a**) kristallin gewonnen.

Setzt man das 3-Desoxy-3-iod- $\alpha$ -D-*gluco*-Isomere **3a** ebenfalls mit Methylolithium um, so findet man nach sehr mäßig verlaufender Umsetzung ein Produktgemisch aus **5a** und Methyl-3,4,6-tridesoxy- $\alpha$ -D-*erythro*-hex-3-enopyranosid (**6**) im Verhältnis 4:1 (nach NMR). Der wenig begünstigte Reaktionsablauf ist durch nucleophilen Angriff auf das 3-Iodatome mit nachfolgender Eliminierung der 2- bzw. der 4-Hydroxy-Gruppe bei vorliegender <sup>4</sup>C<sub>1</sub>-Konformation von **3a** zu verstehen.

Tab. 1. Chemische Verschiebung ( $\delta$ ), 270 MHz in  $\text{CDCl}_3$ 

	2a <sup>a)</sup>	2b	2b <sup>c)</sup>	3a <sup>f)</sup>	3b	4a <sup>b)</sup>	4b	5a <sup>i)</sup>	5b	6 <sup>n)</sup>
1-H	4.93 d <sup>b)</sup>	4.91 d	4.76 d	4.62 d	4.71 d	6.44 d	6.51 d	4.82 mc	4.86 mc	4.84 d
2-H	4.36 dd	4.22 dd	4.29 dd	3.82 ddd	5.03 dd	4.95 dd <sup>g)</sup>	4.87 dd <sup>g)</sup>	5.92 ddd <sup>k)</sup>	5.86 ddd <sup>l)</sup>	4.21 mc
3-H	4.05 ddd <sup>c)</sup>	5.29 dd	5.54 dd	4.17 dd <sup>g)</sup>	4.30 dd <sup>g)</sup>	4.11 ddd <sup>i)</sup>	5.41 dd	5.71 ddd	5.80 ddd	5.63 mc
4-H	3.90 ddd <sup>e)</sup>	5.20 dd	5.43 dd	3.45 ddd	5.01 dd	3.49 ddd	4.87 dd	3.80 m	5.06 dddd <sup>m)</sup>	—
5-H	3.78 dq	4.24 dq <sup>d)</sup>	4.15 dq <sup>d)</sup>	3.68 dq	3.79 dq	3.81 dq	4.17 dq	3.67 dq	3.95 dq	4.21 mc
CH <sub>3</sub> -6	1.39 d	1.30 d	1.04 d	1.36 d	1.19 d	1.40 d	1.31 d	1.33 d	1.24 d	1.24 d
OCH <sub>3</sub>	3.42 s	3.42 s	3.05 s	3.45 s	3.37 s	—	—	3.43 s	3.44 s	3.51 s
OCOCH <sub>3</sub>	—	2.06, 2.08 s	1.65, 1.76 s	—	2.13, 2.15 s	—	2.06, 2.08 s	—	2.10 s	—

a) 3-OH 3.60 d, 4-OH 2.77 d. — b) d  $\approx$  s. — c) ddd  $\approx$  dt. — d) dq  $\approx$  quin. — e) In  $\text{C}_6\text{D}_6$ . — f) 2-OH 2.53d, 4-OH 2.59 d. — g) dd  $\approx$  t. — h) 3-OH 1.76 d, 4-OH 2.52 d. — i) ddd  $\approx$  q. — j) 4-OH 3.11 m. — k) ddd  $\approx$  dt. — l) ddd  $\approx$  d. — m) dddd  $\approx$  dq. — n) 2-OH 2.67 m.

Tab. 2. Kopplungskonstanten (Hz)

	2a <sup>a)</sup>	2b	3a <sup>b)</sup>	3b	4a <sup>c)</sup>	4b	5a <sup>d)</sup>	5b <sup>e)</sup>	6
$J_{1,2}$	1.4	4.0	3.7	3.6	6.0	5.8	1.2	1.0	f)
$J_{2,3}$	3.3	6.4	11.0	11.5	5.4	5.8	10.0	10.2	g)
$J_{3,4}$	3.2	3.3	10.4	10.9	4.4	3.9	2.0	1.7	10.4
$J_{4,5}$	9.7	6.6	9.0	9.4	9.6	10.4	8.9	9.2	h)
$J_{5,6}$	6.2	7.0	6.2	6.4	6.3	6.4	6.2	6.3	6.9

a)  $J_{3,3\text{-OH}} = 9.9$ ,  $J_{4,4\text{-OH}} = 9.8$  Hz. — b)  $J_{2,2\text{-OH}} = 9.8$ ,  $J_{4,4\text{-OH}} = 3.7$  Hz. — c)  $J_{3,3\text{-OH}} = 6.4$ ,  $J_{4,4\text{-OH}} = 9.4$  Hz. — d)  $J_{1,3} = 2.8$ ,  $J_{2,4} = 1.2$  Hz. — e)  $J_{1,3} = 2.3$ ,  $J_{1,4} = 1.3$ ,  $J_{2,4} = 1.3$  Hz. — f) Komplexe Signale.

Nach diesen Untersuchungen zur Eliminierung ergab sich die Ausarbeitung eines vereinfachten Verfahrens zur Herstellung von D-Digitoxal (**4a**). Es empfiehlt sich, einfach **1** zu einem Gemisch aus **2a** und **3a** zu öffnen und dieses Rohgemisch ohne Trennung mit Methyllithium umzusetzen. Dabei fallen **4a**, **5a** und **6** im Verhältnis 20:4:1 an, und **4a** kristallisiert direkt aus (46% isolierte Kristalle, bezogen auf **1**). Für weitere Umsetzungen wurde **4a** zum Diacetat **4b** acetyliert. Aus der Mutterlauge der Kristallisation von **4a** wurden das 3,4-Olefin **6** und das 2,3-Olefin **5a**, von dem ein Acetat **5b** erhalten wurde, isoliert und charakterisiert.

## B. Aufbau von Methyl- $\alpha$ -D-digitoxosyl- $\alpha$ -D-digitoxosid (**12a**)

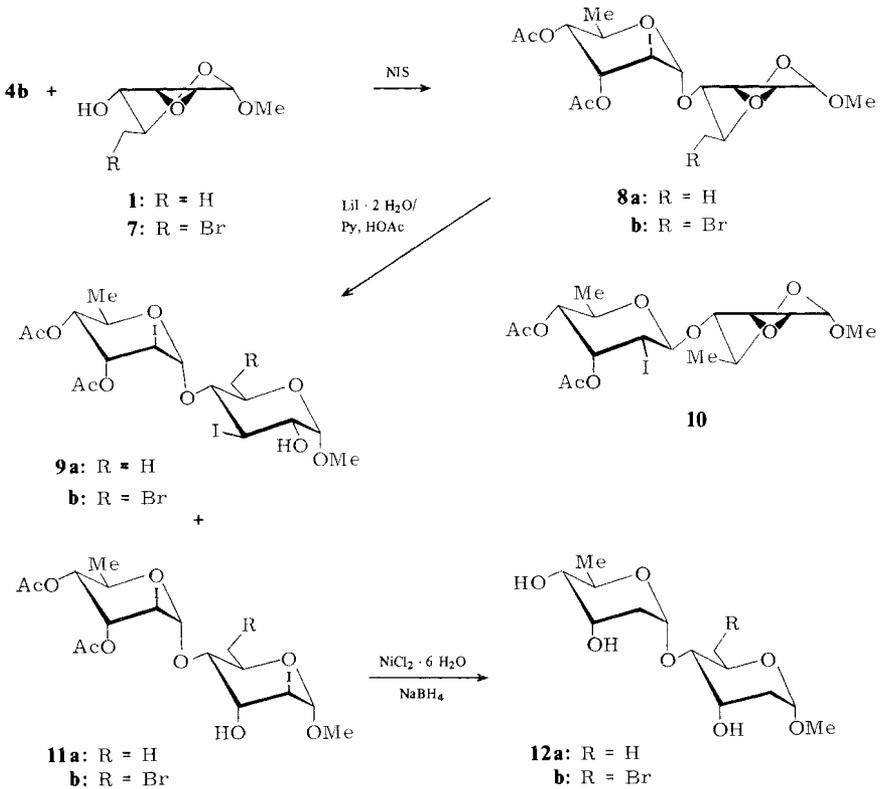
Die Kondensation von **4b** mit **1** in Gegenwart von *N*-Iodsuccinimid ergibt in guten Ausbeuten (70%) das  $\alpha$ ,1 $\rightarrow$ 4-verknüpfte Disaccharid-Derivat **8a**. Die Kopplungskonstanten des sirupösen **8a** belegen für den nicht-reduzierenden Saccharidring eindeutig die 2,6-Didesoxy-2-iod- $\alpha$ -D-*altro*-Struktur. In CDCl<sub>3</sub> ( $J_{1',2'} = 2.4$ ,  $J_{2',3'} = 4.5$  Hz) und in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> ( $J_{1',2'} = 3.0$ ,  $J_{2',3'} = 5.2$ ,  $J_{3',4'} = 3.2$ ,  $J_{4',5'} = 7.7$ ,  $J_{5',6'} = 6.8$  Hz) werden etwas abweichende (ca. 0.6 Hz) Kopplungskonstanten beobachtet. Offenbar deutet sich hier an, daß die in <sup>4</sup>C<sub>1</sub>-Konformation axial stehenden Substituenten an C-1', C-2' und C-3' zu gewissen Anteilen an einer inversen <sup>1</sup>C<sub>4</sub>-Konformation im Gleichgewicht Anlaß geben (vgl. auch die  $\alpha$ ,1 $\rightarrow$ 4-verknüpfte Bis-*altro*-Verbindung in Lit.<sup>6)</sup>).

In allen bisher durchgeführten Verknüpfungen von Glycalen mit Monohydroxymonosacchariden in Gegenwart von *N*-Iodsuccinimid zu Disaccharid-Derivaten konnten nur die interglycosidischen  $\alpha$ ,1 $\rightarrow$ -*n*-Isomeren aufgefunden werden<sup>2,3,4)</sup>. Es ist daher von Bedeutung, daß im vorliegenden Fall die Nebenfraktionen mehrerer säulenchromatographischer Reinigungen vereinigt wurden und durch präparative Schichtchromatographie (Essigester/*n*-Hexan 1:2, Vierfachentwicklung) das  $\beta$ ,1 $\rightarrow$ 4-Isomere von **8a**, Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-*O*-(3,4-di-*O*-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod- $\beta$ -D-allopyranosyl)- $\alpha$ -D-allopyranosid (**10**) soweit angereichert werden konnte, daß eine NMR-spektroskopische Zuordnung möglich war<sup>16)</sup>. Die Kopplungskonstanten im nicht-reduzierenden Ring ( $J_{1',2'} = 9.0$ ,  $J_{2',3'} = 2.9$ ,  $J_{3',4'} = 2.8$ ,  $J_{4',5'} = 9.9$  und  $J_{5',6'} = 6.1$  Hz) sind mit einer 2,6-Didesoxy-2-iod- $\beta$ -D-*allo*-Konfiguration vereinbar. Die maximale Ausbeute von **10** bei der Umsetzung von **4a** mit **1** dürfte sich auf etwa 5% belaufen, da das NMR-Spektrum des Rohgemisches sehr schwache Signale von **10** erkennen ließ.

Durch Öffnung des Epoxids im reduzierenden Ring von **8a** mit Lithiumiodid-dihydrat in Pyridin/Essigsäure wurde erwartungsgemäß ein Gemisch der beiden Isomeren **9a** und **11a** (Verhältnis 1:3.7) erhalten. Wie bereits bei der Öffnung von **1** diskutiert, fällt auch hier das *trans*-diaxiale Produkt **11a** als Hauptprodukt an, jedoch ist das Verhältnis ungünstiger als zuvor. Die NMR-Daten für den nicht-reduzierenden Ring von **9a** und **11a** unterscheiden sich unwesentlich von denen von **8a**. Dagegen belegen die Kopplungskonstanten in den reduzierenden Ringen von **9a** ( $J_{1,2} = 3.7$ ,  $J_{2,3} = 11.1$ ,  $J_{3,4} = 9.9$ ,  $J_{4,5} = 9.1$  Hz) die  $\alpha$ -D-*gluco*- und bei **11a** ( $J_{1,2} = 1.9$ ,  $J_{2,3} = 4.3$ ,  $J_{3,4} = 2.7$ ,  $J_{4,5} = 8.8$  Hz) die  $\alpha$ -D-*altro*-Konfiguration, beide in <sup>4</sup>C<sub>1</sub>-Konformation.

Als abschließender Reaktionsschritt folgt die reduktive Abspaltung der Iodfunktionen in **11a** mit Nickelchlorid und Natriumborant-Überschuß zum Methylglycosid **12a**<sup>6)</sup> des terminalen Disaccharids in Neodigoxin<sup>5)</sup>. Die Ausbeute der kristallisierten Verbindung **12a** (34%) ist bislang nicht optimiert worden, jedoch zeigen sich bei diesem Reduktionsverfahren dünnschichtchromatographisch eine Reihe nicht isolierter Neben-

produkte. Die Struktur von **12a** konnte röntgenographisch<sup>17)</sup> ermittelt werden. Die NMR-Daten (s. Tab. 3 und 4) der  $\alpha,1\rightarrow4$ -verknüpften 2,6-Didesoxy- $\alpha$ -D-ribohexopyranosid-Ringe sind vollständig nebeneinander interpretierbar.



In der Erwartung, daß auch in dieser Synthesesequenz mit den nach unseren Erfahrungen<sup>6,15)</sup> besser kristallisierenden 6-Brom-6-desoxy-Derivaten chromatographische Trennungen vermieden werden können, wurde **4b** mit Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy- $\alpha$ -D-allopyranosid (**7**)<sup>11)</sup> glatt zu **8b** kondensiert. Das sirupöse **8b** zeigt ein **8a** weitgehend vergleichbares NMR-Spektrum und ließ sich mit Lithiumiodiddihydrat zu einem Gemisch aus **9b** und **11b** umsetzen. Dieses wurde ohne Trennung und nähere Charakterisierung unmittelbar mit Nickelchlorid/Natriumborant reduziert, wobei aus dem Produktgemisch das 6-Brom-Derivat **12b** (NMR vergleichbar **12a**) kristallisiert anfiel. Überraschend hat hierbei die 6-Bromfunktion die Reduktion überstanden. Auch weitere Versuche zur nachträglichen Reduktion mit Nickelborid brachten keine Umsetzung von **12b** zu **12a**. Ähnliche Beobachtungen wurden inzwischen an

andersartigen Disaccharid-Derivaten gemacht, deren Reduktion dann mit Tri-n-butylzinnhydrid erfolgen mußte<sup>18)</sup>.

Nach Abschätzung der Reaktionsschritte und der jeweiligen Ausbeuten (ohne Versuche der Optimierung) läßt sich die eingangs gestellte Frage dahingehend beantworten, daß das *N*-Iodsuccinimid-Verfahren auch bei der vorliegenden Synthese eines  $\alpha,1\rightarrow 4$ -verknüpften Tetra-desoxydisaccharids von Vorteil ist.

Tab. 3. Chemische Verschiebungen ( $\delta$ ), 270 MHz in  $\text{CDCl}_3$

	8a	8a <sup>a)</sup>	8b	9a <sup>c)</sup>	10	11a <sup>h)</sup>	12a <sup>i)</sup>
1-H	4.73 d	4.44 d	4.96 d	4.62 d	4.81 d	4.93 d	4.69 dd
2a-H	—	—	—	3.79 ddd	—	—	1.89 ddd <sup>j)</sup>
2e-H	3.45 dd	2.97 dd	3.59 dd <sup>b)</sup>	—	3.48 dd	4.32 dd	2.04 ddd
3-H	3.40 dd	2.85 dd	3.60 dd <sup>c)</sup>	4.11 dd	<sup>g)</sup>	4.25 m	4.14 ddd <sup>k)</sup>
4-H	3.58 dd	3.44 dd	4.07 dd	3.48 dd	3.71 dd	4.03 dd	3.34 dd
5-H	3.72 dq	4.08 dq	3.95 ddd	3.66 dq	3.93 dq	4.10 dq	4.05 dq
CH <sub>3</sub> -6	1.17 d	1.28 d	<sup>d)</sup>	1.36 d	1.35 d	1.41 d	1.28 d
1'-H	5.28 d	5.27 d	5.41 d	5.49 d	4.92 d	5.19 d	5.03 dd
2a'-H	—	—	—	—	4.20 dd	—	1.94 ddd <sup>j)</sup>
2e'-H	4.17 dd	4.24 dd	4.25 dd	4.66 dd	—	4.27 dd	2.11 ddd
3'-H	5.15	5.59 dd	5.35 dd	5.29	5.61 t	5.34 dd	3.95 ddd <sup>k)</sup>
	bis			bis			
4'-H	5.21 m	5.54 dd	5.30 dd	5.35 m	4.68 dd	5.26 dd	3.17 dd
5'-H	4.10 m	4.22 dq	4.24 dq	4.33 dq <sup>f)</sup>	4.03 dq	4.24 dq <sup>f)</sup>	4.02 dq
CH <sub>3</sub> -6'	1.19 d	1.08 d	1.32 d	1.26 d	1.21 d	1.32 d	1.24 d
OCH <sub>3</sub>	3.33 s	3.20 s	3.51 s	3.45 s	3.47 s	3.44 s	3.34 s
OCOCH <sub>3</sub>	1.94,	1.62,	2.08,	2.07,	2.00,	2.07,	—
	1.96 s	1.73 s	2.10 s	2.10 s	2.20 s	2.10 s	
	12b <sup>l)</sup>	13b	14 <sup>o)</sup>	15a	15b	16b <sup>q)</sup>	17 <sup>a,s)</sup>
1-H	4.89 dd <sup>b)</sup>	4.85 d	4.63 d	6.31 d	6.51 dd	4.96 d <sup>r)</sup>	4.43 d
2a-H	1.93 ddd <sup>j)</sup>	—	3.78 ddd	—	—	—	—
2e-H	2.18 ddd <sup>m)</sup>	3.54 dd	—	4.89 dd	4.84 t	4.34 dd	2.94 dd
3-H	4.29 mc	3.51 dd	4.11 dd	4.27 dd <sup>p)</sup>	5.47 ddd	4.27 m	2.77 dd
4-H	3.71 dd	3.70 dd	3.46 dd	3.64 dd	3.72 dd	4.07 m	3.48 dd
5-H	4.02 ddd	3.85 dq	3.67 dq	4.15 dq	4.06 dq	4.11 dq	4.11 dq
CH <sub>3</sub> -6	<sup>n)</sup>	1.33 d	1.38 d	1.35 d	1.46 d	1.45 d	<sup>i)</sup>
1'-H	5.20 dd	5.24 dd <sup>b)</sup>	5.25 mc	5.13 dd <sup>b)</sup>	5.00 dd	5.05 dd	5.33 d <sup>r)</sup>
2a'-H	1.99 ddd <sup>j)</sup>	2.05 ddd <sup>j)</sup>	2.07m	1.98 ddd <sup>j)</sup>	2.02 ddd <sup>j)</sup>	—	—
2e'-H	2.21 ddd	2.19 ddd	2.49 ddd	2.25 ddd <sup>m)</sup>	2.09 ddd	2.10 m	4.18 dd
3'-H	4.08 m	5.29 ddd <sup>k)</sup>	5.25 mc	4.02 ddd <sup>k)</sup>	5.23 ddd <sup>k)</sup>	5.34 ddd <sup>k)</sup>	5.60 dd <sup>p)</sup>
4'-H	3.18 ddd <sup>j)</sup>	4.66 dd	4.69 dd	3.20 dd	4.63 dd	4.65 dd	4.34 m
5'-H	3.91 dq	4.22 dq	4.29 dq	3.88 dq	4.23 dq	4.22 dq	—
CH <sub>3</sub> -6'	1.32 d	1.20 d	1.19 d	1.32 d	1.17 d	1.22 d	<sup>i)</sup>
OCH <sub>3</sub>	3.41 s	3.45 s	3.44 s	—	—	3.43 s	3.20 s
OCOCH <sub>3</sub>	—	2.05,	2.06,	—	2.04(2),	2.04,	1.66, 1.70,
		2.07 s	2.07 s		2.07 s	2.10 s	1.71 s

a) In  $\text{C}_6\text{D}_6$ . — b) dd  $\approx$  d. — c) dd  $\approx$  s. — d) 6a-H 3.78 dd, 6b-H 3.66 dd. — e) 2-OH 2.39 d. — f) dq  $\approx$  quin. — g) Komplexe Signale. — h) 3-OH 3.28 d. — i) In  $\text{CD}_3\text{OD}$ . — j) ddd  $\approx$  dt. — k) ddd  $\approx$  q. — l) 3-OH 3.35 d, 3'-OH 2.99 d, 4'-OH 2.44 d. — m) ddd  $\approx$  dd. — n) 6a-H 3.73 dd, 6b-H 3.64 dd. — o) 2-OH 2.29 d. — p) dd  $\approx$  t. — q) 3-OH 3.21 d. — r) d  $\approx$  s. — s) 1''-H 4.76 dd, 2a''-H 1.70 m (unter OAc), 2e''-H 1.95 ddd, 3''-H 5.33 ddd<sup>k)</sup>, 4''-H 4.73 dd, 5''-H 4.10–4.30 m. — t) CH<sub>3</sub>-6, CH<sub>3</sub>-6' und CH<sub>3</sub>-6'' 1.29 d, 1.32 d, 1.41 d.

Tab. 4. Kopplungskonstanten (Hz)

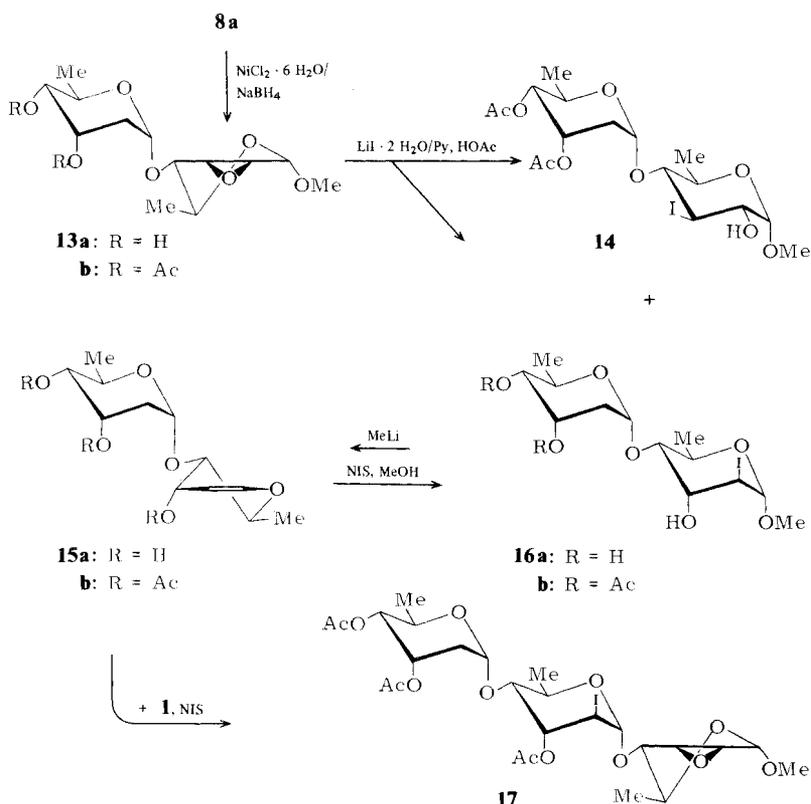
	8a	8a <sup>b)</sup>	8b	9a <sup>d)</sup>	10	11a <sup>e)</sup>	12a	12b <sup>f)</sup>	13b	14 <sup>b)</sup>	15a	15b <sup>g)</sup>	16b <sup>h)</sup>	17 <sup>b,k)</sup>
$J_{1,2a}$	—	—	—	3.7	—	—	4.0	3.5	—	3.7	—	—	—	—
$J_{1,2c}$	3.0	3.0	2.5	—	3.3	1.9	1.7	<0.5	2.9	—	5.9	5.8	1.5	3.0
$J_{2a,2c}$	—	—	—	—	—	—	-14.4	-14.6	—	—	—	—	—	—
$J_{2a,3}$	—	—	—	11.1	—	—	3.6	3.4	—	11.1	—	—	—	—
$J_{2c,3}$	4.3	4.1	a)	—	4.3	4.3	4.0	3.7	4.2	—	4.9	5.9	3.8	4.2
$J_{3,4}$	1.3	1.4	1.0	9.9	1.2	2.7	3.0	3.3	1.4	10.1	3.8	3.5	a)	1.4
$J_{4,5}$	9.2	9.1	9.3	9.1	9.2	8.8	9.2	9.7	9.0	9.2	8.5	10.2	a)	9.0
$J_{5,6}$	6.2	6.3	c)	6.1	6.2	6.1	6.4	g)	6.2	6.2	6.4	6.1	6.0	6.2
$J_{1',2a'}$	—	—	—	—	9.0	—	4.2	3.6	4.2	a)	3.4	3.6	3.7	—
$J_{1',2c'}$	2.4	3.0	2.6	2.0	—	3.2	1.5	1.0	1.1	2.3	—	1.6	1.4	1.6
$J_{2a',2c'}$	—	—	—	—	—	—	-14.7	-14.6	-15.1	-14.9	-14.8	-15.2	a)	—
$J_{2a',3'}$	—	—	—	—	2.9	—	3.4	3.6	3.4	a)	3.5	3.2	3.3	—
$J_{2c',3'}$	4.5	5.2	5.1	3.8	—	5.6	3.6	3.4	3.2	4.8	3.1	3.2	3.3	3.9
$J_{3',4'}$	a)	3.2	3.2	a)	2.8	3.3	3.1	3.3	3.2	3.1	3.1	3.0	3.2	2.7
$J_{4',5'}$	a)	7.7	7.9	8.0	9.9	7.6	9.5	9.9	9.9	8.8	9.7	9.7	9.8	a)
$J_{5',6'}$	5.7	6.8	6.5	6.4	6.1	6.9	6.4	6.3	6.2	6.4	6.2	6.1	6.2	6.2

a) Komplexe Signale. — b) In  $C_6D_6$ . — c)  $J_{5,6a} = 2.2$ ,  $J_{5,6b} = 2.2$ ,  $J_{5,6c} = 5.3$ ,  $J_{6a,6b} = -10.7$  Hz. — d)  $J_{2,2-OH} = 9.2$  Hz. — e)  $J_{3,3-OH} = 8.7$  Hz. — f)  $J_{3,3-OH} = 9.4$ ,  $J_{3',3'-OH} = 8.8$ ,  $J_{4',4'-OH} = 10.2$  Hz. — g)  $J_{5,6a} = 2.2$ ,  $J_{5,6b} = 4.7$ ,  $J_{6a,6b} = -11.1$  Hz. — h)  $J_{2,2-OH} = 9.1$  Hz. — i)  $J_{1,3} = 0.5$  Hz. — j)  $J_{3,3-OH} = 8.5$  Hz. — k)  $J_{1'',2a''} = 4.5$ ,  $J_{1'',2c''} = 1.3$ ,  $J_{2a'',2c''} = -15.2$ ,  $J_{2a'',3''} = 3.2$ ,  $J_{2c'',3''} = 3.2$ ,  $J_{3'',4''} = 3.2$ ,  $J_{4'',5''} = 9.5$ ,  $J_{5'',6''} = 6.2$  Hz.

### C. Darstellung von $\alpha$ -D-Digitoxosyl-D-digitoxal (15a) und Trisaccharid-Synthese

Gegenüber dem früher beschriebenen Verfahren zur Synthese von **12a** in vernünftigen Ausbeuten<sup>6)</sup> ist offenbar die *N*-Iodsuccinimid-Methode vorzuziehen. Wichtiger aber ist der Aspekt, daß nur auf diesem Weg ein weiterer sequentieller Aufbau von Oligosacchariden mit 2,6-Didesoxy-Funktionen möglich wird.

Durch Reduktion der 2'-Iod-Funktion in **8a** mit Nickelborid kann das Disaccharid-Derivat **13b** dargestellt werden. In diesem Produkt ist in dem nicht-reduzierenden Saccharidring bereits die Digitoxosyl-Struktur realisiert (NMR-Daten: Tab. 3 und 4). Problematisch bleibt nach dem Reduktionsschritt die Abtrennung der Nebenprodukte, so daß ein andersartiges Reduktionsverfahren sicherlich von Vorteil wäre. Die nachfolgende Öffnung des Epoxids im reduzierenden Saccharidring von **13b** ergibt erneut ein Isomengemisch der Iodhydrine **14** und **16b** (1:2.4). Wiederum findet sich das 2-Desoxy-2-iod- $\alpha$ -D-*altro*-Produkt **16b** als Hauptprodukt gegenüber dem isomeren *trans*-diäquatorialen 3-Desoxy-3-iod- $\alpha$ -D-*gluco*-Öffnungsprodukt **14**. Die Trennung der Isomeren gelingt durch Chromatographie, und die Charakterisierung erfolgt NMR-spektroskopisch (siehe Tab. 3 und 4).



In Anlehnung an die Umsetzung von **2a** zu D-Digitoxal (**4a**) konnte die Reaktion des **2a** vergleichbaren Disaccharid-Iodhydrins **16b** mit Methyllithium durchgeführt werden, wobei nach chromatographischer Reinigung das Disaccharidglycol **15a** rein anfiel. Seine Struktur wird durch das NMR-Spektrum bestätigt (siehe Tab. 3 und 4). Zum chemischen Beweis wurde **15a** mit *N*-Iodsuccinimid und Methanol zu **16a** umgesetzt. Dessen Behandlung mit Natriummethylat führt zur Bildung von **13a**, das nach Acetylierung zu **13b** mit einer authentischen Probe verglichen werden konnte.

Mit  $\alpha$ -D-Digitoxosyl-D-digitoxal (**15a**) steht ein dem D-Digitoxal (**4a**) vergleichbares Disaccharid-Synthon zur Verfügung, mit dem eine  $\alpha$ , 1 $\rightarrow$ 4-verknüpfte Bis-digitoxosyl-Struktur in einem Schritt in unterschiedliche Substrate eingeführt werden kann. Zur Überprüfung eines solchen sequentiellen Aufbaukonzeptes bietet sich die Kondensation zu einem Trisaccharid-Derivat an.

Zunächst wurde daher **15a** zum Triacetat **15b** acetyliert. Dessen Umsetzung mit dem Epoxid **1** in Gegenwart von *N*-Iodsuccinimid zum Trisaccharid **17** läßt sich problemlos vollziehen. Dem NMR-Spektrum sind die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten aller Ringprotonen der drei Saccharidringe nebeneinander nahezu vollständig zu entnehmen. In den Daten spiegeln sich die Konfigurationen und Konformationen wider, die bereits bei den Disaccharid-Derivaten **8a** und **16b** aufgefunden und diskutiert wurden (siehe Tab. 3 und 4). Während der reduzierende (erste) mit dem mittleren Ring zusammen dem Disaccharid **8a** vergleichbar sind, sind der mittlere und der dritte Ring zusammen strukturell dem Disaccharid **16b** ähnlich.

In dem Trisaccharid-Produkt **17** liegen drei unterschiedliche, jeweils  $\alpha$ ,1 $\rightarrow$ 4-verknüpfte Saccharidringe vor, die alle bereits die Digitoxosyl-Struktur entweder direkt oder verkappt enthalten. Die Darstellung von **17** erscheint ermutigend, und während **17** selbst noch zu modifizieren ist, regen diese Befunde den Einsatz von **15** oder vergleichbaren Verbindungen in Blockkondensationen an.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung der Untersuchungen.

## Experimenteller Teil

Die Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel 60 GF<sub>254</sub>(Merck) verfolgt. Detektion: UV-Absorption und/oder Besprühen mit konz. Schwefelsäure und Wärmebehandlung (150°C). — Präparative Schichtchromatographie (PSC): Kieselgel 60 F<sub>254</sub>-Fertigplatten, 2 mm (Merck). — Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck). — Schmelzpunkte: Leitz-Heiztischmikroskop (unkorrigiert) und Mettler FP 61 (korrigiert). — Optische Drehungen: Perkin-Elmer 241 und 243 MC in 1-dm-Küvetten bei Na-D-Linie. — <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Bruker WH 270 (270 MHz) mit TMS als innerem Standard.

*Methyl-2,6-didesoxy-2-iod- $\alpha$ -D-altropyranosid (2a) und Methyl-3,6-didesoxy-3-iod- $\alpha$ -D-glucopyranosid (3a)*

a) Eine Mischung aus 1.7 g (28 mmol) Eisessig, 2.46 g (30 mmol) Natriumacetat und 20.0 g (117.6 mmol) Lithiumiodid-dihydrat in 100 ml Chloroform wird bei Raumtemp. mit einer Lösung von 4.5 g (28.1 mmol) **1**<sup>11</sup> in 100 ml Chloroform versetzt und kräftig gerührt. Die Umsetzung ist nach 8 h beendet (DC: Essigester). Die Reaktionsmischung wird nacheinander mit Natriumthiosulfat- und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, und die wäßr. Phasen werden mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Ausb. 6.5 g (80%) Sirup aus **2a** und **3a** (Verhältnis nach NMR 4:1).

b) Die Lösung von 5.0 g (31.0 mmol) **1** in einer Mischung aus 30 ml Pyridin und 1.87 g (31.0 mmol) Eisessig wird mit 10.0 g (60 mmol) Lithiumiodid-dihydrat versetzt und auf dem Wasserbad (60°C) erwärmt. Es bildet sich eine klare, gelbe Lösung, und die Umsetzung ist nach 3 h beendet (DC: Essigester). Es wird mit 6N HCl neutralisiert, mehrfach mit Essigester extrahiert, die Essigester-Phase mit Natriumthiosulfat- und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Reste des Pyridins werden azeotrop mit Toluol abgedampft, das Gemisch wird in Chloroform aufgenommen, die Lösung über Kieselgel filtriert und eingeengt. Ausb. 7.7 g (86 %) Sirup aus **2a** und **3a** (Verhältnis nach NMR 4:1).

**3a** läßt sich aus dem Gemisch teilweise durch fraktionierte Kristallisation (Essigester/n-Hexan) abtrennen. Die weitere Reinigung erfordert eine Säulenchromatographie an Kieselgel in Essigester.

Ausb. an **2a**: 4.7 g (52 %), Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = +44.3^\circ$  ( $c = 1.51$ , Chloroform). Ausb. an **3a**: 1.2 g (13 %), Schmp. 125.8°C (korr.),  $[\alpha]_D^{20} = +122.7^\circ$  ( $c = 0.96$ , Chloroform).

$C_7H_{13}IO_4$  (288.1) Ber. C 29.19 H 4.55 I 44.05 **2a**: Gef. C 29.15 H 4.43 I 44.11  
**3a**: Gef. C 29.44 H 4.53 I 43.91

*Methyl-3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod- $\alpha$ -D-altropyranosid (2b) und Methyl-2,4-di-O-acetyl-3,6-didesoxy-3-iod- $\alpha$ -D-glucopyranosid (3b)*: Die Lösung von 1.0 g (6.3 mmol) **1**<sup>(1)</sup> in 10 ml Pyridin wird mit 3 ml Acetanhydrid und unter Rühren mit 2.1 g (12.5 mmol) Lithiumiodid-dihydrat versetzt und auf dem Wasserbad (60°C) erwärmt. Die Reaktion ist nach 2 h beendet (DC: Essigester/n-Hexan 1:2). Es wird auf Eiswasser gegossen, mit Chloroform extrahiert und die organische Phase mit 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, gesätt. Natriumhydrogencarbonat- und Natriumthiosulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. eingedampft. Ausb. 2.2 g (97 %) Sirup aus **2b** und **3b** (Verhältnis nach NMR 19:1). Das Gemisch wird durch PSC (Essigester/n-Hexan 1:4, Zweifachentwicklung) getrennt.

Ausb. an **2b**: 1.48 g (64 %), Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = +34.7^\circ$  ( $c = 1.29$ , Chloroform). Ausb. an **3b**: 80 mg (3.5 %), Schmp. 124.9°C (korr.) (aus Chloroform/n-Hexan),  $[\alpha]_D^{20} = +120.6^\circ$  ( $c = 1.28$ , Chloroform).

$C_{11}H_{17}IO_6$  (372.2) Ber. C 35.50 H 4.60 I 34.10 **2b**: Gef. C 35.25 H 4.64 I 34.16  
**3b**: Gef. C 35.55 H 4.56 I 34.07

Zum Vergleich lassen sich **2b** und **3b** durch übliche Acetylierung aus **2a** bzw. aus **3a** darstellen.

*Umsetzung von 1 mit lithiumiodid-haltiger Methylithium-Lösung*: Eine Lösung aus 200 mg (1.2 mmol) Lithiumiodid-dihydrat in 10 ml absol. Ether wird 1 h mit 5.0 g Molekularsieb 4 Å gerührt und anschließend mit 3 ml (4.8 mmol) 5proz. Methylithium-Lösung in Ether (Merck) versetzt. Unter Rühren werden 100 mg (0.63 mmol) **1**<sup>(1)</sup> hinzugefügt. Die Umsetzung ist nach 5 min bei Raumtemp. beendet. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **4a** beschrieben. Ausb. 84 mg (95 %) eines Gemisches aus **4a** und **5a** (Verhältnis nach NMR 3:16).

*1,5-Anhydro-2,6-didesoxy-D-ribo-hex-1-enit (4a)*: Die Lösung von 7.0 g (24.3 mmol) des Gemisches aus **2a** und **3a** (80 % **2a** = 19.4 mmol) in 100 ml absol. Ether wird 1 h mit Molekularsieb 4 Å gerührt. Diese Lösung wird langsam in 60 ml (96 mmol) 5proz. Methylithium-Lösung in Ether (Merck) getropft. Nach 2 h unter Rückfluß ist die Umsetzung beendet (DC: Essigester). Nach Abkühlen wird vorsichtig mit 50proz. Essigsäure neutralisiert. Die Etherphase wird abgetrennt und die wäßr. Phase mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. eingedampft. Der hellgelbe Sirup kristallisiert beim Stehenlassen und wird aus Chloroform/n-Hexan umkristallisiert. Ausb. 1.7 g (67 %, bezogen auf **2a**), Schmp. 115.3°C (korr.),  $[\alpha]_D^{20} = +314.2^\circ$  ( $c = 1.03$ , Methanol) (Lit.<sup>7)</sup> Schmp. 118.5–119.5°C,  $[\alpha]_D^{19} = +323^\circ$  ( $c = 1.09$ , Wasser)).

$C_6H_{10}O_3$  (130.1) Ber. C 55.37 H 7.74 Gef. C 55.11 H 7.75

Eine langsame Zersetzung des Glycols, die in Lit.<sup>7)</sup> beschrieben wird, konnte weder in kristalliner Form noch in Chloroform-Lösung beobachtet werden.

*3,4-Di-O-acetyl-1,5-anhydro-2,6-didesoxy-D-ribo-hex-1-enit (4b)*: Die Lösung von 1.0 g (7.7 mmol) **4a** in 5 ml absol. Pyridin wird mit 2.9 ml (30 mmol) Acetanhydrid versetzt und über Nacht im Kühlschrank belassen. Die Aufarbeitung erfolgt durch mehrfaches Abziehen mit Toluol und Filtrieren einer Chloroform-Lösung über Kieselgel. Der nach Einengen anfallende Sirup kristallisiert beim Stehenlassen und wird durch Sublimation im Hochvak. (Badtemp. 40°C) gereinigt. Ausb. 1.5 g (91%), Schmp. 51.5°C (unkorr.),  $[\alpha]_D^{20} = +361.9^\circ$  ( $c = 1.20$ , Chloroform) (Lit.<sup>7)</sup> Schmp. 47–50°C,  $[\alpha]_D^{19} = +387^\circ$  ( $c = 0.95$ , Chloroform)).

$C_{10}H_{14}O_5$  (214.2) Ber. C 56.07 H 6.59 Gef. C 56.14 H 6.62

*Methyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranosid (5a)*

a) Die Lösung von 50 mg (0.13 mmol) **2b** in 5 ml absol. Ether wird mit 2 ml (3.2 mmol) 5proz. Methylolithium-Lösung in Ether (Merck) versetzt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt, wie bei **4a** beschrieben. Ausb. 15 mg (80%).

b) Die bei der Kristallisation von **4a** verbliebene Mutterlauge wird eingeengt und säulenchromatographisch (Essigester/n-Hexan 1:1) getrennt. Ausb. 50 mg (7%, bezogen auf den Rückstand), Sdp. 80°C (Wasserbadtemp.)/0.1 Torr (Lit.<sup>12)</sup> Sdp. 60°C/0.3 Torr).

**5a** ist nach dem NMR-Spektrum (siehe Tab. 1 und 2) identisch mit der in Lit.<sup>12)</sup> beschriebenen Verbindung.

*Methyl-4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranosid (5b)*: 50 mg (0.35 mmol) **5a** werden wie üblich mit Pyridin/Acetanhydrid acetyliert. Ausb. 58 mg (89%). Die Charakterisierung erfolgte NMR-spektroskopisch (vgl. Tab. 1 und 2).

*Methyl-3,4,6-tridesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-3-enopyranosid (6)*: Die Lösung von 30 mg (0.10 mmol) **3a** in 5 ml absol. Ether wird nach Zugabe von 2 ml (3.2 mmol) 5proz. Methylolithium-Lösung in Ether 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach der Aufarbeitung (vgl. **4a**) werden 13 mg (80%) eines Gemisches aus **5a** und **6** isoliert, Verhältnis 4:1 (NMR). Verbindung **6** wird außerdem in der angereicherten Mutterlauge von **4a** NMR-spektroskopisch identifiziert.

*Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod- $\alpha$ -D-altropyranosyl)- $\alpha$ -D-allopyranosid (8a)*: Die Lösung von 1.4 g (6.5 mmol) **4b** und 1.04 g (6.5 mmol) **1**<sup>11)</sup> in 30 ml absol. Acetonitril wird bei 0°C unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß mit 2.25 g (10 mmol) *N*-Iodsuccinimid versetzt und anschließend auf Raumtemp. erwärmt. Die Reaktion ist nach 24 h bei Raumtemp. beendet (DC: Essigester/n-Hexan 1:1). Es wird i.Vak. eingeengt, in 60 ml Chloroform aufgenommen, mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und säulenchromatographisch (Essigester/n-Hexan 1:1) gereinigt. Ausb. 2.3 g (72%), farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = +153.6^\circ$  ( $c = 1.08$ , Chloroform).

$C_{17}H_{25}IO_9$  (500.3) Ber. C 40.81 H 5.04 I 25.38 Gef. C 40.49 H 4.87 I 25.56

*Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod- $\alpha$ -D-altropyranosyl)- $\alpha$ -D-allopyranosid (8b)*: Die Lösung von 300 mg (1.4 mmol) **4b** und 335 mg (1.4 mmol) **7**<sup>11)</sup> in 7 ml absol. Acetonitril wird mit 475 mg (2.1 mmol) *N*-Iodsuccinimid versetzt. Die Umsetzung und Aufarbeitung erfolgt, wie bei **8a** beschrieben. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Essigester/n-Hexan (1:1) gereinigt. Ausb. 490 mg (60%), farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = +134.2^\circ$  ( $c = 1.23$ , Chloroform).

$C_{17}H_{24}BrIO_9$  (579.2) Ber. C 35.25 H 4.18 Br 13.80 I 21.91

Gef. C 34.93 H 4.11 Br 13.50 I 21.89

*Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod- $\beta$ -D-allopyranosyl)- $\alpha$ -D-allopyranosid (10)* wird aus den nach Abtrennung von **8a** verbleibenden Mutterlauen durch PSC

(Essigester/n-Hexan 1:2, vierfache Entwicklung) bis zu einer Reinheit von ca. 70% im Gemisch mit anderen Nebenprodukten angereichert und NMR-spektroskopisch (siehe Tab. 3 und 4) identifiziert.

*Methyl-3,6-didesoxy-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod- $\alpha$ -D-altropyranosyl)-3-iod- $\alpha$ -D-glucopyranosid (9a) und Methyl-2,6-didesoxy-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod- $\alpha$ -D-altropyranosyl)-2-iod- $\alpha$ -D-altropyranosid (11a)*: Die Lösung von 300 mg (0.6 mmol) **8a** in 2 ml Pyridin wird mit 30 mg (0.5 mmol) Eisessig und 340 mg (2.0 mmol) Lithiumiodid-dihydrat versetzt und 2 h auf dem Wasserbad (60°C) erwärmt (DC: Essigester/n-Hexan 1:1). Nach Aufarbeiten wie bei **2a** und **3a** beschrieben Ausb. 270 mg (72%) sirupöses Gemisch aus **9a** und **11a**, Verhältnis 1:3.7 (nach NMR). Die Trennung erfolgt durch PSC (Essigester/n-Hexan 1:1, zweifache Entwicklung). Ausb. an **9a**: 40 mg (11%), farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = +99.1^\circ$  ( $c = 1.08$ , Chloroform). Ausb. an **11a**: 150 mg (40%), farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = +63.2^\circ$  ( $c = 0.79$ , Chloroform).

$C_{17}H_{26}I_2O_9$  (628.2) Ber. C 32.50 H 4.17 I 40.40

**9a**: Gef. C 32.18 H 3.90 I 39.91

**11a**: Gef. C 32.14 H 4.17 I 40.01

*Methyl-2,6-didesoxy-4-O-(2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl)- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosid (12a)*: Die Lösung von 130 mg (0.2 mmol) **11a** in 10 ml Methanol wird mit 30 mg (0.13 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat versetzt. Unter Rühren werden bei  $-40^\circ\text{C}$  500 mg (13.2 mmol) Natriumborant in Methanol zugetropft. Die Umsetzung ist nach wenigen min beendet (DC: Methanol/Essigester 1:3). Es wird i. Vak. eingeengt, mit wenig Wasser aufgenommen und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach einer Vorreinigung durch PSC (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 0.25 mm, Konzentrierungszone (Merck)) kristallisiert **12a** aus Chloroform/n-Hexan in Prismen. Ausb. 20 mg (34%), Schmp. 155–157°C (unkorr.),  $[\alpha]_D^{20} = +284.1^\circ$  ( $c = 0.22$ , Methanol).

$C_{13}H_{24}O_7$  (292.3) Ber. C 53.41 H 8.27 Gef. C 53.32 H 8.30

*Methyl-6-brom-2,6-didesoxy-4-O-(2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl)- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosid (12b)*: Die Lösung von 140 mg (0.24 mmol) **8b** in 10 ml Chloroform wird mit 300 mg (1.0 mmol) Phosphatpuffer (Kaliumdihydrogenphosphat: Dikaliumhydrogenphosphat 1:1 m/m) und mit 1.0 g (5.9 mmol) Lithiumiodid-dihydrat versetzt und 48 h bei Raumtemp. gerührt (DC: Essigester/n-Hexan 1:1). Dann wird mit 10 ml Wasser versetzt, mehrmals mit Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Ausb. 150 mg Sirup (Gemisch aus **9b** und **11b**). Man löst 70 mg dieses Sirups in 10 ml Ethanol, versetzt mit 320 mg (1.35 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat, rührt im Eisbad und tropft langsam 300 mg (8.0 mmol) Natriumborant in 3 ml Wasser zu. Nach Beendigung der Reaktion (DC: Methanol/Essigester 1:3) wird wie bei **12a** aufgearbeitet und aus Chloroform/Ether kristallisiert. Ausb. 5 mg (12%, bezogen auf **8b**), Schmp. 178.5°C (unkorr.),  $[\alpha]_D^{20} = +218.8^\circ$  ( $c = 0.18$ , Chloroform).

$C_{13}H_{23}BrO_7$  (371.2) Ber. C 42.06 H 6.24 Br 21.52 Gef. C 42.38 H 6.18 Br 21.27

*Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl)- $\alpha$ -D-allopyranosid (13b)*: Eine Lösung aus 1.2 g (2.4 mmol) **8a** und 570 mg (2.4 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat in 50 ml Methanol wird unter Rühren bei  $-30^\circ\text{C}$  spatelweise mit Natriumborant versetzt, bis nach DC (Essigester/n-Hexan 1:1) kein Ausgangsprodukt mehr vorliegt. Die grüne Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand mehrmals mit heißem Chloroform ausgezogen. Nach Einengen Rohausb. 720 mg Sirup. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigester/n-Hexan (1:1), die Kristallisation aus Essigester/n-Hexan. Ausb. 290 mg (32%), Schmp. 98.4°C (korr.),  $[\alpha]_D^{20} = +256.9^\circ$  ( $c = 0.98$ , Chloroform).

$C_{17}H_{26}O_9$  (374.4) Ber. C 54.54 H 7.00 Gef. C 54.80 H 7.29

*Methyl-3,6-didesoxy-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl)-3-iod- $\alpha$ -D-glucopyranosid (14) und Methyl-2,6-didesoxy-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl)-2-iod- $\alpha$ -D-altropyranosid (16b):* Die Lösung von 80 mg (0.21 mmol) **13b** in 2 ml Pyridin wird mit 12 mg (0.2 mmol) Eisessig und 85 mg (0.5 mmol) Lithiumiodid-dihydrat versetzt und 2h auf dem Wasserbad (60°C) erwärmt (DC: Essigester/n-Hexan 1:1). Die Aufarbeitung erfolgt, wie bei der Herstellung von **2a** und **3a** beschrieben. Ausb. 100 mg sirupöses Gemisch aus **14** und **16b** (95%), Verhältnis 1:2.4 (nach NMR). Die Trennung erfolgt durch PSC (Essigester/n-Hexan 2:1, vierfache Entwicklung). Ausb. 22 mg **14** (21%), farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = +166.9^\circ$  ( $c = 0.58$ , Chloroform). Ausb. 54 mg **16b** (51%), farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = +157.7^\circ$  ( $c = 0.93$ , Chloroform).

$C_{17}H_{27}IO_9$  (502.3) Ber. C 40.65 H 5.42 I 25.26

**14:** Gef. C 41.00 H 5.67 I 25.30

**16b:** Gef. C 40.75 H 5.54 I 25.63

*1,5-Anhydro-2,6-didesoxy-4-O-(2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl)-D-ribo-hex-1-enit (15a):* Die Lösung von 30 mg (0.06 mmol) **16b** in 3 ml absol. Ether wird mit Molekularsieb 3 Å 1h gerührt. Dann werden langsam 5 ml (8.0 mmol) 5proz. Methyllithium-Lösung in Ether zugetropft, und der Ansatz wird 2h unter Rückfluß erwärmt (DC: Methanol/Essigester 1:3). Die Aufarbeitung erfolgt, wie bei **4a** beschrieben, und die Reinigung wird an einer Mikrokiesselsäule mit Methanol/Essigester (1:3) vorgenommen. Ausb. 7.0 mg (45%), farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = +324.1^\circ$  ( $c = 0.34$ , Methanol).

$C_{12}H_{20}O_6$  (260.3) Ber. C 55.37 H 7.74 Gef. C 56.01 H 7.58

*3-O-Acetyl-1,5-anhydro-2,6-didesoxy-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl)-D-ribo-hex-1-enit (15b):* 5.0 mg (0.02 mmol) **15a** werden wie üblich mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Ausb. 7.0 mg (95%), farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = +219.0^\circ$  ( $c = 0.2$ , Chloroform).

$C_{18}H_{26}O_9$  (386.4) Ber. C 55.95 H 6.78 Gef. C 56.04 H 6.81

*Umsetzung von 15a mit Methanol und N-Iodsuccinimid:* Eine Lösung von 5 mg (0.02 mmol) **15a** in 2 ml absol. Methanol wird mit 10 mg (0.04 mmol) N-Iodsuccinimid 2h bei Raumtemp. belassen. Nach DC (Methanol/Essigester 1:3) ist vollständige Umsetzung zu **16a** zu beobachten. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit 1 ml 0.5 N Natriummethylat-Lösung in Methanol 5h gerührt. DC (Ether) zeigt die Bildung von **13a**. Durch Zugabe von Ionenaustauscher Amberlite IR 120  $H^+$  wird neutralisiert, eingeengt und mit 1 ml Acetanhydrid in 2 ml Pyridin acetyliert, über Nacht belassen und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. an **13b**: 1.5 mg (50%, bezogen auf **15a**). Die Identität mit authentischem **13b** ergibt sich aus dem NMR-Spektrum.

*Methyl-4-O-[3-O-acetyl-2,6-didesoxy-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosyl)-2-iod- $\alpha$ -D-altropyranosyl]-2,3-anhydro-6-desoxy- $\alpha$ -D-allopyranosid (17):* Eine Lösung von 2 mg (0.005 mmol) **15b** und 2 mg (0.013 mmol) **1** in 1 ml absol. Acetonitril wird mit 10 mg (0.04 mmol) N-Iodsuccinimid 2d bei Raumtemp. belassen. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der Herstellung von **8a**. Das Rohgemisch wird durch PSC (0.25-mm-Kieselgelplatte mit Konzentrierungszone (Merck)) mit Essigester/n-Hexan (1:1) gereinigt. Ausb. 1.8 mg (53%), farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = +233.3^\circ$  ( $c = 0.18$ , Dichlormethan).

$C_{25}H_{37}IO_{13}$  (672.5) Ber. C 44.65 H 5.55 Gef. C 44.12 H 5.97

**Literatur**

- 1) Vorläufige Mitteil.: *J. Thiem, P. Ossowski und J. Schwentner*, *Angew. Chem.* **91**, 242 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 222 (1979).
- 2) *J. Thiem, H. Karl und J. Schwentner*, *Synthesis* **1978**, 896.
- 3) *J. Thiem und J. Evers*, *Chem. Ber.* **112**, 818 (1979).
- 4) *J. Thiem und H. Karl*, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4999; *J. Thiem, H. Karl und U. Ellermann*, *Chem. Ber.* **112**, 3139 (1979).
- 5) *F. Kaiser, E. Haack und H. Spingler*, *Naturwissenschaften* **46**, 447 (1959).
- 6) *J. Thiem und J. Schwentner*, *Chem. Ber.* **112**, 3126 (1979).
- 7) *F. Micheel*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**, 347 (1930).
- 8) *W. Roth und W. Pigman*, *Methods Carbohydr. Chem.* **2**, 405 (1963).
- 9) *M. Sharma und R. K. Brown*, *Can. J. Chem.* **44**, 2825 (1966); **46**, 757 (1968).
- 10) *R. U. Lemieux, E. Fraga und K. A. Watanabe*, *Can. J. Chem.* **46**, 61 (1968).
- 11) *H. Paulsen und V. Sinnwell*, *Chem. Ber.* **111**, 879 (1978).
- 12) *O. Achmatowicz jr., P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska und A. Zamojski*, *Tetrahedron* **27**, 1973 (1971); *T. D. Inch*, *Carbohydr. Res.* **21**, 37 (1972).
- 13) *H. Fürst und P. A. Plattner*, 12th Intern. Congr. Pure Appl. Chem., New York 1951, Abstr. Pap., S. 409.
- 14) *N. R. Williams*, *Adv. Carbohydr. Chem.* **25**, 109 (1970).
- 15) *J. Thiem, J. Schwentner, E. Schüttpelz und J. Kopf*, *Chem. Ber.* **112**, 1023 (1979).
- 16) Über detaillierte Untersuchungen zum Ablauf der *N*-Iodsuccinimid-Reaktion mit verschiedenartigen Nucleophilen und unterschiedlichen Substraten wird in Kürze berichtet.
- 17) *J. A. Kanters et al.*, Universität Utrecht, Niederlande, unveröffentlicht.
- 18) *J. Thiem und J. Evers*, *Chem. Ber.*, eingereicht.

[192/79]