

Glycosidsynthesen nach dem *N*-Iodosuccinimid-Verfahren mit *L*-Olivomycal. Darstellungen von *E* – *D*-Disaccharidglycosiden des Chromomycins A_3

Joachim Thiem* und Jürgen Elvers

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

Eingegangen am 7. Januar 1980

Mit unterschiedlichen Alkoholen reagiert 4-*O*-Acetyl-*L*-olivomycal (**2**) nach dem *N*-Iodosuccinimid-Verfahren glatt zu den α -Glycosiden **3**–**6** der 2-Iod-*L*-olivomycose. Mit *N*-Brom- bzw. *N*-Iodosuccinimid wird aus **2** und dem 2-Desoxy-*D*-*arabino*-Derivat **1** das 2'-Brom-Derivat **7** in geringer bzw. die 2'-Iod-Verbindung **8** in guter Ausbeute gewonnen. Die bromierende Benzylidenringöffnung von **8** gibt das labile 6-Brom-2'-iod-disaccharid **9**, aus dem reaktiv das Methylglycosid **10** der *E* – *D*-Disaccharideinheit dargestellt wird. Die Reaktion von **2** mit dem 6-Iod-monosaccharid **13** führt zum Disaccharid **11** in nur mäßiger Ausbeute. Seine anschließende Reduktion mit Tri-*n*-butylstannan verläuft komplex wie auch mit der Modellverbindung **13** gezeigt wird. Dagegen erhält man nach der *N*-Iodosuccinimid-Methode aus **2** und dem Saccharid **15** glatt das Disaccharid **17**, dessen Partialhydrogenolyse zum Benzylglycosid **18** der *E* – *D*-Disaccharideinheit verschiedener Saccharid-Cytostatica führt.

Glycoside Syntheses with *L*-Olivomycal Employing the *N*-Iodosuccinimide Procedure. Preparation of *E* – *D* Disaccharide Glycosides of Chromomycin A_3

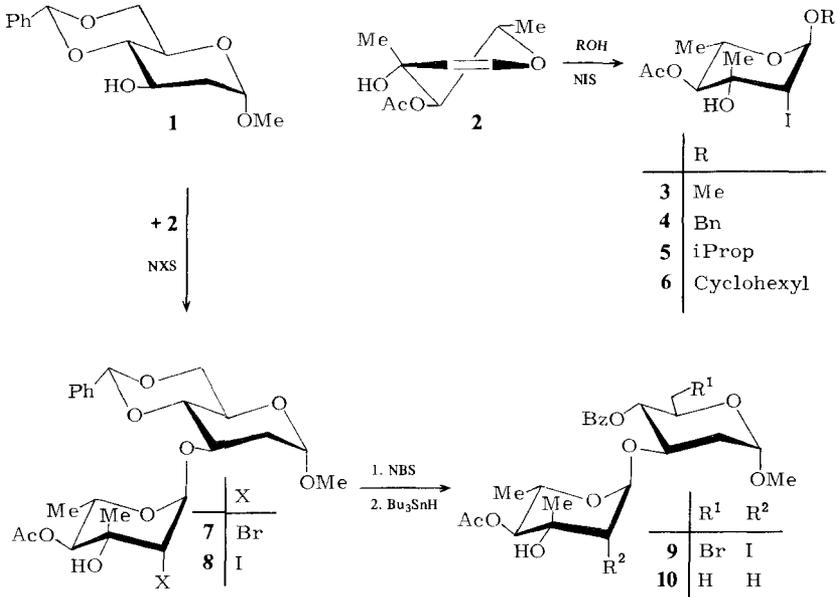
By application of the *N*-iodosuccinimide procedure various alcohols and 4-*O*-acetyl-*L*-olivomycal (**2**) yield the α -glycosides **3**–**6** of 2-iodo-*L*-olivomycose. The reaction of **2** and the 2-deoxy-*D*-*arabino* derivative **1** with *N*-bromo- or *N*-iodosuccinimide, resp., yields the 2'-bromo derivative **7** in low, and the 2'-iodo compound **8** in good yields, resp. By brominative benzylidene ring opening of **8** the labile 6-bromo-2'-iodo disaccharide **9** is obtained, the reduction of which leads to the preparation of the methyl glycoside **10** of the *E* – *D* disaccharide unit. Starting with compound **2** and the 6-iodo monosaccharide **13** the disaccharide **11** is obtained. The subsequent reduction with tri-*n*-butylstannane proceeds in a complex manner, which is also demonstrated with the model compound **13**. In contrast to this, the *N*-iodosuccinimide method applied to **2** and the saccharide **15** allows a convenient preparation of the disaccharide **17**. By partial hydrogenolysis a synthesis of the benzyl glycoside **18** of the disaccharide unit *E* – *D* of various saccharide cytostatics is achieved.

Das terminale Saccharid *E* in der Trisaccharideinheit *E* – *D* – *C* von Chromomycin A_3 ^{1,2)} sowie von Olivomycin A ^{3,4)} weist *L*-*arabino*-Konfiguration sowie eine Methylverzweigung an C-3 auf und ist an die Saccharideinheit *D* α -glycosidisch gebunden. Als ideal geeignetes Syntheton zum Aufbau dieser Einheit ist seit kurzem das methylverzweigte Glycal *L*-Olivomycal verfügbar⁵⁾. Mit dem *N*-Iodosuccinimid-Verfahren⁶⁾

konnten bereits in anderen Fällen sehr glatt 2-Desoxy-2-iod- α -glycoside aus Glycalen gewonnen werden, deren Umwandlung in die wichtigen 2-Desoxy- α -glycoside sich problemlos gestaltet⁷⁻⁹. Damit stehen sowohl das Glycal als auch dieses Verfahren zur Synthese der E-D-Disaccharideinheit der genannten tumorinhibierenden Cytostatica (siehe Formel 1 und 2 in Lit.¹⁰) zur Verfügung.

Umsetzungen von 4-O-Acetyl-L-olivomycal mit N-Iodsuccinimid und Alkoholen

Von Interesse war zunächst die Frage, in welcher Weise das zur Vermeidung der Selbstkondensation an Position 4 acetylierte L-Olivomycal **2**⁵ mit N-Iodsuccinimid und Alkoholen unterschiedlichen Typs reagiert. In der Tat läßt sich, ebenso wie Methanol zum kristallisierten Methylglycosid **3**⁵, Benzylalkohol zum kristallisierten Benzylglycosid **4** ohne Schwierigkeiten addieren. In der gleichen Weise reagiert auch 2-Propanol zum Glycosid **5**, und mit Cyclohexanol wird das Cyclohexylglycosid **6** gewonnen, wobei die Ausbeuten zwischen 60 und 70% liegen. Nach der dünnschichtchromatographischen Verfolgung erweist sich die Umsetzung stets als quantitativ, jedoch treten bei dem in Lösung minder stabilen Glycal **2** in gewissem Umfang Umlagerungs- und Zersetzungsreaktionen auf. Dies erfordert in allen Fällen nach den Umsetzungen mit **2** einen chromatographischen Reinigungsschritt, was sich natürlich zu Lasten der Ausbeuten auswirkt.



Die Strukturen der Produkte **3–6** als α -manno-konfigurierte Derivate lassen sich NMR-spektroskopisch ermitteln, wobei jeweils die $J(1,2)$ -Kopplungskonstante mit 2.5–3.0 Hz beobachtet wird. Im Falle des Methylglycosids **3** konnte bereits durch reduktive De-Iodierung zum Methyl-2,6-dideoxy-3-C-methyl- α -L-arabino-hexopyranosid (Methyl- α -L-olivomycosid) ein Strukturbeweis geführt werden⁵.

Herstellung des Methylglycosids der E – D-Disaccharideinheit

Nach den Untersuchungen zur Gewinnung einfacher Glycoside aus **2** kam mit dem 4,6-*O*-Benzyliden-2-desoxy-Derivat **1**¹¹⁾ eine Saccharidkomponente zum Einsatz, die als Vorstufe des D-Saccharids mit 2,6-Didesoxy-*D*-*arabino*-Struktur anzusehen ist. Zunächst wurden das Glycal **2** und **1** in Gegenwart von *N*-Bromsuccinimid in Acetonitril zur Reaktion gebracht. Nach chromatographischer Reinigung konnte das 2'-Bromsubstituierte Disaccharidglycosid **7** in allerdings nur 10prozentiger Ausbeute kristallisiert erhalten und NMR-spektroskopisch charakterisiert werden. Wesentlich günstiger lief dagegen die Umsetzung beider Komponenten in Gegenwart von *N*-Iodsuccinimid, wobei in 60prozentiger Ausbeute das 2'-Iodsubstituierte Disaccharidglycosid **8**⁵⁾ dargestellt werden konnte. Die Strukturen **7** und **8** lassen sich an Hand der vollständig interpretierten NMR-Spektren (siehe Exp. Teil) zweifelsfrei ableiten.

Während die Methode mit *N*-Bromsuccinimid zur Synthese einfacher Glycoside erprobt worden ist¹²⁾, hat sie in unseren Händen bei der Umsetzung komplexer Derivate – bezogen sowohl auf die Glycal- als auch auf die Aglycon-Komponente – durchweg nur mäßige Ausbeuten ergeben⁶⁾, wie sich auch in diesem Fall bestätigt. Es ist anzunehmen, daß *N*-Brom- im Gegensatz zu *N*-Iodsuccinimid eher zu radikalischen Nebenreaktionen Anlaß gibt, die bei Einsatz des labilen Glycals **2** drastische Ausbeuteminderungen zur Folge haben.

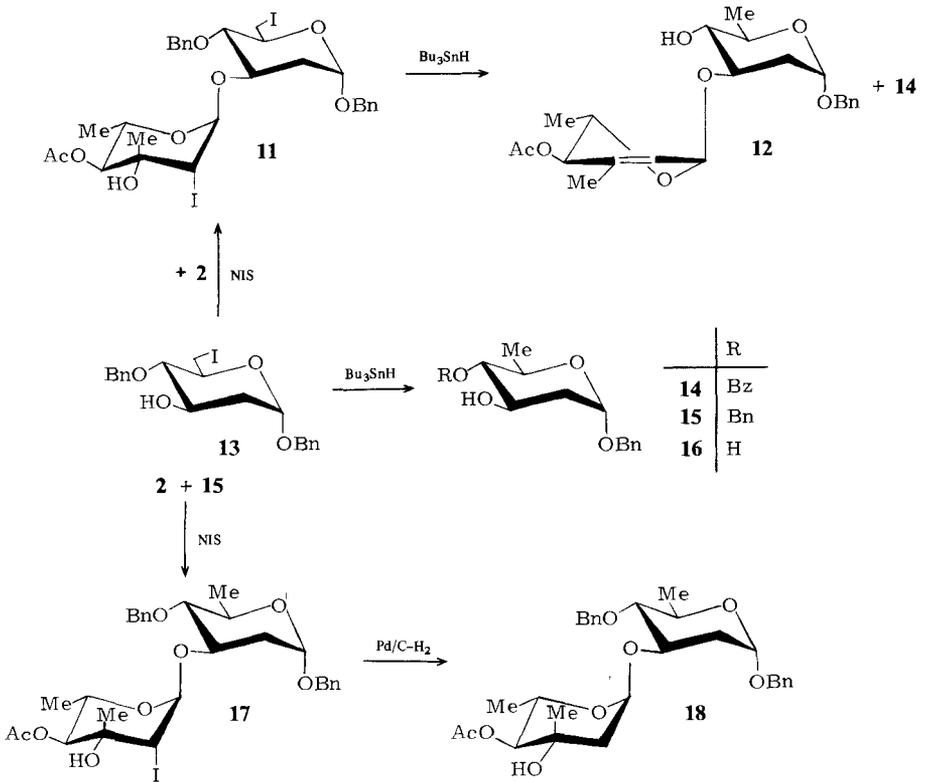
Die weiteren Reaktionsschritte sehen die Einführung der Desoxyfunktionen an C-6 und an C-6' vor. Zunächst ist durch radikalisch initiierte bromierende Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid¹³⁾ die Benzylidengruppe im reduzierenden Ring zu öffnen. Obwohl diese Reaktion nach dünnschichtchromatographischer Überprüfung befriedigend zur Bildung von **9** führte, ergaben sich erhebliche Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung. In dem als bräunlicher Schaum anfallenden Rohprodukt neigt die Verbindung auch in Lösung zu rascher Zersetzung. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel führte daher in nur mäßiger Ausbeute (20%) zum reinen Derivat **9**, das analytisch vollauf charakterisiert werden konnte und aus ungeklärten Gründen eine derart geringe Stabilität besitzt. Präparativ ergiebiger ist daher der Verzicht auf die Reinigung bei **9** und direkter Einsatz des rohen, aufgearbeiteten Derivats in dem folgenden reduktiven Dehalogenierungsschritt.

Versuche zur Reduktion mit Nickelchlorid/Natriumborantat waren in diesem Fall nicht erfolgreich, weshalb auf die Reduktion mit in situ erzeugtem Tri-*n*-butylstannan¹⁴⁾ zurückgegriffen wurde. Die Reduktion verläuft mit guter Ausbeute (75%) zum Tetra-desoxydisaccharid **10**, jedoch erweist sich in allen Fällen der Tri-*n*-butylstannan-Reduktion die Aufarbeitung als mühsam, da umfangreiche chromatographische Abtrennungen der Zinnalkylverbindungen erforderlich sind. Das Derivat **10** ist NMR-spektroskopisch durch Lage, Multiplizität und Kopplungskonstanten vor allem der 2-Desoxyprotonen (2a-, 2e'-H und 2a'-, 2e'-H) eindeutig als interglycosidisch α -verknüpftes Tetra-desoxydisaccharid charakterisiert. Mit **10** ist somit die Synthese des Methylglycosids der E – D-Disaccharideinheit der Cytostatica Chromomycin A₃ und Olivomycin A gelungen.

Synthese des Benzylglycosids der E – D-Disaccharideinheit

Nach unserem Konzept wird die Synthese der gesamten Trisaccharideinheit E – D – C einerseits vom reduzierenden Ende (von C) und andererseits vom nicht-reduzierenden

Ende (von E) her betrieben. Für den letzteren Ansatz kann aus **10** nur schwierig ein reaktives Derivat gewonnen werden, ohne daß es zu einem Bruch der im Falle von 2,6-Didesoxysacchariden besonders labilen interglycosidischen Bindung kommt. Daher wurde zusätzlich die Darstellung eines milde spaltbaren E-D-Disaccharidglycosids nach einem anderen Weg, aber vergleichbaren Syntheseprinzip, unternommen.



Die *N*-Iodsuccinimid-Reaktion von **2** mit dem benzylierten 2,6-Didesoxy-6-iod-Derivat **13**¹⁵⁾ führte zum 2',6-Diiod-disaccharid **11** in nur geringer Ausbeute (13%). Bei dem anschließenden Reduktionsschritt mit Nickelchlorid/Natriumboratan konnte nicht das erwartete Produkt **18** erhalten werden. Als einziges in geringer Menge nachweisbares Saccharid (12%) wurde nach chromatographischer Abtrennung nur **15**¹⁵⁾ spektroskopisch identifiziert.

Bei der Reduktion von **11** mit Tri-*n*-butylstannan entstanden eine Vielzahl von Produkten. In geringen Mengen wurden ein Disaccharid-Derivat **12** (21%) und ein Monosaccharid **14** (24%) isoliert und nach chromatographischer Reinigung identifiziert. Neben den eindeutigen Signalen für den reduzierenden Ring von **12**, in dem die 4-*O*-Benzylgruppe fehlt, ist die Tieffeldlage von 2-H ($\delta = 5.52$ mc) sowie die hohe Multiplizität charakteristisch. Auch 4'-H und die Methylgruppe an C-3' erscheinen als verbreitertes Dublett bzw. Singulett, was auf vorhandene Allylkopplungen und das Vorliegen einer olefinischen 2,3-Bindung im nicht-reduzierenden Ring hinweist. Dem ungesättigten Derivat kommt danach die Struktur **12** zu; seine Bildung kann nur über einen ungeklärten nucleophilen Angriff auf das 2'-Iodatom mit nachfolgendem Austritt der tertiären Hydroxylgruppe an C-3' verstanden werden. Ähnlich läßt sich die Bildung des ebenfalls angefallenen

Monosaccharids **14** formulieren, wobei in diesem Fall das Aglycon an C-1' (der reduzierende Zucker) austritt und das gleichfalls entstehende Glycal sowie das Glycosid Folgereaktionen eingehen. Überraschend ist die Benzoylgruppe an C-4, die jedoch spektroskopisch eindeutig nachzuweisen ist und bei einem oxidativen Prozeß entstanden sein dürfte.

Zum Verständnis dieser unklaren Reaktion wurde das 6-Iodid **13** selbst unter gleichen Bedingungen mit Tri-*n*-butylstannan umgesetzt. Dabei fallen drei Produkte an: die chromatographisch nicht trennbaren 4-Benzoyloxy- **14** (18%) und 4-Benzoyloxy-Verbindungen **15**¹⁵⁾ (9%), sowie das Benzylglycosid **16**¹⁶⁾ (38%). **14** und **15** lassen sich problemlos nebeneinander spektroskopisch aufklären und liegen im Verhältnis 2 : 1 vor. Jeweils wird wie zuvor bei der Umsetzung von **11** die Reduktion der primären Halogenfunktion beobachtet. Daneben findet partielle hydrierende Abspaltung der einen Benzylgruppe statt. Schließlich beobachtet man wiederum teilweise Oxidation einer Benzyl- zu einer Benzoylgruppe.

Bei der Oxidation sekundärer Alkohole zu Ketonen mit Hexabutyl-distannoxan in Gegenwart elementaren Broms wird als reaktive Zwischenstufe die Bildung von Tri-*n*-butylzinnbromid angenommen, das als oxidierendes Agens wirken soll¹⁷⁾. Danach ist anzunehmen, daß im vorliegenden Fall bei der Reduktion das entstehende Iod mit Bis(tri-*n*-butylzinn)-oxid zu Tri-*n*-butylzinniodid reagiert, dem eine gegebenenfalls noch bessere Oxidationswirkung zuzumessen ist. Die Bildung einer Benzoylgruppe erscheint damit hinreichend plausibel.

Zur Vermeidung dieser Probleme erfolgte die Umsetzung des Glycals **2** mit dem benzylgeschützten 2,6-Didesoxygenosaccharid **15**¹⁵⁾, wobei glatt in vernünftiger Ausbeute das stabile Disaccharidglycosid **17** anfiel. Dessen abschließende Partialhydrierung führt ohne weiteres zum angestrebten, blockierten Tetradesoxydisaccharid **18**, dessen Spektrum mit der Struktur vereinbar ist.

Mit der Synthese dieses Benzylglycosids der E – D-Disaccharideinheit der Cytostatica Chromomycin A₃ und Olivomycin A steht ein für weitere Synthesen geeignetes Derivat zur Verfügung.

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

Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen siehe Lit.¹⁵⁾.

Benzyl-4-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod-3-C-methyl- α -L-mannopyranosid (4): Eine Lösung aus 130 mg (0.7 mmol) **2** in 2 ml absol. Acetonitril wird bei 0°C mit 190 mg (0.84 mmol) *N*-Iodsuccinimid und 113 mg (1.04 mmol) destilliertem Benzylalkohol versetzt und 5 h bei Raumtemp. belassen. Dann wird zur Trockne eingedunstet, in Dichlormethan aufgenommen, mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das anfallende Öl wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufm. Ether/*n*-Hexan 2 : 1) gereinigt und das kristallisierte erhaltene Produkt aus Dichlormethan/Ether/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausb. 160 mg (55%), Schmp. 81 – 83°C, $[\alpha]_D^{20} = -57.1^\circ$ ($c = 2.5$ in Dichlormethan).

¹H-NMR (CDCl₃): 1-H $\delta = 5.35$ d, 2-H 4.42 d, 4-H 4.98 d, 5-H 3.92 dq, CH₃-6 1.24 d, 3-CH₂ 1.52 s, Ph-CH₂ 4.53 d und 4.72 d, Aryl-H 7.19 – 7.48 m, OAc 2.11 s. *J* (1,2) = 2.6, *J* (4,5) = 8.4, *J* (5,6) = 6.4, *J* (Ph-CH₂ (A, B)) = -11.8 Hz.

C₁₆H₂₁IO₅ (420.3) Ber. C 45.75 H 5.04 I 30.20 Gef. C 45.69 H 5.00 I 30.39

Isopropyl-4-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod-3-C-methyl- α -L-mannopyranosid (5): Analog aus 130 mg (0.7 mmol) **2**, 190 mg (0.84 mmol) *N*-Iodsuccinimid und 63 mg (0.95 mmol) Isopropylalkohol. Dann wird 5 h bei Raumtemp. belassen, eingedunstet, in Dichlormethan aufgenommen,

mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Ausb. 160 mg (62%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = -28.5^\circ$ ($c = 1.17$ in Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H $\delta = 5.32$ d, 2-H 4.34 d, 4-H 4.96 d, 5-H 3.95 dq, 3- CH_3 1.51 s, OAc 2.13 s, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ 3.89 m, CH_3 -6 und $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ 1.11–1.33 m. $J(1,2) = 3.0$, $J(4,5) = 8.2$, $J(5,6) = 6.4$ Hz.

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{IO}_5$ (372.2) Ber. C 38.72 H 5.69 I 34.10 Gef. C 38.05 H 5.68 I 33.90

Cyclohexyl-4-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod-3-C-methyl- α -L-mannopyranosid (6): Eine Lösung aus 130 mg (0.7 mmol) **2** in 2 ml absol. Acetonitril wird bei 0°C mit 105 mg (0.95 mmol) Cyclohexanol und 190 mg (0.84 mmol) *N*-Iodsuccinimid versetzt. Dann wird 5 h bei Raumtemp. belassen, anschließend zur Trockne eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser gewaschen. Die Dichlormethanphase wird getrocknet und eingeengt und das anfallende Öl säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufm. Ether/*n*-Hexan 2:1) gereinigt. Ausb. 170 mg (59%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = -42.7^\circ$ ($c = 2.2$ in Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H $\delta = 5.36$ d, 2-H 4.34 d, 4-H 4.96 d, 5-H 3.96 dq, CH_3 -6 1.27 d, 3- CH_3 1.51 s, OAc 2.12 s, Cyclohexyl-H (10) 1.19–1.93 m, 1'-H (Cyclohexyl) 3.60 m. $J(1,2) = 2.6$, $J(4,5) = 8.3$, $J(5,6) = 6.3$ Hz.

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{IO}_5$ (412.3) Ber. C 43.70 H 6.11 I 30.78 Gef. C 43.86 H 6.07 I 30.52

Methyl-3-O-(4-O-acetyl-2-brom-2,6-didesoxy-3-C-methyl- α -L-mannopyranosyl)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (7): Eine Lösung von 0.5 g (2.69 mmol) **2** und 1.07 g (4.04 mmol) **1** in einem Gemisch aus 4 ml absol. Acetonitril und 30 ml absol. Dichlormethan wird auf 0°C gekühlt und nach Zugabe von 580 mg (3.26 mmol) *N*-Bromsuccinimid 12 h bei Raumtemp. belassen. Anschließend wird eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen, mit Natriumhydrogensulfatlösung und Wasser gewaschen, die Dichlormethanphase getrocknet und eingeengt. Der anfallende farblose Schaum wird säulenchromatographisch (Laufm. Chloroform/Essigester 10:1) gereinigt. Ausb. 140 mg (9.8%), Schmp. 168–170°C, $[\alpha]_D^{20} = -2.25^\circ$ ($c = 0.8$ in Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 1-H $\delta = 4.41$ dd, 2a-H 1.32 ddd, 2e-H 1.89 ddd, 3-H 4.20–4.38 m, 4-H 3.34 dd, 5-H 3.80 ddd, 6a-H 4.12 dd, 6b-H 3.15 dd, 1'-H 5.20 d, 2'-H 4.12 d, 4'-H 5.28 d, 5'-H 4.20–4.38 m, CH_3 -6' 1.00 d, 3'- CH_3 1.67 s, OCH_3 2.98 s, Ph-CH 5.32 s, Aryl-H 7.04–7.70 m. $J(1,2a) = 3.8$, $J(1,2e) = 0.6$, $J(2a, 2e) = -13.0$, $J(2a, 3) = 11.0$, $J(2e, 3) = 5.2$, $J(3,4) = 9.0$, $J(4,5) = 9.0$, $J(5,6a) = 4.8$, $J(5,6b) = 10.0$, $J(6a, 6b) = -10.0$, $J(1', 2') = 1.4$, $J(4', 5') = 9.6$, $J(5', 6') = 6.2$ Hz.

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrO}_9$ (531.4) Ber. C 51.99 H 5.88 Br 15.04 Gef. C 52.06 H 5.94 Br 15.26

Methyl-3-O-(4-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod-3-C-methyl- α -L-mannopyranosyl)-4-O-benzoyl-6-brom-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (9): Zu 300 mg (0.52 mmol) **8**⁵⁾ in 50 ml absol. Tetra-chlorkohlenstoff werden unter Rühren 120 mg (0.67 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 300 mg wasserfreies Bariumcarbonat gegeben. Anschließend wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, vom Bariumcarbonat abfiltriert und das Filtrat nacheinander mit Natriumhydrogensulfat-, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das viskose Öl wird säulenchromatographisch (Laufm. Dichlormethan/Essigester 10:1) gereinigt. Ausb. 68 mg (20%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +11.0^\circ$ ($c = 1.8$ in Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 1-H $\delta = 4.42$ dd, 2a-H 1.27 ddd, 2e-H 1.84 ddd, 3-H 4.24 ddd, 4-H 5.21 dd, 5-H 3.93 ddd, 6a-H 3.22 dd, 6b-H 3.31 dd, 1'-H 5.23 d, 2'-H 4.15 d, 4'-H 5.09 d, 5'-H 3.61 dq, CH_3 -6' 0.87 d, 3'- CH_3 1.36 s, OCH_3 3.13 s, OAc 1.44 s, Aryl-H 6.82–8.00 m. $J(1,2a) = 5.2$, $J(1,2e) = 3.0$, $J(2a, 2e) = -12.4$, $J(2a, 3) = 11.6$, $J(2e, 3) = 5.2$, $J(3,4) = 9.4$, $J(4,5) = 9.4$, $J(5,6a) = 7.6$, $J(5,6b) = 2.4$, $J(6a, 6b) = -11.0$, $J(1', 2') = 2.6$, $J(4', 5') = 8.2$, $J(5', 6') = 6.4$ Hz.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BrIO}_9$ (657.3) Ber. C 42.03 H 4.60 Gef. C 42.43 H 4.63

Methyl-3-O-(4-O-acetyl-2,6-didesoxy-3-C-methyl- α -L-arabino-hexopyranosyl)-4-O-benzoyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (10): 160 mg (0.24 mmol) frisch dargestelltes **9** werden in 15 ml absol. Toluol gelöst, unter Stickstoff 300 mg Bis(tri-*n*-butylzinn)-oxid und 60 mg Polyhydrogenmethylsiloxan hinzugefügt und anschließend 1 h auf 100°C erhitzt. Dann wird zur Trockne eingengt und das Rohgemisch auf Kieselgel gegeben und mit 300 ml *n*-Hexan eluiert. Nach Elution mit 200 ml Ether wird eingengt und das verbleibende Öl säulenchromatographisch (Laufm. Ether) gereinigt. Ausb. 83 mg (75%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = -66.0^\circ$ ($c = 0.72$, Ether).

¹H-NMR (C₆D₆): 1-H $\delta = 4.46$ dd, 2a-H 1.36 ddd, 2e-H 1.99 ddd, 3-H 4.39 ddd, 4-H 5.30 dd, 5-H 3.94 dq, CH₃-6 1.24 d, 1'-H 4.71 dd, 2a'-H 1.70 dd, 2e'-H 1.84 dd, 4'-H 4.67 d, 5'-H 3.67 dq, CH₃-6' 0.93 d, 3'-CH₃ 1.36 s, OCH₃ 3.75 s, OAc 1.47 s, Aryl-H 6.89–8.30 m. $J(1,2a) = 3.4$, $J(1,2e) = 1.0$, $J(2a, 2e) = -13.2$, $J(2a, 3) = 11.2$, $J(2e, 3) = 5.2$, $J(3,4) = 9.6$, $J(4,5) = 9.6$, $J(5,6) = 6.2$, $J(1', 2a') = 4.8$, $J(1', 2e') = 1.0$, $J(2a', 2e') = -13.8$, $J(4', 5') = 10.0$, $J(5', 6') = 6.2$ Hz.

C₂₃H₃₂O₉ (452.5) Ber. C 61.05 H 7.13 Gef. C 60.69 H 7.09

Benzyl-3-O-(4-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod-3-C-methyl- α -L-mannopyranosyl)-4-O-benzyl-2,6-didesoxy-6-iod- α -D-arabino-hexopyranosid (11): Zu einer Lösung von 160 mg (0.86 mmol) **2** in 4 ml absol. Acetonitril werden unter Eiskühlung 250 mg (0.55 mmol) **13**¹⁵ sowie 212 mg (0.94 mmol) *N*-Iodsuccinimid gegeben. Dann wird die Lösung 12 h bei 5°C belassen, anschließend eingengt, in Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen wird eingedampft und chromatographisch (Laufm. Ether/Hexan 1:1) gereinigt. Ausb. 87 mg (13%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +10.6^\circ$ ($c = 1.6$ in Dichlormethan).

¹H-NMR (C₆D₆): 1-H $\delta = 5.31$ dd, 2a-H 1.56–1.70 m, 2e-H 2.08 ddd, 3-H 4.56 ddd, 4-H 3.33 dd, 5-H 3.59 ddd, 6a-H 3.33 dd, 6b-H 3.21 dd, 1'-H 4.96 d, 2'-H 4.78 d, 4'-H 5.38 d, 5'-H 4.14 dq, CH₃-6' 1.12 d, 3'-CH₃ 1.51 s, OAc 1.64 s, Ph-CH₂ (1) 4.65 d und 5.10 d, Ph-CH₂ (2) 4.36 d und 4.63 d, Aryl-H 6.96–7.40 m. $J(1,2a) = 4.6$, $J(1,2e) = 1.2$, $J(2a, 2e) = -13.0$, $J(2a, 3) = 11.2$, $J(2e, 3) = 5.2$, $J(3,4) = 9.0$, $J(4,5) = 9.0$, $J(5,6a) = 2.8$, $J(5,6b) = 6.0$, $J(6a, 6b) = -10.4$, $J(1', 2') = 3.0$, $J(4', 5') = 9.0$, $J(5', 6') = 6.0$, $J(\text{Ph-CH}_2(\text{A,B})(1)) = -11.4$, $J(\text{Ph-CH}_2(\text{A,B})(2)) = -11.8$ Hz.

C₂₉H₃₆I₂O₈ (766.5) Ber. C 45.45 H 4.74 I 33.12 Gef. C 45.03 H 4.70 I 32.95

Versuche zur Reduktion von 11: a) *Mit Nickelchlorid-hexahydrat/Natriumborant*: Eine Lösung aus 20 mg (0.026 mmol) **11** in 2 ml Methanol wird mit 25 mg (0.10 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat und 24 mg (0.62 mmol) Natriumborant versetzt. Dünnschichtchromatographisch zeigt sich nach 10 min die Umsetzung des Edukts zu einer Reihe von Produkten. Es wird vom schwarzen Niederschlag abfiltriert, zur Trockne eingengt, in Wasser aufgenommen und mehrmals mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen wird eingedampft und aus dem anfallenden Öl schichtchromatographisch das „Hauptprodukt“ abgetrennt (Laufm. Ether/*n*-Hexan 2:1). Ausb. ca. 1 mg (ca. 12%). Nach dem ¹H-NMR-Spektrum erweist sich die Substanz als *Benzyl-4-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (15)*¹⁵.

b) *Mit Tri-*n*-butylstannan*: Zu einer Lösung von 47 mg (0.06 mmol) **11** in 10 ml absol. Toluol werden unter Stickstoff 74 mg Bis(tri-*n*-butylzinn)-oxid und 15 mg Polyhydrogenmethylsiloxan gegeben und anschließend 4 h auf 100°C erhitzt. Dann wird zur Trockne eingengt und der Rückstand zunächst mit 200 ml *n*-Hexan und anschließend mit 100 ml Ether über Kieselgel eluiert. Das Ethereluat wird eingedampft und gibt 10 mg eines Rohgemisches aus **12** und **14** im Verhältnis ca. 1:1 (Rohausb. an **12**: ca. 5 mg (21%); an **14**: ca. 5 mg (24%)). Die Reinigung erfolgt durch Schichtchromatographie (Laufm. Ether/*n*-Hexan 2:1). 1. Fraktion: ca. 1 mg (ca. 4%) *Benzyl-3-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy-3-C-methyl- α -L-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2,6-didesoxy- α -D-*

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H δ = 4.96 dd, 2a-H 1.78 ddd, 2e-H 2.18 ddd, 3-H 3.87 ddd, 4-H 3.15 dd, 5-H 3.73 dq, CH_3 -6 1.34 d, 1'-H 5.07 m, 2'-H 5.52 mc, 4'-H 5.20 d (verbreitert), 5'-H 4.06 dq, CH_3 -6' 1.25 d, 3'- CH_3 1.59 s (verbreitert), OAc 2.15 s, Ph- CH_2 4.44 d und 4.68 d, Aryl-H 7.25–7.41 m. J (1,2a) = 3.8, J (1,2e) = 1.0, J (2a, 2e) = -12.6, J (2a, 3) = 13.0, J (2e, 3) = 5.0, J (3,4) = 8.8, J (4,5) = 8.8, J (5,6) = 6.0, J (4', 5') = 9.0, J (5', 6') = 6.4, J (Ph- CH_2 (A, B)) = -12.0 Hz.

2. Fraktion: ca. 1 mg (ca. 5%) *Benzyl-4-O-benzoyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid* (14).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H δ = 5.02 dd, 2a-H 1.85 ddd, 2e-H 2.33 ddd, 3-H 4.25 ddd, 4-H 4.79 dd, 5-H 4.01 dq, CH_3 -6 1.25 d, Ph- CH_2 4.50 d und 4.72 d, Aryl-H 7.26–8.15 m. J (1,2a) = 4.0, J (1,2e) = 1.1, J (2a, 2e) = -13.4, J (2a, 3) = 11.9, J (2e, 3) = 5.0, J (3,4) = 9.5, J (4,5) = 9.5, J (5,6) = 6.0, J (Ph- CH_2 (A, B)) = -12.0 Hz.

Umsetzung von 13 mit Tri-n-butylstannan: Zu 100 mg (0.22 mmol) **13** in 10 ml absol. Toluol werden unter Stickstoff 150 mg Bis(tri-n-butylzinn)-oxid sowie 30 mg Polyhydrogenmethylsiloxan gegeben. Nach 2 h Erhitzen auf 100°C wird eingengt und das angefallene Öl an Kieselgel mit 300 ml n-Hexan eluiert. Anschließend wird mit 200 ml Ether nachgewaschen, die Etherlösung eingengt und das Rohgemisch säulenchromatographisch (Laufm. Ether/n-Hexan 2:1) getrennt. 1. Fraktion: 20 mg (38%) *Benzyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid* (**16**)¹⁶, Schmp. 112°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +88.9° (c = 0.2 in Wasser).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H δ = 4.95 dd, 2a-H 1.70 ddd, 2e-H 2.19 ddd, 3-H 3.98 ddd, 4-H 3.07 dd, 5-H 3.72 dq, CH_3 -6 1.31 d, Ph- CH_2 4.46 d und 4.68 d, Aryl-H 7.19–7.41 m. J (1,2a) = 3.6, J (1,2e) = 1.2, J (2a, 2e) = -13.0, J (2a, 3) = 11.4, J (2e, 3) = 5.0, J (3,4) = 9.0, J (4,5) = 9.0, J (5,6) = 6.0, J (Ph- CH_2 (A, B)) = -12.0 Hz.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (238.3) Ber. C 65.53 H 7.61 Gef. C 65.87 H 7.72

Benzyl-3-O-(4-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod-3-C-methyl- α -L-mannopyranosyl)-4-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (**17**): Zu einer eisgekühlten Lösung aus 90 mg (0.48 mmol) **2** und 130 mg (0.37 mmol) **15**¹⁵ in 4 ml absol. Acetonitril werden 120 mg (0.53 mmol) *N*-Iodsuccinimid gegeben und dann 4 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Einengen wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Natriumthiosulfatlösung sowie mit Wasser gewaschen, dann eingedampft und der Sirup säulenchromatographisch (Laufm. Dichlormethan/Essigester 10:1) gereinigt. Ausb. 90 mg (54%), Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +11.7° (c = 1.4 in Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H δ = 4.95 dd, 2a-H 1.67 ddd, 2e-H 2.27 ddd, 3-H 4.15 ddd, 4-H 3.11 dd, 5-H 3.83 dq, CH_3 -6 1.08 d, 1'-H 5.36 d, 2'-H 4.30 d, 4'-H 4.89 d, 5'-H 3.97 dq, CH_3 -6' 1.32 d, 3'- CH_3 1.46 s, OAc 2.06 s, Ph- CH_2 (1) 4.69 d und 4.81 d, Ph- CH_2 (2) 4.43 d und 4.65 d, Aryl-H 7.26–7.41 m. J (1,2a) = 3.8, J (1,2e) = 1.2, J (2a, 2e) = -12.6, J (2a, 3) = 11.2, J (2e, 3) = 5.0, J (3,4) = 9.0, J (4,5) = 9.0, J (5,6) = 6.5, J (1', 2') = 3.2, J (4', 5') = 8.0, J (5', 6') = 6.2, J (Ph- CH_2 (A, B) (1)) = -10.8, J (Ph- CH_2 (A, B) (2)) = -12.0 Hz.

$\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{IO}_8$ (640.5) Ber. C 54.38 H 5.82 Gef. C 54.13 H 5.47

Benzyl-3-O-(4-O-acetyl-2,6-didesoxy-3-C-methyl- α -L-arabino-hexopyranosyl)-4-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (**18**): Eine Lösung aus 15 mg (0.02 mmol) **17** in 4 ml Methanol wird mit einem Tropfen Triethylamin und 20 mg Palladium/Kohle versetzt und 2 d unter leichtem Überdruck hydriert. Anschließend wird abfiltriert, eingengt und schichtchromatographisch (Laufm. Ether/n-Hexan 2:1) gereinigt. Ausb. 6.5 mg (54%), Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -26.8° (c = 1.0 in Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H δ = 4.93 dd, 2a-H 1.58 ddd, 2e-H 2.27 ddd, 3-H 4.12 ddd, 4-H 3.10 dd, 5-H 3.87 dq, CH_3 -6 0.96 d, 1'-H 4.98 dd, 2a'-H 1.94 dd, 2e'-H 2.00 dd, 4'-H 4.54 d, 5'-H

3.87 dq, CH₃-6' 1.33 d, 3'-CH₃ 1.39 s, OAc 2.09 s, Ph-CH₂ (1) 4.70 d und 4.79 d, Ph-CH₂ (2) 4.39 d und 4.65 d, Aryl-H 7.26–7.41 m. $J(1,2a) = 2.8$, $J(1,2e) = 1.2$, $J(2a, 2e) = -14.0$, $J(2a, 3) = 11.4$, $J(2e, 3) = 5.0$, $J(3,4) = 9.2$, $J(4,5) = 9.2$, $J(5,6) = 6.3$, $J(1', 2a') = 3.6$, $J(1', 2e') = 2.2$, $J(2a', 2e') = -13.7$, $J(4', 5') = 9.6$, $J(5', 6') = 6.3$, $J(\text{Ph-CH}_2(\text{A,B})(1)) = -10.8$, $J(\text{Ph-CH}_2(\text{A,B})(2)) = -12.0$ Hz.

C₂₉H₃₈O₈ (514.5) Ber. C 67.68 H 7.45 Gef. C 67.71 H 7.42

Literatur

- 1) *M. Miyamoto, Y. Kawamatsu, K. Kawashima, M. Shinohara, K. Tanaka, S. Tatsuoka und K. Nakanishi*, *Tetrahedron* **23**, 421 (1967).
- 2) *J. Thiem und B. Meyer*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1979**, 1331.
- 3) *Yu. A. Berlin, S. E. Esipov und M. N. Kolosov*, *Khim. Prir. Soedin.* **5**, 567 (1969) [*Chem. Abstr.* **73**, 25823r (1970)].
- 4) *J. Thiem und B. Meyer*, *Tetrahedron*, im Druck.
- 5) *J. Thiem und J. Elvers*, *Chem. Ber.* **112**, 818 (1979).
- 6) *J. Thiem, H. Karl und J. Schwentner*, *Synthesis* **1978**, 696.
- 7) *J. Thiem, H. Karl und U. Ellermann*, *Chem. Ber.* **112**, 3139 (1979).
- 8) *J. Thiem, P. Ossowski und J. Schwentner*, *Angew. Chem.* **91**, 242 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 222 (1979).
- 9) *J. Thiem, P. Ossowski und J. Schwentner*, *Chem. Ber.* **113**, 955 (1980).
- 10) *J. Thiem und H. Karl*, *Chem. Ber.* **113**, 3039 (1980), vorstehend.
- 11) *I. W. Hughes, W. G. Overend und M. Stacey*, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2846.
- 12) *K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita und S. Umezawa*, *Carbohydr. Res.* **54**, 85 (1977).
- 13) *S. Hanessian und N. R. Plessas*, *J. Org. Chem.* **34**, 1035 (1969).
- 14) *G. L. Grady und H. G. Kuivila*, *J. Org. Chem.* **34**, 2014 (1969).
- 15) *J. Thiem, J. Elvers und J. P. Lorentzen*, *Chem. Ber.* **113**, 2827 (1980).
- 16) *J. Elvers*, Dissertation, Univ. Hamburg 1979.
- 17) *Y. Ueno und M. Okawara*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4597.