

Synthese eines Isomeren des Pentadesoxydisaccharids vom C – B-Typ in Anthracyclin-Glycosiden

Joachim Thiem*, Monika Holst und Jens Schwentner

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

Eingegangen am 19. Februar 1980

Aus Diacetyl-L-rhamnal (**7**) wird das α -Benzylglycosid **8** der 4-O-Acetyl-2,3,6-tridesoxy-L-erythro-hex-2-enopyranose hergestellt. Nach Verseifung und Mesylierung zu **10** erfolgt über eine Inversion an C-4 die Darstellung des epimeren L-threo-Glycosids **12**. Dessen Epoxidierung führt zu einem 5:1-Gemisch der 2,3-Anhydro-L-talo- **13** sowie der -L-gulo-Verbindung **16**. Die Bortrifluorid-katalysierte Kondensation von **7** mit **13** gibt das Disaccharid **19**, bei dessen Reaktion mit Lithiumiodid überraschend nur das 3-Iodhydrin-Derivat **20** anfällt. Die abschließende Hydrierung führt zur Bildung von **21**, das mit dem Pentadesoxydisaccharid vom C – B-Typ in den Anthracyclin-Antibiotica Dihydrocinerubin A (**3**) und Dihydroaclacinomycin A (**4**) isomer ist.

Synthesis of an Isomeric Pentadeoxy Disaccharide of the C – B Type in Anthracycline Glycosides

The preparation of the α -benzyl glycoside **8** of 4-O-acetyl-2,3,6-trideoxy-L-erythro-hex-2-enopyranose from diacetyl-L-rhamnal (**7**) is achieved. Following deacetylation and mesylation to **10** by inversion at C-4 the epimeric L-threo glycoside **12** is obtained. By epoxidation a 5:1 mixture of the 2,3-anhydro-L-talo **13** and the -L-gulo derivative **16** is prepared. The boron trifluoride-catalyzed condensation of **13** and **7** leads to the disaccharide **19**, and by reaction with lithium iodide the 3-iodo hydrine derivative **20** is obtained exclusively. The final hydrogenation terminates the synthesis of **21** which is isomeric with the pentadeoxy disaccharide of the C – B type in the anthracycline antibiotics dihydrocinerubin A (**3**) and dihydroaclacinomycin A (**4**).

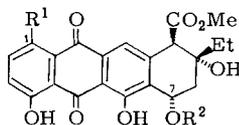
Die antineoplastischen Eigenschaften der Anthracyclin-Antibiotica haben in jüngster Zeit zu einer großen Zahl synthetischer Untersuchungen Anlaß gegeben, deren Ziel in der verbesserten Darstellung sowie der Modifizierung der Anthracyclin-Aglyca liegt^{1–4}. Da inzwischen auch deren Glycosidierung mit unterschiedlichen Monosaccharid-Derivaten grundsätzlich beherrscht wird^{4–9}, sind Verfahren zur Synthese verschiedener natürlicher sowie variiertes Verbindungen erschlossen worden.

Das gemeinsame Merkmal dieser Substanzklasse besteht in der an C-7 glycosidisch gebundenen Monosaccharideinheit. Bemerkenswert sind daher Befunde, nach denen eine Reihe von Verbindungen mit ausgeprägter antibiotischer sowie cytostatischer Wirksamkeit aus *Streptomyces galileus* isoliert und strukturell aufgeklärt werden konnten, in denen die Anthracyclin-Aglyca Trisaccharideinheiten an C-7 aufweisen^{10,11}.

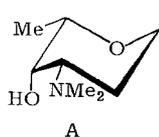
Wie in den einfachen Anthracyclinen (z. B. ϵ -Pyrromycin (**2**)¹²) liegen auch in Dihydrocinerubin A (1-Hydroxy-MA 144 M 1) (**3**)¹¹ und in Cinerubin A (**5**)¹⁰ als Aglyca ϵ -Pyrromycinon (1: R¹ = OH, R² = H)^{10,13} bzw. in Dihydroaclacinomycin A (MA 144 M 1) (**4**)¹¹ sowie in Aclacinomycin A (**6**)¹¹ Aclavinon (1: R¹ = R² = H)¹⁴ vor. Die Trisaccharideinheiten, die wir vom reduzierenden Ende her mit C – B – A bezeichnen, sind aus drei Oligodesoxymonosacchariden

der L-Reihe aufgebaut, die jeweils untereinander sowie mit dem Aglycon interglycosidische α -Verknüpfungen aufweisen. Bei den Dihydro-Derivaten **3** und **4** findet sich als endständiges Saccharid C L-Amicetose (2,3,6-Tridesoxy-L-*erythro*-hexopyranose). Als mittleres Saccharid B tritt 2-Desoxy-L-fucose (2,6-Didesoxy-L-*lyxo*-hexopyranose) auf, und an das Aglycon gebunden liegt das Aminodesoxysaccharid A L-Rhodosamin (3-Dimethylamino-2,3,6-tridesoxy-L-*lyxo*-hexopyranose) vor. In Cinerubin A (**5**) sowie in Aclacinomycin A (**6**) wird abweichend von **3** und **4** die Position des terminalen Saccharids C von der 4-Ketoverbindung L-Cinerulose (2,3,6-Tridesoxy-L-*glycero*-hexopyranose-4-ose) eingenommen, die leicht aus L-Amicetose zugänglich ist.

- 1:** ϵ -Pyrromycinon ($R^1 = OH$) $R^2: H$
Aclavinon ($R^1 = H$)



- 2:** ϵ -Pyrromycin ($R^1 = OH$) $R^2:$

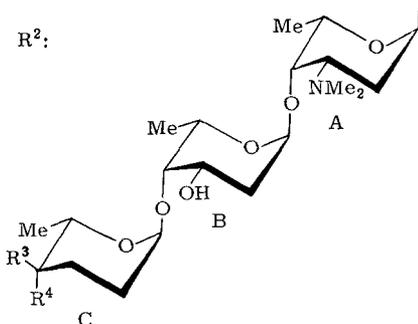


- 3:** Dihydrocinerubin A ($R^2:$)
(1-Hydroxy-MA 144 M 1)
($R^1 = R^3 = OH$, $R^4 = H$)

- 4:** Dihydroaclacinomycin A
(MA 144 M 1)
($R^1 = R^4 = H$, $R^3 = OH$)

- 5:** Cinerubin A
($R^1 = OH$, $R^3 + R^4 = O$)

- 6:** Aclacinomycin A
($R^1 = H$, $R^3 + R^4 = O$)



Im Zusammenhang mit der Entwicklung eines Verfahrens zur Synthese α -glycosidisch verknüpfter 3-Amino-2,3,6-tridesoxyhexopyranosen (vom Typ A)¹⁵⁾ stehen in dieser Arbeit Untersuchungen, die die Darstellung der C – B-Disaccharid-Bausteine erlauben.

Wie wir kürzlich zeigen konnten¹⁶⁾, ist der alkoxylierenden Allylumlagerung von Glycalen (Ferrier-Reaktion)¹⁷⁾ als dem zentralen Schritt bei der Herstellung bestimmter interglycosidischer Bindungen in niederen Oligosacchariden eine besondere Bedeutung zuzumessen. In der vorliegenden Fragestellung bietet sich der Einsatz dieser Methode sowohl zum Aufbau der Monosaccharid-Edukte als auch der Disaccharid-Derivate an.

Ferrier-Reaktion und Epoxidierung

Die Umsetzung von 3,4-Diacetyl-L-rhamnal (1,5-Anhydro-3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy-L-*arabino*-hex-1-enit, **7**)¹⁸⁾ mit Benzylalkohol in Toluol unter Bortrifluorid-Etherat-Katalyse führte zum Anomerengemisch der Benzylglycoside des Olefinzuckers mit L-*erythro*-Konfiguration. Nach der chromatographischen Abtrennung von dem

nicht rein isolierten β -Anomeren sowie weiteren Nebenprodukten wurde das α -Benzylglycosid **8** als farbloser Sirup in guter Ausbeute rein erhalten, dann durch Zemplén-Umesterung in das kristallisierte Derivat **9** übergeführt und anschließend glatt zum ebenfalls kristallisierten Mesylat **10** umgesetzt.

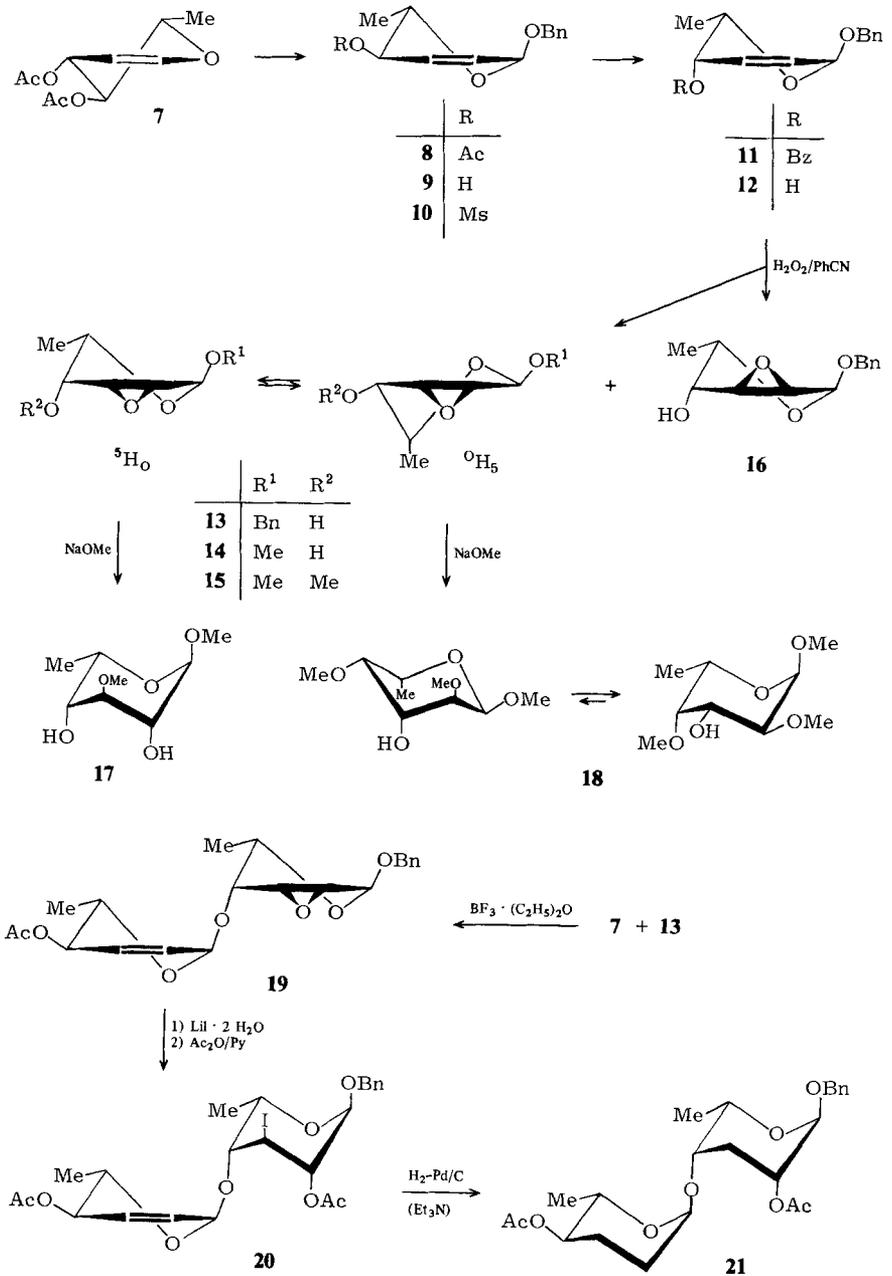
Die Konfiguration im reduzierenden Saccharidring B (in **3** bis **6**) macht an dieser Stelle der Synthese eine Konfigurationsumkehr des *L-erythro*- in ein *L-threo*-Derivat erforderlich, die im Falle des vorliegenden allylischen Methansulfonats **10** mit guten Nucleophilen besonders glatt verlaufen sollte¹⁹). In der Tat bildet **10** beim Erhitzen mit Natriumbenzoat in Dimethylformamid ohne Schwierigkeiten das Benzoat **11**, auf dessen Isolierung verzichtet wurde. Nach der Zemplén-Umesterung und einem Reinigungsschritt konnte Benzyl-2,3,6-tridesoxy- α -*L-threo*-hex-2-enopyranosid (**12**), das Epimere des α -*L-erythro*-Alkohols **9** in guter Ausbeute kristallisiert gewonnen werden.

Die Strukturen der α -*L-erythro*-Verbindungen **8**–**10** sowie des α -*L-threo*-Derivats **12** sind an Hand der optischen Drehungen und vor allem der Kopplungskonstanten ersichtlich. Erwartungsgemäß findet sich für die *J*(3,4)-Kopplung in ersteren ein kleiner (ca. 1.8 Hz) und für die *J*(4,5)-Kopplung ein großer Wert (ca. 9.0 Hz), während sich bei **12** *J*(3,4) = 5.3 und *J*(4,5) = 2.3 Hz ergeben. Ebenso fällt die quasiaxial-quasiäquatoriale Homoallylkopplung bei **8**–**10** mit *J*(1,4) = 1.6 Hz größer aus als die entsprechende Kopplung der jeweils quasiäquatorial-ständigen Protonen an C-1 und C-4 in **12** mit *J*(1,4) = 0.5 Hz. Nach diesen Werten dürften die Verbindungen **8**–**12** in Lösung annähernd eine ⁵H_O(L)-Halbsesselkonformation einnehmen.

Als alternative Synthese des α -*L-threo*-Glycosids **12** erschien zunächst die Darstellung aus 3,4-Diacetyl-L-fucal (1,5-Anhydro-3,4-di-*O*-acetyl-2,6-didesoxy-*L-lyxo*-hex-1-enit)²⁰ über nur zwei Stufen attraktiv. Jedoch zeigten die Erfahrungen mit anderen Syntheseprojekten, daß sowohl Herstellung als auch Handhabung sowie Umsetzung dieses Glycals schwierig sind und kräftig ausbeutemindernd wirken. Der hier eingeschlagene Weg liefert die Schlüsselverbindung **12** über fünf Stufen mit 22% Ausbeute, bezogen auf das gut zugängliche Glycal **7**, und erwies sich als empfehlenswert.

Zur Epoxidierung der Doppelbindung in **12** kam das Verfahren von *Payne* mit Benzonitril bzw. Acetonitril/Wasserstoffperoxid günstig zur Anwendung, wobei erwartungsgemäß die Reaktivität der intermediär entstehenden Benzimino- die der Acetiminoperoxysäure übertrifft²¹). Aus Vorversuchen hatte sich ergeben, daß demgegenüber *m*-Chlorperbenzoesäure wesentlich langsamer reagiert und auch nicht die gelegentlich beobachtete bessere Stereoselektivität^{22, 23}) zeigt.

Nach Aufarbeitung und Trennung der Isomeren ergab sich ein Verhältnis von α -*L-talo*- (**13**) zu α -*L-gulo*-Epoxid (**16**) von 5:1. Dies steht im Einklang mit den Befunden von *Henbest* et al.²⁴), wonach bei freier, allylischer Hydroxylgruppe vornehmlich die Bildung des *cis*-Isomeren eintreten sollte. Zum Vergleich ergab sich bei der Epoxidierung des **12** entsprechenden Methylglycosids ein *talo/gulo*-Verhältnis von nur 3:1²²). Offenbar übt in **12** zusätzlich die quasiaxial-ständige, anomere Benzyloxygruppe einen *trans*-steuernden Effekt aus, der ebenfalls das *talo*-Produkt **13** begünstigt. Die strukturelle Zuordnung der beiden Epoxide ergibt sich aus den NMR-Spektren, wobei allgemein bei 2,3-Anhydrozuckern für *cis*-ständige Protonen Werte von *J*(1,2) \approx 2.5 Hz und *J*(3,4) \approx 2–5 Hz, dagegen bei *trans*-ständigen Protonen *J*(1,2) und *J*(3,4) \approx 0 Hz



Bn = C₆H₅CH₂ Bz = C₆H₅CO

gefunden werden²⁵). Demnach belegen die Werte $J(1,2) = 0.6$ und $J(3,4) = 5.6$ Hz in **13** die 2,3-Anhydro- α -L-*talo*-Struktur und $J(1,2) = 2.6$ Hz sowie das breite Signal für 1-H mit $J(1,3) \approx 0.5$ Hz die 2,3-Anhydro- α -L-*gulo*-Struktur von **16**, wobei jeweils die $^5\text{H}_\text{O}(\text{L})$ -Konformation ($J(4,5) = 1.2$ bzw. 2.4 Hz) unstrittig ist.

Disaccharidsynthese und Epoxidöffnung

Während Disaccharidsynthesen durch alkoxylierende Allylumlagerung durchweg äquimolare Mengen an Glycol und Alkoholkomponente erfordern¹⁶), muß im vorliegenden Fall das Glycol **7** in dreimolarem Überschuß eingesetzt werden, damit eine rasche Umsetzung des Epoxids **13** erfolgt. Offensichtlich tritt mit Bortrifluorid-Etherat bei **13** eine langsame Glycosidspaltung auf, die ebenfalls im Produkt **19** befürchtet werden muß. Daher wurde die Reaktionsmischung nach nahezu vollständigem Umsatz des Epoxids sofort neutralisiert, aufgearbeitet und chromatographisch gereinigt. Die Ausbeute (46%) an kristallisiertem Disaccharid-Derivat **19** kann unter diesen Bedingungen als ausgesprochen gut bezeichnet werden. Die NMR-Daten belegen die Struktur beider Saccharidringe in **19** eindeutig. Dabei sind die Werte des α -verknüpften, nicht-reduzierenden Ringes mit denen des Monosaccharids **8** vergleichbar, während der reduzierende Ring in Struktur sowie $^5\text{H}_\text{O}(\text{L})$ -Konformation dem Edukt **13** entspricht.

Die Epoxidöffnung in dem konformativ fixierten Methyl-2,3-anhydro-4,6-*O*-benzyliden- α -D-talopyranosid führt mit Methylat ausschließlich zu Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-*O*-methyl- α -D-idopyranosid²⁶), während das entsprechende *gulo*-Isomere nur das 2-*O*-methyl- α -D-idopyranosid²⁷) ergibt. Dieses Ergebnis ist in Einklang mit der von Fürst und Plattner an Stereoidmodellen abgeleiteten²⁸) und auf Saccharide übertragenen²⁹) Transdiaxial-Öffnungsregel. Dagegen zeigten Untersuchungen an den flexiblen Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -L-talopyranosiden **14** und **15** abweichende Ergebnisse³⁰). Bei der Öffnung des Epoxids **14** mit Methylat wird nur Methyl-6-desoxy-3-*O*-methyl- α -L-idopyranosid (**17**) gefunden, während der von **14** abgeleitete 4-Methylether **15** unter den gleichen Reaktionsbedingungen nur zur Bildung von Methyl-6-desoxy-2,4-di-*O*-methyl- α -L-galactopyranosid (**18**) Anlaß gibt. Zwar sind von den Edukten **14** und **15** keine NMR-Daten verfügbar, jedoch lassen sich die Befunde nur erklären, wenn im Falle der 4-Hydroxyverbindung **14** eine Bevorzugung der $^5\text{H}_\text{O}(\text{L})$ -Halbsesselkonformation aufgrund einer Wasserstoffbrückenbindung zum Ringsauerstoff angenommen wird, die den nucleophilen Angriff an C-3 begünstigt. Demgegenüber sollte beim 4-Methylether das Gleichgewicht eher zur Seite der $^0\text{H}_3(\text{L})$ -Konformation verschoben sein, was den bevorzugten nucleophilen Angriff an C-2 verständlich macht.

Nach den obigen Befunden war für das Disaccharid-Derivat **19** zu erwarten, daß es wegen seiner strukturellen Ähnlichkeit mit dem 4-Methylether des α -L-*talo*-Epoxids **15** eine nucleophile Öffnung an C-2 erlaubt. Die Reaktion mit Lithiumiodid-dihydrat in Pyridin/Acetanhydrid führt dagegen eindeutig nur zur Bildung des Disaccharids **20** mit 3,6-Didesoxy-3-iod- α -L-*ido*-Struktur im reduzierenden Ring. Die Konfiguration leitet sich aus den Kopplungskonstanten $J(2,3) = J(3,4) = 4.4$ Hz sowie der chemischen Verschiebung von 2-H ($\delta = 5.16$) ab, wobei die weiteren Daten eine $^1\text{C}_4(\text{L})$ -Sesselkonformation im reduzierenden Ring belegen. Auch nach sorgfältiger Überprüfung der Reaktionsmischung (Dreifachentwicklung in Essigester/n-Hexan 2:5) konnte neben **20** kein weiteres Isomeres mit der erwarteten 2,6-Didesoxy-2-iod- α -L-*galacto*-Struktur im reduzierenden Ring aufgefunden werden.

Dieses Ergebnis scheint zwar in Einklang zu stehen mit der NMR-spektroskopisch aufgezeigten vorwiegenden $^5\text{H}_\text{O}(\text{L})$ -Konformation des reduzierenden Ringes im Edukt

19 sowie mit der Erwartung für sterisch fixierte 2,3-Anhydro-Derivate der *talo*-Konfiguration²⁹⁾, jedoch bleibt der Widerspruch zu den experimentellen Befunden an Modellmonosacchariden³⁰⁾ ungeklärt.

Im abschließenden Reaktionsschritt erfolgte die selektive Hydrierung nebst reduktiver Iodabspaltung, wobei in Gegenwart von Triethylamin das Benzylglycosid erhalten blieb. In dem Pentadesoxysaccharid **21** zeigt der nichtreduzierende Ring α -L-*erythro*-Konfiguration in $^1\text{C}_4(\text{L})$ -Sesselkonformation, wie sich aus den großen Kopplungswerten $J(4',5') = J(3',4') = 10.0$ Hz ersehen läßt. Ebenfalls in $^1\text{C}_4(\text{L})$ -Konformation stellt sich der reduzierende Ring mit 3,6-Didesoxy- α -L-*lyxo*-Konfiguration ($J(4,5) = 1.6$, $J(3a,4) = 4.0$ und $J(3e,4) = 2.8$ Hz) dar. Mit **21** ist ein Disaccharid-Derivat synthetisiert worden, bei dem es sich um ein Isomeres der C – B-Disaccharidstruktur aus Dihydrocinerubin A (**3**) sowie Dihydroaclarinomycin A (**4**) handelt, wobei neben dem terminalen L-Amicetose-Rest C für die Einheit B anstatt einer 2-Desoxy- eine 3-Desoxy-L-fucose vorliegt.

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

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgelfolie G 60 F₂₅₄ (Merck) verfolgt. Detektion: UV-Absorption und/oder Sprühen mit konz. Schwefelsäure nebst Wärmebehandlung (150°C). Säulenchromatographie: Kieselgel 60, 70–230 mesh (Merck). Präparative Schichtchromatographie: Kieselgel G 60 F₂₅₄-Fertigplatten mit 2 mm, 0.5 mm und 0.25 mm Schichtdicke (Merck). Optische Drehungen: Perkin-Elmer 241 MC in 1-dm-Küvetten bei 589 nm. Schmelzpunkte: Mettler FP 61 (korrigiert) und Leitz-Heiztischmikroskop (unkorrigiert). ^1H -NMR-Spektren: Bruker WH 270 (270 MHz) mit Tetramethylsilan als innerem Standard.

Benzyl-4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-erythro-hex-2-enopyranosid (**8**): Eine Lösung von 5.0 g (23.4 mmol) Diacetyl-L-rhamnal (**7**)¹⁸⁾ und 4.5 g (41.7 mmol) Benzylalkohol in 50 ml absol. Toluol wird mit 0.15 ml Bortrifluorid-Etherat versetzt. Nach 4 d bei Raumtemp. zeigt das DC (Laufm. Essigester/n-Hexan 1:7) vollständigen Umsatz des Eduktes an. Die tiefblaue Lösung wird mit einem Überschuß Natriumhydrogencarbonat versetzt, dann 30 min kräftig gerührt, filtriert, mit Toluol nachgewaschen und zu einem braunen Sirup eingengt. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel (Laufm. Essigester/n-Hexan 1:7). Ausb. 2.5 g (41%), farbloser Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -102.8^\circ$ ($c = 1.17$ in Dichlormethan).

^1H -NMR (C_6D_6): 1-H $\delta = 4.89$ mc, 2-H 5.79 ddd, 3-H 5.60 ddd, 4-H 5.27 dddd, 5-H 4.16 dq, CH_3 -6 1.16 d, Ph- CH_2 4.41 d und 4.67 d, Aryl-H 7.19–7.48 m, OAc 1.62 s. $J(1,2) = 1.2$, $J(1,3) = -2.7$, $J(1,4) = 1.6$, $J(2,3) = 10.3$, $J(2,4) = -1.6$, $J(3,4) = 1.8$, $J(4,5) = 9.0$, $J(5,6) = 6.3$, $J(\text{Ph}-\text{CH}_2 \text{ (A, B)}) = -12.0$ Hz.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (262.3) Ber. C 68.69 H 6.92 Gef. C 68.71 H 6.98

Benzyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-erythro-hex-2-enopyranosid (**9**): Eine Lösung aus 4.9 g (18.7 mmol) **8** in 45 ml absol. Methanol wird mit 2 ml 1 N Natriummethylatlösung 15 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach Ende der Reaktion (DC) wird mit Ionenaustauscher Amberlite IR 120 H^+ neutralisiert, filtriert, eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufm. Essigester/n-Hexan 1:2) gereinigt. Ausb. 3.9 g (93%), Schmp. 43.5–45.5°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -43.1^\circ$ ($c = 0.95$ in Chloroform).

^1H -NMR (C_6D_6): 1-H $\delta = 4.90$ mc, 2-H 5.66 mc, 3-H 5.55 ddd, 4-H 3.63 mc, 5-H 3.77 dq, CH_3 -6 1.23 d, Ph- CH_2 4.43 d und 4.73 d, Aryl-H 7.04–7.33 m, OH 0.91 d. $J(1,3) = -2.6$,

$J(2,3) = 10.0$, $J(3,4) = 1.8$, $J(4,5) = 9.0$, $J(5,6) = 6.0$, $J(4,4\text{-OH}) = 6.5$, $J(\text{Ph} - \text{CH}_2 \text{ (A,B)}) = -12.0$ Hz. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (220.3) Ber. C 70.89 H 7.32 Gef. C 70.42 H 7.32

Benzyl-4-O-methylsulfonyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-erythro-hex-2-enopyranosid (10): Eine Lösung aus 3.7 g (16.8 mmol) **9** in 120 ml absol. Pyridin wird mit 3.9 g (34.1 mmol) Methansulfonylchlorid versetzt und 2 d bei 5°C im Kühlschrank belassen. Die orangefarbene Lösung wird in 950 ml Wasser gegossen, 20 min gerührt und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und aus Essigester/n-Hexan umkristallisiert. Ausb. 4.1 g (81%), Schmp. 83.1°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -99.2^\circ$ ($c = 1.45$ in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): 1-H $\delta = 5.03$ mc, 2-H 6.01 mc, 3-H 5.87 ddd, 4-H 4.84 mc, 5-H 4.02 dq, CH_3 -6 1.27 d, Ph- CH_2 4.57 d und 4.74 d, Aryl-H 7.19–7.41 m, CH_3 - SO_3 3.02 s. $J(1,2) = 1.2$, $J(1,3) = -2.6$, $J(1,4) = 1.6$, $J(2,3) = 10.0$, $J(2,4) = -1.6$, $J(3,4) = 1.8$, $J(4,5) = 9.0$, $J(5,6) = 6.1$, $J(\text{Ph} - \text{CH}_2 \text{ (A,B)}) = -11.8$ Hz.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ (298.4) Ber. C 56.36 H 6.08 S 10.75 Gef. C 56.33 H 6.22 S 10.76

Benzyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-threo-hex-2-enopyranosid (12): Eine Lösung von 1.0 g (3.35 mmol) **10** in 50 ml Dimethylformamid wird mit 2.5 g (17.3 mmol) Natriumbenzoat 20 h auf 95°C bis zur vollständigen Umsetzung erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Natriummesylat abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat am Ölpumpenvakuum zu einem festen Sirup eingeeengt. Dieses Rohprodukt, *Benzyl-4-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-threo-hex-2-enopyranosid (11)*, wird in 26 ml absol. Methanol aufgenommen und mit 2.7 ml 1 N Natriummethylatlösung 20 h bei Raumtemp. belassen. Nach Neutralisation mit Amberlite IR 120 H⁺ und Einengen wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufm. Essigester/n-Hexan 1:2) gereinigt. Ausb. 495 mg (67%, bezogen auf **10**), Schmp. 57.7°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 121.6^\circ$ ($c = 1.02$ in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 1-H $\delta = 4.84$ mc, 2-H 5.61 ddd, 3-H 5.84 ddd, 4-H 3.20 mc, 5-H 4.02 dq, CH_3 -6 1.20 d, Ph- CH_2 4.44 d und 4.62 d, Aryl-H 7.08–7.33 m. $J(1,2) = 3.1$, $J(1,3) = -0.6$, $J(1,4) < 0.5$, $J(2,3) = 9.9$, $J(2,4) = -0.6$, $J(3,4) = 5.3$, $J(4,5) = 2.3$, $J(5,6) = 6.6$, $J(\text{Ph} - \text{CH}_2 \text{ (A,B)}) = -12.1$ Hz.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (220.3) Ber. C 70.89 H 7.32 Gef. C 70.89 H 7.36

Benzyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -L-talopyranosid (13) und Benzyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -L-gulopyranosid (16): a) Eine Lösung von 1.02 g (4.63 mmol) **12** in 2.55 ml Methanol wird mit 0.95 ml Benzonitril, 2.85 ml Wasserstoffperoxid (30 proz.) und 1.16 g Natriumhydrogencarbonat 3 d bei Raumtemp. gerührt. Täglich werden 0.2 ml Benzonitril, 0.5 ml Wasserstoffperoxid-Lösung und eine Spatelspitze Natriumhydrogencarbonat zugegeben, bis nach vollständiger Umsetzung im DC (Essigester/n-Hexan 4:3) zwei Produktflecke zu sehen sind. Das Reaktionsgemisch wird in 200 ml Wasser gegossen und das ausgeflockte Benzamid mit Ether nachgewaschen. Die Lösung wird mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt, in Essigester aufgenommen und säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufm. Essigester/n-Hexan 4:3) getrennt. Ausb. 550 mg (50%) **13** und 110 mg (10%) **16**.

b) Eine Lösung von 65 mg (0.30 mmol) **12** in 20 ml Methanol wird mit 1.95 g Natriumhydrogencarbonat, 11.05 ml Wasserstoffperoxid (30proz.) und 8.8 ml Acetonitril 2 d gerührt. Nach Ende der Reaktion wird mit wenig Kaliumpermanganat überschüssiges Wasserstoffperoxid zerstört, die Lösung filtriert, eingeeengt, in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase wird ein Teil des Acetamids mit Ether ausgefällt und abfiltriert, die weitere Reinigung erfolgt durch präp. Schichtchromatographie (Laufm. Essigester/n-Hexan 4:3). Ausb. 25 mg (35%) **13** und 5.5 mg (8%) **16**.

13: Schmp. 69.2°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.8^\circ$ ($c = 0.85$ in Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H $\delta = 4.91$ d, 2-H 3.10 dd, 3-H 3.45 dd, 4-H 3.06 mc, 5-H 3.81 dq, CH_3 -6 1.03 d, Ph- CH_2 4.46 d und

4.63 d, Aryl-H 7.11 – 7.32 m. $J(1,2) = 0.6$, $J(2,3) = 3.7$, $J(3,4) = 5.6$, $J(4,5) = 2.4$, $J(5,6) = 6.6$, $J(\text{Ph} - \text{CH}_2 \text{ (A,B)}) = -11.7$ Hz.

16: Farbloser Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.7^\circ$ ($c = 1.22$ in Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H $\delta = 5.00$ dd, 2-H 3.37 dd, 3-H 3.33 ddd, 4-H 3.79 mc, 5-H 4.04 dq, CH_3 -6 1.11 d, $\text{Ph} - \text{CH}_2$ 4.62 d und 4.75 d, Aryl-H 7.19 – 7.41 m, OH 1.70 d. $J(1,2) = 2.6$, $J(1,3) = 0.5$, $J(2,3) = 3.8$, $J(4,5) = 1.2$, $J(5,6) = 6.5$, $J(4,4\text{-OH}) = 8.0$, $J(\text{Ph} - \text{CH}_2 \text{ (A,B)}) = -12.3$ Hz.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (236.3) Ber. C 66.09 H 6.83 13: Gef. C 66.01 H 6.80

16: Gef. C 65.86 H 6.79

Benzyl-2,3-anhydro-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-erythro-hex-2-enopyranosyl)-6-desoxy- α -L-talopyranosid (19): Eine Lösung aus 213 mg (0.90 mmol) **13** und 535 mg (2.5 mmol) **7**¹⁸ in 20 ml absol. Toluol wird mit 0.7 ml Bortrifluorid-Etherat-Lösung (1proz. in absol. Toluol) versetzt. Nach 60 min bei Raumtemp. ist **13** vollständig umgesetzt (DC: Ether/Pentan 2: 1). Das Reaktionsgemisch wird wie bei der Herstellung von **8** beschrieben aufgearbeitet und säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufm. Essigester/n-Hexan 1: 2) gereinigt sowie aus Essigester/n-Hexan umkristallisiert. Ausb. 160 mg (46%), Schmp. 109.3 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -73.4^\circ$ ($c = 0.4$ in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H $\delta = 5.13$ mc, 2-H 3.14 dd, 3-H 3.57 dd, 4-H 3.72 dd, 5-H 4.04 dq, CH_3 -6 1.18 d, 1'-H 5.03 mc, 2',3'-H 5.87 m, 4'-H 5.07 mc, 5'-H 4.34 dq, CH_3 -6' 1.22 d, $\text{Ph} - \text{CH}_2$ 4.59 d und 4.76 d, Aryl-H 7.26 – 7.41 m, OAc 2.07 s. $J(1,2) < 1.0$, $J(2,3) = 3.4$, $J(4,5) = 3.3$, $J(5,6) = 6.6$, $J(4',5') = 9.0$, $J(5',6') = 6.1$, $J(\text{Ph} - \text{CH}_2 \text{ (A,B)}) = -11.8$ Hz.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (390.5) Ber. C 64.60 H 6.71 Gef. C 64.39 H 6.76

Benzyl-2-O-acetyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-erythro-hex-2-enopyranosyl)-3,6-didesoxy-3-iod- α -L-idopyranosid (20): Eine Lösung von 98 mg (0.25 mmol) **19** in 2 ml absol. Pyridin wird mit 0.12 ml (1.3 mmol) Acetanhydrid und 83 mg (0.48 mmol) Lithiumiodid-dihydrat versetzt und 16 h auf dem Wasserbad bei 60 °C erhitzt. Nach 4, 8 und 12 h werden jeweils nochmals die gleichen Mengen Acetanhydrid und Lithiumiodid hinzugefügt. Das DC (Essigester/n-Hexan 2: 5) zeigt bei dreifacher Entwicklung nur ein Produkt. Das Reaktionsgemisch wird mit 25 g Eis versetzt, mit Chloroform extrahiert und die Chloroformphase mit Natriumthiosulfatlösung sowie mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der verbleibende Sirup wird an Kieselgel säulenchromatographisch (Laufm. Chloroform) gereinigt. Ausb. 127 mg (91%), fester Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -135.6^\circ$ ($c = 1.1$ in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H $\delta = 4.84$ mc, 2-H 5.16 dd, 3-H 4.38 dd, 4-H 3.94 dd, 5-H 4.50 dq, CH_3 -6 1.24 d, 1'-H 4.98 mc, 2'-H 5.90 mc, 3'-H 5.83 ddd, 4'-H 5.08 mc, 5'-H 4.07 dq, CH_3 -6' 1.26 d, $\text{Ph} - \text{CH}_2$ 4.56 d und 4.80 d, Aryl-H 7.25 – 7.41 m, OAc 2.09 s, 2.12 s. $J(1,2) = 2.6$, $J(2,3) = 4.4$, $J(3,4) = 4.4$, $J(4,5) = 2.4$, $J(5,6) = 6.7$, $J(1',2') = 1.0$, $J(1',3') = -2.4$, $J(1',4') = 1.6$, $J(2',3') = 10.4$, $J(2',4') = -1.7$, $J(3',4') = 1.8$, $J(4',5') = 9.1$, $J(5',6') = 6.3$, $J(\text{Ph} - \text{CH}_2 \text{ (A,B)}) = -12.3$ Hz.

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{I}\text{O}_8$ (560.4) Ber. C 49.30 H 5.22 I 22.65 Gef. C 48.97 H 5.17 I 22.37

Benzyl-2-O-acetyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-erythro-hexopyranosyl)-3,6-didesoxy- α -L-lyxo-hexopyranosid (21): Eine Lösung von 67 mg (0.12 mmol) **20** in 3 ml Methanol wird mit 50 mg vorhydriertem Palladium/Kohle-Katalysator (10proz.) sowie 2 Tropfen Triethylamin 12 h unter Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck gerührt. Nach Abfiltrieren wird schichtchromatographisch (Laufm. Essigester/n-Hexan 1: 2) gereinigt. Ausb. 37 mg (71%), farbloser Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -136.7^\circ$ ($c = 0.76$ in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 1-H $\delta = 4.93$ mc, 2-H 4.44 mc, 3a-H 2.00 ddd, 3e-H 2.10 ddd, 4-H 3.08 mc, 5-H 3.73 dq, CH_3 -6 1.06 d, 1'-H 5.01 mc, 2a',2e',3a',3e'-H 1.00 – 1.90 m, 4'-H 4.72 ddd, 5'-H 4.13 dq, CH_3 -6' 1.23 d, $\text{Ph} - \text{CH}_2$ 4.30 d und 4.60 d, Aryl-H 7.04 – 7.31 m, OAc 1.62 s, 1.92 s.

$J(2,3a) = 4.0$, $J(2,3e) = 2.8$, $J(3a,3e) = -15.0$, $J(3a,4) = 4.0$, $J(3e,4) = 2.8$, $J(4,5) = 1.6$,
 $J(5,6) = 6.4$, $J(2a',2e') = -13.2$, $J(2a',3e') = 6.3$, $J(2e',3a') = 4.9$, $J(2e',3e') = 3.7$, $J(3a',4') =$
 10.0 , $J(3e',4') = 5.2$, $J(4',5') = 10.0$, $J(5',6') = 6.2$, $J(\text{Ph}-\text{CH}_2(\text{A},\text{B})) = -12.1$ Hz.

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_8$ (436.5) Ber. C 63.29 H 7.39 Gef. C 63.78 H 7.11

Literatur

- 1) C. M. Wong, R. Schwenk, D. Popien und T.-L. Ho, *Can. J. Chem.* **51**, 466 (1973).
- 2) A. S. Kende, Y. Tsay und J. E. Mills, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1967 (1976).
- 3) K. Krohn und M. Radeloff, *Chem. Ber.* **111**, 3823 (1978); K. Krohn und K. Tolkiehn, ebenda **112**, 3453 (1979); K. Krohn und B. Behnke, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 2011; K. Krohn und A. Rösner, ebenda **1979**, 2018.
- 4) F. Arcamone, L. Bernardi, B. Patelli, P. Giardino, A. Di Marco, A. M. Casazza, C. Soranzo und G. Pratesi, *Experientia* **34**, 1255 (1978), und dort zitierte Literatur.
- 5) E. M. Acton, A. N. Fujiwara und D. W. Henry, *J. Med. Chem.* **17**, 659 (1974); T. H. Smith, A. N. Fujiwara, D. W. Henry und W. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1969 (1976); T. H. Smith, A. N. Fujiwara und D. W. Henry, *J. Med. Chem.* **22**, 40 (1979).
- 6) F. Arcamone, S. Penco, A. Vigevani, S. Redaelli, S. Franchi, A. Di Marco, A. M. Casazza, T. Dasdia, E. Formelli, A. Necco und C. Soranzo, *J. Med. Chem.* **18**, 703 (1975); F. Arcamone, *Lloydia* **40**, 45 (1977); G. Casinelli, D. Ruggieri und F. Arcamone, *J. Med. Chem.* **22**, 121 (1979).
- 7) H. S. El Khadem, D. L. Swartz und R. C. Cermak, *J. Med. Chem.* **20**, 957 (1977); H. S. El Khadem und D. L. Swartz, *Carbohydr. Res.* **65**, C 1 (1978).
- 8) E.-F. Fuchs, D. Horton und W. Weckerle, *Carbohydr. Res.* **57**, C 36 (1977); E.-F. Fuchs, D. Horton, W. Weckerle und E. Winter-Mihály, *J. Med. Chem.* **22**, 406 (1979).
- 9) K. Krohn, *Habilitationsschrift*, Univ. Hamburg 1980.
- 10) L. Ettlinger, E. Gräumann, R. Hüller, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog, P. Reusser und H. Zähler, *Chem. Ber.* **92**, 1867 (1959).
- 11) T. Oki, Y. Matsuzawa, A. Yoshimoto, K. Numata, I. Kitamura, S. Hori, A. Takamatsu, H. Umezawa, M. Ishizuka, H. Naganawa, H. Suda, M. Hamada und T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **28**, 830 (1975); T. Oki, T. Komiya, H. Tone, T. Imui, T. Takeuchi und H. Umezawa, ebenda **30**, 613 (1977); T. Oki, N. Shibamoto, Y. Matsuzawa, T. Ogasawara, A. Yoshimoto, I. Kitamura, T. Imui, H. Naganawa, T. Takeuchi und H. Umezawa, ebenda **30**, 683 (1977).
- 12) H. Brockmann und W. Lenk, *Chem. Ber.* **92**, 1896, 1904 (1959); *Naturwissenschaften* **47**, 135 (1960).
- 13) H. Brockmann, H. Brockmann jr., J. J. Gordon, W. Keller-Schierlein, W. Lenk, W. D. Ollis, V. Prelog und I. O. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **8**, 25 (1960).
- 14) J. J. Gordon, L. M. Jackman, W. D. Ollis und I. O. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **8**, 28 (1960); H. Brockmann und J. Niemeyer, *Chem. Ber.* **101**, 2409 (1968).
- 15) K. Heyns, J. Feldmann, D. Hadamczyk, J. Schwentner und J. Thiem, *Chem. Ber.*, im Druck.
- 16) J. Thiem, J. Schwentner, E. Schüttpelz und J. Kopf, *Chem. Ber.* **112**, 1023 (1979).
- 17) R. J. Ferrier und N. Prasad, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 974.
- 18) W. Roth und W. Pigman, *Methods Carbohydr. Chem.* **2**, 405 (1963).
- 19) Vgl. z. B.: J. S. Brimacombe, L. W. Donner und A. J. Rollins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2977.
- 20) B. Iselin und T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **27**, 1200 (1944).
- 21) G. B. Payne, H. Deming und P. H. Williams, *J. Org. Chem.* **26**, 659 (1961); G. B. Payne, *Tetrahedron* **18**, 763 (1962).
- 22) O. Achmatowicz jr. und B. Szechner, *Carbohydr. Res.* **50**, 23 (1976).
- 23) J. D. Ballantine und P. J. Sykes, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 731.
- 24) H. B. Henbest und R. A. L. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1958.
- 25) N. R. Williams, *Adv. Carbohydr. Chem.* **25**, 109 (1970).
- 26) M. Gyr und T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **28**, 226 (1945).
- 27) E. Sorkin und T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **28**, 1 (1945).
- 28) A. Fürst und P. A. Plattner, 12th Intern Congress Pure & Appl. Chem., New York 1951, *Abstr. Pap. S.* 409.
- 29) S. J. Angyal und J. A. Mills, *Pure Appl. Chem.* **2**, 185 (1952).
- 30) G. Charalambous und E. Percival, *J. Chem. Soc.* **1954**, 2443.