

## Darstellung der terminalen Pentadesoxydisaccharideinheit C – B von Anthracyclin-Antibiotica

Joachim Thiem\*, Hans-Wilhelm Kluge 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

Durch sauer-katalysierte Addition des 2,3-Anhydro- $\alpha$ -D-allopyranosids **2** an Diacetyl-L-rhamnal (**1**) wird unter Allylumlagerung das  $\alpha,1 \rightarrow 4$ -verknüpfte Disaccharid **3** gewonnen. Die Epoxidöffnung mit Lithiumiodid führt zu einem 1:4-Gemisch aus **4** mit 3-iod-*gluco*- und **7** mit 2-iod-*altro*-Konfiguration. Bei deren Reaktionen mit Natriumiodid erhält man die entsprechenden Diiodide **5** bzw. **8**. Letzteres gibt nach der Hydrierung das Pentadesoxydisaccharid **6** mit C-Iso-B-Struktur. In einer selektiven Hydrierung wird aus **7** das 6-Brom-2,6-didesoxy-Derivat **9** gewonnen, aus dem sich durch Umsetzung mit Silberfluorid das exocyclische Glycal **12** darstellen läßt. Die nachfolgende Hydrierung erlaubt die Synthese des terminalen C – B-Pentadesoxydisaccharids **13** verschiedener Anthracyclin-Antibiotica.

### Preparation of the Terminal Pentadeoxy Disaccharide Unit C – B of Anthracycline Antibiotics

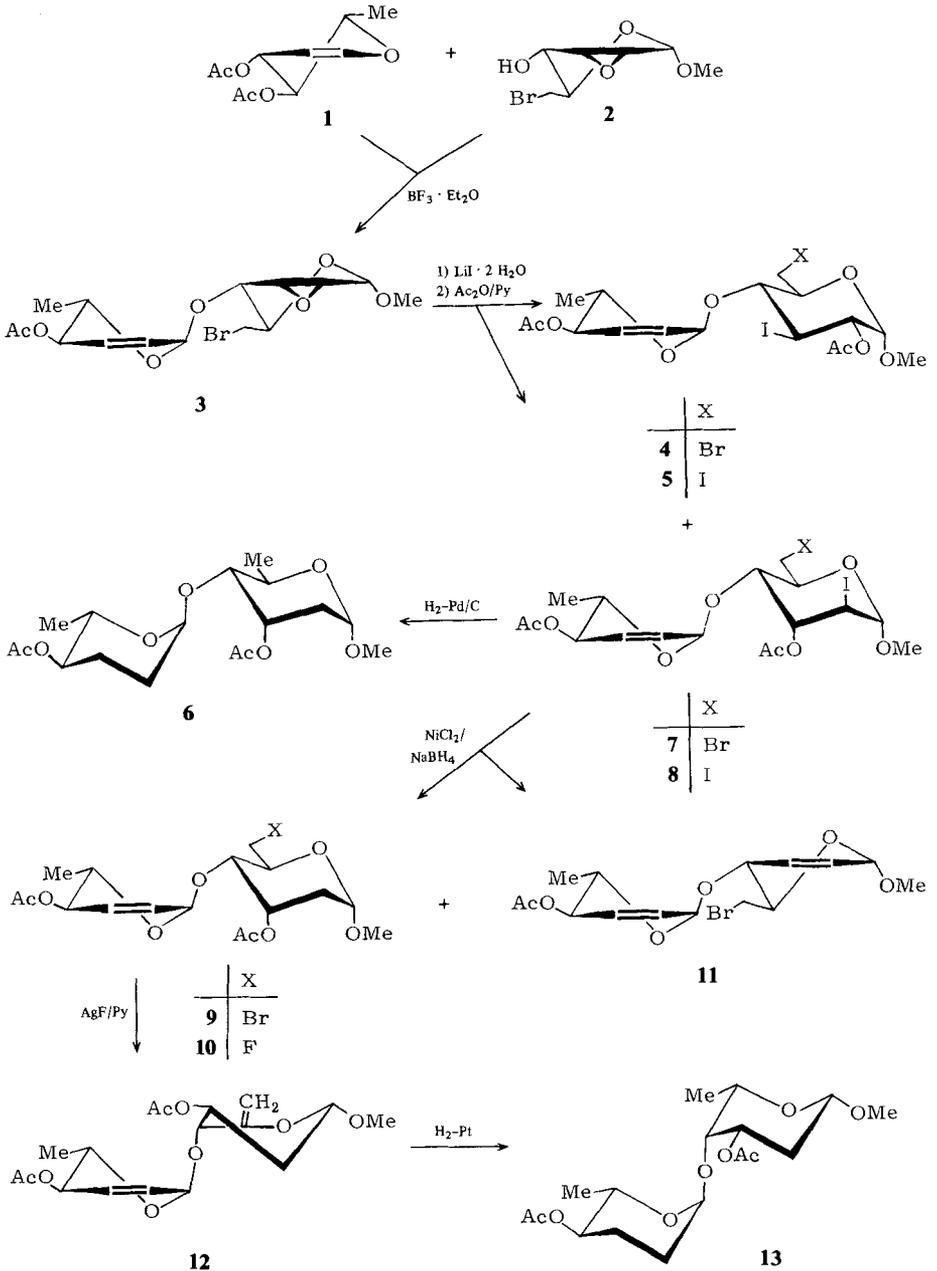
Diacetyl-L-rhamnal (**1**) and 2,3-anhydro- $\alpha$ -D-allopyranoside **2** undergo an acid-catalyzed allylic rearrangement to yield the  $\alpha,1 \rightarrow 4$ -linked disaccharide **3**. Opening of the epoxide with lithium iodide results in a 1:4 mixture of **4** with 3-iodo-*gluco* and **7** with 2-iodo-*altro* configuration. Their reactions with sodium iodide give the corresponding diiodides **5** and **8**, respectively. By hydrogenation of the latter the pentadeoxy disaccharide **6** with C-iso-B structure is obtained. The selective hydrogenation of **7** leads to the 6-bromo-2,6-dideoxy derivative **9** which is transformed into the exocyclic glycal **12** by reaction with silver fluoride. Subsequent hydrogenation allows the synthesis of the terminal C – B pentadeoxy disaccharide **13** of various anthracycline antibiotics.

Als Schlüsselschritt für die Synthesen der endständigen Disaccharideinheiten in den Anthracyclin-Antibiotica Dihydrocinerubin A (1-Hydroxy-MA 144 M 1) sowie Dihydroacclacinomycin A (MA 144 M 1)<sup>1)</sup> (siehe Formeln für **3** und **4** in Lit.<sup>2)</sup>) kam auch in den weiteren Untersuchungen die alkoxylierende Allylumlagerung<sup>3)</sup> zur Anwendung. Da mit den vorstehend beschriebenen Untersuchungen<sup>2)</sup> ein Isomeres des gewünschten Disaccharidbausteins erhalten worden war, sah unser verändertes Synthesekonzept die Verlagerung zentraler Reaktionen auf ein eingangs herzustellendes Disaccharid-Derivat vor.

### Disaccharidsynthese und Epoxidöffnung

In Anlehnung an frühere Untersuchungen<sup>4)</sup> führt die Umsetzung von 1,5-Anhydro-3,4-di-*O*-acetyl-2,6-dideoxy-L-*arabino*-hex-1-enit (Diacetyl-L-rhamnal) (**1**)<sup>5)</sup> mit Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy- $\alpha$ -D-allopyranosid (**2**)<sup>6)</sup> unter Bortrifluorid-Kata-

lyse bei Raumtemperatur glatt zum kristallisierten 1 → 4-verknüpften Disaccharid-Derivat **3** mit  $\alpha$ -L-erythro-Konfiguration im nicht-reduzierenden Ring.



Zur Epoxidöffnung wurde **3** zunächst in homogener Phase mit Lithiumiodid-dihydrat in Pyridin und Acetanhydrid<sup>7)</sup> zur Reaktion gebracht, wobei nach 24 h bei 60°C und vollständigem Umsatz des Eduktes dünnschichtchromatographisch drei Produktflecke zu erkennen waren. Kombinierte Trennungen mittels normaler Säulenchromatographie an Kieselgel sowie HPLC (Kieselgel, 20 bar) führten zur Reinisolierung des kristallisierten *gluco*-Diiodids **5**, des farblos-sirupösen *altro*-Iodbromids **7** sowie eines Gemisches der Verbindungen **4** (*gluco*-Iodbromid) und **8** (*altro*-Diiodid). Offenbar sind unter diesen Bedingungen zusätzlich zu den erwarteten Epoxidöffnungen nachfolgende Finkelstein-Reaktionen eingetreten. Dieses unerwünschte Ergebnis, verbunden mit den zu aufwendigen Trennungen sowie geringeren Ausbeuten, machten einen Rückgriff auf die heterogene Reaktionsführung<sup>7,8)</sup> notwendig.

In der Tat verläuft die Umsetzung von **3** mit Lithiumiodid-dihydrat in Chloroform deutlich langsamer aber ausschließlich zu den beiden epoxidgeöffneten 6-Bromderivaten. Nach der Acetylierung fällt als Nebenprodukt das 6-Brom-3-iod-Derivat **4** mit *gluco*-Konfiguration im reduzierenden Ring kristallisiert in 19proz. Ausbeute an. Hauptprodukt (75%) ist in Einklang mit der Fürst-Plattner-Regel<sup>9)</sup> das farblos-sirupöse *trans*-diaxiale Öffnungsprodukt **7** mit 6-Brom-2-iod-*altro*-Konfiguration im reduzierenden Ring.

Das Verhältnis der Isomeren mit *gluco*- bzw. *altro*-Konfiguration im reduzierenden Ring von 4:7 = 1:4 steht in Einklang mit neueren Befunden<sup>7)</sup>. Zur Überprüfung der Produkte, die zuvor bei der homogenen Reaktionsführung entstanden waren, wurden beide Derivate mit Natriumiodid in 2-Butanon umgesetzt. Dabei lieferte **4** glatt das kristallisierte Diiodid **5**, und entsprechend entstand aus **7** das farblos-sirupöse 2,6-Diiodid **8**.

Die NMR-Spektren der Derivate **4**, **5**, **7** und **8** zeigen jeweils für den nicht-reduzierenden Ring das Signalmuster des bereits in **3** beobachteten Hex-2-enopyranosylringes in <sup>5</sup>H<sub>2</sub>O(L)-Halbsessel- oder <sup>5</sup>SO(L)-Sofakonformation<sup>4)</sup>. In den reduzierenden Ringen der Verbindungen **4** und **5** ist an Hand der chemischen Verschiebungen von 2-H und 3-H ( $\delta(2\text{-H})$  5.09 bzw. 5.02;  $\delta(3\text{-H})$  4.30 bzw. 4.32) das Vorliegen der Acetoxygruppen an C-2 und der Iodfunktion an C-3 ersichtlich. Den großen Kopplungskonstanten  $J(2,3) = 11.6$ ,  $J(3,4) = 10.4$  und  $J(4,5) = 9.1$  Hz entnimmt man die *all-trans*-axiale Stellung der Ringprotonen und mithin die *gluco*-Konfiguration. Bei **7** bzw. **8** finden sich dagegen 2-H bei  $\delta = 4.40$  bzw. 4.39 und 3-H bei  $\delta = 5.37$  bzw. 5.32, wonach das Substitutionsmuster von 3-Acetoxy-2-iod-Verbindungen eindeutig ist. Aus den Kopplungskonstanten  $J(2,3)$  und  $J(3,4)$  mit ca. 3.0 Hz und  $J(4,5) = 9.2$  Hz läßt sich die *altro*-Konfiguration ablesen. An den <sup>4</sup>C<sub>1(D)</sub>-Sesselkonformationen der reduzierenden Ringe besteht in allen Derivaten kein Zweifel.

Die Hydrierung der Disaccharid-Verbindung **8** führte in Gegenwart von Triethylamin im reduzierenden Ring zu reduktiver Deiodierung und im nicht-reduzierenden Ring zur Sättigung der 2', 3'-Doppelbindung. Das Pentadesoxydisaccharid **6** weist im nicht-reduzierenden Ring 2,3,6-Tridesoxy- $\alpha$ -L-*erythro*-Konfiguration in <sup>1</sup>C<sub>4(L)</sub>-Konformation und im reduzierenden Ring 2,6-Didesoxy- $\alpha$ -D-*ribo*-Konfiguration in <sup>4</sup>C<sub>1(D)</sub>-Konformation auf, wie sich aus den Kopplungskonstanten (siehe Exp. Teil) ableiten läßt. Mit diesem Disaccharidglycosid ist die Herstellung eines Isomeren der terminalen C – B-Disaccharideinheit von Dihydrocinerubin A und Dihydroaclacinomycin A<sup>1)</sup> gelungen. Abweichend von dem natürlichen Derivat liegt hier eine  $\alpha,1 \rightarrow 4$ -Verknüpfung des L-Amicetose-Restes an eine D-Digitoxoseeinheit vor, wobei letztere sich von der 2-Desoxy-L-fucose im Naturprodukt nur in der Konfiguration an C-5 unterscheidet.

## Selektive Hydrierung und Konfigurationsumkehr an C-5

Wie schon aus der Hydrierung von **8** zu **6** ersichtlich ist, läßt sich der nicht-reduzierende  $\alpha$ -L-Amicetosyl-Rest ohne Probleme aus dem  $\alpha$ -L-erythro-Hex-2-enopyranosyl-Rest erzeugen. Die Schwierigkeit der weiteren Synthesefolge bestand somit in der Umkehr der Konfiguration an C-5 im reduzierenden Ring. Ideal geeignet schien dafür das Halogensubstitutionsmuster im reduzierenden Ring von **7**, bei dem C-2 ein Iod- und C-6 ein Bromatom tragen. Diesem Ansatz liegt der Gedanke zugrunde, aus einem 6-Bromderivat das exocyclische Glycal zu erzeugen und nachfolgend hydrierend zum epimeren 6-Desoxy-Derivat zu gelangen.

Vorversuche zur Umsetzung von **7** mit Silberfluorid verliefen unübersichtlich, da vermutlich neben der Bromwasserstoffeliminierung an C-5 und C-6 zusätzlich Iodwasserstoffabspaltungen im Ring auftraten. Notwendig war daher zunächst die selektive Entfernung des Iodsubstituenten an C-2 unter Erhaltung der Bromfunktion an C-6.

Hierfür bot sich die einfach zu handhabende reduktive Halogenabspaltung mit Nickelchlorid/Natriumborant („Nickelborid“)<sup>10</sup> an, bei der wir bereits früher beobachtet haben, daß die Reduktionsgeschwindigkeit etwa in der Reihe sek. Bromid < prim. Bromid < sek. Iodid  $\approx$  prim. Iodid zunimmt<sup>11</sup>. Tatsächlich gelingt so die selektive Iodabspaltung aus **7** zum 6-Brom-2,6-didesoxy-Derivat **9** bei einer Kurzzeitbehandlung in mäßiger Ausbeute nach der Abtrennung von Nebenprodukten. Der Strukturbeweis von **9** stützt sich auf die im NMR-Spektrum deutlich erkennbaren Achtliniensignale für die axialen und äquatorialen Protonen 2a-H und 2e-H mit ihren charakteristischen Kopplungen untereinander sowie zu 1-H und zu 3-H. Als ein nur NMR-spektroskopisch zugeordnetes Nebenprodukt konnte das 2,3;2',3'-Bis-Olefin **11** mit  $\alpha$ -L-erythro- im nicht-reduzierenden und  $\alpha$ -D-erythro-Konfiguration im reduzierenden Ring erkannt werden.

Zur Erzeugung des exocyclischen Glycals durch Bromwasserstoffabspaltung aus den Positionen 5 und 6 kam das lange bekannte Verfahren mit Silberfluorid in absol. Pyridin<sup>12</sup> zur Anwendung. In langsamer Reaktion konnte so glatt die 5,6-Doppelbindung eingeführt und **12** nach chromatographischer Reinigung isoliert werden.

Im NMR-Spektrum fehlt gegenüber dem Edukt **9** das Signal für 5-H, und 4-H erscheint nur als Dublett, ebenso wie die beiden olefinischen Protonen 6a- und 6b-H mit kleiner Geminalkopplung ( $J(6a,6b) = 0.7$  Hz. Im reduzierenden Ring von **12** mit 2,6-Didesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-5-enopyranosyl-Konfiguration fallen ferner die großen Kopplungskonstanten  $J(1,2a) = 8.2$  und  $J(2a,3) = 11.0$  Hz sowie der kleine Wert für  $J(3,4) = 3.3$  Hz auf. Danach könnte man eine <sup>1</sup>C<sub>4</sub>(D)-Konformation annehmen, wie sie auch für das vergleichbare exocyclische Monosaccharidglycal Methyl-3,4-di-O-benzoyl-2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-5-enopyranosid diskutiert worden ist<sup>13</sup>. In Anbetracht der sp<sup>2</sup>-Hybridisierung des C-5-Atoms kann diese Deutung nicht korrekt sein. Vielmehr dürfte der reduzierende Ring in **12** mit den Atomen C-3 oberhalb und C-2 unterhalb der Ebene, die aus C-4, C-5, dem Ringsauerstoff und C-1 aufgespannt wird, eine vertwistete <sup>3</sup>T<sub>2</sub>(D)-Konformation<sup>14</sup> einnehmen. Wie gelegentlich in anderen Fällen der Umsetzung mit Silberfluorid beobachtet wurde<sup>16</sup>, fand sich auch bei dieser Reaktion das 6-Desoxy-6-fluor-Derivat **10**, allerdings nur in Spuren, als Nebenprodukt. **10** zeigt im NMR-Spektrum klar die auffallend großen Fluor-Wasserstoff-Kopplungskonstanten.

Der abschließende Reaktionsschritt sah eine stereoselektive Hydrierung des exocyclischen Glycals zur 6-Desoxy-Verbindung vor, die entweder zum 2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-ribo-

oder zum 2,6-didesoxy- $\beta$ -L-*lyxo*-konfigurierten reduzierenden Ring führen konnte. Im ersten Fall würde damit auch auf diesem Weg das bereits vorliegende Isomere **6** erzeugt werden. Wie an einfachen Disaccharidmodellen abgeleitet wurde<sup>17)</sup>, üben Lösungsmittel sowie Art des Katalysators einen entscheidenden Einfluß auf die Stereoselektivität der Hydrierung aus. Die Reduktion von **12** wurde in Methanol mit Platin als Katalysator vorgenommen und gab einheitlich das Pentadesoxydisaccharid **13**, das im nicht-reduzierenden Ring  $\alpha$ -L-*erythro*- und im reduzierenden Ring  $\beta$ -L-*lyxo*-Konfiguration aufweist. Die NMR-Daten für den nicht-reduzierenden Ring von **13** und **6** sind nahezu gleich, so daß auch hier an einer  ${}^1\text{C}_4(\text{L})$ -Konformation kein Zweifel besteht. Im reduzierenden Ring findet sich eine kleinere Kopplungskonstante  $J(4,5) = 0.8$  Hz, und mit dem mittleren Wert für  $J(3,4) = 3.0$  und den großen Werten für  $J(2a,3) = 12.4$  und  $J(1,2) = 9.4$  Hz ist die Struktur und ebenfalls die  ${}^1\text{C}_4(\text{L})$ -Sesselkonformation schlüssig bewiesen.

Mit dieser Synthese ist die Herstellung des L-Amicetosyl-2-desoxy-L-fucosyl-Glycosids der C – B-Disaccharideinheit aus Dihydrocinerubin A und Dihydroaclacinomycin A gelungen. Ferner wurde ein einfacher Zugang zu den Isomeren einer solchen Einheit entwickelt (siehe auch Lit.<sup>2)</sup>), so daß weiteren Untersuchungen die Anknüpfung des Rhodosaminylrestes an geeignete Derivate dieser Verbindung vorbehalten bleibt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft gilt unser Dank für die Förderung der Untersuchungen.

## Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen siehe Lit.<sup>2)</sup>.

*Methyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy- $\alpha$ -D-allopyranosid (3)*: Eine Lösung aus 5.93 g (28.0 mmol) **1**<sup>5)</sup> und 6.26 g (28.0 mmol) **2**<sup>6)</sup> in 700 ml absol. Toluol wird mit 0.2 ml Bortrifluorid-Etherat (45proz.) 5 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Reaktionsmischung wird 250 g Natriumcarbonat gegeben und 1 h kräftig (bis zur Neutralisation) gerührt, dann filtriert und eingedampft. Der verbleibende Sirup wird mit Methanol zur Kristallisation gebracht und auch aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 4.82 g (43%), Schmp. 143.7°C,  $[\alpha]_D^{22} = 72.6^\circ$  ( $c = 1.0$  in Chloroform).

${}^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta = 4.91$  d, 2-, 3-H 3.33–3.64 m, 4-, 5-H 3.97 mc, 6a-, 6b-H 3.33–3.64 m, 1'-H 5.20 m, 2'-H 5.87 ddd, 3'-H 5.77 ddd, 4'-H 4.97 ddd, 5'-H 4.11 dq,  $\text{CH}_3$ -6' 1.20 d, OAc 2.06 s,  $\text{OCH}_3$  3.47 s.  $J(1,2) = 3.0$ ,  $J(1',2') = 1.0$ ,  $J(1',3') = -2.2$ ,  $J(1',4') = 1.5$ ,  $J(2',3') = 10.2$ ,  $J(2',4') = -1.5$ ,  $J(3',4') = 2.2$ ,  $J(4',5') = 9.2$ ,  $J(5',6') = 6.1$  Hz.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrO}_7$  (393.3) Ber. C 45.82 H 5.38 Gef. C 45.74 H 5.56

*Methyl-2-O-acetyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranosyl)-6-brom-3,6-didesoxy-3-iod- $\alpha$ -D-glucopyranosid (4) und Methyl-3-O-acetyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranosyl)-6-brom-2,6-didesoxy-2-iod- $\alpha$ -D-allopyranosid (7)*: Eine Lösung aus 1.0 g (2.54 mmol) **3** und 5.0 g (30.0 mmol) Lithiumiodid-dihydrat in 100 ml Chloroform wird 5 d bei Raumtemp. gerührt. Nach Ende der Umsetzung (DC: Essigester/n-Hexan 1:2) wird nacheinander mit 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , Natriumhydrogencarbonat- und Natriumthiosulfatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der verbleibende Sirup (ca. 1.25 g) wird in 100 ml absol. Pyridin und 10 ml Acetanhydrid gelöst und 3 d bei Raumtemp. belassen und mit Toluol kodestillativ zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 70°C warmem Ethanol gelöst. Beim Abküh-

len kristallisiert **4** in farblosen Kristallen aus. Beim Eindampfen bleibt **7** als farbloser Sirup zurück.

Ausb. an **4**: 250 mg (19%), Schmp. 164.7°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 9.5^\circ$  ( $c = 1.0$  in Chloroform).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta = 4.73$  d, 2-H 5.09 dd, 3-H 4.30 dd, 4-, 5-H 3.86–3.94 m, 6a-H 3.60 dd, 6b-H 3.47 dd, 1'-H 5.21 m, 2'-H 5.92 ddd, 3'-H 5.77 ddd, 4'-H 5.06 ddd, 5'-H 4.15 dq,  $\text{CH}_3$ -6' 1.24 d, OAc 2.09 s, 2.13 s,  $\text{OCH}_3$  3.37 s.  $J(1,2) = 3.6$ ,  $J(2,3) = 11.6$ ,  $J(3,4) = 10.4$ ,  $J(5,6a) = 1.8$ ,  $J(5,6b) = 5.3$ ,  $J(6a,6b) = -11.2$ ,  $J(1',2') = 1.0$ ,  $J(1',3') = -2.2$ ,  $J(1',4') = 1.8$ ,  $J(2',3') = 10.0$ ,  $J(2',4') = -1.8$ ,  $J(3',4') = 2.2$ ,  $J(4',5') = 9.4$ ,  $J(5',6') = 6.4$  Hz.

Ausb. an **7**: 1.0 g (75%), farbloser Sirup,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.1^\circ$  ( $c = 1.0$  in Chloroform).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta = 5.01$  d, 2-H 4.40 dd, 3-H 5.37 dd, 4-H 4.55 dd, 5-H 4.31 ddd, 6a-, 6b-H 3.70 mc, 1'-H 5.24 mc, 2'-H 5.91 ddd, 3'-H 5.79 ddd, 4'-H 5.03 mc, 5'-H 3.77 dq,  $\text{CH}_3$ -6' 1.19 d, OAc 2.09 s, 2.13 s,  $\text{OCH}_3$  3.39 s.  $J(1,2) < 0.5$ ,  $J(2,3) = 3.0$ ,  $J(3,4) = 3.1$ ,  $J(4,5) = 9.1$ ,  $J(5,6a) = 3.2$ ,  $J(5,6b) = 4.4$ ,  $J(1',2') = 1.0$ ,  $J(1',3') = -2.8$ ,  $J(1',4') = 1.5$ ,  $J(2',3') = 10.0$ ,  $J(2',4') = -1.5$ ,  $J(3',4') = 1.9$ ,  $J(4',5') = 9.2$ ,  $J(5',6') = 6.0$  Hz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrI}_2\text{O}_8$  (563.2) Ber. C 36.25 H 4.30 **4**: Gef. C 36.30 H 4.25

**7**: Gef. C 36.82 H 4.37

*Methyl-2-O-acetyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranosyl)-3,6-didesoxy-3,6-diiod- $\alpha$ -D-glucopyranosid (5)*: Eine Lösung von 83.0 mg (0.15 mmol) **4** in 2 ml Ethylmethylketon wird mit 130 mg (0.19 mmol) Natriumiodid 9 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Vom Niederschlag wird abfiltriert, eingedampft, in Chloroform aufgenommen, mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Ausb. 41 mg (46%), Schmp. 173.3°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 15.6^\circ$  ( $c = 1.0$  in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta = 4.72$  d, 2-H 5.01 dd, 3-H 4.32 dd, 4-H 3.79 dd, 5-H 3.64 ddd, 6a-H 3.53 dd, 6b-H 3.21 dd, 1'-H 5.20 mc, 2'-H 5.85 ddd, 3'-H 5.78 ddd, 4'-H 5.06 ddd, 5'-H 4.14 dq,  $\text{CH}_3$ -6' 1.20 d, OAc 2.07 s, 2.15 s,  $\text{OCH}_3$  3.43 s.  $J(1,2) = 3.5$ ,  $J(2,3) = 11.6$ ,  $J(3,4) = 10.4$ ,  $J(4,5) = 9.1$ ,  $J(5,6a) = 2.4$ ,  $J(5,6b) = 7.0$ ,  $J(6a,6b) = -10.8$ ,  $J(1',2') = 1.0$ ,  $J(1',3') = -2.2$ ,  $J(1',4') = 1.6$ ,  $J(2',3') = 10.2$ ,  $J(2',4') = -1.6$ ,  $J(3',4') = 1.8$ ,  $J(4',5') = 9.2$ ,  $J(5',6') = 6.0$  Hz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{I}_2\text{O}_8$  (610.2) Ber. C 33.46 H 3.96 I 41.60 Gef. C 33.65 H 4.23 I 40.96

*Methyl-3-O-acetyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2,6-didesoxy-2,6-diiod- $\alpha$ -D-altropyranosid (8)*: Eine Lösung von 579 mg (1.03 mmol) **7** in 2.5 ml Ethylmethylketon wird mit 0.92 g (6.17 mmol) Natriumiodid 8 h unter Rückfluß erhitzt; dann wird abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, mehrfach mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Ausb. 445 mg (71%), farbloser Sirup,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.1^\circ$  ( $c = 1.0$  in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta = 4.97$  d, 2-H 4.38 dd, 3-H 5.32 dd, 4-H 4.39 dd, 5-H 3.93 ddd, 6a-H 3.51 dd, 6b-H 3.40 dd, 1'H 5.24 mc, 2'-H 5.99 ddd, 3'-H 5.78 ddd, 4'-H 5.02 ddd, 5'-H 3.75 dq,  $\text{CH}_3$ -6' 1.19 d, OAc 2.09 s, 2.12 s,  $\text{OCH}_3$  3.41 s.  $J(1,2) < 0.5$ ,  $J(2,3) = 3.1$ ,  $J(3,4) = 3.1$ ,  $J(4,5) = 9.2$ ,  $J(5,6a) = 2.8$ ,  $J(5,6b) = 6.2$ ,  $J(6a,6b) = -10.8$ ,  $J(1',2') = 1.0$ ,  $J(1',3') = -2.6$ ,  $J(1',4') = 1.8$ ,  $J(2',3') = 10.0$ ,  $J(2',4') = -1.8$ ,  $J(3',4') = 1.8$ ,  $J(4',5') = 9.2$ ,  $J(5',6') = 6.0$  Hz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{I}_2\text{O}_8$  (610.2) Ber. C 33.46 H 3.96 I 41.60 Gef. C 33.67 H 4.12 I 40.94

*Methyl-3-O-acetyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -L-erythro-hexopyranosyl)-2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosid (6)*: 288 mg (0.4 mmol) **8** werden in 5 ml Ethanol mit 0.15 ml (1.0 mmol) Triethylamin sowie 15 mg Palladium/Kohle (10proz.) versetzt und 5 d unter Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck gerührt. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert, die Lösung eingedampft und der verbleibende Sirup säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufm. Essigester/

n-Hexan 1 : 2) gereinigt. Ausb. 59 mg (41%), farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{21} = 22.2^\circ$  ( $c = 1.0$  in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta = 4.86$  mc, 2a-, 2e-H 1.57–2.40 m, 3-H 5.16 ddd, 4-H 3.37 dd, 5-H 3.77 dq,  $\text{CH}_3$ -6 1.26 d, 1'-H 4.65 dd, 2a', 2e', 3a', 3e'-H 1.57–2.40 m, 4'-H 4.45 ddd, 5'-H 4.16 dq,  $\text{CH}_3$ -6' 1.13 d, OAc 2.07 s, 2.14 s,  $\text{OCH}_3$  3.34 s.  $J(2a,3) = 3.2$ ,  $J(2e,3) = 3.2$ ,  $J(3,4) = 3.2$ ,  $J(4,5) = 9.7$ ,  $J(5,6) = 6.3$ ,  $J(1',2a') = 3.4$ ,  $J(1',2e') = 0.5$ ,  $J(3a',4') = 9.8$ ,  $J(3e',4') = 4.0$ ,  $J(4',5') = 9.8$ ,  $J(5',6') = 6.1$  Hz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_8$  (360.4) Ber. C 56.66 H 7.83 Gef. C 56.67 H 7.85

*Methyl-3-O-acetyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranosyl)-6-brom-2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosid (9) und Methyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranosyl)-6-brom-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranosid (11)*: Zu einer Lösung aus 570 mg (1.01 mmol) 7 und 1.04 g (4.40 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat in 100 ml Ethanol wird langsam eine Lösung von 320 mg (8.50 mmol) Natriumborant in 10 ml Wasser getropft. Mit dem entstandenen schwarzen Niederschlag wird 10 min bei Raumtemp. gerührt, dann filtriert, die Lösung eingedampft, mit 50 ml Wasser versetzt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird eingeeengt und der verbleibende Sirup säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufm. Essigester/n-Hexan 1 : 2) getrennt.

Ausb. an 9: 86 mg (20%), Sirup,  $[\alpha]_D^{22} = 53.1^\circ$  ( $c = 0.53$  in Chloroform). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{D}_6$  1 : 1): 1-H  $\delta = 4.56$  dd, 2a-H 1.71 ddd, 2e-H 2.15 ddd, 3-H 5.30 ddd, 4-H 3.66 dd, 5-H 4.22 ddd, 6a-, 6b-H 3.53 mc, 1'-H 5.11 mc, 2'-H 5.81 ddd, 3'-H 5.63 ddd, 4'-H 5.04 ddd, 5'-H 3.87 dq,  $\text{CH}_3$ -6' 1.21 d, OAc 1.87 s, 1.96 s,  $\text{OCH}_3$  3.21 s.  $J(1,2a) = 4.4$ ,  $J(1,2e) = 0.8$ ,  $J(2a,2e) = -15.4$ ,  $J(2a,3) = 3.4$ ,  $J(2e,3) = 3.2$ ,  $J(3,4) = 3.1$ ,  $J(4,5) = 9.5$ ,  $J(5,6a) = 3.0$ ,  $J(5,6b) = 3.6$ ,  $J(1',3') = -2.7$ ,  $J(1',4') = 1.6$ ,  $J(2',3') = 9.8$ ,  $J(2',4') = -1.6$ ,  $J(3',4') = 1.8$ ,  $J(4',5') = 9.2$ ,  $J(5',6') = 6.2$  Hz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BrO}_8$  (437.3) Ber. C 46.69 H 5.76 Gef. C 47.15 H 6.05

Von dem Nebenprodukt 11 mit größerem  $R_F$ -Wert konnte nur eine sehr geringe Menge rein isoliert und spektroskopisch charakterisiert werden. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta = 4.90$  mc, 2-H 6.01 ddd, 3-H 5.74 ddd, 4-H 4.22 ddd, 5-H 4.00 mc, 6a-, 6b-H 3.53–3.69 m, 1'-H 5.12 mc, 2'-H 5.87 ddd, 3'-H 5.74 ddd, 4'-H 5.04 dddd, 5'-H 3.53–3.69 m,  $\text{CH}_3$ -6' 1.21 d, OAc 2.07 s,  $\text{OCH}_3$  3.44 s.  $J(1,4) = 1.4$ ,  $J(2,3) = 10.0$ ,  $J(2,4) = -1.4$ ,  $J(3,4) = 1.4$ ,  $J(4,5) = 9.2$ ,  $J(1',3') = -2.7$ ,  $J(1',4') = 1.6$ ,  $J(2',3') = 9.8$ ,  $J(2',4') = -1.6$ ,  $J(3',4') = 1.8$ ,  $J(4',5') = 9.2$ ,  $J(5',6') = 6.2$  Hz.

*Methyl-3-O-acetyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-5-enopyranosid (12) und Methyl-3-O-acetyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2,6-didesoxy-6-fluor- $\alpha$ -D-ribo-hexopyranosid (10)*: Zu einer Lösung von 59 mg (0.13 mmol) 9 in 20 ml absol. Pyridin werden 100 mg (0.79 mmol) wasserfreies Silberfluorid gegeben und unter Stickstoff 4 d bei Raumtemp. gerührt. Nach dem DC (Essigester/n-Hexan 1 : 2) sind zwei Produkte entstanden. Der schwarze Feststoff wird abfiltriert, 60 ml Wasser hinzugegeben, mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird schichtchromatographisch (Laufm. Essigester/n-Hexan 1 : 2) getrennt. Der weiterlaufende Produktfleck wird als 12, der niedriger laufende als 10 identifiziert.

Ausb. an 12: 24.1 mg (52%), farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = 26.6^\circ$  ( $c = 0.54$  in Chloroform). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta = 4.57$  dd, 2a-H 2.00 mc, 2e-H 2.23 ddd, 3-H 4.95 ddd, 4-H 4.40 d, 6a-H 4.74 d, 6b-H 4.59 d, 1'-H 5.09 mc, 2'-H 5.83 mc, 3'-H 5.82 mc, 4'-H 5.03 ddd, 5'-H 3.92 dq,  $\text{CH}_3$ -6' 1.18 d, OAc 2.07 s, 2.09 s,  $\text{OCH}_3$  3.54 s.  $J(1,2a) = 8.2$ ,  $J(1,2e) = 2.7$ ,  $J(2a,2e) = -12.7$ ,  $J(2a,3) = 11.0$ ,  $J(2e,3) = 4.4$ ,  $J(3,4) = 3.3$ ,  $J(6a,6b) = 0.7$ ,  $J(1',2') = 1.0$ ,  $J(1',4') = 1.3$ ,  $J(2',4') = -1.3$ ,  $J(3',4') = 1.3$ ,  $J(4',5') = 9.2$ ,  $J(5',6') = 6.2$  Hz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_8$  (356.4) Ber. C 57.30 H 6.79 Gef. C 57.45 H 6.84

Das Nebenprodukt **10** fiel in sehr geringer Menge an und wurde daher analytisch nur durch das NMR-Spektrum charakterisiert. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta = 4.75$  dd, 2a-H 1.96 ddd, 2e-H 2.25 ddd, 3-H 5.33 ddd, 4-H 3.86 dd, 5-H 4.19 dddd, 6a-H 4.71 ddd, 6b-H 4.60 ddd, 1'-H 5.13 mc, 2'-H 5.89 ddd, 3'-H 5.75 ddd, 4'-H 5.06 ddd, 5'-H 3.85 dq,  $\text{CH}_3$ -6' 1.20 d, OAc 2.12 s, 2.15 s,  $\text{OCH}_3$  3.36 s.  $J(1,2a) = 4.4$ ,  $J(1,2e) = 1.2$ ,  $J(2a,2e) = -15.0$ ,  $J(2a,3) = 3.6$ ,  $J(2e,3) = 3.2$ ,  $J(3,4) = 2.8$ ,  $J(4,5) = 9.8$ ,  $J(5,6a) = 2.8$ ,  $J(5,6b) = 10.4$ ,  $J(5,F) = 31.6$ ,  $J(6a,6b) = -10.4$ ,  $J(6a,F) = -46.8$ ,  $J(6b,F) = -47.6$ ,  $J(1',3') = -2.8$ ,  $J(1',4') = 1.6$ ,  $J(2',3') = 10.0$ ,  $J(2',4') = -1.6$ ,  $J(3',4') = 1.4$ ,  $J(4',5') = 9.2$ ,  $J(5',6') = 6.2$  Hz.

*Methyl-3-O-acetyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy- $\alpha$ -L-erythro-hexopyranosyl)-2,6-didesoxy- $\beta$ -L-lyxo-hexopyranosid (13)*: Eine Suspension von 20 mg Platindioxid in 1 ml Methanol wird 2 h vorhydriert und dann mit einer Lösung von 15.3 mg (0.043 mmol) **12** in 1.5 ml Methanol versetzt und weitere 24 h unter Wasserstoffatmosphäre belassen. Die Lösung wird filtriert, eingengt und der Rückstand schichtchromatographisch gereinigt (Laufm. Essigester/n-Hexan 1:2). Ausb. 6.8 mg (44%), Sirup,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66.3^\circ$  ( $c = 0.52$  in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 1-H  $\delta = 4.08$  dd, 2a-, 2e-H 1.45–1.96 m, 3-H 4.63 ddd, 4-H 3.48 dd, 5-H 3.15 dq,  $\text{CH}_3$ -6 1.03 d, 1'-H 4.57 dd, 2a', 2e', 3a', 3e'-H 1.45–1.96 m, 4'-H 4.40 ddd, 5'-H 4.05 dq,  $\text{CH}_3$ -6' 1.01 d, OAc 1.78 s, 1.84 s,  $\text{OCH}_3$  3.28 s.  $J(1,2a) = 9.4$ ,  $J(1,2e) = 2.5$ ,  $J(2a,3) = 12.4$ ,  $J(2e,3) = 4.8$ ,  $J(3,4) = 3.0$ ,  $J(4,5) = 0.8$ ,  $J(5,6) = 6.2$ ,  $J(1',2a') = 3.0$ ,  $J(1',2e') = 1.0$ ,  $J(3a',4') = 9.3$ ,  $J(3e',4') = 6.3$ ,  $J(4',5') = 9.4$ ,  $J(5',6') = 6.2$  Hz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_8$  (360.4) Ber. C 56.66 H 7.83 Gef. C 56.40 H 7.60

## Literatur

- 1) T. Oki, Y. Matsuzawa, A. Yoshimoto, K. Numata, J. 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. Komiyama, H. Tone, T. Imui, T. Takeuchi und H. Umezawa, ebenda **30**, 613 (1977); T. Oki, N. Shibamoto, Y. Matsuzawa, T. Ogasawara, A. Yoshimoto, J. Kitamura, T. Imui, H. Naganawa, T. Takeuchi und H. Umezawa, ebenda **30**, 683 (1977).
- 2) J. Thiem, M. Holst und J. Schwentner, Chem. Ber. **113**, 3488 (1980), vorstehend.
- 3) R. J. Ferrier und N. Prasad, J. Chem. Soc. C **1969**, 974.
- 4) J. Thiem, J. Schwentner, E. Schüttpelz und J. Kopf, Chem. Ber. **112**, 1023 (1979).
- 5) W. Roth und W. Pigman, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 405 (1963).
- 6) H. Paulsen und V. Sinnwell, Chem. Ber. **111**, 879 (1978).
- 7) J. Thiem, P. Ossowski und J. Schwentner, Angew. Chem. **91**, 242 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 222 (1979); Chem. Ber. **113**, 955 (1980).
- 8) J. Thiem und J. Schwentner, Chem. Ber. **112**, 3126 (1979).
- 9) A. Fürst und P. A. Plattner, 12th Intern. Congr. Pure & Applied Chem., New York 1951, Abstr. Pap. S. 409; S. J. Angyal und J. A. Mills, Pure Appl. Chem. **2**, 185 (1952).
- 10) R. B. Boar, D. W. Hawkins, J. F. McGhie und D. H. R. Barton, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1973**, 654.
- 11) J. Thiem, H. Karl und U. Ellermann, Chem. Ber. **112**, 3139 (1979).
- 12) B. Helferich und E. Himmen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **61**, 1825 (1928); **62**, 2136 (1929).
- 13) T. M. Cheung, D. Horton und W. Weckerle, Carbohydr. Res. **58**, 139 (1977).
- 14) Diese Konformationsnomenklatur-Bezeichnung ist ursprünglich nur für vertwistete Fünfringsysteme in Furanosen eingeführt worden<sup>15)</sup> und wird hier sinngemäß verwendet.
- 15) J. C. P. Schwarz, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1973**, 505.
- 16) G. Descotes, J.-C. Martin und Tachi-Dung, Carbohydr. Res. **62**, 61 (1978).
- 17) H. Goto, M. Mori und S. Tejima, Chem. Pharm. Bull. **26**, 926 (1978).