

Synthesen biologisch wichtiger Kohlenhydrate, 24¹⁾

Derivate des Sibirosamins (4,6-Didesoxy-3-C-methyl-4-methyl-amino-D-altropyranose) durch 4 → 2-Chiralitätstransfer und vic. cis-Oxyaminierung eines 3-C-Methyl-hex-3-enopyranosids

Ingolf Dyong * und *Gerhard Schulte*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 1. August 1980

Methyl-4-*O*-benzoyl-2,6-dideoxy-3-*C*-methyl- α -*D*-ribo-hexopyranosid (**14**) liefert durch Eliminierung mit Thionylchlorid hoch selektiv das 3-*C*-verzweigte Hex-2-enopyranosid **15** bzw. **16** mit *D*-*erythro*-Konfiguration. **16** wird unter vollständiger Inversion an C-4 zum *D*-*threo*-Phenylthioether **18** umgesetzt. Dessen Phenylsulfinyl-Derivat **19** dient zum Aufbau des Chiralitätszentrums an C-2. [2,3]Sigmatrope Allylsulfoxid → Allylsulfenat-Umlagerung führt unter 4 → 2-Chiralitätstransfer („selbst-immolative“ asymmetrische Synthese) zum Methyl-2-*O*-acetyl-3,4,6-trideoxy-3-*C*-methyl- α -*D*-*threo*-hex-3-enopyranosid (**22**). Sterische Kontrolle erlaubt die regio- und stereospezifische vic. *cis*-Oxyaminierung zum Methyl-2-*O*-acetyl-4,6-dideoxy-3-*C*-methyl-4-(*p*-tolylsulfonylamino)- α -pyranosid **23** mit *D*-*altro*-Konfiguration. Aus **23** wird das Methyl-*N*-acetyl- α -glycosid **28** der Titelverbindung, des Glycons des cytostatisch wirksamen Antibiotikums Sibiromycin erhalten.

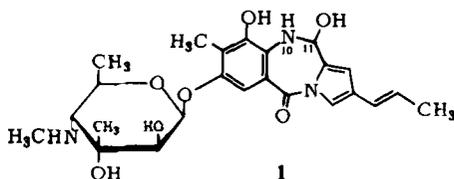
Syntheses of Biologically Important Carbohydrates, 24¹⁾

Derivatives of Sibirosamine (4,6-Dideoxy-3-*C*-methyl-4-methylamino-*D*-altropyranose) by 4 → 2 Chirality Transfer and by vic. *cis*-Oxyamination of a 3-*C*-Methyl-hex-3-enopyranoside

Methyl 4-*O*-benzoyl-2,6-dideoxy-3-*C*-methyl- α -*D*-ribo-hexopyranoside (**14**) yields the *D*-*erythro* configured 3-*C*-branched hex-2-enopyranosides **15** and **16**, resp., with high selectivity by elimination with thionyl chloride. **16** is transformed with complete inversion at C-4 into the *D*-*threo*-phenyl thioether **18** whose phenylsulfinyl derivative **19** is used to build up the chiral center at C-2. [2,3]Sigmatropic allyl sulfoxide → allyl sulfenic ester rearrangement yields methyl 2-*O*-acetyl-3,4,6-trideoxy-3-*C*-methyl- α -*D*-*threo*-hex-3-enopyranoside (**22**) by 4 → 2 chirality transfer (“self immolative” asymmetrical synthesis). **22** is regio- and stereospecifically transformed into the methyl 2-*O*-acetyl-4,6-dideoxy-3-*C*-methyl-4-(*p*-tolylsulfonylamino)- α -pyranoside **23** with *D*-*altro* configuration by stereocontrolled vic. *cis*-oxyamination. From **23** the methyl *N*-acetyl- α -glycoside **28** of the title compound is obtained which represents the glycone of the antitumor antibiotic sibiromycin.

Unter den sog. Pyrrolo[1,4]benzodiazepin-Antibiotika²⁾ nimmt Sibiromycin (**1**) aus *Streptosporangium sibiricum*³⁾ eine Sonderstellung ein, da es als einziger Vertreter dieser Carcinostatika einen sehr ungewöhnlichen Aminozucker glyconisch gebunden enthält.

Chem. Ber. 114 (1981)



1 und die strukturell sehr verwandten aber kohlenhydratfreien Diazepinon-Derivate Anthramycin und Tomaymycin komplexieren spezifisch mit doppelsträngiger DNA. Die vergleichsweise geringe Bildungsgeschwindigkeit und die ungewöhnliche Stabilität dieser Komplexe wird auf eine kovalente Bindung zwischen der Carbinolamin-Gruppierung der 1,4-Diazepinon-Ringe und einem basischen Zentrum guanin-haltiger Polydesoxynucleotide zurückgeführt⁴⁻⁸⁾.

Bei analogen molekularbiologischen Eigenschaften der genannten Antibiotika⁹⁾ unterscheidet sich Sibiromycin (**1**) von den übrigen Vertretern durch eine sehr viel höhere Komplexbildungsgeschwindigkeit und das kleinste Basen-Antibiotikum-Verhältnis in den DNA-Komplexen.

Hurley und Mitarbb.⁸⁾ haben die naheliegende Frage nach dem Grund für diese Unterschiede aufgeworfen und postuliert, daß der Aminozyucker im Sibiromycin hierfür verantwortlich sei: durch das Glycon werde der geschwindigkeitsbestimmende Primärschritt bei der Komplexbildung, d. h. eine nicht-kovalente Wechselwirkung zwischen DNA und dem Antibiotikum **1**, erleichtert.

Diese Hypothese führt zu außerordentlich interessanten Fragestellungen über die Bedeutung von Kohlenhydraten in Antibiotika, für die es im Detail sicher keine generelle Antwort gibt (vgl. die essentielle Bedeutung der 3-Amino-2,3,6-trideoxyhexosen in den Anthracyclinen^{10,11)} mit der Verwandtschaft im Wirkungsmechanismus des Sibiromycins und der kohlenhydratfreien Pyrrolo[1,4]benzodiazepin-Antibiotika).

Systematische Untersuchungen mit Modellen der letztgenannten Gruppe von Wirkstoffen könnten daher zu weiteren Einblicken führen (Zusammenhänge zwischen Struktur und Konfiguration der Kohlenhydrate und biologischer Wirksamkeit).

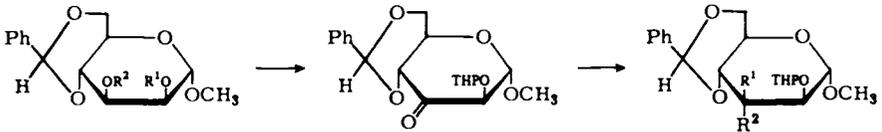
Unter diesem Gesichtspunkt und in Verbindung mit dem Einsatz neuer synthetischer Methoden in der Kohlenhydratchemie schien uns eine Synthese des Sibirosamins besonders reizvoll, zumal Parker und Fedynyshyn¹²⁾ jüngst eine elegante Synthese des 10,11-Anhydro-aglycons von **1** beschrieben haben.

Kurz nach der Isolierung und Charakterisierung¹³⁾ und vor der Strukturaufklärung von **1**¹⁴⁾ gelang 1973 die Konstitutions- und Konfigurationsbestimmung des Sibirosamins. Durch oxidativen Abbau und spektroskopische Untersuchungen haben Mesentsev und Kuljaeva¹⁵⁾ nachgewiesen, daß es sich bei diesem Glycon um die bisher unbekannte 4,6-Dideoxy-3-C-methyl-4-methylamino-D-altropyranose handelt.

Syntheseplanung

Bleibt man bei der klassischen Synthesestrategie, d. h. bei der Verwendung eines Kohlenhydrats als Edukt, dann bieten sich eine Hexose oder eine 6-Desoxyhexose mit C-2,5-D-*threo*-Konfiguration an. Funktionalisierungen (an C-3 und C-4) in Richtung auf die Zielverbindung würden einen permanenten Schutz von 2-OH und eine konsekutive reversible Blockierung von 3- und 4-OH erfordern, um nach aufeinanderfolgenden Oxidationen an C-3 die C-Verzweigung und an C-4 die Aminogruppe, etwa über das 4-Oxim, einzuführen. Durch zwei prochirale Zentren ist beim Aufbau der C-Verzweigung und bei der Reduktion des Oxims mit vier Diastereomeren zu rechnen. Trotz

der damit verbundenen Trennungen haben wir zunächst diese Strategie verfolgt, da die selektive Blockierung einzelner sekundärer Hydroxylgruppen heute in vielen Fällen problemlos ist.



	R ¹	R ²
2	H	H
3	H	COC ₆ H ₅
4	THP	COC ₆ H ₅
5	THP	H

	R ¹	R ²
7	CH ₃	OH
8	OH	CH ₃

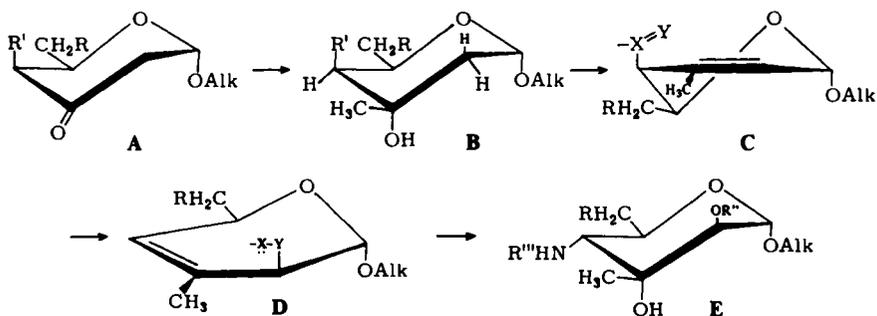
Ein Edukt mit den genannten konfigurativen Voraussetzungen ist das Methyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-mannosid (**2**). Leider versagt gerade hier die eleganteste der verfügbaren Methoden, 2-OH über das 2,3-*O*-Dibutylstannylene-Derivat direkt zu verestern: bei α -manno-Konfiguration mit axialem 2-OH (⁴C₁(D)) wird ein Gemisch der 2- und 3-*O*-Acyl-Derivate gebildet¹⁶. Wir haben darum den Umweg über die selektive Acylierung von 3-OH in **2** mit Benzoylchlorid/Pyridin bei sehr tiefen Temperaturen¹⁷ gewählt und das mit 70–80% gebildete 3-*O*-Benzoyl-Derivat **3** mit 3,4-Dihydro-2-*H*-pyran/Pyridinium-*p*-toluolsulfonat¹⁸ zum 2-Tetrahydropyranylether **4** umgesetzt.

4 fällt als Gemisch von Diastereomeren an, die sich zwar chromatographisch trennen und zur Kristallisation bringen lassen, aber dieser Schritt ist aufwendig. Für die *Zemplen*-Verseifung zu **5** und die Oxidation zum 3-Osulosid **6** mit Chromtrioxid/Acetanhydrid/Pyridin¹⁹ (Ausb. >80%) wurde daher auf eine Trennung der Diastereomeren verzichtet. Besonders problematisch war die Frage der Stereoorientierung beim Einführen der *C*-Verzweigung an C-3 durch ein Methylmagnesiumhalogenid. Da in der angenäherten ⁴C₁-Konformation von **6** die anomere Methoxygruppe und der Tetrahydropyranloxy-Rest axial orientiert und damit beide Seiten des Sessels mehr oder weniger stark abgeschirmt sind, ist – wenn überhaupt – nur mit geringer Stereoselektivität bei der Grignard-Reaktion zu rechnen. Diese weitere Komplikation trifft zu: die Diastereomeren **6** liefern mit Methylmagnesiumiodid vier Produkte etwa gleicher Intensität (DC-Kontrolle). Damit war schon zu Beginn der Gesamtsynthese eine schwierige chromatographische Trennung und Identifizierung der diastereomeren Paare **7** und **8** erforderlich geworden, der sich bei der geplanten *N*-Funktionalisierung an C-4 mit großer Wahrscheinlichkeit ein weiterer Trennprozess angeschlossen hätte.

Diese Komplikationen zeigen, daß mit konventioneller Synthesetaktik ein Molekül wie die Zielverbindung **28** bei geringer Effizienz nur unter großen Schwierigkeiten aufzubauen ist.

Die weiteren Überlegungen liefen darum auf eine rigorose Änderung der Syntheseplanung hinaus, die mehrere unkonventionelle Schritte enthält:

Verzichtet man im Edukt auf die Hydroxylgruppe mit *L-glycero*-Konfiguration an C-2 und führt statt dessen in einem Kohlenhydrat vom Typ einer 2-Desoxy- α -D-*threo*-hexopyranosid-3-ulose **A** durch Grignard-Reaktion die 3-*C*-Methylverzweigung ein (**B**), dann sollte durch Dehydratisierung ein 3-*C*-Methylhex-2-enopyranosid **C** entstehen. Sowohl die *C*-Alkylierung **A** \rightarrow **B** als auch die Eliminierung **B** \rightarrow **C** sollten jetzt hoch stereo- bzw. regioselektiv verlaufen (s. später). Gelänge die Derivatisierung zu



$-\text{X}=\text{Y} = \text{R}-\text{S}=\text{O}$ oder $\text{HO}-\text{Se}=\text{O}$, dann wäre bei C die Voraussetzung gegeben, um durch suprafacial verlaufende [2,3]sigmatrope Umlagerung zu einem vollständigen 4 \rightarrow 2-Chiralitätstransfer mit *L-glycero*-Konfiguration an C-2 zu kommen („selbst-immolative“ asymmetrische Synthese²⁰). Meistversprechende Variante einer solchen Allylalkohol-Synthese ist wahrscheinlich die Allylsulfoxid \rightarrow Allylsulfenat-Umlagerung ($-\text{X}-\text{Y} = \text{PhS}-\text{O}$)²¹⁻²³. Im resultierenden Hex-3-enopyranosid D können die Heterosubstituenten an C-3 und C-4 in einem Schritt eingeführt werden, da 3-OH und 4-NHR im Sibirosamin *erythro*-konfiguriert sind. Methode der Wahl ist die *vic. cis*-Oxyaminierung mit Chloramin-T/kat. Osmiumtetroxid^{24,25}, die nach unseren Erfahrungen²⁶⁻²⁹ bei einem 3-Enopyranosid vom Typ D als [3 + 2]-Cycloaddition²⁶ von Trioxo-tosylimido-osmium(VIII) völlig regio- und stereospezifisch zu E verlaufen sollte.

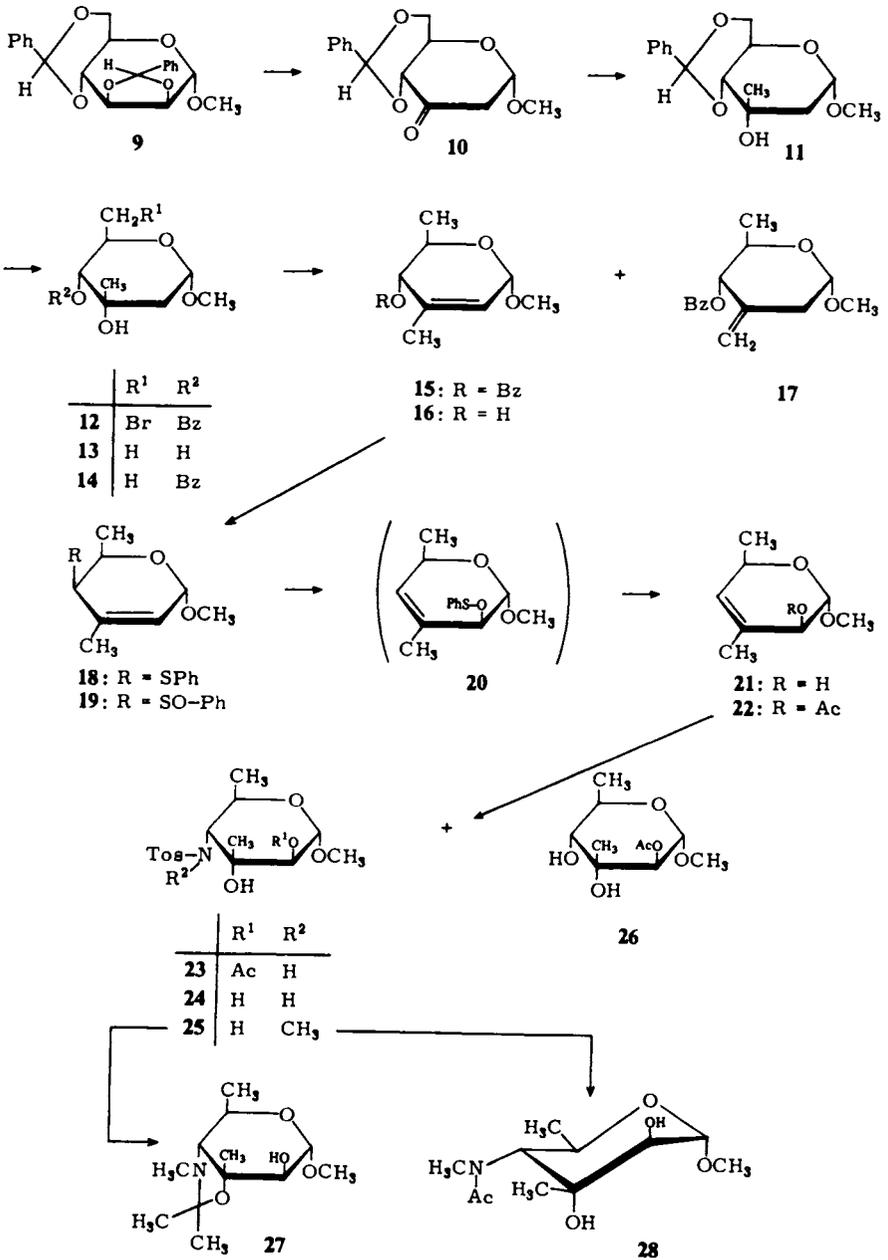
Damit schließt die Sequenz A \rightarrow E die Möglichkeit ein, bei geeigneter Reaktionsführung ohne jede Stereomerentrennung die Synthese der Zielverbindung durchzuführen.

Synthese von Methyl-*N*-acetyl-4,6-didesoxy-3-*C*-methyl-4-methylamino- α -D-altropyranosid (Methyl-*N*-acetyl- α -sibirosaminid) (28)

Über die wesentlichen Reaktionsschritte im vorstehend skizzierten Syntheschema haben wir schon kurz berichtet¹. Im folgenden wird die vollständige Synthese von 28 beschrieben, die gegenüber Lit.¹ verbessert ist.

2-Desoxy- oder 2,6-Didesoxy-hexopyranosid-3-ulose mit *D-threo*-Konfiguration (Typ A) sind ungleich schwerer zugänglich als die *erythro*-konfigurierten Analoga. Als Edukt wurde darum das Methyl-2,3:4,6-di-*O*-benzyliden- α -D-mannopyranosid (9)³⁰ gewählt, obwohl dies bedeutet, daß im Verlauf der Synthese eine Inversion an C-4 zwischengeschaltet werden muß.

Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- α -D-*erythro*-hexopyranosid-3-ulose (10), die sehr leicht nach bekanntem Verfahren³¹ aus 9 mit Butyllithium in Tetrahydrofuran zugänglich ist, reagiert mit Methylmagnesiumiodid in hoher Ausbeute und stereospezifisch zum Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy-3-*C*-methyl- α -D-*ribo*-hexopyranosid (11)³². Um größere Mengen an 11 zu erhalten (50-g-Bereich), muß die Reaktion invers geführt werden, d. h. schwerlösliches 10 wird als Suspension in Ether vorgelegt und unter Kühlung mit dem Grignard-Reagenz versetzt. 11 kann als Rohprodukt für die weitere Synthese verwendet werden und nach Hanessian³³ mit *N*-Bromsuccinimid quantitativ zum

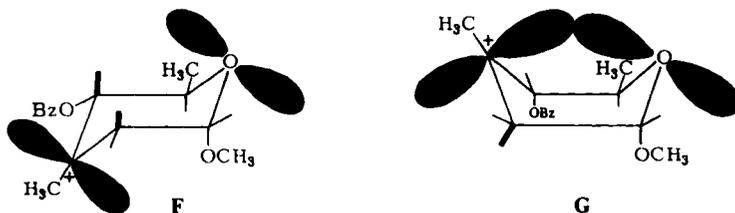


Methyl-4-*O*-benzoyl-6-brom-2,6-didesoxy-3-*C*-methyl- α -*D*-*ribo*-hexopyranosid (**12**) umgesetzt werden. Reduktion von **12** mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Tetrahydrofuran³⁴) führt unter gleichzeitiger Abspaltung des Acylrestes von 4-*O* zu Methyl-2,6-didesoxy-3-*C*-methyl- α -*D*-*ribo*-hexopyranosid (Methyl- α -*D*-mycarosid) (**13**)^{32,35}), während die reduktive Debromierung mit Raney-Nickel in Gegenwart von Triethylamin³⁶) das 4-*O*-Benzoyl-Derivat **14** liefert.

Mit **14** liegt die erste von drei Schlüsselverbindungen (**14**, **19** und **22**) vor, von deren regio- und stereospezifischer Reaktivität der Erfolg der gesamten Synthese abhängig ist. **14**, das durch Dehydratisierung in Methyl-4-*O*-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-3-*C*-methyl- α -*D*-*erythro*-hex-2-enopyranosid (**15**) übergeführt werden soll, besitzt ${}^4C_1(D)$ -Konformation, da ${}^3J_{4,5} = 9$ Hz (Tab. 1). Die *D*-glycero-Konfiguration an C-3, d. h. die axiale Stellung von 3-OH wurde von *Grisebach* und Mitarbb.³⁷) sowie von *Overend* et al.³²) im Zusammenhang mit ihren Untersuchungen über *L*- und *D*-Mycarose durch spektroskopische und chemische Methoden bewiesen. In **14** ist also an C-2 und C-4 ein β -H *trans*-diaxial zu 3-OH orientiert, so daß bei E2-Eliminierungen, wenn überhaupt, nur mit geringer Regioselektivität zu rechnen ist³⁸). Andererseits ist **14** als tertiärer Alkohol für Eliminierungen nach E1 prädestiniert.

Unter den zahlreichen moderneren Methoden³⁹), die im wesentlichen nach diesem Mechanismus verlaufen, schien aus sterischen Gründen und wegen der schonenden Bedingungen die Eliminierung mit Thionylchlorid/Pyridin bei tiefen Temperaturen⁴⁰) besonders geeignet. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich unter Zerfall eines primär gebildeten Alkyl-chlorsulfits in ein Carbeniumion (oder ein Ionenpaar). *Lomas* und Mitarbb.⁴¹) haben die sterischen Einflüsse auf die Regioorientierung bei dieser Dehydratisierungsreaktion näher untersucht. Danach wird dasjenige β -H weit bevorzugt eliminiert, das coplanar zum unbesetzten *p*-Orbital des Carbeniumions orientiert ist.

Diese gut belegten Vorstellungen garantieren für sich allein keineswegs eine hochselektive Dehydratisierung von **14** zum gesuchten Methyl-4-*O*-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-3-*C*-methyl- α -*D*-*erythro*-hex-2-enopyranosid (**15**).



In der (schwach verzerrten) ${}^3C^0(D)$ -Konformation **F** des Carbeniumions aus **14** sind sowohl 2- H_a als auch 4- H weitgehend ekliptisch zum 2*p*-Orbital des sp^2 -C-3 angeordnet. Beide β -H besitzen also eine für die Eliminierung günstige Stellung. In der ${}^3B^0(D)$ -Konformation **G** ist dagegen nur ein β -H (2- H_c in **14**) coplanar orientiert, während das ursprüngliche 2- H_a und 4- H orthogonale, für die Eliminierung ungünstige Stellungen zum 2*p*-Orbital einnehmen.

Ausschlaggebend für die Wahl des Thionylchlorid/Pyridin-Verfahrens war die Vorstellung, daß die Bootkonformation **G** trotz zunehmender Pitzer-Spannung durch

Tab. 1. Chemische Verschiebungen (δ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) aus den 100-MHz- ^1H -NMR-Spektren der Hexoside 12, 14–16, 18, 19, 21–23 und 25 in CDCl_3

	$^1\text{-H}$ ($^3J_{1,2a}$)	2-H_c ($^3J_{1,2c}$)	2-H_a ($^2J_{2c,2a}$)	4-H ($^3J_{4,3}$)	5-H	6-H ($^3J_{5,6}$)	2-OAc bzw. 2-OH ($^3J_{2,OH}$)	3-OH	4-OH ($^3J_{4,OH}$)	3-CH_3 (4J)	OCH_3	NH bzw. NCH_3 ($^3J_{4,NH}$)
12	4.94 dd (3.5)	2.13 dd (1.5)	1.95 dd (14.0)	5.00 d (9.0)	4.4–4.2 m	3.7–3.3 m	–	4.00 s	–	1.21 s	3.53 s	–
14	4.83 br.s (4.0)	2.09 dd (1.5)	1.91 dd (14.0)	4.88 d (9.0)	4.17 dq	1.24 d (6.0)	–	4.03 s	–	1.18 s	3.44 s	–
15	4.84 d ^{a)} (1.5)	5.62 d ^{b)} (1.5)	–	5.49 dd (9.0)	4.13 dq	1.27 d (6.57)	–	–	–	1.72 mc	3.48 s	–
16	4.78 d (1.5)	5.47 d ^{b)} (1.5)	–	← 3.9–3.42 m →	–	1.35 d (6.5)	–	–	2.93 d (9.0)	1.82 d (1.5)	3.43 s	–
18	4.68 d ^{a)} (1.5)	5.46 mc (1.5)	–	3.16 d (3.0)	4.28 dq	1.40 d (6.0)	–	–	–	1.99 t (1.5)	3.41 s	–
19	4.95 d ^{a)} (1.5)	5.83 br.s (1.5)	–	3.18 d (2.0)	4.36 dq	1.67 d (7.0)	–	–	–	1.47 s ^{a,b)}	3.47 s	–
21	4.70 d (1.5)	3.52 dd (1.5)	–	5.43 mc (1.5)	4.4–4.0 m	1.24 d (7.0)	2.46 d (10.0)	–	–	1.80 t	3.43 s	–
22	4.73 d (1.2)	4.85 d (1.2)	–	5.66 dd (2.0)	4.4–4.1 m	1.30 d (6.5)	2.14 s	–	–	1.76 t (1.2)	3.48 s	–
23	4.70 d (2.0)	4.63 d (2.0)	–	3.32 dd (10.0)	3.70 dq	1.18 s (6.0)	2.15 s	–	4.04 s	0.90 d	3.43 s	5.16 d (9.0)
25	4.71 d (2.0)	3.51 dd (2.0)	–	← 4.3–3.9 m →	–	1.07 d (6.0)	2.91 d (6.5)	4.13 s	–	1.22 s	3.47 s	2.98 s

^{a)} Durch 1,5-Kopplung angespalten. – ^{b)} Durch Allylkopplung aufgespalten.

Wechselwirkung des unbesetzten 2p-Orbitals an C-3 mit dem „lone pair“-Orbital vom p-Typ am Ring-O stabilisiert sein könnte, so daß unter den milden Reaktionsbedingungen bevorzugt oder gar ausschließlich Eliminierung zum 2,3-ungesättigten Hexopyranosid **15** erfolgt.

Dabei ist nicht auszuschließen, daß entgegen der Saytzeff-Regel ein β -H aus der 3-CH₃-Gruppe unter Bildung des thermodynamisch ungünstigeren *exo*-Methylen-Derivates **17** entstehen kann:

Brocksom und Mitarbb.⁴²⁾ erhielten bei ihrer Synthese eines β -Methylen- γ -spirolactons aus 4-Hydroxy-4-methyl-1-oxo-2-oxaspiro[4.4]nonan das gesuchte 4-Methylen-*spirononan* neben dem 4-Methylspiro-non-3-en sogar im Verhältnis 2:1. Allerdings ist im Carbeniumion des 5-substituierten 4-Methyl- γ -lactons keines der beiden 2-H voll ekliptisch zum 2p-Orbital des sp²-C-4 orientiert.

Die vorstehenden Überlegungen zur Eliminierungsrichtung sind hypothetisch, aber sie erinnern an das bekannte Verhalten des *anti*-7-Norbornenylosylats: bei diesem wird die unter Retention verlaufende Acetolyse auf eine Wechselwirkung des p-Orbitals an C-7 des Kations mit dem π -Orbital der C=C-Doppelbindung zurückgeführt.

Tatsächlich führt dieses Eliminierungsverfahren unter geeigneten Bedingungen zum Ziel: versetzt man die Lösung von **14** in Benzol/Pyridin tropfenweise mit Thionylchlorid, so daß die Innentemperatur +5 °C nicht übersteigt, dann erhält man nach Chromatographie mit 85% das Methyl-4-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-3-C-methyl- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosid (**15**), dessen 4-O-Acylrest mit 2N NaOH in Ethanol quantitativ zu **16** absaltbar ist⁴³⁾. Auch **15** kann ohne zusätzliche Reinigung für die Synthese der Zielverbindung eingesetzt werden.

Bei diesem Vorgehen zur Darstellung von **15** beobachtet man chromatographisch nur Spuren eines zweiten Reaktionsproduktes, dessen Ausbeute auf etwa 15% steigen kann, wenn man Thionylchlorid in schnellerer Folge zutropft. Die Reaktion ist dann mit einer Temperaturerhöhung verbunden und das Nebenprodukt wurde als Methyl-4-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-3-C-methylen- α -D-*erythro*-hexopyranosid (**17**) identifiziert.

Die Lage der Doppelbindungen in **15**, **16** und **17** folgt aus den ¹H-NMR-Spektren (Tab. 1 u. Exp. Teil). Bei **15** und **16** findet man bei $\delta = 5.62$ bzw. 5.47 das durch Allylkopplungen aufgespaltene Dublett nur je eines 2-H. Dieses ist im Vergleich zum Signal der Methylenprotonen in **12** und **14** um ca. 3.5 ppm nach tieferem Feld in den Bereich olefinischer Protonen verschoben. Durch H/D-Austausch wird das Dublett des 4-OH in **16** gelöscht und nach Spinentkopplung vereinfacht sich das Doppelquartett des 5-H in **15** zu einem Dublett mit $^3J_{4,5} = 9.0$ Hz. Diese Kopplung stimmt genau mit der überein, die von *Ferrier* und *Prasad*⁴⁴⁾ bei unverzweigten Alkyl-2,3-didesoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosiden gefunden wurde, und sie beweist nochmals die Lage der Doppelbindung in **15** (und **16**, da $\delta_{2-H} \approx 5.5$). **15** besitzt die für diese Enopyranosid-Klasse typische ⁵H^O-Konformation mit pseudoaxialem 4-O sowie axialem 5-H (allylischer Effekt⁴⁵⁾). Die 3-C-Verzweigung ist im Rahmen der spektroskopischen Genauigkeit ohne Einfluß auf die Konformation. Dagegen tritt im Spektrum von **17** neben dem angespaltenen Dublett von 4-H bei $\delta = 5.37$ das verbreiterte Signal von zwei olefinischen Protonen bei $\delta = 5.00$ auf.

In keinem Fall wurde die Reaktion zu einem 3-C-Methyl-hex-3-enopyranosid aus **15** beobachtet. In Verbindung hiermit unterstützt die Bildung des *exo*-Methylen-

hexopyranosids **17** die Überlegungen zur Regioselektivität bei der Eliminierung mit Thionylchlorid: die C-3-Methylgruppe in **15** ist frei drehbar, so daß die notwendige coplanare Orientierung des 2p-Orbitals an C-3 des Carbeniumions und einer CH- σ -Bindung möglich ist.

Mit dem freien 3-C-Methyl-hex-2-enopyranosid **16** liegt das *erythro*-konfigurierte Synthese-Zwischenprodukt vor, das durch [2,3]sigmatrope Umlagerung zum Aufbau eines 2-Hydroxy-hex-3-enopyranosids mit *L-glycero*-Konfiguration an C-2 dienen soll. Voraussetzung hierfür ist, daß die Einführung eines umlagerungsfähigen $-X=Y-$ Fragments unter Inversion an C-4 zu einem *D-threo*-konfigurierten Hex-2-enopyranosid vom Typ C gelingt.

Unter den verfügbaren Methoden zur allylischen Hydroxylierung (Allylsulfoxid-^{21, 22, 46}), Allylselenoxid-⁴⁷) und Allyl-*N*-oxid-Umlagerung⁴⁸) erschien die Reaktion des Sulfoxids **19** zum Allylsulfensäureester **20** besonders geeignet, da die von Walker⁴⁹) entwickelte Synthese von Arylthioethern (Reaktion von Alkoholen mit Arylsulfenimiden und einem Phosphan) weitgehend unabhängig von sterischen Einflüssen unter vollständiger Inversion verläuft.

Tatsächlich reagiert **16** mit *N*-(Phenylthio)succinimid⁵⁰) und Tri-*n*-butylphosphan in Benzol mit über 70% zum kristallisierten Methyl-2,3,4,6-tetradeseoxy-3-C-methyl-4-phenylthio- α -*D-threo*-hex-2-enopyranosid (**18**), das durch 3-Chlorperbenzoesäure mit fast 80% zum ebenfalls kristallisierten 4-Phenylsulfinyl-Derivat **19** oxidiert wird.

Die Bildung des Thioethers **18** und des Sulfoxids **19** ist erwartungsgemäß mit einer deutlichen Hochfeldverschiebung des Signals von 4-H verbunden und die Konfigurationsumkehr an C-4 in **18** und **19** folgt sofort aus den ¹H-NMR-Spektren, da 4- und 5-H nur noch schwach koppeln (³ $J_{4,5} = 2.0 - 3.0$ Hz). Die Reaktion von **16** unter Retention, aber mit Übergang in die inverse ⁵H_O-Konformation zum *erythro*-konfigurierten Thioether ist auszuschließen: zwar ließe dieses 2-Enopyranosid eine ähnlich geringe 4-H,5-H-Kopplung erwarten, aber 5-CH₃ müßte axial orientiert sein und der stabilisierende Einfluß des anomeren Effektes wäre aufgehoben. Schließlich ist die Inversion **16** \rightarrow **18** mit einer starken Änderung der optischen Rotation verbunden ($[\alpha]_D = +90^\circ \rightarrow -187^\circ$), die beim Sulfoxid **19** den ungewöhnlichen Wert von -642° (in Methanol) annimmt.

Nach Mislow⁵¹) verlaufen suprafaciale [2,3]sigmatrope Umlagerungen⁵²) vom Typ der Allylsulfoxid \rightarrow Allylsulfenat-Reaktion bei offenkettigen 1-monosubstituierten Systemen bevorzugt über *transoide* Übergangszustände mit gefalteter Konformation, aber auch über *cisoide* Übergangszustände ab, wenn die Lage der allylischen Doppelbindung durch einen Ring fixiert ist und keine andere Orientierung erlaubt⁵³). Bei der Umlagerung des Sulfoxids **19** ist nur eine *cisoide* Übergangskonformation möglich (bezogen auf einen Substituenten R an C-1 des Allylteils relativ zur Doppelbindung). Dieser Substituent (= C-5 in **C** bzw. **19**) ist im Gegensatz zum *cisoiden* Übergangszustand bei offenkettigen Systemen²³) weitgehend äquatorial zum Allylteil orientiert. Hieraus könnte eine ungenügende Faltung, d. h. Überlappung im Übergangszustand der Umlagerung resultieren, aber als Folge der ⁵H^O(_D)-Konformation von **19** nimmt die Phenylsulfinylgruppe an C-4 eine pseudoaxiale Stellung ein, so daß auch bei weniger gefalteter Konformation mit genügender Überlappung von Allyl- und Phenylsulfinylteil, d. h. mit glatt verlaufender Umlagerung zu rechnen ist.

19 ist die zweite der drei genannten Schlüsselverbindungen, aus der durch 4 → 2-Chiralitätstransfer das 3-C-verzweigte 2-Hydroxy-hex-3-enopyranosid mit *L-glycero*-Konfiguration an C-2 erhalten werden soll.

Mit Trimethylphosphit in Methanol^{54,55} reagiert **19** zum Methyl-3,4,6-tridesoxy-3-C-methyl- α -D-*threo*-hex-3-enopyranosid (**21**) (67%), das mit Acetanhydrid/Pyridin zum 2-O-Acetyl-Derivat **22** acyliert wird.

Die Acetylierung von 2-OH ist erforderlich, da nach unseren Erfahrungen die *cis*-Oxyaminierung mit Chloramin-T/kat. Osmiumtetroxid^{24,25} viel weniger einheitlich verläuft, wenn das Alken eine freie Hydroxylgruppe trägt. Die ursprüngliche Synthese¹) wurde darum vereinfacht und **19** bei 70 °C in Acetanhydrid/Pyridin (2: 1)⁵⁶) direkt zu **22** umgelagert (75%).

Daß die Allylsulfoxid-Umlagerung zu einem Hex-3-enopyranosid geführt hat, läßt sich wieder ¹H-NMR-spektroskopisch beweisen: in **22** ist das Signal des 4-H um ca. 2.5 ppm zu tieferem Feld in den olefinischen Bereich verschoben und spaltet zu einem Doppeldublett mit $^3J_{4,5} = 2.0$ und $^4J_{2,4} = 1.2$ Hz auf (durch Einstrahlen der Resonanzfrequenz der 3-CH₃-Protonen bleibt das Signalmuster von 4-H unverändert). Das Signal von 2-H ist erst nach Spreizung als Dublett mit $^3J_{1,2} = 1.2$ Hz zu erkennen. In Verbindung mit einer von *Garbisch*⁵⁷) gefundenen Beziehung zwischen Diederwinkel und der Vicinalkopplung zwischen allylischen und vinyllischen Protonen ($^3J = 2$ Hz für $\Phi \approx 90^\circ$) läßt sich aus $^3J_{4,5}$ (Tab. 1) für **22** eine angenäherte ⁰H₁-Konformation ableiten. Die Zuordnung von 1-H und 2-H im Spektrum von **22** ist schwierig. Sie ergibt sich aber zweifelsfrei aus dem von **21**: das Signal des 2-H ist stark zu höherem Feld verschoben ($\delta \approx 3.5$) und teilweise von dem Singulett der anomeren Methylgruppe überlagert, während die Signallage von 4-H (mc, $\delta = 5.43$) und 1-H (d, $\delta = 4.70$, $^3J_{1,2} = 1.5$ Hz) praktisch unverändert ist. Die sehr kleinen Kopplungen $^3J_{1,2}$ in den Spektren von **21** und **22** sind nur mit einer äquatorial/pseudoäquatorialen Orientierung von 1-H und 2-H (Φ wenig $< 90^\circ$) vereinbar, d. h. C-2 muß als Folge der suprafacialen 4 → 2-Chiralitätsübertragung die gesuchte *L-glycero*-Konfiguration besitzen.

Mit dem Methyl-2-O-acetyl-3,4,6-tridesoxy-3-C-methyl- α -D-*threo*-hex-3-enopyranosid (**22**) wurde die dritte der Schlüsselverbindungen für die Gesamtsynthese erhalten, deren regio- und stereospezifische Oxyaminierung sofort zu einem konfigurativ richtigen Vorläufer der Titelverbindung **28** führen soll.

Unsere früheren Arbeiten²⁶⁻²⁹) über die *Sharpless*-Reaktion^{24,25}) an unterschiedlich substituierten, verzweigten und unverzweigten Hex-n-enopyranose-Derivaten und ungesättigten Onsäure-lactonen haben in Verbindung mit quantenchemischen Rechnungen²⁶) gezeigt, daß die Reaktion eines Alkens mit der reaktiven Spezies ($\overset{\delta-}{\text{O}}_3\text{Os} = \overset{\delta+}{\text{N}}\text{Tos}$ (**I**)) wahrscheinlich eine [2 + 3]-Cycloaddition darstellt, wobei die elektronisch gesteuerte Regioorientierung leicht durch sterische Einflüsse überspielt werden kann.

Zwar müßte bei **H** (= **22**) die elektronegative Acetoxygruppe in Allylstellung die Reaktion zu **K** begünstigen, aber nach unseren Erfahrungen wird der Angriff der stärker raumbeanspruchenden Tosylimid-Gruppe im Azaanalogon **I** des Osmiumtetroxids durch die vinyllische Methylgruppe stark behindert. Auf jeden Fall sollte die pseudo-

axial orientierte allylische Acetoxygruppe zu einem *trans*-Angriff führen, so daß mindestens stark bevorzugt mit dem Isomeren L zu rechnen ist.

Diese Erwartungen wurden bestätigt: **22** reagiert in *tert*-Butylalkohol mit Chloramin-T-trihydrat und ca. 1 mol-% Osmiumtetroxid bei 60°C zum Methyl-2-*O*-acetyl-4,6-dideoxy-3-*C*-methyl-4-(*p*-tolylsulfonylamino)- α -D-altropyranosid (**23**), das nach chromatographischer Reinigung kristallisiert erhalten wird und sich nach *Zemplén* quantitativ zur ebenfalls kristallinen Hydroxy-Verbindung **24** verseifen läßt.

Die Reaktionszeit für die *cis*-Oxyaminierung von **22** ist mit ca. sieben Tagen ungewöhnlich lang und auch die Ausbeute an **23** ist mit 41% vergleichsweise gering. Die Ursachen hierfür sind sicher sterischer Natur, da als Nebenprodukt das Methyl-2-*O*-acetyl-6-desoxy-3-*C*-methyl- α -D-altropyranosid (**26**) erhalten wurde. Der Anteil an diesem *cis*-Hydroxylierungsprodukt ist mit 25–30% ungleich höher als bei früheren Oxyaminierungen sterisch ungehinderter Systeme²⁶. Außer **23** läßt sich kein Aminoglycosid nachweisen. Die Oxyaminierung muß also regio- und stereospezifisch verlaufen sein.

Im Massenspektrum von **23** (M^+ : $m/e = 387$) gibt sich die 4-Stellung der Tösylaminogruppe durch den Zerfall von B_1^{58} ($M^+ - CH_3CHO$) zu $m/e = 116$ (H_1^+) und 227 (H_1^+) zu erkennen, wobei der Verlust eines Methyl-Radikals zu H_2 ($m/e = 101$) für H_1^+ charakteristisch ist. Basisfragment ist das K_1 -Radikalion mit $m/e = 211$, das durch Ladungslokalisierung am Stickstoff und α -Spaltung zwischen C-3 und C-4 entstehen kann. Durch diese Fragmentierungen ist die Konstitution des Glycosids **23** gesichert, dessen Konfiguration neben weiteren Konstitutionsbeweisen aus dem ¹H-NMR-Spektrum folgt: wäre die Tosylamino-Gruppe am tertiären C-3 gebunden, dann dürfte NH kein Dublett bei $\delta = 5.16$ mit $^3J_{4,NH} = 9.0$ Hz sondern nur ein Singulett liefern. 1-H und 2-H bilden zwei eng benachbarte Dubletts bei $\delta = 4.70$ und 4.63, von denen im Spektrum des *N*-methylierten und deacetylierten Glycosids **25** (s. später) nur das Signal bei tieferem Feld ($\delta = 4.71$) unverändert bleibt (ein Vergleich mit der nicht am Stickstoff methylierten Hydroxy-Verbindung **24** scheidet aus, da deren Spektrum aus Löslichkeitsgründen in $[D_2]$ Pyridin gemessen werden mußte). Das Dublett bei $\delta = 4.63$ im Spektrum von **23** wird also von 2-H gebildet und die kleinen Kopplungen ($^3J_{1,2} = 2.0$ Hz) in beiden Signalen zeigen, daß das anomere Proton und 2-H *trans*-diäquatorial angeordnet sind ($^4C_1(D)$). Dies beweist nochmals die *L-glycero*-Konfiguration an C-2. Entscheidend ist aber das Dublett des 4-H bei $\delta = 3.32$ mit $^3J_{4,5} = 10.0$ Hz, aus dem die axiale Stellung von 4-H und 5-H und damit insgesamt die *D-altro*-Konfiguration von **23** folgt. – Hierdurch ist bereits auf einer Zwischenstufe die Konfiguration der Zielverbindung **28** bewiesen, da keine der Folgereaktionen mit einer Chiralitätsänderung im Molekül verbunden ist.

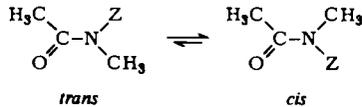
Reaktion von **24** mit Methyljodid/Kalium-*tert*-butylat in *tert*-Butylalkohol führt hoch selektiv (79%) zum *N*-Methyl-Derivat **25**, aus dem die *N*-Tosylgruppe mit Natrium in flüssigem Ammoniak abgespalten wird.

Bei der Aufarbeitung mit Ammoniumchlorid/Aceton entsteht das Oxazolidin-Derivat (*N,O*-Acetal) des Methyl- α -sibirosaminids **27**. Dessen Bildung liefert einen unabhängigen chemischen Beweis für die *cis*-Anordnung der funktionellen Gruppen an C-3 und C-4 im Oxyaminierungsprodukt **23**. Arbeitet man nach der Abspaltung der *N*-Tosylgruppe aus **25** in Alkohol und unter *N*-acylierenden Bedingungen in Gegenwart

von Triethylamin/Acetanhydrid auf, so wird das kristallisierte Methyl-*N*-acetyl- α -sibirosaminid (**28**) erhalten.

Die massenspektrometrische Fragmentierung von **28** (M^+ : $m/e = 247$) zu $m/e = 129$ (H_1^+), 113 (K_1) und 74 (H_1^+ bzw. H_1^+) entspricht der von **23**, für das die Konstitution (und die Konfiguration) eines Glycons vom Sibirosamin-Typ bewiesen wurde.

Dagegen ist das 100-MHz- 1H -NMR-Spektrum nicht voll interpretierbar: **28** stellt ein unsymmetrisch substituiertes Dialkylacetamid dar und liefert ein *cis,trans*-



Isomerengemisch. Die Protonen der *N*-Methylgruppe zeigen zwei Singulets bei $\delta = 3.12$ und 3.02 . Erwartungsgemäß liegt das *cis*-Isomere (Singulett bei tieferem Feld) im Überschuß vor (*cis*:*trans* = ca. 2:1), und durch die Anisotropie der Carbonylgruppe beobachtet man für die Signale der Protonen oder Substituenten an C-3 bis C-5 unterschiedlich ausgeprägte Verdopplungen, die sich z. T. überlagern (s. Exp. Teil).

Mesentsev und *Kuljaeva*¹⁵⁾ erhielten bei der Strukturaufklärung des Sibirosamins durch Methanolyse von Sibiromycin nach der *N*-Acetylierung als Hauptprodukt das Methyl-*N*-acetyl- β -sibirosaminid (Schmp. 125–126°C, $[\alpha]_D^{20} = -121^\circ$). Erwartungsgemäß zeigt das synthetische α -Anomere **28** (Schmp. 141–144°C) eine positive optische Rotation ($[\alpha]_D^{21} = +128.5^\circ$).

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* und dem *Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Spektren: IR-Spektrometer 257 (Perkin-Elmer). Kernresonanzspektrometer HA 100 (Varian) und PMX 60 (JEOL), TMS als innerer Standard. Massenspektrometer SM-1-B (Varian-MAT), Elektronenstoß 70 eV. – Drehwerte: Polarimeter 241 (Perkin-Elmer), 10-cm-Küvetten. – Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kofler-Heizmikroskop. – Chromatographie: analytisch: Polygram Sil G-Fertigfolien (Macherey-Nagel), Entwicklung mit konz. Schwefelsäure, 120°C; präparativ: Kieselgel 60 < 0.063 (Macherey-Nagel).

Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-C-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid (**11**): Zu 9.2 g Magnesiumspänen in 100 ml trockenem Ether werden unter Rühren 54 g Methyljodid getropft. Anschließend wird 30 min zum Sieden erhitzt und die erkaltete Lösung bei 5–10°C tropfenweise zu einer Lösung von 50 g *Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-erythro-hexopyranosid-3-ulose* (**10**)³¹⁾ in 1000 ml Ether gegeben. Es wird 1 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit 400 ml gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die Etherphase wird zweimal mit je 100 ml 0.05 N HCl und vier- bis fünfmal mit je 100 ml 2 N Na_2CO_3 ausgeschüttelt, mit 100 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bei 30°C eingedampft. Der feste Rückstand wird sofort für die Folgereaktion eingesetzt. Reines **11** wird durch Umkristallisieren aus Ether/Petrolether erhalten. Ausb. 46 g (86%), Rohprodukt, Schmp. 122–124°C, $[\alpha]_D^{21} = +108.2^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); Lit.³²⁾: Ausb. 60%, Schmp. 125.5–126°C, $[\alpha]_D = +121^\circ$ (in Ethanol).

Methyl-4-O-benzoyl-6-brom-2,6-didesoxy-3-C-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid (**12**): 20.0 g **11** werden mit 13.7 g *N*-Bromsuccinimid und 20.0 g Bariumcarbonat in 400 ml absol. Tetrachlorkohlenstoff 2 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird filtriert und der Rück-

stand zweimal mit je 50 ml Chloroform ausgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 100 ml 5proz. Natriumhydrogensulfat und vier- bis fünfmal mit je 100 ml 2N Na_2CO_3 ausgeschüttelt, mit 100 ml Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wird bei 35°C i. Vak. eingedampft. Gelber Sirup, der sofort für die Reaktion zu **14** eingesetzt wird. Ausb. 25.6 g (100%). Reines **12** wird durch chromatographische Reinigung mit Cyclohexan/Essigester (4:3) erhalten. Kristalle aus Ether/Petrolether. Schmp. 74–75°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +111.9^\circ$ ($c = 1.2$ in CHCl_3).

IR (KBr): 3490 (OH), 1720 (C=O), 1600 und 1490 cm^{-1} (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$: Tab. 1. – MS: $m/e = 360/358$ (0.7%, M^+ , bez. auf $m/e = 105$ (100, PhCO^+)).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$ (359.2) Ber. C 50.15 H 5.33 Gef. C 50.08 H 5.3

Methyl-2,6-didesoxy-3-C-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid (Methyl- α -D-mycarosid) (13): 32.4 g **12** in 150 ml absol. Tetrahydrofuran werden tropfenweise mit der Lösung von 20.0 g Lithiumaluminiumhydrid in 400 ml THF versetzt. Anschließend wird 10 h zum Sieden erhitzt und die abgekühlte Lösung wird tropfenweise mit 80 ml Essigester, 23.3 ml Wasser, 46.6 ml 2N NaOH und 39 ml Wasser versetzt. Die resultierende Suspension wird in einer Soxhlet-Apparatur 24 h mit THF extrahiert. Der Rückstand des Extrakts wird durch Chromatographie mit Cyclohexan/Essigester/2-Propanol (10:12:1) fraktioniert. Farbloser Sirup aus den Fraktionen, die **13** enthalten. Ausb. 10.0 g (66%), $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +133.7^\circ$ ($c = 1.2$ in CHCl_3). Lit.³²: Schmp. 56–57°C, $[\alpha]_{\text{D}} = +136^\circ$ (in CHCl_3).

Methyl-4-O-benzoyl-2,6-didesoxy-3-C-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid (14): 25.0 g **12** (Rohprodukt) werden in 200 ml Methanol 4–6 h bei 4 at H_2 an 10 g Raney-Nickel in Gegenwart von 20 ml Triethylamin hydriert. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft und der sirupöse Rückstand durch Chromatographie mit Toluol/Diisopropylether (2:1) gereinigt. Farbloser Sirup, der beim Kühlen kristallisiert. Ausb. 16.6 g (83%), Schmp. 62–63°C (nach Umkristallisieren aus Petrolether), $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +142.6^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

IR (KBr): 3500 (OH), 1720 (C=O) und 1602 cm^{-1} (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$: Tab. 1. – MS: $m/e = 280$ (0.3%, M^+ , bez. auf $m/e = 105$ (100)).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (280.3) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.29 H 7.07

Methyl-4-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-3-C-methyl- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (15): 14.0 g **14** werden in 20 ml Benzol/Pyridin (1:1) bei +5°C und unter N_2 tropfenweise mit 5 ml Thionylchlorid in 50 ml Benzol versetzt. Nach 3 h unter Eiskühlung wird überschüssiges Thionylchlorid durch vorsichtige Zugabe von 200 ml Wasser zerstört. Die wäßr. Phase wird zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden zur Entfernung von Pyridin mit 50 ml 10proz. Kupfersulfat und anschließend mit 50 ml Wasser gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit Cyclohexan/Essigester (4:3) gereinigt. Farbloses Öl. Ausb. 11.2 g (85%). Für analytische Zwecke wird ein Teil von **15** im Kugelrohr bei 150°C/0.1 Torr destilliert. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +149.7^\circ$ ($c = 1.1$ in CHCl_3).

IR (NaCl): 1712 (CO), 1673 (C=C), 1595 und 1484 cm^{-1} (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$: Tab. 1. – MS: $m/e = 262$ (0.1%, M^+ , bez. auf $m/e = 105$ (100)).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (262.3) Ber. C 68.68 H 6.92 Gef. C 68.35 H 6.84

Methyl-4-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-3-C-methylen- α -D-erythro-hexopyranosid (17): Wird **14** umgesetzt wie vorstehend beschrieben, aber so schnell mit Thionylchlorid versetzt, daß die Innentemperatur +5°C übersteigt, dann wird nach der chromatographischen Trennung neben **15** in wechselnden Mengen **17** erhalten, das langsam kristallisiert. Ausb. 10–15%, Schmp. 63–66°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +115.8^\circ$ ($c = 0.9$ in CHCl_3).

IR (KBr): 1750 (CO), 1658 (C=C), 1600 und 1490 cm^{-1} (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $m\ \delta = 8.25 - 7.40$ (Aromat), d (angespalten) 5.37 (4-H), s (br.) 5.00 (= CH_2), t 4.87 (1-H), dq 4.05 (5-H), s 3.48 (OCH_3), m 2.82 – 2.38 (2- H_a , 2- H_b), d 1.31 ($3 \times 6\text{-H}$); $^3J_{1,2a} = ^3J_{1,2c} = 3.0$, $^3J_{4,5} = 9.5$, $^3J_{5,6} = 6.0$ Hz. – MS: $m/e = 262$ (27%, $\text{M}^{+\cdot}$, bez. auf $m/e = 202$ (100, $\text{M}^{+\cdot} - \text{HCO}_2\text{CH}_3$)).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (262.3) Ber. C 68.68 H 6.92 Gef. C 68.73 H 6.96

Methyl-2,3,6-tridesoxy-3-C-methyl- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (16): 10.1 g **15** werden in 200 ml Ethanol/2N NaOH (1:1.5) 15 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wird mit 300 ml Wasser versetzt und viermal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die Etherphasen werden zweimal mit je 40 ml gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird im Kugelrohr bei 95–98°C/0.05 Torr destilliert. Farbloser Sirup. Ausb. 6.0 g (98%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +90.6^\circ$ ($c = 0.9$ in CHCl_3).

IR (NaCl): 3420 cm^{-1} (OH). – $^1\text{H-NMR}$: Tab. 1. – MS: $m/e = 157$ (0.8%, $\text{M}^{+\cdot} - 1$, bez. auf 114 (100, $\text{M}^{+\cdot} - \text{CH}_3\text{CHO}(\text{B}_1^{50})$)).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ (158.2) Ber. C 60.74 H 8.92 Gef. C 60.90 H 9.41

Methyl-2,3,4,6-tetradeseoxy-3-C-methyl-4-phenylthio- α -D-threo-hex-2-enopyranosid (18): 17.8 g *N*-(Phenylthio)succinimid^{50a,b} in 150 ml absol. Benzol werden mit 17.4 g Tri-*n*-butylphosphan versetzt⁴⁹. Die schwach erwärmte und stark verfärbte Lösung wird nach 10 min mit 11.0 g **16**, gelöst in 50 ml absol. Benzol, versetzt. Nach ca. 3 h ist chromatographisch kein **16** mehr nachweisbar. Die Lösung wird mit 50 ml Wasser versetzt, die organische Phase dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, die wäßr. Phase wird mit 100 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand durch Chromatographie mit Cyclohexan/Essigester (6:1) gereinigt. Die Rückstände der Fraktionen, die **18** enthalten, kristallisieren beim Verreiben mit Methanol bei –30°C. Ausb. 12.7 g (73%), Schmp. 59–62.5°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -187.0^\circ$ ($c = 1.1$ in CHCl_3).

IR (KBr): 1685 (C=C) und 1590 cm^{-1} (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$: Tab. 1. – MS: $m/e = 250$ (13%, $\text{M}^{+\cdot}$, bez. auf $m/e = 140$ (100, $\text{M}^{+\cdot} - \text{PhSH}$)).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$ (250.4) Ber. C 67.17 H 7.25 Gef. C 67.17 H 7.35

Methyl-2,3,4,6-tetradeseoxy-3-C-methyl-4-(phenylsulfinyl)- α -D-threo-hex-2-enopyranosid (19): 3.9 g **18** in 200 ml Methylenchlorid werden bei 0°C tropfenweise mit der Lösung von 3.5 g 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure in 150 ml Methylenchlorid versetzt. Die Temperatur sollte +5°C nicht übersteigen. Nach 30 min wird mit 100 ml 2N NaOH versetzt und zweimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit ca. 30 ml gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch mit Cyclohexan/Essigester/2-Propanol (10:12:1) gereinigt und aus Essigester/Petrolether zur Kristallisation gebracht. Ausb. 3.2 g (77%), Schmp. 117 bis 118.5°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -641.9^\circ$ ($c = 0.9$ in Methanol).

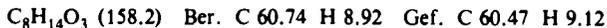
IR (KBr): 1670 (C=C) und 1040 cm^{-1} (SO). – $^1\text{H-NMR}$: Tab. 1. – MS: $m/e = 226$ (0.9%, $\text{M}^{+\cdot}$, bez. auf $m/e = 141$ (100, $\text{M}^{+\cdot} - \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}$)).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ (266.4) Ber. C 63.13 H 6.81 Gef. C 62.55 H 6.92

Methyl-3,4,6-tridesoxy-3-C-methyl- α -D-threo-hex-3-enopyranosid (21): 2.0 g **19** werden in 50 ml Methanol mit 5 ml Trimethylphosphit (frisch über Natrium destilliert) 15 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand in 100 ml 2N Na_2CO_3 aufgenommen. Es wird viermal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit Cyclohexan/Essigester/2-Propanol (10:12:1) fraktioniert. Der Rückstand der

Fraktionen, die **21** enthalten, wird durch Kugelrohrdestillation bei 70–73 °C/0.02 Torr gereinigt. Ausb. 0.8 g (67%), $[\alpha]_D^{21} = +227.1^\circ$ ($c = 1.4$ in CHCl_3).

IR (NaCl): 3435 (OH) und 1675 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): Tab. 1. – MS: $m/e = 127$ (24%, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, bez. auf $m/e = 98$ (100, $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)).



Methyl-2-O-acetyl-3,4,6-tridesoxy-3-C-methyl- α -D-threo-hex-3-enopyranosid (22): a) 600 mg **21** werden mit 15 ml Pyridin/Acetanhydrid (2: 1) acetyliert und nach 14 h wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation bei 90–94 °C/0.02 Torr gereinigt. Ausb. 645 mg (85%), $[\alpha]_D^{21} = +193.1^\circ$ ($c = 1.1$ in CHCl_3).

b) 3.0 g **19** werden in 33 ml Pyridin/Acetanhydrid (1: 2) 5 h auf 70 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird in 200 ml Eiswasser eingegossen. Es wird aufgearbeitet wie bei Acetylierungen üblich. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie mit Cyclohexan/Essigester (4: 3) gereinigt. Ausb. 1.7 g (75%), $[\alpha]_D^{23} = +192.4^\circ$ ($c = 0.9$ in CHCl_3).

IR (NaCl): 1737 (CO) und 1680 cm^{-1} (C=C). – $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): Tab. 1. – MS: $m/e = 200$ (M^+ , 0.9%, bez. auf $m/e = 43$ (100, CH_3CO^+)).



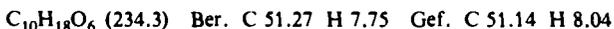
Methyl-2-O-acetyl-4,6-didesoxy-3-C-methyl-4-(p-tolylsulfonylamino)- α -D-altropyranosid (23): 1.5 g **22** werden in 40 ml *tert*-Butylalkohol unter Rühren mit 4.2 g Chloramin-T $\cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$ und 4 ml einer Lösung versetzt, die 10 mg Osmiumtetroxid/ml *tert*-Butylalkohol enthält. Nach 2 d bei 60 °C werden weitere 4.2 g Chloramin-T $\cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$ zugefügt. Nach 5 d wird die Lösung mit 2 g Natriumhydrogensulfit versetzt und 3 h bei 60 °C gerührt. Es wird mit 200 ml Chloroform verdünnt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand, gelöst in möglichst wenig 2-Propanol, wird durch Chromatographie mit Cyclohexan/Chloroform/2-Propanol (6: 6: 1) fraktioniert. Der Rückstand aus den Fraktionen, die das Produkt mit größerem R_F -Wert enthalten, wird aus Ether/Petrolether kristallisiert. Ausb. 1.2 g (41%), Schmp. 112–115 °C, $[\alpha]_D^{23} = +19.4^\circ$ ($c = 0.9$ in CHCl_3).

IR (KBr): 3480 (OH), 3310 (NH) und 1735 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): Tab. 1. – MS: Formelschema S. 1494 sowie $m/e = 369$ (3%, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 356 (3, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 232 (6, $\text{M}^+ - \text{Tosyl}$), 155 (22, Tosyl), 91 (26, Tropylium).



Methyl-2-O-acetyl-6-desoxy-3-C-methyl- α -D-altropyranosid (26): Der Rückstand aus den Fraktionen, die das Produkt mit kleinerem R_F -Wert enthalten, kristallisiert aus Ether/Petrolether. Ausb. 430 mg (25%), Schmp. 43–47 °C, $[\alpha]_D^{21} = +2.1^\circ$ ($c = 1.2$ in CHCl_3).

IR (KBr): 3540, 3450 (OH) und 1737 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 4.88 (2-H), δ 4.72 (1-H), δ 3.94 (3-OH), dq 3.67 (5-H), δ 3.51 (OCH_3), dd 3.26 (4-H), δ 2.34 (4-OH), δ 2.17 (Acetyl- CH_3), δ 1.41 (3 \times 6-H), δ 1.27 (3- CH_3); $^3J_{1,2} = 2$, $^3J_{4,5} = 10$, $^3J_{5,6} = 6$, $^3J_{4,\text{OH}} = 11$ Hz. – MS: $m/e = 234$ (7%, M^+), 116 (98, $\text{HC}(\text{OCH}_3)=\text{CH}(\text{OAc})^+$ (H_1^+) bzw. $\text{HC}(\text{OAc})=\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3^+$ (H_1^+)), 74 (100, $\text{HC}(\text{OH})=\text{CH}(\text{OH})^+$ (H_1^+)), 58 (73, $\text{HC}(\text{OH})=\text{CH}(\text{CH}_3)^+$ (K_1)).



Methyl-4,6-didesoxy-3-C-methyl-4-(p-tolylsulfonylamino)- α -D-altropyranosid (24): Die Lösung von 930 mg **23** in 40 ml absol. Methanol wird mit 30 mg Natrium versetzt und nach 3 h bei Raumtemp. mit Amberlite IR 120 (H^+ -Form) neutralisiert. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Essigester/Petrolether zur Kristallisation gebracht. Ausb. 780 mg (94%), Schmp. 190–191 °C, $[\alpha]_D^{22} = +108.9^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

IR (KBr): 3440, 3345 (OH) und 3300 cm^{-1} (NH). – $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_3]\text{Pyridin}$): δ 8.52 (NH), δ 7.90–7.04 (Aromat), δ 4.96 (1-H), δ 4.32–3.90 (4-, 5-H), δ 3.82 (2-H), δ 3.29

(OCH₃), s 2.18 (Tosyl-CH₃), d 1.43 (3 × 6-H), s 1.33 (3-CH₃); ³J_{1,2} = 1.5, ³J_{4,NH} = 8, ³J_{5,6} = 6 Hz. – MS: m/e = 346 (1.2%, M⁺ + 1, bez. auf m/e = 211 (100, HC(NHTos) = CH(CH₃)⁺ (K₁)).

C₁₅H₂₃NO₆S (345.4) Ber. C 52.16 H 6.71 N 4.06 Gef. C 52.17 H 6.62 N 4.08

Methyl-4,6-didesoxy-3-C-methyl-N-methyl-4-(p-tolylsulfonylamino)-α-D-altropyranosid (25): 1.48 g **24** werden in 60 ml *tert*-Butylalkohol mit 8.6 ml Methyljodid und 560 mg Kalium-*tert*-butylat 17 h auf 70°C erwärmt. Anschließend wird mit 150 ml Chloroform verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch mit Cyclohexan/Essigester/2-Propanol (10:10:1) gereinigt und aus Ether/Petrol-ether zur Kristallisation gebracht. Ausb. 1.22 g (79%), Schmp. 114–115°C, [α]_D²⁰ = +91.1° (c = 1.0 in CHCl₃).

IR (KBr): 3520 und 3460 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): Tab. 1. – MS: m/e = 359 (0.8%, M⁺, bez. auf m/e = 120 (100, CH₃C₉H₅NCH₃⁺)).

C₁₀H₂₅NO₆S (359.4) Ber. C 53.47 H 7.01 N 3.90 Gef. C 53.55 H 7.23 N 3.91

Methyl-4,6-didesoxy-3,4-O,N-isopropyliden-3-C-methyl-4-(methylamino)-α-D-altropyranosid (27): 500 mg **25** werden in 40 ml flüss. Ammoniak teilweise mit Natrium versetzt, bis die Blaufärbung 15–20 min bestehen bleibt. Nach Zugabe von 1 g Ammoniumchlorid wird das Ammoniak abgedampft und der Rückstand in 40 ml Methanol aufgenommen. Die Lösung wird eingedampft und der Vorgang wird dreimal mit je 40 ml Aceton wiederholt. Der Rückstand wird chromatographisch mit Essigester/Ethanol (5:1) gereinigt. Der Rückstand der Fraktionen, die **27** enthalten, kristallisiert im Laufe mehrerer Tage. Ausb. 260 mg (76%), Schmp. 54–57°C, [α]_D²¹ = +68.3° (c = 1.0 in CHCl₃).

IR (KBr): 3440 (OH), 1385 und 1380 cm⁻¹ (Isopropyliden). – ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 4.39 (1-H), m 4.06–3.74 (4-, 5-H), s 3.46 (OCH₃), s (br.) 2.80 (2-OH), d 2.56 (2-H), s 2.23 (NCH₃), d 1.36 (3 × 6-H), s 1.32 (3-CH₃), 2s 1.32, 1.16 (Isopropyliden-CH₃); ³J_{1,2} = ³J_{5,6} = 6 Hz. – MS: m/e = 245 (0.3%, M⁺, bez. auf m/e = 112 (100, H₃⁺ – CH₃)).

C₁₂H₂₃NO₄ (245.3) Ber. C 58.75 H 9.45 N 5.71 Gef. C 58.58 H 9.47 N 5.68

Methyl-N-acetyl-4,6-didesoxy-3-C-methyl-4-methylamino-α-D-altropyranosid (Methyl-N-acetyl-α-D-sibirosaminid) (28): 1.2 g **25** werden in 50 ml flüss. Ammoniak mit Natrium detosyliert wie vorstehend beschrieben. Nach Zugabe von 1 g Ammoniumcarbonat wird das Ammoniak verdampft und der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen. Es wird filtriert, eingedampft, in 30 ml Methanol aufgenommen und mit 2 ml Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung werden 5 ml Acetanhydrid zugegeben und nach 20 h bei Raumtemp. wird die Lösung i. Vak. weitestgehend eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch mit Diisopropylether/Aceton (1:3) gereinigt. Ausb. 0.68 g (82%), Schmp. 141–144°C, [α]_D²¹ = +128.5° (c = 1.0 in CHCl₃).

IR (KBr): 3380, 3340 (OH) und 1635 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 4.81 (1-H), m 4.9–4.7 (4-H), 2 s 4.29, 4.20 (3-OH), 2 dq (nach H/D-Austausch) 4.4–4.0 (5-H), m 4.0–3.4 (2-H, 2-OH), s 3.54 (OCH₃), s 3.12, 3.02 (NCH₃), 2 s 2.21, 2.18 (Nac), 2 s 1.26, 1.18 (3-CH₃), 2 d 1.24, 1.21 (5-CH₃); ³J_{5,6} = 6.0 Hz. – MS: m/e = 247 (11%, M⁺), 246 (4, M⁺ – 1), 228 (53, 246 – H₂O), 215 (64, M⁺ – CH₃OH), 197 (13, 215 – H₂O), 113 (95, HC(NCH₃Ac) = CH(CH₃)⁺ (K₁)), 129 (60, HC(NCH₃Ac) = C(OH)CH₃⁺ (H₂)), 98 (100, K₁ – CH₃), 87 (87, H₃⁺ – Keten), 74 (75, HC(OCH₃) = CH(OH)⁺ (H₁) bzw. HC(OH) = C(OH) – CH₃⁺ (H₂)), 71 (90, K₁ – Keten).

C₁₂H₂₃NO₄ (247.3) Ber. C 53.43 H 8.56 N 5.66 Gef. C 53.59 H 8.72 N 5.51

- 1) 23. Mittell.: I. Dyong und G. Schulte, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 603.
- 2) L. H. Hurley, J. Antibiot. **30**, 349 (1977).
- 3) G. F. Gauze, T. P. Preobrazhenskaya, L. P. Ivanitskaya und M. A. Sveshnikova, *Antibiotiki (Moscov)* **14**, 963 (1969) [Chem. Abstr. **72**, 41684f (1970)].
- 4) ^{4a)} G. F. Gauze und Yu. V. Dudnik in F. E. Hahn, *Progr. in Molecular and Subcellular Biology*, Vol. 2, S. 33, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1971. – ^{4b)} S. B. Horwitz, ebenda S. 40.
- 5) ^{5a)} K. W. Kohn in J. W. Corcoran und F. E. Hahn, *Antibiotics*, Bd. III, S. 3, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1975. – ^{5b)} G. F. Gauze, ebenda S. 269.
- 6) K. W. Kohn, V. H. Bono jr. und H. E. Kann jr., *Biochim. Biophys. Acta* **155**, 121 (1968).
- 7) K. W. Kohn, D. Glaubiger und C. L. Spears, *Biochim. Biophys. Acta* **361**, 288 (1974).
- 8) L. H. Hurley, C. Gairola und M. Zmijewski, *Biochim. Biophys. Acta* **475**, 521 (1977).
- 9) Nach Lit. ²⁾ reagieren die Pyrrolo[1,4]benzodiazepin-Antibiotika wahrscheinlich mit DNA unter nucleophiler Verdrängung der protonierten Hydroxylgruppe an C-11 durch eine basische Gruppe des Guanins.
- 10) F. Arcamone in P. Sammes, *Topics in Antibiotic Chemistry*, Vol. 2, S. 89, Ellis Horwood Ltd., Chichester 1978.
- 11) W. A. Remers, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*, Vol. 1, S. 63, Wiley-Interscience, New York 1979.
- 12) K. A. Parker und Th. H. Fedynshyn, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1657.
- 13) M. G. Brazhnikova, N. V. Konstantinova und A. S. Mesentsev, *J. Antibiot.* **25**, 668 (1972).
- 14) A. S. Mesentsev, V. V. Kuljaeva und L. M. Rubasheva, *J. Antibiot.* **27**, 866 (1974).
- 15) A. S. Mesentsev und V. V. Kuljaeva, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2225.
- 16) R. M. Munavu und H. H. Szmant, *J. Org. Chem.* **41**, 1832 (1976).
- 17) F. R. Seymour, *Carbohydr. Res.* **34**, 65 (1974).
- 18) M. Miyashita, A. Yoshikoshi und P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **42**, 3772 (1977).
- 19) P. J. Garegg und B. Samuelsson, *Carbohydr. Res.* **67**, 267 (1978).
- 20) K. Mislow, *Einführung in die Stereochemie*, S. 121, Verlag Chemie, Weinheim 1976.
- 21) D. A. Evans, G. C. Andrews, T. T. Fujimoto und D. Wells, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1385.
- 22) D. A. Evans und G. C. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **7**, 147 (1974).
- 23) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **91**, 625 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 563 (1979).
- 24) K. B. Sharpless, A. O. Chong und K. Oshima, *J. Org. Chem.* **41**, 177 (1976).
- 25) E. Herranz und K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **43**, 2544 (1978).
- 26) I. Dyong, G. Schulte, Q. Lam-Chi und H. Friege, *Carbohydr. Res.* **68**, 257 (1979).
- 27) I. Dyong und N. Jersch, *Chem. Ber.* **112**, 1849 (1979).
- 28) I. Dyong, N. Jersch und Q. Lam-Chi, *Chem. Ber.* **112**, 1859 (1979).
- 29) I. Dyong, G. Schulte, A. Starkloff und W. Meyer, unveröffentlicht.
- 30) G. J. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1934**, 330.
- 31) A. Klemer und G. Rodemeyer, *Chem. Ber.* **107**, 2612 (1974).
- 32) B. Flaherty, W. G. Overend und N. R. Williams, *J. Chem. Soc.* **1966**, 398.
- 33) S. Hanessian, *Carbohydr. Res.* **2**, 86 (1966).
- 34) M. E. Evans, L. Long jr. und F. W. Parrish, *J. Org. Chem.* **33**, 1074 (1968).
- 35) Ein einfacher Zugang zu Methyl- α -L-mycarosid aus 1,5-Anhydro-2,6-didesoxy-L-erythro-hex-1-en-3-ulose wurde kürzlich von J. Thiem und J. Elvers beschrieben (*Chem. Ber.* **111**, 3514 (1978)).
- 36) T. M. Cheung, D. Horton und W. Weckerle, *Carbohydr. Res.* **58**, 139 (1977).
- 37) W. Hofheinz, H. Grisebach und H. Friebolin, *Tetrahedron* **18**, 1265 (1962).
- 38) Der induktive Einfluß des Acyloxy-Restes an C-4 könnte die E2-Eliminierung sogar bevorzugt in Richtung des unerwünschten Hex-3-enopyranosids lenken.
- 39) C. A. Buehler und D. E. Pearson, *Survey of Organic Synthesis*, Vol. 2, S. 80, John Wiley Interscience, New York 1977.
- 40) ^{40a)} J. K. Stille und F. M. Sonnenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4915 (1966). – ^{40b)} E. Piers, W. de Waal und R. W. Britton, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5113 (1971).
- 41) J. S. Lomas, D. S. Sagatys und J. E. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 599.
- 42) N. Petraganani, T. J. Brocksom, H. M. C. Ferraz und M. G. Constantino, *Synthesis* **1977**, 112.
- 43) Die Eliminierung zum Hex-2-enopyranosid muß unbedingt vor der Verseifung der 4-O-Acylgruppe durchgeführt werden, da das freie Methyl-3-C-methyl-hexopyranosid **13** mit Thionylchlorid/Pyridin zwar einheitlich aber völlig anders zu einem halogenhaltigen Produkt mit wesentlich geringerem C-Gehalt reagiert.

- 44) R. J. Ferrier und N. Prasad, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 570.
45) R. J. Ferrier und G. H. Sankey, *J. Chem. Soc. C* **1966**, 2345.
46) D. A. Evans, G. C. Andrews und C. L. Sims, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4956 (1971).
47) K. B. Sharpless und R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7154 (1972).
48) M. Moriwaki, Y. Yamamoto, J. Oda und Y. Inouye, *J. Org. Chem.* **41**, 300 (1976).
49) K. A. M. Walker, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4478.
50) ^{50a)} M. Behforouz und J. E. Kernwood, *J. Org. Chem.* **34**, 51 (1969). – ^{50b)} K. H. Büchel und A. Conde, *Chem. Ber.* **100**, 1248 (1967).
51) P. Bickart, F. W. Carson, J. Jacobus, E. G. Miller und K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4869 (1968).
52) Y. Yamamoto, J. Oda und Y. Inouye, *J. Org. Chem.* **41**, 303 (1976).
53) ^{53a)} D. A. Evans, C. A. Bryan und C. L. Sims, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 2891 (1972). – ^{53b)} M. Isobe, H. Iio, T. Kawai und T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 1940 (1978).
54) G. Stork und S. Rauscher, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1583 (1976).
55) K. Kondo, T. Umemoto, Y. Takahatake und D. Tunemoto, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 133.
56) S. Yanagiwa, H. Sato, N. Hoshi, H. Kosugi und H. Uda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 570.
57) E. W. Garbisch, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5561 (1964).
58) Nomenklatur: N. K. Kochetkov und O. S. Chizhov, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **21**, 39 (1966).

[260/80]