

This article was downloaded by:

On: 23 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Journal of Carbohydrate Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713617200>

### Darstellung Von $\beta$ -D-Olivosyl(1 $\rightarrow$ 3)-D-olivosiden Aus Mithramycin

Joachim Thiem<sup>a</sup>; Manfred Gerken<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg, Hamburg, Bundesrepublik, Deutschland

To cite this Article Thiem, Joachim and Gerken, Manfred(1982) 'Darstellung Von  $\beta$ -D-Olivosyl(1 $\rightarrow$ 3)-D-olivosiden Aus Mithramycin', Journal of Carbohydrate Chemistry, 1: 3, 229 – 249

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328308208085097

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328308208085097>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

DARSTELLUNG VON  $\beta$ -D-OLIVOSYL(1 $\rightarrow$ 3)-D-OLIVOSIDEN AUS MITHRAMYCIN

Joachim Thiem\* und Manfred Gerken

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

Received December 8, 1982

ABSTRACT

The benzyl glycoside 4 obtained from 2-bromo-2-deoxy- $\alpha$ -D-quinovosyl bromide 1, readily accessible by the dibromomethyl methyl ether reaction of 2, is deformylated to give the monohydroxy compound 5 which is used in glycosidation reactions. Treatment of 3 with dibromomethyl methyl ether results in the formation of the labile  $\beta$ -furanosyl bromide 7 and the crystalline pyranosyl bromide 8 in a ratio of 1:2, both of which are further characterized by their methyl glycosides 10 and 11, respectively. Action of dibromomethyl methyl ether at room temperature on the benzyl ether 6, conventionally prepared from 3, is shown to proceed initially to the glycosyl bromide 9. Compound 9 is cleaved to the 4-formyl-blocked pyranosyl bromide 12, and only after prolonged reaction time gives the pyranosyl halide 8. The glycosidation of the glycosyl bromide 1 with benzyl-4-O-benzyl- $\alpha$ -D-olivoside 13 in the presence of silver carbonate and silicate is a sluggish reaction and gives rather low yields of the  $\beta$ - and

the  $\alpha$ , 1-3-linked disaccharides 15 and 16 in the ratio 3-4:1. With silver triflate the yield is improved to the 61% and the ratio 6:1 in favour of 15.

Further transformations lead to both the syrupy olivosyl olivosides 17 and 18. In a more favourable reaction sequence 1 is condensed with the alcohol component 5 and silver triflate as promoter and yields the crystalline  $\beta$ - (19) and the  $\alpha$ , 1-3-linked disaccharides (20) in 92 % and a ratio of 6.5 : 1. By subsequent transformations the protected title tetradeoxy disaccharide 21 is obtained.

### EINFÜHRUNG

Beim sequentiellen Aufbau der Oligodesoxyoligosaccharide aus der Aureolsäuregruppe stellen die Synthesen  $\beta$ -interglycosidisch verknüpfter Einheiten ein besonderes Problem dar, weil zur Zeit noch kein einheitliches und generell anwendbares Verfahren für die Herstellung von 2-Desoxy- $\beta$ -glycosiden verfügbar ist. Wir haben bereits früher die Desoxygenierung durch Modifikationsreaktionen an natürlichen Disacchariden <sup>1,2</sup> unternommen und in vergleichbarer Weise ausgehend vom  $\beta$ ,1-3-Glucan Pachyman aus dem Baumpilz *Poria cocos* Wolf <sup>3</sup> eine Darstellung des D - C-Disaccharidglycosids der Aureolsäuren erreicht. <sup>4</sup>

Es stellt sich jetzt die Frage, ob einerseits neuartige Syntheseverfahren die Darstellung der erforderlichen Monosaccharidkomponenten einfach leisten können und ob andererseits generelle Verbesserungen für einen hinreichend stereoselektiven Aufbau der interglycosidischen  $\beta$ -Bindung in diesem Disaccharid-Typ verfügbar sind, so daß insgesamt eine ansprechende Alternative zum vielstufigen Modifikationsverfahren besteht.

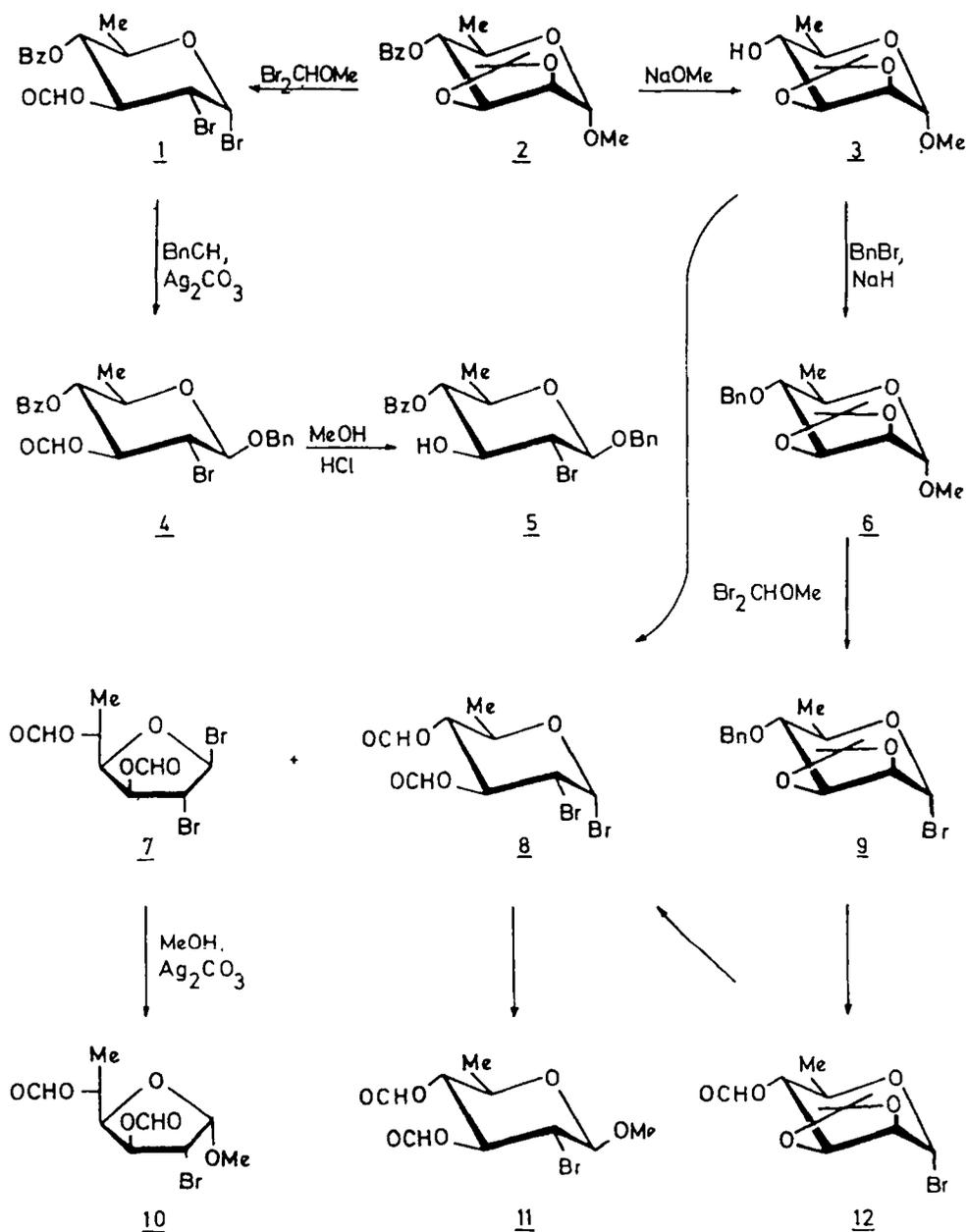
### ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Nach der Einführung des vorteilhaften Einsatzes von Dibrommethylmethylether (DBE) <sup>5</sup> zur Herstellung von Glycosylbromiden <sup>6</sup> gelang mit DBE und Zinkbromid die Umsetzung von cis-2,3-O-Isopropylidenglycosiden

zur Darstellung der 2-Brom-2-desoxy-3-O-formyl-glycosylbromide,<sup>7</sup> denen interessante präparative Bedeutung zukommt. Kürzlich haben wir die Synthese einiger Mono- sowie Disaccharidglycoside unter Verwendung eines mit DBE erzeugten Halogenids beschrieben,<sup>8</sup> und es war ebenfalls von Interesse, ob andere Schutzgruppen bei der Umsetzung mit DBE verwendbar sind. Zusätzlich beanspruchen milde spaltbare Aglyconfunktionen am reduzierenden Ende eines erwünschten Disaccharidbausteins in Hinblick auf die anstehende Verknüpfung mit dem Tetrahydroanthracenon-Aglycon der Aureolsäuren besondere Aufmerksamkeit. Daher war die Verfügbarkeit eines Benzylglycosids mit freier Hydroxylgruppe an C-3 und 2,6-Didesoxy-Struktur als Aglyconkomponente bei der Disacchariddarstellung wichtig.

Bei der Umsetzung des benzylierten Isopropyliden-D-rhamnosids 2 mit DBE wurde in sehr guter Ausbeute das veresterte 2-Brom-2-desoxy-α-D-chinovosylbromid 1 gewonnen.<sup>8</sup> Die Silbercarbonat-vermittelte Glycosidierung mit Benzylalkohol führt glatt zum kristallisierten β-Benzylglycosid 4, das mit katalytischen Mengen Salzsäure in Methanol ohne Schwierigkeiten das ebenfalls kristallisierte Glycosid 5 mit freier Hydroxylgruppe an C-3 gibt, und das als Aglyconkomponente für den D-Olivoose-Baustein C ideal geeignet ist.

Zu überprüfen war, ob bei Einsatz des an C-4 nicht mit einer Esterfunktion geschützten Isopropyliden-rhamnosids die DBE/Zinkbromid-Reaktion in entsprechender Weise abläuft und vielleicht ein selektiv formyl-blockiertes Bromhydrin gibt. Daher wird 3 entweder aus dem Benzoat 2 durch Umesterung mit Methylat oder direkt aus Methyl-4-O-benzoyl-6-brom-6-desoxy-2,3-O-isopropyliden-α-D-mannopyranosid,<sup>8</sup> der Vorstufe von 2, durch Nickelborid-Reduktion<sup>9-11</sup> jeweils mit hohen Ausbeuten erzeugt. Die Umsetzung mit DBE verläuft milde wie zuvor und gibt glatt zwei Glycosylbromide 7 und 8 im Verhältnis 1 : 2 ( nach <sup>1</sup>H NMR ). Ein Teil des

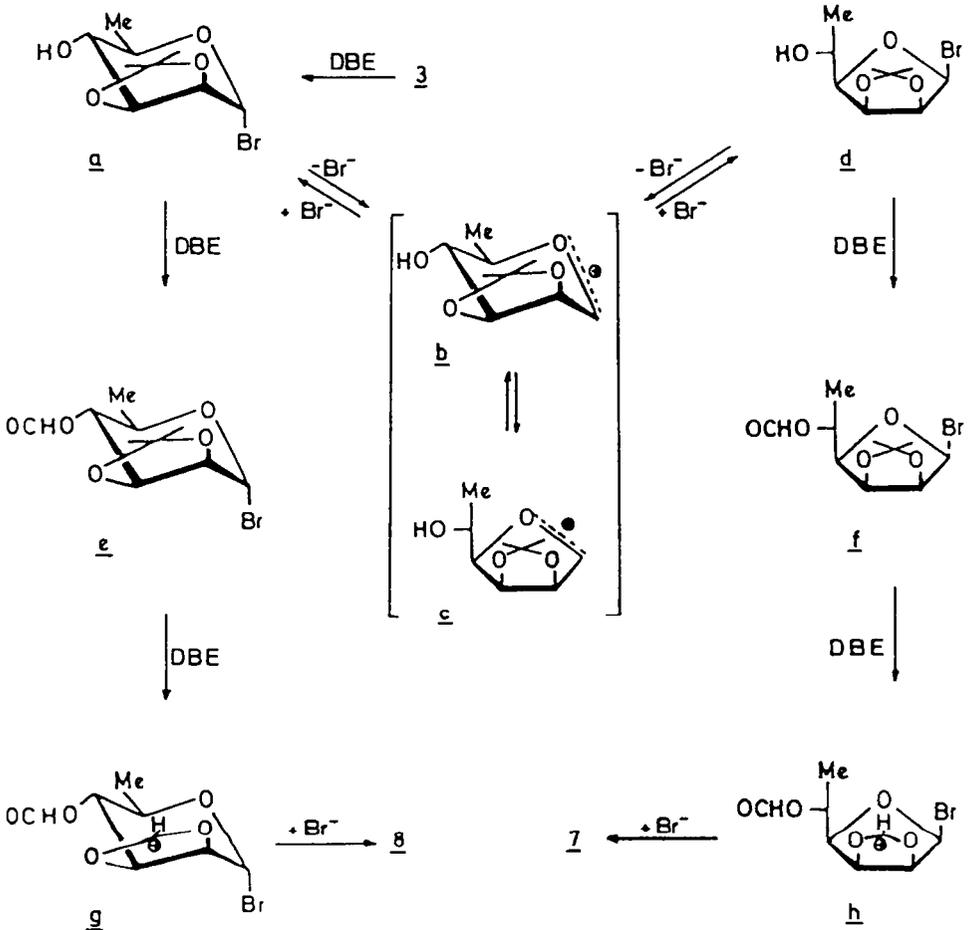


Rohgemisches ließ sich durch schnelle Mitteldruckchromatographie in die hochreaktiven Komponenten auftrennen. Dabei wurde das Hexopyranosylbromid 8 kristallisiert erhalten, das aufgrund des  $^1\text{H}$  NMR-Spektrums klar als 3,4-Di-O-formyl-Derivat mit 2-Brom-2-desoxy- $\alpha$ -D-chinovopyranosyl-Struktur zu erkennen war. In geringerer Menge wird daneben das isomere  $\beta$ -D-Furanosylbromid 7 als sehr instabiler, sich rasch braun färbender Sirup erhalten. Die  $^1\text{H}$  NMR-Verschiebungen ( z.B. 4-H  $\delta$ = 4.72 dd ) und Kopplungskonstanten [  $J(1,2)=0.5$ ,  $J(2,3)=0.5$ ,  $J(3,4)=5.0$ ,  $J(4,5)=9.0$  Hz ] sind auch in diesem Fall eindeutig mit der Struktur vereinbar und entsprechen den Werten wie sie für vergleichbare  $\beta$ -Furanosylhalogenide <sup>7,12</sup> gefunden werden.

Darüberhinaus wurde die Struktur jedes der beiden Bromide chemisch nachgewiesen, indem das Gemisch 7/8 mit Methanol/Silbercarbonat glatt zu den korrespondierenden Methylglycosiden abgefangen wurde, die im Verhältnis der Edukte, nämlich 10 : 11 = 1 : 2 anfallen. Es gelang die fraktionierte Kristallisation des Hexopyranosids 11, dessen chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten die Struktur belegen. Das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des Furanosids 10 konnte auch in diesem Fall im Gemisch mit dem Pyranosid-Isomer durch Signalsubtraktion von 11 ohne Probleme erkannt und interpretiert werden. Die Kopplungskonstanten [  $J(1,2)=4.2$ ,  $J(2,3)=4.5$ ,  $J(3,4)=5.6$  und  $J(4,5)=7.4$  Hz ] unterscheiden sich signifikant von der  $\beta$ -Bromidvorstufe 7 und belegen die  $\alpha$ -Furanosidstruktur.

In Ergänzung zu den veresterten 2-Brom-chinovosylbromiden 1 und 8 wäre die Verfügbarkeit teilveretherter Glycosylhalogenide ähnlicher Strukturen als Bausteine für die nicht-reduzierenden Zuckereinheiten von erheblichem Interesse. Aus diesem Grunde wurde die Umsetzung der Monohydroxyverbindung 3 zum kristallisierten 4-O-Benzylether-Derivat 6 (90 %) durchgeführt und dieses der Reaktion mit DBE bei Raumtempera-

tur unterzogen. Die Reaktionsverfolgung zeigt nach 5.5 h die vollständige Umsetzung des Glycosids 6 zum 4-O-Benzyl-2,3-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-rhamnosylbromid (9), das in seiner Struktur durch die  $^1\text{H}$  NMR-Daten [ 1-H  $\delta$  = 6.57 d, 4-H 4.38 dd;  $J(1,2)=0.5$ ,  $J(3,4)=7.7$ ,  $J(4,5)=9.9$  Hz ] belegt ist. Nach insgesamt 21 h Reaktionszeit ließen sich weiter keine Signale von 9 feststellen. Dafür hatte sich mit dem vorhandenen DBE das an Position 4 formylierte Glycosylbromid 12 gebildet, wie man den



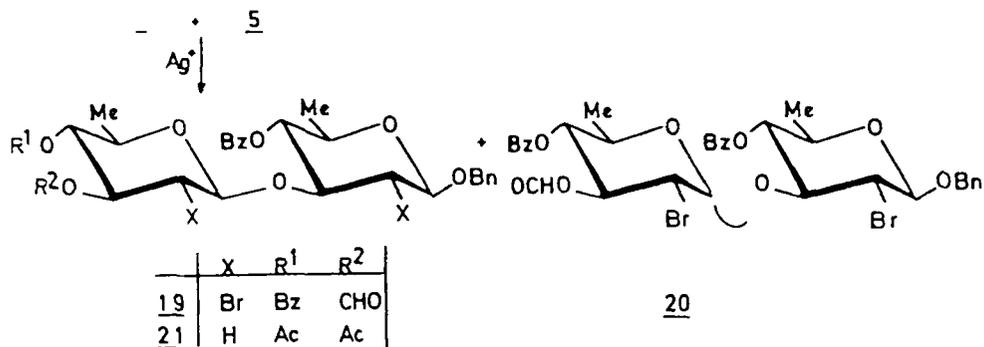
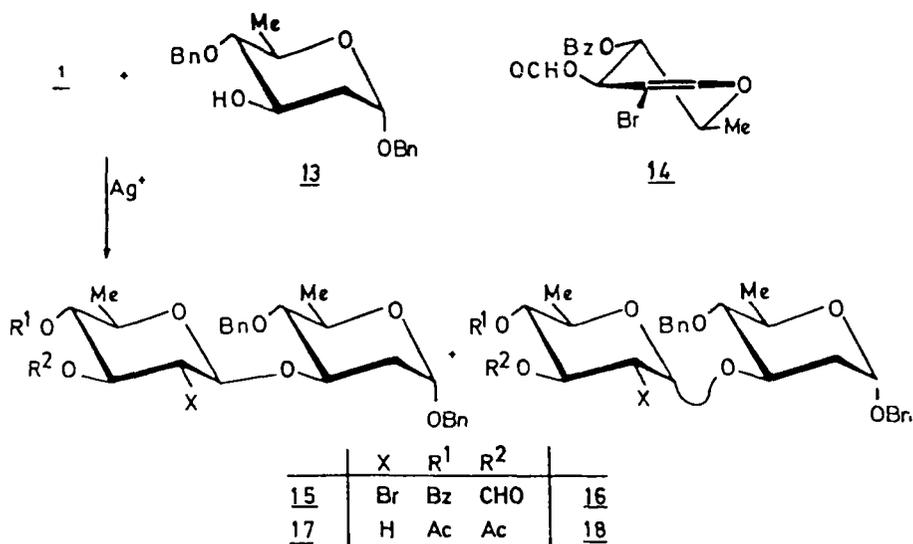
$^1\text{H}$  NMR-Daten [ 4-H  $\delta$ = 5.03 dd; J(3,4)=8.0, J(4,5)=10.2 Hz ] entnimmt. Läßt man dann weitere 4 d bei Raumtemperatur stehen und mißt erneut, so ist die 2,3-O-Isopropyliden-Gruppe schließlich abgespalten worden, und es hat die erwartete Substitution zum acylierten Bromhydrin stattgefunden, wobei hier das bereits früher erhaltene Brom-Derivat 8 allein anfällt.

Mechanistisch ist das Ergebnis der DBE-Reaktion des Benzylether-Derivats 6 insofern interessant, als offenbar die Bildung des Glycosylhalogenids 9 sehr milde, rasch und deutlich vor weiteren Folgereaktionen quantitativ erfolgt und daher synthetisches Interesse beansprucht. Als nächstes tritt dann die Benzylether-Spaltung ein, die unter Austritt von Benzyl- sowie Methylbromid einheitlich zum 4-Formiat 12 führt. Erst auf dieser Stufe wird offenbar nach längerer Reaktionszeit die O-Isopropyliden-Funktion gespalten und formyliert. Über ein 2,3-Formoxonium-Intermediat dürfte der nucleophile Angriff von Bromid zum Endprodukt 8 vonstatten gehen, wobei hier keinerlei Furanosylbromid-Bildung beobachtet wird.

Diese Befunde tragen ebenfalls zum Verständnis der Reaktionsfolge im Falle der 4-Hydroxykomponente 3 mit DBE bei. Anzunehmen ist auch hier die vorgelagerte Bildung eines  $\alpha$ -Pyranosylbromids a aus 3, das wegen der unblockierten 4-Position über das Pyranose- b sowie das Furanose-oxocarbeniumion c mit dem  $\beta$ -D-Furanosylbromid d im Gleichgewicht steht. Im nächsten Reaktionsschritt dürften sowohl a zu e an Position 4 als auch d zu f an Position 5 formyliert werden. Diese Produkte sollten in Einklang mit der obigen Diskussion nach Spaltung der 2,3-O-Isopropyliden-Schutzgruppe und Formylierung die 2,3-Formoxonium-Intermediate g bzw. h geben, deren nucleophile Reaktionen mit Bromid zu den nachgewiesenen Glycosylhalogeniden 8 bzw. 7 führen.

Für die Disaccharidsynthesen wurde zunächst die Umsetzung des Glycosylbromids 1 mit dem früher von uns synthetisierten Benzyl-4-O-benzyl-2,6-didesoxy- $\alpha$ -D-arabino-hexopyranosid (13)<sup>13</sup> erprobt. Zur bevorzugten Lenkung der Reaktion in Richtung eines S<sub>N</sub>2-artigen Verlaufs bei Glycosylhalogeniden ohne nachbargruppen-aktive Substituenten wird die Anwendung oberflächen-reaktiver, unlöslicher Silbersalze empfohlen,<sup>14</sup> so daß wir eingangs die Umsetzung mit Silbercarbonat in Dichlormethan vorgenommen haben. Bei einer Ausbeute von nur 23 % nach schichtchromatographischer Reinigung fällt ein sirupöses Gemisch der beiden  $\alpha$ - (16) und  $\beta$ -interglycosidischen Anomeren 15 im Verhältnis 1 : 4 ( nach <sup>1</sup>H NMR ) an. Dies sehr mäßige Ergebnis veranlaßte zu weiteren Untersuchungen der Glycosidierungsbedingungen, wobei als nächstes das kürzlich als besonders vorteilhaft für Glycosidierungen beschriebene, neuartige und oberflächen-reaktive Silbersilicat<sup>14</sup> zum Einsatz kam. In unseren Händen und bei der hier untersuchten Reaktion war das Ergebnis jedoch eher enttäuschend : bei nur 19 % Gemischsausbeute ergab sich sogar ein noch schlechteres  $\beta$  :  $\alpha$  -Verhältnis von 15 : 16 = 3 : 1 als mit Silbercarbonat. Wir haben daher auf die Anwendung von Silbertriflat ( vgl. Lit. <sup>15</sup> ) in polarem Medium zurückgegriffen und die Umsetzung bei anfangs tiefen Temperaturen mit langsamen Temperaturanstieg durchgeführt. Dabei wurde eine befriedigende Ausbeute von 61 % der interglycosidischen  $\beta$ - 15 [ J(1',2')=8.5 ] und  $\alpha$ -Anomeren 16 [ J(1',2')=3.6 ] erhalten. Der vorwiegend S<sub>N</sub>2-artige Verlauf dokumentiert sich deutlich in dem  $\beta$  :  $\alpha$  - Verhältnis von 6 : 1.

Abschließend wurde in dieser Synthesesequenz durch Methylat-Behandlung die Acylgruppenverseifung bewirkt, und danach die 2'-Bromfunktion katalytisch hydrierend in Gegenwart von Triethylamin und unter Erhalt der Benzylloxyschutzgruppen glatt abgespalten. Das Anomerengemisch der Disaccharid-3',4'-dirole ließ sich zur analytischen Charakterisierung



in die Diacetate der Olivosyl-olivoside 17 [  $J(1',2a')=9.6$ ,  $J(1',2e')=2.0$  ] und 18 [  $J(1',2a')=3.2$ ,  $J(1',2e')=1.2$  ] überführen.

Prinzipiell sind damit die eingangs gestellten Anforderungen dahingehend erfüllt, daß eine günstige Zugänglichkeit für den nicht-reduzierenden Ring gegeben ist und ein Benzylglycosid im reduzierenden Ring vorliegt, und daß schließlich nach Optimierung die  $\beta$ -Disaccharidsynthese beherrscht wird. Allerdings handelt es sich bei den Benzyl-olivosyl-

olivosiden sowie deren Vorstufen 15 bis 18 um sirupöse und nicht einfach trennbare Gemische.

Daher wurde in einer weiteren Versuchsreihe das Glycosylbromid 1 und das Benzyl-2-brom-2-desoxy- $\beta$ -D-chinovosid 5 erneut in Gegenwart von Silbertriflat und wie zuvor erprobt in Toluol/Nitromethan kondensiert, wobei in 92 % Ausbeute das Anomergemisch 19 + 20 [  $^1\text{H NMR}$ : 19 :  $J(1',2')=8.5$  und 20 :  $J(1',2')=2.6$  ] mit einem Verhältnis von 6.5 : 1 zugunsten der  $\beta$ -Verbindung 19 anfiel. Diese kristallisiert daher auch problemlos aus dem Gemisch und stellt eine ideale Vorstufe für weitere Synthesen dar. Bei dem kristallinen Derivat 19 wurde zunächst mit Soda in Methanol nur die Abspaltung der 3'-Formyl- und der 4'-Benzoylgruppe bewirkt, und anschließend die hydrierende Debromierung in 2- sowie in 2'-Position vorgenommen. Überraschend bleibt unter diesen Bedingungen die 4-Benzoatfunktion im reduzierenden Ring erhalten, wie wir ähnlich schon zuvor beobachtet haben.<sup>8</sup> Das im Zuge weiterer Synthesen wichtige 3',4'-Diol der Titelverbindung konnte abschließend als Diacetat 21 [  $J(1',2a')=9.6$ ,  $J(1',2e')=2.0$  ] charakterisiert werden.

## EXPERIMENTELLER TEIL

### Allgemeine Angaben

Alle Reaktionen werden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgelfolie GF<sub>254</sub> (Merck) verfolgt. Die Detektion erfolgt durch UV-Fluoreszenz und/oder Besprühen mit konz. Schwefelsäure nebst anschließender Wärmebehandlung auf 150°C. Für präparative Schichtchromatographie kamen Kieselgelplatten ( 0.25 mm, 0.5 mm und 2.0 mm ,z.T. mit Konzentrierungszone, Merck) zur Anwendung. Säulenchromatographie erfolgt an Kieselgel 60 (Merck). Schmelzpunkte werden mit einem Leitz-Heiztisch-Mikroskop oder Mettler FP-61 bestimmt (unkorr.). Die Messung der optischen Drehung wird mit

Perkin-Elmer-Polarimetern-241 und -243 in 1-dm-Küvetten bei 589 nm vorgenommen.  $^1\text{H}$  NMR-Spektren werden auf einem Bruker WH 270 ( 270 MHz ) oder einem Bruker WM 400 ( 400 MHz ) mit  $(\text{Me}_4)\text{Si}$  als innerem Standard aufgenommen.

Methyl-2,3-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-rhamnopyranosid (3) : a) Eine Lösung von 20.0 g (50.0 mmol) Methyl-4-O-benzoyl-6-brom-6-desoxy-2,3-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-mannopyranosid <sup>8</sup> in 2 l Ethanol, die 40.0 g Nickelchlorid-hexahydrat enthält, wird unter Eiskühlung spatelweise mit festem Natriumboranat versetzt bis der pH-Wert 10 erreicht ist. Nach 5 h Erhitzen unter Rückfluß wird über Celite filtriert eingeeengt, mit Essigester aufgenommen und von den Nickelsalzen abfiltriert. Nach Einengen wird der Benzoessäureethylester i.Hochvak. abdestilliert. Zurück bleibt ein farbloser Sirup. Ausb.: 9.05 g (83 %).

b) Eine Lösung von 200 mg ( 0.62 mmol) 2 in 5 ml absol. Methanol wird mit katalytischen Mengen Natrium versetzt und 2 d stehengelassen. Nach Einengen wird der Benzoessäuremethylester i. Hochvak. abdestilliert.

Ausb.: 131 mg ( 97 % );  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.3$  (c=0.79 in Dichlormethan) .

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5$	(218.2)	Ber. C 55.04	H 8.31
		Gef. C 55.03	H 8.39

Benzyl-4-O-benzoyl-2-brom-2,6-didesoxy-3-O-formyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (4) : Eine Lösung von 1.0 g ( 2.37 mmol) 1 in 10 ml absol. Ether, 10 ml absol. Dichlormethan und 1 ml Benzylalkohol wird bei Raumtemp. mit 2.2 g Silbercarbonat versetzt und unter Lichtabschluß 3 d gerührt. Nach Abfiltrieren über Aktivkohle/Celite wird eingeeengt und über eine kurze Säule ( Essigester/n-Hexan 1 : 4 ) gereinigt. Aus dem Sirup wird mit Ether/n-Hexan kristallisiert. Ausb.: 750 mg ( 72 % ), farblose Kristalle, Schmp. 119°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.2$  (c=0.14 in Dichlormethan).

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrO}_6$	(449.3)	Ber. C 56.14	H 4.71
		Gef. C 56.15	H 4.78

Benzyl-4-O-benzoyl-2-brom-2,6-didesoxy-β-D-glucopyranosid (5) :

Eine Lösung von 128 mg ( 0.29 mmol) 4 in 15 ml absol. Methanol wird mit einem Tropfen konz. Salzsäure versetzt und 7 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach Zugabe einer Spatelspitze Natriumhydrogencarbonat wird fast bis zur Trockne eingeengt, mit Dichlormethan aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird eingeengt und aus Ether/n-Hexan auskristallisiert. Ausb.: 110 mg ( 91 % ), farblose Kristalle, Schmp. 122°C,  $[\alpha]_D^{20} = -38.0$  (c=0.05 in Dichlormethan).

$C_{20}H_{21}BrO_5$	(421.3)	Ber. C 57.02	H 5.02
		Gef. C 56.83	H 5.01

Methyl-4-O-benzoyl-2,3-O-isopropyliden-α-D-rhamnopyranosid (6) :

Zu einer Lösung von 7.1 g (33.0 mmol) 3 in 175 ml absol. N,N-Dimethylformamid wird portionsweise 3.6 g (150.0 mmol) Natriumhydrid gegeben. Bei 0°C wird eine Lösung von 14 ml ( 57.0 mmol) Benzylbromid in 20 ml absol. N,N-Dimethylformamid zugetropft und 2 h gerührt. Nach Zutropfen von 140 ml Methanol wird weitere 30 min gerührt, eingeengt und mit Dichlormethan aufgenommen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und im Hockvak. Benzylalkohol und Benzylmethylether abdestilliert. Ausb.: 8.9 g (89 %), farblose Kristalle nach Sublimation, Sublp.109°C,  $[\alpha]_D^{20} = +14.6$  (c=0.74 in Dichlormethan).

$C_{17}H_{24}O_5$	(308.4)	Ber. C 66.22	H 7.85
		Gef. C 66.68	H 7.43

Umsetzung von 3 mit Dibrommethyl-methylether : Zu einer Lösung von 330 mg ( 1.5 mmol) 3 in 10 ml absol. Dichlormethan werden 80 mg Zinkbromid und 0.5 ml ( 3.05 mmol) Dibrommethyl-methylether gegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die nach Zugabe von 10 ml Dichlormethan auf 0°C gekühlte Lösung wird mit 4 N Salzsäure von 0°C gewaschen, mit Magnesium-

TABELLE 1. <sup>1</sup>H NMR Chemische Verschiebungen ( CDC<sub>3</sub>, 270 MHz, δ-Werte )

Proton	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
1-H	4.82 m	4.69 d	4.61 d	4.84 m	6.57 d	6.41 d	6.57 d	5.05 d	4.48 d	6.58 s
2-H	4.10 dd	3.94 dd	3.86 dd	4.12 dd	4.80 m	4.15 dd	4.54 dd	4.16 dd(t)	3.78 dd	4.41 d
3-H	4.06 dd	5.57 dd(t)	3.92 ddd	4.24 dd	5.64 dd	5.68 dd(t)	4.94 dd	5.73 dd(t)	5.42 dd(t)	4.30 dd
4-H	3.36 m	5.07 dd(t)	4.94 dd(t)	3.21 dd	4.72 dd	5.03 dd(t)	3.32 dd	4.38 dd	4.89 dd(t)	5.03 dd
5-H	3.62 dq	3.72 dq	3.67 dq	3.66 dq	5.48 dq	4.34 dq	3.96 dq	5.14 dq	3.66 dq	4.02 dq
6-CH <sub>3</sub>	1.29 d	1.32 d	1.31 d	1.29 d	1.47 d	1.29 d	1.30 d	1.37 d	1.28 d	1.20 d
OCH <sub>3</sub>	3.36 s	-	-	3.35 s	-	-	-	3.49 s	3.57 s	-
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1.34 s,	-	-	1.36 s,	-	-	1.34 s,	-	-	1.31 s,
	1.51 s	-	-	1.51 s	-	-	1.46 s	-	-	1.44 d
OH	2.53 s	-	2.69 d	-	-	-	-	-	-	-
OCHO	-	8.03 d	-	-	7.96 m,	8.08 m,	8.05 s	7.95 m,	8.05 m,	8.10 s
					8.08 m	8.12 m		8.05 m	8.11 m	
Ph-CH <sub>2</sub>	-	4.71 d,	4.69 d,	4.62 d,	-	-	4.62 d,	-	-	-
		4.95 d	4.93 d	4.90 d			4.90 d			
Aryl-H	-	7.35 -	7.00 -	7.23 -	-	-	7.23 -	-	-	-
		8.02 m	7.23 m,	7.41 m			7.41 m			
			8.00 -							
			8.23 m							

TABELLE 2. Kopplungskonstanten (Hz)

	<u>3</u>	<u>4</u> <sup>a)</sup>	<u>5</u> <sup>b)</sup>	<u>6</u> <sup>c)</sup>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u> <sup>d)</sup>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
J(1,2)	0.6	8.6	8.4	0.7	0.5	3.6	0.5	4.2	8.6	0.6
J(2,3)	5.8	10.6	10.2	5.9	0.5	10.7	5.4	4.5	10.5	4.8
J(3,4)	7.0	9.4	9.5	7.0	5.0	9.1	7.2	5.6	9.5	8.0
J(4,5)	9.2	9.6	9.6	9.8	9.0	9.9	9.9	7.4	9.6	10.2
J(5,6)	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.3	6.1	6.2

a)  $J(3, \text{OCHO}) = 0.8$ ; b)  $J(3, \text{OH}) = 3.4$ ,  $J(\text{Ph-CH}_2(\text{A,B})) = -12.0$ ;

c)  $J(\text{Ph-CH}_2(\text{A,B})) = -11.8$ ; d)  $J(\text{Ph-CH}_2(\text{A,B})) = -11.4$

sulfat getrocknet und bei Raumtemp. eingeengt. Ausb.: 410 mg (79 %), nach <sup>1</sup>H NMR ergibt sich ein Gemisch von 7 zu 8 im Verhältnis 1 : 2.

200 mg Rohgemisch werden durch Mitteldruckchromatographie (Essigester/n-Hexan 1 : 4) getrennt.

2-Brom-2,6-didesoxy-3,4-di-O-formyl- $\alpha$ -D-gluco-pyranosylbromid (8) wird kristallin erhalten, farblose Kristalle, Schmp. 97°C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +158.7$  (c = 0.9 in Dichlormethan).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_5$	(346.0)	Ber. C 27.77	H 2.91	Br 46.19
		Gef. C 28.53	H 3.45	Br 45.29

2-Brom-2,6-didesoxy-3,5-di-O-formyl- $\beta$ -D-gluco-furanosylbromid (7) wird als sehr instabiler, bräunlicher Sirup erhalten, der <sup>1</sup>H NMR-spektroskopisch charakterisiert wird.

Methyl-2-brom-2,6-didesoxy-3,5-di-O-formyl- $\alpha$ -D-gluco-furanosid (10)  
und Methyl-2-brom-2,6-didesoxy-3,4-di-O-formyl- $\beta$ -D-gluco-pyranosid (11):

Eine Lösung von 210 mg (0.61 mmol) Rohgemisch aus 7 + 8 in 2 ml absol. Dichlormethan wird mit 5 ml absol. Methanol und 2 Spatelspitzen Silbercarbonat versetzt und 12 h bei Raumtemp. unter Lichtabschluß gerührt. Nach Abfiltrieren über Celite wird eingeengt und säulenchromatographisch (Essigester/n-Hexan 1 : 4) gereinigt. Ausb.: 130 mg (72 %) Gemischsirup

in einem Verhältnis 10 : 11 = 1 : 2 ( nach  $^1\text{H}$  NMR ). Die Verbindung 11 kristallisiert aus Ether/n-Hexan, farblose Kristalle, Schmp.  $74^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +72.2$  ( $c=0.43$  in Dichlormethan).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrO}_6$	(297.1)	Ber. C 36.38	H 4.41	Br 26.90
		Gef. C 36.66	H 4.70	Br 26.43

Die Verbindung 10 kann nicht rein isoliert werden. Aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Gemisches 10 + 11 können jedoch die Protonensignale von 10 interpretiert werden.

Umsetzung von 6 mit Dibrommethyl-methylether : Zu einer Lösung von 50 mg (0.16 mmol) 6 in 0.5 ml Deuteriochloroform wird eine Spatelspitze Zinkbromid und eine Lösung von 60  $\mu\text{l}$  (0.37 mmol) Dibrommethyl-methylether in 0.5 ml Deuteriochloroform ins NMR-Röhrchen gegeben und sofort vermessen. Nach 5.5 h ist 6 vollständig zu 9 umgesetzt. Nach 21 h sind die Signale von 9 fast vollständig verschwunden, dafür treten die von 12 auf, die ebenfalls gut interpretierbar sind. Nach 4 d finden sich die schon bekannten Signale von 8.

Benzyl-4-O-benzoyl-3-O-(4-O-benzoyl-2-brom-2,6-dideoxy-3-O-formyl- $\beta$ -D-glucofuranosyl)-2,6-dideoxy- $\alpha$ -D-arabino-hexopyranosid (15)  
und Benzyl-4-O-benzoyl-3-O-(4-O-benzoyl-2-brom-2,6-dideoxy-3-O-formyl- $\alpha$ -D-glucofuranosyl)-2,6-dideoxy- $\alpha$ -D-arabino-hexopyranosid (16):

a) Eine Lösung von 75 mg (0.23 mmol) 13 in 2.5 ml absol. Dichlormethan, die mit 100 mg Silbercarbonat versetzt ist, wird nach Zugabe von Molekularsieb (3 Å und 4 Å) 3 h zur Trocknung unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von 200 mg (0.47 mmol) 1 in 3 ml absol. Dichlormethan wird 4 d unter Stickstoffatmosphäre und Lichtabschluß bei Raumtemp. gerührt. Es wird über Aktivkohle/Celite filtriert, mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und schichtchromatographisch (Essigester/n-Hexan

1 : 3 ) gereinigt. Das Gemisch aus 15 und 16 wird als farbloser Sirup erhalten. Ausb.: 34.7 mg ( 23 % ). Nach  $^1\text{H}$  NMR beträgt das  $\alpha$  :  $\beta$ -Verhältnis 1 : 4. Die Anomeren konnten nicht getrennt werden.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +66.7$  (c=0.68 in Essigester).

$\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{BrO}_9$	(669.6)	Ber. C 60.99	H 5.57
		<u>15+16</u> Gef. C 61.23	H 5.32

b) Bei gleicher Reaktionsführung, Mengenverhältnissen und Aufarbeitung wie unter a) wird anstatt Silbercarbonat 100 mg Silbersilicat bei einer Reaktionszeit von 4 d verwendet. Gemischausb. 15 + 16 : 29 mg (19 %) mit einem  $\alpha$  :  $\beta$ -Verhältnis von 1 : 3 nach  $^1\text{H}$  NMR.

c) 100 mg (0.31 mmol) 13 werden unter gleichen Bedingungen wie bei der Herstellung von 19 + 21 beschrieben umgesetzt, aufgearbeitet und anschließend schichtchromatographisch getrennt ( Essigester/n-Hexan 1 : 3 ). Ausb.: 127 mg (61 %). Der farblose Sirup besteht laut  $^1\text{H}$  NMR aus 15 und 16 im Verhältnis 6 : 1.  $^1\text{H}$  NMR-Daten von 15: siehe Tabellen 3 und 4. 16:  $^1\text{H}$  NMR(270 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ): 1-H  $\delta$  = 4.94 dd, 4-H 3.26 dd(t), 5-H 4.19 dq, 6- $\text{CH}_3$  und 6'- $\text{CH}_3$  1.32 d und 1.41 d, 1'-H 5.31 d, 2a'-H 4.02 dd, 3'-H 5.83 dd(t).  $J(1,2a) = 3.4$ ,  $J(1,2e) = 1.5$ ,  $J(3,4) = 9.2$ ,  $J(4,5) = 9.6$ ,  $J(5,6) = 6.2$ ,  $J(1',2a') = 3.6$ ,  $J(2a',3') = 11.0$ ,  $J(3',4') = 9.8$ ,  $J(5',6') = 6.2$  Hz.

Benzyl-3-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-dideoxy- $\beta$ -D-arabino-hexopyranosyl)-4-O-benzyl-2,6-dideoxy- $\alpha$ -D-arabino-hexopyranosid (17) und Benzyl-3-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-dideoxy- $\alpha$ -D-arabino-hexopyranosyl)-4-O-benzyl-2,6-dideoxy- $\alpha$ -D-arabino-hexopyranosid (18) : Eine Lösung von 15 mg (0.022 mmol) 15 + 16 in 5 ml absol. Methanol wird mit einer Spatelspitze wasserfreiem Natriumcarbonat 5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen, Aufnehmen mit Essigester und Abfiltrieren wird mit einer Spatelspitze Palladium/Aktivkohle (10 %) und drei Tropfen Triethylamin versetzt und 24 h unter leichtem Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach Ab-

TABELLE 3.  $^1\text{H}$  NMR Chemische Verschiebungen ( $\delta$ -Werte)

Proton	<u>15a)</u>	<u>17b)</u>	<u>18b)</u>	<u>19c)</u>	<u>21c)</u>
1-H	4.98 dd	4.81 dd	5.07 dd <sup>d)</sup>	4.40 d	4.32 dd
2a-H	1.81 ddd	1.50 ddd		4.05 dd	1.83 ddd
2e-H	2.36 ddd	2.04 ddd	2.11 ddd <sup>e)</sup>	-	2.14 ddd
3-H	4.29 ddd	4.45 ddd	4.20 ddd	4.08 dd	3.87 ddd
4-H	3.17 dd(t)	3.13 dd(t)	2.99 dd(t)	5.10 dd(t)	5.24 dd(t)
5-H	3.82 dq	3.95 dq	4.01 dq <sup>f)</sup>	3.20 dq	3.32 dq
6-CH <sub>3</sub>	1.31 d	1.37 d	1.35 d <sup>g)</sup>	1.13 d	1.32 d
1'-H	4.74 d	4.26 dd	4.88 dd <sup>d)</sup>	5.11 d	4.15 dd
2a'-H	3.84 dd	1.74 ddd		3.57 dd	1.65 ddd
2e'-H	-	2.18 ddd	2.25 ddd <sup>e)</sup>	-	2.00 ddd
3'-H	5.57 ddd(t)	5.05 ddd	5.64 ddd	5.59 dd(t)	5.01 ddd
4'-H	5.06 dd(t)	4.91 dd(t)	5.01 dd(t)	4.78 dd(t)	4.72 dd(t)
5'-H	3.17 dq	2.91 dq	3.83 dq <sup>f)</sup>	2.99 dq	3.09 dq
6'-CH <sub>3</sub>	1.24 d	1.02 d	1.32 d <sup>g)</sup>	0.70 d	1.01 d
OAc	-	1.64 s, 1.65 s	1.64 s, 1.68 s	-	1.59 s, 1.67 s
OCHO	8.09 d	-	-	8.10 m	-
Ph-CH <sub>2</sub>	4.43 d, 4.66 d;	4.28 d, 4.55 d;	4.28 d, 4.43 d;	4.50 d, 4.78 d	4.49 d, 4.87 d
	4.60 d, 5.04 d	4.61 d, 5.22 d	4.58 d, 4.79 d		
Aryl-H	7.28-8.00 m	7.08 - 7.50 m	7.05-7.43 m	7.26 - 8.00 m	7.00 - 8.28 m

a) in CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz; b) in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz; c) in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 270 MHz; d-g) paarweise unsichere

Zuordnung

TABELLE 4. Kopplungskonstanten ( Hz)

	<u>15</u>	<u>17</u>	<u>18</u>	<u>19</u>	<u>21</u>
J(1,2a)	3.5	3.6	3.2	8.3	9.6
J(1,2e)	1.4	1.3	1.2	-	2.0
J(2a,2e)	-13.0	-12.9	-12.4	-	-12.6
J(2a,3)	11.3	11.5	11.9	9.8	12.0
J(2e,3)	5.4	5.2	5.4	-	5.2
J(3,4)	8.7	8.6	9.6	9.6	9.4
J(4,5)	9.4	9.4	9.6	9.6	9.6
J(5,6)	6.3	6.1	6.2	6.2	6.2
J(1 <sup>-</sup> ,2a <sup>-</sup> )	8.5	9.6	3.2	8.5	9.6
J(1 <sup>-</sup> ,2e <sup>-</sup> )	-	2.0	1.2	-	2.0
J(2a <sup>-</sup> ,2e <sup>-</sup> )	-	-12.3	-12.4	-	-12.6
J(2a <sup>-</sup> ,3 <sup>-</sup> )	10.5	12.0	11.9	10.7	11.9
J(2e <sup>-</sup> ,3 <sup>-</sup> )	-	5.4	5.4	-	5.3
J(3 <sup>-</sup> ,4 <sup>-</sup> )	9.4	9.4	9.6	9.6	9.3
J(4 <sup>-</sup> ,5 <sup>-</sup> )	9.6	9.3	9.6	9.6	9.6
J(5 <sup>-</sup> ,6 <sup>-</sup> )	6.1	6.1	6.2	6.2	6.2
J(3 <sup>-</sup> ,OCHO)	0.8	-	-	-	-
J(Ph- <u>CH</u> <sub>2</sub> (A,B) <sub>1</sub> )	-11.7	-12.0	-12.0	-12.0	-12.0
J(Ph- <u>CH</u> <sub>2</sub> (A,B) <sub>2</sub> )	-10.8	-11.0	-11.8	-	-

filtrieren des Katalysators wird eingengt, 2 h am Hochvak. getrocknet, mit 2 ml absol. Pyridin und 1 ml Acetanhydrid versetzt und 24 h bei 5°C belassen. Nach Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wird mehrfach mit Toluol abgezogen, anschließend mit Dichlormethan aufgenommen und mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen sowie über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren über Kieselgel wird ein farbloser Sirup erhalten. Ausb.: 7.5 mg ( 62 % bezogen auf 15 + 16 ). Eine Probe wird schichtchromatographisch gereinigt ( Essigester/ n-Hexan 1 : 2 ), wobei 17 rein erhalten wird.  $[\alpha]_D^{20} = +35.9$  (c=0.29 in Dichlormethan).

$C_{30}H_{38}O_9$  (542.6) Ber. C 66.40 H 7.06  
Gef. C 66.68 H 7.40

18 kann nur mit 17 verunreinigt gewonnen werden, wobei das  $^1H$  NMR-Spektrum durch Subtraktion der Signale von 17 interpretierbar ist.

Benzyl-4-O-benzoyl-3-O-(4-O-benzoyl-2-brom-2,6-dideoxy-3-O-formyl-  
 $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2-brom-2,6-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranosid (19) und  
Benzyl-4-O-benzoyl-3-O-(4-O-benzoyl-2-brom-2,6-dideoxy-3-O-formyl- $\alpha$ -D-  
glucopyranosyl)-2-brom-2,6-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranosid (20) : Eine Lö-  
sung von 100 mg (0.24 mmol) 5 in 1 ml absol. Nitromethan und 4 ml absol.

Toluol wird mit aktiviertem Molekularsieb (4 A, Stäbchenform mit Feuchtigkeitssindikator, Merck) 1 h unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach Zugabe von 100 mg (0.36 mmol) Silbertriflat wird auf  $-78^\circ C$  gekühlt und eine vorher mit aktiviertem Molekularsieb (4 A) getrocknete Lösung von 122 mg (0.29 mmol) 1 in 1 ml absol. Toluol zugegeben. Die Lösung wird 2 d unter Stickstoffatmosphäre und Lichtabschluß gerührt, wobei sie sich auf Raumtemp. aufwärmt. Nach Filtrieren über Celite wird mit Essigester aufgenommen, mit Natriumthiosulfat- sowie mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Ausb.: 167.5 mg (92 %), farbloser Sirup mit einem Verhältnis 19 : 20 = 6.5 : 1 (nach  $^1H$  NMR). Aus Ether/n-Hexan kristallisiert 19 in Form farbloser

Kristalle, Schmp.  $196^\circ C$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -22.2$  ( $c=1.03$  in Dichlormethan).

$C_{34}H_{34}Br_2O_{10}$  (762.5) Ber. C 53.56 H 4.49  
Gef. C 53.49 H 4.59

$^1H$  NMR-Daten von 19: siehe Tabellen 3 und 4. 20 :  $^1H$  NMR (270 MHz in  $CDCl_3$ ):  $1'$ -H  $\delta$  = 5.53 d,  $3'$ -H 5.67 dd(t).  $J(1', 2')=3.6$ ,  $J(2', 3')=11.0$ ,  $J(3', 4')=9.6$  Hz.

Benzyl-3-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-dideoxy-β-D-arabino-hexopyranosyl)-4-O-benzoyl-2,6-dideoxy-β-D-arabino-hexopyranosid (21) : 11mg (0.014 mmol) 19 werden unter den bei 17/18 beschriebenen Bedingungen umgesetzt, aufgearbeitet und anschließend schichtchromatographisch ( Essigester/ n-Hexan 1 : 2 ) gereinigt. Ausb.: 4.7 mg ( 59 % ), farbloser Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = -26.7$  (c=0.09 in Dichlormethan).

$C_{30}H_{36}O_{10}$  (556.6) Ber. C 64.74 H 6.52  
Gef. C 64.35 H 6.75

#### DANKSAGUNG

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchungen.

#### LITERATURVERZEICHNIS

1. J. Thiem, Carbohydr. Res. **68**, 287 (1979).
2. J. Thiem und A. Sievers, Chem. Ber. **112**, 1035 (1979).
3. J. Thiem, A. Sievers und H. Karl, J. Chromatogr. **130**, 305 (1977).
4. J. Thiem und H. Karl, Chem. Ber. **113**, 3039 (1980).
5. H. Gross und U. Karsch, J. Prakt. Chem., **29**, 315 (1965).
6. R. Bognár, I. Farkas Szabó, I. Farkas und H. Gross, Carbohydr. Res. **5**, 241 (1967).
7. K. Bock, C. Pedersen und J. Thiem, Carbohydr. Res., **73**, 85 (1979).
8. J. Thiem, M. Gerken und K. Bock, Liebigs Ann. Chem., im Druck.
9. R. B. Boar, D. W. Hawkins, J. F. McGhie und D. H. R. Barton, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1**, 654 (1973).
10. H. Paulsen und V. Sinnwell, Chem. Ber., **111**, 879 (1978).
11. J. Thiem und J. Schwentner, Tetrahedron Lett., 459 (1978).

12. K. Bock, C. Pedersen und P. Rasmussen, Acta Chem. Scand., Ser. B. 29, 185 (1975).
13. J. Thiem, J. Elvers und J. P. Lorentzen, Chem. Ber., 113, 2827 (1980).
14. H. Paulsen, Angew. Chem., 94, 184 (1982).
15. S. Hanessian und J. Banoub, Carbohydr. Res., 53, C 13 (1977).