

SYNTHESEN VON METHYL-3-O-(α -D-OLIVOSYL)- α -D-OLIVOSID

Joachim Thiem* und Horst Karl

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität

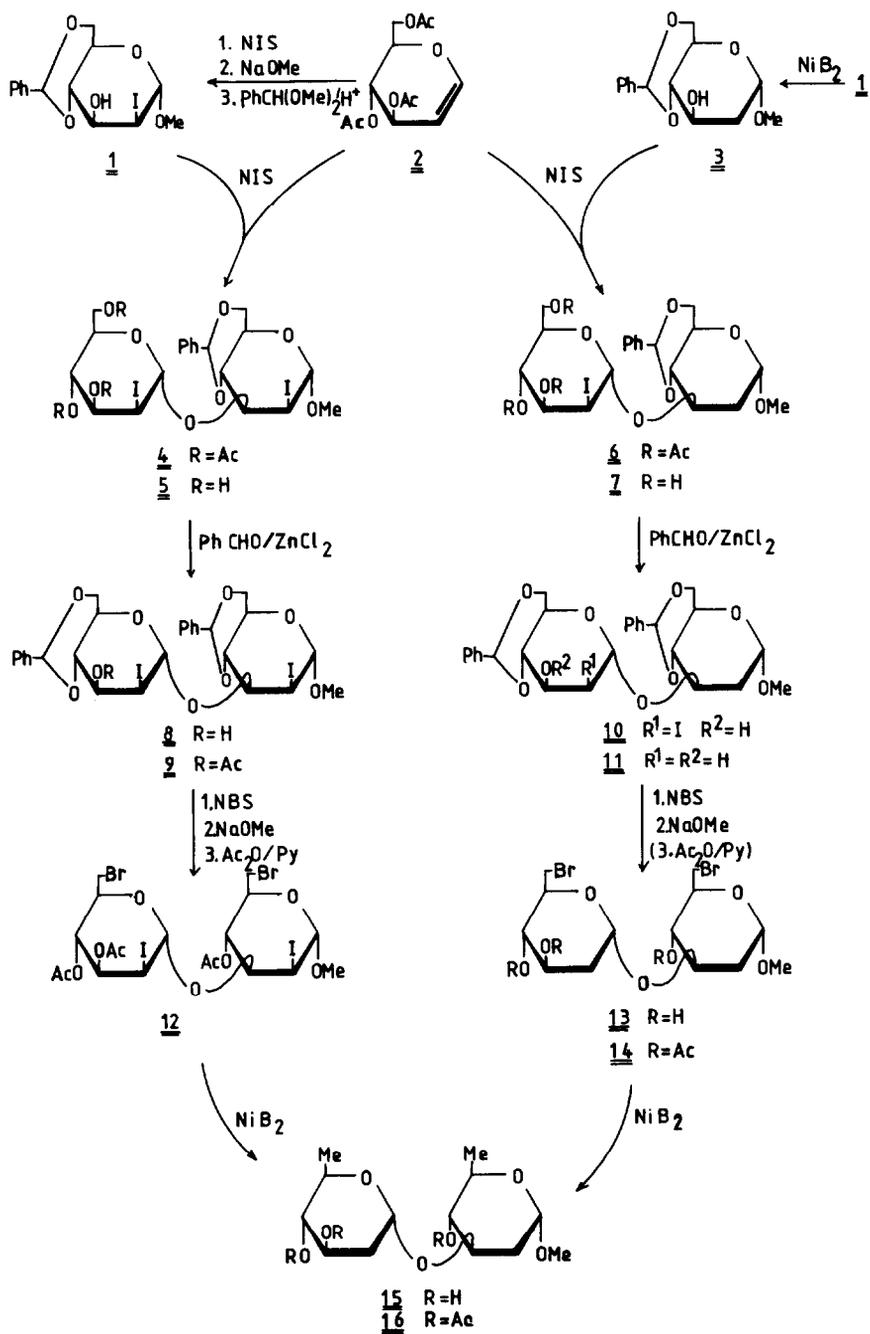
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Im Zuge unserer Untersuchungen zum sequentiellen Aufbau α -verknüpfter Oligosaccharide mit Desoxyfunktionen jeweils in C-2 und C-6 Positionen hat sich die Kondensation von Monohydroxymonosacchariden an Glycale in Gegenwart von N-Iodsuccinimid^{1,2)} allen anderen Verfahren³⁾ als überlegen erwiesen. Die auf diese Weise zugänglichen stabilen, an C-2' mit Iod substituierten Derivate erlauben ferner die Anwendung recht unterschiedlicher Reaktionsschritte, denen die entsprechenden 2'-Desoxyverbindungen nicht unterworfen werden können.

Als Teilsequenz in der Trisaccharideinheit des Cytostatikums Chromomycin A₃ konnte kürzlich die β ,1 \rightarrow 3-Verknüpfung zweier Olivoseeinheiten einwandfrei sichergestellt werden⁴⁾. Die Synthese dieses Disaccharids verläuft über Modifikationsreaktionen ausgehend vom Disaccharid Laminaribiose⁵⁾.

Ein synthetischer Zugang zu dem entsprechenden Verknüpfungsisomeren ausgehend von Nigerose, dem interglycosidischen Isomeren der Laminaribiose, wurde zunächst erwogen. Es zeigte sich jedoch, daß die gewünschte Verbindung in Form ihres Glycosids wesentlich einfacher aus geeigneten Monosacchariden synthetisiert werden kann. Das hier beschriebene Derivat beansprucht ebenfalls erhebliches Interesse im Zusammenhang mit Untersuchungen zur gezielten Veränderung der Gesamtstruktur von Chromomycin A₃.

Als einziges Ausgangsmaterial wird bei den jetzt durchgeführten Synthesen 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,5-anhydro-2-desoxy-D-arabino-hex-1-enit [Triacetyl-D-glucal] (2) benötigt. Die Umsetzung von 2 mit Methanol und N-Iodsuccinimid gibt reines Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosid⁶⁾, das nach Zemplén zum entsprechenden freien



Glycosid 6) umgeestert und mit Benzaldehyddimethylacetal durch Umacetalisierungsreaktion 7) in die 4,6-O-Benzylidenverbindung 1 8) übergeführt wird.

Die Glycosidsynthese mit 1 als Monohydroxymonosaccharidkomponente und wiederum Glycal 2 in Gegenwart von N-Iodsuccinimid liefert in guten Ausbeuten das α , 1 \rightarrow 3-verknüpfte Disaccharidderivat 4, dessen Deacetylierung 5 9) gibt. Durch Acetalisierung von 5 mit Benzaldehyd nach bekanntem Verfahren wird Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-iod-3-O-(4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (8) gewonnen. In dem daraus hergestellten 3' -Acetat 9 werden beide Benzylidengruppen mit N-Bromsuccinimid geöffnet 10), die Acylgruppen mit Natriummethylat abgespalten und nachacetyliert, womit in guten Ausbeuten das 2,6,2',6' -Tetrahalogenderivat 12 kristallin anfällt. Die simultane Reduktion aller Halogenfunktionen gelingt am besten mit Nickelchlorid-hexahydrat/Natriumborant ("Nickelborid") 11, 12), wobei mit gleichzeitiger Deacetylierung die Titelverbindung 15 [$[\alpha]_D^{20} = +154.5^\circ$ (c=0.22, Aceton)] gewonnen wird.

Mit noch günstigeren Ausbeuten über alle Stufen wird die Synthese auf einem leicht modifizierten Weg realisiert. Als für den Verknüpfungsschritt geeignete Alkoholkomponente dient Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (3) 13), das hier entweder durch Nickelboridreduktion aus 1 oder alternativ aus 2-Desoxy-D-arabino-hexose (2-Desoxy-D-glucose) durch Fischer'sche Glycosidierung mit nachfolgender Benzylidinierung 7) erzeugt wurde.

Durch Umsetzung des Glycals 2 mit 3 in Gegenwart von N-Iodsuccinimid fällt in hohen Ausbeuten das α , 1 \rightarrow 3-verknüpfte Disaccharidderivat 6 1) an, das sogleich zu 7 deacetyliert wird. Unterzieht man 7 einer Benzylidinierungsreaktion durch Umacetalisierung mit Benzaldehyddimethylacetal 7), so wird unter den milden Bedingungen bereits die Bildung beider α -(10)- und β -Methylglycoside im reduzierenden Ring beobachtet. Dagegen tritt keine Anomerisierung von 7 bei der Reaktion mit Benzaldehyd und Zinkchlorid auf, so daß nur die Dibenzylidenverbindung 10 in hohen Ausbeuten isoliert wird.

Im Vergleich zum zuvor beschriebenen Weg zeigte sich, daß die Reduktion der 2' -Iodfunktion vorteilhaft ist. Diese gelang mit Nickelborid glatt unter Bildung von 11, das

ebenfalls durch Nickelboridreduktion direkt aus 8 gewonnen werden konnte. Beide Benzylidengruppen in Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-O-(4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)- α -D-arabino-hexopyranosid (11) wurden mit N-Bromsuccinimid geöffnet ¹⁰⁾ und das gebildete Dibenzoat zum freien 6,6'-Dibromderivat 13 debenzoyliert, das auch als 4,3',4'-Triacetat 14 charakterisiert wurde. Die Reduktion von 13 mit Nickelborid liefert problemlos die Titelverbindung, Methyl-2,6-didesoxy-3-O-(2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)- α -D-arabino-hexopyranosid [Methyl-3-O-(α -D-oliviosyl)- α -D-oliviosid] (15), wie zuvor, von der ebenfalls das Triacetat 16 hergestellt wurde.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung der Untersuchungen mit Sachmitteln.

Literatur

- 1) J. Thiem, H. Karl und J. Schwentner, Synthesis 1978, 696.
- 2) J. Thiem und J. Elvers, Chem. Ber., im Druck.
- 3) K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita und S. Umezawa, Carbohydr. Res. 54, 85(1977); K. Heyns, M. T. Lim und J. I. Park, Tetrahedron Lett. 1976, 1477; K. Heyns und M. T. Lim, Tetrahedron Lett. 1978, 891.
- 4) J. Thiem und B. Meyer, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, eingereicht.
- 5) J. Thiem und H. Karl, Chem. Ber., im Druck; und unveröffentlicht.
- 6) R. U. Lemieux und S. Levine, Can. J. Chem. 40, 1926(1962); R. U. Lemieux und B. Fraser-Reid, Can. J. Chem. 42, 532(1964).
- 7) M. E. Evans, Carbohydr. Res. 21, 473(1972); K. Yamamoto und T. Hayashi, Bull. Chem. Soc. Japan 46, 656(1973).
- 8) K. R. Wood, P. W. Kent und D. Fisher, J. Chem. Soc. C 1966, 912.
- 9) Die analytischen Daten aller neuen Verbindungen sind zufriedenstellend. Alle Strukturen wurden durch umfangreiche NMR-Spektroskopie (270 MHz) gesichert.
- 10) S. Hanessian und N. R. Plessas, J. Org. Chem. 34, 1035(1969).
- 11) J. Thiem und J. Schwentner, Tetrahedron Lett. 1978, 459.
- 12) J. Thiem, Carbohydr. Res., im Druck.
- 13) I. W. Hughes, W. G. Overend und M. Stacey, J. Chem. Soc. 1949, 2846; C. R. Inglis, J. C. P. Schwarz und L. McLaren, J. Chem. Soc. 1962, 398.

(Received in Germany 3 October 1978)