

Neutralkörper,  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 252$  (18610), 280 Sch (9590), 345 nm Sch (1980);  $pK = 5.3 \pm 0.1$ .

Eingegangen am 29. März 1976 [Z 459]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 3051-94-3 / (2): 4270-27-3 / (3): 36995-92-3 / (3),  $R^1 = R^2$ : 59389-71-8 / (4): 59389-72-9 / (4),  $R^2 = R^1$ : 19342-73-5 / (5): 59389-73-0 / (5),  $R^2 = R^1$ : 59389-74-1 / (6): 59389-75-2.

- [1] P. Hemmerich, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 33 (1976).
- [2] D. E. Edmondson, B. Barman u. G. Tollin, Biochemistry 11, 1133 (1972); M. Jorns u. L. Hersh, J. Biol. Chem. 250, 3620 (1975); L. Hersh u. M. Jorns, ibid. 250, 8728 (1975); J. Fisher, R. Spencer u. C. Walsh, Biochemistry, im Druck.
- [3] H. Fenner, H. H. Rössler, H. J. Duchstein u. P. Hemmerich in T. P. Singer: Flavins and Flavoproteins. Elsevier, Amsterdam, im Druck.
- [4] G. Blankenhorn, P. Hemmerich, H. J. Duchstein, H. Fenner, M. Goldberg u. I. Pecht, noch unveröffentlicht.
- [5] M. Delbrück, persönliche Mitteilung.
- [6] D. E. O'Brien, L. T. Weinstock u. C. C. Cheng, J. Heterocycl. Chem. 7, 99 (1970).
- [7] F. Yoneda, Y. Sakuma, M. Ichibu u. K. Shinomura, Chem. Pharm. Bull. 1972, 1832.

## Synthese der $\gamma$ -Octose des Chinocyclin-Komplexes<sup>[\*\*]</sup>

Von Hans Paulsen und Volker Sinnwell<sup>[\*]</sup>

Die zur Anthracyclingruppe gehörenden Antibiotika der aus *Streptomyces aureofaciens* isolierten Chinocyclin-Komplexe enthalten als Kohlenhydratkomponente eine hydroxyethylverzweigte Octose<sup>[2,3]</sup>. Wir haben die  $\gamma$ -Octose synthetisiert, die in Chinocyclin A und Isochinocyclin A vorkommt. Um die bemerkenswerte Stereochemie der Reaktionsfolgen und ihrer Produkte zu klären, wurden die Untersuchungen zunächst mit den ökonomischer zugänglichen Verbindungen der D-Reihe durchgeführt.

Die Epoxyketose (6) reagiert mit 2-Lithio-1,3-dithian unerwartet zu (1) und (2). Das gewünschte Addukt mit zur Epoxygruppe *trans*-ständiger 4-OH-Gruppe wird nicht gefunden,

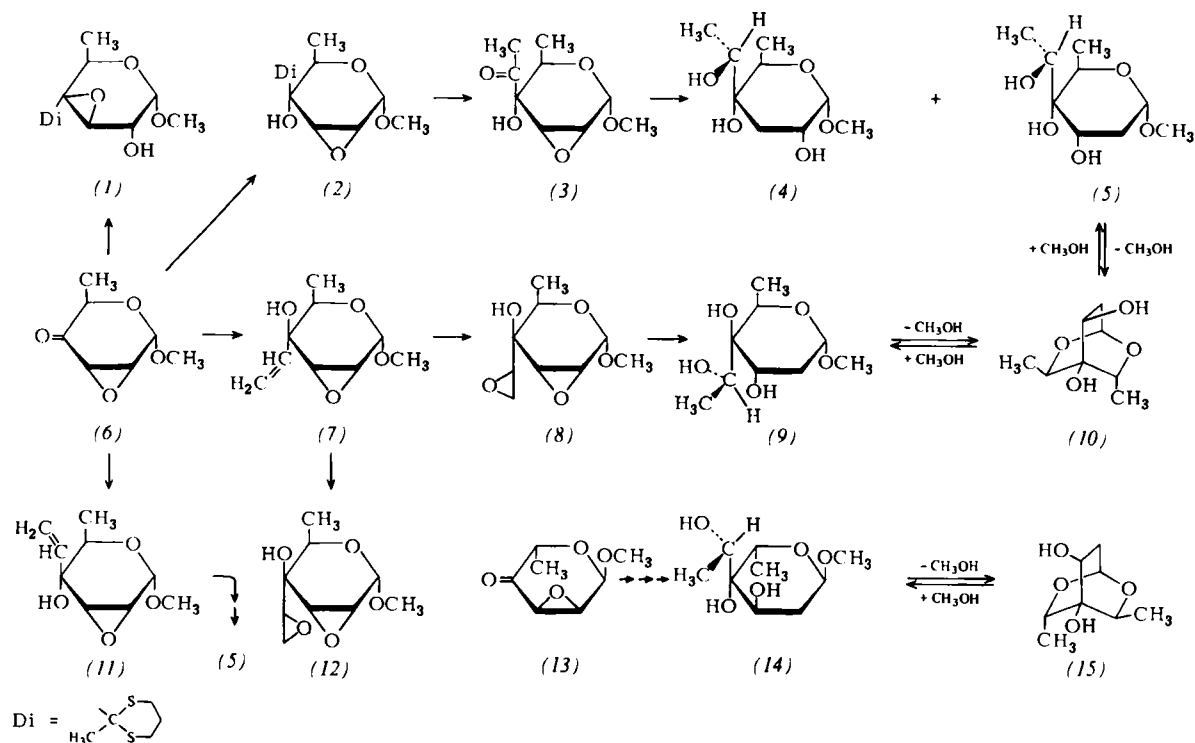
da es durch Epoxidumlagerung<sup>[1]</sup> quantitativ in (11) übergeht. Durch Anwendung eines weniger polaren Carbanions kann die Epoxidumlagerung weitgehend unterdrückt werden. So wird aus (6) mit Vinylolithium neben (1) das gewünschte Produkt (7) erhalten, das sich nur in geringem Maße (10%) umlagert.

Die Epoxidierung von (7) mit *m*-Chlorperbenzoesäure liefert die trennbaren Diepoxide (8) und (12), die sich beide mit  $LiAlH_4$  selektiv reduzieren lassen. Bei der Reaktion von (8) mit  $LiAlH_4$  werden die Epoxidringe selektiv an C-2 und C-8 geöffnet. Die erhaltene Octose (9) (Sirup;  $[\alpha] = +109.4^\circ$ ) ist die D-Form des Naturproduktes. Durch saure Glycosidspaltung entsteht aus (9) die gut kristallisierende Anhydroverbindung (10) (Fp =  $146^\circ C$ ;  $[\alpha] = +146.5^\circ$ )<sup>[4]</sup>. Aus den isomeren Octosen bilden sich nicht so leicht Anhydroverbindungen. Das Dioxabicyclo[2.2.2]octan-System (10) wird durch die spiralförmige Anordnung der Substituenten (hier: Rechtsspirale) stabilisiert.

Überraschenderweise ist (10) auch aus (5), dem Produkt mit der „falschen“ Stereochemie am Verzweigungspunkt, erhältlich. (5) ist aus (11) oder besser aus (2) darstellbar. Das Entschwefelungsprodukt (3) von (2) reagiert mit  $LiAlH_4$  in der Seitenkette selektiv, nicht dagegen am Epoxidring, so daß (4) und (5) entstehen. Die Hydrolyse von (5) liefert ebenfalls (10).

Nach Klärung aller Verhältnisse in der D-Reihe wurde eine Direktsynthese in der L-Reihe durchgeführt. Ausgehend von der L-Epoxyketose (13) erhielten wir über (7) und (8) entsprechende Verbindungen die Octose (14) (Sirup;  $[\alpha] = -101.4^\circ$ ), die mit dem Naturprodukt identisch ist. Die Hydrolyse von (14) führt zur L-Anhydroverbindung (15) (Fp =  $146-147.5^\circ C$ ;  $[\alpha] = -147.6^\circ$ ) mit linksspiralförmiger Anordnung der Substituenten.

Wichtig ist, daß die saure Methanolyse von (5) über das Gleichgewicht  $(5) \rightleftharpoons (10) \rightleftharpoons (9)$  zu einer Isomerisierung von (5) zu (9) ( $\alpha, \beta$ -Form) führt; (9) ist erheblich stabiler als



[\*] Prof. Dr. H. Paulsen und Dipl.-Chem. V. Sinnwell  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Martin-Luther-King-Platz 6, 2000 Hamburg 13

[\*\*] Verzweigte Zucker, 13. Mitteilung. – 12. Mitteilung: [1].

(5). Durch hydrolytische Spaltung des Chinocyclin-Komplexes ist demnach keine Auskunft über die Stereochemie am Verzweigungspunkt der Octose zu erhalten. Zum Glück liegt eine Röntgen-Strukturanalyse vom Isochinocyclin A vor<sup>[5]</sup>,

die diese Frage beantwortet. Unsicher war noch die Stereochemie in der Seitenkette<sup>[6]</sup>, die jetzt durch die obigen Reaktionsfolgen geklärt ist.

Eingegangen am 26. April 1976 [Z 461 a]

CAS-Registry-Nummern:

(3): 59463-78-4 / (4): 59463-79-5 / (5): 59463-80-8  
(6): 55533-59-0 / (7): 59463-81-9 / (8): 59463-82-0 /  
(9): 59463-83-1 / (10): 59463-84-2 / (11): 59463-85-3 /  
(12): 59463-86-4 / (13): 59463-87-5 /  
(15): 59492-29-4 / 2-Lithio-1,3-dithian: 36049-90-8 /  
*m*-Chlorperbenzoesäure: 937-14-4.

- [1] H. Paulsen, H. Koebernick u. W. Koebernick, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.  
[2] W. D. Celmer, K. Murai, K. V. Rao, F. W. Tanner, Jr. u. W. S. Marsh: *Antibiotics Annual* (1957–58), Medical Encyclopedia, Inc., New York, S. 481.  
[3] U. Matern u. H. Grisebach, *Eur. J. Biochem.* 29, 1 (1972).  
[4] J. S. Welb, R. W. Broschard, D. B. Cosulich, J. H. Mowat u. J. E. Lancaster, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 3183 (1962).  
[5] A. Tulinsky, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 5369 (1964).  
[6] A. Tulinsky, East Lansing, Michigan (USA), persönliche Mitteilung.

## C—C-Verknüpfung polyfunktioneller Moleküle durch nucleophile Addition von Dianionen. Synthese der Pillarose<sup>[\*\*]</sup>

Von Hans Paulsen, Klaus Roden, Volker Sinnwell und Wolfgang Koebernick<sup>[\*]</sup>

Die Anwendungsmöglichkeiten der nucleophilen Addition zur C—C-Verknüpfung<sup>[2,3]</sup> sind erheblich eingeschränkt, wenn das potentielle Carbanion in  $\alpha$ -Stellung ein ether-, ester- oder acetalartig gebundenes Sauerstoffatom trägt. Wenn man derartige Verbindungen, z. B. 1,3-Dithian-Derivate, zur Darstellung des Carbanions metalliert, erfolgt eine unmittelbare R-O-Eliminierung unter Bildung von Olefinen und Zersetzungsprodukten.

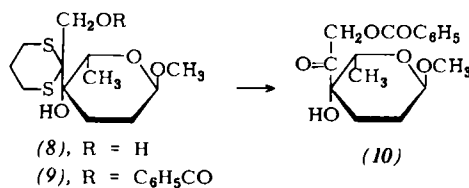
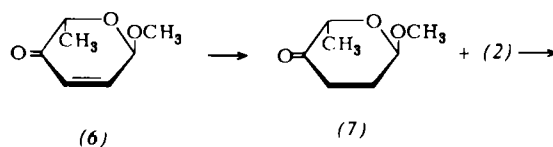
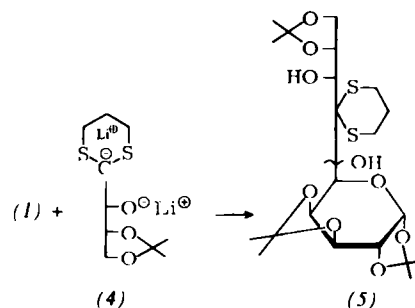
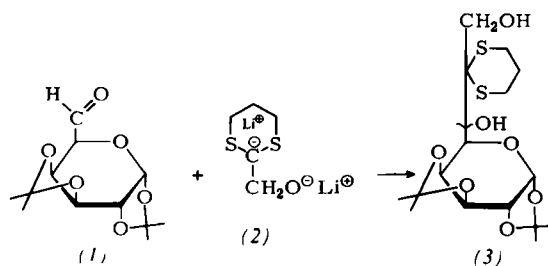
Das Problem läßt sich lösen, indem man die freien Alkohole mit dem Metallierungsreagens im Molverhältnis 1:2 in Dianionen überführt. 2-(1,3-Dithian)methanol reagiert in THF bei  $-70^\circ\text{C}$  mit *n*-Butyllithium zum Dianion (2), das unter diesen Bedingungen genügend stabil ist und sich nahezu ebenso gut wie das 1,3-Dithian-Monoanion mit Carbonylgruppen umsetzt. Als Testsubstanz haben wir den *galacto*-6-Aldehyd (1) gewählt, der glatt mit (2) unter Anknüpfung der funktionalisierten Zweierkette zu (3) reagiert (54%).

Um zu prüfen, ob die funktionalisierte Kette am 1,3-Dithian-rest verlängert werden kann, wurde das Trimethyldithioacetal der 3,4-O-Isopropyliden-D-erythrose hergestellt und bei  $-70^\circ\text{C}$  in THF mit *n*-Butyllithium im Molverhältnis 1:2 umgesetzt. Es läßt sich das labile Dianion (4) fassen, das ebenfalls mit dem Aldehyd (1) umgesetzt wurde. Hierbei entsteht der langkettige Zucker (5) mit zehn C-Atomen. Es ist offenbar, daß ein ausbaufähiges Verfahren vorliegt, das geeignet ist, vorgefertigte polyfunktionelle Bauelemente zu verknüpfen.

Die Anwendung des neuen Verfahrens sei an der Synthese des verzweigten Zuckers Pillarose demonstriert, die hiermit in wenigen Schritten gelingt. Pillarose ist der Kohlenhydratteil des aus *Streptomyces flavovirens* isolierten Antibiotikums Pillaromycin A, das ein tetracyclisches Aglycon besitzt und der Gruppe der Anthracycline zugeordnet wird, die Antitumorwirkung aufweisen<sup>[4]</sup>.

[\*] Prof. Dr. H. Paulsen, Dipl.-Chem. K. Roden, Dipl.-Chem. V. Sinnwell und Dr. W. Koebernick  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Martin-Luther-King-Platz 6, 2000 Hamburg 13

[\*\*] Verzweigter Zucker, 14. Mitteilung. · 13. Mitteilung: [1].



Die aus dem Enon (6)<sup>[5]</sup> durch selektive Hydrierung erhältliche Ketose (7) reagiert mit dem Dianion (2) stark bevorzugt zu (8). Die hierbei zu erwartenden beiden isomeren verzweigten Zucker werden im Verhältnis 9:1 gebildet. Das Isomer (8) kann direkt kristallisiert werden (45%; Fp = 125–127°C;  $[\alpha]_D^{20} = -108^\circ$ ); seine selektive Benzoylierung liefert (9) (87%; Fp = 123–124°C,  $[\alpha]_D^{20} = -81.1^\circ$ ). Durch Entschwefelung mit  $\text{HgO}/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  wird das Pillarosid (10) erhalten (60%; Fp = 104–106°C,  $[\alpha]_D^{20} = -96^\circ$ ). Das Monobenzoat (10) ist das am besten beschriebene Derivat der Pillarose. Die physikalischen Daten und das NMR-Spektrum stimmen mit denen des Naturprodukts überein.

Die Struktur der Pillarose<sup>[4]</sup> ist erst kürzlich von Fraser-Reid<sup>[6]</sup> sichergestellt worden. Die synthetisierte Verbindung (10) entspricht der zutreffenden Formel.

Eingegangen am 26. April 1976 [Z 461 b]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 4933-77-1 / (2): 59464-28-7 / (3): 59464-29-8 / (4): 59464-30-1 /  
(5): 59464-31-2 / (6): 55102-46-0 / (7): 59492-30-7 / (8): 59464-32-3 /  
(9): 59464-33-4 / (10): 59531-21-4 /  
2-(1,3-Dithian)methanol: 37721-88-3.

- [1] H. Paulsen u. V. Sinnwell, *Angew. Chem.* 88, 476 (1976); *Angew. Chem.* Int. Ed. Engl. 15, Nr. 7 (1976).  
[2] D. Seebach, *Synthesis* 1969, 17.  
[3] H. Paulsen, V. Sinnwell u. P. Stadler, *Chem. Ber.* 105, 1978 (1972).  
[4] M. Asai, E. Mizuta, A. Mikaye u. S. Tatsuo, *Chem. Pharm. Bull.* 18, 1699, 1706, 1713, 1720 (1970).  
[5] H. Paulsen, H. Koebernick u. W. Koebernick, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.  
[6] J. O. Pezzanite, J. Clardy, P.-Y. Lau, G. Wood, D. L. Walker u. B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 6250 (1975); D. L. Walker u. B. Fraser-Reid, *ibid.* 97, 6253 (1975).