

Umsetzung von **5** mit dem Vilsmeier-Reagenz^[8] (Chlordin-methylformamidiniumchlorid) wurde Verbindung **6** erhalten, die sich mit **7** in situ unter Helferich-Bedingungen^[9] in Ether zu **8** kuppeln ließ [Ausbeute: 76%; $[\alpha]_D^{20} + 32.4$ ($c = 1.05, \text{CHCl}_3$); 300 MHz-¹H-NMR ($\text{CDCl}_3, \text{TMS}$): $\delta = 4.90$ (1-H, $J_{1,2} = 3.0$ Hz), 5.17 (3-H, $J_{2,3} = 2.0$ Hz, $J_{3,4} = 7.5$ Hz), 1.35 (7a-H und 7b-H)]. Zemplén-Desacetylierung von **8** führte quantitativ zu **9**.

Die Glycosidierung des Acceptors **9** mit dem Donor **10**, der durch eine ähnliche^[10] Hydroxymethylen-Addition über ein Silan dargestellt werden konnte, gelang mit Silbertriflat^[11] in Abwesenheit von Basen und führte in 72% Ausbeute zum Disaccharid **12** [$[\alpha]_D^{20} + 19.8$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$); 300 MHz-¹H-NMR ($\text{CDCl}_3, \text{TMS}$): $\delta = 5.12$ (1-H, $J_{1,2} = 1.5$ Hz), 4.87 (1-H, $J_{1,2} = 2.0$ Hz), 1.36 (7a-H und 7b-H)].

Der Glycosylimidat-Donor **11** konnte über eine dreistufige Synthesesequenz aus 1,6-Anhydro-2-azido-2-desoxy-3-O-anisoyl-4-O-benzyl-β-D-glucopyranose^[12] erhalten werden, und zwar durch Acetolyse^[13], Desacetylierung^[17] an C-1 und anschließende Umsetzung mit Trichloracetonitril in Gegenwart von Kaliumcarbonat^[14].

Das Disaccharid **12** wurde durch Zemplén-Desacetylierung in Verbindung **13** übergeführt. **13** konnte mit dem Glycosyl-Donor **11** in Gegenwart von Trimethylsilyl-triflat^[15] und 4 Å-Molekularsieb (CH_2Cl_2) in 92% Ausbeute zum vollständig geschützten Trisaccharid **14** gekuppelt werden [$[\alpha]_D^{20} + 83.8$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$); 300 MHz-¹H-NMR ($\text{CDCl}_3, \text{TMS}$): $\delta = 5.27$ (1'-H, $J_{1,2} = 1.5$ Hz), 4.79, 4.71 (1''-H, $J_{1,2} = 3.0$), 1.36 (7a-H und 7b-H)].

Mit NaOH wurden zunächst die Basen-labilen Schutzgruppen von **14** abgespalten. Dann wurde die Azidgruppe mit H_2S reduziert^[16] und die Aminfunktion sowie die beiden Hydroxygruppen mit Essigsäureanhydrid reacetyliert. Anschließend erfolgte die Abspaltung der Dimethyl(phenyl)silyl-Gruppe durch KBr und AcOOH in der Dunkelheit^[17]. Die beiden O-Acetylgruppen ließen sich unter Zemplén-Bedingungen abspalten. Zuletzt wurden die Benzyloxycarbonylgruppe und die Benzylgruppen hydrogenolytisch entfernt (*tert*-Butylalkohol/Wasser/Essigsäure 5:1:1). Das dabei entstehende Rohprodukt **15** wurde chromatographisch an Sephadex LH-20 gereinigt. Die sechstufige Umwandlung von **14** in das ungeschützte, α-glycosidisch verknüpfte Trisaccharid **15** verläuft mit einer Gesamtausbeute von 30% [$[\alpha]_D^{20} + 103.7$ ($c = 1.0, \text{H}_2\text{O}$); 300 MHz-¹H-NMR (D_2O , bezogen auf HDO, $\delta = 4.75$): $\delta = 5.34$ (1'-H, $J_{1,2} = 1.5$ Hz), 5.07 (1''-H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz), 4.81 (1-H, $J_{1,2} = 1.5$ Hz)]. Die angegebenen Daten stimmen sowohl mit den Daten für andere synthetische Oligosaccharide mit L-D-Hepp-Einheiten^[18] als auch mit den Daten des Naturstoffs überein, der – bis auf den Spacer – dieselbe Sequenz^[1 b] aufweist.

Der hier beschriebene Syntheseweg macht deutlich, daß die Dimethyl(phenyl)silyl-Gruppe als Maskierung für Hydroxygruppen sich nicht nur mit gebräuchlichen Reaktionen der Zuckerchemie zum selektiven Schutz von Hydroxygruppen verträgt, sondern auch mit gängigen und stereoselektiven Kupplungsreaktionen von Glycosiden vereinbar ist.

Eingegangen am 7. Juni 1989 [Z 3381]

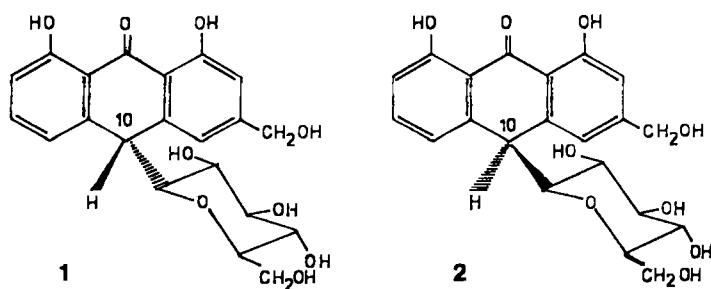
- [1] a) H. J. Jennings, M. Beurret, A. Gamian, F. Michon, *Antonie van Leeuwenhoek* 53 (1987) 519; b) H. J. Jennings, K. G. Johnson, L. Kenne, *Carbohydr. Res.* 121 (1983) 233; c) J. McLeod Griffis, H. Schneider, R. E. Mandrell, R. Yamasaki, G. A. Jarvis, J. J. Kim, B. W. Gibson, R. Hamaden, M. A. Apicella, *Rev. Infect. Dis.* 10 (suppl. 2), (1988) S 287.
- [2] H. J. Jennings, C. Lugowski, F. E. Ashton, *Infect. Immun.* 43 (1984) 407.
- [3] G. J. P. H. Boons, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 229.
- [4] A. Y. Chernyak, A. B. Levinsky, B. A. Dmitriev, N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* 128 (1984) 269.

- [5] S. Czernecki, G. Georgoulis, C. Provelenghion, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3535.
- [6] R. Boss, R. Scheffold, *Angew. Chem.* 88 (1976) 578; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 558.
- [7] G. Excoffier, D. Gagnaire, J.-P. Utille, *Carbohydr. Res.* 39 (1975) 368.
- [8] H. H. Bossard, R. Mory, M. Schmidt, H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta* 42 (1959) 1653.
- [9] B. Helferich, W. Olst, *Chem. Ber.* 95 (1962) 2612; b) H. M. Flowers, *Methods Carbohydr. Chem.* 6 (1972) 474.
- [10] G. J. P. H. Boons, P. A. M. van der Klein, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 107 (1988) 507; Verbindung 10 wurde bereits von Paulsen et al. [18a] auf anderem Weg dargestellt.
- [11] S. Hanessian, J. Banoub, *Carbohydr. Res.* 53 (1977) C13–C16.
- [12] M. Kloosterman, M. P. de Nijs, J. H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.* 5 (1986) 215.
- [13] H. Paulsen, O. Lockhoff, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3102.
- [14] R. R. Schmidt, J. Michel, M. Roos, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 1343.
- [15] W. Kinzy, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* 1985, 1537.
- [16] P. J. Garegg, M. Haraldsen, H. Lönn, T. Norberg, *Glycoconjugate J.* 4 (1987) 231.
- [17] I. Flemming, P. E. J. Sanderson, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4429.
- [18] a) H. Paulsen, A. C. Heitmann, *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 1061; b) H. Paulsen, A. Wulff, A. C. Heitmann, *ibid.* 1988, 1073; c) K. Driewisz, A. Banaszek, A. Zamojski, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 1569.

Bestimmung der Konfiguration der beiden diastereomeren C-Glucosylanthrone Aloin A und B

Von Hans W. Rauwald*, Karsten Lohse und Jan W. Bats

Aloin [10-(β-D-Glucopyranosyl)-1,8-dihydroxy-3-hydroxymethyl-9(10H)-anthracenon], das in mindestens 68 Aloe-Arten^[1] vorkommt, ist Hauptinhaltsstoff und Hauptwirkstoff der weltweit als Arzneimittel verwendeten Drogen *Aloe barbadensis* und *Aloe capensis*. Der ersten Isolierung im Jahre 1851^[2] folgten 1945 die Ermittlung der korrekten Summenformel^[3] und 1952 die Bestimmung der Konstitutionsformel als C-Glucosylanthronerivat^[4]. Das bereits früher vermutete Vorkommen von Diastereomeren konnte 1979 durch HPLC-Trennung in die Aloine B 1 und A 2 bestätigt werden^[5, 6]. Durch Partialsynthese^[6] und ¹H-NMR-Analyse^[7] wurde gezeigt, daß der D-Glucosylrest in beiden Aloinen mit dem Anthronsystem β-verknüpft ist. Demnach unterscheiden sich 1 und 2 nur durch die Konfiguration an C10. Eine Konfigurationsbestimmung der beiden Diastereo-



mere anhand der ¹H-NMR-Spektren wie in^[6] ist nach neuern, umfassenden Untersuchungen nicht möglich, da keine signifikanten Unterschiede in den chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Signale beider Aloine bestehen^[7]. Die Konfigurationen mußten daher durch eine

[*] Prof. Dr. H. W. Rauwald, K. Lohse
Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität
Georg-Voigt-Straße 16, D-6000 Frankfurt am Main 11
Dr. J. W. Bats
Institut für Organische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

Röntgenstrukturanalyse geklärt werden^[7]. Da die diastereomeren Aloine B und A durch Tröpfchengegenstrom-Verteilungschromatographie (DCCC)^[8] leicht präparativ trennbar sind, waren Kristallisierungsexperimente in größerem Umfang mit beiden Aloinen möglich. Dabei mußte schnell gearbeitet werden, weil die Aloine in Lösung instabil sind und sich über das tautomere Anthrol ineinander umlagern. Versuche mit Aloin A **2** führten zu Kristallnadeln, die jedoch für eine Röntgenstrukturanalyse zu dünn waren. Aloin B **1** lieferte dagegen Kristalle ausreichender Größe. In-vivo-Untersuchungen zur Biosynthese der Aloine ergaben, daß **1** von der Pflanze aktiv synthetisiert wird, während das Isomer **2** sekundär durch Umwandlung aus **1** entsteht^[9]. Durch Bestimmung der Struktur von **1** im Kristall konnte die Konfiguration der beiden Diastereomere an C10 endgültig geklärt werden.

Abbildung 1 zeigt die Molekülstruktur^[10] von **1** im Kristall. Da die Glucosidgruppe als β -D-Glucopyranosyl-Rest an das

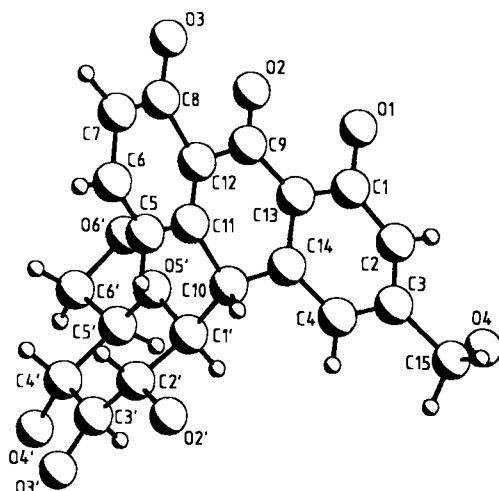


Abb. 1. Perspektivische Darstellung der Molekülstruktur von Aloin B im Kristall.

Anthronsystem gebunden ist, kann die absolute Konfiguration von **1** zu 10R, 1'S festgelegt werden. Der Glucosylrest nimmt eine Sesselkonformation mit allen Substituenten in äquatorialen und allen Wasserstoffatomen in axialen Positionen ein. Die Ringe A und C im 1,8-Dihydroxyanthron-System sind innerhalb der Meßgenauigkeit planar, Ring B liegt jedoch in einer Sofa-Form (Briefumschlag-Konformation) vor, bei der C10 0.29(2) Å aus der Ebene der übrigen fünf Ringatome herausragt. An C10 sind der Glucopyranosylrest axial und das Wasserstoffatom äquatorial ausgerichtet. Die Ringe A und C bilden einen Winkel von 16(2)°, der durch die Nichtplanarität des Rings B hervorgerufen wird. Die Nichtplanarität des Anthrongerüsts ist eine Folge der Substitution an C10: Das unsubstituierte 1,8-Dihydroxyanthron liegt planar vor^[11]. Im dimeren 1,1',8,8'-Tetrahydroxy-10,10'-bisanthron jedoch entspricht die Abweichung von der Planarität der in Aloin B **1**^[12]. Die Torsionswinkel um die C10-C1'-Bindung [C14-C10-C1'-O5' 79(2), C11-C10-C1'-O5' 48(2), H10-C10-C1'-O5' 158°] weichen um ungefähr 15° von der gestaffelten Anordnung ab, was möglicherweise auf eine Repulsion zwischen H5 und H2' zurückzuführen ist.

Der Kristall (Abb. 2) weist Kanäle mit einem Durchmesser von mindestens 4 Å um die c-Achse auf. Das Volumen eines Kanals reicht aus, um mindestens fünf fehlgeordnete Wassermoleküle zu enthalten. Die Fehlordnung im Kanal wird teilweise auf die angrenzenden Atome (C15, C3', O2', O3' und O4') der Aloin B-Moleküle übertragen.

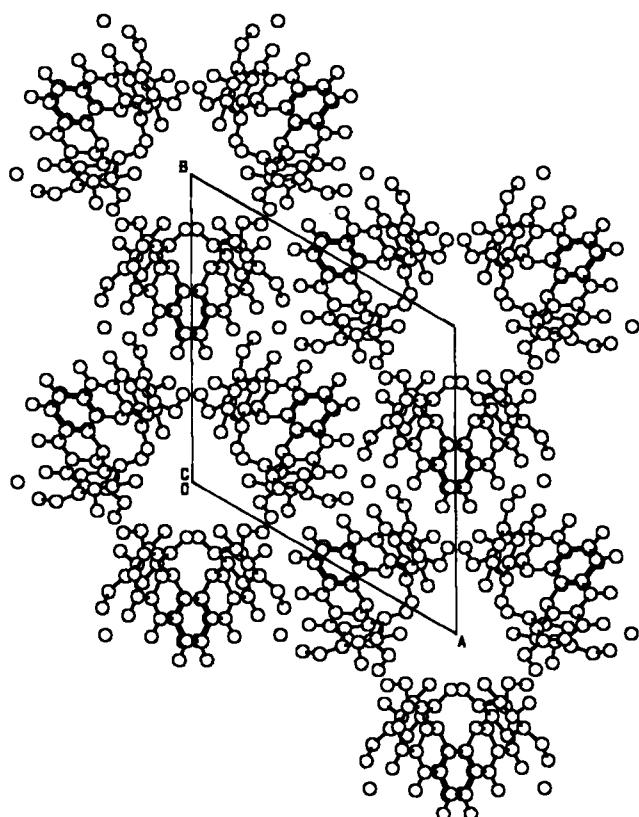


Abb. 2. Projektion der Kristallstruktur von Aloin B auf (001). Die Kanäle in Richtung der c-Achse enthalten fehlgeordnetes Lösungsmittel.

Durch die Bestimmung der Konfiguration von Aloin B an C10 als R ist gleichzeitig die Konfiguration von Aloin A (10S,1'S) festgelegt. Da die beiden Aloine als Leitsubstanzen natürlich vorkommender diastereomerer 10-Glucosylanthrone betrachtet werden können, werden sie als Vergleichssubstanzen bei künftigen Konfigurationszuordnungen innerhalb dieser Stoffgruppe nützlich sein.

Eingegangen am 7. Juni 1989 [Z 3382]

CAS-Registry-Nummern:
1, 28371-16-6; 2: 1415-73-2.

- [1] Q. J. Groom, T. Reynolds, *Planta Med.* 53 (1987) 345–348.
- [2] T. Smith, H. Smith, *Pharm. J.* 11 (1851) 23.
- [3] R. Eder, W. Zinn, *Pharm. Acta Helv.* 20 (1945) 410, 485.
- [4] H. Mühlmann, *Pharm. Acta Helv.* 27 (1952) 17.
- [5] M. Grün, G. Franz, *Pharmazie* 34 (1979) 669.
- [6] H. Auterhoff, E. Graf, G. Eurisch, M. Alexa, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* 313 (1980) 113.
- [7] H. W. Rauwald, K. Roth, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* 317 (1984) 362.
- [8] H. W. Rauwald, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* 315 (1982) 769.
- [9] M. Grün, G. Franz, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* 315 (1982) 231–241.
- [10] Zur Kristallstrukturanalyse von Aloin B **1** ($C_{21}H_{22}O_9$): braungelbe, trigonale Kristalle aus Wasser/Methanol, Raumgruppe P321, $a = 17.67(1)$, $c = 11.381(4)$ Å, $V = 3079(5)$ Å³, $Z = 6$, Enraf-Nonius CAD4-Diffraktometer, Cu $K\alpha$ -Strahlung, 1474 unabhängige Reflexe bis $2\theta = 110^\circ$, sehr breite Reflexe, ω -Scan mit $\Delta\omega = 9^\circ$, $R(F) = 0.164$, $R_w(F) = 0.146$ für 1187 Reflexe mit $I > \sigma(I)$, Strukturbestimmung durch Direkte Methoden (SHELXS-86), Wasserstoffatome an C-Atomen berechnet, an O-Atomen nicht lokalisiert, SDP-Programm-System. Die hohen R-Werte sind durch fehlgeordnetes Lösungsmittel bedingt. Die Restdichte beträgt weniger als 0.6 e Å⁻³. – Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-53855, der Autoren und des Zeitschriftenzitates angefordert werden.
- [11] F. R. Ahmed, *Acta Crystallogr. B* 36 (1980) 3184.
- [12] M. Whitefield, K. Henrich, P. G. Owston, *Acta Crystallogr. B* 38 (1982) 1248; F. R. Ahmed, G. A. Neville, *ibid. B* 38 (1982) 2930.