

SYNTHESE VON β -GLYCOSIDEN UND β -GLYCOSIDISCH VERKNÜPFTEN DISACCHARIDEN DER D-CHALCOSE. ANWENDUNG DER ENTCHLORIERUNG MIT TRIBUTYLZINNHYDRID*

HARTMUT REDLICH UND WOLFGANG ROY

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

(Eingegangen am 31. Januar 1978; angenommen am 3. April 1978)

ABSTRACT

Starting from methyl 4,6-dichloro-4,6-dideoxy- α -D-galactopyranoside (**1**), D-chalcose (4,6-dideoxy-3-*O*-methyl-D-*xylo*-hexopyranose) (**5**) was prepared by dechlorination with tributyltin hydride, selective benzoylation with benzoyl cyanide at O-2, methylation at O-3, and acid hydrolysis. D-Chalcose (**5**) was obtained as well by direct methylation of **1** with diazomethane at O-3, reduction with tin hydride, and hydrolysis. Chalcosyl bromide prepared from **5** was not very suitable for β -glycoside synthesis under Koenigs-Knorr conditions, and better results were obtained with 2-*O*-acetyl-4,6-dichloro-4,6-dideoxy-3-*O*-methyl- α -D-galactopyranosyl bromide, which gave β -glycosides with methanol, cyclohexanol, benzyl alcohol, 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene- α -D-galactopyranose, and methyl 2,3-di-*O*-benzyl-6-deoxy- α -D-glucopyranoside. After dechlorination with tributyltin hydride, the corresponding β -glycosides of D-chalcose were obtained in good yield.

ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend von Methyl-4,6-dichlor-4,6-dideoxy- α -D-galactopyranosid (**1**) ist die D-Chalcose (4,6-Dideoxy-3-*O*-methyl-D-*xylo*-hexopyranose) (**5**) nach Entchlorierung mit Tributylzinnhydrid, selektiver Benzoylierung mit Benzoylcyanid am O-2, Methylierung am O-3 und saurer Hydrolyse darstellbar. Direkte Methylierung von **1** mit Diazomethan am O-3, Zinnhydridreduktion und Hydrolyse führen ebenfalls zur D-Chalcose (**5**). Für die β -Glycosidsynthese unter Koenigs-Knorr-Bedingungen ist das aus **5** synthetisierbare Chalcosylbromid wenig geeignet. Bessere Ergebnisse liefert das 4,6-Dichlor-4,6-dideoxy-2-*O*-acetyl-3-*O*-methyl- α -D-galactopyranosylbromid, das mit Methanol, Cyclohexanol, Benzylalkohol, 1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden- α -D-galactopyranose und Methyl-2,3-di-*O*-benzyl-6-desoxy- α -D-glucopyranosid β -

*Herrn Professor Dr. Kurt Heyns zum 70. Geburtstag gewidmet.

verknüpfte Glycoside bildet. Deren Entchlorierung mit Tributylzinnhydrid zu den entsprechenden β -Glycosiden der D-Chalcose verläuft in guten Ausbeuten.

EINLEITUNG

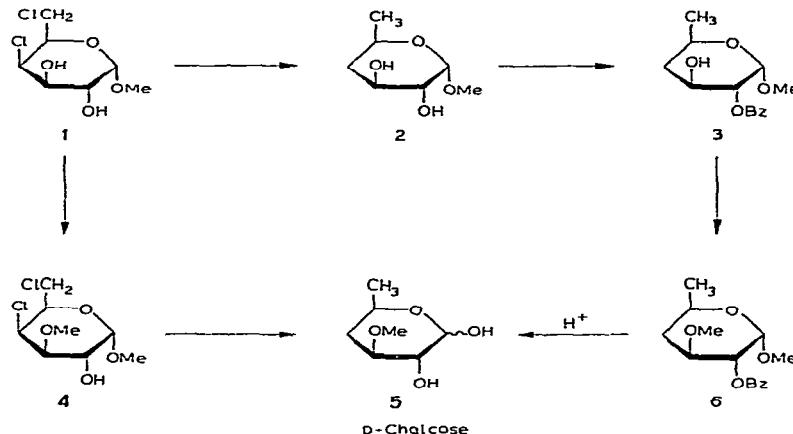
Die D-Chalcose (4,6-Didesoxy-3-*O*-methyl-D-*xylo*-hexopyranose) (5) kommt als Kohlenhydratbaustein β -glycosidisch gebunden in den Macrolidantibiotika¹ vor. In der Synthese von Macrolidringen sind in jüngster Zeit erhebliche Fortschritte erzielt worden^{2,3}. Die daran anschließende Glycosidsynthese zur Anknüpfung der für die antibiotische Wirksamkeit dieser Verbindungen notwendigen Zucker (D-Chalcose, D-Aldgarose, D-Desosamin und D-Mycaminose) stellt ein besonderes Problem dar. In der vorliegenden Arbeit wird eine vereinfachte Synthese der D-Chalcose angegeben. Es wird gezeigt, daß es zur Gewinnung von β -D-Chalcosiden günstiger ist, die Glycosidsynthese mit 4,6-Dichlor-4,6-didesoxy-D-galactopyranose durchzuführen, denn die dabei erhaltenen Glycoside sind anschließend mit Tributylzinnhydrid leicht zu β -D-Chalcosiden reduzierbar. Da das Verfahren auch zur Herstellung von Disacchariden der D-Chalcose geeignet ist, soll es in einer folgenden Untersuchung zur Anknüpfung von D-Chalcose an Macrolidringe eingesetzt werden.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

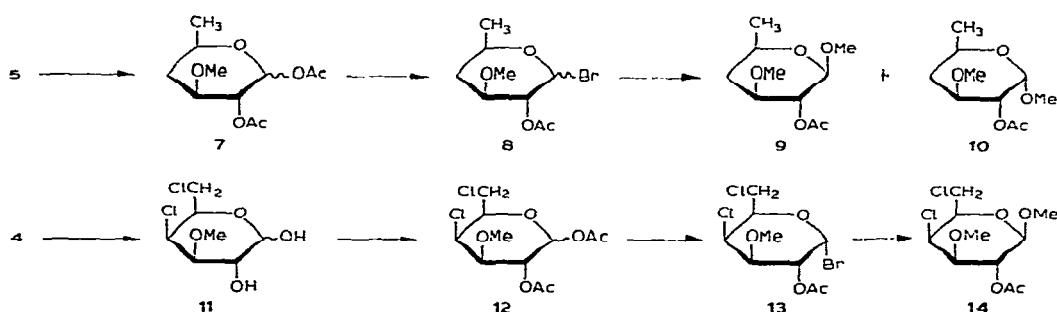
Für die Synthese der D-Chalcose sind zahlreiche Verfahren entwickelt worden^{4,5}. Zur Einführung der notwendigen 4,6-Didesoxystruktur hat sich dabei insbesondere das Verfahren von Bragg *et al.*⁶ der direkten Chlorierung von D-Glucosederivaten zu 4,6-Dichlor-4,6-didesoxy-D-galactose-Derivaten und anschließende Enthalogenierung mit Raney-Nickel bewährt. Alternativ zur Enthalogenierung mit Raney-Nickel hatten wir in früheren Arbeiten zeigen können^{7,8}, daß auch Tributylzinnhydrid vorteilhaft für diese Reaktion eingesetzt werden kann. Das weitere strukturelle Merkmal der Chalcose ist die 3-*O*-Methyl-ethergruppierung. Wegen der leichten Verfügbarkeit des Methyl-4,6-dichlor-4,6-didesoxy- α -D-galactopyranosids (1), aus der die 4,6-Didesoxystruktur der Chalcose leicht hergestellt werden kann, ist es von Interesse, in einfacher Weise die 3-*O*-Methylgruppierung einführen zu können. Wir fanden jetzt, daß dies auf zweierlei Wegen möglich ist. Einmal ist nach der Enthalogenierung zu 2 eine selektive Benzoylierung der OH-2 zum 2-Benzooat 3 mit Benzoylcyanid möglich. Dieses Reagenz hat gegenüber dem von Brimacombe *et al.*⁹ beschriebenen System Benzoylchlorid-Imidazol erhebliche Vorteile, da eine Ausbeute von etwa 50 % an 3 erreichbar ist. Die anschließende Methylierung von 3 mit Methyljodid-Silberoxid ergibt jedoch keine guten Ausbeuten an 6. Durch saure Hydrolyse von 6 wird die freie D-Chalcose (5) erhalten.

Mit wesentlich besserer Gesamtausbeute verläuft der zweite Weg der direkten Methylierung der OH-3 von 1 mit überschüssigem Diazomethan in Methanol bei Gegenwart von Zinnchlorid¹⁰. Man isoliert den 3-Methylether in 78 % Ausbeute. Entchlorierung mit Tributyl-zinnhydrid und anschließende saure Hydrolyse führen

ebenfalls zur freien D-Chalcose (5). Diese Reaktionsfolge liefert freie D-Chalcose ausgehend von Glucose in fünf Reaktionsschritten, die alle mit guten Ausbeuten verlaufen. Sie stellt damit eine bessere Alternative zu den bisher bekannten Verfahren dar.



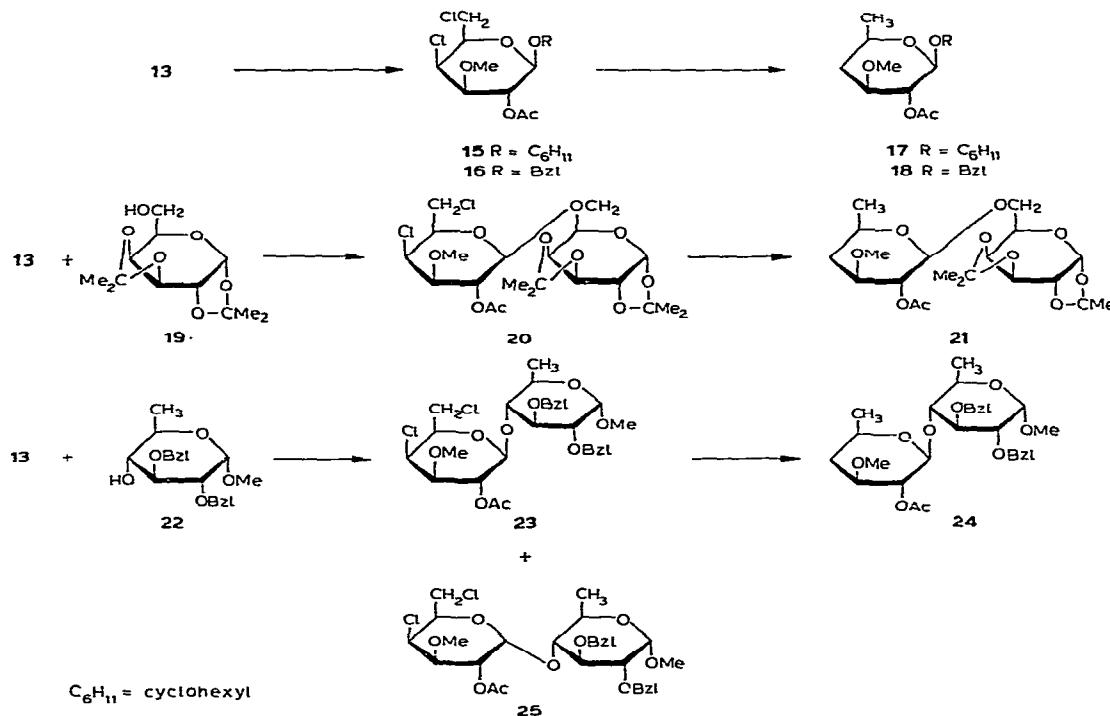
In Macrolidantibiotika tritt die D-Chalcose, ebenso wie die anderen wichtigen Zuckerbausteine, ausschließlich β -glycosidisch verknüpft auf. β -Glycoside der D-Chalcose sollten auf Grund der Stereochemie am C-2 bevorzugt durch Koenigs-Knorr-Reaktionen¹¹ mit Nachbargruppenbeteiligung dargestellt werden können. Die gute Zugänglichkeit der freien D-Chalcose (5) ist jedoch für den Einsatz in einer Glycosidsynthese unter Koenigs-Knorr-Bedingungen nur von beschränktem Wert. Zwar lässt sich das Diacetat 7 leicht darstellen, aber dessen Umsetzung mit Hydrogenbromid-Eisessig führt zu einem äußerst zersetzbaren Bromid 8. Selbst eine schnell durchzuführende Umsetzung von 8 mit Methanol in Gegenwart von Silbercarbonat liefert nur in 10 bis 20 % Ausbeute ein Anomerengemisch der Glycoside 9 und 10.



Hauptreaktion ist eine tiefgreifende Zersetzung des Halogenids 8. Obwohl es prinzipiell möglich sein sollte, durch Variation der Substituenten am C-1 und -2 ein zu 8

analoges, aber stabileres Chalcosylhalogenid zu synthetisieren, wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt, weil die schon bei der Reaktion **8**→**9** und **10** beobachtete geringe Spezifität der β -Glycosidbildung es wenig aussichtsreich erscheinen lässt, auf diesem Wege zu einheitlichen Anomeren zu gelangen.

Die geringe Stabilität von **8** sowie die relativ unspezifische Reaktion zu **9** und **10** haben ihre Ursachen in der 4,6-Didesoxystruktur der Chalcose. Bei Beibehaltung der Substituenten an C-1, -2 und -3 in **8** sollte durch Einführung von polaren Substituenten an C-4 und -6 eine Stabilisierung des Moleküls herbeigeführt werden können. Diese Anforderung erfüllt die bei der Chalcose-synthese anfallende Vorstufe **4**, bzw. das daraus erhältliche Hydrolyseprodukt **11**. Nach Acetylierung zum Diacetat **12** und anschließender Umsetzung mit Hydrogenbromid-Eisessig kann hieraus das kristalline Trihalogenid **13**, welches bei Zimmertemperatur einige Stunden haltbar ist, erhalten werden. Auf Grund n.m.r.-spektroskopischer Daten kommt **13** die zu erwartende α -Anordnung am C-1 zu. Umsetzung von **13** mit Methanol in Gegenwart von Silbercarbonat führt zu **14** und anschließende Enthalogenierung mit Tributyl-zinnhydrid ausschließlich zum Methyl- β -chalcosid (**9**). Die Ausbeute beträgt über alle Stufen ausgehend von **11** etwa 75 %. Wenngleich die begrenzte Stabilität von **13**



noch Wünsche offen lässt, so ist die hohe Spezifität in Richtung der β -Glycosidbildung im Gegensatz zur Reaktion **8**→**9** und **10** von Vorteil. Zweifellos wird dies durch den polaren axialen Substituenten am C-4 in **13** begünstigt. Dies entspricht der

häufig zu machenden Beobachtung, daß bei Glycosidsynthesen Galactosederivate bessere Ergebnisse liefern, als die entsprechenden Glucosederivate.

Der Einsatz von **13** als Vorstufe für die Synthese von β -Glycosiden der D-Chalcose hängt davon ab, ob die Entchlorierung des zunächst gebildeten chlorhaltigen Glycosids auch in komplizierteren Molekülen möglich ist. Arita und Matsushima¹² haben für eine radikalische Entchlorierung eines anderen chlorhaltigen Disaccharids mit Tributylzinnhydrid eine Ausbeute von ~70% angegeben. Wir haben jetzt einige Modellalkohole und selektiv blockierte Saccharide mit **13** umgesetzt, um die Einsatzmöglichkeiten von **13** für die Synthese von β -Glycosiden der Chalcose zu überprüfen.

Die Umsetzung von **13** mit Cyclohexanol in Dichlormethan bei Gegenwart von Silbercarbonat liefert in 75% Ausbeute das Cyclohexylglycosid **15**. Die Entchlorierung von **15** mit Tributylzinnhydrid zum Cyclohexyl- β -D-chalcosidderivat **17** gelingt mit 93% Ausbeute. Von Interesse ist ferner die Umsetzung von **13** mit Benzylalkohol. Einmal sinkt die Reaktivität der Hydroxylgruppe dieses Alkohols deutlich gegenüber den bisher eingesetzten ab, zum anderen könnten die aktivierten Benzyldeivate von Tributylzinnhydrid gespalten werden¹³. In Dichlormethan bei Gegenwart von Silbercarbonat reagiert **13** mit Benzylalkohol nur langsam, so daß Zersetzungreaktionen von **13** stark zunehmen. Es gelingt deshalb nur ~30% des Benzyl- β -glycosids **16** zu isolieren. Diese Verbindung läßt sich aber nahezu quantitativ mit Tributylzinnhydrid in das entsprechende Chalcosiderivat **18** überführen. Dieses Resultat zeigt, daß bei Verwendung von Benzylethern als Schutzgruppen eine Spaltung durch das Zinnhydrid nicht zu befürchten ist.

Durch Änderung der Glycosidsynthesebedingungen läßt sich für die Reaktion von **13** zu **16** eine erhebliche Ausbeutesteigerung erzielen. Das von Kreuzer und Schuerch¹⁴ und Hanessian und Banoub¹⁵ eingesetzte Silbersalz der Trifluormethansulfonsäure katalysiert auch die Umsetzung **13** → **16** bei tieferen Temperaturen außerordentlich gut. In Dichlormethan mit Silbertriflat als Katalysator bei Gegenwart von Cadmiumcarbonat erhält man **16** in 71% Ausbeute.

Neben den einfachen Alkoholen werden in der Kohlenhydratchemie häufig die 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose¹⁶ (**19**) und das Methyl-2,3-di-O-benzyl-6-desoxy- α -D-glucopyranosid¹⁷ (**22**) als Referenzsubstanzen zur Abschätzung der Reaktivität in einer Glycosidsynthese herangezogen. Wulff und Röhle¹¹ haben in einer Zusammenstellung gezeigt, daß z.B. 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid mit dem D-Galactosederivat unter verschiedensten Bedingungen bestenfalls 40–50% Ausbeute an β -verknüpftem Disaccharid liefert. Für das D-Glucosederivat sind die Ausbeuten wegen der erheblich geringeren Reaktivität der OH-4 noch niedriger. Die Umsetzung von **13** mit den beiden letztgenannten Verbindungen zeigt, daß die Reaktivität von **13** mit der des Glucosylbromidderivats vergleichbar ist. Mit **19** wird bei Silbertriflat-Katalyse das entsprechende β -verknüpfte Disaccharid **20** in 43% Ausbeute erhalten. Mit **22** ergibt sich ein 21:4 Gemisch der entsprechenden β - und α -verknüpften Disaccharide **23** und **25** in einer Gesamtausbeute von 32%. Nach den chromatographischen Befunden kann vermutet werden, daß die Rohausbeuten

in beiden Reaktionen höher liegen. Die isolierte Substanz wurde säulenchromatographisch gereinigt, wobei Substanzverluste eintraten. Die radikalische Entchlorierung der **20** und **23** mit Tributylzinnhydrid zu den entsprechenden Chalcose-derivaten **21** und **24** verläuft jedoch in guten Ausbeuten. Beide Disaccharide können quantitativ entchloriert werden, lediglich bei der Abtrennung der Zinnrückstände treten Verluste um 10–15 % ein.

Von den für die antibiotische Wirksamkeit der Macrolidantibiotika wichtigen Zucker ist die D-Chalcose (**5**) am leichtesten zugänglich. Dies gilt sowohl für den freien Zucker, wie auch für die zur Glycosidsynthese geeigneten blockierten Derivate. Die geringe Stabilität eines Chalcosylhalogenids **8** schränkt jedoch dessen Anwendungsmöglichkeiten für eine Glycosidsynthese stark ein. Halogenierte Ausgangsverbindungen wie **13** zeigen dem gegenüber eine größere Stabilität und höhere Selektivität der β -Glycosidbildung. Da die milde Enthalogenierung mit Tributylzinnhydrid die Mehrzahl der Schutzgruppen, wie z.B. Acetale, Ester, Ether usw. unangegriffen lässt, stellt **13** allgemein ein sehr gutes Ausgangsmaterial zur Synthese von β -Glycosiden der D-Chalcose (**5**) dar.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Alle Reaktionen wurden dünnsschichtchromatographisch (D.c.) auf mit Kieselgel 60 F 254 beschichteten Merck-Alufolien verfolgt; Laufmittel: Ethylacetat–Hexan, Toluol–Ethanol, Petrolether–Aceton; Anfärbung: 0,5% Naphthoresorcinol in Ethanol–M Schwefelsäure 1:1, v/v. N.m.r.-Spektren wurden mit Perkin–Elmer R-32 bzw. Bruker WH-270 aufgenommen (Tetramethylsilan als innerer Standard.) Optische Drehungen wurden mit einem Perkin–Elmer 141 Polarimeter bestimmt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von 4,6-Dichlor-4,6-didesoxyhexopyranosen mit Tributylzinnhydrid. — Unter Stickstoff-Schutzgasatmosphäre werden in absol. Toluol (20 ml), die jeweiligen 4,6-Dichlor-4,6-didesoxyhexopyranose (0,3 mmol), Tributylzinnhydrid (1,5 mmol) sowie etwa Azo-2-methylpropanonitril (0,1 g) gelöst. Der Ansatz wird in ein $\sim 140^\circ$ vorgeheiztes Ölbad gebracht und 20 h unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Lösung wird filtriert, und das Toluol i. Hochvak. abgezogen. Der zurückbleibende Sirup wird auf eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Hexan–Ether 20:1, v/v) gegeben und solange eluiert, bis das Laufmittel rein abläuft. Das jeweilige Produkt lässt sich dann mit Ether–Hexan 1:1 (v/v) eluieren.

Methyl-2-O-benzoyl-4,6-didesoxy- α -D-xylohexopyranosid (**3**). — Verbindung **2** (0,30 g, 1,3 mmol, dargestellt entsprechend Zit. 6) wird in einer Lösung aus Acetonitril (5 ml) und Triethylamin (2 Tropfen) gelöst und dazu bei -10° tropfenweise eine Lösung von Benzoylcyanid (0,35 g, 2,7 mmol) in Acetonitril (6 ml) gegeben. Nach 25 min ist die Reaktion beendet. Die leicht gelbe Lösung wird mit Methanol (5 ml) versetzt, 30 min bei Raumtemp. gerührt und dann eingedampft. Nach dem erneuten Aufnehmen des Rückstandes in Methanol (5 ml) und Eindampfen werden 0,58 g Rohprodukt erhalten. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromato-

graphie an Kieselgel [Laufmittel Petrolether (60–70°)–Aceton 4:1, v/v]; Ausb. 0,37 g (46%). Die Analysen- und N.m.r.-Daten stimmen mit denen von Brimacombe *et al.*⁹ angegebenen überein.

Methyl-4,6-dichlor-4,6-didesoxy-3-O-methyl- α -D-galactopyranosid (4). — Verbindung 1 (0,23 g, 1 mmol) und Zinn(II)-chlorid (40 mg) werden in Methanol (20 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wird unter Röhren bei Raumtemp. dreimal je 15 ml einer ~0,3M etherischen Lösung Diazomethan so zugegeben, daß die nachfolgende Zugabe immer erst nach Beendigung der Gasentwicklung und völliger Entfärbung der gelben Lösung erfolgt. Nach der letzten Zugabe wird noch 30 min bei Raumtemp. gerührt. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird über eine kurze Säule filtriert und fällt dann als farbloser Sirup an (Ausb. 0,19 g, 78%). Verbindung 4 läßt sich unter den üblichen Bedingungen mit Tributylzinnhydrid und nachfolgender saurer Hydrolyse in 5 überführen. Die analytischen und spektroskopischen Daten stimmen mit denen des aus 6 durch saure Hydrolyse erhaltenen Produktes 5 überein.

4,6-Didesoxy-3-O-methyl-D-xylo-hexopyranose (D-Chalcose) (5). — Verbindung 6 (0,43 g, 1,5 mmol) wird in Wasser (15 ml) mit saurem Ionenaustauscher IR-120 (H^+ , 1 g) solange unter Rückfluß gekocht, bis das Ausgangsprodukt vollständig verschwunden ist (D.c.). Nach Beendigung der Reaktion wird der Ionenaustauscher abfiltriert und mehrere Male mit Methanol gewaschen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der zurückbleibende Sirup in Dichlormethan aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und zum farblosen Sirup eingedampft. (Ausb. 0,22 g, 87%), $[\alpha]_D^{20} + 131,5^\circ$ (c 0,5, Wasser); N.m.r. (270 MHz, CD_3OH): δ 5,07 (d, 0,5 H, $J_{1,2\alpha}$ 3,6 Hz, H-1 α), 4,42 (d, 0,5 H, $J_{1,2\beta}$ 7,8 Hz, H-1 β).

Anal. Ber. für $C_7H_{14}O_4$: C, 51,84; H, 8,70. Gef.: C, 51,96; H, 8,80.

Methyl-2-O-benzoyl-4,6-didesoxy-3-O-methyl- α -D-xylo-hexopyranosid (6). — Verbindung 3 (0,50 g, 1,88 mmol) wird in Methyljodid (35 ml) gelöst und mit frisch hergestelltem Silberoxid (5 g) nach Helferich¹⁸ versetzt. Die Mischung wird 3 Tage unter Lichtausschluß bei Raumtemp. geschüttelt. Danach wird mit Dichlormethan (20 ml) verdünnt und vom Rückstand abfiltriert. Nach dem Waschen des Rückstandes mit Dichlormethan wird das Filtrat eingedampft, der verbleibende Sirup in Methyljodid (25 ml) gelöst, mit Silberoxid (3 g) versetzt und unter gutem Röhren 48 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Aufarbeiten erhält man 0,38 g Rohsirup, aus dem sich das reine Produkt als Sirup durch präparative Säulenchromatographie (Laufmittel: Toluol–Ethanol 9:1, v/v) erhalten läßt (Ausb. 0,16 g, 31%), $[\alpha]_D^{20} + 161,8^\circ$ (c 1, Methanol); N.m.r. (90 MHz, $CDCl_3$): δ 8,15–8,05 und 7,55–7,30 (m, 5 H, arom.), 4,98 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1), 3,41 (s, 3 H, OCH_3), 3,35 (s, 3 H, OCH_3), 1,25 (d, 3 H, $J_{5,6}$ 7,0 Hz, H-6).

Anal. Ber. für $C_{15}H_{20}O_5$: C, 64,27; H, 7,19. Gef.: C, 64,09; H, 7,18.

1,2-Di-O-acetyl-4,6-didesoxy-3-O-methyl-D-xylo-hexopyranose (7). — Die Acetylierung von 5 erfolgte mit Pyridin–Acetanhydrid. Nach dem Aufarbeiten wurde 7 als Sirup in 85%-iger Ausb. erhalten, $[\alpha]_D^{20} + 83,2^\circ$ (c 1, Methanol); N.m.r. (90 MHz,

CDCl_3): δ 6,21 (d, 0,7 H, $J_{1,2\alpha}$ 4,0 Hz, H-1 α), 5,57 (d, 0,3 H, $J_{1,2\beta}$ 8,0 Hz, H-1 β).

Anal. Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_6$: C, 53,65; H, 7,37. Gef.: C, 53,69; H, 7,41.

Methyl-2-O-acetyl-4,6-dichlor-4,6-didesoxy-3-O-methyl- β -D-galactopyranosid (**14**). — Verbindung **12** (0,20 g, 0,6 mmol) wird in der beschriebenen Weise in das entsprechende Bromid **13** überführt. Dieses wird in absol. Dichlormethan (4 ml) gelöst und mit Molekularsieb 4 Å, Silbercarbonat (0,40 g) und Drierite (0,30 g, Mesh 8, Fa. Pleuger, Wijnegem, Belgien) versetzt. Dazu werden im Stickstoffgegenstrom absol. Methanol (0,2 ml) gegeben, und der Ansatz unter Lichtausschluß 3 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird in Dichlormethan (10 ml) aufgenommen und vom Niederschlag abfiltriert. Durch weitere säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: Ethylacetat-Hexan 1:1, v/v) erhält man kristallines **14**, (Ausb. 0,17 g, 86 %), Schmp. 85°, $[\alpha]_D^{20} + 42,9^\circ$ (c 1, Methanol); N.m.r. (90 MHz, CDCl_3): δ 5,16 (q, 1 H, $J_{1,2}$ 8,0 Hz, $J_{2,3}$ 10,0 Hz, H-2), 4,64 (d, 1 H, $J_{3,4}$ 4,0 Hz, H-4), 4,40 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8,0 Hz, H-1), 3,50 (s, 3 H, OCH_3), 3,43 (s, 3 H, OCH_3), 2,12 (s, 3 H, OAc-2).

Anal. Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_5$: C, 41,83; H, 5,63; Cl, 24,70. Gef.: C, 42,06; H, 5,60; Cl, 24,69.

Methyl-2-O-acetyl-4,6-didesoxy-3-O-methyl- β -D-xylo-hexopyranosid (**9**). — Die Entchlorierung von **14** mit Tributylzinnhydrid erfolgte entsprechend der allgemeinen Vorschrift (Ausb. 0,10 g, 80,6 %), Sirup, $[\alpha]_D^{20} - 128,0^\circ$ (c 1, Methanol); N.m.r. (90 MHz, CDCl_3): δ 4,80 (q, 1 H, $J_{1,2}$ 8,0 Hz, $J_{2,3}$ 10,0 Hz, H-2), 4,25 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8,0 Hz, H-1), 3,48 (s, 3 H, OCH_3), 3,35 (s, 3 H, OCH_3), 2,10 (s, 3 H, OAc-2), 1,29 (d, 3 H, $J_{5,6}$ 8,0 Hz, H-6).

Anal. Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5$: C, 54,98; H, 8,30. Gef.: C, 54,86; H, 8,25.

1,2-Di-O-acetyl-4,6-dichlor-4,6-didesoxy-3-O-methyl-D-galactopyranose (**12**). — Die Acetylierung von **11**, dargestellt analog nach Zit. 5 erfolgte mit Pyridin-Acetanhydrid. Nach der üblichen Aufarbeitung fällt **12** in farblosen Kristallen an, Schmp. 168–172°, $[\alpha]_D^{20} + 127,5^\circ$ (c 1, Methanol); N.m.r. (90 MHz, CDCl_3): δ 6,31 (d, 0,7 H, $J_{1,2\alpha}$ 4,0 Hz, H-1 α), 5,65 (d, 0,3 H, $J_{1,2\beta}$ 8,0 Hz, H-1 β).

Anal. Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_6$: C, 41,92; H, 5,12; Cl, 22,50. Gef.: C, 42,05; H, 5,12; Cl, 22,49.

2-O-Acetyl-4,6-dichlor-4,6-didesoxy-3-O-methyl- α -D-galactopyranosylbromid (**13**). — Zu **12** (0,20 g, 0,6 mmol) in absol. Dichlormethan (10 ml) werden bei Raumtemp. im Stickstoffgegenstrom Hydrogenbromid-Eisessig (5 ml) gegeben und 90 min bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird in absol. Toluol (5 ml) aufgenommen und mehrere Male i. Hochvak. bei Raumtemp. eingedampft. Das so gewonnene kristalline Rohprodukt wird sofort zur Glycosidsynthese eingesetzt (Ausb. 0,20 g, 93,5 %); Schmp. 104°, $[\alpha]_D^{20} + 158,7^\circ$ (c 0,75, Chloroform); N.m.r. (90 MHz, CDCl_3): δ 6,68 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1), 5,00 (q, 1 H, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, $J_{2,3}$ 10,0 Hz, H-2), 4,75 (q, 1 H, $J_{3,4}$ 3,7 Hz, $J_{4,5}$ 1,1 Hz, H-4), 4,45 (m, 1 H, $J_{4,5}$ 1,1 Hz, H-5), 4,02–3,60 (m, 3 H, H-3, H-6, H-6'), 3,47 (s, 3 H, OCH_3 -1), 2,13 (s, 3 H, OAc-2). Die analytischen Werte waren wegen der Instabilität von **13** nicht genauer bestimmbar.

Anal. Ber. für C₉H₁₃BrCl₂O₄: C, 32,17; H, 3,90; Br, 23,78, Cl, 21,10. (Hal ges. 44,78). Gef.: C, 28,91; H, 3,79; Br, 28,15; Cl, 16,55. (Hal. ges. 44,70).

Cyclohexyl-2-O-acetyl-4,6-dichlor-4,6-didesoxy-3-O-methyl-β-D-galactopyranosid (15). — Verbindung **12** (0,20 g, 0,6 mmol) wird in der beschriebenen Weise in das entsprechende Bromid **13** überführt. Dieses wird in absol. Dichlormethan (4 ml) gelöst und mit Molekularsieb 4 Å, Silbercarbonat (0,40 g) und Drierite (0,30 g, Mesh 8, Fa. Pleuger) versetzt. Dazu werden im Stickstoffgegenstrom Cyclohexanol (0,15 ml) gegeben, und der Ansatz unter Lichtausschluß 12 h bei Raumtemp. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte in der gleichen Weise wie bei dem entsprechenden Methylglycosid (Ausb. 0,15 g, 75 %), Schmp. 102°, $[\alpha]_D^{20} + 37,2^\circ$ (c 1, Methanol); N.m.r. (90 MHz, CDCl₃): δ 5,15 (q, 1 H, J_{1,2} 8,0 Hz, J_{2,3} 10,0 Hz, H-2), 4,63 (d, 1 H, J_{3,4} 4,0 Hz, H-4), 4,51 (d, 1 H, J_{1,2} 8,0 Hz, H-1), 3,90–3,50 (m, 4 H, H-5, H-3, H-6, H-6'), 3,42 (s, 3 H, OCH₃), 2,09 (s, 3 H, OAc-2), 2,0–1,1 (m, 11 H, Cyclohexyl).

Anal. Ber. für C₁₅H₂₄Cl₂O₅: C, 50,71; H, 6,81; Cl, 19,96. Gef.: C, 50,74; H, 6,78; Cl, 19,99.

Cyclohexyl-2-O-acetyl-4,6-didesoxy-3-O-methyl-β-D-xylo-hexopyranosid (17). — Verbindung **15** (0,12 g, 0,3 mmol) wird entsprechend der allgemeinen Vorschrift mit Tributylzinnhydrid (0,5 ml, 1,5 mmol) in absol. Toluol 20 h am Rückfluß gekocht. Dann wird wie üblich aufgearbeitet (Ausb. 88 mg, 93 %), Schmp. 79°, $[\alpha]_D^{20} - 17,8^\circ$ (c 1, Methanol); N.m.r. (90 MHz, CDCl₃): δ 4,80 (q, 1 H, J_{1,2} 8,0 Hz, J_{2,3} 10,0 Hz, H-2), 4,40 (d, 1 H, J_{1,2} 8,0 Hz, H-1), 3,35 (s, 3 H, OCH₃), 2,10 (s, 3 H, OAc-2), 1,9–1,1 (m, 11 H, Cyclohexyl), 1,29 (d, 3 H, J_{5,6} 8,0 Hz, H-6).

Anal. Ber. für C₁₅H₂₆O₅: C, 62,84; H, 9,14. Gef.: C, 62,73; H, 9,27.

Benzyl-2-O-acetyl-4,6-dichlor-4,6-didesoxy-3-O-methyl-β-D-galactopyranosid (16). — Das nach dem oben beschriebenen Verfahren aus **12** (0,20 g, 0,6 mmol) hergestellte Bromid **13** wird in absol. Dichlormethan (4 ml) gelöst und mit Molekularsieb 4 Å, Drierite (0,30 g, Mesh 8, Fa. Pleuger), Cadmiumcarbonat (0,25 g) und Silbertrifluormethansulfonat (0,26 g) auf –75° gekühlt. Dazu wird im Stickstoffgegenstrom Benzylalkohol (0,22 g, 2 mmol) in absol. Dichlormethan (2 ml) gegeben und 1 h bei –75° gerührt. Danach wird der Ansatz langsam auf Raumtemp. aufgetaut, mit Dichlormethan (10 ml) aufgenommen und in gesättigte Natriumhydrogen-carbonat-Lösung (10 ml) gegossen. Nach dem Abfiltrieren des Niederschlages wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Verbindung **16** wird nach Reinigung über eine kurze Säule Kieselgel (Laufmittel: Ethylacetat–Hexan 1:2, v/v) als kristallines Produkt erhalten (Ausb. 0,16 g, 71 %), Schmp. 95°, $[\alpha]_D^{20} + 10,5^\circ$ (c 1, Methanol); N.m.r. (90 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (s, 5 H arom.), 5,25 (q, 1 H, J_{1,2} 8,0 Hz, J_{2,3} 10,0 Hz, H-2), 4,75 (q, 2 H, CH₂ Benzyl), 4,75 (q, 4 H, CH₂ Benzyl), 4,58 (d, 1 H, J_{3,4} 4,0 Hz, H-4), 4,50 (d, 1 H, J_{1,2} 8,0 Hz, H-1), 3,9–3,45 (m, 4 H, H-5, H-3, H-6, H-6'), 3,45 (s, 3 H, OCH₃), 2,03 (s, 3 H, OAc-2). Die C,H-Werte wurden mikroanalytisch und die Chlor-Werte halbmikroanalytisch bestimmt.

Anal. Ber. für $C_{16}H_{20}Cl_2O_5$: C, 52,91; H, 5,55; Cl, 19,52. Gef.: C, 52,43; H, 5,55; Cl, 19,72.

Benzyl-2-O-acetyl-4,6-didesoxy-3-O-methyl- β -D-xylo-hexopyranosid (18). — Die Entchlorierung von **16** erfolgt entsprechend der allgemeinen Vorschrift zu **18**. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: Ethylacetat-Hexan 1:2, v/v) ergibt einen einheitlichen Sirup (86%), $[\alpha]_D^{20} - 24,8^\circ$ (*c* 1, Methanol); N.m.r. (90 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 (s, 5 H arom.), 4,86 (q, 1 H, $J_{1,2}$ 8,0 Hz, $J_{2,3}$ 10,0 Hz, H-2), 4,75 (q, 2 H, CH_2 Benzyl), 4,37 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8,0 Hz, H-1), 3,32 (s, 3 H, OCH_3), 2,03 (s, 3 H, OAc-2), 1,29 (d, 3 H, $J_{5,6}$ 8,0 Hz, H-6).

Anal. Ber. für $C_{16}H_{22}O_5$: C, 65,29; H, 7,53. Gef.: C, 65,21; H, 7,50.

6-O-(2-O-Acetyl-4,6-dichlor-4,6-didesoxy-3-O-methyl- β -D-galactopyranosyl)-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactose (20). — Das Bromid **13** wird nach dem üblichen Verfahren aus **12** (0,30 g, 0,9 mmol) hergestellt und zusammen mit Cadmiumcarbonat (0,25 g), Drierite (0,30 g Mesh 8, Fa. Pleuger) und Molekularsieb 4 Å in absol. Dichlormethan (5 ml) auf -75° gekühlt. Dazu werden im Stickstoffgegenstrom Silbertrifluormethansulfonat (0,26 g) und eine Lösung von **19** (Zit. 16, 0,50 g, 1,9 mmol) in absol. Dichlormethan (3 ml) gegeben. Der Ansatz wird 2 h bei -75° gerührt und dann, analog wie bei Verbindung **16** beschrieben, aufgearbeitet (Ausb. 0,21 g, 43%), Schmp. 154°, $[\alpha]_D^{20} - 15,2^\circ$ (*c* 1, Methanol); N.m.r. (270 MHz, $CDCl_3$): δ 5,50 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5,2 Hz, H-1), 5,19 (q, 1 H, $J_{1',2'}$ 8,0 Hz, $J_{2',3'}$ 10,0 Hz, H-2'), 4,62 (d, 1 H, $J_{3',4'}$ 4,0 Hz, H-4'), 4,57 (q, 1 H, $J_{2,3}$ 2,0 Hz, $J_{3,4}$ 8,0 Hz, H-3), 4,54 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 8,0 Hz, H-1'), 4,29 (q, 1 H, $J_{1,2}$ 5,2 Hz, $J_{2,3}$ 2,0 Hz, H-2), 4,18 (q, 1 H, $J_{3,4}$ 8,0 Hz, $J_{4,5}$ 2,0 Hz, H-4), 3,51 (q, 1 H, $J_{2',3'}$ 10,0 Hz, $J_{3',4'}$ 4,0 Hz, H-3), 3,42 (s, 3 H, OCH_3 -3), 2,12 (s, 3 H, OAc-2), 1,53–1,28 (3 s, 12 H, Isopropyliden).

Anal. Ber. für $C_{21}H_{32}Cl_2O_{10}$: C, 48,94; H, 6,26; Cl, 13,76. Gef.: C, 48,87; H, 6,28; Cl, 13,62.

6-O-(2-O-Acetyl-4,6-didesoxy-3-O-methyl- β -D-xylo-hexopyranosyl)-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactose (21). — Verbindung **20** (0,15 g, 0,3 mmol) wird nach dem üblichen Verfahren mit Tributylzinnhydrid (0,5 ml, 1,5 mmol) in absol. Toluol 20 h am Rückfluß gekocht. Dann wird wie üblich aufgearbeitet (Ausb. 0,11 g, 85%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} - 49,9^\circ$ (*c* 1, Methanol); N.m.r. (90 MHz, $CDCl_3$): δ 5,50 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5,2 Hz, H-1), 4,80 (q, 1 H, $J_{1',2'}$ 8,0 Hz, $J_{2',3'}$ 10,0 Hz, H-2'), 4,40 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 8,0 Hz, H-1'), 3,35 (s, 3 H, OCH_3 -3'), 2,14 (s, 3 H, OAc-2'), 1,58–1,25 (m, 15 H, Isopropyliden und H-6').

Anal. Ber. für $C_{21}H_{34}O_{10}$: C, 56,46; H, 7,67. Gef.: C, 56,32; H, 7,58.

Methyl-4-O-(2-O-acetyl-4,6-dichlor-4,6-didesoxy-3-O-methyl- β -D-galactopyranosyl)-2,3-di-O-benzyl-6-desoxy- α -D-glucopyranosid (23). — Verbindung **23** wird unter analogen Versuchsbedingungen wie **20** aus **12** (0,30 g, 0,9 mmol) und **22** (Zit. 17, 0,72 g, 2 mmol) hergestellt. Der Ansatz wird 3 h bis -75° gerührt und dann langsam aufgetaut. Nach der üblichen Aufarbeitung wird **23** und **25** durch präparative Säulenchromatographie an Kieselgel als Gemisch erhalten. Die Isolierung von **23** erfolgt über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Ethylacetat-Hexan 1:2, v/v) (Ausb. 0,15 g, 27%), Schmp. 115°, $[\alpha]_D^{20} + 65,1^\circ$ (*c* 1, Methanol); N.m.r. (270 MHz, $CDCl_3$):

δ 7,35 (m, 10 H arom.), 5,18 (q, 1 H, $J_{1',2'}$ 8,0 Hz, $J_{2',3'}$ 10,0 Hz, H-2'), 4,94 und 4,72 (jeweils q, 4 H, CH_2 benzyl), 4,69 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 8,0 Hz, H-1'), 4,56 (d, 1 H, $J_{3',4'}$ 3,2 Hz, H-4'), 4,48 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1), 3,42 (s, 3 H, OCH_3), 3,39 (s, 3 H, OCH_3), 2,14 (s, 3 H, $\text{OAc}-2'$), 1,27 (d, 3 H, $J_{5,6}$ 8,0 Hz, H-6).

Anal. Ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{O}_9$: C, 58,73; H, 6,24; Cl, 11,56. Gef.: C, 58,67; H, 6,28; Cl, 11,27.

Weiterhin können 24 mg (5 % Ausb.) des α -verknüpften Produktes **25** isoliert werden. Die Substanz wurde nicht weiter charakterisiert.

Methyl-4-O-(2-O-acetyl-4,6-didesoxy-3-O-methyl- β -D-xylo-hexopyranosyl)-2,3-di-O-benzyl-6-desoxy- α -D-glucopyranosid (24). — Verbindung **23** (0,15 g, 0,4 mmol) wird nach dem üblichen Verfahren mit Tributylzinnhydrid behandelt (Ausb. 0,12 g, 88 %), Sirup, $[\alpha]_D^{20} + 17,8^\circ$ (c 1, Methanol); N.m.r. (270 MHz, C_6D_6): δ 7,15 (m, 10 H, arom.), 5,14 (q, 1 H, $J_{1',2'}$ 7,8 Hz, $J_{2',3'}$ 9,2 Hz, H-2'), 5,04 und 4,47 (jeweils q, 4 H, $-\text{CH}_2$ benzyl), 4,62 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 7,8 Hz, H-1'), 4,58 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1), 3,11 und 3,02 (s, je 3 H, OCH_3), 1,82 (s, 3 H, OAc). Die Substanz enthält Spuren von Organozinnrückständen, die chromatographisch nur sehr schwierig abtrennbar sind.

Anal. Ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_9$: C, 66,16; H, 7,40. Gef.: C, 65,25; H, 7,55.

LITERATUR

- 1 W. KELLER-SCHIERLEIN, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, 30 (1973) 313–460.
- 2 K. C. NICOLAOU, *Tetrahedron*, 33 (1977) 683–710.
- 3 S. MASAMUNE, G. S. BATES UND J. W. CORCORAN, *Angew. Chem.*, 89 (1977) 602–624; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 16 (1977) 585–606.
- 4 N. K. KOCHETKOV UND A. J. USOV, *Tetrahedron Lett.*, 519–521 (1963); A. B. FOSTER, M. STACEY, J. M. WEBBER UND H. J. WESTWOOD, *Proc. Chem. Soc. London*, (1963) 279–280; S. McNALLY UND W. G. OVEREND, *Chem. Ind. (London)*, (1964) 2021; R. M. SRIVASTAVA UND R. K. BROWN, *Can. J. Chem.*, 48 (1970) 830–837;
- 5 B. T. LAWTON, D. J. WARD, W. A. SZAREK UND J. K. N. JONES, *Can. J. Chem.*, 47 (1969) 2899–2901.
- 6 P. D. BRAGG, J. K. N. JONES UND J. C. TURNER, *Can. J. Chem.*, 37 (1959) 1412–1416.
- 7 H. ARITA, N. UEDA UND Y. MATSUSHIMA, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 45 (1972) 567–569.
- 8 H. PAULSEN, B. SUMFLETH UND H. REDLICH, *Chem. Ber.* 109 (1976) 1362–1368; H. PAULSEN, H. SALZBURG UND H. REDLICH, *Chem. Ber.*, 109 (1976) 3598–3605.
- 9 J. S. BRIMACOMBE, J. MINSHALL UND C. W. SMITH, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1975) 682–686.
- 10 M. ARITOMI UND T. KAWASAKI, *Chem. Pharm. Bull.*, 18 (1970) 677–686.
- 11 G. WULFF UND G. RÖHLE, *Angew. Chem.*, 86 (1974) 173–187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 13 (1974) 157–169.
- 12 H. ARITA UND Y. MATSUSHIMA, *J. Biochem. (Tokyo)*, 70 (1971) 795–801.
- 13 H. G. KUIVILA, *Synthesis*, (1970) 499–509.
- 14 F. J. KREUZER UND C. SCHUERCH, *Carbohydr. Res.*, 27 (1973) 379–390.
- 15 S. HANESSIAN UND J. BANOUB, *Carbohydr. Res.*, 44 (1975) C14–C17.
- 16 O. T. SCHMIDT, *Methods Carbohydr. Chem.*, 2 (1963) 318–325.
- 17 S. CZEKNECKI UND C. GEORGULIS, *C.R. Acad. Sci., Ser. C*, 280 (1975) 305–307.
- 18 B. HELFERICH, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 450 (1926) 219–229.