

SELEKTIVER AUFBAU α -L-(1 \rightarrow 4)-VERKNÜPFTER 2,6-DIDESOXY-OLIGOSACCHARIDE*

JOACHIM THIEM†, WERNER KLAFFKE,

Organisch-Chemisches Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Orleans-Ring 23, D-4400 Münster (Bundesrepublik Deutschland)

UND DIRK SPRINGER

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

(Eingegangen am 12. Juli 1987; angenommen am 12. August 1987)

ABSTRACT

The phase-transfer catalyzed benzylation of 1,5-anhydro-2,6-dideoxy-L-arabino-hex-1-enitol (L-rhamnal, **5**) led to a mixture of 4- and 3-O-benzyl derivatives in the ratio of 2:1. By silylation, **5** was regiospecifically transformed into either the 3-O-*tert*-butyldimethylsilyl (**3**) or the 3-O-*tert*-butyldiphenylsilyl (**7**) derivatives, both compounds being characterized as their monoacetates **4** and **8** and glycosylated to give benzyl 3-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)- (**9**) and 3-O-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-2,6-dideoxy-2-iodo- α -L-arabino-hexopyranoside, respectively. *N*-Iodosuccinimide glycosylation of **4** with **9** gave successively α -L-(1 \rightarrow 4)-linked di- and trisaccharide **11** and **13**. The "one-pot" *N*-iodosuccinimide procedure, starting from the specifically blocked glycal **3**, gave a better yield of trisaccharide **13** (~30%) and the intermediate disaccharide glycal could be detected.

ZUSAMMENFASSUNG

Die phasentransferkatalysierte Benzylierung von 1,5-Anhydro-2,6-dideoxy-L-arabino-hex-1-enitol (L-Rhamnal, **5**) gibt eine Mischung der 4- und 3-O-Benzyl-derivate im Verhältnis 2:1. Silyliert man **5** mit *tert*-Butylchloridimethylsilan oder *tert*-Butylchloridiphenylsilan so werden regiospezifisch nur die 3-O-silylierten Derivate **3** bzw. **7** gewonnen. Beide lassen sich als Acetate **4** bzw. **8** charakterisieren und zu Benzyl-3-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)- (**9**) bzw. -3-O-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-2,6-dideoxy-2-iodo- α -L-arabino-hexopyranosid glycosylieren. Durch *N*-Iodosuccinimid-Glycosylierung läßt sich ein schrittweiser Aufbau für das α -L-(1 \rightarrow 4)-interglycosidisch 2,6-dideoxy- α -L-arabino-konfigurierte Trisaccharid **13** vornehmen. Erheblich vorzuziehen ist die "Eintopf"-*N*-Iodosuccinimid-Methode, bei

*Diese Arbeit ist Prof. Dr. Hans Paulsen mit den besten Wünschen gewidmet.

†Korrespondenzautor

der ausgehend vom spezifisch geschützten Glycal **3** das Trisaccharid **13** in ~30% Ausbeute anfällt. Das hierbei als Zwischenprodukt auftretende Disaccharidglycal ließ sich isolieren.

EINLEITUNG

Besonderes Augenmerk bei der Behandlung unterschiedlicher Tumoren kommt derzeit den Anthracyclinen der Klasse II zu. Hierbei handelt es sich um solche, mit spezifischen oligomeren Didesoxysacchariden an der benzyllischen Position des Aglycons glycosylierten Komponenten, für die in Struktur-Wirkungsvergleichen erhöhte Aktivität¹, sowie eine verminderte Cardiotoxizität² nachgewiesen wurde. Über unsere kürzlich abgeschlossenen, gezielten Synthesen der natürlichen Saccharid-Komponenten³ von Aclacinomycin^{2,4} ist z.T. vorab berichtet worden.

In dieser Arbeit geht es um einen einfachen und selektiven Zugang zu niederen Oligodesoxysacchariden, die als modifizierte Homooligomere zur Einführung neuartiger Anthracyclinstrukturen Interesse beanspruchen. Als strukturelle Minimalanforderungen waren interglycosidische (1→4)-Verknüpfungen der 2,6-Didesoxy-L-arabino-hexose Bausteine in α -Konfiguration anzusteuern.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die überzeugenden Ergebnisse der stereospezifischen *N*-Iodsuccinimid-Glycosylierung⁷ bei Einsatz zahlreicher Glycale (vgl. z.B. Thiem *et al.*⁸) qualifizieren diese Methode zur Verknüpfung. Weiterhin ist die regioselektive Blockierung von 1,5-Anhydro-2,6-didesoxy-L-arabino-hex-1-enitol⁹ (L-Rhamnal, **5**) in O-3 erforderlich, damit ein schrittweiser Aufbau erprobt werden kann.

Nach den sehr guten Regioselektivitäten bei der phasentransfer-katalysierten Benzylierung^{10,11} von 1,5-Anhydro-2,6-didesoxy-L-lyxo-hex-1-enitol³ (L-Fucal) war unter den gleichen Bedingungen (Benzylbromid in Dichlormethan-Natronlauge mit Tetrabutylammoniumchlorid bei Raumtemperatur) bei Einsatz des Epimeren **5** keine ausgeprägte Selektivität zu erkennen. Neben ~20% des kristallinen Dibenzylether-Derivats **6** wurden ~15% des 3-Monobenzylethers und ~30% des kristallinen 4-Monobenzylethers isoliert und spektroskopisch zugeordnet. Völlig abweichend von den Erwartungen wird hier nicht die allylische OH-3, sondern die sekundäre Hydroxygruppe OH-4 leicht bevorzugt alkyliert.

Es wurde dann überprüft, ob sich Silylether mit raumerfüllenden Alkylsubstituenten am Silicium wie in anderen Fällen^{12,13} auch hier zur Differenzierung ähnlicher sekundärer Hydroxygruppen einsetzen lassen. Bei der Umsetzung von **5** mit *tert*-Butylchlordimethylsilan¹⁴ in absol. *N,N*-Dimethylformamid mit Imidazol bei -20° wird regiospezifisch das an O-3 silylierte Glycal **3** in ~80% Ausbeute gewonnen³. Inzwischen ist die Darstellung dieser Verbindung auch von Horton *et al.*¹⁵ nach einer ähnlichen Methode bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von

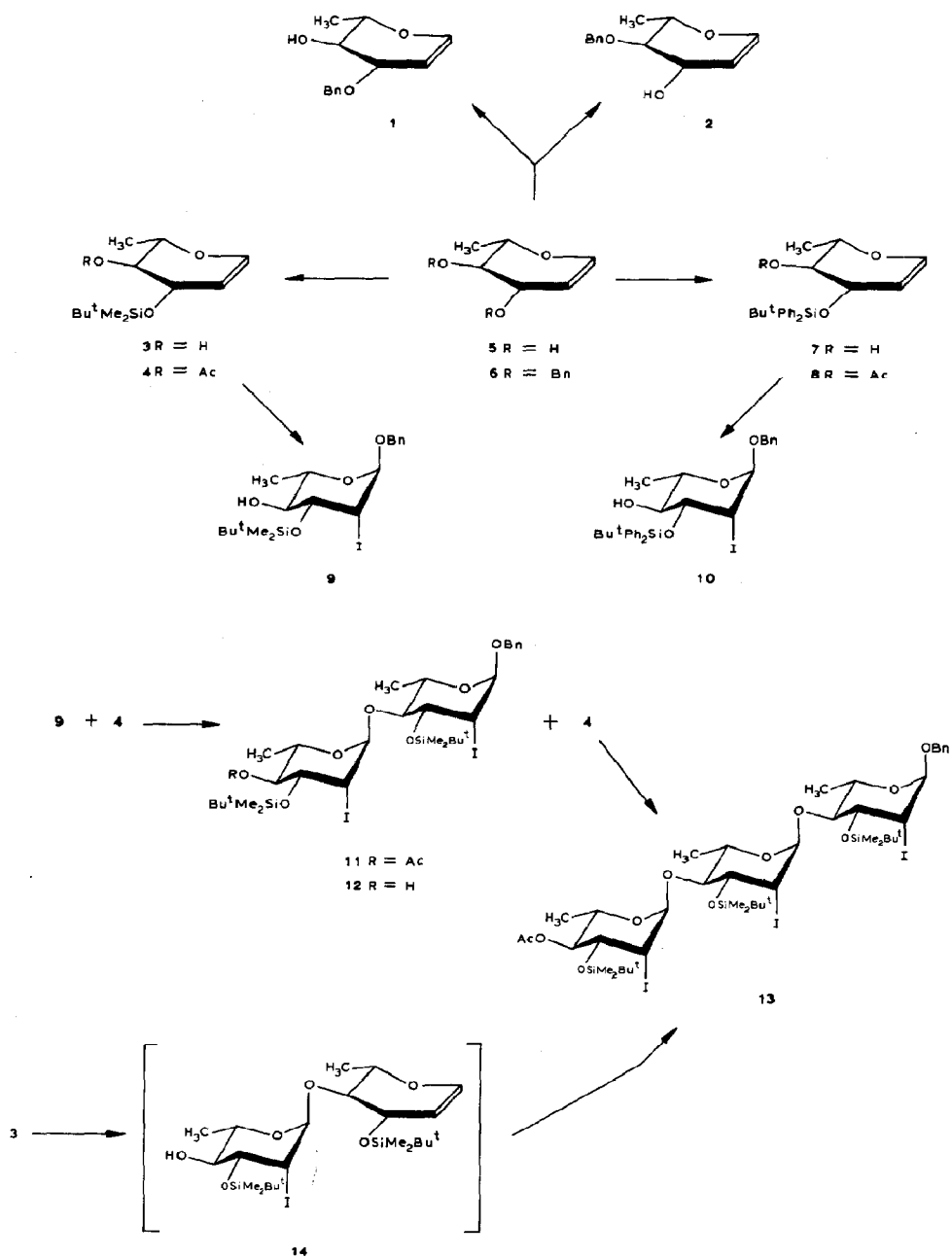
89% beschrieben worden. Die Anwendung dieser Bedingungen führt in unseren Händen zu zahlreichen Produkten, unter denen sich auch **3** findet. Bei Absenkung der Anfangstemperatur auf -30° und behutsamer Aufwärmung lassen sich dagegen Ausbeuten von $>90\%$ erzielen. Völlig entsprechend konnte regiospezifisch mit ebenso hohen Ausbeuten an O-3 die vorteilhaft u.v.-aktive *tert*-Butyldiphenylsilylgruppe¹⁶ zu **7** eingeführt werden. Die Konstitutionen von **3** und **7** wurden nach der Acetylierung zu den Acetaten **4** bzw. **8** $^1\text{H-N.m.r.}$ -spektroskopisch ermittelt.

Durch *N*-Iodsuccinimid-Glycosylierung mit Benzylalkohol lassen sich aus den Glycalen **3** bzw. **7** die Glycoside **9** bzw. **10** in der üblichen Weise gewinnen und charakterisieren. Zur Glycosylierung des an O-4 ungeschützten Glycosids **9** wurde mit einem Unterschuß Glycal **4** und *N*-Iodsuccinimid in Acetonitril-Dichlormethan bei Raumtemperatur umgesetzt, dabei wurde das α -L-(1 \rightarrow 4)-verknüpfte Disaccharid **11** in 70% Ausbeute isoliert. Die Abspaltung der OAc-4'-Gruppe mit Kaliumcarbonat in absol. Methanol führt zu **12**, das unmittelbar in gleicher Weise einer weiteren *N*-Iodsuccinimid-Glycosylierung unterworfen wird. Dabei wird nach mehreren Reinigungsschritten in 24% Ausbeute das sirupöse Trisaccharidglycosid **13** gewonnen.

Die N.m.r.-spektroskopische Strukturzuordnung von **13** stützt die erwartete Konstitution. Neben den funktionellen Gruppen sind die der Halogen-substitution benachbarten -2,2',2'', die anomeren Protonen, sowie die 6-Desoxygruppen zu erkennen. Unter Einsatz der 2D- $^1\text{H-COSY}$ Methode lassen sich auch die veretherten H-3,3',3'' sowie die der interglycosidischen Verknüpfungsstellen an H-4,4' analysieren. Die einheitlich *trans*-diaxiale Verknüpfung geht aus den sehr kleinen $J_{1,2}$ - und $J_{2,3}$ - sowie den großen $J_{3,4}$ - und $J_{4,5}$ -Kopplungswerten hervor, wie es für α -L-Mannopyranosid-Strukturtypen erwartet wird.

Neben diesem schrittweisen Vorgehen war es von besonderem Interesse, Untersuchungen zur einfachen Oligomerisation vorzunehmen. Tatsächlich gelang es, das silylierte Glycal **3** durch sukzessive Zugaben von *N*-Iodsuccinimid zu trimerisieren. Es läßt sich nachweisen, daß als erstes Zwischenprodukt das Disaccharidglycal **14** anfällt. Dieses wird durch Umsetzung bei tieferen Temperaturen und Quenchen der Umsetzung isoliert und N.m.r.-spektroskopisch komplett strukturell zugeordnet. Nach weitgehender Umsetzung durch wiederholte Zugabe von Reagenz sowie Edukt **3** wird mit Benzylalkohol glycosyliert und abschließend mit Acetanhydrid acetyliert. Einige vor allem gelpermeationschromatographische Reinigungsschritte lieferten das saubere Trisaccharid **13**, das auf diesem Eintopf-Weg in 26% Ausbeute anfällt. Nach dem sequentiellen Ansatz wird über insgesamt fünf Stufen dieselbe Verbindung in $\sim 6\%$ Gesamtausbeute erreicht. Demnach repräsentiert dieses direkte Oligomerisationsverfahren sicherlich die Methode der Wahl.

An dem Durchlaufen eines Trisaccharidglycals als Vorläuferstufe von **13** bei dem Eintopfverfahren besteht kein Zweifel. Weitere Studien müssen Auskunft über die Elektrophilie der Enoetherfunktionen in diesem Glycal sowie dem Disaccharidglycal **14** im Vergleich mit den Monomeren geben, so daß auch kom-



plexere Nucleophile nach dem *N*-Iodsuccinimid-Verfahren eingeführt werden können.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit einem Reichert-Heiztischmikroskop, optische Drehungen in einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 ermittelt. Die Aufnahme von Massenspektren erfolgt mit einem Varian-Gerät MAT CH 7. $^1\text{H-N.m.r.}$ -Spektren wurden mit den Bruker-Geräten WM 300 bzw. WH 270 aufgenommen. Die Zuordnung der chemischen Verschiebungen erfolgte, sofern nicht eindeutig, durch zweidimensionale Spektroskopie. 2D- $^1\text{H-COSY}$ (homonuklear) Messungen wurden mit der Bruker Software DISNMR 87, den bekannten Pulswinkeln (P_1 10.9 μs , P_2 10.9 μs) aufgenommen und an einem ASPECT-3000-Computer bearbeitet, wobei die t_1 - und t_2 -Domänen mit Sinusfunktionen multipliziert wurden. Alle Reaktionen wurden durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel-Fertigfolien 60 GF₂₅₄ (Merck) verfolgt; die Produkte entweder durch u.v.-Absorption oder Besprühen mit 10%iger ethanolischer H_2SO_4 indiziert. Säulenchromatographische Trennungen erfolgten, wenn nicht anders ausgewiesen, an Kieselgel 60 (70–230 mesh, Merck).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung (AAV). — Der Zucker (1 mmol) wird in der Kälte in absol. Pyridin (5 mL) gelöst, mit einem sechsmolaren Überschuß an Acetanhydrid versetzt und bei Raumtemperatur 2–12 h stehen gelassen. Zur Aufarbeitung wird auf Eiswasser gegossen, dreimal mit Dichlormethan (je 10 mL) ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen und mehrfach mit Toluol azeotrop abdestilliert.

1,5-Anhydro-3-O-benzyl-2,6-didesoxy-L-arabino-hex-1-enitol (1), 1,5-Anhydro-4-O-benzyl-2,6-didesoxy-L-arabino-hex-1-enitol (2) und 1,5-Anhydro-3,4-di-O-benzyl-2,6-didesoxy-L-arabino-hex-1-enitol (6). — Eine Lösung von 1,5-Anhydro-2,6-didesoxy-L-arabino-hex-1-enitol (**5**; 1.00 g, 7.69 mmol) und Benzylbromid (1.31 g, 7.69 mmol) in Dichlormethan (30 mL) wird mit 20%iger NaOH (15 mL) überschichtet, mit Tetrabutylammoniumbromid (250 mg) versetzt und 2 d bei Raumtemp. heftig gerührt. Das D.c. (Ethylacetat–Hexan 1:3) läßt die Bildung von drei Produkten neben etwas unumgesetztem **5** erkennen. Zur Aufarbeitung wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Aus Ether–Hexan kann **6** kristallin abgetrennt werden. Die Mutterlauge wird eingedampft und säulenchromatographisch (Ethylacetat–Toluol 1:8) aufgetrennt. Als erste Fraktion wird **1** aufgefangen, anschließend **2** eluiert und aus Ether–Petrolether in der Tiefkühltruhe umkristallisiert.

Verbindung 1. Ausbeute 244 mg (14%), farbloser Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +92.5^\circ$ (c 1.0, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (270 MHz, C_6D_6): δ 7.29–7.05 (m, 5 H, Aryl-H), 6.18 (dd, H-1), 4.65 (dd, H-2), 4.46 und 4.32 (AB, 2 H, Ph-CH_2), 3.90 (ddd, H-3), 3.74 (dq, H-5), 3.54 (ddd, H-4), 1.94 (d, OH-4), 1.29 (d, 3 H, H-6); $J_{1,2}$ 6.0, $J_{1,3}$ 1.4, $J_{2,3}$ 2.1,

$J_{3,4}$ 7.0, $J_{4,5}$ 9.5, $J_{4,\text{OH-4}}$ 3.9, $J_{5,6}$ 6.4, $J_{\text{A,B}}$ 11.7 Hz.

Anal. Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (220.2): C, 70.91; H, 7.32, Gef. C, 70.00; H, 7.47.

Verbindung 2. Ausbeute 545 mg (32%), farblose Kristalle, Schmp. 109° , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -9.4^\circ$ (c 1.0, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (270 MHz, C_6D_6): δ 7.35–7.10 (m, 5 H, Aryl-H), 6.19 (dd, H-1), 4.80 und 4.58 (AB, 2 H, Ph-CH_2), 4.54 (dd, H-2), 4.28 (mc, H-3), 3.80 (dq, H-5), 3.16 (dd, H-4), 1.55 (d, OH-3), 1.31 (d, 3 H, H-6); $J_{1,2}$ 6.0, $J_{1,3}$ 1.5, $J_{2,3}$ 2.2, $J_{3,4}$ 6.8, $J_{3,\text{OH-3}}$ 5.4, $J_{4,5}$ 9.7, $J_{5,6}$ 6.4, $J_{\text{A,B}}$ 11.7 Hz.

Anal. Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (220.2): C, 70.91; H, 7.32. Gef.: C, 71.07; H, 7.48.

Verbindung 6. Ausbeute 437 mg (18%), farblose Kristalle, Schmp. $26\text{--}27^\circ$ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +37^\circ$ (c 1.0, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (270 MHz, CDCl_3): δ 7.31–7.20 (m, 10 H, Aryl-H), 6.30 (~d, H-1), 4.82 und 4.64 (AB, 2 H, PhCH_2), 4.79 (dd, H-2), 4.60 und 4.51 (AB, 2 H, PhCH_2), 4.17 (mc, H-3), 3.90 (dq, H-5), 3.44 (dd, H-4), 1.34 (d, 3 H, H-6); $J_{1,2}$ 6.3, $J_{1,3}$ 1.2, $J_{2,3}$ 2.5, $J_{3,4}$ 6.5, $J_{4,5}$ 8.9, $J_{5,6}$ 6.3, $J_{\text{A,B}}$ 11.3 und 11.6 Hz.

Anal. Ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (310.4): C, 77.39; H, 7.14. Gef.: C, 77.64; H, 7.06.

1,5-Anhydro-3-O-(tert-butyltrimethylsilyl)-2,6-dideoxy-L-arabino-hex-1-enitol (3). — Eine Lösung von **5** (1.43 g, 11 mmol) und Imidazol (1.65 g, 24.2 mmol) in absol. *N,N*-Dimethylformamid (20 mL) wird auf -30° gekühlt. Unter Rühren wird dazu eine Lösung von *tert*-Butylchlorodimethylsilan (1.98 g, 13.2 mmol) in absol. *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) innerhalb 1 h zugetropft. Nach weiteren 3 h bei -10 bis -5° wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer im Ölpumpenvakuum eingengt, mit Dichlormethan aufgenommen und über MgSO_4 getrocknet. Das zu einem Sirup eingedampfte Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Ethylacetat–Petrolether 1:2) gereinigt; Ausbeute 2.5 g (93%), farbloser Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +91.5^\circ$ (c 1.3, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.30 (dd, H-1), 4.70 (dd, H-2), 4.30 (dd, H-3), 3.80 (dq, H-5), 3.60 (ddd, H-4), 1.95 (d, OH-4), 1.30 (d, 3 H, H-6), 0.80 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 0.03 und 0.02 (je s, je 3 H, je SiCH_3); $J_{1,2}$ 6.2, $J_{1,3}$ 1.4, $J_{2,3}$ 2.9, $J_{3,4}$ 6.1, $J_{4,5}$ 8.1, $J_{5,6}$ 6.6, $J_{4,\text{OH}}$ 2.7 Hz.

Anal. Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$ (244.4): C, 58.97; H, 9.89. Gef.: C, 58.55; H, 9.91.

4-O-Acetyl-1,5-anhydro-3-O-(tert-butyltrimethylsilyl)-2,6-dideoxy-L-arabino-hex-1-enitol (4). — Verbindung **3** (2.6 g, 10.2 mmol) wird gemäß AAV acetyliert und säulenchromatographisch (Ethylacetat–Toluol 1:20) gereinigt; Ausbeute 2.74 g (94%), farbloser Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +58^\circ$ (c 1.0, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.32 (dd, H-1), 4.92 (dd, H-4), 4.68 (dd, H-2), 4.27 (dddd, H-3), 4.03 (ddq, H-5), 2.08 (s, 3 H, OAc), 1.28 (d, 3 H, H-6), 0.85 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.05 und 0.04 (je s, je 3 H, je SiCH_3); $J_{1,2}$ 6.2, $J_{1,3}$ 1.4, $J_{2,3}$ 2.9, $J_{3,4}$ 6.2, $J_{3,5}$ 0.7, $J_{4,5}$ 8.2, $J_{5,6}$ 6.6 Hz.

Anal. Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$ (286.4): C, 58.71; H, 9.15. Gef.: C, 59.10; H, 9.10.

1,5-Anhydro-3-O-(tert-butylphenylsilyl)-2,6-dideoxy-L-arabino-hex-1-enitol (7). — Verbindung **5** (1.3 g, 10 mmol) wird analog der Vorschrift für **3** mit *tert*-Butylchlorodiphenylsilan umgesetzt und gereinigt; Ausbeute 3.3 g (90%), farbloser Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +80^\circ$ (c 1.0, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.80–7.30 [m, 10 H, $\text{Si}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$], 6.20 (br. d, H-1), 4.55 (dd, H-2), 4.25 (br. d, H-3),

3.80 (dq, H-5), 3.60 (br. dd, H-4), 1.90 (br. s, OH-4), 1.35 (d, 3 H, H-6), 1.05 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃]; $J_{1,2}$ 6.0, $J_{2,3}$ 4.0, $J_{5,6}$ 6.6 Hz.

4-O-Acetyl-1,5-anhydro-3-O-(tert-butyl-diphenylsilyl)-2,6-didesoxy-L-arabino-hex-1-enitol (8). — Verbindung **7** (3.0 g, 8.2 mmol) wird nach der AAV acetyliert und säulenchromatographisch (Ethylacetat-Toluol 1:20) gereinigt; Ausbeute 3.1 g (92%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} +14^\circ$ (c 1.0, Chloroform); ¹H-N.m.r. (300 MHz, CDCl₃): δ 7.80–7.70 und 7.50–7.40 [m, 10 H, Si(C₆H₅)₂], 6.30 (dd, H-1), 5.22 (dd, H-4), 4.65 (dd, H-2), 4.45 (ddd, H-3), 4.05 (dq, H-5), 2.00 (s, 3 H, OAc), 1.40 (d, 3 H, H-6), 1.19 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃]; $J_{1,2}$ 6.2, $J_{1,3}$ 1.3, $J_{2,3}$ 2.9, $J_{2,4} < 0.5$, $J_{3,4}$ 6.0, $J_{3,5} < 0.5$, $J_{4,5}$ 7.8, $J_{5,6}$ 6.6 Hz.

Anal. Ber. für C₂₄H₃₀O₄Si (410.6): C, 70.21; H, 7.36. Gef.: C, 70.27; H, 7.83.

Benzyl-3-O-(tert-butyl-dimethylsilyl)-2,6-didesoxy-2-iod- α -L-mannopyranosid (9). — Eine Lösung von absol. Benzylalkohol (995 mg, 9.2 mmol) in absol. Dichlormethan (15 mL) und absol. Acetonitril (15 mL) wird 2 h unter Schutzgas mit 3A Molekularsieb gerührt. Dazu gibt man frisch aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiertes *N*-Iodsuccinimid (1.67 g, 7.44 mmol) und tropft unter Lichtausschluß über 30 min eine Lösung von **3** (1.5 g, 6.2 mmol) in absol. Dichlormethan (10 mL) über 3A Molekularsieb zu. Nach weiteren 4 h wird vom Molekularsieb abgetrennt, Dichlormethan (20 mL) zugegeben und mit 10%iger wässr. Na₂S₂O₃-Lösung (50 mL), sowie Wasser (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat-Petroläther 4:1). Das Produkt wird als erstes eluiert; Ausbeute 1.7 g (59%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} -97^\circ$ (c 0.9, Chloroform); ¹H-N.m.r. (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (m, 5 H, Aryl-H), 5.10 (br. s, H-1), 4.57 und 4.36 (d, AB, 2 H, PhCH₂), 4.15 (dd, H-2), 3.70 (dq, H-5), 3.40 (ddd, H-4), 3.05 (dd, H-3), 1.95 (d, OH-4), 1.20 (d, 3 H, H-6), 0.80 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 0.05 [d, 6 H, Si(CH₃)₂]; $J_{1,2}$ 1.1, $J_{2,3}$ 4.3, $J_{3,4}$ 9.0, $J_{4,OH-4}$ 2.7, $J_{4,5}$ 9.0, $J_{5,6}$ 6.2, $J_{A,B}$ 12.0 Hz; M.s. (70 eV): m/z 421 (20%, M⁺ – 57), 313 (50), 203 (40), 135 (40), 91 (100), 75 (72), 57 (36).

Anal. Ber. für C₁₉H₃₁IO₄Si (478.4): C, 47.70; H, 6.53. Gef.: C, 47.15; H, 6.90.

Benzyl-3-O-(tert-butyl-diphenylsilyl)-2,6-didesoxy-2-iod- α -L-mannopyranosid (10). — Analog zur vorstehenden Vorschrift wird das Glycol **6** (1.50 g, 4.1 mmol) mit absol. Benzylalkohol (0.665 g, 6.15 mmol) und *N*-Iodsuccinimid (1.1 g, 4.92 mmol) umgesetzt (Laufmittel: Ethylacetat-Petroläther 1:2); Ausbeute 1.18 g (48%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} -86^\circ$ (c 1.05, Chloroform); ¹H-N.m.r. (300 MHz, CDCl₃): δ 7.85–7.00 (m, 15 H, Aryl-H), 5.00 (br. s, H-1), 4.50 und 4.25 (AB, 2 H, PhCH₂), 3.97 (dd, H-2), 3.55 (m, 2 H, H-4,5), 3.25 (dd, H-3), 1.10 [d, 9 H, SiC(CH₃)₃]; $J_{1,2}$ 1.2, $J_{2,3}$ 4.3, $J_{3,4}$ 8.0, $J_{4,OH-4}$ 3.3, $J_{5,6}$ 6.3, $J_{A,B}$ 12.2 Hz.

Anal. Ber. für C₂₉H₃₅IO₄Si (602.5): C, 57.81; H, 5.86. Gef.: C, 57.83; H, 6.05.

Benzyl-4-O-[4-O-acetyl-2,6-didesoxy-3-O-(tert-butyl-dimethylsilyl)-2-iod- α -L-mannopyranosyl]-3-O-(tert-butyl-dimethylsilyl)-2,6-didesoxy-2-iod- α -L-mannopyra-

nosid (11). — Das Glycosid **9** (1.18 g, 2.55 mmol) und das Glycal **4** (0.5 g, 1.7 mmol) werden bei strengem Feuchtigkeitsausschluß unter Schutzgas 2 h in einer Mischung aus absol. Dichlormethan und absol. Acetonitril (1:1, 15 mL) über 3A Molekularsieb bei Raumtemp. gerührt. Dann werden insgesamt *N*-Iodsuccinimid (0.383 mg, 1.7 mmol) in vier gleichen Portionen nach jeweils 2 h zugegeben. Unter Lichtausschluß wird noch 30 h gerührt, von Molekularsieb abfiltriert, in Dichlormethan (15 mL) aufgenommen und mit 10%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (20 mL) ausgeschüttelt. Es wird nochmals extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Anschließende Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan–Petrolether–Ethylacetat 10:10:1) liefert **11** als farblosen Sirup; Ausbeute 1.05 g (70%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -107^\circ$ (*c* 1.0, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45–7.30 (m, 5 H, Aryl-H); 5.57 (br. s, H-1'), 5.15 (br. s, H-1), 5.02 (dd, H-4'), 4.69 und 4.51 (AB, 2 H, PhCH_2), 4.28 (m, 2 H, H-2,2'), 3.92 und 3.80 (m, 2 H, H-5,5'), 3.67 (dd, H-4), 3.38 (dd, H-3), 3.14 (dd, H-3'), 2.10 (s, 3 H, OAc-4'), 1.40 (d, 3 H, H-6), 1.20 (d, 3 H, H-6'), 1.05–0.80 {m, 18 H, $[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ }, 0.20–0.05 {m, 12 H, $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]_2$ }; $J_{1,2} < 1.0$ $J_{2,3}$ 3.9, $J_{3,4}$ 9.0, $J_{4,5}$ 9.0, $J_{5,6}$ 6.2, $J_{1',2'} < 1.0$, $J_{2',3'}$ 3.9, $J_{3',4'}$ 8.5, $J_{4',5'}$ 9.4, $J_{5',6'}$ 6.2, $J_{\text{A,B}}$ 12 Hz.

Anal. Ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{I}_2\text{O}_8\text{Si}_2$ (890.7): C, 44.50; H, 6.34. Gef.: C, 44.10; H, 6.61.

Deacetylierung von 11 zu 12. — Zur weiteren Umsetzung wird **11** (0.8 g, 0.91 mmol) 12 h in absol. Methanol (10 mL) mit K_2CO_3 (100 mg) bei Raumtemp. gerührt. Es wird abfiltriert, in Dichlormethan (20 mL) aufgenommen und mit Wasser (10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt, wobei **12** als Sirup anfällt und ungereinigt weiter umgesetzt wird.

Benzyl-[4-O-acetyl-3-O-(tert-butyldimethylsilyl)-2,6-didesoxy-2-iod- α -L-mannopyranosyl]-(1 \rightarrow 4)-O-[3-O-(tert-butyldimethylsilyl)-2,6-didesoxy-2-iod- α -L-mannopyranosyl]-(1 \rightarrow 4)-O-3-O-(tert-butyldimethylsilyl)-2,6-didesoxy-2-iod- α -L-mannopyranosid (13). — (a) *Schrittweiser Aufbau.* Das Disaccharid **12** (500 mg, 0.57 mmol) und das Glycal **4** (109 mg, 0.38 mmol) werden im Hochvakuum getrocknet und unter Feuchtigkeitsausschluß in absol. Dichlormethan (2 mL) gelöst, mit zweifach aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiertem *N*-Iodsuccinimid (102 mg, 0.456 mmol) versetzt, zu einem Sirup eingeeengt und lichtgeschützt unter Schutzgas bei Raumtemp. 5 d aufbewahrt. Es wird in Dichlormethan aufgenommen, einmal mit 10%iger wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Einengen wird durch Blitzchromatographie [Säulendurchmesser 1 cm, Füllhöhe 12.5 cm, Kieselgel 60, 40 μm (Merck), Toluol–Ethylacetat 15:1; Fließgeschwindigkeit 3.8 mL/min] vorgereinigt. Die erste Fraktion wird abgetrennt, eingeeengt und auf einer 1.5 m langen Bio-Beads SX-4 Säule gelchromatographiert (Ethylacetat; Tropfgeschwindigkeit 6 Tropfen/min); Ausbeute 115 mg (24%).

(b) *Eintopfverfahren*. — Zu dem bei der *in situ* Darstellung von **14** erhaltenen Reaktionsgemisch wird unter Schutzgas eine Lösung von trockenem Glycal **3** (500 mg, 2.0 mmol) in absol. Acetonitril (5 mL) gegeben und 1 h über 3A Molekularsieb gerührt. In vier aliquoten Anteilen wird *N*-Iodsuccinimid (600 mg, 2.6 mmol) innerhalb von 4 h zugegeben, zu einem Sirup eingeeengt und 2 d unter Schutzgas bei Raumtemp. stehengelassen. Es wird mit absol. Benzylalkohol (1 mL) sowie absol. Dichlormethan (1 mL) versetzt, *N*-Iodsuccinimid (600 mg, 2.6 mmol) addiert und 1 d gerührt. Zur Aufarbeitung wird in Dichlormethan (10 mL) aufgenommen, vom Molekularsieb abgetrennt und mit wässriger 10%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan zurückgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Nach dem Trocknen im Ölpumpenvakuum wird das Produktgemisch nach der AAV acetyliert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol-Ethylacetat 10:1) von polaren Nebenprodukten befreit. Die Fraktionen mit einem $R_F > 0.2$ werden gesammelt und über Gelpermeation an Bio-Beads SX-2 (1.7 m Säulenlänge, Durchmesser 2 cm, Toluol, Tropfgeschwindigkeit 3 Tropfen/min) nach Molmassen aufgetrennt. Als erste Fraktion wird noch leicht verunreinigtes Trisaccharid isoliert, das nach wiederholter Gelchromatographie analysenrein erhalten wird; Ausbeute 330 mg (26%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} -118^\circ$ (c 1.1, Chloroform); $^1\text{H-N.m.r.}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.45–7.30 (m, 5 H, Aryl-H), 5.60 (br. s, H-1'), 5.50 (br. s, H-1''), 5.20 (br. s, H-1), 5.01 (dd, H-4''), 4.70 und 4.51 (AB, 2 H, PhCH_2), 4.30 (m, 3 H, H-2,2',2''), 3.95–3.80 (m, 3 H, H-5,5',5''), 3.70 (m, 2 H, H-4,4'), 3.40 (dd, H-3), 3.15 (m, ~je dd, 2 H, H-3',3''), 2.10 (s, 3 H, OAc-4''), 1.30 (d, 3 H, H-6), 1.20 (je d, je 3 H, H-6',6''), 1.10–0.80 {m, 27 H, $[\text{SiC}(\text{CH}_3)_3]$ }, 0.20–0.05 {m, 18 H, $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]_3$ }; $J_{1,2} < 1.0$, $J_{2,3}$ 3.9, $J_{3,4}$ 9.1, $J_{5,6}$ 6.2, $J_{1',2'} < 1.0$, $J_{5',6'}$ 6.2, $J_{1'',2''} < 1.0$, $J_{3'',4''}$ 8.4, $J_{4'',5''}$ 9.5, $J_{5'',6''}$ 6.3, $J_{A,B}$ 12.1 Hz.

Anal. Ber. für $\text{C}_{45}\text{H}_{79}\text{I}_3\text{O}_{11}\text{Si}_3$ (1260.9): C, 42.87; H, 6.32. Gef.: C, 42.81; H, 6.60.

1,5-Anhydro-3-O-(tert-butyl-dimethylsilyl)-2,6-didesoxy-4-O-[3-O-(tert-butyl-dimethylsilyl)-2,6-didesoxy-2-iod- α -L-mannopyranosyl]-L-arabino-hex-1-enitol (14). — Das Glycal **3** (1.0 g, 4.1 mmol) wird zusammen mit frisch umkristallisiertem *N*-Iodsuccinimid (460 mg, 2.05 mmol) im Hochvakuum getrocknet und unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluß mit absol. Dichlormethan (5 mL) versetzt, zu einem Sirup eingeeengt, mit Ar belüftet und 5 d bei -18° stehengelassen. Zum $^1\text{H-N.m.r.}$ -spektroskopischen Nachweis wird analog zum beschriebenen Verfahren *b* bei der Darstellung von **13** aufgearbeitet und durch Säulenchromatographie (Toluol-Ethylacetat 2:1) gereinigt; leicht zersetzlicher, gelber Sirup; $^1\text{H-N.m.r.}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.20 (d, H-1), 4.80 (s, H-1'), 4.54 (dd, H-2), 3.92 (m, 2 H, H-2',3), 3.62 (m, 3 H, H-4,5,5'), 3.30 (dd, H-4'), 3.10 (dd, H-3'), 1.30 (d, 3 H, H-6'), 1.20 (d, 3 H, H-6), 0.80 {m, 18 H, $[\text{SiC}(\text{CH}_3)_3]_2$ } und 0.02 {m, 12 H, $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]_2$ }; $J_{1,2}$ 6.4, $J_{1,3}$ 0.8, $J_{2,3}$ 3.1, $J_{5,6}$ 6.3, $J_{1',2'} < 1.0$, $J_{2',3'}$ 4.0, $J_{3',4'}$ 8.0, $J_{4',5'}$ 8.6, $J_{4',\text{OH-4}}$ 2.8, $J_{5',6'}$ 6.2 Hz.

DANK

Diese Untersuchungen haben Förderungen durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie erfahren. D.S. dankt der Studienstiftung des Deutschen Volkes für ein Stipendium.

REFERENCES

- 1 T. W. DOYLE, in S. T. CROOKE UND S. D. REICH (Herausg.), *Anthracyclines—Current Status and New Developments*, Academic Press, New York, 1980, SS. 323–342.
- 2 T. OKI, in Zit. 1, SS. 27–41.
- 3 D. SPRINGER, Dissertation, Universität Hamburg, 1985.
- 4 T. OKI, N. SHIBAMOTO, Y. MATSUZAWA, T. OGASAWARA, A. YOSHIMOTO, I. KITAMURA, T. INUI, H. NAGANAWA, T. TAKEUCHI UND H. UMEZAWA, *J. Antibiot.*, 30 (1977) 683–687.
- 5 J. THIEM, Communication R. Soc. Chem., Carbohydr. Group Spring Meet., Sheffield, U.K. 1986.
- 6 J. THIEM, *ACS Symp. Ser.*, im Druck.
- 7 J. THIEM, H. KARL UND J. SCHWENTNER, *Synthesis*, (1978) 696–698.
- 8 J. THIEM, S. KÖPPER UND J. SCHWENTNER, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, (1985) 2135–2150.
- 9 W. ROTH UND W. PIGMAN, *Methods Carbohydr. Chem.*, 2 (1963) 405–408.
- 10 P. J. GAREGG, T. IVERSEN UND S. OSCARSON, *Carbohydr. Res.*, 50 (1976) c12–c14.
- 11 V. POZSGAY, *Carbohydr. Res.*, 69 (1979) 284–286.
- 12 M. HIRAYAMA, K. GAMOH UND N. IKEKAWA, *Tetrahedron Lett.*, 23 (1982) 4725–4728.
- 13 C. H. HEATHCOCK UND E. T. JARVI, *Tetrahedron Lett.*, 23 (1982) 2825–2828.
- 14 E. J. COREY UND A. VENKATESWARLU, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 6190–6191.
- 15 D. HORTON, W. PRIEBE UND O. VARELA, *Carbohydr. Res.*, 144 (1985) 325–330.
- 16 S. HANESSIAN UND P. LAVALLÉE, *Can. J. Chem.*, 53 (1975) 2975–2977; 55 (1977) 562–565.