

Darstellungen von Desoxyderivaten der Nigerose¹⁾

Joachim Thiem*, Horst Karl und Ute Ellermann

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 27. Dezember 1978

Durch Kondensation von Tri-*O*-acetylglucal (1) mit den Benzylidenglycosiden 4 und 5 mit freier Hydroxylgruppe an C-3 in Gegenwart von *N*-Iodosuccinimid werden die α , 1 \rightarrow 3-verknüpften Disaccharidderivate 8 bzw. 6 mit 2-Desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosyl-Struktur im nicht-reduzierenden Ring erhalten. Die daraus gewonnenen Dibenzyliden-Derivate 13 bzw. 11 lassen sich mit *N*-Bromsuccinimid zu der 2,2',6,6'-Tetrahalogenverbindung 17 bzw. den 6,6'-Dibromverbindungen 14–16 umsetzen, aus denen durch reduktive Spaltung der Halogenfunktionen die 2,2',6,6'-Tetradesoxyverbindung 18 hergestellt wird. Die ¹H-NMR-Spektren aller neuen Verbindungen belegen die Strukturen.

Synthesis of Deoxy Derivatives of Nigerose¹⁾

By condensations of tri-*O*-acetylglucal (1) with the benzylidene glycosides 4 and 5, having an unblocked hydroxyl group at C-3, in the presence of *N*-iodosuccinimide the α , 1 \rightarrow 3-linked disaccharide derivatives 8 and 6, resp., are obtained which exhibit a 2-deoxy-2-iodo- α -D-mannopyranosyl structure in the non-reducing ring. These are transformed to the dibenzylidene derivatives 13 and 11, respectively, which in turn with *N*-bromosuccinimide yield the 2,2',6,6'-tetrahalo compound 17 and the 6,6'-dibromo compounds 14–16, respectively. Reductive cleavage of the halide functions in these result in the formation of the 2,2',6,6'-tetradesoxy derivative 18. The ¹H NMR spectra are in accord with the structures of all new compounds.

Nach neueren spektroskopischen Befunden ist der Aufbau der Di- und Trisaccharideinheiten im Cytostatikum Chromomycin A₃²⁾ hinsichtlich der Saccharidtypen, ihrer Anordnung sowie ihrer interglycosidischen Verknüpfung gesichert³⁾. Ebenso gelang es inzwischen, die Struktur von Olivomycin A⁴⁾ sowie des dritten wichtigen Vertreters dieser Klasse von Cytostatika, des Mithramycins⁵⁾, abschließend zu ermitteln⁶⁾. Danach liegt in allen genannten Saccharidantibiotika in der Trisaccharideinheit an das Aglycon gebunden der Disaccharidbaustein Olivosyl-olivose mit interglycosidischer β , 1 \rightarrow 3-Bindung vor.

Während die Synthese dieses Disaccharids durch Modifikationsreaktionen ausgehend von Laminaribiose abgeschlossen ist⁷⁾, schien uns auch die Darstellung des interglycosidischen Verknüpfungsisomeren aus Nigerose [3-*O*-(α -D-Glucopyranosyl)-D-glucose] attraktiv. Die Verfügbarkeit derartiger isomerer Saccharideinheiten ist notwendig, wenn man gezielt den Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung untersuchen möchte. Es zeigte sich jetzt, daß die gewünschten Verbindungen aus einfachen Monosaccharidvorstufen synthetisch zugänglich sind.

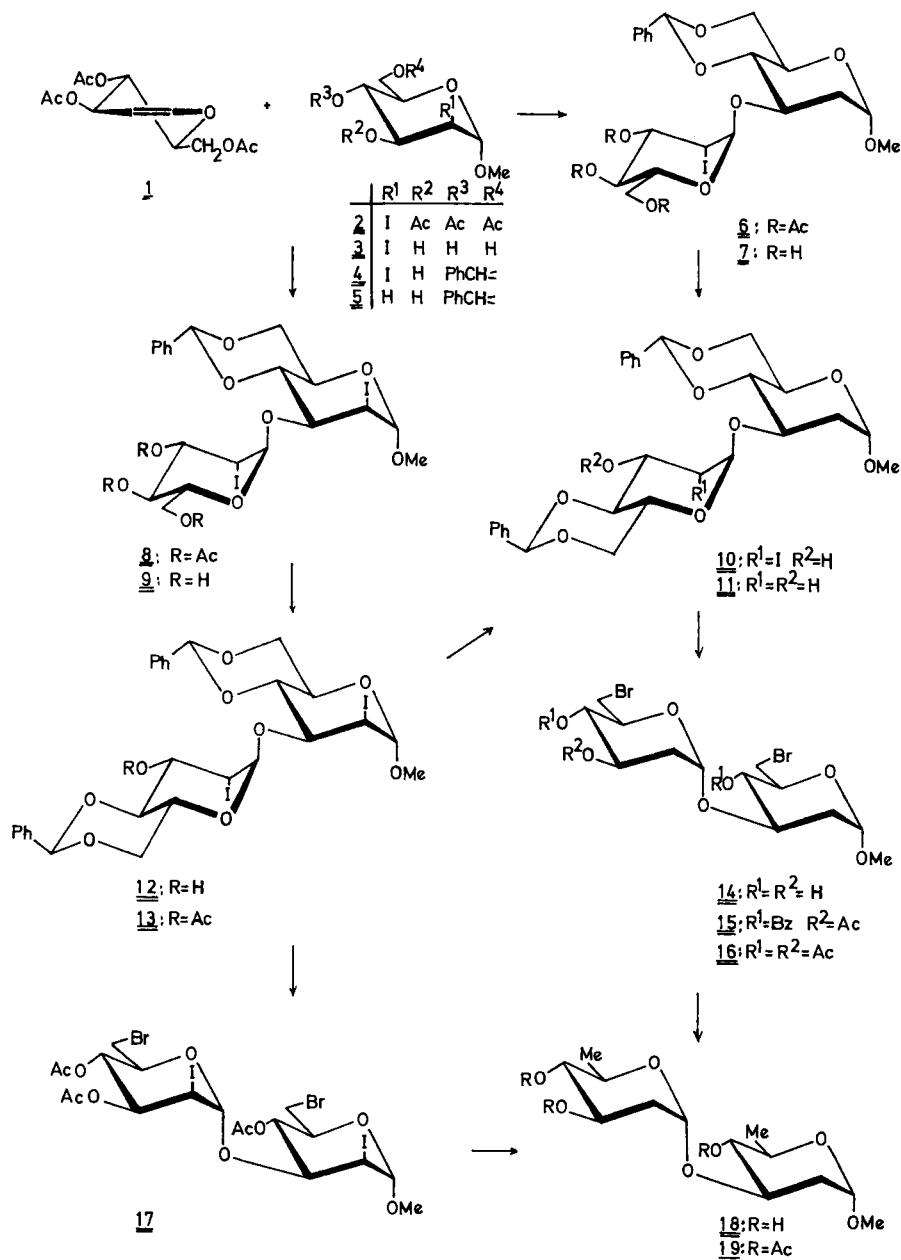
Für die gesamte Darstellung benötigt man nur 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,5-anhydro-2-desoxy-D-*arabino*-hex-1-enit [Tri-*O*-acetyl-D-glucal] (**1**)⁸⁾, das abweichend von der früher beschriebenen Iodmethoxylierung⁹⁾ einfacher mit Methanol und *N*-Iodsuccinimid zu Methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosid (**2**)⁹⁾ umgesetzt werden kann. Nach Deacetylierung von **2** zu **3**⁹⁾ läßt sich durch Benzylidenierung nach Evans¹⁰⁾ ohne Schwierigkeit das 4,6-Benzyliden-Derivat **4**¹¹⁾ herstellen.

Die Kondensation dieses Monosaccharids **4** an **1** in Gegenwart von *N*-Iodsuccinimid verläuft bei Raumtemperatur nur langsam und gibt das α , 1 \rightarrow 3-verknüpfte Disaccharid-derivat **8** kristallin in annehmbarer Ausbeute. Die Zemplén-Umesterung von **8** führt zur ebenfalls kristallisierten Verbindung **9**. Die Kopplungskonstanten bei **8** und **9** im nicht-reduzierenden Ring ($J_{1',2'} = 1.0$, $J_{2',3'} = 5.5$ (4,4), $J_{3',4'} = 9.4$, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz) stehen vollauf in Übereinstimmung mit einer α -D-Mannopyranosyl-Struktur. Durch Acetalisierung mit Benzaldehyd wird **9** zu **12** umgesetzt, aus dem das 3'-Monoacetat **13** erzeugt wird. Die gleichzeitige Öffnung beider Benzylidenringe in **13** mit *N*-Bromsuccinimid nach dem Verfahren von Hanessian et al.¹²⁾ mit anschließender Deacylierung und Nach-acetylierung führt zum kristallinen 6,6'-Dibrom-2,2'-diiod-Derivat **17**. Die Reduktion aller Halogenfunktionen in **17** mit Nickelchlorid/Natriumborant^{13, 14)} unter Deacetylierung zu **18** verläuft nicht einheitlich und erfordert chromatographische Reinigungen.

Für den zweiten Syntheseweg wird das 2-Desoxy-2-iod- α -D-manno-Derivat **4** mit Nickelborid zu Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- α -D-*arabino*-hexopyranosid (**5**)¹⁵⁾ reduziert, das ebenfalls einfach aus 2-Desoxy-D-*arabino*-hexose durch Glycosidierung nach Fischer und nachfolgende Benzylidenierung nach Evans¹⁰⁾ zugänglich ist. Die Umsetzung des Glycols **1** mit **5** und *N*-Iodsuccinimid führt in glatter Reaktion zu dem Disaccharid **6**¹⁶⁾. In diesem Fall verläuft die Kondensationsreaktion schneller als in der vergleichbaren Umsetzung von **1** mit **4**, was mit dem Einfluß des axialen Substituenten an C-2 (bei **4**: Iod, bei **5**: Wasserstoff) auf die Reaktivität der freien Hydroxylgruppe an C-3 zu verstehen sein dürfte. Wie zuvor wird auch hier ausschließlich die Bildung des α , 1 \rightarrow 3-verknüpften Disaccharidderivats **6** beobachtet, bei dem die ¹H-NMR-Daten wie in seinem Deacetylierungsprodukt **7** für den nicht-reduzierenden Ring die α -D-manno-Konfiguration (siehe Tab. 2) belegen.

Bei dem Versuch der Benzylidenierung von **7** durch Umacetalisierungsreaktion¹⁰⁾ bewirken die Reaktionsbedingungen eine Anomerisierung im reduzierenden Ring, wobei neben dem α -Glycosid **10** das anomere β -Derivat (1-H $\delta = 4.53$ dd, 4-H 3.59 t, OCH₃ 3.51 s, $J_{1,2a} = 9.8$, $J_{1,2e} = 3.2$, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.2$ Hz) im Verhältnis 2:3 (aus dem NMR-Spektrum) auftritt. Dagegen wird mit Benzaldehyd/Zinkchlorid die reine α -Verbindung **10** (82%) glatt gewonnen. Durch reduktive Entfernung der Halogenfunktionen^{13, 14)} wird das 2,2'-Didesoxydisaccharid **11** hergestellt, das zum Vergleich beider Synthesewege ebenfalls durch Reduktion von **12** zu erhalten war.

Nach der bromierenden Benzylidenringöffnung¹²⁾ von **11** kann nach unterschiedlichen Aufarbeitungsverfahren das deacylierte Produkt **14** oder das dibenzoylierte Monoacetat **15** in mäßigen Ausbeuten dargestellt werden. Ausbeutemindernd wirkt hier offenbar vor allem die Labilität des Eduktes **11** mit seinen beiden 2- und 2'-Desoxygruppierungen, die leicht zu interglycosidischen Spaltprodukten Anlaß geben. Zur Charakterisierung wurde aus **14** das Triacetat **16** bereitet. Bei den Verbindungen **14**–**16** war unter Zuhilfenahme



verschiedener Lösungsmittel die vollständige spektroskopische Zuordnung aller Signale im ¹H-NMR durchführbar.

Der abschließende Reduktionsschritt von 14 gibt erwartungsgemäß Methyl-2,6-didesoxy-3-O-(2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)- α -D-arabino-hexopyranosid (18),

Tab. 1. ¹H-NMR-Spektren. Chemische Verschiebungen (δ), 270 MHz in CDCl₃

	6	7	7 ^{e)}	8	9 ^{c, f)}	10 ^{g)}	11 ^{h)}	12	13
1-H	4.80 dd ^{a)}	4.79 dd ^{a)}	4.80 dd ^{a)}	5.08 d ^{b)}	4.69 d ^{b)}	4.80 dd ^{a)}	4.79 dd ^{a)}	4.59 m	5.06 d ^{b)}
2a-H	1.85 ddd	1.80 ddd	2.02 ddd	—	—	1.83 ddd	1.84 ddd	—	—
2e-H	2.17 ddd	2.20 ddd	2.20 ddd ^{a)}	4.41 dd	4.50 dd ^{a)}	2.21 ddd	2.19 ddd	4.59 m	4.82 dd
3-H	4.25 ddd	4.19 ddd	3.56	3.53 dd	3.70	4.22 ddd	4.24 m	3.36 dd	3.50 dd
4-H	3.63 t	5.58 t	bis	4.12 t	bis	3.60 t	3.59 dd ⁱ⁾	3.81 m	3.87 m
5-H	3.78 m	3.82 m	3.88 m	3.90 m	3.90 m	3.79 m	3.80 m	—	4.15 m
6a-H	4.25 m	4.26 m	4.27 dd	4.18 m	4.34 dd	4.27 m	4.24 m	4.41 dd	4.30 m
6b-H	3.78 m	3.82 m	3.70 m	3.90 m	3.60 m	3.97 m	3.80 m	4.01 m	3.87 m
1'-H	5.63 d ^{b)}	5.60 d ^{b)}	5.55 d ^{b)}	5.60 d	5.84 d ^{b)}	5.64 d ^{b)}	5.28 dd ^{a)}	5.80 d ^{b)}	5.63 d ^{b)}
2a'-H	—	—	—	—	—	—	1.74 ddd	—	—
2e'-H	4.58 dd	4.50 dd	4.44 dd ^{a)}	4.28 dd ^{a)}	4.33 dd ^{a)}	4.58 dd	2.26 ddd	4.61 dd ^{a)}	4.63 dd
3'-H	4.63 dd	3.72	3.09 dd	4.64 ^{e)}	3.13 dd	3.71	4.24 m	3.49 dd	4.56 dd
4'-H	5.33 dd	bis	4.12 m	5.35 ^{e)}	3.70	bis	3.47 t	3.61 t	3.87 m
5'-H	4.09 dd	—	3.56	4.64 ^{e)}	bis	3.88 m	3.80 m	3.81 m	4.15 m
6a'-H	—	—	bis	—	3.90 m	4.27 m	4.24 m	4.31 dd	4.30 m
6b'-H	4.18 m	—	—	4.18 m	3.55 m	—	—	—	—
OMe	3.34 s	3.92 m	3.88 m	3.37 s	3.35 s	3.97 m	3.80 m	4.01 m	3.87 m
OAc	2.06, 2.07, 2.12 s	3.33 s	3.28 s	2.06, 2.07, 2.13 s	—	3.34 s	3.35 s	3.57 s	3.36 s
CH	5.58 s	5.58 s	5.64 s	5.63 s	5.74 s	—	—	—	2.09 s
Aryl-H	7.35–7.50 m	7.35–7.54 m	7.27–7.50 m	7.36–7.49 m	7.44–7.66 m	5.58, 5.59 s	5.57, 5.58 s	5.59, 5.60 s	5.58, 5.63 s
						7.36–7.55 m	7.33–7.56 m	7.34–7.54 m	7.30–7.53 m

Tab. 1 (Fortsetzung)

	14	14 ^{c)}	15	16	16 ^{k)}	17	18 ^{c, l)}	19 ^{k)}
1-H	4.78 dd ^{a)}	4.75 dd ^{a)}	4.90 dd ^{a)}	4.85 dd ^{a)}	4.45 dd ^{a)}	5.09 d ^{b)}	4.67 dd ^{a)}	4.42 dd ^{a)}
2a-H	1.69 m	1.53 ddd	1.96 ddd	1.79 ddd	1.53 m	—	1.62 ddd	1.58 ddd
2e-H	2.34 ddd	2.15 ddd	2.41 ddd	2.13 m	2.00 ddd	4.55 dd	2.12 ddd ^{m)}	2.15 ddd
3-H	3.94 m	3.70 m	4.34 ddd	4.12 ddd	4.00 ddd	3.50 m	3.76 ddd	4.08 ddd
4-H	3.38 t	3.20 t	5.11 dd ^{j)}	4.88 dd ^{j)}	5.03 dd ^{j)}	5.21 dd ^{j)}	3.05 ddd ^{m)}	4.99 t
5-H	3.57	3.57	4.03 ddd	3.87 ^{j)}	3.75 ^{j)}	3.94 ^{j)}	3.62 dq	3.96 dq
6a-H	bis	bis	3.40	3.30	3.00	3.37	—	—
6b-H	3.83 m	3.85 m	bis	bis	bis	bis	1.21 d ⁿ⁾	1.21 d ⁿ⁾
1'-H	5.16 dd ^{a)}	5.19 dd ^{a)}	5.10 dd ^{a)}	5.08 dd ^{a)}	4.74 dd ^{a)}	3.65 m	5.09 dd ^{a)}	4.85 dd ^{a)}
2a'-H	1.69 m	1.63 ddd	1.64 ddd	1.84 ddd	1.53 m	—	1.52 ddd	1.50 ddd
2e'-H	2.21 ddd	2.29 ddd	1.93 ddd	2.34 ddd	2.14 ddd	4.47 dd	2.11 ddd ^{m)}	2.05 ddd
3'-H	3.94 m	3.88 ddd	5.41 ddd	5.23 ddd	5.44 ddd	4.55 dd	3.73 ddd	5.55 ddd
4'-H	3.45 t	3.34 t	5.02 dd ^{j)}	4.83 dd ^{j)}	4.87 dd ^{j)}	5.28 dd ^{j)}	2.93 ddd ^{m)}	4.95 t
5'-H	3.57	3.57	4.12 ddd	4.01 ^{j)}	3.95 ^{j)}	4.31 ^{j)}	3.56 dq	3.72 dq
6a'-H	bis	bis	3.40	3.30	3.00	3.37	—	—
6b'-H	3.83 m	3.85 m	bis	bis	bis	bis	1.18 d ⁿ⁾	1.15 d ⁿ⁾
OMe	3.33 s	3.32 s	3.41 s	3.38 s	3.12 s	3.43 s	3.26 s	3.03 s
OAc	—	—	1.81 s	1.99, 2.05, 2.09 s	1.61, 1.64 (2) s	2.07, 2.10, 2.16 s	—	1.66, 1.73, 1.74 s
CH	—	—	—	—	—	—	—	—
Aryl-H	—	—	7.38–8.10 m	—	—	—	—	—

^{a)} dd \approx d, — ^{b)} d \approx s, — ^{c)} In (CD₃)₂CO. — ^{d)} ddd \approx dd. — ^{e)} XAB-System: 4'-, 3'-, 5'-H. — ^{f)} OH: 2.18 (2), 4.72 s, — ^{g)} 3-OH: 2.57 d, — ^{h)} 3-OH: 2.42 s, — ⁱ⁾ dd \approx t, — ^{j)} X-Teil von ABX-System (5'-, 6a'-, 6b'-H und 5'-, 6a'-, 6b'-H). — ^{k)} In C₆D₆. — ^{l)} 4-OH: 4.30 d, 3'-OH: 4.04 d, 4'-OH: 3.87 d. — ^{m)} ddd \approx dt. — ⁿ⁾ 6- und 6'-CH₃.

Tab. 2. Kopplungskonstanten (Hz) der in Tab. 1 aufgeführten Signale

	$J_{1,2a}$	$J_{1,2e}$	$J_{2a,2e}$	$J_{2a,3}$	$J_{2e,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{1',2a'}$	$J_{1',2e'}$	$J_{2a',3'}$	$J_{2e',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$
6 ^{a)}	3.8	1.2	-13.4	11.4	5.3	9.0	9.0	—	1.4	—	4.4	9.2	9.8
7 ^{b)}	3.8	1.2	-13.4	11.4	5.3	9.2	9.0	—	1.2	—	4.2	8.6	c)
8	—	1.0	—	—	4.6	9.4	9.4	—	1.0	—	5.5	c)	c)
9 ^{d)}	—	1.0	—	—	4.0	c)	c)	—	1.0	—	4.4	9.4	10.2
10 ^{e)}	3.6	1.0	-13.2	11.4	5.3	9.0	9.0	—	1.0	—	4.4	c)	c)
11	3.6	1.2	-13.5	11.6	5.3	9.0	9.4	3.6	1.0	-13.2	5.3	9.0	9.2
12 ^{f)}	—	c)	—	—	4.8	9.0	c)	—	1.0	—	4.8	9.2	9.2
13	—	1.2	—	—	4.4	9.5	c)	—	0.8	—	4.6	9.6	c)
14	3.6	1.2	-13.0	11.6	5.3	9.0	9.0	3.6	1.2	-12.8	5.3	9.0	9.0
15	3.6	1.2	-12.8	11.6	5.3	9.2	10.0	3.6	1.4	-13.2	5.3	9.2	9.6
16 ^{g)}	3.6	1.0	-13.0	11.6	5.3	9.2	9.7	3.8	1.1	-13.0	5.2	9.5	9.6
17	—	1.2	—	—	4.2	9.4	10.0	—	1.8	—	4.4	8.8	9.8
18 ^{h)}	3.6	1.0	-12.8	11.5	5.0	9.0	9.0	3.8	1.0	-12.8	5.2	9.2	9.2
19 ⁱ⁾	3.8	1.2	-12.8	11.6	5.4	9.5	9.5	3.6	1.0	-12.8	5.2	9.5	9.5

a) $J_{5',6a'} = 3.2$, $J_{5',6b'} = 5.0$, —^{b)} $J_{5,6a} = 2.4$, $J_{6a,6b} = -9.2$, —^{c)} Komplexe Signale, nicht nach 1. Ordnung analysierbar. —^{d)} $J_{5,6a} = 4.6$, $J_{6a,6b} = -10.2$. —^{e)} $J_{3,3-OH} = 4.6$, —^{f)} $J_{5,6a} = 5.0$, $J_{6a,6b} = -10.6$, $J_{5',6a'} = 5.0$, $J_{6a',6b'} = -10.4$, —^{g)} $J_{5,6a} = 2.7$, $J_{5,6b} = 7.6$, $J_{5',6a'} = 2.5$, $J_{5',6b'} = 7.0$. —^{h)} $J_{4,4-OH} = 4.9$, $J_{3,3'-OH} = 4.5$, $J_{4',4'-OH} = 4.4$, $J_{5,CH_3-6} = 6.3$, $J_{5',CH_3-6'} = 6.3$. —ⁱ⁾ $J_{5,CH_3-6} = 6.3$, $J_{5',CH_3-6'} = 6.3$.

von dem ein kristallines Triacetat **19** gewonnen wird. Das Tetradesoxy-nigerosse-Derivat **18** erwies sich als erheblich säurelabiler als die desoxygenierten Vorstufen und mußte daher stets in Gegenwart von Base aufgearbeitet werden.

Die ^1H -NMR-Spektren aller neuartigen Verbindungen waren durchweg vollauf zu interpretieren (siehe Tab. 1 und 2) und zeigten chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten, die in Einklang mit den interglycosidischen $\alpha, 1 \rightarrow 3$ -Verknüpfungen, den Saccharidringkonfigurationen sowie den ausschließlich auftretenden $^4\text{C}_1(\text{D})$ -Sesselkonformationen stehen.

Mit der Verbindung **18** liegt das Methylglycosid der 3-*O*-(α -D-Olivosyl)- α -D-olivose vor, das sich von der in den oben genannten Cytostatika vorkommenden Disaccharideinheit gezielt hinsichtlich der Art der Saccharidbindung unterscheidet. Ziel weiterer Untersuchungen ist die Gewinnung einer kondensationsfähigen Vorstufe entsprechender Struktur in Anlehnung an das hier erprobte Reaktionsschema.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung der Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünn-schichtchromatographisch verfolgt (DC-Folie, Kieselgel 60 F_{254} (Merck)). Anfärbung: konz. Schwefelsäure (Wärmebehandlung 150°C) und UV-Licht. – Säulenchromatographie: Kieselgel 60, 70 – 230 mesh (Merck), Sephadex LH-20 (Pharmacia). – Schmelzpunkte: Leitz-Heiztischmikroskop (unkorrigiert) und Mettler FP 61 (korrigiert). – ^1H -NMR-Spektren: Bruker WH 270 (270 MHz), interner Standard TMS. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer 241 MC in 1-dm-Küvetten bei 589 nm.

Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-O-(2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosyl)- α -D-arabino-hexopyranosid (7): 7.0 g (10.5 mmol) **6**⁽¹⁶⁾ werden bei Raumtemp. in einem Gemisch aus 200 ml 0.005 N Natriummethyllat-lösung in absol. Methanol und 100 ml absol. Toluol 12 h belassen. Es wird mit Ionenaustauscher Amberlite IR 120 (H^+) neutralisiert, eingeeengt und aus wäßrigem Methanol kristallisiert. Ausb. 5.4 g (91%), Schmp. 154.9°C (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +106.7^\circ$ ($c = 0.765$, Dichlormethan).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{IO}_9$ (538.3) Ber. C 44.62 H 5.06 I 23.57 Gef. C 44.61 H 5.09 I 23.73

Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-iod-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-iod- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid (8): Die Lösung von 3.0 g (7.65 mmol) **4**⁽¹¹⁾ und 2.5 g (9.2 mmol) **1** in einem Gemisch aus 20 ml absol. Acetonitril und 10 ml absol. Dichlormethan wird mit 2.9 g (12.9 mmol) *N*-Iodsuccinimid versetzt, 100 h bei Raumtemp. gerührt und eingeeengt. Es wird in Dichlormethan aufgenommen, mit Natriumthiosulfat- und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet, eingeeengt und aus Aceton/*n*-Hexan kristallisiert. Ausb. 3.0 g (50%), Schmp. 192°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.2^\circ$ ($c = 0.99$, Dichlormethan).

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{I}_2\text{O}_{12}$ (790.4) Ber. C 39.51 H 4.08 I 32.11 Gef. C 39.44 H 4.08 I 32.12

Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-O-(2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosyl)-2-iod- α -D-mannopyranosid (9): 2.0 g (2.5 mmol) **8** werden 12 h bei Raumtemp. in einem Gemisch aus 25 ml absol. Toluol und 75 ml 0.005 N methanolischer Natriummethyllat-lösung belassen. Es wird mit Ionenaustauscher Amberlite IR 120 (H^+) neutralisiert, eingeeengt und aus Aceton/Ethanol/*n*-Hexan kristallisiert. Ausb. 1.6 g (96%), Schmp. 162°C (Zers.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.6^\circ$ ($c = 0.485$, Dichlormethan).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{I}_2\text{O}_9$ (664.2) Ber. C 36.16 H 3.95 I 38.21 Gef. C 36.34 H 3.86 I 38.27

Methyl-4,6-O-benzyliden-3-O-(4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosyl)-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (10): 5.4 g (10.0 mmol) **7** werden mit 1.5 g (11 mmol) wasserfreiem Zink-

chlorid und 100 ml Benzaldehyd 24 h geschüttelt. Unter Rühren wird in ein Gemisch aus 600 ml Wasser und 600 ml Petrolether gegossen, abfiltriert und getrocknet. **10** kristallisiert aus Essigester/n-Hexan. Ausb. 5.1 g (82%), Schmp. 170°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +66.6^\circ$ ($c = 0.63$, Dichlormethan).

$C_{27}H_{31}IO_9$ (626.5) Ber. C 51.77 H 4.99 I 20.26 Gef. C 51.81 H 5.07 I 20.52

Methyl-4,6-O-benzyliden-3-O-(4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (11)

a) 5.1 g (8.1 mmol) **10** werden bei 60°C in einer Mischung aus 280 ml Methanol, 150 ml Ethanol und 70 ml Toluol gelöst. Nach Versetzen mit 9.0 g (37.9 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat wird eine Lösung von 3.0 g (79.3 mmol) Natriumboratan in 90 ml Wasser zugetropft und gerührt. Nach 15 min wird filtriert, eingengt, in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet und eingengt. **11** kristallisiert aus Dichlormethan/n-Hexan. Ausb. 3.0 g (74%).

b) 100 mg (0.13 mmol) **12** werden bei 60°C in einem Gemisch aus 10 ml Methanol, 5 ml Ethanol und 5 ml Toluol gelöst. Dann wird mit 100 mg (0.44 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat versetzt und unter Rühren eine Lösung von 35 mg (0.92 mmol) Natriumboratan in 3 ml Wasser zugetropft. Nach 15 min wird filtriert und wie unter a) aufgearbeitet und kristallisiert. Ausb. 44 mg (68%), Schmp. 248°C, $[\alpha]_D^{20} = +88.2^\circ$ ($c = 0.465$, Dichlormethan).

$C_{27}H_{32}O_9$ (500.6) Ber. C 64.79 H 6.44 Gef. C 64.04 H 6.48

Methyl-4,6-O-benzyliden-3-O-(4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosyl)-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosid (12): 1.6 g (2.4 mmol) **9** werden mit 675 mg (4.96 mmol) wasserfreiem Zinkchlorid und 25 ml Benzaldehyd 60 h geschüttelt. Die Lösung wird unter Rühren in ein Gemisch aus 200 ml Wasser und 200 ml Petrolether eingetragen. Man filtriert ab, löst in Dichlormethan, wäscht mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser nach, trocknet und engt ein. Ausb. 1.5 g (83%), Schaum, $[\alpha]_D^{20} = +18.1^\circ$ ($c = 0.315$, Dichlormethan).

$C_{27}H_{30}I_2O_9$ (752.4) Ber. C 43.10 H 4.02 Gef. C 43.17 H 4.26

Methyl-3-O-(3-O-acetyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosyl)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosid (13): 1.0 g (1.3 mmol) **12** werden 12 h mit 20 ml Acetanhydrid in 40 ml absol. Pyridin belassen. Mit Toluol wird kodestillativ eingengt und aus Aceton/n-Hexan kristallisiert. Ausb. 800 mg (77%), Schmp. 74°C, $[\alpha]_D^{20} = +1.3^\circ$ ($c = 0.545$, Dichlormethan).

$C_{29}H_{32}I_2O_{10}$ (794.4) Ber. C 43.85 H 4.06 Gef. C 43.61 H 4.15

Methyl-6-brom-3-O-(6-brom-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (14): Die Suspension aus 500 mg (1.0 mmol) **11**, 1.0 g (5.07 mmol) Bariumcarbonat und 500 mg (2.82 mmol) N-Bromsuccinimid in 300 ml absol. Benzol wird auf 80°C erwärmt, eine Spatelspitze Benzoylperoxid hinzugefügt und 0.5 h unter Rühren bei 80°C belassen. Es wird abfiltriert, dreimal mit Natriumhydrogensulfid- und zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und über 1.0 g festem Natriumhydrogencarbonat zur Trockne eingengt. Man löst den Rückstand in 70 ml absol. Methanol und fügt 4 ml 1 N Natriummethylatlösung hinzu. Nach 12 h bei Raumtemp. wird mit Ionenaustauscher Amberlite IR 120 (H^+) neutralisiert, über etwas Natriumhydrogencarbonat zur Trockne eingengt und der Rückstand durch PSC (Laufmittel Essigester/n-Hexan 4:1) gereinigt. Ausb. 180 mg (40%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +96.5^\circ$ ($c = 0.71$, Chloroform).

$C_{13}H_{22}Br_2O_7$ (450.2) Ber. C 34.69 H 4.93 Gef. C 35.21 H 5.15

Methyl-3-O-(3-O-acetyl-4-O-benzoyl-6-brom-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)-4-O-benzoyl-6-brom-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (15): Man versetzt die Lösung von 100 mg (0.2 mmol) **11**, 197 mg (1.0 mmol) Bariumcarbonat und 107 mg (0.6 mmol) N-Bromsuccinimid in 100 ml absol. Benzol mit wenig Benzoylperoxid und hält unter Rühren 1 h bei 80°C. Anschließend

wird filtriert, mit gesättigter Natriumhydrogensulfid- und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet, eingeengt und in 10 ml absol. Pyridin mit 2 ml Acetanhydrid über Nacht bei Raumtemp. belassen. Man gießt auf Eiswasser, extrahiert mit Dichlormethan, engt ein und chromatographiert an Kieselgel (Essigester/n-Hexan 2:1). Ausb. 51 mg (38%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +49.4^\circ$ ($c = 0.59$, Dichlormethan).

$C_{29}H_{32}Br_2O_{10}$ (700.4) Ber. C 49.73 H 4.61 Gef. C 50.15 H 4.83

Methyl-4-O-acetyl-6-brom-2,6-didesoxy-3-O-(3,4-di-O-acetyl-6-brom-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)- α -D-arabino-hexopyranosid (**16**): 20 mg (0.44 mmol) **14** werden mit absol. Pyridin/Acetanhydrid wie üblich acetyliert. Ausb. 25 mg (98%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +79.3^\circ$ ($c = 0.725$, Chloroform).

$C_{19}H_{28}Br_2O_{10}$ (576.3) Ber. C 39.60 H 4.90 Gef. C 40.05 H 4.98

Methyl-4-O-acetyl-6-brom-2,6-didesoxy-3-O-(3,4-di-O-acetyl-6-brom-2,6-didesoxy-2-iod- α -D-mannopyranosyl)-2-iod- α -D-mannopyranosid (**17**): Die Suspension von 650 mg (0.82 mmol) **13** und 900 mg (4.57 mmol) Bariumcarbonat in 40 ml Tetrachlorkohlenstoff wird mit 570 mg (3.2 mmol) *N*-Bromsuccinimid und etwas Benzoylperoxid versetzt und 4 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach Filtrieren wird mit Natriumhydrogensulfidlösung und Wasser gewaschen, getrocknet, eingeengt und über Nacht mit 75 ml 0.025 *N* methanolischer Natriummethylatlösung belassen. Man neutralisiert mit Amberlite IR 120 (H^+), engt ein, acetyliert mit 20 ml Acetanhydrid in 50 ml absol. Pyridin, dampft mit Toluol kodestillativ ein, nimmt in Methanol auf und reinigt an Sephadex LH-20. Kristallisation erfolgt aus Ether/n-Hexan. Ausb. 300 mg (44%), Schmp. $81.2^\circ C$, $[\alpha]_D^{20} = +30.1^\circ$ ($c = 0.585$, Dichlormethan).

$C_{19}H_{26}Br_2I_2O_{10}$ (828.1) Ber. C 27.56 H 3.16 Gef. C 27.74 H 3.28

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*] (**18**)

a) Zur Lösung von 180 mg (0.4 mmol) **14** und 364 mg (1.53 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat in 30 ml Methanol werden unter Rühren 180 mg (4.76 mmol) Natriumborant in 5 ml Wasser getropft. Nach 0.5 h werden erneut 180 mg Natriumborant in 5 ml Wasser hinzugegeben. Man rührt weitere 0.5 h, filtriert, wäscht mit Methanol nach, reinigt über eine kurze Kieselgelsäule vor und engt dann über etwas Natriumhydrogencarbonat ein. Das Rohprodukt wird durch PSC an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol 6:1, Zweifachentwicklung) gereinigt. Ausb. 61 mg (52%).

b) Zu 100 mg (0.14 mmol) **17** und 135 mg (0.56 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat in 10 ml Methanol werden in zwei Portionen im Abstand von 1 h je 80 mg (2.10 mmol) Natriumborant in 5 ml Wasser gegeben. Man arbeitet auf wie unter a) beschrieben. Ausb. 10 mg (25%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +154.5^\circ$ ($c = 0.22$, Aceton).

$C_{13}H_{24}O_7$ (292.3) Ber. C 53.51 H 8.28 Gef. C 53.73 H 8.38

Methyl-4-O-acetyl-2,6-didesoxy-3-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)- α -D-arabino-hexopyranosid (**19**): 60 mg (0.21 mmol) **18** werden mit 10 ml absol. Pyridin und 2 ml Acetanhydrid 12 h bei Raumtemp. belassen. Es wird mit Toluol azeotrop eingeengt, in Toluol aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. **19** kristallisiert aus dem Sirup. Ausb. 69 mg (79%), Schmp. $119.5^\circ C$, $[\alpha]_D^{20} = +117.9^\circ$ ($c = 0.98$, Essigester).

$C_{19}H_{30}O_{10}$ (418.4) Ber. C 54.54 H 7.23 Gef. C 54.75 H 7.35

Literatur

- ¹⁾ Vorläufige Mitteil.: J. Thiem und H. Karl, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4999.
- ²⁾ M. Miyamoto, Y. Kawamatsu, K. Kawashima, M. Shinohara, K. Tanaka, S. Tatsuoaka und K. Nakanishi, *Tetrahedron* **23**, 421 (1967).
- ³⁾ J. Thiem und B. Meyer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, im Druck.

- ⁴⁾ Yu. A. Berlin, S. E. Esipov und M. N. Kolosov, *Khim. Prir. Soedin.* **5**, 567 (1969). [Chem. Abstr. **73**, 25823r (1970)].
- ⁵⁾ G. P. Bakhaeva, Yu. A. Berlin, E. F. Boldyreva, O. A. Chuprunova, M. N. Kolosov, V. S. Soifer, T. E. Vasiljeva und I. V. Yartseva, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3595.
- ⁶⁾ J. Thiem und B. Meyer, unveröffentlicht.
- ⁷⁾ J. Thiem und H. Karl, *Chem. Ber.* **112**, 1046 (1979), und unveröffentlicht.
- ⁸⁾ W. Roth und W. Pigman, *Methods Carbohydr. Chem.* **2**, 405 (1963).
- ⁹⁾ R. U. Lemieux und B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.* **42**, 532 (1964); R. U. Lemieux und S. Levine, ebenda **40**, 1926 (1962).
- ¹⁰⁾ M. E. Evans, *Carbohydr. Res.* **21**, 473 (1972); K. Yamamoto und T. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46**, 656 (1973).
- ¹¹⁾ K. R. Wood, P. W. Kent und D. Fisher, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 912.
- ¹²⁾ S. Hanessian und N. R. Plessas, *J. Org. Chem.* **34**, 1035 (1969).
- ¹³⁾ H. Paulsen und V. Sinnwell, *Chem. Ber.* **111**, 879 (1978).
- ¹⁴⁾ J. Thiem, *Carbohydr. Res.* **68**, 287 (1979).
- ¹⁵⁾ I. W. Hughes, W. G. Overend und M. Stacey, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2846; C. R. Inglis, J. C. P. Schwarz und L. McLaren, ebenda **1962**, 398.
- ¹⁶⁾ J. Thiem, H. Karl und J. Schwentner, *Synthesis* **1978**, 696.
-

[486/78]