

Ein Verfahren zur Synthese von α -Glycosiden der 3-Amino-2,3,6-tridesoxyhexopyranosen aus Glycalen

Kurt Heyns*, John Feldmann, Doris Hadamczyk, Jens Schwentner und Joachim Thiem*

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

Eingegangen am 5. Mai 1980

Das Anomerengemisch der Hex-2-enopyranosylazide **2** und **3**, die jeweils mit den 3-Azidoglycalen **5** bzw. **6** im Gleichgewicht stehen, wird mit Cyclohexanol und *N*-Iodosuccinimid zu den 3-Azido-2-iod-Derivaten mit α -D-*altro*- (**4**) und α -D-*manno*-Konfiguration (**9**) umgesetzt. Deren reduktive Aufarbeitung nebst Acetylierung ermöglicht die Synthese von 3-Acetylamino-2,3-didesoxy- α -glycosiden der D-*ribo*- (**7**) und der D-*arabino*-Struktur (**8**). In einer vergleichbaren Reaktionssequenz wird aus Di-*O*-acetyl-L-rhamnal (**10**) in nur drei Stufen die Synthese des α -L-Ristosaminids (**16**) sowie des α -L-Acosaminids (**17**) realisiert.

A Procedure for an α -Glycoside Synthesis of 3-Amino-2,3,6-trideoxyhexopyranoses from Glycals

The anomeric mixture of the hex-2-enopyranosyl azides **2** and **3**, either of which adopts an equilibrium with the 3-azidoglycals **5** and **6**, reacts with cyclohexanol and *N*-iodosuccinimide to give the 3-azido-2-iodo derivatives having α -D-*altro*- (**4**) and α -D-*manno* configuration (**9**). By reductive work-up and subsequent acetylation the synthesis of 3-acetylamino-2,3-dideoxy- α -glycosides of D-*ribo* (**7**) and of D-*arabino* structure (**8**) is achieved. By a corresponding reaction sequence starting with di-*O*-acetyl-L-rhamnal (**10**) a three step synthesis of both α -L-ristosaminide (**16**) as well as α -L-acosaminide (**17**) is realized.

Aus den umfangreichen Untersuchungsbefunden der letzten Jahre über Saccharid-Antibiotica läßt sich ein allgemeines, natürliches Bauprinzip ableiten, wonach als Kohlenhydratkomponente unterschiedliche, aber eng verwandte 3-Amino-2,3,6-tridesoxyhexopyranosen bzw. deren *N*-alkylierte Derivate auftreten. Vielfältig untersucht werden derzeit die therapeutisch interessanten Anthracyclin-Antibiotica, wobei in Ergänzung zu den Synthesen und Modifizierungen der Aglyca¹⁻⁴⁾ zunehmend die Herstellung der Saccharidkomponenten sowie deren Glycosidierungsreaktionen⁴⁻⁸⁾ im Blickpunkt stehen.

Neben der klassischen Synthese des Saccharids aus Daunorubicin⁹⁾ und ähnlichen Derivaten, dem Daunosamin (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-L-*lyxo*-hexopyranose)¹⁰⁾ sowie den verwandten Darstellungen der Methylglycoside von L-Ristosamin (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-L-*ribo*-hexopyranose)¹¹⁾ und L-Acosamin (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-L-*arabino*-hexopyranose)¹²⁾ basieren andere Herstelllungen von L-Daunosamin¹³⁾, D-¹⁴⁾ und L-Ristosamin¹⁵⁾ auf dem Einsatz des einfach verfügbaren Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- α -D-*erythro*-hex-3-ulopyranosids¹⁶⁾. Besonders beachtenswert sind der vom Konzept her bestechende Aufbau von *N*-Acetyl-L-acosamin aus Sorbinsäure-Derivaten¹⁷⁾, die kompakte Synthese von L-Acosaminid und L-Ristosaminid aus 3-Azido-

glycalen¹⁸⁾ sowie deren Aufbau ausgehend von L-Rhamnal¹⁹⁾. Dem L-Ristosamin²⁰⁾ als Saccharidkomponente des gegen grampositive Bakterien aktiven Antibioticums Ristomycin²¹⁾ sowie dem L-Acosamin²²⁾, einem Kohlenhydratbestandteil des Glycopeptid-Antibioticums Actinoidin²³⁾, kommen im Hinblick auf ihre Verknüpfung mit Anthracyclinonen zu weniger toxischen, jedoch gegen Sarkome weiterhin hochaktiven Anthracyclin-Antibiotica²⁴⁾ besondere Bedeutung zu.

Während Desoxygenierungen der primären Hydroxylfunktion an C-6 der Saccharide einfach vorgenommen werden können (oder 6-Desoxyhexose-Derivate als Ausgangsmaterial in Betracht kommen), liegt das zentrale Problem zur Herstellung der 3-Amino-2,3,6-tridesoxyhexopyranoside in der Einführung einer Aminofunktion an C-3 sowie einer Desoxyfunktion an C-2 und – was besonders hervorzuheben ist – dem Aufbau der α -glycosidischen Bindung zum Aglycon, die bisher als einzige Saccharidbindung in den genannten Saccharid-Antibiotica beobachtet worden ist.

Einerseits besteht nach früheren Untersuchungen ein äußerst effektiver Zugang zur in situ-Darstellung der 3-Azidoglycale^{18,25)} aus einfachen Glycalen. Andererseits hat die *N*-Iodsuccinimid-Methode²⁶⁾ ihre Leistungsfähigkeit zur Herstellung α -glycosidischer 2-Desoxy-Verbindungen in einer Reihe von Untersuchungen unter Beweis gestellt^{27–30)}. Wir stellten uns daher die Frage, ob mit einer Kombination beider Verfahren ein generalisierbares Syntheseprinzip zur Darstellung α -glycosidisch gebundener 3-Amino-2,3,6-tridesoxyhexopyranoside zu erarbeiten ist.

Synthesen mit Tri-*O*-acetyl-D-glucal

Zur Erprobung der Methode wurden zunächst Versuche mit dem einfachsten Glycal, Tri-*O*-acetyl-D-glucal (3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,5-anhydro-2-desoxy-D-*arabino*-hex-1-enit) (1), vorgenommen.

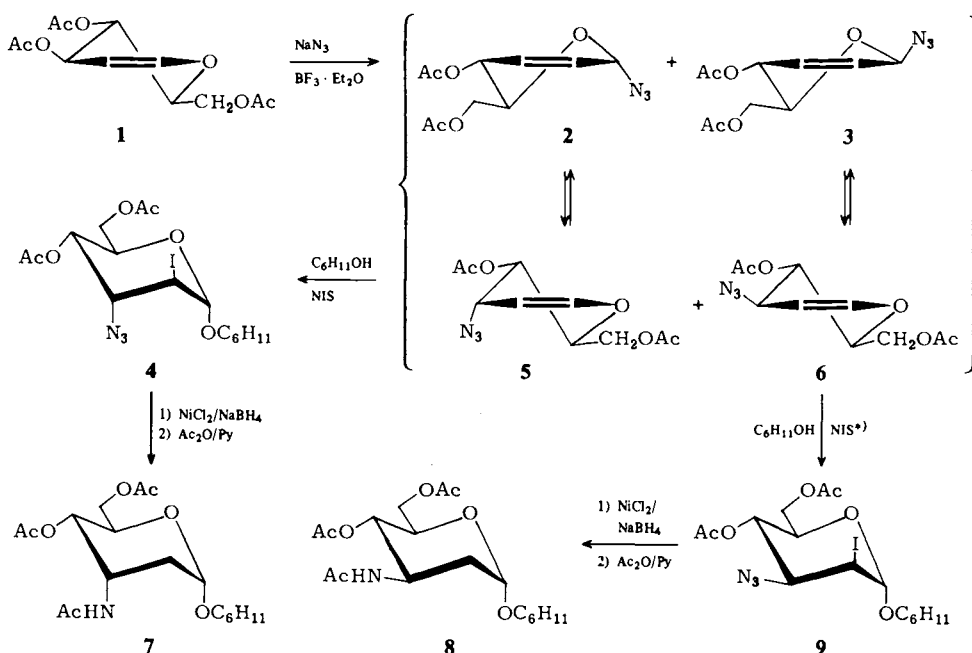
Wie kürzlich nachgewiesen wurde²⁵⁾, bildet sich mit Natriumazid unter Bortrifluorid-Katalyse ein Isomerengemisch aus α - (2) und β -D-*erythro*-Hex-2-enopyranosylaziden (3), die mit ihren jeweiligen [3.3]-sigmatropen 3-Azido-Umlagerungsprodukten der D-*ribo*- (5) bzw. der D-*arabino*-Konfiguration (6) im reversiblen Gleichgewicht stehen.

Die cyclischen Enoether-Derivate 5 und 6 sind für die *N*-Iodsuccinimid-Reaktion ideal geeignet, da sie die Ausbildung eines 1,2-Iodonium-Zwischenprodukts begünstigen. Dessen nachfolgende nucleophile Öffnung mit Alkoholen führt durchweg zu den 2-Iod-1-alkoxy-Produkten mit *trans*-diaxialer Konfiguration in einer regio- und stereoselektiven Reaktion²⁶⁾. Dagegen hat unter vergleichbar milden Bedingungen die Umsetzung von 2,3-Olefinen (vom Typ 2 oder 3 u. ä.) keine Adduktbildung bewirkt. Demnach ist bei der Umsetzung des Isomerengemisches aus 2, 3, 5 und 6 mit *N*-Iodsuccinimid und Alkoholen eine Gleichgewichtsverschiebung zugunsten der reagierenden Glycale 5 und 6 zu erwarten.

Bei den zur Anknüpfung von 3-Amino-2,3,6-tridesoxysaccharid-Derivaten interessanten 7-Hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-5,12-naphthacenchinonen liegt eine sekundäre Hydroxylfunktion in benzyllischer Stellung vor. Daher schien uns zur Überprüfung der Methode nicht Methanol, sondern Cyclohexanol als Modellaglycon geeignet, da es dem 7-Hydroxytetrahydronaphthacenchinon-Typ sterisch eher vergleichbar ist und darüber hinaus in der Nucleophilie sogar noch unterlegen sein dürfte.

Erwartungsgemäß werden nach der milden Umsetzung des Isomerengemisches beide möglichen Cyclohexyl-3-azido-2-iodglycoside der α -D-*altro*- (4) sowie der α -D-*manno*-Konfiguration (9) mit zusammen 78% Ausbeute aufgefunden. Daneben werden 14%

des reinen 3-Azido-D-*ribo*-Glycals **5** als Ausgangsverbindung zurückgewonnen. Während wegen des Aufwandes auf eine chromatographische Trennung der C-3-Epimeren **4** und **9** an dieser Stelle verzichtet wurde, ließ sich das Verhältnis der Isomeren NMR-spektroskopisch zu **4**:**9** = 3:1 bestimmen. Die Umsetzung von reinem **5** mit Cyclohexanol und *N*-Iodsuccinimid führt ausschließlich zu dem D-*altro*-Derivat **4**. Damit waren die spektroskopischen Daten von reinem **4** verfügbar, so daß die von **9** aus dem Gemischtspektrum entnommen werden konnten. Ihre Interpretation läßt keinen Zweifel an den angegebenen Konfigurationen und bestätigt die 4C_1 -Konformationen bei beiden Verbindungen (siehe Exp. Teil).



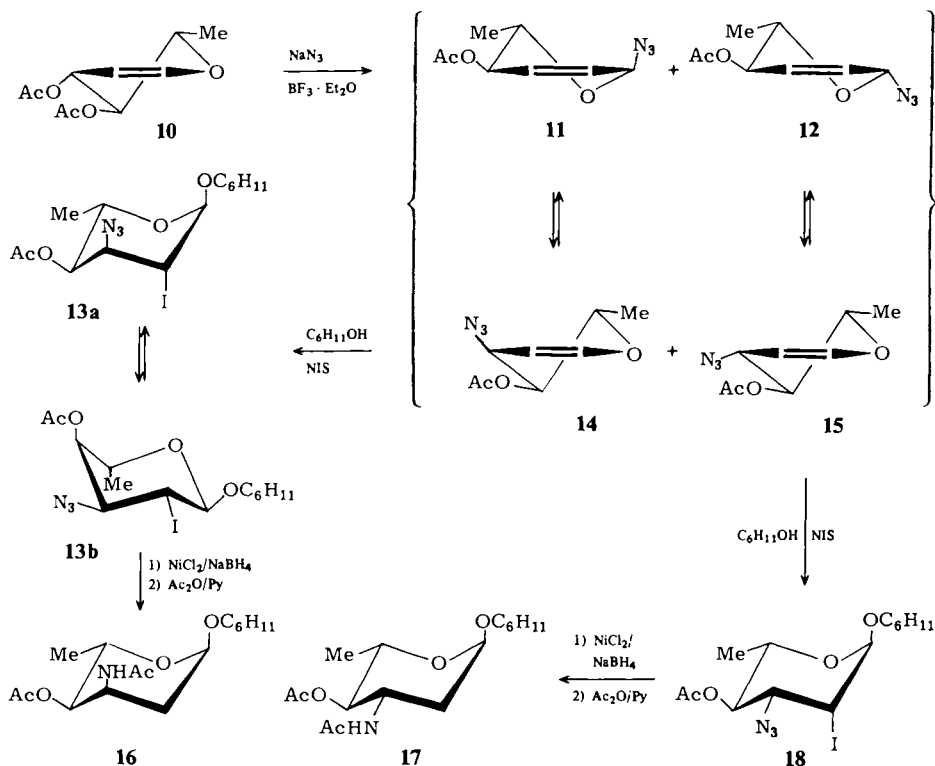
*) NIS = *N*-Iodsuccinimid

Bei der Behandlung des Gemisches aus **4** + **9** mit Nickelchlorid/Natriumborant³¹⁾ tritt neben der erwarteten reduktiven Deiodierung zusätzlich eine Hydrierung der Azidogruppe zur Aminofunktion auf. Bei der nachfolgenden *N*-Acetylierung werden somit die Cyclohexyl-3-acetyl-amino-2,3-dideoxyglycoside der D-*ribo*- (**7**) und der D-*arabino*-Konfiguration (**8**) gewonnen, deren säulenchromatographische Trennung in mittleren Ausbeuten zu den reinen Produkten führt. An Hand der NMR-Spektren lassen sich die Konfigurationen und Konformationen von **7** und von **8** ableiten. Die Kopplungskonstanten $J(1, 2a) = 3.2$ und $J(1, 2e) = 1.0$ Hz belegen die α -glycosidische Anknüpfung des Cyclohexanols, und nach $J(4,5) \approx 10.5$ Hz dürften die 4C_1 (D)-Konformationen vorliegen. Für **7** finden sich mit $J(2a, 3) = 3.5$ und $J(3,4) = 3.8$ Hz mittlere Werte, wie sie bei einer *cis*-Anordnung der Protonen auftreten, wonach **7** die D-*ribo*-Konfiguration aufweist. Demgegenüber beobachtet man in **8** mit $J(2a, 3) =$

12.5 und $J(3, 4) = 10.1$ Hz große *trans*-diaxial-Kopplungswerte, womit für **8** die *D-arabino*-Konfiguration bewiesen ist.

Darstellung von L-Ristosamin- und L-Acosamin-Glycosiden

Wie beim Glycal **1** führt die Umsetzung von Di-*O*-acetyl-L-rhamnal (3,4-Di-*O*-acetyl-1,5-anhydro-2,6-didesoxy-L-*arabino*-hex-1-enit) (**10**) mit Natriumazid unter Bortrifluorid-Katalyse zu dem Isomergemisch aus α - (**11**) und β -L-*erythro*-Hex-2-enopyranosylazid (**12**), die wiederum mit ihren [3.3]-sigmatropen Umlagerungsprodukten, den 3-Azido-L-*ribo*- (**14**) und -L-*arabino*-Glycalen (**15**), im reversiblen Gleichgewicht vorliegen¹⁸. Die Reaktion mit Cyclohexanol und *N*-Iodsuccinimid gibt glatt und mit guter Ausbeute das C-3-Epimerengemisch der beiden Cyclohexyl-3-azido-2-iodglycoside mit α -L-*altro*- (**13a**) und α -L-*manno*-Konfiguration (**13b**) im spektroskopisch bestimmten Verhältnis von 3:7. Durch säulenchromatographische Trennung konnte lediglich **18** völlig rein isoliert werden, dessen Kopplungskonstanten (s. Exp. Teil) mit der Konfiguration vollauf vereinbar sind. Mit Hilfe dieser Daten ließen sich auch die NMR-Parameter des L-*altro*-Isomeren **13** aus dem Gemischtspektrum entnehmen. Der niedrige Wert $J(4, 5) = 6.9$ Hz und der für eine diäquatoriale Kopplung zu große Wert für $J(1, 2) = 3.6$ Hz sowie die weiteren Kopplungskonstanten lassen den Schluß zu, daß **13** als Konformerengemisch aus 1C_4 (L)-Form (**13a**) und 4C_1 (L)-Form (**13b**) vorliegt.



Erneut bewirkt die Umsetzung mit Nickelchlorid/Natriumborant³¹⁾ simultan eine reduktive Deiodierung sowie eine Hydrierung der 3-Azido- zur 3-Aminogruppe. Die Isolierung der anschließend *N*-acetylierten Derivate **16** mit *L-ribo*- und **17** mit *L-arabino*-Konfiguration schließt die Synthesefolge ab. Die Kopplungskonstanten $J(1, 2a) = 3.0$ und $J(1, 2e) = 1.0$ Hz belegen eindeutig die α -Glycosidstrukturen, und die großen Werte für die $J(4,5)$ -Kopplungen sind in Einklang mit $^1\text{C}_4$ (*L*)-Konformationen bei **16** und **17**. In der Verbindung **16** werden $J(2a, 3) = 4.0$ und $J(3, 4) = 3.6$ Hz beobachtet, die die erwartete *L-ribo*-Konfiguration bestätigen, während bei **17** mit $J(2a, 3) = 10.0$ und $J(3, 4) = 10.2$ Hz kein Zweifel an der *L-arabino*-Konfiguration besteht.

Mit der Herstellung der Modellverbindungen **7** und **8** sowie der Diacetate von Cyclohexyl- α -*L*-ristosaminid (**16**) und Cyclohexyl- α -*L*-acosaminid (**17**) aus den Glycalen **1** bzw. **10** hat sich die Kombination aus Azidoglycal-Synthese und *N*-Iodsuccinimid-Methode als vorteilhaft erwiesen. Dieses neuartige Verfahren erlaubt den Aufbau von α -Glycosiden der 3-Amino-2,3,6-tridesoxyhexopyranosen aus einfach verfügbaren Glycalen in einer dreistufigen Synthesefolge. Weitere Untersuchungen sind auf die Anwendung des Verfahrens zur Glycosidierung von Hydroxytetrahydronaphthacenchinonen ausgerichtet. Ferner sind Kondensationen solcher Glycoside mit Derivaten der terminalen Disaccharidbausteine^{32,33)} zu Anthracyclin-trisaccharid-Cytostatica vorgesehen.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnsschichtchromatographisch auf Kieselgelfolie G 60 F₂₅₄ (Merck) verfolgt. Detektion: UV-Absorption und/oder Sprühen mit konz. Schwefelsäure nebst Wärmebehandlung (150°C). – Säulenchromatographie: Kieselgel 60, 70–230 mesh (Merck). – Schmelzpunkte: Mettler FP 61 (korrigiert). – Optische Drehungen: Perkin-Elmer 241 MC in 1-dm-Küvetten bei 589 nm. – ^1H -NMR-Spektren: Bruker WH 270 (270 MHz) mit Tetramethylsilan als innerem Standard.

Cyclohexyl-4,6-di-O-acetyl-3-azido-2,3-didesoxy-2-iod- α -D-altropyranosid (4) und Cyclohexyl-4,6-di-O-acetyl-3-azido-2,3-didesoxy-2-iod- α -D-mannopyranosid (9): Eine Lösung von 2.0 g (7.84 mmol) des Isomerengemisches aus **2**, **3**, **5** und **6**²⁵⁾ sowie 3.0 g (30.0 mmol) Cyclohexanol in 15 ml absol. Acetonitril wird mit 2.25 g (10.0 mmol) *N*-Iodsuccinimid versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. zeigt sich keine weitere Umsetzung (DC: Toluol/Essigester 8:1). Die Lösung wird eingengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mehrfach mit Natriumthiosulfatlösung sowie mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Durch Säulenchromatographie (Toluol/Essigester 8:1) wird ein nicht trennbares Gemisch der Isomeren **4** und **9** im Verhältnis 3:1 (nach ^1H -NMR) als farbloser Sirup gewonnen. Ausb. 2.93 g (78%). Daneben werden 270 mg (14%) *4,6-Di-O-acetyl-1,5-anhydro-3-azido-2,3-didesoxy-D-ribohex-1-enit (5)* als Ausgangsprodukt isoliert. Die Umsetzung von reinem **5** mit Cyclohexanol und *N*-Iodsuccinimid im gleichen Molverhältnis ergibt reines **4**. Ausb. 310 mg (61%), farbloser Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 38.4^\circ$ ($c = 1.18$ in Chloroform).

4: ^1H -NMR (CDCl_3): 1-H $\delta = 5.24$ d, 2-, 3-H 4.12–4.43 m, 4-H 5.44 dd, 5-, 6a-, 6b-H 4.12–4.43 m, OAc 2.12, 2.14 s, Cyclohexyl-H 3.61 mc (1H) und 1.10–2.00 m (10H). – ^1H -NMR (C_6D_6): 1-H $\delta = 5.10$ d, 2-H 4.13 dd, 3-H 3.97 dd, 4-H 5.33 dd, 5-H 4.39 ddd, 6a-H 4.25

dd, 6b-H 4.15 dd, OAc 1.67, 1.73 s, Cyclohexyl-H 3.36 mc (1 H) und 0.90–1.70 m (10 H). $J(1, 2) = 2.7$, $J(2, 3) = 5.4$, $J(3, 4) = 3.8$, $J(4, 5) = 8.5$, $J(5, 6a) = 5.5$, $J(5, 6b) = 3.1$, $J(6a, 6b) = -11.9$ Hz.

9: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H $\delta = 5.27$ d, 2-, 3-H 4.09–4.41 m, 4-H 5.23 dd, 5-H 4.04 ddd, 6a-, 6b-H 4.09–4.41 m, OAc 2.12, 2.17 s, Cyclohexyl-H 3.61 mc (1 H) und 1.10–2.00 m (10 H). $J(1, 2) = 1.0$, $J(3, 4) = 9.4$, $J(4, 5) = 9.4$, $J(5, 6a) = 3.8$, $J(5, 6b) = 3.8$ Hz.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{IN}_3\text{O}_6$ (481.3) Ber. C 39.93 H 5.03 N 8.73 I 26.37

4 + 9: Gef. C 39.84 H 5.08 N 8.46 I 26.26

4: Gef. C 40.33 H 5.22 N 8.49 I 26.59

Cyclohexyl-4,6-di-O-acetyl-3-acetylamino-2,3-didesoxy- α -D-ribo-hexopyranosid (7) und *Cyclohexyl-4,6-di-O-acetyl-3-acetylamino-2,3-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid* (8): Eine Lösung von 2.9 g (6.03 mmol) des Gemisches aus 4 + 9 (entsprechend 4.56 mmol 4 und 1.47 mmol 9) und 4.4 g (18.6 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat in 125 ml Ethanol wird tropfenweise mit einer Lösung aus 2.4 g (64.1 mmol) Natriumboratan in 25 ml Wasser versetzt. Die Reaktion ist nach wenigen min beendet (DC: Toluol/Essigester 2: 1). Es wird vom Katalysator abfiltriert, eingeengt und mit 40 ml absol. Pyridin sowie 20 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 12 h bei Raumtemp. wird mehrfach Toluol zugegeben und wiederholt eingeengt, in Chloroform aufgenommen, mit verd. Salzsäure gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol/Essigester 8: 1 und 2: 1) getrennt. Als Hauptprodukt wird 7 isoliert. Ausb. 920 mg (54%, bezogen auf 4), farbloser Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 72.5^\circ$ ($c = 1.05$ in Chloroform).

7: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H $\delta = 4.99$ dd, 2a-, 2e-H 1.70–2.10 m, 3-H 4.54 ddd, 4-H 4.67 dd, 5-H 4.19 ddd, 6a-, 6b-H 4.20–4.40 m, NHAc 7.07 d, Nac und OAc 1.88, 1.89, 1.98 s, Cyclohexyl-H 3.60 mc (1 H) und 1.00–2.00 m (10 H). $J(1, 2a) = 3.2$, $J(1, 2e) = 1.0$, $J(2a, 3) = 3.5$, $J(2e, 3) = 3.5$, $J(3, 4) = 3.8$, $J(3, \text{NH}) = 8.0$, $J(4, 5) = 10.6$, $J(5, 6a) = 4.8$, $J(5, 6b) = 2.4$ Hz.

Als Nebenprodukt wird 8 isoliert. Ausb. 90 mg (16%, bezogen auf 9), farbloser Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 87.5^\circ$ ($c = 1.1$ in Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H $\delta = 5.01$ dd, 2a-H 1.66 ddd, 2e-H 2.12 ddd, 3-H 4.47 dddd, 4-H 4.68 dd, 5-H 4.10 ddd, 6a-H 4.32 dd, 6b-H 4.03 dd, NHAc 5.56 d, Nac und OAc 1.88, 2.03, 2.04 s, Cyclohexyl-H 3.50 mc (1 H) und 1.20–1.95 m (10 H). $J(1, 2a) = 3.2$, $J(1, 2e) = 1.0$, $J(2a, 2e) = -12.0$, $J(2a, 3) = 12.5$, $J(2e, 3) = 4.5$, $J(3, 4) = 10.1$, $J(3, \text{NH}) = 8.4$, $J(4, 5) = 10.1$, $J(5, 6a) = 4.5$, $J(5, 6b) = 2.2$, $J(6a, 6b) = -12.0$ Hz.

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_7$ (371.6) Ber. C 58.17 H 7.86 N 3.78

7: Gef. C 58.09 H 7.87 N 3.68

8: Gef. C 58.58 H 7.71 N 3.54

Cyclohexyl-4-O-acetyl-3-azido-2,3,6-tridesoxy-2-iod- α -L-altropyranosid (13) und *Cyclohexyl-4-O-acetyl-3-azido-2,3,6-tridesoxy-2-iod- α -L-mannopyranosid* (18): Eine Lösung von 1.73 g (8.78 mmol) des Isomerengemisches aus 11, 12, 14 und 15¹⁸⁾ sowie 3.0 g (30.0 mmol) Cyclohexanol in 15 ml absol. Acetonitril wird mit 2.92 g (13.0 mmol) *N*-Iodsuccinimid versetzt. Die Lösung wird 24 h bei Raumtemp. gerührt, dann i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen, die Lösung mit Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser mehrfach gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wird ein Gemisch der Isomeren 13 und 18 im Verhältnis 3: 7 (nach $^1\text{H-NMR}$) als farbloser Sirup gewonnen. Ausb. 2.3 g (62%). Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol/Aceton 50: 1) kann ein Teil von 18 rein isoliert werden.

18: Farbloser Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.1^\circ$ ($c = 1.1$ in Chloroform). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H $\delta = 5.19$ d, 2-H 4.25 dd, 3-H 3.56 dd, 4-H 5.04 dd, 5-H 3.93 dq, CH_3 -6 1.19 d, OAc 2.10 s, Cyclohexyl-H 3.56 mc (1 H) und 1.10–1.90 m (10 H). $J(1, 2) = 1.0$, $J(2, 3) = 4.2$, $J(3, 4) = 9.6$, $J(4, 5) = 9.6$, $J(5, 6) = 6.4$ Hz.

13: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H δ = 5.05 d, 2-H 4.25 dd, 3-H 4.04 dd, 4-H 5.09 dd, 5-H 4.24 dq, CH_3 -6 1.21 d, OAc 2.09 s, Cyclohexyl-H 3.55 mc (1 H) und 1.10–1.90 (10H). J (1, 2) = 3.6, J (2, 3) = 6.3, J (3, 4) = 3.6, J (4, 5) = 6.9, J (5, 6) = 6.6 Hz.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}_4$ (423.3) Ber. C 39.72 H 5.24 N 9.93 I 30.16

13 + 18: Gef. C 39.44 H 5.30 N 10.29 I 29.89

18: Gef. C 39.95 H 5.05 N 9.97 I 29.98

Cyclohexyl-4-O-acetyl-3-acetyl-amino-2,3,6-tridesoxy- α -L-ribo-hexopyranosid (*Cyclohexyl-di-N,O-acetyl- α -L-ristosaminid*) (16) und *Cyclohexyl-4-O-acetyl-3-acetyl-amino-2,3,6-tridesoxy- α -L-arabino-hexopyranosid* (*Cyclohexyl-di-N,O-acetyl- α -L-acosaminid*) (17): Eine Lösung von 500 mg (1.18 mmol) des Isomerengemisches aus 13 und 18 (entsprechend 0.35 mmol 13 und 0.83 mmol 18) und 1.1 g (4.8 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat in 30 ml Ethanol wird tropfenweise mit einer Lösung aus 600 mg (16.0 mmol) Natriumboratan in 10 ml Wasser versetzt. Nach 15 min wird vom Katalysator abfiltriert, eingengt und mit 25 ml Pyridin und 12 ml Acetanhydrid 12 h bei Raumtemp. belassen. Die Lösung wird wiederholt mit Toluol versetzt und jeweils eingengt, dann der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und das Produktgemisch säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol/Essigester 8:1) getrennt.

16: Ausb. 70 mg (64%, bezogen auf 13), Schmp. 146.9 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -150.1° (c = 0.59 in Chloroform). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H δ = 4.97 dd, 2a-, 2e-H 1.80–2.10 m, 3-H 4.51 mc, 4-H 4.47 dd, 5-H 3.98 dq, CH_3 -6 1.13 d, NHAc 7.14 d, NAc und OAc 1.93, 1.98 s, Cyclohexyl-H 3.68 mc (1 H) und 1.10–1.90 m (10 H). J (1, 2a) = 3.2, J (1, 2e) = 1.0, J (2a, 3) = 4.0, J (2e, 3) = 4.0, J (3, 4) = 3.6, J (3, NH) = 8.4, J (4, 5) = 10.0, J (5, 6) = 6.4 Hz.

17: Ausb. 122 mg (47%, bezogen auf 18), farbloser Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -87.4° (c = 1.14 in Chloroform). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H δ = 4.95 dd, 2a-H 1.57 ddd, 2e-H 2.15 ddd, 3-, 4-H 4.38–4.51 m, 5-H 3.99 dq, CH_3 -6 1.24 d, NHAc 5.48 d, NAc und OAc 2.06, 2.15 s, Cyclohexyl-H 3.51 mc (1 H) und 1.15–1.90 m (10 H). J (1, 2a) = 3.0, J (1, 2e) = 1.0, J (2a, 2e) = -13.2° , J (2a, 3) = 10.0, J (2e, 3) = 4.7, J (3, 4) = 10.2, J (3, NH) = 8.5, J (4, 5) = 9.4, J (5, 6) = 6.3 Hz.

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (313.6) Ber. C 61.32 H 8.69 N 4.47

16: Gef. C 61.20 H 8.65 N 4.48

17: Gef. C 61.15 H 8.27 N 3.89

- ¹) C. M. Wong, R. Schwenk, D. Popien und T.-L. Ho, Can. J. Chem. **51**, 466 (1973).
- ²) A. S. Kende, Y. Tsay und J. E. Mills, J. Am. Chem. Soc. **98**, 1967 (1976).
- ³) K. Krohn und A. Rösner, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 2018, und dort zitierte Lit.
- ⁴) F. Arcamone, L. Bernardi, B. Patelli, P. Giardino, A. DiMarco, A.M. Casazza, C. Soranzo und G. Pratesi, Experientia **34**, 1255 (1978), und dort zitierte Lit.
- ⁵) T. H. Smith, A. N. Fujiwara und D. W. Henry, J. Med. Chem. **22**, 40 (1979), und dort zitierte Lit.
- ⁶) G. Casinelli, D. Ruggieri und F. Arcamone, J. Med. Chem. **22**, 121 (1979).
- ⁷) H. S. El Khadem und D. L. Swartz, Carbohydr. Res. **65**, C 1 (1978); E.-F. Fuchs, D. Horton, W. Weckerle und E. Winter-Mihaly, J. Med. Chem. **22**, 406 (1979).
- ⁸) K. Krohn, Habilitationsschrift, Univ. Hamburg 1980.
- ⁹) F. Arcamone, G. Casinelli, G. Franceschi, R. Mondelli, P. Orezzi und S. Penco, Gazz. Chim. Ital. **100**, 848 (1970).
- ¹⁰) J. P. Marsh, C. W. Mosher, E. M. Acton und L. Goodman, Chem. Comm. **1967**, 973.
- ¹¹) W. W. Lee, H. Y. Wu, J. Marsh jr., C. W. Mosher, E. M. Acton, L. Goodman und D. W. Henry, J. Med. Chem. **18**, 767 (1975).
- ¹²) S. K. Gupta, Carbohydr. Res. **37**, 381 (1974); W. W. Lee, H. Y. Wu, J. E. Christensen, L. Goodman und D. W. Henry, J. Med. Chem. **18**, 768 (1975).
- ¹³) D. Horton und W. Weckerle, Carbohydr. Res. **44**, 227 (1975).
- ¹⁴) D. Horton und W. Weckerle, Carbohydr. Res. **46**, 227 (1976).

- 15) F. Arcamone, A. Bargiotti, G. Casinelli, S. Penco und S. Hanessian, *Carbohydr. Res.* **46**, C 3 (1976).
- 16) A. Klemer und G. Rodemeyer, *Chem. Ber.* **107**, 2612 (1974).
- 17) I. Dyong und H. Bendlin, *Chem. Ber.* **111**, 1677 (1978).
- 18) K. Heyns, M.-J. Lim und J. I. Park, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1477.
- 19) I. Pelyvás, F. Sztaricskai und R. Bognár, *Carbohydr. Res.* **76**, 257 (1979).
- 20) R. Bognár, F. Sztaricskai, M. E. Munk und J. Tamas, *J. Org. Chem.* **39**, 2971 (1974).
- 21) G. F. Gauze, E. S. Kudrina, R. S. Ukholina und G. V. Gavrilina, *Antibiotiki (Moscow)* **8**, 387 (1963) [*Chem. Abstr.* **62**, 5843e (1965)].
- 22) N. N. Lomakina, I. A. Spiridonova, Yu. N. Sheinker und T. F. Vlasova, *Khim. Prir. Soedin.* **9**, 101 (1973) [*Chem. Abstr.* **78**, 148170 m (1973)].
- 23) T. F. Berdnikova und N. N. Lomakina, *Antibiotiki (Moscow)* **21**, 19 (1976) [*Chem. Abstr.* **84**, 101 085 w (1976)].
- 24) F. Arcamone, S. Penco, A. Vigevari, S. Redaelli, S. Franchi, A. DiMarco, A. M. Casazza, T. Dasdia, E. Formelli, A. Necco und C. Soranzo, *J. Med. Chem.* **18**, 703 (1975).
- 25) K. Heyns und R. Hohlweg, *Chem. Ber.* **111**, 1632 (1978).
- 26) J. Thiem, H. Karl und J. Schwentner, *Synthesis* **1978**, 696.
- 27) J. Thiem, P. Ossowski und J. Schwentner, *Angew. Chem.* **91**, 242 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 222 (1979); *Chem. Ber.* **113**, 955 (1980).
- 28) J. Thiem, H. Karl und U. Ellermann, *Chem. Ber.* **112**, 3139 (1979).
- 29) J. Thiem und J. Elvers, *Chem. Ber.* **113**, 3049 (1980).
- 30) J. Thiem und B. Meyer, *Chem. Ber.* **113**, 3067 (1980).
- 31) R. B. Boar, D. W. Hawkins, J. F. McGhie und D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1** **1973**, 654.
- 32) J. Thiem, M. Holst und J. Schwentner, *Chem. Ber.* **113**, 3488 (1980).
- 33) J. Thiem, H.-W. Kluge und J. Schwentner, *Chem. Ber.* **113**, 3497 (1980).

[143/80]