

Desoxygenierung der 2-Hydroxylgruppen in Hexopyranosiden. Anwendung zur Synthese des D–C-Disaccharidglycosids von Chromomycin A₃

Joachim Thiem* und Horst Karl

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

Eingegangen am 7. Januar 1980

In Position 2 methyl-xanthogenierte α - (5) und β -Monosaccharidglycoside (10) lassen sich nach dem Verfahren von Barton mit Tri-*n*-butylstannan glatt desoxygenieren. Das durch Modifikationsreaktionen aus Laminaribiose zugängliche Disaccharid-Derivat 19 wird nach der selektiven Benzoylierung methyl-xanthogeniert, und die Isomeren 18 und 21 werden getrennt. Durch *N*-Bromsuccinimid-Reaktion von 21 zu 23 nebst anschließender Desoxygenierung wird überraschend nur das Tridesoxyderivat 25 erhalten. Die direkte Desoxygenierung an 21 gibt dagegen 22, das durch bromierende Benzylidenringöffnung zu 24 und nach anschließender reduktiver Dehalogenierung die Synthese der Tetradesoxyverbindung 27, des Glycosids der D–C-Disaccharideinheit verschiedener Saccharid-Cytostatica, erlaubt.

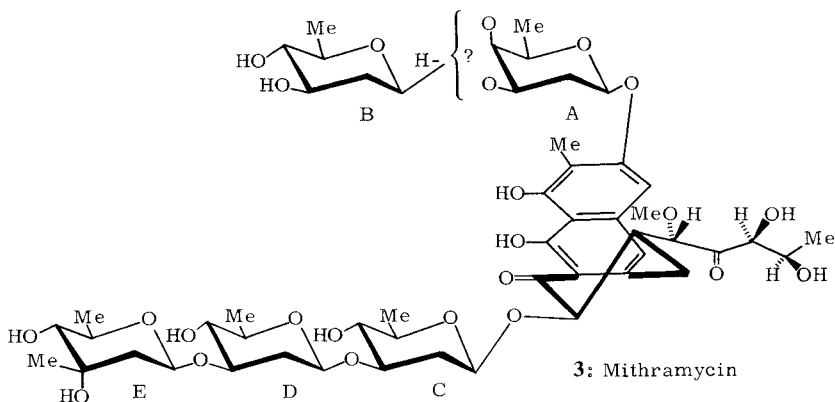
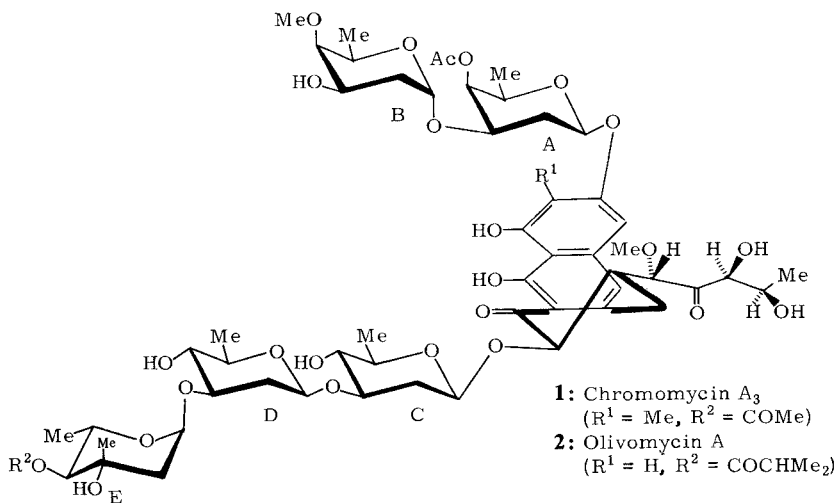
Deoxygenation of 2-Hydroxyl Groups in Hexopyranosides.

Application for the Synthesis of the D–C Disaccharide Glycoside of Chromomycin A₃

α - (5) and β -Monosaccharide glycosides (10) methyl-xanthogenated in position 2 can be deoxygenated by application of Bartons procedure using tri-*n*-butylstannane. The disaccharide derivative 19 prepared by modification reactions from laminaribiose is selectively benzoylated, subsequently methyl-xanthogenated, and the isomers 18 and 21 are separated. Via the *N*-bromosuccinimide reaction of 21 to 23 and subsequent deoxygenation surprisingly the trideoxy derivative 25 is obtained. Direct deoxygenation of 21, however, yields 22 which by brominative benzylidene ring opening to 24 and a subsequent reductive dehalogenation complets the synthesis of the D–C disaccharide unit of various saccharide cytostatics.

Die inzwischen abgesicherten Strukturen^{1,2)} der in der Tumorthherapie erfolgreichen Oligodesoxyoligosaccharid-Cytostatica Chromomycin A₃ (1)³⁾, Olivomycin A (2)⁴⁾ und Mithramycin (3)⁵⁾ verlangen nach synthetischen Methoden zur Herstellung der Oligodesoxyoligosaccharid-Einheiten dieser Verbindungsklasse. Während die Tetra-desoxydisaccharide vom Typ B–A sowie E–D interglycosidische α -Verknüpfungen aufweisen und somit ihre Synthese ideal nach einer modifizierten Glycosid-synthesemethode⁶⁾ bzw. nach dem *N*-Iodsuccinimid-Verfahren⁷⁾ vorgenommen werden konnte⁸⁾, erfordert die Darstellung der interglycosidisch β -verknüpften D–C-Disaccharideinheit einen grundsätzlich anderen Zugang. Besonders geeignet erschien ein Syntheseansatz, der aufbauend auf Derivaten, die durch Modifizierung aus Laminaribiose gewonnen wurden⁹⁾, eine hier bereits vorliegende interglycosidische β -Ver-

knüpfung ausnutzt und anschließend erforderliche Desoxyfunktionen einführt. Gegenstand dieser Mitteilung sind daher Untersuchungen zur gezielten Desoxygenierung der 2-Hydroxylgruppen in Hexopyranosiden, sowie die Anwendung dieses Verfahrens als zentraler Schritt bei der Synthese der D-C-Disaccharideinheiten von **1** bis **3**.

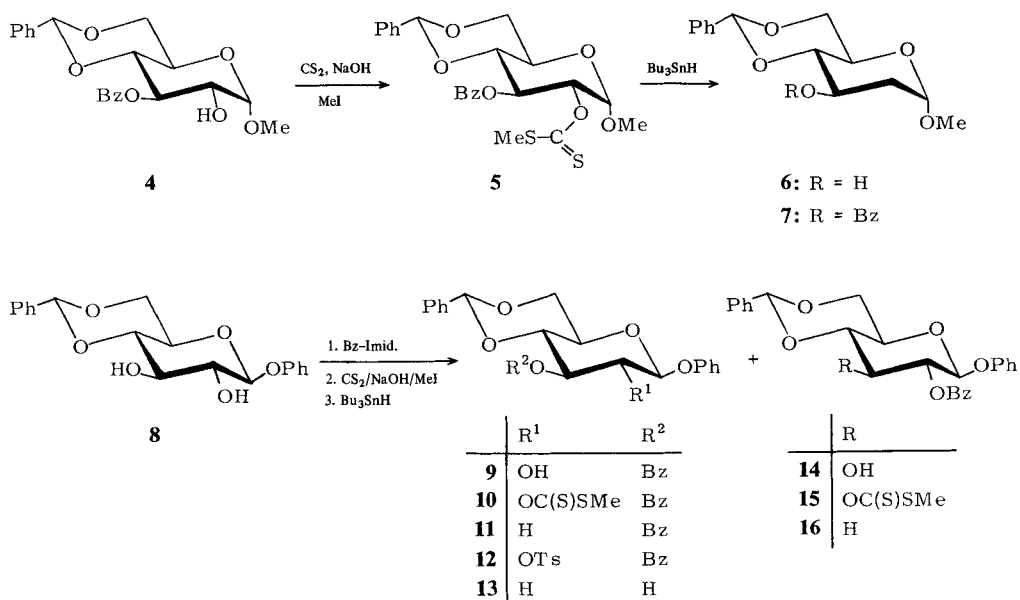


Desoxygenierung der 2-Hydroxylgruppen in Hexopyranosiden

Eine direkte Überführung der 2-Hydroxylgruppe in die in zahlreichen natürlichen Sacchariden vorliegende 2-Desoxyfunktion stellt ein Problem dar, daß einer generell anwendbaren Lösung bedarf. Sieht man von einem Mehrstufenweg ab, der auf die Oxidation zur Ketofunktion nebst deren anschließender Reduktion nach unterschiedlichen Verfahren zurückgreift, so kommt im Prinzip nur die nucleophile Substitution eines geeigneten Derivats in Betracht. Während dieser Ansatz jedoch vielfältig in Saccharidglycosiden zur Desoxygenierung in verschiedenen Positionen zur Anwendung gekommen ist, zeichnen sich an C-2 veresterte Derivate durch ihre besondere Reak-

tionsträgheit aus. Beschrieben wurde bislang nur die Reaktion des 2-Tosylats **12** zur Desoxyverbindung **13** mit Lithiumalanat, bei der eine intramolekulare nucleophile Substitution an C-2 mit Hydrid aus einem intermediär gebildeten Trihydridoaluminat-Derivat (an C-3) angenommen wird¹⁰⁾.

Besonderes Interesse beansprucht daher das von *Barton et al.*¹¹⁾ entwickelte Verfahren, das in einer radikalisch ablaufenden, hydrierenden C–O-Spaltung von Xanthogenaten mit Tri-*n*-butylstannan besteht. Verschiedene Berichte der Desoxygenierung einfacher¹²⁾ sowie verzweigter Saccharide¹³⁾ und auch Aminoglycosid-Antibiotica¹⁴⁾ ermutigen zur Anwendung dieser Methode auf das vorliegende Problem.



Vor Einsatz des Verfahrens auf die wertvollen Disaccharid-Derivate standen Untersuchungen geeigneter Monosaccharidmodelle an. Die Umsetzung des einfach zugänglichen 3-Benzoats **4**¹⁵⁾ in Dimethylsulfoxid mit Kohlenstoffdisulfid, Natronlauge und Methyljodid im Überschuß liefert das kristallisierte Methylxanthogenat **5** in guter Ausbeute. Der anschließende Reduktionsschritt wird mit in situ aus Bis(tri-*n*-butylzinn)-oxid und Polyhydrogenmethylsiloxan erzeugtem Tri-*n*-butylstannan¹⁶⁾ vorgenommen und gibt glatt die 2-Desoxyverbindung **7**, deren analytische Daten die Konstitution belegen und die zum Vergleich auch durch Benzoylierung aus **6**¹⁷⁾ dargestellt wurde.

Unterschiedlichen Untersuchungen zufolge wurde öfter über Einflüsse der anomeren Konfiguration auf die Art der Reaktion an C-2 von Sacchariden berichtet. Da im Disaccharid-Derivat eine β -glycosidische Bindung vorliegt, erschien es nach dem erfolgreichen Einsatz der Methode an α -Glycosiden naheliegend, ein dem Disaccharid in Konstitution sowie Konformation ähnlicheres Monosaccharidmodell der Reaktion zu unterziehen. Dazu wurde Phenyl-4,6-*O*-benzyliden- β -D-glucopyranosid (**8**)¹⁸⁾ selektiv

mit *N*-Benzoylimidazol in siedendem Dichlormethan benzyliert, wobei in guter Ausbeute ein chromatographisch einheitliches Isomergemisch aus dem 3-Benzolat **9** und seinem 2-Benzoyl-Isomeren **14** im Verhältnis 2:1 erhalten wurde. Dieses Gemisch wurde wie zuvor zum Gemisch der 2- (**10**) und 3-Methylxanthogenate **15** umgesetzt, auf deren Trennung erneut wegen der gleichen R_F -Werte verzichtet wurde, zumal beide Substanzen nebeneinander im NMR-Spektrum problemlos zu identifizieren waren. Die radikalische Hydrierung der Methylxanthogenate **10** + **15** führte wiederum ohne Schwierigkeiten zum Gemisch der 2-Desoxy- **11** und der 3-Desoxy-Verbindung **16** (62%). Auch in diesem Fall wurden weitere Trennversuche nicht unternommen, weil die NMR-Spektren erneut eine eindeutige Charakterisierung beider Isomere nebeneinander zuließen. Da es sich um Modellreaktionen handelt, erschien der analytische Nachweis der Desoxygenierung hinreichend, zumal eine Reihe anderer Syntheseverfahren für einfache 2-Desoxy-D-*arabino*- (vom Typ **11**) sowie 3-Desoxy-D-*ribo*-hexopyranose-Derivate (vom Typ **16**) verfügbar sind¹⁹). Die Versuche an Monosacchariden zeigen somit klar, daß sowohl mit α - als auch mit β -Glycosiden das radikalische Hydrierverfahren glatt zur Synthese von 2-Desoxy-Verbindungen eingesetzt werden kann.

Synthese von Methyl-3-O-(β -D-oliviosyl)- α -D-olivosid (**27**)

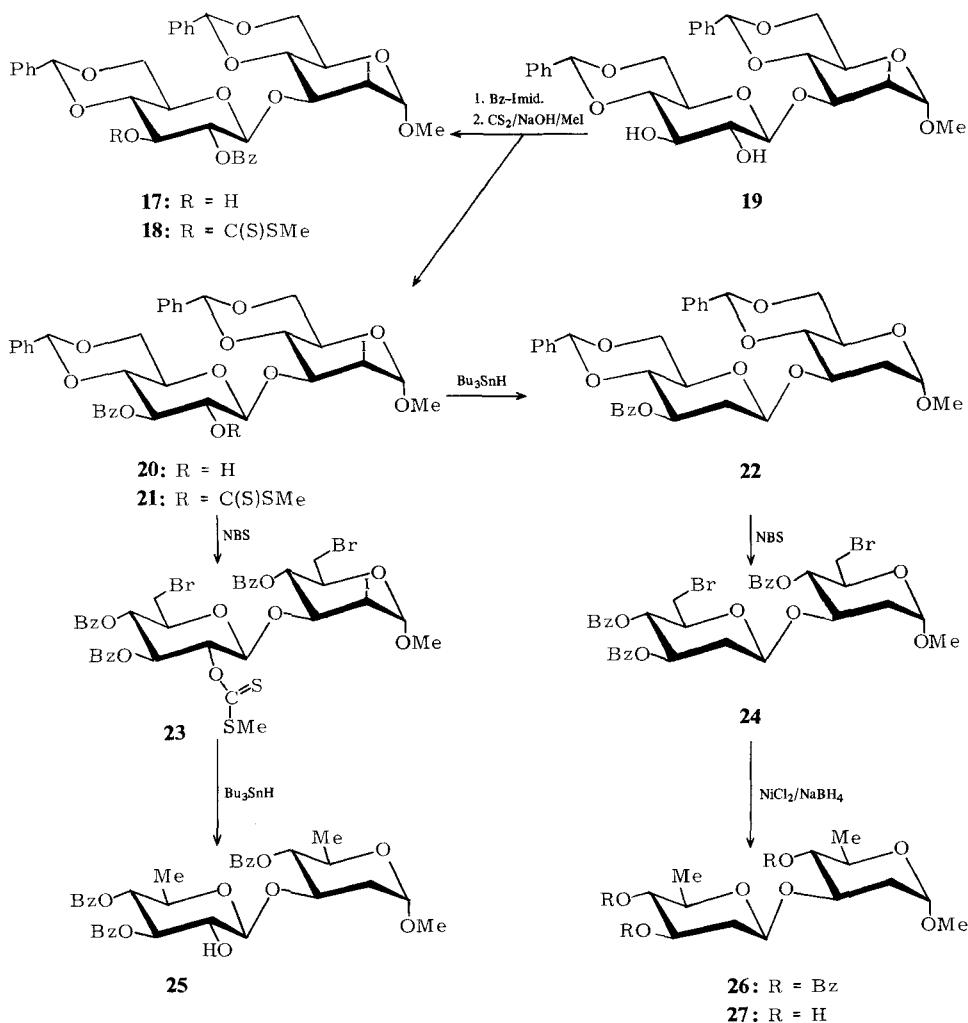
Als Ergebnis der vorstehenden Untersuchungen kommt für die Darstellung der D – C-Disaccharideinheit in **1** bis **3** das durch eine Synthesesequenz aus Laminaribiose zugängliche 2-Iod-dibenzyliden-Derivat **19**⁹) in Betracht. Zur Desoxygenierung der 2'-Position ist daher zunächst eine selektive Blockierung der 3'-Hydroxylgruppe erforderlich, für die am einfachsten eine Acylierung in Frage kommt. Während jedoch im Falle α -konfigurierter Hexopyranoside in vielen Fällen eine selektive Acylierung mit guten Ausbeuten erzielt werden kann²⁰), wurden bei β -anomeren Monosacchariden stets nur geringe Selektivitäten beobachtet²¹).

Die selektive Benzylierung von **19** mit *N*-Benzoylimidazol gab glatt nach einem Tag das Gemisch der Monobenzoate im Verhältnis **17**: **20** = 1:2 (bestimmt aus dem NMR-Spektrum) in einer Gesamtausbeute von 88%. Abweichend von Monosaccharid- β -glycosiden²¹) bleibt im vorliegenden Fall die erwartete Bildung eines unerwünschten 2',3'-Dibenzoats aus, was auf den Einfluß sterischer Effekte zurückgehen dürfte. **17** und **20** zeigen in unterschiedlichen Laufmitteln ein derart ähnliches Verhalten, daß an dieser Stelle der Synthese auf eine Trennung der Isomere verzichtet wurde. Die Methylxanthogenierung des Gemisches verläuft vollkommen problemlos zu den beiden Isomeren, 2'-Benzoyl-3'-methylxanthogenat **18** und 3'-Benzoyl-2'-methylxanthogenat **21**, im Verhältnis 1:2 wie zuvor. Ihre Trennung und Reindarstellung ließ sich chromatographisch erreichen. Die analytische Zuordnung war einfach durch NMR-Spektroskopie zu treffen, wobei vor allem die bei Kohlenhydrat-methylxanthogenaten beobachtete Tieffeldverschiebung des dem Methylxanthogenat-Rest benachbarten Protons hilfreich ist²²): z. B. findet sich 3'-H im Methylxanthogenat **18** als doppeltes Dublett bei δ = 6.32 und das 2'-H im Isomeren **21** ebenfalls als doppeltes Dublett bei δ = 6.25.

Im folgenden wurde das richtige Isomere **21** in der bromierenden Benzyliidenring-Öffnung mit *N*-Bromsuccinimid²³) zu dem Trihalogen-methylxanthogenat **23** umge-

setzt. In diesem Derivat sind in den Positionen 2, 6 und 6' Halogensubstituenten und in der 2'-Position der Methylxanthogenat-Rest vorhanden, die als Kryptodesoxyfunktionen unter den Bedingungen der reduktiven Umsetzung mit Tri-n-butylstannan glatt die Desoxyfunktionen liefern sollten. Die Ausbeute an **23** läßt mit 40 % zu wünschen übrig, wofür die radikalischen Bedingungen der *N*-Bromsuccinimid-Reaktion verantwortlich sein dürften, unter denen Xanthogenate geringere Stabilität zeigen.

Es erwies sich als günstig, die Halogenfunktionen des strukturell eindeutig belegten, kristallisierten Derivats **23** zunächst mit Nickelchlorid/Natriumborhydrid abzuspalten und das Rohprodukt mit Tri-n-butylstannan umzusetzen. Überraschend trat neben der glatt abgelaufenen reduktiven Dehalogenierung an den Positionen 2, 6 und 6' jedoch an C-2' nur eine Abspaltung der Xanthogensäureester-Gruppe ein, derzufolge die 2'-Hydroxylgruppe regeneriert wurde.



Abweichend vom ersten Konzept wurde daher die Reaktion mit Tri-*n*-butylstannan sogleich mit dem 2-Iod-2'-methylxanthogenat **21** durchgeführt, wobei erwartungsgemäß neben der zuvor erprobten Methylxanthogenat-Abspaltung auch die reduktive Dehalogenierung^{13,24)} der sekundären Halogenfunktion zum Derivat **22** erfolgte. An Hand der chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten der vier Achtlinien-Signale für die äquatorialen und die axialen Protonen an C-2 und C-2' ist die Struktur als 2,2'-Didesoxyverbindung mit α -glycosidisch gebundenem Aglycon im reduzierenden Ring und interglycosidischer β -Bindung bewiesen.

Bei der Umsetzung von **22** durch bromierende Benzylidenring-Öffnung wurde das 6,6'-Dibromid **24** nach chromatographischer Reinigung in mäßiger Ausbeute erhalten. Eine Reihe von Nebenprodukten, deren Bildung auf die besondere Säurelabilität der 2,6-Didesoxy-Strukturen in beiden Saccharid-Ringen zurückgeht, ließen sich nicht vermeiden. Im nächsten Schritt erfolgte die Reduktion der Bromfunktionen mit Nickelchlorid/Natriumboratan zu dem Tetradesoxytribenzoat **26**, dessen Struktur wie auch bei den anderen Syntheseprodukten durch NMR-Spektroskopie zweifelsfrei bewiesen werden konnte. Die abschließende Zemplén-Umesterung von **26** gibt direkt die Titelverbindung, Methyl-3-*O*-(β -D-oliviosyl)- α -D-oliviosid (**27**), das Glycosid des D-C-Disaccharids in den Cytostatica **1** bis **3**.

Wir danken Frau *Ute Ellermann* für die Mithilfe bei Versuchen und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung der Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen siehe Lit.^{9,25)}. ¹H-NMR-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, bei 270 MHz (Bruker WH 270) aufgenommen.

Methyl-3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-2-O-[(methylthio)thiocarbonyl]- α -D-glucopyranosid (5): Eine Lösung von 386 mg (1.0 mmol) **4**¹⁵⁾ in 2 ml absol. Dimethylsulfoxid und 1 ml Schwefelkohlenstoff wird auf 10°C gekühlt und mit 1 ml 5N wäßr. NaOH 15 min gerührt, wobei sich der Ansatz dunkelrot färbt. Nach Zugabe von 2 ml (30 mmol) Methyljodid wird 1 h bei Raumtemp. gerührt, dann das Gemisch zur Trockne eingeeengt, in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Einengen wird mit Essigester/*n*-Hexan kristallisiert. Ausb. 300 mg (65%), Schmp. 125°C, $[\alpha]_D^{20} = +28.9^\circ$ ($c = 0.61$ in Dichlormethan).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 5.17$ d, 2-, 3-H 6.00 mc, 4-, 5-, 6a-, 6b-H 3.67–4.47 m, Ph-CH 5.50 s, Aryl-H 7.20–8.08 m, OCH₃ 3.45 s, SCH₃ 2.40 s. $J(1, 2) = 3.3$ Hz.

C₂₂H₂₄O₇S₂ (464.6) Ber. C 56.88 H 5.21 Gef. C 57.00 H 5.20

Methyl-3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (7)

a) Eine Lösung von 235 mg (0.5 mmol) **5** in 15 ml absol. Toluol wird mit 300 mg (0.5 mmol) Bis(tri-*n*-butylzinn)-oxid versetzt und unter Stickstoff eine Lösung von 60 mg Polyhydrogenmethylsiloxan in 3 ml absol. Toluol zugetropft. Nach 4 h Rühren bei 100°C wird mit Kieselgel eingeeengt, sodann werden zunächst die Alkylzinnprodukte mit *n*-Hexan an einer Kieselgelsäule ausgewaschen. Durch nachfolgende Elution mit Essigester erhält man das Rohprodukt, das erneut chromatographisch an Kieselgel (Laufm. Essigester/Petrolether 1:2) gereinigt wird. Ausb. 90 mg (49%).

b) Die Lösung von 266 mg (1.0 mmol) **6** in 30 ml absol. Pyridin wird mit 5 ml Benzoylchlorid versetzt und 12 h bei Raumtemp. belassen. Man gießt auf Eiswasser, filtriert, trocknet und kristallisiert aus Essigester/*n*-Hexan. Ausb. 340 mg (92%), Schmp. 147°C, $[\alpha]_D^{20} = +0.6^\circ$ ($c = 1.7$ in Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): 1-H δ = 4.85 dd, 2a-H 1.89 ddd, 2e-H 2.50 ddd, 3-H 5.58 m, 4-, 5-, 6a-, 6b-H 3.65–4.40 m, Ph-CH 5.58 s, Aryl-H 7.18–8.10 m, OCH_3 3.37 s. $J(1, 2a) = 3.3$, $J(1, 2e) = 1.0$, $J(2a, 2e) = -13.3$, $J(2a, 3) = 11.3$, $J(2e, 3) = 5.6$ Hz.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (370.4) Ber. C 68.10 H 5.99 Gef. C 67.98 H 6.05

Phenyl-3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (9) und Phenyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (14): Zu einer Lösung aus 344 mg (1.0 mmol) **8**¹⁸⁾ in 10 ml absol. Dichlormethan werden 189 mg (1.1 mmol) *N*-Benzoylimidazol gegeben und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Waschen mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser wird getrocknet und eingengt. Ausb. 230 mg (51%) eines Gemisches aus **9** und **14**.

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_7$ (448.5) Ber. C 69.63 H 5.39 Gef. C 69.28 H 5.61

Das Gemisch wurde direkt zu **10** und **15** umgesetzt und anschließend das Verhältnis der Isomere bestimmt.

Phenyl-3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-2-O-[(methylthio)thiocarbonyl]- β -D-glucopyranosid (10) und Phenyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-3-O-[(methylthio)thiocarbonyl]- β -D-glucopyranosid (15): Eine Lösung aus 448 mg (1.0 mmol) **9** + **14** in 3 ml absol. Dimethylsulfoxid und 1 ml Schwefelkohlenstoff wird auf 10°C gekühlt und mit 1 ml 5N wäßr. NaOH 15 min gerührt. Nach Zugabe von 2 ml (30 mmol) Methyljodid wird 1 h bei Raumtemp. gerührt, dann zur Trockne eingengt, in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und wiederum eingengt. Ausb. 330 mg (63%) eines 2:1-Gemisches aus **10**:**15** (nach $^1\text{H-NMR}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von **10**: 1-H δ = 5.36 d, 2-H 6.69 dd, 3-H 5.85 t, 4-H 4.04 t, 5-, 6a-, 6b-H 3.75–3.97 m, Ph-CH 5.52 s, Aryl-H 6.95–8.08 m, SCH_3 2.45 s. $J(1, 2) = 7.4$, $J(2, 3) = 9.4$, $J(3, 4) = 9.4$, $J(4, 5) = 9.4$ Hz.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von **15**: 1-H δ = 5.38 d, 2-H 5.73 dd, 3-H 6.59 t, 4-H 4.12 t, 5-, 6a-, 6b-H 3.75–3.97 m, Ph-CH 5.58 s, Aryl-H 6.95–8.08 m, SCH_3 2.45 s. $J(1, 2) = 7.4$, $J(2, 3) = 9.4$, $J(3, 4) = 9.4$, $J(4, 5) = 9.4$ Hz.

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}_2$ (526.6) Ber. C 61.58 H 4.98 Gef. C 62.31 H 5.01

Phenyl-3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-arabino-hexopyranosid (11) und Phenyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-3-desoxy- β -D-ribo-hexopyranosid (16): Eine Lösung von 240 mg (0.45 mmol) **10** + **15** in 15 ml absol. Toluol wird mit 600 mg Bis(tri-n-butylzinn)-oxid versetzt und unter Stickstoff eine Lösung von 120 mg Polyhydrogenmethylsiloxan in 6 ml absol. Toluol hinzuge tropft. Man erhitzt 2 h auf 100°C, engt zur Trockne ein und eluiert auf einer kleinen Kieselgelsäule zunächst die Alkylzinnverbindungen mit 400 ml n-Hexan. Nachfolgendes Auswaschen mit 600 ml Essigester gibt die Rohverbindung, deren weitere Reinigung durch präp. Schichtchromatographie an Kieselgel (Laufm. Essigester/n-Hexan 1:2) erfolgt. Ausb. 120 mg (62%) des Isomere ngemisches aus **11** und **16**, Verhältnis 2:1 (nach $^1\text{H-NMR}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von **11**: 1-H δ = 5.39 dd, 2a-H 2.12 ddd, 2e-H 2.77 ddd, 3-H 5.46 ddd, 4-, 6a-, 6b-H 3.64–4.46 m, 5-H 3.68 m, Ph-CH 5.61 s, Aryl-H 7.00–8.10 m. $J(1, 2a) = 9.5$, $J(1, 2e) = 2.4$, $J(2a, 2e) = -12.8$, $J(2a, 3) = 11.2$, $J(2e, 3) = 5.4$, $J(3, 4) = 9.2$ Hz.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von **16**: 1-, 2-H δ = 5.28–5.41 m, 3a-H 1.98 ddd, 3e-H 2.79 ddd, 5-H 3.68 m, 4-, 6a-, 6b-H 3.64–4.46 m, Ph-CH 5.59 s, Aryl-H 7.00–8.08 m. $J(2, 3a) = 11.4$, $J(2, 3e) = 5.2$, $J(3a, 3e) = -11.4$, $J(3a, 4) = 11.4$, $J(3e, 4) = 5.3$ Hz.

$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (432.5) Ber. C 72.21 H 5.59 Gef. C 72.81 H 5.64

Methyl-3-O-(2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosyl)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosid (17) und Methyl-3-O-(3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosyl)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosid (20): Eine Lösung von 884 mg (1.38 mmol) **19**⁹⁾ in 5 ml absol. Dichlormethan wird mit 237 mg (1.38 mmol) *N*-Benzoylimidazol 1 d un-

ter Rückfluß erhitzt. Nach Waschen mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser wird getrocknet, eingeeignet und an Kieselgel chromatographiert (Laufm. Essigester/n-Hexan 1:2). Ausb. 810 mg (88%) eines Gemisches aus **17** und **20** = 1:2 (nach $^1\text{H-NMR}$ aus 1-H (**17**): 1-H (**20**) und OCH_3 (**17**): OCH_3 (**20**)).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von **17**: 1-H δ = 5.06 d, 2-H 4.56 dd, 2'-H 5.19 dd, OCH_3 3.37 s. $J(1, 2) = 1.0$, $J(2, 3) = 4.8$, $J(1', 2') = 7.2$, $J(2', 3') = 8.6$ Hz.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von **20**: 1-H δ = 5.19 d, 2-H 4.72 dd, 1'-H 4.89 d, 3'-H 5.44 dd, 3-, 4-, 5-, 6a-, 6b-, 2', 4', 5', 6a', 6b'-H 3.52–4.31 m, Ph-CH 5.53 s und 5.74 s, Aryl-H 7.26–8.20 m, OCH_3 3.44 s. $J(1, 2) = 1.0$, $J(2, 3) = 4.8$, $J(1', 2') = 7.2$, $J(2', 3') = 8.6$, $J(3', 4') = 9.6$ Hz.

Methyl-3-O-[2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-3-O-[(methylthio)thiocarbonyl]- β -D-glucopyranosyl]-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosid (18) und Methyl-3-O-[3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-2-O-[(methylthio)thiocarbonyl]- β -D-glucopyranosyl]-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-iod- α -D-mannopyranosid (21): Eine Lösung von 608 mg (0.81 mmol) **17** + **20** (1:2) in 7 ml absol. Dimethylsulfoxid und 1 ml Schwefelkohlenstoff wird bei 15°C mit 1 ml 5N wäßr. NaOH versetzt und 15 min gerührt. Nach Zugabe von 2 ml Methyljodid wird 1 h gerührt, dann eingeeignet, in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Trennung der isomeren Produkte wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufm. Ether/n-Hexan 1:4) vorgenommen. Ausb. an **18**: 133 mg (59% bezogen auf **17**:**20** = 1:2), Schmp. 211.5°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.2^\circ$ ($c = 1.1$ in Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H δ = 5.02 d, 2-H 4.24 dd, 3-H 3.55 dd, 1'-H 4.95 d, 2'-H 5.50 dd, 3'-H 6.32 dd, 4'-H 4.08 t, 4-, 5-, 6a-, 6b-, 5', 6a', 6b'-H 3.68–3.99 m und 4.18–4.31 m, Ph-CH 5.24 s und 5.65 s, Aryl-H 7.30–8.09 m, SCH_3 2.49 s, OCH_3 3.33 s. $J(1, 2) = 0.8$, $J(2, 3) = 4.4$, $J(3, 4) = 9.2$, $J(1', 2') = 6.2$, $J(2', 3') = 6.8$, $J(3', 4') = 9.0$, $J(4', 5') = 9.2$ Hz.

Ausb. an **21**: 350 mg (77.5% bezogen auf **17**:**20** = 1:2), Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70.7^\circ$ ($c = 0.52$ in Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H δ = 5.10 d, 2-H 4.41 dd, 3-H 3.45 dd, 4-H 3.78 t, 1'-H 4.96 d, 2'-H 6.25 dd, 3'-H 5.66 dd, 4'-H 4.05 t, 6b'-H 3.67 dd, 5-, 6a-, 6b-, 5', 6a'-H 3.84–3.98 m und 4.09–4.16 m, Ph-CH 5.33 s und 5.65 s, Aryl-H 7.26–8.09 m, SCH_3 2.52 s, OCH_3 3.38 s. $J(1, 2) = 0.8$, $J(2, 3) = 4.3$, $J(3, 4) = 9.6$, $J(4, 5) = 10.2$, $J(1', 2') = 6.8$, $J(2', 3') = 8.0$, $J(3', 4') = 9.5$, $J(4', 5') = 9.5$, $J(5', 6b') = 4.5$, $J(6a', 6b') = -9.8$ Hz.

$\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{IO}_{11}\text{S}_2$ (836.7) Ber. C 51.68 H 4.46 **18**: Gef. C 51.60 H 4.45

21: Gef. C 51.63 H 4.54

Methyl-3-O-(3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid (22): Zu einer Lösung von 500 mg (0.6 mmol) **21** in 25 ml absol. Toluol werden 3 g Molekularsieb 3 Å und 1.0 g (1.7 mmol) Bis(tri-n-butylzinn)-oxid gegeben und anschließend unter Stickstoff mit 200 mg Polyhydrogenmethylsiloxan, gelöst in 2 ml absol. Toluol, versetzt. Nach 24 h Rühren bei 110°C wird zur Trockne eingeeignet und auf eine kleine Kieselgelsäule gegeben. Mit 500 ml n-Hexan werden zunächst die Zinnalkylverbindungen ausgewaschen und dann mit 300 ml Essigester das Rohprodukt eluiert. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel (Laufm. Essigester/n-Hexan 1:2). Ausb. 170 mg (47%), Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.6^\circ$ ($c = 0.43$ in Essigester).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H δ = 4.81 dd, 2a-H 1.78 ddd, 2e-H 2.26 ddd, 4-H 3.62 t, 1'-H 4.92 dd, 2a'-H 1.88 ddd, 2e'-H 2.54 ddd, 3'-H 5.31 ddd, 3-, 5-, 6a-, 6b-, 4', 5', 6a', 6b'-H 3.73–3.91 m und 4.17–4.34 m, Ph-CH 5.50 s und 5.60 s, Aryl-H 7.22–8.04 m, OCH_3 3.35 s. $J(1, 2a) = 3.4$, $J(1, 2e) = 1.0$, $J(2a, 2e) = -13.2$, $J(2a, 3) = 10.8$, $J(2e, 3) = 5.0$, $J(3, 4) = 9.0$, $J(4, 5) = 9.0$, $J(1', 2a') = 9.5$, $J(1', 2e') = 2.4$, $J(2a', 2e') = -13.0$, $J(2a', 3') = 10.8$, $J(2e', 3') = 5.4$, $J(3', 4') = 9.4$ Hz.

$\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_{10}$ (604.7) Ber. C 67.54 H 6.00 Gef. C 67.15 H 5.85

Methyl-4-O-benzoyl-6-brom-2,6-didesoxy-3-O-(3,4-di-O-benzoyl-6-brom-6-desoxy-2-O-[(methylthio)thiocarbonyl]-β-D-glucopyranosyl)-2-iod-α-D-mannopyranosid (23): Eine Lösung aus 236 mg (0.28 mmol) **21** in 20 ml absol. Benzol wird mit 392 mg (2.0 mmol) Bariumcarbonat, 199 mg (1.12 mol) *N*-Bromsuccinimid und 10 mg Dibenzoylperoxid 1 h unter Rühren auf 90°C erhitzt. Nach Waschen mit Natriumhydrogensulfit-, Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser wird eingengt und an Kieselgel (Laufm. Essigester/n-Hexan 7:10) gereinigt. Ausb. 110 mg (40%), Schmp. 182°C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = -66.8^\circ$ ($c = 0.93$ in Dichlormethan).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H $\delta = 5.14$ d, 2-H 4.43 dd, 4-H 5.45 dd, 5-H 4.19 ddd, 6a-H 3.18 dd, 1'-H 4.91 d, 2'H 6.21 dd, 3'-H 5.30 t, 4'-H 5.77 t, 6b'-H 3.34 dd, 3-, 5'-H 3.86–3.96 m, 6b-, 6a'-H 3.46–3.62 m, Aryl-H 7.26–8.25 m, SCH_3 2.46 s, OCH_3 3.51 s. $J(1, 2) = 2.4$, $J(2, 3) = 4.0$, $J(3, 4) = 8.6$, $J(4, 5) = 8.2$, $J(5, 6a) = 7.4$, $J(5, 6b) = 4.0$, $J(6a, 6b) = -11.6$, $J(1', 2') = 7.6$, $J(2', 3') = 9.5$, $J(3', 4') = 9.5$, $J(4', 5') = 9.5$, $J(5', 6b') = 2.7$, $J(6a', 6b') = -11.4$ Hz.

$\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{Br}_2\text{IO}_{11}\text{S}_2$ (994.5) Ber. C 43.48 H 3.55 Gef. C 43.23 H 3.45

Methyl-4-O-benzoyl-6-brom-2,6-didesoxy-3-O-(3,4-di-O-benzoyl-6-brom-2,6-didesoxy-β-D-arabino-hexopyranosyl)-α-D-arabino-hexopyranosid (24): 100 mg (0.17 mmol) **22**, 169 mg (0.83 mmol) Bariumcarbonat und 88 mg (0.5 mmol) *N*-Bromsuccinimid werden in 40 ml absol. Benzol suspendiert und unter Rühren auf 80°C erhitzt. Nach Zugabe von 5 mg Dibenzoylperoxid beläßt man noch 1 h bei 80°C, kühlt ab, wäscht mit Natriumhydrogensulfit- sowie mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser, trocknet, engt ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufm. Essigester/n-Hexan 1:2). Ausb. 30 mg (23%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = -21.4^\circ$ ($c = 1.25$ in Essigester).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 1-H $\delta = 4.97$ dd, 2a-H 1.52–1.74 m, 2e-H 2.04–2.19 m, 3-H 4.51 ddd, 4-H 5.43 dd, 1'-H 4.26 dd, 2a'-H 1.52–1.74 m, 2e'-H 2.04–2.19 m, 3'-H 5.26–5.41 m, 4'-H 5.16 t, 5'-H 4.03 mc, 5-, 6a-, 6b-, 6a', 6b'-H 2.95–3.47 m, Aryl-H 6.85–8.40 m, OCH_3 3.17 s. $J(1, 2a) = 3.2$, $J(1, 2e) = 1.2$, $J(2a, 3) = 11.0$, $J(2e, 3) = 5.2$, $J(3, 4) = 9.0$, $J(4, 5) = 9.6$, $J(1', 2a') = 10.0$, $J(1', 2e') = 2.4$, $J(3', 4') = 9.5$, $J(4', 5') = 9.5$ Hz.

$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{Br}_2\text{O}_{10}$ (762.5) Ber. C 53.56 H 4.49 Gef. C 53.18 H 4.21

Methyl-4-O-benzoyl-2,6-didesoxy-3-O-(3,4-di-O-benzoyl-6-desoxy-β-D-glucopyranosyl)-α-D-arabino-hexopyranosid (25): 70 mg (0.07 mmol) **23** und 90 mg (0.4 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat werden in einem Gemisch aus 10 ml Methanol und 10 ml Ether gelöst, 40 mg (1.1 mmol) Natriumborant fest hinzugegeben und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird vom Niederschlag abfiltriert, zur Trockne eingengt und in 30 ml absol. Toluol aufgenommen. Unter Stickstoff fügt man 650 mg (1.1 mmol) Bis(tri-*n*-butylzinn)-oxid sowie 150 mg Polyhydrogenmethylsiloxan zu, erhitzt 5 h auf 110°C, engt zur Trockne ein, gibt den Rückstand auf eine kleine Kieselgelsäule (7 × 1 cm) und wäscht mit 1500 ml *n*-Hexan die Zinnalkylverbindungen aus. Durch Elution mit 500 ml Essigester erhält man das Rohprodukt, das chromatographisch an Kieselgel (Laufm. Essigester/n-Hexan 1:2) gereinigt wird. Ausb. 20 mg (48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1-H $\delta = 4.85$ dd, 2a-H 1.88 ddd, 2e-H 2.36 ddd, 3-H 4.29 ddd, 4-H 5.01 t, 5-H 3.95 dq, CH_3 -6 1.36 d, 1'-H 4.51 d, 2'-H 3.21 dd, 3'-H 4.96 t, 4'-H 5.41 t, 5'-H 3.45 mc, CH_3 -6' 1.32 d, Aryl-H 7.23–8.18 m, OCH_3 3.39 s. $J(1, 2a) = 3.3$, $J(1, 2e) = 1.0$, $J(2a, 2e) = -13.2$, $J(2a, 3) = 11.5$, $J(2e, 3) = 5.2$, $J(3, 4) = 9.4$, $J(4, 5) = 9.5$, $J(5, 6) = 6.4$, $J(1', 2') = 7.6$, $J(2', 3') = 9.5$, $J(3', 4') = 9.5$, $J(4', 5') = 9.5$, $J(5', 6') = 6.4$ Hz.

25 läßt sich nicht vollständig von Zinnalkylverbindungen befreien, wie sich an den nicht befriedigenden verbrennungsanalytischen Daten erkennen läßt. Auf eine Bestimmung der optischen Drehung wurde daher verzichtet.

Methyl-4-O-benzoyl-2,6-didesoxy-3-O-(3,4-di-O-benzoyl-2,6-didesoxy-β-D-arabino-hexopyranosyl)-α-D-arabino-hexopyranosid (26): 25 mg (0.033 mol) **24** und 93.5 mg (0.39 mmol) Nickel-

chlorid-hexahydrat werden in 5 ml absol. Methanol gelöst und 30 mg (0.79 mmol) Natriumboratan unter Rühren hinzugefügt. Nach 1 h werden nochmals 30 mg Natriumboratan zugegeben und weitere 2 h gerührt. Es wird über Kieselgel filtriert, eingengt, in Essigester aufgenommen, wieder über Kieselgel filtriert und chromatographisch gereinigt (Laufm. Toluol/Ethanol 6:1). Ausb. 10 mg (50%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = -23.0^\circ$ ($c = 0.26$ in Essigester).

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): 1-H $\delta = 4.55$ dd, 2a-H 1.61 ddd, 2e-H 2.12 ddd, 3-H 4.47 ddd, 4-H 5.33 dd, 5-H 3.97 dq, CH_3 -6 1.31 d, 1'-H 4.32 dd, 2a'-H 1.71 ddd, 2e'-H 2.23 ddd, 3'-H 5.37 ddd, 4'-H 5.17 t, 5'-H 3.14 dq, CH_3 -6' 1.00 d, Aryl-H 6.86–8.37 m, OCH_3 3.09 s. $J(1, 2a) = 3.4$, $J(1, 2e) = 1.6$, $J(2a, 2e) = -13.0$, $J(2a, 3) = 11.7$, $J(2e, 3) = 5.2$, $J(3, 4) = 9.2$, $J(4, 5) = 9.6$, $J(5, 6) = 6.2$, $J(1', 2a') = 10.0$, $J(1', 2e') = 2.2$, $J(2a', 2e') = -12.5$, $J(2a', 3') = 11.5$, $J(2e', 3') = 5.4$, $J(3', 4') = 9.5$, $J(4', 5') = 9.5$, $J(5', 6') = 6.2$ Hz.

$\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_{10}$ (604.7) Ber. C 67.54 H 6.00 Gef. C 67.18 H 5.86

Methyl-2,6-didesoxy-3-O-(2,6-didesoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)- α -D-arabino-hexopyranosid [Methyl-3-O-(β -D-oliviosyl)- α -D-oliviosid] (27): 8 mg (0.013 mmol) 26 werden mit 5 ml 0.1 N methanolischer Natriummethylatlösung 48 h bei Raumtemp. belassen. Man neutralisiert mit Kohlendioxid, engt ein, nimmt in Essigester auf, wäscht mit Wasser, trocknet und dampft ein. Ausb. 3 mg (77%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +16.3^\circ$ ($c = 0.15$ in Aceton).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_7$ (292.3) Ber. C 53.41 H 8.28 Gef. C 54.01 H 8.57

Literatur

- 1) J. Thiem und B. Meyer, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1979**, 1331.
- 2) J. Thiem und B. Meyer, Tetrahedron, im Druck.
- 3) M. Miyamoto, Y. Kawamatsu, K. Kawashima, M. Shinohara, K. Tanaka, S. Tatsuoka und K. Nakanishi, Tetrahedron **23**, 421 (1967).
- 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, Chem. Ber. **113**, 3058 (1980).
- 7) J. Thiem, H. Karl und J. Schwentner, Synthesis **1978**, 696.
- 8) J. Thiem und J. Elvers, Chem. Ber. **113**, 3049 (1980), nachstehend.
- 9) J. Thiem und H. Karl, Chem. Ber. **112**, 1046 (1979).
- 10) L. Kiss, Acta Chim. Hung. **97**, 345 (1978), und dort zitierte Arbeiten.
- 11) D. H. R. Barton und S. W. McCombie, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1975**, 1574.
- 12) C. Copeland und R. V. Stick, Aust. J. Chem. **30**, 1269 (1977); H. Paulsen, B. Elvers, H. Redlich, E. Schüttelpelz und G. Snatzke, Chem. Ber. **112**, 3842 (1979).
- 13) H. Redlich, H.-J. Neumann und H. Paulsen, Chem. Ber. **110**, 2911 (1977).
- 14) T. Hayashi, T. Iwaoka, N. Takeda und E. Ohki, Chem. Pharm. Bull. **26**, 1786 (1978).
- 15) E. J. Bourne, A. J. Huggard und J. C. Tatlow, J. Chem. Soc. **1953**, 735.
- 16) G. L. Grady und H. G. Kuivila, J. Org. Chem. **34**, 2014 (1969).
- 17) I. W. Hughes, W. G. Overend und M. Stacey, J. Chem. Soc. **1949**, 2846.
- 18) C. M. McCloskey und G. H. Coleman, J. Org. Chem. **10**, 184 (1945).
- 19) S. Hanessian, Adv. Carbohydr. Chem. **21**, 143 (1966); R. F. Butterworth und S. Hanessian, ebenda **26**, 279 (1971).
- 20) H. Hönig und H. Weidmann, Carbohydr. Res. **25**, 109 (1975).
- 21) J. Stanek und J. Jary, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 163.
- 22) B. Elvers, Dissertation, Univ. Hamburg 1978.
- 23) S. Hanessian und N. R. Plessas, J. Org. Chem. **34**, 1035 (1969).
- 24) M. Funabashi, N. Hong, H. Kodoma und J. Yoshimura, Carbohydr. Res. **67**, 139 (1978).
- 25) J. Thiem, H. Karl und U. Ellermann, Chem. Ber. **112**, 3139 (1979).