

Synthesen mit 2,6-Didesoxyglycosylhalogeniden. Aufbau des B – A-Disaccharid-Glycosids aus Chromomycin A₃

Joachim Thiem* und Bernd Meyer

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

Eingegangen am 7. Januar 1980

Aus dem Diacetat der 3,4-*O*-Isopropyliden-*galacto*-Verbindung **2** wird durch photolytische Desoxygenierung **3** gewonnen, dessen milde Acidolyse zu **4** führt. Die Acetylierung gibt die Monoacetate **5** und **6** sowie das Diacetat **7**. Durch Methylierung von **6** mit Diazomethan unter Bortrifluorid-Katalyse wird das 4-*O*-Methyl-Derivat **9** gewonnen, das mit Bromtrimethylsilan glatt zum 2,6-Didesoxyglycosylbromid **8** reagiert. Aus **7** ist entsprechend das Bromid **10** erhältlich, das mit der Monohydroxy-Verbindung **5** nach einer variierten Glycosidsynthesemethode zur Bildung des $\alpha,1 \rightarrow 3$ -verknüpften Disaccharids **11** führt. **11** kann selektiv zu **12** partiell deacetyliert werden. Entsprechend wird aus **8** und **5** das Disaccharid-Derivat **13** dargestellt und zum Methylglycosid der B – A-Disaccharideinheit **14** aus Chromomycin A₃ umgesetzt. Die NMR-spektroskopischen Daten von **14** stehen mit denen für den B – A-Disaccharidblock aus Chromomycin A₃ vollauf in Übereinstimmung.

Synthetic Application of 2,6-Dideoxyglycosyl Halides.

Construction of the B – A Disaccharide Glycoside in Chromomycin A₃

By photolytic deoxygenation of the diacetoxy-3,4-*O*-isopropylidene *galacto* compound **2** the 2,6-dideoxy derivative **3** is obtained. Mild acidolysis gives **4**, the acetylation of which yields the monoacetates **5** and **6**, and in addition the diacetate **7**. Methylation of **6** using diazomethane under boron trifluoride catalysis leads to the 4-*O*-methyl compound **9**, and with bromotrimethylsilane the 2,6-dideoxy glycosyl bromide **8** is obtained. Correspondingly, **7** gives the bromide **10** which, according to a varied glycoside synthesis procedure is condensed with the monohydroxy compound **5** to yield the $\alpha,1 \rightarrow 3$ -linked disaccharide **11**. By partial deacetylation the selective synthesis of **12** is achieved. The corresponding condensation of **5** and **8** allows the preparation of the disaccharide **13** which is subsequently transferred to the methyl glycoside **14** of the B – A disaccharide unit of chromomycin A₃. The NMR spectral data of **14** and the disaccharide unit B – A in chromomycin A₃ are consistently in agreement.

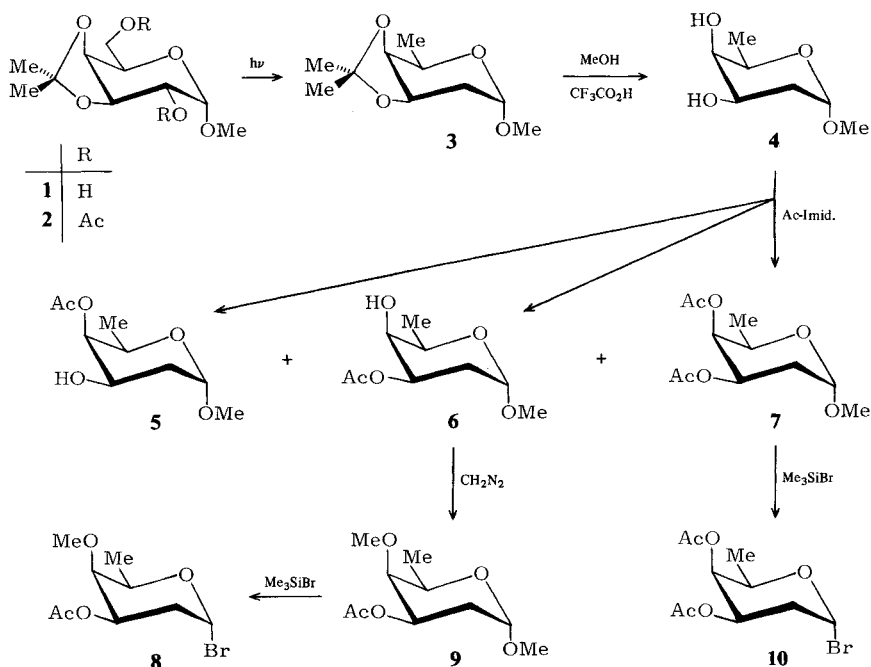
Gebunden an die Position 6 der Aglyca finden sich in Chromomycin A₃^{1,2} sowie in Olivomycin A^{3,4} das Tetradesoxydisaccharid B – A (siehe Lit.⁵), in dem beide Saccharide 2,6-Dideoxy-*D*-*lyxo*-Konfiguration aufweisen und über eine $\alpha,1 \rightarrow 3$ -interglycosidische Bindung verknüpft sind. Bemerkenswert ist das Substitutionsmuster der beiden restlichen Hydroxylgruppen an C-4 und an C-4', die im Saccharid A acetyliert und im Saccharid B methyliert vorliegen.

Für die Synthese dieses Disaccharidglycosids können entweder das *N*-Iodsuccinimid-Verfahren⁶⁾ (vgl. auch Lit.⁷⁾) oder der Einsatz von Glycosylhalogeniden Anwendung finden. Bei dem vorliegenden Problem ist die Verfügbarkeit eines 2,6-Didesoxyglycosylhalogenids vom Baustein B erforderlich, das nach einer modifizierten Glycosidsynthese-Methode unter ausschließlicher Umsetzung zum α -Glycosid an den 2,6-Didesoxybaustein A mit freier Hydroxylgruppe an C-3 zu knüpfen ist.

Während normale Glycosylhalogenide (vom Typ der α -Halogenether) meist leicht herstellbar, hinreichend stabil, und für Synthesen gut zu handhaben sind, trifft dies für 2-Desoxy- und mehr noch für die 2,6-Didesoxyglycosylhalogenide nicht zu. Derartige Verbindungen sind nur in wenigen Fällen sauber zu erhalten oder kristallisiert, wenngleich kürzlich gezeigt werden konnte, daß unter extremem Feuchtigkeitsausschluß ihre Erzeugung aus Glycalen möglich ist⁸⁾. Mit dem neu entwickelten Verfahren der Umsetzung von Glycosylestern (oder Glycosiden) mit Halogentrimethylsilan ist eine Methode verfügbar⁹⁾, mit der diese reaktiven Verbindungen in hohen Ausbeuten rein anfallen und in situ für Glycosidsynthesen Verwendung finden können.

Darstellung der Hydroxylkomponente für Baustein A

Ausgehend von Methyl- α -D-galactopyranosid läßt sich mit 2,2-Dimethoxypropan in Dimethylformamid bei Toluolsulfonsäurekatalyse¹⁰⁾ die 3,4-*O*-Isopropylidenverbindung **1** aus dem Rohprodukt in 65proz. Ausbeute kristallisiert erhalten. Diese Methode ist den älteren Darstellungsverfahren für **1** wesentlich überlegen, da weder eine destillative^{11,12)} noch eine chromatographische Reinigung¹³⁾ erforderlich wird. Das wie üblich dargestellte 2,6-Diacetat **2**¹²⁾ konnte glatt nach einer neuartigen Desoxygenierungsmethode durch Photolyse in Hexamethylphosphorsäuretriamid/Wasser (95:5)^{14,15)} zu dem Methyl-2,6-didesoxy-3,4-*O*-isopropyliden- α -D-*lyxo*-hexopyranosid



(3) umgesetzt werden (64%). Die selektive Abspaltung der Isopropylidengruppe muß sehr schonend erfolgen, damit die Vollacetalstruktur am anomeren Zentrum erhalten bleibt. Erfolgreich war die mehrstündige Umsetzung von **3** in Methanol mit 1.5% Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur, die zu **4**¹⁶⁾ in 81proz. Ausbeute führte.

Bei der anschließenden Acetylierung mit *N*-Acetylimidazol¹⁷⁾ wird keine nennenswerte Selektivität beobachtet. Neben dem 3,4-Diacetat **7** (25%) findet sich das 4-Monoacetat **5**¹⁶⁾ (35%) und das 3-Monoacetat **6**¹⁶⁾ (25%), deren Trennung säulenchromatographisch problemlos gelang. Die strukturelle Zuordnung von **5** bis **7** ist NMR-spektroskopisch eindeutig: die Ringprotonen mit geminalen Acetoxygruppen erfahren die erwartete Tieffeldverschiebung, so daß in **5** 4-H bei $\delta = 5.02$, in **6** 3-H bei $\delta = 5.02$ und in **7** 3-H bei $\delta = 5.17$ sowie 4-H bei 5.09 beobachtet werden.

Die Ausbeute an kristallisiertem **5** beträgt somit ca. 15% über alle Stufen, bezogen auf **1**, und liegt damit bei weitem über der früher beschriebenen Ausbeute von ca. 5%, bezogen auf das aus Galactose in einer Reihe von Stufen zu bereitende Methyl-2-desoxy- α -D-*lyxo*-hexopyranosid¹⁶⁾.

Synthese der 2,6-Didesoxyglycosylbromide als Vorstufen für den Baustein B

Zur Methylierung von **6** wird in eine mit katalytischen Mengen Bortrifluorid-Etherat versetzte etherische Lösung Diazomethan in kräftigem Strom bis zur vollständigen Umsetzung (nach Dünnschichtchromatographie) eingeleitet, wobei das 4-*O*-Methyl-Derivat **9** zu 82% anfällt. In diesem Fall – wie generell bei allen substituierten Methyl-2,6-didesoxy- α -D-*lyxo*-hexopyranosiden – ist stets auf eine sehr schonende Aufarbeitung zu achten, da sich diese Derivate durch eine ungewöhnliche Flüchtigkeit auszeichnen und zum Teil bereits das Abdestillieren von Lösungsmitteln bei Raumtemperatur zu geringen Substanzverlusten führt. Nach der chemischen Verschiebung der den funktionellen Gruppen an C-3 und C-4 zugehörigen Ringprotonen ($\delta(3\text{-H}) = 5.11$ und $\delta(4\text{-H}) = 3.32$) ist die Struktur von **9**¹⁶⁾ bewiesen und gezeigt, daß erwartungsgemäß unter diesen Bedingungen keine Acetylgruppenwanderung erfolgt ist.

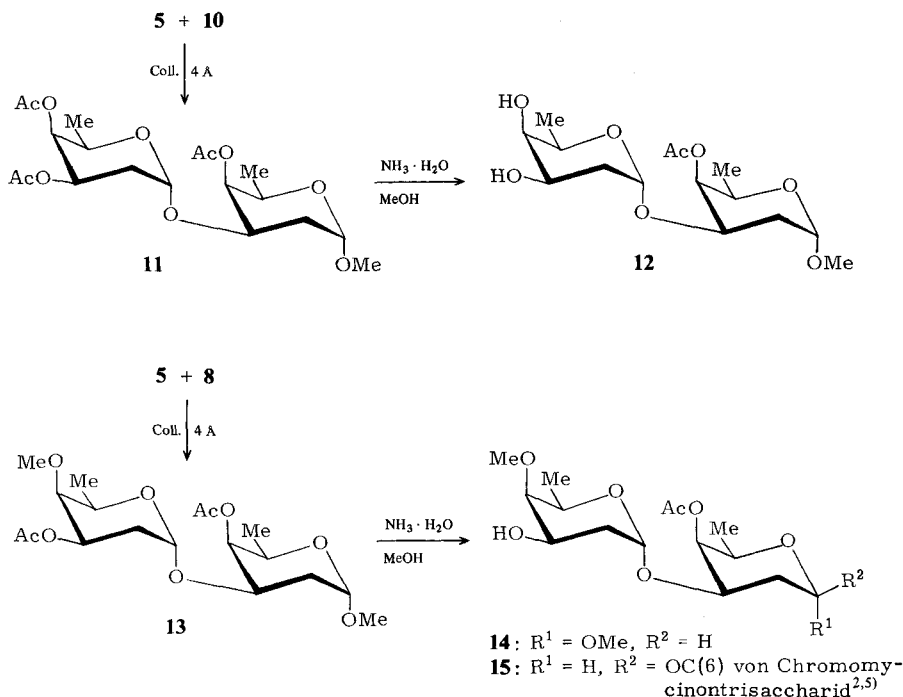
In der nachfolgenden Umsetzung läßt sich das neuartige, milde Darstellungsverfahren für 2,6-Didesoxyglycosylbromide⁹⁾ auf das Methylglycosid **9** anwenden. Die Umsetzung mit Bromtrimethylsilan in Benzol gibt nach 8 h bei Raumtemperatur quantitativ das Bromid **8**. Durch Gefriertrocknung wird überschüssiges Reagenz entfernt und das extrem feuchtigkeitsempfindliche Bromid in benzolischer Lösung für die nachfolgende Glycosidsynthese sofort eingesetzt. Die Struktur von **8** ist den NMR-Spektren zweifelsfrei zu entnehmen, wobei vor allem das sehr weit tieffeldverschobene Signal des anomeren Protons ($\delta(1\text{-H}) = 6.31$) charakteristisch ist.

Nach der gleichen Methode gelang aus **7** die quantitative Darstellung des 2,6-Didesoxyglycosylbromids **10**, dessen Aufarbeitung und Weiterverwendung entsprechend vorgenommen wurde. Das L-Enantiomere von **10** konnte kürzlich unter peinlichstem Ausschluß von Feuchtigkeit aus 3,4-Diacetyl-L-fucal durch Bromwasserstoff-Addition dargestellt werden⁸⁾. Die hier verwendete Darstellungsmethode erscheint einfacher und dürfte vorzuziehen sein.

Herstellung der B – A-Disaccharidglycoside

Zur Darstellung der interglycosidisch α -verknüpften B – A-Disaccharide aus der Hydroxylkomponente **5** für das Saccharid A und den reaktiven 2,6-Didesoxyglycosyl-

bromiden **10** bzw. **8** für das Saccharid **B** wurde ein variiertes Glycosidsyntheseverfahren herangezogen. Dabei wurde auf den in Koenigs-Knorr-Reaktionen üblichen Zusatz von Silber- (oder Quecksilber-)Salzen verzichtet und nur in Gegenwart von Molekularsieb 4 Å sowie von symmetrischem Collidin zum Abfangen des gebildeten Wassers bzw. der Säure umgesetzt (vgl. Lit.¹⁸). Unter diesen Bedingungen liegt ein erhöhter Gehalt an Bromidionen in Lösung vor, der eine gesteigerte Inversionsgeschwindigkeit am anomeren Zentrum bewirkt. Dabei entsteht aus dem eingesetzten α -Bromid in geringer, aktueller Konzentration das noch reaktivere β -Isomere, das eine unmittelbare Umsetzung durch nucleophile Substitution mit der Alkoholkomponente zu dem α -Disaccharid erfährt und sogleich nachgebildet wird.



In der Tat gelang auf diese Weise die Kondensation von **5** mit **10** zum Disaccharid **11** in ca. 40proz. Reinausbeute nach chromatographischer Abtrennung der Zersetzungsprodukte aus **10**. Die Bildung eines $\beta,1 \rightarrow 3$ -verknüpften Isomeren wurde nicht beobachtet. Die α -glycosidische Verknüpfung in **11** zeigt sich an Hand des doppelten Dubletts für $1'\text{-H}$ mit den Kopplungskonstanten $J(1', 2a') = 3.3$ und $J(1', 2e') = 1.3$ Hz und die Bindung an die Position 3 im reduzierenden Ring an den chemischen Verschiebungen von 3-H mit $\delta = 4.08$ und 4-H mit $\delta = 5.03$.

Überraschend führt die Behandlung von **11** mit wäßrig-methanolischer Ammoniaklösung bei Raumtemperatur ausschließlich zu einer Abspaltung der Acetoxygruppen an C-3' und C-4', während die Acetylgruppe an C-4 erhalten bleibt. Möglicherweise

kann dieser Befund auf eine sterische Hinderung zurückgeführt werden, wonach der nicht-reduzierende Ring die Entblockierung an C-4 verhindert. Im NMR-Spektrum des Produkts **12** zeigen die Signale im reduzierenden Ring annähernd die gleichen chemischen Verschiebungen sowie das gleiche Aufspaltungsmuster wie beim Edukt **11**. Dagegen erscheinen die Signale von 3'-H und 4'-H in [D₆]Aceton wegen des langsameren Austausches der benachbarten Hydroxylprotonen verbreitert. Dies kann nach Zugabe von 5% Deuteriumoxid behoben werden.

Entsprechend ergab die Kondensation von 3-O-Acetyl-2,6-didesoxy-4-O-methyl- α -D-lyxo-hexopyranosylbromid (**8**) mit **5** das α -verknüpfte Disaccharid **13** zu 41%. Wiederum konnte bei der Umsetzung mit wäßrig-methanolischer Ammoniaklösung die selektive Abspaltung der 3'-Acetoxygruppe erzielt werden, wobei quantitativ das Disaccharidglycosid **14** als farbloser Sirup anfiel. Die Struktur **14** ist aus dem vollständig interpretierten NMR-Spektrum in C₆D₆ (siehe Exp. Teil) eindeutig abzulesen.

In der Tabelle sind die chemischen Verschiebungen der CDCl₃-Spektren von **14** sowie des B-A-Disaccharidteils aus Chromomycin A₃²⁾ **15** gegenübergestellt. Abweichungen ($\Delta\delta$) werden nur an 1A-H sowie in geringerem Maße bei 3A-H und 5A-H beobachtet und sind mit dem Vorliegen unterschiedlicher Aglyca – α -Methyl- bei **14** und einer β -verknüpften phenolischen Funktion in Chromomycin A₃²⁾ – vereinbar. Mit der Synthese von **14** ist die vollständige Darstellung der B-A-Disaccharideinheit aus Chromomycin A₃ und aus Olivomycin A mit ihren komplexen Schutzgruppen gelungen.

Tab.: Chemische Verschiebungen von **14** und dem B-A-Disaccharid in Chromomycin A₃ (**15**) in CDCl₃^{a)}

	Saccharid A							
	1-H	2a-H	2e-H	3-H	4-H	5-H	CH ₃ -6	OAc
15	5.24	2.10 m		4.02	5.16	3.81	1.24	2.16
14	4.83	1.94	1.60	4.14	5.14	3.94	1.15	2.15
$\Delta\delta$	—	—	—	(0.12)	−0.02	(0.13)	−0.09	−0.01

	Saccharid B							
	1-H	2a-H	2e-H	3-H	4-H	5-H	CH ₃ -6	OCH ₃
15	5.03	2.00 m		3.89	3.20	3.87	1.25	3.56
14	5.09	1.73 m		3.93	3.20	3.84	1.30	3.61
$\Delta\delta$	0.06	—		0.04	0.00	−0.03	0.05	0.05

a) Aufspaltungsmuster und Kopplungskonstanten in **14** und **15** übereinstimmend.

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

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnenschichtchromatographisch (Kieselgel 60 GF₂₅₄, Merck) verfolgt. Detektion: Ansprühen mit konz. Schwefelsäure und/oder UV-Fluoreszenz. Präparative Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck). Präparative Schichtchromatographie: Kieselgel GF-Fertigplatten, 20 × 20 cm mit 0.5 und 2.0 mm Schichtdicke (Merck). Schmelzpunkte: Leitz-Heiztischmikroskop (unkorrigiert) und Mettler FP 61 (korrigiert). Optische Drehungen: Perkin-Elmer 243 in 1-dm-Küvetten bei 589 nm (Na-D-Linie). ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WH 270 bei 270 MHz bzw. 67.89 MHz.

Methyl-3,4-O-isopropyliden-α-D-galactopyranosid (1): Eine Lösung von 30.0 g (0.15 mol) Methyl-α-D-galactopyranosid in 180 ml absol. Dimethylformamid und 30 g (0.29 mol) 2,2-Dimethoxypropan wird mit 150 mg *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat 8 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Neutralisation mit 20 ml Triethylamin wird die Lösung i. Vak. eingengt und das Produkt aus Aceton/*n*-Hexan kristallisiert. Ausb. 22.8 g (65%), Schmp. 99–100°C (Lit.¹¹) 98–99°C, 101–102°C; Lit.¹²) 103–104°C), $[\alpha]_D^{20} = 139.0^\circ$ ($c = 1.0$ in Chloroform) (Lit.¹¹): 135° (Chloroform), 162° (Wasser); Lit.¹²): 135° (Aceton)).

¹H-NMR (CD₃COCD₃): 1-H δ = 4.62 d, 2-H 3.64 ddd, 3-H 4.13 dd, 4-H 4.26 dd, 5-H 4.00 ddd, 6a-, 6b-H und 6-OH 3.74 m, 2-OH 3.90 d, OCH₃ 3.37 s, (CH₃)₂C-1 1.42 s, (CH₃)₂C-2 1.28 s. $J(1, 2) = 3.7$, $J(2, 3) = 7.2$, $J(2, 2\text{-OH}) = 7.0$, $J(3, 4) = 5.8$, $J(4, 5) = 2.4$, $J(5, 6a) = 5.8$, $J(5, 6b) = 5.8$ Hz.

C₁₀H₁₈O₆ (234.3) Ber. C 51.27 H 7.75 Gef. C 51.20 H 7.68

Methyl-2,6-didesoxy-3,4-O-isopropyliden-α-D-lyxo-hexopyranosid (3): 20.0 g (62.8 mmol) **2**¹² werden in 1 l Hexamethylphosphorsäuretriämid/Wasser (95:5) 50 h mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe (Hanau TQ 718) in einer Umlaufapparatur (Heraeus, Hanau) belichtet. Danach wird mit 3 l Wasser versetzt und 30 h am Kutscher-Steu-del-Extraktor mit 500 ml Ether extrahiert. Die Etherphase wird zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ca. 20 ml eingengt. Nach Filtration an 10 g Kieselgel zur Entfernung von Spuren HMPT wird der Ether bei 50°C Badtemp. abdestilliert. Ausb. 8.1 g (64%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = 59.2^\circ$ ($c = 0.9$ in Dichlormethan) (Lit.¹⁵) für die 1-Verbindung: –60°).

¹H-NMR (CDCl₃): 1-H δ = 4.80 dd, 2a-H 2.19 ddd, 2e-H 1.71 ddd, 3-H 4.46 ddd, 4-H 3.98 dd, 5-H 3.86 dq, CH₃-6 1.28 d, (CH₃)₂C-1 1.50 s, (CH₃)₂C-2 1.35 s, OCH₃ 3.38 s. $J(1, 2a) = 5.4$, $J(1, 2e) = 6.2$, $J(2a, 2e) = -14.8$, $J(2a, 3) = 4.8$, $J(2e, 3) = 4.0$, $J(3, 4) = 7.1$, $J(4, 5) = 2.0$, $J(5, 6) = 6.6$ Hz.

C₁₀H₁₈O₄ (202.3) Ber. C 59.39 H 8.97 Gef. C 59.43 H 9.05

Methyl-2,6-didesoxy-α-D-lyxo-hexopyranosid (4): Eine Lösung aus 8.0 g (39.6 mmol) **3** in 100 ml absol. Methanol wird tropfenweise mit 1.5 ml Trifluoracetanhydrid versetzt und 4 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Einengen auf 10 ml wird mit 50 ml absol. Methanol aufgenommen und danach ganz eingedampft. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt und anschließend an Kieselgel (Laufm./Ether) chromatographiert. Ausb. 5.2 g (81%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = 125.2^\circ$ ($c = 0.8$ in Dichlormethan) (Lit.¹⁶): 122° (Aceton)).

¹H-NMR (CD₃COCD₃/D₂O 10:1): 1-H δ = 4.66 ddd, 2a-H 1.82 dddd, 2e-H 1.64 dddd, 3-H 3.85 ddd, 4-H 3.51 dddd, 5-H 3.74 ddq, CH₃-6 1.16 d, OCH₃ 3.22 s. $J(1, 2a) = 3.8$, $J(1, 2e) = 1.4$, $J(1, 5) = 0.7$, $J(2a, 2e) = -12.7$, $J(2a, 3) = 11.8$, $J(2a, 4) = 0.4$, $J(2e, 3) = 5.3$, $J(2e, 4) = 1.0$, $J(3, 4) = 3.1$, $J(4, 5) = 1.2$, $J(5, 6) = 6.6$ Hz.

C₇H₁₄O₄ (162.2) Ber. C 51.84 H 8.71 Gef. C 51.68 H 8.66

Methyl-4-O-acetyl-(5), Methyl-3-O-acetyl-(6) und Methyl-3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy-α-D-lyxo-hexopyranosid (7): Eine Lösung aus 2.0 g (12.3 mmol) **4** in 10 ml Chloroform wird mit 2.7 g (24.6

mmol) *N*-Acetylimidazol versetzt, nach 12 h bei Raumtemp. eingeengt und an Kieselgel (Laufm. Ether) chromatographiert. Man isoliert drei Fraktionen:

$R_F = 0.33$ TLC, Ether: 870 mg (34.7%) **5**

$R_F = 0.44$ TLC, Ether: 665 mg (26.5%) **6**

$R_F = 0.78$ TLC, Ether: 740 mg (24.5%) **7**.

5: Schmp. 87–88°C (Lit.¹⁶): 87–90°C), $[\alpha]_D^{20} = 146.0^\circ$ ($c = 1.0$ in Dichlormethan). – ¹H-NMR (CD₃COCD₃): 1-H $\delta = 4.75$ ddd, 2a-H 1.79 ddd, 2e-H 1.74 dddd, 3-H 4.05 ddd, 4-H 5.02 ddd, 5-H 3.93 ddq, CH₃-6 1.04 d, OAc 2.07 s, OCH₃ 3.27 s. $J(1, 2a) = 3.4$, $J(1, 2e) = 1.5$, $J(1, 5) = 0.7$, $J(2a, 2e) = -12.7$, $J(2a, 3) = 11.5$, $J(2e, 3) = 5.6$, $J(2e, 4) = 0.9$, $J(3, 4) = 3.2$, $J(4, 5) = 1.3$, $J(5, 6) = 6.7$ Hz.

6: Schmp. 207–210°C, $[\alpha]_D^{20} = 144.0^\circ$ ($c = 0.2$ in Dichlormethan) (Lit.¹⁶): 142°. – ¹H-NMR (CD₃COCD₃): 1-H $\delta = 4.72$ ddd, 2a-H 2.07 dddd, 2e-H 1.69 dddd, 3-H 5.02 dddd, 4-H 3.70 dddd, 5-H 3.86 ddq, CH₃-6 1.18 d, 4-OH 3.84 d, OAc 1.97 s, OCH₃ 3.27 s. $J(1, 2a) = 3.7$, $J(1, 2e) = 1.2$, $J(1, 5) = 0.5$, $J(2a, 2e) = -12.4$, $J(2a, 3) = 12.2$, $J(2a, 4) = 0.4$, $J(2e, 3) = 5.0$, $J(2e, 4) = 1.4$, $J(3, 4) = 2.9$, $J(3, 5) = 0.4$, $J(4, 5) = 1.2$, $J(4, 4\text{-OH}) = 4.8$, $J(5, 6) = 6.5$ Hz.

C₉H₁₆O₅ (204.2) Ber. C 52.93 H 7.90 **5**: Gef. C 52.81 H 7.76

6: Gef. C 52.68 H 7.80

7: Schmp. 64–66°C, $[\alpha]_D^{20} = 143^\circ$ ($c = 2.2$ in Dichlormethan). – ¹H-NMR (CD₃COCD₃): 1-H $\delta = 4.82$ dddd, 2a-H 1.96 ddd, 2e-H 1.77 dddd, 3-H 5.17 dddd, 4-H 5.09 ddd, 5-H 4.03 ddq, CH₃-6 1.08 d, OAc 1.88 s, 2.07 s, OCH₃ 3.27 s. $J(1, 2a) = 3.7$, $J(1, 2e) = 1.3$, $J(1, 3) = 0.5$, $J(1, 5) = 0.6$, $J(2a, 2e) = -12.5$, $J(2a, 3) = 12.3$, $J(2e, 3) = 5.1$, $J(2e, 4) = 1.3$, $J(3, 4) = 3.1$, $J(4, 5) = 1.6$, $J(5, 6) = 6.4$ Hz.

C₁₁H₁₈O₆ (246.3) Ber. C 53.65 H 7.37 Gef. C 53.52 H 7.32

3-O-Acetyl-2,6-didesoxy-4-O-methyl- α -D-lyxo-hexopyranosylbromid (8): Eine Lösung von 100 mg (0.46 mmol) **9** in 2 ml absol. Benzol wird mit 120 μ l (140.8 mg, 0.92 mmol) Bromtrimethylsilan 8 h bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wird bei 0.1 Torr gefriergetrocknet, zweimal mit 1 ml absol. Benzol aufgenommen und wieder gefriergetrocknet. Man erhält in quantitativer Ausbeute **8**, das direkt weiter umgesetzt wird.

¹H-NMR (C₆D₆): 1-H $\delta = 6.31$ ddd, 2a-H 2.34 ddd, 2e-H 1.97 dddd, 3-H 5.43 ddd, 4-H 3.03 ddd, 5-H 3.93 ddq, CH₃-6 1.01 d, OAc 1.63 s, OCH₃ 3.16 s. $J(1, 2a) = 3.5$, $J(1, 2e) = 1.3$, $J(1, 5) = 0.6$, $J(2a, 2e) = -13.0$, $J(2a, 3) = 12.0$, $J(2e, 3) = 4.7$, $J(2e, 4) = 1.3$, $J(3, 4) = 2.8$, $J(4, 5) = 1.4$, $J(5, 6) = 6.5$ Hz.

Methyl-3-O-acetyl-2,6-didesoxy-4-O-methyl- α -D-lyxo-hexopyranosid (9): 200 mg (1.0 mmol) **6** in 50 ml absol. Ether werden mit 15 μ l Bortrifluorid-Etherat versetzt. Dann wird durch eine Kapillare Diazomethan eingeleitet, bis quantitative Umsetzung erreicht ist. Man filtriert vom farblosen Niederschlag ab, wäscht mit Ether nach, schüttelt die Etherphase mit 8proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und destilliert den Ether bei 55°C Badtemp. ab. Ausb. 190 mg (87%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = 105.2^\circ$ ($c = 0.3$ in Chloroform) (Lit.¹⁶): 104°).

¹H-NMR (CD₃COCD₃): 1-H $\delta = 4.72$ ddd, 2a-H 2.00 dddd, 2e-H 1.73 dddd, 3-H 5.11 dddd, 4-H 3.32 dddd, 5-H 3.85 ddq, CH₃-6 1.19 d, OAc 2.04 s, 1-OCH₃ 3.27 s, 4-OCH₃ 3.48 s. $J(1, 2a) = 3.6$, $J(1, 2e) = 1.3$, $J(1, 5) = 0.6$, $J(2a, 2e) = -12.4$, $J(2a, 3) = 12.4$, $J(2a, 4) = 0.3$, $J(2e, 3) = 4.9$, $J(2e, 4) = 1.3$, $J(3, 4) = 2.9$, $J(4, 5) = 1.0$, $J(5, 6) = 6.4$ Hz.

C₁₀H₁₈O₅ (218.3) Ber. C 55.03 H 8.32 Gef. C 55.00 H 8.37

3,4-Di-O-acetyl-2,6-didesoxy- α -D-lyxo-hexopyranosylbromid (10): 100 mg (0.41 mmol) **7** in 2 ml absol. Benzol werden mit 108 μ l (125 mg, 0.82 mmol) Bromtrimethylsilan 8 h bei Raum-

temp. stehengelassen. Gefriertrocknung bei 0.1 Torr sowie zweimaliges Aufnehmen in je 1 ml absol. Benzol, gefolgt von erneuter Gefriertrocknung, ergibt 120 mg (100%) schwach gelblichen Sirup, $[\alpha]_D^{20} = 185^\circ$ ($c = 0.8$ in Benzol) (Lit.⁸⁾ für die L-Verbindung: -190° .

¹H-NMR (C₆D₆): 1-H $\delta = 6.27$ ddd, 2a-H 2.14 ddd, 2e-H 1.93 dddd, 3-H 5.53 ddd, 4-H 5.21 ddd, 5-H 3.94 ddq, CH₃-6 0.84 d, OAc 1.65 s, 1.66 s. $J(1, 2a) = 3.5$, $J(1, 2e) = 1.3$, $J(1, 5) = 0.5$, $J(2a, 2e) = -13.3$, $J(2a, 3) = 12.1$, $J(2e, 3) = 5.1$, $J(2e, 4) = 1.0$, $J(3, 4) = 3.0$, $J(4, 5) = 1.2$, $J(5, 6) = 6.5$ Hz.

C₁₀H₁₅BrO₅ (295.2) Ber. C 40.70 H 5.13 Gef. C 40.20 H 5.02

Methyl-4-O-acetyl-3-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- α -D-lyxo-hexopyranosyl)-2,6-didesoxy- α -D-lyxo-hexopyranosid (11): 100 mg (0.50 mmol) **5** in 2 ml absol. Benzol werden mit 0.1 ml symm. Collidin sowie 1 g Molekularsieb 4 Å versetzt. Nach 15 min Rühren werden 70 mg (0.25 mmol) Bromid **10** in 1 ml absol. Benzol zugesetzt und 8 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird vom Molekularsieb abfiltriert, in 10 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 8proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Chromatographie an Kieselgel (Laufm. Ether/n-Pentan 2:1) ergibt 40 mg (38%, bezogen auf das Bromid **10**), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = 143.8^\circ$ ($c = 0.7$ in Dichlormethan).

¹H-NMR (CD₃COCD₃/C₆D₆ 1:1): 1-H $\delta = 4.62$ ddd, 2a-H 1.83 ddd, 2e-H 1.65 dddd, 3-H 4.08 ddd, 4-H 5.03 ddd, 5-H 3.66 ddq, CH₃-6 0.92 d, 1'-H 5.13 ddd, 2a'-H 1.91 ddd, 2e'-H 1.63 dddd, 3'-H 5.16 ddd, 4'-H 5.08 ddd, 5'-H 3.91 ddq, CH₃-6' 0.95 d, OAc 1.69 s, 1.83 s, 1.85 s, OCH₃ 3.07 s. $J(1, 2a) = 3.5$, $J(1, 2e) = 1.3$, $J(1, 5) = 1.6$, $J(2a, 2e) = -12.8$, $J(2a, 3) = 12.5$, $J(2e, 3) = 5.0$, $J(2e, 4) = 1.3$, $J(3, 4) = 3.2$, $J(4, 5) = 0.8$, $J(5, 6) = 6.6$, $J(1', 2a') = 3.3$, $J(1', 2e') = 1.3$, $J(1', 5') = 0.5$, $J(2a', 2e') = -12.5$, $J(2a', 3') = 12.6$, $J(2e', 3') = 5.0$, $J(2e', 4') = 1.3$, $J(3', 4') = 3.1$, $J(4', 5') = 1.4$, $J(5', 6') = 6.6$ Hz.

C₁₉H₃₀O₁₀ (418.5) Ber. C 54.54 H 7.23 Gef. C 54.37 H 7.03

Methyl-4-O-acetyl-2,6-didesoxy-3-O-(2,6-didesoxy- α -D-lyxo-hexopyranosyl)- α -D-lyxo-hexopyranosid (12): 20 mg (0.05 mmol) **11** in 2 ml Methanol werden mit 2 ml Wasser sowie 0.5 ml konz. Ammoniaklösung 4 h bei Raumtemp. stehengelassen. Man erhält nach Einengen und mehrmaligem Abziehen mit Methanol 16 mg (ca. 100%) farblosen Sirup, $[\alpha]_D^{20} = 227.3^\circ$ ($c = 0.3$ in Aceton).

¹H-NMR (CD₃COCD₃/D₂O 20:1): 1-H $\delta = 4.76$ ddd, 2a-H 1.83 ddd, 2e-H 1.68 dddd, 3-H 4.09 ddd, 4-H 5.10 ddd, 5-H 3.91 ddq, CH₃-6 1.03 d, 1'-H 4.98 dddd, 2a'-H 1.79 ddd, 2e'-H 1.48 dddd, 3'-H 3.81 dddd, 4'-H 3.51 ddd, 5'-H 3.77 ddq, CH₃-6' 1.11 d, OAc 2.07 s, OCH₃ 3.23 s. $J(1, 2a) = 3.8$, $J(1, 2e) = 1.3$, $J(1, 5) = 0.5$, $J(2a, 2e) = -12.6$, $J(2a, 3) = 12.6$, $J(2e, 3) = 5.2$, $J(2e, 4) = 1.3$, $J(3, 4) = 3.1$, $J(4, 5) = 1.3$, $J(5, 6) = 6.5$, $J(1', 2a') = 3.8$, $J(1', 2e') = 1.2$, $J(1', 3') = 0.5$, $J(1', 5') = 0.5$, $J(2a', 2e') = -12.6$, $J(2a', 3') = 12.4$, $J(2e', 3') = 5.1$, $J(2e', 4') = 1.2$, $J(3', 4') = 2.6$, $J(4', 5') = 1.3$, $J(5', 6') = 6.6$ Hz.

C₁₅H₂₆O₈ (334.4) Ber. C 53.88 H 7.84 Gef. C 53.62 H 7.70

Methyl-4-O-acetyl-3-O-(3-O-acetyl-2,6-didesoxy-4-O-methyl- α -D-lyxo-hexopyranosyl)-2,6-didesoxy- α -D-lyxo-hexopyranosid (13): 75 mg (0.37 mmol) **5** in 2 ml absol. Benzol werden mit 0.05 ml symm. Collidin und 1 g Molekularsieb 4 Å versetzt. Danach werden 50 mg (0.19 mmol) Bromid **8** in 1 ml absol. Benzol zugegeben. Nach 2 d Rühren bei Raumtemp. wird filtriert und mit absol. Ether nachgewaschen, in 15 ml Ether aufgenommen, mit 8proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser gewaschen. Nach chromatographischer Reinigung (Laufm. Ether/n-Pentan 1:1) erhält man 25 mg (41%, bezogen auf Bromid **8**) farblosen Sirup, $[\alpha]_D^{20} = 134.6^\circ$ ($c = 0.3$ in Dichlormethan).

¹H-NMR (CDCl₃/C₆D₆ 2:1): 1-H $\delta = 4.60$ ddd, 2a-H 2.01 ddd, 2e-H 1.55 m, 3-H 4.00 ddd, 4-H 4.94 ddd, 5-H 3.61 ddq, CH₃-6 0.94 d, 1'-H 5.03 dd, 2a'-H 1.81 ddd, 2e'-H 1.57 m, 3'-H

5.02 ddd, 4'-H 3.10 ddd, 5'-H 3.71 ddq, CH₃-6' 1.05 d, 1-OCH₃ 3.07 s, 4'-OCH₃ 3.28 s, 4-OAc 1.78 s, 3'-OAc 1.91 s. $J(1, 2a) = 3.6$, $J(1, 2e) = 1.1$, $J(1, 5) = 0.6$, $J(2a, 2e) = -12.4$, $J(2a, 3) = 12.3$, $J(2e, 3) = 5.0$, $J(2e, 4) = 0.7$, $J(3, 4) = 3.2$, $J(4, 5) = 1.2$, $J(5, 6) = 6.5$, $J(1', 2a') = 3.6$, $J(1', 2e') = 1.2$, $J(2a', 2e') = -12.4$, $J(2a', 3') = 12.4$, $J(2e', 3') = 5.2$, $J(2e', 4') = 0.8$, $J(3', 4') = 2.8$, $J(4', 5') = 1.2$, $J(5', 6') = 6.6$ Hz.

C₁₈H₃₀O₉ (390.4) Ber. C 55.37 H 7.74 Gef. C 55.22 H 7.77

Methyl-4-O-acetyl-2,6-dideoxy-3-O-(2,6-dideoxy-4-O-methyl- α -D-lyxo-hexopyranosyl)- α -D-lyxo-hexopyranosid (14): 20 mg (63 μ mol) **13** in 1 ml Methanol werden mit 1 ml Wasser sowie 0.2 ml konz. Ammoniaklösung versetzt. Nach 8 h bei Raumtemp. wird i. Vak. eingengt. Ausb. 17 mg (ca. 100%) Sirup, $[\alpha]_D^{20} = 157^\circ$ ($c = 0.2$ in Aceton).

¹H-NMR (C₆D₆): 1-H $\delta = 4.67$ ddd, 2a-H 2.10 ddd, 2e-H 1.80 dddd, 3-H 4.27 ddd, 4-H 5.11 ddd, 5-H 3.50 ddq, CH₃-6 1.04 d, 1'-H 5.35 ddd, 2a'-H 1.97 ddd, 2e'-H 1.91 ddd, 3'-H 4.02 dddd, 4'-H 2.77 ddd, 5'-H 3.73 ddq, CH₃-6' 1.17 d, 3'-OH 1.49 d, 1-OCH₃ 3.06 s, 4'-OCH₃ 3.20 s, OAc 1.77 s. $J(1, 2a) = 3.2$, $J(1, 2e) = 1.2$, $J(1, 5) = 0.6$, $J(2a, 2e) = -12.5$, $J(2a, 3) = 12.4$, $J(2e, 3) = 5.0$, $J(2e, 4) = 1.2$, $J(3, 4) = 3.0$, $J(4, 5) = 1.2$, $J(5, 6) = 6.6$, $J(1', 2a') = 3.4$, $J(1', 2e') = 1.5$, $J(1', 5') = 0.6$, $J(2a', 2e') = -12.5$, $J(2a', 3') = 12.2$, $J(2e', 3') = 5.0$, $J(2e', 4') = 0.8$, $J(3', 3'-OH) = 10.2$, $J(3', 4') = 3.0$, $J(4', 5') = 1.1$, $J(5', 6') = 6.7$ Hz.

C₁₆H₂₈O₈ (348.4) Ber. C 55.16 H 8.10 Gef. C 55.30 H 8.13

Literatur

- 1) M. Miyamoto, Y. Kawamatsu, K. Kawashima, M. Shinohara, K. Tanaka, S. Tatsuoka und K. Nakanishi, *Tetrahedron* **23**, 421 (1967).
- 2) J. Thiem und B. Meyer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1979**, 1331.
- 3) Yu. A. Berlin, S. E. Esipov und M. N. Kolosov, *Khim. Prir. Soedin.* **5**, 567 (1969) [*Chem. Abstr.* **73**, 25823 r (1970)].
- 4) J. Thiem und B. Meyer, *Tetrahedron*, im Druck.
- 5) J. Thiem und H. Karl, *Chem. Ber.* **113**, 3039 (1980).
- 6) J. Thiem, H. Karl und J. Schwentner, *Synthesis* **1978**, 696.
- 7) J. Thiem und B. Meyer, *Chem. Ber.* **113**, 3067 (1980), nachstehend.
- 8) H. S. El Khadem, D. L. Swartz, J. K. Nelson und L. A. Berry, *Carbohydr. Res.* **58**, 230 (1977).
- 9) J. Thiem und B. Meyer, *Chem. Ber.* **113**, 3075 (1980).
- 10) R. U. Lemieux und H. Driguez, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 4069 (1975).
- 11) R. G. Ault, W. N. Haworth und E. L. Hirst, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1012; M. L. Wolfrom, F. Shafizadeh, R. K. Armstrong und T. M. Shen Han, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 3716 (1959).
- 12) A. B. Foster, W. G. Overend, M. Stacey und L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2542.
- 13) J. G. Buchanan und R. M. Saunders, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1796.
- 14) P. M. Collins und V. R. Z. Munashinge, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 927.
- 15) J. P. Pete, C. Portella, C. Monneret, J. C. Florent und Q. Khuong-Huu, *Synthesis* **1977**, 774.
- 16) J. S. Brimacombe und D. Portsmouth, *Carbohydr. Res.* **1**, 128 (1965).
- 17) H. A. Staab, *Angew. Chem.* **74**, 407 (1962); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1**, 351 (1962).
- 18) R. U. Lemieux, K. B. Hendricks, R. V. Stick und K. James, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 4056 (1975).

[8/80]