

Antibiotikamodelle, 3^{1,2})

Asymmetrisch induzierte Synthese von Aminosukcern: Derivate des Daunosamins (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-L-lyxo-hexose)

Ingolf Dyong* und Reinhard Wiemann

Organisch Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 28. November 1979

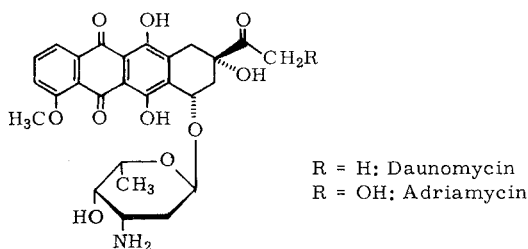
Das kürzlich beschriebene *trans*-3-Tosylamino-D-glycero-4-hexenal-((2*R*, 3*R*)-weinsäure-dimethylester)acetal (**3**)² führt durch *cis*-Hydroxylierung mit *N*-Bromacetamid und Silberacetat in Eisessig hoch stereoselektiv zum 4,5-Dihydroxy-3-tosylamino-L-lyxo-hexanal-acetal **6**. Dieser Daunosamin-Precursor wird in wenigen Schritten zum Methyl-4-*O*-acetyl-3-acetyl-amino-2,3,6-tridesoxy- α -L-lyxo-hexosid (Methyl-*N,O*-diacetyl- α -daunosaminid) (**12**) umgesetzt.

Antibiotic Models, 3^{1,2})

Asymmetrically Induced Synthesis of Amino Sugars: Derivatives of Daunosamine (3-Amino-2,3,6-trideoxy-L-lyxo-hexose)

The recently described *trans*-3-tosylamino-D-glycero-4-hexenal-((2*R*, 3*R*)-tartaric acid dimethylester)acetal (**3**)² gives upon *cis*-hydroxylation with *N*-bromoacetamide and silver acetate in glacial acetic acid the 4,5-dihydroxy-3-tosylamino-L-lyxo-hexanal-acetal **6** with high stereoselectivity. **6** is a daunosamine precursor which yields methyl 4-*O*-acetyl-3-acetyl-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexoside (methyl *N,O*-diacetyl- α -daunosaminide) (**12**) in a few steps.

Im Rahmen eines Arbeitsprogramms über Struktur-Wirkungsbeziehungen von Antibiotikamodellen der antineoplastisch wirksamen Anthracycline standen wir vor dem Problem, das Glycon dieser Cytostatika (L-Daunosamin) möglichst rationell in die Hand zu bekommen.

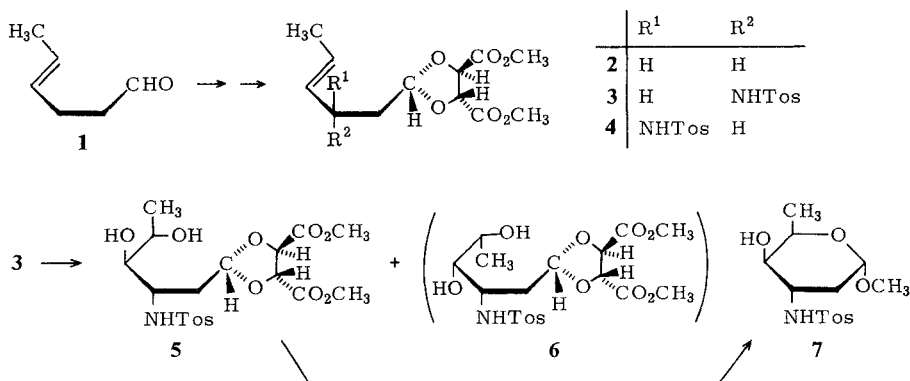


Die Anthracycline, die Glycoside verschieden substituierter Anthracyclinone (Derivate des 7,8,9,10-Tetrahydro-5,12-tetracenchinons) wurden insbesondere durch die Arbeiten von Arcamone, Di Marco und Mitarbb.³⁾ als klinisch wichtige Chemotherapeutika zur Behandlung verschie-

dener Tumorerkrankungen des menschlichen Organismus erkannt. – Die Chemie der Anthracycline ist daher ein z. Zt. ungewöhnlich intensiv bearbeitetes Gebiet der Antibiotikaforschung⁴⁾, und sicher darf man das Daunosamin (3-Amino-2,3,6-tridesoxy-*L*-*lyxo*-hexose) als einen der wichtigsten Antibiotikazucker überhaupt bezeichnen. Trotz mehrerer Synthesen^{5–7)} ist er immer noch schwer zugänglich.

Bei der von *Horton* und *Weckerle*⁷⁾ beschriebenen neunstufigen Synthese aus Methyl- α -D-mannopyranosid wurde dessen 2,3;4,6-Di-*O*-benzyliden-Derivat mit Butyllithium zur Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- α -D-*erythro*-hexopyranosid-3-ulose umgesetzt. Deren Oxim führte nach Reduktion und nach Konfigurationsumkehr an C-5 mit einer Gesamtausbeute von 40% zum Hydrochlorid der Titelverbindung.

Leider waren wir nicht in der Lage, diese vielversprechende Synthese hinsichtlich der angegebenen Ausbeuten zu reproduzieren. Kürzlich haben wir aber über eine asymmetrisch induzierte Synthese von Derivaten der 3-Amino-2,3,6-tridesoxy-D-*xylo*-hexose berichtet²⁾:

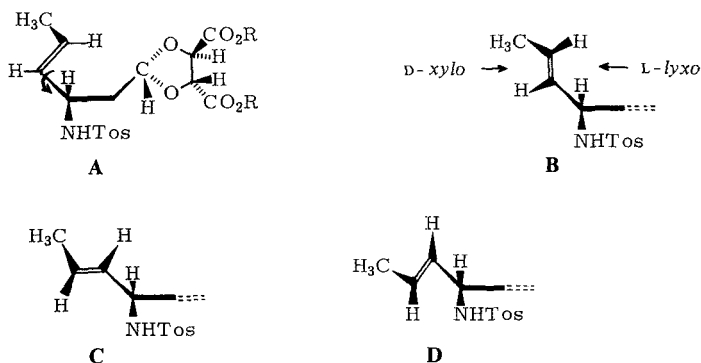


Dieser Synthese aus einem achiralen Edukt (*trans*-4-Hexenal (**1**)⁸⁾) lag der Gedanke zu Grunde, daß die Acetalisierung mit einem chiralen Diol ((2*R*,3*R*)-Weinsäure-dimethylester) zu einem reinen Stereoisomeren **2** führt, da C-1 in **2** wegen C-a,b,F,F mit F = (*R*)-CH(OH)CO₂CH₃ zwar achiral bleibt, das Gesamtmolekül aber chiral werden muß. Funktionalisierungen an C-2 bis C-5 der C-Kette von **2** sollten also mehr oder weniger chiral induziert sein und diastereoselektiv verlaufen.

Entscheidender Funktionalisierungsschritt war die allylische Aminierung an C-3 von **2** mit metallischem Selen und Chloramin-T⁹⁾, die zu einem gut trennbaren Gemisch der 3-Tosylamino-4-hexenal-acetale **3** und **4** führte (Epimerenüberschuß: 14%). Das Epimere **3** mit *D*-glycero-Konfiguration an C-3 reagierte mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid in Gegenwart von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid¹⁰⁾ quantitativ zum 4:1-Gemisch der diastereomeren Aminodiole mit *D*-*xylo*- (**5**) und *L*-*lyxo*-Konfiguration **6**, die ebenfalls getrennt werden konnten. Das *D*-*xylo*-konfigurierte Hauptprodukt **5** führte nach Wiederabspaltung der Carbonylschutzgruppe mit HCl in wasserfreiem Methanol direkt zum α -Methyl-glycosid der 3-Tosylamino-2,3,6-tridesoxy-D-*xylo*-hexopyranose **7**¹¹⁾.

Die bevorzugte Bildung des *D*-*xylo*-Isomeren **5** ist wahrscheinlich sterisch bedingt: beim Durchlaufen einer vollständigen Rotation um die C-3/C-4-Bindung in **3** läßt sich an Hand der ausgezeichneten Konformationen **A** – **D** erkennen, daß, unabhängig von

den übrigen Torsionswinkeln, die Summe der sterischen Hinderungen im nicht-planaren Konformer **B** am geringsten ist:



Der Angriff des Osmiumtetroxids von der weniger behinderten Seite des *trans*-Alkens in **B** sollte also zur beobachteten Stereoselektivität (*D*-*xylo*) führen. Falls diese Vorstellung richtig ist, dann könnte eine *cis*-Hydroxylierung vom Typ der *Woodward*-Reaktion¹⁴⁾ mit Iod und Silberacetat in wäßriger Essigsäure auch bei einem flexiblen Molekül wie **3** als Hauptprodukt das *L*-*lyxo*-Aminodiol **6** liefern.

Die *Woodward*-Methode führt bei konformativ starren Systemen nach Primärangriff eines Iod-Kations von der Seite geringerer Behinderung eines Olefins zu einem Iodonium-Ion, das durch Rückseitenangriff von Acetat über ein Acetoxonium-Ion und eine Orthoestersäure den Monoester eines 1,2-Glycols liefert. Im Endeffekt wird also eine Doppelbindung von der sterisch mehr behinderten Seite *cis*-hydroxyliert. — In einer Variante dieser Reaktion haben *Mangoni* und Mitarbb.¹⁵⁾ Silberacetat durch Kaliumiodat/Kaliumacetat in Eisessig ersetzt und vergleichbare Ausbeuten an *cis*-Hydroxylierungsprodukten erhalten.

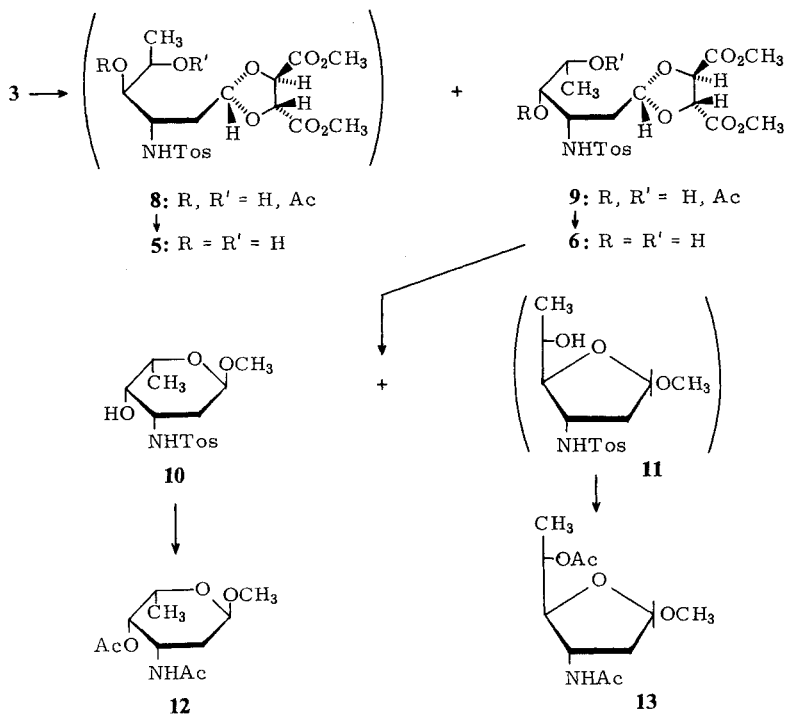
Das *N*-tosylierte Allylamin **3** reagierte jedoch unter diesen Bedingungen innerhalb von 24 h erst bei 60°C. Obwohl sich die Anwendung erhöhter Temperaturen ungünstig auf den Grad der Stereoselektivität der Reaktion **3** → **5** + **6** auswirken sollte, wurde bei einer Gesamtausbeute von 63% nach Zemplén-Verseifung der Acetate ein signifikant verändertes Verhältnis der Isomeren beobachtet: durch chromatographischen Vergleich (Chloroform/Methanol (10:1)) mit dem Isomerengemisch (*D*-*xylo* (**5**): *L*-*lyxo* (**6**) = 4:1) aus der Hydroxylierung von **3** mit Osmiumtetroxid²⁾ ergab sich ein *xylo*/*lyxo*-Verhältnis von etwa 1:2.

Dieses Ergebnis war Anlaß, nach milderen Reaktionsbedingungen zu suchen, um das Isomerenverhältnis **5**:**6** eventuell noch stärker in Richtung der gesuchten *L*-*lyxo*-Verbindung **6** zu lenken.

Kürzlich haben *Jasserand* und Mitarbb.¹⁶⁾ eine Modifizierung der *Woodward*-Methode beschrieben, bei der Iod durch *N*-Bromacetamid ersetzt und das resultierende α -Hydroxy-acetat durch Lithiumaluminiumhydrid gespalten wird.

Versetzt man die Suspension von Silberacetat und *N*-Bromacetamid in Eisessig bei 0°C mit dem Olefin **3**, dann ist die Reaktion nach 15 h bei Raumtemperatur vollständig. Nach Zerstörung der Dioxolenium- oder acetylierten Bromhydrin-Intermediate

mit 93proz. Essigsäure wurden die an 4- oder 5-*O* monoacetylierten Glycole **8** + **9** statt mit Lithiumaluminiumhydrid mit Natriummethylat nach Zemplén quantitativ zu den *N*-tosylierten Aminodiolen **5** + **6** verseift. Hierdurch werden einheitlichere Reaktionsgemische erhalten, da das komplexe Hydrid auch die Esterfunktionen der Carbonylschutzgruppe angreift.



Die Gesamtausbeute **3** → **5** + **6** ist mit 52% etwas geringer, aber das *D*-xylo/*L*-lyxo-Verhältnis ist weit günstiger und besser als ca. 1 : 8.

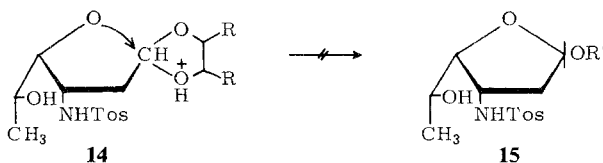
Die Aminodirole **5** + **6** setzen sich z. T. schon beim Eindampfen ihrer Lösung in Methanol und bei der chromatographischen Reinigung mit Chloroform/Methanol (10 : 1) zu Produkten mit erheblich höheren R_F -Werten um. Vermutlich handelt es sich hierbei um eine Umesterung (Lactonisierung) zwischen einer der Hydroxylgruppen und einer der Esterfunktionen der Schutzgruppe. Für die weitere Synthese ist diese zunächst irritierende Reaktion aber ohne Belang, da sich **5** + **6** mit methanol. HCl vollständig zurückbilden.

Trotz dieser Nebenreaktion ließ sich für analytische Zwecke ein Teil des 4,5-Dihydroxy-3-tosylamino-*L*-lyxo-hexanal-((2*R*,3*R*)-weinsäure-dimethylester)acetals (**6**) chromatographisch abtrennen. **6** ($M^+ + 1$: $m/e = 462$; $[\alpha]_D = -6^\circ$) bleibt im Gegensatz zum kristallisierten *D*-xylo-Isomeren **5** (Schmp. 130–131 °C; $[\alpha]_D = -13^\circ$)²⁾ sirupös. Abspaltung der Carbonylschutzgruppe mit 10proz. HCl in siedendem Methanol führt innerhalb von 12 h zum Methyl-2,3,6-tridesoxy-3-tosylamino- α -*L*-lyxo-hexopyranosid **10** (M^{++} : $m/e = 315$; Schmp. 157–160 °C; $[\alpha]_D = -127^\circ$). Nach Entfernung der *N*-

Tosylgruppe mit Natrium in flüssigem Ammoniak und Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin wird nach chromatographischer Reinigung Methyl-4-*O*-acetyl-3-acetylamino-2,3,6-tridesoxy- α -L-*xylo*-hexopyranosid (Methyl-*N*,*O*-diacetyl- α -daunosaminid) (**12**) aus Essigester/Petrolether kristallisiert erhalten ($M^{++}: m/e = 245$; Schmp. $186 - 189^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -202^\circ$). Die Übereinstimmung mit Literaturwerten ist sehr gut^{17,18}.

Durch Untersuchungen von *Capon* und *Thaker*¹⁹ ist bekannt, daß die Acetalspaltung und der Ringschluß bei der Hydrolyse der Dimethylacetale von D-Glucose und D-Galactose wahrscheinlich synchron verläuft und mit verdünnter Salzsäure zum Gemisch der Aldosen und ihrer furanoiden Methylglycoside führt. Mit HCl in Methanol werden ausschließlich die Methylfuranoside gebildet²⁰.

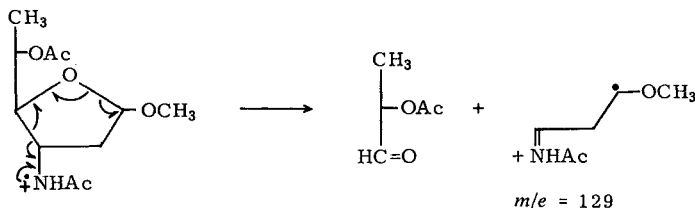
Das Verhalten der Acetale **5** und **6** gegenüber HCl in wasserfreiem Methanol ist hiervon sehr verschieden.



Bei der Glycosidsynthese²⁾ aus dem 4,5-Dihydroxy-3-tosylamino-D-*xylo*-hexanal-acetal **5** haben wir sowohl auf der Stufe des Methyl-3-tosylamino-2,3,6-tridesoxy- als auch auf der des 4-*O*-acetyl-3-acetylamino-2,3,6-tridesoxy-hexosids nach den Furanosiden gesucht, ohne sie nachweisen zu können. Eine von mehreren Möglichkeiten der Deutung ist sterisch begründet: im Übergangszustand **14** des D-*xylo*-Acetals sind zwei benachbarte und raumbeanspruchende Substituenten ekliptisch orientiert. Auf diese sterische Hinderung bei der Cyclisierung zu drei- bis fünfgliedrigen Ringen hat schon *Curtin*²¹) hingewiesen. Im furanoiden Übergangszustand des L-*xylo*-Acetals **6** sind die beiden Substituenten an C-3 und C-4 *trans*-ständig, so daß sich ein furanoides Daunosaminid **11** bilden könnte. Entsprechend wurde bei der chromatographischen Aufarbeitung nach der Peracetylierung neben dem Pyranosid **12** auch das Furanosid **13** erhalten ($M^{++}: m/e = 245$; Schmp. $118 - 120^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -68^\circ$; **12**: **13** = ca. 7:1).

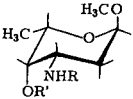
Spektroskopische Untersuchungen

1) *Massenspektren*: Das Massenspektrum des Pyranosids **12** ist hinsichtlich des Zerfalls und der relativen Intensitäten so verwandt mit dem des Methyl-4-*O*-acetyl-3-acetylamino-2,3,6-tridesoxy- α -D-*xylo*-hexopyranosids²⁾ und mit der von *Vigevani*, *Gioia* und *Cassinelli*²²⁾ interpretierten Fragmentierung des Methyl-*N*,*O*-diacetyl- α -L-daunosaminids, daß sich eine Diskussion wieder erübrigt. Im Massenspektrum des Furanosids **13** lassen sich zwei Zerfallswege erkennen, die beide auf die furanoide Struktur hinweisen: neben den üblichen Fragmenten der E-Serie²³⁾ (Abspaltung der 2C-Seitenkette zu E_1 mit $m/e = 158$ und Eliminierung der Substituenten aus E_1 zu $m/e = 126$ und 99) findet man ein starkes Bruchstück mit $m/e = 129$, dessen Bildung durch Ladungslokalisierung am Stickstoff induziert sein dürfte. α -Spaltung zwischen C-3 und C-4 würde zur Eliminierung von C-4 bis C-6 einschließlich des Ring-O führen:



2) ¹H-NMR-Spektren: Im 360-¹H-NMR-Spektrum der Tosylamino-Verbindung **7** und des Methyl-3-acetyl-amino-2,3,6-tridesoxy- α -D-xylo-hexopyranosids²⁾ mit axialer NHR-Gruppe in der ⁴C₁ (D)-Konformation trat das Signal von 2-H_e jeweils bei höherem Feld auf als das von 2-H_a. Nach Lemieux und Stevens²⁴⁾ ist dieses anomale Verhalten auf die Entschirmung von 2-H_a und eine verstärkte Abschirmung von 2-H_e durch einen benachbarten und axial orientierten elektronegativen Substituenten zurückzuführen. Bei den Daunosaminiden ⁴C¹ (L)-**10** und -**12** mit äquatorialer NHR-Gruppe sollten die chemischen Verschiebungen der beiden 2-H-Signale normales Verhalten zeigen.

Tab. 1. Chemische Verschiebungen der Ringprotonen (δ -Werte) und Kopplungskonstanten (Hz) aus den FT 360-¹H-NMR-Spektren der Methyl-3-amino-2,3,6-tridesoxy- α -L-lyxo-hexopyranosid-Derivate **10** (in CDCl₃) und **12** (in C₆D₆)

						
	1-H	2-H _e	2-H _a	3-H	4-H	5-H
10	4.65 ³ J _{1,2a} = 3.4 ³ J _{1,2e} ≈ 1.6	1.70 ³ J _{2e,3} = 5.8	1.76 ³ J _{2a,3} = 11.6 ³ J _{2e,2a} = 13.3	3.70	3.42 ³ J _{3,4} = 2.8	3.86 ³ J _{4,5} ≈ 0.8 ³ J _{5,6} = 6.6
12	5.18 ³ J _{1,2a} ≈ 3.4 ³ J _{1,2e} ≈ 1.6	1.64 ³ J _{2e,3} ≈ 5	1.55 ³ J _{2a,3} ≈ 12 ³ J _{2e,2a} ≈ 13.5	4.71	4.60 ³ J _{3,4} = 3.2	3.60 ³ J _{4,5} = 1.2 ³ J _{5,6} = 6.6

Tab. 1 zeigt, daß dies für das Methyl-N,O-diacetyl- α -daunosaminid (**12**) zutrifft. Wie schon von Horton und Weckerle⁷⁾ gefunden, liefert 2-H_e ein Signal bei tieferem Feld. Dagegen tritt bei **10** trotz äquatorialer Tosylaminogruppe an C-3 das 2-H_e-Signal bei höherem Feld auf. Der Grund für diese verstärkte Abschirmung von 2-H_e (Orientierung des benachbarten Substituenten (?)) ist noch unbekannt.

Die Gesamtausbeute der Daunosaminide **12** + **13** beträgt rund 29%, bezogen auf trans-3-Tosylamino-D-glycero-4-hexenal-((2R,3R)-weinsäure-dimethylester)acetal (**3**). Obwohl die Ausbeute bei der allylischen Aminierung **2** → **3** + **4**²⁾ mit 30% vergleichsweise gering ist, soll versucht werden, die hier beschriebene Synthese auf halbtechnischen Maßstab umzustellen, da die Ausgangsprodukte in großen Mengen preiswert verfügbar sind.

Dr. A. De Bruyn und Prof. Dr. M. Anteunis, Universität Gent, danken wir wieder herzlich für die 360-MHz-Spektren. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir für finanzielle Unterstützung dankbar.

Experimenteller Teil

Geräte und allgemeine Arbeitstechniken: s. Lit.²⁾

4(5)-Acetoxy-5(4)-hydroxy-3-tosylamino-D-xylo/L-lyxo-hexanal-((2R,3R)-weinsäure-dimethylester)acetal (8 + 9): 7.0 g *trans*-3-Tosylamino-D-glycero-4-hexenal-((2R,3R)-weinsäure-dimethylester)acetal (3)²⁾, gelöst in 50 ml Eisessig, werden bei 0°C zur Suspension von 2.6 g *N*-Bromacetamid und 2.8 g Silberacetat in 24 ml Eisessig getropft. Nach 15 h bei Raumtemp. wird mit 74 ml 93proz. Essigsäure versetzt und 3 h auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird durch eine dünne Celite-Schicht gesaugt. Das Filtrat wird eingedampft und letzte Reste von Essigsäure werden mit Toluol azeotrop entfernt. Der Rückstand wird chromatographisch mit Chloroform/Aceton (6:1) von einem schneller laufenden Nebenprodukt befreit. Sirup. Ausb. 3.65 g (52%).

MS: m/e = 504 (2%, $M^+ + 1$), 386 (45, $M^+ - \text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CHOAc}$ bzw. $M^+ - \text{CH}_3\text{CH}(\text{OAc})\text{CHOH}$), 203 (10, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCHCO}_2\text{CH}_3)_2^+$), 189 (100, $\text{CH}(\text{OCHCO}_2\text{CH}_3)_2^+$), 155 (33, Tosyl), 91 (65, Tropylium).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_{11}\text{S}$ (503.5) Ber. C 50.09 H 5.81 N 2.78 Gef. C 49.83 H 5.62 N 2.69

4,5-Dihydroxy-3-tosylamino-L-lyxo-hexanal-((2R,3R)-weinsäure-dimethylester)acetal (6): 3.65 g **8 + 9** werden in 50 ml absol. Methanol mit 0.4 M Natriummethylat-Lösung bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt. Nach 3 h wird mit IR 120 (H^+ -Form) neutralisiert und das Filtrat wird eingedampft. Sirup. Ausb. 3.34 g (100%).

Für analytische Zwecke wird ein kleiner Teil des L-lyxo-Isomeren **6** durch Chromatographie mit Chloroform/Methanol (10:1) abgetrennt. Sirup. $[\alpha]_D^{23} = -5.6^\circ$ ($c = 0.86$ in CHCl_3).

MS: m/e = 462 (0.8%, $M^+ + 1$), 416 (3, $M^+ - \text{CH}_3\text{CHOH}$), 386 (85, $M^+ - \text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CHOH}$), 203 (4, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCHCO}_2\text{CH}_3)_2^+$), 189 (100, $\text{CH}(\text{OCHCO}_2\text{CH}_3)_2^+$), 155 (17, Tosyl), 91 (39, Tropylium).

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_{10}\text{S}$ (461.5) Ber. C 49.45 H 5.90 N 3.03 Gef. C 49.66 H 6.13 N 3.00

Methyl-2,3,6-tridesoxy-3-tosylamino- α -L-lyxo-hexopyranosid (10): 3.2 g der Verseifungsprodukte aus **8 + 9** werden in 150 ml 10proz. methanol. HCl 12 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird mit Triethylamin neutralisiert und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in 80 ml Aceton aufgenommen und mit 80 ml Ether versetzt. Von Ausgefallenem wird abgesaugt, das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand in 140 ml Chloroform gelöst, die Lösung mit 40 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit Chloroform/Methanol (10:1) chromatographisch gereinigt. Für spektroskopische und analytische Zwecke wird ein kleiner Teil **10** aus Essigester/Petrolether zur Kristallisation gebracht. Schmp. 157–160°C. $[\alpha]_D^{23} = -126.7^\circ$ ($c = 0.70$ in CHCl_3).

¹H-NMR (360 MHz, CDCl_3): Tab. 1. – MS (vgl. Lit.²⁾): m/e = 315 (4%, $M^+ + 1$), 283 (6, $M^+ - \text{CH}_3\text{OH}$), 258 (16, $\text{CH}_3\text{OCH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CHNHTos}^+$), 240 (50, 258 – H_2O), 226 (31, 258 – CH_3OH), 213 (26, $\text{OHCCH}_2\text{NHTos}^+$), 198 (47, $[\text{CH}_2]_2\text{NHTos}^+$), 155 (100, Tosyl), 91 (74, Tropylium), 58 (21, $\text{OHCCH}_2\text{CH}_3^+$ bzw. $\text{CH}_2=\text{CHOCH}_3^+$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ (315.4) Ber. C 53.32 H 6.71 N 4.44 Gef. C 52.86 H 6.96 N 4.67

Methyl-4-O-acetyl-3-acetylamino-2,3,6-tridesoxy- α -L-lyxo-hexopyranosid (12): Die Mutterlauge von kristallisiertem **10** und die Fraktionen aus der chromatographischen Reinigung, die **10** enthalten, werden eingedampft und der Rückstand wird in 80 ml flüss. Ammoniak mit met. Natrium (ca. 800 mg) versetzt, bis die blaue Farbe ca. 15 min bestehen bleibt. Nach Neutralisieren mit Ammoniumchlorid wird im Vak. bei Raumtemp. eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml absol. Methanol gelöst und zur *N*-Acetylierung bei 0°C mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 24 h

bei Raumtemp. wird eingedampft, in Essigester/Ethanol (4:1) aufgenommen und filtriert. Zur Entfernung letzter Salzreste wird mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch chromatographisch gereinigt. Der Rückstand der vereinigten Fraktionen wird in 3 ml absol. Pyridin gelöst und bei 0°C mit 3 ml Acetanhydrid/Pyridin (2:1) versetzt. Nach 12 h bei Raumtemp. wird eingedampft und mit Chloroform/Methanol (10:1) chromatographiert. Kristalle aus Essigester/Petrolether. Ausb. 1.02 g (25.4%, bez. auf 3). Schmp. 186–189°C. $[\alpha]_D^{23} = -202.0^\circ$ ($c = 0.95$ in CHCl_3). Lit.¹⁷⁾: Schmp. 188–189°C. $[\alpha]_D = -202^\circ$; Lit.¹⁸⁾: Schmp. 189–190°C. $[\alpha]_D = +202^\circ$ (D-Enantiomeres).

¹H-NMR (360 MHz, C_6D_6): Tab. 1. – MS (vgl. Lit.^{2,22)}): $m/e = 246$ (4%, $\text{M}^+ + 1$), 245 (1, M^+), 214 (49, C_1), 213 (2, A_1), 201 (18, D_1), 187 (2, E_1), 185 (35, B_1), 155 (12, C_2), 153 (38, A_2), 143 (78, D_2), 142 (60, B_2), 138 (18, A_3), 129 (10, F_1), 128 (42, F_2), 114 (10, F'_1), 101 (84, D'_2), 95 (39, C_3), 86 (51, H_1), 72 (18, H_2), 59 (30, D'_2), 58 (22, E_2), 43 (100, CH_3CO^+).

Methyl-5-O-acetyl-3-acetyl-amino-2,3,6-tridesoxy-L-lyxo-hexofuranosid (13): Nach der vorstehend beschriebenen Acetylierung und chromatographischen Trennung wird aus Essigester/Petrolether ein zweites Hexosid kristallisiert erhalten. Ausb. 0.14 g (3.5%, bez. auf 3). Schmp. 118–120°C. $[\alpha]_D^{23} = -67.6^\circ$ ($c = 1.25$ in CHCl_3).

MS: $m/e = 246$ (0.9%, $\text{M}^+ + 1$), 245 (0.2, M^+), 214 (10, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 158 (50, $\text{M}^+ - \text{Seitenkette}$; E_1^{23}), 129 (53, $\text{CH}_3\text{OCHCH}_2\text{CHNHAc}^+$), 126 (60, $158 - \text{CH}_3\text{OH}$), 99 (53, $158 - \text{AcNH}_2$), 95 (40, $\text{M}^+ - (\text{CH}_3\text{O} + \text{AcNH}_2 + \text{AcOH})$), 84 (53, $126 - \text{Keten}$), 72 (43, $\text{CH}_2 = \text{Nac}^+$), 58 (53, $\text{CH}_2\text{CHOCH}_3^+$ bzw. AcNH^+), 43 (100).

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (245.3) Ber. C 53.87 H 7.81 N 5.71 12: Gef. C 53.84 H 7.84 N 5.80

13: Gef. C 53.58 H 8.40 N 5.70

Literatur

2. Mittell.: I. Dyong, R. Hermann und R. Mattes, Chem. Ber. **113**, 1931 (1980).
- Zugleich 22. Mittell. über Synthesen biologisch wichtiger Kohlenhydrate; 21. Mittell.: I. Dyong und R. Wiemann, Chem. Ber. **113**, 1592 (1980).
- Neueste Zusammenfassungen: ^{3a)} A. Di Marco, F. Arcamone und F. Zunino in J. W. Corcoran und F. E. Hahn, Antibiotics Bd. III, S. 101, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1975. – ^{3b)} F. Arcamone in P. Sammes, Topics in Antibiotic Chemistry, Vol. 2, S. 99, Ellis Horwood Ltd., Chichester 1978. – ^{3c)} F. Arcamone, A. Di Marco und A. Casazza, Adv. Cancer Chemotherapy **1978**, 297.
- Lit. über Anthracyclon-Synthesen: z. B. K. Krohn und K. Tolkiehn, Tetrahedron Lett. **1978**, 4023.
- J. P. Marsh, C. W. Mosher, E. M. Acton und L. Goodman, Chem. Commun. **1967**, 973.
- T. Yamaguchi und M. Kojima, Carbohydr. Res. **59**, 343 (1977).
- D. Horton und W. Weckerle, Carbohydr. Res. **44**, 227 (1975).
- J. K. Crandall und C. F. Mayer, J. Org. Chem. **35**, 3049 (1970).
- K. B. Sharpless, T. Hori, L. K. Truesdale und C. O. Dietrich, J. Am. Chem. Soc. **98**, 269 (1976).
- Y. Van Rheenen, R. C. Kelly und D. Y. Cha, Tetrahedron Lett. **1976**, 1973.
- Versuche zur Klassifizierung dieses Synthesepinzips könnten zu Mißverständnissen führen: obwohl im Verlauf der Synthese ein chiraler Hilfsstoff wieder abgespalten wird, handelt es sich nicht um eine immolative oder externe asymmetrische Synthese im Sinne der Definitionen von Mislow¹²⁾ und Pracejus¹³⁾: weder verliert der Hilfsstoff bei der Wiederabspaltung seine Chiralität noch hinterläßt er an C-1 des Substrats ein Chiralitätszentrum. Da bei der allylischen Aminierung $2 \rightarrow 3 + 4$ ein chirales Substrat diastereoselektiv reagiert, ist die Gesamtsynthese als konservativ oder intern asymmetrisch¹²⁾ zu klassifizieren. Durch die Trennung von 3 und 4 werden reine Epimere erhalten.
- K. Mislow, Einführung in die Stereochemie, S. 121, Verlag Chemie, Weinheim 1967.
- H. Pracejus, Fortschr. Chem. Forsch. **8**, 493 (1967).

- ¹⁴⁾ R. B. Woodward und F. V. Brutcher, J. Am. Chem. Soc. **80**, 209 (1958).
¹⁵⁾ L. Mangoni, M. Adinolfi, G. Barone und M. Parrilli, Gazz. Chim. Ital. **105**, 377 (1975).
¹⁶⁾ D. Jasserand, J. P. Girard, J. C. Rossi und R. Granger, Tetrahedron Lett. **1976**, 1581.
¹⁷⁾ F. Arcamone, G. Franceschi und S. Penco, Gazz. Chim. Ital. **100**, 949 (1970).
¹⁸⁾ J. Boivin, M. Pais und C. Monneret, Carbohydr. Res. **64**, 271 (1978).
¹⁹⁾ B. Capon und D. Thaker, J. Am. Chem. Soc. **87**, 4199 (1965).
²⁰⁾ W. G. Overend in W. Pigman und D. Horton, The Carbohydrates, Vol. IA, S. 291, Academic Press, New York und London 1972.
²¹⁾ D. Y. Curtin, zit. in M. S. Newman, Steric Effects in Organic Chemistry, S. 120, John Wiley, London 1956.
²²⁾ A. Vigevani, B. Gioia und G. Cassinelli, Carbohydr. Res. **32**, 321 (1974).
²³⁾ N. K. Kochetkov und O. S. Chizhov, Adv. Carbohydr. Chem. **21**, 39 (1966).
²⁴⁾ R. U. Lemieux und J. D. Stevens, Can. J. Chem. **43**, 2059 (1965).

[403/79]