

Synthese der terminalen Disaccharideinheit des Neodigoxins¹⁾

Joachim Thiem* und Jens Schwentner

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

Eingegangen am 27. Dezember 1978

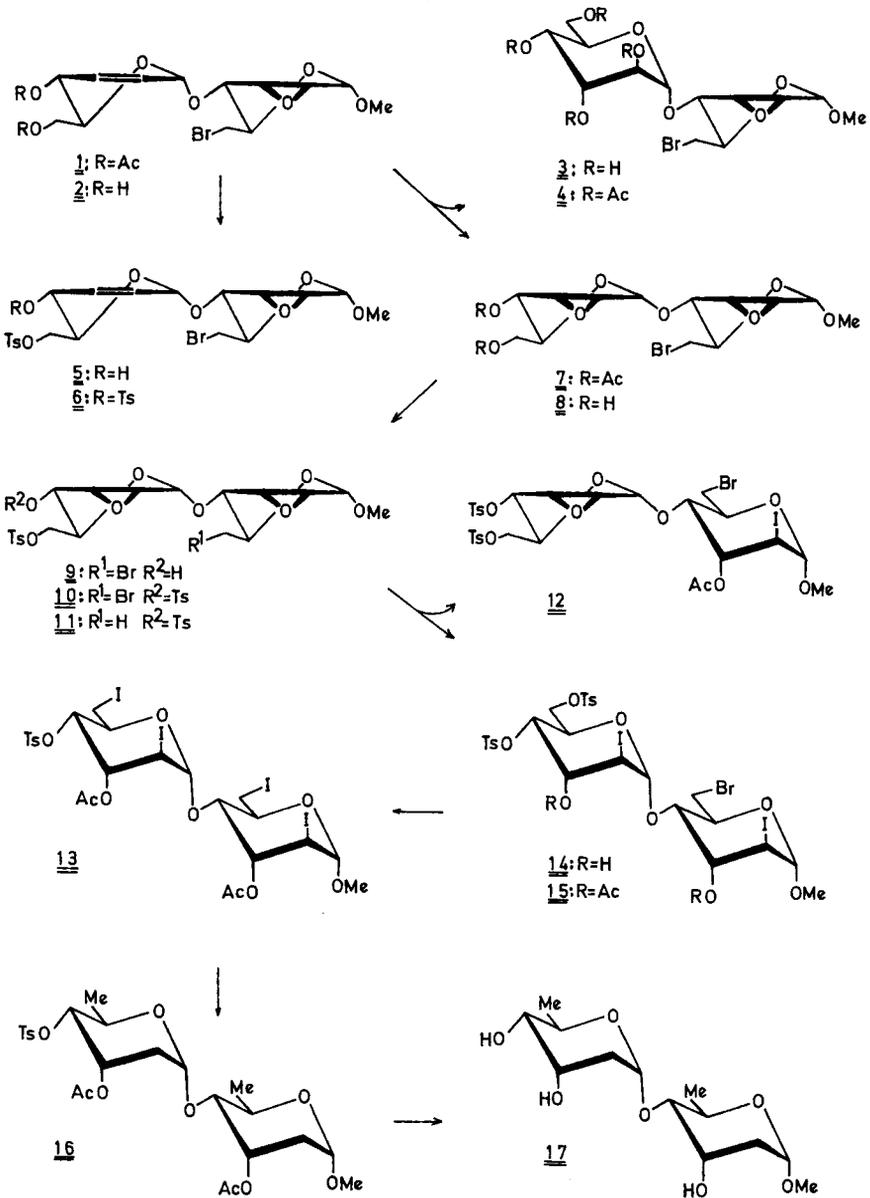
Durch Epoxidierung nach *Payne* gelingt die glatte Überführung von **2** in das bis-*allo*-Epoxid-Derivat **8**. Im Gegensatz zu den einfachen Pertosylierungen von **2** und **8** lassen sich selektive Tosylierungen in beiden Fällen nur mit mäßigen Ausbeuten durchführen. Das 4',6'-Ditosyloxy-bis-*allo*-epoxid **10** wird sauber mit Lithiumiodid zum *trans*-Iodhydrin mit *altro*-Konfiguration **14** geöffnet und durch *Finkelstein*-Reaktion in das Tetraiodid **15** übergeführt. Reduktive Abspaltungen der Halogensubstituenten sowie der Tosyloxygruppe ergeben die Zielverbindung **17**. Wichtige Reaktionsschritte wurden zuvor an vergleichbaren Monosaccharidmodellen erprobt. Die ¹H-NMR-Spektren aller neuen Verbindungen konnten vollständig interpretiert werden.

Synthesis of the Terminal Disaccharide Unit of Neodigoxin¹⁾

Epoxidation according to *Payne* succeeded in a smooth transformation of **2** into the bis-*allo*-epoxy derivative **8**. In contrast to pertosylations of **2** and **8** selective tosylation turned out to give lower yields in both cases. Reaction of lithium iodide with the 4',6'-ditosyloxy-bis *allo*-epoxide **10** resulted in the clean formation of the *trans*-iodohydrine **14** which exhibits *altro* configurations in both saccharide rings. Subsequent treatment according to a *Finkelstein* reaction yielded the tetraiodo derivative **15**. By reductive cleavage of the halo as well as the tosyloxy functions the title compound **17** was obtained. Central reaction procedures were tested beforehand using comparable monosaccharide model compounds. The ¹H NMR spectra of all new compounds have been assigned.

Wie wir kürzlich gezeigt haben²⁾, läßt sich mittels der von *Ferrier* et al.³⁾ ausführlich untersuchten alkoxylierenden Allylumlagerung von Glycalen glatt die Verknüpfung geeigneter Saccharide realisieren. Besonders günstig kann dies Verfahren zur Ausbildung von Disaccharideinheiten mit interglycosidischer $\alpha, 1 \rightarrow 4$ -Bindung eingesetzt werden. Durch ¹H-NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse von Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy-4-*O*-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosyl)- α -D-allopyranosid (**1**) konnte die $\alpha, 1 \rightarrow 4$ -Verknüpfung der jeweils in SO₃(D)-Sofakonformation vorliegenden Saccharidringe bewiesen werden^{2, 2a)}.

Wir berichten jetzt über die Umwandlung von **1** bzw. seinem Deacetylierungsprodukt **2** in das Glycosid der terminalen Einheit des Neodigoxins⁴⁾ unter Erhalt der interglycosidischen Bindung. Dabei besteht das Synthesziel in der Erzeugung einer 2,2',6,6'-Tetradesoxy-Verbindung mit α -D-*ribo*-Konfiguration im reduzierenden sowie im nicht-reduzierenden Saccharidring.



Versuche zur selektiven Blockierung der primären Hydroxylgruppe von **2** in Position C-6' durch Tieftemperaturtosylierung mit einem Moläquivalent Tosylchlorid ergaben stets ein Produktgemisch, in dem das gewünschte Monotosylat **5** in ca. 50proz. Ausbeute neben dem 4',6'-Ditosylat **6** (10%) anfiel. Das Gemisch wurde durch präparative Schichtchromatographie (PSC) getrennt und die Komponenten NMR-spektroskopisch (siehe

Tab. 1 und 2) zugeordnet. Wenngleich in der Mannobiosereihe eine entsprechende selektive Tosylierung mit ca. 70proz. Ausbeute durchgeführt werden konnte⁵⁾, sind auch Beispiele bekannt, in denen diese Reaktion an normal substituierten Disacchariden in nur ca. 40proz. Ausbeute realisierbar war⁶⁾. Offenbar kommt der quasiäquatorialständigen, allylischen Hydroxylgruppe an C-4' im nicht-reduzierenden, olefinischen Ring von **2** eine erhebliche Reaktivität zu, so daß bei derartigen Derivaten selektive Blockierungen mit attraktiven Ausbeuten nicht möglich sind.

Daher wurde **1** zunächst im nicht-reduzierenden Ring mit *m*-Chlorperbenzoesäure in Gegenwart des Radikalinhibitors Bis(3-*tert*-butyl-4-hydroxy-5-methylphenyl)sulfid⁷⁾ in der Wärme epoxidiert. Hierbei entsteht unter vielfältig variierten Bedingungen das kristalline Bis-epoxid **7** stets in nur geringer Ausbeute (15%). Das ¹H-NMR-Spektrum von **7** ist im reduzierenden Ring dem von **1** ähnlich und gestattet auch eine genaue Bestimmung der Kopplungskonstanten im nicht-reduzierenden Epoxidring. Die Beziehung ${}^3J_{trans} < {}^3J_{cis}$ ⁸⁾ kann zur Ermittlung der Konfiguration für die anomeren 2,3-Anhydro- α -glycoside herangezogen werden, während für die 2,3-Anhydro- β -glycoside von Mono-⁹⁾ und Disaccharidderivaten¹⁰⁾ erhebliche Abweichungen festgestellt wurden und Bedenken gegen eine Anwendung bestehen¹⁰⁾. So findet man in **7** (und ebenfalls in den vergleichbaren Derivaten **8**, **10** und **11**) mit $J_{1',2'} \approx 2.5$ und $J_{3',4'} \approx 1.0$ Hz Werte, die bei der bewiesenen quasiauxialen Stellung der Alkoxygruppe an C-1'²⁾ nur mit einer 2,3-anhydro- α -D-allopyranosyl-Anordnung in Einklang stehen. Demgegenüber sollte man für die isomere 2,3-Anhydro- α -D-mannopyranosyl-Form $J_{1',2'} \approx J_{3',4'} \approx 0$ Hz erwarten^{10,11)}. Unterstützt wird die Zuordnung durch die chemischen Verschiebungen von 2'-H und 3'-H ($\delta = 3.59$ bei **7**), die für *allo*-konfigurierte Derivate zu $\delta = 3.50-3.60$ und für deren *manno*-Isomere zu $\delta = 3.10-3.20$ gefunden wurden¹¹⁾.

Nach den von *Henbest* et al. an den in Allylstellung substituierten Cyclohexenen ermittelten Befunden¹²⁾ wäre im Falle der Epoxidierung von **1** mit seinen Alkoxy- (an C-1') und Acyloxy substituenten (an C-4') die überwiegende Bildung des *trans*-Epoxids (*manno*-Isomeres) zu erwarten gewesen. Die geringe Ausbeute an kristallin isoliertem **7** mit der nicht begünstigten *cis*-Anordnung deutet nicht unbedingt auf ein Abweichen von der *Henbest*-Regel hin. Vielmehr dürften tiefgreifende Zersetzungen und ggf. in der Mutterlauge verbliebenes *manno*-Isomeres die vermeintlich ausschließliche Bildung des „falschen“ Isomeren vorspiegeln.

Die weitere Verfolgung dieser Epoxidierungsreaktion erwies sich nicht als erforderlich, da sich zeigte, daß mit der Methode von *Payne*¹³⁾ die glatte Epoxidierung von **2** zu **8** in guter Ausbeute (71%) realisierbar war. In diesem Fall wird bei Vorliegen der allylischen Hydroxylgruppe an C-4' nach *Henbest* et al.¹²⁾ die begünstigte Bildung des *cis*-Isomeren erwartet und auch gefunden. Das NMR-Spektrum von **8** (siehe oben und Tab. 1 und 2) sowie die Acetylierung zu **7** belegen die Konfiguration des Epoxids im nicht-reduzierenden Saccharidring. Neben dem kristallinen **8** wurde **3** (10%) gefunden. Von diesem, das analytisch charakterisiert wurde, ließ sich ein Peracetat **4** herstellen, dessen Konfiguration im nicht-reduzierenden Ring durch das NMR-Spektrum zweifelsfrei zu beweisen war. Die kleinen Kopplungskonstanten ($J_{1',2'} = 1.2$, $J_{2',3'} = 3.3$ und $J_{3',4'} = 3.4$ Hz) sowie $J_{4',5'} = 9.0$ Hz stehen in Einklang mit der *trans*-diaxialen Anordnung der 2'- und 3'-Acetoxygruppen und einer ⁴C₁(D)-Konformation des α -glycosidisch angeknüpften nicht-reduzierenden Ringes in *altro*-Konfiguration. Überraschend ist dagegen, wie durch

Doppelresonanzversuche zu erkennen war, der Epoxidring im reduzierenden Ring erhalten geblieben. Die Bildung von **3** durch nucleophile *trans*-Diaxialöffnung des neu erzeugten Epoxidringes von **7** im schwach alkalischen Medium erscheint plausibel. Völlig unklar bleibt aber der Befund, nach dem das Epoxid im reduzierenden Ring nicht ebenfalls angegriffen wurde. Die alternativ in Frage kommende *trans*-Hydroxylierung von Olefinen unter den Bedingungen von *Payne* ist bislang nicht beobachtet worden.

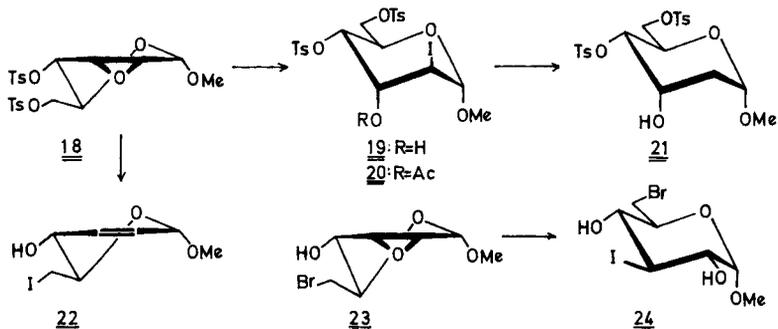
Wie zuvor bei **2** wurde versucht, **8** einer selektiven Tieftemperaturtosylierung an C-6' zu unterziehen. Obgleich in **8** die sekundäre Hydroxylgruppe an C-4' nicht in Allylstellung vorliegt, gelang es nur mit bescheidenem Erfolg (30%), das Monotosylat **9** herzustellen. Bereits unter diesen Bedingungen überwiegt die Bildung des 4',6'-Ditosylats **10**. Im Gegensatz zur geringen Reaktivität äquatorialer C-4-Hydroxylgruppen vieler Saccharide weist die dem Epoxidring benachbarte quasiäquatoriale C-4'-Hydroxylgruppe im SO₅(D)-konfigurierten nicht-reduzierenden Saccharidring von **8** eine der primären Hydroxylfunktion vergleichbare Reaktivität auf.

Obgleich der Einsatz sekundärer Tosylate in Synthesen wegen der Probleme bei der reduktiven Abspaltung nicht unbedingt empfehlenswert erscheint, haben wir hier diesen Weg gewählt, da aus den erwähnten Gründen die versuchten selektiven Reaktionen durchweg nur geringe Ausbeuten ergaben und chromatographische Trennungen erforderten. Die Herstellung des kristallinen 4',6'-Ditosylats **10** aus **8** verläuft problemlos bei Raumtemperatur mit hoher Ausbeute. Aus **10** kann ohne Schwierigkeiten durch Reduktion mit Nickelchlorid/Natriumborant^{5,14)} das kristalline 6-Desoxyderivat **11** gewonnen werden.

Bereits früher ist bei Methyl-2,3-anhydro-4,6-di-*O*-tosyl- α -D-allopyranosid (**18**)¹⁵⁾ mit Lithiumalanat die simultane Reaktion an allen drei funktionellen Gruppen (C-2, C-4 und C-6) gelungen, womit eine elegante und einfache Herstellung des Methyl- α -D-digitoxosids vorlag¹⁶⁾. Mittlerweile hat sich gezeigt, daß weder an **18** selbst¹⁴⁾ noch an vergleichbaren Monosaccharid-¹⁷⁾ und Disaccharidderivaten¹⁰⁾ eine entsprechende Umsetzung glatt vollzogen werden konnte. Auch im Falle von **10** sowie **11** zeigte diese Reaktion keinen einheitlichen Verlauf, was sich in einer Vielzahl unaufgeklärter Produkte (DC) dokumentiert und eine Aufarbeitung nicht empfiehlt. Auch Umsetzungen mit Natriumborant in Dimethylsulfoxid, das zur Reduktion primärer Tosyloxygruppen gut verwendbar ist¹⁸⁾ und zu Epoxidöffnungen eingesetzt werden konnte¹⁷⁾, führte bei der Anwendung auf **10** und **11** zu unbefriedigenden Ergebnissen.

Als Alternative zur Epoxidöffnung mit Hydrid bietet sich ein Zweistufenprozeß an, in dem zunächst mit Halogenid die Epoxidöffnung erfolgt, an die sich die reduktive Abspaltung des Halogensubstituenten anschließt. Über Umsetzungen von Monosaccharid-2,3-epoxid-Derivaten mit wasserfreiem Lithiumiodid berichteten *Lemieux et al.*¹⁹⁾ Vor dem Einsatz dieses Verfahrens auf die Disaccharidderivate empfahlen sich Testversuche an einfacher zu gewinnenden Monosaccharidmodellen. Es zeigte sich, daß das Verfahren erheblich vereinfacht werden konnte, indem handelsübliches Lithiumiodiddihydrat mit dem Epoxid zur Reaktion kam. So gelang es problemlos, aus **18**¹⁵⁾ das 2-Desoxy-2-iod-*altro*-Produkt **19** in hoher Ausbeute (80%) stereo- und regioselektiv zu gewinnen. Nach Acetylierung zu **20** ließ sich mit Nickelborid das 4,6-Ditosylat des Methyl- α -D-digitoxosids **21** darstellen. Überraschend wird dagegen unter vergleichbaren Bedingungen das *allo*-Epoxid-Derivat **23**¹⁴⁾ überwiegend zum *trans*-diäquatorialen

Iodhydrin mit *gluco*-Konfiguration **24** (70%) geöffnet. Die NMR-Spektren der Monosaccharidderivate stimmen mit den Strukturen überein und deuten wie erwartet auf das Vorliegen von ${}^4C_1(D)$ -Sesselkonformationen hin.



Bei der Umsetzung von **23** werden im Rohgemisch neben ca. 80% **24** auch ca. 20% des eigentlich erwarteten *trans*-diaxial-Produktes mit *altro*-Konfiguration beobachtet (NMR). Dieser Befund steht im Widerspruch zu der entsprechenden Umsetzung von Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid, bei der mit Lithiumiodid das Verhältnis von *trans*-diaxialem (2,6-didesoxy-2-iod- α -D-*altro*) zu *trans*-diäquatorialem (3,6-didesoxy-3-iod- α -D-*gluco*) Produkt wie 4:1, also umgekehrt, ausfällt²⁰. Ein Einfluß des 6-Halogensubstituenten auf die Epoxidöffnung kann vermutet werden, und es ist bekannt, daß eine Reihe derartiger nucleophiler Epoxidöffnungsreaktionen an Mono-²¹) und Disaccharidderivaten^{10, 20}) häufig abweichend von den Vorhersagen der *Fürst-Plattner*-Regeln²²) verlaufen.

Nach den Vorversuchen wurde die Öffnungsreaktion auf das bis-*allo*-Epoxid **10** angewendet und führte hier in stereo- und regioselektiver Weise in beiden Saccharidringen zum kristallinen Bis-(2-desoxy-2-iod-*altro*)-Derivat **14** (70%). Dessen Diacetat **15** zeigte ein NMR-Spektrum mit Kopplungskonstanten, wie sie für α -D-*altro*-Konfigurationen zu erwarten sind ($J_{1,2} = 1.5$, $J_{2,3} = 4.0$, $J_{3,4} = 3.0$, $J_{1',2'} = 1.9$, $J_{2',3'} = 4.6$ und $J_{3',4'} = 3.4$ Hz). Aus der Mutterlauge von **14** ließ sich nach Acetylierung ein Nebenprodukt **12** isolieren (6.5%), dessen NMR-Spektrum auf einen zur *altro*-Konfiguration geöffneten reduzierenden Saccharidring und einen intakten *allo*-Epoxidring im nicht-reduzierenden Saccharidteil schließen läßt. Offenbar kann aus diesem Befund auf eine unterschiedliche Öffnungstendenz der beiden Epoxidringe geschlossen werden, was von präparativem Interesse ist und unbedingt genauer und optimierend untersucht werden soll.

Da der Austausch der Tosyloxygruppe an C-6' in **10** und **14** unter den Bedingungen der *Finkelstein*-Reaktion überraschend zu einer Vielzahl von Verbindungen führte, waren Vorversuche mit einem ähnlichen Monosaccharidderivat angebracht. Durch Erhitzen von **18**¹⁵) mit Natriumiodid in 2-Butanon entstand unerwartet das 6-Desoxy-6-iod-Olefin **22** in hohen Ausbeuten. Während die Substitution von Iod gegen die Tosyloxygruppe an C-6 erwartet wird, kommt es nach vermutlicher Öffnung des Epoxids und Eliminierung des Iodhydrins zu einer Aktivierung des allylischen Tosylats an C-4. Die sonst nur schwierig zu erreichende Verseifung des Tosylats gelingt unter diesen Voraussetzungen glatt. Das NMR-Spektrum von **22** bestätigt die Struktur.

Ein vergleichbarer Reaktionsablauf dürfte beim Disaccharidderivat **10** vorliegen. Daher wurde die *Finkelstein*-Reaktion auf das peracetylierte Iodhydrin **15** verlagert und ließ sich dort sauber führen, wobei das 2,2',6,6'-Tetradeseoxy-tetraiod-Derivat **13** in hoher Ausbeute anfiel. Das Produkt **13** liegt als farbloser Sirup vor, dessen Verbrennungsanalyse auch nach der PSC-Reinigung abweichende C,H-Werte aufwies. Das ¹H-NMR-Spektrum wurde in CDCl₃ und in C₆D₆ aufgenommen. Die Werte der Kopplungskonstanten belegen eindeutig die α -D-*altro*-Konfiguration in beiden Saccharidringen. Bemerkenswert erscheinen in beiden Lösungsmitteln signifikante Differenzen in den Kopplungskonstanten, die im reduzierenden Ring ca. 0.5 Hz und im nicht-reduzierenden Ring ca. 2.0 Hz betragen. Offenbar dokumentiert sich daran, daß in geringerem Maße im reduzierenden Ring, merklicher aber im nicht-reduzierenden Ring aufgrund der axialen Substituenten an C-1, C-2 und C-3 bzw. C-1', C-2' und C-3' neben den dominierenden ⁴C₁(D)-Konformationen gewisse Anteile der inversen ¹C₄(D)-Konformationen im Gleichgewicht mit vorliegen.

Die Frage nach der Substitution an C-6 sowie die mäßigen elementaranalytischen Daten veranlaßten zur Aufnahme eines ¹³C-NMR-Spektrums, das die Struktur bestätigt. Zusätzlich zu den beiden anomeren C-Atomen ($\delta = 98.19$ und 102.71) lassen sich die beiden mit Iod substituierten sekundären C-Atome C-2 und C-2' (δ ca. 20–21) sowie die beiden primären Iodmethyl-C-Atome C-6 und C-6' ($\delta = 3.25$ und 4.90) bei hohem Feld identifizieren.

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

	3 ^{a)}	4	5	6	7	8 ^{d)}	9	10 ^{e)}
1-H	4.91 d	4.51 d	4.93 d	4.92 d	4.96 d	4.96 d	4.87 d	4.46 d
2-H	3.30	3.53	3.46	3.40				3.01 dd
		bis	bis	bis	3.59 m	3.60 m	3.50 m	
3-H	bis	3.59 m	3.62 m	3.65 m				2.95 dd
4-H		4.09 dd	4.04 dd	4.10 m	4.18 dd	4.17 dd	4.03 dd	4.29 dd
5-H		3.98 ddd	3.88 ddd	3.86 ddd	4.01 ddd	4.00 m	3.90 ddd	3.95 m
6a-H		3.73 dd	3.46	3.40	3.69 dd			
			bis	bis		3.67 m	3.50 m	3.33 m
6b-H	3.90 m	3.65 dd	3.62 m	3.65 m	3.64 dd			
1'-H	4.95 d	4.73 d ^{b)}	5.33 m	5.29 m	5.67 d	5.42 d	5.31 d	4.84 d
2'-H	3.30	4.59 dd	6.05 m	5.86 m		3.61 dd		2.83 dd
					3.59 m		3.50 m	
3'-H	bis	4.85 dd ^{c)}	5.72 m	5.78 ddd		3.49 dd		3.28 dd
4'-H		4.74 dd	4.24 m	4.94 m	5.13 dd	4.08 dd	3.98 dd	4.82 dd
5'-H		4.20 m	3.76 ddd	3.90	4.12 ddd	3.73 ddd	3.79 ddd	3.85
				bis				bis
6a'-H		4.30	4.41 dd		4.25 dd	3.91 dd	4.31 dd	4.10 m
		bis						
6b'-H	3.90 m	4.41 m	4.30 dd	4.30 m	4.20 dd	3.86 dd	4.21 dd	3.79 dd
OMe	3.38 s	3.50 s	3.48 s	3.47 s	3.51 s	3.51 s	3.44 s	3.17 s
OAc	—	2.01	—	—	2.09,	—	—	—
		2.08,			2.15 s			
		2.10,						
		2.13 s						
<i>p</i> -CH ₃	—	—	2.44 s	2.45,	—	—	2.39 s	1.84,
				2.48 s				1.91 s
Aryl-H	—	—	7.36 bis	7.30 bis	—	—	7.30 bis	6.67 bis
			7.81 m	7.90 m			7.75 m	7.85 m

Tab. 1 (Fortsetzung)

	11	12	13 ^{e)}	13	14	15	16	17 ^{e, 1)}
1-H	4.81 d	5.00 s	4.71 d	4.95 m	5.06 d ^{b, h)}	4.93 d	4.81 dd	5.21 dd ^{m)}
2-H	3.33	4.22 d	4.10 dd	4.24 dd	3.93	4.22 dd ^{j)}		
3-H	bis	5.45 t	5.40 t	5.34 t	bis	5.24 t	4.90 ddd ^{j)}	4.24 m
4-H	4.15 m	4.30 dd	4.46 dd	4.48 dd		4.27 dd	3.32 dd	3.25 m
5-H	3.82 dq	3.85 m	4.10 m	4.07 m	4.39 m	4.12 m	3.97 dq	4.00 dq
6a-H	1.14 d ^{f)}	3.29 bis	2.70 dd ^{g)}	3.10 dd ^{g)}	3.56 bis	3.65 dd	1.17 d ^{f)}	1.33 d ^{f)}
6b-H		3.58 m	3.01 dd ^{g)}	3.35 dd ^{g)}	3.71 m	3.49 dd		
1'-H	5.26 d	4.97 d	5.02 d	5.12 d	5.00 d ^{b, h)}	4.91 d	4.59 dd	4.78 dd
2'-H	3.33 bis	3.29 bis	4.20 dd	4.07 dd	3.93 bis	4.09 dd ^{k)}		4.78 dd ^{o)}
3'-H	4.15 m	3.58 m	5.13 dd	4.93 bis	4.39	5.06 dd	5.29 ddd ^{j)}	4.00 m
4'-H	4.71 dd	4.72 dd	5.07 dd	4.99 m	4.99 m	4.99 dd	4.10 bis	3.25 m
5'-H	3.33 bis	3.81 bis	4.10 m	4.07 m	3.93 bis	4.18 bis	4.26 m	3.78 dq
6a'-H			3.22 dd ^{g)}	3.49 dd ^{g)}		4.30	1.04 d ^{f)}	1.32 d ^{f)}
6b'-H	4.15 m	3.91 m	3.49 dd ^{g)}	3.60 dd ^{g)}	4.39 m	3.98 dd		
OMe	3.43 s	3.38 s	3.13 s	3.47 s	3.42 s	3.38 s	3.27 s	3.38 s
OAc	—	2.09 s	1.66, 1.69 s	2.06, 2.07 s	—	2.00, 2.04 s	1.93, 1.96 s	—
p-CH ₃	2.46, 2.47 s	2.43, 2.48 s	1.80 s	2.48 s	2.44, 2.55 s	2.43, 2.47 s	2.40 s	—
Aryl-H	7.27 bis 7.85 m	7.26 bis 7.86 m	6.64 bis 7.66 m	7.41 bis 7.82 m	7.30 bis 7.92 m	7.20 bis 7.70 m	7.27 bis 7.70 m	—

^{a)} In [D₆]DMSO, OH: 4.49 (2), 4.58, 5.16 s. — ^{b)} d ≈ s. — ^{c)} dd ≈ t. — ^{d)} In CD₃CN. — ^{e)} In C₆D₆. — ^{f)} CH₃-6 und -6'. — ^{g)} 6a-, 6b-H und 6a', 6b'-H ggf. vertauscht. — ^{h)} 1- und 1'-H ggf. vertauscht. — ⁱ⁾ 2a-H 1.91 ddd, 2e-H 2.03 ddd (in C₆D₆). — ^{j)} ddd ≈ dd. — ^{k)} 2a'-H 1.76 ddd, 2e'-H 1.92 ddd (in C₆D₆). — ^{l)} OH: 3.25 m. — ^{m)} 2a-H 1.88 dddⁿ⁾, 2e-H 2.16 ddd. — ⁿ⁾ ddd ≈ dt. — ^{o)} 2a'-H 1.98 dddⁿ⁾, 2e'-H 2.24 ddd.

Die hydrierende Reduktion des Tetraiodids **15** mit Palladium/Kohle in Gegenwart von Triethylamin war in unseren Händen nur unbefriedigend, während die Reduktion mit Nickelborid^{5, 14)} in guten Ausbeuten das Tetradesoxyderivat ergab, das als Diacetat **16** charakterisiert werden konnte. Im abschließenden Reaktionsschritt galt es, die 4'-Tosyloxygruppe reduktiv zu entfernen, was mit 4proz. Natriumamalgam in ca. 50proz. Ausbeute gelang. Das chromatographisch gereinigte Methylglycosid **17** wurde kristallin erhalten und ließ sich NMR-spektroskopisch einwandfrei identifizieren. Charakteristisch sind in **16** und **17** die Lage und Aufspaltungen der 2a, 2e- sowie 2a', 2e'-Protonenresonanzen zu Achtliniensignalen (ddd) mit eindeutigen Kopplungswerten. Während $J_{1,2a}$ und $J_{1',2a'}$ ≈ 4.5 Hz und $J_{1,2e}$ und $J_{1',2e'}$ ≈ 1.0 Hz aufweisen, findet man neben den großen Geminalkopplungskonstanten $J_{2a,2e}$ ≈ $J_{2a',2e'}$ ≈ -15.0 Hz für $J_{2a,3}$ ($J_{2a',3}$) und $J_{2e,3}$ ($J_{2e',3}$) Werte gleicher Größe um 3.5–4.0 Hz.

Mit **17** liegt das Methylglycosid der terminalen Disaccharideinheit des Neodigoxins vor. Weiteren Untersuchungen ist die Einbringung des Strukturelementes von **17** in relevante Verbindungen vorbehalten.

Tab. 2. Kopplungskonstanten (Hz) zu den Signalen in Tab. 1.

	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$	$J_{1',2'}$	$J_{2',3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'}$	$J_{5',6a'}$	$J_{5',6b'}$	$J_{6a',6b'}$
3	2.7	a)	a)	a)	a)	a)	a)	1.0	a)	a)	a)	a)	a)	a)
4	2.3	a)	1.2	9.2	2.4	4.8	-11.1	1.2	3.3	3.4	9.0	a)	a)	a)
5 ^{b)}	2.7	a)	1.4	9.3	2.4	5.2	a)	1.0	10.3	2.4	9.5	4.4	2.0	-11.2
6 ^{c)}	3.0	a)	a)	9.1	2.4	5.5	a)	1.0	10.5	2.3	a)	a)	a)	a)
7	2.3	≈1.5	0.8	9.1	2.8	5.4	-11.4	2.5	≈1.5	0.6	9.6	4.9	1.9	-12.4
8	2.0	a)	1.0	9.1	a)	a)	a)	3.1	4.3	1.5	9.3	3.4	4.1	-11.9
9	2.8	a)	1.4	9.4	3.6	3.6	a)	2.8	a)	1.5	9.5	4.1	2.1	-11.3
10	2.8	4.0	1.5	≈10.5	a)	a)	a)	3.0	4.0	1.6	9.2	a)	1.3	-9.0
11	2.9	a)	a)	9.1	a)	6.4 ^{d)}	-	2.9	a)	≈2.5	9.2	a)	a)	a)
12	0	2.9	3.0	9.7	a)	a)	a)	2.8	a)	1.6	9.5	a)	a)	a)
13 ^{e)}	1.4	4.0	3.1	8.8	2.7 ^{f)}	9.2 ^{f)}	-11.0	3.5	5.8	3.2	7.4	3.8 ^{f)}	9.7 ^{f)}	-11.0
13	1.2	3.6	2.9	9.1	2.4 ^{f)}	8.8 ^{f)}	-10.8	1.8	3.9	a)	a)	2.8 ^{f)}	9.5 ^{f)}	-10.8
14	≈1.0	a)	a)	a)	a)	a)	a)	≈1.0	a)	3.0	9.8	a)	a)	a)
15	1.5	4.0	3.0	9.0	2.5	6.3	-10.9	1.9	4.6	3.4	a)	a)	5.1	-11.3
16	g)	b)	3.0	9.4	a)	6.1 ^{d)}	-	b)	j)	3.1	a)	a)	6.1 ^{d)}	-
17	k)	l)	3.0	9.2	a)	6.4 ^{d)}	-	m)	n)	3.1	9.5	a)	6.4 ^{d)}	-

^{a)} Komplexe Signale, nicht nach erster Ordnung analysierbar. — ^{b)} $J_{1',3'} = 2.4$, $J_{2',4'} = \approx 1.0$. — ^{c)} $J_{1',3'} = 1.7$, $J_{1',4'} = \approx 1.0$, $J_{2',4'} = \approx 1.0$. — ^{d)} J_{5,CH_5-6} und $J_{5',CH_5-6'}$ — ^{e)} Werte in C_2D_6 . — ^{f)} $J_{5,6a}$ und $J_{5',6a'}$ ggf. vertauscht mit $J_{5,6b}$ und $J_{5',6b'}$. — ^{g)} $J_{1,2a} = 4.4$, $J_{1,2e} = 1.0$. — ^{h)} $J_{2a,3} = 3.3$, $J_{2e,3} = 3.4$, $J_{2a,2e} = -15.2$. — ⁱ⁾ $J_{1',2a'} = 4.7$, $J_{1',2e'} = 1.0$. — ^{j)} $J_{2a',3'} = 3.6$, $J_{2e',3'} = 3.8$, $J_{2a',2e'} = -15.4$. — ^{k)} $J_{1,2a} = 4.0$, $J_{1,2e} = 1.7$. — ^{l)} $J_{2a,3} = 3.6$, $J_{2e,3} = 4.0$, $J_{2a,2e} = -14.4$. — ^{m)} $J_{1',2a'} = 4.2$, $J_{1',2e'} = 1.5$. — ⁿ⁾ $J_{2a',3'} = 3.4$, $J_{2e',3'} = 3.6$, $J_{2a',2e'} = -14.7$.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die finanzielle Unterstützung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) verfolgt. Detektion: UV-Absorption oder/und Sprühen mit konz. Schwefelsäure und Wärmebehandlung (150°C). – Präparative Schichtchromatographie (PSC): Kieselgel 60 F₂₅₄-Fertigplatten, Schichtdicke: 0.5 und 2.0 mm (Merck). – Präparative Mitteldruckchromatographie an Kieselgel 20 µ (Merck) bei 15 bar. Säulenabmessungen: 300 × 20 mm, Detektion: Differential-Refraktometer Waters R 404. – NMR-Spektren: Bruker WH 270 (¹H-NMR: 270 MHz, ¹³C-NMR: 67.89 MHz). – Optische Drehungen: Perkin-Elmer 241 MC in 1-dm-Küvetten bei 589 nm (Na-D-Linie). – Schmelzpunkte: Leitz-Heiztischmikroskop (unkorrigiert) und Mettler FP 61 (korrigiert).

Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy-4-O-(2,3-didesoxy-6-O-tosyl-α-D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-α-D-allopyranosid (5): Die Lösung von 367 mg (1.0 mmol) **2** in 10 ml absol. Pyridin wird bei –30°C mit 220 mg (1.15 mmol) Tosylchlorid versetzt. Weitgehender Umsatz von **2** zeigt sich nach 3 d bei –30°C (DC: Essigester/n-Hexan 2:1). Es wird in 60 ml Eiswasser eingegossen, mit Chloroform extrahiert, gewaschen, getrocknet und zu einem orangefarbenen sirupösen Rohprodukt eingengt. Nach PSC (Essigester/n-Hexan 2:1) Ausb. 245 mg (47%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +84.8^\circ$ ($c = 1.8$, Dichlormethan).

C₂₀H₂₅BrO₉S (521.4) Ber. C 46.07 H 4.83 Gef. C 46.17 H 4.97

Als Nebenprodukt fällt *Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy-4-O-(2,3-didesoxy-4,6-di-O-tosyl-α-D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-α-D-allopyranosid (6)* an. Ausb. 73 mg (11%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +92.5^\circ$ ($c = 1.58$, Dichlormethan).

C₂₇H₃₁BrO₁₁S₂ (675.6) Ber. C 48.00 H 4.63 Gef. C 47.51 H 4.59

Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy-4-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-anhydro-α-D-allopyranosyl)-α-D-allopyranosid (7)

a) Die Lösung von 1.0 g (2.2 mmol) **1** in 50 ml absol. Dichlormethan wird mit 1.5 g (8.0 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure sowie 20 mg Bis(3-*tert*-butyl-4-hydroxy-5-methylphenyl)sulfid⁷⁾ versetzt und 4 d bei 30°C gerührt. Dann wird eingengt, von der ausgefallenen Säure abfiltriert, das Filtrat nach Einengen durch PSC (Ether) gereinigt und das Produkt kristallisiert. Ausb. 150 mg (15%).

b) 10 mg (0.03 mmol) **8** werden wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Ausb. 11 mg (92%), Schmp. 172–174°C, $[\alpha]_D^{20} = +180.6^\circ$ ($c = 0.77$, Chloroform).

C₁₇H₂₃BrO₁₀ (467.3) Ber. C 43.70 H 4.96 Gef. C 43.97 H 5.07

Methyl-2,3-anhydro-4-O-(2,3-anhydro-α-D-allopyranosyl)-6-brom-6-desoxy-α-D-allopyranosid (8): Die Lösung von 500 mg (1.1 mmol) **1** in 50 ml absol. Methanol wird mit 0.5 ml 0.1 N Natriummethylatlösung versetzt. Nach vollständiger Deacetylierung (DC: Essigester/Methanol 23:3) zu **2** wird mit 3 ml Benzonitril, 900 mg Natriumhydrogencarbonat und 50 ml Wasserstoffperoxidlösung (30proz.) versetzt und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Überschüssiges Wasserstoffperoxid wird durch Zugabe von Natriumhydrogensulfid zerstört, anschließend wird filtriert, eingengt und in Chloroform aufgenommen. Nach mehrmaligem Einengen und Abfiltrieren des ausgefallenen Benzamids wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Essigester/Methanol 23:3) gereinigt und **8** kristallin gewonnen. Ausb. 300 mg (71%), Schmp. 153–155°C, $[\alpha]_D^{20} = +194.5^\circ$ ($c = 0.77$, Chloroform).

C₁₃H₁₉BrO₈ (383.2) Ber. C 40.75 H 5.00 Br 20.86 Gef. C 40.44 H 4.96 Br 21.34

Als Nebenprodukt fällt *Methyl-4-O-(α -D-altropyranosyl)-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy- α -D-allopyranosid (3)* in Form farbloser Kristalle an. Ausb. 50 mg (11%), Schmp. 148–149°C, $[\alpha]_D^{20} = +203.3^\circ$ ($c = 0.82$, Methanol).

$C_{13}H_{21}BrO_9$ (401.2) Ber. C 38.92 H 5.28 Br 19.92 Gef. C 38.84 H 5.29 Br 19.60

Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-altropyranosyl)- α -D-allopyranosid (4): 50 mg (0.12 mmol) **3** werden wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Ausb. 67 mg (98%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +142.3^\circ$ ($c = 1.67$, Dichlormethan).

$C_{21}H_{29}BrO_{13}$ (569.4) Ber. C 44.30 H 5.13 Gef. C 44.52 H 5.09

Methyl-2,3-anhydro-4-O-(2,3-anhydro-6-O-tosyl- α -D-allopyranosyl)-6-brom-6-desoxy- α -D-allopyranosid (9): Die Lösung von 383 mg (1.0 mmol) **8** in 10 ml absol. Pyridin wird bei -30°C mit 220 mg (1.15 mmol) Tosylchlorid versetzt und 3 d belassen. Im DC (Essigester/n-Hexan 4:1) zeigt sich neben restlichem Ausgangsprodukt **8** und dem Ditosylat **10** ein neues Hauptprodukt. Man gießt in 60 ml Eiswasser, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht, trocknet und engt ein. Das Rohgemisch wird durch PSC (Essigester/n-Hexan 4:1) getrennt. Ausb. 155 mg (29%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +87.1^\circ$ ($c = 0.36$, Dichlormethan).

$C_{20}H_{25}BrO_{10}S$ (537.4) Ber. C 44.70 H 4.69 Gef. C 44.25 H 4.51

Methyl-2,3-anhydro-4-O-(2,3-anhydro-4,6-di-O-tosyl- α -D-allopyranosyl)-6-brom-6-desoxy- α -D-allopyranosid (10): Die Lösung von 1.0 g (2.7 mmol) **8** in 15 ml absol. Pyridin wird mit 2.0 g (10.5 mmol) Tosylchlorid versetzt und 2 d bei Raumtemp. belassen. Der Ansatz wird in 700 ml Eiswasser eingegossen, das Produkt abfiltriert und getrocknet. Aus Essigester/n-Hexan kristallisiert **10** als Essigester-Addukt und wird rein durch Rekrystallisation aus Methanol erhalten. Ausb. 1.7 g (91%), Schmp. 154–156°C, $[\alpha]_D^{20} = +167.2^\circ$ ($c = 0.87$, Chloroform).

$C_{27}H_{31}BrO_{12}S_2$ (691.6) Ber. C 46.89 H 4.52 S 9.27 Gef. C 47.18 H 4.53 S 9.36

Methyl-2,3-anhydro-4-O-(2,3-anhydro-4,6-di-O-tosyl- α -D-allopyranosyl)-6-desoxy- α -D-allopyranosid (11): 150 mg (0.22 mmol) **10** und 200 mg (0.84 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat in 20 ml Ethanol werden bei Siedetemp. tropfenweise mit einer Lösung von 100 mg (2.65 mmol) Natriumboranat in 1 ml Wasser versetzt. Nach 2 h wird vom Katalysator abfiltriert, eingengt, in Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethan-Phase wird gewaschen, getrocknet, eingengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 120 mg (90%), Schmp. 189–192.5°C, $[\alpha]_D^{20} = +145.4^\circ$ ($c = 0.92$, Dichlormethan).

$C_{27}H_{32}O_{12}S_2$ (612.7) Ber. C 52.93 H 5.26 Gef. C 52.73 H 5.22

Methyl-6-brom-2,6-didesoxy-4-O-(2-desoxy-2-iod-4,6-di-O-tosyl- α -D-altropyranosyl)-2-iod- α -D-altropyranosid (14): Die Lösung von 500 mg (0.72 mmol) **10** wird mit 1.5 g (8.83 mmol) Lithiumiodid-dihydrat in 100 ml Chloroform bei Raumtemp. gerührt. Nach 12 h ist die Umsetzung beendet (DC: Essigester/n-Hexan 3:1). Die Reaktionsmischung wird mit verd. Schwefelsäure neutralisiert, dann mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumthiosulfatlösung sowie mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Kristallisation erfolgt aus Essigester/n-Hexan. Ausb. 480 mg (70%), Schmp. 158–160°C, $[\alpha]_D^{20} = +74.1^\circ$ ($c = 0.72$, Chloroform).

$C_{27}H_{33}BrI_2O_{12}S_2$ (947.4) Ber. C 34.23 H 3.51 Gef. C 34.17 H 3.52

Die Mutterlauge der Kristallisation von **14** wird eingengt und mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Das nach der Aufarbeitung gewonnene Rohgemisch wird durch PSC (Essigester/n-Hexan 1:2) aufgetrennt. Dabei fällt *Methyl-3-O-acetyl-4-O-(2,3-anhydro-4,6-di-O-tosyl- α -D-allopyranosyl)-6-brom-2,6-didesoxy-2-iod- α -D-altropyranosid (12)* als farbloser Sirup an. Ausb. 40 mg (6.5%), $[\alpha]_D^{20} = +85.1^\circ$ ($c = 1.33$, Dichlormethan).

$C_{29}H_{34}BrIO_{13}S_2$ (861.5) Ber. C 40.43 H 3.98 Gef. C 40.83 H 4.10

Methyl-3-O-acetyl-4-O-(3-O-acetyl-2-desoxy-2-iod-4,6-di-O-tosyl- α -D-altropyranosyl)-6-brom-2,6-didesoxy-2-iod- α -D-altropyranosid (15): Die Lösung von 500 mg (0.53 mmol) **14** in 20 ml absol. Pyridin wird mit 10 ml Acetanhydrid versetzt und 12 h bei Raumtemp. belassen. Es wird eingengt, dreimal mit Toluol kodestillativ abgedampft, in Dichlormethan aufgenommen, von den unlöslichen Salzen abfiltriert und zum farblosen Sirup eingengt. Ausb. 530 mg (97%). Eine analytische Probe wurde durch PSC (Ether) gereinigt. $[\alpha]_D^{20} = +57.8^\circ$ ($c = 0.76$, Dichlormethan).

$C_{31}H_{37}BrI_2O_{14}S_2$ (1031.5) Ber. C 36.10 H 3.62 Gef. C 36.38 H 3.69

Methyl-3-O-acetyl-4-O-(3-O-acetyl-2,6-didesoxy-2,6-diiod-4-O-tosyl- α -D-altropyranosyl)-2,6-didesoxy-2,6-diiod- α -D-altropyranosid (13): Die Lösung von 500 mg (0.49 mmol) **15** und 400 mg (2.67 mmol) Natriumiodid in 15 ml Methylethylketon wird 3 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird filtriert, eingengt, dann in Dichlormethan aufgenommen, mit Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und zum Sirup eingengt. Ausb. 490 mg (98%). Eine analytische Probe wurde durch PSC (Essigester/n-Hexan 1:2) gereinigt. $[\alpha]_D^{20} = +57.2^\circ$ ($c = 1.77$, Dichlormethan).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 169.96, 169.30$ ($COCH_3$), 145.60, 133.19 (Aryl-C-1 und -4), 130.25, 128.12 (Aryl-C-2, -3, -5, -6), 102.71, 98.19 (C-1 und -1'), 73.97, 71.13, 70.73, 69.48, 68.67, 68.55 (C-3, -4, -5, -3', -4', -5'), 56.11 (OCH_3), 22.52, 21.68, 21.11, 20.84, 20.69 ($COCH_3(2)$, $CH_3C_6H_4$, $CHI(2)$), 4.90, 3.25 (CH_2I).

$C_{24}H_{30}I_4O_{11}S$ (1034.2) Ber. C 27.87 H 2.92 Gef. C 28.20 H 2.96

Methyl-3-O-acetyl-4-O-(3-O-acetyl-2,6-didesoxy-4-O-tosyl- α -D-ribo-hexopyranosyl)-2,6-didesoxy- α -D-ribo-hexopyranosid (16)

a) Die Lösung von 200 mg (0.19 mmol) **13** und 1.0 g (4.21 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat in 25 ml Ethanol wird auf $50^\circ C$ erhitzt und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 500 mg (13.23 mmol) Natriumborant in 5 ml Wasser versetzt. Nach 2 h ist die Umsetzung beendet (DC: Ether/n-Hexan 4:1). Es wird vom Katalysator abfiltriert, in Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Das Rohprodukt wird mit n-Hexan über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und zum farblosen Sirup eingengt. Dieses Produkt wird im nächsten Syntheseschritt verwendet. Ausb. 80 mg (78%).

b) 60 mg (0.058 mmol) **13** und 1.5 ml Triethylamin in 20 ml Methanol werden mit 90 mg Palladium (10%)/Kohle 12 h bei leichtem Überdruck hydriert. Nach DC (Ether/n-Hexan 4:1) ist nur eine Teilumsetzung zu beobachten, so daß noch drei weitere Male jeweils 90 mg Katalysator zugegeben werden mußten. Es wird filtriert, eingengt, mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert und das Produkt durch PSC (Ether/n-Hexan 4:1) gereinigt. Ausb. 5 mg (16%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +171.2^\circ$ ($c = 0.49$, Chloroform).

$C_{24}H_{34}O_{11}S$ (530.6) Ber. C 54.33 H 6.46 Gef. C 54.49 H 6.31

Methyl-2,6-didesoxy-4-O-(2,6-didesoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl)- α -D-ribo-hexopyranosid (17): Die Lösung von 40 mg (0.09 mmol) des deacetylierten **16** in 10 ml Methanol wird mit zwei Spatelspitzen Natriumamalgam (4proz.) versetzt und 1 h kräftig gerührt. DC (Methanol/Essigester 5:1) zeigt vollständige Umsetzung an. Es wird filtriert, eingengt, in Toluol aufgeschlämmt, unter Zugabe von Kieselgel erneut eingengt und das Gemisch über eine kurze Kieselgelsäule mit Aceton eluiert. Die ersten Eluate werden verworfen. Der Rest wird nach Einengen durch Mitteldruckchromatographie (Laufmittel: Aceton) gereinigt, wonach **17** kristallin anfällt. Ausb. 14 mg (53%), Schmp. $155 - 157^\circ C$, $[\alpha]_D^{20} = +284.1^\circ$ ($c = 0.22$, Methanol).

$C_{13}H_{24}O_7$ (292.3) Ber. C 53.41 H 8.27 Gef. C 53.32 H 8.30

Methyl-2-desoxy-2-iod-4,6-di-O-tosyl- α -D-altropyranosid (19): Zur Lösung von 500 mg (1.03 mmol) **18**¹⁵⁾ in 25 ml Chloroform gibt man 700 mg (4.12 mmol) Lithiumiodid-dihydrat. Nach

24 h Rühren bei Raumtemp. zeigt das DC (Essigester/n-Hexan 1:1) vollständige Umsetzung an. Es wird mit Essigsäure neutralisiert und nacheinander mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Nach PSC (Essigester/n-Hexan 1:1) Ausb. 490 mg (78%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +50.1^\circ$ ($c = 1.56$, Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.83$ d (\approx s), 2-H 3.92 dd, 3-H 3.82 dd, 4-H 4.96 dd, 5-H 4.03 ddd, 6a-H 3.94 dd, 6b-H 3.73 dd, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ 2.45 s und 2.47 s, OCH_3 3.33 s, Aryl-H 7.25 bis 8.00 m. $J_{1,2} = 1.2$, $J_{2,3} = 3.5$, $J_{3,4} = 3.0$, $J_{4,5} = 9.6$, $J_{5,6a} = 2.2$, $J_{5,6b} = 6.0$, $J_{6a,6b} = -11.0$ Hz.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{IO}_9\text{S}_2$ (612.5) Ber. C 41.18 H 4.11 Gef. C 41.55 H 3.95

Methyl-3-O-acetyl-2-desoxy-2-iod-4,6-di-O-tosyl- α -D-altropyranosid (**20**): Die Lösung von 400 mg (0.652 mmol) **19** in 20 ml absol. Pyridin wird mit 15 ml Acetanhydrid 12 h bei Raumtemp. belassen. Dann wird mit Toluol mehrfach kodestilliert und über Kieselgel filtriert. Ausb. 420 mg (98%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +26.3^\circ$ ($c = 1.63$, Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.79$ d (\approx s), 2-H 4.17 dd, 3-H, 4-H 4.92 mc, 5-H 4.29 ddd, 6a-H 4.22 dd, 6b-H 4.00 dd, OAc 1.98 s, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ 2.44 s und 2.45 s, Aryl-H 7.25–7.85 m. $J_{1,2} = 1.6$, $J_{2,3} = 4.1$, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{5,6a} = 2.4$, $J_{5,6b} = 6.5$, $J_{6a,6b} = -11.0$ Hz.

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{IO}_{10}\text{S}_2$ (654.5) Ber. C 42.21 H 4.16 Gef. C 41.96 H 3.90

Methyl-2-desoxy-4,6-di-O-tosyl- α -D-ribo-hexopyranosid (**21**): 250 mg (0.382 mmol) **20** und 180 mg (0.76 mmol) Nickelchlorid-hexahydrat in 10 ml Ethanol werden tropfenweise mit 100 mg (2.67 mmol) Natriumborant in 1 ml Wasser versetzt. Die Umsetzung ist nach wenigen min beendet (DC: Ether/n-Pentan 1:4). Es wird vom Katalysator abfiltriert, eingengt, in Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Waschen der Dichlormethanphase und Eindampfen verbleibt ein hellgelber Sirup. Ausb. 150 mg (81%). Eine analytische Probe wurde durch PSC (Ether/n-Pentan 1:4) gereinigt. $[\alpha]_D^{20} = +85.1^\circ$ ($c = 1.18$, Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): 1-H $\delta = 4.60$ dd (\approx d), 2a-H 1.81 ddd (\approx dt), 2e-H 2.45 ddd (\approx dd), 3-H 5.01 ddd (\approx dd), 4-H 4.45 dd, 5-H, 6a-H 4.15–4.35 m, 6b-H 4.01 dd, OAc 1.94 s, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ 2.45 s (2), OCH_3 3.23 s, Aryl-H 7.30–7.90 m. $J_{1,2a} = 4.0$, $J_{1,2e} = 1.0$, $J_{2a,3} = 4.0$, $J_{2e,3} = 3.9$, $J_{2a,2e} = -15.2$, $J_{3,4} = 3.4$, $J_{4,5} = 9.4$, $J_{5,6a} = 1.8$, $J_{5,6b} = 5.8$, $J_{6a,6b} = -10.8$ Hz.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{S}_2$ (486.6) Ber. C 51.84 H 5.39 Gef. C 51.60 H 5.45

Methyl-2,3,6-tridesoxy-6-iod- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (**22**): Die Lösung von 500 mg (1.03 mmol) **18**¹⁵⁾ und 1.0 g (6.67 mmol) Natriumiodid in 5 ml absol. 2-Butanon wird 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird filtriert, eingengt, in Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Ausb. 240 mg (82%), Schmp. 56.4°C, $[\alpha]_D^{20} = +23.3^\circ$ ($c = 1.64$, Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 4.73$ m, 2-H 5.71 dddd, 3-H 5.41 dddd, 4-H 4.11 m, 5-H 3.87 dddddd, 6a-H 2.99 dd, 6b-H 2.90 dd, OCH_3 3.28 s. $J_{1,2} = 1.3$ (0.7), $J_{1,3} = 0.7$ (1.3), $J_{1,4} = 4.4$, $J_{1,5} = 0.5$, $J_{2,3} = 10.5$, $J_{2,4} = 2.1$, $J_{2,5} = 1.8$ (2.1), $J_{3,4} = 2.1$, $J_{3,5} = 2.1$ (1.8), $J_{4,5} = 9.0$, $J_{5,6a} = 4.6$, $J_{5,6b} = 5.6$, $J_{6a,6b} = -10.5$ Hz.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{IO}_3$ (270.1) Ber. C 31.13 H 4.11 Gef. C 30.97 H 4.05

Methyl-6-brom-3,6-didesoxy-3-iod- α -D-glucopyranosid (**24**): Zur Lösung von 500 mg (2.09 mmol) **23**¹⁴⁾ in 50 ml Chloroform gibt man 1.5 g (8.33 mmol) Lithiumiodid-dihydrat läßt 48 h bei Raumtemp. rühren, neutralisiert mit Essigsäure, wäscht mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser, trocknet und engt ein. Das Produkt kristallisiert aus Essigester/n-Hexan. Ausb. 510 mg (66%). Eine Reinigung erfolgt durch PSC (Essigester/n-Hexan 1:1). Schmp. 158.3°C, $[\alpha]_D^{20} = +108.3^\circ$ ($c = 1.84$, Methanol).

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD): 1-H δ = 4.58 d, 2-H 3.68 dd, 3-H 4.12 dd (≈t), 6a-H 3.77 dd, 4-, 5-, 6b-H 3.40–3.75 m, OCH₃ 3.44 s. $J_{1,2} = 3.5$, $J_{2,3} = 11.2$, $J_{3,4} = 10.0$, $J_{5,6a} = 1.6$, $J_{6a,6b} = -10.6$ Hz.

C₇H₁₂BrIO₄ (367.0) Ber. C 22.91 H 3.30 Gef. C 22.88 H 3.07

Nach NMR liegt im nicht-kristallinen Rohprodukt ein Gemisch aus **24** und dem isomeren *Methyl-6-brom-2,6-didesoxy-2-iod-α-D-altropyranosid* im Verhältnis von 4:1 vor.

Literatur

- ¹⁾ Vorläufige Mitteil.: *J. Thiem und J. Schwentner*, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 459.
- ²⁾ *J. Thiem, J. Schwentner, E. Schüttpelz und J. Kopf*, *Chem. Ber.* **112**, 1023 (1979); *J. Thiem und J. Schwentner*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3117. — ^{2a)} Zur Darstellung der Formelbilder wurden Konformationszeichnungen bevorzugt. In diesen sind alle Derivate mit 2,3-Anhydro- oder 2,3-En-Struktur anlehnend an die Ergebnisse der Konformationsermittlung von **1** in SO₂(D)-Konformation ²⁾ dargestellt.
- ³⁾ *R. J. Ferrier und N. Prasad*, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 974.
- ⁴⁾ *F. Kaiser, E. Haack und H. Spingler*, *Naturwissenschaften* **46**, 447 (1959).
- ⁵⁾ *J. Thiem und A. Sievers*, *Chem. Ber.* **112**, 1035 (1979).
- ⁶⁾ *G. Alfredsson und P. J. Garegg*, *Acta Chem. Scand.* **27**, 556 (1973).
- ⁷⁾ *Y. Kishi, M. Aratani, H. Tamino, T. Tukuyama und T. Gato*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 64.
- ⁸⁾ *D. H. Buss, L. Hough, L. D. Hall und J. F. Manville*, *Tetrahedron* **21**, 69 (1965).
- ⁹⁾ *R. D. Guthrie, A. M. Prior und S. E. Creasay*, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1961.
- ¹⁰⁾ *J. Thiem*, unveröffentlicht.
- ¹¹⁾ *R. J. Ferrier und N. Prasad*, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 575.
- ¹²⁾ *H. B. Henbest und R. A. Wilson*, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1958.
- ¹³⁾ *G. B. Payne*, *Tetrahedron* **18**, 763 (1962).
- ¹⁴⁾ *H. Paulsen und V. Sinnwell*, *Chem. Ber.* **111**, 879 (1978).
- ¹⁵⁾ *M. Gut und D. A. Prins*, *Helv. Chim. Acta* **30**, 1223 (1947).
- ¹⁶⁾ *H. R. Bollinger und P. Ulrich*, *Helv. Chim. Acta* **35**, 93 (1952).
- ¹⁷⁾ *V. Sinnwell*, Dissertation, Univ. Hamburg 1977.
- ¹⁸⁾ *H. Weidmann, N. Wolf und W. Timpe*, *Carbohydr. Res.* **24**, 184 (1972).
- ¹⁹⁾ *R. U. Lemieux, E. Fraga und K. A. Watanabe*, *Can. J. Chem.* **46**, 61 (1968).
- ²⁰⁾ *J. Thiem, P. Ossowski und J. Schwentner*, *Angew. Chem.* **91**, 242 (1979).
- ²¹⁾ *N. R. Williams*, *Adv. Carbohydr. Chem.* **25**, 109 (1970).
- ²²⁾ *A. Fürst und P. A. Plattner*, 12th Intern. Congr. Pure and Appl. Chem., New York 1951, Abstr. Papers, p. 409.

[485/78]