

HANS GRISEBACH, WERNER HOFHEINZ und NORBERT DOERR *)

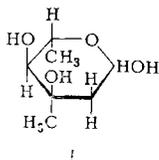
Eine Synthese der DL-Mycarose und DL-Epi-mycarose

Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 7. Februar 1963)

Durch Oxydation des 3-Hydroxy-3-methyl-hexen-(4)-säure-(1)-methylesters (II) mit Phthalmonopersäure und anschließende Säurehydrolyse erhält man ein Gemisch der 3-epimeren Mycaronsäurelactone (III, IV), welches sich durch Bis-[3-methyl-butyl-(2)]-boran zu einem Gemisch von DL-Mycarose (V) und DL-Epi-mycarose (VI) reduzieren läßt. Die Trennung der epimeren Zucker gelingt durch präparative Papierchromatographie.

Der in mehreren Makrolidantibiotika (Angolamycin¹⁾, Erythromycin C²⁾, Foromacidine³⁾, Leucomycine⁴⁾, Magnamycin a und b⁵⁾, Spiramycine⁶⁾ und Tylosin⁷⁾) vorkommende verzweigte Zucker Mycarose (I) hat *L-ribo*-Konfiguration^{8,9)}



Aus der Interpretation der Kernresonanzspektren von Mycarose⁸⁾ stand zu Beginn unserer Syntheseveruche bereits fest, daß die Sauerstoff-Funktionen an C-4 und C-5 der Mycarose *erythro*-Konfiguration haben.

Zur Synthese der DL-Mycarose gingen wir vom Methylester der 3-Hydroxy-3-methyl-hexen-(4)-säure-(1) (II) aus. Diese Säure besitzt bereits das Kohlenstoffgerüst der Mycarose und ist nach

R. KUHN und M. HOFFER¹⁰⁾ leicht zugänglich durch Reformatzky-Kondensation von Äthylidenaceton und Bromessigsäure-methylester. Die olefinische Doppelbindung in II ist *trans*-konfiguriert, wie das IR-Spektrum zeigt: bei 968/cm liegt die scharfe Bande der γ -CH-Schwingung disubstituierter *trans*-Äthylene, während zwischen 675 und 728/cm, dem γ -CH-Bereich disubstituierter *cis*-Äthylene, keine Absorption auftritt. Durch Oxydation der *trans*-Doppelbindung mit Persäuren zum *trans*-Epoxyd sollte nach hydrolytischer Öffnung des Oxiran-Ringes ein *cis*-Diol erhalten werden¹¹⁾. Die Oxydation von II mit Phthalmonopersäure und anschließende Hy-

*) Jetzige Anschrift: Plastiroute, Stuttgart-Plattenhardt.

1) R. HÜTTER, W. KELLER-SCHIERLEIN und H. ZÄHNER, Arch. Mikrobiol. **39**, 158 [1961].

2) W. HOFHEINZ und H. GRISEBACH, Z. Naturforsch. **17 b**, 852 [1962].

3) R. CORBAZ, L. ETTLINGER, E. GÄUMANN, W. KELLER-SCHIERLEIN, F. KRADOLFER, F. KYBURZ, L. NEIPP, V. PRELOG, A. WETTSTEIN und H. ZÄHNER, Helv. chim. Acta **39**, 304 [1956].

4) T. WATANABE, H. NISHIDA und K. SATAKE, Bull. chem. Soc. Japan **34**, 1285 [1961];

T. WATANABE, T. FUJII und K. SATAKE, J. Biochemistry [Tokyo] **50**, 197 [1961].

5) R. B. WOODWARD, Angew. Chem. **69**, 50 [1957].

6) R. PAUL und S. TCHELITCHEFF, Bull. Soc. chim. France **1957**, 443; **1960**, 150.

7) R. H. HAMILL, M. E. HANEY JR., P. F. WILEY und M. J. STAMPER, Abstr. Papers 136th Meet. Amer. chem. Soc. **16 C** [1959].

8) W. HOFHEINZ, H. GRISEBACH und H. FRIEBOLIN, Tetrahedron [London] **18**, 1265 [1962].

9) D. LEMAL, P. D. PACTH und R. B. WOODWARD, Tetrahedron [London] **18**, 1275 [1962].

10) Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 655 [1932].

11) D. SWERN, Org. Reactions **7**, 378 [1953].

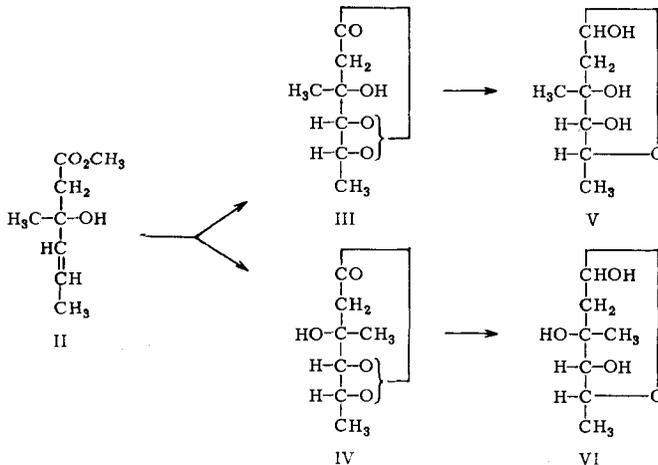
drollyse mit $n/10$ H_2SO_4 lieferte das Gemisch der 3-epimeren Mycaronsäurelactone (III, IV) in 90-proz. Ausbeute. Das IR-Spektrum des kristallinen Lactongemisches zeigt zwei $C=O$ -Valenzbanden bei 1780 und 1725/cm, welche einem γ -Lacton bzw. einem δ -Lacton zuzuordnen sind.

Für die partielle Reduktion des Lactongemisches zu den beiden 3-epimeren Zuckern verwendeten wir zunächst Natriumborhydrid bei 0° und pH 3–4¹²⁾. Das dabei erhaltene Produkt reduzierte zwar Fehlingsche Lösung und gab die charakteristischen Farbreaktionen auf 2-Desoxy-zucker (Kiliani-Test¹³⁾, Vanillin-Perchlorsäure-Test¹⁴⁾), bestand aber im wesentlichen aus unverändertem Lacton, das sich von Mycarose infolge des sehr ähnlichen chromatographischen Verhaltens kaum trennen ließ.

Erfolgreicher verlief die Reduktion mit Bis-[3-methyl-butyl-(2)]-boran; dieses Reagenz wurde von H. C. BROWN und D. B. BIGLEY¹⁵⁾ für die partielle Reduktion von γ -Lactonen zu Hydroxyaldehyden verwendet. In Tetrahydrofuran mit einem 4fachen Überschuß des Reduktionsmittels¹⁶⁾ erhielten wir nach Abtrennung lipophiler Produkte in etwa 28-proz. Ausbeute einen wasserlöslichen Sirup, in dem mit dem Hydroxamsäuretest kein Lacton mehr nachweisbar war; er wurde papierchromatographisch in 3 Komponenten aufgetrennt. Durch präparative Chromatographie an Karton¹⁷⁾ erhielt man aus 350 mg folgende 3 chromatographisch einheitliche Fraktionen:

1. R_F 0.54 (75 mg)¹⁸⁾, 2. R_F 0.65 (150 mg), 3. R_F 0.72 (10 mg).

Die erste Fraktion, eine gut kristallisierende Verbindung vom Schmp. $139-142^\circ$, erwies sich auf Grund der NMR-Spektren⁸⁾, der analytischen Zusammensetzung und des chromatographischen Verhaltens als DL-3-Epi-mycarose (VI). Die zweite Fraktion



12) M. L. WOLFROM und K. ANNO, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5583 [1952].

13) H. KILIANI, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **251**, 567 [1913].

14) A. P. MAC LENNAN, H. M. RANDALL und D. W. SMITH, Analytic. Chem. **31**, 2020 [1959].

15) H. C. BROWN und D. B. BIGLEY, J. Amer. chem. Soc. **83**, 486 [1961]; H. C. BROWN und G. ZWEIFEL, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3222 [1960].

16) Die freien Hydroxylgruppen des Lactons führen zu einem Mehrverbrauch von 2 Moll. Boran.

17) K. WALLENFELS und D. BECK, Liebigs Ann. Chem. **630**, 54 [1960].

18) R_F -Werte auf Schleicher & Schüll 2043 b mit Butanol/Wasser.

ist auf Grund der IR- und NMR-Spektren⁸⁾ sowie des chromatographischen und elektroforetischen Verhaltens identisch mit DL-Mycarose (V). Bei der dritten Fraktion handelt es sich offenbar um ein Zersetzungsprodukt der Mycarose; das gelbliche Öl wurde nicht weiter untersucht.

Unabhängig von uns haben inzwischen F. KORTE und Mitarbb.¹⁹⁾ sowie R. B. WOODWARD und Mitarbb.⁹⁾ DL-Mycarose und DL-Epi-mycarose auf zwei anderen Wegen synthetisiert.

Die Arbeit wurde durch die DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT unterstützt. Dem FONDS DER CHEMIE und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK danken wir für Sachbeihilfen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE *)

3-Methyl-3.4.5-trihydroxy-hexan-säure-lacton (III, IV): 15.8 g (0.1 Mol) *3-Hydroxy-3-methyl-hexen-(4)-säure-(1)-methylester (II)*¹⁰⁾, gelöst in 50 ccm Äther, werden bei 0° mit einer Lösung von 20 g *Phthalmonopersäure* in 320 ccm Äther versetzt. Man läßt bei 0° 24 Stdn. stehen, danach bei Raumtemperatur nochmals 24 Stdn. Die Ätherlösung wird darauf mit 200 ccm *n*/10 H₂SO₄ 48 Stdn. lang geschüttelt. Die wäßr. Phase wird dreimal mit je 100 ccm Äther nachextrahiert, mit Bariumcarbonat neutralisiert und nach Filtrieren i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit absol. Äthanol extrahiert, der Extrakt eingedampft und anschließend noch zweimal mit Chloroform abgedampft. Ausb. 14.4 g (90% d. Th.); farblose, hochviskose Masse, die langsam kristallisiert. Die Kristalle werden aus Dioxan/Cyclohexan umkristallisiert, Schmp. 68–120°.



Im Papierchromatogramm (Butanol/Wasser) und im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G; Äthylacetat) wandert das Lactongemisch als *ein* Fleck (angefärbt werden die Chromatogramme durch Besprühen mit einer Mischung gleicher Volumina 1 *m* methanol. KOH und 1 *m* methanol. Hydroxylamin-hydrochlorid-Lösung; nach 10 Min. langem Trocknen besprüht man mit einer 1–2-proz. FeCl₃-Lösung in 1-proz. Salzsäure:Lactone geben rosa Flecken).

DL-Mycarose und DL-3-Epi-mycarose (V, VI): 1.8 g LiBH₄** (72.5 mMol) werden in 100 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst; dazu gibt man 23 ccm *3-Methyl-buten-(2)**** (220 mMol). Bei 0° und unter Stickstoffatmosphäre läßt man während einer halben Stde. zu der gut gerührten Tetrahydrofuranlösung 17 ccm frisch dest. *Bortrifluorid-Ätherat* (110 mMol) tropfen. Nach 3 Stdn. bei 0° gibt man 3.7 g *Lacton* (23 mMol), in 20 ccm Tetrahydrofuran gelöst, zu. Nach 36 stgd. Stehenlassen bei Raumtemperatur zersetzt man durch Zugabe von 30 ccm 3 *n* NaOH und 30 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd. Man rührt 1/2 Stde., trägt dann 30 g MnO₂ ein und rührt nochmals 1/2 Stde. Nach dem Filtrieren dampft man die Lösung i. Vak. ein, um zum Schluß noch zweimal mit je 150 ccm Methanol abzdampfen. Der Rückstand besteht nach dem Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel; Laufmittel Äthylacetat) aus mindestens 10 verschiedenen Substanzen, welche durch die Farbreaktion von KILIANI¹³⁾ auf Desoxyzucker angefärbt werden.

Zur Entfernung von lipophilen Produkten wird das Reaktionsprodukt mit 50 ccm Chloroform und 50 ccm Wasser aufgenommen. Die wäßr. Phase wird viermal mit je 50 ccm Chloro-

*) Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

**) LiBH₄ ist in Tetrahydrofuran besser löslich als NaBH₄.

***) Bezogen von Th. Schuchardt.

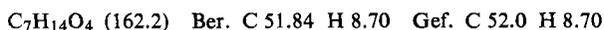
¹⁹⁾ F. KORTE, U. CLAUSSEN und K. GÖHRING, *Tetrahedron* [London] **18**, 1257 [1962].

form ausgeschüttelt, der gesamte Chloroformextrakt eingedampft und der Rückstand in 100 ccm Benzol aufgenommen. Man extrahiert die benzolische Lösung zweimal mit je 100 ccm Wasser, schüttelt die vereinigten wäßr. Phasen zweimal mit je 50 ccm Chloroform und dampft sie schließlich zur Trockene ein. Es hinterbleibt ein farbloser viskoser Sirup, ein Gemisch von DL-Mycarose und DL-3-Epi-mycarose. Ausb. 1.05 g (28% d. Th.).

Die Chloroform- und Benzol-Extrakte werden verworfen, sie enthalten nur Spuren von Mycarose und 3-Epi-mycarose.

Die beiden Zucker werden papierchromatographisch getrennt. Auf einem Karton Schleicher & Schüll Nr. 2071 (48 × 43 cm) werden 350 mg Epimerengemisch mit wassergesättigtem n-Butanol 48 Stdn. chromatographiert. Von dem noch feuchten Karton wird durch Abpressen auf einen mit Wasser leicht angefeuchteten Bogen Schleicher & Schüll Nr. 2043 b ein Abklatsch hergestellt, der mit Vanillin/Perchlorsäure¹⁴⁾ angefärbt wird. Diesem Abklatsch entsprechend schneidet man die Zonen der epimeren Zucker aus. Zur Extraktion werden die einzelnen Zonen zweimal mit je 300 ccm Wasser im Starmix zermahlen. Die wäßr. Filtrate werden i. Vak. eingedampft, und der Rückstand mit Aceton extrahiert.

Zone 1 (mit kleinstem R_F), DL-3-Epi-mycarose (VI): Der Rückstand nach Abdampfen des Acetons kristallisiert; er wird zweimal aus Aceton/Chloroform umkristallisiert (Lösung in Aceton, das durch Absieden nach und nach durch Chloroform ersetzt wird). Ausb. 75 mg; Schmp. 139–142°.



Zone 2 (mit gleichem R_F -Wert wie L-Mycarose) DL-Mycarose (V): Blaßgelber Sirup, der keine Neigung zur Kristallisation zeigt. Ausb. 150 mg.



Zone 3: Blaßgelbes Öl, 10 mg; Abbauprodukt.
