

Verzweigte Zucker, XIX¹⁾

Einfache Synthese der Pillarose

Hans Paulsen*, Klaus Roden, Volker Sinnwell und Wolfgang Koebnick

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

Eingegangen am 31. August 1976

Methyl-2,3,6-trideoxy- α -L-glycero-hexopyranosid-4-ulose (**2**) reagiert mit dem Dianion **3** stark bevorzugt zum verzweigten Zucker **5**. Benzoylierung von **5** ergibt **9**, das sich zu **6** entacetalisieren läßt. Das Benzoat **6** ist identisch mit dem durch Spaltung von Pillaromycin A gewonnenen entsprechenden Derivat der Pillarose.

Branched-chain Sugars, XIX¹⁾

Simple Synthesis of Pillarose

Methyl-2,3,6-trideoxy- α -L-glycero-hexopyranosid-4-ulose (**2**) shows a strong preference to form the branched-chain sugar **5** on reaction with the dianion **3**. Benzoylation of **5** yields **9**, which can be deacetalized to **6**. The benzoate **6** is identical with the corresponding derivative of pillarose, which can be obtained by cleavage of pillaromycin A.

Von *Asai*²⁾ wurde aus Kulturfiltraten von *Streptomyces flavovirens* das Antibiotikum Pillaromycin A isoliert, das Antitumoraktivität besitzt und wesentlich weniger toxisch ist als z. B. das ähnlich wirkende Chromomycin A³⁾. Pillaromycin A enthält als Aglycon ein tetracyclisches System²⁾. Der Saccharidkomponente des Antibiotikums hatte *Asai*²⁾ die Struktur einer 2,3,6-Trideoxy-2-C-glycoloyl-L-threo-hexopyranos-4-ulose zugeschrieben. Synthetische Untersuchungen von *Fraser-Reid*⁴⁾ und uns^{1,5)} zeigten jedoch, daß diese Struktur nicht zutreffend sein konnte. Syntheseprodukte mit der oben genannten Struktur und deren Isomere waren in ihren ¹H-NMR-Daten keineswegs identisch mit denen des Naturproduktes.

Fraser-Reid et al.⁶⁾ ist es jetzt gelungen, vom Gesamtantibiotikum eine Röntgenstrukturanalyse herzustellen. Diese ergab, daß die angenommene Struktur des Aglycons zutreffend ist. Bei der Zuckerkomponente liegt ein verzweigter Zucker mit einer Glycoloyl-Seitenkette vor, die jedoch nicht, wie *Asai*²⁾ angenommen hatte, am C-2, sondern am C-4 gebunden ist. *Fraser-Reid*⁴⁾ hat dann auf einem umfangreichen Weg die D-Ver-

¹⁾ XVIII. Mittel.: H. Paulsen und W. Koebnick, Chem. Ber. 110, 2127 (1977), vorstehend.

²⁾ M. Asai, Chem. Pharm. Bull. 18, 1699, 1706, 1712, 1720 (1970).

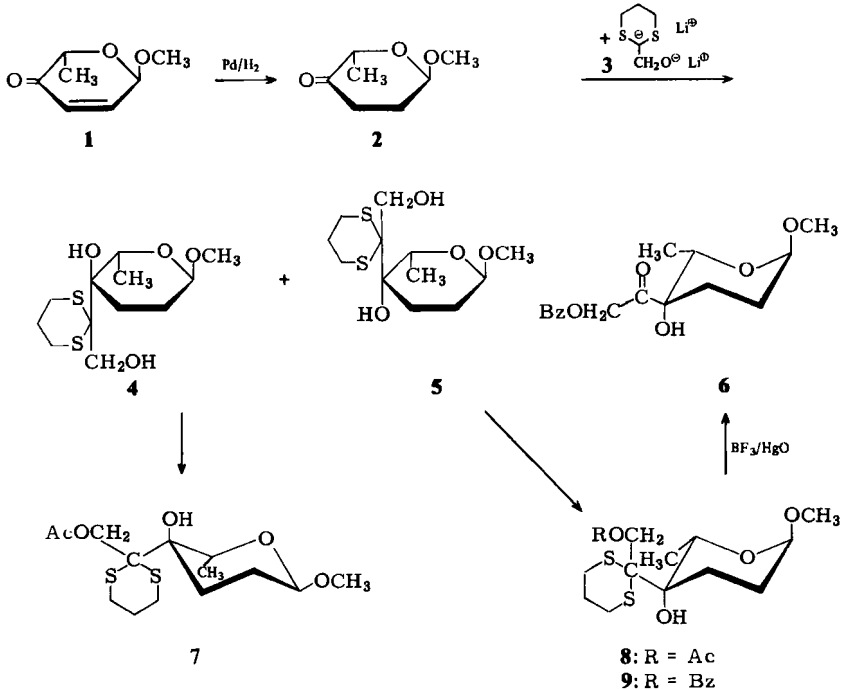
³⁾ K. Mizuno, J. Antibiot., Ser. A 16, 22 (1963).

⁴⁾ D. L. Walker und B. Fraser-Reid, J. Am. Chem. Soc. 97, 6251 (1975).

⁵⁾ H. Paulsen und W. Koebnick, Carbohydr. Res., im Druck.

⁶⁾ J. O. Pezzanite, J. Clardy, P.-Y. Lau, G. Wood, D. L. Walker und B. Fraser-Reid, J. Am. Chem. Soc. 97, 6250 (1975).

bindung mit der korrigierten Formel synthetisiert, die in allen spektroskopischen Daten, außer in der optischen Drehung, voll mit den beim Naturprodukt gefundenen Werten übereinstimmt. Wir möchten jetzt eine neue, einfache Synthese der natürlichen L-Form vorlegen.



Das Ausgangsprodukt der Synthese ist die Ketose **2**, die durch partielle Hydrierung aus dem Enon **1**⁷⁾ darstellbar ist. Als nucleophiles Reagens verwendeten wir das Dianion **3**, in dem bereits die funktionellen Gruppen der Seitenkette der Pillarose vorgebildet sind. Das Dianion **3** ist durch Doppelmetallierung von 1,3-Dithian-2-methanol erhältlich⁷⁾. Es ist für eine nucleophile Addition genügend stabil und zeigt keine Eliminierungsreaktion⁷⁾. Die Umsetzung von **2** mit **3** liefert als Hauptprodukt das gewünschte Isomere **5**, das größtenteils direkt kristallin gewinnbar ist. Das Mengenverhältnis von **5** und dem Nebenprodukt **4** beträgt etwa 10:1.

Das Addukt **5** ist durch Acylierung in ein Monoacetat **8** oder ein Monobenzoat **9** überführbar. Bei allen drei Verbindungen beobachtet man im ¹H-NMR-Spektrum für die Kopplungen von 1-H mit 2-H und 2-H' kleine Werte (**5**: $J_{1,2} = 3.1$, $J_{1,2'} < 0.5$ Hz; **8**: $J_{1,2} = 3.0$, $J_{1,2'} < 0.5$ Hz; **9**: $J_{1,2} = 3.0$, $J_{1,2'} < 0.5$ Hz), was anzeigt, daß die ¹C₄(L)-Konformation vorliegt. Da nach unseren Erfahrungen⁸⁾ die große 2-Alkyl-1,3-dithian-Gruppe stets äquatorial angeordnet ist, ergibt sich die in **5**, **8** bzw. **9** gezeigte Konfiguration am Verzweigungspunkt, die der der Pillarose entspricht.

⁷⁾ H. Paulsen, K. Roden, V. Sinnwell und W. Koebnick, *Angew. Chem.* **88**, 477 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 439 (1976).

⁸⁾ H. Paulsen und H. Redlich, *Chem. Ber.* **107**, 2992 (1974).

Das Benzoat **9** wurde mit BF_3 -Etherat/ HgO zu **6** entschweifelt. Im Benzoat **6** liegt nun die Verbindung vor, die mit dem am besten beschriebenen Derivat der Pillarose identisch ist. Für **6** wird gefunden: Schmp. $104-106^\circ\text{C}$ und $[\alpha]_D^{20} = -96^\circ$ ($c = 0.51$ in CHCl_3). Die Daten für das aus Pillaromycin A gewonnene Derivat der Pillarose betragen: Schmp. $103-105^\circ\text{C}$ und $[\alpha]_D^{20} = -98.8^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3)²⁾. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **6** stimmt weitgehend mit den von *Asai*²⁾ angegebenen entsprechenden Werten überein. Damit ist ein eindeutiger Syntheseweg zur Pillarose verwirklicht.

Das aus der Mutterlauge der Kristallisation von **5** gewinnbare Gemisch von **4** und **5** wurde ebenfalls acetyliert und ergab ein Gemisch der Monoacetate **7** und **8**. Dieses ließ sich chromatographisch auftrennen, so daß auch das Isomere **7** in reiner Form gewonnen werden konnte. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **7** zeigt für die Kopplungen von 1-H mit 2-H und 2-H' die folgenden Werte: $J_{1,2} = 8.0$, $J_{1,2'} = 4.4$ Hz. Hieraus ergibt sich, daß 1-H axial stehen sollte, woraus folgt, daß jetzt die inverse $^4\text{C}_1(\text{L})$ -Konformation vorliegt. Diese wird erzwungen durch die große 2-Alkyl-1,3-dithian-Gruppe, die wiederum äquatorial angeordnet ist. Damit läßt sich die Konfiguration am Verzweigungspunkt auch in **7** festlegen, wodurch die konfigurative Zuordnung im isomeren **8** nochmals abgesichert ist.

Frau H. Nürnberger danken wir für die Hilfe bei den Untersuchungen. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sind wir für die Förderung der Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen werden dünnschichtchromatographisch auf Alu-Fertigfolien (Merck) verfolgt. Anfärbung: 0.2proz. Naphthoresorcin-Lösung in Ethanol/2N H_2SO_4 (1 : 1). — Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck). — $^1\text{H-NMR}$: Varian T 60 und HA 100, Bruker WH 270 und Perkin-Elmer R 32. — Optische Drehung: Perkin-Elmer Polarimeter 141 (10-cm-Küvette).

Methyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-glycero-hexopyranosid-4-ulose (2): 4.0 g Methyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-glycero-hex-2-enopyranosid-4-ulose (**1**)⁵⁾ werden in 100 ml Essigester mit 1.1 g Palladium/Kohle (10proz.) bei Raumtemp. hydriert. Nach 1.5 h ist die Wasserstoffaufnahme beendet, die Lösung wird filtriert und i. Vak. zu einem Öl eingengt. Dies wird an einer Kieselgelsäule (100 g) gereinigt. Laufmittel Ether/Hexan (1 : 5). Ausb. 1.6 g (40%). $[\alpha]_D^{20} = -232^\circ$ ($c = 0.72$ in CHCl_3).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$ (144.2) Ber. C 58.30 H 8.39 Gef. C 58.02 H 8.50

Methyl-2,3,6-tridesoxy-4-C-(glycoloyl-trimethyldithioacetal)- α -L-threo-hexopyranosid (5): 1.66 g (11.1 mmol) 1,3-Dithian-2-methanol werden in 40 ml absol. THF gelöst, auf -70°C abgekühlt und unter N_2 11.1 ml 2N n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan zugefügt und 30 min gerührt. Es werden 500 mg (3.5 mmol) **2** in 20 ml absol. THF zugegeben und 1.5 h bei -70°C und 1–2 h bei -40°C gerührt. Wenn sich nach dem Chromatogramm (DC, Essigester) alles umgesetzt hat, wird bei -40°C mit Wasser hydrolysiert. Es wird in 200 ml Chloroform aufgenommen, mit Wasser geschüttelt, mit Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingengt und mehrmals mit Toluol nachdestilliert. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (100 g Kieselgel; Laufmittel Essigester/Toluol 1 : 2, 1 : 1 und 3 : 1). Beim Einengen werden 460 mg (44%) Rohprodukt kristallin erhalten. Umkristallisation aus Ether, Ausb. 300 mg (30%). Schmp. $123-127^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = -108^\circ$ ($c = 1.08$ in CHCl_3). Aus der Mutterlauge ist nach Acetylierung **7** zu isolieren.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, C_6D_6): 1-H $\delta = 4.47$ d, 2-H 1.91 m, 2-H' 1.59 m, 3-H 2.23–2.44 m, 3-H' 1.97–2.13 m, 5-H 4.45 q, 6- CH_3 1.75 d, OCH_3 3.12 s, 4²- CH_2 3.95 d, 4-OH 2.97 s, 4²-OH

2.88 t, Dithian 1.22–1.49 m, 1.97–2.13 m und 2.23–2.44 ppm m. $J_{1,2} = 3.1$, $J_{1,2'} < 0.5$, $J_{5,6} = 6.5$. $J_{4,2,\text{OH}} = 6.5$ Hz.

$C_{12}H_{22}O_4S_2$ (294.4) Ber. C 48.95 H 7.53 S 21.78 Gef. C 49.11 H 7.69 S 21.84

Methyl-4²-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy-4-C-(glycoloyl-trimethylendithioacetal)- α -L-threo-hexopyranosid (8): 51 mg **5** werden mit 1 ml Pyridin und 0.5 ml Acetanhydrid 1 h acetyliert. Es wird i. Vak. eingengt und mit Toluol nachdestilliert. Ausb. 56 mg (85%) Sirup. $[\alpha]_D^{20} = -97.5^\circ$ ($c = 1.13$ in $CHCl_3$).

¹H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 1-H $\delta = 4.67$ d, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H' 1.62–2.26 m, 5-H 4.17 q, 6-CH₃ 1.48 d, OCH₃ 3.34 s, 4-OH 2.62 s, 4²-H 4.80 d, 4²-H' 4.53 d, Dithian 2.92–3.12 m, 2.59 bis 2.79 m, 1.62–2.26 m, OAc 2.15 ppm s. $J_{1,2} = 3.0$, $J_{1,2'} < 0.5$, $J_{5,6} = 6.4$. $J_{4^2,4^2'} = 12.5$ Hz.

$C_{14}H_{24}O_5S_2$ (336.5) Ber. C 49.96 H 7.19 S 19.06 Gef. C 49.69 H 7.19 S 18.90

Methyl-4²-O-acetyl-2,3,6-tridesoxy-4-C-(glycoloyl-trimethylendithioacetal)- α -L-erythro-hexopyranosid (7): Die Mutterlaugen der Kristallisation von **5** werden eingengt und mit 1 ml Pyridin und 0.5 ml Acetanhydrid acetyliert. Nach Einengen und Nachdestillation mit Toluol ergeben sich 102 mg Rohsirup, der an einer Säule (20 g Kieselgel) aufgetrennt wird. Laufmittel: Essigester/Toluol 1:9, 2:9 und 2:8 (1.5 ml/15 min). Aus der schnelleren Fraktion kristallisieren 47 mg **7** aus. Die langsamere Fraktion ergibt 27 mg **8**. Zweimalige Umkristallisation von **7** aus Ether ergibt 17 mg. Schmp. 79.5–82°C. $[\alpha]_D^{20} = -49.8^\circ$ ($c = 0.48$ in $CHCl_3$).

¹H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 1-H $\delta = 4.66$ dd, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H' 1.73–2.27 m, 5-H 4.11 q, 6-CH₃ 1.65 d, OCH₃ 3.44 s, 4-OH 3.72 s, 4²-H 4.86 d, 4²-H' 4.72 d, Dithian 2.92–3.14 m, 2.58 bis 2.72 m, 1.73–2.27 m, OAc 2.14 ppm s. $J_{1,2} = 8.0$, $J_{1,2'} = 4.4$, $J_{5,6} = 7.0$, $J_{4^2,4^2'} = 12.1$ Hz.

$C_{14}H_{24}O_5S_2$ (336.5) Ber. C 49.96 H 7.19 S 19.06 Gef. C 50.45 H 7.33 S 18.67

Methyl-4²-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-4-C-(glycoloyl-trimethylendithioacetal)- α -L-threo-hexopyranosid (9): 382 mg (1.28 mmol) **5** werden in 5 ml Pyridin mit 0.5 ml Benzoylchlorid 20 h bei Raumtemp. stehengelassen. Es wird mit Eis 4 h hydrolysiert, mit Chloroform extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingengt und aus Ether/Hexan umkristallisiert. Ausb. 450 mg (87%). DC: Essigester/Toluol (1:1). Schmp. 123–124°C. $[\alpha]_D^{20} = -81.1^\circ$ ($c = 0.99$ in $CHCl_3$).

¹H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 1-H $\delta = 4.67$ d, 2-H, 2-H', 3-H, 3-H' 1.67–2.34 m, 5-H 4.30 q, 6-CH₃ 1.52 d, OCH₃ 3.37 s, 4-OH 2.76 s, 4²-H 5.07 d, 4²-H' 4.74 d, Dithian 2.96–3.18 m, 2.62 bis 2.81 m, 1.67–2.34 ppm m. $J_{1,2} = 3.0$, $J_{1,2'} < 0.5$, $J_{5,6} = 6.4$, $J_{4^2,4^2'} = 12.6$ Hz.

$C_{19}H_{26}O_5S_2$ (398.6) Ber. C 57.25 H 6.57 S 16.09 Gef. C 57.31 H 6.60 S 16.05

Methyl-4²-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-4-C-glycoloyl- α -L-threo-hexopyranosid (6): 100 mg (0.25 mmol) **9** werden in 5 ml Acetonitril/Wasser (4:1) mit 300 mg HgO und 0.2 ml BF₃-Etherat 30 min bei 0°C gerührt (DC, Essigester/Toluol 1:1). Nach 1 h wird mit halbkonz. NaHCO₃-Lösung neutralisiert, filtriert, der Niederschlag mit Acetonitril nachgewaschen und die Lösung i. Vak. eingengt. Es wird in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Beim Einengen i. Vak. ergeben sich 45 mg Kristalle, nach Umkristallisieren aus Ether/Hexan 20.8 mg (27%). Schmp. 104–106°C. $[\alpha]_D^{20} = -96^\circ$ ($c = 0.51$ in $CHCl_3$).

¹H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 1-H $\delta = 4.72$ d, 2-H 1.93 m, 2-H' 1.66–1.78 m, 3-H 2.28 m, 3-H' 1.62 m, 5-H 4.21 q, 6-CH₃ 1.16 d, OCH₃ 3.35 s, 4-OH 2.97 s, 4²-H 5.27 d, 4²-H' 5.22 ppm d. $J_{1,2} = 3.3$, $J_{1,2'} < 0.5$, $J_{1,5} = 0.5$, $J_{5,6} = 5.6$, $J_{4^2,4^2'} = 18.1$ Hz.

$C_{16}H_{20}O_6$ (308.3) Ber. C 62.33 H 6.54 Gef. C 62.40 H 6.64