

Eine neue Darstellung von Methyl- α -L-mycarosid

Joachim Thiem* und Jürgen Elvers

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

Eingegangen am 18. Mai 1978

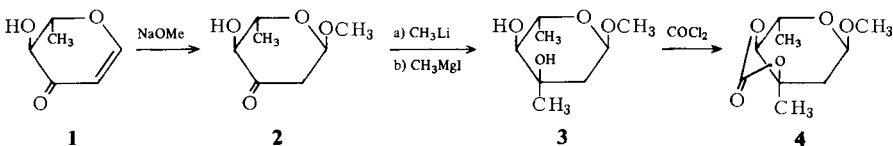
A New Synthesis of Methyl α -L-Mycaroside

Starting with L-rhamnose an improved method for the synthesis of methyl α -L-mycaroside (3) is described.

Die Vorstufe zur Gewinnung von L-Mycarose, die sich als Kohlenhydratkomponente einer Reihe von Macrolidantibiotika wie Erythromycin C u. ä. findet¹⁾, stellt das Methyl- α -L-mycarosid (3) dar. 3 ist bisher mittels einer 10stufigen Synthesefolge ausgehend von L-Arabinose in einer Gesamtausbeute von 1.4% zugänglich²⁾. Bei unseren Untersuchungen zur Gewinnung einer reaktiven Vorstufe von L-Olivomyose³⁾ fanden wir jetzt einen ergiebigen und einfachen Zugang zu 3 aus L-Rhamnose.

L-Rhamnose wird in hohen Ausbeuten zu L-Rhamnal⁴⁾ umgesetzt und anschließend mit Mangandioxid zur 1-En-3-ulose 1 oxidiert⁵⁾. Die Addition von Methanol⁶⁾ an 1 gelingt mit verdünnter Natriummethylatlösung rasch und milde in hoher Ausbeute zum Methylglycosid 2 der 3-Ulase.

Die 1,2-Addition von Methylolithium an 2 gibt anschließend in hohen Ausbeuten Methyl- α -L-mycarosid (3), mit Methylmagnesiumiodid führen Schwierigkeiten in der Aufarbeitung zu einer Ausbeuteminderung. Überraschend wird das neben der Bildung von 3 zu erwartende Epimere, Methyl- α -L-olivomycosid³⁾, nicht aufgefunden. Dieser Befund bestätigt die früher beobachtete bevorzugte Bildung des tertiären Alkohols mit axial-ständiger Hydroxylgruppe im Zuge von 1,2-Additionen an 3-Ulосide²⁾.



Die physikalischen Daten von 3 stimmen mit den früher berichteten überein. Zusätzlich konnte die *cis*-Stellung der Hydroxylgruppen an C-3 und C-4 durch die Herstellung eines Carbonats 4 mit Phosgen bei Raumtemperatur aus 3 bewiesen werden.

Die neuartige Synthesefolge eröffnet einen einfachen Weg zur Gewinnung von 3 aus L-Rhamnose in einer Gesamtausbeute von ca. 35% über alle Stufen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung der Untersuchungen.

¹⁾ M. Berry, Q. Rev. 1963, 343.

²⁾ G. B. Howarth und J. K. N. Jones, Can. J. Chem. 45, 2253 (1967).

³⁾ J. Thiem und J. Elvers, Chem. Ber. 112, (1979), im Druck.

⁴⁾ W. Roth und W. Pigman, Meth. Carbohydr. Chem. 2, 405 (1963).

⁵⁾ H. Paulsen und H. Bünsch, Chem. Ber. 111, 3484 (1978).

⁶⁾ H. Paulsen, W. Koebernick und H. Koebernick, Tetrahedron Lett. 1976, 2297.

Experimenteller Teil

Die Reaktionen werden dünn-schichtchromatographisch auf Kieselgel 60 GF₂₅₄ (Merck) verfolgt. Laufmittel: Ether, Dichlormethan/Essigester (10:1); Dichlormethan/Aceton (9:2). Anfärbung: konz. Schwefelsäure und Wärmebehandlung (150°C). – Optische Drehungen: Perkin-Elmer 241 MC in 1-dm-Küvetten. – ¹H-NMR-Spektren: Bruker WH (270 MHz); TMS als interner Standard.

Methyl-2,6-didesoxy- α -L-erythro-hexopyranosid-3-ulose (2): 300 mg (2.34 mmol) **1** werden mit 45 ml 0.01 N Natriummethylatlösung 10 min bei Raumtemp. belassen. Anschließend wird mit saurem Ionenaustauscher (Amberlite IR 120 H⁺) neutralisiert, filtriert und zur Trockne eingengt. Ausb. 300 mg (80%), $[\alpha]_D^{20} = -177.8^\circ$ ($c = 1.7$, Methanol).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 5.09$ ddd, 2e-H 2.67 dd, 2a-H 2.82 ddd, 4-H 3.83 ddd, 5-H 3.78 ddq, 4-OH 3.63 d, CH₃-6 1.44 d, OCH₃ 3.34 s. $J_{1,2e} = 1.1$, $J_{1,2a} = 4.6$, $^4J_{1,5} = 0.5$, $J_{2a,2e} = -14.0$, $^4J_{2a,4} = 1.1$, $J_{4,5} = 9.3$, $J_{4,4-OH} = 3.6$, $J_{5,6} = 5.8$ Hz.

C₇H₁₂O₄ (160.2) Ber. C 52.49 H 7.55 Gef. C 52.38 H 7.62

Methyl-2,6-didesoxy-3-C-methyl- α -L-ribo-hexopyranosid (*Methyl- α -L-mycarosid*) (3)

a) 300 mg (1.88 mmol) **2** werden in 30 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und unter Stickstoff bei –70°C 1 ml 5proz. etherische Methylolithiumlösung hinzugefügt. Nach 5 min wird auf Eiswasser gegeben, das Tetrahydrofuran abgezogen und die verbleibende wäßrige Lösung zehnmal mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der etherischen Phasen fällt ein farbloses Öl an, das nach wenigen Stunden kristallisiert. Die Umkristallisation erfolgt aus Ether/n-Hexan. Ausb. 250 mg (75%).

b) Die Lösung von 100 mg (0.63 mmol) **2** in 10 ml absol. Benzol wird zu einer Methylmagnesiumiodidlösung getropft, die aus 2.3 ml Methyljodid und 680 mg Magnesium in 50 ml absol. Ether dargestellt wurde. Es wird 2 h unter Rückfluß erhitzt, dann auf Eiswasser gegeben, mit Ammoniumchloridlösung neutralisiert, die Etherphase abgetrennt und die verbleibende wäßrige Phase mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden getrocknet und eingengt. Das verbleibende farblose Öl kristallisiert nach wenigen Stunden. Ausb. 50 mg (46%), Schmp. 57–58.5°C (Lit.²⁾ 55–57°C, Lit.⁷⁾ 60.5–61°C), $[\alpha]_D^{20} = -138^\circ$ ($c = 0.2$, CH₂Cl₂) [Lit.²⁾ $[\alpha]_D^{20} = -141^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃), Lit.⁷⁾ $[\alpha]_D^{20} = -143^\circ$ ($c = 0.7$, Ethanol)].

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 4.76$ m, 2a-H 1.81 dd, 2e-H 2.04 dd, 4-H 2.98 t, 5-H 3.61 ddq, 4-OH 2.29 d, 3-OH 3.86 s, CH₃-6 1.33 d, 3-CH₃ 1.23 s, OCH₃ 3.38 s. $J_{1,2e} = 1.2$, $J_{1,2a} = 3.7$, $^4J_{1,5} = 0.5$, $J_{2e,2a} = -14.3$, $J_{4,5} = 9.8$, $J_{4,4-OH} = 9.8$, $J_{5,6} = 6.0$ Hz.

C₈H₁₆O₄ (176.2) Ber. C 54.53 H 9.15 Gef. C 54.72 H 9.10

Methyl-3,4-O-carbonyl-2,6-didesoxy-3-C-methyl- α -L-ribo-hexopyranosid (4): Zu 100 mg (0.57 mmol) **3** in einem Gemisch aus 10 ml absol. Tetrahydrofuran und 10 ml absol. Pyridin werden unter Rühren 2 ml 20proz. toluolische Phosgenlösung gegeben. Nach 15 min werden 5 ml Methanol zugegeben, wobei sich der entstandene Niederschlag löst. Dann wird zur Trockne eingengt, in Dichlormethan aufgenommen und mehrfach mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Dichlormethanphasen werden getrocknet und eingengt. Kristallisation erfolgt aus Ether/Hexan. Ausb. 110 mg (96%), Schmp. 78–79°C, $[\alpha]_D^{20} = -158.5^\circ$ ($c = 0.6$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): 1-H $\delta = 4.05$ dd, 2a-H 1.50 dd, 2e-H 1.77 dd, 4-H 3.16 d, 5-H 3.54 dq, CH₃-6 0.97 d, 3-CH₃ 0.80 s, OCH₃ 2.98 s. $J_{1,2a} = 6.4$, $J_{1,2e} = 5.6$, $J_{2a,2e} = -14.4$, $J_{4,5} = 8.6$, $J_{5,6} = 6.2$ Hz.

C₉H₁₄O₅ (202.2) Ber. C 53.36 H 6.98 Gef. C 54.09 H 7.09

⁷⁾ P. P. Regna, F. A. Hochstein, R. L. Wagner und R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc. **75**, 4625 (1953). [194/78]