

Synthesen und Reaktionen von L-Olivomycal und L-Mycaral

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

Die Synthese von L-Olivomycal (**4a**) gelingt in wenigen Reaktionsschritten und guten Ausbeuten ausgehend von L-Rhamnal (**3**). Nach Hydrierung von **4a** und dem isomeren Nebenprodukt L-Mycaral (**5**) zu den entsprechenden 1,5-Anhydroverbindungen **7** und **8** reagiert nur **8** zu einem *cis*-Carbonat **9**, womit die Konfiguration am Verzweigungspunkt C-3 in **4a** und **5** belegt wird. Umsetzung von **4b** mit Methanol und *N*-Iodsuccinimid zu **10b** und nachfolgende Reduktion mit Nickelborid gibt Methyl- α -L-olivomycosid (**11**) in hoher Ausbeute. Gleichermäßen gelingt die glatte Synthese des Disaccharidderivats **13**.

Synthesis and Reaction of L-Olivomycal and L-Mycaral

Starting with L-rhamnal (**3**) the synthesis of L-olivomycal (**4a**) is achieved with only few steps and in high yields. Following hydrogenation of **4a** and the isomeric side product L-mycaral (**5**) to the corresponding 1,5-anhydro derivatives **7** and **8**, only **8** gave a *cis*-carbonate **9**. This proves the configuration at the branching point C-3 in **4a** and in **5**. By the reaction of **4b** with methanol and *N*-iodosuccinimide **10b** is obtained, which, after subsequent reduction employing nickel boride, gave methyl α -L-olivomycoside (**11**) in high yield. By application of the same procedure the disaccharide derivative **13** is synthesized without problems.

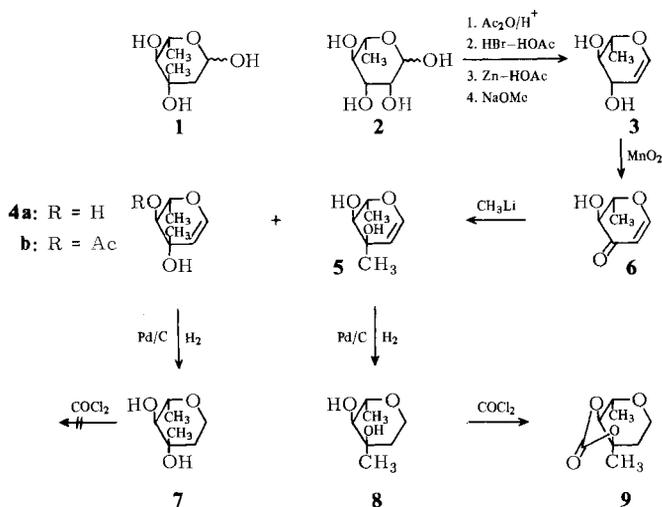
Das terminale Saccharid in der Trisaccharideinheit der hochaktiven Cytostatika Olivomycin¹⁾ sowie der Chromomycine²⁾ ist die L-Olivomycose (2,6-Didesoxy-3-C-methyl-L-arabino-hexopyranose) (**1**). Nach früheren Annahmen^{1,2)} konnte inzwischen sicher gestellt werden, daß L-Olivomycose im Chromomycin A₃ $\alpha,1 \rightarrow 3$ -glycosidisch an D-Olivose (2,6-Didesoxy-D-arabino-hexopyranose) gebunden vorliegt³⁾.

Im Zuge unserer Untersuchungen zur Synthese der Oligodesoxyoligosaccharide dieser Verbindungsklasse war die Herstellung der L-Olivomycose (**1**) erforderlich. **1** wurde erstmals ausgehend von L-Arabinose in einer 14stufigen Synthesefolge mit einer Gesamtausbeute von 1.2% dargestellt⁴⁾. Wie wir kürzlich zeigen konnten⁵⁾, eignet sich die Addition von Monohydroxymonosacchariden an Glycale in Gegenwart von *N*-Iodsuccinimid hervorragend zur Synthese α -verknüpfter 2'-Desoxydisaccharid-Derivate. Damit schien zur Einführung des terminalen Saccharids die Anknüpfung des verzweigten Glycals von **1**, L-Olivomycal (**4a**), besonders günstig.

Die Darstellung von **4a** aus **1** wurde zunächst in Anlehnung an Untersuchungen von Tatsuta et al.⁶⁾ erwogen. Es zeigte sich nun, daß **4a** vorteilhafter auf einem wesentlich kürzeren Weg mit sehr guten Ausbeuten bereitet werden kann.

Ausgehend von L-Rhamnose (**2**) kann L-Rhamnal (**3**) in einer 4-Stufen-Eintopfreaktion einfach und in 80proz. Ausbeute erhalten werden⁷⁾. Durch Allyl-Oxidation mit aktivem Mangandioxid⁸⁾ ließ sich daraus die 1-En-3-ulose **6**⁹⁾ gewinnen (70%). Die Umsetzung

von **6** in Tetrahydrofuran bei tiefen Temperaturen mit etherischer Methyllithiumlösung verläuft quantitativ unter 1,2-Addition zu einem kristallinen Gemisch aus L-Olivomycal (**4a**) und L-Mycaral (**5**). Nach der einfachen chromatographischen Trennung (schnelle Mitteldruckchromatographie) werden **5** (30%) und **4a** (70%) kristallin isoliert. Damit wird L-Olivomycal (**4a**) in ca. 40proz. Ausbeute, bezogen auf L-Rhamnose (**2**), zugänglich.

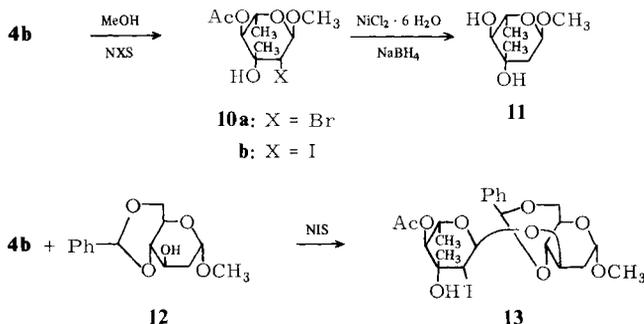


Modellbetrachtungen an der 1-En-3-ulose **6** machen deutlich, daß bei der Bildung von L-Mycaral (**5**) der Angriff des Methyl-Carbanions auf **6** durch den sterischen Einfluß der freien Hydroxylgruppe an C-4 benachteiligt sein dürfte. Damit wird die zwar nicht ausschließliche, aber doch überwiegende Bildung des L-Olivomycals (**4a**) verständlich. Sowohl in **4a** als auch in **5** dürfte in Lösung weitgehend die ${}^5\text{H}_4(\text{L})$ -Konformation realisiert sein. In beiden Derivaten findet sich die Kopplungskonstante $J_{4,5} = 10.2 \text{ Hz}$, was einer *trans*-diaxialen Anordnung von 4-H mit 5-H entspricht. Die C-Methylsignale der Methylverzweigung an C-3 finden sich deutlich als Singulets bei $\delta = 1.20$ (**4a**) bzw. 1.19 (**5**). Unklar bleibt zunächst noch die Konfiguration an C-3.

Zur Ermittlung der Konfiguration wurde daher versucht, **4a** und **5** direkt mit Phosgen umzusetzen. Von den in etherischer Lösung durchaus stabilen Glycalen **4a** und **5** gab nur **5** mit Phosgen ein Reaktionsprodukt, das jedoch bei der Aufarbeitung nicht gefaßt werden konnte. Wir haben daher **4a** und **5** zu den 1,5-Anhydroderivaten **7** und **8** sowohl getrennt als auch im Gemisch reduziert. Bei der anschließenden Umsetzung beider Verbindungen mit Phosgen konnte bei **7** auch nach Stunden keine Reaktion beobachtet werden, während dagegen **8** innerhalb kurzer Zeit das kristalline Carbonat **9** liefert. Damit ist für **8** die *cis*-Anordnung der Hydroxylgruppen an C-3 (axial) und C-4 (equatorial), und mithin für **5** die an C-3 (quasi-axial) und an C-4 (equatorial) nachgewiesen. **5** erweist sich somit als L-Mycaral und **4a** als L-Olivomycal.

Der Vorteil derartiger Glycale zur Synthese von α -Glycosiden zeigt sich in der Umsetzung von 4-O-Acetyl-L-olivomycal (**4b**) mit Methanol in Gegenwart von *N*-Halo-succinimid. Mit *N*-Bromsuccinimid⁶⁾ wird das 2-Brom-2,6-didesoxy-manno-Derivat **10a**

(35%) und mit *N*-Iodsuccinimid⁵⁾ das entsprechende 2,6-Didesoxy-2-iod-*manno*-Derivat **10b** (65%) erhalten. Durch einfache Reduktion von **10b** mit Nickelborid¹⁰⁾ konnte direkt Methyl- α -L-olivomycosid (**11**) gewonnen werden.



Darüber hinaus konnte das NIS-Verfahren⁵⁾ auch mit Erfolg zur Herstellung der zentralen Vorstufe des angestrebten Disaccharids eingesetzt werden. **4b** reagiert in guten Ausbeuten mit Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- α -D-*arabino*-hexopyranosid (**12**)¹¹⁾ zum α -verknüpften 2'-Desoxy-2'-iod-disaccharid **13**, das im Zuge nachfolgender Syntheseschritte zu verändern ist.

Die vorstehenden Reaktionsfolgen eröffnen einen einfachen Weg zu den synthetisch bedeutsamen verzweigten Glycalen in vorzüglichen Ausbeuten. Die strukturelle Zuordnung konnte chemisch und mittels umfangreicher NMR-Spektroskopie (siehe Exp. Teil) eindeutig vorgenommen werden.

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

Experimenteller Teil

Die Reaktionen werden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel 60 GF₂₅₄ (Merck) verfolgt. Laufmittel: Ether, Dichlormethan/Essigester (10:1); Dichlormethan/Aceton (9:2). Anfärbung: konz. Schwefelsäure und Wärmebehandlung (150°C). – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (40–60 μ ; Merck). – Optische Drehungen: Perkin-Elmer 241 MC in 1-dm-Küvetten. – ¹H-NMR-Spektren: Varian T 60 (60 MHz), Perkin-Elmer R 32 (90 MHz), Bruker WH 270 (270 MHz); TMS als interner Standard.

1,5-Anhydro-2,6-didesoxy-3-*C*-methyl-*L*-*arabino*-hex-1-enit (*L*-Olivomycal) (**4a**) und 1,5-Anhydro-2,6-didesoxy-3-*C*-methyl-*L*-*ribo*-hex-1-enit (*L*-Mycaral) (**5**): Die unter Stickstoff hergestellte Lösung aus 1.0 g (7.81 mmol) **6**⁹⁾ in 100 ml frisch dest. Tetrahydrofuran wird auf –70°C gekühlt und mit 5.4 ml frischer 5proz. Methylolithiumlösung (8.59 mmol) versetzt. Nach 10 min wird das Reaktionsgemisch auf 150 ml Eiswasser gegeben, Tetrahydrofuran abgezogen und die wäßrige Lösung 24 h kontinuierlich mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der Etherphase wird eingeeengt. Ausb. 1.1 g (98%) kristallines Gemisch aus **4a** und **5**. Das Gemisch wird an 200 g Kieselgel Merck (40 bis 60 μ) unter Druck (4 bar) mit Dichlormethan/Aceton (9:2) getrennt. Zuerst wird **5**, dann **4a** eluiert.

Ausb. an **5**: 350 mg (31%, bezogen auf **6**), Schmp. 68–70°C, $[\alpha]_D^{20} = -80.8^\circ$ ($c = 1.3$, Tetrahydrofuran). – ¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): 1-H $\delta = 6.10$ d, 2-H 4.47 d, 4-H 3.08 d, 5-H 3.53 dq, CH₃-6 1.41 d, 3-CH₃ 1.19 s. $J_{1,2} = 6.0$, $J_{4,5} = 10.2$, $J_{5,6} = 6.0$ Hz.

C₇H₁₂O₃ (144.2) Ber. C 58.32 H 8.39 **5**: Gef. C 58.10 H 8.53 **4a**: Gef. C 58.33 H 8.56

Ausb. an **4a**: 750 mg (67%, bezogen auf **6**), Schmp. 103–105°C, $[\alpha]_D^{20} = -50.6^\circ$ ($c = 0.5$, Tetrahydrofuran). – ¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): 1-H $\delta = 6.01$ d, 2-H 4.46 d, 4-H 3.37 d, 5-H 3.61 dq, CH₃-6 1.31 d, 3-CH₃ 1.20 s. $J_{1,2} = 6.0$, $J_{4,5} = 10.2$, $J_{5,6} = 6.0$ Hz.

4-O-Acetyl-1,5-anhydro-2,6-didesoxy-3-C-methyl-L-arabino-hex-1-enit (**4b**): 240 mg (1.66 mmol) **4a** werden in 10 ml absol. Pyridin mit 0.19 ml (2 mmol) Acetanhydrid 2 d bei Raumtemp. belassen. Azeotrope Destillation mit Toluol gibt ein bräunliches Öl, das durch Filtrieren an alkalisiertem Kieselgel gereinigt wird. Ausb. 300 mg (97%), $[\alpha]_D^{20} = -59.6^\circ$ ($c = 1.4$, Ether).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 6.23$ d, 2-H 4.78 d, 4-H 4.96 d, 5-H 3.97 dq, CH₃-6 1.30 d, 3-CH₃ 1.31 s, Ac 2.17 s. $J_{1,2} = 5.9$, $J_{4,5} = 9.5$, $J_{5,6} = 6.5$ Hz.

C₉H₁₄O₄ (186.2) Ber. C 58.05 H 7.58 Gef. C 58.16 H 7.60

1,5-Anhydro-1,2,6-tridesoxy-3-C-methyl-L-arabit (**7**): 340 mg (2.36 mmol) **4a** werden in 10 ml Essigester mit 0.7 g Palladium/Bariumsulfat 48 h bei Raumtemp. und leichtem Überdruck hydriert. Nach Filtrieren wird zur Trockne eingeengt und aus Ether/Hexan umkristallisiert. Ausb. 340 mg (99%), Schmp. 89–91°C, $[\alpha]_D^{20} = -19.9^\circ$ ($c = 7.5$, Ethanol).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1a-,1e-H $\delta = 3.63$ –3.81 m, 2a-,2e-H 1.66–1.84 m, 4-H 3.02 d, 5-H 3.45 dq, CH₃-6 1.25 d, 3-CH₃ 1.28 s. $J_{4,5} = 9.0$, $J_{5,6} = 6.2$ Hz.

C₇H₁₄O₃ (146.2) Ber. C 57.51 H 9.65 **7**: Gef. C 57.41 H 9.52 **8**: Gef. C 57.69 H 9.97

1,5-Anhydro-1,2,6-tridesoxy-3-C-methyl-L-ribit (**8**): 160 mg (1.11 mmol) **5** werden in 10 ml Essigester mit 0.5 g Palladium/Bariumsulfat 24 h bei Raumtemp. und leichtem Überdruck hydriert. Nach Abfiltrieren wird zur Trockne eingeengt und aus Ether/Hexan umkristallisiert. Ausb. 158 mg (98%), Schmp. 111–113°C, $[\alpha]_D^{20} = -18.8^\circ$ ($c = 0.6$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1e-H $\delta = 3.84$ ddd, 1a-H 3.49 ddd, 2e-H 1.71 ddd, 2a-H 1.85 ddd, 4-,5-H 3.15–3.34 m, 3-CH₃ 1.29 s, CH₃-6 1.27 d. $J_{1e,1a} = -12.3$, $J_{1e,2e} = 1.6$, $J_{1e,2a} = 5.0$, $J_{1a,2a} = 12.3$, $J_{1a,2e} = 2.2$, $J_{2a,2e} = -12.3$, $J_{5,6} = 6.0$ Hz.

1,5-Anhydro-3,4-O-carbonyl-1,2,6-tridesoxy-3-C-methyl-L-ribit (**9**): 50 mg (0.34 mmol) **8** werden in 4 ml absol. Tetrahydrofuran und 3 ml absol. Pyridin unter kräftigem Rühren und Kühlung mit 0.5 ml 20proz. toluolischer Phosgenlösung versetzt. Nach 5 min wird Methanol hinzugegeben, bis der Niederschlag sich löst, dann zur Trockne eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingeengt und aus Ether/Hexan umkristallisiert. Ausb. 52 mg (89%), Schmp. 83–84°C, $[\alpha]_D^{20} = -19.4^\circ$ ($c = 0.8$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): 1e-H $\delta = 3.87$ ddd, 1a-H 3.58 ddd, 2e-H 2.18 ddd, 2a-H 1.91 ddd, 4-H 3.84 d, 5-H 3.34 dq, CH₃-6 1.34 d, 3-CH₃ 1.49 s. $J_{1e,1a} = -12.0$, $J_{1e,2e} = 1.8$, $J_{1e,2a} = 6.0$, $J_{1a,2a} = 12.0$, $J_{1a,2e} = 2.7$, $J_{2e,2a} = -15.2$, $J_{4,5} = 8.8$, $J_{5,6} = 6.0$ Hz.

C₈H₁₂O₄ (172.2) Ber. C 55.81 H 7.02 Gef. C 55.60 H 7.01

Methyl-4-O-acetyl-2-brom-2,6-didesoxy-3-C-methyl- α -L-mannopyranosid (**10a**): Die Lösung von 300 mg (1.61 mmol) **4b** in 2 ml absol. Acetonitril wird bei 0°C mit 0.1 ml (2.42 mmol) absol. Methanol und 340 mg (1.93 mmol) N-Bromsuccinimid versetzt und 10 min gerührt. Nach einer weiteren Stunde bei Raumtemp. wird zur Trockne eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit Natriumhydrogensulfatlösung, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird eingeengt und der anfallende Sirup chromatographisch gereinigt. Ausb. 170 mg (36%), $[\alpha]_D^{20} = -32.0^\circ$ ($c = 0.5$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1-H $\delta = 4.96$ d, 2-H 4.15 d, 4-H 4.93 d, 5-H 3.82 m, CH₃-6 1.23 d, 3-CH₃ 1.43 s, Ac 2.06 s, OCH₃ 3.30 s. $J_{1,2} = 2.0$, $J_{4,5} = 9.0$, $J_{5,6} = 6.0$ Hz.

C₁₀H₁₇BrO₅ (297.2) Ber. C 40.42 H 5.77 Br 26.89 Gef. C 40.18 H 5.76 Br 26.53

Methyl-4-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod-3-C-methyl- α -L-mannopyranosid (**10b**): Die Lösung von 200 mg (1.07 mmol) **4b** in 2 ml absol. Acetonitril wird bei 0°C mit 1 ml absol. Methanol und 360 mg

(1.6 mmol) *N*-Iodsuccinimid versetzt. Nach 2 d bei 5°C im Kühlschrank wird zur Trockne eingengt, in Dichlormethan aufgenommen und mit Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser gewaschen. Das anfallende gelbliche Öl wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt und die kristallin gewonnene Substanz aus Dichlormethan/Ether/Hexan umkristallisiert. Ausb. 240 mg (65%), Schmp. 64–66°C, $[\alpha]_D^{20} = -19.0^\circ$ ($c = 0.5$, Dichlormethan).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 1-H δ = 5.15 d, 2-H 4.35 d, 4-H 4.95 d, 5-H 3.85 dq, CH₃-6 1.25 d, 3-CH₃ 1.47 s, OCH₃ 3.39 s, Ac 2.12 s. $J_{1,2} = 2.6$, $J_{4,5} = 7.9$, $J_{5,6} = 5.9$ Hz.

C₁₀H₁₇IO₅ (344.1) Ber. C 34.90 H 4.98 I 36.87 Gef. C 34.90 H 4.99 I 36.87

Methyl-2,6-didesoxy-3-C-methyl-α-L-arabino-hexopyranosid (*Methyl-α-L-olivomycosid*) (**11**): 200 mg (0.58 mmol) **10b** werden in 7 ml Ethanol gelöst und 275 mg (1.16 mmol) Nickel(II)-chlorid-hexahydrat hinzugefügt. Unter Rühren wird tropfenweise eine Lösung von 264 mg (6.96 mmol) Natriumboranat in 2 ml Wasser zugegeben und anschließend noch 1 h gerührt. Es wird vom Niederschlag abfiltriert, Ethanol abgezogen und die wäßrige Phase kontinuierlich mit Ether extrahiert. Ausb. 90 mg (88%), farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = -9.7^\circ$ ($c = 1.7$, Methanol).

¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD): 1-H δ = 4.66 ddd, 2e-H 1.91 dd, 2a-H 1.76 dd, 4-H 3.12 d, 5-H 3.55 ddq, CH₃-6 1.23 d, 3-CH₃ 1.32 s, OCH₃ 3.33 s. $J_{1,2} = 1.2$, $J_{1,2a} = 4.2$, $^4J_{1,5} = 0.6$, $J_{2e,2a} = -13.6$, $J_{4,5} = 9.6$, $J_{5,6} = 6.0$ Hz.

C₈H₁₆O₄ (176.2) Ber. C 54.53 H 9.15 Gef. C 54.56 H 9.09

Methyl-3-O-(4-O-acetyl-2,6-didesoxy-2-iod-3-C-methyl-α-L-mannopyranosyl)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-α-D-arabino-hexopyranosid (**13**): Zu einer Lösung von 430 mg (2.31 mmol) **4b** in 2 ml absol. Acetonitril fügt man 860 mg (3.23 mmol) **12** sowie 730 mg (3.23 mmol) *N*-Iodsuccinimid unter Eiskühlung hinzu. Man beläßt über Nacht bei 5°C, engt dann zur Trockne ein, nimmt in Dichlormethan auf und wäscht nacheinander mit Natriumthiosulfatlösung und mit Wasser. Nach Trocknen wird eingengt und das anfallende Öl säulenchromatographisch gereinigt. Die kristalline Substanz wird aus Dichlormethan/Ether umkristallisiert. Ausb. 800 mg (60%), Schmp. 167 bis 169°C, $[\alpha]_D^{20} = -8.2^\circ$ ($c = 1.15$, CH₂Cl₂).

¹H-NMR (270 MHz, C₆D₆): 1-H δ = 4.40 dd, 2e-H 1.90 ddd, 2a-H 1.04 ddd, 4-H 3.35 dd, 5-H 3.80 ddd, 6e-H 4.11 dd, 6a-H 3.50 dd, 1'-H 5.38 d, 2'-,3- und 5'-H 4.31–4.36 m, 4'-H 5.26 d, CH₃-6' 0.99 d, 3'-CH₃ 1.66 s, OCH₃ 2.93 s, OAc 1.60 s, C₆H₅-CH 5.32 s, C₆H₅ 7.04–7.70 m. $J_{1,2e} = 0.8$, $J_{1,2a} = 3.6$, $J_{2e,2a} = -13.0$, $J_{2e,3} = 5.2$, $J_{2a,3} = 11.2$, $J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5} = 9.8$, $J_{5,6a} = 10.1$, $J_{5,6e} = 4.8$, $J_{6e,6a} = -10.0$, $J_{1',2'} = 1.6$, $J_{4',5'} = 9.0$, $J_{5',6'} = 6.0$ Hz.

C₂₃H₃₁IO₉ (578.4) Ber. C 47.76 H 5.40 I 21.94 Gef. C 47.58 H 5.40 I 22.23

Literatur

- ¹ M. Miyamoto, Y. Kawamatsu, K. Kawashima, M. Shinohara, K. Tanaka, S. Tatsuoka und K. Nakanishi, *Tetrahedron* **23**, 421 (1967), und vorhergehende Arbeiten.
- ² Yu. A. Berlin, S. E. Esipov und M. N. Kolosov, *Khim. Prir. Soedin.* **1969**, 567 [*Chem. Abstr.* **73**, 25823r (1970)], und vorhergehende Arbeiten.
- ³ J. Thiem und B. Meyer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, im Druck.
- ⁴ E. H. Williams, W. A. Szarek und J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.* **47**, 4467 (1969).
- ⁵ J. Thiem, H. Karl und J. Schwentner, *Synthesis* **1978**, 696.
- ⁶ K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita und S. Umezawa, *Carbohydr. Res.* **54**, 85 (1977).
- ⁷ W. Roth und W. Pigman, *Meth. Carbohydr. Chem.* **2**, 405 (1963).
- ⁸ B. Fraser-Reid, D. L. Walker, S. Y.-K. Tam und N. L. Holder, *Can. J. Chem.* **51**, 3950 (1973).
- ⁹ H. Paulsen und H. Bünsch, *Chem. Ber.* **111**, 3484 (1978).
- ¹⁰ J. Thiem und J. Schwentner, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 459.
- ¹¹ I. W. Hughes, W. G. Overend und M. Stacy, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2846.