

Reaktionen von Acetalen der L-Rhamnose mit Lithiumorganylen Neue Synthesen von Mycaral, Olivomycal und Methyl-2,3,6-trideoxy- α -L-erythro-hex-2-enopyranosid

Günter Jung und Almuth Klemer •

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orleans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 27. Mai 1980

Methyl- α -L-mycarosid (**6a**) wird aus dem Dideoxy-ulosid **2** durch Grignard-Addition erhalten. Das Benzylidenrhamnosid **1a** reagiert mit Methyllithium in einem Schritt zu Mycaral (**4**) und Olivomycal (**5**). Mit Lithiumdiisopropylamid erhält man hingegen aus **1a** den ungesättigten Zucker **3a**.

Reactions of Acetals of L-Rhamnose with Lithium-organic Compounds

New Syntheses of Mycaral, Olivomycal, and Methyl 2,3,6-Trideoxy- α -L-erythro-hex-2-enopyranoside

Methyl α -L-mycaroside (**6a**) is obtained from the dideoxy-uloside **2** by Grignard addition. The benzylidene rhamnoside (**1a**) reacts with methyllithium to give in only one step mycaral (**4**) (21%) and olivomycal (**5**) (72%). With lithiumdiisopropylamide **1a** yields the unsaturated sugar **3a**.

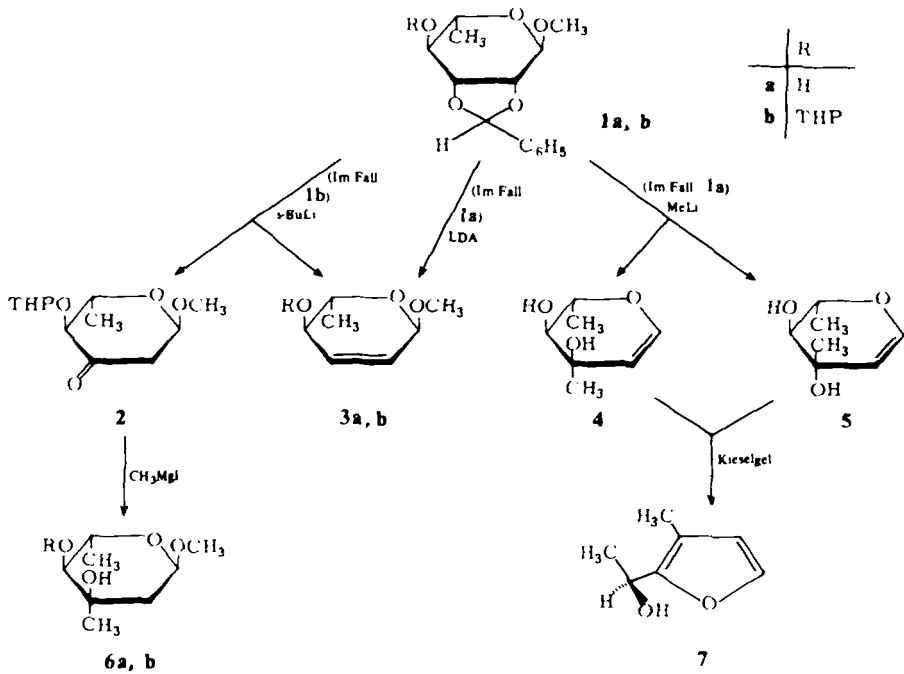
Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- α -D-erythro-hexopyranosid-3-ulose läßt sich in einem Schritt aus Methyl-2,3:4,6-di-*O*-benzyliden- α -D-mannopyranosid durch cyclische Eliminierung von Benzaldehyd mit *n*-Butyllithium in hohen Ausbeuten erhalten¹⁾.

Die Übertragung dieser Reaktion auf ein entsprechendes 2,3-*O*-Benzylidenderivat der L-Rhamnose war von großem Interesse, da das zu erwartende Dideoxy-ulosid eine wichtige Zwischenstufe in der Synthese methylverzweigter Antibiotica-Zucker, wie L-Mycarose, L-Cladinose und L-Olivomycose darstellt.

Wesentliches Problem dabei war der reversible Schutz der 4-OH-Gruppe. Clode et al. führten die Reaktion nach o. a. Methode am Methyl-2,3-*O*-benzyliden-4-*O*-methyl- α -L-rhamnopyranosid durch²⁾. Mit dem Tetrahydropyranyl (THP)-Rest fanden wir kürzlich eine für diese Zwecke geeignetere Schutzgruppe³⁾.

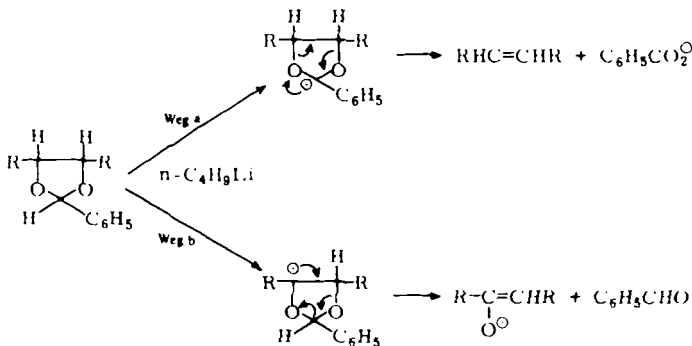
I. Synthese von Methyl- α -L-mycarosid (**6a**)

Methyl-2,6-dideoxy-4-*O*-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)- α -L-erythro-hexopyranosid-3-ulose (**2**)³⁾ reagiert mit Methylmagnesiumiodid in Ether fast vollständig und erwartungsgemäß hoch stereoselektiv zu Methyl-2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-4-*O*-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)- α -L-ribo-hexopyranosid (**6b**). Das L-*arabino*-Isomere ist höchstens in Spuren vorhanden. Die Abspaltung des THP-Restes von **6b** mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol verläuft in guten Ausbeuten und führt zu **6a**. Methyladdition und THP-Abspaltung lassen sich ohne vorherige Reinsolierung von **6b** vornehmen. Die Ausbeute an **6a**, bezogen auf **2**, beträgt dann 58%.



THP = Tetrahydropyryl-
 LDA = Lithiumdiisopropylamid

Die Attraktivität dieses Syntheseweges wird jedoch deutlich dadurch gemindert, daß die Darstellung des Ulosids **2** nicht in ähnlich guten Ausbeuten gelingt, wie die des entsprechenden aus Di-*O*-benzyliden-mannosid¹⁾. Dies hat vor allem folgende Gründe: Wie in Lit.¹⁾ diskutiert, können 2-Phenyldioxolane grundsätzlich auf zwei verschiedenen Wegen mit Lithiumorganylen reagieren.



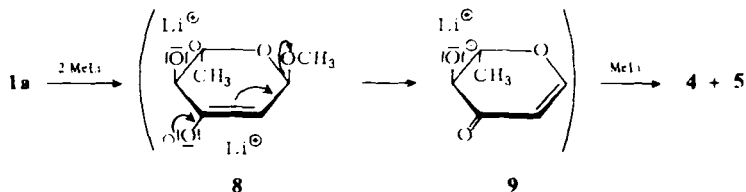
Während die Eliminierung am Mannose-Derivat nahezu ausschließlich nach Weg b verläuft, tritt beim Rhamnosid **1a** Weg a merklich in Erscheinung. Methyl-2,3,6-tridesoxy-4-*O*-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)- α -L-erythro-hex-2-enopyranosid (**3b**) kann im Zuge der chromatographischen Isolierung des Ulosids immerhin in einer Ausbeute von ca. 10% gewonnen werden.

Die Ausgangsverbindung **1b** liegt als Gemisch von vier Diastereomeren vor, das sich durch Säulenchromatographie in zwei Fraktionen auftrennen läßt. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen erweisen, daß die eine Fraktion fast vollständig zum Ulosid und wenig **3b** reagiert, während die andere nur **3b** bildet, größtenteils aber unverändert bleibt. Die ¹H-NMR-Spektren zeigen, daß sich die beiden Fraktionen in der Konfiguration am THP-Rest unterscheiden. Dies läßt auf eine konfigurationsabhängige Hinderung des Angriffs der lithium-organischen Base am 3-H schließen.

II. Synthese von Mycaral (4) und Olivomycal (5)

Clode et al.²⁾ hatten ferner versucht, über das C-4-freie Benzylidenrhamnosid **1a** zum Ziel zu kommen, erhielten aber an Stelle des angestrebten 2,6-Didesoxy-3-ulosids ein Gemisch C-3-butylverzweigter Rhamnane, deren Bildung über das nicht faßbare Enolat **8**, β -Eliminierung zum Enon **9** und schließlich Addition von Butyllithium ge-
deutet wurde.

Im Gegensatz zu den butylverzweigten Rhamnalen besteht an den entsprechenden C-Methylverbindungen **4** und **5** ein großes Interesse, seitdem sich zeigte, daß sie sich ausgezeichnet zu den zugehörigen 2-Desoxy- α -glycosiden bzw. biologisch bedeutenden Oligosacchariden nach der *N*-Brom⁴⁾- oder *N*-Iod-succinimidmethode^{5,6)} umsetzen lassen. Thiem⁵⁾ synthetisierte **4** und **5** auf dem Weg Rhamnose \rightarrow Di-*O*-acetylramnal \rightarrow Entacetylierung \rightarrow Oxidation zur 1-Eno-3-ulose **9** \rightarrow Addition von Methyllithium. Die Vorstufe **9** ist identisch mit der postulierten Zwischenstufe o. a. Reaktion.



Wie wir erwartet hatten, lassen sich **4** und **5** in einem Schritt durch Reaktion des Rhamnosids **1a** mit Methyllithium gewinnen. In Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur ist die Umsetzung vollständig. Durch Säulenchromatographie an feinem Kieselgel werden **4** (21%) und **5** (72%, bezogen auf **1a**) kristallisiert erhalten. Das Isomerenverhältnis liegt in der gleichen Größenordnung wie bei der Thiem'schen Synthese.

4 und **5** sind außer in Ether in den gängigen Lösungsmitteln und vor allem bei längerem Kontakt mit Kieselgel instabil, was zunächst auch die Reindarstellung dieser Substanzen erschwerte. Beide gehen unter Dehydratisierung und Ringverengung sehr leicht in das 2-[(*S*)-1-Hydroxyethyl]-3-methylfuran (**7**) über, dessen Konstitution sich aus den ¹H- und ¹³C-NMR-Daten ergibt. Charakteristisch ist die tiefe Lage von 4- und 5-H ($\delta = 6.20$ und 7.27) mit der kleinen Kopplungskonstante $J_{4,5} = 2$ Hz und das für 3- bzw. 4-methylsubstituierte Furane typische C-Signal der CH₃-Gruppe bei $\delta = 9.4$ ⁷⁾.

III. Synthese von Methyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-erythro-hex-2-enopyranosid (3a)

Im Rahmen der Synthese von **4** und **5** befaßten wir uns auch mit Umsetzungen des Rhamnosids **1a** mit Lithiumdiisopropylamid mit dem Ziel, die Reaktion auf der diskutierten Zwischenstufe **9** festzuhalten.

Überraschend wird jedoch unter diesen Bedingungen der Weg a zur Hauptreaktion. Das Reaktionsgemisch läßt sich ohne Probleme chromatographisch auftrennen, wobei der Enozucker **3a** in 47proz. Ausbeute rein erhalten wird. Damit ist eine gute Alternative zu der bisher einfachsten Synthese von **3a** gefunden worden, die durch Allylumlagerung von Diacetylrrhamnal⁹⁾ in ähnlicher Gesamtausbeute, bezogen auf l-Rhamnose, verläuft. **3a** ist eine wichtige Schlüsselverbindung in der Synthese einer Reihe von Antibiotica-zuckern, die meist zur Gruppe der 2,3,6-Tridesoxyhexosen gehören, wobei die Einsatzbreite von **3a** durch die besondere Reaktivität der allylischen 4-OH-Gruppe erhöht ist^{8,9)}.

Wir danken dem *Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Thermopan-Heiztischmikroskop der Firma C. Reichert, Wien (unkorrigiert).

Optische Drehungen: Polarimeter PE 141, 10-cm-Küvetten, Natrium-D-Linie, 20°C. – ¹H-NMR-Spektren: Joel JNM-PMX 60 (60 MHz), 5-mm-Röhrchen, 35°C, Tetramethylsilan innerer Standard. – ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WH 90 (22.63 MHz), Tetramethylsilan innerer Standard. – Dünnschichtchromatographie (DC): Polygram-Fertigfolien, 0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator UV 254 der Firma Macherey & Nagel. Anfärbung: Besprühen mit konz. Schwefelsäure und Erhitzen auf 120°C. – Säulenchromatographie (SC): Kieselgel 60 (Korngröße 0.063 - 0.200 mm) und zur Trennung von **4** und **5** Kieselgel 60 (Korngröße unter 0.063 mm) der Firma Merck AG, Darmstadt.

Das Einengen von Lösungen erfolgte im Vakuum-Rotationsverdampfer bei Temperaturen bis 50°C. Alle Lösungsmittel für die Reaktionen mit Lithiumorganyle wurden nach bekannten Verfahren gereinigt und wasserfrei gemacht.

Methyl-2,6-didesoxy-3-C-methyl-α-l-ribo-hexopyranosid (Methyl-α-l-mycarosid) (6a): 500 mg (2.05 mmol) **2** in 50 ml wasserfreiem Ether werden zu einer etherischen Lösung von Methylmagnesiumiodid, hergestellt aus 70 mg (2.88 mmol) Magnesium und 410 mg (2.89 mmol) Methyljodid in 40 ml Ether, langsam zugetropft. Es wird 0.5 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf ca. 150 ml Eiswasser gegeben und mehrfach mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der Etherphase wird eingeengt. Der erhaltene Sirup wird in 20 ml Methanol gelöst und 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach 3stdg. Rühren bei Raumtemp. wird mit wäbr. Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Ether extrahiert. Das durch Trocknen und Einengen der Etherphase erhaltene sirupöse Rohprodukt wird an Kieselgel mit Diisopropylether gereinigt. Ausb. 210 mg (58%, bezogen auf **2**). Schmp. 58 - 59°C (Lit.¹⁰⁾ 57 - 58.5°C), $[\alpha]_D^{20} = -141^\circ$ (0.4proz. in Chloroform), Lit.¹⁰⁾ $[\alpha]_D^{20} = -138^\circ$ (1.0proz. in Methylenchlorid). Die Substanz stimmt laut ¹H-NMR-Spektrum überein mit der in Lit.¹⁰⁾ beschriebenen.

Methyl-2,3,6-tridesoxy-4-O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-α-l-erythro-hex-2-enopyranosid (3b): 1.05 g (3.00 mmol) **1b** werden nach Lit.³⁾ mit *sec*-Butyllithium umgesetzt. SC des Reaktionsgemisches ergibt neben **2** einen Sirup, der hauptsächlich aus nicht umgesetztem **1b** und **3b** besteht. Durch nochmalige SC an Kieselgel mit Diisopropylether erhält man 60 mg (9.2%) **3b** in reiner Form. $[\alpha]_D^{20} = -135^\circ$ (1.5proz. in Chloroform). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.35 (d, *J*_{5,6} = 5.5 Hz; 3 H, CH₃-6), 1.50 - 1.90 (m; 6 H, THP-H), 3.42 (s; 3 H, OCH₃), 3.55 - 4.14 (m; 2 H, 4-H u. 5-H), 4.55 - 5.00 (m; 1 H, THP-H), 4.80 (d, *J*_{1,3} = 2.5 Hz; 1 H, 1-H), 5.60 (ddd, *J*_{3,4} = 1.0 Hz, *J*_{2,3} = 10.5 Hz; 1 H, 3-H), 6.06 (dd; *J*_{2,4} = 2.5 Hz, 1 H, 2-H).

C₁₂H₂₀O₄ (228.3) Ber. C 63.14 H 8.83 Gef. C 64.40 H 9.47

Dünnschichtchromatographische Untersuchung der Reaktion von 1b mit sec-Butyllithium: Bei Verwendung von Diisopropylether als Laufmittel ergibt **1b** im DC zwei gleich intensive Flecken mit den R_F -Werten 0.83 und 0.74. SC von 350 mg (1.00 mmol) **1b** an Kieselgel mit Diisopropylether liefert: 70 mg Fraktion A ($R_F = 0.83$); 170 mg Mischfraktion und 110 mg Fraktion B ($R_F = 0.74$).

Fraktion A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.38$ u. 1.40 (2 d, $J = 3.5$ Hz; 3 H, CH_3 -6), $1.48 - 1.80$ (m; 6 H, THP-H), 3.35 (s; 3 H, OCH_3), $3.10 - 4.76$ (m; 4 H, 2-H, 3-H, 4-H u. 5-H), 4.95 (d, $J = 3.0$ Hz; 1 H, 1-H), $4.97 - 5.33$ (m; 1 H, THP-H), 5.85 u. 6.14 (2 s; 1 H, Benzyliden-H), $7.20 - 7.65$ (m; 5 H, Phenyl-H).

Fraktion B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.23$ u. 1.35 (2 d, $J = 7.5$ Hz; 3 H, CH_3 -6), $1.40 - 1.85$ (m; 6 H, THP-H), 3.35 (s; 3 H, OCH_3), $3.45 - 4.66$ (m; 4 H, 2-H, 3-H, 4-H u. 5-H), $4.69 - 4.90$ (m; 1 H, THP-H), 4.93 (d, $J = 3.0$ Hz; 1 H, 1-H), 5.90 u. 6.14 (2s; 1 H, Benzyliden-H), $7.23 - 7.72$ (m; 5 H, Phenyl-H).

Die beiden Fraktionen werden getrennt unter den in Lit.³⁾ beschriebenen Bedingungen mit sec-Butyllithium umgesetzt. Die DC's der Reaktionslösungen in Diisopropylether zeigen:

DC (Fraktion A): Hauptsächlich Fraktion A neben wenig Eno-Zucker **3b** ($R_F = 0.70$).

DC (Fraktion B): Wenig Fraktion B, wenig **3b** und hauptsächlich Ulose **2** ($R_F = 0.27$).

1,5-Anhydro-2,6-didesoxy-3-C-methyl-L-ribo-hex-1-enit (L-Mycaral) (4) und 1,5-Anhydro-2,6-didesoxy-3-C-methyl-L-arabino-hex-1-enit (L-Olivomycal) (5): Zu 1.06 g (4.00 mmol) **1a** in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) werden unter Stickstoff 15 ml 5proz. etherische Methylolithiumlösung (24.00 mmol) getropft. Nach 20stdg. Rühren bei Raumtemp. wird das Reaktionsgemisch in ca. 50 ml 10proz. Ammoniumchloridlösung gegossen und intensiv mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der Etherphase wird eingeeengt. Das Gemisch wird an Kieselgel 60 (Korngröße unter 0.063 mm) mit Chloroform/Aceton (9:2) getrennt. Der Reihe nach werden 1-Phenylethanol, **4** und **5** eluiert.

4: Ausb. 120 mg (21%). Schmp. $69 - 71^\circ\text{C}$, Lit.⁵⁾ $68 - 70^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -97.8^\circ$ (1.1proz. in THF), Lit.⁵⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80.8^\circ$ (1.3proz. in THF); die Substanz ist laut $^1\text{H-NMR}$ identisch mit der in Lit.⁵⁾ beschriebenen.

5: Ausb. 420 mg (72%). Schmp. $104 - 106^\circ\text{C}$, Lit.⁵⁾ $103 - 105^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -61.9^\circ$ (0.5proz. in THF), Lit.⁵⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.6^\circ$ (0.5proz. in THF); die Substanz ist laut $^1\text{H-NMR}$ identisch mit der in Lit.⁵⁾ beschriebenen.

Bei längerer Verweilzeit auf der Säule, insbesondere bei Verwendung von Kieselgel 60 (Korngröße 0.063 - 0.200 mm), aber auch schon beim Stehenlassen der Lösung im offenen Gefäß entsteht aus **4** und **5** die Verbindung **7**. Eine durch SC an Kieselgel mit Diisopropylether gewonnene Probe ergibt folgende Daten.

2-[(S)-1-Hydroxyethyl]-3-methylfuran (7): Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.8^\circ$ (1.0proz. in Chloroform); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.55$ (d, $J = 6.5$ Hz; 3 H, Hydroxyethyl- CH_3), 2.05 (s; 3 H, 3- CH_3), $2.45 - 3.05$ (m; 1 H, OH), 4.92 (q; 1 H, Hydroxyethyl-H), 6.20 (d, $J = 2.0$ Hz; 1 H, 4-H), 7.27 (d; 1 H, 5-H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.4$ (q; 3- CH_3), 21.1 (q; Hydroxyethyl- CH_3), 61.8 (d; C-OH), 113.1 (d; C-4), 122.4 (s; C-3), 140.4 (d; C-5), 151.1 (s; C-2).

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$ (126.2) Ber. C 66.64 H 7.99 Gef. C 65.33 H 8.69

Methyl-2,3,6-tridesoxy- α -L-erythro-hex-2-enopyranosid (3a): Zu einer Lösung aus 40 ml 15proz. n-Butyllithium in n-Hexan (ca. 60 mmol) und 100 ml wasserfreiem THF werden unter Stickstoff 9 ml (65 mmol) Diisopropylamin so langsam zugetropft, daß sich die Lösung nur geringfügig erwärmt. Zum so hergestellten Lithiumdiisopropylamid werden 4.00 g (15 mmol) **1a** in 50 ml THF getropft und 20 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird mit 10proz. wäßr. Ammonium-

chloridlösung hydrolysiert und mit Chloroform extrahiert. Der nach Trocknen und Einengen der organischen Phase erhaltene Sirup wird an Kieselgel mit Diisopropylether getrennt. Ausb. 1.02 g (47%). $[\alpha]_D^{20} = -92.4^\circ$ (1.5proz. in Chloroform), Lit.⁸⁾ $[\alpha]_D^{20} = -94.0^\circ$ (1proz. in Chloroform); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.31$ (d, $J_{5,6} = 5.0$ Hz; 3H, CH₃-6), 3.00 (mc; 1H, OH), 3.42 (s; 3H, OCH₃), 3.53–3.88 (m; 2H, 4-H u. 5-H), 4.82 (d, $J_{1,3} = 2.5$ Hz; 1H, 1-H), 5.60–6.10 (m; 2H, 2-H u. 3-H).

-
- ¹⁾ A. Klemer und G. Rodemeyer, Chem. Ber. **107**, 2612 (1974).
²⁾ D. M. Clode, D. Horton und W. Weckerle, Carbohydr. Res. **49**, 305 (1976).
³⁾ A. Klemer und D. Balkau, J. Chem. Res. (S) **1978**, 303; (M) **1978**, 3819.
⁴⁾ K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita und S. Umezawa, Carbohydr. Res. **54**, 85 (1977).
⁵⁾ J. Thiem und J. Elvers, Chem. Ber. **112**, 818 (1979).
⁶⁾ J. Thiem, P. Ossowski und J. Schwentner, Chem. Ber. **113**, 955 (1980).
⁷⁾ C. H. Rahn, D. M. Sand, Y. Wedmid und H. Schlenk, J. Org. Chem. **44**, 3420 (1979).
⁸⁾ J. S. Brimacombe, L. W. Doner und A. J. Rollins, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 2977.
⁹⁾ J. S. Brimacombe, R. Hanna, A. M. Mather und T. J. R. Weakley, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1980**, 273.
¹⁰⁾ J. Thiem und J. Elvers, Chem. Ber. **111**, 3514 (1978).

[168/80]