

This article was downloaded by:

On: 23 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Journal of Carbohydrate Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713617200>

Synthesen DER Glycoside Von L-Nogalose und D-Evalose

Almuth Klemer^a; Helmut Stegt^a; Joachim Thiem^a; Archibald Prahst^b

^a Organisch-Chemisches Institut, der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Münster, Bundesrepublik Deutschland ^b Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg, Hamburg, Bundesrepublik Deutschland

To cite this Article Klemer, Almuth , Stegt, Helmut , Thiem, Joachim and Prahst, Archibald(1986) 'Synthesen DER Glycoside Von L-Nogalose und D-Evalose', Journal of Carbohydrate Chemistry, 5: 1, 67 – 76

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328308608082643

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328308608082643>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESEN DER GLYCOSIDE VON L-NOGALOSE UND D-EVALOSE

Almuth Klemer^{*a)}, Archibald Prahst^{b)}, Helmut Stegt^{a)}
und Joachim Thiem^{*a)}

Organisch-Chemisches Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster, Orléans-Ring 23,
D-4400 Münster^{a)} und
Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg,
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13^{b)}
Bundesrepublik Deutschland

Received July 5, 1985 - Final Form October 20, 1985

ABSTRACT

By stereospecific methylation at C-3 the lyxo-hexo-
pyranoside-4-ulose is transformed into compound 1a.
Mild acid cleavage of the isopropylidene groups and
subsequent reduction proceeds to the 3-C-methyl manno-
pyranoside 2a. This represents an efficient and fast
access to D-evaloside or following permethylation to
L-nogaloside.

EINFÜHRUNG

Die D-Evalose (6-Desoxy-3-C-methyl-D-mannose) ist
Bestandteil der Antibiotica Everninomycin B¹ und Flam-

bamycin.² Die L-Nogalose ist das Enantiomer in Form seines 2,3,4-Tri-O-methylethers und findet sich in dem gegen Gram-positive Bakterien noch wirksameren Nogalomycin.^{3,4}

Beide Zucker sind durch aufwendige Synthese bereits dargestellt worden. In allen Fällen diente als Schlüsselverbindung eine geschützte, entsprechend konfigurierte 3-Ulose, die über viele Stufen durch eine ausgefeilte Schutzgruppentechnik zugänglich war. Ein weiteres Problem bestand in der stereoselektiven Einführung der axialen Methylgruppe an C-3. Auf konventionellen Wegen resultiert je nach Art der benachbarten Schutzgruppen mit metallorganischen Verbindungen ein manno:altro-Verhältnis von 18-73⁵ bis zu 70:30⁶ und bei Anwendung der Wittig-Olefinierung mit anschließender Epoxidierung entstanden die beiden Epimeren nur im Verhältnis 1:1.

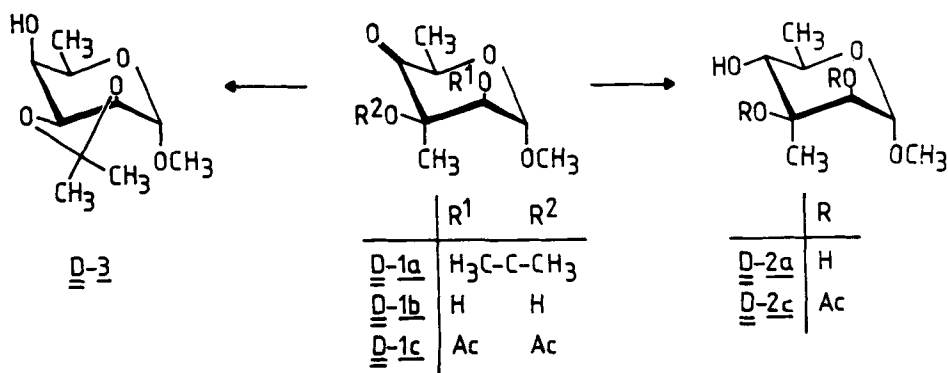
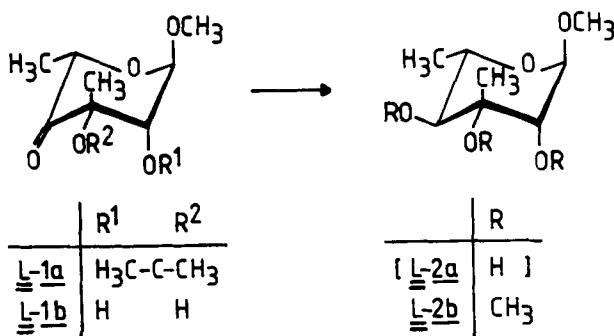
ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Wir berichten im folgenden über deutlich verkürzte und zudem noch stereospezifisch verlaufende Synthesen der α -Methylglycoside von L-Nogalose und D-Evalose, die gleichzeitig und unabhängig voneinander in den beiden Arbeitskreisen durchgeführt worden sind.

Methyl- α -L-nogalosid [St]

Edukt ist die Methyl-6-desoxy-2,3-O-isopropyliden-3-C-methyl- α -L-lyxo-hexopyranosid-4-ulose (L-1a),⁷⁻⁹ die aus Methyl- α -L-rhamnosid über die 2,3-O-Isopropyliden-Verbindung und Oxidation zur 4-Ulose bei Umsetzung mit dem System Lithiumdiisopropylamid/Hexamethylphosphorsäuretriamid/Methyliodid L-1a regio- und stereospezifisch in 82%iger Ausbeute ergibt.

Die Verbindung L-1a stellt nicht nur für die L-Nogalose sondern auch, wie kürzlich veröffentlicht für die L-Vinelse⁹ und das Sibirosaminid¹⁰ eine ideale Ausgangsverbindung dar. Reduziert man L-1a mit L-Selektrid oder Natriumtetrahydroborat, so resultiert ausschließlich das Produkt mit axialer 4-Hydroxylgruppe und damit die Konfiguration der L-Vinelse.⁹ Spaltet man jedoch zuvor den Isopropylidenrest zu L-1b ab - mit wässriger 50proz. Essigsäure gelingt dies ohne Schädigung der Glycosidfunktion, - so greift Natriumtetrahydroborat in wässriger Lösung L-1b ausschließlich von



unten an und man erhält praktisch quantitativ das äquatorial orientierte Reduktionsprodukt. Eine Isolierung erübrigt sich; die Lösung wird mit festem Natriumhydroxid auf 50% gebracht, und es wird unter Phasentrans-

ferbedingungen¹¹ anmethyliert. Die nunmehr in Toluol löslichen, partiell methylierten Produkte werden mit Natriumhydrid/Methyliodid in Dimethylformamid vollständig in das Methyl- α -L-nogalosid (L-2b) übergeführt, das durch Chromatographie in einer Ausbeute von 73% bezogen auf L-1b rein erhalten wird. Das C-4 Epimere ist nicht nachweisbar. Das ¹H-NMR-Spektrum und der Drehwert von L-2b beweisen die Einheitlichkeit und die Identität durch Vergleich der Daten mit denen eines auf anderem Wege dargestellten Präparats.⁵

Methyl- α -D-evalosid [P]

Ausgehend von Methyl-6-desoxy-2,3-O-isopropyliden- α -D-mannopyranosid¹² wird mit Pyridiniumdichromat die entsprechende 4-Ulose erhalten¹³ und nach dem biomimetischen Methylierungsverfahren^{7,14} regio- und stereospezifisch zum 3-C-Methyl- α -D-lyxo-Derivat D-1a umgesetzt. Bei der Reduktion mit Natriumtetrahydroborat oder Lithiumalanat wird in 60-80% Ausbeute einheitlich und stereospezifisch das Produkt D-3 mit α -D-talo-Konfiguration erhalten, wie sich mit dem Kopplungswert $J_{4,5} = 1.0$ Hz zeigt (zur Reaktion in der L-Reihe vgl. Lit.⁹). Offenbar kann der Hydridangriff ausschließlich von der Unterseite des Moleküls erfolgen, weil die 2,3-Isopropylidenfunktion die andere Seite abschirmt. Daher wird mit Chlorwasserstoff-gesättigtem Methanol bei Raumtemperatur milde und gezielt die Isopropylidengruppe abgespalten und die Verbindung D-1b isoliert, die in Gegenwart der Steglich-Base glatt das Diacetat D-1c ergab.

Die nachfolgende Reduktion bei Raumtemperatur in Ethanol/Phosphatpuffer bei pH 7.5 verlief vollständig und praktisch einheitlich zu dem Produkt D-2c mit äquatorialer 4-Hydroxyfunktion wie sich mit der Kopplungskonstanten $J_{4,5} = 8.5$ Hz dokumentiert. Für die mäßige

Ausbeute dürften Konzentrationsfällungen im Solvens-Puffergemisch sowie eine partielle Verseifung bei der Aufarbeitung verantwortlich sein. Abschließend wurden die Esterfunktionen nach Zemplén gespalten, so daß das Glycosid der D-Evalose^{15,16} für weitere Untersuchungen verfügbar ist.

EXPERIMENTELLER TEIL

Für allgemeine Angaben vgl. Lit.⁹. ¹H-NMR-Spektren wurden auf den Geräten Bruker WH 300 bzw. WM 400 (300 und 400 MHz) aufgenommen.

Methyl-6-desoxy-3-C-methyl- α -L-lyxo-hexopyranosid-4-uloose (L-1b) (St): Eine Lösung von 1.15 g (5.0 mmol) L-1a^{7,9} in 50 ml 50%iger wäßriger Essigsäure wird 5 h auf 80-90°C erhitzt. Danach wird die Säure bei 40°C Badtemp. i.Vak. entfernt und der Rückstand noch einige Male mit Toluol abgedampft. Die säulenchromatographische Reinigung (Essigester/Petroleter, 1:1) ergibt 590 mg (62%) L-1b. $[\alpha]_D^{20} = -99.8$ (c = 1.05, Aceton). ¹H-NMR ([D₆]-DMSO): $\delta = 4.64$ (d, 1-H), 4.12 (m, 2-H), 4.14 (q, 5-H), 1.04 (d, 3H, 6-CH₃), 2.17 (s, 3H, 3-CH₃), 3.26 (s, 3H, OCH₃), 5.24 (s, 3-OH), 5.72 (d, 2-OH); $J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,2-OH} = 6.6$, $J_{5,6} = 6.3$ Hz.
C₈H₁₄O₅ (190.2) Ber. C 50.52 H 7.42
Gef. C 49.98 H 7.57

Methyl-6-desoxy-3-C-methyl-2,3,4-tri-O-methyl- α -L-mannopyranosid (Methyl-Nogalosid, L-2b) [St]: 500 mg (2.6 mmol) L-1b werden in 10 ml Wasser gelöst, unter Kühlung eine Lösung von 60 mg (1.6 mmol) Natriumtetrahydroborat zugetropft und 10 min gerührt. Es wird Am-

berlite IR-120 (H⁺-Form) hinzugegeben bis keine Gasentwicklung mehr erfolgt und mit Wasser gewaschen. Zu der wäßrigen Lösung (25 ml) gibt man 25 ml Toluol, 10 g Natriumhydroxid, 100 mg Tetrabutylammoniumbromid und 1.2 g (15 mmol) Dimethylsulfat und rührt heftig 15 h bei Raumtemp.. Nach Verdünnen mit Wasser wird die organische Phase separiert, die wäßrige sechsmal mit Toluol extrahiert, die Extrakte mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in 10 ml N,N-Dimethylformamid aufgenommen und unter Eiskühlung mit 500 mg Natriumhydrid versetzt. Unter weiterer Kühlung tropft man 2 ml Methyljodid hinzu und rührt 15 h bei Raumtemp.. Überschüssiges Natriumhydrid wird mit Methanol zerstört und die Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Den Rückstand nimmt man in 30 ml Chloroform auf, schüttelt dreimal mit 20 ml Wasser aus und trocknet über Na₂SO₄. Die SC (Essigester/Petrolether, 1:1) ergibt 450 mg (73%) L-2b. $[\alpha]_D^{20} = -51.6$ ($c = 0.83$, Chloroform) [Lit.⁵ -48.4 (Methanol)]. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 4.71$ (d, 1-H), 3.28 (d, 2-H), 3.08 (d, 4-H), 3.56 (dq, 5-H), 1.31 (d, 3H, 6-CH₃), 1.32 (s, 3H, 3-CH₃), 3.26, 3.38, 3.48 und 3.52 (je s, je 3H, OCH₃; $J_{1,2} = 2.0$, $J_{4,5} = 9.5$, $J_{5,6} = 6.3$ Hz).

Methyl-6-desoxy-2,3-O-isopropyliden-3-C-methyl- α -D-lyxo-hexopyranosid-4-ulose (D-1a) [P]: Eine Lösung aus 500 mg (2.1 mmol) Methyl-6-desoxy-2,3-O-isopropyliden- α -D-lyxo-hexopyranosid-4-ulose¹³ wird wie für das L-Enantiomer beschrieben umgesetzt, aufgearbeitet und säulenchromatographisch (Essigester/Toluol, 1:6) gereinigt. Ausb. 348 mg (72%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = 101.1$ ($c = 1.2$, Chloroform) [Lit.⁷: $[\alpha]_D^{20} = -110.8$ ($c = 0.85$, Chloroform) für das L-Enantiomer]. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 4.92$ (d, 1-H), 4.08 (d, 2-H), 4.35 (q, 5-H), 1.38 (d, 3-H, 6-CH₃), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 1.37,

1.38 und 1.44 (je s, je 3H, 3-CH₃ und C(CH₃)₂); $\underline{J}_{1,2} = 1.2$, $\underline{J}_{5,6} = 6.7$ Hz.

C₁₁H₁₈O₅ (230.3) Ber. C 57.38 H 7.88
Gef. C 57.15 H 7.79

Methyl-6-desoxy-3-C-methyl- α -D-lyxo-hexopyranosid-4-uloose (D-1b) [P]: Eine Lösung aus 70 mg (0.31 mmol) D-1a in 10 ml einer gesättigten Chlorwasserstoff-Methanol-Lösung wird 30 min bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Hochvak. abgezogen, der verbleibende Rückstand mehrere Male mit Toluol kodestilliert und das Rohprodukt präparativ-schichtchromatographisch (Essigester/Toluol, 1:5) gereinigt. Ausb. 35.3 mg (62%), $[\alpha]_D^{20} = 93.7$ ($c = 0.93$, Chloroform).

Methyl-2,3-di-O-acetyl-6-desoxy-3-C-methyl- α -D-lyxo-hexopyranosid-4-uloose (D-1c) [P]: Eine Lösung aus 51 mg (0.26 mmol) D-1b in 1 ml Acetanhydrid wird mit 100 mg 4-Dimethylaminopyridin 16 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, mit Dichlormethan extrahiert, und säulenchromatographisch (Essigester/Toluol, 1:10) gereinigt. Ausb. 56 mg (78%), Sirup, $[\alpha]_D^{20} = 97.3$ ($c = 1.02$, Chloroform). ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 4.73$ (d, 1-H), 5.19 (d, 2-H), 4.56 (q, 5-H), 1.34 (d, 3H, 6-CH₃), 1.60 (s, 3H, 3-CH₃), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 2.01 und 2.07 (je s, je 3H, OAc); $\underline{J}_{1,2} = 1.5$, $\underline{J}_{5,6} = 6.4$ Hz.

C₁₂H₁₈O₇ (274.3) Ber. C 52.55 H 6.62
Gef. C 52.05 H 6.41

Methyl-2,3-di-O-acetyl-6-desoxy-3-C-methyl- α -D-man-nopyranosid (D-2c) (P): Eine Lösung aus 52 mg (0.19 mmol) D-1c in einem Gemisch aus 5 ml Ethanol und 5 ml Phosphatpuffer (1 m Na₂HPO₄⁻ und 1 m NaH₂PO₄⁻

Lösungen 1:1, mit verd. NaOH auf pH 7.5 eingestellt) wird mit einer Spatelspitze Natriumtetrahydroborat 30 min bei Raumtemp. gerührt, wobei der pH-Wert 7.5 nicht überschreiten darf. Anschließend wird mit Wasser versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase eingengt und die polaren Nebenprodukte chromatographisch (Essigester/Toluol, 1:6) abgetrennt.

Ausb. 21.0 mg (42%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = 28.9$ ($c = 0.62$, Dichlormethan). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.76$ (d, 1-H), 4.92 (d, 2-H), 3.46 (d, 4-H), 4.19 (dq, 5-H), 1.34 (d, 3H, 6- CH_3), 1.62 (s, 3H, 3- CH_3), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 1.99 und 2.04 (je s, je 3H, OAc); $J_{1,2} = 1.5$, $J_{4,5} = 8.8$, $J_{5,6} = 6.4$ Hz.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (276.3) Ber. C 52.17 H 7.29
Gef. C 52.31 H 7.57

Methyl-6-desoxy-3-C-methyl- α -D-mannopyranosid (Methyl- α -D-avalosid, D-2a) [P]: Eine Lösung aus 30 mg (0.07 mmol) D-2c in 5 ml absol. Methanol wird 1 h mit 40 mg Natriumcarbonat bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Abfiltrieren der Feststoffe wird das Lösungsmittel abdestilliert, und das Rohprodukt über Kieselgel (Essigester/Toluol, 2:1) filtriert. Ausb. 6.3 mg (47%), $[\alpha]_D^{20} = 39.5$ ($c = 0.31$, Methanol, [Lit.¹⁶ Schmp. 122°C, $[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ (Chloroform)]).

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5$ (192.2) Ber. C 50.01 H 8.39
Gef. C 49.68 H 8.61

Methyl-6-desoxy-2,3-O-isopropyliden-3-C-methyl- α -D-talopyranosid (D-3) [P]:

a) Eine Lösung aus 120 mg (0.56 mmol) D-1a in 5 ml absol. Dioxan wird mit einer Spatelspitze Lithiumaluminiumhydrid unter Rückfluß gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC: Essigester/Toluol, 1:3) wird mit Methanol versetzt, filtriert, eingengt, mit Essigester aufge-

nommen und die ausfallenden Salze abgetrennt. Das Filtrat wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und zum Sirup eingengt; Ausb. 92.0 mg (76%).

b) Eine Lösung aus 67 mg (0.29 mmol) D-1a in 5 ml Ethanol wird mit einer Spatelspitze Natriumtetrahydroborat 30 min bei Raumtemp. gerührt, dann mit wenig Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt, und die polaren Nebenprodukte chromatographisch (Essigester/Toluol, 1:3) abgetrennt. Ausb. 39.0 mg (59%), farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +51.4$ ($c = 1.26$, Chloroform) [Lit.⁹ $[\alpha]_D^{20} = -55.0$ ($c = 1.0$, Chloroform) für das L-Enantiomer]. ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 4.95 (d, 1-H), 3.76 (d, 2-H), 3.17 (d, 4-H), 3.91 (dq, 5-H), 1.35 (d, 3H, 6-CH₃), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 1.38, 1.42 und 1.58 (je s, je 3H, 3-CH₃ und C(CH₃)₂); $J_{1,2} = 1.0$, $J_{4,5} = 1.0$, $J_{5,6} = 6.4$ Hz.

C₁₁H₂₀O₅ (232.3) Ber. C 56.88 H 8.68
Gef. C 56.49 H 8.81

DANK

A. K. und H.S. danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung der Untersuchungen.

LITERATUR

1. K. Ganguly und A. K. Saksena, J. Antibiot. **28**, 707 (1975).
2. W. D. Ollis, C. Smith und D. E. Wright, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1974**, 881.
3. P. F. Wiley, F. A. Mackeller, E. L. Curon und R. B. Kelly, Tetrahedron Lett. **1968**, 663.

4. P. F. Wiley, D. J. Duchamp, V. Hsiung und C. G. C. G. Chidester, J. Org. Chem. **36**, 2670 (1971).
5. N. Hong, M. Funabashi und J. Yoshimura, Carbohydr. Res. **96**, 21 (1981).
6. L. Valente, A. Olesker, R. Rabanal, L. E. S. Barata, G. Lukacs und T.T. Thang, Tetrahedron Lett. **1979**, 1153.
7. A. Klemer und H. Beermann, J. Carbohydr. Chem. **2**, 457 (1983).
8. A. Klemer und H. Thiemeyer, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1094.
9. A. Klemer und H. Stegt, J. Carbohydr. Chem. **4**, 205 (1985).
10. J. Yoshimura, K. Sato und R.B. Singh, Chem. Lett. **1985**, 69.
11. Y. A. Zhdanov, Y. E. Alekseev, S. S. Doroshenko, T. P. Sudareva, G. V. Bogdanova, V. G. Alekseeva und V. A. Tyumenev, Zh. Obshch. Khim. **48**, 2614 (1978) [Chem. Abstr. **90**, 152481d (1979)].
12. J. Thiem, M. Gerken und K. Bock, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 462.
13. A. Prahst, Dissertation Univ. Hamburg 1984.
14. A. P. und J. T. danken Prof. Klemer für eine Vorabinformation über die Anwendung dieses Verfahrens.
15. J. Yoshimura, N. Hong und K. Sato, Chem. Lett. **1979**, 1263.
16. L. Valente, A. Olesker, L. E. S. Barata, R. Rabanal, G. Lukacs und T. T. Thang, Carbohydr. Res. **90**, 329 (1981).