

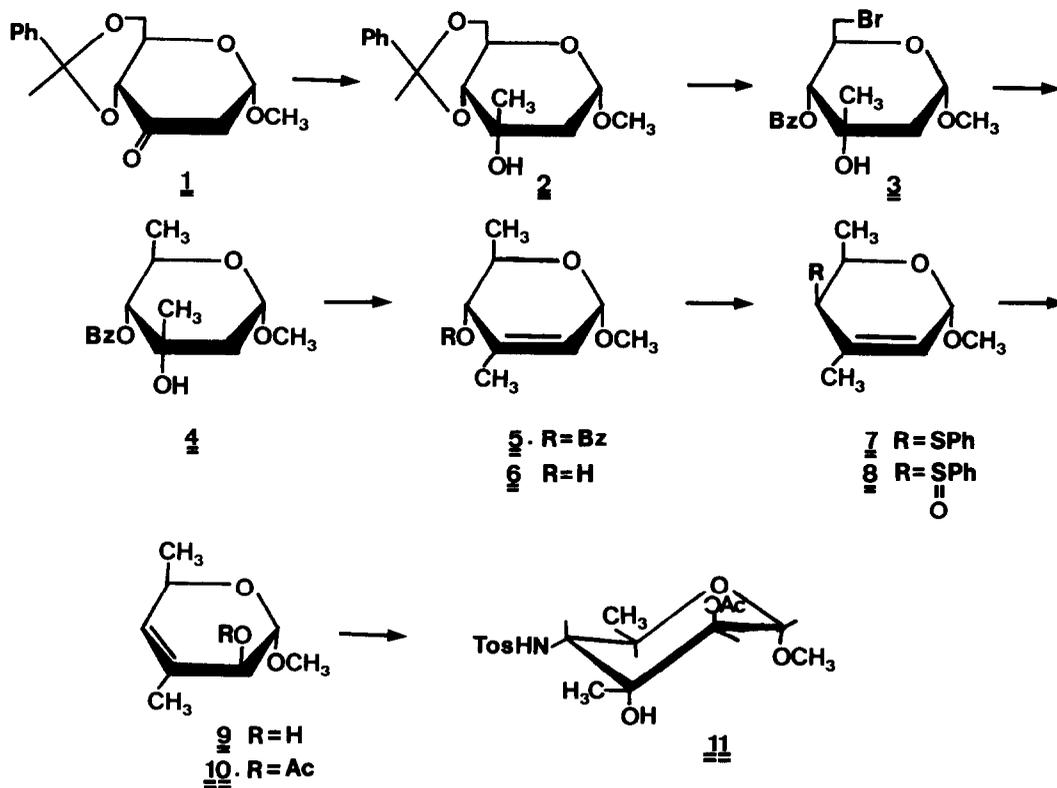
SCHLUSSELREAKTIONEN EINER SYNTHESE DES SIBIROSAMINS 1)

Ingolf Dyong² und Gerhard Schulte

Organisch-Chemisches Institut der Universität Munster,
 Orléans-Ring 23, D-4400 Munster (Western Germany)

Summary: [2,3]-Sigmatropic rearrangement and vic. *cis*-oxygenation of 3-C-methyl-ald-m-enopyranosides are the key steps for the synthesis of a sibirosamine precursor.

Sibiromycin, ein glycosidisches Pyrrolo-1,4-benzodiazepin-Antibiotikum aus *Streptosporangium sibiricum*²⁾ inhibiert das Wachstum verschiedener Arten von Tumorzellen³⁾. Sein Glycon (Sibirosamin: 4-Methylamino-4,6-dideoxy-3-C-methyl-D-altropyranose⁴⁾) wurde u.W. noch nicht synthetisiert.



Ein geeigneter Weg beginnt mit Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-C-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid (2)⁵⁾, das bei inverser Reaktionsführung aus Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-erythro-hexopyranosid-3-ulose (1)⁶⁾ und Methylmagnesiumiodid mit ca. 70 % erhalten wird. 2 reagiert nach dem Hanessian-Verfahren mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff zum Methyl-4-O-benzoyl-6-brom-2,6-didesoxy-3-C-methyl- α -D-ribo-hexosid (3) [M^+ . m/e = 358/360, Schmp. 74-75°C, $[\alpha]_D^{22} = +112^\circ$ (CHCl₃)], das mit Raney-Nickel und H₂ bei 4 atm. zum Methyl-4-O-benzoyl-2,6-didesoxy- α -D-ribo-hexosid (4) enthalogeniert wird [Ausb. >80 % bez. auf 2, Schmp. 62-63°C, $[\alpha]_D^{18} = +143^\circ$ (CHCl₃)]. Dehydratisierung von 4 mit Thionylchlorid/Pyridin bei 0°C⁷⁾ führt regiospezifisch zum Methyl-4-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-3-C-methyl- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (5) [Ausb. 85 %, Sirup, M^+ . m/e = 262, $[\alpha]_D^{22} = +150^\circ$ (CHCl₃)]. Die Lage der Doppelbindung in 5 folgt aus dem ¹H-NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl₃), in dem bei δ 5.57 das durch Allylkopplung aufgespaltene Dublett nur eines 2-H auftritt (³J_{4,5} = 9.5 Hz). Zemplén-Verseifung zu 6 [Ausb. 95 %, Sirup, $[\alpha]_D^{22} = +91^\circ$ (CHCl₃)] und Thioether-Reaktion von 6 mit Tris-n-butylphosphin und N-(Phenylthio)succinimid in Benzol⁸⁾ liefert unter Inversion das Methyl-2,3,4,6-tetradeseoxy-3-C-methyl-4-thiophenyl- α -D-threo-hex-2-enopyranosid (7) [Ausb. bis 80 %, Schmp. 59-62°C, $[\alpha]_D^{22} = -187^\circ$ (CHCl₃), ³J_{4,5} = 3 Hz]. Oxidation von 7 mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid zum Sulfoxid 8 und dessen [2,3]-sigmatrope Umlagerung mit Trimethylphosphit in siedendem Methanol⁹⁾ gibt das Methyl-3,4,6-tridesoxy-3-C-methyl- α -D-threo-hex-3-enopyranosid (9), das mit Acetanhydrid/Pyridin zum 2-O-Acetyl-Derivat 10 acyliert wird [Ausb. 85 %, Sirup, $[\alpha]_D^{23} = +192^\circ$ (CHCl₃)]. Das Dublett des 1-H bei δ 4.70 (60 MHz CDCl₃) mit ³J_{1,2} = 1.5 Hz beweist die L-glycero-Konfiguration an C-2 von 10.

Mit 10 liegt ein geeignetes Enopyranosid vor, um durch vic. cis-Oxyaminierung¹⁰⁾ zu einer konfiguratив richtigem Vorstufe des Sibirosamins zu kommen. Frühere Erfahrungen¹¹⁾ über die sterischen und elektronischen Einflüsse bei der Sharpless-Reaktion mit olefinischen Glycosiden lassen erwarten, daß 10 hoch regio- und stereoselektiv zum gesuchten D-Altropyranosid 11 führt. 10 reagiert mit Osmiumtetroxid und Chloramin-T-trihydrat in tert.-Butanol bei 60°C zu einem N-tosylierten Aminozucker-glycosid [Ausb. >40 %, Schmp. 112-114°C, M⁺: m/e = 387 [α]_D²³ = +19° (CHCl₃)], das im ¹H-NMR-Spektrum (60 MHz, CDCl₃) ein NH-Dublett bei δ 5.10 mit ³J_{4,NH} = 8.5 Hz zeigt. Aus ³J_{4,5} = 10 Hz des Dubletts von 5-H (δ 3.77) im entkoppelten Spektrum von 11 ergibt sich die trans-diaxiale Orientierung von 4- und 5-H. 1- und 2-H liefern je ein Dublett bei δ 4.70 und 4.63 mit ³J_{1,2} = 2 Hz. In Verbindung mit dem cis-Verlauf bei der Addition von Trioxo(tosylimido)-osmium-VIII ist damit bewiesen, daß es sich bei 11 um das Methyl-2-O-acetyl-4,6-didesoxy-3-C-methyl-4-tosylamino- α -D-altropyranosid in der ⁴C₁(D)-Konformation handelt, das nach bekannten Verfahren zur Titelverbindung umgesetzt werden kann.

DANKSAGUNG

Dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATUR

- 1) 23. Mitteil. über Synthesen biologisch wichtiger Kohlenhydrate;
22. Mitteil.: I. Dyong und R. Wiemann, Chem. Ber. eingereicht.
- 2) G.F. Gause, T.P. Preobrazhenskaja, L.P. Ivanitskaya und M.A. Sveskanikova, Antibiotiki 14, 963 (1969).
- 3) G.F. Gause in J.W. Corcoran und F.E. Hahn, Antibiotics III, S. 269, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1975.
- 4) A.S. Mesentsev und V.V. Kuljaeva, Tetrahedron Lett. 1973, 2225.
- 5) B. Flaherty, W.G. Overend und N.R. Williams, J. Chem. Soc. 1966, 398
- 6) A. Klemer und G. Rodemeyer, Chem. Ber. 107, 2612 (1974).
- 7) E. Piers, W. de Waal und R.W. Britton, J. Am. Chem. Soc. 93, 5113 (1971).
- 8) K.A.M. Walker, Tetrahedron Lett. 1977, 4475.
- 9) a) D.A. Evans und G.C. Andrews, Acc. Chem. Res. 7, 147 (1974),
b) K. Kondo, T. Umemoto, Y. Takakatake und D. Tunemoto, Tetrahedron Lett. 1977, 113, c) D.F. Taber, J. Am. Chem. Soc. 99, 3513 (1977).
- 10) a) K.B. Sharpless, A.O. Chong und K. Oshima, J. Org. Chem. 41, 177 (1976); b) E. Herranz und K.B. Sharpless, J. Org. Chem. 43, 2544 (1978).
- 11) a) I. Dyong, G. Schulte, Q. Lam-Chi und H. Friege, Carbohydr. Res. 68, 257 (1979), b) I. Dyong und N. Jersch, Chem. Ber. 112, 1849 (1979), c) I. Dyong, N. Jersch und Q. Lam-Chi, Chem. Ber. 112, 1859 (1979).

(Received in Germany 27 November 1979)