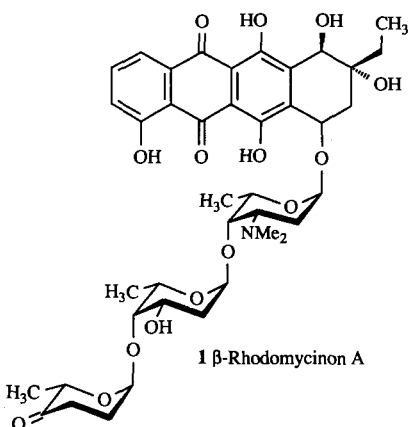


Semisynthetische Rhodomycine: Neue Glycosylierungsverfahren zur Synthese von Anthracyclin-Oligosacchariden

Von Cenek Kolar* und Günther Kneißl

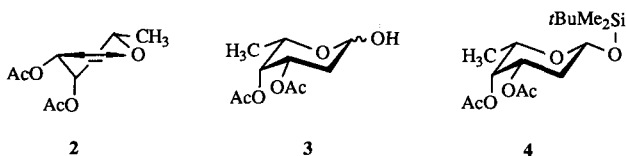
β -Rhodomycinon A **1**^[1] sowie andere mikrobielle Anthracycline des Aclacinomycin-Typs enthalten eine oder zwei Oligosaccharid-Ketten, die aus $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -verknüpften Oligodesoxy-Zuckern aufgebaut sind^[1, 2]. Die Teilsequenzen 2-Desoxy- α -L-fucosyl-(1 \rightarrow 4)-L-rhodosamin, in **1** enthalten, und α -L-Rhodosaminyl-(1 \rightarrow 4)-L-rhodosamin treten am häufigsten auf.



Die Synthese dieser Disaccharide ist schwierig, da im Glycosylierungsschritt eine nur wenig reaktive axiale 4-Hydroxygruppe einer Daunosamin-Einheit umzusetzen ist^[3, 4]. Die etablierten Verfahren wie die Koenigs-Knorr-Methode^[5] oder die *N*-Iodosuccinimid (NIS)-Glycosylierungstechnik^[6] erwiesen sich hier als wenig leistungsfähig^[7]. Das erst kürzlich vorgestellte $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ /NIS-Verfahren liefert zwar $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -Disaccharide in guter Ausbeute (74–82 %), jedoch muß im Produkt anschließend das Iod am C-2' reaktiv entfernt werden^[7].

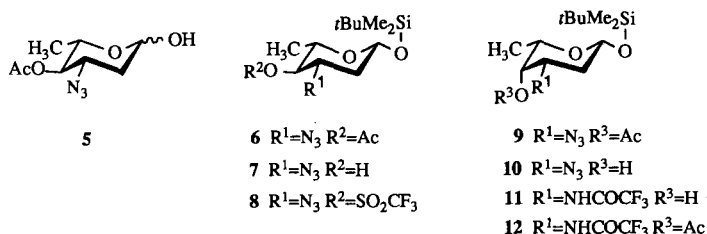
Wir fanden nun, daß sich die 1-*O*-*t*BuMe₂Si-2,6-didesoxy- β -lyxohexopyranosen^[8a] **4** und **12** sowie die 3-Trifluoracetyl-amino-lyxo- und -arabino-glycale **14** bzw. **15** als Glycosyldonoren zur Herstellung von Anthracyclin-Oligosacchariden eignen. Bei den Glycosyloxysilanen wurden bisher nur die 1-*O*-trimethylsilylierten Derivate in Kombination mit Trimethylsilyltriflat (TMSOTf) oder anderen Katalysatoren vor allem zur Synthese von Acetal-glycosiden^[8b] eingesetzt^[9–11]. Bei den Glycalen **14** und **15** wurden bislang die Umsetzungen mit Anthracyclinen in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure als Promotor beschrieben^[12, 13].

Zur Herstellung des 2-Desoxy-L-fucosyldonors **4** wird ausgehend von Fucal **2**^[14] mittels Hydrolyse^[14] (30 % CF_3COOH) das Diacetat **3** erzeugt, das mit *t*BuMe₂SiCl/Imidazol in 1,2-Dichlorethan selektiv zum β -L-Anomer **4**



umgesetzt werden kann ($[\alpha]_D^{24} - 17.2^\circ$ ($c = 1.02$, CHCl_3); 200 MHz-¹H-NMR (C_6D_6 , TMS): $\delta = 5.08$ (4-H), 4.74 (3-H), 4.41 (1-H)). Unter Standardbedingungen (DMF als Medium)^[15] ergibt die Silylierung ein Gemisch der beiden α - und β -Anomere ($\alpha:\beta = 1:4$).

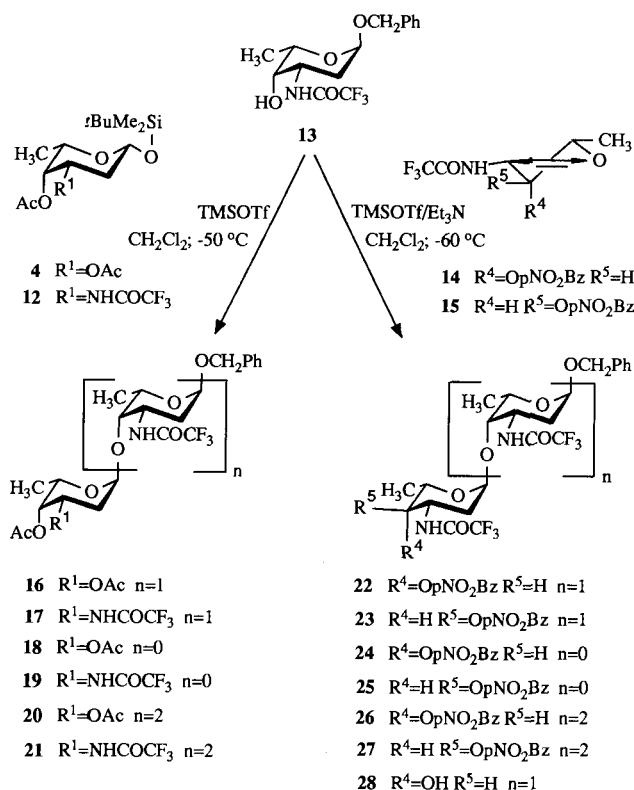
Als Edukt für die Synthese des Daunosaminylondonors **12** wurde die aus L-Rhamnal leicht zugängliche 3-Azido-arabino-hexopyranose **5**^[16] gewählt, die in der Position 4 zu epimerisieren^[17] ist. Zur regioselektiven Silylierung wird **5** wie **3** mit *t*BuMe₂SiCl/Imidazol in CH_2Cl_2 umgesetzt. Das in 92 % erhaltene β -Anomer **6** ($[\alpha]_D^{24} + 2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)) wird unter Zemplén-Bedingungen zu **7** entacetyliert und dieses unter erprobten Bedingungen^[17b] (Trifluoromethansulfonsäureanhydrid, Pyridin/Dichlormethan bei -30°C) zum Triflat **8** umgesetzt. Die Epimerisierung^[18] der arabino-Verbindung **8** mit einer auf pH 8 eingestellten Mischung aus Caesium- und Natriumacetaten ergibt das lyxo-Acetat **9** in 72 % Ausbeute ($[\alpha]_D^{24} + 5.6^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3)). Nach Entacetylierung von **9** zu **10** wird die Azidogruppe in **10** reduziert (10 % Pd/C, Ammoniak/Ethanol, pH 9), und die entstehende Aminogruppe in eine Trifluoracetamidogruppe umgewandelt. Die Einführung der Acetylgruppe in **11** liefert schließlich den Glycosyldonor **12**^[19] ($[\alpha]_D^{24} - 24.4^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); 200 MHz-¹H-NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 6.44$ (NH), 5.02 (4-H), 4.84 (1-H)).



Zur Erprobung der Kupplungsfähigkeit der Glycosyldonoren **4** und **12** wurden das Benzyl-daunosaminid **13**^[4] als Glycosylacceptor und TMSOTf als Promotor^[20, 21] gewählt, wobei die Glycosylierungskomponenten im äquimolaren Verhältnis eingesetzt werden^[22]. In Gegenwart von 0.3 Äquiv. TMSOTf und Molekularsieb 4 Å (CH_2Cl_2) reagiert **4** bei -50°C mit **13** in 73 % Ausbeute zum Disaccharid **16**^[4] ($[\alpha]_D^{24} - 170^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); 400 MHz-¹H-NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 7.99$ (NH), 5.26 (3'-H), 5.14 (4'-H), 4.91 (1-H, 1'-H)). Bei einem Überschuß des Promotors (0.6 Äquiv.) wird die terminale glycosidische Bindung in **16** angegriffen, und infolgedessen entstehen das Benzylglycosid **18** (ca. 8 %) ^[23a] und das Trisaccharid **20** (ca. 5 %) ^[24a]. In gleicher Weise (0.4 Äquiv. TMSOTf) reagiert **12** mit **13** zum Disaccharid **17** in 75 % Ausbeute ($[\alpha]_D^{24} - 127.9^\circ$ ($c = 0.99$, CHCl_3); 200 MHz-¹H-NMR (CDCl_3 , TMS): $\delta = 8.02$ (3-NH), 6.58 (3'-NH), 5.15 (4'-H), 5.05 (1-H, 1'-H), 3.55 (4-H)); bei einem Überschuß des Promotors entstehen dann neben **17** auch das Mono- und das Trisaccharid **19**^[23b] bzw. **21**^[24b].

Zur Glycosylierung von **13** wurden auch die 3-Trifluoracetyl-amino-lyxo-**14**^[12] und -arabino-glycale **15**^[13] eingesetzt ($\text{pNO}_2\text{Bz} = \text{para-Nitrobenzoyl}$), statt *p*-Toluolsulfonsäure wurde jedoch hierbei TMSOTf als Promotor verwendet. In Gegenwart von TMSOTf und Molekularsieb 4 Å (CH_2Cl_2) reagiert **13** mit **14** oder **15** bei -40°C in 60–70 % Ausbeute zu den Disacchariden **22**^[25a] bzw. **23**^[25b], und wie bei der Umsetzung von **12** mit **13** entstehen auch hier die Benzylglycoside **24**^[23c, 26] bzw. **25**^[23d] und die Trisaccharide **26**^[24c] bzw. **27**^[24d]. Wenn man jedoch die Glycosidsynthesen in Gegenwart von TMSOTf/Triethylamin (5:1) bei -60°C

[*] Dr. C. Kolar, G. Kneißl
Behringwerke AG
Postfach 1140, D-3550 Marburg



durchführt, werden die Glycale durch das in situ entstandene Triethylammoniumtriflat aktiviert, und die Disaccharide **22** bzw. **23** entstehen in über 90 % Ausbeute^[27]. Die Mono- und Trisaccharide werden hierbei nur in Spuren gebildet.

Zur gezielten Herstellung der Trisaccharide ist der Weg über das Disaccharid **28**, das nach Abspalten (0.1 M NaOH) der Acylgruppen in **17** oder **22** erhalten wird, besser geeignet, obwohl auch hier die Transglycosylierungen auftreten. Die Glycosylierung von **28** mit **4**, **12**, **14** oder **15** ergibt unter den beschriebenen Bedingungen die Trisaccharide **20**, **21**, **26** bzw. **27** in 40–65 % Ausbeute.

Wie die Glycosidsynthesen demonstrieren, sind die β -Glycosyloxysilane sowie die 3-Trifluoracetylaminoglycale sehr reaktive kupplungsfähige Glycosyldonoren. Da α -O-glycosidisch verknüpfte 2-Desoxyzucker als Bausteine in vielen mikrobiellen und pflanzlichen Naturstoffen enthalten sind, können diese Glycosylierungstechniken zu deren Herstellung wesentlich beitragen. Die β -Glycosyloxysilane könnten eine breite Anwendung in der Glycosidsynthese finden.

Eingegangen am 26. Februar 1990 [Z 3816]

- [1] T. Oki in H. S. El Khadem (Hrsg.): *Anthracycline Antibiotics*, Academic Press, New York 1982, S. 75.
- [2] F. Arcamone: *Doxorubicin*, Academic Press, New York 1981, S. 243.
- [3] H. S. El Khadem, D. Matsuura, *Carbohydr. Res.* **88** (1981) 332.
- [4] H. S. El Khadem, D. Matsuura, *Carbohydr. Res.* **101** (1982) C1–C4; für **16** wurde $[\alpha]_D^{20} = -209^\circ$ (CHCl₃) angegeben, ¹H-NMR-Daten fehlen.
- [5] A. Martin, M. Pais, C. Monneret, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 306; *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 575.
- [6] J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, *Synthesis* **1978**, 696.
- [7] J. Thiem, W. Klaffke, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 2006.
- [8] a) In diesen Glycosyloxysilanen ist die *tert*-Butyldimethylsiloxy-Gruppierung im Hinblick auf die Glycosylierung eine Abgangsgruppe. b) L. F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder, A. Goerlach, M. Neumann, T. Krach, *Carbohydr. Res.* **164** (1987) 177. Wie dort berichtet, greift der anomere Sauerstoff des Glycosyloxy-trimethylsilans ein Carbenium-Ion an, wobei die Bindung zwischen dem Sauerstoff und der Trimethylsilylgruppe unter Einwirkung von Triflat gespalten wird.
- [9] A. Klemer, E. Buhe, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1689; A. Klemer, E. Buhe, R. Kutz, S. Chahin, L. Kleefeld, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **739** (1970) 185.

- [10] L.-F. Tietze, R. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 3239; L.-F. Tietze, R. Fischer, H.-J. Guder, *ibid.* **23** (1982) 4661; L.-F. Tietze, A. Goerlach, M. Beller, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 565.
- [11] J. Yoshimura, K. Hara, T. Sato, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1983**, 319.
- [12] H. Umezawa, Y. Takahashi, M. Kinoshita, H. Naganawa, K. Tatsuta, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **33** (1980) 1581.
- [13] J. Boivin, M. Pais, C. Monneret, *Carbohydr. Res.* **79** (1980) 193.
- [14] B. Iserlin, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **27** (1944) 1200.
- [15] B. Kraska, A. Klemer, H. Hagedorn, *Carbohydr. Res.* **36** (1974) 389.
- [16] J.-C. Florent, C. Monneret, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1171.
- [17] a) J. P. Marsch, C. W. Moser, E. M. Acton, L. Goodman, *Chem. Commun.* **1967**, 973; b) R. W. Binkley: *Modern Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, New York 1988, S. 181.
- [18] J. Thiem, D. Springer, *Carbohydr. Res.* **136** (1985) 325.
- [19] Der 4-epimere *arabino*-Donor kann ausgehend von **5** in gleicher Weise wie **12** aus **9** hergestellt werden; C. Kolar, unveröffentlicht.
- [20] a) H. Vorbrüggen, K. Krolkiewicz, B. Blunuf, *Chem. Ber.* **114** (1981) 1234; b) Y. Kimura, M. Suzuki, T. Matsumoto, R. Abe, S. Terashima, *Chem. Lett.* **1984**, 501.
- [21] C. Kolar, K. Dehmel, U. Knödler, M. Paal, P. Hermentin, M. Gerken, *J. Carbohydr. Chem.* **8** (1989) 295.
- [22] *Allgemeine Arbeitsvorschrift*: Eine Mischung aus **13** (0.75 g, 2.25 mmol), Glycosyloxysilan (2.25 mmol), 3.5 g Molekularsieb 4 Å und 100 mL CH₂Cl₂ wird bei –50 °C unter N₂ mit 0.3 Äquiv. TMSOTf versetzt. Nach 7 h Rühren bei –50 °C werden gegebenenfalls 0.1 Äquiv. TMSOTf zugegeben und die Mischung wird weitere 6 h gerührt, dann bei –50 °C mit 0.75 mL Et₃N und 100 mL CH₂Cl₂ versetzt und abfiltriert. Das Filtrat wird mit 0.1 M Citrat-Puffer (eingestellt auf pH 5 mit NaOH) und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingedampft. Säulenchromatographie des Rückstandes (200 g Silicagel, Eluens: Petrol-ether/CH₂Cl₂/Aceton 8:5:1) ergibt ein α (1-4)-verknüpftes Disaccharid. Der Verlauf der Glycosidsynthesen kann durch die Zugabe eines polaren Lösungsmittels (Aceton, THF) gesteuert werden. Die in CH₂Cl₂/Aceton (20:1) durchgeführten Reaktionen verlaufen langsamer, erfordern jedoch erhöhte Konzentration des Promotors.
- [23] Benzylglycoside: a) **18**: Sirup; $[\alpha]_D^{24} = -123^\circ$ ($c = 1.05$, CHCl₃); b) **19**: Fp = 152 °C, $[\alpha]_D^{24} = -147.1^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃, Lit.[4]: $[\alpha]_D = -179^\circ$ (CHCl₃); c) **24**: Fp = 80–82 °C, $[\alpha]_D^{24} = -142^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃), Lit.[22]: $[\alpha]_D = -137^\circ$ ($c = 0.6$, CHCl₃); d) **25**: Fp = 145–146 °C, $[\alpha]_D^{24} = -89^\circ$ ($c = 1.01$, CHCl₃).
- [24] Trisaccharide: a) **20**: $[\alpha]_D^{24} = -181^\circ$ ($c = 0.28$, CHCl₃); b) **21**: $[\alpha]_D^{24} = -190^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); c) **26**: $[\alpha]_D^{24} = -149.2^\circ$ ($c = 1.02$, CHCl₃), FAB-MS: m/z 939 ($M + Li^+$), 825 ($M - OCH_2Ph$), 600 ($M - (N-TFAc-Dau-OCH_2Ph)$), 375 ($M - \{(N-TFAc-Dau)_2-OCH_2Ph\}$), ($N-TFAc-Dau = N$ -Trifluoracetyl-L-daunosaminyl); 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 5.52$ (4''-H), 5.15 (1-H), 4.98 (1'-H, 1''), 5.41 (4'-H), 5.05 (1'-H), 4.95 (1-H); d) **27**: $[\alpha]_D^{24} = -143^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃).
- [25] a) **22**: $[\alpha]_D^{24} = -157^\circ$ ($c = 1.03$, CHCl₃), 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 7.85$ (3'-NH), 6.67 (3'-NH), 5.41 (4'-H), 5.05 (1'-H), 4.95 (1-H); b) **23**: $[\alpha]_D^{24} = -130^\circ$ ($c = 0.96$, CHCl₃), 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃, TMS): $\delta = 7.71$ (3'-NH), 6.68 (3'-NH), 4.98 (1'-H), 4.93 (1-H), 4.84 (4'-H).
- [26] H. S. El Khadem, A. Liav, *Carbohydr. Res.* **74** (1979) 345.
- [27] *Allgemeine Arbeitsvorschrift*: Eine Mischung aus **13** (0.75 g, 2.25 mmol), Glycal (2.25 mmol), 3.5 g Molekularsieb 4 Å und 100 mL CH₂Cl₂ wird bei –60 °C unter N₂ erst mit Triethylamin (0.18 mmol, 0.024 mL) und dann mit TMSOTf (0.67 mmol, 0.12 mL) versetzt. Nach 1.5 h Rühren bei –60 °C wird die Mischung mit 0.75 mL Et₃N und 100 mL CH₂Cl₂ versetzt und wie oben beschrieben aufgearbeitet.

Eine neuartige Pyrrolsynthese**

Von Hugo Bertschy, Anne Meunier und Reinhard Neier*

Die Bedeutung der Pyrrole als Naturstoffe ist hauptsächlich auf die vielfältigen Funktionen der tetrapyrrolischen Farbstoffe zurückzuführen^[1]. Das wichtigste natürliche Alkylpyrrol ist Porphobilinogen, der zentrale Vorläufer aller tetrapyrrolischen Farbstoffe. Porphobilinogen wird durch das Enzym δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase in einer Kondensationsreaktion aus zwei Molekülen δ -Aminolävulinsäure gebildet^[2]. Obwohl diese Transformation formal einer

[*] Priv.-Doz. Dr. R. Neier, Dipl.-Chem. H. Bertschy, Dr. A. Meunier
Organisch-chemisches Institut der Universität
Pérolles, CH-1700 Fribourg (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der CIBA-Geigy AG gefördert. Frau E. Bard und den Herren F. Nydegger, F. Fehr und Dr. T. A. Jenny danken wir für die Spektren.