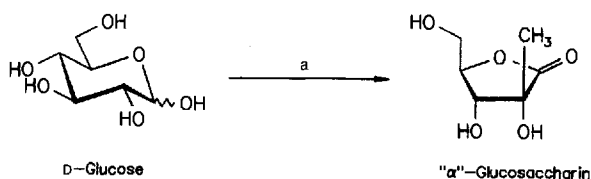


## Ringkontraktionen an Kohlenhydraten

Hartmut Redlich\*

Der polyfunktionelle Charakter von Kohlenhydraten war schon immer eine Ursache für das scheinbar ungewöhnliche Reaktionsgeschehen, das sich auch dem sehr aufmerksamen Betrachter nicht sofort als einsichtig erschloß. Die „Zuckerchemie“ bekam dadurch in den Augen vieler Chemiker eine besondere Qualität, nicht unbedingt der Sache zum Vorteil gereichend. Sicherlich haben auch jene manchmal aus dieser Stoffgruppe oder deren Derivate erhältlichen Produkte, die als Ergebnis einer Ringkontraktion angesehen werden können, mit zu diesem Image beigetragen.

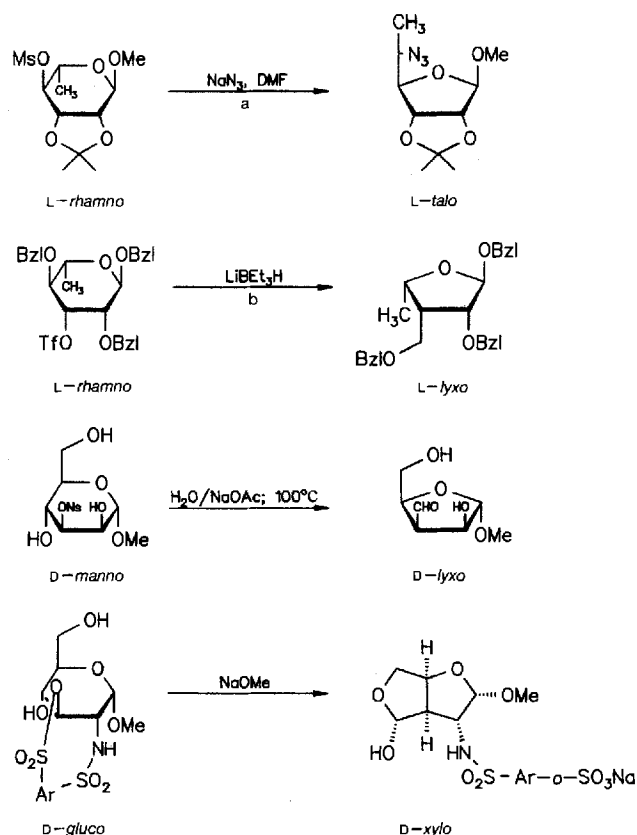
Bereits 1838 (!) teilte E. Peligot in seiner berühmten Arbeit<sup>[1]</sup>, in der der Name Glucose für eine bestimmte Hexose vorgeschlagen wurde, mit, daß sich Zucker beim Behandeln mit verdünnten Calcium- oder Bariumhydroxid-Lösungen in starke Säuren (acide très énergique) umwandeln. Nur etwas später (nach damaligem Verständnis), 1879, wurde vom gleichen Autor die baseninduzierte Umwandlung von Glucose, Fructose oder Invertzucker in das kristalline, von ihm als „ $\alpha$ “-Glucosaccharin bezeichnet, mitgeteilt<sup>[2]</sup>, ein Produkt, dessen Entstehung aus der jeweiligen unverzweigten (cyclischen?) Ausgangsverbindung in das verzweigte, ringverengte Lacton nur durch Positionstausch von O- bzw. C-Atomen erklärlich ist (Schema 1). In jüngster Zeit hat die so erhältliche, chirale, verzweigte Verbindung Bedeutung als äußerst preiswertes Startmaterial in der Synthese chiraler Naturstoffe ausgehend von Kohlenhydraten erlangt<sup>[3]</sup>.



Schema 1. Reaktionsbedingungen, a: 0.7 M Ca(OH)<sub>2</sub>, Raumtemperatur, 1–2 Monate, ca. 10% Ausbeute. Der systematische Name für „ $\alpha$ “-Glucosaccharin ist 2-C-Methyl-D-ribo-1,4-lacton.

Konnte man zunächst die Umwandlung von Zuckern in Saccharin-, Isosaccharin- und Metasaccharinsäuren im basischen Milieu auf die freie Carbonylaktivität der ungeschützten Zucker zurückführen, so zeigte sich später jedoch, daß selbst der vollständige Schutz aller Funktionen an einem Zucker keinesfalls vor Überraschungen – meist unerwünschter Art – bewahrte. Aus

der Fülle des im Laufe der Zeit zusammengetragenen Materials sei im nachfolgenden nur eine Auswahl solcher Reaktionen zusammengestellt, die zunächst als einfache nucleophile Substitutionen geplant waren, und es soll hier dem Leser überlassen bleiben, den verschlungenen Pfaden des tatsächlichen Reaktionsverlaufs nachzuspüren (Schema 2; zur Hilfestellung sei angemerkt: Die Reaktion beginnt stets mit einem „internen“ Nucleophil)<sup>[4]</sup>.

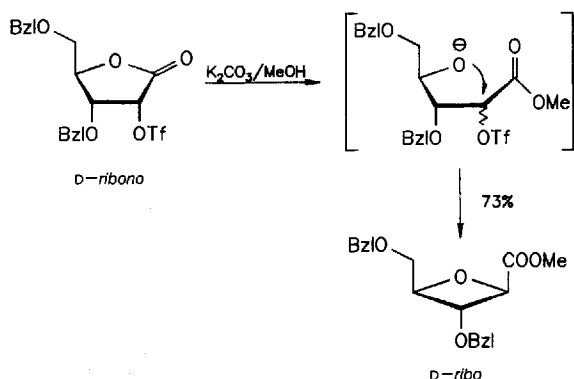


Schema 2. a: Rückfluß. b: Dioxan. Ms = CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; Bzl = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>; Tf = CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; Ns = *p*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>; Ar = Arendiyl.

Als bewußtes Element der Syntheseplanung nutzen in einer ganzen Serie von Arbeiten G. W. J. Fleet et al. intramolekulare Substitutionsreaktionen an Kohlenhydratlactonen in dem hier angesprochenen Sinne. Diese unterliegen dann sehr leicht Ringkontraktionen, wenn in  $\alpha$ -Position zur Lactongruppe eine Abgangsgruppe gebunden wird, die damit einen elektrophilen Charakter erhält. Im Falle der vier isomeren Pentose- $\gamma$ -lactone

[\*] Prof. Dr. H. Redlich  
Organisch-chemisches Institut der Universität  
Corrensstraße 40, D-48149 Münster  
Telefax: Int. + 531/391-5388

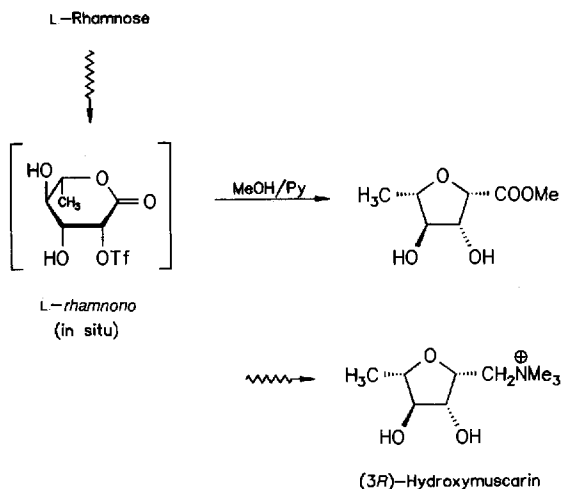
resultieren unterschiedlich konfigurierte Oxetancarbonsäureester, die sich für die Synthese von Nucleosid-Analoga eignen<sup>[5]</sup>. Solche Oxetan-Nucleoside zeigen biologische Aktivität gegenüber Viren. Der stereochemische Verlauf dieser Substitutionsreaktionen (Schema 3) legt nahe, daß zunächst ein offenkettiger



Schema 3.

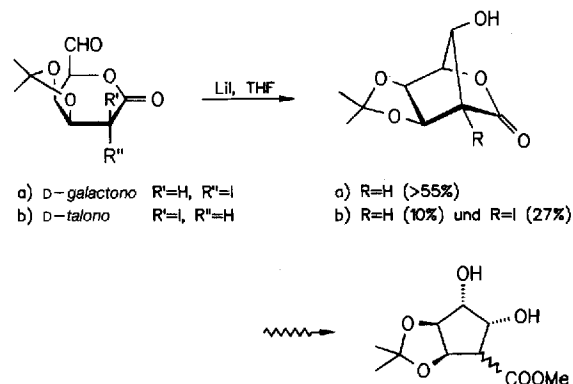
4-Hydroxy-2-*O*-trifluormethansulfonyl ester gebildet wird. Wegen der geringen Konfigurationsstabilität der Abgangsgruppe in  $\alpha$ -Stellung zur Esterfunktion erfolgt dann die intramolekulare Substitution unter bevorzugter Bildung des Oxetans mit *trans*-Anordnung der Substituenten am C-2 und C-3.

Im Falle der  $\delta$ -Lactone resultieren in gleicher Weise 2,5-disubstituierte Tetrahydrofurane<sup>[5]</sup>. Fleet et al. konnten von L-Rhamnose ausgehend auf diesem Wege sogar eine sehr kurze, schutzgruppenfreie Synthese für (3*R*)-Hydroxy-(+)-muscarin und (+)-Muscarin ausarbeiten<sup>[5]</sup> (Schema 4).



Schema 4.

Zweifellos spielen in diesen – über einen sehr breiten Bereich glatt verlaufenden – Reaktionen die besonderen Verhältnisse der  $\alpha$ -Position an den Kohlenhydratlactonen eine zentrale Rolle. Daß dabei auch ganz ungewöhnliche Reaktionen möglich sind, zeigt das Beispiel in Schema 5, das formal die gleiche Exposition wie in den zuvor genannten Beispielen ( $\alpha$ -positionierte Abgangsgruppe am Lacton) aufweist. Bietet man dieser Position einen

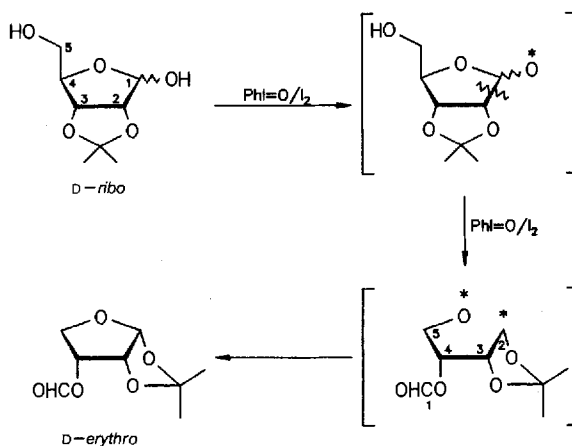


Schema 5.

Acceptor in Form einer Aldehydgruppe an C-6 an, so reagiert diese Verbindung im Sinne einer intramolekularen Aldoladdition zu einem carbocyclischen Fünfring, wenn sie mit Lithiumiodid in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur umgesetzt wird<sup>[5]</sup>. Hier fungiert C-2 als Nucleophil, wobei bei der *galactono*-Konfiguration ausschließlich die reduktive, bei der *talono*-Konfiguration in größerem Ausmaß jedoch die direkte Addition erfolgt. Inzwischen konnte dieses Prinzip auch auf die Synthese von sechsgliedrigen Ringen erweitert werden<sup>[5]</sup>. Die so erhältlichen Carbocyclen sind in hohem Maße funktionalisiert und damit für zahlreiche weiterführende Synthesen geeignet.

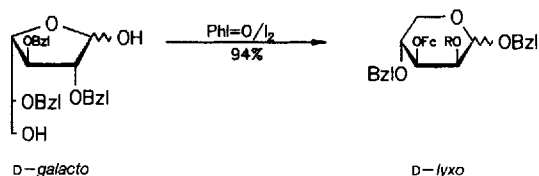
Der Vorteil gezielter Ringkontraktionen an Kohlenhydraten liegt damit auf der Hand: man erhält aus preiswerten Ausgangsverbindungen Carbo- oder Heterocyclen mit vielen funktionellen Gruppen in optisch reiner Form, also Verbindungen, deren Synthese sonst unter Umständen problematisch wäre.

Diese Option wird auch bei zwei Arbeiten jüngsten Datums besonders deutlich. So beschreiben E. Suárez et al.<sup>[6]</sup> die Umwandlung von cyclischen Kohlenhydratderivaten, die an der anomeren Position und in einem „geeigneten“ Abstand dazu unblockiert sind (Schema 6), in andere cyclische, um ein C-Atom verringerte, jetzt aber am anomeren Zentrum blockierte Derivate durch das Reagenssystem Iodosylbenzol/Iod. In diesem nach einem Radikalmechanismus verlaufenden Prozeß wird das anomere Kohlenstoffatom mitsamt dem Sauerstoffatom aus dem cyclischen Verbund herausgetrennt und durch Rekombination des



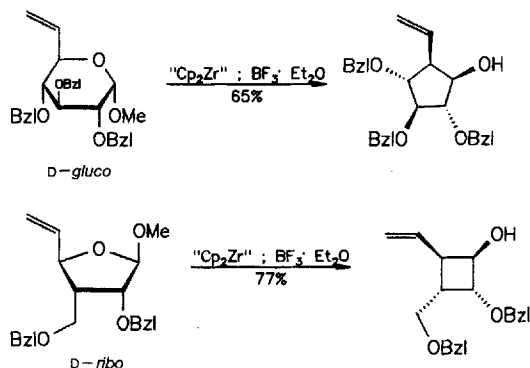
Schema 6.

intermediär anfallenden Diradikals ein neuer Heterocyclus gebildet. Je nach Ausgangsverbindung fallen bei diesem Prozeß unterschiedliche Ringgrößen an; wie Schema 7 zeigt, sind sogar Ringerweiterungen mit ausgezeichneter Ausbeute möglich.



Schema 7. Fc = CHO; R = Bzl.

Präparativer Fortschritt in der Kohlenhydratchemie ist häufig als Reflektion allgemeiner Entwicklungen in der Organischen Chemie zu sehen. Waren carbanionische und danach radikalische Verfahren in den beiden zurückliegenden Jahrzehnten im Zentrum methodischer Neuentwicklungen, so deutet die Arbeit von T. Taguchi et al.<sup>[7]</sup> in eine neue Richtung: Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen an Kohlenhydraten. Durch Einwirken von  $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{nBu})_2]$  und anschließend  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  auf Kohlenhydratderivate mit endständiger Doppelbindung werden, so beschreiben die Autoren, sehr ungewöhnliche Ringkontraktionen induziert (Schema 8), die in einem Syntheseschritt mit sehr guter Ausbeute und meist sehr hoher Diastereoselektivität zu hochfunktionalisierten Carbocyclen führen. Zwei Beispiele aus dieser Arbeit sind das in Schema 8 gezeigte Cyclopentan und Cyclobutan. Produkte dieser Art waren, wenn überhaupt, bisher nur durch vielstufige Reaktionsfolgen erhältlich<sup>[8]</sup>.



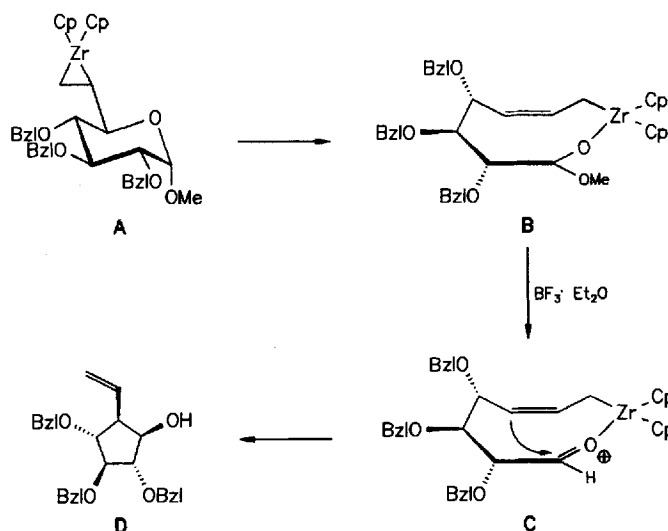
Schema 8. Zur Erzeugung der reaktiven  $\text{Cp}_2\text{Zr}$ -Einheit wurde  $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{nBu})_2]$  eingesetzt.

Grundlage für den zunächst überraschenden Reaktionsverlauf ist die von den Autoren beobachtete Umsetzung des Zirconocenäquivalents („ $\text{Cp}_2\text{Zr}$ “) mit Allylethern (Schema 9), die of-



Schema 9.

fensichtlich selbst in so komplexen Situationen wie an geschützten Kohlenhydratderivaten (A) glatt abläuft (Schema 10) und hier zum neungliedrigen Zirconacyclus B führt.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  unterstützt nun den Zerfall des Halbacetalzirconats zum Oxonium-Ion C, das intramolekular zum Carbocyclen D abreagiert. Der stets beobachtete stereochemische Verlauf (Substituenten an der neuen C-C-Bindung *cis*- und diese *trans*-ständig zum anderen, der Seitenkette benachbarten Substituenten) steht mit diesen Vorstellungen sehr gut in Einklang.



Schema 10.

Es bleibt zu wünschen, daß solche attraktiven Syntheserfolge auch anderen Chemikern Kohlenhydrate als lohnende Objekte „ihrer“ Chemie (wieder) näherbringen.

- [1] E. Peligot, C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. **1838**, 7, 106–113.
- [2] E. Peligot, C. R. Hebd. Seances Acad. Sci. **1879**, 89, 918–922.
- [3] R. E. Ireland, R. C. Anderson, R. Badoud, B. J. Fitzsimmons, G. J. Mc Garvey, S. Thaisrivongs, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1988–2006; M.-C. Trinh, J.-C. Florent, C. Monneret, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 615–616; K. Bock, J. M. Castilla, I. Lundt, C. Petersen, *Acta Chem. Scand.* **1987**, 41, 13–17.
- [4] J. Jary, P. Novák, Z. Ksandr, Z. Samek, *Chem. Int. (London)* **1967**, 1490–1491; V. Pozsgay, A. Neszmélyi, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 211–212; P. W. Austin, J. G. Buchanan, R. M. Saunders, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 372–377; K. Tatsuta, S. Miyashita, K. Akimoto, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 3254–3256.
- [5] D. R. Witty, G. W. J. Fleet, K. Vogt, F. X. Wilson, Y. Wang, R. Storer, P. L. Myers, C. J. Wallis, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4787–4790; S. Choi, P. M. Myerscough, A. J. Fairbanks, B. M. Skead, C. J. F. Bichard, S. J. Mantell, C. Son, G. W. J. Fleet, J. Saunders, D. Brown, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1605–1607; S. J. Mantell, P. S. Ford, D. J. Watkin, G. W. J. Fleet, D. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4503–4506; S. J. Mantell, G. W. J. Fleet, D. Brown, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3023–3027; R. P. Elliot, G. W. J. Fleet, L. Pearce, C. Smith, D. J. Watkin, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6227–6230; B. M. Skead, G. W. J. Fleet, J. Saunders, R. B. Lamont, *ibid.* **1993**, 34, 6115–6118.
- [6] P. de Armas, C. G. Francisco, E. Suárez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8865–8866.
- [7] H. Ito, Y. Motoki, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8835–8836.
- [8] R. J. Ferrier, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2779–2831.