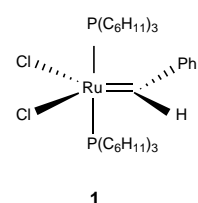


Ringschlußmetathese bei der Anellierung von Kohlenhydraten**

David J. Holt, William D. Barker, Paul R. Jenkins,*
David L. Davies, Shaun Garratt, John Fawcett,
David R. Russell und Subrata Ghosh

Das Chiron-Verfahren ist bei der Synthese chiraler Verbindungen aus Kohlenhydraten mittlerweile ein etabliertes Instrument im Methodenarsenal der Organischen Chemie.^[1] Ein Schlüsselement dieser Strategie ist die reiche Auswahl an Methoden zur Synthese cyclischer Verbindungen, die ganz oder teilweise aus Kohlenstoffatomen des ursprünglichen Kohlenhydrats aufgebaut sind.^[2] Wir haben auf diesem Gebiet verschiedene Beiträge geleistet (z.B. die Robinson-Anellierung von Kohlenhydraten,^[3] die Aldolkondensation^[4] und die radikalische Cyclisierung^[5]) und dies auf die Synthese eines carbocyclischen Synthons von Taxol angewendet.^[6] Das

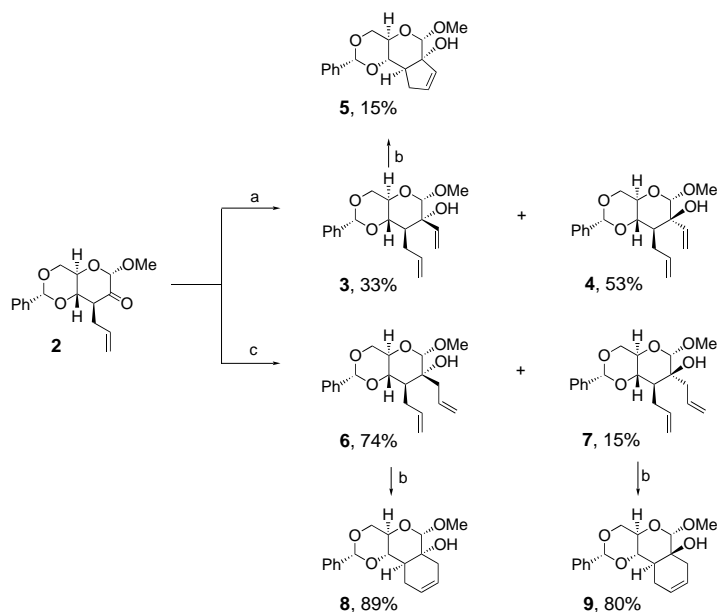


Interesse an neuen Anwendungen der Ringschlußmetathese (RCM)^[7] mit dem Grubbs-Katalysator **1** hat deutlich zugenommen.^[8] Mit Kohlenhydraten als Substrate der RCM sind O- und N-heterocyclische Zuckerderivate hergestellt worden.^[9] Über die Entstehung makrocyclischer Lactone aus Zucker-substraten in einer RCM mit einem

Wolfram-Katalysator wurde erstmals von Descotes et al. berichtet.^[10] In neuerer Zeit wurden Lactonisierungen mit **1**^[11] sowie deren Anwendung bei der Synthese von Tricolosin A^[12] und (M)-Cyclitophellitol aus Xylose beschrieben.^[13]

Bei unserer Forschung über neue Methoden der Kohlenhydrat-Anellierung begannen wir, RCM zur Synthese carbocyclischer und spiroanellierter Zucker einzusetzen, mit dem Ziel, die dabei entwickelten Verfahren auf unserem Weg zu Taxoiden^[14] und anderen Naturstoffen anzuwenden. Wir berichten hier über unsere Untersuchungen zur Synthese von fünf-, sechs- und achtgliedrigen anellierten Zuckern und Spiroverbindungen.

Das erste Ausgangsmaterial war das Keton **2** (Schema 1), ein Derivat von Methyl- α -D-glucopyranosid.^[15] Die Umsetzung mit Vinylmagnesiumchlorid ergab eine Mischung aus den Allylalkoholen **3** (33 %) und **4** (53 %). Die RCM mit **1** nach Grubbs^[8] verlief mit dem Dien **4** nicht erfolgreich,



Schema 1. Reagentien und Bedingungen: a) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgCl}$, THF, Rückfluß, 2 h; b) $[\text{RuCl}_2(\text{CHPh})\{\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\}_2]$ **1**, Benzol, 60 °C, 48 h für **5** und 17 h für **8** und **9**; c) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{MgCl}$, THF, 2 h.

vermutlich wegen der sterischen Spannungen in dem *trans*-verknüpften 5-6-Ringsystem, das als Produkt entstehen würde. In der RCM mit **3** entstand allerdings das Cyclopenten **5** in 15 % Ausbeute; 75 % des Ausgangsmaterials konnten zurückgewonnen werden. Außer mit den üblichen spektroskopischen Methoden konnte die Struktur von **5** kristallographisch bestätigt werden.^[12]

Die Zugabe von Allylmagnesiumchlorid zum Keton **2** führte zum *cis*-Dien **6** (74 % Ausbeute) und zum *trans*-Dien **7** (15 % Ausbeute). Beide konnten durch die RCM zu den anellierten Zuckerderivaten **8** und **9** in Ausbeuten von 89 % und 80 % umgesetzt werden. Von **8** wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt.^[16] Mit Sicherheit gibt es bei der Entstehung des *cis*- bzw. *trans*-6-6-Ringsystems in **8** und **9** keine sterische Hinderung.

Während die Addition der Allyl-Grignard-Verbindung an das Keton **2** den β -Alkohol **6** als Hauptprodukt liefert, führt die Addition der Vinyl-Grignard-Verbindung zum α -Alkohol **4** als Hauptprodukt. Diese unerwartete Umkehrung der Stereoselektivität läßt sich wie folgt erklären: Der Hauptunterschied zwischen den beiden Reaktionen besteht darin, daß während der Addition der Allyl-Grignard-Verbindung an ein Keton eine Allylumlagerung möglich ist. Diese läuft nach unserer Ansicht am ehesten bei einem axialen Angriff von Allylmagnesiumchlorid auf **2** ab und führt so zum β -Alkohol als Hauptprodukt. Mit Vinylmagnesiumchlorid besteht hingegen eine leichte Präferenz für den α -Angriff, der zu **4** führt.

Kürzlich wurden die Schwierigkeiten herausgestellt, die bei der Synthese achtgliedriger Ringe mit herkömmlichen Ringschlußmethoden auftreten; es wurde auch von einer Claisen-Umlagerung von D-Glucose zu einem enantiomerenreinen Cyclooctanon berichtet.^[17] Die RCM achtgliedriger carbo- und heterocyclischer Ringe wurde von Grubbs eingeführt.^[18a] Danach wurden weitere Beispiele publiziert,^[18b] einschließlich der Totalsynthese von Dactyol.^[18c] Zur Herstellung

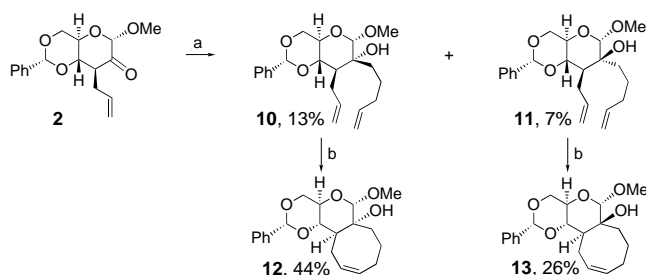
[*] Dr. P. R. Jenkins, D. J. Holt, W. D. Barker, Dr. D. L. Davies, S. Garatte, Dr. J. Fawcett, Dr. D. R. Russell
Department of Chemistry, Leicester University
Leicester LE1 7RH (Großbritannien)
Fax: (+44) 116-252-3789
E-mail: kin@le.ac.uk

Prof. S. Ghosh
Indian Association for the Cultivation of Science
Department of Organic Chemistry
Calcutta 700032 (Indien)

[**] Diese Arbeit wurde gefördert vom Engineering and Physical Sciences Research Council, von der Pharmachemie BV, Haarlem, Niederlande und von der Indian National Science Academy – Royal Society mit einem Stipendium für einen Studienaufenthalt von S.G.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

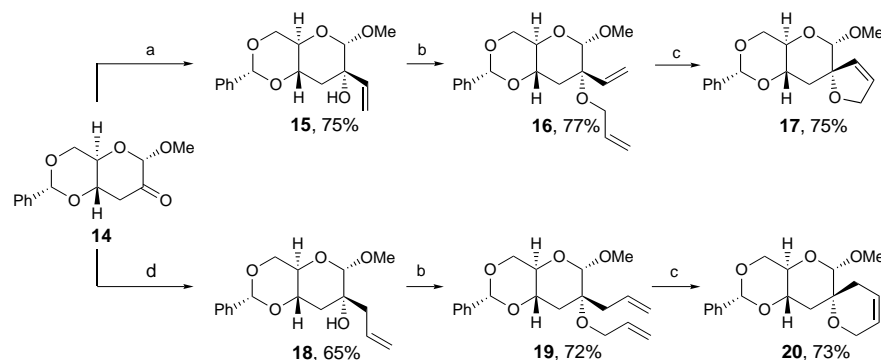
achtgliedriger cyclischer Ether wurde von Glycerinaldehyd-acetonid ausgegangen und ein Molybdänkatalysator für die RCM benutzt.^[18d] In Schema 2 ist die Cycloocta-Anellierung von **2** durch RCM dargestellt. Die Addition der Pentenyl-Grignard-Verbindung an **2** liefert die Alkohole **10** und **11** in 13% bzw. 7% Ausbeute; daneben verbleiben je 37% Ausgangsmaterial und der durch Reduktion von **2** entstandene Alkohol.^[19] Anschließend wurden die Diene **10** und **11** mit



Schema 2. Reagentien und Bedingungen: a) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{MgBr}$, THF, Rückfluß, 4 h; b) $[\text{RuCl}_2(\text{CHPh})[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_3]_2]$ **1**, Benzol, 31 h bei 60 °C für **10**, 17 h bei 60 °C und 24 h bei 80 °C für **11**.

9 Mol-% **1** in Benzol 31 bzw. 41 h lang umgesetzt. Dabei entstanden die Cyclooctenderivate **12** (44% Ausbeute neben 32% zurückgewonnenem **10**) und **13** (26% Ausbeute neben 48% zurückgewonnenem **11**). Die Struktur von **12** wurde kristallographisch bestätigt. Alle Kristalle beugten nur schwach, doch die Bestimmung der Struktur von **12** war eindeutig.^[16]

Die Synthesen von spiroverknüpften Tetrahydrofuran- oder -pyranringen beruhen auf der Addition geeigneter Reagentien an ein Keton, der anschließenden Umsetzung zu einem Spiroether,^[20a] der intramolekularen radikalischen Addition^[20b] oder der intramolekularen Umsetzung eines Oxoniumions mit einem Allylsilan.^[20c] Enantiomerenreine Spiroverbindungen können aus enantiomerenreinen Ketonen hergestellt werden.^[20d] Wir haben die RCM zur Lösung des Problems der Spiroanellierung wie folgt verwendet (Schema 3):^[21] Ausgangsmaterial war das Keton **14**, ein Derivat von Methyl- α -D-glucopyranosid.^[22] Die Addition von Vinylmagnesiumchlorid lieferte in 75% Ausbeute den Allylalkohol



Schema 3. Reagentien und Bedingungen: a) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgCl}$, THF, Rückfluß, 2 h; b) NaH, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$, THF; c) $[\text{RuCl}_2(\text{CHPh})[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_3]_2]$ **1**, Benzol, 60 °C, 36 h; d) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgCl}$, THF, Rückfluß, 2 h.

15. Nach Deprotonierung mit Natriumhydrid und Allylierung mit Allylbromid fiel **16** in 77% Ausbeute an. Die RCM am Dien **16** lieferte die tricyclische Spiroverbindung **17** (75% Ausbeute an isoliertem Produkt). Die Struktur von **17** wurde kristallographisch bestätigt.^[16] Die analoge Reaktionsfolge mit Allylmagnesiumchlorid verlief ebenfalls erfolgreich. Das Keton **14** wurde in den Alkohol **18** (65% Ausbeute) und dann in den Allylether **19** (72% Ausbeute) umgewandelt; dieser diente als Substrat für die RCM. Beim Ringschluß entstand das spiroanellierte Dihydropyran **20** in 73% Ausbeute. Die Struktur von **20** wurde kristallographisch bestätigt.^[16] Die RCM ist demnach eine erfolgreiche Methode zur Anellierung von Glucosederivaten.

Experimentelles

Alle Reaktionen wurden unter Stickstoff durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren getrocknet. Die Ausbeuten beziehen sich auf säulenchromatographisch gereinigte Produkte.

Typische Synthesevorschrift für eine rutheniumkatalysierte RCM: Stickstoff wurde 2–3 min durch eine Lösung des Diens **7** (86 mg, 0.25 mmol) in 10 mL Benzol geleitet. Der Katalysator **1** (4 mol%) wurde zugegeben und die Mischung 17 h auf 60 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Petrolether (40–60 °C)/Diethylether 3/1 → 2/1); **9** fiel als farbloses Öl an (63 mg, 80%).

Physikalische und spektroskopische Daten von **9**: $[\alpha]_D^{18} = +8.8$ ($c = 6.0$ in CHCl_3); $R_f = 0.13$ (Petrolether (40–60 °C)/Diethylether 1/1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz; CDCl_3): $\delta = 7.51$ – 7.33 (m, 5H; Ph), 5.76 (m, 1H; 9-H), 5.60 (m, 1H; 8-H), 5.53 (s, 1H; 11-H), 4.39 (s, 1H; 1-H), 4.25 (dd, $J = 3.6, 9.0$ Hz, 1H; 6 eq-H), 3.93–3.77 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H; 6 ax-H; m, 1H, überlappend; 5-H), 3.65 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H; 4-H), 3.41 (s, 3H; OMe), 2.60 (m, 1H, CHH; 7-H), 2.47 (m, 1H, CHH; 10-H), 2.16 (dt, $J = 5.2, 10.6$ Hz, 1H; 3-H), 2.04 (s, 1H; OH), 2.02 (m, 1H, überlappend, CHH; 10-H), 1.86 (dd, $J = 4.4, 18.2$ Hz, 1H, CHH; 7-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.2$ (C; Ph), 129.3 (CH; Ph), 128.6 (CH; Ph), 126.5 (CH; Ph), 126.1 (CH; C9), 123.5 (CH; C8), 103.3 (CH; C1), 102.3 (CH; C11), 80.2 (CH; C4), 71.9 (C; C2), 69.7 (CH₂; C6), 64.5 (CH; C5), 55.5 (CH₃; OMe), 37.6 (CH; C3), 34.3 (CH₂; C7), 24.4 (CH₂; C10); HR-MS (FAB): m/z (%): 319 (34) $[\text{MH}^+]$; ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5$ $[\text{MH}^+]$: 319.1546, gef.: 319.1544.

Eingegangen am 15. Mai 1998 [Z11866]

Stichwörter: Anellierung • Homogene Katalyse • Kohlenhydrate • Metathese • Ruthenium

- [1] S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products; The Chiron Approach*, Pergamon, Oxford, 1993.
- [2] R. J. Ferrier, S. Middleton, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2779; J. C. Lopez, B. Fraser-Reid, *Chem. Commun.* **1997**, 2251.
- [3] R. V. Bonner, P. R. Jenkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 6; R. V. Bonner, J. Howarth, P. R. Jenkins, N. J. Lawrence, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1225.
- [4] A. J. Wood, P. R. Jenkins, J. Fawcett, D. R. Russell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1567.
- [5] R. V. Bonner, M. J. Davies, J. Howarth, P. R. Jenkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 148; R. V. Bonner, M. J. Davies, J. Howarth, P. R. Jenkins, N. J. Lawrence, *J.*

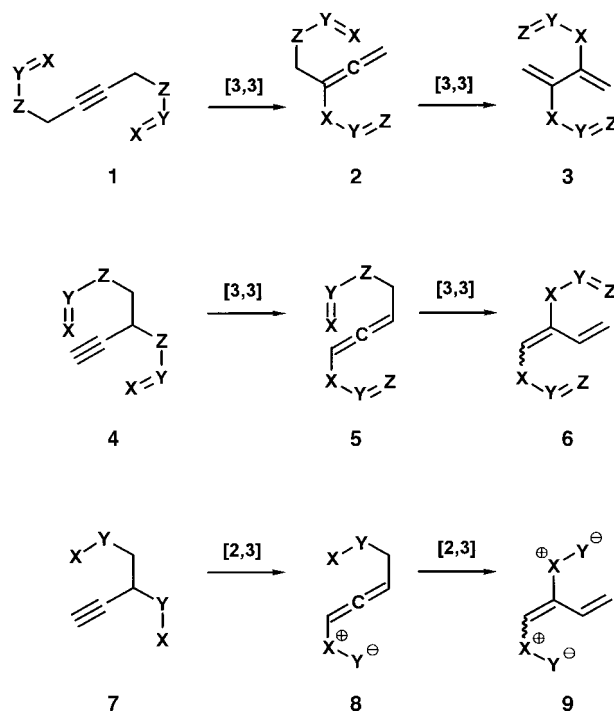
- Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 27; A. J. Wood, P. R. Jenkins, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1853.
- [6] A. N. Boa, J. Clark, P. R. Jenkins, N. J. Lawrence, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 151.
- [7] A. Fürstner, *Top. Catal.* **1997**, 4, 285; S. Blechert, M. Schuster, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036; R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413; S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371.
- [8] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2039; P. Schwab, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 100.
- [9] H. S. Overkleeft, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 547; M. A. Leeuwenburgh, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Synlett* **1997**, 1263; H. Ovaa, M. A. Leeuwenburgh, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3025; H. S. Overkleeft, P. Bruggeman, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3869.
- [10] G. Descotes, J. Ramza, J.-M. Basset, S. Pagano, E. Gentil, J. Banoub, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10903.
- [11] H. E. Sakkari, J.-P. Gesson, B. Renoux, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4043.
- [12] A. Fürstner, T. Müller, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 424.
- [13] F. E. Ziegler, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 426.
- [14] P. R. Jenkins, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 771.
- [15] R. J. Ferrier, C.-K. Lee, T. A. Wood, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 690.
- [16] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-101536, 101537, 101538, 101539 and 1015340“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [17] B. Werschun, J. Thiem, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2905; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2793.
- [18] a) S. J. Miller, S.-H. Kim, Z.-R. Chen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2108; b) M. S. Visser, N. M. Heron, M. T. Didiuk, J. F. Sagal, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4291; c) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8746; d) J. S. Clark, J. G. Kettle, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 123; J. S. Clark, J. G. Kettle, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 127.
- [19] Untersuchungen zur Verbesserung dieser schlechten Ausbeuten sind im Gange.
- [20] a) D. D. Reynolds, W. O. Kenyon, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1593; P. Picard, D. Leclercq, J. Moulines, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2731; P. Canonne, G. B. Foscolos, D. Belanger, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1828; E. Piers, V. G. Ashvinikumar, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2380; b) D. S. Middleton, N. S. Simpkins, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1315; c) L. A. Paquette, J. Tae, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7860; d) L. A. Paquette, J. T. Negri, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5072.
- [21] Nachdem diese Zuskift eingereicht worden war, erschien eine Veröffentlichung über die Spiroanellierung einer Reihe von Zuckerderivaten durch RCM: P. A. V. van Hooft, M. A. Leeuwenburgh, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, C. A. A. van Boeckel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6061.
- [22] A. Rosenthal, P. Catsoulacos, *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 2747.

Synthese 1,2-difunktionalisierter 1,3-Butadiene durch Sequenzen sigmatroper Umlagerungen**

Klaus Banert,* Wolfgang Fendel und Jana Schlott

Professor Günter Marx zum 60. Geburtstag gewidmet

Sequenzen [3,3]-sigmatroper Umlagerungen wie die bekannte Reaktion $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$, z. B. mit $XYZ = \text{NCO}$,^[1] NCS ,^[2] NCSe ,^[3] N_3 ,^[4] SCONMe_2 ,^[5] SCN ,^[6] $\text{C-CO}_2\text{R}$ ^[7] (Orthoester-Claissen-Umlagerung), $\text{C-C}\equiv\text{C}$ ^[8] (Cope-Umlagerung), können zur Umwandlung der 2-Butin-1,4-diyl-Vorstufen **1** in die 2,3-difunktionalisierten 1,3-Butadiene **3** genutzt werden (Schema 1). Ähnliche Produkte entstehen durch zwei aufeinanderfolgende [2,3]-sigmatrope Isomerisierungen, z. B. bei



Schema 1. Synthese von doppelt funktionalisierten 1,3-Butadienen durch zwei aufeinanderfolgende sigmatrope Umlagerungen.

der Reaktion von Phosphiniten zu Phosphanoxiden,^[9] Phosphiten zu Phosphonaten^[10], Sulfonaten zu Sulfonen^[11] oder Sulfonaten zu Sulfoxiden.^[11,12] Sigmatrope Umlagerungen wurden unseres Wissens aber bisher nicht zur Synthese von 1,2-difunktionalisierten 1,3-Butadienen eingesetzt. Wir berichten nun über Sequenzen sigmatroper Umlagerungen, die diese Verbindungen leicht zugänglich machen. Dabei werden die beiden funktionellen Gruppen sowohl durch [3,3]-Wanderungen wie $4 \rightarrow 5 \rightarrow 6$ als auch durch die [2,3]-Verschiebungen $7 \rightarrow 8 \rightarrow 9$ in Vinylpositionen dirigiert.

[*] Prof. Dr. K. Banert, Dr. W. Fendel, Dipl.-Chem. J. Schlott
Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität
Straße der Nationen 62, D-09111 Chemnitz
Fax: (+49) 371-531-1839
E-mail: klaus.banert@chemie.tu-chemnitz.de

[**] Umlagerungsreaktionen, 7. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 6. Mitteilung: K. Banert, *Liebigs Ann.* **1997**, 2005–2018.