

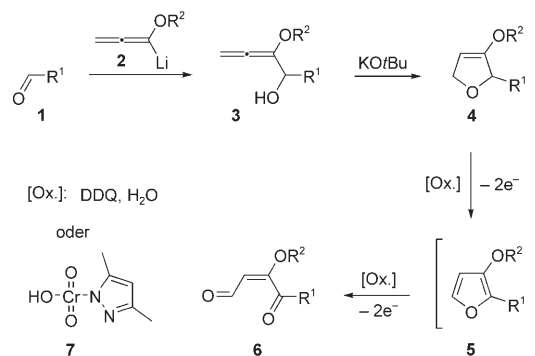
Kohlenhydrate

Oxidative Spaltung von 3-Alkoxy-2,5-dihydrofuranen und ihre Anwendung in der De-novo-Synthese seltener Monosaccharide am Beispiel von L-Cymarose**

Malte Brasholz und Hans-Ulrich Reißig*

Lithiierte Alkoxyallene haben als vielseitige C₃-Bausteine breite Anwendung in der organischen Synthese, darunter auch von zahlreichen Naturstoffen, gefunden.^[1] Die Umsetzung dieser Nucleophile mit Elektrophilen wie Aldehyden, Ketonen, Nitrilen und Iminen liefert primäre Additionsprodukte, die ideale Vorstufen für zahlreiche funktionalisierte Heterocyclen sind.^[2] So führt die Addition von lithiierten Alkoxyallen an Aldehyde und die nachfolgende Cyclisierung der Primäraddukte zu 3-Alkoxy-2,5-dihydrofuranen.^[2a,b] Hier berichten wir von der oxidativen Spaltung dieser alkoxyallenbasierten Heterocyclen zu β -Alkoxy-substituierten α,β -ungesättigten γ -Ketoaldehyden. Mit dieser dreistufigen Sequenz werden 1,4-Dicarbonylverbindungen zugänglich gemacht, die sich formal von nur schwer zugänglichen und hochreaktiven 3-Alkoxyfuranen ableiten. Weiterhin sind einige mit unserer Methode erhaltenen Produkte Äquivalente für α,β -ungesättigte Ketozucker, weshalb sie sich ausgezeichnet zur Synthese seltener Monosaccharide eignen.

Die Reaktion von lithiierten Alkoxyallen 2 mit Aldehyden 1 liefert die Primäraddukte 3, die mit Kalium-*tert*-butylat^[2a] zu 3-Alkoxy-2,5-dihydrofuranen 4 cyclisiert werden können (Schema 1). Die einstufige oxidative Spaltung dieser Substrate kann nun unter verschiedenen Bedingungen erfolgen: Wir fanden, dass die Umsetzung von 4 sowohl mit zwei Moläquivalenten DDQ^[3] bei Raumtemperatur in Gegenwart einer Protonenquelle (Wasser oder Alkohol) als auch mit einem größeren Überschuss an Chromtrioxid-3,5-Dimethylpyrazol-Komplex (7)^[4] bei -20°C zu den α,β -ungesättigten γ -Ketoaldehyden 6 führt. Diese könnten auch durch Oxidation der entsprechenden 2-substituierten 3-Alkoxyfurane 5 entstehen, jedoch sind Furane mit diesem Substitutionsmuster nur schwer zugänglich.^[5] Bei unserer Methode wird die Spezies 5 durch in situ stattfindende Aromatisierung von 4 zwar durchlaufen,^[6] ihre gezielte Synthese und Isolierung^[7,8] werden aber umgangen.



Scheme 1. Synthese α,β -ungesättigter γ -Ketoaldehyde 6 aus Aldehyden 1 und lithiierten Alkoxyallen 2 über 3-Alkoxy-2,5-dihydrofurane 4. DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzoquinon.

Wir haben eine Reihe von 2,5-Dihydrofuranen 4, die bei Einsatz von chiralen Aldehyden 1 als Diastereomergemische anfallen, zu den Dicarbonylverbindungen 6 umgesetzt. Dafür eignen sich sowohl einfache aliphatische Substrate als auch höher funktionalisierte Vertreter (Tabelle 1). Stets werden die *E*-konfigurierten Produkte erhalten (*E/Z* > 95:5). Wird der Alkoxyrest an C-3 variiert (4a–c), findet man, dass diese Gruppe Einfluss auf den Reaktionsverlauf und die Stabilität von 6 hat. Bei der DDQ-Oxidation (Methode A) werden mit der nicht oxidierbaren Methoxygruppe in der Regel die höchsten Ausbeuten erzielt. Befindet sich an C-3 eine Benzyloxy- oder MOMO-Gruppe, vermindern sich die Ausbeuten auf etwa 60%. Im Fall von 6c konnte die Ausbeute an 6c durch Puffern des Reaktionsgemisches auf pH 7 mit Phosphatpuffer deutlich gesteigert werden (Methode B); dies ist der Säurelabilität von 6c zuzuschreiben.^[9] Weiterhin kann bei der Oxidation die Protonenquelle variiert werden. So führt der Einsatz von Methanol anstelle von Wasser (Methode C) zu den Dimethylacetalen 8 (4a–8a und 4h–8h). Wie die Beispiele 4d–f zeigen, ist unsere Methode mit gängigen Schutzgruppen wie Silyloxy-, Benzyloxy- oder Tri-tyloxygruppen kompatibel. Auch das säureempfindliche *N*-*tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-geschützte Substrat 4g konnte mit hoher Ausbeute zu 6g oxidiert werden. Allein im Fall des Cyclohexylden-geschützten Substrats 4h wurde Methanol als Protonenquelle eingesetzt, da mit DDQ in Gegenwart von Wasser Zersetzung als Folge von Acetalspaltung beobachtet wurde.^[10]

Eine Alternative zur DDQ-vermittelten Oxidation ist die Oxidation mit dem Cr^{VI}-basierten Reagens 7 (Methode D) – hier werden allerdings, wie am Beispiel der Umsetzungen

[*] M. Brasholz, Prof. Dr. H.-U. Reißig
Institut für Chemie und Biochemie
Freie Universität Berlin
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)
Fax: (+49) 30-8385-5367
E-Mail: hans.reissig@chemie.fu-berlin.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie (Promotionsstipendium für M.B.) und der Schering AG für die Förderung.

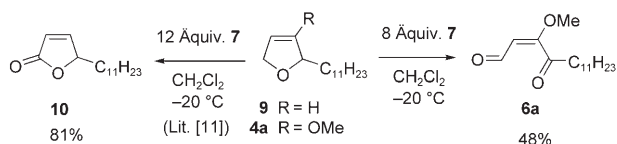
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1: Oxidative Spaltung von 3-Alkoxy-2,5-dihydrofuranen **4** zu α,β -ungesättigten γ -Ketoaldehyden **6**.

Substrat	Methode ^[a]	Ausbeute	Produkt
4a 	A	79%	6a
	D	48%	
	C	62%	
4b 	A	60%	6b
	D	50%	
4c 	A	42%	6c
	B	61%	
4d 	A	87%	6d
4e 	A	83%	6e
4f ^[b] 	A	72%	6f
4g 	A	90%	6g
4h 	C	65%	8h

[a] **A:** 2 Äquiv. DDQ, CH₂Cl₂/H₂O 20:1–15:1, RT, 2 h. **B:** 4 Äquiv. DDQ, CH₂Cl₂/pH-7-Puffer 10:1, 0 °C → RT, 1.5 h. **C:** 3–4 Äquiv. DDQ, CH₂Cl₂/MeOH 15:1, RT, 4–6 h. **D:** 8 Äquiv. CrO₃, 8 Äquiv. 3,5-Dimethylpyrazol, CH₂Cl₂, –20 °C, 2 h. [b] **4f** wurde durch Cyclisierung des Primäradduktes mit AgNO₃ (siehe Lit. [13]) erhalten. Bn = Benzyl, MOM = Methoxymethyl, Tr = Triphenylmethyl (Trityl), TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

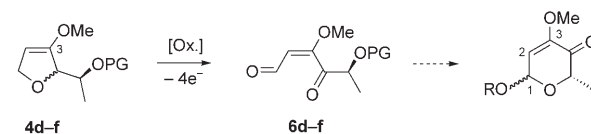
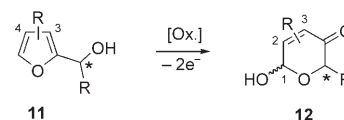
4a → **6a** und **4b** → **6b** gezeigt, etwas geringere Ausbeuten erhalten. Der analoge Verlauf der Oxidationskaskaden mit DDQ und mit **7** war zunächst unerwartet. Das 2-substituierte 2,5-Dihydrofuran **9** wird von **7** selektiv zum Butenolid **10** oxidiert (Schema 2).^[11] Hingegen bewirkt **7** am 2,3-disubstituierten Dihydrofuran **4a** keine allylische Oxidation, als einziges Produkt wird vielmehr der Ketoaldehyd **6a** isoliert. Augenscheinlich findet nur bei **4a** zunächst die Aromatisierung zum Furan statt, das dann, vermutlich nach dem allgemein hierfür angenommenen Mechanismus,^[12] zur 1,4-Dicarbonylverbindung gespalten wird.



Schema 2. Einfluss des Substitutionsmusters der 2,5-Dihydrofurane bei der Oxidation mit **7**.

tuieren Dihydrofuran **4a** keine allylische Oxidation, als einziges Produkt wird vielmehr der Ketoaldehyd **6a** isoliert. Augenscheinlich findet nur bei **4a** zunächst die Aromatisierung zum Furan statt, das dann, vermutlich nach dem allgemein hierfür angenommenen Mechanismus,^[12] zur 1,4-Dicarbonylverbindung gespalten wird.

Die mit unserer Methode erhaltenen 1,4-Dicarbonylverbindungen **6d–f** sind strukturell mit den Ketolactolen **12** verwandt, die mithilfe der in der Kohlenhydrat-Synthese häufig eingesetzten Achmatowicz-Reaktion von Furylalkoholen **11**^[14] synthetisiert werden (Schema 3). Bei der Achmatowicz-Reaktion werden unterschiedliche Substituenten in 3- und 4-Position des Furan-Ringes toleriert, allerdings ist kein Beispiel bekannt, bei dem ein 3-Alkoxyfurylalkohol eingesetzt wird. Üblicherweise wird die Oxygenierung in 2-

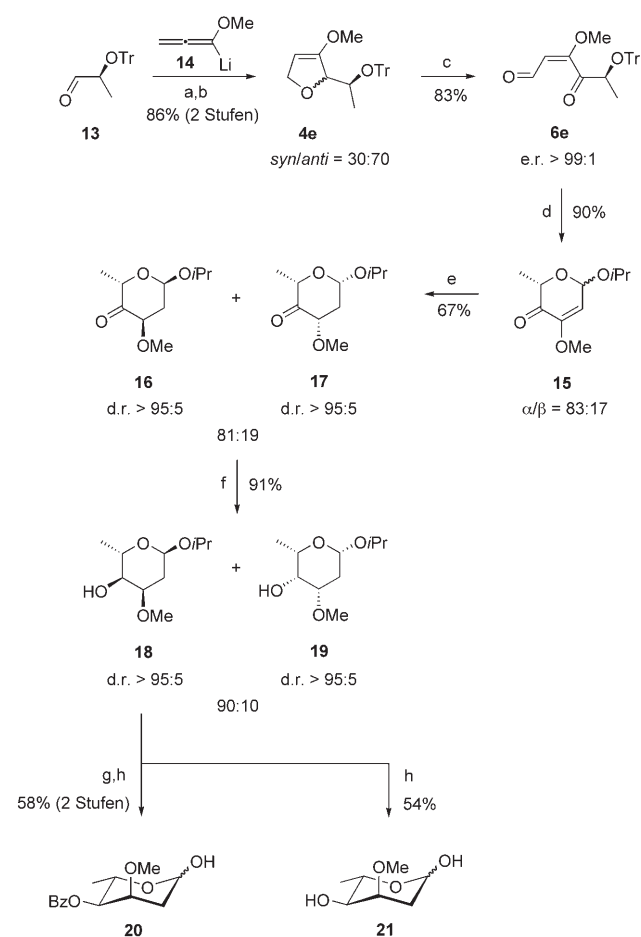


Schema 3. Achmatowicz-Reaktion (**11** → **12**) im Vergleich mit der Oxidation **4d–f** → **6d–f**. PG = Schutzgruppe.

und 3-Position der Produkte **12** durch nachträgliche Funktionalisierung der Doppelbindung vorgenommen. Umso mehr bieten sich die mit unserer Methode zugänglichen Verbindungen **6d–f** zur Synthese von 3-oxygenierten Monosacchariden an: Im Fall von **6d–f** ist die Methoxygruppe bereits im Produkt vorhanden, was sie zu idealen Vorstufen von 3-*O*-Methyl-substituierten Pyranosen macht.

Als Zielverbindung wählten wir die seltene 3-*O*-Methyl-2,6-didesoxy-pyranose L-Cymarose (**21**). Einige strukturell und biologisch interessante Antibiotika sind Glycoside dieses Desoxyzuckers, darunter der DNA-Helicase-Inhibitor Heliquinomycin, mit dessen Totalsynthese wir uns befassen.^[15] Die Synthese von **21** gelang ausgehend vom *O*-Trityl-geschützten Lactaldehyd **13**^[16] in nur sieben Stufen (Schema 4).

Addition von lithiiertem Methoxyallen **14** an Aldehyd **13** und anschließende Cyclisierung mit Kalium-*tert*-butylat^[2a] ergab Dihydrofuran **4e** in hoher Ausbeute (*syn/anti* = 30:70, 86% über zwei Stufen). DDQ-Oxidation von **4e** führte zum Ketoaldehyd **6e**, der enantiomerenrein isoliert wurde (e.r. > 99:1).



Scheme 4. Synthese von L-Cymarose (**21**). Bedingungen: a) 3 Äquiv. **14**, Et₂O, –78 °C; b) 0.5 Äquiv. KO^tBu, DMSO, 60 °C; c) 2 Äquiv. DDQ, CH₂Cl₂/H₂O 20:1, RT; d) 0.3 Äquiv. I₂, HC(OⁱPr)₃, *i*PrOH/CH₂Cl₂, 60 °C; e) 10 Mol-% Rh/Al₂O₃, 1 bar H₂, EtOAc, RT; f) Li(*s*Bu)₃BH, THF, –78 °C, Diastereomerentrennung durch Säulenchromatographie; g) BzCl, DMAP, Pyridin, CH₂Cl₂, RT; h) 2 n wässr. HCl, THF, RT. Bz = Benzoyl, DMSO = Dimethylsulfoxid, DMAP = *N,N*-Dimethylamino-pyridin.

> 99:1).^[17] Die Trityl-Schutzgruppe von **6e** wurde mit 30 Mol-% Iod in 2-Propanol^[18] entschützt, was mit einer glatten Cyclisierung zum Isopropylacetal **15** einherging ($\alpha/\beta = 83:17$). Nach eingehender Untersuchung geeigneter Reaktionsbedingungen konnte eine selektive Reduktion der Doppelbindung von **15** erreicht werden: Mit 10 Mol-% Rhodium auf Aluminiumoxid und 1 bar Wasserstoffdruck wurden die diastereomeren Glycoside **16** und **17** (im Verhältnis 81:19) in 67% Gesamtausbeute erhalten. Die beiden Anomere von **15** wurden dabei mit vollständiger Diastereoselektivität hydriert, wobei augenscheinlich nur die Isopropoxy-Gruppe die Seitenselektivität steuert. Das Gemisch der Ketone **16** und **17** wurde anschließend mit L-Selectrid, wiederum unter vollständiger Stereokontrolle, zu den diastereomeren Alkoholen **18** und **19** reduziert. An dieser Stelle konnten die Diastereomere durch einfache Säulenchromatographie getrennt werden (isoliert im Verhältnis 90:10). Benzoylierung von **18** und anschließende Hydrolyse ergab **20**, das eine geeignete Vorstufe für Glycosylierungen mit L-Cymarose ist. Durch direkte Hydrolyse von **18** wurde schließlich die freie L-Cymarose (**21**) erhalten ($[\alpha]_D^{22} = -49.8$, $c = 0.27$, H₂O; Lit. [19] $[\alpha]_D^{22} = -51.5$, $c = 0.33$, H₂O). Die Gesamtausbeute für **21** betrug 19% über sieben Stufen.^[20,21]

Wie wir zeigen konnten, wird durch die einstufige und selektive DDQ-vermittelte Oxidation von Alkoxyallen-basierten 2,5-Dihydrofuranen **4** zu α,β -ungesättigten γ -Ketoaldehyden **6** ein interessanter Strukturtyp von 1,4-Dicarbonylverbindungen zugänglich gemacht. Die mit unserer Methode erhaltenen Produkte eignen sich hervorragend als Schlüsselintermediate für die Synthese verschiedener Naturstoffklassen, wie wir am Beispiel des seltenen Desoxyzuckers L-Cymarose (**21**) demonstrieren haben. Denkbar ist außerdem, die vorgestellte Reaktionssequenz zur Kettenverlängerung von Zuckern um drei hochfunktionalisierte Kohlenstoffatome sowie in der Heterocyclensynthese einzusetzen. Diese und weitere präparative Anwendungen der oxidativen Transformationen von Dihydrofuranen werden von uns derzeit untersucht.

Eingegangen am 4. Oktober 2006

Online veröffentlicht am 12. Januar 2007

Stichwörter: Allene · Kohlenhydrate · Oxidationen · Reduktionen · Sauerstoffheterocyclen

- [1] Übersicht zu Donor-substituierten Allenen: a) R. Zimmer, *Synthesis* **1993**, 165–178; b) R. Zimmer, H.-U. Reißig, *Modern Allene Chemistry, Vol. 1* (Hrsg.: N. Krause, A. S. K. Hashmi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 425–492. Ausgewählte Beispiele für die Anwendung von Alkoxyallen in der Naturstoffsynthese: c) G. Stork, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5510–5512; d) S. W. Goldstein, L. E. Overman, M. H. Rabinowitz, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1179–1190; e) O. Flögel, M. G. Okala Amombo, H.-U. Reißig, G. Zahn, I. Brüdgam, H. Hartl, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1405–1415; f) S. Kaden, M. Brockmann, H.-U. Reißig, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1826–1838; g) S. Kaden, H.-U. Reißig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4763–4766; h) M. A. Chowdhury, H.-U. Reißig, *Synlett* **2006**, 2383–2386.

- [2] a) S. Hoff, L. Brandsma, J. F. Arens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1969**, *88*, 609–619; b) S. Hormuth, H.-U. Reißig, *J. Org. Chem.*

- 1994, 59, 67–73; c) M. G. Okala Amombo, A. Hausherr, H.-U. Reißig, *Synlett* **1999**, 1871–1874; d) W. Schade, H.-U. Reißig, *Synlett* **1999**, 632–634; e) O. Flögel, J. Dash, I. Brüdgam, H. Hartl, H.-U. Reißig, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4283–4290; f) M. Gwiazda, H.-U. Reißig, *Synlett* **2006**, 1683–1686.
- [3] O. Flögel, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2797–2804.
- [4] a) E. J. Corey, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4499–4501; b) W. G. Salmond, M. A. Barta, J. L. Havens, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2057–2059.
- [5] Synthese von 3-Methoxy-2-methylfuran: C. Meister, H.-D. Scharf, *Synthesis* **1981**, 737–739.
- [6] a) **5** hat transienten Charakter. Wird bei der Oxidation lediglich ein Äquivalent DDQ bezüglich **4** eingesetzt, werden **6** und **4** in gleichen Anteilen isoliert. Versuche, **5** durch In-situ-Abfangreaktion mit Dienophilen nachzuweisen, waren nicht erfolgreich; b) eine oxidative Spaltung von 3-Methoxy-2,5-diphenylfuran mit DDQ wurde beschrieben: S. Sayama, Y. Inamura, *Heterocycles* **1996**, *43*, 1371–1374.
- [7] Versuche, **4** gezielt zu **5** umzusetzen, waren nicht erfolgreich. Wurde beispielsweise DDQ in Abwesenheit einer Protonenquelle eingesetzt, fand keine Aromatisierung statt; es wurde stark verunreinigtes Ausgangsmaterial zurückerhalten. Auch mit MnO₂ wurde selbst nach mehreren Tagen in der Siedehitze nur ein geringer Umsatz erzielt. Bei der Oxidation von **4a** mit drei Äquivalenten Pyridiniumchlorochromat (PCC) in Pyridin/Dichlormethan wurden 15% **6a** und 11% des instabilen konjugierten Furans isoliert.
- [8] Eine Übersicht über Ag^I- und Cu^I-katalysierte Cycloisomerisierungen von Alkinen zu Furanen über Allenzwischenstufen: R. C. D. Brown, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 872–874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 850–852.
- [9] Bei dieser Reaktionsführung werden wegen partieller Inaktivierung des Reagens vier Moläquivalente DDQ benötigt.
- [10] Die Hydrolyse von Acetalen mit DDQ/H₂O ist bekannt: K. Tanemura, T. Suzuki, T. Horaguchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 979–980.
- [11] J. A. Marco, M. Carda, S. Rodríguez, E. Castillo, M. N. Kneeteman, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4085–4101.
- [12] Die Spaltung von Furan-Derivaten mit PCC verläuft wahrscheinlich über eine [4+3]-Cycloaddition des Chromreagens an das Furan mit anschließender Cycloreversion: a) G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2199–2200; b) G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 661–663; c) R. Antonioletti, M. D'Auria, A. De Mico, G. Piancatelli, A. Scettri, *Synthesis* **1984**, 280–281.
- [13] Cyclisierung von Allenylalkoholen zu 2,5-Dihydrofuranen mit Ag^I-Salzen: a) L.-I. Olsson, A. Claesson, *Synthesis* **1979**, 743–746; b) J. A. Marshall, X.-J. Wang, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2995–2996. Cyclisierung mit Au^{III}: c) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537–2538.
- [14] a) O. Achmatowicz, Jr., P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973–1996; b) N. L. Holder, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 287–332.
- [15] Isolierung von Heliquinomycin: a) M. Chino, K. Nishikawa, M. Umekita, C. Hayashi, T. Yamazaki, T. Tsuchida, T. Sawa, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 752–757. Synthese von verschiedenen Bausteinen für Heliquinomycin: b) M. Brasholz, H.-U. Reißig, *Synlett* **2004**, 2736–2738; c) M. Brasholz, X. Luan, H.-U. Reißig, *Synthesis* **2005**, 3571–3580; d) S. Sörgel, C. Azap, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4405–4418; e) S. Sörgel, C. Azap, H.-U. Reißig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4875–4878. Weitere Beispiele für Cymarose-Glycoside: Familie der Glucoside: f) T. Nagawa, K. Hayashi, K. Wada, H. Mitsuhashi, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 606–612; g) K. Y. Lee, S. H. Sung, Y. C. Kim, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 474–483. Cyanosid C: h) H. Bai, W. Li, K. Koike, T. Satou, Y. Chen, T. Nikaido, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5797–5811.
- [16] K. Mori, H. Kikuchi, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 963–967.
- [17] Die e.r.-Bestimmung erfolgte durch HPLC an chiraler Phase (Chiralpak AD, Daicel Chemical Industries Ltd.) mit einer racemischen Vergleichsprobe.
- [18] J. L. Wahlstrom, R. C. Ronald, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6021–6022.
- [19] K. Tushima, T. Yoshida, S. Mukaiyama, K. Tatsuta, *Carbohydr. Res.* **1991**, *222*, 173–188.
- [20] Es handelt sich um die bislang kürzeste stereoselektive Totalsynthese von L-Cymarose und um die einzige, die nicht von anderen Kohlenhydraten ausgeht. Bekannte Synthesen: a) J. S. Brimacombe, R. Hanna, M. S. Saeed, L. C. N. Tucker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2583–2587; 5 Stufen ausgehend von Methyl-2,3-O-benzyliden- α -L-rhamnopyranosid; b) Lit. [19], 14 Stufen ausgehend von Methyl- α -L-glucopyranosid. Synthese von L-Oleandrose mit L-Cymarose als Nebenprodukt: c) S. V. Ley, A. Armstrong, D. Díez-Martin, M. J. Ford, P. Grice, J. G. Knight, H. C. Kolb, A. Madin, C. A. Marby, S. Mukherjee, A. N. Shaw, A. M. Z. Slawin, S. Vile, A. D. White, D. J. Williams, M. Woods, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 667–692; 8 Stufen ausgehend von einem Lactaldehyd-Derivat.
- [21] Übersichtsartikel zu Synthesen von Desoxyzuckern: A. Kirschning, M. Jesberger, K.-U. Schöning, *Synthesis* **2001**, 507–540.