

Reaktionen von Kohlenhydrat-acetalen mit Organolithiumverbindungen

Eine einfache Synthese der 4,6-Dideoxy- α -D-erythro-hexopyranos-3-ulose

Almuth Klemer* und Günter Jung

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 9. September 1980

Reactions of Acetals of Sugars with Organolithium Compounds

A Simple Synthesis of 4,6-Dideoxy- α -D-erythro-hexopyranos-3-ulose

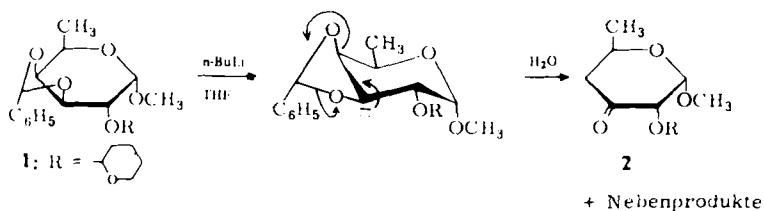
1,2:3,4-Di-*O*-isopropylidene- β -D-arabinose (**3**) reacts with lithium diisopropylamide to give the 4-deoxy-4-eno sugar **4**. After its oxidation a stereospecific 1,4-addition by methyl lithium/copper(I) iodide yields the 4,6-dideoxy-3-ulose **6**.

Eine große Anzahl von Antibiotikazuckern leitet sich von 6-Desoxy-D- oder -L-hexosen ab. Häufig enthalten sie eine Amino-Funktion oder C-Verzweigung benachbart zu einer weiteren Desoxy-Gruppe. Entsprechende α -Desoxyulosen sind aufgrund der vielseitigen und stereochemisch kontrollierten Reaktionsmöglichkeiten der Carbonylgruppe wertvolle Schlüsselverbindungen in der Synthese solcher ungewöhnlicher Zucker.

Wir fanden in den letzten Jahren, daß einfach zugängliche 2,3-*O*-Benzylidenhexosen mit Organolithiumverbindungen in einer elektrocyclischen Eliminierung von Benzaldehyd direkt 2-Desoxy-3-ulosen in guten bis sehr guten Ausbeuten liefern^{1,2)}.

Aufgrund unserer umfangreichen Untersuchungen zum stereochemischen Verlauf dieser Eliminierungsreaktion sollte die 4,6-Dideoxyhexopyranosid-3-ulose **2** aus dem leicht zugänglichen Methyl-3,4-*O*-benzyliden-2-*O*-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)- α -D-fucopyranosid (**1**) zu erhalten sein (Schema 1). **2** würde den Zugang zu den entsprechenden C-3-substituierten 4,6-Dideoxy-Zuckern wie Aldgarose³⁾ oder Desosamin⁴⁾ wesentlich erleichtern.

Schema 1



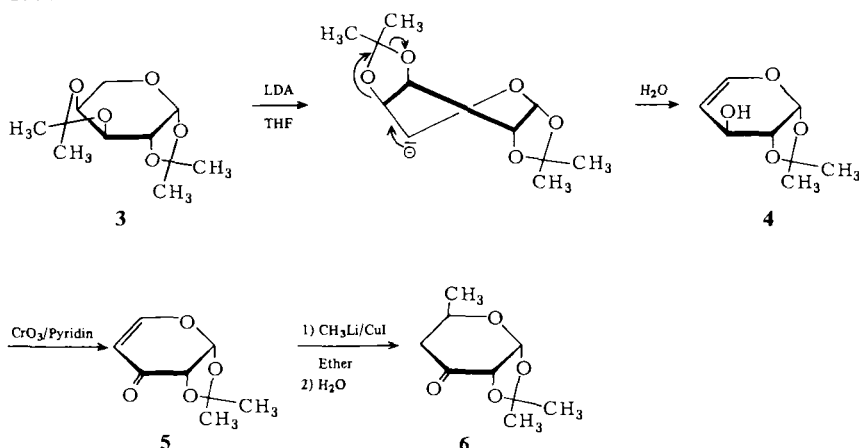
Zur Synthese einer Ulose dieses Typs ging man bisher am günstigsten von Methyl- α -D-glucosid aus, welches über die 4,6-Dichlor-4,6-dideoxy-Verbindung, Enthaloxygenierung und selektiven Schutz der 2-OH-Gruppe zur 3-Ulose oxidiert wurde. In zwei Arbeitsgruppen^{5,6)} wurde ein so erhaltenes Derivat des Typs **2** auf verschiedenen Wegen zur Aldgarose weiter umgesetzt.

Chem. Ber. 114 (1981)

Leider ließ sich die Reaktion von **1** nach **2** nicht in präparativ verwertbarer Weise durchführen. Zwar entstand 1-Phenyl-1-pentanol (als Folgeprodukt des eliminierten Benzaldehyds) in der erwarteten Menge, aber außer **2** waren im Reaktionsgemisch unter verschiedensten Bedingungen stets einige Nebenprodukte vorhanden, die wegen ihrer zu **2** sehr ähnlichen R_F -Werte die Reindarstellung von **2** nur durch aufwendige Mehrfachchromatographie in sehr geringer Ausbeute ermöglichen.

Schema 2 zeigt einen alternativen Weg, über den wir den Typ **2** als 1,2-*O*-Isopropylidenverbindung besser und einfacher als bisher⁶⁾ zugänglich machen können.

Schema 2



Wie wir bereits früher beobachteten, geht die 1,2:3,4-Di-*O*-isopropyliden- β -L-arabinose (**3**) mit *n*-Butyllithium in Ether komplexe Reaktionen ein⁷⁾. Über einen Angriff der Base am 1-H und Eliminierung von Aceton entstehen im wesentlichen ringgeöffnete, butylverzweigte Olefine. Als weiteres Produkt kann der 4-Eno-Zucker **4** isoliert werden, dessen Bildung über Abstraktion des axialen 5-H und anschließende Aceton-Eliminierung zu verstehen ist. Führt man nun die Umsetzung von **3** mit Lithium-diisopropylamid in Tetrahydrofuran durch, so findet nahezu ausschließlich die letztgenannte Reaktion statt. Durch einfache Säulenchromatographie wird 4-Desoxy-1,2-*O*-isopropyliden- β -L-threo-pent-4-enopyranose (**4**) (67%) isoliert und unumgesetztes **3** zurückgewonnen.

Die Oxidation der allylischen Hydroxylgruppe gelingt am besten mit dem Chromtrioxid/Pyridin-Komplex⁸⁾. Sie liefert vollständig und einheitlich 4-Desoxy-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-glycero-pent-4-enopyranos-3-ulose (**5**). Die Ausbeute von nur 56% ist auf die verlustreiche Aufarbeitung zurückzuführen. Das 1H -NMR-Spektrum bestätigt die erwartete Konstitution.

Die anschließende 1,4-Addition von Methylithium/Kupfer(*b*)-iodid bei $-78^\circ C$ an das α,β -ungesättigte System von **5** ergibt die bekannte 4,6-Dideoxy-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-erythro-hexopyranos-3-ulose (**6**) frei von Isomeren mit 78% Ausbeute. Reaktionen verwandter Art sind bisher an Kohlenhydraten mit ähnlich gutem Erfolg nur an 2- bzw. 3-Eno- α -ulose⁹⁾ durchgeführt worden, während an dem **5** nahestehenden Glycal-3-ulose-Typ nur sehr mäßige Stereoselektivität und Ausbeuten von insgesamt nur ca. 40–50% zu erzielen waren^{9,10)}.

Bei **5** ist der eindeutige stereochemische Verlauf auf die Stellung der 1,2-*O*-Isopropylidengruppe zurückzuführen, die einen Angriff der Organometallverbindung nur von der entgegengesetzten Seite der π -Bindungsebene erlaubt. Die beschriebene Reaktionsfolge führt also ausgehend von L-Arabinose in die 4,6-Dideoxy-D-hexose-Reihe, wobei die Tatsache, daß von der Arabinose als

einzigem Zucker beide Enantiomere relativ preiswert im Handel sind, die Attraktivität der Synthese erhöht.

Wir danken dem *Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Thermopan-Heiztischmikroskop der Firma C. Reichert, Wien (unkorrigiert). – Optische Drehungen: Polarimeter PE 141, 10-cm-Küvetten, Natrium-D-Linie, 20°C. – ¹H-NMR-Spektren: Joel JNM-PMX 60 (60 MHz), 5-mm-Röhrchen, 35°C, Tetramethylsilan innerer Standard. – Dünnschichtchromatographie (DC): Polygram-Fertigfolien, 0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator UV 254 der Firma Macherey, Nagel & Co. Anfärbung: Besprühen mit konz. Schwefelsäure und Erhitzen auf 120°C. – Säulenchromatographie (SC): Kieselgel (Korngröße 0.063 – 0.200 mm) der Firma Merck AG, Darmstadt.

Das Einengen von Lösungen erfolgte im Vakuum-Rotationsverdampfer bei Temperaturen bis 50°C. Alle Lösungsmittel für die Reaktionen mit Lithiumorganen wurden nach bekannten Verfahren gereinigt und wasserfrei gemacht.

4-Desoxy-1,2-O-isopropyliden-β-L-threo-pent-4-enopyranose (4): Zu 4.61 g (20 mmol) 1,2:3,4-Di-O-isopropyliden-β-L-arabinopyranose (3)¹¹⁾ in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 80 mmol Lithium-diisopropylamid in 50 ml Tetrahydrofuran unter schwachem Stickstoffstrom getropft (Allgemeine Arbeitsvorschrift s. Lit.⁷⁾). Nach 20stdg. Rühren bei Raumtemp. wird mit 50 ml Wasser hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird fünfmal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. SC an Kieselgel (Elutionsmittel Diisopropylether) ergibt als 1. Fraktion eine kleine Menge nicht umgesetztes 3, als zweite das Hauptprodukt 4. Ausb. 2.31 g (67%). Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +183^\circ$ (1.1proz. in CHCl₃), Lit.⁷⁾ $[\alpha]_D^{20} = -177^\circ$ (0.5proz. in CHCl₃) für das Enantiomere. Das ¹H-NMR-Spektrum ist identisch mit dem des Enantiomeren⁷⁾.

4-Desoxy-1,2-O-isopropyliden-α-D-glycero-pent-4-enopyranos-3-ulose (5): Eine Lösung von 1.72 g (10 mmol) 4 in 10 ml Pyridin wird zum Oxidationsgemisch gegeben, das bei –5°C aus 6.00g Chromtrioxid und 200 ml wasserfreiem Pyridin hergestellt wurde⁸⁾. Nach 15 h bei Raumtemp. ist vollständig 5 entstanden. Zur Reaktionslösung werden 200 ml Ether gegeben und filtriert. Das eingengte Filtrat wird mit 30 ml Methylenchlorid und 60 ml Ether versetzt, erneut filtriert und der Rückstand mit insgesamt 500 ml Ether gewaschen. Man erhält durch Einengen einen rötlich gefärbten Sirup. Nach Aufnehmen in möglichst wenig heißem Petrolether kristallisiert 5 bei langsamem Abkühlen in langen Nadeln. Ausb. 950 mg (56%). Schmp. 54°C, $[\alpha]_D^{20} = +148^\circ$ (1.5proz. in CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.47 (s; 3H, Isoprop.-CH₃), 1.55 (s; 3H, Isoprop.-CH₃), 4.25 (d, $J_{1,2} = 3$ Hz; 1H, 2-H), 5.48 (d, $J_{4,5} = 6.5$ Hz; 1H, 4-H), 5.95 (d; 1H, 1-H), 7.30 (d; 1H, 5-H).

C₈H₁₀O₄ (170.2) Ber. C 56.47 H 5.88 Gef. C 56.47 H 5.99

4,6-Didesoxy-1,2-O-isopropyliden-α-D-erythro-hexopyranos-3-ulose (6): Eine Suspension von 760 mg (4.0 mmol) Kupfer(I)-iodid in 20 ml wasserfreiem Ether wird unter Stickstoff auf –78°C gekühlt und 3 ml 2 M etherische Methyllithium-Lösung hinzugefügt. Nach 1/2stdg. Rühren wird eine Lösung von 340 mg (2.0 mmol) 5 in wenig Ether zugegeben. Nach weiteren 3 h bei –78°C hat sich 5 vollständig umgesetzt. Die noch gekühlte Reaktionslösung wird in 50 ml gesättigte eiskalte Ammoniumchlorid-Lösung getropft und 5 min bei ca. 0°C gerührt. Extraktion mit viermal 50 ml Ether, Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen der Lösung ergibt fast reines 6 (320 mg, 86%). Die Reindarstellung erfolgt durch Kugelrohrdestillation bei 0.01 Torr/Badtemp. 80°C.

Ausb. 290 mg (78%). Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.8^{\circ}$ (0.9proz. in CHCl_3), Lit.⁶⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.3^{\circ}$ (1.1proz. in CHCl_3). Die Substanz ist laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit der in Lit.⁶⁾ beschriebenen.

-
- 1) A. Klemer und G. Rodemeyer, Chem. Ber. **107**, 2612 (1974).
 - 2) A. Klemer und D. Balkau, J. Chem. Res. (S) **1978**, 303; (M) **1978**, 3819.
 - 3) H. Achenbach und W. Karl, Chem. Ber. **108**, 759, 780 (1975).
 - 4) A. C. Richardson, Proc. Chem. Soc., London **1963**, 131.
 - 5) J. S. Brimacombe, J. Minshall und C. W. Smith, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1975**, 682.
 - 6) H. Paulsen, B. Sumfleth und H. Redlich, Chem. Ber. **109**, 1362 (1976).
 - 7) A. Klemer, G. Rodemeyer und F.-J. Linnenbaum, Chem. Ber. **109**, 2849 (1976).
 - 8) P. M. Collins, Carbohydr. Res. **11**, 125 (1969).
 - 9) M. B. Yunker, D. E. Plaumann und B. Fraser-Reid, Can. J. Chem. **55**, 4002 (1977).
 - 10) H. Paulsen und H. Bünsch, Chem. Ber. **111**, 3484 (1978).
 - 11) J. N. Jones, P. N. Kent und M. Stacey, J. Chem. Soc. **1947**, 1341.

[293/80]