

1,4-ADDITION VON CARBANIONEN AN PYRANOSID-ENONE ¹⁾

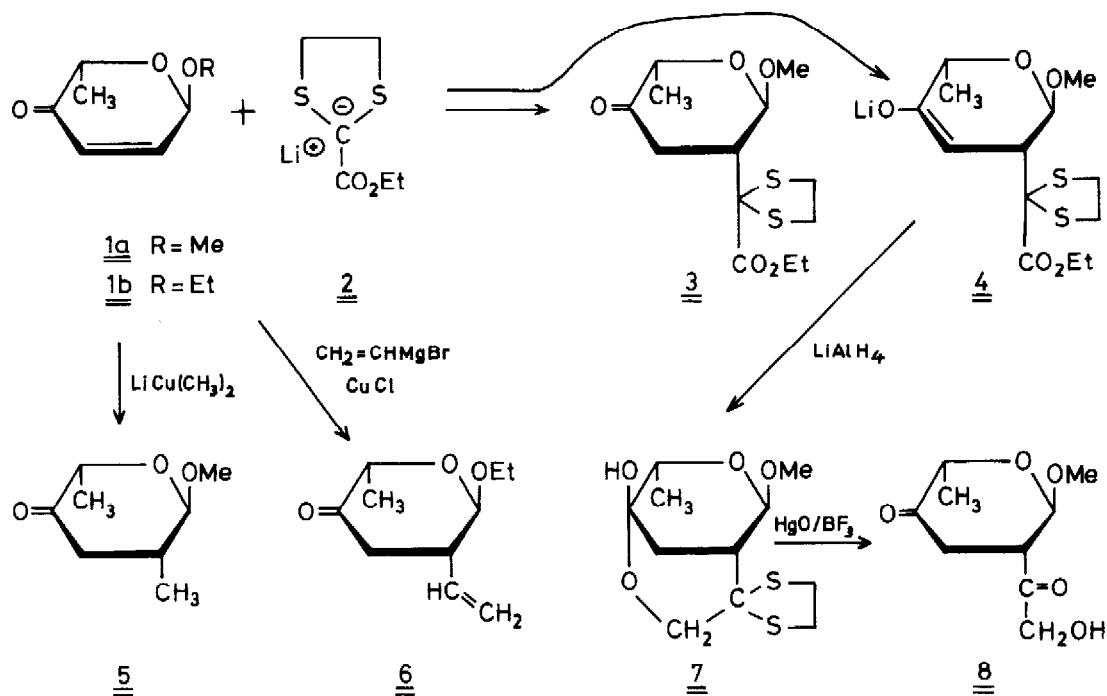
H. Paulsen, W. Koebernick und H. Koebernick

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg

2000 Hamburg 13, Martin-Luther-King Platz 6, Germany

(received in Germany 11 May 1976; received in UK for publication 25 May 1976)

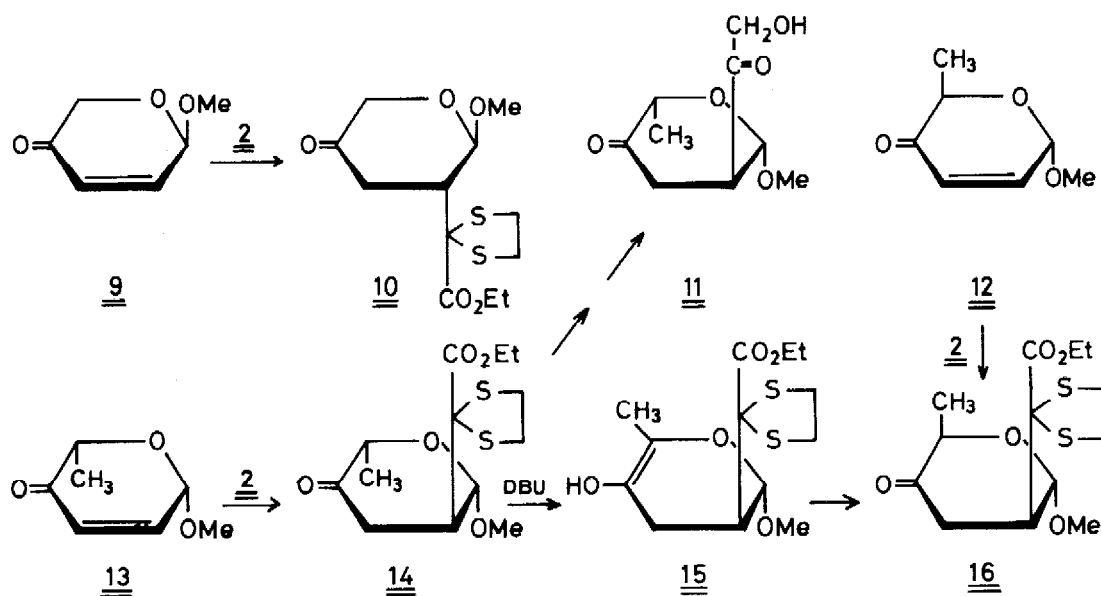
Verzweigte Zucker haben nach ihrem zahlreichen Auffinden in verschiedenen Typen von Antibiotika erheblich an Interesse gewonnen. Die Darstellung von verzweigten Zuckern, die am Verzweigungspunkt eine tertiäre Hydroxylgruppe enthalten, ist eingehend untersucht worden ²⁾. Sie kann am besten durch nucleophile Addition von Carbanionen an die Keto-gruppe von blockierten Ulosen erfolgen ³⁾. Erheblich schwieriger ist die Synthese, wenn am Verzweigungspunkt kein weiterer Substituent vorhanden ist, insbesondere dann, wenn eine

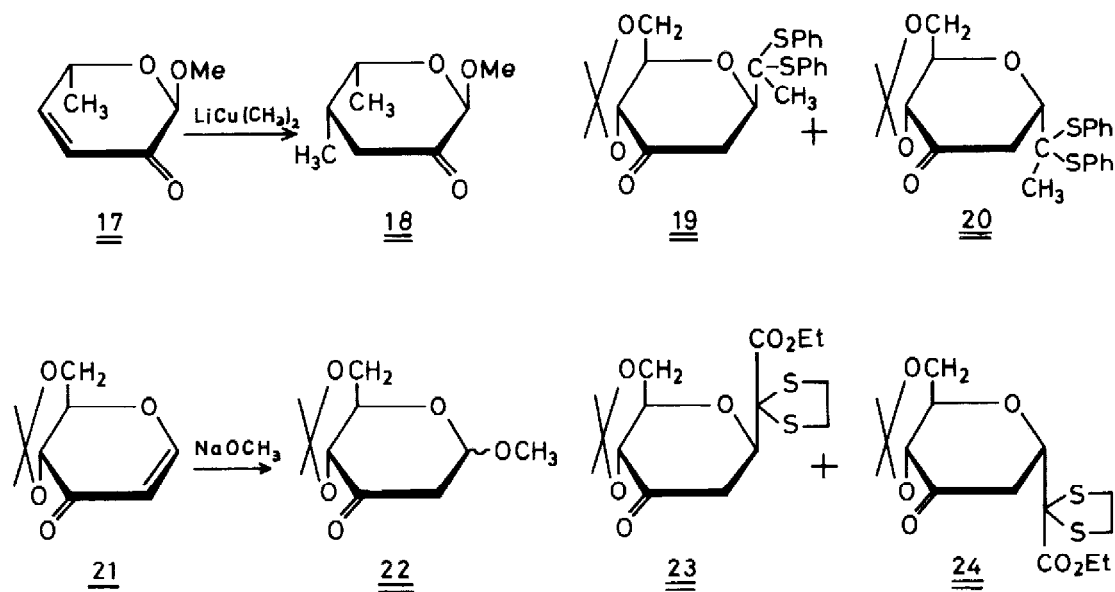


funktionalisierte Seitenkette eingeführt werden soll. Wir können jetzt für die Lösung dieses Problems eine selektive 1,4-Addition an Pyranosid-Enone angeben.

Die Enon-Pyranose 1 reagiert mit Carbanionen wie 2-Lithio-1,3-dithian unter normalen Bedingungen ausschließlich unter 1,2-Addition an die Carbonylgruppe, wobei ein Gemisch der beiden isomeren am C-4 verzweigten Zucker erhalten wird. Mit geeigneten Carbanionen kann bei Gegenwart von Kupferhalogeniden ⁴⁾ die Reaktion weitgehend in eine 1,4-Addition umgelenkt werden. So ergibt 1a mit $\text{LiCu}(\text{CH}_3)_2$ das 1,4-Addukt 5. Vinylmagnesiumbromid reagiert bei Gegenwart von CuCl oder $[\text{CuJ}\{(\text{n-But})_3\text{P}\}_3]_4$ mit 1b zum 1,4-Addukt 6. Die Anwendung der Kupferkomplex-katalysierten Reaktionen ist jedoch durch Trennprobleme bei der Aufarbeitung eingeschränkt.

Wesentlich günstiger ist der Einsatz des durch Metallierung gebildeten Anions des 2-Carbäthoxy-1,3-dithiolans 2 ⁵⁾. Da das abzuspaltene Proton in dieser Verbindung durch die benachbarte Carbäthoxygruppe stärker acid ist, kann die Metallierung zu 2 bereits mit Lithiumdiisopropylamid erfolgen. Das Enon 1a reagiert mit 2 in THF bei -78°C zum 1,4-Additionsprodukt 3 (Sirup 74 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -132^\circ$). Die Struktur von 3 wurde durch Röntgenstruktur und NMR-Daten abgesichert. Die Addition erfolgt stereoselektiv und liefert nur das Isomere, bei der die eingeführte Seitenkette "trans" zur 1-OMe-Gruppe angeordnet ist. Damit steht ein einheitlich ablaufendes Verfahren der 1,4-Addition zur Seitenketteneinführung zur Verfügung.





Zur Modifizierung der Seitenkette in 3 sollte die Carboxygruppe reduziert werden, ohne daß die Carbonylgruppe im Pyranosering angegriffen wird. Dies kann dadurch erreicht werden, daß das bei der Addition von 2 an 1a primär gebildete Lithiumenolat 4 direkt mit LiAlH_4 reduziert wird. Hierbei wird in der Seitenkette die CO_2Et -Gruppe zur CH_2OH -Gruppe reduziert, und die Ketogruppe bleibt als Enolat geschützt. Das erhaltene Produkt ergibt bei Rückbildung der Ketogruppe sofort einen Ringschluß zum Ketal 7. Die Entschwefelung von 7 mit HgO/BF_3 liefert das wieder geöffnete Diketon 8. In 8 liegt eine Struktur vor, die Asai⁶⁾ für die Pillarose dem Saccharidbestandteil des Pillaromycins A angegeben hat. Die Daten von 8 stimmen nicht mit den Daten des Naturproduktes überein. Die Formel der Pillarose ist in Übereinstimmung mit diesen Befunden inzwischen korrigiert worden⁷⁾.

Um das gefundene Prinzip der stereoselektiven Lenkung der 1,4-Addition durch die glycosidische OCH_3 -Gruppe abzusichern, wurden weitere Enone mit unterschiedlicher Stereochemie an C-1 mit 2 umgesetzt. Die β -D-Form 9 liefert mit 2 das Addukt 10. Die β -L-Form 13 ergibt mit 2 dagegen das Produkt 14 mit umgekehrter Konfiguration am C-2. In einer der Folge $\text{1a} \rightarrow \text{4} \rightarrow \text{7} \rightarrow \text{8}$ entsprechenden Reaktionsfolge ist aus 13 das isomere Diketon 11 erhältlich, das ebenfalls nicht mit der Pillarose identisch ist.

Bei Behandlung von 14 mit Triäthylamin oder DBU in Äthanol tritt leicht eine nahezu voll-

ständige Umlagerung der L-Form 14 zur D-Form 16 ein. Die Umlagerung erfolgt offenbar über das Enol 15. Das Gleichgewicht liegt weitgehend auf der Seite des stabileren 16. Durch Umsetzung der α -D-Form 12 mit 2 wird auch 16 erhalten. In allen Fällen erfolgt also die Lenkung der 1,4-Addition in entsprechender Weise.

Es wurde ferner gefunden, daß auch andere isomere Enon-Pyranosen der 1,4-Addition zugänglich sind. Die 3,4-Eno-Form 17 liefert mit $\text{LiCu}(\text{CH}_3)_2$ das Addukt 18. Die Addition erfolgt auch hier stereoselektiv "trans" zur 1-OCH₃-Gruppe. Die 1,2-Eno-Form 21 läßt sich mit Alkoholaten zu Glycosiden 22 umsetzen. Der Anteil an α -Form steigt hierbei bei Vergrößerung des Alkylrestes des Alkohols an. Mit dem Anion 2 liefert 21 die Addukte 23 und 24. Durch Reaktion von 21 mit $\text{CH}_3\text{C}^\ominus(\text{SPh})_2 \cdot \text{Li}^\oplus$ bei Gegenwart von CuJ kann ebenfalls ein 1,4-Addukt erhalten werden. Es entstehen die Isomeren 19 und 20 im Verhältnis 1 : 1. Es ist offenbar, daß sich hier ein neuer Weg zu C-Glycosiden eröffnet.

- 1) XII. Mitteil. über "Verzweigte Zucker"; XI. Mitteil.: H. Paulsen und K. Eberstein, Chem. Ber. im Druck
- 2) H. Paulsen, Stärke/Starch 25, 389 (1973)
- 3) H. Paulsen, V. Sinnwell und P. Stadler, Chem. Ber. 105 (1972); H. Paulsen und H. Redlich, ebenda 107, 2992 (1974)
- 4) M. S. Kharash und D. O. Tawney, J. Amer. Chem. Soc. 63, 2308 (1941)
- 5) J. L. Herrmann, J. E. Richman und R. H. Schlessinger, Tetrahedron Lett. 1973, 2599, 2603, 3267, 3271, 3272
- 6) M. Asai, Chem. Pharm. Bull. 18, 1699, 1706, 1713, 1720 (1970)
- 7) J. O. Pezzanite, J. Clardy, P.-Y. Lau, G. Wood, D. L. Walker und B. Fraser-Reid, J. Amer. Chem. Soc. 97, 6250 (1975); D. L. Walker und B. Fraser-Reid, ebenda 97, 6253 (1975)