

DE NOVO-SYNTHESE VON VERZWEIGTEN d1-PSEUDOGLYCALEN ¹⁾

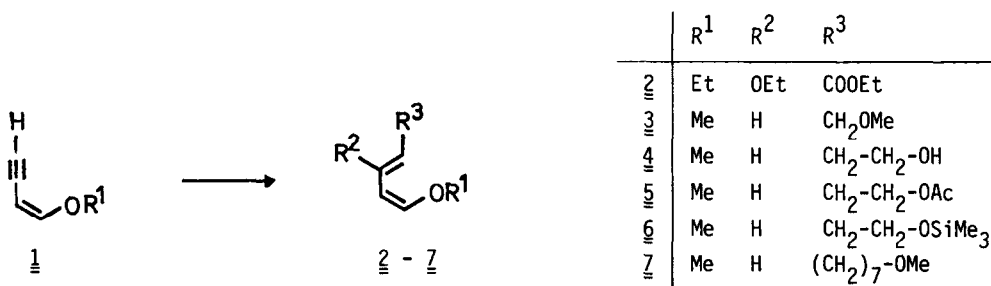
Wolfgang Abele ²⁾ und Richard R. Schmidt ⁺
 Fakultät Chemie, Universität Konstanz
 Postfach 5560, D-7750 Konstanz, Germany

Abstract: *Z*-1-Methoxybutenyn 1 was used for the synthesis of *Z,E*-1-methoxybutadiene derivatives 2-7. Hetero-Diels-Alder reactions with diethyl mesoxalate 8 led to the C-4 branched pseudoglycals 9-14, 16 and to the glycal 15, respectively. The bicyclic lactone 17 was obtained by dealkoxycarbonylation of 16.

Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit elektronreichen Dienen liefern reaktive Pseudoglycale, welche nützliche Zwischenstufen für kurze Synthesen von modifizierten Kohlenhydraten sind ^{3,4)}. Hier wird eine einfache Methode zur Darstellung von verzweigten Pseudoglycalen (Hex-2-enopyranosiden) entwickelt. Die unter Ausnutzung der stereochemischen Vorzüge der Diels-Alder-Reaktion erhaltenen Verbindungen können als Synthesebausteine für modifizierte Kohlenhydrate ³⁾ sowie für einen neuen synthetischen Zugang zu den Thromboxanen ^{4,5)} dienen.

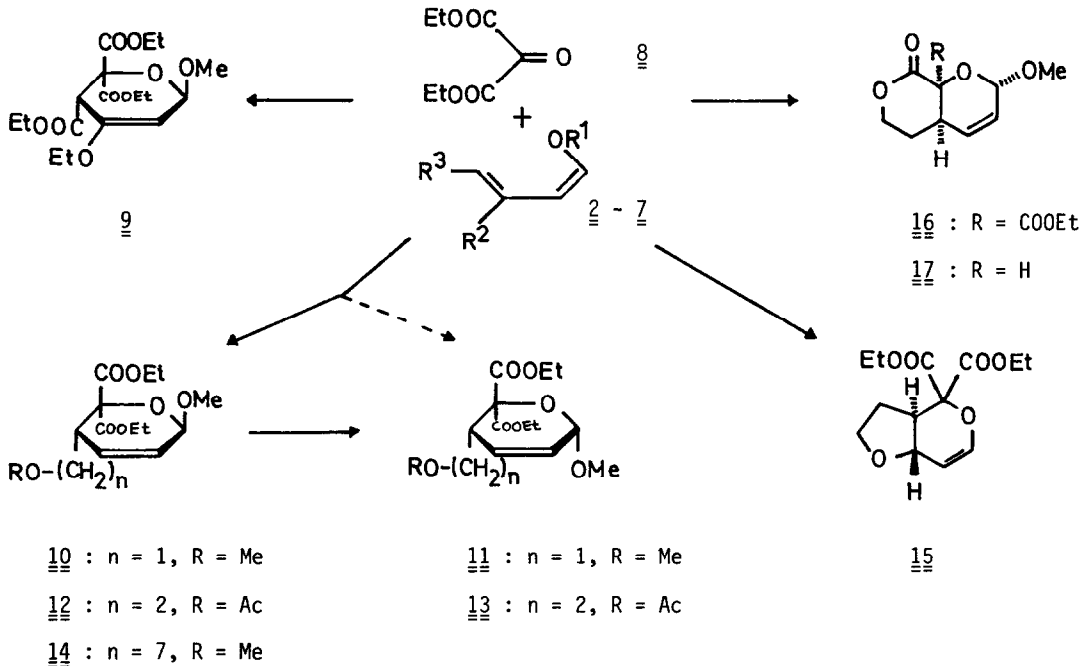
Die für die Hetero-Diels-Alder-Reaktion benötigten 1,3-Diene lassen sich leicht aus dem wohlfeilen *Z*-1-Methoxybutenin 1 (Schema 1) herstellen. So wurde der Alkoxybutadiencarbonsäureester 2 durch Umsetzung von 1 mit Natriumethanolat und Diethylcarbonat in einer Eintopfreaktion erhalten ⁶⁾. Die *Z,E*-1,3-Diene 3-7 waren durch einfache Kettenverlängerung und anschließende Reduktion der Enin-Dreifachbindung mit Lithiumaluminiumhydrid ⁷⁾ in guten Ausbeuten zugänglich ⁸⁾.

Schema 1



Die Cycloaddition des Diens 2 mit Mesoxalsäurediethylester 8 (50°C, 6 h) führte zum 4-Desoxy-4-ethoxycarbonylpseudoglycal 9 (54 %) ⁹⁾ (Schema 2). Die Diene 3 und 5 lieferten unter Niederdruckbedingungen (3 + 8 : C₆H₆, 130°C, 108 h; 5 + 8 : C₆H₆, 115°C, 60 h) neben den erwarteten cis-Addukten 10 (32 %) ⁹⁾ und 12 (51 %) ⁹⁾ durch Epimerisierung am C-1 auch die entsprechenden Anomeren 11 (20 %) ⁹⁾ und 13 (20 %) ⁹⁾.

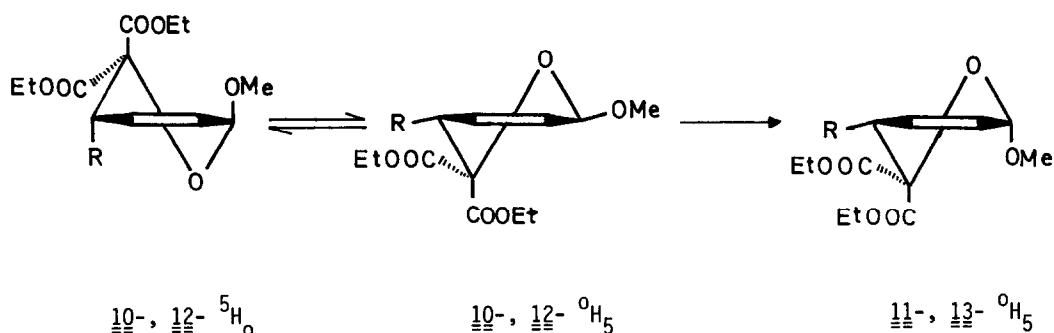
Schema 2

Tabelle: ¹H-NMR-Daten der Verbindungen 9 bis 17 a)

Verbindung	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	OMe	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}
<u>9</u>	5.45(d)	4.80(d)	-	3.90(s)	-	-	3.0	-	-	-
<u>10</u>	4.90(d)	5.63(dd)	6.00(dd)	4.30(mc)	-	3.43(s)	3.0	10.0	5.0	-
<u>11</u>	5.10(d)	5.95(dd)	6.00(dd)	3.60(mc)	-	3.45(s)	1.8	10.0	4.8	-
<u>12</u>	5.00(d)	5.67(dd)	6.15(dd)	3.05(mc)	-	3.45(s)	2.2	10.0	5.0	-
<u>13</u>	5.19(d)	5.65(dd)	6.13(dd)	2.97(mc)	-	3.50(s)	1.8	10.0	4.5	-
<u>14</u>	5.05(d)	5.69(dd)	6.23(dd)	2.85(mc)	-	3.48(s)	2.2	10.0	5.4	-
<u>15</u>	6.40(d)	4.70(m)	4.70(m)	3.27(mc)	-	-	6.0	3.0	8.0	-
<u>16</u>	5.17(d)	5.91(m)	5.91(m)	3.35(mc)	-	3.57(s)	2.0	b)	b)	-
<u>17</u>	4.91(d)	5.80(dd)	5.99(dd)	2.51(mc)	4.61(d)	3.49(s)	2.2	10.0	4.0	4.0

a) in CDCl₃, Tetramethylsilan intern, δ-Werte in ppm, Kopplungskonstanten in [Hz]; alle neue Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen; b) aus dem Spektrum nicht zu ermitteln.

Schema 3



Die Epimerisierung wird durch den stabilisierenden anomeren und allylischen Effekt ¹⁰⁾ in der bevorzugten 0H_5 -Konformation von $\underline{11}$ und $\underline{13}$ hervorgerufen; $\underline{10}$ und $\underline{12}$ weisen demgegenüber in der 5H_0 -Konformation einen ungünstigen pseudoaxialen C-4-Substituenten und in der 0H_5 -Konformation eine ungünstige pseudoequatoriale Methoxygruppe auf (Schema 3).

Unter Hochdruck ¹¹⁾ und bei niedrigerer Reaktionstemperatur (8.5 kbar, 60°C, 48 h) wurde aus $\underline{5}$ und $\underline{8}$ ausschließlich das cis-Addukt $\underline{12}$ (98 %) erhalten. Überraschenderweise konnte bei der Umsetzung des Diens $\underline{7}$ mit $\underline{8}$ unter den üblichen Bedingungen (C₆H₆, 120°C, 72 h) ebenfalls nur das cis-Addukt $\underline{14}$ (45 %) ⁹⁾ isoliert werden.

Setzte man statt des acetylgeschützten Diens $\underline{5}$ das trimethylsilylgeschützte Dien $\underline{6}$ mit $\underline{8}$ um (80°C, 72 h), so wurde nicht das entsprechende Pseudoglycol sondern unter formaler Eliminierung von Methyl-trimethylsilylether das bicyclische Glycol $\underline{15}$ (43 %) ⁹⁾ erhalten, das nach den ¹H-NMR-Daten (s. Tabelle) trans-verknüpft ¹²⁾ ist. Offensichtlich erfolgte die Entsilylierung und intramolekulare Cyclisierung erst nach der Cycloaddition zwischen $\underline{6}$ und $\underline{8}$, da das entsprechende ungeschützte Dien $\underline{4}$ mit $\underline{8}$ unter vergleichbaren Bedingungen (C₆H₆, 140°C, 100 h) zum cis-verknüpften bicyclischen Lacton $\underline{16}$ (73 %; Schmp. 81°C) ⁹⁾ führte ^{13,14)}. Durch Desethoxycarbonylierung ¹⁵⁾ (HMPT/H₂O, NaCl, 190°C, 2.5 h) konnte die cis-Verknüpfung von $\underline{16}$ im Folgeprodukt $\underline{17}$ (65 %) ⁹⁾ ¹H-NMR-spektroskopisch (s. Tabelle) bestätigt werden.

1) De novo-Synthese von Kohlenhydraten und verwandten Naturstoffen, 9. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. - 8. Mitteilung: l.c. 4).

- 2) W. Abele, Dissertation, Universität Konstanz, 1981.
- 3) a) R.R. Schmidt und R. Angerbauer, *Angew.Chem.* 89, 822 (1977); *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* 16, 783 (1977); b) R.R. Schmidt und R. Angerbauer, *Carbohydr.Res.* 72, 272 (1979), *ibid.* 89, 159 (1981); c) R.R. Schmidt und A. Wagner, *Synthesis* 1981, 272.
- 4) R.R. Schmidt und W. Abele, *Angew.Chem.* zur Publikation eingereicht.
- 5) B. Samuelsson und M. Hamberg, *Prostaglandins* 16, 857 (1978).
- 6) A. Dornow und F. Ische, *Chem.Ber.* 89, 876 (1956).
- 7) F. Bohlmann und H.G. Viehe, *Abh. braunsch.wiss.Ges.* 6, 41 (1954); I. Iwai und K. Tomita, *Chem.Pharm.Bull.* 11, 184 (1963).
- 8) W. Abele, Diplomarbeit, Universität Konstanz, 1978.
- 9) R_F -Werte, DC, SiO_2 : 9 0.64, 12 0.34, 13 0.41 (C_6H_6 : Ethylacetat : Petrolether (Sdp. 40-60°C) = 6:4); 14 0.56, 17 0.41 (Ethylacetat : Petrolether (Sdp. 40-60°C) = 3:7); 15 0.45 (Toluol : Ethylacetat = 7:3); 16 0.59 (Toluol : Aceton = 7:3).
- 10) R. Angerbauer und R.R. Schmidt, *Carbohydr.Res.* 89, 193 (1981) und dort zit.Lit.
- 11) Cycloadditionen unter Höchstdruck mit 1-Methoxybutadien wurden durchgeführt: J. Jurczak, *Synthesis* 1979, 41; *Pol.J.Chem.* 53, 2539 (1979).
- 12) Entsprechende Ergebnisse wurden bei analogen Systemen erhalten: A. Wagner, Untersuchungen zur Dissertation, Universität Konstanz.
- 13) Das entsprechende trans-verknüpfte bicyclische Lacton wurde auf unabhängigem Wege erhalten (s.l.c. 2).
- 14) Eine alternative Reaktionsfolge ist: Umesterung zwischen 4 und 8 und anschließend intramolekulare Cycloaddition zu 16.
- 15) S. David, J. Eustache und A. Lubineau, *J.Chem.Soc.Perkin I* 1979, 1795.

(Received in Germany 3 August 1981)