

STEREOSELEKTIVE C-GLYCOSIDSYNTHESE DURCH TITAN-(IV)-KATALYSIERTE
ADDITION VON SILYLENOLETERN AN 2-ACYLOXY-3-KETO-GLYCALE

H. Kunz*, J. Weißmüller¹⁾ und B. Müller²⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz, D-6500 Mainz, Germany

Summary: C-Glycosides are stereoselectively formed by the titan-(IV)-catalysed addition of silyl enolethers 2 to 2,4,6-tri-O-acyl-1-deoxy-D-erythro-hex-1-enopyran-3-uloses 1 followed by elimination of the 4-acyloxy substituent. Cyclohexenyl silylether 2a reacts with 2-acetoxy-3-keto-glycal derivative 1a forming only one product 3a. Thus, the reaction seems to be diastereospecific with respect to both new chiral centers of the product.

C-Glycoside sind hochfunktionalisierte chirale Bausteine für Synthesen³⁾. Kürzlich berichteten Giese und Mitarb.⁴⁾ über eine stereoselektive Addition von Glycosylradikalen an Acrylnitril zu α -konfigurierten C-Glycosiden.

Wir fanden¹⁾, daß das 2-Acetoxy-3-keto-glycal 1a⁵⁾ mit Cyclohexenyl-silylether 2a nach dem von Mukaiyama⁶⁾ eingeführten Verfahren in Gegenwart von Titan-(IV)-chlorid in Dichlormethan bei -78°C in hoher Ausbeute stereoselektiv nur ein C-Glycosid 3a liefert, welchem wir nach seinen ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten unter einem gewissen Vorbehalt⁷⁾ die β -Konfiguration zuordnen. Im Zuge dieser unter strenger Stereokontrolle ablaufenden Reaktion wird bei zugleich eintretender 2 \rightarrow 3-Acetylverschiebung der 4-Acetoxy-Substituent eliminiert. Wegen der sterischen Hinderung des Angriffs am Carbonylkohlenstoff ist diese Acylwanderung beim 2-Pivaloyloxy-enon 1b⁵⁾ erschwert und die Ausbeute der analogen Umsetzung von 1b mit 2a zu 4 gemindert.

Mit den Silylenolethern 2b-2f und dem reaktiveren Enon 1a haben wir nach diesem Reaktionsprinzip eine Reihe von in der Seitenkette variierten C-Glycosiden des Typs 3 hergestellt²⁾.

Nach der angegebenen Reaktionszeit (Tab. 1) wird mit Kaliumcarbonatlösung hydrolysiert. Die C-Glycoside 3/4 werden durch präparative HPLC bzw. durch Flash-Chromatographie an Kieselgel in Petrolether/Essigester-Gemischen rein erhalten.

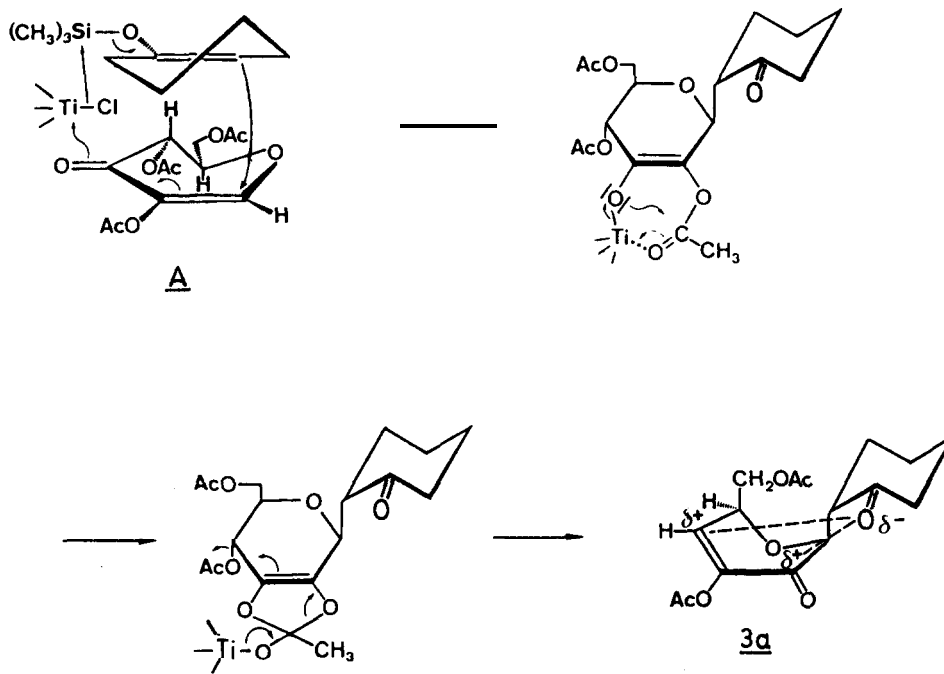
Die Zuordnung der anomeren Konfiguration der C-Glycoside 3 zur β -Reihe erfolgte in Anlehnung an Literaturdaten für O-Glycoside⁸⁻¹⁰⁾ des gleichen Enontyps hauptsächlich über die H-4/H-5-Kopplung in den 270-¹H-NMR-Spektren. Bei den Derivaten mit cyclischen Substituenten an C-1 beträgt $J_{4/5}=4.25$ Hz für 3a und $J_{4/5}=4.37$ Hz für 3b, während für das α -Anomere 3'b $J_{4/5}=3.81$ Hz gemessen werden. In die gleiche Richtung weist die Tieffeld-Verschiebung des H-1-Signals in den Spektren der β -Verbindungen 3a/3b im Vergleich zum entsprechenden Signal von 3'b. Bei den offenkettigen Derivaten (Ausnahme 3c) ist das H-1-Signal hochfeldverschoben ($\delta\sim 4.7-5.0$) und $J_{4/5}$ kleiner (3.6 Hz (3e) - 4.14 Hz (3f)). Die H-4/H-5-Kopplung scheint von der Art der Seitenkette abzuhängen. Bemerkenswert ist die ausgeprägte magnetische Nichtäquivalenz von H-6 und H-6' sowie der Protonen der glycosylierten Methylengruppen von 3c-3e. Verursacht durch intramolekulare Dipol-Dipol-Wechselwirkungen wird offenbar eine zur Sofa-Konformation mit "axialen" C-1- und C-5-Substituenten⁸⁾ tendierende Anordnung begünstigt, in der die Rotationsbewegungen behindert sind.

Aus den CD-Spektren können keine sicheren Rückschlüsse auf die anomere Konfiguration gezogen werden. Die Seitenkette enthält selbst einen Chromophor. Bei den in der Seitenkette cyclischen Vertretern entsteht darüberhinaus durch die Glycosylierung an C-2' ein neues Chiralitätszentrum, und zwar offenbar stereochemisch einheitlich.

Diese ausgeprägte Stereokontrolle der hier geschilderten Variante der Michael-Addition führen wir auf einen cycloadditionsähnlichen Übergangskomplex A zurück, der durch die koordinierende Wirkung des Titans fixiert wird. Für die Entstehung von 3a ergibt sich das folgende Bild:

Aus sterischen Gründen dürfte der Angriff des Cyclohexenyl-silylethers 2a von oben erfolgen, wobei dessen Butylenkette die "exo"-Position einnimmt. Weder der C-6-Substituent noch der spätere Austritt der 4-Acetoxygruppe nach unten werden so behindert. Sollte diese Annahme zutreffen, dann müßte an C-2' die (S)-Konfiguration vorliegen. Am Produkt 3a ist die intramolekulare Dipol-

Dipol-Wechselwirkung angedeutet.



Angeichts der zahlreichen und verschiedenen funktionellen Gruppen bieten die neuartigen C-Glycoside **3** viele Möglichkeiten für die Synthese chiraler Produkte.

1. Auszug aus der Dissertation J.Weißmüller, Univ. Mainz 1982.
2. Auszug aus der geplanten Dissertation B.Müller, Univ. Mainz.
3. S.Hanessian und H.C.Pernet, Adv.Carbohydr.Chem.Biochem. 33, 111 (1976).
4. B.Giese und J.Dupuis, Angew.Chem. 95, 633 (1983), Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 22, 622 (1983)
5. H.Kunz und J.Weißmüller, Liebigs Ann.Chem. 1983, 1561 und dort zit. Literatur.
6. T.Mukaiyama, Angew.Chem. 89, 858 (1977), Angew.Chem.,Int.Ed.Engl. 16, 817 (1977).
7. Die Stellung am C-1 kann nicht anhand der H-1/H-2-Kopplung bestimmt werden. H-1 zeigt keine Femkopplung. Bezüglich der Chemischen Verschiebungen gibt es für die neuartigen Verbindungen kein Vergleichsmaterial.
8. E.F.L.J.Anet, Carbohydr.Res. 1, 348 (1965).
9. K.Bock und C.Pedersen, Acta Chem.Scand. 25, 1021 (1971).
10. F.W.Lichtentbaler und U.Kraska, Carbohydr.Res. 58, 363 (1977).

(Received in Germany 3 May 1984)