

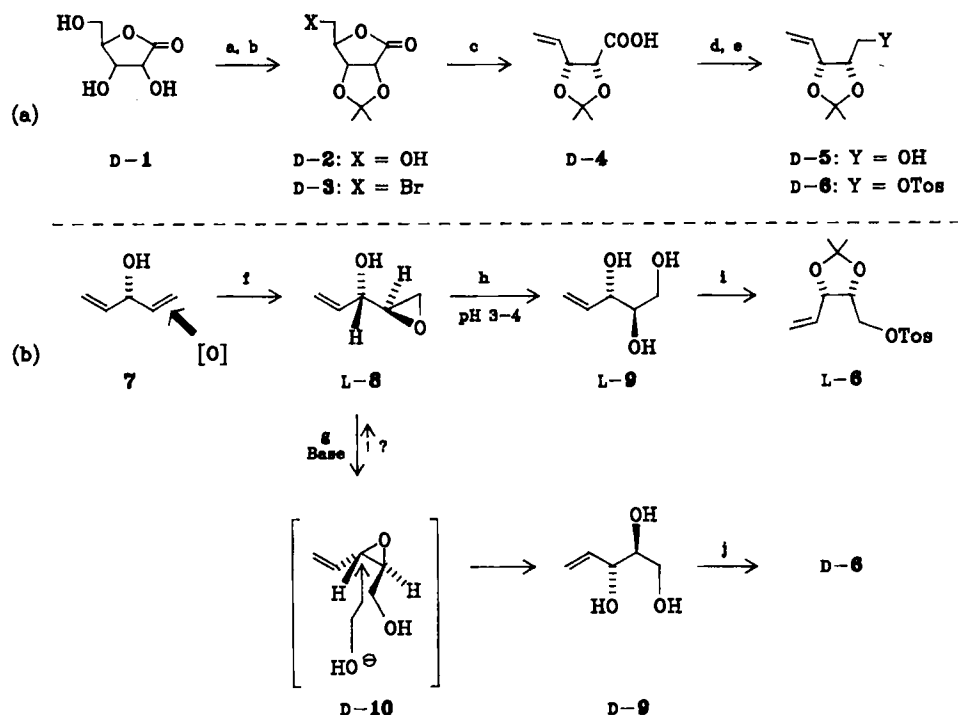
# Synthese von *erythro*-D- und -L-4-Pententriolen; selektive Epoxyallylalkohol-Hydrolyse unter Retention oder zweifacher Inversion (Enantiomerisierung)\*\*

Von Brigitte Häfele, Detlef Schröter und Volker Jäger\*

Für Untersuchungen zur Stereoselektion bei Cycloadditionen<sup>[1]</sup> benötigten wir 5-substituierte 4-Vinyldioxolane mit *erythro*(*cis*)-Konfiguration (vgl. 4–6). Wir berichten hier über zwei Routen – ausgehend von Ribonolacton D-1 (a) und 1,4-Pentadien-3-ol („Divinylcarbinol“) 7 (b), auf denen die Verbindungen D-6 und L-6 in hohen Diastereomeren- wie Enantiomerenverhältnissen zugänglich sind (Schema 1).

Für die Synthese der L-*erythro*-Verbindungen wurde eine Route gewählt, die auf der asymmetrischen Epoxidation nach Sharpless et al.<sup>[4]</sup> beruht. Befunde mit chiralen, sekundären Allylalkoholen<sup>[4b-d,5]</sup> ließen „Divinylcarbinol“ 7 als geeignetes Edukt erscheinen. 7, eine achirale Verbindung mit vier stereoheterotopen Seiten, sollte bei Anwendung der (+)-Diethyltartrat(DET)-Variante mit hoher Stereoselektivität von der *Re,Re*-Seite angegriffen werden<sup>[6]</sup>.

Tatsächlich ergab die Epoxidation von 7 nach destillativer Aufarbeitung<sup>[5]</sup> den Epoxyallylalkohol 8 diastereomerenrein (<sup>13</sup>C-NMR) in 55–65% Ausbeute, jedoch im Gemisch mit *tert*-Butylhydroperoxid/*tert*-Butylalkohol. Da 8 daraus nicht rein erhalten werden konnte<sup>[7]</sup>, wurde das Gemisch mit Kaliumhydroxid in wäßrigem Dioxan bei 100°C



Schema 1. Routen zu (geschützten) D- und L-4-Pententriolen aus (a) Ribonolacton D-1 und (b) 1,4-Pentadien-3-ol 7. Die Diastereomerenverhältnisse sind in eckigen Klammern angegeben. a) Lit. [2a]. b) *N*-Bromsuccinimid, PPh<sub>3</sub> [2b]; D-3: 80%, Fp=88.5–89.5°C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> –44.7 ( $c$ =1.01, CHCl<sub>3</sub>); vgl. Lit. [2c]. c) Zn–Cu, Aceton, Rückfluß [2d]; D-4: 85% [ $>97:3$  nach <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR] [2e, f]. d) LiAlH<sub>4</sub>; D-5: 93%, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> –44.0 ( $c$ =4.89, CHCl<sub>3</sub>) [ $>99:1$  nach <sup>13</sup>C-NMR]. e) TosCl, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 50°C, 7 d; D-6: 57%, Fp=56–57°C (aus Petrolether/Et<sub>2</sub>O), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> –44.5 ( $c$ =1.87, CHCl<sub>3</sub>) [ $>98:2$  nach HPLC und NMR]. f) *t*BuOOH, Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub>, *R,R*-(+)-Diethyltartrat (2:1:1), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –24°C, 26 h (vgl. [4a, e]); Siedebereich 70–100°C/15 Torr (Kugelrohr); Zusammensetzung L-8 40–60%, Rest *t*BuOH/*t*BuOOH; Gesamtausbeute 55–65% (<sup>1</sup>H-NMR-Abschätzung) [ $>95:5$  nach <sup>13</sup>C-NMR]. g) KOH (6 Äquiv.), H<sub>2</sub>O-Dioxan (1:1.2), 100°C, 16 h; Siedebereich 150–170°C/0.1 Torr (Kugelrohr); D-9: 68% [ $>95:5$  nach <sup>13</sup>C-NMR], [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +21.7 ( $c$ =0.567, CH<sub>3</sub>OH) [7b]. h) H<sub>2</sub>O, pH 3–4, 60°C, 18 h; Siedebereich 150–170°C/0.1 Torr (Kugelrohr); L-9: 61%, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> –25.5 ( $c$ =1.336, CH<sub>3</sub>OH). Bei anderen Ansätzen wurden Drehwerte von 24.2 bis 28.4 erhalten. D-9, das aus D-5 (ausgehend von D-1) hergestellt wurde, zeigte einen Drehwert von [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +27.6 ( $c$ =0.89, CH<sub>3</sub>OH). i) TosCl (1.1 Äquiv.), Pyridin (3 Äquiv.), 0°C→Raumtemperatur, 16 h; L-9-Monosylate: 60–70% nach Blitzchromatographie an Kieselgel (Et<sub>2</sub>O/Essigester/NEt<sub>3</sub> 8:2:0.1); Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub> (1.5 Äquiv.)/SnCl<sub>2</sub> (Kat.)/1,2-Dimethoxyethan, 60°C, 75 min; L-6: 59%, Fp=55–56°C (aus Petrolether/Et<sub>2</sub>O), [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +42.0 ( $c$ =1.005, CHCl<sub>3</sub>). j) Analog i).

Die D-*erythro*-Verbindungen 4–6 konnten in einfacher Weise aus D-Ribonolacton D-1 hergestellt werden. Das Tosylat D-6 – von parallelen Untersuchungen als kristalline Substanz bekannt<sup>[3]</sup> – wurde diastereomerenrein erhalten; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> –44.5 ( $c$ =1.87, CHCl<sub>3</sub>).

zum Triol 9 umgesetzt (viskoses Öl mit positivem Drehwert<sup>[7b]</sup>). 9 wurde durch Tosylierung und Acetonid-Bildung in das kristalline Tosylat 6 überführt, das wiederum als reines Diastereomer vorlag; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> –27.6 ( $c$ =0.54, CHCl<sub>3</sub>).

Nach Vergleich mit dem für D-6 (aus D-1) erhaltenen Drehwert bedeutet dies, daß D-6/L-6 im Verhältnis von ca. 80:20 entstanden waren, was im Widerspruch zu den gesicherten Erkenntnissen über den sterischen Ablauf dieser Reaktion steht: 1) Die Sequenz verlief mit sehr hoher Diastereo-, aber vergleichsweise geringer Enantioselektivität. 2) Als Hauptprodukt war das „falsche“ Enantiomer gebildet worden!

[\*] Prof. Dr. V. Jäger, Dipl.-Chem. B. Häfele, Dipl.-Chem. D. Schröter  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Am Hubland, D-8700 Würzburg

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld, gefördert. Die beschriebenen Ergebnisse wurden auf dem X. International Congress of Heterocyclic Chemistry, August 1985, in Waterloo (Kanada) vorgetragen, vgl. [1b]. Wir danken Frau B. Kuhn und Frau D. Michel für experimentelle Hilfe.

Die Analyse dieses Sachverhalts ergab, daß das D-6/L-6-Gemisch *nicht* die tatsächliche Seitendifferenzierung der (+)-DET-Epoxidierung widerspiegeln konnte: D-8 (und damit D-6) wäre nämlich durch den Angriff auf die am wenigsten reaktive *Si, Si*-Seite von **8** entstanden<sup>[4b, c]</sup>.

In der Tat stellte sich heraus, daß die stark basischen Bedingungen der Epoxid-Öffnung die Konfigurationsumkehr hervorriefen: Hydrolyse bei pH 3–4 ergab das Triol **9** in etwa 60% Ausbeute, jedoch mit höherem, entgegengesetztem Drehwert<sup>[7b]</sup> (siehe Schema 1). Dieses Triol wurde wie zuvor in **6** überführt, das nach Umkristallisation eine spezifische Drehung  $[\alpha]_D^{20} +42.0$  ( $c=1.005$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) aufwies. Dies entspricht einem D-6/L-6-Verhältnis von ca. 3:97, nun in Einklang mit den Erwartungen.

Die Reaktion von L-8 mit starker Base, die zu D-9 als Haupt-Enantiomer führt, bewirkt somit im Endeffekt eine *Enantiomerisierung durch zweifache Inversion* (siehe Schema 1). Diesen ungewöhnlichen Verlauf einer Epoxyalkohol-Payne-Umlagerung/Ringöffnung<sup>[4d, 8]</sup> führen wir darauf zurück, daß die Allyl-Position in D-10 gegenüber der endständigen Position in L-8 stärker aktiviert ist (Normalfall: reaktivere terminale Position).

Die genannten optisch aktiven Olefine sind vielfältig einsetzbare C<sub>5</sub>-Bausteine<sup>[9]</sup>. Darüber hinaus eröffnet das Reaktionssystem in Schema 1 (b) zwei Möglichkeiten der Stereokontrolle: L-8 wie D-8 sind ausgehend von **7** erhältlich, und zwar durch Epoxidation in Gegenwart von (+)- bzw. (–)-DET; beide Enantiomere von **9** sind aus dem Epoxyallylalkohol L-8 zugänglich, wobei die Bedingungen für die vollständige Doppelinversion zu optimieren bleiben.

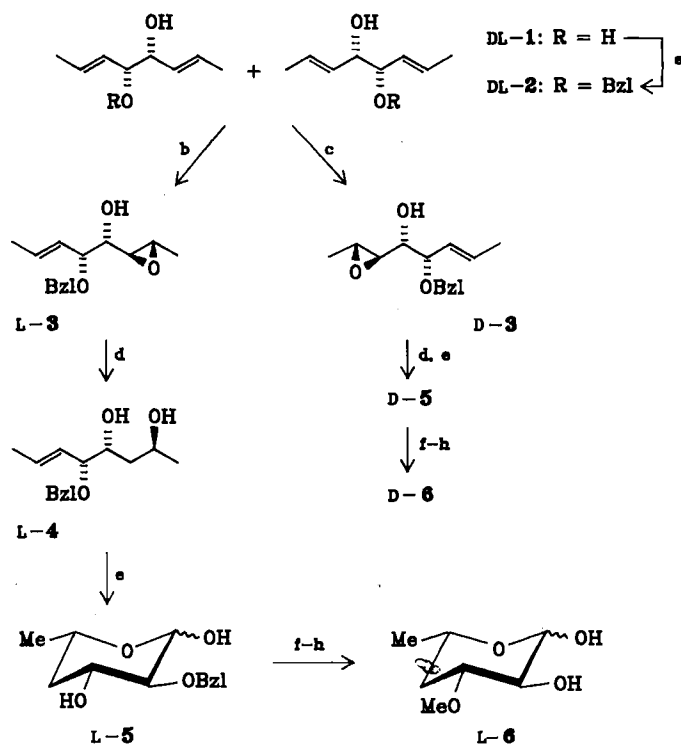
Eingegangen am 18. Juli,  
veränderte Fassung am 25. Oktober 1985 [Z 1393]

- [1] a) V. Jäger, R. Schohe, E. F. Paulus, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5501; K. N. Houk, S. R. Moses, Y.-D. Wu, N. G. Rondan, V. Jäger, R. Schohe, F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3880; b) Übersicht: V. Jäger, I. Müller, R. Schohe, M. Frey, R. Ehrler, B. Häfele, D. Schröter, *Lect. Heterocycl. Chem.*, im Druck.
- [2] a) L. Hough, J. K. N. Jones, D. L. Mitchell, *Can. J. Chem.* 36 (1958) 1720; b) S. Hanessian, M. M. Ponpipom, P. Lavalee, *Carbohydr. Res.* 24 (1982) 45; c) C. S. Wilcox, L. M. Thomasco, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 546; d) vgl. V. Jäger, H. Grund, W. Schwab, *Angew. Chem.* 91 (1979) 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 78; e) vergleichbare Synthesen von ungesättigten Zuckern siehe B. Berner, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1328, zit. Lit.; f) Alternative Synthese des Methylesters von **4**: R. W. Hoffmann, W. Ladner, *Chem. Ber.* 116 (1983) 1631.
- [3] Vinylmagnesiumbromid-Addition an 2,3-O-Isopropyliden-D-glycerinaldehyd ergab bestenfalls ein 75:25-Gemisch der *erythro*/*threo*-Addukte (ZnCl<sub>2</sub>-Zusatz), unter beträchtlicher Racemisierung, wie nach Trennung/Umwandlung in *erythro*-**6** gefunden wurde: D. Schröter, V. Jäger, unveröffentlichte Ergebnisse 1984/1985. Ähnliche Untersuchungen siehe K. Mead, T. L. McDonald, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 422; Übersicht: J. Mulzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 32 (1984) 16, 146.
- [4] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5974; J. G. Hill, K. B. Sharpless, *Org. Synth.* 63 (1984) 66; b) V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6237; c) K. B. Sharpless, C. H. Behrens, T. Katsuki, A. W. M. Lee, V. S. Martin, M. Takatani, S. M. Viti, F. J. Walker, S. S. Woodard, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 589; d) Übersichten siehe [4c] und C. H. Behrens, K. B. Sharpless, *Aldrichim. Acta* 16 (1983) 67; S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* 97 (1985) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 1; e) verkürzte Aufarbeitung: B. D. Johnston, A. C. Oehlschlager, *Can. J. Chem.* 62 (1984) 2148.
- [5] Ähnliche Fälle von Stereodifferenzierung siehe J. J. Partridge, N. K. Chadha, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 532, 7171.
- [6] Nicht-stereoselektive Persäure-Epoxidation von **7**: D. Holland, J. F. Stoddart, *Carbohydr. Res.* 100 (1982) 207.
- [7] a) Korrekte Elementaranalysen wurden für D-3 bis D-6 [Route (a)] und D-1/-6 [Route (b)] erhalten. b) Wegen der allgemein schwierigen Reinigung derartiger Verbindungen und der Fehlergrenzen bei polarimetrischen Bestimmungen von Enantiomerenverhältnissen sind die spezifischen Drehwerte der Triole (viskose Öle) als angenähert zu betrachten; vgl. Diskussion von V. Schurig, *Kontakte (Darmstadt)* 1985 (1) 54.
- [8] G. B. Payne, *J. Org. Chem.* 27 (1962) 3819.
- [9] Ein ähnliches Konzept mit Divinylglykol als Edukt wurde von R. R. Schmidt et al. entwickelt (siehe U. Kűfner, R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* 98 (1986) 90; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) Nr. 1). Wir danken Prof. Schmidt für die Vorinformation und offene Diskussionen.

## Divinylglykole zur Synthese von Desoxyhexosen – Synthese von D- und L-Chalcose\*\*

Von Ulrike Kűfner und Richard R. Schmidt\*

Desoxyhexosen und insbesondere 2,6- und 4,6-Didesoxyhexosen sind Bestandteile von zahlreichen Naturstoffen<sup>[1]</sup>. Wir haben ausgehend von racemischen oder *meso*-Divinylglykolen ein variables Konzept zur Synthese enantiomerenreiner Didesoxyzucker entwickelt<sup>[2, 3]</sup>, das nur wenige Schritte erfordert und am Beispiel der Synthese von D- bzw. L-Chalcose<sup>[4, 5]</sup> (D-6 bzw. L-6) erläutert werden soll (Schema 1).



Schema 1. Synthese von D- und L-Chalcose D-6 bzw. L-6. a)  $\text{PhCH}_2\text{Br}$ , Dimethylformamid (DMF),  $\text{BaO}/\text{Ba}(\text{OH})_2$  (46%). b)  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ,  $t\text{BuOOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (+)-Diethyltartrat (35%). c)  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ,  $t\text{BuOOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (–)-Diethyltartrat (35%). d) Red-Al, Tetrahydrofuran (86%). e)  $\text{I}_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 2.  $\text{Me}_2\text{S}$  (81%). f)  $\text{PhCH}_2\text{OH}$ ,  $\text{HCl}$  (70%). g)  $\text{MeI}$ ,  $\text{NaH}$ , DMF (83%). h)  $\text{Pd}/\text{C}$ ,  $\text{H}_2$ , Essigester (89%).

Das *threo*-Dipropenylglykol DL-1, das durch reduktive Dimerisierung von Crotonaldehyd<sup>[6]</sup> und einfache Diastereomerenentrennung<sup>[2]</sup> erhalten wird, läßt sich mit Benzylbromid zum Monobenzylderivat DL-2 umsetzen. Sharpless-Oxidation<sup>[7]</sup> führt zur kinetischen Racemattrennung unter Bildung der enantiomerenreinen Epoxide D-3 und L-3. Zur Gewinnung des jeweils anderen Enantiomers kann auch das zurückbleibende, an L-2 bzw. D-2 angereicherte Edukt eingesetzt werden; dadurch werden entsprechend höhere Ausbeuten (ca. 70%) an L-3 bzw. D-3 erhalten. Der Epoxidring in L-3 wird mit Red-Al [Natriumhydridobis(2-methoxyethoxy)aluminat] regioselektiv zum Triolderivat L-4 geöffnet; analoge Epoxidöffnungen wur-

[\*] Prof. Dr. R. R. Schmidt, Dipl.-Chem. U. Kűfner  
Fakultät für Chemie der Universität  
Postfach 5560, D-7750 Konstanz

[\*\*] De-novo-Synthesen von Kohlenhydraten und verwandten Naturstoffen, 20. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 19. Mitteilung: [3].