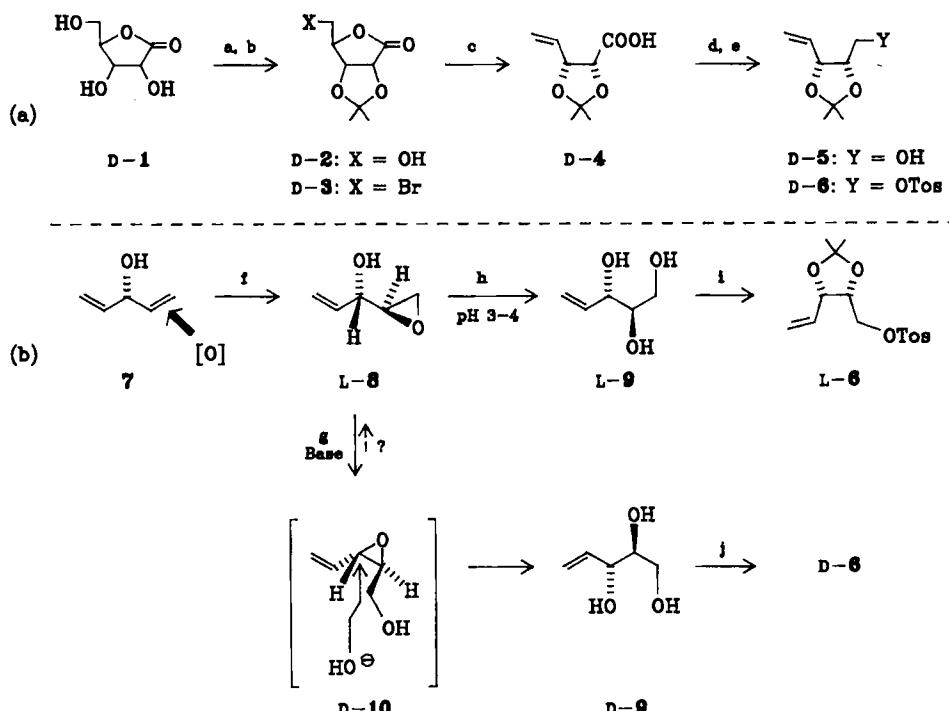


Synthese von *erythro*-D- und -L-4-Pententriolen; selektive Epoxyallylalkohol-Hydrolyse unter Retention oder zweifacher Inversion (Enantiomerisierung)**

Von Brigitte Häfele, Detlef Schröter und Volker Jäger*

Für Untersuchungen zur Stereoselektion bei Cycloadditionen^[1] 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).



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, PPh₃, [2b]; D-3: 80%, Fp = 88.5–89.5 °C, $[\alpha]_D^{25} = -44.7$ ($c = 1.01$, CHCl₃); vgl. Lit. [2c]. c) Zn-Cu, Aceton, Rückfluß [2d]; D-4: 85% [$>97:3$ nach ¹H- und ¹³C-NMR] [2e, f]. d) LiAlH₄; D-5: 93%, $[\alpha]_D^{25} = -44.0$ ($c = 4.89$, CHCl₃) [$>99:1$ nach ¹³C-NMR]. e) TosCl, Pyridin, CH₂Cl₂, 50 °C, 7 d; D-6: 57%, Fp = 56–57 °C (aus Petrolether/Et₂O), $[\alpha]_D^{25} = -44.5$ ($c = 1.87$, CHCl₃) [$>98:2$ nach HPLC und NMR]. f) tBuOOH, Ti(O*i*Pr)₄, R,R-(+)-Diethyltartrat (2:1:1), CH₂Cl₂, –24 °C, 26 h (vgl. [4a, e]); Siedebereich 70–100 °C/15 Torr (Kugelrohr); Zusammensetzung L-8 40–60%, Rest tBuOH/tBuOOH; Gesamtausbeute 55–65% (¹H-NMR-Abschätzung) [$>95:5$ nach ¹³C-NMR]. g) KOH (6 Äquiv.), H₂O-Dioxan (1:1.2), 100 °C, 16 h; Siedebereich 150–170 °C/0.1 Torr (Kugelrohr); D-9: 68% [$>95:5$ nach ¹³C-NMR], $[\alpha]_D^{25} = +21.7$ ($c = 0.567$, CH₃OH) [7b]. h) H₂O, pH 3–4, 60 °C, 18 h; Siedebereich 150–170 °C/0.1 Torr (Kugelrohr); L-9: 61%, $[\alpha]_D^{25} = -25.5$ ($c = 1.336$, CH₃OH). 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 $[\alpha]_D^{25} = +27.6$ ($c = 0.89$, CH₃OH). i) TosCl (1.1 Äquiv.), Pyridin (3 Äquiv.), 0 °C–Raumtemperatur, 16 h; L-9-Monotosylat: 60–70% nach Blitzchromatographie an Kieselgel (Et₂O/Essigester/NEt₃, 8:2:0.1); Me₂C(OMe)₂ (1.5 Äquiv.)/SnCl₂ (Kat.)/1,2-Dimethoxyethan, 60 °C, 75 min; L-6: 59%, Fp = 55–56 °C (aus Petrolether/Et₂O), $[\alpha]_D^{25} = +42.0$ ($c = 1.005$, CHCl₃). j) Analog i].

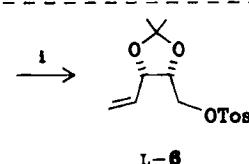
Die D-*erythro*-Verbindungen 4–6 konnten in einfacher Weise aus D-Ribonolacton D-1 hergestellt werden. Das Tosylat D-6 – von parallelen Untersuchungen als kristalline Substanz bekannt^[3] – wurde diastereomerenrein erhalten; $[\alpha]_D^{25} = -44.5$ ($c = 1.87$, CHCl₃).

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

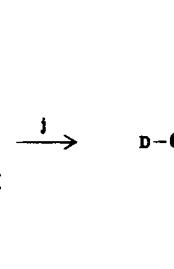
[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld, gefördert. Die beschriebenen Ergebnisse wurden auf dem X. International Congress of Heterocyclic Chemistry, August 1985, in Waterloo (Kanada) vorgetragen, vgl. [1b].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

Für die Synthese der L-*erythro*-Verbindungen wurde eine Route gewählt, die auf der asymmetrischen Epoxidation nach Sharpless et al.^[4] beruht. Befunde mit chiralen, sekundären Allylalkoholen^[4b–d, 5] 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^[6].

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



L-6



D-6

zum Triol 9 umgesetzt (viskoses Öl mit positivem Drehwert^[7b]). 9 wurde durch Tosylierung und Acetonid-Bildung in das kristalline Tosylat 6 überführt, das wiederum als reines Diastereomer vorlag; $[\alpha]_D^{25} = -27.6$ ($c = 0.54$, CHCl₃).

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!

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^[4b,c].

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^[7b] (siehe Schema 1). Dieses Triol wurde wie zuvor in 6 überführt, das nach Umkristallisation eine spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} +42.0$ ($c=1.005$, CHCl₃) 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 Epoxyalcohol-Payne-Umlagerung/Ringöffnung^[4d,8] 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 C₅-Bausteine^[9]. 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 Doppelinvolution zu optimieren bleiben.

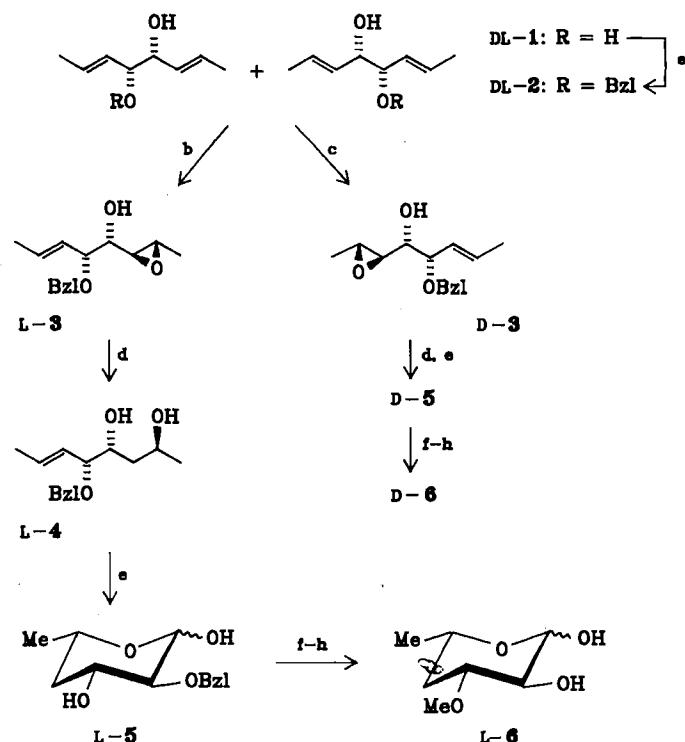
eingegangen am 18. Juli,
veränderte Fassung am 25. Oktober 1985 [Z 1393]

- [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. Rondon, V. Jäger, R. Schohe, F. R. Fronczeck, *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. Hannessian, M. M. Ponpipom, P. Lavallee, *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. Bernet, 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 bestensfalls ein 75:25-Gemisch der *erythro/threo*-Addukte (ZnCl₂-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 Auflistung: B. D. Johnston, A. C. Oehlschlager, *Can. J. Chem.* 62 (1984) 2148.
- [5] Ähnliche Fälle von Stereoindifferenzierung siehe J. J. Partridge, N. K. Chadha, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 532, 7171.
- [6] Nicht-stereoselective 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-/L-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. Küsner, 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 Küsner und Richard R. Schmidt*

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



Schema 1. Synthese von D- und L-Chalcose D-6 bzw. L-6. a) PhCH₂Br, Dimethylformamid (DMF), BaO/Ba(OH)₂ (46%). b) Ti(O*i*Pr)₄, *t*BuOOH, CH₂Cl₂, (+)-Diethyltartrat (35%). c) Ti(O*i*Pr)₄, *t*BuOOH, CH₂Cl₂, (-)-Diethyltartrat (35%). d) Red-Al, Tetrahydrofuran (86%). e) I₂O₃, MeOH/CH₂Cl₂; 2. Me₂S (81%). f) PhCH₂OH, HCl (70%). g) MeI, NaH, DMF (83%). h) Pd/C, H₂, Essigester (89%).

Das *threo*-Dipropenylglykol DL-1, das durch reduktive Dimerisierung von Crotonaldehyd^[6] und einfache Diastereomerentrennung^[2] erhalten wird, läßt sich mit Benzylbromid zum Monobenzyllderivat DL-2 umsetzen. Sharpless-Oxidation^[7] 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 wurden

* Prof. Dr. R. R. Schmidt, Dipl.-Chem. U. Küsner
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].