

- [19] B. K. Chakraverty, *J. Phys. (Paris)* 42 (1981) 1351.  
 [20] B. V. B. Sarkissian, J. L. Tholence, *J. Magn. Magn. Mater.* 54–57 (1986) 1525.  
 [21] A. W. Sleight, J. L. Gillson, P. E. Bierstedt, *Solid State Commun.* 17 (1975) 27.  
 [22] J. G. Bednorz, K. A. Müller, *Z. Phys. B* 64 (1986) 189.  
 [23] M. K. Wu, J. R. Ashburn, C. J. Torng, P. H. Hor, R. L. Meng, L. Gao, Z. J. Huang, Y. Q. Wang, C. W. Chu, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 908.  
 [24] T. M. Rice, L. Sneddon, *Phys. Rev. Lett.* 47 (1981) 689.  
 [25] B. N. Figgis, J. Lewis, *Prog. Inorg. Chem.* 6 (1964) 37.  
 [26] R. L. Greene, H. Maletta, T. S. Plaskett, J. G. Bednorz, K. A. Müller, *Solid State Commun.* 63 (1987) 379.  
 [27] D. Vaknin, S. K. Sinha, D. E. Moncton, D. C. Johnston, J. M. Newsam, C. R. Satinya, H. E. King, Jr., *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 2802.  
 [28] C. M. Varma, S. Schmitt-Rinck, E. Abrahams, *Solid State Commun.* 62 (1987) 681.  
 [29] K. Sreedhar, T. V. Ramakrishnan, C. N. R. Rao, *Solid State Commun.* 63 (1987) 835.  
 [30] W. I. F. David, W. T. A. Harrison, J. M. F. Gunn, O. Moze, A. K. Soper, P. Day, J. D. Jorgensen, D. G. Hinks, M. A. Beno, L. Soderholm, D. W. Capone II, I. K. Schuller, C. U. Segre, K. Zhang, J. D. Grace, *Nature (London)* 327 (1987) 310.  
 [31] H. H. Wang, U. Geiser, R. J. Thorn, K. D. Carlson, M. A. Beno, M. R. Monaghan, T. J. Allen, R. B. Proksch, D. L. Stupka, W. K. Kwok, G. W. Crabtree, J. M. Williams, *Inorg. Chem.* 26 (1987) 1190.  
 [32] R. J. Cava, R. B. van Dover, B. Batlogg, E. A. Rietman, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 408.  
 [33] T. M. Rice, *Z. Phys. B* 67 (1987) 141.  
 [34] P. W. Anderson, *Science (Washington)* 235 (1987) 1196.  
 [35] N. Mott, *Nature (London)* 327 (1987) 185.  
 [36] A. Simon, *Angew. Chem.* 99 (1987) 602; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 579. Siehe auch M. J. S. Dewar, *ibid.* 99 (1987) 1313 bzw. 26 (1987) Nr. 12.

## Beweis der (S,S)-Konfiguration von (–)-Biseton durch Synthese aus D-Glucose\*\*

Von Manfred Brehm, William G. Dauben, Peter Köhler und Frieder W. Lichtenhaler\*

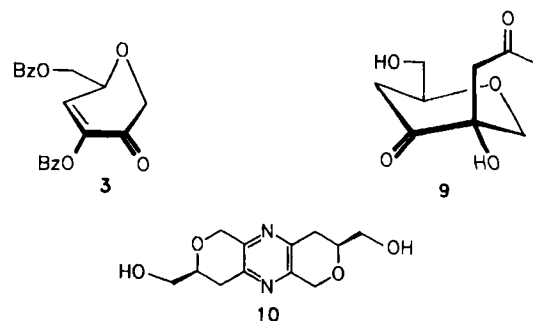
Professor Klaus Hafner zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Synthese enantiomerenreiner Nicht-Kohlenhydrat-Naturstoffe aus wohlfeilen Zuckern ist nur dann von *praktischem* Wert, wenn die Reaktionen und die Gesamtstufenzahl sinnvolle Gesamtausbeuten zulassen, wenn man mit einfachen Reagentien und ohne aufwendige Trennoperationen auskommt und wenn die Reaktionsfolge problemlos in einen 10–100 g-Maßstab transponierbar ist. Derartige Praktikabilitätskriterien erfordern gewöhnlich die Überführung eines mit OH-Gruppen überfunktionalisierten Zuckers mit unnötig vielen Chiralitätszentren in einen enantiomerenreinen Synthesebaustein, der ein oder zwei Chiralitätszentren und vielseitig umsetzbare funktionelle Gruppen enthält, wobei die Effizienz dieses Einstiegs über die präparative Brauchbarkeit der beabsichtigten Totalsynthese entscheidet.

Ein diesen Kriterien genügender Synthesebaustein ist das Dihydropyranon **3**, das aus D-Glucose in sechs Stufen zugänglich ist<sup>[1]</sup> und für das wir hier eine stark verbesserte, im 100 g-Maßstab durchführbare Darstellung beschreiben<sup>[2]</sup>, bei der die sechsstufige Reaktionssequenz in zwei Eintopfreaktionen zusammengefaßt wird (Schema 1): D-

Glucose → Hydroxyglucosester **1** (80%)<sup>[3]</sup> und Hydroxylaminolyse → Entoximierung → Eliminierung (84% für **1** → **2a** → **2b** → **3**).

Das Dihydropyranon **3** läßt sich selektiv monooximieren, wodurch die als Enolester blockierte zweite Carbonylgruppe ohne Nebenreaktionen freigesetzt werden kann, was die Synthese von (S,S)-Palythazin **10** ermöglichte<sup>[4,5]</sup>, einem aus dem Salzwasserinvertebrat *Palythoa tuberculosa* isolierten<sup>[6]</sup> Produkt. Detailliertes Studium der an **3** mit C-Nucleophilen erzielbaren Regio- und Stereoselektivitäten<sup>[7]</sup> führte jetzt – auf zwei Wegen – zum (S,S)-Biseton **9**, einem Inhaltsstoff der gorgonischen Weichkoralle *Briareum polyanthes*<sup>[8]</sup>.



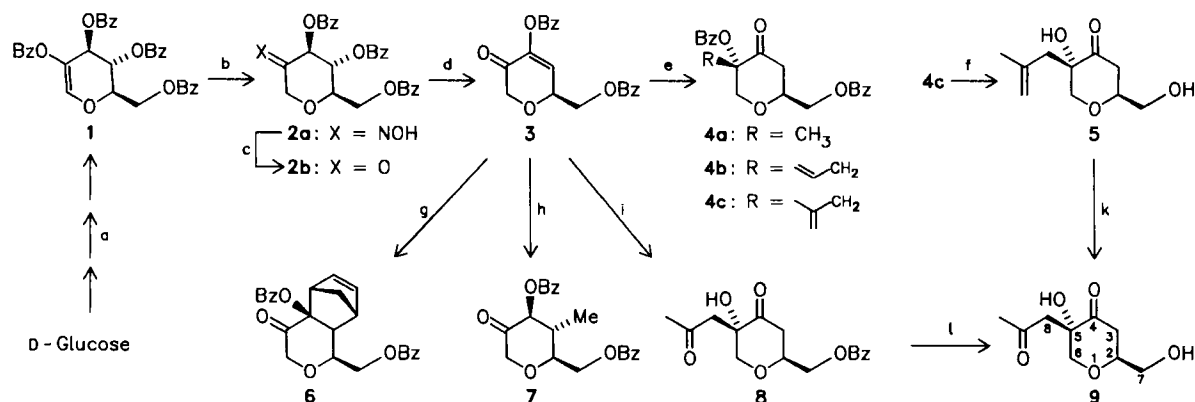
Während die bei Additionsreaktionen an **3** erzielbaren Regioselektivitäten naturgemäß von der Art der Reagentien und den gewählten Bedingungen abhängen, wird der sterische Verlauf dieser Additionen eindeutig durch die Briefumschlag-Konformation °E von **3** – fünf weitgehend coplanare C-Atome mit aus dieser Ebene herausstehendem Ring-O-Atom<sup>[9]</sup> – determiniert. So verläuft die durch Hochstdruck (15 kbar) auslösbare Cycloaddition von Cyclopentadien an **3** bevorzugt (4:1-Selektivität) von der dem Ring-O-Atom entgegengesetzten α-Seite, d. h. zum α-endo-Produkt **6** (Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = -103$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )<sup>[10]</sup>), dem im Hinblick auf die leicht realisierbare Spaltung der olefinischen Doppelbindung und der Öffnung des pyranoiden Ringes Bedeutung zur Synthese cyclopentanoider Naturstoffe zukommt<sup>[7b]</sup>.

Mit Organocupraten erfolgt erwartungsgemäß 1,4-Addition, jedoch ist das Reaktionsbild nicht einheitlich; daß mit  $\text{Li}_2\text{Cu}_3\text{Me}_5$  jedoch 40% des C-Methyl-verzweigten Tetrahydropyranons **7** als Monohydrat ( $\text{Fp} = 118\text{--}120^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -38$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) erhalten werden können, weist auf eine gewisse α-Stereoselektivität hin. Mit Methyllithium oder Grignard-Verbindungen dominiert eindeutig die Addition an die Carbonylgruppe des Enolon-Systems, wobei das Primäraddukt durch  $\text{O}^4 \rightarrow \text{O}^3$ -Benzoylwanderung – gewöhnlich baseninduziert bei der Aufarbeitung erfolgend<sup>[12]</sup> – in ein 4-Tetrahydropyranon übergeht, z. B. **3** → **4a** ( $\text{Fp} = 125\text{--}127^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -89$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Die hierbei beobachtete (<sup>1</sup>H-NMR) 4:1-Präferenz des nucleophilen Angriffs von der β-Seite weist auf eine Komplexierung des Mg in  $\text{MeMgI}$  durch Ring- und Carbonyl-O-Atom von **3** in der °E-Vorzugskonformation hin. Das Lithiumenolat von Aceton – ein zur Synthese von **9** geeignetes  $\text{C}_3$ -Reagens – addiert mit gleicher Stereoselektivität, wobei nach wäßriger Aufarbeitung das 2-Oxopropyl-verzweigte Tetrahydropyranon **8**<sup>[11]</sup> in 60% Ausbeute kristallin isolierbar ist, neben 12% des 5-Epimers (Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = -24$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Deutlich höhere Selektivitäten von 10:1 zugunsten der β-Addukte **4b** und **4c** liefern dagegen – nicht unerwartet<sup>[13]</sup> – Allyltitan- und Methylallyltitan-triisopropoxid, entsprechend einer noch eindeutigeren Komplexierung des Organotitanats mit Ring- und Carbonyl-O-Atom in **3**. Hierbei

[\*] Prof. Dr. F. W. Lichtenhaler, Dipl.-Ing. M. Brehm  
 Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule  
 Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

Prof. Dr. W. G. Dauben, Dr. P. Köhler  
 Department of Chemistry, University of California  
 Berkeley, CA 94720 (USA)

[\*\*] Enantiomerenreine Bausteine aus Zuckern, 5. Mitteilung. Auszugsweise präsentiert auf dem 4th Eur. Carbohydr. Symp. in Darmstadt, 13.–17. Juli 1987 (Abstr. A-67). Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (THD) und dem National Institute of General Medicine (UCB) gefördert. – 4. Mitteilung: F. W. Lichtenhaler, K. Lorenz, W. Y. Ma, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 47.



Schema 1. Synthese von (–)-Bisetton 9 aus D-Glucose. a) Drei Stufen [3] (80%); b)  $\rightarrow$  c)  $\rightarrow$  d) [2] (84%); e)  $3 \rightarrow 4a$ : MeMgI/Et<sub>2</sub>O, –78°C, 15 min (69%);  $3 \rightarrow 4b$ : (CH<sub>2</sub>=CH–CH<sub>2</sub>)Ti(OiPr)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 15 min, –78°C (85%);  $3 \rightarrow 4c$ : (CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)–CH<sub>2</sub>)Ti(OiPr)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78°C, dann f) NaOMe/MeOH, 15 min, 25°C (83%); g) Cyclopentadien, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 15 kbar, 48 h, 25°C (53%); h) Li<sub>2</sub>Cu<sub>3</sub>Me<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, 30 min, –78°C (40%); i) MeC(OLi)=CH<sub>2</sub>, THF, –78°C, 10 min, dann H<sub>2</sub>O, 2 h, –20°C (60%); k) O<sub>3</sub>/HOAc/Zn, 2 h, 25°C (84%); l) NaOMe/MeOH, 12 h, 0°C (92%).

kristallisiert das allylverzweigte **4b** (Fp = 105–106°C,  $[\alpha]_D^{20} = -86$ , CHCl<sub>3</sub>) spontan aus der Lösung, während die sirupöse Methylallylverbindung **4c** infolge schwieriger Abtrennung des 5-Epimers (6% nach <sup>1</sup>H-NMR) zweckmäßigerweise erst nach Entbenzoylierung als **5**<sup>[11]</sup> (83% aus **3**) rein isoliert wird.

**8**, dessen Konfiguration am tertiären C-5 zweifelsfrei durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen wurde<sup>[14]</sup>, ist das 7-O-Benzoylderivat von Bisetton **9**, in das es durch Zemplén-Verseifung ebenso übergeht (92%) wie das Methylallylverzweigte **5** durch Ozonolyse und Reduktion (84%). Daß synthetisches **9** dem aus *Briareum polyanthes* isolierten Produkt<sup>[8]</sup> gleicht, beweisen <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren, sowie Drehwert und Drehsinn; daß der  $[\alpha]_D^{20}$ -Wert der natürlichen Verbindung (Öl, –43.6 ( $c = 4.25$ , EtOH)<sup>[8]</sup>) nicht unbeträchtlich tiefer liegt als der von synthetischem **9** (Sirup, –69.4 ( $c = 1.1$ , EtOH)) ist sicher darauf zurückzuführen, daß das aus der Weichkoralle isolierte Produkt (73 mg aus 31.3 g wasserlöslichem Material via Gelchromatographie<sup>[8]</sup>) nicht völlig rein war. Unabhängig von der Höhe des Drehwertes beweist bereits der gleiche Drehsinn von synthetischem und natürlichem **9** dessen bislang unbekannte absolute Konfiguration als die einer (2*S*,5*S*)-Verbindung, denn die relative Konfiguration war bereits festgelegt<sup>[8]</sup>, und die einzig mögliche (*R,R*)-Alternative müßte einen positiven Drehwert von mindestens 43° liefern.

Damit hat neben Palythazin **10** auch Bisetton **9** – beides Weichkoralleninhaltsstoffe – (*S,S*)-Konfiguration, was die Biogenese beider aus D-Glucose via Oxidation und Eliminierung von Wasser, verbunden mit Transaminierung bzw. C-Verzweigung nahelegt, wahrscheinlich sogar über ein dem Baustein **3** entsprechendes Biosyntheseäquivalent. In diesem Fall folgen die hocheffizienten Synthesen von **9** und **10** aus D-Glucose (37% Ausbeute über acht bzw. 26%<sup>[4]</sup> über neun Stufen) in wesentlichen Teilen deren Biogenese.

Eingegangen am 18. August 1987 [Z 2404]

im Vakuum eingeengt und aus Ethanol kristallisiert: 91 g **2a** (Nadeln, Fp = 176–177°C,  $[\alpha]_D^{20} = -53$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>)), die in eine Mischung aus 100 mL 2*N* HCl, 43 mL (0.75 mol) Acetaldehyd und 500 mL CH<sub>3</sub>CN eingetragen und 10 h bei Raumtemperatur gehalten werden. Die jetzt ausschließlich **2b** enthaltende Lösung (DC, Kieselgel, CCl<sub>4</sub>/EtOAc (2:1)) wird mit 200 g festem NaHCO<sub>3</sub> versetzt und 6 h kräftig gerührt. Eingießen in 1.5 L Wasser, Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 300 mL), Waschen der organischen Phasen mit Wasser, Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Abziehen der Lösungsmittel im Vakuum liefert einen Sirup, der beim Lösen in 250 mL heißem Methanol kristallisiert: 59.4 g **3** (84%), farblose Kristalle, Fp = 104–105°C,  $[\alpha]_D^{20} = -16$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.35$  (dd, 2-H<sub>a</sub>), 4.54 (d, 2-H<sub>b</sub>), 4.55 und 4.65 (2 dd, je 1 H, 7-H<sub>2</sub>), 5.01 (m, 6-H), 6.86 (d, 5-H),  $J(2a,2b) = 16.4$ ,  $J(2a,6) = 1.9$ ,  $J(5,6) = 2.0$ ,  $J(6,7) = 4.8$  und 5.9,  $J(7,7') = 11.8$  Hz.

- [3] a) Die Darstellung von **1** aus D-Glucose durch Benzoylierung [3b], Behandlung mit HBr/Eisessig [3c] und HBr-Eliminierung [3d] liefert Gesamtausbeuten um 60%, die sich nach unseren Erfahrungen mit Ansätzen im Mol-Maßstab auf 80% steigern lassen durch Verzicht auf Reinigung der Zwischenstufen; b) K. Maurer, R. Böhme, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 69 (1936) 1399; c) H. G. Fletcher, Jr., *Methods Carbohydr. Chem.* 2 (1963) 226; d) R. J. Ferrier, G. H. Sankey, *J. Chem. Soc. C* 1966, 2339.
- [4] P. Jarglis, F. W. Lichtenthaler, *Angew. Chem.* 94 (1982) 140; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 141.
- [5] F. W. Lichtenthaler in Atta-ur-Rahman (Hrsg.): *Natural Products Chemistry*, Springer, Heidelberg 1986, S. 227 ff.
- [6] D. Uemura, Y. Toya, I. Watanabe, Y. Hirata, *Chem. Lett.* 1979, 1481.
- [7] a) P. Köhler, geplante *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt; b) B. Kowalczyk, *Dissertation*, University of California, Berkeley 1988.
- [8] J. H. Cardellina II, R. L. Hendrickson, K. P. Manfredi, S. A. Strobel, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 727.
- [9] Dies belegen  $J(5,6)$ -Werte um 2 Hz und Röntgenstrukturanalysen einer Reihe analoger pyranoider Enolonester ebenso wie Kraftfeldberechnungen nach der  $\Pi$ -SCF-LCAO-MO-Methode [7a].
- [10] Die Konfigurationszuordnung erfolgte anhand der <sup>1</sup>H-NMR-Signale der olefinischen Protonen, die für **6** bei  $\delta = 6.12$  und 6.59 liegen, beim  $\alpha$ -exo-Produkt (Sirup, 12%,  $[\alpha]_D^{20} = -35$ , CHCl<sub>3</sub>) dagegen in einem Singulett bei  $\delta = 6.48$  zusammenfallen [7b].
- [11] Die neuen Verbindungen sind durch Spektren (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR, IR, MS) und Elementaranalysen charakterisiert. Beispielsweise **5**: Sirup,  $[\alpha]_D^{20} = -148.6$  ( $c = 1.1$ , CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.87$  und 4.77 (2 m, je 1 H, =CH<sub>2</sub>), 4.08 und 3.34 (2 d, je 1 H, 6-H<sub>2</sub>), 2.89 und 2.45 (2 dd, je 1 H, 3-H<sub>2</sub>), 2.76 und 2.52 (2 d, je 1 H, 8-H<sub>2</sub>), 2.17 (t, 1 H, 7-OH), 1.75 (s, 3 H, Me), 1.69 (s, 1 H, 5-OH),  $J(2,3) = 2.4$  und 11.5,  $J(3,3') = 13.9$ ,  $J(6,6') = 11.2$  Hz. – **8**: Nadeln, Fp = 103–105°C,  $[\alpha]_D^{20} = -31.6$  ( $c = 1.2$ , CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.20$  (s, 3 H, 10-H<sub>3</sub>), 2.72 und 2.84 (2 dd, je 1 H, 3-H<sub>2</sub>), 3.13 und 3.34 (2 d, je 1 H, 9-H<sub>2</sub>), 3.26 und 4.04 (2 d, je 1 H, 6-H<sub>2</sub>), 4.00 (m, 1 H, 2-H), 4.2 (br. s, 1 H, OH), 4.41 und 4.48 (2 dd, je 1 H, 7-H<sub>2</sub>),  $J(2,3e) = 3.1$ ,  $J(2,3a) = 11.5$ ,  $J(2,7) = 4.0$  und 5.5,  $J(3,3') = 13.3$ ,  $J(6,6') = 11.4$ ,  $J(7,7') = 11.9$ ,  $J(8,8') = 16.6$  Hz.
- [12] F. W. Lichtenthaler, U. Kraska, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1323; F. W. Lichtenthaler, S. Nishiyama, P. Köhler, H. J. Lindner, *Carbohydr. Res.* 136 (1985) 13.
- [13] M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* 106 (1982) 24; B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* 95 (1983) 18; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 37.
- [14] H. J. Lindner, Technische Hochschule Darmstadt, unveröffentlichte Ergebnisse.

[1] F. W. Lichtenthaler, P. Jarglis, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1425; F. W. Lichtenthaler, E. S. H. El Ashry, V. H. Göckel, *ibid.* 21 (1980) 1429.

[2] *Arbeitsvorschrift* für **1**  $\rightarrow$  **3**: Eine Lösung von 115 g (0.2 mol) **1** [3] und 55 g (0.8 mol) NH<sub>2</sub>OH·HCl in 500 mL wasserfreiem Pyridin wird 14 h auf 70°C erhitzt und nachfolgend im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mehrmals mit 2*N* HCl, sodann mit wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),