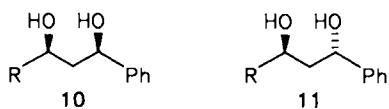


Wenn somit die Konfiguration der Folgeprodukte während des Halogen-Metall-Austauschs festgelegt wird, dann interessiert, welches der diastereotopen Brom-Atome in **1** bevorzugt ausgetauscht wird. Um dies zu klären, wurde das Gemisch der Diastereomere **7a** sowie **7b** mit alkalischem H_2O_2 zu einem Gemisch der bekannten Diole^[9] **10**/**11** oxidiert. Das Hauptdiastereomer hatte jeweils die *threo*-



Konfiguration **11**. Daraus folgt, daß in **1** bevorzugt das *pro-ul*-Brom-Atom^[10] unter Bildung des Carbenoids **2** ausgetauscht wird. Die (nicht bewiesene) Vorstellung, daß dabei eine Koordination der Organolithium-Verbindungen über die Trimethylsiloxy-Gruppe eine Rolle spielt^[3], war für die Wahl von **1** als Testverbindung entscheidend.

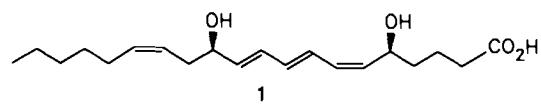
Eingegangen am 9. Mai 1988 [Z 2750]

- [1] Vgl. J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1-5, Academic Press, New York 1983-1985.
- [2] Zum Beispiel diastereotope Protonen in chiralen Sulfoxiden: R. Viau, T. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 1346; G. Solladié, R. G. Zimmermann, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5769; diastereotope Chlor-Atome in chiralen Dichlormethanboronsäureestern: D. S. Matteson, K. M. Sadhu, M. L. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 810.
- [3] K. G. Taylor, W. E. Hobbs, M. S. Clark, J. Chaney, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 2436; T. Harada, Y. Yamaura, A. Oku, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 60 (1987) 1715.
- [4] **1a** wurde durch Umsetzung von *tert*-Butyloxiran mit Dibrommethyl-lithium bei -100°C in Gegenwart von BF_3 -Ether und nachfolgende Silylierung hergestellt. **1b** wurde durch Umsetzung von Dibrommethyl-lithium bei -95°C mit Prenylbromid [5], gefolgt von Hydroborierung, Oxidation und Silylierung, gewonnen.
- [5] J. Villieras, B. Kirschleger, R. Tarhouni, M. Rambaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1986, 470, zit. Lit.
- [6] G. Köbrich, H. Trapp, *Chem. Ber.* 99 (1966) 670, 680.
- [7] Vgl. G. Köbrich, H. R. Merkle, *Chem. Ber.* 100 (1967) 3371.
- [8] Das **1b** entsprechende Bis(phenylseleno)acetal ergab nach Selen-Lithium-Austausch und nachfolgender Addition an Aceton ein Diastereomerenverhältnis von 91:9.
- [9] S. Kiyooka, H. Kuroda, Y. Shimasaki, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 3009.
- [10] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* 94 (1982) 696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 654.

Kurze, hohenantioselektive Synthese einer Schlüsselverbindung zur Herstellung von Leukotrien B₄ und dessen 14,15-Didehydro-Derivat

Von Kurt Nunn, Paul Mosset, René Grée* und Rolf Saalfrank

Im 5-Lipoxygenaseweg der Arachidonsäurekaskade entsteht Leukotrien B₄ (LTB₄) **1**, eine stark entzündungsfördernde Verbindung, die an vielen Krankheiten beteiligt ist^[11]. Daher findet die Herstellung von **1** und verwandten

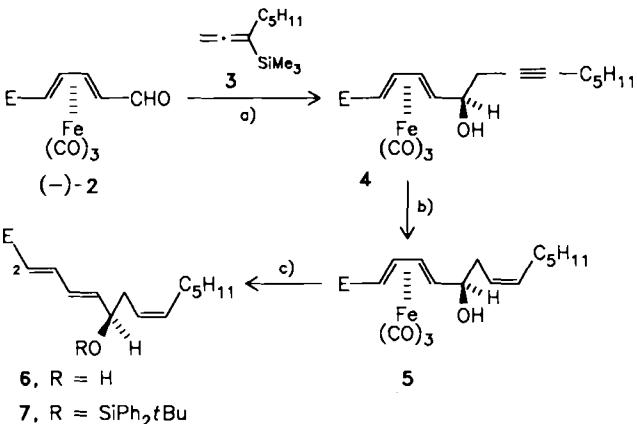


[*] Dr. R. Grée, K. Nunn, Dr. P. Mosset
Laboratoire de Chimie Organique Biologique, CNRS UA 704,
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes
Avenue du Général Leclerc, F-35700 Rennes-Beaulieu (Frankreich)
Prof. Dr. R. W. Saalfrank
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42, D-8520 Erlangen

Verbindungen, besonders von isotopenmarkierten Derivaten, großes Interesse, und zahlreiche elegante Verfahren wurden bereits veröffentlicht^[2,3]. Wir berichten hier über kurze, effiziente Synthesen der enantiomerenreinen Polyyne **6** und **8**, Schlüsselverbindungen zur Herstellung von LTB₄^[3] und 14,15-Didehydro-LTB₄^[4]. Der neue Syntheseweg, der vom leicht zugänglichen chiralen Komplex (-)-**2**^[5] ausgeht, demonstriert die wesentlichen Vorteile von Butadien(tricarbonyl)eisen-Komplexen in der Organischen Synthese.

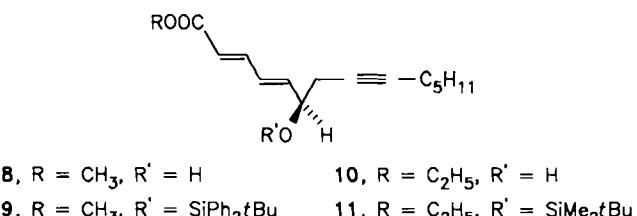
Bei der Reaktion von (-)-**2** (mit bekannter 1*R*,4*S*-Konfiguration^[5b]) mit dem Allenylsilan **3** (2 Äquiv.)^[6] in Gegenwart von $TiCl_4$ (5 Äquiv.)^[7] bei -70°C entsteht der Homopropargylalkohol **4** (65% Ausbeute nach Chromatographie). Die Reaktion verläuft stereospezifisch ($de \geq 98\%$)^[8] und führt ausschließlich zum ψ -endo-Derivat mit *R*-Konfiguration am C-Atom, das die OH-Gruppe trägt. Bemerkenswert ist hier die Effizienz von $Fe(CO)_3$ als Schutzgruppe. Unter ähnlichen Bedingungen erhält man mit dem freien Dien der Verbindung **2** höchstens 10% (\pm)-**8**.

4 läßt sich mit einem Ni/Pt-Katalysator^[9,10] quantitativ zu **5** reduzieren, und die Dekomplexierung **5** → **6** (Ce^{4+} , MeOH, -15°C) gelingt wie beschrieben^[11] ohne Racemisierung. Die Enantiomerenreinheit von **6** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch in Gegenwart von $Eu(tfc)_3$ sichergestellt^[12]. Den Alkohol **6** wandelt man in den Silylether **7** um (2 Äquiv. $tBuPh_2SiCl$, 4 Äquiv. Imidazol, DMF, 0°C, 15 h; 96%). Die physikalischen Daten der durch Umesterung aus **6** und **7** erhaltenen Ethylester^[13] stimmen gut mit Literaturdaten^[2a,3] überein und bestätigen die *R*-Konfiguration.



Schema I. $E = CO_2CH_3$. a) siehe Arbeitsvorschrift; b) 0.315 mmol **4** in 3 mL EtOH; 0.2 Äquiv. Katalysator; 0.25 Äquiv. Ethylenediamin; 2 atm H_2 ; 2 d Raumtemp.; c) 0.54 mmol **5** in 5 mL MeOH; $Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$ (3.5 Äquiv.), -15°C, 25 min, 91% Ausbeute.

Durch Dekomplexierung von **4** (gleiche Bedingungen wie für **5**, 90% Ausbeute) erhält man den Alkohol **8**, der zum Silylether **9** umgesetzt wird (gleiche Bedingungen wie für **6**). Beide Verbindungen sind den Derivaten **10** und **11** nahe verwandt, die kürzlich für die Synthese von 14,15-Didehydro-LTB₄ und markiertem LTB₄ eingesetzt wurden^[4].



Arbeitsvorschrift

4: Zu einer auf -80°C gekühlten Lösung von 361 mg (1.29 mmol) ($-$)-**2** in 10 mL wasserfreiem Dichlormethan gibt man 0.72 mL (5 Äquiv.) TiCl_4 und 15 min später zu der nunmehr roten Lösung 470 mg (2.6 mmol) des Allens **3**. Man röhrt 130 min bei -70°C und gießt dann die dunkelrote Lösung in eine kräftig gerührte Mischung von 50 mL Ether und 50 mL 1 N wäßriger Bicarbonat-Lösung. Nach üblichem Aufarbeiten und Einengen bleibt ein orangefarbenes Öl zurück, das durch Flash-Chromatographie an 20 g Kieselgel gereinigt wird. Zur Entfernung unpolarer Produkte eluiert man mit Ether/Petrolether (1:9); dann wird der Alkohol **4** (orangefarbenes Öl) mit Ether/Petrolether (1:4) eluiert (326 mg; 65% Ausbeute). Nicht umgesetztes Ausgangsmaterial **2** (15 mg; 4%) gewinnt man durch Elution mit Ether/Petrolether (1:1) zurück.

Tabelle 1. Physikalische Daten der wichtigsten Produkte.

4: IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3480 (w), 2070 (s), 1995 (s), 1715 (m), 1695 (m) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (pseudo t, 3 H, J = 7.1 Hz), 0.97 (dd, 1 H, J = 8.1, 0.9 Hz), 1.24–1.43 (m, 5 H), 1.50 (pseudo tt, 2 H, J = 7, 7 Hz), 2.14 (d, 1 H, J = 3.6 Hz), 2.17 (tt, 2 H, J = 7.0, 2.3 Hz), 2.43 (ddt, 1 H, J = 16.4, 7.3, 2.3 Hz), 2.50 (ddt, 1 H, J = 16.4, 5.1, 2.3 Hz), 3.67 (s, 3 H), 3.75 (dddt, 1 H, J = 7.3, 6.2, 5.1, 3.6 Hz), 5.46 (ddd, 1 H, J = 8.8, 5.0, 0.9 Hz), 5.83 (ddd, 1 H, J = 8.1, 5.0, 1.0 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (22.5 MHz, CDCl_3): δ = 13.97 (CH_3), 18.77 (CH_2), 22.27 (CH_2), 28.67 (CH_2), 30.63 (CH_2), 31.19 (CH_2), 45.78 (CH), 51.63 (CH_3), 67.71 (CH), 71.51 (CH), 75.24 (C), 83.17 (CH), 84.30 (CH), 172.65 (C); $[\alpha]_D^{25}$ = -280 (c = 0.1, MeOH)
5: IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3470 (w), 2065 (s), 2020 (s), 1975 (s), 1700 (m) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (pseudo t, 3 H, J = 6.8 Hz), 0.97 (dd, 1 H, J = 8.1, 0.9 Hz), 1.20–1.48 (m, 7 H), 1.73 (d, 1 H, J = 3.0 Hz), 2.05 (br. dtd, 2 H, J = 7.4, 6.5, 1 Hz), 2.33 (br. dddd, 1 H, J = 14, 6.4, 5, 1.2 Hz), 2.39 (br. dddd, 1 H, J = 14, 8.4, 8, 1.2 Hz), 3.66 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 5.39 (ddt, 1 H, J = 10.9, 8.4, 6.4, 1.5 Hz), 5.42 (br. dd, 1 H, J = 8.8, 5.1 Hz), 5.64 (dtt, 1 H, J = 10.9, 7.4, 1.2 Hz), 5.83 (ddd, 1 H, J = 8.1, 5.1, 1.0 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (22.5 MHz, CDCl_3): δ = 14.05 (CH_3), 22.60 (CH_2), 27.51 (CH_2), 29.36 (CH_2), 31.60 (CH_2), 38.48 (CH_2), 45.78 (CH), 51.62 (CH_3), 69.29 (CH), 72.47 (CH), 83.07 (CH), 84.18 (CH), 123.98 (CH), 134.84 (CH), 172.64 (C); $[\alpha]_D^{25}$ = -200 (c = 0.1, MeOH)
6: IR (Film): $\bar{\nu}$ = 3420 (l), 1720 (s), 1645 (s), 1620 (m) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (pseudo t, 3 H, J = 6.8 Hz), 1.19–1.49 (m, 6 H), 1.79 (br., 1 H), 2.05 (br. dt, 2 H, J = 7.3, 7.1, 1.5 Hz), 2.36 (br. t, 2 H, J = 7 Hz), 3.75 (s, 3 H), 4.29 (tdt, 1 H, J = 6.3, 5.4, 1.3 Hz), 5.36 (dtt, 1 H, J = 10.8, 7.5, 1.5 Hz), 5.61 (dtt, 1 H, J = 10.8, 7.3, 1.4 Hz), 5.90 (dd, 1 H, J = 15.4, 0.6 Hz), 6.14 (dd, 1 H, J = 15.3, 5.4 Hz), 6.40 (ddd, 1 H, J = 15.3, 11.0, 1.3, 0.6 Hz), 7.28 (dd, 1 H, J = 15.4, 11.0 Hz); $[\alpha]_D^{25}$ = -39 (c = 0.21, MeOH)
8: IR (Nujol): $\bar{\nu}$ = 3410 (w), 1715 (s), 1650 (m), 1620 (m) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (pseudo t, 3 H, J = 7.1 Hz), 1.24–1.42 (m, 4 H), 1.49 (pseudo tt, 2 H, J = 7, 7 Hz), 2.16 (tt, 2 H, J = 7.0, 2.4 Hz), 2.24 (br. d, 1 H, J = 3.5 Hz), 2.43 (ddt, 1 H, J = 16.4, 6.6, 2.4 Hz), 2.51 (ddt, 1 H, J = 16.4, 5.4, 2.4 Hz), 3.75 (s, 3 H), 4.36 (m, 1 H), 5.91 (dd, 1 H, J = 15.3, 0.6 Hz), 6.16 (dd, 1 H, J = 15.3, 5.3 Hz), 6.44 (ddd, 1 H, J = 15.3, 11.0, 1.35, 0.6 Hz), 7.29 (dd, 1 H, J = 15.3, 11.0 Hz); $[\alpha]_D^{25}$ = -93 (c = 0.75, MeOH)

Eingegangen am 19. Mai 1988 [Z 2767]

- [1] P. Borgeat, B. Samuelsson, *J. Biol. Chem.* **254** (1979) 2643; Übersichten: B. Samuelsson, *Angew. Chem.* **94** (1982) 881; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 902; *Science (Washington)* **220** (1983) 568; P. Sirois, P. Borgeat, *J. Pharmacol. (Paris)* **15, Suppl. 1** (1984) 53; P. J. Piper, *Trends Pharmacol. Sci.* **4** (1983) 75.
- [2] a) Y. Le Merrer, C. Gravier, D. Languin-Micas, J. C. Depezy, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 4161; b) D. Guillerm, G. Linstrumelle, *ibid.* **27** (1986) 5857; c) H. Kobayashi, T. Shimazaki, F. Sato, *ibid.* **28** (1987) 5849, zit. Lit.
- [3] Y. Guindon, D. Delorme, C. K. Lau, R. Zamboni, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 267.
- [4] Y. Leblanc, B. J. Fitzsimmons, R. Zamboni, J. Rokach, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 265.
- [5] Den enantiomerenreinen Komplex gewinnt man durch fraktionierende Kristallisation der diastereomeren Oxazolidinderivate: a) A. Monpert, J. Martelli, R. Grée, R. Carrié, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 1961; b) A. Monpert, *Dissertation*, Universität Rennes 1983.
- [6] R. L. Danheiser, D. J. Carini, C. A. Kwasigroch, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 3870.
- [7] Mit geringeren Anteilen TiCl_4 erhält man geringere Ausbeuten, möglicherweise wegen einer Reaktion der Lewis-Säure mit dem $\text{Fe}(\text{CO})_5$ -Fragment, wie sie beispielsweise für AlCl_3 beschrieben ist: K. D. Karlin, B. F. G. Johnson, J. Lewis, *J. Organomet. Chem.* **160** (1978) C21.
- [8] Die Reinheit von **4** wurde ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt. Weiterhin weist das auf anderem Weg erhaltenen ψ -exo-Isomer

völlig andere Eigenschaften auf als **4** (NMR, TLC); P. Mosset, R. Grée, unveröffentlichte Ergebnisse.

- [9] C. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 553.
- [10] Dem Komplex kommt hier auch eine Schutzfunktion zu. Bei der gleichen Reaktion mit **8** wird nicht nur die Dreifachbindung zur Doppelbindung reduziert, sondern auch das elektrophile Dien.
- [11] R. Grée, M. Laabassi, P. Mosset, R. Carrié, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 3693; *ibid.* **26** (1985) 2317.
- [12] Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von racemischem (\pm)-**6** in Gegenwart von $\text{Eu}(\text{ffc})_3$ (0.3 Äquiv.) ist das Signal von H-2 aufgespalten. Diese Aufspaltung wird bei **6** unter gleichen Bedingungen nicht beobachtet.
- [13] Ethylester von **6**: $[\alpha]_D^{25}$ = +9 (c = 0.28, CHCl_3); Lit. [3]: +11.4 (c = 1.31, CDCl_3); Ethylester von **7**: $[\alpha]_D^{25}$ = +48 (c = 1.2, CHCl_3); Lit. [3]: 44.8 (c = 1.25, CDCl_3); Lit. [2a]: 43 (c = 2.2, CHCl_3).

Einfache Synthese von KDO- α -Glycosiden durch anomer selektive O -Alkylierung**

Von Richard R. Schmidt* und Angelika Eßwein

Lipopolsaccharide (LPS) sind wesentliche Bestandteile der äußeren Membran gramnegativer Bakterien^[1]. Der lipophile Teil der LPS, Lipid A, bewirkt die Verankerung in der Membran; es ist für die toxischen und die immunstimulatorischen Eigenschaften der LPS maßgebend. Lipid A besteht im wesentlichen aus einem $\beta(1\rightarrow 6)$ -verknüpften Glucosaminidisaccharid mit Phosphatgruppen am C-1- und am C-4'-Atom sowie langketigen Fettsäuren an den N- und teilweise an den freien O-Atomen. Der hydrophile Teil der LPS besteht aus einer komplexen Oligosaccharidkette, die über KDO (3-Desoxy-D-manno-2-octulosonsäure) mit dem Glucosaminidisaccharid verknüpft ist^[1]. Dabei liegt nach neueren Untersuchungen eine $\alpha(2\rightarrow 6)$ -glycosidische Bindung vor^[2]. Die Anwendung des Koenigs-Knorr-Verfahrens zur α -glycosidischen Verknüpfung von KDO-Halogenosen als Glycosyldonoren hat infolge Halogenwasserstoff-Eliminierung und teilweiser β -Glycosidbildung häufig zu unbefriedigenden Ergebnissen geführt^[3]. Mit Fluorid als Abgangsgruppe wurde kürzlich über gute Ergebnisse berichtet^[4].

Die hier untersuchte anomer selektive O -Alkylierung ist ein besonders einfaches Verfahren zur Saccharidsynthese^[5,6]. Voraussetzung ist jedoch, 1. nach der Deprotonierung der Halbacetal-Hydroxygruppe Zersetzungreaktionen im Zuckerteil (insbesondere durch Ringöffnung) zu vermeiden, 2. hinreichende nucleophile Reaktivität des anomeren Sauerstoffatoms zu erzeugen und 3. Stereokontrolle bei der O -Alkylierung zu erzielen^[6]. Durch die 1-Carboxygruppe und die Bevorzugung der ${}^5\text{C}_2$ -Konformation bei 4,5,7,8-tetra-O-acyl-geschütztem KDO, das üblicherweise zur Glycosidsynthese eingesetzt wird^[3], sind hinsichtlich Stabilität und Reaktivität der Alkoxidzwischenstufe und hinsichtlich α -Diastereoselektivität bei der O -Alkylierung keine günstigen Voraussetzungen gegeben^[7].

Als Edukt haben wir deshalb das 4,5:7,8-Di- O -cyclohexylidenderivat **2** von KDO gewählt, das aus β -lithiierten α -Alkoxyacrylsäurederivaten und 2,3:4,5-Di- O -isopropyliden-D-arabinose über Verbindung **1** in wenigen Stufen erhalten wird^[8,9]. Verbindung **2** liegt nach den $^1\text{H-NMR}$ -Daten in einer Bootform vor^[10]. Somit kann es nach Stereomodellen mit der Carboxamidgruppe, dem Ringsauerstoffatom und den Sauerstoffatomen an C-5 und C-8 als vierzähliger Chelatligand für die Komplexierung eines Me-

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

[**] Anomere O -Alkylierung. 6. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 5. Mitteilung: [5].