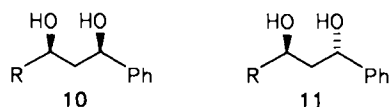


Wenn somit die Konfiguration der Folgeprodukte während des Halogen-Metall-Austauschs festgelegt wird, dann interessiert, welches der diastereotopen Brom-Atome in **1** bevorzugt ausgetauscht wird. Um dies zu klären, wurde das Gemisch der Diastereomere **7a** sowie **7b** mit alkalischem H_2O_2 zu einem 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.

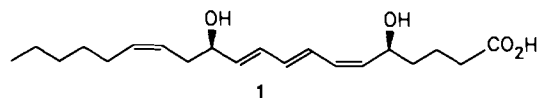
Eingegangen am 9. Mai 1988 [Z 2750]

- [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, hoehenantioselektive Synthese einer Schlüsselverbindung zur Herstellung von Leukotrien B_4 und dessen 14,15-Didehydro-Derivat

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

Im 5-Lipoxygenaseweg der Arachidonsäurekaskade entsteht Leukotrien B_4 (LTB_4) **1**, eine stark entzündungsfördernde Verbindung, die an vielen Krankheiten beteiligt ist^[1]. Daher findet die Herstellung von **1** und verwandten

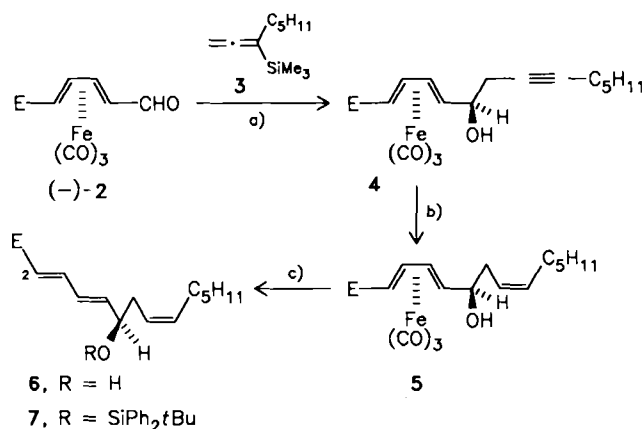


[*] Dr. R. Grée, K. Nunn, Dr. P. Mosset
Laboratoire de Chimie Organique Biologique, CNRS UA 704,
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes
Avenue du Général Leclerc, F-35700 Rennes-Beaulieu (Frankreich)
Prof. Dr. R. W. Saalfrank
Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße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

Verbindungen, besonders von isoto-penmarkierten Deriva-ten, großes Interesse, und zahlreiche elegante Verfahren wurden bereits veröffentlicht^[2,3]. Wir berichten hier über kurze, effiziente Synthesen der enantiomerenreinen Poly-ene **6** und **8**, Schlüsselverbindungen zur Herstellung von LTB_4 ^[3] und 14,15-Didehydro- LTB_4 ^[4]. Der neue Synthe-seweg, der vom leicht zugänglichen chiralen Komplex $(-)-2$ ^[5] ausgeht, demonstriert die wesentlichen Vorteile von Butadien(tricarbonyl)eisen-Komplexen in der Organi-schen Synthese.

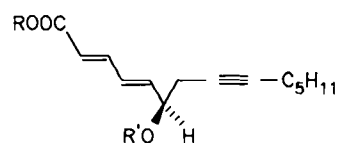
Bei der Reaktion von $(-)-2$ (mit bekannter 1*R*,4*S*-Kon-figuration^[5b]) mit dem Allenylsilan **3** (2 Äquiv.)^[6] in Ge-genwart von TiCl_4 (5 Äquiv.)^[7] bei -70°C entsteht der Ho-mopropargylalkohol **4** (65% Ausbeute nach Chromatogra-phon). Die Reaktion verläuft stereospezifisch (*de* $\geq 98\%$)^[8] und führt ausschließlich zum ψ -*endo*-Derivat mit *R*-Konfi-guration am C-Atom, das die OH-Gruppe trägt. Bemer-kenswert ist hier die Effizienz von $\text{Fe}(\text{CO})_3$ als Schutzgrup-pe. Unter ähnlichen Bedingungen erhält man mit dem freien Dien der Verbindung **2** höchstens 10% (\pm)-**8**.

4 läßt sich mit einem Ni/P_2 -Katalysator^[9,10] quantitativ zu **5** reduzieren, und die Dekomplexierung **5** \rightarrow **6** (Ce^{4+} , MeOH , -15°C) gelingt wie beschrieben^[11] ohne Racemi-sierung. Die Enantiomerenreinheit von **6** wurde ^1H -NMR-spektroskopisch in Gegenwart von $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ sicherge-stellt^[12]. Den Alkohol **6** wandelt man in den Silylether **7** um (2 Äquiv. *t* BuPh_2SiCl , 4 Äquiv. Imidazol, DMF, 0°C , 15 h; 96%). Die physikalischen Daten der durch Umeste-rung aus **6** und **7** erhaltenen Ethylester^[13] stimmen gut mit Literaturdaten^[2a,3] überein und bestätigen die *R*-Konfigu-ration.



Schema 1. $\text{E} = \text{CO}_2\text{CH}_3$. a) siehe Arbeitsvorschrift; b) 0.315 mmol **4** in 3 mL EtOH ; 0.2 Äquiv. Katalysator; 0.25 Äquiv. Ethylendiamin; 2 atm H_2 ; 2 d Raumtemp.; c) 0.54 mmol **5** in 5 mL MeOH ; $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ (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- LTB_4 und markiertem LTB_4 eingesetzt wurden^[4].



8, $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{H}$ **10**, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{H}$
9, $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{SiPh}_2\text{tBu}$ **11**, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{SiMe}_2\text{tBu}$

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 rührt 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/Petrol-ether (1:9); dann wird der Alkohol 4 (orangefarbenes Öl) mit Ether/Petrol-ether (1:4) eluiert (326 mg; 65% Ausbeute). Nicht umgesetztes Ausgangsmaterial 2 (15 mg; 4%) gewinnt man durch Elution mit Ether/Petrol-ether (1:1) zurück.

Tabelle 1. Physikalische Daten der wichtigsten Produkte.

4: IR (Film): $\tilde{\nu}=3480$ (w), 2070 (s), 1995 (s), 1715 (m), 1695 (m) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=0.90$ (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 (dddd, 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): $\delta=13.97$ (CH_3), 18.77 (CH_2), 22.27 (CH_3), 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): $\tilde{\nu}=3470$ (w), 2065 (s), 2020 (s), 1975 (s), 1700 (m) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=0.88$ (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 (dddt, 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): $\delta=14.05$ (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): $\tilde{\nu}=3420$ (l), 1720 (s), 1645 (s), 1620 (m) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=0.89$ (pseudo t, 3 H, $J=6.8$ Hz), 1.19–1.49 (m, 6 H), 1.79 (br., 1 H), 2.05 (br. dtd, 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 (tdd, 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 (dddd, 1 H, $J=15.3, 11.0, 1.3, 0.6$ Hz), 7.28 (dd, 1 H, $J=15.4, 11.0$ Hz); $[\alpha]_D^{25}=-39$ ($c=1.21$, MeOH)
8: IR (Nujol): $\tilde{\nu}=3410$ (w), 1715 (s), 1650 (m), 1620 (m) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=0.90$ (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 (dddd, 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. Depeyaz, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4161; b) D. Guillermin, 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}C -NMR-spektroskopisch bestimmt. Weiterhin weist das auf anderem Weg erhaltene 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 ^1H -NMR-Spektrum von racemischem (\pm)-6 in Gegenwart von $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ (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

Lipopolysaccharide (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 $\beta(1-6')$ -verknüpften Glucosaminidiasaccharid mit Phosphatgruppen am C-1- und am C-4'-Atom sowie langkettigen 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-octulosäure) mit dem Glucosaminidiasaccharid verknüpft ist^[1]. Dabei liegt nach neueren Untersuchungen eine $\alpha(2-6')$ -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 Zersetzungsreaktionen 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 ^1H -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 Komplexbildung eines Me-

[*] Prof. Dr. R. R. Schmidt, Dipl.-Chem. A. Eßwein
Fakultät für Chemie der Universität
Postfach 55 60, 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].