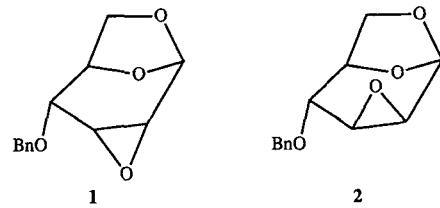


TQPH₂: Zu einer auf -75 °C gekühlten Lösung von TDMPPH₂ (0.20 g, 0.23 mmol) in 20 mL wasserfreiem CH₂Cl₂ wurde unter N₂-Atmosphäre über einen Zeitraum von 30 min BBr₃ [4b, c] (20 mL einer 1 M CH₂Cl₂-Lösung) getropft. Die grüne Reaktionsmischung wurde 75 min bei -75 °C und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung langsam auf 300 mL einer Mischung aus zerkleinertem Eis und Wasser gegossen, das Zweiphasensystem gerührt bis das Eis geschmolzen war. Danach wurde Ethanol (200 mL) zugegeben, dann festes NaHCO₃, bis sich die Mischung rot färbte. Nach Extraktion mit CH₂Cl₂ und Ether, Waschen mit H₂O, Trocknen über MgSO₄ und Einengen erhielt man 0.15 g (71%) TQPH₂. UV (Aceton): λ [nm] = 417, 512, 544, 589, 645.

2 und **3** erhielt man nach Literaturvorschrift [4d] durch Rückflußkochen der freien Porphyrinbasen mit einem Überschuss an [Co(OAc)₂] · 4H₂O in frisch destilliertem DMF. UV (Aceton) von **3**: λ [nm] = 407, 530 (nicht aufgelöst); UV (CH₂Cl₂) von **2**: λ [nm] = 414, 438, 529, 546 (nicht aufgelöst).

Eingegangen am 11. September 1992 [Z 5568]

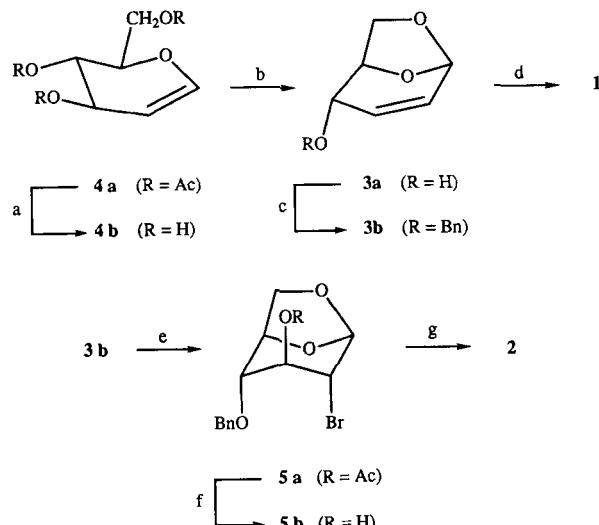
- [1] J.-E. Bäckvall, S. E. Byström, R. E. Nordberg, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4619.
- [2] a) J.-E. Bäckvall, A. K. Awasthi, Z. D. Renko, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4750; b) J.-E. Bäckvall, R. B. Hopkins, H. Grennberg, M. M. Mader, A. K. Awasthi, *ibid.* **1990**, *112*, 5160.
- [3] Über intramolekulare Elektronenübertragungen bei Porphyrin-Chinon-Modellbindungen für die Photosynthese wurde berichtet: M. R. Wasilewski, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 435; J. A. Schmidt, A. R. McIntosh, A. C. Weedon, J. R. Bolton, J. S. Connolly, J. K. Hurley, M. R. Wasilewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1733; J. Rodriguez, C. Kirmaier, M. R. Johnson, R. A. Friesner, D. Holten, J. L. Sessler, *ibid.* **1991**, *113*, 1652.
- [4] a) J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguettaz, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827; b) J. F. W. McOmie, D. E. West in *Org. Synth. Collect. Vol. V* (Hrsg.: H. E. Baumgarten), Wiley, New York, **1973**, S. 412; c) E. H. Vickery, L. F. Pahler, E. J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4444; d) A. D. Adler, F. R. Longo, R. Kampas, J. Kim, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1970**, *32*, 2443.
- [5] a) J. Dalton, L. R. Milgrom, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 609; b) M. A. Bergkamp, J. Dalton, T. L. Netzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 253.
- [6] Über ein Co(Salen-Hydrochinon) als Katalysator für die Pd-katalysierte allylische Oxidation von Cyclohexen wurde berichtet [5b]. Verglichen mit **3** beobachteten wir bei Verwendung dieses Katalysators bei der 1,4-Diacetoxylierung eine beträchtliche Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit. Außerdem erwies sich das Salen-Hydrochinon im Vergleich zum Porphyrin unter den gegebenen Reaktionsbedingungen als weniger stabil: S. E. Byström, E. M. Larsson, B. Åkermark, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5674.
- [7] Der Sauerstoffverbrauch ist ein gutes Maß für den Fortgang der Pd-katalysierten Oxidation. Dabei entsprechen 12 mL O₂ einem Umsatz von 1 mmol Substrat [2b].
- [8] Bei der durch **1**-HQ katalysierten Reaktion wurde das freie Chinon durch eine Diels-Alder-Reaktion mit 1,3-Cyclohexadien verbraucht. Die Bildung von Benzol wurde nicht beobachtet (GC oder GC-MS).
- [9] a) In einem Kontrollversuch, bei dem **2** ohne Hydrochinon eingesetzt wurde, erfolgte ein sehr schneller und unerwarteter [9b] Sauerstoffverbrauch: In nur 4 h hatte sich das Dien vollständig zum Diacetat und Benzol umgesetzt, wobei das Diacetat in 35% Ausbeute isoliert werden konnte. Interessant dabei ist außerdem, daß sich die relative Konfiguration des Produkts von 70% *trans* bei Verwendung von **3** in 75% *cis* mit **2** umkehrte. Diese mechanistisch interessante Beobachtung wird Bestandteil weiterer Untersuchungen sein. b) Verwendet man **1** ohne Chinon, so erhält man lediglich Porphyrin-Abbauprodukte.
- [10] H. Grennberg, A. Gogoll, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5808.
- [11] E. B. Fleischer, A. M. Shachter, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3763.



Pyranosen erhalten, die wertvolle chirale Edukte für enantiomerenreiche Synthesen sind. Unser Interesse gilt diesen diastereomeren Verbindungen aus folgendem Grund: Sie leiten sich von Lävoglucosan ab und drängen die Hexose aus der stabilen ¹C₄-Konformation in die vielseitig nutzbare, energiereiche und nucleophil leicht anzugreifende ⁵H₀-Konformation. Damit sind **1** und **2** ideal als Edukte für selektiv C2-, C3- und C4-funktionalisierte Pyranosederivate geeignet, deren Darstellung auf anderen Wegen mühsam und aufwendig ist.

Die bekannten Synthesen für **1** und **2** gehen entweder vom teuren oder nur durch Pyrolyse zugänglichen Lävoglucosan^[2] oder von Acroleindimeren aus^[3]. Allen gemeinsam sind umständliche, mehrstufige Verfahren mit aufwendigen Trennungen und wenig zufriedenstellenden Ausbeuten. So verwundert es nicht, daß das durchaus erkennbare präparative Potential der Cerny-Epoxide bis heute wenig genutzt wurde.

Wir beschreiben hier einen eleganten und kurzen, neuen Syntheseweg für **1** und **2**, der die beiden diastereomeren Oxiraneprobleme problemlos und in guten Ausbeuten aus dem leicht verfügbaren Tri-O-acetyl-D-glucal liefert (Schema 1).



Schema 1. Synthese von **1** und **2** (Raumtemperatur, wenn nichts anderes angegeben). a: **4a**, CH₃OH/LiOH, 10 min, nach Zemplen et al. [4] ergibt 94% **4b** (farblose Nadeln); b: **4b**, THF, CuSO₄ (wasserfrei, 7 Äquivalente), Rückfluß, 6 h, ergibt nach Chromatographie 42% **3a** (farblose Kristalle) [5]; c: **3a**, DMF, NaH, Benzylbromid, 15 min, nach Bovin et al. [6] liefert 61% **3b** (farbloses, leicht bewegliches Öl); d: **3b**, mCPBA (Überschuß), CH₂Cl₂, Rückfluß, 24 h, ergibt 54% **1** (schwach gelbes Öl) [7]; e: **3b**, AcOBr, CCl₄, Eiskühlung, 25 min, ergibt 62% **5a** (farbloses, zähflüssiges Öl) [8]; f: **5a**, K₂CO₃ (2 Äquivalente), CH₃OH/H₂O 9/1, 3 h, ergibt quantitativ **5b** (farbloses Öl, das in der Kälte langsam Kristalle abscheidet) [9]; g: **5b**, K₂CO₃, CH₃OH/H₂O 9/1, 5 d, ergibt 85% **2** (farblose Kristalle) [7].

Eine retrosynthetische Analyse zeigte, daß die Schlüsselverbindung 1,6-Anhydro-2,3-didesoxy- β -D-erythro-hex-2-enose **3a** – ein Derivat von Pseudoglucal, das in der Regel aus den Pyrolyseprodukten der Steinkohle (*phytelephas macrocarpa*) oder der Cellulose gewonnen wird^[10] – durch eine

Ein einfacher Weg von Glucal zu Cerny-Epoxiden

Von Gilbert Lauer und Franz Oberdorfer*

Die Öffnung der konformativ fixierten „Cerny-Epoxide“ **1** und **2**^[1, 2] verläuft regio- und stereoselektiv unter Bildung der entsprechenden Fürst-Plattner-Produkte mit *trans*-dixialer Anordnung der entstandenen Substituenten. Nach dieser Strategie lassen sich zahlreiche selektiv substituierte

[*] Dr. F. Oberdorfer, Dipl.-Chem. G. Lauer
Deutsches Krebsforschungszentrum
Abteilung Radiochemie und Radiopharmazeutische Chemie
Im Neuenheimer Feld 280, W-6900 Heidelberg

intramolekulare vinyloge Substitution aus Glucal **4b** ebenfalls zugänglich sein sollte. Diese am komplexen Glucalsystem bisher nicht beobachtete Reaktion konnten wir nun erzwingen. So läßt sich in einem dipolar aprotischen Medium in Gegenwart von einem erheblichen Überschuß an wasserfreiem CuSO₄ die primäre Alkoholfunktion des Glucals für die intramolekulare Reaktion aktivieren, und unter Allylumlagerung kondensiert **4b** zu dem verbrückten Glucosid **3a** (42% Ausbeute). Als Nebenprodukt entsteht hierbei erwartungsgemäß auch 2-(D-glycero-1,2-Dihydroxyethyl)furan (22% Ausbeute), das jedoch durch Säulenchromatographie leicht von **3a** abgetrennt werden kann^[5]. Nach anschließender Benzylierung in Gegenwart von NaH in Dimethylformamid (DMF) können **1** und **2** dann leicht wahlfweise durch selektive Epoxidierung der Doppelbindung in **3b** dargestellt werden.

Das *exo*-Oxiran **1** gewinnt man einfach in einer Prilezaev-Reaktion aus **3b** mit annähernd wasserfreier *m*-Chlorperbenzoësäure (*m*CPBA) im Überschuß (54% Ausbeute). An ähnlichen bicyclischen, ungesättigten Acetalen hat sich die Methode bereits gut bewährt^[11]. Das isomere *endo*-Oxiran **2** entsteht hierbei nur in geringem Maße (< 5%). Das *exo*/ *endo*-Verhältnis hängt nicht von den sterischen Ansprüchen der Substituenten an C4 (OSiPh₃, OSiBn₃, OSiBuMe₂) ab. Der *exo*-dirigierende Einfluß beruht ausschließlich auf der Wirkung der 1,6-Anhydro-Konfiguration. An verwandten, monocyclischen Pseudoglucalderivaten wird dies bestätigt. Der Oxiranring orientiert sich bevorzugt *trans* zum Alkoxy-substituenten an C1^[12].

Erfolgt der elektrophile Angriff auf die Doppelbindung in **3b** nicht durch eine Persäure, sondern durch ein formal analoges Hypobromit, entsteht stereoselektiv das *endo*-Oxiran **2** aus dem gleichen Edukt. Die Addition von Acetylhypobromit (AcOBr) an **3b** in CCl₄ ergibt die bisher nicht beschriebene Verbindung **5a** mit *trans*-dixialer Anordnung der neu eingetretenen Substituenten, die sich in 62% Ausbeute aus dem Reaktionsgemisch chromatographisch abtrennen läßt^[8]. Das Bromhydrin **5b** erhält man quantitativ durch milde, selektive Verseifung der Acetylgruppe mit K₂CO₃ in wäßrigem Methanol (90%). Nach vollständiger Reaktion (ca. 3 h, DC-Kontrolle) wird **5b** ohne Aufarbeitung in einer langsam (5d) und sehr sauberen Reaktion zum *endo*-Oxiran **2** umgesetzt^[9]. Bezogen auf **5a** erhält man **2** in 85% Ausbeute.

Im vollständig analysierten ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **5a**^[8] sind alle vicinalen ³J-Kopplungen < 2 Hz, ausgenommen ³J(5,6^{exo}) mit 5.8 Hz. Auffallend sind die mit 0.7–1.7 Hz relativ hohen Werte für ⁴J und ⁵J, die für eine weitgehend coplanare Anordnung der Bindungen sprechen. Diese Befunde untermauern eine ausschließliche und starre ¹C₄-Konformation für das Acetat mit allen Ringprotonen in äquatorialer Position und antiperiplanarer Anordnung der Substituenten. Ein Gleichgewicht mit der möglichen *B*_{O,3}-Konformation (äquatoriale Substituenten) stellt sich in **5a**, zumindest bei Raumtemperatur, nicht ein. Die verglichen mit **1** und **2** deutliche Verschiebung der Resonanzfrequenz des Protons H3 (Δδ ca. 2) nach tiefem Feld wird durch den entschirmenden Beitrag der Carbonylfunktion im axialen Acetylsubstituenten an C3 verursacht. Dies bestätigt die korrekte Position der Acetylgruppe und unsere ursprüngliche Annahme, daß die Hypobromitaddition an **3b** stereo- und regioselektiv verläuft. Somit ist **5a** prädestiniert für einen Ringschluß zum *endo*-Oxiran.

Das Bemerkenswerte an unserem neuen Syntheseweg für die Cerny-Epoxide ist die offenkundige Einfachheit der angewandten Methoden. Aus Tri-*O*-acetyl-D-glucal erhält man ohne aufwendige Schutzgruppenchemie die Synthesebau steine **1**, **2**, **3** und **5**, die früher nicht oder nur umständlich

dargestellt werden konnten, jetzt aber einen einfachen und allgemeinen Zugang zu selektiv an C2 bis C4 substituierten Hexosen eröffnen.

Eingegangen am 10. September 1992 [Z 5566]

- [1] M. Cerny, J. Stanek, Jr., *Adv. Carbohydr. Chem.* **1977**, *34*, 107–164. In dieser Übersicht sind neben zahlreichen Beispielen zur Chemie der Cerny-Epoxide auch die im Text verwendeten Konformationsbezeichnungen näher erklärt. Lehrbücher zur Zuckerchemie geben ebenfalls Auskunft, siehe beispielsweise J. Lehmann, *Chemie der Kohlehydrate*, Thieme, Stuttgart, **1976**. Die Großbuchstaben C (chair), H (half-chair), B (boat) usw. geben die Ringkonformation der Pyranose an. Die Indices bezeichnen die Nummern der Ringatome (Kohlenhydrat-Notation), die oberhalb (dem Betrachter zugewandt, hochgestellt) oder unterhalb (dem Betrachter abgewandt, tiefgestellt) einer Bezugsebene liegen. Die der jeweiligen Konformation entsprechende Bezugsebene wird aus vier Ringatomen gebildet. Der Index „O“ bezeichnet das Sauerstoffatom im Pyranosering.
- [2] M. Cerny, T. Trnka, P. Beran, J. Pacák, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1969**, *34*, 3377–3382; M. Cerny, J. Stanek, J. Pacák, *ibid.* **1969**, *34*, 849–856; T. Trnka, M. Cerny, *ibid.* **1971**, *36*, 2216–2225; J. Pecka, M. Cerny, *ibid.* **1973**, *38*, 132–142; J. Stanek, M. Cerny, *Synthesis* **1972**, 698–699; T. B. Grindley, G. J. Reimer, J. Karlovec, R. G. Brown, M. Anderson, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1065–1071.
- [3] T. P. Murray, U. P. Singh, R. K. Brown, *Can. J. Chem.* **1974**, *49*, 2132–2138; K. Ranganayakulu, U. P. Singh, T. P. Murray, R. K. Brown, *ibid.* **1974**, *52*, 988–992; K. Ranganayakulu, R. K. Brown, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3941–3943.
- [4] G. Zemplén, A. Gerecs, I. Hadacsy, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 1827–1829.
- [5] MPLC: Kieselgel 60 LiChroprep 15–25 μm, 350 × 15 mm, 17 mL min⁻¹ CH₂Cl₂/Eissigester (EE) 70/30, RI-Detektor *t*_R = 18.5 min für das Furan (*k'* = 2.7), *t*_R = 13.5 min für **3a** (*k'* = 1.7); HPLC: LiChrospher Si 100/II 5 μm, 250 × 4 mm, 1 mL min⁻¹ CH₂Cl₂/EE 70/30, RI-Detektor, *t*_R = 8.2 min für **3a** (*k'* = 1.6). ¹H-NMR Lit. [3, 10]: ¹³C-NMR (62.89 MHz, CDCl₃, 300 K): **3a**: δ = 130.16 (C=C, C2), 126.28 (C=C, C3), 95.52 (C1), 76.82 (C4), 67.2 (C5), 62.56 (C6).
- [6] N. V. Bovin, S. E. Zurabyan, A. Y. Khorlin, *Carbohydr. Res.* **1981**, *98*, 25–35.
- [7] ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): **1**: Lit. [3]; **2** (identisch mit einer Vergleichsprobe, für die wir Herrn Prof. Dr. J. Pacák, Prag, danken): δ = 7.37 (m, 5H; C₆H₅), 5.71 (dd, ³J(1,2) = 3.1, ⁴J(1,3) = 0.7, ¹J(1,6^{exo}) = ¹J(1,6^{endo}) = 0.6 Hz, 1H; H1), 4.73 (s, 2H; CH₂Ph), 4.51 (ddd, ³J(5,6^{exo}) = 6.6, ³J(5,6^{endo}) = 2.1, ³J(5,4) = 1.1, ⁴J(5,3) = 1.6 Hz, 1H; H5), 3.71 (ddd, ²J(6^{exo},6^{endo}) = 7.2 Hz, 1H; H6^{exo}), 3.67 (ddd, 1H; H6^{endo}), 3.66 (dd, ³J(4,3) = 0, ⁴J(4,2) = 0.8 Hz, 1H; H4), 3.45 (ddd, ³J(2,3) = 3.8 Hz, 1H; H2), 3.19 (ddd, 1H; H3); ¹³C-NMR (62.89 MHz, CDCl₃, 300 K): **1**: δ = 137.4–127.96 (Ph), 97.2 (C1), 75.51 (C5), 72.02 (C4), 70.79 (CH₂Ph), 65.55 (C6), 47.94 (C2), 47.65 (C3); **2**: analog **1**, MS (70 eV), hochauflööst: **1** und **2**: 234.088448 (ber. 234.089209 C₁₃H₁₄O₄), *m/z* 234 (M⁺, 9%), 91 (100).
- [8] ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 300 K, TMS): **5a**: δ = 7.37 (m, C₆H₅), 5.62 (dd, ³J(1,2) = 1.5, ⁴J(1,3) = 1.3, ⁵J(1,4) = 0.7, ¹J(1,5) = 0.4, ¹J(1,6^{exo}) = 0.5, ¹J(1,6^{endo}) = 0.3 Hz, 1H; H1), 5.34 (ddd, ³J(3,2) = ³J(3,4) = 1.3, ⁴J(3,5) = 1.7 Hz, 1H; H3), 4.77 (d, ²J = 12.4 Hz, 2H; CH₂Ph), 4.62 (dd, ³J(5,6^{exo}) = 5.8, ³J(5,6^{endo}) = 1.1, ³J(5,4) = 1.9, ⁵J(5,2) = 0.6 Hz, 1H; H5), 3.88 (ddd, ²J(6^{exo},6^{endo}) = 7.5 Hz, 1H; H6^{exo}), 3.61 (ddd, 1H; H6^{endo}), 3.46 (ddd, ⁴J(4,2) = 1.4 Hz, 1H; H4), 3.09 (ddd, 1H; H2), 2.09 (s, 3H; CH₃); ¹³C-NMR (62.89 MHz, CDCl₃, 300 K): **5a**: δ = 169.29 (C=O), 137.35–127.94 (Ph), 101.16 (C1), 74.7 (C5), 74.36 (C4), 71.1 (CH₂Ph), 70.87 (C3), 65.36 (C6), 43.75 (C2), 20.91 (CH₃); MS (70 eV), hochauflööst: **5a**: 356.026413 (ber. 356.025943 C₁₅H₁₄O₅Br), *m/z* (M⁺, 5%), 91 (100); **5b**: 314.017066 (ber. 314.016916 C₁₃H₁₄O₄Br), *m/z* 314 (M⁺, 63.5%), 91 (100). Chromatographie: **5a**: Kieselgel 60 40–63 μm, 250 × 20 mm, Petrolether (PE)/EE 75/25.
- [9] Weder das Additionsprodukt **5a** noch das Bromhydrin **5b** brauchen isoliert zu werden. Die Ausbeute an **2** bezogen auf **3b** ist in diesem Fall > 53%. Um die Reaktion auf der Stufe des Bromhydrins **5b** abzubrechen (nach ca. 3 h mit K₂CO₃), wird der Verbrauch von **5a** durch DC verfolgt (Kieselgel, PE/Aceton 70/30, Indikator Molybdatophosphorsäure; *R*, **5a**: 0.49, *R*, **5b**: 0.43).
- [10] Bisherige Synthesen von **3a**: F. Shafizadeh, R. H. Furneaux, T. T. Stevenson, *Carbohydr. Res.* **1979**, *71*, 169–191 (aus Lävoglucosanon); P. Köll, T. Schultek, R. W. Rennecke, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 337–344 (aus Lävomanosan); die Pyrolyseausbeuten liegen bei wenigen Prozent. *rac*-**3a** siehe Lit. [3].
- [11] F. Sweet, R. K. Brown, *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2289–2298.
- [12] Die Epoxidierung eines monocyclischen, 2,3-ungesättigten α-Methylglycosids mit *m*CPBA liefert > 95% das zum Methoxy-Substituenten *trans* orientierte („endo“)-Oxiran: F. Sweet, R. K. Brown, *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2283–2288.