

Kohlenhydrat-2-desoxy-2-phosphonate: einfache Synthese und Horner-Emmons-Reaktion**

Elangovan Elamparuthi und Torsten Linker*

Glycosylphosphate spielen bei der Biosynthese von Oligosacchariden eine wichtige Rolle.^[1] Dies erklärt das anhaltende Interesse an hydrolysestabilen Analoga, die als Enzyminhibitoren eingesetzt werden können.^[2] Als besonders vielversprechend haben sich Phosphonate erwiesen, die über eine Methylengruppe an die 1- oder 5-Position von Kohlenhydraten gebunden sind.^[2b,d,3] Ausgehend von 2,3-Anhydrosacchariden gelang der Einbau von Phosphor auch in der 2-Position, wobei die gebildeten Phosphane als enantiomerenreine Liganden Verwendung fanden.^[4] Allerdings sind so nur die wenig verbreiteten Altrosederivate zugänglich, da die Öffnung immer zu 2,3-diaxialen Produkten führt.

Die Chemie phosphorhaltiger Kohlenhydrate wurde bereits in den 70er Jahren von Paulsen et al. in mehreren Mitteilungen beschrieben, wobei auch der Einbau von Phosphonaten in der 2-Position von Pyranosen untersucht wurde.^[5] Die große Bedeutung und Aktualität solcher Verbindungen zeigt sich in einer erst 2008 publizierten Arbeit von Leonelli und Piancatelli.^[6] Allerdings erfordern alle bisherigen Synthesen viele Stufen und liefern nur Produkte mit weiteren funktionellen Gruppen. Kohlenhydrate, bei denen nur der Sauerstoff in der 2-Position durch einen Phosphonatrest ersetzt ist, und die damit den natürlichen Sacchariden am ähnlichsten wären, wurden bisher noch nicht beschrieben. Wir berichten hier über die einfache und allgemeine Synthese solcher Verbindungen und deren Horner-Emmons-Reaktion mit Benzaldehyd.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zu übergangsmetallinduzierten Radikalreaktionen^[7] interessieren wir uns schon seit einigen Jahren für die Addition CH-acider Verbindungen an Glycale.^[8] Als Reagens der Wahl zur Erzeugung der Radikale erwies sich Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN), was einen einstufigen Zugang zu 2-C-verzweigten Kohlenhydraten in guten Ausbeuten und hohen Stereoselektivitäten eröffnete. In jüngster Zeit konnten wir durch Transformationen der Seitenkette das Synthesepotenzial unserer Methode erweitern.^[9] Überraschenderweise fand die Addition von Heteroatomradikalen an Glycale keine weitere Beachtung, trotz der für die Kohlenhydratchemie bahnbrechenden Azidonitratierung von Lemieux et al.^[10] Über-

haupt wurden mit CAN bisher keine Phosphonylradikale erzeugt und an Alkene addiert, obwohl die entsprechende Knüpfung von C-N-, C-S-, C-Se- und C-Halogen-Bindungen gut etabliert ist.^[11]

Wir untersuchten deshalb die Umsetzung von Dimethylphosphit (2) mit CAN und den *O*-Benzyl-geschützten Glycalen 1,^[12] die sich in radikalischen C-C-Verknüpfungen bewährt haben^[9] und basenstabile Schutzgruppen tragen (Tabelle 1). Tatsächlich verlief die Reaktion in Methanol bei 0 °C glatt, und die Kohlenhydrat-2-desoxy-2-phosphonate 3

Tabelle 1: Synthese der Kohlenhydrat-2-desoxy-2-phosphonate 3.^[a]

Substrat	β -anti-3 (%) ^[b]	α -anti-3 (%) ^[b]	syn-3 (%) ^[b]
Glucal (1 a)	β -gluco-3 a (64)	α -gluco-3 a (8)	α -manno-3 a (11)
Galactal (1 b)	β -galacto-3 b (67)	α -galacto-3 b (7)	α -talo-3 b (9)
Xylal (1 c)	β -xylo-3 c (61)	α -xylo-3 c (8)	α -lyxo-3 c (13)
Arabinal (1 d) ^[c]	α -arabino-3 d (43) ^[c]	β -arabino-3 d (32) ^[c]	β -ribo-3 d (< 5) ^[c]
Maltal (1 e)	β -malto-3 e (53)	α -malto-3 e (9)	α -epi-malto-3 e (12)
Lactal (1 f)	β -lacto-3 f (51)	α -lacto-3 f (11)	α -epi-lacto-3 f (14)

[a] Synthesebedingungen siehe Experimentelles. [b] Ausbeute an analysenreinen Produkten, isoliert durch Säulenchromatographie. [c] Entgegengesetzte Konfigurationen an C-2 und C-3.

konnten in guten Ausbeuten in nur einer Stufe synthetisiert werden. Für vollständigen Umsatz war der Einsatz von 10 Äquivalenten Phosphit erforderlich, das aber zu den kostengünstigsten Phosphorreagentien zählt und sich am Kugelrohrfen nach der Reaktion wieder einfach abtrennen lässt. Alle Produkte wurden anhand der Kopplungskonstanten der ¹H-NMR-Spektren eindeutig zugeordnet und in analysenreiner Form durch Chromatographie isoliert (Hintergrundinformationen).

Mechanistisch verläuft die Reaktion offensichtlich über Phosphonylradikale, die aus Dimethylphosphit und CAN generiert werden. Die Addition erfolgt unter Orbitalkontrolle hochregioselektiv an der 2-Position des Glycale, und die Methylglycoside entstehen durch Oxidation des anomeren Zentrums zum Kation und nachfolgenden Ablang durch das Lösungsmittel Methanol. Dass es sich tatsächlich um einen Radikalmechanismus handelt, wird auch beim Vergleich mit Dialkylphosphit-Additionen an Glycale unter sauren Bedin-

[*] E. Elamparuthi, Prof. Dr. T. Linker
Institut für Chemie, Universität Potsdam
Karl-Liebknecht-Straße 24–25, 14476 Potsdam (Deutschland)
Fax: (+49) 331-977-5056
E-Mail: linker@chem.uni-potsdam.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Li 556/7-3) gefördert.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200804725> zu finden.

gungen deutlich, die unter Allylverschiebung ausschließlich an der 1-Position erfolgen.^[13]

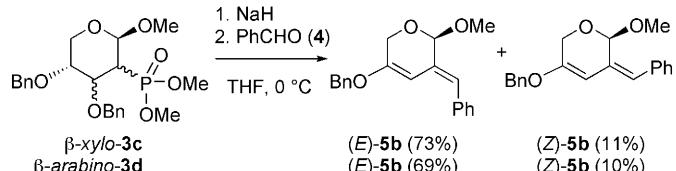
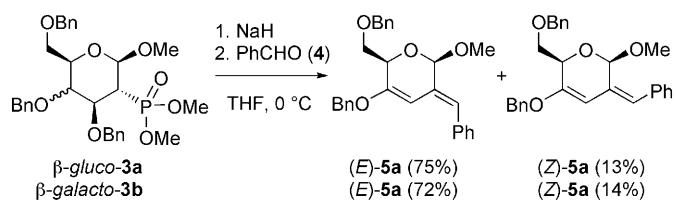
Interessant sind die Stereoselektivitäten der Reaktionen, da in einem Schritt zwei neue stereogene Zentren entstehen. Bei allen Beispielen erfolgt der Angriff der Phosphonylradike an die Doppelbindung der Glycale **1** aus sterischen Gründen bevorzugt *anti* zur *O*-Benzylgruppe in der 3-Position (Tabelle 1). Die als Nebenprodukte gebildeten Kohlenhydrat-2-desoxy-2-phosphonate *syn*-**3** ließen sich mittels Säulenchromatographie einfach abtrennen. Insgesamt sind die Stereoselektivitäten der Radikalreaktionen von Dimethylphosphit (**2**) etwas niedriger als bei Additionen von Malonestern,^[9b] stehen aber im Einklang zu Umsetzungen mit Nitromethan,^[9c,d] was für den ähnlichen sterischen Anspruch der Radikalvorstufen spricht.

Während die *anti/syn*-Selektivitäten der Erwartung entsprachen, war die Bildung von anomeren Methylglycosiden zunächst überraschend (Tabelle 1). So wurden *α*-*gluco*- oder *α*-*galacto*-Isomere bei Additionen von Malonestern oder Nitromethan nicht beobachtet.^[9] Dies ist durch die schwächere Nachbargruppenbeteiligung des Phosphonatrestes zu erklären, der anders als die Ester- oder Nitrogruppen das anomere Kation in einem viergliedrigen Ring nur schlecht stabilisieren und abschirmen kann. Trotz der Produktgemische entsteht bei allen Reaktionen ein Hauptprodukt, und alle Isomere lassen sich durch Säulenchromatographie von einander trennen und analysenrein isolieren (Hintergrundinformationen).

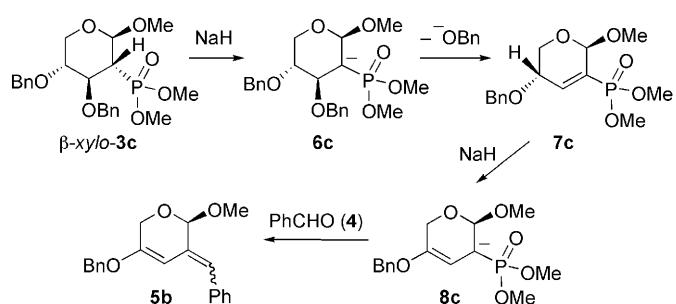
Im Folgenden untersuchten wir die Horner-Emmons-Reaktion der isolierten Hauptprodukte *β*-*anti*-**3** und wählten Benzaldehyd (**4**) als Carbonylkomponente, die sich bei solchen C-C-Verknüpfungen als besonders reaktiv erwies.^[14] Trotz der CH-Acidität der 2-Position mussten die Reaktionsbedingungen sorgfältig optimiert werden, da wegen der Labilität des Kohlenhydrats zu starke Basen nur zu Zersetzungsprodukten führten. Andererseits konnte auch mit DBU (1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en), das bei Horner-Emmons-Reaktionen von Kohlenhydratphosphonaten Verwendung fand,^[15] kein Umsatz erzielt werden.

Am besten bewährte sich schließlich die Deprotonierung mit Natriumhydrid bei 0°C, die mit den Kohlenhydrat-2-desoxy-2-phosphonaten **3a-d** in guten Ausbeuten zwei Verbindungen **5** lieferte (Schema 1). Interessanterweise entstehen unabhängig von der Substratkonfiguration (*gluco/galacto* bzw. *xylo/arabino*) identische Produkte **5a** bzw. **5b**. Dies spricht für den Verlust mehrerer stereogener Zentren während der Horner-Emmons-Reaktion. Nach sorgfältiger Analyse mit zweidimensionaler NMR-Spektroskopie konnten wir den Produkten **5** zweifelsfrei 3,6-Dihydro-2H-pyran-Strukturen mit 3-Benzylidengruppe zuweisen. Die *E/Z*-Isomere wurden mittels Säulenchromatographie getrennt und in guten Ausbeuten analysenrein isoliert; die jeweilige Konfiguration an der Doppelbindung wurde durch NOE-Messungen zugeordnet (Hintergrundinformationen).

Die überraschende Bildung der C-C-Verknüpfungsprodukte **5** erklären wir durch den in Schema 2 am Beispiel von *xylo*-**3c** gezeigten Mechanismus. Im ersten Schritt bildet sich nach Deprotonierung das Anion **6c**, das aufgrund sterischer Wechselwirkungen schneller die *O*-Benzylgruppe in der 3-



Schema 1. Horner-Emmons-Reaktionen der Kohlenhydrat-2-desoxy-2-phosphonate **3** (siehe Experimentelles).



Schema 2. Vorgeschlagener Mechanismus der Eliminierung bei der Horner-Emmons-Reaktion am Beispiel von *xylo*-**3c**.

Position eliminiert als mit Benzaldehyd zu reagieren. Diese Abspaltung einer benachbarten Schutzgruppe ist mit Transformationen von Carbanionen am anomeren Zentrum im Einklang.^[16] Das so gebildete ungesättigte Kohlenhydrat **7c** enthält aufgrund des vinylogen Phosphonats ein acides Proton in der 4-Position, das nach Deprotonierung die Zwischenstufe **8c** liefert. Erst jetzt läuft mit Benzaldehyd (**4**) eine Horner-Emmons-Reaktion ab, bei der das Endprodukt **5b** entsteht. Die bevorzugte Bildung der *E*-konfigurierten Doppelbindung kann durch sterische Wechselwirkungen mit der Methoxygruppe erklärt werden und stützt den Vorschlag, dass die 3-*O*-Benzylgruppe vor der C-C-Verknüpfung abgespalten wird.

Um Eliminierungen während der Horner-Emmons-Reaktion zu unterdrücken, wurden vom *β*-*gluco*-**3a** die *O*-Benzylgruppen durch katalytische Hydrierung entfernt,^[17] und das freie Kohlenhydrat-2-desoxy-2-phosphonat wurde in 87% Ausbeute in analysenreiner Form isoliert (Hintergrundinformationen). Allerdings führte bereits die Deprotonierung dieser Verbindung mit Natriumhydrid nur zu Zersetzungsprodukten, was durch den erforderlichen Überschuss an Base und die schlechte Löslichkeit des Tetraanions in organischen Lösungsmitteln erklärt werden kann. Immerhin wurde mit dem entschützten 2-Desoxy-2-phosphonat ein wasserlösliches Kohlenhydrat-Phosphor-Analogon erhalten, das für biologische Studien interessant sein sollte.

Zusammenfassend konnten wir erstmals Phosphonylradike mit Cer(IV)-ammoniumnitrat erzeugen und an Glycale addieren. In einer Stufe entstanden Kohlenhydrat-2-

desoxy-2-phosphonate in guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten. Die Anwendungsbreite des Verfahrens umfasst Hexosen, Pentosen und Disaccharide, und alle Produkte ließen sich analysenrein isolieren. Eine interessante Fragmentierung wurde während der Horner-Emmons-Reaktion mit Benzaldehyd beobachtet, die zu mehrfach ungesättigten Produkten führte und offensichtlich über aufeinanderfolgende Deprotonierungs-Eliminierungs-Schritte verläuft. Die synthetisierten konjugierten π -Systeme haben nützliche photophysikalische Eigenschaften und sollten für weitere Transformationen geeignet sein. Da Glycale im Multigrammstab zugänglich oder kommerziell erhältlich sind und Dimethylphosphit zu den kostengünstigsten Phosphorverbindungen zählt, lassen sich auch größere Mengen der Kohlenhydrat-Phosphor-Analoga gewinnen, die in zukünftigen Arbeiten bezüglich ihrer biologischen Aktivität untersucht werden sollen.

Experimentelles

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Kohlenhydrat-2-desoxy-2-phosphonate **3**: Eine Lösung des Glycals **1** (1.0 mmol) und Dimethylphosphit (**2**) (1.1 g, 10.0 mmol) in Methanol (5 mL) wird unter Argon auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) (2.2 g, 4.0 mmol) in Methanol (15 mL) tropfenweise zugesetzt, bis vollständiger Umsatz erfolgt ist (Dünnschichtchromatographie, ca. 4 h). Nach weiteren 30 min bei 0°C wird eine eiskalte verdünnte Lösung von Natriumhydrogensulfit (50 mL) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan (3×80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt; der Überschuss an Dimethylphosphit wird am Kugelrohrofen entfernt. Die Produkte **3** werden durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat/Methanol 4:2:1) isoliert.

Allgemeine Vorschrift für die Horner-Emmons-Reaktionen: Eine Lösung von **3** (1.0 mmol) in Tetrahydrofuran (5 mL) wird unter Argonatmosphäre auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur gibt man zuerst Natriumhydrid (70 mg, 3.0 mmol) und nach 10 min eine Lösung von Benzaldehyd (**4**) (320 mg, 3.0 mmol) in THF (5 mL) tropfenweise über 1 h zu. Nach weiteren 30 min bei 0°C wird mit verdünnter Ammoniumchloridlösung (30 mL) versetzt und mit Diethylether (3×30 mL) extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden die Produkte **5** durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Ethylacetat 8:1) isoliert. Alle Verbindungen **3** und **5** wurden vollständig charakterisiert und analysenrein erhalten (Hintergrundinformationen).

Eingegangen am 26. September 2008,
veränderte Fassung am 2. Dezember 2008
Online veröffentlicht am 23. Januar 2009

Stichwörter: C-C-Verknüpfungen · Kohlenhydrate · Phosphor · Radikalreaktionen · Synthesemethoden

- [1] a) J. Lehmann, *Kohlenhydrate: Chemie und Biologie*, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1996; b) „Metabolism of Sugars and Sugar Nucleotides“: H. Freeze in *Carbohydrates in Chemistry and Biology* (Hrsg.: B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinay), Wiley-VCH, Weinheim, 2000; c) T. K. Lindhorst, *Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 3. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 2007.

- [2] Übersicht: „Synthesis of Glycosyl Phosphate Mimics“: F. Nicotra in *Carbohydrate Mimics* (Hrsg.: Y. Chapleur), Wiley-VCH, Weinheim, 1998. Ausgewählte Beispiele: a) C. A. Centrone, T. L. Lowary, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8115–8119; b) F. Stoltz, M. Reiner, A. Blume, W. Reutter, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 665–679; c) D. Lazarevic, J. Thiem, *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 569–576; d) Z. Dinev, C. T. Gannon, C. Egan, J. A. Watt, M. J. McConville, S. J. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 952–959.
- [3] a) F. Nicotra, F. Ronchetti, G. Russo, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4459–4462; b) S. Peyrottes, F. Gallier, J. Béjaud, C. Périgaud, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7719–7721.
- [4] a) J.-C. Shi, M.-C. Hong, D.-X. Wu, Q.-T. Liu, B.-S. Kang, *Chem. Lett.* **1995**, 685–686; b) M. A. Brown, P. J. Cox, R. A. Howie, O. A. Melvin, O. J. Taylor, J. L. Wardell, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 498, 275–282; c) O. Kouichi, M. Kiyaharu, Y. Koji, U. Sakae, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2155–2160.
- [5] a) H. Paulsen, W. Greve, H. Kuhne, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 2109–2112; b) H. Paulsen, W. Greve, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 2114–2123; c) H. Paulsen, W. Greve, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 2124–2139; d) J. Thiem, D. Rasch, H. Paulsen, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 3588–3597.
- [6] F. Leonelli, M. Capuzzi, E. Bodo, P. Passacantilli, G. Piancatelli, *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 1133–1141.
- [7] a) U. Linker, B. Kersten, T. Linker, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9917–9926; b) T. Linker, U. Linker, *Angew. Chem. *2000*, 112, 934–936; Angew. Chem. Int. Ed. *2000*, 39, 902–904; c) T. Linker, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 661, 159–167.*
- [8] a) T. Linker, K. Hartmann, T. Sommermann, D. Scheutzow, E. Ruckdeschel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1819–1821; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1730–1732; b) T. Linker, T. Sommermann, F. Kahnenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9377–9384; c) T. Sommermann, B. G. Kim, K. Peters, E.-M. Peters, T. Linker, *Chem. Commun.* **2004**, 2624–2625; d) T. Linker, D. Schanzenbach, E. Elamparuthi, T. Sommermann, W. Fudickar, V. Gyöllai, L. Somsák, W. Demuth, M. Schmittel, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16003–16010.
- [9] a) J. Yin, J. Spindler, T. Linker, *Chem. Commun.* **2007**, 2712–2713; b) J. Yin, T. Sommermann, T. Linker, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 10152–10167; c) E. Elamparuthi, T. Linker, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1361–1364; d) E. Elamparuthi, B. G. Kim, J. Yin, M. Maurer, T. Linker, *Tetrahedron* **2008**, 64, 11925–11937.
- [10] R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 1244–1251.
- [11] Übersichten: a) V. Nair, S. B. Panicker, L. G. Nair, T. G. George, A. Augustine, *Synlett* **2003**, 156–165; b) V. Nair, L. Balagopal, R. Rajan, J. Mathew, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 21–30; c) V. Nair, A. Deepthi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1862–1891.
- [12] a) A. G. Tolstikov, N. V. Khakhalina, L. V. Spirikhin, *Synthesis* **1988**, 221–222; b) M. Chmielewski, I. Fokt, J. Grodner, G. Grynkiewicz, W. Szeja, *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, 8, 735–744; c) S. K. Madhusudan, G. Agnihotri, D. S. Negi, A. K. Misra, *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 1373–1377.
- [13] H. Paulsen, J. Thiem, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 3850–3876.
- [14] a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499–2505; b) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733–1738. Übersichten: c) J. Bouaty, R. Thomas, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87–99; d) W. S. Wadsworth, *Org. React.* **1977**, 25, 73–253; e) W. J. Stec, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 411–417.
- [15] H.-D. Junker, N. Phung, W.-D. Fessner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7063–7066.
- [16] Übersicht: L. Somsák, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 81–135.
- [17] Wir danken einem Gutachter für diesen Vorschlag.