Tetrahedron Letters,Vol.29,No.47,pp 6083-6086,1988 0040-4039/88 $3.00 + .00
Printed in Great Britain Pergamon Press plc

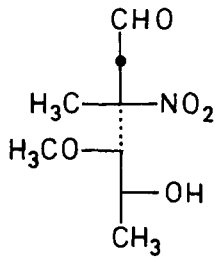
3-NITROBUTANAL - EIN NEUER BAUSTEIN FÜR METHYL-VERZWEIGTE ZUCKER[1,2]

Reinhold Öhrlein und Volker Jäger *

Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Summary: *A concept to assemble branched nitrosugars by Henry reaction of 3-nitrobutanal with aldehydes is outlined, and verified by a short synthesis of unnatural D-evernitrose analogues.*

L-Decilonitrose (ribo), L-Evernitrose (arabino) und D-Rubranitrose (xylo) sind stereoisomere verzweigte Nitrozucker (3C-Methyl-3-nitro-2,3,6-tridesoxyhexosen), die als Bestandteile komplexerer Antibiotika auftreten[3]. Die bisher beschriebenen Synthesen aus anderen Zuckern umfassen mehr als 10 Stufen bei Gesamtausbeuten unter 10%, vor allem wegen der vielstufigen Einführung der Methyl/Nitro-Verzweigung am Kohlenhydrat-Gerüst[3-5]. Im Prinzip sollte dieser Strukturteil in einem Schritt gemäß Formel **1** durch Nitroaldol-Addition (Henry-Reaktion) von 3-Nitrobutanal **2** zugänglich sein[6].



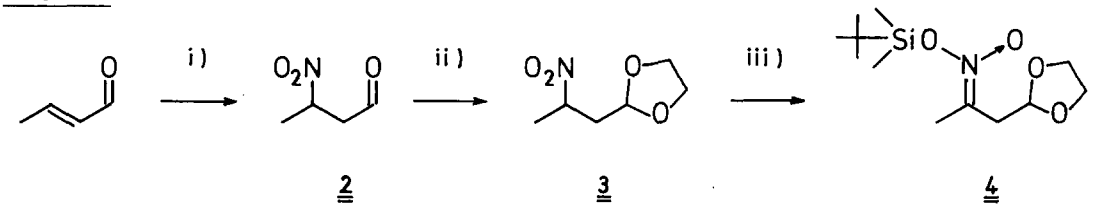
1

Die Realisierung dieses Konzepts bietet mehrere Schwierigkeiten: a) 3-Nitrobutanal ist nicht bekannt; als einziges Derivat ist seit kurzem das Glycolacetal **3** beschrieben (durch Kornblum-Substitution erhalten)[7]. b) Henry-Additionen sekundärer Nitroalkane verlaufen langsam in meist unbefriedigender Ausbeute[5,8,9], s.a. unten. c) Im Schlüsselschritt gemäß **1** können 4 Stereoisomere entstehen. d) Die abschließend nötige, selektive 4-O-Methylierung eines ß-Nitroalkohols ist ohne Literaturanalogie. Ergebnisse zu a) - c) sowie die Synthese eines unnatürlichen Nitrozuckers **9**, eines 6-Hydroxy-D-evernitrose-Derivats, nach diesem Prinzip möchten wir jetzt vorstellen.

3-Nitrobutanal **2** wurde aus Crotonaldehyd durch 1,4-Addition von Salpetriger Säure hergestellt, wie mit Acrolein gezeigt[10], s. Schema 1. **2** erwies sich bei der Gewinnung, Aufbewahrung und Umsetzungen als weniger stabil als 3-Nitropropanal[10a]. Der Aldehyd **2** wurde nach vorsichtiger Destillation in spektroskopisch reiner Form erhalten (17 - 24%)[11]; die Rohprodukte (35 - 48% Ausb.) konnten wie in der C_3-Reihe[10a] in verschiedene Acetale überführt werden. Das hier verwendete Glycolacetal **3** fiel so zu 34 - 50% an, wobei die mäßige Gesamtausbeute durch das einfache, im 10 g-Maßstab

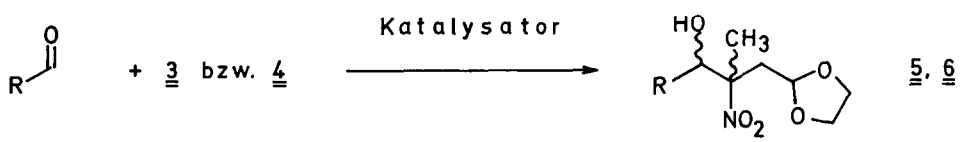
durchführbare Verfahren aufgewogen wird[11]. Das Nitroacetal **3** und das daraus mittels Natriumhydrid in THF zugängliche Silylnitronat **4** wurden unter verschiedenen Bedingungen mit Aldehyden umgesetzt, s. Tabelle 1. Das Aluminiumoxid-Verfahren[9c,12] (Vers. 1) und die Silylnitronat-Methode[9a,13] (Vers. 2) führten jeweils zu etwa 20% eines ca. 1:1-Gemisches von erythro/threo-**5** bzw. -**6**. Trotz vieler Bemühungen, mit "wasserfreiem" Tetrabutylammonium-fluorid (TBAF) zu arbeiten, wurden dabei die Silylnitroalkohole nur in Spuren erhalten, ähnlich wie bei 2-Nitropropan registriert[9a]. Mit dem Hydrat konnten dagegen (wider alle Logik) aus Acet- und Propionaldehyd die Addukte **5** bzw. **6** erstmals in guter Ausbeute isoliert werden (Vers. 3,4). Die Kombination Silylnitronat **4**/TBAF-Hydrat erwies sich auch dem Einsatz der Nitroverbindung **3** selbst als überlegen[14] (Vers. 5).

Schema 1



(i) 1.5 Äquivv. $NaNO_2$, 1.5 HOAc, THF, -5°C, 4d; roh 35-48%, nach Destillation 17-24% an leicht gelblicher Flüssigkeit, Sdp. 63-70°C/0.05 Torr (Kugelrohr). (ii) 1.1 $HOCH_2CH_2OH$, 1.2 $HC(OEt)_3$, 0.04 p-TosOH·H_2O, Pentan, 25 h Rückfluß am Wasserabscheider; nach Destillation 34-50% farbloser, analysenreiner Flüssigkeit, Sdp. 62-72°C/0.05 Torr. (iii) 1.2 NaH, THF, 20°C, 40 min; 1.17 t-Bu-$SiMe_2Cl$, THF, 20°C, 5 h; nach Destillation bei 82-94°C/0.002 Torr 73% hellgelbes, analysenreines Öl.

Tabelle 1. Nitroaldole **5**, **6** aus **3** bzw. **4**

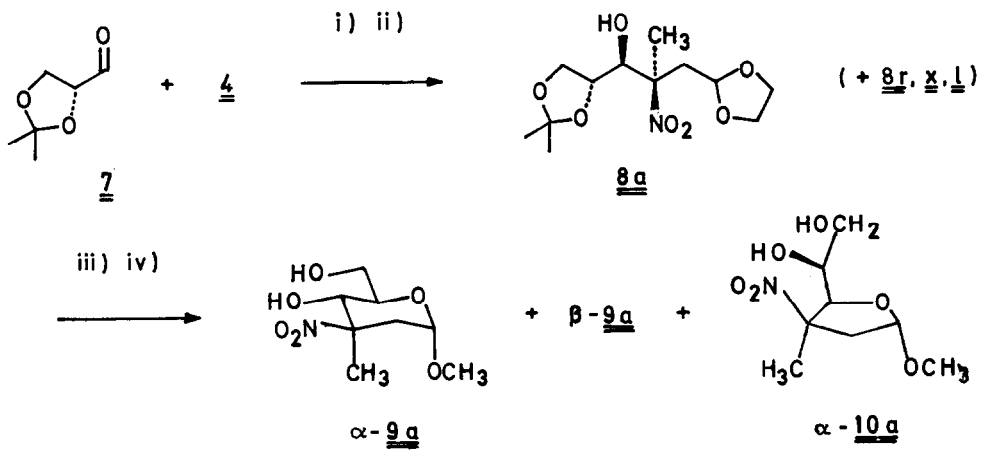


Vers.	R (Äquivv.)	Edukt	Katalysator (Äquivv.)	Temp., Zeit	Produkt	Ausb. [%]	erythro/ threo
1	H_3CCH_2 (1.0)	**3**	Al_2O_3, neutral, Akt. I (3.0)	20°C, 3d	**6**	22	54:46
2	H_3C (1.0)	**4**	Bu_4NF, "wasserfrei" (0.1)	-78 → 20°C, 15.5 h	**5**	20	56:44
3	H_3C (1.5)	**4**	$Bu_4NF{\cdot}3H_2O$ (0.25)	0°C, 2.3 h	**5**	89	55:45
4	H_3CCH_2 (1.5)	**4**	$Bu_4NF{\cdot}3H_2O$ (0.24)	0°C, 0.75 h	**6**	74	54:46
5	H_3C (1.5)	**3**	$Bu_4NF{\cdot}3H_2O$ (0.48)	0→6°C, 23 h	**5**	52	62:38

Das neue Verfahren wurde dann auf α-chirale Propionaldehyde angewandt. Mit 2-O-MOM-L-Lactaldehyd - Edukt für die natürlichen Zielverbindungen gemäß **1** - wurde relativ träge Addition beobachtet [15]. Der Isopropyliden-D-glycerinaldehyd **7** lieferte dagegen ein Gemisch von 4 Diastereomeren, die nach MPLC-Trennung in 59% Ausbeute im Verhältnis 58:28:12:2 isoliert wurden, s. Schema 2. Das Hauptisomere **8a** (34% bezüglich **7**) wurde mit Methanol/HCl von den Schutzgruppen befreit und in ein Gemisch von Methylglycosiden α/β-**9a** und α-**10a** umgewandelt. Die MPLC-Trennung ergab zunächst das Hauptisomere α-**9a** (65%), nach Wiederholung auch die beiden Nebenisomeren β-**9a** und α-**10a** in jeweils reiner Form [16]. ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten erlaubten die Zuordnung als α- und β-Pyranosid bzw. α-Furanosid. Die Kopplungswerte $J_{4,5}$ (9.9 bzw. 9.7 Hz für α/β-**9a**) zeigten für C-4/C-5 erythro-Konfiguration an. Weiter ist nach NOE-Differenzspektren die 3C-Methyl-Gruppe 5-H_a (und 2-H_e) räumlich benachbart, d.h. axial angeordnet. Dem acyclischen Primäraddukt **8a** und den Folgeprodukten daraus kommt deshalb die arabino-Konfiguration zu. Im Einklang damit wurde bei dem aus **8r** analog erhaltenen α-Pyranosid bei Sättigung von 3-CH_3 erhöhte Signalintensität von 4-H, 2-H_a und 2-H_e beobachtet (äquatoriale Lage von CH_3, ribo-Konfiguration).

Als stereochemisches Resultat des Schlüsselschritts ergibt sich daraus: (i) Die 1,2-Asymmetrische Induktion ("induzierte" [17a] Diastereoselektivität) bezüglich C-4/C-5 in **8** beträgt 86:14; dies entspricht in Ausmaß und Richtung der bei vielen Nucleophil-Additionen an **7** beobachteten erythro-Selektivität. (ii) Die threo-Selektivität der "α,α'-diastereogenen" [17b] CC-Knüpfung ("nicht-induzierte" [17a] oder "inhärente" Diastereoselektivität) liegt bei ca. 2:1 für die Hauptprodukte **8a/8r** und ist noch nicht befriedigend deutbar. - Aus präparativer Sicht fällt der Vergleich dieser Route mit den bisher bekannten vorteilhaft aus: 26% Gesamtausbeute (bezüglich **7**) an arabino-Glycosiden **9/10** bzw. 18.6% für α-**9a**. Die Anwendung und Erweiterung dieses Konzepts auf Synthesen anderer verzweigter Zucker der 3-Nitro-, 3-Amino- bzw. 3-Desoxy-Reihe scheint lohnend.

Schema 2



(i) 1.0 Äquivv. **7**, 1.38 **4**, 0.15 TBAF·3H_2O, 0°C, 3.5 h; 94% (roh). (ii) MPLC: LiChroprep Si 60, 15-25 µm; Pet.ether/tBuOMe 1:9, 15-20 bar, ca. 50 ml/min, Diff.refraktometer; gesamt 59% mit Fraktionen von 34% (993 mg) **8a** (arabino), 15.4% **8r** (ribo) und 9.4% Gemisch **8r/8x/8l** (ribo/xylo/lyxo wie 9:75:16), woraus weiter auch **8x** und **8l** rein erhalten wurden. (iii) CH_3OH/HCl (pH ca. 1), 2 h Rückfluß; 89% (roh); α-**9a**/β-**9a**/α-**10a** wie 71:22:7 (^{13}C-NMR). (iv) MPLC wie bei (ii): 65% α-**9a** (304 mg); dann analog mit Pet.ether/AcOMe (6:4) 16.5% β-**9a**, 8% α-**10a** (entsprechend 73:18:9).

DANKSAGUNGEN

Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie (Doktorandenstipendium für R.Ö.), die Volkswagenstiftung, Hannover, die Firmen Bayer AG, Wuppertal, sowie Wacker Chemie GmbH, Burghausen, gefördert. Den Herren H. Sattler, G. Schnabel und S. Becker danken wir für experimentelle Hilfe.

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

1. Herrn Professor Dr. Gerhard Hesse, Erlangen, zum 80. Geburtstag gewidmet.
2. Nitroverbindungen, Teil 2. Als Teil 1 gilt Ref. 10a.
3. F.M. Hauser, S.R. Ellenberger, Chem. Rev. **1986**, 86, 35.
4. Auswahl von Synthesen über Keto-bzw. ungesättigte Zucker: a) J. Yoshimura, M. Matsuzawa, K.-i. Sato, Y. Nagasawa, Carbohydr. Res. **1979**, 76, 67; J. Yoshimura, T. Yasumori, T. Kondo, K.-i. Sato, Carbohydr. Res. **1982**, 106, C1; Bull. Chem. Soc. Jpn. **1984**, 57, 2535; b) J.S. Brimacombe, K.M.M. Rahman, Carbohydr. Res. **1986**, 140, 163; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1985**, 1067, 1073; c) R.M. Guiliano, T.W. Deisenroth, W.C. Frank, J. Org. Chem. **1986**, 51, 2304; d) A. Klemer, H. Wilbers, Liebigs Ann. Chem. **1987**, 815.
5. Nitroethan-Dialdehyd-Addition gemäß Fischer-Sowden-Baer-Lichtenthaler: a) S.W. Gunner, R.D. King, W.G. Overend, R.R. Williams, J. Chem. Soc. C, **1970**, 1954; b) S. Otano, S. Hashimoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **1987**, 60, 1825.
6. Vgl. verwandte Routen zu 3-Amino-2,3,6-tridesoxyhexosen aus 3-Nitropropionsäureestern: a) S. Brandänge, B. Lindqvist, Acta Chem. Scand., Ser. B, **1985**, 39, 589; b) S. Hanessian, J. Kloss, Tetrahedron Lett. **1985**, 26, 1261.
7. L. Crombie, B.S. Roughley, Tetrahedron **1986**, 42, 3147.
8. Übersichten s. z.B. O.v. Schickh, H.-G. Padeken, H.H. Schwarz, A. Segnitz, Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. X/1, S. 250 ff, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1971; D. Seebach, E.W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, Chimia **1979**, 33, 1; M.Braun, Nachr. Chem. Tech. Lab. **1985**, 33, 598; G. Rosini, R. Ballini, Synthesis, im Druck. Wir danken Herrn Prof. Rosini, Bologna, für einen Vorabdruck.
9. a) E.W. Colvin, D. Seebach, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1978**, 689; b) K. Matsumoto, Angew. Chem. **1984**, 96, 599; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1984**, 23, 617; c) G. Rosini, R. Ballini, P. Sorenti, Synthesis **1983**, 1014.
10. a) R. Öhrlein, W. Schwab, R. Ehrler, V. Jäger, Synthesis **1986**, 535; b) vgl. T. Miyakoshi, S. Saito, J. Kumanotani, Chem. Lett. **1981**, 1677; **1982**, 83.
11. Bei diesen Destillationen trat verschiedentlich Verpuffung ein, so daß wir empfehlen, nur kleinere Mengen (bis 1 g) von **2** zu destillieren bzw. die Rohprodukte direkt weiterzuverarbeiten. **3** ist auch nach Lit. 7 im 10g-Maßstab zugänglich.
12. M.-M. Mélot, F. Texier-Boullet, A. Foucaud, Tetrahedron Lett. **1986**, 27, 493.
13. Silylnitronate, Herstellung und diastereoselektive Henry-Reaktion: a) E.W. Colvin, A.K. Beck, B. Bastani, D. Seebach, Y. Kai, J.D. Dunitz, Helv. Chim. Acta **1980**, 63, 697; D. Seebach, A.K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, Helv. Chim. Acta **1982**, 65, 1101 und zit. Lit.; b) vgl. a. M. Eyer, D. Seebach, J. Am. Chem. Soc. **1985**, 107, 3601.
14. Vgl. TBAF-Hydrat bei Henry-Additionen mit Nitroalkanen, z.B.: B. Aebischer, J.H. Bieri, R. Brewer, A. Vasella, Helv. Chim. Acta **1982**, 65, 2251; s.a. Ref. 6a.
15. Aus **3** nach 23 h/0 → 6°C 24.5% eines 32:45:12:10-, aus **4** nach 4 h/0°C 28% eines 41:30:17:12 Diastomeren-Gemisches.
16. Die Verbindungen **2** - **10** sind durch spektroskopische Daten und Elementaranalysen charakterisiert.
α-**9a**: Fp 108°C ($CHCl_3$), $[\alpha]_D^{21}$ + 93.8 (c=0.6, $CHCl_3$); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 50.3 MHz): δ = 19.2 (3-CH_3), 39.2 (C-2), 55.1 (OCH_3), 62.2 (C-6), 69.4 (C-4 und C-5), 90.25 (C-3), 97.7 (C-1). -
ß-**9a**: Fp 113-114°C (Petrolether/Essigester), $[\alpha]_D^{21}$ -48.2 (c=0.6, $CHCl_3$), ^{13}C-NMR: 17.2, 41.2, 56.6, 62.0, 69.2, 74.3, 89.9, 99.45. -
α-**10a**: farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{21}$ +166.2 (c=1.0, $CHCl_3$); ^{13}C-NMR: 22.7, 46.5, 55.4, 64.5, 71.15, 83.05, 95.25, 104.05.
17. Zur Nomenklatur s. a) L.F. Tietze, U. Beifuß, Angew. Chem. **1985**, 97, 1067; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1985**, 24, 1042; b) M. Schlosser, Bull. Soc. Chim. Fr. **1971**, 453.

(Received in Germany 14 July 1988)