

Vitamin B₁₂-katalysierte Synthese von C-Glycosiden**

Stefan Abrecht und Rolf Scheffold*

Abstract: The vitamin B₁₂-catalyzed reductive coupling reaction of acetobromoglucose with acrylonitrile and methyl vinyl ketone yields the corresponding C-glycosides **3a** and **3b**, respectively.

* *Korrespondenz:* Prof. Dr. R. Scheffold
Institut für Organische Chemie
Universität Bern
Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

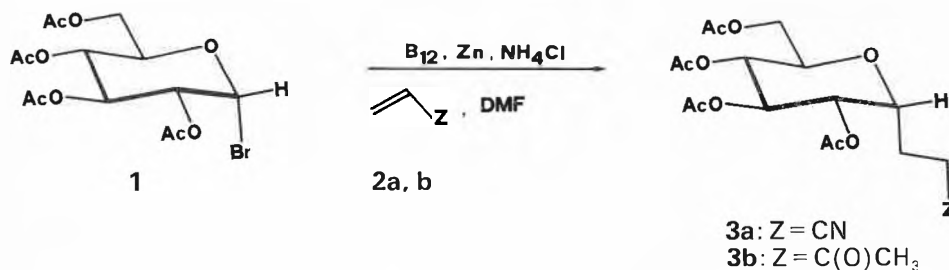
** Für die spektroskopischen und chromatographischen Untersuchungen danken wir Dr. M. Kamber (400-MHz-NMR), B. Ruef (MS) und V. Meyer (HPLC); S. Schmitt danken wir für die als Edukt verwendete Acetobromoglucose und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für finanzielle Unterstützung.

Bei neueren Synthesen von C-Glycosiden wird das Kohlenstoffatom C-1 von O- oder S-Glycosiden als Elektrophil mit Organosilicium- oder Organozinnverbindungen^[1], Wittig-Reagentien^[2] oder Enolaten von β -Dicarbonylverbindungen^[3] verknüpft. Kürzlich wurde über Reaktionen berichtet, in denen C-1 als potentiell Nucleophil reagiert: *Giese et al.*^[4] beschrieben die Umsetzung von Glycosylbromiden

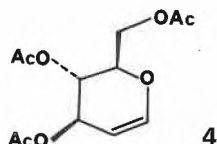
mit Acrylonitril und *Vasella et al.*^[5] die nucleophile Addition von 1-Desoxy-1-nitroaldosen an Aldehyde sowie aktivierte Olefine.

Die Vitamin B_{12a}-katalysierte reduktive Kuppelung von Glycosylbromiden mit aktivierten Olefinen ergibt direkt die entsprechenden kettenverlängerten Zuckerderivate. Beispiele sind die Umsetzungen von Acetobromoglucose **1** mit Acrylonitril **2a** und mit Methyl-vinylketon **2b** zu den C- α -D-Glucosylderivaten **3a** bzw. **3b**.

Dazu wurden das Bromid **1** und das Olefin **2a** oder **2b** in Dimethylformamid (DMF) in Gegenwart von 2-3 Mol.-% Hydroxycob(III)alamin-hydrochlorid (Vitamin B_{12a}), Zn-Metall und Ammoniumchlorid während weniger Stunden bei Raumtemperatur unter Luftausschluss gerührt, die Lösungen aufgearbeitet und die Produkte direkt oder nach Chromatographie kristallisiert. In nicht optimiertem Verfahren wurde das Nitril **3a** mit 57%



und das Keton **3b** mit 41% Ausbeute kristallin erhalten. Die Rohausbeuten an **3a** und **3b** betragen gemäss HPLC- und NMR-Analysen ca. 70–80%. Als Nebenprodukt wurde das Glucal **4** isoliert.



In einem Blindversuch ohne Vitamin B₁₂ wurden aus **1** und **2a** nach einer Reaktionsdauer von 20 h unter sonst gleichen Bedingungen 18% **3a** und 40% **4** erhalten.

Das neue Syntheseverfahren benötigt einen minimalen apparativen Aufwand und ist wegen der möglichen Rückgewinnung des Lösungsmittels sowie der Ungiftigkeit des verwendeten Katalysators sowohl ökonomisch als auch ökologisch attraktiv.

Experimentelles

Synthese von 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucosyl)propionitril 3a: Eine entgaste Lösung von 200 mg Vitamin B_{12a} (0.14 mmol; 3 Mol.-% bezogen auf **1** $\pm$ 100%), 780 mg NH₄Cl (14.6 mmol) und 4.70 g aktivierter Zinkwolle (71.9 mmol; um Magnetrührer gewickelt) in 50 mL DMF wird bei Raumtemperatur unter Argon bis zum Farbumschlag nach dunkelgrün gerührt (ca. 15 min), sodann mit 770 mg Acrylonitril **2a** (14.5 mmol) und 2.00 g Acetobromoglucose **1** (4.86 mmol) versetzt, und die nunmehr braune Lösung bei Raumtemperatur weitergerührt (ca. 8 h).

Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in 100 mL CH₂Cl₂ aufgenommen, mit 100 mL kalter 2.5proz. Ammoniaklösung und 2mal 50 mL Sole gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt: 1.64 g Rohprodukt mit *m.p.* 98–104°C. Davon wurden 342 mg an 20 g Silicagel mit CH₂Cl₂/Et₂O (10:1) chromatographiert, was 212 mg **3a** (57% bezogen auf **1**) als weisse Kristalle ergab. Zur Charakterisierung wurde noch 2mal aus CH₂Cl₂/Et₂O umkristallisiert, wobei Kristalle mit *m.p.* 124.5–126°C und $[\alpha]_D^{20} = +62.6^\circ$ (*c* = 2; CHCl₃) resultierten. – Spektroskopische Daten von **3a**: IR (CHCl₃): 3020(w), 2960(w), 1750(s), 1715(m), 1370(m), 1225(vs), 1160(w), 1100(w), 1065(w), 1035(m), 910(m) cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.77–1.88 (H_a–C(7), 1H, m); 2.02–2.12 (H_b–C(7), 1H, m); 2.027, 2.035, 2.070, 2.097 (je CH₃, je 3H, je s); 2.182 (H–C(10), 3H, s); 2.46–2.62 (H–C(8), 2H, m); 3.823 (H–C(5), 1H, ddd, *J*_{5,4} = 9.4, *J*_{5,6a} = 2.6, *J*_{5,6b} = 5.0 Hz); 4.038 (H_a–C(6), 1H, dd, *J*_{6a,6b} = 12.2 Hz); 4.132 (H–C(1), 1H, ddd, *J*_{1,2} = 5.8, *J*_{1,7a} = 3.4, *J*_{1,7b} = 12.1 Hz); 4.219 (H_b–C(6), 1H, dd); 4.985 (H–C(4), 1H, dd, *J*_{4,3} = 9.4 Hz); 5.072 (H–C(2), 1H, dd, *J*_{2,3} = 9.4 Hz); 5.320 (H–C(3), 1H, dd). MS (70 eV): *m/z* 43 (100%), 109 (14), 167 (66), 180 (45), 209 (22), 222 (20), 240 (6), 282 (1), 402 (< 1; M⁺).

Synthese von 4-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucosyl)-2-butanon 3b: Analog zur Synthese von **3a** werden 70 mg Vitamin B_{12a} (0.05 mmol; 2 Mol.-% bezogen auf **1** $\pm$ 100%), 390 mg NH₄Cl (7.28 mmol) und 2.30 g aktivierte Zinkwolle (35 mmol) in 20 mL DMF mit 1.02 g Methyl-vinylketon **2b** (14.6 mmol) und 1.00 g Acetobromoglucose **1** (2.43 mmol) während 3 h umge-

setzt. Das nach wässriger Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wird in ca. 3 mL Ether aufgenommen, bis zur einsetzenden Trübung mit Pentan und danach einigen Tropfen CH₂Cl₂ versetzt, und bei 0°C stehengelassen. Der entstandene Niederschlag wird aus CH₂Cl₂/Et₂O umkristallisiert: 403 mg **3b** als farblose Kristalle (41%). Zur Charakterisierung wurde noch 2mal aus CH₂Cl₂ umkristallisiert, was Kristalle mit *m.p.* 99–99.5°C und $[\alpha]_D^{20} = +70.0^\circ$ (*c* = 2; CHCl₃) ergab. – Spektroskopische Daten von **3b**: IR (CHCl₃): 3020(w), 2960(w), 1750(s), 1715(m), 1370(m), 1225(vs), 1160(w), 1100(w), 1065(w), 1035(m), 910(m) cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ = 1.77–1.88 (H_a–C(7), 1H, m); 2.02–2.12 (H_b–C(7), 1H, m); 2.027, 2.035, 2.070, 2.097 (je CH₃, je 3H, je s); 2.182 (H–C(10), 3H, s); 2.46–2.62 (H–C(8), 2H, m); 3.823 (H–C(5), 1H, ddd, *J*_{5,4} = 9.4, *J*_{5,6a} = 2.6, *J*_{5,6b} = 5.0 Hz); 4.038 (H_a–C(6), 1H, dd, *J*_{6a,6b} = 12.2 Hz); 4.132 (H–C(1), 1H, ddd, *J*_{1,2} = 5.8, *J*_{1,7a} = 3.4, *J*_{1,7b} = 12.1 Hz); 4.219 (H_b–C(6), 1H, dd); 4.985 (H–C(4), 1H, dd, *J*_{4,3} = 9.4 Hz); 5.072 (H–C(2), 1H, dd, *J*_{2,3} = 9.4 Hz); 5.320 (H–C(3), 1H, dd). MS (70 eV): *m/z* 43 (100%), 109 (14), 167 (66), 180 (45), 209 (22), 222 (20), 240 (6), 282 (1), 402 (< 1; M⁺).

Eingegangen am 3. Juli 1985 [FC 22]

- [1] M. D. Lewis, J. K. Cha, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4976; R. R. Schmidt, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* 95 (1983) 417; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 406; M. T. Reetz, H. Müller-Starke, *Liebigs Ann. Chem.* (1983) 1726; A. P. Kozikowski, K. L. Sorgi, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2281; G. E. Keck, E. J. Enholm, D. F. Kachensky, *ibid.* 25 (1984) 1867.
- [2] F. Nicotra, F. Ronchetti, G. Russo, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 5381; F. Nicotra, G. Russo, F. Ronchetti, L. Toma, *Carbohydr. Res.* 124 (1983) C5–C7; L. A. Reed, Y. Ito, S. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6468.
- [3] S. Yougai, T. Miwa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1983) 68; F. Germain, Y. Chapleur, B. Castro, *Tetrahedron* 38 (1982) 3593.
- [4] B. Giese, J. Dupuis, *Angew. Chem.* 95 (1983) 633; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 622.
- [5] B. Aebischer, J. H. Bieri, R. Prewo, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 2251; R. Julina, A. Vasella, *ibid.* 68 (1985) 819; F. Baumberger, A. Vasella, *ibid.* 66 (1983) 2210.