

Rainer Bonn und Ingolf Dijong

Zur Frage der Barker-Bourne-Regeln *)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 14. Juli 1972)

2.3;4.5-Di-*O*-benzyliden-galaktit (**2a, b**) und 2.3;4.5-Di-*O*-isopropyliden-galaktit (**3**) reagieren mit Benzaldehyd/Zinkchlorid zu 1.3;2.4;5.6-Tri-*O*-benzyliden-galaktit (**1**). Die Reaktion zu **1** wird unter Berücksichtigung neuester Ergebnisse über die Konformationen der Hexite⁸⁻¹⁰ mit der Benzalierung von *D*-Glucit unter kinetischer²³ und thermodynamischer Produktbestimmung²⁰ verglichen. Hieraus wird die Hypothese abgeleitet, daß die Regeln von *Barker* und *Bourne*^{1,12} nur gültig sind, sofern die Acetalisierung von Alditen unter thermodynamisch determinierten Bedingungen verläuft.

On the Question of the Barker-Bourne Rules

2.3;4.5-Di-*O*-benzylidenegalactitol (**2a, b**) and 2.3;4.5-di-*O*-isopropylidenegalactitol (**3**) react with benzaldehyde and zinc chloride with formation of 1.3;2.4;5.6-tri-*O*-benzylidene-galactitol (**1**). With regard to newest results on the conformation of the hexitols⁸⁻¹⁰ the reaction to **1** is compared with the benzylidenation of *D*-glucitol under kinetic²³ and thermodynamic²⁰ control. The hypothesis is stated that the rules of *Barker* and *Bourne*^{1,12} are valid only if the acetalisation of alditols is performed under kinetic control.

In Übereinstimmung mit den Regeln von *Barker* und *Bourne*¹⁾ über die Präferenz bestimmter Acetale erhält man bei der Reaktion von Galaktit mit Benzaldehyd unter den üblichen Bedingungen 1.3;4.6-(β , β)-2.3,4) bzw. nach reversibler Blockierung der primären OH-Gruppen 2.3;4.5-Di-*O*-benzyliden-Derivate (α T, α T)^{5,6)}. Durch NMR-Spektroskopie konnten *Foster* und Mitarbeiter⁷⁾ die Voraussage von *Mills*⁸⁾ bestätigen, bei 1.6-disubstituierten Derivaten des

*) Teil der Dissertationsarbeit von *R. Bonn*.

- 1) *S. A. Barker* und *E. J. Bourne*, *J. chem. Soc. [London]* **1952**, 905. Vgl. *R. M. Hann* und *C. S. Hudson*, *J. Amer. chem. Soc.* **66**, 1909 (1944); **70**, 765 (1948).
- 2) Zur Symbolisierung der verschiedenen Acetale¹⁾: Grundlage sind die Fischer-Projektionen der Aldite. Überbrückung einer primären mit einer α - bzw. β -ständigen OH-Gruppe wird durch „ α “ bzw. „ β “ symbolisiert. Überbrückung einer sekundären mit einer α - bzw. β -*trans*-ständigen und einer α - bzw. β -*cis*-ständigen OH-Gruppe wird durch „ α T“ bzw. „ β T“ und „ α C“ bzw. „ β C“ symbolisiert usw.
- 3) *E. Fischer*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **27**, 1524 (1894).
- 4) *W. T. Haskins*, *R. M. Hann* und *C. S. Hudson*, *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 132 (1942).
- 5) *W. T. Haskins*, *R. M. Hann* und *C. S. Hudson*, *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 136, 137 (1942).
- 6) *H. Zinner* und *W. Thielebeule*, *Chem. Ber.* **93**, 2791 (1960).
- 7) *N. Baggett*, *K. W. Buck*, *A. B. Foster*, *M. H. Randall* und *J. M. Webber*, *J. chem. Soc. [London]* **1965**, 3394.
- 8) *J. A. Mills*, *Advances Carbohydrate Chem.* **10**, 1 (1955).
- 9) *G. A. Jeffrey* und *H. S. Kim*, *Carbohydrate Res.* **14**, 207 (1970).
- 10) *P. L. Durette* und *D. Horton*, *Advances Carbohydrate Chem.* **26**, 49 (1971); dort zahlreiche Zitate.

Galaktits sei die direkte Benzalierung *vicinaler* OH-Gruppen (α T) möglich, da die Konfigurationen an den „sekundären“ C-Atomen die Reaktion zu bevorzugten β C-Acetalen nicht zulassen.

Durch jüngste Untersuchungen^{9,10}, insbesondere von *Angyal, Le Fur* und *Gagnaire*¹¹, dürfte sichergestellt sein, daß die bisherige Annahme nicht zutrifft, Aldide besäßen generell eine gestreckte „Zick-Zack“-Konformation. Diese Annahme war aber die Voraussetzung für die Ableitung der Acetalisierungsregeln von *Barker* und *Bourne*^{1,12}.

„Zick-Zack“-Konformationen liegen nur vor, wenn *keine* Wechselwirkungen 1.3-ekliptisch orientierter O-Atome auftreten, d.h. bei Hexiten gilt dies nur für Galaktit und Mannit^{8,10}. In allen anderen Fällen treten derartige Wechselwirkungen auf, und die entsprechenden Hexite nehmen sogen. „bent“-Konformationen ein. Glucit z.B. liegt bevorzugt in einer Konformation vor, bei der durch 120°-Drehung um die C(2)–C(3)-Bindung OH(2) in und C(1) ober- bzw. unterhalb der Kettenebene liegen¹³.

Es stellt sich nun die Frage, warum die Regeln von *Barker* und *Bourne*¹ trotz einer unzutreffenden Voraussetzung in zahlreichen Fällen experimentell bestätigt wurden: Galaktit und Mannit („Zick-Zack“) liefern entsprechend der Voraussage 1.3;4.6-Di-O-benzyliden-Derivate (β,β)¹⁴, während man aus Glucit („bent“) die 1.3;2.4;5.6-Tri-O-benzyliden-Verbindung (β,β,α) erhält¹⁵.

Hinsichtlich dieser Frage haben wir die Reaktion des 2.3;4.5-Di-O-benzyliden-galaktits (**2**) mit Benzaldehyd/ZnCl₂ untersucht. In **2** ist wegen der beiden Dioxolanringe die „Zick-Zack“-Konformation des freien Galaktits mit Sicherheit aufgehoben, so daß Konformationseinflüsse auf den Reaktionsablauf überprüft werden können.

D.h. reagiert auch **2** durch Umacetalisierung zum bekannten 1.3;4.6-Di-O-benzyliden-galaktit (**4**) oder entsteht analog zum Glucit ein β,β,α -Tri-O-acetal? Hierbei ist zunächst die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß **2** durch 1.6-Verknüpfung zu einem 1.3-Dioxonan (1.6;2.3;4.5-Tri-O-benzyliden-galaktit; ϵ,α T, α T) umgesetzt wird.

Für die Untersuchungen wurden sowohl der *meso*-(**2a**) als auch der DL-2.3;4.5-Di-O-benzyliden-galaktit (**2b**) verwendet^{6,7}. Erwartungsgemäß zeigt das *meso*-Isomere nur ein Signal der Benzylprotonen bei τ 4.08 (*cis,cis*- oder *trans,trans*-Orientierung zu C(1) und C(6)), während die DL-Form **2b** zwei Signale bei τ 4.04 und 4.08 liefert. Bringt man die Diastereomeren **2a** oder **b** bei Raumtemperatur mit Benzaldehyd/ZnCl₂ mehrere Tage zur Reaktion, dann erhält man nach sorgfältiger Reinigung in ca. 30proz. Ausbeute aus beiden Isomeren einen Tri-O-benzyliden-galaktit [Signale der Benzalprotonen bei τ 3.87, 4.27 und 4.48; $\Delta\tau$ 0.40, 0.61 und 0.21 (60 MHz,

¹¹ S. J. Angyal, R. Le Fur und D. Gagnaire, Carbohydrate Res. **23**, 121 (1972).

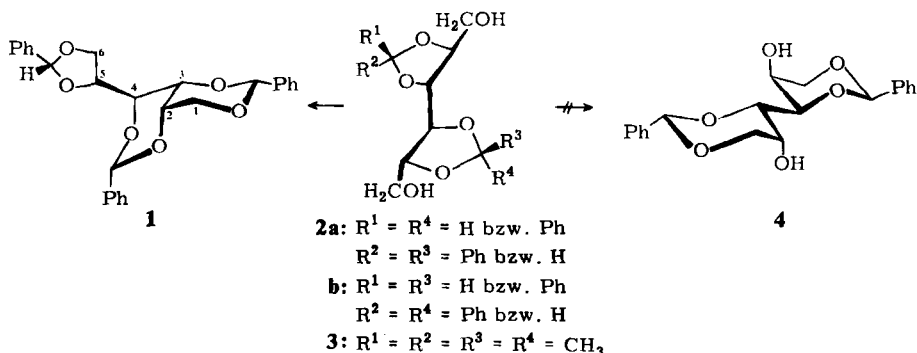
¹² S. A. Barker, E. J. Bourne und D. H. Whiffen, J. chem. Soc. [London] **1952**, 3865.

¹³ In Lit.⁸) an kristallinem D-Glucit und in Lit.¹⁰) an gelöstem Hexa-O-acetyl-D-glucit bestimmt.

¹⁴ H. B. Sinclair, Carbohydrate Res. **12**, 150 (1970).

¹⁵ S. J. Angyal und J. V. Lawler, J. Amer. chem. Soc. **66**, 837 (1944).

gesätt. Lösung in Dioxan, int. TMS)]. Im IR-Spektrum tritt keine OH-Bande mehr auf (**2**: 3550/cm). Dies schließt in Verbindung mit den analytischen Daten eine bloße Umacetalisierung zu **4** aus. Im Massenspektrum findet man die Fragmente *m/e* 149 und 297 mit etwa gleicher Intensität. Diese Massenzahlen entsprechen dem 2-Phenyl-1,3-dioxolan- und einem Di-*O*-benzyliden-tetrhit-Ion, dessen weitere Fragmentierung mit der des 1,3;2,4-Di-*O*-benzyliden-threits korrespondiert¹⁶⁾. Bereits hieraus folgt mit großer Wahrscheinlichkeit, daß es sich um einen 1,3;2,4;5,6-Tri-*O*-benzyliden-galaktit (**1**) (β , β T, α) handelt. In der Literatur¹⁷⁾ sind (ohne experimentelle Einzelheiten) zwei Tri-*O*-benzyliden-Derivate beschrieben worden, die aus freiem Galaktit unter „verschärften Bedingungen“ (Säurekatalyse und azeotrope Entfernung des Reaktionswassers) erhalten wurden. Auffallend sind die zwar verschiedenen τ - (4,23, 4,63, 4,82) aber identischen $\Delta\tau$ -Werte (0,40, 0,61, 0,21) des Isomeren mit dem Schmp. 174–177°¹⁷⁾ und des Tri-*O*-benzyliden-galaktits (**1**) aus **2a, b** (Schmp. 172–176°). Berücksichtigt man die unterschiedlichen Volumenssuszeptibilitäten von Dioxan und Chloroform¹⁸⁾, dann erhält man nach $\delta_{\text{korr}} = \delta_{\text{gef}} + 2/3 (\chi_{\text{vSt.}} - \chi_{\text{v}})$ für die Signale der Benzalprotonen in **1** die korrigierten τ -Werte 4,17, 4,57 und 4,78. Die Übereinstimmung aller Daten zwischen einem der Isomeren aus freiem Galaktit¹⁷⁾ und **1** ist so bemerkenswert, daß auf Grund der NMR-spektroskopischen Untersuchungen *Fosters*^{7, 17)} an einer Serie substituierter 1,3-Dioxan- und Dioxolan-Derivate die Benzylidengruppen in **1** 1,3;2,4;5,6-verknüpft sein müssen, wobei das Benzalproton der Dioxolangruppe *trans* zu C(4) orientiert ist¹⁹⁾. Die Reaktion verläuft offenbar unter vollständiger Umacetalisierung und nicht etwa unter bloßer Umlagerung der Benzylidenreste in **2a, b**, da **1** unter gleichen Bedingungen auch aus 2,3;4,5-Di-*O*-isopropyliden-galaktit (**3**) gebildet wird.



Galaktit und Mannit einerseits sowie Glucit, Galaktit (unter verschärften Bedingungen) und 2,3;4,5-Di-*O*-benz- bzw. -isopropyliden-galaktit (**2a, b**; **3**) andererseits

¹⁶⁾ O. S. Chizhov, L. S. Golovkina und N. S. Wulfson, Carbohydrate Res. **6**, 143 (1968).

¹⁷⁾ N. Baggett, K. W. Buck, A. B. Foster und J. M. Webber, J. chem. Soc. [London] **1965**, 3401.

¹⁸⁾ In Lit.¹⁷⁾ gemessen bei 60 MHz als ca. 10proz. Lösungen in Dioxan mit TMS (6%) und Benzylalkohol (10%) in CHCl₃ als ext. Standard.

¹⁹⁾ Das zweite in Lit.¹⁷⁾ beschriebene Isomere (Schmp. 160–161°) unterscheidet sich bei gleichem Acetalisierungsmuster dadurch, daß das Benzalproton der Dioxolangruppe *cis* zu C(4) orientiert ist.

liefern also jeweils gleiche Acetalisierungsmuster (β, β) bzw. (β, β_C (β_T), α). Bei D-Glucit ist sichergestellt, daß β_C die Präferenz vor β besitzt^{20, 21}. Nach Lit.¹²⁾ beträgt der O(2) β_C O(4)-Abstand in der „Zick-Zack“-Konformation des Glucits ca. 2.5 Å und Drehungen von nur 8° um C(2)–C(3) sowie C(3)–C(4) würden zum optimalen O–O-Abstand für den β_C -Ringschluß führen. In der tatsächlichen „bent“-Form des Glucits besitzen O(2) β_C O(4) einen Abstand von ca. 4.2 Å²²⁾, und erst eine Gesamtdrehung von 120° würde zu einer O(2)–O(4)-Orientierung im Sinne der *Barker-Bourne*-Regeln führen. Die Präferenz von β_C sollte also sehr gering sein.

Bourne und Mitarbb.²³⁾ haben nachgewiesen, daß D-Glucit [O(2) α^T O(3): ca. 2.8 Å²²⁾; „bent“] schnell, d. h. mit kinetischem Reaktionsabschluß, zum 2.3-Mono-*O*-benzyliden-acetal (α^T) reagiert, das offenbar zum thermodynamisch stabilen 2.4-*O*-Acetal (β_C) umlagert. Abstände ähnlicher Größenordnung liegen auch im thermodynamisch sicher nicht bevorzugten 2.3;4.5-Di-*O*-benzyliden-galaktit (2) vor [O(2) α^T O(3): ca. 2.3 Å²²⁾], der glatt zum β, β_T, α -Tri-*O*-acetal 1 reagiert.

Das Reaktionsverhalten von D-Glucit unter kinetischer²³⁾ bzw. thermodynamischer Kontrolle²⁰⁾ (2.3-Mono-*O*- bzw. 1.3;2.4;5.6-Tri-*O*-acetal) sowie die Reaktion der 2.3;4.5-Di-*O*-acetale 2 und 3 des Galaktits zum 1.3;2.4;5.6-Tri-*O*-acetal 1 legen die Hypothese nahe, daß die Regeln von *Barker* und *Bourne* wahrscheinlich nur gültig sind, sofern Acetalisierungen an Alditen unter thermodynamisch determinierten Bedingungen ablaufen.

Beschreibung der Versuche

Die Spektren wurden mit dem IR-Spektrophotometer DG 421 (Perkin-Elmer), dem NMR-Spektrometer A56/60 (Varian) und dem Massenspektrometer SM-1-B (Varian MAT) aufgenommen. Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt.

1.3;2.4;5.6-Tri-*O*-benzyliden-galaktit (1)

a) 0.50 g *meso*-2.3;4.5-Di-*O*-benzyliden-galaktit (2a) werden mit 0.5 g geschmolzenem Zinkchlorid und 5 ccm frisch dest. Benzaldehyd 3 Tage bei Raumtemp. geschüttelt. Anschließend wird auf Eis gegossen, der Niederschlag abgesaugt und aus Dioxan/Äthanol umkristallisiert. Ausb. 195 mg (31%), Schmp. 172°.

C₂₇H₂₆O₆ (446.5) Ber. C 72.63 H 5.87

a) Gef. C 72.13 H 6.03

b) Gef. C 72.72 H 5.97

c) Gef. C 72.46 H 5.91

NMR (60 MHz, Dioxan, int. TMS): τ 2.61 (s, 15 arom. H), 3.87, 4.27 und 4.48 (3 s, 3 Benzal-H).

Massenspektrum (190°), *m/e* (relat. Intensität; nur wichtigste Zuordnungen): 446 (55.7; M⁺), 340 (5.7; M–Ph·CHO), 297 (16.3; 1.3;2.4-Di-*O*-benzyliden-threit⁺), 149 (17.3; 2-Phenyl-1.3-dioxolan⁺).

20) S. J. Angyal und J. V. Lawler, J. Amer. chem. Soc. **66**, 837 (1944).

21) L. von Vargha, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 18, 137 (1935).

22) An Dreiding-Modellen gemessen.

23) T. G. Bonner, E. J. Bourne, P. J. V. Cleare und D. Lewis, J. chem. Soc. [London] **B 1968**, 827.

b) 0.5 g DL-2.3;4.5-Di-*O*-benzyliden-galaktit (**2b**) werden wie vorstehend umgesetzt. Ausb. 187 mg (30%), Schmp. 173°. NMR: wie bei **1** aus **2a**.

Massenspektrum (190°), *m/e* (relat. Intensität): 446 (33.7), 340 (5.8), 297 (15.1) und 149 (16.9).

c) 0.5 g 2.3;4.5-Di-*O*-isopropyliden-galaktit (**3**) werden umgesetzt, wie unter a) beschrieben. Ausb. 150 mg (29%), Schmp. 176°. NMR: wie bei **1** aus **2a**.

Massenspektrum (190°), *m/e* (relat. Intensität): 446 (56.2), 340 (5.2), 297 (13.0) und 149 (12.0).

[261/72]
