

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 Hexite<sup>8-10</sup> mit der Benzalierung von *D*-Glucit unter kinetischer<sup>23</sup>) und thermodynamischer Produktbestimmung<sup>20</sup>) verglichen. Hieraus wird die Hypothese abgeleitet, daß die Regeln von *Barker* und *Bourne*<sup>1,12</sup>) 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 hexitols<sup>8-10</sup>) the reaction to **1** is compared with the benzylidenation of *D*-glucitol under kinetic<sup>23</sup>) and thermodynamic<sup>20</sup>) control. The hypothesis is stated that the rules of *Barker* and *Bourne*<sup>1,12</sup>) are valid only if the acetalisation of alditols is performed under kinetic control.

In Übereinstimmung mit den Regeln von *Barker* und *Bourne*<sup>1)</sup> über die Präferenz bestimmter Acetale erhält man bei der Reaktion von Galaktit mit Benzaldehyd unter den üblichen Bedingungen 1.3;4.6-( $\beta$ , $\beta$ )-2.3,4) bzw. nach reversibler Blockierung der primären OH-Gruppen 2.3;4.5-Di-*O*-benzyliden-Derivate ( $\alpha$ T, $\alpha$ T)<sup>5,6)</sup>. Durch NMR-Spektroskopie konnten *Foster* und Mitarbeiter<sup>7)</sup> die Voraussage von *Mills*<sup>8)</sup> 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 Acetale<sup>1)</sup>: Grundlage sind die Fischer-Projektionen der Aldite. Überbrückung einer primären mit einer  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -ständigen OH-Gruppe wird durch „ $\alpha$ “ bzw. „ $\beta$ “ symbolisiert. Überbrückung einer sekundären mit einer  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -trans-ständigen und einer  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -cis-ständigen OH-Gruppe wird durch „ $\alpha$ T“ bzw. „ $\beta$ T“ und „ $\alpha$ C“ bzw. „ $\beta$ 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 ( $\alpha$ T) möglich, da die Konfigurationen an den „sekundären“ C-Atomen die Reaktion zu bevorzugten  $\beta$ C-Acetalen nicht zulassen.

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

„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<sup>8,10</sup>. 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 liegen<sup>13</sup>.

Es stellt sich nun die Frage, warum die Regeln von *Barker* und *Bourne*<sup>1</sup> 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 ( $\beta,\beta$ )<sup>14</sup>, während man aus Glucit („bent“) die 1.3;2.4;5.6-Tri-O-benzyliden-Verbindung ( $\beta,\beta,\alpha$ ) erhält<sup>15</sup>.

Hinsichtlich dieser Frage haben wir die Reaktion des 2.3;4.5-Di-O-benzyliden-galaktits (**2**) mit Benzaldehyd/ZnCl<sub>2</sub> 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  $\beta,\beta,\alpha$ -Tri-O-acetal? Hierbei ist zunächst die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß **2** durch 1.6-Verknüpfung zu einem 1.3-Dioxanon (1.6;2.3;4.5-Tri-O-benzyliden-galaktit;  $\epsilon,\alpha$ T, $\alpha$ 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<sup>6,7</sup>. Erwartungsgemäß zeigt das *meso*-Isomere nur ein Signal der Benzylprotonen bei  $\tau$  4.08 (*cis,cis*- oder *trans,trans*-Orientierung zu C(1) und C(6)), während die DL-Form **2b** zwei Signale bei  $\tau$  4.04 und 4.08 liefert. Bringt man die Diastereomeren **2a** oder **b** bei Raumtemperatur mit Benzaldehyd/ZnCl<sub>2</sub> 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  $\tau$  3.87, 4.27 und 4.48;  $\Delta\tau$  0.40, 0.61 und 0.21 (60 MHz,

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

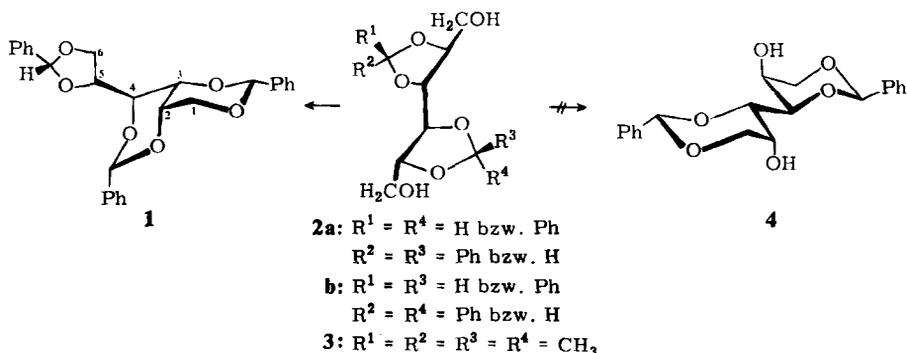
<sup>12</sup> S. A. Barker, E. J. Bourne und D. H. Whiffen, J. chem. Soc. [London] **1952**, 3865.

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

<sup>14</sup> H. B. Sinclair, Carbohydrate Res. **12**, 150 (1970).

<sup>15</sup> 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 korrespondiert<sup>16)</sup>. Bereits hieraus folgt mit großer Wahrscheinlichkeit, daß es sich um einen 1,3;2,4;5,6-Tri-*O*-benzyliden-galaktit (**1**) ( $\beta$ , $\beta$ T, $\alpha$ ) handelt. In der Literatur<sup>17)</sup> 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  $\tau$ - (4,23, 4,63, 4,82) aber identischen  $\Delta\tau$ -Werte (0,40, 0,61, 0,21) des Isomeren mit dem Schmp. 174–177°<sup>17)</sup> und des Tri-*O*-benzyliden-galaktits (**1**) aus **2a, b** (Schmp. 172–176°). Berücksichtigt man die unterschiedlichen Volumenssuszeptibilitäten von Dioxan und Chloroform<sup>18)</sup>, dann erhält man nach  $\delta_{\text{korrt}} = \delta_{\text{gef}} + 2/3 (\chi_{\text{vSt.}} - \chi_{\text{v}})$  für die Signale der Benzalprotonen in **1** die korrigierten  $\tau$ -Werte 4,17, 4,57 und 4,78. Die Übereinstimmung aller Daten zwischen einem der Isomeren aus freiem Galaktit<sup>17)</sup> und **1** ist so bemerkenswert, daß auf Grund der NMR-spektroskopischen Untersuchungen *Fosters*<sup>7, 17)</sup> 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 ist<sup>19)</sup>. 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

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

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

<sup>18)</sup> In Lit.<sup>17)</sup> gemessen bei 60 MHz als ca. 10proz. Lösungen in Dioxan mit TMS (6%) und Benzylalkohol (10%) in CHCl<sub>3</sub> als ext. Standard.

<sup>19)</sup> Das zweite in Lit.<sup>17)</sup> 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 ( $\beta, \beta$ ) bzw. ( $\beta, \beta\text{C}(\beta\text{T}), \alpha$ ). Bei D-Glucit ist sichergestellt, daß  $\beta\text{C}$  die Präferenz vor  $\beta$  besitzt<sup>20, 21</sup>. Nach Lit.<sup>12)</sup> beträgt der  $\text{O}(2)^{\beta\text{C}}\text{O}(4)$ -Abstand in der „Zick-Zack“-Konformation des Glucits ca. 2.5 Å und Drehungen von nur 8° um  $\text{C}(2) - \text{C}(3)$  sowie  $\text{C}(3) - \text{C}(4)$  würden zum optimalen  $\text{O} - \text{O}$ -Abstand für den  $\beta\text{C}$ -Ringschluß führen. In der tatsächlichen „bent“-Form des Glucits besitzen  $\text{O}(2)^{\beta\text{C}}\text{O}(4)$  einen Abstand von ca. 4.2 Å<sup>22)</sup>, und erst eine Gesamtdrehung von 120° würde zu einer  $\text{O}(2) - \text{O}(4)$ -Orientierung im Sinne der *Barker-Bourne*-Regeln führen. Die Präferenz von  $\beta\text{C}$  sollte also sehr gering sein.

*Bourne* und Mitarbb.<sup>23)</sup> haben nachgewiesen, daß D-Glucit [ $\text{O}(2)^{\alpha\text{T}}\text{O}(3)$ : ca. 2.8 Å<sup>22)</sup>; „bent“] schnell, d. h. mit kinetischem Reaktionsabschluß, zum 2.3-Mono-*O*-benzyliden-acetal ( $\alpha\text{T}$ ) reagiert, das offenbar zum thermodynamisch stabilen 2.4-*O*-Acetal ( $\beta\text{C}$ ) umlagert. Abstände ähnlicher Größenordnung liegen auch im thermodynamisch sicher nicht bevorzugten 2.3;4.5-Di-*O*-benzyliden-galaktit (**2**) vor [ $\text{O}(2)^{\alpha\text{T}}\text{O}(3)$ : ca. 2.3 Å<sup>22)</sup>], der glatt zum  $\beta, \beta\text{T}, \alpha$ -Tri-*O*-acetal **1** reagiert.

Das Reaktionsverhalten von D-Glucit unter kinetischer<sup>23)</sup> bzw. thermodynamischer Kontrolle<sup>20)</sup> (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°.

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_6$  (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):  $\tau$  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;  $\text{M}^+$ ), 340 (5.7;  $\text{M} - \text{Ph} \cdot \text{CHO}$ ), 297 (16.3; 1.3;2.4-Di-*O*-benzyliden-threit<sup>+</sup>), 149 (17.3; 2-Phenyl-1.3-dioxolan<sup>+</sup>).

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]

---