

Eine einfache Synthese von Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- α -D-erythro-hexopyranosid-3-ulose

Almuth Klemer* und Günther Rodemeyer

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
D-4400 Münster, Orléans-Ring 23

Eingegangen am 15. März 1974

Methyl-2,3:4,6-di-*O*-benzyliden- α -D-mannopyranosid (**1**) reagiert mit 2 Moläquivv. *n*-Butyllithium unter Cycloeliminierung zu Methyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-erythro-hexopyranosid-3-ulose (**2**) (ca. 70%) und 1-Phenyl-1-pentanol (**3**).

A Simple Synthesis of Methyl 4,6-*O*-Benzylidene-2-desoxy- α -D-erythro-hexopyranosid-3-ulose

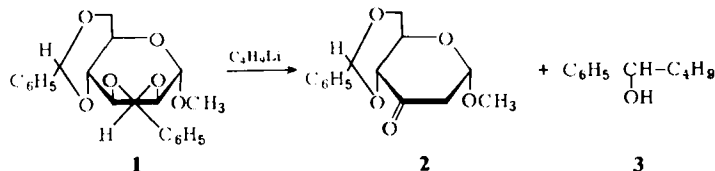
Methyl 2,3:4,6-di-*O*-benzylidene- α -D-mannopyranoside (**1**) reacts with 2 mol *n*-butyllithium under cycloelimination to give methyl 4,6-*O*-benzylidene- α -D-erythro-hexopyranosid-3-ulose (**2**) (70%) and 1-phenyl-1-pentanol (**3**).

2-Desoxy-3-hexulose-Derivate eröffnen auf Grund der vielseitigen und meist sterisch kontrollierten Reaktionsmöglichkeiten ihrer Ketogruppe einen Zugang zu seltenen 2-Desoxyzuckern sowie zu den verschiedensten C-3-Derivaten¹⁾.

Die Anwendung dieses Synthesepinzips wird jedoch durch die schlechte Zugänglichkeit von 2-Desoxy-3-ulosen erheblich eingeschränkt. Vielstufige und in wenig befriedigenden Ausbeuten verlaufende Synthesen sind erforderlich.

Die wichtigsten bisher bekannten Verfahren nehmen den Weg über C-3-freie, sonst geschützte 2-Desoxyzucker, die in der Regel zunächst über Glycale²⁾, 2,3-Anhydrozucker³⁾ oder durch die Nitromethansynthese⁴⁾ dargestellt werden müssen. Diese werden dann am C-3 meist mit RuO₄ oder nach *Pfitzner-Moffat* oxidiert⁵⁾.

Wir berichten über eine einfache zweistufige und mit recht guten Ausbeuten verlaufende Synthese der Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2-desoxy- α -D-erythro-hexopyranosid-3-ulose (**2**), welche wir im Rahmen unserer Untersuchungen an Reaktionen von Zucker-Acetalen und -Ketalen mit Lithium-Organen entwickelten.



1) B. Flaherty, W. G. Overend und N. R. Williams, J. Chem. Soc. C 1966, 398.

2) G. R. Inglis, J. C. P. Schwarz und L. McLaren, J. Chem. Soc. 1962, 1014.

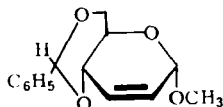
3) R. F. Butterworth, P. M. Collins und W. G. Overend, J. C. S. Chem. Commun. 1969, 378.

4) H. O. L. Fischer und J. C. Sowden, J. Amer. Chem. Soc. 69, 1048 (1947).

5) R. F. Butterworth und S. Hanessian, Synthesis 1971, 70.

6) G. J. Robertson, J. Chem. Soc. 1934, 330.

Ausgehend von käuflichem Methyl- α -D-mannopyranosid wird zunächst nach bekannten Verfahren Methyl-2,3:4,6-di-*O*-benzyliden- α -D-mannopyranosid (1) hergestellt⁶⁾. Dieses ergibt mit 2 Moläquvv. *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran bei -30°C die Titelverbindung 2, welche nach einfacher Aufarbeitung in Ausbeuten bis zu 55% aus Äthanol auskristallisiert. Weitere 15% lassen sich aus der Mutterlauge durch Chromatographie an Kieselgel isolieren. Die Struktur von 2 ergibt sich aus dem Vergleich seiner Daten (Schmp., Drehwert und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum) mit den Literaturwerten^{1,3,7)} sowie aus seinem Massenspektrum. Als Nebenprodukt bei der Synthese von 2 läßt sich gelegentlich in sehr geringer Menge Methyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (4) nachweisen, das wir durch Säulenchromatographie der Mutterlauge von 2 anreicherten und an Hand einer authentischen Probe chromatographisch und spektroskopisch identifizierten.

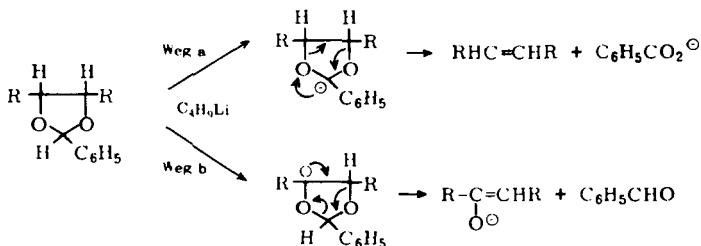


4

Wie in der Literatur an Hand einiger einfacher Beispiele beschrieben ist, gibt es für die Reaktion von 2-Phenyldioxolanen mit Metallorganen wie *n*-Butyl- oder Phenyllithium zwei Möglichkeiten:

a) Das C-2 des Dioxolanringes wird metalliert, worauf durch Cycloelimierung eine Doppelbindung zwischen C-4 und C-5 unter gleichzeitiger Abspaltung eines Benzolat-Ions gebildet wird. Letzteres reagiert mit überschüssigem Reagens weiter bis zum tertiären Alkohol⁸⁾.

b) Die Deprotonierung erfolgt an den C-Atomen 4 oder 5 des Dioxolanringes. Die darauffolgende Fragmentierung führt unter Abspaltung von Benzaldehyd zu einem Enol, welches nach der üblichen Aufarbeitung als Keton isoliert wird. Als Folgeprodukt des Benzaldehyds entsteht der betreffende sekundäre Alkohol⁹⁾.



In dem hier beschriebenen Fall verläuft die Reaktion fast vollständig nach Schema b. 1-Phenyl-1-pentanol (3) entsteht in der erwarteten Menge. Die Struktur von 2 zeigt, daß der Angriff des *n*-Butyllithiums ausschließlich an C-3 des Dibenzylidenmannosids 1 erfolgt, denn Deprotonierung an C-2 müßte zu einem 3-Desoxy-2-keto-zucker führen. Diesen konnten wir jedoch auch in Spuren nicht auffinden.

⁷⁾ P. J. Beynon, P. M. Collins, P. T. Doganges und W. G. Overend, J. Chem. Soc. C 1966, 1131.

⁸⁾ K. D. Berlin, B. S. Rathore und M. Peterson, J. Org. Chem. 30, 226 (1965).

⁹⁾ J. N. Hines, M. J. Peagram, E. J. Thomas und G. H. Whitam, J.C.S. Perkin I 1973, 2332.

Der stereospezifische Ablauf wird durch die Konformation von **1** verständlich. In dem stark gespannten tricyclischen System nehmen 3-H und 2-O eine annähernd *trans*-diaxiale Stellung ein. Eine Eliminierung aus dieser Anordnung ist entsprechend der Ingold-Regel gegenüber einer *e/e*-Eliminierung, wie sie ausgehend von einer Deprotonierung an C-2 zu postulieren wäre, bevorzugt. Außerdem wird das 2-H durch die axiale Methoxygruppe an C-1 gegen den Angriff der Base etwas abgeschirmt.

Die Frage, warum in diesem Falle der zu **4** führende Mechanismus a, der eigentlich begünstigt sein sollte, fast ganz zurücktritt, ist noch nicht befriedigend geklärt. Zu bemerken ist, daß auch andere Autoren bei einfachen Modellverbindungen keine Cycloeliminierung gemäß Schema a feststellten⁹⁾.

Wir danken dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte werden auf einem Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren werden mit KBr-Preßlingen an einem Perkin-Elmer Infracord Modell 157 und die NMR-Spektren an einem Varian HA 100 mit TMS als internem Standard aufgenommen. Die Bestimmung der optischen Drehung erfolgt in 10-cm-Küvetten mit dem Perkin-Elmer Polarimeter Modell 141. Zur Dünnschichtchromatographie dienen kieselgel-beschichtete Folien der Firma Macherey & Nagel. Laufmittel: Essigester/Petroläther (3:1). Anfärbung: Besprühen mit konz. Schwefelsäure und Trocknen bei 150°C.

Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-erythro-hexopyranosid-3-ulose (**2**): 740 mg (2 mmol) **1** werden bei -30°C in 30 ml absol. Tetrahydrofuran unter Reinststickstoff mit 2 ml 2 N n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Nach 1/2 h zeigt das Dünnschichtchromatogramm kein **1** mehr an. Das Reaktionsgemisch wird bei -30°C mit Wasser hydrolysiert und auf Raumtemp. erwärmt. Dann wird mit 50 ml Äther verdünnt und dreimal mit je 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Die Ätherphase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der erhaltene kristalline Rückstand wird aus 50 ml Äthanol umkristallisiert. Ausb. 280 mg (54%). Schmp. 170–171°C (Lit. 170–171°C⁷⁾; 177–178°C¹⁾). $[\alpha]_D^{20}$ = +153° (c = 0.5 in Essigester) (Lit. 1): +159° (c = 1 in Essigester)).

IR (KBr): 2900 (m) C-H, 1740 (s) C=O, 750 u. 695 cm⁻¹ (s) Aromat. — ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.6 m arom. H, 4.45 s Benzyliden-H, 4.9 dd 1-H, 5.4–6.4 m 4-H, 5-H, 6a-H, 6e-H, 6.7 s OCH₃, 7.2 dd 2a-H, 7.4 dd 2e-H, $J_{1,2a}$ = 6 Hz, $J_{1,2e}$ = 1 Hz. — MS (70 eV): m/e 264 (M⁺, 3%), 233 (7), 204 (5), 177 (12), 149 (37), 129 (25), 105 (100), 87 (53), 77 (49), 58 (62).

Die Mutterlauge wird eingengt und an einer Säule (4 × 50 cm) mit 100 g Kieselgel getrennt. Laufmittel: Essigester/Petroläther (3:1).

Fraktion 1 enthält **4** in geringer Menge (Ausb. ca. 1%) neben **3**. R_F von **4**: 0.7, R_F von **4**, dargestellt nach 1.c.¹⁰⁾: 0.7. — ¹H-NMR (CDCl₃): τ — 3.8 d 3-H, 4.3 m 2-H, Vergleichssubstanz ebenso.

Fraktion 2 enthält 1-Phenyl-1-pentanol (**3**). Gesamtausb. (aus Fraktion 1 und 2): 220 mg (67%). n_D^{20} 1.5069 (Lit.¹¹⁾: 1.5078).

Fraktion 3 enthält weitere 80 mg **2** (15%).

¹⁰⁾ E. Albano, D. Horton und T. Tsuchiya, Carbohydr. Res. 2, 349 (1966).

¹¹⁾ Beilstein, Handbuch der Chemie, 4. Aufl., Bd. VI, 3. Teil, E 3, S. 1952, Springer Verlag, Heidelberg 1966.