

Eine neuartige Eliminierungsreaktion an Kohlenhydraten Synthese des Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-desoxy-2-*O*-methyl- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosids

Almuth Klemer* und Günther Rodemeyer

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

Eingegangen am 25. Oktober 1974

Die Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2,3-di-*O*-methylhexopyranoside mit *D*-*gluco*- (1), *D*-*altro*- (3) und *D*-*allo*-Konfiguration (4) reagieren mit *n*-Butyllithium unter Methanol-Eliminierung zu Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-desoxy-2-*O*-methyl- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosid (2) in Ausbeuten von 30% (aus 1), 45% (aus 3) oder 55% (aus 4).

A New Elimination Reaction in Carbohydrates. Synthesis of Methyl 4,6-*O*-Benzylidene-3-deoxy-2-*O*-methyl- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranoside

The methyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-methylhexopyranosides with *D*-*gluco*- (1), *D*-*altro*- (3), and *D*-*allo*-configuration (4) react with *n*-butyllithium by methanol elimination to give methyl 4,6-*O*-benzylidene-3-deoxy-2-*O*-methyl- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranoside (2) in a yield of 30% (from 1), 45% (from 3), or 55% (from 4).

Ungesättigte Kohlenhydrate sind auf Grund ihrer vielseitigen Reaktionsmöglichkeiten von großer Bedeutung für die präparative Kohlenhydratchemie¹⁾. Eine Sonderstellung unter diesen nehmen solche mit einer Enol- oder Enolätherstruktur ein, da sie neben Additionsreaktionen auch Umlagerungen und Tautomerisierungen unter Bildung ungesättigter Ketozyucker oder Desoxyketozyucker eingehen können²⁾.

Im Rahmen unserer Untersuchungen von Reaktionen verschiedener Glycosid-acetale mit metallorganischen Reagenzien³⁾ stießen wir auf eine bei Kohlenhydraten noch nicht bekannte Eliminierungsreaktion, die einen einfachen Zugang zu Verbindungen der oben genannten Art bietet.

Ergebnisse

Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2,3-di-*O*-methyl- α -D-glucopyranosid (1) ergibt mit überschüssigem *n*-Butyllithium in Äther bei 0°C direkt das bisher unbekannte Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-desoxy-2-*O*-methyl- α -D-*erythro*-hex-2-enopyranosid (2), das nach sehr einfacher Aufarbeitung in einer Ausbeute bis zu 30% aus Äthanol auskristallisiert. Nebenprodukte der Synthese sind einige nicht definierbare Folgeprodukte von 2, deren Bildung wahrscheinlich durch einen weiteren Angriff von *n*-Butyllithium auf die Benzyliden-gruppierung von 2 eingeleitet wird. Hierfür spricht das gleichzeitige Auftreten von 1-Phenyl-1-pentanol (vgl. l. c.³⁾).

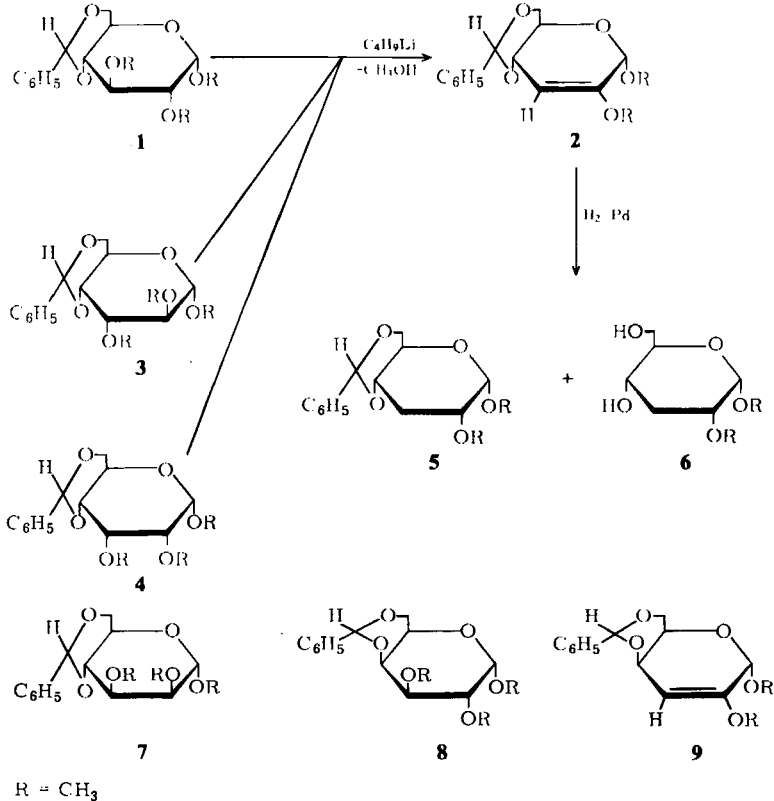
¹⁾ R. J. Ferrier, *Advan. Carbohyd. Chem.* **24**, 199 (1969).

²⁾ E. F. L. J. Anet, *Carbohyd. Res.* **1**, 348 (1965).

³⁾ A. Klemer und G. Rodemeyer, *Chem. Ber.* **107**, 2612 (1974).

Wichtig ist daher eine genaue Kontrolle des Reaktionsverlaufs. Die Ausbeute ist am höchsten, wenn die Reaktion sofort nach dem Verbrauch von **1** abgebrochen wird.

Die physikalischen Daten ($^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektrum) von **2** stehen in guter Übereinstimmung mit den Werten ähnlicher Verbindungen²⁾. Die kaum merkliche Kopplung des olefinischen Protons (3-H) mit 4-H und mit 1-H wird aus dem Molekülmodell ersichtlich (vgl. Abb. 1). Der Winkel zwischen 3-H und 4-H beträgt etwa 80° (Bereich minimaler Kopplungskonstanten⁴⁾), und auch die Allylkopplung 3-H-1-H fällt wegen des Winkels von 50° zwischen 1-H und der Ebene der Doppelbindungs- π -Elektronen nur klein aus^{4,5)}.

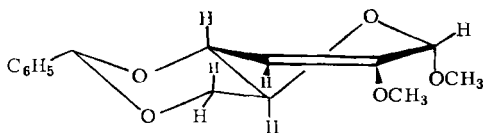


Die katalytische Hydrierung von **2** führt stereoselektiv zu dem kristallinen Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-desoxy-2-*O*-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid (**5**)⁶⁾ und Methyl-3-desoxy-2-*O*-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid (**6**). In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **5** und **6** finden sich die Signale der anomeren Protonen jeweils als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten $J_{1,2} = 3.5$ Hz. Eine 2-Desoxystruktur ist daher auszuschließen. Der Wert der Kopplungskonstanten belegt für beide Verbindungen die *D-ribo*-Konfiguration.

⁴⁾ S. Sternhell, Quart. Rev. **23**, 236 (1969).

⁵⁾ M. Barfield und B. Chakrabarti, Chem. Rev. **1969**, 757.

⁶⁾ D. A. Prims, Helv. Chim. Acta **29**, 1 (1946).



C 438/74,1

Abb. 1. Molekülmodell von 2

Zum Reaktionsmechanismus

Eine durch metallorganische Verbindungen bewirkte Methanol-Eliminierung an einem cyclischen System ist bisher erst einmal beschrieben worden. *Letsinger* und *Bobko*⁷⁾ erhielten aus 1-Methoxy-2-phenylcyclohexan unter bevorzugter *cis*-Eliminierung 1-Phenyl-1-cyclohexen. Da jedoch das System konformativ beweglich ist, ist die Zuordnung nicht ganz zweifelsfrei. Unser Ausgangsprodukt ist durch den Benzylidenrest in der C₁⁴-Konformation festgelegt, und demgemäß entsteht 2 auf dem Weg einer *a/e*-Eliminierung von Methanol.

Zur weiteren Kenntnis des stereochemischen Verlaufs der Reaktion setzten wir die an C-2 und C-3 stereoisomeren Verbindungen Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2,3-di-*O*-methyl- α -D-altropyranosid (3), Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2,3-di-*O*-methyl- α -D-allopyranosid (4) und Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2,3-di-*O*-methyl- α -D-mannopyranosid (7) mit *n*-Butyllithium um.

3 und 4 zeigen ein zu 1 analoges Reaktionsbild. In beiden Fällen entstehen 2 und die oben erwähnten Nebenprodukte. Die benötigten Reaktionszeiten und Ausbeuten an 2 sind jedoch deutlich verschieden, wie die Tab. 1 zeigt. Dabei dürfte das Absinken der Ausbeute an 2 mit zunehmender Reaktionszeit zum Teil auf die oben erwähnte Unbeständigkeit von 2 unter den Reaktionsbedingungen zurückzuführen sein. Aus 7 wird kein 2 erhalten.

Tab. 1. Reaktionszeiten und Ausbeuten an 2 aus 1, 3, 4 und 7

Ausgangsverbindung	Reaktionszeit ^{a)} (min)	Ausbeute (%)
Glucose-Derivat 1	180–240	20–30
Altrose-Derivat 3	30–60	40–45
Allose-Derivat 4	5	55
Mannose-Derivat 7	350	0

^{a)} Zeit, nach der erstmals dünn-schichtchromatographisch kein Ausgangsprodukt mehr nachzuweisen ist.

Die Interpretation der Reaktivitätsabstufung der vier eingesetzten Verbindungen zeigt, daß es sich bei unserer Reaktion im Grundtyp um eine *trans*-diaxiale β -Eliminierung im Sinne der Ingold-Regel handelt. Das Allose-Derivat 4 mit *trans*-diaxialer Stellung von 2-H und 3-OCH₃ reagiert weitaus am schnellsten und liefert in höchster Ausbeute 2. Das Altrose-Derivat 3 mit *e/a*-Stellung dieser Substituenten sollte gegenüber der *a/e*-Konformation in

⁷⁾ R. L. Letsinger und E. Bobko, J. Amer. Chem. Soc. 75, 2649 (1953).

1 etwa gleich begünstigt sein, da in beiden Fällen eine *cis*-Eliminierung ablaufen muß. Der bei 3 erleichterte Reaktionsablauf ergibt sich aus der Stereochemie von 3, das an C-2 und C-3 axial stehende Methoxygruppen besitzt. Infolge der Winkelaufweitung zum sp^2 -Hybrid entsteht bei der Reaktion von 3 im Gegensatz zur Reaktion von 1 ein sterisch weniger gehindertes Molekül. Die höhere Ausbeute an 2 ist vermutlich auf die Tatsache zurückzuführen, daß auf Grund der wesentlich kürzeren Reaktionszeit die Folgereaktion von 2 nicht so stark ins Gewicht fällt.

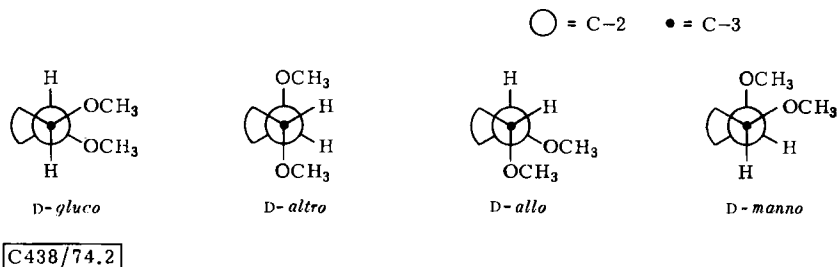


Abb. 2. Newman-Projektionen über die C-2/C-3-Achse der Verbindungen 1, 3, 4 und 7

Aus der Mannose-Verbindung 7, in der 2-H und 3-OCH₃ beide äquatorial angeordnet sind, wird in Übereinstimmung mit der Ingold-Regel kein 2 gebildet. Auffällig ist, daß bei 7 die Eliminierung von 3-H und 2-OCH₃, die sich beide in der günstigen *trans*-diaxialen Position befinden, nicht eintritt. Ein entsprechendes Reaktionsprodukt, einen 2-Desoxy-2-enzucker, konnten wir nicht unter den Reaktionsprodukten nachweisen. Auch bei den Reaktionen von 1 und 3 tritt ein solches Nebenprodukt nicht auf. Ein einleitender Angriff des *n*-Butyllithiums am 3-H ist also offensichtlich erheblich ungünstiger als am 2-H.

Wir prüften außerdem einen möglichen Einfluß der Konfiguration an C-4 auf den Reaktionsablauf am Verhalten von Methyl-4,6-*O*-benzyliden-2,3-di-*O*-methyl- α -D-galactopyranosid (8) gegenüber *n*-Butyllithium. Im Unterschied zu den bisher beschriebenen Experimenten traten hier Neben- und Abbauprodukte so verstärkt auf, daß die Reaktion vorzeitig abgebrochen werden mußte. Außer ca. 30% Ausgangsprodukt 8 wurde als einziges definiertes Kohlenhydrat-Derivat Methyl-4,6-*O*-benzyliden-3-desoxy-2-*O*-methyl- α -D-*threo*-hex-2-enopyranosid (9) erhalten, was ebenfalls für den Angriff des *n*-Butyllithiums am 2-H spricht.

Das Ausbleiben einer 3-H/2-OCH₃-Eliminierung bei 1, 3, 7 und 8 ist also unter alleiniger Berücksichtigung der Konformation am C-2, C-3 und C-4 nicht erklärbar. Eine gewisse Komplexierung des angreifenden *n*-Butyllithiums durch die O-Funktionen des betreffenden Ausgangszuckers könnte eine Rolle spielen.

Die Struktur von 9 steht in Analogie zu der von 2. In den Massenspektren treten die gleichen Peaks auf, und im ¹H-NMR-Spektrum werden die entsprechenden Signale gefunden. Für die Kopplungskonstanten zwischen 1-H und 3-H gilt das gleiche wie bei 2. $J_{3,4}$ ist, wie zu erwarten, wegen des veränderten Diederwinkels (ca. 30°) mit 6 Hz erheblich größer als bei 2.

Wir danken dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemischen Industrie, für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Heizblock. — $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian HA 100 (100 MHz), $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Bruker WH 90, innerer Standard jeweils TMS. — Optische Drehungen: 10-cm-Küvetten, Perkin-Elmer 141. — Massenspektren: Varian CH-7. — Dünnschichtchromatographie: Kieselgel-beschichtete Folien der Firma Macherey & Nagel, Anfärbung: Besprühen mit konz. Schwefelsäure und Trocknen bei 150°C .

Methyl-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-2-O-methyl- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid (2) aus dem Glucose-Derivat 1: 930 mg (3.00 mmol) **1** werden in 50 ml absol. Äther gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden 4.5 ml (9.0 mmol) einer 2 N n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 bis 4 h gerührt; während der gesamten Reaktionszeit wird ein langsamer Strom trockenen, nachgereinigten Stickstoffs durch das Reaktionsgefäß geleitet. Wenn dünnschichtchromatographisch kein **1** mehr nachzuweisen ist, wird mit 50 ml Wasser hydrolysiert und dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. **2** fällt in farblosen Nadeln an. Ausb. 238 mg (29%), Schmp. 147°C , $[\alpha]_D^{20} = +77.2^\circ$ ($c = 0.5$ in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.6$ (m, Aromat), 4.4 (s, Benzyliden-H), 5.0 (m, 3-H), 5.2 (m, 1-H), 5.6–6.3 (m, 4-H, 5-H, 6a-H, 6e-H), 6.5 (2s, 1-OCH₃, 2-OCH₃). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 54.8$ und 55.9 ppm (1-OCH₃, 2-OCH₃), 65.0 (C-6), 68.9 (C-5), 75.8 (C-4), 96.4 und 96.8 (C-1, Benzyliden-C), 101.6 (C-3), 125.9, 127.8, 128.6 und 137.1 (Aromat-C), 153.4 (C-2). — MS (70 eV): $m/e = 278$ (22%, M⁺), 247 (12), 149 (95), 129 (100), 101 (68), 91 (68), 77 (26), 28 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (278.3) Ber. C 64.73 H 6.52 Gef. C 64.13 H 6.51

2 aus dem *Altrose-Derivat 3*: 930 mg (3.00 mmol) **3** werden wie vorher beschrieben mit n-Butyllithium umgesetzt und aufgearbeitet. Reaktionszeit 0.5 bis 1 h. Ausb. 360 mg (43%) **2**, identisch mit **2** aus **1**.

2 aus dem *Allose-Derivat 4*: 930 mg (3.00 mmol) **4**⁸⁾ werden wie vorher beschrieben umgesetzt; Reaktionszeit 5 min. Ausb. 460 mg (55%) **2**, identisch mit **2** aus **1** und **3**.

Umsetzung des Mannose-Derivates 7 mit n-Butyllithium: 620 mg (2.00 mmol) **7** werden wie üblich umgesetzt. Nach 6 h wird aufgearbeitet. Im DC ist kein **2** nachweisbar. Das Reaktionsgemisch wird an 100 g Kieselgel (Säule 3×40 cm) mit Essigester/Petroläther (1:1) chromatographiert. Dabei werden 3 Fraktionen aufgefangen.

- Fraktion 1: 80 mg nicht identifizierte Nebenprodukte,
- Fraktion 2: 190 mg 1-Phenyl-1-pentanol (39%),
- Fraktion 3: 340 mg Ausgangsprodukt **7** (55%).

Methyl-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-2-O-methyl- α -D-threo-hex-2-enopyranosid (9) aus dem Galactose-Derivat 8: 620 mg (2.00 mmol) **8** werden wie üblich umgesetzt und aufgearbeitet, Reaktionszeit 4 h. Aus dem erhaltenen dunkelroten, sirupösen Reaktionsgemisch kann **9** entweder durch Kristallisation aus Äthanol oder durch eine Säulentrennung in geringer Menge isoliert werden. Dabei werden ca. 30% des eingesetzten **8** wieder zurückgewonnen. Ausb. 10 mg (1.8%), Schmp. $176-178^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -34.8^\circ$ ($c = 0.3$ in Chloroform).

⁸⁾ Wir entwickelten eine einfache Synthese von **4**, die in den wesentlichen Schritten unabhängig von uns inzwischen von Y. Kondo (Carbohydr. Res. 30, 386 (1973)) publiziert wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.6$ (m, Aromat), 4.4 (s, Benzyliden-H), 5.0 (m, 1-H, 3-H), 5.6–6.3 (m, 4-H, 5-H, 6a-H, 6e-H), 6.5 (2s, 1-OCH₃, 2-OCH₃). – MS (70 eV): $m/e = 278$ (26%, M^+), 245 (25), 155 (44), 149 (84), 129 (82), 111 (64), 105 (100), 101 (79), 91 (72), 77 (69), 75 (96).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (278.3) Ber. C 64.73 H 6.52 Gef. C 65.08 H 6.49

Methyl-4,6-O-benzyliden-3-desoxy-2-O-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid (5) und Methyl-3-desoxy-2-O-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid (6) durch katalytische Hydrierung von 2: 250 mg (0.90 mmol) 2 in 30 ml Essigester werden mit 200 mg eines 10proz. Pd/C-Katalysators unter Normaldruck hydriert. Nach 6 h ist die Wasserstoffaufnahme [35 ml (1.5 mmol)] beendet. Es wird vom Katalysator abfiltriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Chloroform aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Äthanol Ausb. 90 mg (36%) 5, Schmp. 78°C (Lit.⁶⁾ 79–80°C), $[\alpha]_D^{20} = +83.0^\circ$ ($c = 0.9$ in Chloroform) (Lit.⁶⁾ $[\alpha]_D^{20} = +82.5^\circ$ ($c = 1.5$ in Chloroform)).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 2.6$ (m, Aromat), 4.5 (s, Benzyliden-H), 5.2 (d, 1-H), 5.7–6.4 (m, 2-H, 4-H, 5-H, 6a-H, 6e-H), 6.5 (2s, 1-OCH₃, 2-OCH₃), 7.6–8.2 (m, 3a-H, 3e-H).

Beim Eindampfen der wäßrigen Phase wird 6 als farbloser Sirup erhalten. Ausb. 70 mg (41%) 6 wird durch Kugelrohrdestillation nachgereinigt. Sdp. 130°C/0.1 Torr (Badtemp.), $[\alpha]_D^{20} = +119.5^\circ$ ($c = 0.5$ in Äthanol).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\tau = 5.2$ (d, 4-OH), 5.35 (d, 1-H), 5.6 (t, 6-OH), 6.3–6.9 (m, 2-H, 4-H, 5-H, 6a-H, 6e-H), 6.7 (2s, 1-OCH₃, 2-OCH₃), 8.1 (q, 3e-H), 8.5 (q, 3a-H).

[438/74]