

Optisch aktive Carbonylverbindungen mit 6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-System, I

Synthese der isomeren Epoxyketone aus der Reihe der 1,6-Anhydro- β -D-hexopyranosen

Kurt Heyns, Rolf-Walter Rennecke und Peter Köll^{*)}*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg

Eingegangen am 14. April 1975

Durch Rutheniumtetroxid-Oxidation der Epoxyalkohole 1, 4, 6 und 8 mit äquatorialer Hydroxylgruppe konnten die vier isomeren Epoxyketone 2, 5, 7 und 9 in Ausbeuten zwischen 40 und 60% erhalten werden, wobei 9 allerdings nur als Hydrat anfiel. Das Keton 2 war auch durch katalytische Oxidation (mit Pt/O₂) des Alkohols 3 mit axialer Hydroxylgruppe zugänglich. 10 hingegen lieferte unter diesen Bedingungen nicht das entsprechende Keton.

Optically Active Ketones Containing a 6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octane System, I Synthesis of the Isomeric Epoxyketones of 1,6-Anhydro- β -D-hexopyranoses

Ruthenium tetroxide oxidation of the equatorial alcohols 1, 4, 6, and 8 gave in 40 to 60% yield the four isomeric epoxyketones 2, 5, 7, and 9, of which the latter was obtained as a hydrate only. Ketone 2 could be prepared also by catalytic oxidation (with Pt/O₂) of the axial alcohol 3. 10 on the other hand did not yield the corresponding ketone under this conditions.

Kohlenhydrate, in denen eine sekundäre Hydroxylgruppe zur Carbonylgruppe oxidiert ist („Ulosen“), sind heute durch eine Reihe schonender Methoden, wie z. B. die katalytische Oxidation¹⁾, die Oxidation mit Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid sowie durch Rutheniumtetroxid- und Chromtrioxid-Oxidation²⁾ in breitem Maße zugänglich geworden. Sie stellen wichtige reaktive Zwischenstufen bei der Synthese modifizierter Monosaccharide dar, so z. B. bei der Darstellung von verzweigten Zuckern, von Aminozuckern, von epimeren Zuckern, von Desoxyzuckern und anderen mehr. Besonderes Interesse können Ulosen beanspruchen, die neben der Carbonylgruppe ein weiteres reaktives Zentrum enthalten wie beispielsweise einen Epoxidring.

Im Zusammenhang mit Arbeiten zur Struktur dimerer Halbacetale von 1,6-Anhydrohexosulosen³⁾ wurden daher Versuche unternommen, diese Verbindungen in der Reihe der

^{*)} Neue Adresse: Universität Oldenburg, Fachbereich 4, D-29 Oldenburg, Ammerländer Heerstr.

¹⁾ K. Heyns und H. Paulsen, *Angew. Chem.* **69**, 600 (1957); *Neuere Methoden der präp. organ. Chemie*, Bd. 2, S. 208, Verlag Chemie, Weinheim 1960; K. Heyns, H. Paulsen, G. Rüdiger und J. Weyer, *Fortschr. Chem. Forsch.* **11**, 285 (1969); K. Heyns und P. Köll, *Methods Carbohydr. Chem.* **6**, 342 (1972).

²⁾ J. S. Brimacombe, *Angew. Chem.* **81**, 415 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8**, 401 (1969); F. Butterworth und S. Hanessian, *Synthesis* **1971**, 70.

³⁾ K. Heyns und P. Köll, *Chem. Ber.* **106**, 611 (1973).

1,6-Anhydro- β -D-hexopyranosen darzustellen. Insbesondere sollte versucht werden, unter stereo- und regioselektiver Öffnung des Epoxidringes zu den auf anderen Wegen nur schwer erhältlichen 2- und 4-Ulosen mit diäquatorialen bzw. diaxialen Hydroxylgruppen zu gelangen und deren Dimerisierungsverhalten zu untersuchen.

Zur Darstellung der isomeren Epoxyketone wurde von 1,6;2,3- bzw. 1,6;3,4-Dianhydro- β -D-hexopyranosen ausgegangen. Als Oxidationsmethode wurde zunächst die katalytische Oxidation mit Sauerstoff am Platin-Kontakt in wäßriger Lösung gewählt¹⁾, da bereits in einem anderen Fall gezeigt worden war, daß unter den hierbei üblichen Reaktionsbedingungen Oxiranringe nicht angegriffen werden⁴⁾. Tatsächlich konnte bei der Oxidation der 1,6;2,3-Dianhydro- β -D-mannopyranose (**3**)^{5,6)} das entsprechende Epoxyketon als Hydrat **2b** in guter Ausbeute erhalten werden. Jedoch versagte die Methode bei der 1,6;3,4-Dianhydro- β -D-galactopyranose (**10**)^{7,8)}. Diese Substanz reagierte erst unter wesentlich verschärften Bedingungen unter Zersetzung. Dies steht in Einklang mit Untersuchungen an den freien 1,6-Anhydro- β -D-hexopyranosen, die bevorzugt Oxidation einer axialen 4-OH-Gruppe gegenüber einer axialen Hydroxylgruppe in 2-Stellung ergaben⁹⁾. Wie überhaupt gilt, daß Hydroxylgruppen in 2-Stellung, analog den Beobachtungen bei der nucleophilen Substitution, nur schwer katalytisch oxidiert werden können¹⁰⁾.

Es wurde daher als allgemeiner anwendbare Oxidationsmethode die Umsetzung der Epoxyalkohole mit Rutheniumtetroxid gewählt, die sich bereits bei der Darstellung einer Reihe anderer Zuckerepoxyketone bewährt hatte¹¹⁾. Da nach dem katalytischen Verfahren mit Kaliummetaperjodat in schwach basischem Medium¹²⁾ gearbeitet wurde, kamen hierbei jedoch nicht die Dianhydrozucker mit axialer Hydroxylgruppe zum Einsatz, sondern die Isomeren **1**, **4**, **6** und **8** mit äquatorialer Hydroxylgruppe. Es wurde hiermit eine insbesondere bei **3** und **10** unter den Reaktionsbedingungen mögliche Epoxidumlagerung^{5,7)} zu den Verbindungen **6** und **4** umgangen. Bei **6** und **4** selbst dagegen sollte die umgekehrt mögliche Epoxidumlagerung nicht störend wirken, da das Gleichgewicht zwischen **3** und **6** bzw. **4** und **10** weitgehend auf seiten der Isomeren mit äquatorialer Hydroxylgruppe liegt^{5,7)}.

Sowohl bei der Oxidation der 1,6;2,3-Dianhydro- β -D-talopyranose (**1**)¹³⁾, der 1,6;3,4-Dianhydro- β -D-talopyranose (**8**)¹⁴⁾, der 1,6;2,3-Dianhydro- β -D-gulopyranose (**4**)⁷⁾ als auch der 1,6;3,4-Dianhydro- β -D-altropyranose (**6**)^{5,15)} konnten so die entsprechenden Ketone kristallin dargestellt werden. Bei der Oxidation von **1** fiel allerdings ein Gemisch des Ketons **2a** mit seinem Hydrat **2b** an, das jedoch durch Sublimation in das reine Keton **2a** übergeführt werden konnte. Die Oxidation von **8** ergab ausschließlich das Hydrat **9**, dessen Dehydratisierung zur freien Carbonylgruppe nicht gelang.

⁴⁾ G. D. Shyrook und H. K. Zimmerman, J. C. S. Chem. Commun. **1966**, 263; Carbohydr. Res. **3**, 14 (1966).

⁵⁾ M. Černý, J. Pacák und J. Staněk, Collect. Czech. Chem. Commun. **30**, 1151 (1965).

⁶⁾ T. Trnka und M. Černý, Collect. Czech. Chem. Commun. **36**, 2216 (1971).

⁷⁾ M. Černý, I. Buben und J. Pacák, Collect. Czech. Chem. Commun. **28**, 1569 (1963).

⁸⁾ J. E. Höök und B. Lindberg, Acta Chem. Scand. **20**, 2363 (1966).

⁹⁾ K. Heyns, J. Weyer und H. Paulsen, Chem. Ber. **100**, 2317 (1967).

¹⁰⁾ K. Heyns, W.-D. Soldat und P. Köll, Chem. Ber. **106**, 623 (1973).

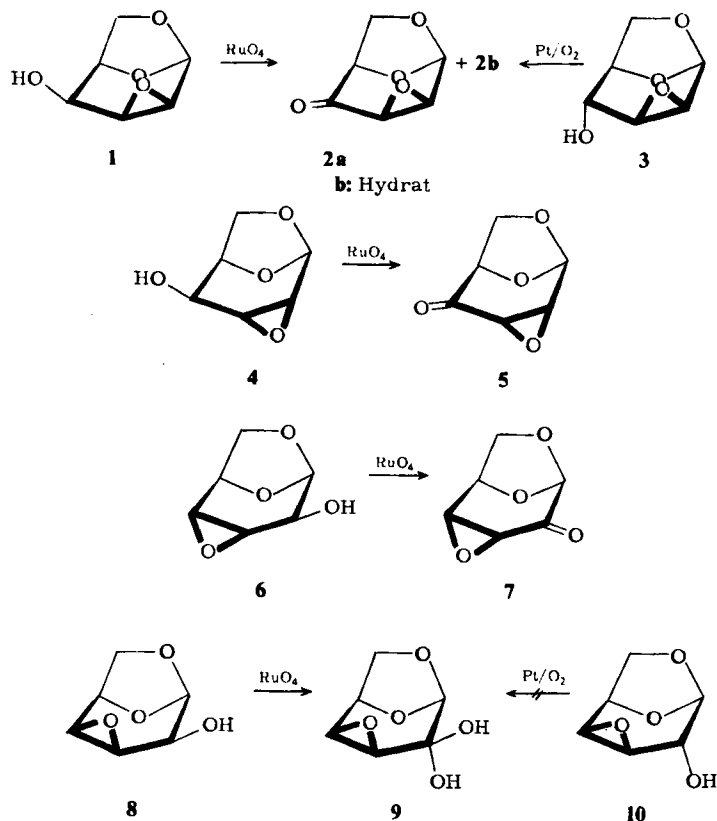
¹¹⁾ H. Paulsen und V. Sinnwell, unveröffentlicht.

¹²⁾ B. T. Lawton, W. A. Szarek und J. K. N. Jones, Carbohydr. Res. **10**, 456 (1969).

¹³⁾ S. P. James, F. Smith, M. Stacey und L. F. Wiggins, J. Chem. Soc. **1946**, 625.

¹⁴⁾ R. M. Hann und C. S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 925 (1942).

¹⁵⁾ F. H. Newth, J. Chem. Soc. **1956**, 441.



Dieses Verhalten entspricht Beobachtungen an anderen Carbonylverbindungen der 1,6-Anhydrohexopyranose-Reihe. So stellten Černý et al.¹⁶⁾ fest, daß eine Hydratisierung bzw. Acetalisierung besonders dann begünstigt ist, wenn in α -Stellung zur Carbonylgruppe axiale Sauerstofffunktionen vorhanden sind, während äquatoriale Substituenten die Acetalisierung erschweren. Entsprechendes konnte auch für die Dimerisierungstendenz der freien Ulosen dieser Verbindungsklasse beobachtet werden³⁾. Allerdings liegt in den Epoxiden, wie durch Röntgenstrukturanalyse der 1,6;2,3-Dianhydro- β -D-gulopyranose (**4**) gezeigt wurde¹⁷⁾, keine Sesselform des Pyranoseringes mit äquatorialen und axialen Substituenten vor, sondern ein Halbsessel. Diese Konformation (H_0) würde in den Acetalen aller vier Epoxyketone ähnliche sterische Wechselwirkungen bedingen. Trotzdem wurden nun aber nur bei den 2- bzw. 4-Ketonen mit *endo*-ständigem Epoxidring und formal axialer α -ständiger Hydroxylgruppe Hydrate isoliert. Quantitative kinetische Messungen der Hydratisierung der Ketone in Lösung wurden jedoch nicht durchgeführt. Ein Vergleich der Verbindungen **2a**, **5**, **9** und **7** ist daher nur mit gewissen Einschränkungen möglich. Denkbar wären natürlich auch nur einfache Löslichkeitsunterschiede, die die Isolierung von kristallinen Hydraten bzw. Ketonen in den einzelnen Fällen jeweils besonders begünstigen könnten. Mit Sicherheit zu erwarten ist jedoch, daß durch den $-I$ -Effekt der acetalischen Gruppe in C-1 eine Hydratisierung in 2-Stellung begünstigt wird, wobei die Möglichkeit der Wasserstoffbrückenbindung der Hydrathydroxyl-

¹⁶⁾ M. Černý, J. Pacák und J. Staněk, Carbohydr. Res. **15**, 379 (1970).

¹⁷⁾ B. Berking und N. C. Seeman, Acta Crystallogr. **B 27**, 1752 (1971).

gruppen sowohl zum Pyranosesauerstoff als auch zum Brückensauerstoff zusätzlich förderlich wirken könnte. Dies zeigt sich dann auch sehr deutlich in der außerordentlichen Stabilität des Hydrats **9** verglichen mit **2b**.

Zum Strukturbeweis der erhaltenen Substanzen wurde neben der IR-Spektroskopie, die eine Unterscheidung zwischen den freien Ketonen und deren Hydraten erlaubte, insbesondere die ^1H -NMR-Spektroskopie herangezogen (vgl. Tabelle). Die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten stimmen in jedem Falle mit den Erwartungen überein. So werden z. B. die auf der Anisotropie der Carbonylgruppe¹⁸⁾ beruhenden Auswirkungen auf die Verschiebung des Signals von 1-H bei **7** sowie auf das von 5-H bei **2** und **5** beobachtet. Auch die Fernkopplungen über die Carbonylgruppe hinweg, nämlich $J_{3,5}$ bei **2** und **5** bzw. $J_{1,3}$ bei **7** und **9**, bestätigen die Strukturen.

Nicht ganz so eindeutig sind die chiroptischen Eigenschaften der dargestellten Ketone zu interpretieren. So zeigt **2a** einen stark positiven, **5** einen schwächer positiven und **7** einen mittelstarken negativen Cotton-Effekt. Bei Anwendung der normalen Oktantenregel für Ketone wären andere Resultate zu erwarten. Es ist jedoch bekannt, daß in Epoxyketonen der Epoxidring einen inversen Beitrag liefert¹⁹⁾. Bei Berücksichtigung dieses Sachverhaltes und unter Annahme einer H_O -Konformation addieren sich bei **2** positive Beiträge sowohl der Anhydrobrücke als auch des Epoxidringes und ergeben den beobachteten starken positiven Cotton-Effekt. Demgegenüber ist bei **5** der negative Beitrag des Epoxidringes vom positiven der Anhydrobrücke zu subtrahieren. Bei **7** schließlich liefert die Anhydrobrücke einen negativen Beitrag, der durch den positiven des Epoxidringes vermindert wird. Die Unterschiede im Betrag zwischen **5** und **7** müßten durch unterschiedliche Beiträge der Anhydrobrücke erklärt werden. In **5** sitzt C-6 vorne im Oktanten, während bei **7** der Sauerstoff vorne und die Methylengruppe dahinter angeordnet sind. Analoge Unterschiede wurden auch bei den Enonen dieser Reihe beobachtet²⁰⁾. Diese Deutung erscheint zwar in sich konsistent, sollte aber mit Vorbehalten betrachtet werden, da es bisher nicht gelungen ist, die an anderen Carbonylverbindungen mit 6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-System gemessenen Cotton-Effekte^{3, 9, 16, 21, 22, 23)} einheitlich zu interpretieren. Die für die drei isomeren Didesoxyketone dieser Reihe gefundenen Werte^{16, 23)} sprechen jedoch ebenfalls für einen wesentlichen Beitrag des Sauerstoffes der Anhydrobrücke zum Gesamt-Cotton-Effekt dieser Verbindungen.

Versuche, den Epoxidring in den dargestellten vier Ketonen schonend hydrolytisch zu öffnen, um so zu den letzten bisher unbekanntem freien Ulosen dieser Klasse mit vicinaler *trans*-Diolgruppierung zu gelangen, sind bisher fehlgeschlagen. Gelungen ist jedoch die reduktive Öffnung mit Natriumjodid, die die vier isomeren 3-Desoxyulosen dieser Verbindungsklasse lieferte²⁴⁾.

Herrn H. Rose danken wir für die Aufnahme der NMR-Spektren.

¹⁸⁾ G. J. Karabatsos, G. C. Sonnichsen, N. Hsi und D. J. Fenoglio, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 5067 (1967); J. W. ApSimon, P. V. Demarco, D. W. Mathieson, W. G. Craig, A. Karim, L. Saunders und W. B. Whalley, Tetrahedron **26**, 119 (1970).

¹⁹⁾ P. Crabbé in Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, S. 166, Holden-Day, San Francisco 1965.

²⁰⁾ P. Köll, R.-W. Rennecke und T. Schultek, Chem. Ber., im Druck.

²¹⁾ D. Horton und J. S. Jewell, Carbohydr. Res. **5**, 149 (1967).

²²⁾ K. Heyns, W.-D. Soldat und P. Köll, Chem. Ber. **106**, 1668 (1973).

²³⁾ J. Pecka, J. Staněk jr. und M. Černý, Collect. Czech. Chem. Commun. **39**, 1192 (1974).

²⁴⁾ R.-W. Rennecke, K. Eberstein und P. Köll, Chem. Ber. **108**, 3652 (1975), nachstehend.

Tab. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten aus den 100-MHz-¹H-NMR-Spektren der dargestellten Ketone (τ-Werte, TMS innerer Standard, J in Hz)

1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6 _{en} -H	6 _{ex} -H	OH	Lösungsmittel
2a	4.26 d	6.79 q	—	5.59 o	6.01 o	6.13 q	—	[D ₆]Dioxan
2b	4.41 d	7.10 q	—	6.05 o	6.24 o	6.62 q	3.62 s 3.77 s	[D ₆]DMSO
5	4.18 s(b)	6.58 q	—	5.38 o	6.26 q	6.06 q	—	CDCl ₃
7	4.86 d	6.74 o	6.52 q	5.03 m	5.99 q	6.15 q	—	CDCl ₃
9	5.30 d	7.06 q	6.37 t	5.18 t	6.29 d	6.66 q	3.84 s 4.16 s	[D ₆]DMSO
	<i>J</i> _{1,2}	<i>J</i> _{2,3}	<i>J</i> _{3,4}	<i>J</i> _{4,5}	<i>J</i> _{5,6en}	<i>J</i> _{5,6ex}	<i>J</i> _{3,5}	<i>J</i> _{1,3}
2a	2.8	3.6	—	—	2.3	6.4	1.2	—
2b	3.1	4.2	—	—	1.8	6.2	1.6	—
5	0.8	3.8	—	—	1.8	6.2	1.5	—
7	—	—	3.8	2.0	1.0	4.6	0.7	1.9
9	—	—	4.5	4.8	0.7	4.9	—	1.6

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnenschichtchromatographisch auf mit Kieselgel beschichteten Alufolien (Merck) verfolgt. Plattenformat 2.5×6 cm. Laufmittel Benzol/Aceton (4 : 3). Anfärbung mit Diphenylamin/Anilin in äthanolischer Phosphorsäure. — IR-Spektren: Perkin-Elmer Gitter-Spektrograph Mod. 257. — NMR-Spektren: Varian T-60 und HA-100. — Optische Drehungen: Perkin-Elmer Polarimeter Mod. 141, 10-cm-Küvetten. — Circular dichrogramme: Dichrograph Roussel Jouan. — Rotationsdispersionsaufnahmen: Spectropolarimeter Cary 60.

1,6;2,3-Dianhydro- β -D-lyxo-hexopyranos-4-ulose (2a): 2.0 g 1,6;2,3-Dianhydro- β -D-talopyranose (1)¹³⁾ wurden in 20 ml CHCl_3 und 15 ml Wasser in Gegenwart von 3.0 g feingemörsertem KJO_4 , 0.4 g KHCO_3 und 80 mg RuO_2 so lange kräftig gerührt, bis im DC kein Ausgangsprodukt mehr erkennbar war. Nach ca. 4 h wurde überschüss. RuO_4 durch Zugabe von 3 ml 2-Propanol zerstört und die Lösung bis fast zur Trockne eingengt. Zweimalige Extraktion des Rückstandes mit Aceton lieferte einen Sirup (2a + 2b), der durch mehrmaliges Abdestillieren von Benzol i. Vak. getrocknet wurde. Sublimation des kristallinen Rückstandes bei 0.1 Torr und 45°C gab 1.1 g 2a (57%). Schmp. 63°C , $[\alpha]_D^{20} = +8.6^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3). — IR (KBr): 1742 cm^{-1} (C=O). — CD ($c = 0.05$ in Dioxan): $[\Theta]_{321} 6218^\circ$. — ORD ($c = 0.05$ in Dioxan): $[\Phi]_{450} 232.1^\circ$, $[\Phi]_{343} 3699^\circ$, $[\Phi]_{324} 0^\circ$, $[\Phi]_{290} -4821^\circ$, $[\Phi]_{262} -4188^\circ$.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$ (142.1) Ber. C 50.71 H 4.26 Gef. C 50.46 H 4.25

1,6;2,3-Dianhydro- β -D-lyxo-hexopyranos-4-ulose-hydrat (2b)

a) Der durch RuO_4 -Oxidation von 1 nach Aceton-Extraktion erhaltene Rückstand (s. o.) wurde aus Essigester umkristallisiert.

b) 2.0 g 1,6;2,3-Dianhydro- β -D-mannopyranose (3)^{5,6)} wurden in 300 ml Wasser in Gegenwart von 2 g Platin-Katalysator nach Adams²⁵⁾ in einer auf 40°C geheizten Schüttelente unter O_2 -Atmosphäre geschüttelt. Nach Beendigung der Reaktion (ca. 12 h) wurde vom Katalysator abfiltriert und die Lösung mit basischem Ionenaustauscher vorsichtig neutralisiert. Einengen i. Vak. und Kristallisation aus Essigester lieferten 1.45 g 2b (65%). Schmp. 102°C (unter H_2O -Verlust), $[\alpha]_D^{20} = -70.8^\circ$ ($c = 1$ in Wasser). — IR (KBr): $3340, 3500\text{ cm}^{-1}$ (OH).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (160.1) Ber. C 45.01 H 5.04 Gef. C 44.99 H 5.18

1,6;2,3-Dianhydro- β -D-ribo-hexopyranos-4-ulose (5): Darstellung ausgehend von 1,6;2,3-Dianhydro- β -D-gulopyranose (4)⁷⁾ analog zu 2a. Ausb. 41% nach Sublimation bei 0.1 Torr und 40 bis 50°C . Schmp. $64.5-65.5^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -4.5^\circ$ ($c = 1$ in Dioxan). — IR (KBr): 1735 cm^{-1} (C=O). — CD ($c = 0.05$ in Dioxan): $[\Theta]_{319} +2698^\circ$. — ORD ($c = 0.05$ in Dioxan): $[\Phi]_{450} -54.5^\circ$, $[\Phi]_{405} 0^\circ$, $[\Phi]_{345} +1479^\circ$, $[\Phi]_{327} 0^\circ$, $[\Phi]_{294} -2686^\circ$, $[\Phi]_{273} -2491^\circ$.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$ (142.1) Ber. C 50.71 H 4.26 Gef. C 50.14 H 4.39

1,6;3,4-Dianhydro- β -D-ribo-hexopyranos-2-ulose (7): Durch RuO_4 -Oxidation von 1,6;3,4-Dianhydro- β -D-altropyranose (6)⁵⁾ und anschließende Aufarbeitung, wie bei 2a beschrieben. Ausb. 41%, Schmp. 79°C , $[\alpha]_D^{20} = -147.4^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3). — IR (KBr): 1742 cm^{-1} (C=O). — CD ($c = 0.05$ in Dioxan): $[\Theta]_{328} -3798^\circ$. — ORD ($c = 0.05$ in Dioxan): $[\Phi]_{470} -511.6^\circ$, $[\Phi]_{353} -2864^\circ$, $[\Phi]_{329} 0^\circ$, $[\Phi]_{298} +2591^\circ$, $[\Phi]_{275} +2364^\circ$.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$ (142.1) Ber. C 50.71 H 4.26 Gef. C 49.77 H 4.33

²⁵⁾ R. Adams, V. Voorhees und R. L. Shriner, Org. Synth., Coll., Vol. 1, 463 (1941).

1,6;3,4-Dianhydro-β-D-lyxo-hexopyranos-2-ulose-hydrat (9): 3.5 g *1,6;3,4-Dianhydro-β-D-talopyranose (8)*¹⁴⁾ wurden, wie bei **2a** beschrieben, mit RuO₄ oxidiert. Die Sublimation gelang jedoch nicht. Statt dessen wurde aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 1.95 g (50%), Schmp. 110–112°C, $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ ($c = 1$ in CHCl₃). – IR (KBr): 3300, 3400 cm⁻¹ (OH).

C₆H₆O₄ · H₂O (160.1) Ber. C 45.01 H 5.04 Gef. C 44.30 H 5.00

[163/75]