

Reaktionen von *O*-Isopropyliden- und *O*-Hexylidenzuckern mit *n*-Butyllithium zu neuen ungesättigten Kohlenhydraten

Almuth Klemer* und Dietmar Balkau

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

Eingegangen am 1. Juli 1977

Die 1,2-*O*-Isopropyliden- bzw. -Hexyliden-3-*O*-methyl-D-Derivate der Fructose **3b,c** reagieren mit *n*-Butyllithium zu den isomeren entsprechenden 1,2-Endiol-Derivaten **4b,c**. Das 2-Desoxy-3,4-*O*-isopropylideneribosid **5** liefert das Glycal-Derivat **7** und das 4,5-ungesättigte 2-Desoxyribosid **6**. Das zu **3a** C-3-epimere Psicose-Derivat **8** reagiert unter Aceton-Eliminierung zu der 3,4-ungesättigten Ulose **9**. Sterische und elektronische Effekte steuern die verschiedenen Reaktionswege.

Reactions of *O*-Isopropylidene and *O*-Hexylidene Sugars with *n*-Butyllithium Forming Novel Unsaturated Carbohydrates

The 1,2-*O*-isopropylidene and -hexylidene-3-*O*-methyl D-derivatives of fructose **3b,c** react with *n*-butyllithium to give the corresponding isomeric 1,2-enediol derivatives **4b,c**. The 2-deoxy-3,4-*O*-isopropylideneriboside **5** yields the glycal derivative **7** and the 4,5-unsaturated 2-deoxyriboside **6**. The psicose derivative **8**, the C-3-epimer of **3a**, reacts by acetone elimination to give the 3,4-unsaturated ulose **9**. Steric and electronic effects control the different reaction pathways.

Wie beschrieben¹⁻⁴⁾ gehen leicht zugängliche Isopropyliden- und Benzylidenzucker mit Organolithiumverbindungen unterschiedliche β -Eliminierungsreaktionen zu ungesättigten Zuckern ein. Auf diese Weise synthetisierten wir auf sehr einfache Weise u. a. einige der bisher sehr seltenen Enolacetalzucker mit endocyclischer Doppelbindung³⁾ und den zweiten Vertreter eines Kohlenhydrat-1,2-endiols als 1,2-Isopropyliden-Derivat⁴⁾. Hierbei ergaben sich Anhaltspunkte, daß das Reaktionsverhalten des eingesetzten Kohlenhydratacetals in hohem Maße von seiner Konformation und von der Art und Stellung der weiteren Reste am Pyranosering abhängt, wie anhand von Schema 1 erläutert wird.

Die in der skew-Konformation vorliegende 2,3:4,5-Di-*O*-isopropyliden-1-*O*-methyl- β -D-fructopyranose (**1**) reagierte glatt über einen Angriff am axialen 6-H und Abspaltung des 4,5-*O*-Isopropylidenrestes zu dem 5,6-ungesättigten Fructose-Derivat **2** (Weg A).

1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden-3-*O*-methyl- β -D-fructopyranose (**3a**) nimmt eine gestörte ²C₅-Konformation ein. Obwohl im erwarteten Reaktionsbereich die gleiche Konstitution und an C-6, C-5 eine nahezu gleiche Konformation vorliegt, tritt kein Reaktionsablauf gemäß Weg A ein. Es ist zu prüfen, ob eine Behinderung durch die quasi-axial stehende Methoxygruppe am C-3 der Grund dafür ist. **3a** erwies sich als stabil gegenüber *n*-Butyllithium in Ether oder Benzol, in Tetrahydrofuran erfolgte jedoch Reaktion zu dem isomeren 1,2-Endiol-Derivat **4a**.

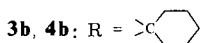
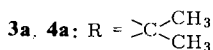
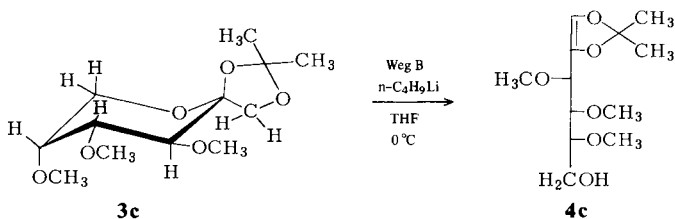
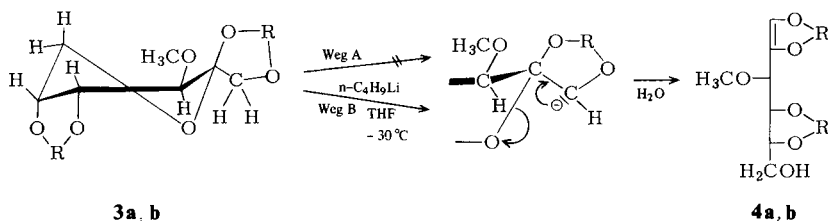
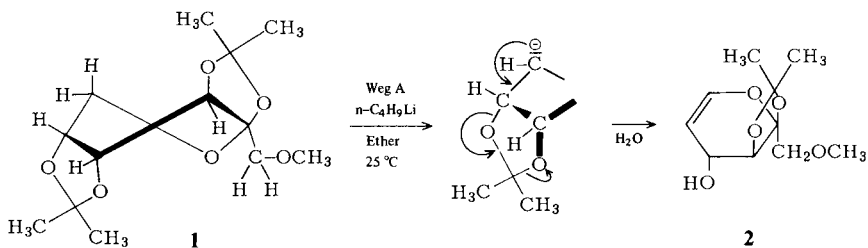
¹⁾ A. Klemer und G. Rodemeyer, Chem. Ber. **108**, 1896 (1975).

²⁾ G. Rodemeyer und A. Klemer, Chem. Ber. **109**, 1708 (1976).

³⁾ A. Klemer, F. J. Linnenbaum und G. Rodemeyer, Chem. Ber. **109**, 2849 (1976).

⁴⁾ A. Klemer und D. Balkau, Liebigs Ann. Chem. **1977**, 181.

Schema 1



Diese an Kohlenhydraten noch nicht bekannte Reaktion läßt sich anhand des Stereomodells von **3a** erklären. Eines der am C-1 stehenden H-Atome steht in einer unbehinderten quasi-*trans*-diaxialen Position zum Sauerstoff des gespannten Pyranoseringes. Deshalb ist die Bildung von **4a** nach Weg B sehr wahrscheinlich. Zur Absicherung des Weges B haben wir jetzt die folgenden Verbindungen eingesetzt:

1,2:4,5-Di-*O*-cyclohexyliden-3-*O*-methyl- β -D-fructopyranose (**3b**)

1,2-*O*-Isopropyliden-3,4,5-tri-*O*-methyl- β -D-fructopyranose (**3c**).

Ergebnisse

Zur Reaktion der Verbindungen **3b, c**

Verbindung **3b** liegt wie **3a** in einer gestörten, gespannten ²C₅-Konformation vor. Sie setzt sich unter gleichen Bedingungen wie **3a** zu dem entsprechenden 1,2-Endiol, dem

1,2:4,5-Di-*O*-cyclohexyliden-3-*O*-methyl-1,2-didehydro-*D*-arabino-hexitol (**4b**) um. Cyclohexylidenreste haben also im Vergleich zu den Isopropylidenresten keinen Einfluß auf den Reaktionsablauf. **4b** ist jedoch etwas beständiger gegenüber H^+ -katalysierter Solvolyse und zeigt zudem günstigeres Laufverhalten bei der Isolierung auf chromatographischem Weg als **4a**. Ausbeuten von 20% lassen sich problemlos erreichen.

Verbindung **3c** nimmt auf Grund des fehlenden zweiten Isopropylidenrestes eine normale 2C_5 -Konformation ein, wie wir durch 1H -NMR-Messung sicherstellten. Modellbetrachtungen zeigen, daß eine Reaktion entsprechend Weg B auf Grund des ungespannten Pyranoseringes und einer *a,e*-Stellung der abzuspaltenden Reste von vornherein ungünstiger als bei **3a,b** ist. 6-H befindet sich in einer unbehinderten axialen Position und somit wäre prinzipiell auch eine Eliminierung der sterisch günstig stehenden aber aus elektronischen Gründen ungünstigen Methylatgruppe am C-5 möglich.

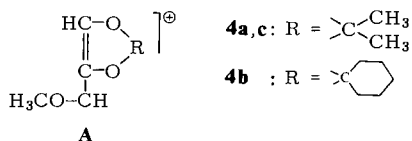
3c erwies sich als außerordentlich reaktionsträge. Erst in Tetrahydrofuran bei 0°C entstand eine kleine Menge des Endiols, 1,2-*O*-Isopropyliden-3,4,5-tri-*O*-methyl-1,2-didehydro-*D*-arabino-hexitol (**4c**). Ein Hinweis auf die Bildung eines 5,6-ungesättigten Zuckers ergab sich nicht.

Die Konstitutionen der Verbindungen **4b,c** ließen sich durch ihre spektroskopischen Daten im Vergleich mit denen von **4a** sehr leicht bestimmen (vgl. Tab.).

Tab.: Wichtige spektroskopische Daten der Verbindungen **4b,c** im Vergleich zu denen von **4a**

Verb.	1H -NMR-Spektren	Massenspektren (<i>m/e</i>)	
	δ 1-H	Molekül-Ion	Basispeak
4a	6.59	274	143
4b	6.50	354	183
4c	6.38	262	143

Charakteristisch ist im 1H -NMR-Spektrum das Singulett des olefinischen 1-H. Im Massenspektrum beweisen die Molekül-Ionen, daß **4a,b,c** Isomere der zugehörigen Ausgangsverbindungen **3a,b,c** sind. Die Fragmentierung erfolgt primär in der Mitte der Kohlenhydratkette. Basispeak ist in allen Fällen das Fragment **A** mit dem typischen 1,3-Dioxolring.



Zur weiteren Klärung der Zusammenhänge zwischen der Konformation und dem Reaktionsverhalten des Ausgangsstoffes sowie der Frage, ob die axial stehende 3-*O*-Methylgruppe für das Ausbleiben des Weges A bei den Verbindungen **3a,b** verantwortlich ist, wurde das Verhalten des Methyl-2-desoxy-3,4-*O*-isopropyliden- β -*D*-ribopyranosids (**5**) und der 1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden-3-*O*-methyl- β -*D*-psicopyranose (**8**) untersucht.

Zur Reaktion der Verbindung 5 und 8

5 liegt im Gleichgewicht in einer deformierten 1C_4 - (wie 3a, b) und einer ebenfalls deformierten 4C_1 -Konformation vor, wobei letztere stark überwiegt^{5, 6}). Mit *n*-Butyllithium werden hier schon in Ether bei 0°C zwei Reaktionsprodukte erhalten, die durch Kieselgel-Chromatographie problemlos isoliert werden können. Hauptprodukt (44%) ist das bisher unbekannte Glycal-Derivat, die 1,2-Didesoxy-3,4-*O*-isopropyliden-*D*-*erythro*-pent-1-enopyranose (7), deren Struktur durch das leicht deutbare ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum im Vergleich mit denen anderer Glycale⁷⁾ sichergestellt ist. Die stark unterschiedlichen Kopplungskonstanten $J_{5,4} = 5 \text{ Hz}$, $J_{5',4} = 10.2 \text{ Hz}$ zeigen, daß 7 die H_5^t -Konformation (Abb.) einnimmt; das Massenspektrum entspricht dem typischen Fragmentierungsmuster

Schema 2

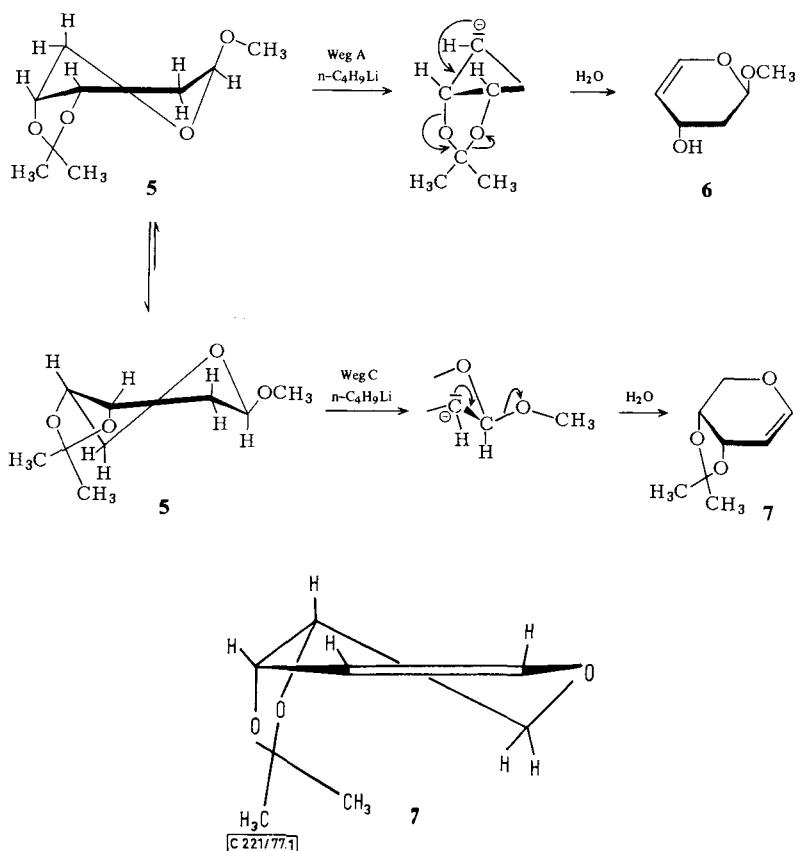


Abb.: Konformation von 7

⁵⁾ S. Furberg, Acta Chem. Scand. **14**, 9 (1960).

⁶⁾ J. Jelas und D. Horton, Carbohydr. Res. **45**, 183 (1975).

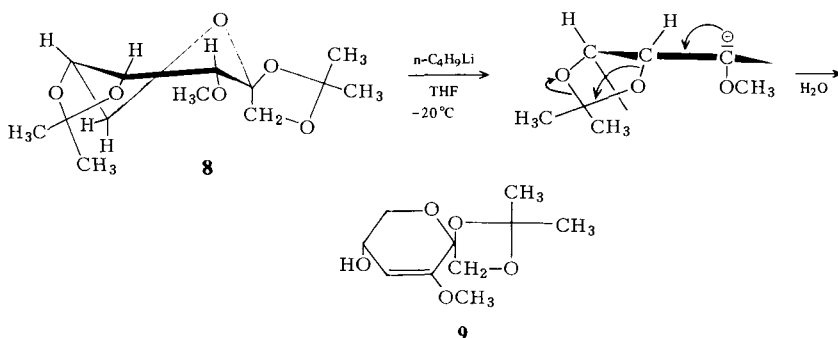
⁷⁾ L. D. Hall, Adv. Carbohydr. Chem. **19**, 80 (1964).

pyranoider Glycale⁸⁾. Das zweite Reaktionsprodukt (10%) ist das Methyl-2,4-dideoxy- β -D-glycero-pent-4-enopyranosid (6). Sein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beweist im Vergleich mit den spektroskopischen Daten des bereits dargestellten Methyl-4-desoxy-2-O-methyl- β -D-threo-pent-4-enopyranosids³⁾ die Konstitution.

Der Reaktionsweg zu den zwei verschiedenen ungesättigten Zuckern 7 und 6 ergibt sich aus dem unterschiedlichen Ort des Angriffs von n-Butyllithium auf die $^4\text{C}_1$ - und $^1\text{C}_4$ -Konformeren von 5.

In der $^1\text{C}_4$ -Konformation steht das axiale 5-H im Vergleich zu 1 und 3a, b auf Grund der fehlenden 3-O-Methyl-Gruppe in unbehinderter Lage und die anionisch induzierte Aceton-Eliminierung führt – wie wir erwartet hatten – entsprechend Weg A zu 6. 7 resultiert aus der Reaktion der Base mit dem $^4\text{C}_1$ -Konformeren am axialen 2-H und β -Eliminierung des äquatorialen Methoxylatrestes am C-1 (Weg C). Dieser ist auf Grund der Stellung am acetalischen Kohlenstoff eine relativ gute Abgangsgruppe. Zudem ist das Glycal resonanzstabilisiert. Insgesamt könnte dies der Grund dafür sein, daß die Stabilisierung der negativen Ladung am C-3 unter Abspaltung des 3,4-O-Isopropylidenrestes hier nicht begünstigt ist.

Schema 3



Das Psicose-Derivat 8 liegt ausschließlich in einer gestörten $^5\text{C}_2$ -Konformation vor, wie sich anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums im Vergleich mit dem von 3a und den Literaturdaten⁹⁾ der entsprechenden C-3-freien Di-O-isopropylidencicose eindeutig ergab. 8 eignet sich daher sehr gut zu vergleichenden Untersuchungen zum Verhalten der Verbindungen 5 und 1. Es tritt hier unter milden Bedingungen (Tetrahydrofuran, n-Butyllithium, -20°C) nur ein Reaktionsprodukt auf, und zwar die bisher unbekannte 4-Desoxy-1,2-O-isopropylidene-3-O-methyl- β -D-glycero-hex-3-en-2-ulopyranose (9). 9 ist relativ stabil und ließ sich auf chromatographischem Wege glatt von nicht umgesetztem 8 in einer Ausbeute von ca. 20% rein isolieren. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beweist die Konstitution. Das Dublett des 4-H bei $\delta = 5.09$ mit einer Kopplung zu 5-H von $J_{4,5} = 6$ Hz hebt sich deutlich ab. Eine geringe Aufspaltung, die von einer Allylkopplung zu 6-H bzw. 6-H' herrühren könnte, ist zu erkennen. Auf Grund der komplexen Aufspaltung des 5-H ist es jedoch nicht möglich zu entscheiden, ob 9 in der H_0^5 - oder in der H_3^5 -Konformation vorliegt.

⁸⁾ V. Kovacic, V. Bilik und S. Kucar, Chem. Zvesti 24, 57 (1970).

⁹⁾ G. M. Cree und A. S. Perlin, Can. J. Biochem. 46, 765 (1968).

Aus der Konformation von **8** und der Konstitution von **9** ergibt sich, daß die Reaktion, wie beim 4C_1 -Konformeren von **5**, mit der Abspaltung des unbehinderten axialen 3-H beginnt. Hier folgt jedoch eine Aceton-Eliminierung unter Ausbildung der Doppelbindung zwischen C-3 und C-4. Die Frage, warum eine Eliminierung im Sinne der Umsetzung von **5** zum Glycol **7** hier nicht stattfindet, ist noch nicht geklärt. Stellung und elektronische Eigenschaften der 1,2-*O*-Isopropylidengruppe können allein der Grund dafür nicht sein. Ob die 3-*O*-Methylgruppe einen dirigierenden Einfluß hat, muß durch den Einsatz weiterer nach Konstitution und Konformation ausgewählter Isopropylidenzucker geklärt werden.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Thermopan-Heiztischmikroskop der Firma C. Reichert, Wien (unkorrigiert). – Optische Drehungen: Polarimeter PE 141 in 10-cm-Küvetten der Natrium-D-Linie, 20°C. – 1H -NMR-Spektren: Varian HA 100 (100 MHz), 5-mm-Röhrchen, 35°C, Tetramethylsilan jeweils innerer Standard, Angabe in δ -Werten. – Massenspektren: SM-1 und CH-7 Varian MAT, Elektronenstoß (70 eV). – Dünnschichtchromatographie (DC): Polygram-Fertigfolien 0.25 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator UV₂₅₄ der Firma Macherey & Nagel. – Anfärbung: Besprühen mit konz. Schwefelsäure und Erhitzen auf 120°C. – Für die Säulenchromatographie (SC) wurde Kieselgel 60 der Firma Merck AG, Darmstadt, benutzt (Säulen: 3.5 × 60 cm bzw. 3.0 × 70 cm).

Laufmittel A: Chloroform/Cyclohexan/Methanol (10:4:1), Laufmittel B: Essigester/Petrolether (3:1).

Das Einengen von Lösungen erfolgte im Vakuum-Rotationsverdampfer bei Temperaturen bis 50°C. Alle Lösungsmittel für die Reaktionen mit *n*-Butyllithium wurden nach bekanntem Verfahren absolutiert.

1,2-*O*-Isopropyliden-3,4,5-tri-*O*-methyl- β -D-fructopyranose (**3c**) und 1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden-3-*O*-methyl- β -D-psicopyranose (**8**): 1,2-*O*-Isopropyliden- β -D-fructopyranose¹⁰⁾ und 1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden- β -D-psicopyranose¹¹⁾ werden methyliert¹²⁾ und wie dort beschrieben, aufgearbeitet.

3c: Ausb. 58%, Sirup, $[\alpha]_D = -8.38^\circ$ ($c = 1.17$ in Methanol).

1H -NMR (CDCl₃): $\delta = 1.55-1.75$ (2s, Isopropyliden-H), 3.55–3.75 (3s, 3,4,5-OCH₃).

C₁₂H₂₂O₆ (262.3) Ber. C 54.96 H 8.39 Gef. C 54.93 H 8.40

8: Ausb. 86.6%, Sirup, $[\alpha]_D = -10.66^\circ$ ($c = 2.33$ in Methanol).

1H -NMR (CDCl₃): $\delta = 1.35-1.55$ (3s, Isopropyliden-H), 3.54 (d, 3-H), 3.60 (s, 3-OCH₃), 3.77 (m, 6-H, 6-H'), 3.92 (d, 1-H), 4.28 (m, 5-H), 4.40 (d, 1-H'), 4.60 (dd, 4-H).

C₁₃H₂₂O₆ (274.3) Ber. C 56.93 H 8.02 Gef. C 56.84 H 7.98

Nach der allgemeinen Vorschrift³⁾, s. S. 2851 und 2858, werden die Ausgangsprodukte **3b**, **3c**, **5** und **8** mit *n*-Butyllithium umgesetzt.

1,2:4,5-Di-*O*-cyclohexyliden-3-*O*-methyl-1,2-didehydro-D-arabino-hexitol (**4b**): 3.54 g (10 mmol) 1,2:4,5-Di-*O*-cyclohexyliden-3-*O*-methyl- β -D-fructopyranose (**3b**)¹³⁾ + 40 mmol *n*-Butyllithium. Unter analogen Reaktionsbedingungen wie bei der Umsetzung von **3a** mit *n*-Butyllithium⁴⁾ wird aus der organischen Phase ein Sirup erhalten, der säulenchromatographisch mit dem Laufmittel A (Säule: 3.5 × 60 cm) getrennt wird. Die 3. Fraktion liefert 710 mg (20%) **4b** mit $R_F = 0.57$ (Laufmittel A). $[\alpha]_D^{20} = -10.1^\circ$ ($c = 1.0$ in Methanol).

¹⁰⁾ J. C. Irvine und C. S. Garrett, J. Chem. Soc. **97**, 1277 (1910).

¹¹⁾ R. S. Tipson, R. F. Brady jr. und B. F. West, Carbohydr. Res. **16**, 383 (1971).

¹²⁾ J. S. Brimacombe, J. Chem. Soc. C **1971**, 1363.

¹³⁾ K. James, A. R. Tatchell und P. K. Ray, J. Chem. Soc. C **1967**, 2681.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): $\delta = 1.15\text{--}1.85$ (m, Cyclohexylden-H), 3.55 (s, 3-OCH₃), 6.50 (s, 1-H). – MS (70 eV): $m/e = 354$ (60%, M⁺), 256 (24), 183 (100), 171 (96), 153 (16), 151 (48).

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (354.5) Ber. C 63.84 H 8.47 Gef. C 63.96 H 8.54

1,2-O-Isopropyliden-3,4,5-tri-O-methyl-1,2-didehydro-D-arabino-hexitol (**4c**): 1.0 g (3.81 mmol) **3c** + 11.5 mmol *n*-Butyllithium, Reaktionsbedingungen: 6 h in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei 0°C. Aus der organischen Phase werden nach säulenchromatographischer Trennung mit dem Laufmittel A (Säule: 3.5 × 60 cm) 120 mg (12%) Rohprodukt isoliert. Dieses kann durch mehrmaliges Ausschütteln mit Aktivkohle und anschließende Kugelrohrdestillation bei 130°C/0.05 Torr gereinigt werden. $R_F = 0.35$ (Laufmittel A). $[\alpha]_D^{20} = -4.0^\circ$ ($c = 1.0$ in Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): $\delta = 1.51$ (2s, Isopropyliden-H), 3.30–3.55 (3s, 3,4,5-OCH₃), 6.38 (s, 1-H). – MS (70 eV): $m/e = 262$ (17%, M⁺), 231 (2), 204 (8), 199 (17), 167 (36), 143 (100), 119 (4), 111 (68), 101 (40).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (262.3) Ber. C 54.96 H 8.39 Gef. C 54.93 H 8.40

1,2-Didesoxy-3,4-O-isopropyliden-D-erythro-pent-1-enopyranose (**7**) und *Methyl-2,4-didesoxy-β-D-glycero-pent-4-enopyranosid* (**6**): 1.88 g (10 mmol) Methyl-2-desoxy-3,4-O-isopropyliden-β-D-ribopyranosid (**5**)^{14,15} + 30 mmol *n*-Butyllithium, Reaktionsbedingungen: 10 h in Diethylether bei 0°C. Das aus der organischen Phase erhaltene Dreikomponentengemisch wird mit dem Laufmittel B (Säule: 3.0 × 70 cm) chromatographiert.

Fraktion 1: 686 mg **7** (44%). $R_F = 0.54$ (Laufmittel B), Fraktion 2: 450 mg **5** (25%), $R_F = 0.42$ (Laufmittel B), Fraktion 3: 180 mg **6** (10%). $R_F = 0.31$ (Laufmittel B).

7: $[\alpha]_D^{20} = +2.2^\circ$ ($c = 1.2$ in Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.42$ (2s, Isopropyliden-H), 5.0 (dd, 2-H), 6.54 (d, 1-H). – MS (70 eV): $m/e = 156$ (15%, M⁺), 141 (50), 113 (2), 98 (3), 81 (100), 55 (7).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ (156.2) Ber. C 61.53 H 7.69 Gef. C 60.99 H 7.69

6: $[\alpha]_D^{20} = -12.4^\circ$ ($c = 1.4$ in Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.5$ (s, 1-OCH₃), 4.9 (m, 1-H, 4-H), 6.35 (dd, 5-H). Eine Elementaranalyse konnte wegen der leichten Zersetzlichkeit von **6** nicht angefertigt werden.

4-Desoxy-1,2-O-isopropyliden-3-O-methyl-β-D-glycero-hex-3-en-2-ulopyranose (**9**): 2.20 g (8.02 mmol) **8** + 16.04 mmol *n*-Butyllithium, Reaktionsbedingungen: 6 h in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei –20°C. Die organische Phase liefert nach säulenchromatographischer Trennung mit dem Laufmittel A (Säule: 3.5 × 60 cm) 350 mg **9** (20.2%) mit $R_F = 0.31$ (Laufmittel A) und $[\alpha]_D^{20} = -8.6^\circ$ ($c = 1.0$ in Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.45$ (2s, Isopropyliden-H), 3.60 (s, 3-OCH₃), 5.09 (m, 4-H). – MS (70 eV): $m/e = 216$ (13%, M⁺), 201 (18), 183 (19), 157 (6), 141 (100), 111 (16).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (216.2) Ber. C 55.55 H 7.40 Gef. C 55.15 H 6.98

¹⁴) Q. E. Deriaz, W. C. Overend, M. Stacey und L. F. Wiggins, J. Chem. Soc. 1949. 2839.

¹⁵) R. Alberton und W. C. Overend, J. Chem. Soc. 1951, 1484.