

This article was downloaded by:

On: 23 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Journal of Carbohydrate Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713617200>

Methanolyse und Acetolyse von 2,6-Anhydroxyranosiden

Peter Köll^a; Armin Förtsch^a

^a Universität Oldenburg, Fachbereich Chemie, Organische Chemie, Oldenburg, Bundesrepublik Deutschland

To cite this Article Köll, Peter and Förtsch, Armin(1987) 'Methanolyse und Acetolyse von 2,6-Anhydroxyranosiden', Journal of Carbohydrate Chemistry, 6: 3, 441 – 449

To link to this Article: DOI: 10.1080/07328308708057931

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/07328308708057931>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

METHANOLYSE UND ACETOLYSE VON 2,6-ANHYDROHEXOPYRANOSIDEN

Peter Köll* und Armin Förtsch

Universität Oldenburg, Fachbereich Chemie, Organische Chemie,
Carl-von-Ossietzky-Str. 9-11, D-2900 Oldenburg
(Bundesrepublik Deutschland)

Received March 6, 1987 - Final Form April 7, 1987

ABSTRACT

Acid catalyzed methanolysis of methyl 2,6-anhydro- α -D-altropyranoside (**4**) yields the dimethyl acetal **5** in accordance with the previously reported analogous reaction of the manno isomer **1**, which gave **2**. However, contrary to observations in the manno case it was impossible to cyclize **5** of the D-altro configuration to a furanoid glycoside. The methyl 2,6-anhydroglycosides **1** and **4** are also suitable precursors for the preparation of the acylals **7** and **8**, respectively. Treatment of **1** with acetic anhydride at low temperatures allowed isolation of the mixed epimeric acetals **9a** and **9b** as intermediates.

EINLEITUNG

Wird Methyl-2,6-anhydro- α -D-mannopyranosid (**1**) mit Methanol in Gegenwart katalytischer Mengen Säure behandelt, so wird als Hauptprodukt das Dimethylacetal **2** gebildet.¹ Daneben wird jedoch neben verbliebenem Ausgangsprodukt **1** dessen β -Anomeres und in sehr geringen Mengen das Furanosid **3** beobachtet.¹ Diese Verbindung ist

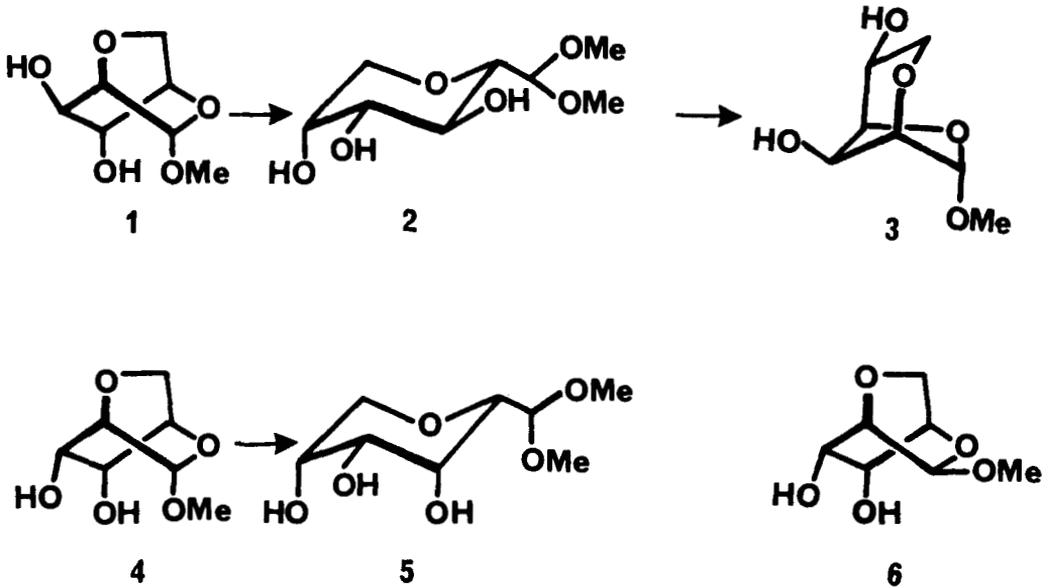
der erste bekannte Vertreter dieser Klasse von Anhydrozuckern. Kürzlich wurde darüberhinaus in Zusammenhang mit einer Synthese des Desoxymannojirimycins ein Derivat des Iminoanalogen von 3 beschrieben.² 3 ist allerdings in wesentlich besserer Ausbeute durch Behandlung des Acetals 2 in kochendem Xylol in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure zugänglich, wobei das während der Cyclisierung gebildete Methanol azeotrop ausgekristallisiert wird.³ Analoge Behandlung von 1 hingegen führt nur zu weitgehenden Zersetzungsreaktionen.

Wir versuchten vorgenannte Reaktionssequenz auch auf das D-altro-Isomere 5 anzuwenden und untersuchten in diesem Zusammenhang auch die Methanolyse des Methyl-2,6-anhydro- α -D-altropyranosids (4), sowie die Acetolyse der Glycoside 1 und 4.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Wie wir in einer früheren Untersuchung zeigen konnten, läßt sich aus dem manno-konfigurierten Dimethylacetal 2 über dessen Isopropylidenverbindung mittels einer Oxidations/Reduktions-Sequenz mit nachfolgender Abspaltung der Schutzgruppe das 2,6-Anhydro-D-altrosedimethylacetal (5) darstellen.¹ 5 kann aber auch in sehr guter Ausbeute (82%), analog der Darstellung der manno-Verbindung 2, aus Methyl-2,6-anhydro- α -D-altropyranosid⁴ durch säurekatalysierte Methanolyse nach säulenchromatographischer Trennung kristallin erhalten werden. Daneben werden auch geringe Mengen eines Gemisches des Ausgangsproduktes 4 und dessen β -Anomeres 6 isoliert. Im Gegensatz zu den Erfahrungen in der manno-Reihe¹ wird in diesem Fall jedoch keine weitere Komponente gefunden, der eine 3 entsprechende Furanosid-Struktur zugeschrieben werden kann.

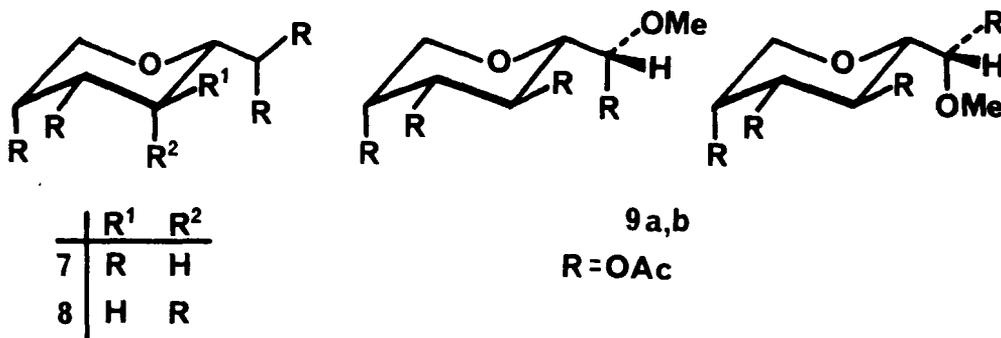
In Analogie zur Umsetzung der manno-Verbindung 2 zu 3 wurde auch 5 einer Umacetalisierungsreaktion unterworfen. In siedendem o-Xylol wurde in Gegenwart katalytischer Mengen p-Toluolsulfonsäure jedoch bereits nach kurzer Reaktionszeit lediglich vollständige Zersetzung beobachtet. Entsprechende Behandlung von 5 bei niedrigeren Temperaturen (siedendes Toluol oder Benzol) führten nur zur Isolierung geringer Mengen der beiden Pyranoside 4 und 6.



Während also 2 ein geeignetes Edukt zur Synthese des Furanosids 3 darstellt, gelingt die entsprechende Cyclisierung von 5 nicht. Hierfür könnten ungünstige sterische Wechselwirkungen im altro-konfigurierten α -Furanosid zwischen den Substituenten in 1,3-Stellung verantwortlich sein, die in 3 nicht auftreten. Das ebenfalls mögliche β -Anomere sollte thermodynamisch ähnlich ungünstig wie in der manno-Reihe sein. Auch dort wurde, trotz intensiver Suche, kein 3 entsprechendes β -Anomeres gefunden.³

In Ergänzung zu der säurekatalysierten Methanolyse wurden die α -Pyranoside 1 und 4 auch der säurekatalysierten Acetolyse in Essigsäureanhydrid unterworfen, wobei als Säure Trifluormethansulfonsäure verwendet wurde.

Bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 16 Stunden konnten so, wie zu erwarten, in glatter Reaktion die vollständig acetylierten Acylale 7 bzw. 8 erhalten werden. Weitere Nebenprodukte wie sie bei der Methanolyse (s.o.) isoliert wurden, konnten nicht beobachtet werden.



Wurde die Reaktionszeit bei der Acetolyse von 1 jedoch auf 30 Minuten reduziert und bei ca. -10°C gearbeitet, so konnte ein Produktgemisch erhalten werden, das säulenchromatographisch teilweise zu trennen war. Als erste Fraktion wurde ein gemischtes Acetal der Struktur 9 erhalten. Die Identifizierung erfolgte mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie. Neben vier Acetoxygruppen wurde eine Methoxygruppe ($\delta = 3.23$ ppm) erkannt. Die chemische Verschiebung für 1-H in diesem Isomer 9a beträgt in C_6D_6 $\delta = 6.07$ ppm ($J_{1,2} = 4.4$ Hz). In 7 findet man für 1-H im gleichen Lösungsmittel $\delta = 7.30$ ppm ($J_{1,2} = 2.6$ Hz). Für das Triacetat¹ von 2 wird in C_6D_6 für 1-H eine chemische Verschiebung von $\delta = 4.48$ ppm ($J_{1,2} = 5.4$ Hz) gefunden. 1-H in 9a nimmt also einen Mittelwert ein. Alle weiteren NMR-Daten (auch in CDCl_3) stehen in guter Übereinstimmung mit denen der Verbindung 7 und des genannten Triacetates (vergl. Versuchsteil).

Als zweite Fraktion wurde ein Gemisch aus 7, 9a und einem zweiten gemischten Acetal 9b im Verhältnis 40:36:24 isoliert. In einer dritten Fraktion dominierte 7, aber der Anteil von 9b war hier so hoch (7:9a:9b = 65:10:25), daß die NMR-Parameter für 9b aus den Spektren des Gemisches eindeutig ermittelt werden konnten. 9b enthält wie 9a neben vier Acetoxygruppen ebenfalls noch eine Methoxygruppe ($\delta = 3.29$ ppm in C_6D_6) und die chemische Verschiebung von 1-H beträgt $\delta = 5.97$ ppm ($J_{1,2} = 2.6$ Hz). Alle weiteren ^1H -NMR-Werte (mit Ausnahme von 3-H) stimmen weitgehend mit denen von 9a überein, so daß 9a und 9b Diastereomere bezüglich C-1 sein sollten. Trotz dreier signifikanter Unterschiede in den ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen 9a und 9b, verglichen mit denen von 7 und

des Triacetates¹ von **2**, die sich gleichermaßen in C₆D₆ und CDCl₃ finden, war es uns unmöglich, die absolute Stereochemie an C-1 in **9a** bzw. **9b** festzulegen. Diese Unterschiede finden sich in einer Hochfeldverschiebung von 1-H in **9b** gegenüber **9a**, einer Tieffeldverschiebung von 3-H in **9b** nicht nur gegenüber **9a**, sondern auch **7** und dem Triacetat von **2**, sowie Unterschieden in den Kopplungskonstanten $\underline{J}_{1,2}$. **9b** zeigt hier einen kleinen Wert, wie er in **7** beobachtet wird, **9a** hingegen einen deutlich höheren Betrag, wie er im Triacetat des Dimethylacetals **2** gefunden wird (vergl. Exp. Teil). Aufgrund dieser Befunde können zwei gegensätzliche Argumentationslinien entwickelt werden, die eine zweifelsfreie Konfigurationszuordnung für **9a** bzw. **9b** verbieten.

EXPERIMENTELLES

Allgemeine Methoden

Die angegebenen Schmp. sind nicht korrigiert und wurden mit einem Heiztischmikroskop (Leitz SM-Lux) bestimmt. - Drehwerte wurden in einer 10 cm-Küvette mit einem Perkin-Elmer Polarimeter Mod. 241 MC gemessen. - NMR-Spektren: Bruker WP 80. - Alle Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch an Kieselgel (Merck) verfolgt.

¹H-NMR-Spektren von 3,4,5-Tri-O-acetyl-2,6-anhydro-D-mannose-dimethylacetal⁷. - ¹H-NMR (in CDCl₃)¹: δ = 4.41 (d, 1-H), 3.48 (q, 2-H), 5.37 (q, 3-H), 5.05 (q, 4-H), 5.29 (o, 5-H), 4.10 (q, 6-H), 3.62 (q, 6'-H), 3.42, 3.38 (OMe), 2.05, 2.08, 2.19 (OAc); $\underline{J}_{1,2}$ = 4.8, $\underline{J}_{2,3}$ = 9.1, $\underline{J}_{3,4}$ = 9.9, $\underline{J}_{4,5}$ = 3.3, $\underline{J}_{5,6}$ = 2.2, $\underline{J}_{5,6'}$ = 1.3, $\underline{J}_{6,6'}$ = 13.0 Hz. - ¹H-NMR (in C₆D₆): δ = 4.48 (d, 1-H), 3.36 (q, 2-H), 5.73 (q, 3-H), 5.18 (q, 4-H), 5.26 (o, 5-H), 3.70 (q, 6-H), 2.91 (q, 6'-H), 3.17, 3.23 (OMe), 1.68, 1.78, 1.79 (OAc); $\underline{J}_{1,2}$ = 5.4, $\underline{J}_{2,3}$ = 9.4, $\underline{J}_{3,4}$ = 9.6, $\underline{J}_{4,5}$ = 3.6, $\underline{J}_{5,6}$ = 2.0, $\underline{J}_{5,6'}$ = 0.9, $\underline{J}_{6,6'}$ = 13.1 Hz.

2,6-Anhydro-D-altrose-dimethylacetal (5). 0.45 g (2.55 mmol) Methyl-2,6-anhydro- α -D-altropyranosid (4)⁴ wurden bei Raumtemperatur in 60 ml absol. Methanol gelöst, mit 0.6 ml Acetylchlorid versetzt und 24 h gerührt. Nach Neutralisation mit festem NaHCO₃ wurde die erhaltene Lösung säulenchromatographisch mit Essigsäure-ethylester/Ethanol (9:1 v/v) als Laufmittel getrennt.

1. Fraktion: 10 mg Mischfraktion, in der nach Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin ¹H-NMR-spektroskopisch Methyl-3,4-di-O-acetyl-2,6-anhydro- α - und - β -D-altropyranosid⁵ im Verhältnis von ca. 5:3 erkannt wurden.

2. Fraktion: 0.436 g (82%) kristallines 5 mit Schmp. 127–128°C (aus Propanol-2) und $[\alpha]_D^{20} = -50.1$ ($c = 0.9$ in MeOH). [Lit.:¹ Schmp. 127–128°C; $[\alpha]_D^{20} = -48.5$ ($c = 0.8$ in CHCl₃).

1,1,3,4,5-Penta-O-acetyl-2,6-anhydro-aldehydo-D-mannose-hydrat (7). 0.5 g (2.8 mmol) Methyl-2,6-anhydro- α -D-mannopyranosid (1)⁶ wurden in 10 ml Acetanhydrid gelöst, in der Kälte unter Rühren mit 4 Tropfen Trifluormethansulfonsäure versetzt und dann 16 h bei Raumtemperatur belassen. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, 30 min gerührt und mit CHCl₃ extrahiert. Der nach Einengen der organischen Phase und fünfmaligem Nachdestillieren mit Toluol verbliebene Rückstand wurde in CHCl₃ mit Aktivkohle behandelt und zu einem farblosen Sirup eingeeengt. Ausbeute 0.95 g (86%) 7. $[\alpha]_D^{20} = -39.6$ ($c = 0.8$ in CHCl₃). - ¹H-NMR (in CDCl₃): $\delta = 6.86$ (d, 1-H), 3.74 (dd, 2-H), 5.35 (t, 3-H), 5.05 (dd, 4-H), 5.29 (m, 5-H), 4.13 (dd, 6-H), 3.70 (dd, 6'-H), 2.18, 2.15, 2.13, 2.08, 2.03 (OAc); $J_{1,2} = 2.4$, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.8$, $J_{4,5} = 3.2$, $J_{5,6} = 2.2$, $J_{5,6'} = 1.5$, $J_{6,6'} = 13.1$ Hz. - ¹H-NMR (in C₆D₆): $\delta = 7.31$ (d, 1-H), 3.60 (dd, 2-H), 5.71 (t, 3-H), 5.11 (dd, 4-H), 5.21 (m, 5-H), 3.71 (dd, 6-H), 2.93 (dd, 6'-H), 1.70–1.80 (OAc); $J_{1,2} = 2.5$, $J_{2,3} = 9.4$, $J_{3,4} = 9.5$, $J_{4,5} = 3.5$, $J_{5,6} = 2.0$, $J_{5,6'} = 1.5$, $J_{6,6'} = 13.1$ Hz. - ¹³C-NMR (20.1 MHz in CDCl₃): $\delta = 85.9$ (C-1), 76.4, 71.0, 68.1, 67.7, 65.3 (C-2 bis C-6); 170.0, 169.7, 169.2, 168.3(2) (CH₃COO), 20.3, 20.1(4) (CH₃COO).

$C_{16}H_{22}O_{11}$ (390.3) Ber. C 49.23 H 5.68
 Gef. C 48.99 H 5.62

1,1,3,4,5-Penta-O-acetyl-2,6-anhydro-aldehydo-D-altrose-hydrat (8). 60 mg (0.34 mmol) **4**⁴ wurden mit 2 ml Acetanhydrid und 2 Tropfen Trifluormethansulfonsäure wie unter 7 beschrieben behandelt. Ausbeute 98 mg (74%) **8** als Sirup. $[\alpha]_D^{20} = +3.0$ ($c = 0.9$ in $CHCl_3$). - 1H -NMR (in C_6D_6): $\delta = 7.46$ (d, 1-H), 3.43 (dd, 2-H), 4.93 (m, 3-H), 4.86 (t, 4-H), 5.46 (m, 5-H), 3.83 (dd, 6-H), 2.97 (dd, 6'-H), 1.91, 1.75(2), 1.72, 1.61 (OAc); $J_{1,2} = 7.8$, $J_{2,3} = 1.5$, $J_{3,4} = 3.8$, $J_{4,5} = 3.8$, $J_{5,6} = 1.6$, $J_{5,6'} = 1.4$, $J_{6,6'} = 13.3$ Hz. - ^{13}C -NMR (20.1 MHz in $CDCl_3$): $\delta = 85.6$ (C-1), 78.6, 68.7, 67.4, 66.2, 64.7 (C-2 bis C-6); 170.4(2), 169.5, 168.4, 167.7 (CH_3COO), 20.6, 20.4(2), 20.2(2) (CH_3COO).

$C_{16}H_{22}O_{11}$ (390.3) Ber. C 49.23 H 5.68
 Gef. C 49.35 H 5.65

1,3,4,5-Tetra-O-acetyl-2,6-anhydro-(1R,1S)-O-methyl-aldehydo-D-mannose-hydrate **9a**, **9b**. 0.5 g (2.8 mmol) Methyl-2,6-anhydro- α -D-mannopyranosid (**1**)⁶ wurden in 10 ml Acetanhydrid gelöst, das mit 3 ml $CHCl_3$ verdünnt wurde. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf $-10^\circ C$ wurden 4 Tropfen Trifluormethansulfonsäure hinzugefügt. Nach 30 min wurde auf Eiswasser gegossen und das Reaktionsgemisch wie unter 7 beschrieben aufgearbeitet. Der erhaltene Sirup wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ether/Hexan/Toluol (6:2:1 v/v) als Elutionsmittel getrennt. Es wurden drei Fraktionen erhalten:

1. Fraktion: 166 mg (16%) **9a**. $[\alpha]_D^{20} = -54.7$ ($c = 1.3$ in $CHCl_3$). - 1H -NMR (in C_6D_6): $\delta = 6.07$ (d, 1-H), 3.43 (dd, 2-H), 5.71 (t, 3-H), 5.12 (dd, 4-H), 5.20 (m, 5-H), 3.70 (dd, 6-H), 2.98 (dd, 6'-H), 3.23 (OMe), 1.81(2), 1.80, 1.68 (OAc); $J_{1,2} = 4.4$, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.4$, $J_{4,5} = 3.4$, $J_{5,6} = 2.1$, $J_{5,6'} = 1.2$, $J_{6,6'} = 13.0$ Hz. - 1H -NMR (in $CDCl_3$): $\delta = 5.86$ (d, 1-H), 3.58 (dd, 2-H), 5.33 (t, 3-H), 5.04 (dd, 4-H), 5.28 (m, 5-H), 4.10 (dd, 6-H), 3.65 (dd, 6'-H), 3.44 (OMe),

2.06, 2.08, 2.20(2) (OAc); $\underline{J}_{1,2} = 3.6$, $\underline{J}_{2,3} = 9.0$, $\underline{J}_{3,4} = 9.8$, $\underline{J}_{4,5} = 3.2$, $\underline{J}_{5,6} = 2.2$, $\underline{J}_{5,6'} = 1.4$, $\underline{J}_{6,6'} = 13.2$ Hz. - ^{13}C -NMR (20.1 MHz in CDCl_3): $\delta = 94.9$ (C-1), 77.5, 71.1, 68.1, 67.6, 65.6 (C-2 bis C-6), 56.9 (OMe), 170.3, 169.9, 169.6, 169.1 (CH_3COO), 20.3, 20.0 (CH_3COO).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ (362.3) Ber. C 49.72 H 6.12

Gef. C 49.89 H 6.17

2. Fraktion: 384 mg (35%) einer Mischfraktion, bestehend aus **7**, **9a** und **9b** im Verhältnis 40:36:24 (^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt).

3. Fraktion: 507 mg (46%) einer Mischfraktion bestehend aus **7**, **9a** und **9b** im Verhältnis 65:10:25 (^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt).

Diese Fraktion erlaubte die Bestimmung der NMR-Parameter von **9b**. - ^1H -NMR (in C_6D_6): $\delta = 5.95$ (d, 1-H), 3.60 (dd, 2-H), 5.70 (t, 3-H), 5.10 (dd, 4-H), 5.22 (m, 5-H), 3.71 (dd, 6-H), 2.93 (dd, 6'-H), 3.29 (OMe), 1.78, 1.74(2), 1.65 (OAc); $\underline{J}_{1,2} = 2.5$, $\underline{J}_{2,3} = \underline{J}_{3,4} = 9.2$, $\underline{J}_{4,5} = 3.5$, $\underline{J}_{5,6} = 2.2$, $\underline{J}_{5,6'} = 1.4$, $\underline{J}_{6,6'} = 13.0$ Hz. - ^1H -NMR (in CDCl_3): $\delta = 5.73$ (d, 1-H), 3.57 (dd, 2-H), 5.44 (t, 3-H), 5.04 (dd, 4-H), 5.29 (m, 5-H), 4.11 (dd, 6-H), 3.65 (dd, 6'-H), 3.45 (OMe), 2.0-2.2 (OAc); $\underline{J}_{1,2} = 2.2$, $\underline{J}_{2,3} = 9.7$, $\underline{J}_{3,4} = 9.7$, $\underline{J}_{4,5} = 3.4$, $\underline{J}_{5,6} = 2.0$, $\underline{J}_{5,6'} = 1.5$, $\underline{J}_{6,6'} = 13.0$ Hz. - ^{13}C -NMR (20.1 MHz in CDCl_3): $\delta = 95.5$ (C-1), 77.6, 71.3, 68.2, 67.9, 65.9 (C-2 bis C-6), 57.6 (OMe), 170.4, 169.7(2), 169.2 (CH_3COO), 20.5, 20.3 (CH_3COO).

DANKSAGUNG

Frau M. Rundshagen und Herrn D. Neemeyer danken wir für analytische Arbeiten und Frau R. Raphael für die Erstellung der Druckvorlage.

LITERATURVERZEICHNIS

1. P. Köll und H. Komander, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 1960.
2. G. W. J. Fleet und P. W. Smith, Tetrahedron Lett. **26**, 1469 (1985).

3. P. Köll, A. Förtsch und J. Kopf, J. Carbohydr. Chem. 2, 189 (1983).
4. D. A. Rosenfeld, N. K. Richtmyer und C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. 70, 2201 (1948).
5. P. Köll und F. S. Tayman, Chem. Ber. 112, 2296 (1979).
6. P. Köll, H. Komander und J. Kopf, Chem. Ber. 113, 3919 (1980).
7. F. Micheel, W. Neier und T. Riedel, Chem. Ber. 100, 2401 (1967).