

Regioselektive Acylierung von 1,4:3,6-Dianhydro-D-glucit

Peter Stoss,* Peter Merrath, Günther Schlüter

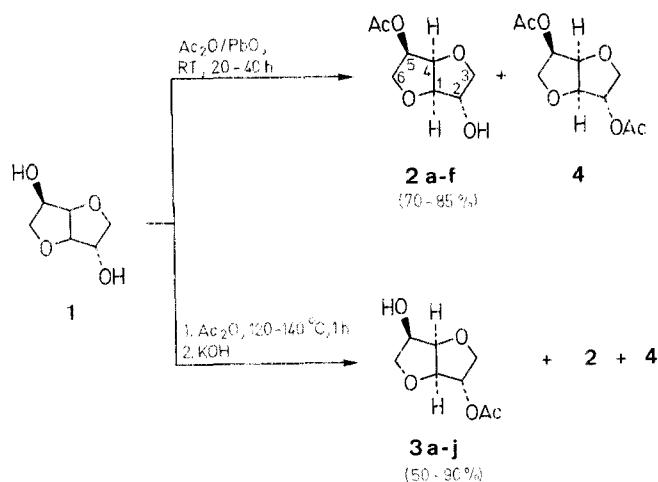
Chemische Forschung und Entwicklung, Heinrich Mack Nachf., Chem.-Pharm. Fabrik, Postfach 2064, D-7918 Illertissen, West Germany.

Regioselective Acylation of 1,4:3,6-Dianhydro-D-glucitol

Acylation of 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol with anhydrides in the presence of heavy metal salts affords 5-*endo*-acylates with high regioselectivity, without detectable amounts of the isomeric 2-acylates. Acyl group migration occurs with preference for the 2-*exo*-position, on heating an acylation mixture, which contains varying amounts of 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, 2- and 5-monoacylate and 2,5-diacylate, in the presence of reesterification catalysts and whilst distilling off the lower boiling 2-acylate.

Von den drei isomeren 1,4:3,6-Dianhydro-hexiten zeichnet sich 1,4:3,6-Dianhydro-D-glucit (**1**) durch nicht identische 2-*exo*- und 5-*endo*-Positionen aus.^{1,2} Monosubstitutionsprodukte treten deshalb als Stellungsisomere auf. Bei Acylierungen von **1** erhält man üblicherweise Produktgemische, in denen Ausgangsprodukt, 2- und 5-Mono-, sowie 2,5-Diacyl-Derivate etwa im äquimolekularen Verhältnis vorliegen. Zwar wurde bereits über Versuche zur Verschiebung der Produktverteilung berichtet,³ jedoch reichen die bisherigen Ansätze nicht aus, um eine eindeutige präparative Bevorzugung der 2- bzw. 5-Stellung zu erzielen. Dieser Befund findet seine Bestätigung bei sämtlichen, durch Acylierung von **1** gewonnenen, literaturbekannten Monoacylarten: Tosylate,⁴ Mesylate,⁵ Acetate,^{3,6,7} Benzoylate,⁸⁻¹⁰ 4-Nitrobenzoate,¹¹ 2-Nitrobenzoate⁷ und Nicotinate.¹²

Im Zusammenhang mit der Bearbeitung der antianginösen 1,4:3,6-Dianhydro-D-glucitol-mononitrate^{13,14} gelang es uns, Methoden zu entwickeln, die den Reaktionsverlauf mit hoher Regioselektivität in Richtung einer 2- oder 5-Acylierung steuern. Entscheidend für diese präparative Verbesserung war der Einsatz geeigneter Katalysatoren. Während unter dem Einfluß bestimmter Schwermetallsalze eine bevorzugte Acylierung der *endo*-OH-Gruppe erfolgt, bewirken Zusätze einer Reihe saurer und basischer Stoffe eine Umacylierung zugunsten der *exo*-Position (siehe Formelschema).



Behandelt man **1** mit 1 bis 1,5 mol eines Säureanhydrids in Gegenwart von Barium-, Quecksilber-, Blei- oder Bismut-Salzen, so erfolgt bei Raumtemperatur fast ausschließlich die Bildung des 5-*endo*-Acylats **2**. Die Produktverteilung ist gut

reproduzierbar, wird jedoch von der Einhaltung bestimmter Reaktionsbedingungen (Zeit, Temperatur, Lösungsmittel, Acylierungsmittel) beeinflusst. Bei optimaler Reaktionsführung erhält man im Fall des Acetats z. B. nach 20stündigem Rühren bei Raumtemperatur ein Produktgemisch mit etwa folgender Zusammensetzung (GC): ca. 94 bis 96% 5-Acetat (**2a**), ca. 3 bis 6% 2,5-Diacetat (**4a**) und unter 1% Ausgangsprodukt **1**. Das entsprechende 2-Acylat **3b** liegt in der Regel unterhalb der Nachweisgrenze. Aus diesem Reaktionsgemisch läßt sich das gewünschte 5-Acylat ohne Schwierigkeiten, mittels Kristallisation oder Destillation, gewinnen.

Höhere Temperaturen sowie längere Reaktionszeiten begünstigen die Bildung von 2,5-Diacylaten. Außerdem nimmt bei aliphatischen Acyl-Resten mit zunehmender Kettenlänge der Anteil des 5-Acylats zugunsten von 2,5-Diacylat ab. So sinkt die Menge des 5-Acylats vom Acetat mit ca. 95% bis zum Hexanoat auf ca. 75% ab. Gleichzeitig steigt der Anteil an 2,5-Diacylat in diesem Beispiel von ca. 5% auf ca. 25%. Entscheidend ist aber in jedem Fall die Unterdrückung der Bildung des entsprechenden 2-Acylats. Flüssige Anhydride können ohne Lösungsmittel eingesetzt werden, bei Feststoffen empfiehlt sich die Verwendung eines inerten Lösungsmittels, wie z. B. Dichlormethan. Die Methode ist sowohl auf aliphatische als auch auf aromatische Acyl-Reste anwendbar. Als optimale Katalysatormenge wurden ca. 3-5 g/mol ermittelt (siehe Tab. 1).

Während zur selektiven Acylierung der *endo*-Stellung die Einhaltung vorstehend beschriebener Reaktionsbedingungen wesentlich ist, vollzieht sich die nachfolgend erläuterte Umacylierung zugunsten der *exo*-Stellung unabhängig von der angewandten Acylierungsmethode. Wie wir fanden, unterliegen Acylierungsgemische des Isosorbids beim Erwärmen, in Gegenwart bekannter Umesterungskatalysatoren, einer Acylwanderung, unter bevorzugter Bildung von **3**. Hierfür können sowohl nach verschiedenen Methoden erhaltene übliche Acylierungsgemische, mit wechselnden Anteilen an **1**, **2**, **3** und **4**, als auch äquimolekulare Mischungen von **1** und **4**, oder auch reines 5-Acylat **2** eingesetzt werden. In allen Fällen erhält man bevorzugt das 2-Acylat **3**, neben wechselnden Mengen Diacylat **4**. Der Gehalt an isomeren 5-Acylat **2** liegt im allgemeinen um oder unter 5%.

Wesentlich für einen erfolgreichen Verlauf ist die Bedingung, das Produkt **3** laufend aus dem Reaktionsansatz zu entfernen. Dies geschieht üblicherweise durch Destillation über eine Kolonne. Im Reaktionsgefäß kommt es dabei zu einer ständigen Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten des 2-Acylats, so daß dieses in hoher Ausbeute erhältlich ist. Die Zusammensetzung des Destillats schwankt naturgemäß, in Abhängigkeit von den Destillationsbedingungen (Art und Bodenzahl der Kolonne, Rücklaufverhältnis, Siedetemperatur usw.). Das Verfahren stößt dort an seine Grenzen, wo die Verbindung **3** nicht den niedrigsten Siedepunkt unter den beteiligten Stoffen **1**, **2**, **3** und **4** besitzt. Deshalb nimmt nach unseren Beobachtungen mit zunehmender Kettenlänge und steigenden Siedepunkten bei aliphatischen sowie bei aromatischen Acylaten die Selektivität ab. Aus dem Destillat ist das gewünschte Produkt **3** durch einmalige Redestillation oder Umkristallisation in über 99%iger Reinheit zu gewinnen. Gegebenenfalls kann vorher das Diacylat **4** aufgrund seiner Wasserunlöslichkeit extraktiv abgetrennt werden. Auch in diesem Fall beträgt die benötigte Katalysatormenge etwa 2-4 g/mol (siehe Tab. 2).

Die vorstehend beschriebenen Methoden der gezielten Acylierung eröffnen den selektiven Zugang zu einer Reihe von Monoacylarten des 1,4:3,6-Dianhydro-D-glucits im präparativen Maß-

Tabelle 1. 1,4:3,6-Dianhydro-D-glucit-5-acylate (2)^a

2	Ac	Summenformel	Schmp. (°C) (Lösungsmittel) bzw. Sdp. (°C)/Torr	Ausbeute ^b (%)	$[\alpha]_D^{20}$ (<i>c</i> = 1, CH ₃ OH)	IR ^c $\nu_{C=O}$ (cm ⁻¹)
a	Acetyl	C ₈ H ₁₂ O ₅ (188.2)	110–114/0.2 ^d	81	120.8	1741
b	Butanoyl	C ₁₀ H ₁₆ O ₅ (216.2)	145–148/0.6	78	108,3	1740
c	Hexanoyl	C ₁₂ H ₂₀ O ₅ (244.3)	156–157/0.2	70	96.8	1741
d	Benzoyl	C ₁₃ H ₁₄ O ₅ (250.3)	117–117.5 ^e (Ether/Petrolether)	82	44.8	1720
e	4-Toluyll	C ₁₄ H ₁₆ O ₅ (264.3)	163.5–165 Ether	85	33.5	1718
f	4-Chlorbenzoyll	C ₁₃ H ₁₃ ClO ₅ (284.7)	155–156 (Toluol)	84	38.8	1720

^a Alle neuen Verbindungen ergaben mit der Theorie übereinstimmende Elementaranalysen (C, H ± 0.25%), ¹H-NMR-, sowie Massenspektren, die im Einklang mit der Struktur stehen.

^b Ausbeute an isoliertem Produkt von einfachen Experimenten.

^c Gerät: Bruker IFS 85, KBr bzw. Film.

^d Lit.: 125–126°C/0.2 Torr.³

^e Lit.: 115–117°C.⁹

Tabelle 2. 1,4:3,6-Dianhydro-D-glucit-2-acylate (3)^a

3	Ac	Summenformel	Schmp. (°C) (Lösungsmittel ^b)	Ausbeute ^c (%)	$[\alpha]_D^{20}$ (<i>c</i> = 1, CH ₃ OH)	IR (KBr) ^d $\nu_{C=O}$ (cm ⁻¹)
a	Formyl ^e	C ₇ H ₁₀ O ₅ (174.2)	50–51 (A/D)	90	77.5	1720
b	Acetyl	C ₈ H ₁₂ O ₅ (188.2)	80 ^f (A)	90	78.8	1720
c	Propanoyl	C ₉ H ₁₄ O ₅ (202.2)	47 (F)	85	76.0	1742
d	Butanoyl	C ₁₀ H ₁₆ O ₅ (216.2)	51–52 (E/P)	80	72.8	1740
e	2-Methylpropanoyl	C ₁₀ H ₁₆ O ₅ (216.2)	29–31 (E/P)	82	72.8	1739
f	Pentanoyl	C ₁₁ H ₁₈ O ₅ (230.3)	39–40 (E/P)	70	67.3	1741
g	3-Methylbutanoyl	C ₁₁ H ₁₈ O ₅ (230.3)	44–45 (E/P)	72	77.8	1739
h	2,2-Dimethyl- propanoyl	C ₁₁ H ₁₈ O ₅ (230.3)	58 (E/P)	68	68.8	1734
i	Hexanoyl	C ₁₂ H ₂₀ O ₅ (244.3)	57 (P)	58	63.8	1741
j	Octanoyl	C ₁₄ H ₂₄ O ₅ (272.3)	65–67 (P)	50	58.2	1732

^a Alle neuen Verbindungen ergaben mit der Theorie übereinstimmende Elementaranalysen (C, H ± 0.25%), ¹H-NMR-, sowie Massenspektren, die im Einklang mit der Struktur stehen.

^b A = Aceton, D = Diisopropylether, E = Diethylether, P = Petrolether.

^c Ausbeute an isoliertem Produkt von einfachen Experimenten.

^d Gerät: Bruker IFS 85.

^e *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator; im alkalischen Medium tritt bei der Destillation Zersetzung ein.

^f Lit.: 77.5–78.5°C.³

stab, ohne Anwendung chromatografischer Trennverfahren. Unter Berücksichtigung der Kenntnis abgestufter Hydrolysegeschwindigkeiten unterschiedlicher Acylate, z. B. aliphatischer gegenüber aromatischer, geradkettiger gegenüber verzweigter, liefert eine wechselweise 2- bzw. 5-Acylierung unsymmetrische Diacylate, die durch partielle Verseifung weitere, auf direktem Weg nur schwer zugängliche Monoacyl-1,4:3,6-dianhydro-D-glucite verfügbar machen.

1,4:3,6-Dianhydro-D-glucit-5-acylate (2); allgemeine Arbeitsmethode:

Eine Mischung aus 1,4:3,6-Dianhydro-D-glucit (146 g, 1 mol), dem entsprechenden Carbonsäureanhydrid (1.2–1.5 mol) und Blei(II)-oxid oder Blei(II)-acetat (5 g) wird (gegebenenfalls unter Zusatz von Dichlormethan) 20–40 h bei Raumtemperatur unter DC-Kontrolle gerührt (Kieselgel, Laufmittel: Chloroform/Methanol 95:5). Falls das Reaktionsprodukt kristallin ausfällt, wird abgesaugt und umkristallisiert. Andernfalls wird im Vakuum eingengt, um überschüssiges Anhydrid sowie die gebildete Carbonsäure zu entfernen. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, mit wenig Wasser extrahiert und mit wässriger Natriumbicarbonat-Lösung neutral gewaschen (Achtung: Niedere Monoacylate sind wasserlöslich. Zur Verringerung von Verlusten empfiehlt sich Gegenextraktion mit Dichlormethan.) Der nach dem Einengen der organischen Phase verbleibende Rückstand wird umkristallisiert oder im Vakuum fraktioniert. Bei der Destillation ist auf strikten Ausschluß basischer oder saurer Bestandteile zu achten, da andernfalls Umacylierung zum 2-Acylyat eintritt (siehe Tab. 1).

1,4:3,6-Dianhydro-D-glucit-2-acylate (3); allgemeine Arbeitsmethode

Eine Mischung aus 1,4:3,6-Dianhydro-D-glucit (146 g, 1 mol) und dem entsprechenden Carbonsäureanhydrid (1 mol) wird eine Stunde auf ca. 120–140° erhitzt. Danach wird die entstandene Carbonsäure durch Destillation gegebenenfalls im Vakuum entfernt. Eine GC-Analyse des Rückstandes zeigt die Produkte **1**, **2**, **3** und **4** etwa zu gleichen Anteilen. Es wird mit Natriumcarbonat (Natriummethylat, Natrium- oder Kaliumhydroxid usw.) (2 g) versetzt; und im Vakuum über eine Kolonne das durch Umacylierung angereicherte 2-Acylyat laufend abdestilliert. Das Destillat wird entweder erneut fraktioniert oder umkristallisiert.

Zum Vergleich: Beim Acetat beträgt die Produktverteilung nach GC in %

	vor der Destillation	Destillat
1	18.0	2.5
2a	25.0	0.1
3b	24.6	91.4
4a	32.4	6.0

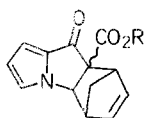
(siehe Tab. 2)

- (1) Mills, J.A., in: *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Melville, W.L., Tipson, S.R. (eds.), Vol.10, Academic Press, New York, 1955, S. 46.
- (2) Hough, L., Richardson, A.C., in: *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Coffey, S. (ed.), Vol. IF, Elsevier, London, 1967.
- (3) Buck, K.W., Duxbury, J.M., Foster, A.B., Webbcr, J.M. *Carbohydr. Res.* **1966**, 2, 122.
- (4) Lemieux, R.U., McInnes, A.G. *Can. J. Chem.* **1960**, 38, 136.
- (5) Klessing, K., Chatterjee, S.S. *European Patent* 44 928 (1980) Dr. Willmar Schwabe GmbH; *C. A.* **1982**, 96, 200111.
- (6) Goodwin, J.C., Hodge, J.E., Weisleder, D. *Carbohydr. Res.* **1980**, 79, 133.
- (7) Thiem, J., Lüders, H. *Starch/Stärke* **1984**, 36, 170.
- (8) Vul'fson, N.S., Chizhov, O.S., Golovkina, L.S. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1969**, 768; *C. A.* **1969**, 71, 25794.
- (9) Abbas, S.A., Haines, A.H. *Carbohydr. Res.* **1975**, 39, 358.
- (10) Szeja, W.J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 215.
- (11) Gallardo Carrera, A. *Spanish Patent* 518807 (1983) Ferdonal S.A.; *C. A.* **1984**, 101, 91399.
- (12) Klessing, K., Chatterjee, S.S. *European Patent* 44 931 (1980) Dr. Willmar Schwabe GmbH; *C. A.* **1982**, 97, 24163.
- (13) Stoss, P. *European Patent* 57 847 (1981) Heinrich Mack Nachf.; *C. A.* **1983**, 98, 54395.
- (14) Stoss, P. *German Patent (DOS)* 3 124 410 (1981) Heinrich Mack Nachf.; *C. A.* **1983**, 98, 161103.

Errata and Addenda 1987

Hall, G., Sugden, J. K., Waghela, M. B.

Page 10. Line 3 of the Abstract should read: dropyrrolizines ...
Page 14. The first word of Section 3.11. should be: Benzo[*b*]pyrroli-
zines.
Page 15. Formula 27 should be:

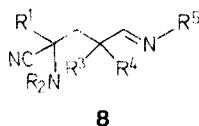


27

Page 15. The product referred to in Section 4.6., lines 4-5, should be:
10*H*-pyrrolizino[1,2-*b*]quinoline
Page 17. In Section 7., line 4 of the second paragraph should read:
34.¹⁸² ...

Ahnbrecht, H., von Daacke, A.

Page 24. Formula 8 should be:



8

Costisella, B., Keitel, I.

Page 45. In the heading of the experimental procedure, 6 should read 3
and 8 should read 7.

Stoss, P., Merrath, P., Schlüter, G.

Page 174. Numbers 1 and 3 should be exchanged in formula 2a-f.

Singh, G., Deb, B., Ila, H., Junjappa, H.

Page 286. Compounds 1 are 2-aryl-2-arylthio ketene dithioacetals.

Asaad, F. M., Becher, J., Möller, J., Varma, K. S.

Page 301. Under the reaction scheme, the X group in compounds 3b,d
and 4b,d should be CO₂C₂H₅.

Legrel, P., Baudy-Floc'h, M., Robert, A.

Page 306. The title should read: A One-Pot Synthesis of α -Halohydrazides
from 2,2-Dicyano oxiranes.

Page 306. In the table under the reaction scheme, the second heading R¹
should be R².

van der Goorbergh, J. A. M., van der Steeg, M., van der Gen, A.

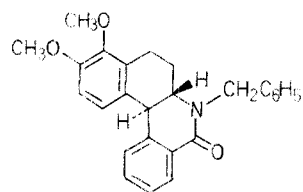
Pages 314-317. The systematic names for the heterocycles involved are:
4,5-dioxo-3,4-dihydro-2*H*,5*H*-thiopyrano[3,2-*c*][1]benzopyrans 4 (RF
24756), 4,5-dioxo-2*H*,5*H*-thiopyrano[3,2-*c*][1]benzopyrans 7 (RF
24756j), and 4,5-dioxo-1,3,4,4a,5,10b-hexahydro-2*H*-[1]benzopy-
rano[4,3-*b*]pyridines 8 (RF 24539).

Attanasi, O. A., Filippone, P., Santensanio, S., Serra-Zanetti, F.

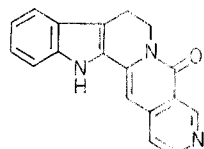
Page 382. In the table under the reaction scheme, R³ for 1b should be
CO₂C₂H₅ and R³ for 1c should be CO₂CH₃.

Campbell, A. I., Lenz, G. R.

Pages 428 and 446. Formulae 95 and 298 should be:



95

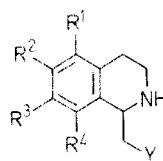


298

Page 437. The heading for Table 3 should be: Intermolecular ...

Pelletier, J. C., Cava, M. P.

Page 476. Formula 1a-m should be:



1a-m

L'abbé, G.

Page 528. Compound 45 should be named: 3-(2-pyridyl)-2,4-dithio-
3,4-dihydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*][1,3,5]triazine (RF 9177).

Evans, R. D., Schauble, J. H.

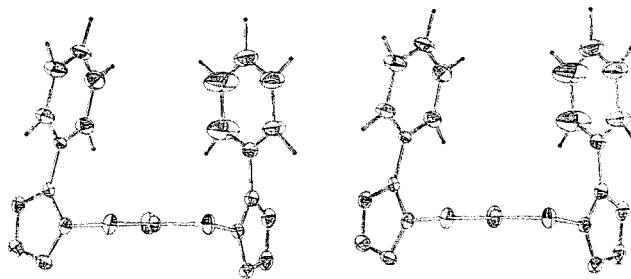
Page 551. Compounds 10 and 11 are tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptane deriva-
tives.

Takeda, K., Tsuboyama, K., Hoshino, M., Kishino, M., Ogura, H.

Page 559. The Y-group for 2g and 2j should be furfuryloxy.

Takeda, K., Tsuboyama, K., Takayanagi, H., Ogura, H.

Page 560. The following figure should appear after the 4th paragraph:

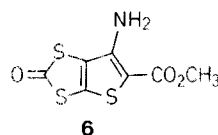


Eicher, T., Stapperfenne, U.

Page 625. Compounds 13a,b are 6,7-dihydrofuro[2,3-*b*]pyridines
(RF 7431), and compounds 15a,b are 1,4-dihydrocyclopentimidazoles
(RF 5892).

Dölling, W., Augustin, M., Ihrke, R.

Page 655. Formula 6 should be:



6

Mikolajczyk, M., Balczewski, P.

Page 661. The second paragraph of ref. 21 should be ref. 22; refs. 22 and
23 should be 23 and 24, respectively.

Rösch, W., Regitz, M.

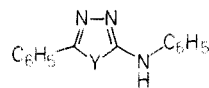
Page 692. Compounds 21a,b are 2*H*-1,2,3-diazaphospholes.

Tietze, L.-F., Brumby, T., Pretor, M.

Page 702. Compounds 8 and 9 are 4a,10b-dihydro-4*H*,5*H*-pyrano[3,4-
c][1]benzopyran-2-carboxylic esters.

Wamhoff, H., Zahran, M.

Page 877. Formula 18a,b should be:



18a,b

Castaldi, G., Giordano, C.

Page 1039. The target compounds 3 are 1-bromoalkyl aryl ketones.