

## EINE NEUE SYNTHESE VON METHYL-2,3-DIDESOXY- $\alpha$ -D-*erythro*-HEX-2-ENOPYRANOSID

A. KLEMER UND G. MERSMANN

*Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster, 44 Münster (Deutschland)*

(Eingegangen den 29. Juli, 1969)

### ABSTRACT

Treatment of methyl  $\alpha$ -D-mannopyranoside 2,3-carbonate with potassium thiocyanate gave, in addition to carbon dioxide, methyl 2,3-dideoxy- $\alpha$ -D-*erythro*-hex-2-enopyranoside, the structure of which was established mainly by n.m.r. spectroscopy. The mechanism of formation is discussed.

### ZUSAMMENFASSUNG

Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid-2,3-carbonat bildet mit Kaliumthiocyanat unter Kohlendioxid-Eliminierung Methyl-2,3-didesoxy- $\alpha$ -D-*erythro*-hex-2-enopyranosid, dessen Struktur hauptsächlich durch n.m.r. Spektroskopie bewiesen wird. Der Mechanismus wird diskutiert.

### EINLEITUNG

Cyclische Kohlensäureester von Zuckern sind besonders auf dem Synthesegbiet zur Blockierung bestimmter Hydroxylgruppen von Bedeutung. Da die Carbonatgruppierung ziemlich säurestabil ist, jedoch leicht im alkalischen Gebiet abgespalten werden kann, stellt sie eine wertvolle Ergänzung zur Isopropylidengruppe dar<sup>1</sup>.

Wenig erfolgreich waren bisher Versuche, durch Decarboxylierung von Zuckercarbonaten zu Produkten von Wert zu gelangen. Aus der Reihe der gut untersuchten aliphatischen cyclischen Kohlensäureester sind folgende Reaktionen in diesem Zusammenhang von Interesse: pyrolytische Decarboxylierung unter Mitwirkung einer freien Hydroxylgruppe (Nachbargruppeneffekt)<sup>2,3</sup> oder durch Basenkatalyse<sup>4</sup> führt zu cyclischen Äthern mit drei bis zu sechs Ringatomen. Unter dem Einfluß von Kaliumthiocyanat bilden sich unter Kohlendioxid-Eliminierung cyclische Sulfide<sup>5</sup>. In der Zuckerreihe gelang bisher lediglich die Umwandlung von 1,2-*O*-Isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose-5,6-carbonat in das entsprechende 3,6-Anhydro-Derivat<sup>6-8</sup>.

### ERGEBNISSE

Als Ausgangsverbindung für unsere Untersuchungen wählten wir Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid-2,3-carbonat, das die folgenden sterischen und strukturellen

Voraussetzungen erfüllt: die Hydroxylgruppe am C-6 und die Carbonatgruppierung liegen auf einer Seite des Ringes. Nucleophiler Rückseitenangriff von dieser Stelle auf die Estergruppe ist demgemäß ausgeschlossen. Diese Möglichkeit, die, wie bekannt, grundsätzlich die Reaktion erleichtert, ist aber für die Hydroxylgruppe am C-4 gegeben, die benachbart *trans*-ständig zur Carbonatgruppierung steht.

Für die Darstellung von Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid-2,3-carbonat (**2**) nach Hough und Priddle<sup>9</sup> entwickelten wir ein vereinfachtes Verfahren, das die zeitraubende Kristallisation des als Zwischenprodukt auftretenden Methyl-4,6-di-O-benzoyloxycarbonyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid-2,3-carbonats (**1**) umgeht.

Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid-2,3-carbonat (**2**) erwies sich thermisch als ausgesprochen stabil. Erst ab *ca.* 250° trat allmähliche Zersetzung ein. Auch unter dem Einfluß von Natriumchlorid, Kaliumcarbonat oder Bariumchlorid erfolgte nur unspezifische Zersetzung. Decarboxylierung fand jedoch mit molaren Mengen Kaliumthiocyanat in der Schmelze schon ab 120° statt. Aus dem dunkelgefärbten Reaktionsgemisch ließ sich durch Sublimation bei 10<sup>-2</sup> mm Hg ein Gemisch aus Methyl-2,3-didesoxy- $\alpha$ -D-*erythro*-hex-2-enopyranosid (**3**), zwei noch nicht identifizierten Substanzen und Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid abtrennen. Letzteres blieb beim Aufnehmen des Gemisches mit Aceton nahezu quantitativ ungelöst und konnte so in kristalliner Form abgetrennt werden. Die drei übrigen Komponenten wurden säulenchromatographisch an Kieselgel mit wassergesättigtem Butanon getrennt, wobei das Hauptprodukt **3** am schnellsten wanderte.

Ein ester informatorischer Hinweis auf die Natur von **3** wurde durch die saure Hydrolyse erhalten. Sie verlief unter erheblicher Zersetzung und führte zu einem Produkt mit einem (im Papierchromatogramm) erheblich höheren *R<sub>F</sub>*-Wert als freie Hexosen. Dieser Befund zeigte, daß bei der Decarboxylierung nicht der in Analogie zum Verhalten aliphatischer Carbonate erwartete Epoxy- bzw. Epithio-zucker entstanden sein konnte. Dieser hätte unter den Hydrolysebedingungen freie Hexosen bzw. ihre Mercapto-Derivate ergeben müssen.

Das i.r.-Spektrum zeigte eine OH-, eine OMe-, eine aliphatische CH- und eine C=C-Bande. Auch durch Entfärben einer acetonischen Kaliumpermanganatlösung ließ sich die Doppelbindung nachweisen. Die Identifizierung von **3** als Methyl-2,3-

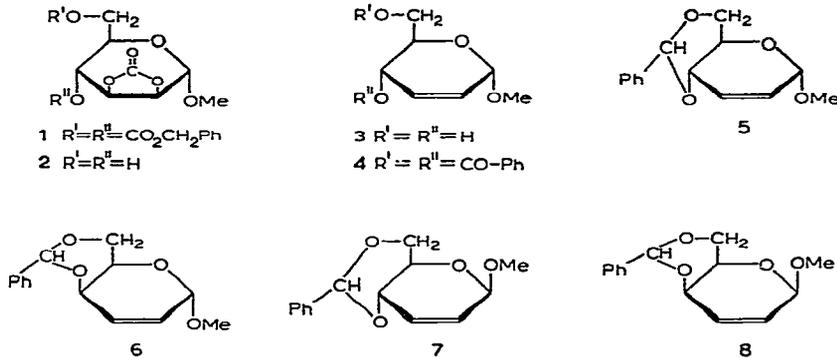
TABELLE I

N.M.R.-DATEN FÜR DAS HAUPTPRODUKT **3** UND DIE VIER ISOMEREN METHYL-4,6-O-BENZYLIDEN-2,3-DIDESOXY-D-HEX-2-ENOPYRANOSIDE **5**, **6**, **7** UND **8**<sup>a</sup>

Verbindung	Verschiebung ( $\tau$ )				Kopplung (Hz)	
	H-1	H-2	H-3	H-4	J <sub>1,2</sub>	J <sub>2,3</sub>
$\alpha$ - <i>erythro</i> ( <b>3</b> )	5,07	4,24	3,99	5,76	2,4	10
$\alpha$ - <i>erythro</i> ( <b>5</b> )	5,05	4,23	3,80	5,70	2,2	10
$\alpha$ - <i>threo</i> ( <b>6</b> )	4,91	3,88	3,86	5,85	2,0	10
$\beta$ - <i>erythro</i> ( <b>7</b> )	4,66	4,30	3,81	5,66	1,3	10
$\beta$ - <i>threo</i> ( <b>8</b> )	4,82	3,88	3,86	5,80	0,75	10

<sup>a</sup>Die Vergleichsdaten wurden aus Lemieux *et al.*<sup>10</sup> entnommen.

didesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranosid gelang durch Vergleich seiner n.m.r.-Daten mit denen von Methyl-4,6-O-benzyliden-2,3-didesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranosid (5). Sie stimmen, wie die Tabelle I zeigt, gut überein, während die der zum Vergleich herangezogenen drei Isomeren 6, 7, und 8 deutlich abweichen. Außer den in der Tabelle aufgeführten Peaks zeigt das Spektrum noch einen Peak für die OMe-Gruppe bei  $\tau$  6,52.

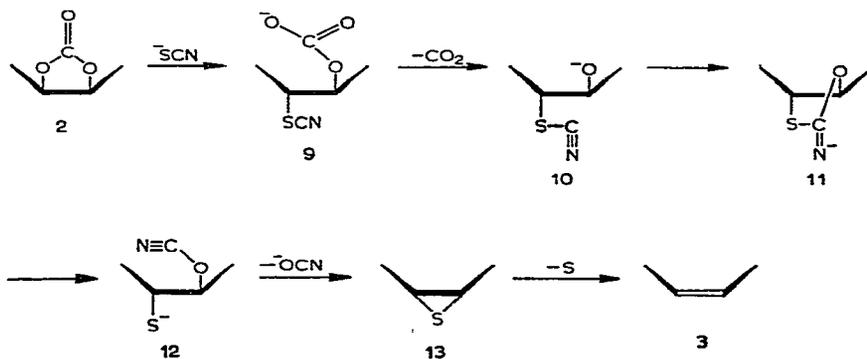


Auch Drehwert und Brechungsindex stimmen mit den in der Literatur<sup>11</sup> angegebenen Werten überein. Charakteristisch für diese Stoffklasse ist ferner die beobachtete Säureempfindlichkeit<sup>12</sup>. Die Benzoylierung von 3 führt zu dem bekannten<sup>13</sup> Kristallinen Methyl-4,6-di-O-benzoyl-2,3-dideoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranosid (4).

Die Identifizierung der beiden Nebenprodukte, von denen das eine (mit dem höheren  $R_F$ -Wert) kristallin erhalten wurde, ist noch nicht abgeschlossen.

#### DISKUSSION

Die Synthese eines ungesättigten Zuckers auf dem beschriebenen Weg ist neuartig. Sie dürfte nach folgendem Mechanismus verlaufen: es kommt zunächst durch nucleophilen Angriff des Thiocyanats zur Bildung des Salzes eines Kohlen-



säurehalbesters 9, das sehr instabil ist und sich durch Austritt von Kohlendioxid zur Gruppierung 10 stabilisiert. Diese steht über das 1,3-Oxathiolan-2-imin-anion 11 im

Gleichgewicht mit der Gruppierung **12**, aus der durch Nachbargruppenangriff des negativ geladenen Schwefels und Eliminierung von Cyanat die Epithioverbindung **13** entsteht, die dann in eine ungesättigte Verbindung übergeht.

Der Mechanismus wird durch folgende Befunde gestützt: die Instabilität von Salzen eines Kohlensäure-kohlenhydrat-halbesters beschrieben Siegfried und Howwanz<sup>14</sup>. Der Übergang **10**→**13** verläuft analog der von van Tamelen<sup>15</sup> untersuchten Reaktion eines Epoxids mit Kaliumthiocyanat zu einer Epithioverbindung. Diese gehen, wie Lightner und Djerassi<sup>16</sup> fanden, schon durch bloßes Erhitzen in ein ungesättigtes System über.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Das Einengen von Lösungen erfolgte im Rotationsverdampfer bei 40–50°. Schmelzpunkte wurden mit einem Thermopan-Heiztischmikroskop der Firma C. Reichert, Wien, bestimmt, Drehwerte mit einem Perkin-Elmer Polarimeter 141 mit einer 1 dm-Küvette. Die Aufnahme von i.r.-Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer Natriumchlorid-Spektrophotometer 157; Feststoffe wurden als Kaliumbromid-Preßlinge, Flüssigkeiten und sirupöse Stoffe zwischen Natriumchloridfenstern in den Strahlengang gebracht. N.m.r.-Spektren wurden bei 100 MHz mit einem Varian HA-100 Spektrometer aufgenommen. Es wurde eine ca. 10-proz. Lösung in Aceton-*d*<sub>6</sub> mit Tetramethylsilan ( $\tau$  10,00) als innerem Standart verwandt; der Acetonpeak ( $\tau$  7,83) diente als Bezugspunkt. Dünnschichtchromatogramme wurden auf 0,25 mm starken Schichten von Kieselgel G, <0,08 mm (E. Merck, Darmstadt), gemacht. Die Indikation erfolgte durch Besprühen mit konz. Schwefelsäure und anschließendes Erhitzen auf 110°. Als Laufmittel dienten: A, Benzol-Äthanol-Wasser-konz. Ammoniak (200:47:15:1); B, Butanon, mit Wasser gesättigt. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel, <0,08 mm, der Firma E. Merck, Darmstadt, in einem Gewichtsverhältnis von ca. 200:1 zur zu trennenden Substanz verwandt.

*Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid-2,3-carbonat (2)* (cf. Ref. 9). — Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid (4,85 g) wird in Wasser (13 ml) gelöst, dazu wird Chlorameisensäurebenzylester (25 g), der kurz vorher mit wenig festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert worden ist, gegeben. Nach Zufügen von Dioxan (25 ml) wird die Reaktionsmischung bei 0° heftig gerührt, während 3M Natriumhydroxid (50 ml) zutropft. Nach einer weiteren Stunde wird soviel Wasser zugegeben, bis etwa ausgefallenes Natriumsalz aufgelöst ist. Die Lösung wird mit Chloroform (4 × 40 ml) extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und zu einem dünnen Sirup eingengt. Die in diesem noch enthaltenen aromatischen Verunreinigungen werden bei 10<sup>-3</sup> mm Hg und bis zu 210° Badtemperatur abdestilliert. Es hinterbleibt ein dunkelbrauner, in der Kälte fast glasharter Rückstand (10,56 g).

Ein Teil hiervon (3,5 g) wird in abs. Dioxan (150 ml) gelöst, mit Palladium-Aktivkohle (1 g, 10 proz., E. Merck, Darmstadt) versetzt und bei Normaldruck im Wasserstoffstrom hydriert. Das Ende der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch

(Laufmittel A) bestimmt (Verschwinden der Ausgangsprodukte). Die Umsetzung ist im allgemeinen nach 2 Stdn. beendet.

Nach Entfernung des Katalysators wird mit Natriumsulfat getrocknet und die Lösung *in vacuo* zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure vollständig getrocknet und darauf mit trockenem Butanon (40 ml) 2 Stdn. lang gerührt. Dabei bleibt kristallines Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid, das bei der Hydrierung als Nebenprodukt entsteht, weitgehend ungelöst. Es wird abfiltriert und das Filtrat bei ganz schwachem Vakuum langsam durch eine mit Butanon eingeschlammte Schicht von Kieselgel (Dicke: 2 cm, Durchmesser: 5 cm) gesaugt und mit Butanon (150 ml) nachgewaschen. Auf diese Weise wird auch der letzte Rest Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid abgetrennt. Das Filtrat wird *in vacuo* eingengt bis die Abscheidung des Carbonats gerade beginnt. Sie wird bei  $-10^\circ$  in 10 Stdn. vervollständigt. Es wird abfiltriert und mit Äther-Aceton (5:1) gewaschen; Ausb. 560 mg (31% bezogen auf Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid). Nach nochmaliger Umkristallisation aus Äther-Aceton (3:1) stimmen Schmp., Drehwert und i.r.-Spektrum gut mit den von Hough und Priddle<sup>9</sup> angegebenen Werten überein.

*Methyl-2,3-didesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranosid (3)*. — Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid-2,3-carbonat (2, 5,00 g) wird mit der molaren Menge an feingepulvertem, bei  $160^\circ$  *in vacuo* über Phosphorpentoxid getrocknetem Kaliumthiocyanat (2,2 g) vermischt und in einem Kolben mit aufgesetztem Kühlfinger zunächst im Heizbad für 10 Min. auf  $120^\circ$  erhitzt. Es setzt Gasentwicklung (Kohlendioxid) und eine Braunfärbung der Mischung ein. Die Temperatur wird im Verlauf von 30 Min. auf  $160^\circ$  gesteigert. Wenn die Gasentwicklung nachläßt, wird Vakuum angelegt. Es scheidet sich am Kühlfinger ein gelber, übelriechender Sirup ab. Die Sublimation wird nach Beendigung der Gasentwicklung bei  $180^\circ$  Badtemperatur vervollständigt. Der Sirup wird mit Aceton vom Kühlfinger gelöst, wobei Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid (ca. 100 mg) auskristallisiert, das abfiltriert wird.

Das Filtrat wird zu einem zähen Sirup eingengt (1,67 g). Das Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel B) zeigt, daß er aus 3 als ganz überwiegendem Hauptprodukt, das sich beim Besprühen mit konz. Schwefelsäure sofort und schon in der Kälte schwarz färbt, zwei Nebenprodukten sowie einer Spur noch nicht entfernten Methyl- $\alpha$ -D-mannopyranosids besteht. Das Gemisch wird in wenig Butanon gelöst und an einer Kieselgelsäule mit wassergesättigtem Butanon getrennt. Isoliert werden 3 (440 mg, 12%) und die beiden Nebenprodukte (220 bzw. 225 mg). Verbindung 3 fällt als schwach gelblicher Sirup an und kristallisiert auch nach nochmaliger Reinigung durch Sublimation *in vacuo* nicht;  $[\alpha]_D^{22} + 106,8^\circ$  (c 1, Wasser);  $n_D^{22} 1,4902$  [Lit.<sup>11</sup>:  $[\alpha]_D^{21} + 102,3-102,6^\circ$  (Wasser);  $n_D^{21} 1,4913-1,4616$ ]; i.r.-Spektrum: 3250–3550 (OH), 2920 (CH, aliphatisch), 2870 (OMe),  $1665\text{ cm}^{-1}$  (HC = CH, *cis*); n.m.r.-Spektrum:  $\tau 6,52$  (s, OMe),  $\tau 5,07$  (d,  $J_{1,2}$  2,4 Hz, H-1),  $\tau 4,24$  (q,  $J_{2,1}$  2,4 Hz und  $J_{2,3}$  10 Hz, H-2);  $\tau 3,99$  (d,  $J_{3,2}$  10 Hz, H-3),  $\tau 5,76$  (s, H-4). Verbindung 3 entfärbt eine acetonsische Kaliumpermanganatlösung.

*Anal.* Ber. für  $C_7H_{12}O_4$ : C, 52,49; H, 7,55. Gef.: C, 50,63; H, 7,43.

Die Benzoylierung von 3 mit Benzoylchlorid in Pyridin ergibt Methyl-4,6-di-

*O*-benzoyl-2,3-didesoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranosid (4) in kristalliner Form (aus Äthanol). Schmp. 72–73°;  $[\alpha]_D^{22} +187^\circ$  (*c* 0,3, Chloroform). [Lit.<sup>13</sup>: Schmp. 74–75°;  $[\alpha]_D +190^\circ$  (*c* 1, Chloroform)].

## LITERATUR

- 1 L. HOUGH, J. E. PRIDDLE, UND R. S. THEOBALD, *Advan. Carbohydr. Chem.*, 15 (1960) 91.
  - 2 H. A. BRUSON UND T. W. RIENER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74 (1952) 2100.
  - 3 D. B. PATTISON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79 (1957) 3455.
  - 4 S. SEARLES, D. G. HUMMEL, S. NUKINA, UND P. E. THROCKMORTON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82 (1960) 2928.
  - 5 S. SEARLES UND E. F. LUTZ, *J. Amer. Chem. Soc.*, 80 (1958) 3168.
  - 6 K. FREUDENBERG, H. EICH, C. KNOEVENAGEL, UND O. WESTPHAL, *Ber.*, 73 (1940) 441.
  - 7 E. J. REIST, R. R. SPENCER, UND B. R. BAKER, *J. Org. Chem.*, 23 (1958) 1958.
  - 8 L. D. HALL UND L. HOUGH, *J. Chem. Soc.*, (1963) 5301.
  - 9 L. HOUGH UND J. E. PRIDDLE, *J. Chem. Soc.*, (1961) 3178.
  - 10 R. U. LEMIEUX, E. FRAGA, UND K. A. WATANABE, *Can. J. Chem.*, 46 (1968) 61.
  - 11 M. BERGMANN UND W. FREUDENBERG, *Ber.*, 64 (1931) 158.
  - 12 E. ALBANO, D. HORTON, UND T. TSUCHIYA, *Carbohydr. Res.*, 2 (1966) 349.
  - 13 R. J. FERRIER UND N. PRASAD, *J. Chem. Soc., C*, (1969) 570.
  - 14 M. SIEGFRIED UND S. HOWWJANZ, *Z. Physiol. Chem.*, 59 (1909) 376.
  - 15 E. E. VAN TAMELEN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 73 (1951) 3444.
  - 16 D. A. LIGHTNER UND C. DJERASSI, *Chem. Ind.* (London), (1962) 1236.
- Carbohydr. Res.*, 12 (1970) 219–224