

REAKTIONEN VON KOHLENHYDRATDERIVATEN MIT
KOMPLEXEN METALLHYDRIDEN

2. MITT.*: EIN 2-BUTEN-4-OLID AUS EINEM GLUCURONSÄUREDERIVAT†

HANS WEIDMANN, WALTER TIMPE UND NORBERT WOLF

*Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule,
Graz (Österreich)*

(Eingegangen am 23. März 1972; angenommen am 16. Juni 1972)

ABSTRACT

Treatment of 5-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidene- α -D-glucofuranurono-6,3-lactone with sodium borohydride in dimethyl sulfoxide gave 2-*O*-benzyl-3-deoxy-L-*threo*-hex-2-enono-1,4-lactone, a 2-butene-4-olide derivative, with surprising ease. Its structure was deduced from n.m.r., i.r., and u.v. spectra, and from the preparation of a number of derivatives.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Behandlung von 5-*O*-Benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranurono-6,3-lacton mit Natriumborhydrid in Dimethylsulfoxid erhält man in einer überraschend glatt verlaufenden Reaktion 2-*O*-Benzyl-3-desoxy-L-*threo*-hex-2-enono-1,4-lacton, ein 2-Buten-4-olid-derivat. Seine Struktur ergibt sich aus n.m.r.-, i.r.- und u.v.-Untersuchungen, sowie aus einer Reihe von Folgereaktionen.

EINFÜHRUNG

2-Buten-4-olide besitzen in der Natur als Pflanzeninhaltsstoffe weite Verbreitung. Sie sind Strukturelemente der Herzglykoside³ in Digitalis- und Strophanthusarten und finden sich in Liliaceen, Fächerkorallen, Flechten, Umbelliferen und anderen Pflanzen⁴⁻⁶. Zusätzliches Interesse gewinnt diese Substanzklasse durch die antibiotische Wirksamkeit einiger ihrer Vertreter^{5,7}.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

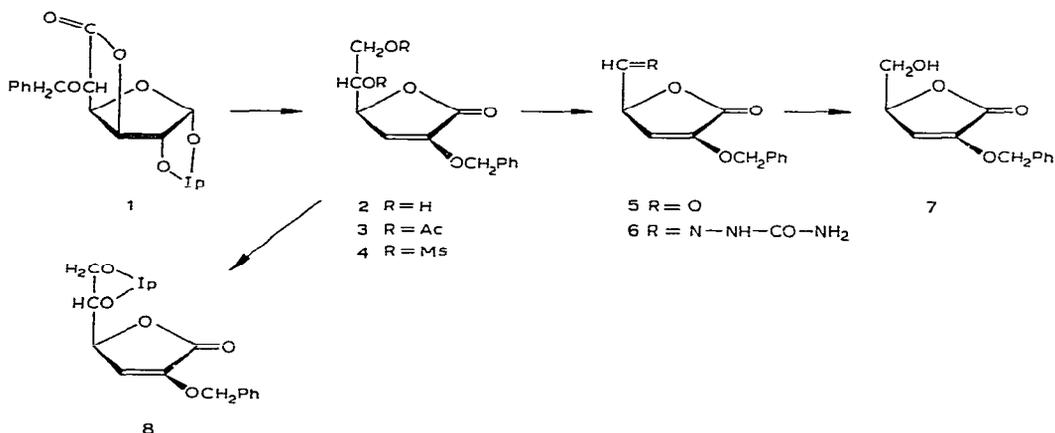
Kürzlich haben wir über Reaktionen von Kohlenhydratderivaten mit Natriumborhydrid in aprotisch dipolaren Lösungsmitteln berichtet¹. Die Anwendung dieser Methode auf 5-*O*-Benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranurono-6,3-lacton⁸ (1) brachte ein recht überraschendes Ergebnis. Während solche D-Glucofuranurone

*1. Mitt.: Weidmann *et al.*¹.

†Gleichzeitig 6. Mitt. Reaktionen der Glucuronsäure; 5. Mitt., Zit. 2.

mit Natriumborhydrid in den üblichen protischen Lösungsmitteln zu D-Glucufuranosiden⁹ reduziert werden, erhielten wir aus **1** in Dimethylsulfoxid in sehr guter Ausbeute 2-O-Benzyl-3-desoxy-L-threo-hex-2-enono-1,4-lacton (**2**). Seine Struktur ergibt sich aus Banden im i.r.-Spektrum bei 1650 (Enoläther) und 1765 cm^{-1} (α,β -ungesättigtes 1,4-Lacton) und der Absorption dieses konjugierten Systems im u.v. Spektrum ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 227 nm, ϵ 22.500). Das n.m.r.-Spektrum (Dimethylsulfoxid- d_6) enthält die Resonanzsignale des olefinischen Protons (H-3; δ 6,58), der geminalen H-Atome an C-6 ($J_{6a,b}$ 12 Hz) sowie der zwei durch Deuteriumoxid austauschbaren Hydroxyl-Protonen. Diese Verbindung, ein 2-Buten-4-olid, setzt sich mit nucleophilen Reagenzien, wie z.B. Ammoniak, im Gegensatz zu **1** sehr langsam um und läßt sich nur mit starker Lauge in das Salz der entsprechenden Säure überführen, aus welchem sich beim Ansäuern spontan **2** zurückbildet. Unter gleichen Bedingungen bildet **1** eine Reihe nicht identifizierter Produkte.

Aus **2** wurden das Isopropyliden- (**8**), das Diacetyl- (**3**) und das Dimesyl-derivat (**4**) erhalten. Die Perjodatspaltung von **2** führte zu **5**, welches als Semicarbazon **6** charakterisiert wurde. Die Natriumborhydrid-Reduktion von **5** ergab schließlich 2-O-Benzyl-3-desoxy-D-glycero-pent-2-enono-1,4-lacton (**7**).



In Übereinstimmung mit bekannten Reaktionen der 2-Butenolide⁴ reduzieren **2** und **7** alkalisch-ammoniakalische Silbernitratlösung (Tollens Reagens), nicht aber ammoniakalische Silbernitratlösung selbst. Außerdem entfärben **2** und **7** eine alkalische Lösung von 2,6-Dichlorphenolindophenol.

Aprotisch dipolare Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylsulfoxid, solvatisieren als Lewisbasen Kationen stark und koordinieren mit Protonendonatoren¹⁰. Die wenig solvatisierten Anionen zeigen eine erhöhte Reaktivität als Basen und Nucleophile. Die vorstehend beschriebene Reaktion von **1** zu **2** wird unter diesen Bedingungen vom stark basischen Borhydridanion eingeleitet, welches das acide Proton an C-5 abstrahiert und die Eliminierung zum α,β -ungesättigten Lacton auslöst. Das so entstandene Zwischenprodukt wird entweder unmittelbar oder nach Zerfall vom

überschüssigen Natriumborhydrid unter Bildung von **2** reduziert, was durch Einbau von Deuterium an C-6 bei Verwendung von Natriumbordeuterid nachgewiesen werden konnte. Als weiteres Reaktionsprodukt wurde 2-Propanol gaschromatographisch identifiziert.

Die Beziehung dieser Reaktion zu der bisher ungeklärten Reduktionswirkung von Furanosiduronen gegenüber alkalischen Kupfer-(II)-salzlösungen wird derzeit untersucht.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Die d.c.-Untersuchungen wurden auf Kieselgel G (Merck), die instrumentellen Analysen mit einem Beckman IR-33 Spektralphotometer, einem Beckman DB u.v.-Spektrometer bzw. einem JEOL C60H n.m.r.-Gerät durchgeführt. Die Bestimmung der spezifischen Drehwerte erfolgte mit einem Perkin-Elmer 141 Digital-Polarimeter. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

2-O-Benzyl-3-desoxy-L-threo-hex-2-enono-1,4-lacton (2). — Eine Lösung von **1** (9,0 g, 0,03 Mol) in Dimethylsulfoxid (25 ml) wurde mit Natriumborhydrid (1,8 g, 45 mMol) 48 h lang bei Zimmertemperatur gerührt. Nach etwa 10 Min trat Erwärmung, starke Wasserstoffentwicklung und Gelbfärbung ein, welche im Verlaufe der weiteren Reaktion wieder verschwanden. Nach Eingießen in einprozentige Essigsäure (100 ml), Filtration, Waschen mit Wasser und Trocknung wurde **2** (4,7 g, 67%) erhalten, Schmp. 163–164°, $[\alpha]_D^{20} +37,8^\circ$ (*c* 1, Methanol); u.v.-Spektrum: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 227 nm (ϵ 22.500); I.r.-Spektrum: ν_{\max}^{KBr} 1650 (Enoläther), 1765 cm^{-1} (ungesättigtes 1,4-Lacton); n.m.r.-Daten (Dimethylsulfoxid-*d*₆): δ 7,51 (s, 5 H; Ph); 6,58 (d, 1 H; H-3; $J_{3,4}$ 2,5 Hz); \sim 5 (m, 5 H; H-4; OH-5,6; CH₂ von PhCH₂); \sim 3,5 (m, 3 H; H-5,6).

Anal. Ber. für C₁₃H₁₄O₅ (250,25): C, 62,39; H, 5,64; Gef.: C, 62,16; H, 5,62.

2-O-Benzyl-3-desoxy-5,6-O-isopropyliden-L-threo-hex-2-enono-1,4-lacton (8). — Verbindung **2** (2,5 g, 10 mMol) in Aceton (60 ml) rührte man mit wasserfreiem Kupfersulfat (25 g) und Acetaldehyd (2 Tropfen) 12 h lang bei Zimmertemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung und Kristallisation aus Methanol-Wasser erhielt man **8** (2,4 g, 82%), Schmp. 98–99°, $[\alpha]_D^{20} +33,2^\circ$ (*c* 2, Chloroform).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₈O₅ (290,32): C, 66,20; H, 6,25; Gef.: C, 65,81; H, 6,01.

5,6-Di-O-acetyl-2-O-benzyl-3-desoxy-L-threo-hex-2-enono-1,4-lacton (3). — Diese Verbindung (3 g, 90%) erhielt man durch Acetylierung von **2** (2,5 g, 10 mMol) und Umkristallisation aus Äther-Cyclohexan, Schmp. 49,5–50°, $[\alpha]_D^{20} -50,2^\circ$ (*c* 2, Chloroform); n.m.r.-Daten (Chloroform-*d*): δ 7,33 (s, 5 H; Ph); 5,93 (d, 1 H; H-3; $J_{3,4} \sim$ 2,5 Hz); 5,15 (m, 1 H; H-5; $J_{4,5}$ 3,5; $J_{5,6a}$ 6,4; $J_{5,6b}$ 4,8 Hz); 5,05 (m, 1 H; H-4); 4,96 (s, 2 H; CH₂ von PhCH₂); 4,29 (m, 1 H; H-6b; $J_{6a,6b}$ 12 Hz); 4,16 (m, 1 H; H-6a); 2,03 und 1,92 (2 Ac, je 3 H).

Anal. Ber. für C₁₇H₁₈O₇ (334,33): C, 61,07; H, 5,43; Gef.: C, 60,89; H, 5,39.

2-O-Benzyl-3-desoxy-5,6-di-O-mesyl-L-threo-hex-2-enono-1,4-lacton (4). — Eine Lösung von **2** (2,5 g, 10 mMol) in abs. Pyridin (25 ml) wurde bei -30° mit Mesyl-

chlorid (2,9 ml, 0,03 Mol) versetzt. Nach Aufwärmen auf Zimmertemperatur und Zersetzung mit Eiswasser erhielt man **4** (3,6 g, 94%), Schmp. 101–102° (aus Methanol), $[\alpha]_D^{20} + 1,7^\circ$ (*c* 2, Chloroform).

Anal. Ber. für $C_{15}H_{18}O_9S_2$ (406,43): C, 44,33; H, 4,46; Gef.: C, 44,59; H, 4,47.

2-O-Benzyl-3-desoxy-D-glycero-pent-2-enono-1,4-lacton (7). — Eine Lösung von **2** (2 g, 0,08 Mol) und Natriumperjodat (1,8 g, 84 mMol) in wäßrigem Methanol wurde 20 h lang im Dunkeln aufbewahrt. Nach Filtration und mehrmaligem Eindampfen in Gegenwart von Benzol resultierte öliges **5** (1,76 g, quantitativ). Semicarbazon **6**: Schmp. 170–171° (Zers.) (aus wäßrigem Äthanol).

Anal. Ber. für $C_{15}H_{13}N_4O_4$ (313,29): C, 57,49; H, 4,18; Gef.: C, 56,66; H, 4,36.

Durch Behandlung von **5** (1,76 g, 0,08 Mol) mit Natriumborhydrid (0,16 g, 40 mMol) in wäßrigem Äthanol (40 ml), Schütteln mit Amberlite IR 120 (H^+), Filtration, und mehrmaligem Eindampfen in Gegenwart von Methanol und Umkristallisation aus Benzol erhielt man **7** (1,1 g, 62%), Schmp. 100–101°; $[\alpha]_D^{20} + 11,4^\circ$ (*c* 1, Methanol); u.v.-Spektrum: λ_{max}^{EtOH} 225 nm (ϵ 31.700); i.r.-Spektrum: ν_{max}^{KBr} 1765 (ungesättigtes 1,4-Lacton), 1650 cm^{-1} (Enoläther); n.m.r.-Daten (Chloroform-*d*): δ 7,36 (s, 5 H; Ph); 6,05 (d, 1 H; H-3; $J_{3,4}$ 2,5 Hz); 4,95 (m, 3 H; H-4 und CH_2 von $PhCH_2$); 3,90 und 3,61 (m, 2 H; H-5a,5b; $J_{4,5a} \sim 6$ Hz; $J_{4,5b} \sim 4$ Hz; $J_{5a,5b} \sim 12$ Hz); 2,78 (s, 1 H; OH-5).

Anal. Ber. für $C_{12}H_{12}O_4$ (220,23): C, 65,44; H, 5,49. Gef.: C, 65,52; H, 5,77.

DANK

Wir danken dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Wien für die großzügige finanzielle Unterstützung im Rahmen der Forschungsförderungsprogramme Nr. 990, 1127 und 685. Herrn Dipl.-Ing. H. Hönig danken wir für die Aufnahme und Unterstützung bei der Interpretation der n.m.r.-Spektren.

LITERATUR

- 1 H. WEIDMANN, N. WOLF UND W. TIMPE, *Carbohyd. Res.*, 24 (1972) 184.
- 2 H. WEIDMANN UND K. DAX, *Monatsh. Chem.*, 102 (1971) 877.
- 3 L. F. FIESER UND M. FIESER, *Steroide*, Verlag Chemie, Weinheim, 1961, S. 801.
- 4 Y. S. RAO, *Chem. Rev.*, 64 (1964) 353.
- 5 F. J. SCHMITZ UND E. D. LORANCE, *J. Org. Chem.*, 36 (1971) 719.
- 6 F. BOHLMANN UND M. GRENZ, *Tetrahedron Lett.*, (1971) 3623.
- 7 R. TSCHESCHE UND H. J. HOPPE, *Chem. Ber.*, 104 (1971) 3573.
- 8 H. WEIDMANN, *Monatsh. Chem.*, 96 (1965) 766.
- 9 S. ROSEMAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 74 (1952) 4467.
- 10 H. LIEBIG, *Chem. Ztg.*, *Chem. App.*, 95 (1971) 301.

Carbohyd. Res., 25 (1972) 67–70