

Note

Selektive Benzoylierungen an 4,6-O-Benzyliden-D-hexopyranosiden

HELMUT HÖNIG UND HANS WEIDMANN*

*Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der
Technischen Hochschule in Graz, 8010 Graz (Österreich)*

(Eingegangen am 16. September 1974; angenommen am 21. Oktober 1974)

Im Zusammenhang mit Arbeiten zur Erfassung der für elektrophile Reaktionen bedeutenden Elektronendichteverteilungen an organischen Molekülen haben wir selektive Benzoylierungen an den konformativ starren Methyl-4,6-O-benzyliden-D-hexopyranosiden mit α -D-*gluco*-(1), α -D-*manno*-(5), α -D-*allo*-(9), α -D-*altro*-(13) und β -D-*gluco*-(17)-Konfiguration neuerlich untersucht.

Nachdem solche Veresterungen mit Pyridin als Base an 1 (Zit. 1) und 13 (Zit. 2) in nur mäßigen Ausbeuten und geringer Regioselektivität verlaufen, wurden später nach Anwendung von *N*-Benzoylimidazol³ auf die vorstehenden Verbindungen wesentlich bessere Ergebnisse beschrieben^{4,5}. In der vorliegenden Mitteilung wird über die Resultate von äquimolaren Benzoylierungen mit *N*-Benzoylimidazol bzw. mit Benzoylchlorid-Triäthylamin an den einleitend genannten Methyl-4,6-O-benzyliden-D-hexopyranosiden berichtet.

Die in der Tabelle I zusammengestellten Werte wurden, wie im experimentellen Teil angegeben, nach präparativer Schichtchromatographie (P.S.C.) erhalten. Wie die Gegenüberstellung zeigt, ist Pyridin als Base für solche Veresterungen den anderen beiden Reagentien weit unterlegen. In wiederholten Nacharbeitungen konnten die bereits bekannten Werte der *N*-Benzoylimidazol-Reaktionen^{4,5} nur unvollständig reproduziert werden, wobei die Ausbeuten beim α -D-*altro*-Produkt (13) besser, an der α -D-*gluco*-Verbindung (1) jedoch erheblich schlechter als die publizierten Resultate waren. In diesem Falle entstanden bereits nach kurzen Reaktionszeiten deutliche Mengen an 3-Ester (3), dessen Anteil sich bei längeren Reaktionszeiten erhöht. Dabei bildet sich dieses Isomere mit Sicherheit zum Teil durch Benzoylwanderung. Während im D-*allo*-Produkt (9) eine deutlich erhöhte Reaktivität von OH-2 gegenüber OH-3 zu erkennen ist, entsteht bei der β -D-*gluco*-Verbindung (17) vorwiegend das 3-O-Benzoylderivat (19). Aus der α -D-*manno*-Verbindung (5) erhält man nach P.S.C.-Trennung immer sirupöse Gemische der 2-O-Benzoyl-(6) und 3-O-Benzoyl-(7)-isomeren, was nur mit reversiblen Benzoylwanderungen zu erklären ist.

*Sonderdrucknachfragen sind an diesen Autor zu richten.

TABELLE I

AUSBEUTEN AN MONO- UND DI-ESTERN, BEDINGUNGEN UND
CHROMATOGRAPHISCHE DATEN BEI SELEKTIVEN BENZOYLIERUNGEN^a

| Methyl-4,6-O-benzyliden- hexopyranoside ^b | Acylierungsmittel | | | R _F |
|---------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------|
| | N-Benzoyl- imidazol | Triäthylamin- Benzoylchlorid | Pyridin- Benzoylchlorid | |
| α-D-Gluco (1) | 12 | 30 | 12 ^c | 0,18 |
| 2-Benzoat (2) | 44 (78) ^d | 60 | 24 ^c | 0,65 |
| 3-Benzoat (3) | 33 | 5 | 6 ^c | 0,55 |
| 2,3-Dibenzoat (4) | 11 | 5 | 35 ^c | 0,75 |
| α-D-Manno (5) | 24 | 16 | | 0,20 |
| 2-Benzoat (6) | 53 | 72 | | 0,63 |
| 3-Benzoat (7) | 53 | 72 | | 0,52 |
| 2,3-Dibenzoat (8) | 23 | 12 | | 0,76 |
| α-D-Allo (9) | 20 | 64 | | 0,23 |
| 2-Benzoat (10) | 46 | 26 | | 0,69 |
| 3-Benzoat (11) | 19 | 5 | | 0,58 |
| 2,3-Dibenzoat (12) | 15 | 5 | | 0,78 |
| α-D-Altro (13) | 23 (44) ^f | 20 | 18 ^g | 0,20 |
| 2-Benzoat (14) | 53 (44) ^f | 62 | 19 ^g | 0,63 |
| 3-Benzoat (15) | 2 (1) ^f | 2 | 20 ^g | 0,52 |
| 2,3-Dibenzoat (16) | 22 | 16 | 33 ^g | 0,75 |
| β-D-Gluco (17) | 23 | 36 | | 0,15 |
| 2-Benzoat (18) | 26 | 12 | | 0,60 |
| 3-Benzoat (19) | 42 | 43 | | 0,46 |
| 2,3-Dibenzoat (20) | 9 | 9 | | 0,76 |

^aEine Ausbeute von ~94% mittels P.S.C. wurde wiedergewonnen, die verbleibenden Prozente wurden wegen der Verluste beim Ausschütteln dem Ausgangsprodukt zugeschlagen. ^bAusgangs- und Endprodukte. ^cIn Benzol-Methanol (19:1). ^dIn Klammern, Ausbeute von Lit. 3. ^eAusbeute von Lit. 1. ^fIn Klammern, Ausbeute von Lit. 4. ^gAusbeute von Lit. 2.

Im System Triäthylamin-Benzoylchlorid haben wir, verglichen mit der *N*-Benzoylimidazolmethode, ein sehr einfaches Reagens für selektive Benzoylierungen gefunden*. Die hier verwendete Base erwies sich im Vergleich mit Dicyclohexyl-äthylamin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]hexan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 4-Dimethylaminopyridin, Collidin, Pyridin und 1,8-Bis(dimethylamino)-naphthalin als am besten geeignet. Sie kann in äquimolaren bis etwa fünfmolaren Mengen in Lösungsmitteln wie Chloroform, 1,4-Dioxan, Essigester, Aceton und Acetonitril mit vergleichbarem Erfolg eingesetzt werden; Versuche in *N,N*-Dimethylformamid waren nicht erfolgreich.

Während mit Triäthylamin-Benzoylchlorid an der α-D-*altro*-Verbindung (13) ähnliche Ergebnisse wie mit *N*-Benzoylimidazol erzielt wurden, waren in den meisten anderen Fällen die Ausbeuten und die Selektivitäten grundsätzlich höher. Damit

*Nach Abschluß dieser Arbeit wurde uns eine selektive Acetylierung mit Acetylchlorid-Triäthylamin an einem Desoxynitrohexopyranosid bekannt⁶.

vereinfacht sich die Synthese von Methyl-2-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-glucopyranosid (2), aus welchem Hexopyranoside mit *D-allo*- und *D-altrō*-Konfiguration leicht zugänglich sind.

Besonders bemerkenswert ist die unterschiedliche Bevorzugung der zwei Hydroxylfunktionen im Benzyl-3,6-didesoxy- β -D-*xylo*-hexopyranosid⁸ (21) durch *N*-Benzoylimidazol einerseits (bildet den 4-Ester 22) und Triäthylamin-Benzoylchlorid andererseits (bildet den 2-Ester 23).

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Die dünnenschichtchromatographischen Untersuchungen wurden auf Kieselgel G (Merck) mit Benzol-Methanol 19:1, die präparative Schichtchromatographie an Kieselgel 60 F254 Fertigplatten 20 × 20 cm mit Benzol-Methanol 99:1 als Laufmittel und fünfmaligem Durchlaufen durchgeführt. Die n.m.r.-Spektren wurden in Chloroform-*d* an einem Jeol C60H Gerät vermessen; die chemischen Verschiebungen sind in p.p.m. (δ) mit Tetramethylsilan als internem Standard angegeben. Optische Drehungen wurden an einem Perkin-Elmer-Gerät, Modell 141, bestimmt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Die Ausgangsmaterialien 1 und 17 wurden nach Evans⁹, 5 nach Buchanan und Schwarz¹⁰ und 13 nach Richtmyer¹¹ dargestellt. Verbindung 9 erhielt man nach einer abgewandelten Vorschrift von Kondo¹² aus Methyl-2-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-*ribo*-hexopyranosid-3-ulose.

*Methyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-*allo*pyranosid (9).* — Zu einer Lösung von Methyl-2-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzyliden- α -D-*ribo*-hexopyranosid-3-ulose⁴ (1 g) in Methanol (30 ml) gab man unter Rühren im Verlauf von 0,5 h Natriumborhydrid (1 g) in kleinen Portionen zu, versetzte dann mit einer *M* Natriummethylatlösung in Methanol (10 ml), dampfte nach einer weiteren 0,5 h zur Trockene ein, löste in Wasser (20 ml) und extrahierte sechsmal mit je 20 ml Dichloromethan. Die eingedampften Extrakte digerierte man mit Äther (25 ml) und erhielt 0,62 g 9 (86%), Schmp. 173–177°, $[\alpha]_D^{20} +117^\circ$ (*c* 1,5, Chloroform); Lit.¹³: Schmp. 175–177°, $[\alpha]_D^{25} +117^\circ$ (*N,N*-Dimethylformamid).

Durchführung der selektiven Benzoylierungen. — *Methode A. Mit N-Benzoylimidazol.* Je 0,705 g des entsprechenden Ausgangsproduktes wurden in je 10 ml einer äquimolaren Chloroformlösung von *N*-Benzoylimidazol 40 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen, Ausschütteln mit je 10 ml 10%iger Kaliumhydrogenkarbonat- und gesätt. Kochsalzlösung, Trocknung über Natriumsulfat und Einengen zur Trockene löste man die so erhaltenen Rückstände in Dichloromethan (5 ml) und trug davon 1 ml auf die Platte auf.

Methode B. Mit Triäthylamin-Benzoylchlorid. Eine Lösung bzw. Suspension von je 0,705 g des entsprechenden Ausgangsproduktes in Chloroform (6 ml) versetzte man mit Triäthylamin (0,35 ml) und dann mit Benzoylchlorid (2,5 mmol) in Chloroform (4 ml). Nach 40 h bei Raumtemperatur schüttelte man dreimal mit Wasser aus, trocknete die Lösung und arbeitete wie unter *Methode A* angegeben weiter.

Die so erhaltenen Mono- bzw. Diester stimmten in allen Daten mit den zum Teil bekannten Produkten überein. Bei bisher unbekannten Verbindungen erfolgte die Identifizierung durch n.m.r.-Spektroskopie bzw. unabhängige Synthesen.

Methyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid (2). — Eine Suspension von **1** (7,05 g, 25 mmol) in absolut. Aceton (60 ml) versetzte man mit Triäthylamin (3,85 ml, 27,5 mmol) und nach 10 min die inzwischen klare Lösung mit Benzoylchlorid (3,2 ml, 27,5 mmol) in absolut. Aceton. Nach 40 h bei Raumtemperatur verdünnte man mit Wasser bis zur Opaleszenz und ließ im Kühlschrank über Nacht auskristallisieren; Ausbeute von **2**, 7,5 g (77,8 %), Schmp. 160–163° (D.C.: verunreinigt mit etwas Diester **4**), die nach Umkristallisation in Aceton–Wasser oder Benzol–Petroläther D.C.-reines Material vom Schmp. 170–172° lieferten; Lit.⁷: Schmp. 165–166°, $[\alpha]_D^{21} + 109,5^\circ$ (Chloroform); Lit.¹: Schmp. 169–170°, $[\alpha]_D^{26} + 111^\circ$ (Chloroform). Bei Ersatz des Acetons durch Chloroform als Lösungsmittel erhält man nach Ausschütteln und Verdünnen mit Petroläther bis zur Trübung in einer Ausbeute von 81 % ein nur mit wenig Ausgangsmaterial verunreinigtes **2** vom Schmp. 155–160°. Dieses Produkt ist für eine Reihe von Folgereaktionen weiterzuverwenden.

Methyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- α -D-allopyranosid (10). — Eine Lösung von Methyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- α -D-ribo-hexopyranosid-3-ulose⁴ (2,0 g) in absolut. Methanol (50 ml) versetzte man im Verlauf von 15 min in kleinen Portionen mit Natriumborhydrid (1 g) unter Zutropfen von 10%iger Essigsäure bei pH 6–7. Nach Verdünnen mit Wasser (200 ml) und Filtration entstanden 1,9 g (95 %) chromatographisch einheitliches **10**, Schmp. 110–115°, $[\alpha]_D^{20} + 74^\circ$ (c 1,15, Chloroform); n.m.r.: 2,00 (breites s, 1 H, OH-3), 3,45 (s, 3 H, OCH₃), 3,30–4,60 (m, 5 H, H-3, H-4, H-5, 2 H-6), 4,95–5,10 (m, 2 H, H-1, H-2), 5,55 (s, 1 H, Ph-CH), 7,20–7,60 (m, 8 H, Ph von Benzyliden, *m*- und *p*-H von Benzoyl), 7,95–8,20 (m, 2 H; *o*-H von Benzoyl).

Anal. Ber. für C₂₁H₂₂O₇: C, 65,28; H, 5,70. Gef.: C, 65,20; H, 5,65.

Methyl-3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid (3). — Die von Bourne *et al.*⁷ in kleinem Maßstab beschriebene Benzoylwanderung lässt sich in einer Ausbeute von 83 % in 10 g-Mengen durchführen, Schmp. 218–220°, $[\alpha]_D^{20} + 33^\circ$ (c 2, Chloroform); Lit.⁷: Schmp. 217–218°, $[\alpha]_D^{19} + 33,5^\circ$ (Chloroform); Lit.¹: Schmp. 219–220°, $[\alpha]_D^{26} + 34^\circ$ (Chloroform).

Methyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (18). — Schmp. 195–197°, $[\alpha]_D^{20} - 34^\circ$ (c 1,5, Chloroform); n.m.r.: 2,75 (breites s, 1 H, OH-3), 3,48 (s, 3 H, OCH₃), 3,40–4,40 (m, 5 H, H-3, H-4, H-5, 2 H-6), 4,49 (d, 1 H, H-1, *J*_{1,2} 8 Hz), 5,10 (t, 1 H, H-2, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} 8 Hz), 5,47 (s, 1 H, Ph-CH), 7,20–7,55 (m, 8 H, Ph von Benzyliden, *m*- und *o*-H von Benzoyl), 7,85–8,10 (m, 2 H, *o*-H von Benzoyl); Lit.¹⁴: Schmp. 195–196°, $[\alpha]_D^{20} - 34^\circ$ (c 0,5, Chloroform).

Methyl-3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid (19). — Schmp. 178–180°, $[\alpha]_D^{20} - 140^\circ$ (c 1,5, Chloroform); n.m.r.: 2,85 (breites s, 1 H, OH-2), 3,54 (s, 3 H, OCH₃), 3,60–4,40 (m, 5 H, H-2, H-3, H-4, H-5, 2 H-6), 4,38 (d, 1 H, H-1, *J*_{1,2} 7,5 Hz), 5,45 (s, 1 H, Ph-CH), 5,42 (t, 1 H, H-3, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 9 Hz), 7,20–7,50

(m, 8 H, Ph von Benzyliden, *m*- und *p*-H von Benzoyl), 7,85–8,10 (m, 2 H, *o*-H von Benzoyl); Lit.¹⁴: Schmp. 177–178°, $[\alpha]_D^{20}$ – 107° (c 0,5, Chloroform).

Selektive Benzoylierungen von Benzyl-3,6-didesoxy- β -D-xylo-hexopyranosid⁸ (21). — Je 0,24 g (1 mmol) 21, Schmp. 65–67°, $[\alpha]_D^{20}$ – 98° (c 1,1, Diäthyläther), wurden mit dreimolaren Mengen des entsprechenden Acylierungsreagens behandelt und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Mit *N*-Benzoylimidazol erhielt man etwa 40% 4-Ester (22) neben Diester (24) und wenig 2-Ester (23), während mit Triäthylamin-Benzoylchlorid 35% 2-Ester (23) neben Diester (24) und wenig 4-Ester (22) isoliert werden konnten.

Anal. (21) Ber. für $C_{13}H_{18}O_4$: C, 65,12; H, 7,62. Gef.: C, 65,01; H, 7,60.

Benzyl-2-O-benzoyl-3,6-didesoxy- β -D-xylo-hexopyranosid (23). — Schmp. 126–128°, $[\alpha]_D^{20}$ – 103° (c 1,6, Chloroform); n.m.r.: 1,34 (d, 3 H, CH_3 -6, $J_{5,6}$ 6,5 Hz), 1,65–1,95 (m, 1 H, H-3a), 2,30–2,75 (m, 1 H, H-3e), 3,05 (breites s, 1 H, OH-4), 3,50–3,90 (m, 2 H, H-4, H-5), 4,55 (d, 1 H, H-1, $J_{1,2}$ 8 Hz), 4,73 (AB, 2 H, CH_2 von Benzyl, J_{AB} 12 Hz), 4,90–5,50 (m, 1 H, H-2), 7,18–7,55 (m, 8 H, Ph von Benzyl, *m*- und *p*-H von Benzoyl), 7,78–8,08 (m, 2 H, *o*-H von Benzoyl).

Anal. Ber. für $C_{20}H_{22}O_5$: C, 70,15; H, 6,48. Gef.: C, 70,04; H, 6,42.

Benzyl-4-O-benzoyl-3,6-didesoxy- β -D-xylo-hexopyranosid (22). — Schmp. 93–95°, $[\alpha]_D^{20}$ – 80° (c 2,6, Chloroform); n.m.r.: 1,28 (d, 3 H, CH_3 -6, $J_{5,6}$ 6,5 Hz), 1,40–2,00 (m, 1 H, H-3a, $J_{3a,3e}$ 14 Hz, $J_{3a,2}$ 11 Hz, $J_{3a,4}$ 3 Hz), 2,14–2,55 (m, 1 H, H-3e, $J_{3e,2}$ 5,5 Hz, $J_{3e,4}$ 3 Hz), 2,55 (s, 1 H, OH-2), 3,55–4,00 (m, 2 H, H-2, H-5), 4,31 (d, 1 H, H-1, $J_{1,2}$ 7,2 Hz), 4,72 (AB, 2 H, CH_2 von Benzyl, J_{AB} 12,5 Hz), 5,00–5,18 (m, 1 H, H-4), 7,15–7,50 (m, 8 H, Ph von Benzyl, *m*- und *p*-H von Benzoyl), 7,85–8,10 (m, 2 H, *o*-H von Benzoyl).

Anal. Ber. für $C_{20}H_{22}O_5$: C, 70,15; H, 6,48. Gef.: C, 70,10; H, 6,49.

DANK

Wir danken dem Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit im Rahmen der Projekte 990 und 1702.

LITERATUR

- 1 R. W. JEANLOZ UND D. A. JEANLOZ, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79 (1957) 2579–2583.
- 2 R. W. JEANLOZ UND D. A. JEANLOZ, *J. Amer. Chem. Soc.*, 80 (1958) 5692–5697.
- 3 H. A. STAAB, *Angew. Chem.*, 74 (1962) 407–423.
- 4 F. A. CAREY UND K. O. HODGSON, *Carbohydr. Res.*, 12 (1970) 463–465.
- 5 N. L. HOLDER UND B. FRASER-REID, *Synthesis*, (1972) 83.
- 6 H. H. BAER UND C. W. CHIU, *Can. J. Chem.*, 52 (1974) 111–121.
- 7 E. J. BOURNE, A. J. HUGGARD UND J. C. TATLOW, *J. Chem. Soc.*, (1953) 735–741.
- 8 Unpubliziertes Resultat.
- 9 M. E. EVANS, *Carbohydr. Res.*, 21 (1972) 473–475.
- 10 J. G. BUCHANAN UND J. C. P. SCHWARZ, *J. Chem. Soc., C*, (1962) 4770–4777.
- 11 N. K. RICHTMYER, *Methods Carbohydr. Chem.*, 1 (1962) 107–113.
- 12 Y. KONDO, *Carbohydr. Res.*, 30 (1973) 386–389.
- 13 B. R. BAKER UND D. H. BUSS, *J. Org. Chem.*, 30 (1965) 2304–2308.
- 14 P. M. COLLINS, D. GARDINER, S. KUMAR UND W. G. OVEREND, *J. Chem. Soc., Perkin I*, (1972) 2596–2601.