

PETER W. FEIT

Über die Reaktion von Threit mit Aceton

Aus dem Forschungslaboratorium der Leo Pharmaceutical Products, Dänemark

(Eingegangen am 10. September 1962)

Die H-Ionen-katalysierte Reaktion von L-Threit mit Aceton bei Gegenwart von Wasser liefert neben 1.2;3.4-Di-O-isopropyliden-L-threit ein Gemisch der beiden möglichen Mono-O-isopropylidenverbindungen. Aus der Perjodatoxydation wird das Verhältnis von α - zu α T-Ring²⁾ ermittelt. Nach Methansulfonierung des Gemisches werden die entsprechenden Mono-isopropyliden-L-threit-bis-methansulfonate isoliert.

Im Verlauf unserer Untersuchungen über die Synthese der stereoisomeren 1.4-Bis-O-methansulfonyl-butan-tetrole-(1.2.3.4)¹⁾ interessierte, inwieweit die Möglichkeit bestand, die sek. Hydroxyle von D- und L-Threit durch H-ionenkatalysierte Reaktion mit einer Carbonylverbindung als cyclisches Acetal bzw. Ketal (Bildung eines α T-Ringes)²⁾ zu schützen. Aus den von HANN, NESS und HUDSON³⁾ und später von BARKER und BOURNE⁴⁾ aufgestellten empirischen Regeln sowie aus theoretischen Betrachtungen⁵⁻⁷⁾ geht hervor, daß bei der Acetalisierung von Zuckeralkoholen β - und β C-Ringe bevorzugt vor α - und α T-Ringen entstehen. Dies erscheint durch die vor kurzem erfolgte Strukturaufklärung des 1.3;2.4-Di-O-benzyliden-L-threits und -erythrins auch für die stereoisomeren Butantetrole als zutreffend bewiesen⁸⁾. Hingegen führt die Ketalisierung vorwiegend zur Bildung von α - und α T-Ringen^{4,5,7)}, wobei erstere die höhere Bildungsgeschwindigkeit aufweisen. Letztere sollten dagegen, theoretischen Überlegungen zufolge, stabiler sein⁷⁾, was nach MILLS⁷⁾ am besten durch die mittels Pyridin- oder Chinolinhydrochlorid katalysierte Umlagerung⁹⁾ von 1.2;4.5-Di-O-isopropyliden-DL-galaktit zu 2.3;4.5-Di-O-isopropyliden-dulcit experimentell belegt ist. Daher erschien es im Zusammenhang mit unserer Problemstellung interessant, die Reaktion von L-Threit mit einem Keton unter Bedingungen zu untersuchen, bei denen

¹⁾ Veröffentlichung in Vorbereitung; vgl. auch P. W. FEIT, Tetrahedron Letters [London] 1961, 716.

²⁾ Hier und im folgenden wird die von BARKER und BOURNE⁴⁾ eingeführte Nomenklatur der cycl. Acetale von Zuckern und Zuckeralkoholen angewandt. α -Ring steht für Dioxolane, β -Ring für 1.3-Dioxane. Erfolgte Ringbildung durch Reaktion zweier sek. Hydroxyle der gleichen Seite der Fischer-Projektion wird durch den Zusatz C, der entgegengesetzten Seite durch den Zusatz T markiert.

³⁾ R. M. HANN und C. S. HUDSON, J. Amer. chem. Soc. 66, 1909 [1944]; A. T. NESS, R. M. HANN und C. S. HUDSON, ebenda 70, 765 [1948].

⁴⁾ S. A. BARKER und E. J. BOURNE, Advances Carbohydrate Chem. 7, 137 [1952]; J. chem. Soc. [London] 1952, 905.

⁵⁾ S. A. BARKER, E. J. BOURNE und D. H. WIFFEN, J. chem. Soc. [London] 1952, 3865.

⁶⁾ J. A. MILLS, Chem. and Ind. 1954, 633.

⁷⁾ J. A. MILLS, Advances Carbohydrate Chem. 10, 1 [1955].

⁸⁾ A. B. FOSTER, A. H. HAINES und J. LEHMANN, J. chem. Soc. [London] 1961, 5011.

⁹⁾ R. M. HANN, W. D. MACLAY und C. S. HUDSON, J. Amer. chem. Soc. 61, 2432 [1939].

die Endprodukte lediglich durch ihre thermodynamische Stabilität und unabhängig von Reaktionsmechanismus und Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt werden, d. h. unter Gleichgewichtsbedingungen.

Über die Bildung von 1.2;3.4-Di-*O*-isopropyliden-L-threit neben wenig 1.2-*O*-Isopropyliden-L-threit durch Umsetzung des Tetrols mit Aceton bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure ist kürzlich berichtet worden¹⁰⁾.

Als Ketonkomponente wählten wir ebenfalls Aceton, weil dieses Keton einmal wasserlöslich ist und weil dessen cyclische Ketale zum andern als 2.2-symmetrisch disubstituierte Dioxolane keinen Anlaß zu weiterer Stereoisomerie geben⁷⁾. Die Reaktion lief über mehrere Tage bei Raumtemperatur mit Salzsäure als Katalysator ab. Bei der Aufarbeitung war Ausgangsmaterial auf Grund seiner Schwerlöslichkeit in Chloroform leicht abtrennbar. Die, abhängig von der zugesetzten Wassermenge, mehr oder weniger gebildete 1.2;3.4-Di-*O*-isopropylidenverbindung wurde ihres niedriger liegenden Siedepunktes wegen von dem ebenfalls entstandenen Gemisch der Mono-*O*-isopropylidenverbindungen durch Destillation getrennt. Im letzteren ermittelten wir durch Perjodatoxydation den Gehalt an 1.2-*O*-Isopropyliden-L-threit zu 30—40 %, 70—60 % an 2.3-*O*-Isopropyliden-L-threit entsprechend, da von β -Ringbildung abgesehen werden kann. Nach Umsetzung des Gemisches mit Methansulfonchlorid in Pyridin wurde beim Eingießen in Wasser schwerer lösliches 2.3-*O*-Isopropyliden-L-threit-1.4-bis-methansulfonat direkt erhalten. Aus der Mutterlauge gewonnenes kristallines Material bestand nach dem IR-Absorptionsspektrum (in Chloroform) etwa zu gleichen Teilen aus den beiden isomeren Mono-*O*-isopropyliden-bis-methansulfonaten. Die Gesamtausbeute der Veresterung betrug über 90 %. Durch IR-Absorptionsmessung kontrollierte Chromatographie an Aluminiumoxyd ermöglichte — wenn auch nicht quantitativ —, reines 1.2-*O*-Isopropyliden-L-threit-3.4-bis-methansulfonat zu isolieren.

Diese im Hinblick auf die präparative Darstellung von Derivaten des 2.3-*O*-Isopropyliden-L-threits durchgeführten Untersuchungen scheinen somit für die Isopropylidenverbindungen dieses Zuckeralkohols die von der Theorie geforderte, gegenüber dem α -Ring größere Stabilität des α T-Ringes bei Raumtemperatur zu beweisen.

Aus DL-1.2-*O*-Isopropyliden-erythrit¹¹⁾ durch Methansulfonierung dargestelltes DL-1.2-*O*-Isopropyliden-erythrit-3.4-bis-methansulfonat ergab bei saurer Solvolyse unter Bedingungen, bei welchen die stereoisomeren 2.3-*O*-Isopropyliden-butantetrol-1.4-bis-methansulfonate die Bis-methansulfonate der entsprechenden Zuckeralkohole liefern¹²⁾, das Mono-methansulfonat des Anhydrozuckeralkohols, DL-Erythan-monomethansulfonat. Über Bildung von Anhydrozuckeralkoholen aus partiell methansulfonierte Polyalkoholen unter sauren Bedingungen ist kürzlich von anderer Seite berichtet worden¹²⁾.

¹⁰⁾ A. B. FOSTER, A. H. OLAVESSEN und J. M. WEBBER, J. chem. Soc. [London] 1961, 5095.

¹¹⁾ E. FISCHER und C. RUND, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 88 [1916].

¹²⁾ S. B. BROWN und G. M. TIMMIS, J. chem. Soc. [London] 1961, 3656.

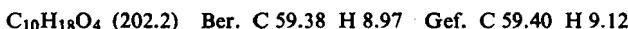
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE *)

Experimentell mitbearbeitet von TH. ROLLE und W. SCHLICHTKRULL.

Alle Schmp. sind unkorrigiert. Reproduzierbarkeit der optischen Drehwerte: $\pm 1^\circ$.

Reaktion von Aceton mit L-Threit

A. Mit L-Threit als Bodenkörper: Eine Aufschämmung von 20 g *L-Threit* in 60 ccm *Aceton* wurde mit 2 ccm 2*n* HCl versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach filtrierte man ungelöstes Ausgangsmaterial ab (2.8 g) und neutralisierte das Filtrat gegen Phenolphthalein mit 2*n* NaOH. Sodann engte man i. Vak. zur Trockne ein, entfernte Reste von Wasser azeotrop mit Benzol und extrahierte den Rückstand mit insgesamt 200 ccm Chloroform, wobei gleichzeitig einige Plätzchen Natriumhydroxyd zugesetzt wurden. Die Chloroformlösung wurde eingeengt und i. Vak. destilliert. Es resultierten 3.5 g Vorlauf, Sdp._{0.5} 72–81°, und 15.1 g Hauptfraktion, Sdp._{0.6–0.7} 108–111°. Der in der Vorlage kristallisierende Vorlauf bestand aus *1.2;3.4-Di-O-isopropyliden-L-threit*. Redestillation ergab Sdp._{0.4} 59–60° (Lit.¹⁰⁾: Sdp._{0.2} 80°). Zur Analyse wurde bei 22°/0.5–1 Torr an einen wassergekühlten Finger sublimiert. Schmp. 35–36° (Lit.¹⁰: 34–35°); $[\alpha]_D^{20}$: -11.4° ($c = 0.7$, Chlf.) (Lit.¹⁰): $[\alpha]_{5461}^{20}$: $+3^\circ$). Übereinstimmung der IR-Spektren und des Schmp. mit nach Literaturangaben¹⁰⁾ dargestelltem und wie oben sublimiertem Material; $[\alpha]_D^{20}$: -13.6 ($c = 0.7$, Chlf.).



Analog obigen Angaben aus *D-Threit* gewonnener *1.2;3.4-Di-O-isopropyliden-D-threit*: Schmp. 35–36°; $[\alpha]_D^{20}$: $+12.6^\circ$ ($c = 0.7$, Chlf.); Gef. C 59.50 H 8.89.

Die 15.1 g Hauptfraktion wurden als Mono-*O*-isopropyliden-*L-threit* analysiert:



Aus der Perjodatoxydation nach E. L. JACKSON¹³⁾ — kontrolliert mit 2.3-*O*-Isopropyliden-*L-threit*¹⁾ und DL-1.2-*O*-Isopropyliden-erythrit¹¹⁾ — errechnet sich der Gehalt an *1.2-O-Isopropyliden-L-threit* zu 32%, entsprechend 68% an 2.3-*O*-Isopropyliden-*L-threit*.

Nach 48 stdg. Stehenlassen einer Probe an der Laboratoriumsluft resultierte *L-Threit*, charakterisiert durch IR-Spektrum und Schmp.

B. Mit allen Komponenten in Lösung: In eine Mischung aus 92 ccm *Aceton*, 14 ccm Wasser und 1 ccm 1*n* HCl wurden 30.5 g *L-Threit* eingetragen. Man rührte bis zur Lösung und ließ darauf 6 Tage bei Raumtemperatur stehen. Nach Neutralisation mit 1*n* NaOH engte man i. Vak. zur Trockne ein, entfernte Wasserreste azeotrop mit Benzol und extrahierte den Rückstand mit reichlich Chloroform. Es blieben 13 g *L-Threit* ungelöst (Schmp. 88.5–90°, mit NaCl verunreinigt). Der eingeengte Chloroformauszug ergab bei der Destillation i. Vak. nur wenige Tropfen *1.2;3.4-Di-O-isopropyliden-L-threit* (s. unter A.) und 17.8 g Mono-*O*-isopropyliden-*L-threit*; Sdp._{0.3–0.5} 94–97°. Aus der Perjodatoxydation errechneter Gehalt (s. unter A.): 35% *1.2-O-Isopropyliden-L-threit* und 65% *2.3-O-Isopropyliden-L-threit*.

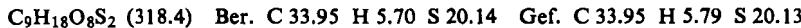
Ein Parallelversuch ergab aus 19.1 g *L-Threit* 0.9 g *1.2;3.4-Di-O-isopropyliden-L-threit* und 11.9 g Isomerengemisch, bestehend aus 38% *1.2-O-Isopropyliden-L-threit* und 62% *2.3-O-Isopropyliden-L-threit*.

2.3-*O*-Isopropyliden-*L-threit*-1.4-bis-methansulfonat und **1.2-*O*-Isopropyliden-*L-threit*-3.4-bis-methansulfonat:** Zu einer Lösung von 11 g eines *Mono-isopropyliden-L-threit-Gemisches* (38% zu 62%) in 100 ccm trockenem Pyridin ließ man unter Rühren bei -5 bis -10° innerhalb von 15 Min. 14 ccm *Methansulfochlorid* tropfen. Die Reaktionsmischung wurde nach 48 stdg. Aufbewahren im Kühlschrank in 500 ccm Wasser eingerührt. Nach 30 Min. wurde

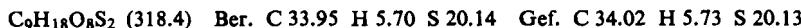
*) Herrn G. CORNALI sei für die Ausführung der Mikroanalysen gedankt.

¹³⁾ Org. Reactions 2, 341 [1944].

auskristallisiertes *2.3-O-Isopropyliden-L-threit-1.4-bis-methansulfonat* abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Ausb. 6.2 g; Schmp. 78.5–80°. Aus Chloroform/Äther Schmp. 78.5 bis 80°¹⁴⁾; $[\alpha]_D^{20}$: −21.9° (c = 2, Aceton). Übereinstimmung der IR-Spektren in KBr und Chloroform mit auf anderem Wege¹⁾ gewonnenem Material vom gleichen Schmp.



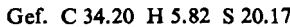
Aus der im Kühlschrank abgekühlten Mutterlauge schieden sich 10.9 g eines Isomerengemisches vom Schmp. 67–69° (73°) aus. Durch Einengen auf das halbe Vol. und Kühlen ließen sich noch weitere 2.3 g des Gemisches vom Schmp. 65–70° (74°) gewinnen. Das IR-Absorptionsspektrum in Chloroform ließ im Vergleich mit den Spektren der reinen Substanzen etwa gleiche Teile an *1.2-O-Isopropyliden-L-threit-3.4-bis-methansulfonat* und *2.3-O-Isopropyliden-L-threit-1.4-bis-methansulfonat* erkennen. Zur Beurteilung wurde die Absorption bei 1105/cm herangezogen, da die 2.3-O-Isopropylidenverbindung ein Maximum bei dieser Wellenzahl und die 1.2-O-Isopropylidenverbindung ein Minimum bei 1100/cm aufweist. Die 10.9 g wurden über 270 g Aluminiumoxyd (Woelm, Akt.-St. I, basisch) chromatographiert. Die fest mit Aluminiumoxyd auf die Säule gegebene Substanz wurde mit 2.5 l 2% Chloroform in Äther aufgezogen und mit 3% Chloroform in Äther eluiert. Man nahm Fraktionen zu 500 ccm und analysierte nach Einengen i. Vak. durch IR-Absorptionsmessung in Chloroform. Aus den ersten 4 Eluaten resultierten 1.1 g *1.2-O-Isopropyliden-L-threit-3.4-bis-methansulfonat* vom Schmp. 81–83°, der durch Umfällen aus Chloroform/Äther auf 84.5–86.5°¹⁴⁾ stieg; $[\alpha]_D^{20}$: −6.0° (c = 2, Aceton).



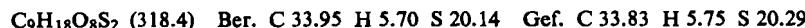
Fraktt. 5–9 enthielten 3 g Isomerengemisch, während von Frakt. 10 an aufwärts die 2.3-O-Isopropylidenverbindung vorherrschte. Es wurde daraufhin mit 10% Chloroform in Äther eluiert, die gesammelten Eluate von Frakt. 10 an eingeeengt und das stark durch Destruktion an der Säule verunreinigte Produkt (5 g) wie oben umgefällt. Ausb. 1.2 g *2.3-O-Isopropyliden-L-threit-1.4-bis-methansulfonat*; Schmp. 79–80.5°¹⁴⁾; $[\alpha]_D^{20}$: −22° (c = 2, Aceton). Übereinstimmung des IR-Spektrums mit obigem Material.



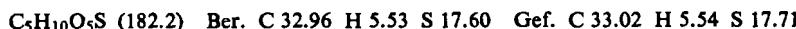
1.2-O-Isopropyliden-D-threit-3.4-bis-methansulfonat wurde analog dem L-Isomeren dargestellt; Schmp. 84.5–85.5°; $[\alpha]_D^{20}$: +4.3° (c = 2, Aceton).



DL-1.2-O-Isopropyliden-erythrit-3.4-bis-methansulfonat: 5 g *DL-1.2-O-Isopropyliden-erythrit*¹¹⁾ wurden in 50 ccm trockenem Pyridin mit 8.5 g *Methansulfochlorid* bei −15 bis −5° unter Röhren tropfenweise versetzt und die Reaktionsmischung nach 48 stdg. stehenlassen im Kühlschrank in Wasser eingerührt. Man extrahierte mit Chloroform, trocknete über Natriumsulfat und engte i. Vak. ein. Der kristallisierende Rückstand wurde mit Äther gewaschen (7.2 g; Schmp. 62–68°) und mehrmals aus Chloroform/Äther umgefällt; Schmp. 69.5–71.5°.



DL-Erythan-mono-methansulfonat: 1 g *DL-1.2-O-Isopropyliden-erythrit-3.4-bis-methansulfonat* wurden in 10 ccm 96-proz. Äthanol mit 3 Tropfen Methansulfinsäure versetzt und 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach engte man i. Vak. zur Trockene ein und verrieb den Rückstand mit Äther bis zur Kristallisation. Ausb. 0.4 g; Schmp. 75–85°. Es wurde zweimal aus Äthylacetat umkristallisiert: 0.26 g; Schmp. 87.5–89°.



¹⁴⁾ In einigen Fällen wurde Schmp. 85.5–86.5° gefunden. Es besteht Isodimorphie¹⁾.