

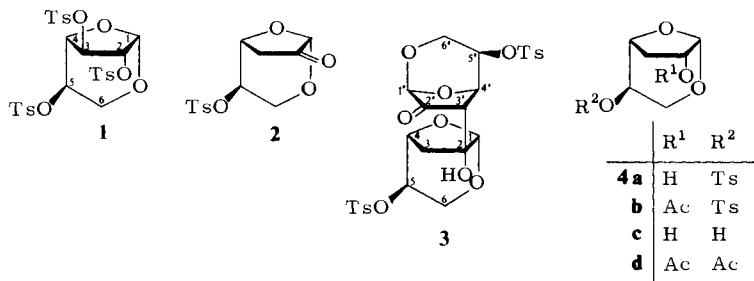
1,6-Anhydrofuranosen, X<sup>1)</sup>**Eine einfache Synthese für 1,6-Anhydro-3-desoxy- $\alpha$ -D-xylo-hexofuranose**Peter Köll <sup>\*)</sup>, Jürgen Schulz <sup>\*\*)</sup> und Kurt Heyns <sup>\*\*)</sup>Fachbereich 4 (Naturwissenschaften) der Universität Oldenburg,  
Ammerländer Heerstr. 67–99, D-2900 Oldenburg<sup>\*)</sup>, undInstitut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,  
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13<sup>\*\*)</sup>

Eingegangen am 18. Oktober 1978

**1,6-Anhydrofuranoses, X<sup>1)</sup>****A Simple Synthesis for 1,6-Anhydro-3-desoxy- $\alpha$ -D-xylo-hexofuranose**

Treatment of 1,6-anhydro-2,3,5-tri-*O*-tosyl- $\alpha$ -D-galactofuranose (**1**) with KOH in dioxane/water gives by way of *cis*-elimination 1,6-anhydro-3-desoxy-5-*O*-tosyl- $\alpha$ -D-threo-hexofuranos-2-ulose (**2**) in good yield, which tends to dimerize easily in an aldol type reaction to **3**. NaBH<sub>4</sub> reduces **2** stereoselectively to **4a**. Removal of the tosyl group giving the title compound **4c** is accomplished by sodium amalgam.

1,6:2,3-Dianhydrohexofuranosen sind bislang nicht beschrieben worden. Wir versuchten die Darstellung von Vertretern dieser Substanzklasse auf üblichem Wege, nämlich durch intramolekulare Substitution von Tosylestern, gelangten jedoch zu überraschenden Ergebnissen, über die nachfolgend berichtet wird.



1,6-Anhydro- $\alpha$ -D-galactofuranose läßt sich selektiv in 3-Stellung tosylieren<sup>1)</sup>. Basenbehandlung dieses Tosylates führt jedoch nicht zum gewünschten Epoxid, sondern unter Angriff der Hydroxylgruppe in 5-Stellung zum Oxetan<sup>1)</sup>. Wir behandelten daher das Tritosylat **1** mit Basen, in der Erwartung, daß die sterisch am besten zugängliche 3-*O*-Tosylgruppe zunächst abgespalten wird und die freigesetzte Hydroxylgruppe sodann unter Oxiranringbildung die 2-*O*-Tosylgruppe

verdrängt. Entsprechende Reaktionen sind in der Kohlenhydratchemie bekannt, wobei allerdings *anti*-periplanare Anordnung der Substituenten gefordert wird<sup>2)</sup>. Dies sollte auch in **1** möglich sein. Zwar bilden die *trans*-ständigen Substituenten in 2- und 3-Stellung normalerweise nur einen Winkel von 120°, da für den Furanose-Ring in dieser Substanzklasse eine E<sub>0</sub>-(<sup>0</sup>E)-Konformation angenommen wird, die auch bei den bisher durchgeführten zwei Röntgenstrukturanalysen tatsächlich gefunden wurde<sup>1,3)</sup>; jedoch sollte eine Verdrillung zur <sup>4</sup>E-Konformation mit resultierendem 180°-Winkel zwischen den betrachteten Substituenten bei genügender Energiezufuhr nicht ausgeschlossen sein.

Es zeigte sich aber, daß **1** bereits bei 0°C, allerdings erst im Verlauf mehrerer Tage, mit Natrium-methylat in Chloroform zu einem Gemisch von drei Produkten reagiert, die bei der Aufarbeitung durch fraktionierende Kristallisation getrennt werden konnten, von denen sich aber keines als das gewünschte Epoxid erwies. Von den drei Produkten zeigten zwei überraschend eine Carbonyl-absorption bei 1760 cm<sup>-1</sup>. Anhand der NMR-Spektren (vgl. Tab.) ließ sich die Anzahl der jeweils im Molekül verbliebenen Tosylgruppen bestimmen. Die Elementaranalyse und vor allem auch Molmassebestimmungen erleichterten die Ermittlung der Konstitutionen. Es zeigte sich, daß zum geringeren Teil unter Retention eine Tosylgruppe in 2-Stellung unter Bildung der 1,6-Anhydro-3,5-di-*O*-tosyl- $\alpha$ -D-galactofuranose abgespalten wird. Diese Substanz war bereits bei der selektiven Tosylierung der 1,6-Anhydro- $\alpha$ -D-galactofuranose erhalten worden<sup>1)</sup>. Das Produkt **2** zeigte die genannte Carbonylabsorption. Fehlende Kopplung bei 1-H und die bei sehr hohem Feld liegende Resonanz dieses Protons legten die Annahme nahe, daß sich die beobachtete Carbonylgruppe in 2-Stellung befindet. Ebenfalls im NMR-Spektrum bei hohem Feld beobachtbare Methylenprotonen lassen sich dann der 3-Position zuordnen.

Das dritte gefundene Produkt **3** entsteht in einer Folgereaktion aus **2**, wie noch gezeigt wird (s. u.). Das gleichzeitige Vorliegen sowohl einer OH- als auch einer Carbonylabsorption im IR-Spektrum sowie das komplexe NMR-Spektrum (das allerdings vollständig interpretiert werden konnte) legen den Schluß nahe, daß das Desoxyketon **2** in einer Aldoladdition zur Verbindung **3** dimerisiert. Die Bestimmung der Molmasse bestätigt diese Annahme. Derartige Dimere sind in der Kohlenhydratchemie bereits mehrfach beobachtet worden<sup>4)</sup>. Die im Formelschema angegebene Konfiguration für **3** an C-2 muß aus sterischen Gründen als am wahrscheinlichsten angesehen werden, hingegen ist die Konfiguration an C-3' durch die NMR-Untersuchung eindeutig gesichert: Bei alternativer Orientierung sollte  $J_{3',4'}$  nicht ca. 0 Hz sein, sondern in der Größenordnung 7 Hz, wie sie auch entsprechend bei den Desoxyderivaten **4** beobachtet wird.

Die Substanzen **2** und **3** lassen sich noch auf einem anderen Wege und dies in präparativ interessanter Ausbeute darstellen. Wird **1** mit KOH in wäßrigem Dioxan bei Raumtemp. behandelt, so entsteht ausschließlich **2**, das erst bei der Aufarbeitung teilweise zu **3** dimerisiert. Zudem erfolgt die Reaktion schneller. Das 3,5-Ditosylat wird hierbei nicht beobachtet. Die Reaktion, sowohl mit Methylat als auch mit KOH/Dioxan, läuft wahrscheinlich über ein *En*-Tosylat, das unter den stark alkalischen Bedingungen sofort verseift wird. Dies setzt zunächst *cis*-Eliminierung von *p*-Toluolsulfonsäure voraus, was aber in Fünfringen nicht ungewöhnlich ist. So konnten bereits *De Puy* und Mitarbeiter<sup>5)</sup> nachweisen, daß *cis*-Eliminierungen im Cyclopentan-System mit *syn*-periplanarer Anordnung der austretenden Substituenten möglich sind und sogar schneller verlaufen als *trans*-Eliminierungen, die das übliche in Sechsringsystemen sind. Unseres Wissens wurden in Furanosen jedoch bisher ausschließlich *trans*-Eliminierungen bei *vic.* Ditosylaten beobachtet<sup>6)</sup>. Im vorliegenden Fall kann darüberhinaus eine Nachbargruppenbeteiligung der 5-*O*-Tosylgruppe, deren Art allerdings nicht bekannt ist, nicht ausgeschlossen werden. Wird nämlich die 1,5-Anhydro-2,3,6-tri-*O*-tosyl- $\alpha$ -D-galactofuranose<sup>7)</sup> den vorgenannten Reaktionsbedingungen unterworfen, so erfolgt mit KOH keine Reaktion und mit Methylat wird nur geringfügig Substitution in 6-Stellung beobachtet.

Chemische Verschiebungen ( $\tau$ -Werte) und Kopplungskonstanten aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren dargestellter Verbindungen

Verbindung	1-H	2-H	3 <sub>en</sub> -H	3 <sub>ex</sub> -H	Chemische Verschiebung				6 <sub>ex</sub> -H	andere H-Atome
					4-H	5-H	6 <sub>en</sub> -H	6 <sub>ex</sub> -H		
2 <sup>a)</sup>	5,21 s	—	—	7,46 m	5,16 q	5,08 m	6,36 q	6,07 o	Tosyl: 2,15, 2,25, 2,57 u. 2,68	
3 <sup>b)</sup>	5,16 s	—	7,44 s	—	5,05 d	5,11 o	6,45 q	6,04 o	Tosyl: 2,18, 2,21, 2,56, 2,59,	
	4,65 s	—	7,94 d	7,64 q	5,62 m	5,35 o	—	6,08 d	2,61, 2,62, 7,50 u. 7,52	
4 <sup>b)</sup>	4,70 d	5,00 m	8,00 q	7,50 o	5,69 q	5,45 m	—	6,13 q	Tosyl: 2,18, 2,22 und 7,52 Acetyl: 7,90	
4 <sup>c)</sup>	4,87 d	5,59 m	7,75 q	7,53 o	5,56 m	5,93 m	6,21 t	6,03 o	Acetyl: 7,87 und 7,94	
4 <sup>d)</sup>	4,63 d	4,95 m	8,05 q	7,47 o	5,50 m	4,92 m	6,19 t	5,92 o		

Kopplungskonstanten										
J <sub>1,2</sub>	J <sub>2,3en</sub>	J <sub>2,3ex</sub>	J <sub>3en,4</sub>	J <sub>3ex,4</sub>	J <sub>3ex,5</sub>	J <sub>3en,3ex</sub>	J <sub>4,5</sub>	J <sub>4,6ex</sub>	J <sub>5,6en</sub>	J <sub>5,6ex</sub>
2	—	—	—	<0,5	6,0	—	?	4,5	1,5	10,0
3	—	—	—	<0,5	—	—	—	4,0	—	—
	—	—	—	<0,5	7,6	—	—	4,6	0,8	—
4 <sup>b</sup>	4,2	4,1	11,2	0,5	7,2	0,8	14,4	4,2	—	—
4 <sup>c</sup>	4,3	4,0	11,0	ca.1,0	7,6	0,8	14,0	4,0	1,4	—
4 <sup>d</sup>	4,2	4,1	11,1	0,8	7,2	0,8	14,2	4,2	1,1	—

<sup>a)</sup> 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS. — <sup>b)</sup> 270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS. — <sup>c)</sup> 270 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , DSS-Na-Salz.

Die Reduktion von **2** mit  $\text{NaBH}_4$  verläuft hochstereoselektiv und führt zu einem einheitlichen Produkt **4a**. Wie aus der Kopplungskonstante  $J_{1,2}$  des Acetates **4b** zu ersehen ist, wird hierbei die ursprüngliche Konfiguration an C-2 zurückerhalten. Die Detosylierung von **4a** mit Natriumamalgam gelingt problemlos. Auf diese Weise wird die erste Desoxyverbindung in der Reihe der 1,6-Anhydrohexofuranosen, nämlich die 1,6-Anhydro-3-desoxy- $\alpha$ -D-xylo-hexofuranose (**4c**) erhalten, die zur weiteren Charakterisierung in das Acetat **4d** übergeführt wurde.

In einer früheren Veröffentlichung<sup>8)</sup> hatten wir Parameter zur Berechnung der optischen Rotation von 1,6-Anhydrofuranosen angegeben, die sich allerdings im Falle der 1,6-Anhydro- $\beta$ -D-allofuranose<sup>9)</sup> nicht voll bewährt haben. Anwendung auf den Desoxyzucker **4c** zeigt jedoch wieder befriedigende Ergebnisse: Einem berechneten Wert von  $52.3^\circ$  steht ein gemessener Betrag von  $56^\circ$  gegenüber.

## Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnstschichtchromatographisch an Kieselgel (Merck) verfolgt (Laufmittel Benzol/Aceton im Verhältnis 4:1 oder 4:3 v/v). Lösungen wurden i. Vak. bei einer maximalen Badtemp. von  $30^\circ\text{C}$  eingengt. Schmp. sind nicht korrigiert. Optische Drehungen in 10-cm-Küvetten auf Perkin-Elmer Mod. 141. NMR-Spektren: Varian HA-100 und Bruker WH 270.

1,6-Anhydro-3-desoxy-5-O-tosyl- $\alpha$ -D-threo-hexofuranos-2-ulose (**2**) und 1,6-Anhydro-2-C-(1',6'-anhydro-3'-desoxy-5'-O-tosyl- $\alpha$ -D-lyxo-hexofuranos-2'-ulosyl)-3-desoxy-5-O-tosyl- $\alpha$ -D-xylo-hexofuranose (**3**): 10 g **1**<sup>1, 10)</sup> in 200 ml Dioxan werden mit 10 g KOH in 50 ml Wasser versetzt. Unter Rühren läßt man 24 h bei Raumtemp. reagieren. Die Lösung wird mit  $\text{CO}_2$  neutralisiert, filtriert und eingengt. Der sirupöse Rückstand wird mit Chloroform extrahiert und über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet. Nach erneutem Einengen wird zunächst aus Ether kristallisiert: 1.5 g **3** (31%). Schmp.  $178 - 180^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} = 48.2^\circ$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{12}\text{S}_2$  (596.6) Ber. C 52.34 H 4.73 S 10.75

Gef. C 52.22 H 4.84 S 10.63 Molmasse (dampfdruckosmometr.) 603

Nach Einengen der Mutterlauge wird **2** aus Ethanol/Petrolether kristallisiert: 2.9 g (61%). Schmp.  $107 - 109^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} = 17^\circ$  ( $c = 1.2$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{S}$  (298.3) Ber. C 52.34 H 4.73 S 10.75 Gef. C 52.48 H 4.80 S 10.75

Reaktion von **1** mit  $\text{NaOCH}_3$  in Chloroform: 10 g **1**<sup>1, 9)</sup> werden in 200 ml absol. Chloroform gelöst und bei  $0^\circ\text{C}$  mit 1.1 g Na in 5 ml absol. Methanol versetzt. Die Lösung wird 8 d bei  $0^\circ\text{C}$  gehalten, dann wird durch Einleiten von  $\text{CO}_2$  neutralisiert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Essigester gewaschen und verworfen. Die Lösungen werden eingengt und der erhaltene Sirup (3.2 g) in wenig Ether gelöst. Dabei kristallisiert das Dimere **3** fast vollständig aus (0.8 g, 17%). Aus der eingengten Mutterlauge läßt sich weiterhin mit Ethanol die 1,6-Anhydro-3,5-di-O-tosyl- $\alpha$ -D-galactofuranose<sup>1)</sup> kristallisieren (1.2 g; 16%). Aus Ether/Petrolether fallen weiterhin 0.5 g (10%) **2** aus.

1,6-Anhydro-3-desoxy-5-O-tosyl- $\alpha$ -D-xylo-hexofuranose (**4a**): 1.5 g **2** werden in 50 ml Ethanol mit 0.2 g  $\text{NaBH}_4$  reduziert. Aufarbeitung durch Einengen der Reaktionslösung, Extraktion des Rückstandes mit Chloroform, erneutes Einengen und Kristallisation aus Ethanol liefert 1.2 g (80%). Schmp.  $110 - 112^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} = 42.8^\circ$  ( $c = 0.77$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{S}$  (300.3) Ber. C 51.99 H 5.37 S 10.68 Gef. C 52.22 H 5.35 S 10.23

2-O-Acetyl-1,6-anhydro-3-desoxy-5-O-tosyl- $\alpha$ -D-xylo-hexofuranose (**4b**): 0.1 g **4a** in 5 ml absol. Pyridin werden mit 2.5 ml Acetanhydrid versetzt. Die Reaktion ist nach 12 h beendet. Aufarbeitung in üblicher Weise. Kristallisation aus Ethanol. Ausb. 88 mg (77%). Schmp.  $96^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} = 61.8^\circ$  ( $c = 0.93$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{S}$  (342.3) Ber. C 52.62 H 5.30 S 9.36 Gef. C 52.78 H 5.02 S 9.88

*1,6-Anhydro-3-desoxy- $\alpha$ -D-xyllo-hexofuranose (4c)*: 1 g **4a** in 80proz. wäßr. Ethanol wird 12 h mit 4 g Na-Amalgam (4proz.) gerührt. Die Lösung wird anschließend dekantiert und mit CO<sub>2</sub> neutralisiert. Nach Einengen bis zur Trockne wird der Rückstand mit Aceton mehrfach extrahiert. Die Aceton-Lösung wird eingengt und der erhaltene Sirup in Ethanol mit Aktivkohle behandelt. Obwohl dünn-schichtchromatographisch rein, kristallisierte **4c** nicht. Ausb. 0.34 g (70%).  $[\alpha]_D^{20} = 56.0^\circ\text{C}$  ( $c = 1$  in H<sub>2</sub>O).

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (146.1) Ber. C 49.31 H 6.90 Gef. C 48.92 H 6.22

*2,5-Di-O-acetyl-1,6-anhydro-3-desoxy- $\alpha$ -D-xyllo-hexofuranose (4d)*: 0.1 g **4c** werden in üblicher Weise mit Pyridin/Acetanhydrid acetyliert. Der erhaltene Sirup wird in Ethanol gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Kristallisation aus Ether/Petrolether. Ausb. 0.11 g (70%). Schmp. 62–63 °C.  $[\alpha]_D^{20} = 96^\circ$  ( $c = 1$  in CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> (230.2) Ber. C 52.17 H 6.14 Gef. C 51.82 H 6.84

## Literatur

- <sup>1)</sup> IX. Mitteil.: P. Köll, J. Schulz und U. Behrens, Chem. Ber. **112**, 2068 (1979).
- <sup>2)</sup> A. C. Cope und T. Y. Shen, J. Am. Chem. Soc. **78**, 5912 (1956); S. J. Angyal und P. T. Gildham, J. Chem. Soc. **1957**, 3691; G. J. Robertson und W. Whitehead, ebenda **1940**, 319; E. Sorkin und T. Reichstein, Helv. Chim. Acta **28**, 662 (1945); M. Gyr und T. Reichstein, ebenda **28**, 226 (1945).
- <sup>3)</sup> J. Lechat und G. A. Jeffrey, Acta Crystallogr., Sect. B **28**, 3410 (1972).
- <sup>4)</sup> W. Meyer zu Reckendorff und J. C. Jochims, Chem. Ber. **102**, 4193 (1969); J. M. J. Tronchet und J. Tronchet, Helv. Chim. Acta **53**, 1174 (1970); D. Horton und E. K. Just, Carbohydr. Res. **9**, 129 (1969); J. C. A. Boeyens, A. J. Brink und A. Jordaan, J. Chem. Res. **1978**, (S) 187, (M) 2437–2468.
- <sup>5)</sup> C. H. De Puy, R. D. Thurn und G. F. Morris, J. Am. Chem. Soc. **84**, 1314 (1962).
- <sup>6)</sup> J. Hildesheim, A. Gaudemer und S. D. Gero, Chem. Ind. (London) **1970**, 94; T. Sasaki, K. Minamoto und S. Tanizawa, J. Org. Chem. **38**, 2896 (1973).
- <sup>7)</sup> P. Köll, Chem. Ber. **106**, 3559 (1973).
- <sup>8)</sup> K. Heyns, W.-D. Soldat und P. Köll, Chem. Ber. **104**, 2063 (1971).
- <sup>9)</sup> K. Heyns und P. Köll, Chem. Ber. **105**, 2228 (1972); S. J. Angyal und R. J. Beveridge, Aust. J. Chem. **31**, 1151 (1978).
- <sup>10)</sup> N. K. Richtmyer, Arch. Biochem. Biophys. **78**, 376 (1958).

[391/78]