

## Note

### Acyloxonium-Umlagerungen von (–)-Chinaalkohol\*

HANS PAULSEN UND HARTMUT HOHNE

*Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität, D-2000 Hamburg 13,  
Martin-Luther-King-Platz 6 (Deutschland)*

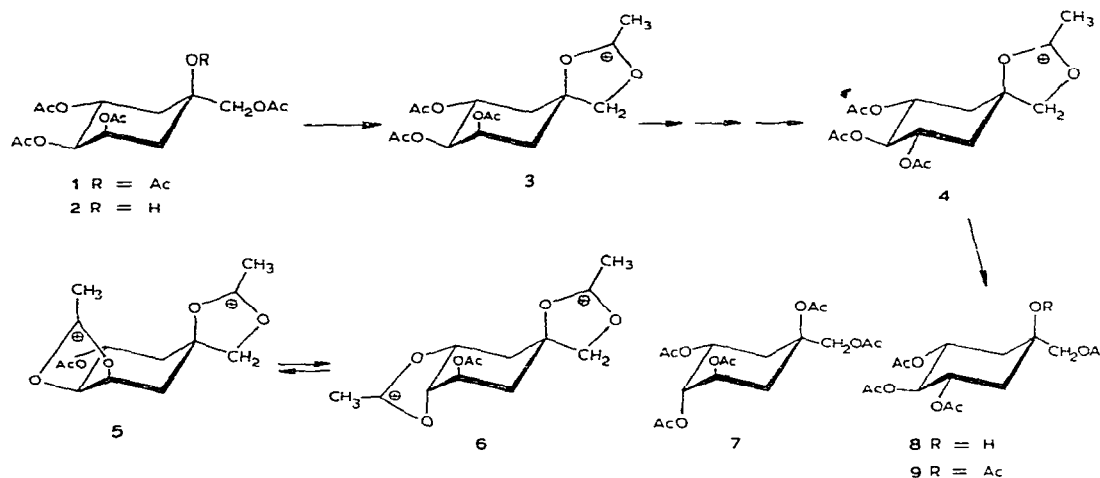
(Eingegangen am 9. November 1976; angenommen am 13. Dezember 1976)

Werden bei Saccharidacetaten oder -benzoaten durch Abspaltung eines Saurerestes Acyloxonium-Ionen erzeugt, so können diese, falls die Stereochemie es zuläßt, sich leicht unter intramolekularer Nachbargruppenreaktion umlagern<sup>2</sup>. Auf diesem Wege ist es möglich, isomere Saccharide zu gewinnen<sup>3</sup>. Als Reagenzien zur Darstellung der Acyloxonium-Ionen können Antimonpentachlorid<sup>2</sup>, flüssige Fluorwasserstoffsäure<sup>2</sup> und Trifluormethansulfonsäure<sup>4</sup> eingesetzt werden. Als Beispiel eines für Umlagerungsreaktionen geeigneten verzweigten Inositolderivates wurden die Reaktionen des Esters des (–)-Chinaalkohols untersucht.

1,3,4,5,1'-Penta-*O*-acetyl-(–)-chinaalkohol<sup>5</sup> (**1**) liefert mit kleineren Antimonpentachlorid-Mengen (1–2,5 Moläquiv.) außer nicht umgesetztem **1** im wesentlichen durch Entacetylierung gebildeten 3,4,5,1'-Tetra-*O*-acetyl-(–)-chinaalkohol (**2**). Mit hohem Antimonpentachlorid-Überschuß (8 Moläquiv.) reagiert **1** dagegen in 65 h zu einem neuen Hauptprodukt (80 % nach Chromatogramm), das kristallisiert, isolierbar ist und das nach dem NMR-Spektrum ein Isomer des (–)-Chinaalkohols sein muß. Es stellt ein Tetraacetat dar, in dem die tertiäre Hydroxylgruppe nicht acetyliert ist, denn die Nachacetylierung zum kristallinen Pentaacetat gelingt nur unter drastischen Bedingungen oder bei Gegenwart von Steglich-Reagens<sup>6</sup>. Demnach sollte in der Reaktionslösung ein Spiro-acetoxonium-Ion vom Typ **3** vorliegen. Eine NMR-spektroskopische Verfolgung des Reaktionsablaufes war wegen der Komplexität des Spektrums nicht möglich.

Die vollständigen Analysen der 270 MHz-NMR-Spektren des isolierten Tetraacetats und des daraus erhaltenen Pentaacetats ergaben, daß überraschenderweise eine *meso*-Form der 1(OH), 4/3,5-Konfiguration vorliegen muß, und somit das Tetraacetat die Struktur **8** besitzt. Die folgenden Befunde aus den NMR-Spektren sprechen für diese Struktur. Es ist erkennbar, daß eine symmetrische Struktur vorliegen muß, da die Paare 3-H/5-H, 2-H<sub>c</sub>/6-H<sub>c</sub> und 2-H<sub>a</sub>/6-H<sub>a</sub> jeweils

\*XXXII Mitteilung der Serie "Carboxonium-Verbindungen in der Kohlenhydratchemie" XXXI  
Mitt. Siehe Zit. 1



eine gleiche chemische Verschiebung aufweisen und somit nur drei Signalgruppen liefern. Große Diaxialkopplungen (9,5–10,2 Hz) werden für  $J_{3,4}$ ,  $J_{4,5}$ ,  $J_{2a,3}$  und  $J_{5,6a}$  gefunden, woraus folgt, daß die drei Acetoxy-Gruppen am Cyclohexanring aquatorial angeordnet sein müssen. Auch die große Acetoxymethyl-Gruppe sollte aquatorial angeordnet sein. Dies ergibt sich aus der Größe der obigen Diaxialkopplungen. Bei einer umgekehrten Anordnung der Acetoxymethyl-Gruppe wäre die Verbindung ganz sicher nicht konformativ einheitlich<sup>7</sup>, und man müßte niedrigere Mittelwertkopplungskonstanten für die angegebenen Kopplungen finden.

Die Bildung von **8** ist überraschend, denn **8** kann nur über eine komplexe, schwer erklärbare Reaktionsfolge gebildet werden. Der primäre Angriff sollte zu einem Spiro-Kation **3** oder unter Inversion zu einem am C-1 isomeren Ion erfolgen, da der Angriff an der *trans*-Gruppierung 4-OAc/5-OAc an Modell-Triolsystemen nur äußerst schwierig abläuft. Über eine Folge von 1,3- und 1,2-Umlagerungsschritten<sup>8</sup> wurde dann aus **3** das ohne Zweifel stabilste Ion **4** gebildet, das sich dabei anreichern kann. Die Hydrolyse von **4** liefert dann das Produkt **8**.

Von Gorin<sup>9</sup> wurde vor einiger Zeit die Umlagerung von 1,3,4,5,1'-Penta-O-acetyl-(–)-chinaalkohol (**1**) in flüssiger Fluorwasserstoffsäure untersucht. Als Isomerisierungsprodukt konnte er dabei nach Acetylierung das Pentaacetat des 1*L*-1(OH),3/4,5-Tetrahydroxy-1-(hydroxymethyl)-cyclohexans **7** isolieren. Wir haben diese Reaktion wiederholt und den Reaktionsverlauf in der Fluorwasserstoff-Lösung NMR-spektroskopisch verfolgt. Nach 20 min beobachtet man bereits ein starkes Acetoxonium-Methylsignal bei  $\delta$  2,83. Nach 1 h ist ein zweites starkes Acetoxonium-Methylsignal bei  $\delta$  2,95 zu erkennen. Die Reaktion ist dann praktisch beendet und aus dem Integralverhältnis der Signale ergibt sich, daß zwei mol Essigsäure unter Bildung von zwei Acetoxoniumgruppen abgespalten werden. Demnach ist das Endprodukt dieser Reaktion ein Dikation. Dikationen wurden auch bei der Acetoxonium-Umlagerung von *myo*- zu *muco*-Inositol gefunden<sup>10</sup>.

Auf Grund von Befunden an Modellsubstanzen nehmen wir an, daß primär aus dem Pentaacetat des (–)-Chinaalkohols **1** in einer „cis“-Reaktion schnell das Spiro-Kation **3** sich bildet. Dies reagiert weiter ebenfalls in einer „cis“-Reaktion zum Dikation **5**, das mit dem Dikation **6** im Gleichgewicht steht. Hydrolyse des Gleichgewichtsgemisches und Nachacetylierung liefert ein Gemisch der Pentaacetate **1** und **9**, in dem nach chromatographischer Abschätzung das Verhältnis beider Substanzen etwa 7:3 beträgt. Das in geringer Menge vorhandene Umlagerungsprodukt des (–)-Chinaalkohols wurde von Gorin<sup>9</sup> seinerzeit als Pentaacetat **9** aus dem Gemisch isoliert.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

*Allgemeine Methoden* — Alle Reaktionen wurden dunnschichtchromatographisch (D C) auf mit Kieselgel 60 F 254 beschichteten Merck-Alufolien verfolgt (Laufmittel: Ether, Ether-Petrolether, Aceton, Benzol-Methanol, Anfärbung:  $H_2SO_4$ ). N m r -Spektren wurden mit Varian T-60 und HA-100, und Bruker WH-270 Instrumenten bestimmt (Zuordnung der Signale durch Spinentkopplung,  $Me_4Si$  als innerer Standard). Optische Drehungen wurden mit einem Perkin-Elmer 141 Polarimeter bestimmt.

*3,4,5,1'-Tetra-O-acetyl-(–)-chinaalkohol (2)* — Die Acetylierung von (–)-Chinaalkohol mit Acetanhydrid-Pyridin bei Raumtemperatur liefert kein einheitliches Produkt. Eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Ethylacetat-Chloroform 2:1) ergibt einen einheitlichen Sirup (25%), N m r -Daten (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,50 (m, 1 H,  $J_{5,6a}$  3,0 Hz,  $J_{5,6e}$  2,5 Hz, H-5), 5,41 (m, 1 H,  $J_{2a,3}$  9,0 Hz,  $J_{2e,3}$  4,5 Hz, H-3), 4,95 (dd, 1 H,  $J_{3,4}$  10,0 Hz,  $J_{4,5}$  3,3 Hz, H-4), 3,95 (s, 2 H,  $CH_2$ -1'), 2,0–2,15 (12 H, 4 OAc-Gruppen).

*Anal.* Ber. für  $C_{15}H_{22}O_9$ : C, 52,02, H, 6,40. Gef. C, 52,11, H, 6,42.

*1,3,4,5,1'-Penta-O-acetyl-(–)-chinaalkohol (1)* — Acetylierung nach Lit.<sup>5</sup> oder mit Pyridin-Acetanhydrid unter Zusatz von 4-(Dimethylamino)-pyridin, Schmp 104,5–105°,  $[\alpha]_D^{25}$  21,1° (c 1,  $H_2O$ ), N m r -Daten (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,49 (m, 1 H,  $J_{5,6a}$  3,8 Hz,  $J_{5,6e}$  3,7 Hz, H-5), 5,40 (m, 1 H,  $J_{2a,3}$  10,3 Hz,  $J_{2e,3}$  4,6 Hz, H-3), 4,96 (dd, 1 H,  $J_{3,4}$  10,0 Hz,  $J_{4,5}$  3,5 Hz, H-4), 4,49 und 4,28 (dd, 2 H,  $J_{1,1'}$  13,1 Hz,  $CH_2$ -1'), 1,96–2,11 (15 H, 5 OAc-Gruppen), Lit.<sup>5</sup> Schmp 105°,  $[\alpha]_D^{25}$  –32°.

*3,4,5,1'-Tetra-O-acetyl-1(OH),4/3,5-tetrahydroxy-1-(hydroxymethyl)-cyclohexan (8)* — In eine Lösung von 1,17 g (3 mmol) **1** in absol. Dichloromethan (30 ml) wird unter Rühren und Eiskühlung und unter  $N_2$ -Atmosphäre eine Lösung von  $SbCl_5$  (3,08 ml, 8 Molaquiv.) in absol. Dichloromethan (30 ml) eingetropft und anschließend 65 h unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp. gerührt. Dunnschichtchromatographie (D C) (Ether) einer hydrolysierten Probe zeigt etwa 80% **8** an. Die Lösung wird mit wäßriger Natriumacetat-Lösung hydrolysiert, mit Chloroform extrahiert, die Chloroformphase getrocknet und zum Sirup eingeeengt (720 mg). Dieser wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Ether-Petrolether 4:1) oder durch Dickschichtplattentrennung gereinigt und ergibt 432 mg Kristalle (43%),

Schmp 107,5°,  $[\alpha]_D^{25} \approx 0^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>), N m r -Daten (270 MHz, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)  $\delta$  5,47 (m, 2 H, H-3 und H-5), 5,24 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = J_{4,5}$  10,2 Hz, H-4), 3,92 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>-1'), 1,98 (dd, 2 H,  $J_{2e,3} = J_{6e,5}$  5,4 Hz,  $J_{2e,2a} = J_{6e,6a}$  12,1 Hz, He-2 und He-6), 1,6–1,8 (12 H, 4 OAc-Gruppen), 1,14 (dd, 2 H,  $J_{2a,3} = J_{5,6a}$  12,0 Hz, Ha-2 und Ha-6)

Anal Ber für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub> C, 52,02, H, 6,40 Gef C, 51,94, H, 6,47

1,3,4,5,1'-Penta-O-acetyl-1(OH)4/3,5-tetrahydroxy-1-hydroxymethyl-cyclohexan (9) — Verbindung 8 (80 mg) wurde mit Acetanhydrid (700 mg), 4-(Dimethylamino)-pyridin (200 mg) und Triethylamin (5 ml) nachacetyliert. Das Produkt wird über eine Plattentrennung (Ether) gereinigt. Farblose Kristalle aus Ether-Petrolether (57 mg, 63 %), Schmp 143°,  $[\alpha]_D^{25} \approx 0^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>), N m r -Daten (270 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$  5,49 (m, 2 H, H-3 und H-5), 5,31 (dd, 1 H,  $J_{3,4}$  10,3 Hz, H-4), 4,40 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>-1'), 2,75 (dd, 2 H,  $J_{2e,3} = J_{5,6a}$  4,8 Hz,  $J_{2e,2a} = J_{6e,6a}$  12,0 Hz, He-2 und He-6), 1,5–1,8 (15 H, 5-OAc-Gruppen), 1,17 (dd, 2 H,  $J_{2a,3} = J_{5,6a}$  11,4 Hz, Ha-2 und Ha-6)

Anal Ber für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub> C, 52,58, H, 6,23 Gef C, 52,82, H, 6,27

N m r -Spektroskopische Untersuchung der Reaktion von 1 in HF — Verbindung 1 (100 mg) wurde in frisch dest HF (1 ml) gelöst, mit einer Spatelspitze Natrium-2,2-dimethyl-2-silapentan-5-sulfonat als innerem Standard versetzt und mit einer Polyäthylenpipette in ein eisgekühltes Teflon-N m r -Röhrchen mit Schraubverschluß übergeführt (Messung und Probestemp bei 0°). Nach 20 min erscheint ein starkes Acetoxonium-Signal bei  $\delta$  2,83 und ein kleines bei  $\delta$  2,95, das nach 1 h entsprechend ansteigt. Das Integralverhältnis der Acetoxonium-, OAc- und HOAc-Signale beträgt dann 2 : 1 : 2. Die Lösung ist stabil und das Spektrum bleibt unverändert. Das Gemisch wird hydrolysiert und wie bei 1 peracetyliert. Im D C (Essigester-CHCl<sub>3</sub>) sind zwei Pentaacetate im Verhältnis von etwa 7 : 3 zu erkennen. Das Hauptprodukt ist mit 1 identisch. Das zweite Produkt (7) wurde von Gorin<sup>9</sup> isoliert.

## LITERATUR

- 1 H PAULSEN UND O BRAUER, *Chem Ber*, 110 (1977) 342–352
- 2 Sehe H PAULSEN, *Adv Carbohydr Chem Biochem*, 26 (1971) 127–195
- 3 Sehe H PAULSEN, *Methods Carbohydr Chem*, 6 (1972) 142–149
- 4 H PAULSEN UND H MEYBORG, *Chem Ber*, 108 (1975) 3176–3189
- 5 R GREWE UND E NOLTE, *Justus Liebigs Ann Chem*, 575 (1952) 1–17
- 6 W STEGLICH UND G HOFLE, *Angew Chem*, 81 (1969) 1001, *Angew Chem Int Ed Engl* 8 (1969) 981–982
- 7 H PAULSEN UND F FRIEDMANN, *Chem Ber*, 105 (1972) 705–717
- 8 H PAULSEN UND O BRAUER, *Chem Ber*, 110 (1977) 331–341
- 9 P A J GORIN, *Can J Chem*, 41 (1963) 2417–2423
- 10 H PAULSEN UND H HOHNE, *Chem Ber*, 105 (1972) 3445–3455