

Carboxoniumverbindungen in der Kohlenhydratchemie, XX^{1,2)}

Nachbargruppenreaktion von 1,6-Anhydro- α -D-galactofuranose zu 1,6-Anhydro- α -D-talofuranose und Ringkontraktion zu 1,5-Anhydro- α -D-talofuranose bei Einwirkung von Trifluormethansulfonsäure

Philippe L. Durette, Peter Köll, Holger Meyborg und Hans Paulsen*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
D-2000 Hamburg 13, Papendamm 6

Eingegangen am 5. April 1973

Einwirkung von Trifluormethansulfonsäure auf Tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro- α -D-galactofuranose (**2**) führt über die Acetoxoniumverbindungen **1** und **6** nach Hydrolyse, Acetylierung und Entblockierung zur 1,6-Anhydro- α -D-talofuranose (**10**) und 1,5-Anhydro- α -D-talofuranose (1,4-Anhydro- β -D-talopyranose) (**12**). Die Struktur von **12** wurde durch Überführung in das bekannte 6-Desoxyderivat **15** bewiesen.

Carboxonium Compounds in Carbohydrate Chemistry, XX^{1,2)}

Neighbouring-group Reaction of 1,6-Anhydro- α -D-galactofuranose to 1,6-Anhydro- α -D-talofuranose and Ring Contraction to 1,5-Anhydro- α -D-talofuranose by the Action of Trifluoromethanesulfonic Acid

Treatment of tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro- α -D-galactofuranose with trifluoromethanesulfonic acid produces the acetoxonium compounds **1** and **6** and leads to the formation of 1,6-anhydro- α -D-talofuranose (**10**) and 1,5-anhydro- α -D-talofuranose (1,4-anhydro- β -D-talopyranose) (**12**), respectively, after hydrolysis, acetylation, and deesterification. The structure of **12** was confirmed by its conversion to the known 6-deoxy derivative **15**.

Kürzlich konnten wir zeigen, daß Trifluormethansulfonsäure (TFMS) ein Reagenz darstellt, das geeignet ist, sowohl *cis*- als auch *trans*-1,2- oder -1,3-Diolester in die entsprechenden cyclischen Acyloxonium-Ionen zu überführen³⁾. Es übertrifft damit in seiner Anwendungsbreite sowohl wasserfreies flüssiges HF als auch Antimonpentachlorid. Es erschien daher von Interesse, dieses Reagenz in der Kohlenhydratchemie einzusetzen. Als Substrat wurde die 2,3,5-Tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro- α -D-galactofuranose (**2**) gewählt, die über eine Vakuumpyrolyse von D-Galactose zugänglich ist⁴⁾.

Die Umsetzung von **2** mit TFMS wurde in trockenem Nitromethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Es waren zwei Äquivalente Säure notwendig, um gleichzeitig eine Protonierung der abgespaltenen Essigsäure zu ermöglichen und so eine hinreichende Reaktionsgeschwindigkeit zu gewährleisten³⁾. NMR-Spektroskopisch war

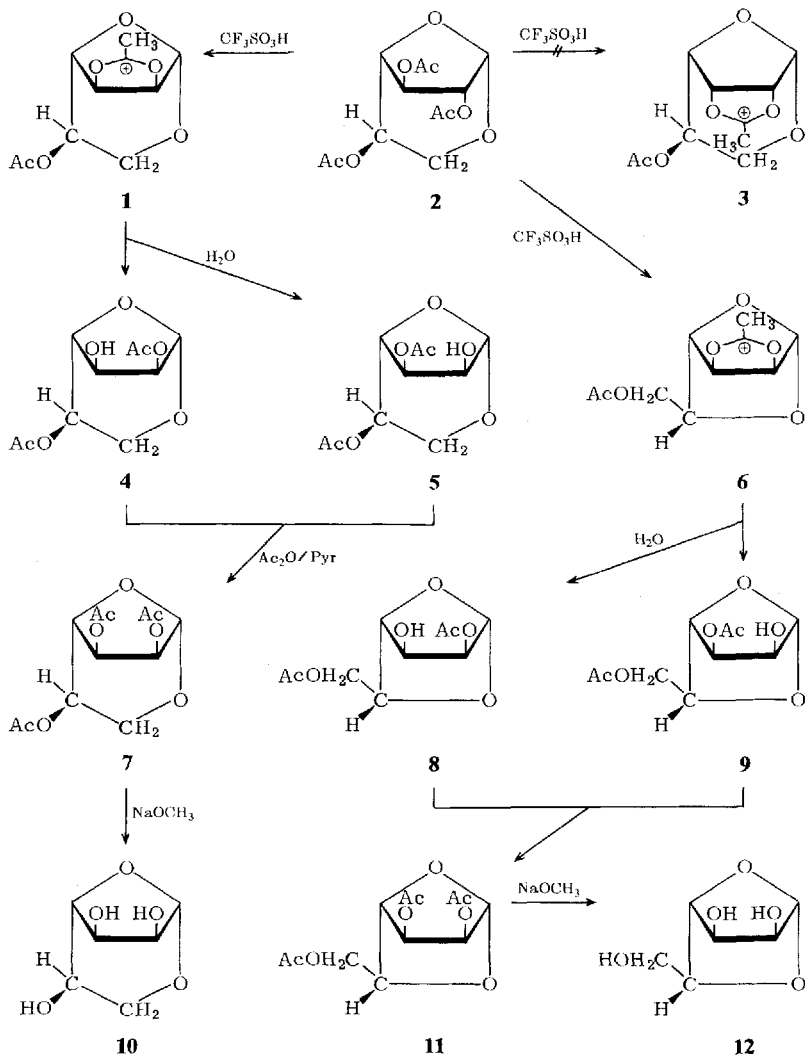
¹⁾ XIX. Mitteil.: H. Paulsen und R. Dammeyer, Chem. Ber. **106**, 2324 (1973), vorstehend.

²⁾ Gleichzeitig IV. Mitteil. über 1,6-Anhydrofuranosen, vgl. III. Mitteil.: K. Heyns und P. Köll, Chem. Ber. **105**, 2228 (1972).

³⁾ H. Paulsen und H. Meyborg, Tetrahedron Lett. **1972**, 3973.

⁴⁾ R. M. Hann und C. S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 2241 (1941); B. H. Alexander, R. J. Dimler und C. L. Mehlretter, ebenda **73**, 4658 (1951).

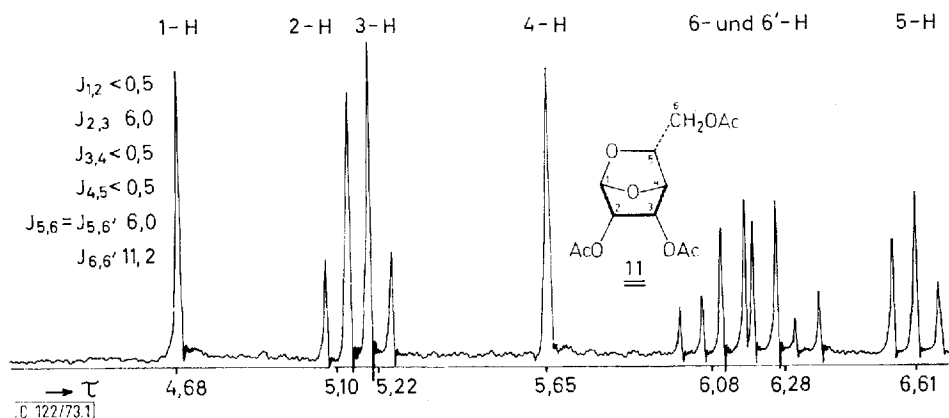
einwandfrei die Bildung von Acetoxonium-Ionen nachzuweisen. Nach 2 h war das Acetat **2** weitgehend (70–80%) umgesetzt: Im NMR-Spektrum sind dann zwei starke Acetoxonium-Methyl-Signale (τ 6.95 und 6.99) und zwei Acetyl-Methyl-Signale (τ 7.84 und 7.91), beide mit dem Intensitätsverhältnis von etwa 1:1, zu erkennen, was für das Vorliegen zweier Acetoxonium-Ionen spricht. Bei τ 7.69 erscheint das Signal der abgespaltenen protonierten Essigsäure. Nach Hydrolyse der Reaktionslösung mit NaHCO_3 -Lösung wies das Chromatogramm zwei schnelllaufende Hauptprodukte und am Startfleck verbleibendes Material auf. Durch Säulenchromatographie konnten die beiden Hauptprodukte in 7- bzw. 18proz. Ausbeute isoliert werden. Beide Produkte kristallisierten zwar durch, sie erwiesen sich aber als nicht einheitlich. Die Nachacetylierung lieferte jedoch von jedem Produkt ein reines kristallines Triacetat.



Das in geringerer Menge isolierte Triacetat erwies sich als 2,3,5-Tri-*O*-acetyl-1,6-anhydro- α -D-talofuranose (**7**). *Angyal* und *Dawes*⁵⁾ haben festgestellt, daß in dem durch Säurebehandlung von D-Talose erhältlichen Gemisch neben 1,6-Anhydro- β -D-talopyranose in kleiner Menge auch 1,6-Anhydro- α -D-talofuranose im Gleichgewicht vorliegt. Ein auf diesem Wege gewonnenes Vergleichspräparat⁶⁾ war im NMR-Spektrum mit **7** identisch. Die Entacetylierung von **7** lieferte kristalline 1,6-Anhydro- α -D-talofuranose (**10**), deren optische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +18.1^\circ$ noch besser mit dem von uns vorausberechneten Wert⁷⁾ übereinstimmt als der einer früheren Messung^{2,5)}.

Für die Bildung der *talo*-Verbindung aus der *galacto*-Verbindung **2** läßt sich der folgende Mechanismus angeben. Durch Einwirkung von TFMS wird, gemäß den Ergebnissen am *trans*-Cyclopentandiol-diacetat³⁾, ein protonierter Acetatrest unter Nachbargruppenreaktion als Essigsäure abgespalten, wobei das Acetoxonium-Ion **1** entsteht. Die Abspaltung des Acetatrestes von **2** erfolgt stark bevorzugt an C-2. Die gleichfalls mögliche Abspaltung an C-3 zur *gulo*-Verbindung **3** wird nicht beobachtet. Die Hydrolyse des Ions **1** erfolgt nicht regioselektiv. Man erhält ein Gemisch der Diacetate **4** + **5**. Aus dem NMR-Spektrum läßt sich aus dem verdoppelten Triplett-Signal von 6_{en} -H ein Verhältnis von **4**:**5** wie 1:1 ablesen. Die Acetylierung von **4** + **5** führt zu **7**.

Das in größerer Menge isolierte zweite Triacetat zeigte ein ungewöhnliches NMR-Spektrum, das von denen der 1,6-Anhydro-hexofuranosen und 1,6-Anhydro-hexopyranosen abwich. Es war nicht identisch mit dem Spektrum einer 1,6-Anhydro-gulofuranose-Verbindung⁸⁾, die evtl. aus **3** gebildet werden könnte. Da mehrere Kopplungen nahezu den Wert Null annahmen, bereiteten die Zuordnungen im Spektrum durch Doppelresonanzversuche erhebliche Schwierigkeiten. Erst durch



NMR-Spektrum der 2,3,6-Tri-*O*-acetyl-1,5-anhydro- α -D-talofuranose (**11**).
100 MHz in C_6D_6 mit TMS als innerem Standard

⁵⁾ S. J. Angyal und K. Dawes, Austral. J. Chem. **21**, 2747 (1968).

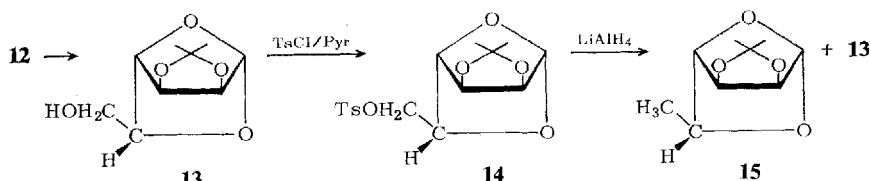
⁶⁾ Prof. Dr. S. J. Angyal, Kensington, NSW, Australien, danken wir sehr für die Überlassung einer Vergleichsprobe.

⁷⁾ K. Heyns, W.-D. Soldat und P. Köll, Chem. Ber. **104**, 2063 (1971).

⁸⁾ K. Heyns, P. Köll und H. Paulsen, Chem. Ber. **104**, 830 (1971).

sorgfältigste homo-INDOR-Experimente war eine Zuordnung möglich. Danach ist im Vergleich zu **7** in erheblichem Maße das 6-H zu tieferem, das 5-H dagegen zu höherem Feld verschoben. Dies kann man dahin deuten, daß jetzt keine 1,6-Anhydro-, sondern eine 1,5-Anhydro-Brücke vorliegt. Die stark entschirmende Wirkung einer Acetylgruppe würde dann umgekehrt zu **7** am 6-H und nicht am 5-H wirksam sein, was dem obigen Befund entspricht. Eine 5→3-Nachbargruppenreaktion des Ions **1** zum entsprechenden 1,6-Anhydro- α -D-idofuranose-Ion kann somit ausgeschlossen werden.

Die Verbindung ist gegenüber heißer wäßriger Ba(OH)₂-Lösung stabil und sollte daher ein nichtreduzierender Anhydrozucker sein. Aus dem NMR-Spektrum ist die Konfiguration nicht zu ermitteln. Die große Kopplung $J_{2,3} = 6.0$ Hz zeigt nur, daß 2-H und 3-H in *cis*-Stellung stehen müssen. Die kleinen Kopplungen $J_{1,2} < 0.5$, $J_{3,4} < 0.5$ und $J_{4,5} < 0.5$ Hz könnten mit einer *talo*-, aber auch evtl. mit einer *gulo*-, *manno*- oder *allo*-Konfiguration übereinstimmen. Die Substanz wurde daher entacetyliert und mit 1 N HCl hydrolysiert. Hierbei ließ sich kristalline freie D-Talose isolieren und durch Vergleich mit authentischer Substanz charakterisieren. Damit sollte das zweite Triacetat eine 2,3,6-Tri-O-acetyl-1,5-anhydro- α -D-talofuranose (**11**) sein.



Um letzte Zweifel an der Struktur auszuschließen, wurde **11** entacetyliert zu **12** und dieses mit Aceton in die Isopropyliden-Verbindung **13** übergeführt. Durch Umsetzung mit Tosylchlorid wurde ein Monotosylat **14** erhalten, das sich mit Lithiumaluminiumhydrid reduzieren ließ. Nach chromatographischer Reinigung wurde als Reduktionsprodukt die 6-Desoxyverbindung **15** isoliert. Diese lieferte ein NMR-Spektrum, das mit dem von *Brimacombe* und *Tucker*⁹⁾ veröffentlichten Spektrum von 1,5-Anhydro-6-desoxy-2,3-O-isopropyliden- α -L-talofuranose vollständig übereinstimmt. Die für **15** gefundene optische Drehung betrug $[\alpha]_D^{20} = +48.4^\circ$. Für die L-Form wird $[\alpha]_D^{20} = -51^\circ$ angegeben⁹⁾. Mit **12** ist ein neues Isomeres einer Substanzklasse erhalten worden, über die zum Teil kontroverse Ergebnisse¹⁰⁾ vorliegen. Entsprechende 1,5-Anhydro-hexofuranose-Derivate mit *gluco*-¹¹⁾, *galacto*-¹²⁾ und *ido*-¹³⁾ Konfiguration sind aber recht genau bekannt. Die Substanzklasse eignet sich zur Polymerisation zu synthetischen Polysacchariden¹⁴⁾.

⁹⁾ J. S. Brimacombe und L. C. N. Tucker, Carbohydr. Res. **5**, 36 (1967).

¹⁰⁾ F. Micheel und H. Micheel, Ber. Deut. Chem. Ges. **63**, 2862 (1930); J. S. Brimacombe, F. Hunedy und A. K. Al-Radhi, Carbohydr. Res. **11**, 331 (1969); J. S. Brimacombe, J. Minshall und L. C. N. Tucker, J. C. S. Chem. Commun. **1973**, 142.

¹¹⁾ F. Micheel und U. Kreutzer, Tetrahedron Lett. **1969**, 1459; Liebigs Ann. Chem. **722**, 228 (1969); E. Husemann und J. Klar, Makromol. Chem. **53**, 223 (1962).

¹²⁾ K. Hess und F. Neumann, Ber. Deut. Chem. Ges. **68**, 1360 (1935); N. K. Richtmyer, Arch. Biochem. Biophys. **78**, 376 (1958); J. Kops und C. Schuerch, J. Org. Chem. **30**, 3951 (1965); C. Bullock, L. Hough und A. C. Richardson, Chem. Commun. **1971**, 1276.

¹³⁾ K. Hess und K. E. Heumann, Ber. Deut. Chem. Ges. **72**, 137 (1939).

¹⁴⁾ J. Kops und C. Schuerch, J. Polym. Sci., Part C **11**, 119 (1965).

Völlig unklar ist z. Zt. noch der Mechanismus der Ringverengungsreaktion. Nach der Einwirkung von TFMS auf **2** liegt in der Reaktionslösung sicher das kontrahierte Acetoxonium-Ion **6** vor, denn bei der Hydrolyse erhält man das Diacetat-Gemisch **8** + **9**, dessen Acetylierung **11** liefert. Unklar ist ferner, ob die Ringkontraktion zum Ion **6** direkt von **2** oder über das Ion **1** oder über weitere im Gleichgewicht vorhandene Carboxonium-Ionen stattfindet. Eine gut vorstellbare „Sauerstoff-Participation“ des 1,6-Anhydrosauerstoffs nach C-5 müßte immer unter Inversion an C-5 ablaufen und die L-*allo*-Konfiguration liefern. Die Retention an C-5 ist schwierig zu verstehen.

P. L. Durette dankt der *Alexander von-Humboldt-Stiftung* für ein Forschungsstipendium. Herrn *H. Rose* sei für die NMR-Messungen gedankt.

Experimenteller Teil

Optische Drehungen wurden in 10-cm-Küvetten mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter Mod. 141 bestimmt. Für die NMR-Spektren (TMS innerer Standard) standen die Varian-Geräte T 60 und HA-100 zur Verfügung. Alle Reaktionen wurden dünnstschichtchromatographisch auf mit Kieselgel beschichteten Merck-Alufolien verfolgt. Laufmittel Äther bzw. Aceton für die freien Zucker. Anfärbung: Diphenylamin/Anilin in Äthanol. Phosphorsäure.

Reaktion von 2,3,5-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- α -D-galactofuranose (2) mit Trifluormethansulfonsäure (TFMS): Zu der auf 0°C gekühlten Lösung von 10 g **2** in 100 ml trockenem Nitromethan wurden langsam unter Rühren 7.5 ml TFMS in 20 ml Nitromethan getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung auf Raumtemp. erwärmt und 2 h gerührt. Anschließend wurde sie unter heftigem Rühren in 500 ml gesättigte wäbr. NaHCO₃-Lösung getropft. Diese Lösung wurde dreimal mit je 150 ml CHCl₃ extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Es wurden 9.5 g Sirup erhalten, der an einer Säule (5 × 80 cm) mit Kieselgel nach *Hermann* chromatographiert wurde, Laufmittel Äther/Petroläther (4:1). Zunächst wurden 0.78 g **2** zurückgewonnen, danach wurden 0.55 g Gemisch **4** + **5** und 1.42 g Gemisch **8** + **9** eluiert (7 bzw. 18% unter Berücksichtigung des zurückgewonnenen **2**).

2,3,5-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- α -D-talofuranose (7): 0.5 g des Gemisches der Diacetate **4** + **5** wurden in 10 ml Pyridin mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 18 h bei Raumtemp. wurde die Acylierungsmischung i. Vak. abgezogen und fünfmal mit Toluol i. Vak. nachdestilliert. Anschließend wurde in Äther aufgenommen, mit etwas Aktivkohle behandelt und bei 0°C kristallisiert. Ausb. 0.46 g (79%). Schmp. 120–121°C. $[\alpha]_D^{20} = +92.2^\circ$ ($c = 1$ in CHCl₃).

NMR (in CDCl₃; zum Vergleich Literaturwerte⁵⁾ in Klammern): 1-H τ 4.72 s (4.68 s), 2-H und 3-H 4.62 q (4.57 s), 4-H 5.46 q (5.43 d), 5-H 5.01 o (4.98 o), 6_{ex}-H 5.92 o (5.87 o), 6_{en}-H 6.59 t (6.55 t), OAc 7.93 s (3 H) und 7.95 s (6 H) (7.89 s); $J_{1,2} < 0.5$ (klein), $J_{2,3}$ 6.3 (–), $J_{3,4}$ 0.8 (0), $J_{4,5}$ 4.5 (4.2), $J_{4,6ex}$ 1.2 (1.5), $J_{5,6ex}$ 6.6 (6.4), $J_{5,6en}$ 11.0 (11.3) und $J_{6en,6ex}$ 11.5 Hz (11.3). – (In C₆D₆): 1-H τ 4.70 s, 2-H und 3-H 4.62 q, 4-H 5.39 d, 5-H 5.05 o, 6_{en}-H 7.02 t, 6_{ex}-H 6.23 o, OAc 8.32 s, 8.35 s und 8.45 s.

C₁₂H₁₆O₈ (288.3) Ber. C 50.00 H 5.59 Gef. C 50.07 H 5.62

1,6-Anhydro- α -D-talofuranose (10): 0.3 g Triacetat **7** in 10 ml absol. Methanol wurden mit ca. 10 mg Natrium versetzt. Nach 2 h wurde CO₂ eingeleitet und i. Vak. zum Sirup eingengt. Der Rückstand wurde nach Behandlung mit etwas Aktivkohle aus Essigester kristallisiert. Ausb. 0.11 g (59%). Schmp. 107°C. $[\alpha]_D^{20} = +18.1^\circ$ ($c = 1$ in H₂O).

C₆H₁₀O₅ (162.1) Ber. C 44.44 H 6.22 Gef. C 44.21 H 6.29

2,3,6-Tri-O-acetyl-1,5-anhydro- α -D-talofuranose (11): 1.2 g Gemisch der Diester **8** + **9** in 30 ml Pyridin wurden mit 15 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 18 h bei Raumtemp. wurde das Acylierungsgemisch i. Vak. abgezogen, fünfmal mit Toluol i. Vak. nachdestilliert und der Rückstand in Äther aufgenommen. Nach Behandlung mit Aktivkohle kristallisierte **11** bei 0°C in langen Nadeln aus. Schmp. 73°C. Ausb. 0.95 g (68%). $[\alpha]_D^{20} = +70.3^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

NMR (in C_6D_6): OAc τ 8.35 s, 8.36 s und 8.39 s; übrige Werte siehe Abb.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_8$ (288.3) Ber. C 50.00 H 5.59 Gef. C 50.02 H 5.59

1,5-Anhydro- α -D-talofuranose (12): 0.5 g Triacetat **11** in 20 ml absol. Methanol wurden mit ca. 0.02 g Natrium versetzt. Nach 5 h bei Raumtemp. wurde mit CO_2 neutralisiert und i. Vak. zum Sirup eingengt. Die Substanz wurde in etwas Äther aufgenommen und mit Aktivkohle behandelt. Es gelang nicht, **12** zu kristallisieren. Ausb. 0.26 g (93%). $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$ ($c = 1$ in H_2O).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$ (162.1) Ber. C 44.44 H 6.22 Gef. C 43.73 H 6.46

Hydrolyse der 1,5-Anhydro- α -D-talofuranose (12)

a) 0.02 g **12** wurden in 2 ml 1 N HCl gelöst und in eine Polarimeter-Küvette übergeführt. Nach 3 Tagen war ein Enddrehwert von -17.6° erreicht. Dies entspricht einem Drehwert von 15.9° , bezogen auf eine Hexose. Für D-Talose wird ein Drehwert von $+21^\circ$ angegeben¹⁵.

b) 0.2 g **12** wurden in 20 ml 1 N HCl gelöst und 3 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Neutralisation mit basischem Ionenaustauscher wurde i. Vak. eingengt und in Äthanol aufgenommen. Nach Animpfen kristallisierten 0.14 g (63%) D-Talose. Schmp. 133°C^{15} .

1,5-Anhydro-2,3-O-isopropyliden- α -D-talofuranose (13): 0.3 g **12** wurden 48 h in Gegenwart von 5 g wasserfreiem CuSO_4 in 50 ml Aceton gerührt. Nach Filtrieren wurde eingengt, und zurückbleibende Kristalle wurden bei 0.01 Torr und 70°C sublimiert. Ausb. 0.31 g (83%). Schmp. 75°C . $[\alpha]_D^{20} = +33.9^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

NMR (in CDCl_3): 1-H τ 4.60 s, 2-H 5.46 s, 3-H und 4-H 5.70 s, 5-H, 6-H und 6'-H 6.50 s, OH 7.88 s, Isopr. 8.57 s und 8.72 s.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$ (202.2) Ber. C 53.46 H 6.98 Gef. C 53.67 H 7.05

1,5-Anhydro-2,3-O-isopropyliden-6-O-p-toluolsulfonyl- α -D-talofuranose (14): 0.25 g **13** in 10 ml Pyridin wurden mit 0.3 g *p*-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Nach 24 h wurde die Lösung auf etwas Eiswasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde eingengt. Kristallisation aus Äther lieferte 0.32 g (73%) Kristalle vom Schmp. 91°C . $[\alpha]_D^{20} = +17.4^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{S}$ (356.4) Ber. C 53.92 H 5.66 S 9.00 Gef. C 54.01 H 5.82 S 8.79

1,5-Anhydro-6-desoxy-2,3-O-isopropyliden- α -D-talofuranose (15): 0.25 g Tosylat **14** wurden in 50 ml Tetrahydrofuran mit 1 g LiAlH_4 48 h unter Rückfluß gekocht. Nach Zerstörung überschüss. Alanats mit Aceton wurde der Äther abgezogen, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformphasen wurden getrocknet und eingengt. Der erhaltene Sirup wurde an einer kleinen Säule mit Kieselgel und Äther/Petroläther (4:1) als Elutionsmittel aufgetrennt. Neben 0.04 g **14** konnten 0.06 g **15** (46%) gewonnen werden. Schmp. 71°C . $[\alpha]_D^{20} = +48.4^\circ$ ($c = 1$ in MeOH). NMR: identisch mit Literaturangaben⁹).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ (186.2) Ber. C 58.05 H 7.59 Gef. C 57.96 H 7.62

¹⁵ J. Staněk, M. Černý, J. Kocourek und J. Pacák, Monosaccharides, S. 99, Academic Press, New York und London 1963.