

Hans Paulsen, Francisco Garrido Espinosa, Wolf-Peter Trautwein und Kurt Heyns

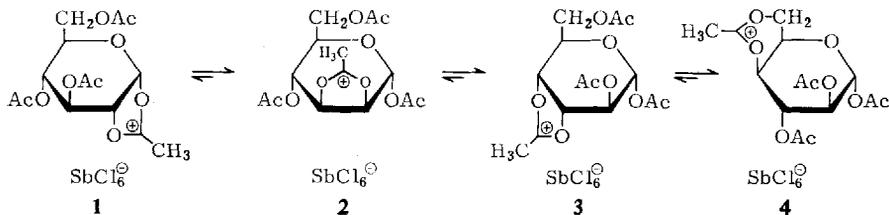
Carboxoniumverbindungen in der Kohlenhydratchemie, IV¹⁾

Acetoxonium-Umlagerungen der D-Xylose

Aus dem Institut für Organische Chemie, Chemisches Staatsinstitut, Universität Hamburg
(Eingegangen am 18. Juli 1967)

β-Acetoxyxylose (**5**) reagiert mit Antimonpentachlorid zu einem Acetoxonium-hexachloroantimonat, das aus einem Gemisch von 45% Xylose-1.2-Acetoxonium-Salz **6**, 15% Lyxose-2.3-Acetoxonium-Salz **7** und 40% Arabinose-3.4-Acetoxonium-Salz **8** besteht. Aus dem durch Hydrolyse des Salzes erhaltenen Reaktionsprodukt ist 1.2.4-Tri-*O*-acetyl-α-D-arabino-pyranose (**13**), das *cis*-Öffnungsprodukt von **8**, kristallisiert erhältlich. β-Acetoxyxylose (**5**) bildet mit Silberacetat/Essigsäure 1.3.4-Tri-*O*-acetyl-α-D-xylopyranose.

Wie wir fanden¹⁾, reagiert β-Acetoxyglucose mit Antimonpentachlorid primär zum Glucose-1.2-Acetoxonium-Ion **1**, welches mit dem Mannose-2.3-Acetoxonium-Ion **2**, dem Altrose-3.4-Acetoxonium-Ion **3** und dem Idose-4.6-Acetoxonium-Ion **4** in einem sich schnell einstellenden Gleichgewicht steht. Das stabilste der vier Kationen ist das Ion **4**, denn es liegt in der weitaus größten Menge im Gleichgewichtsgemisch vor. Die Reaktion der β-Acetoxyglucose führt daher über **1** → **2** → **3** fast vollständig zum Idose-Ion **4**, welches als Hexachloroantimonat auskristallisiert.



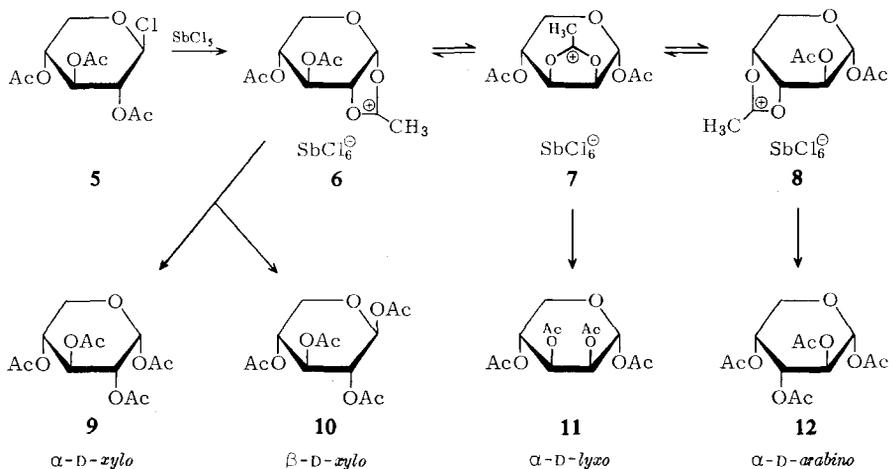
Vermutlich beruht die erhöhte Stabilität des Idose-Ions darauf, daß in **4** die Acetoxonium-Brücke einen sechsgliedrigen Dioxanylium-Ring bildet. In den Ionen **1**, **2** und **3** ist ein Dioxolanylium-Fünfring mit dem Pyranose-Sechsring anelliert. Wir untersuchten jetzt die D-Xylose, bei der der letzte Umlagerungsschritt analog **3** zum stabilen **4** nicht möglich ist.

Die Stereochemie der C-Atome **1**, **2**, **3** und **4** ist in der D-Xylose mit D-Glucose identisch. Die Untersuchung eines Xylose-Acetoxonium-Salzes sollte daher einen Vergleich der Stabilität der Ionen **1**, **2** und **3** erlauben.

¹⁾ III. Mitteil.: H. Paulsen, W.-P. Trautwein, F. Garrido Espinosa und K. Heyns, Chem. Ber. 100, 2822 (1967).

Als Ausgangsmaterial diene β -Acetochlorxylose (**5**), bereitet durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in eine Lösung von Tetra-*O*-acetyl- β -D-xylopyranose in Phosphortrichlorid mit 90% Ausbeute. Bei der Umsetzung von **5** mit Antimonpentachlorid in Tetrachlorkohlenstoff scheidet sich sofort ein Acetoxonium-Salz ab, das als farbloses, hygroskopisches Pulver analysenrein anfällt. In Methylenchlorid ist das Salz gut löslich und kann daraus nur durch anschließendes Ausfällen mit Tetrachlorkohlenstoff isoliert werden.

Mit Antimonpentachlorid reagiert **5** unter Nachbargruppenreaktion primär zum Xylose-1.2-Acetoxonium-Ion **6**, das sich weiter umlagern kann zum Lyxose-2.3-Acetoxonium-Ion **7** und Arabinose-3.4-Acetoxonium-Ion **8**. Wie bei der Glucose sollte ein sich leicht einstellendes Gleichgewicht zwischen den Ionen **6**, **7** und **8** bestehen.



Um die Zusammensetzung des isolierten Acetoxonium-Salzes zu untersuchen, wurde das Salz mit wäßriger Natriumacetat-Lösung hydrolysiert. Hierbei bilden die Ionen **6**, **7** und **8** unter *cis*-Öffnung in schneller Reaktion die entsprechenden Triacetat-pentopyranosen mit einer freien Hydroxylgruppe²⁾. Unter der Voraussetzung, daß **6**, **7** und **8** sich bei der Hydrolyse ähnlich verhalten und keine wesentliche Verschiebung des Gleichgewichts während der Hydrolyse auftritt, dürfte die Zusammensetzung der Hydrolysenprodukte Aufschluß über die Stabilität der Ionen **6**, **7** und **8** liefern.

Das Gemisch der bei der Hydrolyse erhaltenen Triacetate wurde nachacetyliert, die entstandenen Tetraacetat-pentopyranosen wurden gaschromatographisch quantitativ untersucht³⁾ (Tab.). Die mit Hilfe der NMR-Spektroskopie überprüften Ergebnisse zeigen, daß das isolierte Acetoxonium-Salz aus einem Gemisch der drei möglichen Strukturen **6**, **7** und **8** besteht. Den Hauptanteil (45%) stellt dabei das Xylose-1.2-Acetoxonium-Salz **6**, aus dem bei der Nachacetylierung das α -Acetat **9** und das β -Acetat **10** entstehen. Das Arabinose-3.4-Acetoxonium-Salz **8** ist mit 40% am isolierten Acetoxonium-Salz beteiligt. Den geringsten Anteil besitzt das Lyxose-2.3-Acetoxonium-Salz **7** mit 15%.

²⁾ C. B. Anderson, E. C. Friedrich und S. Winstein, Tetrahedron Letters [London] **1963**, 2037.

³⁾ R. J. Ferrier, Chem. and Ind. **1961**, 831.

Gaschromatographische Zusammensetzung der Reaktionsprodukte bei Hydrolyse
und Acetolyse des Acetoxonium-Salzes

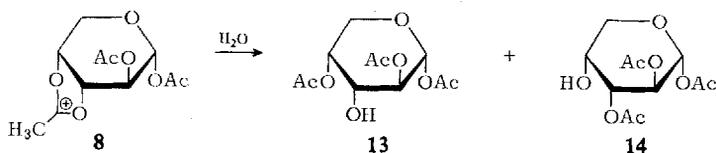
Verbindung	Relative Retentionszeit	Zusammensetzung		
		a) bei Hydrolyse und Nachacetylierung	b) bei Acetolyse	
Tetraacetyl- α -D-xyloso	(9)	0.60	30%	82%
Tetraacetyl- β -D-xyloso	(10)	0.83	15%	2%
Tetraacetyl- α -D-lyxose	(11)	0.73	15%	6%
Tetraacetyl- α -D-arabino	(12)	1.00	40%	10%

Unter den geschilderten Reaktionsbedingungen ist also die Stabilität der Ionen **6**, **7** und **8** nicht sehr unterschiedlich. Keineswegs ist eine so eindeutige Bevorzugung wie bei dem Idose-4.6-Acetoxonium-Ion **4** zu beobachten, die die Reaktion in eine Richtung lenkt.

Das NMR-Spektrum des isolierten Acetoxonium-Salzes ist kompliziert und infolge der Zersetzlichkeit der Substanz in Lösung schwierig aufzunehmen. Die Signale der anomeren Protonen sind nicht gut aufgelöst. Es tritt bei 3 ppm eine verbreiterte Acetoxonium-Bande auf, die eine geringfügige dreifache Aufspaltung zeigt. Dies kann mit dem Vorliegen der drei Ionen **6**, **7** und **8** gedeutet werden.

Während bei der Hydrolyse der Acetoxonium-Salze ein rascher, nucleophiler Angriff der Wasser-Moleküle auf alle im Gleichgewicht vorhandenen Ionen erfolgt, reagieren die Acetoxonium-Salze mit dem schwächer nucleophilen Acetanhydrid fast nur aus ihrer reaktivsten Form heraus²⁾. Dies ist sowohl bei der Glucose als auch bei der Xylose dasjenige Ion, bei dem die Acetoxonium-Brücke an der halbacetalischen Hydroxylgruppe des anomeren C-Atoms sitzt. Infolgedessen liefert die Acetolyse von **6–8** 82% Tetraacetyl- α -D-xylopyranose **9** (Tab.) und nur 10% des Arabinose-derivates **12**. Es tritt demnach bei dieser Reaktion weitgehende Rückumlagerung ein.

Trotz der komplexen Zusammensetzung des Acetoxonium-Salzes **6–8** kann aus dem bei der Hydrolyse entstehenden Gemisch der Triacetyl-pentosen die auf anderem Wege nicht zugängliche 1.2.4-Tri-*O*-acetyl- α -D-arabinopyranose (**13**) infolge ihrer guten Kristallisationsfähigkeit direkt isoliert werden. Aus dem NMR-Spektrum ergibt sich, daß in **13** die Hydroxylgruppe am C-3 unsubstituiert ist. Es werden folgende

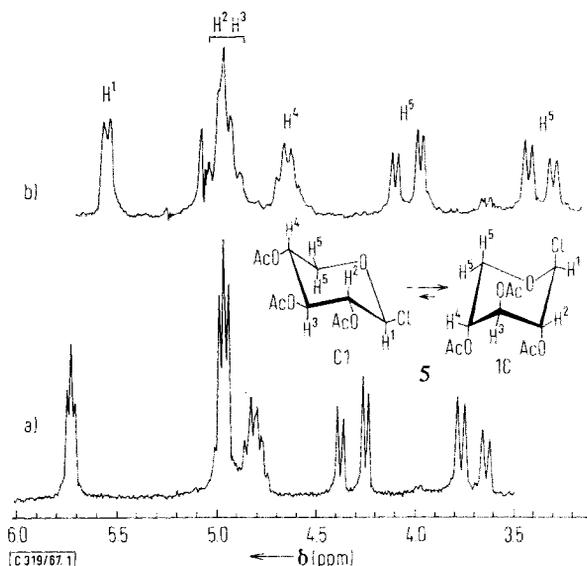


Kopplungskonstanten ermittelt: $J_{H^1H^2}$ 7.1 Hz; $J_{H^2H^3}$ 9.0 Hz; $J_{H^4H^5}$ 3.3 Hz; $J_{H^4H^5'}$ 2.0 Hz; $J_{H^5H^5'}$ 12.5 Hz. Aus den Diaxialkopplungen H^1H^2 und H^2H^3 sowie den kleinen Kopplungen von H^4 mit H^5 und H^5' folgt, daß **13** wie die Mehrzahl der

Arabinose-Derivate die $1C_4$ -Konformation bevorzugt⁴⁾, in der die Hydroxylgruppe an C-4 axial steht. Es treten Signale für zwei äquatoriale CH_3CO -Gruppen (an C-1 und C-2) bei 2.10 ppm und eine axiale CH_3CO -Gruppe bei 2.15 ppm auf, die daher nur an C-4 gebunden sein kann. Das Massenspektrum einer mit Deuteroacethanhydrid nachacetylierten Probe von **13** ist ebenfalls mit dieser Struktur vereinbar⁵⁾. Die Hydrolyse des Anteils **8** sollte ein Gemisch von **13** + **14** liefern. Vermutlich ist **14** instabil und geht unter Acylwanderung in **13** über⁶⁾.

Reaktionen und Konformation der β -Acetochlorxylose (**5**)

Während das NMR-Spektrum der α -Acetochlorxylose weitgehend dem der α -Acetochlorglucose ähnelt und damit an der $C1$ -Konformation mit axialständigem Chlor kein Zweifel besteht, zeigt das Spektrum der β -Acetochlorxylose (**5**) ein von der β -Acetochlorglucose stark abweichendes Verhalten, das auf eine Änderung der Konformation hindeutet (Abbild.).



100 MHz-NMR-Spektrum von 2.3.4-Tri-O-acetyl- β -D-xylopyranosylchlorid (**5**)
a) in $CDCl_3$ -Lösung, b) in Benzol-Lösung

Die $CDCl_3$ -Lösung von **5** liefert für das anomere Proton im NMR-Spektrum bei 5.72 ppm ein Triplett mit einer Aufspaltung von 2.0 Hz. Bei β -Acetochlorhexosen liegt dieses Signal bei höherer Feldstärke und wird in der Regel durch das Multipllett der übrigen Ringprotonen verdeckt⁷⁾. Die Triplett-Aufspaltung des H^1 -Signals wird neben der Kopplung mit H^2 durch eine virtuelle Kopplung mit H^3 verursacht⁸⁾.

4) R. U. Lemieux und J. D. Stevens, *Canad. J. Chem.* **43**, 2059 (1965).

5) K. Heyns und D. Müller, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 6061.

6) B. Helferich und W. Klein, *Liebigs Ann. Chem.* **450**, 219 (1926) und **455**, 173 (1927).

7) K. Heyns, W.-P. Trautwein, F. Garrido Espinosa und H. Paulsen, *Chem. Ber.* **99**, 1183 (1966).

8) J. I. Musher und E. J. Corey, *Tetrahedron* [London] **18**, 791 (1962).

Bei Aufnahme des Spektrums in Benzol-Lösung vergrößert sich die Differenz der chemischen Verschiebung zwischen H^2 und H^3 (siehe Abbild. b)), und gleichzeitig geht das Signal von H^1 in ein Dublett von 3.0 Hz Aufspaltung über.

Es ließen sich folgende Kopplungskonstanten ermitteln: $J_{H^1H^2}$ ca. 3.0 Hz; $J_{H^4H^5}$ 3.0 Hz; $J_{H^4H^5'}$ 3.5 Hz; $J_{H^5H^5'}$ 12.8 Hz. In einer C1-Konformation sollte die Kopplung H^1H^2 und eine der Kopplungen H^4H^5 als Diaxialkopplungen Werte von 8–10 Hz aufweisen⁹⁾. Die Lage des Signals von H^1 und die kleinen Kopplungskonstanten sprechen klar gegen eine unveränderte C1-Konformation bei **5**. Das Spektrum von **5** ist dagegen recht gut mit einer 1C-Konformation in Übereinstimmung zu bringen, in der alle vier Substituenten axial stehen. Ein kleiner Anteil an C1-Form in einem sich schnell einstellenden Gleichgewicht zwischen beiden Formen läßt sich nicht ausschließen. Eine flexible Konformation ist weniger wahrscheinlich, da dann die Kopplungskonstanten größer sein sollten. Für die Bevorzugung der 1C-Konformation kann der anomere Effekt^{10,11)}, der in der C1-Form zwischen dem äquatorialen Chlor und dem Ringsauerstoff destabilisierend wirksam ist, verantwortlich gemacht werden. Dieser Effekt übertrifft offensichtlich die Wechselwirkung von vier axialständigen Gruppen. Bei der β -Acetochlorglucose, für die eine derartige Konformationsänderung nicht beobachtet wird⁷⁾, ist zu berücksichtigen, daß hier die große äquatorial-ständige Acetoxymethylgruppe am C-Atom 5 die C1-Form stabilisiert^{*}).

Reaktion von β -Acetochlorxylose (**5**) mit Silberacetat in verdünnter Essigsäure liefert 1.3.4-Tri-*O*-acetyl- α -D-xylopyranose¹²⁾. Der Beweis, daß die Hydroxylgruppe an C-2 unsubstituiert ist, ergibt sich aus folgenden Befunden: Die Verbindung zeigt keine Mutarotation. Das Signal des anomeren Protons hat die gleiche chemische Verschiebung (6.20 ppm) wie in der α -Tetraacetylxylose **9**, was beweist, daß die Hydroxylgruppe an C-1 acetyliert ist. Die Kopplung $J_{H^1H^2}$ 3.8 Hz entspricht der α -Form, entsprechend findet man Signale für eine axiale (2.18 ppm) und zwei äquatoriale (2.05 und 2.10 ppm) Acetoxygruppen. Eine ähnliche Reaktion wird bei der β -Acetochlorglucose beobachtet¹³⁾.

Mit Äthanol in Pyridin reagiert **5** zu nicht kristallisierender 3.4-Di-*O*-acetyl-1.2-*O*-[1-äthoxy-äthyliden]- α -D-xylopyranose, die bei Gegenwart von Wasser rasch zu gleichen 1.3.4-Tri-*O*-acetyl- α -D-xylopyranose spaltet.

^{*} *Anm. b. d. Korr.* (8. 11. 1967): Inzwischen erschien eine Arbeit von C. V. Holland, D. Horton und J. S. Jewell, *J. org. Chemistry* **32**, 1818 (1967), in der die Verfasser hinsichtlich der Konformation der β -Acetochlorxylose zu den gleichen Schlüssen gelangen. Ferner soll die β -Acetofluorxylose nach L. D. Hall und J. F. Manville, *Carbohydrate Research* **4**, 512 (1967), ebenfalls bevorzugt in der 1C-Konformation mit vier axialen Substituenten vorliegen.

⁹⁾ A. C. Huitric, J. B. Carr, W. F. Trager und B. J. Nist, *Tetrahedron* [London] **19**, 2145 (1963).

¹⁰⁾ R. U. Lemieux in *Molecular Rearrangements* von P. d. Mayo, Interscience Publisher, New York 1964.

¹¹⁾ H. Paulsen und F. Leupold, *Carbohydrate Res.* **3**, 47 (1966).

¹²⁾ N. J. Antia, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6138 (1958).

¹³⁾ R. U. Lemieux und A. R. Morgan, *Canad. J. Chem.* **43**, 2190 (1965).

Beschreibung der Versuche

Die *NMR-Spektren* wurden mit einem Varian A 60- oder HA 100-Spektrometer bei 60 bzw. 100 MHz in ca. 10proz. Lösung in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. Die Doppelresonanz-Versuche erfolgten auf dem Varian V-3521 A-Integrator-decoupler mit der frequency-sweep-Methode bei 100 MHz. Die empfindlichen Acetoxonium-Salze wurden in vorgekühltem, absol. CD_3NO_2 gelöst und bei -20 bis -30° gemessen.

Die *Gaschromatogramme* der peracetylierten Pentosen wurden auf dem Gerät Perkin Elmer F 20 aufgenommen, 2-m-Glas-Säule, 2,5% Äthylenglykolsuccinat auf Chromosorb G, 210° Säulentemp., Einspritzblock 310° , Trägergas N_2 , 3,4 atü. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch Vergleich mit den Chromatogrammen von authent. Material; die Intensität der Signale wurde planimetrisch bestimmt.

2.3.4-Tri-O-acetyl- β -D-xylopyranosylchlorid (5)¹⁴: Zu 70 g 1.2.3.4-Tetra-O-acetyl- β -D-xylopyranose werden 500 ccm PCl_5 gegeben. In die Mischung wird unter Erwärmen auf 70° 10 Stdn. trockener *Chlorwasserstoff* eingeleitet. Die Vollständigkeit der Umsetzung wird dünn-schichtchromatographisch überprüft (Kieselgel G, Laufmittel Äther/Petroläther, 3:1). Nach Abkühlen wird die Lösung i. Vak. bei 40° im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, der kristalline Rückstand 3 mal in je 100 ccm absol. Benzol aufgenommen und wieder eingengt, schließlich in 1 l absol. Äther aufgenommen und auf -20° abgekühlt. Ausb. 57 g (88%), farblose Kristalle. Aus der eingengten Mutterlauge kristallisiert weiteres 5 (Gesamtausb. 94%). Schmp. $112-113^\circ$, $[\alpha]_D^{20}$: -170° ($c = 0.5$ in Benzol).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClO}_7$ (294.7) Ber. C 44.83 H 5.13 Cl 12.03 Gef. C 44.88 H 5.13 Cl 12.47

Acetoxonium-Salz der Xylose (6-8): Zu einer Lösung von 5.0 g 5 in 190 ccm CCl_4 wird unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung von 5.1 g SbCl_5 in 10 ccm CCl_4 getropft. Das Acetoxonium-Salz fällt fast sofort aus und wird nach 20 Min. Rühren bei Raumtemp. über eine Glasfilternutsche rasch abgesaugt. Es ist nach 3 maligem Waschen mit CCl_4 und gründlichem Trocknen i. Vak. über P_2O_5 analysenrein. Ausb. 7.1 g (70%). Schmp. ca. 35° (Zers.). Farbloses, sehr hygroskopisches Pulver.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{SbCl}_6$ (593.7) Ber. C 22.23 H 2.53 Cl 35.88 Gef. C 22.09 H 2.90 Cl 35.67

Acetolyse des Acetoxonium-Salzes 6-8: 1.5 g 6-8 werden unter Rühren und Kühlung in 10 ccm *Acetanhydrid* gegeben. Das Salz löst sich sofort unter Braunfärbung der Lösung auf. Nach 15 Min. wird auf Eis gegossen und nach einigen Stdn. mit CHCl_3 extrahiert. Die Zusammensetzung des erhaltenen Sirups wurde gaschromatographisch ermittelt (s. Tab. S. 181). Aus Äthanol kristallisieren 520 mg (64%) 1.2.3.4-Tetra-O-acetyl- α -D-xylopyranose (9), Schmp. 59° , $[\alpha]_D^{20}$: $+88.5^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3).

Hydrolyse des Acetoxonium-Salzes 6-8: 2.0 g 6-8 werden unter Rühren zu einer Lösung von 4 g *Natriumacetat* in 30 ccm H_2O gegeben. Nach 15 Min. wird die Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt; die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, mit CaCl_2 getrocknet, zum Sirup eingengt und gut getrocknet. Nachacetylierung mit Pyridin/*Acetanhydrid* liefert 850 mg Sirup (77% Ausb., berechnet für Tetraacetyl-pentose), der gaschromatographisch untersucht wurde (Tab S. 181).

1.2.4-Tri-O-acetyl- α -D-arabinopyranose (13): 6.0 g 6-8 werden zu einer Lösung von 12 g *Natriumacetat* in 80 ccm H_2O unter Rühren gegeben. Nach 15 Min. wird 3 mal gründlich mit CHCl_3 extrahiert. Der nach Trocknen und Einengen erhaltene Sirup wird in Äther aufgenommen. Nach kurzer Zeit beginnt bei Raumtemp. die Kristallisation von 13. Ausb.

¹⁴ F. Garrido Espinosa und C. Sunkel, Anales Universidad Católica Valparaíso (Chile) 6, 189 (1959).

320 mg (11.5%, bez. auf das Acetoxonium-Salz), Schmp. 167–169°, $[\alpha]_D^{20}$: -70.3° ($c = 1.4$ in CHCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_8$ (276.2) Ber. C 47.83 H 5.84 Gef. C 47.40 H 5.82

Nachacetylierung von **13** liefert *1.2.3.4-Tetra-O-acetyl- α -D-arabinopyranose*, Schmp. 94–95°, $[\alpha]_D^{20}$: -40° ($c = 2.5$ in CHCl_3).

1.3.4-Tri-O-acetyl- α -D-xylopyranose

a) 3.6 g **5** werden in 10 ccm *Eisessig* mit 2 g *Silberacetat* und 0.5 ccm H_2O versetzt und 2 Min. lang heftig geschüttelt. Nach 3stdg. Belassen im Kühlschrank wird die Lösung im Rotationsverdampfer bei 80° eingengt und der Rückstand 5 mal mit Äther extrahiert. Nach Filtration der Ätherlösung, vorsichtigem Einengen und Abkühlen kristallisieren 2.4 g (72%), Schmp. 138–140°, $[\alpha]_D^{20}$: $+118.1^\circ$ ($c = 0.5$ in CHCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_8$ (276.2) Ber. C 47.83 H 5.84 Gef. C 47.61 H 5.63

b) 3.0 g **5** werden in einem Gemisch von 1.5 ccm Pyridin und 7 ccm absol. Äthanol gelöst. Nach 3stdg. Aufbewahren im Kühlschrank werden die Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Die so erhaltene *3.4-Di-O-acetyl-1.2-O-[1-äthoxy-äthyliden]- α -D-xylopyranose* kristallisiert nicht.

NMR: Orthoacetylsignale: 1.73 und 1.51 ppm (Singulets), H^1 5.57 ppm ($J_{12} = 4.6$ Hz). Hydrolyse liefert *1.3.4-Tri-O-acetyl- α -D-xylopyranose*, die mit der aus **5** direkt erhaltenen identisch ist.

[319/67]