

Carboxonium-Verbindungen in der Kohlenhydratchemie, XXX¹⁾

Kann bei Acyloxonium-Umlagerungen ein 1,3-Prozeß mit einem 1,2-Prozeß konkurrieren?

Hans Paulsen* und Oke Brauer

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

Eingegangen am 26. April 1976

Von den chiralen optisch aktiven Triolen wurden die Ionen **2**, **6** und **10** dargestellt. Ein 1,2-Umlagerungsschritt dieser Ionen verläuft unter Erhaltung der Chiralität, ein 1,3-Umlagerungsschritt führt dagegen zur Racemisierung. Mit CF_3SO_3^- bzw. SbCl_6^- als Gegenanion wird eine vollständige polarimetrisch verfolgbare Racemisierung gefunden, was durch 1,3-Umlagerungsschritte gedeutet wird. In flüssigem HF ist die Racemisierung erheblich geringer (10–20%).

Carboxonium Compounds in Carbohydrate Chemistry, XXX¹⁾

Competition in Acyloxonium Rearrangements between 1,3- and 1,2-Processes?

Starting with the chiral optically active trioles the ions **2**, **6**, and **10** were prepared. Whereas in a 1,2-rearrangement step of these ions the chirality is maintained, a 1,3-rearrangement step leads to racemization. With CF_3SO_3^- or SbCl_6^- as counter anions, a complete racemization is observed, which can be followed polarimetrically. This is in accord with the existence of 1,3-rearrangement steps. Racemization is considerably lower in liquid HF (10–20%).

Acyloxonium-Ionen von 1,2,3-Triolen können leicht intramolekulare Umlagerungen eingehen, bei denen durch Nachbargruppenreaktion eine *trans*-ständige *O*-Acyldgruppe den 1,3-Dioxolan-2-ylum-Ring am vicinalen α -C-Atom nucleophil öffnet²⁾. Bei diesem 1,2-Umlagerungsprozeß tritt am mittleren C-Atom der 1,2,3-Triolgruppierung eine Umkehrung der Konfiguration ein³⁾. Es ist jedoch denkbar, daß die *trans*-ständige *O*-Acyldgruppe, wenn die sterischen Möglichkeiten gegeben sind, das vicinale C-Atom überspringt und am β -C-Atom den 1,3-Dioxolan-2-ylum-Ring angreift und öffnet. Bei diesem 1,3-Umlagerungsprozeß müßte dann ein 1,3-Dioxan-2-ylum-Ion als Zwischenstufe gebildet werden.

Unsere bisherigen Untersuchungen, insbesondere bei der Cycloumlagerung des Acetoxonium-Ions des Cyclopentanpentols⁴⁾, sprechen gegen die Annahme, daß ein 1,3-Prozeß in Konkurrenz zum 1,2-Prozeß eine nennenswerte Bedeutung hat. 1,3-Dioxan-2-ylum-Ionen sind auch erheblich instabiler und schwieriger darstellbar als 1,3-Dioxolan-

¹⁾ XXIX. Mitteil.: H. Paulsen und R. Dammeyer, Chem. Ber. 109, 1837 (1976).

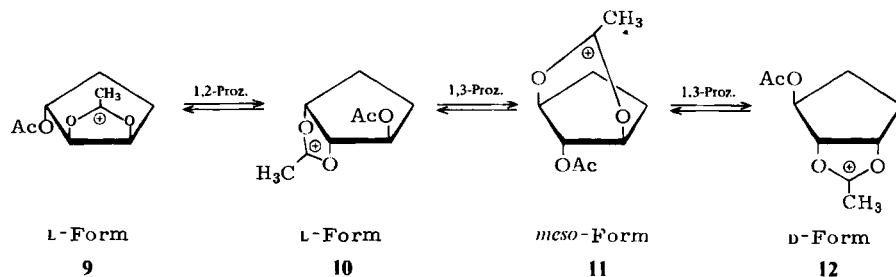
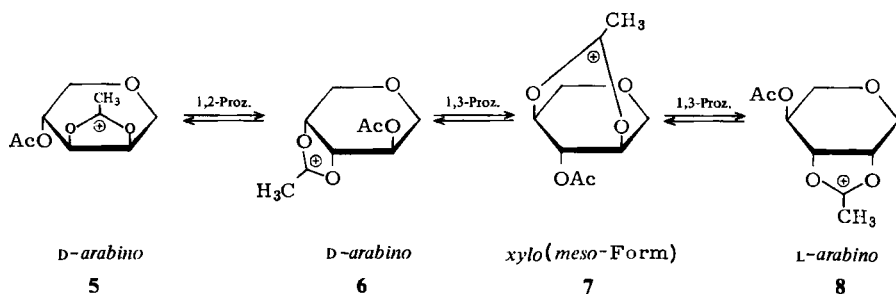
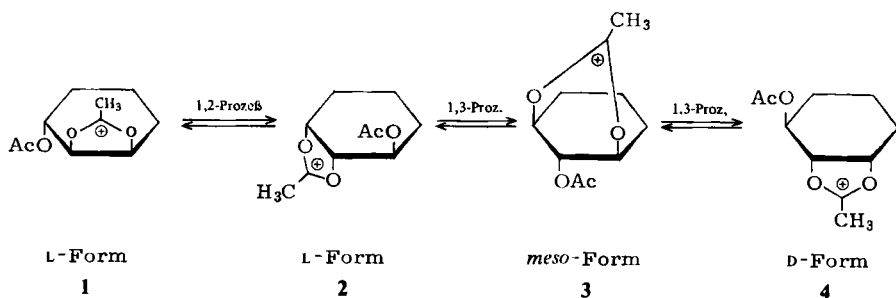
²⁾ H. Paulsen, Pure Appl. Chem. 41, 69 (1975).

³⁾ H. Paulsen und H. Behre, Chem. Ber. 104, 1281 (1971).

⁴⁾ H. Paulsen und H. Behre, Chem. Ber. 104, 1299 (1971).

2-ylum-Ionen⁵⁾. Neuere Beobachtungen über Acyloxonium-Umlagerungen an Cyclopentantetrol⁶⁾ sind jedoch mit einem 1,3-Prozeß zu erklären. Wir haben daher diese Frage an einem einfachen übersichtlichen Modellsystem untersucht und hierzu die folgenden Überlegungen angestellt.

Ideale Testsubstanzen zur Prüfung des 1,3-Prozesses wären chirale optisch aktive cyclische 1,2/3-Triole. Könnte man z. B. das optisch aktive Kation **2**, das die (-)-L-Form des 1,2/3-Cyclohexantriols darstellt, gewinnen, so würde ein 1,2-Prozeß beim Angriff am α -C-Atom das Kation **1** liefern. Die Chiralität von **1** ist aber mit der von **2** identisch. Der 1,2-Prozeß verläuft somit zwar unter Inversion am mittleren C-Atom, aber unter Erhaltung der Chiralität und damit auch ohne Racemisierung.



⁵⁾ H. Paulsen und H. Behre, Chem. Ber. **104**, 1264 (1971).

⁶⁾ H. Paulsen und O. Brauer, Chem. Ber. **110**, 342 (1977), nachstehend.

Ein 1,3-Prozeß des Kations **2** würde unter Angriff am β -C-Atom zum 1,3-Dioxan-2-ylum-Ion **3** führen. Je nach Weiterreaktion der mittleren Acylgruppe kann aus **3** das Ion **2** zurückerhalten oder das Ion **4** neu gebildet werden. Wie erkennbar, ist das Ion **4** aber das Enantiomere des Ions **2** und somit die D-Form des 1,2/3-Cyclohexantriols. Hieraus folgt, daß ein 1,3-Prozeß ausgehend von **2** zu einer Racemisierung der Verbindung führen muß. Man hätte somit die Möglichkeit, zwischen 1,2- und 1,3-Prozeß zu unterscheiden. Eine Racemisierung würde einen Anteil an 1,3-Prozeß anzeigen.

Ein weiteres System, bei dem eine gleichartige Untersuchung möglich ist, stellt das Kation **6** des Tetrahydropyrans dar. Dieses hätte den Vorteil, daß es als Derivat des 1,5-Anhydro-D-arabits bereits in optisch aktiver Form zur Verfügung steht. Es sei erwähnt, daß ein Ion vom Typ **6** unter den Bedingungen der Fletcher-Isomerisierung in flüssiger HF schon mehrfach hergestellt worden ist^{7, 8)}. Über eine Racemisierung bei diesen Untersuchungen wurde bisher nichts berichtet. Diese Befunde würden also gegen das Vorhandensein eines 1,3-Prozesses im Sinne der Formeln **6–8** sprechen.

Um die Abhängigkeit beider Prozesse von der Ringgröße zu testen, ist es sinnvoll, auch ein chirales optisch aktives 1,2/3-Cyclopentantriol zu überprüfen. Das Ion **10** ist hierfür geeignet. Die L-Form **10** würde bei einem 1,2-Prozeß die L-Form **9**, bei einem 1,3-Prozeß dagegen die D-Form **12** liefern, so daß auch hier der 1,3-Prozeß durch eine Racemisierung nachgewiesen werden kann.

(–)-L-1,2/3-Cyclohexantriol

Optisch aktives 1,2/3-Cyclohexantriol ist bisher nur auf mikrobiologischem Wege gewonnen worden⁹⁾. Bei Einwirkung von adaptierten *Acetobacter suboxydans* auf racem. Triol wird die linksdrehende Form zurückbehalten. Wir versuchten, das gewünschte Triol durch Abbau von Chinasäure zu gewinnen, die die chirale Triolgruppierung als Bauelement enthält. Durch Hunsdiecker-Abbau des Silbersalzes der Tetraacetylchinasäure **13** ist nach *Grewe*¹⁰⁾ das Keton **14** zugänglich. Dieses ist äußerst labil und geht sehr leicht unter Eliminierung in Diacetoxy-cyclohexanon über und ist daher auch nicht rein zu isolieren. Es gelang jedoch, das Keton **14** als stabiles Dithioacetal **15** abzufangen. Die Entschwefelung mit Raney-Nickel und Hydrolyse lieferte dann (–)-L-1,2/3-Cyclohexantriol (**16a**). Das hieraus erhaltene Tribenzoat war im Drehwert und Schmp. mit dem auf mikrobiologischem Wege erhaltenen Produkt identisch.

Die Darstellung des Kations **2** sollte durch Umsetzung des Triacetats **16b** mit Trifluormethansulfonsäure (TFMS) erfolgen¹¹⁾. Zur Überprüfung der Einheitlichkeit der Reaktion wurde zunächst racem. **16b** in Nitromethan mit 3 Moläquivv. TFMS umgesetzt. Nach dem NMR-Spektrum liegt nach 1 h nur das Kation **2** vor, das durch „cis“-Reaktion unter Abspaltung von 1 Moläquiv. Essigsäure entsteht. Die gleichfalls mögliche „trans“-Reaktion zu einem Kation des 1,2,3-Cyclohexantriols tritt demnach nicht auf. Auch die gaschromatographische Produktanalyse führt zum gleichen Ergebnis, daß **16b** einheitlich zu **2** reagiert.

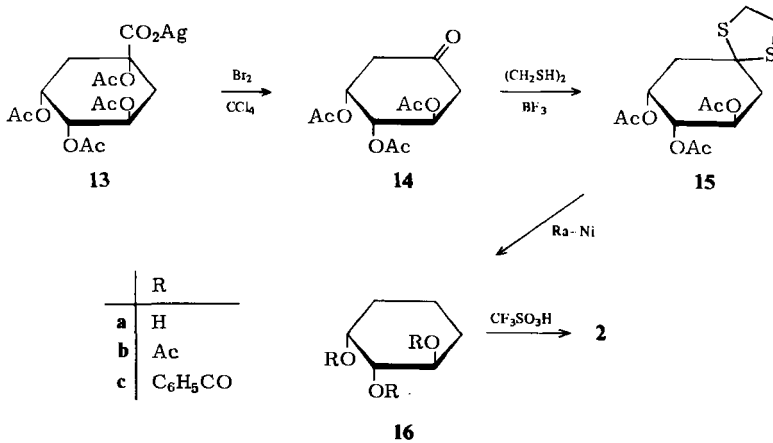
⁷⁾ E. J. Hedgley und H. G. Fletcher jr., J. Amer. Chem. Soc. **85**, 1615 (1963).

⁸⁾ S. Jacobsen, I. Lundt und C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **27**, 453 (1973).

⁹⁾ T. Posternak und F. Ravenna, Helv. Chim. Acta **30**, 441 (1947).

¹⁰⁾ R. Grewe und E. Vaugermain, Chem. Ber. **98**, 104 (1965).

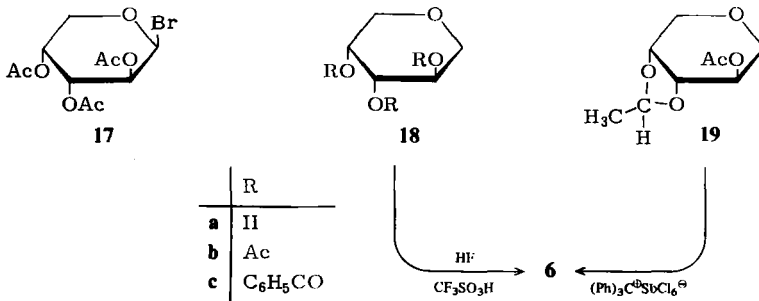
¹¹⁾ H. Paulsen und H. Meyborg, Chem. Ber. **108**, 3176 (1975).



Anschließend wurde in analoger Weise die L-Form von **16b** mit TFMS umgesetzt und die optische Drehung der Lösung polarimetrisch verfolgt. Nach etwa 50 min war die optische Drehung bereits auf die Hälfte abgesunken. Nach 20 h konnte keine Drehung mehr nachgewiesen werden. Das Produkt wurde hydrolysiert und in das Tribenzoat **16c** übergeführt. Dieses war im Schmp. identisch mit der racem. Verbindung und wies keine optische Aktivität mehr auf. Diese Befunde zeigen, daß ausgehend von Ion **2** Umlagerungsschritte eintreten, die zur Racemisierung führen. Dieses dürfte der im Vergleich zum 1,2-Prozeß langsame 1,3-Prozeß sein, durch den über das Ion **3** die enantiomere D-Form **4** entsteht.

1,5-Anhydro-D-arabit

1,5-Anhydro-D-arabit (**18a**) ist gut durch Reduktion des 2,3,4-Tri-O-acetyl- α -D-arabinosylbromids (**17**) mit Lithiumaluminiumhydrid zugänglich¹²⁾. Von dem durch Acetylierung erhältlichen Triacetat **18b** ließ sich das NMR-Spektrum vollständig analysieren. Es ergab sich, daß **18b** in Benzol und Nitromethan bereits zu etwa 30% in der ¹C₄-Konformation mit einer *trans*-diaxialen Anordnung zweier OAc-Gruppen vorliegt. Dies wäre eine Konformation, die eine für den 1,3- und 1,2-Prozeß günstige Anordnung besitzt.



¹²⁾ H. G. Fletcher jr, C. S. Hudson und R. K. Ness, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 4547 (1950).

Das Triacetat **18b** wurde, wie bei *Fletcher*⁷⁾ beschrieben, in flüssigem HF umgesetzt, wobei NMR-spektroskopisch festgestellt wurde, daß nach 3 h (0°C) nur das Kation **6** vorliegt. Nach weiteren 20 h Äquilibration (10°C) wurde hydrolysiert und das nach Acetylierung erhaltene Triacetat auf Racemisierung geprüft. Aus der Abnahme der optischen Drehung ergab sich eine Racemisierung von 12%. Der 1,3-Prozeß verläuft somit mit HF_2^- als Anion sehr viel langsamer und ist offensichtlich bei Reaktionen in flüssigem HF von geringer Bedeutung.

Überprüft man das obige Ergebnis, indem man nach Äquilibration von **6** und Hydrolyse das Triol in das Tribenzoat **18c** überführt, das eine viel höhere optische Drehung besitzt, so tritt eine Komplikation ein. Der gebildete Anteil an racem. D,L-Tribenzoat (Schmp. 175–180°C) ist außerordentlich schwer löslich und bleibt beim Umkristallisieren aus Ethanol unlöslich zurück. Das aus der Lösung auskristallisierende Produkt ist daher nahezu unracemisiertes L-Tribenzoat **18c** (Schmp. 105°C). Das Racemat und das reine Enantiomere weisen somit bemerkenswert unterschiedliche physikalische Eigenschaften auf. Berücksichtigt man bei der Auswertung die gesamte Substanz, so ergibt sich ebenfalls etwa 13% Racemisierung.

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse, wenn das Kation **6** aus dem Triacetat **18b** mit TFMS in Nitromethan dargestellt wird, wozu eine Reaktionszeit von 1.5 h erforderlich ist. Nach etwa 50 min ist jetzt die optische Drehung der Lösung auf etwa die Hälfte zurückgegangen. Läßt man die Lösung weitere 6 h äquilibrieren, hydrolysiert dann und überführt das Triol wieder in das Triacetat, so stellt man fest, daß jetzt eine vollständige Racemisierung eingetreten ist. Unter diesen Bedingungen sind also 1,3-Umlagerungsschritte von erheblicher Bedeutung.

Da offenbar die 1,3-Reaktion von der Art des Anions abhängig ist, wurde auch das SbCl_6^- -Salz des Kations **6** überprüft. Hierzu wurde die Ethylenverbindung **19** mit dem Hydridabspaltungsreagenz Triphenylcarbenium-hexachloroantimonat behandelt. Nach 90 h Äquilibration des gebildeten Ions **6** wurde hydrolysiert und nach Acetylierung das Triacetat zurückgewonnen. Auch hier wird eine Racemisierung von nahezu 100% gefunden.

(–)-L-1,2/3-Cyclopentantriol

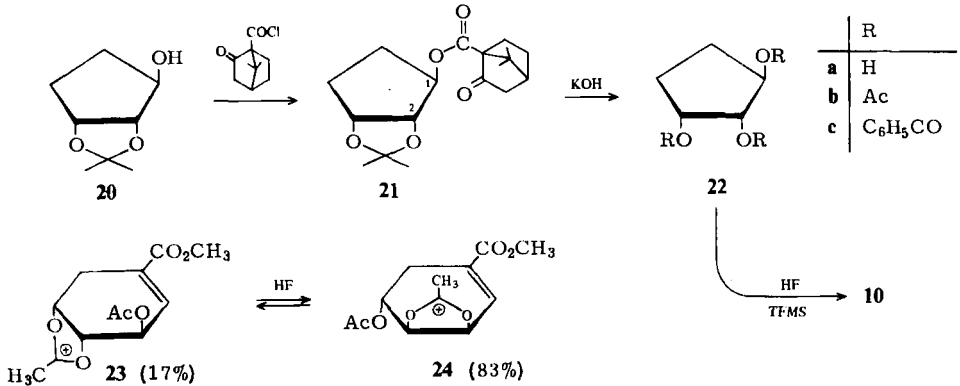
Das chirale optisch reine 1,2/3-Cyclopentantriol kann nicht durch Abbau oder Umwandlung eines Naturproduktes erhalten werden. Es ist eine Trennung des synthetischen, racem. Gemisches in die optischen Antipoden erforderlich. Ein für die Trennung geeignetes Produkt ist die Isopropylidenverbindung **20**, die in fünf Stufen aus Cyclopentadien¹³⁾ darstellbar ist. Als Spaltungsreagenz wurde die (+)-D-Ketopinsäure¹⁴⁾ eingesetzt. Mit (+)-D-Ketopinoylchlorid ist **20** in den Ester **21** überführbar, der ein Diastereomeregemisch darstellt. Durch fraktionierte Kristallisation aus Petrolether war eine Trennung der Komponenten möglich. Beide diastereomeren Ester konnten in reiner kristalliner Form gewonnen werden.

Eine Überprüfung der Trennung und der Reinheit der Diastereomeren war außer durch Bestimmung der optischen Drehung durch NMR-Spektroskopie (270 MHz) möglich. 1- und 2-H der beiden Ester wiesen geringe unterschiedliche chemische Verschiebungen

¹³⁾ G. Wolczunowicz, F. G. Coco und Th. Posternak, *Helv. Chim. Acta* **53**, 2275 (1970).

¹⁴⁾ R. B. Woodward, J. Gosteli, I. Ernst, R. J. Friary, G. Nestler, H. Raman, R. Sistrin, C. Suter und J. K. Whitsell, *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 6853 (1973).

auf. Beide Signale waren Dubletts, da $J_{1,2} \approx 0$ und $J_{1,5} \approx 0$ und somit jeweils die Kopplung $J_{1,5'} = 2.5$ und $J_{2,3} = 5.5$ Hz sichtbar verblieb. Beim Diastereomergemisch überlagerten sich die Dubletts von 1-H und die Dubletts von 2-H zu zwei Triplets, die bei der Auftrennung in die jeweiligen Dubletts übergingen.



Der linksdrehende Ketopinsäureester **21** ($[\alpha]_D^{20} = -5.4^\circ$) lieferte bei der Spaltung das linksdrehende (-)-L-1,2/3-Cyclopentantriol (**22a**). Die absolute Konfiguration von **22a** ergibt sich durch den Vergleich mit dem linksdrehenden (-)-L-1,2/3-Cyclohexantriol (**16a**), dessen absolute Konfiguration bekannt ist. Es kann angenommen werden, daß beide linksdrehenden Komponenten die gleiche absolute Konfiguration besitzen.

Für die Racemisierungsversuche ist es nicht notwendig, ein reines Enantiomer einzusetzen. Es wurde mit einem Produkt von 74% enantiomerer Reinheit (87% L-Form mit 13% D-Form) gearbeitet, das in entsprechenden Mengen zugänglich war. Das Triacetat **22b** wurde zunächst in flüssigem HF in das Kation **10** übergeführt und dieses 20 h bei 10°C äquilibriert. Nach der Hydrolyse wurde das Triol in das Tribenzoat **22c** übergeführt. Aus der Abnahme der optischen Drehung in **22c** ergibt sich eine Racemisierung von nur 20%. In HF sind offenbar ebenso wie bei **6** 1,3-Prozesse von geringer Bedeutung.

Das Tripivalat von **22a** reagiert mit TFMS nicht einheitlich zum Gemisch der Acetoxonium-Ionen des 1,2/3- und 1,2,3-Cyclopentantriols¹¹⁾. Es wurde daher zunächst die Einheitlichkeit der Reaktion des Triacetats **22b** mit TFMS überprüft. Das hierbei erhaltene Hydrolysegemisch enthielt gaschromatographisch nur das 1,2/3-Cyclopentantriol und kein anderes Isomeres. Die Reaktion von **22b** mit TFMS verläuft somit einheitlich zum Ion **10**. Das optisch angereicherte Triacetat **22b** wurde entsprechend mit 3 mol TFMS in Nitromethan umgesetzt und 20 h äquilibriert. Nach Hydrolyse und Überführung in das Tribenzoat **22c** zeigte sich, daß hierbei eine Racemisierung von 90% eingetreten war.

Zusammenfassend läßt sich aus den Befunden folgendes entnehmen: Bei allen drei Kationen **2**, **6** und **10** wird neben dem schnellen 1,2-Prozeß ein langsamerer 1,3-Acetoxonium-Umlagerungsschritt gefunden, der über die Ionen **3**, **7** und **11** zur Racemisierung führt. Mit CF_3SO_3^- und SbCl_6^- als Gegenanion ist die Racemisierung vollständig (90 bis 100%). In flüssigem HF mit HF_2^- als Gegenanion ist die Racemisierung in vergleichbaren Zeiten erheblich kleiner und beträgt nur 10–20%. Es ist somit für das Auftreten des 1,3-

Umlagerungsschrittes bei gleichen Verbindungen eine deutliche Abhängigkeit vom Lösungsmittel und Gegenanion zu beobachten.

Änderung der Struktur des Acetoxonium-Ions kann aber dazu führen, daß in flüssigem HF die Racemisierung ebenfalls schnell und vollständig ablaufen kann. Dies geht aus einer Beobachtung von Grewe¹⁵⁾ hervor, für die es bisher keine Erklärung gab. Das Derivat **23** des (-)-4-Epishikimisäure-methylesters steht in flüssigem HF mit dem Derivat **24** in einem reversiblen Epimerisierungs-gleichgewicht. Die Umwandlungen erfolgen durch einen 1,2-Acetoxonium-Umlagerungsschritt und führen zu einer Gleichgewichtsverteilung von 17% **23** und 83% **24**. Setzt man für diese Isomerisierung optisch aktives Material ein (**23** oder **24**), so wird unabhängig vom Ausgangsmaterial nach der Äquilibration in beiden Ionen **23** und **24** eine völlige Racemisierung beobachtet¹⁵⁾. Es liegt nahe, auch diesen Befund auf das Vorhandensein von 1,3-Umlagerungsschritten zurückzuführen.

Dem Fonds der Chemischen Industrie sei für die Unterstützung der Untersuchungen gedankt.

Experimenteller Teil

DC-Untersuchungen aller Reaktionsansätze wurden auf Aluminiumfertigfolien mit Fluoreszenzindikator der Fa. Merck durchgeführt. Anfärbung: Alkalische $\text{KMnO}_4/\text{NaIO}_4$ -Lösung, konz. Schwefelsäure und verd. Schwefelsäure/ KMnO_4 -Lösung. Laufmittel: (A) Benzol/Aceton (13:7); (B) Ether; (C) CHCl_3 /Essigester (9:1); (D) Benzol/Ethanol/Wasser (10:9:1); (E) Aceton; (F) Ether/Petrolether (1:1). – SC-Trennungen: Kieselgel (60, 70–230 mesh, ASTM) der Fa. Merck. – GC-Untersuchungen: Perkin-Elmer F-20 mit Integrator Infrotonics CRS-204. – Schmpp.: Leitz-Heitzsch-Mikroskop (unkorrigiert). – Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter 141 und Roussel-Jouan-Mikropolarimeter Typ 71. – IR: Perkin-Elmer Spektrophotometer 137. – NMR: Varian T 60, HA 100 und Bruker WH 270. – MS: Varian MAT CH-4 bei 70 eV.

(-)-L-3,4/5-Triacetoxycyclohexanon-ethylendithioacetal (**15**): Nach Lit.¹⁰⁾ wird das Silbersalz der Tetra-O-acetylchinasäure (**13**) decarboxyliert. Hierbei ist es erforderlich, daß alle Geräte und Chemikalien besonders sorgfältig getrocknet sind. Es wird dann nahezu quantitativ das labile Keton **14** erhalten, das im DC (B) einheitlich ist und sofort weiterverarbeitet werden muß. Dazu werden 6.15 g (22.6 mmol) **14** bei Raumtemp. in 15 ml (ca. 180 mmol) 1,2-Ethandithiol gelöst und dieses Gemisch auf -15°C gekühlt. Unter intensivem Rühren werden 2.5 ml BF_3 -Etherat zugegeben. Nach 0.5 h bei -15°C wird auf 20°C erwärmt und i. Vak. eingedampft. Die Lösung des Rückstands in CHCl_3 wird dreimal mit 2 N NaOH und dreimal mit gesätt. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Ether/Methanol kristallisiert. 7.3 g (93%) lange, farblose Nadeln, Schmp. 101°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74.1^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl_3). – MS: $m/e = 348$ (M^+ ; 7.1%); 307 (21.8%); 43 (100%); 28 (40.2%); 165 (22.5%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}_2$ (348.4) Ber. C 48.26 H 5.79 S 18.40 Gef. C 48.10 H 5.81 S 18.64

(-)-L-1,2/3-Cyclohexantriol (**16a**): 10.0 g (28.7 mmol) Dithioacetal **15** werden in 600 ml Ethanol mit 10 Spatellöffeln Raney-Nickel 3 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird über Celite abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und i. Vak. eingedampft; 3.92 g (ca. 53%) farbloser Sirup, der in 50 ml absol. Methanol gelöst und mit katalytischen Mengen NaOCH_3 -Lösung 2 h bei Raumtemp. hydrolysiert wird. Neutralisation mit saurem Ionenaustauscher (Dowex 50, WX-8) und Eindampfen i. Vak. liefert 1.82 g eines farblosen Öls, welches im DC (D) einheitlich ist. Aus Ethanol/Petrolether werden Kristalle erhalten. Ausb. 48%. Schmp. $129-131^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 72.8^\circ$ ($c = 1.02$ in Wasser).

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$ (132.2) Ber. C 54.35 H 9.15 Gef. C 54.22 H 9.24

¹⁵⁾ R. Grewe und S. Kersten, Chem. Ber. **100**, 2546 (1967).

(-)-Tri-*O*-benzoyl-*L*-1,2/3-cyclohexantriol (**16c**): 100 mg (0.76 mmol) **16a** werden in 2 ml Pyridin bei -10°C unter Rühren mit 0.4 ml Benzoylchlorid versetzt. Es wird über Nacht bei 20°C weitergerührt. Dann wird mit Eis/Wasser hydrolysiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert, mit $\text{N H}_2\text{SO}_4$ und verd. Natronlauge gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es werden 200 mg Sirup erhalten, der mit Ethanol/Wasser kristallisiert. Umkristallisation aus gleichem Lösungsmittel liefert 180 mg (53%), Schmp. $141-142^{\circ}\text{C}$ (Lit.⁹⁾ 142°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -190.5^{\circ}$ ($c = 0.98$ in CHCl_3) (Lit.⁹⁾ -190.8°C).

(-)-Tri-*O*-acetyl-*L*-1,2/3-cyclohexantriol (**16b**): 300 mg (2.27 mmol) **16a** in 3 ml Pyridin werden bei 0°C tropfenweise mit 1 ml (10.6 mmol) Acetanhydrid versetzt. Es wird über Nacht bei 20°C stehengelassen, dann i. Vak. eingedampft, mehrere Male mit Toluol abgezogen, mit CHCl_3 aufgenommen und in der üblichen Weise weiter gearbeitet. Nach Behandlung mit Aktivkohle in Methanol ergeben sich 470 mg (80%) Sirup, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.5^{\circ}$ ($c = 0.05$ in CH_3NO_2). - NMR (CDCl_3): $\delta = 1.40-1.85$ Ringmethylen, $1.95-2.10$ CH_3 , 1-H 5.30, 2-H 4.88, 3-H 5.09 ppm ($J_{1,2} = 3.0$, $J_{2,3} = 8.7$, $J_{3,4} = 9.1$ Hz).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (258.3) Ber. C 55.80 H 7.03 Gef. C 55.38 H 7.08

Reaktionen von **16b**: 20.1 mg **16b** (D,L-Form) werden in 1 ml Nitromethan mit 3 Moläquiv. Trifluormethansulfonsäure (TFMS) versetzt. Nach 1 h liegt nur **2** (D,L-Form) vor, denn im NMR-Spektrum verhalten sich die Signale Acetoxonium-Methyl ($\delta = 2.90$), Acetoxy-Methyl (2.15) und abgespaltene Essigsäure (2.58 ppm) wie 1:1:1. Es wird hydrolysiert und nachacetyliert. Eine GC-Analyse (Säule XE 60, 130°C) zeigt, daß nur **16b** vorliegt und kein Isomeres gebildet wurde.

80.4 mg **16b** (L-Form) werden in 1.6 ml Nitromethan mit 3 Moläquiv. TFMS umgesetzt und die Drehung polarimetrisch verfolgt. Es werden nach 40 min 50%, 1 h 30%, 2 h 18%, 3 h 16% der Anfangsdrehung gemessen. Nach 20 h wird hydrolysiert, die restlichen Acetylgruppen werden mit NaOCH_3 -Lösung abgespalten, und das freie Triol wird, wie unter **16c** angegeben, benzoiliert. Das erhaltene Tribenzoat (Schmp. 179°C) zeigt keine optische Aktivität mehr. Es ist vollständig racemisiert.

Reaktionen von Tri-*O*-acetyl-1,5-anhydro-*D*-arabit (**18b**): 1,5-Anhydro-*D*-arabit (**18a**) wird nach Lit.¹²⁾ aus **17** dargestellt und zu **18b**^{7,8)} acetyliert: Schmp. $56-57^{\circ}\text{C}$ (Lit.¹⁶⁾ 58°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72.4^{\circ}$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) (Lit.¹⁶⁾ -74.2° , $c = 1$ in CHCl_3). - NMR (C_6D_6 , 270 MHz): 1-H $\delta = 3.94$, 1'-H 3.12, 2-H 5.37, 3-H 5.23, 4-H 5.37, 5-H 3.64, 5'-H 3.17 ($J_{1,1'} = 11.6$, $J_{1,2} = 4.6$, $J_{1',2} = 8.2$, $J_{2,3} = 8.6$, $J_{3,4} = 3.4$, $J_{4,5} = 4.3$, $J_{4,5'} = 2.2$, $J_{5,5'} = 12.2$ Hz). Der Vergleich mit den bei Tri-*O*-acetyl- α -*D*-arabinosylbenzoat gefunden Werten¹⁷⁾ ergibt, daß **18b** zu etwa 30% in der ${}^4\text{C}_1$ -Konformation (zwei axiale AcO-Gruppen) vorliegt.

3.2 g (12.3 mmol) **18b** (D-Form) werden in 30 ml flüssigem HF bei 10°C 20 h äquilibriert. Nach Hydrolyse und Nachacetylierung wird ein Triacetat mit dem Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -64.2^{\circ}$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) erhalten. Dieses entspricht einer Racemisierung von 12%. Wird das Äquilibrierungsgemisch hydrolysiert, entacetyliert und anschließend benzoiliert, so ergibt sich mit 10% Ausb. ein schwer lösliches racem. Tribenzoat (**18c** (D,L-Form) mit Schmp. $175-180^{\circ}\text{C}$. (Die reine L-Form hat den Schmp. 105°C .) Nach Abtrennung des Racemats zeigt das restliche Tribenzoat der Mutterlauge nur einen geringen Racemisierungsgrad von etwa 4%.

100 mg (0.38 mmol) **18b** (D-Form) werden in 2 ml Nitromethan mit 3 Moläquiv. TFMS umgesetzt und die optische Drehung polarimetrisch verfolgt. Es werden nach 50 min 50%, 1 h 40%, 2 h 20%, 3 h 16% der Anfangsdrehung gemessen. Nach 6 h wird die Lösung hydrolysiert und das Produkt nachacetyliert. Das isolierte Triacetat zeigt keine optische Drehung mehr. Es ist zu 100% racemisiert.

¹⁶⁾ H. G. Fletcher jr. und C. J. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 1672 (1947).

¹⁷⁾ P. L. Durette und D. Horton, Carbohydr. Res. **18**, 389 (1971).

2-O-Acetyl-1,5-anhydro-3,4-O-ethyliden-D-arabit (**19**): 5.36 g (40 mmol) **18a**¹²⁾ werden mit 9.6 g (80 mmol, 11.6 ml) Acetaldehyd-diethylacetal unter Zusatz von 5 Tropfen Benzoylchlorid bei 110–120°C 52 h unter Rühren erhitzt. Der Kolben ist mit einem Steigrohr versehen, damit der sich bildende Alkohol abdestillieren kann. DC (D). Es wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit 25 ml Pyridin aufgenommen, tropfenweise unter Kühlung und Rühren mit einer Lösung von 8 ml Acetanhydrid in 25 ml Pyridin versetzt, über Nacht bei 20°C weitergerührt, i. Vak. eingedampft, mehrere Male mit Toluol nachdestilliert, der Rückstand in Eis/Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase fünfmal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der erhaltene Sirup wird aus Ether/Petrolether kristallisiert, Ausb. 5.97 g (74%), Schmp. 51–60°C, $[\alpha]_D^{20} = -82.2^\circ$ ($c = 0.985$ in CHCl₃).

C₉H₁₄O₅ (202.2) Ber. C 53.46 H 6.98 Gef. C 53.34 H 7.03

1.01 g (5.0 mmol) **19** werden in 5 ml absol. Acetonitril mit 2.89 g (5.0 mmol) Triphenylcarbenium-hexachloroantimonat behandelt. Nach 90 h wird mit Natriumacetatlösung hydrolysiert, das Produkt mit Chloroform extrahiert und nachacetyliert. Es ergibt sich ein Triacetat, das eine optische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -2.2^\circ$ ($c = 1.325$ in CHCl₃) aufweist. Dies entspricht einer Racemisierung von 97%.

D-Ketopinoylchlorid: Zu 18.2 g (100 mmol) D-Ketopinsäure¹⁴⁾, die gut getrocknet und fein pulverisiert wird, werden 50 g hochreines Thionylchlorid, destilliert über Chinolin und Leinöl, gegeben und 1 ml absol. Pyridin zugefügt. Es setzt eine lebhaft Gasentwicklung ein, die nach 0.5 h beendet ist. DC (F). Unter Kühlung der Vorlage wird unter weiterem Rühren i. Wasserstrahlvak. das überschüssige Thionylchlorid bei 40–50°C Badtemp. abgezogen. Dabei scheidet sich eine feste farblose Substanz ab. Anschließend werden an der Ölpumpe die letzten Reste von SOCl₂ abgezogen. Der Rückstand wird mit absol. Petrolether (60–70°C) erschöpfend extrahiert. In der Kälte scheiden sich lange, farblose Nadeln ab. Ausb. 14.2 g (71%), Schmp. 113°C, $[\alpha]_D^{20} = +40.3^\circ$ ($c = 1.45$ in CHCl₃).

C₁₀H₁₃ClO₂ (200.7) Ber. C 59.86 H 6.53 Cl 17.67 Gef. C 60.2 H 5.54 Cl 17.95

D-Ketopinsäureester des 1,2-O-Isopropyliden-D,L-1,2/3-cyclopentantriols (**21**): Zu 3.89 g (24.6 mmol) 1,2-O-Isopropyliden-1,2/3-cyclopentantriol (**20**)¹³⁾ in 4 ml absol. Pyridin werden unter Rühren und Kühlen (Eis/Kochsalz) in 30 min 6.15 g (30.75 mmol) D-Ketopinoylchlorid in 6 ml Pyridin getropft. Ohne Kühlung wird 24 h bei 20°C weitergerührt. Dann wird bei 60°C i. Vak. eingedampft und zweimal mit absol. Toluol nachdestilliert. Nach Extraktion mit absol. Toluol wird die organische Phase eingedampft und der erhaltene Sirup in CHCl₃ aufgenommen. Die CHCl₃-Phase wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung 1 h lang kräftig gerührt, mit gesättigter NaCl-Lösung und anschließend zweimal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i. Vak. eingedampft. Ausb. 7.9 g Rohprodukt, das im DC uneinheitlich ist. Es wird daher mit Ether/Petrolether (60–70°C) (1:1) als Elutionsmittel eine Säulentrennung durchgeführt. Ausb. 6.4 g (81%) Estergemisch als Sirup, der nach einigen Tagen kristallisiert, Schmp. 25–30°C, $[\alpha]_D^{20} = +20.3^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl₃) (nach Homogenisierung).

C₁₈H₂₆O₅ (322.4) Ber. C 67.06 H 8.13 Gef. C 67.30 H 8.20

Racemattrennung von 21: Vor der fraktionierten Kristallisation des Gemisches **21** in größerem Maßstab werden Impfkristalle nach dem von Wiberg¹⁸⁾ angegebenen Verfahren gewonnen. 2.4 g Estergemisch **21** ($[\alpha]_D^{20} = +20.3^\circ$, $c = 1.0$ in CDCl₃) in 20 ml Petrolether (60–70°C) ergeben über Nacht im Kühlschrank ca. 1.2 g kristallines Produkt mit dem Drehwert +14.6°. Mit diesem Verhältnis von Estermenge zu Lösungsmittel werden alle folgenden Kristallisationen durchge-

¹⁸⁾ K. B. Wiberg, Laboratory Technique of Organic Chemistry, McGraw-Hill, New York 1960.

führt. Bei der Bestimmung des Drehwertes der kristallinen Fraktionen zur Beurteilung des Fortganges der Diastereomeren-Trennung muß das Produkt jeweils sehr gründlich durch Zerreiben im Mörser homogenisiert werden, da die erhaltenen Drehwerte sonst stark schwanken können. Wird die fraktionierte Kristallisation so durchgeführt, daß jeweils ca. die Hälfte des eingesetzten Produktes kristallisiert, so muß dieses Verfahren fünfmal angewandt werden, bis die reinen Ester erhalten werden. Man kann jedoch bereits mit einer Kristallisation den schwerer löslichen Ester in kleiner Menge in reiner Form gewinnen. So ergeben 2.855 g (8.87 mmol) Ausgangsgemisch der diastereomeren Ester in 25 ml Petrolether (60–70°C) nach 5 h im Kühlschrank 327 mg (11 %) des reinen Esters der L/D-Form.

L/D-Form: Schmp. 92°C, $[\alpha]_D^{20} = -5.4^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

D/D-Form: Schmp. 78°C, $[\alpha]_D^{20} = +45.4^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

Für die Racemisierungsversuche werden 12.7 g (39.4 mmol) Estergemisch vom Drehwert $+20.3^\circ$ jeweils unter Animpfen mit dem schwer löslichen Ester zweimal kristallisiert. Hierbei ergeben sich 2.95 g eines Esters mit dem Drehwert $+1.3^\circ$, was einem Gehalt von 87 % L/D- und 13 % D/D-Form entspricht (74 % enantiomere Reinheit). Mit diesem Produkt wurden alle weiteren Umsetzungen durchgeführt.

1,2-O-Isopropyliden-L-1,2/3-cyclopentantriol (20) (74 % enantiomere Reinheit): 2.82 g (8.76 mmol) des Estergemisches **21** vom Drehwert $+1.3^\circ$ werden mit 981 mg (17.52 mmol) KOH in 50 ml Ethanol/Wasser (4:1) 1 h unter N_2 und Rückfluß erhitzt. DC (B). Es wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit 5 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und die wäßrige Phase mehrere Male mit insgesamt 50 ml Ether extrahiert. Die Etherphase wird danach mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der so erhaltene Sirup wird an der Ölpumpe bei 50°C Badtemp. unter Eis/Wasser-Kühlung sublimiert. 840 mg (61 %) farblose Kristalle, Schmp. 68–71°C (Schmp. des Racemats¹³ 52°C). $[\alpha]_D^{20} = -7.0^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) (Drehung der reinen L-Form ber. $[\alpha]_D^{20} = -9.5^\circ$).

L-1,2/3-Cyclopentantriol (22a) (74 % enantiomere Reinheit): 730 mg (4.62 mmol) **20** werden in 100 ml 0.1 N H_2SO_4 unter Rühren bei ca. 60°C im Laufe 1 h hydrolysiert. DC (E). Es wird mit einer Lösung von $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in Wasser neutralisiert, vom gebildeten Niederschlag über Celite/Aktivkohle abgesaugt, die klare wäßrige Lösung unter Zugabe von Ethanol i. Vak. eingedampft und der Rückstand 1 h an der Ölpumpe bei 40–50°C getrocknet. Ausb. 546 mg (100 %) farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = -42.4^\circ$ ($c = 0.986$ in Wasser) (Drehung der reinen L-Form ber. $[\alpha]_D^{20} = -57.3^\circ$). Das NMR-Spektrum stimmt mit den Daten³⁾ des bekannten Racemats überein.

Tri-O-acetyl-L-1,2/3-cyclopentantriol (22b) (74 % enantiomere Reinheit): 467 mg (3.95 mmol) **22a** in 2 ml Pyridin werden unter Rühren und Eis/Wasser-Kühlung mit 1.83 g (18 mmol, 1.7 ml) Acetanhydrid in 2 ml Pyridin tropfenweise versetzt. Es wird über Nacht bei 20°C weitergerührt, i. Vak. bei 60°C eingedampft und mehrere Male mit absol. Toluol nachdestilliert. Es wird mit CHCl_3 aufgenommen und die organische Phase nacheinander mit verd. Salzsäure, Wasser, NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen i. Vak. ergeben 820 mg (85 %) eines farblosen Sirups, $[\alpha]_D^{20} = -39.5^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) (Drehung der reinen L-Form ber. $[\alpha]_D^{20} = -53.4^\circ$). Das NMR-Spektrum stimmt mit den Daten³⁾ des bekannten Racemats überein.

Tri-O-benzoyl-L-1,2/3-cyclopentantriol (22c) (74 % enantiomere Reinheit): 76 mg (0.64 mmol) **22a** werden in 1 ml Pyridin gelöst und unter Eis/Wasser-Kühlung und Rühren tropfenweise mit 340 mg (2.42 mmol; 0.28 ml) Benzoylchlorid versetzt. DC (E). Es wird über Nacht bei 20°C weitergerührt. Dann wird das Pyridin i. Vak. abgezogen, zweimal mit absol. Toluol nachdestilliert, mit absol. Toluol extrahiert, abfiltriert, i. Vak. eingedampft, mit CHCl_3 aufgenommen, mit Eis/Wasser versetzt und die organische Phase über Nacht mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung kräftig ver-

rührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Ethanol/Wasser 144 mg (53 %) farblose Kristalle, Schmp. 104–105°C (Schmp. des Racemats¹⁹⁾ 97–99°C), $[\alpha]_D^{20} = -148.5^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3) (Drehung der reinen L-Form ber. $[\alpha]_D^{20} = -200.0^\circ$).

Reaktionen von 22b: Das Triacetat **22b** (200 mg) wird 20 h in 2 ml flüssigem HF äquilibriert. Dann wird das Reaktionsgemisch hydrolysiert, entacetyliert und anschließend wieder benzyliert. Das erhaltene Tribenzoat **22c** zeigt eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -118.0^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl_3). Die Abnahme der Drehung entspricht einer Racemisierung von 20 %.

195 mg (0.80 mmol) **22b** werden in 2 ml Nitromethan mit 3 Moläquivv. TFMS umgesetzt. Nach 3 h wird hydrolysiert, das Produkt entacetyliert und in das Trifluoracetat übergeführt, das GC-analytisch untersucht wird (50-m-Kapillarsäule QF-1; 130°C). Das Produkt ist einheitlich und besteht nur aus dem Derivat des 1,2/3-Cyclopentatriols. Die Reaktion von **22b** mit TFMS wird wiederholt und die Reaktionslösung 20 h äquilibriert. Nach Hydrolyse und Entacetylierung wird wiederum benzyliert. Es ergibt sich ein Tribenzoat **22c** mit $[\alpha]_D^{20} = -14.0^\circ$ ($c = 1.00$ in CHCl_3). Dieses bedeutet eine Racemisierung von 90 %.

¹⁹⁾ R. Steyn und H. Z. Sable, *Tetrahedron* **25**, 3579 (1969).