

Ergebnisse und Probleme der *O*-Glykosidsynthese

Von Günter Wulff und Gerhard Röhle^[*]

Die Synthese von biologisch wichtigen Naturstoffen mit mehr oder minder kompliziertem Kohlenhydratanteil wirft erhebliche Probleme auf. Im vorliegenden Fortschrittsbericht wird über neuere Entwicklungen bei der Knüpfung der *O*-Glykosidbindung – ausgehend von 1-Halogenzuckern und von 1,2-Zuckerorthoestern – berichtet. Dabei wird versucht, aufgrund reaktionsmechanistischer Überlegungen vor allem den stereochemischen Ablauf von Glykosylierungsreaktionen besser zu verstehen. Die Untersuchung der Silbersalzabhängigkeit der Koenigs-Knorr-Synthese führte zu präparativen Verbesserungen des Verfahrens und zu neuen Vorstellungen über den Reaktionsablauf. Eine wesentliche Bereicherung der präparativen Möglichkeiten zur Synthese von *trans*-Glykosiden war die Einführung von 1,2-Zuckerorthoestern als Glykosylierungskomponente. Sehr bemerkenswerte Fortschritte sind vor allem auch bei der Synthese von *cis*-Glykosiden, u. a. durch Ausnutzung von neuartigen Nachbargruppeneffekten, zu verzeichnen.

1. Einleitung

Die Darstellung von Glykosiden, vor allem von Oligo- und Polysacchariden, ist in den letzten Jahren mehr und mehr in den Blickpunkt der Forschung gerückt. Entscheidenden Einfluß auf diese Entwicklung hatte das zunehmende Interesse der Biochemiker an diesen Substanzen. Insbesondere die Glykoproteine, die immunaktiven Oligo- und Polysaccharidanteile der Bakterienzellwände und der roten Blutkörperchen, die Glykolipide (z. B. die Cerebroside und Ganglioside) und die Antibiotika mit Kohlenhydratanteil, aber auch pflanzliche Glykoside (z. B. Herzgiftglykoside, Saponine, Flavonoidglykoside) wurden intensiv untersucht. Hierdurch wurde eine recht vielversprechende Entwicklung in Gang gesetzt.

Während nämlich für Oligo- und Polypeptide, die lange Zeit im Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses standen, heute bereits die methodischen Voraussetzungen für Synthesen

höhermolekularer Verbindungen gegeben sind, müssen für den systematischen Aufbau von längeren Zuckersequenzen noch viele Probleme gelöst werden. Im Gegensatz zu Peptiden können bei Oligosacchariden nicht nur die Art der Bausteine (Sequenz), sondern auch der Verknüpfungsort zwischen zwei Kettengliedern und weiterhin die Konfiguration am anomeren C-Atom variieren. Die für solche Synthesen nötigen unterschiedlichen Schutzgruppen sind heute schon in recht großer Zahl bekannt, die Hauptschwierigkeit liegt jedoch in der Knüpfung der glykosidischen Bindung. Die Ausbeute hierbei ist meist nur recht mäßig, und die stereochemisch eindeutige Lenkung ist schwierig.

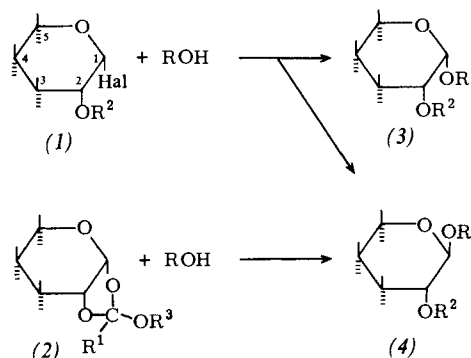
Im vorliegenden Fortschrittsbericht sollen daher im wesentlichen die Probleme der Knüpfung der Glykosidbindung selbst vom methodischen Standpunkt her erörtert werden. Es werden ausschließlich Synthesen ausgehend von 1-Halogenzuckern (1-Halogenosen) [z. B. (1)]^[***] und 1,2-Orthoestern [z. B. (2)]^[***] behandelt, die hauptsächlich zur Darstellung von

[*] Prof. Dr. G. Wulff und Dr. G. Röhle ^[**]
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
53 Bonn, Max-Planck-Straße, Immenburggelände

[**] Neue Anschrift:
Institut für Klinische Biochemie und Klinische Chemie der Universität Bonn

[***] Die Formeln der Zucker sind hier wie auch in einigen der folgenden Schemata mit Ausnahme des Substituenten an C-2 ganz allgemein formuliert. Es soll sich um pyranoiden Pentose- oder Hexose-Derivate handeln, deren weitere OH-Gruppen nicht eingezeichnet sind.

cis- (3) und *trans*-Glykosiden (4) komplizierterer Alkohole dienen.



Verfahren zur Darstellung von Glykosiden einfacherer Alkohole, z. B. die Alkoholyse von freien Zuckern (Fischersche Synthese)^[1], und speziellere Verfahren, ausgehend von ungesättigten Zuckern^[1, 2], von 1-Hydroxyzuckern^[3], von 1-*O*-Acylzuckern^[1, 4], von Zuckeranhydriden^[1, 5], von Zuckerdithioacetalen^[6, 7], von Zuckerthioglykosiden^[7a], sowie ältere Arbeiten werden hier nicht berücksichtigt. Sie sind zum Teil in der zusammenfassenden Literatur referiert^[1, 6–9]. Spezielle Angaben zur Synthese von Oligosacchariden^[10–12] und Polysacchariden^[5, 13] finden sich in der angegebenen Literatur.

2. Mögliche Reaktionswege

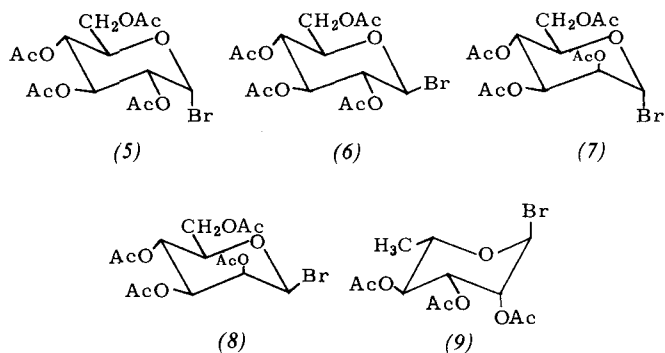
2.1. Allgemeines

Es soll zunächst versucht werden, die große Zahl der von 1-Halogenosen oder Orthoestern ausgehenden Glykosylierungsreaktionen nach ihren wahrscheinlichen Reaktionsmechanismen zu ordnen. Erst ihre Kenntnis kann den zum Teil überraschenden stereochemischen Ablauf sowie die Nebenprodukte erklären und läßt Möglichkeiten für eine Verbesserung der Ausbeuten erkennen. Die mehr präparativen Aspekte werden dann in den Abschnitten 3, 4, 5 und 6 behandelt.

Leider liegen bislang nur fragmentarische Daten zum Reaktionsmechanismus von Glykosylierungsreaktionen^[14–16] vor; allein die Solvolyse von 1-Halogenzuckern ist besser untersucht^[16]. Die Schemata in diesem Bericht und die Einteilung der Reaktionstypen basieren daher lediglich auf einer Kombination von Literaturdaten mit eigenen Ergebnissen und ordnen manche Reaktionen vorzugsweise nach ihrem stereochemischen Ablauf. Im strengen Sinne kann keiner dieser Mechanismen als bewiesen gelten; die Einteilung ist deshalb als Diskussionsbeitrag zu werten.

Bei der Darstellung der für Glykosidsynthesen viel benutzten acylierten 1-Halogenzucker erhält man in der Regel die thermodynamisch stabileren Verbindungen mit axialem Halogen an C-1. Das sind bei den vornehmlich in der C-1-Konformation [(5)–(8)] vorliegenden D-Zuckern und bei den vornehmlich in der 1-C-Konformation [z. B. (9)] vorliegenden L-Zuckern jeweils die α -Halogenide, z. B. 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucosylbromid (5) und -mannosylbromid (7) sowie 2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -L-rhamnosylbromid (9)^[17, 18].

Die entsprechenden β -Halogenide mit äquatorialem Halogen [z. B. (6) und (8)] sind nur durch kinetisch kontrollierte Reaktionen darzustellen; sie sind recht instabil und sehr viel



reaktiver als die α -Halogenide. Dies wird auf den anomeren Effekt, eine Instabilisierung durch die elektrostatische Wechselwirkung der parallelen p-Orbitale von Sauerstoff und Halogen, zurückgeführt^[18, 19]. Für Glykosidsynthesen werden fast nur die Chloride und Bromide eingesetzt.

Über den stereochemischen Verlauf der Glykosylierungsreaktion von peracylierten Halogenosen entscheidet allerdings nicht die axiale oder äquatoriale Stellung des Halogens, sondern seine Nachbarschaftsbeziehung zum Substituenten an C-2 der Halogenose. Aus den 1,2-*cis*-Halogenosen (5) und (8) erhält man in der Regel bei der Glykosylierung unter Inversion an C-1 die 1,2-*trans*-Glykoside [Typ (4)], dagegen ergeben die 1,2-*trans*-Halogenosen (6), (7) und (9) unter manchen Bedingungen 1,2-Orthoester, unter anderen jedoch ebenfalls vor allem 1,2-*trans*-Glykoside^[15, 20]. 1,2-*cis*-Glykoside [Typ (3)] sind also aus peracylierten Halogenosen relativ schwer zugänglich. Sie müssen im allgemeinen nach speziellen Verfahren dargestellt werden (s. Abschnitt 2.3 und 4).

2.2. Die Schlüsselstellung der Acyloxonium-Ionen

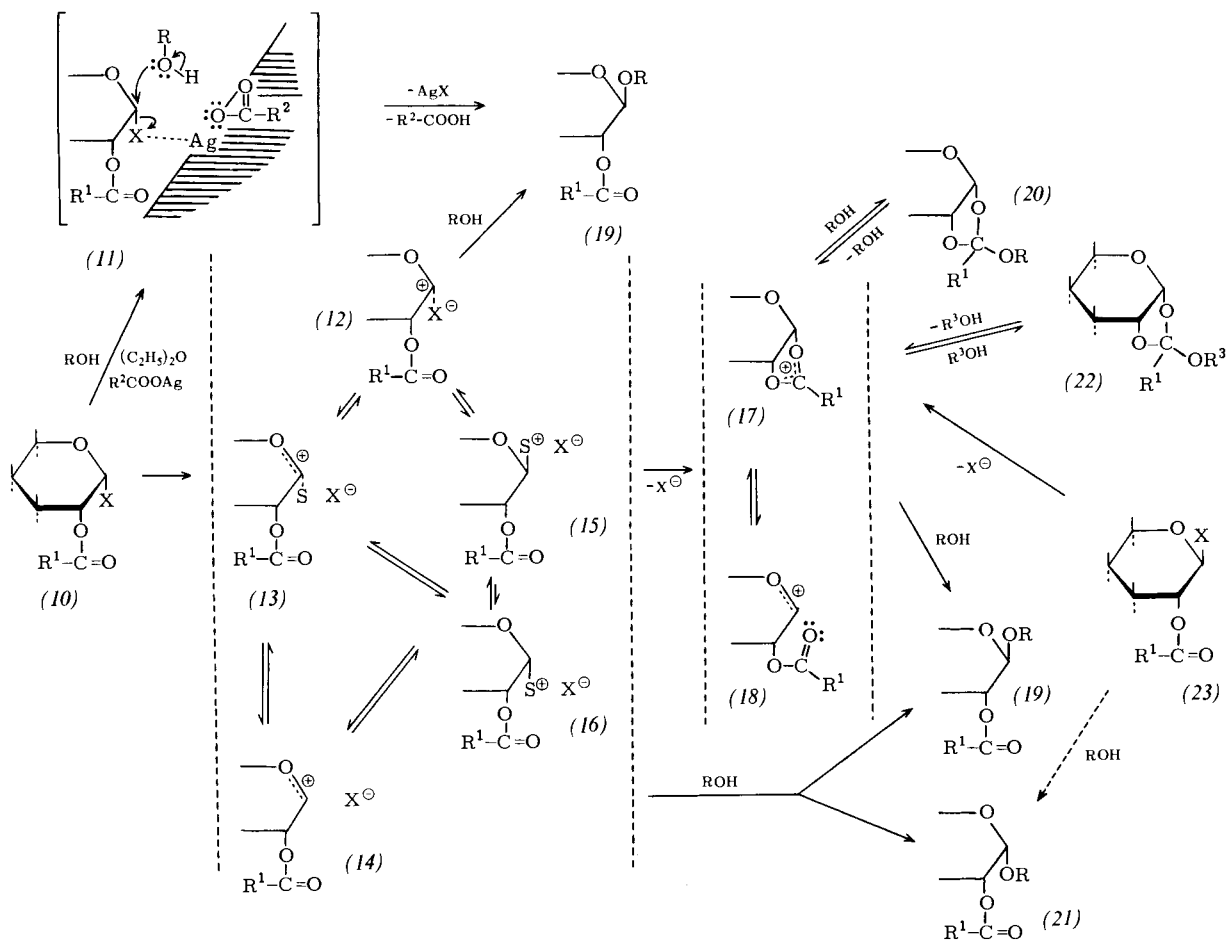
Die möglichen Reaktionswege für peracylierte 1,2-*cis*- (10) und 1,2-*trans*-Halogenosen (23) sowie für 1,2-Orthoester (22) sind im Schema 1 verzeichnet^[1].

Die bevorzugte Bildung von *trans*-Glykosiden (19) aus *cis*-Halogenosen (10) unter Walden-Inversion ließe sich am einfachsten bei Annahme eines S_N2 -Mechanismus erklären^[20], der aber, soweit bisher bekannt, bei Glykosylierungsreaktionen nur selten auftritt. Ein besonderer Fall liegt nach eigenen Untersuchungen bei Glykosylierungen in Gegenwart von unlöslichen Silberverbindungen (z. B. Ag_2CO_3 , Ag_2O , Silber-4-hydroxyvalerat) in einigen Lösungsmitteln (vor allem Diäthyläther und wohl auch Chloroform mit Jod) bei niedrigen Temperaturen vor. Hier ist der Alkohol sicher am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion beteiligt^[21, 22]. Die an der Silberverbindung adsorbierte Halogenose dürfte in einem konzentrierten Mechanismus mit dem Alkohol reagieren [vgl. (11)].

Dieser Reaktionstyp erfordert feste Silberverbindungen mit besonderer Struktur und Lösungsmittel, die zur Stabilisierung des Übergangszustandes beitragen (s. Abschnitt 3.1)^[**]. Unklar

[*] Von den an C-2 epimeren Zuckern (z. B. D-Mannose) ließe sich ein völlig analoges Schema aufstellen; es sind lediglich in diesem Falle, soweit das Halogen äquatorial vorliegt, die *cis*-Halogenosen die reaktiveren Verbindungen.

[**] Hier wie im folgenden wird die traditionelle Einteilung in S_N1 - und S_N2 -Mechanismus verwendet [23, 24]. Das von Snee [25] postulierte Auftreten von Ionenpaaren auch bei S_N2 -artigen Reaktionen wurde nicht berücksichtigt. Reaktionen sind hier nur dann über Ionenpaare formuliert, wenn deren Bildung geschwindigkeitsbestimmend ist.



Schema 1. Reaktionswege für peracylierte 1,2-*cis*- (10) und 1,2-*trans*-Halogenosen (23) sowie 1,2-Orthoester (22) (S=Lösungsmittel).

ist noch, wie die Glykosylierung in Gegenwart von Ag_2CO_3 oder Ag_2O in Benzol bei Siedetemperatur (Modifikation nach *Meystre* und *Miescher*^[26]) verläuft. Charakteristisch für alle bisher genannten Reaktionen ist, daß sie am besten in relativ unpolaren Lösungsmitteln ablaufen.

Es hat sich gezeigt, daß bei der Solvolyse der Halogenosen^[16] und bei der Glykosylierung in Gegenwart löslicher Katalysatoren oder Säureacceptoren^[27–29] wegen der leichten Bildung des mesomeriebegünstigten Glykosyl-Kations [(12)–(14)] im wesentlichen ein $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus angenommen werden muß^[**]. Dabei sind zugesetzte Basen oder Metallverbindungen nicht lediglich Säureacceptoren, sie können – u.U. unter Mithilfe des Lösungsmittels – durch einen „push-pull“-Mechanismus^[30, 31] die Geschwindigkeit der Abspaltung des Halogens ganz erheblich erhöhen.

Analog den von *Winstein* et al.^[32] und *Schleyer* et al.^[24] aufgestellten Solvolyse-Schemata könnte dann, je nach Katalysator und Lösungsmittel, die Halogenose über ein Kontaktionenpaar („intimate ion pair“) (12), ein lösungsmittelgetrenntes Ionenpaar („solvent separated ion pair“) (13) oder ein freies Ion (14) abreagieren. In stark nucleophilen Lösungsmitteln (Äther, Pyridin, etc.) ist auch mit Oxonium- [z.B. (24)] bzw. Ammonium-Ionen [z.B. (25)] vom Typ (15) unter Beteiligung des Lösungsmittels zu rechnen.

Die trotz des $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus im allgemeinen sterisch einheitlich zu *trans*-Glykosiden (19) verlaufende Reaktion könn-

te durch eine direkte Umsetzung des Alkohols mit dem Kontaktionenpaar (12) erklärt werden^[16]. Von solchen Ionenpaaren ist bekannt, daß sie unter Inversion mit Nucleophilen reagieren^[23, 24, 32, 33]. Eine solche Erklärung dürfte aber wohl nur in gewissem Umfang und nur für 1-Chlorzucker zutreffen^[34], da Untersuchungen an Brom-halogenosen mit Sub-



stituenten an C-2, die zu keiner Nachbargruppenbeziehung fähig sind, gezeigt haben, daß man hier Gemische von *cis*- und *trans*-Glykosiden erhält^[35, 36]. Demnach muß bei den peracylierten 1-Bromverbindungen eine Nachbargruppenbeziehung der 2-Acyloxy-Gruppe mit C-1 für die Stereospezifität verantwortlich sein. Diese könnte in einer Wechselwirkung der p-Orbitale des Carbonylsauerstoffs mit dem Kation [wie in (18)] oder in der Ausbildung eines Acyloxonium-Ions (17) bestehen. Dabei scheinen Solvolysen wegen des großen Überschusses an nucleophilem Reagens über (18) zu verlaufen, da im Anfangsstadium der Reaktion keine Orthoester (20) nachgewiesen werden konnten^[37]. Dagegen dürften die üblichen Glykosylierungsreaktionen mit löslichen Katalysatoren meist über das Acyloxonium-Ion (17) verlaufen.

[**] In unpolaren Lösungsmitteln mit starken Nucleophilen kann die Solvolyse auch $\text{S}_{\text{N}}2$ -Charakter annehmen [16].

Durch Untersuchungen über Acyloxonium-Ionen ganz allgemein^[38] sowie aus der Reaktionsweise intermediär aus 1,2-Zuckerorthoestern entstehender Acyloxonium-Ionen (17)^[39] ist bekannt, daß diese als ambidente Kationen prinzipiell in zweierlei Weise mit einem Alkohol reagieren können, wodurch sich für (17) zwei Reaktionsmöglichkeiten ergeben:

1. In neutraler oder alkalischer Lösung erhält man in einer kinetisch kontrollierten Reaktion überwiegend den Orthoester (20). Diese Umsetzung verläuft z. B. mit Silbersalicylat in Tetrahydrofuran fast quantitativ^[40, 41]. Über ein intermediäres Oxonium-Ion (24) vom Typ (15) bildet sich das Acyloxonium-Ion (17) und daraus der Orthoester (20) offenbar besonders leicht^[42, 43]. Auch in Kollidin^[44] oder in Triäthylamin^[45] sowie in Essigester bei Zusatz von PbCO_3 ^[46] lassen sich aus *cis*-Halogenosen die Orthoester (20) erhalten. Durch diese Verfahren ist eine einfache Darstellungsmöglichkeit für Orthoester gegeben. Zugleich bildet dieser Reaktionstyp jedoch eine unerwünschte Konkurrenzreaktion bei vielen Glykosidsynthesen. Das trifft auch für die Glykosylierung in Gegenwart unlöslicher Silberverbindungen zu. Vor allem bei sterisch gehinderten Alkoholen, die bei einer Synchronreaktion zum Glykosid zu langsam reagieren, tritt stärkere Orthoesterbildung auf.

2. Wenn die Anionen von Katalysatoren wie AgClO_4 , Pyridiniumperchlorat oder löslichen Quecksilbersalzen in geeigneten Lösungsmitteln die positive Ladung am Acyloxonium-Ion (17) blockieren, kann der Alkohol in einer thermodynamisch kontrollierten Reaktion an C-1 angreifen, wodurch stereospezifisch *trans*-Glykoside (19) entstehen. Erhöhte Reaktionstemperatur begünstigt die Bildung von (19)^[*].

Der hier beschriebene Ablauf der Glykosylierungsreaktion stützt sich entscheidend auf das Auftreten von Acyloxonium-Ionen. Wenngleich kein exakter Beweis hierfür vorliegt, erklärt doch die bekannte Reaktionsweise^[38, 39] solcher Ionen den stereochemischen Ablauf gut. Weitere Hinweise auf intermediäre Acyloxonium-Ionen sind die Entstehung von Orthoestern, von orthoesterartigen Nebenprodukten^[48–50] und von aus Orthoestern (oder Acyloxonium-Ionen) gebildeten Nebenprodukten^[49, 50] sowie die Isolierung von Acyloxonium-Salzen bei der Reaktion von *cis*-Halogenosen mit AgBF_4 ^[47]. Acyloxonium-Ionen könnten sich besonders leicht aus (14) und (15) durch nucleophilen Angriff der Carbonylgruppe auf C-1 bilden, insbesondere da das Acyloxonium-Ion stabiler als das Glykosyl-Kation ist^[47].

In stark polaren Lösungsmitteln (Acetonitril, Nitromethan) und durch Katalysatoren mit stark komplexierenden Anionen [$\text{Hg}(\text{CN})_2$ oder HgBr_2]^[51] kommt es jedoch offenbar nicht zur Ausbildung des Acyloxonium-Ions, sondern die Reaktion verläuft über das Glykosyl-Kation (14). Die Reaktion mit dem Alkohol führt dann zu *cis*- (21) und *trans*-Glykosid (19), deren Mengenverhältnis von der Struktur des Zuckers und den Reaktionsbedingungen abhängt. Es ist dies eine Möglichkeit, nach Trennung der Anomeren *cis*-Glykoside zu gewinnen^[51]. Diese Reaktion spielt jedoch auch als unerwünschte Nebenreaktion bei der Darstellung von *trans*-Glykosiden vor allem in polaren Lösungsmitteln eine Rolle.

trans-Halogenosen (23), z. B. (6), (7) und (9), setzen sich mit einem Alkohol in Gegenwart unlöslicher Silbersalze oder

Basen über das intermediäre Acyloxonium-Ion (17) im allgemeinen zu Orthoestern (20) um^[20]. Daneben entstehen in geringer Menge *cis*-Glykoside (21) durch direkte Reaktion. Entsprechend verhalten sich *trans*-1-Brom-2-acylcyclohexane^[52]. In Übereinstimmung mit den bisher postulierten Reaktionsmechanismen kann jedoch der Angriff des Alkohols auf das Acyloxonium-Ion durch Lewis-Säuren auch zum C-1 gelenkt werden, so daß unter Retention *trans*-Glykoside (19) entstehen.

Schließlich wird das Acyloxonium-Ion (17) auch als Zwischenstufe bei der Glykosidsynthese aus 1,2-Zuckerorthoestern postuliert^[39, 46]. (17) bildet sich in diesem Fall beim Erhitzen von Orthoestern (22), die von einfachen Alkoholen (z. B. Äthanol) abgeleitet sind, mit Katalysatoren, und kann mit einem zugesetzten Alkohol zum *trans*-Glykosid [(22) → (17) → (19)] reagieren. Als Konkurrenzreaktion kann die Umesterung [(22) → (17) → (20)] zum neuen Orthoester (20) eintreten. Zur Darstellung von *trans*-Glykosiden (19) ist auch die Umlagerung eines zunächst nach einem anderen Verfahren hergestellten Orthoesters in das isomere Glykosid möglich [(20) → (17) → (19)]^[39, 53] (s. Abschnitt 5).

2.3. Darstellung von *cis*-Glykosiden

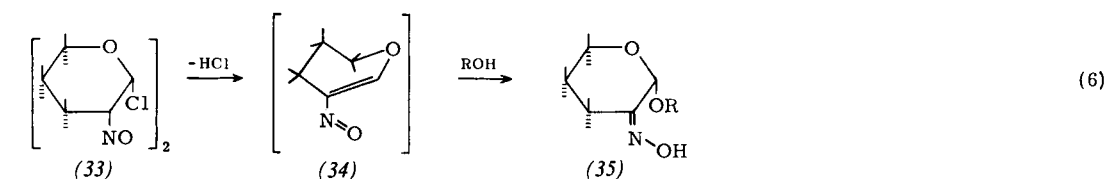
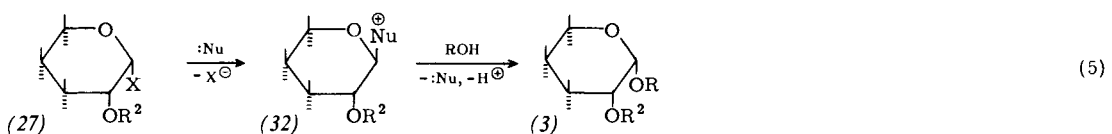
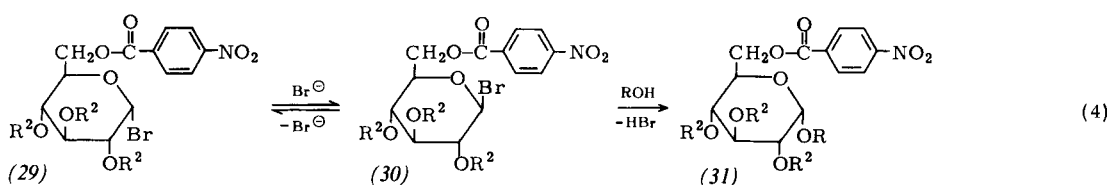
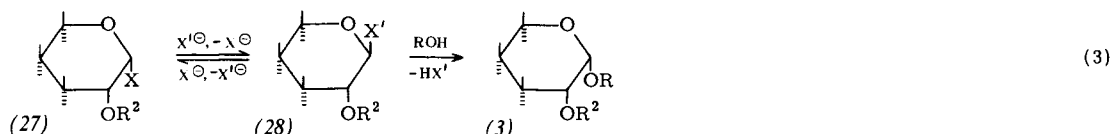
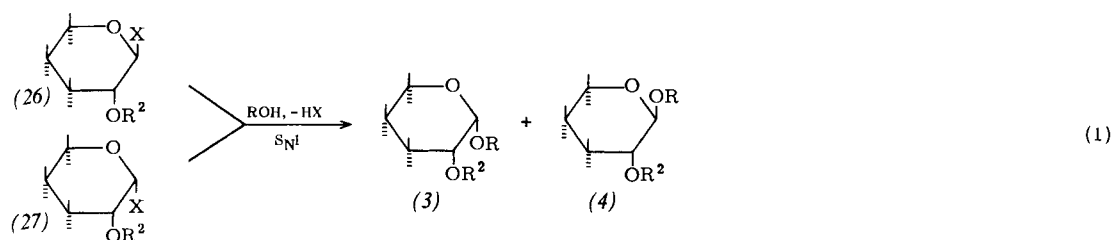
Zur gezielten Darstellung von *cis*-Glykosiden sind peracylierte Halogenosen und Orthoester aus den im vorigen Abschnitt genannten Gründen nicht gut brauchbar. Ganz allgemein geht man zur Synthese von *cis*-Glykosiden von 1-Halogenzuckern aus, die an C-2 einen Substituenten tragen, der nicht zur Nachbargruppenbeteiligung befähigt ist. Die Möglichkeiten, hierdurch systematisch *cis*-Glykoside aufzubauen, sind in Schema 2 zusammengestellt.

Umsetzungen derartiger Halogenosen [(26) oder (27)] ergeben bei Durchführung unter typischen $\text{S}_{\text{N}}1$ -Bedingungen (z. B. Solvolyse) [Gl. (1)] unabhängig von der anomeren Konfiguration an C-1 in den meisten Fällen ein Gemisch an *cis*- (3) und *trans*-Glykosid (4). Der Anteil an *cis*-Glykosid läßt sich in einem gewissen Ausmaß durch die Reaktionsbedingungen und die Art des Alkohols variieren, im wesentlichen hängt er jedoch von der Struktur der Halogenose ab.

Günstiger zur Darstellung von *cis*-Glykosiden sind die entsprechenden *trans*-Halogenosen (26) und die Anwendung von Reaktionsbedingungen, unter denen es zu einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Übergangszustand oder zur Bildung von Kontaktionenpaaren kommt [Gl. (2)]. Unpolare Lösungsmittel und unlösliche Silbersalze oder die Verwendung von 1-Chlorverbindungen sind demgemäß am günstigsten. Infolge teilweiser Isomerisierung zum *cis*-Halogenid während der Reaktion und einer Nebenreaktion über Glykosyl-Kationen können jedoch auch erhebliche Mengen an *trans*-Glykosiden bei dieser Methode entstehen.

Ein vielversprechendes Prinzip [Gl. (3)] wendet Lemieux^[54, 55] an. Eine *cis*-Halogenose (27) wird in einer Gleichgewichtsreaktion mit Tetraäthylammoniumhalogenid in das reaktivere *trans*-Halogenid (28) übergeführt, das dann schnell zum *cis*-Glykosid (3) abreagiert. Ein ähnliches Prinzip könnte auch der von Igarashi^[56] beschriebenen *cis*-Glykosidsynthese zugrunde liegen. Hierbei wird eine an C-2 benzylierte *cis*-Halogenose in Gegenwart von Silberperchlorat und Kollidin mit einem Alkohol umgesetzt. Igarashi^[57] wies allerdings

[*] In Abwesenheit anderer Nucleophile haben diese Acyloxonium-Ionen die Möglichkeit zur intramolekularen Reaktion mit weiteren benachbarten *trans*-ständigen Acylgruppen, die zu umgelagerten Produkten führt [47].



Schema 2. Möglichkeiten zur systematischen Synthese von *cis*-Glykosiden.

nach, daß bei der Umsetzung einer Halogenose mit AgClO_4 in Abwesenheit von Alkohol der relativ instabile *cis*-1-Perchlorsäureester entsteht. Zur Erklärung der außerordentlich hohen Ausbeuten an *cis*-Glykosid könnte man jedoch auch daran denken, daß primär ein *trans*-1-Perchlorsäureester (28), $\text{X}' = \text{ClO}_4$, entsteht, der bei Abwesenheit von Alkohol rasch zum *cis*-Ester isomerisiert, bei Anwesenheit von Alkohol jedoch sehr viel schneller in das *cis*-Glykosid übergeht.

Es überrascht, daß bestimmte Substituenten an C-6, C-4 und C-3 der Halogenose offenbar einen starken Einfluß auf die Stabilität der *trans*-Halogenose haben^[30, 58, 59]. So verschiebt eine *p*-Nitrobenzoylgruppe an C-6 offenbar das Gleichgewicht zwischen *cis*- und *trans*-Halogenose in Richtung zu der letzteren, so daß die sehr schnelle Abreaktion zum *cis*-Glykosid möglich wird^[30, 34, 58] [s. Gl. (4)], während ein *p*-Methoxybenzoylrest als Substituent an C-6 fast ausschließlich zum *trans*-Glykosid führt^[34].

Die Tatsache, daß positiv geladene Substituenten an C-1 in äquatorialer Stellung am stabilsten sind – der inverse anomere Effekt^[60] –, ergibt eine weitere Möglichkeit zur Bildung von reaktiven *trans*-Verbindungen. West und Schuerch^[61] setzten *cis*-Halogenosen mit einem Nucleophil (:Nu), z. B. mit Triäthylamin, um, wobei sich eine *trans*-konfigurierte Onium-Verbin-

dung (32) [vgl. auch (25)] bildete, die mit Alkoholen zu *cis*-Glykosiden abreagierte [s. Gl. (5)].

Einen ganz anderen dirigierenden Effekt nutzte Lemieux^[62] bei der Glykosylierung mit 2-Nitroso-*cis*-halogenosen (33) aus [Gl. (6)]. Diese Halogenosen reagieren in Dimethylformamid über ein intermediär gebildetes Nitrosoglykal (34) unter stereospezifischer 1,4-Addition des Alkohols an das Diensystem in hoher Ausbeute zum *cis*-Glykosid (35)^[63]. Aus diesem kann das *cis*-Glykosaminid oder auch das *cis*-Glykosid gewonnen werden (s. Abschnitt 4.6).

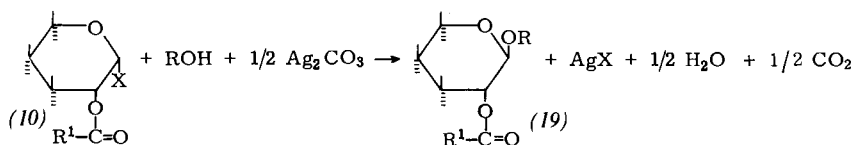
3. Glykoside aus 1-Halogenosen mit zur Nachbargruppenbeziehung befähigten Substituenten an C-2

Seit den erfolgreichen Untersuchungen von Koenigs und Knorr^[64] aus dem Jahre 1901 sind 1-Halogenzucker in großem Umfang unter den verschiedensten Bedingungen mit Alkoholen zu Glykosiden umgesetzt worden. Im folgenden wird über einige neuere Ergebnisse berichtet^[*].

[*] In den Zitaten wird keine Vollständigkeit angestrebt. Es werden neben den methodischen Fortschritten jeweils lediglich einige charakteristische Beispiele möglichst aus neuerer Zeit erwähnt.

3.1. In Gegenwart unlöslicher Salze

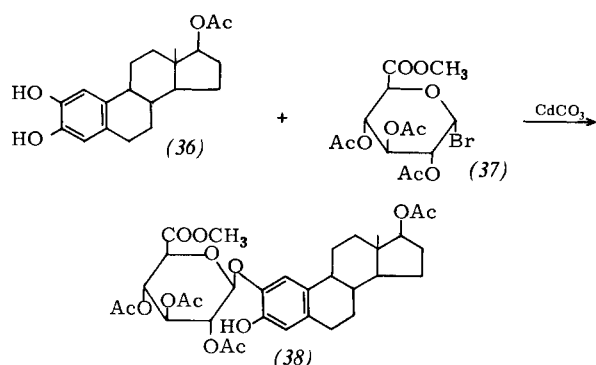
In der ursprünglichen Form setzte man in der Koenigs-Knorr-Synthese die Halogenose mit einem Alkohol in Gegenwart einer unlöslichen Silberverbindung, meist Ag_2O oder Ag_2CO_3 , um (Zusammenfassung s. ^[65–67]). Das dabei gebildete Wasser



reagiert ebenfalls mit der Halogenose und vermindert die Ausbeute. Zur Entfernung des Wassers werden heute vor allem die folgenden Verfahren angewendet:

1. Dem Reaktionsgemisch wird ein anorganisches Trockenmittel zugesetzt (z. B. Drierite), und man arbeitet bei Raumtemperatur. Dieses Verfahren ist häufig zur Synthese von Oligosacchariden herangezogen worden, bei denen die Halogenose (in Chloroform oder Methylenchlorid) in Gegenwart von Ag_2CO_3 , CaSO_4 und J_2 mit dem Alkohol umgesetzt wird z. B.^[68-70] Das Verfahren liefert bei primären Alkoholen gute Ergebnisse. Man nimmt an, daß Jod die Bildung von orthoesterartigen Nebenprodukten verhindert^[48], wohl durch die Stabilisierung eines zum Glykosid führenden bimolekularen Übergangszustandes am Ag_2CO_3 ^[22].

2. Vor allem zur Synthese von Steroidglykosiden ist die Variante von *Meystre* und *Miescher*^[26] in größerem Umfange herangezogen worden, bei der in Benzol als Lösungsmittel das gebildete Wasser azeotrop abdestilliert wird. Die Ausbeuten sind mäßig bis gut^[26, 71, 72], jedoch können bei empfindlichen Alkoholen Wasserabspaltung und sonstige Veränderung eintreten^[65]. *Conrow* und *Bernstein*^[73] konnten zeigen, daß die sonst sehr schwer darzustellenden Glykoside phenolischer Steroide mit CdCO_3 (anstelle der Silberverbindungen) in siedendem Toluol gut zu erhalten sind. Selbst Östrogene mit Brenzcatechinstruktur [z. B. (36)], die von Silberverbindungen oxidiert werden, konnten in Gegenwart dieses neuen Katalysators in Toluol mit dem Glucuronsäurehalogenid (37) zum Glucuronid (38) umgesetzt werden^[73a], *trans*-Alkylglykoside kön-

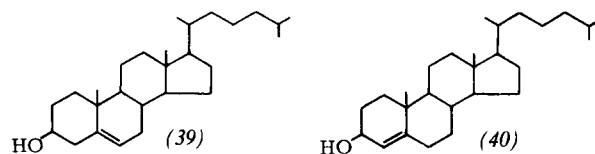


nen auch vorteilhaft in Gegenwart von HgO gewonnen werden^[74].

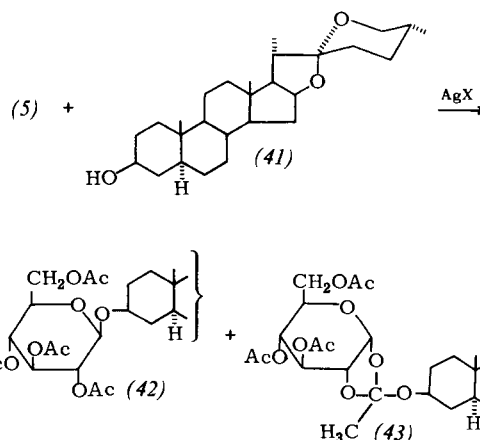
Die Ausbeuten bei den genannten Glykosylierungsreaktionen sind, insbesondere bei sekundären Alkoholen, häufig recht mäßig. Auch durch einen größeren Überschuß an Halogenose

können sie nicht wesentlich gesteigert werden. Das beruht auf Nebenreaktionen, deren Produkte zum Teil selbst wiederum glykosyliert werden können. Neben der Reaktion mit Wasser ist es hauptsächlich die Reaktion zum Orthoester (20)^[40] und zu den aus dem intermediären Acyloxonium-Ion (17) gebildeten Produkten (z. B. Alkylacetat, Alkyl-3,4,6-tri-*O*-

acetyl- α - und - β -glucopyranosid)^[43, 49, 50]. Auch in Abwesenheit eines Alkohols setzt sich die Halogenose mit Ag_2O oder Ag_2CO_3 zu orthoesterartigen Produkten um^[40, 43, 48, 50]; die Reaktion wird aber nach einem bestimmten Umsatz sehr langsam^[40, 43]. Das strukturell noch unbekannte Hauptprodukt dieser Reaktion geht bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes sehr leicht in einen 2,3,4,6-Tetra-*O*-acyl-Zucker über^[43, 50]. Bei unserer neuen Variante der Glykosylierung^[21, 40] setzen wir die Halogenose mit dem Alkohol in Gegenwart des Silbersalzes einer Hydroxycarbonsäure (vorzugsweise der 4-Hydroxyvaleriansäure) in Diäthyläther als Lösungsmittel um. Sehr wesentlich ist hierbei die Art des Lösungsmittels. Vor allem Steroidalkohole [z. B. Cholesterin (39) und Tigogenin (41)] lassen sich nach dieser Methode in guten Ausbeuten glykosylieren^[40] (s. Tabelle 3). Da kein Wasser entfernt werden muß (aus dem Silbersalz entstehen die freie Hydroxycarbonsäure und AgHal) und die Reaktion noch bei -10°C mit erheblicher Geschwindigkeit abläuft, eignet sich die Methode auch für chemisch sehr empfindliche Alkohole. Allylalkohole der Steroidreihe [z. B. 4-Cholesten-3-ol (40)], die üblicherweise



se unter Wasserabspaltung zum Dien (z. B. 3,5-Cholestadien) reagieren, können nach der genannten Methode glykosyliert werden^[40]. Die Reaktion in Diäthyläther bei niedriger Temperatur ist auch für Ag_2O günstig, jedoch erhält man damit leichter Orthoester^[40].



Interessant im Hinblick auf die Funktion der Silberverbindung bei dieser Reaktion ist der Vergleich der Ausbeuten in Gegenwart verschiedenartiger Silbersalze (s. Tabelle 1).

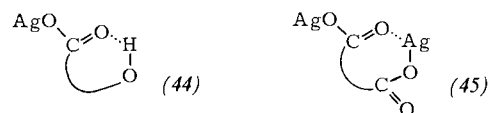
Tabelle 1. Abhängigkeit der Ausbeute an Glucosid (42) und Orthoester (43) von der Silberverbindung AgX. Reaktion von Tigogenin (41) mit 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucosylbromid (5) in Diäthyläther bei 20 °C unter Standardbedingungen [40]. n = Mögliche Ringgliederzahl bei der Silberverbindung.

AgX	Ausb. [%]		n
	(42)	(43)	
C ₂ H ₅ —COOAg	24	—	—
Cl ₃ C—COOAg	25	—	—
HOCH ₂ —(CH ₂) ₄ —COOAg	26	—	9
CH ₃ —CHOH—(CH ₂) ₃ —COOAg	25	—	8
CH ₃ —CHOH—(CH ₂) ₂ —COOAg	55	1	7
	65 [a]	2	
CH ₃ —CHOH—CH ₂ —COOAg	40	20	6
	60	30	
Silbersalicylat	50 [a]	40	6
C ₂ H ₅ —COH(CH ₃)—COOAg	41	—	5
Disilbermaleinat	55 [a]	5	7
Disilbermalonat	40	20	6
Disilberoxalat	35	5	5
Ag ₂ CO ₃	45	1	4
Ag ₂ O	50	5	—
AgNO ₃	40	—	—

[a] Bei -10 °C.

Überraschenderweise erwiesen sich die „klassischen“ Silberverbindungen Ag₂O und Ag₂CO₃ hier nicht als die besten Reaktionspartner, sondern neben dem schon genannten Silber-

mit dem Zucker zu reagieren^[49, 76]. Bei Salzen einfacher Säuren (Propionsäure, Trichloressigsäure) sowie 6- und 5-Hydroxycarbonsäuren bildeten sich tatsächlich bevorzugt die 1-Acylglykosen. Anscheinend haben die Silbersalze der 4-, 3- und 2-Hydroxycarbonsäuren wie auch die der 1,4-, 1,3- und 1,2-Dicarbonsäuren in Lösung und z.T. im Kristall die Möglichkeit zu einer intramolekularen oder auch intermolekularen Nachbargruppenbeziehung zwischen —OH oder —OAg und der Carbonylgruppe [z.B. in (44) bzw. (45)], die das Ausmaß eines nucleophilen Angriffs des Säure-Anions auf den Zucker herabsetzt. Der Zusammenhang zwischen Ausbeute und Ringgliederzahl ist offensichtlich^[1].



Zum besseren Verständnis der Rolle des Alkohols bei dieser Reaktion wurden die Stereochemie^[49] und die Kinetik näher untersucht^[22]. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist von der Menge und der Art des Alkohols abhängig (s. Abb. 1). Zusätzliche Versuche mit konkurrierenden, verschieden starken Nucleophilen, wobei Geschwindigkeit und Produktverteilung bei der Reaktion verglichen wurden, zeigten ebenfalls eindeutig, daß der geschwindigkeitsbestimmende und der produktbestimmende Schritt der Reaktion identisch sind. Im Gegensatz zu Solvolysereaktionen von Halogenosen und von Glykosylier-

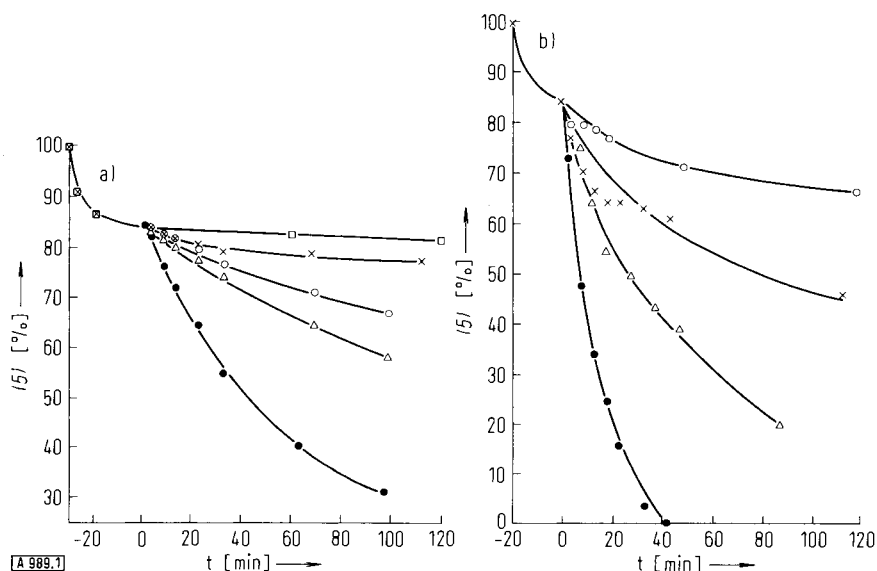


Abb. 1. a) Kinetik der Umsetzung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucosylbromid (5) in Diäthyläther bei 0 °C in Gegenwart von Ag₂CO₃ mit Methanol (● : 1.07, Δ : 0.53, ○ : 0.32, × : 0.11, □ : 0 Äquivalente CH₃OH). b) Wie Abb. 1 a; Umsetzung aber mit äquivalenten Mengen ● : Wasser, Δ : Methanol, × : Isopropylalkohol, ○ : Cholesterin (39). Alkohole bzw. Wasser wurden erst nach der Anfangsreaktion von Ag₂CO₃ mit (5) nach 30 bzw. 20 min zugesetzt. Aufgetragen ist die Menge an nicht umgesetztem (5) [22].

4-hydroxyvalerat waren Silbersalze anderer Hydroxycarbonsäuren (vor allem der Salicylsäure)^[75] und Dicarbonsäuren (vor allem der Maleinsäure) besonders günstig. Auffallend ist ein Zusammenhang zwischen Produktbildung und dem Abstand der beiden funktionellen Gruppen im Silbersalz. Grundsätzlich sind sowohl die Carboxygruppe (unter Bildung von 1-Acylglykosen) als auch die Hydroxygruppe des Silbersalzes imstande, anstelle des zu glykosylierenden Alkohols

in Gegenwart von löslichen Katalysatoren ist hier also der Alkohol am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligt.

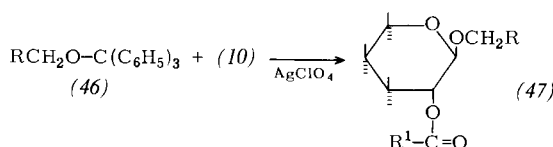
Die Reaktion selbst kann wohl am besten wie in (11) gezeigt wiedergegeben werden^[22]. Wesentlich ist, daß sie offenbar

[*] Unklar ist noch, warum Silbersalze, in deren Anion sich ein sechsgliedriger Ring ausbilden kann, in stärkerem Maße zur Orthoesterbildung neigen.

nur an der Oberfläche eines unlöslichen Silbersalzes ablaufen kann; dabei tritt das Halogen der Halogenose zunächst mit dem Silber in Wechselwirkung, und erst bei Zugabe des Alkoholes kommt es durch eine „push-pull“-Wirkung zur eigentlichen Reaktion. Der postulierte Ablauf hat eine gewisse Ähnlichkeit mit dem von Kornblum et al.^[77] für die Reaktion von Alkylhalogeniden mit Silbernitrat und -nitrit angenommenen Mechanismus.

3.2. In Gegenwart löslicher Katalysatoren

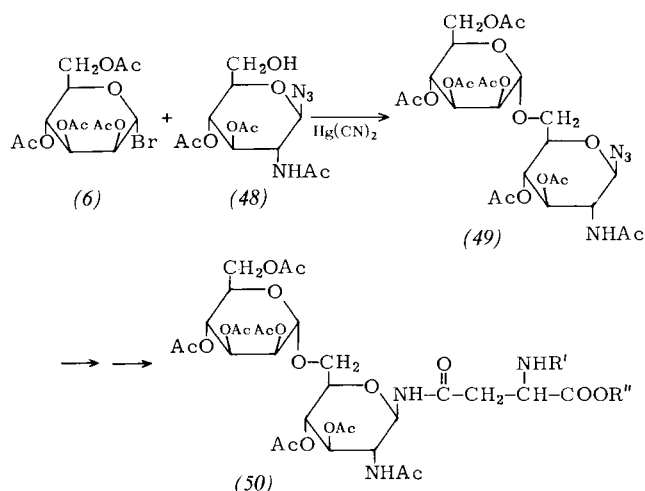
In steigendem Umfange werden bei der Koenigs-Knorr-Synthese zur Herstellung von *trans*-Glykosiden lösliche Katalysatoren eingesetzt, die meist schneller reagieren und z. T. den Vorteil des Arbeitens in homogener Phase bieten. Für Oligosaccharidsynthesen verwendet man vorzugsweise $\text{Hg}(\text{CN})_2$, HgBr_2 oder AgClO_4 . Silberperchlorat wurde vor allem in Kombination mit Ag_2CO_3 eingesetzt^[78, 79], um die Reaktionsgeschwindigkeit zu erhöhen.



Gut bewährt hat sich auch die Umsetzung der in Trityläther überführten Alkohole (46) mit Halogenosen in Gegenwart von AgClO_4 nach Bredereck^[129]. Auf diese Weise lassen sich primäre Alkohole in guten Ausbeuten in die *trans*-Glykoside (47) umwandeln^[129, 80]. In beiden Fällen bilden sich wohl zunächst die 1-Perchloratzucker^[57, 81], die schnell zu den Acyloxonium-Ionen (17) weiterreagieren können^[29].

Von den schon seit längerem benutzten Quecksilbersalzen wird heute vornehmlich das von Helferich^[82] eingeführte $\text{Hg}(\text{CN})_2$ verwendet^[83]. Man arbeitet meist in Benzol/Nitromethan als Lösungsmittel, da so weitgehend *trans*-Glykoside gebildet werden, während in reinem Nitromethan das *cis*-Glykosid überwiegen kann^[84, 85]. Die Methode wurde z. B. von Jeanloz et al. (z. B.^[86, 87]) in umfangreichem Maße zur Synthese von biologisch interessanten Oligosacchariden herangezogen. Als Beispiel sei die Synthese einer Glykoprotein-vorstufe beschrieben, bei der aus einem Glucosamin-Derivat (48) und 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannosylbromid (6) in 74 % Ausbeute das α -verknüpfte *trans*-Disaccharid (49) entsteht^[86]. Nach Reduktion der Azid- zur Aminogruppe wird (49) mit einem Asparaginsäure-Derivat zu einem Strukturtyp (50) umgesetzt, der in Glykoproteinen auftritt. Auch von anderen Arbeitsgruppen wurde die Umsetzung in Gegenwart von $\text{Hg}(\text{CN})_2$ häufig verwendet, vor allem zur Oligosaccharidsynthese (siehe z. B.^[88-90]).

Problematisch ist die Darstellung von Oligosacchariden und Glykosiden, in denen 2-Amino-2-desoxy-zucker den glykosidisch gebundenen Anteil bilden. Es ist zwar bei den entsprechenden Halogenosen während der Glykosylierung auch eine Nachbargruppenbeteiligung des Substituenten an C-2 möglich (z. B. bei 2-*N*-Acetyl-, 2-*N*-Benzoyl-, 2-*N*-Benzyl-oxycarbonyl-zuckern), und die Reaktion führt daher zu *trans*-Glykosiden^[91]. Allerdings sind die Ausbeuten meist niedrig, da diese Halogenosen relativ instabil sind und man häufig auch Oxazolin (68)^[91a, 92] oder Oxazolidon-Derivate isoliert^[92].



Wie schon erwähnt, bilden sich mit $\text{Hg}(\text{CN})_2$ in polaren Lösungsmitteln^[84, 85] in erheblichem Maße *cis*-Glykoside. Durch die ebenfalls von Helferich^[51, 93] eingeführte Mischung $\text{Hg}(\text{CN})_2/\text{HgBr}_2$ kommt man bei der Glykosylierung in polaren Lösungsmitteln zu noch besseren Ausbeuten an *cis*-Glykosiden. Das ohnehin entstehende HgBr_2 beschleunigt die Dissoziation der Halogenosen durch Komplexbildung (wahrscheinlich mit $[\text{HgBr}_3]^-$)^[93]. Zur Isolierung der reinen Glykoside muß die Mischung von *cis*- und *trans*-Glykosid aufgetrennt werden. Obwohl die Mischung meist nicht mehr als 50% *cis*-Glykosid enthält, war dies doch bis vor kurzem wohl die beste *cis*-Glykosidsynthese, die vor allem zur Darstellung von α -verknüpften Disacchariden herangezogen wurde^[51, 93, 94]. Primäre Alkohole liefern allerdings meist *trans*-Glykoside^[88, 95]; *trans*-Halogenosen, z. B. 2,3,4-Tri-*O*-acetyl- α -L-rhamnosylbromid (8), ergeben bei dieser Methode ebenfalls in sehr guten Ausbeuten *trans*-Glykoside^[96].

4. *cis*-Glykoside aus 1-Halogenosen mit nicht zur Nachbargruppenbeziehung befähigten Substituenten an C-2

4.1. Aus *cis*- oder *trans*-Halogenosen unter typischen $\text{S}_{\text{N}}1$ -Bedingungen

Werden Halogenosen mit einem nicht zur Nachbargruppenbeziehung befähigten Substituenten an C-2 (in diesem Fall wird meist der Benzylätherrest verwendet) unter typischen $\text{S}_{\text{N}}1$ -Bedingungen mit Alkoholen umgesetzt, so erhält man sowohl aus der *cis*- als auch aus der *trans*-Halogenose das gleiche Mengenverhältnis von *cis*- und *trans*-Glykosid [s. Gl. (1)]. Vielleicht müßten auch einige in Abschnitt 4.2 genannte Synthesen ausgehend von *trans*-Halogenosen hier eingeordnet werden, da möglicherweise die zugehörige *cis*-Halogenose das gleiche Verhältnis an *cis*- und *trans*-Glykosid ergeben würde. So stellten Austin et al.^[36] durch Umsetzung des α - und β -Chlorids der 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-D-glucose bzw. -D-galaktose Gemische von *cis*(α)- und *trans*(β)-Glucosiden bzw. Galaktosiden her, aus denen sich beide Anomere rein gewinnen ließen. Das Verfahren wurde später auch auf andere Zucker übertragen^[97], doch sind die Ausbeuten an *cis*-Glykosid im allgemeinen mäßig.

Als funktionelle Gruppen an C-2 für Halogenosen von 2-Amino-2-desoxy-zuckern, die keine Nachbargruppeneffekte ausüben, sind die 2,4-Dinitroanilino-^[98], *p*-Methoxy-benzyliden-

amino-^[99], Bis(phenoxy)phosphinylamino-^[92], Dichloroacetyl-amino-^[100] und Trifluoroacetyl-amino-Gruppe^[101] benutzt worden. Auch hier werden bei der Glykosylierung Gemische von *cis*- und *trans*-Glykosiden erhalten, die getrennt werden müssen. Das Verfahren wird bei den Aminozuckern zur Gewinnung von *cis*- und von *trans*-Glykosaminiden verwendet.

4.2. Aus *trans*-Halogenosen unter Inversion

Seit langem geht man zum systematischen Aufbau von *cis*-Glykosiden von *trans*-Halogenosen aus [s. Gl. (2)], die an C-2 einen nicht zur Nachbargruppenbeziehung befähigten Substituenten tragen (ältere Arbeiten s.^[1, 6, 9, 10]).

Wolfrom et al.^[102, 103] setzten die Nitraterstergruppierung an C-2 ein, die jedoch das Halogen an C-1 stark desaktiviert. Während man bei primären Alkoholen noch erträgliche Ausbeuten erhält^[102], nehmen diese bei sekundären Alkoholen, speziell bei der Disaccharidsynthese^[103], stark ab. Zur Darstellung von α -D-Xylosiden ist die Chlorsulfat-Schutzgruppe^[104], die durch Acylierung mit SO_2Cl_2 leicht einzuführen ist, und zur Darstellung von β -D-Mannosiden^[105] die 2,3-Carbonyldioxy-Gruppierung mit Erfolg benutzt worden.

Sehr gut eignen sich auch die 2-Trichloracetoxyl- und die 2-Hydroxy-Gruppe an C-2 als funktionelle Gruppe ohne Nachbargruppeneffekt^[106–108]. Vor allem von Helferich und Müller^[108–110] wurde die Glykosylierung mit 3,4,6-Tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosylchlorid und - β -D-galaktopyranosylchlorid in Benzol in Gegenwart von Quecksilbersuccinat^[108, 109] sowie in Methylenchlorid in Gegenwart von Silbercarbonat/Silberperchlorat^[110] sorgfältig untersucht. Sie erhielten überraschend gute Ausbeuten insbesondere an α -verknüpften Oligosacchariden der Glucose und Galaktose (s. Tabelle 3).

4.3. Durch vorherige Anomerisierung der Halogenose

Lemieux, Hendriks et al.^[54, 55] führten zur *cis*-Glykosidsynthese die halogenidionen-katalysierte Reaktion von *cis*-Halogenosen ein [s. Gl. (3)]. Dabei setzten sie jeweils perbenzylierte *cis*-Halogenosen der D-Glucose^[54], D-Galaktose^[110a] oder L-Fucose^[110b] mit Alkoholen in Gegenwart von Tetraäthylammoniumbromid und Äthyläthylisopropylamin (Hünigsche Base) um. In Methylenchlorid (u. U. mit Zusatz von Dimethylformamid) als Lösungsmittel erhielten sie in bemerkenswert guten Ausbeuten (s. Tabelle 3) *cis*-Glykoside. Bei zu Acylwanderung neigenden Substituenten im Alkoholanteil ließ sich auch die Hünigsche Base durch ein Molekularsieb ersetzen^[110b]. Mit Hilfe dieser Methode konnten neben Disacchariden bereits zwei Trisaccharide synthetisiert werden, die als Bestandteile von blutgruppenaktiven Oligosacchariden fungieren^[110a, 110b].

Igarashi et al.^[56] untersuchten die Umsetzung von *cis*-Halogenosen mit Alkoholen in Gegenwart von Silberperchlorat und sym-Kollidin in mehreren Lösungsmitteln. Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnten sie zu einer außerordentlich spezifischen *cis*-Glykosidsynthese in Diäthyläther als Lösungsmittel gelangen. So erhielten sie mehrere α -verknüpfte Disaccharide aus zwei Molekülen D-Glucose in sehr guten Ausbeuten (s. Tabelle 3).

Dieses Verfahren ist die konsequente Weiterentwicklung der von Hasegawa et al.^[111] beschriebenen Reaktion in Gegenwart

von Ag_2CO_3 und AgClO_4 in Chloroform (Benzol) mit 10–20% Dioxan, die ebenfalls, wenn auch nicht in so guten Ausbeuten, *cis*-Glykoside ergibt.

4.4. Stereochemische Lenkung der Glykosylierung durch Substituenten an der Halogenose

Neuerdings wurde gefunden, daß bestimmte Substituenten an C-6, C-4 und C-3 der Halogenose den stereochemischen Ablauf der Reaktion stark beeinflussen, so daß die Reaktion gelenkt werden kann [s. Gl. (4)]. Nach ersten Beobachtungen von Ishikawa und Fletcher^[58] an 6-*p*-Nitrobenzoyl-halogenosen, die bei der Solvolyse im wesentlichen *cis*-Glykoside liefern, untersuchten Fréchet und Schuerch^[34] systematisch den Einfluß des Substituenten an C-6 der Halogenose (51) auf das Verhältnis von *cis*- und *trans*-Glykosid bei der Solvolyse (s. Tabelle 2).

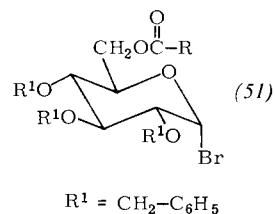


Tabelle 2. Methanolyse von (51) zum *trans*- (β -) und *cis*- (α -)Methylglykosid [34].

R	<i>trans</i> : <i>cis</i>
<i>p</i> -CH ₃ O—C ₆ H ₄	93 : 7
C ₆ H ₅	84 : 16
3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃	75 : 25
CH ₃	65 : 35
<i>p</i> -NO ₂ —C ₆ H ₄	8 : 92

Es zeigt sich eine geradezu verblüffende Abhängigkeit des *cis-trans*-Verhältnisses der gebildeten Methylglykoside vom Substituenten an C-6^[34]; allerdings ist dieses Verhältnis stark von der Konzentration des Alkohols und den Reaktionsbedingungen abhängig^[30]. Flowers et al.^[59, 112] konnten dann an Fucose-Derivaten nachweisen, daß auch ein Substituent an C-3 und C-4 den stereochemischen Ablauf der Glykosylierung beeinflusst.

Die entsprechenden 1-Chlorverbindungen reagieren meist unter weitgehender Inversion (wohl wegen der Bildung von Kon-taktionenpaaren)^[34], und auch bei der Umsetzung der Bromide in Gegenwart unlöslicher Silbersalze unter $\text{S}_{\text{N}}2$ -Bedingungen erhielten wir unabhängig vom Substituenten an C-6 entgegen den vorher beschriebenen Umsetzungen jeweils Inversion^[49].

Inzwischen konnte bereits die Brauchbarkeit dieses neuen Verfahrens zur Synthese von α -verknüpften Steroidglykosiden^[113] und Oligosacchariden nachgewiesen werden^[59, 114, 115] (s. Tabelle 3).

4.5. Ausnutzung des inversen anomeren Effekts

West und Schuerch^[61] setzten *cis*-Halogenosen zunächst mit einem starken Nucleophil (Triäthylamin, Dimethylsulfid oder Triphenylphosphan) um, das nur unter Bildung einer Onium-Verbindung mit der Halogenose reagieren kann [s. Gl. (5)].

Diese reaktive Zwischenspezies reagierte dann mit Alkohol fast ausschließlich zum *cis*-Glykosid ab. Über die Anwendungsbreite dieser vielversprechenden Methode ist noch nichts bekannt.

4.6. Aus 2-Nitroso-halogenosen

Im Gegensatz zu den bisher angeführten Substituenten an C-2 der Halogenose besitzt die Nitrosogruppe bei der Glykosylierung eine *cis*-dirigierende Wirkung. Auf dieser Tatsache bauten Lemieux, Nagabhushan et al. eine leistungsfähige Methode zur Synthese von *cis*-Glykosiden auf^[116].

Die Nitrososucker vom Typ (33) [vgl. Gl. (6)] erhält man in einfacher Weise aus den gut zugänglichen acetylierten Glykalen [z. B. dem Glucal (52)] durch *cis*-Addition von Nitrosylchlorid zu (53)^[117]. Diese Verbindungen kristallisieren als Dimere. Die Glykosylierung von Alkoholen gelingt am besten in Dimethylformamid bei Raumtemperatur ohne Zusatz eines Säurefängers. Die komplizierten Gleichgewichtssysteme nach dem Lösen von (53) in DMF wurden sowohl in Abwesenheit^[118] als auch in Anwesenheit von Alkohol^[63] genau untersucht.

Die Kondensation mit einem Alkohol verläuft selbst bei komplizierten Zucker-Derivaten, z. B. der schwer zu glykosylierenden 1,2:5,6-Diisopropyliden- α -D-glucufuranose (54), mit guten Ausbeuten.

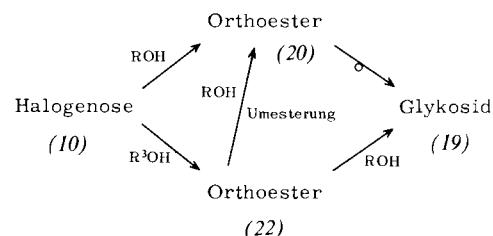
Der Anteil an *trans*-Glykosid ist im allgemeinen gering^[63]; in einem Fall wurden allerdings 8.7% *trans*-Produkt^[63], in einem anderen unter veränderten Bedingungen sogar überwiegend *trans*-Glykosid isoliert^[119]. Zur Entoximierung eignet sich am besten Acetaldehyd/HCl oder TiCl_4 ^[120]. Die Ketozucker (56) lassen sich in hohen Ausbeuten isolieren, werden aber meist direkt weiter reduziert. Mit NaBH_4 oder B_2H_6 verläuft die Reaktion bei den vom Glucal ausgehenden Synthesen recht stereoselektiv. Neben 96% α -D-Glucosido-Derivat [z. B. (57)] entstehen nur 4% α -D-Mannosido-Derivat^[55]. Dagegen erhält man bei den vom Galaktal ausgehenden Synthesen die α -D-Galaktosido- und die α -D-Talosido-Verbindung in vergleichbaren Mengen. Das gleiche gilt für die direkte Reduktion der Oximinoglykoside, die nur im Falle

des Glucals stereoselektiv ist und zu mehr als 90% zur α -D-Glucosaminido-Verbindung [z. B. (58)] führt^[121] (Schema 3). Das beschriebene Verfahren eignet sich gut zur Darstellung von *cis*-Glykosiden^[55, 116] und *cis*-Glykosaminiden^[116, 121]. Es ist jedoch relativ umständlich, und die Abtrennung von Nebenprodukten kann problematisch werden. Besonders günstig dürfte die Methode zur Einführung der in der Natur häufig vorkommenden α -verknüpften D-Glucosaminid-^[116, 121] und D-Glucosid-Reste^[55, 116] sein (s. Tabelle 3).

5. Glykoside aus Orthoestern

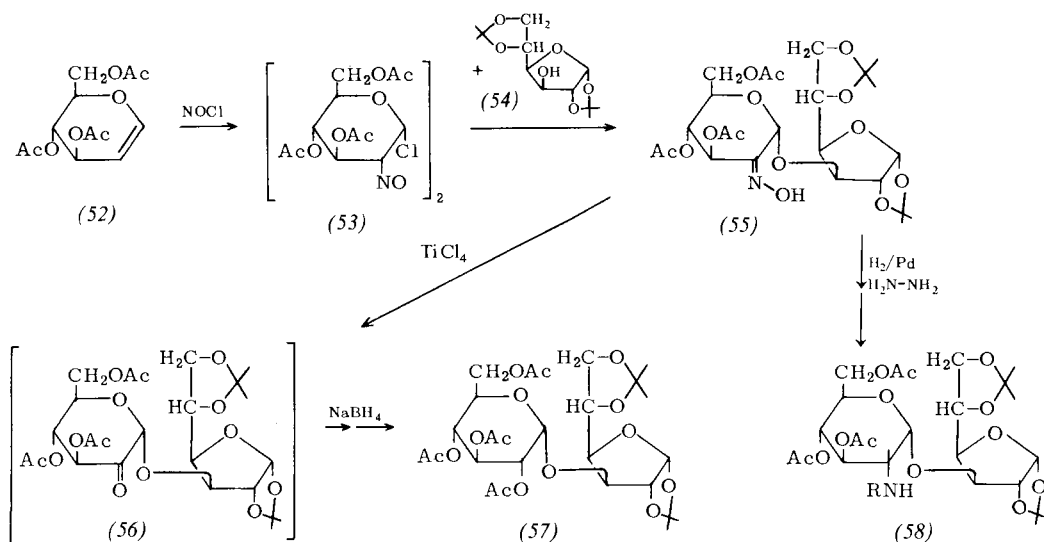
Unter den Verfahren zur Darstellung von *trans*-Glykosiden (19) hat der Weg über die Zuckerorthoester (22) in den letzten zehn Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Neben einigen anderen Arbeitsgruppen haben vor allem Kochetkov et al.^[39, 46, 53, 122] die Orthoester-Methode konsequent untersucht und angewendet (Übersicht s.^[39]).

Von einer Halogenose (10) ausgehend wird zunächst der Orthoester (22) eines einfachen Alkohols R^3OH hergestellt, der dann mit dem zu glykosylierenden komplizierteren Alkohol ROH zum Glykosid (19) umgesetzt wird. Man kann auch direkt den Orthoester (20) des komplizierteren Alkohols darstellen^[41, 53, 123] und diesen dann zum Glykosid umlagern^[53, 124].



ROH = zu glykosylierender Alkohol
 R^3OH = Methanol, Äthanol oder *tert.*-Butanol

Die Darstellung der Orthoester gleicht weitgehend der Koenigs-Knorr-Synthese; man geht von einer acylierten Halogenose, einem Alkohol und einem halogenbindenden Zusatz aus. *trans*-Halogenosen (23) reagieren in neutraler oder basischer



Schema 3. Beispiel für die Anwendung von Gl. (6). Die Ausbeute ist jeweils auf eingesetzte Diisopropylidenglucose (54) bezogen. (55) entsteht in 59% Ausbeute, (58) in 52% Ausbeute (+ <5% α -D-Mannosamin-Derivat), (57) in 43% Ausbeute (+ ca. 1.5% α -D-Mannose-Derivat).

Lösung direkt zum Orthoester^[125], jedoch können auch die leichter zugänglichen *cis*-Halogenosen (10) eingesetzt werden. Man erhält Orthoester [(20), (22)] aus *cis*-Halogenosen am besten in Gegenwart eines stark nucleophilen Lösungsmittels, das selbst keine feste Bindung, sondern lediglich ein Oxonium-(24) oder Ammonium-Ion (25) bilden kann; daraus entsteht leicht über das Acyloxonium-Ion (17) der Orthoester (20). Beispielsweise bilden sich Orthoester aus *cis*-Halogenosen und einem Alkohol mit Kollidin^[44], mit PbCO₃ in Essigester^[46] und mit Silbersalicylat in Tetrahydrofuran^[41]. Mit letzterer Methode^[41] läßt sich gerade von sehr komplizierten Alkoholen in fast quantitativer Ausbeute der Orthoester herstellen. Die Reaktion verläuft hier, wie kinetische Untersuchungen und die Prüfung der Nebenprodukte zeigten, unter Beteiligung des Lösungsmittels Tetrahydrofuran [(10) → (24) → (17) → (20)]^[42]. Sehr günstig zur Darstellung von Orthoestern ist auch die Umsetzung von *cis*-Halogenosen mit einem Alkohol in Gegenwart von Tetrabutylammoniumbromid, wobei es intermediär zur Anomerisierung in die *trans*-Halogenose kommt^[45]. Über eine primäre Anomerisierung zum β -Nitrat verläuft auch die Reaktion von *cis*-Halogenosen mit Alkoholen in Gegenwart von Silbernitrat. Das β -Nitrat reagiert über die Acyloxonium-Ionen-Stufe weiter zum Orthoester^[126].

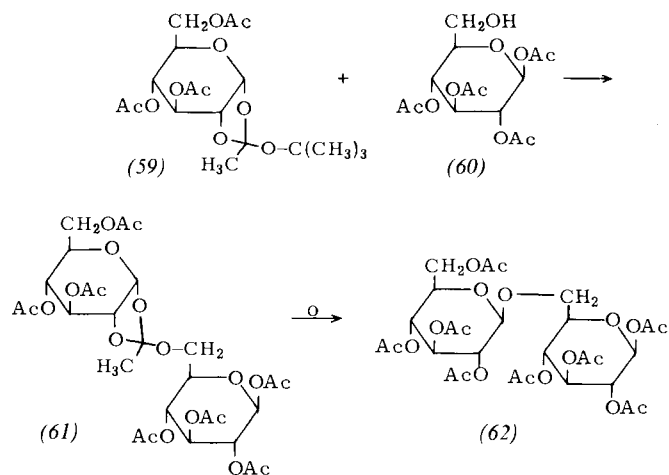
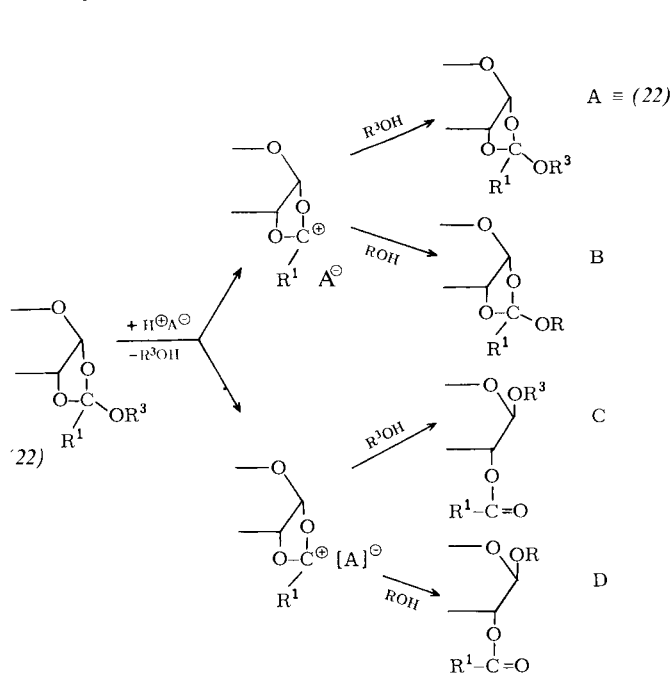
Ein charakteristisches Merkmal von Zuckerorthoestern ist ihre Empfindlichkeit gegen Säuren, die in wäßriger Lösung zur Hydrolyse führt. Unter völligem Wasserausschluß kann der Orthoester mit einem Alkohol ROH in Gegenwart katalytischer Mengen Säure oder Lewis-Säure zum Glykosid umgesetzt werden. Grundsätzlich sind dabei die Reaktionsprodukte A–D zu erwarten.

Die Orthoester A und B entstehen durch Umesterung, wobei A \equiv (22) (Ausgangsverbindung) ist. D ist das gewünschte Glykosid, C das Glykosid des einfacheren Alkohols. Die Produktbildung läßt sich durch Wahl der Reaktionsbedingungen weitgehend beeinflussen. Um die Entstehung von A und C zu unterbinden, geht man im allgemeinen von Orthoestern niedriger Alkohole aus, die sich während der Reaktion leicht abdestillieren lassen, oder man wählt einen Rest wie den tert. Butylrest^[53], der aus sterischen Gründen kaum zur Rekombi-

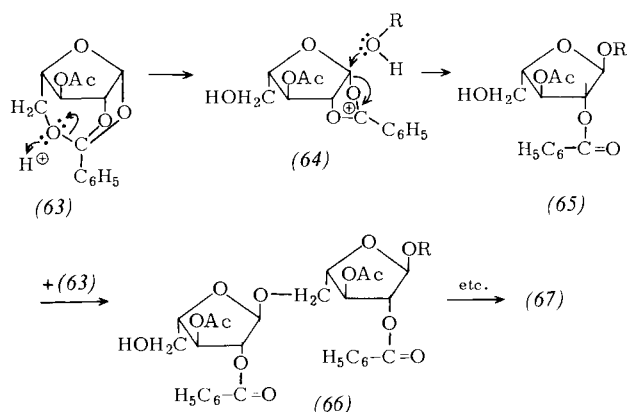
nation neigt, so daß der zugesetzte Alkohol ROH mit größerer Wahrscheinlichkeit an den Zucker gebunden wird. Die mit sehr guten Ausbeuten verlaufende Glykosylierung mit tert.-Butylorthoestern leidet allerdings unter der Instabilität dieser Verbindungen und der damit verbundenen schwierigen Reproduzierbarkeit der Glykosylierungsreaktion.

Über die Bildung von Orthoester oder Glykosid entscheidet das Mengenverhältnis von Katalysator zu Orthoester, das „kritische Verhältnis“^[39]. Oberhalb des kritischen Wertes erhält man bevorzugt Glykosylierung (C, D), unterhalb Umesterung (A, B). Die Betrachtung des Reaktionsschemas macht deutlich, daß bei einer hohen Konzentration des Katalysators (H^+A^\ominus) dessen Anion die positive Ladung des Acyloxonium-Ions maskieren kann, wodurch der nucleophile Angriff von ROH behindert ist und stattdessen am glykosidischen C-1 erfolgt. Bei geringerer A^\ominus -Konzentration ist der direkte Angriff und damit eine erneute Orthoesterbildung wahrscheinlicher^[39]. Allerdings wird bei höherer Katalysatorkonzentration auch die Bildung weiterer Nebenprodukte wie des Acetats ROAc^[127, 128] und des Dialkyläthers ROR^[128, 129] sehr erheblich. Auch *cis*- und *trans*-3,4,6-Tri-*O*-acylglykoside können entstehen^[130, 131]. Die Lage des kritischen Wertes ist für jede Lösungsmittel-Katalysator-Kombination charakteristisch. In polaren Lösungsmitteln wie Nitromethan sind z.B. HgCl₂ oder HgBr₂ geeignete Katalysatoren, während in unpolaren Lösungsmitteln wie Chlorbenzol und Dichloräthan vorzugsweise die Perchlorate von Pyridin oder Lutidin eingesetzt werden. Die letztgenannten Kombinationen geben die besten Ausbeuten.

Die Orthoester-Methode ist in zahlreichen Fällen erfolgreich zur Glykosidsynthese angewendet worden. Neben den Glykosiden einfacher Alkohole konnten solche z.B. von Hydroxyaminosäuren^[53, 123], von Steroid- und Triterpenalkoholen^[46, 127, 128], von Glycerin-Derivaten^[132] und vor allem von Sacchariden^[39, 46, 53, 122] dargestellt werden. Die Di- und Oligosaccharidsynthese dürfte die besondere Stärke dieser Methode sein. Als Beispiel sei eine Zweistufenreaktion zur Synthese der Peracetylgentiobiose (62) angeführt^[53] (s. auch Tabelle 3).



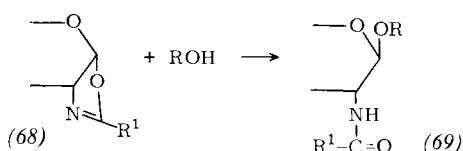
Mit der Orthoester-Methode lassen sich auch relativ gut Polysaccharide aufbauen^[5, 13, 39, 133]. Man kann von 1,2-Orthoester-Derivaten ausgehen, die noch eine freie Hydroxygruppe im Molekül besitzen, und diese Derivate analog der Disaccharidsynthese zu Polysacchariden polykondensieren. Besonders



elegant jedoch ist die Polymerisation von tricyclischen Orthoestern [z.B. (63)], da hierbei kein Alkohol abgespalten zu werden braucht. Man benötigt lediglich einen Initiatoralkohol, der nach der sauer katalysierten Ringöffnung am glykosidischen C-1 des Zuckers angreift und dabei eine OH-Gruppe im Zucker freisetzt (65), die nun ihrerseits zu (66) glykosyliert werden kann. Durch vielfache Wiederholung des Vorganges erhält man unter Polymerisation lineare Polysaccharide (67), wie das Beispiel der Synthese eines Arabinans zeigt^[133].

Ein Nachteil ist, daß der elektrophile Angriff des H^+ auch am Sauerstoff von C-2 erfolgen kann, wodurch nicht nur 1→5-, sondern auch 1→2-verknüpfte Arabinose-Einheiten entstehen. Im vorliegenden Beispiel enthielt das in 20% Gesamtausbeute erhaltene Arabinan 92% 1→5- und 8% 1→2-Verknüpfungen^[133]. Bei tricyclischen Xylose-Orthoestern kann es auch anstelle der Kondensation zur Anhydrid-Bildung kommen^[134].

Wie Micheel et al.^[135] und später auch andere Autoren^[136, 137] zeigten, kann man in Analogie zu den Orthoestern bei den 2-Amino-2-desoxy-zuckern aus Oxazolin-Derivaten (68) häufig sehr gut die *trans*-Glykosaminide (69) herstellen.

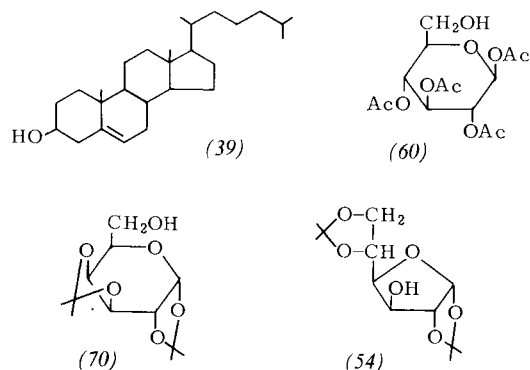


6. Ausblick

In Tabelle 3 sind die Ausbeuten der Glucosylierung von vier Alkoholen nach mehreren Verfahren zusammengestellt[*]. Man sieht, daß gerade die in den letzten Jahren entwickelten Verfahren auffallende Fortschritte erbracht haben. Insbesondere ist es erstaunlich, daß heute offenbar *cis*-Glykoside ähnlich gut wie *trans*-Glykoside darstellbar sind. Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß die Ausgangssubstanzen für die Herstellung der *cis*-Glykoside meist wesentlich schwerer zugänglich sind. Dagegen war noch vor wenigen Jahren z.B. die Darstellung von *cis*-verknüpften Disacchariden auf direktem Wege nur mit äußerst mäßigen Ausbeuten möglich; meist wurden *trans*-Glykoside isomerisiert^[138]. Es muß jedoch noch

[*] Die Angabe von Ausbeuten ist wegen des unterschiedlichen Zeitaufwandes (u.a. für die Herstellung der Glykosylierungskomponente), der unterschiedlichen Reinheit der Endprodukte und der schwierigen Reproduzierbarkeit mancher Synthesen sehr problematisch. Trotzdem scheinen uns die Zahlenwerte einen gewissen Überblick über die Leistungsfähigkeit der Methoden zu geben.

abgewartet werden, ob und inwieweit sich die zum Teil sehr jungen Verfahren^[54–56, 61, 109, 114] auch an anderen Beispielen bewähren.



Trotz dieser Fortschritte ist jedoch insbesondere die Synthese längerer Sequenzen von Oligosacchariden nach wie vor problematisch. Vielleicht könnte die für Oligopeptide bewährte Synthese an unlöslichen Polymeren nach Merrifield^[147] eine erhebliche Verbesserung bringen. Für den systematischen Aufbau von längeren Oligosaccharidsequenzen nach dieser Methode benötigt man eine Reihe von Schutzgruppen unterschiedlicher Reaktivität. Einmal muß das Anfangsglied der Kette mit Hilfe einer Ankergruppierung so fest an das Polymere gebunden werden, daß es sich später bei der Abspaltung von Schutzgruppen und bei der Glykosylierung nicht vom Polymeren ablöst. Nach Beendigung der Synthese muß diese Gruppierung aber ohne Veränderung der Oligosaccharidkette wieder abspaltbar sein. Hierfür wurden bisher die mit Ozon spaltbare Allylalkoholgruppierung^[148], die photochemisch spaltbaren Nitrobenzyl- und Nitroveratrylalkoholgruppierungen^[149, 150] sowie die alkalisch spaltbaren Carbonsäure^[151, 152] und Sulfonsäureestergruppierungen^[152] eingesetzt.

Neben ausdauernd geschützten Hydroxygruppen am Zucker muß die für die spätere Glykosylierung jeweils benötigte Hydroxygruppe temporär geschützt und leicht regenerierbar sein. Die Auswahl dieser Schutzgruppen hängt in starkem Maße von den übrigen vorhandenen Gruppierungen ab; günstig erscheinen die mit Hydrazin unter Cyclisierung spaltbare β -Benzoylpropionyl^[153], die mit Thioharnstoff spaltbare Chloracetyl-, die alkalisch spaltbare *p*-Nitrobenzoyl^[154, 155] oder die mit Hg-Salzen spaltbaren 1-Thioglykoside^[156].

Die entscheidende Schwierigkeit der Glykosidsynthese am Polymeren liegt darin, daß es keine Glykosylierungsreaktion gibt, die auch nur annähernd quantitativ verläuft. Mit zunehmender Kettenlänge wird daher die Zahl und Menge der Fehlsequenzen sehr stark ansteigen. Daher kann trotz gewisser Anfangserfolge in der Synthese von Di- und Trisacchariden^[148, 150–152, 155, 157] dieses Verfahren, wie auch die systematische Synthese höherer Oligosaccharide nach anderen Methoden, erst dann sinnvoll eingesetzt werden, wenn die Ausbeuten im eigentlichen Verknüpfungsschritt wesentlich erhöht worden sind. Wegen der zahlreichen Nebenreaktionen und der dadurch bedingten Nebenprodukte gelingt es auch durch einen großen Überschuß an Glykosylierungsreagens nicht, die Ausbeuten entscheidend zu steigern.

Für die künftigen Arbeiten zeichnen sich daher zwei mögliche Richtungen ab. Zum einen müssen die bekannten Syntheseprozesse weiter optimiert werden; dies könnte durch genaue Kenntnis des Mechanismus der jeweiligen Glykosylierungs-

Tabelle 3. Vergleich der Ausbeuten bei der Glucosylierung der vier Alkohole Cholesterin (39), 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose (60), 1,2:3,4-Diisopropyliden- α -D-galaktopyranose (70) und 1,2:5,6-Diisopropyliden- α -D-glucofuranose (54) nach mehreren Verfahren. Die Ausbeuten sind auf den eingesetzten Alkohol bezogen.

trans-Glykoside (β -Glykoside)	(39) [%]	(60) [%]		(70) [%]		(54) [%]	
	[a]	[a]	[b]	[a]	[b]	[a]	[b]
Ag ₂ O, Ag ₂ CO ₃ bei RT mit Trockenmittel	33 [139] 55 [40]	74 [140]	64 [140]	41 [141]	—	—	10 [142]
Ag ₂ O, Ag ₂ CO ₃ bei Siedetemp.	43 [26]	—	—	—	—	—	—
Ag-4-hydroxyvalerat in Äther bei niedriger Temp.	58 [40]	—	—	—	—	—	—
Hg(CN) ₂	26 [143]	—	—	—	21 [88]	—	—
AgClO ₄ , Alkohol als Trityläther	—	58 [29]	—	25 [29]	—	—	—
mit Äthyl-orthoester	45 [46]	61 [53] [c]	—	52 [46]	43 [46]	28 [46]	—
mit tert.-Butyl-orthoester	61 [53]	75 [53] [c]	—	—	—	46 [53]	28 [53]
cis-Glykoside (α -Glykoside)							
aus trans-Halogenosen [Gl. (2)]	29 [107] 51 [144] [d]	25 [102] 63 [110]	50 [145] 61 [110]	68 [110] —	66 [110] 54 [109]	—	1.8 [146] 37 [110]
Anomerisierung [Gl. (3)]	—	75 [56]	—	65 [54]	—	42 [54] 57 [56]	—
Substituenteneinfluß von C-6 [Gl. (4)]	—	—	—	63 [114]	—	—	—
aus 2-Nitrososuktern [Gl. (6)]	37 [116] [e]	—	—	—	36 [55]	43 [55] [e]	23 [55]

[a] Ausbeute mit Schutzgruppen.

[b] Ausbeute ohne Schutzgruppen.

[c] Zweistufenverfahren.

[d] Ausbeute bezogen auf Glykosylierungskomponente.

[e] Ausbeute bezogen auf das Glucosid (ohne NO) mit Schutzgruppen.

reaktion und der Nebenreaktionen erheblich erleichtert werden. Zum anderen sollte man nach neuartigen Verknüpfungsprinzipien Ausschau halten, da insgesamt gesehen die Verbesserungsmöglichkeiten der bisherigen Verfahren begrenzt erscheinen.

Für die Mitteilung noch unveröffentlichter Ergebnisse sind wir den Herren Professoren B. Helferich, Bonn, K. Igarashi, Osaka (Japan), N. K. Kochetkov, Moskau (UdSSR), R. U. Lemieux, Alberta (Canada), C. Schuerch, Syracuse (USA) und U. Zehavi, Rehovot (Israel) sehr zu Dank verpflichtet. An den angeführten eigenen Arbeiten waren Dr. W. Krüger, Dr. U. Schmidt und Dr. W. Schmidt in hervorragender Weise beteiligt. Die Arbeiten wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Herrn Professor R. Tschesche, Bonn, danken wir für die Förderung, Herrn Professor H. Paulsen, Hamburg, für die Durchsicht des Manuskripts.

Eingegangen am 5. März 1973,
ergänzte Fassung am 15. Januar 1974 [A 989]

- [1] Zusammenfassung: R. J. Ferrier, Fortschr. Chem. Forsch. 14, 389 (1970).
- [2] R. U. Lemieux u. S. Levine, Can. J. Chem. 42, 1473 (1964); R. J. Ferrier, N. Prasad u. G. H. Sankey, J. Chem. Soc. C 1969, 587; G. Alfredsson u. P. J. Garegg, Acta Chem. Scand. 27, 556 (1973).
- [3] M. Kuhn u. A. v. Wartburg, Helv. Chim. Acta 51, 1631 (1968).
- [4] S. Inaba, M. Yamada, T. Yoshino u. Y. Ishido, J. Amer. Chem. Soc. 95, 2062 (1973).
- [5] C. Schuerch, Accounts Chem. Res. 6, 184 (1973).
- [6] J. Staněk, M. Cerný, J. Kocourek u. J. Pacák: The Monosaccharides. Academic Press, New York 1963, S. 255ff.
- [7] W. G. Overend in W. Pigman u. D. Horton: The Carbohydrates. 3. Aufl. Academic Press, New York 1970, S. 279.
- [7a] R. J. Ferrier, R. W. Hay u. N. Vethaviasar, Carbohyd. Res. 27, 55 (1973).
- [8] L. Hough u. A. C. Richardson in S. Coffey: Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Elsevier, Amsterdam 1967, Vol. I, Teil F, S. 327ff.
- [9] J. Conchie, G. A. Levvy u. C. A. Marsh, Advan. Carbohyd. Chem. 12, 157 (1957).
- [10] J. Staněk, M. Cerný u. J. Pacák: The Oligosaccharides. Academic Press, New York 1965, S. 60ff.

- [11] R. J. Ferrier, R. D. Guthrie u. T. D. Inch, Carbohyd. Chem. 1970, 1; J. S. Brimacombe, R. J. Ferrier, R. D. Guthrie u. T. D. Inch, ibid. 4, 1 (1971); 5, 1 (1972).
- [12] N. K. Kochetkov, O. S. Chizhov u. A. I. Bochkov, MTP Int. Rev. Sci.-Org. Chem., Ser. One 7, 147 (1973).
- [13] N. K. Kochetkov, Pure Appl. Chem. 33, 53 (1973).
- [14] Eine gute Übersicht des Standes von 1954 und eine sehr anregende Übertragung neuerer theoretischer Konzepte auf die Glykosylierungsreaktionen gibt R. U. Lemieux [15].
- [15] R. U. Lemieux, Advan. Carbohyd. Chem. 9, 1 (1954).
- [16] Zusammenfassung: B. Capon, Chem. Rev. 69, 407 (1969).
- [17] L. J. Haynes u. F. H. Newth, Advan. Carbohyd. Chem. 10, 207 (1955).
- [18] P. L. Durette u. D. Horton, Advan. Carbohyd. Chem. 26, 49 (1971).
- [19] E. L. Eliel, Angew. Chem. 84, 779 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 739 (1972); S. David, O. Eisenstein, W. J. Hehre, L. Salem u. R. Hoffmann, J. Amer. Chem. Soc. 95, 3806 (1973).
- [20] H. S. Ishell u. H. L. Frush, J. Res. Nat. Bur. Standards 43, 161 (1949).
- [21] G. Wulff, G. Röhlé u. W. Krüger, Angew. Chem. 82, 480 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. 9, 455 (1970).
- [22] G. Wulff u. G. Röhlé, Chem. Ber. 105, 1122 (1972).
- [23] C. K. Ingold: Structure and Mechanism in Organic Chemistry. Cornell Univ. Press, Ithaca, N. Y. 1969.
- [24] D. J. Raber, J. M. Harris, R. E. Hall u. P. v. R. Schleyer, J. Amer. Chem. Soc. 93, 4821 (1971).
- [25] R. A. Sneen u. J. W. Larsen, J. Amer. Chem. Soc. 91, 362 (1969); R. A. Sneen u. H. M. Robbins, ibid. 94, 7868 (1972).
- [26] C. Meystre u. K. Miescher, Helv. Chim. Acta 27, 231 (1944).
- [27] B. Lindberg, Acta Chem. Scand. 1, 710 (1947).
- [28] G. L. Mattok u. G. O. Phillips, J. Chem. Soc. 1958, 130.
- [29] H. Bredereck, A. Wagner, D. Geissel, P. Gross, U. Hutten u. H. Ott, Chem. Ber. 95, 3056 (1962), und frühere Arbeiten.
- [30] F. J. Kronzer u. C. Schuerch, Carbohyd. Res. 27, 379 (1973).
- [31] Y. Pocker u. D. N. Kevill, J. Amer. Chem. Soc. 87, 4760, 4771, 4778, 5060 (1965).
- [32] A. F. Diaz, I. Lazdins u. S. Winstein, J. Amer. Chem. Soc. 90, 1904 (1968).
- [33] A. Streitwieser, T. D. Walsh u. J. R. Wolfe, J. Amer. Chem. Soc. 87, 3682 (1965).
- [34] J. M. Fréchet u. C. Schuerch, J. Amer. Chem. Soc. 94, 604 (1972).
- [35] A. J. Rhind-Tutt u. C. A. Vernon, J. Chem. Soc. 1960, 4637.
- [36] P. W. Austin, F. E. Hardy, J. G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. Soc. 1964, 2128; 1965, 1419.
- [37] G. Wulff u. W. Schmidt, unveröffentlicht.

- [38] S. Hünig, *Angew. Chem.* 76, 400 (1964); *Angew. Chem. internat. Edit.* 3, 548 (1964).
- [39] N. K. Kochetkov u. A. F. Bochkov in R. Bognár, V. Bruckner u. Cs. Szántay: Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds. Akadémiai Kiadó, Budapest 1971, Vol. IV, S. 77.
- [40] G. Wulff, G. Röhle u. W. Krüger, *Chem. Ber.* 105, 1097 (1972).
- [41] G. Wulff u. W. Krüger, *Carbohydr. Res.* 19, 139 (1971).
- [42] G. Wulff, W. Schmidt u. W. Krüger, noch unveröffentlicht.
- [43] G. Wulff, *Cron. Chim. (Milano)*, im Druck.
- [44] B. Helferich u. K. Weis, *Chem. Ber.* 89, 314 (1956).
- [45] R. U. Lemieux u. A. R. Morgan, *Can. J. Chem.* 43, 2199 (1965).
- [46] N. K. Kochetkov, A. Ya. Khorlin u. A. F. Bochkov, *Tetrahedron* 23, 693 (1967).
- [47] H. Paulsen, *Advan. Carbohydr. Chem.* 26, 127 (1971).
- [48] H. R. Goldschmid u. A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* 39, 2025 (1961).
- [49] G. Wulff, G. Röhle u. U. Schmidt, *Chem. Ber.* 105, 1111 (1972).
- [50] G. Wulff u. W. Schmidt; VI. Internat. Symposium on Carbohydrate Chemistry, Madison, USA, Aug. 1972. Abstracts S. 57.
- [51] B. Helferich u. J. Zirner, *Chem. Ber.* 95, 2604 (1962).
- [52] S. Winstein u. R. E. Buckles, *J. Amer. Chem. Soc.* 64, 2780 (1942).
- [53] N. K. Kochetkov, A. F. Bochkov, T. A. Sokolovskaya u. V. J. Snyatkova, *Carbohydr. Res.* 16, 17 (1971).
- [54] K. B. Hendriks, Ph. D. Thesis, Department of Chemistry, University of Alberta 1971; zit. in [55]; R. U. Lemieux, K. B. Hendriks u. K. James, *J. Amer. Chem. Soc.*, im Druck; R. U. Lemieux u. R. V. Sick, *ibid.*, im Druck.
- [55] R. U. Lemieux, K. James u. T. L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.* 51, 42 (1973).
- [56] K. Igarashi, I. Irisawa u. T. Honma, VI. Internat. Symposium on Carbohydrate Chemistry, Madison (USA), Aug. 1972, Abstracts S. 56.
- [57] K. Igarashi, T. Honma u. J. Irisawa, *Carbohydr. Res.* 15, 329 (1970).
- [58] T. Ishikawa u. H. G. Fletcher, *J. Org. Chem.* 34, 563 (1969).
- [59] M. Dejter-Juszynski u. H. M. Flowers, *Carbohydr. Res.* 28, 61 (1973).
- [60] R. U. Lemieux u. A. R. Morgan, *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 1889 (1963).
- [61] A. C. West u. C. Schuerch, *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 1333 (1973).
- [62] R. U. Lemieux, S. W. Gunner u. T. L. Nagabhushan, *Tetrahedron Lett.* 1965, 2149.
- [63] R. U. Lemieux, Y. Ito, K. James u. T. L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.* 51, 7 (1973).
- [64] W. Koenigs u. E. Knorr, *Deut. Chem. Ges.* 34, 957 (1901).
- [65] W. W. Zorbach u. K. V. Bhat, *Advan. Carbohydr. Chem.* 21, 273 (1966).
- [66] S. Bernstein, J. P. Duzza u. J. P. Joseph in S. Bernstein u. S. Solomon: Chemical and Biological Aspects of Steroid Conjugation. Springer, Berlin 1970, S. 1.
- [67] W. L. Evans, D. D. Reynolds u. E. A. Talley, *Advan. Carbohydr. Chem.* 6, 27 (1951).
- [68] D. D. Reynolds u. W. L. Evans, *J. Amer. Chem. Soc.* 60, 2559 (1938).
- [69] P. A. J. Gorin u. A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* 39, 2474 (1961).
- [70] J. M. Berry u. G. G. S. Dutton, *Can. J. Chem.* 50, 1424 (1972).
- [71] W. W. Zorbach, S. L. DeBernardo u. K. V. Bhat, *Carbohydr. Res.* 11, 567 (1969).
- [72] J. J. Schneider, *Carbohydr. Res.* 17, 199 (1971).
- [73] R. B. Conrow u. S. Bernstein, *J. Org. Chem.* 36, 863 (1971).
- [73a] G. Röhle u. H. Breuer, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.*, im Druck.
- [74] L. R. Schroeder u. J. W. Green, *J. Chem. Soc. C* 1966, 530.
- [75] Die gute Wirksamkeit des Silber-salicylats wurde inzwischen auch von anderer Seite bestätigt: A. Ya. Veinberg, G. J. Roslotseva u. G. J. Samokhvalov, *Zh. Obsch. Khim.* 43, 688 (1973); *Chem. Abstr.* 79, 32249 (1973). Auch Silber-succinat eignet sich für den gleichen Zweck: B. Helferich u. W. M. Müller, *Chem. Ber.* 103, 3350 (1970).
- [76] G. Wulff, W. Krüger u. G. Röhle, *Chem. Ber.* 104, 1387 (1971).
- [77] N. Kornblum, W. J. Jones u. D. E. Hardies, *J. Amer. Chem. Soc.* 88, 1704, 1707 (1966).
- [78] M. L. Wolfrom, A. O. Pittet u. I. C. Gillam, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 47, 700 (1961).
- [79] L. P. Egan, J. R. Vercelotti u. W. T. Lowry, *Carbohydr. Res.* 23, 261 (1972).
- [80] J. Lönngren u. S. Svensson, *Acta Chem. Scand.* 25, 1155 (1971).
- [81] Yu. A. Zhdanov, G. A. Korolchenko, G. N. Dorofeenko u. G. I. Zhungietu, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 154, 861 (1964); *Chem. Abstr.* 60, 14596 (1964).
- [82] B. Helferich u. K. F. Wedemeyer, *Liebigs Ann. Chem.* 563, 139 (1949).
- [83] Übersicht: H. M. Flowers, *Methods Carbohydr. Chem.* 6, 474 (1972).
- [84] K. Matsuda u. T. Sekiguchi, *Nippon Nogei Kagaku Kaishi* 33, 309 (1959); *Chem. Abstr.* 58, 5774 (1963).
- [85] J. Lehmann u. D. Beck, *Liebigs Ann. Chem.* 630, 56 (1960).
- [86] M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* 23, 243 (1972).
- [87] E. S. Rachaman u. R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* 10, 429 (1969).
- [88] I. J. Goldstein u. W. J. Whelan, *J. Chem. Soc.* 1963, 4264.
- [89] A. Klemer u. U. Kraska, *Tetrahedron Lett.* 1972, 431.
- [90] D. Shapiro, A. J. Acher, Y. Rabinsohn u. A. Diver-Haber, *J. Org. Chem.* 36, 832 (1971).
- [91] T. Suami, S. Ogawa, T. Yoshizawa u. S. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 37, 1538 (1964); *Chem. Abstr.* 62, 1728 (1965).
- [91a] H. Weidmann, D. Tartler, P. Stoeckl u. Hoenig, *Monatsh. Chem.* 103, 883 (1972).
- [92] K. Heyns, K. Propp, R. Harrison u. H. Paulsen, *Chem. Ber.* 100, 2655 (1967).
- [93] B. Helferich u. W. Ost, *Chem. Ber.* 95, 2612 (1962).
- [94] B. H. Koeppen, *Carbohydr. Res.* 13, 417 (1970).
- [95] B. Helferich u. O. Arndt, *Liebigs Ann. Chem.* 686, 206 (1965).
- [96] D. M. von Niekerk u. B. H. Koeppen, *Experientia* 28, 123 (1972).
- [97] C. P. J. Glaudemans u. H. G. Fletcher, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 2456 (1965); T. Ueno, N. Kurihara, S. Hashimoto u. M. Nakajima, *Agr. Biol. Chem. (Tokyo)* 31, 1346 (1967); *Chem. Abstr.* 68, 49 923 (1968); G. J. F. Chittenden, *Carbohydr. Res.* 9, 323 (1969); Y. Nishimura, T. Tsuchiya u. S. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 44, 2521 (1971); *Chem. Abstr.* 75, 141089 (1971); K. Takiura, K. Kakehi u. S. Honda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 21, 523 (1973); T. Suami, T. Otake, T. Nishimura u. T. Ikeda, *Carbohydr. Res.* 26, 234 (1973).
- [98] P. F. Lloyd, B. Evans u. R. J. Fielder, *Carbohydr. Res.* 22, 111 (1972).
- [99] F. E. Hardy, *J. Chem. Soc.* 1965, 375.
- [100] D. Shapiro, *Chem. Phys. Lipids* 5, 80 (1970); *Chem. Abstr.* 76, 34528 (1972).
- [101] W. Meyer zu Reckendorf u. N. Wassiliadou-Micheli, *Chem. Ber.* 103, 1792 (1970).
- [102] M. L. Wolfrom u. D. R. Lineback, *Methods Carbohydr. Chem.* 2, 341 (1963).
- [103] M. L. Wolfrom, A. Thompson u. D. R. Lineback, *J. Org. Chem.* 28, 860 (1963).
- [104] H. J. Jennings, *Can. J. Chem.* 46, 2799 (1968).
- [105] P. A. J. Gorin, *Can. J. Chem.* 40, 275 (1962).
- [106] W. J. Hickinbottom, *J. Chem. Soc.* 1929, 1676.
- [107] A. Ya. Khorlin, A. F. Bochkov, L. V. Bakinovskii u. N. K. Kochetkov, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 143, 1119 (1962); *Chem. Abstr.* 57, 7354 (1962).
- [108] B. Helferich u. W. M. Müller, *Chem. Ber.* 104, 671 (1971).
- [109] B. Helferich u. W. M. Müller, *Chem. Ber.* 106, 941 (1973).
- [110] B. Helferich, W. M. Müller u. S. Karbach, *Chem. Ber.*, im Druck.
- [110a] R. U. Lemieux u. H. Driguez, *J. Amer. Chem. Soc.*, im Druck.
- [110b] R. U. Lemieux u. H. Driguez, *J. Amer. Chem. Soc.*, im Druck.
- [111] A. Hasegawa, N. Kurihara, D. Nishimura u. M. Nakajima, *Agr. Biol. Chem. (Tokyo)* 32, 1123 (1968); *Chem. Abstr.* 70, 58215 (1969).
- [112] M. Dejter-Juszynski u. H. M. Flowers, *Carbohydr. Res.* 23, 41 (1972).
- [113] Ohne Kenntnis des zugrundeliegenden Prinzips machten bereits W. Zorbach u. G. Pietsch, *Liebigs Ann. Chem.* 655, 26 (1962), bei der Synthese von Herzgiftglykosiden von dieser Reaktion Gebrauch.
- [114] H. M. Flowers, *Carbohydr. Res.* 18, 211 (1971).
- [115] S. Koto, T. Uchida u. S. Zen, *Chem. Lett.* 1972, 1049; *Chem. Abstr.* 78, 30 112 (1973).
- [116] Zusammenfassung: R. U. Lemieux u. T. L. Nagabhushan, *Methods Carbohydr. Chem.* 6, 487 (1972).
- [117] R. U. Lemieux, J. L. Nagabhushan u. I. K. O'Neill, *Can. J. Chem.* 46, 413 (1968).
- [118] R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan u. K. James, *Can. J. Chem.* 51, 1 (1973).
- [119] K. Miyai u. R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* 21, 45 (1972).
- [120] R. U. Lemieux, R. A. Earl, K. James u. T. L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.* 51, 19 (1973).
- [121] R. U. Lemieux, K. James u. T. L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.* 51, 48 (1973).
- [122] N. K. Kochetkov u. A. F. Bochkov, *Methods Carbohydr. Chem.* 6, 480 (1972).
- [123] N. K. Kochetkov, E. M. Klimov u. V. A. Derevetskaya, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 192, 336 (1970); *Chem. Abstr.* 73, 88 127 (1970); siehe auch *Tetrahedron Lett.* 1969, 4769.
- [124] M. Schulz, H.-F. Boeden u. P. Berlin, *Liebigs Ann. Chem.* 703, 190 (1967).
- [125] E. Pacsu, *Advan. Carbohydr. Chem.* 1, 77 (1945).
- [126] S. E. Zurabyan, M. M. Tkhomirov, V. A. Nesmeyanov u. A. Ya. Khorlin, *Carbohydr. Res.* 26, 117 (1973).

- [127] G. B. Elyakov, N. I. Uvarova u. G. I. Oshitok, *Khim.-Farm. Zh.* 5, 7 (1971); *Chem. Abstr.* 76, 14850 (1972).
- [128] N. I. Uvarova, G. I. Oshitok u. G. B. Elyakov, *Carbohydr. Res.* 27, 79 (1973).
- [129] G. B. Elyakov, N. I. Uvarova, I. V. Dardymov, O. E. Mislitskaya u. L. M. Antonik, *Khim.-Farm. Zh.* 3, 5 (1969); *Chem. Abstr.* 71, 102179 (1969).
- [130] R. U. Lemieux, *Chem. Can.* 16, 14 (1964).
- [131] G. Alfredsson, H. B. Borén u. P. J. Garegg, *Acta Chem. Scand.* 26, 2531 (1972).
- [132] A. I. Bashkatova, V. N. Volynskaya, G. V. Smirnova, V. I. Shvets u. R. P. Evstigneeva, *Zh. Org. Khim.* 7, 1542 (1971); *Chem. Abstr.* 75, 118525 (1971); V. I. Shvets, A. I. Bashkatova u. R. P. Evstigneeva, *Chem. Phys. Lipids* 10, 267 (1973); *Chem. Abstr.* 79, 19031 (1973).
- [133] N. K. Kochetkov, A. F. Bochkov u. I. G. Jazlovetsky, *Carbohydr. Res.* 9, 49, 61 (1969).
- [134] A. F. Bochkov, I. V. Obruchnikov u. N. K. Kochetkov, *Zh. Obshch. Khim.* 42, 2766 (1972); *Chem. Abstr.* 78, 111635 (1973).
- [135] F. Micheel u. H. Köchling, *Chem. Ber.* 91, 673 (1958), und frühere Arbeiten.
- [136] S. E. Zurabyan, T. S. Antonenko u. A. Ya. Khorlin, *Carbohydr. Res.* 15, 21 (1970).
- [137] K. L. Matta, E. A. Johnson u. J. J. Barlow, *Carbohydr. Res.* 26, 215 (1973).
- [138] B. Lindberg, *Acta Chem. Scand.* 3, 1355 (1949).
- [139] H. Lettré u. A. Hagedorn, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 242, 210 (1936).
- [140] E. A. Talley, *Methods Carbohydr. Chem.* 2, 337 (1963).
- [141] K. Freudenberg, A. Noë u. E. Knopf, *Ber. Deut. Chem. Ges.* 60, 238 (1927).
- [142] P. Bächli u. E. G. V. Percival, *J. Chem. Soc.* 1952, 1243.
- [143] I. Karasawa u. R. Onishi, *Doshisha Joshi Daigaku Gakujutsu Kenkyu Nempo* 23, 433 (1972); *Chem. Abstr.* 78, 160055 (1973).
- [144] B. Helferich u. W. M. Müller, *Chem. Ber.* 106, 715 (1973).
- [145] B. Helferich u. W. M. Müller, *Chem. Ber.* 106, 2508 (1973).
- [146] S. Haq u. W. J. Whelan, *J. Chem. Soc.* 1958, 1342.
- [147] R. B. Merrifield, *Advan. Enzymol.* 32, 221 (1969).
- [148] J. M. Fréchet u. C. Schuerch, *J. Amer. Chem. Soc.* 93, 492 (1971).
- [149] U. Zehavi u. A. Patchornik, *J. Org. Chem.* 37, 2285 (1972).
- [150] U. Zehavi u. A. Patchornik, *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 5673 (1973).
- [151] G. Excoffier, D. Gagnaire, J. P. Utile u. M. Vignon, *Tetrahedron Lett.* 1972, 5065.
- [152] R. D. Guthrie, A. D. Jenkins u. G. A. F. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1973, 2414.
- [153] N. Belorizky, G. Excoffier, D. Gagnaire, J. P. Utile, M. Vignon u. P. Vottero, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1972, 4749.
- [154] D. Gagnaire u. P. Vottero, *Carbohydr. Res.* 28, 165 (1973).
- [155] J. M. Fréchet u. C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* 22, 399 (1972).
- [156] P. J. Pfäffli, S. H. Hixson u. L. Anderson, *Carbohydr. Res.* 23, 195 (1972).
- [157] R. D. Guthrie, A. D. Jenkins u. J. Stehlíček, *J. Chem. Soc. C* 1971, 2690.

Phasentransfer-katalysierte Zweiphasenreaktionen in der präparativen organischen Chemie

Von Eckehard V. Dehmlow^[*]

Quartäre Ammonium- und Phosphoniumsalze katalysieren Reaktionen zwischen Substanzen, die sich teilweise in wässriger, teilweise in organischer Phase befinden. Mit solchen Phasentransfer-Katalysatoren kann man viele Umsetzungen, die traditionell in wasserfreiem Medium durchgeführt werden, einfacher und schneller gestalten. Dazu gehören Carbenreaktionen, nucleophile Substitutionen, Alkylierungen von Ketonen und Nitrilen, Wittig- und Darzens-Reaktionen, Äther-Darstellung und Veresterung. Andere Reaktionen, z.B. Hydrolysen und Oxidationen, können beschleunigt werden.

1. Einleitung

1.1. Prinzip und Bezeichnungsweise

Reaktionen zwischen Substanzen, die sich teils in organischer, teils in wässriger Phase befinden, sind oftmals langsam und ineffektiv. Man versucht deshalb im allgemeinen, alle Komponenten – etwa bei nucleophilen Substitutionen – in ein homogenes Medium zu überführen. Handelt es sich dabei um ein hydroxyliches Lösungsmittel, so verlaufen viele Reaktionen wegen der starken Solvatisierung der Anionen immer noch relativ langsam; solvolytische Nebenreaktionen können stören. Polare aprotische Lösungsmittel sind für derartige Reaktionen oft geeigneter, dafür aber teurer und schwieriger zurückzugewinnen. Hier treten manchmal Störungen durch Wasserspuren auf. Daneben findet man bei Alkylierungen mesoionischer Anionen verstärkt meist unerwünschte *O*-Alkylprodukte.

[*] Prof. Dr. E. V. Dehmlow
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität
1 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Seit einigen Jahren gewinnt nun eine neue Technik zunehmend Interesse, bei der man Reaktionen in wässrig-organischen Zweiphasensystemen in Gegenwart katalytischer Mengen eines Ammonium- oder Phosphoniumsalzes ablaufen läßt. Typische Beispiele sind:

1. Die Erzeugung von Dichlorcarben aus Chloroform, konzentrierter Natronlauge und einigen Mol-% Triäthyl-benzylammoniumchlorid.
2. Die Alkylierung von Benzylcyanid in Gegenwart von wässriger Natronlauge und einer kleinen Menge des genannten Ammoniumsalzes.
3. Die Umsetzung von 1-Chloroctan mit wässrigem Natriumcyanid. Diese kann in 1.8 Stunden mit 99proz. Ausbeute durchgeführt werden, wenn 1.3 Mol-% Tributyl-hexadecylphosphoniumbromid zugegen sind. Ohne den Katalysator wird selbst nach zweiwöchigem Kochen kein 1-Cyanoctan erhalten.

Andere Varianten solcher Reaktionen arbeiten mit molaren Mengen des Ammonium- oder Phosphoniumsalzes.

Diese neue Arbeitsweise erfordert nicht die sonst benötigten wasserfreien Lösungsmittel und wird daher zunehmend auch