

ÜBER DIE ORTHOESTERBILDUNG ALS KONKURRENZREAKTION ZUR GLYKOSYLIERUNG*

GUNTER WULFF UND WOLFRAM SCHMIDT

*Institut für Organische Chemie und Biochemie, Universität Bonn, 5300 Bonn
(Bundesrepublik Deutschland)*

(Eingegangen am 19. März 1976; angenommen am 11. Juni 1976)

ABSTRACT

1,2-(Alkyl orthoacetates) (orthoesters) were obtained in good yields from acetylated *cis*-glycosyl halides and alcohols in tetrahydrofuran in the presence of silver salicylate. The scope and the possible mechanism of the reaction were investigated. The presence of an intermediate oxonium ion (**13**) derived from the sugar derivative and tetrahydrofuran was deduced, from the occurrence of 4-bromobutyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranoside as a by-product of the reaction, and from semi-quantitative kinetic investigations. After an intramolecular reaction of this ion to form an acetoxonium ion (**14**), the reaction with an alcohol yields the orthoester (e.g. **1–7**). In a similar manner, and in concurrence with direct glycosylation, orthoesters and products arising from orthoesters may be formed in the usual glycoside synthesis, using the reaction just described with the solvent or other nucleophiles.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus acetylierten *cis*-Glykosylhalogeniden und Alkoholen erhält man in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Silbersalicylat in guten Ausbeuten die 1,2-(Alkyl-orthoacetate) (Orthoester). Es wird die Anwendungsbreite dieser Reaktion und ihr möglicher Mechanismus untersucht. Aus dem Auftreten des 4-Brombutyl-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosids) als Nebenprodukt der Reaktion sowie aus halbquantitativen kinetischen Untersuchungen wird auf die intermediäre Existenz eines Oxonium-Ions (**13**) des Zuckerderivats mit dem Tetrahydrofuran geschlossen. Dieses reagiert dann intramolekular zum Acetoxonium-Ion (**14**), das mit dem Alkohol weiter den Orthoester (z.B. **1–7**) ergibt. In analoger Weise dürften sich auch bei der üblichen Glykosidsynthese in Konkurrenz zur direkten Glykosylierung nach vorangehender Reaktion des Glykosylhalogenids mit dem Lösungsmittel oder anderen Nucleophilen Orthoester oder Orthoesterfolgeprodukte bilden.

*Untersuchungen zur Glykosidsynthese VII. Teil VI siehe Zit. 1. Über die hier beschriebenen Ergebnisse wurde bereits in Vorträgen^{2,3} berichtet.

EINLEITUNG

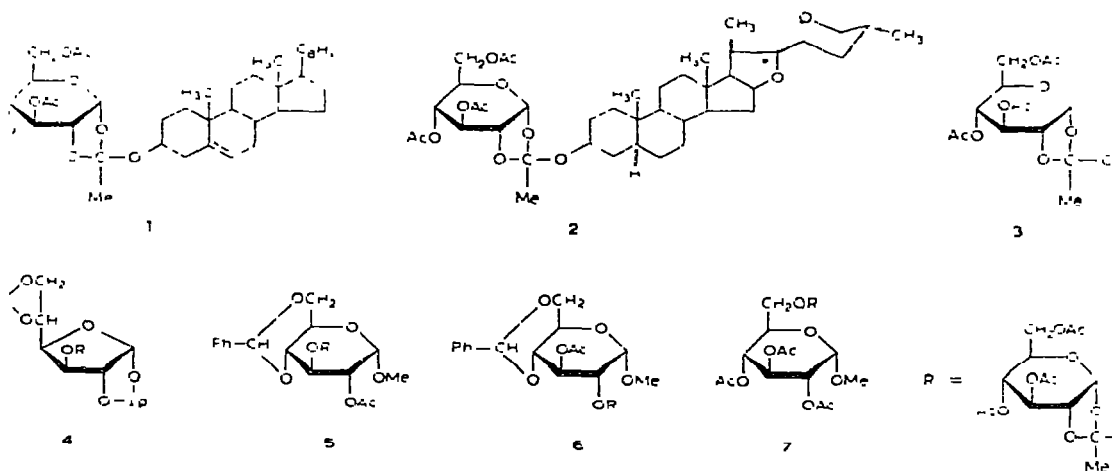
Bei der Reaktion von Alkoholen mit peracetylierten *cis*-Glykosylhalogeniden nach Koenigs-Knorr in Gegenwart von Silbersalzen findet man eine erstaunliche Lösungsmittelspezifität^{1,4,5}. Während in Diäthyläther vor allem das *trans*-Glykosid (z.B. 8) gebildet wird^{4,5}, entsteht in Tetrahydrofuran bevorzugt das entsprechende 1,2-(Alkylorthoacetat) (Orthoester) (z.B. 1)⁷. Orthoesterbildung stellt man als unerwünschte Nebenreaktionen auch in Diäthyläther bei der Glykosylierung fest^{4,8}. Einige weitere bei der Glykosidsynthese in Diäthyläther auftretenden Nebenprodukte⁹⁻¹¹ dürften ebenfalls ihre Existenz orthoesterartigen Zwischenprodukten verdanken.

Es war daher zur Optimierung der Synthese von Orthoestern wie auch von *trans*-Glykosiden von erheblichem Interesse, die Faktoren zu ermitteln, die zur Bildung von Orthoestern führen. Über Versuche in dieser Richtung wird nachfolgend berichtet. Außerdem werden Untersuchungen über die Anwendungsbreite der Orthoestersynthese in Tetrahydrofuran beschrieben.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Zur Orthoestersynthese. — Orthoester komplizierterer Alkohole lassen sich, wie wir bereits in einer Kurzmittteilung berichteten⁷, leicht aus acetylierten *cis*-Glykosylhalogeniden in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Silbersalicylat erhalten. So konnte z.B. 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,2-*O*-[1-(3-cholesteryloxy)ethyliden]- α -D-glucopyranose (1) aus Cholesterol und 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid in 86% Ausbeute erhalten werden, entsprechend reagierte Tigogenin zu 2.

Weitere Orthoester (4-7) mit Zuckerderivaten als Alkoholkomponente ließen sich ebenfalls in Ausbeuten von 50-77% gut darstellen⁷. Hierbei ist bemerkenswert,

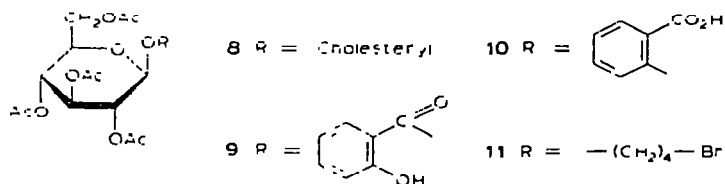


daß im Gegensatz zu den Ergebnissen bei der Glykosylierung⁴ die Hydroxygruppen der Zuckerderivate besser reagierten als die Hydroxygruppen der Steroidalkohole. Um bei letzteren vergleichbare Ausbeuten an Orthoester zu erzielen mußte ein 2,5-facher Überschuß des Glykosylhalogenids benutzt werden. In gleicher Weise lassen sich, wie inzwischen gefunden wurde^{1,2}, die Orthoester der D-Galaktose darstellen.

Die ¹H-N.m.r.-spektroskopische Untersuchung der so hergestellten Orthoester komplizierterer Alkohole zeigte, daß einheitlich die *exo*-Form gebildet worden war. Bei der Herstellung von Orthoestern einfacher Alkohole nach dieser Methode erhielten wir jedoch Mischungen von *exo*- und *endo*-Verbindungen. So fand man beim Äthylorthoester **3** im ¹H-N.m.r.-Spektrum zwei Signale für die Orthoacetylgruppe bei τ 8,29 und τ 8,45 im Verhältnis von 3:1, was nach Lemieux und Morgan^{1,3} einem *exo/endo*-Verhältnis von 3:1 entspricht. Offenbar können aus sterischen Gründen einfachere Alkohole auch z.T. in *endo*-Anordnung angelagert werden. Die Ausbeuten für einfachere sowie für hydrolyseempfindliche Alkohole waren ungünstiger. So ließen sich der Äthyl- in 70%, der Methyl- in 10% Ausbeute und der *tert*-Butylorthoester überhaupt nicht darstellen. Offenbar bewirkt die in der Reaktionsmischung vorhandene Salicylsäure bereits eine Hydrolyse. Solche Orthoester lassen sich wohl besser nach Lemieux und Morgan^{1,3} in Collidin in Gegenwart von Tetrabutylammoniumbromid gewinnen.

Im Falle der komplizierteren Alkohole sind die entsprechenden Orthoester jedoch stabil genug, um in hoher Ausbeute erhalten zu werden. Die Isolierung gestaltet sich bei dem leicht flüchtigem Tetrahydrofuran sehr einfach, wobei sich besonders auch die früher beschriebene⁷ Chromatographie an Ammoniak-imprägniertem Kieselgel bewährt hat. Laut dünnschichtchromatographischer Analyse werden die Orthoester bei der Reaktion nahezu quantitativ gebildet, gewisse Verluste sind jedoch während der Isolierung nicht zu vermeiden.

Neuerdings sind zur Darstellung von Orthoestern komplizierter Alkohole auch gute Ausbeuten bei der Reaktion eines *cis*-Glykosylhalogenids mit Alkohol in Collidin in Gegenwart von Silbernitrat beschrieben^{14,15}, die Darstellung durch Umesterung aus einem Orthoester eines einfachen Alkohols¹⁶ dürfte demgegenüber aufwendiger sein.



Da die Orthoester sonst schwer zu glykosylierender Alkohole mit unserer neuen Methode nahezu quantitativ gebildet werden, war es von Interesse festzustellen, ob nicht durch eine Umlagerung hieraus die für viele Zwecke interessanten *trans*-Glykoside hergestellt werden können. Solche Umlagerungen sind in der Literatur

beschrieben¹⁷⁻²¹, jedoch sind die Ausbeuten nur bei Orthoestern primärer Alkohole günstig¹⁷⁻¹⁹, während bei sekundären nur geringe Ausbeuten erhalten wurden²¹.

Unsere eigenen Versuche zur Umlagerung von **1** zeigten, daß bei Variation der Bedingungen die Ausbeute an *trans*-Glykosid gegenüber den in der Literatur beschriebenen²¹ zwar erheblich erhöht werden kann, daß aber die direkte Glykosylierung der Alkohole insgesamt günstiger ist.

TABELLE I

VERSUCHE ZUR UMLAGERUNG DES CHOLESTERYLORTHOESTERS **1**

Auftretende Produkte	Anteil (%) ^a	Anteil (%) ^b
Dicholester-3-yläther	8,9	18,4
Cholesterol-3-acetat	23,9	10,0
Cholesterol	6,0	22,3
<i>trans</i> -Glucosid 8	32,3	35,9
Cholester-3-yl-(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl- α -D-glucopyranosid)	14,9	0
Cholester-3-yl-(3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl- β -D-glucopyranosid)	8,2	0

^aUmlagerung von **1** in 1,2-Dichloräthan in Gegenwart von Pyridiniumperchlorat bei Siedehitze während 6 h. ^bUmlagerung von **1** in Nitromethan in Gegenwart von HgBr₂ bei Siedehitze während 3 h.

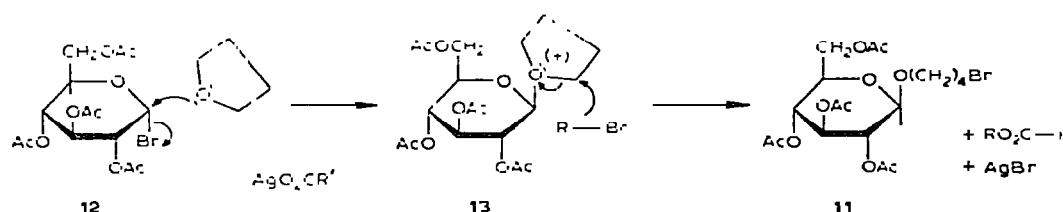
In der Tabelle I sind die Ergebnisse zweier Umlagerungsversuche verzeichnet. Neben dem *trans*-Glykosid **8** in 32,3 bzw. 35,9% Ausbeute wurden große Mengen an Nebenprodukten gebildet, von denen der Dicholesteryläther und das Cholesterol-acetat, die beide bereits als Reaktionsprodukte beschrieben wurden²¹, die Hauptmengen ausmachten. In 1,2-Dichloräthan mit Pyridiniumperchlorat erhielt man zusätzlich die Cholester-3-yl-3,4,6-tri-*O*-acetyl- α - und β -D-glucopyranoside, eine Bildungsweise, die ebenfalls bereits früher beschrieben wurde^{9,22,23}.

Zum Mechanismus der Orthoesterbildung. — Um nähere Aufschlüsse über den Mechanismus der Orthoesterbildung zu erhalten, wurden zunächst die bei der Reaktion auftretenden Nebenprodukte untersucht. Als Beispiel wählte man die Reaktion von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid mit Cholesterol in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Silbersalicylat. Neben dem Orthoester **1** als Hauptkomponente fand man die leicht abtrennbare 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-*O*-salicyloyl- β -D-glucopyranose (**9**) und in geringer Menge *o*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)benzoesäure (**10**). Beide Verbindungen waren schon früher von uns bei der direkten Reaktion des Glykosylhalogenids mit Silbersalicylat erhalten worden²⁴. Als Zwischenstufe für die Orthoesterbildung kommen beide nicht in Frage, da sie unter den Bedingungen der Orthoestersynthese stabil sind. Damit muß diese Synthese entgegen der Vermutung von Zurabyan *et al.*¹⁴ andersartig verlaufen als in Gegenwart von Silbernitrat, wo ein β -D-1-Nitrat als Zwischenstufe nachgewiesen wurde.

Weiterhin fand sich die erwartete Salicylsäure und die 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranose. Besonders interessant waren zwei in geringer Menge gebildete

Nebenprodukte; dabei handelte es sich einmal um eine Mischung von dimeren Zuckerorthoestern^{2,5}, zum anderen um das 4-Brombutyl-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosid) (**11**). Beide Verbindungen bildeten sich in größerer Menge in Abwesenheit eines Alkohols bei dieser Reaktion, auch in Gegenwart anderer Silbersalze, wie z.B. Silbercarbonat, traten sie auf. Bei der Reaktion eines Glykosylhalogenids mit einem Silbersalz in Abwesenheit eines Alkohols entsteht ein sehr komplexes Reaktionsgemisch^{2,5}.

Das Auftreten des 4-Brombutyl- β -D-glucosids (**11**) wurde schon früher von Helferich und Zirner^{2,5} bei der Reaktion von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid mit Quecksilberbromid in Tetrahydrofuran beobachtet, ohne daß sie für seine Bildung eine Erklärung angaben. **11** muß in jedem Falle unter Beteiligung des Lösungsmittels Tetrahydrofuran gebildet werden. Man kann annehmen, daß durch den Angriff des guten Nucleophils Tetrahydrofuran auf das Glykosylhalogenid **12** ein Tetrahydrofuranat **13** gebildet wird. Dieses konnte dann in an sich bekannter Weise von einem zweiten Glykosylhalogenidmolekülnucleophil angegriffen werden und zum Bromid **11** abreagieren.



Auf die gleiche Weise sollte sich auch das 4-Acyloxybutyl-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosid) bilden, das aber bisher aus dem recht komplexen Reaktionsgemisch nicht rein isoliert werden konnte, in anderen Fällen konnten derartige Produkte jedoch nachgewiesen werden^{2,7}.

TABELLE II

ORTHOESTERAUSBEUTE IN ABHÄNGIGKEIT VOM TETRAHYDROFURANGEHALT²

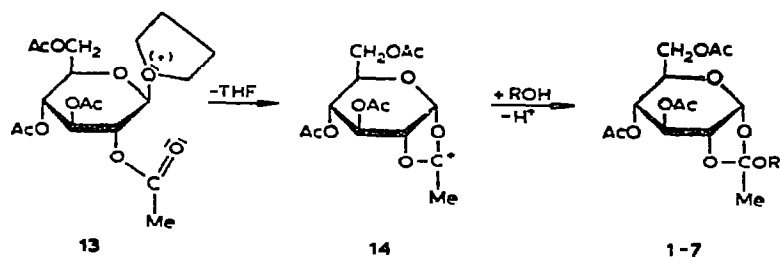
Gehalt THF im Äther (%)	Molarer Überschuß THF zum Alkohol (fach)	Relatives Verhältnis der Reaktionsprodukte	
		Orthoester 1	Glykosid 8
0		55	45
1	6	60-70	30-40
2	12	70-80	20-30
5	30	90-95	5-10
10	60	99	1

²Umsetzung von **12** mit Cholesterol in Gegenwart von Silbersäleylat in Diäthyläther mit steigenden Mengen Tetrahydrofuran (Abkürzung THF).

Um weitere Anhaltspunkte für eine Beteiligung des Tetrahydrofurans an der Orthoesterbildung zu erhalten, führte man die Reaktion zunächst in Diäthyläther durch und setzte in weiteren Versuchen kleinere Mengen Tetrahydrofuran hinzu. Aus der Tabelle II ist zu ersehen, daß bei der Umsetzung von Cholesterol mit **12** in Diäthyläther in Gegenwart von Silbersalicylat 55% Orthoester **1** und 45% *trans*-Glykosid **8** entstanden. Durch geringe Zusätze von Tetrahydrofuran erhöhte sich der Orthoesteranteil bis auf 99%. In Gegenwart von anderen Silbersalzen (z.B. Silbercarbonat) erhielt man in Diäthyläther praktisch nur Glykosid, beim Übergang auf Tetrahydrofuran entstand nur noch Orthoester². Offenbar bewirken bereits relativ geringe Mengen an Tetrahydrofuran eine Veränderung der Reaktionsrichtung. Bei den geringen Tetrahydrofuran-Zusätzen veränderte sich die Löslichkeit des Silbersalicylats nicht wesentlich. Es ist in Diäthyläther praktisch unlöslich, während sich in Tetrahydrofuran eine geringe Löslichkeit feststellen ließ.

Neben dem Lösungsmittel hat aber auch die Art des Silbersalzes einen Einfluß auf die Orthoesterausbeute. Warum das Silbersalicylat hier besonders günstig ist, ließ sich bisher noch nicht klären. Für die weiteren Untersuchungen verwendete man Silbercarbonat, da dieses weniger Nebenreaktionen als das Silbersalicylat eingehen kann.

Zur Ermittlung halbquantitativer kinetischer Daten untersuchte man die Reaktion von **12** mit Silbercarbonat in Diäthyläther unter Zusatz verschiedener Mengen Tetrahydrofuran. Dabei wartete man die schon früher beschriebene¹ Anfangsreaktion zwischen dem Glykosylhalogenid **12** und dem Silbercarbonat in Diäthyläther ab und setzte danach verschiedene Mengen Tetrahydrofuran hinzu. Es zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Tetrahydrofuranmenge (siehe Abb. 1), woraus auf eine direkte Reaktion des Glykosylhalogenids mit Tetrahydrofuran geschlossen werden kann. Entsprechend beeinflusste der Zusatz verschiedener Alkohole die Geschwindigkeit in reinem Tetrahydrofuran nicht, wie die Abb. 2 zeigt. Alle Ergebnisse deuten demnach auf eine direkte Beteiligung des Tetrahydrofurans an der Reaktion zum Orthoester hin. Entsprechend dem bei der Bildung des 4-Brombutyl-glycosid **11** formulierten Reaktionsmechanismus dürfte primär ein nucleophiler Angriff zum schon erwähnten Oxonium-Ion **13** erfolgen. In dieser Verbindung sollte aufgrund des inversen anomeren Effektes²⁸ der Substituent am C-1 in der äquatorialen *trans*-Anordnung am stabilsten sein. Verbindung **13** kann nun leicht intramolekular in das stabilere Acetoxonium-Ion **14** übergehen, das dann



in bekannter Weise mit dem Alkohol die Orthoester 1-7 bildet. Dieser Weg ist offensichtlich gegenüber der direkten Glykosylierung wegen des starken Überschusses an Tetrahydrofuran so bevorzugt, daß ein Glykosid (wie z.B. 8) praktisch kaum noch gebildet wird. Dieser Mechanismus ist äquivalent mit dem von Kochetkov *et al.*¹⁷ für die Orthoester-Synthese in Essigester mit Bleicarbonat vorgeschlagenen. Im

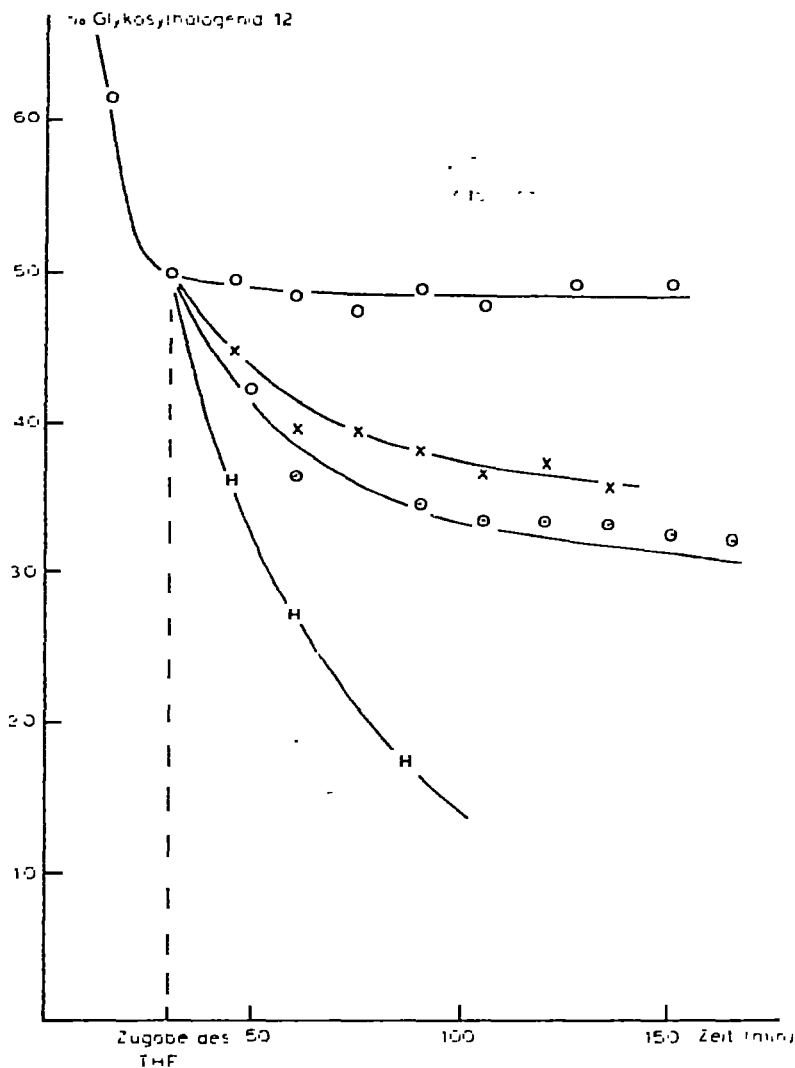


Abb. 1. Reaktion von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid (12) in Diäthyläther in Gegenwart von Ag_2CO_3 mit verschiedenen Mengen Tetrahydrofuran (THF). Angegeben ist der resultierende %-Gehalt THF im Äther. Das THF wurde erst nach der Anfangsreaktion von 12 mit Ag_2CO_3 nach 30 min zugesetzt. Aufgetragen sind die nach bestimmten Zeiten noch vorhandenen Mengen an 12: Ohne Zusatz von THF (—○—○—), 2,5% THF (—x—x—), 6,25% THF (—○—○—), 12,5% THF (—H—H—).

Prinzip können auch andere Nucleophile, die nicht zu einer dauerhaften Bindung am C-1 in der Lage sind (z.B. tertiäre Amine) eine ähnliche Rolle wie das Tetrahydrofuran spielen⁶.

Zur Orthoesterbildung bei der Glykosidsynthese. — In gewissem Umfange wird auch bei der Glykosid-Synthese in Diäthyläther in Gegenwart von Silberoxid, -carbonat oder -4-hydroxyvalerat das Auftreten von Orthoestern beobachtet⁴. Zur Erklärung kann man annehmen, daß auch der Diäthyläther in ähnlicher Weise wie das Tetrahydrofuran nucleophil am C-1 des Glykosylhalogenids angreifen und über die Zwischenstufen eines Oxonium-Ions und eines Acetoxonium-Ions die Bildung von Orthoestern hervorrufen kann. Aus sterischen Gründen ist dieser Angriff beim Diäthyläther jedoch gegenüber dem Tetrahydrofuran wesentlich erschwert, so daß er normalerweise nur untergeordnet in Erscheinung tritt. Auch andere nucleophile Gruppen der Reaktionspartner (wie z.B. Acetatreste oder ähnliches) könnten in

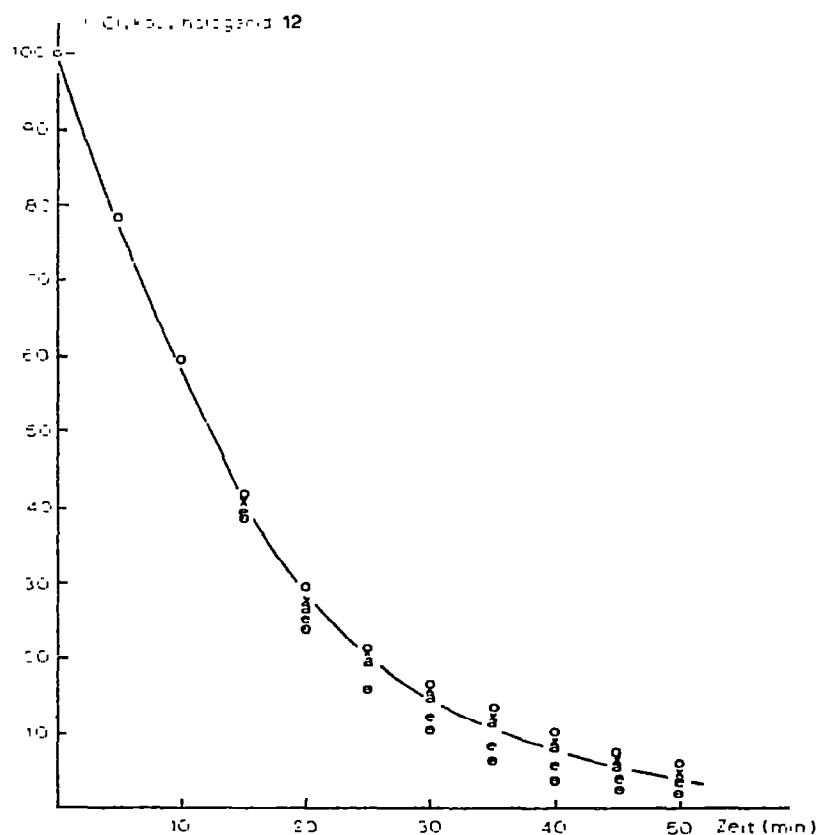
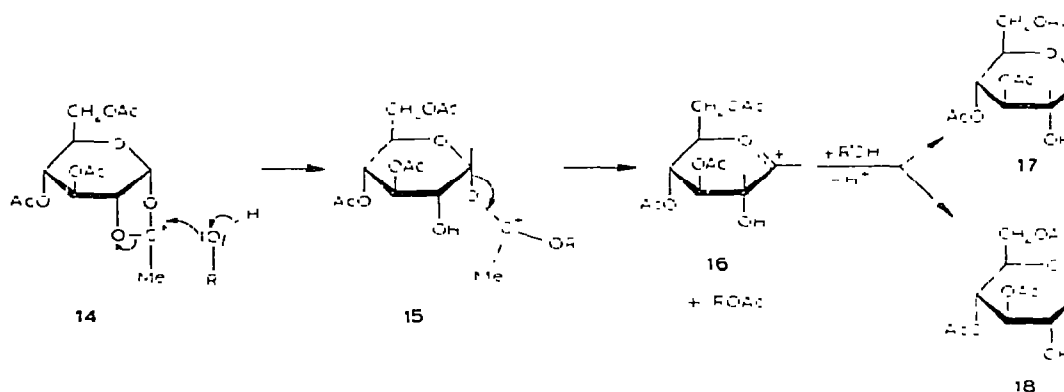


Abb. 2. Reaktion von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid (12) in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Ag_2CO_3 bei 20° mit verschiedenen Alkoholen (Methanol, 2-Propanol, Cholesterol, 2-Methyl-2-propanol) in jeweils äquivalenten Mengen. Aufgetragen sind die nach bestimmten Zeiten noch vorhandenen Mengen an 12: Ohne Zusatz von Alkohol (—○—○—), Methanol (—×—×—), 2-Propanol (—▲—▲—), Cholesterol (—•—•—), 2-Methyl-2-propanol (—□—□—).

gleicher Weise wirksam werden. Eine stärkere Orthoesterbildung wird aber nur beobachtet⁴, wenn der Alkohol aus sterischen Gründen in dem zur Glykosidbildung führenden Synchronmechanismus^{1,6} sehr langsam reagiert, und so die Reaktion zum Orthoester stärker zum Zuge kommen kann.

Außer auf diese Art können Orthoester aber offenbar auch über den Umweg einer andersartigen reaktiven Zwischenstufe gebildet werden. So konnte als direktes Reaktionsprodukt des Glykosylhalogenids mit dem Silbersalz eine reaktive Zwischenverbindung nachgewiesen werden, die wahrscheinlich die Struktur eines Acylorthoesters besitzt und die mit Alkoholen in langsamer Reaktion Orthoester ergibt^{2,5}.

In der Glykosidsynthese nach Koenigs-Knorr treten weitere Nebenprodukte auf, die offenbar über orthoesterartige Zwischenstufen gebildet werden. So findet man⁹ jeweils die Alkoholacetate und die Mischung der 3,4,6-Tri-*O*-acetyl- α - und β -D-glykoside **17** und **18**. Es war auffallend, daß bei der Glykosidsynthese jeweils etwa gleiche Mengen Acetat sowie **17** und **18** gebildet wurden. Es lag daher nahe, einen gemeinsamen Bildungsweg anzunehmen^{2,3}.



Demnach dürfte — am Beispiel der D-Glucose formuliert — das Acetoxonium-Ion **14** eine Umesterung mit dem Alkohol zu dem Ion **15** eingehen, das dann unter Abspaltung des Alkoholacetats ein Glykosylkation bildet. Dieses kann unter nucleophilem Angriff des Alkohols in ein α - oder β -D-Glykosid übergehen. Ein etwas anderer Mechanismus der Bildung von **17** und **18** ist bei der Umlagerung von Orthoestern in Gegenwart starker Säuren anzunehmen^{2,2}.

Ein wesentliches Merkmal der Koenigs-Knorr-Reaktion der peracetylierten *cis*-Glykosylhalogenide mit Alkoholen in Gegenwart von Silbersalzen ist also die Konkurrenz von Alkoholen und Lösungsmitteln bei der Reaktion mit dem Glykosylhalogenid, wobei ein primärer Lösungsmittelangriff meist zu Acetoxonium-Ionen und deren Folgeprodukten führt. Damit kann auch die starke Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion zum Teil erklärt werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Methoden. — Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroskopheiztisch nach Kofler-Weygand, optische Drehungen mit einem Polarimeter Perkin-Elmer, 141 und Kernresonanzspektren mit einem Varian A-60-Gerät in CDCl_3 mit Me_4Si als internem Standard (τ 10) bestimmt. Microanalysen wurden von der Firma Dr. F. Pascher, Bonn (Deutschland) bestimmt. Dünnschichtchromatographien wurden mit Kieselgel G (Merck) nach Tschesche *et al.*²⁹ ausgeführt; nach dem Trocknen (bei 150° , 5 min) sprühte man mit Chlorsulfonsäure-Eisessig (1:2, v/v) an und erhitzte weitere 5 min. Für Säulenchromatographie wurde ungesiebtes Kieselgel der Gebr. Herrmann, Köln benutzt. Für die Trennung von Orthoestern wurde das Kieselgel vorher mit NH_3 behandelt. Dazu schüttelte man Kieselgel (1000 g) mit 25%iger Ammoniak-Lösung (100 ml) bis keine Klumpen mehr vorhanden waren, ließ 1 h im verschlossenen Kolben stehen und erhitzte in einer Porzellanschale 2 h auf 150° im Trockenschrank. Das Kieselgel wurde verschlossen aufbewahrt.

Substanzen und Lösungsmittel. — 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid wurde nach Lemieux³⁰, Silbersalicylat nach Wulff⁴ und Silbercarbonat nach Wolfrom und Lineback³¹ dargestellt. Diäthyläther und Tetrahydrofuran trocknete man über Natrium und destillierte vor Gebrauch.

Löslichkeit von Silbersalicylat. — In zwei Ansätzen wurde Silbersalicylat (je 3 g) unter gleichen Bedingungen in einem Soxhlet-Extraktor, in einem Falle mit Diäthyläther, im anderen mit Tetrahydrofuran 30 h extrahiert. In beiden Fällen engte man anschließend ein, löste den Rückstand in M HNO_3 , neutralisierte, pufferte und titrierte das Ag^+ mit 0,01M KBr potentiometrisch.

Im Falle der Äther-Extraktion konnte kein Ag nachgewiesen werden (Nachweisgrenze 0,2 mg), im Falle des Tetrahydrofurans bestimmte man im Rückstand 550 mg Silbersalicylat.

Auf entsprechende Weise bestimmte man die Löslichkeit von Silbersalicylat. Je 50 ml Tetrahydrofuran, Äther mit 10% Tetrahydrofuran und Äther mit 5% Tetrahydrofuran ließ man 24 h mit 30 mg Silbersalicylat rühren. Nach Absitzen nahm man 30 ml ab, engte ein und bestimmte die Menge Ag wie oben angegeben. Man erhielt in Tetrahydrofuran 6,5 mg Silbersalicylat auf 100 ml Lösungsmittel, in Äther mit 10% und 5% Tetrahydrofuran weniger als 1 mg auf 100 ml Lösungsmittel.

3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(cholester-3-yl α , β)ethyliden]- α -D-glucopyranose (1). — Silbersalicylat (4,16 g, 17,1 mmol), 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid (6,16 g, 15 mmol) (**12**) und Cholesterol (2,14 g, 6 mmol) wurden in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran 6 h unter Feuchtigkeits- und Lichtausschluß bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit zeigte eine dünnschichtchromatographische Analyse die Abwesenheit von **12**, sowie etwa 95% Orthoester **1**, weniger als 5% Cholesterol und kein Glykosid **8** an. Das AgBr filtrierte man ab, wusch gut mit Dichlormethan nach und engte im Vakuum ein. Den Rückstand nahm man in 60 ml Äther auf, wobei **9** in langen Nadeln auskristallisierte, Schmp. $180\text{--}182^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -40,5^\circ$ (c 1,0, Chloroform). Nach Abfiltration engte man die Lösung ein und chromato-

graphierte das farblose Öl an 600 g NH_3 -beladenem SiO_2 mit Benzol-Aceton 20:1 (v/v). Man erhielt 3,54 g (86 %) chromatographisch einheitlichen Orthoester **1**, der aus Methanol (unter Zusatz von wenig Collidin) kristallisierte, Schmp. 101–102°, $[\alpha]_D^{20} + 2,0^\circ$ (c 1,0, Chloroform); Lit.¹⁷: Schmp. 98–100°, $[\alpha]_D^{20} + 2,0^\circ$ (c 1,3, Chloroform). Im N.m.r.-Spektrum zeigten sich die für Orthoester typischen Signale bei τ 8,28 (s, 3 H) und 4,33 (d, J 5 Hz, 1 H).

Anal. Ber. für $\text{C}_{41}\text{H}_{64}\text{O}_{10}$: C, 68,88; H, 9,00. Gef.: C, 68,41; H, 9,02.

Für die Darstellung von Orthoestern von Zuckerderivaten wurde nur ein 1,5-facher Überschuß von Glycosylhalogenid zu Alkohol verwendet⁷.

Nebenprodukte bei der Orthoesterdarstellung. — Neben den isolierten Verbindungen, dem Orthoester **1** und der 1-*O*-Salicyloyl-Verbindung **9**, ließen sich dünnschichtchromatographisch (Petroläther-Aceton, 30:9, v/v) die *o*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyloxy)benzoesäure **10** und die Salicylsäure nachweisen. Daneben fand sich in geringer Menge das 4-Brombutyl-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosid) (**11**), das durch Vergleich mit authentischem Material aus einem Ansatz mit Ag_2CO_3 identifiziert wurde. Mit Benzol-Aceton 6:1 (v/v) ließen sich ferner dünnschichtchromatographisch 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranose und in geringer Menge dimere Orthoester nachweisen, die mit den bei anderer Gelegenheit²⁵ isolierten Produkten gleiche chromatographische Eigenschaften zeigten.

*3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,2-*O*-(1-ethoxyethyliden)- α -D-glucopyranose (3).* — Aus Silbersalicylat (4,1 g, 16,7 mmol), Glykosylhalogenid **12** (4,5 g, 11,6 mmol) und Äthanol (trocken) (2,73 g, 5,9 mmol) erhielt man in der beim Cholesterol beschriebenen Weise 1,91 g Orthoester **3** in einer Ausbeute von 74,5 %; das Signal im N.m.r.-Spektrum für die Orthoacetylprotonen erschien bei τ 8,29 und 8,45, wofür die Integration ein Verhältnis, je nach Ansatz, zwischen 4:1 und 2:1 lieferte. In entsprechender Weise erhielt man die ebenfalls bekannten Orthoester von Methanol in 10 % und vom 2-Propanol in 40 % Ausbeute. Auch hier lagen, laut N.m.r.-Analyse, Gemische von *exo*- und *endo*-Verbindungen vor. Der Orthoester des 2-Methyl-2-propanols konnte auf diese Weise nicht hergestellt werden.

Reaktionen in Gegenwart von Ag_2CO_3 . — Ersetzte man bei der beschriebenen Darstellung des Cholesterylorthoesters **1** das Silbersalicylat gegen Ag_2CO_3 unter sonst gleichen Bedingungen, erhielt man etwa 50–60 % **1**, 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranose, sowie geringe Mengen **11** und dimere Zuckerorthoester; Glykosid **8** war nicht gebildet worden.

In Abwesenheit eines Alkohols bildete sich **11** in erheblicher Menge. So rührte man z.B. **12** (3,12 g, 7,64 mmol) mit Ag_2CO_3 (2,16 g, 1,28 mmol) in Tetrachlormethan (70 ml) bei 70–80° 1 h und fügte dann Tetrahydrofuran (20 ml) hinzu. Nach 4 h gab man nochmals Ag_2CO_3 (1,0 g) hinzu, um die letzten Reste **12** zur Reaktion zu bringen. Nach 6 h filtrierte man ab und chromatographierte die Reaktionsmischung an Kieselgel (100 g) mit 10:1 (v/v) Benzol-Aceton. Man erhielt **11** (~700 mg). Die Tetra-*O*-acetyl-D-glucose enthaltende Fraktion (1,042 g) wurde erneut an Kieselgel mit 30:7 (v/v) Petroläther-Aceton chromatographiert, wobei sie chromatographisch rein erhalten wurde. Im chromatographischen Verhalten und im

N.m.r.-Spektrum erwies sich diese Substanz mit einer Mischung von 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α - und β -D-glucopyranose als identisch.

4-Brombutyl-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid) (11). — Schmp. 99° (aus Äther), $[\alpha]_D^{20} - 19,1^\circ$ (c 2,9, Chloroform); Lit.²⁶: Schmp. 98–100°, $[\alpha]_D^{20} - 19,2^\circ$ (c 3,0, Chloroform). Im N.m.r.-Spektrum zeigten sich neben den typischen Signalen für die Protonen des 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosidrestes 4 H bei τ 6,3–6,7 (OCH₂, Br-CH₂) und 4 H bei 8,05–8,35 (C-CH₂-CH₂-C).

Anal. Ber. für C₁₈H₂₃BrO₁₀: C, 44,80; H, 5,69; Br, 16,55. Gef.: C, 44,86; H, 5,66; Br, 16,61.

Umlagerung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(cholester-3-yl-oxy)ethyliden]- α -D-glucopyranose (1). — Verbindung 1 (4,98 g) wurde unter strengem Feuchtigkeitsausschluß 6 h in 1,2-Dichloräthan (10 ml) in Gegenwart von Pyridiniumperchlorat (0,55 g) unter Rückfluß erhitzt. Auftrennung des entstandenen Reaktionsgemisches an SiO₂ mit 10:1 (v/v) Petroläther-Aceton ergab Dicholester-3-yläther (234 mg), Cholester-3-acetat (1,711 g), Cholesterol (163 mg), 8 (1,611 g), Cholester-3-yl-(3,4,6-tri-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosid) (698 mg) und Cholester-3-yl-(3,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosid) (384 mg). In entsprechender Weise erhitzte man 1 (264 mg) mit HgBr₂ (7 mg) in Nitromethan (5 ml) 3 h unter Rückfluß. Eine entsprechende Auftrennung ergab Dicholester-3-yläther (23,1 mg), Cholester-3-acetat (14,9 mg), Cholesterol (29,8 mg) und 8 (88,2 mg).

Dicholester-3-yläther. — Schmp. 204° (aus Aceton); Lit.²¹: Schmp. 205–207°. Das N.m.r.-Spektrum (CDCl₃) ähnelte stark dem des Cholesterols, lediglich das Signal für das Proton an OH fehlte. Auch im I.r.-Spektrum fehlte die OH-Bande.

Anal. Ber. für C₅₄H₉₀O: C, 85,89; H, 12,01. Gef.: C, 85,51; H, 11,89.

Cholesterin-3-acetat. — Schmp. 116–117°, $[\alpha]_D^{20} - 44,9^\circ$ (c 1,0, Chloroform); Lit.⁹: Schmp. 116–117°, $[\alpha]_D^{20} - 47^\circ$ (c 1,0, Chloroform). Der direkte chromatographische und spektroskopische Vergleich mit authentischer Substanz ergab die Identität der Verbindung.

Cholester-3-yl-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid). (8). — Schmp. 162° (aus Äthanol), $[\alpha]_D^{20} - 24,0^\circ$ (c 1,0, Chloroform); Lit.⁴: Schmp. 160°, $[\alpha]_D^{20} - 23,1^\circ$ (c 1,0, Chloroform). Der direkte chromatographische und spektroskopische Vergleich mit authentischem 8 ergab die Identität der Verbindung.

Cholester-3-yl-(3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosid). — Schmp. 163–165° (aus Äthanol), $[\alpha]_D^{20} + 89^\circ$ (c 1,0, Chloroform); Lit.⁹: Schmp. 163–164,5°, $[\alpha]_D^{20} + 91^\circ$ (c 1,0, Chloroform). Der direkte chromatographische und spektroskopische Vergleich mit authentischer Substanz ergab die Identität der Verbindung.

Cholester-3-yl-(3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid). — Schmp. 170° (aus Äthanol), $[\alpha]_D^{20} - 26,8^\circ$ (c 1,0 Chloroform); Lit.⁹: Schmp. 171–172°, $[\alpha]_D^{20} - 27,5^\circ$ (c 1,0, Chloroform). Der direkte chromatographische und spektroskopische Vergleich mit authentischem Produkt ergab die Identität der Verbindung.

Orthoesterbildung in Äther-Tetrahydrofuran. — Es wurden 12 (jeweils 1,03 g, 2,5 mmol), Silbersalicylat (0,69 g, 2,85 mmol) und Cholesterol (0,386 g, 1 mmol) in Lösungsmittelgemisch (50 ml) 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Mengen-

verhältnis der Reaktionsprodukte schätzte man nach dünnschichtchromatographischer Auftrennung (SiO_2 mit 30:1 v/v. Petroläther-Aceton) ab. Die Ergebnisse sind in Tabelle II verzeichnet.

Geschwindigkeit der Abreaktion von 12 bei der Orthoesterreaktion in Abhängigkeit vom Alkohol. — In 5 Ansätzen wurden **12** (jeweils 2,99 g, 7,3 mmol) in Tetrahydrofuran (150 ml), einmal ohne Alkohol und sonst mit je 7,3 mmol verschiedener Alkohole (Methanol, 2-Propanol, 2-Methyl-2-propanol oder Cholesterol) in Gegenwart von Ag_2CO_3 (2,03 g) bei Raumtemperatur geführt. Der Verbrauch an **12** wurde in gleicher Weise wie früher ausführlich beschrieben¹ bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abb. 2 dargestellt.

Abhängigkeit der Kinetik von der Tetrahydrofuran-Menge. — In Analogie zu den früher beschriebenen kinetischen Untersuchungen¹ wurden in vier Ansätzen **12** (je 1,50 g, 3,65 mmol) in Äther (80 ml) bei 0° mit Ag_2CO_3 (1,02 g, 3,7 mmol) 30 min reagieren lassen. Darauf fügte man jeweils 2 ml, 5 ml bzw. 10 ml Tetrahydrofuran hinzu. Einen Ansatz ließ man als Kontrolle ohne Zusatz von Tetrahydrofuran. Alle 15 min bestimmte man die nicht umgesetzten Mengen an **12**. Die Ergebnisse sind in Abb. 1 gezeigt.

Stabilität der Silbersalicylsäureglucoside 9 und 10. — **9** und **10** (je 50 mg) wurden in Tetrahydrofuran (10 ml) in Gegenwart von Silbersalicylat (100 mg) und Cholesterol (50 mg) 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit hatte sich laut dünnschichtchromatographischer Analyse kein Orthoester **1** gebildet. In entsprechender Weise durchgeführte Versuche unter zusätzlicher Zugabe von Salicylsäure (20 mg) ergaben ein gleiches Bild.

DANK

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeiten.

LITERATUR

- 1 G. WULFF UND G. ROHLE, *Chem. Ber.*, **105** (1972) 1122–1132.
- 2 G. WULFF, *Cron. Chim.*, **42** (1973) 3–12.
- 3 G. WULFF UND W. SCHMIDT, *Abstr. Int. Symp. Carbohydr. Chem.*, **6** (1972) 57.
- 4 G. WULFF, G. ROHLE UND W. KRUGER, *Chem. Ber.*, **105** (1972) 1097–1110.
- 5 Zusammenfassungen siehe Zit. 4 und 6.
- 6 G. WULFF UND G. ROHLE, *Angew. Chem.*, **86** (1974) 173–187, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **13** (1974) 157–170.
- 7 G. WULFF UND W. KRUGER, *Carbohydr. Res.*, **19** (1971) 139–142.
- 8 P. A. J. GORIN UND A. S. PERLIN, *Can. J. Chem.*, **39** (1961) 2474–2485.
- 9 G. WULFF, G. ROHLE UND U. SCHMIDT, *Chem. Ber.*, **105** (1972) 111–1121.
- 10 H. R. GOLDSCHMID UND A. S. PERLIN, *Can. J. Chem.*, **39** (1961) 2025–2034.
- 11 C. S. GIANI, H. R. GOLDSCHMID UND A. S. PERLIN, *Can. J. Chem.*, **41** (1963) 3074–3080.
- 12 A. YA. VEINBERG, G. I. ROSLOVTSOVA UND G. I. SAMOKHVALOV, *Zh. Obshch. Khim.*, **43** (1973) 658–659; *Chem. Abstr.*, **79** (1973) 32249.
- 13 R. U. LEMIEUX UND A. R. MORGAN, *Can. J. Chem.*, **43** (1965) 2199–2204.
- 14 S. E. ZURABYAN, M. M. TIKHOMIROV, V. A. NESMEYANOV UND A. YA. KHORLIN, *Carbohydr. Res.*, **26** (1973) 117–123.

- 15 N. I. UVAROVA, N. F. SAMOSHINA UND G. B. ELYAKOV, *Carbohydr. Res.*, 39 (1975) 351-354.
- 16 A. F. BOCHKOV, YA. V. VOZNYI, N. V. CHERNETSKIY, V. M. DASHUNIN UND A. V. RODIONOV, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* (1975) 420-423; *Chem. Abstr.*, 83 (1975) 28479.
- 17 N. K. KOCHETKOV, A. YA. KHORLIN UND A. F. BOCHKOV, *Tetrahedron*, 23 (1967) 693-707.
- 18 N. K. KOCHETKOV, A. F. BOCHKOV, T. A. SOKOLOVSKAYA UND V. J. SNYATKOVA, *Carbohydr. Res.*, 16 (1971) 17-27.
- 19 B. HELFERICH UND K. WEIS, *Chem. Ber.*, 89 (1956) 314-321.
- 20 S. HANESSIAN UND J. BANOUN, *Carbohydr. Res.*, 44 (1975) C14-C17.
- 21 N. I. UVAROVA, G. I. OSHITOK, N. F. SAMOSHINA UND G. B. ELYAKOV, *Khim. Prir. Soedin.* (1974) 460-463; *Chem. Abstr.*, 82 (1975) 17063.
- 22 R. U. LEMIEUX, *Chem. Can.*, 16 (1964) 14-18.
- 23 A. F. BOCHKOV, V. I. BETANELI UND N. K. KOCHETKOV, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, (1974) 1379-1386; *Chem. Abstr.*, 81 (1974) 120926.
- 24 G. WULFF, W. KRUGER UND G. ROHLE, *Chem. Ber.*, 104 (1971) 1387-1399.
- 25 G. WULFF UND W. SCHMIDT, unveröffentlicht.
- 26 B. HELFERICH UND J. ZIRNER, *Chem. Ber.* 96 (1963) 374.
- 27 G. WULFF UND H. U. SCHRODER, in Vorbereitung.
- 28 R. U. LEMIEUX UND A. R. MORGAN, *Can. J. Chem.*, 43 (1965) 2205-2213.
- 29 R. TSCHESCHE, W. FREYTAG UND G. SNATZKE, *Chem. Ber.*, 92 (1959) 3053-3063.
- 30 R. U. LEMIEUX, *Methods Carbohydr. Chem.*, 2 (1963) 221-222.
- 31 M. L. WOLFROM UND D. R. LINEBACK, *Methods Carbohydr. Chem.*, 2 (1963) 341-345.