

Veresterung und Veretherung sterisch gehinderter Kohlenhydrat-Hydroxylfunktionen mit dem System Triphenylphosphan/Azodicarbonsäureester

Horst Kunz* und Peter Schmidt¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz,
J.-J.-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

Eingegangen am 5. März 1979

Die 6-*O*-Benzoyl-3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose (11) reagiert unter der Einwirkung von Azodicarbonsäure-diethylester (2) (DEAD) und Triphenylphosphan (1) mit *p*-Nitrobenzoesäure, Benzoesäure, *p*-Toluolsulfonsäure- und Mesitylsulfonsäure-methylester sterisch nicht einheitlich. Es bildet sich das erwartete Substitutions-(*L*-ido)-Produkt (unter Inversion an C-5), aber daneben auch das *D*-gluco-Epimere; für dessen Bildung wird ein Acylierungsmechanismus diskutiert. — Die Reaktion der 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose (7) mit dem Reagenssystem 1/2 und Arylsulfonsäure-methylestern bleibt auf der Stufe der Alkoxyphosphoniumsalze 8 stehen. Durch Umsetzung mit Alkoholat erhält man aus diesen Salzen 8 3-Ether von 7.

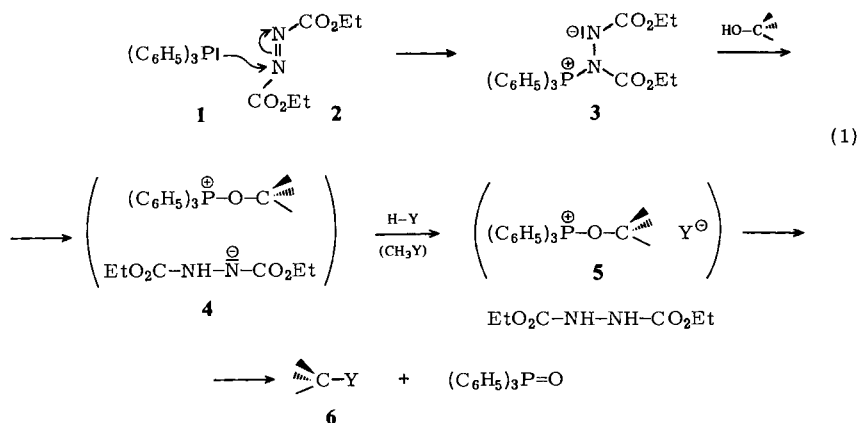
Esterification and Etherification of Sterically Hindered Carbohydrate Functions Activated by Triphenylphosphane/Diethyl Azodicarboxylate

6-*O*-Benzoyl-3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidene- α -D-glucofuranose (11), activated by diethyl azodicarboxylate (2) (DEAD) and triphenylphosphane (1), reacts sterically unspecifically with *p*-nitrobenzoic acid, benzoic acid, methyl *p*-toluenesulfonate and methyl mesitylenesulfonate. The expected substitution (*L*-ido) product is formed (with inversion of configuration at C-5), but accompanied by the *D*-glucose-epimer, the formation of which is discussed by means of an acylation mechanism. — The reaction of the 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidene- α -D-glucofuranose (7) with arylsulfonic methyl esters and triphenylphosphane/DEAD stops at the stage of the alkoxy phosphonium salts 8. The 3-ethers of 7 are formed by treatment of these salts 8 with sodium alcoholate.

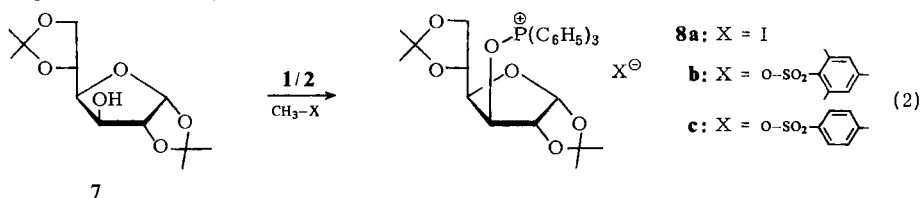
Für die gezielte Derivatisierung von Kohlenhydraten sind stereospezifisch verlaufende Reaktionen wichtig. Das von Mitsunobu und Mitarb.²⁾ eingeführte Reagenssystem Triphenylphosphan/Azodicarbonsäureester eröffnet hier neue Möglichkeiten zur Substitution der Hydroxylgruppen. Zunächst wurde es zur schonenden Substitution der 5'-Hydroxyl-Gruppe von Nucleosiden verwendet³⁾. Da der Austausch der Hydroxylgruppe stereospezifisch unter Inversion der Konfiguration erfolgt⁴⁾, findet die Reaktion in der Steroid^{5, 6)}- und Kohlenhydratchemie^{7–11)} zunehmende Anwendung. Man nimmt für den Vorgang einen Ablauf gemäß Schema 1 an.

Das Zwitterion 3¹²⁾ reagiert mit dem Alkohol über ein Phosphoran zum Ionenpaar 4. Dieses setzt sich mit Verbindungen H–Y (bzw. CH₃–Y), die in der Lage sind, das Hydrazocarboxylat-Anion zu protonieren (bzw. zu methylieren), weiter zum Alkoxyphosphoniumsalz 5 um. In einer Arbusow-analogen Umwandlung geht aus 5 das Inversionsprodukt 6 und Triphenylphosphanoxid hervor.

Von diesem Schema abweichend reagiert nach den Beobachtungen von Gryniewicz¹³⁾ die sterisch gehinderte Hydroxylgruppe der Diacetonglucose 7 mit dem System Phosphan/Azoester und Benzoesäure (als H–Y). Hier bildet sich nämlich nicht das Inversions-, sondern nach langer

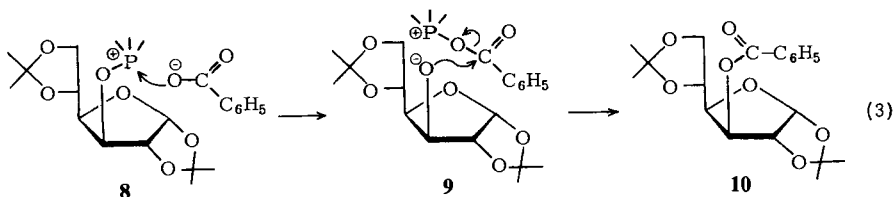


Reaktionszeit und in schlechter Ausbeute das scheinbare Retentionsprodukt, das 3-*gluco*-Benzoat. Wir konnten kürzlich bei der Umsetzung von Diacetonglucose 7 mit Triphenylphosphan (1)/Azodicarbonsäure-diethylester (2) und Methyljodid erstmals das bisher postulierte Alkoxyphosphonium-Zwischenprodukt 5 (Schema (1)) in Form des Salzes 8a isolieren¹⁴⁾:

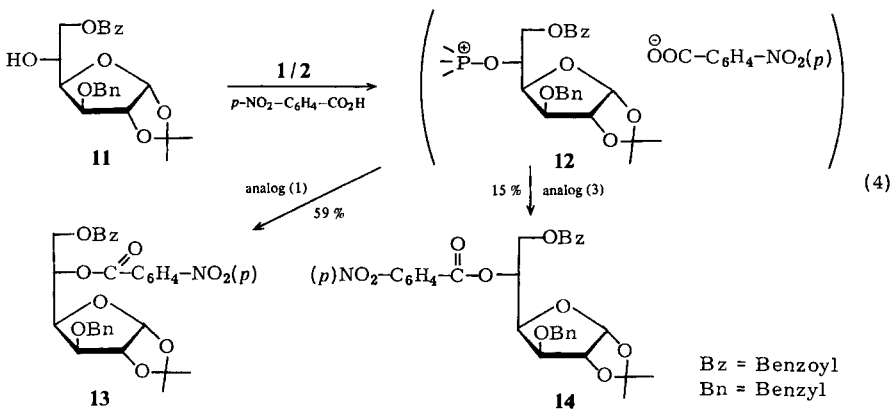


Das Alkoxyphosphoniumsalz 8a ist deshalb relativ stabil, weil das Nucleophil Iodid aus sterischen Gründen nicht ohne weiteres von der *endo*-(*allo*-)-Seite des bicyclischen Gerüsts angreifen kann.

Ausgehend von 8a konnten wir die Befunde von Gryniewicz¹³⁾ erklären, indem wir das Salz mit Natrium-benzoat zur Reaktion brachten. Das Sauerstoff-Nucleophil Benzoat kann im Gegensatz zum Iodid am Phosphor, dem harten elektrophilen Zentrum, angreifen: Gemäß Schema (3) entsteht über das im Gleichgewicht gebildete Acyloxy-phosphonium-alkoholat 9 das „scheinbare“ Retentionsprodukt, das 3-*gluco*-Benzoat 10.



Die Vermutung, daß der Acylierungs-Mechanismus nach Schema (3) auch bei sterisch weniger gehinderten sekundären Hydroxylfunktionen zu berücksichtigen ist, fanden wir jetzt bestätigt. Als Modell für unsere Versuche diente die 6-*O*-Benzoyl-3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden- α -D-glucufuranose (11). Die freie sekundäre 5-Hydroxylgruppe von 11 reagiert mit Phosphan/Azoester und *p*-Nitrobenzoesäure (als H-Y) nicht einheitlich.



Aus dem intermediär gebildeten, nicht isolierbaren Alkoxyposphoniumsalz **12** entsteht sowohl auf dem normalen Arbusow-Weg (Schema (1)) unter Inversion der Konfiguration das *L*-ido-Derivat **13** als auch nach dem Acylierungsverlauf (Schema (3)) das *D*-gluco-Produkt **14**.

Die säulenchromatographisch getrennten Verbindungen **13** und **14** unterscheiden sich im Schmelzpunkt und im opt. Drehvermögen. Die differierende Konstitution der beiden Epimeren **13** und **14** wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bewiesen. Im 60-MHz-Spektrum (CDCl_3 , TMS) unterscheiden sich **13** und **14** am deutlichsten in der Lage der aromatischen 3-Benzylether-Protonen. Sie erscheinen beim *L*-ido-Derivat **13** in der Form eines Singulets bei $\delta = 7.3$, während sie beim *D*-gluco-Derivat **14** als schmales „Dublett“ bei $\delta = 7.15$ auftreten. Auch die Dubletts von 1-H und 3-H sind bei **13** gegenüber **14** geringfügig zu tieferem Feld verschoben. Deutlicher ist diese Ver-

Tab. 1. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten in den 270-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **13** und **14** (TMS als innerer Standard) in CDCl_3

Protonen	δ (ppm)	<i>L</i> -ido (13) Multipl. ^{a)} ; J (Hz)	δ (ppm)	<i>D</i> -gluco (14) Multipl. ^{a)} ; J (Hz)
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}$	7.32	s; —	7.20 (<i>ortho</i>) 7.14–7.05 (<i>m/p</i>)	m; —
1-H	6.02	d; $J_{1,2} = 3.7$	6.01	d; $J_{1,2} = 3.7$
5-H	5.88	d ³ ; $J_{5,4} = 7.7$ $J_{5,6'} = 5.5$, $J_{5,6} = 2.9$	5.74	d ³ ; $J_{5,4} = 8.6$ $J_{5,6'} = 5.1$, $J_{5,6} = 2.2$
2-H	4.71	d; $J_{2,1} = 3.7$, $J_{2,3} = 0$	4.69	d; $J_{2,1} = 3.7$ $J_{2,3} = 0$
4-H	4.58	d ² ; $J_{4,3} = 3.7$ $J_{4,5} = 7.7$	4.62	d ² ; $J_{4,3} = 3.3$ $J_{4,5} = 8.6$
3-H	4.10	d; $J_{3,4} = 3.7$	4.04	d; $J_{3,4} = 3.3$
6-H	4.60	d ² ; $J_{6\text{gem}} = 12.5$ $J_{6,5} = 2.9$	5.03	d ² ; $J_{6\text{gem}} = 12.5$ $J_{6,5} = 2.2$
6'-H	4.45	d ² ; $J_{6'\text{gem}} = 12.5$ $J_{6,5} = 5.5$	4.56	d ² ; $J_{6'\text{gem}} = 12.5$ $J_{6',5} = 5.1$
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}$	4.73	d; $J_{\text{gem}} = 11.7$	4.63	d; $J_{\text{gem}} = 11.4$
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2'-\text{O}$	4.50	d; $J_{\text{gem}} = 11.7$	4.36	d; $J_{\text{gem}} = 11.4$

^{a)} d = Dublett, d² = Doppel-Dublett, d³ = Dublett von Doppel-Dublett, s = Singulett, m = Multipllett.

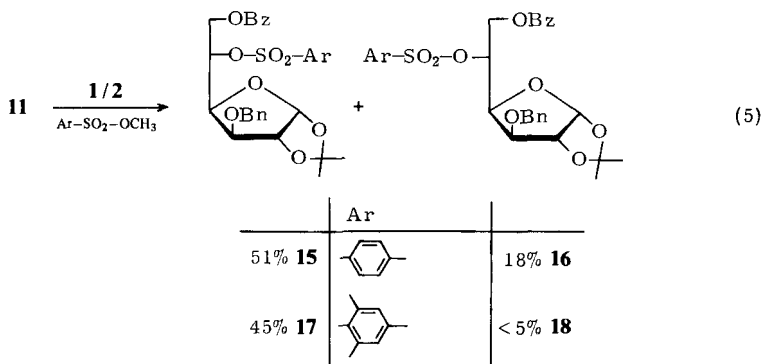
schiebung für 5-H, dessen Multiplett im Falle **13** schmaler bei $\delta = 5.9$ erscheint, während das breitere Signal des *gluco*-Isomeren **14** bei $\delta = 5.75$ liegt. Die verschiedene Signalform für 5-H und der ebenfalls beim *D-gluco*-Epimeren **14** breitere Absorptionsbereich der restlichen Zuckergerüst- und Benzyl-methylen-Protonen deuten darauf hin, daß die magnetische Nichtäquivalenz der diastereotopen Protonen am C-6 des Zuckers beim *D-gluco*-Derivat **14** ausgeprägter ist als bei der *L-ido*-Verbindung **13**. Diese Interpretation und die Zuordnung der einzelnen Signale für beide Epimere konnte durch 270-MHz- ^1H -NMR-Spektren¹⁵⁾ und Doppelresonanz-Experimente untermauert werden (Tab. 1).

Aus den gemessenen Daten ergibt sich, daß die chemische Verschiebung und die Kopplung der Furanose-Protonen 1-H, 2-H und 4-H in beiden Epimeren **13** und **14** weitgehend übereinstimmen. 3-H koppelt nicht mit 2-H, wie dies auch für andere 1,2-*O*-Isopropyliden-glucufuranosen festgestellt wurde¹⁴⁾. Das bei höchstem Feld absorbierende Saccharid-Proton 3-H ist bei der Idose **13** im Vergleich zur Glucose **14** schwach tieffeldverschoben. Im Spektrum des Gemisches täuscht es ein Triplet vor. Beide Epimere unterscheiden sich deutlich in den Signalen von 5-H, 6-H und denen der Protonen des Benzylether-Restes. Das Achtklinien-Signal von 5-H liegt für **13** um 0.14 ppm bei tieferem Feld als für **14**. Seine Aufspaltung kommt jeweils durch die größere Kopplung mit 4-H und durch die verschiedene Kopplung mit den beiden diastereotopen Protonen 6-H und 6'-H zustande. Entsprechend ihrer magnetischen Nichtäquivalenz zeigen diese 6-Protonen die geminale Kopplung von 12.5 Hz, wobei die Differenz in den chemischen Verschiebungen von 6-H und 6'-H beim *gluco*-Epimeren **14** mit fast 0.5 ppm bemerkenswert größer ist als beim *L-ido*-Derivat **13** (0.15 ppm). Im *gluco*-Derivat **14** ist eines der beiden Protonen (6-H) stark tieffeldverschoben. Es erscheint, auch im 60-MHz-Spektrum erkennbar, bei $\delta = 5.03$ als Doppel-Dublett. Die markante Verschiebungsdifferenz zwischen 6-H und 6'-H deutet zumindest im Falle der *gluco*-Verbindung **14** auf eine eingeschränkte Rotation um die C-5–C-6-Bindung hin. Auffällig in den Spektren von **13** und **14** ist auch die Verschiebungsdifferenz der diastereotopen Benzylether-Methylen-Protonen. Sie ist bei der *gluco*-Verbindung **14** mit 0.27 ppm wiederum etwas größer als bei der *ido*-Verbindung **13** (0.23 ppm). Die Zuordnung der einzelnen Signale im Bereich $\delta = 4.0 - 6.0$ wurde durch Doppelresonanz-Technik gesichert. In den 270-MHz-Spektren von **13** und **14** zeigen außerdem die Phenylprotonen des Benzylether-Restes charakteristische Unterschiede. Im Falle der *ido*-Verbindung **13** ergeben sie bei $\delta = 7.32$ ein Signal mit Singulett-Form, während sie bei der *gluco*-Verbindung **14** bei höherem Feld erscheinen, wobei die *o*-Protonen bei $\delta = 7.20$ von den *m*- und *p*-Protonen bei 7.14–7.05 deutlich zu unterscheiden sind.

Die ^1H -NMR-Spektren belegen eindeutig die unterschiedliche Konstitution der beiden epimeren Produkte **13** und **14**, die aus der Hydroxy-Verbindung **11** mit Azoester/Triphenylphosphan und *p*-Nitrobenzoesäure nach Schema (4) gebildet werden. Die IR-Spektren von **13** und **14** stimmen dagegen weitgehend überein und sind zur Charakterisierung ungeeignet. Die Zuordnung des in geringerer Menge anfallenden Produkts **14** zur *D-gluco*-Reihe wurde schließlich durch die Identität seiner ^1H -NMR-Spektren mit denen einer aus **11** und *p*-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin hergestellten Probe gesichert.

Nimmt man die Schema (4) analoge Umsetzung von **11** mit dem Reagenssystem 1/2 und Benzoessäure vor, so entsteht ein bisher nicht trennbares Gemisch von *L-ido*- und *D-gluco*-5,6-Dibenzoat, in dem laut 60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum der Anteil an Glucose-Derivat auf ca. 50% gestiegen ist. Zur Abschätzung können wiederum die Signale der verschieden absorbierenden aromatischen Benzylether-Protonen (*L-ido*: $\delta = 7.2$; *D-gluco*: $\delta = 7.1$) herangezogen werden. — Die Substitution der freien 5-Hydroxygruppe von **11** führt nicht nur mit Carbonsäuren zu einem Gemisch von Epimeren. Auch die Umwandlung in die Arylsulfonsäureester verläuft nicht stereospezifisch. Mit *p*-Toluolsulfonsäuremethylester bilden sich das *L-ido*- (**15**) und das *D-gluco*-Isomere (**16**) im Verhältnis 3:1.

Zwischenprodukt dieser Reaktion ist sicher ein **12** analoges Alkoxyphosphonium-tosylat, aus welchem bei Angriff des Anions am C-5-Kohlenstoff das *L-ido*-Epimere **15** und bei Angriff am Phosphor (analog dem Acylierungsweg (3)) das *D-gluco*-Epimere **16** hervorgeht. Die Verbindungen **15** und **16** konnten schichtchromatographisch getrennt werden.



In den 60-MHz-¹H-NMR-Spektren unterscheiden sich die Multipletts der 5-Protonen (*L-ido*: $\delta = 5.1$; *D-gluco*: $\delta = 5.3$). Auch 1-H, 3-H und die Protonen der Isopropyliden-gruppe absorbieren in beiden Isomeren verschieden, wobei die Signale des *gluco*-Derivats **16** bei etwas tieferem Feld liegen (vgl. Experimenteller Teil).

Das Verhältnis von Substitution unter Inversion (Schema (1)) und Acylierung bzw. Sulfonierung unter Retention der Konfiguration ist von sterischen Faktoren abhängig, die sowohl im Substrat als auch im Reagenz begründet sein können. Führt man die Reaktion der freien 5-Hydroxygruppe von **11** nach Schema (5) mit Mesitylensäuremethylester statt mit *p*-Toluolsulfonsäuremethylester durch, so entsteht das *D-gluco*-Produkt nur noch in geringer Menge.

Der Sulfonylierungsweg (analog (3)) ist hier durch sterische Hinderung im intermediär gebildeten Sulfonyloxyphosphonium-Kation (analog **12**) stark benachteiligt. Die Identität des Nebenprodukts **18** wurde wiederum durch Vergleich mit der aus **11** und Mesitylsulfonsäurechlorid in Pyridin hergestellten Substanz gesichert.

Im ¹H-NMR-Spektrum können die beiden Epimeren an den verschiedenen absorbierenden *ortho*-Methylprotonen des Mesitylrestes (*L-ido* (**17**): $\delta = 2.64$; *D-gluco* (**18**): $\delta = 2.5$) und den 5-H-Multipletts (*L-ido* (**17**): $\delta = 5.1$; *D-gluco* (**18**): $\delta = 5.3$) erkannt werden.

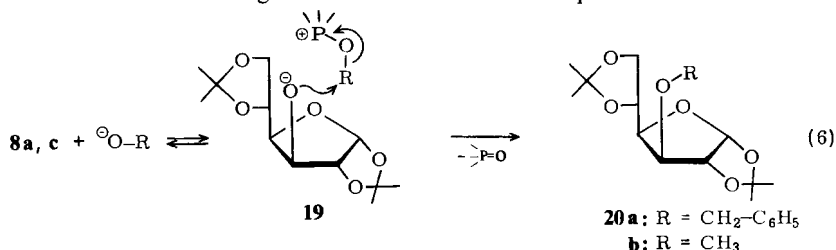
Sterische Anforderungen im Substrat unterdrücken ihrerseits die S_N2-Reaktion. Geht man von der 5-Hydroxygruppe in **11** zur 3-Hydroxygruppe der Diacetonglucose **7** über, so findet mit Mesitylsulfonsäureester keine Substitution mehr statt.

Da auch der Acylierungsweg (analog Schema (3)) sterisch behindert ist, bleibt die Reaktion auf der Stufe des Alkoxyphosphoniumsalzes **8b** stehen (s. Schema (2)).

Das Kation von **8b** zeigt im ¹H-NMR-Spektrum die früher beschriebenen Charakteristika¹⁴⁾.

An den isolierbaren Alkoxyphosphoniumsalzen **8** gelang uns erstmals eine Reaktion, die mit dem System Phosphan/Azoester normalerweise nicht zu erreichen ist, die Etherbildung¹⁶⁾. Alkohole sind als Reaktionspartner H–Y des Ionenpaares **4** (Schema (1)) nicht ausreichend acid. Alkoholat-Ionen reagieren aber mit den Alkoxyphosphonium-

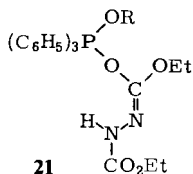
salzen **8** ähnlich wie die Carboxylat-Ionen (Schema (3)) unter Angriff am Phosphor. Im Gleichgewicht bildet sich das neue, sterisch weniger gehinderte Alkoxyphosphoniumsalz **19**. In einer Arbusow-analogen Substitution reagiert das Diacetonglucose-Anion mit dem Kation unter Bildung des 3-Ethers **20** und des Phosphanoxids.



Aus **8c** erhielten wir auf diese Weise mit Natriumbenzylat den 3-Benzylether **20a** der Diacetonglucose in einer Ausbeute von 50%. Weniger glatt verlief die Umsetzung des Alkoxyphosphonium-iodids **8a** mit Natriummethylat. Hierbei entstand der 3-Methylether **20b** in einer Ausbeute von 20%. Wasser stört die Umsetzung nach (6), denn das Hydroxylion verursacht die Bildung der Diacetonglucose **7** aus **8**¹⁴⁾.

Sowohl die Etherbildung nach Schema (6) als auch die Acylierungs- und Sulfonylierungsreaktion analog Schema (3) setzen den Angriff des nucleophilen Partners am Phosphoniumzentrum voraus. Die „harten“ Sauerstoffnucleophile können diesen Reaktionsweg einschlagen. Die weichen Nucleophile (z. B. Azid, Iodid usw.) neigen nicht dazu, so daß die Azodicarboxylat/Phosphan-aktivierte Substitution der alkoholischen Hydroxygruppe (Schema (1)) durch diese Nucleophile unter Inversion der Konfiguration verlaufen wird.

Trifft die in Schema (1) skizzierte Vorstellung über den Mechanismus dieser Reaktion zu, so legt die Ethersynthese aus den Alkoxyphosphoniumsalzen nach (6) den Schluß nahe, daß Ether aus Alkoholen auch durch Umsetzung mit Azoester/Phosphan und dem Alkoholat eines zweiten Alkohols zu erhalten sein sollten. Das Ionenpaar **4** sollte so mit Natriumalkoholat statt mit H-Y den Ether und das Natriumsalz des Hydrazoesters ergeben. Alle Versuche, aus Menthol, Phosphan und Azoester über das entsprechende Ionenpaar **4** mit Natriummethylat den Neomenthylether zu erhalten, führten jedoch nicht zum Ziel. Ebenso wenig erhält man den Menthylether, wenn man von Methanol und Kalium-menthylat ausgeht. Das Ausbleiben der Etherbildung unter diesen Bedingungen nährt den Verdacht, daß ein Ionenpaar der Form **4** während der Reaktion gar nicht auftritt.



Das geschilderte Verhalten wäre aber zu erklären, wenn man dem Addukt aus Phosphan, Azoester und Alkohol die Phosphoran-Struktur **21** zumißt.

Dieses Zwischenprodukt **21** kann erst nach Protonierung oder Methylierung am Imidocarbonat-Stickstoff unter Austritt des Hydrazoesters in ein Alkoxyphosphoniumsalz **5** (bzw. **8**) übergehen, welches dann der Arbusow-Reaktion unterliegt.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeiten und der *BASF AG*, der *Bayer AG* und der *Hoechst AG* für Chemikalienspenden.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren (TMS als innerer Standard): Jeol-JNM-60-Gerät. IR-Spektren: Beckman-Acculab-2-Spektrometer. Drehwert-Messungen: Perkin-Elmer-241-Polarimeter. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Reaktion von 6-O-Benzoyl-3-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden-α-D-glucufuranose (11) mit Triphenylphosphan (1)/Azodicarbonsäure-diethylester (2) und p-Nitrobenzoesäure

2 g (4.8 mmol) der Glucufuranose **11**^{17, 18)} werden zu einer Reaktionsmischung aus 1.4 g (5.3 mmol) **1** und 0.9 g (5.2 mmol) **2** in 30 ml absol. Toluol gegeben. Nach ca. 5 min fügt man 0.8 g (4.8 mmol) *p*-Nitrobenzoesäure hinzu und erhitzt 60 min auf 100°C. Nach dem Erkalten und Einengen wird über eine Kieselgel-Säule (500 g Kieselgel 60, Merck) mit Petrolether (40 bis 80°C)/Essigester (5:1) als Elutionsmittel chromatographiert.

Zuerst wird die *6-O-Benzoyl-3-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden-5-O-(p-nitrobenzoyl)-α-D-glucufuranose (14)* eluiert. Ausb. 0.4 g (15%), $[\alpha]_D^{25} = -54.0^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃), Schmp. 110°C, R_F -Wert = 0.6 (Hexan/Essigester 2:1). ¹H-NMR-Spektrum (vgl. Tab. 1) und IR-Spektrum stimmen überein mit denen der aus **11** und *p*-Nitrobenzoylchlorid gewonnenen Verbindung (s. unten).

Die weitere Elution liefert die *6-O-Benzoyl-3-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden-5-O-(p-nitrobenzoyl)-β-L-idofuranose (13)*. Ausb. 1.58 g (59%), erstarrtes gelbliches Öl, $[\alpha]_D^{25} = -17.0^\circ$ ($c = 1.7$, CHCl₃), R_F -Wert = 0.55 (Hexan/Essigester 2:1). — 270-MHz-¹H-NMR-Spektrum¹⁵⁾ vgl. Tab. 1.

C₃₀H₂₉NO₁₀ (563.6) Ber. C 63.94 H 5.19 N 2.49 Gef. C 63.11 H 5.01 N 2.11

6-O-Benzoyl-3-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden-5-O-(p-nitrobenzoyl)-α-D-glucufuranose (14): 0.62 g (1.5 mmol) **11**^{17, 18)} in 2 ml absol. Pyridin werden mit 0.37 g (2 mmol) *p*-Nitrobenzoylchlorid in 2 ml absol. Chloroform versetzt und 2 h bei 40°C gerührt. Nach dieser Zeit ist laut DC kein Ausgangsprodukt mehr vorhanden. Man gibt 5 ml Wasser zu und extrahiert 4 mal mit 5 ml Ether. Die vereinigten Etherphasen werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. verbleibende Rückstand wird aus Chloroform/Petrolether (40–80°C) umkristallisiert. Ausb. 0.7 g (83%), Schmp. 110°C, $[\alpha]_D^{25} = -54.1^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃), R_F -Wert = 0.6 (Hexan/Essigester 2:1). — 270-MHz-Spektrum¹⁵⁾ vgl. Tab. 1.

C₃₀H₂₉NO₁₀ (563.6) Ber. C 63.94 H 5.19 N 2.49 Gef. C 64.17 H 5.00 N 2.65

Reaktion von 11 mit Triphenylphosphan (1) und DEAD (2) und Benzoesäure: 2.0 g (4.8 mmol) **11**^{17, 18)} werden zu einer Lösung von 1.3 g (5 mmol) **1** und 0.9 g (5 mmol) **2** in 40 ml absol. Toluol gegeben und nach 5 min mit 0.6 g (5 mmol) Benzoesäure versetzt. Nach 16 h bei 100°C ist die Umsetzung laut DC noch nicht vollständig. Die Reaktion wird abgebrochen und das Gemisch über eine Kieselgel-Säule (400 g Kieselgel 60, Merck) mit Petrolether/Essigester (5:1) chromatographiert. Man erhält 0.22 g (30%) eines öligen, bisher nicht trennbaren Gemisches, welches laut 60-MHz-¹H-NMR-Spektrum etwa zu gleichen Anteilen aus 5,6-Di-*O*-benzoyl-3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden-β-*L*-idofuranose und -α-*D*-glucufuranose besteht. R_F -Werte: 0.58–0.6 (Hexan/Essigester 2:1). — In Anlehnung an die Spektren der *p*-Nitrobenzoylverbindungen kann man folgende Signale zuordnen: 60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.25$ (s, C₆H₅–CH₂, *L*-ido), 7.15 (m, C₆H₅–CH₂, *D*-gluco), 6.03 (d, $J_{1,2} \approx 4$ Hz, 1-H, *L*-ido), 5.98 (d, $J_{1,2} \approx 4$ Hz, 1-H, *D*-gluco), 5.03 (dd, $J_{6,5} \approx 2$ Hz, $J_{6,6'} \approx 12$ Hz, 6-H, *D*-gluco), 4.13 (d, $J_{3,4} \approx 3$ Hz, 3-H, *L*-ido), 4.04 (d, $J_{3,4} \approx 3$ Hz, 3-H, *D*-gluco).

Die Reaktion von 11 mit Triphenylphosphan (1)/DEAD (2) und p-Toluolsulfonsäure-methylester: 2.8 g (6.7 mmol) **11**^{17, 18)}, 1.8 g (6.7 mmol) **1** und 1.15 g (6.7 mmol) **2** werden in 50 ml absol. Toluol

gelöst und nach 5 min mit 1.25 g (6.7 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-methylester versetzt. Man läßt 24 h bei Raumtemp. rühren und erhitzt anschließend 2 h unter Rückfluß. Das Gemisch wird zur Abtrennung von Phosphan und Methyltosylat in Toluol über eine Kieselgel-Säule filtriert und das Epimerengemisch **15/16** mit Toluol/Ethanol (9:1) eluiert. Zur Trennung chromatographiert man den nach Abdampfen der Lösungsmittel i. Vak. verbleibenden Rückstand über eine Kieselgel-Säule (400 g Kieselgel 60, Merck) mit Hexan/Essigester (5:1) und erhält als erste Fraktion 0.65 g (18%) 6-*O*-Benzoyl-3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden-5-*O*-(*p*-tolylsulfonyl)- α -D-glucofuranose (**16**), Schmp. 83–84°C (Lit. ¹⁸⁾ Schmp. 83–84°C). IR- und ¹H-NMR-Spektrum stimmen überein mit denen der nach Lit. ¹⁸⁾ aus **11** und *p*-Toluolsulfonylchlorid hergestellten authentischen Verbindung. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.88 (d, $J_{1,2}$ = 4 Hz, 1-H), 5.30 (m, 5-H), 4.10 (d, $J_{3,4}$ = 3 Hz, 3-H), 2.25 (s, CH₃–C₆H₄–SO₂–), 1.45, 1.30 (2 \times s, (CH₃)₂C<). R_F = 0.7 (Hexan/Essigester 2:1).

Nach dem Glucose-Derivat **16** wird die epimere 6-*O*-Benzoyl-3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden-5-*O*-(*p*-tolylsulfonyl)- β -L-idofuranose (**15**) eluiert: Ausb. 1.94 g (51%), $[\alpha]_D^{22}$ = –30.5° (c = 1.7, CHCl₃), R_F -Wert = 0.5 (Hexan/Essigester 2:1). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.77 (d, $J_{1,2}$ = 4 Hz, 1-H), 5.1 (m, 5-H), 3.95 (d, $J_{3,4}$ = 3 Hz, 3-H), 2.3 (s, CH₃–C₆H₄–SO₂–), 1.40, 1.25 (2 \times s, (CH₃)₂C<).

C₃₀H₃₂O₉S (568.6) Ber. C 63.37 H 5.66 Gef. C 62.38 H 5.65

Das *ido*-Epimere **15** konnte bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden. Es enthält laut NMR-Spektrum noch etwas *p*-Toluolsulfonsäure-methylester (δ = 2.4, CH₃–C₆H₄SO₃CH₃), welcher den zu niedrigen C-Wert verursacht.

Reaktion von 11 mit Triphenylphosphan (1)/DEAD (2) und Mesitylsulfonsäure-methylester: 1.6 g (3.8 mmol) **11** werden zu 1.0 g (3.8 mmol) **1** und 0.7 g (4.0 mmol) **2** in 25 ml absol. Toluol gegeben und anschließend mit 0.85 g (4.0 mmol) Mesitylsulfonsäure-methylester versetzt. Die Mischung wird 2 h unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. eingengt und über eine Kieselgel-Säule (300 g Kieselgel 60, Merck) mit Hexan/Essigester (5:1) chromatographiert. Man erhält 1 g (45%) 6-*O*-Benzoyl-3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden-5-*O*-mesitylsulfonyl- β -L-idofuranose (**17**) als zähes Öl, das laut ¹H-NMR-Spektrum und DC (Toluol/EtOH 9:1) noch Spuren der *gluco*-Verbindung **18** (s. unten) enthält. $[\alpha]_D^{22}$ = –35.8° (c = 2.4, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.80 (d, $J_{1,2}$ = 3.5 Hz, 1-H), 5.1 (m, 5-H), 4.0 (d, $J_{3,4}$ = 3 Hz, 3-H), 2.6 (s, *o*-CH₃), 2.15 (s, *p*-CH₃), 1.40, 1.22 (2 \times s, (CH₃)₂C<).

C₃₂H₃₆O₉S (596.7) Ber. C 64.41 H 6.08 Gef. C 64.45 H 6.15

Die *gluco*-Verbindung **18** konnte aus diesem Ansatz wegen ihres zu geringen Anteils nicht rein isoliert werden. Durch Vergleich mit der nach der folgenden Methode hergestellten Substanz kann aber nachgewiesen werden, daß sie in der vor der *Idose* **17** eluierten Fraktion vorhanden ist.

6-*O*-Benzoyl-3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropyliden-5-*O*-mesitylsulfonyl- α -D-glucofuranose (**18**): 0.21 g (0.5 mmol) **11** in 1 ml Pyridin werden mit 0.11 g (0.47 mmol) Mesitylsulfonylchlorid in 2 ml Ether versetzt. Man läßt über Nacht rühren, engt ein und trennt schichtchromatographisch (Kieselgel PF₂₅₄, Toluol/Ethanol 9:1), Ausb. 0.14 g (50%), erstarrtes glasiges Öl, $[\alpha]_D^{22}$ = –8.0° (c = 2.3, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.85 (d, $J_{1,2}$ = 3.5 Hz, 1-H), 5.3 (m, 5-H), 4.05 (d, $J_{3,4}$ = 2.5 Hz, 3-H), 2.53 (s, *o*-CH₃), 2.15 (s, *p*-CH₃), 1.45, 1.25 (2 \times s, (CH₃)₂C<).

C₃₂H₃₆O₉S (596.7) Ber. C 64.41 H 6.08 Gef. C 64.50 H 6.31

(1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranos-3-yloxy)triphenylphosphonium-mesitylsulfonat (**8b**): 0.4 g (1.54 mmol) 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucofuranose (**7**) werden zu einer Lösung von 0.45 g (1.72 mmol) Triphenylphosphan (**1**) und 0.3 g (1.72 mmol) DEAD (**2**) in 10 ml absol. THF gegeben und nach 10 min mit 0.4 g (1.87 mmol) Mesitylsulfonsäure-methylester versetzt. Nach 48 h Rühren wird das ausgefallene kristalline Salz **8b** abfiltriert und mit THF gewaschen. Ausb. 0.5 g (45%), Schmp. (u. Zers.) 181–182°C, $[\alpha]_D^{22}$ = –23.5° (c = 1.4, CHCl₃).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stimmt in den Signalen des Kations mit den Spektren des Iodids¹⁴⁾ und Toluolsulfonats¹⁴⁾ überein. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.0\text{--}7.70$ (Phenyl), 6.7 (Mesityl), 6.1 (d, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, 1-H), 4.70 (dd, $J_{\text{H},\text{P},\text{H}} = 8.5$ Hz, $J_{3,4} = 2$ Hz, 3-H), 4.45 (d, $J_{2,1} = 3.5$ Hz, 2-H), 2.65 (s, *o*-CH₃, Mesityl), 2.15 (s, *p*-CH₃, Mesityl), 1.4–1.15 (4 × CH₃, (CH₃)₂C \setminus).

$\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{O}_9\text{PS}$ (720.8) Ber. C 64.99 H 6.29 Gef. C 65.03 H 6.29

3-*O*-Benzyl-1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- α -*D*-glucofuranose (20a): 0.5 g (4.6 mmol) Benzylalkohol werden mit 0.05 g (2 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wird der überschüssige Benzylalkohol unter Feuchtigkeitsausschluß i. Vak. abgedampft. Letzte Reste werden mit absol. Toluol extrahiert. Zu dem pulvrigen Natriumbenzylat gibt man eine Lösung von 1.3 g (1.87 mmol) (1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -*D*-glucofuranos-3-yloxy)triphenylphosphonium-*p*-toluolsulfonat (**8c**)¹⁴⁾ in 20 ml absol. Dichlormethan und 20 mg Tetrabutylammoniumbromid als Phasentransfer-Katalysator. Die Suspension wird 48 h bei Raumtemp. gerührt, filtriert und das Filtrat nach Einengen schichtchromatographisch getrennt (Kieselgel PF₂₅₄ Merck, Laufmittel: Hexan/Essigester 2:1), Ausb. 0.33 g (50%), $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -25.2^\circ$ ($c = 0.6$, EtOH), Lit.¹⁹⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26.9^\circ$ (EtOH). — IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stimmen überein mit nach Lit.¹⁸⁾ hergestellter authentischer Substanz.

1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden-3-*O*-methyl- α -*D*-glucofuranose (20b): 1.3 g (2 mmol) (1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -*D*-glucofuranos-3-yloxy)triphenylphosphonium-iodid (**8a**)¹⁴⁾ in 25 ml absol. Dichlormethan werden mit 0.15 g (3 mmol) Natriummethylat versetzt. Die Suspension wird drei Tage bei Raumtemp. gerührt und filtriert. Nach Einengen wird das Filtrat schichtchromatographisch (Kieselgel PF₂₅₄, Laufmittel Hexan/Essigester 2:1) getrennt. Ausb. 0.11 g (20%), $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -25^\circ$ ($c = 0.8$, CHCl_3), Lit.²⁰⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34^\circ$ ($c = 1.2$, EtOH). Die Verbindung ist laut IR (NaCl) und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit nach Lit.²⁰⁾ hergestellter authentischer Verbindung.

Literatur

- 1) Auszug aus der Diplomarbeit P. Schmidt, Univ. Mainz 1978.
- 2) O. Mitsunobu und M. Yamada, Bull. Chem. Soc. Jpn. **40**, 2380 (1967).
- 3) S. Shimokawa, J. Kimura und O. Mitsunobu, Bull. Chem. Soc. Jpn. **49**, 3357 (1976), und dort zitierte Literatur.
- 4) O. Mitsunobu, M. Wada und T. Sano, J. Am. Chem. Soc. **94**, 679 (1972).
- 5) A. K. Bose, B. Lal, W. A. Hoffmann und M. S. Manhas, Tetrahedron Lett. **1973**, 1619.
- 6) H. Loibner und E. Zbiral, Helv. Chim. Acta **59**, 2100 (1976).
- 7) A. Zamojski, W. A. Szarek und J. K. N. Jones, Carbohydr. Res. **23**, 460 (1972).
- 8) G. Alfredsson und P. J. Garegg, Acta Chem. Scand. **27**, 724 (1973).
- 9) J. Schweng und E. Zbiral, Tetrahedron Lett. **1978**, 119.
- 10) H. Brandstetter und E. Zbiral, Helv. Chim. Acta **61**, 1832 (1978).
- 11) H. Loibner und E. Zbiral, Liebigs Ann. Chem. **1978**, 78.
- 12) E. Brunn und R. Huisgen, Angew. Chem. **81**, 534 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 513 (1969).
- 13) G. Gryniewicz, Roczn. Chem. **50**, 1449 (1976).
- 14) H. Kunz und P. Schmidt, Z. Naturforsch., Teil B **33**, 1009 (1978).
- 15) Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Kessler und Herrn Dr. M. Zimmermann, Inst. f. Organ. Chemie, Univ. Frankfurt/M., für die Aufnahme dieser Spektren.
- 16) Kürzlich wurde die intramolekulare Reaktion zu cyclischen Ethern beschrieben: R. Mengel und M. Bartke, Angew. Chem. **90**, 725 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 679 (1978); J. T. Carlock und M. P. Mack, Tetrahedron Lett. **1978**, 5153.
- 17) A. S. Meyer und T. Reichstein, Helv. Chim. Acta **29**, 152 (1946).
- 18) U. G. Nayak und R. L. Whistler, J. Org. Chem. **34**, 97 (1969).
- 19) K. Freudenberg, H. v. Hochstetter und H. Engels, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **58**, 666 (1925).
- 20) R. S. Tipson, in Methods in Carbohydr. Chem., Vol. II, S. 150, Academic Press, New York, London 1963.