

R_f -Werte der verschiedenen Substanzen in Lösungsmitteln.

Lösungsmittel	Butanol/ Eisessig/ H_2O (20:3:7)	Propanol/ 1-proz. wässriges NH_3 (2:1)	Pyridin/ Essigester/ H_2O (4:3:3)	3-proz. wässrige NH_4Cl - Lösung
2-Amino-6-oxy-pterin	0,32	0,30	0,50	0,51
(-)-2-Amino-6-oxy-pterin-8-oxyessigsäure	0,28	0,31	0,50	0,64
2-Amino-6-oxy-pterin-8-aldehyd . . .	0,40	0,34		0,35
2-Amino-6-oxy-pterin-8-carbonsäure .	0,15	0,09	0,25	0,51

Dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* sprechen wir für die uns gewährte materielle Hilfe unseren besten Dank aus.

Zusammenfassung.

Es werden die Konstitutionsaufklärung von zwei fluoreszierenden Stoffen und die Isolierung von 2-Amino-6-oxy-pterin-8-carbonsäure aus *Drosophila melanogaster* beschrieben.

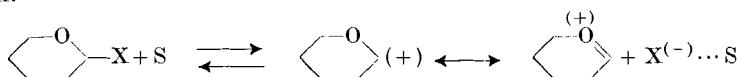
Zürich, Chemisches Institut und
Zoolog.-vgl. anatomisches Institut der Universität.

141. Über den Mechanismus der Substitutionen am C-Atom 1 von Pyranosiden und ihren Derivaten

von G. Huber.

(11. VI. 55.)

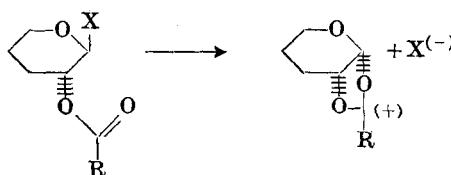
Substitutionsreaktionen am C-Atom 1 von Pyranosiden und ihren Derivaten waren schon oft Gegenstand eingehender experimenteller Untersuchungen und theoretischer Betrachtungen. Bei säurekatalysierten Solvolysen und Isomerisierungen werden dabei meist intermediäre Carbonium- und Oxoniumionen postuliert¹⁾. Bei Solvolysen können solche Ionen durch Abdissoziation des C₁-Substituenten entstehen.



Bei C₂-O-Arylderivaten von Zuckern wird angenommen, dass im Falle von 1,2-trans-Konfiguration eine Erleichterung der Abdis-

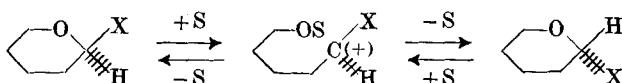
¹⁾ Vgl. R. U. Lemieux, Adv. Carbohydr. Chemistry 9, 1 (1954); G. N. Richards, Chemistry & Ind. 1955, 228; A. B. Foster & W. G. Overend, ibid. 1955, 566.

soziation eines C₁-Substituenten durch „neighbouring group participation“ möglich ist¹⁾.

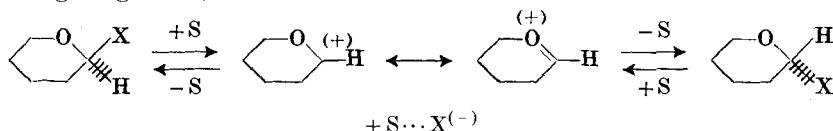


Neben ionischen Mechanismen werden in der Literatur auch SN₂-Reaktionen für säurekatalysierte Solvolysen vertreten²⁾. Die Entstehung von *Walden*-Inversionsprodukten lässt sich aber auch bei Annahme von starren Ionenpaaren verstehen³⁾.

Bei säurekatalysierten Isomerisierungen bestehen zwei Möglichkeiten der Carboniumionenbildung. Carboniumionen können durch Ringöffnung entstehen⁴⁾.



Da aber solche Ringöffnung eher zu Nebenprodukten als zur isomeren Form führt, ist wohl einem Carboniumion bzw. Oxoniumion, welches durch Abdissoziation des C₁-Substituenten gebildet wird, der Vorzug zu geben⁵⁾.



Der C₁-Substituent kann auch unvollständig abdissoziieren und das entstandene Ion sich durch Ionenpaarbildung stabilisieren⁶⁾.

Die dargelegten Mechanismen für säurekatalysierte Solvolysen und Isomerisierungen vermögen die relativ leichte Substituierbarkeit des C-Atom 1 zu begründen. Sie geben indessen keine befriedigende Erklärung für die je nach Konfiguration verschiedene Stabilität des C₁-Substituenten und damit für die Art der α, β -Isomeren-Gleichgewichte bei säurekatalysierten C₁-Substitutionen.

Im folgenden soll deshalb versucht werden, den säurekatalysierten Solvolysen und Isomerisierungen einen einheitlichen Mechanismus

¹⁾ R. U. Lemieux, Can. J. Chemistry **29**, 1079 (1951).

²⁾ F. H. Newth & G. D. Phillips, J. chem. Soc. **1953**, 2896, 2900, 2904.

³⁾ R. U. Lemieux & G. Huber, Can. J. Chemistry **33**, 128 (1955).

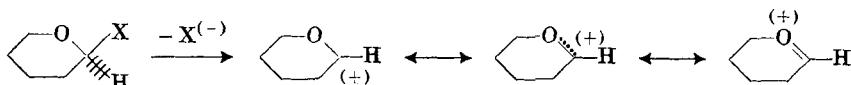
⁴⁾ B. Lindberg, Acta Chem. Scand. **3**, 1153 (1949); L. Asp & B. Lindberg, ibid. **4**, 1386, 1446 (1950); E. P. Painter, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1137 (1953).

⁵⁾ Vgl. R. U. Lemieux, Adv. Carbohydr. Chemistry **9**, 1 (1954).

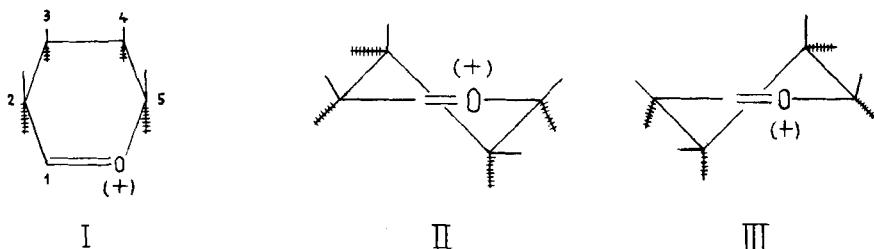
⁶⁾ R. U. Lemieux & W. P. Shyluk, Can. J. Chemistry **33**, 120 (1955); R. U. Lemieux, W. P. Shyluk & G. Huber, ibid. **33**, 148 (1955).

zuzuordnen, der die erwähnte Lücke auszufüllen vermag. Der ionische Mechanismus soll dabei stereochemisch ausgebaut werden unter Berücksichtigung der elektrostatischen Abschirmungseffekte.

Es wurde bereits in der Literatur erwähnt, dass bei Substitutionen am C-Atom 1 dieses bei Bildung des Zwischenzustandes aus einer tetraedrischen in eine planare Ionenform übergeht¹⁾. Da der Ringsauerstoff durch Verschiebung eines Elektronenpaares ein solches Carboniumion zu stabilisieren vermag, geht mit der Erstellung eines Oxoniumions die Bildung einer Doppelbindung einher. Auch bei Annahme einer Ladungsverteilung zwischen O und C hätte die $O \overset{(+)}{\text{---}} \text{C}$ -Bindung stereochemisch Doppelbindungscharakter.



Dem Pyranoseion I kämen folglich Semisesselkonformationen²⁾ zu, wie sie durch II und III repräsentiert werden. In solchen cyclohexenähnlichen Ionen liegen die C-Atome 1, 2 und 5 und das Sauerstoffatom in einer Ebene. Die Substituenten an den C-Atomen 2 und 5 haben quasiäquatoriale und quasiaxiale Konformation.



Ionen solcher Art wurden bereits als intermediäre Formen bei Isomerisierungs- und Solvatisierungsreaktionen postuliert³⁾. Ihre Stabilisierung kann durch Ionenpaarbildung oder durch Solvatisierung erfolgen. Im ersten Fall würde der C₁-Substituent nicht völlig abdissoziieren, sondern nach Spaltung der C₁-X-Bindung beim entstandenen Ion verbleiben (intramolekulare Stabilisierung); im zweiten Fall würde der C₁-Substituent völlig abdissoziieren und das entstandene Ion sich durch Anlagerung von Lösungsmittel stabilisieren (intermolekulare Stabilisierung).

Eine Reaktion I → II → III wird um so leichter erfolgen, je geringer dabei die Konformationsänderungen sind. Sofern Ionenpaarbildung möglich ist, erfolgt die geringste konformative Ände-

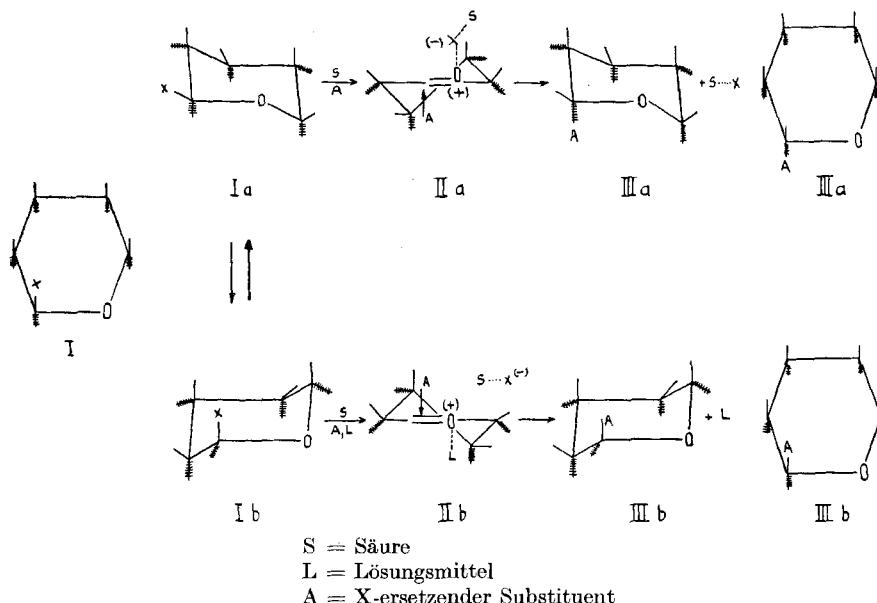
¹⁾ Vgl. A. B. Foster & W. G. Overend, Chemistry & Ind. 1955, 566.

²⁾ D. H. R. Barton, R. C. Cookson, W. Klyne & C. W. Shoppee, Chemistry & Ind. 1954, 21.

³⁾ R. U. Lemieux, C. Brice & G. Huber, Can. J. Chemistry 33, 134 (1954); R. U. Lemieux & G. Huber, ibid. 33, 128 (1955).

rung bei Horizontalverschiebung des äquatorialen C_1 -Substituenten X in vertikale Lage zum Oxoniumion (Mechanismus Ia \rightarrow IIIa). Bei Solvatisierung wird Abdissoziation des axialen C_1 -Substituenten und trans-Anlagerung des Lösungsmittels L in vertikale Lage zum Oxoniumion begünstigt sein (Mechanismus Ib \rightarrow IIIb).

Eine Pyranose vom Typus I kann in zwei Konformationen Ia und Ib vorliegen, welche zu den Semisesselformen IIa und IIb ionisieren können. IIa entsteht durch Horizontalverschiebung von X, IIb durch Solvatisierung des durch Abdissoziation von X entstandenen Oxoniumions mit dem Lösungsmittel L. Die freien Elektronenpaare des Sauerstoffatoms entsprechen stereochemisch den H-Atomen in $-\text{CH}_2-$. Man erkennt leicht, dass Ia nur dann ohne Konformationsänderung¹⁾ über IIa nach IIIa und Ib über IIb nach IIIb reagieren kann, wenn sich der Substituent A in Pfeilrichtung (trans zum Ionenpaar, bzw. solvatisierten Oxoniumkomplex) an C_1 anlagert.



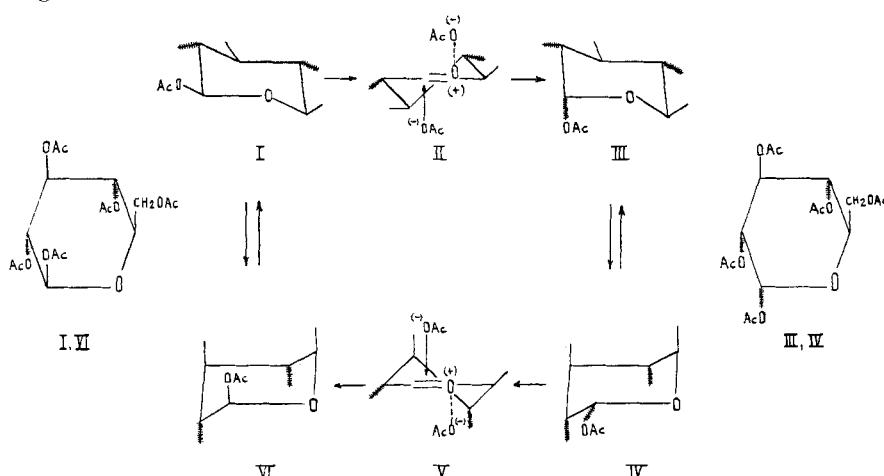
Durch Elimination von $X^{(-)}$ zerfällt dann das Ionenpaar IIa und durch Elimination von L das solvatisierte Ion IIb in die Substanzen IIIa bzw. IIIb. Da eine intramolekulare Stabilisierung energetisch günstiger ist als eine intermolekulare, so dürfte dem Mechanismus Ia \rightarrow IIIa immer dann eine grössere Wahrscheinlichkeit gegenüber

¹⁾ Die Substituenten an den C-Atomen 2 und 5 durchlaufen natürlich bei der Ionisierung stets eine Konformationsänderung von axial nach quasiaxial und von äquatorial nach quasäquatorial.

Ib → IIIb zukommen, wenn die Ausbildung eines Ionenpaars möglich ist. Es hängt dies vor allem von der Beschaffenheit des Substituenten X ab. Ist z. B. X eine Halogen-, eine Alkoxy- oder eine O-Arylgruppe, dürfte meist der Mechanismus a (Ionenpaarmechanismus) begünstigt sein; ist hingegen X eine Kohlehydratgruppe (z. B. ein Glucoserest in Maltose oder Cellobiose), eine O-Enyl- oder eine O-Phenylgruppe, dann dürfte Mechanismus b (Solvatisierungsmechanismus) wahrscheinlicher sein.

Die C-Atome 1, 2 und 3 und das Sauerstoffatom liegen in IIa und IIb in einer Ebene; $X^{(-)}$ und L sind zu derselben vertikal orientiert. Bei einer intramolekularen Isomerisierung hätten wir ein Umklappen von $X^{(-)}$ nach A in IIa. Ein ähnlicher Vorschlag wurde bereits für die Isomerisierung von Tetraacetyl- β -D-methylglucopyranosid postuliert¹⁾. Säurekatalysierte Isomerisierungen dürften wohl stets nach dem Mechanismus a verlaufen.

Das Schema soll nun am Beispiel der Isomerisierung von Pentaacetyl-D-glucopyranose unter acetolytischen Bedingungen²⁾ erläutert werden. Gemäß Mechanismus a entstehen die Ionenpaare II und V durch Horizontalverschiebung des C₁-Substituenten OAc in vertikale Lage zum Oxoniumion.



Die Reaktion I → III sollte leichter gehen als IV → VI, weil in II die C₃- und C₄-Substituenten die konformativ stabilere äquatoriale Lage (e-Lage) einnehmen, während in V die gleichen Substituenten in der weniger stabilen axialen Lage (a-Lage) angeordnet sind. Dementsprechend sollte im Gleichgewichtszustand die 1,2-cis- α -Form (III, IV) gegenüber der 1,2-trans- β -Form (I, VI) über-

¹⁾ R. U. Lemieux & W. P. Shyluk, Can. J. Chemistry **33**, 120 (1955); R. U. Lemieux, W. P. Shyluk & G. Huber, ibid. **33**, 148 (1955).

²⁾ W. A. Bonner, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2659 (1951).

wiegen. Tatsächlich besteht die Gleichgewichtsmischung einer 0,5-m- H_2SO_4 -Essigsäure-Essigsäureanhydrid-Lösung (1:1) von D-Glucopyranose-pentaacetat zu 83–87% aus α -D-Form und zu 17–13% aus β -D-Form¹⁾.

Die gleiche Betrachtungsweise lässt sich auf alle anderen Pyranosen anwenden. Die grösste Bedeutung in der Bestimmung des Gleichgewichtes zwischen zwei isomeren Formen dürfte den Substituenten an C₃ und C₄ zukommen. Der Einfluss des C₃-Substituenten überwiegt dabei wohl etwas, weil ein grosser Substituent an C₃, speziell wenn er axiale Lage einnimmt, die Substitution am C₁ behindert. Den Substituenten an C₂ und C₅ sollte, falls sie nicht ausserordentlich gross sind, eine geringere gleichgewichtsbestimmende Bedeutung zu kommen, weil quasiaxiale und quasiäquatoriale Lage nicht allzusehr verschieden sind. Immerhin kann aber doch ein Substituent an C₂ oder C₅ dann den Ausschlag geben, wenn die Konformation an C₃ und C₄ verschieden ist. In Tab. 1 sind diese konformationsanalytischen Betrachtungen zusammengefasst und schematisch dargestellt.

Tabelle 1.

Bevorzugte Isomerenformen bei säurekatalysierten Substitutionsreaktionen am C-Atom 1 von Pyranosen.

Entsprechende Konformation des semisessel-förmigen Zwischenzustandes, wenn C ₃ -Substituent = C ₄ -Substituent,							
C ₅ -Substituent > C ₂ -Substituent				C ₂ -Substituent > C ₅ -Substituent			
C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅
a'	a	a	a'	a'	a	a	a'
e'	a	a	a'	a'	a	a	e'
a'	a	a	e'	e'	a	a	a'
a'	a	e	a'	a'	a	e	a'
a'	e	a	a'	a'	e	a	a'
e'	a	a	e'	e'	a	a	e'
e'	a	e	a'	e'	a	e	a'
e'	e	a	a'	a'	a	e	e'

a = axial a' = quasiaxial e = äquatorial e' = quasiäquatorial

Den Daten in Tab. 2 wurde der Mechanismus a, denjenigen in Tab. 3 der Mechanismus b zugrunde gelegt. Ein Vergleich der Tab. 1 mit den Tab. 2 und 3 lässt diejenigen isomeren Formen ermitteln, welche im sauren Milieu die stabileren sind. In Tab. 4 werden die auf Grund dieses Vergleichs als stabiler ermittelten Formen mit den Resultaten der Literatur verglichen. Zwischen den theoretischen und experimentellen Ergebnissen besteht gute Übereinstimmung. Die einzige Abweichung betrifft die Isomerisierung von D-Idose-pentaacetat,

¹⁾ R. U. Lemieux, C. Brice & G. Huber, Can. J. Chemistry 33, 134 (1955).

Tabelle 2. Konfiguration und Konformation der Grundformen und der semisesselförnigen Ionenpaare der Pyranosetypen¹⁾ mit dem C₁-Substituenten der Grundform in äquatorialer Lage (Mechanismus a)^{2).}

Pyranosetyp	Konfiguration und Konformation der grossen Substituenten						C ₅ -Substituent				
	in den Grundformen an			in den Semisesselformen an			H	C ₃	C ₄	C ₅	CH ₃
C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₅	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	CH ₃	CHOH
D-Idose	1,2-cis . . .	e _o	a _u	a _o	e _o	a _u	a _o	a _o	e _o	e _o	6-Desoxy-d-Idose
	1,2-trans . . .	e _u	e _o	e _o	e _u	e _o	e _o	e _o	e _o	e _o	
D-Gulose	1,2-cis . . .	e _u	a _u	e _o	e _o	a _u	e _u	e _o	a _o	e _o	6-Desoxy-D-Gulose
	1,2-trans . . .	e _o	e _u	a _u	e _o	a _u	e _u	a _o	e _o	e _o	
D-Glucose	1,2-cis . . .	e _u	a _u	a _o	e _o	e _u	a _o	a _u	e _u	e _o	d-Isorhamnose
	1,2-trans . . .	e _o	e _u	e _o	e _u	e _o	e _o	e _u	e _o	e _o	d-Glucose
D-Mannose	1,2-cis . . .	e _o	a _o	e _o	e _u	e _o	a _o	e _u	e _o	e _o	d-Lyxose
	1,2-trans . . .	e _u	e _o	a _o	a _u	e _o	e _o	a _o	a _u	e _o	e _o
D-Galactose	1,2-cis . . .	e _u	a _u	a _o	e _o	a _o	a _u	e _o	e _o	e _o	L-Arabinose
	1,2-trans . . .	e _o	e _u	e _o	a _o	e _o	e _o	a _o	a _o	e _o	
D-Talose	1,2-cis . . .	e _o	a _o	a _o	e _o	a _o	a _o	e _o	a _o	e _o	6-Desoxy-d-talose
	1,2-trans . . .	e _u	e _o	e _o	a _o	e _o	e _o	a _o	a _o	e _o	
D-Allose	1,2-cis . . .	e _u	a _u	a _o	e _u	a _u	a _u	e _u	a _u	e _o	6-Desoxy-D-Allose
	1,2-trans . . .	e _o	e _u	e _u	a _o	e _u	e _u	e _u	e _u	e _o	
D-Altrose	1,2-cis . . .	e _o	a _u	a _u	e _o	e _o	a _o	a _u	e _u	e _o	6-Desoxy-D-altrose
	1,2-trans . . .	e _u	e _o	e _u	a _o	a _u	e _o	e _u	a _u	e _o	

¹⁾ W. Pigman, I. c. S. 57.

²⁾ Der Index (o = oben, u = unten) bezeichnet die Konfiguration der Substituenten am Pyranosering.

Tabelle 3.
 Konfiguration und Konformation der Grundformen und der semisesselförmigen solvatisierten Ionen der Pyranosetypen mit dem C₁-Substituenten der Grundform in axialer Lage (Mechanismus b).

Pyranosetyp	Konfiguration und Konformation der grossen Substituenten in den Grundformen an						C ₅ -Substituent				CHOH
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	H	
D-Idose	1,2-cis . . .	a ₀	e ₀	e _u	a ₀	e ₀	e ₀ '	e _u	e ₀	a ₀ '	6-Desoxy-d-Idose
	1,2-trans . . .	a _u	a ₀	a _u	e ₀	a ₀	e ₀ '	a _u	a ₀	e ₀ '	
D-Gulose	1,2-cis . . .	a _u	e _u	a _u	a ₀	e ₀	e _u '	a _u	a ₀	e ₀ '	6-Desoxy-d-gulose
	1,2-trans . . .	a ₀	a _u	e _u	e ₀	a ₀	a _u '	e _u	e ₀	a ₀ '	
D-Glucose	1,2-cis . . .	a _u	e _u	e ₀	e _u	e ₀	e _u '	e ₀	e _u	e ₀ '	d-Isorhamnose
	1,2-trans . . .	a ₀	a _u	a ₀	a _u	a ₀	a _u '	a ₀	a _u	a ₀ '	d-Glucose
D-Mannose	1,2-cis . . .	a ₀	e ₀	a ₀	a _u	a ₀	e ₀ '	a ₀	a _u	a ₀ '	d-Rhamnose
	1,2-trans . . .	a _u	a ₀	e ₀	e _u	e ₀	a ₀ '	e ₀	e _u	e ₀ '	
D-Galactose	1,2-cis . . .	a _u	e _u	a ₀	e ₀	e ₀	e _u '	e ₀	a ₀	e ₀ '	d-Fucose
	1,2-trans . . .	a ₀	a _u	a ₀	e ₀	a ₀	a _u '	a ₀	e ₀	a ₀ '	
D-Talose	1,2-cis . . .	a ₀	e ₀	a ₀	e _u	e ₀	e ₀ '	a ₀	e ₀	a ₀ '	6-Desoxy-d-talose
	1,2-trans . . .	a _u	a ₀	e ₀	a ₀	e _u	a ₀ '	a ₀	e ₀	a ₀ '	
D-Allose	1,2-cis . . .	a _u	e _u	a _u	e ₀	e _u	e _u '	a _u	e _u	e ₀ '	6-Desoxy-d-allose
	1,2-trans . . .	a ₀	a _u	a ₀	e ₀	a _u	a ₀ '	a ₀	e ₀	a ₀ '	
D-Altrose	1,2-cis . . .	a ₀	a _u	a ₀	e ₀	e _u	a _u	e ₀ '	e _u	a ₀ '	6-Desoxy-d-altrose
	1,2-trans . . .	a _u	a ₀	a ₀	e ₀	a _u	e _u	a ₀ '	e _u	a ₀ '	

bei welcher aber kinetische Messungen bisher fehlen¹⁾. So geht aus der Tab. z. B. hervor, dass bei Methyl-D-glucopyranosiden die α -D-Form die stabilere ist, bei 4-D-Glucose-D-glucopyranosiden hingegen die β -D-Form, d. h. Cellobiose ist resistenter gegen saure Solvolysen als Maltose²⁾. Ebenfalls sollte gemäss Theorie Cellulose stabiler gegen saure Hydrolyse sein als Amylose; dies ist auch tatsächlich der Fall.

Tabelle 4.

Vergleich der theoretisch ermittelten stabileren Isomerenformen mit den experimentellen Ergebnissen³⁾.

Pyranose	Stabilere Isomerenformen von			
	Methylglucosiden und von acetylierten und benzoylierten C ₁ -Halogen-, C ₁ -O-Alkyl- und C ₁ -O-Arylderivaten		Phenylglycosiden, Oligosacchariden und Polysacchariden	
	Theoretisch	Experimentell	Theoretisch	Experimentell
D-Idose	1,2-cis β -D	1,2-trans α -D		
D-Gulose	1,2-trans β -D	1,2-trans β -D		
D-Glucose	1,2-cis α -D	1,2-cis α -D	1,2-trans β -D	1,2-trans β -D
L-Glucose	1,2-cis α -L	1,2-cis α -L ⁴⁾		
4-D-Glucose-D-glucopyranosid			1,2-trans β -D	1,2-trans β -D
D-Xylose	1,2-eis α -D	1,2-cis α -D		
D-Mannose	1,2-trans α -D	1,2-trans α -D		
D-Lyxose	1,2-trans α -D	1,2-trans α -D		
D-Rhamnose	1,2-trans α -D	1,2-trans α -D		
L-Rhamnose	1,2-trans α -L	1,2-trans α -L		
D-Galactose	1,2-cis α -D	1,2-cis α -D		
L-Arabinose	1,2-cis β -L	1,2-cis β -L		
D-Talose	1,2-trans α -D	1,2-trans α -D		
D-Ribose	1,2-trans β -D	1,2-trans β -D		
D-Altrose	1,2-trans α -D	1,2-trans α -D		
D-Arabinose	1,2-cis β -D	1,2-cis β -D		

Da bei einer Ionisierung, gleichgültig ob sie nach Mechanismus a oder b erfolgt, die Substituenten an den C-Atomen 2 und 5 immer einen Konformationswechsel durchmachen ($a \rightarrow a' \rightarrow a$ oder $e \rightarrow e' \rightarrow e$) hat zunehmende Grösse der C₂- und C₅-Substituenten eine vermindernde Wirkung auf die C₁-Reaktivität. Tatsächlich sind 2-Hydroxy-glycoside bedeutend stabiler gegen saure Hydrolyse

¹⁾ E. Sorkin & T. Reichstein, Helv. **28**, 662 (1944).

²⁾ W. W. Pigman, Chemistry of the Carbohydrates, New York 1948, S. 437.

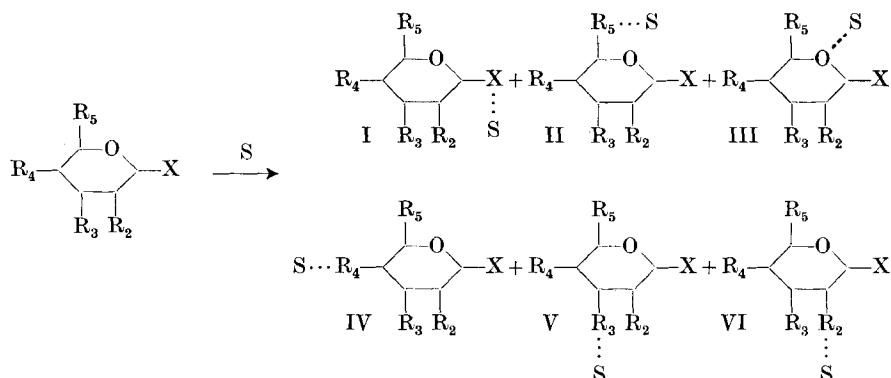
³⁾ C. N. Rüber & N. A. Sörensen, Norske Videnskabers Selskabs Skrifter **1948**, Nr. 1; H. S. Isbell & H. L. Frush, J. Research Nat. Bur. Stand. **24**, 25 (1940); R. U. Lemieux, Adv. Carbohydr. Chemistry **9**, 1 (1954).

⁴⁾ R. U. Lemieux & W. P. Shyluk, Can. J. Chemistry **33**, 120 (1955).

als 2-Desoxy-glycoside¹⁾. Bei D-Glucose-pentaacetaten wird die Geschwindigkeit der Acetolyse und Isomerisierung in 0,5-m. H₂SO₄-Essigsäure/Essigsäureanhydrid (1:1) durch Chlorierung der 2-Acetylgruppe bedeutend herabgesetzt²⁾. In der Mannosid-, Glucosid- und Galactosid-Reihe nimmt die Hydrolysierbarkeit bei Änderung des C₅-Substituenten in folgender Reihe ab: H, CH₃, CH₂OH, CHOCH₂OH³⁾.

Gemäss unserem Schema sollte zunehmende Grösse des C₄-Substituenten die Ausbildung eines Ionenpaars, bzw. solvatisierten Ions, und diejenige des C₃-Substituenten die Substitutionsreaktion behindern. Speziell dem C₃-Substituenten sollte eine grosse Bedeutung auf die C₁-Reaktionsfähigkeit zukommen. Tatsächlich sind die 3-Hydroxy-methylglycoside von D-Glucopyranose und D-Mannopyranose stabiler gegen saure Hydrolyse als die entsprechenden 3-Desoxyderivate⁴⁾.

Obwohl alle diese experimentellen Daten auf Grund der dargelegten Theorie verständlich sind, dürfte nicht nur ein Konformationseffekt vorliegen. Daneben spielt sicher auch der elektrostatische Abschirmungseffekt von nucleophilen Gruppen, z. B. am C-Atom 2, welche in saurer Lösung Salze bilden können (z. B. Protonen anlagern), eine grosse Rolle. Wir hätten dann die Erscheinung einer intramolekularen Ionenkonkurrenz.



Da nur I zu einer Solvolyse führt, sind alle andern fünf Zustände (II, III, IV, V, VI) solche der Konkurrenz. Da die Ionisierungsrate $d(\text{Ionen})/dt = k \cdot (I)$ ist, so muss mit zunehmender Basizität von R₂, R₃, R₄ und R₅ und der damit zusammenhängenden Konkurrenzionenbildung die Ionisierungsrate abnehmen. Bei der Hydrolyse von D-

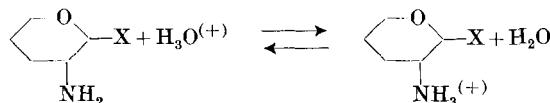
¹⁾ W. W. Pigman, *l. c.*, S. 206.

²⁾ R. U. Lemieux, C. Brice & G. Huber, *Can. J. Chemistry* **33**, 134 (1955).

³⁾ W. W. Pigman, *l. c.*, S. 205.

⁴⁾ G. N. Richards, *Chemistry & Ind.* **1955**, 228.

Glucosaminglycosiden dürften Ionen vom Typus VI völlig überwiegen^{1).}



Auch die bedeutend erschwerende Solvolyse von Hydroxyglycosiden gegenüber Desoxyglycosiden ist wohl zu einem sehr hohen Anteil auf elektrostatische Abschirmung zurückzuführen.

Bei einem Vergleich der Substituierbarkeit verschiedener Pyranosen muss deshalb sowohl der Konformationseffekt als auch der elektrostatische Abschirmungseffekt berücksichtigt werden. Der Konformationseffekt dürfte um so mehr und der elektrostatische Abschirmungseffekt um so weniger ins Gewicht fallen, 1. je geringer die Basizität der Substituenten R₂, R₃, R₄ und R₅ ist; 2. je grösser die Substituenten sind.

Im Falle von acetylierten und benzoilierten Pyranosederivaten sollten demnach Aussagen über die relative Stabilität gegen säurekatalysierte Substitution auf Grund des Konformationseffektes möglich sein, weil den beiden Punkten entsprochen ist. Es gelten dann die gleichen Gesichtspunkte, wie sie für die Aufstellung der Tab. 1 massgebend waren. In Tab. 5 werden die Konformationen der Semisessel-Zwischenzustände, wie sie nach dem Mechanismus a gebildet werden, mit den Ergebnissen von säurekatalysierten Mercaptolyse verglichen.

Tabelle 5.

Mercaptolyse von Zuckeracetaten mit Äthylmercaptan und ZnCl₂ als Katalysator^{2).}

Pentaacetat	Konformation des Zwischenzustandes nach Mechanismus a				Theoretisch erwartete Abnahme der Mercaptolyse	Experimentell ermittelte Abnahme
	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅		
β-D-Glucopyranose	e'	e	e	e'		
β-D-Mannopyranose	a'	e	e	e'		
α-D-Mannopyranose	e'	a	a	a'	↓	
α-D-Glucopyranose	a'	a	a	a'	↓	↓

Die Austauschgeschwindigkeiten der C₁-OAc-Gruppe von den in Tab. 5 erwähnten Pentaacetaten mit OAc-Gruppen von SnCl₃OAc in Gegenwart von SnCl₄ verhalten sich nicht gleich wie die Mercaptolysegeschwindigkeiten^{2).} Dort dürfte die Reaktion aber auch komplexer sein, indem der Austausch von OAc-Gruppen von intramolekularer Isomerisierung begleitet sein kann. Es sei nur an die komplexen Verhältnisse bei der Acetolyse von Methyl-D-glucopyranosiden erinnert^{3).}

¹⁾ Vgl. R. U. Lemieux & M. L. Wolfrom, Adv. Carbohydr. Chemistry **3**, 337 (1947).

²⁾ R. U. Lemieux & C. Brice, Can. J. Chemistry **33**, 109 (1955).

³⁾ R. U. Lemieux, W. P. Shyluk & G. Huber, Can. J. Chemistry **33**, 148 (1955).

Natürlich kann auch „neighbouring group participation“ bei solchen Reaktionen eine Rolle spielen. Nur diese vermag wohl auch die Bildung von Orthoacetaten zu erklären¹⁾.

Im Falle von nicht arylierten Pyranosederivaten wird gemäss den beiden Punkten eine theoretische Aussage über die relative Stabilität nur unter Berücksichtigung der elektrostatischen Abschirmungseffekte möglich sein. Da Ionenbildung in äquatorialer Lage leichter erfolgen sollte als in axialer²⁾), ist anzunehmen, dass ein C₁-Pyranosederivat umso stabiler gegen saure Solvolyse ist, je mehr nucleophile Substituenten in der wahrscheinlichsten Konformation äquatorial angeordnet sind³⁾. Gemäss der früher dargelegten Anschauung kann man auch bei solchen Substanzen aus den Zwischenzuständen ableiten, welches Isomere von einem bestimmten Pyranosederivat das stabilere gegen säurekatalysierte Substitution ist. Mittels der obigen Regel lässt sich semi-quantitativ auch die relative Stabilität verschiedener nicht arylierter Pyranosederivate ermitteln. In Tab. 6 werden Hydrolysedaten mit den

Tabelle 6.

Zusammenhang zwischen Hydrolysegeschwindigkeit und wahrscheinlichster Konformation.

Methylglyco-pyranosid von	Konformation der Substituenten in wahrscheinlichster Grundform an					Theoretisch erwartete Abnahme der Hydrolysegeschwindigkeit	Hydrolysekonstante k Min. ⁻¹ 0,5-n. HCl 75° ⁴⁾
	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅			
α-D-Gulose	a	e	e	a		↓	0,0115
β-D-Galactose	e	e	a	e		↓	0,00183
β-D-Glucose	e	e	e	e		↓	0,000379
β-D-Gulose	a	e	e	a		↓	0,00377
α-D-Galactose	e	e	a	e		↓	0,00104
α-D-Glucose	e	e	e	e		↓	0,000198
α-L-Arabinose ⁵⁾	e	e	a			↓	0,0026
β-D-Xylose	e	e	e			↓	0,0018
β-L-Arabinose	e	e	a			↓	0,0018
α-D-Xylose	e	e	e			↓	0,0009

¹⁾ R. U. Lemieux, Adv. Carbohydr. Chemistry **9**, 1 (1954).

²⁾ Bei Anlagerung einer Säure findet eine Vergrösserung des betreffenden Substituenten statt. Ein solcher Komplex (z. B. C—OH₂⁽⁺⁾) wird, speziell wenn er noch solvatisiert ist, in äquatorialer Lage wahrscheinlicher sein als in axialer.

³⁾ In der wahrscheinlichsten Konformation befindet sich ein Maximum von Substituenten in äquatorialer Lage. Vgl. R. E. Reeves, Adv. Carbohydr. Chemistry **6**, 107 (1951).

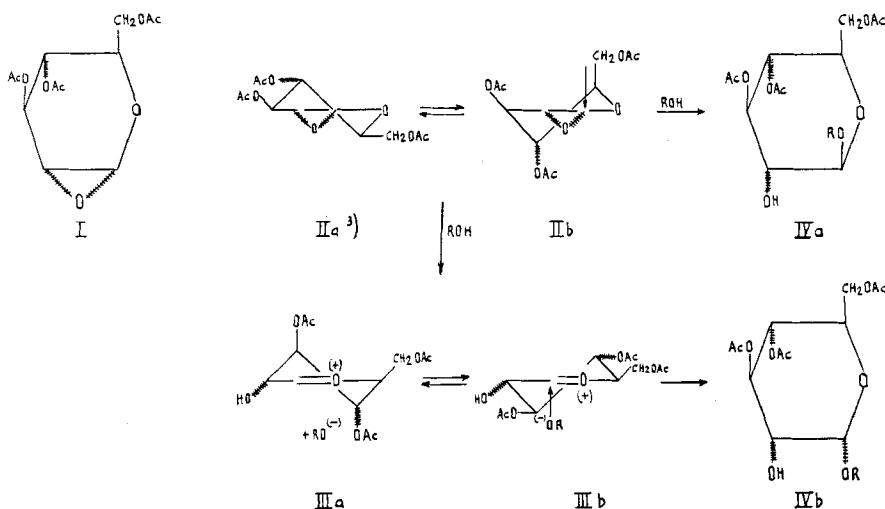
⁴⁾ C. N. Riiber & N. A. Sørensen, Norske Videnskabers Selskabs Skrifter **1938**, Nr. 1; H. S. Isbell & H. L. Frush, J. Research Nat. Bur. Standards **24**, 25 (1940).

⁵⁾ α-L-Methylarabinosid ist die weniger nach rechts drehende Isomerenform; M_D = +29°.

theoretischen Aussagen verglichen. In den Gruppen sind jeweilen die sich gemäss Tab. 1 gleich verhaltenden Isomerenformen zusammengefasst. Tab. 6 zeigt, dass die theoretische Ableitung mit dem Experiment übereinstimmt.

Die grössere C₁-Reaktivität der Furanoside gegenüber den Pyranosiden dürfte darauf zurückzuführen sein, dass erstere leichter in flächige Ionen übergehen können¹⁾.

Zum Abschluss dieser Betrachtungen sei noch ergänzend hinzugefügt, dass die stereochemische Interpretation von Additionsreaktionen auf Grund des semisesselförmigen Cyclohexenmodells auch für Pyranosen mit Doppelbindungen (z. B. Glycale) und Epoxyd-Gruppen (z. B. *Briggs*-Anhydrid) interessant sein könnte. Es ist z. B. zu erwarten, dass *Briggs*-Anhydrid I bei SN₂-Reaktion β -D-Produkte IVa, bei SN₁-Reaktion dagegen α -D-Produkte IVb liefert, weil IIIb ein stabileres Ion ist als IIIa²⁾.

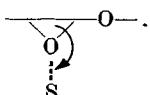


Herrn Dr. *Druy* danke ich für sein Interesse und die Förderung dieser Arbeit. Den Herren Prof. Dr. *Reichstein*, Dr. *Rometsch* und Dr. *Eschenmoser* danke ich für die Diskussion des Problems. Besonderen Dank möchte ich meinem Lehrer in Kohlehydratchemie, Herrn Prof. Dr. *R. U. Lemieux*, aussprechen.

¹⁾ Furanosen sind als fünfgliedrige Ringe flächiger als Pyranosen.

²⁾ Vgl. *R. U. Lemieux*, Adv. Carbohydr. Chemistry **9**, 1 (1954); *R. U. Lemieux & G. Huber*, Can. J. Chemistry, im Druck.

³⁾ Zu Äthern α -ständige Epoxyde dürften immer wie folgt spalten:



Dementsprechend kommt IIa für Substitution nicht in Frage. Nur bei IIb bleibt ja Konformation erhalten.

Zusammenfassung.

Für die säurekatalysierten Substitutionen am C-Atom 1 von Pyranosen wird ein einheitlicher Mechanismus postuliert. Dieser erlaubt semiquantitative Aussagen über die Art von Isomeriegleichgewichten und über die Solvolysesestabilität von Pyranosederivaten. Als Zwischenzustände werden semisesselförmige Ionen angenommen, welche durch Ionenpaarbildung oder Solvatisierung stabilisiert sein können. Weiterhin wird der elektrostatische Abschirmungseffekt besprochen und sein Einfluss auf die Solvolysesegeschwindigkeit von Pyranosederivaten mit nucleophilen Gruppen diskutiert.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft* Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

142. Über Steroide.

129. Mitteilung¹⁾.

Bildung von 18- und 19-Oxy-cortexon durch Einwirkung von Nebennieren-Homogenaten auf Cortexon

von F. W. Kahnt, R. Neher und A. Wettstein.

(14. III. 55.)

Die Umwandlung von Cortexon (= 11-Desoxy-corticosteron) unter dem Einfluss von Nebennieren-Homogenaten haben wir²⁾ schon früher studiert, und zwar besonders die Bildung von Corticosteron, d.h. des 11 β -Hydroxylierungsproduktes. Dieses stellt bei Verwendung von Vollhomogenaten mengenmäßig das Hauptprodukt dar; daneben wurden aber noch andere Verbindungen, z. B. das 6 β -Oxy-cortexon³⁾ erhalten. Versuche zur Biosynthese von Aldosteron *in vitro*⁴⁾ zeigten dann, dass sein Gehalt in Vollhomogenaten von Rinder-Nebennieren durch aerobe Inkubation unter Zusatz geeigneter Aktivatoren stark gesteigert werden kann. Dieses so nachgewiesene Aldosteron liess sich später zu über 50% auch in kristalliner Form gewinnen. Offenbar sind also in den Rinder-Nebennieren enthaltene Vorstufen durch Aktivierung

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen vor der Schweiz. Ges. f. Endokrinologie (Basel, 26. II. 55; s. Schw. med. Wschr. **27**, 660 (1955)) sowie vor der Schweiz. Chem. Ges. (Bern, 27. II. 55; s. Chimia, **9**, 119 (1955)); 128. Mitteilung, s. Acta endocrinol. **18**, 386 (1955).

²⁾ F. W. Kahnt & A. Wettstein, Helv. **34**, 1790 (1951); F. W. Kahnt, Ch. Meystre, R. Neher, E. Vischer & A. Wettstein, Experientia **8**, 422 (1952).

³⁾ W. J. Haines, Rec. Progr. Hormone Res. **7**, 255 (1952).

⁴⁾ A. Wettstein, F. W. Kahnt & R. Neher, CIBA Found. Colloqu. Endocrinol. **8**, 170 (1955); s. a. A. Wettstein & G. Anner, Experientia **10**, 415 (1954).