

Spurenanalysen (RÖNTGEN-Fluoreszenz, ANALIX SA, Genf) verschiedener, reiner Antimonsorten und deren Vergleich mit Proben aus unserer Versuchsanlage (Vorlage SbCl_3 , *purum*) führten zu den in Tabelle 6 zusammengestellten Werten.

Wird berücksichtigt, dass unsere Versuchsanlage keineswegs nach Hochreinigungsprinzipien gebaut ist, und dass bei allen Manipulationen sauber, aber nicht überkritisch gearbeitet wurde (keine Handschuhe, ohne Staubkasten, keine spezielle Reinigung aller benötigten Geräte), so ist die erzielte Reinheit hervorragend, allen Handelsprodukten überlegen.

Die vorliegende Arbeit wurde uns durch Zuwendungen der STIFTUNG UND des ENTWICKLUNGSFONDS SELTENE METALLE, des Instituts für Technische Physik an der ETH und des SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ermöglicht.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. GÄUMANN, Schweiz. Archiv 26, 18 (1960).
- [2] A. LOONAM, J. el.-chem. Soc. 106, 238 (1959).
- [3] E. A. VAN ARKEL, Metallwirtschaft 13, 405 (1934); F. CAMPBELL, J. el.-chem. Soc. 96, 318 (1949).
- [4] A. GÄUMANN, Schweiz. Archiv 33, 243 (1967).
- [5] A. GÄUMANN, AGEN September 1969.
- [6] J. KUNZE, Z. Chem. 1, 275 (1961).
- [7] W. M. RAYNER, Symp. Zr and Zr-Alloys, Detroit 1953; R. F. ROLSTEN, J. el.-chem. Soc. 106, 975 (1959).
- [8] H. C. THEUERER, J. el.-chem. Soc. 108, 649 (1961).

261. Ungesättigte Zucker. Eine milde Sulfonat- β -Eliminierung bei Aminohecopyranosiduronat-Derivaten

von J. Kiss und F. Burkhardt

Chemische und physikalische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG,
Basel

(1. IX. 69)

Summary. Substituted 2-deoxy-2-acylamino-4-O-methanesulfonyl-hexopyranosiduronates yield, by mild alkaline mesylate (α, e)- β -elimination, the corresponding 4,5-unsaturated 4-deoxy-hexopyranosiduronates VIII. This type of aminosugars proved to be the cyclic enol-ether acetal form of the 2,4-dideoxy-2-acylamino-hexos-5-ulosuronates. The structural principle of the latter can be found e.g. in neuraminic acid.

These 4,5-unsaturated 4-deoxy-acylamino-hexopyranosiduronates give by reduction with NaBH_4 the corresponding 4,5-unsaturated 2,4-dideoxy-2-acylamino-hexopyranosides IX (with an *endocyclic* double bond on the glycosidic C atom 5).

The isomeric 5,6-unsaturated 2,6-dideoxy-2-acylamino-hexopyranosides XVI (with an *exocyclic* double bond) are furthermore synthesized according to the method of HELFERICH [14] by elimination of a molecule of HI from the corresponding 2,6-dideoxy-2-acylamino-6-iodo-4-O-acyl-hexopyranoside derivatives XV.

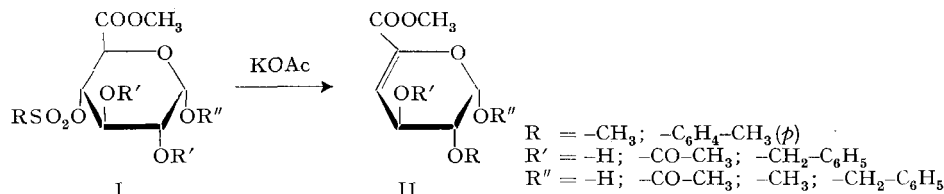
The ring stability of the two types of isomeric unsaturated hexopyranosides mentioned (bearing respectively an *exo*- and an *endocyclic* 5-enol-ether linkage) has been examined. In accordance with the stability principle of BROWN [16] – on the base of our preliminary experimental indications – the hexopyranosides with *endocyclic double bond* have been shown to be *more stable* than those with an *exocyclic* double bond: the latter (1) decompose slowly at 20°; (2) the α -glycosidic

linkage is very easily split by dil. acetic acid at 20° within a few hours, giving 2,6-dideoxy-2-acylamino-D-xylo-hexofuranos-5-ulose derivatives XX. On the other hand, the hexopyranosides with endocyclic double bond show in the mass spectrometer, besides other fragmentations, a retro-dien decomposition.

Some data on the NMR. spectra (100 and 220 MHz) of the above isomeric unsaturated acylamino-hexopyranosides (and hexopyranosiduronates, resp.) are furnished. The ORD./CD. spectra of the 4,5-unsaturated 2,4-dideoxy-2-acylamino-hexopyranosiduronates, which have two «COTTON centres», have been measured.

Heteropolysaccharide mit Hexopyranosiduronat-Anteilen in (1→4)-Glykosid-Konjugation werden nach der Beobachtung von MEYER *et al.* [1] durch Behandlung mit Bakterien-Enzympräparaten zu Oligosacchariden abgebaut. Ein charakteristischer Bestandteil dieser Produkte ist ein 4,5-ungesättigtes 4-Desoxy-hexopyranosiduronat, welches an andere Zuckereinheiten, z.B. an Amino-hexopyranoside, glykosidisch gebunden ist. Monotone Polyhexopyranosiduronate, wie z.B. Pectin, können durch enzymatische [2], alkalische [3] bzw. neutrale [4] Fragmentierung zu Oligo- oder Monosacchariden abgebaut werden. Bei diesem Abbau entstehen ebenfalls 4,5-ungesättigte 4-Desoxy-hexopyranosiduronate. Auch die N- und O-sulfierte D-Glucosamin-(1→4)-α-D-glucuronsäure-Heteropolysaccharid-Kette (in neutralen oder COOH-sauren Tetraalkylammoniumsalzen) von α- und ω-Heparinen kann unter milden Bedingungen, durch Behandlung mit Diazoalkanen, zu sulfierten Oligosacchariden abgebaut werden. Die Abbauprodukte enthalten ebenfalls die obengenannte 4,5-ungesättigte 4-Desoxy-hexopyranosiduronat-Einheit [5], welche durch eine *a, e*-β-Eliminierungsreaktion entstanden ist.

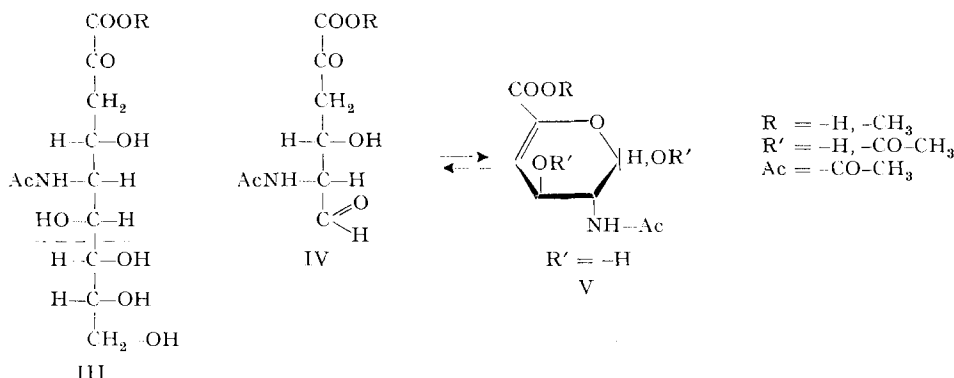
Für die Synthese dieser ungesättigten Hexopyranosiduronat-Einheiten können, wie kürzlich berichtet [6], u.a. Benzyläther-geschützte D-Glucopyranosiduronat-4-sulfonsäure-ester verwendet werden (Umwandlung I→II). Die Eliminierung des



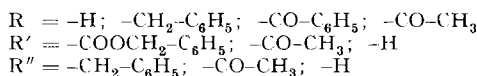
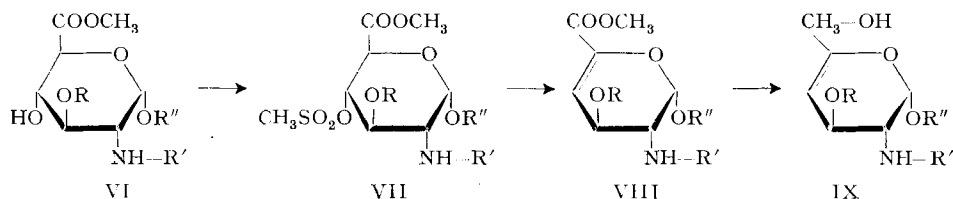
Sulfonat-Restes unter praktisch quantitativer Bildung des ungesättigten Hexopyranosiduronates gelingt mit Alkaliacetaten oder mit der berechneten Menge von Alkali-hydroxid, -methoxid, usw. unter milden Bedingungen. Diese Reaktion ist eine *a, e*-β-Eliminierungsreaktion und gleicht in stereochemischer Hinsicht dem Diazoalkan-Abbau der Heteropolysaccharid-Kette von natürlichen Heparin-Quartärsalzen.

Die präparative Herstellung des 4,5-ungesättigten 4-Desoxy-hexopyranosiduronat-Systems ist deshalb von besonderem Interesse, weil entsprechende offenkettige Ketoformen häufig in Naturstoffen vorkommen [7], z.B. als 3-Desoxy-heptulosonate, -octulosonate, usw.

Die N-acylierten Neuraminsäuren III (N-Acetyl-, N-Glykoly-) besitzen ebenfalls eine ähnliche 3-Desoxy-(nonul)-osonat-Struktureinheit. Sie sind bekanntlich wichtige Bausteine mehrerer Naturstoffe, wie z.B. der Ganglioside, der Zellwand-Polysaccharide, der Glykopeptide, usw. [8].



Zur präparativen Herstellung von Bindungssystem IV–V haben wir die Sulfonat- β -Eliminierungsreaktion verwendet¹⁾, welche kürzlich für die Darstellung der 4,5-ungesättigten 4-Desoxy-glucopyranosidurionate von uns beschrieben wurde [6].



Unsere Ausgangsmaterialien, z. B. der Benzyl-(2-desoxy-2-benzyloxycarbonylamino-3-O-benzyl- α -D-glucopyranosid)uronsäure-methylester (VI, $R, R'' = -CH_2-C_6H_5$, $R' = -COOCH_2-C_6H_5$), wurden durch katalytische Oxydation mit O_2/Pt (nach HEYNS & PAULSEN [11]) und anschliessende Methylierung mit Diazomethan aus Benzyl-(2-desoxy-2-benzyloxycarbonylamino-3-O-benzyl- α -D-glucopyranosid) erhalten. Der auf ähnlichem Wege hergestellte Benzyl-(2-desoxy-2-benzyloxycarbonylamino- α -D-glucopyranosid)uronsäure-methylester (VI, $R = H$, $R' = -COOCH_2-C_6H_5$, $R'' = -CH_2-C_6H_5$) konnte mit Benzoylchlorid in Pyridin praktisch selektiv an der 3-ständigen Hydroxylgruppe benzyliert werden. Die Sulfonylierung des 3-Benzoyls VI ($R = -CO-C_6H_5$, $R' = -COOCH_2-C_6H_5$, $R'' = -CH_2-C_6H_5$) und des 3-Benzyläthers VI ($R, R'' = -CH_2-C_6H_5$, $R' = -COOCH_2-C_6H_5$) erfolgte durch Methansulfochlorid in Pyridin, und es konnten kristalline Produkte erhalten werden.

Das entsprechende N,1-O,3-O-Triacetyl-Derivat (VII, $R, R', R'' = -CO-CH_3$) wurde aus dem Benzyl-(2-desoxy-2-benzyloxycarbonylamino-3-O-benzyl-4-O-methan-

¹⁾ Obwohl diese Verbindungsklasse unseres Wissens in der Natur noch nicht gefunden wurde, kann man doch annehmen, dass sie aus den freien oder gebundenen Hexosaminuronaten, welche in den Naturstoffen vorkommen (z. B. D-Galactosaminuronsäure als Baustein des Vi-Antigens [9], D-Mannosaminuronsäure als Hauptbaustein des K7-Antigens aus *E. coli* [10], usw.), durch eine β -Eliminierungsreaktion, wie es von MEYER *et al.* [1] bei dem bakteriell-enzymatischen Abbau von Mucopolysacchariden beschrieben wurde, ebenfalls entstehen kann.

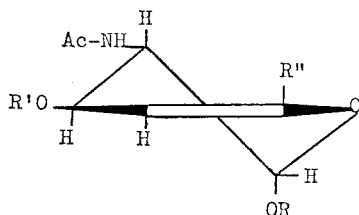
sulfonyl- α -D-glucopyranosid)uronsäure-methylester (VII, $R, R'' = -CH_2-C_6H_5$, $R' = -COOCH_2-C_6H_5$) durch eine 2-stufige Umwandlung hergestellt: 1) durch katalytische Hydrogenolyse mit Pd-Mohr/Aktivkohle in Eisessig wurde der freie 4-O-Methansulfonyl-D-glucosaminuronsäure-methylester (VII, $R, R', R'' = H$) erhalten, welcher 2) auf üblichem Wege acetyliert wurde.

Die Mesylat- β -Eliminierung wurde durch Behandlung der Verbindungen VII entweder mit wasserfreiem Alkaliacetat, z. B. in Essigsäureanhydrid oder in Dimethylsulfoxid, oder mit der theoretischen Menge von Alkalihydroxid in Methanol-Lösung, z. B. bei Raumtemperatur, durchgeführt. Die so mit praktisch quantitativer Ausbeute erhaltenen 4,5-ungesättigten 2,4-Didesoxy-2-amino-hexopyranosiduronat-Derivate sind frei von Nebenprodukten.

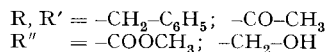
Die Methoxycarbonyl-Gruppe wurde z. B. im Benzyl-(2,4-didesoxy-2-benzyloxy-carbonylamino-3-O-benzyl-4,5-didehydro- α -D-glucopyranosid)uronsäure-methylester (VIII, $R, R'' = -CH_2-C_6H_5$, $R' = -COOCH_2-C_6H_5$) mittels $NaBH_4$ in Methanol-Lösung selektiv zum entsprechenden 4,5-ungesättigten 2,4-Didesoxy-2-amino-hexopyranosid-Derivat IX ($R, R'' = -CH_2-C_6H_5$, $R' = -COOCH_2-C_6H_5$) reduziert. Auf diesem Wege konnte dieser neue Aminoglucal-Typus erhalten werden.

Diese 4,5-ungesättigten Verbindungstypen sind potentielle Zwischenprodukte für die Herstellung z. B. von 5-substituierten Aminohexopyranosiden und Aminohexopyranosiduronaten. Weiterhin können daraus durch hydrierende Sättigung der Doppelbindung die entsprechenden 4-Desoxy-aminozucker in einfacher Weise erhalten werden.

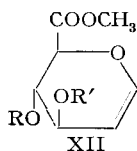
Stereochemisch gesehen, stellen diese Dihydropyran-Derivate Gebilde dar, wie sie in der Shikimisäure [12] und in Glykal-Derivaten [13] vorkommen. Hinweise auf die Halbsessel (H_1^2)-Konformation wurden durch die Bestimmung der H-H-Kopplungskonstanten bei 100 und 220 MHz erhalten.



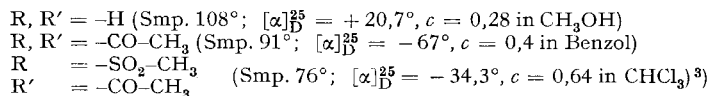
XI



Die gefundenen Werte wurden mit denjenigen von Glykal-methyluronaten XII verglichen²⁾.



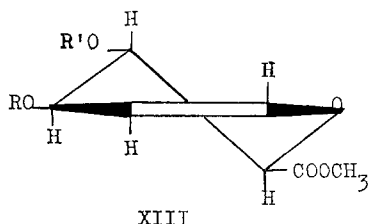
XII



²⁾ Die entsprechenden Kopplungskonstanten werden in der nächsten Mitteilung angegeben und mit denjenigen von 4,5-ungesättigten 4-Desoxy-hexopyranosiduronaten verglichen.

³⁾ Über die Herstellung und einige Umwandlungen dieses Glykal-Typs wird später berichtet ($C_{10}H_{14}O_8S$ [294,28], ber. C 40,81; H 4,80; S 10,90%; gef. C 41,07; H 4,90; S 10,79%).

Die zwei oben genannten Arten von ungesättigten Hexopyranosiden (VIII, IX und XII) enthalten die Doppelbindung *endocyclisch* im Hexopyranosidring (in 4,5-, bzw. 1,2-Stellung) als Bestandteil eines sechsgliedrigen cyclischen Enoläther-acetal-Systems. In verschiedener Hinsicht scheinen die Kohlenstoffatome 5 und 1 (in VIII, IX bzw. XII) einander ähnliche Eigenschaften zu besitzen; über die Reaktivität des Kohlenstoffatoms 5 in den genannten Verbindungen wird noch später berichtet.

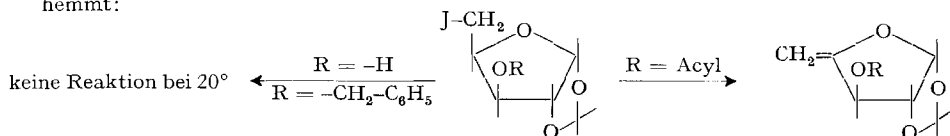


Synthese von 5,6-ungesättigten 2,6-Didesoxy-2-acylamino-hexopyranosid-Derivaten. Um das Bild der Stereochemie der 4,5-ungesättigten 4-Desoxy-hexopyranoside ergänzen zu können, haben wir ein isomeres 5,6-ungesättigtes 6-Desoxy-hexopyranosid aufgebaut. Bei dieser letzteren Verbindungsgruppe befindet sich die Doppelbindung *exocyclisch*, wobei das Kohlenstoffatom 5 ebenfalls Bestandteil eines sechsgliedrigen cyclischen Enoläther-acetal-Systems ist.

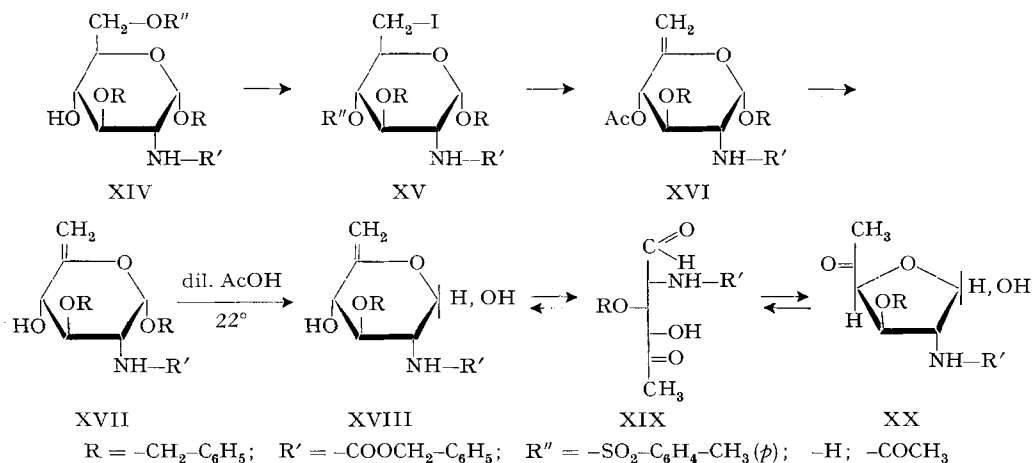
Zur Herstellung des letztgenannten Verbindungstyps in der 2-Desoxy-2-amino-hexopyranosid-Gruppe, haben wir für den Ausbau der 5,6-ständigen Doppelbindung die Eliminierung eines Halogenwasserstoffes nach HELFERICH [14] aus einem geeigneten 6-Desoxy-6-halogen(z. B. jod)-aminohexopyranosid-Derivat verwendet. Der Vorteil dieser Reaktion besteht darin, dass sie unter extrem milden Bedingungen (in Pyridin mit AgF bei Raumtemperatur) ausgeführt werden kann. Nach dieser Methode können ebenfalls 4,5-ungesättigte 5-Desoxy-pentofuranoside aus den entsprechenden 5-Desoxy-5-halogen-Verbindungen hergestellt werden.

Unser Ausgangsmaterial, das Benzyl-(2-desoxy-2-benzyloxycarbonylamino-3-O-benzyl-6-O-*p*-toluolsulfonyl- α -D-glucopyranosid) (XIV) wurde in Methyl-propylketon-Lösung in die entsprechende 6-Desoxy-6-jod-Verbindung XV übergeführt. Bei diesem Derivat mit der freien 4-ständigen Hydroxylgruppe misslang die Abspaltung des Jodwasserstoffes unter den obengenannten Bedingungen (das Ausgangsmaterial wurde zurückerhalten). Mit dem 4-Tetrahydropyranyl-äther (Smp. 138–139°) war das Resultat ebenfalls negativ⁴⁾.

⁴⁾ In der Furanosid-Reihe fanden wir ebenfalls, dass die 3(*cis*)-ständige Hydroxyl- oder Benzyl-ätherfunktion die Abspaltung des Jodwasserstoffes (in abs. Pyridin-Lösung mittels AgF) stark hemmt:



Im Gegensatz dazu ergeben die 3-acylierten Derivate die gewünschten 4,5-ungesättigten 5-Desoxy-pentofuranosid-Derivate mit sehr guter Ausbeute. Obwohl diese Frage nicht weiterverfolgt wurde, kann man aus diesem und weiteren Beispielen annehmen, dass diese komplexe Reaktion mit Beteiligung der γ -ständigen Acyl-Carbonylgruppe abläuft.



Die Acylierung der Hydroxylgruppe an C-4 dagegen begünstigte die Abspaltung des HJ-Molekels; das gewünschte Benzyl-(2,6-didesoxy-2-benzyloxycarbonyl-amino-3-O-benzyl-4-O-acetyl-5,6-didehydro- α -D-xylo-hexosid) (XVI, $\text{R} = -\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = -\text{COOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$) konnte mit sehr guter Ausbeute isoliert werden [15]. Die Abspaltung des 4-ständigen Acetyls erfolgte mittels einer «katalytischen Menge» von frisch hergestelltem Natriummethylat.

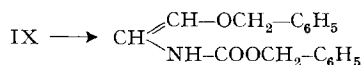
Wir fanden, dass beim Neutralisieren des Natriummethylates mit wasserfeuchtem Ionenaustauscher (Amberlite IRC-120, H^+ -Form) bei Raumtemperatur bei der Abspaltung des 4-Acetyl-Restes in Verbindung XVI ($\text{R} = -\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = -\text{COOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$) die α -Benzyl-Glykosidgruppe selektiv gespalten wird. Dieselbe Reaktion konnten wir mit verdünnter Essigsäure bei 22° innerhalb weniger Stunden erzielen. Die leicht kristallisierbare, stabile 2,6-Didesoxy-2-benzyloxycarbonyl-amino-3-O-benzyl-D-xylo-hexofuranos-5-ulose (XX) wurde so erhalten (Ausbeute: über 80%). Letztere Verbindung erwies sich als wertvolles Zwischenprodukt für die Synthese von seltenen Aminozucker-Derivaten. Das *endocyclisch*-ungesättigte Pyranosid IX ist unter gleichen Bedingungen beständig: nach 10stündiger Behandlung bei 22° mit verd. Essigsäure war es noch unverändert.

Auch unter neutralen Bedingungen erwies sich Verbindung XVII als instabil: sie zersetzt sich langsam bei Zimmertemperatur, im Gegensatz zum *endocyclischen* Enoläther-acetal IX, welches unter ähnlichen Bedingungen beständig ist.

Diese spärlichen qualitativen Beobachtungen können als Hinweise für die grössere Stabilität der Hexopyranoside mit *endocyclischer*-, und auch für die grössere Instabilität der Hexopyranoside mit *exocyclischer* Enoläther-Doppelbindung dienen. Diese Tatsache scheint mit dem Stabilitätsprinzip von BROWN [16], welches in erster Linie für die carboxyclischen Fünfring- und Sechsring-Monoolefine (mit *endo*-, bzw. *exocyclischen* Doppelbindungen) postuliert und untersucht wurde [17], im Einklang zu stehen.

Um diese Frage näher und exakter zu studieren, haben wir mehrere Gruppen von Hexopyranosiden mit ähnlichen *endo*- und *exocyclischen* Enoläther-Doppelbindungen hergestellt, und auch die Fünfring(Furanosid)-Olefine wurden zu diesem Zweck herangezogen. Über diese Untersuchungen wird später berichtet.

Weitere Angabe über Aminohexopyranosid-Derivate mit endo- und exocyclischer Doppelbindung. – 1) *MS.-Spektren.* Die Fragmentierung der zwei Arten von isomeren ungesättigten Aminohexopyranosiden (IX und XVII) im Massenspektrographen verläuft erwartungsgemäss unterschiedlich. Als einer der auffallendsten Unterschiede erwies sich die Retro-DIELS-ALDER-Zersetzung des *endocyclischen* Enoläther-acetals IX ($R, R'' = -CH_2-C_6H_5$; $R' = -COOCH_2-C_6H_5$). Das Fragment mit MG. 283 stellt das folgende Olefin dar:



In Fig. 1 ist die Fragmentierung der beiden Enoläther-acetale IX und XVII dargestellt:

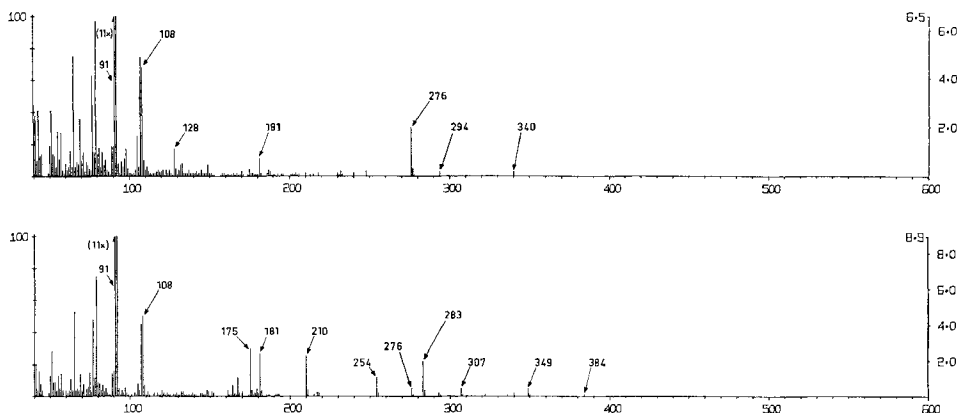


Fig. 1. Fragmentierung von IX ($Bz = -CH_2-C_6H_5$; unten) und XVII ($Bz = -CH_2-C_6H_5$; oben) Aufgenommen von Herrn Dr. W. VETTER in einem AEI-MS9-Massenspektrometer

2) *Kernresonanzspektren.* Einige Angaben über die Spektren von Vertretern der zwei obenerwähnten Typen von Enoläther-aminohexopyranosid-Derivaten (VIII und XVII) sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

3) *ORD.-, CD.- und UV.-Spektren.* Die ORD.-, CD.- und UV.-Spektren von 4,5-ungesättigten-1,3-disubstituierten 2,4-didesoxy-2-acylamino- α -hexopyranosiduronaten (VIII) sind in Fig. 2 und 3 dargestellt. Zum Vergleich wurde jeweils auch das ORD.- und CD.-Spektrum des N-Acetyl-D-glucosamins (G4) aufgezeichnet.

Letztere Verbindung zeigt im Einklang mit der Literatur [18] einen negativen COTTON-Effekt bei 210 nm, der durch die N-Acetyl-D-glucosamin-Gruppierung verursacht wird.

Die Verbindungen G1–G3 zeigen dagegen einen positiven COTTON-Effekt im Bereiche 230–240 nm, der durch den ungesättigten Uronat-Anteil bedingt ist [19]. Dieser COTTON-Effekt scheint wegen seines umgekehrten Vorzeichens und seiner 5–10mal grösseren Intensität den bei 210 nm liegenden zu verdecken. Bei der Verbindung G2 lässt sich der negative COTTON-Effekt bei 210 nm aus der Unsymmetrie der Kurve herauslesen. Bei den Verbindungen G1 und G3, welche zusätzliche Benzylreste tragen, tritt bei 220 nm eine praktisch in der Fehlergrenze liegende Schulter auf.

Tabelle 1. Einige Werte über die chemischen Verschiebungen und Proton-Proton-Kopplungskonstanten von 4,5-ungesättigten 4-Desoxy- und 5,6-ungesättigten 6-Desoxy-aminohexopyranosid-Derivaten (von Hrn. Dr. G. ENGLERT bestimmt)

Verbindung	MHz	H-Signale (δ)		C3-H	C4-H	Kopplungskonstante			
		C1-H	C2-H			$J_{1/2}$	$J_{2/3}$	$J_{3/4}$	$J^{NH}/_{H-2}$
VIII ^{a)} R = -H R'' = -CH ₂ -C ₆ H ₅ R' = -COOCH ₂ -C ₆ H ₅	100	5,24	3,94	4,34	6,15	2,7	8,5	2,8	8,0
VIII ^{b)} R, R'' = -CH ₂ -C ₆ H ₅ R' = -COOCH ₂ -C ₆ H ₅	100 (220)	5,15	4,25-4,35 4,63-4,75	4,25-4,35 4,63-4,75	6,24	2,0	6,5	3,3	
VIII ^{a)} R, R', R'' = -CO-CH ₃	100	6,4	4,52	5,5	6,2	2,5	7,7	3,0	7,5
XVII ^{a)} R = CH ₂ -C ₆ H ₅ R' = -COOCH ₂ -C ₆ H ₅	220 ^{c)}	4,9	4,2	4,2	3,65	3,5	9,0	9,0	10,0
XVI ^{a)} R = -CH ₂ -C ₆ H ₅ R' = -COOCH ₂ -C ₆ H ₅	220 ^{c)}	5,05	4,25	3,75	4,9	3,5	9,0	9,0	9,0

a) Lösungsmittel: CDCl₃; b) Lösungsmittel: Benzol-d₆; c) Teilweise Zersetzung während der Messung.

Dadurch wird ein eventueller negativer COTTON-Effekt bei 210 nm vollständig maskiert, so dass seine Existenz ungewiss ist.

Interessant ist die hypsochrome Verschiebung von ca. 20 nm der Maxima unserer Verbindungen gegenüber den von WEISS & ZIFFER [19] gemessenen. Sie dürfte durch die Ätherbindung im Ring verursacht sein.

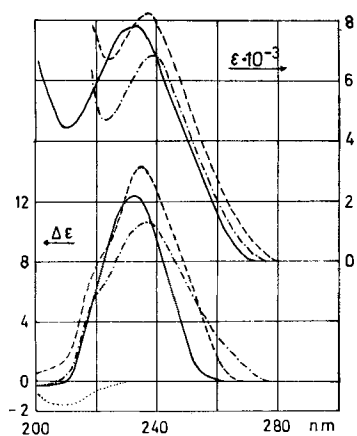


Fig.2. UV.-Absorption (ϵ) und Circulardichroismus ($\Delta\epsilon$) in Funktion der Wellenlänge von G1 (---), G2 (—), G3 (---) und G4 (.....)

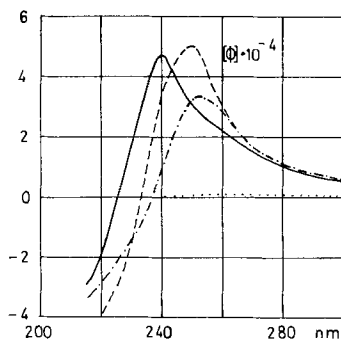


Fig. 3. Optische Rotationsdispersion als molekulare Drehung (Φ) in Funktion der Wellenlänge von G1 (— · — · —), G2 (— — —), G3 (— · —) und G4 (· · · · ·) Lösungsmittel und Konz. gemäss Tab. 2

Experimenteller Teil⁵⁾

Benzyl-(2-desoxy-2-benzoyloxycarbonylamino-3-O-benzoyl- α -D-glucopyranosid)uronsäure-methylester (VI, R = $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$; R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$; R'' = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$). Zu einer Lösung von 12,9 g (0,028 Mol) Benzyl-(2-desoxy-2-benzoyloxycarbonylamino- α -D-glucopyranosid)uronsäure-methylester⁶⁾ in 100 ml abs. Pyridin wurde unter Magnetrührung und Eiskühlung eine Lösung von 4,0 g (0,028 Mol) frisch destilliertem Benzoylchlorid in 40 ml abs. Benzol innerhalb von 20 Min. eingetropft. Das Gemisch wurde bei 22–24° 48 Std. weitergerührt und anschliessend unter mechan. Rührung in 500 ml dest. Wasser gegossen. Nach 15minütigem Rühren wurde das benzylierte Uronat mit 2mal 200 ml Methylenchlorid ausgezogen. Die auf +4° abgekühlten vereinigten Methylenchloridlösungen wurden mit eiskaltem 3N HCl (2 \times 300 ml), weiterhin mit 3-proz. NaHCO₃-Lösung (200 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet (unter Rühren, 2 Std.). Das ölige Produkt (15,8 g) wurde an Kieselgel-Dünnschichtplatte geprüft (in Aceton-Petroläther [Sdp. 40–45°], 4:6, v/v). Wir fanden, dass vorwiegend nur ein Produkt entstanden ist (Rf = 0,7). Das Rohprodukt wurde an einer 210-g-Kieselgel-Säule (MERCK, 30–70 mesh ASTM) chromatographiert. Die Verunreinigungen wurden mit Benzol (1 l) und Benzol + 10% Äther (500 ml) eluiert. Darauf wurde durch Benzol mit 20% Äther und Benzol mit 30% Äther eluiert: Insgesamt 14,5 g dünn-schichtchromatographisch einheitliches, farbloses Öl. $[\alpha]_D^{25} = +98,5^\circ$ ($c = 0,77$ in Methanol).

C₂₉H₂₉NO₉ (535,53) Ber. C 65,04 H 5,46 N 2,62% Gef. C 65,41 H 5,63 N 2,79%

- ⁵⁾ Die Smp. wurden in einem BÜCHI-Apparat (Flawil, Schweiz) in einer offenen Kapillare bestimmt und sie sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt (Leitung: Dr. A. DIRSCHERL). -- Die IR.-Absorptionsspektren wurden auf einem BECKMAN-Spektrophotometer, Mod. IR.-9 mit KBr-Optik (in KBr), und die UV.-Absorptionsspektren auf einem CARY Recording Spektrophotometer, Mod. 14 (in Alkohol), aufgenommen. -- Die NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN-A-60- und einem VARIAN-A-100-Apparat in unserem NMR.-Laboratorium (Leitung: Dr. G. ENGLERT) bestimmt. Die 220-MHz-Aufnahmen wurden im Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg i. Br. an einem VARIAN-NMR.-Spektrometer ausgeführt; dafür möchten wir Prof. H.-J. CANTOW unseren verbindlichsten Dank aussprechen. -- Die ORD.-Spektren wurden auf einem in unseren Werkstätten gebauten, selbstabgleichenden Spektropolarimeter aufgenommen, welcher Aufnahmen im Bereich von 700–215 nm mit einer Genauigkeit von 0,003° erlaubt. Die CD.-Spektren wurden mittels eines JOUAN Dichrographic CD. 185 erhalten. Die Fehlergrenze der in der Tab. 2 angegebenen $[\alpha]$ und $\Delta\epsilon$ -Werte variiert je nach Konzentration und Schichtdicke, die so gewählt wurden, dass immer eine genügende Lichttransmission vorhanden war.
- ⁶⁾ Die entsprechende Säure wurde durch katalytische Oxydation aus Benzyl-(2-desoxy-2-benzoyloxycarbonylamino- α -D-glucopyranosid) nach HEYNS & PAULSEN [11] hergestellt und mit Diazomethan verestert. Smp. des Methylesters: 156°.

Benzyl-(2-desoxy-2-benzylloxycarbonylamino-3-O-benzoyl-4-O-methansulfonyl- α -D-glucopyranosid)uronsäure-methylester (VII; $R = -CO-C_6H_5$, $R' = -COOCH_2-C_6H_5$, $R'' = -CH_2-C_6H_5$). Zu einer Lösung von 10 g (0,0187 Mol) 3-Benzoyl-uronat VI ($R = -CO-C_6H_5$, $R' = -COOCH_2-C_6H_5$, $R'' = -CH_2-C_6H_5$) in 60 ml abs. Pyridin wurden unter Magnetührung und Eiskühlung 3 ml (0,039 Mol) Methansulfochlorid in 10 ml abs. Benzol gegeben. Das Gemisch wurde nach 15stdg. Reaktionszeit in 350 ml Eiswasser gegossen und der Methansulfonsäureester mit 3 \times 300 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Lösungen wurden mit eiskaltem 3N HCl (2 \times 250 ml), anschliessend mit $NaHCO_3$ -Lösung (3-proz., 250 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. V. bei 40° eingedampft. Das erhaltene Öl (11,3 g) wurde aus einem Gemisch von 80 ml Essigester und 100 ml Petroläther kristallisiert: Smp. 118°. $[\alpha]_D^{25} = +94^\circ$ ($c = 0,66$ in $CHCl_3$).

$C_{30}H_{31}NO_{11}S$	Ber. C 58,72	H 5,05	N 2,28	S 5,22%
(613,63)	Gef. „ 59,02	„ 5,31	„ 2,48	„ 5,23%

Benzyl-(2-desoxy-2-benzylloxycarbonylamino-3-O-benzyl-4,6-O-äthyliden- α -D-glucopyranosid). 10 g Benzyl-(2-desoxy-2-benzylloxycarbonylamino-4,6-O-äthyliden- α -D-glucopyranosid)⁷⁾ wurden in 56 ml Benzylbromid in Gegenwart von 9 g fein pulverisiertem Kaliumhydroxid unter mechanischem Rühren 24 Std. im Ölbad von 115° erwärmt. Dann wurde das Gemisch auf ca. +5° abgekühlt, unter Rühren mit Eiswasser (150 ml) versetzt und die ausgeschiedene weisse Substanz abgenutscht. Letztere wurde mit 20 ml kaltem Methanol, weiterhin mit 4 \times 40 ml Äther gewaschen und bei 40° i. V. getrocknet: 5,1 g weisses Pulver vom Smp. 169–170°, das aus 80 ml Essigester + 60 ml Petroläther (Sdp. 40–45°) umkristallisiert wurde. Nadeln, Smp. 169–171°. $[\alpha]_D^{25} = +121^\circ$ ($c = 0,6$ in $CHCl_3$).

$C_{30}H_{33}NO_7$ (519,57)	Ber. C 69,35	H 6,39	N 2,70%	Gef. C 69,43	H 6,40	N 2,74%
-----------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Benzyl-(2-desoxy-2-benzylloxycarbonylamino-3-O-benzyl- α -D-glucopyranosid). 1,0 g der vorher beschriebenen 4,6-O-Äthyliden-Verbindung wurde in 100 ml 66-proz. Essigsäure unter Rückfluss gekocht. Die Abspaltung der Äthyliden-Schutzgruppe wird von Zeit zu Zeit (dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel-Platte, z. B. in Aceton-Petroläther (Sdp. 40–45°)-3:7 [v/v]-Gemisch). Nach etwa 5 Std. wurde das Gemisch i. V. eingedampft, der kristalline Rückstand durch azeotrope Destillation mit Benzol entwässert und mit etwa 50 ml Äther auf die Nutsche gebracht: 0,6 g, Smp. 160–162°; nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther: Smp. 165–166°. $[\alpha]_D^{25} = +103,5^\circ$ ($c = 0,432$ in $CHCl_3$).

$C_{28}H_{31}NO_7$ (493,54)	Ber. C 68,14	H 6,33	N 2,84%	Gef. C 68,14	H 6,29	N 2,82%
-----------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Benzyl-(2-desoxy-2-benzylloxycarbonylamino-3-O-benzyl- α -D-glucopyranosid)uronsäure-methylester (VI, $R, R' = -CH_2-C_6H_5$, $R'' = -COOCH_2-C_6H_5$). In einem 6-l-4-Halskolben wurden 25 g (0,051 Mol) Benzyl-(2-desoxy-2-benzylloxycarbonylamino-3-O-benzyl- α -D-glucopyranosid) in 2,5 l dest. Wasser aufgeschlämmt und mit 13,2 g Pt-Mohr (hergestellt aus 15 g PtO_2 durch Reduktion mit H_2) versetzt. Das pH wurde mit einer $NaHCO_3$ -Lösung (8,5 g $NaHCO_3$ in 250 ml Wasser) auf 8,0 eingestellt. Unter kräftigem mechan. Rühren wurde bei 60° Sauerstoff eingeleitet, wobei das pH (elektrometrisch mit einem METROHM-Apparat kontrolliert) durch Zutropfen der obigen $NaHCO_3$ -Lösung aus einem Tropftrichter bei pH 8 gehalten wurde (Verbrauch während der ersten 4 Std. 200 ml). Nach 15stdg. Reaktionszeit wird die Temperatur auf 93° eingestellt und es werden weitere 7,5 g Pt-Mohr zugegeben. Nach weiteren 48 Std. wird der Katalysator abgenutscht und die Uronsäure aus der farblosen Lösung durch Zugabe von 25 ml konz. HCl (unter mechan. Rühren) ausgefällt und abgenutscht. Den Nutschenrückstand wäscht man mit 2 \times 150 ml dest. Wasser und entwässert ihn anschliessend durch azeotrope Destillation mit einem Gemisch von Alkohol und Benzol. Der weisse kristalline Rückstand wird im HV. getrocknet: 10,7 g, Smp. 135–137°. $[\alpha]_D^{25} = +116^\circ$ ($c = 1,497$ in CH_3OH).

$C_{28}H_{29}NO_8$ (507,52)	Ber. C 66,26	H 5,76%	Gef. C 66,14	H 5,81%
-----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Methylester: Das obige Produkt wird in 120 ml Methanol aufgelöst und mit *qu. s.* ätherischer Diazomethanolung versetzt. Die Reaktion ist bei 25° innerhalb einer Stunde beendet. Nach Eindampfen der Lösung kann der Rückstand z. B. aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther umkristallisiert werden. Smp. 124–125°. $[\alpha]_D^{25} = +112^\circ$ ($c = 0,308$ in CH_3OH).

$C_{29}H_{31}NO_8$ (521,55)	Ber. C 66,78	H 5,99	N 2,69%	Gef. C 66,43	H 5,93	N 2,87%
-----------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

⁷⁾ Hergestellt durch Acetalisierung von Benzyl-(2-desoxy-2-benzylloxycarbonylamino- α -D-glucopyranosid) mittels Acetaldehyd-dimethylacetal [20].

Benzyl-(2-desoxy-2-benzoyloxycarbonylamino-3-O-benzyl-4-O-methansulfonyl- α -D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester (VII, R, R' = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$; R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$). Eine Lösung von 5,21 g (0,01 Mol) Methylester VI (s. oben) in 100 ml abs. Pyridin wurde mit 3,5 ml (5,2 g, 0,045 Mol) Methansulfochlorid in 20 ml abs. Benzol versetzt. Nach 15 Std. Stehen bei 22° wurde das Gemisch bei 40° (Badtemp.) i.V. auf ca. 50 ml eingedampft und unter Rühren auf 200 ml Eiswasser gegossen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und i.V. bei 50° getrocknet; 5,4 g weiss-graue, kristalline Substanz, dünnschichtchromatographisch (in Aceton-Petroläther [3:7, v/v]) einheitlich, R_f = 0,35. Das Produkt kann z. B. aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther umkristallisiert werden. Smp. 137–138°. $[\alpha]_D^{25} = +133^\circ$ (c = 0,35 in CHCl_3).

$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_{10}\text{S}$ Ber. C 60,09 H 5,54 N 2,34 S 5,35%
(599,64) Gef. „ 60,33 „ 5,69 „ 2,41 „ 5,14%

Hydrogenolytische Abspaltung der O-Benzyl- und N-Benzoyloxycarbonyl-Schutzgruppen. Eine Lösung von 6,4 g (0,0107 Mol) 4-Methansulfonsäureester VII (R, R' = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) in 100 ml Eisessig wurde mit 2,0 g frisch hergestelltem Pd-Mohr (mit 2,0 g Aktiv-Kohle-Zusatz) bei 25° geschüttelt. Nach 18 Std. betrug die H_2 -Aufnahme 680 ml. Der Katalysator wurde abgenutscht, der Nutschenrückstand mit 3×10 ml Eisessig gewaschen. Die farblosen vereinigten Eisessig-Lösungen wurden mit 10 ml Essigsäureanhydrid versetzt und bei 30–35° (Badtemp.) i.V. eingedampft. Der farblose Rückstand wurde in 50 ml abs. Pyridin mit 10 ml Essigsäureanhydrid acetyliert. Nach etwa 16stdg. Reaktionszeit (bei 25°) wurde die Lösung auf ca. 25 bis 30 ml im Bad von 35° eingedampft, das überschüssige Essigsäureanhydrid mit 10 g Eis zerstört und dann das Gemisch unter mechan. Rühren auf 150 ml Eiswasser gegossen. Das acetylierte Produkt wurde mit 3×100 ml Methylchlorid ausgezogen. Die vereinigten organischen Lösungen wurden mit 3 N HCl (2×100 ml), anschliessend mit 3-proz. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther (Sdp. 40–45°) kristallisiert. Ausbeute: 1,9 g, Smp. 167–169°. R_f = 0,58 (Kieselgel Dünnschichtplatte in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ [2:8, v/v]). Aus der Mutterlauge konnten durch Chromatographieren an 15facher Kieselgel-Säule noch weitere, reine Produkte isoliert werden (Eluierung mit 10, 20 und 30% Essigester in Benzol). Die Substanz erwies sich vorwiegend als α -anomere N, 1-0,3-O-Triacetyl-Verbindung. $[\alpha]_D^{25} = +67,3^\circ$ (c = 0,34 in CHCl_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_{11}\text{S}$ Ber. C 40,88 H 5,15 N 3,40 S 7,79%
(411,38) Gef. „ 41,20 „ 5,22 „ 3,27 „ 7,70%

Benzyl-(2,4-didesoxy-2-benzoyloxycarbonylamino-3-O-benzyl-4,5-didehydro-glucopyranosid)uronsäure-methylester (VIII, R, R' = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$). Eine Lösung von 3,0 g (0,5 mMol) Benzyl-(2-desoxy-2-benzoyloxycarbonylamino-3-O-benzyl-4-O-methansulfonyl- α -D-glucopyranosid)uronsäure-methylester (VII, R, R' = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) in 30 ml Methanol wurde bei 22° mit 50 ml (5 mMol) 1 N KOH in CH_3OH versetzt. Nach wenigen Minuten begann die Ausscheidung von festem K-Mesylat. Nach Neutralisierung wurde durch Zugabe von 50 ml Benzol das entstandene K-Mesylat ausgefällt, abgenutscht und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde aus einem Gemisch von Essigester (30 ml) und Petroläther (20 ml, Sdp. 40–45°) umkristallisiert; 2,1 g, Smp. 102–103°. $[\alpha]_D^{25} = +188,5^\circ$ (c = 0,528 in CH_3OH). UV._{max} = 238 nm (in Alkohol). IR.: 3356 (NH); 1747, 1735 (Ester); 1701, 1554, 1543 (Carbamat, Amid); 1655 ($-\text{C}=\text{C}-$); 1122, 1074 cm^{-1} (C–O–C Äther), usw.

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_7$ (503,52) Ber. C 69,17 H 5,81 N 2,78% Gef. C 69,00 H 5,62 N 2,67%

Benzyl-(2,4-didesoxy-2-benzoyloxycarbonylamino-4,5-didehydro-glucopyranosid)uronsäure-methylester (VIII, R = H, R' = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$). Eine Lösung von 3,0 g (4,9 mMol) Benzyl-(2-desoxy-2-benzoyloxycarbonylamino-3-O-benzoyl-4-O-methansulfonyl- α -D-glucopyranosid)uronsäure-methylester (VII, R = $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) in 20 ml Methanol wurde mit 5 ml (5,0 mMol) 1 N KOH in Methanol versetzt, 5 Min. unter Rückfluss gekocht und 5 Std. bei 23° stehengelassen. Das ausgeschiedene K-Mesylat wurde abgenutscht und die Lösung i.V. eingedampft. Aus dem Rückstand wurde das ungesättigte Uronat mit 80 ml Methylchlorid ausgezogen. Das durch Eindampfen erhaltene Produkt wurde aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther umkristallisiert; Smp. 87–88°. $[\alpha]_D^{25} = +157^\circ$ (c = 0,876 in CHCl_3). UV._{max} = 238 nm (in Alkohol). IR.: 3416 (OH); 3310 (NH); 1742 (Ester); 1688 (Carbamat); 1652 ($-\text{C}=\text{C}-$); 1555 (Amid); 1130, 1110 cm^{-1} (C–O–C Äther), usw.

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_7$ (413,41) Ber. C 63,91 H 5,61 N 3,39% Gef. C 63,92 H 5,64 N 3,47%

Benzyl-(2,4-didesoxy-2-benzoyloxycarbonylamino-3-O-benzyl-4,5-di-dehydro- α -D-glucopyranosid (IX, R, R' = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$). Zu einer Lösung von 1,1 g ungesättigtem Uronsäure-methylester VIII (R, R' = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) in 50 ml Methanol wurde unter Magnetührung bei 23° 0,5 g Natriumborhydrid portionsweise gegeben. Anschliessend wurde 3 Std. bei 23° gerührt und i.V. bei 30° eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser neutral gewaschen und das erhaltene weisse, kristalline Produkt durch azeotrope Destillation mit Alkohol-Benzol entwässert. Dieses Produkt wurde an einer Kieselgel-Säule (20 g) chromatographiert. Mit Benzol und mit Benzol+5% Äther wurden die Verunreinigungen entfernt; das reine IX wurde durch Benzol mit 10 und mit 15% Äther (je 2 \times 50 ml) eluiert. Sämtliche Eluate wurden an einer Kieselgel-Dünnschichtplatte in Aceton-Petroläther (3:7, v/v) geprüft. Auf diese Weise wurden 720 mg IX isoliert. Rf = 0,58 in obigem Lösungsmittelgemisch (Ausgangsmaterial: Rf = 0,72). Smp. 77–78° (aus Essigester und Petroläther), $[\alpha]_D^{25} = +157,6^\circ$ ($c = 0,5$ in CHCl_3). IR.: 3430, 3340, 1029 (OH); 1720, 1518, 1232 ($-\text{NH}-\text{COO}-$); 1072 cm^{-1} ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ Äther), usw.

$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ (475,52) Ber. C 70,72 H 6,15 N 2,95% Gef. C 70,52 H 6,26 N 3,00%

1,3-Di-O-acetyl-2,4-didesoxy-2-acetamido-4,5-didehydro- α -D-glucopyranuronsäure-methylester (VIII, R, R', R'' = $-\text{CO}-\text{CH}_3$). 1,0 g 1,3-Di-O-acetyl-2,4-didesoxy-2-acetamido-4-O-methansulfonyl- α -D-glucopyranuronsäure-methylester wurde in 15 ml Essigsäureanhydrid mit 1,5 g wasserfreiem Na-Acetat auf dem Dampfbad 3 Std. erwärmt. Das Gemisch wurde i.V. eingedampft, der feste Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und mit 100 ml Methylenchlorid ausgezogen. Letztere Lösung wurde mit 5-proz. NaHCO_3 -Lösung und anschliessend mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand (gelber Schaum, 0,72 g) enthält nur Spuren von Verunreinigungen (Prüfung an der Dünnschichtplatte in $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-3-N-wässrigem NH}_3$, 40:10:1, Rf = 0,64). Er wurde an einer Säule von 10 g Kieselgel chromatographiert: Verunreinigungen wurden mit Benzol, dann mit Benzol+5, 10, 20 und 50% Äther (je 50 ml) eluiert; darauf erhielt man das reine Produkt durch Eluierung mit reinem Äther (je 50 ml). Alle Fraktionen wurden dünnschichtchromatographisch im oben angegebenen Lösungsmittelsystem geprüft. Die Eluate welche das reine ungesättigte Uronat enthielten (Rf = 0,72) wurden vereinigt und eingedampft: 526 mg weisser Schaum, der im Hochvakuum bei 60° 24 Std. getrocknet wurde. UV._{max} = 232 nm (in Alkohol). $[\alpha]_D^{25} = +251^\circ$ ($c = 0,48$ in CH_3OH). IR.: 3400 (NH); 1749, 1232 (Ester); 1665, 1545 cm^{-1} ($-\text{CO}-\text{NH}-$), usw.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_8$ (315,27) Ber. C 49,52 H 5,44 N 4,44% Gef. C 49,82 H 5,54 N 4,50%

Benzyl-(2-desoxy-2-benzoyloxycarbonylamino-3-O-benzyl-6-O-p-toluolsulfonyl- α -D-glucopyranosid) (XIV, R = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R'' = $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ (p)). Zu einer Lösung von 4,93 g (0,01 Mol) Benzyl-(2-desoxy-2-benzoyloxycarbonylamino-3-O-benzyl- α -D-glucopyranosid) in 60 ml abs. Pyridin wurden unter Magnetührung bei 22° innerhalb von 15–20 Min. 2,28 g (0,012 Mol) p-Toluolsulfochlorid (aufgelöst in 10 ml Chloroform) getropft. Nach 20 Std. wurde die Lösung bei 40° (Badtemp.) i. V. eingedampft und der amorphe Rückstand an 100 g Kieselgel fraktioniert. Benzol (200 ml) und Benzol-Essigester (9:1, 200 ml) eluierten die Verunreinigungen; anschliessend wurde mit Benzol-Essigester (7:3, 10 \times 50 ml) das reine 6-p-Toluolsulfonat erhalten. Alle Eluate wurden an einer Kieselgel-F-Dünnschichtplatte in Aceton-Petroläther (Sdp. 40–45°, 7:3, v/v) geprüft. Rf-Wert des reinen 6-p-Toluolsulfonates: 0,6. Es wurden 4,6 g einheitliches, kristallines Produkt erhalten, welches aus 10 ml Essigester+60 ml Isopropyläther umkristallisiert wurde. Smp. 121–122°. $[\alpha]_D^{25} = +78,8^\circ$ ($c = 0,6$ in CHCl_3).

$\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{NO}_9\text{S}$ (647,72) Ber. C 64,94 H 5,76 S 4,95% Gef. C 64,56 H 5,84 S 4,92%

Benzyl-(2,6-didesoxy-2-benzoyloxycarbonylamino-3-O-benzyl-6-jod- α -D-glucopyranosid) (XV, R = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R'' = $-\text{H}$). 25 g 6-p-Toluolsulfonsäureester XIV (R = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R'' = $-\text{CO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ (p)) wurden mit 50 g NaJ in 500 ml 2-Pentanon 6 Std. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach Eindampfen bei 40° i.V. wurde der feste Rückstand 2mal mit je 250 ml CH_2Cl_2 ausgezogen. Die vereinigten filtrierten Lösungen wurden eingedampft und der gelbe Rückstand aus Benzol oder aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther (Sdp. 40–45°) umkristallisiert: 18 g, Smp. 115–116°. $[\alpha]_D^{25} = +77,3^\circ$ ($c = 0,78$ in CHCl_3).

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{JNO}_6$ (603,45) Ber. C 55,73 H 5,01 N 2,32% Gef. C 55,43 H 5,23 N 2,47%

4-O-Acetylderivat von XV (R = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R'' = $-\text{CO}-\text{CH}_3$). Eine Lösung von 15 g XV (R = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R' = $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, R'' = $-\text{H}$) in 150 ml abs. Pyridin

wurde mit 10 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 20 Std. Stehen bei 22° wurde das überschüssige Essigsäureanhydrid durch Zugabe von 10 ml Wasser zerstört, das Gemisch im Bad von 35–40° eingedampft und der Rückstand in 200 ml CH_2Cl_2 aufgenommen. Letztere Lösung wurde 2mal mit je 200 ml 3N H_2SO_4 , weiterhin mit 200 ml 5-proz. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über NaSO_4 getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mit 100 ml Gemisch von 2 Vol. Essigester und 8 Vol. Petroläther (Sdp. 40–45°) auf die Nutsche gebracht und am Schluss aus einem ähnlichen Lösungsmittelgemisch umkristallisiert. Ausbeute über 95% d.Th.; Smp. 147–148°. $[\alpha]_D^{25} = +77,5^\circ$ ($c = 1,0$ in CHCl_3).

$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_7$ (645,49) Ber. C 55,82 H 4,99 N 2,17% Gef. C 56,14 H 5,04 N 2,30%

Benzyl-(2,6-didesoxy-2-benzyloxycarbonylamino-3-O-benzyl-4-O-acetyl-5,6-didehydro-D-xylo-hexosid) (XVI, $\text{R} = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = -\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$). Eine Lösung von 7,4 g des obigen 4-O-Acetyl-XV in 60 ml über BaO getrocknetem Pyridin wurde mit 7,4 g fein gepulvertem AgF (über konz. H_2SO_4 und P_2O_5 im Vakuumexsiccator getrocknet) 20 Std. unter Lichtausschluss geschüttelt. Das Gemisch wurde unter mechan. Rühren in 1 l Äther gegossen, mit 1 g Aktivkohle 3 Std. gerührt und dann filtriert. Die wasserklare Ätherlösung wurde eingedampft und der farblose, kristalline Rückstand aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther umkristallisiert: 3,6 g XVI, Smp. 151–153°. Zur Analyse wurde die Substanz aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umkristallisiert: Smp. 152–152,5°. $[\alpha]_D^{25} = +68,3^\circ$ ($c = 0,48$ in CHCl_3). IR.: 3342 (NH); 1738, 1228 (Ester); 1795, 1540, 1669 (Olefin); 1025 (C–O–C-Äther); 1609, 1688, 735, 695 cm^{-1} (Aromat, monosubstituiert), usw.

$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_7$ (517,56) Ber. C 69,62 H 6,04 N 2,71% Gef. C 69,90 H 5,84 N 2,76%

Abspaltung des 4-O-Acetyl-Restes: Bildung von Benzyl-(2,6-didesoxy-2-benzyloxycarbonylamino-3-O-benzyl-5,6-didehydro-D-xylo-hexosid) (XVII, $\text{R} = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = -\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$). 5,5 g 4-O-Acetylverbindung XVI in 300 ml abs. CH_3OH wurden mit 12,5 ml abs. methanolischem CH_3ONa (Stammlösung: 0,5 g Na in 100 ml abs. CH_3OH , frisch hergestellt) vereinigt und bei Raumtemperatur 20 Std. stehengelassen. Dann wurde CH_3ONa mit Amberlite IRC-120 (H^+) unter Rühren rasch neutralisiert, die Lösung durch Norit filtriert, im Bad von 30° auf 25–30 ml eingengt und auf –20° gekühlt. Die ausgeschiedenen farblosen Kristalle von XVIII ($\text{R} = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = -\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) (3,9 g) wurden aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther umkristallisiert: Smp. 123–124°. $[\alpha]_D^{25} = +21,6^\circ$ ($c = 0,69$ in CHCl_3). IR.: 3440 (OH); 3326 (NH); 1721, 1537 (Carbamat); 1669 (Olefin); 1017 (C–O–C-Äther); 1588, 1498, 752, 698 cm^{-1} (Aromat, monosubstituiert), usw.

$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_6$ (475,52) Ber. C 70,72 H 6,15 N 2,95% Gef. C 70,55 H 6,07 N 3,02%

Wenn man von der obigen Methanolösung den Amberlite IRC-120 Ionenaustauscher nicht rasch (in einigen Minuten) entfernt, tritt hydrolytische Spaltung zu XVIII ($\text{R} = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = -\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) ein.

2,6-Didesoxy-2-benzyloxycarbonylamino-3-O-benzyl-D-xylo-hexos-5-ulose (XIX und tautomere Formeln XVIII und XX, $\text{R} = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = -\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$). Eine Lösung von 500 mg Benzyl-(2,6-didesoxy-2-benzyloxycarbonylamino-3-O-benzyl-5,6-didehydro-D-xylo-hexosid (XVII, $\text{R} = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = -\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$) in 50 ml 90-proz. Essigsäure wurde bei 22° stehengelassen, wobei das Gemisch an einer Kieselgel-F-Dünnschichtplatte in Aceton-Petroläther (Sdp. 40–45°) (3:7, v/v) mehrmals geprüft wurde. Nach etwa 26 Std. war kein Ausgangsmaterial (Benzyl-Glykosid) mehr nachzuweisen. Nach Eindampfen der Lösung (Bad von 30–35°) wurde der kristalline Rückstand aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther umkristallisiert: 320 mg, Smp. 138–138,5°. IR.: 3420, 3324 (OH, NH); 1730 (Keton); 1690, 1547 (Carbamat); 1271 (Ester); 1021 (C–O–C-Äther); 1591, 1500 cm^{-1} (Aromat), usw. – *Mutarotation*: ($c = 0,27$ in CH_3OH): $[\alpha]_D^{25} = -11,1^\circ$ (sofort); –17,8° (nach 10 Min.); –18,9° (nach 30 Min.). Nach 30 Min. blieb die Drehung konstant im obigen Lösungsmittel.

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ (385,40) Ber. C 65,44 H 6,02 N 3,63% Gef. C 65,37 H 5,98 N 3,62%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. LINKER & K. MEYER, *Nature* 174, 1192 (1954); A. LINKER, K. MEYER & P. HOFFMAN, *J. biol. Chemistry* 219, 13 (1956); *Biochim. biophysica Acta* 25, 658 (1957); 43, 366 (1960); A. LINKER, P. HOFFMAN, K. MEYER, P. SAMPSON & E. D. KORN, *J. biol. Chemistry* 235, 3061 (1960).

- [2] P. ALBERSHEIM, H. NEUKOM & H. DEUEL, *Helv.* **43**, 1422 (1960).
- [3] H. NEUKOM & H. DEUEL, *Chemistry & Ind.* **1958**, 683; A. HAUG, B. LARSEN & O. SMIDSRÖD, *Acta chem. Scand.* **17**, 1466 (1963).
- [4] P. ALBERSHEIM, H. NEUKOM & H. DEUEL, *Arch. Biochem. Biophysics* **90**, 46 (1960).
- [5] J. KISS, 5th Intern. Symp. Chemistry Natural Prod., London 1968, Abstracts, E9, 249.
- [6] J. KISS, *Carbohydrate Res.* **70**, 328 (1969).
- [7] A. WEISSBACH & J. HURWITZ, *J. biol. Chemistry* **234**, 705 (1959); J. D. SMILEY & G. ASHWELL, *ibid.* **235**, 1571 (1960); W. GIELEN, *Z. Naturforsch.* **23b**, 1598 (1968).
- [8] E. KLENK, *Z. physiol. Chem.* **268**, 50 (1941); R. KUHN & G. BASCHANG, *Liebigs Ann. Chem.* **659**, 156 (1962); A. GOTTSCHALK, *Bull. Soc. Chim. biol.* **42**, 1387 (1960); S. ROSEMAN, *Federat. Proc.* **21**, 1075 (1962); L. WARREN & H. FELSENFELD, *J. biol. Chemistry* **237**, 1421 (1962).
- [9] W. R. CLARK, J. McLAUGHLIN & M. E. WEBSTER, *J. biol. Chemistry* **230**, 81 (1958); K. HEYNS, G. KIESSLING, W. LINDENBERG, H. PAULSEN & M. WEBSTER, *Chem. Ber.* **92**, 2435 (1959).
- [10] H. MAYER, *Europ. J. Biochem.* **8**, 139 (1969).
- [11] K. HEYNS & H. PAULSEN, *Angew. Chem.* **69**, 600 (1957); *Fortschr. chem. Forsch.* **11/2**, 285 (1969); *Chem. Ber.* **88**, 188 (1955).
- [12] L. D. HALL, *J. org. Chemistry* **29**, 297 (1964).
- [13] D. HALL & L. F. JOHNSON, *Tetrahedron* **20**, 883 (1964).
- [14] B. HELFERICH & E. HIMMEN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **61**, 1825 (1928).
- [15] L. HOUGH, R. KHAN & B. A. OTTER, in «Deoxy Sugars», S. 120, Herausgeber S. HANESSIAN, Amer. chem. Soc., *Advances in Chemistry*, Series Nr. 74, Washington 1968.
- [16] H. C. BROWN, J. H. BREWSTER & H. SHECHTER, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 467 (1954).
- [17] M. SCHOLZ & H.-J. KOEHLER, *Tetrahedron* **25**, 1863 (1969).
- [18] I. LISTOWSKY, G. AVIGAD & S. ENGLARD, *Carbohydrate Res.* **8**, 205 (1968); E. A. DAVIDSON, *Biochim. biophysica Acta* **707**, 121 (1965).
- [19] U. WEISS & H. ZIFFER, *J. org. Chemistry* **28**, 1248 (1963).
- [20] R. L. WHISTLER & M. L. WOLFROM, «Methods in Carbohydrate Chemistry», Band II, S. 309, Academic Press, New York 1963; S. TAKANASHI, Y. HIRASAKA, M. KAWADA & M. ISHIDATE, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 3029 (1962).

262. Cyclization of the Enol Esters of *o*-Acyloxyphenyl Alkyl Ketones, IV.

A Kinetic Study of the Steps of the KOSTANECKI-ROBINSON Reaction¹⁾²)

by T. Széll, K. Kovács, M. S. Zárándy and Á. Erdőhelyi

Department of Applied Chemistry, University of Szeged, Szeged, Hungary

(21. VI. 69)

Summary. In a study of the KOSTANECKI-ROBINSON reaction of 2,4-diacetoxy-6-hydroxy-propiophenone the rate constants and the order of each step have been approximately determined and compared. Mechanism for the reaction is suggested.

In Part I [1] and II [2] of this series we reported the cyclization of *o*-acyloxyphenyl alkyl ketones into chromones in the presence of bases, in either aqueous or non-aqueous media. In Part III [3] it has been shown that the KOSTANECKI-ROBINSON reaction leading to chromones and isoflavones involves the cyclization of enol esters.

¹⁾ This paper is respectfully dedicated to the memory of ST. VON KOSTANECKI, the famous professor of the University of Bern, for the 60th anniversary of his death.

²⁾ Auf Englisch veröffentlicht gemäss besonderem Beschluss des Redaktionskomitees.