

Günter Wulff, Gerhard Röhle und Wolfgang Krüger

Untersuchungen zur Glykosidsynthese, IV¹⁾

Neuartige Silbersalze in der Glykosidsynthese

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn

(Eingegangen am 10. November 1971)

Bei der Glykosylierung von Steroidalkoholen (u. a. **4** und **9–12**, R=OH) mit *cis*-Halogenosen in Gegenwart verschiedener Silbersalze erwiesen sich die von 2-, 3- und 4-Hydroxy-carbonsäuren sowie von 1.3- und 1.4-Dicarbonsäuren den üblichen Salzen in vielen Fällen als überlegen. Gute Ausbeuten (an **5**, **7–12**) wurden dann erhalten, wenn im Anion des Silbersalzes durch eine Nachbargruppenbeziehung die Bildung der 1-*O*-Acyl-glucose zugunsten der Glykosidbildung eingeschränkt ist. Die Reaktion verläuft in Diäthyläther am besten und ist besonders auch zur Glykosylierung von chemisch empfindlichen Alkoholen gut geeignet.

Studies on Glycoside Synthesis, IV¹⁾

Novel Silver Salts in Glycoside Synthesis

The glycosylation of steroid alcohols (e. g. **4**, and **9–12**, R=OH) with *cis*-halogenoses in the presence of various silver salts was investigated. In many cases the silver salts of 2-, 3-, and 4-hydroxyalkanoic acids as well as of 1.3- and 1.4-dicarboxylic acids proved to be superior to the commonly used Ag₂CO₃ or Ag₂O. Good yields (**5**, **7–12**) were obtained in cases in which neighbouring group effects within the anion limit the formation of 1-*O*-acylglycoses in favour of glycoside formation. The reaction takes place most readily in diethyl ether and is well suited for the glycosylation of chemically sensitive alcohols.

Glykoside wertvollerer Alkohole werden meist nach der Methode von *Koenigs* und *Knorr*²⁾ aus den entsprechenden peracetylierten 1-Halogen-zuckern und dem Alkohol in Gegenwart von Ag₂CO₃ oder Ag₂O dargestellt.

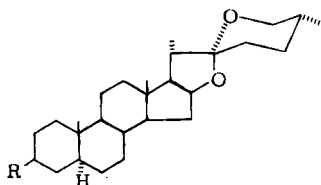
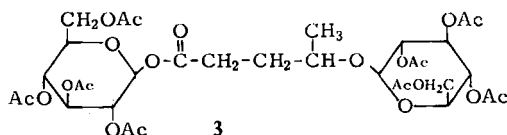
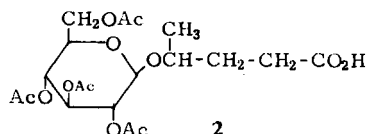
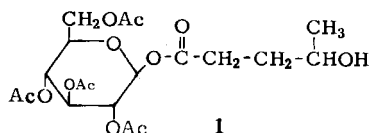
Bei dieser Reaktion wird pro Äquivalent umgesetzten Alkohols zunächst ein halbes Äquivalent Wasser frei, das ebenfalls sehr gut mit dem 1-Halogen-zucker reagieren kann. Zur Verbesserung der Ausbeute wird die Umsetzung daher häufig in Gegenwart von einem

¹⁾ III. Mittel.: G. Wulff und W. Krüger, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **19**, 139 (1971).

²⁾ Zur *Koenigs-Knorr*-Reaktion siehe: ^{2a)} Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 2. Aufl., Bd. I, Teil F, S. 327ff., Elsevier Publishing Comp., Amsterdam 1967; ^{2b)} R. J. Ferrier, Fortschr. chem. Forsch. **14**, 389 (1970); ^{2c)} W. W. Zorbach und K. V. Bhat, Advances Carbohydrate Chem. **21**, 273 (1966).

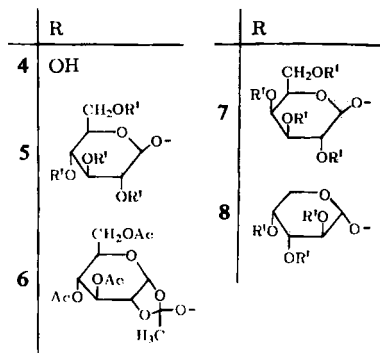
Trockenmittel, z. B. Drierite, durchgeführt³⁾, oder das Wasser wird während der Reaktion in Benzol als Lösungsmittel azeotrop abdestilliert⁴⁾. Ausbeuteverbesserungen ergaben sich in manchen Fällen auch in Gegenwart von Jod⁵⁾.

Als Lösungsmittel dienen meist Benzol, Chloroform, Methylchlorid oder Äther. Andere bisher untersuchte Silbersalze, wie Silbernitrat⁶⁾, Silberphosphat^{7a)} und Silberacetat^{7b)} oder „molekulares Silber“⁸⁾, haben keine allgemeine Verwendung gefunden. Silberperchlorat in polaren Lösungsmitteln ist in einigen Fällen mit gutem Erfolg angewendet worden⁹⁾, jedoch verläuft diese Umsetzung nach einem anderen Mechanismus als die vorgenannten^{9, 10)}.



a: R' = Ac

b: R' = H



³⁾ D. D. Reynolds und W. L. Evans, J. Amer. chem. Soc. **60**, 2559 (1938).

⁴⁾ C. Meystre und K. Miescher, Helv. chim. Acta **27**, 231 (1944).

⁵⁾ B. Helferich, E. Bohn und S. Winkler, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 989 (1930).

⁶⁾ W. J. Hickinbottom, J. chem. Soc. [London] **1930**, 1338.

^{7a)} B. Helferich und K. Weis, Chem. Ber. **89**, 314 (1956).

^{7b)} G. Zemplén, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 1820 (1930).

⁸⁾ Z. H. Skrapu und R. Kremann, Mh. Chem. **22**, 1037 (1901).

⁹⁾ H. Bredereck, A. Wagner, D. Geissel, P. Gross, U. Hutten und H. Ott, Chem. Ber. **95**, 3056 (1962).

¹⁰⁾ G. Wulff und G. Röhle, Chem. Ber. **105**, 1122 (1972).

Bei der Umsetzung von Hydroxy-carbonsäure-silbersalzen mit α -Acetobromglucose in Benzol war aufgefallen^{11,12}, daß neben der Bildung der erwarteten 1-*O*-Acyl-Derivate Glycosylierung an den Hydroxylgruppen der Säuren eingetreten war. So erhielt man aus α -Acetobromglucose und dem Silbersalz der 4-Hydroxy-valeriansäure die 1-*O*-Acyl-glucose **1**, die Glucosyloxy-carbonsäure **2** und die 1-*O*-[Glucosyloxy-acyl]-glucose **3**.

Bei der Prüfung der Frage, ob auch zugesetzte Alkohole unter den Bedingungen der Reaktion glucosyliert werden können, stellte sich heraus, daß bei geeigneter Wahl von Hydroxysäure-silbersalz und Lösungsmittel eine in guten Ausbeuten verlaufende Glykosidsynthese möglich ist, über die im folgenden berichtet wird.

Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion

Als Modellalkohol wählten wir den relativ schwer zu glykosylierenden Steroid-Alkohol Tigogenin (**4**). Bei der systematischen Suche nach einem geeigneten Lösungsmittel für die Reaktion setzte man α -Acetobromglucose, Tigogenin und Silber-4-hydroxy-valerat unter standardisierten Bedingungen in einer Reihe von Lösungsmitteln um. Das gebildete Tigogenyl-2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosid (**5a**) wurde säulenchromatographisch (S) isoliert, oder es wurde die gebildete Menge nach dünn-schichtchromatographischer Trennung abgeschätzt. Tab. 1 zeigt eine ganz überraschende Lösungsmittelselektivität dieser Reaktion. Dabei gibt Diäthyläther mit 55% bei Raumtemperatur und 65% bei -10° mit Abstand die besten Ausbeuten. Bemerkenswerterweise zeigen selbst andere aliphatische Äther, wie Dipropyläther (25%), Diisopropyläther (10%) und Dibutyläther (5%), wesentlich schlechtere Ausbeuten.

Tab. 1. Lösungsmittelabhängigkeit der Ausbeute an Tigogenyl-2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosid (**5a**)

Lösungsmittel	Ausbeute an Glucosid 5a (%)	Lösungsmittel	Ausbeute an Glucosid 5a (%)
Benzol	10 (S)	Methylbutyläther	30
Chlorbenzol	15	Dibutyläther	5
Diäthyläther	55 (S)	Äthylenglykol-dimethyläther	15
Diäthyläther bei -10°	65 (S)	Tetrahydrofuran	0
Diäthyläther/Aceton (9:1)	35	Essigsäure-äthylester	21 (S)
Diäthyläther/Chloroform (1:1)	45	Aceton	15
Dipropyläther	25	Acetonitril	0
Diisopropyläther	10	Nitromethan	15

¹¹) G. Wulff, G. Röhle und W. Krüger, Angew. Chem. **82**, 480 (1970); Angew. Chem. internat. Edit. **9**, 455 (1970).

¹²) G. Wulff, W. Krüger und G. Röhle, Chem. Ber. **104**, 1387 (1971).

Silbersalzabhängigkeit der Reaktion

Da man aus Tigogenin und α -Acetobromglucose nach *Koenigs* und *Knorr* mit Ag_2CO_3 nur 45–50% Glucosid **5a** erhält, ist das Silber-4-hydroxy-valerat offenbar ein wesentlich besserer Reaktionspartner als das üblicherweise benutzte Ag_2CO_3 . Es erhob sich daher die grundsätzliche Frage, welche strukturellen Voraussetzungen das Anion im Silbersalz besitzen muß, um optimale Ausbeuten zu ergeben. Diese Kenntnis könnte nicht nur zur Verbesserung des präparativen Verfahrens dienen, sondern auch wichtige Rückschlüsse auf den Mechanismus der Reaktion zulassen.

Es wurde daher die Reaktion von Tigogenin mit α -Acetobromglucose in Diäthyl-äther unter Standardbedingungen in Gegenwart verschiedener Silbersalze untersucht.

Neben nicht umgesetztem Tigogenin und dem entsprechenden Glucosid (**5a**) fand sich in einigen Fällen auch der entsprechende Orthoester **6** in diesen Ansätzen. Die Struktur dieser Verbindung ergab sich aus der leichten Hydrolysierbarkeit mit Säure und den für Orthoester

Tab. 2. Silbersalzabhängigkeit der Glucosid- und Orthoesterausbeute in Äther bei 20°

Nr.	Säurerest des Silbersalzes	Ausbeute an Glucosid 5a (%)	Ortho-ester 6 (%)	Nr.	Säurerest des Silbersalzes	Ausbeute an Glucosid 5a (%)	Ortho-ester 6 (%)
1	-propionat	24 (S)	—	14	-3-hydroxy-2-methyl-butyrat	53 (S)	10
2	-trichloracetat	25	—	15	-salicylat	61 (S)	30
3	-benzoat	25	—	16	-2-methoxy-benzoat	25	—
4	- <i>p</i> -toluol-sulfonat	25	—	17	-2-hydroxy-2-methyl-butyrat	41 (S)	—
5	-6-hydroxy-capronat	26 (S)	—	18	-4-amino-butyrat	<5	—
6	-5-hydroxy-capronat	25	—	19	-4-acetamino-butyrat	<5	—
7	-3-[2-hydroxy-phenyl]-propionat	25	—	20	-3-amino-butyrat	<5	—
8	-4-hydroxy-butyrat	38 (S)	—	21	-3-acetamino-butyrat	<5	—
9	-4-hydroxy-valerat	55 (S)	1	22	-maleinat (bei -10°)	55 (S)	5
10	-4-hydroxy-4-methyl-valerat	49 (S)	—	23	-fumarat	30	—
11	-4-hydroxy-4-phenyl-butyrat	46 (S)	—	24	-phtalat	40	5
12	-4-hydroxy-4-phenyl-valerat	20	—	25	-malonat	40	20
13	-3-hydroxy-butyrat	40	20	26	-oxalat	35	5
				27	-carbonat	45 (S)	1
				28	-oxid	50	5
				29	-nitrat	40 (S)	—

dieser Art charakteristischen NMR-Signalen für das Orthoacetyl bei τ 8.31 und für das Proton am C-1 des Zuckers bei τ 4.35 (d; $J = 5.0$ Hz)¹⁾. Weiterhin fand sich in geringer Menge Tigogeninacetat¹³⁾ und in wechselnden Mengen 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl-D-glucopyranose, die dem Säurerest entsprechende 1-*O*-Acyl-glucose sowie bei den Hydroxy-carbon-

¹³⁾ G. Wulff, G. Röhle und U. Schmidt, Chem. Ber. **105**, 1111 (1972), nachstehend.

säure-silbersalzen Glucosyloxycarbonsäuren (entsprechend 2) und 1-*O*-[Glucosyloxy-acyl]-glucosen (entsprechend 3). Über die Nebenprodukte und ihre Entstehung siehe l. c.¹³⁾. Die Nebenprodukte ließen sich durch Säulenchromatographie leicht von den tigogeninhaltigen Verbindungen abtrennen.

Aus Tab. 2 ergibt sich, daß die Glucosid-Ausbeute in Gegenwart der Silbersalze von 2-, 3- und 4-Hydroxy-carbonsäuren am höchsten ist und z. T. erheblich über denen mit Ag_2CO_3 oder Ag_2O liegt. Die Silbersalze von 5- und 6-Hydroxy-carbonsäuren gaben lediglich etwa 25% Glykosid. Das liegt in der gleichen Größenordnung wie bei den Silbersalzen von Säuren, die keine weiteren funktionellen Gruppen im Molekül enthalten (Nr. 1–4). In diesen Fällen wird zur Hauptsache die 1-*O*-Acyl-glucose der betreffenden Säure gebildet. Es wäre denkbar, daß Glucosylierungen in Gegenwart solcher Anionen besonders gut ablaufen, die eine geringe Nucleophilie besitzen, wodurch die Reaktion mit einem gebildeten Carbonium-Ion des Zuckers im Verhältnis zum Alkohol langsamer abläuft und daher mehr Glykosid gebildet werden kann. Diese Deutung ist recht unwahrscheinlich, da die *pK*-Werte der Buttersäure (4.81), der 2-Hydroxy-buttersäure (4.70) und der 3-Hydroxy-buttersäure (4.72) nur geringfügig voneinander abweichen. Außerdem zeigen die Silbersalze von Säuren mit sehr unterschiedlichen *pK*-Werten (und damit unterschiedlicher Nucleophilie) wie z. B. der Propionsäure (4.87), Benzoesäure (4.19), Trichloressigsäure (0.70) und *p*-Toluolsulfonsäure (0.70) etwa die gleiche Glucosidausbeute. Derartig große Unterschiede in den *pK*-Werten sollten sich auch bei einer möglicherweise nur am Festkörper ablaufenden Reaktion auswirken.

Der Grund für die guten Glucosidausbeuten in Gegenwart der Silbersalze von 2-, 3- und 4-Hydroxy-carbonsäuren muß also in einer spezifischen Nachbargruppenwirkung der Hydroxylgruppe liegen. Die Amino- oder Acetamino-Gruppe (Nr. 18–21) ist als Nachbargruppe in diesem Sinne nicht brauchbar. Die α -Acetobromglucose reagiert in solchen Ansätzen überhaupt nicht (siehe auch S. 1104).

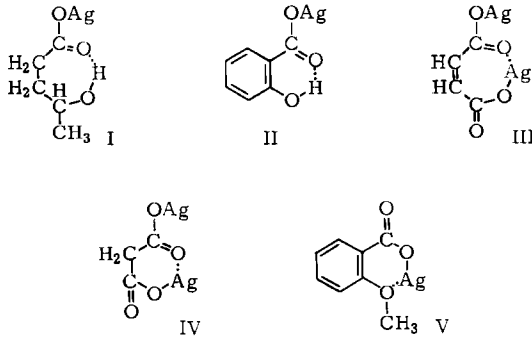
Dagegen ist eine zweite Carboxylat-Gruppierung als Nachbargruppe wiederum sehr gut brauchbar, wie sich z. B. am Silber-maleinat (Nr. 22) zeigt¹⁴⁾. Das Silberfumarat (Nr. 23) dagegen ergibt eine deutlich geringere Glykosid-Ausbeute.

Offensichtlich lieferten immer solche Silbersalze gute Ausbeuten an Glykosid, bei denen durch eine Wasserstoffbrücke (I, II) oder eine analoge kationoide Beziehung (III, IV) die 1-*O*-Acyl-glucose-Bildung erschwert ist. Durch die Ausbildung eines 5-, 6- oder 7-Ringes wird die Reaktivität der Carbonylgruppe offenbar geschwächt.

Bemerkenswert ist, daß bei der Möglichkeit der Ausbildung eines 6-Ringes (Nr. 13, 14, 15, 25) die Orthoesterbildung im Verhältnis zur Glykosidbildung stärker wird.

Wird die OH-Gruppe im Salicylat (Nr. 15) durch Verätherung blockiert (Nr. 16), geht die Glykosylierungsaktivität verloren, eine zu V analoge Struktur dürfte daher nicht für die guten Glykosylierungseigenschaften verantwortlich sein. Auch die bei den Hydroxy-carbonsäure-silbersalzen zunächst als Ursache für die guten Glykosylierungen in Betracht gezogene Lactonisierungstendenz stellt nicht die treibende Kraft dar, da sonst die δ - besser als die β -Verbindungen reagieren müßten.

¹⁴⁾ Unabhängig von unseren Arbeiten¹¹⁾ fanden B. Helferich und W. M. Müller (Chem. Ber. 103, 3350 (1970)), daß man in Gegenwart von Silber-succinat aus α -Acetobromglucose und *n*-Propanol in 66proz. Ausb. das β -Glucosid erhält.



In diesem Zusammenhang ist wesentlich, daß auch Ag_2CO_3 und Ag_2O keine erkennbare Tendenz zeigen, die den 1-*O*-Acyl-glucosen analogen Verbindungen Bis-[2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl]-carbonat (1-*O*.1'-*O*-Carbonyl-bis-[2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose]) bzw. β . β -Trehalose zu bilden. (Weitere Einzelheiten zum Mechanismus siehe l. c.^{10, 13}.)

Präparative Verwendbarkeit der neuen Silbersalze

Von den in Tab. 2 geprüften Silbersalzen zeigten sich das 4-Hydroxy-valerat, das Salicylat und das Maleinat am vielversprechendsten. Zunächst wurde die Lösungsmittelabhängigkeit mit der von Silbercarbonat und Silberoxid verglichen (Tab. 3). Für alle war Äther das beste Lösungsmittel, während sich in Methylchlorid und Essigester größere Anteile Orthoester bildeten. Überraschenderweise wurde in Tetrahydrofuran nur Orthoester **6**, aber kein Glucosid **5a** gebildet. Dabei war diese Reaktion in Gegenwart von Silbersalicylat nahezu quantitativ, so daß auf dieser Basis eine neue, sehr wirkungsvolle Orthoestersynthese ausgearbeitet werden konnte¹⁾.

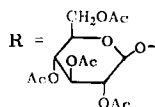
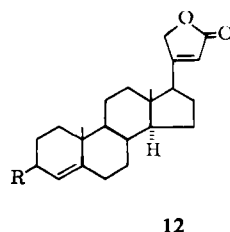
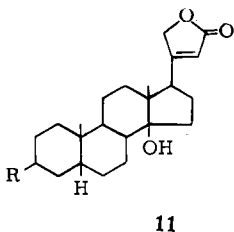
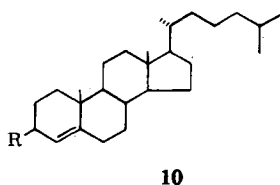
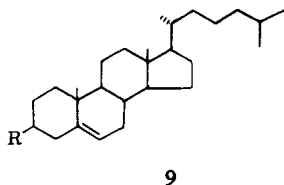
Tab. 3. Lösungsmittelabhängigkeit der Glucosid(**5a**)- und Orthoester(**6**)-Ausbeute in Gegenwart verschiedener Silbersalze

Silbersalz	Äther		CH_2Cl_2		Lösungsmittel Essigester		Aceton		Tetrahydro- furan	
	5a	6	5a	6	5a	6	5a	6	5a	6
Silber-4-hydroxy- valerat	55	1	25	5	20	20	10	5	0	30
Silbersalicylat	60	30	10	20	15	30	5	5	0	90
Silbermaleinat	50	5	30	5	25	5	5	1	0	60
Silbercarbonat	45	1	25	10	20	10	5	25	0	50
Silberoxid	50	5	30	20	30	15	1	20	0	40

Auch zur Darstellung von Glykosiden erschien das Silbersalicylat zunächst am günstigsten. Während aber beim 4-Hydroxy-valerat durch Temperaturniedrigung eine Ausbeutesteigerung von 55 auf 65% erzielt werden konnte, ergab die Reaktion bei -10° im Falle des Silbersalicylats nur 50% Glucosid **5a** und 40% Orthoester **6**.

Weitere Alkohole wurden daher zum Studium der Leistungsfähigkeit der Methode in Gegenwart des gut zugänglichen und wohldefinierten Silber-4-hydroxy-valerats glucosyliert. Zur Kontrolle führte man die Umsetzung auch jeweils mit Silberoxid durch.

Cholesterin diente oft als Modell für Glucosylierungsreaktionen. So erhielt man das entsprechende Glucosid **9** nach *Koenigs-Knorr* mit Ag_2O in Diäthyläther zu 33%¹⁵⁾, mit Ag_2CO_3 in Benzol unter azeotropem Abdestillieren des Reaktionswassers zu 43%⁴⁾ und mit Hilfe der recht umständlichen *Kochetkovschen* Orthoester-methode zu 45%¹⁶⁾.



In Gegenwart von Silber-4-hydroxy-valerat in Äther dagegen erhielt man 58% Glucosid **9** (s. Tab. 4). Bemerkenswerterweise erhielten wir unter ähnlichen Bedingungen wie *Lettré* und *Hagedorn*¹⁵⁾ mit Ag_2O in Äther statt 33% jetzt 55% Glucosid **9**. Allerdings verwendeten wir nach *Helferich* und *Klein* dargestelltes Ag_2O ¹⁷⁾ und arbeiteten bei -10° .

Da im Falle des Cholesterins das Cholesteryl-2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosid als Vergleichssubstanz zur Verfügung stand¹³⁾, konnte durch Dünnschichtchromatographie eindeutig nachgewiesen werden, daß bei der Reaktion mit Silber-4-hydroxy-valerat kein α -Glykosid gebildet wird.

¹⁵⁾ *H. Lettré* und *A. Hagedorn*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **242**, 210 (1936).

¹⁶⁾ *N. K. Kochetkov*, *A. J. Khorlin* und *A. F. Bochkov*, Tetrahedron [London] **23**, 693 (1967).

¹⁷⁾ Darstellung nach *B. Helferich* und *W. Klein*, Liebigs Ann. Chem. **450**, 219 (1926).

Tab. 4. Glucosylierung verschiedener Steroidalkohole mit α -Acetobromglucose
 (* Zugabe von α -Acetobromglucose und Silbersalz in kleinen Dosierungen)

Alkohol	Silbersalz	Lösungsmittel	Temp.	Glucosid	Ausb. (%)
Cholesterin	Ag-4-hydroxy- valerat	Äther	-10°	9	58
Cholesterin	Ag ₂ O	Äther	-10°	9	55
Δ^4 -Cholestenol	Ag-4-hydroxy- valerat	Äther	-10°	10	36
Δ^4 -Cholestenol	Ag ₂ O	Äther	-10°	10	43
Digitoxigenin	Ag-4-hydroxy- valerat (kristallin)	Äther/Methylen- chlorid (3:1)	20°	11	31
Digitoxigenin	Ag ₂ O	Dioxan	20°	11	15 ¹⁸⁾
3 β -Hydroxy- 14 α -cardadien- (4.20(22))-olid	Ag-4-hydroxy- valerat (kristallin)	Äther/Methylen- chlorid (3:1)*	20°	12	21
3 β -Hydroxy- 14 α -cardadien- (4.20(22))-olid	Ag ₂ O	Äther/Methylen- chlorid (3:1)*	20°	12	0

Die Reaktion verläuft also streng stereospezifisch und liefert die bisher besten Ausbeuten an Glucosid **9**. Es handelt sich um eine sehr einfach durchzuführende Glucosylierungsreaktion, deren Aufarbeitung durch Säulenchromatographie oder nach *Zemplén*-Verseifung des gesamten Reaktionsansatzes durch einfaches Ausschütteln und Kristallisation des Glucosids erfolgen kann. Bei der Reaktion entsteht kein Wasser¹³⁾, und man kann unter sehr schonenden Bedingungen in der Kälte arbeiten. Sie sollte daher auch gut zur Glykosylierung besonders leicht zur Wassereliminierung neigender Aglykone geeignet sein. Es wurde daher Δ^4 -Cholestenol unter unseren Bedingungen glucosyliert, wobei erstmalig das Glucosid **10** in 36proz. Ausbeute erhalten werden konnte. Auch Silberoxid in Diäthyläther bei -10° leistete sehr gute Dienste (43%). Unter anderen Bedingungen tritt bei Δ^4 -3 β -Hydroxysteroiden fast nur $\Delta^{3,5}$ -Dien-Bildung ein. Besondere Schwierigkeiten bot zunächst die Glucosylierung der Cardenolide Digitoxigenin und 3 β -Hydroxy-14 α -cardadien-(4.20(22))-olid. Einmal sind beide Verbindungen in Äther schwerlöslich, außerdem war die Reaktionsgeschwindigkeit nur klein.

Für die geringe Reaktionsgeschwindigkeit ist sehr wahrscheinlich der Butenolid-Ring verantwortlich. So benötigte die Glucosylierung von Cholesterin unter Zusatz eines Äquivalentes β -Angelicalacton [Penten-(2)-olid-(4.1)] bei schlechteren Ausbeuten an Glucosid **9** ca. 24 Stdn., während sie ohne diesen Zusatz in weniger als einer Stde. beendet war. Auch andere starke Nucleophile, wie z. B. Collidin, verlangsamten die Reaktion¹⁰⁾. Daher wird das Steroidalkaloid Tomatidin nur sehr langsam glucosyliert; auch die Unwirksamkeit der 3- und 4-Amino-carbonsäure-silbersalze dürfte auf die Basizität des Stickstoffs zurückzuführen sein.

Im Falle der schwerlöslichen Cardenolide führten Versuche, den Anteil an gelöstem Alkohol durch zusätzliches Lösungsmittel zu erhöhen, lediglich zu einer vermehrten

¹⁸⁾ R. C. Elderfield, F. C. Uhle und J. Fried, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2235 (1947).

Bildung von Orthoestern. Dagegen erwies es sich als vorteilhaft, die Alkoholkomponente in Äther/Methylenchlorid (3:1) vorzulegen und ein Gemisch von Acetobromglucose und kristallinem Silber-4-hydroxy-valerat während mehrerer Std. in kleinen Dosierungen zuzugeben, wobei das Cardenolid während der Reaktion in Lösung ging. Auf diese Weise erhielt man bei geeigneter Aufarbeitung zu 21% das Glucosid **12**, das mit den bisher bekannten Methoden nicht dargestellt werden konnte. Außerdem wurden ca. 50% des wertvollen Ausgangsmaterials zurückgewonnen. Silberoxid führte in diesem Fall zur fast ausschließlichen Bildung von Orthoester.

So wertvoll die neue Glucosylierungsmethode in Gegenwart von Silber-4-hydroxyvalerat in vielen Fällen auch ist, es handelt sich doch nicht um ein universell anwendbares Verfahren. Bei Alkoholen mit geringerer Nucleophilie und stärkerer sterischer Hinderung der Hydroxylgruppe als die der Hydroxycarbonsäure wirkt sich die Reaktion zur Glykosyloxycarbonsäure **2** stärker ausbeutevermindernd aus. Aus diesem Grunde geben auch Silbersalze mit primären OH-Gruppen schlechtere Ausbeuten. Sterisch gehinderte Alkohole reagieren meist unter Orthoesterbildung. Auch bei der Umsetzung mit Zuckerderivaten zur Disaccharidsynthese erhält man in der Regel Orthoester. Dagegen ist das Verfahren auf andere *cis*-Halogenosen gut anwendbar: ohne Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- α -*D*-galaktopyranosylbromid und Tigogenin zu 36% zum Glykosid **7a** und 2.3.4-Tri-*O*-acetyl- β -*D*-arabinopyranosylbromid entsprechend zu 61% zum Glykosid **8a** umgesetzt. Die entsprechenden Chloride reagieren jedoch zu langsam für eine präparative Anwendung.

Herrn Prof. R. Tschesche danken wir für sein förderndes Interesse, Herrn H. D. Gatzke für seine interessierte und fleißige Mitarbeit. Für die Bereitstellung einer Sachbeihilfe gilt unser Dank der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Mikroskopheiztisch nach Kofler-Weygand; optische Drehungen: Polariometer 141 von Perkin-Elmer; UV-Spektren: in Methanol mit dem Gerät Cary 14; Kernresonanzspektren: Varian A 60, Tetramethylsilan interner Standard, $\tau = 10$; Dünnschichtchromatographie: Kieselgel G (Merck), Ausführung wie üblich¹⁹⁾; nach dem Trocknen (bei 150°, 5 Min.) sprühte man mit Chlorsulfonsäure/Eisessig (1:2) an und erhitze weitere 5 Min.; CH-Analysen: z.T. von der Mikroanalytischen Abteilung unseres Instituts, z.T. von der Firma F. Pascher, Bonn.

Darstellung der Natrium- und Silbersalze aus Lactonen

Die Darstellung von Silber-6-hydroxy-capronat, -5-hydroxy-capronat, -4-hydroxy-valerat, -4-hydroxy-butytrat, -2-hydroxy-2-methyl-butytrat, -3-hydroxy-butytrat und -salicylat wurde bereits beschrieben¹²⁾.

γ - γ -Dimethyl- γ -butyrolacton wurde aus Lävulinsäure-äthylester und Methylmagnesiumbromid²⁰⁾, γ -Phenyl- γ -valerolacton entsprechend aus Lävulinsäure-äthylester und Phenylmagnesiumbromid dargestellt.

¹⁹⁾ R. Tschesche, W. Freytag und G. Snatzke, Chem. Ber. **92**, 3053 (1959).

²⁰⁾ T. Moroe und J. Matsukura, Pharmac. Bull. [Tokyo] **2**, 92 (1954), C. A. **49**, 13068 (1955).

Das aus Styroloxid und Natriummalonester dargestellte Lacton²¹⁾ erwies sich bei uns als eine Mischung aus β -Phenyl- γ -butyrolacton und γ -Phenyl- γ -butyrolacton im Verhältnis 3:1 (Gaschromatographie und NMR-Spektrum). Die Darstellung wurde daraufhin aus Styrol und Mangan(II)-acetat²²⁾ vorgenommen, die 52% γ -Phenyl- γ -butyrolacton ergab.

Natrium-4-hydroxy-valerat: Zu einer Lösung von 12.5 g (0.3 Mol) *NaOH* in 10 ccm Wasser wurde unter Rühren innerhalb 30 Min. ein Gemisch aus 12.5 ccm Äthanol und 25.0 g (0.25 Mol) γ -Valerolacton getropft. Anschließend erhitze man 30 Min. unter Rückfluß. Nach Abkühlung entstand eine hochviskose Masse, die 24 Stdn. bei 60° im Vakuumtrockenschrank getrocknet wurde. Sie wurde in der Wärme in 230 ccm Äthanol mit 30 ccm Isopropylalkohol versetzt. Nach einem Tag waren 21.0 g *Natriumsalz* als farbloses, körniges Produkt ausgefallen. Ausb. 60%¹²⁾.

Analog wurden dargestellt:

Natrium-4-hydroxy-4-methyl-valerat: Aus γ,γ -Dimethyl- γ -butyrolacton. Kristallisationsmittel Äthanol, Ausb. 72%.

Natrium-3-[2-hydroxy-phenyl]-propionat: Aus 3.4-Dihydro-cumarin (Schuchardt), Kristallisation direkt aus dem Reaktionsansatz. Waschen mit Isopropylalkohol. Ausb. 38%.

Durch analoge Verseifung und anschließendes Ansäuern des mit Wasser verdünnten Reaktionsgemisches mit 3*n* HCl bis zum Ausfallen des Produktes²¹⁾ erhielt man:

4-Hydroxy-4-phenyl-buttersäure: Aus γ -Phenyl- γ -butyrolacton; Schmp. 111–112°, Ausb. 80%.

4-Hydroxy-4-phenyl-valeriansäure: Aus γ -Phenyl- γ -valerolacton; Schmp. 101–103°, Ausb. 72%.

Silber-4-hydroxy-valerat

a) Die Lösung von 5.0 g (35.6 mMol) *Natriumsalz* in 34 ccm Wasser stellte man auf pH 7 ein. Unter Rühren wurden 8.5 g (50 mMol) *AgNO*₃ in 22 ccm Wasser zugetropft, wobei das *Silbersalz* ausfiel (gedämpftes Licht). Den Niederschlag saugte man ab, wusch ihn nacheinander mit Wasser, Aceton und Äther und trocknete ihn im Vakuumexsikkator über P₄O₁₀. Farbloses, amorphes Pulver, Ausb. 6.0 g (75%). Meist wurde dieses Produkt zur Glykosid-synthese benutzt. Es ist einige Tage ohne Aktivitätsverlust im Exsikkator aufbewahrbar. Zur Analyse wurde aus heißem Wasser umkristallisiert: Lange, farblose Stäbchen vom Zers.-P. 155°²³⁾.

AgC₅H₉O₃ (225.0) Ber. C 26.87 H 4.04 Gef. C 26.65 H 4.03

b) Die Lösung des eingengten Ansatzes seiner üblichen Verseifung (s.o.) von γ -Valerolacton (25 g, 0.25 Mol) in 375 ccm dest. Wasser wurde mit HNO₃ auf pH 8 eingestellt. Bei 65° wurde die Lösung von 50 g *Silbernitrat* (0.29 Mol) in 375 ccm dest. Wasser im Dunkeln zugegeben und die braune Lösung heiß abfiltriert. Nach langsamem Abkühlen auf 0° filtrierte man die grobkristalline Masse ab und trocknete i. Vak. über P₄O₁₀. Ausb. 30.9 g (55%), Zers.-P. 155°. Das so hergestellte *Silber-4-hydroxy-valerat* ergab die gleichen Ausbeuten wie das amorphe, reagierte aber langsamer (ca. 1/5). Im Dunkeln aufbewahrt, zeigte es auch nach Monaten gleiche Reaktionsfähigkeit.

Analog dem amorphem Silber-4-hydroxy-valerat wurden dargestellt:

Silber-4-hydroxy-4-methyl-valerat: Ausb. 55%.

Silber-3-[2-hydroxy-phenyl]-propionat: Fällung aus insgesamt 300 ccm Wasser, Ausb. 80%.

²¹⁾ R. R. Russell und C. A. Vander Werf, J. Amer. chem. Soc. 69, 11 (1947).

²²⁾ E. I. Heiba, R. M. Dessau und W. J. Koehl, J. Amer. chem. Soc. 90, 5905 (1968).

²³⁾ R. Paul und S. Tschélitcheff, Bull. Soc. chim. France 1948, 197.

Darstellung der Silbersalze aus den Säuren

Silbersalicylat: 5.2 g (38 mMol) *Salicylsäure* wurden in 40 ccm Äthanol mit *NaOH* (in wenig Wasser) neutralisiert. Diese Lösung tropfte man unter Rühren zu einer Lösung von 6.8 g (40 mMol) *AgNO₃* in 20 ccm Äthanol/Wasser (1:1). Der gebildete farblose Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator über *P₄O₁₀* getrocknet. Ausb. 77%. Das so dargestellte *Silbersalicylat* ist wenig lichtempfindlich und längere Zeit haltbar.

Nach diesem Schema wurden aus folgenden Säuren die entsprechenden Silbersalze dargestellt (angegeben ist die Lösungsmittelzusammensetzung der Mischung nach Vereinigung der beiden Lösungen):

a) Wasser: *Propionsäure*, *Trichloressigsäure*, *p-Toluolsulfonsäure*, *2-Hydroxy-2-methylbuttersäure*²⁴⁾, *3-Hydroxy-2-methylbuttersäure*, *3-Hydroxybuttersäure* (Fluka), *4-Hydroxy-4-phenylbuttersäure*, *4-Hydroxy-4-phenylvaleriansäure*, *Malonsäure*, *Natriumoxalat*, *Natriumcarbonat*.

b) Äthanol/Wasser (5:1): *Maleinsäure*, *Fumarsäure*, *Phthalsäure*, *Benzoessäure*.

c) Aceton/Wasser (10:1): *3-Amino-buttersäure*²⁵⁾, *3-Acetamino-buttersäure*, *4-Amino-buttersäure*²⁶⁾ und *4-Acetamino-buttersäure*.

Im Falle der Dicarbonsäuren (unter a) und b) und beim Carbonat) tropfte man das Dinatriumsalz der Säure in vorgelegte, überschüssige *AgNO₃*-Lösung, um die Disilbersalze zu erhalten.

Silberoxid: Darstellung nach *Helferich* und *Klein*¹⁷⁾. Abweichend von dieser Vorschrift wurde anschließend mit Aceton und Äther gewaschen und direkt über *P₄O₁₀* i. Vak. getrocknet.

Standard-Methode zur Glykosylierung von Steroidalkoholen: Die Suspension von 0.83 g (2 mMol) *Tigogenin* (4), 2.05 g (5 mMol) *α-Acetobromglucose*²⁷⁾ und 5.5 mMol *Silbersalz* in 30 ccm wasserfreiem Lösungsmittel wurde im allgemeinen 3 Stdn. bei Raumtemp. lichtgeschützt gerührt. Nach dieser Zeit hatte die *α-Acetobromglucose* im allgemeinen vollständig reagiert. Es wurde vom ausgefallenen *AgBr* abfiltriert, dieses noch mit Methylenchlorid gewaschen und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde auf die vierfache Menge Kieselgel aufgezogen und durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgetrennt (Laufmittel: Petroläther 60–90°/Aceton 9:1). Die Fraktionen prüfte man dünnschichtchromatographisch und bestimmte die Mengen an Substanzen gravimetrisch nach Zusammenfassen und Einengen der zusammengehörenden Fraktionen (S). Z. T. wurden die Ausbeuten auch nach dünnschichtchromatographischer Auftrennung abgeschätzt; die Orthoester-Ausbeuten der Tab. 2 wurden nur in den mit Zahlenwerten versehenen Spalten bestimmt. (Eingehende Untersuchung der Produkte und Nebenprodukte eines Ansatzes mit Silber-4-hydroxy-valerat und eines mit Silberoxid siehe l. c.¹³⁾.)

Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: Petroläther/Aceton 8:2): *R_S*-Werte (auf *Tigogenin* = 1.00 bezogen): *Tigogenin* (4) = 1.00; Orthoester 6 = 0.87; Glucosid 5a = 0.71. So wurden die Ausbeuten in Tab. 1–3 ermittelt.

²⁴⁾ *E. Böcking*, *Liebigs Ann. Chem.* **204**, 14 (1880).

²⁵⁾ Herrn Dr. *H. Bestian*, Farbwerke Hoechst AG, danken wir für die Überlassung der *β-Amino-buttersäure*.

²⁶⁾ *J. Tafel* und *M. Stern*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **33**, 2224 (1900).

²⁷⁾ Darstellung nach *R. U. Lemieux* in *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Herausgeber *R. L. Whistler* und *M. L. Wolfrom*, Vol. II, S. 221, Academic Press Inc., New York 1963.

Glykosylierungen bei tieferer Temperatur: Die Bedingungen der Standard-Methode wurden wie folgt modifiziert:

Die eingewogenen Substanzen wurden im Kolben und der Äther im Tropftrichter auf -20° gekühlt. Nach Temperatúrausgleich wurde das Kältebad durch ein zweites von -10° ausgewechselt, und der Äther unter Rühren zugegeben. Die Temperatur von -10° hielt man 2 Stdn. konstant und ließ dann langsam auf Raumtemp. erwärmen.

Eine besondere Rolle spielt die Lösungsmittelmenge. Bei einem größeren Volumen an Äther nahm der Orthoesteranteil zu. Der Alkohol brauchte zu Beginn der Reaktion nicht vollständig gelöst zu sein, er ging meist während der Reaktion in Lösung. War er zu schwerlöslich, um während der Reaktionszeit genügend nachgelöst zu werden, verwendete man im Falle des Silber-4-hydroxy-valerats zweckmäßig das langsamer reagierende kristalline Salz. Weitere Variationen siehe bei der Glucosylierung von Cardenoliden.

Isolierte Substanzen

Tigogenyl-[2.3.4.6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid] (5a): Darstellung aus α -Acetobromglucose, Tigogenin (4) und Silber-4-hydroxy-valerat in Diäthyläther nach der „Standard-Methode“ bei -10° . Ausb. 65%, Schmp. $204-205^{\circ}$ (Äther/Hexan); $[\alpha]_D^{20}$: -50.3° ($c = 1.0$; CHCl_3) (Lit. 28): Schmp. $207-208^{\circ}$; $[\alpha]_D^{25}$: -41° , CHCl_3).

NMR (CDCl_3): Zuckerteil: τ 7.95–7.99 (4 s; 12H, Acetyl); 6.1 (m; 1H an C-5); 5.77 (m; 2H an C-6); 5.4 (d, $J = 7.0$ Hz; 1H an C-1); 4.8–5.2 (m; 3H an C-2, C-3, C-4); daneben die Protonen des Tigogenyl-Restes.

$\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{O}_{12}$ (746.9) Ber. C 65.93 H 8.37 Gef. C 66.08 H 8.33

3.4.6-Tri-O-acetyl-1.2-O-[1-tigogenyloxy-äthyliden]- α -D-glucopyranose (6): Nebenprodukt der meisten Glykosylierungsreaktionen mit Tigogenin. Günstigste Darstellung nach l. c. 1); Schmp. 178° (Äther/Hexan), $[\alpha]_D^{25}$: -26.7° ($c = 0.48$; Aceton).

NMR (CDCl_3): Zuckerteil: τ 8.3 (s; 3H, Orthoacetyl); 7.95–7.99 (3 s; 9H, Acetyl); 6.1 (m; 1H an C-5); 5.77 (m; 2H an C-6); 4.8–5.2 (m; 3H an C-2, C-3, C-4); 4.35 (d, $J = 5.0$ Hz; 1H an C-1); daneben die Protonen des Tigogenyl-Restes.

$\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{O}_{12}$ (746.9) Ber. C 65.93 H 8.37 Gef. C 65.96 H 8.45

Tigogenyl-2.3.4.6-tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosid (7a): Darstellung aus α -Acetobromgalaktose²⁹, Tigogenin (4) und Silber-4-hydroxy-valerat in Diäthyläther nach der Standard-Methode bei -10° . Säulenchromatographie mit Benzol/Aceton (24:1). Ausb. 36%, Schmp. 270° (Methanol), $[\alpha]_D^{25}$: -43.8° ($c = 1.0$; CHCl_3).

NMR (CDCl_3): Zuckerteil: τ 7.85–8.02 (4 s; 12H, Acetyl); 6.2 (m; 1H an C-5); 5.85 (m; 2H an C-6); 5.4 (d, $J = 7.0$ Hz; 1H an C-1); 4.6–5.1 (m; 3H an C-2, C-3, C-4); daneben die Protonen des Tigogenyl-Restes.

$\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{O}_{12}$ (746.9) Ber. C 65.93 H 8.37 Gef. C 65.98 H 8.24

Tigogenyl-2.3.4-tri-O-acetyl- α -D-arabinopyranosid (8a): Darstellung aus β -Acetobrom-D-arabinose²⁹, Tigogenin (4) und Silber-4-hydroxy-valerat in Diäthyläther nach der Standard-Methode bei -10° . Säulenchromatographie mit Benzol/Aceton (24:1). Ausb. 61%, Schmp. 223° (Methanol), $[\alpha]_D^{25}$: -51.4° ($c = 1.0$; CHCl_3).

NMR (CDCl_3): Zuckerteil: τ 7.87–7.99 (3 s; 9H, Acetyl); 6.2 (m; 2H an C-5); 5.5 (d, $J = 6$ Hz; 1H an C-1); 4.8–5.2 (m; 3H an C-2, C-3, C-4); daneben die Protonen des Tigogenyl-Restes.

$\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_{10}$ (674.8) Ber. C 67.63 H 8.66 Gef. C 67.26 H 8.74

28) J. J. Schneider, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **12**, 369 (1970).

29) M. Barczaj-Martos und F. Körösy, Nature [London] **165**, 369 (1950).

*Entacetylierung von 5a, 7a und 8a nach Zemlén*³⁰⁾: Jeweils 100 mg **5a**, **7a** und **8a** wurden in 20 ccm absol. Methanol mit 1 ccm *n*/10 methanolischer *Natriummethylat*-Lösung versetzt. Nach 5 Stdn. Kochen unter Rückfluß wurde eingengt. Die Rückstände wurden aus Methanol umkristallisiert, wobei die Verbindungen **5b**, **7b** und **8b** rein erhalten wurden.

Tigogenyl-β-D-glucopyranosid (5b): Schmp. 267–270° (Methanol), $[\alpha]_D^{20}$: -72° ($c = 0.45$; Äthanol/CHCl₃ 1:1), Ausb. 90%.

C₃₃H₅₄O₈ (578.8) Ber. C 68.48 H 9.40 Gef. C 68.27 H 9.44

Tigogenyl-β-D-galaktopyranosid (7b): Schmp. 236–238° (Methanol), $[\alpha]_D^{20}$: -65.4° ($c = 0.9$; CHCl₃). Ausb. 80%.

C₃₃H₅₄O₈ (578.8) Ber. C 68.48 H 9.40 Gef. C 68.57 H 9.64

Tigogenyl-α-D-arabinopyranosid (8b): Schmp. 245–247° (Methanol), $[\alpha]_D^{20}$: -41.6° ($c = 0.9$; CHCl₃). Ausb. 85%.

C₃₂H₅₂O₇ (548.7) Ber. C 70.04 H 9.55 Gef. C 70.29 H 9.71

Tigogenyl-β-D-glucopyranosid (5b) durch direkte Gewinnung aus einem Glucosylierungsansatz: Ein Glucosylierungsansatz nach der Standard-Methode bei Raumtemp. mit *Tigogenin* (**4**) (1.63 g) wurde nach der Reaktion geteilt. Eine Hälfte arbeitete man wie üblich auf und erhielt 0.783 g (55%) **5a**.

Die andere Hälfte wurde filtriert, eingengt und in 50 ccm wasserfreiem Methanol mit 14 ccm 0.1*n* methanolischer *Natriummethylat*-Lösung 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzte man mit 150 ccm dest. Wasser und schüttelte dreimal mit Chloroform aus. Die Chloroformphasen enthielten *Tigogenin* (**4**) und *Tigogenin-glucosid* **5b**, während die entacetylierten Zuckerderivate im Wasser verblieben. Den Rückstand der Chloroformphasen erwärmte man zur Entfernung des *Tigogenins* mehrfach mit Benzol, filtrierte ab und kristallisierte aus Methanol. 0.571 g **5b** (49%); Schmp. 267–270°.

Cholesteryl-2.3.4.6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosid (9): Darstellung aus *Cholesterin*, *α-Acetobromglucose* und *Silber-4-hydroxy-valerat* bzw. *Ag₂O*¹⁷⁾ in Diäthyläther nach der Standard-Methode bei -10° . Säulenchromatographie mit Petroläther 60–90°/Aceton (9:1). Ausb. 58% (mit Ag₂O 55%), Schmp. 165–166° (Äthanol), $[\alpha]_D^{20}$: -25.3° ($c = 1.0$; CHCl₃) (Lit.¹⁶⁾; Schmp. 160°, $[\alpha]_D^{20}$: -23.1°).

Δ⁴-Cholestenyl-(3β)-2.3.4.6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosid (10): Aus *Δ⁴-Cholestenol*³¹⁾, *α-Acetobromglucose* und *Silber-4-hydroxy-valerat* (bzw. *Ag₂O*) nach der Standard-Methode bei -10° . Säulenchromatographie mit Benzol/Aceton (97:3). Ausb. *Δ^{3,5}-Cholestadien*: 48% (Ag₂O: 52%). Schmp. 77–78.5° (Äther/Petroläther), $[\alpha]_D^{20}$: -120° ($c = 0.8$; CHCl₃). – UV (Methanol): λ_{\max} 235 und 228 nm (Lit.³²⁾; Schmp. 80°; $[\alpha]_D^{20}$: -123° ; λ_{\max} 235 nm). *Glucosid 10*: 36% (Ag₂O: 43%), Schmp. 143–145° (Äthanol), $[\alpha]_D^{20}$: $+17.6^\circ$ ($c = 0.9$; CHCl₃).

NMR: Zuckerteil: τ 7.93–7.99 (4 s; 12H, Acetyl); 6.2 (m; 1H an C-5); 5.4 (d, $J = 7.0$ Hz; 1H an C-1); 4.8–5.2 (m; 3H an C-2, C-3, C-4), Aglykanteil: 8.95–9.30 (15H, CH₃); 8.2–8.9 (m; 28H, CH und CH₂); 6.3 (m; 1H an C-3); 4.7 (m; 1H an C-4).

C₄₁H₆₄O₁₀ (716.9) Ber. C 68.68 H 9.00 Gef. C 68.72 H 9.03

Digitoxigenyl-(3)-2.3.4.6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosid (11): *Digitoxigenin*, *α-Acetobromglucose* und kristallines *Silber-4-hydroxy-valerat* wurden abweichend von der Standard-Methode mit 12 ccm wasserfreiem Äther/Methylenchlorid (3:1) versetzt und bis zum Ende

³⁰⁾ G. Zemlén und E. Pacsu, Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 1613 (1929).

³¹⁾ Darstellung nach ^{31a)} L. F. Fieser, Org. Synthesis, Coll. Vol. IV, S. 195; ^{31b)} Reduktion des *Δ⁴-Cholestenons* mit LiAlH₄ in Äther.

³²⁾ L. F. Fieser und M. Fieser, Steroids, S. 290 ff., Verlag Chemie, Weinheim 1961.

der Reaktion gerührt (ca. 24 Stdn.). Nach Abfiltrieren wurde das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit 100 ccm *Pyridin*/*Acetanhydrid* (2:1) acetyliert (15 Stdn.), um die säulenchromatographische Auftrennung an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Aceton 24:1) zu vereinfachen. Ausb. 31%, Schmp. 162–165°; $[\alpha]_D^{20}$: -5.1° ($c = 0.9$; CHCl_3) (Lit.¹⁸): Schmp. 163–168°; $[\alpha]_D$: -8.6° , $c = 0.35$; 95proz. Äthanol).

3\beta-[2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyloxy]-14 α -cardadien-(4.20(22))-olid (12): 534 mg (1.50 mMol) *3\beta*-Hydroxy-14 α -cardadien-(4.20(22))-olid³³, 615 mg α -Acetobromglucose und 405 mg kristallines Silber-4-hydroxy-valerat wurden mit 15 ccm Äther/Methylenchlorid (3:1) 4 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde in kleinen Dosierungen während 4 Stdn. ein Gemisch von 1.23 g Acetobromglucose und 0.8 g kristallinem Silbersalz zugegeben. Nach Rühren über Nacht filtrierte man ab und wusch den Rückstand mit Methylenchlorid. Die Dünnschichtchromatographie (Methylenchlorid/Aceton 94:6) wies auf eine ca. 60proz. Umsetzung des Aglykons hin, wobei sich *Glucosid* 12 und der entsprechende *Orthoester* im Verhältnis 1:1 gebildet hatten. Zur Hydrolyse des Orthoesters und damit zur Wiedergewinnung des Aglykons wurde das Filtrat (ca. 100 ccm) mit 10 ccm Wasser und 1 ccm 0.2*nHCl* sowie zur Homogenisierung der Lösung mit Aceton versetzt. Nach 2 Stdn. wurde zweimal mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung und einmal mit Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase eingengt. Der Rückstand (ca. 2 g) wurde säulenchromatographisch an 230 g Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid/Aceton 97:3) aufgetrennt, wobei an *Aglykon* 48% zurückgewonnen wurden. (Ein entsprechender Ansatz mit Ag_2O führte nur zur Orthoesterbildung.) Ausb. an 12 21%; Schmp. 184–187° (Äthanol); $[\alpha]_D^{20}$: $+6.0^\circ$ ($c = 1.1$; CHCl_3).

NMR (CDCl_3): Zuckerteil: τ 7.95–8.00 (4 s; 12H, Acetyl); 6.1 (m; 1H an C-5); 5.85 (m; 2H an C-6); 5.38 (d, $J = 7.0$ Hz; 1H an C-1); 4.8–5.2 (m; 3H an C-2, C-3, C-4). — Aglykonteil: τ 9.37, 8.97 (2 s; 6H, CH_3); 7.6–9.0 (m; 26H, CH und CH_2); 5.83 (m; 1H an C-3); 5.25 (s; 2H an C-23); 4.75 (m; 1H an C-4); 4.20 (m; 1H an C-21).

$\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_{12}$ (686.8) Ber. C 64.70 H 7.34 Gef. C 64.83 H 7.40

Weitere Alkohole: Oleanolsäure-methylester, 1,2;5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -*D*-glucofuranose, Methyl-2.3.4-tri-*O*-acetyl- α -*D*-glucopyranosid, Methyl-2-*O*-acetyl-4.6-*O*-benzyliden- α -*D*-glucopyranosid ergaben zur Hauptsache die entsprechenden Orthoester¹⁾. Ein Ansatz mit Tomatidin zeigte nach 24 Stdn. kaum einen Umsatz.

2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- α -*D*-glucopyranosylchlorid und 3.4.6-Tri-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosylchlorid reagierten unter den Bedingungen der Standard-Reaktion zu langsam für eine präparative Anwendung.

³³) Herrn Prof. Dr. H. Ruschig, Farbwerke Hoechst AG, danken wir sehr für die Überlassung der Substanz.