

Untersuchungen zur Glycosidsynthese, XI¹⁾

Darstellung und Eigenschaften von Acylorthoestern

Günter Wulff* und Ulrich Schröder

Institut für Organische Chemie II der Universität Düsseldorf,
Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 10. Dezember 1979

Aus 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid und Silbersalzen von Carbonsäuren werden in Tetrahydrofuran Verbindungen mit einer Acylorthoester-Struktur **10a**–**e** dargestellt. Als relativ stabil erwies sich vor allem die Verbindung **10e** mit einem 4-(4-Biphenyl)butyryl-Rest. Substanzen von diesem Strukturtyp wurden auch als Zwischenprodukte bei der Koenigs-Knorr-Synthese in Gegenwart von Silbersalzen von Carbonsäuren nachgewiesen; sie gehen bei der üblichen Aufarbeitung in Gegenwart von Wasser in die Hydroxyzucker **15a** und **b** über. Mit Alkoholen bilden sich in langsamer Reaktion die entsprechenden Orthoester **11**. Unsere Befunde stützen auch den von *Winstein* et al.⁷⁾ bei Reaktionen unter Nachbargruppenbeteiligung postulierten Weg über Acylorthoester. So geht **10e** beim Erhitzen quantitativ unter *trans*-Öffnung des Dioxolan-Ringes in die *trans*-Diacylverbindung **9b** über, während in Gegenwart starker Säuren auch ein *cis*-Öffnungsprodukt **15c** entstehen kann.

Research on Glycoside Synthesis, XI¹⁾

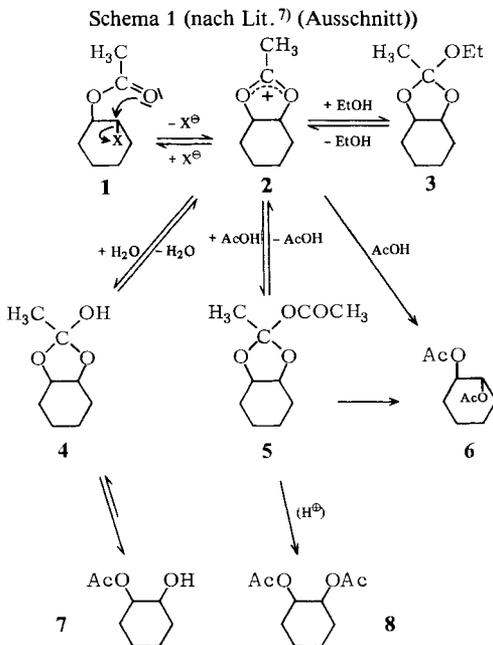
Preparation and Properties of Acylorthoesters

Compounds with an acylorthoester structure **10a**–**e** are prepared from 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide and silver salts of carboxylic acids in tetrahydrofuran. Compound **10e** with a 4-(4-biphenyl)butyryl residue proved to be relatively stable above all. Substances of this type could be detected also as intermediates in the Koenigs-Knorr synthesis in the presence of silver salts of carboxylic acids. In the usual working up procedure of this reaction in the presence of water they are transformed into the hydroxy sugars **15a** and **b**. With alcohols in a slow reaction the corresponding orthoesters **11** are formed. Acylorthoesters have been postulated by *Winstein* and his group⁷⁾ as intermediates in reactions with neighbouring group participation. The reactivity found in our experiments corresponds far reaching to that proposed before. So **10e** on heating is quantitatively transformed with *trans*-opening of the dioxolane ring into the *trans*-diacyl compound **9b**. In the presence of strong acids in addition a *cis*-opening to **15c** is possible.

trans-Glycoside werden meist aus peracetylierten 1 α -Halogenzuckern und Alkoholkomponenten mit Hilfe der Koenigs-Knorr-Reaktion dargestellt. Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt²⁾. Dies gilt auch für den Bildungsweg zahlreicher Nebenprodukte dieser Reaktion. Das Auftreten der in der größten Menge anfallenden Nebenprodukte, der Hydroxyzucker, wird auf direkte Hydrolyse durch das bei der Reaktion gebildete oder eingeschleppte Wasser zurückgeführt³⁾. Diese Bildungsweise ist jedoch als alleiniger Weg zu den Hydroxyzuckern zweifelhaft, da sich ihr Auftreten auch durch sehr wirkungsvolle Trockenmittel nicht wesentlich unterdrücken läßt.

Zur näheren Untersuchung des Bildungsweges der Hydroxyzucker haben wir^{1,4,5,6)} die Koenigs-Knorr-Reaktion von α -Acetobromglucose (**13**) mit Carbonsäuresilbersalzen in Abwesenheit einer Alkoholkomponente studiert. Auch unter diesen Bedingungen wurden nach der Aufarbeitung erhebliche Mengen Hydroxyzucker beobachtet, die in diesem Fall nicht durch eine direkte Hydrolyse entstanden sein konnten. Außerdem stellte man fest, daß nach vollständiger Reaktion der Halogenose mit dem Silbersalz das entstandene Reaktionsgemisch mit jetzt zugesetzten Alkoholkomponenten zu Orthoestern **11** reagierte. Aus diesen Ergebnissen wurde der Schluß gezogen, daß sich aus der Halogenose **13** und dem Silbersalz der Carbonsäure eine reaktive Zwischenstufe gebildet hatte, die mit Wasser bei der Aufarbeitung zu Hydroxyzuckern und mit Alkoholen zu Orthoestern **11** reagierte.

Die genannten Eigenschaften und spektroskopische Befunde deuteten darauf hin, daß es sich bei der reaktiven Zwischenstufe um einen Acylorthoester **10** handeln sollte. Verbindungen dieses Strukturtyps waren bisher nicht isoliert oder synthetisiert worden*), wengleich sie als Zwischenstufe bei Substitutionsreaktionen unter Nachbargruppenbeteiligung an 1,2-disubstituierten Cyclohexanderivaten eingehend von *Winstein* et al.^{7,8)} zur Diskussion gestellt wurden. Aufgrund von Untersuchungen der Endprodukte bei Reaktionen von z. B. *trans*-2-Acetoxy-cyclohexylbromid (**1**) mit Eisessig und anderen Nucleophilen unter verschiedenen Bedingungen schloß er auf das Vorliegen eines Acylorthoesters (Orthodiacetat) **5**, der mit dem Acetoxonium-Ion **2** im Gleichgewicht stehen sollte (siehe Schema 1⁷⁾). Während *Winstein* und seine Gruppe Acetoxoniumsalze eindeutig nachwiesen, gelang die Isolierung oder der eindeutige Nachweis der Acylorthoester nicht⁷⁾. Spätere Versuche von *Pedersen* et al.^{9,10)} erbrachten weitere spektroskopische Hinweise auf das intermediäre Auftreten solcher Verbindungen.



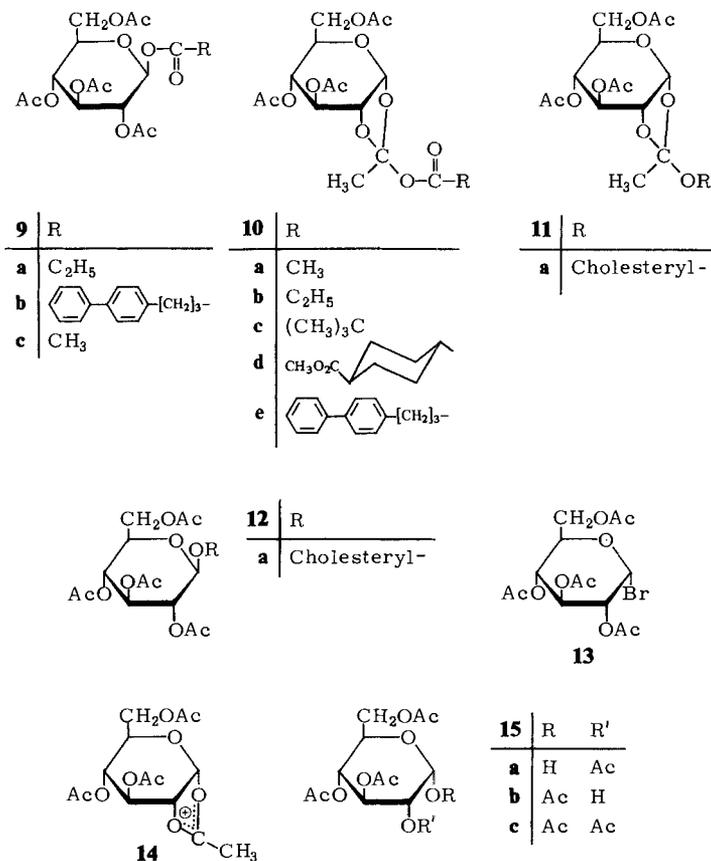
*) Lediglich einfache Verbindungen der Ameisensäure wie Diethoxymethyl-acetat konnten bereits früher erhalten werden: *H. W. Post* und *E. R. Erickson*, *J. Org. Chem.* **2**, 260 (1937); *J. W. Scheeren* und *W. Stevens*, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **85**, 793 (1966).

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit, Verbindungen mit einer Acylorthoester-Struktur gezielt zu synthetisieren, um damit ihre Rolle in der Glycosidsynthese und bei bestimmten Nachbargruppenreaktionen genauer beurteilen zu können.

Synthese von Acylorthoestern

Die Umsetzung von α -Acetobromglucose (13) mit Silberpropionat in wasserfreiem [D]Chloroform ergab laut $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Untersuchung zwei Hauptprodukte in etwa gleichen Mengen, und zwar 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-1-*O*-propionyl- β -D-glucopyranose (9a) und, vor allem aufgrund des Signals im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für 1-H bei $\delta = 5.83$ (d, $J = 5.6$ Hz) zugeordnet, den Acylorthoester 10b. Nach Zusatz von Cholesterin konnte in einem solchen Ansatz neben 9a der Orthoester 11a des Cholesterins dünn-schichtchromatographisch nachgewiesen werden.

Schema 2



Da es wegen der Zersetzlichkeit der Verbindung 10b nicht gelang, sie aus dem Gemisch (z. B. durch Chromatographie oder Kristallisation) anzureichern, wurde versucht, zunächst die Ausbeute an 10b zu erhöhen.

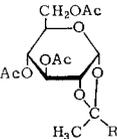
Wie wir früher gefunden hatten, wird bei der Umsetzung der Halogenose **13** mit Silbersalzen in Tetrahydrofuran über ein Oxoniumsalz des Tetrahydrofurans in hoher Ausbeute das Acetoxonium-Ion **14** gebildet⁴⁾, das dann mit Alkoholen Orthoester ergibt. In Abwesenheit von Alkoholen sollte **14** mit Säure-Anionen zu Acylorthoestern reagieren.

Wir setzten daher α -Acetobromglucose mit Silberpropionat in THF um und erhielten entsprechend den Acylorthoester **10b**, laut spektroskopischer Untersuchung jetzt in $\approx 70\%$ Ausbeute. Infolge mangelnder Kristallisationsneigung ließ er sich wiederum nicht rein isolieren. Um Acylorthoester höherer Stabilität und besserer Kristallisationsneigung zu erhalten, bot es sich an, den Säurerest zu variieren. Die Acylorthoester der Essigsäure **10a**, der Pivalinsäure **10c** und des *trans*-Cyclohexandicarbonsäure-monomethylesters **10d** ähnelten in ihren Eigenschaften **10b** sehr stark. Mit Ausnahme von **10a** (nur $\approx 50\%$) entstanden sie laut ¹H-NMR-Spektroskopie in etwa gleichen Ausbeuten wie **10b**, ließen sich aber ebenfalls nicht kristallin gewinnen.

Die analoge Umsetzung der Silbersalze von aromatischen Carbonsäuren wie der Benzoesäure, der 2,4,6-Trimethylbenzoesäure, der 4-Biphenylcarbonsäure und der Salicylsäure wie auch der Phenyllessigsäure mit **13** in Tetrahydrofuran zeigte ein abweichendes Verhalten. Die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung der Reaktionsansätze ergab nur undeutlich Hinweise auf eine Acylorthoesterstruktur, die zu höchstens 20% in den Ansätzen nachzuweisen war. Ursache ist möglicherweise die höhere Acidität dieser Säuren, wodurch die Stabilität der Acylorthoester erheblich geringer sein dürfte.

Es wurde daher in weiteren Versuchen 4-(4-Biphenyl)buttersäure verwendet, die die Reaktionseigenschaften einer aliphatischen Säure mit der sehr guten Kristallisations-eigenschaft der Biphenylgruppe vereinigen sollte. Bei der analogen Umsetzung ihres Silbersalzes mit **13** in Tetrahydrofuran erhielt man laut ¹H-NMR-spektroskopischer Analyse in mehr als 80% Ausbeute den Acylorthoester **10e**. Durch Kristallisation aus wasserfreiem Diethylether konnten 67% rein und kristallin isoliert werden. In dieser Form erwies sich die Verbindung als recht stabil. Sie konnte ohne Zersetzung mehrere Stunden bei normaler Luftfeuchtigkeit und Raumtemperatur aufbewahrt werden. Bei -25°C unter Ausschluß von Feuchtigkeit zeigte sich nach sieben Monaten noch keine Veränderung.

Tab. 1. Abhängigkeit der Lage der NMR-Signale in Orthoacetylderivaten von Substituenten am Dioxolanring

Substanz	Substituent R	1-H δ	CH ₃ der Ortho- acetylgruppe δ
			
10e	-OC(O)-R'	5.83 (d, $J_{1,2} = 5.6$ Hz)	1.97
3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-cyanethyliden)- α -D-glucopyranose ¹¹⁾	-C \equiv N	5.77 (d, $J_{1,2} = 5$ Hz)	1.89
3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-phenoxyethyliden)- α -D-glucopyranose ¹³⁾	-O-Phenyl	5.68 (d, $J_{1,2} = 5$ Hz)	1.78 (<i>exo</i>) 1.58 (<i>endo</i>)
11a	-O-Alkyl	5.67 (d, $J_{1,2} = 5$ Hz)	1.72
14 (als Tetrafluoroborat) ¹²⁾	-	7.36 (d, $J_{1,2} = 7$ Hz)	3.08

Die Konstitution von **10e** ergab sich eindeutig aus den NMR-Daten sowie aus seinen Folgereaktionen. Die Signale von 1-H ($\delta = 5.83$, $J_{1,2} = 5.6$ Hz) und der Methylgruppe am Dioxolanring ($\delta = 1.97$) sind im Vergleich zu entsprechenden Signalen bei anderen 1,2-Orthoacetylderivaten der Glucose erwartungsgemäß verschoben (siehe Tab. 1). Lage und Aufspaltung der übrigen Signale stimmen jedoch mit denen von Alkylorthoestern (z. B. **11a**) oder der 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,2-*O*-(1-cyanethyliden)- α -D-glucopyranose weitgehend überein (vgl. z. B. Lit.¹¹). Tab. 1 zeigt den Einfluß des Substituenten am Dioxolanring auf die Signale des 1-H und der CH₃(Orthoacetyl)-Gruppe. Es ist deutlich eine Verschiebung der Signale zu höherem Feld durch stärker elektronegative Substituenten erkennbar. Die Acyloxygruppe am Dioxolanring von **10e** besitzt offensichtlich den stärksten Einfluß auf die Lage des Signals. Zum Vergleich sind auch die entsprechenden Signale des 3,4,6-Tri-*O*-acetyl- α -D-glucopyranose-acetoxonium-tetrafluoroborats **14** · BF₄¹² verzeichnet, die wegen des ionogenen Aufbaus der Substanz erwartungsgemäß eine erheblich stärkere Verschiebung zeigen.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **10e** wie auch vom Gesamtreaktionsansatz zur Herstellung von **10e** wies nur ein Signal für die CH₃(Orthoacetyl)-Protonen auf. Somit war wegen der starken Raumerfüllung des Säurerestes neben dem primär zu erwartenden *exo*-Isomeren offenbar kein *endo*-Isomeres gebildet worden.

Reaktionen des Acylorthoesters **10e**

Der Acylorthoester **10e** zeigte einen unscharfen Schmelzpunkt bei 85–90°C. Die Untersuchung des Schmelzvorganges mit Hilfe der Differentialthermoanalyse (siehe Abb. 1) ergab im Schmelzbereich eine stark exotherme Reaktion, wonach sich dann bei 144°C ein endothermer Schmelzvorgang anschloß. Diese Vorgänge ließen sich durch

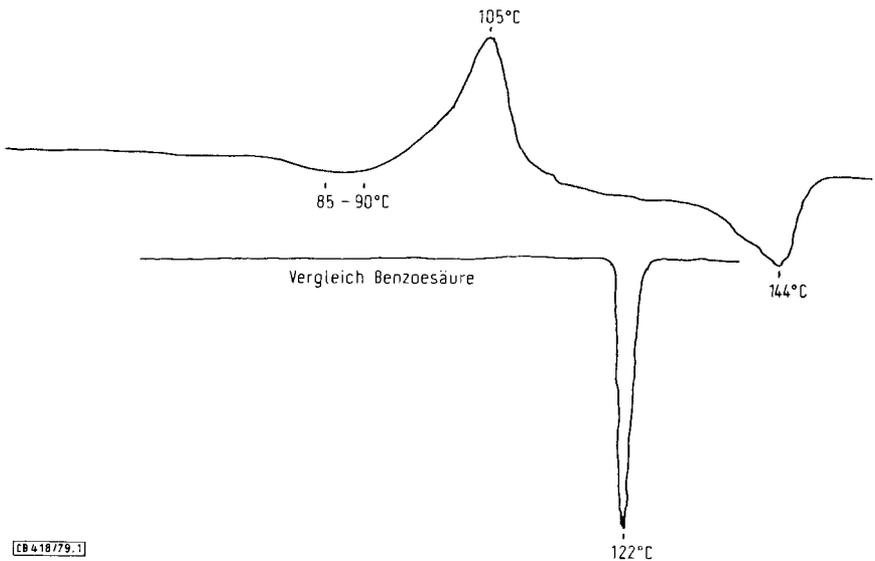


Abb. 1. Differentialthermoanalyse des Acylorthoesters **10e** (Aufheizrate 5°C/min; Vergleich Benzoesäure, Gerät DuPont 990)

10minütiges Erhitzen von **10e** auf 100°C und anschließende ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung aufklären. Danach wird beim Erhitzen von **10e** über den Schmelzpunkt fast quantitativ in einer exothermen Reaktion die z. T. auskristallisierende 1-β-Acylverbindung **9b** gebildet. Der Schmelzvorgang bei 144°C geht auf das Schmelzen von **9b** zurück, dessen Schmelzpunkt in reinem Zustand bei 148°C liegt. Die gleiche, fast quantitativ verlaufende *trans*-Öffnung des Dioxolanringes ließ sich auch durch Erwärmen von **10e** auf 60°C in Chloroform in Gegenwart von 2,6-Lutidin erreichen. Das zweite denkbare *trans*-Öffnungsprodukt mit D-Mannosekonfiguration konnte nicht nachgewiesen werden. Der Mechanismus der *trans*-Öffnung des Dioxolanringes wird z. Z. untersucht.

In schwach saurem Medium – Chloroform/Eisessig – verlief die Reaktion von **10e** bei Raumtemperatur ebenfalls zum *trans*-Öffnungsprodukt (1-β-Acetylverbindung **9c**), während in stark saurem Medium – Eisessig/*p*-Toluolsulfonsäure – daneben mit ≈ 20% Ausbeute das *cis*-Öffnungsprodukt (1-α-Acetylverbindung **15c**) gebildet wurde. Neben den 1-Acetylverbindungen entstand in beiden Fällen auch mit etwa 5% Ausbeute die 1-β-[4-(4-Biphenyl)butyryl]-Verbindung **9b**.

Zur Untersuchung der Reaktion des Acylorthoesters **10e** mit einer Alkoholkomponente wurde **10e** bei Raumtemperatur mit Cholesterin in Dichlormethan in Gegenwart von 2,6-Lutidin umgesetzt. Nach etwa 7 Stunden war laut NMR-spektroskopischer Messung die Reaktion beendet. Den Cholesterylorthoester **11a** isolierte man mit 43% Ausbeute. Daneben entstand durch *trans*-Öffnung des Dioxolanringes ein erheblicher Anteil 1-β-Acylderivat **9b**. Die Umsetzung zum Orthoester dürfte über eine intermediäre Bildung von Acetoxonium-Ionen **14** verlaufen, wobei das Gleichgewicht **10e** ⇌ **14** überwiegend auf seiten des Acylorthoesters **10e** liegt. Eine Erhöhung des Anteils an Acetoxonium-Ionen und damit eine starke Beschleunigung der Reaktion erhielt man durch Zusatz von 5 Mol-% Tryptylbromid. Unter diesen Bedingungen erhöhte sich die Ausbeute an **11a** auf 72%. Die Höhe der Ausbeute ist vergleichbar den Ergebnissen anderer bekannter Orthoestersynthesen^{4,13,14,15}.

Die Umsetzung des Acylorthoesters mit Alkoholen unter Bildung von β-D-Glycosiden analog der Verwendung von 1,2-Orthoestern nach *Kochetkov*^{2,16} bereitete Schwierigkeiten. Eine Konkurrenzreaktion war stets die verhältnismäßig leichte Bildung des 1-β-Acylderivates **9b**. Bei Raumtemperatur in Gegenwart von Lewis-Säuren erhielt man in mäßigen Ausbeuten mit Cholesterin das β-Glycosid **12a**. Diese Reaktion verläuft wohl überwiegend über den intermediären Orthoester **11a**.

Über die Reaktion von Wasser mit **10e**, die im Hinblick auf die Bildung von Hydroxyzuckern bei der Koenigs-Knorr-Reaktion von besonderem Interesse war, wird in einer späteren Mitteilung eingehend berichtet. Als Hauptprodukte dieser Reaktion wurden die 1-OH-Verbindung **15a** und die 2-OH-Verbindung **15b** nachgewiesen¹⁷. Man erhält also unter *cis*-Öffnung des Dioxolanringes beide möglichen Öffnungsprodukte.

Die bei der Koenigs-Knorr-Reaktion in erheblichem Maße auftretenden Orthoester können durch eine direkte Reaktion des Alkohols mit dem Acetoxonium-Ion **14**⁴ oder aber durch Reaktion mit dem Acylorthoester entstehen. Bei der Koenigs-Knorr-Reaktion in Gegenwart eines Alkohols kann es demgemäß einmal durch direkte Reaktion zur Bildung des gewünschten β-D-Glucosids **12** kommen, daneben entsteht in un-

terschiedlichem Maße das Acetoxonium-Ion **14**. Die beiden Nucleophile Alkohol und Säure können in Konkurrenz mit **14** reagieren und den Orthoester **11** bzw. den Acylorthoester **10** bilden. Letzterer geht bei längerer Reaktionsdauer und Überschuß Alkohol ebenfalls in den Orthoester **11** über. Bei Aufarbeitung eines Reaktionsansatzes mit Wasser erhält man aus **10** die Hydroxyzucker **15a** und **b**. In Gegenwart von Lewis-Säuren kann das Acetoxonium-Ion **14** als ambidentes Kation mit Alkoholen auch β -D-Glycoside bilden^{2,16}).

Die hier beschriebene Reaktivität der Acylorthoester entspricht sehr weitgehend den von *Winstein*⁷⁾ gemachten Voraussagen (vgl. Schema 1).

Für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie*.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Mikroskopheiztisch Kofler-Weygand. – Optische Drehung: Polarimeter 241 von Perkin-Elmer. – ¹H-Kernresonanzspektren: Varian-EM-390-Spektrometer (in CDCl₃, Tetramethylsilan interner Standard, $\delta = 0$). – ¹³C-Kernresonanzspektren: Bruker-WH-90-Spektrometer (22.63 MHz, FT-Technik, Tetramethylsilan interner Standard, $\delta = 0$, $T = 27^\circ\text{C}$, soweit nicht anders angegeben in CDCl₃ als Lösungsmittel, ¹H-breitbandenkoppelt). – Säulenchromatographie: Kieselgel (Woelm) 63 – 100 μm ; NH₃-imprägniertes Kieselgel siehe Lit.^{4,14}). – Dünnschichtchromatographie: Fertigplatten (Merck) mit Kieselgel 60 F₂₅₄. – Differentialthermoanalyse: Thermal-Analyzer 990 von DuPont.

Darstellung der Silbersalze: 38 mmol der Säure (Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, *trans*-1,4-Cyclohexandicarbonsäure-monomethylester¹⁸), Benzoesäure, Salicylsäure, Phenyllessigsäure, 4-Biphenylcarbonsäure, 4-(4-Biphenyl)buttersäure¹⁹) wurden in 100 ml Ethanol mit 10proz. Natronlauge neutralisiert. Zu dieser Lösung tropfte man 40 mmol AgNO₃ in 200 ml Ethanol/Wasser (1 : 1), saugte den Niederschlag ab, wusch mit Wasser, Aceton und Diethylether und trocknete über P₄O₁₀ i. Vak.

Darstellung von Acylorthoestern: 2.05 g (5.0 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid (**13**)²⁰ und 5.5 mmol des betreffenden Silbersalzes wurden unter N₂ in 30 ml wasserfreiem [D]Chloroform, Chloroform oder Tetrahydrofuran bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktion der Halogenose wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion saugte man über eine Umkehrfritte das Silbersalz ab und engte i. Vak. ein. Nach Lösen in trockenem CDCl₃ und Zusatz eines Tropfens 2,6-Lutidin als Säurefänger wurde die Lösung ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Anhand des Signals bei $\delta = 5.8$ ($J_{1,2} = 5.6$ Hz) wurde der Anteil an Acylorthoester abgeschätzt. **10a** in THF 50%; **10b** in CHCl₃ 50%; **10b** in THF \approx 70%; **10c** in THF \approx 70%; **10d** in THF \approx 70%; **10e** in THF \approx 80%.

Die Umsetzung von 0.77 g (0.18 mmol) **13** mit 0.405 g (0.24 mmol) Silberpropionat wurde auch in Benzol bzw. Ether bei Raumtemp. durchgeführt, bis alles **13** reagiert hatte. Anschließend setzte man 1.0 g Cholesterin hinzu und ließ 5 h bei 36 °C (Ether) bzw. 80 °C (Benzol) reagieren. Eine anschließende halbquantitative dünnschichtchromatographische Abschätzung ergab für Ether die Bildung von 20 – 25% Cholesterylorthoester **11a** und für Benzol 10%. Daneben fanden sich bei der Dünnschichtchromatographie (Laufmittel Petrolether/Aceton 30 : 9 und Benzol/Aceton 6 : 1) Flecken, die der 1-Acylglucose **9a**, den Hydroxyzuckern **15a**, **b**, und dimeren Orthoestern³⁾ zuzuordnen waren.

3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-[4-(4-biphenyl)butyryloxy]ethyliden)- α -D-glucopyranose (**10e**): 15 g (36.5 mmol) **13** wurden in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (unter N₂) mit 13.6 g

(40 mmol) Silber-4-(4-biphenyl)butyrat 7.5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen der Silbersalze über eine Umkehrfritte engte man die Lösung i. Vak. bei Raumtemp. zur Trockene ein und gab 200 ml wasserfreien Diethylether hinzu. Aus der anfänglichen klaren Lösung kristallisierte nach kurzer Zeit der Acylorthoester **10e** aus, der über eine Umkehrfritte abgesaugt und im Feinvakuum bei Raumtemp. getrocknet wurde. Ausb. 13.9 g (67%), Schmp. 85–90°C (unter Umwandlung), $[\alpha]_D^{23} = +13.4^\circ$ ($c = 3.5$, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7.1-7.6$ (m, 9H, Biphenyl); 5.83 (d, $J_{1,2} = 5.6$ Hz, 1H an C-1); 5.2 (t, $J_{2,3} = 2.8$, $J_{3,4} = 2.6$ Hz, 1H an C-3); 4.90 (Octett, $J_{4,5} = 9.1$, $J_{2,4} = 1$ Hz, 1H an C-4); 4.46 (Octett, 1H an C-2); 4.20 (d, 2H an C-6); 3.92 (Sextett, 1H an C-5); 2.7–1.8 (m, 6H, Butyryl- CH_2); 2.07 (s, 9H, Ac); 1.97 (s, 3H, Orthoacetyl). Die Kopplungskonstanten wurden größtenteils durch Entkopplungsexperimente bestimmt. Sie stimmen weitgehend mit den für andere Orthoesterderivate bestimmten¹¹⁾ überein. – $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 121.63$ (C-1 von Ethyliden), 98.01 (C-1); 22.62 (CH_3 -Orthoacetyl); 20.65 (CH_3 -Acetyl).

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_{11}$ (570.6) Ber. C 63.15 H 6.00 Gef. C 62.97 H 5.99

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-[4-(4-biphenyl)butyryl]- β -D-glucopyranose (9b): 2.85 g (5.0 mmol) **10e** und 5.0 mmol 2,6-Lutidin wurden in 10 ml CHCl_3 9 h auf 60°C erwärmt. $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zeigte nach dieser Zeit eine quantitative Umwandlung in **9b** an. Schmp. 148°C (aus Diethylether), $[\alpha]_D^{20} = -2.7^\circ$ ($c = 1.9$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5.78$ (d, $J_{1,2} = 7$ Hz, 1H an C-1).

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_{11}$ (570.6) Ber. C 63.15 H 6.00 Gef. C 63.39 H 6.05

Umwandlung des Acylorthoesters **10e** im sauren Medium bei Raumtemperatur

a) *Chloroform/Eisessig*: 500 mg (0.87 mmol) **10e** wurden in 2 ml CHCl_3 gelöst und 0.2 ml wasserfreier Eisessig hinzugegeben. Nach 5 h wurde mit Wasser ausgeschüttelt, eingengt und die Substanz $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch vermessen. Durch Vergleichssubstanzen konnte gezeigt werden, daß nur die β -anomere Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose (**9c**) entstanden war, darüber hinaus zu ungefähr 5% laut Dünnschichtchromatographie das β -Acyl-Derivat **9b**.

b) *Eisessig/p-Toluolsulfonsäure*: 560 mg (0.98 mmol) **10e** wurden in 5 ml Eisessig mit 0.98 mmol wasserfreier *p*-Toluolsulfonsäure gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben. Das Anomerenverhältnis der Penta-O-acetyl-D-glucopyranose betrug $\alpha : \beta$ wie 20 : 80. Wiederum waren etwa 5% **9b** nachzuweisen.

3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(cholesteryloxy)ethyliden]- α -D-glucopyranose (11a): 2.85 g (5 mmol) **10e** wurden mit 1.74 g (4.5 mmol) Cholesterin und 0.2 ml 2,6-Lutidin 7 h in 30 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 bei Raumtemp. gerührt. Anschließend engte man i. Vak. ein und trennte die Reaktionsmischung an 700 g NH_3 -imprägniertem Kieselgel mit Toluol/Aceton (100:3). Ausb. 1.39 g (43%), Schmp. 100°C (aus Methanol mit etwas 2,6-Lutidin), $[\alpha]_D^{20} = +2.0^\circ$ ($c = 1.8$, CHCl_3) [Lit.¹⁷⁾ Schmp. 98–100°C, $[\alpha]_D^{20} = +2.0^\circ$ ($c = 1.3$, CHCl_3)]. – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5.67$ (d, $J_{1,2} = 5$ Hz, 1H an C-1); 1.72 (s, 3H von *exo*- CH_3 (Orthoacetyl)).

Bei Durchführung der Reaktion unter Zusatz von 81 mg (0.25 mmol) Tritylbromid benötigte die vollständige Umsetzung etwa 1 h, und man erhielt 2.33 g (72%) **11a**.

Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (12a): **10e** wurde unter den Bedingungen der Kochetkowschen Glycosidsynthese¹⁶⁾ mit Cholesterin umgesetzt. Als Katalysatoren dienten HgBr_2 , *p*-Toluolsulfonsäure/ HgBr_2 und Pyridiniumperchlorat unter den dort angegebenen Bedingungen. Die Ausbeuten lagen nach dünn-schichtchromatographischer Abschätzung um 25%.

Eine Umsetzung bei Raumtemp. konnte unter folgenden Reaktionsbedingungen erreicht werden: 1.61 g (3.0 mmol) **10e** und 1.044 g (2.7 mmol) Cholesterin wurden unter Inertbedingungen in einer Lösung von 0.5 mmol HgBr_2 und 0.5 mmol Tritylbromid in 45 ml Dichlormethan aufgelöst.

Es wurde 30 min bei 22 °C gerührt, dann der Ansatz durch zweimalige Chromatographie an 250 g Kieselgel mit dem Laufmittel Toluol/Aceton (100:4) und Petrolether/Aceton (100:17) aufgetrennt. Dabei wurden 457 mg (25%) **12a** rein erhalten. Schmp. 160 °C (aus Ethanol), $[\alpha]_D^{22} = -24.0^\circ$ ($c = 1.1$, Dichlormethan) [Lit.²¹⁾ Schmp. 160 °C, $[\alpha]_D^{20} = -23.1^\circ$ (Chloroform)].

Literatur

- 1) X. Mittel.: G. Wulff, U. Schröder und W. Schmidt, *Angew. Chem.* **91**, 337 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 309 (1979).
- 2) Zusammenfassungen siehe: G. Wulff und G. Röhle, *Angew. Chem.* **86**, 173 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 157 (1974).
- 3) H. R. Goldschmid und A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* **39**, 2025 (1961).
- 4) G. Wulff und W. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **53**, 33 (1977).
- 5) G. Wulff und W. Schmidt, VI. Internat. Symposium on Carbohydrate Chemistry, Madison, USA, August 1972, Abstracts S. 57.
- 6) G. Wulff, *Cron. Chim.* **42**, 3 (1973).
- 7) C. B. Anderson, E. C. Friedrich und S. Winstein, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 2037.
- 8) R. M. Roberts, J. Corse, R. Boschan, D. Seymour und S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 1247 (1958), und frühere Arbeiten.
- 9) S. Jacobson, B. Nielsen und C. Pedersen, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **31**, 359 (1977).
- 10) S. Jacobson und C. Pedersen, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **31**, 365 (1977).
- 11) B. Coxon und L. D. Hall, *Tetrahedron Lett.* **20**, 1685 (1964).
- 12) H. Paulsen, W. P. Trautwein, F. G. Espinosa und K. Heyns, *Chem. Ber.* **100**, 2822 (1967).
- 13) R. U. Lemieux und A. R. Morgan, *Can. J. Chem.* **43**, 2199 (1965).
- 14) G. Wulff und W. Krüger, *Carbohydr. Res.* **19**, 139 (1971).
- 15) S. E. Zurabyan, M. M. Tikhomirov, V. A. Nesmeyanov und A. Ya. Khorlin, *Carbohydr. Res.* **26**, 117 (1973).
- 16) N. K. Kochetkov, A. Ya. Khorlin und A. F. Bochkov, *Tetrahedron* **23**, 693 (1967).
- 17) G. Wulff und J. Wichelhaus, unveröffentlicht.
- 18) F. Fichter und T. Holbro, *Helv. Chim. Acta* **21**, 141 (1938).
- 19) D. H. Hey und R. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* **1940**, 1030.
- 20) M. Barczai-Matros und F. Korösy, *Nature (London)* **165**, 369 (1950); R. U. Lemieux in *Methods of Carbohydrate Chemistry*, Herausgeber R. L. Whistler und M. L. Wolfrom, Vol. II, S. 221, Academic Press Inc., New York 1963.
- 21) G. Wulff, G. Röhle und W. Krüger, *Chem. Ber.* **105**, 1097 (1972).