

134. Über Tribenzyl-D-glucofuranoside, eine neue Gruppe von Heilmitteln auf dem Kohlenhydratgebiet

1. Mitteilung über verätherte Kohlenhydrate

von **G. Huber** und **A. Rossi**

Chemische Forschungslaboratorien des Departements Pharmazentika
der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Schweiz

(17. V. 68)

Summary. The synthesis of ethyl-3, 5, 6-tri-O-benzyl-D-glucofuranoside, a new pharmacologically active compound, and of a series of its homologues (at C-1) and acyl or O-alkyl derivatives (at C-2) is described. With the help of nmr-spectroscopy the configuration and possible ring conformation of some of the anomers are discussed.

1. *Einleitung.* Vor kurzem haben wir in einer Mitteilung die charakteristischen Eigenschaften von Präparat CIBA 21401-Ba (Äthyl-3, 5, 6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosid = III b) beschrieben [1]. Dieser chemisch neuartige Antagonist einer Vielzahl von pathophysiologisch bedeutsamen Amininen, Kininen und kininbildenden Faktoren besitzt neben einer antiallergischen Wirkungskomponente auch gute entzündungshemmende Eigenschaften [2] und erhöht die Infektabwehr des Organismus [3]. Inzwischen ist dieses Präparat unter dem Namen GLYVENOL® zur Behandlung von Zirkulationsstörungen, insbesondere jener des Venenbereichs, in den Handel gekommen.

Präparat CIBA 21401-Ba stellt unseres Wissens die erste, von einem natürlichen Zucker auf synthetischem Wege abgeleitete stickstofffreie Substanz mit wertvollen therapeutischen Eigenschaften dar.

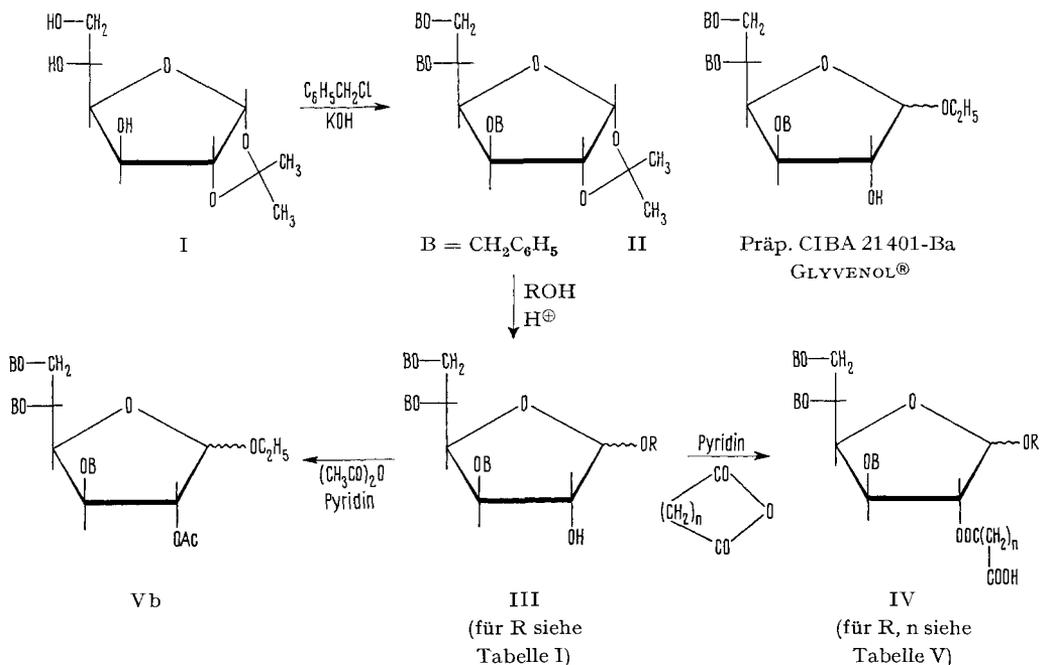
Unsere Untersuchungen zur Synthese von neuen pharmakologisch wirksamen, stickstofffreien Substanzen auf dem Gebiet der Kohlenhydrate wurde vor über zehn Jahren eingeleitet¹⁾ (vgl. [4]). In dieser Mitteilung wird über die Herstellung des Äthyl-3, 5, 6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosides (III b) und seiner in Stellung 1 Homologen berichtet. Ferner werden einige chemisch-physikalische Eigenschaften dieser Verbindungen und ihrer Derivate beschrieben. Die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung dieser mit dem GLYVENOL® verwandten Abkömmlinge werden an anderer Stelle veröffentlicht werden. In späteren Publikationen sollen die chemischen Untersuchungen über weitere verätherte D-Glucofuranoside und D- oder L-Monosaccharid-Derivate bekanntgegeben werden.

2. *Synthese von 3, 5, 6-Tri-O-benzyl-D-glucofuranosiden.* Seit der Herstellung der ersten Benzyläther eines Kohlenhydrates durch GOMBER & BUCHER [5] im Jahre 1921 und seit der Synthese von 3-O-Benzyl-D-glucose durch FREUDENBERG und Mitarb. [6] im Jahre 1925 nahm in der Zuckerchemie die Verwendung der durch Hydro-

¹⁾ GLYVENOL® wurde in unseren Laboratorien zum ersten Male im Sommer 1957 gewonnen.

genolyse leicht abspaltbaren Benzylgruppierung ständig an Bedeutung zu [7]. Es ist deshalb nicht verwunderlich, wenn vor oder nach unserer Herstellung von GLYVENOL® einige Autoren aus ganz anderen Gründen nahe an die Struktur unseres Wirkkörpers gelangten. Wir möchten in diesem Zusammenhang die Arbeiten von WEYGAND & TRAUTH [8] sowie von VATERLAUS und Mitarb. [9] erwähnen²⁾. Letztere Autoren bedienen sich im Jahre 1964 des Methyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosides (IIIa) zur Synthese des Antibiotikums Novobiocin.

Zur Gewinnung des Äthyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosides (III b) und seiner Homologen in Stellung 1 geht man am zweckmässigsten von der leicht zugänglichen 1,2-O-Isopropyliden- α -D-glucofuranose (I) aus, welche durch erschöpfende Benzylie- rung in die 3,5,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (II) [8] [10] übergeführt werden kann.



Im Labormaßstab erfolgt die Verätherung am besten nach der modifizierten Methode von ZEMPLÉN, CSURÓS & ANGYAL [11], indem man mit einem Überschuss von Benzylchlorid und pulverisiertem Kaliumhydroxid in Dioxan bei 80–90° arbeitet. Unter energischem Rühren beträgt die Reaktionsdauer im Durchschnitt 5 Stunden; es ist aber empfehlenswert, vor dem Unterbruch der Umsetzung sich mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie zu vergewissern, dass sämtliche Hydroxylfunktionen der Monoacetonglucose (I) benzyliert worden sind. Wir werden in der nächsten Mitteilung eingehend über die verschiedenen möglichen Dibenzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranosen, die bei unvollständiger Verätherung auftreten können, berichten. Diese Produkte besitzen wegen der Anwesenheit einer Hydroxylgruppe in der Molekel einen etwas tieferen R_f -Wert als die Verbindung II und können bei geeigneter Wahl des Lösungsmittelsystems voneinander unterschieden werden.

²⁾ KISS und SPIEGELBERG [9b] stellten das Isopropyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosid (III d) dar.

Die dickflüssige, im Hochvakuum in einer Kurzwegdestillationsapparatur ohne Zersetzung destillierbare 1,2-O-Isopropyliden-3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glucofuranose (II) lässt sich nach bekannter Methode durch mehrstündiges Stehenlassen in alkoholischer Salzsäure in das entsprechende Anomerengemisch der 3,5,6-Tri-O-benzyl-D-glucofuranoside III verwandeln. Im experimentellen Teil ist dieses allgemeine Verfahren am Beispiel der Herstellung des Äthyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosides (IIIb) beschrieben, während seine Homologen in Stellung 1 in der Tabelle I aufgeführt sind.

Sämtliche von uns hergestellten 3,5,6-Tri-O-benzyl-D-glucofuranoside III sind dickflüssige Öle. Kleine Mengen davon lassen sich ohne weiteres im Kugelrohr destillieren, während für grössere Mengen nur die Kurzwegdestillation geeignet ist. Durch Einhalten von strikten Destillationsbedingungen ist die spezifische optische Drehung des Destillates reproduzierbar und kaum von derjenigen des Rohproduktes zu unterscheiden.

Das Äthyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosid (IIIb) (GLYVENOL®) besitzt eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$. Wenn man beispielsweise versucht, diese Verbindung durch Destillation zu fraktionieren, so erhält man Vorläufe mit einer niedrigeren spezifischen Drehung, da sie an dem etwas leichter flüchtigen α -Anomeren angereichert sind.

3. *Auftrennung der Anomeren und Anomerisierungsversuche.* Die Verwendung der Destillation als Methode zur Auftrennung der Anomeren der 3,5,6-Tri-O-benzyl-D-glucofuranoside III ist wegen des hohen Siedepunktes und des kleinen Flüchtigkeitsunterschieds der Komponenten ungeeignet. Die Säulenchromatographie mit Al_2O_3 oder mit Silicagel liefert zu viele Zwischenfraktionen und ist in diesem Falle als Trennungsmethode wenig geeignet.

Als zeitraubende aber sehr wirksame Methode hat sich die Gegenstrom-Verteilung³⁾ erwiesen. Nach diesem Trennungsvorgehen konnten die reinsten Anomeren gewonnen werden. – Zur raschen Isolierung von 10–20 g reiner Anomeren hat sich im Laboratorium die präparative Dünnschichtchromatographie (DC)⁴⁾ gut bewährt, da der Rf-Unterschied zwischen den beiden Epimeren gross ist.

Das Äthyl-3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glucofuranosid (IIIb, α) ist weniger polar als das β -Anomere, besitzt einen Rf-Wert von 0,52⁵⁾ und eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$, während das β -Anomere einen Rf-Wert von 0,25 und eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$ aufweist. Mit Hilfe der Werte der spezifischen Drehung des Anomerengemisches und der einzelnen Isomeren lässt sich die Zusammensetzung des Gemisches berechnen. So besteht beispielsweise das Produkt IIIb (GLYVENOL®) zu 35% aus der α -Form und zu 65% aus der β -Form.

Dieser Befund zeigt das Konzentrationsverhältnis der Epimeren bei der Einstellung des Anomerisierungsgleichgewichtes nach erfolgter Alkohololyse der Verbindung II und stimmt recht gut mit der Zusammensetzung des erhaltenen Pseudo-Gleichgewichtes bei der FISCHER-Synthese des Methyl-D-glucofuranosides überein, für welches CAPON und THACKER [12] die Werte von 37% α - und 63% β -Form angeben.

Auch andere von uns hergestellte Tribenzyl-D-glucofuranoside III besitzen eine ähnliche Anomerenzusammensetzung. Es macht sogar den Anschein, dass mit zunehmender Grösse der 1-Alkoxygruppe OR der Anteil an β -Anomeren etwas ansteigt. So besteht das Methyl-D-glucofuranosid IIIa zu 58%, das *n*-Butyl-Homologe IIIe zu 70% aus β -Form.

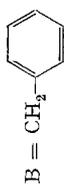
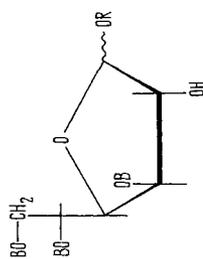
Das oben beschriebene DC-Trennungsvorgehen von Anomerengemischen III, die nach der Alkohololyse von II eine von der raschen Gleichgewichtseinstellung abhängige

³⁾ Diese Arbeit wurde in unseren Laboratorien von Herrn P. SIEBER durchgeführt, dem wir zu Dank verpflichtet sind.

⁴⁾ Wir danken Dr. K. SCHMID, dem Leiter unseres Isotopenlabors, für die wertvollen Hinweise im Zusammenhang mit der Anomerentrennung von ¹⁴C-markiertem GLYVENOL®.

⁵⁾ System: Chloroform/Essigester = 85/15.

Tabelle I. Hergestellte 3,5,6-Tri-O-benzyl-D-glucofuranoside der Allgemeinenformel III

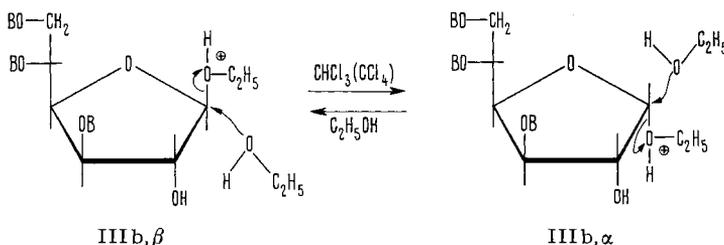


Ver- bindung	R	Sdp. (Torr)	[α] _D ²⁰ (c) ± 1° CHCl ₃	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Berechnet %			Gefunden %		
					C	H	O	C	H	O
III a	CH ₃ ^{a)}	270-280° (0,9)	-21° (1,08)	C ₂₈ H ₃₂ O ₆ (464,54)	72,39	6,94	20,67	72,30	7,01	-
III a, α	CH ₃		+26° (0,88)							
III a, β	CH ₃		-55° (1,16)							
III b	C ₂ H ₅	240-250° (0,01)	-32° (1,06)	C ₂₉ H ₃₄ O ₆ (478,56)	72,78	7,16	20,06	72,84	7,10	20,18
III b, α	C ₂ H ₅		+21° (1,0)							
III b, β	C ₂ H ₅		-61° (1,0)							
III c	n-C ₃ H ₇	270-280° (0,2)	-24° (0,97)	C ₃₀ H ₃₈ O ₆ (492,59)	73,14	7,37	19,49	72,96	7,38	-
III d	CH(CH ₃) ₂ ^{b)}	280-285° (0,2)	-35° (1,03)	C ₃₀ H ₃₈ O ₆ (492,59)	73,14	7,37	19,49	72,82	7,17	-
III e	n-C ₄ H ₉	240-250° (0,01)	-36° (1,24)	C ₃₁ H ₃₈ O ₆ (506,61)	73,49	7,56	18,95	73,57	7,52	-
III e, α	n-C ₄ H ₉		+20° (1,24)							
III e, β	n-C ₄ H ₉		-60° (1,06)							
III f	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	270-290° (0,3)	-36° (1,13)	C ₃₁ H ₃₈ O ₆ (506,61)	73,49	7,56	18,95	73,40	7,47	-
III g	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	240-245° (0,01)	-34° (1,12)	C ₃₁ H ₃₈ O ₆ (506,61)	73,49	7,56	18,95	73,43	7,61	-
III h	CH ₂ CH=CH ₂	230-250° (0,04)	-22° (1,0) ^{c)}	C ₃₀ H ₃₆ O ₆ (490,57)	73,45	6,99	19,57	73,31	6,86	-
III i	CH ₂ CH ₂ OH	240-245° (0,03)	-18° (1,13)	C ₂₉ H ₃₆ O ₇ (494,56)	70,42	6,93	22,65	70,55	7,09	-
III j	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	260-280° (0,03)	-15° (1,36) ^{d)}	C ₃₀ H ₃₆ O ₈ (524,59)	68,68	6,92	24,40	68,32	6,87	-
III k	Cyclohexyl	245-250° (0,1)	-18° (1,01)	C ₃₃ H ₄₀ O ₆ (532,65)	74,41	7,57	18,02	74,16	7,57	-
III l	Benzyl ^{e)}	250-260° (0,1)	-13° (1,2) ^{d)}	C ₃₄ H ₃₆ O ₆ (540,63)	75,53	6,71	17,76	75,49	6,70	-

a) Vgl. [8] und [9] b) Vgl. [9] c) bei 28°C d) bei 25°C e) Vgl. [10]

Zusammensetzung besitzen, kann nur kleine Mengen an α -Anomeren liefern (ca. $\frac{1}{3}$ der eingesetzten Menge). Wir haben deshalb nach einem einfachen Weg zur Verschiebung des Gleichgewichtes zu Gunsten der α -Form Ausschau gehalten.

Die meisten in der Literatur beschriebenen Anomerisierungen von Alkyl-D-glucosiden betreffen die Überführung von Alkyl- β -D-glucopyranosiden in die entsprechenden α -Formen durch katalytische Einwirkung in Chloroform von LEWIS-Säuren, wie z. B. Titantrichlorid oder Bortrifluorid [13]. Wir haben in unseren Laboratorien ein einfaches Verfahren gefunden, das darin besteht, eine Lösung des Anomerengemisches, beispielsweise III b, in einem unpolaren Lösungsmittel, wie Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, mit 1 Äquivalent Äthanol und katalytischen Mengen Salzsäure zu behandeln, wobei eine starke Verschiebung des Gleichgewichtes auf die Seite der α -Form stattfindet.



Die Kinetik dieser Umsetzung kann anhand der spezifischen Drehung verfolgt werden⁶⁾. Das nach 5 Stunden mit Alkali neutralisierte Gemisch enthält etwa 90% an α -Isomerem. Der im Gleichgewichtsschema (III b, $\beta \rightleftharpoons$ III b, α) skizzierte Anomerisierungs-Mechanismus ist aus der Arbeit von CAPON & THACKER [12] entnommen.

Im α -Anomeren III b, α ist eine Wasserstoffbrückenbildung zwischen der 2-Hydroxylgruppe und dem glucosidischen Sauerstoffatom möglich. Die im Chloroform festgestellte Anomerengleichgewichtsverschiebung zu Gunsten der α -Form kann durch die Tatsache erklärt werden, dass allgemein intramolekulare Wasserstoffbrücken in schwach polaren Lösungsmitteln stärker begünstigt sind als in polaren Lösungsmitteln. Der grössere Anteil an β -Anomerem (65%) bei der sauer katalysierten Anomerisierung in Äthanol wird somit durch die höhere Polarität dieses Lösungsmittels und seinen Solvatisierungseffekt auf die 2-Hydroxylgruppe verständlich.

4. *Struktur-, Konfigurations- und Ringkonformations-Analyse einiger 3,5,6-Tri-O-benzyl-D-glucopyranose-Derivate.* Die genaue Struktur- und Konfigurations-Zuordnung der Anomeren kann auch in der Kohlenhydratchemie mit Hilfe der Kernresonanz-Spektroskopie erfolgen. Wir möchten in diesem Zusammenhang die hervorragende Übersichtsarbeit von HALL [14] erwähnen. Die meisten in der Literatur anzutreffenden NMR.-Untersuchungen im Zuckergebiet beziehen sich auf Konfigurations- und Konformations-Analysen von Pyranosen (vgl. z. B. [15]). Bei den Kohlenhydraten mit Furanosestruktur sind vor allem Arbeiten über Verbindungen mit einer 1,2-O-Isopropyliden-Gruppierung [16] oder solche, die der Ribose- (vgl. z. B. [17]) bzw. der Desoxyribose-Reihe (vgl. z. B. [18]) angehören, bekannt. Ausser einer allgemein gehaltenen Übersicht von LEMIEUX & LINEBACK [19] ist unseres Wissens eine syste-

⁶⁾ Die kinetischen Messungen verdanken wir Dr. H. MAJER.

matische NMR.-Studie von D-Glucufuranosiden nur von CAPON & THACKER [20] durchgeführt worden. Nach diesen Autoren kann in der D-Glucufuranosereihe die Zuordnung der 1,2-*cis*- oder 1,2-*trans*-Konfiguration anhand der Kopplungskonstante (J) des am anomeren Kohlenstoffatom sitzenden Protons, und zwar mit $J_{1,2} = 4,2$ Hz für die 1,2-*cis*- und $J_{1,2} = 0-2$ Hz für die 1,2-*trans*-Verbindung erfolgen. In der Tabelle II haben wir die Ergebnisse der NMR.-Analyse der oben erwähnten Autoren [20] mit unseren eigenen verglichen. Man kann aus dieser Zusammenstellung ableiten, dass die von uns hergestellten 3,5,6-Tri-O-benzyl-glucofuranoside III erwartungsgemäss eine Furanosestruktur besitzen und dass eine Konfigurationszuordnung der aufgetrennten Anomeren anhand der Kopplungskonstante ohne weiteres möglich ist. Der Unterschied der chemischen Verschiebung ($\Delta\delta$) der anomeren Protonen, der Methylprotonen der 1-Methoxy- bzw. 1-Äthoxy-Gruppen der beiden Anomeren ist in der Furanose-Reihe kleiner als in der Pyranose-Reihe, so dass eine Konfigurationszuordnung der Anomeren ausschliesslich auf dieser Basis nicht sicher ist. Andererseits sind diese $\Delta\delta$ meistens noch gerade so gross, um ein Produkt als Gemisch der beiden Isomeren erkennen zu lassen.

So stellt man beispielsweise im Methyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosid (III a) die Anwesenheit beider Anomeren im NMR.-Spektrum u. a. durch das Auftreten von zwei Singlettsignalen für die Methoxygruppen ($\Delta\delta = 11$ Hz) fest. Die Triplette der Methylprotonen der 1-Äthoxygruppe erleiden im Äthyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosid (III b) eine Aufspaltung um $\Delta\delta = 1,2$ Hz.

Tabelle II. Chemische Verschiebung (δ) der anomeren Protonen, der Methylprotonen der 1-Methoxy- bzw. 1-Äthoxy-Gruppen und Kopplungskonstanten ($J_{1,2}$) der anomeren Protonen einiger D-Glucufuranoside

(Mc 60 oder 100, CCl_4)

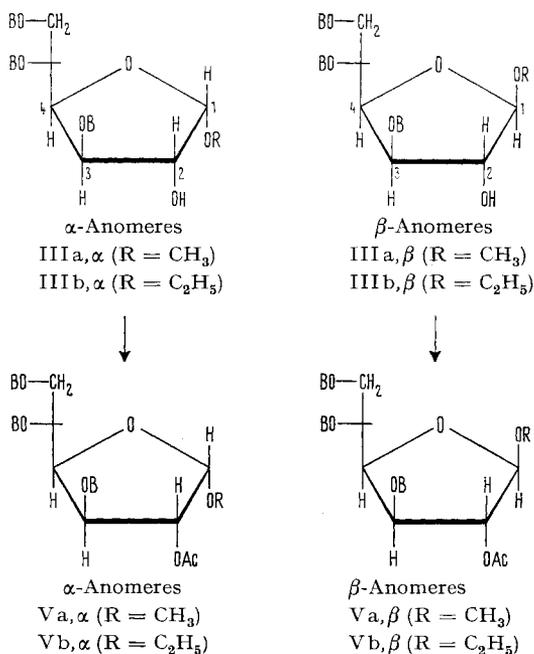
Verbindung	Mc	Anomeres Proton C(1)-H		1-OCH ₃	1-OCH ₂ CH ₃
		δ (ppm)	$J_{1,2}$ (Hz)	δ (ppm)	δ (ppm)
III a, α	60	4,94	4,3	3,40	–
III a, β	60	4,72	0	3,29	–
III b, α	100	4,98	4,3	–	1,12
III b, β	100	4,77	0	–	1,10
V a, α	100	5,02	4,3	3,27	–
V a, β	100	5,08	0	3,30	–
V b, α	100	5,16	4,3	–	1,10
V b, β	100	5,08	0	–	1,18
II a)	60	5,76	3,7	–	–
Methyl- α -D-glucofuranosid b)	60	5,23	4,2	3,43	–
Methyl- β -D-glucofuranosid b)	60	5,20	0	3,37	–
Methyl- α -D-glucopyranosid b)	60	5,13	3,5	3,43	–
Methyl- β -D-glucopyranosid b)	60	4,73	7,0	3,59	–

a) Eine 1,2-O-Isopropyliden- α -D-glucofuranose

b) Laut Angaben von CAPON & THACKER [20]

Eine genaue Evaluierung der prozentualen Anomerenzusammensetzung in einem D-Glucofuranosidgemisch anhand der Integrationskurve seines NMR.-Spektrums ist meistens wegen des kleinen $\Delta\delta$ der anomeren Protonen oder der Protonen anderer charakteristischer Gruppen sehr schwierig. Wir werden aber weiter unten einige Ausnahmefälle behandeln.

Zur Ermittlung der Ring-Konformation in Lösung der benzylierten D-Glucofuranoside III mit Hilfe der Kernresonanz-Spektroskopie haben wir das Methyl-2-acetoxy-3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glucofuranosid (Va, α) und das entsprechende β -Anomere Va, β



hergestellt. Mit der Acetylierung der 2-Hydroxylgruppe der Verbindungen III a, α und III a, β wollte man die allfällige Kopplung zwischen dem Hydroxyl-Proton und dem am C-2 sitzenden Proton ausschalten. In der Tabelle III sind die chemischen Verschiebungen (δ) mit der wahrscheinlichsten Zuordnung der relevanten Protonen dieser Molekeln zusammengestellt, während in der Tabelle IV die Kopplungskonstanten (J) ihrer Kohlenhydrat-Protonen und die berechneten Dieder-Winkel (ϕ) zwischen den Nachbarprotonen des Furanosierings angegeben sind.

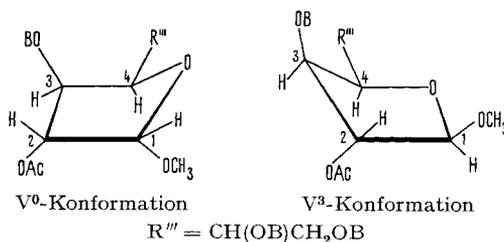


Tabelle III. Chemische Verschiebungen (δ -Werte in ppm) einiger D-Glucosuranside der Allgemeinformel V100 Mc (CCl₄)

Ver- bindung	100 Mc (CCl ₄)										-OCH ₂ CH ₃			
	H(1)	H(2)	H(3)	H(4)	H(5)	H(6')	H(6'')	-OOCCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₂ C ₆ H ₅	-OCH ₂ C ₆ H ₅	-O-C-CH ₃	H _a	H _b
Va, α	\bar{d}	m	m	m	m^e	q^a	q^a	s	q^b	q^b	s	-	H _a	H _b
	5,03	5,00	4,12	4,17	3,80	3,80	3,60	1,97	3,29	4,59	4,47	4,49	-	-
Va, β	s	s	\bar{d}	m	m^d	q^a	q^a	s	q^b	q^b	s	-	-	-
	5,08	4,81	3,89	4,17	3,80	3,60	1,97	3,30	4,59	4,53	4,51	-	-	-
Vb, α	\bar{d}	m	m	m^e	m^f	q^a	q^a	s	q^b	q^b	q^b	s	q	q
	5,08	4,89	4,13	3,71	3,51	3,51	1,96	-	4,65	4,42	4,44	4,44	3,29	3,40
Vb, β	s	s	\bar{d}	m	m^g	q^a	q^a	s	q^b	q^b	q^b	s	q	q
	5,08	4,91	3,88	4,15	3,71	3,51	1,98	4,60	4,53	4,53	4,51	4,51	3,35	3,45

 s = Singlett, \bar{d} = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multipletta) als Bestandteil eines ABX-Spektrums d) unvollständig aufgelöstes m 4,10-3,94 f) unvollständig aufgelöstes m 4,05-3,89b) AB-Spektrum e) unvollständig aufgelöstes q 4,26-4,10 g) unvollständig aufgelöstes m 4,06-3,89c) unvollständig aufgelöstes m 4,06-3,89

Tabelle IV. *Kopplungskonstanten (J in Hz) der Kohlenhydrat-Protonen einiger D-Glucufuranoside und berechnete Dieder-Winkel der Furanose-ring-Nachbarprotonen (ϕ)^{a)}*

Verbindung	H(1)-H(2)		H(2)-H(3)		H(3)-H(4)		H(4)-H(5)	H(5)-H(6')	H(5)-H(6'')	H(6')-H(6'')
	$J_{1,2}$	$\phi_{1,2}$	$J_{2,3}$	$\phi_{2,3}$	$J_{3,4}$	$\phi_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6'}$	$J_{5,6''}$	$J_{6',6''}$
Va, α	4,3	43°	2	119°	4,3	43°	9	2,5	5,5	10
Va, β	0	100°	0	80°	4	45°	9	2,5	5,5	10
Vb, α	4,3	43°	2	119°	4,3	43°	9	2,5	5,5	10
Vb, β	0	100°	0	80°	4	45°	9	2,5	5,5	10

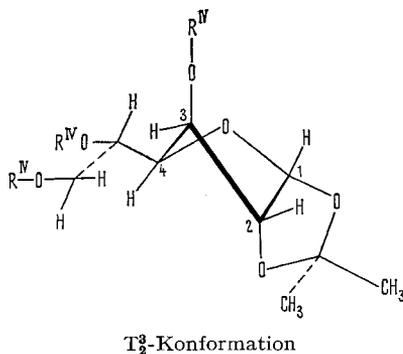
a) Berechnet nach der modifizierten KARPLUS-Gleichung: $J = J_0 \cos^2\phi - 0,28$, $J_0 = 8,5$ für $0^\circ \leq \phi \leq 90^\circ$ und $= 9,5$ für $90^\circ \leq \phi \leq 180^\circ$ [21].

Die Dieder-Winkel der Nachbar-Protonen wurden nach der von ABRAHAM *et al.* [21] für Furanose-Ringe vorgeschlagenen modifizierten KARPLUS-Gleichung aus den entsprechenden Kopplungskonstanten berechnet.

Aus diesen Daten ist zu entnehmen, dass sehr wahrscheinlich den beiden Anomeren Va, α und Vb, β verschiedene Ringkonformationen zukommen. Unter Berücksichtigung der von LEMIEUX & LINEBACK [19] formulierten Vorbehalte bezüglich der Anwendung dieser Methode der Konformationsanalyse, vermuten wir, dass in Lösung für das α -Anomere Va, α die «Envelope»-Konformation V⁰ und für das β -Anomere die V³-Konformation [22] am häufigsten vorkommt.

Zu beachten ist, dass in beiden vorgeschlagenen Ringkonformationen der grosse Rest R^W quasi-äquatorial liegt. Wie aus der Tabelle IV zu entnehmen ist, liegen die Verhältnisse bei den Homologen Vb, α und Vb, β gleich.

Es ist anzunehmen, dass die benzylierten D-Glucufuranoside III mit freier Hydroxyl-Funktion in Lösung ähnliche Ring-Konformationen wie ihre Acetyl-Derivate besitzen. Die NMR.-Spektren dieser Hydroxy-Verbindungen III weisen aber keine so gute Auflösung der Signale wie ihre Acetoxo-Derivate auf, so dass mit der NMR.-Spektroskopie diese Hypothese nicht ohne weiteres erhärtet werden kann.



$$\text{IX (R}^{\text{IV}} = \text{Ac): } J_{1,2} = 3,5 \text{ Hz} \\ J_{3,4} = 3 \text{ Hz}$$

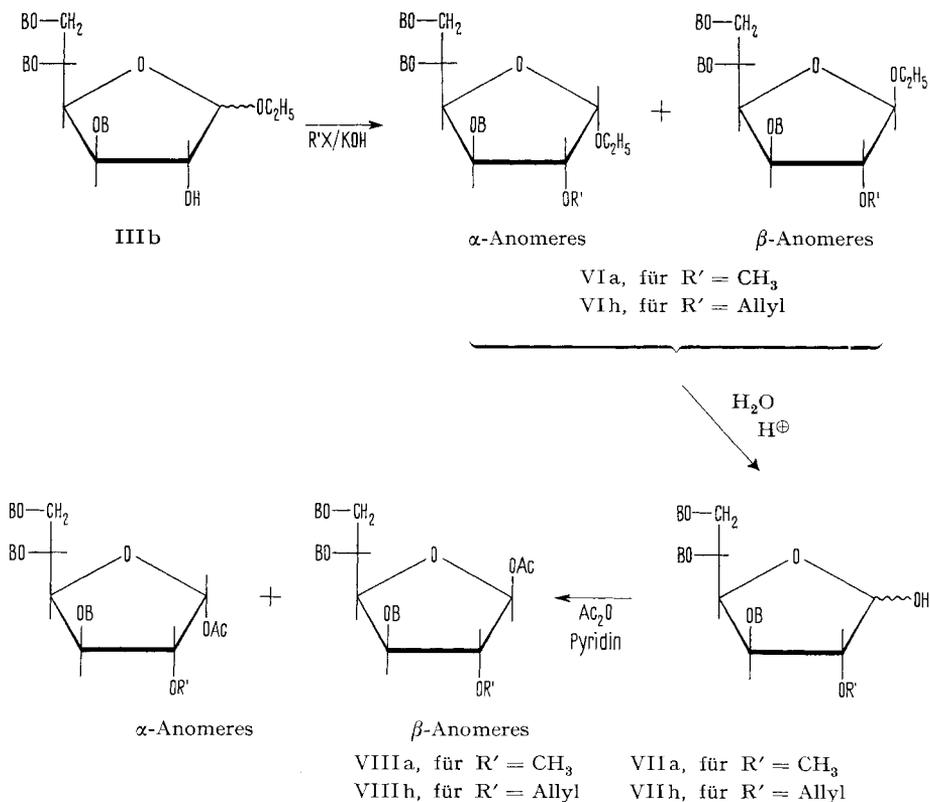
$$\text{II (R}^{\text{IV}} = \text{B): } J_{1,2} = 3,7 \text{ Hz} \\ J_{3,4} = 3 \text{ Hz}$$

Die Kopplungskonstanten $J_{1,2} = 3,7$ Hz und $J_{3,4} = 3$ Hz, die aus dem NMR.-Spektrum⁷⁾ der 3,5,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucufuranose (II) zu entnehmen sind, decken sich weitgehend mit denjenigen, die ABRAHAM *et al.* [16] [21]

⁷⁾ Siehe experimentellen Teil.

bei einer Serie von Derivaten der 1,2-O-Isopropyliden- α -D-xylohexofuranose, wie z. B. bei der 3,5,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucufuranose (IX), gemessen haben. Die von den oben erwähnten Autoren für diese Kohlenhydrate vorgeschlagene Ringkonformation T_3^2 würde somit auch für II zutreffen.

5. 2-O-Acyl- und 2-O-Alkyl-Derivate. Die Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 2 der Verbindungen III lässt sich in Pyridin gut acylieren (z. B. Acetylierung zu V). Bei der Umsetzung mit Bernsteinsäure- oder Glutarsäure-Anhydrid hat man im Laufe



der Reaktion an Hand des DC feststellen können, dass das α -Anomere etwas reaktionsträger ist als das entsprechende β -Anomere. Die so erhaltenen Halbestere IV der Bernsteinsäure oder der Glutarsäure bilden gut wasserlösliche Natriumsalze. Erwartungsgemäss nimmt die Löslichkeit dieser Salze mit zunehmender Grösse des Glucosidrestes R ab.

Die freie Hydroxylgruppe der Verbindungen III kann im alkalischen Medium auch gut veräthert werden [9]. Auf diese Weise wurden aus IIIb die 2-O-Methyl-(VIa) und 2-O-Allyl-(VIh)-Derivate hergestellt.

Diese unter alkalischen Bedingungen durchgeführten Verätherungen bewirken keine Veränderung des Epimerenverhältnisses. Bei der Methylierung von IIIb, α er-

hält man ausschliesslich das Äthyl-2-O-methyl-3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glucofuranosid (VIa, α). Sein NMR.-Spektrum weist in der Tat für das C(1)-H nur ein Dublett bei 4,92 ppm ($J_{1,2} = 4,3$ Hz) auf, für welches ein ganzes Proton integriert wird. Ferner tritt kein zweites Singlettsignal für die Methoxygruppe auf, wie bei der Verbindung VIa, die man durch Methylierung des Anomerengemisches IIIb erhalten hat, feststellbar ist. Mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie kann man ebenfalls beweisen, dass bei der Methylierung des β -Anomeren IIIb, β keine Anomerisierung auftritt.

Die spezifischen Drehungen der Anomeren VIa, α und VIa, β erlauben ihrerseits die Zusammensetzung des Anomerengemisches VIa zu berechnen. Die für VIa so erhaltenen 35% an α -Form bestätigen, dass bei der Alkylierung von IIIb das Anomerenverhältnis unverändert bleibt.

Die gleichen Beobachtungen wurden bei der Allylierung von IIIb, IIIb, α und IIIb, β zu VIh, VIh, α und VIh, β gemacht.

Anomerisierungsversuche mit den Äthyl-2-O-alkyl-D-glucofuranosiden VI, deren Anomerenzusammensetzung wegen der Herstellungsmethode derjenigen des Ausgangsstoffes (35% α - und 65% β -Form) entspricht, zeigen, dass diese Verbindungen sowohl in polaren als auch in weniger polaren Lösungsmitteln bei der neuen Gleichgewichtseinstellung eine Erhöhung des prozentualen Anteiles an β -Form erleiden. So verschiebt sich die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ des Anomerengemisches VIa in 1N äthanolischer Salzsäure bereits nach einer Stunde auf den Endwert -33° , und in Tetrachlorkohlenstoff in Gegenwart von 1 Äquivalent salzsaurem Äthanol nach 3 Stunden auf den Endwert -37° , was einer Zusammensetzungsänderung an β -Anomerem von 65% auf 73% bzw. 77% entspricht. Ähnliche Resultate werden mit VIh erzielt.

In den Verbindungen VI kann wegen der Verätherung der 2-Hydroxylgruppe keine intramolekulare Wasserstoffbrücke mehr entstehen, die vermutlich für die Stabilisierung der α -Form verantwortlich ist⁸⁾. Die Ergebnisse der oben durchgeführten Anomerisierungsversuche, die zu einer Vermehrung des β -Anomeren führen, würden somit eine plausible Erklärung finden.

Die saure Hydrolyse der Äthyl-2-O-alkyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranoside VI liefert die 2-O-Alkyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosen VII, welche sich durch Behandlung mit Acetanhydrid in Pyridin leicht in die 1-O-Acetyl-Derivate VIII überführen lassen. Diese Verbindungen weisen im NMR.-Spektrum eine gute Auflösung der anomeren Protonen auf, deren Signale dank der Acetylgruppe in ein tieferes Feld verschoben sind, keine Überlappung mehr mit den AB-Spektren der Benzyl-Methylen-gruppen erleiden und somit eine gute Bestimmung des Anomerenverhältnisses ermöglichen.

Wir haben beispielsweise aus dem NMR.-Spektrum der Verbindung VIIIa entnehmen können, dass das Verhältnis der integralen Intensitäten ihrer anomeren Protonen β/α 5,05 beträgt, was einer Zusammensetzung von 17% an α -Anomerem und 83% an β -Anomerem entspricht.

Wie wir schon erwähnt haben, wurden diese Arbeiten weiter ausgedehnt, und wir werden in späteren Mitteilungen darüber berichten.

⁸⁾ Vgl. die Anomerisierungsversuche in CHCl_3 oder CCl_4 zur Anreicherung von IIIb, α im Anomerengemisch IIIb.

Experimenteller Teil⁹⁾

(Mitarbeitet von O. Ellenberger und A. Sele)

3,5,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (II). Eine Lösung von 220 g 1,2-Isopropyliden- α -D-glucofuranose (Monoacetonglucose) (1 Mol) in 500 ml Dioxan wird unter energischem Rühren bei 40–45° innert 30 Minuten mit 336 g pulverisiertem Kaliumhydroxid (6 Mol) versetzt. Innerhalb von 3 Stunden lässt man bei einer Reaktionstemperatur von 90° 632,5 g Benzylchlorid (5 Mol) zufließen. Zur Vervollständigung der Umsetzung rührt man anschliessend noch 5 Std. bei 85–90°. Nach dieser Zeit weist das DC praktisch nur noch einen Fleck mit $R_f = 0,75$ (System: $\text{CHCl}_3/\text{Aceton} = 95/5$) auf. Man leitet nun einen starken Wasserdampfstrom ein, um Dioxan und das überschüssige Benzylchlorid abzutreiben. Sobald im Destillat kein Benzylchlorid mehr feststellbar ist, kühlt man den Kolbeninhalt ab und extrahiert dreimal mit je 500 ml CHCl_3 . Die Chloroformlösung wird gründlich mit Eiswasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der hochviskose Rückstand wird noch bei 60° entgast und kann anschliessend destilliert werden. Mengen bis zu 30 g können in einem Kugelrohr im Hochvakuum destilliert werden: Sdp. 260–280°/0,1 Torr. Grössere Mengen lassen sich aber am besten mit Hilfe einer Kurzwegdestillationsapparatur, die mit einer automatischen Wischerkolonne versehen ist, destillieren, wobei der Hauptschnitt bei 260°/0,1 Torr gewonnen werden kann. Ausbeute: 395–417 g (80–85% d. Th.) als leicht gelb gefärbtes dickflüssiges Öl.

$[\alpha]_D^{20} = -36 \pm 1^\circ$ ($c = 1,0$). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 3,37, 3,45, 6,67, 6,87, 7,25, 8,22, 8,57, 9,27, 9,75 μ . – NMR.-Spektrum (100 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,19 (m , 15 aromatische H), 5,76 (d , $J_{1,2} = 3,7$, C(1)-H), 4,42 (d , $J_{2,1} = 3,7$, C(2)-H), 3,94 (d , $J_{3,4} = 3$, C(3)-H), 4,18 (m , $J_{4,3} = 3$, $J_{4,5} = 9$, C(4)-H), 3,85 (q^{10}), $J_{6',5} = 1,8$, $J_{6'',6''} = 10$, C(6')-H), 3,62 (q^{10}), $J_{6'',5} = 5,5$, $J_{6'',6''} = 10$, C(6'')-H), 1,40 (s , CH_3), 1,21 (s , CH_3), 4,61 (AB -Sp., $1 \times \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,48 (s , $1 \times \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (490,57) Ber. C 73,45 H 6,99% Gef. C 73,39 H 6,93%

Äthyl-3,5,6-Tri-O-benzyl-D-glucofuranosid (IIIb). In 5000 ml 1N trockenen Chlorwasserstoffs in abs. Äthanol, die auf 5° abgekühlt worden sind, löst man unter Rühren 490 g 3,5,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose (II) (1 Mol), darauf achtend, dass die Innentemperatur 25° nicht überschreitet, und lässt 15 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Unter Eiskühlung neutralisiert man mit 500 ml 10N Natronlauge und dampft im Wasserstrahlvakuum bei ca. 50° Badtemperatur ein. Der Rückstand wird dreimal mit 3000 ml Chloroform extrahiert. Nachdem man die Chloroformextrakte mit gesättigter Natriumhydrogensulfid-Lösung und mit Wasser gewaschen hat, trocknet man sie über Natriumsulfat und dampft sie im Wasserstrahlvakuum bei 30–40° ein. Anschliessend entgast man den dickflüssigen Rückstand bei 80° im Hochvakuum. Das so erhaltene Rohprodukt wird in einer mit automatischer Wischerkolonne versehenen Kurzwegdestillationsapparatur im Hochvakuum destilliert. Der Hauptschnitt kommt bei 240–250°/0,01 Torr hinüber und stellt ein dickflüssiges schwach gelbes Öl dar. Ausbeute: 430 g (90%). Kleine Mengen können im Laboratorium auch in einem Kugelrohr destilliert werden, wobei der Sdp. 260–270°/0,05 Torr beträgt.

⁹⁾ Die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 221, in Methylenechlorid aufgenommen. Die Drehungen wurden in einem 1-dm-Rohr in Chloroform bei den Hg.-Linien 546 und 578 nm bestimmt und der $[\alpha]_D$ -Wert durch Extrapolation ermittelt. – Die Kernresonanz-Spektren wurden mit einem VARIAN-Spektrographen HR-60 bzw. HA-100 in CCl_4 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm, die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Die Buchstaben s , d , t , q und m stehen für Singlett, Dublett, Triplett, Quadruplett und Multiplett; sie bezeichnen allgemein die für ein oder mehrere Protonen zugeordneten Signale; in Klammern wird u. a. auch die wahrscheinliche Zuordnung angegeben. – Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden MÉRCK-DC-Fertigplatten Kieselgel F_{254} verwendet. Der Nachweis der Substanz-Flecke erfolgte unter UV.-Licht oder durch Einwirkung von H_2SO_4 in der Wärme. – Das für die Hochvakuumdestillation verwendete Kugelrohr besteht aus zwei mit einem 45 mm langen (Durchmesser = 10 mm) Rohr verbundenen Kugeln vom Durchmesser = 60 mm. Die Sdp. sind nicht korrigiert und geben meistens die Luftbadtemperatur an.

¹⁰⁾ Als Bestandteil eines ABX-Spektrums.

$[\alpha]_D^{20} = -32^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,06$); $n_D^{20} = 1,5505$. IR.-Spektrum: Banden u. a. bei 2,73, 3,34–3,45, 6,65, 6,86, 8,27 μ . – NMR.-Spektrum (60 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,17 (m , 15 aromatische H), 4,98 (d , $J_{1,2} = 4,3$, α -C(1)-H), 4,76 (s , $J_{1,2} = 0$, β -C(1)-H), 4,46 (s , $1 \times OCH_2C_6H_5$), 2,96 (OH), 1,14 und 1,12 ($2 \times t$, $2 \times OCH_2CH_3$ vom β - und α -Anomeren). – DC ($CHCl_3$ /Aceton = 95/5, H_2SO_4): Rf_β 0,22, Rf_α 0,64; ($CHCl_3$ /Essigester = 85/15, H_2SO_4): Rf_β 0,25, Rf_α 0,52.

Nach diesem für IIIb beschriebenen Verfahren wurden sämtliche in der Tabelle I aufgeführten Verbindungen IIIa, IIIc–l hergestellt.

Auftrennung der Anomeren

1. Äthyl-3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glucofuranosid (IIIb, α) und Äthyl-3,5,6-tri-O-benzyl- β -D-glucofuranosid (IIIb, β). – a) Nach der präparativen DC-Methode: 20 g IIIb werden mit Chloroform auf 80 ml verdünnt. Diese Lösung wird gleichmässig auf 20 präparative Dünnschichtplatten (100 mal 15 cm, 1,5 cm dicke Silicagel-PF 254-Schicht) aufgetragen. Die Trennung erfolgt gegen Papier mit dem Laufmittel $CHCl_3$ /Aceton = 85/15. Nach dem Trocknen der Dünnschichtplatten werden die im UV.-Licht sichtbar gemachten, aufgetrennten Anomerenstreifen von den Platten einzeln abgekratzt. Jede Silicagelfraktion mit dem anhaftenden Produkt wird fein verrieben und auf einer Kolonne mit je 3 l Äther eluiert. Die Ätherlösungen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach dem Entgasen im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz erhält man 6,3 g IIIb, α als leicht gelbliches Öl vom Rf -Wert 0,52⁵), $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,07$), $n_D^{20} = 1,5476$, NMR.-Spektrum (100 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,17 (m , 15 aromatische H), 4,98 (d , $J_{1,2} = 4,3$, C(1)-H), 4,23 (m , $J_{4,3} = 4$, $J_{4,5} = 9$, C(4)-H), 4,45 (s , $1 \times OCH_2C_6H_5$), 2,73 (OH), 1,12 (t , OCH_2CH_3); und 13,0 g IIIb, β vom Rf -Wert 0,25, $[\alpha]_D^{20} = -59^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,0$), $n_D^{20} = 1,5486$, NMR.-Spektrum (100 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,17 (m , 15 aromatische H), 4,77 (s , C(1)-H), 4,45 (s , $1 \times OCH_2C_6H_5$), 1,10 (t , OCH_2CH_3).

b) Nach der Gegenstromverteilungs-Methode³): Eine gute Auftrennung lässt sich im System Hexan-Essigester-Äthanol-Wasser in 400 Verteilungsschritten erzielen. Das so gewonnene α -Anomere hat eine spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$, das β -Anomere $[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$.

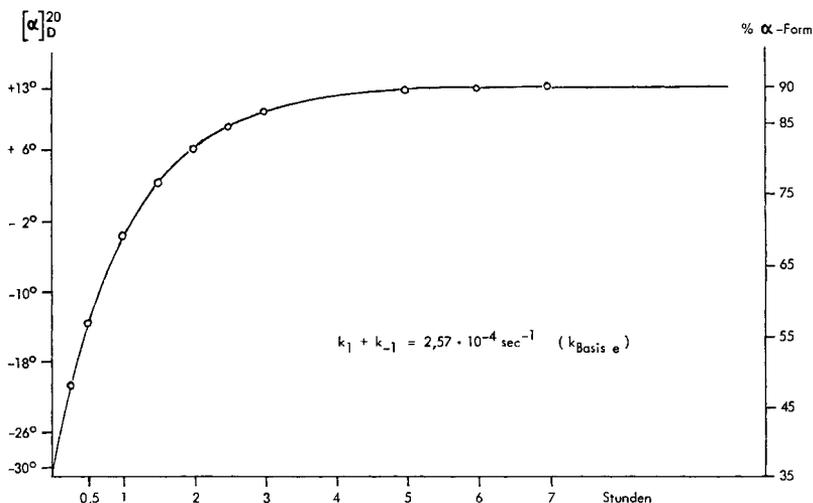
2. Methyl-3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glucofuranosid (IIIa, α) und Methyl-3,5,6-tri-O-benzyl- β -D-glucofuranosid (IIIa, β): 5 g des Anomerengemisches IIIa wurden nach der präparativen DC-Methode (a) aufgetrennt. Erhalten wurden: 1,8 g IIIa, α vom Rf -Wert 0,57⁵), $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,88$), NMR.-Spektrum (60 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,22 (m , 15 aromatische H), 4,94 (d , $J_{1,2} = 4,3$, C(1)-H), 4,52 (s , $1 \times OCH_2C_6H_5$), 3,38 (s , OCH_3), 2,92 (OH); und 2,5 g IIIa, β vom Rf -Wert 0,33⁵), $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,16$), NMR.-Spektrum (60 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,22 (m , 15 aromatische H), 4,72 (s , C(1)-H), 4,47 (s , C(2)-H), 4,53 (s , $1 \times OCH_2C_6H_5$), 3,28 (s , OCH_3), 2,80 (OH).

3. n-Butyl-3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glucofuranosid (IIIe, α) und n-Butyl-3,5,6-tri-O-benzyl- β -D-glucofuranosid (IIIe, β): 35 g des Anomerengemisches IIIe wurden nach der präparativen DC-Methode (a) aufgetrennt. Erhalten wurden: 7,4 g IIIe, α vom Rf -Wert 0,67⁵), $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,24$) und 23,7 g IIIe, β vom Rf -Wert 0,32⁴), $[\alpha]_D^{20} = -60^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,06$).

Anomerisierungsversuche zur Anreicherung von IIIb, α im Anomerengemisch IIIb⁶). – a) In Chloroform: Eine Lösung von 2,5 g IIIb in 25 ml Chloroform wird mit 0,18 ml 4,5N äthanolischer Salzsäure (1 Äquiv. Äthanol) versetzt und 5 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man kühlt auf 0–5° ab, stellt mit 10N Natronlauge leicht alkalisch und extrahiert mit 100 ml Chloroform. Die mit Wasser gewaschene Chloroformlösung wird über Na_2SO_4 getrocknet, im Wasserstrahlvakuum eingedampft und im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz entgast. Der Rückstand weist im DC⁵) einen Hauptfleck bei Rf_α 0,52 und nur noch einen schwachen Fleck bei Rf_β 0,25 auf und besitzt eine spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$), entsprechend 90% an α -Anomeren. Dieser prozentuale Anteil (x) des α -Anomeren wird aus der spezifischen Drehung des Reaktionsgemisches (y) nach der folgenden Beziehung berechnet:

$$x = \frac{y - \beta}{\alpha - \beta} \cdot 100 \quad \beta = [\alpha]_D^{20} = -61^\circ \text{ der reinen } \beta\text{-Form,} \\
 \alpha = [\alpha]_D^{20} = +21^\circ \text{ der reinen } \alpha\text{-Form.}$$

Für die kinetische Messung wurde ein Äquivalent Äthanol, welches bezüglich Salzsäure 1N ist, verwendet. In der unten stehenden Kurve sind die Werte der spezifischen Drehung bzw. die prozentuale Zusammensetzung des Reaktionsgemisches in Funktion der Zeit angegeben.



b) *In Tetrakohlenstoff*: Die Anomerisierung von IIIb in CCl_4 (10-proz. Lösung) in Gegenwart eines Äquivalentes Äthanol, welches bezüglich Salzsäure 1N ist, liefert einen Endwert der Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4^\circ$ oder nach der Aufarbeitung von $+7^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3), was einem Gehalt an α -Anomerem von 83% entspricht. Die Summe der Geschwindigkeitskonstanten der Anomerisierungsreaktion beträgt: $k_1 + k_{-1} = 1,34 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

Methyl-2-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glucofuranosid (Va, α). Eine Lösung von 1,6 g IIIa, α in 5 ml abs. Pyridin wird mit 5 ml Acetanhydrid versetzt und 16 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Man gibt anschliessend 10 ml Wasser hinzu, dekantiert die wässrige Phase vom ausgeschiedenen Öl ab und nimmt das Öl in Äther auf. Man wäscht die Ätherschicht mit 2N Salzsäure und Wasser, trocknet über MgSO_4 , dampft ein und entgast im Hochvakuum bei 60° . Erhalten: 1,5 g (86%). Mikrodestillation: Sdp. $240^\circ/0,2$ Torr, Rf-Wert: 0,70⁵, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +49^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,58$); NMR.-Spektrum: vgl. Tabellen II, III und IV.

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (506,57) Ber. C 71,13 H 6,77% Gef. C 70,96 H 6,86%

Methyl-2-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzyl- β -D-glucofuranosid (Va, β). Aus 2,1 g IIIa, β wurden nach dem oben beschriebenen Verfahren 1,8 g Va, β (78%) erhalten. Mikrodestillation: Sdp. $240^\circ/0,2$ Torr, Rf-Wert 0,73⁵, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -109^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,02$); NMR.-Spektrum: vgl. Tabellen II, III und IV.

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (506,57) Ber. C 71,13 H 6,77% Gef. C 70,88 H 6,73%

Äthyl-2-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glucofuranosid (Vb, α). Aus 12 g IIIb, α , 12 ml abs. Pyridin und 12 ml Acetanhydrid wurden nach dem für Va, α beschriebenen Verfahren 11 g Vb, α (84%) erhalten. Mikrodestillation: Sdp. $240^\circ/0,05$ Torr, Rf-Wert 0,73⁵, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +55^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,09$); NMR.-Spektrum: vgl. Tabellen II, III und IV.

$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (520,60) Ber. C 71,52 H 6,97% Gef. C 71,80 H 6,83%

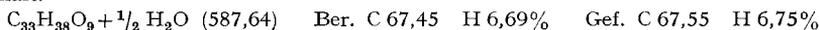
Äthyl-2-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzyl- β -D-glucofuranosid (Vb, β). Aus 9,8 g IIIb, β wurden nach dem oben beschriebenen Verfahren 8 g Vb, β (75%) erhalten. Mikrodestillation: Sdp. $260^\circ/0,05$ Torr, Rf-Wert 0,73⁵, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,05$); NMR.-Spektrum: vgl. Tabellen II, III und IV.

$\text{C}_{31}\text{C}_{36}\text{O}_7$ (520,60) Ber. C 71,52 H 6,97% Gef. C 71,33 H 6,89%

Äthyl-2-O-acetyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosid (Vb). Aus 4,78 g Anomerengemisch IIIb, 5,1 g Acetanhydrid und 10 ml abs. Pyridin wurden nach dem oben beschriebenen Verfahren 4,8 g Vb (92%) erhalten. Mikrodestillation: Sdp. $250\text{--}260^\circ/0,05$ Torr. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,18$), entsprechend 35% an α - und 65% an β -Form.

$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_7$ (520,60) Ber. C 71,52 H 6,97 O 21,51% Gef. C 71,42 H 7,12 O 21,59%

Äthyl-2-O-(β-carboxy-propionyl)-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosid (IVb). Eine Lösung von 57,6 g IIIb in 150 ml abs. Pyridin wird mit 13,2 g fein pulverisiertem Bernsteinsäureanhydrid versetzt und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss bei 70° während 28 Stunden gehalten. Am Anfang der Umsetzung beobachtet man im DC^{b)} das Auftreten eines Fleckes mit dem Rf-Wert 0,05, neben den Flecken Rf_β = 0,27 und Rf_α = 0,58 des Ausgangsmaterials IIIb. Nach ²/₃ der Zeit ist der Fleck für das β-Anomere praktisch verschwunden, während derjenige des α-Anomeren immer noch sichtbar ist. Nach 28 Std. sind die zwei Flecke der Verbindung IIIb praktisch verschwunden. Anschliessend dampft man im Wasserstrahlvakuum ein, versetzt den Rückstand mit 60 ml Eiswasser und schüttelt während 45 Minuten. Man löst das harzige Produkt in 300 ml Äther und trennt von der wässrigen Phase ab. Die Ätherschicht wird 5mal mit je 50 ml eisgekühlter 5N Salzsäure und 5mal mit je 50 ml Eiswasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nachdem man die Ätherlösung im Vakuum auf 100 ml eingengt hat, schüttelt man sie 10 Min. mit 100 ml gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 100 ml Wasser. Anschliessend wird im Vakuum am Rotationsverdampfer der Äther entfernt. Durch Zugabe von 800 ml dest. Wasser erhält man eine klare Lösung. Diese wird in der Kälte mit 2N Salzsäure auf pH 2,5 gestellt, worauf das ausgeschiedene Öl mit Äther (3 × 150 ml) extrahiert wird. Die über Natriumsulfat getrockneten, im Wasserstrahlvakuum eingedampften und anschliessend im Hochvakuum entgasten Ätherextrakte liefern 69,9 g (98,8%) der Verbindung IVb als dickflüssiges Öl. – [α]_D²⁰ = –26° ± 1° (c = 1,23), Rf-Wert (System: Butanol/Essigsäure/Wasser = 67/10/23) 0,68. Die Mikroanalyse deutet darauf hin, dass die Säure IVb immer noch eine halbe Molekel Wasser zurückhält.



Verseifung von IVb: 0,5 g IVb werden in 5 ml 1N NaOH gelöst und 30 Min. bei Zimmertemperatur gerührt. Man extrahiert die trüb gewordene Reaktionslösung mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser, trocknet über MgSO₄ und dampft ein. Der Rückstand weist im DC^{b)} die zwei Flecke des Ausgangsmaterials IIIb auf.

Herstellung des Natriumsalzes: 40 g IVb werden in 400 ml Äther gelöst und mit einer Lösung von 5,82 g Natriumhydrogencarbonat in 200 ml dest. Wasser versetzt. Der Äther wird am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum vollständig entfernt. Man destilliert so lange Wasser ab, dass bei Zimmertemperatur gerade noch eine klare Lösung erhalten bleibt. Diese 10-proz. Lösung wird im Hochvakuum lyophilisiert; auf diese Weise erhält man das Natriumsalz von IVb als wachsartigen Körper, den man im Kühlschrank wochenlang aufbewahren und aus welchem jeweiligen eine wässrige klare Lösung hergestellt werden kann.

In der Tabelle V sind noch einige *weitere Derivate IV* aufgeführt, die analog dem Verfahren für IVb hergestellt worden sind.

Tabelle V. *Hergestellte 2-O-carboxyacetyl-Derivate IV einiger 3,5,6-Tri-O-benzyl-D-glucofuranoside (III)*

Verbindung	R	n	Ausgangsmaterial	Anhydrid	Reaktionszeit in % d.Th. [h] ^{a)}	Ausbeute in %	Löslichkeit des Na-Salzes in H ₂ O in %
IVb	C ₂ H ₆	2	IIIb	BA ^{b)}	28	98,8	10
IVb,α	C ₂ H ₅	2	IIIb,α	BA	47	72	10
IVb,β	C ₂ H ₅	2	IIIb,β	BA	21	86,2	10
IVb ₃	C ₂ H ₅	3	IIIb	GA ^{c)}	72	63	10
IVc	n-C ₃ H ₇	2	IIIc	BA	28	90,5	6,1
IVe	n-C ₄ H ₉	2	IIIe	BA	47	99	3,1
IVg	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2	IIIg	BA	38	99	3

a) Diese Zeit hat keinen kinetischen Wert.

b) BA = Bernsteinsäureanhydrid

c) GA = Glutarsäureanhydrid

Äthyl-2-O-methyl-3,5,6-tri-O-benzyl-α-D-glucofuranosid (VIa,α). Eine gut gerührte Lösung von 3 g IIIb,α in 5 ml Aceton wird mit 0,95 g pulverisiertem Kaliumhydroxid und anschliessend

tropfenweise mit einer Lösung von 0,89 ml Dimethylsulfat in 3 ml Aceton versetzt. Nachdem man 3 Std. bei 50° erwärmt hat, gibt man nochmals die gleiche Menge KOH und Dimethylsulfat in Aceton zu und verrührt eine weitere Stunde bei der gleichen Temperatur. Nach dieser Zeit ist die Reaktion gemäss DC^{b)} beendet (Rf der neuen Substanz 0,62, Rf des Ausgangsmaterials 0,55). Man verdünnt nach dem Abkühlen mit Wasser und extrahiert zweimal mit je 50 ml Chloroform. Die Chloroformextrakte werden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, eingedampft und im Hochvakuum bei 60° entgast. Rückstand: 3,1 g (100%) schwach gelbes dickflüssiges Öl. NMR.-Spektrum (100 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,20 (*m*, 15 aromatische H), 4,92 (*d*, $J_{1,2} = 4,3$, C(1)-H), 4,58 (*AB*-Sp., $1 \times \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,13 (*m*¹¹⁾, $J_{4,5} = 4$, C(4)-H), 3,26 (*s*, OCH₃), 1,14 (*t*, OCH₂CH₃). Mikrodestillation: Sdp. 230°/0,03 Torr, $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,12$).

Äthyl-2-O-methyl-3,5,6-tri-O-benzyl-β-D-glucofuranosid (VI a, β). 3 g III b, β werden analog dem Verfahren für die Herstellung von VI a, α methyliert. Das so erhaltene VI a, β (3 g) wird im Kugelrohr destilliert: Sdp. 220–225°/0,08 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -61^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,16$), Rf^{b)} 0,65. NMR.-Spektrum (100 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,17 (*m*, 15 aromatische H), 4,83 (*s*, C(1)-H), 4,48 (*s*, $1 \times \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,14 (*m*, $J_{4,5} = 4$, C(4)-H), 3,22 (*s*, OCH₃), 1,14 (*t*, OCH₂CH₃).

C₃₀H₃₆O₆ (492,59) Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 37,17 H 7,52%

Äthyl-2-O-methyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosid (VI a). Aus 71,7 g III b (0,15 Mol), die in 100 ml Aceton gelöst sind, 22,4 g pulverisiertem Kaliumhydroxid (0,4 Mol) und 21,8 ml Dimethylsulfat (0,23 Mol) erhält man nach dem oben für VI a, α beschriebenen Verfahren 75 g Rohprodukt. Kugelrohrdestillation in 3 Portionen: 66,5 g (90%), Sdp. 230–235°/0,05 Torr, Rf^{b)} 0,65, $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,17$), entsprechend 35% an α- und 65% an β-Form. NMR.-Spektrum (60 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,18 (*m*, 15 aromatische H), 4,96 (*d*, $J_{1,2} = 4,3$, α-C(1)-H), 4,49 (*s*, $1 \times \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,26 und 3,21 ($2 \times s$, $2 \times \text{OCH}_3$ des α- bzw. β-Anomeren), 1,17 (*t*, OCH₂CH₃).

C₃₀H₃₆O₆ (492,59) Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 73,26 H 7,31%

Anomerisierungsversuche mit VI a. – a) *In 1N äthanolischer Salzsäure:* Eine Lösung von 5 g VI a in 50 ml 1N äthanolischer Salzsäure wird bei 22° stehengelassen. Nach ca. 60 Min. ist das Gleichgewicht eingestellt. Die nach dieser Zeit oder nach späteren Zeitpunkten entnommenen Proben, welche durch Neutralisation mit Natronlauge und Extraktion mit Chloroform aufgearbeitet wurden, weisen eine konstante spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ auf, entsprechend 27% an α- und 73% an β-Form.

b) *In Tetrachlorkohlenstoff:* Eine Lösung von 5 g VI a in 50 ml CCl₄ wird mit 0,7 ml 7N alkoholischer Salzsäure versetzt und bei 22° stehengelassen. Nach 3 Std. zeigt die mit Natronlauge neutralisierte Probe eine spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$, die von derjenigen später entnommener Proben nicht mehr übertroffen wird. Dieser Wert entspricht 23% an α- und 77% an β-Form.

2-O-Methyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranose (VII a). Zu einer Lösung von 20 g VI a in 200 ml 60-proz. Essigsäure gibt man 2 g CaBr₂ und erhitzt 6 Std. unter Rückfluss. Anschliessend wird am Rotationsverdampfer im Vakuum bei 40–50° eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird in 300 ml Äther aufgenommen, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und mit Wasser neutral gewaschen. Die über Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung wird eingedampft, im Hochvakuum bei 60° entgast und liefert 18,8 g (100%) eines dickflüssigen Öles, welches für die darauffolgende Acetylierung direkt verwendet werden kann. Mikrodestillation: Sdp. 240°/0,05 Torr, Rf^{b)} 0,48 (Rf des Ausgangsmaterials 0,7).

1-O-Acetyl-2-O-methyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranose (VIII a). Eine Lösung von 8 g VII a in 8 ml Pyridin wird mit 8 ml Acetanhydrid versetzt und 16 Std. stehengelassen. Man gibt langsam 8 ml Wasser zu, dekantiert die wässrige Phase ab und nimmt das Öl in 100 ml Äther auf. Die Ätherschicht wird zweimal mit je 30 ml eisgekühlter 2N Salzsäure, anschliessend mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. 7,6 g des so erhaltenen dickflüssigen Rückstandes werden im Kugelrohr destilliert: 6,7 g (76,5%), Sdp. 250°/0,05 Torr, Rf^{b)} 0,6 (Ausgangsmaterial, Rf 0,45), $[\alpha]_D^{20} = -43^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,07$). NMR.-Spektrum (100 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,17 (*m*, 15 aromatische H), 6,21 (*d*, $J_{1,2} = 4,3$, α-C(1)-H), 6,01 (*s*, β-C(1)-H), 4,44 (*s*, $1 \times \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,59 (*q*¹⁰⁾, $J_{6^r, 6^s} = 11$, $J_{6^r, 5} = 5,5$, C(6^r)-H),

¹¹⁾ Nicht ganz aufgelöst.

3,27 und 3,22 ($2 \times s$, $2 \times \text{OCH}_3$ des β - bzw. α -Anomeren), 1,94 und 1,90 ($2 \times s$, $2 \times \text{OOCCH}_3$ des α - bzw. β -Anomeren); Verhältnis: $\alpha\text{-C}(1)\text{-H}/\beta\text{-C}(1)\text{-H} = 4,5/22,7$, entsprechend $17 \pm 2\%$ α -Anomerem und $83 \pm 2\%$ β -Anomerem.

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (506,57) Ber. C 71,13 H 6,77% Gef. C 71,43 H 6,81%

Äthyl-2-O-allyl-3,5,6-tri-O-benzyl- α -D-glucofuranosid (VIh, α). Eine Lösung von 4 g III b, α in 10 ml Dioxan wird mit 3,3 g pulverisiertem KOH versetzt. Man tropft anschliessend 3,5 ml Allylbromid in 5 ml Dioxan innert 10 Min. zu und erwärmt unter Rühren 2 Std. bei 45° . Nach dieser Zeit weist das DC⁵) einen einzigen Fleck vom Rf-Wert 0,73 auf. Man kühlt ab, gibt 10 ml Wasser zu und extrahiert mit 100 ml Äther, welcher mit Wasser neutral gewaschen wird. Der Ätherrückstand wird im Kugelrohr destilliert. Erhalten: 3,8 g (87,6%), Sdp. $225\text{--}230^\circ/0,02$ Torr, $[\alpha]_D^{20} = +47^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,06$). NMR.-Spektrum (100 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,17 (m , 15 aromatische H), 6,02–5,63 (m , $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,32–4,98 (m , $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,92 (d , $J_{1,2} = 4,3$, C(1)-H), 4,46 (s , $1 \times \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 1,15 (t , OCH_2CH_3).

$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_8$ (518,62) Ber. C 74,10 H 7,39% Gef. C 74,14 H 7,21%

Äthyl-2-O-allyl-3,5,6-tri-O-benzyl- β -D-glucofuranosid (VIh, β). Aus 2,3 g III b, β erhält man nach dem für die Verbindung VIh, α beschriebenen Allylierungsverfahren 1,8 g (72%) VIh, β : Sdp. $220\text{--}225^\circ/0,02$ Torr, $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,13$). Rf-Wert⁶) 0,75. NMR.-Spektrum (100 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,26 (m , 15 aromatische H), 6,05–5,64 (m , $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,35–5,05 (m , $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,96 (s , C(1)-H), 4,56 (s , $1 \times \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,32 (m , $J_{4,3} = J_{4,5} = 8,5$, C(4)-H), 1,18 (t , OCH_2CH_3).

$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_8$ (518,62) Ber. C 74,10 H 7,39% Gef. C 73,92 H 7,39%

Äthyl-2-O-allyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranosid (VIh). Eine Lösung von 50 g (0,105 Mol) III b in 250 ml Dioxan wird mit 41 g pulverisiertem KOH (0,73 Mol) versetzt. Anschliessend tropft man bei 45° unter energischem Rühren innert 45 Min. 63,2 g Allylbromid (0,52 Mol) zu. Nach weiteren 90 Min. weist das DC⁵) einen einzigen Fleck vom Rf-Wert 0,73 auf, so dass die Reaktion als beendet zu betrachten ist. Nach dem Abkühlen gibt man 200 ml Eiswasser zu, extrahiert zweimal mit je 300 ml Methylenchlorid, wäscht die organischen Schichten mit Wasser, trocknet über MgSO_4 , dampft ein und entgast im Hochvakuum bei 70° . Der Rückstand wird in zwei Portionen in einem Kugelrohr destilliert. Ausbeute: 40,5 g (75%), Sdp. $240^\circ/0,03$ Torr, $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,17$), entsprechend 35% an α - und 65% an β -Form. Rf⁶) 0,72. – NMR.-Spektrum (100 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,22 (m , 15 aromatische H), 6,0–5,55 (m , $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,30–5,0 (m , $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,92 (d , $J_{1,2} = 4,3$, $\alpha\text{-C}(1)\text{-H}$), 4,83 (s , $\beta\text{-C}(1)\text{-H}$), 1,18 (t , $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$).

$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_8$ (518,62) Ber. C 74,10 H 7,39% Gef. C 74,36 H 7,45%

Anomerisierungsversuche mit VIh. – a) In 1N äthanolischer Salzsäure: Eine Lösung von 1 g VIh in 20 ml 1N äthanolischer Salzsäure wird 1 Stunde bei 24° stehengelassen. Man kühlt im Eisbad ab und stellt unter Rühren mit 10N Natronlauge rasch alkalisch. Die im Wasserstrahlvakuum eingedampfte Lösung wird mit Wasser verdünnt und mit 50 ml Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 , Eindampfen und Entgasen im Hochvakuum bei 60° beträgt der Rückstand 1 g. $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,04$), entsprechend 25% an α - und 75% an β -Form. NMR.-Spektrum (100 Mc): analog wie vor der Behandlung mit äthanolischer Salzsäure. Das Verhältnis der Intensitäten zwischen dem $\alpha\text{-C}(1)\text{-H}$ -Dublett und dem $\beta\text{-C}(1)\text{-H}$ -Singlett hat sich jedoch zu Gunsten des Singlettes deutlich verschoben.

b) *In Tetrachlorkohlenstoff*: Eine Lösung von 1 g VIh in 100 ml CCl_4 wird mit 0,13 ml 7N äthanolischer Salzsäure versetzt und 5 Std. bei 24° stehengelassen. Man arbeitet wie oben auf und erhält 1 g Rückstand mit der $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,08$), entsprechend 23% an α - und 77% an β -Form. Das NMR.-Spektrum deckt sich praktisch mit dem Vorhergehenden.

2-O-Allyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranose (VIIh). Aus 26,5 g VIh erhält man nach dem für die Herstellung von VIIa beschriebenen Verfahren 23 g (92%) eines dickflüssigen Öles, welches für die weitere Verarbeitung rein genug ist. Rf⁶) 0,56 (Ausgangsstoff: 0,72).

1-O-Acetyl-2-O-allyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucofuranose (VIIIh). Nach dem für die Herstellung von VIIIa beschriebenen Verfahren haben wir aus 3 g VIIh 3 g (92%) Acetylderivat erhalten. Sdp. $250^\circ/0,03$ Torr, $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,01$), Rf⁶) 0,69. NMR.-Spektrum (100 Mc): Signale u. a. bei $[\delta]$ 7,19 (m , 15 aromatische H), 6,19 (d , $J_{1,2} = 4,3$, $\alpha\text{-C}(1)\text{-H}$), 5,99 (s , $\beta\text{-C}(1)\text{-H}$), 5,98–5,55

(*m*, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,35–4,93 (*m*, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,48 (*s*, $1 \times \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,61 (q^{10}), $J_{8^*, 6^*} = 10,5$, $J_{6^*, 5} = 5,5$, C(6'')-H), 1,94 und 1,91 ($2 \times s$, $2 \times \text{OOCCH}_3$ des α - bzw. β -Anomeren); Verhältnis: α -C(1)-H/ β -C(1)-H = 6,5/24,5, entsprechend $20 \pm 2\%$ α -Anomerem und $80 \pm 2\%$ β -Anomerem.

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen, Drehungsbestimmungen und präparativen Dünnschichtchromatogramme wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ, H. FUHRER, R. F. ZÜRCHER, F. STUBER, H. HÜRZELER, R. NEHER und des Herrn VON ARX ausgeführt. Herrn H. FUHRER danken wir besonders für seine wertvolle Mithilfe bei der Auswertung der NMR.-Spektren.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. JAQUES, G. HUBER, L. NEIPP, A. ROSSI, B. SCHÄR & R. MEIER, *Experientia* **23**, 149 (1967).
- [2] R. MEIER & B. SCHÄR, *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* **234**, 102 (1958); R. JAQUES & B. SCHÄR, *Schweiz. med. Wschr.* **97**, 553 (1967).
- [3] L. NEIPP, W. KUNZ & R. MEIER, *Schweiz. med. Wschr.* **89**, 532 (1959).
- [4] Patentschriften der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT: Brit. Pat. 909278 vom 31. 12. 1959, Ö. Pat. 241483 und Ö. Pat. 241484 vom 8. 1. 1960, alle mit der schweizerischen Priorität vom 10. 1. 1959 bzw. 6. 11. 1959.
- [5] M. GOMBERG & C. C. BUCHLER, *J. Amer. chem. Soc.* **43**, 1904 (1921).
- [6] K. FREUDENBERG, H. VON HOCHSTETTER & H. ENGELS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **58**, 666 (1925).
- [7] C. M. McCLOSKEY, «Benzyl Ethers of Sugar», *Advances Carbohydrate Chemistry* **12**, 137 (1957).
- [8] F. WEYGANG & O. TRAUTH, *Chem. Bez.* **85**, 57 (1952).
- [9] a) B. P. VATERLAUS, J. KISS & H. SPIEGELBERG, *Helv.* **47**, 381 (1964); – b) J. KISS & H. SPIEGELBERG, *Helv.* **47**, 398 (1964).
- [10] P. A. FINAN & C. D. WARREN, *J. chem. Soc.* **1963**, 5229.
- [11] G. ZEMPLÉN, Z. CSÜRÖS & S. ANGYAL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **70**, 1848 (1937).
- [12] B. CAPON & D. THACKER, *J. chem. Soc. (B)* **1967**, 1010.
- [13] E. PACSU, J. JANSON & B. LINDBERG, «Anomerization», in «Methods in Carbohydrate Chemistry» II, 376, New York and London 1963.
- [14] L. D. HALL, «Nuclear Magnetic Resonance», *Advances Carbohydrate Chemistry* **19**, 151 (1964).
- [15] R. U. LEMIEUX, R. K. KULLING, H. J. BERNSTEIN & W. G. SCHNEIDER, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6098 (1958).
- [16] R. J. ABRAHAM, L. D. HALL, L. HOUGH & K. A. McLAUCHLAN, *Chemistry & Ind.* **1962**, 213.
- [17] CH. D. JARDETZKY, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 229 (1960).
- [18] L. D. HALL, *Chemistry & Ind.* **1963**, 950; CH. D. JARDETZKY, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 2919 (1961).
- [19] R. U. LEMIEUX & D. R. LINEBACK, *Annu. Rev. Biochemistry* **32**, 155 (1963).
- [20] B. CAPON & D. THACKER, *Proc. chem. Soc.* **1964**, 369.
- [21] R. J. ABRAHAM, L. D. HALL, L. HOUGH & K. A. McLAUCHLAN, *J. chem. Soc.* **1962**, 3699.
- [22] J. W. GREEN, «The Glucofuranosides», *Advances Carbohydrate Chemistry* **21**, 95 (1966).