

Reaktionen der Glucuronsäure, 4. Mitt.¹

Synthesen unter Verwendung von Kohlensäureesterchloriden

Von

H. Weidmann*, K. Dax** und D. Wewerka

Aus dem Institut für Organische Chemie
und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule in Graz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 24. April 1970)

Methyl- β -D-glucuron (Ia), Methyl- α -D-glucuron (IIa) und 1,2-Isopropyliden- α -D-glucuron (IIIa) wurden bei der Umsetzung mit Kohlensäurebenzylesterchlorid oder Kohlensäureäthylesterchlorid mit bemerkenswert verschiedener Geschwindigkeit acyliert. Bei den so erhaltenen Carbäthoxy- und Carbobenzyloxy-derivaten trat im Gegensatz zu den entsprechenden Acetyl- und Benzoyl-derivaten unter den Bedingungen der Lactonringammonolyse keine Acylwanderung ein. Das unterschiedliche Verhalten der Glucuronsäurelactone wird als Folge unterschiedlicher Wasserstoffbrückenbindungen und Lactonringstabilitäten gedeutet.

Reactions of Glucuronic Acid, IV: Syntheses with Alkyl Chloroformates

Acetyl and benzoyl derivatives of 1,2-isopropylidene- α - and methyl- α (and β)-D-glucurone, resp., undergo acyl migration under the conditions of lactone ammonolysis. Using benzyl- and ethyl chloroformates remarkable differences in acylation rates with various glucuronic acid lactones were observed. The carbethoxy- and carbobenzyloxy derivatives thus obtained show no tendency to rearrange under ammonolysis conditions. The results are interpreted as being due to hydrogen bonding and varying lactone ring stabilities.

Im Zuge der Untersuchungen über die Synthese von Amino- und Diaminozuckern aus Glucuronsäurederivaten besteht eine wesentliche

* Herrn Prof. Dr. O. Hromatka zum 65. Geburtstag in herzlicher Kollegialität gewidmet.

** Auszug aus der Dissertation K. Dax, Technische Hochschule in Graz, 1970.

¹ 3. Mitt.: H. Weidmann, E. Stieger und H. Schwarz, Mh. Chem. **101**, 871 (1970).

Aufgabe in der gezielten Sulfonylierung der Hydroxylgruppen in Stellung 2 bzw. 3 des furanoiden Ringsystems. Während 2-Mesyl-methyl- β -D-glucuron in einer fünfstufigen Synthese recht gut zugänglich gemacht werden konnte, sind 3-Mesylglucuronsäurederivate (Amide und Nitrile) nur in langwieriger Reaktionsfolge zugänglich². Die entscheidende Schwierigkeit ergibt sich aus der Tatsache, daß sowohl 1,2-Isopropyliden-5-acetyl- und -5-benzoyl- α -D-glucuron als auch 2,5-Diacetyl- und 2,5-Dibenzoyl-methyl- β -D-glucuron bei der selektiven Lactonring-ammonolyse simultan Wanderung der Acetylgruppen von C-5 nach C-3 zeigen; damit wird diese Position irreversibel blockiert.

Kohlensäureester hingegen zeigen keine Acylwanderung. Erwartungsgemäß konnte daher auch aus 1,2-Isopropyliden-5-cathyl- α -D-glucuron* mittels $\text{CHCl}_3/\text{NH}_3$ 1,2-Isopropyliden-5-cathyl- α -D-glucuronamid erhalten werden. Aus 2,6-Dicathyl-methyl- β -D-glucuron entstand jedoch überraschenderweise unter Abspaltung der 5-Cathylgruppe das 2-Cathyl-methyl- β -D-glucuronamid. Dieses Ergebnis veranlaßte eine eingehendere Untersuchung der Verhältnisse sowohl der Acylierung als auch der Ammonolyse verschiedener Glucuronide.

1. Carbäthoxylierung und Carbobenzoylierung von Methyl- β -D-(Ia), Methyl- α -D-(IIa) und 1,2-Isopropyliden- α -D-glucuron (IIIa)

Während normale Acylierungen, wie Acetylierung und Benzoylierung, typische bimolekulare Substitutionsreaktionen darstellen, erfolgen die Umsetzungen von Chlorameisensäureestern wegen der Bildung mesomeriestabilsierter Acylkationen und aus sterischen Gründen selektiver. Im Einklang mit dieser Vorstellung lassen sich Ia, IIa und IIIa ohne merkliche Reaktivitätsunterschiede mittels Essigsäureanhydrid acetylieren. Bei Verwendung von Äthyl-chlorformiat (Äthoxycarbonylchlorid) hingegen zeigen sich schon deutliche Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit unter sonst gleichen Bedingungen insofern, als eine signifikante Geschwindigkeitssteigerung von Ia über IIIa nach IIa zu beobachten ist.

Danach entsteht aus IIa in sehr schneller und übersichtlicher Reaktion das entsprechende 2,5-Dicathylderivat (IIb), welches auch beim Molverhältnis 1 : 2 (IIa gegen das Reagens) immer unmittelbar nachweisbar ist, während im Falle von Ia die Dicathylierung wesentlich langsamer verläuft, so daß sich bei geeigneter Reaktionsführung in praktisch quantitativer Ausbeute das 5-Cathyl-methyl- β -D-glucuron (Id) erhalten

* Cathyl = $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{CO}- = \text{Cao}$.

² 2. Mitt.: H. Weidmann, D. Weverka und N. Wolf, Mh. Chem. 99, 509 (1968).

läßt. Dieses interessante Ergebnis führte zur Synthese von 2-Mesyl-5-cathyl-methyl- β -D-glucuron (Ih) in einer Eintopfreaktion, womit ein wesentlich vereinfachter Weg für das früher beschriebene 2-Mesyl-3,5-diacetyl-methyl- β -D-glucuronitril² gefunden wurde.

Ganz analog führte die erwähnte Eintopfreaktion unter Verwendung von Benzylehlorformiat und Mesylehlorid in hoher Ausbeute zum entsprechenden 2-Mesyl-5-carbobenzoxy-methyl- β -D-glucuron (Ii) und dessen Hydrogenolyse zum 2-Mesyl-methyl- β -D-glucuron, einer von uns bereits beschriebenen Verbindung².

Die vorstehend geschilderten Ergebnisse sind sicher aus der Zusammenwirkung elektronischer und konformativer Effekte zu erklären, wobei insbesondere Wasserstoffbrückenbindungen wesentlichen Anteil an den großen Reaktivitätsunterschieden zu haben scheinen. Zum spektroskopischen Nachweis solcher struktureller Besonderheiten wurden die in Tab. 1 zusammengestellten, monoacylierten Glucuronide unter Benutzung eindeutiger Syntheseverfahren bzw. durch chromatographische Trennung von Gemischen hergestellt.

Tabelle 1

	Verbindung	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$	R_f^*	R_x^{**}	Ausbeute***
I d	5-Carbäthoxy-methyl- β -D-glucufuranosiduronolacton	Sirup	+ 15,2° (c = 2,5, CHCl ₃)	0,33	0,82	55% d. Th.
II d	5-Carbäthoxy-methyl- α -D-glucufuranosiduronolacton	108°	+ 155,5° (c = 1, CHCl ₃)	0,39	0,98	31% d. Th.
I e	5-Carbobenzoxy-methyl- β -D-glucufuranosiduronolacton	120°	+ 18,0° (c = 1, CHCl ₃)	0,37	0,93	53% d. Th.
II e	5-Carbobenzoxy-methyl- α -D-glucufuranosiduronolacton	89°	+ 117,6° (c = 1, CHCl ₃)	0,42	1,05	33% d. Th.
I f	2-Carbäthoxy-methyl- β -D-glucufuranosiduronolacton	86°	— 3,35° (c = 2, CHCl ₃)	0,36	0,90	70% d. Th.
II f	2-Carbäthoxy-methyl- α -D-glucufuranosiduronolacton	85°	+ 183,7° (c = 1, CHCl ₃)	0,37	0,93	30% d. Th.

* Laufmittel: Essigester/Benzol (1 : 1).

** x = 1,2-Isopropyliden- α -D-glucufuranuronolacton (III a).

*** Bezogen auf Methyl- β -D- (Ia) bzw. Methyl- α -D-glucufuranosiduronolacton (IIa).

Bemerkenswert ist in vorstehender Tabelle, daß die chromatographischen Wanderungsgeschwindigkeiten des α/β -Anomerenpaares If und IIf im wesentlichen gleich sind, während die Paare Id und II d sowie Ie und II e sich deutlich unterscheiden, was durch Wasserstoffbrückenbindungen in den α -Anomeren bedingt sein muß, wie durch IR-Messungen nachgewiesen werden konnte*.

* Die an vorstehenden Substraten gemessenen Frequenzverschiebungen im IR werden gemeinsam mit NMR-Untersuchungen in einer folgenden Mitteilung veröffentlicht werden.

2. Ammonolyse von Glucuroniden

Bei der Durchführung der Ammonolyse in Chloroform bei Temperaturen von 0° und darunter gelingt die Lactonringöffnung selektiv im wesentlichen unter Erhalt der Acylgruppen. Obwohl bereits aus der Literatur³ die markanten Stabilitätsunterschiede zwischen Methyl- α -D- und Methyl- β -D-glucuron bekannt waren, ohne daß dafür Erklärungen

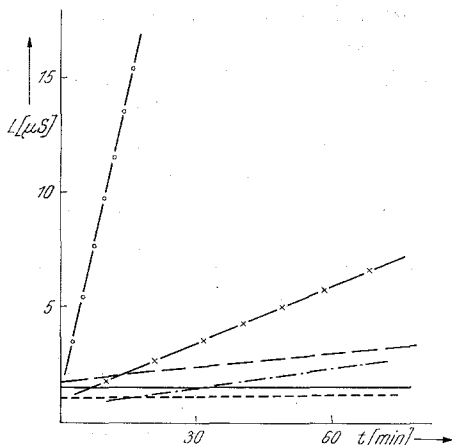


Abb. 1. Leitfähigkeitsmessungen von 0,05m-Lösungen in tridestilliertem Wasser (Eigenleitfähigkeit: 0,8 μ S). I a: ———; I f:; II a: ————; II f: — \times — \times —; II d: — \circ — \circ —; III a: ———.

gegeben wurden, sind die dort angewandten Ammonolysebedingungen am α -Anomeren (flüssiges Ammoniak) äußerst drastisch. Nach unseren Befunden nimmt mit der Acylierung die Geschwindigkeit der Lactonringammonolyse verschiedener Glucuronide von Methyl- α -D- über 1,2-Isopropyliden- α -D- zu Methyl- β -D-glucuron ab. Das von uns erstmals synthetisierte 1,2-Isopropyliden- α -D-xylo-hexofuranurono-5-ulose-lacton^{4, 5, 6} besitzt, nach ersten Versuchen in dieser Reihe, den wohl labilsten Lactonring, was einer ausführlichen Untersuchung bedarf.

Als Folge der unterschiedlichen Stabilitätsverhältnisse läßt sich 2,5-Dicathyl-methyl- α -D-glucuron (II b) im Gegensatz zum entsprechenden β -Anomeren (Ib) quantitativ in das 2,5-Dicathyl-methyl- α -D-glucuronamid überführen. Durch Mesylierung unter gleichzeitiger

³ E. M. Osman, K. C. Hobbs und W. E. Walston, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2726 (1951).

⁴ H. Weidmann und G. Olbrich, Tetrahedron Letters **12**, 725 (1965).

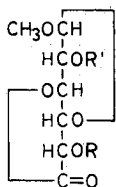
⁵ 1. Mitt.: H. Weidmann, Mh. Chem. **96**, 766 (1965).

⁶ K. Onodera, S. Hirano und N. Kashimura, Carbohydr. Res. **6**, 276 (1968).

Dehydratisierung konnte, wie beabsichtigt, in vereinfachter Weise ein an C-3 sulfonyliertes Glucuronsäurederivat gewonnen werden. Der Verlust der 5-Cathylgruppe im Zuge der Lactonringöffnung am 2,5-Dicathylmethyl- β -D-glucuron (Ib) ist mit großer Wahrscheinlichkeit der durch die erhöhte Lactonringstabilität bewirkten längeren Reaktionszeit und nur in untergeordnetem Maße einer größeren Labilität seiner 5-Cathylgruppe zuzuschreiben.

Zur vergleichenden, quantitativen Erfassung dieser Stabilitätsverhältnisse sowohl unsubstituierter als auch monosubstituierter Glucuronide wurde die Abhängigkeit der elektrolytischen Leitfähigkeit von der Zeit gemessen. Ihr Anstieg ist nur mit der Hydrolyse des Lactons zur Carbonsäure und deren Dissoziation zu erklären.

Während die drei unsubstituierten Lactone den erwarteten, deutlich unterschiedenen Anstieg in den Leitfähigkeitskurven zeigen, ist das extreme Verhalten des 2- und des 5-Cathylmethyl- α -D-glucurons (II f und II d) recht überraschend und wird nur mit starken konformativen Verzerrungen des bicyclischen Systems zu erklären sein.



I a: R = R' = H

I b: R = R' = C α o

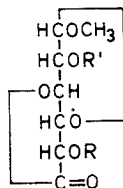
I c: R = R' = Cbo

I d: R = C α o, R' = H

I e: R = Cbo, R' = H

I f: R = H, R' = C α oI g: R = Cbo, R' = C α oI h: R = C α o, R' = Ms

I i: R = Cbo, R' = Ms

I j: R = Bz, R' = C α o

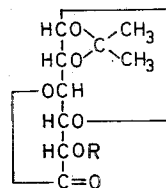
II a: R = R' = H

II b: R = R' = C α o

II c: R = R' = Cbo

II d: R = C α o, R' = H

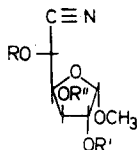
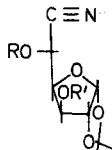
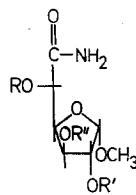
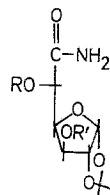
II e: R = Cbo, R' = H

II f: R = H, R' = C α oII g: R = Cbo, R' = C α o

III a: R = H

III b: R = C α o

III c: R = Cbo

IV: R = R' = C α o
R'' = MsV a: R = C α o, R' = H
V b: R = C α o, R' = AcVI: R = R' = C α o
R'' = MsVII: R = C α o
R' = AcC α o = Carbäthoxy-
Cbo = Carbobenzoxy-
Ms = Mesityl-Bz = Benzyl-
Ac = Acetyl-

Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Wien dankt der eine von uns (H. W.) für die großzügige finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Die dünn-schicht-chromatographischen Untersuchungen wurden ausschließlich auf Kieselgel G, Merck, durchgeführt. Die angeführten R_f -Werte wurden mit Essigester/Benzol (1 : 1) als Fließmittel bestimmt. Die R_x -Werte beziehen sich auf IIIa ($R_f = 1$). Die Schmelzpunkte (Tottoli) sind unkorrigiert. Die polarimetrischen Messungen wurden an einem photoelektrischen Polarimeter der Firma Perkin-Elmer, Modell 141, durchgeführt.

2,5-Dicarbäthoxy-methyl- β -D-glucofuranosiduronolacton (I b)

Eine Lösung von 3,8 g (0,02 Mol) Methyl- β -D-glucuron in 40 ml absol. Pyridin versetzte man unter Rühren und Kühlung bei -35° mit 7,5 ml (0,08 Mol) frisch destill. Äthylchlorformiat mittels einer Injektionspritze durch einen Serumverschluß. Nach langsamer Aufwärmung unter Rühren wurde das Gemisch 24 Stdn. bei Zimmertemp. belassen und dann unter kräftigem Turbinieren in 250 ml Eiswasser eingegossen. Filtration, Waschen mit H_2O und Umkristallisation aus Isopropylalkohol ergab 6,3 g (95% d. Th.) I b. Schmp. $68-69^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = +50,0^\circ$ ($c = 2,65$, $CHCl_3$), $R_f = 0,74$, $R_x = 1,76$.

$C_{13}H_{18}O_{10}$. Ber. C 46,71, H 5,43. Gef. C 46,75, H 5,47.

2,5-Dicarbäthoxy-methyl- α -D-glucofuranosiduronolacton (II b)

wurde unter gleichen Konzentrationsbedingungen an Substrat und Reagens, wie vorstehend beschrieben, nach einer Reaktionszeit von 40 Min. bei -35° erhalten; Ausb. 90% d. Th., Schmp. $91-92^\circ$ (aus Isopropylalkohol), $[\alpha]_D^{20} = +185,0^\circ$ ($c = 4$, $CHCl_3$), $R_f = 0,75$, $R_x = 1,78$.

$C_{13}H_{18}O_{10}$. Ber. C 46,71, H 5,43. Gef. C 46,75, H 5,47.

2,5-Dicarbobenzoxy-methyl- β -D-glucofuranosiduronolacton (I c)

1,9 g (0,01 Mol) Methyl- β -D-glucuron in 20 ml absol. Pyridin versetzte man, wie bei I b, unter Rühren und Kühlung im Eisbad mit 7,6 ml Benzylchlorformiat (Kohlensäurebenzylesterchlorid) und beließ anschließend 48 Stdn. im Kühlschrank. Nachdem auch nach längerem Stehen bei Zimmertemp. kein quantitativer Umsatz zu beobachten war, wurde das Gemisch mit H_2O hydrolysiert und der Chloroformextrakt sukzessive mit $NaHCO_3$, H_2O , $NaHSO_4$ und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der verbleibende Sirup (3 g) auf einer Kieselsäule mit Essigester/Benzol (1 : 1) aufgetrennt. Ausb. 2,5 g (55% d. Th.) eines chromatographisch einheitlichen Sirups, der nicht kristallisierte. $[\alpha]_D^{20} = +26,2^\circ$ ($c = 1,75$, $CHCl_3$), $R_f = 0,79$, $R_x = 1,88$.

2,5-Dicarbobenzoxy-methyl- α -D-glucofuranosiduronolacton (II c)

entstand unter gleichen Konzentrationsverhältnissen wie oben beschrieben in 30 Min. bei -35° ; Ausb. 90% d. Th., Schmp. 123° (aus Isopropylalkohol). $[\alpha]_D^{20} = +127,9^\circ$ ($c = 2$, $CHCl_3$), $R_f = 0,82$, $R_x = 1,95$.

$C_{23}H_{22}O_{10}$. Ber. C 60,26, H 4,73. Gef. C 60,41, H 4,79.

5-Carbäthoxy-methyl-β-D-glucofuranosiduronolacton (I d)

wurde nach Reaktion von 4,74 g (0,025 Mol) Methyl-β-D-glucuron in 25 ml absol. Pyridin und 2,4 ml (0,025 Mol) Äthylchlorformiat (Chlorameisensäure-äthylester) für 30 Min. bei -35° , üblicher Aufarbeitung und Trennung auf einer Kieselgelsäule (Essigester/Benzol 1:1) neben wenig (7% d. Th.) kristallisiertem I b als farbloser Sirup erhalten; Ausb. 3,6 g (55% d. Th.), $[\alpha]_D^{20} = +15,2^{\circ}$ ($c = 2,5$, CHCl_3), $R_f = 0,33$, $R_x = 0,83$.

5-Carbäthoxy-methyl-α-D-glucofuranosiduronolacton (II d)

Analog der Vorschrift bei II b wurden 4,74 g (0,025 Mol) II a in 50 ml absol. Pyridin bei -35° unter Rühren innerhalb von 20 Min. mit 2,4 ml (0,025 Mol) $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{COCl}$ tropfenweise versetzt. Nach insgesamt 35 Min. tropfte man 10 ml H_2O zu, engte im Vak. ein und dampfte mit Wasser nach. Ausb. 4,5 g eines Sirups, welcher auf einer Kieselgelsäule (Essigester/Benzol 1:1) in 0,7 g (8,5% d. Th.) II b und 2,0 g (31% d. Th.) der Titelverbindung II d getrennt wurde. Schmp. 108° (aus Isopropylalkohol); $[\alpha]_D^{20} = +155,5^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3), $R_f = 0,39$, $R_x = 0,98$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_8$. Ber. C 45,80, H 5,38. Gef. C 45,84, H 5,46.

5-Carbobenzoxy-methyl-β-D-glucofuranosiduronolacton (I e)

bildete sich unter gleichen Konzentrationsbedingungen wie unter II d beschrieben bei -35° innerhalb von 35 Min. Nach Aufarbeitung wie vorstehend und Säulentrennung (Essigester/Benzol 1:1) wurden neben 6% d. Th. I c 53% d. Th. an I e erhalten. Schmp. 120° aus Isopropylalkohol, $[\alpha]_D^{20} = +18,0^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3), $R_f = 0,37$, $R_x = 0,93$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_8$. Ber. C 55,55, H 4,97. Gef. C 55,71, H 5,08.

5-Carbobenzoxy-methyl-α-D-glucofuranosiduronolacton (II e)

konnte unter gleichen Bedingungen wie II d nach analoger Aufarbeitung und Säulentrennung neben 14% d. Th. II c in einer Ausb. von 33% d. Th. erhalten werden. Schmp. 89° (aus Isopropylalkohol), $[\alpha]_D^{20} = +117,6^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3), $R_f = 0,42$, $R_x = 1,05$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_8$. Ber. C 55,55, H 4,97. Gef. C 55,55, H 5,21.

Bei länger dauerndem Kontakt mit Kieselgel erfolgte partielle Anomerisierung zu I e.

2-Carbäthoxy-methyl-β-D-glucofuranosiduronolacton (I f)

konnte auf zwei unabhängigen Wegen dargestellt werden. a) 3,0 g (0,0105 Mol) 5-Benzyl-methyl-β-D-glucuron² wurden in 30 ml absol. Pyridin wie üblich carbäthoxyliert, auf Eiswasser gegossen und das kristalline Produkt I j, Schmp. $52-53^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = +21,7^{\circ}$ ($c = 1$, CHCl_3), in Gegenwart von Pd (aus 0,4 g $\text{PdCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) unter Normaldruck hydriert. Nach Filtration und Eindampfen kristallisierten 2,15 g (80% d. Th.) I f. Schmp. 86° aus Äthanol/Wasser, $[\alpha]_D^{20} = -3,3^{\circ}$ ($c = 2$, CHCl_3), $R_f = 0,36$, $R_x = 0,90$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_8$. Ber. C 45,80, H 5,38. Gef. C 45,94, H 5,37.

b) 1,9 g (0,01 Mol) I a wurden in 20 ml absol. Pyridin bei -35° unter Rühren, ganz analog der Synthese von I e, zuerst mit 0,01 Mol Benzylchlorformiat und nach 35 Min. mit 0,02 Mol Äthylchlorformiat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach Stehen über Nacht im Kühlschränk unter Rühren und Köhlen mit 10 ml H_2O verdünnt und die klare Lösung unter Turbinieren in Eiswasser eingegossen, mit Chloroform ausgeschüttelt und diese Lösung nacheinander mit $NaHCO_3$, H_2O , $NaHSO_4$ und H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb. 3,1 g (78% d. Th.) eines farblosen, nicht ganz einheitlichen Sirups, welcher in 50 ml Methanol in Gegenwart von 1,5 g 10proz. Pd/Kohle bei Normaldruck hydriert wurde. Nach Filtration und Eindampfen erhielt man 1,8 g (70% d. Th.) einer Verbindung, welche in allen physikalischen Daten mit der vorstehend beschriebenen übereinstimmte.

2-Carbäthoxy-methyl- α -D-glucofuranosiduronolacton (II f)

Genau wie unter I f b) beschrieben, konnten aus 1,9 g (0,01 Mol) II a in einer wesentlich weniger selektiv verlaufenden Eintopfreaktion nach Hydrierung und Säulentrennung 0,78 g (30% d. Th.) II f in kristalliner Form erhalten werden. Schmp. 85° (Isopropylalkohol), $[\alpha]_D^{20} = +183,7^{\circ}$ ($c = 1$, $CHCl_3$), $R_f = 0,37$, $R_x = 0,93$.

$C_{10}H_{14}O_8$. Ber. C 45,80, H 5,38. Gef. C 56,15, H 5,46.

Das als Zwischenprodukt in obiger Eintopfreaktion auftretende 2-Carbäthoxy-5-carbobenzoxy-methyl- α -D-glucon (II g) konnte aus reinem II e durch Cathylierung (Ausb. 93% d. Th.) erhalten werden. Schmp. 78° (aus Isopropylalkohol), $[\alpha]_D^{20} = +149,5^{\circ}$ ($c = 1$, $CHCl_3$), $R_f = 0,79$, $R_x = 1,88$.

$C_{18}H_{20}O_{10}$. Ber. C 54,55, H 5,08. Gef. C 54,51, H 5,27.

Analog konnte durch Cathylierung von kristallisiertem I e 2-Carbäthoxy-5-carbobenzoxy-methyl- β -D-glucon (I g) in einer Ausb. von 78% d. Th. als chromatographisch einheitlicher Sirup gewonnen werden, $[\alpha]_D^{20} = +35,7^{\circ}$

($c = 1$, $CHCl_3$), $R_f = 0,78$, $R_x = 1,85$.

2-Mesyl-5-carbäthoxy-methyl- β -D-glucofuranosiduronolacton (I h)

Zu einer Lösung von 20 g (0,105 Mol) I a in 90 ml absol. Pyridin tropfte man bei -35° unter Rühren 11,0 ml (0,113 Mol) frisch destill. $C_2H_5O-COCl$ innerhalb von 5 Min. Nach 25 Min. versetzte man das milchig-weiße Reaktionsgemisch mit 11,0 ml Mesylchlorid und beließ über Nacht bei -15° . Nach langsamer Zugabe von 30 ml Eiswasser unter Rühren im Eisbad wurde unter kräftigem Turbinieren in insgesamt 700 ml Eiswasser langsam eingegossen und unter Kühlung 1 Stde. gerührt. Filtration, Waschen mit Eiswasser und Umkristallisation aus Äthanol ergab 31,2 g (88% d. Th.), Schmp. $132-133^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = +44,7^{\circ}$ ($c = 4$, $CHCl_3$).

$C_{11}H_{16}O_{10}S$. Ber. C 38,82, H 4,74, S 9,42.

Gef. C 38,88, H 4,70, S 9,62.

2-Mesyl-5-carbobenzoxy-methyl- β -D-glucofuranosiduronolacton (I i)

konnte unter gleichen Konzentrationsbedingungen wie vorstehend beschrieben, jedoch unter Verwendung von Benzylchlorformiat in der ersten Stufe, mit 90proz. Ausbeute gewonnen werden. Schmp. 121° (aus Äthanol), $[\alpha]_D^{20} = +34,7^{\circ}$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

Katalytische Hydrierung von I i erlaubt eine wesentlich vereinfachte Gewinnung des bereits früher beschriebenen 2-Mesyl-methyl- β -D-glucurons².

1,2-Isopropyliden-5-carbäthoxy- α -D-glucofuranuronolacton (III b)

1,3 g (0,006 Mol) III a in 13 ml absol. Pyridin wurden unter Rühren und Kühlung bei -35° mit 1,15 ml (0,012 Mol) $C_2H_5O-COCl$ versetzt; nach 5 Min. war die Reaktion beendet. Man goß auf 100 ml stark gerührtes Eiswasser und filtrierte. Nach Waschen mit H_2O erhielt man 1,50 g (85% d. Th.) III b. Schmp. $99-100^{\circ}$ (aus Isopropylalkohol), $[\alpha]_D^{20} = +86,9^{\circ}$ ($c = 3$, $CHCl_3$), $R_f = 0,74$, $R_x = 1,76$.

$C_{12}H_{16}O_8$. Ber. C 50,00, H 5,59. Gef. C 50,12, H 5,31.

1,2-Isopropyliden-5-carbobenzoxy- α -D-glucofuranuronolacton (III c)

Analog vorstehender Vorschrift wurden 5,2 g (0,024 Mol) III a in 40 ml absol. Pyridin mit 6,8 ml (0,048 Mol) Benzyl-chlorformiat versetzt und nach 15 Min. wie oben aufgearbeitet. Nach Umkristallisation aus Isopropylalkohol 6,2 g (75% d. Th.) III c, Schmp. $128-129^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = +62,0^{\circ}$ ($c = 2$, $CHCl_3$), $R_f = 0,77$, $R_x = 1,83$.

$C_{17}H_{18}O_8$. Ber. C 58,28, H 5,18. Gef. C 58,26, H 5,26.

2,5-Dicarbäthoxy-3-mesyl-methyl- α -D-glucofuranosiduronamid (IV)

1,0 g (0,003 Mol) II b wurde in 40 ml halb mit NH_3 gesätt. $CHCl_3$ bei -10° für 90 Min. gerührt. Der nach Eindampfen der gelben Lösung im Vak. erhaltene Sirup wurde nach Aufnehmen in $CHCl_3$ und mehrmaliger Extraktion mit H_2O vom mit-entstandenen 2-Carbäthoxy-methyl- α -D-glucuronamid befreit und nach Eindampfen der organischen Phase in 10 ml absol. Pyridin bei -10° mit 0,35 ml (0,0045 Mol) Mesylchlorid mesyliert. Nach üblicher Aufarbeitung mit H_2O konnten 0,6 g (48% d. Th.) IV, Schmp. $116-117^{\circ}$ (Essigester/Cyclohexan) gewonnen werden, $[\alpha]_D^{20} = +145,4^{\circ}$ ($c = 4$, $CHCl_3$).

$C_{14}H_{23}O_{12}NS$. Ber. C 39,16, H 5,40, N 3,26, S 7,47.
Gef. C 39,36, H 5,60, N 3,34, S 7,25.

1,2-Isopropyliden-5-carbäthoxy- α -D-glucofuranuronamid (V a)

2,0 g (0,0065 Mol) III b wurden in 40 ml mit NH_3 gesätt. $CHCl_3$ im Eisbad 20 Min. gerührt, mit Kohle filtriert, eingedampft und der Rückstand aus Essigester/Diisopropyläther umkristallisiert. Ausb. 1,8 g (86% d. Th.), Schmp. 154° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +41,3^{\circ}$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

1,2-Isopropyliden-3-acetyl-5-carbäthoxy- α -D-glucofuranuronamid (V b)

konnte auf zwei Wegen erhalten werden:

a) 9,6 g (0,035 Mol) 1,2-Isopropyliden-3-acetyl-glucuronamid² wurden in 50 ml absol. Pyridin unter Rühren und Eiskühlung mit 6,7 ml (0,070 Mol) $C_2H_5O-COCl$ versetzt, 1 Stde. gerührt, auf 150 ml Eiswasser gegossen und filtrierte. Ausb. 10,5 g (87% d. Th.), Schmp. 194° (aus Essigester/Diisopropyläther), $[\alpha]_D^{20} = +21,2^{\circ}$ ($c = 2$, $CHCl_3$).

$C_{14}H_{21}O_9N$. Ber. C 48,41, H 6,09, N 4,34.
Gef. C 48,57, H 6,12, N 4,41.

b) Die gleiche Verbindung konnte in einer Ausb. von 85% d. Th. durch Acetylierung von V a gewonnen werden.

2,5-Dicarbäthoxy-3-mesyl-methyl- α -D-glucofuranosidurononitril (VI)

Eine in Aceton/Trockeneis eingefrorene Lösung von 1,0 g (0,0023 Mol) IV in 4 ml absol. Pyridin beließ man mit 2 ml Benzolsulfochlorid 5 Tage im Kühlschrank. Nach sehr langsamer Hydrolyse mit wenig Eiswasser unter kräftigem Rühren wurde auf 100 ml Eiswasser gegossen, dekantiert und die CHCl_3 -Lösung des Sirups mit NaHCO_3 , H_2O , NaHSO_4 und H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft. 0,8 g (80% d. Th.) chromatographisch einheitliches VI, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +107,7^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). Der Übergang Amid—Nitril läßt sich sehr leicht im IR-Spektrum nachweisen.

1,2-Isopropyliden-3-acetyl-5-carbäthoxy- α -D-glucofuranurononitril (VII)

8,5 g (0,025 Mol) V b in 35 ml absol. Pyridin wurden analog obiger Vorschrift mit 17 ml Benzolsulfochlorid versetzt und nach 24 Stdn. wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Ausb. 7,0 g (88% d. Th.), Schmp. 116 bis 117° (Methanol/ H_2O), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12,6^\circ$ ($c = 2,13$, CHCl_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{N}$. Ber. C 51,06, H 5,81, N 4,25.
Gef. C 50,85, H 5,73, N 4,10.