

Some Recent Neighbouring-Group Participation and Rearrangement Reactions of Carbohydrates

Prof. Dr. J. S. Brimacombe

The Chemistry Department, The University, Dundee, Scotland

Contents

I. Introduction	367
II. Participation by Oxygen Functions	368
III. Participation by Sulphur Functions	375
IV. Participation by Nitrogen Functions	380
V. Displacements Occurring with Ring Contraction	384
VI. References	387

I. Introduction

The application of *Winstein's* concept ¹⁾ of neighbouring-group participation in displacement reactions has had a significant part in the development of synthetic carbohydrate chemistry. Neighbouring-group reactions were particularly useful in effecting controlled stereochemical changes in sugars prior to the introduction of techniques which enabled conventional S_N2 displacements of secondary, sugar sulphonates to be achieved. Although the use of S_N2 displacement reactions has increased enormously in carbohydrate chemistry in the last decade, interest in neighbouring-group reactions has by no means diminished and the trend has been to explore the usefulness of complex neighbouring groups in synthetic work. Variations in reaction conditions, for example, can be used to control the mode of participation of complex neighbouring groups, and, hence, the products from a given displacement reaction.

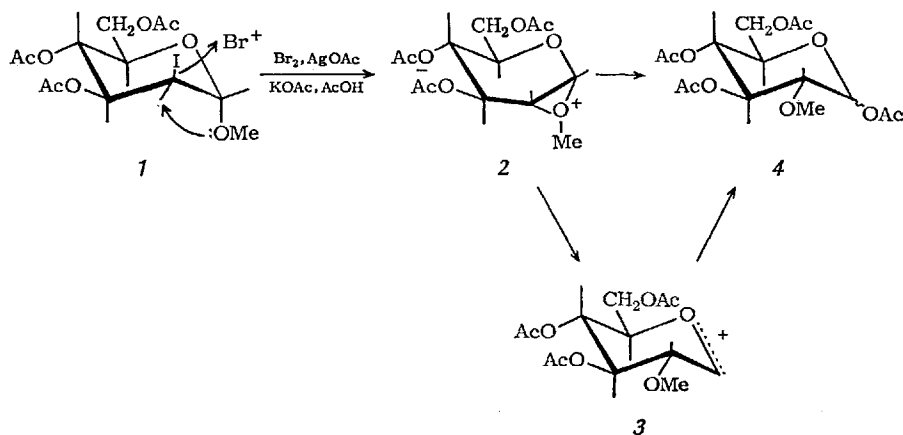
Developments with certain specific neighbouring groups (for example, acyloxy and O^-) have been reviewed ^{2,3)} and a more general account of neighbouring-group participation in sugars is available ⁴⁾. Unnecessary duplication of information has been avoided whenever possible in this article, which attempts to outline some of the more interesting developments in this area with selected examples. The last section deals with some novel ring contractions of sugars which have been described recently ⁵⁾.

⁵⁾ Acyloxy-group participation in carbohydrate chemistry is reported in the preceding paper by *H. Paulsen, H. Behre* and *C.-P. Herold*: Acyloxonium-Ion-Umlagerungen in der Kohlenhydratchemie.

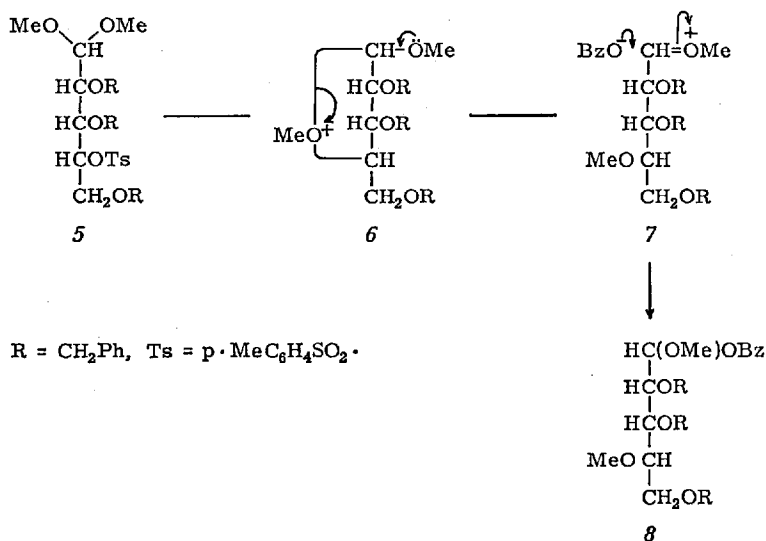
II. Participation by Oxygen Functions

The driving force provided by alkoxy-group participation is low and such participation in aliphatic compounds is favoured when a five- or six-membered oxonium ion intermediate is involved ^{5,6}.

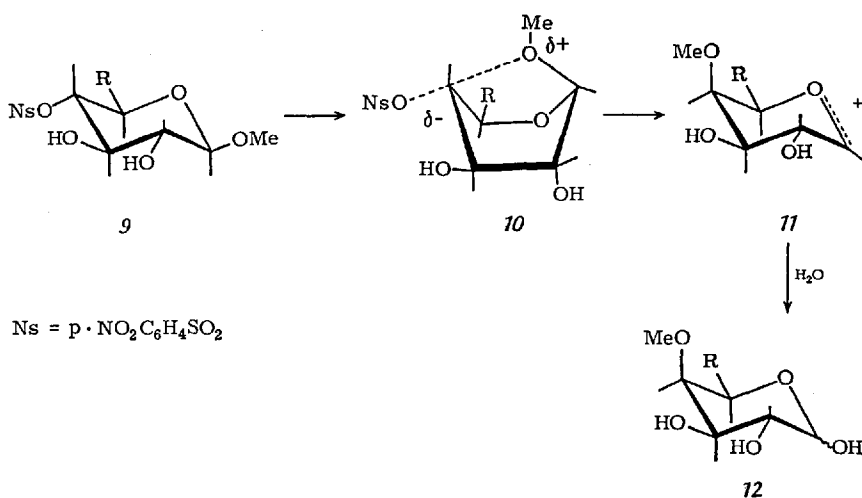
The first example of a methoxy-group participation in sugars was reported by *Lemieux and Fraser-Reid* ⁷ who observed 1,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-2-*O*-methyl- α -D-glucopyranose (4) as one of the products of brominolysis of methyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-iodo- α -D-mannopyranoside (1) in the presence of silver acetate. The cyclic methoxonium ion (2) was indicated to be an intermediate in this rearrangement, giving rise to the product either by direct nucleophilic attack of acetate ion or



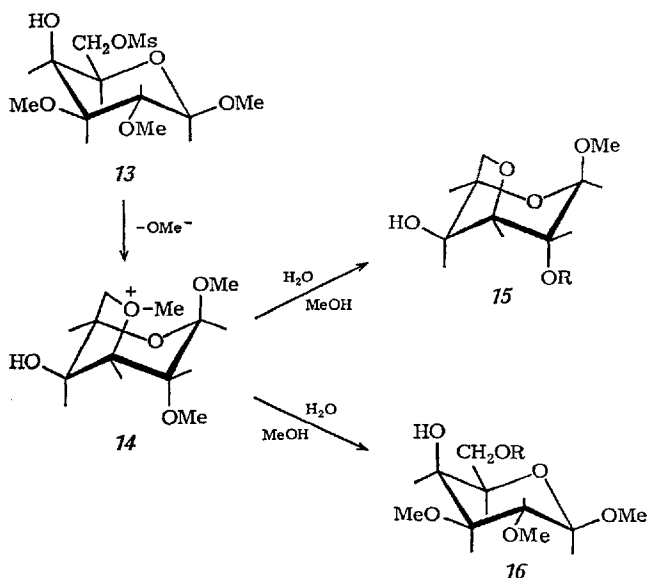
by way of the glycosyl cation (3). A 1 $\rightarrow$ 4 migration of the methoxyl group was noted in attempts ⁸ to displace the sulphonyloxy group from the D-ribose dimethyl acetal (5) with tetrabutylammonium benzoate in *N*-methylpyrrolidone. The product was not the expected 4-benzoate but 1-*O*-benzoyl-2,3,5-tri-*O*-benzyl-4-*O*-methyl-L-lyxose methyl hemiacetal (8), formed as a consequence of methoxy-group participation. Opening of the oxonium ion (6) to give the new ion (7) is assisted by the mesomeric effect of the second methoxyl group. 4-*O*-Methyl-L-arabinose (12, R=H) was a product of the hydrolysis of methyl 4-*O*-nitrobenzene-*p*-sulphonyl- β -D-xylopyranoside (9, R=H) at pH 5, and similar hydrolysis of methyl 4-*O*-nitrobenzene-*p*-sulphonyl- β -D-glucopyranoside (9, R=CH₂OH) afforded a mixture of 4-*O*-methyl-D-galactose (12, R=CH₂OH) and methyl α -L-altrofuranoside ⁹. The L-altrofuranoside resulted



from a bond migration (see p. 384), while formation of the 4-methoxy compounds must involve a boat-like transition state (10). A 1 $\rightarrow$ 5 migration of the methoxyl group was encountered ¹⁰) on hydrolysis of methyl 5-*O*-bromobenzene-*p*-sulphonyl-6-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene- β -L-allofuranoside, with sodium hydroxide in aqueous *p*-dioxane, and gave 6-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene-5-*O*-methyl-D-talofuranose.

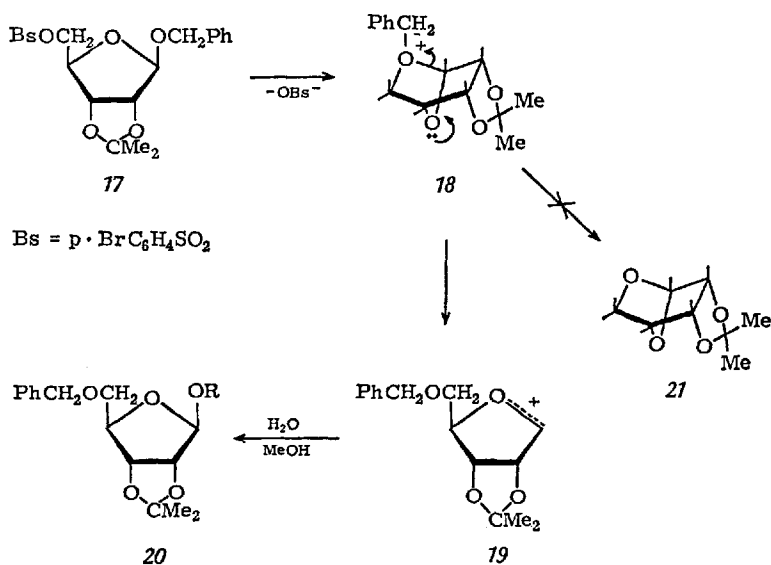


One of the products recovered ¹¹⁾ from the solvolysis of methyl 6-*O*-methanesulphonyl-2,3-di-*O*-methyl- β -D-galactopyranoside (**13**) in aqueous methanol was methyl 3,6-anhydro-2-*O*-methyl- β -D-galactopyranoside (**15**, R=Me), and its formation is analogous to that of tetrahydropyran on solvolysis of 5-methoxy-1-pentyl bromobenzene-*p*-sulphonate⁶⁾. The anhydro-sugar (**15**, R=Me) is formed by O⁺-Me bond cleavage of the intermediate oxonium ion (**14**) brought about by solvent attack. The other products of the solvolysis were methyl 2,3-di-*O*-methyl- β -D-galactopyranoside (**16**, R=H) and methyl 2,3,6-tri-*O*-methyl- β -D-galactopyranoside (**16**, R=Me), which could have arisen either by solvent-opening of ion (**14**) or by direct solvolytic displacement of the methanesulphonyloxy group. Only methyl 3,6-anhydro-2-*O*-benzyl- β -D-galactopyranoside (**15**, R=CH₂Ph) was obtained ¹²⁾ when methyl 2,3-di-*O*-benzyl-6-*O*-methansulphonyl- β -D-galactopyranoside was solvolysed under similar conditions, and the exclusive formation of the anhydro-sugar can be ascribed to the benzyl group providing a better incipient carbonium ion for nucleophilic attack in the intermediate.

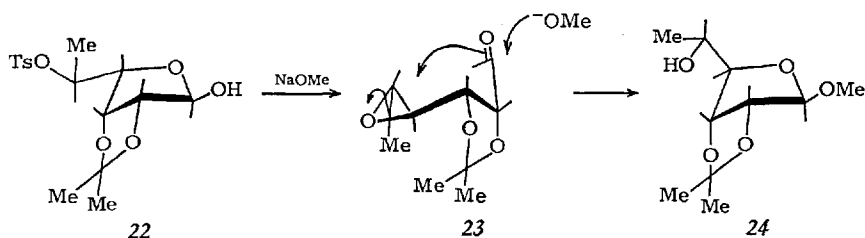


Barker et al. ¹³⁾ have demonstrated a vigorous benzyloxy-group participation for the ethanolysis of 4-*O*-benzyl-1-*O*-toluene-*p*-sulphonyl-pentane-1,4-diol to give 2-methyltetrahydrofuran, benzyl ethyl ether, and toluene-*p*-sulphonic acid. Cyclization to 1,4-anhydropentitol deriv-

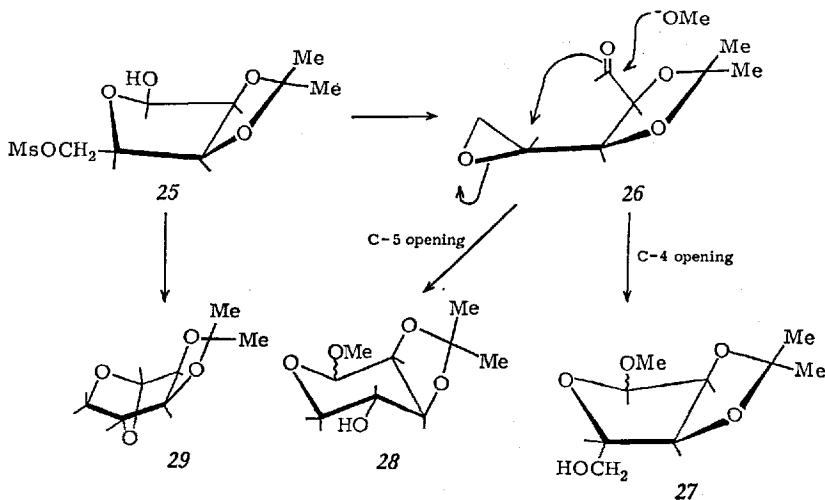
atives also occurred ¹³⁾ on ethanolysis of some related 2,3,4-tri-*O*-benzyl-1,5-di-*O*-toluene-*p*-sulphonylpentitols. The rate of reaction was greatest when the substituents on the tetrahydrofuran ring in the product were *trans*-related, presumably because of the diminution of non-bonded interactions in the transition state. The solvolysis of benzyl 5-*O*-bromobenzene-*p*-sulphonyl-2,3-*O*-isopropylidene- β -D-ribofuranoside (17), in aqueous methanol, proceeded ¹⁴⁾ by both direct and intramolecular displacement reactions. The formation of 5-*O*-benzyl-2,3-*O*-isopropylidene- β -D-ribofuranose (20, R=H) and the corresponding methyl glycoside (20, R=Me) provided clear evidence of benzyloxy-group participation. It is significant that O⁺-CH₂Ph bond cleavage of the oxonium ion (18), leading to the formation of the anhydro-sugar (21), did not occur but, instead, a mesomerically-assisted opening is brought about by the ring-oxygen atom.



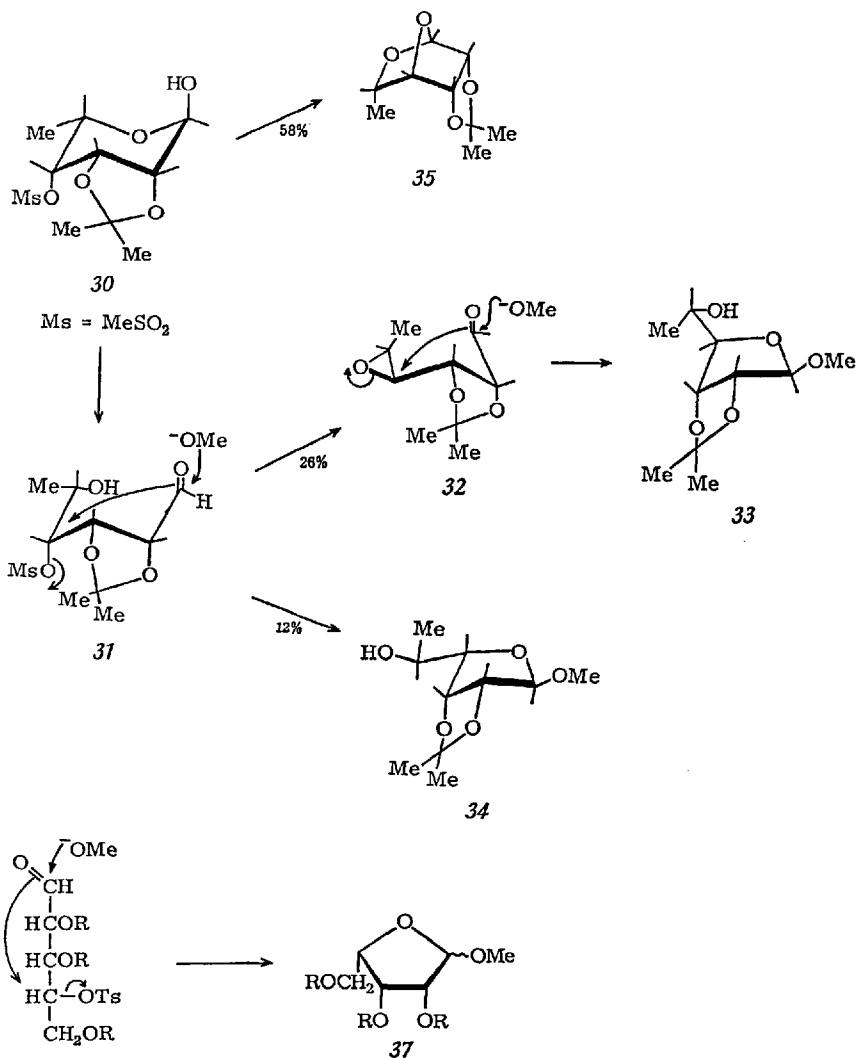
The conversion of 6-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene-5-*O*-toluene-*p*-sulphonyl-L-mannofuranose (22) into methyl 6-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene- β -D-allofuranoside (24) with methanolic sodium methoxide was reported by Levene and Compton ¹⁵⁾ in 1936, but more than twenty years elapsed before an acceptable explanation was produced for the configurational changes at positions 4 and 5. In 1958, Reist et al. ¹⁶⁾ proposed that the reaction proceeded with formation of the acyclic epoxide (23), which



was then opened at C-4 with intramolecular participation by the aldehyde group. 2,3:6,7-Di-*O*-isopropylidene-5-*O*-toluene-*p*-sulphonyl-*D*-glycero-*D*-gluco-heptofuranose ¹⁷ and 2,3-*O*-isopropylidene-5-*O*-methanesulphonyl-*D*-lyxofuranose (25) ^{18,19} undergo analogous rearrangements to give methyl 2,3:6,7-di-*O*-isopropylidene- β -*D*-glycero-*L*-talo-heptofuranoside and methyl 2,3-*O*-isopropylidene- β -*L*-ribofuranoside (27), respectively. In the latter reaction, the intermediate epoxide (26) is also opened at the primary carbon atom to give methyl 2,3-*O*-isopropylidene- α - and β -*D*-lyxopyranoside (28), and some formation of the anhydro-sugar (29) was noted ¹⁹. The potential of this type of reaction in synthesis is illustrated by the transformation of 2,3-di-*O*-benzyl-5-*O*-methanesulphonyl-6-*O*-triphenylmethyl-*D*-glucofuranose into the corresponding anomeric methyl *L*-altrofuranoside derivatives ²⁰. In these and related reactions, participation of the neighbouring aldehyde group is readily recognised by the introduction of a glycosidic substituent into the product.



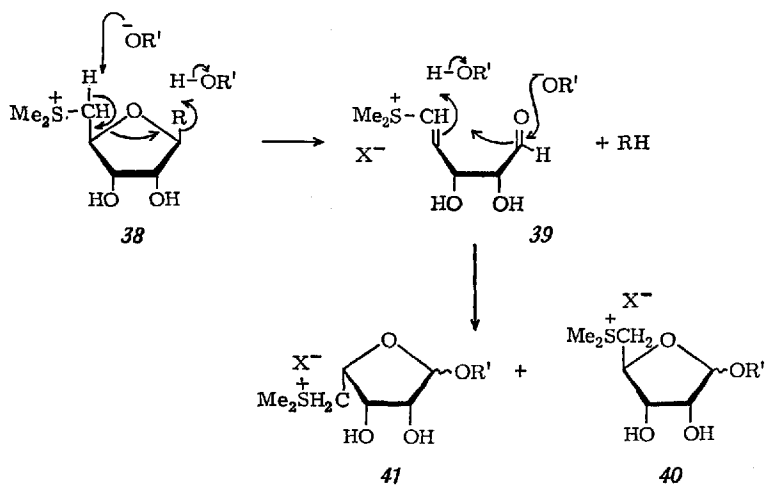
The solvolysis of 6-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene-4-*O*-methanesulphonyl- α -L-talopyranose (**30**), with methanolic sodium methoxide, afforded ²¹ three products which were identified as 1,4-anhydro-6-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene- α -L-mannopyranose (**35**, 58%), methyl 6-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene- α -L-talofuranoside (**33**, 26%), and methyl 6-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene- α -L-mannofuranoside (**34**, 12%). Both of the minor



36 $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$

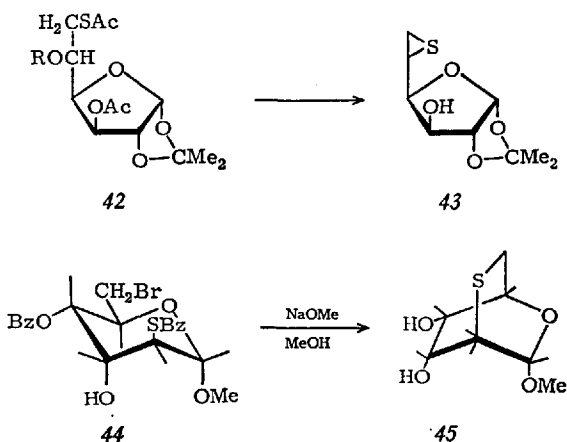
products possess a glycosidic methoxyl group that must have been introduced by way of the acyclic form (31). Participation by the aldehyde group in the opening of an intermediate epoxide (32) readily rationalizes the formation of the L-talofuranoside (33), while its participation in the solvolysis of the methanesulphonyloxy group would account for the formation of the L-mannofuranoside (34). A similar mechanism explains²²⁾ the ready solvolysis of 2,3,5-tri-*O*-benzyl-4-*O*-toluene-*p*-sulphonyl-aldehyde-D-ribose (36), with methanolic sodium methoxide, to give a mixture of the methyl 2,3,5-tri-*O*-benzyl-L-lyxofuranosides (37). It is pertinent to note the predominance of the intramolecular displacement leading to anhydro-sugar (35), even though strong non-bonded interactions are engendered in the transition state between the *endo*-substituents [*cf.* the reaction of sulphonate (22)].

The 5'-sulphonium salts of nucleotides [expressed as the general formula (38)] liberate^{23,24)} the pyrimidine or purine base and the 5-sulphonium salts of both D-ribose (40, R'=H) and L-lyxose (41, R'=H) on treatment with dilute aqueous alkali, and the corresponding methyl glycosides (40 and 41, R'=Me) are formed when the reaction is conducted in methanolic sodium methoxide. Racemisation at C-4 in the products was explained²⁴⁾ by ring-closure of the intermediate (39) with neighbouring aldehyde-group participation as shown. Methyl 5-deoxy-5-dimethylsulphonium-β-D-ribofuranoside iodide (38, R=OMe, X=I) also gave²⁴⁾ a product extensively racemised at C-4 on treatment with methanolic sodium methoxide, thereby demonstrating the correctness of the general mechanism proposed.

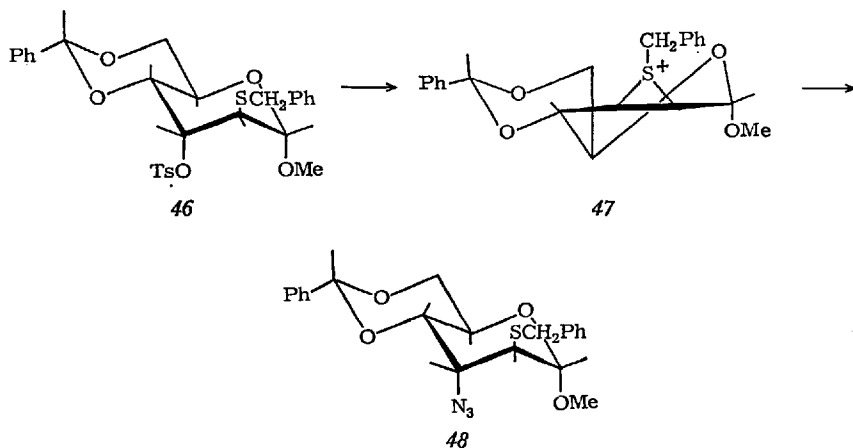


III. Participation by Sulphur Functions

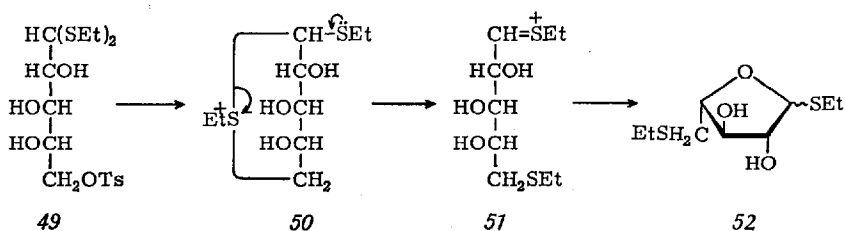
Both RS^- and $\text{S}^\ominus$ provide a strong driving force for neighbouring-group participation, and episulphides are readily formed when the mercaptide ion is generated next to a carbon atom bearing a suitable leaving group. Treatment of 3-*O*-acetyl-6-*S*-acetyl-6-thio-1,2-*O*-isopropylidene-5-*O*-toluene-*p*-sulphonyl- α -D-glucofuranose (42, $\text{R}=\text{Ts}$) with base, for example, afforded ²⁵ the episulphide (43), and the thioalkoxide ion is a powerful enough nucleophile to displace a poor leaving group such as acetate (42, $\text{R}=\text{Ac}$) at C-5. The efficacy of a participating thioalkoxide ion is also shown by the formation of the anhydride (45), which possesses a oxathiabicyclo[2.2.2]octane ring-system constrained in a boat-like conformation, on reaction of methyl 4-*O*-benzoyl-2-*S*-benzoyl-6-bromo-6-deoxy-2-thio- α -D-altropyranoside (44) with methanolic sodium methoxide ²⁶.



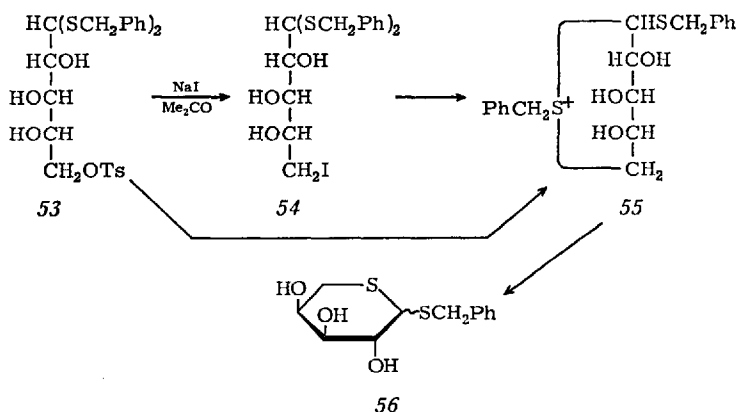
There are numerous examples of participation by a neighbouring alkylthio group in sugars. The azide-exchange reaction of methyl 2-*S*-benzyl-4,6-*O*-benzylidene-2-thio-3-*O*-toluene-*p*-sulphonyl- α -D-altropyranoside (46), for example, gave a product (48) of retained configuration by *trans*-diaxial opening of the intermediate *S*-benzyl-episulphonium ion (47) ²⁷. 5-*O*-Toluene-*p*-sulphonyl-L-arabinose diethyl dithioacetal (49) was converted ²⁸ into a mixture of the ethyl 1,5-dideoxy-5-ethylthio-1-thio-L-arabinofuranosides (52), by an intramolecular displacement, on heating in aqueous solution in the presence of an acid acceptor. Opening of the sulphonium ion (50) is assisted by the mesomeric effect of the second ethylthio group and gives the acyclic ion (51), which



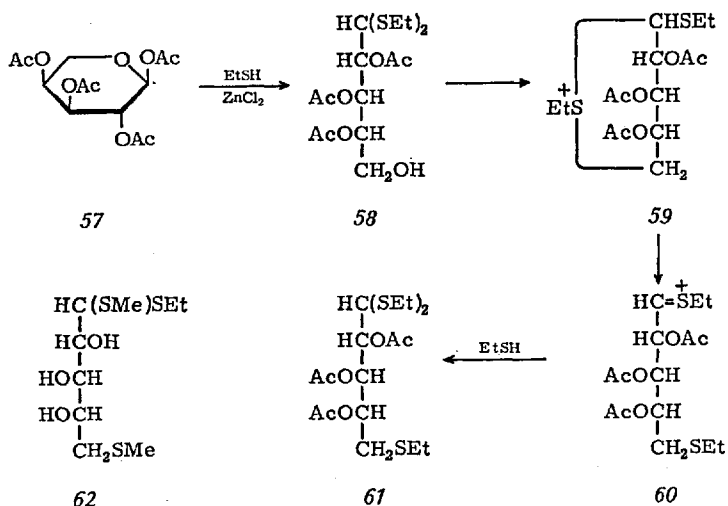
cyclises with the C-4 hydroxyl group to form the products. Benzyl 5-benzylthio-1,5-dideoxy-1-thio- β -L-arabinofuranoside was isolated when the corresponding dibenzyl dithioacetal (**53**) was treated ²⁹⁾ similarly, and is clearly derived by an analogous process. However, the reaction of dibenzyl dithioacetal (**53**) with sodium iodide in acetone yielded ²⁹⁾ the anomeric 1,5-dithiopyranosides (**56**) by $\text{S}^+ - \text{CH}_2\text{Ph}$ bond cleavage of the intermediate ion (**55**). This ion can originate from an intramolecular displacement reaction on either the 6-sulphonate (**53**) or the 6-iodide (**54**), formed by a $\text{S}_{\text{N}}2$ displacement of the sulphonyloxy group with iodide ion.



The formation of 2,3,4-tri-*O*-acetyl-5-*S*-ethyl-5-thio-L-arabinose diethyl dithioacetal (**61**) when α -L-arabinopyranose tetraacetate (**57**) was treated ³⁰⁾ with ethanethiol in the presence of either zinc chloride or boron trichloride was rationalised ³¹⁾ by the sequence of reactions shown; subsequent work (see below) suggests that an orthoester may be inter-

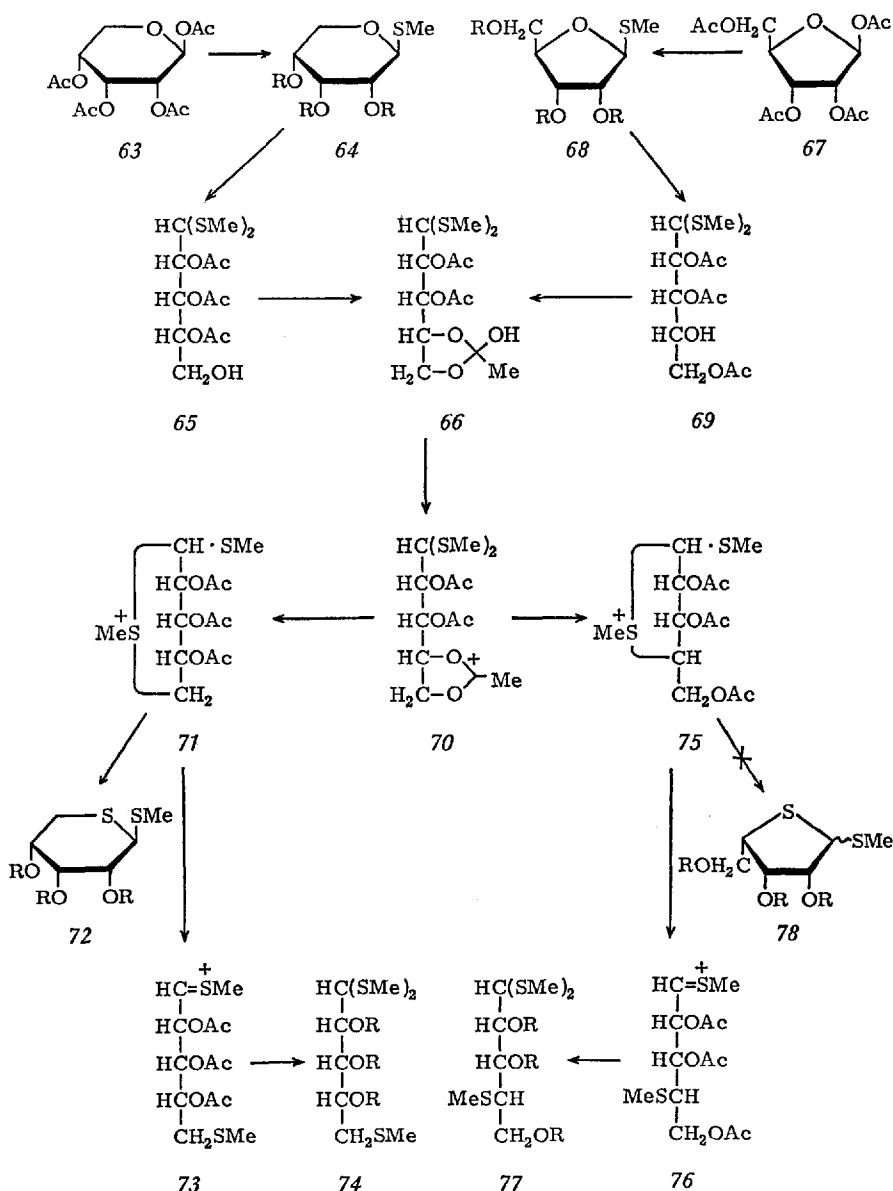


mediate between (58) and (59). The diethyl dithioacetal triacetate (58) gave the same product on similar treatment, and additional support for the proposed mechanism was provided by the isolation ³¹⁾ of 5-S-methyl-5-thio-L-arabinose ethyl methyl dithioacetal (62) after deacetylation of the product from the reaction of 2,3,4-tri-O-acetyl-L-arabinose dimethyl dithioacetal with the ethanethiol-zinc chloride reagent.



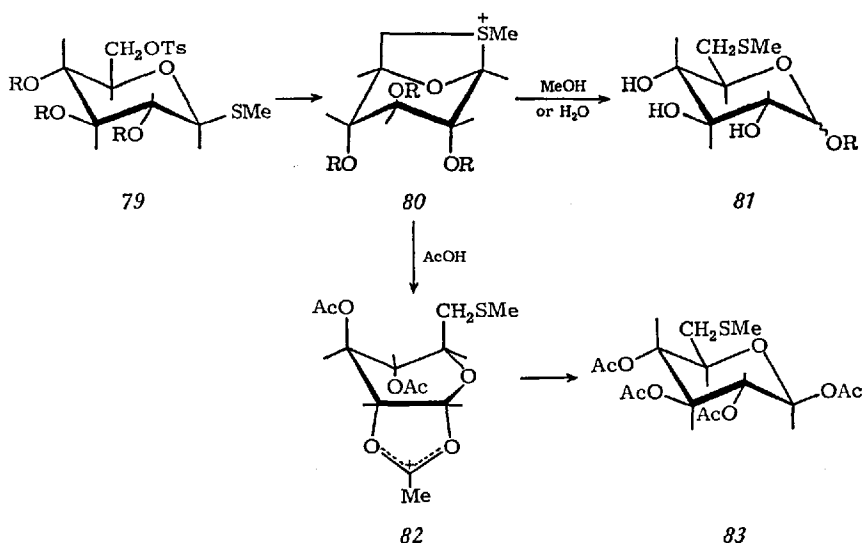
The reaction of β -D-ribofuranose tetraacetate (63) with methanethiol and zinc chloride gave ³²⁾, after deacetylation, methyl 1-thio- β -D-ribofuranoside (64), methyl 1,5-dithio- β -D-ribofuranoside (72, $\text{R}=\text{H}$), 4-S-methyl-4-thio-L-lyxose dimethyl dithioacetal (77, $\text{R}=\text{H}$), and a small

proportion of 5-S-methyl-5-thio-D-ribose dimethyl dithioacetal (74, R=H). The same distribution of products resulted ³²⁾ from prolonged treatment of β -D-ribofuranose tetraacetate (67) with methanethiol and zinc chloride, while brief treatment afforded the dimethyl dithioacetal



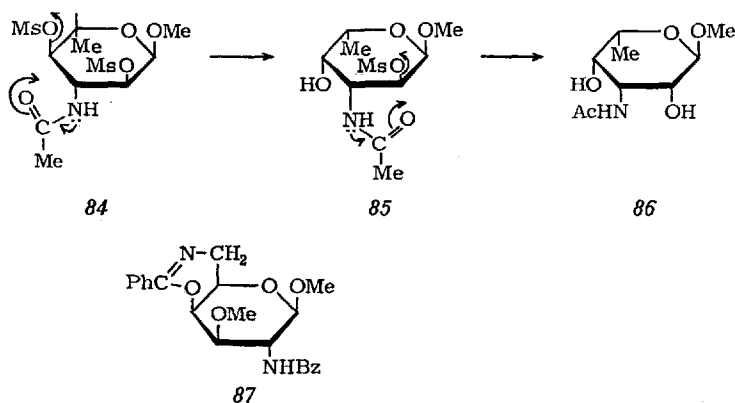
(69) as the major product. The reaction scheme which best accommodated these observations invoked the ortho-acid (66) as the common intermediate, which gave rise to the products by way of the acetoxonium ion (70) and the cyclic sulphonium ions (71) and (75). It is interesting to note the different fates of the sulphonium ions. While the ion (75) is converted into product (77, R=Ac) by a mesomerically-assisted opening, the ion (71) preferentially undergoes demethylation to afford the 1,5-dithiopyranoside derivative (72, R=Ac). 1,4-Dithiofuranosides (78) were not detected among the products, but the reason for these differences is not clear.

Migration of the methylthio group to C-6 occurred ³³⁾ both on hydrolysis and methanolysis of methyl 1-thio-6-*O*-toluene-*p*-sulphonyl- β -D-glucopyranoside (79, R=H) to yield 6-S-methyl-6-thio-D-glucopyranose (81, R=H) and methyl 6-S-methyl-6-thio- α -D-glucopyranoside (81, R=Me, α -form), respectively. In these solvolyses, the sulphonate must react in the unfavourable 1C(D) conformation to form the sulphonium ion (80). The acetylated sulphonate (79, R=Ac) underwent acetolysis at 100 °C to give principally the β -tetraacetate (83), which was considered to arise from solvent attack on the acetoxonium ion (82) formed as a consequence of opening of the sulphonium ion by the C-2 acetoxy group. Acetolysis of methyl 2,3,4-tri-*O*-acetyl-1-thio-6-*O*-toluene-*p*-sulphonyl- β -D-galactopyranoside also proceeded ³³⁾ with migration of the methylthio group and gave mainly 6-S-methyl-6-thio- β -D-galactopyranose tetraacetate.



IV. Participation by Nitrogen Functions

The solvolysis of a vicinal, *trans*-acylamido sulphonate to give a *cis*-acylamido alcohol has been used ⁴⁾ extensively in the synthesis of biologically important amino-sugars. This reaction proceeds ^{1,4)} under essentially neutral conditions with attack of water on a five-membered oxazolinium ion. Typically, methyl 3-acetamido-3,6-dideoxy-2,4-di-*O*-methanesulphonyl- α -L-glucopyranoside (**84**) was converted ³⁴⁾ into the L-galactopyranoside (**85**) on refluxing briefly in aqueous 2-methoxyethanol containing sodium acetate, whereas a prolonged reaction afforded the L-talopyranoside (**86**). In the absence of water and in the presence of a basic reagent, the oxazolinium ion can often be isolated either as a salt or as the free base.

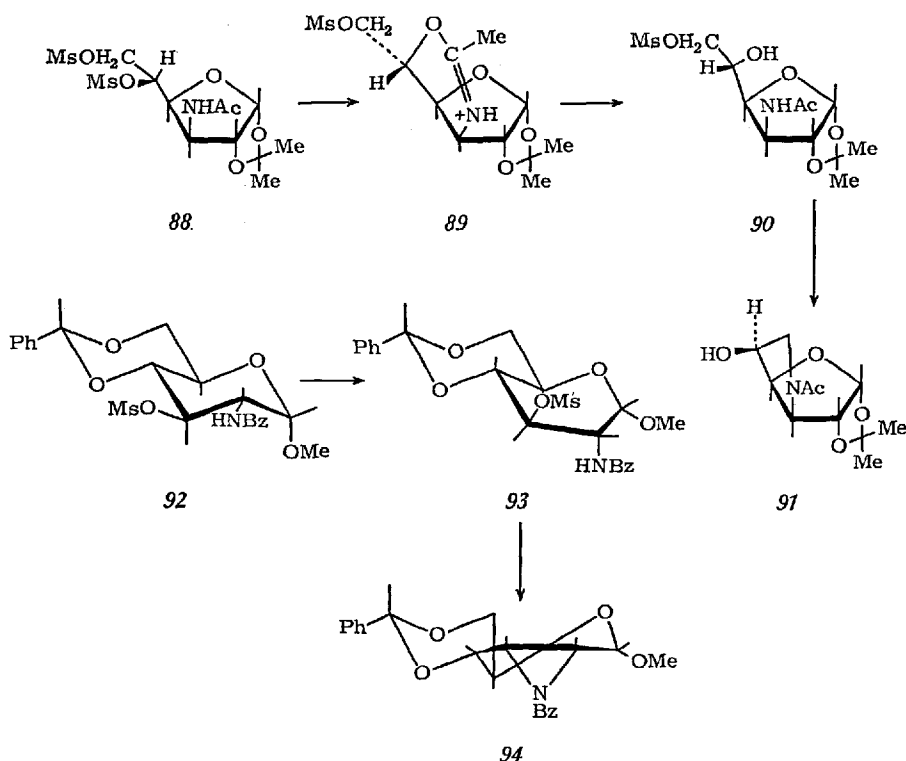


Several examples have appeared recently of acylamido-group participation in the solvolysis of a sulphonyloxy group which does not reside on a vicinal carbon atom. *zu Reckendorf* ³⁵⁾ reported that the solvolysis of methyl 2,6-dibenzamido-2,6-dideoxy-4-*O*-methanesulphonyl-3-*O*-methyl- β -D-glucopyranoside, with ethanolic sodium ethoxide, resulted in an inversion of configuration at C-4 with formation of the six-membered dihydro-oxazine derivative (**87**). On refluxing in *N,N*-dimethylformamide in the presence of sodium benzoate, 5-acetamido-5-deoxy-1,2-*O*-isopropylidene-3-*O*-methanesulphonyl- β -D-arabinofuranose was converted ³⁶⁾ into 5-acetamido-5-deoxy-1,2-*O*-isopropylidene- β -D-lyxofuranose by a reaction proceeding through a six-membered dihydro-oxazinium ion: the intermediate formed from the corresponding 5-benzamido derivative preferentially underwent proton expulsion to give the free base. Intramolecular participation by the 3-acetamido group accounted

for the predominant formation of the primary alcohol, rather than the 5-azido derivative, in the reaction of 3-acetamido-3-deoxy-1,2-*O*-isopropylidene-5-*O*-toluene-*p*-sulphonyl- α -D-xylofuranose with sodium azide in *N,N*-dimethylformamide ³⁷⁾. A related case is the formation of methyl 5-acetamido-5-deoxy-2-*O*-toluene-*p*-sulphonyl- β -D-xylofuranoside when methyl 5-acetamido-5-deoxy-2,3-di-*O*-toluene-*p*-sulphonyl- β -D-ribofuranoside is treated with azide, benzoate, or fluoride ions in *N,N*-dimethylformamide ³⁸⁾. Loss of both the sulphonic ester groups was noted ³⁹⁾ when 3-acetamido-3-deoxy-1,2-*O*-isopropylidene-5,6-di-*O*-methanesulphonyl- α -D-glucofuranose (88) was refluxed in aqueous 2-methoxyethanol, and the product was tentatively identified as 3,6-(acetylepimino)-3,6-dideoxy-1,2-*O*-isopropylidene- β -L-idofuranose (91). It appears that the 3-acetamido group participates first in the solvolysis of the C-5 sulphonyloxy group, causing inversion of configuration at this centre, and subsequently in the solvolysis of the resulting monosulphonate (90) by N-5 participation.

The acylamido group is an ambident nucleophile and considerable interest has centred recently on the formation of epimines by reactions related to that undergone ⁴⁰⁾ by DL-*trans*-2-benzamidocyclohexyl toluene-*p*-sulphonate with base. Prerequisites for this reaction are the formation of the strongly nucleophilic anion of the acylamido group and a *trans*-coplanar arrangement of the participating groups. Carbohydrate epimines are formed from *trans*-acylamidosulphonyloxy systems, often with concomitant oxazoline formation, by the action of either strong base ^{41, 42, 44)} or lithium aluminium hydride ^{41, 43-46)}, but far less forcing conditions are required ⁴⁷⁾ to form epimines from the more acidic *N*-sulphonamido derivatives. Another method involves reduction of a sugar containing an azide group situated *trans* to a vicinal sulphonyloxy group with either hydrazine-Raney nickel ⁴³⁾ or lithium aluminium hydride ⁴⁴⁾.

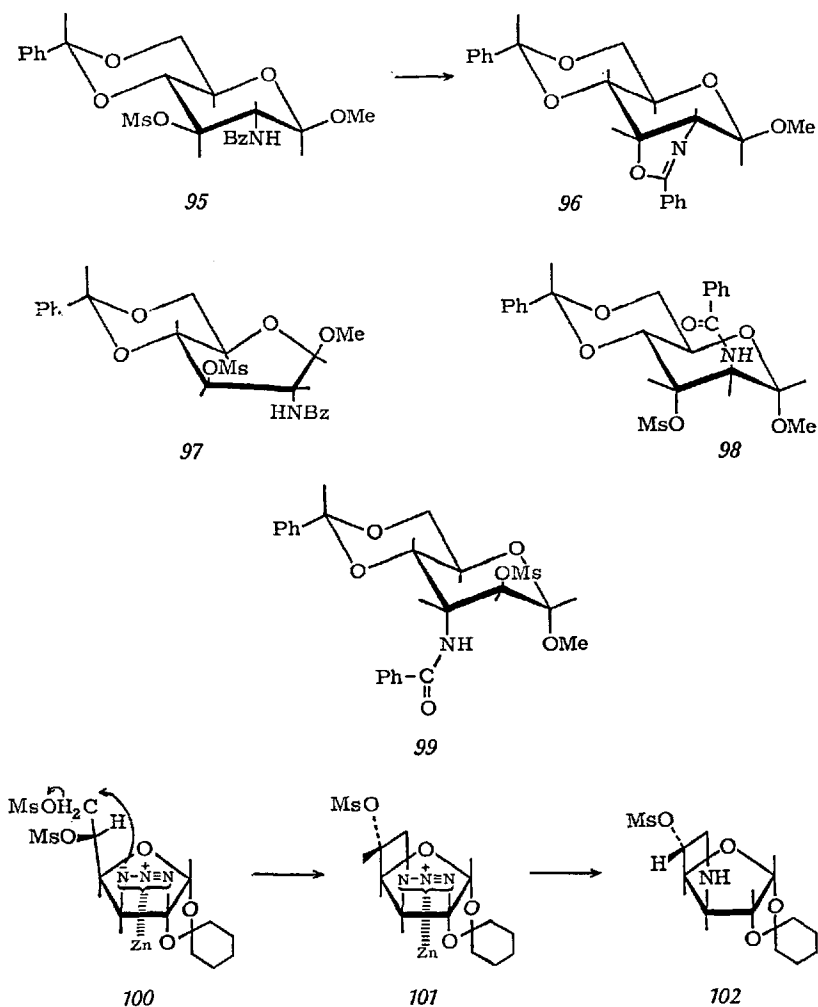
Certain interesting features of these reactions have been noted by Hough et al. ^{41, 44)} with relatively inflexible bicyclic ring-systems. Thus, on solvolysis in strongly basic media, methyl 2-benzamido-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy-3-*O*-methanesulphonyl- α -D-glucopyranoside (92) gave ⁴⁴⁾ predominantly the D-*allo*-epimine (94), together with a small proportion of desulphonylated material, whereas the β -D-anomer (95) yielded ⁴⁸⁾ exclusively the oxazoline (96). The preferences exhibited by compounds (92) and (95) for amide-nitrogen and amide-oxygen participation, respectively, were explained ⁴⁴⁾ on conformational grounds. In order to achieve the necessary *trans*-diaxial relationship of the groups for nitrogen-participation, the compounds must assume a boat-like conformation. The boat conformation (93) of the α -D-glycoside is more favourable than that (97) of the β -D-glycoside in which the 1,3-diaxial interaction between



the methoxyl and methanesulphonyloxy groups is apparently sufficient to constrain it to a conformation having both participating groups equatorial. Thus, epimine formation is precluded for the β -D-glycoside (95), although it is able to form the oxazoline (96) by a process less demanding in its steric requirements. Whereas methyl 2-benzamido-4,6-O-benzylidene-2-deoxy-3-O-methanesulphonyl- α -D-altropyranoside (98) (reacting groups diaxial) afforded a mixture of the D-manno-epimine and the oxazoline in the ratio of approximately 2:1, respectively, on treatment with hot ethanolic sodium ethoxide, the isomeric D-altroside (99) gave exclusively the D-allo-epimine (94)⁴¹. The absence of any oxazoline in the latter reaction was ascribed⁴¹ to unfavourable non-bonded interactions between the substituents at positions 1 and 3 in the C1 (p) conformation, which prevented the amideoxygen atom from attaining a suitable position for participation.

3-Azido-1,2-O-cyclohexylidene-3-deoxy-5,6-di-O-methanesulphonyl- α -D-glucofuranose was converted⁴⁹ into 1,2-O-cyclohexylidene-3,6-di-

deoxy-3,6-epimino-5-*O*-methanesulphonyl- α -D-glucofuranose (102), on treatment with sodium iodide and zinc dust in boiling *N,N*-dimethylformamide, by a process that did not appear to involve exchange of the ester group at C-6 with iodide ion. It was suggested ⁴⁹ that the epimine resulted from intramolecular displacement of the primary methanesulphonyloxy group either by a metallo-azido complex (100) or by an amino group after reduction of the azide.

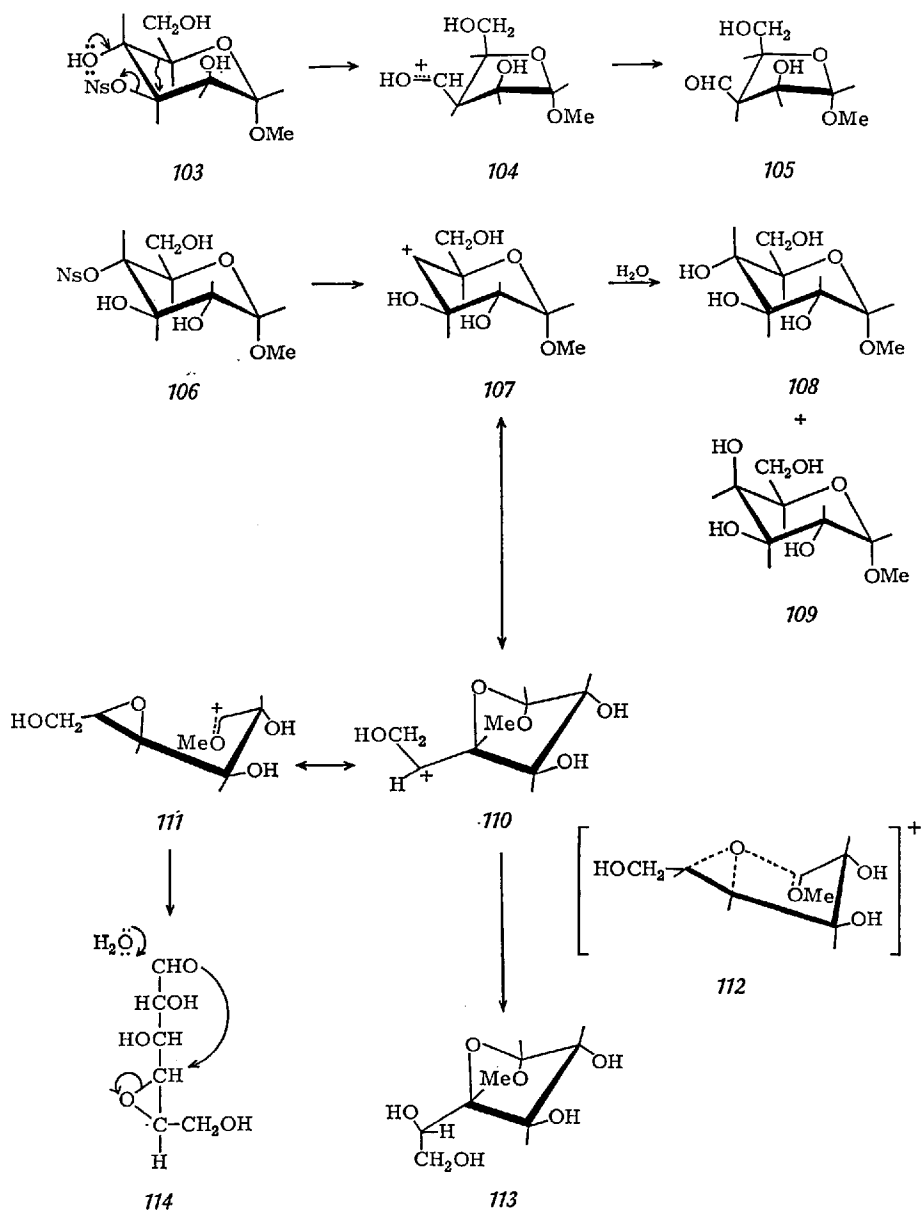


V. Displacements Occurring with Ring Contraction

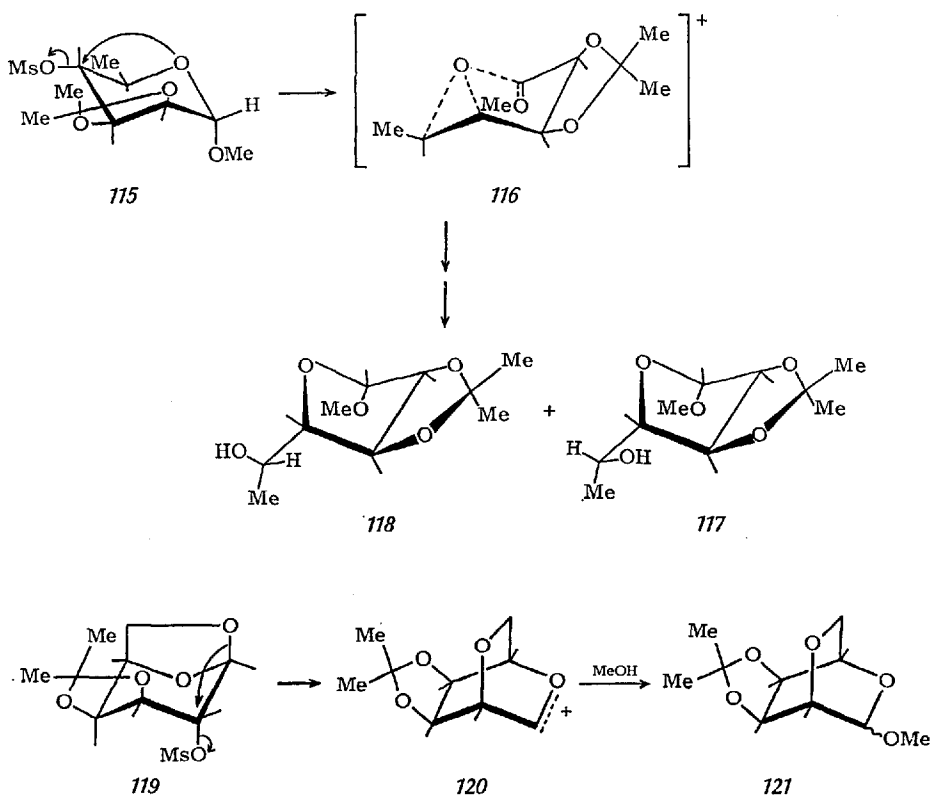
Rearrangement of the carbon skeleton occurs on solvolysis of certain nitrobenzenesulphonates, and there is an obvious similarity between these reactions and diazotisation of the corresponding amino-sugar. Thus, hydrolysis of methyl 3-*O*-nitrobenzene-*p*-sulphonyl- α -D-mannopyranoside (103) in buffered solution proceeded⁵⁰⁾ with migration of the C-4–C-5 bond to give methyl 3-deoxy-3-formyl- α -D-lyxofuranoside (105) (isolated as the hemiacetal), which is also the product of deamination of methyl 3-amino-3-deoxy- α -D-mannopyranoside with nitrous acid. Ring contractions of the Wagner-Meerwein type are also evident⁵⁰⁾ in the hydrolysis of methyl α -D-glucopyranoside 2- and 3-*O*-nitrobenzene-*p*-sulphonates to yield 2,5-anhydro-D-mannose and methyl 3-deoxy-3-formyl- α -D-xylofuranoside, respectively, and in the deaminations of the corresponding methyl glucosaminides^{50–52)}. The steric requirements for ring contraction are that the leaving group and migrating group should have an *anti*-periplanar arrangement. In the example given, the presence of a neighbouring hydroxyl group presumably enables the electronic shift (103) $\rightarrow$ (104) to assist ring contraction.

The products of hydrolysis⁵³⁾ of methyl 4-*O*-nitrobenzene-*p*-sulphonyl- α -D-glucopyranoside (106) were methyl α -D-glucopyranoside (108, $\sim$ 50%), D-glucose ($\sim$ 8%), methyl β -L-altrofuranoside (113, $\sim$ 8%) and methyl α -D-galactopyranoside (109, $\sim$ 8%). The pyranosides (108) and (109) can be accounted for by collapse of the solvated carbonium ion (107) to give predominantly the equatorial product. Rearrangement of carbonium ion (107) may lead to the ions (110) and (111), expressed in the resonance structure (112). The L-altrofuranoside (113) could then arise either by hydration of carbonium ion (110) or from attack on the ion (111) at C-5, with inversion of configuration. It is interesting that methyl α -L-altrofuranoside was one of the products of hydrolysis of methyl 4-*O*-nitrobenzene-*p*-sulphonyl- β -D-glucopyranoside⁹⁾, but in neither series was the C-5 epimer detected. The reaction conditions essentially preclude the formation of D-glucose by hydrolysis of the methyl glycoside (108), and it appears to be formed by intramolecular opening of the epoxide (114), resulting from hydrolysis of the ion (111).

Displacement reactions on methyl 6-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene- α -D-(L)-mannopyranoside 4-sulphonates with ionic nucleophiles such as acetate¹⁰⁾, benzoate⁵⁴⁾, azide^{10,55)}, and thiobenzoate⁵⁶⁾ take place with ring contraction and give, *inter alia*, derivatives of methyl 6-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene- α -D-(L)-talofuranoside. A complete analysis of the products has not been achieved in most cases, but the reaction of methyl 6-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene-4-*O*-methanesulphonyl- α -D-mannopyranoside (115) with acetate ion afforded a reasonable yield of the α -D-talo-



furanoside (117) and β -L-allofuranoside (118) in a ratio of 7:1, respectively, after deacetylation ¹⁰). The mechanism shown reasonably accounts for the presence of these isomers. The inability of mannopyranoside 4-sulphonates to undergo direct displacement with ionic nucleophiles has been ascribed ⁵⁷) to steric inhibition caused by the β -*trans*-axial substituent at C-2, although steric and electronic effects, resulting from the nucleophile's approach from an *endo*-direction with respect to the



bicyclic ring-system, may contribute. Skeletal rearrangement did not occur when the L-enantiomer of (115) was reacted with hydrazine and, after hydrogenation, methyl 4-amino-4-deoxy-2,3-O-isopropylidene- α -L-talopyranoside was isolated in low yield ⁵⁸). The reactivity in this case may be due ⁵⁹) to hydrogen-bonding between the nucleophile and substrate.

The suggestion ⁶⁰⁾ that methanolysis of 1,6-anhydro-3,4-*O*-isopropylidene-2-*O*-methanesulphonyl- β -D-galactopyranose (119) afforded 1,6-anhydro-3,4-*O*-isopropylidene-2-*O*-methyl- β -D-talopyranose as the product is untenable, since the anhydro-sugar would experience considerable steric hindrance in a S_N2 displacement reaction. A re-examination ⁶¹⁾ of this reaction has shown that the true products are the methyl 2,6-anhydro-3,4-*O*-isopropylidene-D-talopyranosides (121), with the β -anomer predominating. These glycosides result from migration of the C-1—O bond, which has a *trans*-diaxial relationship with the sulphonyloxy group, and attack of solvent on the resulting carboxonium ion (120).

An analogous bond migration was evident ⁶²⁾ on deamination of 3,4-di-*O*-acetyl-2-amino-1,6-anhydro-2-deoxy- β -D-glucopyranose with sodium nitrite in aqueous acetic acid, since 1,3,4-tri-*O*-acetyl-2,6-anhydro- β -D-mannopyranose was isolated following acetylation of the products.

VI. References

- 1) Winstein, S., E. Grunwald, R. E. Buckles, and C. Hanson: J. Am. Chem. Soc. 70, 816 (1948). — Winstein, S., E. Grunwald, and L. Ingraham: J. Am. Chem. Soc. 70, 821 (1948). — Winstein, S., and R. Boschan: J. Am. Chem. Soc. 72, 4669 (1950).
- 2) Peat, S.: Advan. Carbohydrate Chem. 2, 37 (1946).
- 3) Lemieux, R. U.: Advan. Carbohydrate Chem. 9, 1 (1954).
- 4) Goodman, L.: Advan. Carbohydrate Chem. 22, 109 (1967).
- 5) Allred, E. L., and S. Winstein: J. Am. Chem. Soc. 89, 3991, 3998, 4008, 4012 (1967).
- 6) Winstein, S., E. Allred, R. Heck, and R. Glick: Tetrahedron 3, 1 (1958).
- 7) Lemieux, R. U., and B. Fraser-Reid: Can. J. Chem. 42, 539 (1964).
- 8) Hughes, N. A., and P. R. H. Speakman: J. Chem. Soc. (C) 1182 (1967).
- 9) Buchanan, J. G., A. R. Edgar, and D. G. Large: Chem. Commun. 558 (1969).
- 10) Stevens, C. L., R. P. Glinski, K. G. Taylor, P. Blumbergs, and F. Sirokman: J. Am. Chem. Soc. 88, 2073 (1966).
- 11) Brimacombe, J. S., and O. A. Ching: Carbohydrate Res. 9, 287 (1969).
- 12) — — J. Chem. Soc. (C) 1642 (1968).
- 13) Gray, G. R., F. C. Hartman, and R. Barker: J. Org. Chem. 30, 2020 (1965).
- 14) Brimacombe, J. S., and O. A. Ching: J. Chem. Soc. (C) 964 (1969).
- 15) Levene, P. A., and J. Compton: J. Biol. Chem. 116, 169 (1936).
- 16) Reist, E. J., L. Goodman, R. R. Spencer, and B. R. Baker: J. Am. Chem. Soc. 80, 3962 (1958).
- 17) Brimacombe, J. S., and L. C. N. Tucker: J. Chem. Soc. (C) 562 (1968).
- 18) —, F. Hunedy, and L. C. N. Tucker: J. Chem. Soc. (C) 1381 (1968).
- 19) — — J. Chem. Soc. (C) 2701 (1968).
- 20) Saeki, H., T. Iwashige, and E. Ohki: Chem. Pharm. Bull. (Japan) 16, 1040 (1968).
- 21) Brimacombe, J. S., F. Hunedy, and A. K. Al-Radhi: Carbohydrate Res. 11, 331 (1969).
- 22) Hughes, N. A., and P. R. H. Speakman: J. Chem. Soc. (C) 1186 (1967).
- 23) Parks, L. W., and F. Schlenk: J. Biol. Chem. 230, 295 (1958).

- 24) Baddiley, J., W. Frank, N. A. Hughes, and J. Wieczorkowski: J. Chem. Soc. 1999 (1962).
- 25) Creighton, A. M., and L. N. Owen: J. Chem. Soc. 1024 (1960).
- 26) Foster, A. B., J. M. Duxbury, T. D. Inch, and J. M. Webber: Chem. Commun. 881 (1967).
- 27) Christensen, J. E., and L. Goodman: J. Am. Chem. Soc. 83, 3827 (1961).
- 28) Hughes, N. A., and R. Robson: J. Chem. Soc. (C) 2366 (1966).
- 29) — private communication.
- 30) Wolfrom, M. L., and T. E. Whiteley: J. Org. Chem. 27, 2109 (1962).
- 31) Hughes, N. A., and R. Robson: Chem. Commun. 1383 (1968).
- 32) —, and S. A. Saeed: Chem. Commun. 1381 (1968).
- 33) Roberts, E. V. E., J. C. P. Schwarz, and C. A. McNab: Carbohydrate Res. 7, 311 (1968).
- 34) Richardson, A. C., and K. A. McLauchlan: J. Chem. Soc. 2499 (1962).
- 35) Meyer zu Reckendorf, W.: Ber. 96, 2019 (1963).
- 36) Hanessian, S.: J. Org. Chem. 32, 163 (1967).
- 37) Brimacombe, J. S., and M. A. Mofti: unpublished results.
- 38) Hildesheim, J., J. Cleophax, S. D. Gero, and R. D. Guthrie: Tetrahedron Letters 5013 (1967).
- 39) Brimacombe, J. S., and J. G. H. Bryan: Carbohydrate Res. 6, 423 (1968).
- 40) Taguchi, T., and M. Kojima: J. Am. Chem. Soc. 81, 4316 (1959).
- 41) Buss, D. H., L. Hough, and A. C. Richardson: J. Chem. Soc. 5295 (1963).
- 42) Christensen, J. E., and L. Goodman: J. Am. Chem. Soc. 82, 4738 (1960).
- 43) Guthrie, R. D., and D. Murphy: J. Chem. Soc. 5288 (1963).
- 44) Gibbs, C. F., L. Hough, and A. C. Richardson: Carbohydrate Res. 1, 290 (1965).
- 45) Barford, A. D., and A. C. Richardson: Carbohydrate Res. 4, 408 (1967).
- 46) Gibbs, C. F., L. Hough, A. C. Richardson, and J. Tjebbes: Carbohydrate Res. 8, 405 (1968).
- 47) Baker, B. R., and T. L. Hullar: J. Org. Chem. 30, 4053 (1965). — Ali, Y., A. C. Richardson, C. F. Gibbs, and L. Hough: Carbohydrate Res. 7, 255 (1968).
- 48) Meyer zu Reckendorf, W., and W. A. Bonner: Ber. 95, 1917 (1962).
- 49) Ohruji, H., and S. Emoto: Carbohydrate Res. 10, 221 (1969).
- 50) Austin, P. W., J. G. Buchanan, and R. M. Saunders: J. Chem. Soc. (C) 372 (1967).
- 51) Inoue, S., and H. Ogawa: Chem. Pharm. Bull. (Japan) 8, 79 (1960).
- 52) Bera, B. C., A. B. Foster and M. Stacey: J. Chem. Soc. 4531 (1956).
- 53) Austin, P. W., J. G. Buchanan, and D. G. Large: Chem. Commun. 418 (1967).
- 54) Webber, J. M.: private communication.
- 55) Hanessian, S.: Chem. Commun. 796 (1966).
- 56) Stevens, C. L., R. P. Glinski, G. E. Gutowski, and J. P. Dicherson: Tetrahedron Letters 649 (1967).
- 57) Ali, Y., and A. C. Richardson: J. Chem. Soc. (C) 1764 (1968).
- 58) Jarý, J., P. Novák, Z. Ksandr, and Z. Samek: Chem. Ind. (London) 1490 (1967). — Jarý, J., and P. Novák: Collection Czech. Chem. Commun. 33, 1744 (1968).
- 59) Chatterjee, A. K., D. Horton, and J. S. Jewell: Carbohydrate Res. 7, 212 (1968).
- 60) Kent, P. W., D. W. A. Farmer, and N. F. Taylor: Proc. Chem. Soc. (London) 187 (1959).
- 61) Hughes, N. A.: Chem. Commun. 1072 (1967).
- 62) Micheel, F., W. Neier, and T. Riedel: Ber. 100, 2401 (1967).

Newer Observations on the Synthesis of O-Glycosides

Dr. R. J. Ferrier

Department of Chemistry, Birkbeck College, University of London, Malet Street,
London, W. C. 1, England

Contents

A. Introduction	390
B. Alcoholysis of Free Sugars	390
1. Formation of Furanosides	393
2. Anomerisation of Furanosides	397
3. Furanoside to Pyranoside Isomerisation	398
4. Anomerisation of Pyranosides	400
5. Some Applications	402
C. Glycosylations with Glycosyl Halides	402
1. General	402
2. Approaches to Syntheses of α -Glucopyranosides and Related Compounds	406
3. Syntheses of Glycosyl Halides	410
D. Glycosylations Involving Anomeric Displacements of Groups other than Halides	410
1. 1,2-Orthoesters	410
2. 1,2-Oxazolines	414
3. Glycosyl Esters	415
4. 1,2-Anhydrides	417
E. Anomerisations and Transglycosidations	418
1. Anomerisations	418
2. Transglycosidations	419
F. Syntheses from Unsaturated Compounds	420
1. Addition Reactions	420
2. Rearrangement Reactions	423
G. Direct Substitution of Anomeric Hydroxyl Groups	424
H. The Synthesis of Specific Classes of Glycosides	425
1. Furanosides	425
2. α -Glucopyranosides	425
3. Aryl Glycosides	426
4. Polysaccharides	426
I. References	426

A. Introduction

The synthesis of glycosides has always presented to carbohydrate chemists the greatest single challenge, and one which has grown with the general developments in the subject. Requirements for compounds of increasing complexity necessitate the availability of synthetic methods of increasing sophistication, and the search continues for procedures which allow the efficient condensation of glycosylating agents with equimolar proportions of aglycones, and which result in the formation of products with high specificity in ring size and in anomeric configuration.

Since the traditional synthetic methods have been described in many texts ¹⁾ a minimum of background will be given in this Chapter; rather, newer work and less well-known results which have led to deeper understanding of these reactions or to other approaches to the subject will be dealt with; in particular the complex mechanism of the alcoholysis of sugars is pursued in detail. Only the synthesis of oxygen-linked compounds, and only reactions involving the anomeric centre will be considered. The preparation of specific glycosides by modification (other than anomerisation) of available glycosides will be ignored. Of special interest are the recently developed method for obtaining 1,2-*trans*-glycosides from orthoesters (p. 410), and an α -glucoside synthesis from a 2-deoxy-2-nitroso glycosyl chloride derivative (p. 421).

In section H notes are appended on the preparation of specific classes of glycosides — furanosides, α -glucosides, aryl glycosides and polysaccharides.

B. Alcoholysis of Free Sugars

The treatment of free sugars with alcohols in the presence of acid catalysts is the procedure most commonly used to prepare simple alkyl glycosides of the type frequently used in synthetic work. Although this is one of the oldest and most widely used reactions of carbohydrates it has not, until recently, been investigated in any detail on account of the variety of competing processes involved and the complexities of the products. Alternatively, the reverse reaction, the acid catalysed hydrolysis of glycosides, which is appreciably easier to study because of the single products obtained, has been the subject of many detailed studies and is now well documented and understood.

It had been known since *Emil Fischer's* time that the glycosidation reaction was complex and that different products were obtainable under

different conditions. In 1932 *Levene* and his colleagues ²⁾ developed a semi-quantitative picture of the reaction using ingenious experiments in which polarimetry and rates of hydrolysis of products were used to analyse the reaction products. From their well-known studies it was established (see Fig. 1 for D-xylose) that sugars in general react firstly to give furanosides which then give way to the more stable pyranosides. With these methods no information was obtainable on the significance of the individual anomers or on the possible presence of the dimethyl acetals which *Fischer* had considered to be probably intermediates. However, these observations, carried out on nine aldoses, provided the most important information necessary for the practical syntheses of glycosides and many compounds, notably furanosides, have subsequently been prepared by utilisation of the early results.

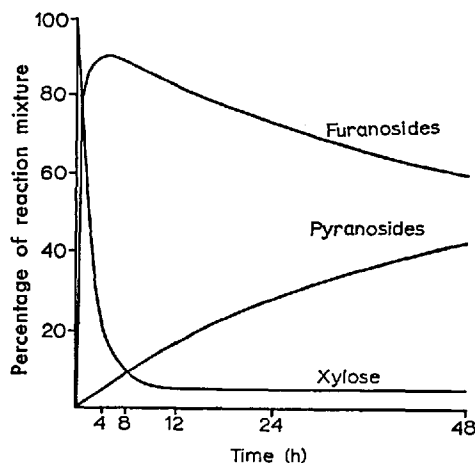


Fig. 1. Components in the reaction between D-xylose and methanolic hydrogen chloride (0.5%) at 25 ° (Product hydrolysis studies)

Further advances in the understanding of the reaction had to await the availability of analytical methods which distinguish between all the products, and in 1954 *Mowery* and *Ferrante* ³⁾ first used chromatographic techniques to examine the course of the methanolysis of D-galactose, and although they refined the earlier results, the column separatory methods they used were too inaccurate and inconvenient for precise work. Subsequently, the major development came when *Bishop* and his colleagues utilised gas-liquid chromatographic methods which proved highly suited

to the accurate quantitative analysis of mixed products of methanolysis of sugars. Initially, the methanolysis of D-xylose was investigated by examination of the trimethyl ethers of the glycosides (corrections being applied for compounds derived from unreacted sugar) and the results illustrated in Fig. 2 were obtained ⁴⁾.

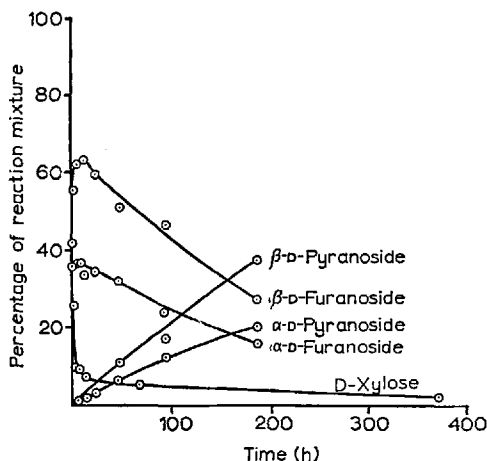
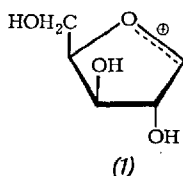


Fig. 2. Components in the reaction between D-xylose (2%) and methanolic hydrogen chloride (0.5%) at 25 ° (Gas-liquid chromatographic studies). From Can. J. Chem. 40, 224 (1962) (by permission)

With the detailed information available from this experiment, and from analogous experiments with the various reaction components, it was shown that the methanolysis of xylose comprised four individual reactions: (I) the formation of furanosides from the free sugar; (II) the anomerisation of the furanosides; (III) the ring expansion of the furanosides, and (IV) the anomerisation of the resulting pyranosides. In extensions of the work it was found that the same distinguishable processes occurred with the other pentoses ⁵⁾ and with D-glucose, D-mannose and D-galactose ⁶⁾; in each case the rates of all the individual reactions were determined either directly or by use of equilibrium information which also provided important data on the relative stabilities of a wide range of isomers. More significantly, from the viewpoint of the present discussion, insight was gained into the mechanisms operating at each of the four steps.

1. Formation of Furanosides ^{a)}

On the grounds that furanosides anomerise and hydrolyse very much more readily than do the corresponding pyranosides, *Bishop and Cooper* ⁴⁾ assumed that the first step in the glycosidation process is the methanolysis of the furanose form of the free sugar, and they visualised, without evidence, a unimolecular process proceeding by way of a stabilised cyclic ion (1). In support of this they observed ⁵⁾ that for xylose, lyxose and ribose the furanoside formation rates (3,1,12 respectively) correlated with the furanoside contents at equilibrium (see Table 3) and hence, presum-



ably, with the proportions of furanose free sugars available. This, however, leads to the prediction ⁵⁾ that arabinose should methanolyse fastest of the pentoses, and the experimentally determined order is ribose > xylose > arabinose > lyxose ²⁾, which was independently noted to be the order in which 1,4-anhydropentitols are formed from pentitols ⁷⁾. *Heard and Barker* ⁷⁾ therefore considered the possibility that related processes, i.e., the ring closure of acyclic species might be involved in the rate-determining step of both reactions and that the furanosides were derived — as *Fischer* had proposed — from the dimethyl acetals. They therefore sought the acetals in the methanolysis products of D-arabinose and D-galactose and with isotopic dilution techniques showed them to be present, but in insufficient quantity (maximum ca. 1%) to account for their being intermediates in the formation of the furanosides, and the authors were, in consequence, led to the belief that the acyclic hemiacetals may be the initial reaction products.

At the same time, in this laboratory, we detected the dimethyl acetals of D-xylose and D-glucose by chromatographic resolutions of the products of methanolysis of ¹⁴C labelled free sugars, and we have, likewise, concluded that they are not primary products but are formed either concurrently with the furanosides or, more probably, from them ⁸⁾. Fig. 3 illustrates the variations of the main components of the reaction of D-xylose as determined by radiochemical counting of the chromatographically resolved components (the pyranosides were unresolved under the conditions used), and in Fig. 4 the concentration of the acetal is

^{a)} This and the subsequent steps have been authoritatively discussed by *Capon* ^{6a)}.

shown. With very dilute acid it was possible to examine the early stages of the reaction in detail, and from this experiment came the finding that the acetal is formed after the α -furanoside (Fig. 5) and apparently from it.

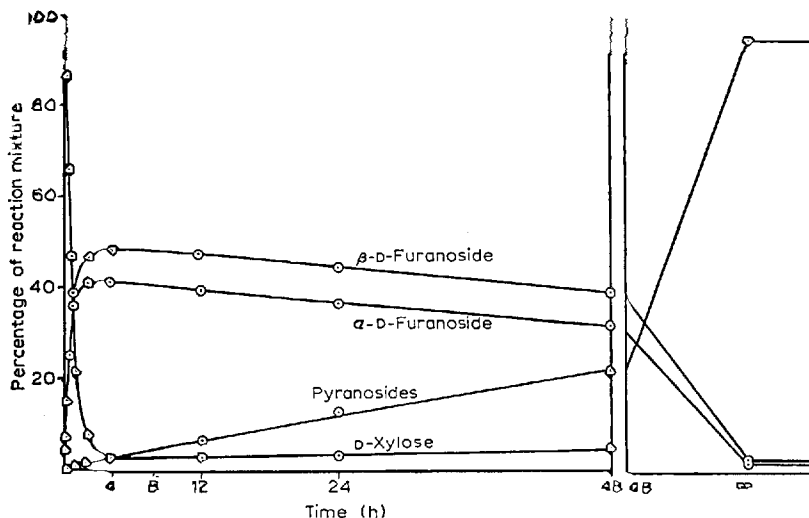


Fig. 3. Components in the reaction between D-xylose (1%) and methanolic hydrogen chloride (0.5%) at 25 ° ("Radiochemical Studies"). From Carbohydr. Res. 6, 75 (1968) (by permission)

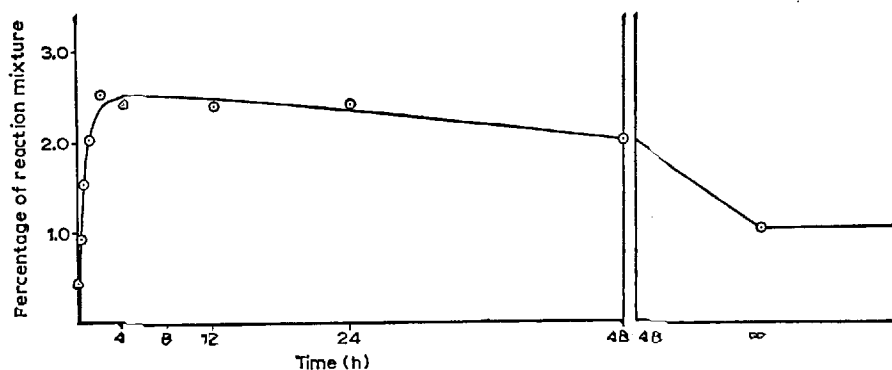


Fig. 4. The concentration of D-xylose dimethyl acetal in the reaction between D-xylose (1%) and methanolic hydrogen chloride (0.5%) at 25 °. From Carbohydr. Res. 6, 75 (1968) (by permission)

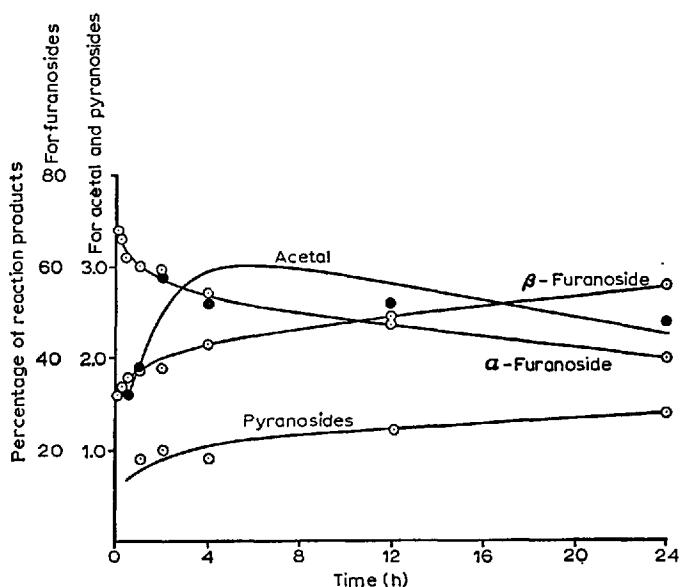
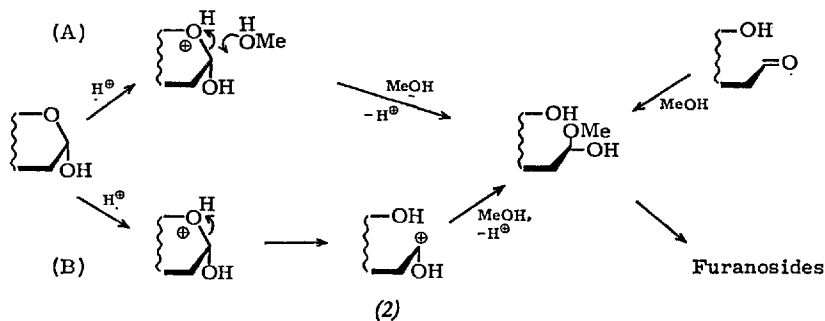


Fig. 5. The first products of the reaction between D-xylose (1%) and methanolic hydrogen chloride (0.01%) at 35 °. From Carbohyd. Res. 6, 75 (1968) (by permission)

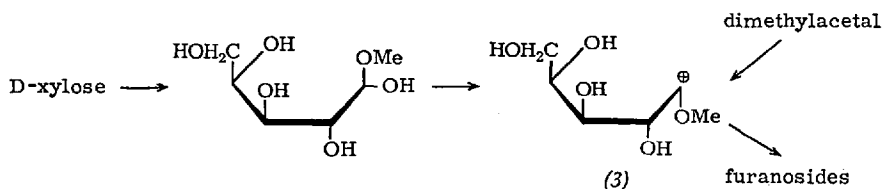
As in *Heard and Barker's* work ⁷⁾ no evidence relating to the significance of the hemiacetal was obtained, but the attractions of a mechanism involving such an intermediate are appreciable:

(I) hemiacetals can be formed from all modifications of free sugars (Scheme 1) by synchronous or two-step processes [(A) or (B)], so it is not necessary to invoke the presence of furanoses [which presumably, if formed, would arise from pyranoses by a mutarotation step involving



Scheme 1

ion (2)]; (II) hemiacetals would react rapidly to give five- and not six-membered cyclic products (see later); and (III) the effects observed ⁷⁾ on changing configurations at C-2, C-3 and C-4 are as expected for the ring closure of an acyclic intermediate. In addition it was shown that on methanolysis D-xylose dimethylacetal gave the furanosides in the same initial ratio as does xylose itself, suggesting that both compounds could react by way of the ion (3) as illustrated in Scheme 2 ⁸⁾. However a disadvantage associated with this proposal is that D-glucose dimethyl-



Scheme 2

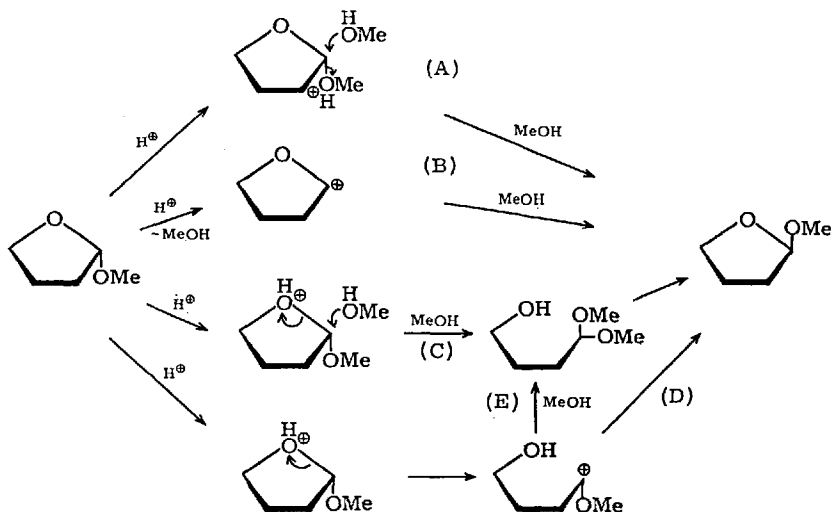
acetal is believed to react under methanolysis conditions to give furanosides by a concerted mechanism ⁹⁾, so the identity of the ratios may be fortuitous and cannot be taken as strong evidence in favour of the hemiacetal pathway. If concerted mechanisms operate in both cases it would seem unlikely that the acetal on the one hand, and the hemiacetals (diastereoisomers would be expected) on the other, would give the furanosides in the same proportions. However, both give initially more of the thermodynamically less stable α -glycoside than β -isomer which, although difficult to explain (unless the hydroxyl group at C-2 directs the aglycone group into a *cis* relationship by a hydrogen bonding attraction), further stresses the similarity of the free sugar and dimethylacetal reactions, and again suggests the feasibility of the process illustrated in Scheme 2.

This last observation that the α -furanoside predominates initially might, however, also help to substantiate the furanose to furanoside mechanism since the more stable β -furanose would give mainly the α -glycoside in a synchronous displacement reaction; it would, alternatively, seem unlikely that, if such a displacement occurred by way of the cyclic ion (1), the reaction would result in a predominance of α -furanoside.

There seems to be, therefore, no firm evidence to allow a distinction to be made between the furanose and hemiacetal mechanisms of furanoside formation, nor can it be assumed that one of these routes will be consistently favoured; it is highly probable that different sugars will favour the different pathways to varying degrees.

2. Anomerisation of Furanosides

Five mechanisms are possible for this process (Scheme 3): direct alcohol attack at C-1 after O-1 protonation (A); the related two stage process by way of a cyclic carbonium ion (B); solvent attack at C-1 after ring



Scheme 3

oxygen protonation to give the acetal which can then cyclise (C); and the related two step procedure involving an acyclic C-1 carbonium ion which may either cyclise (D) or give the acetal prior to cyclisation (E). Determination of the source of the aglycone in the initial products provides a test for route D and in applying this *Capon et al.*¹⁰ carried out anomerisations of methyl β -D-glucofuranoside in [^{14}C]-methanol and found that label was incorporated into the product which they concluded indicated that route D was not the course taken by the reaction. This just established, however, that route D is not the exclusive pathway. Better evidence was obtained with n.m.r. methods¹¹ by solvolysing the same glycoside in [$^2\text{H}_4$]-methanol and finding that the α -compound initially formed contained a methyl group derived from the solvent. The procedure used involved following the anomerisation by observing the build-up of the resonance of the anomeric proton of the α -isomer and noting the absence of a signal derived from the aglycone of this product. The evidence so obtained, together with the finding of a negative entropy of activation for the process, was taken as support for paths (A) or (C) (Scheme 3), but no distinction could be made between them.

After anomerisation and before initiation of the ring-expansion process, the α - and β -glucofuranosides were found to be present in a *pseudo*-equilibrium in the ratio 1:1.7¹⁰ which agrees with the value obtained by radiochemical methods⁸, and with that observed by *Bishop* and *Cooper* for the methyl xylofuranosides⁴. However, the ratio for the xylosides was found in the isotope work⁸ to be 1:1.2 (1:1.3 for ethyl xylofuranosides) regardless of whether they were derived from xylose or either of its methyl furanosides. A further relevant observation made with these furanosides was that acetal was formed during their anomerisation indicating that pathways (C) and (E) (Scheme 3) are open.

From their kinetic results *Bishop* and collaborators^{5,6} calculated the velocity constants of the furanoside anomerisations of their seven aldoses (Table 1), and rationalised them in terms of ring conformations and group interactions. Thus, for example, in the extreme cases methyl α -D-arabinofuranoside (4), having the fewest non-bonded steric interactions, is the most stable pentofuranoside, while methyl β -D-lyxofuranoside (5), having the least stable ring, reacts most rapidly.

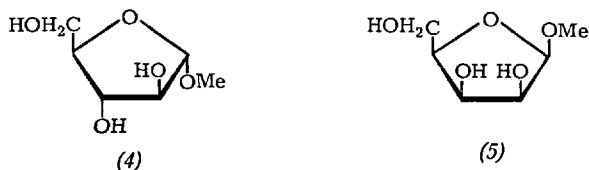
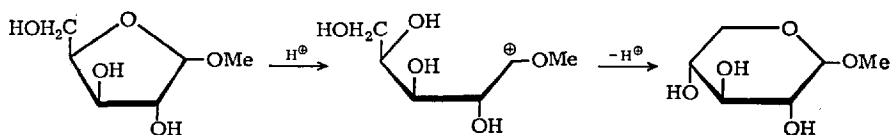


Table 1. *First order rate constants for methyl furanoside anomerisations (2% solution in 0.01% methanolic hydrogen chloride at 35 °C)*

Sugar	$k_{\alpha \rightarrow \beta}$	$k_{\beta \rightarrow \alpha}$	α ; β equilibrium ratio
Ribose	11.3	3.4	23:77
Arabinose	1.39	4.35	76:24
Xylose	49	29	37:63
Lyxose	small	large	very large
Glucose	8.7	5.8	40:60
Mannose	small	8.5	large
Galactose	2.3	0.9	28:72

3. Furanoside to Pyranoside Isomerisation

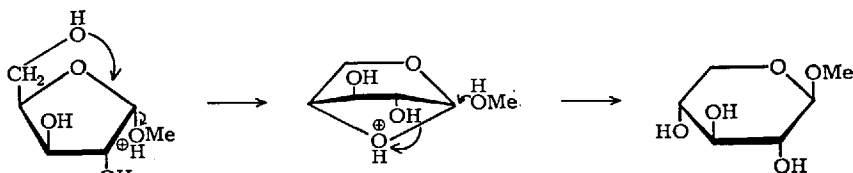
Basically the two possible courses for this reaction are (a) concerted processes in which cleavage of C-1—oxygen bonds occur with “pushing” assistance from O-5 or the solvent, and (b) a cyclic ion mechanism (e.g., Scheme 4). *Bishop* and *Cooper*⁴ first speculated on this after noting that



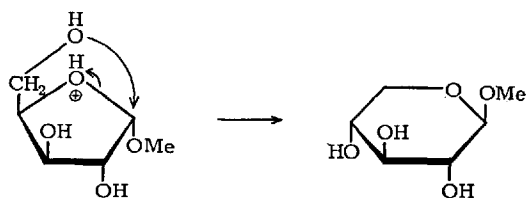
Scheme 4

the α , β -furanoside ratio of the reacting methyl xylosides was identical to the α , β -ratio of the pyranoside products, and they favoured acyclic C-1 carbonium ion intermediates which ring closed by undergoing attack from O-5 before rotation about the C-1, C-2 bond could occur; thus two conformations of the one ion were believed to react specifically to give different products, and the ring expansions were thought to proceed with retention of configuration. This conclusion is, however, invalidated by the fact that the furanosides anomerise faster than they ring expand so the nature of the species undergoing ring expansion cannot be determined ¹⁰). To substantiate the point that methyl α -D-xylofuranoside gave the α -D-pyranoside, they carried out the reaction of the pure α -furanoside in dioxane and did obtain the α -pyranoside, but since the anomerisation reaction is apparently (and so far inexplicably) selectively disfavoured in this solvent this evidence is inadmissible. In the ethanolysis of xylose ⁸) the equilibrated α , β -furanoside, and the initial pyranoside ratio were unequal (1:1.3 and 1:1.9, respectively) so the identical ratio obtained by gas chromatography of the methanolysis products was fortuitous.

Capon et al. ¹⁰) considered an acyclic ion mechanism of the type invoked by *Bishop and Cooper* ⁴), and also a concerted process involving attack at C-1 by O-5 and the formation of 1,4-anhydroaldopyranoses which, they pointed out, should solvolyse to give β -products (e.g., Scheme 5, for xylosides). These are in practice formed predominantly ⁶) (although the original authors ¹⁰) concluded they had mainly α -products), but it seems unlikely that the reactions will proceed by way of such strained intermediates. A closely related and attractive mechanism which was mentioned by *Bishop and Cooper* ⁴) involves possible O-5 attack at C-1 with the simultaneous cleavage of the C-1, ring oxygen bond (Scheme 6). This would also proceed by way of the α -anomer in



Scheme 5



Scheme 6

the cases of the aldofuranosides, and the gluco- and manno-furanosides and would tend to give β -products. With the methyl galactofuranosides which have the alternative configuration at C-4 the opposite would apply and the α -pyranosides would be favoured. From Table 2 it can be seen that for all the sugars for which information is available (with the exception of ribose and arabinose), more of the pyranoside predicted on the basis of concerted processes is formed initially than is present in equilibrated mixtures, and it is therefore concluded that the expansions may well be subject to synchronous mechanisms.

Capon has pointed out that the dimethyl acetal may be the reaction intermediate and may afford pyranosides by two-step processes ^{6a}).

Table 2. *Proportions of β -pyranosides formed during the ring-expansion reactions and present at equilibrium*

Sugar	Formed Initially	At Equilibrium	Anomer expected on the basis of a concerted mechanism
Ribose	79	85	β
Arabinose	65	65	β
Xylose	61	32	β
Lyxose	26	10	β
Glucose	55	33	β
Mannose	15	6	β
Galactose	18	26	α

4. Anomerisation of Pyranosides

Bishop and his colleagues ^{5,6}) were again able to calculate the relative reactivities of the various methyl aldopyranosides in anomerisations, and to obtain equilibrium values for anomers, but they did not ascertain the mechanisms of the reactions involved; other experiments have however helped to make this the best understood step in the glycosidation process. As with the furanosides, the reaction can proceed by way of

cyclic or acyclic intermediates, and the best evidence available indicates that the former are favoured since it was shown by carrying out methanolyse of methyl α - and β -D-glucopyranosides in $[^2\text{H}_4]$ -methanol that all anomerisation products contained methyl groups derived from the solvent ¹¹). In closely related work involving parallel reactions of radioactive ethyl α - and β -D-xylopyranosides in ethanol, and the unlabelled glycosides in ^{14}C labelled ethanol, it was again shown that solvent was incorporated from the outset, and consequently that an acyclic ion which recycled could not have been the intermediate ¹²). In both sets of experiments ^{11,12}) displacements were found to occur mainly with configurational inversion, and mechanisms involving dialkyl acetals as intermediates can be ruled out as these are known to give furanosides as first products.

The pyranose anomerisation rates were also interpreted in terms of ring stabilities with important emphasis being placed on the quantitative significance of the anomeric effect which was determined to be 1.2 kcal/mole for methyl pyranosides in methanol ^{5,6}). Substitution at positions 2 or 3 of xylose and arabinose enhanced significantly the furanoside contents of equilibrated mixtures — an effect ascribed to the greater *trans*-vicinal group interactions involved in six-membered rings (dihedral angle 60° for the usual equatorial, equatorial arrangement) than in five-membered cyclic compounds ($120^\circ \pm \text{ca. } 30^\circ$) ⁵). Equilibrium compositions of glycoside mixtures are given in Table 3.

Table 3. *Compositions of methyl glycoside mixtures at equilibrium (35 °C)*

Sugar	α - Furano- side	β - Furano- side	Total	α - Pyrano- side	β - Pyrano- side	Total
D-Ribose	5	17	22	12	66	78
D-Arabinose	22	7	29	24	47	71
2-O-Methyl-D-arabinose			67			33
3-O-Methyl-D-arabinose			51			49
2,3-Di-O-methyl-D-arabinose			75			25
D-Xylose	2	3	5	65	30	95
2-O-Methyl-D-xylose			13			87
3-O-Methyl-D-xylose			9			91
2,3-Di-O-methyl-D-xylose			16			84
D-Lyxose	1	0	1	89	10	99
D-Glucose	0.6	0.9	1.5	66	32.5	98.5
D-Mannose	0.7	0	0.7	94	5.3	99.3
D-Galactose	6	16	22	58	20	78

5. Some Applications

As a consequence of the work described above the main features of the alcoholysis of the parent aldoses are now understood, and in particular, the earlier finding of *Levene* and his colleagues ²⁾ that the formation of furanosides occurs under kinetic control and is followed by their isomerisation to pyranosides has been fully confirmed. Indeed this knowledge is regularly applied in the synthesis of furanosides, and the general approach of treating sugars under very mild conditions with alcohols in the presence of acidic catalysts offers the best general means of preparing such compounds. Thus, for example, methyl α - and β -L-fucofuranoside have been isolated after such treatment followed by cellulose column chromatographic separation ¹³⁾. When the parent monosaccharides are specifically substituted or modified in some other way changes can result in the course and outcome of alcoholyses. No detailed quantitative investigations or comparative studies have been carried out on such modified derivatives — except on the methyl ethers noted in Table 3 — but qualitative information has been obtained in several instances; observations and comments on some of these are given in Table 4.

C. Glycosylations with Glycosyl Halides

1. General

The basic features of the well known Koenigs-Knorr reaction and its application in glycoside synthesis will not be reviewed here (for general surveys see refs. ¹⁾ and ²⁴⁾, instead, newer results which relate to this procedure will be discussed. In the broadest terms it can be taken that glycosyl halides, having an acyloxy or other potential participating group at C-2 in the *trans* relationship with the halogen atom, react with overall retention of configuration by way of an acyloxonium ion intermediate while *cis*-related compounds give products having the alternative anomeric configuration and formed by direct displacements. The method is therefore most readily applied to the preparation of 1,2-*trans*-glycosides; methods of obtaining *cis* compounds will be considered in particular.

In model experiments several detailed studies of the solvolyses of glycosyl halide derivatives have been undertaken ^{1,24,25)}, and have led to the conclusion that reaction usually occurs by way of an S_N1 mechanism (*Walden* inversions are frequently observed and S_N2 character is known to intrude under some conditions, notably in solvents of low polarity and in the presence of strong nucleophiles), but no full understanding of the mechanisms of the reactions of these compounds under glycosylating conditions has been achieved. Instead, a realisation of the complex

Table 4. Observations on the alcoholysis of free sugar derivatives

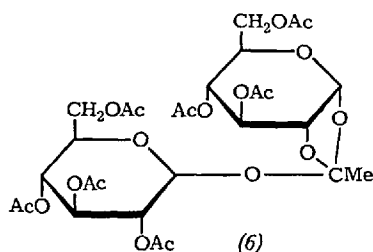
Sugar (Reaction)	Observations	Comments	Ref.
1. D-Galacturonic acid (Methanolysis)	α -Furanoside formed exclusively at outset. At equilibrium: α -furanoside, 11%; β -furanoside, 36%; α -pyranoside, 36%; β -pyranoside, 17%	Furanosides are notably more prevalent at equilibrium than is the case with galactose (22%). Six-membered rings are apparently disfavoured by having the carboxylic acid group attached directly	14)
2. 2-Deoxy-D-ribo-hexose (Methanolysis)	Mild methanolysis gave 100% yield of crystalline product consisting of 1:1 mixture of the anomeric furanosides	Presumably these are the <i>pseudo</i> -equilibrated kinetic products; no stereoselectivity at C-1 because of absence of substituent group at C-2 and <i>trans</i> -groups at C-3 and C-4	15)
3. 2-Deoxy-D-arabino-hexose (Methanolysis)	After 65% reaction of the hexose the products consisted of 30% pyranoside (α : β , 1:1) and 35% α -furanoside	If the reaction proceeds by way of the furanosides the ring expansion must be relatively rapid, and the configuration of the furanosides must be controlled by the C-3 and C-4 groups	16)
4. Acetamido-2-deoxy-D-galactose (Ethanolysis)	Two pyranosides and β -furanoside isolated	General behaviour apparently like that of parent sugars	17)
5. 2-Acetamido-2-deoxy-D-glucose (General Alcoholysis)	α -Pyranosides prevalent at equilibrium; β -pyranosides present to large extent before final equilibration or if ferric sulphate used as catalyst	Ferric sulphate may act as a catalyst with valuable specificities in glycosidations	18)

Table 4 (continued)

Sugar	(Reaction)	Observations	Comments	Ref.
6. 2,3,4,5-Tetra-O-methyl-D-glucose (Methanolysis)		Acetal formed first followed by β -septa- noside (70%)	Emphasises the propensity of carbohy- drates to adopt ring structures and the fact that acetals can be formed as intermediates in glycosidation. The isolated glycoside is the only glucoseptanose derivative known	19)
7. 5-Thio-D-ribose (Methanolysis)		α -Pyranoside formed first followed by β -pyranoside then β -furanoside and α - furanoside (furanosides only minor pro- ducts)	Mechanism probably quite different to that of D-ribose; first step may be direct displace- ment at C-1 of the six-membered, sulphur- containing ring	20)
8. 5(R)-5-C-Cyclohexyl-5-C- phenyl-D-xylose (Methanolysis)		Only furanosides formed	Pyranosides are excluded by conformatio- nal factors since either a cyclohexyl group or at least three oxygenated substituents must be axial	21)
9. D-Glucosone (Methanolysis)		Main products isolated were the 1,1-di- methylacetal and the methyl β -furan- oside formed by its keto group	No kinetic results or full analyses available	22)
10. 2-O-Hydroxyethyl-D-glucose (Intramolecular glycosidation)		α -Furanoside and the anomeric pyrano- sides were obtained	No kinetic information available; β -fura- noside likely to be highly unstable because of <i>trans</i> -fusion of a five- and a six-membered ring	23)

nature of the process has slowly developed, and it is now appreciated that all the variables in the reaction play important parts in controlling the proportions of the products which can be obtained.

It has always been recognised that the glycosylation of alcohols under Koenigs-Knorr conditions gives yields which are less than quantitative or, as is often the case with secondary alcohols of the type used normally in disaccharide synthesis, are unsatisfactorily low. No explanation was put forward for this until *Goldschmid* and *Perlin* ²⁶⁾ showed that glycosyl halides undergo spontaneous reaction with silver oxide (used frequently as the acid acceptor in these reactions) in the absence of alcohols in reactions which interfere with glycosylations. In particular it was shown that precautions of the type normally employed to exclude water are insufficient to prevent reactions which result mainly in the formation of dimeric orthoesters believed to have structures related to compound (6).



It is therefore recommended that the glycosyl halide should be added slowly to a solution of the alcohol in order to maintain as high a concentration of the latter as possible. Further, it was suggested that for maximum efficiency the activity of the silver salt should be ascertained before use by polarimetric means so that optimal reaction times can be employed. The beneficial effects of iodine which is often used in the reaction are suggested to result from the specific inhibition of the side reactions. Rather surprisingly, however, the Koenigs-Knorr condensation was found to occur more slowly in the presence of iodine than in its absence, so the effect would not appear to be direct.

Apart from the improvements to be gained by attention to these factors, much better yields of disaccharides are obtained when acyclic alcoholic compounds are used ²⁷⁾, and in other modifications of usual procedures it has been recommended that mercuric oxide in the presence of small amounts of mercuric bromide acts efficiently as an acid acceptor and has the added advantage of low cost and photostability ²⁸⁾. German workers in particular have preferred to use trityl ethers rather than

alcohols in reactions with glycosyl halides, presumably utilising the propensity of the triphenylmethyl group to leave as a carbonium ion, and have preferred the polar nitromethane as solvent and soluble silver perchlorate as catalyst and acid acceptor ²⁹⁾.

2. Approaches to Syntheses of α -Glucopyranosides and Related Compounds

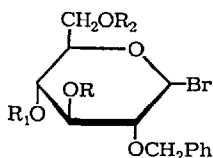
Since acylglycosyl halides are generally prepared under anomerising conditions the thermodynamically more stable α -compounds are by far the more common in the glucose and related series. These then normally react with alcohols to give β -glycosides, and if β -halides are prepared by special routes the synthesis of α -glycosides is still frustrated because in the displacement of the halides the ester group at C-2 participates, and ultimately a double inversion reaction occurs. As a consequence of this and of the need to prepare many α -glucosides of biological significance, the development of synthetic routes to such compounds has existed as an outstanding challenge to chemists for many years, and recent developments have made available several new procedures (see p. 425).

In an empirical approach (Helferich modification) it has been demonstrated on many occasions that mercuric salts (cyanide or bromide usually) in polar solvents such as nitromethane or acetonitrile favour the formation of α -glucosides, conceivably because under these conditions the mechanism of the halide displacement is unimolecular and the carbonium ion can be approached from either side ³⁰⁾.

A much more systematic approach involves the use of β -chlorides carrying non-participating groups at C-2 as is exemplified by the Wolf from synthesis of β -isomaltose octa-acetate from 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose and 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-*O*-nitro- β -D-glucopyranosyl chloride ³¹⁾. In this work silver carbonate was used as acid acceptor and soluble silver perchlorate was found to exert valuable catalytic influence, but later the perchlorate itself was used in an application to a trisaccharide synthesis ^{29b)} which incorporated the trityl ether modification ^{29a)}. 2-*O*-Tichloracetyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl chloride, obtainable in a one-step reaction from penta-*O*-acetyl-D-glucopyranose, has been used in a similar approach since the chlorinated acetyl group would not be expected to participate efficiently in C-1 displacements, and although α -glucosidic products have been obtained, the reactions are not stereospecific and have yielded appreciable proportions of β -anomers ³²⁾. In one set of experiments (again using trityl ethers as aglycones) β -products were more prominent ^{32b)}.

Results of appreciable interest have been obtained with benzylated glycosyl halides which are also devoid of participating groups at C-2.

Thus, *Austin et al.* ³³⁾ have advocated the use of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-glucosyl chloride for the synthesis of α -glucosides since they found that, regardless of the anomeric configuration of the halides, appreciable amounts of both α - and β -products are obtained and these are, they point out, readily separated by anion exchange column chromatography. In this way, and by use of suitably protected glycerol and ribitol derivatives, they have synthesised 2-*O*- α - and β -D-glucopyranosylglycerol and the 4-*O*-D-glucopyranosyl-D-ribitols which were required for comparison with compounds obtained from teichoic acids. α - And β -galactosides may be prepared by exactly similar means ³⁴⁾. In related work on the solvolysis of benzylated glucosyl bromides *Ishikawa and Fletcher* ^{25d)} have discovered potentially valuable conditions under which the halides anomerise faster than the α -compounds solvolyse, so the highly reactive β -bromides are always available to the solvolysing agent and give α -products. Thus, regardless of the anomeric form of the available bromides, α -glycosides are obtained. A most interesting observation made in the course of these studies (which is difficult to account for other than by involving varying inductive influences), was that tetra-*O*-benzyl- α -D-glucopyranosyl bromide itself reacted relatively rapidly to give α,β -products in approximately equal proportions (however in the presence of added bromide the ratio became 72:28), whereas successive substitutions at positions 3,4 and 6 of *p*-nitrobenzoyl esters for the ether groups caused reduction in the overall rate and marked increase in the proportions of α -products formed. (See Table 5). Although only methanolyses



(7) $R = R_1 = R_2 = \text{CH}_2 \text{ Ph}$

(8) $R = R_1 = \text{CH}_2 \text{ Ph}; R_2 = p\text{-O}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}$

(9) $R = \text{CH}_2 \text{ Ph}; R_1 = R_2 = p\text{-O}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}$

(10) $R = R_1 = R_2 = p\text{-O}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}$

using a large excess of alcohol in dichloromethane were examined, the results obtained, taken together with those in which the analogous chlorides were utilised in the synthesis of complex glycosides ³³⁾, indicate that a highly efficient α -glucoside synthesis should be available. To this end the authors advocate the use of the 2-*O*-benzyl-3,4,6-tri-*O*-*p*-nitrobenzoyl bromide (10, β -anomer) because of its ready availability ^{25d)}.

In related methanolyses of pentofuranosyl halides bearing a non-participating group at C-2 it was observed by the same group of workers ^{25c)} that 1,2-*cis* products are obtained predominantly, regardless of the anomeric configuration of the halides, so again it appears that anomerisation of the unstable 1,2-*cis*-halides occurs prior to solvolysis and that the

displacements proceed with inversion of configuration. Although such anomerisations would be favoured more in direct solvolytic conditions where no acid acceptors are used, these results indicate that they may contribute to the detailed features of many Koenigs-Knorr reactions which have already been reported, and may be more fully exploited by design in the future.

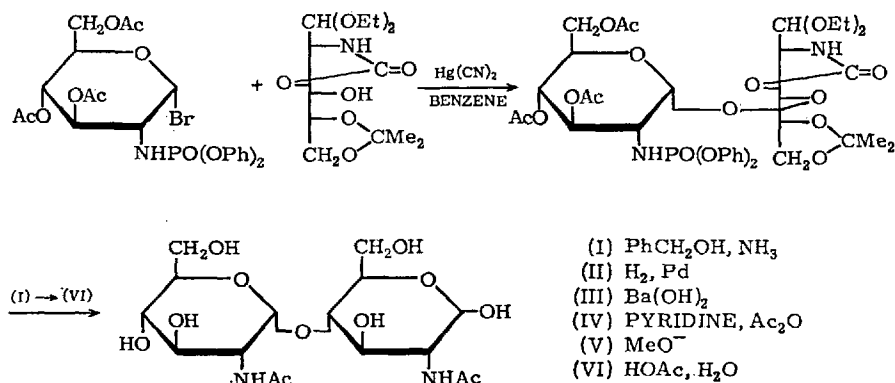
Table 5. Percentages of α - and β -glucosides formed on methanolysis of the chlorides 7-10 in the presence of added bromide ion

Compound	$t_{1/2}$ (hr.)*	Glycosides formed	
		α	β
7	0.28	72	28
8	0.72	96	4
9	3.0	92	8
10	14	95	5

*) Rates were measured polarimetrically and were believed to be those of the methanolyses of anomerised α,β -mixtures.

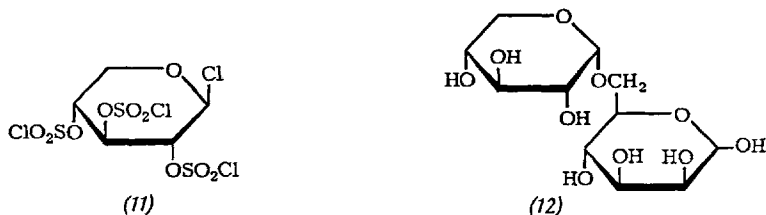
Reference to an important new means of synthesising α -glucopyranosides from a 2-deoxy-2-nitroso-glycosyl chloride is made on p. 421. By related methods 2-amino-2-deoxy- α -D-glucopyranosides may be prepared. Most commonly, however in the past, they have been prepared by application of Koenigs-Knorr procedures which require that non-participating groups be attached to the amino function and that these groups be readily removed subsequently. Several have been mentioned in an article on the synthesis of nucleosides of 2-amino-2-deoxy-sugars ³⁵), and two are of particular interest. Solvolysis of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-(2,4-dinitroanilino)- α -D-glucopyranosyl bromide in pyridine affords a means of obtaining glycosides with retained anomeric configuration ³⁶); and the diphenoxyphosphinyl group has been used in the synthesis of an α -disaccharide derivative in 35% yield as is illustrated in Scheme 7 ³⁷).

Syntheses of α -xylopyranosides present the same problems as pertain during the preparation of α -glucosides, and a new approach which again involves the use of a non-participating group at C-2 has developed from basic studies of the reaction of sulphuryl chloride on the free pentose ³⁸). In a mixed pyridine, chloroform solvent at low temperatures the β -chloride (11) is formed and may be isolated in crystalline form in high yield, and from it α -xylosides are obtainable as was illustrated by the



Scheme 7

synthesis of 6-*O*- α -D-xylopyranosyl-D-mannose (12) effectively under Koenigs-Knorr conditions. Silver carbonate with catalytic amounts of silver perchlorate were used as acid acceptors, and the chlorosulphate



groups were removed with sodium iodide in the presence of barium carbonate. Anomerisation of compound (11) was effected with aluminium chloride in chloroform solution and the thermodynamically more stable α -compound was obtained crystalline. However, this compound proved to be too unreactive in Koenigs-Knorr glycosidations even when silver perchlorate was used, but this is of small significance since standard reactions of tri-*O*-acetyl- α -D-xylopyranosyl bromide offer means of synthesising β -xylosides.

The complexities of the Koenigs-Knorr reaction even when non-participating groups are present at C-2 of the glycosylating reagent are well illustrated in the mannose series by the 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-*O*-benzyl- α -D-glycosyl bromide which solvolysed in methanol in the presence of silver oxide to give mainly a β -methyl glycoside derivative, whereas in chloroform with 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl-D-glucose it afforded mainly an α -linked disaccharide product ³⁹. This variation was ascribed chiefly to

the solvent change, and is in keeping with the course of methanolysis of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyl bromide which in methanol gives β -glycoside and orthoester, but mainly α -glycoside in the presence of ether or benzene as diluent. It is unlikely, however, to arise from a variation in the S_N1 , S_N2 character of the reaction, and may well represent, again, the influence of variable anomerisation to reactive species prior to reaction with alcohol. In the course of this work it was shown that 4,6-di-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyl bromide 2,3-carbonate reacted in both methanol and chloroform to give mainly β -products, and although the non-participating C-2 group would favour this course of reaction, earlier results would lead to an expectation of appreciable quantities of α -compounds in chloroform solution. It was proposed that a completely new factor governs the course of the reaction in this case — that the fused ring system hinders pre-ionisation at C-1 and consequently favours a synchronous mechanism involving inversion of configuration at C-1. Likewise, if for steric or other reasons the formation of the β -bromide was hindered, the same result would be observed.

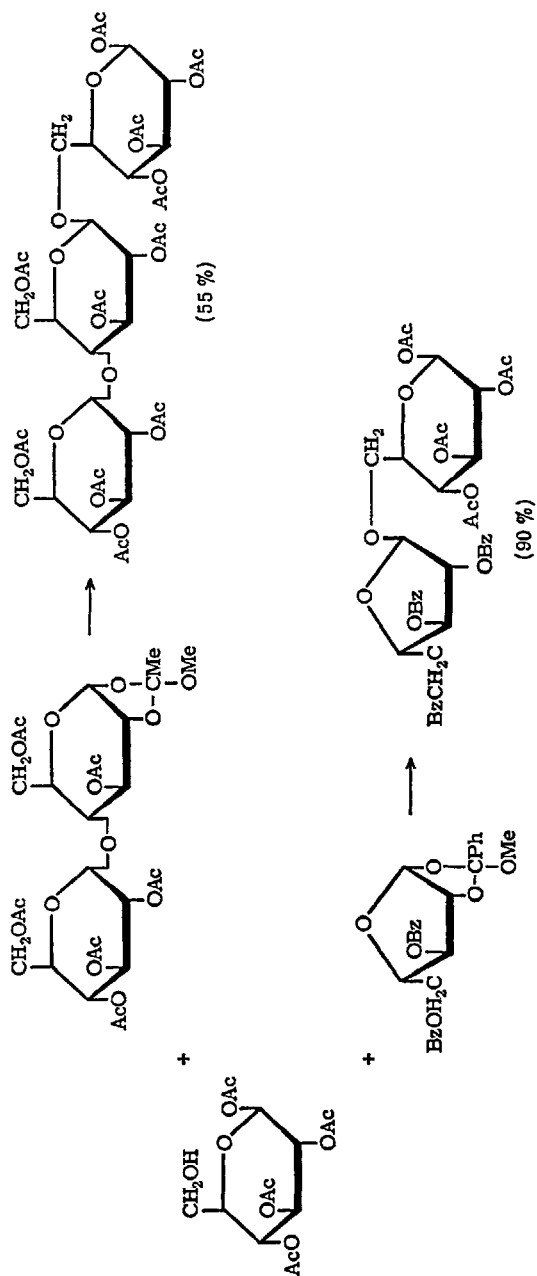
3. Syntheses of Glycosyl Halides

In the great majority of cases the glycosyl halides used for glycosylation reactions are prepared by conventional acid-catalysed displacements at C-1 of glycosyl acetates or their equivalents, but on occasions other procedures offer great advantages. In particular, additions of halogen reagents to unsaturated compounds are important (p. 420). A further approach, particularly applicable to the preparation of furanosyl halides utilises the five-membered ring structure of many available aldonolactones⁴⁰. Thus, for example, 2,3,5,6-tetra-*O*-benzoyl-D-gulofuranose was prepared by reduction with bis-3-methyl-2-butylborane of the benzoylated lactone and converted into the glycosyl chloride. Similarly, reduction of 2,3:5,6-di-*O*-isopropylidene-D-mannono- γ -lactone with di-isopinocampheyl borane gave the mannofuranose from which the furanosyl chloride was prepared with triphenylphosphine in carbon tetrachloride⁴¹.

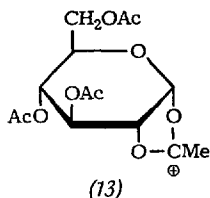
D. Glycosylations Involving Anomeric Displacements of Groups other than Halides

1. 1,2-Orthoesters

The discovery of conditions under which glycosyl 1,2-orthoesters will ring open by nucleophilic attack at C-1 has led to the development of a 1,2-*trans*-glycoside synthesis devoid of many of the shortcomings of the

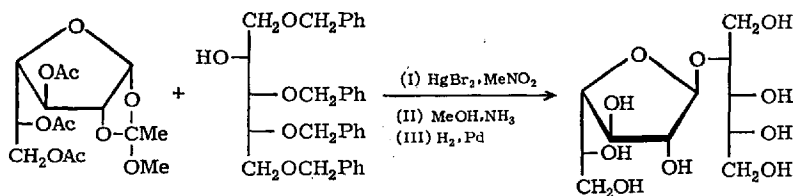


standard Koenigs-Knorr reaction. Although others workers had indicated the feasibility of this approach it was left to *Kochetkov* and his colleagues to develop the procedure into a viable synthetic method. This they have done with notable success as they described in several Russian papers and in an important survey in *Tetrahedron* ⁴²⁾. After modifying the standard procedure for orthoester synthesis by using 1,2-*cis*-acylhalogeno sugars and alcohols in boiling ethyl acetate (which they believe participates in the halide displacement) with lead carbonate and calcium sulphate present, they found that in boiling nitromethane the orthoesters react with equimolar proportions of alcohols in the presence of small amounts of mercuric bromide to give *trans*-glycosides in good yield. Under a variety of different conditions attack occurred at the carbonium ion (e.g. 13) derived from the orthoester and gave new orthoesters by ester exchange. A large number of glycosides were prepared by these



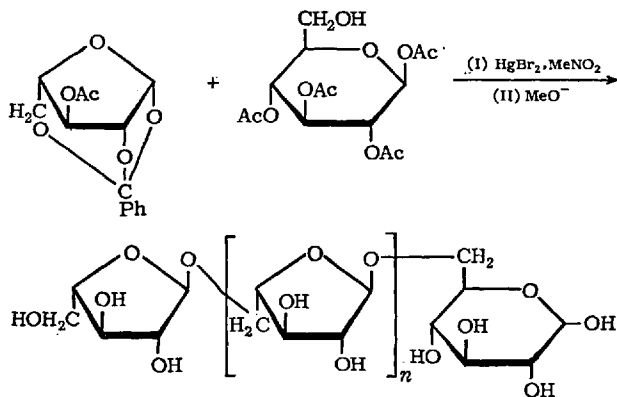
techniques and the method was extended to the synthesis of complex di- and trisaccharides as is illustrated in Scheme 8 (see p. 411).

It was believed that the desired specificity was obtained as a result of dissociation of mercuric bromide in solvents of high dielectric constant into anions (HgBr_3^- was suggested as a likely possibility) which shielded the orthoester carbonium ions causing selective attack at the anomeric centre. Orthobenzoates were observed to be particularly active glycosylating agents in reactions of this type since they give rise to ions stabilised by resonance with the benzene ring. By application of this new procedure *Garegg* and his colleagues ⁴³⁾ have confirmed the structure of the lichen glycoside umbilicin as 2-O- β -D-galactofuranosyl-D-arabinitol as shown in Scheme 9 ⁴³⁾.

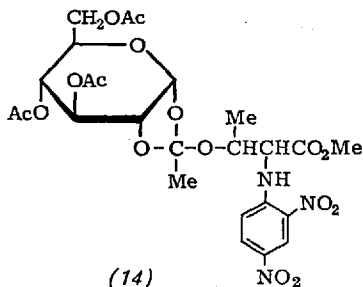


Scheme 9

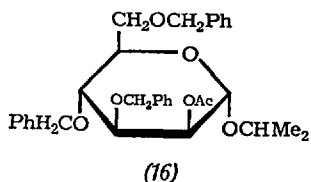
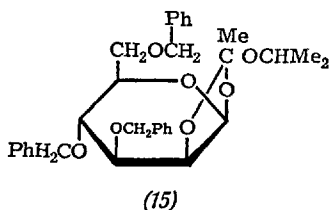
Extended application of the procedure by the Russian group has led to the synthesis of difunctional monomers having an orthoester and a potential alcoholic group within the same molecule, and their polymerisation to synthetic polysaccharides of regular structure (e.g. Scheme 10) ⁴⁴. The glucose tetra-acetate was used as an initiator and results in each araban chain (average degree of polymerisation 23.6) terminating in a glucosyl reducing unit.



In the course of the initial general investigation of glycosylation by the orthoester method ⁴²) it was observed that methyl glycosides isomeric with the reacting methyl orthoesters were always formed as by-products which diminished the yields of desired products. It has now been demonstrated that such an isomerisation can be controlled to provide another approach to glycoside synthesis. Thus, for example, attempted glycosylation of *N*-(2,4-dinitrophenyl)-threonine either by the Koenigs-Knorr or the orthoacetate method gave only the product of transesterification (14), but this compound on heating in 1,2-dichloroethane with toluene-*p*-sulphonic acid and pyridinium perchlorate in the presence of a small

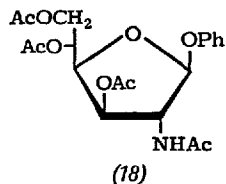
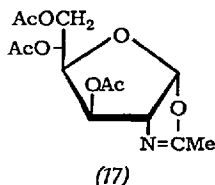


amount of the aglycone alcohol rearranged to give the required β -glycoside tetra-acetate in ca. 40% yield ⁴⁵). A similar approach can be adopted in the synthesis of oligosaccharides as has been illustrated with β -gentiobiose octa-acetate ⁴⁶). Likewise, in the mannose series, this type of rearrangement occurs; e.g. the ester (15) rearranged to give the isopropyl glycoside (16, 74%) on warming in dichloromethane in the presence of toluene-*p*-sulphonic acid; in addition, 11% of the deacetylated analogue was obtained ⁴⁷).

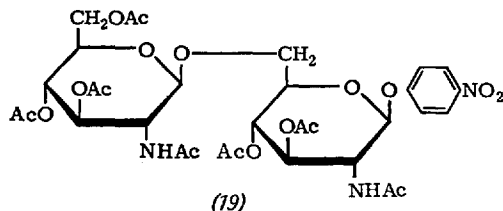


2. 1,2-Oxazolines

A reaction which is analogous to the orthoester synthesis but which utilises glycosyl oxazolines affords means of synthesising 1,2-*trans*-2-amino-2-deoxy-glycoside derivatives. Treatment of the *gluco* compound (17) with phenol in the presence of toluene-*p*-sulphonic acid thus gave the glycoside (18), and it was also utilised in a nucleoside synthesis ⁴⁸).



In similar fashion a diaminodisaccharide derivative (19) has been prepared from the appropriate oxazoline and 6-ol in nitromethane using toluene-*p*-sulphonic acid as catalyst ⁴⁹).



3. Glycosyl Esters

a) Acetates

Although glycosyl acetates would undergo specific displacements at the anomeric centre with all hydroxy compounds in the presence of acid catalysts, this approach is used almost exclusively for the preparation of aryl glycosides which cannot be obtained by the Fischer procedure. Traditionally, toluene-*p*-sulphonic acid and zinc chloride have been used as catalysts for the reactions, the former usually affording means of obtaining 1,2-*trans*-related products (β -glucosides, for example) formed presumably by way of acyloxonium ions. Zinc chloride, alternatively, also serves apparently to catalyse the anomerisation of the products, and so provides a route to the thermodynamically stable isomers (α -glucosides). In addition, however, the literature contains a wide selection of reports of the synthesis of aryl glycosides carried out under a variety of conditions and with innumerable added acid catalysts — or with none, as was demonstrated by the preparation (65% yield) of the β -glycoside by direct fusion *in vacuo* of *p*-nitrophenol with penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose⁵⁰⁾. What seems to be lacking is a systematic study of the relative effects of the catalysts on the displacement reaction and on anomerisation.

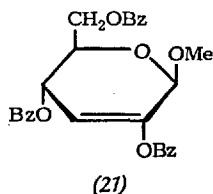
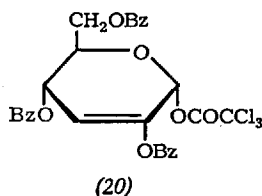
In general, 1,2-*trans*-products are the more accessible, and so particular attention has been paid to the preparation of the alternative anomers which are frequently required as enzyme substrates. Thus Trevelyan has reported conditions for the synthesis of phenyl α -D-glucopyranoside tetra-acetate involving the use of a zinc chloride catalysed fusion process which is claimed to be more reproducible than other procedures⁵¹⁾. The same technique applied to the *p*-nitro derivative however gave poor yields, and so the use of zinc chloride in acetic acid, acetic anhydride was advocated. This same catalyst provides means for obtaining phenyl and substituted phenyl α -D-galactoside tetra-acetates in 40–50% yields⁵²⁾. Not surprisingly, *Bose* and *Ingle* have found that the products obtained on treating penta-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose with phenol in benzene solution in the presence of stannic chloride (conditions applicable to the preparation of β -glucosides) consisted of both anomers, and that the α -product can be isolated by chromatographic procedures⁵³⁾. They therefore advocate this method as a general means of obtaining such α -compounds, but improvements could presumably be found since the α ; β ratio was 3:7 which must be some way from the equilibrium position. It would seem, for example, that increased reaction times or the presence of antimony pentachloride, for instance, in the reaction mixture would favour the preparation of the α -anomer since this catalyst has been employed in chloroform solution to cause anomerisation of phenyl β -D-glucopyranoside tetra-acetate⁵⁴⁾.

A logical recent extension of this approach to the synthesis of aryl glycosides has resulted in the preparation of furanosides. *Lindberg* and colleagues prepared the phenyl furanosides of β -D-xylose, β -D-glucose, β -D-galactose and α -L-arabinose (all 1,2-*trans*-glycosides) by fusion reactions using toluene-*p*-sulphonic acid as catalyst ⁵⁵), but others were unsuccessful in applying the procedure to the preparation of *p*-nitrophenyl α -L-arabinofuranoside ⁵⁶). However, they found mercuric cyanide to be a suitable catalyst for this particular reaction; and Japanese workers have prepared *p*-nitrophenyl β -D-ribofuranoside triacetate (again a 1,2-*trans*-compound) by direct fusion in the absence of a catalyst ⁵⁰).

Aryl glycosides of 2-amino-2-deoxy sugars, as might be expected, can be prepared by similar techniques as was illustrated by the synthesis of phenyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucoside and -D-galactoside by toluene *p*-sulphonic acid catalysed reactions between phenol and the hexosamine penta-acetates ⁵⁷). These products were then anomerised using zinc chloride as catalyst to provide means of obtaining α -anomers.

b) Trichloroacetates

Although glycosyl trichloroacetates have been applied on several occasions in the preparation of nucleosides, they have apparently not found great use in glycoside synthesis. Their potential applicability is well demonstrated by the synthesis of the corresponding phenyl α -glycoside esters on fusion at 170° of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-glucopyranosyl trichloroacetate and the corresponding cellobiosyl ester separately with phenol in the absence of an added catalyst. It would be expected that the reaction would be autocatalysed by the generated strong acid which would also catalyse anomerisation. However, β -products are also obtainable as was demonstrated by the isolation of β , β -trehalose octa-acetate from the reaction between the α -glucosyl trichloroacetate and 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucose ⁵⁸). This last reaction required zinc chloride as catalyst which, taken together with the conditions utilised in the phenyl glycoside syntheses, indicate that the trichloroacetates are not sufficiently reactive to serve as good glycosylating agents generally. In the special case of the unsaturated glycosyl trichloroacetate (20), the



allylic nature of the ester group confers on it added reactivity so that the compound was readily converted into, for example, the methyl glycoside (21) simply by heating with methanol in benzene solution (76% yield) ⁵⁹).

c) Mesitoates

A method suitable for the synthesis of alkyl glycosides has been explored by *Helperich* and his colleagues who found that alcoholysis using methanesulphonic acid as catalyst of glycosyl mesitoates resulted mainly in the glycoside with the alternative configuration at C-1, presumably because the mesitoate group encourages S_N2 displacement at C-1. Thus the β-D-glucopyranosyl and -galactopyranosyl esters afforded the α-alkyl ⁶⁰ or α-aryl ⁶¹ glycopyranosides, while the α-mannosyl analogue gave the thermodynamically unstable methyl β-D-mannopyranoside on methanolysis ⁶²). By the same means methyl β-L-arabinopyranoside ⁶³), methyl α-D-ribose ⁶³), 2-hydroxyethyl-α-D-glucopyranoside ⁶⁴) and some disaccharide glycosides ⁶⁵) have been prepared, and effects of sugar ring substitution on the reaction have been studied ⁶⁶).

d) Nitrates

Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosyl nitrate on methanolysis in the presence of a base gives the methyl β-glycoside tetra-acetate, but the anomeric β-ester anomerises too rapidly to offer means of obtaining α-glucosides by a similar process. Penta-O-nitro-β-D-glucopyranose is, however, sufficiently stable, and on methanolysis in the presence of silver carbonate affords means of obtaining methyl α-D-glucopyranoside in high yield, but the reactivity of the compound was found to be too low for the reaction to be applied to the synthesis of complex α-glucosides ⁶⁷).

e) Perchlorates

Glycosyl perchlorates are formed on treating glycosyl halides with silver perchlorate in inert solvents, and react readily with alcohols to give glycosides, but they have been reported to explode when heated ⁶⁸) so their use in direct displacement reactions has understandably been limited. These esters have, however, presumably been present as intermediates in the many reactions of glycosyl halides with alcohols in which silver perchlorate was used as a catalyst (e.g. Ref. ²⁹).

4. 1,2-Anhydrides

3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-anhydro-α-D-glucose (Brigl's anhydride) can serve as a source of glycosides since the reactive epoxide ring opens preferentially at C-1 on alcoholysis, but contrary to expectations, α- as well as

β -glucoside derivatives are obtainable, particularly when high reaction temperatures or bulky alcohols are used. *Lemieux* and *Huber* have postulated that participation of the C-6 acetoxy group occurs in the ring-opening step ⁶⁹. No evidence has been produced to establish this nor has the participating oxygen atom been identified, but it seems a highly likely possibility, although the carbonyl group may be responsible rather than O-6 as suggested. Although this general procedure was adopted in the famous sucrose synthesis, it has found little favour since, but *Sargent* et al. prepared 4-*O*- α -D-glucopyranosyl-D-ribitol, required for comparison with a degradation product of a teichoic acid, by fusion of Brigl's anhydride with 1-*O*-benzoyl-5-*O*-benzyl-2,3-*O*-isopropylidene -D-ribitol ⁷⁰.

E. Anomerisations and Transglycosidations

Several means are available for the synthesis of glycosides by application of modifications to accessible compounds. Here, only those reactions involving changes at C-1 — anomerisations and transglycosidations, will be considered.

1. Anomerisations

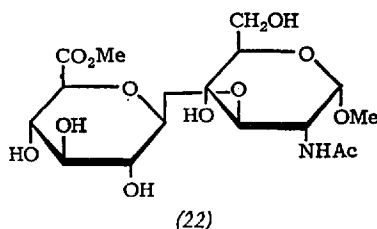
Use can be made of the fact that many readily obtained glycosides are the thermodynamically unfavoured anomers which will isomerise in the presence of acidic catalysts, and in this way alkyl α -glucosides ⁷¹, α -galactosides and α -xylosides ⁷² have been prepared as their acetates by anomerisation of the β -glycoside peracetates using inert solvents and *Lewis* acid catalysts. The method can be extended to complex glycosides as was shown by the preparation of isomaltose β -octa-acetate from octa-*O*-acetyl-6-*O*- β -D-glucopyranosyl-D-glucose by way of the glycosyl chloride (mainly α) which was formed on treatment with titanium tetrachloride in chloroform ⁷³. Other workers have obtained the α -linked octa-acetate directly using antimony pentachloride as anomerising catalyst, and have effected the same type of isomerisation to obtain 6-*O*- α -D-galactopyranosyl-D-glucose ⁷⁴. 1-*O*- α -D-Galactopyranosylglyceritol, a glycoside found in red algae has also been prepared by application of this principle ⁷⁵.

An interesting and unusual case of anomerisation occurring under basic conditions has been reported by *Lindberg* who showed that 2,4-dinitrophenyl β -D-glucopyranoside gave the α -anomer on treatment with sodium hydroxide in dry pyridine. Neither mononitro nor unsubstituted phenyl β -glycosides, however, were reactive under these conditions ⁷⁶. The mechanism of the isomerisation has not been elucidated but would appear to involve the unusual abstraction of a proton from C-1, and the

formation of a carbanion at the anomeric position. In contrast, the acid catalysed reactions proceed presumably by way of acyclic C-1 carbonium ions.

2. Transglycosidations

In keeping with expectations, glycosyl transfer from one aglycone to another can be effected using acidic catalysts, and normally depends for efficiency upon having a large excess of acceptor alcohol present. In this way, for example, methyl glycoside acetates have been converted into phenyl glycoside derivatives ⁷⁷⁾, but perhaps the most useful application of the reaction is to the synthesis of simple glycosides directly from polysaccharides. Thus, for example, methyl α -D-mannopyranoside is readily available from mannans ⁷⁸⁾, a variety of alkyl α -L-fucosides have been prepared from fucoidan ⁷⁹⁾, and the disaccharide derivative (22), isolated as its peracetate, has been prepared from hyaluronic acid ⁸⁰⁾.



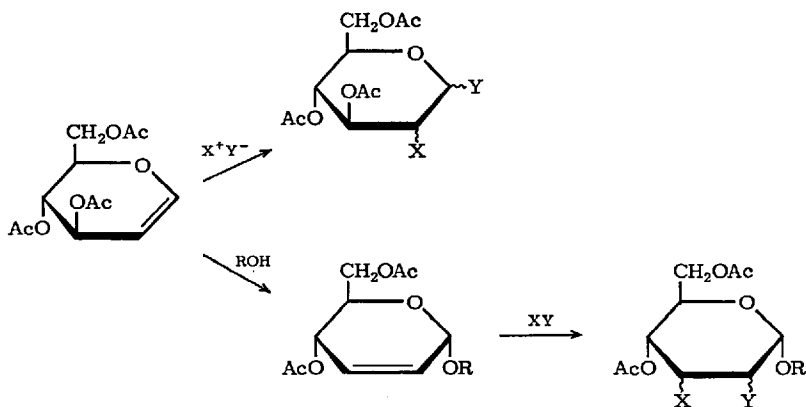
A transglycosidation method advocated for the preparation of glycosides of disaccharides for use as chromatographic standards where specific anomers are not required, and for the synthesis of alkali-labile compounds difficult to obtain by de-esterification of their acetates, has been developed from the observation that methyl α -D-glucopyranoside in dichloromethane at -80° forms a soluble complex with boron trichloride which reacts with alcohols or phenols. Glucose reacted preferentially at the primary position to give mainly the α -linked disaccharide ⁸¹⁾. The analogous complex obtainable from the methyl D-ribofuranosides has been used in a satisfactory synthesis of purine α -ribofuranosyl nucleosides ⁸²⁾, but otherwise this simple and potentially valuable technique has received little attention.

Many enzymes are known which will transfer glycosyl functions specifically to receptor hydroxy compounds, but although this possibility offers means for obtaining specific glycosides it has not been used extensively, largely because the techniques are unfamiliar to the organic chemist and because they are not well suited to the preparation of large amounts of materials. *Pridham* ⁸³⁾ has surveyed the enzymic reactions

which lead to phenolic glycosides, and has shown that transfer can be effected from sugar nucleotides or from simple donors such as disaccharides. For example, *m*-hydroxyphenyl α -D-glucopyranoside has been prepared by incubation of resorcinol and maltose with an enzymic preparation obtained from *A. niger* ⁸⁴). Alternatively, sugar phosphates can act as donors and other sugars as acceptors as is shown by the synthesis of 4-O- β -D-glucopyranosyl derivatives of a variety of parent free sugars and of 2-deoxy-D-arabino-hexose and D-glucosamine from α -D-glucose 1-phosphate and the sugars in the presence of a phosphorylase from *Clostridium thermocellum* ⁸⁵).

F. Syntheses from Unsaturated Compounds

Glycosides may be prepared from glycols and their derivatives by the two general approaches illustrated in Scheme 11. Firstly, suitable additions can be applied which give either glycosides, or their simple derivatives or glycosylating reagents; and secondly, glycol esters may be converted into unsaturated glycosides from which saturated compounds are obtainable by appropriate additions.

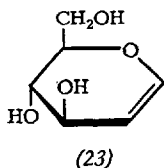


Scheme 11

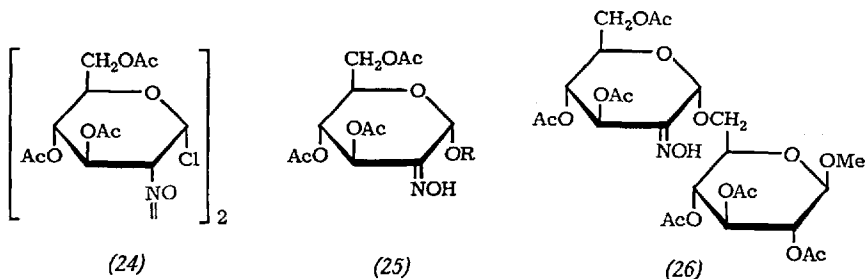
1. Addition Reactions

Glycols, for example D-glucal (23), being vinyl ethers are susceptible to acid catalysed additions of alcohols which result in the formation of 2-deoxyglycosides, but elimination reactions accompany additions of this type ⁸⁶) so such products are better prepared by way of halogen adducts or by the alkoxymercuration reaction (see below). On the other hand, the addition procedure can be more suitable than the alcoholysis

of a free 2-deoxyaldose, and it can be applied to the synthesis of certain aryl glycosides ⁸⁷): fusion of tri-*O*-acetyl-D-galactal with phenol in the presence of toluene-*p*-sulphonic acid gave the phenyl α -glycoside adduct ⁸⁸).

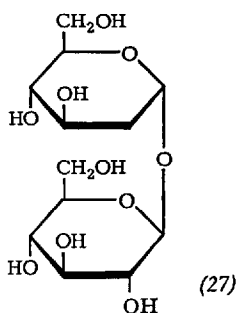


Glycosides modified with respect to their C-2 group can be synthesised by a variety of other additions to glycals, and work with nitrosyl chloride in particular has proved profitable since from it have come important new syntheses of α -glucosides and 2-amino-2-deoxy- α -glucosides. Addition of the reagent to tri-*O*-acetyl-D-glucal gave the dimeric adduct (24) with the α -*gluco*-configuration, the formation of which was rationalised on stereoelectronic grounds ⁸⁹). This glycosylating agent was then found to react with molar proportions of alcohols or phenols in *N,N*-dimethylformamide to give the corresponding 2-oximino- α -glycosides (25) with high stereospecificity by an elimination-addition mechanism ⁹⁰), the utility of the procedure being illustrated by the synthesis of the disaccharide derivative (26) in 70% yield. Hydrogenation of the oximes then gave the glucosaminides and mannosaminides ⁹¹), but more particularly, deoximation could be effected to give the keto analogous which on reduction in aqueous tetrahydropyran with sodium borohydride gave α -glucopyranosides almost stereospecifically ⁹²). Although at the time of writing these procedures have not been assessed fully for their general utility, they would appear to offer a highly satisfactory and sophisticated approach to the problem of α -glucoside synthesis.



Hydrohalogenations of glycals give 2-deoxyglycosyl halides which can be used in Koenigs-Knorr reactions and halogenations give 2-deoxy-2-halogeno glycosyl halides which also can be utilised as general glycosyl-

ating agents. The dibromides (mainly α) obtainable from tri-*O*-acetyl-D-glucal on treatment with methanol in the presence of silver carbonate gave high yields of methyl 2-bromo-2-deoxy- β -D-glycosides from which methyl 2-deoxy- β -D-*arabino*-hexopyranoside was obtained in 69% yield ⁹³). Alternatively, 2-deoxy-2-halogeno glycosides may be prepared in a single reaction using halogens in alcoholic solution. In the main, *trans*-additions occur and with tri-*O*-acetyl-D-glucal, α -D-mannosides predominate (particularly with bulky alcohols and iodine) and so a good method of preparing 2-deoxy- α -D-*arabino*-glycosides is available ⁹⁴). That this approach can lead to complex glycosides is well illustrated by the synthesis of the non-reducing disaccharide (27) by reaction of tri-*O*-acetyl-D-glucal with iodonium di-*sym*-collidine perchlorate in the presence of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose followed by deacetylation and hydrogenation ⁹⁵).

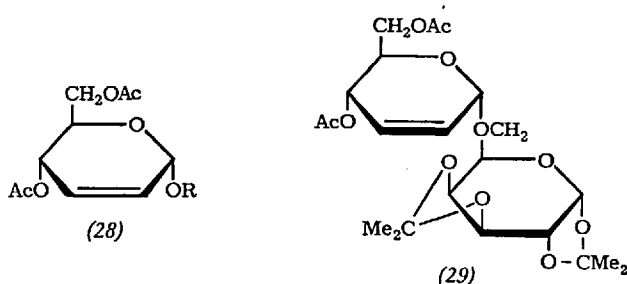


Methoxymercuration of glycals also provides means of preparing 2-deoxyglycosides since the initial adducts having C-2 — mercury bonds can be reduced to give these products. Extensions of earlier work ⁹⁶) have lead to a series of alkyl 2-deoxy- β -D-*arabino*-hexoside-mercury derivatives from which the corresponding glycosides would be readily obtainable ⁹⁷).

Additions to glycals bearing appropriate substituents at C-2 would provide means for synthesising glycosides, but this approach is not well developed partly because of the sensitivity of the compounds involved. However, methoxymercuration of tetra-*O*-acetyl-2-hydroxy-D-glucal gave a crystalline product from which a glycoside believed to be methyl β -D-mannopyranoside was obtained ⁹⁷). Further, additions to intermediate 2-nitrosoglycals are believed to result in the very high stereospecificity noted in the reaction of the dimeric adduct (24) with alcohols, the nucleophiles attacking C-1 from the axial side which is sterically more accessible and which is favoured for stereoelectronic reasons also ⁹⁰).

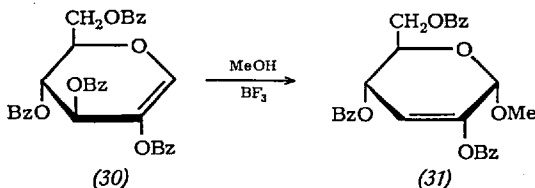
2. Rearrangement Reactions

The finding that alcohols react with tri-*O*-acetyl-D-glucal in the presence of Lewis acids to give 2,3-unsaturated glycoside derivatives (28) has opened a new route to the synthesis of complex glycosides, since the reagents condense in equimolar proportions and give α -products with ca. 90% stereospecificity ⁹⁸). The products on *cis*-hydroxylation with permanganate afford α -mannosides almost specifically as is illustrated by the synthesis of 6-*O*- α -D-mannopyranosyl-D-galactose from the unsaturated disaccharide (29). Alternatively, epoxidation of compound (29) gave the *allo*- and *manno*-adducts in almost equal proportions, and from them 6-*O*- α -D-altropyranosyl-D-galactose and 6-*O*-(3,6-anhydro- α -D-glucopyranosyl)-D-galactose were obtained ⁹⁹). This approach opens



routes to a wide variety of glycosides, but a range of selective conditions for the addition reactions have still to be found before the full potential is realised.

In similar fashion, 2-hydroxyglycal esters react with alcohols to give 2,3-unsaturated glycosides (e.g. 30 $\rightarrow$ 31) from which α -glycosides are potentially available by appropriate hydration of the double bonds ⁵⁹).



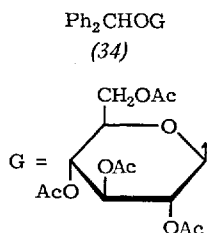
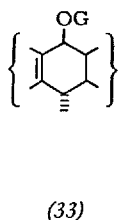
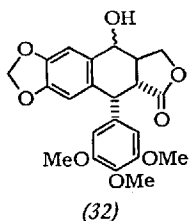
In this laboratory we have had partial success with the hydroboration of the model compound (31), and from it have obtained methyl α -D-glucopyranoside, but the procedures require further development before a new, satisfactory α -glucoside synthesis can be claimed.

G. Direct Substitution of Anomeric Hydroxyl Groups

Whereas glycosides are frequently synthesised by acid catalysed alcoholysis of free sugars in reactions which involve C-1, O-1 bond fission, direct substitution of anomeric hydroxy groups can also be used to give this type of product. Thus, for example, preferential alkylation occurs at the anomeric centre of 2-acetamido-4,6-*O*-benzylidene-2-deoxy- β -D-glucose to give the methyl β -glycoside in 70% yield when restricted amounts of dimethyl sulphate are used in aqueous alkali, but the α -product was obtained in 86% yield when dimethyl sulphoxide was the solvent ¹⁰⁰. Whether this variation in products results from a change in mechanism or in the form of the sugar which is alkylated is not known, but the pronounced specificities have obvious synthetic advantages. In *N,N*-dimethylformamide with alkyl halides in the presence of barium or silver salts, free sugars undergo complete alkylation and mixed products are obtained. A surprising feature is that while some sugars — glucose, mannose and xylose, for example, afford pyranosyl products exclusively, others, notably galactose and fructose, give methylated furanosides almost completely ¹⁰¹. Similar procedures can be adopted for benzylation and 2-acetamido-2-deoxy-D-glucose has been converted into the benzyl β -glycoside triether in 76% yield ¹⁰², but care must be taken with such procedures since epimerisations can occur, the same product having been isolated in 24% yield when the mannose analogue was subjected to the same conditions ¹⁰³.

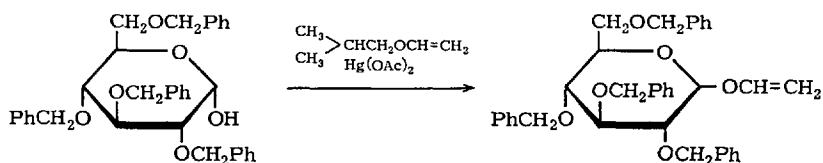
In another reaction which leads to glycosides, direct and specific C-1 methylation of aldoses may be achieved by the use of diazomethane in aqueous methanol and mixed glycosides result ¹⁰⁴.

A further synthesis of benzylic glycosides has been achieved by treating an appropriate alcohol and a substituted sugar having the reducing group free with Lewis acids. In this way the epimeric alcohols (32) with 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucose both gave the same β -glycoside derivative (33) as the main product, presumably by attack of the sugar hydroxy group on the benzylic carbonium ion from the more accessible side. Similarly, benzhydrol gave (34) ¹⁰⁵, and it could be



predicted that other alcohols from which equally stable carbonium ions are derivable would behave in the same fashion.

Vinyl glycosides are difficult to prepare by conventional vinylation procedures although it has been reported that 2,3:5,6-di-*O*-isopropylidene-*D*-mannofuranose with acetylene in the presence of potassium hydroxide afforded vinyl mannosides ¹⁰⁶). A much better transvinylation procedure was used by *Fletcher* and coworkers as shown in Scheme 12 to give mixed products which, after chromatographic separation, were converted to vinyl α - and β -*D*-glucopyranosides by treatment with sodium in liquid ammonia ¹⁰⁷).



Scheme 12

Other glycosides which have been formed by direct substitution at *O*-1 are tetrahydropyranyl (two diastereoisomers being obtained from each anomer) ¹⁰⁸), trityl ¹⁰⁹) and trimethylsilyl ¹¹⁰).

H. The Synthesis of Specific Classes of Glycosides

Finally, references are given to the synthesis of four classes of glycosides of specific interest.

1. Furanosides

A recent review has been published on this important topic ¹¹¹). Except for the method which consists of the alcoholysis in the presence of mercury salts of aldose dialkyldithioacetals, most of the available procedures have been referred to earlier in this Chapter. Glycofuranosyl halides prepared from γ -lactones offer a potentially valuable route (p. 410).

2. α -Glucopyranosides

Most of the methods available for the synthesis of this class of compound have been referred to in the preceding pages. These include the modified Koenigs-Knorr reaction (p. 406), the use of glycosyl halides with non-

participating groups at C-2 (p. 406), particularly 2-deoxy-2-nitroso compounds (p. 421), the use of mesitoates and nitrates (p. 417), direct alcoholysis (p. 402), or anomerisations of β -compounds (p. 418), and the use of Brigl's anhydride (p. 417).

3. Aryl Glycosides

With exception of the alcoholysis reaction the methods described earlier are all applicable to the synthesis of aryl glycosides, but, in particular, reactions of phenols with glycosyl esters in the presence of acidic catalysts are generally useful.

4. Polysaccharides

The chemical synthesis of polysaccharides which involves the generation of many glycosidic bonds to form one molecule has been reviewed recently ¹¹².

I. References

- 1 a) Staněk, J., M. Černý, J. Kocourek, and J. Pacák: The Monosaccharides p. 255. New York: Academic Press 1963;
- b) Hough, L., and A. C. Richardson: In: Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Vol. I, part F; ed. Coffey, S. Amsterdam: Elsevier Publishing Company 1967;
- c) Conchie, J., G. A. Levvy, and C. A. Marsh: Advan. Carbohydrate Chem. 12, 157 (1957);
- d) Overend, W. G.: In: The Carbohydrates, 3rd edition; ed. Pigman, W., and D. Horton. New York: Academic Press 1970.
- 2) Levene, P. A., A. L. Raymond, and R. T. Dillon: J. Biol. Chem. 95, 699 (1932).
- 3) Mowery, D. F., and D. F. Ferrante: J. Am. Chem. Soc. 76, 4103 (1954).
- 4) Bishop, C. T., and F. P. Cooper: Can. J. Chem. 40, 224 (1962).
- 5) — — Can. J. Chem. 41, 2743 (1963).
- 6) Smirnyagin, V., and C. T. Bishop: Can. J. Chem. 46, 3085 (1968).
- 6a) Capon, B.: Chem. Rev. 69, 407 (1969).
- 7) Heard, D. D., and R. Barker: J. Org. Chem. 33, 740 (1968).
- 8) Ferrier, R. J., and L. R. Hatton: Carbohydrate Res. 6, 75 (1968).
- 9) Capon, B., and D. Thacker: J. Chem. Soc. (B) 1322 (1967).
- 10) —, G. W. Loveday, and W. G. Overend: Chem. Ind. (London) 1537 (1962).
- 11) —, and D. Thacker: J. Chem. Soc. (B) 1010 (1967).
- 12) Ferrier, R. J., L. R. Hatton, and W. G. Overend: Carbohydrate Res. 8, 56 (1968).
- 13) Kjolberg, O., and O. J. Tjeltveit: Acta Chem. Scand. 17, 1641 (1963).
- 14) Schmidt, H. W. H., u. H. Neukom: Helv. Chim. Acta 49, 510 (1966).
- 15) Bhat, C. C., K. V. Bhat, and W. W. Zorbach: Carbohydrate Res. 10, 197 (1969).
- 16) Bhat, K. V., and W. W. Zorbach: Carbohydrate Res. 6, 63 (1968).
- 17) Kushida, H., and I. Hayashi: Seikagaku 32, 536 (1960); Chem. Abstr. 60, 4228 (1964).
- 18) Yoshimura, J., H. Ando, Y. Takahashi, H. Ono, and T. Sato: Nippon Kagaku Zasshi 85, 142 (1964); Chem. Abstr. 62, 623 (1965).

- 19) Anet, E. F. L. J.: Carbohydrate Res. 8, 164 (1968).
- 20) Clayton, C. J., and N. A. Hughes: Carbohydrate Res. 4, 32 (1967).
- 21) Inch, T. D., and P. Rich: J. Chem. Soc. (C) 1784 (1968).
- 22) Assarsson, A., and O. Theander: Acta Chem. Scand. 17, 47 (1963).
- 23) Höök, J. E., and B. Lindberg: Acta Chem. Scand. 22, 2157 (1968).
- 24) Lemieux, R. U.: Advan. Carbohydrate Chem. 9, 1 (1953).
- 25 a) Rhind-Tutt, A. J., and C. A. Vernon: J. Chem. Soc. 4637 (1960);
 b) Schroeder, L. R., J. W. Green, and D. C. Johnson: J. Chem. Soc. (B) 447 (1966);
 c) Glaudemans, C. P. J., and H. G. Fletcher: J. Am. Chem. Soc. 87, 2456, 4636 (1965);
 d) Ishikawa, T., and H. G. Fletcher: J. Org. Chem. 34, 563 (1969).
- 26) Goldschmid, H. R., and A. S. Perlin: Can. J. Chem. 39, 2025 (1961).
- 27) Curtis, E. J. C., and J. K. N. Jones: Can. J. Chem. 37, 358 (1959).
- 28) Schroeder, L. R., and J. W. Green: J. Chem. Soc. (C) 530 (1966).
- 29 a) Bredereck, H., A. Wagner, D. Geissel, P. Gross, U. Hutten u. H. Ott: Chem. Ber. 95, 3056 (1962);
 b) Wolf from, M. L., and K. Koizumi: J. Org. Chem. 32, 656 (1967).
- 30) Helferich, B., u. J. Zirner: Chem. Ber. 95, 2604 (1962). — Ferrier, R. J., and D. Prasad: J. Chem. Soc. 7429 (1965).
- 31) Wolf from, M. L., A. O. Pittet, and I. C. Gillam: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 47, 700 (1961).
- 32 a) Khorlin, A. Y., A. F. Bochkov, L. V. Bakinovskii u. N. K. Kochetkov: Dokl. Akad. Nauk. SSSR 143, 1119 (1962);
 b) Bredereck, H., A. Wagner, D. Geissel u. H. Ott: Chem. Ber. 95, 3064 (1962).
- 33) Austin, P. W., F. E. Hardy, J. G. Buchanan, and J. Baddiley: J. Chem. Soc. 2128 (1964).
- 34) — — — — J. Chem. Soc. 1419 (1965).
- 35) Wolf from, M. L., P. J. Conigliaro, and E. J. Soltes: J. Org. Chem. 32, 653 (1967).
- 36) Lloyd, P. F., and G. P. Roberts: J. Chem. Soc. 2962 (1963).
- 37) Heyns, K., K. Propp, R. Harrison u. H. Paulsen: Chem. Ber. 100, 2655 (1967).
- 38) Jennings, H. J.: Can. J. Chem. 46, 2799 (1968).
- 39) Gorin, P. A. J., and A. S. Perlin: Can. J. Chem. 39, 2474 (1961).
- 40) Kohn, P., R. H. Samaritano, and L. M. Lerner: J. Org. Chem. 31, 1503 (1966).
- 41) Lee, J. B., and T. J. Nolan: Tetrahedron 23, 2789 (1967).
- 42) Kochetkov, N. K., A. J. Khorlin, and A. F. Bochkov: Tetrahedron 23, 693 (1967).
- 43) Beving, H. F. G., H. B. Boren, and P. J. Garegg: Acta Chem. Scand. 22, 193 (1968).
- 44) Kochetkov, N. K., A. F. Bochkov, and I. G. Yazlovetsky: Carbohydrate Res. 9, 49 (1968).
- 45) Derevitskaya, V. A., E. M. Klimov, and N. K. Kochetkov: Carbohydrate Res. 7, 7 (1968).
- 46) Bochkov, A. F., V. I. Snyatkova u. N. K. Kochetkov: Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 2684 (1967).
- 47) Franks, N. E., and R. Montgomery: Carbohydrate Res. 6, 286 (1968).
- 48) Wolf from, M. L., and M. W. Winkley: J. Org. Chem. 31, 3711 (1966).
- 49) Khorlin, Ya. A., M. L. Shul'man, S. E. Zurabyan, I. M. Privalova u. Yu. L. Kopaeich: Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 227 (1968).
- 50) Ishido, Y., T. Matsuba, A. Hosono, K. Fujii, H. Tanaka, K. Iwabuchi, S. Isome, A. Maruyama, Y. Kikuchi, and T. Sato: Bull. Chem. Soc. Japan 38, 2019 (1965).
- 51) Trevelyan, W. E.: Carbohydrate Res. 2, 418 (1966).
- 52) Dey, P. M.: Chem. Ind. (London) 1637 (1967).

- 53) Bose, J. L., and T. R. Ingle: Chem. Ind. (London) 1451 (1967).
- 54) Karasawa, I., and R. Onishi: Nippon Nogei Kagaku Kaishi 35, 707 (1961); Chem. Abstr. 63, 5729 (1965).
- 55) Börjeson, H., P. Jerkeman, and B. Lindberg: Acta Chem. Scand. 17, 1705, 1709 (1963).
- 56) Fielding, A. H., and L. Hough: Carbohydrate Res. 1, 327 (1965).
- 57) Weissmann, B.: J. Org. Chem. 31, 2505 (1966).
- 58) Karasawa, I., and R. Onishi: Nippon Nogei Kagaku Kaishi 35, 817 (1961); Chem. Abstr. 60, 5611 (1964).
- 59) Ferrier, R. J., N. Prasad, and G. H. Sankey: J. Chem. Soc. (C) 587 (1969).
- 60) Helferich, B., u. D. V. Kashel'kar: Chem. Ber. 90, 2094 (1957).
- 61) —, u. L. Forsthoff: Chem. Ber. 94, 158 (1961).
- 62) —, u. G. Duve: Chem. Ber. 91, 1790 (1958).
- 63) — u. F. Eckstein: Chem. Ber. 93, 2467 (1960).
- 64) —, u. J. Johannis: Ann. 632, 121 (1960).
- 65) —, u. W. Piel: Ann. 623, 124 (1959).
- 66) — — u. F. Eckstein: Chem. Ber. 94, 491 (1961). — Helferich, B., u. M. Feldhoff: Chem. Ber. 94, 499 (1961).
- 67) Wolfson, M. L., and I. C. Gillam: J. Org. Chem. 26, 3564 (1961).
- 68) Zhdanov, Yu. A., G. A. Korol'chenko, G. N. Dorofeenko u. G. I. Zhungietu: Dokl. Akad. Nauk SSSR 154, 861 (1964).
- 69) Lemieux, R. U., and G. Huber: J. Am. Chem. Soc. 78, 4117 (1956).
- 70) Sargent, L. J., J. G. Buchanan, and J. Baddiley: J. Chem. Soc. 2184 (1962).
- 71) Lindberg, B.: Acta Chem. Scand. 2, 426 (1948); 3, 1153 (1949).
- 72) Asp, L., and B. Lindberg: Acta Chem. Scand. 4, 1386, 1446 (1950).
- 73) Lindberg, B.: Acta Chem. Scand. 3, 1355 (1949).
- 74) Karasawa, I., and R. Onishi: Nippon Nogei Kagaku Kaishi 35, 813 (1961); Chem. Abstr. 63, 5728 (1965).
- 75) Wickberg, B.: Acta Chem. Scand. 12, 1187 (1958).
- 76) Lindberg, B.: Acta Chem. Scand. 4, 49 (1950).
- 77) Montgomery, E. M., N. K. Richtmyer, and C. S. Hudson: J. Am. Chem. Soc. 64, 690 (1942).
- 78) Hudson, C. S.: Organic Synthesis, Collective Vol. 1, p. 362. Ed. Gilman, H. New York: John Wiley and Sons 1932.
- 79) Schweiger, R. G.: J. Org. Chem. 27, 4267 (1962).
- 80) Jeanloz, R. W., and H. M. Flowers: J. Am. Chem. Soc. 84, 3030 (1962).
- 81) Bonner, T. G., E. J. Bourne, and S. McNally: J. Chem. Soc. 761 (1962).
- 82) Furuhashi, Y., K. Imai, and M. Honjo: Tetrahedron Letters 4655 (1968).
- 83) Pridham, J. B.: Advan. Carbohydrate Chem. 20, 371 (1965).
- 84) Hopkinson, S. M., and J. B. Pridham: Biochem. J. 105, 655 (1967).
- 85) Alexander, J. K.: Arch. Biochem. Biophys. 123, 240 (1968).
- 86) Shafizadeh, F., and M. Stacey: J. Chem. Soc. 3608 (1952).
- 87) Ferrier, R. J.: J. Chem. Soc. 5443 (1964).
- 88) Wallenfels, K., and J. Lehmann: Ann. 635, 166 (1960).
- 89) Lemieux, R. U., J. L. Nagabhushan, and I. K. O'Neill: Can. J. Chem. 46, 413 (1968).
- 90) — —, and S. W. Gunner: Can. J. Chem. 46, 405 (1968).
- 91) — —, and S. W. Gunner: Can. J. Chem. 46, 397 (1968).
- 92) — —, R. Suemitsu, and S. W. Gunner: Can. J. Chem. 46, 1040 (1968).
- 93) — —, and B. Fraser-Ried: Can. J. Chem. 42, 532 (1964).
- 94) — —, and S. Levine: Can. J. Chem. 42, 1473 (1964).
- 95) — —, and A. R. Morgan: Can. J. Chem. 43, 2190 (1965).

- 96) *Inglis, G. R., J. C. P. Schwarz, and L. McLaren*: J. Chem. Soc. 1014 (1962). — *Manolopoulos, P. T., M. Mednick, and N. N. Lichtin*: J. Am. Chem. Soc. 84, 2203 (1962).
- 97) *Leftin, J. H., and N. N. Lichtin*: Israel J. Chem. 3, 107 (1965).
- 98) *Ferrier, R. J., and N. Prasad*: J. Chem. Soc. (C) 570 (1969).
- 99) — — J. Chem. Soc. (C) 575 (1969).
- 100) *Roth, W., and W. Pigman*: J. Am. Chem. Soc. 82, 4608 (1960).
- 101) *Kuhn, R., u. H. Trischmann*: Chem. Ber. 69, 284 (1963). — *Walker, H. G., M. Gee, and R. M. McCready*: J. Org. Chem. 27, 2100 (1962).
- 102) *Harrison, R., and H. G. Fletcher*: J. Org. Chem. 30, 2317 (1965).
- 103) *Plümmer, J. R., N. Pravdič, and H. G. Fletcher*: J. Org. Chem. 32, 1982 (1967).
- 104) *Klajn, E., and A. Damanski*: Bull. Soc. Chim. Biol. 49, 521 (1967). — *Kuhn, R., u. H. H. Baer*: Chem. Ber. 86, 724 (1953).
- 105) *Kuhn, M., u. A. von Warburg*: Helv. Chim. Acta 51, 1631 (1968).
- 106) *Mikhant'ev, B. I., u. V. L. Lapenko*: T. V. Lab. Khim. Vysokomolekul. Soedin. Voronezhsk. Univ. 40 (1963); Chem. Abstr. 63, 11677 (1965).
- 107) *Perrine, I. D., C. P. J. Glaudemans, R. K. Ness, J. Kyle, and H. G. Fletcher*: J. Org. Chem. 32, 664 (1967).
- 108) *de Belder, A. N., P. J. Garegg, B. Lindberg, G. Petropavlovskii, and O. Theander*: Acta Chem. Scand. 16, 623 (1962).
- 109) *Bredereck, H., A. Wagner, W. Luck, U. Kleeberg u. J. Renner*: Chem. Ber. 92, 2405 (1959).
- 110) *Ferrier, R. J., and M. F. Singleton*: Tetrahedron 18, 1143 (1962). — *Kim, S. M., R. Bentley, and C. C. Sweeley*: Carbohydrate Res. 5, 373 (1967).
- 111) *Green, J. W.*: Advan. Carbohydrate Chem. 21, 95 (1966).
- 112) *Goldstein, I. J., and T. L. Huller*: Advan. Carbohydrate Chem. 21, 431 (1966).

Received August 7, 1969

Mechanistische Untersuchungen über Glykosylamine, Zuckerhydrazone, Amadori-Umlagerungsprodukte und Osazone

Prof. Dr. H. Simon und Dipl.-Chem. A. Kraus

Chemisches Institut der Fakultät für Landwirtschaft und Gartenbau, Weiherstephan, der Technischen Hochschule München

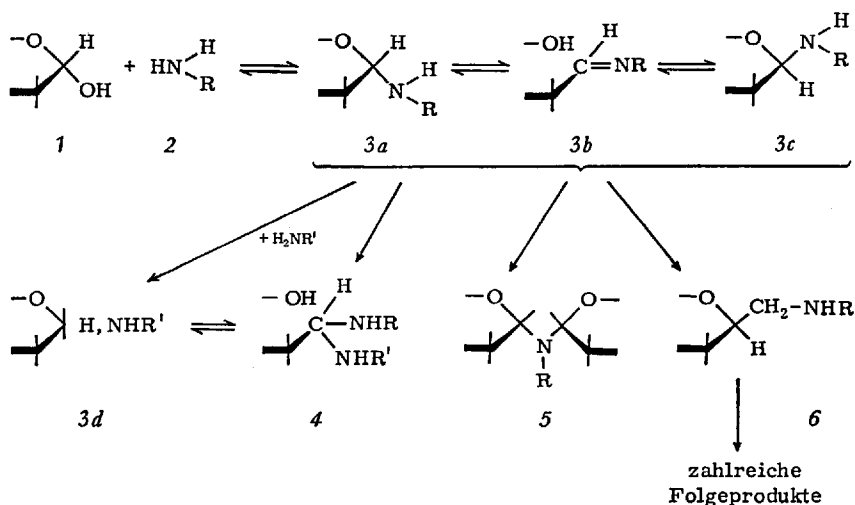
Inhalt

A. N-Glykoside	431
Einleitung	431
1. Bildung und Struktur von N-Glykosiden	431
2. Reaktionen	435
a) Mutarotation	435
b) Hydrolyse	435
c) Transglykosidierung	438
d) Umlagerung nach Amadori bzw. Heyns	441
e) Reaktionen der Amadori-Umlagerungsprodukte zu Melanoidinen ..	443
B. Zuckerhydrazone	445
1. Struktur	445
2. Reaktionen	446
a) Eliminierungsreaktionen von α -Hydroxy- oder anderen α -substituierten Phenylhydrazonen	446
b) Verhalten von Phenylhydrazonen im basischen Medium	448
c) Zuckerformazane	449
C. Osazone	451
1. Bildung	451
a) Bisphenylhydrazone	451
b) Polymethylphenylhydrazone (Alkazine) und Nebenreaktionen bei der Osazonbildung	457
c) Osazone aus Desoxyzuckern und Glucal	459
2. Struktur der Zuckerosazone	460
3. Reaktionen	461
a) Mutarotation	461
b) Austauschreaktionen und Hydrolyse	462
c) Osotriazol-Bildung	463
d) Formazan-Reaktionen der Osazone	465
e) Dehydro-osazone	466
D. Literatur	467

A. N-Glykoside

Einleitung

Das System Kohlenhydrat/Amin bzw. Hydrazin ist zu zahlreichen Reaktionen fähig ¹⁾. Schema 1 zeigt die Möglichkeiten der Reaktionen zwischen einer Aldose (1) und einem Amin (2).



Schema 1

Aus 1 und 2 bildet sich reversibel ein α- oder β-Glykosylamin (3a, 3c), die, je nach Bedingungen, zu einem Diglykosylamin 5 oder einem Bis-N-acetal 4 reagieren. Weiterhin kann Mutarotation 3a → 3c oder Amadori-Umlagerung 3 → 6 stattfinden. 6 ist das Ausgangsprodukt zahlreicher Folgeprodukte (vgl. S. 443). Schließlich ist auch eine Transglykosidierung 3 → 3d möglich. In welchem Umfang die einzelnen Reaktionen ablaufen, hängt vom Zucker, dem Amin und den Bedingungen ab.

1. Bildung und Struktur von N-Glykosiden

Wegen der großen Bedeutung der N-Glykoside gibt es zahlreiche Übersichten über ihre Darstellung ¹⁻³⁾. Oft sind die Struktur, d. h., Ringgröße und anomere Form, nicht mit Sicherheit bekannt.

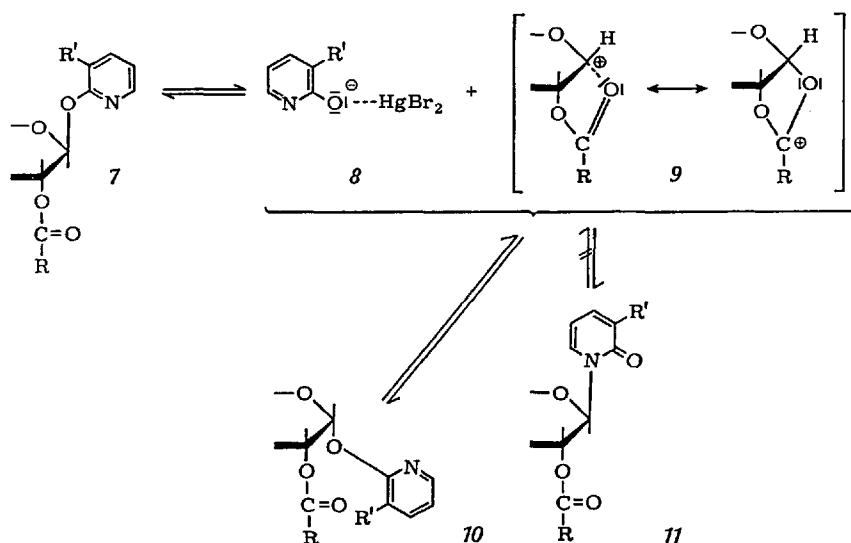
Es gibt wenig Studien über die Darstellung der N-Glykoside, die unter rein mechanistischen Gesichtspunkten durchgeführt wurden. Speziell bei der Nucleosid-Synthese hat man meist die Probleme der ambidenten Nucleophile, der Nachbargruppenbeteiligung und schließlich der

thermodynamischen bzw. kinetischen Kontrolle der Verbindungsbildung. Daher gibt man sich meist mit empirischen Befunden zufrieden.

Für den *Mechanismus der Bildung* von N-Glykosiden direkt aus den Komponenten, können Schlußfolgerungen aus den Untersuchungen über die Hydrolyse gezogen werden (vgl. S. 435). Hieraus und aus den Ausführungen über die Amadori-Umlagerung kann man ersehen, daß es eine universelle Methode zur Darstellung aus den Komponenten nicht geben kann. Sokolowski und Kolka ⁴⁾ untersuchten die Umsetzung zwischen Glucose und aromatischen Aminen in verdünnter methanolischer Lösung. Danach wächst die $RG^a)$ mit der Basizität der Amine und läuft auch in 10^{-3} m Lösung noch quantitativ ab. Es ist jedoch anzunehmen, daß dies nur für einen beschränkten pH-Bereich gilt. Khamats et al. ⁵⁾ untersuchten die pH-Abhängigkeit der Säure-katalysierten N-Glykosid-Bildung. Die höchste RG wurde in 80% Äthanol/Acetatpuffer bei pH 5,8–6,3 gefunden. Die RG -Konstanten für verschiedene Zucker zeigten die Reihenfolge: Arabinose > Xylose > Galactose > Glucose. Nach polarographischen Messungen nimmt in derselben Reihenfolge der Gehalt an freier Carbonylgruppe ab.

Zu den indirekten Methoden der Darstellung von N-Glykosiden wurden einige mechanistische Vorstellungen entwickelt ^{6–8)}. Dies gilt insbesondere für die intramolekulare Umwandlung von O- bzw. S-Glykosiden in N-Glykoside in Form des sogenannten *Quecksilberverfahrens* ^{6,7)}. Dabei werden O-Acetyl-halogenosen mit Silber- bzw. Quecksilbersalzen von Pyrimidinen oder Purinen umgesetzt. In vielen Fällen entstehen zunächst O-Glykoside. Nach Wagner ⁷⁾ (vgl. Schema 2) spaltet die Lewis-Säure $HgBr_2$ die O-glykosidische Bindung. Das acetylierte O- β -D-Glykosid des 2-Hydroxypyridins (7) beispielsweise wird zu einem durch $HgBr_2$ stabilisierten Anion 8 und einem mesomeren Kation 9. Das ambidente Anion 8 kann bei der Rekombination mit 9 das α -O-Glykosid 10 bzw. β -O-Glykosid 7 oder das N-Glykosid 11 bilden. Durch die Abschirmung der cis-Seite von 9 wird sich 8 vorwiegend von der trans-Seite nähern. Dies entspricht der sog. *trans-Regel* von Baker et al. ⁸⁾. Während die O-Glykoside erneut umgesetzt werden, ist die Bildung des N-Glykosids irreversibel. Bei 2-Desoxyzuckern, bei denen keine Nachbargruppenbeteiligung möglich ist, können Gemische anomerer N-Glykoside entstehen. Die O $\rightarrow$ N-Umglykosidierung wird erschwert bzw. unmöglich, wenn die Elektronendichte am N-Atom zu gering ist, oder das N-Atom sterisch zu stark abgeschirmt ist. Für die S $\rightarrow$ N-Umglykosidierung wird von Wagner ⁷⁾ der gleiche Mechanismus diskutiert. Sie kann dann erreicht werden, wenn die entsprechenden O-Glykoside besonders leicht reagieren.

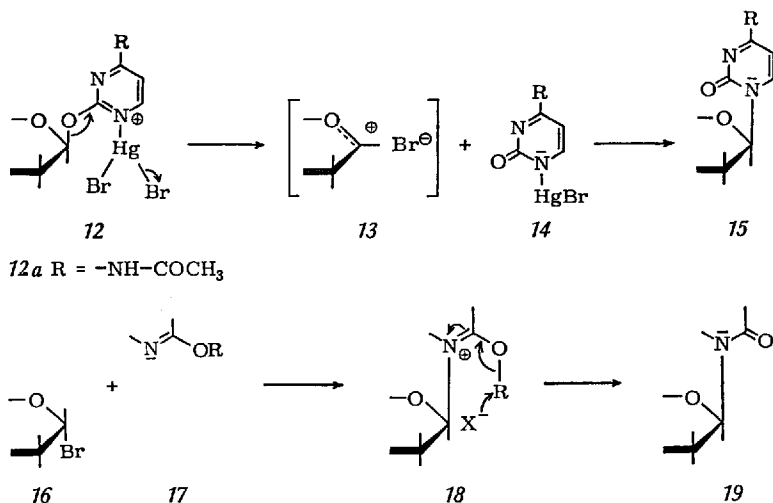
^{a)} RG = Reaktionsgeschwindigkeit.



Schema 2

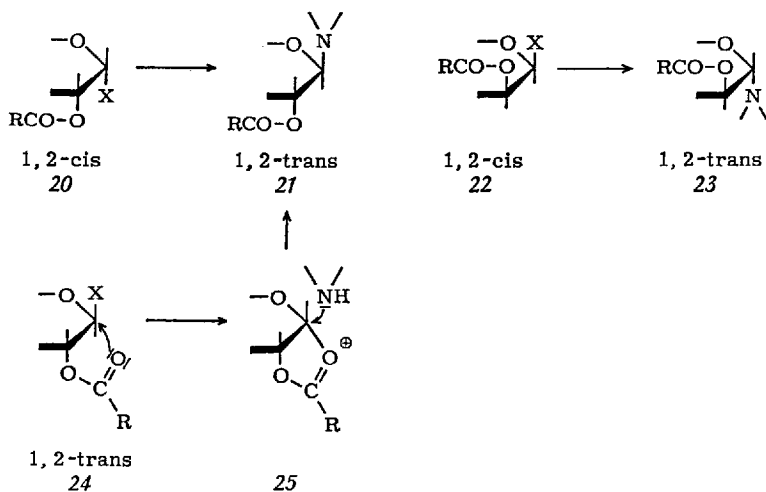
Ulbricht ⁶⁾ nimmt an, daß sich intermediär 12 bildet (Schema 3), das dann auf dem Weg 13 + 14 zu 15 reagiert. Das untersuchte Beispiel war das O- β -D-Glucopyranosid des N-Acetylcytosins (12a). Für die Nucleosid-synthese nach Hilbert und Johnson schlägt Ulbricht ^{6,9)} vor, daß als erster Schritt ein Glykosyl-Rest einer acetylierten Halogenose, z.B. α -Acetobromglucose (16) (Schema 3), an ein N-Atom eines O-alkylierten Heterocyclus (17) addiert wird. Ihm schließt sich der Angriff des Halogen-Ions an, und es bildet sich 19.

Bei den meisten N-Glykosiden und insbes. bei natürlich vorkommen-den Nucleosiden stehen das Aglykon und die Hydroxylgruppe an C-2 trans zueinander. Es gibt jedoch eine Reihe wichtiger Ausnahmen ^{10,11)}. Bei der Synthese mit Halogenosen läßt sich die Bildung der trans-Formen von Nucleosiden nach Baker et al. ⁸⁾ wie folgt erklären (Schema 4): Acetylierte Halogenosen mit 1,2-cis-Konfiguration (20, 22) reagieren mit den Schwermetallsalzen der Heterocyclus in einer S_N2 -Reaktion unter Inversion an C-1. Das entstehende Nucleosid hat dann die 1,2-trans-Konfiguration (21, 23) und es hängt dabei vom Zucker ab, ob dies eine α -oder β -Konfiguration ist. D.h., aus α -Chlor-2,3,5-tri-O-acetyl-ribose, entsprechend (20), entsteht ein β -Ribosid (21); aus β -Chlor-2,3,5-tri-O-acetyl-arabiose entsteht entsprechend ein α -Arabinosid (22 $\rightarrow$ 23). Halogenosen mit 1,2-trans-Konfiguration (24) reagieren zweimal nach einem S_N2 -Mechanismus unter intramolekularer Beteiligung der 2-O-Acetyl-



Schema 3

gruppe (25 → 21). Über die optische Rotationsdispersion von zahlreichen natürlichen und synthetischen Nucleosiden siehe l. c. ¹²⁾. Nach IR-Spektren an einer großen Zahl von N-Arylglycosylaminen kommen C=N-Doppelbindungen und Furanose-Formen auch in der Pentose-Reihe mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht vor ^{13,14)}. Zu Fragen der Struktur und Synthese siehe auch ¹⁵⁾.



Schema 4

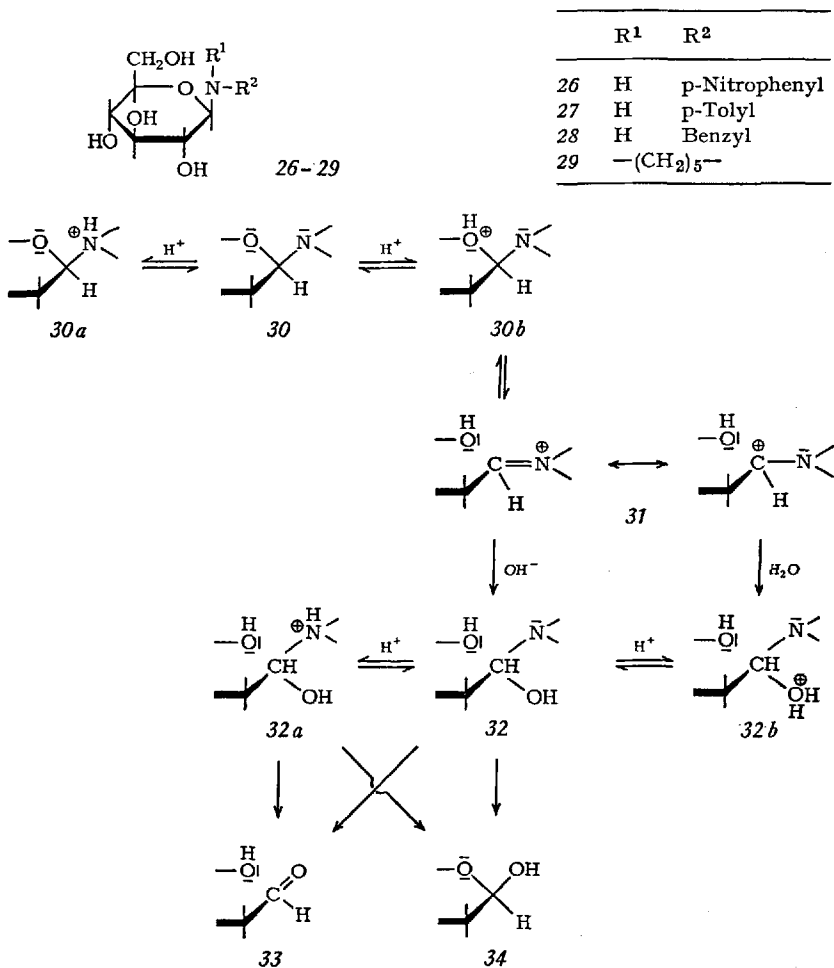
2. Reaktionen ^{15a)}

a) *Mutarotation*

Viele kinetische Untersuchungen zur Säure-katalysierten Mutarotation von Glykosiden verschieden substituierter Aniline stammen von Jasinski et al. ¹⁶⁾. In mehreren Lösungsmitteln, einschließlich Wasser, wurde ein linearer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus der *RG*-Konstanten und den Konstanten σ der verschieden substituierten Benzoesäuren gefunden. Die Aktivierungsparameter der Mutarotation von N-p-Chlorphenyl-glucosylamin betragen bei der Katalyse durch p-Nitrobenzoesäure $\Delta F^\ddagger = 16$ kcal/Mol und $\Delta S^\ddagger = -9$ Entropieeinheiten/Mol, für p-Methoxybenzoesäuren sind die entsprechenden Werte 18 kcal bzw. -15 Entropieeinheiten. Die Katalyse der Mutarotation von N-p-Tolylglucosylamin wurde von Simon und Philipp ¹⁷⁾ für eine Reihe von Phenol- und Benzoesäure-Derivaten gemessen. Im Brönsted-Diagramm ($\log RG$ gegen pK_s) ergibt die Gerade eine Steigung von $0,98 \pm 0,02$, was zeigt, daß die allgemeine Säurekatalyse nur eine untergeordnete Rolle spielt. Im Gegensatz zur Hydrolyse von N-Glykosiden (vgl. S. 436) und der Transglykosidierung nimmt die *RG* der Mutarotation auch in hohen Konzentrationen sehr starker Säuren nicht ab ¹⁷⁾, d.h., eine Protonierung am Stickstoff scheint die Mutarotation nicht zu verhindern. Dies ist nicht zu verstehen, wenn man annimmt, was allgemein getan wird ^{3,16)}, daß die Mutarotation über eine O-Protonierung (30b) und Ringöffnung zur Schiffchen Base bzw. bei Glykosiden sekundärer Amine zu Immoniumverbindungen (31) verläuft (Schema 5). Weiterhin ist die Mutarotation von N-Glykosiden sekundärer Amine in Pyridin unklar. Dabei kann es weder zu einer Protonierung am Sauerstoff oder Stickstoff noch zu einer Deprotonierung am Stickstoff, wie bei Glykosiden primärer Amine, kommen. Hiermit stimmt überein, daß Hodge und Rist ¹⁸⁾ für N-Piperidin-glucosid in Pyridin keine Mutarotation finden, die früher von Kuhn und Birkofer ¹⁹⁾ beschrieben worden war. Die Mutarotation von N-Piperidingalaktosid bzw. -mannosid wurde einer intramolekularen Umlagerung zugeschrieben ¹⁸⁾.

b) *Hydrolyse*

Über die ungefähre relative Stabilität von N-Glykosiden liegen zahlreiche Befunde vor ^{15a,20,21)}. Es wurden sowohl Zucker ²⁰⁻²²⁾ mit dem gleichen Aglykon, wie der gleiche Zucker mit verschiedenen Aminen verglichen ²³⁾. Dabei wurde die Hydrolysegeschwindigkeit meist indirekt bestimmt, indem man die Änderung der optischen Drehung verfolgte. Es ist fraglich, wieweit dieses Verfahren eindeutig ist, da Folge- bzw. evtl. Nebenreaktionen zu Produkten mit einem unbekannten Drehungsbeitrag führen können. Nach dieser Methode wurden auch die Gleichgewichtskonstanten der Hydrolyse einiger N-Aryl-D-glucosylamine bestimmt ²⁴⁾.



Schema 5

Frei von diesen Nachteilen ist eine neue Untersuchung von Garrett et al. ²⁵⁾ an Pyrimidinnucleosiden (vgl. weiter unten). Bei der direkten Messung der freigesetzten Amine der N-Glucoside von p-Nitranilin (26), p-Toluidin (27), Benzylamin (28) und Piperidin (29) in Abhängigkeit vom pH-Wert erhielten Simon und Palm ²⁶⁾ folgende Befunde: In allen Fällen zeigt sich ein ausgeprägtes RG-Maximum. Es liegt für 26 in 44proz. Perchlorsäure ($H_0 = -2,3$), für 27, 28 und 29 bei pH 1,5, 5,0 und 5,0. In 2n HCl ist 29 bei 0 °C völlig stabil. Das Verhältnis der RG von 26 im Maximum, zu dem im Bereich von pH 9–13 beträgt 6 Größenordnungen, für 27 ca. 4,5, für 28 knapp 3 und für 29 weniger als 2. Ab

pH 12 bis 13 wird bei 27, 28 und 29 mit zunehmender Alkalität ein starker Anstieg der Amin-Freisetzung gefunden. Es ist jedoch fraglich, ob es sich hierbei um eine Hydrolyse handelt oder um eine Eliminierung (vgl. S. 444). Die Lage des *RG*-Maximums in Abhängigkeit vom pH- bzw. H_0 -Wert der Säure hängt eindeutig von der Basenstärke desamins ab.

Nach Holton und Runquist ²⁴⁾ ist die Basizität der N-Glucoside um ca. 4 Einheiten geringer als die der freien Amine. Im sauren Bereich zeigt die Hydrolyse die allgemeine Säurekatalyse. Die *RG* der 26 und 27 entsprechenden Mannoside sind ca. 6mal größer. Capon und Connett ²⁷⁾ führten praktisch gleichzeitig Hydrolyseuntersuchungen mit 26 und 27 durch. Sie fanden ebenfalls allgemeine Säurekatalyse und Abhängigkeit des *RG*-Maximums von der Wasserstoffionenkonzentration.

Nach ²⁶⁾ schließen sowohl die Produktanalyse wie die ausgeprägten Maxima der *RG* in Abhängigkeit vom pH einen Carboniumionen-Mechanismus, wie er für die Hydrolyse von O-Glykosiden und S-Glykosiden von Overend et al. ^{28,29)} gefunden wurde, aus. Man muß vielmehr annehmen, wie dies auch bereits Isbell und Frush ³⁰⁾ für Aldosylamine taten, daß die *Protonierung des Stickstoffs* (30 $\rightarrow$ 30a) (Schema 5) nicht wie von Micheel und Heesing ²¹⁾ vorgeschlagen, der erste Schritt zur Hydrolyse ist, sondern ganz im Gegenteil, die Hydrolyse verhindert. Damit sind Aussagen ³¹⁾, wonach die Hydrolysegeschwindigkeit der Basizität der Aminkomponente von N-Glykosiden parallel geht, nicht allgemein richtig.

Nachdem die Hydrolyse jedoch säurekatalysiert ist und offensichtlich die N-Protonierung nicht zum Ziele führt, wird ein Angriff der Säure am *Ringsauerstoff* erfolgen. Es wird angenommen, daß sich unter Öffnung des Halbacetalrings eine Immonium-Struktur (31) ausbildet. Es wird von der Art desamins abhängen, welches Gewicht die mesomere Form des Carboniumions hat. Am elektrophilen Kohlenstoff kann ein Nucleophil wie Wasser oder ein Hydroxylion angreifen (31 $\rightarrow$ 32, 31 $\rightarrow$ 32b). Beim Angriff durch Wasser, muß anschließend ein Proton abgespalten werden (32b $\rightarrow$ 32), um zum Aminol (32) zu kommen, das sich bei OH-Angriff unmittelbar bildet. Die Weiterreaktion kann nun auf folgenden Wegen vonstatten gehen:

a) Austritt desamins nach vorheriger Protonierung des Stickstoffs (32 $\rightarrow$ 32a $\rightarrow$ 33) ^{22,30)}. Dabei kann intermediär eine am Carbonylsauerstoff protonierte Form auftreten. Anschließend erfolgt Ringschluß.

b) Intramolekulare Verdrängung desamins durch eine OH-Gruppe des Zuckers unter Ringschluß (32 $\rightarrow$ 34).

c) Austritt desamins beim Ringschluß nach vorheriger N-Protonierung (32 $\rightarrow$ 32a $\rightarrow$ 34).

d) Abspaltung desamins unter direkter Bildung der Carbonyl-Form des Zuckers (32a $\rightarrow$ 33) ²⁷⁾.

Man kann die Frage, ob die Hydrolyse nach a), c) oder d) bzw. auf dem direkten Weg b) verläuft, auch vom Standpunkt der Glykosidbildung betrachten.

So gestellt, heißt die Frage: Greift das Amin bei der Glykosidbildung die ringoffene oder die Halbacetalform des Zuckers an?

Während nach l. c. ²⁶⁾ die Reaktionsfolge $30 \rightarrow 30b \rightarrow 31 \rightarrow 32b \rightarrow 32 \rightarrow 34$ die wahrscheinlichste für die Hydrolyse ist, sind Capon und Connett ²⁷⁾ der Ansicht, daß über eine Schiffsche Base das Aminolamin 32 gebildet wird, das in 33 übergeht.

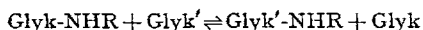
Noch komplizierter sind die Verhältnisse bei *Nucleosiden* ²⁵⁾. Bei der Untersuchung der Hydrolyse von Pyrimidinnucleosiden in Abhängigkeit von Substituenten in 5-Stellung des Uracil-Rings und der Stereochemie sowie der Zahl der Hydroxylgruppen des Zuckerteils, erhielten Garrett et al. ²⁵⁾ folgende Befunde: Mit Ausnahme von 5-Hydroxyuridin unterliegen die Nucleoside der spezifisch ^{b)} Säure-katalysierten Hydrolyse. Die Säurestabilität der Nucleoside hängt stark von der Zahl der Hydroxylgruppen des Zuckerrings ab. 2-Desoxyriboside werden wesentlich rascher hydrolysiert. Die Stereochemie der 3'-ständigen Hydroxylgruppe ist von signifikantem Einfluß auf die Geschwindigkeit der Hydrolyse von 2'-Desoxyribosiden. Sowohl Elektronen-ziehende wie -abgebende Gruppen in der 5-Position des Pyrimidinrings erhöhen die RG der Hydrolyse von 2'-Desoxyuridin. Unter den Hydrolysebedingungen der Nucleoside werden die Zuckerreste im allgemeinen zerstört. Die Verzögerung der Hydrolyse durch 2'-ständige Hydroxylgruppen läßt sich nach Meinung der Autoren ²⁵⁾ am besten durch eine gehinderte Bildung des Carboniumions 31 aus der Oxoniumform 30b verstehen.

Sehr gut untersucht ist auch die Hydrolyse von Desoxycytidin ^{25a)}. Sie zeigt ein sigmoides pH-Profil und die Geschwindigkeit ist unterhalb pH 2.5 konstant. Purinnucleoside hydrolysieren sehr viel rascher als Pyrimidinnucleoside ^{25a)}.

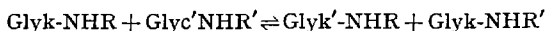
c) Transglykosidierung

Die Übertragung des Glykosidrestes eines Glykosylamins auf ein freies Amin (Schema 6) $35 + 36 \rightleftharpoons 37 + 38$ wurde unter präparativen ^{32,33)}, biochemischen ³⁴⁾ und mechanistischen ^{17,33)} Gesichtspunkten beschrieben.

Von Bognár und Nánási ³³⁾ wurden darüber hinaus die Reaktionen

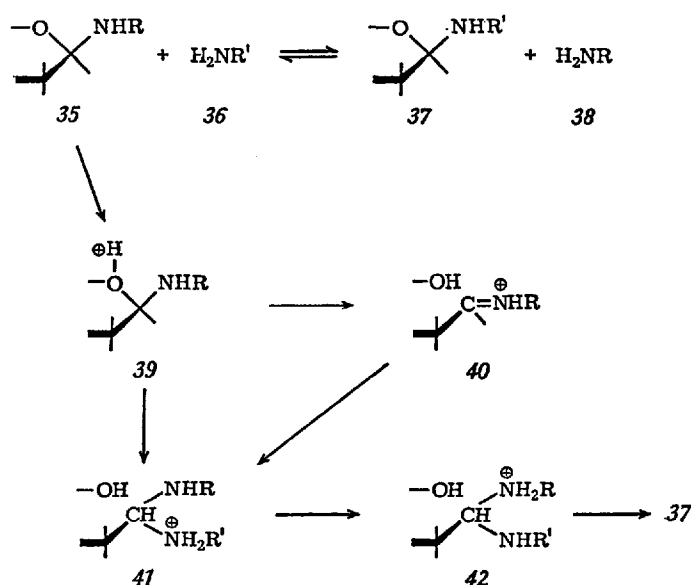


und



postuliert.

^{b)} Aus der Publikation ist nicht zu ersehen, wieso allgemeine Säurekatalyse ausgeschlossen werden kann.



Schema 6

Dabei sollen protonierte Spezies über intermediär gebildete mesomere Carbonium-Ionen Amin-Moleküle miteinander austauschen.

Der Austausch zwischen einem N-Glykosid und einem freien Zucker läuft nach ¹⁷⁾ in 0,01 n HCl bei 0 °C in 49 h nicht oder zu weniger als 0,02% ab, wie Versuche mit Isotopen-markierter Glucose ergeben. Es ist sehr zweifelhaft, ob die Reaktion überhaupt abläuft. Unter Siedehitze und Verwendung von Glykosylaminen, die rasch Amadori-Umlagerung ergeben und dann unter Wasserabspaltung weiterreagieren (s. S. 443), kann selbst bei ursprünglich wasserfreiem Arbeiten genügend Wasser für eine Hydrolyse entstehen. Danach kann das freie Amin mit einem anderen Zucker reagieren.

Bei der Untersuchung der Transglykosidierung muß Wasser ausgeschlossen werden, damit keine Hydrolyse und Glykosidierung des freienamins stattfindet. Eine relativ einfache Versuchsanordnung ergibt sich durch Austauschreaktionen, bei denen das gebundene und freie Amin chemisch gleich sind, jedoch aufgrund von Isotopenmarkierung unterschieden werden können. In diesem Fall hat man lediglich ein chemisch gleichbleibendes Zweikomponentensystem, während bei Verwendung zweier chemisch verschiedener Amine ein analytisch komplexes Vierkomponentensystem verfolgt werden muß.

Tabelle 1. Halbwertszeiten des Aminaustauschs in *p*-Dioxan-Äthanol (1:1, v/v). Salzsäurekonzentration 0,1, Konzentration der Reaktionspartner 0,05 m, Temp. $0 \pm 0,2^\circ\text{C}$

Verbindung	Halbwertszeit (min)
N-p-Tolylglucosid	108
4.6-O-Benzyliden-N-p-tolylglucosid	4
N-p-Tolyl-3.4.5.6-tetrabenzoylglucosid	0,5
Glykolaldehyd-p-toluidid	sehr rasch

Bei der Transglykosidierung sollen aus 35 ein N-protoniertes Glykosylamin kation 30a³³⁾ und nach Aminabspaltung ein Carbonium-Ion entstehen, das dann mit dem freien Amin reagiert.

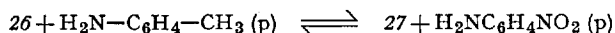
Diese Reaktionsfolge entspricht einem S_N1-Mechanismus. Die Austauschgeschwindigkeit sollte daher nullter Ordnung in bezug auf freies Amin sein. Nach Simon und Philipp¹⁷⁾ ist die Transglykosidierung erster Ordnung in bezug auf das Glucosylamin und das freie Amin. Unabhängig davon wären bei einem Carbonium-Ion als Zwischenstufe u. a. Solvolysenprodukte zu erwarten, da nicht anzunehmen ist, daß das Carboniumion selektiv ist. In Äthanol sollten sich daher auch Äthyl-O-glucoside bilden.

Nach l. c.¹⁷⁾ zeigt die RG in Äthanol ein „pH“-abhängiges Maximum, das, ähnlich wie bei der Hydrolyse, für N-p-Nitrophenyl-glucosylamin in stärker sauerem Bereich liegt als für N-p-Tolyl-glucosylamin¹⁷⁾. Es konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß die Transglykosidierung spezifisch Säure-katalysiert ist.

Die Halbwertszeiten des Austauschs von N-p-Tolyl-glucosylamin, N-p-Tolyl-4.6-O-benzyliden-glucosylamin, N-p-Tolyl-3.4.5.6-tetrabenzoyl-glucosylamin und Glykolaldehyd-p-toluidid mit p-Toluidin unterscheiden sich um Größenordnungen (vgl. Tabelle 1). Nach l. c.¹⁷⁾ ist der Mechanismus 35 → 39 → 40 → 41 → 42 → 37 oder 35 → 39 → 41 → 42 → 37 wahrscheinlich.

Neben dem von Bognár und Nánási³³⁾ vorgeschlagenen Mechanismus konnten noch ein S_N2- und S_Ni-Mechanismus sowie ein solcher, der eine termokulare Ringöffnung des N-Glucosids voraussetzt, ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich gemacht werden.

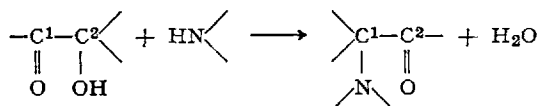
Da bei der Transglykosidierung das gebundene und das freie Amin im allgemeinen chemisch verschieden sind, erhebt sich die Frage nach der Gleichgewichtslage. Für die Reaktion



ergab sich in 0,01 n äthanolischer Salzsäure eine Gleichgewichtskonstante von 81 und in 1 n Salzsäure von 2400. Das N-Glucosylderivat mit der schwächeren Base ist unter diesen Bedingungen stabiler.

d) Umlagerung nach Amadori bzw. Heyns

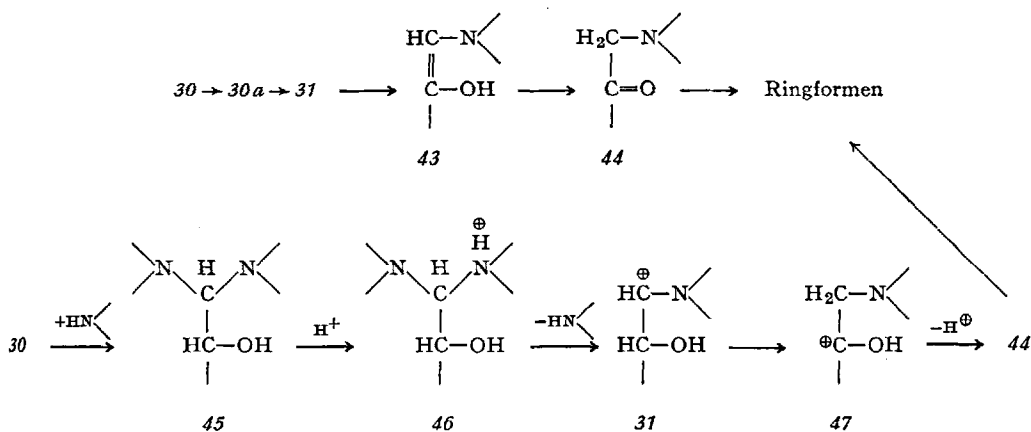
Bei beiden Umlagerungen handelt es sich um die Erscheinung, wonach bei der Reaktion einer α -Hydroxycarbonyl-Verbindung mit einem Amin eine α -Amino-carbonyl-Verbindung entsteht. Dabei trägt jedoch das C-Atom der ursprünglichen Carbonylgruppe nach der Reaktion das Amin.



Diese Umlagerungen wurden unter präparativen Gesichtspunkten und mit mechanistischen Spekulationen häufig beschrieben ^{1,35-37}), da insbes. Amadori-Umlagerungsprodukte Schlüsselverbindungen bei der nichtenzymatischen Bräunungs- oder Maillard-Reaktion darstellen.

Nach Kuhn und Weygand ³⁸) verläuft die *Amadori-Umlagerung* über ein N-protoniertes N-Glykosid **30a**, das unter Ringöffnung zu einem Immonium-Ion **31** wird, welches über ein Enolamin **43** und die ringoffene Ketoform **44** in eine ringförmige 1-Desoxy-1-amino-hexulose übergeht (Schema 7). Gottschalk ³⁹), bzw. Isbell und Frush ⁴⁰), schlugen eine O-protonierte Form **30b** vor, die über die Carbonium-Form von **31** in das Enolamin **43** übergeht.

Die O-Protonierung (**30b**) dürfte für die Ringöffnung wesentlich günstiger als die N-Protonierung (**30a**) sein, da im letzteren Fall Elektronenabzug von einem durch induktiven Effekt positivierten C-Atom erfolgen müßte!



Schema 7

Nach einem anderen Vorschlag ⁴¹⁾ soll über ein Bis-N-acetal ⁴⁵ nach Protonierung eines Amin-Restes dieser unter Bildung von ³⁷ in der Carbonium-Form abgespalten werden. ³⁷ geht in das Carbonium-Ion ⁴⁷ über, das ⁴⁴ bildet. Die zur Stützung dieses Mechanismus angegebenen Gründe sind jedoch nicht überzeugend. Inwieweit bei der von den Autoren benützten Modellschubstanz 1.1-Bis-N-p-tolyl-[3.4.5.6-tetra-O-benzoyl]-D-glucose ein Sonderfall vorliegt, sei dahingestellt.

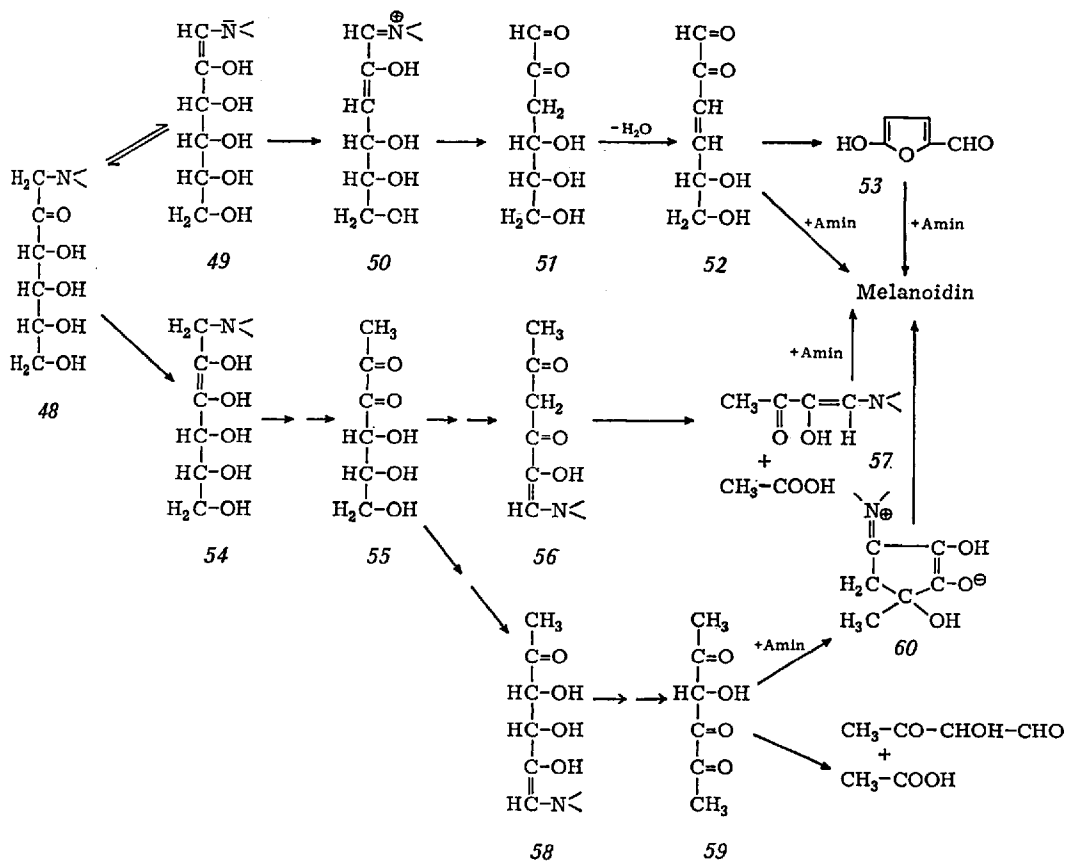
Mit [2-T]-Glucose ließ sich zeigen, daß die Amadori-Umlagerung nicht mit einem Hydrid-Transfer verbunden ist, wie dies der Übergang ³⁷ → ⁴⁷ darstellt. Es handelt sich um einen Protonenübergang und die C-H-Bindungsspaltung ist aufgrund von Isotopeneffekts-Messungen RG-bestimmend ⁴²⁾. Weiterhin ließ sich durch Tracerversuche zeigen, daß bei der Amadori-Umlagerung von N-p-Tolyl-β-D-glucopyranosylamin zugesetztes p-Toluidin in wasserfreiem Dioxan keine Erhöhung der RG hervorruft und ein Bis-N-acetal nicht durchlaufen wird ⁴³⁾.

Nachdem bereits die verschiedensten Katalysatoren für die Amadori-Umlagerung verwendet worden waren ³⁵⁾, wurde kürzlich die *Katalyse durch Lewis-Säuren* beschrieben ⁴⁴⁾. Als besonders günstig erwies sich Äthoxydifluorboran mit Triäthylamin. Es wurden weitere Beispiele dafür gebracht ⁴⁴⁾, daß eine α-Hydroxycarbonyl-Verbindung mit einem Amin so reagiert, daß eine Carbonylgruppe anstelle der Hydroxygruppe auftritt und das C-Atom der Carbonylgruppe den Aminrest trägt (vgl. S. 441). Man kann daher annehmen, daß der Halbacetal-Ring der N-Glykoside eine Behinderung für die Umlagerung darstellt. Dies könnte die Erklärung dafür sein, daß 4.6-O-Benzyliden-D-glucopyranose mit Aminen besonders leicht Amadori-Umlagerung ergibt ^{45,46)}, da hier die Ringöffnung leichter ablaufen dürfte.

Mechanistisch sollte für die *Heyns-Umlagerung* (Ketosyl-Umlagerung) das gleiche gelten, wie für die Amadori-Umlagerung. Mit primären aliphatischen Aminen reagiert Fructose mitunter spontan oder durch Säure-Katalyse. Eine Komplikation kommt bei der Ketosyl-Umlagerung dadurch zustande, daß z.B. bei der Reaktion von D-Fructose mit L-Prolin 2-Desoxy-2-(N-L-prolin)-D-glucose sowie das entsprechende Mannose-Derivat entsteht. Außerdem bildet sich 1-Desoxy-1-(N-L-prolin)-D-fructose ⁴⁷⁾. Häufig sind die Ausbeuten an diesen Produkten mit sekundären Aminen jedoch recht gering; mitunter dadurch, daß z.B. Piperidin Fructose in besonders hohem Maße zu Glucose oder Psicose isomerisiert. Erstere reagiert dann weiter über eine Amadori-Umlagerung. Mit Pyrrolidin ergeben sich mit Fructose jedoch sehr gute Ausbeuten an 2-Pyrrolidino-2-desoxy-glucose ⁴⁸⁾. Das 2-Desoxy-2-aminoaldose-Derivat kann mit weiterem Amin eine N-glykosidische Bindung eingehen. Entsprechende Befunde beschreiben Heyns, Paulsen et al. ⁴⁹⁾ in der Pentosereihe.

e) Reaktionen der Amadori-Umlagerungsprodukte zu Melanoidinen

In die komplexen Verhältnisse der sog. Bräunungs- bzw. *Maillard-Reaktion* ist durch Arbeiten von Anet ⁵⁰⁾, Heyns und Paulsen et al. ^{37,51,52)}, Hodge et al. ^{53-54a)}, Isbell et al. ⁴⁰⁾, Reynolds ³⁶⁾, Kato et al. ⁵⁵⁾, Simon et al. ⁵⁶⁾ u. a. mechanistisch einiges Licht gebracht worden. Die ausgezeichnete Zusammenfassung von Ellis ⁵⁷⁾ über die Maillard-Reaktion aus dem Jahre 1959 umfaßt über 300 Zitate. Es konnten jedoch noch kaum Zwischenprodukte formuliert werden. Heute kann man klar *drei Wege* unterscheiden. Die beiden Hauptwege gehen von Amadori-Umlagerungsprodukten 48 aus (Schema 8). Einer führt über 49 → 50 zu den 3-Desoxyhexosonen (51), aus denen schließlich 5-Hydroxy-furfuryl-aldehyd-2 (53) wird, der mit Aminen zu Melanoidinen führt. Der zweite Weg wurde mit [¹⁴C]- und [³H]-Markierung untersucht ⁵⁶⁾. Danach ist

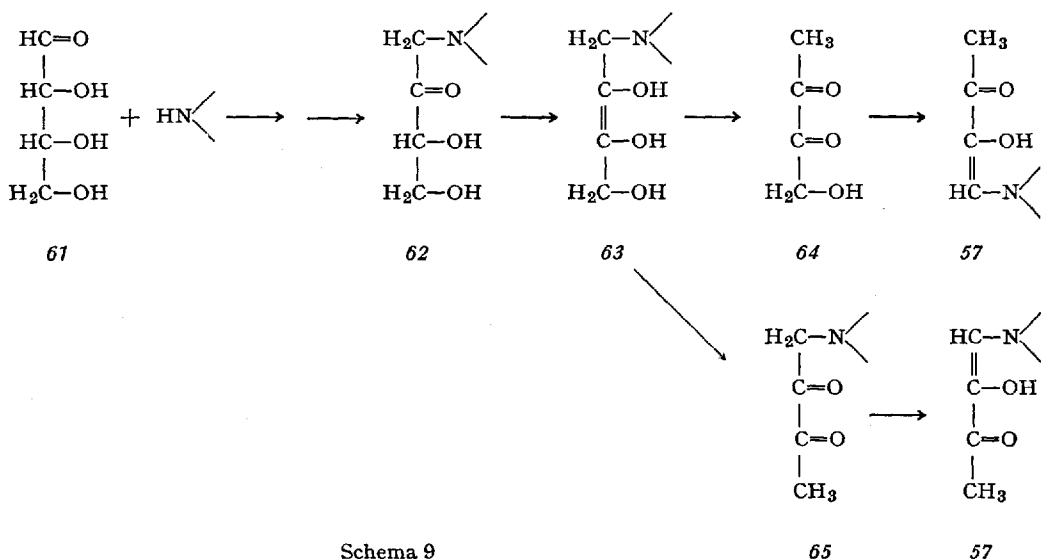


Schema 8

der Übergang $48 \rightleftharpoons 49$ reversibel, während der Übergang $48 \rightarrow 54$ irreversibel bei *RG*-bestimmender C—H-Bindungslösung ist. Das postulierte Zwischenprodukt Diacetylformoin 59 läßt sich in 60 überführen ⁵⁶⁾, aus dem dann nach Hodge ⁵³⁾ ebenfalls Melanoidine werden können.

Eine Schlüsselreaktion scheint die Amin-Eliminierung in Allyl-Stellung aus einem 2,3-Endiol-1-amin-System 54 oder 63 zu sein ⁵⁶⁾.

Läßt man auf eine Tetrose z.B. N-Methylbenzylamin einwirken, so ist aufgrund von [¹⁴C]-Markierung der in Schema 9 gezeigte Verlauf anzunehmen. Die ursprüngliche Carbonylgruppe wird zu 97% zur Methylgruppe von 57 . Dies zeigt, daß ein allylständiges Amin leicht und wesentlich schneller eliminiert wird als eine in Allyl-Stellung stehende OH-Gruppe. Ein Amin spielt damit bei der Bräunungs-Reaktion folgende Rollen: Reaktionskomponente zur Bildung des Amadori-Umlagerungsprodukts, Katalysator für Enolisierungen, leichtaustretende Gruppe aus Allyl-Stellung und schließlich wieder Komponente und wahrscheinlich auch Katalysator bei der Kondensation von 53 bzw. 60 zu den Melanoidinen. Es ist anzunehmen, daß auch Zwischenprodukte, die zu 53 bzw. 60 führen, unter Kondensation Melanoidine bilden. Neben den in Schema 8 gezeigten Produkten bilden sich zahlreiche weitere Methylgruppenhaltige Verbindungen, darunter wahrscheinlich Methylglyoxal, Acetoin, Diacetyl etc. Das Ausmaß der Bildung von Methylgruppen aus C-1 und C-6 von Glucose sowie C-1 von Ribose bzw. Tetrose wurde untersucht ⁵⁶⁾. Hodge et al. ^{54,54a)} identifizierten nach Pyrolyse von 1-Desoxy-1-piperidino-D-fructose 18 Produkte.



Schema 9

Der dritte Weg bei der Bräunungs-Reaktion zwischen Zuckern und Aminosäuren ist der Streckersche Abbau von α -Aminosäuren durch die reichlich entstehenden α -Dicarbonyl-Verbindungen nach der Gleichung:



B. Zuckerhydrazone

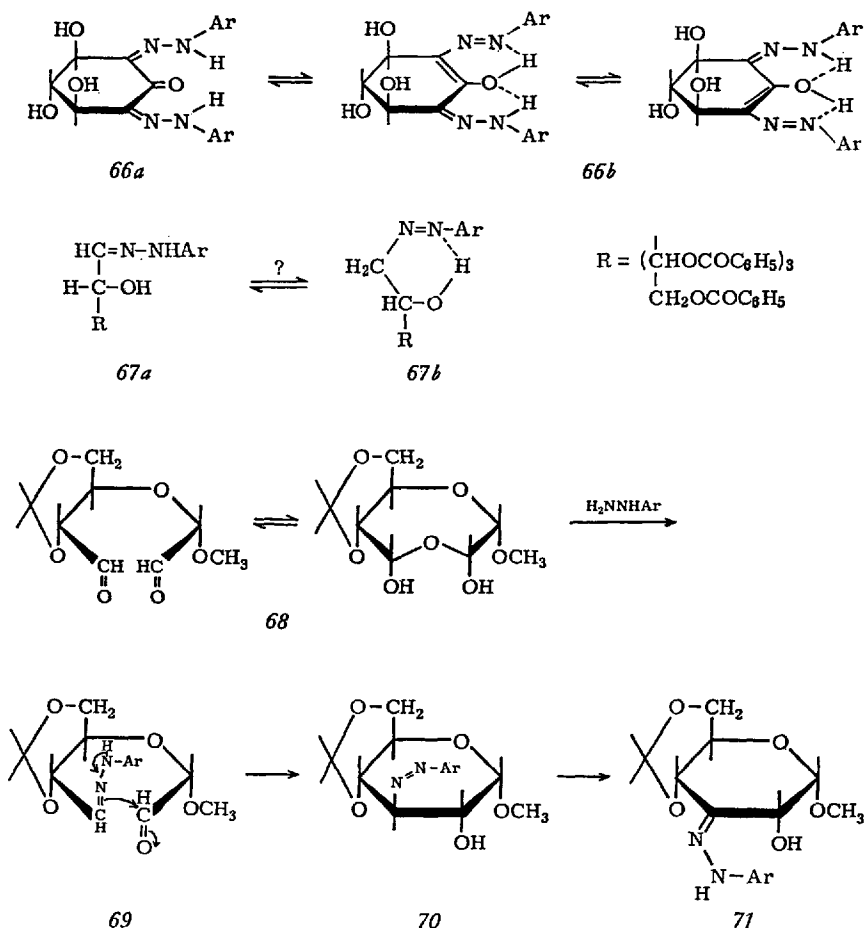
1. Struktur

In den letzten Jahren sind zahlreiche neue Erkenntnisse in der Chemie der Arylhydrazone gewonnen worden ⁵⁸⁾, und insbesondere von Stroth et al. ⁵⁹⁾ wurden viele Hydrazine mit zahlreichen Monosen erstmalig umgesetzt. Mitunter wurde dabei die Bildung kinetisch verfolgt ^{58a)} und mit gewissen Eigenschaften der Hydrazin-Komponenten wie pK_B -Werten in Beziehung gesetzt. Häufig sind mehrere isomere Formen bekannt ⁵⁸⁾, deren Struktur noch diskutiert wird. So nehmen Blair und Roberts ⁶⁰⁾ aufgrund von IR-Spektren an, daß alle Phenylhydrazone von Glucose, Mannose und Galaktose cyclisch seien und die Strukturvorschläge aufgrund von Acetylierung ⁶¹⁾ und Formazan-Bildung nach Mester ⁶²⁾ nicht beweisend seien. In einer Erwiderung weisen Mester und Vass ⁶³⁾ auf die speziellen Bedingungen hin, die eingehalten werden müssen, damit z. B. die Formazanreaktion (vgl. S. 449) richtige Aussagen liefert.

Eine weitere Komplikation in dieser Gruppe stellen die sich mitunter leicht bildenden *Peroxyde* dar ⁶⁴⁾. Von Sonderfällen abgesehen, liegt das Gleichgewicht Phenylhydrazon $\rightleftharpoons$ Phenylazoform extrem auf Seiten des Hydrazons ^{58,65,65a)}. Ein solcher Sonderfall ist z. B. *xyl*-4.5.6-Trihydroxy-2-oxo-1.3-bis-(phenylhydrazono)-cyclohexen ⁶⁶⁾, das in der Form *66a* und *66b* vorkommt (vgl. Schema 10).

Es ist fraglich, ob auch 3.4.5.6-Tetrabenzoyl- α -D-glucose-phenylhydrazon (*67a*) ein solcher Sonderfall ist. Nach Dijong ⁶⁴⁾ geht *67a* in Dioxan/Wasser unter strengem Luftausschluß in *67b* über. Ob eine (von Dijong nicht angegebene) Wasserstoffbrückenbindung der Grund hierfür ist? Der Fall scheint noch nicht endgültig geklärt zu sein. *67b* ist durch Luftsauerstoff nicht in das Hydroperoxid zu überführen, was der Fall sein sollte, wenn ein Gleichgewicht vorläge.

Die nucleophilen Eigenschaften von Hydrazonen dürften für die von Guthrie et al. ⁶⁷⁾ gefundene Darstellung von Aryl- bzw. Alkyl-azozuckern aus Perjodat-oxidierten Zucker-Derivaten verantwortlich sein (Schema 10). Dabei würde aus *68* Struktur *69* entstehen, die dann zu *70* unter nukleophilem Angriff cyclisiert. Durch Basenkatalyse kann *70* in das Hydrazon *71* umgewandelt werden ⁶⁸⁾, aus dem 3-Ketoaldosen gewonnen werden können.

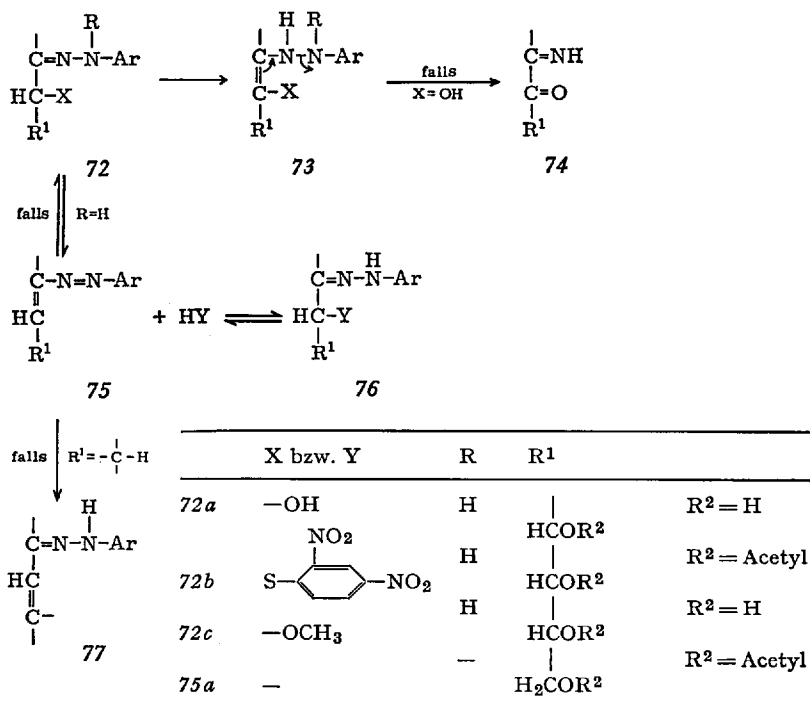


Schema 10

2. Reaktionen

a) Eliminierungsreaktionen von α -Hydroxy- oder anderen α -substituierten Phenylhydrazonen

Zahlreiche Reaktionen von Phenylhydrazonen des Typs 72 (Schema 11) lassen sich aus der Eigenschaft verstehen, nach zwei Richtungen eliminieren zu können ^{69,71}). Welche Richtung beschriften wird, bzw. in welchem Verhältnis die beiden Eliminierungen eintreten, hängt von den Bedingungen und von R bzw. X ab. Wolfrom et al. ^{69,73}) erhielten in Pyridin/Acetanhydrid aus Aldosephenylhydrazonen 1-Phenylazo-3.4.5.6-tetraacetoxy-trans-hexene-(1). Diese En-azo-Systeme gehen hauptsäch-



Schema 11

lich zwei Reaktionen ein: 1.4-Addition von HY 75 → 76, bzw. Isomerisierung zu En-hydrazonen 75 → 77. So konnte an 75a 2.4-Dinitrothiophenyl zu 72b addiert werden ⁷²⁾.

Aus Triose-, Tetrose- und Pentose-osazonen entstehen in alkoholischer Lösung 3-Alkoxy-osazone ⁷⁰⁾ (vgl. S. 457), während Hexose-osazone intramolekular an intermediär gebildete Phenylhydrazono-en-phenyl-azo-Systeme zu 3.6-Anhydro-osazonen addieren ⁷⁰⁾ (vgl. S. 458).

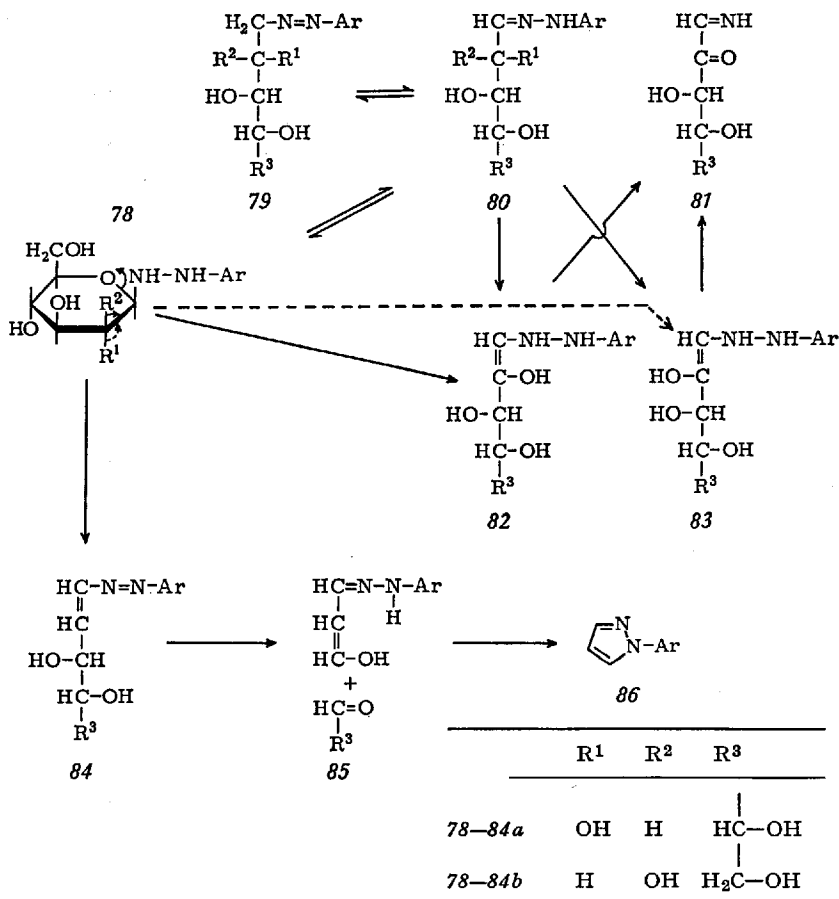
Die Eliminierung 72 → 75 dürfte auch bei der Osazonbildung von 2-Methoxy-glucosephenylhydrazon 72c eine Rolle spielen (vgl. S. 456), da dann der Weg 72 → 73 → 74 versperrt ist. Modellversuche hierzu siehe ⁷¹⁾.

In der Zuckerreihe konnten aus 75 mit Ausnahme von 72b noch keine definierten Produkte isoliert werden. Wird 75a entacetyliert, entstehen zahlreiche Produkte, was durch intramolekulare Additionen und die Isomerisierung 75 → 77 bedingt sein dürfte. Daß diese Isomerisierung auch bei Kohlenhydraten stattfindet, ist aufgrund von Versuchen an 1-Benzolazo-alkenen als Modellsubstanzen anzunehmen ^{74, 75)}.

Die zweite mögliche Eliminierung von 72 über 73 nach 74 wird als eine Schlüsselreaktion der Osazonbildung (vgl. S. 451) für Verbindungen mit $X=OH$ betrachtet. Man kann diese Amin-Eliminierung aus der Allyl-Stellung eines Aza-allyl-Systems in Parallele setzen zu der leichten Amin-Abspaltung aus dem Allyl-System 63.

b) Verhalten von Phenylhydrazonen im basischen Medium

Folgende Befunde sind einer mechanistischen Deutung zugänglich: Glucose- und Mannose-phenylhydrazone spalten in äthanolischer Kalilauge Anilin ab ⁷⁶⁾. Daneben entstehen N-Phenylpyrazol (86), Essigsäure, Ameisensäure und vermutlich auch Milchsäure. Die wahrscheinlichen Reaktionswege sind in Schema 12 dargestellt. Aus Mannosephenyl-



Schema 12

hydrazon (78b) und Glucosephenylhydrazon (78a) entsteht 86 im Verhältnis 1,0:0,57 (35 und 23,5%). Anilin wird im Verhältnis 0,67:1,0 eliminiert. Hier ist ein Zusammenhang zu vermuten. Es erhebt sich die Frage, ob 78 in der mit Pfeilen angedeuteten Weise direkt in 82 bzw. 83 übergeht, oder ob der Weg $78 \rightarrow 80 \rightarrow 82$ (bzw. $83 \rightarrow 81$) beschritten wird. 78b erfährt in äthanolischer Kalilauge einen Wasserstoffaustausch ausschließlich an C-1 ⁷⁶⁾, was besagt, daß die Übergänge $78 \rightarrow 80 \rightarrow 79$ reversibel sind, jedoch nicht $78 \rightarrow 82$ bzw. 83 ! Werden nichtacetylierte Zuckerphenylhydrazone in Pyridin erhitzt, entsteht u. a. Glyoxalosazon. Nach ⁷³⁾ wird ein radikalischer Mechanismus vermutet. Diese Annahme wurde durch Tracerversuche widerlegt ⁷⁷⁾.

c) Zuckerformazane

In Herstellung und Reaktionen unterscheiden sich Zuckerformazane nicht wesentlich von den übrigen N,N'-Bis-arylformazanen. Sie zeigen alle charakteristischen Eigenschaften ihrer Stoffklasse; sie bilden Komplexe mit Schwermetallsalzen, werden leicht zu den farblosen Tetrazolium-Verbindungen oxidiert ⁶²⁾ und lassen sich zu Verdazylen umsetzen ⁷⁸⁾. Daher können für die Zuckerformazane, obwohl hierfür reaktionsmechanistische Untersuchungen weitgehend fehlen ^{58,62)}, die allgemeinen Mechanismen der Formazan-Reaktionen angewendet werden.

Die *Formazan-Bildung* läuft nur ab (vgl. Schema 13), wenn:

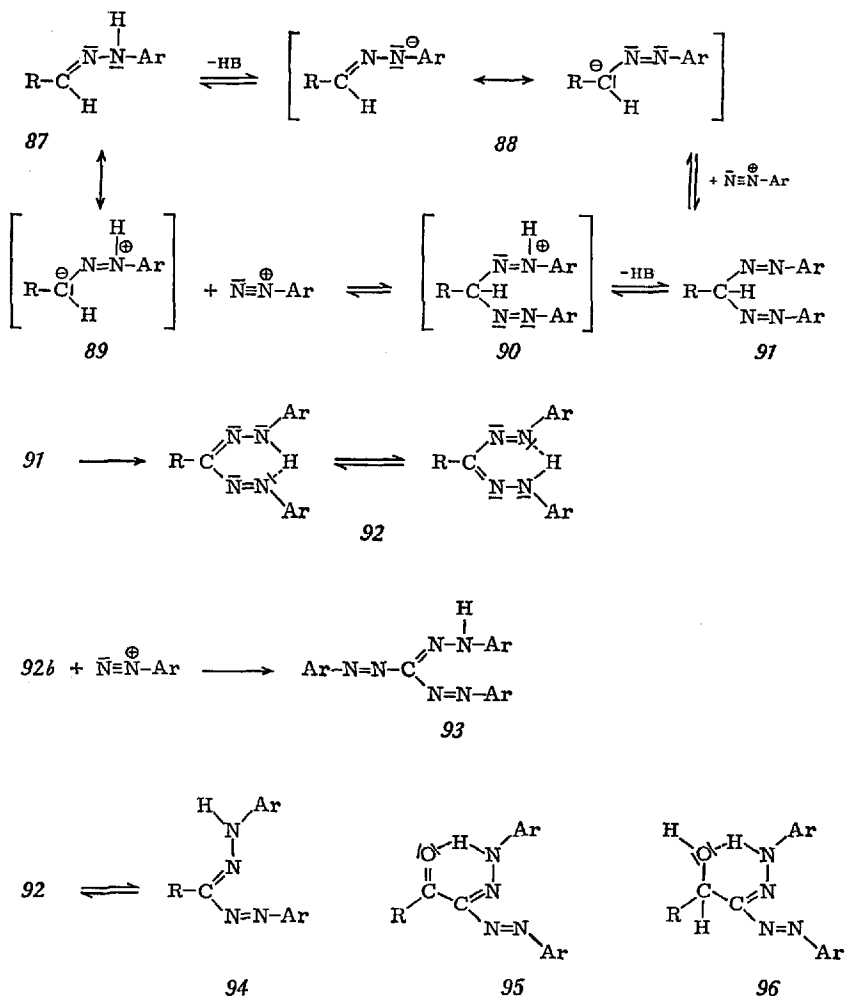
a) in 87 die N-H-Gruppe vorhanden ist (bei N-Substitution oder bei Acylhydrazonen, die vermutlich enolisieren ⁷⁹⁾, ist die Reaktion nicht möglich),

b) das Proton am Aldehyd-C-Atom vorhanden ist (die Ketoform gibt keine Formazane, was zur Unterscheidung von Aldosen und Ketosen benützt werden kann ⁶²⁾),

c) die C=N-Doppelbindung vorhanden ist (Schiffsche Base).

Nach Hegarty und Scott ⁸⁰⁾ ist das präparativ faßbare gelbe Zwischenprodukt das symmetrische Bis-arylazo-Produkt 91, welches leicht, besonders im Basischen, in das stabile rote Formazan 92 tautomerisiert. Frühere Angaben ⁸¹⁾, das Zwischenprodukt sei ein Tetrazen-Derivat, wurden widerlegt ⁸⁰⁾.

Die pH-Abhängigkeit der Bildungsreaktion ⁸⁰⁾ zeigt, daß im Fall des Benzaldehydphenylhydrazons 87a im Bereich von pH 4 bis 7,5 die *RG*-Konstante der Kupplung nur wenig zunimmt, von pH 7,5 bis 8,8 jedoch $\log k$ linear mit dem pH-Wert ansteigt. Im Bereich $\text{pH} < 4$ liegt ein Gleichgewicht zwischen 87 und 91 vor. Folglich reagiert das Diazonium-Ion als elektrophiles Agens langsam sowohl mit dem freien Hydrazon, als auch in genügend basischer Lösung schneller mit dem Hydrazon-Anion zu 91. Aus der Beobachtung, daß Pyridin selbst nach Einbau in das Hydrazon zum 2-Pyridylhydrazon keine Geschwindigkeitssteigerung gegenüber dem normalen Hydrazon 87a bei pH 7 hervorruft, kann geschlossen werden, daß nur im Übergang $87 \rightarrow 88 \rightarrow 91$ bzw. $87 \rightarrow 90 \rightarrow 91$ der elektrophile Angriff des Diazonium-Ions geschwindigkeitsbestimmend ist und nicht die Lösung des Protons bei der Tautomerisierung $91 \rightarrow 92$.



87a, 92a: R = Phenyl

87b, 92b, 96: R = (CHOH)_n-CH₂OH

Schema 13

Der *RG*-bestimmende Übergang $87 \rightarrow 91$ wird durch Elektronen-liefernde, der von 91 nach 92 , durch Elektronen-ziehende Substituenten begünstigt ⁸⁰). Die Elektronenverteilung des Übergangszustandes von 87 nach 91 scheint dieselbe zu sein wie bei der Bromierungsreaktion, da das Verhältnis der ρ -Werte in beiden Fällen sehr ähnlich ist (3,4 für den Angriff des Diazonium-Ions, 3,5 für die Bromierung).

Den Zuckerhydrazonen 87b kommt insofern eine gewisse Sonderstellung zu, da viele weitgehend in die Ringform übergehen. Nach Mester ^{1,62)} können daher cyclische und acyclische Formen der Zuckerhydrazone gut unterschieden werden und sogar quantitative Aussagen über Anteile dieser Formen in Lösung erzielt werden (vgl. S. 445 und ⁶⁰⁾). Von den drei Glucosephenylhydrazonen zeigt nur das offenkettige „ β “-Hydrazon die Formazan-Reaktion. Die Formazan-Ausbeute aus diesem ändert sich parallel mit seiner Drehwertänderung und wird schließlich Null, d. h., die Mutarotation stellt einen Übergang in die cyclische Form dar. Das sog. „ α “-Hydrazon und das Skraupsche Glucosehydrazon geben während der gesamten Mutarotationsdauer keine Formazane und sind somit cyclisch. Da sie glycosidische α - und β -Formen des Glucose-phenylhydrazons darstellen, bedeutet dies, daß die während der Mutarotation auftretende offenkettige Form für die Formazan-Bildung in zu geringer Konzentration vorhanden ist.

Im stärker basischen Reaktionsmedium entsteht durch einen weiteren Angriff des Diazonium-Ions auf die Zuckerformazane unter Eliminierung einer um C-1 verkürzten Aldose das C-Arylazo-N,N'-diarylformazan 93 ⁶²⁾.

Nach neueren IR-Studien ⁸²⁾ liegen die Formazane im festen wie im gelösten Zustand nicht ausschließlich in der roten H-Chelatform (92, trans-syn) vor, in der durch schnellen Protonaustausch die beiden möglichen Isomere als einheitliches Produkt erscheinen ⁸³⁾, sondern auch in einer gelben trans-anti Form 94. Der Anteil letzterer läßt sich durch (reversible) Photoisomerisierung steigern und liegt dort schon von vornherein höher, wo H-Brückenbildung möglich ist: 95 ⁸²⁾. So ist es nicht ausgeschlossen, daß auch bei den Zuckerformazanen die Form 96 zu finden ist, da hier ebenfalls Stabilisierung durch H-Brücken möglich erscheint ⁸⁴⁾. Über die Formazan-Bildung von Zuckerosazonen vgl. S. 465.

C. Osazone

1. Bildung

a) Bisphenylhydrazone

Die von Emil Fischer 1884 ⁸⁵⁾ entdeckte Osazonbildung der Zucker gab bis in die heutigen Tage zwei Rätsel auf:

Wie erfolgt die Oxidation der Alkoholgruppe zur Carbonylgruppe und warum bleibt die Reaktion in der Zuckerreihe bei Bisphenylhydrazonen stehen?

Da das Phenylhydrazon der Glucose ein Zwischenprodukt bei der Osazonbildung darstellt und von den drei zur Reaktion benötigten Molekeln Phenylhydrazin eines in Anilin und Ammoniak umgewandelt wird ^{86,87)}, deutete E. Fischer ⁸⁸⁾ den Reaktionsverlauf so, daß die α -ständige Alkoholgruppierung durch das Phenylhydrazin dehydriert

wird und die dadurch entstehende Carbonylgruppe mit einem dritten Mol Phenylhydrazin reagiert. Die Dehydrierung einer Alkoholgruppe durch Phenylhydrazin war jedoch schwer zu verstehen. Kenner und Knight ⁸⁹⁾ wiesen darauf hin, daß nicht das Phenylhydrazin selbst, sondern dessen Kation die oxidierende Wirkung ausübt.

1940 entwickelte F. Weygand ⁹⁰⁾ gänzlich andere Vorstellungen über den Verlauf der Osazonbildung, da Amadori-Umlagerungsprodukte aus Aldosen und verschiedenen aromatischen Aminen, wie z.B. p-Toluidin, wesentlich höhere Osazonausbeuten gaben als die Aldosen. Entsprechend sollte bei der Osazonbildung aus Glucose und Phenylhydrazin eine intramolekulare Oxydoreduktion stattfinden. Weygand ⁹⁰⁾ schlug daher zwei Mechanismen (A und B) vor. Dabei sollte A wie folgt verlaufen (Schema 14^{e)}):

97 → 98 → 102 → 105 → 106 und

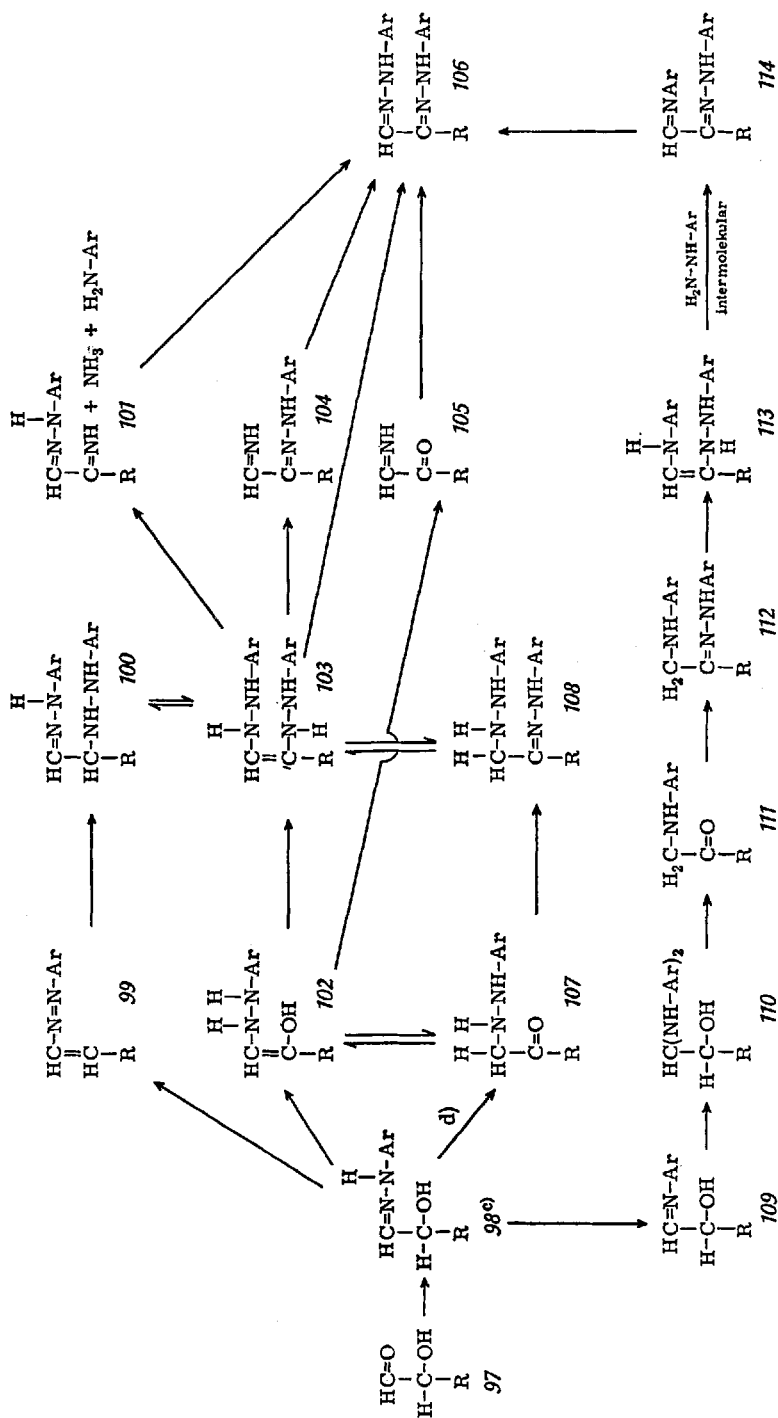
B: 97 → 98 → 107 → 108 → 103 → 101 → 106 oder 103 → 104 → 106.

Es würde den zur Verfügung stehenden Raum überschreiten, wenn das ganze Für und Wider zu dieser Auffassung hier nachgezeichnet würde (vgl. ^{91,92)}). Es wurden mehrere Versuche unternommen, zwischen Weg A und B zu unterscheiden ⁹²⁻⁹⁷⁾. Shemjakin und Majmind ⁹³⁾ setzten das β-[¹⁵N]-p-Nitrophenylhydrazon des Benzoin mit nichtmarkiertem p-Nitrophenylhydrazon unter Bedingungen, bei denen kein Arylhydrazinaustausch stattfindet (vgl. S. 462), zum Benzoin-osazon um. Der Mechanismus nach Fischer, bzw. Weg A oder B nach Weygand, läßt verschiedene [¹⁵N]-Gehalte im Ammoniak erwarten. Die Ergebnisse sprachen klar für Weg B.

Später kamen die gleichen Autoren ⁹⁵⁾ mit der im Prinzip gleichen Versuchsanstellung, die auf α-Cyclohexanolon und Fructose ausgedehnt wurde, zu der Auffassung, daß der Weg A abläuft.

Der Frage nach Weg A oder B dürfte jedoch keine prinzipielle Bedeutung zukommen, sondern sie scheint eine Frage der *Reaktionsbedingungen* zu sein. Dies ist verständlich, da zwischen beiden Wegen Übergänge anzunehmen sind, wie z.B. die Tautomerie zwischen 102 und 107 oder die direkte Bildung von 103 aus 102. Dafür sprechen bereits die verschiedenen Befunde von Shemjakin und Majmind ^{93,95)}, noch klarer jedoch die Versuche mit Wasserstoff-Markierung ^{92,94,97)}. Letzteren liegt folgende Überlegung zugrunde: Bei Gültigkeit des Weges B nach Weygand treten Zwischenprodukte auf (107 und 108), die an C-1 im Gegensatz zu Glucose und dem Osazon zwei Wasserstoffatome tragen. Falls von [1-T]-Glucose ausgegangen wird, sollte das gebildete Osazon einen geringeren Gehalt von Tritium am C-1 zeigen. Entsprechend sollten aus markiertem Wasser

e) Über Ringformen der Phenylhydrazone und Struktur der Osazone siehe S. 445 und S. 460.



Schema 14

d) Von Weygand 90) so formuliert. Ein Übergang 98 → 107 muß wohl immer über 102 erfolgen.

Wasserstoff-Isotope in das Osazon incorporiert werden. Falls die Osazonbildung nach Weg A abläuft, so geht kein Tritium verloren, noch werden aus markiertem Wasser Wasserstoff-Isotope in das Osazon eingebaut. Unter sehr verschiedenen Bedingungen durchgeführte Versuche ⁹⁴⁾ zeigten klar, daß es bei der Glucosazonbildung Bedingungen gibt, bei denen die Zwischenprodukte 107 oder 108 auftreten, aber auch solche, bei denen aus [1-T]-Glucose Osazon entsteht, das keinen Tritiumverlust zeigt, Friedberg und Kaplan ⁹⁷⁾ fanden unter der von ihnen gewählten Versuchsbedingungen keinen T-Verlust und schlossen daraus, daß der Weg B keine Rolle spielt. Dies war jedoch aus zwei Gründen eine Fehlinterpretation. Erstens kann beim Übergang 108 → 103 ein beträchtlicher intramolekularer Isotopeneffekt auftreten, was auch tatsächlich der Fall ist ^{92,94)}, und zweitens könnten durch eine sterische Induktion die beiden Wasserstoffatome an C-1 von 107 bzw. 108 nicht identisch sein (vgl. S. 456). Haas und Seliger ⁹⁶⁾ fanden bei der Osazonbildung aus Glucose, Mannose und Galaktose — jedoch nicht aus Fructose — das 3-[1.2.3.4-Tetrahydroxybutyl]-cinnolin, was für das Zwischenprodukt 104, das auf dem Weg A nicht vorkommt, spricht.

Nachdem allgemein akzeptiert wurde, daß die Amadori-Umlagerung bei der Osazonbildung eine Rolle spielt — falls man auch den Übergang 98 → 102 bereits dazu zählt — kamen vor einigen Jahren weitere Hypothesen bzw. Fragen auf.

1. Verläuft die *Oxydoreduktion*, falls 103 und/oder 108 Zwischenprodukte sind, intramolekular zu 101 bzw. 104 oder verläuft sie zwischen 103 oder 108 und einem dritten Molekül Phenylhydrazin intermolekular direkt zum Osazon 106? Letzteres war im wesentlichen die Ansicht von Barry und Mitchell ⁹⁸⁾, Bloink und Pausacker ⁹⁹⁾, sowie Kitaoka und Onodera ¹⁰⁰⁾. Eine Variante schlugen Dijong und Micheel ^{101,102)} aufgrund ihrer Untersuchungen mit 1-Anilino-4.6-benzyliden-1-desoxy-fructosephenylhydrazon vor: 112 bzw. dessen tautomere Form 113 soll durch ein Molekül Phenylhydrazin intermolekular zu 114 dehydriert werden.

2. Erleidet das Phenylhydrazon 98 die Amadori-Umlagerung zu 107 oder bildet sich zunächst ein Anil 109 und daraus unter Amadori-Umlagerung 111? Letzteren Verlauf glauben Micheel und Dijong bewiesen zu haben ¹⁰¹⁾.

Es war für die Verwirrung kennzeichnend, daß Shemjakin et al. ⁹⁵⁾ zu dem Schluß kamen, daß nur Weg A abläuft, während Kitaoka ¹⁰⁰⁾ das nur im Weg B vorkommende 103 als Schlüsselverbindung betrachtete und Dijong und Micheel ¹⁰²⁾ die Produkte 109 bis 114, die in beiden Wegen nicht vorkommen, als Zwischenprodukte annahmen.

Damit war jedoch die zentrale Frage nach der sog. „Oxidoreduktion“ bei der Osazonbildung wieder in den Mittelpunkt gerückt. Die verschiedenen Hypothesen stützten sich auf teilweise recht indirekte Folgerungen.

Aufgrund ihrer Anschauungen über die Amadori-Umlagerung (vgl. S. 442) nehmen Micheel und Dijong ^{101,102)} für 4.6-O-Benzyliden-D-glucose an, daß zunächst durch Anilin, das durch spontanen Zerfall von Phenylhydrazin entsteht, ein Aglycon-Austausch zwischen Glucose-phenylhydrazon und Anilin erfolgt $98 \rightarrow 109$. Über 110 entsteht 111 und daraus schließlich 113 . Letzteres zeigt als 1-Desoxy-1-phenylamino-4.6-benzal-D-fructose-phenylhydrazon ein sehr starkes Reduktionsvermögen. So werden Silberionen schon bei pH-Werten < 7 reduziert. Die Autoren nehmen daher an, daß von einer solchen Spezies auch Phenylhydrazin *intermolekular* zu Ammoniak und Anilin ($113 \rightarrow 114$) reduziert werden kann. Um eindeutig zwischen einer „Dehydrierung“ $103 \rightarrow 101$ oder 104 bzw. $113 \rightarrow 114$ unterscheiden zu können, wurde 1-Desoxy-1-phenylamino-4.6-benzyliden-D-fructose-phenylhydrazon (entspricht 112) mit ^{14}C -Phenylhydrazin bzw. das ^{14}C -markierte Phenylhydrazon mit nicht-markiertem Phenylhydrazin umgesetzt. Wegen des raschen Austauschs des freien mit dem gebundenen Phenylhydrazin sind solche Versuche sehr schwierig. Durch Reaktionszeiten von 20–30 sec und einen großen Überschuß von Phenylhydrazin konnten die Autoren Osazon fassen, ohne daß bereits völliger Austausch eingetreten war. Die Versuchsanstellung ist jedoch nur beweisend, falls man annimmt, daß es nicht zu einem Übergang $113 \rightarrow 103$ kommt und letzteres bevorzugt nach 104 statt nach 101 weiterreagiert. Der Übergang $113 \rightarrow 103$ dürfte jedoch sehr wahrscheinlich sein, da ein 29facher Phenylhydrazin-Überschuß verwendet wurde.

Kitaoka und Onodera ¹⁰³⁾ postulieren die intermolekulare Oxidoreduktion zwischen 103 und einem Mol Phenylhydrazin aufgrund des starken Reduktionsvermögens von N-Benzyl-(1-desoxy-1-p-toluidino-D-fructosyl)amin, das z.B. in essigsaurer Lösung durch Sauerstoff in N-Benzyl-D-arabonamid und p-Tolylformamid gespalten wird.

Die Postulate einer intermolekularen Oxidoreduktion wurden erhoben, ohne daß eine Verbindung des Typs 100 oder deren tautomere Formen 103 oder 108 untersucht wurden, da bisher in der Zuckerreihe eine solche Zwischenform nie isoliert werden konnte. Aus α -Chloracetaldehyd läßt sich jedoch bei -20°C Phenylhydrazino-acetaldehyd-phenylhydrazon ($100a$ ($R = \text{H}$)) ¹⁰⁴⁾ gewinnen. Aus $100a$ bildet sich mit und ohne Phenylhydrazin in 0,03 m Lösung rasch und in guter Ausbeute Osazon. Variiert man die Konzentration von $100a$ ohne Phenylhydrazin-Zusatz um den Faktor 30, unterscheidet sich die Initialgeschwindigkeit der Osazonbildung um weniger als den Faktor zwei. Dies gilt auch, wenn man Phenylhydrazin in 20fachem Überschuß zusetzt. Unter diesen Bedingungen geht Phenylhydrazin nicht in die Geschwindigkeitsgleichung ein. Geht man von Glykoaldehyd aus und variiert dessen Konzentration und die von Phenylhydrazin je um den Faktor 10, so ist die Initialgeschwindigkeit gleich. Damit ist die von verschiedenen Au-

toren postulierte intermolekulare Oxydoreduktion unter Beteiligung von Phenylhydrazin recht unwahrscheinlich, da anzunehmen ist, daß die Dehydrierung von *100a* durch Phenylhydrazin bei sehr geringen Konzentrationen *RG*-bestimmend werden sollte. Falls *100a* durch Dehydrierung mit Phenylhydrazin in das Osazon übergehen würde, sollte es auch durch andere Oxidationsmittel in das Osazon zu überführen sein. *100a* war jedoch mit Sauerstoff, Jod, p-Benzochinon oder Kaliumhexacyanoferrat-(III) nicht zu dehydrieren ¹⁰⁴. Dies entspricht dem Befund von Caglioti et al. ¹⁰⁵, wonach 2-Phenylhydrazino-cyclohexanon-phenylhydrazon durch Sauerstoff nicht zum Osazon dehydriert werden kann.

Bei den postulierten Übergängen von *98* über *102* nach *101* bzw. *104* oder nach *105* wird Anilin frei, ohne daß damit zwangsläufig ein Molekül Osazon pro Mol entstehendes Anilin gebildet wird. Bei den Übergängen *103* → *106* oder *113* → *106* müssen dagegen äquivalente Mengen Anilin und Osazon gebildet werden.

Es zeigte sich, daß beim Umsatz von Glykolaldehyd-phenylhydrazon und Phenylhydrazino-acetaldehyd-phenylhydrazon, Glucose- und Mannosephenylhydrazon *ohne* Phenylhydrazin-Zusatz unter den Bedingungen der Osazonbildung 1,4- bis 6mal mehr Anilin als Osazon gebildet wird ¹⁰⁴. Die Anilin-Eliminierung *98* → *102* → *105* bzw. *108* → *103* → *101* bzw. *104* (bisher *intramolekulare Oxydoreduktion* genannt) ist nach Auffassung von Simon et al. ^{70,71,104} die Schlüsselreaktion der Osazonbildung (vgl. S. 447). Man kann sie in Parallele setzen zu der leichten Aminabspaltung aus Amadori-Umlagerungsprodukten ⁵⁶) (vgl. S. 443 und S. 444). Der Übergang *98* → *109* konnte aufgrund der extrem geringen Anilin-Menge, die spontan aus Phenylhydrazin entsteht, praktisch ausgeschlossen werden. In der Zuckerreihe konnte der Weg *98* → *99* → *100* etc. bisher noch nicht direkt bewiesen werden, an Modellverbindungen konnte sein Ablaufen jedoch sehr wahrscheinlich gemacht werden ^{71,105,106}), außerdem erklärt sich durch ihn die Osazon-Bildung aus 2-Methoxyglucose ¹⁰⁷) bzw. 2,3-Dimethoxyarabinose ¹⁰⁸) zwanglos.

Bei der Phenylsazon-Bildung aus R-[1-T]-Fructose und S-[1-T]-Fructose zeigte sich ¹⁰⁹), daß die C—H-Bindungslösung reaktionsgeschwindigkeitsbestimmend ist und die beiden Wasserstoffe an C-1 der Fructose nicht gleichwertig sind. Die R-[1-T]-Fructose verliert 23% und die S-[1-T]-Fructose 33% Tritium. Diese Reaktionslenkung muß durch die Asymmetrie von C-2 bewirkt werden, da ein Einfluß des Asymmetrie-zentrums an C-3 wegen der kleinen Gruppen (H und OH) nicht zu erwarten ist ¹¹⁰). Eine C=N-Doppelbindung an C-2 kann damit ausgeschlossen werden. Die Osazonbildung muß folglich aus dem Phenylhydrazon in Pyranose- oder Furanose-Form bzw. aus einer offenkettigen Aminol-Form erfolgen. Letztere ist jedoch auszuschließen, da sie rasch Wasser unter Ausbildung der C=N-Doppelbindung abspalten würde.

Das Verhältnis des Tritium-Verlustes von 3:2 könnte durch den Anteil von α - und β -Fructose in der Lösung bedingt sein.

b) Polymethylphenylhydrazone (Alkazone) und Nebenreaktionen bei der Osazonbildung

Chapman et al. ¹¹¹⁾ zeigten, daß 1-Methyl-phenylhydrazin alle Hydroxylgruppen von Triosen bis Hexosen „oxidiert“. Die gebildeten Polymethylphenylhydrazone wurden *Alkazone* genannt. Ihre Entstehung kann man sich zwanglos durch eine Anilin-Eliminierung aus einem Osazon ($R = CH_3$) $115 \rightarrow 116 \rightarrow 117$ erklären (Schema 15).

117 reagiert mit weiterem Methylphenylhydrazin zum Trismethylphenylhydrazon, das dann analog weiterreagiert. Die Tatsache, daß mit Phenylhydrazin die Reaktion bei Bisphenylhydrazonen stehen bleibt, erklärten Fieser und Fieser ¹¹²⁾ durch die Bildung von H-Chelaten, die später auch nachgewiesen wurden (vgl. S. 460). Bei Alkylphenylhydrazonen ist diese Chelat-Stabilisierung nicht möglich. Daher schien die von Chapman et al. ¹¹¹⁾ gefundene Alkazon-Bildung die Fiesersche Hypothese zu bestätigen. Dennoch war diese zweifelhaft. Nach Mester et al. ^{1,113)} stehen unterschiedliche H-Chelat-Formen und nach Chapman et al. ⁸⁴⁾ Chelat- und Nicht-Chelat-Formen von Phenylsazonen in Lösung im Gleichgewicht, wodurch auch die Mutarotation zu erklären ist. Dies zeigt, daß die Stabilität der einzelnen H-Chelat-Formen nicht so hoch ist, um die Weiterreaktion der Phenylsazone zu verhindern (vgl. S. 460).

Simon et al. ⁷⁰⁾ erklären das unterschiedliche Verhalten von Phenylhydrazin und Methylphenylhydrazin gegenüber Zuckern unter den Bildungsbedingungen der Osazone bzw. Alkazone (Alkohol/Essigsäure) dadurch, daß von den nachfolgend aufgeführten Reaktionen Methylphenyl-osazone Reaktion Nr. 1 und 3 nicht erleiden können. Dagegen verläuft die zur Alkazon-Bildung führende Anilin-Eliminierung (Nr. 4) 10mal rascher als bei Phenylsazonen (Schema 15).

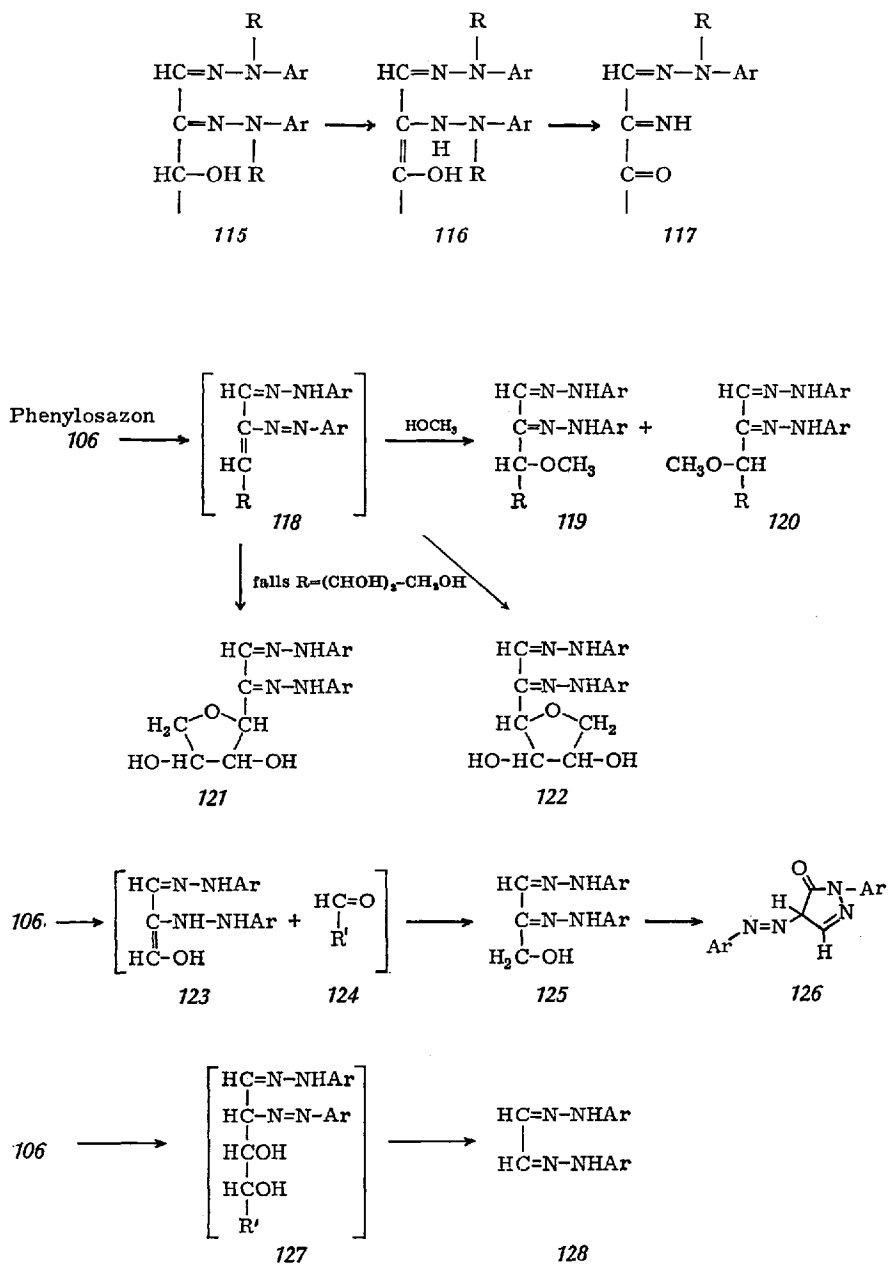
1. Bildung von (bis jetzt nicht gefaßten) En-azo-phenylhydrazonen ($106 \rightarrow 118$), die im Falle von Pentosen, Tetrosen und evtl. auch Triosen Alkohol zu 3-O-Alkyl-phenylsazonen addieren ($118 \rightarrow 119$ bzw. 120) und im Falle von Hexose-osazon eine intramolekulare Addition zu Anhydroosazonen ($121, 122$) erfahren.

2. Dealdolisierung $106 \rightarrow 123 + 124$. Das zu 123 tautomere 125 cyclisiert zu 126.

3. Spaltung zwischen C-2 und C-3 unter Bildung von Glyoxalosazon ($106 \rightarrow 127 \rightarrow 128$) und schließlich

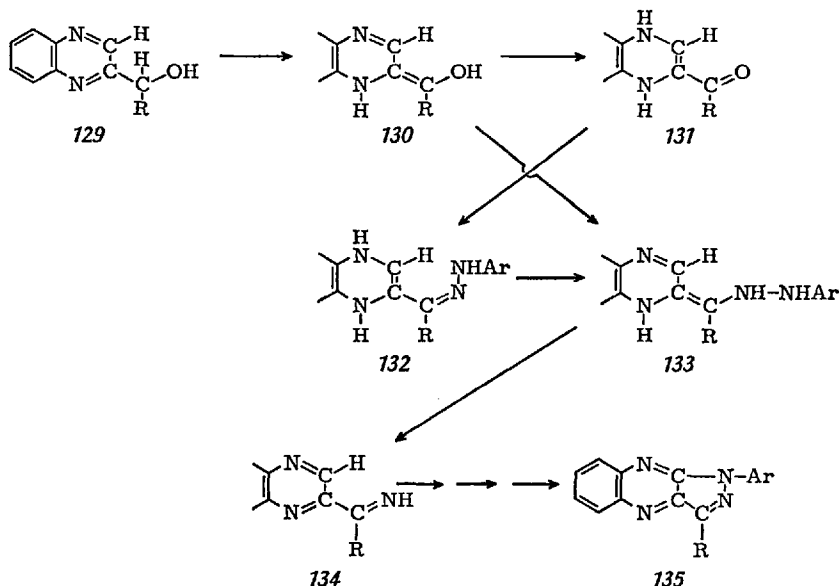
4. Anilin-Eliminierung $115 \rightarrow 116 \rightarrow 117$ ($R = H$ oder CH_3).

Über die z. T. unterschiedlichen Verhältnisse bei den Phenylsazonen von Triosen, Tetrosen, Pentosen und Hexosen siehe ⁷⁰⁾.



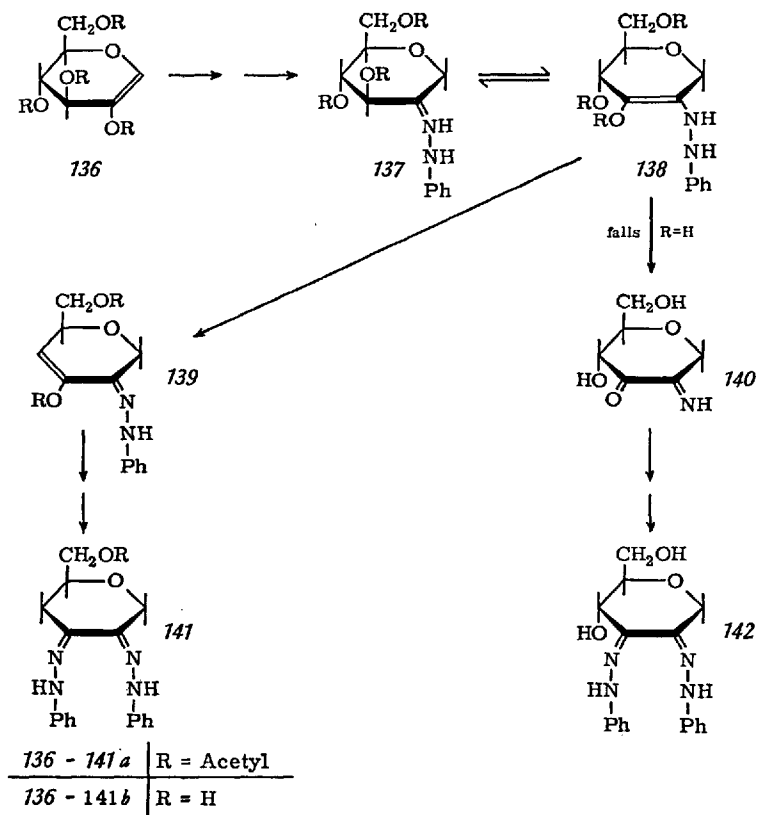
Schema 15

Daß auch mit Phenylhydrazin eine Reaktion mit C-3 einer Zuckerkette stattfinden kann, zeigt die Flavazol-Reaktion ^{114,115}). Das N-(Tetrahydroxybutyl)-chinoxalin (129), das aus o-Phenylendiamin und Hexosen erhalten werden kann, reagiert mit Phenylhydrazin zu 1-Phenylflavazolen (135) (Schema 16).



c) Osazone aus Desoxyzuckern und Glucal

Von 3-Desoxy-hexosen wurden Osazone beschrieben ¹¹⁶). Ihre Mutarotation ist umstritten ¹⁾. Mechanistisch ergeben sich keine Besonderheiten. Anders jedoch bei 2-Hydroxy-D-glucal ^{117,118}) (Schema 17). Das Tetra-O-acetat des Glucals (136a) bildet ein Osazon 141a, dessen Bildung man gut entspr. dem Weg $136a \rightarrow 137a \rightarrow 138a \rightarrow 139a \rightarrow 141a$ verstehen kann. Der Weg analog $102 \rightarrow 105$ ist bei 138a nicht möglich. In Allyl-Stellung befindet sich jedoch eine leicht austretende Acetat-Gruppe. So kommt es zum Übergang $138a \rightarrow 139a$, wodurch eine Anilin-Eliminierung unnötig ist! Im Falle von 138b kann die Anilin-Eliminierung $138b \rightarrow 140$ stattfinden. Das entstehende Osazon 142 trägt im Gegensatz zu 141a noch die Sauerstoff-Funktion am C-4. Dies Beispiel zeigt besonders schön, daß die Schlüsselreaktion der Osazonbildung eine Eliminierung ist.

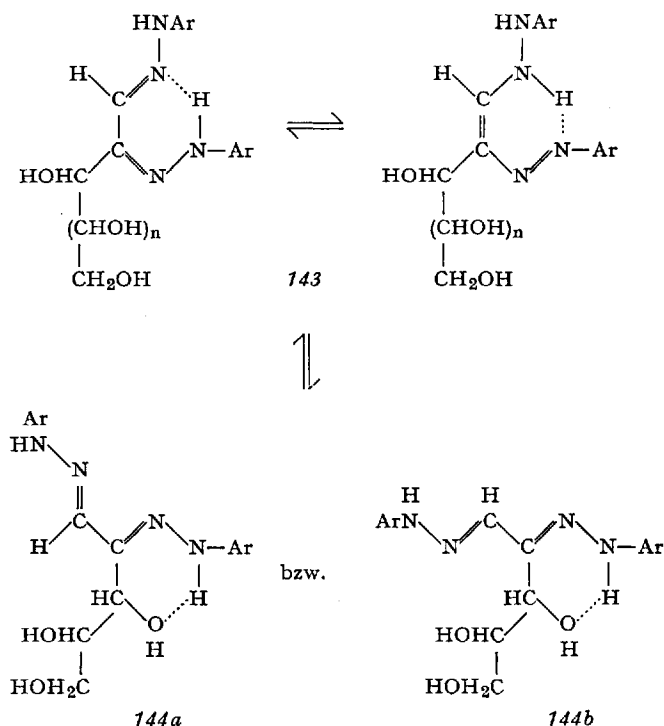


Schema 17

2. Struktur der Zuckerosazone

Die Röntgenstrukturanalyse einiger p-Bromphenylosazone bestätigte die vermutete *H-Chelat-Struktur* 143 (Schema 18) im festen Zustand ¹¹⁹⁾. Mester ¹¹³⁾ und Chapman ⁸⁴⁾ wiesen durch vergleichende UV- und NMR-Spektren 143 auch in Lösung als Initialform nach.

Unklarheit besteht noch über die Stabilisierungsenergie der H-Chelate. Es werden Chelat-Formen mit geringen Stabilisierungsenergien neben Nicht-Chelat-Formen ^{84,120)}, und Chelatformen mit hohen Stabilisierungsenergien bis zu 10 kcal/Mol durch quasi-aromatische Zustände diskutiert ^{113,121)}. Nach ¹¹³⁾ bestimmt die Stellung der OH-Gruppe an C-3 das Vorzeichen des Cotton-Effekts, während die an C-4 das Vorzeichen des Ausgangsdrehwertes festlegt. Die Untersuchungen zur Strukturaufklärung sind weiter im Gange ^{113a)}.



Schema 18

3. Reaktionen

a) Mutarotation

Die Zuckerosazone zeigen Lösungsmittel-abhängige Basen-katalysierte Mutarotation. Dabei geht nach ¹¹³⁾ die Form 143 (N—H-Chelat) zu ca. 10–15% in 144 (O—H-Chelat) über (Schema 18). Der Nachweis von Struktur 143 geschah vorwiegend durch NMR-Spektren, wobei die Messungen [¹⁵N]-markierter Osazone besonders überzeugend sind ¹¹³⁾. Trioseosazon zeigt nach beendeter Mutarotation eine um ca. 12% höhere relative Formazan-Ausbeute als zu Beginn der Mutarotation. Bei Glucose- und Galaktoseosazonen liegen die Verhältnisse umgekehrt. Daraus wurde auf die syn-Struktur 144a geschlossen ^{113,122)}.

Die Mutarotation wird durch Substituenten am α -Stickstoff des an C-2 sitzenden Hydrazon-Rests und durch Acetylierung der OH-Gruppe an C-3 von Hexosen verhindert ¹¹³⁾. Dies wird durch den nicht möglichen O-Chelat-Ring 144 erklärt. Nach Chapman et al. ⁸⁴⁾ zeigt O-Acetyl-trioseosazon jedoch Mutarotation.

b) Austauschreaktionen und Hydrolyse

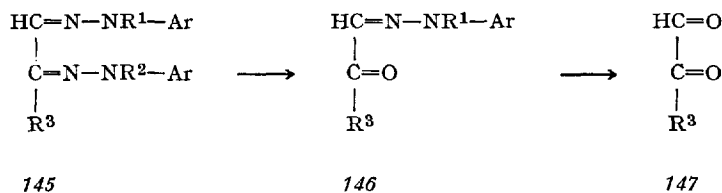
Osazone tauschen in Äthanol überraschend leicht mit Arylhydrazinen aus ¹²³). Allgemeiner wurde der Austausch von Henseke et al. ¹²⁴) untersucht. Wieweit der Austausch durch intermediäre Solvolyse vorgetauscht wird, wurde dabei nicht ermittelt. (Vgl. hierzu den Austausch an Schiffschen Basen S. 440.)

Bei der zu Osonen führenden Hydrolyse $145 \rightarrow 147$ — das freigesetzte Phenylhydrazin wird dabei durch salpetrige Säure aus dem Gleichgewicht entfernt — kann als Zwischenprodukt das Osonhydrazon 146 in guten Ausbeuten isoliert werden (Schema 19) ^{124,125}). Weygand et al. ¹²⁶) fanden in Dioxan-Essigsäure bei 100 °C, daß der Phenylhydrazon-Rest an C-1 der Osazone von Glycerinaldehyd, Xylose, Glucose und 5,6-Di-O-methylglucose rascher austauscht als der an C-2. Nach 4 h zeigte z. B. Glucosephenylosazon 75% Austausch. Nach 2 h verhält sich der Austausch der Phenylhydrazon-Reste an C-1 und C-2 bei p-Bromphenylglucosazon wie 77:33, bei einem Gesamtaustausch von 26%.

Diphenylglyoxal-p-bromphenylosazon tauschte dagegen über 2 h praktisch nicht aus, was evtl. durch seine anti-anti-Form, die von der Zuckerosazon-Struktur verschieden ist, erklärt werden kann (vgl. S. 460).

Nach Henseke et al. ^{124,125,127}) tauschen die Osazone $145b$ mit Arylhydrazinen am C-2 aus, die Osazone $145a$ mit unsymmetrisch N-substituierten Arylhydrazinen dagegen am C-1, was immer zum Mischosazon $145c$ führt.

Es ist jedoch fraglich, wieweit diese Untersuchungen mechanistische Deutungen zulassen, da meist nur Ausbeuten von 50 bis 60% erzielt



	R ¹	R ²	R ³
145a	H	H	(CHOH) _n -CH ₂ OH
145b	Alkyl od. Aryl	Alkyl od. Aryl	(CHOH) _n -CH ₂ OH
145c	Alkyl od. Aryl	H	(CHOH) _n -CH ₂ OH
146	H, Alkyl od. Aryl	—	(CHOH) _n -CH ₂ OH
147	—	—	(CHOH) _n -CH ₂ OH

Schema 19

werden konnten und die daneben entstehenden Produkte unbekannt sind. Es ist daher nicht verwunderlich, daß sich das umfangreiche Tatsachenmaterial mechanistisch nicht widerspruchslös deuten läßt.

c) *Osotriazol-Bildung*

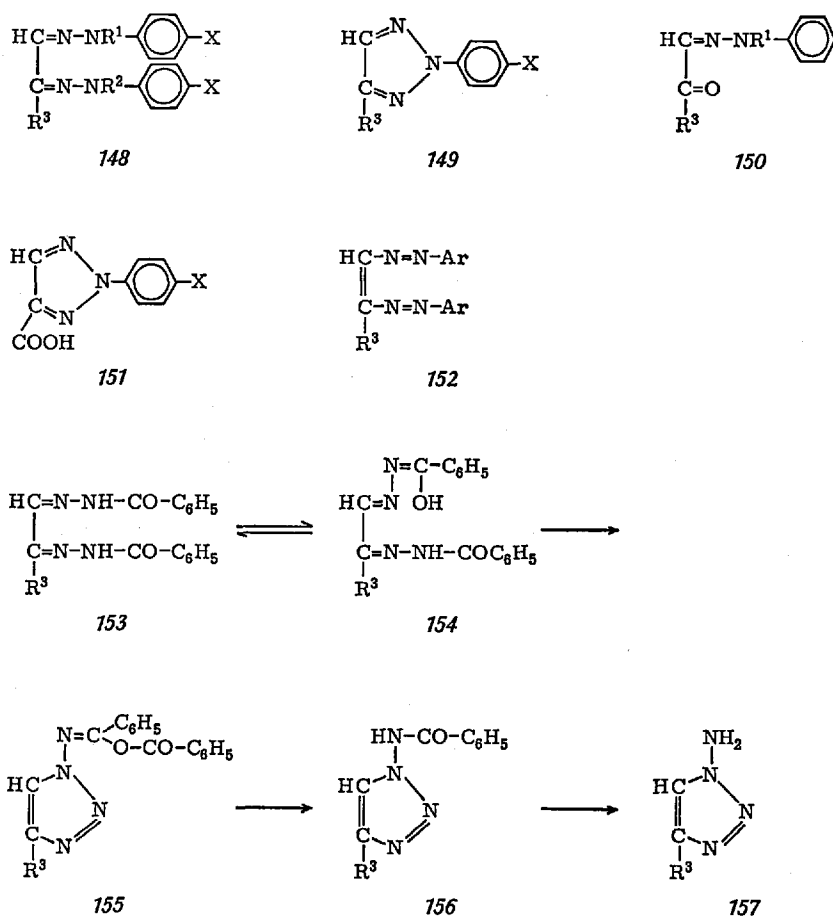
Aus Farbänderungen bei der Bildung von Osotriazolen *149* aus Osazonen *148* (Schema 20), schlossen Hann und Hudson ¹²⁸⁾ auf einen intermediären Osazon-Cu(II)-Komplex, aus dem Anilin unter Ringschluß eliminiert wird. Es entstanden dabei nichtstöchiometrische Mengen an Kupfer und Kupfer(I)-oxid. Nach ¹²⁸⁾ ließen sich ca. 20% Anilin als Acetanilid isolieren.

Mit Isotopen-markierten Phenylsazonen konnten Weygand et al. ¹²⁶⁾ sicherstellen, daß bei Arylosazonen Arylamin vorwiegend von dem an C-1 haftenden Hydrazon-Rest abgespalten wird. Aus dem Osazon *148c*, dessen Hydrazon-Gruppe an C-1 77% und an C-2 23% der Radioaktivität trug, entstand ein Osotriazol, das nur noch 18% der Ausgangsradioaktivität von *148c* aufwies. Analoge Ergebnisse brachten die anderen untersuchten Osazone.

Etwas früher schon waren Henseke und Hantschel ¹²⁹⁾ zum selben Ergebnis gekommen. Aus dem Misch-osazon *148b*, dessen Struktur jedoch erst durch Weygand et al. ¹²⁶⁾ völlig gesichert ist, wird bei der Osotriazol-Bildung nur N-Methylanilin abgespalten. Es ist jedoch fraglich, inwieweit durch die N-Methyl-Gruppe eine Reaktionslenkung eintritt; später ¹³⁰⁾ konnte durch Osotriazol-Bildung aus den beiden stellungsisomeren p-Tolyl-phenyl-osazonen der Befund bestätigt werden.

Das N-Methylphenylsazon *148e* gibt kein Osotriazol, sondern erleidet Hydrolyse zum Osonhydrazon *150a* und schließlich zum Oson ^{131,132)}. Diese Hydrolyse ist allgemein bei Osazonen feststellbar, wenn als Reagenz statt Cu(II)-Salzen HNO₂ verwendet wird ¹²⁵⁾. Werden dabei jedoch die vollständig O-acetylierten Osazon-Derivate von *148a* eingesetzt ¹³³⁾, so findet in guter Ausbeute Osotriazol-Bildung statt. Wolfrom et al. ¹³³⁾ führten dieses abweichende Verhalten auf unterschiedliche Strukturen der acetylierten und freien Zuckerosazone zurück, da nur letztere zur glykosidischen Ringbildung befähigt wären. Nach der heutigen Auffassung zur Struktur der Osazone (vgl. S. 460) kann dies jedoch nicht der Grund sein. Man könnte annehmen, daß die bei acetylierten Osazonen nur mögliche N—H-Chelat-Form (*143*) im Gegensatz zur O—H-Chelat-Form (*144*) nicht so leicht hydrolysiert.

In zahlreichen Arbeiten untersuchten El Khadem et al. ^{131,132)} unter anderem den Einfluß von Substituenten an den Phenylkernen der Osazone. Danach verlangsamten Substituenten in p-Stellung mit Elektronen-acceptorwirkung die Osotriazol-Bildung, während Elektronendonatoren die Geschwindigkeit und die Ausbeute erhöhen.



	R ¹	R ²	R ³	X
148a	H	H	(CHOH) _n -CH ₂ OH	H
148b	CH ₃	H	(CHOH) _n -CH ₂ OH	H
148c	H	H	(CHOH) _n -CH ₂ OH	Br
148d	H	H	H od. C ₆ H ₅	H
148e	CH ₃	CH ₃	(CHOH) _n -CH ₂ OH	H
149a	—	—	(CHOH) _n -CH ₂ OH	Br
149b	—	—	H od. C ₆ H ₅	H
150a	CH ₃	—	(CHOH) _n -CH ₂ OH	—
150b	H	—	H od. C ₆ H ₅	—
152–157a	—	—	(CHOH) _n -CH ₂ OH	—
152–157b	—	—	H od. C ₆ H ₅	—

Schema 20

Nach El Khadem ^{91,132}) können auch statt der Cu(II)-Salze Fe(III)-Salze sowie Chlor, Brom, Jod und salpetrige Säure mit Erfolg benutzt werden. Da alle diese Zusätze Oxidationsmittel sind (stärkere Oxidationsmittel wie K₂Cr₂O₇, KMnO₄ und HNO₃ spalten nach der Osotriazol-Bildung den Zuckerrest oxidativ zu 151 ab) und diejenigen p-Substituenten die Reaktion begünstigen, die aufgrund ihrer Donatorwirkung auch eine Oxidation erleichtern, schlossen El Khadem et al. ^{91,132}) auf eine Oxidation der Osazone vor der Osotriazol-Bildung.

Nach Pechmann ¹³⁴) und Stolle ¹³⁵) ergeben Glyoxalosazone 148d unter milden Oxidationsbedingungen isolierbare tiefgefärbte Bisaryl-azoäthylene 152b, aus denen durch Kochen mit Säuren 149b entsteht. Daher hält El Khadem auch 152a für ein mögliches Zwischenprodukt der Triazol-Bildung aus Zuckerosazonen.

Dies ist jedoch nur möglich, falls 149 aus 152 ohne Bildung von Anilin entsteht. Wegen der fehlenden Stoffbilanz ist eine Aussage über den Mechanismus nicht möglich. Schon Pechmann ¹³⁴) erkannte, daß nicht 149b beim Kochen von 152b mit Säure das Hauptprodukt ist, sondern ein Osonhydrazon 150b, was auf einen komplizierteren Reaktionsverlauf hindeutet.

Ferner kann — wenigstens in der Glyoxal-Reihe — die Triazol-Bildung auch mit nichtoxidierenden Agentien wie Essigsäureanhydrid oder Palladium-Kohle erzielt werden ¹³⁶).

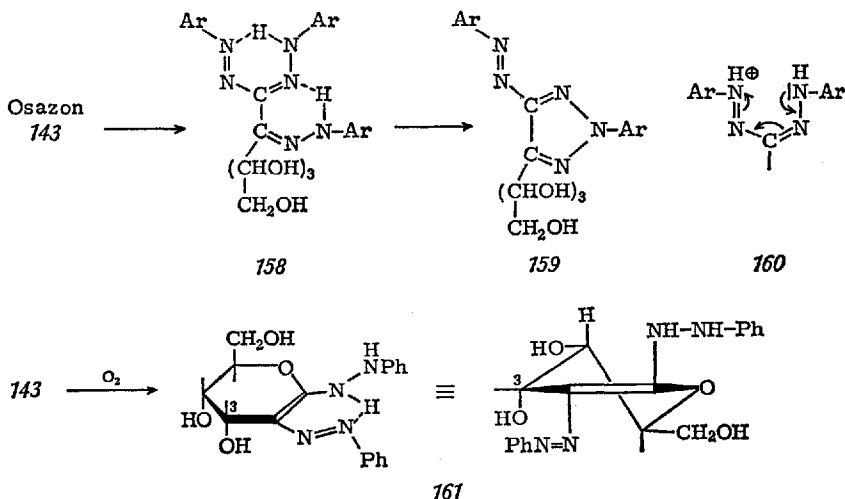
Interessant ist in diesem Zusammenhang das Verhalten der *Bis*-(benzoylhydrazone) 153a und 153b, die mit Cu(II)-Salzen beständige Komplexe bilden, aber nicht zum Osotriazol weiterreagieren ^{132,135}). Mit Jod in Gegenwart von HgO werden sie ohne Eliminierung eines Amids über 155 und 156 schließlich zum 1-Aminotriazol 157 umgewandelt. Ursache für diese Ausnahme scheint die von El Khadem ¹³²) mittels NMR-Daten gesicherte Enol-Struktur von 154a zu sein, wodurch eine Reaktion analog der Anilin-Abspaltung verhindert wird; statt dessen findet der Ringschluß über einen intermolekularen Oxidationsschritt zu 157 statt.

Durch NMR-Studien an Osotriazolen konnten auch Aussagen über die Konformation und Konfiguration der Polyhydroxyalkyl-Seitenkette erhalten werden ¹³⁷).

d) Formazan-Reaktionen der Osazone

Für die Formazan-Bildung aus Osazonen gelten die bei den Hydrazonen angeführten Voraussetzungen (vgl. S. 449). Somit beweist das Entstehen von 158 (Schema 21) das Vorhandensein der Aldehydo-Form am C-1 der Zuckerosazone.

Im Unterschied zu den üblichen Reaktionsbedingungen muß hier bei der Diazotierung statt Pyridin eine alkalische Alkohol-Lösung verwendet



Schema 21

werden, was mit dem N—H-Chelat-Ring begründet wird, welcher nur unter kräftigeren Bedingungen den C-1-Hydrazone-Rest zur Formazan-Reaktion freigibt ⁶²⁾.

Die Formazan-Gruppierung am Osazon verhindert nicht die Osotriazol-Reaktion $158 \rightarrow 159$. Mester und Weygand ¹³⁸⁾ bewiesen durch [¹⁴C]-Markierung der verschiedenen Phenylkerne an 158, daß die Anilin-Abspaltung wiederum nur aus dem am C-1 haftenden Teil erfolgt. Dabei scheint die Eliminierung vom ursprünglichen Hydrazone-Rest bevorzugt zu sein, was durch dessen Fixierung mit dem C-2-Hydrazone im Chelat-Ring erklärlich ist. Es erhebt sich die Frage, ob die Unterscheidung noch möglich ist, falls 158 längere Zeit in Lösung ist (vgl. l. c. ⁸³⁾). Die Triazol-Bildung läuft schon in Gegenwart von Eisessig ab (kein Oxidationsmittel, vgl. S. 465). Dies kann damit zusammenhängen, daß Formazane durch Protonierung nach Fatiadi und Isbell ¹³⁹⁾ in ein mesomeres Kation 160 übergehen können, aus dem man sich die Anilin-Abspaltung zu 159 gut vorstellen kann.

e) Dehydro-osazone

Sauerstoff dehydriert in alkalischer Lösung ¹⁴⁰⁾ Glucosazon zum Dehydro-osazon 161 (Schema 21). Entsprechend reagieren andere Hexose-osazone. Die Azo-en-hydrazino-Struktur wurde aufgrund von NMR-Daten und chemischen Befunden ¹⁴¹⁾ angegeben. Die Lage der beiden N—H-Signale ist denen der Osazone ähnlich, auch die UV-Spektren unterscheiden sich kaum, was für einen analogen N—H-Chelat-Ring spricht.

Nach NMR-Daten wurde auf eine *ribo*-Konfiguration von Dehydroglucosazon geschlossen ¹⁴¹⁾. Später wurde aufgrund von CD-Messungen die Regel aufgestellt: „In Anhydro- und Dehydro-osazonen versucht das C-Atom drei immer die Konfiguration des nächsten nicht an der Ringbildung beteiligten C-Atoms einzunehmen ^{113a)}“.

Es sind keine Angaben über den Mechanismus der Dehydro-osazon-Bildung vorhanden.

D. Literatur

- 1) Mester, L.: Dérivés Hydraziniques des Glucides. Chimie des Substances Naturelles. Herausgeber E. Lederer, Hermann, Paris 1967.
- 2) Kirby, K. S., Ulbricht, T. L. V.: Ann. Rep. Progr. Chem. **63**, 536 (1966).
- 3) Ellis, G. P., Honeyman, J.: Advan. Carbohydrate Chem. **10**, 95 (1955).
- 4) Sokolowski, J., Kolka, St.: Roczniki Chem. **37**, 925 (1963); C. A. **60**, 1825 f. (1964).
- 5) Afanas'ef, V. A., Kharmats, V. A.: Zh. Fiz. Khim. **43**, 500 (1969); C. A. **70**, 106790 t (1969).
- 6) Ulbricht, T. L. V.: Angew. Chem. **74**, 767 (1962).
- 7) Wagner, G.: Z. Chem. **6**, 367 (1966).
- 8) Baker, B. R., Joseph, J. P., Schaub, R. E., Williams, J. H.: J. Org. Chem. **19**, 1786 (1954).
- 9) Ulbricht, T. L. V.: J. Chem. Soc. **1967**, 3345.
- 10) Onodera, K., Hirano, S., Masuda, F.: Carbohydrate Res. **4**, 263 (1967); siehe hier frühere Literatur.
- 11) Wright, R. S., Tener, G. M., Khorana, H. G.: J. Am. Chem. Soc. **80**, 2004 (1958).
- 12) Emerson, T. R., Swan, R. J., Ulbricht, T. L. V.: Biochemistry **6**, 843 (1967); siehe da auch frühere Literatur.
- 13) Ellis, G. P.: J. Chem. Soc. B **1966**, 572.
- 14) Shcherbukhin, V. D., Stepanenko, B. N., Volkova, E. S.: Dokl. Akad. Nauk SSSR **174**, 725 (1967); C. A. **68**, 39992 d (1968).
- 15) Jasinska, J., Sokolowski, J.: Roczniki Chem., **43**, 855 (1969); C. A. **69**, 77683 (1969); siehe da auch frühere Literatur dieser Gruppe.
- 15a) Capon, B.: Chem. Rev. **69**, 448 ff (1969); siehe da auch weitere Literatur.
- 16) Jasinski, T., Smiatacz, K., Sokolowski, J.: Roczniki Chem. **42**, 107 (1968); siehe da auch frühere Literatur dieser Gruppe. — Smiataczowa, K.: Z. Physik. Chem. (Leipzig) **235**, 49 (1967).
- 17) Simon, H., Philipp, G.: Carbohydrate Res. **8**, 424 (1968).
- 18) Hodge, J. E., Rist, C. E.: J. Am. Chem. Soc. **74**, 1494 (1952).
- 19) Kuhn, R., Birkofer, L.: Ber. Deut. Chem. Ges. **71**, 1535 (1938).
- 20) Ellis, G. P., Honeyman, J.: Advan. Carbohydrate Chem. **10**, 104 (1955).
- 21) Micheel, F., Heesing, A.: Chem. Ber. **94**, 1814 (1961).
- 22) Stepanenko, B. N., Igntyuk-M., V. A., Chentsova, M. G.: Dokl. Akad. Nauk SSSR **154**, 650 (1964); C. A. **60**, 12096 (1964).
- 23) Wacker, A., Träger, L.: Z. Naturforsch. **18b**, 13 (1963).
- 24) Holton, S., Runquist, O.: J. Org. Chem. **26**, 5193 (1961).
- 25) Garrett, E. R., Seydel, J. K., Sharpen, A. J.: J. Org. Chem. **31**, 2219 (1966); siehe hier auch frühere Literatur.
- 25a) Venner, H.: Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. **339**, 14 (1964); **344**, 189 (1966).

- 26) Simon, H., Palm, D.: *Chem. Ber.* **98**, 433 (1965).
- 27) Capon, B., Connett, B. E.: *Tetrahedron Letters* **1964**, 1395; *J. Chem. Soc.* **1965**, 4497.
- 28) Overend, W. G., Rees, C. W., Sequeira, J. S.: *J. Chem. Soc.* **1962**, 3429.
- 29) Bamford, C., Capon, B., Overend, W. G.: *J. Chem. Soc.* **1962**, 5138.
- 30) Isbell, H. S., Frush, H. L.: *J. Org. Chem.* **23**, 1309 (1958).
- 31) Pigman, W., Cleveland, E. A., Couch, D. H., Cleveland, J. H.: *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 1976 (1951).
- 32) Kuhn, R., Dansi, A.: *Ber. Deut. Chem. Ges.* **69**, 1745 (1936).
- 33) Bognár, R., Nánási, P.: *Tetrahedron* **14**, 175 (1961); siehe da auch frühere Literatur.
- 34) Kalckar, H. M., McNutt, W. S., Hoff-Jørgensen, E.: *Biochem. J.* **50**, 397 (1952).
- 35) Hodge, J. E.: *Advan. Carbohydrate Chem.* **10**, 169 (1955); siehe da auch frühere Literatur.
- 36) Reynolds, T. M.: *Advan. Food Res.* **12**, 1 (1963).
- 37) Heyns, K., Sage, U., Paulsen, H.: *Carbohydrate Res.* **2**, 328 (1966).
- 38) Kuhn, R., Weygand, F.: *Ber. Deut. Chem. Ges.* **70**, 769 (1937).
- 39) Gottschalk, A.: *Biochem. J.* **52**, 455 (1952).
- 40) Isbell, H. S., Frush, H. L.: *J. Res. Natl. Bur. Std.* **1957**, 39; *C. A.* **52**, 15432 g (1958).
- 41) Micheel, F., Dijong, I.: *Tetrahedron Letters* **1962**, 21; *Liebigs Ann. Chem.* **658**, 120 (1962).
- 42) Palm, D., Simon, H.: *Z. Naturforsch.* **18b**, 419 (1963).
- 43) — — *Z. Naturforsch.* **20b**, 32 (1965).
- 44) Yoshimura, J., Funabashi, M., Simon, H.: *Carbohydrate Res.* **11**, 276 (1969); siehe hier auch frühere Literatur.
- 45) Micheel, F., Hagemann, G.: *Chem. Ber.* **93**, 2381 (1960); siehe hier auch frühere Literatur.
- 46) Heyns, K., Behre, H., Paulsen, H.: *Carbohydrate Res.* **5**, 225 (1967).
- 47) — Paulsen, H., Schröder, H.: *Tetrahedron* **13**, 247 (1961).
- 48) — Pflughaupt, K. W., Müller, D.: *Chem. Ber.* **101**, 2807 (1968).
- 49) — — Paulsen, H.: *Chem. Ber.* **101**, 2800 (1968).
- 50) Anet, E. F. L. J.: *Adv. Carbohydrate Chem.* **19**, 213 (1964).
- 51) Heyns, K., Klier, M.: *Carbohydrate Res.* **6**, 436 (1968); siehe hier auch frühere Literatur.
- 52) — Heukeshoven, J., Brose, K. H.: *Angew. Chem.* **80**, 627 (1968).
- 53) Hodge, J. E.: *Symposium on Foods-Chemistry and Physiology of Flavors*, Herausg. Schultz, H. W., Day, E. A., Libbey Avi, L. M. Publishing Company Westport, Conn. (1967).
- 54) Mills, F. D., Baker, B. G., Hodge, J. E.: *J. Agr. Food Chem.* **17**, 723 (1969); siehe hier auch frühere Arbeiten dieser Gruppe.
- 54a) Hodge, J. E., Mills, F. D., Fisher, B. E.: *Carbohydrate Res.* (1970); *Flavor Session, AAAC 54th Annual Meeting Chicago, Ill.* 1969.
- 55) Kato, H., Yamamoto, M., Fujimaki, M.: *Agr. Biol. Chem. Tokyo* **33**, 939 (1969); siehe hier auch frühere Literatur dieser Gruppe.
- 56) Simon, H., Heubach, G.: *Chem. Ber.* **98**, 3703 (1965).
- 57) Ellis, G. P.: *Advan. Carbohydrate Chem.* **14**, 63 (1959).
- 58) Buckingham, J.: *Quart. Rev. (London)* **23**, 37 (1969).
- 58a) Capon, B.: *Chem. Rev.* **69**, 458 (1969).
- 59) Stroh, H. H., Tengler, H.: *Chem. Ber.* **101**, 751 (1968); siehe da auch frühere Arbeiten dieser Gruppe.

- 60) Blair, H. S., Roberts, G. A. F.: J. Chem. Soc. C 1967, 2425; siehe hier auch frühere Literatur zu dieser Frage.
- 61) Stroh, H. H., Liehr, H.: J. Prakt. Chem. 29, 8 (1965); siehe hier frühere Literatur zu diesem Problem.
- 62) Mester, L.: Adv. Carbohydrate Chem. 13, 105—167 (1958).
- 63) — Vass, G.: Tetrahedron Letters 1968, 5191.
- 64) Dijong, I.: Z. Naturforsch. 23b, 750 (1968); siehe hier auch frühere Literatur zu dieser Frage.
- 65) Simon, H., Moldenhauer, W.: Chem. Ber. 100, 1949 (1967); siehe hier auch frühere Literatur zu dieser Frage.
- 65a) Ioffe, B. V., Stopskii, V. S.: Tetrahedron Letters 1968, 1333.
- 66) Fatiadi, A. J., Isbell, H. S.: Carbohydrate Res. 5, 302 (1967); siehe hier auch frühere Literatur dieser Gruppe.
- 67) Bishop, E. O., Guthrie, R. D., Lewis, J. E.: Carbohydrate Res. 5, 477 (1967); siehe hier auch frühere Literatur.
- 68) Chittenden, G. J. F., Guthrie, R. D.: Proc. Chem. Soc. (London) 1964, 289.
- 69) Wolf from, M. L., Fraenkel, G., Lineback, D. R., Komitsky, jr., F.: J. Org. Chem. 29, 457 (1964).
- 70) Simon, H., Moldenhauer, W., Kraus, A.: Chem. Ber. 102, 2777 (1969).
- 71) — — Chem. Ber. 102, 1191 (1969).
- 72) — Kraus, A., unveröffentlicht.
- 73) El Khadem, H., Wolf from, M. L., El Shafei, Z. M., El Ashry, S. H.: Carbohydrate Res. 4, 225 (1967).
- 74) Simon, H., Moldenhauer, W.: Chem. Ber. 101, 2124 (1968).
- 75) — Brodka, S.: Tetrahedron Letters 1969, 4991; siehe hier auch weitere Literatur.
- 76) — Moldenhauer, W.: Chem. Ber. 100, 3121 (1967).
- 77) Russell, C. S., Lyons, R.: Carbohydrate Res. 9, 347 (1969).
- 78) Kuhn, R., Fischer-Schwarz, G.: Monatsh. Chem. 97, 517 (1966); C. A. 65, 12277 g (1966).
- 79) El Shafei, Z. M., El Ashry, S. H.: Carbohydrate Res. 3, 184 (1966).
- 80) Hegarty, A. F., Scott, F. L.: Chem. Commun. 1966, 622; J. Org. Chem. 32, 1957 (1967).
- 81) Hauptmann, H., de M. Perisse, A. C.: Chem. Ber. 89, 1081 (1956).
- 82) Otting, W., Neugebauer, F. A.: Z. Naturforsch. 23b, 1064 (1968).
- 83) Fischer, P. B., Kaul, B. L., Zollinger, H.: Helv. Chim. Acta 51, 1449 (1968).
- 84) Chapman, O. L., King, R. W., Welstead, jr., W. J., Murphy, T. J.: J. Am. Chem. Soc. 86, 4968 (1964).
- 85) Fischer, E.: Ber. Deut. Chem. Ges. 17, 579 (1884); 20, 821 (1887).
- 86) Knecht, E., Thompson, F. P.: J. Chem. Soc. 125, 222 (1924).
- 87) Glassmann, B., Rochwarger-Walbe: Ber. Deut. Chem. Ges. 61, 1444 (1928).
- 88) Fischer, E.: Ber. Deut. Chem. Ges. 20, 821 (1887); 23, 2118 (1890).
- 89) Kenner, J., Knight, E. C.: Ber. Deut. Chem. Ges. 69, 341 (1936).
- 90) Weygand, F.: Ber. Deut. Chem. Ges. 73, 1284 (1940).
- 91) El Khadem, H.: Advan. Carbohydrate Chem. 20, 139 (1965).
- 92) Weygand, F., Simon, H., Klebe, J. F.: Chem. Ber. 91, 1567 (1958).
- 93) Shemjakin, M. M., Majmind, V. I., Ermolaev, K. M., Bamdas, E. M.: Ber. Akad. Wiss. Usbek SSR 128, 564 (1959); Chem. Ind. 1959, 1195.
- 94) Simon, H., Keil, K. D., Weygand, F.: Chem. Ber. 95, 17 (1962).
- 95) Shemjakin, M. M., Majmind, V. I., Ermolaev, K. M., Bamdas, E. M.: Tetrahedron 21, 2771 (1965).
- 96) Haas, H. J., Seeliger, A.: Chem. Ber. 96, 2427 (1963).
- 97) Friedberg, F., Kaplan, L.: J. Am. Chem. Soc. 79, 2600 (1957).

- 98) Barry, V. C., Mitchell, P. W. D.: *Nature* 175, 220 (1955).
- 99) Bloink, G. J., Pausacker, K. H.: *J. Chem. Soc.* 1952, 661.
- 100) Kitaoka, Sh., Onodera, K.: *Kagaku No Ryoiki* 18, 475 (1964); *C. A.* 63, 1674 g (1965).
- 101) Micheel, F., Dijong, I.: *Liebigs Ann. Chem.* 669, 136 (1963).
- 102) Dijong, I., Micheel, F.: *Liebigs Ann. Chem.* 684, 216 (1965).
- 103) Kitaoka, S., Onodera, K.: *J. Org. Chem.* 28, 231 (1963).
- 104) Simon, H., Heubach, G., Wacker, H.: *Chem. Ber.* 100, 3101 (1967); 100, 3106 (1967).
- 105) Caglioti, L., Rosini, G., Rossi, F.: *J. Am. Chem. Soc.* 88, 3865 (1966).
- 106) Hassner, A., Catsoulacos, P.: *Chem. Commun.* 1967, 121.
- 107) Brigl, P., Schinle, R.: *Ber. Deut. Chem. Ges.* 62, 1716 (1929).
- 108) Smith, F.: *J. Chem. Soc.* 1939, 753.
- 109) Simon, H., Dorrer, H. D., Trebst, A.: *Chem. Ber.* 96, 1285 (1963).
- 110) Prelog, V.: *Bull. Soc. Chim. France* 1956, 987.
- 111) Chapman, O. L., Welstead, jr., W. J., Murphy, T. J., King, R. W.: *J. Am. Chem. Soc.* 86, 732 (1964); 89, 7005 (1967).
- 112) Fieser, L. F., Fieser, M.: *Organic Chemistry*, S. 369–372. Boston, Mass.: D. C. Heath and Co. 1950.
- 113) Mester, L.: *Chimia*, 23, 133 (1969).
- 113a) — El Khadem, H., Vass, G.: *Tetrahedron Letters* 1969, 4135.
- 114) Ohle, H., Kruyff, J. J.: *Ber. Deut. Chem. Ges.* 77, 507 (1944); siehe da auch frühere Literatur.
- 115) Nordin, P.: in: *Methods in Carbohydrate Chemistry II*, S. 136; Herausg. Whistler, R. L., Wolfrom, M. L. New York–London: Academic Press.
- 116) Kuhn, R., Krüger, G., Haas, H. J., Seeliger, A.: *Liebigs Ann. Chem.* 644, 122 (1961); siehe dort frühere Literatur.
- 117) Bergmann, M., Zervas, L.: *Ber. Deut. Chem. Ges.* 64, 1434 (1931).
- 118) Corbett, W. M.: *J. Chem. Soc.* 1959, 3213.
- 119) Bjamer, K., Dahm, S., Furberg, S., Petersen, C. S.: *Acta Chem. Scand.* 17, 559 (1963); Furberg, S.: *Svensk Kem. Tidskr.* 77, 175 (1965); *C. A.* 63, 7723 f (1965).
- 120) Chapman, O. L.: *Tetrahedron Letters* 1966, 2599; *C. A.* 65, 5342 c (1966).
- 121) Mester, L., Vass, G., Stephen, A., Parelo, J.: *Tetrahedron Letters* 1968, 4053.
- 122) — Moczar, E., Vass, G., Schimpl, A.: *Carbohydrate Res.* 5, 406 (1967).
- 123) Votoček, E., Vondraček, R.: *Ber. Deut. Chem. Ges.* 37, 3848 (1904).
- 124) Henseke, G., Binte, H.-J.: *Chem. Ber.* 88, 1167 (1955).
- 125) Ohle, H., Henseke, G., Czyzewski, A.: *Chem. Ber.* 86, 316 (1953).
- 126) Weygand, F., Grisebach, H., Kirchner, K.-D., Haselhorst, M.: *Chem. Ber.* 88, 487 (1955).
- 127) Henseke, G., Bautze, M.: *Chem. Ber.* 88, 62 (1955); siehe auch 3. Mitt., *ibid.* 87, 1068 (1954).
- 128) Hann, R. M., Hudson, C. S.: *J. Am. Chem. Soc.* 66, 735 (1944).
- 129) Henseke, G., Hantschel, H.: *Chem. Ber.* 87, 477 (1954).
- 130) — Winter, M.: *Chem. Ber.* 93, 45 (1960).
- 131) El Khadem, H.: *Advan. Carbohydrate Chem.* 18, 99 (1963).
- 132) — Nassr, M. A. M., Shaban, M. A. E.: *J. Chem. Soc.* 1968, 1465; siehe hier auch frühere Arbeiten dieser Gruppe.
- 133) Wolfom, M. L., El Khadem, H., Alfes, H.: *J. Org. Chem.* 29, 2072 (1964).
- 134) v. Pechmann, H.: *Ber. Deut. Chem. Ges.* 27, 2751 (1888).
- 135) Stolle, R.: *Ber. Deut. Chem. Ges.* 59, 1742 (1926).
- 136) El Khadem, H., El Shafei, Z. M., Hashem, M. M.: *J. Chem. Soc. C* 1968, 949.
- 137) — Horton, D., Page, jr., T. F.: *J. Org. Chem.* 33, 734 (1968).

Mechanistische Untersuchungen über Glykosylamine, Zuckerhydrazone und Osazone

- ¹³⁸⁾ Mester, L., Weygand, F.: *Bull. Soc. Chim. France* **1960**, 350.
¹³⁹⁾ Fatiadi, A. J., Isbell, H. S.: *Carbohydrate Res.* **11**, 303 (1969).
¹⁴⁰⁾ Diels, O., Cluss, E., Stephan, H. J., König, R.: *Ber. Deut. Chem. Ges.* **71**, 1189 (1938).
¹⁴¹⁾ Mester, L., Moczar, E.: *J. Org. Chem.* **29**, 247 (1964).

Eingegangen am 4. Dezember 1969

Acyloxonium-Ion-Umlagerungen in der Kohlenhydratchemie

Prof. Dr. H. Paulsen, Dipl.-Chem. H. Behre und Dipl.-Chem. C.-P. Herold

Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg

Inhalt

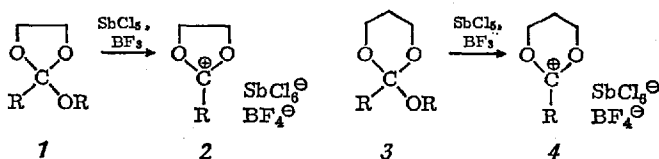
A. Allgemeines über Acyloxonium-Salze von 1,2-Diolen und 1,3-Diolen	473
1. Darstellung aus Orthoestern und Acetalen	473
2. Darstellung durch Nachbargruppenreaktion	474
3. Darstellung in flüssigem Fluorwasserstoff	479
4. Reaktionen von Acyloxonium-Ionen	480
B. Umlagerung von Acyloxonium-Kationen bei Polyolen	482
1. Acyloxonium-Umlagerung an 1,2,3-Triolen	482
2. Cyclo-Acyloxonium-Umlagerung am Cyclopentanpentol	487
3. Acyloxonium-Umlagerung an 1,3,5-Triolen	489
4. Cyclo-Acyloxonium-Umlagerung am Pentaerythrit	491
C. Umlagerung von Acyloxonium-Kationen bei Monosacchariden	492
1. Umlagerung von Glucose in Idose	492
2. Umlagerung von Xylose und am C-6 substituierten Glucose-Derivaten ..	497
3. Umlagerung von Galaktose, Altrose und Idose	501
D. Umlagerung von Polyolestern in flüssigem Fluorwasserstoff	503
1. Umlagerung von Cycliten	503
2. Umlagerung von 1,5-Anhydro-glyciten, 1,4-Anhydro-glyciten und Glyciten	505
E. Umlagerung von Monosaccharidestern in flüssigem Fluorwasserstoff	508
1. Umlagerung von Pentosen und Hexosen	508
2. Umlagerung von selektiv blockierten Pentosen und Hexosen	514
F. Umlagerung von Cycliten mit Essigsäure-Schwefelsäure	517
G. Umlagerung von Sacchariden mit weiteren Lewis-Säuren	521
1. Umlagerung mit Zinkchlorid-Acetanhydrid	521
2. Umlagerung mit Aluminiumtrichlorid-Phosphorpentachlorid	523
H. Literatur	524

A. Allgemeines über Acyloxonium-Salze von 1,2-Diolen und 1,3-Diolen

1. Darstellung aus Orthoestern und Acetalen

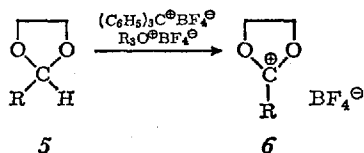
In der Kohlenhydratchemie werden seit langem bei einer Reihe von Reaktionen, die unter Nachbargruppenbeteiligung ablaufen, cyclische Acyloxonium-Verbindungen als intermediäre Zwischenstufen angenommen ¹⁻³). *Meerwein* ⁴) ist es 1958 zuerst gelungen, derartige cyclische Carboxonium-Verbindungen durch Salzbildung mit nicht polarisierbaren Anionen so zu stabilisieren, daß sie kristallisiert isolierbar sind.

Orthoester von 1,2-Diolen **1** oder 1,3-Diolen **3** setzen sich mit SbCl_5 bzw. BF_3 unter Abspaltung eines $\text{OR}^\ominus$ -Anions zu den 1,3-Dioxolanylium-Salzen **2** oder 1,3-Dioxanylium-Salzen **4** in 60–100% Ausbeute um ⁵). Als Anion tritt $\text{SbCl}_6^\ominus$ bzw. $\text{BF}_4^\ominus$ ein.



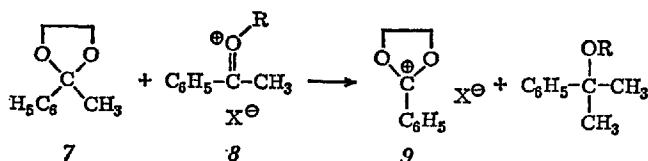
Die Ringsysteme **2** und **4** werden im folgenden vereinfacht unter dem Begriff „Acyloxonium-Verbindungen“ zusammengefaßt. Ist der Rest $\text{R} = \text{CH}_3$, so entstammt der Carboxonium-Teil des Ringes der Essigsäure, und die Substanz wird entsprechend als Acetoxonium-Verbindung bezeichnet; bei $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ erhält man z. B. eine Benzoxonium-Verbindung.

Aldehydacetale von 1,2-Diolen vom Typ **5** können mit $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^\oplus\text{BF}_4^\ominus$ oder $\text{R}_3\text{O}^\oplus\text{BF}_4^\ominus$ bzw. weniger günstig mit $\text{AgBF}_4 + \text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ zum Acyloxonium-Salz **6** umgesetzt werden ^{4,6}). Hierbei wird ein Hydrid-Ion von **5** abgespalten. Die Reaktion verläuft nur gut mit sterisch wenig gehinderten Acetalen vom 1,3-Dioxolan-Typ **5**. Acetale vom 1,3-Dioxan-Typ reagieren schwierig.



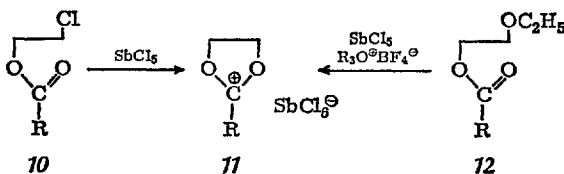
Ketale von 1,2-Diolen können in bestimmten Fällen in Acyloxonium-Salze überführt werden. Am besten reagieren Acetophenon-Ketale **7** mit

Ketonium-Salzen **8**, wobei stets die Methylgruppe übertragen wird und das Benzoxonium-Salz **9** entsteht ⁷⁾. Aceton-Ketale von 1,2-Diolen reagieren mit SbCl_5 und BF_3 nur in schlechten Ausbeuten zu Acetoxonium-Salzen, da mindestens 50% der Substanz als unerwünschtes alkyliertes Produkt auftritt, welches in unübersichtlicher Weise weiterreagiert ⁷⁾.



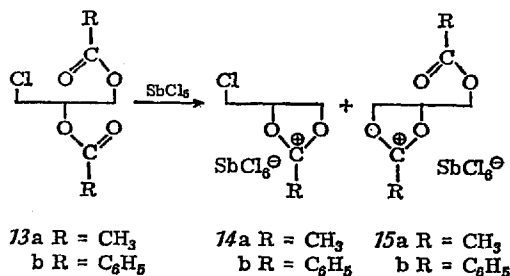
2. Darstellung durch Nachbargruppenreaktion

Chlorhydrinester **10** reagieren mit SbCl_5 zum Acyloxonium-Salz **11** ⁵⁾. Mit den entsprechenden Fluor- bzw. Brom-Verbindungen ist die gleiche Reaktion möglich, wenn man mit BF_3 bzw. AgBF_4 umsetzt ^{4,5)}. Sogar der Äthyläther **12** konnte mit SbCl_5 oder $\text{R}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ in **11** umgewandelt werden ⁵⁾. Die Reaktionen verlaufen unter Abspaltung von X^- bzw. $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$, wobei eine Nachbargruppenunterstützung durch die vicinale Acyl-Gruppe stattfindet.



Am einfachsten gelingt die Reaktion jedoch durch Umsetzung der leicht zugänglichen 1,2-Diolester und 1,3-Diolester mit SbCl_5 . Diese Reaktion wurde daher hinsichtlich der Nachbargruppenaktivität verschiedener Acylreste und hinsichtlich ihrer Stereochemie bei verschiedenen Ringsystemen eingehend untersucht ^{8,9)}. Daß z. B. der Acetat-Rest bei der SbCl_5 -induzierten Nachbargruppenreaktion eine dem Chlor gegenüber bevorzugte Abgangsgruppe ist, zeigt die Reaktion von 1,2-Diacetoxy-3-chlor-propan **13a** mit SbCl_5 . Hierbei wird ausschließlich das Chlorhaltige Acetoxonium-Salz **14a** erhalten und kein Glycerin-Acetoxonium-Salz **15a** ⁸⁾. Der CH_3COO^- -Rest wird somit viel leichter als Cl^- abgespalten. Die Benzoyl-Gruppe ist bei der Nachbargruppenreaktion etwas

weniger aktiv. Daher erhält man aus dem Dibenzoat **13b** mit SbCl_5 jetzt ein Gemisch aus 75% **14b** und 25% **15b** ⁸⁾.



Eine Reihe von *Äthylenglykolestern* **16** mit verschiedenen Acylresten wurde mit SbCl_5 zu **17** umgesetzt ^{8,9)}. In der zugehörigen Tabelle sind für verschiedenes R Reaktionszeit und Temperatur sowie die Ausbeute angegeben. Es ist deutlich zu erkennen, daß Acetyl- und Pivaloyl-Verbindungen weitaus am schnellsten reagieren. Benzoyl-Verbindungen setzen sich erheblich langsamer um.

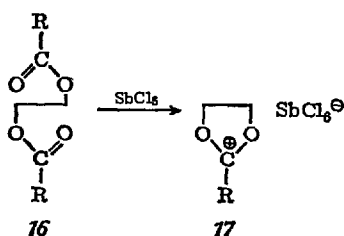
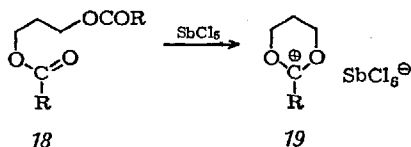


Tabelle zu **16** bis **17**

Rest R	Temp. [°C]	Zeit [Std]	Ausb. [%]	Lösungs- mittel
$-\text{CH}_3$	20	0,1	55	$\text{ClH}_2\text{CCH}_2\text{Cl}$
$-\text{C}_2\text{H}_5$	20	(0,1)	55	CH_2Cl_2
$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	20	0,1	60	CH_2Cl_2
$-\text{C}_6\text{H}_5$	20	1	65	CH_2Cl_2
$-\text{p}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	40	24	56	CH_2Cl_2
$-\text{p}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	40	48	70	CH_2Cl_2

Auch *1,3-Propandiolester 18* können auf diesem Wege in Acyloxonium-Salze *19* überführt werden ^{8,9}. Es wurde wiederum der Rest R variiert. Die Ergebnisse sind in einer Tabelle zusammengefaßt. Es ist besonders durch Vergleich der Reaktionszeiten der beiden Diacetyl-Verbindungen (jeweils R=CH₃) zu ersehen, daß Sechsring-Acyloxonium-Salze *19* deutlich schwieriger gebildet werden als Fünfring-Acyloxonium-Salze *17*.

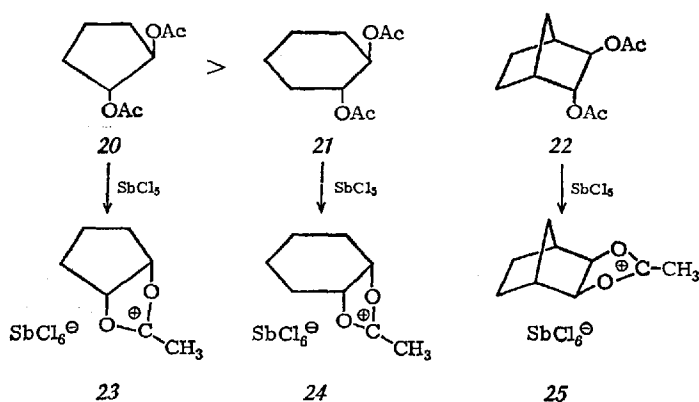


Es wurde auch versucht, Diacetyl-1,4-butandiol und Dipivaloyl-1,5-pentandiol mit SbCl₅ umzusetzen. Die dabei zu erwartenden Siebenring- und Achtring-Acyloxonium-Salze konnten nicht isoliert werden. Es bilden sich lediglich SbCl₅-Addukte ^{8,10}.

Tabelle zu 18 bis 19

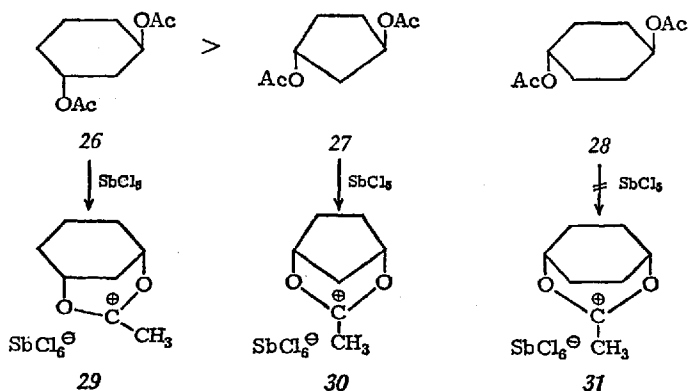
Rest R	Temp. [°C]	Zeit [Std]	Ausb. [%]	Lösungs- mittel
—CH ₃	40	3	48	CH ₂ Cl ₂
—C ₆ H ₅	40	5	51	CH ₂ Cl ₂
—p—C ₆ H ₄ CH ₃	40	12	67	CH ₂ Cl ₂
—p—C ₆ H ₄ OCH ₃	40	48	69	CH ₂ Cl ₂

Der Beweis, daß die Reaktion der Diolester eine echte Nachbargruppenreaktion darstellt, ergibt sich aus der Stereospezifität dieser Reaktion bei cyclischen Dioleestern. Es reagieren nur Diacetyl-trans-1,2-cyclopentandiol *20* und Diacetyl-trans-1,2-cyclohexandiol *27* mit SbCl₅ zu den cis-Acetoxonium-Salzen *23* und *24* ^{8,9}. Die entsprechenden cis-Diolester reagieren nicht und bilden mit SbCl₅ nur Addukte ⁸. Auch von den Diacetyl-2,3-norbornandiol reagiert nur die trans-Form *22* zu *25* ⁸. Die Reaktion mit SbCl₅ stellt somit auch einen einfachen Weg dar, um trans-1,2-Diole in cis-1,2-Diole zu überführen.



Die Cyclopentan-Verbindung **20** reagiert deutlich schneller als die Cyclohexan-Verbindung **21** ⁸⁾. In **20** ist offenbar die Ausrichtung der Acetoxy-Gruppen aus sterischen Gründen für einen rückwärtigen nucleophilen Angriff, wie er bei der Nachbargruppenreaktion gefordert wird, begünstigt. In **21** liegen beide Acetoxy-Gruppen bevorzugt in einer diäquatorial-Konformation vor und müssen für die Nachbargruppenreaktion in eine diaxial-Stellung gebracht werden.

Auch die Diacetyl-trans-1,3-diole **26** und **27** lassen sich zu **29** und **30** umsetzen ^{8,9)}. Die entsprechenden cis-Verbindungen reagieren nicht ⁸⁾. Eine Reaktion mit dem Diacetyl-trans-1,4-diol **28** war nicht möglich ⁸⁾. Bei den Diacetyl-1,3-diolen reagiert die Cyclohexan-Verbindung **26** jetzt deutlich schneller als die Cyclopentan-Verbindung **27** ⁸⁾. Dies ist auch verständlich, da das Ringsystem in **30** etwas gespannt ist. In **26** liegt eine

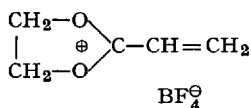


äquatorial-axial-Anordnung vor. Diese Anordnung ist für eine Nachbargruppenreaktion günstig. Außerdem findet eine schnelle Sessel-Inversion zwischen den beiden möglichen Formen statt. Die Ergebnisse der Reaktion von cyclischen Diolethern sind in einer Tabelle zusammengefaßt.

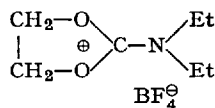
Tabelle zu 20 bis 30

Ausgangs- verbindung	Temp. [°C]	Zeit [Std]	Ausb. [%]	End- produkt
20	20	1	56	23
21	20	72	25	24
26	40	6	59	29
27	40	12	40	30

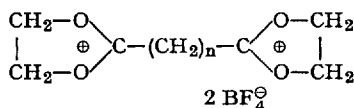
Acyloxonium-Salze zeigen interessante *NMR-Spektren*. Durch die positive Ladung werden die Signale der Ringprotonen z. B. des Dioxolanyliumringes zu niedriger Feldstärke verschoben. Die Größe dieser Verschiebung ist ein Maß dafür, wie sich die positive Ladung auf den Ring verteilt. So ist das Methylenprotonen-Signal in der Vinyl-Verbindung 32 am weitesten, dagegen in 33 am wenigsten zu niedriger Feldstärke verschoben ¹¹⁾. Substituenten in 2-Stellung des Dioxolanylium-Ringes geben Protonen-Signale, die ebenfalls durch Wirkung der positiven Ladung in charakteristischer Weise zu niedriger Feldstärke verschoben sind ^{12,13)}. Der Abfall dieser Verschiebung bei verlängerter Kohlenstoffkette wurde an der Verbindung 34 untersucht ¹³⁾. Ferner wurden eine große Zahl verschieden am Phenyl-Ring substituierter Benzoxonium-Salze NMR-spektroskopisch studiert ^{14,19)}.



32



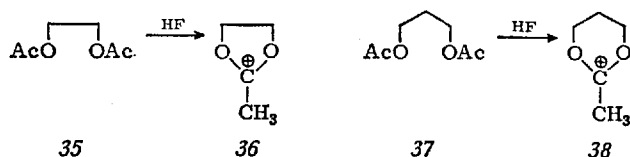
33



34

3. Darstellung in flüssigem Fluorwasserstoff

Diacetyl-1,2-diole **35** und Diacetyl-1,3-diole **37** gehen beim Lösen in flüssigem HF in die Acetoxonium-Verbindungen **36** und **38** über ⁸⁾, wobei der Reaktionsmechanismus und die Frage nach dem Anion noch ungeklärt sind. Als Anion könnte möglicherweise HF_2^- fungieren. Die Reaktion läßt sich sehr gut NMR-spektroskopisch verfolgen, da sowohl die Umsetzung wie die NMR-Messung im gleichen $^{\oplus}\text{Teflon}$ -Röhrchen ¹⁵⁾ durchgeführt werden kann, und HF als Lösungsmittel dient. Die erhaltenen NMR-Spektren der Acyloxonium-Verbindungen sind ausgezeichnet. Die Isolierung der Verbindungen als Salze aus dem HF bereitet dagegen große Schwierigkeiten. Durch Einleiten von BF_3 in HF ließen sich bisher nur in den einfachsten Fällen **36** und **43** die entsprechenden BF_4^- -Salze isolieren ^{8,15)}.



Die HF-Reaktion verläuft ebenfalls stereospezifisch. Es reagieren bevorzugt Diacetyl-cis-1,2-diole. So reagiert das Diacetyl-cis-1,2-cyclopentandiol **39** zu **42** am schnellsten ⁸⁾. Diacetyl-trans-1,2-cyclopentandiol wandelt sich dagegen äußerst langsam erst nach 72 Stunden um ⁸⁾. Schnell reagiert ebenfalls Diacetyl-cis-1,2-cyclohexandiol **40** zu **43** ¹⁵⁾; die entsprechende trans-Verbindung setzt sich dagegen nicht um ¹⁵⁾. Verhältnismäßig langsam reagieren die offenkettigen Verbindungen **35** und **37** ⁸⁾, da offenbar die zur Reaktion notwendige cis-Konformation nur in geringen Anteilen vorhanden ist. Cyclische Diacetyl-1,3-diole liefern in HF keine Acetoxonium-Verbindungen ⁸⁾.

Das Tetraacetyl-(1,2/3,4)-cyclopentantetrol (**47**) reagiert leicht zur Bis-Acetoxonium-Verbindung **44** ⁸⁾, während Pentaerythrit-tetraacetat **45** nur die Mono-Verbindung **46** bildet ⁸⁾. Pinakol kann in Acetanhydrid bei Gegenwart von 70%iger HClO_4 zum Acetoxonium-perchlorat umgewandelt werden ¹⁶⁾. Die Reaktion ist möglicherweise mit der HF-Reaktion vergleichbar. Die Tabelle gibt die Ergebnisse der HF-Reaktion wieder.

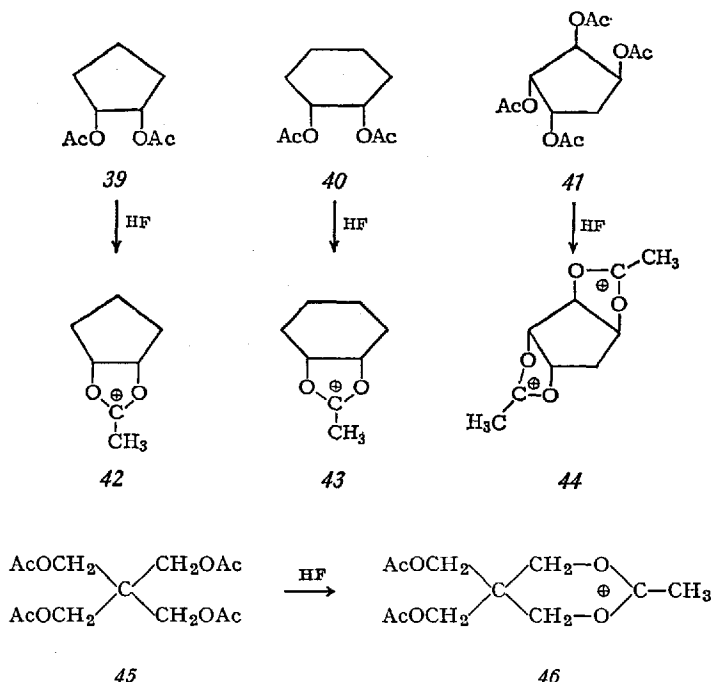
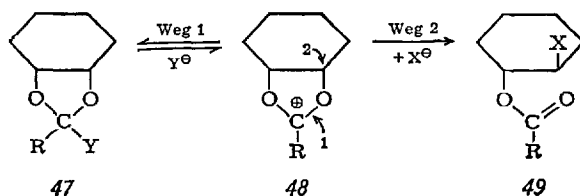


Tabelle zu 35 bis 46

Ausgangs- verbindung	Lösungs- mittel	Temp. [°C]	Zeit [Std]	End- produkt
39	HF	20	0,5	42
45	HF	20	1	46
40	HF	20	6–8	43
35	HF	20	48	36
37	HF	20	48	38

4. Reaktionen der Acyloxonium-Ionen

Acyloxonium-Ionen sind ambidente Kationen, d.h. sie können auf zwei Wegen mit Anionen reagieren ¹⁷⁾. Der Weg 1 ($48 \rightarrow 47$) liefert das Produkt der kinetisch bestimmten Reaktion und wird in der Regel dann eingeschlagen, wenn der Energiegewinn beim Knüpfen der Bindung zu 47 groß ist. Stellt sich jedoch ein Gleichgewicht zwischen $47 \rightleftharpoons 48$ ein, so bildet sich über Weg 2 das thermodynamisch stabilere Produkt 49.



Weg 1: HOH $\sim$ Y = OH

NaOR $\sim$ Y = OR

NaCN $\sim$ Y = CN

NaBH₄ $\sim$ Y = H

Weg 2: KOAc $\sim$ X = OAc

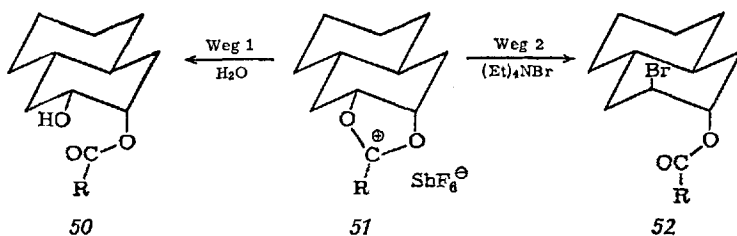
LiCl $\sim$ X = Cl

R₄NBr $\sim$ X = Br

(R = Et, But)

Nucleophile Agenzien, die bevorzugt nach Weg 1 reagieren, sind NaOR (zum Orthoester) ^{5,18,19}, NaCN (zum Orthocyanid) ⁵) und NaBH₄ (zum Acetal) ^{20,21}). Auch bei der *Hydrolyse* mit Wasser wird Weg 1 eingeschlagen. Die dabei gebildete partiell veresterte Orthosäure ist instabil und spaltet sofort zum offenen cis-Diol-Derivat ¹²). Bei der Reaktion nach Weg 1 bleibt somit die Dioxolan-Struktur und damit die cis-1,2-Diol-Anordnung erhalten.

Nucleophile Agenzien, die bevorzugt nach Weg 2 reagieren, sind Kaliumacetat in Eisessig unter Bildung des Diacetyl-trans-1,2-diols ¹²), oder LiCl und (But)₄NBr zu den entsprechenden trans-1,2-Chlorhydrin- bzw. Bromhydrin-acetaten ^{5,12}). Bei der Reaktion nach Weg 2 wird somit der Dioxolanylium-Ring rückwärts vom nucleophilen Agenz geöffnet, so daß eine Umkehr der Konfiguration am Reaktionszentrum eintritt. Aus dem cis-Diol-Derivat entsteht eine trans-Verbindung. Der Weg 2 kann auch leicht intramolekular ablaufen, wenn die Stereochemie und die Nucleophilie eines vicinalen Substituenten eine derartige Reaktion begünstigt. Diese intramolekulare Reaktion verläuft dann auch unter Konfigurationsumkehr.



Die Richtung der Öffnung des Dioxolanylium-Ringes wird bei un-symmetrischen Molekülen durch den übrigen Rest bestimmt; jedoch liegen hierüber nur wenige Ergebnisse vor. Ein Beispiel ist das Dekalin-Derivat *57*, das sowohl nach Weg 1 wie Weg 2 bevorzugt das Derivat mit axialer Acetoxy-Gruppe *50* bzw. *52* liefert ^{22,23}.

B. Umlagerung von Acyloxonium-Kationen bei Polyolen

1. Acyloxonium-Umlagerung an 1,2,3-Triolen (1,3-Dioxolanylium-Kationen)

Offenkettige 1,2,3-Triolester und cyclische trans-trans-1,2,3-Triolester lassen sich nach der Nachbargruppenreaktion gut mit SbCl_5 zu Acyloxonium-Salzen umsetzen. So ergeben Glycerinester *53* die Salze *54* ^{8,9}, wobei, wie die Tabelle zeigt, die Reaktionszeit von der Reaktivität der Acyl-Gruppe abhängt.

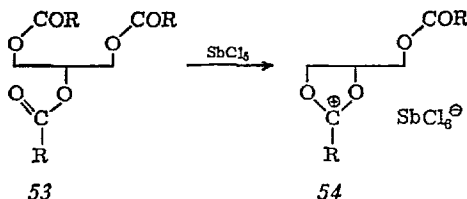
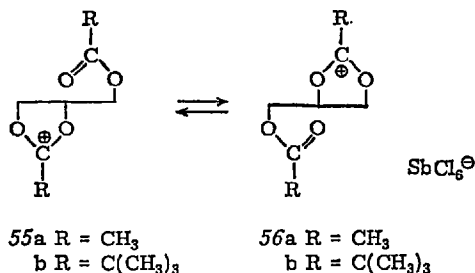


Tabelle zu *53* bis *54*

Rest R in <i>53</i>	Temp. [°C]	Zeit [Std]	Ausb. an <i>54</i> [%]
$-\text{CH}_3$	20	12	53
$-\text{C}_2\text{H}_5$	20	12	60
$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	20	24	63
$-\text{C}_6\text{H}_5$	40	72	44

Acyloxonium-Verbindungen des Glycerins vom Typ *55* sind insofern von Interesse, als durch Nachbargruppenreaktion (intramolekulare, nucleophile trans-Öffnung des Ringes, Weg 2 nach A 4) unter Angriff des Carbonylsauerstoffes der vicinalen Acyl-Gruppe aus dem Ion *55* das Ion *56* entstehen kann. Da beide Ionen strukturgleich sind, kann man von einer Valenzisomerie des freien Acyloxonium-Kations sprechen.



Der Nachweis einer derartigen Umlagerung ist NMR-spektroskopisch möglich. Das *NMR-Spektrum* z.B. des Acetoxonium-Methyl-Salzes *55a* zeigt bei Raumtemperatur ein Acetoxonium-Methyl-Signal (CH_3 -Gruppe am Dioxolanylium-Ring) bei niedrigerer Feldstärke und ein normales Acetyl-Methyl-Signal. Bei der Reaktion $55a \rightleftharpoons 56a$ werden jeweils eine Acetoxonium-Methyl-Gruppe in eine normale Acetyl-Gruppe und umgekehrt verwandelt. Verläuft die Umlagerung schnell im Sinne der NMR-Zeitskala, so sollten beide Signale zu einem Mittelwert-Signal zusammenfließen. Erhitzt man eine Lösung von *55a* in CD_3NO_2 , bei der bei Raumtemperatur getrennte Methyl-Signale zu erkennen sind, auf 105°C , so wird in der Tat eine Coaleszenz beider Methyl-Signale beobachtet, d.h. es findet eine schnelle Umlagerung $55a \rightleftharpoons 56a$ statt ^{8,9}. Damit ist die Valenzisomerie des Glycerin-Acyloxonium-Kations bewiesen.

Da Acyloxonium-Verbindungen von Polyolen wie *55a* relativ empfindlich sind, treten bei den NMR-Erhitzungsversuchen leicht störende Zersetzungsreaktionen auf. Man muß daher bestrebt sein, die Untersuchungen über die Coaleszenz bei möglichst niedrigen Temperaturen durchzuführen. Zur Senkung der Coaleszenz-Temperatur muß die freie Aktivierungsenthalpie der Umlagerung möglichst klein sein und die Frequenzaufspaltung der coaleszierenden Signale verringert werden, da nach der Eyring-Gleichung ein Zusammenhang zwischen Coaleszenz-Temperatur und Frequenzaufspaltung besteht ^{24,25}.

Diese Voraussetzungen sind besonders gut bei der Pivaloxonium-Verbindung *55b* gegeben. Die Pivaloyl-Gruppe ist, wie in Kapitel A. 2 gezeigt, mindestens ebenso nachbargruppenaktiv wie die Acetyl-Gruppe. Das tert.-Butyl-Singulett der tert.-Butyl-Gruppe am Dioxolanylium-Ring von *55b* ist nicht so weit zu niedriger Feldstärke verschoben, weil hier die Methyl-Protonen um ein C-Atom weiter von der positiven Ladung entfernt sind. Daher ist die Frequenzaufspaltung der coaleszierenden Signale erheblich kleiner. Für die Umlagerung $55b \rightleftharpoons 56b$ wird daher schon bei 87°C Coaleszenz beobachtet ^{8,9}. Für die Substanz $55b \rightleftharpoons 56b$ sind die temperaturabhängigen NMR-Spektren in Abb. 1 wiedergegeben.

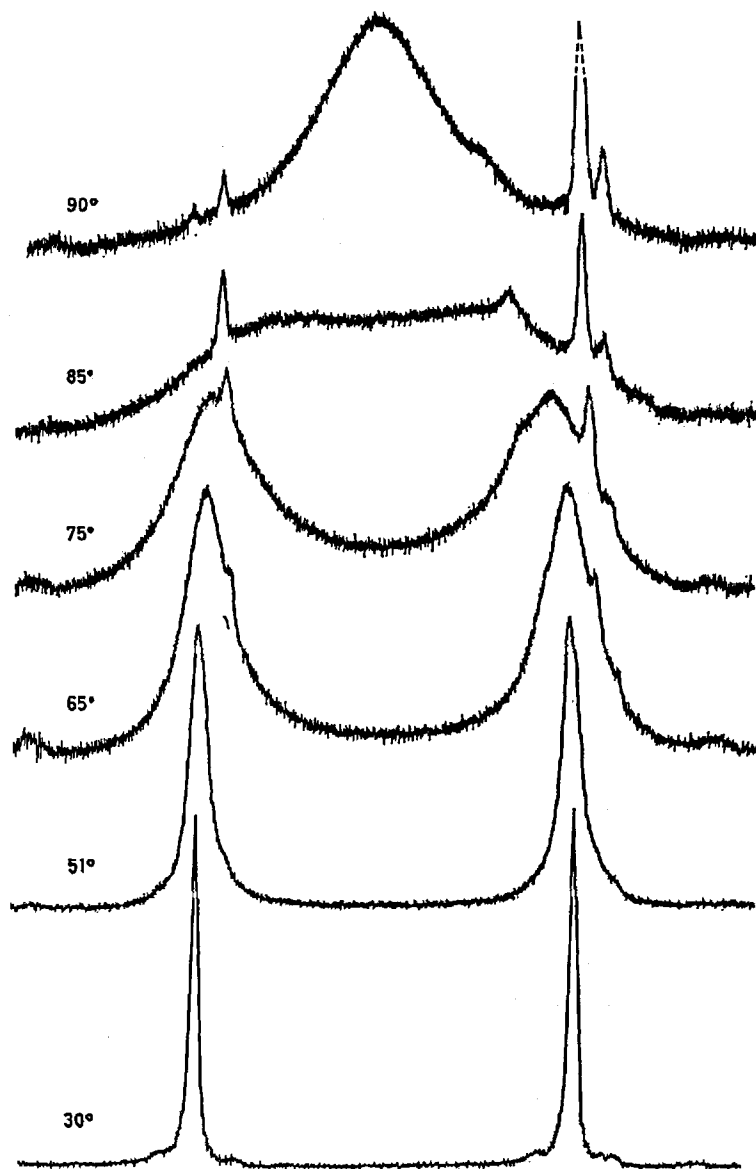
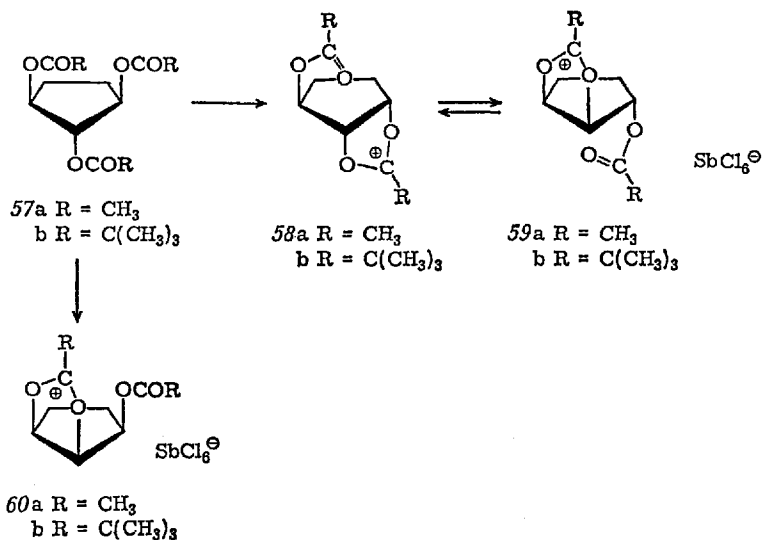


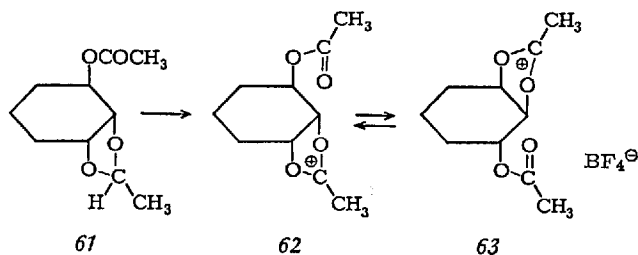
Abb. 1. Ausschnitt aus dem NMR-Spektrum des Pivaloxonium-Salzes $55b \rightleftharpoons 56b$ bei verschiedenen Temperaturen; nur t-Butyl-Signale (60 MHz, CD_3NO_2)

Acyloxonium-Verbindungen von cis-trans-Cyclopentan-1,2,3-triolen sollten einer ähnlichen Äquilibrierungsreaktion unterliegen. Der trans-trans-Triolester **57** kann jedoch mit SbCl_5 auf zwei Wegen reagieren, zur Acyloxonium-Verbindung **58** oder **60**. Die Acetyl-Verbindung **57a** reagiert ausschließlich zu **58a** in 70% Ausbeute ^{8,9}. Die Pivaloyl-Verbindung **57b** liefert dagegen ein Gemisch von 43% **58b** und 57% **60b** ^{8,9}. Durch fraktionierte Kristallisation ist **60b** gewinnbar, wodurch das bisher unbekannte (1,2,3/0)-Cyclopentantriol zugänglich wird ^{8,9}. **58a** und **58b** zeigen eine schnelle Umlagerung zu den Ionen **59a** und **59b**, was sich genau wie bei dem Gleichgewicht $55 \rightleftharpoons 56$ in einer Coaleszenz der entsprechenden Signale in den NMR-Spektren bei erhöhter Temperatur zu erkennen gibt. Bei **60b** ist diese Umlagerung nicht möglich; das NMR-Spektrum bleibt auch bei erhöhter Temperatur unverändert ^{8,9}.



Die Darstellung der Acyloxonium-Verbindung des cis-trans-Cyclohexan-1,2,3-triols **62** gelingt nicht analog dem Weg $57 \rightarrow 58$ aus dem Triacetyl-trans-trans-Cyclohexan-1,2,3-triol mit SbCl_5 ^{8,9}. Im trans-trans-Cyclohexan-1,2,3-triol stehen in der bevorzugten Konformation alle drei Substituenten in äquatorialer Stellung. Die Nachbargruppenreaktion zur Ablösung eines Acetat-Ions erfordert jedoch eine axiale Anordnung zumindest eines der Substituenten. Es ist verständlich, daß der hierfür notwendige Übergang in die inverse Konformation bei dem Triol zusätzliche Energie erfordert, so daß die Reaktion ganz erheblich verlangsamt sein muß.

Aus dem Acetal **61** ist dagegen mit $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ nach der Hydrid-
abspaltungsmethode das BF_4^- -Salz von **62** zugänglich ^{8,9)}. Das Acet-
oxonium-Ion **62** zeigt ebenfalls eine schnelle reversible Umlagerung $\text{62} \rightleftharpoons$
63, jedoch ist die thermische Stabilität der Verbindung so gering, daß
die Coaleszenz-Temperatur der Methyl-Signale nicht erreicht wird ^{8,9)}.



Die freie Aktivierungsenthalpie ($\Delta G^\ddagger$) für die Umlagerung der
Acyloxonium-Kationen der verschiedenen Triole läßt sich nach der
Eyring-Gleichung aus der NMR-spektroskopisch ermittelten Coaleszenz-
Temperatur T_c und der Frequenzaufspaltung $\Delta\nu$ berechnen ²⁵⁾. Die
Ergebnisse der Berechnung sind in der Tabelle zusammengefaßt.

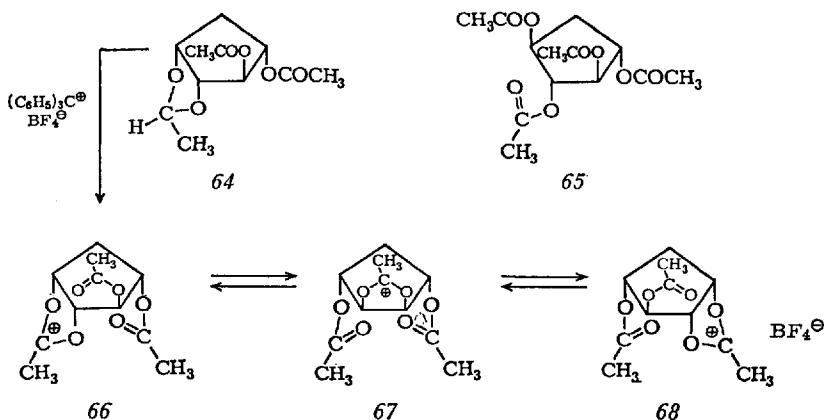
Tabelle zu 55 bis 63

Acyloxonium- Kationen	Signal	T_c [°K]	$\Delta\nu$ [Hz]	$\Delta G^\ddagger$ [Kcal/ Mol]	Lösungs- mittel
<i>55a</i> $\rightleftharpoons$ <i>56a</i>	CH_3	≈ 378	53,5	18,7	CD_3NO_2
<i>55b</i> $\rightleftharpoons$ <i>56b</i>	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	360	21,8	18,4	CD_3NO_2
	CH_2	370	54,5	18,3	
<i>58a</i> $\rightleftharpoons$ <i>59a</i>	CH_3	365	54,0	18,0	CD_3NO_2
<i>58b</i> $\rightleftharpoons$ <i>59b</i>	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	348	22,3	17,8	CD_3NO_2
<i>62</i> $\rightleftharpoons$ <i>63</i>	CH_3	≈ 368	43,0	18,4	CD_3CN

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß die offenkettigen Verbindungen **55**
den höchsten $\Delta G^\ddagger$ -Wert aufweisen. Bei den Cyclopentantriolen **58** ist der
Wert um 0,6–0,7 Kcal/Mol niedriger, was vermutlich auf eine sterische
Förderung der Nachbargruppenreaktion zurückzuführen ist. Diese För-
derung ist beim Cyclohexantriol **62** nicht mehr so groß, denn der Wert
liegt wieder deutlich höher. Die $\Delta G^\ddagger$ -Werte der Pivaloxonium-Verbin-
dungen liegen um etwa 0,2–0,3 Kcal/Mol niedriger als bei den entspre-
chenden Acetoxonium-Verbindungen. Vermutlich ist der Pivaloyl-Rest
um ein Geringes stärker nachbargruppenaktiv.

2. Cyclo-Acyloxonium-Umlagerung am Cyclopentanpentol

Nach den Ergebnissen der Tabelle 55 bis 63 sollte sich das System der Triol-Acyloxonium-Umlagerungen mit den größten Erfolgsaussichten in der Cyclopentan-polyol-Reihe erweitern lassen. Tetraacetyl-(1,3/2,4)-cyclopentantetrol **65** läßt sich nicht mit SbCl_5 in übersichtlicher Weise zu **66** umsetzen ⁸⁾. Das Acetal **64** ergibt aber mit $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ ein BF_4^- -Salz des Acetoxonium-Ions **66** ⁸⁾.

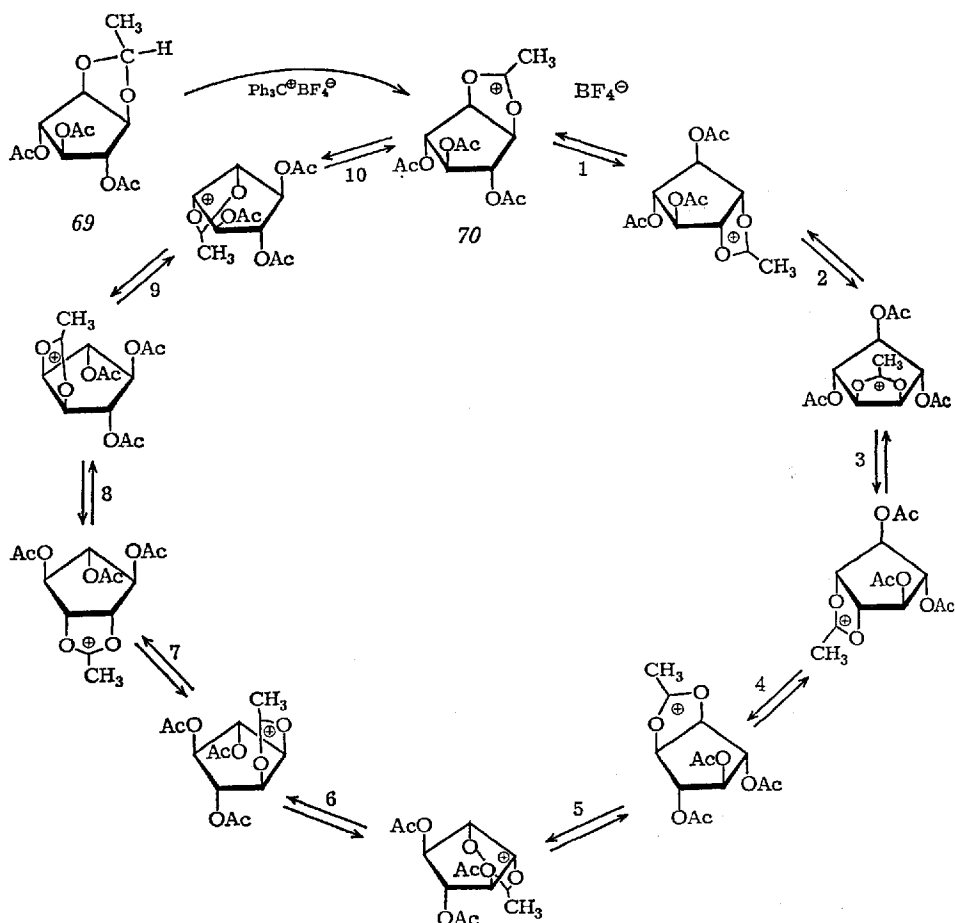


Bei der Verbindung **66** sind zwei reversible Umlagerungsschritte zum Ion **67** und anschließend zum Ion **68** möglich. Die Umlagerung läßt sich auch hier NMR-spektroskopisch nachweisen. Bei Raumtemperatur zeigen Acetoxonium-Methyl- und Acetyl-Methyl-Gruppe im Spektrum getrennte Signale mit einem Protonen-Verhältnis 1:2. Beim Erwärmen beobachtet man eine deutliche Linienverbreiterung aller Methyl-Signale. Infolge vorzeitiger Zersetzung der Substanz kann die Coaleszenz-Temperatur jedoch nicht bestimmt werden ⁸⁾.

Von besonderem Interesse ist das (1,2,4/3,5)-Cyclopentanpentol. Aus dem Pentaacetat dieser Verbindung läßt sich mit flüssigem HF leicht eine Lösung der Acetoxonium-Verbindung **70** darstellen, die ein gut aufgelöstes NMR-Spektrum liefert, welches mit der Struktur von **70** übereinstimmt ⁸⁾. Offenbar reagiert selektiv nur die cis-1,2-Diacetyl-Gruppierung im Pentaacetat. Es gelingt jedoch nicht, **70** als Salz aus der HF-Lösung zu isolieren bzw. mit der HF-Lösung Erhitzungsversuche durchzuführen ⁸⁾.

Ein BF_4^- -Salz von **70** erhält man jedoch aus dem Acetal **69** durch Umsetzung mit $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ ^{8,9)}. Wie in dem abgebildeten Cyclo-gezeigt wird, kann das Kation **70** unter Nachbargruppenreaktion suk-

zessiv in ein nächstes Ion umlagern, welches immer mit **70** strukturgleich ist. Das Formelschema zeigt, daß nach jedem Umlagerungsschritt die Stereochemie der Substituenten so gelagert ist, daß eine neue Nachbargruppenreaktion folgen kann. Nach zehn Umlagerungsschritten ist der Cyclus geschlossen und der Anfang wieder erreicht.

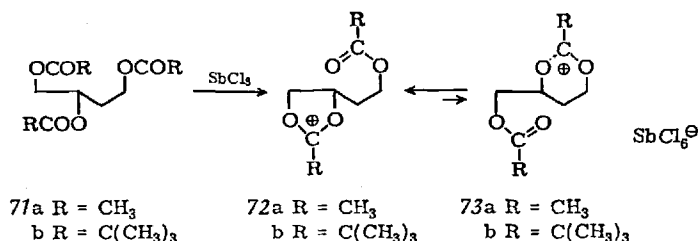


Die NMR-spektroskopische Untersuchung ergibt, daß diese Cyclo-Umlagerung tatsächlich stattfindet. Das Spektrum von **70** weist bei Raumtemperatur Acetoxonium-Methyl- und Acetyl-Methyl-Signale im Verhältnis 1:3 auf. Beim Erhitzen tritt eine sehr starke Verbreiterung aller Methyl-Signale ein, was zeigt, daß alle Methylgruppen, wie es der Cyclus

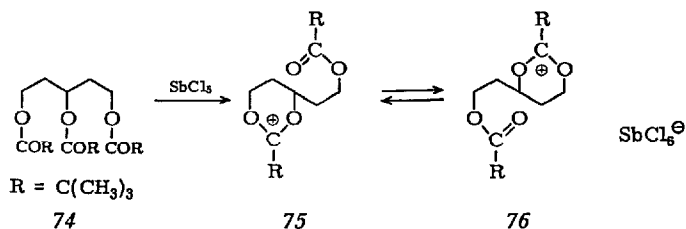
fordert, an den Umlagerungsreaktionen beteiligt sind. Infolge der begrenzten thermischen Stabilität der Substanz wird die Coaleszenz-Temperatur nicht voll erreicht. Durch Extrapolation läßt sie sich auf 85–90 °C schätzen. Hieraus errechnet sich ein $\Delta G^\ddagger$ -Wert von 18 Kcal/Mol für die Cyclo-Umlagerung. Er liegt damit in der gleichen Größenordnung wie der Wert für das Acetoxonium-Kation des (1,2/3)-Cyclopentantriols.

3. Acyloxonium-Umlagerung an 1,3,5-Triolen (Dioxanylium-Kationen)

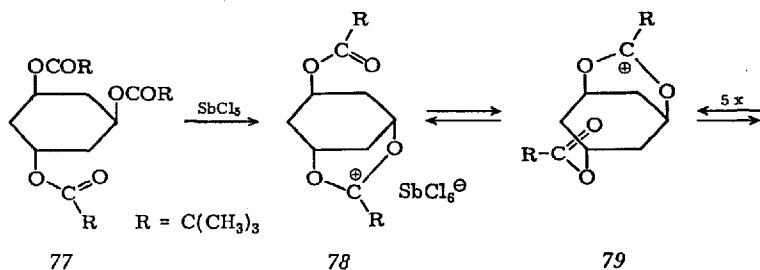
Vergleichende Versuche zur Darstellung von Fünfring- und Sechsring-Acyloxonium-Verbindungen durch Nachbargruppenreaktion aus 1,2- und 1,3-Dioleestern hatten gezeigt, daß Sechsring-Verbindungen erheblich schwerer gebildet werden (vgl. Kapitel A 2). Einen unmittelbaren Vergleich der Stabilität des 1,3-Dioxolanylium-Ringes mit dem 1,3-Dioxanylium-Ring erlaubt die Umsetzung von 1,2,4-Butantriolestern **71** mit SbCl_5 , bei der beide Ringe **72** oder **73** entstehen können. Man erhält ein Salz, welches nach dem NMR-Spektrum die Struktur **72** besitzt, und in dem ein Anteil an **73** nicht nachweisbar ist ⁸⁾. Der Fünfring ist demnach erheblich stabiler. Eine Äquilibrierung $72 \rightleftharpoons 73$ ist durchaus möglich, nur ist der Gleichgewichtsanteil an **73** dann sehr klein.



1,3,5-Pentantriolester **74** setzen sich mit SbCl_5 zum Dioxanylium-Salz **75** um ²⁶⁾. Das Kation **75** kann in das Ion **76** umlagern, das jetzt wieder mit **75** strukturgleich ist und damit die gleiche Energie besitzt. Beim Pivaloxonium-Salz **75** läßt sich die schnelle Umwandlung $75 \rightleftharpoons 76$ NMR-spektroskopisch nachweisen. Bei Raumtemperatur findet man in CD_3NO_2 zwei getrennte tert.-Butyl-Signale, die bei 110 °C zusammenschmelzen. Für die Reaktion $75 \rightleftharpoons 76$ errechnet sich daraus mit $\Delta\nu = 20,2$ Hz ein $\Delta G^\ddagger$ -Wert von 19,3 Kcal/Mol. Dieser liegt um 0,9–1,0 Kcal/Mol höher als bei der Acyloxonium-Umlagerung des Glycerin-Pivaloxonium-Kationen $55b \rightleftharpoons 56b$.



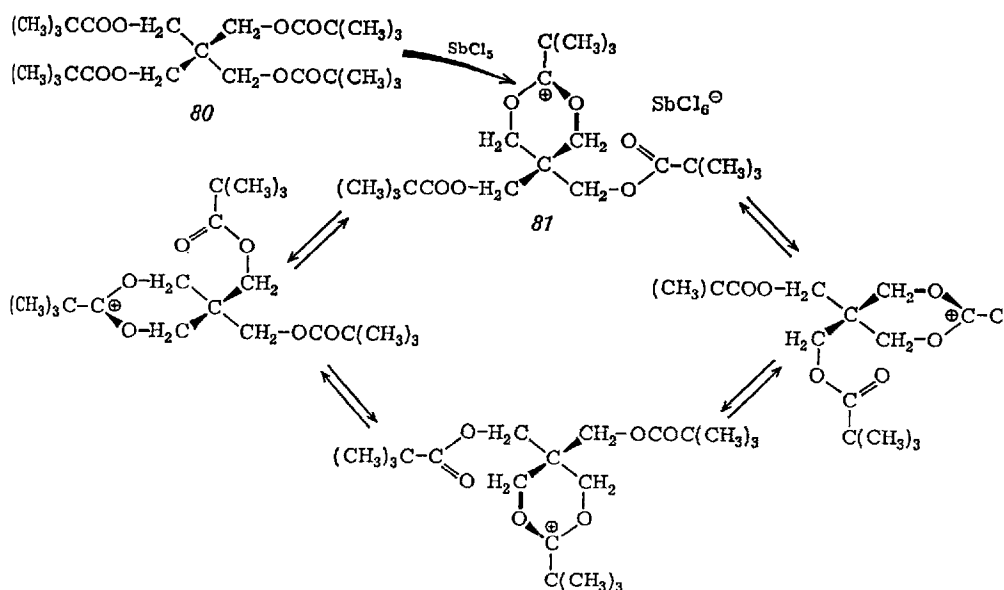
Das *Tripivaloyl*-(1,3/5)-Cyclohexantriol **77** gibt mit SbCl_5 in 71% Ausbeute das Pivaloxonium-Salz **78** als einziges Reaktionsprodukt ⁸⁾. Die gleichfalls noch zu erwartende Verbindung mit all-cis-Konfiguration wird nicht gebildet ⁸⁾. Das Kation **78** besitzt eine Struktur, bei der eine Cyclo-Umlagerung möglich ist, die der Reaktion am Cyclopentanpentol (B 2) entspricht, und bei der der 1,3-Dioxanylium-Ring in sechs Umlagerungsschritten, beginnend mit **79**, alternierend um den Cyclohexanring herumwandert. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen bei höheren Temperaturen haben gezeigt, daß diese Umlagerung nicht so schnell verläuft, daß sie auf diesem Wege nachweisbar ist ⁸⁾. Die NMR-Spektren von **78** sind temperaturunabhängig. Eine andere Prüfung auf eine Cyclo-Umlagerung, etwa durch Isotopenmarkierung, steht noch aus.



Es erscheint auch verständlich, warum die Umlagerung $\text{78} \rightleftharpoons \text{79}$ schwieriger erfolgt. Die NMR-spektroskopische Konformationsanalyse hat gezeigt, daß **78** in der Sesselform vorliegt, in welcher der Dioxanylium-Ring 1,3-diaxial an den Cyclohexan-Ring ankondensiert und die Pivaloxy-Gruppe in 5-Stellung äquatorial angeordnet ist ⁸⁾. Für eine Nachbargruppenreaktion zu **79** ist, wie das Modell zeigt, ein Übergang in die Boot-Konformation unumgänglich, was zusätzliche Energie erfordern dürfte.

4. Cyclo-Acyloxonium-Umlagerung am Pentaerythrit

Es ist gelungen, eine weitere Cyclo-Umlagerung zu finden, bei der ein ständiger Wechsel von Dioxanylium-Ringen stattfindet, und bei der ein einwandfreier Nachweis möglich war. *Pentaerythrit-tetrapivalat* **80** setzt sich mit SbCl_5 in CH_2Cl_2 bei 40°C in 50 Stunden zum Mono-Pivaloxonium-Salz **81** um ²⁶⁾. Der Dioxanylium-Ring in **81** kann durch eine benachbarte Acylgruppe geöffnet werden unter Bildung eines neuen Ions, welches mit **81** strukturgleich ist. Wie in dem abgebildeten Cyclus gezeigt, kann sich die Umlagerung fortsetzen, und nach vier Umlagerungsschritten wird der Ausgangspunkt wieder erreicht.



Das Salz **81** ist thermisch relativ stabil und läßt sich daher NMR-spektroskopisch ausgezeichnet untersuchen. Wie die Abb. 2 zeigt, findet man bei Raumtemperatur in CD_3NO_2 die beiden erwarteten tert.-Butyl-Signale mit einem Intensitätsverhältnis 1:2, die bei 110°C Coaleszenz zeigen ($\Delta\nu = 20,2$ Hz). Die CH_2 -Gruppen des Dioxanylium-Ringes und die normalen CH_2 -Gruppen erscheinen bei Raumtemperatur ebenfalls als getrennte Signale mit einem Intensitätsverhältnis 1:1, die entsprechend ihrer Frequenzaufspaltung ($\Delta\nu = 54,5$ Hz) bei 122°C coaleszieren. Damit ist die Cyclo-Umlagerung von **81** bewiesen. Die freie Aktivierungsenthalpie errechnet sich zu $\Delta G^\ddagger = 19,3$ Kcal/Mol. Dieser Wert entspricht dem Wert der Pivaloxonium-Umlagerung des 1,3,5-Pentantriols ²⁶⁾.

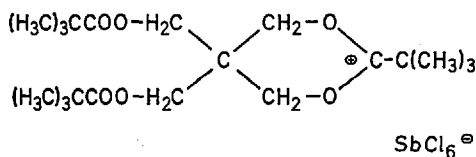
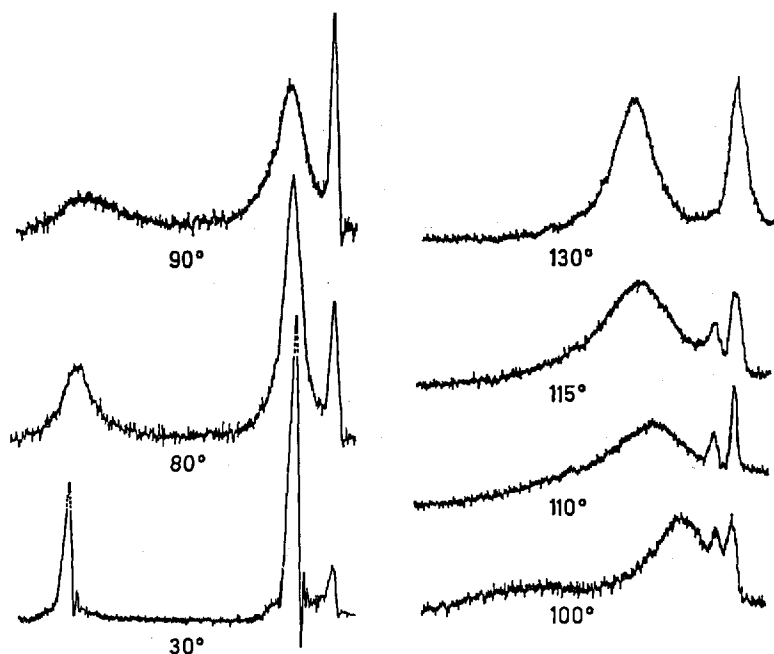


Abb. 2. Ausschnitt aus dem NMR-Spektrum des Pivaloxonium-Salzes 81 bei verschiedenen Temperaturen nur t-Butyl-Signale (60 MHz, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$)

C. Umlagerung von Acyloxonium-Kationen bei Monosacchariden

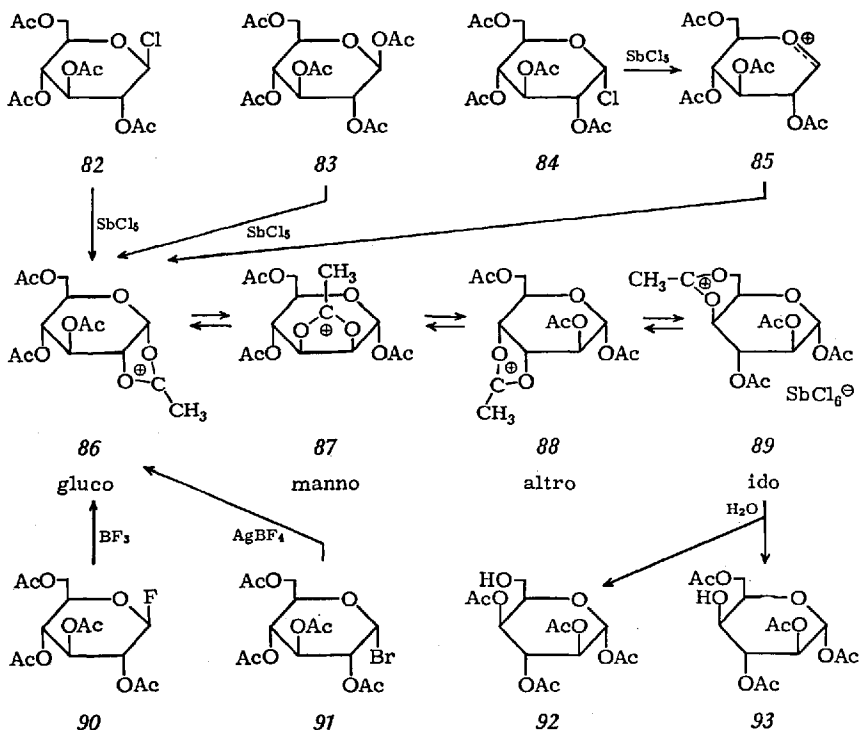
1. Umlagerung von Glucose in Idose

Monosaccharidester sollten prinzipiell nach den in Kap. A1–A3 genannten Methoden in Acyloxonium-Salze überführbar sein. Monosaccharide können jedoch als polyfunktionelle Verbindungen eine Vielzahl von Nebenreaktionen eingehen, die zu Substanzgemischen führen und die in der Regel von intensiven Zersetzungsreaktionen begleitet sind, was sich in einer starken Dunkelfärbung der Reaktionsansätze äußert. So gelingt es nicht, Methylglycopyranosid-tetraacetate oder 1,6-Anhydro-glyco-

pyranose-triacetate mit SbCl_5 in übersichtlicher Weise in Acetoxonium-Verbindungen zu überführen, auch wenn sie Diacetyl-trans-diol-Gruppierungen enthalten ²⁷⁾.

Glücklicherweise ist der Substituent am C-1 in vielen Monosaccharid-Derivaten eine äußerst leicht abspaltbare Austrittsgruppe. Es ergibt sich somit die Möglichkeit, die Reaktion selektiv am C-1 einzuleiten. Dadurch gestaltet sich die Reaktion wesentlich übersichtlicher und kann durchaus zur Gewinnung von Acyloxonium-Verbindungen und zum Studium ihrer Umlagerungen herangezogen werden.

Tetraacetyl-β-D-glucopyranosylchlorid 82 reagiert mit SbCl_5 in einer 1,2-Nachbargruppenreaktion unter Abspaltung von Cl^- zur gluco-Acetoxonium-Verbindung 86 ²⁸⁾. Auch Pentaacetyl-β-D-glucopyranose 83 ergibt mit SbCl_5 86 ²⁸⁾, da durch den nucleophilen Angriff der O-Acetylgruppe an C-2 von 83 die Ablösung des Acetat-Ions von C-1 unterstützt wird. Pentaacetyl-α-D-glucopyranose reagiert nicht mit SbCl_5 zu 86, sondern nur zu einem Addukt ²¹⁾, da bei der α-Form die entsprechende Nachbargruppenunterstützung der Acetat-Ablösung von C-1 fehlt. Tetraacetyl-α-D-glucopyranosylchlorid 84 reagiert dagegen mit



SbCl₅ zu 86²⁸⁾. Das Chlor am C-1 wird durch SbCl₅ offenbar so leicht als Chlorid-Ion abgelöst, daß es auf eine Nachbargruppenunterstützung der Abspaltung verzichten kann. Das dabei primär gebildete Carboxonium-Ion 85 sollte dann sofort den Acetoxonium-Ring schließen zum wesentlich stabileren Ion 86.

Ein gluco-Acetoxonium-Salz von 86 ist jedoch nur dann isolierbar, wenn man die Reaktion bei tiefen Temperaturen (–10 °C) und in einem Lösungsmittel durchführt, aus dem das Salz infolge seiner Unlöslichkeit momentan ausfällt (Tetrachlorkohlenstoff). Unter diesen Bedingungen hat das Ion 86 keine Zeit, eine Acyloxonium-Umlagerung einzugehen und wird direkt abgefangen. Das so dargestellte Salz enthält über 90% gluco-Verbindung²¹⁾.

Setzt man jedoch 82, 83 oder 84 mit SbCl₅ bei 20 °C in Methylenchlorid um, so tritt eine schnelle Acyloxonium-Umlagerung des gluco-Ions 86 ein. Dieses lagert sich jeweils unter Nachbargruppenbeteiligung um in das manno-Ion 87, dieses in das altro-Ion 88 und dieses endlich in das ido-Ion 89. In Lösung stellt sich ein Gleichgewicht der Ionen $86 \rightleftharpoons 87 \rightleftharpoons 88 \rightleftharpoons 89$ ein. Die Gleichgewichtsverteilung liegt etwa bei 54–55% gluco-Ion 86, 13–14% manno-Ion 87, 7–9% altro-Ion 88 und 21–22% ido-Ion 89²¹⁾. Das Idose-Acetoxonium-SbCl₅-Salz ist jedoch in Methylenchlorid und Äthylchlorid erheblich schwerer löslich und kristallisationsfreudiger als die SbCl₅-Salze der anderen Ionen 86, 87 und 88. So kommt es, daß nur das Idose-Salz 89 aus diesen Lösungsmitteln auskristallisiert^{21,28)}. Da, wie in Kap. B gezeigt wurde, Acyloxonium-Umlagerungen unter diesen Bedingungen schnell ablaufen, wird sich bei der Kristallisation des Idose-Salzes 89 über das Gleichgewicht $86 \rightleftharpoons 87 \rightleftharpoons 88 \rightleftharpoons 89$ schnell ständig ido-Verbindung 89 nachbilden, und es kann so in 73% Ausbeute ein Idose-Salz isoliert werden, also in einer viel höheren Ausbeute, als es der Gleichgewichtskonzentration entspricht. Die Struktur des Salzes als ido-Konfiguration wurde NMR-spektroskopisch eindeutig bewiesen²⁸⁾. Der Gehalt an ido-Verbindung in dem Salz beträgt etwa 94%²¹⁾.

Die Methode stellt ein gutes Verfahren dar, um D-Idose leicht aus D-Glucose zu gewinnen. Hydrolyse des Salzes 89 liefert unter cis-Öffnung des Acetoxonium-Ringes ein Gemisch der Idose-tetraacetate 92 und 93, aus dem 93 kristallisiert isolierbar ist²⁸⁾. 93 reichert sich außerdem an, da 92 durch Acylwanderung leicht in 93 übergeht²⁸⁾. Die Peracetylierung des Tetraacetat-Gemisches 92 + 93 liefert einheitliche Pentaacetyl- α -D-idopyranose²⁸⁾.

Die Gleichgewichtseinstellung der Ionen $86 \rightleftharpoons 87 \rightleftharpoons 88 \rightleftharpoons 89$ läßt sich gut beobachten, wenn man das gluco-Salz 86 einerseits und das ido-Salz 89 andererseits einer Äquilibrierungsreaktion in CH₃NO₂ bei –20 °C unterwirft und die Zusammensetzung der Lösung zeitlich verfolgt.

Die Analyse geschah wie bei allen Zucker-Acyloxonium-Salz-Gemischen in der Weise, daß das Gemisch mit Wasser hydrolysiert wurde. Hierbei erfolgt sofortige cis-Öffnung aller Acyloxonium-Ionen. Das Gemisch der erhaltenen partiell acetylierten Zucker wurde nachacetyliert und die peracetylierten Monosaccharide gaschromatographisch qualitativ und quantitativ bestimmt. Das Ergebnis der Äquilibration zeigt die Abb. 3²¹⁾. Auf der linken Hälfte sind die Kurven ausgehend vom gluco-Acetoxonium-Salz 86, auf der rechten Seite ausgehend vom ido-Acetoxonium-Salz 89 dargestellt. Es ist zu erkennen, daß von beiden Seiten ausgehend der Gehalt an gluco- bzw. ido-Verbindung schnell abnimmt und sich schließlich ein etwa gleicher Gleichgewichtswert für alle vier Zucker einstellt.

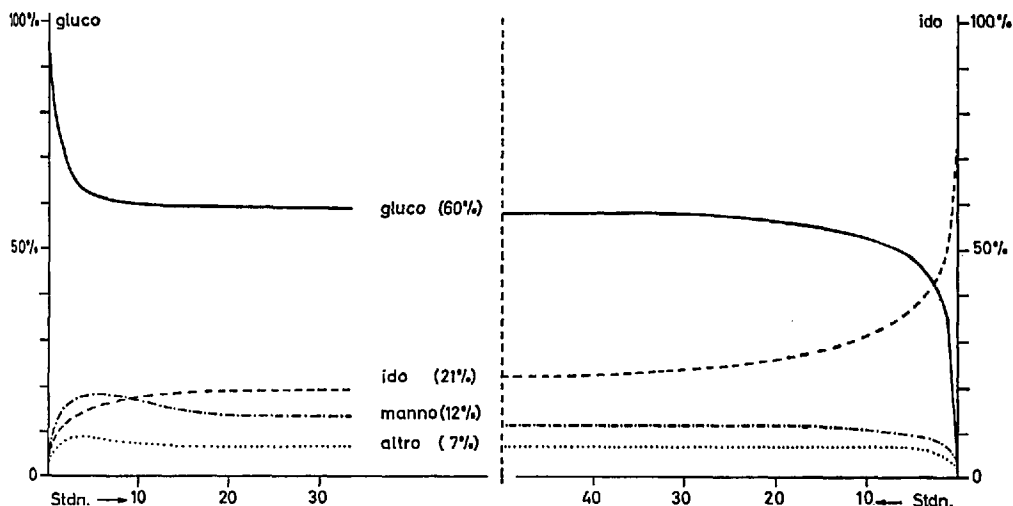


Abb. 3. Äquilierungsversuche des gluco-Acetoxonium-Salzes 86 und des ido-Acetoxonium-Salzes 89 in Nitromethan bei -20°C

Der Endwert der Gleichgewichtseinstellung wurde ferner in verschiedenen anderen Lösungsmitteln und bei verschiedenen Temperaturen bestimmt²¹⁾. Bei höheren Temperaturen (höher als -20°C) treten stets bereits Nebenreaktionen auf, die zu unbekannten Verbindungen führen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle enthalten.

Aus der Tabelle ergibt sich, daß die Gleichgewichtsverteilung im begrenzten Rahmen lösungsmittelabhängig ist. So ist in CH_3CN gegenüber CH_3NO_2 der Anteil an gluco-Verbindung höher, an ido-Verbindung dagegen beträchtlich kleiner. Ganz allgemein ist das gluco-Ion 86 ganz

Tabelle zu 86 bis 89. Gleichgewichte zwischen den Acetoxonium-Ionen 86, 87, 88 und 89 in verschiedenen Lösungsmitteln

Lösungs- mittel	Temp. [°C]	gluco [%]	manno [%]	altro [%]	ido [%]	Sonst. Verb. [%]	Anion
CCl ₄	50	36	18	10	25	11	SbCl ₆ [⊖]
CH ₃ NO ₂	— 20	60	12	7	21	—	SbCl ₆ [⊖]
CH ₃ NO ₂	40	54	17	9	15	5	SbCl ₆ [⊖]
CH ₃ CN	— 20	72	9	6	12	—	SbCl ₆ [⊖]
CH ₃ CN	40	65	14	7	9	5	SbCl ₆ [⊖]
CH ₂ Cl ₂	20	54	13	7	22	5	SbCl ₆ [⊖]
ClCH ₂ CH ₂ Cl	40	55	14	9	21	1	SbCl ₆ [⊖]
CH ₃ NO ₂	20	59	15	8	18	—	BF ₄ [⊖]
CH ₃ NO ₂	— 20	61	14	6	19	—	BF ₄ [⊖]
CH ₃ CN	— 20	75	8	6	10	—	BF ₄ [⊖]

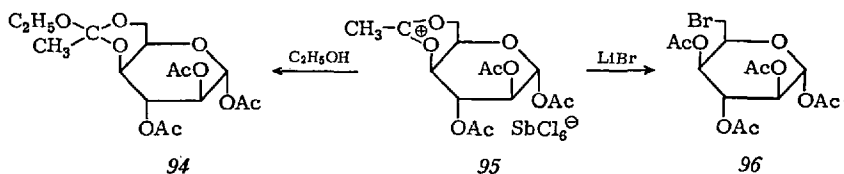
erheblich stabiler, wofür sich nur schwierig eine Erklärung finden läßt. Man könnte geneigt sein, eine Stabilisierung durch den benachbarten Ringsauerstoff des Pyranose-Ringes anzunehmen, jedoch müßte diese Wirkung dann bei allen Hexose-Derivaten erkennbar sein, was nicht der Fall ist (C 2, C 3). Das ido-Ion 89 mit Dioxanylium-Ring ist wiederum stabiler als das manno-Ion 87 und altro-Ion 88, beide mit Dioxolanylium-Ring. Wie in Kap. B 3 gezeigt wurde, ist ein isolierter Dioxolanylium-Ring eindeutig stabiler als ein Dioxanylium-Ring. In den Ionen 89, 88 und 87 liegen jedoch kondensierte Systeme vor, bei denen die Stabilität wesentlich durch die Stereochemie der ankondensierten Ringe bestimmt wird. Ein System Sechsring-Fünfring (Bicyclo[4,3,0]nonan) wie es in 87 und 88 auftritt, ist allgemein ungünstiger als das Sechsring-Sechsring-(Bicyclo[4,4,0]decan)-System von 89, was zumindest die Bevorzugung des Ions 89 gegenüber 87 und 88 verständlich macht.

Ein gluco-Acetoxonium-BF₄-Salz von 86 läßt sich bei tiefen Temperaturen (0 °C) durch Reaktion von Tetraacetyl-β-D-glucopyranosylfluorid 90 mit BF₃-Gas in CCl₄ ²¹⁾ oder durch Umsetzung von Tetraacetyl-α-D-glucopyranosylbromid 97 mit AgBF₄ in CH₃NO₂ darstellen ²¹⁾. Beim Lösen des Salzes in CH₃NO₂ oder CH₃CN tritt ebenfalls Acyloxonium-Umlagerung und Äquilibrierung zwischen 86 ⇌ 87 ⇌ 88 ⇌ 89 ein, die zu Gleichgewichtswerten führt, welche in der Tabelle angegeben sind und die sich nicht wesentlich von denen des SbCl₆[⊖]-Salzes unterscheiden ²¹⁾. Die Acyloxonium-Umlagerung und Gleichgewichtsverteilung ist somit von der Art des Anions weitgehend unabhängig.

Pentabenzoyl-β-D-glucopyranose oder besser Tetrabenzoyl-α-D-glucopyranosylchlorid kann in CCl₄ bei 75 °C mit SbCl₅ zu einem Benzoxo-

nium-Salz umgesetzt werden, welches erheblich stabiler als die Acetoxonium-Salze ist. Die Zusammensetzung des Salzes ($\sim 38\%$ gluco-, 25% manno-, 10% altro-, 20% ido-Verbindung) ²¹⁾ entspricht etwa der Zusammensetzung eines unter analogen Bedingungen dargestellten Acetoxonium-Salzes (s. Tabelle). Bei den Benzoyl-Verbindungen findet somit eine entsprechende Acyloxonium-Umlagerung statt, die auch zu einer ähnlichen Gleichgewichtsverteilung der 86, 87, 88 und 89 entsprechenden Benzoxonium-Kationen führt. In Methylenchlorid und Äthylenchlorid ist das Benzoxonium-Salz gut löslich. Eine bevorzugte Kristallisation des Idose-Salzes findet nicht statt ²¹⁾. Durch Hydrolyse des Benzoxonium-Salzes und Nachbenzoylieren des erhaltenen Tetrabenzoat-Gemisches ist Pentabenzoyl- α -D-idopyranose infolge ihrer extremen Schwerlöslichkeit in 15% Ausbeute aus dem Gemisch isolierbar ²¹⁾.

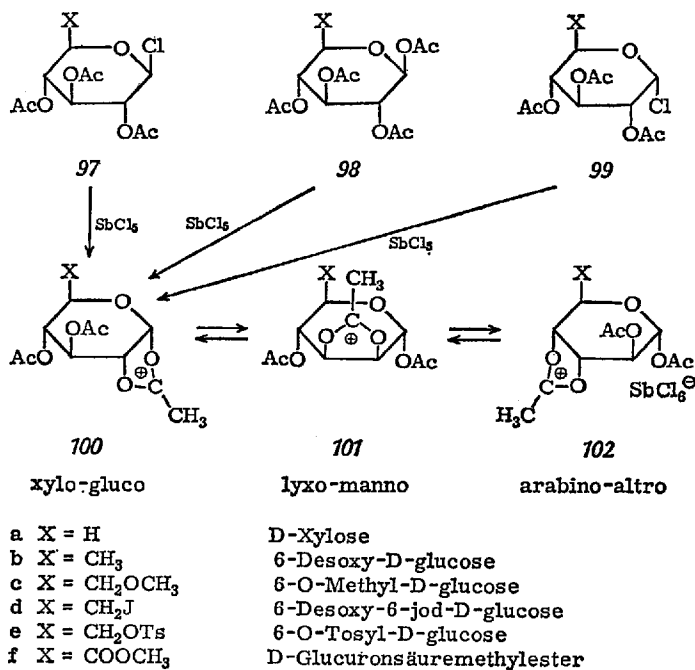
Mit dem Idose-Acetoxonium-Salz 95 kann man die beiden für ein ambidenten Kation charakteristischen Reaktionen (vgl. A 4) durchführen. Durch rasche Reaktion bei tiefen Temperaturen, um eine Rückumlagerung zu vermeiden, läßt sich 95 mit Äthanol-Pyridin zum Orthoester 94 ²⁸⁾ (Weg 1) und mit LiBr in CH_3CN zum 6-Brom-idose-Derivat 96 ²¹⁾ (Weg 2) umsetzen.



2. Umlagerung von Xylose und am C-6 substituierten Glucose-Derivaten

Triacetyl- β -D-xylopyranosylchlorid 97a, Tetraacetyl- β -D-xylopyranose 98a und Triacetyl- α -D-xylopyranosylchlorid 99a können in CCl_4 mit SbCl_5 zu einem Acetoxonium-Salz umgesetzt werden, welches sofort aus der Lösung ausfällt. Dieses Salz besteht stets aus einem Gemisch der xylo-, lyxo- und arabino-Verbindung 100a, 101a, und 102a. Keine der drei Verbindungen kristallisiert bevorzugt aus ²⁹⁾. Primär bildet sich offensichtlich die xylo-Verbindung 100a, die in einer reversiblen Acyloxonium-Umlagerung in 101a und 102a übergeht.

Da das Salz sofort ausgefällt wird, hängt seine Zusammensetzung von der Reaktionstemperatur und der Art der Ausgangsverbindung ab ^{29,30)}. Es konkurrieren offensichtlich die Salzausfällung und Gleichgewichtseinstellung gemäß $100a \rightleftharpoons 101a \rightleftharpoons 102a$ miteinander. Bei niedrigen Temperaturen (0°C) wird das Salz bereits gefällt, bevor eine vollstän-



dige Gleichgewichtseinstellung erreicht ist. Dieses Produkt enthält daher weniger arabino-Verbindung **102a**. Bei einer Reaktionstemperatur von 25 °C wird bei schnell umlagernden Verbindungen im allgemeinen der Gleichgewichtszustand erreicht, so daß dann die Zusammensetzung des Salzes dem Gleichgewichtswert etwa entspricht, wie z. B. bei der Reaktion von **97a** bei 25 °C. Nebenreaktionen lassen sich bei den erhöhten Temperaturen oft nicht ausschließen.

Äquilibrierungsversuche wurden mit dem erhaltenen Salz in CH₃NO₂ und CH₃CN durchgeführt ³⁰⁾. Wie aus der Tabelle zu ersehen, überwiegen in dem Gleichgewicht sehr stark die xylo- und arabino-Verbindungen, die mit gewissen Abweichungen je nach Temperatur in etwa gleicher Größenordnung am Gleichgewicht beteiligt sind. Der Anteil an lyxo-Verbindung **101a** ist mit 5–12% äußerst gering.

Die Zusammensetzung der aus **97a**, **98a** und **99a** sowohl bei 0 °C wie bei 25 °C erhaltenen Salze ist bei gleicher Ausbeute, wie die Tabelle zeigt, verschieden. Die Acyloxonium-Umlagerung verläuft offenbar bei den drei Substanzen verschieden schnell. Am schnellsten reagiert die β-Chlorverbindung **97a**, am langsamsten die α-Chlorverbindung **99a**. Die β-Chlorverbindung liegt nach NMR-Untersuchungen bevorzugt in der ¹C-Konformation **103** mit vier axialen Substituenten vor ^{29,31)}. Diese

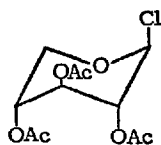
Tabelle zu 97a bis 102a. Gleichgewichtsverteilung der Ionen $100a \rightleftharpoons 101a \rightleftharpoons 102a$

Ausgangs- verb.	Lösungs- mittel	Temp. [°C]	xylo [%]	lyxo [%]	arabino [%]	sonst. Verb. [%]
97a	CH ₃ NO ₂	— 20	46	5	47	2
und	CH ₃ NO ₂	25	28	10	57	5
99a	CH ₃ CN	— 20	48	5	44	3
	CH ₃ CN	25	55	12	31	2

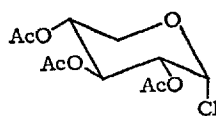
Zusammensetzung der aus 97a, 98a und 99a in CCl₄ bei verschiedenen Temperaturen erhaltenen Salze

Ausgangs- verb.	Temp. [°C]	xylo [%]	lyxo [%]	arabino [%]
97a	0	61	5	34
98a	0	74	5	21
99a	0	86	4	10
97a	25	35	7	58
98a	25	55	7	36
99a	25	66	7	27

Konformation ist gerade die für Nachbargruppen- und Umlagerungsreaktionen gewünschte Form. Die α -Chlorverbindung 99a bevorzugt eindeutig die C1-Konformation 104³¹⁾, die für Umlagerungsreaktionen ungünstiger ist. Die primäre Chlor-Abspaltung wird hier auch nicht durch eine Nachbargruppenreaktion unterstützt. Die β -Acetyl-Verbindung 98a liegt zu etwa 80% in der C1- und zu 20% in der 1C-Konformation vor³²⁾. Hinsichtlich der Reaktionsfähigkeit sollte daher 98a, wie auch gefunden³⁰⁾ (s. Tabelle), zwischen den Chlor-Verbindungen 97a und 99a liegen. Aus dem aus 97a bei 25 °C dargestellten Acetoxonium-Salz-Gemisch läßt sich nach der Hydrolyse kristallisierte 1,2,4-Tri-O-acetyl- α -D-arabinopyranose erhalten²⁹⁾.



1C-Form
103



C1-Form
104

Eine Reihe von gezielt am C-6 substituierten Glucose-Derivaten wurde ebenfalls in Acetoxonium-Salze überführt. Diese Verbindungen sind insofern mit der Xylose vergleichbar, als auch hier nur zwei Umlagerungsschritte vom gluco-Ion 100 zum manno-Ion 101 und altro-Ion 102 möglich sind. In fast allen Fällen wurden die Verbindungen mit SbCl_5 in CCl_4 bei 50°C umgesetzt, wobei das Salz sofort ausfiel ³⁰⁾. Unter diesen Bedingungen kann man annehmen, daß sich die Gleichgewichte $100 \rightleftharpoons 101 \rightleftharpoons 102$ weitgehend eingestellt haben. In allen Fällen wurden Salzgemische aus gluco-, manno- und altro-Verbindungen erhalten.

Von der 6-Desoxy-D-glucose wurde 99b, von der 6-O-Methyl-D-glucose 98c, von der 6-Desoxy-6-jod-D-glucose 99d, von der 6-O-Tosyl-D-glucose 99e und vom D-Glucuronsäure-methylester 99f für die Reaktion eingesetzt. Die Zusammensetzung der erhaltenen Salzgemische ist in der Tabelle angegeben:

Tabelle zu 97b–f bis 102b–f. Zusammensetzung der Acetoxonium-Salze von am C-6-substituierten Glucose-Derivaten

Substituent X in 100–102	Lösungs- mittel	Temp. [°C]	gluco [%]	manno [%]	altro [%]
CH_3	CCl_4	40	68	10	22
CH_2OCH_3	CCl_4	50	74	12	9
CH_2J *)	CCl_4	50	(68)	(10)	(22)
CH_2OTs	CCl_4	50	62	26	12
COOCH_3	CCl_4	50	53	20	20
CH_2OAC **)	CCl_4	50	(56)	(28)	(16)

*) Die in einer Nebenreaktion gebildete Pentaacetyl- β -D-glucose wurde nicht berücksichtigt.

**) Hierbei wurden nur die Ionen 86, 87 und 88 ohne das Ion 89 verglichen. Die Summe aus 86, 87 und 88 wurde gleich 100% gesetzt.

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß sich die am C-6 substituierten Glucose-Derivate nicht wie Xylose, sondern wie Glucose verhalten, wenn man bei der Glucose-Acetoxonium-Umlagerung nur die ersten drei Ionen 86, 87 und 88 zum Vergleich heranzieht. Bei allen Verbindungen ist das gluco-Ion 100 mit etwa 56–75% das bei weitem bevorzugte Ion. Das manno-Ion 101 und das altro-Ion 102 sind mit einem wesentlich geringeren Anteil von etwa gleicher Größenordnung (10–25%) am Gleichgewicht beteiligt ³⁰⁾.

3. Umlagerung von Galaktose, Altrose und Idose

Tetraacetyl- β -D-galaktopyranosylchlorid **105** und auch Pentaacetyl- β -D-galaktopyranose wie Tetraacetyl- α -D-galaktopyranosylchlorid reagieren mit SbCl_5 zu einem Acetoxonium-Ion **106**, welches auf Grund der Stereochemie nur noch einen Umlagerungsschritt zum talo-Ion **107** vollziehen kann, so daß man bei der Reaktion ein Salzgemisch aus **106** und **107** erhält ³³⁾. Die Gleichgewichtsverteilung $106 \rightleftharpoons 107$ hängt, wie Äquilibrierungsversuche zeigen, vom Lösungsmittel ab, liegt aber in der Regel bei einer leichten Bevorzugung des talo-Ions **107** ³⁰⁾:

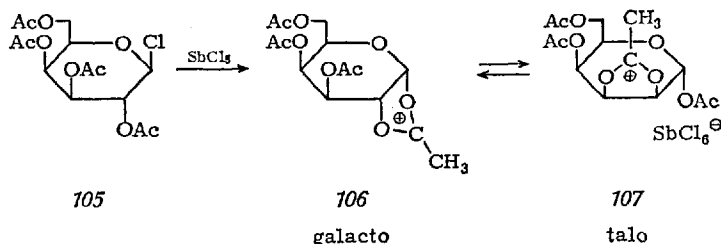


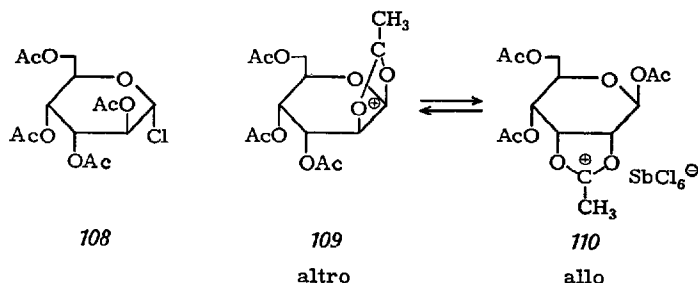
Tabelle zu **105** bis **107**. Gleichgewichtsverteilung zwischen den Ionen $106 \rightleftharpoons 107$

	Lösungs- mittel	Temp. [°C]	Galakto [%]	talo [%]
Reaktion 105 zum Salz	CCl_4	50	35	65
Reaktion 105 zum Salz	$\text{ClH}_2\text{CCH}_2\text{Cl}$	25	22	78
Äquilibrierung	CH_3NO_2	-20	35	65
Äquilibrierung	CH_3CN	-20	72	28

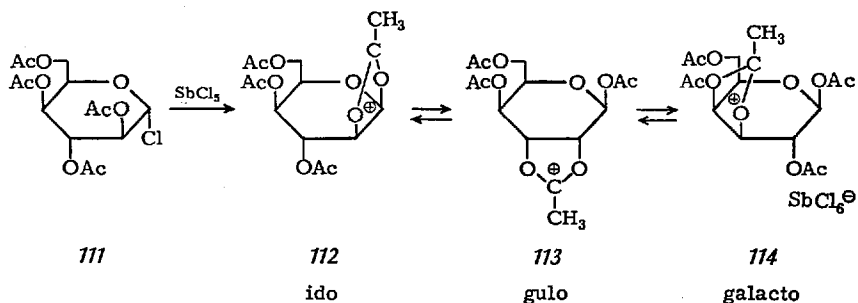
Diese Acyloxonium-Umlagerung stellt ein gutes Verfahren dar, um D-Talose aus D-Galaktose zu gewinnen ³³⁾. Danach wird **105** mit SbCl_5 in CCl_4 zum Salzgemisch **106** + **107** umgesetzt. Dieses wird hydrolysiert und durch Nachacetylieren in die Pentaacetate überführt. Aus der Mischung kristallisiert dann weitgehend die Pentaacetyl- α -D-talopyranose aus, die aus reiner α -Form besteht. Der Galaktose-Anteil wird dagegen beim Nachacetylieren in ein α,β -Gemisch umgewandelt, da C-1 bei der Hydrolyse frei wird.

Tetraacetyl- α -D-altropyranosylchlorid **108** reagiert mit SbCl_5 zum Ion **109**, welches ebenfalls nur einen Umlagerungsschritt zum allo-Ion

110 vollführen kann. Man erhält daher bei der Reaktion von 108 ein Salzgemisch, welches zu 54% aus der altro-Verbindung 109 und zu 39% aus der allo-Verbindung 110 besteht ³⁰). Bei diesem Gleichgewicht $109 \rightleftharpoons 110$ wird also umgekehrt wie bei dem Gleichgewicht $106 \rightleftharpoons 107$ das 1,2-O-Acetoxonium-Ion leicht bevorzugt.



Tetraacetyl- α -D-idopyranosylchlorid 111 reagiert ebenfalls mit SbCl_5 in CCl_4 bei 50°C zu einem Acetoxonium-Salz, welches ein Gemisch aus den SbCl_6^- -Salzen der Ionen 112, 113 und 114 darstellt ³⁴). Die Zusammensetzung des Salzes, die auf Grund der Darstellungsbedingungen etwa dem Gleichgewichtswert der Ionen $112 \rightleftharpoons 113 \rightleftharpoons 114$ entsprechen sollte, beträgt: 26% ido-Ion 112, 3% gulo-Ion 113 und 71% galakto-Ion 114 ³⁴). Die Verhältnisse bei der Idose sind in gewissem Maße mit der Xylose vergleichbar. Sowohl in 111 wie in 97a stehen die Substituenten an C-1, C-2, C-3 und C-4 alle axial. Die Zusammensetzung des aus 97a unter analogen Bedingungen hergestellten Acetoxonium-Salzes war: 35% xylo-Ion 100a, 7% lyxo-Ion 101a und 58% arabino-Ion 102a ^{29,30}). Es ist zu erkennen, daß der Anteil an sich entsprechenden Ionen recht ähnlich ist.

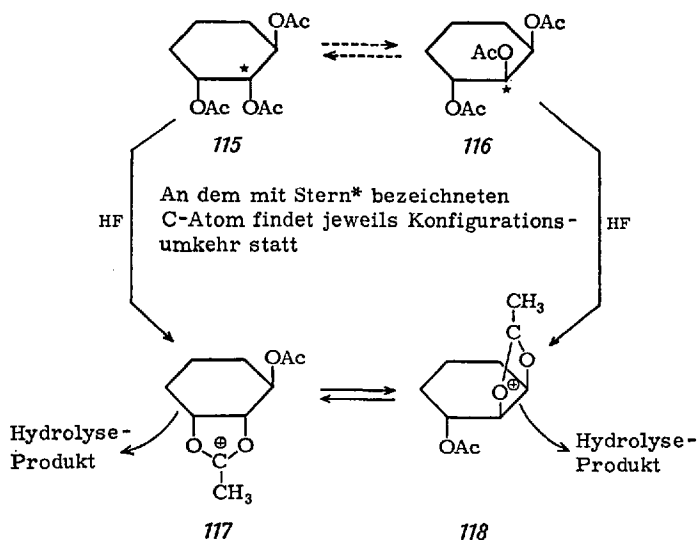


D. Umlagerung von Polyolestern in flüssigem Fluorwasserstoff

1. Umlagerung von Cycliten

Hedgley und Fletcher ^{35,36)} fanden, daß beim Auflösen und Stehenlassen von Cyclit-acetaten und 1,5-Anhydro-glycit-acetaten in flüssigem HF Isomerisierungen auftreten. Diese Isomerisierungen dürften über Acetoxonium-Ionen ablaufen, die, wie in Kap. A. 3 gezeigt wurde, in flüssigem HF aus Diacetyl-cis-diol-Gruppierungen verhältnismäßig leicht gebildet werden können.

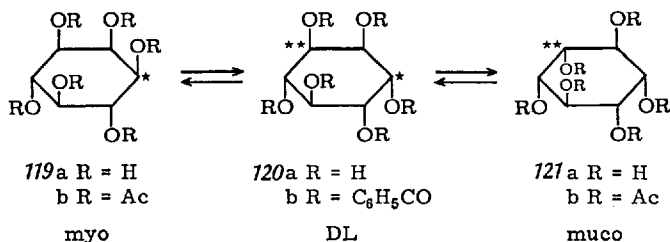
Bei Vorliegen geeigneter stereochemischer Formen reagieren die Acyloxonium-Ionen unter intramolekularer Nachbargruppenreaktion zu den entsprechenden Isomerisierungsprodukten weiter. Acyloxonium-Salze sind in der Regel aus flüssigem HF nicht isolierbar (vgl. Kap. A 3), doch konnten in der Monosaccharid-Reihe (Kap. E) die als Zwischenprodukte auftretenden Acyloxonium-Verbindungen NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Die HF-Isomerisierung liefert häufig komplexe Reaktionsgemische, da in HF parallel partielle oder vollständige Entacetylierungen stattfinden. Bei günstigen Gleichgewichtsverhältnissen läßt sich die Reaktion zur Gewinnung von seltenen Isomeren heranziehen.



Die HF-Isomerisierung weist eine bemerkenswerte Stereospezifität auf. Allgemein erfolgt Isomerisierung stets an cis-trans-1,2,3-Triolester-Gruppierungen vom Typ 115, wobei nur die Acyloxy-Gruppe am middle-

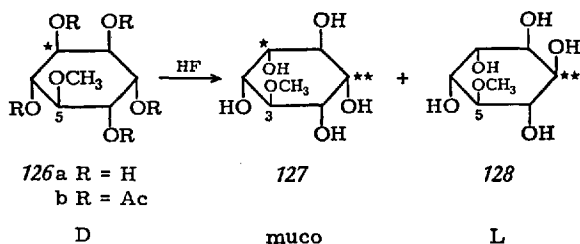
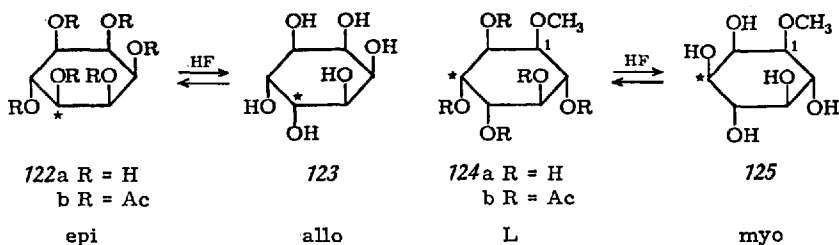
ren C-Atom in der Konfiguration umgekehrt wird ^{35,36}). In einer Brutto-reaktion würde dann **115** zu **116** und umgekehrt isomerisiert. Auf Grund der Ergebnisse an Modells-substanzen kann man annehmen, daß die cis-1,2-Diolester-Anordnung in **115** jeweils in HF unter Abspaltung eines Mols Säure zum Acetoxonium-Ion **117** reagiert. Dieses lagert gemäß der Stabilität der Ionen im Gleichgewicht $117 \rightleftharpoons 118$ in **118** um. Unter den Hydrolyseprodukten des Ansatzes wird dann nicht umgelagertes Produkt aus **117** und umgelagertes aus **118** gefunden. Von **116** aus kann die Isomerisierung rückläufig über **118** erfolgen. Dieser Mechanismus erklärt die gefundene Stereospezifität der Umlagerung. Ein anfangs von *Hedgley* und *Fletcher* ^{35,36}) angegebener Mechanismus, der als Primärstufe ein Siebenring-Carboxonium-Ion annimmt, das in einer trans-Reaktion geöffnet werden soll, widerspricht den in Kap. A 3 angegebenen Befunden ^{8,15}).

Nach dem geschilderten Reaktionsschema verläuft die Isomerisierung bei den verschiedensten Inosit-Derivaten. Myo-Inosit-hexaacetat **119b** liefert nach der HF-Reaktion und Hydrolyse ein Gemisch aus myo-Inosit **119a**, D,L-Inosit **120a** und muco-Inosit **121a**, in dem muco-Inosit **121a** überwiegt und D,L-Inosit **120a** den kleinsten Anteil ausmacht ³⁵). Die Konfigurationsumkehr gemäß $115 \rightarrow 116$ führt zunächst zu D,L-Inosit, welcher entsprechend zum muco-Inosit weiter reagiert. Die Umkehrbarkeit der Umsetzung zeigt sich daran, daß bei der HF-Reaktion des D,L-Inosit-hexabenzoats **120b** oder muco-Inosit-hexaacetats **121b** und anschließender Hydrolyse ebenfalls ein Gemisch aus **119a**, **120a** und **121a** erhalten wird ³⁵). Die HF-Reaktion von epi-Inosit-hexaacetat **122b** und nachfolgende Hydrolyse ergeben eine Mischung aus epi-Inosit **122a** und allo-Inosit **123** ³⁵).

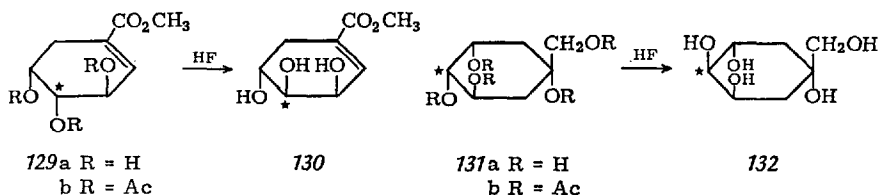


Aus 5-O-Methyl-D-inosit-pentaacetat **126b** werden nach HF-Behandlung und Hydrolyse 3-O-Methyl-muco-Inosit **127** und 5-O-Methyl-D,L-inosit **126a** + **128** isoliert ³⁵). Die D-Inosit-Verbindung **126b** isomerisiert offensichtlich zur muco-Verbindung **127** und diese zur L-Verbindung **128**, so daß neben **127** das Racemat **126a** + **128** anfällt. Aus 1-O-Methyl-L-

inosit-pentaacetat **124b** konnte durch HF-Isomerisierung in 30% Ausbeute L-1-O-Methyl-myo-inosit **125** erhalten werden ³⁵⁾.



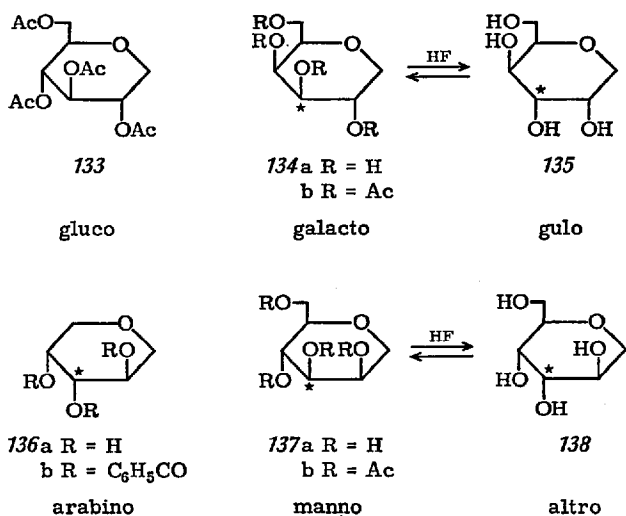
Erfolgreich läßt sich die HF-Isomerisierung bei der Umlagerung des leicht zugänglichen Triacetats des rac.-4-Epishikimisäuremethylesters **129b** anwenden. Rac.-Shikimisäuremethylester **130** kann man in 80% Ausbeute neben 16% von **129a** kristallisiert isolieren ³⁷⁾. Durch HF-Isomerisierung des Reduktionsproduktes der Chinasäure **131b** wurde die Verbindung **132** gewonnen ³⁸⁾.



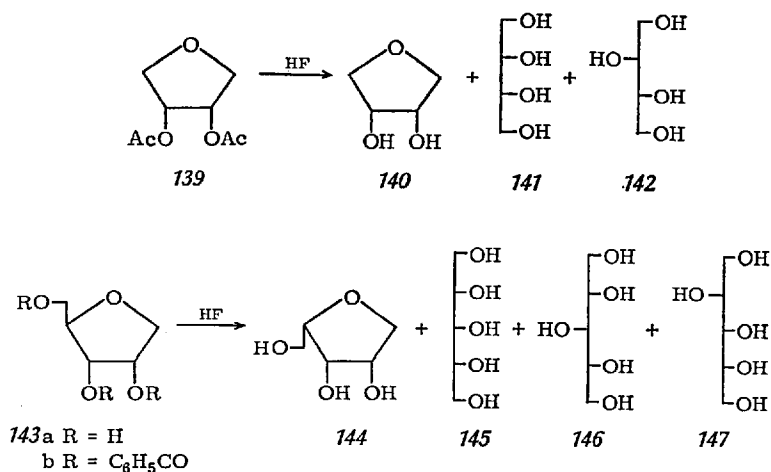
2. Umlagerung von 1,5-Anhydro-glyciten, 1,4-Anhydro-glyciten und Glyciten

Die HF-Isomerisierung der 1,5-Anhydro-glycite verläuft nach dem gleichen Prinzip wie bei den Cycliten, in dem eine cis-trans-Gruppierung **115** sich in **116** umlagert. 1,5-Anhydro-D-sorbit-tetraacetat **133** besitzt

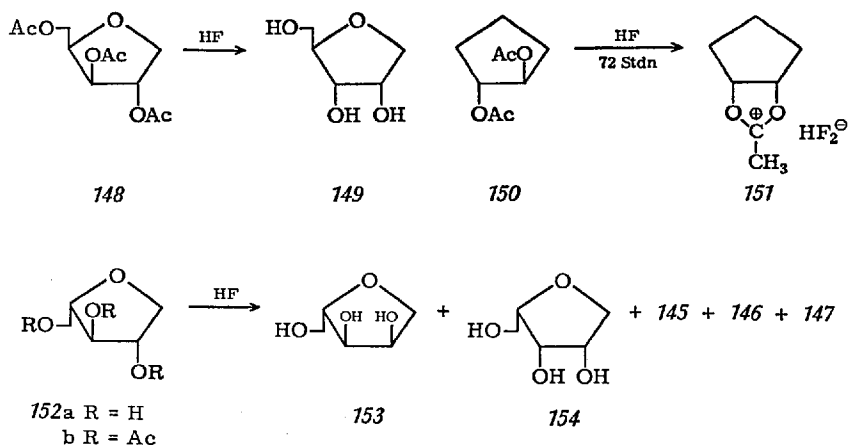
keine cis-ständigen Acetoxy-Gruppen, so daß hier die HF-Isomerisierung nicht angreifen kann. Die Verbindung ist daher in HF stabil ³⁶⁾. 1,5-Anhydro-D-galaktit-tetraacetat **134b** wird wie erwartet am C-3 isomerisiert. Nach der Hydrolyse werden 1,5-Anhydro-D-galaktit **134a** und 1,5-Anhydro-D-gulit **135** zu gleichen Teilen erhalten ³⁶⁾. 1,5-Anhydro-D-mannit-tetraacetat **137b** isomerisiert mit HF ebenfalls am C-3. Der isolierte Anteil an manno-Verbindung **137a** (84%) ist dabei erheblich höher als der an altro-Verbindung **138** (16%) ³⁶⁾. Beim 1,5-Anhydro-D-arabtribenzoat **136b** führt die am C-3 zu erwartende Umlagerung infolge der Symmetrie der Verbindung zum identischen Produkt. Nach HF-Behandlung von **136b** und Entacylierung wird daher nur das Produkt **136a** erhalten ³⁶⁾.



Die Reaktion von peracylierten 1,4-Anhydro-glyciten mit HF verläuft überaus komplex und führt neben entacylierten Produkten häufig zu isomerisierten offenkettigen Verbindungen. So gibt die Reaktion von 1,4-Anhydro-erythrit-diacetat *139* mit HF ein Gemisch aus *140*, *141* und *142* ³⁹⁾. 1,4-Anhydro-D-ribit-tribenzoat *143b* liefert nach der HF-Reaktion ein Gemisch aus *143a*, *144*, *145*, *146* und *147* ³⁹⁾. Einzig die Umsetzung von 1,4-Anhydro-D-xylit-triacetat *148* mit HF verläuft einheitlicher und liefert als einziges Umlagerungsprodukt 1,4-Anhydro-D-ribit *149* ³⁹⁾. Bei dieser Reaktion wäre es denkbar, daß sich in HF ein 3,5-Acetoxyonium-Ion (Dioxanylium-Ring) bildet, das durch Nachbargruppenreaktion der Acetoxy-Gruppe an C-2 geöffnet wird, wodurch die ribo-Konfiguration



entsteht. 1,4-Anhydro-D-arabit-triacetat $152b$ mit seiner all-trans-Konfiguration liefert mit HF ein komplexes Gemisch von $152a$, 153 , 154 , 145 , 146 und 147 ³⁹⁾. Zu der Bildung von 153 und 154 ist zu bemerken, daß beim Cyclopentan-System – und nur bei diesem – auch eine langsame Reaktion von trans-1,2-Diacetoxy-Gruppierungen in HF beobachtet worden ist. So reagiert Diacetyl-trans-1,2-cyclopentandiol 150 mit HF in 72 Stunden zum Acetoxonium-Ion 151 , also unter Überführung eines trans-Diols 150 in ein cis-Diol 151 ⁸⁾. Die Bildung von 153 und 154 könnte möglicherweise auf diesem Wege ablaufen. 1,4-Anhydro-D-sorbit-tetraacetat reagiert mit HF unübersichtlich zu 1,4-Anhydro-sorbit, 1,4-Anhydro-mannit, Galaktit, Sorbit, Idit und Mannit ³⁹⁾.



Offenkettige Glycit-acetate liefern bei der Einwirkung von HF neben Entacetylierungsprodukten komplexe Isomeren-Gemische. Dies ist verständlich, da sich bei derart flexiblen Systemen intermediär gebildete 1,3-Dioxolanylium- und 1,3-Dioxanylium-Kationen in vielfältiger Weise umlagern können. Aus D,L-Arabit-pentaacetat wird ein Isomeren-Gemisch von D,L-Arabit, Xylit und Ribit erhalten ⁴⁰⁾. Bei der HF-Reaktion von Hexit-hexaacetaten wurden die folgenden Isomerisierungsprodukte nachgewiesen ⁴⁰⁾:

Hexaacetat	Nachgewiesene Hexite			
von	Galaktit	Sorbit	Idit	Mannit
Galaktit	+	+	+	+
D-Sorbit	—	+	+	—
D-Mannit	+	+	+	+

E. Umlagerung von Monosaccharidestern in flüssigem Fluorwasserstoff^{a)}

1. Umlagerung von Pentosen und Hexosen

Die an Modellsubstanzen (Kap. A 3) und Cycliten (Kap. D 1) beobachteten Grundreaktionsprinzipien, nach denen cis-1,2-Diolester mit HF Acyloxonium-Ionen bilden und bei cis-trans-1,2,3-Trioestern das primär gebildete cis-Acyloxonium-Ion eine Acyloxonium-Umlagerung eingehen kann, wodurch die Konfiguration am mittleren C-Atom umgekehrt wird, sollten auch auf Monosaccharidester anwendbar sein. Monosaccharidester besitzen jedoch am C-1 eine reaktionsfähige Abgangsgruppe, die einerseits mit HF unter Substitution zu 1-Fluorzuckern reagieren und andererseits in HF bereits zu 1,2-Acyloxonium-Verbindungen abgespalten werden kann, von denen dann primär Acyloxonium-Umlagerungen ausgehen. Es ist verständlich, daß sich hieraus eine komplizierte Folge von Reaktionswegen ergibt.

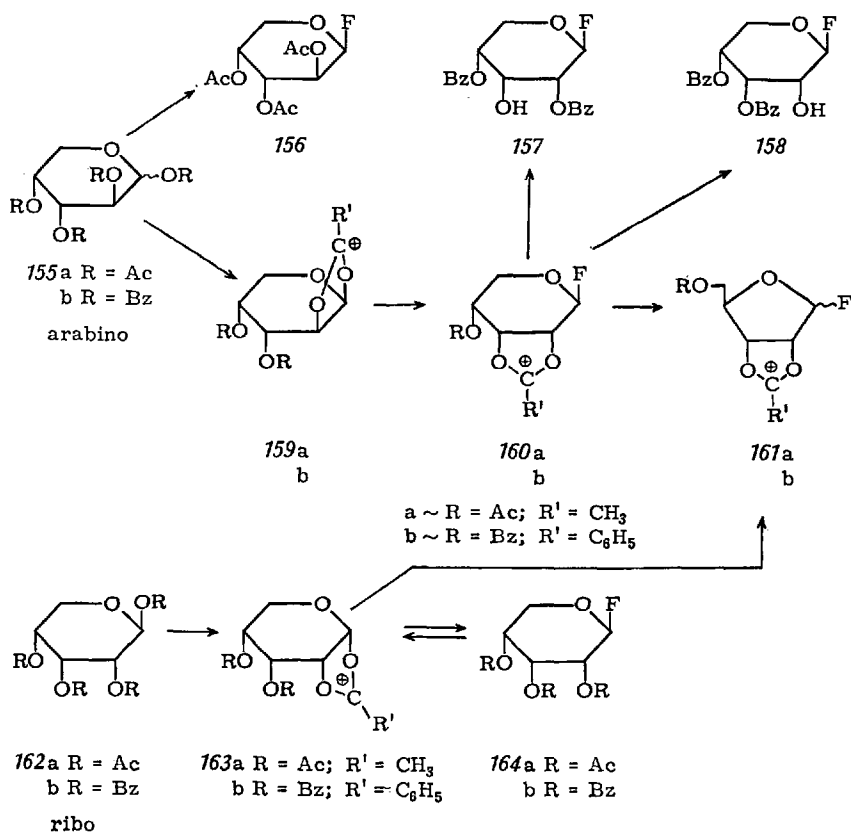
Die Reaktionen von Monosaccharidestern in HF wurden von C. Pedersen ⁴¹⁻⁵²⁾ sehr intensiv untersucht. Hierbei war es von großem Wert, daß neben einer Produktanalyse der Umwandlungsprodukte, eine NMR-spektroskopische Verfolgung der Reaktionen gelang. Die Messung ist direkt im Reaktionsmilieu HF in einem [®]Teflon-Röhrchen ausführbar ¹⁵⁾.

^{a)} Herrn Dr. C. Pedersen, Kopenhagen, danken wir sehr für die Diskussion dieses Kapitels und für die Übermittlung noch unveröffentlichter Ergebnisse.

Die als Zwischenprodukte auftretenden Acyloxonium-Ionen konnten so NMR-spektroskopisch nachgewiesen und ihre Spektren analysiert werden.

Tetra-O-benzoyl- β -L-arabinopyranose **155b** liefert bei 6-stündiger HF-Einwirkung 36% Di-O-benzoyl- β -L-ribopyranosylfluorid **157** als Isomerisierungsprodukt ⁴¹). Diese Reaktion wurde jetzt NMR-spektroskopisch an der D-Arabinose untersucht ⁴²). Tetra-O-acetyl- α -D-arabinopyranose **155a** bildet in HF sofort die isolierbare β -Fluor-Verbindung **156** ⁴²). Beim Stehen in HF (80 Stunden, 20 °C) folgen unübersichtliche Umwandlungen vermutlich über **159a**, **160a** bis schließlich zum Ion **161a**, dessen NMR-Spektrum bekannt ist ⁴³).

Die Tetra-O-benzoyl- β -D-arabinopyranose **155b** bildet beim Lösen in HF unmittelbar die Benzoxonium-Verbindung **159b** und keinen Fluor-zucker ⁴²). Dieser wird erst beim sofortigen Aufarbeiten der Lösung



gebildet, wobei dann Tri-O-benzoyl- α -D-arabinosylfluorid entsteht ^{41,42}. Läßt man die HF-Lösung von *155b* stehen (24 Stunden, 0 °C), so folgt Acyloxonium-Umlagerung von *159b* zur ribo-Verbindung *160b*. Hydrolyse dieser Lösung liefert die beiden Dibenzoate *157* in 35% und *158* in 22% Ausbeute ^{41,42}. Beim noch längeren Aufbewahren in HF (6 Tage, 20 °C) reagiert *160b* in unbekannter Weise weiter unter Ringkontraktion zu *161b* ⁴²).

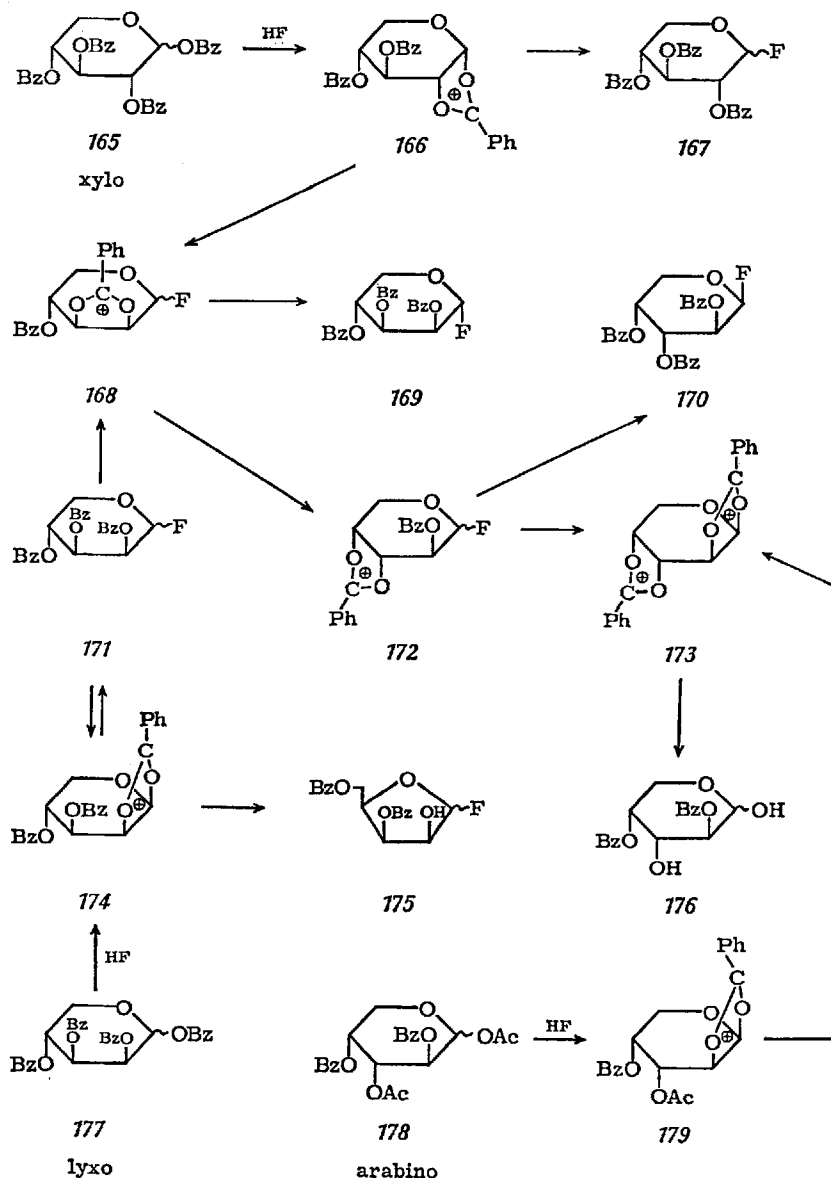
Tetra-O-acetyl- β -D-ribopyranose *162a* reagiert in HF sofort zur Fluor-Verbindung *164a* ⁴². Beim längeren Stehen in HF (5 Tage, 20 °C) bildet *162a* schließlich über *163a* auch *161a* ⁴². Die Tetra-O-benzoyl- β -D-ribopyranose *162b* ergibt dagegen beim Lösen in HF unmittelbar die Benzoxonium-Verbindung *163b* ⁴²), was zeigt, daß am C-1 auch trans-1,2-Diolester-Gruppierungen leicht unter Acyloxonium-Ion-Bildung reagieren. Bei der Aufarbeitung der Lösung von *163b* wird die β -Fluor-Verbindung *164b* isoliert ⁴⁴. Beim Auflösen von *164b* in HF wird das Benzoxonium-Ion *163b* augenblicklich zurückgebildet ⁴²). Offenbar ist die Fluorverbindung *164b* in HF nicht beständig. Beim längeren Stehen von *163b* in HF (6 Tage, 20 °C) entsteht das Ringkontraktionsprodukt *161b* ⁴²). Durch Hydrolyse sind hieraus insgesamt 44% Ribofuranose-Derivate zu erhalten (12% 3,5-Dibenzoyl- α -D-ribofuranosylfluorid und 32% 2,5- und 3,5-Dibenzoyl- β -D-ribofuranosylfluorid) ⁴².

Tetra-O-acetyl- α -D-xylopyranose setzt sich mit HF schnell zum Tri-O-acetyl- α,β -D-xylopyranosylfluorid um, das primär in der HF-Lösung vorliegt und beim längeren Stehen in HF in noch nicht geklärter Weise umgewandelt wird ⁴⁵). Tetra-O-benzoyl- α - oder - β -D-xylopyranose *165* liefert dagegen beim Lösen in HF sofort das NMR-Spektrum des Benzoxonium-Ions *166* ⁴⁵). Beim schnellen Aufarbeiten der Lösung wird die Fluorverbindung *167* erhalten ⁴⁶). In der Lösung liegt vermutlich ein Ionenpaar des Kations *166* mit HF_2^- vor, das beim Konzentrieren der Lösung zu *167* zusammentritt.

Nach 20stündigem Stehen der HF-Lösung des Benzoxonium-Ions *166* ist eine vollständige Umwandlung eingetreten und das NMR-Spektrum zeigt, daß als Hauptprodukt das Dikation *173* vorliegt ^{45,46}). Dieses Ion ist recht stabil, denn beim weiteren Stehen der Lösung treten keine wesentlichen Veränderungen im NMR-Spektrum auf. Die Hydrolyse der Lösung liefert in 47% Ausbeute die 2,4-Di-O-benzoyl-D-arabino-pyranose *176* ⁴⁶).

Die Bildung des Dikations *173* erfolgt durch Acyloxonium-Umlagerung des xylo-Ions *166* zum lyxo-Ion *168*, welches sich weiter zum arabino-Ion *172* umlagert ⁴⁵). Dieses spaltet ein Fluoranion ab zum Dikation *173*. Nach Abtrennung von *167* konnten aus dem nachbenzoylierten Hydrolysegemisch in kleiner Ausbeute die Tribenzoate *169* (lyxo-Form, 14,5%) und *170* (arabino-Form, 4,5%) isoliert werden ⁴⁶). *169* sollte aus

einem Dibenzoat, das durch Hydrolyse von 168 freigesetzt wird, entstehen, während 170 aus einem Dibenzoat, das aus der Hydrolyse des Ions 172 hervorgeht, gebildet wird. Damit ist die Existenz der beiden Ionen 168 und 172 als Zwischenprodukte nachgewiesen.

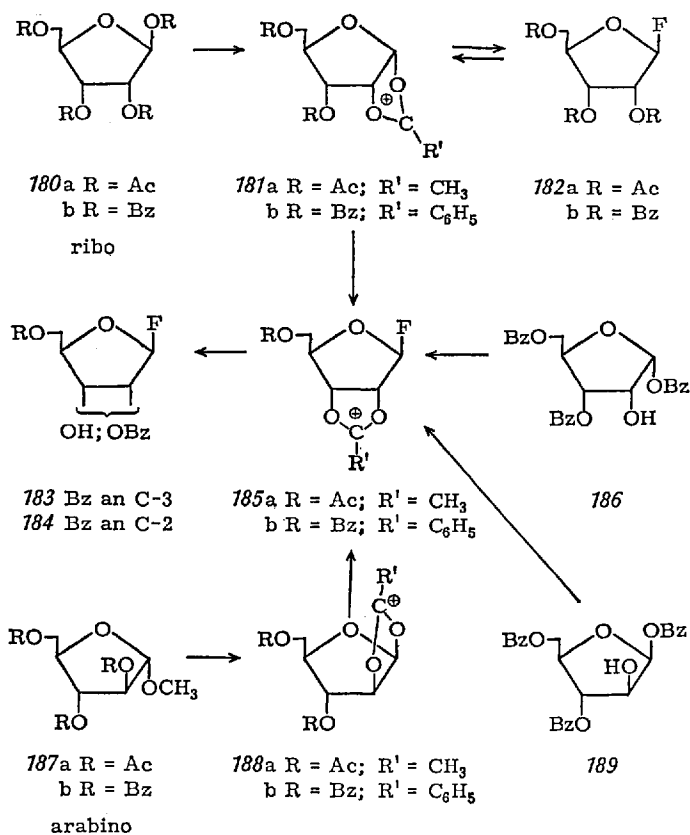


Wie bei der xylo-Verbindung reagiert Tetra-O-acetyl-D-lyxopyranose in HF schnell zum Tri-O-acetyl- α,β -D-lyxopyranosylfluorid, während Tetra-O-benzoyl- α -D-lyxopyranose 177 in HF-Lösung sofort das Benzoxonium-Ion 174 ausbildet und erst beim schnellen Aufarbeiten die Fluor-Verbindung 171 isoliert werden kann ⁴⁵⁾. Zwischen dem Ion 174 und 171 besteht vermutlich ein Gleichgewicht. Beim längeren Stehen (29 Stunden) reagiert die cis-Dibenzoxy-Gruppierung in 171 zum Ion 168, das sich wie bei der Reaktion der Xylose über 172 in das Dikation 173 umlagert. Dieses ist NMR-spektroskopisch auch hier als Hauptprodukt nachweisbar ⁴⁵⁾. Die Hydrolyse liefert 16% des Dibenzoates 176 ⁴⁷⁾. Die Bildung des Kations 168 aus 171 ist als cis-Abspaltungsreaktion jedoch eine langsamere Reaktion als die Bildung von 168 aus 166 durch Nachbargruppenreaktion in der xylo-Reihe. Als Konkurrenzreaktion kann daher in der lyxo-Reihe in erheblichem Maße eine Reaktionsfolge wirksam werden, die unter Ringverengung zu Furanose-Derivaten 175 führt und die vermutlich vom Ion 174 ausgeht. Als Methyl- α -D-lyxofuranosid (8,5%) ließen sich die Furanose-Derivate 175 charakterisieren ⁴⁷⁾.

Das offenbar stark begünstigte Dikation 173 läßt sich als Hauptprodukt auch aus dem arabino-Derivat 178 in HF in 24 Stunden erhalten ⁴²⁾. Die Reaktion verläuft über das Ion 179, aus dem in einer cis-Diol-Reaktion jetzt bevorzugt Essigsäure zu 173 und nicht Benzoesäure abgespalten wird. Die Hydrolyse liefert das erwartete Dibenzoat 176 ⁴²⁾.

Auch mit Pentofuranose-Derivaten wurde die Reaktion mit HF untersucht. Ribofuranose-tetraacetat 180a und -tetrabenzoat 180b reagieren beim Lösen in HF sofort zu den Acyloxonium-Verbindungen 181a und 181b ⁴³⁾. Beim schnellen Aufarbeiten werden hieraus die β -Fluorverbindungen 182a und 182b erhalten ⁴³⁾. Beide Fluorverbindungen sind jedoch in HF nicht stabil und bilden beim Lösen in HF sofort die Ionen 181a und 181b zurück. Beim Stehen in HF (1–3 Tage, 20 °C) lagern die Ionen 181a und 181b zu den fluor-haltigen Ionen 185a und 185b um. Bei der Benzoyl-Verbindung 185b konnte nach der Hydrolyse in 44% ein Gemisch der beiden zu erwartenden Dibenzoate 183 und 184 isoliert werden ⁴³⁾. Das Tribenzoat 186 reagiert in HF (20 Stunden, 20 °C) ebenfalls zu dem Benzoxonium-Ion 185b. Diese Reaktion verläuft über das 3,5-Di-O-benzoyl- β -D-ribofuranosylfluorid 183, welches nach kurzer Zeit in der HF-Lösung von 186 nachgewiesen werden kann ⁴³⁾.

Methyl- α -D-arabinofuranosid-triacetat 187a und -tribenzoat 187b gehen überraschenderweise auch sofort nach dem Lösen in HF in die Ionen 188a bzw. 188b über ⁴³⁾. Diese Reaktion zeigt besonders deutlich, daß bei Monosacchariden trans-1,2-Diol-Gruppierungen, wenn sie sich am C-1 und C-2 befinden, äußerst leicht durch HF in Acyloxonium-Ionen überführt werden können. Beim Stehen in HF (24 Stunden) lagern sich



188a und 188b in die Ionen 185a bzw. 185b um, denn die erhaltenen NMR-Spektren in HF sind mit dem Endprodukt aus den ribo-Verbindungen 180a und 180b identisch. Auch das arabino-Tribenzoat 189 bildet in HF beim Stehen das Ion 185b⁴³⁾.

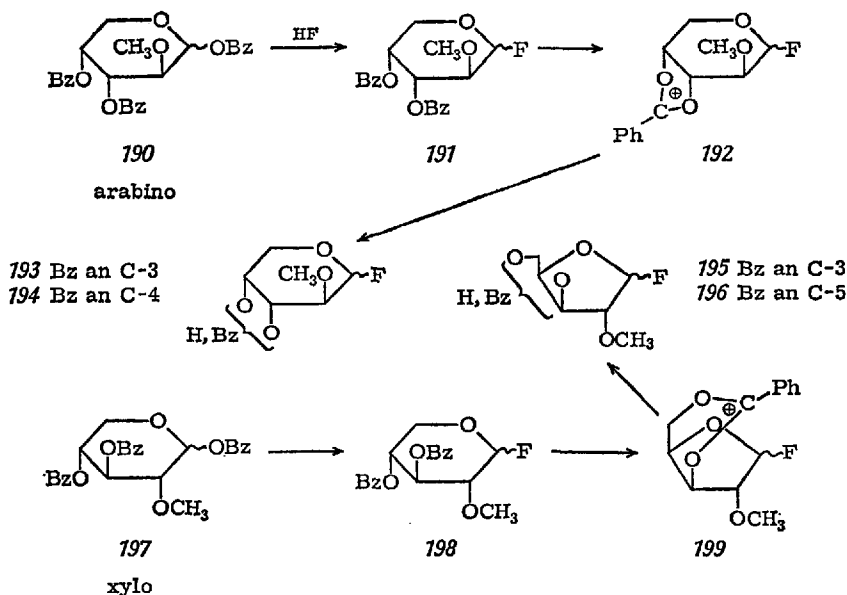
Bei der 20-stündigen Reaktion von Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose mit HF wird Tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosylfluorid nur in sehr kleiner Menge gebildet⁴⁸⁾. Um die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches zu klären, wurde dieses mit NaOCH₃ in Methanol umgesetzt. Als Reaktionsprodukte konnten 28% Methyl- β -D-mannopyranosid und 11% 1,6-Anhydro- β -D-altropyranose isoliert werden. Ferner wurden Methyl- α -D-altropyranosid, Methyl- β -D-glucopyranosid und 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose nachgewiesen⁴⁸⁾. Es findet offenbar eine weitgehende Umlagerung der gluco-Konfiguration in die manno- und alto-Konfiguration statt. Penta-O-acetyl- α -D-mannopyranose wurde in gleicher Weise

20 Stunden in HF stehengelassen und das Reaktionsprodukt mit NaOCH_3 umgesetzt. Aus der Reaktionsmischung wurden 30% Methyl- α -D-mannopyranosid, 7% Methyl- α -D-altropyranosid, 12% 1,6-Anhydro- β -D-altropyranose und 1,5% Methyl- α -D-idopyranosid isoliert ⁴⁹⁾. Eine genaue NMR-Untersuchung der Reaktionsfolgen in der gluco- und manno-Serie steht noch aus.

2. Umlagerung von selektiv blockierten Pentosen und Hexosen

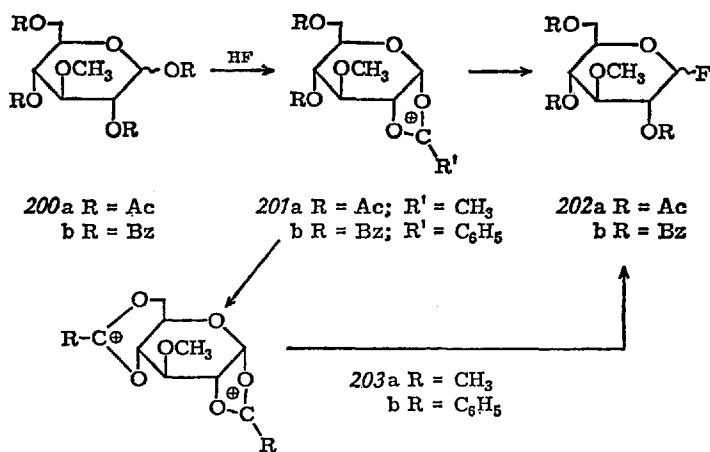
Selektiv methylierte Monosaccharid-Derivate sind zur Untersuchung der HF-Reaktion gut geeignet, da die O-Methyl-Gruppe in HF stabil ist und man so in der Lage ist, die Acyloxonium-Umlagerung an bestimmten Stellen zu blockieren. Die 2-O-Methyl-Pentose-Derivate **190** und **197** können nicht in einer Primärreaktion ein 1,2-Benzoxonium-Ion bilden. Die arabino-Verbindung **190** liefert in HF nach 5 min den Fluor-Zucker **191** ⁴⁵⁾. Nach weiteren 24 Stunden in HF hat die cis-Diol-Gruppierung am C-3 und C-4 zum Benzoxonium-Ion **192** reagiert. Als Hydrolysenprodukte von **192** erhält man die beiden mono-Benzoate **193** und **194** ⁴⁵⁾. Ringkontraktionsprodukte werden hierbei nicht beobachtet.

Die xyl-Verbindung **197** liefert in HF nach 5 Min. den Fluor-Zucker **198** ⁴⁵⁾. Dieser besitzt im Gegensatz zu **191** keine cis-Diol-Gruppierung.



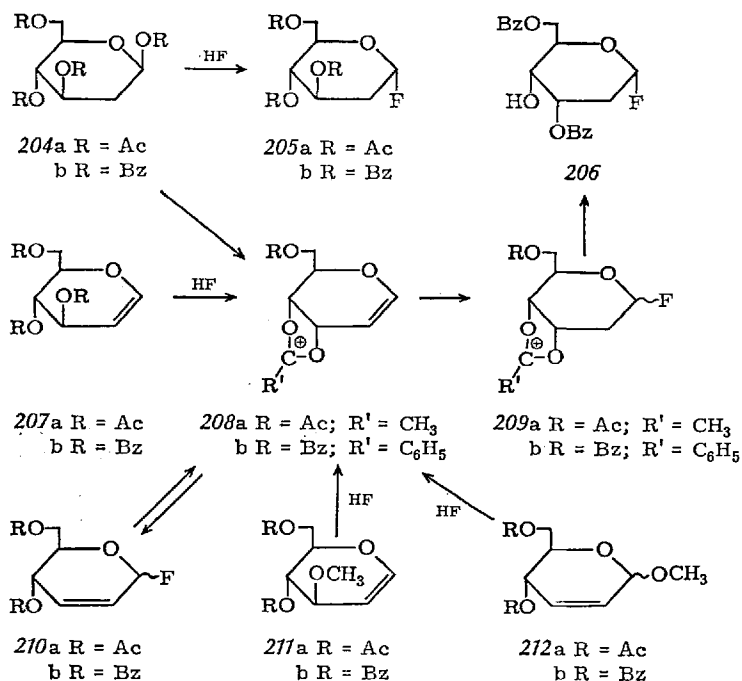
Nach 24 Stunden in HF wird jetzt als Hauptprodukt das Furanose-Ion **199** NMR-spektroskopisch nachgewiesen. Die Hydrolyse liefert entsprechend die beiden mono-Benzoate **195** und **196** ⁴⁵⁾. Der genaue Verlauf der Ringkontraktionsreaktion von **198** zu **199** ist noch nicht geklärt. 1,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-2-O-methyl- β -D-glucopyranose reagiert bei kurzer HF-Einwirkung in 81% zum 3,4,6-Tri-O-benzoyl-2-O-methyl- α -D-glucopyranosylfluorid ⁵⁰⁾. Dieses ist relativ stabil, denn es läßt sich auch nach 24-stündiger HF-Einwirkung noch zu 42% isolieren. Als Nebenprodukte der Langzeitreaktion wurden nach der Hydrolyse die Ringkontraktionsprodukte 3,5-Di-O-benzoyl- und 3,6-Di-O-benzoyl-2-O-methyl-D-gluco-furanosylfluorid isoliert ⁵⁰⁾. Bei der gluco-Verbindung tritt demnach wie bei der xylo-Verbindung entsprechend dem Schritt **198** $\rightarrow$ **199** eine Umwandlung in Furanose-Ionen ein.

Das Tetraacetat der 3-O-Methyl-D-glucopyranose **200a** liefert beim Auflösen in HF sofort ein NMR-Spektrum des Fluorzuckers **202a** ⁴⁵⁾. Das Tetrabenzoat **200b** dagegen bildet beim Auflösen in HF sofort das Benzoxonium-Ion **201b** ⁴⁵⁾. Erst beim Aufarbeiten wird durch Zusammen-treten des vermutlich vorhandenen Ionenpaares die Fluorverbindung **202b** isoliert ⁵¹⁾. Eine Nachbargruppenreaktion ist bei dem Ion **201** nicht mehr möglich, da die blockierte 3-O-Methylgruppe nicht reagieren kann. **201** ist daher relativ stabil. Nach 24-stündigem HF-Einwirken wird allerdings vom Acetat **200a** und Benzoat **200b** ein NMR-Spektrum erhalten, welches dem Dikation **203a** bzw. **203b** entspricht und welches durch Säureabspaltung aus **201a** bzw. **201b** gebildet sein sollte ⁴⁵⁾. Bei der Aufarbeitung der Lösung von **203** werden überraschend die Fluorzucker **202a** bzw. **202b** erhalten ⁴⁵⁾.

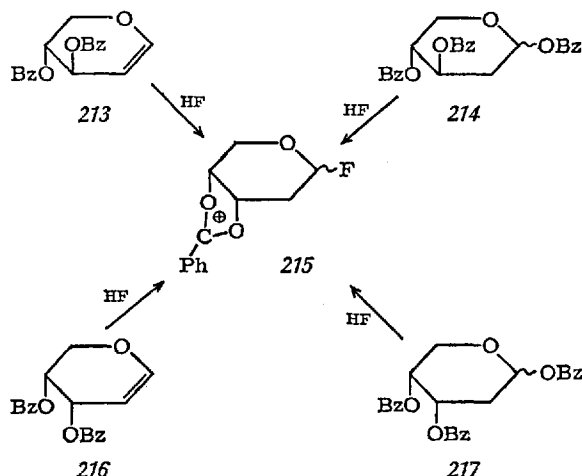


Tetra-O-benzoyl-2-desoxy- β -D-arabinohexopyranose **204b**, die eigentlich keine Acyloxonium-Ionen bilden sollte, ist in HF bei 20 °C überraschend instabil und ergibt in 3 Stunden einen schwarzen Teer ⁵²⁾. Bei -70 °C (20 min) liefert **204b** die Fluorverbindung **205b** ^{52,53)}. Bei -17 °C kann nach einstündiger HF-Einwirkung auf **204b** oder **205b** in 62% die ribo-Verbindung **206** isoliert werden ⁵²⁾. Das NMR-Spektrum der HF-Lösung spricht für die Anwesenheit des Ions **209b** in der Lösung. Die zunächst angenommene Bildung von **209b** durch Umlagerung eines 1,3-Benzoxonium-Ions ⁵²⁾ ließ sich nicht bestätigen ⁴⁵⁾. **209b** wird offenbar durch HF-Anlagerung an das als Zwischenprodukt auftretende ungesättigte Ion **208b** gebildet, welches seinerseits durch einen Eliminierungsschritt aus **204b** entsteht. Dies ergibt sich aus dem Befund, daß dann, wenn man **204b** in flüssigem Deuteriumfluorid umsetzt, ein Deuterium-Atom selektiv am C-2 von **206** eingebaut ist ⁴⁵⁾. Dieser Einbau sollte in dem Additionsschritt **208b** $\rightarrow$ **209b** geschehen.

Als Zwischenprodukte bei der Bildung von **208b** aus **204b** kommen die Verbindungen **207b** oder **210b** in Betracht. Die Acetate oder Benzoate von **207**, **211** und **212** reagieren mit größter Leichtigkeit in 5 Min. in HF bei -70 °C zum Ion **208a** bzw. **208b** ⁵⁴⁾. Bei sofortiger Hydrolyse wird



210a oder 210b isoliert ⁵⁴⁾. Nach 20stündigem Stehen in HF bei -70°C addieren 208a bzw. 208b HF zu den Ionen 209a oder 209b. Das Acetat 204a reagiert bei -70°C in 5 Min. zur Fluorverbindung 205a, in 24 Stunden bei -70°C ebenfalls über 208a zum Ion 209a ⁵²⁾. Die sehr große Bevorzugung des Ions 209 zeigt sich auch in der Pentose-Reihe. Die Verbindungen 213, 214, 216 und 217 bilden alle in HF das gleiche Benzoxonium-Ion 215 ⁴⁵⁾. Ringkontraktion zu Furanose-Derivaten wird bei den Versuchen in der 2-Desoxy-Serie nicht beobachtet ⁵²⁾.



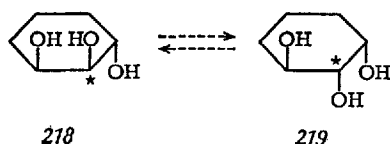
Bereits 1926 fand *Brauns*, daß bei längerer Einwirkung von HF auf Cellobiose-oktaacetat eine Umlagerung stattfindet ⁵⁵⁾. Er isolierte als Umlagerungsprodukt kristallines 4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-3,6-di-O-acetyl- α -D-mannopyranosylfluorid ⁵⁵⁾. Die Umlagerung der einen gluco-Einheit zur manno-Verbindung dürfte ähnlich wie die Umlagerung der Glucose erfolgen. Infolge der Blockierung der C-4'-Stellung kann jedoch außer Mannose kein weiteres Umlagerungsprodukt gebildet werden.

F. Umlagerung von Cycliten mit Essigsäure-Schwefelsäure

Mit dem Gemisch Essigsäure(95%ig)-Schwefelsäure (1,5%) wurde von *Angyal* ⁵⁶⁾ ein Reagenz gefunden, mit dem stereospezifische Isomerisierungen in der Cyclit-Reihe möglich sind. Es können dabei die acetylierten oder die freien Cyclite eingesetzt werden, da in dem Reaktionsgemisch

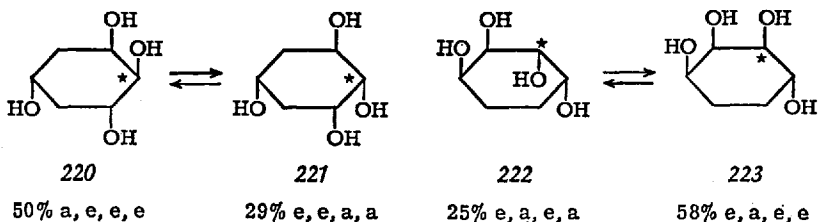
Acetylierungen und Entacetylierungen erfolgen. Wegen der hohen Reaktionstemperaturen (117 °C) und langen Reaktionszeiten (bis zu 12 Tagen) ist die Reaktion auf die Klasse der äußerst stabilen Cyclite beschränkt.

Die Stereospezifität der Essigsäure-Schwefelsäure-Isomerisierung entspricht derjenigen der HF-Isomerisierung. Es werden nur cis-trans-1,2,3-Triol-Gruppierungen vom Typ 278 umgelagert, wobei stets die mittlere Hydroxyl-Gruppe ihre Konfiguration zu 279 umkehrt. Der Mechanismus wird daher auch ähnlich sein. Aus der Diacetyl-cis-1,2-diol- oder Monoacetyl-cis-1,2-diol-Gruppierung bildet sich ein Acetoxonium-Ion wie 117, welches dann in einer Nachbargruppenreaktion zu 118 umlagert ⁵⁶).

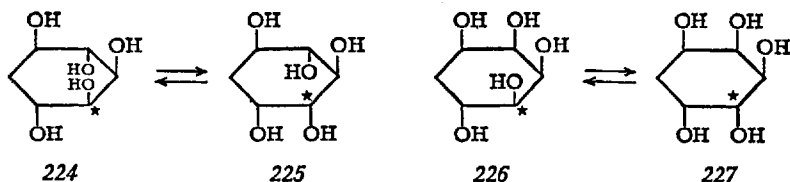


An dem mit Stern * bezeichneten C-Atom findet jeweils Umkehr der Konfiguration statt.

Ausgehend vom (1,2/3,5)-Cyclohexantetrol 220 oder (1,2,5/3)-Cyclohexantetrol 221 wird mit HOAc/H₂SO₄ (7 Stunden, 117 °C) ein Gleichgewichtsgemisch von 50% 220 und 29% 221 erhalten ⁵⁶). Die Isomerisierung des Tetrols 222 führt in 6 Tagen zu einem Gleichgewicht von 25% 222 und 58% 223 ⁵⁶). Die Analysen wurden stets gaschromatographisch durchgeführt ⁵⁷). Die Ergebnisse zeigen, daß die Gleichgewichtseinstellung bei der Isomerisierung von den freien Konformationsenergien der beteiligten Komponenten abhängig ist. Das mit 50% bevorzugte Tetrol 220 besitzt nur eine axiale Hydroxylgruppe (a,e,e,e) gegenüber dem benachteiligten (29%) Tetrol 221, das eine e,e,a,a-Konformation aufweist und so mit zwei axialen Hydroxylgruppen eine höhere Konformationsenergie besitzt ⁵⁶). Ähnlich enthält im anderen Gleichgewicht die bevorzugte Komponente (58%) 223 (e,a,e,e) nur eine, die benachteiligte (25%) 222 (e,a,e,a) zwei axiale Hydroxylgruppen.

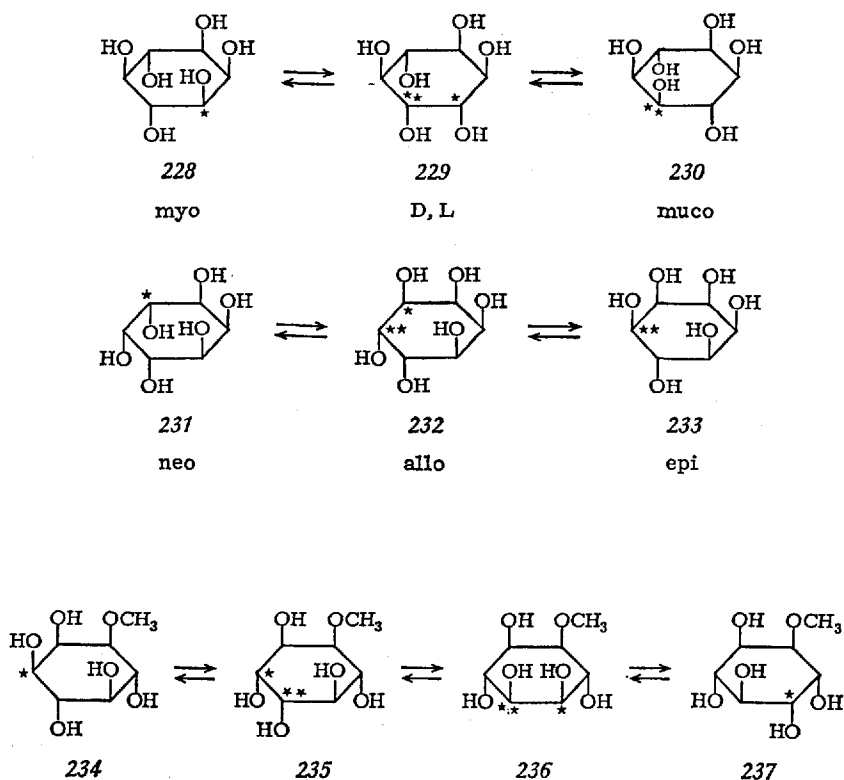


Quercit 224 und Viburnit 225 konnten beide zu einem Gleichgewichtsverhältnis von 39:54 isomerisiert werden ⁵⁶⁾. Die optische Aktivität der Verbindungen ging dabei nicht verloren. Die Cyclohexanpentole 226 und 227 lassen sich gegenseitig bis zum Verhältnis 24:64 isomerisieren (24 Stunden) ⁵⁶⁾. Die Isomerisierung der Cyclohexanpentole verläuft jedoch vielfach nicht so einheitlich, denn es treten weitere Isomere in geringen Mengen auf. (1,2,3,5/4)-Cyclohexanpentol liefert bei der HOAc/H₂SO₄-Reaktion ein äußerst komplexes Isomerengemisch ⁵⁶⁾.

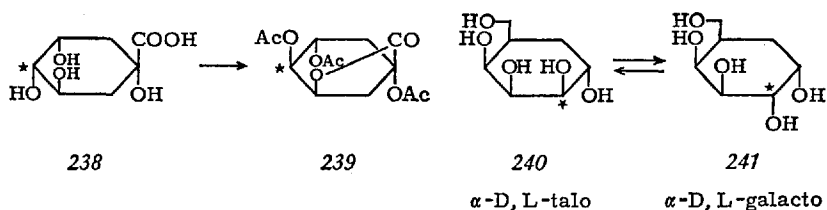


Die Inosite lassen sich bei 117 °C in 12 Tagen zu Gleichgewichtsgemischen isomerisieren. Die Reaktion verläuft streng stereospezifisch. So wird myo-Inosit 228 in zwei Umlagerungsschritten über D,L-Inosit 229 zu muco-Inosit 230 isomerisiert ⁵⁶⁾. Das Gleichgewichtsverhältnis $228 \rightleftharpoons 229 \rightleftharpoons 230$ beträgt 54:41:5. Ausgehend von neo-Inosit 231, allo-Inosit 232 oder epi-Inosit 233 kann mit HOAc/H₂SO₄ zwischen diesen drei Cycliten das zweite mögliche Gleichgewicht in der Inosit-Reihe eingestellt werden, wofür ein Verhältnis $231 \rightleftharpoons 232 \rightleftharpoons 233$ von 58:21:15 gefunden wurde ⁵⁶⁾. Diese letzte Reaktion kann zur Darstellung von neo-Inosit 231 aus epi-Inosit 233 benutzt werden, wobei dieser in 40% Ausbeute isolierbar ist ⁵⁶⁾. Scyllo-Inosit und cis-Inosit sind nicht zu isomerisieren, da sie keine cis-trans-1,2,3-Triol-Gruppierung besitzen ⁵⁶⁾. Aus den Gleichgewichtskonzentrationen der Isomerisierungsgemische ergeben sich die Differenzen zwischen den freien Enthalpien der einzelnen Inosite. Diese Enthalpie-Differenzen lassen sich ebenfalls aus den intramolekularen sterischen Wechselwirkungen der Substituenten am Cyclohexan-Ring errechnen. Zwischen beiden Werten wurde eine befriedigende Übereinstimmung gefunden ^{56,57)}.

Inosit-Methyläther sind ebenfalls isomerisierbar. Quebrachit 234 wird ohne Racemisierung in Bornesit 235 umgewandelt, und dieser über 236 in den 1-O-Methyl-(+)-inosit 237 ⁵⁶⁾. Wie es der Mechanismus erfordert, tritt keine Umkehr an den zur O-Methylgruppe benachbarten C-Atomen auf.



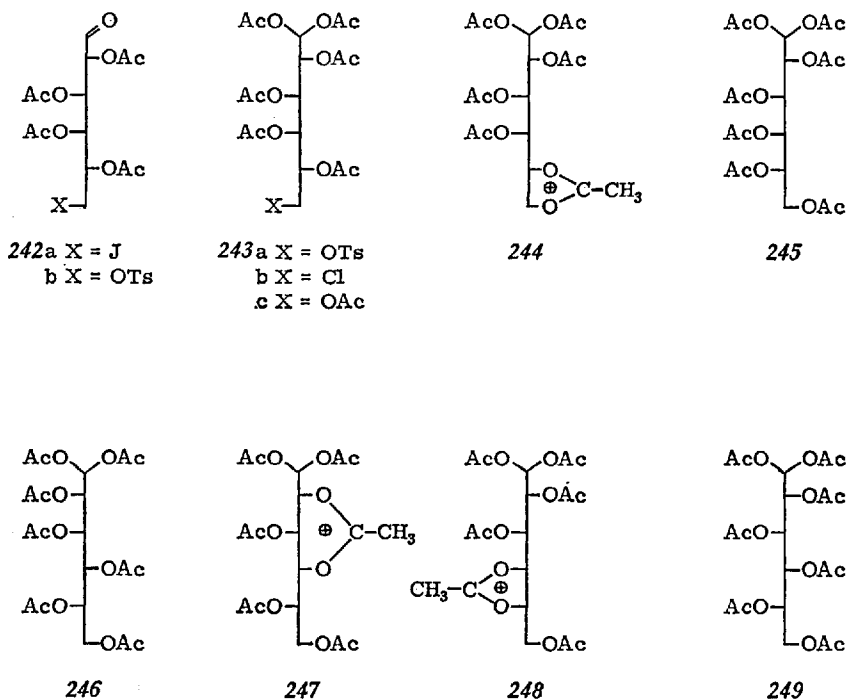
Chinasäure **238** kann mit $\text{HOAc}/\text{H}_2\text{SO}_4$ in das umgelagerte Lacton **239** umgewandelt werden ³⁸⁾. Pseudo- α -D,L-talopyranose **240** wird mit $\text{HOAc}/\text{H}_2\text{SO}_4$ nach dem gleichen Reaktionsprinzip zu Pseudo- α -D,L-galactopyranose **241** isomerisiert, die in 14% Ausbeute aus dem Gemisch isolierbar ist ⁵⁹⁾. Durch Weiterreaktion von **241** entsteht möglicherweise Pseudo- α -D,L-gulopyranose ⁵⁹⁾.



G. Umlagerung von Sacchariden mit weiteren Lewis-Säuren

1. Umlagerung mit Zinkchlorid-Acetanhydrid

Bei der Behandlung von 2,3,4,5-Tetra-O-acetyl-6-desoxy-6-jod-al-D-galaktose **242a** oder 2,3,4,5-Tetra-O-acetyl-6-O-tosyl-al-D-galaktose **242b** mit ZnCl_2 in Acetanhydrid (12 Stunden, 100°C) wird optisch inaktive 1,1,2,3,4,5,6-Hepta-O-acetyl-al-D,L-galaktose erhalten ^{60,61}). Eingehende Untersuchungen von *Micheel* und *Böhm* ⁶²⁻⁶⁴) haben gezeigt, daß es sich hierbei nicht um eine Umkehr der D-Galaktose-Kette handelt, sondern daß eine vollständige Isomerisierung an allen C-Atomen entlang der Zuckerkette stattfindet ^{62,64}). Die Tosyl-Verbindung **242b** wird hierbei zunächst acetyliert zu **243a**, das in die Chlorverbindung **243b** übergehen soll ⁶⁴). Beim Einsatz von **243a** oder **243b** verläuft die Isomerisierungsreaktion in gleicher Weise. Unter dem Einfluß des ZnCl_2 wird von **243b** mit oder ohne Nachgruppenbeteiligung ein Chlor-Anion am C-6 abgelöst. Hierbei dürfte ein Ringschluß zur Acetoxonium-Verbindung **244** erfolgen.



Ausgehend vom Ion 244 können jetzt beliebige Acetoxonium-Umlagerungen entlang der Zuckerkette stattfinden, so daß an allen C-Atomen der Kette eine Konfigurationsumkehr möglich ist. Zwei Umlagerungsschritte von 244 zu 248 und 248 zu 247 sind nur als Beispiel angegeben. Eine weitere Konfigurationsumkehr kann dann eintreten, wenn, wie angenommen wird, eine trans-Öffnung der Acetoxonium-Ringe mit Acetanhydrid erfolgt ⁶⁵). Es würden dabei jeweils zwei Zuckerderivate entstehen, z. B. aus 244 die L-altro-245 und D-galakto-243c, aus 248 die L-ido-249 und D-galakto-243c, sowie aus 247 die L-gulo-246 und L-altro-Verbindung 245. Es ist verständlich, daß nach diesem Mechanismus schon nach wenigen Umlagerungsschritten die Zahl der isomeren Zuckerderivate recht groß ist, und daß im weiteren Verlauf alle 16 möglichen Hexosen gebildet werden ⁶⁴).

Unter der Annahme, daß die Zuckerkette eine „zick-zack“-Konformation einnimmt, sind 1,3-Dioxolanylium- und 1,3-Dioxanylium-Ringe zu erwarten ⁶⁵). Es sollten nicht alle Umlagerungsschritte gleich häufig auftreten. Z. B. wären die, bei denen eine Verdrehung der Kette nicht Voraussetzung ist, wahrscheinlicher als solche, bei denen erst eine Ketendrehung ablaufen muß. Ebenso ist sicher eine Auswahl in der Richtung der trans-Öffnungsreaktionen von Acetoxonium-Ringen vorhanden. Es werden sich daher in der mengenmäßigen Verteilung der isomeren Zucker entsprechende Unterschiede einstellen ⁶⁵).

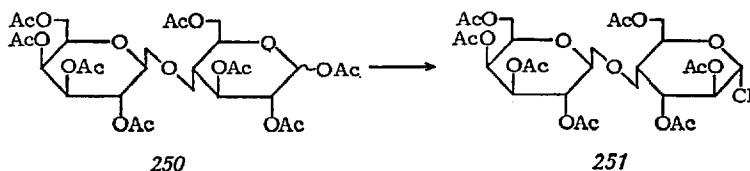
Bei der Reaktion von 243a (6 g) in 180 ml Essigsäureanhydrid mit 1,5 g ZnCl₂ (7 Stunden, 100 °C) werden als Hauptanteile 30% L-Galaktose, 17% D-Galaktose und 17% 6-Chlor-6-desoxy-D-galaktose erhalten. Weiter wurden 11% D-Mannose, 7% D-Altrose und L-Mannose, L-Altrose sowie die D- und L-Formen der Talose, Glucose und Allose in 1–3% gefunden ⁶⁶). 2,3,4,5-Tetra-O-acetyl-6-O-tosyl-al-D-glucose und 2,3,4,5-Tetra-O-acetyl-6-O-tosyl-al-D-mannose werden mit Acetanhydrid-ZnCl₂ zu den gleichen Produkten isomerisiert wie 243a ⁶⁴). Eine Chromatographische Auftrennung der Produkte ergab DL- und L-Galaktose, D,L-Glucose mit Allose, D,L-Mannose mit Gulose, sowie D,L-Altrose mit Talose und Idose ⁶⁴). Methyl-2,4-di-O-acetyl-3,6-anhydro-D-galaktopyranosid ist, wenn auch schlecht, isomerisierbar ⁶²). Keine Reaktion wurde bei der 6-Tritylverbindung 243 (X = Trityl) und allen normalen Galaktopyranoseacetaten gefunden ^{62,64}).

Entsprechende offenkettige Heptosen sind ebenfalls isomerisierbar, 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-7-O-tosyl-al-D-glycero-D-gulo-heptose und 1,1,2,3,4,5,6-Hepta-O-acetyl-7-O-tosyl-al-D-glycero-L-manno-heptose wurden der totalen Isomerisierung mit Acetanhydrid-ZnCl₂ unterworfen ⁶⁵). Bei der ersten Heptose wurde in 40% ein Heptoseanhydrid isoliert, welches wahrscheinlich die Struktur einer 1,6-Anhydro-L-glycero-β-D-gulo-hepto-pyranose besitzt ⁶⁵). Wegen der längeren Kette werden die Um-

lagerungsmöglichkeiten weiter kompliziert und die Zahl der zu erwartenden Isomerisierungsprodukte ist entsprechend höher. Bei beiden Heptosen ließen sich in dem gebildeten Isomerengemisch zahlreiche Isomere zuordnen. Durch eine Reaktionssimulation mit einem elektronischen Rechner wurde die zu erwartende Produktverteilung ermittelt. Die errechneten Werte stimmen mit den experimentellen Befunden weitgehend überein ⁶⁵⁾.

2. Umlagerung mit Aluminiumtrichlorid-Phosphorpentachlorid

Bei der Reaktion von Okta-O-acetyl-lactose 250 mit PCl_5 und AlCl_3 fanden *Hudson* und *Kunz* neben dem erwarteten Hepta-O-acetyl-lactosylchlorid ein neues Disaccharid-Derivat ⁶⁷⁾, welches die Struktur eines Hepta-O-acetyl-4-O- β -D-galaktopyranosyl- α -D-altropyranosylchlorids 251 besitzt ^{68,69)}. Die Ausbeute an 251 läßt sich auf 35–40% steigern, wenn 50 g Okta-O-acetyl-lactose 250 mit 100 g AlCl_3 und 50 g PCl_5 in CHCl_3 erhitzt wird (20 min) ⁶⁹⁾. Unter diesen Bedingungen werden beide Disaccharidhalogenide etwa im Verhältnis 1:1 gebildet ^{b)}. Bei der Reaktion findet an der reduzierenden Glucose-Einheit der Lactose eine Umkehr der Konfiguration am C-2 und C-3 statt. Der Mechanismus dieser Umlagerung ist bisher unbekannt. Mit den hier diskutierten Reaktionsprinzipien der Acetoxonium-Umlagerung läßt sich insbesondere die Inversion am C-3 kaum erklären. Infolge der Blockierung des Substituenten am C-4 ist eine Inversion am C-3 durch einen rückwärtigen Angriff von dieser Seite nicht möglich.



Okta-O-acetyl-cellobiose kann bei Anwendung eines entsprechenden Überschusses an AlCl_3 und PCl_5 ebenfalls umgelagert werden ^{70,71)}. Man erhält hierbei in 40–45% Hepta-O-acetyl-4-O- β -D-glucopyranosyl- α -D-altropyranosylchlorid ⁷¹⁾. Es findet somit wiederum Inversion an C-2 und C-3 der reduzierenden Einheit statt. Bei der Einwirkung von $\text{AlCl}_3/\text{PCl}_5$ auf Penta-O-acetyl-D-glucopyranose wurde die Bildung von Mannose- und Altrose-Derivaten nachgewiesen ⁷²⁾.

^{b)} *G. Zemplén* berichtet über Schwierigkeiten, diese Reaktion zu reproduzieren. Vergl. *G. Zemplén*, Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe 2, 202 (1939).

H. Literatur

- 1) *Pascu, E.*: Advan. Carbohydrate Chem. **7**, 77 (1945).
- 2) *Lemieux, R. U.*: Advan. Carbohydrate Chem. **9**, 1 (1954).
- 3) *Goodman, L.*: Advan. Carbohydrate Chem. **22**, 109 (1967).
- 4) *Meerwein, H., V. Hederich u. K. Wunderlich*: Arch. Pharm. **291**, 541 (1958).
- 5) —, *K. Bodenbenner, P. Borner, F. Kunert u. K. Wunderlich*: Liebigs Ann. Chem. **632**, 38 (1960).
- 6) —, *V. Hederich, H. Morschel u. K. Wunderlich*: Liebigs Ann. Chem. **635**, 1 (1960).
- 7) *Kabuß, S.*: Angew. Chem. **80**, 81 (1968); Angew. Chem. Intern. Ed. Engl. **7**, 64 (1968).
- 8) *Behre, H.*: Dissertation, Hamburg 1970.
- 9) *Paulsen, H., u. H. Behre*: Angew. Chem. **81**, 905, 906 (1969); Angew. Chem. Intern. Ed. Engl. **8**, 886, 887 (1969).
- 10) *Meyborg, H.*: Diplomarbeit, Hamburg 1969.
- 11) *Hart, H., and D. A. Tomalia*: Tetrahedron Letters **3383** (1966).
- 12) *Anderson, C. B., E. C. Friedrich, and S. Winstein*: Tetrahedron Letters **2037** (1963).
- 13) *Hart, H., and D. A. Tomalia*: Tetrahedron Letters **1347** (1967).
- 14) — — Tetrahedron Letters **3389** (1966).
- 15) *Pedersen, C.*: Tetrahedron Letters **511** (1967).
- 16) *Dorofeenko, G. N., u. L. V. Mesheritskaya*: Zh. Obshch. Khim. **38**, 1192 (1968).
- 17) *Hünig, S.*: Angew. Chem. **76**, 400 (1964); Angew. Chem. Intern. Ed. Engl. **3**, 548 (1964).
- 18) *Kabuß, S.*: Angew. Chem. **78**, 940 (1966); Angew. Chem. Intern. Ed. Engl. **5**, 896 (1966).
- 19) *Beringer, M., and S. A. Galton*: J. Org. Chem. **32**, 2630 (1967).
- 20) *Buchanan, J. G., and A. R. Edgar*: Chem. Commun. **29** (1967).
- 21) *Paulsen, H., u. C.-P. Herold*: Chem. Ber., im Druck.
- 22) *King, J. F., and A. D. Allbutt*: Tetrahedron Letters **49** (1967).
- 23) — — Can. J. Chem. **47**, 1445 (1969).
- 24) *Frost, A. A., u. R. G. Pearson*: Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen, S. 91. Weinheim: Verlag Chemie 1964.
- 25) *Rogers, M. T., and J. C. Woodbrey*: J. Phys. Chem. **66**, 540 (1962).
- 26) *Paulsen, H., H. Meyborg u. H. Behre*: Angew. Chem. **81**, 907 (1969); Angew. Chem. Intern. Ed. Engl. **8**, 888 (1969).
- 27) —, *u. H. Behre*: unveröffentlicht.
- 28) —, *W.-P. Trautwein, F. Garrido Espinosa u. K. Heyns*: Chem. Ber. **100**, 2822 (1967).
- 29) —, *F. Garrido Espinosa, W.-P. Trautwein u. K. Heyns*: Chem. Ber. **101**, 179 (1968).
- 30) —, *C.-P. Herold u. F. Garrido Espinosa*: Chem. Ber., im Druck.
- 31) *Horton, D., C. V. Holland, and J. S. Jewell*: J. Org. Chem. **32**, 1818 (1967).
- 32) *Duette, P. L., and D. Horton*: Chem. Commun. **516** (1969).
- 33) *Paulsen, H., F. Garrido Espinosa u. W.-P. Trautwein*: Chem. Ber. **101**, 186 (1968).
- 34) *Garrido Espinosa, F., W.-P. Trautwein u. H. Paulsen*: Chem. Ber. **101**, 191 (1968).
- 35) *Hedgley, E. J., and H. G. Fletcher, jr.*: J. Am. Chem. Soc. **84**, 3726 (1962).
- 36) — — J. Am. Chem. Soc. **85**, 1615 (1963).
- 37) *Grewe, R., u. S. Kersten*: Chem. Ber. **100**, 2546 (1967).
- 38) *Gorin, P. A. J.*: Can. J. Chem. **41**, 2417 (1963).
- 39) *Hedgley, E. J., and H. G. Fletcher, jr.*: J. Am. Chem. Soc. **86**, 1576 (1964).
- 40) — — J. Am. Chem. Soc. **86**, 1583 (1964).

- 41) *Pedersen, C., and H. G. Fletcher, jr.*: J. Am. Chem. Soc. **82**, 945 (1960).
- 42) — *Acta Chem. Scand.* **22**, 1888 (1968).
- 43) *Gregersen, N., and C. Pedersen*: *Acta Chem. Scand.* **22**, 1307 (1968).
- 44) *Pedersen, C., and H. G. Fletcher, jr.*: J. Am. Chem. Soc. **82**, 941 (1960).
- 45) — unveröffentlichte Ergebnisse.
- 46) — *Acta Chem. Scand.* **17**, 1269 (1963).
- 47) — *Acta Chem. Scand.* **18**, 60 (1964).
- 48) — *Acta Chem. Scand.* **16**, 1831 (1962).
- 49) — *Acta Chem. Scand.* **17**, 673 (1963).
- 50) — *Acta Chem. Scand.* **20**, 963 (1966).
- 51) *Lundt, I., C. Pedersen, and B. Tronier*: *Acta Chem. Scand.* **18**, 1917 (1964).
- 52) — — *Acta Chem. Scand.* **21**, 1239 (1967).
- 53) *Hall, L. D., and J. F. Manville*: *Can. J. Chem.* **45**, 1299 (1967).
- 54) *Lundt, I., and C. Pedersen*: *Acta Chem. Scand.*, im Druck.
- 55) *Brauns, D. H.*: J. Am. Chem. Soc. **48**, 2776 (1926).
- 56) *Angyal, S. J., P. A. J. Gorin, and M. E. Pitman*: J. Chem. Soc. 1807 (1965);
Proc. Chem. Soc. 337 (1962).
- 57) *Krzeminski, Z. S., and S. J. Angyal*: J. Chem. Soc. 3251 (1962).
- 58) *Angyal, S. J., u. D. J. McHugh*: *Chem. Ind.* 1147 (1956).
- 59) *McCasland, G. E., S. Furuta, and L. J. Durham*: J. Org. Chem. **33**, 2841 (1968).
- 60) *Micheel, F., H. Ruhkopf u. F. Suckfüll*: *Ber. Deut. Chem. Ges.* **68**, 1523 (1935).
- 61) — — *Ber. Deut. Chem. Ges.* **70**, 850 (1937).
- 62) —, and R. Böhm: *Tetrahedron Letters* 107 (1962).
- 63) — — *Chem. Ber.* **98**, 1655 (1965).
- 64) — — *Chem. Ber.* **98**, 1659 (1965).
- 65) —, H. Pfetzing, and G. Pirke: *Carbohydrate Res.* **3**, 283 (1967).
- 66) —, and E. Matzke: *Carbohydrate Res.* **4**, 249 (1967).
- 67) *Hudson, C. S., and A. Kunz*: J. Am. Chem. Soc. **47**, 2052 (1925).
- 68) *Kunz, A., and C. S. Hudson*: J. Am. Chem. Soc. **48**, 1978 (1926).
- 69) *Richtmeyer, N. K., and C. S. Hudson*: J. Am. Chem. Soc. **57**, 1716 (1935).
- 70) *Hudson, C. S.*: J. Am. Chem. Soc. **48**, 2002 (1926).
- 71) *Richtmeyer, N. K.*: J. Am. Chem. Soc. **58**, 2534 (1936).
- 72) — *Advan. Carbohydrate Chem.* **1**, 46 (1946).

Eingegangen am 17. Oktober 1969

1,6-Anhydroaldohexopyranosen

Darstellung, Eigenschaften und Verwendung für Synthesen

Doz. Dr. M. Černý und Prof. Dr. J. Staněk

Organisch-Chemisches Institut der Karls-Universität, Prag, CSSR

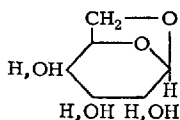
Inhalt

I.	Einleitung.....	526
II.	Bildung und Darstellung	527
	A. Alkalische Spaltung von β -Glykosiden	527
	B. Alkalische Zersetzung von acetylierten quartären Glykosylammoniumsalzen	528
	C. Ringschluß von Aldosederivaten mit reaktiven Gruppen am C-1....	528
	D. Synthesen der 1,6-Anhydro-Derivate von reduzierenden Disacchariden	530
	E. Einwirkung von Säuren auf Aldohexosen	530
	F. Pyroreaktionen	531
	G. Andere Darstellungsmethoden	532
III.	Allgemeine Eigenschaften	532
IV.	Reaktionen der 1,6-Anhydroaldohexopyranosen	534
	A. Polymerisation	534
	B. Spaltung durch Säuren und Lewis-Säuren	534
	C. Per-Substitution	536
	D. Partielle Substitutionen	536
	1. Acyl- und Alkyl-Derivate	536
	2. Isopropyliden- und ähnliche Derivate	537
	3. Keto-Derivate	538
	4. Weitere substituierte Produkte	540
	E. Verwendung der Perjodsäure-Oxidationsprodukte	541
V.	Epoxy-Derivate der 1,6-Anhydroaldohexopyranosen	542
	A. Darstellung	542
	B. Synthetische Verwendung	544
VI.	Glykosan-Analoga	548
VII.	Literatur	548

I. Einleitung

1,6-Anhydroderivate der Aldohexopyranosen (1) sind in der letzten Zeit wichtige Zwischenprodukte für Synthesen geworden. Bei ihnen sind gleichzeitig die reduzierende Gruppe am C-1 und die Hydroxylgruppe am C-6 blockiert. In der Literatur findet man relativ wenig über

natürliches Vorkommen entsprechender Substanzen. Die 2-Amino-2-desoxy-1,6-anhydro- β -D-gulopyranose wurde als Spaltprodukt der Antibiotika Streptothricin und Streptolin B gefunden ²⁵⁰⁾. In diesem Falle kann auch die 1,6-Anhydro-Ringbildung sekundär bei der Spaltung aufgetreten sein.



(1)

II. Bildung und Darstellung

A. Alkalische Spaltung von β -Glykosiden

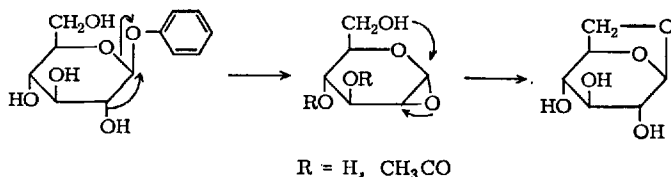
Schon früh wurde durch Pyrolyse von natürlichen Glucosiden eine nicht reine, linksdrehende Substanz gewonnen ^{231,232)}. Die reine Substanz, die 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose, (β -Glucosan, Laevoglucosan^{a)}) wurde von Tanret ^{251,252)} durch Einwirkung von Bariumhydroxid auf natürliche β -Glucoside (z. B. Picein, Salicin, Coniferin) bei erhöhter Temperatur erhalten.

Diese Reaktion ist später mit Erfolg auf andere aromatische β -Glykoside angewandt worden ^{43,57,63,123,143,158,177-179,258,261,266,279,280)}, wobei auch teilweise substituierte Derivate des Laevoglucosans erhalten wurden ²³⁶⁾. Ähnlich reagieren auch die Phenyl- β -glykoside reduzierender Disaccharide, und entsprechend wurden z. B. Lactosan und Cellobiosan ¹⁷⁶⁾ sowie auch Maltosan ⁷⁾ erhalten. Unter ähnlichen Bedingungen entstehen die Glykosane auch aus den Thioglykosiden ^{179,265)}, deren Sulfonen ⁴²⁾, aus Selenoglykosiden ²⁶⁴⁾, und in kleinen Mengen auch aus einfachen aliphatischen Glykosiden ^{57,119)}. Dagegen liefern die Glykoside vom Cumarin-Typus keine Glykosane ²⁶³⁾.

Da die Reaktion bei den 2-O-Methyläthern der β -Glykoside ausbleibt (wogegen die entsprechenden 3-, bzw. 4-O-Methyläther unter Bildung von Glykosanderivaten reagieren), kann man die Bildung der 1,2-Anhydro-D-glucopyranose als eines der möglichen Zwischenprodukte in dem Reaktionsverlauf annehmen ^{12,13,26,54,56,57,59,64,118,147,158,167-171,173,175)}.

^{a)} Zur Vereinfachung werden die unsubstituierten Hexosane im Text meistens mit entsprechenden Trivialnamen bezeichnet; bei Derivaten und substituierten Verbindungen wird die Kohlenhydrat-Nomenklatur benutzt.

Im Einklang damit steht die Überführung des *Briggs* Anhydrids in 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose ^{13, 59, 148, 149}):



Die Bildung des 1,2-Anhydro-Ringes sowie seine Öffnung erfordern allgemein eine diaxiale Reaktion. Ist dies sterisch nicht möglich, so entsteht der 1,6-Anhydro-Ring sehr langsam und die Ausbeuten bleiben gering ^{158,178,280}).

Die entsprechenden α -Anomeren der aromatischen Glykoside geben im allgemeinen diese Reaktion nicht, oder — wie das Phenyl- α -D-galactopyranosid, nur im beschränkten Maße. Das spricht für einen über ein Glykosyl-carbonium-Ion als intermediäres Produkt ablaufenden, alternativen, langsamen Mechanismus ^{158,170,171,178}).

B. Alkalische Zersetzung von acetylierten quartären Glykosylammoniumsalzen

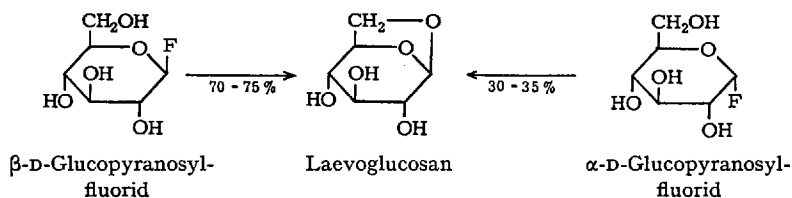
Aus den Salzen, die z.B. durch Einwirkung von Trimethylamin auf 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-hexopyranosylbromide entstehen, werden mit alkalischen Lösungen 1,6-Anhydroaldohexopyranosen erhalten. So erhält man aus dem 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-trimethylammoniumbromid das Laevoglucosan ¹³⁷) und auf entsprechendem Wege D-Galactosan ¹⁶²). In der Reihe der reduzierenden Disaccharide bekommt man Lactosan ¹³³), Cellobiosan ^{132,133}) und Maltosan ¹³⁴). Die Reaktion versagt in der D-Mannose-Reihe ¹⁶³). Dagegen entsteht durch Einwirkung von Trimethylamin auf 2,3,4-Tri-O-acetyl- α -L-rhamnosylbromid direkt 2,3-Di-O-acetyl-L-rhamnosan ¹⁷⁴), aber in diesem Falle die 1,4-Anhydro-Verbindung.

C. Ringschluß von Aldosederivaten mit reaktiven Gruppen am C-1

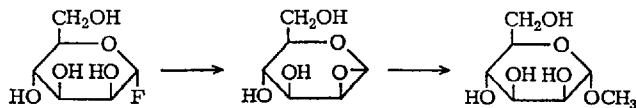
Aldosederivate mit reaktiven Gruppen am C-1 können zur Darstellung von 1,6-Anhydroaldohexopyranosen dienen, wenn die sterische Anordnung der betreffenden Substituenten für den erwarteten Reaktions-

verlauf günstig ist. So entsteht Laevoglucosan bei der Einwirkung von Alkalien auf 1-O-(2,4,6-Trimethylbenzoyl)- β -D-glucopyranose ^{166,272}; das entsprechende α -Anomer sowie auch 1-O-Benzoyl- β -D-glucopyranose können nicht entsprechend reagieren. Auch die Eliminierung von Bromwasserstoff aus dem 2,3,4-Tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid führt im alkalischen Medium (unter gleichzeitiger Verseifung von Acetylgruppen) zum Laevoglucosan ²⁷⁴; aus dem 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid wurde Laevoglucosan als Nebenprodukt bei der Darstellung von Phenylglucosiden erhalten ²⁷⁴, und auch aus dem entsprechenden O-Nitrat kann Laevoglucosan gewonnen werden ⁷¹).

Glykosylfluoride ^{164,168,169,171}) und *Glykosylazide* ¹⁶⁵) sind weitere Derivate, welche durch Umsetzung mit Basen oder an Ionenaustauschern besonders gut in 1,6-Anhydro-Derivate überführbar sind. Bei Einwirkung wäßriger Lösungen von Bariumhydroxid auf β -Cellobiosylfluorid entsteht Cellobiosan ¹⁶⁹).

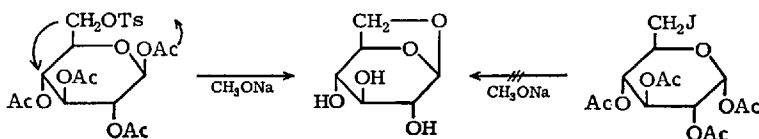


In der D-Mannose-Reihe verläuft die Umsetzung mit Alkali wie folgt ¹⁶⁷:



In den Fällen der 1,6-Anhydro-Ringbildung verläuft die Reaktion über einen nucleophilen Angriff der primären Hydroxylgruppe auf ein C-1-Carbonium-Ion, das durch die Abgabe eines Anions vom C-1 entstanden sein kann. Interessant ist die Bildung der 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose aus der 6-O-p-Toluolsulfonyl-1,2,3,4-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose durch die Einwirkung von NaOCH_3 . In diesem Falle reagiert die halb-acetalische Gruppe am C-1 mit einem Carbonium-Ion

am C-6 ¹⁾, auch wenn die 3-Hydroxylgruppe als konkurrierender Partner ebenso reagieren könnte. Aus der 6-Desoxy-6-jod-1,2,3,4-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranose, bei der die halbacetalische Gruppe für die Bildung des 1,6-Anhydro-Rings ungünstig orientiert ist, entsteht die 3,6-Anhydro-D-glucopyranose ¹⁾:



D. Synthesen der 1,6-Anhydro-Derivate von reduzierenden Disacchariden

Mit Hilfe der Koenigs-Knorr-Synthese sind durch Verknüpfung entsprechender acetylierter Halogenosen mit partiell substituierten Derivaten der 1,6-Anhydroaldohexopyranosen einige 1,6-Anhydro-Derivate von reduzierenden Disacchariden zugänglich ^{68a,90,91,155}). Auch thermische Polymerisation des Laevoglucosans führt zu 1,6-Anhydro-Derivaten von reduzierenden Di- und Trisacchariden ²⁷¹⁾.

E. Einwirkung von Säuren auf Aldohexosen

Einige Aldohexosen, wie die der Konfiguration der Idose, Altrose und Gulose, haben die Neigung, bei der Einwirkung von Säuren in hohem Maße die betreffenden 1,6-Anhydro-Derivate zu bilden. Mehrmals wurde die säurekatalysierte Einstellung des Gleichgewichtes zwischen Aldose und 1,6-Anhydro-Verbindung untersucht ^{9,10,144,205,219-221,225,245,280})^{b)}. Es ist interessant, die Ausbeuten an den betreffenden 1,6-Anhydro-aldohexopyranosen zu vergleichen ²¹⁹⁾; die Menge des in der Gleichgewichtsmischung gebildeten 1,6-Anhydro-Derivats ist abhängig von dessen Stereochemie. Je größer die Anzahl der axialen Hydroxylgruppen ist, desto kleiner ist der Anteil der 1,6-Anhydro-Verbindung in der Gleichgewichtsmischung. Eine wichtige Rolle dürfte die 3-axiale Hydroxylgruppe besitzen, die mit der 1,6-Anhydro-Brücke eine sterisch ungünstige Wirkung eingeht ^{206,214)}.

^{b)} Ähnlich entstehen aus den 2-Ketoheptosen die entsprechenden 2,7-Anhydro-Derivate ^{207,208,224,244,246)}; auch 2-Desoxy-2-halogen-Derivate der Altrose ergeben die 1,6-Anhydro-Derivate ^{126a,181a)}.

Tabelle 1. 1,6-Anhydroaldohexose in der Gleichgewichtsmischung; Schmelzpunkte und spezifische Rotationen von 1,6-Anhydroaldohexosen

Aldohexose	Menge des 1,6-Anhydro-Derivate im Gleichgewicht (6)		Andere Lit.	F _p °C	[α] _D (H ₂ O)	Lit.
	berechnet %	gef. %				
D-Glucose	1,0	0,2	242,253)	178	−66,5°	137,166, 178,251)
D-Mannose	2,9	0,8	280)	210—1	−127,6°	140,177)
D-Galactose	2,6	0,8	219)	220—1	−21,9°	87,162,165, 219,258)
D-Talose	7,2	2,8	219)	206—8	−80,5°	32,100,106)
D-Allose	37	14	205)	178, 5—180	−75,8°	205)
D-Altrose	63	65,5	220)	135 * 59 *	−213° −195°	45,193,222) 128)
D-Gulose	58,5	65	245)	154—5	+50,4°	240,245)
D-Idose	76	76	243)	126—7	−92,6°	240,243)

*) Differenzen in den Schmelzpunkten sind nach den letzten Angaben 128) dadurch beeinflußt, daß die Substanz ein niedrigschmelzendes Monohydrat bildet.

Entsprechende Gleichgewichte stellen sich immer ein, wenn Glykoside, Oligo- und Polysaccharide 187) einer sauren Hydrolyse unterworfen werden, und auch bei der Einwirkung von wäßrigen Säuren auf Aldohexosen (sog. Reversion 187,192,243,253). Nach der sauren Hydrolyse und Reduktion des β-Heparins wurde aus der dort anwesenden L-Iduronsäure 1,6-Anhydro-β-L-idopyranose (als 2,3,4-Tri-O-acetat) erhalten 248).

F. Pyroreaktionen

Die bequemste und billigste Methode zur Darstellung von 1,6-Anhydroaldohexopyranosen ist die Pyrolyse von Oligo- und Polysacchariden, meist unter vermindertem Druck, praktisch im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bei 350—500 °C. Zur Darstellung des Laevoglucosans sind insbesondere Stärke 23,24,27,45,80,112,203,211,276) und Cellulose 24,27,60, 72,75—78,160,180,203,234,235,259) geeignet, wobei die Qualität der Ausgangssubstanzen 24,77,112,211,230,276) sowie auch die Technik der Pyrolyse 24,27,45,60,180) eine wesentliche Rolle spielen.

Der Mechanismus der Pyrolyse soll ähnlich wie bei der sauren Glykosid-Spaltung sein ^{26,70,78,153}); die Ausbeuten reichen bis zu 25% bei Stärke und bis zu 70% bei Cellulose. Bei der Pyrolyse entstehen außer der 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose die entsprechende 1,6-Anhydro-D-glucofuranose ^{55,70,75,76,230}) und ferner 1,6-3,4-Dianhydroderivate sowie Derivate des Furans, welche gaschromatographisch nachgewiesen werden können ⁹⁷).

D-Galactosan kann in der Mischung mit Laevoglucosan durch die Pyrolyse von Lactose dargestellt werden ^{3,45,84,87,239}), wobei D-Galactosan in der Form des betreffenden Isopropyliden-Derivats vom Laevoglucosan getrennt werden kann. Weiter kann D-Galactosan durch die Pyrolyse von Agar ⁸⁴) und durch die Pyrolyse der D-Galactose ^{70,85}) dargestellt werden.

Mannane, insbesondere Steinnuß-Mehl, liefern durch Pyrolysieren 1,6-Anhydro- β -D-mannopyranose ^{8,70,90,140,262,278}). Aus Amylose kann pyrolytisch ein Pyrodextrin erhalten werden; partielle saure Hydrolyse führt zu einer Reihe von Disacchariden, neben denen auch Laevoglucosan gefunden wurde ^{22,249,254}).

Auch freie Aldohexosen liefern bei den Pyroreaktionen 1,6-Anhydro-Derivate, z.B. ist Laevoglucosan in einer Ausbeute von 20–38% aus D-Glucose erhältlich ⁷⁰), doch ist diese Methode für präparative Zwecke weniger geeignet.

Bei dem thermischen Abbau von β -D-Glucose im Vakuum sollen 14% 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose und 8,5% 1,6-Anhydro- β -D-glucofuranose gebildet werden ¹⁵⁹); Pyrolyse von eigenen 1,6-Anhydro-Derivaten führte zu flüchtigen Produkten ⁹⁵).

G. Andere Darstellungsmethoden

Glykosane entstehen auch aus den per-O-acetylierten Derivaten von Aldohexosen durch Einwirkung von Zinn(IV)-chlorid ¹⁴⁸) oder Fluorwasserstoff ¹⁹³) sowie weiter bei den Entacylierungen oder Entalkylierungen mit Bortrichlorid bzw. -tribromid ²⁰); auch bei der Einwirkung von Zinkchlorid auf 6-O-Trityl-1,2,3,4-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose ²¹) wurde Laevoglucosan gewonnen. Oxidation von Methyl- α -D-glucopyranosid mit Dimethylsulfoxid führt zu dem chromatographisch nachweisbaren Laevoglucosan ⁶⁶).

III. Allgemeine Eigenschaften

1,6-Anhydroaldohexopyranosen sind kristalline Verbindungen, welche weder *Fehlingsche* Lösung reduzieren, noch vergärbare sind. Sie sind leicht löslich in Wasser und Pyridin, in der Wärme auch in Alkoholen und

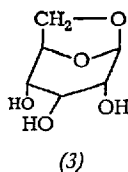
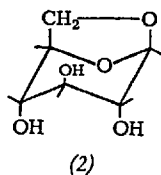
Dioxan, unlöslich sind sie in Äther und Chloroform. In alkalischen Lösungen sind sie stabil ⁵⁶⁾. Die Einwirkung von Säuren, insbesondere bei höheren Temperaturen, führt unter Aufspaltung des 1,6-Anhydro-Ringes zu freien Aldohexosen, doch kann man dabei in vielen Fällen eine Gleichgewichtseinstellung erwarten (siehe Tabelle 1).

Die Struktur der 1,6-Anhydroaldohexopyranosen wurde durch Methylierung ^{46,112,278)}, Oxidation mit Bleitetraacetat ¹⁰¹⁾ sowie auch durch Oxidation mit Perjodsäure ^{84,87,116,140,205,222,245,260)} ermittelt. Unzutreffende Strukturvorschläge des Laevoglucosans ^{113,129,138,197)} wurden korrigiert. D-Allosan bildet bei der Einwirkung von Perjodsäure einen ziemlich stabilen Komplex ¹⁴⁾.

Hydrogenolyse unter hohem Druck und hohen Temperaturen führt unter Aufspaltung des 1,6-Anhydro-Ringes und gleichzeitiger Reduktion der 2-Hydroxylgruppe zu Dihydroglycalen ⁷⁹⁾. Bei thermischer Zersetzung von 1,6-Anhydrozuckern wurden phenolische Derivate ¹⁹⁶⁾ und flüchtige Substanzen gefunden ^{95,131)}, wobei Furan-Derivate eine wesentliche Rolle spielen.

Nach Untersuchungen über die optische Drehung der Kupferkomplexe ^{212–2140)} schien es bereits klar zu sein, daß alle 1,6-Anhydroaldohexopyranosen in der stabilen Sesselform vorliegen. Das haben später auch Studien der NMR-Spektren ⁹⁸⁾ bestätigt: Alle Signale der Protonen H¹ liegen in einem Intervall von 4,58 bis 4,74 τ . Auf die chemische Verschiebung der Protonen H², H³, H⁴ lassen sich ähnliche Regeln anwenden, wie sie Lemieux für Aldopentosen und Aldohexosen angibt ¹⁵⁰⁾. Neben den üblichen Fernkopplungen, z.B. J_{1,3}J_{3,5}, wurden auch Fernkopplungen J_{4,6ex}, J_{1,6en} und J_{1,6ex} beobachtet.

Auch bei den peracetylierten Derivaten wurde die Sesselform gefunden ^{81–83,106,126)}, während bei den Trialkyl-Derivaten des Laevoglucosans auch andere Konformationen zu vermuten sind ²²⁸⁾. Es gibt eine neue Mitteilung ¹⁸⁹⁾, wonach mit Hilfe von IR-Spektren neben der 1C Form (2) auch die Existenz der 3B Form (3) bewiesen sein soll.



Die Massenspektren sind wegen ihrer schwierigen Interpretierbarkeit zum Strukturbeweis weniger geeignet ^{96,141)}.

Einfach sind dagegen die Beziehungen zwischen der optischen Drehung des Grundgerüsts und den partiellen Beiträgen einzelner Hydroxyl-

gruppen. Sie erlauben die Berechnung des Drehvermögens von 1,6-Anhydroaldohexopyranosen ^{35,109}) und können zur Voraussage der Struktur von verschiedenen Derivaten dienen (z. B. von Amino-²¹⁸) und Fluordesoxy-Derivaten).

Zur Analyse ist die Dünnschichtchromatographie ¹⁰⁰) und besonders Gaschromatographie ^{106,111,230}) sehr gut geeignet.

IV. Reaktionen der 1,6-Anhydroaldohexopyranosen

A. Polymerisation

Glykosane können leicht zu Substanzen vom Typus des Pyrodextrins polymerisiert werden. Beim Laevoglucosan führt die Reaktion bei höheren Temperaturen und in Anwesenheit von sauren Katalysatoren zu Polymeren vom Mol-Gewicht 20000 bis 30000 ^{18,27,29,74,114,196,198-203,211,228,270}), obwohl in einigen Fällen auch Tri- bis Octasaccharide isoliert werden konnten ^{114,154,198,211}). Erst in der letzten Zeit gelang es, die thermische Polymerisation des Laevoglucosans so weit zu kontrollieren, daß mittels Chromatographie an Kohle und Al_2O_3 aus dem Reaktionsgemisch vier 1,6-Anhydro-Derivate der reduzierenden Disaccharide und drei ähnliche Trisaccharid-Derivate zu isolieren waren ²⁷¹).

Ähnliche Polymerisations-Reaktionen gelangen auch in der Reihe des D-Galactosans ^{18,74}). Bei der Einwirkung von Lewis-Säuren (z. B. PF_5 , BF_3) auf Laevoglucosan-tri-O-benzyläther (und auch auf andere Derivate) wurden Polymere hoher Stereoregularität mit $1 \rightarrow 6$ - α -glykosidischer Verknüpfung erhalten ^{228,229,273}). Die Produkte können dann katalytisch debenzyliert werden ²²⁹). Analoge Reaktionen sind in der Reihe des D-Mannosans bekannt ⁶⁷).

Eine Polymerisation des Laevoglucosans in Anwesenheit von hydroxyl-haltigen Substanzen ¹⁴⁶) und anderen sauerstoff-haltigen Verbindungen ^{195,247}) ist in der letzten Zeit erwähnt worden. Durch Einwirkung von konzentriertem Chlorwasserstoff in der Kälte wird keine 2,4-Anhydro-D-glucose gebildet ^{209,210,215,216}), sondern es entstehen Oligo- und Polysaccharide ²¹⁷); Laevoglucosan ist als eine mögliche Quelle der Bildung von Huminstoffen betrachtet worden ^{156,157}).

B. Spaltung durch Säuren und Lewis-Säuren

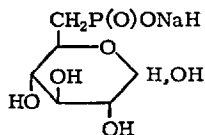
Wie erwähnt, können aus den 1,6-Anhydroaldohexosen durch Einwirkung von Säuren freie Aldohexosen erhalten werden. Die Hydrolyse ist schwieriger, wenn die 2-Hydroxylgruppe substituiert ist ⁶⁸), insbesondere wenn sie elektronegative Gruppen trägt, z. B. die Tosylgruppe ³⁶), oder wenn

sie durch ein Fluoratom ersetzt ist ¹⁸⁸). Im Gegensatz dazu hydrolysieren die entsprechenden 2-Desoxy-Derivate leichter.

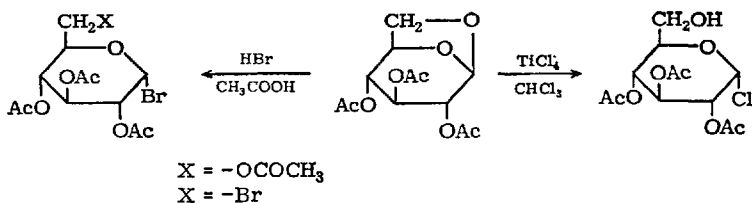
Durch Einwirkung von methanolischer Salzsäure können die betreffenden α - und β -Methylglykoside ^{112,162,278}) gebildet werden, und Einwirkung einer Schwefelsäure/Acetanhydrid-Mischung liefert beide Penta-O-acetylglukopyranosen ^{69,194,223}). Entsprechend entstehen aus dem 2,3,4-Tri-O-benzyl-laevoglucosan beide Anomere der 1,6-Di-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-glucopyranose ^{4,275}).

2,3,4-Tri-O-acyl-Derivate des Laevoglucosans ergeben mit HBr in Acetanhydrid die entsprechenden 2,3,4-Tri-O-acyl-6-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromide ^{17,50,69,120,130,184}); bei längerer Einwirkung von HBr oder PBr₅ kann auch das betreffende 6-Brom-6-desoxy-2,3,4-tri-O-acyl- α -D-glucopyranosylbromid entstehen ^{137,138}). Durch Umsetzung mit HF wird aus dem 2,3,4-Tri-O-acetyl-laevoglucosan das betreffende β -D-Glucopyranosylfluorid erhalten ¹⁷²), und mit rauchender Salpetersäure wird aus dem Laevoglucosan-2,3,4-tri-O-acetat das 1,6-Di-O-nitrat der 2,3,4-Tri-O-acetyl-D-glucose gewonnen ¹⁸⁶).

Die Spaltung des Laevoglucosans mit H₃PO₂ + NaH₂PO₂ führt offenbar nicht zur Bildung des betreffenden 6-O-Esters ¹⁴²), sondern es entsteht ein 6-Desoxyderivat der bislang nicht bestätigten Struktur



Durch Einwirkung von Lewis-Säuren, wie Titan(IV)-chlorid, wird bei den per-O-acetylierten Derivaten des Laevoglucosans der 1,6-Anhydro-Ring gespalten; dabei entsteht die entsprechende 2,3,4-tri-O-acetylierte Halogenose ^{20,47-49,276}):



Analog reagieren auch die entsprechenden Tri-O-propionate, nicht aber die Tri-O-benzoate und Tri-O-stearate ^{47,48}). Entsprechende Reaktionen wurden in der D-Galactose-Reihe ^{255,277}) und in der Reihe der

Oligosaccharid-Derivate beobachtet ^{7,127,271}), ebenso bei der Einwirkung von Titan(IV)-bromid ^{89,276}). In der Reihe der D-Mannose-Derivate ist die Reaktion nicht möglich ²⁷⁸).

Eine ungewöhnliche Spaltung des 2,3,4-Tri-O-acetyllaevoglucosans wurde mittels as-Dichlormethyläther und einer katalytischen Menge Zinkchlorid beobachtet. Je nach der Menge des umgesetzten as-Dichlormethyläthers entsteht ^{19,62}) entweder das 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-(dichlormethyl)- α -D-glucopyranosylchlorid oder das 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-formyl- α -D-glucopyranosylchlorid.

C. Per-Substitution

Alle drei Hydroxylgruppen in den 1,6-Anhydroaldohexosepyranosen können leicht acyliert oder alkyliert werden. Es wurden viele per-O-acylierte ^{32,46,51,66,76,87,100,128,135,136,205,223,245,267-269,278}), per-O-sulfonierte ^{45,87,115,123,205,245}) Derivate und per-O-Nitrate ¹¹⁵), per-O-Benzyläther ^{51,140}), per-O-Methyläther ^{11,46,161,239,240,278}) und auch andere Äther und Derivate ^{145,151,161,228,269}) dargestellt; von den 2,3,4-Tri-O-methyläthern kann man durch saure Spaltung leicht zu den betreffenden freien 2,3,4-Tri-O-methylaldohexosen gelangen ^{46,61,278}). Interessant ist die Einwirkung von Natrium in flüssigem Ammoniak auf einige tri-O-substituierte Derivate der 1,6-Anhydroaldohexopyranosen. Tri-O-acetate werden verseift ⁵¹), Tri-O-benzyläther teilweise debenzyliert ⁵¹), und aus den Tri-O-methyläthern entstehen phenolische, teilweise methylierte Verbindungen ^{52,238,239,241}). Ähnlich verlaufen Reaktionen mit Natrium in Pyridin ⁵³). Tri-O-methyläther wurden auch zu massenspektrometrischen Untersuchungen ausgenützt ^{94,96}).

Per-substituierte Derivate des Cellobiosans sind gleichfalls bekannt ^{127,152}), ebenso Derivate des Maltosans ^{7,271}) und Anhydro-oligosaccharide ²⁷¹).

D. Partielle Substitutionen

1. Acyl- und Alkyl-Derivate

Äquatoriale Hydroxylgruppen von 1,6-Anhydroaldohexosen reagieren bei der Substitution meist leichter als axiale Gruppen, was zu partiellen Substitutionen der 1,6-Anhydroaldohexopyranosen ausgenützt wurde ^{8,124,181}). Von den möglichen axialen Hydroxylgruppen reagiert am wenigstens leicht die 3-Hydroxylgruppe, da sie durch die 1,6-Anhydro-Brücke sterisch behindert ist ^{5,29,31,37,123,124,275}). Aus dem Laevogluco-

san können daher auf diese Weise 2,4-di-O-substituierte Derivate dargestellt werden; etwas überraschend ist die Mitteilung ²³⁷⁾, daß aus dem D-Galactosan in einer Ausbeute von 41 % ein 2,3-Di-O-acetat dargestellt werden kann, da nach anderen Angaben ¹²⁴⁾ 2,4-di-O-substituierte Derivate entstehen sollen. Im Falle des D-Mannosans reagiert die 3-Hydroxylgruppe am langsamsten, wogegen die 2-Hydroxylgruppe so reaktiv ist, daß sie selektiv tosylierbar ist ⁸⁾.

2,3,2',3',6'-Penta-O-acetylcellobiosan (chemisch als 2,3,2',3',4'-Penta-O-acetat betrachtet¹⁵²⁾) konnte jetzt in seiner Struktur geklärt werden ^{226,227)}.

Im Falle der teilweise methylierten Derivate des L-Idosans sind einige Substanzen aus den betreffenden Äthern der freien L-Idose, bzw. deren Derivaten, durch Ringschluß bei Einwirkung von Säuren gewonnen worden ^{10,11)}.

2. Isopropyliden- und ähnliche Derivate

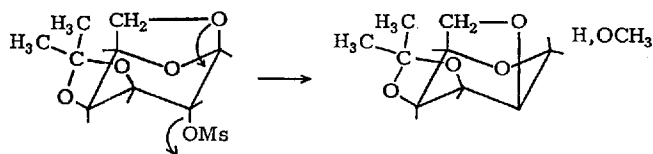
Alle 1,6-Anhydroaldohexopyranosen mit vicinaler cis-Hydroxyl-Konfiguration können leicht in entsprechende Mono-isopropyliden-Derivate übergeführt werden, wie es z. B. mit Aceton und Kupfersulfat ^{46,84,140,162)} bzw. mit Aceton und Ameisensäureorthoäthylester ³²⁾ gelang. Die bei diesen Reaktionen entstehenden Derivate mit einer freien Hydroxylgruppe am C-2 oder C-4 sind für weitere Reaktionen gut verwendbar ^{46,84,86,88,100,103,140,162,181,182,212)}, besonders da sich die Isopropyliden-Gruppe leicht mit Säuren wieder abspalten läßt, ohne daß der Anhydro-Ring geöffnet wird ^{86,88,100,162)}. Aus der 3,4-O-Isopropyliden-1,6-anhydro-D-galactopyranose können z. B. auf diese Weise nach der Substitution am C-2 und Abspaltung der Isopropyliden-Gruppe mehrere Derivate des 2-O-substituierten D-Galactosans bzw. der 2-O-substituierten D-Galactose erhalten werden ^{46,63,88,93,117,139,155,212)}. Andere gut verwendbare Zwischenprodukte sind 3,4-O-Isopropyliden-1,6-anhydro-D-altropyranose ¹⁸²⁾ oder 2,3-O-Isopropyliden-1,6-anhydro-D-mannose ^{8,140,262)}; die letztgenannte Substanz kann für die Darstellung von 4-O-substituierten Derivaten des D-Mannosans oder der D-Mannose benutzt werden ^{8,86,92,93,140,212,262)}.

Ferner sind noch 2,3-O-Isopropyliden- und 3,4-O-Isopropyliden-1,6-anhydro-D-talopyranose bekannt ^{100,106,111)}.

Die Tosylester der genannten Isopropyliden-Derivate können unter den normalen Bedingungen der S_N2-Reaktion auch mit hochaktiven Nucleophilen und in aprotonischen Lösungen keine nucleophile Substitution eingehen, was man auf sterische Gründe zurückführen kann ⁴¹⁾.

Auch eine direkte Substitution der Mesyl-Gruppe in 2-O-Methansulfonyl-3,4-O-isopropyliden-1,6-anhydro-β-D-galactopyranose mit KF in

Methanol führt weder zu dem erwarteten 2-Fluor-2-desoxy-Derivat, noch zu dem möglichen 2-O-Methyläther. Unter Ringumlagerung entstehen hierbei die beiden Methylglykoside der 2,6-Anhydro-3,4-O-isopropyliden-D-talose ^{110,139}:



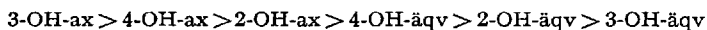
Eine Verknüpfung der Hydroxylgruppen am C-2 und C-4 unter Acetal-Bildung durch die Reaktion mit Benzaldehyd ¹⁸⁵) oder mit Aceton ³¹) ist noch nicht gelungen.

3. Keto-Derivate

Keto-Derivate wurden in der Reihe der 1,6-Anhydroaldohexopyranosen durch Oxidation von unsubstituierten 1,6-Anhydroaldohexopyranosen oder deren Derivaten mit einer freien Hydroxylgruppe, z. B. der Isopropyliden-Derivate oder der 2,4-Di-O-substituierten Derivate, erhalten. Die gewonnenen Ketone sind im alkalischen Medium wenig stabil und neigen außerdem zur Bildung von hydratisierten oder hemiacetalischen Formen. Die Reduktionen der Keto-Verbindungen laufen meist mit großer Stereoselektivität ab, was zur Darstellung von deuterierten Derivaten dienen kann ^{100,105}).

a) Direkte Oxidation

Bei der katalytischen Oxidation von unsubstituierten 1,6-Anhydroaldohexopyranosen mit Pt/O_2 werden axiale Hydroxylgruppen im Vergleich mit den äquatorialen Gruppen schneller oxidiert. Die Reaktivität sinkt in der Reihenfolge ¹⁰⁰):



Die Produkte der Oxidation der acht 1,6-Anhydroaldohexopyranosen mit O_2 an Pt sind aus Tabelle 2 ersichtlich, wo auch die Reduktionsprodukte der gewonnenen Ulosen angegeben sind.

Die 1,6-Anhydro- β -D-hexopyranos-3-ulosen, die ihren NMR-Spektren zufolge meistens eine Sesselform bevorzugen, zeigen Cotton-Effekte, deren Vorzeichen sich nicht in allen Fällen mit den Voraussagen der Octantenregel in Übereinstimmung bringen lassen.

Tabelle 2. *Oxidationsprodukte von 1,6-Anhydroaldohexopyranosen und Reduktionsprodukte der gewonnenen Ulosen*

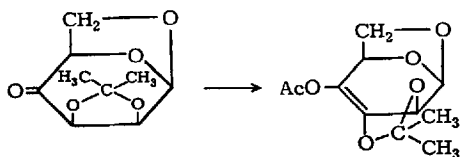
Ausgangssubstanz	Oxidationsprodukt	Reduktionsprodukt		Lit.
		H ₂ /Pt	Na/Hg	
1,6-Anhydro-	1,6-Anhydro-			
D-glucopyranose (1)	D- <i>ribo</i> -hexopyranos- 3-ulose	(1) + (2)		100)
D-allopyranose (2)	D- <i>ribo</i> -hexopyranos- 4-ulose		(4)	100)
D-galactopyranose (3)	D- <i>xylo</i> -hexopyranos- 3-ulose	(3)	(4)	99, 100)
D-gulopyranose (4)	D- <i>xylo</i> -hexopyranos- 2-ulose		(8)	100)
D-mannopyranose (5)	D- <i>arabino</i> -hexopyranos- 3-ulose	(4)	(6)	100)
D-altropyranose (6)	D- <i>arabino</i> -hexopyranos- 4-ulose	(6) + (8)	(6) + (8)	100)
D-talopyranose (7)	D- <i>lyxo</i> -hexopyranos- 3-ulose	(7)	(7) + (8)	100)
D-idopyranose (8)	D- <i>arabino</i> -hexopyranos- 4-ulose	(6) + (8)		100)
	D- <i>xylo</i> -hexopyranos- 2-ulose			100)

Die Reduktion der gewonnenen Ulosen führt in manchen Fällen zu nicht üblichen 1,6-Anhydroaldohexose-Derivaten ¹⁰⁰⁾. Von den betreffenden Oximen wurden 1,6-Anhydroderivate der Aminodesoxyaldohexosen gewonnen ⁹⁹⁾.

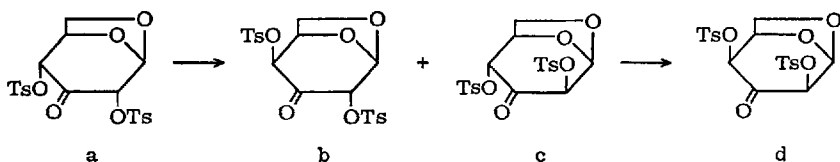
b) Oxidation substituierter Derivate

Die Oxidation der Isopropyliden-Derivate mit einer freien Hydroxylgruppe gelingt mit Rutheniumtetroxid ^{100, 106)} oder mit Dimethylsulfoxid in Acetanhydrid ^{104, 106, 111)}. So gewinnt man aus 3,4-O-Isopropyliden-1,6-anhydro-β-D-galactopyranose 3,4-O-Isopropyliden-1,6-anhydro-β-D-*lyxo*-hexopyranos-2-ulose, die durch Reduktion mit NaBH₄ in 3,4-Isopropyliden-1,6-anhydro-β-D-talopyranose übergeführt werden kann ^{100, 104-106, 111)}. Reduktion der 2,3-O-Isopropyliden-1,6-anhydro-β-D-*lyxo*-hexopyranos-4-ulose, die aus dem entsprechenden Derivat des D-Mannosans durch Oxidation mit RuO₄ gewonnen wurde ^{100, 104)}, gibt bei der Benützung von NaBH₄ selektiv 1,6-Anhydro-β-D-talopyranose ^{105, 106)}. Andererseits

sind durch Reduktion von Oximen der oben erwähnten Ulose-Derivate 1,6-Anhydro-Derivate der entsprechenden Aminodesoxyaldohexosen erhalten worden ^{40) c)}. Durch Einwirkung einer Mischung von Acetanhydrid und Triäthylamin auf 1,6-Anhydro-2,3-O-isopropyliden- β -D-*lyxo*-hexopyranos-4-ulose bildet sich ein Endiolacetat, aus welchem durch Hydrolyse die Ausgangssubstanz, die 4-Ulose, durch Reduktion mit NaBH_4 1,6-Anhydro-2,3-O-isopropyliden- β -D-talopyranose entsteht ¹⁰⁷⁾:



2,4-Di-O-substituierte Derivate des Laevoglucosans können mit CrO_3 in Essigsäure oder mit Dimethylsulfoxid zu den betreffenden 3-Keto-Derivaten oxidiert werden ³²⁾. In Anwesenheit von Pyridin lassen sich die Keto-Verbindungen isomerisieren. So verläuft z. B. die Isomerisation der 2,4-Di-O-p-toluolsulfonyl-1,6-anhydro- β -D-*ribo*-hexopyranos-3-ulose in folgender Weise:



Es werden demnach die substituierten axialen Hydroxylgruppen stufenweise zu stabileren äquatorialen Hydroxylgruppen isomerisiert.

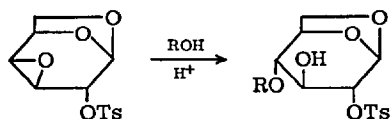
Die Reduktion mit NaBH_4 gibt im Falle der Verbindungen a, b und c die entsprechenden Hydroxy-Derivate mit äquatorialer Konfiguration (also Derivate der D-*allo*-, D-*gulo*- und D-*altro*-Reihe), nur aus „d“ entsteht die 2,4-Di-O-p-toluolsulfonyl-1,6-anhydro- β -D-talopyranose mit axialer Hydroxylgruppe am C-3 ³²⁾.

4. Weitere substituierte Produkte

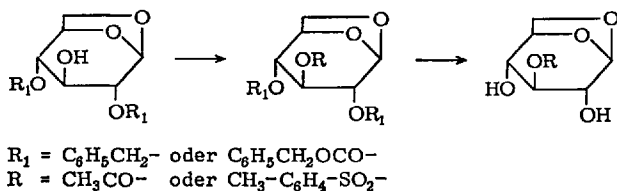
2,4-Unsymmetrisch substituierte Derivate der 1,6-Anhydroaldohexosen sind indirekt darstellbar ^{28,32,36)}. Monosubstituierte Produkte kann man

c) Auch interessante analoge 4-Desoxy-4-diazo-Derivate sind erhältlich ¹⁰⁸⁾.

indirekt ebenfalls erhalten, und zwar 2- und 4-substituierte Derivate aus den 2,3- oder 3,4-Dianhydro-Derivaten ^{28,32,36,102}.



3-Substituierte Produkte sind aus 2,4-Di-O-benzyl- oder 2,4-Di-O-benzoyloxycarbonyl-Derivaten nach Substitution und Hydrogenolyse erhältlich ^{31,37}:



Von den substituierten Derivaten der 1,6-Anhydroaldohexosen spielen die Tosylester eine ganz wesentliche Rolle als Zwischenprodukte. Die Detosylierung der äquatorialen Tosylester mit Na/Hg verläuft ohne Schwierigkeiten, wogegen bei axialen Tosylestern die Basizität des Mediums gepuffert werden muß, damit unerwünschte Eliminationen vermieden werden ³².

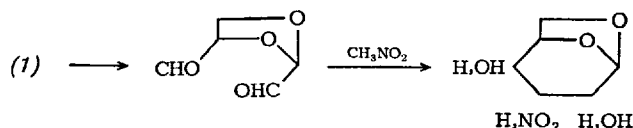
Mono- und Ditosyl-Derivate der 1,6-Anhydroaldohexopyranosen mit einer vicinalen trans-Hydroxyl-Gruppe cyclisieren im alkalischen Medium zu entsprechenden Dianhydro-Derivaten mit Epoxidringen, wobei im Falle des Laevoglucosans die Reaktivität der Tosyloxy-Gruppen in der Reihe 3:4:2 (mit der numerischen Auswertung 180:23,3:1,0) sinkt ³⁷.

Die in der Zuckerchemie übliche Methode der Substitution einer Mesyloxy-Gruppe unter Waldenscher Umkehr wurde zur Darstellung der 2-Amino-2-desoxy-1,6-anhydro- β -D-gulopyranose aus dem 3-mesylierten Derivat der 2-Acetamido-2-desoxy-1,6-anhydro- β -D-galactopyranose ausgenutzt ²⁵⁰.

E. Verwendung der Perjodsäure-Oxidationsprodukte

Bei der Spaltung mit Perjodsäure liefern alle 1,6-Anhydroaldohexopyranosen unter Verbrauch von 2 Mol Oxidationsmittel und Bildung von 1 Mol Ameisensäure den entsprechenden Dialdehyd (siehe Kapitel III).

Der bei der Oxidation des Laevoglucosans entstehende Dialdehyd läßt sich mit Nitromethan/Natriummethylat zu 3-Nitro-3-desoxy-1,6-anhydrohexopyranosen cyclisieren ²¹⁸⁾, während mit Nitromethan/Benzylamin 2,4-Bis-benzylamino-3-nitro-2,3,4-tridesoxy-D-idosan als Hauptprodukt (53%) entsteht ^{151a)}.

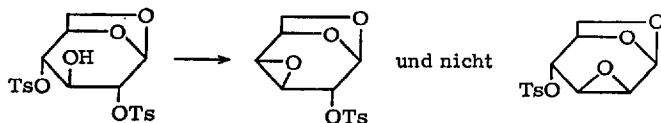


V. Epoxy-Derivate der 1,6-Anhydroaldohexopyranosen

A. Darstellung

Die Desaminierung von Aminosukcern führt in manchen Fällen zu verschiedenen Anhydro-Derivaten. Im Falle der 4-Amino-4-desoxy-1,6-anhydro-β-D-mannopyranose wurde unter Waldenscher Umkehr am C-4 die 1,6-3,4-Dianhydro-β-D-talose erhalten ^{15,117)}.

Besser sind die Tosyl- oder Mesylester der Glykosane zur Darstellung von Epoxy-Derivaten geeignet. Allgemein können aus den betreffenden Derivaten, die ein trans-Diol-System enthalten, im alkalischen Medium 1,6-3,4- bzw. 1,6-2,3-Dianhydroaldohexopyranosen dargestellt werden. So wurde aus 4-O-p-Toluolsulfonyl-1,6-anhydro-β-D-mannose die 1,6-3,4-Dianhydro-β-D-talopyranose erhalten ⁸⁶⁾, und aus der 2-O-p-Toluolsulfonyl-1,6-anhydro-β-D-galactopyranose wurde die 1,6-2,3-Dianhydro-β-D-talopyranose gewonnen ^{87,117)}. Durch Alkalieinwirkung auf 2,4-Di-O-p-toluolsulfonyl-1,6-anhydro-β-D-glucopyranose wird die 2-O-p-Toluolsulfonyl-1,6-3,4-dianhydro-β-D-galactopyranose erhalten ³¹⁾:



Entsprechende Umsetzungen:

Aus 2-O-p-Toluolsulfonyl-1,6-anhydro-β-D-glucopyranose wird 1,6-3,4-Dianhydro-β-D-altropyranose ³⁶⁾, aus 2,4-Di-O-benzoyloxycarbonyl-3-

O-methansulfonyl- β -D-glucopyranose und 2,4-Di-O-benzoyl-3-O-p-toluolsulfonyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose entsteht 1,6-3,4-Dianhydro- β -D-allopyranose ³⁹⁾.

Aus 4-O-Benzyl-3-O-methansulfonyl-2-O-p-toluolsulfonyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose und aus 4-O-Benzyl-2,3-di-O-p-toluolsulfonyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose wird 1,6-2,3-Dianhydro-4-O-benzyl- β -D-allopyranose ³⁹⁾ und endlich wird aus 3-O-p-Toluolsulfonyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose eine Mischung der 1,6-3,4- und 1,6-2,3-Dianhydro- β -D-allopyranose erhalten ³⁷⁾.

Ferner wurde 1,6-2,3-Dianhydro- β -D-talopyranose durch alkalische Hydrolyse des Bariumsalzes des 1,6-Anhydro- β -D-galactopyranose-2-sulfats gewonnen ⁵⁸⁾.

Die Tosylester der Dianhydro-Derivate können mit Na/Hg ^{102,256)} bzw. die entsprechenden Benzyläther katalytisch mit Pd/Kohle ^{39,256)} zu den freien Dianhydro-Derivaten gespalten werden.

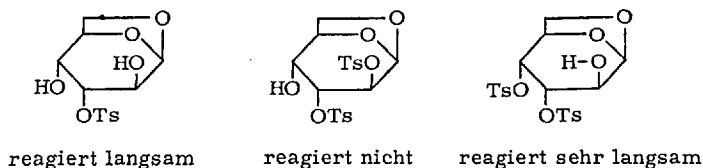
Die Eigenschaften der freien Dianhydroaldohexopyranosen sind aus Tabelle 3 ersichtlich.

Tabelle 3. *Eigenschaften der Dianhydroaldohexopyranosen*

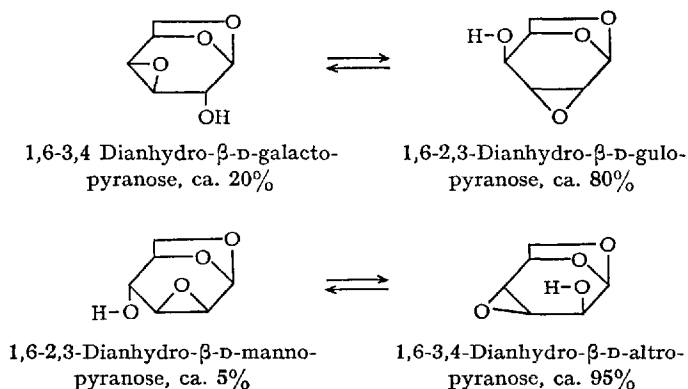
1,6-2,3-Dianhydro- β -	F _p (°C)	$[\alpha]_D(\text{H}_2\text{O})$	Lit.
D-allopyranose	93—95	+55°	39)
D-mannopyranose	68—70	—35°	36,256)
D-gulopyranose	135—137	+30°	30)
D-talopyranose	132	—88°	87,117)
1,6-3,4-Dianhydro- β -			
D-allopyranose	104—106	—134°	39)
D-altropyranose	161	—113°	36,181)
D-galactopyranose	67—69	—80°	30,102,256)
D-talopyranose	73—74	—49,5°	86)

In allen Fällen entsteht der Epoxid-Ring durch Eliminierung der vicinalen Tosyloxy- bzw. Mesyloxy-Gruppe, wobei ein intramolekularer nucleophiler Angriff einer benachbarten OH-Gruppe als O⁻-Anion erfolgt. Äquatoriale Tosyloxy-Gruppen reagieren viel langsamer und in einigen Fällen sogar überhaupt nicht. Wahrscheinlich ist die dazu not-

wendige Bildung von di-axialer Konfigurationen der Hydroxyl- und Tosyloxy-Gruppe aus polaren und sterischen Gründen nicht möglich ¹⁸¹⁾.



Wie ersichtlich und erwartet, sind alle Epoxidbildungen von einer Waldenschen Umkehr begleitet. Die Reaktivität von mono- und ditosylierten Isomeren schwankt in alkalischem Medium erheblich. Die Kinetik wurde daher untersucht ³⁷⁾. Dianhydro-Derivate mit einer trans-Konfiguration der Hydroxyl-Gruppe und des Epoxid-Ringes isomerisieren in alkalischem Medium (0,05 NNaOH) unter Bildung einer Gleichgewichtsmischung ^{30,36)}:



Das Gleichgewicht wird durch sterische und polare Effekte beeinflusst ²⁵⁾.

B. Synthetische Verwendung

Der Epoxid-Ring von Dianhydro-Derivaten der Aldohexopyranose-Reihe kann durch Einwirkung von nucleophilen und elektrophilen Reagenzien sowie durch Reduktion gespalten werden. Diese Reaktionen verlaufen meistens mit großer Selektivität, und zwar in Übereinstimmung mit der Fürst-Plattner-Regel, wenn die Ringöffnung im wesent-

lichen durch sterische Einflüsse bestimmt wird und die polaren Einflüsse von untergeordneter Bedeutung sind ³³).

Es wurde gefunden, daß bei der Einwirkung von 5% KOH auf 1,6-3,4-Dianhydro- β -D-galactopyranose und 1,6-2,3-Di-anhydro- β -D-gulopyranose eine Mischung von 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose und 1,6-Anhydro- β -D-galactopyranose entsteht, was einer diaxialen Spaltung beider Dianhydro-Derivate entspricht. Ähnlich verhält sich die 1,6-3,4-Dianhydro- β -D-altropyranose, aus welcher praktisch nur 1,6-Anhydro- β -D-mannopyranose entsteht. Im Gegensatz dazu unterliegen alle Dianhydro-Derivate der D-allo- und D-talo-Konfiguration unter ähnlichen Reaktionsbedingungen einer Zersetzungsreaktion ^{25b}).

1,6-3,4-Dianhydro-2-O-p-toluolsulfonyl- β -D-galactopyranose gibt in einer äthanolischen Lösung von NaOH zahlreiche Verbindungen, von denen die 1,6-2,3-Dianhydro- β -D-gulopyranose, 1,6-3,4-Dianhydro- β -D-galactopyranose und 1,6-3,4-Dianhydro- β -D-altropyranose isoliert werden konnten ³⁰). Ammonolyse der gleichen Verbindung führt zu einem Gemisch von Aminodesoxy-Derivaten ^{117,125}), Spaltungen mit Alkoholaten geben die betreffenden Äther der 1,6-Anhydroaldohexopyranosen ^{121,122}).

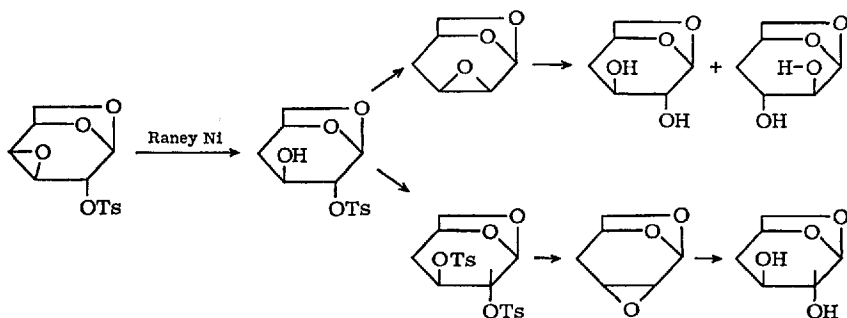
Aufspaltungen der Epoxide mit Säuren führen zu neuen interessanten Derivaten; so wurde aus 2-O-p-Toluolsulfonyl-1,6-3,4-dianhydro- β -D-galactopyranose die 2-O-p-Toluolsulfonyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose erhalten ³⁶). Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Alkoholen entstehen die entsprechenden 4-O-Alkyl-Derivate ^{28,32}).

Erfolgreich war die Verwendung von Epoxid-Zuckern für die Synthese von Fluor-Zuckern. 1,6-2,3-Dianhydro-4-O-benzyl- β -D-mannopyranose kann durch Epoxidringöffnung mit KHF_2 in siedendem Äthylenglykol in die 2-Fluor-2-desoxy-4-O-benzyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose (begleitet von einer kleinen Menge 3-Fluor-3-desoxy-1,6-anhydro- β -D-altropyranose) übergeführt werden ¹⁸⁸). Aus 2-Desoxy-2-fluor-1,6-3,4-dianhydro- β -D-galactopyranose und 2-O-p-Toluolsulfonyl-1,6-3,4-dianhydro- β -D-galactopyranose wird entsprechend die 1,6-Anhydro-2,4-didesoxy-2,4-difluor- β -D-glucopyranose erhalten ²⁰⁴).

Reduktive Spaltungen der Epoxide führen zu den betreffenden Desoxy-Derivaten der Glykosane, aus welchen durch Hydrolyse mit Säuren gegebenenfalls auch freie Desoxyaldohexosen gewonnen werden können. So wurde aus 1,6-3,4-Dianhydro-2-O-p-toluolsulfonyl- β -D-galactopyranose durch katalytische Hydrierung an Raney-Ni die 1,6-Anhydro-4-desoxy-2-O-p-toluolsulfonyl- β -D-*xylo*-hexopyranose erhalten. Ein Ringschluß mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ führte zur 1,6-2,3-Dianhydro-4-desoxy- β -D-*lyxo*-hexopyranose, und die Epoxidringöffnung mit 1% KOH ergab dann eine Mischung von 1,6-Anhydro-4-desoxy- β -D-*xylo*-hexopyranose und 1,6-Anhydro-4-desoxy- β -D-*arabino*-hexopyranose. Die letztgenann-

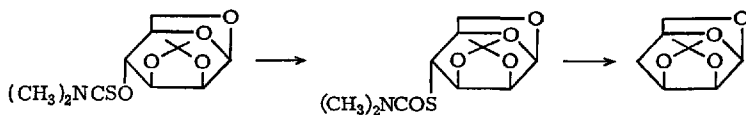
ten Verbindungen wurden durch Einwirkung von Säuren zu den entsprechenden freien Desoxyzuckern hydrolysiert.

Aus 1,6-Anhydro-4-desoxy-2,3-di-O-p-toluolsulfonyl- β -D-xylo-hexopyranose entsteht durch Einwirkung von CH_3ONa 1,6-2,3-Dianhydro-4-desoxy- β -D-ribo-hexopyranose, die weiter mit wäßrigem Kaliumhydroxid selektiv zu 1,6-Anhydro-4-desoxy- β -D-xylo-hexopyranose geöffnet wird ^{33,34}:



Unsubstituierte Dianhydro-Derivate werden auch an Raney-Nickel unter Bildung von Monodesoxy-Derivaten der 1,6-Anhydroaldohexopyranosen reaktiv gespalten ²⁵⁷). Andererseits können 1,6-Anhydro-Derivate der Desoxyaldohexosen durch Cyclisierung von Desoxyaldohexosen in saurem Medium ^{44,73,206,233}) oder durch alkalische Spaltung von Phenylglykosiden der Desoxyaldohexosen gewonnen werden.

Anzufügen bleibt, daß Desoxy-Derivate von Glykosanen auch auf einem anderen Wege zugänglich sind. Bestrahlung (450 W, Hg-Lampe) der 1,6-Anhydro-2,3-O-isopropyliden-4-O-di-methylthiocarbamoyl- β -D-mannopyranose ¹⁰³) führt zu der 1,6-Anhydro-4-desoxy-2,3-O-isopropyliden- β -D-lyxo-hexopyranose ¹⁶):



Von den 12 möglichen Monodesoxy-Derivaten der 1,6-Anhydroaldohexosen der D-Reihe sind bis jetzt acht Verbindungen bekannt; deren Eigenschaften sind aus der Tabelle 4 ersichtlich:

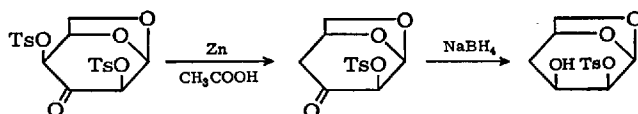
Tabelle 4. Eigenschaften von Monodesoxy-1,6-anhydroaldohexosen

	Fp (°C)	$[\alpha]_D$	Lit.
2-Desoxy-1,6-anhydro- β -D- <i>arabino</i> -hexopyranose	Syrup*	$-33,1^\circ$ (C ₂ H ₅ OH)	65)*
2-Desoxy-1,6-anhydro- β -D- <i>xylo</i> -hexopyranose	68—80	$-21,4^\circ \pm 2^\circ$ (H ₂ O)	73)
3-Desoxy-1,6-anhydro- β -D- <i>ribo</i> -hexopyranose	Syrup	$-79,9^\circ$ (H ₂ O)	206)
3-Desoxy-1,6-anhydro- β -D- <i>arabino</i> -hexopyranose	Syrup	-156° (H ₂ O)	206)
4-Desoxy-1,6-anhydro- β -D- <i>xylo</i> -hexopyranose	157—160	-39° (H ₂ O)	33)
4-Desoxy-1,6-anhydro- β -D- <i>arabino</i> -hexopyranose	105—107	-164° (H ₂ O)	33)
4-Desoxy-1,6-anhydro- β -D- <i>ribo</i> -hexopyranose	108—110	-16° (H ₂ O)	38)
4-Desoxy-1,6-anhydro- β -D- <i>lyxo</i> -hexopyranose	91—110	-87° (H ₂ O)	38)

*) Seib, P. A.: J. Chem. Soc. 1969 C, 2263, in der letzten Zeit gibt Fp 159—160 °C, $[\alpha]_D -118^\circ$ (H₂O, 1,3)

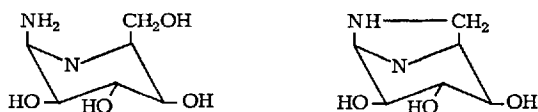
1,6-Anhydro-4-desoxy-2-O-p-toluolsulfonyl- β -D-*xylo*-hexopyranose ist mit CrO₃ in Eisessig zu 1,6-Anhydro-4-desoxy-2-O-p-toluolsulfonyl- β -D-*erythro*-hexopyranos-3-ulose oxidierbar, die zum betreffenden *threo*-Derivat isomerisiert wird. Reduktionen der Ketoverbindungen mit NaBH₄ führen zu den 2-O-p-Toluolsulfonyl-Derivaten der 1,6-Anhydro-4-desoxy- β -D-aldohexopyranosen der D-*ribo*- und D-*lyxo*-Konfiguration. Nach der Detosylierung und Hydrolyse wurden 4-Desoxy-D-*ribo*-hexose (4-Desoxy-D-allose) und 4-Desoxy-D-*lyxo*-hexose (4-Desoxy-D-mannose) erhalten ³⁸⁾.

Tosyloxy-Gruppen in Nachbarschaft zur Keto-Gruppe können mittels Zink in Eisessig reaktiv abgespalten werden ³⁸⁾:



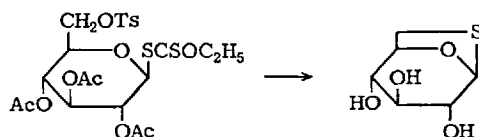
VI. Glykosan-Analoga

Interessante zweifache Stickstoff-enthaltende Ringverbindungen erhält man durch Einwirkung von Bariumhydroxid in wäßriger Lösung auf das 5,6-Diamino-5,6-didesoxy-L-idose-Schwefligsäure-Addukt. Die erhaltene Piperidinose geht spontan und quantitativ in das stickstoff-haltige Idosan über:



Auch beim Einengen der Lösung der freien 6-Amino-6-desoxy-L-idose entsteht ein Idosan-Derivat mit Stickstoff im fünfgliedrigen Ring ¹⁸⁹⁻¹⁹¹).

Verbindungen, die S im 1,6-Anhydro-Ring enthalten, sind gleichfalls darstellbar ^{2,266}). Aus der 6-O-p-Toluolsulfonyl-1-desoxy-1-acetylthio-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranose wurde durch die Einwirkung von CH₃ONa 1,6-Anhydro-6-thio-β-D-glucopyranose erhalten:



Eine analoge Verbindung der D-Galactose-Reihe wurde beschrieben ²⁶⁶).

VII. Literatur

- 1) Akagi, M., S. Tejima, and M. Haga: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 10, 905 (1962).
- 2) — — — Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 11, 58 (1963).
- 3) Alexander, B. H., R. J. Dimler, and C. L. Mehltretter: J. Am. Chem. Soc. 73, 4658 (1951).
- 4) Allerton, R., and H. G. Fletcher: J. Am. Chem. Soc. 76, 1757 (1954).
- 5) Angyal, I.: Magyar Biol. Kutatóintézet Munkái 10, 449 (1938); C.A. 33, 4963 (1939).
- 6) —, and K. Dawes: Australian J. Chem. 21, 2747 (1968).
- 7) Asp, L., and B. Lindberg: Acta Chem. Scand. 6, 941 (1952).

- 8) *Aspinall, G. O., and G. Zweifel*: J. Chem. Soc. 1957, 2271.
- 9) *Austin, W. F., and F. L. Humoller*: J. Am. Chem. Soc. 56, 1153 (1934).
- 10) *Baggett, N., and R. W. Jeanloz*: J. Org. Chem. 28, 1845 (1963).
- 11) —, *P. J. Stoffyn, and R. W. Jeanloz*: J. Org. Chem. 28, 1041 (1963).
- 12) *Ballou, C. E.*: Advan. Carbohydrate Chem. 9, 59 (1954).
- 13) *Bardolph, M. P., and G. H. Coleman*: J. Org. Chem. 15, 169 (1950).
- 14) *Barker, G. R., and D. F. Shaw*: J. Chem. Soc. 1959, 584.
- 15) *Bashford, V. G., and L. F. Wiggins*: Nature 165, 566 (1950).
- 16) *Bell, R. H., D. Horton, and D. M. Williams*: Chem. Commun. 1968, 323.
- 17) *Bergmann, M., u. F. K. V. Koch*: Ber. Deut. Chem. Ges. 62, 311 (1929).
- 18) *Bhattacharya, A., and C. Schuerch*: J. Org. Chem. 26, 3101 (1961).
- 19) *Bognár, R., I. Farkas, H. Gross, M. Menyhárt, and H. Paulsen*: Carbohydrate Res. 6, 404 (1968).
- 20) *Bourne, E. J., and S. McNally*: J. Chem. Soc. 1960, 2929.
- 21) *Bredereck, H., u. G. Höschel*: Chem. Ber. 86, 1286 (1953).
- 22) *Bryce, D. J., u. C. T. Greenwood*: Staerke 15, 166 (1963); C. A. 59, 14185 (1963).
- 23) — — Staerke 15, 359 (1963).
- 24) — — Staerke 17, 275 (1965).
- 25) *Buchanan, J. G., R. Fletcher, K. Parry, and W. A. Thomas*: J. Chem. Soc. 1969 B, 377.
- 26) *Byrne, G. A., D. Gardiner, and F. H. Holmes*: J. Appl. Chem. 16, 81 (1966).
- 27) *Carlson, L. J.*: U.S. Pat. 3,235,541.
- 28) — J. Org. Chem. 30, 3953 (1965).
- 29) *Carvalho, J. S., W. Prins, and C. Schuerch*: J. Am. Chem. Soc. 81, 4054 (1959).
- 30) *Černý, M., I. Buben u. J. Pacák*: Collection Czech. Chem. Commun. 28, 1569 (1963).
- 31) —, *V. Gut u. J. Pacák*: Collection Czech. Chem. Commun. 26, 2542 (1961).
- 32) —, *L. Kalvoda u. J. Pacák*: Collection Czech. Chem. Commun. 33, 1143 (1968).
- 33) —, *u. J. Pacák*: Collection Czech. Chem. Commun. 27, 94 (1962).
- 34) — — *u. J. Staněk*: Chem. Ind. (London) 1961, 1945.
- 35) — — — Chem. Ind. (London) 1966, 1559.
- 36) — — — Collection Czech. Chem. Commun. 30, 1151 (1965).
- 37) — *J. Staněk jr. u. J. Pacák*: Collection Czech. Chem. Commun. 34, 849 (1969).
- 38) — — — Collection Czech. Chem. Commun. 34, 1750 (1969).
- 39) —, *T. Trnka, P. Beran u. J. Pacák*: Collection Czech. Chem. Commun., 34, 3377 (1969).
- 40) *Chatterjee, A. K., D. Horton, J. S. Jewell, and K. D. Philips*: Carbohydrate Res. 7, 173 (1968).
- 41) — — — Carbohydrate Res. 7, 212 (1968).
- 42) *Clingman, A. L., and N. K. Richtmyer*: J. Org. Chem. 29, 1782 (1964).
- 43) *Coleman, G. H., C. M. McCloskey, and R. Kirby*: Ind. Eng. Chem., (Intern. Edition) 36, 1040 (1944).
- 44) *Cook, A. F., and W. G. Overend*: J. Chem. Soc. 1966, 1449.
- 45) *Cotrell, A. G., E. Buncel, and J. K. N. Jones*: Can. J. Chem. 44, 1483 (1966).
- 46) *McCreath, D., F. Smith, E. G. Cox, and A. I. Wagstaff*: J. Chem. Soc. 1939, 387.
- 47) *Csűrös, Z., G. Dedk, and M. Haraszthy-Papp*: Periodica Polytechn. 3, 25 (1959).
- 48) — — — Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 21, 181 (1959).
- 49) — — — Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 21, 193 (1959).
- 50) — — — Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 29, 227 (1961).
- 51) *Davydova, G. V., M. S. Dobrzinskaya u. N. N. Shorygina*: Bull. Acad. Sci. URSS, Cl. Sci. Chim. 1963, 883; C. A. 59, 8844 (1963).

- 52) *Davydova, G. V.*, u. *N. N. Shorygina*: C. R. Acad. Sci. URSS 154, 140 (1964); C. A. 60, 12091 (1964).
- 53) — u. *A. V. Lozanova*: Bull. Acad. Sci. URSS, Cl. Sci. Chim. 1965, 1870; C. A. 64, 3652 (1966).
- 54) *De Jongh Don, C.*, and *K. Biemann*: J. Am. Chem. Soc. 86, 67 (1964).
- 55) *Dimler, R. J.*, *H. A. Davis*, and *G. E. Hilbert*: J. Am. Chem. Soc. 68, 1377 (1946).
- 56) *Dryselius, E.*, *B. Lindberg*, and *O. Theander*: Acta Chem. Scand. 11, 663 (1957).
- 57) — — — Acta Chem. Scand. 12, 340 (1958).
- 58) *Duff, R. B.*: J. Chem. Soc. 1949, 1597.
- 59) *Dyfverman, A.*, and *B. Lindberg*: Acta Chem. Scand. 4, 878 (1950).
- 60) *Ephstein, Ya. V.*, *O. P. Golova* u. *L. I. Durinina*: Bull. Acad. Sci. URSS, Cl. Sci. Chim. 1959, 1126; C. A. 54, 1330 (1960).
- 61) *Evans, T. H.*, *I. Levi*, *W. L. Hawkins*, and *H. Hibbert*: Can. J. Chem. 20, 175 (1942).
- 62) *Farkas, J.*, *R. Bogndr, I. F. Szabo* u. *M. Menyhart*: Kem. Kozlem. 30, 297 (1968); C. A. 70, No. 9, 391 (1969), 78.259.
- 63) *Fernez, A.*, and *P. J. Stoffyn*: Tetrahedron 6, 139 (1959).
- 64) *Fervier, R. J.*, *W. G. Overend*, and *A. E. Ryan*: J. Chem. Soc. 1962, 1488.
- 65) — — — J. Chem. Soc. 1965, 3484.
- 66) *Fischer, M. H.*: Carbohydrate Res. 8, 354 (1968).
- 67) *Frechet, J.*, and *C. Schuerch*: J. Am. Chem. Soc. 91, 1161 (1969).
- 68) *Freudenberg, K.*, *W. Kuhn*, *W. Dürr*, *F. Bolz* u. *G. Steinbrunn*: Ber. Deut. Chem. Ges. 63, 1510 (1930).
- 68a) —, und *W. Nagai*: Ber. Deut. Chem. Ges. 66, 27 (1933).
- 69) —, u. *K. Soff*: Ber. Deut. Chem. Ges. 69, 1252 (1936).
- 70) *Gardiner, D.*: J. Chem. Soc. 1966 C, 1473.
- 71) *Gladding, E. K.*, and *C. B. Purves*: J. Am. Chem. Soc. 66, 76 (1944).
- 72) *Glassner, R.*, u. *A. R. Pierce*: Anal. Chem. 37, 525 (1965).
- 73) *Golab, T.*, u. *T. Reichstein*: Helv. Chim. Acta 44, 616 (1961).
- 74) *Goldstein, I. J.*, and *B. Lindberg*: Acta Chem. Scand. 16, 387 (1962).
- 75) *Golova, O. P.*, *N. M. Merlis* u. *Z. V. Volodina*: Bull. Acad. Sci. URSS, Cl. Sci. Chim. 1958, 1127; C. A. 53, 3070 (1959).
- 76) — — — J. Chim. Gén. (URSS) 29, 997 (1959); C. A. 54, 1330 (1960).
- 77) —, *A. M. Pakhomov* u. *E. A. Andrievskaya*: C. R. Acad. Sci. URSS 112, 430 (1957).
- 78) — — — u. *R. G. Krylova*: C. R. Acad. Sci. URSS 115, 1122 (1957).
- 79) *Gorin, P. A. J.*: J. Org. Chem. 24, 49 (1959).
- 80) *Greenwood, C. T.*: Advan. Carbohydrate Chem. 22, 483 (1967).
- 81) *Hall, L. H.*, and *L. Hough*: Proc. Chem. Soc. (London) 1962, 382.
- 82) —, and *J. F. Manville*: Carbohydrate Res. 8, 295 (1968).
- 83) — — —, and *A. Tracey*: Carbohydrate Res. 4, 514 (1967).
- 84) *Hann, R. M.*, and *C. S. Hudson*: J. Am. Chem. Soc. 63, 1484 (1941).
- 85) — — — J. Am. Chem. Soc. 63, 2241 (1941).
- 86) — — — J. Am. Chem. Soc. 64, 925 (1942).
- 87) — — — J. Am. Chem. Soc. 64, 2435 (1942).
- 88) — — — J. Am. Chem. Soc. 68, 1867 (1946).
- 89) *Haq, S.*, and *W. J. Whelan*: J. Chem. Soc. 1956, 4543.
- 90) *Haskins, W. T.*, *R. M. Hann*, and *C. S. Hudson*: J. Am. Chem. Soc. 63, 1724 (1941).
- 91) — — — J. Am. Chem. Soc. 64, 1852 (1942).
- 92) — — — J. Am. Chem. Soc. 65, 70 (1943).
- 93) — — — J. Am. Chem. Soc. 70, 1290 (1948).

- 94) Heyns, K., H. F. Grützmacher, H. Scharmann u. D. Müller: Fortschr. Chem. Forsch. 5, 448 (1966).
- 95) —, and M. Klier: Carbohydrate Res. 6, 436 (1968).
- 96) —, and H. Scharmann: Carbohydrate Res. 1, 371 (1966).
- 97) —, R. Stute, and H. Paulsen: Carbohydrate Res. 2, 132 (1966).
- 98) —, u. J. Weyer: Liebigs Ann. Chem. 718, 224 (1968).
- 99) — — u. H. Paulsen: Chem. Ber. 98, 327 (1965).
- 100) — — — Chem. Ber. 100, 2317 (1967).
- 101) Hockett, R. C., M. T. Dienes, and H. E. Ramsden: J. Am. Chem. Soc. 65, 1474 (1943).
- 102) Höök, J. E., and B. Lindberg: Acta Chem. Scand. 20, 2363 (1966).
- 103) Horton, D., and H. S. Prihar: Carbohydrate Res. 4, 115 (1967).
- 104) —, and J. S. Jewell: Carbohydrate Res. 2, 251 (1966).
- 105) — — Carbohydrate Res. 3, 255 (1966).
- 106) — — Carbohydrate Res. 5, 149 (1967).
- 107) —, and E. K. Just: Carbohydrate Res. 9, 129 (1969).
- 108) — — Chem. Commun. 1969, 1116.
- 109) —, and J. D. Wander: J. Org. Chem. 32, 3780 (1967).
- 110) Hughes, N. A.: Chem. Commun. 1967, 1072.
- 111) — Carbohydrate Res. 7, 474 (1968).
- 112) Irvine, J. C., and J. W. H. Oldham: J. Chem. Soc. 119, 1744 (1921).
- 113) — — J. Chem. Soc. 127, 2729 (1925).
- 114) — — J. Chem. Soc. 127, 2903 (1925).
- 115) Jabar Mian, A., E. J. Quinn, and C. Schuerch: J. Org. Chem. 27, 1895 (1962).
- 116) Jackson, E. L., and C. S. Hudson: J. Am. Chem. Soc. 62, 958 (1940).
- 117) James, S. P., F. Smith, M. Stacey, and L. F. Wiggins: J. Chem. Soc. 1946, 625.
- 118) Janson, J., and B. Lindberg: Acta Chem. Scand. 13, 138 (1959).
- 119) — — Acta Chem. Scand. 14, 2051 (1960).
- 120) Jeanes, A. R., C. A. Wilham, and G. E. Hilbert: J. Am. Chem. Soc. 75, 3667 (1953).
- 121) Jeanloz, R. W.: J. Am. Chem. Soc. 76, 5684 (1954).
- 122) — J. Am. Chem. Soc. 81, 1956 (1959).
- 123) —, A. M. C. Rapin, and Sen-Itiroh Hakomori: J. Org. Chem. 26, 3939 (1961).
- 124) —, D. M. Schmid, and P. J. Stoffyn: J. Am. Chem. Soc. 79, 2583 (1957).
- 125) —, and P. J. Stoffyn: J. Am. Chem. Soc. 76, 5682 (1954).
- 126) Jochims, J. C., G. Taigel, and W. Meyer zu Reckendorf: Tetrahedron Letters 1967, 3227.
- 126a) Johansson, I., and B. Lindberg: Carbohydrate Res. 1, 467 (1966).
- 127) — —, and O. Theander: Acta Chem. Scand. 17, 2019 (1963).
- 128) —, and N. K. Richtmyer: Carbohydrate Res. 10, 322 (1969).
- 129) Josephson, K.: Ber. Deut. Chem. Ges. 62, 313 (1929).
- 130) — Ber. Deut. Chem. Ges. 62, 317 (1929).
- 131) Kaburaki, Y., U. Kobashi, T. Doihara, and S. Sagawara: Nippon Senbai Kosha Chuo Kenkyusho Kenkyu Hokoku No. 108, 355 (1966); C. A. 66, 1829 (1967).
- 132) Karrer, P., u. H. Fries: Helv. Chim. Acta 14, 1317 (1931).
- 133) —, u. J. C. Harloff: Helv. Chim. Acta 16, 962 (1933).
- 134) —, u. L. Kamienski: Helv. Chim. Acta 15, 739 (1932).
- 135) —, J. Peyer u. Z. Zega: Helv. Chim. Acta 5, 853 (1922).
- 136) —, u. H. R. Salomon: Helv. Chim. Acta 5, 108 (1922).
- 137) —, u. A. P. Smirnoff: Helv. Chim. Acta 4, 817 (1921).
- 138) — — Helv. Chim. Acta 5, 124 (1922).

- 139) *Kent, P. W., D. W. A. Farmer, and N. F. Taylor*: Proc. Chem. Soc. (London) 1959, 187.
- 140) *Knauf, A. E., R. M. Hann, and C. S. Hudson*: J. Am. Chem. Soc. 63, 1447 (1941).
- 141) *Kochetkov, N. K., and O. S. Chizhov*: Advan. Carbohydrate Chem. 21, 39 (1966).
- 142) —, *E. E. Nifant'ev u. I. P. Gudkova*: J. Chim. Gen. (URSS) 37, 277 (1967); C. A. 66, 8947 (1967).
- 143) *Koehler, L. H., and C. S. Hudson*: J. Am. Chem. Soc. 72, 981 (1950).
- 144) *LaForge, F. B., and C. S. Hudson*: J. Biol. Chem. 30, 61 (1917).
- 145) *Lawrence, L. G., and F. Shafizadeh*: U.S. Pat. 3,414,560; C.A. 70, 421 (No. 7) (1969).
- 146) *Lazdyna, B. O., R. Ya. Pernikis, A. Surna u. V. A. Sergeev*: Bull. Acad. Sci. Latv. SSR, Ser. Khim. 1968, 740.
- 147) *Lemieux, R. U.*: Advan. Carbohydrate Chem. 9, 1 (1954).
- 148) —, and *C. Brice*: Can. J. Chem. 30, 295 (1952).
- 149) —, and *G. Huber*: Can. J. Chem. 31, 1040 (1953).
- 150) —, and *J. D. Stevens*: Can. J. Chem. 44, 249 (1966).
- 151) *Lieser, Th., u. W. Nagel*: Liebigs Ann. Chem. 495, 235 (1932).
- 151a) *Lichtenthaler, F. W., u. T. Nakagawa*: Chem. Ber. 101, 1846 (1968).
- 152) *Lindberg, B., and L. Selleby*: Acta Chem. Scand. 14, 1051 (1960).
- 153) *Madorsky, S. L., V. E. Hart, and S. Straus*: J. Res. Natl. Bur. Std. 56, 343 (1956); C.A. 50, 17425 (1956).
- 154) *Makarou-Zemlyanskii, Ya. Ya., u. V. V. Gertsev*: J. Chim. Gen. 35, 272 (1965).
- 155) *Masamune, H., and S. M. Kamiyama*: Tohoku J. Exptl. Med. 66, 43 (1957); C.A. 52, 8974 (1958).
- 156) *Matsui, T.*: J. Chem. Soc. Japan (Ind. Chem. Sect.) 53, 430 (1950).
- 157) — *J. Chem. Soc. Japan (Ind. Chem. Sect.) 54, 72 (1951).*
- 158) *McCloskey, C. M., and G. H. Coleman*: J. Org. Chem. 10, 184 (1945).
- 159) *Merlis, N. M., E. A. Andrievskaya, Z. V. Volodina u. O. P. Golova*: J. Chim. Gen. 34, 334 (1964); C.A. 60, 12092 (1964).
- 160) —, *O. P. Golova, K. M. Saldadze u. I. I. Nikolaeva*: Bull. Acad. Sci. URSS, Cl. Sci. Chim. 1957, 880.
- 161) —, *Z. V. Volodina u. O. P. Golova*: J. Chim. Gen. 34, 3819 (1964).
- 162) *Micheel, F.*: Ber. Deut. Chem. Ges. 62, 687 (1929).
- 163) — *Ber. Deut. Chem. Ges. 63, 386 (1930).*
- 164) — *Tetrahedron 7, 163 (1959).*
- 165) —, *u. G. Baum*: Chem. Ber. 88, 479 (1955).
- 166) — — *Chem. Ber. 88, 2020 (1955).*
- 167) —, *u. D. Borrmann*: Chem. Ber. 93, 1143 (1960).
- 168) —, *u. A. Klemmer*: Chem. Ber. 85, 187 (1952).
- 169) — — *G. Baum, P. Ristič u. F. Zumbulte*: Chem. Ber. 88, 475 (1955).
- 170) — — *u. R. Flitsch*: Chem. Ber. 91, 194 (1958).
- 171) — — — *Chem. Ber. 91, 663 (1958).*
- 172) — — *M. Nolle, H. Nordieck, L. Tork u. H. Westermann*: Chem. Ber. 90, 1612 (1957).
- 173) —, *u. E. Michaelis*: Chem. Ber. 91, 188 (1958).
- 174) —, *u. H. Micheel*: Ber. Deut. Chem. Ges. 63, 2862 (1930).
- 175) —, *u. H. Wulff*: Chem. Ber. 89, 1521 (1956).
- 176) *Montgomery, E. M., N. K. Richtmyer, and C. S. Hudson*: J. Am. Chem. Soc. 65, 1848 (1943).
- 177) — — — *J. Am. Chem. Soc. 64, 1483 (1942).*
- 178) — — — *J. Am. Chem. Soc. 65, 3 (1943).*
- 179) — — — *J. Org. Chem. 10, 194 (1945).*

- 180) *Mutti, I., u. A. Montalti*: Ann. Chim. Appl. 77, 188 (1927).
- 181) *Newth, F. H.*: J. Chem. Soc. 1956, 441.
- 181a) —, *W. G. Overend*, and *L. F. Wiggins*: J. Chem. Soc. 1947, 10.
- 182) —, and *L. F. Wiggins*: J. Chem. Soc. 1950, 1734.
- 183) *Nikitin, V. N., I. Yu. Levčik u. M. A. Ivanov*: Zh. Strukt. Khim. 9, 1011 (1968).
- 184) *Ohle, H., u. K. Spencker*: Ber. Deut. Chem. Ges. 59, 1836 (1926).
- 185) — — Ber. Deut. Chem. Ges. 61, 2387 (1928).
- 186) *Oldham, J. W. H.*: J. Chem. Soc. 127, 2840 (1925).
- 187) *Ough, L. D., and R. G. Rohwer*: J. Agric. Food Chem. 4, 267 (1956); C. A. 50, 7490 (1956).
- 188) *Pacák, J., Z. Točík u. M. Černý*: Chem. Commun. 1969, 77.
- 189) *Paulsen, H., u. K. Todt*: Angew. Chem. 77, 589 (1965).
- 190) — — Chem. Ber. 99, 3450 (1966).
- 191) — — Advan. Carbohydrate Chem. 23, 115 (1968).
- 192) *Peat, S., W. J. Whelan, T. E. Edwards, and O. Owen*: J. Chem. Soc. 1958, 586.
- 193) *Pedersen, Ch.*: Acta Chem. Scand. 16, 1831 (1962).
- 194) *Perchemlides, P., T. Osawa, E. A. Davidson, and R. W. Jeanloz*: Carbohydrate Res. 3, 463 (1967).
- 195) *Pernikis, R. Ya., Ya. Ya. Surna und A. Orbidane*: Bull. Acad. Sci. Latv. SSR. Ser. Khim. 1968, 736.
- 196) *Pictet, A.*: Helv. Chim. Acta 1, 226 (1918).
- 197) —, and *M. Cramer*: Helv. Chim. Acta 3, 640 (1920).
- 198) —, and *A. Georg*: Helv. Chim. Acta 9, 612 (1926).
- 199) —, and *J. Pictet*: Helv. Chim. Acta 4, 788 (1921).
- 200) — — C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 173, 158 (1921).
- 201) —, and *J. H. Ross*: Helv. Chim. Acta 5, 876 (1922).
- 202) — — C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 174, 1113 (1922).
- 203) —, and *J. Sarasin*: Helv. Chim. Acta 1, 87 (1918).
- 204) *Podešva, J.*: Diplomarbeit, Universität Prag, ČSSR (1969).
- 205) *Pratt J. W., and N. K. Richtmyer*: J. Am. Chem. Soc. 77, 1906 (1955).
- 206) — — J. Am. Chem. Soc. 79, 2597 (1957).
- 207) — —, and *C. S. Hudson*: J. Am. Chem. Soc. 74, 2210 (1952).
- 208) — — — J. Am. Chem. Soc. 75, 4503 (1953).
- 209) *Pringsheim H., u. A. Beiser*: Ber. Deut. Chem. Ges. 59, 2241 (1926).
- 210) —, u. *S. Kolodny*: Ber. Deut. Chem. Ges. 59, 1135 (1926).
- 211) —, u. *K. Schmalz*: Ber. Deut. Chem. Ges. 55, 3001 (1922).
- 212) *Reeves, R. E.*: J. Am. Chem. Soc. 71, 2116 (1949).
- 213) — Advan. Carbohydrate Chem. 6, 107 (1951).
- 214) — J. Am. Chem. Soc. 72, 1499 (1950).
- 214a) — J. Am. Chem. Soc. 71, 1737 (1949).
- 214b) — J. Am. Chem. Soc. 73, 957 (1951).
- 214c) —, and *J. R. Jung*: J. Am. Chem. Soc. 71, 209 (1949).
- 214d) —, and *P. Bragg*: J. Org. Chem. 26, 3487 (1961).
- 215) *Reichel, L., u. G. Erdős*: Ber. Deut. Chem. Ges. 65, 1618 (1932).
- 216) —, u. *F. Nagel*: Ber. Deut. Chem. Ges. 74, 1742 (1941).
- 217) —, u. *H. Schiweck*: Naturwiss. 48, 696 (1961).
- 218) *Richardson, A. C., and H. O. L. Fischer*: J. Am. Chem. Soc. 83, 1132 (1961).
- 219) *Richtmyer, N. K.*: Arch. Biochem. Biophys. 78, 376 (1958).
- 220) —, and *C. S. Hudson*: J. Am. Chem. Soc. 57, 1716 (1935).
- 221) — — J. Am. Chem. Soc. 61, 214 (1939).
- 222) — — J. Am. Chem. Soc. 62, 961 (1940).
- 223) — — J. Am. Chem. Soc. 63, 1727 (1941).

- 224) *Richtmyer, N. K., and J. W. Pratt*: J. Am. Chem. Soc. 78, 4717 (1956).
- 225) *Robertson, G. J., and F. C. Griffith*: J. Chem. Soc. 1935, 1193.
- 226) *Roy, N., and T. E. Timell*: Carbohydrate Res. 6, 475 (1968).
- 227) — — Carbohydrate Res. 7, 82 (1968).
- 228) *Ruckel, E. R., and C. Schuerch*: J. Org. Chem. 31, 2233 (1966).
- 229) — — Biopolymers 5, 515 (1967); C. A. 67, 10278 (1967).
- 230) *Sawardeker, J. S., J. H. Sloneker, and R. J. Dimler*: J. Chromatography 20, 260 (1965).
- 231) *Schiff, H.*: Ber. Deut. Chem. Ges. 14, 302 (1881).
- 232) —, siehe *Pictet, A. and H. Goudet*: Helv. Chim. Acta 2, 698 (1919).
- 233) *Schmidt, H. W. H., u. H. Neukom*: Tetrahedron Letters 1964, 2063.
- 234) *Schwenker, R. F., u. L. R. Beck*: J. Polymer. Sci., Pt. C. 2, 331 (1963).
- 235) —, u. *E. Pacsu*: Chem. Eng. Data 2, 83 (1957).
- 236) *Seib, P. A.*: Carbohydrate Res. 8, 101 (1968).
- 237) *Shapiro, D., A. J. Acher, and E. S. Rachaman*: J. Org. Chem. 32, 3767 (1967).
- 238) *Shorygin, P. P., N. N. Makarowa-Zemlyanskaja*: C. R. Acad. Sci. URSS 23, 915 (1939); C. A. 34, 1002 (1940).
- 239) *Shorygina, N. N., u. G. V. Davydova*: Bull. Acad. Sci. URSS, Cl. Sci. Chim. 1961, 728.
- 240) — — C. R. Acad. Sci. URSS 140, 617 (1961); C. A. 56, 7411 (1962).
- 241) —, u. *G. V. Perfilova*: C. R. Acad. Sci. URSS 174, 1040 (1957); C. A. 52, 3697 (1958).
- 242) *Silberman, H. C.*: J. Org. Chem. 26, 1967 (1961).
- 243) *Sorkin, E., u. T. Reichstein*: Helv. Chim. Acta 28, 1 (1945).
- 244) *Stewart, L. C., and N. K. Richtmyer*: J. Am. Chem. Soc. 77, 424 (1955).
- 245) — — J. Am. Chem. Soc. 77, 1021 (1955).
- 246) — —, and *C. S. Hudson*: J. Am. Chem. Soc. 74, 2206 (1952).
- 247) *Stirna, U. K., R. Ya. Pernikis, B. K. Apsite u. Ya. Ya. Surna*: Bull. Acad. Sci. Latv. SSR, Cl. Sci. Chim. 1968, 731.
- 248) *Stoffyn, P. J., and R. W. Jeanlos*: J. Biol. Chem. 235, 2507 (1960).
- 249) *Sugisawa, H., and H. Edo*: Chem. Ind. (London) 1964, 892.
- 250) *van Tamelem, E. E., J. R. Dyer, H. E. Carter, J. V. Pierce, and E. E. Daniels*: J. Am. Chem. Soc. 78, 4817 (1956).
- 251) *Tanret, C.*: C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 179, 158 (1894).
- 252) — Bull. Soc. Chim. France (3), 11, 949 (1894).
- 253) *Thompson, A., K. Anno, M. L. Wolfrom, and M. Inatome*: J. Am. Chem. Soc. 76, 1309 (1954).
- 254) —, and *M. L. Wolfrom*: J. Am. Chem. Soc. 80, 6618 (1958).
- 255) — —, and *M. Inatome*: J. Am. Chem. Soc. 77, 3160 (1955).
- 256) *Trnka T., u. M. Černý*: Collection Czech. Chem. Commun., in Vorbereitung.
- 257) —, *J. Pacák u. M. Černý*: Collection Czech. Chem. Commun., in Vorbereitung.
- 258) *Trüchly, J., u. Š. Bauer*: Chem. Zvesti 19, 650 (1965); C. A. 63, 14951 (1965).
- 259) *Venn, H. I. P.*: J. Textile Inst. 15, 414 (1924).
- 260) *Viscontinini, M., u. E. Hürzeler-Jucker*: Helv. Chim. Acta 39, 1620 (1956).
- 261) *Vongerichten, E., u. F. Müller*: Ber. Deut. Chem. Ges. 39, 241 (1906).
- 262) *Wacek, A., W. Limontschew u. F. Leitinger*: Mh. Chem. 88, 948 (1957).
- 263) *Wagner, G., u. P. Nuhn*: Pharmazie 21, 205 (1966).
- 264) — — Arch. Pharm. 298, 686 (1965).
- 265) —, u. *M. Wagler*: Arch. Pharm. 297, 358 (1964).
- 266) *Whistler, R. L., and P. A. Seib*: Carbohydrate Res. 2, 93 (1966).
- 267) *Wiggins, L. F.*: J. Chem. Soc. 1949, 1590.

- 268) Wolff, I. A.: J. Am. Chem. Soc. 67, 1623 (1945).
269) —, u. C. E. Rist: J. Am. Chem. Soc. 70, 3961 (1948).
270) Wolfrom, M. L., A. Thompson, and R. B. Ward: J. Am. Chem. Soc. 81, 4623 (1959).
271) — — — D. Horton, and R. H. Moore: J. Org. Chem. 26, 4617 (1961).
272) Wood, H. B., and H. G. Fletcher: J. Am. Chem. Soc. 78, 207 (1956).
273) Zachoval, J., and C. Schuerch: J. Am. Chem. Soc. 91, 1165 (1969).
274) Zemplén, G., R. Bognár u. G. Pongor: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 19, 285 (1959).
275) —, Z. Csűrös u. S. J. Angyal: Ber. Deut. Chem. Ges. 70, 1848 (1937).
276) —, u. A. Gerecs: Ber. Deut. Chem. Ges. 64, 1545 (1931).
277) — — u. H. Flesch: Ber. Deut. Chem. Ges. 71, 774 (1938).
278) — — u. T. Valatin: Ber. Deut. Chem. Ges. 73, 575 (1940).
279) Zissis, E., and N. K. Richtmyer: J. Org. Chem. 26, 5244 (1961).
280) —, L. C. Stewart, and N. K. Richtmyer: J. Am. Chem. Soc. 79, 2593 (1957).

Eingegangen am 10. Juli 1969

Branched-Chain Aminosugars and Aminocyclanols via Dialdehyde-Nitroalkane Cyclization

Prof. Dr. F. W. Lichtenthaler

Institut für Organische Chemie, Technische Hochschule Darmstadt

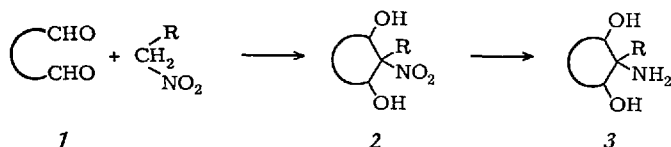
Contents

1. Introduction	556
2. Cyclizations with Nitroethane	557
2.1. Stereochemical Considerations	557
2.2. Glutaraldehyde and β -Phenylglutaraldehyde	558
2.3. <i>xyl</i> -Pentodialdose	560
2.4. <i>R</i> -Methoxy- <i>S</i> -methyl-diglycolaldehyde	561
2.5. <i>R</i> - and <i>S</i> -Methoxy- <i>R</i> -hydroxymethyl-diglycolaldehyde	561
2.6. Uridine-dialdehyde	563
2.7. Aromatic Dialdehydes	566
2.8. Assignment of Configuration at the C-Methyl Branch by NMR	566
3. Cyclizations with 2-Nitroethanol and Ethyl Nitroacetate	569
4. Cyclizations with other Nitromethylene Components	572
5. Concluding Remarks	574
6. References	576

1. Introduction

Over the last decade, dialdehyde-nitromethane cyclization has established itself as a generally applicable and preparatively satisfactory method for the synthesis of nitrocyclanols, nitrosugars and nitrosugar nucleosides ¹⁾, which on hydrogenation are easily converted to the corresponding amino-derivatives ¹⁾.

The extension of this reaction to nitromethane homologues was an obvious development, since it would provide a simple route for the simultaneous introduction of a nitro (or amino) function and an alkyl branch into a carbocyclic or pyranoside ring, to give compounds of type 2 and 3 respectively, that are as yet otherwise inaccessible.



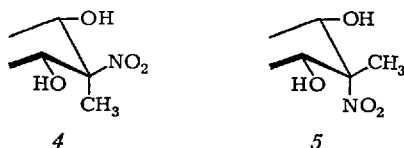
The first experimental verification of a reaction of this type (1) $\rightarrow$ (2) was accomplished by Gunner, Overend and Williams ²⁾ in 1964, cyclizing a sugar dialdehyde with nitroethane to give C-methyl branched nitro- and, after hydrogenation, aminosugars. Since then, this reaction has been extended to aliphatic ³⁾ aromatic ³⁾ and nucleoside dialdehydes ⁴⁾ as well as a range of other nitromethylene components, i.e. nitroethanol ⁵⁾, ethyl nitroacetate ⁶⁾, 1-nitropropane ³⁾ phenylnitromethane ³⁾ and 3-nitropropionic acid derivatives ⁷⁾, accumulating within the relatively short period of five years a vast amount of experimental data.

This review presents an evaluation of the experimental material available to illustrate the scope and limitations of the dialdehyde-nitroalkane cyclization and its preparative utility as a synthetic entry to branched chain aminocyclanols and aminosugars.

2. Cyclizations with Nitroethane

2.1. Stereochemical Considerations

Three new centers of dissymmetry are formed on cyclization of a dialdehyde with nitroethane, hence — depending on the type of substitution of the dialdehyde — three, six or eight diastereomeric methyl-nitro-diols (2, R = CH₃) can be expected *a priori*. In view of the analogy of this reaction to the dialdehyde-nitromethane-cyclization, which is endowed with a marked stereoselectivity, the thermodynamically more stable isomers should arise in considerable preponderance. The steric effects determining the orientation of the hydroxyl groups can reasonably be assumed to be the same, thus an *e,e*-arrangement (4) or (5) is to be expected for the major products.



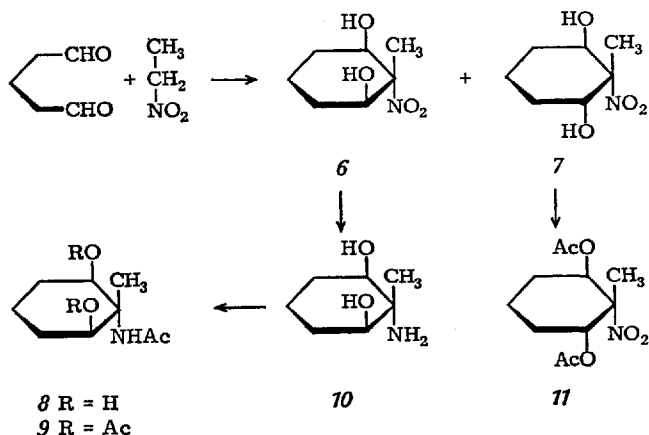
The prediction of the configuration at the C-methyl branch is more difficult. Whereas in cyclizations with nitromethane the acidification of the intermediary cyclic *aci*-nitro salts proceeds stereospecifically via an axial addition of the proton, an evaluation of the two possible configurations ((4) and (5), respectively) is less obvious, since the orientation of the groups is determined in the cyclization step. Yet, comparing the nitro group with the less bulky methyl substituent, it seems reasonable to

assume that, here too, the nitro group will preferentially adopt the equatorial orientation.

On the basis of these rationalizations, compounds of configuration *4* are to be expected as major products of this reaction. The experimental results on the nitroethane cyclization of seven 1,5-dialdehydes, presented below, are in good agreement with these predictive considerations.

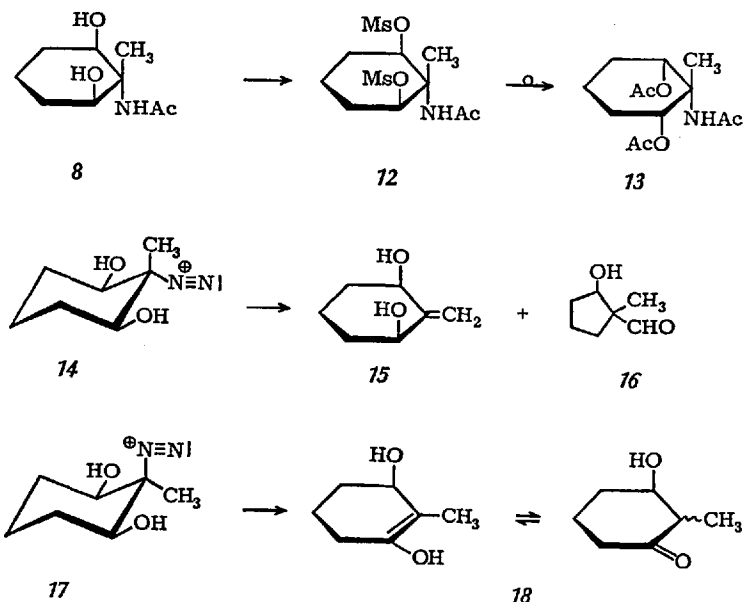
2.2. Glutaraldehyde and β -Phenylglutaraldehyde

Reaction of glutaraldehyde, in the form of its commercially available 25% aqueous solution, with nitroethane/sodium hydroxide at pH 9 and subsequent neutralization afforded a 75% yield of a crystalline mixture of two products, in an approximate ratio of 10:1⁸⁾. The major component, obtained by fractional recrystallization in yields of 43⁷⁾ to 52%⁸⁾, is the thermodynamically most stable isomer, 1*r*-methyl-1-nitrocyclohexane-2*c*,6*c*-diol (*6*). The minor product is the racemic compound (*7*), which owing to separation difficulties was not isolated as such, but characterized as its di-*O*-acetate (*11*) after acid catalyzed acetylation⁸⁾. Hydrogenation of *6* is easily accomplished, giving 1-amino-1*r*-methylcyclohexane-2*c*,6*c*-diol (*10*), which was further characterized as the hydroacetate, N-acetate (*8*) and triacetate (*9*)⁶⁻⁸⁾.



Configurational assignments at C-2 and C-6 were easily obtained from the NMR-data of compounds (*6*)–(*11*). The configuration at the branching point, though it can be deduced from the chemical shift of the acetamido resonance in (*9*)⁹⁾ (see Sect. 2.8), was proved chemically by two independent methods.

a) In the *N*-acetyl-di-*O*-mesylate (12), obtained from (8) by reaction with methane sulfonylchloride, both mesyloxy groups are eliminated on treatment with sodium acetate in 2-methoxyethanol-water (9:1) for 17 hrs at 140 °C, to give, after acetylation, 1-acetamido-2*t*,6*t*-diacetoxyl-1*r*-methylcyclohexane (13) in 60% yield ¹⁰.

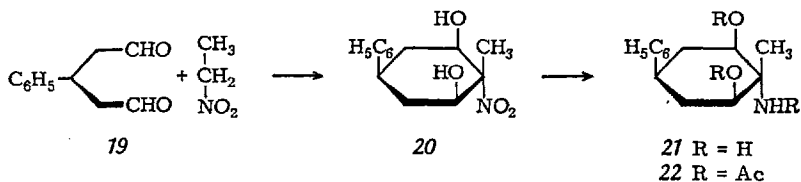


Since under these conditions elimination of mesyloxy groups can only occur with participation of the vicinal acetamido group *via* oxazoline intermediates ¹¹, presupposing *trans*-arrangements of the mesyloxy and acetamido moieties, the configuration of (12) and its precursors is unequivocally established.

b) Similar configurational evidence is obtained from the deamination of (10) with nitrous acid ⁷. An unsaturated diol (15) and, due to ring contraction, a hydroxylaldehyde (16) are the major products. This course is readily rationalized on the basis of a diazonium intermediate of configuration (14). The fact that the cyclohexanone derivative (18), to be expected from a diazonium intermediate of alternate configuration (17), is not to be found in the deamination mixture, again provides strong evidence for the configurations assigned ⁷.

The nitroethane cyclization of β -phenylglutaraldehyde (19) takes an analogous steric course. Only the major product, 1*r*-methyl-1-nitro-4*c*-phenyl-cyclohexane-2*c*,6*c*-diol (20) was isolated in 50% yield ⁸. The

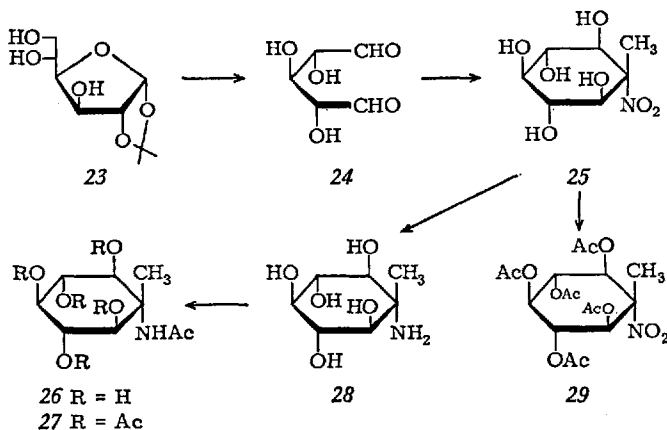
configurational assignments were deduced from detailed 100-MHz analyses of the ring proton coupling patterns of (20) and its hydrogenation products (21) and (22) ⁸ and from the chemical shifts of the acetyl resonances of (22) ⁹.



2.3. *xylo*-Pentodialdose

xylo-Pentodialdose (24), readily obtained from 1,2-O-isopropylidene- α -D-glucofuranose (23) by oxidation with periodate and subsequent removal of the aceton moiety in acidic solution ¹², cyclizes with nitroethane to give a mixture of several products, from which a 1-C-methyl-1-deoxy-1-nitro-*scyllo*-inositol (25) can be obtained in low yield (14%). Acetylation affords a penta-*O*-acetate (29), hydrogenation yields 1-C-methyl-*scyllo*-inosamine (28), characterized as the hydroacetate, *N*-acetate (26), and hexaacetate (27) ¹³. Configurational assignments evolved from the chemical shifts of the acetyl resonances of compounds (27) and (29) according to the "acetyl resonance rule" ^{9,14}.

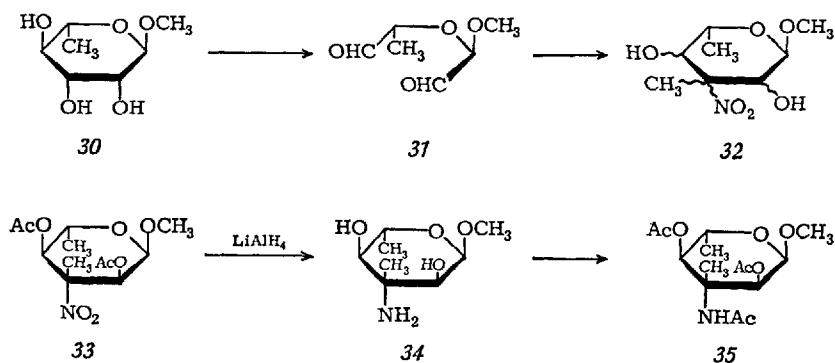
Since (28) constitutes the 1-amino derivative of the naturally occurring mytilitol, it may be termed mytilamine.



2.4. *R*-Methoxy-*S*-methyl-diglycolaldehyde

The reaction of nitroethane/sodium ethoxide with the dialdehyde (31), obtained by periodate oxidation of methyl α -L-rhamnopyranoside (30), leads after deionization to a sirupy mixture (32), which was shown by thin-layer chromatography to contain five main components together with traces of other substances. After acetylation one di-*O*-acetate (33) crystallized from the mixture and was isolated in 12.5% yield, based on the rhamnoside (30). Reduction of (33) with lithium aluminiumhydride gave methyl 3-C-methyl-3-amino-3,6-dideoxy- α -L-glucopyranoside (34), which was additionally characterized as the triacetate (35) ²⁾.

Configurational assignments at C-2 and C-4 followed from the spin coupling patterns of the ring protons ²⁾. The configuration of the amino-derivatives (34) and (35) at the branching point was deduced from the chemical shift of the tertiary acetamido resonance in the triacetate (35) ⁹⁾.

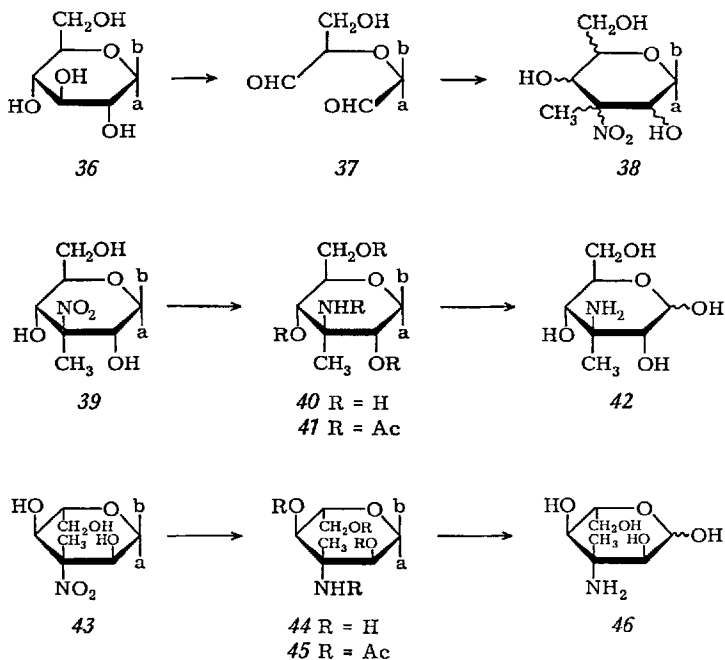


The configurational identity at C-3 of (33) and (34) will have to be established, since reduction under basic conditions can give rise to epimerizations.

2.5. *R*- and *S*-Methoxy-*R*-hydroxymethyl-diglycolaldehyde

An unusual observation ¹⁵⁾ was made on nitroethane cyclization of the dialdehydes (37a) and (37b), obtainable from α - and β -methyl D-glucopyranoside (36), respectively, by periodate oxidation. In distinct contrast to the course of the nitromethane cyclizations of these ¹⁶⁾ and a range of other sugar dialdehydes ¹⁾, the products that result, i.e. (43), have undergone epimerization at C-5 as compared to (39), thus raising the number of isomers to be expected to 16.

Both dialdehydes, on treatment with nitroethane/sodium methoxide in methanol (3 hrs, 25 °C) and subsequent deionization with a cation exchange resin, gave sirupy mixtures (38) from which crystalline products are obtained in 18–20% each. Though these products have definite constants, which remain unchanged on further recrystallizations, NMR-data and subsequent reactions indicate them to be 1:1-mixtures each of two stereoisomeric compounds: (39a/43a) and (39b/43b), respectively.



a-series: a = OCH₃; b = H
 b-series: b = OCH₃; a = H

On hydrogenation, the corresponding aminoglycoside mixtures (40a/44a) and (40b/44b) are obtained, and now are easily separated by fractional recrystallization. They were characterized as the free amines (40) and (44) as well as their tetraacetates (41) and (45), respectively¹⁵.

The configurations of these compounds are based on the following results:

1. The coupling patterns of the ring protons clearly established the orientation of substituents at C-1, C-2, C-4 and C-5.

2. Compounds (41a) and (45b) exhibited identical melting points, not depressed on admixture, had identical rotational values with opposite

signs, and showed complete identity of the NMR-data. Hence, (41a) and (45b) are optical antipodes (mirror images). Similarly, the compound pairs (41b) and (45a) were found to be identical in all respects except for their sign of rotation ¹⁵.

3. Configurational assignments at the tertiary carbon atom were deduced ⁹ from the chemical shifts of the acetamido resonances in (41) and (45), showing the expected upward shift of 0.1 ppm as compared to secondary acetamido groups (see Sect. 2.8).

4. In accord with these deductions, the a and b series are interconverted on destruction of the asymmetry at the anomeric carbon atom. Compounds (41a) and (41b), and similarly (45a) and (45b), give 3-C-methyl-3-amino-3-deoxy-glucopyranose of D- (42) and L-configuration (46) respectively ¹⁵.

2.6. Uridine-dialdehyde

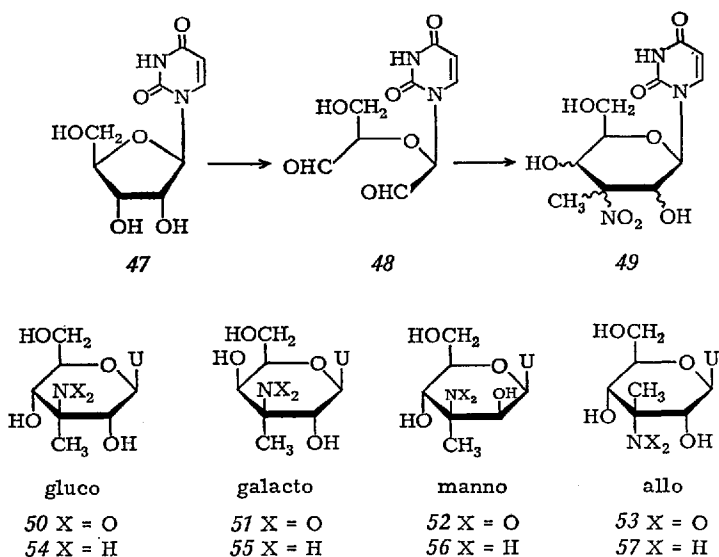
Application of the reaction sequence periodate oxidation → cyclization with nitromethane → hydrogenation to *ribo*-nucleosides provides a general synthetic entry to 3-aminohexosyl pyrimidines ¹⁷⁻²⁰ and purines ²¹⁻²⁵, which otherwise are not readily accessible. That this sequence can be extended to nitroethane to give 3'-C-methyl branched aminosugar nucleosides, has been demonstrated, starting from uridine ^{4,10,26}.

„Uridine dialdehyde“ (48), obtained by oxidation of uridine (47) by periodate, is converted by nitroethane/sodium methoxide in methanol into a crystalline mixture (49) of four isomers (yield 80%, based on (47)). By combination of fractional recrystallizations from several solvents and column chromatography on silica gel, separation can be achieved. The major product, 1-(3'-deoxy-3'-C-methyl-3'-nitro-β-D-glucopyranosyl-) uracil (50), is obtained in 28% yield (based on (47)). The other components, having *galacto* (51), *manno*- (52) and *allo*-configuration (53), are isolated in yields of 5, 5 and 1% respectively. Though these yields are preparative, they rather accurately reflect the composition of the primary mixture (49).

The products (50)–(53) can be converted into their tri-*O*-acetates by acid-catalyzed acetylation, whereas hydrogenation gives the corresponding aminohexosyl-uracils (54)–(57) ¹⁰.

The configurations of the individual compounds were deduced from spectroscopical and chemical evidence.

1. The stereochemistry at C-1', C-2', C-4' and C-6' of compounds (50)–(53) and the products derived from them, clearly follows from the coupling patterns of the ring protons as well as from the chemical shifts of the acetyl resonances in their acetylated derivatives, taking into consideration the shielding effect of the uracil moiety ²⁷.

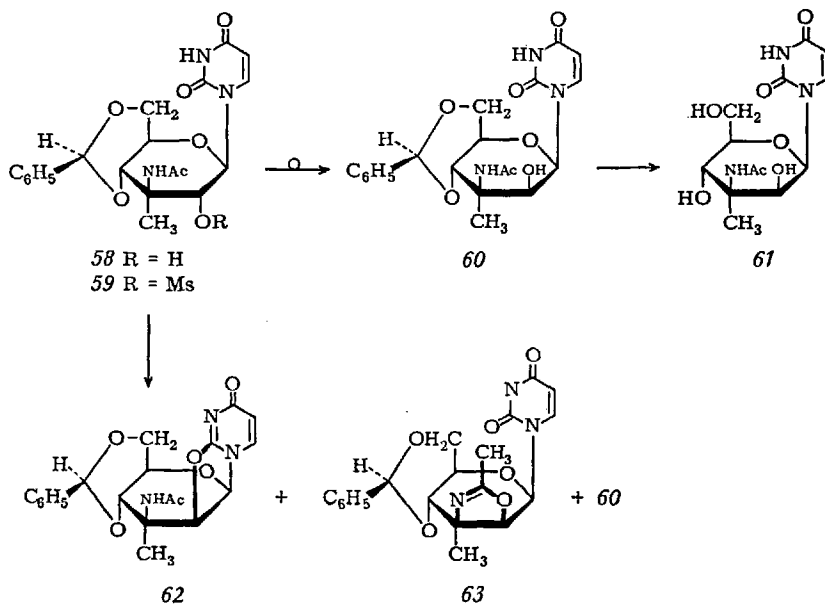


The configuration at the C-methyl branch was deduced from the position of the acetamido resonances in the tetraacetates of (54)–(57), indicating equatorial orientations of this group (NHAc at $\tau = 8,15, 8,16$ and $8,19$ in CDCl_3) for the acetates of (54)–(56), in contrast to the acetyl derivative of (57), which exhibited no signal above $\tau = 7,95$, (axial NHAc) (see Sect. 2.8) ¹⁰.

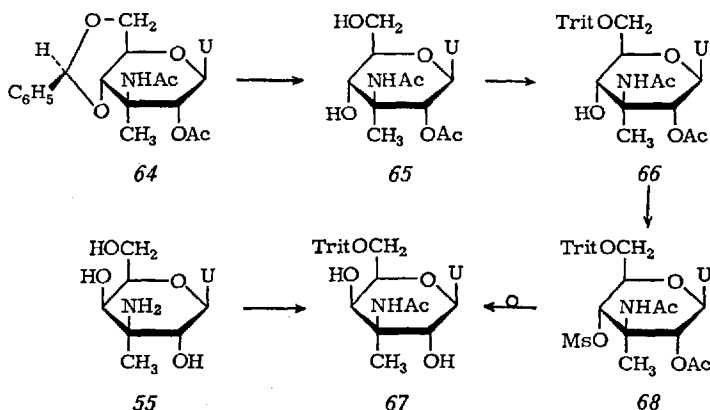
2. Independent proof of these assignments is obtained from chemical studies. In the *gluco*-derivative (54), the hydroxyl groups at C-2' and C-4' can be inverted stereospecifically *via* oxazolidine derivatives with the neighboring amino group, thus unequivocally proving the stereochemical relationships between C-2', C-3' and C-4' in compounds (54)–(56) ¹⁰.

Inversion at C-2': N-acetylation of (54), followed by treatment with benzaldehyde/zinc chloride afforded the 4',6'-O-benzylidene derivative (58), in which the 2'-hydroxy function is subsequently mesylated to give (59). When allowed to react with sodium acetate in 2-methoxyethanol-water (9:1), de-O-mesylation takes place to yield a product (60), identical in all respects with the compound prepared from the *manno*-derivative (56) via N-acetylation (to (61)) and benzylidenation. However, since de-O-mesylation in (59) can occur either with participation of the nucleobase via the anhydronucleoside (62), or with participation of the acetamido group through the oxazoline (63), the steric relationship between C-2' and the branch point cannot be deduced unequivocally. Yet, when modifying the de-O-mesylation conditions to sodium methoxide/2-

methoxyethanol (80 hrs, 130 °C), a mixture of products is obtained, from which, aside from (60), both intermediates, (62) and (63), can be isolated in 15% yield each. Both are converted to (60) on hydrolysis. These results clearly demonstrate the *trans*-arrangement of C-2'-OH and C-3'-NH₂ in (54) and prove that (56) and its derivatives are C-2'-epimers.



Inversion at C-4': The 4'-mesyloxy group in (68) — obtained from (58) in four steps, using standard procedures for acetylation (to (64)), tritylation (65) → (66) and mesylation (to (68)) — can only be eliminated



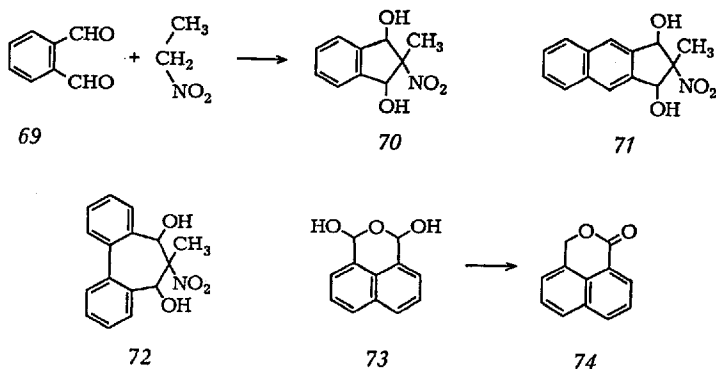
with participation of the vicinal acetamido group via an oxazoline derivative analogous to (63). The fact that a uniform product is isolated in 90% yield, identical in all respects with (67), obtained from the *galacto*-derivative (55) by N-acetylation and tritylation, clearly establishes the stereochemical relationship between C-3' and C-4'.

2.7. Aromatic Dialdehydes

Nitroethane cyclization is not limited to 1,5-dialdehydes, but can be applied to 1,4- and 1,6-dialdehydes as well, resulting in the formation of five- and seven-membered rings.

o-Phthalaldehyde (69) and naphthalene-2,3-dicarboxaldehyde give the expected cyclization products (70) and (71) in yields of 14 and 73%, respectively. Of the three stereoisomers possible for compounds of this structure, only the racemic forms were eliminated due to the NMR-equivalence of the protons at C-1 and C-3²⁸).

Biphenyl-2,2'-dicarboxaldehyde similarly gave 2-nitro-2-methyl-4,5;6,7-dibenzo-cycloheptadien-1,3-diol (72) in 51% yield²⁸).



A different behavior is exhibited by naphthalene-1,8-dicarboxaldehyde (73). No *peri*-naphthane derivatives are obtained on reaction with nitromethane, nitroethane or other methylene components. The basic medium, required for aldol type additions, causes the dialdehyde to undergo Cannizzaro reaction to the naphthopyranon (74) via an intramolecular 1,5-hydride shift, which is sterically favoured by the *peri*-position of the two aldehyde functions²⁸).

2.8. Assignment of Configuration at the C-Methyl Branch by NMR

It has been demonstrated by Lemieux *et al.*²⁹) and extended by others^{11,30-36}) that the NMR signals of the methyl protons of acetoxy- or

acetamido-groups on a six-membered ring are primarily dependent on the axial or equatorial orientation of these groups. The vast data that have accumulated have been compressed into the "acetyl resonance rule" ²⁷, based on the empirical findings that axial acetoxy resonances appear at lowest field and equatorial acetamido groups at relatively high τ -values, whereas the resonances of equatorial acetoxy and axial acetamido groups fall into a medium region. Ranges have been proposed for cyclanol and aminocyclanol polyacetates in CDCl_3 and DMSO-d_6 as the solvent ¹⁴ as well as for sugar and aminosugar polyacetates in the pyranose form ²⁷. Though doubts have been advanced as to the reliability of this method ^{37,38} — the arguments of Fox *et al.* ³⁸ were later shown to be based on false configurational assignments ³⁹ — it could be demonstrated that deviations from the proposed ranges are obtained only with compounds having substituents other than acetoxy, acetamido or methoxy groups. Thus, despite the undoubtedly more powerful technique of analyzing the coupling patterns of the ring protons in sugars and cyclanols, the "acetyl resonance rule" provides a convenient, and in most cases surprisingly accurate, means for configurational and conformational assignments in the field of sugar and cyclanol chemistry.

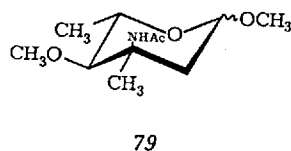
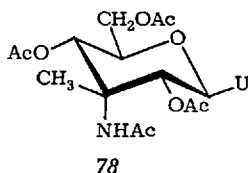
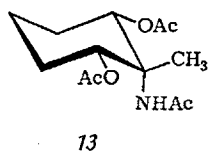
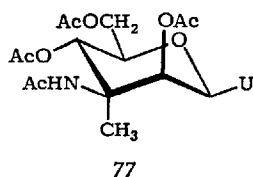
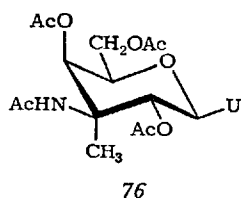
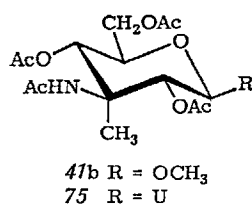
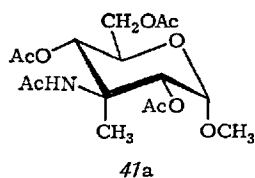
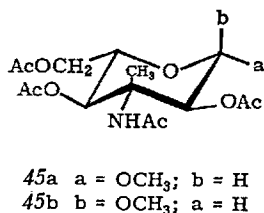
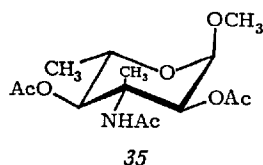
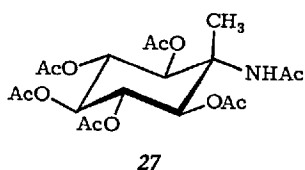
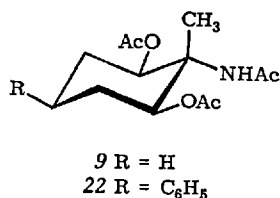
At the tertiary center of branched-chain sugars and cyclanols, an NMR analysis of coupling patterns will not provide any configurational information at the branch point. In view of the "acetyl resonance rule" for secondary *O*- and *N*-acetyl groups, similar relationships between chemical shift and configuration are to be expected for $\text{C}(\text{CH}_3)\text{-OAc}$ and $\text{C}(\text{CH}_3)\text{-NHAc}$ groups, after the influence of the *C*-methyl group (as compared with a hydrogen atom) has been taken into account.

From a study of the chemical shifts of eight *C*-methyl branched cyclanol acetates of known configuration, it was discovered that replacement of a ring hydrogen by a methyl group causes an upward shift of the acetoxy resonance by about 0.1 ppm ⁹. These findings have been confirmed ⁴⁰, thus allowing configurational assignments at the branch point. It seems questionable, however, whether this method can be applied without reservation to systems which have aromatic substituents next to the *C*-methyl branch, e.g. tosyloxy groups ⁴¹, since their shielding effects might considerably change the position of the acetoxy signal.

For acetamido resonances, a similar upward shift of about 0.1 ppm can be expected when going from CH-NHAc to $\text{C}(\text{CH}_3)\text{-NHAc}$ ⁹. That this in fact is observed, is demonstrated by the data summarized in the table. The C-CH_3 resonances of the compounds listed vary considerably within a rather broad range from 8.22–8.68 τ , thus excluding any stereochemical deductions from their chemical shift differences. However, the methyl protons of the acetamido groups at the branching point in compounds No. 1–11 appear within the very narrow range of 0.05 ppm (8.15–

8.20 τ), clearly separated from the other acetyl resonances. This strongly indicates an identical steric orientation. When comparing these acetamido resonances with those of their equatorial CH—NHAc counterparts, they exhibit the expected upward shift of 0.1 ppm, convincingly suggesting an equatorial orientation in each case ⁹). That this is indeed so is ascertained by the fact that in four of the eleven compounds listed (9), (75)—(77) the configuration at the branch point has been established by chemical means (see Sects. 2.2 and 2.7).

Additional proof of these conclusions is obtained from the chemical shifts of the tertiary acetamido resonances in compounds (78) and (13), of which the configuration of the latter has been established chemically (Sect. 2.2). They appear at 7.95 and 8.09 τ , respectively (cf. table), clearly indicating an axial orientation. On the basis of these results, it seems



very likely that compound (79) obtained on reduction and acetylation of evernitrose, a part of the everninomicin antibiotics B and D ⁴²⁾, has the *L-ribo* rather than the alternate *L-xylo* configuration due to its acetamido resonance at 8.05 τ ⁴²⁾.

Table. Chemical shifts in $CDCl_3$ of substituent resonances in fully acetylated *C-methyl branched aminocyclanols and aminosugars*

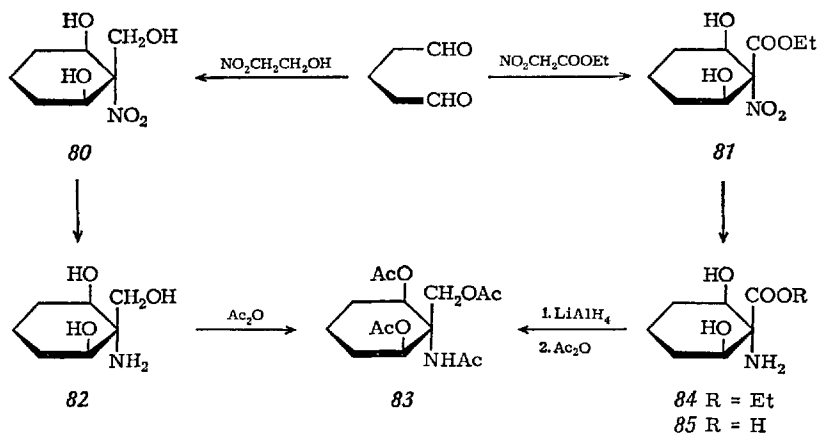
No.	Compound	tert. CH_3	tert. $NHAc$	sec. OAc	References
1.	(9)	8.68	8.17	7.97 (2)	8)
2.	(22)	8.60	8.15	7.98 (2)	8)
3.	(27)	8.57	8.20	8.04 (3)	13)
4.	(35)	?	8.15	?	2)
5.	(41a)	8.53	8.17	7.92 (2)	15)
6.	(41b)	8.46	8.17	7.91, 7.88	15)
7.	(45a)	8.54	8.16	7.92 (2)	15)
8.	(45b)	8.45	8.17	7.92, 7.88	15)
9.	(75)	8.53	8.15	7.99, 7.93, 7.90	4,10)
10.	(76)	8.22	8.16	7.96, 7.91, 7.83	10)
11.	(77)	8.25	8.19	7.96, 7.91, 7.82	10)
12.	(13)	8.55	8.09	7.92 (2)	10)
13.	(78)	8.36	7.95	7.93 (2), 7.87	10)
14.	(79)	?	8.05	—	42)

3. Cyclizations with 2-Nitroethanol and Ethyl Nitroacetate

Like nitromethane, 2-nitroethanol can be used as the methylene component for addition to aldehydes, giving epimeric nitrodiols in which the carbon chains have been lengthened by two carbon atoms. This reaction has attained preparative importance for the synthesis of higher-carbon ketoses ^{43,44)}, heptulose-phosphates ⁴⁵⁾ and of chloramphenicol ⁴⁶⁾.

For the cyclization of dialdehydes, however, its utility seems limited. Being a nitromethane addition product, it can readily undergo "retro-nitromethane addition" with alkali to give formaldehyde and nitromethane. Thus, it is not surprising that reaction of glutaraldehyde with 2-nitroethanol under the usual conditions (i.e. 1 molar equivalent of sodium hydroxide in aqueous ethanol) should yield 2-nitrocyclohexane-1,3-diol ⁵⁾, a nitromethane cyclization product ⁴⁷⁾. With catalytic amounts of sodium hydroxide (pH 8–9), however, 1-hydroxymethyl-1-nitro-cyclohexane-2-6-diol (80) can be isolated in yields of 24–29% ^{5,48)}. The configurations assigned are as yet tentative, since they are based only on the chemical shift of the acetamido resonance ($\tau = 8.07$ in $CDCl_3$),

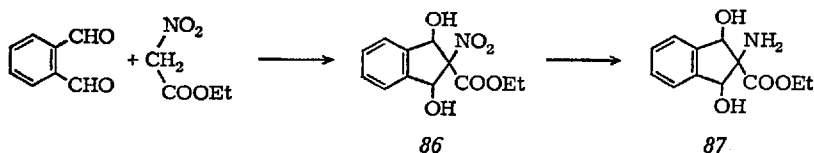
of the tetraacetate (83), obtained on hydrogenation to (82) and subsequent acetylation. Attempts to prepare (80) from 2-nitrocyclohexane-1,3-diol by reaction with formaldehyde — a procedure successful with open chain nitrodiols ^{49,50} — failed; the desired hydroxymethylation product could not be detected in the reaction mixture ⁵¹.



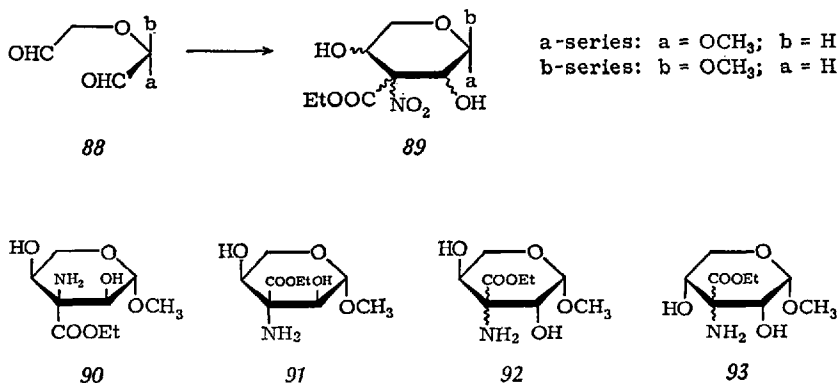
The utility of ethyl nitroacetate as the methylene component for cyclizing additions has been demonstrated with several dialdehydes.

On reaction with glutaraldehyde in ethanol in the presence of sodium acetate, a 2-ethoxycarbonyl-2-nitrocyclohexane-1,3-diol of probable configuration (81) is obtained in 40% yield. Hydrogenation gives the corresponding cyclic amine (84), in which the ester group is hydrolyzed by alkali, to yield (85), an amino acid having a cyclohexane skeleton ⁶¹. Though (84) can be converted to (83) by reduction with lithium aluminium hydride and subsequent acetylation ⁴⁸, thus intercorrelating the configurations of the nitroethanol and nitroacetate cyclization products, rigorous proof of the configurations assigned is still missing.

Similarly, o-phthalaldehyde is cyclized by ethyl nitroacetate to give 2-nitro-2-ethoxycarbonyl-indane-1,3-diol (86) in 71% yield, which can be hydrogenated to the corresponding amino acid (87) ⁶¹.

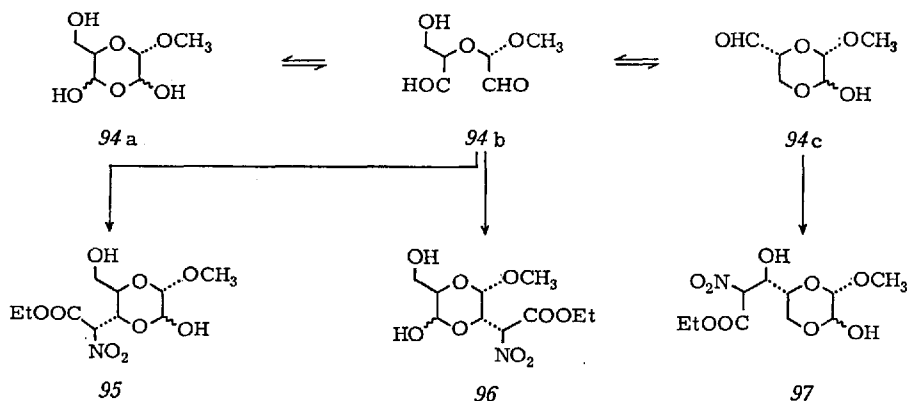


In view of the course of the ethyl nitroacetate reaction with the hexose-dialdehyde (*36a*) (see below), it seems surprising that both of the pentose-dialdehydes (*88a*) and (*88b*), obtained from methyl β -L-arabinoside and methyl β -D-xyloside respectively by periodate oxidations, undergo cyclization without complications. Using aqueous ethanol in the presence of potassium acetate and potassium carbonate gives, in each case, a sirupy mixture of four diastereometric 3-deoxy-3-C-ethoxycarbonyl-3-nitro-pentopyranosides (*89a*) and (*89b*) in 81 and 94% yields, respectively ⁵¹). Hydrogenation afforded an isomeric mixture of cyclic α -amino acid esters which, by column chromatography, could be separated into its four components. In the a-series, compounds (*90*)—(*93*) were obtained. The stereochemistry at C-2 and C-4 was found from a detailed analysis of the 100 MHz-spectra of the triacetates of (*90*)—(*93*); the configuration at the branching point remains to be elucidated, though it could be shown that two of the products (*90*) and (*91*) are C-3-epimers. The four aminoacid esters of the b-series apparently are the antipodes to (*90*)—(*93*) as judged by the rotations ⁵¹).



Curiously, however, reaction of the dialdehyde (*94b*) with ethyl nitroacetate under practically identical conditions — aqueous ethanol in the presence of sodium acetate and sodium carbonate at pH 8.6 — takes a different course. The compound, isolated in 34% yield, constitutes a monoaddition product to one aldehyde group, as evidenced by the formation of a triacetate after hydrogenation and acetylation. It has been assigned structure (*95*) ⁵²) and, as such, is a C-substituted derivative of the hemialdal form (*94a*) of the dialdehyde. Though some NMR data were cited as proof of this formulation ⁵²), two alternatives, (*96*) and (*97*) respectively, cannot be ruled out. Of these, structure (*97*) derived from

the hemiacetal (*94c*) which is at least as favored as the hemialdal (*94a*)⁵³, seems most attractive to this reviewer, since it reasonably explains why, under identical conditions, the pentose dialdehydes (*88a*) and (*88b*), which are only capable of forming hemialdals, undergo cyclization with ethyl nitro acetate, whereas the hexosedialdehyde (*94b*) preferentially yields a mono-addition product.



4. Cyclizations with other Nitromethylene Components

Several other nitromethylene compounds, such as 1-nitropropane⁸⁾ phenyl nitromethane^{8,52)} and 3-nitropropionic acid derivatives⁷⁾, have been tested for their ability to form cyclization products, in each case with glutaraldehyde as the standard dialdehyde component.

Reaction of 1-nitropropane with glutaraldehyde in aqueous ethanol in the presence of sodium hydroxide yields a mixture of two products, the major component of which, 1*γ*-ethyl-1-nitrocyclohexane-2*c*,6*t*-diol (*98*), can be isolated in 36% yield⁸⁾. Acid-catalyzed acetylation converts (*98*) into the di-*O*-acetate, hydrogenation yields the corresponding amine, which has been characterized as the hydroacetate, *N*-acetate and triacetate. Configurational assignments followed from NMR data, which clearly showed the steric non-equivalence of the two hydroxyl groups vicinal to the tertiary center.

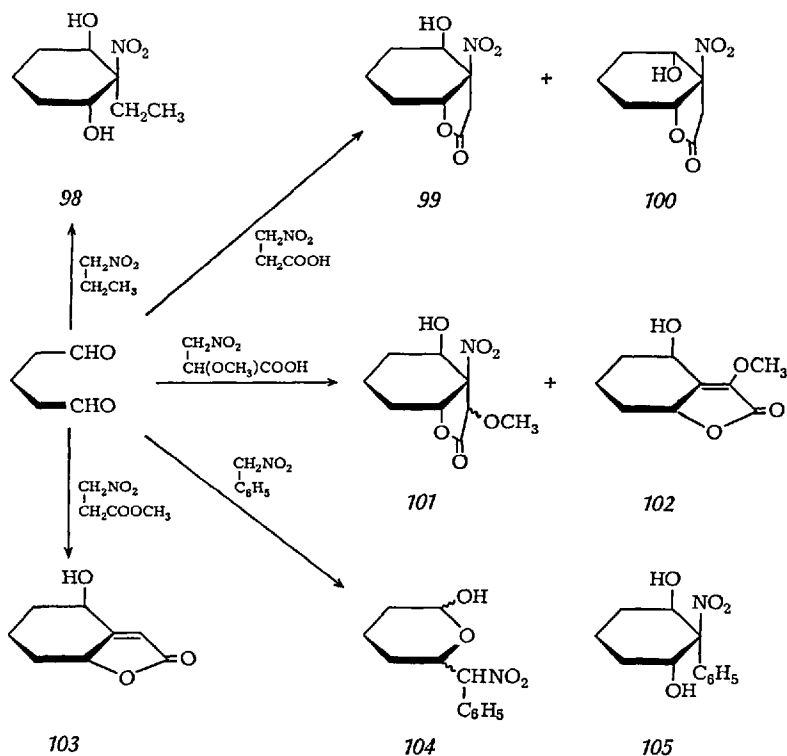
The reaction of glutaraldehyde with 3-nitropropionic acid derivatives in each case yields complex mixtures, allowing the isolation of individual products in rather low yields only.

Employing the free acid, nitro-lactones of configuration (*99*) and/or (*100*) are obtained, depending on the conditions used (sodium hydroxide in water or Triton B in aqueous methanol). However, with methyl nitro-

propionate in the presence of sodium carbonate, an unsaturated lactone of structure (103), which could not be detected in the reaction mixture resulting from the free acid, is obtained in 5% yield. ⁷⁾

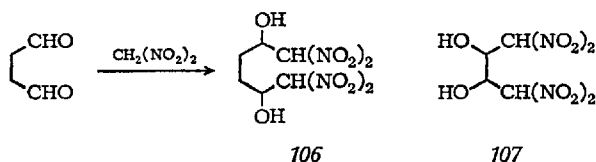
On treatment of glutaraldehyde with 2-hydroxy-3-nitropropionic acid, only 2-nitrocyclohexane-1,3-diol could be isolated in 10% yield, indicating that, under the conditions used, a retro-aldol degradation takes place with liberation of nitromethane. However, when using methyl 2-methoxy-3-nitropropionate, which cannot undergo a "retro-nitromethane addition", products (101) and (102) are obtained in yields of 7 and 13% respectively ⁷⁾.

Though the formation of the unsaturated lactones (102) and (103) would be readily explained by base-catalyzed elimination of nitrite from the nitrolactone precursors — a reaction observed in several analogous systems ^{42,54,55)} — attempted conversions of (99)–(101) with bases to the corresponding unsaturated compounds, (102) and (103) respectively, were not successful. A rationalization of these results is not possible at present.



Compounds of m.p. 99–100° (20%)³⁾, 123–123,5° (35%)⁵²⁾ and 133–135° (50%)⁸⁾ have been described as resulting from the reaction of glutaraldehyde with phenylnitromethane. It is not yet clear whether they have to be formulated as cyclization products (i.e. (105)⁸⁾, or as monoaddition products to the hemialdal form of glutaraldehyde (104)⁵²⁾, but the deviations in melting points may well be due to these structural differences.

Limited data are available on the reaction of dialdehydes with dinitromethane. Succindialdehyde and glyoxal gave the diaddition products, 1,1,6,6-tetranitrohexane-2,5-diol (106) and 1,1,4,4-tetranitrobutane-2,3-diol (107), respectively⁵⁶⁾. Whether this is due to the low tendency of these dialdehydes to form cyclization products — reaction of glyoxal with nitromethane can give di-addition⁵⁷⁾ and cyclization products⁵⁸⁾ — or is a general behavior of dinitromethane is not yet apparent.

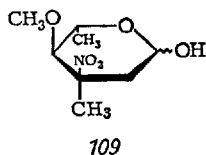


5. Concluding Remarks

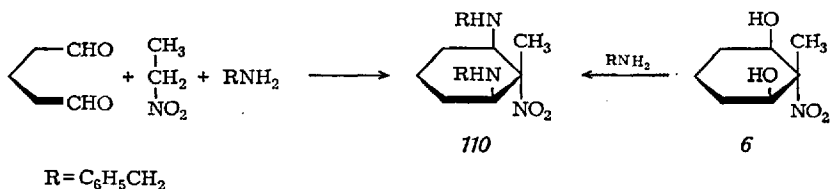
Over the last ten years dialdehyde-nitromethane cyclization has developed into a generally applicable and preparatively satisfactory method for the synthesis of aminosugars and aminocyclanols, superior in most cases to other pertinent synthetic procedures. Its extension to nitromethane homologues however, as apparent from the preceding discussion, is of a less general nature. When using 1-nitropropane, 3-nitropropionic acid derivatives or phenyl nitromethane as the methylene component, complex mixtures are obtained, containing not only configurationally different products, but also those of different structure, yields of which, when isolation is attempted, are quite unsatisfactory. Yet, dialdehyde reactions with lower nitromethane homologues, such as nitroethane and ethyl nitroacetate, follow a comparatively uniform course with respect to cyclization, providing a general synthetic entry to C-methyl branched aminosugars and aminocyclanols and to amino acids with an alicyclic or pyranoside skeleton.

Another point meriting emphasis are the pharmacological properties of these now readily available nitro and amino compounds, which have not

yet been evaluated. That C-methyl branched nitrosugars, however, have considerable potential in this respect has been shown recently by the discovery of evernitrose (109) as a component of the everninomicin antibiotics B and D ^{42,59}). Though evernitrose itself will not be readily synthesized by a dialdehyde-nitroethane cyclization, its analogues may well exhibit interesting biological properties.



In view of the ability of nitromethane to undergo a cyclizing bis-aminoalkylation when reacted with dialdehydes in the presence of amines ^{60,61}), its application to other nitromethylene compounds seems an obvious extension. This reaction has already been verified; when glutaraldehyde is allowed to react with nitromethane and benzylamine in a 1:2:4 molar ratio in water, 1*r*-methyl-1-nitro-2*c*,6*c*-bis-benzylamino-cyclohexane (110) is obtained in 56% yield ⁶²). The same product is isolated in even higher yield (83%) on treatment of the nitroethane-glutaraldehyde cyclization product (6) with benzylamine ⁶²). However, further work is required to evaluate the preparative utility of this reaction principle for the synthesis of C-methyl branched triaminosugars.



The author wishes to acknowledge with pleasure the stimulation and ideas derived from many conversations with colleagues and coworkers, in particular Dr. P. Emig and Dr. H. Zinke, as well as financial support for his research, of which portions are described in this review, by the Deutsche Forschungsgemeinschaft and the Verband der Chemischen Industrie.

6. References

- 1) Lichtenthaler, F. W.: *Angew. Chem.* **76**, 84 (1964); *Angew. Chem. (Internat. Edit.)* **3**, 211 (1964). — In W. Foerst, *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, Vol. IV, p. 155 ff. Weinheim: Verlag Chemie 1968.
- 2) Gunner, S. W., Overend, W. G., Williams, N. R.: *Chem. and Ind.* **1964**, 1523.
- 3) Lichtenthaler, F. W., Leinert, H., Yahya, H. K.: *Z. Naturforsch.* **21b**, 1004 (1966).
- 4) — Zinke, H.: *Angew. Chem.* **78**, 744 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, 737 (1966).
- 5) — Leinert, H.: *Chem. Ber.* **101**, 1815 (1968).
- 6) Zen, S., Takeda, Y., Yasuda, A., Umezawa, S.: *Bull. Chem. Soc. Japan* **40**, 431 (1967).
- 7) Sakei, K., Oida, S., Ohki, E.: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **16**, 1048 (1968).
- 8) Lichtenthaler, F. W., Leinert, H., Scheidegger, R.: *Chem. Ber.* **101**, 1819 (1968).
- 9) — Emig, P.: *Tetrahedron Letters* **1967**, 577.
- 10) Zinke, H.: Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt, 1969.
- 11) Lichtenthaler, F. W.: *Chem. Ber.* **96**, 848 (1963), and references cited therein.
- 12) Iwadare, K.: *Bull. Chem. Soc. Japan* **16**, 40 (1941). — Lichtenthaler, F. W.: *Angew. Chem.* **75**, 93 (1963); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **1**, 662 (1962).
- 13) Lichtenthaler, F. W., Yahya, H. K.: *Carbohydrate Res.* **5**, 485 (1967).
- 14) — Emig, P.: *Carbohydrate Res.* **7**, 121 (1968).
- 15) Baer, H. H., Rao, G. V.: *Liebigs Ann. Chem.* **686**, 210 (1965).
- 16) — Fischer, H. O. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3709 (1960). — Baer, H. H.: *ibid.*, **83**, 1882 (1961); **84**, 83 (1963). — Baer, H. H., Kienzle, F.: *Can. J. Chem.* **41**, 1606 (1963).
- 17) Watanabe, K. A., Beránek, J., Friedman, H. A., Fox, J. J.: *J. Org. Chem.* **30**, 2735 (1965).
- 18) Lichtenthaler, F. W., Albrecht, H. P.: *Chem. Ber.* **99**, 575 (1966).
- 19) — — *Chem. Ber.* **100**, 1845 (1967).
- 20) Friedman, H. A., Watanabe, K. A., Fox, J. J.: *J. Org. Chem.* **32**, 3775 (1967).
- 21) Beránek, J., Friedman, H. A., Watanabe, K. A., Fox, J. J.: *J. Heterocycl. Chem.* **2**, 188 (1965).
- 22) Lichtenthaler, F. W., Nakagawa, T.: *Chem. Ber.* **100**, 1833 (1967).
- 23) — Albrecht, H. P.: *Synth. Proc. Nucl. Acid. Chem.* **1**, 253 (1968); *Chem. Ber.* **102**, 964 (1969).
- 24) — Emig, P.: *Synth. Proc. Nucl. Acid Chem.* **1**, 236 (1968).
- 25) — Bommer, D.: *Chem. Ber.* **102**, 971 (1969).
- 26) — Zinke, H.: *Synth. Proc. Nucl. Acid Chem.* **1**, 366 (1968).
- 27) — Bambach, G., Emig, P.: *Chem. Ber.* **102**, 994 (1969).
- 28) — El-Scherbiny, A.: *Chem. Ber.* **101**, 1799 (1968).
- 29) Lemieux, R. U., Kullnig, R. K., Bernstein, H. J., Schneider, W. G.: *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 6098 (1958).
- 30) Lichtenthaler, F. W.: *Chem. Ber.* **94**, 3071 (1961); **96**, 2047 (1963).
- 31) Richardson, A. C., McLauchlan, K. A.: *J. Chem. Soc. (London)* **1962**, 2499. — Hall, L. D., Hough, L., McLauchlan, K. A., Pachler, K.: *Chem. Ind. (London)* **1962**, 1465. — Sowden, J. C., Bowers, C. H., Hough, L., Shute, S. H.: *ibid.*, **1962**, 1827. — Hall, L. D., Hough, L.: *Proc. Chem. Soc. (London)*, **1962**, 382. — Anet, F. A. L., Bannard, R. A. B., Hall, L. D.: *Can. J. Chem.* **41**, 2331 (1963).
- 32) Nakajima, M., Hasegawa, A., Lichtenthaler, F. W.: *Liebigs Ann. Chem.* **669**, 75 (1963); **680**, 21 (1964). — Nakajima, M., Kurihara, N., Hasegawa, A., Kurokawa, T.: *ibid.*: **689**, 229, 235, 243 (1965).

- 33) Suami, T., Lichtenthaler, F. W., Ogawa, S.: *Bull. Chem. Soc. Japan* **38**, 754 (1965); **39**, 170 (1966). — Suami, T., Ogawa, S.: *ibid.*, **38**, 11 (1965). — Suami, T., Yabe, K.: *ibid.*, **39**, 1931 (1966). — Suami, T., Ogawa, S., Nakashima, Y., Sano, H.: *ibid.*, **40**, 2958 (1967).
- 34) Horton, D.: *J. Org. Chem.* **29**, 1776 (1964). — Wolf from, M. L., Chakravarty, P., Horton, D.: *ibid.*, **31**, 2502 (1966). — Horton, D., Hughes, J. B., Jewell, J. S., Philips, K. D., Turner, W. M.: *ibid.*, **32**, 1073 (1967).
- 35) Agahigian, H., Vickers, G. D., von Saltza, M. H., Reid, J., Cohen, A. I., Gauthier, H.: *J. Org. Chem.* **30**, 1085 (1965).
- 36) Onodera, K., Hirano, S., Masuda, F., Kashimura, N.: *J. Org. Chem.* **31**, 2403 (1966).
- 37) Lemieux, R. U., Stevens, J. D.: *Can. Chem.* **43**, 2070 (1965). — Inch, T. D., Plimmer, J. R., Fletcher, Jr., H. G.: *J. Org. Chem.* **31**, 1827 (1966).
- 38) Cushley, R. J., Watanabe, K. A., Fox, J. J.: *J. Amer. Chem. Soc.* **89**, 394 (1967).
- 39) Lichtenthaler, F. W., Bambach, G., Scheidegger, U.: *Chem. Ber.* **102**, 986 (1969).
- 40) Hasegawa, A., Sable, H. Z.: *J. Org. Chem.*, **33**, 1608 (1968) (cf. Fig. 1). — Howarth, G. B., Szarek, W. A., Jones, J. K. N.: *Carbohydrate Res.* **7**, 284 (1968).
- 41) Howarth, G. B., Szarek, W. A., Jones, J. K. N.: *Can. J. Chem.* **46**, 3376 (1968).
- 42) Ganguly, A. K., Sarre, O. Z., Reimann, H.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 7129 (1968).
- 43) Sowden, J. C.: *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 3325 (1950).
- 44) — Strobach, D. R.: *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 2532 (1958).
- 45) McFadden, B. A., Barden, L. L., Rokke, N. W., Uyeda, M., Siek, T. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5505 (1965); *Carbohydrate Res.* **4**, 254 (1967).
- 46) Controulis, J., Rebstock, M. C., Crooks, Jr., H. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 2463 (1949).
- 47) Lichtenthaler, F. W.: *Chem. Ber.* **96**, 845 (1963).
- 48) Zen, S., Nishikai, A.: *Bull. Chem. Soc. Japan* **42**, 1761 (1969).
- 49) Henry, L.: *Ber. Deut. Chem. Ges.* **31**, 3225 (1898).
- 50) Jones, J. K. N.: *J. Chem. Soc. (London)* **1954**, 3643.
- 51) Yanagisawa, H., Kinoshita, M., Umezawa, S.: *Bull. Chem. Soc. Japan*, **42**, 1719 (1969).
- 52) Zen, S., Yasuda, A., Hashimoto, H., Takeda, Y.: *Nippon Kagaku Zasshi*, **90**, 110 (1969).
- 53) Guthrie, R. D.: *Advan. Carbohydrate Chem.* **16**, 124 (1961).
- 54) Schickh, O. v.: *Angew. Chem.* **62**, 555 (1950).
- 55) Dornow, A., Müller, A.: *Chem. Ber.* **93**, 41 (1960).
- 56) Plaut, H.: *US-Pat.* 2544 103 (March 6, 1961); *Chem. Abstr.* **45**, 7587 (1951).
- 57) Novikov, S. S., Korsakova, I. S., Babievskii, K. K.: *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1960**, 944; *C. A.* **54** 24329 (1960). — Carrol, F. I.: *J. Org. Chem.*, **31**, 366 (1966).
- 58) Lichtenthaler, F. W., Fischer, H. O. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2005 (1961).
- 59) Herzog, H. L., Meseck, E., DeLorenzo, S., Murawski, A., Charney, W., Rosset, J. P.: *Appl. Microbiol.* **13**, 515 (1965).
- 60) Lichtenthaler, F. W., Nakagawa, T., El-Scherbiny, A.: *Chem. Ber.* **101**, 1837 (1968).
- 61) — — — *Chem. Ber.* **101**, 1846 (1968).
- 62) — — — *Angew. Chem.* (**79**), 531 (1967); *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **6**, 569 (1967).

Received November 25, 1969