

## Stereoselektive Glycosylierung von Steroidalkoholen mit 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-glycopyranosylbromid (Pivalobromglucose) und 2,3,4,6-Tetra-*O*-(*o*-toluoyl)- $\alpha$ -D-glycopyranosylbromid

Albrecht Harreus und Horst Kunz\*

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz,  
Johann-Joachim-Becher-Weg 18–20, D-6500 Mainz

Eingegangen am 11. September 1985

Steroidalkohole verschiedener Struktur, deren Hydroxyfunktionen aus elektronischen und sterischen Gründen in ihrer Reaktivität differieren und die darüber hinaus empfindliche Gruppierungen enthalten, werden mit 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-glycopyranosylbromid (**1**) selektiv und effektiv in  $\beta$ -Glucoside übergeführt. Dank des lenkenden Einflusses des 2-*O*-Pivaloyl-Substituenten wird eine Orthoesterbildung bei den Koenigs-Knorr-Reaktionen stark unterdrückt. Mit dem *o*-Toluoylrest als Hydroxyschutzgruppe wird diese Lenkung nur in geringem Maß erreicht.

### Stereoselective Glycosylation of Steroid Alcohols Using 2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-glycopyranosyl Bromide (Pivalobromglucose) and 2,3,4,6-Tetra-*O*-(*o*-toluoyl)- $\alpha$ -D-glycopyranosyl Bromide

Structurally diverse steroid alcohols possessing hydroxylic functions of electronically and sterically different reactivity and, furthermore, including sensitive groups, are effectively and selectively converted into their  $\beta$ -glucosides using 2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-glycopyranosyl bromide (**1**). The formation of orthoesters is suppressed in these Koenigs-Knorr type reactions due to the directing influence of the 2-pivaloyl substituent. In contrast, the *o*-toluoyl moiety as hydroxylic protecting group exhibits only a small directing effect.

Die effiziente stereoselektive Glycosylierung von natürlichen und synthetischen Steroidalkoholen ist von Interesse, um den Metabolismus dieser Wirkstoffe untersuchen und deren pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften gezielt beeinflussen zu können<sup>1–3</sup>). Für die meisten publizierten Steroidglycosidsynthesen wurde 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glycopyranosylbromid (Acetobromglucose) (**2**) verwendet, wobei die Ausbeuten selten 50% übersteigen<sup>2,4–8</sup>). Ein Grund für die unbefriedigenden Ausbeuten liegt in der Bildung unerwünschter Orthoester, die bei den sterisch anspruchsvollen Steroidaglyconen über die Acyloxonium-Ionen<sup>9</sup>) begünstigt entstehen und bei der Aufarbeitung häufig durch Hydrolyse verloren gehen.

Durch Verwendung des Pivaloyl-Restes anstelle der Acetylgruppe als Hydroxyschutzgruppe im Glycosylbromid haben wir eine Lenkung der Glycosidsynthese zum gewünschten 1,2-*trans*-Glycosid erreichen können, wobei die Bildung des



Die  $\beta$ -ständige, äquatoriale 3-OH-Gruppe von **3a**, **3c–e** läßt sich mit **1** nach Verfahren A in Ausbeuten von 80% und darüber glycosylieren. Dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigt, daß dabei die analogen Orthoester selten und dann nur in Spuren gebildet werden. Verwendung von Silberoxid läßt bei der Umsetzung von Androstenolon (**3c**) die Orthoesterbildung etwas ansteigen, was zu einer niedrigeren Ausbeute an **4c** führt. Die axiale 3 $\alpha$ -Hydroxygruppe von Androsteron (**3b**) wird nach Methode A ebenfalls sehr effektiv glycosyliert.

Als besonders kritisch gelten Glycosylierungen von Digitoxigenin<sup>1)</sup> (**3f**), 11-Desoxycorticosteron (**3g**), Testosteron (**3h**) und analog gebauten Steroidalkoholen. Bei Digitoxigenin (**3f**) müssen milde, nicht saure und nicht oxidative Bedingungen angewandt werden, denn die 14-Hydroxygruppe wird sehr leicht eliminiert. Sie ist aber für die pharmakologische Wirkung unabdingbar<sup>18)</sup>. Außerdem kann in 17-Stellung Isomerisierung eintreten, wie dies bei der Orthoestermethode und bei Reaktionen mit Quecksilbersalzen beobachtet wurde<sup>3)</sup>. Diese störenden Einflüsse werden bei der Glycosylierung von **3f** mit **1** ausgeschlossen. Die Reaktionsgeschwindigkeit und damit die Ausbeute an  $\beta$ -Glucosid **4f** leiden allerdings unter der geringen Löslichkeit von **3f** in Ether.

Die Glycosylierung von 11-Desoxycorticosteron (**3g**) ist, wie die Glycosylierung aller Corticosteroide, wegen der geringen Nucleophilie der 21-Hydroxygruppe stark erschwert. Daher ergeben diese Reaktionen, wie die jüngst publizierten<sup>19)</sup> Glycosylierungen von Cortisol-Derivaten mit Acetobromglucose **2** und -galactose, nur niedrige Ausbeuten. In reinem Ether reagiert **3g** in Gegenwart von Silbercarbonat nicht mit Pivalobromglucose **1**. Erst Zusatz von Dichlormethan (75%) bringt die Reaktion in Gang (Verfahren C). Zugleich bildet sich vermehrt der entsprechende Orthoester, da das polarere Medium das Acyloxonium-Ion stabilisiert und damit eine höhere Gleichgewichtskonzentration desselben verursacht<sup>20)</sup>. Am besten eignen sich die von *Meystre* und *Miescher*<sup>13)</sup> eingeführten Bedingungen, unter denen mit Silbercarbonat in Benzol das Reaktionswasser bei 60–70°C abdestilliert wird. Bei der erhöhten Temperatur ermöglicht auch hier die gelenkte Glycosylierung mit **1** eine deutlich höhere Ausbeute als mit **2**.

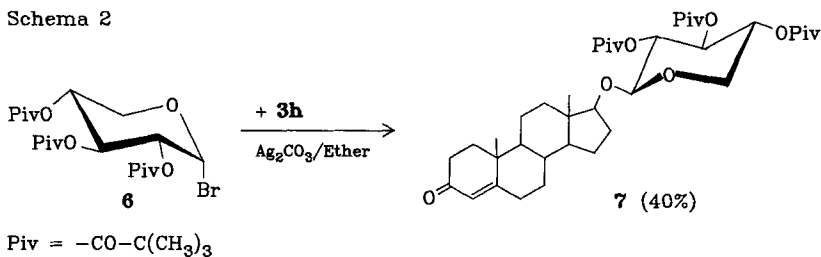
Auch beim Testosteron (**3h**), dessen 17 $\beta$ -Hydroxygruppe durch die *cis*-ständige 18-Methylgruppe sterisch stark abgeschirmt ist, verläuft die Glycosylierung mit Silbercarbonat in Benzol bei erhöhter Temperatur (Verfahren D) am ergiebigsten. Trotz der sterischen Anforderungen sowohl im Glycosyl-Donor **1** als auch im Aglycon **3h** ist die Ausbeute an Glycosid **4h** wegen der Zurückdrängung des Orthoesters besser als die für das analoge Acetyl-Derivat **5h** berichtete.

In Ether bei Raumtemperatur bleibt die Umsetzung selbst nach langen Reaktionszeiten unvollständig. Das gleiche gilt für die Glycosylierung von Testosteron (**3h**) mit dem sterisch weniger anspruchsvollen 2,3,4-Tri-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-xylopyranosylbromid (**6**) zum Glycosid **7**.

Ausführung der Reaktion in 1,2-Dichlorethan, bei der das entsprechende  $\beta$ -Glucuronsäurederivat in 60% Ausbeute gebildet wird<sup>12)</sup>, bewirkt nur eine Steigerung des Orthoesteranteils.

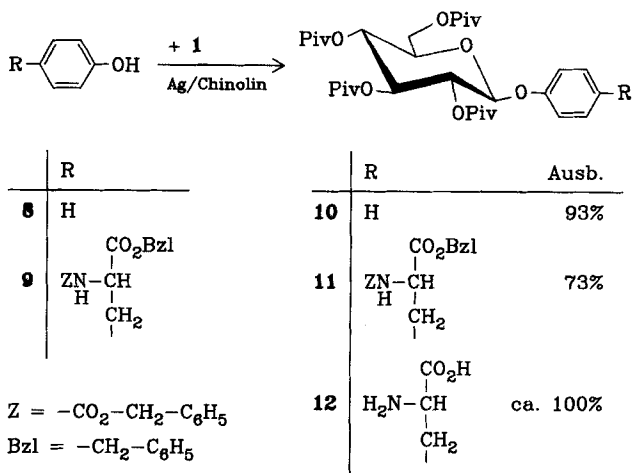
Mit **1** können auch phenolische Hydroxygruppen stereoselektiv glycosyliert werden. Sowohl Östron (**3i**) als auch Östradiol-17 $\beta$ -acetat (**3j**) reagieren mit Sil-

Schema 2



bercarbonat/Chinolin in mäßigen Ausbeuten zum  $\beta$ -Glucosid **4i** bzw. **4j**. Im Falle des Östrons wird in der Literatur<sup>15)</sup> für die analoge Umsetzung mit **2** eine bessere Ausbeute angegeben. Das deutet darauf hin, daß in Umsetzungen mit den nucleophileren, stärker zur orbitalkontrollierten Reaktion neigenden Phenolen nicht die Lenkung und damit die Unterdrückung der Orthoester entscheidend ist, so daß sich die sterische Hinderung im Glycosyl-Donor hier eher ausbeutemindernd auswirkt.

Schema 3



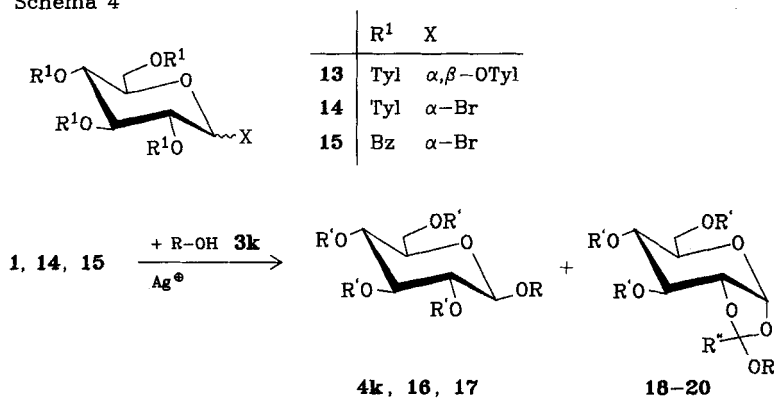
Die sterisch weniger anspruchsvollen Aglycone Phenol (**8**) und Benzylloxycarbonyl-L-tyrosin-benzylester (**9**) ergeben dagegen mit **1** folgerichtig in hohen Ausbeuten und selektiv die  $\beta$ -Glycoside **10** und **11**. Dabei wird **1** in 1.5–2fachem Überschuß verwendet, um der teilweise eintretenden Eliminierung von Bromwasserstoff zum 1,5-Anhydro-2-desoxy-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl-D-*arabino*-hex-1-enitol Rechnung zu tragen. Im Fall von Phenol ist Silberoxid der geeignetere Katalysator. Unter gleichen Bedingungen waren mit **2** 78% des acetylgeschützten Phenylglucosids erhalten worden<sup>21)</sup>. Durch Abspaltung der Pivaloylgruppen aus **10** mit katalytischen Mengen Methanolat in absol. Methanol entsteht Phenyl- $\beta$ -D-glycopyranosid, dessen Daten mit denen in Lit.<sup>21)</sup> übereinstimmen.

Aus **11** werden durch Hydrogenolyse über Palladium/Kohle die Aminosäure-Schutzgruppen unter quantitativer Bildung von **12** abgespalten.

Bei allen Synthesen der phenolischen Glycoside sind keine Orthoester oder  $\alpha$ -Glycoside nachzuweisen, was wiederum zeigt, daß die Glycosid/Orthoester-Konkurrenz hier nicht entscheidend ist.

Die lenkende Wirkung des 2-Pivaloylrestes von **1** drängt bei den Glycosylierungen alkoholischer Hydroxygruppen in erwünschter Weise die Orthoesterbildung zurück. Zugleich werden die Prozesse aber aus sterischen Gründen verlangsamt. Wir sind deshalb der Frage nachgegangen, ob die lenkende Wirkung erhalten bleibt, wenn man im Glycosylhalogenid den sterischen Anspruch von der Pivaloyl- auf die *o*-Toluoyl-(2-Methylbenzoyl-)Schutzgruppe zurücknimmt. Das für die Modellreaktionen benötigte 2,3,4,6-Tetra-*O*-(*o*-toluoyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid (**14**) entsteht aus Penta-*O*-(*o*-toluoyl)glucose (**13**) mit Bromwasserstoff in Eisessig.

Schema 4



	4k	16	17	18	19	20
R'	Piv	Tyl	Bz	Piv	Tyl	Bz
R''	-	-	-	tBu	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -(2)	Ph

Piv = -CO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; Tyl = -CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>-(2); Bz = -CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 R = 5-Cholesten-3 $\beta$ -yl (Cholesteryl)

In den Vergleich mit der Pivaloylgruppe haben wir darüber hinaus den Benzoylrest einbezogen, weil wir einerseits den Effekt des *o*-Methylsubstituenten in **14** ermessen und andererseits **1** gegenüber der gebräuchlichen Benzobromglucose **15** in den modernen, von Silbertriflat katalysierten Glycosylierungen testen wollten. Als Modellglycon kann für diese Zwecke nur ein ausreichend säurestabiler Steroidalkohol wie Cholesterin (**3k**) dienen.

Tab. 1 zeigt die Ergebnisse, die nach vier verschiedenen Glycosylierungsmethoden erhalten werden.

Tab. 1. Glycosylierung von Cholesterin (**3k**) mit **1**, **14** und **15** nach Schema 4

Silbersalz	Solvens	% Ausb. an Pivaloylderivat Glucosid Ortho-ester		% Ausb. an <i>o</i> -Toluoylderivat Glucosid Ortho-ester		% Ausb. an Benzoylderivat Glucosid Ortho-ester	
		<b>4k</b>	<b>18</b>	<b>16</b>	<b>19</b>	<b>17</b>	<b>20</b>
AgO <sub>3</sub> SCF <sub>3</sub> /Tetramethylharnstoff (3:4)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	82	—	78	—	60	—
AgO <sub>3</sub> SCF <sub>3</sub> / <i>s</i> -Collidin (1:1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	19	55	8	74	5	64
Ag <sub>2</sub> O	Ether	75	1	44	17	45	22
Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Tetrahydrofuran	3	7	1	17	1	20

Zur Isolierung der Orthoester werden die Ansätze in der früher beschriebenen Weise<sup>10)</sup> aufgearbeitet und die Produkte an Ammoniak-beladenem Kieselgel chromatographisch getrennt.

Wie Tab. 1 zeigt, werden nach der Silbertriflat/Tetramethylharnstoff-Methode<sup>16)</sup> mit allen drei Glycosylbromiden gute Ausbeuten an Cholesteryl- $\beta$ -glucosid erreicht, die höchsten allerdings mit **1**. Auch **14** ist der allgemein verwendeten Benzobromglucose **15** deutlich überlegen. Orthoester **18**–**20** sind nicht nachzuweisen. Wird statt Tetramethylharnstoff die stärkere Base *s*-Collidin ( $pK_s = 7.43$ ) verwendet, so entstehen normalerweise fast ausschließlich Orthoester<sup>16)</sup>. Auch hier werden mit **14** und **15** stark überwiegend die Verbindungen **19** bzw. **20** gebildet ( $\beta$ -Glucosid:Orthoester  $\approx 1:10$ ). Nur bei der Reaktion mit **1** ist die Orthoesterbildung zurückgedrängt ( $\beta$ -Glucosid **4k**:Orthoester **18**  $\approx 2:5$ ). Ähnlich sind die Verhältnisse – mit insgesamt allerdings niedrigen Ausbeuten – bei der als Orthoestersynthese eingeführten Umsetzung mit Silbercarbonat in Tetrahydrofuran<sup>22)</sup>.

Am aussagekräftigsten hinsichtlich des lenkenden Einflusses des 2-Acyl-Substituenten sind die Ergebnisse der mit Silberoxid in Ether durchgeführten Glycosylierungen. Diese nicht sauren Bedingungen sind auch bei empfindlichen Steroiden allgemein anwendbar. Bei diesen Reaktionen offenbart sich die klare Überlegenheit von **1**. Das  $\beta$ -Glucosid **4k** entsteht in hoher Ausbeute, während der Orthoester **18** fast nicht ins Gewicht fällt. Demgegenüber erbringen Umsetzungen mit **14** und **15** nur ein  $\beta$ -Glucosid/Orthoester-Verhältnis von ca. 2:1 und damit niedrige Ausbeuten und Trennprobleme.

Die Pivaloyl-gelenkte Glycosylierung bietet erhebliche Vorteile in der effektiven stereoselektiven Synthese von Glycosiden des Typs **4**. Diese Glycoside finden zunehmendes Interesse, besonders im Zusammenhang mit dem Konzept, einen pharmakologischen Wirkstoff gezielt am gewünschten Zielorgan bereitzustellen<sup>23)</sup>.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeiten und der Hoechst AG für Chemikalienspenden.

## Experimenteller Teil

IR-Spektren: Beckman-Acculab 2. – NMR-Spektren: Jeol-JMN (60 MHz,  $^1\text{H}$ ); Bruker WH 90 (90 MHz,  $^1\text{H}$  und 22.63 MHz,  $^{13}\text{C}$ ); TMS als interner Standard. – Felddesorptionsmassenspektren: Varian MAT CH 711. – Optische Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter 241. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. – Dünnschichtchromatographie: Alu-Fertigfolien mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck, Darmstadt) mit folgenden Laufmittelsystemen: A = Petrolether/Essigester (4:1), B = Petrolether/Aceton (4:1), C = Petrolether/Aceton (10:1), D = Toluol/Ethanol (8:1). Es wurde stets niedrig siedender Petrolether (Sdp. 40–75°C) verwendet. – Offene Säulenchromatographie wurde an Kieselgel 63–200 der Fa. Woelm (Eschwege) ausgeführt. Präparative HPLC: Waters-Prep-LC-500A-Gerät mit Kartusche Prep PAK 500.

2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid (**1**) wird nach Lit.<sup>10</sup> mit identischen Daten gewonnen; Ausb. 80%. 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid (**15**) wird nach Lit.<sup>24</sup> hergestellt; Ausb. 85%; Schmp. 128–129°C;  $[\alpha]_D^{20} = +121.0$  ( $c = 1.95$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); Lit.<sup>24</sup> Schmp. 129–130°C;  $[\alpha]_D^{20} = +123.6$  ( $c = 2.15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

1,2,3,4,6-Penta-O-(*o*-toluoyl)- $\alpha$ , $\beta$ -D-glucose (**13**): Zu 94.6 g (0.61 mol) *o*-Toluoylchlorid in 120 ml 1,2-Dichlorethan und 60 ml Pyridin gibt man bei –20°C unter Rühren 18.0 g (0.1 mol) wasserfreie D-Glucose. Man rührt 1 h bei 0–5°C und 20 h bei Raumtemp., gießt die Mischung auf 250 g zerstoßenes Eis und gibt 120 ml 1,2-Dichlorethan zu. Die abgetrennte organische Phase wird je dreimal mit je 50 ml 2 N Schwefelsäure, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser ausgeschüttelt, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit 300 ml Ethanol unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fällt die Pentatoluoylglucose als Öl aus. Sie wird abgetrennt, i. Vak. getrocknet und ist für die weitere Umsetzung zu **14** rein genug; Ausb. 72.2 g (quantitativ). Eine analytische Probe ergibt nach Chromatographie an 200 g Kieselgel in Petrolether/Essigester (10 : 1) und Kristallisation aus Ether/Petrolether ein reines Anomerengemisch; Schmp. 119°C;  $[\alpha]_D^{20} = +65.4$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_F = 0.33$  (A). –  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 92.5$  (C-1,  $\beta$ ), 89.7 (C-1,  $\alpha$ ), 21.8–21.2 (4s,  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{46}\text{H}_{42}\text{O}_{11}$  (770.8) Ber. C 71.68 H 5.49 Gef. C 71.49 H 5.54

2,3,4,6-Tetra-O-(*o*-toluoyl)- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid (**14**): Zu 56.9 g (0.07 mol) Pentatoluoylglucose-Rohprodukt in 60 ml absol. Dichlormethan läßt man bei 0°C 70 ml einer 33proz. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig tropfen, rührt 18 h bei Raumtemp., gibt 250 ml Toluol zu und engt i. Vak. ein. Man wiederholt diese Behandlung zweimal mit 250 ml Toluol und schließlich mit der gleichen Menge Ether. Der Rückstand wird in 250 ml Dichlormethan aufgenommen, dreimal mit 400 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und zweimal mit der gleichen Menge Wasser gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird über eine kurze Säule (500 g Kieselgel) mit Petrolether/Essigester (10 : 1) chromatographiert. Das erhaltene Öl wird aus Ether/Petrolether umgefällt und i. Vak. zu einer amorphen Masse getrocknet; Ausb. 32.0 g (61%);  $[\alpha]_D^{20} = +116.5$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_F = 0.45$  (A). – 90-MHz- $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.1$ –7.6 (m, 4H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.5–7.0 (m, 12H, *m*- und *p*- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.91 (d,  $J_{1,2} = 3.9$  Hz, 1H, 1-H), 6.30 (t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4} \approx 9.9$  Hz, 1H, 3-H), 5.79 (t,  $J_{4,5} = 9.8$  Hz, 1H, 4-H), 5.33 (dd, 1H, 2-H), 4.8–4.5 (m, 3H, 5-H, 6a-, 6b-H), 2.61–2.35 (4s,  $\text{OCH}_3$ ).

$\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{BrO}_9$  (715.6) Ber. C 63.78 H 4.93 Gef. C 63.60 H 5.08

1,2,3,4-Tetra-O-pivaloyl- $\alpha$ , $\beta$ -D-xylopyranose: 30.0 g (0.2 mol) D-Xylose gibt man in Portionen zu einer Mischung aus 150 ml absol. Pyridin, 200 ml absol. Chloroform und 120.6 g (1 mol) Pivaloylchlorid und rührt 6 d bei Raumtemp. Man engt ein und extrahiert den

Rückstand mehrfach mit insgesamt 1000 ml Ether. Die organische Phase wird mit je 300 ml verd. Schwefelsäure, fünfmal mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit  $\text{MgSO}_4$  und Einengen i. Vak. erhält man 88.5 g (91%) als Rohprodukt. 2 g des Rohproduktes werden an 100 g Kieselgel mit Petrolether/Essigester (15:1) chromatographisch gereinigt; Ausb. 1.9 g (86%); Schmp. 88–94°C;  $[\alpha]_D^{20} = -7.6$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_F = 0.63$  (A).

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_9$  (486.6) Ber. C 61.71 H 8.70 Gef. C 62.10 H 9.07

Das Anomerenverhältnis wird wie folgt bestimmt. – 90-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.27$  (d,  $J_{1,2} = 3.5$  Hz, 1-H $_{\alpha}$ ), 5.68 (d,  $J_{1,2} = 7.3$  Hz, 1-H $_{\beta}$ ). Aus dem Signallflächenverhältnis für 1-H $_{\alpha}$  und 5a-, 5b-H der beiden Anomeren folgt  $\alpha:\beta = 35:65$ . –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\beta$ -Anomeres 92.6 (C-1), 63.2 (C-5);  $\alpha$ -Anomeres 89.0 (C-1), 60.6 (C-5).

*1,2,3,4-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-xylopyranose*: Aus 10 g des rohen Anomerengemisches läßt sich durch Umkristallisieren aus 5 ml 90proz. 2-Propanol 5.11 g (47%) reines  $\beta$ -Anomeres gewinnen; Schmp. 122–123°C;  $[\alpha]_D^{20} = -16.7$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – 90-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.68$  (d,  $J_{1,2} = 7.3$  Hz, 1H, 1-H), 5.5–4.9 (m, 3H, 2-H, 3-H, 4-H), 4.11 (dd,  $J_{4,5a} = 5.3$  Hz,  $J_{5a,5b} = 11.6$  Hz, 1H, 5a-H), 3.45 (dd,  $J_{4,5b} = 9.5$  Hz, 1H, 5b-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 92.5$  (C-1), 71.5, 69.9, 68.6 (C-2 bis C-4), 63.1 (C-5).

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_9$  (480.6) Ber. C 61.71 H 8.70 Gef. C 62.10 H 8.83

*2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\alpha$ -D-xylopyranosylbromid (6)*: 40.2 g (82.6 mmol) Tetrapivaloyl-D-xylose werden in 180 ml absol. Dichlormethan gelöst. Man fügt bei 0°C 120 ml Bromwasserstoff in Eisessig (33proz.) hinzu und rührt 24 h bei Raumtemp. Man engt i. Vak. ein, destilliert zweimal mit 200 ml Toluol nach und nimmt dann in 500 ml Ether auf. Die organische Phase wird viermal mit je 200 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und einmal mit der gleichen Menge Wasser ausgeschüttelt. Der feste Rückstand, der nach Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Verdampfen des Ethers i. Vak. verbleibt, wird sehr rasch an einer kurzen Säule mit Kieselgel (200 g) mit Petrolether/Essigester (20:1) gereinigt. Die Fraktionen werden vor dem Einengen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet; Ausb. 25.9 g (68%); Schmp. 98–100°C;  $R_F = 0.67$  (A). **6** wird mit Diisopropylether/Petrolether bei –18°C zur Kristallisation gebracht; Ausb. 22.3 g (58%); Schmp. 105°C;  $[\alpha]_D^{25} = +158$  ( $c = 1.5$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). – 60-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.63$  (d,  $J_{1,2} = 4$  Hz, 1H, 1-H), 5.7 (t,  $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 10$  Hz, 1H, 3-H), 5.3–4.5 (m, 2H, 2-H, 4-H), 4.3–3.7 (m, 2H, 5a-, 5b-H), 1.18–1.14 [3s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ]. –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 87.8$  (C-1,  $J_{\text{C-H}} = 186$  Hz), 70.8, 61.0, 67.9 (C-2, C-3, C-4), 62.5 (C-5), 38.7 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 27.0 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ].

$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{BrO}_7$  (456.4) Ber. C 51.62 H 7.15 Gef. C 51.70 H 7.18

*Glycosylierung von Steroiden. – Allgemeine Arbeitsvorschriften. – Verfahren A*: In einen ausgeheizten und im trockenen Stickstoffstrom abgekühlten Zweihalskolben gibt man unter einem Stickstoffgegenstrom 1 mmol des betreffenden Steroidalkohols, 5 g zerriebenes frisch getrocknetes Molekularsieb (4 Å), 20 ml absol. Ether und 0.55 g (2 mmol) Silbercarbonat. Unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluß tropft man 0.87 g (1.5 mmol) Pivalobromglucose (**1**) in 10 ml absol. Ether hinzu, rührt während der bei dem jeweiligen Glycosid angegebenen Zeit bei Raumtemp., filtriert ab und wäscht mit 200 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird mit je 100 ml 5proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird über 250 g Kieselgel chromatographisch gereinigt.

*Verfahren B*: Anstelle von Silbercarbonat setzt man 0.7 g (3 mmol) Silberoxid ein. Sonst verfährt man wie unter Verfahren A angegeben.



*Verfahren C:* Anstelle von Ether setzt man ein Gemisch von Dichlormethan/Ether (3:1, v/v) ein und führt die Reaktion im übrigen wie unter A beschrieben aus.

*Verfahren D:* 3 mmol Steroidalkohol und 1.8 g (6.5 mmol) Silbercarbonat werden in 30 ml absol. Benzol unter leichtem Rückflußsieden und Wasserabscheidung erhitzt. Dann tropft man 3.48 g (6 mmol) Pivalobromglucose (**1**) in 30 ml absol. Benzol unter langsamem Abdestillieren der gleichen Lösungsmittelmenge zu. Nach einigen Stunden fügt man erneut 20 ml absol. Benzol hinzu und destilliert. Nach 18 h wird wie bei Verfahren A aufgearbeitet.

*Verfahren E:* 1 mmol des phenolischen Steroids wird mit 1.16 g (2 mmol) Pivalobromglucose (**1**) in 2 ml absol. Chinolin bei 60 °C unter Rühren mit 0.4 g (1.45 mmol) Silbercarbonat versetzt. Man rührt weitere 3 h, setzt dann 200 ml Dichlormethan zu, extrahiert die organische Phase dreimal mit 5proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, mit 5proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dreimal mit Wasser jeweils in 100-ml-Portionen, trocknet mit MgSO<sub>4</sub>, engt i. Vak. ein und reinigt den Rückstand chromatographisch.

[*(25R)*-5 $\alpha$ -Spirostan-3 $\beta$ -yl]-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -*D*-glucopyranosid (**4a**): Chromatographie in Petrolether/Essigester (15:1);  $R_F$  = 0.34 (A), 0.74 (D); Verfahren A; 24 h; Ausb. 88%; Schmp. 231 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  = -33.1 ( $c$  = 1, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>9</sup>: 45% **5a**]. - 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.4-4.8 (m, 3H, 2-H, 3-H, 4-H), 4.62 (d,  $J_{1,2}$  = 7.9 Hz, 1H, 1-H), 4.5-3.2 (m, 7H, 5-H, 6a-, 6b-H, 3'-H, 16'-H, 26'a-, 26'b-H), 2.0-0.4 (m, 76H, Pivaloyl- und Steroid-H).

C<sub>52</sub>H<sub>86</sub>O<sub>12</sub> (915.3) Ber. C 69.55 H 9.47 Gef. C 69.58 H 9.55

[*(17-Oxo-5 $\alpha$ -androstan-3 $\alpha$ -yl)*]-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -*D*-glucopyranosid (**4b**): Chromatographie in Petrolether/Essigester (5:1);  $R_F$  = 0.54 (A), 0.77 (D); Verfahren A; 20 h; Ausb. 76%; Schmp. 169 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  = +32.5 ( $c$  = 1, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>9</sup>: 37% **5b**]. - 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.4-4.9 (m, 3H, 2-H, 3-H, 4-H), 4.58 (d,  $J_{1,2}$  = 7.9 Hz, 1H, 1-H), 4.3-3.5 (m, 4H, 5-H, 6a-, 6b-H, 3'-H), 2.5-0.5 (m, 68H, Pivaloyl- und Steroid-H).

C<sub>45</sub>H<sub>72</sub>O<sub>11</sub> (789.1) Ber. C 68.50 H 9.20 Gef. C 68.44 H 9.21

[*(17-Oxo-5-androsten-3 $\beta$ -yl)*]-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -*D*-glucopyranosid (**4c**): Chromatographie in Petrolether/Essigester (15:1);  $R_F$  = 0.43 (A), 0.70 (D); Verfahren A oder B; je 24 h; Ausb. 80%; Schmp. 205-207 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  = +4.5 ( $c$  = 1, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>6</sup>: 43% **5c**]. - 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.5-4.8 (m, 4H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H), 4.63 (d,  $J_{1,2}$  = 7.9 Hz, 1H, 1-H), 4.3-3.2 (m, 4H, 5-H, 6a-, 6b-H, 3'-H), 2.3-0.5 (m, 61H, Pivaloyl- und Steroid-H).

C<sub>45</sub>H<sub>70</sub>O<sub>11</sub> (787.0) Ber. C 68.67 H 8.97 Gef. C 68.87 H 9.10

[*(20-Oxo-5-pregnen-3 $\beta$ -yl)*]-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -*D*-glucopyranosid (**4d**): Chromatographie in Petrolether/Essigester (15:1);  $R_F$  = 0.47 (A), 0.77 (D); Verfahren A; 18 h; Ausb. 81%; Schmp. 228-229 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  = +9.9 ( $c$  = 1, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>8</sup>: 39-63% **5d**]. - 60-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.5-4.8 (m, 4H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H), 4.59 (d,  $J_{1,2}$  = 7 Hz, 1H, 1-H), 4.3-3.3 (m, 4H, 5-H, 6a-, 6b-H, 3'-H), 2.6-0.3 (m, 65H, Pivaloyl- und Steroid-H).

C<sub>47</sub>H<sub>70</sub>O<sub>11</sub> (815.1) Ber. C 69.26 H 9.15 Gef. C 69.46 H 9.04

[*(21-Acetoxy-20-oxo-5-pregnen-3 $\beta$ -yl)*]-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -*D*-glucopyranosid (**4e**): Chromatographie in Toluol/Ethanol (30:1) nach Vorreinigung an 60 g Kieselgel mit Petrolether/Essigester (4:1);  $R_F$  = 0.34 (A), 0.71 (D); Verfahren A; 20 h; Ausb. 89-92%; Schmp. 195-196 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  = +18.1 ( $c$  = 1, CHCl<sub>3</sub>). - 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.5-4.8 (m, 4H, 2-H, 3-H, 4-H, 6'-H), 4.75 (m, 3H, 1-H, 21'a-, 21'b-H), 4.4-3.3 (m, 4H, 5-H, 6a-, 6b-H, 3'-H), 2.6-0.7 (m, 65H, Pivaloyl- und Steroid-H). - <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 203.59

(C-20'), 170.16 (COCH<sub>3</sub>), 140.32 (C-5'), 121.61 (C-6'), 99.54 (C-1). – FD-MS: *m/z* = 873 (100%, M<sup>+</sup> + H).

C<sub>49</sub>H<sub>76</sub>O<sub>13</sub> (873.1) Ber. C 67.41 H 8.77 Gef. C 67.32 H 8.95

[14-Hydroxy-5β,14β-card-20(22)-enolid-3β-yl]-2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glucopyranosid (**4f**): Chromatographie in Petrolether/Essigester (4:1); R<sub>F</sub> = 0.43 (A), 0.39 (D); Verfahren A; 72 h; Ausb. 53%; Schmp. 150–155°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +9.9 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>) <Lit.<sup>7</sup>: 15% **5f** (Ag<sub>2</sub>O/Dioxan). – Lit.<sup>4</sup>: 31% **5f** [Silber-(4-hydroxyvalerat)/Ether/Dichlormethan]. – 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.85 (s, 1H, 21'-H), 5.5–4.8 (m, 5H, 2-H, 3-H, 4-H, 23'a-, 23'b-H), 4.57 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 7.6 Hz, 1H, 1-H), 4.4–3.5 (m, 4H, 5-H, 6a-, 6b-H, 3'-H), 2.2–0.4 (m, 65H, Pivaloyl- und Steroid-H). – FD-MS: *m/z* = 874 (4%, M<sup>+</sup> + H), 855 (40%, M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>O).

C<sub>49</sub>H<sub>76</sub>O<sub>13</sub> (873.1) Ber. C 67.41 H 8.77 Gef. C 67.31 H 8.97

(3,20-Dioxo-4-pregnen-21-yl)-2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glucopyranosid (**4g**): Chromatographie in Petrolether/Essigester (5:1); R<sub>F</sub> = 0.49 (Petrolether/Essigester, 2:1); Verfahren C oder D; 24 h bzw. 18 h; Ausb. 30% bzw. 61%; amorph; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +68.4 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>13</sup>: 44% **5g** (Verfahren analog Methode D)]. – 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.74 (s, 1H, 4-H), 5.5–4.9 (m, 3H, 2-H, 3-H, 4-H), 4.64 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 7.6 Hz, 1H, 1-H), 4.4–3.6 (m, 5H, 5-H, 6a-, 6b-H, 21'a-, 21'b-H), 2.8–0.4 (m, 62H, Pivaloyl- und Steroid-H).

C<sub>47</sub>H<sub>72</sub>O<sub>12</sub> (829.1) Ber. C 68.09 H 8.75 Gef. C 67.91 H 8.73

(3-Oxo-4-androsten-17β-yl)-2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glucopyranosid (**4h**): Chromatographie in Toluol/Ethanol (30:1) nach Vorreinigung an 60 g Kieselgel mit Petrolether/Essigester (4:1); R<sub>F</sub> = 0.29 (A), 0.61 (D); Verfahren A oder D; 10 d bzw. 18 h; Ausb. 41% bzw. 60%; Schmp. 203°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +45.2 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>14</sup>: 19% **5h**. – Lit.<sup>6</sup>: 0% **5h** (Verfahren analog Methode B). – Lit.<sup>13</sup>: 43% **5h** (Verfahren analog Methode D)]. – 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.73 (s, 1H, 4'-H), 5.4–4.9 (m, 2-H, 3-H, 4-H), 4.57 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 7.9 Hz, 1H, 1-H), 4.3–3.4 (m, 4H, 5-H, 6a-, 6b-H, 17'-H), 2.5–0.7 (m, 61H, Pivaloyl- und Steroid-H).

C<sub>45</sub>H<sub>70</sub>O<sub>11</sub> (787.0) Ber. C 68.67 H 8.97 Gef. C 68.48 H 8.88

(3-Oxo-4-androsten-17β-yl)-2,3,4-tri-O-pivaloyl-β-D-xylopyranosid (**7**): Herstellung analog **4h** nach Verfahren A; Chromatographie in Toluol/Ethanol (30:1) nach Vorreinigung an 60 g Kieselgel in Petrolether/Essigester (4:1); R<sub>F</sub> = 0.33 (A), 0.62 (D); Ausb. 40%; Schmp. 157°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +21.4 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>). – 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.73 (s, 1H, 4'-H), 5.4–4.8 (m, 3H, 2-H, 3-H, 4-H), 4.53 (d, *J*<sub>1,2</sub> = 7 Hz, 1H, 1-H), 4.08 (dd, *J*<sub>4,5a</sub> = 5.3 Hz, *J*<sub>5a,5b</sub> = 11.4 Hz, 1H, 5a-H), 3.55 (t, *J*<sub>16,17</sub> = 8.2 Hz, 1H, 17'-H), 3.27 (dd, *J*<sub>4,5b</sub> = 9.2 Hz, 1H, 5b-H), 2.5–0.7 (m, 52H, Pivaloyl- und Steroid-H).

C<sub>39</sub>H<sub>60</sub>O<sub>9</sub> (672.9) Ber. C 69.61 H 8.99 Gef. C 69.28 H 9.14

(17-Oxo-1,3,5(10)-östratrien-3-yl)-2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glucopyranosid (**4i**): Chromatographie in Toluol/Ethanol (30:1); R<sub>F</sub> = 0.36 (A), 0.71 (D); Verfahren E; 3 h; Ausb. 50%; Schmp. 241–242°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +49.2 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>15</sup>: 63% **5i**]. – 60-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.4–6.7 (m, 3H, Aromaten-H), 5.6–4.9 (m, 4H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H), 4.4–3.7 (m, 3H, 5-H, 6a-, 6b-H), 3.1–0.5 (m, 57H, Pivaloyl- und Steroid-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 220.63 (C-17'), 155.05 (C-3'), 137.90, 134.58, 126.26, 116.97, 114.04 (C-1', C-2', C-4', C-5', C-6'), 99.49 (C-1), 72.58, 72.06, 70.89, 67.90 (C-2 bis C-5), 62.18 (C-6).

C<sub>44</sub>H<sub>64</sub>O<sub>11</sub> (769.0) Ber. C 68.72 H 8.39 Gef. C 68.78 H 8.58

(17β-Acetoxy-1,3,5(10)-östratrien-3-yl)-2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-glucopyranosid (**4j**): Chromatographie in Petrolether/Essigester (20:1); R<sub>F</sub> = 0.53 (A), 0.81 (D). – Verfahren E;

3h; Ausb. 37%; Schmp. 183–184°C;  $[\alpha]_D^{20} = +11.3$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – 90-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.2\text{--}6.7$  (m, 3H, Aromaten-H), 5.45–5.0 (m, 4H, 1-H bis 4-H), 4.68 (dd,  $J = 7$  Hz, 1H, 17'-H), 4.4–3.8 (m, 3H, 5-H, 6a-, 6b-H), 2.8–0.8 (m, 60H, Pivaloyl- und Steroid-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.10$  (C-19'), 154.99 (C-3'), 138.09, 135.17, 126.33, 117.03, 114.11 (C-1', C-4', C-5', C-6'), 99.62 (C-1), 82.65 (C-17'), 72.64, 72.19, 71.09, 68.03, (C-2 bis C-5), 62.25 (C-6).

$\text{C}_{46}\text{H}_{68}\text{O}_{12}$  (813.0) Ber. C 67.96 H 8.43 Gef. C 68.07 H 8.74

*Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (10)*: 0.1 g (1.06 mmol) Phenol und 1.27 g (2.2 mmol) Pivalobromglucose (I) werden fein zerrieben in 1 ml absol. Chinolin gerührt und bei Raumtemp. mit 0.5 g (2.2 mmol) Silberoxid versetzt. Nach 15 min setzt man 200 ml Dichlormethan zu und extrahiert die organische Phase dreimal mit 5proz. Schwefelsäure, einmal mit 5proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und dreimal mit Wasser jeweils in 100-ml-Portionen. Es wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird über 60 g Kieselgel chromatographiert (Laufmittelsystem A) und nochmals über 2 g Kieselgel mit Petrolether/Essigester (20:1) gereinigt; Ausb. 0.55 g (93%) **10**; Schmp. 139–140°C (80proz. EtOH);  $[\alpha]_D^{20} = -17.5$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_F = 0.6$  (A). – 60-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.5\text{--}6.8$  (m, 5H, Phenyl-H), 5.6–5.0 (m, 4H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H), 4.4–3.8 (m, 3H, 5-H, 6a-, 6b-H), 1.22–1.0 (3s, 36H, Pivaloyl-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 157.13$  (C-1'), 129.21 (C-3', C-5'), 123.21 (C-4'), 116.90 (C-2', C-6'), 99.62 (C-1), 72.71, 72.13, 71.02, 68.10 (C-2 bis C-5), 62.31 (C-6).

$\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{O}_{10}$  (592.7) Ber. C 64.84 H 8.16 Gef. C 64.49 H 8.16

*Phenyl- $\beta$ -D-glucopyranosid*: 2.4 g (4.07 mmol) **10** werden in 30 ml absol. Methanol gerührt und mit 30 mg (0.56 mmol) Natriumethanolat versetzt. Nach 48 h wird mit 20 ml Wasser verdünnt und mit stark saurem Ionenaustauscher Amberlite (IR-120  $\text{H}^{\oplus}$ ) neutralisiert. Man filtriert ab und engt i. Vak. ein. Der Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert und bei 70°C i. Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet; Ausb. 0.7 g (67%), Schmp. 169–170°C;  $[\alpha]_D^{20} = -75$  ( $c = 1$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ) [Lit.<sup>21</sup>]; Schmp. 176°C;  $[\alpha]_D^{20} = -72$  ( $\text{H}_2\text{O}$ ).

*N-Benzoyloxycarbonyl-O-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-L-tyrosin-benzylester (Z-Tyr[(Piv) $\beta$ Glc]-OBzl, 11)*: 3.2 g (8 mmol) Z-Tyrosin-benzylester<sup>24</sup> und 9.27 g (16 mmol) Pivalobromglucose (I) werden in 15 ml absol. Chinolin bei 60°C in einem dicht verschlossenen Kolben kräftig gerührt. Dann gibt man 3.2 g (13.8 mmol) Silbercarbonat zu und rührt 5 h bei dieser Temp. Man löst den Reaktionsansatz in 300 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird viermal mit 100 ml 1 N Salzsäure und zweimal mit dem gleichen Volumen an Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Es wird zunächst mit Laufmittel A chromatographiert und das Rohprodukt durch zweimalige Chromatographie an 200 g Kieselgel mit Toluol/Ethanol (30:1) gereinigt; Ausb. 5.25 g (73%); Schmp. 123–124°C (Diisopropylether/Petrolether);  $[\alpha]_D^{20} = -7.3$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR (KBr):  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3600–3300 (N–H), 1750–1730 (C=O; Ester), 1700 (C=O; Urethan), 1510 (Amid II). – 60-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.28$  (s, 10H, Phenyl-H), 6.68 (s, 4H, Tyr-Aromaten-H), 5.0–3.5 (m, 13H, NH, Kohlenhydrat-H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ , Tyr- $\alpha$ -CH), 2.95 (d,  $J = 6$  Hz, Tyr-CH<sub>2</sub>), 1.13, 1.10, 1.08 (3s, 36H, Pivaloyl-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.17$  (C-OBzl), 156.51 (Tyr-C-7; CO, Urethan), 117.10 (Tyr-C-6), 99.62 (C-1), 54.90 (Tyr-C-2), 37.42 (Tyr-C-3).

$\text{C}_{50}\text{H}_{65}\text{NO}_{14}$  (904.1) Ber. C 66.43 H 7.25 N 1.55 Gef. C 66.48 H 7.24 N 1.59

*O-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-L-tyrosin (H-Tyr[(Piv) $\beta$ Glc]-OH, 12)*: 4.55 g (5 mmol) Glucosid **11** werden in 100 ml Methanol gelöst und mit einer Spatelspitze 5proz. Palladium/Kohle versetzt. Man rührt 1 d unter Wasserstoff, filtriert, wäscht mit

200 ml warmem Methanol nach und engt i. Vak. ein; Ausb. 3.4 g (100%); Schmp. 210–216°C (MeOH/Ether),  $[\alpha]_D^{25} = -33.5$  ( $c = 1$ , MeOH). – IR (KBr):  $\nu$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3600–3300 (N–H, O–H), 1750 (C=O, Ester), 1640–1580 (Carboxylat, Aromat). – 90-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.22$  und 6.96 (2d,  $J = 8.8$  Hz, 4H, Aromaten-H), 5.60–5.0 (m, 4H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H), 4.9–4.2 (m, 5-H, 6a-, 6b-H, Tyr- $\alpha$ -CH), 1.22, 1.18, 1.14 (3s, 36H, Pivaloyl-H).

$\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{NO}_{12} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$  (688.8) Ber. C 61.03 H 7.76 N 2.03

Gef. C 61.10 H 7.83 N 2.42

*Vergleichende Glycosylierungen von 5-Cholesten-3 $\beta$ -ol (3k) mit 1, 14 und 15.* – a) *Mit Silber-trifluormethansulfonat/Tetramethylharnstoff:* Zu 0.77 g (2 mmol) **3k** und 0.48 ml (4 mmol) Tetramethylharnstoff werden unter Lichtausschluß und trockenem Stickstoff 15 ml absol. Dichlormethan und 0.77 g (3 mmol) Silbertriflat gegeben. Bei  $-30^\circ\text{C}$  tropft man 2 mmol der jeweiligen Halogenose **1**, **14** oder **15** in 15 ml absol. Dichlormethan innerhalb von 30 min zu, hält 30 min bei dieser Temp., läßt auf Raumtemp. kommen, rührt 15 h und versetzt dann mit 200 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird mit je 100 ml Wasser, zweimal mit 0.5 N Salzsäure, zweimal mit 5proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Petrolether/Essigester-Gemischen an 200 g Kieselgel chromatographiert; Ausb. s. Tab. 1.

b) *Mit Silber-trifluormethansulfonat/s-Collidin:* Man verfährt wie unter a) angegeben jedoch mit 0.36 g (3 mmol) *s*-Collidin anstelle des Tetramethylharnstoffs. Beim Aufarbeiten wird die organische Phase nicht mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Chromatographie erfolgt an Ammoniak-beladenem Kieselgel<sup>25</sup>. Als Lösungsmittel verwendet man Petrolether/Aceton (15:1). Das Glucosid **17** wird dabei zusammen mit dem Collidin isoliert. Deshalb nimmt man es in 100 ml Dichlormethan auf und schüttelt zweimal mit 0.5 N Salzsäure (50 ml) und einmal mit Wasser (50 ml) aus. Man trocknet mit Magnesiumsulfat und verdampft das Lösungsmittel i. Vak.; Ausb. s. Tab. 1.

c) *Mit Silberoxid in Ether:* 0.77 g **3k**, 0.77 g (3 mmol) Silberoxid und 7 g zerriebenes Molekularsieb (4 Å) werden in 30 ml absol. Ether gerührt. Man gibt unter Licht- und Feuchtigkeitsschluß 2.8 mmol der jeweiligen Halogenose hinzu. Nach 24 h wird abfiltriert und mit 200 ml Dichlormethan gewaschen. Dann schüttelt man die organische Phase je zweimal mit 100 ml 5proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser aus, trocknet mit Magnesiumsulfat und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wird an 200 g Ammoniak-beladenem Kieselgel<sup>25</sup> chromatographiert. Dabei verwendet man zur Isolierung der Glycoside und Orthoester folgende Laufmittelsysteme: **4k/18:** Petrolether/Aceton (40:1); **16/19:** Petrolether/Aceton (25:1); **17/20:** Petrolether/Aceton (25:1), hier zusätzliche Reinigung durch präparative HPLC mit dem gleichen Laufmittel; Ausb. s. Tab. 1.

d) *Mit Silbercarbonat in Tetrahydrofuran:* 0.77 g (2 mmol) **3k**, 1.1 g (4 mmol) Silbercarbonat, 7 g Molekularsieb (4 Å) und 3 mmol der jeweiligen Halogenose **1**, **14** oder **15** werden analog Vorschrift c) in 30 ml absol. Tetrahydrofuran umgesetzt; Ausb. s. Tab. 1.

(5-Cholesten-3 $\beta$ -yl)-2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -*D*-glucopyranosid (**4k**): Schmp. 195–196°C ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ );  $[\alpha]_D^{20} = -15.1$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_F = 0.52$  (C); Lit.<sup>10</sup> Schmp. 197–198°C (EtOH);  $[\alpha]_D^{20} = -14.9$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

1,2-*O*-[1-(5-Cholesten-3 $\beta$ -yloxy)-2,2-dimethylpropyliden]-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -*D*-glucopyranose (**18**): Schmp. 176°C ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ );  $[\alpha]_D^{20} = -4.2$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_F = 0.61$  (C); Lit.<sup>10</sup> Schmp. 172°C;  $[\alpha]_D^{20} = -1.2$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(5-Cholesten-3 $\beta$ -yl)-2,3,4,6-tetra-*O*-(*o*-toluoyl)- $\beta$ -*D*-glucopyranosid (**16**): Schmp. 119–121°C ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ );  $[\alpha]_D^{20} = +3.3$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_F = 0.47$  (B). – 90-MHz- $^1\text{H-NMR}$

(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.0–7.6 (m, 4H, *o*-Phenyl-H), 7.5–7.0 (m, 12H, *m*- und *p*-Phenyl-H), 6.0–5.1 (m, 4H, 2-H, 3-H, 4-H, 6'-H), 4.92 (d,  $J_{1,2}$  = 7.7 Hz, 1H, 1-H), 4.6–4.5 (m, 2H, 6a-, 6b-H), 4.25–4.0 (m, 1H, 5-H), 3.8–3.4 (m, 1H, 3'-H), 2.59, 2.47, 2.43, 2.29 (4s, 12H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2.2–0.5 (m, 43H, Cholesteryl-H).

C<sub>65</sub>H<sub>80</sub>O<sub>10</sub> (1021.4) Ber. C 76.44 H 7.90 Gef. C 76.77 H 8.01

1,2- $\alpha$ -(5-Cholesten-3 $\beta$ -yloxy)-2-methylbenzyliden]-3,4,6-tri-*O*-(*o*-toluoyl)- $\alpha$ -D-glucopyranose (19): Schmp. 86–88°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH);  $[\alpha]_D^{20}$  = –21.2 ( $c$  = 1, CHCl<sub>3</sub>);  $R_F$  = 0.58 (B). – 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.1–7.6 (m, 4H, *o*-Phenyl-H), 7.5–6.9 (m, 12H, *m*- und *p*-Phenyl-H), 5.99 (d,  $J_{1,2}$  = 5.3 Hz, 1H, 1-H), 5.75–4.60 (m, 4H, 2-H, 3-H, 4-H, 6'-H), 4.4–3.8 (m, 3H, 5-H, 6a-, 6b-H), 3.4–3.2 (m, 1H, 3'-H), 2.62–2.49 (3s, 12H, *o*-CH<sub>3</sub>), 2.4–0.5 (m, 43H, Cholesteryl-H).

C<sub>65</sub>H<sub>80</sub>O<sub>10</sub> (1021.4) Ber. C 76.44 H 7.90 Gef. C 75.99 H 7.81

(5-Cholesten-3 $\beta$ -yl)-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (17): Schmp. 204–206°C (CHCl<sub>3</sub>/MeOH);  $[\alpha]_D^{20}$  = –14.3 ( $c$  = 0.9, CHCl<sub>3</sub>);  $R_F$  = 0.34 (B); Lit.<sup>26)</sup> Schmp. 214–216°C;  $[\alpha]_D^{20}$  = +15 ( $c$  = 0.9, CHCl<sub>3</sub>). – 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.1–7.6 (m, 8H, *o*-Phenyl-H), 7.5–7.0 (m, 12H, *m*- und *p*-Phenyl), 6.0–5.0 (m, 4H, 2-H, 3-H, 4-H, 6'-H), 4.94 (d,  $J_{1,2}$  = 7.6 Hz, 1H, 1-H), 4.6–4.5 (m, 2H, 6a-, 6b-H), 4.3–4.0 (m, 1H, 5-H), 3.7–3.3 (m, 1H, 3'-H), 2.25–0.4 (m, 43H, Cholesteryl-H).

C<sub>61</sub>H<sub>72</sub>O<sub>10</sub> (965.2) Ber. C 75.91 H 7.53 Gef. C 75.91 H 7.32

3,4,6-Tri-*O*-benzoyl-1,2-*O*-[ $\alpha$ -(5-cholesten-3 $\beta$ -yloxy)benzyliden]- $\alpha$ -D-glucopyranose (20): Schmp. 95°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH);  $[\alpha]_D^{20}$  = –12 ( $c$  = 1, CHCl<sub>3</sub>);  $R_F$  = 0.43 (B). – 90-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.2–7.7 (m, 8H, *o*-Phenyl-H), 7.6–7.0 (m, 12H, *m*- und *p*-Phenyl-H), 6.04 (d,  $J_{1,2}$  = 5.2 Hz, 1H, 1-H), 5.8–4.7 (4m, 4H, 2-H, 3-H, 4-H, 6'-H), 4.5–4.0 (m, 3H, 5-H, 6a-, 6b-H), 3.4–3.2 (m, 1H, 3'-H), 2.3–0.5 (m, 43H, Cholesteryl-H).

C<sub>61</sub>H<sub>72</sub>O<sub>10</sub> (965.2) Ber. C 75.91 H 7.52 Gef. C 76.47 H 7.89

#### CAS-Registry-Nummern

1: 81058-27-7 / 3a: 100083-79-2 / 3b: 53-41-8 / 3c: 53-43-0 / 3d: 145-13-1 / 3e: 566-78-9 / 3f: 143-62-4 / 3g: 64-85-7 / 3h: 58-22-0 / 3i: 53-16-7 / 3j: 50-28-2 / 4a: 100102-42-9 / 4b: 100083-80-5 / 4c: 100102-43-0 / 4d: 100083-81-6 / 4e: 100083-82-7 / 4f: 100083-83-8 / 4g: 100083-84-9 / 4h: 100083-85-0 / 4i: 100083-87-2 / 4j: 100083-88-3 / 4k: 81058-30-2 / 6: 100083-78-1 / 7: 100083-86-1 / 10: 100083-89-4 / 11: 100083-90-7 / 12: 100083-91-8 / 13 ( $\alpha$ -Isomer): 100083-77-0 / 13 ( $\beta$ -Isomer): 100083-93-0 / 14: 100102-39-4 / 15: 14218-11-2 / 16: 100083-92-9 / 17: 66252-72-0 / 18: 81066-56-0 / 19: 100102-44-1 / 20: 100102-45-2 / *o*-Toluoylchlorid: 933-88-0 / *D*-Glucose: 50-99-7 / *D*-Xylose: 58-86-6 / Phenol: 108-95-2 / 5-Cholesten-3 $\beta$ -ol (3k): 57-88-5 / 1,2,3,4-Tetra-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-xylopyranose: 100102-40-7 / 1,2,3,4-Tetra-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-xylopyranose: 100102-41-8 / Phenyl- $\beta$ -D-glucopyranosid: 1464-44-4 / *Z*-Tyrosin-benzylester: 5513-40-6

<sup>1)</sup> W. Zorbach und K. V. Bhat, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **21**, 273 (1966).

<sup>2)</sup> L. Brown, J. Bongaty und R. Thomas, Arzneim.-Forsch. **31**, 1059 (1981).

<sup>3)</sup> N. S. Palyants und N. K. Akubakirov, Khim. Prir. Soedin. **1981**, 744.

<sup>4)</sup> G. Wulff, G. Röhle und W. Krüger, Chem. Ber. **105**, 1097 (1972).

<sup>5)</sup> K. Miescher, C. Meystre und J. Heer, Helv. Chim. Acta **24**, 988 (1941).

<sup>6)</sup> K. Miescher und W. H. Fischer, Helv. Chim. Acta **21**, 336 (1938).

<sup>7)</sup> R. C. Elderfield, F. C. Uhle und J. Fried, J. Am. Chem. Soc. **69**, 2235 (1947).

<sup>8)</sup> J. J. Schneider, Carbohydr. Res. **17**, 199 (1971).

<sup>9)</sup> Eine neuere Zusammenfassung zur Koenigs-Knorr-Synthese: A. F. Bochkov und E. G. Zaikov, Chemistry of the *O*-Glycosidic Bond, S. 16ff., Pergamon Press, Oxford 1979.

<sup>10)</sup> H. Kunz und A. Harreus, Liebigs Ann. Chem. **1982**, 41.

- <sup>11)</sup> <sup>11a)</sup> *W. Sager*, Diplomarbeit, Univ. Mainz 1983. — <sup>11b)</sup> *H. Kunz und W. Sager*, *Helv. Chim. Acta* **68**, 283 (1985).
- <sup>12)</sup> *J. Vlahov und G. Snatzke*, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 570.
- <sup>13)</sup> *C. Meystre und K. Miescher*, *Helv. Chim. Acta* **27**, 231 (1944).
- <sup>14)</sup> *E. Rabald und E. Dietrich*, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **259**, 251 (1939).
- <sup>15)</sup> *A. Hagedorn, F. Johannessohn, E. Rabald und H. E. Voss*, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **264**, 23 (1940).
- <sup>16)</sup> <sup>16a)</sup> *S. Hanessian und J. Banoub*, *Carbohydr. Res.* **53**, C13 (1977). — <sup>16b)</sup> *J. Banoub und D. R. Bundle*, *Can. J. Chem.* **57**, 2097 (1979).
- <sup>17)</sup> <sup>17a)</sup> *T. Ogawa, K. Beppu und S. Nakabayashi*, *Carbohydr. Res.* **93**, C6 (1981). — <sup>17b)</sup> *H. Paulsen, M. Paal und M. Schultz*, *Tetrahedron Lett.* **24**, 1759 (1983).
- <sup>18)</sup> *L. F. Fieser und M. Fieser*, *Steroide*, Verlag Chemie, Weinheim 1961.
- <sup>19)</sup> *D. R. Friend und G. W. Chang*, *J. Med. Chem.* **28**, 51 (1985).
- <sup>20)</sup> *N. Magnus, D. Vikić, S. Iskrić und S. Koeder*, *Carbohydr. Res.* **114**, 209 (1983).
- <sup>21)</sup> *A. Robertson und R. B. Water*, *J. Chem. Soc.* **1930**, 2729.
- <sup>22)</sup> *G. Wulff und W. Schmidt*, *Carbohydr. Res.* **53**, 33 (1977).
- <sup>23)</sup> *G. Gregoriadis*, *Nature (London)* **310**, 186 (1984).
- <sup>24)</sup> *R. Wade und F. Bergel*, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 592.
- <sup>25)</sup> *G. Wulff und W. Krüger*, *Carbohydr. Res.* **19**, 139 (1979).
- <sup>26)</sup> *N. I. Uvarkova, L. N. Atopkina und G. E. Elyakov*, *Carbohydr. Res.* **83**, 33 (1980).

[163/85]