

Günter Wulff, Gerhard Röhle und Ulrich Schmidt

Untersuchungen zur Glykosidsynthese, V<sup>1)</sup>

## Reaktionsprodukte und Stereospezifität der Glucosylierung in Gegenwart unlöslicher Silbersalze in Diäthyläther

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn

(Eingegangen am 10. November 1971)

Bei der Umsetzung von  $\alpha$ -Acetobromglucose mit Alkoholen (z. B. Cholesterin) in Diäthyläther in Gegenwart von Silber-4-hydroxy-valerat, von  $\text{Ag}_2\text{O}$  oder von  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  traten in allen Fällen neben dem entsprechenden 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (z. B. **2a**) in geringerer Menge die Alkoholacetate (z. B. Cholesterinacetat), die Orthoester (z. B. **4**) und die 3.4.6-Tri-*O*-acetyl- $\beta$ - und - $\alpha$ -D-glucopyranoside (z. B. **2b** und **5a**) auf. Die Umsetzung zum 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid verläuft stereospezifisch. Auch Verbindungen mit nicht zur Nachbargruppenbeziehung befähigten Gruppen, wie die beiden anomeren Bromide **9** und **10**, liefern unter *Walden*-Inversion die Glykoside von jeweils entgegengesetzter Konfiguration. Inversion wurde auch beim Einsatz von L-1-Methyl-heptylbromid anstelle einer Halogenose beobachtet.

**Studies on Glycoside Synthesis, V<sup>1)</sup>**

**Reaction Products and Stereospecificity of the Glucosylation in the Presence of Insoluble Silver Salts in Diethylether**

The reaction of 2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide with alcohols (e.g. cholesterol) in the presence of silver 4-hydroxyvalerate,  $\text{Ag}_2\text{O}$ , or  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  in all cases yields besides the corresponding 2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (e.g. **2a**) smaller amounts of alcohol acetates (e.g. cholesterol acetate), orthoesters (e.g. **4**), and 3.4.6-tri-*O*-acetyl- $\beta$ - and - $\alpha$ -D-glucopyranosides (e.g. **2b** and **5a**). The 2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosides are formed stereospecifically. Even compounds containing groups not capable of neighbouring group participation, such as the anomers of the bromides **9** and **10**, undergo *Walden* inversion to yield glycosides of the corresponding opposite configuration. Inversion was also observed when L-1-methylheptyl bromide was used instead of the halogenose.

Als besonders vorteilhaft zur Glucosylierung von Steroidalkoholen erwies sich die Umsetzung mit Halogenosen in Gegenwart von Silbersalzen der 2-, 3- oder 4-Hydroxycarbonsäuren in Diäthyläther als Lösungsmittel<sup>1)</sup>. Die Reaktion lieferte im Falle der  $\alpha$ -Acetobromglucose nur die  $\beta$ -Glykoside. Es wurde nun geprüft, welche Haupt- und Nebenprodukte bei dieser Reaktion im Vergleich zur Umsetzung mit den üblicherweise verwendeten Salzen  $\text{Ag}_2\text{O}$  und  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  auftreten. Außerdem untersuchte man die Stereospezifität der Reaktion, insbesondere in Fällen, wo eine Nachbargruppenbeteiligung für den stereochemischen Ablauf der Reaktion keine Rolle spielen kann. Diese Ergebnisse sollten wichtige Aufschlüsse über den Mechanismus der Reaktion zulassen.

<sup>1)</sup> IV. Mittel.: G. Wulff, G. Röhle und W. Krüger, Chem. Ber. 105, 1097 (1972), vorstehend.

## Produktanalyse

Bei Glucosylierungen mit  $\alpha$ -Acetobromglucose, als Beispiel einer *cis*-Halogenose, wurden unter *Koenigs-Knorr*-Bedingungen<sup>2)</sup> bisher neben dem  $\beta$ -Glykosid unter gewissen Bedingungen auch  $\alpha$ -Glykosid<sup>2)</sup> oder Orthoester<sup>1,3,4)</sup> erhalten. Außerdem beobachteten *Goldschmid* und *Perlin*<sup>5)</sup> eine Nebenreaktion, bei der  $\alpha$ -Acetobromglucose direkt mit einem Teil des  $\text{Ag}_2\text{O}$  bzw.  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  reagierte und dabei vermutlich dimere Orthoester bildete. Weitere Untersuchungen über Haupt- und Nebenprodukte der *Koenigs-Knorr*-Reaktion in Gegenwart von  $\text{Ag}_2\text{O}$  oder  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  sind nicht bekannt geworden.

Eine quantitative Auftrennung eines Reaktionsansatzes zur Glucosylierung von Tigogenin mit  $\alpha$ -Acetobromglucose in Gegenwart von Silber-4-hydroxy-valerat in Diäthyläther (Bedingungen der Standard-Reaktion<sup>1)</sup>) ergab die in Tab. 1 angeführten Produkte. Die reinen Zuckerderivate waren qualitativ die gleichen wie bei einem Ansatz ohne Zusatz von Tigogenin. Man erhielt die schon früher für die Reaktion in Benzol<sup>6)</sup> beschriebenen Zuckerderivate **6**, **7** und **8b**. Außerdem ließen sich die 1-*O*-Acyl-glucose **8a** und 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose papier- und dünnstichtchromatographisch nachweisen. 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl-D-glucose wird zum größten Teil wahrscheinlich erst bei der Aufarbeitung aus einem orthoesterartigen Vorprodukt gebildet<sup>7)</sup>.

Um die Frage zu klären, ob bei der Glykosidsynthese aus dem Silber-4-hydroxy-valerat die freie Säure oder das Lacton und Wasser gebildet werden, wurde der Säuregehalt titrimetrisch unter Bedingungen bestimmt, unter denen die 1-*O*-Acyl-glucose **8a** und das Lacton nicht titrierbar sind. Unter Berücksichtigung der außerdem vorhandenen Glucosyloxysäure **7** erhielt man im Ansatz mit Tigogenin 66% und ohne Tigogenin 32% 4-Hydroxy-valeriansäure, bezogen auf umgesetztes Silbersalz. Diese entsteht offenbar bei der Glucosylierung zu den Verbindungen **1**, **6** und **7** und bei der Orthoesterbildung. Damit in Übereinstimmung steht der wesentlich höhere Anteil der Säure in Gegenwart von Tigogenin. Demnach kann nur sehr wenig  $\gamma$ -Valerolacton gebildet worden sein; die freie 4-Hydroxy-valeriansäure lactonisiert also nur sehr langsam. Bei der Reaktion tritt demzufolge kein Wasser auf; die Ausbeuten an Glucosid **1** werden daher auch durch wasserbindende Zusätze nicht erhöht.

Die Bildung der 1-*O*-[Glucosyloxy-acyl]-glucose **6** erfolgt offenbar durch Glucosylierung aus der primär gebildeten 1-*O*-Acyl-glucose **8a**, während die Glucosyloxy-carbonsäure **7** durch Glucosylierung der freien 4-Hydroxy-valeriansäure entsteht.

Unter den tigogenin-haltigen Verbindungen fallen das 3-*O*-Acetyl-tigogenin und die chromatographisch nachgewiesenen Tigogenyl-3.4.6-tri-*O*-acetyl- $\alpha$ - und - $\beta$ -D-

2) Zur *Koenigs-Knorr*-Reaktion siehe:

2a) *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, 2. Aufl., Bd. 1, Teil F, S. 327ff., Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1967; 2b) *R. J. Ferrier*, *Fortschr. chem. Forsch.* **14**, 389 (1970); 2c) *W. W. Zorbach* und *K. V. Bhat*, *Advances Carbohydrate Chem.* **21**, 273 (1966).

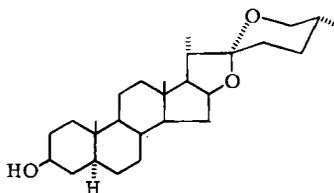
3) *G. Wulff* und *W. Krüger*, *Carbohydrate Res.* [Amsterdam] **19**, 139 (1971).

4) *N. K. Kochetkov*, *E. M. Klimov* und *V. A. Derevickaja*, *Izvest. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Chim.* **1969**, 2779, *Chem. Inf.* **14**, 372 (1970).

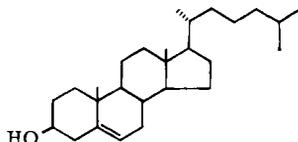
5) *H. R. Goldschmid* und *A. S. Perlin*, *Canad. J. Chem.* **39**, 2025 (1961).

6) *G. Wulff*, *W. Krüger* und *G. Röhle*, *Chem. Ber.* **104**, 1387 (1971).

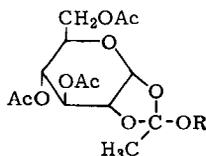
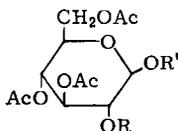
7) *G. Wulff* und *W. Schmidt*, unveröffentlicht.



Tigogenin

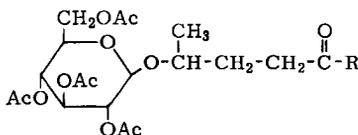
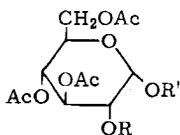


Cholesterin

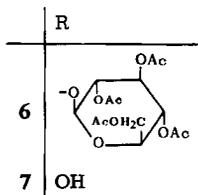


	R	R'
<b>1</b>	Ac	Tigogenyl
<b>2a</b>	Ac	Cholesteryl
<b>b</b>	H	Cholesteryl

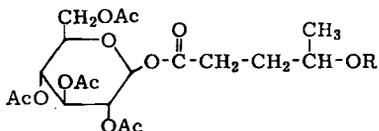
	R
<b>3</b>	Tigogenyl
<b>4</b>	Cholesteryl



6.7



	R	R'
<b>5a</b>	H	Cholesteryl
<b>b</b>	Ac	Cholesteryl

**8a**: R = H**b**: R = Ac

glucopyranoside auf. Da Verbindungen dieses Typs in Gegenwart von  $\text{Ag}_2\text{O}$  in wesentlich größerer Menge gebildet werden, wurden diese Nebenprodukte aus einem Ansatz mit  $\text{Ag}_2\text{O}$  und Cholesterin als Alkohol isoliert. Die gleichen Verbindungen, wenn auch in deutlich geringerer Menge, werden auch aus Cholesterin bei der Glucosylierung in Gegenwart von Silber-4-hydroxy-valerat gebildet. Ein Zusatz von  $\text{CaH}_2$  als Trockenmittel sollte das quantitative Verhältnis der Cholesterin enthaltenden Produkte nicht verändern. Die zu **8** bzw. **5** aus dem Glucosylierungsansatz isolierten Cholesteryl-3.4.6-tri-*O*-acetyl- $\beta$ - und - $\alpha$ -*D*-glucopyranoside **2b** und **5a** konnten durch Acetylierung in die bereits bekannten Tetraacetylverbindungen **2a** und **5b** übergeführt werden.

Laut NMR-Spektrum handelte es sich bei **2b** und **5a** um Triacetate; die Zuordnung der Signale der Zuckerprotonen ergab, daß sich an C-2 eine freie OH-Gruppe befindet. Dies geht für **2b** auch aus der Lage des Signals für 1-H hervor. Es war mit  $\tau$  5.55 gegenüber dem entsprechenden Signal von **2a** mit  $\tau$  5.44 um denselben Betrag verschoben, wie ihn *Tulloch* und *Hill*<sup>8)</sup> für Methyl-3.4.6-tri-*O*-acetyl- und Methyl-2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid gefunden haben. Das Auftreten der Verbindung **5a** ist insbesondere bei einer Aufarbeitung des Glucosylierungsansatzes nach *Zemplén* von Nachteil, da dann das isolierte  $\beta$ -Glucosid durch das  $\alpha$ -Anomere verunreinigt ist.

Tab. 1. Reaktionsprodukte bei der Umsetzung von  $\alpha$ -Acetobromglucose mit Silber-4-hydroxyvalerat in Diäthyläther bei Raumtemperatur mit und ohne Zusatz von Tigogenin <sup>a)</sup>

Isoliertes Produkt	ohne Tigogenin	mit Tigogenin
(25 <i>R</i> )-5 $\alpha$ -Spirosten-(2) (?)	—	3a)
Tigogeninacetat	—	5a) (2) <sup>b)</sup>
Tigogenin	—	30a)
Tigogenin-glucosid <b>1</b>	—	55a) (22) <sup>b)</sup>
Tigogenin-orthoester <b>3</b>	—	2a) (1) <sup>b)</sup>
Tigogenyl-3.4.6-tri- <i>O</i> -acetyl- $\alpha$ - und - $\beta$ -D-glucopyranosid	—	5a) (2) <sup>b)</sup>
1- <i>O</i> -[Glucosyloxy-acyl]-glucose <b>6</b>	12 <sup>b)</sup>	5 <sup>b)</sup>
Glucosyloxy-carbonsäure <b>7</b>	6 <sup>b)</sup>	9 <sup>b)</sup>
1- <i>O</i> -Acyl-glucose <b>8a</b> , 2.3.4.6-Tetra- <i>O</i> -acetyl-D-glucopyranose und andere Zuckerderivate	60 <sup>b)</sup>	55 <sup>b)</sup>
1-[Acetoxy-acyl]-glucose <b>8b</b>	9 <sup>b)</sup>	2 <sup>b)</sup>
4-Hydroxy-valeriansäure	32 <sup>b)</sup>	66 <sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> Die Prozentzahlen wurden durch säulenchromatographische Auftrennung bzw. im Falle der 4-Hydroxy-valeriansäure durch Titration bestimmt.

<sup>a)</sup> Ausbeute bezogen auf eingesetztes Tigogenin.

<sup>b)</sup> Ausbeute bezogen auf eingesetzte  $\alpha$ -Acetobromglucose.

Tab. 2. Reaktionsprodukte bei der Umsetzung von  $\alpha$ -Acetobromglucose mit Cholesterin in Gegenwart von Ag<sub>2</sub>O und CaH<sub>2</sub> in Diäthyläther bei Raumtemperatur

Produkt	Ausb. % <sup>a)</sup>	Ausb. % <sup>b)</sup>
$\Delta^{3.5}$ -Cholestadien	4	—
3- <i>O</i> -Acetyl-cholesterin	15	—
Cholesterin	12	—
Cholesterin-orthoester <b>4</b>	5	4
Cholesterin-glucosid <b>2a</b>	51	38
Cholesterin-triacetyl- $\beta$ -D-glucosid <b>2b</b>	8	6
Cholesterin-triacetyl- $\alpha$ -D-glucosid <b>5a</b>	5	4
1.2.3.4.6-Penta- <i>O</i> -acetyl-D-glucose	—	4
2.3.4.6-Tetra- <i>O</i> -acetyl-D-glucose	—	39

<sup>a)</sup> Bezogen auf eingesetztes Cholesterin.

<sup>b)</sup> Bezogen auf eingesetzte  $\alpha$ -Acetobromglucose.

<sup>8)</sup> A. P. Tulloch und A. Hill, *Canad. J. Chem.* **46**, 2485 (1968).

Die Verbindungen **2b** und **5a** entsprechen im Strukturtyp denen, die *Lemieux*<sup>9)</sup> bei der Umlagerung von Orthoestern mit Toluolsulfonsäure erhalten hat. Der gleiche Strukturtyp wurde auch von *Igarashi* und Mitarbb.<sup>10)</sup> bei der Solvolyse eines Acetoxonium-perchlorats der Glucose beobachtet. **2b** und **5a** sowie das Cholesterinacetat dürften unter unseren Bedingungen aus einem intermediär gebildeten Acetoxonium-Ion oder einem Acyl-orthoester gebildet werden<sup>7)</sup>.

Auch bei der Glykosidsynthese in Gegenwart von  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  in Diäthyläther treten qualitativ die gleichen aglykon-haltigen Verbindungen auf. An Zuckerderivaten isoliert man die gleichen wie im Fall von  $\text{Ag}_2\text{O}$ . Das den 1-*O*-Acyl-glucosen analoge Bis-[2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl]-carbonat (1-*O*.1'-*O*-Carbonyl-bis-[2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose]) konnte nicht gefunden werden. Interessant ist hier das Schicksal des  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ . Umsetzungen mit einem Überschuß von  $\alpha$ -Acetobromglucose zeigen, daß beide Ag-Atome für die Synthese ausgenutzt werden können. Es tritt in Diäthyläther jedoch nicht wie in Methanol<sup>11)</sup> gasförmig entweichendes  $\text{CO}_2$  auf. Es wird offenbar in Analogie zu den Silbersalzen von Hydroxy-carbonsäuren zunächst  $\text{H}_2\text{CO}_3$  gebildet, die sich mit gelöstem  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  ins Gleichgewicht setzt.

Da Wasser sehr schnell unter Glucosylierungsbedingungen mit  $\alpha$ -Acetobromglucose zu 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl-D-glucose reagiert<sup>12)</sup>, bleibt  $\text{CO}_2$  zurück, für das Diäthyläther ein erhebliches Lösungsvermögen besitzt<sup>13)</sup>.

## Stereochemie

Die Glucosylierungsreaktion in Gegenwart von unlöslichen Silbersalzen in Diäthyläther liefert nur die 2.3.4.6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucoside<sup>1)</sup> (die über einen anderen Weg in geringer Menge gebildeten 3.4.6-Tri-*O*-acetyl-glucoside stellen allerdings Gemische von  $\alpha$  und  $\beta$  dar). Aus der strengen Stereospezifität der Glucosylierungsreaktion allein kann aber kein Rückschluß auf den Mechanismus der Reaktion gezogen werden, da auch bei der Solvolyse, die nachgewiesenermaßen monomolekular abläuft, *Walden*-Inversion eintritt.

Der stereochemische Verlauf von nucleophilen Substitutionen am C-1 des Zuckers ist in hohem Maße vom Einfluß benachbarter Gruppen, besonders am C-2, abhängig. Zur Prüfung der Frage, ob unabhängig von Nachbargruppen unter den von uns gewählten Bedingungen immer Inversion auftritt, mußten daher Halogenosen mit nicht zur Nachbargruppenbeteiligung befähigten Substituenten am C-2 gewählt werden. Solche Halogenosen sind insbesondere zur Darstellung von  $\alpha$ -Glykosiden vielfach dargestellt worden<sup>2b)</sup>. Besonders interessant erschien uns in diesem Zusammenhang das von *Ishikawa* und *Fletcher*<sup>14)</sup> dargestellte Paar von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Bromid **9** und **10** mit einer *O*-Benzylgruppe am C-2 zu sein.

Überraschenderweise geben beide Anomere unter Solvolyse-Bedingungen fast ausschließlich  $\alpha$ -Glykosid<sup>14)</sup>. Auch bei der Verwendung zur Disaccharid-Synthese erhielt *Flowers*<sup>15)</sup>

<sup>9)</sup> R. U. *Lemieux*, Chem. in Canada **16**, 14 (1964).

<sup>10)</sup> K. *Igarashi*, T. *Honma* und J. *Irisawa*, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **15**, 329 (1970).

<sup>11)</sup> W. *Koenigs* und E. *Knorr*, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 957 (1901).

<sup>12)</sup> G. *Wulff* und G. *Röhle*, Chem. Ber. **105**, 1122 (1972), nachstehend.

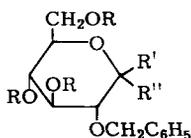
<sup>13)</sup> A. *Christoff*, Z. physik. Chem. **79**, 456 (1912).

<sup>14)</sup> T. *Ishikawa* und H. G. *Fletcher*, J. org. Chemistry **34**, 563 (1969).

<sup>15)</sup> H. M. *Flowers*, Carbohydrate Res. [Amsterdam] **18**, 211 (1971).

aus beiden Anomeren in Nitromethan/Benzol mit  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  als Katalysator reine  $\alpha$ -Glykoside. *Ishikawa* und *Fletcher* erklären dieses Verhalten durch eine Anomerisierung von **9** in das sehr viel reaktivere  $\beta$ -Bromid **10**, das dann über ein unmittelbares Ionenpaar das  $\alpha$ -Glykosid ergibt. Dagegen nimmt *Flowers* an, daß beide Halogenide in das gleiche Ionenpaar übergehen, das dann zum  $\alpha$ -Glykosid reagiert. Sollte der für die Glucosylierungsreaktion an festen Silber-salzen in Diäthyläther angenommene Synchron-Mechanismus<sup>16)</sup> zutreffen, so sollte unter unseren Bedingungen bei beiden Bromiden jeweils Inversion auftreten.

**9** und **10** wurden jeweils mit Cholesterin in Gegenwart von Silbersalicylat in Diäthyl-äther umgesetzt. Die Reaktion verlief, z. T. durch die Schwerlöslichkeit der Bromide bedingt, recht langsam und die Ausbeuten an Glykosid waren mäßig. Wie erwartet erhielt man jedoch aus dem  $\alpha$ -Bromid **9** ganz überwiegend das  $\beta$ -Glykosid **11a** ( $\beta/\alpha$  6:1) und aus dem  $\beta$ -Bromid das  $\alpha$ -Glykosid **12a** ( $\alpha/\beta$  10:1). Es trat also im Gegensatz zu den unter typischen  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Bedingungen durchgeführten Reaktionen von *Ishikawa* und *Fletcher*<sup>14)</sup> sowie *Flowers*<sup>15)</sup> weitgehende Inversion ein. Daß überhaupt das zweite Anomere gebildet wurde, ist auf die lange Reaktionszeit von 90 bzw. 18 Stdn. zurückzuführen, während der eine Anomerisierung der Bromide durch das gebildete AgBr eintreten kann. Auch die aus **9** erhaltene 1-*O*-Salicyloyl-glucose **11c/12c** enthielt ganz überwiegend das  $\beta$ -Anomere **11c**.



	R	R'( $\beta$ )	R'( $\alpha$ )
<b>9</b>	$\text{COC}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-}(p)$	H	Br
<b>10</b>	$\text{COC}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-}(p)$	Br	H
<b>11a</b>	$\text{COC}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-}(p)$	Cholesteryloxy	H
<b>b</b>	$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$	Cholesteryloxy	H
<b>c</b>	$\text{COC}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-}(p)$	Salicyloyloxy	H
<b>12a</b>	$\text{COC}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-}(p)$	H	Cholesteryloxy
<b>b</b>	$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$	H	Cholesteryloxy
<b>c</b>	$\text{COC}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-}(p)$	H	Salicyloyloxy

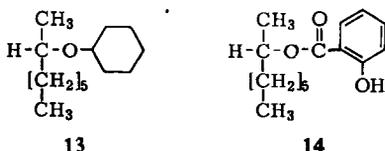
Die Glykoside **11a** und **12a** ließen sich durch sorgfältige Chromatographie trennen. Die Strukturzuordnung erfolgte durch NMR-Spektroskopie. Da das Signal für das H am C-1 des Zuckers nicht zuzuordnen war, wurden die Verbindungen nach *Zemplén*<sup>17)</sup> verseift und anschließend zu **11b** bzw. **12b** silyliert. Das Auftreten des Signals für 1-H des Zuckers bei  $\tau$  5.59 (d,  $J = 7.5$  Hz) bzw. bei  $\tau$  5.19 (d,  $J = 3.5$  Hz) zeigte eindeutig die Zuordnung von **11a** und **b** zur  $\beta$ - sowie **12a** und **b** zur  $\alpha$ -Reihe.

Um die Verallgemeinerungsfähigkeit der Reaktion zu prüfen, wurde auch ein einfaches aliphatisches Halogenid ohne jeden Nachbargruppeneffekt eingesetzt. Bei der Umsetzung von L-2-Brom-octan mit Cyclohexanol in Diäthyläther in Gegen-

<sup>16)</sup> G. Wulff, G. Röhle und W. Krüger, *Angew. Chem.* **82**, 480 (1970); *Angew. Chem. internat. Edit.* **9**, 455 (1970).

<sup>17)</sup> G. Zemplén und E. Pacsu, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **62**, 1613 (1929).

wart von  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  erhielt man unter Inversion den [D-1-Methyl-heptyl]-cyclohexyl-äther (13). Auch die Umsetzung von Silbersalicylat mit L-2-Brom-octan lieferte unter Inversion den Salicylsäure-[D-1-methyl-heptylester] (14).



Damit ist gezeigt, daß die Reaktion von Halogenosen bzw. Halogeniden mit Alkoholen in Gegenwart von festen Silbersalzen in Diäthyläther auch ohne Nachbargruppenbeteiligung unter Inversion abläuft. Diese Tatsache steht mit dem durch Untersuchung der Kinetik der Reaktion festgestellten Synchron-Mechanismus<sup>12)</sup> in guter Übereinstimmung.

Herrn Dr. *H.-W. Fehlhaber* danken wir für die Anfertigung und Interpretation der Massenspektren, der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Bereitstellung einer Sachbeihilfe und verschiedener Spektrometer.

### Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Mikroskopheiztisch nach *Kofler-Weygand*; optische Drehungen: Polarimeter 141 von Perkin-Elmer; Kernresonanzspektren: Varian A 60 und Spectrospin HX 90, Tetramethylsilan interner bzw. externer Standard,  $\tau$  10; Massenspektren: MS 9 von AEI; Gaschromatographie: Modell F 7 von Perkin-Elmer; Dünnschichtchromatographie: Kieselgel G (Merck), Ausführung wie üblich<sup>18)</sup>; nach dem Trocknen (bei 150°, 5 Min.) sprüht man mit Chlorsulfonsäure/Eisessig (1 : 2) an und erhitzte weitere 5 Min.; C,H-Analysen: Firma Dr. F. Pascher, Bonn.

### Produktanalyse

*Reaktionsprodukte bei der Umsetzung in Gegenwart von Silber-4-hydroxy-valerat:* Entsprechend den Bedingungen der Standardreaktion<sup>1)</sup> setzte man 0.83 g (2 mMol) *Tigogenin*, 2.05 g (5 mMol)  *$\alpha$ -Acetobromglucose* und 1.24 g (5.5 mMol) *Silber-4-hydroxy-valerat* in 30 ccm trockenem Äther um. Zum Vergleich wurde eine entsprechende Umsetzung ohne *Tigogenin* durchgeführt. Die in Tab. 1 angegebenen Zuckerderivate wurden, wie bereits früher beschrieben<sup>6)</sup>, aufgetrennt und isoliert. Die *1-O-Acyl-glucose 8a* wurde in einem Anteil der Ansätze nach Verestern der sauren Bestandteile mit Diazomethan durch Dünnschichtchromatographie (Laufmittel Äther/Petroläther 3 : 1) nachgewiesen. Durch Vergleich mit authentischem **8a**<sup>6)</sup> zeigte sich im Ansatz ohne *Tigogenin* als Hauptsubstanz **8a** neben wenig *2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-D-glucose*; im Ansatz mit *Tigogenin* ließ sich erheblich weniger **8a** nachweisen, dagegen war der Anteil an *2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-D-glucose* höher. Die Ergebnisse ließen sich auch durch Papierchromatographie an mit Dimethylsulfoxid imprägnierten Papieren<sup>19)</sup> mit feuchtem Diäthyläther und 1% Dimethylsulfoxid als Laufmittel bestätigen. Es zeigte sich dabei ferner, daß es sich im wesentlichen um *2.3.4.6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranose* handelte. In welchem Umfang diese erst bei der Chromatographie entsteht, konnte noch nicht geklärt werden.

Die *Tigogenin* enthaltenden Substanzen wurden wie beschrieben aufgetrennt und identifiziert<sup>1)</sup>.

<sup>18)</sup> R. *Tschesche*, W. *Freytag* und G. *Snatzke*, Chem. Ber. **92**, 3053 (1959).

<sup>19)</sup> B. *Wickberg*, Acta chem. scand. **12**, 615 (1958).

*Tigogeninacetat*, Schmp. 206–208°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-71^\circ$  ( $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ), erwies sich mit authentischem Produkt als identisch.

*Tigogenyl-3.4.6-tri-O-acetyl- $\beta$ -* und *- $\alpha$ -D-glucopyranosid* lagen in ihren  $R_F$ -Werten in der von den entsprechenden Cholesterinderivaten abgeleiteten Größenordnung.

Zur Bestimmung der freien 4-Hydroxy-valeriansäure engte man jeweils Aliquots (1/100) der Ansätze mit und ohne Tigogenin ein, löste in 1.5 ccm Äthanol und versetzte mit 0.4 ccm Wasser. Die Proben wurden jeweils potentiometrisch gegen 0.1 *n* NaOH titriert (Titrigraph SBR 2c von Radiometer). Dabei traten zwei Potentialsprünge bei pH 6.2 und 11.5 auf. Wie Vergleichstitrationen ergaben, entsprach der Wert bei pH 6.2 der *Glucosyloxysäure* **7** und der 4-Hydroxy-valeriansäure, während der Potentialsprung bei pH 11.5 durch Verseifung der Acetylgruppen bedingt ist. Die 1-O-Acyl-glucose **8a** und die 1-O-[Glucosyloxy-acyl]-glucose **6** zeigten bis pH 9 keinen Verbrauch an Lauge und danach den für Acetyl-Verseifung typischen Verbrauch. Man erhielt im Ansatz mit Tigogenin 75.0%, ohne Tigogenin 39.5% und 38.5% Säure, bezogen auf umgesetztes Silber-4-hydroxy-valerat.

Unter Berücksichtigung der gefundenen 8.8 bzw. 6.3% Glucosyloxysäure **7** sind also 66.2% 4-Hydroxy-valeriansäure im Ansatz mit Tigogenin und 32.2% im Ansatz ohne Tigogenin vorhanden. Unter Umständen in Acylorthoestern oder Acetoxonium-Salzen vorhandene 4-Hydroxy-valeriansäure würde allerdings auf diese Weise mitbestimmt.

*Glucosylierung von Cholesterin in Gegenwart von  $\text{Ag}_2\text{O}$* : 1.45 g (3.75 mMol) Cholesterin, 2.06 g (5 mMol)  *$\alpha$ -Acetobromglucose* und 1.23 g (5.3 mMol)  $\text{Ag}_2\text{O}$ <sup>20</sup> wurden in Gegenwart von 1 g  $\text{CaH}_2$  in 30 ccm Äther analog der Standardmethode<sup>11</sup> umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie erhielt man: 52 mg (3.8%)  $\Delta^{3,5}$ -Cholestadien, 235 mg (15.0%) Cholesterinacetat, 177 mg (12.2%) Cholesterin, 131 mg (5.0%) Orthoester **4**, 1376 mg (51.2%) Glucose **2a**, 133 mg (5.3%) **5a**, 203 mg (8.0%) **2b**, 78 mg (4%) 1.2.3.4.6-Penta-O-acetyl-D-glucose und 676 mg (39%) 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-D-glucose.

Die Identität des  $\Delta^{3,5}$ -Cholestadiens<sup>11</sup>, des Cholesterins, des Orthoesters **4**<sup>3</sup>, der 1.2.3.4.6-Penta- und der 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-D-glucose wurde durch dünn-schichtchromatographischen Vergleich in verschiedenen Lösungsmittelsystemen mit authentischem Material gesichert.

*Cholesterinacetat*: Schmp. 116–117°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-45.5^\circ$  ( $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit.<sup>21</sup>): Schmp. 116°,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-47^\circ$ ;  $\text{CHCl}_3$ ), in allen untersuchten Eigenschaften identisch mit authentischem Material.

*Cholesteryl-2.3.4.6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (2a)*: Schmp. 165–166°;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-25.0^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), identisch mit in l. c.<sup>11</sup> dargestelltem Produkt.

*Cholesteryl-3.4.6-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (2b)*: Schmp. 171–172° (Äthanol),  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-27.5^\circ$  ( $c = 0.9$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): Zuckerteil:  $\tau$  7.95–7.99 (3 s; 9H, Acetyl); 6.49 (s; 1H, OH an C-2);  $\sim$ 6.1 (m; 1H an C-5); 5.84 (m; 2H an C-6); 5.55 (d;  $J = 8$  Hz; 1H an C-1); 4.8–5.2 (m; 3H an C-2, C-3, C-4); daneben die Protonen des Cholesteryl-Restes.

$\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{O}_9$  (674.9) Ber. C 69.40 H 9.26 Gef. C 69.19 H 9.30

40 mg **2b** wurden in 2 ccm *Pyridin/Acetanhydrid* (2:1) wie üblich acetyliert. Das erhaltene Produkt erwies sich in allen untersuchten Eigenschaften mit **2a** als identisch.

*Cholesteryl-3.4.6-tri-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (5a)*: Schmp. 163–164.5° (Äthanol);  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+91^\circ$  ( $c = 0.95$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). – NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): Zuckerteil:  $\tau$  7.93–7.98 (3 s, 9H, Acetyl); 6.53 (s; 1H, OH an C-2); 5.85 (m; 3H an C-6 und C-5); 4.75–5.2 (m; 4H an C-1, C-2, C-3, C-4); daneben die Protonen des Cholesteryl-Restes.

$\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{O}_9$  (674.9) Ber. C 69.40 H 9.26 Gef. C 69.34 H 9.05

<sup>20</sup>) B. Helferich und W. Klein, Liebigs Ann. Chem. **450**, 219 (1926).

<sup>21</sup>) L. F. Fieser und M. Fieser, Steroide, S. 32, Verlag Chemie, Weinheim 1961.

*Cholesteryl-2.3.4.6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (5b)*: Erhalten durch Acetylierung von **5a** in *Pyridin/Acetanhydrid*. Schmp. 196–198° (Äthanol),  $[\alpha]_D^{20}$ : +86.2° ( $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ) (Lit. <sup>22</sup>): Schmp. 195°,  $[\alpha]_D$ : +88°. — NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau$  5.32 (d;  $J = 4$  Hz; 1H am C-1 des Zuckers).

*Glucosylierung in Gegenwart von  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$* : 0.83 g (2 mMol) *Tigogenin*, 2.05 g (5 mMol)  $\alpha$ -Acetobromglucose und 462 mg (1.67 mMol)  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ <sup>23</sup> wurden in 30 ccm trockenem Äther bei 0° gerührt. Die Volumenausdehnung im Reaktionsgefäß konnte durch Auffangen des austretenden Gases unter Petroleum quantitativ bestimmt werden. Es trat während der gesamten Reaktionszeit (10 Stdn.) keine Volumenvermehrung auf. Die  $\alpha$ -Acetobromglucose hatte zu über 80% reagiert.

### Stereochemie

*2-O-Benzyl-3.4.6-tris-O-[p-nitro-benzoyl]- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid (9)*: Darstellung nach *Ishikawa* und *Fletcher*<sup>14</sup>. Bei Verwendung von nur durch Destillation getrocknetem Methylenchlorid und 6 Stdn. Reaktionsdauer erhielt man 81% **9** gegenüber 13% der Lit.; Schmp. 149°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +73.8° ( $c = 1.0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (Lit.<sup>14</sup>): Schmp. 150–151°;  $[\alpha]_D$ : +72.9°,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Lage der Signale im NMR, wie in der Lit. angegeben.

*2-O-Benzyl-3.4.6-tris-O-[p-nitro-benzoyl]- $\beta$ -D-glucopyranosylbromid (10)*: Darstellung nach *Ishikawa* und *Fletcher*<sup>14</sup>. Unter extremem Ausschluß von Feuchtigkeit und 75 Min. Reaktionszeit erhielt man 18% **10** gegenüber 32% der Lit.; Schmp. 140°,  $[\alpha]_D^{20}$ : +1.8° ( $c = 1.0$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (Lit.<sup>14</sup>): Schmp. 143–144°;  $[\alpha]_D$ : +2.4°,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Lage der Signale im NMR, wie in der Lit. angegeben.

*Umsetzung von 9 mit Cholesterin in Gegenwart von Silbersalicylat*: 780 mg (1 mMol) **9** wurden mit 774 mg (2 mMol) *Cholesterin* und 368 mg (1.5 mMol) *Silbersalicylat*<sup>1)</sup> in 60 ccm trockenem Äther bei Raumtemp. gerührt. Das Halogenid **9** war recht schwer löslich in Äther, weshalb das Lösungsmittelvolumen gegenüber der Standardreaktion erhöht wurde, ohne jedoch vollständige Auflösung zu erreichen. Nach 90 Stdn. war die Reaktion beendet, man filtrierte ab, wusch mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und engte das Filtrat ein. Durch zweimalige Säulenchromatographie an Kieselgel mit Benzol/Aceton (100:2) bzw. Petroläther/Essigester (10:1) erhielt man 27 mg **12a** (2.5%), 151 mg **11a** (13.9%) und 270 mg **11c** (32%). Ein geringer Anteil an **12c** in **11c** konnte durch einmalige Kristallisation ( $\text{CHCl}_3$ /Äther) entfernt werden.

*Umsetzung von 10 mit Cholesterin in Gegenwart von Silbersalicylat*: 120 mg (0.15 mMol) **10** wurden mit 119 mg (0.3 mMol) *Cholesterin* und 55 mg (0.22 mMol) *Silbersalicylat* in 15 ccm trockenem Äther 18 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde wie vorstehend aufgearbeitet. Man erhielt 21 mg **12a** (12.4%), 2 mg **11a** (1.2%) und 40 mg einer Mischung von **11c** und **12c**. In der Mischung überwog laut NMR und Drehung ( $[\alpha]_D^{20}$ : +22°,  $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ) das  $\alpha$ -Anomere. Eine Trennung der beiden Substanzen gelang nicht.

*Cholesteryl-2-O-benzyl-3.4.6-tris-O-[p-nitro-benzoyl]- $\beta$ -D-glucopyranosid (11a)*: Schmp. 211° ( $\text{CHCl}_3$ /Äther);  $[\alpha]_D^{20}$ : -24.5° ( $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). — NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\tau$  1.75–2.3 (m; 12H, 3 *p*-Nitro-benzoyl); 2.96 (s; 5H, Benzyl), daneben die Signale für die Protonen des Cholesteryl-Restes und des Zuckers.

$\text{C}_{61}\text{H}_{71}\text{N}_3\text{O}_{15}$  (1086.3) Ber. C 67.44 H 6.54 N 3.87 Gef. C 67.33 H 6.56 N 3.64

<sup>22</sup>) *E. Hardegger* und *J. de Pascual*, *Helv. chim. Acta* **31**, 281 (1948).

<sup>23</sup>) *M. L. Wolfrom* und *D. R. Lineback* in *Methods of Carbohydrate Chemistry*, Herausgeber *R. L. Whistler* und *M. L. Wolfrom*, Vol. II, S. 342, Academic Press Inc., New York 1963.

**Cholesteryl-2-O-benzyl-3.4.6-tris-O-[*p*-nitro-benzoyl]- $\alpha$ -D-glucopyranosid (12a):** Schmp. 195–197° (CHCl<sub>3</sub>/Äther);  $[\alpha]_D^{20}$ : +8.1° (*c* = 1.0; CHCl<sub>3</sub>). — NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  1.8–2.1 (m; 12 H, 3 *p*-Nitro-benzoyl); 2.88 (s; 5 H, Benzyl); daneben Signale für die Protonen des Cholesteryl-Restes und des Zuckers.

C<sub>61</sub>H<sub>71</sub>N<sub>3</sub>O<sub>15</sub> (1086.3) Ber. C 67.44 H 6.54 N 3.87 Gef. C 67.06 H 6.77 N 4.06

**2-O-Benzyl-3.4.6-tris-O-[*p*-nitro-benzoyl]-1-O-salicyloyl- $\beta$ -D-glucopyranose (11c):** Schmp. 221–222° (CHCl<sub>3</sub>/Äther);  $[\alpha]_D^{20}$ : +4.0° (*c* = 1.0; CHCl<sub>3</sub>). — NMR (Dimethylsulfoxid):  $\tau$  1.6–3.3 (m; 16 H, 3 *p*-Nitro-benzoyl und 1 Salicyloyl); 2.95 (s; 5 H, Benzyl); 3.69 (d, *J* = 8.0 Hz; 1 H vom C-1 des Zuckers); –0.2 (s; 1 H, OH des Salicyloylrestes).

C<sub>41</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>17</sub> (837.7) Ber. C 58.78 H 3.72 Gef. C 58.51 H 3.63

**Überführung in die Trimethylsilyl-Derivate:** 110 mg 11a bzw. 85 mg 12a wurden in je 20 ccm CHCl<sub>3</sub>/Methanol gelöst und mit je 4 ccm 0.1 *n* Natriummethylat-Lösung in Methanol 3 Stdn. stengelassen. Man säuerte jeweils mit 5 Tropfen *Eisessig* an, dampfte zur Trockne ein, nahm mit CHCl<sub>3</sub> auf und schüttelte zur Entfernung von NaOAc 3 mal mit Wasser aus. Durch Säulenchromatographie der eingeeengten CHCl<sub>3</sub>-Lösung an Kieselgel (Laufmittel Essigester) wurde der *p*-Nitro-benzoesäure-methylester leicht abgetrennt, und man erhielt 58 mg bzw. 40 mg *Glykosid*. Diese wurden nach l. c.<sup>24)</sup> silyliert, Ausb. 81 mg 11b und 65 mg 12b.

**Cholesteryl-2-O-benzyl-3.4.6-tris-O-trimethylsilyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (11b):** Schmp. 114 bis 116° (Nadeln aus wenig Petroläther);  $[\alpha]_D^{20}$ : –11.4° (*c* = 1.1; CHCl<sub>3</sub>). — NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  2.80 (s; 5 H, Benzyl); 4.8 (m; 1 H vom C-6 des Cholesterins);  $\tau_A$  5.07,  $\tau_B$  5.41 (AB-Spektrum, *J*<sub>AB</sub> = 11 Hz; 2 H der benzyliischen CH<sub>2</sub>-Gruppe); 5.59 (d, *J* = 7.5 Hz; 1 H vom C-1 des Zuckers).

Während der H-Wert der Erwartung entsprach (ber. H 10.13, gef. H 10.14), gelang es in der C,H-Verbrennungsanalyse nicht, den erwarteten C-Wert zu erhalten (variierend 2–3% zu niedrig).

**Cholesteryl-2-O-benzyl-3.4.6-tris-O-trimethylsilyl- $\alpha$ -D-glucopyranosid (12b):** Schmp. 128 bis 129° (Nadeln aus wenig Petroläther);  $[\alpha]_D^{20}$ : +36.3° (*c* = 1.0; CHCl<sub>3</sub>). — NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  2.80 (s; 5 H, Benzyl); 4.8 (m; 1 H vom C-6 des Cholesterins); 5.19 (d, *J* = 3.5 Hz; 1 H vom C-1 des Zuckers); 5.50 (s; 2 H der benzyliischen CH<sub>2</sub>-Gruppe).

Während der H-Wert der Erwartung entsprach (ber. H 10.13, gef. H 10.27), gelang es in der C,H-Verbrennungsanalyse nicht, den erwarteten C-Wert zu erhalten (variierend 2–3% zu niedrig).

**[*D*-1-Methyl-heptyl]-cyclohexyl-äther (13):** 1.0 g (5.2 mMol) *L*-2-Brom-octan ( $[\alpha]_D^{20}$ : –31.5°, CHCl<sub>3</sub>; dargestellt nach *Shriner* und *Young*<sup>25)</sup> aus *D*-Octanol-(2) der Fa. Koch-Light Ltd.), 520 mg (5.2 mMol) *Cyclohexanol* und 1490 mg (5.5 mMol) Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurden in 10 ccm Äther bei 20° solange gerührt, bis sich dünn-schichtchromatographisch (Petroläther/Aceton 99:1 als Laufmittel) kein Bromoctan mehr nachweisen ließ (13 Tage). Dann wurde vom AgBr abfiltriert, mit Äther gewaschen und das eingeeugte Filtrat an Kieselgel säulenchromatographisch aufgetrennt (Laufmittel: Petroläther 30–50°/Aceton 99:1). Als erste Fraktion erhielt man 250 mg 13 (Ausb. 24%) als farbloses Öl. Ein Teil des Produktes wurde gaschromatographisch weiter gereinigt (2-m-Stahlsäule, D = 3 mm, 15% Polypropylyenglykol auf Celite; *T* = 170°; 25 ccm He/Min.).  $[\alpha]_D^{20}$ : +9.7° (*c* = 1.2; CHCl<sub>3</sub>).

NMR (CCl<sub>4</sub>): 1-Methyl-heptyl-Teil:  $\tau$  9.12 (t, *J* = 10 Hz, 3 H an C-7); 8.98 (d, *J* = 6 Hz; 3 H, CH<sub>3</sub> an C-1); 8.71 (m; 10 H, Methylen); 6.76 (m; 1 H an C-1); Cyclohexylteil:  $\tau$  8.71 (m; 10 H, Methylen); 6.65 (m, 1 H an C-1).

<sup>24)</sup> G. Wulff, *J. Chromatogr.* [Amsterdam] **18**, 285 (1965).

<sup>25)</sup> R. L. Shriner und J. H. Young, *J. Amer. chem. Soc.* **52**, 3332 (1930).

MS: *m/e* 212 (1%; M<sup>+</sup>); 197 (0.5%; M-CH<sub>3</sub>); 183 (1%; M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 127 (42%; M-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>); 100 (6%; Cyclohexanol); 83 (100%; Cyclohexyl).

C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O (212.4) Ber. C 79.18 H 13.29 Gef. C 79.20 H 13.34

Die Verbindung **13** war noch nicht bekannt, doch kann durch Vergleich mit den Drehungen anderer Alkyl-[D-1-methyl-heptyl]-äther<sup>26)</sup> eindeutig die D-Konfiguration für den Hauptteil abgeleitet werden:

[D-1-Methyl-heptyl]-cyclohexyl-äther,  $[\alpha]_D^{20}$ : +9.7°.

Methyl-[D-1-methyl-heptyl]-äther<sup>26)</sup>,  $[\alpha]_{5461}^{20}$ : +7.52° (Äthanol).

Hexyl-[D-1-methyl-heptyl]-äther<sup>26)</sup>,  $[\alpha]_{5461}^{20}$ : +13.85° (Äthanol).

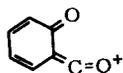
[D-1-Methyl-heptyl]-octyl-äther<sup>26)</sup>,  $[\alpha]_{5461}^0$ : +14.02° (Äthanol).

Salicylsäure-[D-1-methyl-heptylester] (**14**): 5.2 mMol *L*-2-Brom-octan und 5.2 mMol Silbersalicylat<sup>1)</sup> in 10 ccm trockenem Äther wurden, wie bei **13** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Reaktionszeit 13 Tage. Ausb. 294 mg (24%), Sdp.<sub>11</sub> 173°;  $[\alpha]_D^{20}$ : +23.7° (*c* = 1.4; CHCl<sub>3</sub>) (Lit.<sup>27)</sup> Sdp.<sub>10</sub> 170°;  $[\alpha]_D$ : +37.8°, CHCl<sub>3</sub>). Die Probe auf phenolisches OH mit FeCl<sub>3</sub> war positiv.

Gegenüber der von uns gemessenen Drehung von  $[\alpha]_D^{20}$ : +23.7° sind für den optisch reinen Ester  $[\alpha]_D^{20}$ : +37.8° beschrieben<sup>27)</sup>. Das würde einer Inversion von 81.5% entsprechen. Die Reaktion selbst muß jedoch sehr viel stereospezifischer verlaufen, da einmal das eingesetzte *L*-2-Brom-octan etwa 14.5% D-Form enthielt (berechnet aus der Drehung für reines *L*-2-Brom-octan  $[\alpha]_D^{20}$ : +44.5°<sup>28)</sup>) und zum anderen bei der langen Reaktionszeit Racemisierung durch AgBr eintritt<sup>29)</sup>. Die eigentliche Reaktion dürfte daher nahezu mit 100% Inversion ablaufen.

NMR (CCl<sub>4</sub>): 1-Methyl-heptyl-Teil:  $\tau$  9.13 (t, *J* = 10 Hz; 3 H an C-7); 8.67 (d, *J* = 6 Hz; 3 H, CH<sub>3</sub> an C-1); ~8.7 (m; 10 H; Methylen); 4.92 (m; 1 H an C-1); Salicylsäure: 2.15–3.45 (m; 4 arom. H).

MS: *m/e* 250 (10%; M<sup>+</sup>); 165 (0.15%; M-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>); 138 (98%; Salicylsäure); 120 (100%;



); 92 (8%; 120 - CO).

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (250.3) Ber. C 71.97 H 8.86 Gef. C 72.35 H 8.88

<sup>26)</sup> J. Kenyon und R. A. McNicol, J. chem. Soc. [London] **1923**, 14.

<sup>27)</sup> H. G. Rule, J. B. Miles und W. E. McGillivray, J. chem. Soc. [London] **1929**, 2274.

<sup>28)</sup> H. M. R. Hoffmann, J. chem. Soc. [London] **1964**, 1249.

<sup>29)</sup> <sup>29a)</sup> W. E. Doering und M. Farber, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1514 (1949); <sup>29b)</sup> C. L. Arcus und G. V. Boyd, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1580; <sup>29c)</sup> N. Kornblum, L. Fishbein und R. A. Smiley, J. Amer. chem. Soc. **77**, 6261 (1955).