

117. β -Eliminativer Abbau bei 4-O-substituierten Hexopyranosiduronat-Derivaten

von J. Kiss und F. Burkhardt

Chemische und Physikalische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag gewidmet

(12. V. 70)

Summary. Two types of *endocyclic* enol-acetal forming β -elimination were investigated on synthetic model compounds. In both types the 4-O-methanesulfonyl residue was chosen as leaving group. The *a,e*- β -elimination was proved on 2,3-benzyl ether protected D-glucopyranosiduronate derivatives I, and the *a,a*- β -elimination on the analogous substituted D-galactopyranosiduronates XVII. Using a small excess of KOH in methanol at 25°, a quick elimination of a molecule of methanesulfonic acid was observed, and as reaction product the 4,5-unsaturated 4-deoxyhexopyranosiduronate derivative II was obtained. Only an unimportant stereoselectivity was found between the *a,e*- and *a,a*-mesylate β -eliminations.

The 4,5-unsaturated 4-deoxyhexopyranosiduronates show a strong UV. maximum at 238 nm, and Cotton effects in the ORD. spectra. This stable ring system with an endocyclic enol-acetal linkage is present in a half-chair (H_1^2) conformation.

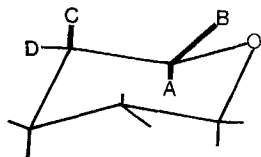
The structure of the unsaturated deoxyhexopyranosiduronate obtained was established by structure- and stereo-correlation with a 2-deoxy-L-xylose derivative, showing that a ring contraction during the β -elimination does not occur.

Der β -eliminative Abbau der natürlichen Heteropolysaccharide und Polyuronate erwies sich als ein allgemeiner Weg zur Fragmentierung in der Natur. Alle Polysaccharide, welche auf diesem Wege abgebaut werden, besitzen Hexopyranosiduronat-Bausteine, deren 4-Hydroxylgruppe an der Glykosidkonjugation beteiligt ist.

Diese β -Eliminierungsreaktion wird in der Natur meistens durch verschiedene Enzyme katalysiert, welche von Mikroorganismen erzeugt werden [1]. Neben den enzymkatalysierten Abbauwegen wurden *in vitro* ähnliche Fragmentierungsreaktionen beobachtet, welche durch eine milde alkalische Behandlung ausgelöst werden können [2]. Eine weitere Art der β -eliminativen Abbaureaktion stellt der Diazoalkan-Abbau dar, welcher unter sehr milden Bedingungen zur Fragmentierung der Hexopyranosiduronat-haltigen Polysaccharid-Kette führt [3].

Während dieser β -Eliminierungsreaktionen werden das C-5-Proton und der 4-O-Hexopyranosid-Anteil abgespalten und Oligosaccharide mit terminal-gebundener 4,5-ungesättigter 4-Desoxyhexopyranosiduronat-Zuckereinheit erhalten.

Nach der stereochemischen Lage des C-5-Protons und der C-4-Abgangsgruppe im Hexopyranosidring (angenommen die C1-Konformation) kann dieser Prozess in 4 Reaktionstypen eingeteilt werden:



1. axial-äquatoriale Eliminierungen (A, C = H),
2. axial-axiale Eliminierungen (A, D = H),
3. äquatorial-äquatoriale Eliminierungen (B, C = H),
4. äquatorial-axiale Eliminierungen (B, D = H).

Zu Typ 1 gehört die enzymatische Fragmentierung der Hyaluronsäure und der Chondroitinschwefelsäuren A, C und D [1], weiterhin der Diazoalkan-Abbau von Heparin-Quartärsalzen [3]. Eine axial-axiale β -Eliminierung findet man in der Gruppe der Polyuronate, wie Alginsäure, Pektin usw. Der enzymatische Abbau der Chondroitinschwefelsäure B stellt eine äquatorial-äquatoriale β -Eliminierungsreaktion dar. Die C1-Konformation des L-Idopyranosiduronat-Anteiles in der Chondroitinschwefelsäure B wurde durch Davidson [4] bestimmt. Vor mehreren Jahren wurde nämlich festgestellt, dass die Chondroitinschwefelsäure B nur mit Enzymen abgebaut werden kann, welche durch speziell gezüchtete Mikroorganismen produziert wurden [5]. Es stellt sich nun die Frage, ob dieser Unterschied im β -eliminativen Abbau mit der unterschiedlichen Lage des C-5-Protons erklärt werden kann. Während nämlich bei der isomeren Chondroitinschwefelsäure A im D-Glucopyranosid-Anteil das C-5-Proton axial gebunden ist, ist im L-Idopyranosiduronat-Ring der Chondroitinschwefelsäure B das C-5-Proton äquatorial gebunden.

Zum Reaktionstyp 4 gehörende Reaktionen werden lediglich unter den natürlichen Uronat-haltigen Polysacchariden gefunden.

Andererseits können diese Eliminierungsreaktionen zur Diagnose der 4-O-substituierten Hexopyranosiduronat-Einheit, welche in einer Polysaccharid-Kette eingebaut ist, verwendet werden. Aspinall *et al.* [6] berichteten kürzlich über solche Anwendungen der oben beschriebenen β -Eliminierungsreaktion. Die Bestimmung des 4,5-ungesättigten Hexopyranosiduronat-Gehaltes in den Abbau-Oligosacchariden ist nämlich mit Hilfe der UV.-Spektroskopie sehr einfach.

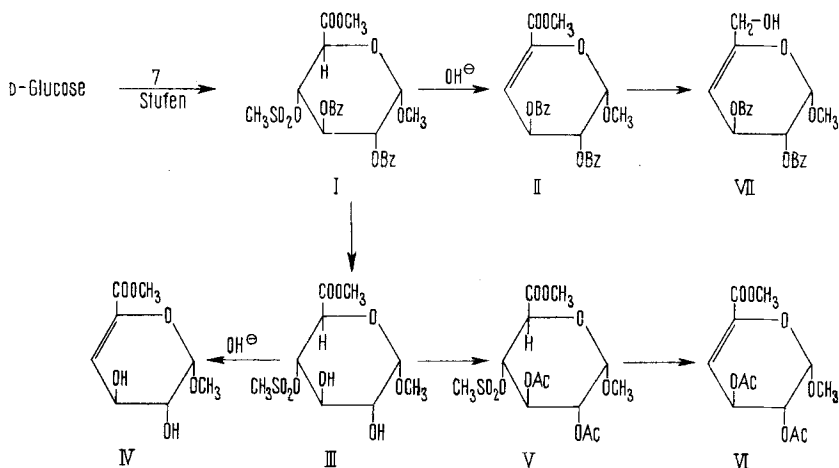
Wie oben skizziert wurde, handelt es sich bei der β -eliminativen Fragmentierung der 4-O-substituierten Hexopyranosiduronate um eine allgemeine Abbaureaktion der Natur. Es schien uns deswegen interessant zu sein, diesen chemischen Vorgang und besonders seine stereochemischen Beziehungen näher zu untersuchen. Da die Manipulation mit Makromolekeln bei präparativen Arbeiten nicht immer einfach ist, haben wir zu diesem Zweck synthetische Modellverbindungen herangezogen. In erster Linie wurden benzyläther-geschützte Hexopyranosiduronate hergestellt, bei welchen die Isolierungs-, Trennungs- und Reinigungsprobleme wegen ihrer Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln minimal sind. Andererseits können die Benzyläther-Schutzgruppen unter milden Bedingungen, z. B. durch katalytische Hydrogenolyse, gespalten und durch andere Gruppen ersetzt werden. Weiterhin haben diese Schutzgruppen einen geringen Störeffekt bei den Feinstruktur-Untersuchungen in der NMR. und ORD.-Spektroskopie.

Bei unseren ersten, orientierenden Eliminationsstudien wurde der 4-O-Methansulfonyl-Rest als Abgangsgruppe gewählt.

In der jetzigen Abhandlung möchten wir über die axial-äquatorialen (Reaktionstyp 1) und über die *axial-axialen* β -Eliminierungsreaktionen (Reaktionstyp 2) berichten, welche an synthetischen Modellverbindungen ausgeführt wurden.

Für Reaktionstyp 1 wurde der Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-O-methansulfonyl- α -D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester (I) aus D-Glucose in 7 Stufen aufgebaut [7].

Vor der Eliminierungsreaktion wurde die Konformation des Uronat-methansulfonats I durch NMR.-Spektroskopie geprüft. Auf Grund der Proton-Proton-Kopplungen wurde festgestellt, dass dieses D-Glucuronsäure-Derivat in der C1-Konformation



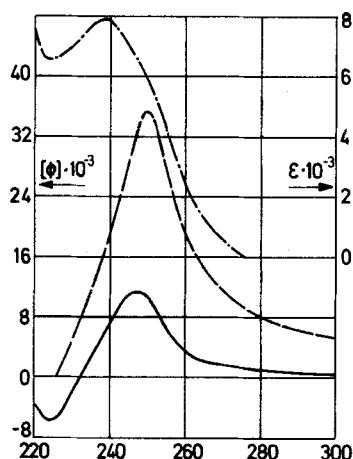
existiert. Es folgt daraus, dass die β -Eliminierungsreaktion in diesem System eine reine axial-äquatoriale Reaktion sein muss.

Die Mesylat- β -Eliminierungsreaktion wurde an diesem synthetischen D-Glucopyranosiduronat unter milden Bedingungen ausgeführt: Mit einem geringen Überschuss an methanolischem KOH in methanolischer Lösung bei 25° verläuft die Reaktion rasch. Innerhalb von 40–60 Min. führt sie praktisch quantitativ zum kristallinen 4,5-ungesättigten 4-Desoxyhexopyranosiduronat-Derivat II [8].

Wir prüften weiterhin die Frage, ob die Benzyläther-Schutzgruppen – in erster Linie wegen ihrer «Raumanforderung» – auf die β -Eliminierungsreaktion einen spürbaren Effekt ausüben. Deswegen spalteten wir die Benzyläther-Schutzgruppen durch katalytische Hydrogenolyse ab, wobei die kristalline 2,3-Dihydroxyverbindung III erhalten wurde. Bei letzterem Derivat konnte die Mesylat- β -Eliminierung unter den gleich milden Bedingungen ausgeführt werden wie bei dem 2,3-Di-O-benzylderivat I. Das Schützen der 2- und 3-Hydroxyle durch Acetylierung ($\rightarrow$ Verb. V) beeinflusst ebenfalls nur unbedeutend die β -Eliminierungsreaktion. Letztere Umwandlung wurde mittels überschüssigem Alkaliacetat ausgeführt und gab, wie die KOH-katalysierte β -Eliminierung, mit sehr guter Ausbeute das entsprechende 2,3-Di-O-acetylierte ungesättigte Desoxyhexopyranosiduronat VI. Es ist interessant zu erwähnen, dass man unter den Produkten dieser Reaktion kein 4-Mesylat- $\rightarrow$ -4-Acetat-Umwandlungsprodukt findet.

Die erhaltenen 4,5-ungesättigten 4-Desoxyhexopyranosiduronate können als Acrylsäure-Derivate, welche in einen Pyranosid-Ring eingebaut sind, betrachtet werden. Sie zeigen im UV.-Spektrum bei ca. 238 nm ein starkes Absorptionsmaximum, weiterhin einen Cotton-Effekt im ORD.-Spektrum (siehe Figur).

Der bei beiden Verbindungen auftretende Cotton-Effekt mit einem 1. Extremum im Bereiche 235–240 nm ist durch den ungesättigten Uronat-Anteil bedingt. Der Isomerieunterschied am C-1 zeigt sich in einem erheblichen Amplitudenunterschied, ausserdem in einem um 5 nm verschobenen ersten Extremum. Die Lage des Wendepunktes der ORD.-Kurve stimmt mit derjenigen des UV.-Max. überein.



UV.-Absorptionsspektrum (-----) und ORD.-Spektrum (—) von Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro- β -L-threo-hexopyranosid)-uronsäure-methylester (II). – ORD.-Spektrum (—) von Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro- α -L-threo-hexopyranosid)-uronsäure-methylester.

Tabelle 1. Numerische Werte der UV.- und ORD.-Extrema sowie der $[\alpha]_D$ -Werte der Verbindungen II (α) und II (β)

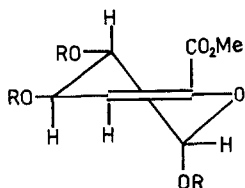
Ver- bin- dung	UV.				ORD.			
	Lösungs- mittel	c %	λ nm	ϵ [$l \cdot \text{cm}^{-1}$ $\cdot \text{Mol}^{-1}$]	Lö- sungs- mittel	c %	λ nm	$[\alpha]$ Grad
II (β) ^{a)}	EtOH + 4% H ₂ O	0,00107	238	7900 Max.	MeOH	0,102 0,0102	589	+170 $\pm$ 5
			223	6550 Min.			248/253	+9000 $\pm$ 4000 Max.
			217	11500 S			228	Nulldurchgang
II (α) ^{b)}	nicht gemessen				MeOH	0,104 0,0208	589	+22 $\pm$ 5
							244/250	+3000 $\pm$ 2000 Max.
							232	Nulldurchgang 3
							223/226	-1500 $\pm$ 2000 Min.

^{a)} Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro- β -L-threo-hexopyranosid)-Uronsäure-methylester.

^{b)} Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro- α -L-threo-hexopyranosid)-uronsäure-methylester.

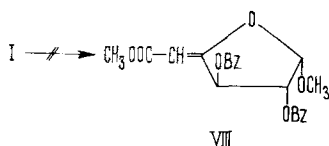
Die Konformation des 4,5-ungesättigten 4-Desoxyhexopyranosiduronat-Derivats II wurde durch NMR.-Spektroskopie geprüft. Durch die Bestimmung der Proton-Proton-Kopplungskonstanten (die Werte sind im experimentellen Teil angegeben) wurde die bei Raumtemperatur wahrscheinliche Konformation dieses Ringsystems erhalten¹⁾. Es existiert in einer Halbsessel-Konformation (H_1^2), welche der Konformation der Shikimisäure und des D-Glucals [9] ähnlich ist (s. Formel auf Seite 1004).

¹⁾ Die Ermittlung der Konformation dieser 4,5-ungesättigten 4-Desoxyhexopyranosiduronate mit Hilfe der Röntgen-Strukturanalyse ist in Bearbeitung.

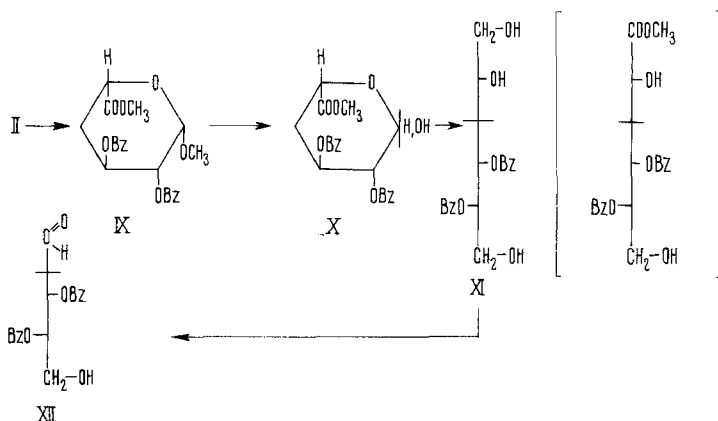


Ähnliche Resultate wurden beim Derivat mit reduzierter Carboxylgruppe erhalten, welches durch Behandlung mit komplexen Metallhydriden aus dem entsprechenden benzyläther-geschützten 4,5-ungesättigten 4-Desoxyhexopyranosiduronat hergestellt wurde.

Obwohl die Struktur des oben beschriebenen ungesättigten Desoxyhexopyranosiduronat-Reaktionsproduktes II durch physikalische Methoden geprüft wurde, wollten wir die Struktur mittels Methoden der klassischen Struktur- und Stereo-Korrelation bestätigen. Man konnte nämlich die Möglichkeit einer Ring-Kontraktion zu einem Hexofuranosiduronat mit exocyclischer Enolacetal-Gruppe theoretisch nicht ausschliessen. Wenn wir zu diesem Problem das *Brownsche* Stabilitätsprinzip [10] heranziehen wollen, welches – trotz etlicher Beanstandungen – in vielen Fällen seine Gültigkeit bewahrt hat, kann man annehmen, dass die Furanoside mit einer exocyclisch gerichteten Enolacetal-Doppelbindung genau so stabil sind wie die Pyranoside mit einer endocyclischen Doppelbindung.



Zu diesem Zweck haben wir das ungesättigte β -Eliminierungsprodukt durch eine mehrstufige Umwandlung mit einem Derivat der 2-Desoxy-L-xylose in Korrelation gebracht. Die Doppelbindung des β -Eliminierungsproduktes wurde katalytisch hydriert, wobei praktisch quantitativ eine stereospezifische Wasserstoffanlagerung zum



4-Desoxy-L-idopyranosiduronat-2,3-di-O-benzyläther IX beobachtet wurde. Das Hydrierungsprodukt wurde gas-chromatographisch analysiert²⁾.

Die Methylglucosid-Gruppe im gesättigten Produkt IX wurde solvolytisch mit verd. Essigsäure abgespalten. Das erhaltene freie 4-Desoxy-L-idopyranuronat-Derivat X wurde durch Reduktion mit komplexen Metallhydriden in den 3-Desoxy-4,5-di-O-benzyl-L-talit (XI) übergeführt. Die Glykol-Oxydation letzterer Verbindung mit Bleitetraacetat gab 2-Desoxy-3,4-di-O-benzyl-L-xylose (XII) in praktisch theoretischer Ausbeute.

Durch diese Umwandlung wurde bewiesen, dass die oben beschriebene milde Mesylat- β -Eliminierungsreaktion zu 4,5-ungesättigten 4-Desoxyhexopyranosiduronaten II mit endocyclisch-gerichteter Enolacetal-Doppelbindung, und *nicht* zum isomeren Hexofuranosiduronat mit exocyclischer Enolacetal-Doppelbindung führt. Damit konnte eine Ringkontraktion während der β -Eliminierungsreaktion ausgeschlossen werden.

Die Methode der Methansulfonat- β -Eliminierungsreaktion konnten wir, wie kürzlich berichtet, in der Klasse der Aminosucker-Uronate [12], ferner bei den Pentofuranosiduronaten [13], ebenfalls mit Erfolg anwenden.

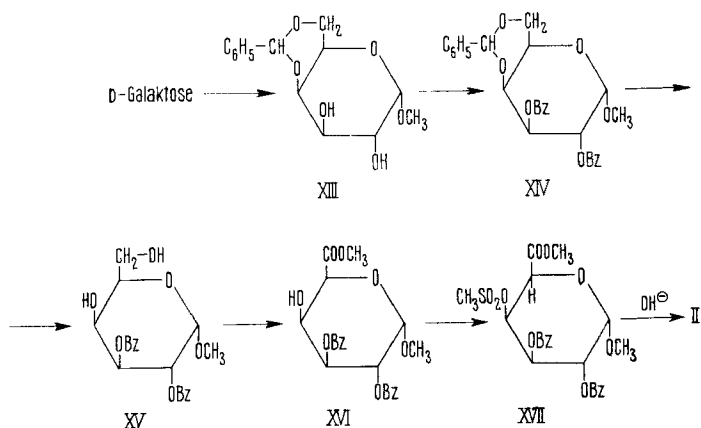
Wie oben dargestellt wurde, erwies sich die milde Mesylat- β -Eliminierungsreaktion als sehr geeignet für die Herstellung von 4,5-ungesättigten 4-Desoxyhexopyranosiduronaten. Diese Umwandlung kann eigentlich als eine intramolekulare Oxido-Reduktion betrachtet werden, da die Verbindungen der letzterwähnten Verbindungsklasse die cyclisch-tautomeren Derivate der 3-Desoxy-ulosonate sind. Diese sind in der Natur verbreitet z. B. in gebundener Form in den immunspezifischen Zellwand-Polysacchariden der *Enterobacteriae* [14] (z. B. Ketodesoxyheptonate, Ketodesoxyoctonate).

Die oben beschriebenen Mesylat- β -Eliminierungsreaktionen gehören, stereochemisch betrachtet, zur Klasse der *axial-äquatorialen* β -Eliminierungen.

Um eine weitere Art der in der Natur existierenden β -Eliminierungsreaktionen, nämlich die *axial-axiale* Umwandlung, studieren zu können, haben wir ebenfalls synthetische Modellverbindungen hergestellt. Zu diesem Zweck schienen uns Versuche an D-Galaktopyranosiduronaten als den 4-Epimeren der oben beschriebenen D-Glucopyranosiduronate sinnvoll zu sein; Das C-5-Proton und die C-4-Abgangsgruppe sind äquatorial am Hexopyranosidring gebunden. Aus präparativen Gründen wurden ebenfalls die 2,3-Di-O-benzyläther-Derivate gewählt. Die betreffenden D-Galaktopyranosiduronat-Derivate wurden auf dem Weg synthetisiert, welcher für die entsprechenden D-Glucopyranosiduronate genommen worden war.

Das von Reichstein *et al.* [15] beschriebene Methyl-(4,6-O-benzyliden- α -D-galaktopyranosid) (XIII) wurde ins 2,3-Di-O-benzyl-Derivat XIV übergeführt. Die solvolytische Abspaltung der Benzyliden-Schutzgruppe führte zur Verbindung XV, deren C-6-Hydroxylfunktion durch eine selektive katalytische Oxydation nach Heyns & Paulsen [16] in eine Carboxylgruppe übergeführt wurde.

²⁾ Die absolute Konfiguration der neuen C-5-Kohlenstofffunktion wurde durch Korrelation mit D-Apfelsäure bestimmt, die durch einen mehrstufigen Abbau erhalten wurde. Über diese Versuche wird später berichtet.



Nach der Veresterung des erhaltenen D-Galaktopyranosiduronsäure-Derivates mit Diazomethan zu XVI wurde die 4-Hydroxylgruppe methansulfonyliert; die entstandene Verbindung XVII wurde in kristalliner Form isoliert.

Die Konformation des Methansulfonates XVII wurde mit Hilfe der NMR.-Spektroskopie bestimmt; es wurde so bestätigt, dass dieses Ringsystem, ähnlich dem analogen D-Glucopyranosiduronat-Derivat I, in der C1-Konformation existiert. In der Methansulfonat- β -Eliminierungsreaktion an diesem D-Galaktopyranosiduronat-Derivat sind also das axial gebundene C-5-Proton und der ebenfalls axial gebundene C-4-Methansulfonyloxy-Rest beteiligt.

Die β -Eliminierungsreaktion konnte unter den gleich milden Bedingungen wie für die analoge axial-äquatoriale Mesylat- β -Eliminierungsreaktion, d. h. bei 25° in Gegenwart eines geringen Überschusses an KOH in Methanol, ausgeführt werden. Als einziges Reaktionsprodukt wurde das oben beschriebene 4,5-ungesättigte 4-Desoxyhexopyranosiduronat II mit praktisch quantitativer Ausbeute isoliert. Bei den Messungen, welche später veröffentlicht werden, konnte nur eine geringfügige Stereospezifität [17] zugunsten der axial-axialen β -Eliminierung gefunden werden.

Experimenteller Teil³⁾

Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-O-methansulfonyl- α -D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester (I, Bz = $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$). In einem 1,5-l-Vierhalskolben wurde eine Lösung von 60,3 g (0,15 Mol) Methyl-(2,3-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester (nach der Methode von Waczek und

³⁾ Die Smp. wurden in einem Büchi-Apparat (Flawil, Schweiz) in einer offenen Kapillare bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt (Leitung: Dr. A. Dirscherl). – Die physikalischen Konstanten wurden in unserer physikalischen Abteilung (Leitung: Dr. M. Kofler) bestimmt: die UV.-Spektren mit einem CARY-Spektrophotometer, Modell 14; die IR.-Spektren von Dr. L. Chopard-dit-Jean und Frl. Dr. M. Grosjean mit einem Beckman-IR-9-Gitterspektrophotometer mit KBr-Optik. Die NMR.-Spektren wurden mit einem Varian-A-60- und einem Varian-A-100-Apparat von Dr. G. Englert und Dr. W. Arnold aufgenommen.

Die ORD.-Spektren wurden auf einem in unseren Werkstätten gebauten selbstabgleichenden Spektropolarimeter gemessen, welches im Bereich von 700–215 nm mit einer Genauigkeit von 0,003° arbeitet.

Für die Dünnschichtchromatographie diente Kieselgel-G (Merck); die Flecke wurden durch Besprühen mit H_2SO_4 und anschliessendem Erhitzen auf ca. 100–120° sichtbar gemacht.

Herrn P. Taschner danken wir für die präparative Arbeit.

Mitarbeitern [7] aus D-Glucose hergestellt), in 500 ml abs. Pyridin unter mechanischem Rühren mit 50 g (33 ml, 0,44 Mol) Methansulfochlorid versetzt. Das Gemisch wurde nach 15–20stündiger Reaktionszeit in 1000 ml Eiswasser gegossen und der Methansulfonsäureester mit 3×500 ml Methylenchlorid ausgezogen. Die vereinigten Methylenchlorid-Lösungen wurden mit eiskaltem 3N HCl (4×300 ml) und mit 3-proz. NaHCO₃-Lösung (1×250 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. V. bei 40° eingedampft. Das erhaltene Öl (74 g) wurde in Benzol an einer Säule von 1 kg Florisil chromatographiert: Nach dem Aufziehen wurden die Verunreinigungen mit 3l Benzol (2 g) und darauf der reine Methansulfonyl-ester mit einem Gemisch von Benzol und Essigester (9:1, v/v, 5 l) abgelöst: Farbloser, rasch kristallisierender Sirup ($n_D^{25} = 1,5280$), Smp. 54–55°. $[\alpha]_D^{25} = +77,4^\circ$ ($c = 1,92$ in CHCl₃). IR.: 1765 (Ester); 1358, 1189 (–O–SO₂–), 1111 cm^{–1} (–C–O–C–) usw. NMR. (CDCl₃): $J_{1,2} = 3,6$ Hz, $J_{2,3} = 9,5$ Hz, $J_{3,4} = 9,0$, $J_{4,5} = 10,0$ Hz.

C₂₃H₂₈O₉S (480,52) Ber. C 57,48 H 5,87 S 6,67% Gef. C 57,39 H 5,92 S 6,63%

Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro-β-L-threo-hexopyranosid)-uronsäure-methylester (II, Bz = –CH₂–C₆H₅). Eine Lösung von 16,8 g (0,035 Mol) Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-O-methansulfonyl-α-D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester (I, Bz = –CH₂–C₆H₅) in 150 ml Methanol wird mit 38 ml 1N KOH in Methanol versetzt. Nach wenigen Minuten werden die Ausscheidung von K-Methansulfonat. Sobald die Lösung nicht mehr alkalisch ist, wird mit 300 ml Benzol verdünnt, das feste K-Methansulfonat abgenutscht und die Lösung i. V. eingedampft. Der ölige Rückstand wird rasch kristallin (14,2 g) und kann aus Methanol umkristallisiert werden. Smp. 73–74°. $[\alpha]_D^{25} = +128^\circ$ ($c = 0,72$ in CHCl₃). IR.: 1736, 1283 (Ester), 1641 (–C=C–), 1099 (–C–O–C–), 749, 701 cm^{–1} (monosubst. Benzol). UV.: 238 nm (in Alkohol). NMR. (CDCl₃): $J_{1,2} = 2,5$ Hz, $J_{2,3} = 7,5$ Hz, $J_{3,4} = 2,5$ Hz.

C₂₂H₂₄O₆ (384,41) Ber. C 68,73 H 6,29 OCH₃ 16,25% Gef. C 68,51 H 6,27 OCH₃ 16,02%

Das obige Reaktionsprodukt kann auch durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden. Der reine ungesättigte Hexopyranosiduronsäure-methylester wird mit Benzol und mit Benzol-Äther-Gemischen abgelöst. Ester sind dabei zu vermeiden. Bei der Eluierung von Benzol-Essigester-Gemischen bekommt man ein Gemisch von Uronsäure-methylester und -äthylester, d. h. an der Kieselgel-Oberfläche findet eine Umesterung zwischen dem Uronsäure-methylester und Essigester statt.

Die Reaktion von Methyl-(2,3-di-O-benzyl-α-D-glucopyranosid)-uronsäure-tetrabutylammoniumsalz mit Diazomethan [18]. Eine Lösung von 1,8 g Methyl-(2,3-di-O-benzyl-α-D-glucopyranosid)-uronsäure in 75 ml Methanol und 25 ml Wasser wurde mit einer 20-proz. wässrigen Lösung von Tetrabutylammoniumhydroxid (*Fluka*, Buchs) auf pH 10 eingestellt und i. V. bei 40° eingedampft. Der amorphe Rückstand, in 80 ml Methanol gelöst, wurde mit ätherischem Diazomethan (hergestellt aus Nitrosomethylharnstoff) bei 25° versetzt. Das Gemisch wurde bei 25° 3 Tage stehen gelassen, wobei 3–4mal weitere Diazomethan-Lösung zugegeben wurde. Am Schluss wurde die farblose Lösung i. V. bei 40° eingedampft. Das zurückbleibende Öl zeigte in Alkohol im UV. ein Absorptionsmaximum bei 238 nm. Dieses entspricht dem 4,5-ungesättigten 4-Desoxyhexopyranosiduronsäure-methylester-Derivat, welches, wie oben beschrieben wurde, durch milde alkalische β-Eliminierung aus dem entsprechenden 4-O-Methansulfonyl-Derivat erhalten worden war. Dünnschichtchromatographisch konnte man im Reaktionsgemisch 2 neue Verbindungen nachweisen: Das schon erwähnte 4,5-ungesättigte 4-Desoxyhexopyranosiduronat II und den Methyl-(2,3-di-O-benzyl-α-D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester. Beide konnten an Kieselgel- oder Florisil-Säulen auch präparativ isoliert werden. Die Ausbeute war gering, beim ungesättigten Uronat nur einige Prozent, beim Methyl-(2,3-di-O-benzyl-α-D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester vom Smp. 86° höchstens 15–20%.

C₂₂H₂₆O₇ (402,43) Ber. C 65,66 H 6,51 OCH₃ 15,44% Gef. C 65,57 H 6,45 OCH₃ 15,38%

Reduktion des ungesättigten Desoxyhexopyranosiduronats II mit komplexem Metallhydrid: Herstellung von Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro-β-L-threo-hexopyranosid) (VII). Eine Lösung von 10,0 g Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro-β-L-threo-hexopyranosid)-uronsäure-methylester (II, Bz = –CH₂–C₆H₅) in 100 ml Methanol wurde unter Magnetführung bei Raumtemperatur löffelweise mit Natriumborhydrid versetzt, bis auf der Dünnschichtplatte (in Petroläther-Aceton 7:3, v/v) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war (ca. 2 Std.). Das Gemisch wurde unter Eiskühlung und Magnetführung mit eiskaltem 1N H₂SO₄ neutralisiert, i. V.

bei 40° eingedampft und der Rückstand mit Äther oder Methylenchlorid (3 × 50 ml) ausgezogen. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an 200 g Florisil chromatographiert. Das reine ungesättigte 6-Carbinol konnte mit Benzol-Äther-Gemischen (10, 15, 20 und 25% Äther, je 3 × 330 ml) von der Säule abgelöst werden: 7,8 g farbloses Öl. $[\alpha]_D^{25} = +149,5^\circ$ ($c = 0,88$ in CHCl₃). IR.: Hydroxyl-, aber keine Esterbande. UV.: keine Absorption im Gebiet von 220–245 nm.

C₂₁H₂₄O₅ (356,40) Ber. C 70,76 H 6,79% Gef. C 70,48 H 6,80%

6-O-Acetyl-Derivat von VII. Eine Lösung von 5,0 g des oben hergestellten Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro-β-L-threo-hexopyranosid) in 50 ml abs. Pyridin wurde mit 5 ml Essigsäureanhydrid versetzt und bei Raumtemperatur 20 Std. stehengelassen. Das Gemisch wurde unter Rühren auf 200 ml Eiswasser gegossen, 20 Min. gerührt und mit Methylenchlorid ausgezogen (2 × 100 ml). Die vereinigten Methylenchlorid-Lösungen wurden mit kaltem 1N H₂SO₄ (3 × 100 ml) und mit 5-proz. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. V. bei 40° eingedampft. Laut Dünnschichtchromatogramm erwies sich das Produkt als einheitlich. $[\alpha]_D^{25} = +118,3^\circ$ ($c = 0,197$ in CHCl₃).

C₂₃H₂₆O₆ (398,44) Ber. C 69,33 H 6,58% Gef. C 69,48 H 6,54%

Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-O-methansulfonyl-α-D-glucopyranosid)-uronamid. In eine Lösung von 5,0 g Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-O-methansulfonyl-α-D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester (II, Bz = –CH₂–C₆H₅) in 100 ml Methanol wurde unter Eiskühlung trockenes Ammoniak während 3 Std. eingeleitet. Das entstandene Amid schied sich kristallin aus, wurde abgenutscht und aus Essigester umkristallisiert. Smp. 172–173°. $[\alpha]_D^{25} = -1,7^\circ$ ($c = 0,3$ in CHCl₃).

C₂₂H₂₇NO₈S Ber. C 56,76 H 5,85 N 3,00 S 6,89%
(465,52) Gef. „ 57,06 „ 5,80 „ 2,96 „ 7,00%

Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro-β-L-threo-hexopyranosid)-uronamid. In eine Lösung von 4,3 g Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro-β-L-threo-hexopyranosid)-uronsäure-methylester (II, Bz = –CH₂–C₆H₅) in 80 ml Methanol wurde unter Eiskühlung trockenes Ammoniak eingeleitet, bis auf der Dünnschichtplatte (in Petroläther-Aceton 7:3, v/v) kein Ausgangs-Ester mehr nachzuweisen war (etwa 48 Std.). Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus heissem Isopropyläther umkristallisiert. Smp. 57°. $[\alpha]_D^{25} = +143,5^\circ$ ($c = 1,06$ in CHCl₃).

C₂₁H₂₃O₅N (369,40) Ber. C 68,28 H 6,28 N 3,79% Gef. C 68,40 H 6,43 N 3,91%

Das gleiche Produkt wurde aus Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-O-methylsulfonyl-α-D-glucopyranosid)-uronamid durch alkalische Mesylat-β-Eliminierung erhalten. Bei diesem Uronamid ist die β-Eliminierung bedeutend langsamer als beim entsprechenden Uronsäure-methylester. Über vergleichende Messungen wird später detailliert berichtet.

Hydrogenolytische Spaltung der Benzyläther-Schutzgruppen im Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-O-methansulfonyl-α-D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester (I). 12,0 g des genannten Produkts wurden in 300 ml Eisessig gelöst und mit 3 g frisch hergestelltem Pd-Mohr unter Zusatz von 1 g Aktivkohle bei Raumtemperatur in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 20 Std. hörte die Wasserstoffaufnahme auf (1300 ml). Nach Abnutschen des Katalysators wurde die wasserklare Lösung i. V. bei 35° (Badtemperatur) eingedampft und der Rückstand (III) aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther (Sdp. 40–45°) umkristallisiert. Smp. 134–135°. $[\alpha]_D^{25} = 32,9^\circ$ ($c = 2,1$ in CH₃OH).

C₉H₁₆O₉S (300,3) Ber. C 35,99 H 5,37 S 10,68% Gef. C 36,14 H 5,33 S 10,76%

Methyl-(2,3-di-O-acetyl-4-O-methansulfonyl-α-D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester (V). Der oben erhaltene kristalline Methyl-(4-O-methansulfonyl-α-D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester (III) wurde wie üblich in Pyridin mit Essigsäureanhydrid acetyliert. $[\alpha]_D^{25} = +118,0^\circ$ ($c = 1,12$ in CHCl₃).

C₁₃H₂₀O₁₁S (384,29) Ber. C 40,63 H 5,24% Gef. C 40,45 H 5,32%

Mesylat-β-Eliminierung: Zu einer Lösung von 1,1 g umkristallisiertem Methyl-(4-O-methansulfonyl-α-D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester (III) in 10 ml Methanol wurden 3,8 ml 1N methanolisches KOH gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur aufbewahrt, bis alles KOH verbraucht war, dann eingedampft und der Rückstand mit 40 ml CHCl₃ ausgezogen. Nach

Eindampfen letzterer Lösung wurde der Rückstand (IV) in 10 ml abs. Pyridin mit 1 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 20 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde das überschüssige Essigsäureanhydrid durch Zugabe von 1 ml Wasser zersetzt, das Gemisch in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 1N H_2SO_4 , anschliessend mit 5-proz. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft (i. V., 40°). Das erhaltene Öl (850 mg VI) wurde aus einem Hickman-Rohr destilliert. Sdp. 165°/0,04 Torr. $[\alpha]_D^{25} = +205,6^\circ$ ($c = 0,68$ in CHCl_3). UV._{max} = 236 nm (in Alkohol). $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_8$ (288,25) Ber. C 50,00 H 5,60% Gef. C 50,14 H 5,69%

Das gleiche Produkt VI konnte aus dem oben beschriebenen Methyl-(2,3-di-O-acetyl-4-O-methansulfonyl- α -D-glucopyranosid)-uronsäure-methylester (V) durch Behandlung mit wasserfreiem K-Acetat in Essigsäureanhydrid- oder Dimethylsulfoxid-Lösung auf dem Dampfbad (2 Std.) erhalten werden.

Hydrierende Sättigung des Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro- β -L-threo-hexopyranosid)-uronsäure-methylesters (II): 19,3 g (0,05 Mol) des genannten Produkts, in 300 ml Methanol gelöst, wurden in Gegenwart von 5-proz. Pd-Kohle unter Wasserstoff bei 25° geschüttelt, bis die UV.-Absorption um 230–240 nm verschwunden war. Vom Katalysator wurde abgenutscht und die wasserklare Lösung bei 40° i. V. eingedampft. Der sirupartige Rückstand wurde an einer 300 g Kieselgel-Säule chromatographiert. Das reine Produkt konnte mit einem Gemisch von Benzol und Äther (10%) (5 $\times$ 300 ml) eluiert werden. Ausbeute: 17,9 g. $[\alpha]_D^{25} = +69,3^\circ$ ($c = 0,42$ in CHCl_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (386,43) Ber. C 68,38 H 6,78% Gef. C 68,25 H 6,83%

Auf Grund der gas-chromatographischen Analyse besteht das Produkt vorwiegend aus Methyl-[2,3-di-O-benzyl-4-desoxy- β -L-idopyranosid]-uronsäure-methylester (IX).

2,3-Di-O-benzyl-4-desoxy-L-iduronsäure-methylester (X): 11,5 g Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy- β -L-idopyranosid)-uronsäure-methylester wurden in 300 ml 66-proz. Essigsäurelösung unter Rückfluss gekocht. Nach 30 Std. wurde die Lösung i. V. bei 40° eingedampft. Der Rückstand wurde 2mal mit je 80 ml Benzol abgedampft und darauf, in 100 ml Methanol gelöst, mit ätherischem Diazomethan behandelt. Die erhaltene Lösung wurde bei 40° i. V. eingedampft und der zurückgebliebene Sirup (10,8 g) an 250 g Kieselgel chromatographiert. Ausgangsmaterial konnte mit 6 $\times$ 250 ml Benzol-Äther-(5%)-Gemisch abgelöst werden (3,6 g), der 2,3-Di-O-benzyl-4-desoxy-L-iduronsäure-methylester (X) anschliessend mit 10 $\times$ 250 ml 15-proz. Äther-Benzol-Gemisch: 6,2 g einheitliches Produkt (Kieselgel-Platte, in Aceton-Petroläther 3:7, v/v), das aus einem Gemisch von Essigester und Petroläther (Kp. 40–45°) umkristallisiert wurde. Smp. 101–103°. $[\alpha]_D^{25} = +25,3^\circ$ (nach 5 Min.) und $+26,7^\circ$ (nach 4 Std., Endwert).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (372,40) Ber. C 67,73 H 6,50 OCH_3 8,33% Gef. C 67,62 H 6,72 OCH_3 8,30%

3-Desoxy-4,5-di-O-benzyl-L-talit (XI): Eine Lösung von 5,0 g 2,3-Di-O-benzyl-4-desoxy-L-iduronsäure-methylester (X) in 80 ml Methanol wurde unter Magnetrührung löffelweise mit 2,0 g Natriumborhydrid versetzt. Die Lösung wurde nach 20 Std. Stehen mit 50 ml Methanol verdünnt, unter Eiskühlung mit 3N H_2SO_4 neutralisiert und die heterogene Lösung mit 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Die erhaltene Lösung wurde mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. V. eingedampft: 4,6 g sirupartiger Rückstand, welcher sich auf der Dünnschichtplatte als einheitlich erwies. Die Substanz wurde zur Analyse an einer 100 g Kieselgel-Säule chromatographiert (Elution mittels Benzol mit 30% Äther): 4,2 g. $[\alpha]_D^{25} = +98,8^\circ$ ($c = 0,34$ in CHCl_3). IR.: 3400 (OH), 1606, 1587, 1497 (Aromat), 1072 (–C–O–C–), 742, 700 cm^{-1} (monosubst. Benzol) usw.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (358,42) Ber. C 70,37 H 7,31% Gef. C 70,24 H 7,38%

Durch kürzere Behandlung des Ausgangsmaterials mit Natriumborhydrid bei 25° konnte neben dem obigen L-Talit-Derivat als partielles Reduktionsprodukt auch der 3-Desoxy-4,5-di-O-benzyl-L-gulonsäure-methylester als farbloses Öl erhalten werden. $[\alpha]_D^{25} = -8,8^\circ$ ($c = 0,34$ in CHCl_3). IR.: 3446 (OH), 1741 (Ester), 1105 (–C–O–C–), 742, 701 (monosubst. Benzol) cm^{-1} usw.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (374,42) Ber. C 67,36 H 7,00% Gef. C 67,56 H 6,94%

2-Desoxy-3,4-di-O-benzyl-L-xylose (XII): 2,0 g 3-Desoxy-4,5-di-O-benzyl-L-talit (XI), in 50 ml Benzol gelöst, wurden mit 2,0 g Bleitetraacetat unter Magnetrührung versetzt. Nach 1 Std. war das Ausgangsmaterial verschwunden (Nachweis auf Dünnschichtplatte in Aceton-Petroläther 3:7, v/v). Das Bleidiacetat wurde abgenutscht, die Lösung i. V. eingedampft und der Rückstand

an 20 g Florisil chromatographiert. Das reine Produkt wurde mit Benzol (5 × 80 ml) eluiert, Smp. 48–50°. $[\alpha]_D^{25} = +4,6^\circ$ ($c = 0,78$ in CHCl_3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (314,37) Ber. C 72,59 H 7,05% Gef. C 72,21 H 7,03%

Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-galaktopyranosid (XIV). 14,1 g (0,05 Mol) Methyl-(4,6-O-benzyliden- α -D-galaktopyranosid) (XIII) (hergestellt nach Sorokin & Reichstein [15] aus kommerzieller D-Galaktose) wurden mit 40 ml Benzylchlorid und 15 g fein pulverisiertem KOH unter mechanischem Rühren 1 Std. auf 120° erwärmt. Zum heterogenen Gemisch wurden nach Abkühlen auf Raumtemperatur unter Rühren 80 ml Eiswasser, anschliessend 650 ml Hexan gegeben. Nach etwa 30 Min. Rühren wurden die ausgefallenen weissen Kristalle abgenutscht, mit Wasser und Hexan gewaschen, i. V. bei 60° getrocknet und mit 150 ml heissem Essigester extrahiert. Der in Essigester schlecht lösliche Anteil wurde aus viel Essigester umkristallisiert. Ausbeute: 7,3 g; Smp. 174–175°. $[\alpha]_D^{25} = +78,5^\circ$ ($c = 0,75$ in CHCl_3). Die Substanz enthält noch etwas β -anomerer Methylgalaktosid.

$\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (462,52) Ber. C 72,71 H 6,54% Gef. C 73,05 H 6,52%

Methyl-(2,3-di-O-benzyl- α -D-galaktopyranosid) (XV). 7,0 g Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-galaktopyranosid) (XIV) wurden mit 300 ml 50-proz. Essigsäure 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde i. V. bei 40–50° abgedampft und der Rückstand an 100 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol (4 × 150 ml) mit 10% (8 × 150 ml), 15% (4 × 150 ml) und 25% (6 × 150 ml) Äther-Zusatz wurden das Ausgangsmaterial und die Verunreinigungen eluiert und anschliessend mit Benzol-Äther-(1:1) (8 × 150 ml) das reine Methyl-(2,3-di-O-benzyl- α -D-galaktopyranosid) (3,9 g). Letzteres wurde aus 150 ml heissem Isopropyläther umkristallisiert: Würfel, Smp. 87–88°. $[\alpha]_D^{25} = +45,4^\circ$ ($c = 0,82$ in CHCl_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6$ (374,42) Ber. C 67,36 H 7,00% Gef. C 67,42 H 7,09%

Methyl-(2,3-di-O-benzyl- α -D-galaktopyranosid)-uronsäure-methylester (XVI). 10 g mikronisiertes Methyl-(2,3-di-O-benzyl- α -D-galaktopyranosid) (XV), in einem Gemisch von 286 ml Dioxan und 1000 ml Wasser aufgeschlämmt, wurden mit 3,5 g Pt-Mohr (hergestellt aus PtO_2 durch Reduktion mit H_2) versetzt. Das pH des Gemisches wurde mit einer NaHCO_3 -Lösung ständig bei 7,5 gehalten (Kontrolle mit einem Metrohm-pH-Meter). Nach etwa 3 Stunden, als alle Hydrogencarbonat-Lösung zugegeben worden war, begann das pH auf 8 anzusteigen. Jetzt wurde wieder mit 3,5 g Pt-Mohr versetzt und bei gleicher Temperatur und im O_2 -Strom 20 Std. weitergeführt. Nach dem Abkühlen auf 20–25° wurde vom Katalysator abgenutscht und das Filtrat bei 40° i. V. abgedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser gelöst und die Lösung nach Ansäuern mit 3N H_2SO_4 mit Essigester (2 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten Essigester-Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft (10,3 g). Der amorphe Rückstand, in 100 ml Methanol gelöst, wurde mit ätherischem Diazomethan behandelt, bis keine Säure mehr vorhanden war (Kontrolle auf Kieselgel-Dünnschichtplatte in Aceton-Petroläther 3:7, v/v). Dann wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand an 150 g Florisil chromatographiert. Der reine Methylester wurde mit Benzol-Äther-Gemischen (10 und 20%) eluiert: Kristalle aus Isopropyläther, Smp. 66–67°. $[\alpha]_D^{25} = +33,3^\circ$ ($c = 0,74$ in CHCl_3).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7$ (402,43) Ber. C 65,66 H 6,51% Gef. C 65,58 H 6,69%

Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-O-methansulfonyl- α -D-galaktopyranosid)-uronsäure-methylester (XVII). 16,1 g Methylester XVI, in 160 ml abs. Pyridin gelöst, wurden mit 6,0 ml Methansulfochlorid in 50 ml abs. Benzol umgesetzt. Nach etwa 18 Std. Stehen bei 25° wurde die Lösung mit 400 ml Methylenchlorid verdünnt, mit eiskaltem 3N HCl (4 × 300 ml) und mit 5-proz. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft: 21,6 g gelbes Öl, welches an 300 g Kieselgel chromatographiert wurde. Das reine Produkt wurde durch Benzol mit 20 bzw. 30% Äther (je 2 × 1 l) eluiert: 17,2 g, die aus heissem Isopropyläther umkristallisiert wurden. Smp. 96–97°. $[\alpha]_D^{25} = +60,5^\circ$ ($c = 0,64$ in CHCl_3). NMR. (CDCl_3): $J_{1,2} = 3,4$ Hz; $J_{2,3} = 10,0$ Hz, $J_{3,4} = 3,0$ Hz; $J_{4,5} = 1,8$ Hz.

$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{S}$ (480,52) Ber. C 57,49 H 5,87 S 6,67% Gef. C 57,24 H 5,94 S 6,64%

Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro- β -L-threo-hexopyranosid)-uronsäure-methylester (II). Zu einer Lösung von 4,8 g (0,01 Mol) Methyl-2,3-di-O-benzyl-4-O-methansulfonyl- α -D-galaktopyranosid)-uronsäure-methylester (XVII) in 100 ml Methanol wurden 12 ml 1N KOH in Methanol gegeben. Die Abspaltung des Methansulfonat-Restes wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Kieselgel-Dünnschichtplatte in Aceton-Petroläther 3:7, v/v). Nach etwa 40 Min

Stehen bei 25° war das Gemisch neutral geworden. Die Abscheidung des gebildeten K-Methansulfonats wurde durch Zugabe von 150 ml Benzol vervollständigt. Die weitere Aufarbeitung des Gemisches erfolgte wie oben beschrieben. Das erhaltene Produkt erwies sich als identisch mit dem Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-desoxy-4,5-didehydro- β -L-threo-hexopyranosid-uronsäure-methylester (II), welcher bei der ähnlichen Methansulfonat- β -Eliminierungsreaktion aus dem isomeren Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-O-methansulfonyl- α -D-glucopyranosid-uronsäure-methylester (I) erhalten worden war.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Linker, P. Hoffmann, K. Meyer, P. Sampson & E. D. Korn, J. biol. Chemistry 235, 3061 (1960); J. Preiss & G. Ashwell, *ibid.* 238, 1571 (1963), Literaturverzeichnis ebenda; P. Albersheim, H. Neukom & H. Deuel, *Helv.* 43, 1422 (1960).
- [2] A. Haug, B. Larsen & O. Smidsrød, *Acta chem. scand.* 17, 1466 (1963).
- [3] J. Kiss, 5th Intern. Symp. Chemistry Natural Prod., London 1968, Abstracts, E9, 249.
- [4] E. A. Davidson, *Biochim. biophysica Acta* 101, 121 (1965); P. J. Stoffyn & R. W. Jeanloz, J. biol. Chemistry 235, 2507 (1960).
- [5] P. Hoffmann, A. Linker, V. Lippman & K. Meyer, J. biol. Chemistry 235, 3066 (1960).
- [6] G. O. Aspinall & J. M. McNab, *Chem. Commun.* 1965, 565.
- [7] A. Waczek, F. Leitinger & P. Hochbahn, *Mh. Chem.* 90, 562 (1959).
- [8] J. Kiss, *Carbohydrate Res.* 10, 328 (1969).
- [9] L. D. Hall, J. org. Chemistry 29, 297 (1964); D. Hall & L. F. Johnson, *Tetrahedron* 20, 883 (1964).
- [10] H. C. Brown, H. J. Brewster & H. Shechter, J. Amer. chem. Soc. 76, 467 (1954); J. org. Chemistry 22, 439 (1957).
- [11] R. Fleck, J. org. Chemistry 22, 439 (1957).
- [12] J. Kiss & F. Burkhardt, *Helv.* 52, 2622 (1969); H. W. H. Schmidt & H. Neukom, *Tetrahedron Letters* 1969, 2011.
- [13] J. Kiss & K. Noack, *Helv.*, in Vorbereitung.
- [14] O. Lüderitz, A. M. Staub & O. Westphal, *Bacteriol. Rev.* 30, 192 (1966).
- [15] E. Sorkin & T. Reichstein, *Helv.* 28, 1 (1945).
- [16] K. Heyns & H. Paulsen, *Angew. Chem.* 69, 600 (1957); *Advances Carbohydrate Chem.* 17, 169 (1962).
- [17] C. W. McCleary, D. A. Rees, J. W. B. Samuel & I. W. Steele, *Carbohydrate Res.* 5, 492 (1967).
- [18] M. Frankel & E. Katchalski, J. Amer. chem. Soc. 66, 763 (1944).

118. L'isomérisie géométrique d'amidines mono-substituées de l'acide benzothiazole-carboxylique-2

Isomères *anti* à carboxyle normal, isomères *syn* à carboxyle énolesé

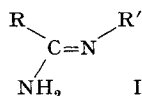
par Pierre Baudet et Dinesh Rao

Laboratoire de Chimie biologique et organique spéciale de l'Université de Genève

En hommage au Dr O. Isler à l'occasion de son 60^e anniversaire

(15 V 70)

Summary. The condensation of methyl benzothiazole-2-iminicarboxylate with α -amino-acetic esters gives rise to amidines possessing only one (I) of the two possible tautomeric structures.



Both *syn* and *anti* isomers have been characterized of the single tautomer. This is the first demonstration of geometrical isomerism around the imine group in amidines.