

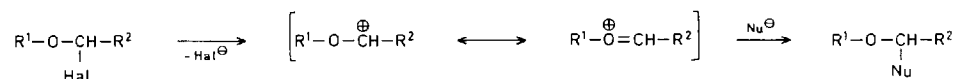
Hal/O-Acetale

bearbeitet von

DR. ANDREAS KREBS

Bayer AG, Leverkusen

Orthocarbonyl-Derivate mit einem Chlor (Brom, Jod)- und einem Sauerstoff-Liganden (Hal/O-Acetale) sind Verbindungen, die aufgrund ihrer ausgeprägten Reaktivität gegenüber Nucleophilen als Zwischenprodukte Verwendung finden. Die – verglichen mit analogen Alkylierungsmitteln – erhöhte Elektrophilie der Hal/O-Acetale ist auf den Carbenium-Ion-stabilisierenden Effekt des Sauerstoffatoms zurückzuführen, der durch die folgenden mesomeren Grenzstrukturen zum Ausdruck kommt:



Die Carbenium-Ionen lassen sich mit wenig nucleophilen Anionen isolieren¹, z. B. Methyl-methylen-oxonium-hexachloroantimonat durch Umsetzung von *Chlor-methoxy-methan* mit Antimon(V)-chlorid (84 %; Schmp.: 90°)².

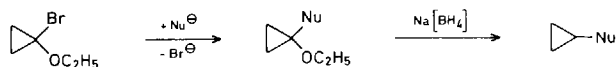
Mehrere Beispiele sollen den Einfluß des Sauerstoff-Atoms verdeutlichen:

Während Benzylchlorid beim Schütteln in etherischer Lösung mit Wasser innerhalb von 170 h kaum angegriffen wird, hydrolysiert *Chlor-methoxy-phenyl-methan* unter den gleichen Reaktionsbedingungen innerhalb von 5 sek. vollständig³. Ein Versuch, *2-Chlor-tetrahydropyran* als Lösung in Dichlormethan mit Eiswasser zu waschen, hatte eine vollständige Hydrolyse zur Folge⁴.

Chlor-methoxy-methan wird in 80%igem Ethanol bei 25° ~ 7500 mal schneller solvolysiert als Chlor-diphenyl-methan⁵.

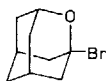
Chlor-organooxy-methane hydrolysieren in wäßrigem Ethanol ~ 100mal schneller als analoge Chlor-organothio-methane⁶.

Der Alkoxy-Substituent im *1-Brom-1-ethoxy-cyclopropan* ermöglicht über die Reaktionsfolge



eine nucleophile Substitution am Cyclopropan-Ring⁷.

Wenn aufgrund der Molekülgeometrie keine mesomere Stabilisierung des Carbenium-Ions möglich ist, wird die S_N-Reaktivität drastisch vermindert⁸. *1-Brom-2-oxa-adamantan* wird z. B. langsamer solvolysiert als 1-Brom-adamantan, da der induktive Effekt des O-Atoms überwiegt⁹.



¹ S. M. Luk'yanov u. S. V. Borodaev, Zh. Org. Khim. **22**, 510 (1986); engl.: 453.

² F. Klages, H. Träger u. E. Mühlbauer, Chem. Ber. **92**, 1819 (1959).

³ F. Staus u. H. Heinze, Justus Liebigs Ann. Chem. **493**, 191 (1932).

⁴ R. A. Earl u. L. B. Townsend, J. Heterocycl. Chem. **9**, 1141 (1972).

⁵ H. Mayr u. W. Streipe, J. Org. Chem. **48**, 1159 (1983).

⁶ H. J. Barber, R. F. Fuller, M. B. Green u. H. T. Zwartoww, J. Appl. Chem. **3**, 266 (1953).

⁷ R. C. Gadwood, M. R. Rubino, S. C. Nagarajan u. S. T. Michel, J. Org. Chem. **50**, 3255 (1985).

⁸ C. B. Quinn u. J. R. Wisemann, J. Am. Chem. Soc. **95**, 1342 (1973).

⁹ H. Stetter, P. Tacke u. J. Gärtner, Chem. Ber. **97**, 3480 (1964).

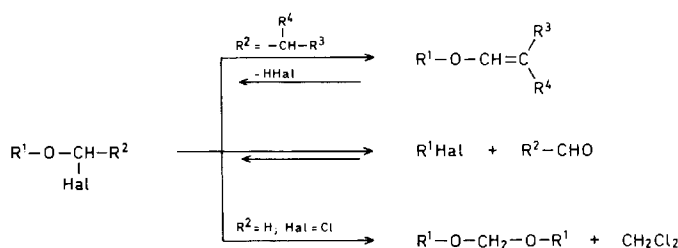
Die hohe Reaktivität hat Konsequenzen für die Herstellung und die Umsetzung von Hal/O-Acetalen: Protische Lösungsmittel sind i. allg. ungeeignet, und auch in dipolar aprotischen Lösungsmitteln wie z. B. Dimethylsulfoxid wird zuweilen Zersetzung beobachtet¹. Außerdem sind viele Hal/O-Acetale als **hautreizende**, **ätzende** oder **tränenreizende** Stoffe beschrieben, und die Möglichkeit einer **carcinogenen** Wirkung sollte bedacht werden (vgl. S. 78).

Die Autoren eines 1988 veröffentlichten Übersichtsartikels fassen Tierversuchsergebnisse zusammen, nach denen neben **Chlormethyl-** und **Bis-[chlormethyl]-ether** auch **2,3-Dichlor-1,4-dioxan**, **1,2-Bis-[chlor-methoxy]-ethan**, **1,2,3-Tris-[chlor-methoxy]-propan** und **1,4-Bis-[chlormethoxy-methyl]-benzol** **carcinogen** sind, **Bis-[1-chlor-ethyl]-ether**, **2,3-Dichlor-tetrahydrofuran** sowie **1,4-Bis-[chlor-methoxy]-butan** und **1,6-Bis-[chlor-methoxy]-hexan** dagegen entweder inaktiv sind oder eine nicht signifikante Anzahl an Tumoren induzieren. **2-Chlor-3-methyl-** und **2-Chlor-3-chlormethyl-oxiran** sind sowohl **mutagen** als auch **carcinogen**².

Der Einfluß des Halogen-Atoms und der Substituenten R¹ und R² auf die Reaktivität und die Stabilität des Hal/O-Acetals läßt sich in der Regel durch Betrachtung der Bildungstendenz und der Stabilität der Carbeniumion-Zwischenstufe ableiten.

Die selten vollständig charakterisierten J/O-Acetale sind reaktiver und labiler³ als analoge Br/O-Acetale, die wiederum reaktiver und weniger stabil als vergleichbare Cl/O-Acetale sind. *Chlor-(2,4-dichlor-phenoxy)-methan* kann z. B. i. Vak. destilliert werden [Sdp.: 137–138°/18 Torr (2,4 kPa)]^{4,5}, während sich *(2,4-Dichlor-phenoxy)-jod-methan* bei 20° zersetzt⁶. *(2,4-Dichlor-phenoxy)-jod-methan* hydrolysiert in wäßrigem Ethanol etwa 130mal schneller als *Chlor-(2,4-dichlor-phenoxy)-methan*⁵. *Brom-phenoxy-methan* zersetzt sich beim Erhitzen und wird auch bei der Lagerung im Kühlschrank dunkel⁷.

Hal/O-Acetale, die Halogenwasserstoff eliminieren können, sind viel weniger stabil als solche, bei denen eine Eliminierung nicht möglich ist. Alkoxy-chlor- und Acyloxy-chlor-methane gehören zu den stabilsten Hal/O-Acetalen (Siedepunkte bis 180° sind beschrieben^{4,8}), während *2-Chlor-tetrahydrofuran* auch bei –15° nur beschränkte Zeit gelagert werden kann⁹ und somit nicht stabiler ist als *Chlor-oxirane*^{10,11}. Hal/O-Acetale, die sich von Ketonen ableiten, sind weniger stabil als jene, die sich von Aldehyden ableiten (s. a. S. 94–96). Bei der thermischen Zersetzung der Hal/O-Acetale können in z. T. reversiblen Reaktionen unterschiedliche Produkte entstehen:



¹ K. Schank u. A. Weber, Chem. Ber. **105**, 2188 (1972).

² B. L. van Duuren u. S. B. van Duuren in P. Politzer u. F. J. Martin: „Chemical Carcinogens“ (Bioactive Molecules), Vol. 5, Elsevier, Amsterdam · Oxford · New York · Tokyo 1988).

³ M. E. Jung, M. A. Mazurek u. R. M. Lim, Synthesis **1978**, 588.

⁴ US.P. 3280197 (1962/1966), Dow Chemical Co., Erf.: S. C. Lashua u. D. E. Ranck; C. A. **66**, 2350 (1967).

⁵ H. J. Barber, R. F. Fuller, M. B. Green u. H. T. Zwartoww, J. Appl. Chem. **3**, 266 (1953).

⁶ O. Menkisoglon-Spyroudi u. A. Varvoglis, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, **1986**, 795.

⁷ T. Benneche u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. Ser. B **37**, 93 (1983).

⁸ US.P. 4209468 (1978/1980), Procter & Gamble Co., Erf.: J. I. Shulman; C. A. **93**, 239644 (1980).

⁹ J. Pichler u. M. Kratochvil, Collect. Czech. Chem. Commun. **36**, 2052 (1971).

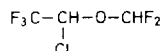
¹⁰ J. T. Joseph, J. D. Elmore u. J. L. Wong, J. Org. Chem. **55**, 471 (1990).

¹¹ S. A. Kline, J. J. Solomon u. B. L. Van Dauren, J. Org. Chem. **43**, 3596 (1978).

Im Falle der Halogenwasserstoff-Eliminierung entstehen primär Enol-ether oder Enol-ester, die unter den sauren Bedingungen polymerisieren können. Falls keine Eliminierung möglich ist, kann ein Alkyl- oder Acylhalogenid und eine Carbonyl-Verbindung gebildet werden^{1,2}; z. B. zerfällt *Jod-propyloxy-methan* in Propyljodid und Formaldehyd³ oder *Chlor-oxiran* in Chlor-acetaldehyd⁴. Die thermische Spaltung wird zur Herstellung von Carbonyl-Verbindungen genutzt (s.S. 95). Daneben können Chlormethyl-ether in Formaldehyd-O,O-acetale und Dichlormethan zerfallen⁵.

(1-Halogen-alkyl)-ether tert. Alkohole sind labile Verbindungen: *tert.-Butyloxy-chlor-methan* ist z. B. bei 20° nur in Lösung stabil⁶. Elektronenziehende Reste R¹ und R² erhöhen i. d. Regel die Stabilität des Hal/O-Acetals und vermindern die Reaktivität.

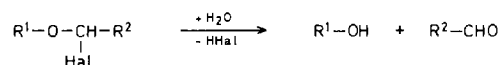
(1-Halogen-alkyl)-ester sind i. allg. stabiler als Ether mit dem gleichen (1-Halogen-alkyl)-Rest. In Acetonitril erreichen Acyloxy-chlor-methane gegenüber Stickstoff-Nucleophilen nicht ganz die Reaktivität des Benzylchlorids, während Brommethylester sie deutlich übertreffen⁷. Im Extremfall der fluorierten (1-Chlor-alkyl)-⁸ oder (1-Brom-alkyl)-ether⁹ wie z. B. Isofluorane,



2-Chlor-2-difluormethoxy-1,1,1-trifluor-ethan

die als Inhalationsnarkotika¹⁰ Verwendung finden, ist die S_N-Reaktivität so gering, daß die Verbindung die Passage durch starke basische Kohlendioxid-Absorber unbeschadet übersteht.

Bei der Hydrolyse eines (1-Halogen-alkyl)-ethers entsteht unter Abspaltung von Halogenwasserstoff ein Alkohol oder Phenol und eine Carbonyl-Verbindung:



Die Reaktion wird zur Herstellung von Aldehyden eingesetzt (vgl. Band E3, S. 357–362). Bei der alkalischen Hydrolyse können neben der Carbonyl-Verbindung durch die Reaktion des Hal/O-Acetals mit dem Alkohol bzw. Phenol O/O-Acetale gebildet werden¹¹. In wäßrigem 1,4-Dioxan wird folgende, sich über einen Bereich von 4 Zehnerpotenzen erstreckende Reaktivitätsabstufung der Solvolyse gefunden¹²:



Unter den Reaktionen der Hal/O-Acetale^{13,14} haben die Umsetzungen mit Nukleophilen mit Abstand die größte Bedeutung. Handelt es sich um ein Heteroatom-Nukleophil, so

¹ F. Staus u. H. Heinze, Justus Liebigs Ann. Chem. **493**, 191 (1932).

² D. M. Bailey, C. G. DeGrazia, D. Wood, J. Siggins, H. R. Harding, G. O. Potts u. T. W. Skulan, J. Med. Chem. **17**, 702 (1974).

³ I. N. Siraeva, O. F. Chegodaeva, T. K. Kiladze, R. S. Musavirov, E. A. Kantor u. Ya. M. Paushkin, Dokl. Akad. Nauk. SSSR **280**, 896 (1984); engl.: 46.

⁴ M. Zief u. C. H. Schramm, Chem. Ind. (London) **1964**, 660.

⁵ D. Guédin-Vuong u. Y. Nakatan, Bull. Soc. Chim. France **1986**, 245.

⁶ H. W. Pinnick u. N. H. Lajis, J. Org. Chem. **43**, 3964 (1978).

⁷ N. Bodor u. J. J. Kaminski, J. Med. Chem. **23**, 566 (1980).

⁸ J. D. Park, D. M. Griffin u. J. R. Lader, J. Am. Chem. Soc. **74**, 2292 (1952).

⁹ U.S.P. 3904697 (1973/1975), Airco Inc., Erf.: R. C. Terrell; C. A. **83**, 205765 (1975).

¹⁰ R. C. Terrell, Br. J. Anaesth. **56**, 3S (1984), C. A. **103**, 27098 (1985).


¹¹ H. J. Barber, R. F. Fuller, M. B. Green u. H. T. Zwartoww, J. Appl. Chem. **3**, 266 (1953).

¹² H. Böhme u. A. Dörries, Chem. Ber. **89**, 719 (1956).

¹³ L. Summers, Chem. Rev. **55**, 301 (1955).




¹⁴ H. Groß u. E. Höft, Z. Chem. **4**, 401 (1964).

Tab. 1: Auswahl von Schutzgruppen, die mit Hilfe von Hal/O-Acetalen erzeugt werden

Hal/O-Acetal (Kürzel der Schutzgruppe)	Substrat	Reaktionsbedingungen		Stabil bei	Literatur
		Verknüpfung	Abspaltung		
$\text{H}_3\text{CO}-\text{CH}_2-\text{Cl}^1$ (MOM)	R-OH	NaH; DMF; 20°	HCl, $\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$, 62°, 15 min	Na in NH_3 (fl.) $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{Aceton}$; 0° $(\text{H}_3\text{C}-\text{CO})_2\text{O}$; Pyridin	2
		NaH; THF; Rückfl.; 1 h	—	$\text{H}_3\text{C}_4-\text{Li}$; -70°	3
		$\text{H}_3\text{C}_2-\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$; 0, 20°; 1 h	—	10% H_2SO_4 in $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$; 20° $\text{HA}[\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$; -40° HCN ; NH_3 ; 0°	4
	Ar-OH	Ar-ONa; Toluol; 20°	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{BBr}$; -78°; 1 h	KCN; H_2O ; $\text{H}_3\text{C}_2-\text{OH}$; Rückfl.	5
$\text{H}_3\text{CO}-\text{CH}_2-\text{Br}$ (MOM)	R-COOH	Ar-OK; $\text{H}_3\text{C}-\text{CN}$; 20°; 30 min NaOH; $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; Adogen 464; 20°; 25 min	$\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$ 50% in H_2O ; $[\text{H}_2\text{SO}_4]$; Rückfl.; 15 min	—	6
		R-COO $^{\ominus}$ $[\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_4]^{\oplus}$; DMF; 1 h	HCl 9	—	7
		DMSO; NaH; Ether; 0-20°	$(\text{H}_3\text{C}-\text{CO})_2\text{O}$; LiBr; BF_3	wässr. Säuren	8
	R-OH	KH; THF; 20°	$[(\text{H}_3\text{C}_6)\text{C}]^{\oplus}[\text{BF}_4]^{\ominus}$; CH_2Cl_2 ; 20°	Li; $\text{H}_3\text{C}_2-\text{OH}$; NH_3 (fl.) H_2O ; H_2O ; 1,4-Dioxan; 20° $\text{Li}[\text{AlH}_4]$; THF; Rückfl.	10 11 12

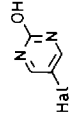

¹ J. F. W. McOmie, Adv. Org. Chem. **3**, 232 (1963).² J. Auerbach u. S. M. Weinreb, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1974**, 298.³ A. F. Kluge, K. G. Untch u. J. H. Fried, J. Am. Chem. Soc. **94**, 7827 (1972).⁴ G. Stork u. T. Takahashi, J. Am. Chem. Soc. **99**, 1275 (1977).⁵ Y. Guindon, C. Yoakim u. H. E. Morton, J. Org. Chem. **49**, 3912 (1984).⁶ F. B. La Forge, J. Am. Chem. Soc. **55**, 3040 (1933).⁷ G. J. H. Hall, M. E. Oberholzer, D. Ferreira u. D. G. Roux, Tetrahedron Lett. **1976**, 1033.⁸ F. R. van Heerden, J. J. van Zyl, G. J. H. Hall, E. V. Brandt u. D. G. Roux, Tetrahedron Lett. **1978**, 661.⁹ D. D. Superstein u. S. H. Pines, Chem. Erg. News **55**, 30 (1977).¹⁰ A. B. A. Jansen u. T. J. Russell, J. Chem. Soc. **1965**, 2127.¹¹ R. J. Sundberg u. H. F. Russell, J. Org. Chem. **38**, 3324 (1973).¹² T. Nakata, G. Schmid, B. Vranesic, M. Okigawa, T. Smith-Palmer u. Y. Kishi, J. Am. Chem. Soc. **100**, 2933 (1978).

Tab. 1 (1. Forts.)

Hal/O-Acetal (Kürzel der Schutzgruppe)	Substrat	Reaktionsbedingungen		Stabil bei	Literatur
		Verknüpfung	Abspaltung		
(H ₃ C) ₂ CH-CH ₂ -O-CH ₂ -Cl	R-SH	R-SNa; NH ₃ (fl.)	2 N HBr in H ₃ C-COOH	2 N HCl 50% H ₃ C-COOH	1
			(SCN) ₂	N ₂ H ₄ ; H ₃ C ₂ -OH; Rückfl.	2
(H ₃ C) ₃ C-O-CH ₂ -Cl	R-OH R-SH	N(C ₂ H ₅) ₃ ; THF	F ₃ C-COOH; H ₂ O; 20°	F ₃ C-COOH; 20° H ₃ C-COOH; H ₂ O; 20°	3
	R-OH Ar-OH			-	4
Cl ₃ C-CH ₂ -O-CH ₂ -Cl (TCEM)	R-OH Ar-OH	NaH; THF; LiJ	Zn-Cu; H ₃ C-OH; Rückfl.	starke Basen Reduktionsmittel organometallische Reagenzien	5
	R-OH Ar-OH				6
H ₃ C-O-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -Cl (MEM)	R-OH Ar-OH	NaH; THF; 0° H ₃ C ₂ -N[CH(CH ₃) ₂] ₂ ; CH ₂ Cl ₂ ; 25°	ZnBr ₂ ; CH ₂ Cl ₂ ; 25° F ₃ C-COOH; CH ₂ Cl ₂ ; 23°; 18 h	H ₃ C-COOH/H ₂ O/THF; 45°	7
	R-OH Ar-OH				8
(H ₃ C) ₃ Si-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -Cl (SEM)	R-OH Ar-OH	H ₃ C ₂ -N[CH(CH ₃) ₂] ₂ ; CH ₂ Cl ₂ ; 25-40° Imidazol-Natrium; THF; 0-20°; 1 h	[N(C ₂ H ₅) ₄]F ⁻ ; THF; 45° [N(C ₂ H ₅) ₄]F ⁻ ; THF; Rückfl.	H ₃ C ₄ -Li	9
					10
	R-OH Ar-OH	NaH; DMF/DMSO; 20°	[N(C ₂ H ₅) ₄]F ⁻ ; THF; 0°	-	10
					10

- ¹ J. P. E. Brownlee, M. E. Cox, B. O. Handford, J. C. Marsden u. G. T. Young, J. Chem. Soc. **1964**, 3832.
- ² R. G. Heskey u. J. T. Sparrow, J. Org. Chem. **35**, 215 (1970).
- ³ H. W. Pinnick u. N. H. Lajis, J. Org. Chem. **43**, 3964 (1978).
- ⁴ R. M. Jacobsen u. J. W. Clader, Synthetic Commun. **9**, 57 (1979).
- ⁵ E. J. Corey, J.-L. Gras u. P. Ulrich, Tetrahedron Lett. **1976**, 809.
- ⁶ E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck u. J.-L. Gras, J. Am. Chem. Soc. **100**, 8031 (1978).
- ⁷ B. H. Lipshutz u. J. L. Pegrant, Tetrahedron Lett. **1980**, 3343.
- ⁸ B. H. Lipshutz, B. Huff u. W. Hagen, Tetrahedron Lett. **1988**, 3411.
- ⁹ J. P. Witten, D. P. Matthews u. J. R. McCarthy, J. Org. Chem. **51**, 1891 (1986).
- ¹⁰ M. P. Edwards, A. M. Doherty, S. V. Ley u. H. M. Organ, Tetrahedron **42**, 3723 (1986).

Tab. 1 (2. Forts.)

Hal/O-Acetal (Kürzel der Schutzgruppe)	Substrat	Reaktionsbedingungen		Stabil bei	Literatur
		Verknüpfung	Abspaltung		
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{H}_3\text{Cl}_3\text{C}-\text{S})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$; CH_2Cl_2	$[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]^+\text{F}^-$; CH_2Cl_2 ; 20°	$\text{H}_2\text{C}_6-\text{MgBr}$ MnO_2	1
 (THF)	R-OH Ar-OH Ar-SH R-COOH HN-Hetarene	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$; THF; $40-50^\circ$	0,01 N HCl/THF; 25°	1 N KOH/THF; Rückfl. R-MgHal $\text{Li}[\text{AlH}_4]$	2
$\text{H}_2\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ (BOM)	R-OH	$\text{H}_3\text{C}_2-\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$; $10-20^\circ$; 16 h	—	—	3
	R-COOH	R-COONa; $\text{OP}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3$; 20°	HCl/ H_2O /THF; 20° $\text{Pd}-\text{C}/\text{H}_2$; $\text{H}_3\text{C}_2-\text{OH}$; 20°	—	4
	HN-Hetarene	NaH/THF	$\text{F}_3\text{C}-\text{COOH}$; 72°	—	5
			1. $\text{Pd}-\text{C}/\text{H}_2$ 2. $[\text{H}_3\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{OH}]^+$	—	6
			$\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$; 3 h; Rückfl.	—	7

¹ T. Benneche, L.-L. Gundersen u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. Ser. B **42**, 384 (1988).

² C. G. Kruse, N. L. J. M. Broekhof u. A. van der Gen, Tetrahedron Lett. **1976**, 1725.

³ G. Storck u. M. Isobe, J. Am. Chem. Soc. **97**, 6260 (1975).

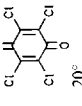
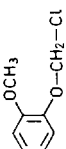

⁴ P. A. Zoretic, P. Soja u. W. E. Conrad, J. Org. Chem. **40**, 2962 (1975).

⁵ H. J. Anderson u. J. K. Groves, Tetrahedron Lett. **1971**, 3165.

⁶ S. A. DeFrees, K. S. Reddy u. J. M. Cassidy, Synth. Commun. **18**, 213 (1988).

⁷ R. J. Sundberg u. H. F. Russell, J. Org. Chem. **38**, 3324 (1973).

Tab. 1 (3. Forts.)

Hal/O-Acetal (Kürzel der Schutzgruppe)	Substrat	Reaktionsbedingungen		Stabil bei	Literatur
		Verknüpfung	Abspaltung		
$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-(\text{H}_3\text{C})_2\text{Si}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$	R-OH	$\text{H}_3\text{C}_2-\text{N}[(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2]_2/H_3C-CN; 3 \text{ h}; 40^\circ$	$\text{KBr}/\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}; 20^\circ;1,5 \text{ h}$	NaH $\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ $\text{Hg}(\text{CN})_2/\text{HgBr}_2$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CN}$	1
$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ (PMBM)	R-OH	$\text{H}_3\text{C}_2-\text{N}[(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2]_2; \text{CH}_2\text{Cl}_2;3-30 \text{ h}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O};$  20° $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}; 50^\circ; 6 \text{ h}$		2
 (GUM)	R-OH	$\text{NaOH}; \text{C}_6\text{H}_6;[\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4]\text{HSO}_4^\oplus; 20^\circ$	$\text{ZnBr}_2; \text{CH}_2\text{Cl}_2; 25^\circ$	KMnO_4 CrO_3 -Pyridin $\text{Li}[\text{AlH}_4]$	3
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{Cl}$	R-COOH	$\text{R}-\text{COO}^\oplus[\text{H}(\text{C}_2\text{H}_5)_3];H_3C-CN; 0^\circ$	$\text{F}_3\text{C}-\text{COOH}; \text{CH}_2\text{Cl}_2; 0^\circ$		4
$\text{H}_3\text{C}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ (POM)		$\text{K}_2\text{CO}_3; \text{DMF}; 25^\circ$	$\text{NH}_3; \text{H}_3\text{C}-\text{OH}$		5

¹ G. J. P. H. Boons, C. J. J. Elie, G. A. van der Marel u. J. H. van Boom, Tetrahedron Lett. **31**, 2197 (1990).

² A. P. Kozikowski u. J.-P. Wu, Tetrahedron Lett. **1987**, 5125.

³ B. Loubinoux, G. Loudert u. G. Guillaumet, Tetrahedron Lett. **1981**, 1973.

⁴ M. Alpegiani, A. Bedeschi, M. Foglio u. E. Perrone, Gazz. Chim. Ital. **114**, 391 (1984).

⁵ M. Rasmussen u. N. J. Leonard, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5439 (1967).

entsteht zunächst wieder ein Orthocarbonyl-Derivat, so daß diese Umsetzungen an anderer Stelle in diesem Band beschrieben sind. Da Orthocarbonyl-Derivate häufig leicht hydrolytisch gespalten werden können, werden Hal/O-Acetale zur Einführung von Schutzgruppen eingesetzt, von denen einige in Tab. 1 (S. 4 ff.) aufgeführt sind.

Präparativ wichtig sind C–C-Knüpfungsreaktionen mit Hal/O-Acetalen, die z. B. über eine Substitution des Halogen-Atoms durch Kohlenstoff-Nukleophile, wie Cyanid, Enolate oder Anionen von β -Dicarbonyl-Verbindungen, zu Alkoxy-alkyl-substituierten Nitrilen, Ketonen, β -Dicarbonyl-Verbindungen etc. führen. Trotz der ausgeprägten Tendenz der Hal/O-Acetale, über Carbenium-Ion-Zwischenstufen abzureagieren, können solche S_N -Reaktionen unter Inversion ablaufen¹.

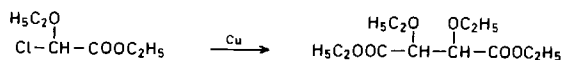
Daneben sind die Umsetzungen mit Organo-metall-Verbindungen wichtig, die i. allg. mit Grignard-Reagentien², bei speziellen Substraten aber auch mit Organo-lithium, -aluminium und -cadmium-Verbindungen durchgeführt werden. Elektronenreiche Doppelbindungssysteme, wie z. B. Enol-ether und En-amine, reagieren leicht mit (1-Halogen-alkyl)-ethern, während für die Reaktion mit nicht aktivierten Alkenen und Arenen Lewis- oder Proton-Säure-Katalysatoren benötigt werden.

Die Reaktion von Hal/OR-Acetalen mit Arenen (vgl. Band V/3, S. 1002 ff.) unterscheidet sich insofern von den Reaktionen mit anderen C-Nucleophilen, daß der zunächst entstehende Benzylether i. allg. unter den Reaktionsbedingungen gespalten wird, so daß im Endeffekt anstelle einer 1-Alkoxy-alkylierung eine 1-Chlor-alkylierung erfolgt. Benzylether lassen sich jedoch bei tiefen Temperaturen³, bei cyclischen Verbindungen, z. B. Isochroman, auch bei 30–35° isolieren⁴.

Die Reaktion von *Chlor-methoxy-methan* mit Polystyrol [z. B. unter Zinn(IV)-chlorid-Katalyse] wird industriell zur Herstellung von Ionenaustauscher-Harzen eingesetzt.

Konkrete Beispiele der Reaktion von Hal/O-Acetalen mit C-Nucleophilen sind in Tab. 2 (S. 9) zusammengefaßt.

Außerdem können Hal/O-Acetale unter Radikal-Bedingungen (vgl. Band 19a, S. 1113–1121) und durch Umwandlung in Organo-metall-Reagentien^{5–8} in C–C-Knüpfungsreaktionen eingesetzt werden. Acyloxy-chlor-methane bilden mit starken Basen Acyloxy-carbenoide⁹, die in mäßigen Ausbeuten an elektronenreiche Alkene zu Cyclopropylestern addieren. Chlor-ethoxy-essigsäure-ethylester wird durch Kupfer-Pulver reduktiv zu *Diethoxy-bernsteinsäure-diethylester* dimerisiert¹⁰.



Hal/OAlk-Acetale lassen sich z. B. mit Lithiumalanat zu Ethern reduzieren¹¹.

¹ H. A. Bates u. J. Farina, J. Org. Chem. **50**, 3843 (1985).

H. A. Bates u. P.-N. Deng, J. Org. Chem. **48**, 4479 (1983).

² R. Paul, O. Riobé u. M. Maumy, Org. Synth. **55**, 62 (1975).

C. A. Ogle, T. E. Wilson u. J. A. Stowe, Synthesis **1990**, 495.

³ C. T. Mason u. L. A. Gist, J. Am. Chem. Soc. **73**, 4644 (1951).

⁴ A. Rieche u. E. Schmitz, Chem. Ber. **89**, 1254 (1956).

⁵ M. B. Groen u. E. H. Jacobs, Tetrahedron Lett. **1972**, 4029.

⁶ R. C. Gadwood, M. R. Rubino, S. C. Nagarajan u. S. T. Michel, J. Org. Chem. **50**, 3255 (1985).

⁷ E. Taeger, E. Kahlert u. H. Walter, J. Prakt. Chem. **28**, 13 (1965).

⁸ T.-S. Chou u. P. Knochel, J. Org. Chem. **55**, 4791 (1990).


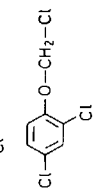
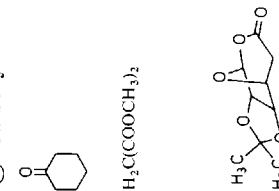
P. Knochel, T.-S. Chou, H. G. Chen, M. C. P. Yeh u. M. J. Rozema, J. Org. Chem. **54**, 5202 (1989).

⁹ R. A. Olofson, K. D. Lotts u. G. N. Barber, Tetrahedron Lett. **1976**, 3381.

¹⁰ B. Mylo, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **44**, 3211 (1911).


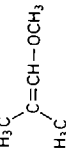
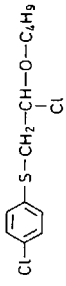




¹¹ P. R. Stapp, J. Org. Chem. **34**, 479 (1969).

Tab. 2: C – C-Knüpfungsreaktionen mit Hal/O-Acetalen und C-Nukleophilen

Substrat	Katalysator, Base	Hal/O-Acetal	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Lite- ratur
(a) Cyanid 	–	$\text{Ar}-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}-\text{OR}$  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{Br}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{Br}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\underset{\text{Br}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{Br}$	DMF; 1–18 h Aceton/Wasser; 80°; 1 h Ether; Rückfl.; 0°; 75 h	Alkoxy-aryl-acetonitril (2,4-Dichlor-phenoxy)- acetonnitril 2-Allyloxy-3-brom-propan- säure-nitril 3-Brom-2-methoxy-propan- säure-nitril	26–78 57 47	1 2 3 4
	(b) Carbonyl-Verbindungen (vgl. auch ^{5,6}) 	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ $\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{O}-\text{Cl}}{\text{C}}-\text{Cyclohexyl}$ $\text{H}_3\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Br}$	THF; –78° 1,2-Dimethoxy-ethan; 0° THF; –60 bis 0°	2-Oxo-1-[(2-trimethylsilyl- ethoxy)-methyl]-cyclohexan cis-(6-Methyl-tetrahydropyran- 2-yl)-malonsäure-dimethyl- ester 4-(Benzyl-oxy-methyl)-6-exo,7- exo-(isopropylidendioxy)-3- oxo-2,8-dioxa-bicyclo[3.2.1] octan	76 52 74	7 8 9

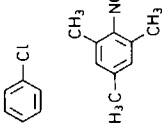
- ¹ D. M. Bailey, C. G. DeGrazia, D. Wood, J. Siggins, H. R. Harding, G. O. Potts u. T. W. Skulan, J. Med. Chem. **17**, 702 (1974).
² H. J. Barber, R. F. Fuller, M. B. Green u. H. T. Zwartouw, J. Appl. Chem. **3**, 266 (1953).
³ C. J. Burrows u. B. K. Carpenter, J. Am. Chem. Soc. **103**, 6983 (1981).
⁴ J. W. Baker, J. Chem. Soc. **1942**, 520.
⁵ R. Bihovsky, M. K. Kumar, S. Ding u. A. Goyal, J. Org. Chem. **54**, 4291 (1989).
⁶ J. Marquet u. M. Moreno-Mañas, Synthesis **1979**, 348.
⁷ K. Ditrach u. R. W. Hoffmann, Justus Liebigs Ann. Chem. **1990**, 15.
⁷ D. Crich u. L. B. L. Lim, Synlett **1990**, 117.
⁸ H. A. Bates u. J. Farina, J. Org. Chem. **50**, 3843 (1985).
⁸ H. A. Bates u. P. N. Deng, J. Org. Chem. **48**, 4479 (1983).
⁹ J. Wagner u. P. Vogel, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1989**, 1634.

Tab. 2 (1. Forts.)

Substrat	Katalysator, Basis	Hal/O-Acetal	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Lite- ratur
	$\text{Li}[\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2]$	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}-\text{Cl}$	THF; -78°	1-Benzyl-2-oxo-3-[(2-trimethylsilyl-ethoxy)-methyl]-pyrrolidin	60	1
© Enolether, En-amine						
	HgCl_2	$\text{ClCH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$	0 20° ; 2 h	1,2-Bis-[3-chlor-2,2-dimethyl-3-methoxy-propyloxy]-ethan		2
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$	ZnBr_2	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$	CH_2Cl_2 ; 0 20° ; 3 h	4-[Dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxy]-2-oxo-butan	70	3
$\text{H}_7\text{C}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$	TiCl_4		Dichlormethan; -60° ; 1 h	3-Butyloxy-4-(4-chlor-phenylthio)-2-propyl-butanal	95	4
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$	—			2-(2-Acetoxy-2-chlor-ethyl)-3-chlor-tetrahydrofuran	47	5
	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$		Dichlormethan; $0^\circ \rightarrow$ Rückfl.; 1 h	Methoxy-(2-oxo-cyclopentyl)-essigsäure-methylester	50	6
		$\text{H}_3\text{C}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$	Acetonitril; Rückfl.; 40 min	2,2-Dimethyl-3-ethoxy-propanal	39	7

¹ D. Crichton u. L. B. L. Lim, Synlett **1990**, 117.² R. McCrindle u. A. J. McAlees, J. Chem. Soc. Perkin I, **1981**, 741.³ P. Antonsen, T. Bennecke, L.-L. Gundersen u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. **46**, 172 (1992).⁴ M. A. Ibragimov, O. V. Lyabinskaya u. V. A. Smit, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1983**, 1839; engl.: 1665.⁵ S. A. Vartanyan u. F. V. Dangyan, Arm. Khim. Zh. **20**, 325 (1967); C. A. **67**, 116657 (1967).⁶ H. Groß u. J. Freiberg, Chem. Ber. **99**, 3260 (1966).⁷ G. Opitz, H. Hellmann, H. Mildner u. H. Sahr, Justus Liebig's Ann. Chem. **649**, 36 (1961).

Tab. 2 (2. Forts.)

Substrat	Katalysator, Base	Hal/O-Acetal	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Lite- ratur
① Alkene (vgl. Band V/3, S. 965) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_3$ $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	ZnCl_2 SnCl_4 ZnCl_2 ZnCl_2 ZnCl_2	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{Cl}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$	$30-40^\circ$ $\text{CCl}_4, 4\text{ h}, 15-20^\circ$ Diethylether; $-78^\circ, 2\text{ h}$ $24\text{ h}, 0^\circ$	3-Chlor-1-methoxy-butan Bis-[3-chlor-1-isopropyl-3-methyl-butyl]-ether 1-Chlor-3-methoxy-1-phenyl-propan 2-Chlor-2,4-diphenyl-4-methoxy-butan 3-Chlor-5-methoxy-1-penten + 1-Chlor-5-methoxy-2-penten	47 ≥ 80 75 69 70	1 2 3 4 5
② Arene C_6H_6	AlCl_3 SnCl_4	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}(\text{Cl})-\text{COOCH}_3$	Dichlormethan: $0-5^\circ, 1\text{ h}$ $20^\circ, 10\text{ h}$ $85^\circ, 1\text{ h}$	Methoxy-phenyl-essigsäure-methylester	68 79	6
	ZnCl_2 60% Oleum	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$	$\text{CCl}_4, 60-70^\circ, 5\text{ h}$ 	2- und 4-Chlor-benzylchlorid (7:13) 3-Nitro-2,4,6-trimethyl-benzylchlorid	59 75	7 8

¹ N. P. Volynskii u. L. P. Shcherbakova, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. 1979, 1077; engl.: 1006.

² DD 201 444 (1981/1983), Karl-Marx-Universität Leipzig, Erf.: D. Duschek, S. Doerfelt u. M. Muelstaedt.

³ S. Mamedov u. D. N. Khydyrov, Zh. Obsh. Khim. 31, 3905 (1961); engl.: 3641.

⁴ H. Mayr u. W. Streipe, J. Org. Chem. 48, 1159 (1983).


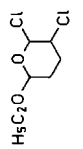
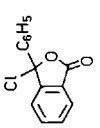
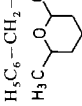
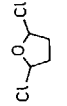
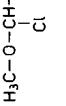
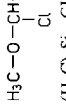
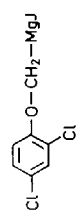
⁵ F. Straus u. W. Thiel, Justus Liebig's Ann. Chem. 525, 151 (1936).

⁶ H. Groß u. J. Freiberg, Chem. Ber. 99, 3260 (1966).

⁷ M. E. Kuimova u. B. M. Mikhailov, Zh. Org. Khim. 7, 1436 (1971); engl.: 1485.

⁸ H. Suzuki, Bull. Chem. Soc. Japan 43, 3299 (1970).

Tab. 2 (3. Forts.)

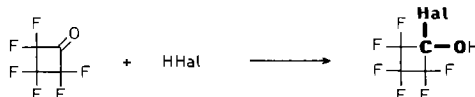
Substrat	Katalysator, Base	Hal/O-Acetal	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Lite- ratur
f) organometallische Reagentien						
$\text{H}_3\text{C}-\text{MgBr}$	—		Diethylether; 0–20°; 16 h	3-Chlor-2-methyl-tetrahydrofuran	74	1
(2 Äquiv.)	—		Et_2O , 0°	6-Ethoxy-3-methyl-2-heptanol	60	2
$\text{H}_3\text{C}-\text{Cd}-\text{CH}_3$	—		Benzol; 0° → Rückfl.; 2 h	3-Methyl-1-oxo-3-phenyl-1,3-dihydro-2-benzofuran	88	3
$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{Br}/\text{Al}$ $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{MgBr}$	HgCl_2 FeCl_3	$\text{H}_3\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ 	THF; 60°; 3 h THF; 16 h	4-Benzoyloxy-1-butin 2-Ethenyl-6-methyl-tetrahydro-pyran	53 58	4 5
$\text{H}_3\text{C}_6-\text{MgBr}$	—		Diethylether; 1 h; 20°; „kurz“ Rückfl.	2,5-Diphenyl-tetrahydrofuran	58	6
	—	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}-\text{COOCH}_3$ 	Diethylether; Rückfl.	2-Methoxy-1,1,2-triphenyl-ethanol	77	7
$\text{H}_3\text{C}_6-\text{Cd}-\text{C}_6\text{H}_5$	—	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}-\text{COOCH}_3$ 	Diethylether; Rückfl.	Methoxy-phenyl-essigsäuremethylester	60	7
$\text{H}_3\text{C}_6-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	$\text{Li}[\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2]$	$(\text{H}_3\text{C}_3)_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ 	THF; –78°	1-Phenyl-3-[(2-trimethylsilyl-ethoxy)-methyl]-propin 1,2-Bis-[2,4-dichlor-phenoxy]-ethan	60 57	8 9

¹ L. Crombie u. R. D. Wyvill, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1985**, 1971, 1983.² R. Menicagli, S. Vecchiani, C. Malanga u. L. Lardicci, J. Org. Chem. **49**, 313 (1984).³ F. N. Jones u. C. R. Hauser, J. Org. Chem. **27**, 3364 (1962).⁴ D. Guédin-Vuong u. Y. Nakatan, Bull. Soc. Chim. France **1986**, 245.⁵ E. L. Ellet, K. D. Hargrave, K. M. Pietrusiewicz u. M. Manoharan, J. Am. Chem. Soc. **104**, 3635 (1982).⁶ H. Gross, Chem. Ber. **95**, 83 (1962).⁷ H. Grob u. J. Freiberg, Chem. Ber. **99**, 3260 (1966).⁸ D. Crich u. L. B. L. Lim, Synlett **1990**, 117.⁹ H. J. Barber, R. F. Fuller, M. B. Green u. H. T. Zwartown, J. Appl. Chem. **3**, 266 (1953).

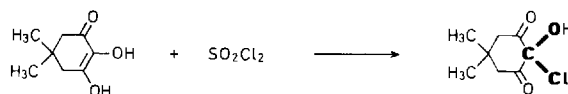
a) Hal/OH-Acetale



Geminale Halogen-hydroxy-alkane sind wenig beständige Verbindungen, die bisher nur als Derivate besonders carbonylaktiver Ketone beschrieben sind. So ergibt die Reaktion von Hexafluor-oxo-cyclobutan mit Halogenwasserstoff bei tiefen Temperaturen destillierbare 1-Halogen-hexafluor-1-hydroxy-cyclobutane in 73–90% Ausbeute¹:



Die Verbindungen sind thermolabil und zerfallen bei erhöhter Temperatur in die Ausgangsmaterialien. 1-Chlor-1-hydroxy-cyclopropan kann bei -95° in Dichlor-methan-Lösung hergestellt werden^{2,3}, während Chlor-hydroxy-methan aus Formaldehyd und Chlorwasserstoff bisher nur in der protonierten Form im supersauren Medium nachgewiesen wurde⁴. Geminale Halogen-hydroxy-alkane sind auch durch Umsetzung von Enolen carbonylaktiver Ketone mit Brom⁵ oder Sulfurylchlorid⁶ zugänglich; z. B.:



1-Chlor-4,4-dimethyl-2,6-dioxo-1-hydroxy-cyclohexan⁶: 1,0 g (6,4 mmol) 1,2-Dihydroxy-5,5-dimethyl-3-oxo-cyclohexen werden bei 20° unter Feuchtigkeitsausschluß zu 10 ml Sulfurylchlorid gegeben und bis zum Ende der Gasentwicklung (~ 10 min) gerührt. Danach wird unverbrauchtes Sulfurylchlorid bei 20° i. Wasserstrahlvak. abgesaugt. Das in quant. Ausbeute erhaltene Rohprodukt wird aus absol. Tetrachlormethan (max. Erwärmung auf $55-60^{\circ}$) umkristallisiert; Ausbeute: 0,79 g (66%); Zers.: ab 82° .

b) Hal/OAlk-Acetale (gem. Alkoxy-halogen-alkane)



A. Herstellung

1. unter Aufbau der Acetal-Funktion

1.1. ohne C,C-Neuknüpfung

1.1.1. durch Oxidation

1.1.1.1. aus Alkylethern durch Halogenierung

Die Halogenierung von Ethern ist eine der wichtigsten Methoden zur Herstellung von (1-Halogen-alkyl)-ethern geblieben, auch wenn seit der letzten Bearbeitung der Stoffklasse in

¹ S. Andreades u. D. C. England, J. Am. Chem. Soc. **83**, 4670 (1961).

² N. J. Turro u. W. B. Hammond, Tetrahedron **24**, 6029 (1968).

³ N. J. Turro u. W. B. Hammond, J. Am. Chem. Soc. **89**, 1028 (1967).

⁴ G. A. Olah, S. Yu, G. Liang, G. D. Matseescu, M. R. Bruce, D. J. Donovan u. M. Arvanaghi, J. Org. Chem. **46**, 571 (1981).

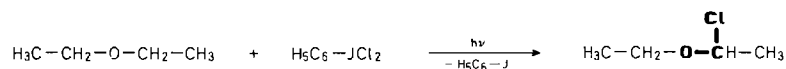
⁵ R. A. Bekker, G. G. Melikyan, B. L. Dyatkin u. I. L. Knunyants, Zh. Org. Khim. **11**, 1604 (1975); engl.: 1588.

⁶ K. Schank, R. Blattner u. G. Bouillon, Chem. Ber. **114**, 1951 (1981).

diesem Handbuch (Bd. VI/3, S. 122 ff., S. 163 und S. 564 ff. sowie Bd. V/3, S. 603 ff. und 893) neue, schonendere und selektivere Methoden entwickelt wurden. Ein wesentlicher Vorteil ist in der guten Zugänglichkeit der Edukte zu sehen, die den Nachteil der geringeren Selektivität der Halogenierung häufig überwiegt, insbesondere dann, wenn die Reaktionsprodukte destillativ zu trennen sind, wie es z. B. bei vielen flüchtigen fluorierten α -Halogen-ethern der Fall ist.

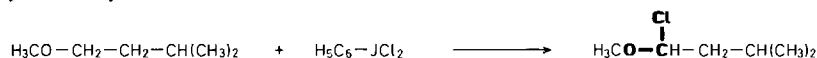
Darüberhinaus kann das dem O-Atom benachbarte C-Atom durch weitere funktionelle Gruppen, wie Carbonyl-Gruppen oder Carbonsäure-Funktionen, zusätzlich aktiviert werden, so daß mildere Reaktionsbedingungen eingesetzt und gute Ausbeuten an Monohalogenierungsprodukten erzielt werden können.

Die Halogenierung einfacher aliphatischer Ether ist in früheren Übersichtsartikeln¹⁻³ und in diesem Handb. (Bd. V/3, S. 603 ff.; Bd. VI/3, S. 123 ff.) umfassend beschrieben, so daß hier nur noch einige Neuerungen angeführt werden. Der Primärangriff des Halogenierungsagens erfolgt im allgemeinen ausschließlich in α -Position zum O-Atom, es sei denn, der Ether wird mit Bortrifluorid komplexiert⁴. Während die Chlorierung mit elementarem Chlor bei 20° häufig über die Reaktionsfolge Substitution-Eliminierung-Addition zu (α,β -Dichlor-alkyl)-ethern führt, läßt sich beispielsweise Diethylether mit unterschüssigem Sulfurylchlorid⁵ oder (Dichlorjod)-benzol^{5,6} bei 20° unter Bestrahlung zu *1-Chlor-1-ethoxy-ethan* umsetzen:



1-Chlor-1-ethoxy-ethan⁶: 5,6 g (20 mmol) (Dichlorjod)-benzol werden unter Feuchtigkeitsausschluß bei 20° in 25 ml Diethylether mit einer 250 W Tageslichtlampe von außen bestrahlt. Nach der Entfärbung wird überschüssiger Ether bei 20°/12 Torr (1,6 kPa) abgezogen und das Produkt bei 0°/1 Torr (133 Pa) in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage destilliert; Ausbeute: 1,7 g (79%).

Auf die gleiche Weise werden unter Verwendung von 4-Brom-1-(dichlor-jod)-benzol und Destillation bei 0–20°/0,1 Torr (13 Pa) *2-Chlor-tetrahydrofuran* (51%) aus Tetrahydrofuran, *2-Chlor-1,4-dioxan* (47%) aus 1,4 Dioxan und *2-Chlor-2-(1-methyl-ethoxy)-propan* (37%) aus Bis-[1-methyl-ethyl]-ether erhalten⁶. Bei der Tieftemperaturchlorierung von Bis-[1-methyl-ethyl]-ether werden dagegen nur die Zersetzungsprodukte des Cl/OAlk-Acetals, u. a. 1,3-Dichlor-aceton, isoliert⁷. Bei gemischten Ethern, z. B. 1-Methoxy-3-methyl-butan, erfolgt die Chlorierung mit (Dichlorjod)-benzol überwiegend am sek. C-Atom zu *1-Chlor-1-methoxy-3-methyl-butan*⁵:



Das wenig stabile *tert.-Butyloxy-chlor-methan* kann aus *tert.-Butyl-methyl-ether* durch Chlorieren mit N-Chlor-succinimid bei 35–38° in Tetrachlormethan-Lösung erhalten werden⁸. Die Reaktion wird besser unter Stickstoff durchgeführt und die erhaltene Lösung durch Zugabe von 0,4 Vol-% Diisopropyl-pentyl-amin stabilisiert⁹:

¹ L. Summers, Chem. Rev. **55**, 301 (1955).

² H. Groß u. E. Höft, Z. Chem. **4**, 401 (1964).

³ H. Böhme u. A. Dörries, Chem. Ber. **89**, 723 (1956).

⁴ H. Meerwein u. H. Göbel (zitiert in Lit.¹⁰)

⁵ E. Vilsmaier u. R. Westernacher, Justus Liebigs Ann. Chem. **757**, 170 (1972).

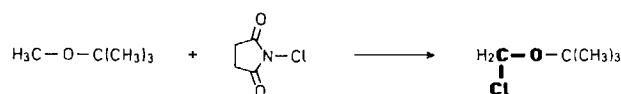
⁶ E. Vilsmaier, Justus Liebigs Ann. Chem. **728**, 12 (1969).

⁷ E. Vilsmaier, Justus Liebigs Ann. Chem. **735**, 23 (1970).

⁸ H. W. Pinnick u. N. H. Lajis, J. Org. Chem. **43**, 3964 (1978).

⁹ R. Colombo, F. Colombo u. J. H. Jones, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 292.

¹⁰ H. Gross, Chem. Ber. **95**, 83 (1962).



tert.-Butyloxy-chlor-methan läßt sich durch Chlorolyse von tert.-Butyloxy-methylthio-methan (s. S. 42) in Substanz isolieren.

Überraschend selektiv verläuft die Bromierung von Diethylether mit Phosphor(V)-bromid (vgl. Bd. VI/3, S. 163):

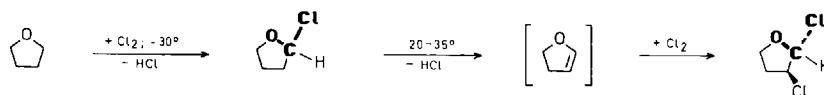


1-Ethoxy-1,2,2-tribrom-ethan¹: Man erhitzt 150 g (2 mol) wasserfreien Diethylether mit 64,8 g (0,15 mol) Phosphor(V)-bromid 5 h unter Rückflußkühlung, engt ein und destilliert den Rückstand; Ausbeute: 14,3 g (96%); Sdp.: 44°/0,03 Torr (4 Pa).

Die Halogenierung cyclischer Ether wird im Prinzip nach den gleichen Methoden durchgeführt, die bei den offenkettigen Analoga angewendet werden (vgl. Bd. VI/3, S. 564 ff.). Die Chlorierung von Oxiran mit elementarem Chlor bei 0° oder bei 100° in der Gasphase liefert 11–14% *Chlor-oxiran*, eine bei 65–67° siedende Flüssigkeit, die leicht in Chloracetaldehyd zerfällt^{2,3}. Patentvorschriften beschreiben Ausbeuten bis zu 50%⁴. Darüber hinaus können Oxirane mit N-Brom-succinimid⁵, tert.-Butyl-hypochlorid⁶ oder Dichlorcarben⁷ in Halogen-oxirane übergeführt werden. Phosphor(V)-chlorid bewirkt dagegen Ringöffnung zu 1,2-Dichlor-alkanen (vgl. Bd. VI/3, S. 474).

Es sei daran erinnert (vgl. Bd. V/3, S. 603), daß Ether-Chlorierungen mit elementarem Chlor so geführt werden müssen, daß keine **explosionsfähigen Gasgemische** entstehen⁸. Dies kann bei Gasphasenchlorierungen z. B. dadurch erreicht werden, daß der Ether in großem Überschuß eingesetzt oder das Chlor mit Stickstoff verdünnt wird. Bei Chlorierungen in kondensierter Phase kann Tetrachlormethan als Verdünnungsmittel zugesetzt oder die Temperatur so gewählt werden, daß der Ether nur einen niedrigen Partialdruck aufweist. Die Reaktionsgeschwindigkeit radikalischer Chlorierungen kann wesentlich gesteigert werden, wenn auf Sauerstoff-Ausschluß geachtet wird⁹.

Die Chlorierung von Tetrahydrofuran (vgl. Bd. VI/3, S. 564 ff.) mit überschüssigem elementarem Chlor führt nur bei tiefen Temperaturen zum thermolabilen *2-Chlor-tetrahydrofuran*, bei 20° entsteht hingegen *trans-2,3-Dichlor-tetrahydrofuran* (s. S. 79)^{10–12}:



¹ H. Böhme, J.-P. Denis u. H.-J. Drechsler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1447.

² H. Gross u. J. Freiberg, J. Prakt. Chem. **311**, 506 (1969).

³ U. Rannug, R. Gothe u. C. A. Wachtmeister, Chem. Biol. Interact. **1976**, 251.

⁴ US.P. 3 268 430 (1963/1966), Esso Research and Engineering Company, Erf.: S. J. Brois, E. Brunswick u. E. L. Stogryn; C. A. **65**, 15323 (1966).

⁵ M. M. Movsumzade, A. L. Shabanov u. N. V. Petrova, Azerb. Khim. Zh. **1973**, 35; C. A. **80**, 108268 (1974).

⁶ C. Walling u. M. J. Mintz, J. Am. Chem. Soc. **89**, 1515 (1967).

⁷ M. M. Movsumzade, A. L. Shabanov, A. S. Kyazimov u. N. G. Kerimova, Uch. Zap., Azerb. Inst. Nefti Khim. **9**, 90 (1972); C. A. **80**, 95623 (1974).

⁸ J. Jaworski, A. Mikolajewicz u. R. Zlotek, Przem. Chem. **47**, 619 (1968); C. A. **70**, 46751 (1969).

A. Bou, M. A. Pericàs, A. Riera u. F. Serratosa, Org. Synth. **65**, 68 (1987).

⁹ L. Horner, B. Anders u. O. Basedow, Justus Liebigs Ann. Chem. **635**, 46 (1960).

¹⁰ H. Gross, Chem. Ber. **95**, 83 (1962).

¹¹ J. Pichler u. M. Kratochvil, Collect. Czech. Chem. Commun. **36**, 2052 (1971).

¹² L. Crombie u. R. D. Wyvill, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1985**, 1971.

2-Chlor-tetrahydrofuran¹: In einem Quarzkolben werden unter Feuchtigkeitsausschluß 144 g (2 mol) trockenes Tetrahydrofuran vorgelegt und bei -35 bis -30° ein mit Stickstoff verd. Chlor-Strom unter UV-Bestrahlung eingeleitet. Wenn die Reaktion in Gang gekommen ist, kann die Chlorierung beschleunigt werden, wobei der Kolbeninhalt höchstens ganz schwach gelb gefärbt sein darf. Innerhalb von 5–6 h werden 142 g (2 mol) Chlor eingeleitet; anschließend wird sofort i. Vak. fraktioniert; Ausbeute: 80,7 g (38%); Sdp.: $28-31^\circ/9$ Torr (1,2 kPa).

2-Chlor-tetrahydrofuran soll im Tiefkühlschrank aufbewahrt werden.

trans-2,3-Dichlor-tetrahydrofuran²: Trockenes Chlor wird bei $30-35^\circ$ in eine Mischung aus 300 g trockenem Tetrahydrofuran, 250 ml Tetrachlormethan sowie 1,5 g Jod oder 0,3 g Brom-trichlor-methan eingeleitet. Nach 30 h ist die Reaktion beendet ($^1\text{H-NMR}$); Ausbeute: 429–500 g (73–85%); Sdp.: $60-63^\circ/18$ Torr (2,4 kPa).

Der Vorlauf [Sdp.: $49-58^\circ/18$ Torr (2,4 kPa)] enthält 3-Chlor-tetrahydrofuran (10–15%).

Besonders einfach und ergiebig ist die Herstellung einer 2-Chlor-tetrahydrofuran-Lösung durch Umsetzung von Sulfurylchlorid mit überschüssigem Tetrahydrofuran bei $20-45^\circ$ ³ oder bei -30° unter Bestrahlung⁴. Bei 65° entsteht dagegen *trans*-2,3-Dichlor- (57–79%)² und 2,3,3-Trichlor-tetrahydrofuran⁴.

2-Chlor-tetrahydrofuran-Lösung⁴: 6,75 g (50 mmol) Sulfurylchlorid werden bei -30° zu 50 ml (0,61 mol) Tetrahydrofuran gegeben, einige Kristalle Azo-bis-(isobuttersäure-nitril) zugesetzt und die grünliche Lösung 15 min mit einer 450 W-Quecksilberlampe bestrahlt; Ausbeute: $\sim 90\%$.

2,3,3-Trichlor-tetrahydrofuran wird zum Hauptprodukt, wenn bei $55-77^\circ$ mit Sulfurylchlorid in Gegenwart katalytischer Mengen Dimethyl-octylamin chloriert wird⁵.

Tetrahydrofurane mit Elektronen-ziehenden Substituenten in 2-Position werden fast ausschließlich in 5-Position chloriert, während Derivate des Tetrahydrofurfurylalkohols zu $\sim 10-20\%$ auch 2-Chlor-substituierte Produkte liefern^{6,7}. 3-Benzoyloxy-tetrahydrofuran wird in 2- und in 5-Position (3-Benzoyloxy-2- und 5-chlor-tetrahydrofuran), nicht jedoch in 3-Position chloriert⁸.

Tetrahydropyran kann unter ähnlichen Bedingungen chloriert werden, wie Tetrahydrofuran^{9,10}. Bei erhöhter Temperatur fällt 2,3-Dichlor-tetrahydropyran als *cis/trans*-Gemisch im Verhältnis 1 : 3 an².

Die Jod-katalysierte Chlorierung von 1,4-Dioxan bei 90° liefert *trans*-2,3-Dichlor-1,4-dioxan (96%)^{11,12}, bei -10° entsteht dagegen 2,5-Dichlor-1,4-dioxan (24%; Schmp.: $118-120^\circ$)¹³.

Bei der Halogenierung von Phenolethern zu 1-Halogen-1-phenoxy-alkanen (vgl. Bd. V/3, S. 606) muß die Möglichkeit einer Nebenreaktion des Halogenierungsmittels mit dem Aren beachtet werden, die sowohl als Substitutionsreaktion zu Kern-halogenierten Phenolethern als auch als Additionsreaktion zu Alkoxy-cyclohexenen^{14,15} oder -cyclo-

¹ H. Gross, Chem. Ber. **95**, 83 (1962).

² L. Crombie u. R.D. Wyvill, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1985**, 1971.

³ C.G. Kruse, F.L. Jonkers, V. Dert u. A. van der Gen, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **98**, 371 (1979).

⁴ E. Block, S. Ahmad, J. I. Catalano, M. K. Jain u. R. Apitz-Castro, J. Am. Chem. Soc. **108**, 7045 (1986).

⁵ L. De Buyck u. C. De Lepeleire, Bull. Soc. Chim. Belg. **99**, 553 (1990).

⁶ L. T. Kaulinya, L. M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, E. P. Vechirko, A. É. Berzinya, V. N. Silinya, É. É. Liepin'sh, M. Yu. Lidak u. R. A. Zhuk, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1982**, 256; engl.: 202.

⁷ L. T. Kaulinya, É. É. Liepin'sh, M. Yu. Lidak u. R. A. Zhuk, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1982**, 101; engl.: 85.

⁸ L. T. Kaulinya, R. A. Zhuk u. M. Yu. Lidak, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1981**, 1094; engl.: 813.

⁹ M. Kratochvil, J. Jonas, O. Barts u. H. Gross, Chem. Ber. **99**, 1218 (1966).

¹⁰ A. A. Gevorkyan, A. S. Arakelyan, A. I. Dvoryanchikov, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1986**, 465 (1986), engl.: 380.

¹¹ J. J. Kucera u. D. C. Carpenter, J. Am. Chem. Soc. **57**, 2346 (1935).

¹² M. A. Pericás u. F. Serratos, Tetrahedron Lett. **1978**, 2603.

A. Bou, M. A. Pericás, A. Riera u. F. Serratos, Org. Synth. **65**, 68 (1987).

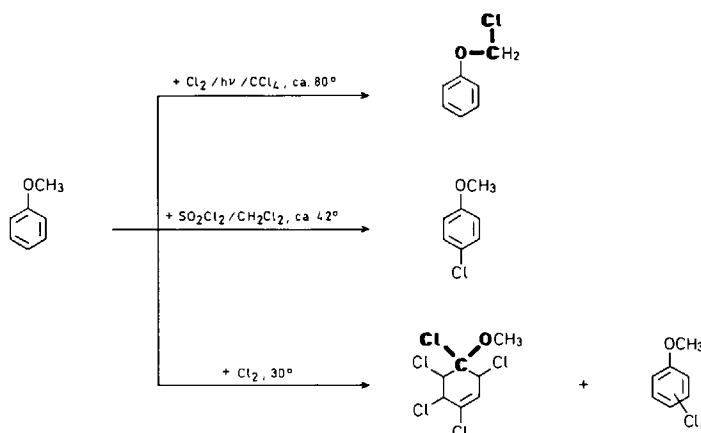
¹³ L. A. Bryan, W. M. Smedley u. R. K. Summerbell, J. Am. Chem. Soc. **72**, 2206 (1950).

¹⁴ W. D. Watson u. J. P. Heeschen, Tetrahedron Lett. **1974**, 695.

¹⁵ W. D. Watson, J. Org. Chem. **47**, 5270 (1982).

hexadienen¹ auftreten kann. So führt die Umsetzung von Methoxy-benzol (Anisol) mit Sulfurylchlorid in siedendem Dichlormethan nicht, wie irrtümlich angenommen², zu Chlor-phenoxy-methan, sondern zu 4-Chlor-1-methoxy-benzol³.

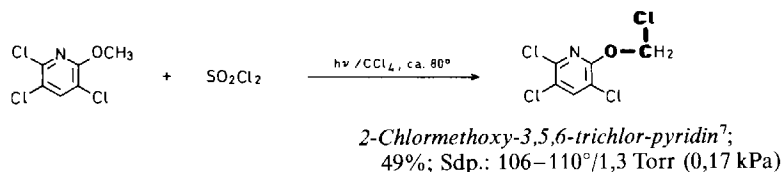
Dennoch ist es möglich, Methoxy-benzol (Anisol) unter typischen Radikalbedingungen, d.h. in siedendem Tetrachlormethan unter Bestrahlung, mit elementarem Chlor an der Methoxy-Gruppe zu chlorieren⁴. Unverdünntes Methoxy-benzol (Anisol) reagiert mit Chlor bei 30° auch in der Dunkelheit zu 1,3,4,5,6-Pentachlor-4-methoxy-cyclohexen (bis zu 28%; Schmp.: 75,5–76°) neben den erwarteten isomeren Chlor- und Dichlor-methoxy-benzolen sowie 1-Methoxy-2,4,6-trichlor-benzol^{5,6}. Ähnlich reagieren eine Reihe weiterer 4-substituierter Phenol-ether, jedoch sind die Ausbeuten gering und die Aufarbeitungen mühselig⁶.



Chlor-phenoxy-methan⁴: 54 g (10,5 mol) Methoxy-benzol (Anisol) werden in 500 ml Tetrachlormethan (über Molekularsieb getrocknet) auf Siedetemp. erhitzt. Innerhalb von 1–2 h wird unter Bestrahlung mit einer Quecksilberlampe, die in einem Quarzrohr angebracht wird, bis zu 50% Umsatz chloriert. Man arbeitet destillativ auf; Ausbeute: 30 g (73%; bez. auf umgesetzten Ether); Sdp.: 87–89°/16 Torr (2,1 kPa).

Die Anwendungsbreite der radikalischen Methoxy-aren-Chlorierung mit elementarem Chlor ist wahrscheinlich gering. Während man annehmen kann, daß Methoxy-arene mit elektronenziehenden Substituenten, wie z. B. 4-Chlor-1-methoxy-benzol, ähnlich reagieren, erfolgt bei Dimethoxy-arenen konkurrierende oder ausschließliche Kernchlorierung und bei Alkoxy-methyl-benzolen ist mit konkurrierender Chlorierung der Methyl-Gruppe am Aren zu rechnen⁴.

Auch Sulfurylchlorid ist für die radikalische Methoxy-aren-Chlorierung geeignet; z. B.:



¹ O. I. Andreevskaya, L. N. Markovskii, O. Kh. Poleshchuk, G. G. Furin, Yu. G. Shermolovich u. G. G. Yakobson, Zh. Org. Khim. **16**, 817 (1980); engl.: 717.

² C. S. Davis u. G. S. Loughheed, Org. Synth. **47**, 23 (1967).

³ M. Shamma, L. Novak u. M. G. Kelly, J. Org. Chem. **33**, 3335 (1968).

⁴ R. Louw u. P. W. Franken, Chem. Ind. (London) **1977**, 127.

⁵ W. D. Watson u. J. P. Heeschen, Tetrahedron Lett. **1974**, 695.

⁶ W. D. Watson, J. Org. Chem. **47**, 5270 (1982).

⁷ DE.P. 2433621 (1973/1975), Dow Chemical Co., Erf.: J. K. Pierce u. S. S. Whipple; C. A. **82**, 170723 (1975).

4-Chlor-1-methoxy-benzol wird gut durch Phosphor(V)-chlorid in 4-Chlor-1-(chlormethoxy)-benzol übergeführt¹.

Das Interesse an leichtflüchtigen fluorierten aliphatischen Ethern als Inhalations-Anästhetica² hat zu umfangreichen Untersuchungen über die Halogenierung Fluor-substituierter aliphatischer Ether geführt. Chlorierungen werden im allgemeinen mit elementarem Chlor unter Bestrahlung bei Temperaturen um 20° durchgeführt, wobei in den meisten Fällen kein Lösungsmittel benötigt wird. Unter den gleichen Bedingungen kann aber auch mit Sulfurylchlorid chloriert werden³.

Zur Vermeidung von Überchlorierungen sollte das Fortschreiten der Reaktion durch Gewichtsabnahme der Chlorbombe, Gewichtszunahme des Ansatzes oder durch Titration des entstandenen Chlorwasserstoffs verfolgt werden.

Wegen der erhöhten Stabilität der fluorierten (1-Halogen-alkyl)-ether gestaltet sich die Aufarbeitung besonders einfach: Im Anschluß an die Chlorierung wird im allgemeinen direkt destilliert, obwohl auch eine wäßr. Aufarbeitung zur Entfernung von Chlor- und Chlorwasserstoff-Resten möglich ist⁴⁻⁶.

Problematischer ist die mangelnde Selektivität der Chlorierung, die sowohl in der unzureichenden Positionsselektivität bei mehreren reaktiven Zentren im Substrat als auch in der Weiterchlorierung des Produkts zum Ausdruck kommt. So werden z. B. Ethoxy-Gruppen in fluorierten Ethern zu einem erheblichen Ausmaß in β -Position chloriert^{5,7}.

Manchmal ist es möglich, durch Destillation über wirksame Kolonnen zu reinen Produkten zu kommen, da sich auch die Siedepunkte isomerer fluorierte (1-Halogen-alkyl)-ether hinreichend unterscheiden können, z. B. 1-Chlor-1-(difluor-methoxy)-2,2,2-trifluor-ethan (Sdp.: 48,5°/760 Torr/101,3 kPa); Chlor-difluor-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-methan (Sdp.: 37°/760 Torr/101,3 kPa)^{8,9}. Ansonsten werden Reaktionsgemische durch präparative Gaschromatographie aufgetrennt.

Falls das Edukt und das Monochlorierungsprodukt sich in ihrer Reaktivität unzureichend unterscheiden, kann das Problem der Weiterreaktion eingeschränkt werden, in dem man im Kopf einer Destillationskolonne chloriert¹⁰ (vgl. Bd. VI/3, S. 124). Die Positionsselektivität der Halogenierung kann durch das Lösungsmittel und durch die Wahl des elektrophilen Agens beeinflußt werden:

Während die Chlorierung von Fluoralkyl-methyl-ethern der allgemeinen Formel $C_nH_mF_{(2n+1-m)}-CH_2-O-CH_3$ überwiegend an der Methyl-Gruppe erfolgt, wird in Schwefelkohlenstoff als Lösungsmittel eher die Methylen-Gruppe angegriffen. Elementares Brom substituiert unter Bestrahlung ebenfalls bevorzugt die Methylen-Gruppe^{11,12}. Als Nebenreaktion treten dabei Ether-Spaltung und Radikaldimerisierung auf¹¹. Die Bromierung von Fluoralkyl-ethern kann auch in der Gasphase bei 425–500° durchgeführt werden^{8,13,14}.

¹ H. Gross u. W. Bürger, Org. Synth. Coll. Vol. V, 221 (1973).

² R. C. Terrell, Br. J. Anaesth. **56**, 3S (1984), C. A. **103**, 27098 (1985).

³ US.P. 3943 256 (1974/1976), Baxter Laboratories, Inc., Erf.: B. M. Regan; C. A. **85**, 45973 (1976).

⁴ J. D. Park, D. M. Griffin u. J. R. Lacher, J. Am. Chem. Soc. **74**, 2292 (1952).

⁵ J. D. Park, B. Stricklin u. J. R. Lacher, J. Am. Chem. Soc. **76**, 1387 (1954).

⁶ DE.P. 2520962 (1975/1976), Hoechst AG, Erf.: S. Günther u. R. Muschawek; C. A. **86**, 71903 (1977).

⁷ H. Muffler, G. Siegemund u. W. Schwertfeger, J. Fluorine Chem. **21**, 107 (1982).

⁸ R. C. Terrell, L. Speers, A. J. Szur, J. Treadwell u. T. R. Ucciardi, J. Med. Chem. **14**, 517 (1971).

⁹ L. Speers, A. J. Szur, R. C. Terrell, J. Treadwell u. T. U. Ucciardi, J. Med. Chem. **14**, 593 (1971).

¹⁰ DE.P. 2946 789 (1978/1980), I. C. I., Erf.: R. D. Bowden; C. A. **93**, 220376 (1980).

¹¹ R. D. Chambers u. B. Grievson, J. Fluorine Chem. **30**, 227 (1985).

¹² R. D. Chambers, N. Kelly, W. K. R. Musgrave, W. G. M. Jones u. R. W. Rendell, J. Fluorine Chem. **16**, 351 (1980).

¹³ US.P. 3904697 (1973/1975), Airco Inc., Erf.: R. C. Terrell; C. A. **83**, 205765 (1975).

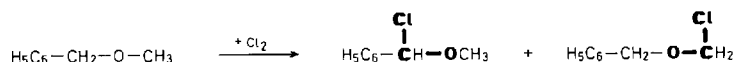
¹⁴ US.P. 3987111 (1975/1976), Airco Inc., Erf.: R. C. Terrell; C. A. **86**, 29373 (1976).

Chlor-(1,2,2,2-tetrafluor-ethoxy)-methan¹: In einem zylindrischen Chlorierungsgefäß mit Einleitungsrohr und angeschlossener Fritte sowie zwei Tuben für einen Tieftemperaturkühler und ein Thermometer werden 1945 g (14,8 mol) 1-Methoxy-1,2,2,2-tetrafluor-ethan vorgelegt und auf 10° abgekühlt. Unter Belichtung von außen mit einer 200 Watt-Lampe werden bei 9–16° 875 g (12,3 mol) Chlor so schnell eingeleitet, wie es verbraucht wird. Der entstehende Chlorwasserstoff entweicht durch den Tieftemperaturkühler (–70°) und wird in Wasser absorbiert (11,21 mol). Nach Beendigung der Chlorierung wird das Reaktionsprodukt nacheinander mit Natriumhydrogensulfit-Lösung, Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das getrocknete Rohprodukt (2129 g) wird fraktioniert destilliert, wobei zunächst ein Vorlauf von 662 g reinem Edukt erhalten wird; Ausbeute: 1097 g (45%; Selekt.: 67%); Gehalt > 99,3%; Sdp.: 63°/754 Torr (100,5 kPa).

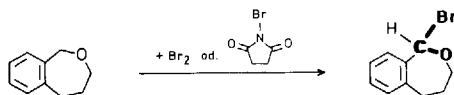
Weitere Chlorierungsreaktionen mit elementarem Chlor unter Bestrahlung sind in Tab. 3 (S. 20) aufgeführt.

(1-Brom-2,2,2-trifluor-ethyl)-(2-chlor-1,1,2-trifluor-ethyl)-ether²: 104 g (0,5 mol) (2-Chlor-1,1,2-trifluor-ethyl)-(2,2,2-trifluor-ethyl)-ether und 85 g (0,53 mol) Brom werden in einem Strom von 15–20 l Stickstoff/h verdampft. Das Gasgemisch wird bei 475° durch ein Glasrohr (2,5 × 30 cm) geleitet. Das Rohprodukt (137 g) wird in einer Trockeneisfalle kondensiert und durch fraktionierende Destillation sowie präparative Gaschromatographie gereinigt; Sdp.: 109°/760 Torr (101,3 kPa).

Die Halogenierung aliphatischer Ether wird in der Regel erleichtert, wenn der α-Position π-Bindungssysteme, z. B. Arene oder Carbonyl-Gruppen, benachbart sind. So wird z. B. bei der Chlorierung von Methoxy-phenyl-methan *Chlor-methoxy-phenyl-methan* und *Benzyl-oxo-chlor-methan* im Molverhältnis 3 : 1 gebildet³:



Die thermolabilen und sehr Hydrolyse-empfindlichen Alkoxy-chlor-phenyl-methane werden jedoch besser aus Benzaldehyd-O,O-acetalen erhalten (s. S. 32; zur Bromierung von Butyloxy-cyclopropan, die unter Ringöffnung abläuft, s. S. 74). Auch die Bromierung von Benzyl-ethern mit N-Brom-succinimid verläuft wegen vielfältiger Nebenreaktionen unbefriedigend⁴. Präparativ nützlich ist dagegen die Halogenierung cyclischer Benzylether; z. B.^{5,6}:



1-Brom-1,3,4,5-tetrahydro-2-benzoxepin⁵: Zu 30,5 g (0,206 mol) 1,3,4,5-Tetrahydro-2-benzoxepin in 250 ml Tetrachlormethan werden unter Rühren und Bestrahlung mit einer Quecksilberdampfampe 33,5 g (0,209 mol) Brom getropft. Zunächst werden 20–25 Tropfen zugesetzt und auf 70° erwärmt, bis die Reaktion nach einigen min in Gang kommt. Nach vollendeter Zugabe wird 15 min weiter gerührt, abgekühlt und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Das zurückbleibende Rohprodukt wird direkt weiter umgesetzt.

Analog werden *1-Brom-4,4-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2-benzoxepin*⁵, *1-Brom-isochroman*⁷ und *1-Brom-3-methyl-isochroman* (Schmp.: 48–50°)⁸ erhalten. *1-Chlor-isochroman* wird durch Chlorieren von Isochroman bei –5° bis zur Gewichtskonstanz erhalten⁹.

¹ DE.P. 2520962 (1975/1976), Hoechst AG, Erf.: S. Günther u. R. Muschaweck; C.A. **86**, 71903 (1977).

² US.P. 3987111 (1975/1976), Airco Inc., Erf.: R. C. Terrell; C.A. **86**, 29373 (1976).

³ H. Böhme u. A. Dörries, Chem. Ber. **89**, 723 (1956).

⁴ I. Normann, S. S. Friedrich, R. M. Keefer u. L. J. Andrews, J. Org. Chem. **34**, 905 (1969).

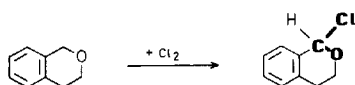
⁵ H. Böhme u. V. Hitzel, Justus Liebigs Ann. Chem. **734**, 187 (1970).

⁶ C. Normant-Chefnay, Bull. Soc. Chim. Fr. **1971**, 1351.

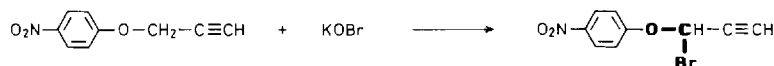
⁷ A. Rieche u. E. Schmitz, Chem. Ber. **89**, 1254 (1956).

⁸ C. A. R. Baxter, G. C. Forward u. D. A. Whiting, J. Chem. Soc. **1968**, 1169.

⁹ P. Maitte, Ann. Chim. (Paris) **9**, 431 (1954).



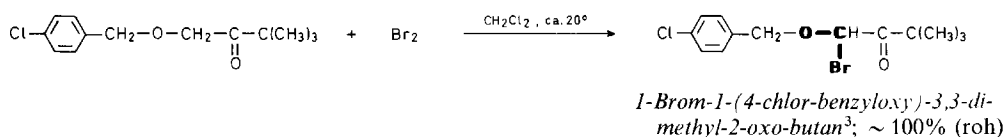
Aktivierter Ether können auch mit Kalium-hypobromid bromiert werden; z. B.:



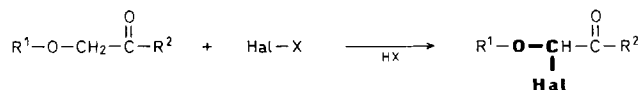
3-Brom-3-(4-nitro-phenoxy)-propin¹: Zu einer Lösung von Kalium-hypobromid in Wasser [aus 22 g (0,39 mol) Kaliumhydroxid, 5 ml (0,1 mol) Brom und 100 ml Wasser] wird bei 0° unter Rühren eine Lösung von 3,5 g (0,02 mol) 3-(4-Nitro-phenoxy)-propin getropft. Es wird 15 min nachgerührt, auf Eiswasser gegossen, abgesaugt und aus 1,4-Dioxan umkristallisiert; Ausbeute: 4,5 g (90%); Schmp.: 156–157°.

Bei der Reaktion von Allylethern mit Chlor bei –15° wird sowohl die Allyl-Position als auch die C,C-Doppelbindung chloriert².

Die Halogenierung von 1-Aryloxy-2-oxo-alkanen ist mit vielen Beispielen beschrieben, da die entstehenden 1-Aryloxy-1-halogen-2-oxo-alkane als Zwischenprodukte für Azol-Fungizide benötigt wurden. Der aktivierende Einfluß der Carbonyl-Gruppe auf die α -Position der Ether-Gruppierung ist stärker als der eines Arens, wie folgendes Beispiel zeigt:



Im allgemeinen werden bei der Reaktion von 1-Alkoxy-2-oxo- oder 1-Aryloxy-2-oxo-alkanen mit Brom, N-Brom-succinimid oder Sulfurylchlorid gute bis sehr gute Ausbeuten an Mono-Halogenierungsprodukten erhalten, wenn das Keton nur in einer Richtung enolisierbar ist, d. h. wenn es sich z. B. um ein Phenyl-⁴ oder tert.-Butyl-keton handelt. Können dagegen beide Seiten des Ketons im Prinzip durch das Halogenierungsmittel angegriffen werden, so treten gelegentlich Selektivitätsprobleme auf⁵, die aber beherrschbar sein müßten^{6–8}.



¹ EP. 22618 (1979/1981), University Patents Inc., Erf.: A. F. Garito; C. A. **95**, 88965 (1981).

² I. V. Bodrikov, Z. S. Smolyan, Z. P. Mamakina u. V. R. Kartashov, Zh. Org. Khim. **6**, 5 (1970); engl.: **4**.

³ DE.P. 3012824 (1980/1981), Bayer AG, Erf.: U. Kraatz, G. Jäger, K.-H. Büchel u. P.-E. Froberg; C. A. **96**, 52312 (1982).

⁴ K. Schank, Justus Liebigs Ann. Chem. **716**, 87 (1968).

⁵ JP.P. 62198638 (1986/1987), Hodogaya Chem. Co., Erf.: M. Ito, K. Otomo, H. Tokunaga u. K. Okano; C. A. **108**, 186312 (1988).

⁶ F. W. Lichtenthaler, P. Jarglis u. W. Hempe, Justus Liebigs Ann. Chem. **1983**, 1959.

⁷ B. Föhlisch, R. Flogaus, J. Oexle u. A. Schädel, Tetrahedron Lett. **25**, 1773 (1984).

⁸ EP. 56319 (1981/1982), Nyegaard & Co., Erf.: T. Benneche u. K. Undheim; C. A. **97**, 216215 (1982).

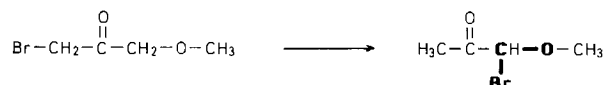
3,3-Bis-[fluormethyl]-1-brom-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-phenoxy)-butan [$R^1 = 3\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{C}(\text{CH}_2\text{F})_2\text{-CH}_3$; $\text{Hal} = \text{Br}$]¹: 210 g (0,71 mol) 3,3-Bis-[fluormethyl]-2-oxo-1-(3-trifluormethyl-phenoxy)-butan werden in 500 ml Dichlormethan gelöst und bei 20–30° unter Rühren tropfenweise mit 36,1 ml (0,71 mol) Brom in 40 ml Dichlormethan versetzt. Es wird 2 h bei 20° nachgerührt und durch Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand wird i. Hochvak. destilliert; Ausbeute: 235 g (88%); Sdp.: 110–116°/0,06 Torr (8 Pa).

5-Brom-5-(4-chlor-phenoxy)-3,3-dimethyl-4-oxo-1-penten [$R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH=CH}_2$; $\text{Hal} = \text{Br}$]²: Zu einer Lösung von 16,7 g (0,07 mol) 5-(4-Chlor-phenoxy)-3,3-dimethyl-4-oxo-1-penten und einer Spatelspitze Azo-bis-isobutyronitril in 200 ml Tetrachlormethan werden 12,5 g (0,07 mol) N-Brom-succinimid gegeben. Das Gemisch wird anschließend 8 h unter UV-Belichtung zum Sieden erhitzt. Man kühlt dann auf 5° ab, filtriert vom ausgeschiedenen Succinimid ab und engt das Filtrat i. Vak. ein; Rohausbeute: 23 g (100%) (Öl); wird direkt weiter umgesetzt.

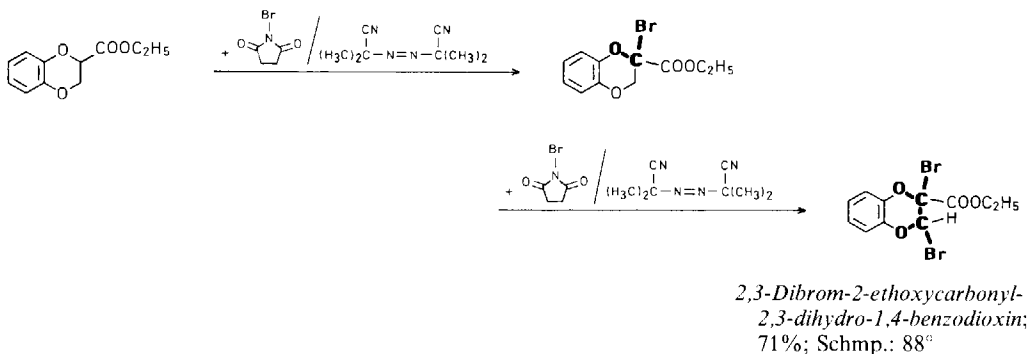
1-Chlor-1-(4-chlor-phenoxy)-3,3-dimethyl-2-oxo-butan [$R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; $R^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_2$; $\text{Hal} = \text{Cl}$]³: 22,7 g (0,1 mol) 1-(4-Chlor-phenoxy)-3,3-dimethyl-2-oxo-butan werden in 100 ml Tetrachlormethan auf 60° erwärmt. Zu dieser Lösung werden 16,2 g (0,12 mol) Sulfuryl-chlorid ohne weitere Erwärmung so zugegeben, daß eine stetige Gasentwicklung erfolgt. Nach beendeter Zugabe läßt man unter Rückflußkühlung rühren und engt dann i. Vak. ein; Rohausbeute: 26,2 g (~100%).

Auf analoge Weise werden u. a. die Verbindungen der Tab. 4 (S. 23) erhalten.

1-Brom-3-methoxy-aceton lagert sich bereits bei 20° exotherm zu *1-Brom-1-methoxy-aceton* (Sdp.: 66–76°/26 Torr/3,5 kPa) um⁴. Dies mag als Hinweis betrachtet werden, daß die Positionselektivität der Halogenierung durch kinetische oder thermodynamische Kontrolle beeinflußt und die Produktzusammensetzung durch destillative Aufarbeitung verändert werden kann.



2-Alkoxy- und 2-Aryloxy-carbonsäure-Derivate (Ester, Nitrile und Halogenide) lassen sich mit N-Brom-succinimid oder Brom in guten Ausbeuten in die entsprechenden 2-Alkoxy-2-brom- bzw. 2-Aryloxy-2-brom-carbonsäure-Derivate überführen. Der aktivierende Einfluß einer 2-ständigen Carbonsäure-ester-Gruppierung bei der Ether-Halogenierung wird am Beispiel des 2-Ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxins deutlich:



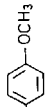




¹ EP. 47420 (1980/1982), Bayer AG, Erf.: W. Krämer, K.-H. Büchel, J. Stetter, P.-E. Frohberger u. W. Brandes; C.A. **97**, 6310 (1982).

² DE.P. 3130435 (1981/1983), Bayer AG, Erf.: G. Jäger, M. Jautelat, K.-H. Büchel, W. Brandes u. P.-E. Frohberger; C.A. **98**, 215595 (1983).

³ DE.P. 3008377 (1980/1981), Bayer AG, Erf.: E. Kranz u. P. Siegle; C.A. **95** 219882 (1981).

⁴ T. W. Bell u. F. Sondheimer, J. Org. Chem. **46**, 217 (1981).

Tab. 4: (Alkoxy- und Aryloxy-halogen-methyl)-ketone durch Halogenierung von (Alkoxy- bzw. Aryloxy-methyl)-ketonen

R ¹	R ²	HalX	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
				[°C]	[h]				
CH ₃	C ₂ H ₅	SO ₂ Cl ₂	CCl ₄	0	—	<i>l</i> -Chlor- <i>l</i> -methoxy-2-oxo- butan	—	—	1
		Br ₂	CH ₂ Cl ₂ / Ether	20 Rückfl.	—	<i>ω</i> -Brom-4, <i>ω</i> -dimethoxy-aceto- phenon	52	79–81	2
		Br ₂	CH ₂ Cl ₂ / Ether	—	—	<i>ω</i> -Brom- <i>ω</i> -methoxy-4-nitro- acetophenon	77	79	2
	C(CH ₃) ₃	SO ₂ Cl ₂	CH ₂ Cl ₂	25	17	<i>l</i> -Chlor- <i>l</i> -[2-(4-chlor- phenyl)-ethoxy]-3,3-di- methyl-2-oxo-butan	91	—	3
	CH ₃		CCl ₄	80	6,5	<i>l</i> -Brom- <i>l</i> -phenoxy-aceton	45	(Sdp.: 66–68°/ 0,01 Torr/ 1,3 Pa)	4
	C ₆ H ₅	Br ₂	CHCl ₃	20	—	<i>l</i> -Brom-2-oxo- <i>l</i> -phenoxy-2- phenyl-ethan	85	72	5
	Cl(CH ₂) ₂ -(CH ₂) ₂ -Cl	Br ₂	CHCl ₃	20	1	<i>l</i> -Brom-5-chlor-3,3-dimethyl- 1-[4-(methoxyimino- methyl)-phenoxy]-2-oxo- pentan	~100 (roh)	—	6

¹ B. Föhlisch, R. Flogaus, J. Oexle u. A. Schädel, Tetrahedron Lett. **25**, 1773 (1984).

² K. Schank, Justus Liebigs Ann. Chem. **716**, 87 (1968).






³ DE.P. 3211850 (1982/1983), BASF AG, Erf.: B. Zech, N. Meyer, H. Sauter, E.-H. Pommer u. E. Ammermann; C. A. **100**, 51584 (1984).

⁴ EP. 56319 (1981/1982), Nyegaard & Co., Erf.: T. Bennecke u. K. Undheim; C. A. **97**, 216215 (1982).

⁵ M. S. Chaudé, B. M. Karnik, A. N. Inandar u. N. Ganguly, J. Indian. Chem. Soc. **67**, 220 (1990).

⁶ EP. 290906 (1987/1988), Bayer AG, Erf.: H. L. Elbe, M. Jautelet, J. Stetter, K.-H. Büchel, W. Brandes, S. Duttmann u. P. Reinecke, C. A. **110**, 212825 (1989).

Tab. 4: (Forts.)

R ¹	R ²	HalX	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
				[°C]	[h]				
	 $\text{C(CH}_3)_2\text{-(CH}_2)_2\text{-O-}$	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	–	–	1-Brom-5-(4-chlor-phenoxy)-3,3-dimethyl-1-(4-fluor-phenoxy)-2-oxo-pentan	~100	92–93	1
	$\text{C(CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$	Br ₂	CCl ₄	20	0,5	4-Acetoxy-1-brom-1-(4-chlor-phenoxy)-3,3-dimethyl-2-oxo-butan	~100 (roh)	–	2
	$\text{C(CH}_2\text{-F)}_2\text{-CH}_3$	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	20–30	2	3,3-Bis-[fluormethyl]-1-brom-1-(4-chlor-phenoxy)-2-oxo-butan	88	54–55	3
	$\text{C(CH}_3)_2\text{-S-CF}_3$	Br ₂	CHCl ₃	20–40	–	1-Brom-1-(4-chlor-phenoxy)-3-methyl-2-oxo-3-tri-fluormethylthio-butan	~100 (roh)	–	4
	$\text{C(CH}_3)_2\text{-OCH}_3$	Br ₂ /AlCl ₃	Ether	3	0,5	1-Brom-1-(2,4-dichlor-phenoxy)-3-methoxy-3-methyl-2-oxo-butan	99	–	5
	$\text{C(CH}_3)_3$	Br ₂	1,4-Dioxan H ₃ C-COOH/ H ₃ C-COONa	65 40–50	–	1-Brom-1-(6-chlor-2-pyridyloxy)-3,3-dimethyl-2-oxo-butan	84 ~100 (roh)	50–52 –	6 7

¹ DE.P. 3233173 (1982/1984), Bayer AG, Erf.: G. Jäger, H.-L. Elbe, K. Böckmann, A. Schulze, K.-H. Büchel, P. Reinecke, P.-E. Frohberger, W. Brandes u. H. Scheinplüß, C.A. **101**, 7171 (1984).

² DE.P. 2635665 (1976/1978), Bayer AG, Erf.: W. Krämer, K.-H. Büchel, M. Plömpel u. I. Haller, C.A. **88**, 152628 (1978).

³ EP. 25948 (1979/1981), Bayer AG, Erf.: W. Krämer, K.-H. Büchel, J. Stetter, P.-E. Frohberger, W. Brandes u. V. Paul, C.A. **95**, 150658 (1981).

⁴ DE.P. 3119391 (1981/1982), Bayer AG, Erf.: U. Kraatz, E. Klauke, G. Jäger, K.-H. Büchel u. M. Plömpel, C.A. **98**, 166894 (1983).

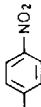
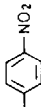
⁵ US.P. 4215127, Dow Chemical Comp., Erf.: R. B. Rogers, C. M. Carson u. R. J. Ehr, C.A. **94**, 65695 (1981).

⁶ US.P. 4166854 (1978/1979), Dow Chemical Comp., Erf.: C. M. Carson, R. J. Ehr u. R. B. Rogers, C.A. **92**, 6537 (1980).

⁷ DE.P. 2756269 (1977/1979), Bayer AG, Erf.: J. Stetter, U. Kraatz, K.-H. Büchel, P.-E. Frohberger, W. Brandes u. V. Paul, C.A. **91**, 157743 (1979).

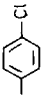
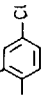
Tab. 5: 2-Alkoxy-2-brom- und 2-Aryloxy-2-brom-carbonsäure-Derivate aus 2-Alkoxy- bzw. 2-Aryloxy-carbonsäure-Derivaten durch Bromierung



R ¹	R ²	X	Bromierungsagens ^a	Reaktionsbedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
				Lösungsmittel	[°C]	[h]		[°C]	[Torr (kPa)]	
H	CH ₃	COOCH ₃	NBS/DBPO	CCl ₄	Rückfl.	1	98	83–85	16 (2,1)	1,2
		COOC(CH ₃) ₃	NBS/DBPO	CCl ₄	Rückfl.	1	75	63–65	0,5 (0,067)	3
		CN	NBS/AIBN	CCl ₄	Rückfl.	10	31	29–33	1 (0,13)	4
C ₂ H ₅	CO–Cl	CO–Cl	Br ₂	CCl ₄	Rückfl.	–	68	85–87	15 (2)	5
		COOC ₂ H ₅	Br ₂	CCl ₄	Rückfl.	2	80	100–101	20 (2,67)	5
		–CO–O– 	NBS/DBPO	CCl ₄	Rückfl.	1	93 (roh)	–	–	6
		–CO–O– 	Br ₂ /hv	–	130 140	–	77	–	–	7
		CO–O–(CH ₂) ₂ –O–CO–CH ₂ –OC ₂ H ₅	Br ₂	CCl ₄	Rückfl.	2	65	168–170	0,2 (0,027)	5

¹ US.P. 4049423 (1975/1977), Stauffer Chem. Comp., Erf.: D. R. Baker u. F. H. Walker; C. A. **87**, 184237 (1977).² US.P. 3862180 (1973/1975), Hoffmann-La Roche Inc., Erf.: J. L. Jernow u. P. Rosen; C. A. **82**, 170980 (1975).³ C. A. Carpino, J. Org. Chem. **29**, 2820 (1964).⁴ EP. 22626 (1979/1981), Röhm und Haas Comp., Erf.: C. Swithenbank u. T. T. Fujimoto; C. A. **95**, 42627 (1981).⁵ D. Klemm u. G. Geschwend, Synth. Commun. **16**, 1431 (1986).⁶ US.P. 4049424 (1975/1977), Stauffer Chem. Comp., Erf.: D. R. Baker u. F. H. Walker; C. A. **87**, 184238 (1977).⁷ DE.P. 2412429 (1974/1975), Bayer AG, Erf.: W. Hofer, F. Maurer, H.-J. Riebel, L. Rohe, W. Behrenz, I. Hammann u. W. Stendel; C. A. **84**, 44353 (1976).

Tab. 5 (Forts.)

R ¹	R ²	X	Bromie- rungs- agenz ^a	Reaktionsbedingungen			Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Lite- ratur
				Lösungs- mittel	[°C]	[h]			[°C]	[Torr (kPa)]	
H (Forts.)	(CH ₃) ₂ -OCH ₃	COOC ₂ H ₅	NBS/DBPO	CCl ₄	Rückfl.	0,5	Brom-(2-methoxy-ethoxy)- essigsäure-ethylester	87	—	—	1
	C ₆ H ₅	COOCH ₃	NBS/DBPO	CCl ₄	Rückfl.	0,5	Brom-phenoxy-essigsäure- methylester	~100 (roh)	—	—	2
	CN	CN	NBS/hv	CCl ₄	Rückfl.	20	...-acetonitril	20	—	—	3
CH ₃		COOC(CH ₃) ₃	NBS/AIBN	CCl ₄	Rückfl.	2	2-Brom-2-(4-chlor-phenoxy)- propansäure-tert.-butylester	—	—	—	4
CH ₂ -CH(OCH ₃) ₂	CH ₃	CN	NBS/AIBN	Benzol	90	0,5	2-Brom-2,4,4-trimethoxy- butansäure-nitril	93	—	—	5
C ₆ H ₅	CH ₃	CN	NBS/hv	CCl ₄	—	0,6	Brom-methoxy-phenyl-acetonitril	52	62-64	0,1 (0,013)	6
		COOCH ₃	NBS/AIBN	CCl ₄	Rückfl.	2	Brom-(2,4-dichlorphenoxy)- phenyl-essigsäure-methylester	—	(Schmp.: 100°)		4

^a NBS = N-Brom-succinimid

DBPO = Dibenzoyl-peroxid

AIBN = Azo-bis-(isobuttersäure-nitril)

¹ DE.P. 2412429 (1974/1975), Bayer AG, Erf.: W. Hofer, F. Maurer, H.-J. Riebel, L. Rohe, W. Behrenz, I. Hammann u. W. Stendel; C.A. **84**, 44 353 (1976).² J.C. Colin u. B. Loubinoux, Synthesis **1983**, 568.³ EP. 290906 (1987/1988), Bayer AG, Erf.: H. L. Elbe, M. Jautelat, J. Stetter, K.-H. Büchel, W. Brandes, S. Dutzmann u. P. Retnecke, C.A. **110**, 212825 (1989).⁴ DE.P. 2720654 (1977/1978), Bayer AG, Erf.: R. Thomas, W. Krämer, K.-H. Büchel, V. Paul u. P.-E. Frohberger; C.A. **90**, 87469 (1979).⁵ T. Hiyama, H. Oishi, Y. Suetisugo, K. Nishide u. H. Suimoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 2139 (1987).⁶ H. Härle u. J.C. Jochims, Chem. Ber. **119**, 1400 (1986).

2-Brom-2-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin kann als Zwischenstufe isoliert werden, wenn die Reaktion mit überschüssigem N-Brom-succinimid (NBS) nach kurzer Zeit abgebrochen wird¹. Häufig werden die Bromierungen mit N-Brom-succinimid in trockenem Tetrachlormethan durchgeführt, doch es ist beschrieben, daß – im Gegenteil – die Zugabe katalytischer Mengen Brom und Wasser die Reaktion beschleunigt und zu besseren Ausbeuten führt².

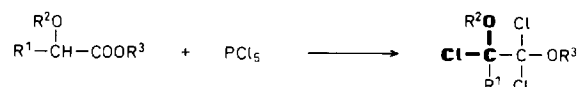
Es empfiehlt sich, die Bromierung von 2-Aryloxy-carbonsäure-Derivaten oder von 2-Alkoxy-carbonsäure-phenylestern in Gegenwart eines Radikalstarters oder unter Bestrahlung durchzuführen, um die Gefahr einer Halogenierung des Arens zu verringern³. Wird dennoch Kernhalogenierung beobachtet, so kann die Verwendung von Benzol anstelle von Tetrachlormethan als Lösungsmittel nützlich sein⁴. Einige 2-Alkoxy-2-brom- oder 2-Aryloxy-2-brom-carbonsäure-Derivate sind instabil und werden nur als Rohprodukt isoliert und direkt weiter umgesetzt⁵.

Brom-isopropyloxy-essigsäure-ethylester⁶: Zu einer Suspension von 115,7 g (0,65 mol) N-Brom-succinimid in 800 ml Tetrachlormethan tropft man bei 80° eine Lösung von 0,5 g Dibenzoylperoxid in 95 g (0,65 mol) Isopropyloxy-essigsäure-ethylester. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wird der Ansatz 30 min unter Rückflußkühlung gekocht. Dann filtriert man das Succinimid ab, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und destilliert den Rückstand i. Vak.; Ausbeute: 90 g (61%); Sdp.: 99–102°/15 Torr (2 kPa).

Brom-ethoxy-essigsäure-(3,4-dichlor-phenylester)⁶: Zu 24,9 g (0,1 mol) Ethoxy-essigsäure-(3,4-dichlor-phenylester) werden bei 130–140° unter Bestrahlung mit UV-Licht 16 g (0,1 mol) Brom getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 10 min bei 130° gerührt. Nach dem Abkühlen löst man den Ansatz in 300 ml Dichlormethan, wäscht die Lösung mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt i. Vak. ein; Ausbeute: 28,2 g (86%) (braunes Öl); $n_D^{24} = 1,6183$.

Auf ähnliche Weise werden die Verbindungen der Tab. 5 (S. 25) erhalten.

Die Herstellung von 2-Alkoxy-2-chlor-carbonsäure-Derivaten aus 2-Alkoxy-carbonsäure-Derivaten ist nur an wenigen Beispielen beschrieben. Bei der Umsetzung mit Phosphor(V)-chlorid erfolgt neben der α -Chlorierung auch eine Umwandlung der Carbonsäure-ester-Funktion in die Orthocarbonsäure-dichlorid-ester-Funktion:



1,2-Dialkoxy-1,1,2-trichlor-alkane⁷: Ein Äquivalent 2-Alkoxy-carbonsäure-alkylester wird zu 1,8 Äquivalenten gepulvertem Phosphor(V)-chlorid gegeben und die Mischung 12 h auf 85–90° erwärmt. Überschüssiges Phosphor(V)-chlorid wird durch Zugabe einer kleinen Menge Ameisensäure-methylester zerstört. Dann werden Phosphor(III)-chlorid und Phosphoroxidtrichlorid durch Fraktionieren über eine wirksame Kolonne bei 15 Torr (2 kPa) entfernt. Durch Destillation des Rückstands werden u. a. die folgenden Verbindungen erhalten:

R ¹	R ²	R ³	...-1,1,2-trichlor-ethan	[%]	Sdp.	
					[°C]	[Torr (kPa)]
H	CH ₃	CH ₃ CH(CH ₃) ₂	1,2-Dimethoxy-...	75	91	20 (2,7)
			1-Isopropyloxy-2-methoxy-...	80	52	0,2 (0,027)
	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ -OCH ₃	2-Ethoxy-1-(2-methoxy-ethoxy)-...	80	120	20 (2,7)
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	1,2-Dimethoxy-2-phenyl-...	75	108	0,3 (0,040)

¹ G. Farina u. G. Zecchi, *Synthesis* **1977**, 755.

² EP. 44974 (1980/1982), BASF AG, Erf.: G. Husslein u. G. Hamprecht; C. A. **96**, 199 327 (1982).

³ J. Fischer, G. Toth, T. Fodor u. J. Rakoczi, *Acta Chim. Akad. Sci. Hung.* **79**, 419 (1973); C. A. **80**, 108 126 (1974).

⁴ A. G. Schultz, J. J. Napier u. R. Ravichandran, *J. Org. Chem.* **48**, 3408 (1983).

⁵ J. C. Colin u. B. Loubinoux, *Synthesis* **1983**, 568.

⁶ DE.P. 2412429 (1974/1975), Bayer AG, Erf.: W. Hofer, F. Maurer, H.-J. Riebel, L. Rohe, W. Behrenz, I. Hammann u. W. Stendel; C. A. **84**, 44 353 (1976).

⁷ J. W. Scheeren u. P. M. op den Brouw, *Synthesis* **1975**, 527.

Das wenig stabile *Chlor-methoxy-phenyl-acetonitril* wird in 49% Ausbeute aus Methoxy-phenyl-acetonitril, Tetrachlormethan und Natronlauge unter Phasentransfer-Bedingungen erhalten¹.

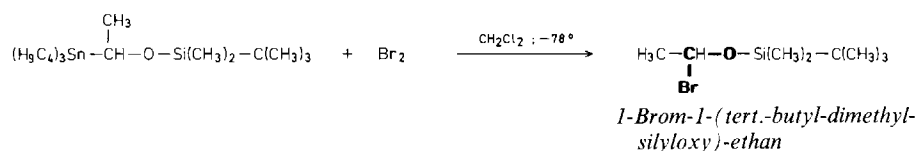
Obwohl über die Anwendungsbreite der Reaktion nichts bekannt ist, kann aus der anderen Reaktionsweise von Phenyl-acetonitril abgeleitet werden, daß sie auf Alkoxy-acetonitrile mit einem weiteren Substituenten in α -Position beschränkt sein sollte¹.

Bei der radikalischen Chlorierung mit elementarem Chlor hat – anders als bei der Bromierung – die Carbonsäure-ester-Funktion keinen eindeutigen Einfluß auf die Selektivität. So entsteht z. B. bei der Chlorierung von 2-Methoxycarbonyl-tetrahydrofuran (unter Bestrahlung bei -20° in Tetrachlormethan) ein Gemisch aus 5-*Chlor-2-methoxycarbonyl-tetrahydrofuran* und den Folgeprodukten des 2-*Chlor-2-methoxycarbonyl-tetrahydrofurans*².

Methoxy-acetylchlorid wird über die Zwischenstufe Dichlormethoxy-acetylchlorid zu *Chlor-dichlor-methoxy-acetylchlorid* [28%; Sdp.: $89^\circ/52$ Torr (6,9 kPa)] chloriert³.

1.1.1.2. aus (1-Silyloxy-alkyl)-stannanen durch Halogenierung

(1-Trialkylsilyloxy-alkyl)-stannane werden unter milden Bedingungen mit Sulfurylchlorid oder Brom zu 1-Chlor- (bzw. Brom)-1-trialkylsilyloxy-alkanen gespalten⁴; z. B.:



Die 1-Brom-1-trialkylsilyloxy-alkane werden wegen ihrer geringen Stabilität nicht isoliert, sondern direkt in Lösung weiter umgesetzt. Die Methode kann auch analog zur Spaltung von (1-Alkoxy-alkyl)-stannanen eingesetzt werden⁴.

1.1.2. aus Verbindungen gleicher Oxidationstufe

1.1.2.1. aus Acetalen

1.1.2.1.1. aus Hal/Hal-Acetalen

Der aktivierende Einfluß einer α -ständigen Alkoxy-Gruppe auf die S_N -Reaktivität eines Halogens bewirkt, daß die Reaktion von Alkanolaten mit Halogen-alkyl-Verbindungen mit geminaler Austrittsgruppe nur dann zu (1-Halogen-alkyl)-ethern führt, wenn deren S_N -Reaktivität durch andere Faktoren eingeschränkt wird (für eine evtl. Ausnahme s. Lit.⁵). Dies kann z. B. der Fall sein, wenn das Auftreten von Carbenium-Ion-Zwischenstufen durch Brückkopf-Position des Halogen-Atoms⁶ oder durch Ringspannung verhindert wird. So ist die intramolekulare Cyclisierung von α,α -Dihalogen-alkanolen eine Standardmethode zur Herstellung von 2-Halogen-oxiranen⁷, die sich leicht (manchmal heftig!) in α -Halogen-carbonyl-Verbindungen umlagern können⁸:

¹ A. Jonczyk, A. Kwast u. M. Makosza, J. Org. Chem. **44**, 1192 (1979).

² R. A. Zhuk, A. É. Berzinya, V. N. Silinya, É. É. Liepin'sh u. S. A. Giller, Khim. Geterotsikl. Soedin **1979**, 166; engl.: 136.

³ US.P. 4855511 (1988/1989), BOC Inc., Erf.: D. F. Hapern u. M. L. Robin, C. A. **112**, 54963 (1990).

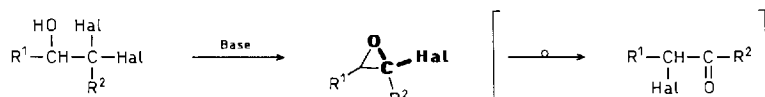
⁴ Ø. Antonsen, T. Benneche, L.-L. Gundersen u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. **46**, 172 (1992).

⁵ DE.P. 1924530 (1969/1970), BASF-AG, Erf.: F. Becke, A. Fischer, H. Hagen u. G. Scheuerer, C. A. **74**, 22540 (1971).

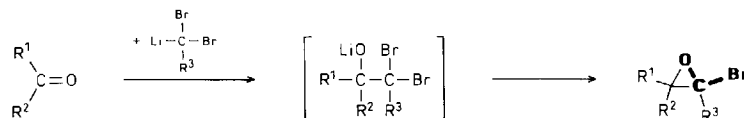
⁶ A. R. Allan u. M. S. Baird, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1975**, 172.

⁷ J. Gasteiger u. C. Herzig, J. Chem. Res. (S) **1981**, 113; J. Chem. Res. (M) **1981**, 1101.

⁸ A. Kirmann u. R. Nouri-Bimorghi, Bull. Soc. Chim. Fr. **1968**, 3213.



Die als Edukte benötigten α,α -Dihalogen-alkanoole werden häufig nicht isoliert eingesetzt, sondern als Zwischenstufen bei Hydrid-Reduktionen von α,α -Dihalogen-ketonen oder bei der Reaktion von Carbonyl-Verbindungen mit Dihalogen-Carbanionen analog zur Darzens-Glycidester-Synthese durchlaufen (s.S. 67); z. B.:



Verwendet man Carbanionen von Dihalogen-essigsäure-Derivaten, so werden Halogen-oxiran-carbonsäure-Derivate erhalten (s.S. 68).

3-tert.-Butyl-2-chlor-oxiran [$\text{R}^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$; $\text{R}^2 = \text{H}$]¹:

aus 1,1-Dichlor-3,3-dimethyl-2-oxo-butan: Zu einer Lösung von 120 g (3 mol) Natriumhydroxid in 600 ml Wasser und 250 ml Methanol wird bei 10–15° unter Rühren innerhalb ~ 10 min eine Lösung von 338 g (1,98 mol) 1,1-Dichlor-3,3-dimethyl-2-oxo-butan in 800 ml Ether getropft. Zu der heterogen Mischung werden dann bei 10° unter starkem Rühren 40 g (1,05 mol) Natriumborant portionsweise so eingetragen, daß der Ansatz nicht zu stark schäumt. Dann wird 24 h bei 20° nachgerührt, die organ. Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand destilliert; Ausbeute: 159 g (59%); Sdp.: 45–46°/28 Torr (3,7 kPa).

Die Verbindung ist bei 20° stabil.

Analog erhält man u. a. aus $\text{R}^1 - \text{CO} - \text{CHHal}_2$:

R ¹	...-oxiran	[%]	Sdp.		Literatur
			[°C]	[Torr(kPa)]	
CH(CH ₃) ₂	2-Chlor-3-isopropyl-...	33	33–34	24 (3,2)	2
C(CH ₃) ₃	3-Brom-2-tert.-butyl-...	63	55–58	28 (3,7)	1
	(cis : trans = 1 : 9)	72			3
CHBr ₂	trans-3-Brom-2-(dibrom-methyl)-...	–	–	–	4

aus 1,1-Dichlor-3,3-dimethyl-2-butanol: Zu einer Lösung von 160 g (4 mol) Natriumhydroxid in einer Mischung aus 600 ml Wasser und 200 ml Methanol wird eine Lösung von 370 g (2,26 mol) 1,1-Dichlor-3,3-dimethyl-2-butanol in 800 ml Ether gegeben. Dann wird 20 h bei 20° nachgerührt und wie vorstehend aufgearbeitet; Ausbeute: 244 g (79%); Sdp.: 44–48°/30 Torr (4 kPa).

¹ J. Gralak u. J.-Y. Valnot, Org. Prep. Proced. Int. **11**, 107 (1979).

² J. Gasteiger u. C. Herzig, J. Chem. Res. (S) **1981**, 113; J. Chem. Res. (M) **1981**, 1101.

³ DE.P. 3426906 (1984/1986), Bayer AG, Erf.: J. Gasteiger; K. Kaufmann u. R. Mengel; C.A. **105**, 97473 (1986).

⁴ B.J. Barreson, R.E. Moore u. P.P. Roller, J. Agric. Food Chem. **24**, 856 (1976).

Auf ähnliche Weise erhält man z. B. aus:

Edukt	Base	...-oxiran	[%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (kPa)]	
	NaOH		61	48	0,1 (0,013)	1
	NaOH		65	(Schmp.: 44,5–48,5°)	—	2
	KOH		32	47	510 (68)	3
	NaOC2H5		78	—	—	4
	NaH		30	—	—	5
	KOH		39	—	—	2
	—		33	—	—	6

¹ A. Kirmann, P. Duhamel u. N. R. Nouri Bimorgh, Bull. Soc. Chim. Fr. **1964**, 3264.

⁴ B. Castro, J. Villieras u. N. Ferracutti, C. R. Acad. Sci. Ser. C **267**, 1502 (1968).

⁵ P. Coutrot, J.-C. Combret u. J. Villieras, C. R. Acad. Sci. Ser. C **270**, 1674 (1970).

² R. N. McDondald u. R. C. Cousins, J. Org. Chem. **45**, 2976 (1980).

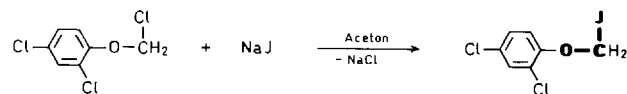
³ A. Kirmann u. R. Nouri-Bimorgh, Bull. Soc. Chim. Fr. **1968**, 3213.

⁶ P. Duhamel, L. Duhamel u. J. Gralak, C. R. Acad. Sci. Ser. C **269**, 1658 (1969).

Geringe Ausbeuten an 1-Alkoxy-1,2,3,4,5-pentachlor-cyclopentadienen werden bei der Bestrahlung von Hexachlor-cyclopentadien in Alkoholen in Gegenwart von Aceton erhalten¹.

1.1.2.1.2. aus Hal/O-Acetalen durch Halogen-Austausch

Wegen der hohen S_N -Reaktivität von (1-Halogen-alkyl)-ethern dürfte es kein Problem sein, geeignete Reaktionsbedingungen für einen Halogen-Austausch zu finden, auch wenn nur wenige Beispiele für derartige Reaktionen bekannt sind. Beispielsweise kann *Jod-methoxy-methan* in sehr einfacher Weise durch Verrühren von Chlor-methoxy-methan mit 1,1 Äquivalenten fein gepulvertem Natriumjodid bei 40° in 80%iger Ausbeute erhalten werden². Ansonsten werden für den Chlor-Jod-Austausch die Bedingungen der Finkelstein-Reaktion eingesetzt³. Auch Acetonitril ist als Lösungsmittel geeignet⁴.



(2,4-Dichlor-phenoxy)-jod-methan⁵: Eine Lösung von 10,6 g (50 mmol) Chlor-(2,4-dichlor-phenoxy)-methan in 25 ml Aceton wird mit einer Lösung von 8,5 g (58 mmol) Natriumjodid in 40 ml Aceton versetzt. Es wird 15 min gerührt, dann wird auf Eiswasser gegossen und abgesaugt. Das Rohprodukt (13,4 g) wird aus Petrolether umkristallisiert; Ausbeute: 10,35 g (68%); Schmp.: 59–62°.

Die nucleophile Substitution von Chlor durch Brom kann durch Einleiten von gasförmigem Bromwasserstoff erreicht werden. Der Austausch kann bei (1-Halogen-alkyl)-ethern normaler Reaktivität bereits bei 20°⁶ erfolgen, während bei desaktivierten Substraten Temperaturen bis 180° erforderlich sind.



1,3-Dibrom-2,2-difluor-1,3-dimethoxy-propan⁷: 4,18 g (20 mmol) 1,3-Dichlor-1,2-difluor-1,3-dimethoxypropan (Diastereomergemisch) werden unter Feuchtigkeitsausschluß auf 180° erwärmt. Mit einer Glaskapillare wird 2 h lang ein schwacher Strom trockenen Bromwasserstoffs hindurch geleitet. Nach dem Abkühlen wird die teilweise kristalline Substanz in Dichlormethan aufgenommen und 30 min mit suspendiertem wasserfreien Natriumcarbonat gerührt. Nach Filtrieren und Abdestillieren des Dichlormethans wird der Rückstand bei 120–155° (Badtemp.)/3–4 Torr (0,4–0,5 kPa) im Kugelrohr destilliert; Ausbeute: 4,30 g (72%) (farblose Flüssigkeit) (Diastereomergemisch) (erstarrt weitgehend beim Stehen).

Ein Austausch Fluor gegen Chlor kann bei (1-Fluor-alkyl)-ethern mit Lewis-Säuren wie Bortrichlorid oder Aluminiumtrichlorid erfolgen^{8,9}.

Umgekehrt wird Chlor mit Silberfluorid in Benzol-Acetonitril-Mischungen durch Fluor substituiert¹⁰. Chlor kann durch Brom substituiert werden, wenn zur Eliminierung neigende (1-Chlor-alkyl)-ether mit Brom behandelt werden¹¹ (vgl. Bd. V/1 b, S. 213); z. B.¹²:

¹ N. S. Zefirov, M. A. Kirpichenok u. T. G. Shestakova, Zh. Org. Khim. **19**, 897 (1983); engl.: 795.

² S. V. Rogozhin, V. A. Davankov u. V. V. Korshak, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **8**, 1498 (1966); engl.: 1448.

³ C. B. Anderson u. D. T. Sepp, J. Org. Chem. **32**, 607 (1967).

⁴ M. E. Sitzmann u. H. G. Adolph, Synth. Commun. **20**, 3303 (1990).

⁵ H. J. Barber, R. F. Fuller, M. B. Green u. H. T. Zwartoww, J. Appl. Chem. **3**, 266 (1953).

⁶ M. F. Shostakovskii, R. G. Mirskov, V. G. Chernova u. V. M. Vlasov, Zh. Org. Khim. **4**, 1161 (1968); engl.: 1117.

⁷ R. Dersch u. C. Reichard, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1330.

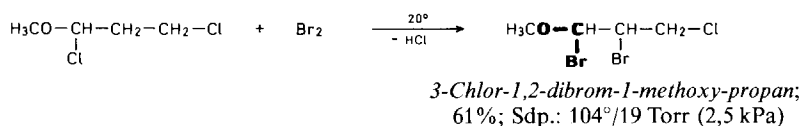
⁸ M. G. Barlow, B. Coles u. R. N. Haszeldine, J. Fluorine Chem. **15**, 397 (1980).

⁹ M. Brandwood, P. L. Coe u. J. C. Tatlow, J. Fluorine Chem. **6**, 37 (1975).

¹⁰ R. Perugini, R. Ruzziconi u. G. V. Sebastiani, Gazz. Chim. Ital. **113**, 149 (1983).

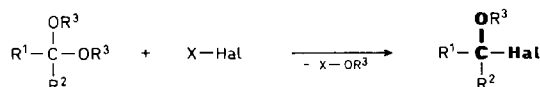
¹¹ J. Grimaldi u. M. Bertrand, Bull. Soc. Chim. Fr. **1971**, 947.

¹² R. Pineau, J. Recherches Centr. Natl. Recherche Sci., Labs. Bellevue **1951**, 292; C. A. **46**, 416 (1952).



1.1.2.1.3. aus O/O-Acetalen

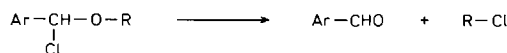
Die schonende Spaltung von Acetalen mit Säurehalogeniden oder Halogenwasserstoff hat in den letzten Jahrzehnten erheblich an Bedeutung gewonnen.



Die niedrigen Reaktionstemperaturen, die normalerweise zwischen 0–50° liegen, erlauben auch die Herstellung empfindlicherer α -Halogen-ether, wie z. B. *Chlor-tert.-butoxy*¹, *Jod-methoxy-methan*² und *1-Brom-1-ethoxy-cyclopropan*³, die nach den bisher besprochenen Methoden schlecht oder nicht zugänglich wären. Als Chlorierungs-Reagentien werden vorwiegend Acetylchlorid, Chlor-trimethyl-silan, Phosphor(III)-chlorid (s. Band V/3, S. 900), Phosphor(V)-chlorid, Bortrichlorid, Thionylchlorid sowie Chlorwasserstoff eingesetzt, für die Bromierung werden die entsprechenden Säurebromide verwandt, während für die Jodierung Jod-trimethyl-silan das Reagenz der Wahl ist. Die Acetal-Spaltung kann in niedrig siedenden Alkanen oder Chloralkanen durchgeführt werden, sie gelingt auch gut ohne Lösungsmittel. Die Ausbeuten sind i. allg. hoch.

Das vielfach verwendete Acetylchlorid wird äquimolar⁴ oder häufiger in 100%igem Überschuß eingesetzt. Seine zuweilen etwas unzureichende Reaktivität kann durch Zugabe von Katalysatoren, wie z. B. Thionylchlorid (s. Tab. 6, S. 34) gesteigert werden, ansonsten ist die Reaktionsführung und Aufarbeitung sehr einfach. Die als Koppelprodukte anfallenden Essigsäure-ester werden als leichterflüchtige Komponente des Reaktionsgemisches am Ende der Reaktion abgezogen oder destillativ abgetrennt.

Ein Anwendungsbeispiel ist die Synthese von Alkoxy-chlor-phenyl-methanen, die sich i. allg. auch durch Destillation nicht Analysen-rein erhalten lassen⁵, da sie thermisch zerfallen⁶:



Die zu weiteren Umsetzungen bevorzugt eingesetzten Rohprodukte enthalten als Verunreinigung das Ausgangsacetal sowie den zugrunde liegenden Benzaldehyd.

Chlor-(3,4-dichlor-phenyl)-methoxy-methan ($\text{Ar} = 3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3$; $\text{R} = \text{CH}_3$)⁷: Man gibt eine Mischung aus 77 g (0,98 mol) Acetylchlorid und 0,8 ml (11 mmol) Thionylchlorid unter Rühren zu 110 g (0,5 mol) 3,4-Dichlorbenzaldehyd-O,O-dimethylacetal und rührt 22 h bei ~ 27°. Dann wird i. Vak. (0,15 Torr/0,02 kPa) bei 30° bis zur Gewichtskonstanz eingeengt; Ausbeute: 112 g (~ 100%).

¹ D. A. Goff, R. N. Harris, J. C. Bottaro u. C. D. Bedford, J. Org. Chem. **51**, 4711 (1986).

² M. E. Jung, M. A. Mazurek u. R. M. Lim, Synthesis **1978**, 588.

³ R. C. Gadwood, Tetrahedron Lett. **25**, 5851 (1984).





⁴ J. P. Lokensgard, J. W. Fischer, W. J. Bartz u. J. Meinwald, J. Org. Chem. **50**, 5609 (1985).

⁵ F. Staus u. H. Heinze, Justus Liebigs Ann. Chem. **493**, 191 (1932).

⁶ D. M. Bailey, C. G. DeGrazia, D. Wood, J. Siggins, H. R. Harding, G. O. Potts u. T. W. Skulan, J. Med. Chem. **17**, 702 (1974).

⁷ DE.P. 2933977 (1978/1980), May & Baker Ltd., Erf.: J. Gilmour, L. R. Halton, E. W. Parnell, D. Warburton u. W. G. Ledds; C. A. **93**, 132490 (1980).

Auf die gleiche oder ähnliche Weise werden erhalten:

Ar	R	Produkt	[%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (Pa)]	
C ₆ H ₅	CH ₃	<i>Chlor-methoxy-phenyl-methan</i>	80	71–72	0,1 (13,3)	¹
	CH ₃	<i>Chlor-methoxy-(3-trifluormethyl-phenyl)-methan</i>	–	–	–	²
	CH ₂ –CF ₃	<i>Chlor-(4-chlor-phenyl)-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-methan</i>	–	53–56,5	0,2 (26,7)	³
	C ₂ H ₅	<i>Chlor-(3,4-dichlor-phenyl)-ethoxy-methan</i>	–	–	–	²
	CH ₃	<i>Chlor-methoxy-(4-methoxy-phenyl)-methan</i>	~ 70	–	–	⁴

Eine Verfahrensvariante, die Reaktion von Dimethoxy-methan mit Carbonsäure-chloriden in Gegenwart von 6 mol % Methanol oder eines anderen Alkohols, dient zur Herstellung von *Chlor-methoxy-methan*, das frei von Bis-[chlormethyl]-ether sein soll^{5,6}. Der Alkohol bewirkt infolge der Reaktion mit dem Carbonsäure-chlorid die Freisetzung des katalytisch wirkenden Chlorwasserstoffs. Fehler in der Dosierung oder Feuchtigkeit, die zur Entstehung von mehr als 6 mol % Chlorwasserstoff führen, können eine starke exotherme, schwierig zu kontrollierende Reaktion zur Folge haben.

Chlor-methoxy-methan^{5,6}: Die Reaktion sollte in einem guten Abzug unter strengem Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt werden! Zu vorgelegten 45 ml (0,51 mol) Dimethoxy-methan und 1,2 ml (0,029 mol) Methanol (Molekularsieb-getrocknet, Wasser-Gehalt jeweils < 0,1 mg/ml) werden 35,3 ml (0,49 mol) frisch destilliertes Acetylchlorid in 3 Portionen gegeben, worauf die Temp. von 16 auf 25° steigt. Man läßt 36 h bei 20° stehen. Die Lösung von Chlor-methoxy-methan in Essigsäure-methylester (6 mmol/ml) enthält dann weniger als 0,5% Acetylchlorid.

Anstelle von Acetylchlorid können auch schwerer flüchtige oder reaktivere Carbonsäure-chloride eingesetzt werden, wie z.B. Stearinsäure-chlorid⁷ bzw. Trichlor-acetylchlorid⁸.

Weitere Beispiele, die einen Überblick über die Anwendungsbreite der Reaktion von Acetalen mit Acylhalogeniden geben, sind in Tab. 6 (S. 34) aufgeführt.

Thionylchlorid und Thionylbromid sind weniger gebräuchliche Reagentien für die Spaltung von O,O-Acetalen zu (1-Halogen-alkyl)-ethern, obwohl sich ebenfalls gute Ausbeuten erzielen lassen. Im Gegensatz zu Acetylhalogeniden oder Jod-trimethyl-silan, die bei der Spaltung von cyclischen Acetalen, wie z. B. 1,3-Dioxolan, das zweite O-Atom in geschützter Form, d.h. acetyliert bzw. trimethylsilyliert hinterlassen, wird mit Thionylbromid eine zweite Austrittsgruppe erzeugt.

¹ F. Staus u. H. Heinze, Justus Liebigs Ann. Chem. **493**, 191 (1932).

² DE.P. 2933977 (1978/1980), May & Baker Ltd., Erf.: J. Gilmour, L. R. Halton, E. W. Parnell, D. Warburton u. W. G. Ledds; C. A. **93**, 132490 (1980).

³ J. M. Sayer u. W. P. Jenks, J. Am. Chem. Soc. **99**, 464 (1977).

⁴ R. Weidner u. E. U. Würthwein, Chem. Ber. **122**, 1095 (1989).

⁵ D. R. Stevens, C. P. Till u. D. A. Whiting, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, **1992**, 185.

⁶ US.P. 3972947 (1975/1976), Merck & Co., Erf.: L. M. Weinstock, S. Karady u. M. Slettinger; C. A. **85**, 142633 (1976).

⁷ J. S. Amato, S. Karady, M. Slettinger u. L. M. Weinstock, Synthesis **1979**, 970.

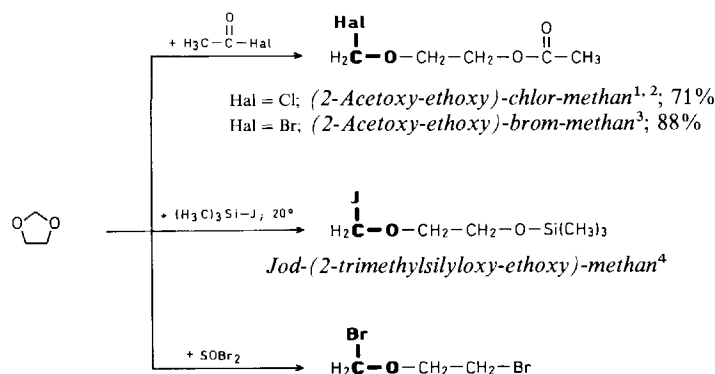
⁸ HU.P. 10917 (1974/1975), Chinoin Gyogyszer es Vegyeszeti Termekek Gyara Rt., Erf.: L. Lajtavari, G. Kovacs, L. Vidra u. L. Insitoris; C. A. **85**, 77863 (1976).

⁹ C. L. Stevens u. R. L. McLean, J. Am. Chem. Soc. **81**, 119 (1959).

Tab. 6: 1-Alkoxy-1-halogen-alkane aus O,O-Acetalen mit Acetylhalogeniden (ohne Lösungsmittel)

Edukt	Reagenz	Katalysator	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
					[°C]	[Torr (kPa)]	
$\text{H}_3\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Br}$	–	Brom-methoxy-methan	88	84–86	760 (101,1)	1
$(\text{H}_3\text{CO})_2\text{C}-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	HCl	Chlor-methoxy-methan	95			2
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$		1-Chlor-2,2-dimethyl-1-methoxy-propan	–	45–47	40 (5,3)	3
$\text{H}_5\text{C}_6\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	SOCl_2	1-Chlor-1-methoxy-2-phenoxy-ethan	–	110–120	1 (0,13)	4
$\text{H}_3\text{CS}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	–	1-Chlor-3,3-dimethyl-1-methoxy-4-methylthio-butan	–			5
$\text{H}_3\text{CO}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	–	4-Nitro-benzoesäure-(2-chlor-1,1-dimethyl-2-methoxy-2-phenylethylester)	94	[Schmp.: 125–126° (Zers.)]		6
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	Cu-Bronze $[\text{H}_5\text{C}_6\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3]\text{Cl}^\ominus$ Nafion-H [®]	1-Chlor-1-methoxy-2-oxo-propan	65 73	60–62	50 (6,7)	7 8
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CO}-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Br}$	–	α -Brom- α -methoxy-acetophenon	91	125	40 (5,3)	9 10 11
$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{CO}-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	–	Chlor-methoxy-essigsäure-dimethylamid	95 (roh)	–	–	8
$\text{H}_3\text{COOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	Cu-Bronze	4-Chlor-4-methoxy-butansäure-methylester	~100 (roh)	–	–	8
$\text{NC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	–	4-Chlor-4-ethoxy-butansäure-nitril	78	68–70	3 (0,4)	12

¹ K. Schank u. H.-G. Schmitt, Chem. Ber. **107**, 3026 (1974).² US P. 3972947 (1975/1976), Merck & Co., Erf.: L. M. Weinstock, S. Karady u. M. Slezinger; C. A. **85**, 142633 (1976).³ J. P. Lokensgard, J. W. Fischer, W. J. Bartz u. J. Meinwald, J. Org. Chem. **50**, 5609 (1985).⁴ EP. 99707 (1982/1984), Beecham Group, Erf.: B. C. C. Cantello; C. A. **101**, 6799 (1984).⁵ R. McCrindle u. A. J. McAlees, J. Chem. Soc., Dalton Trans. **1983**, 127.⁶ C. L. Stevens u. R. L. McLean, J. Am. Chem. Soc. **81**, 119 (1959).⁷ K. Schank u. A. Weber, Chem. Ber. **105**, 2188 (1972).⁸ EP. 22626 (1979/1981), Röhm und Haas Comp., Erf.: C. Swithenbank u. T. T. Fujimoto; C. A. **95**, 42627 (1981).⁹ K. S. Petrakis u. J. Fried, Synthesis **1983**, 891.¹⁰ W. R. McKay u. G. R. Proctor, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1981**, 2435.¹¹ K. Schank, Justus Liebig's Ann. Chem. **716**, 87 (1968).¹² S. Satsumabayashi u. S. Motoki, Bull. Chem. Soc. Jpn. **41**, 2538 (1968).

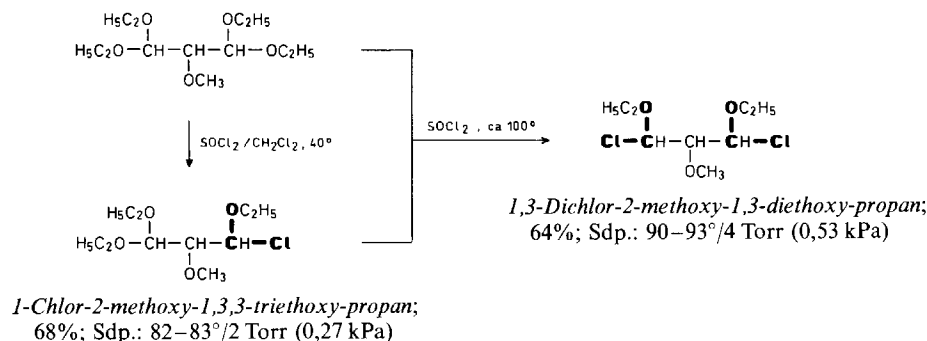


Brom-(2-brom-ethoxy)-methan⁵: Zu 74,1 g (1 mol) 1,3 Dioxolan werden unter Rühren bei 0° 207,9 g (1 mol) Thionylbromid innerhalb von 30 min getropft. Danach wird die Lösung 2 h bei 0° und 24 h bei ~20° gerührt.

Eine NMR-Analyse zeigt dann vollständigen Umsatz und keine Nebenprodukte an.

Zur analogen Spaltung von 1,3-Dioxan und von 1,3-Dioxepan mit Jod-trimethyl-silan, die bei 80 bzw. 105° erfolgt, s. Lit.⁶.

1,1,2,3,3-Pentaalkoxy-propane lassen sich mit Thionylchlorid je nach Reaktionsbedingungen selektiv in die Mono- oder Bis-Hal/O-Acetale überführen; z. B.⁷:



Die O,O-Acetal-Spaltung mit Thionylchlorid wird durch den supersauren Ionenaustauscher Nafion-H^{®8}, Pyridin⁹ oder durch Dimethyl-formamid¹⁰ katalysiert.

Alkyl-halogen-silane werden zur Spaltung von O,O-Acetalen zu 1-Alkoxy-1-halogenalkanen eingesetzt¹¹. Während Alkyl-chlor-silane wenig reaktiv sind und z. B. Methyltrichlor-silan zur Spaltung von Dimethoxy-methan 60stündiges Kochen benötigt¹², erfolgt

¹ H. Griengl, W. Hayden, E. Schindler u. E. Wanek, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **316**, 146 (1983).

² W. O. Foye, J. M. Kauffman u. Y. H. Kim, J. Heterocycl. Chem. **19**, 497 (1982).

³ M. J. Robins u. P. W. Hatfield, Can. J. Chem. **60**, 547 (1982).

⁴ G. E. Keyser, J. D. Bryant u. J. R. Barrio, Tetrahedron Lett. **1979**, 3263 (1979).

M. E. Sitzmann u. H. G. Adolph, Synthetic Commun. **20**, 3303 (1990).

⁵ US.P. 4629 814 (1985/1986), Röhm u. Haas Company, Erf.: M. P. James; C. A. **106**, 137936 (1987).

⁶ M. G. Voronkov, E. I. Dabinskaya u. V. G. Komarov, Zh. Obsh. Khim. **60**, 1355 (1990); engl.: 1212.

⁷ V. T. Klimko, N. E. Chupriyanova u. A. P. Skoldinov, Zh. Org. Khim. **3**, 2145 (1967); engl.: 2095.

⁸ K. S. Petrakis u. J. Fried, Synthesis **1983**, 891.

⁹ M. F. Shostakovskii, R. G. Mirskov, V. G. Chernova u. V. M. Vlasov, Zh. Org. Khim. **4**, 1161 (1968); engl.: 1117.

¹⁰ L. I. Vereshchagin, L. P. Kirillova, N. S. Bukina u. G. A. Gareev, Zh. Org. Khim. **17**, 1047 (1981); engl.: 924.

¹¹ R. S. Musavirov, E. P. Nedogrey, I. N. Syraeva, E. A. Kantor u. D. L. Rakhmankulov, J. Organomet. Chem. **350**, 139 (1988).

¹² GB.P. 1178246 (1966/1970), Midland Silicones Ltd., Erf.: W. J. Owen u. N. O. Price; C. A. **72**, 78399 (1970).

die Reaktion mit Jod-trimethyl-silan zum *Jod-methoxy-methan* augenblicklich bei 25°¹; andere O,O-Acetale werden bereits bei – 50° gespalten, so daß auf diese Weise die empfindlichen geminalen Alkoxy-jod-alkane, die sich z. T. bereits bei 20° zersetzen², erhalten werden können³. O,O-Acetale mit Ether-Funktionen (z. B. in Zuckern) lassen sich selektiv mit Brom-trimethyl-silan zu geminalen Alkoxy-brom-alkanen spalten^{4, 5}.

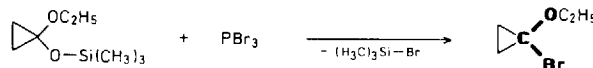
Jod-methoxy-methan¹: In einem 100-ml-Kolben werden unter Stickstoff bei 25° unter kräftigem Rühren 12,0 g (0,06 mol) Jod-trimethyl-silan mit einer Stickstoff-gespülten Spritze zu 45,6 g (0,6 mol) Dimethoxy-methan gegeben; danach wird 30 min weitergerührt. Überschüssiges Acetal wird über eine 15-cm-Vigreux-Kolonne abdestilliert (Sdp.: 41–42°). Dann wird das Produkt bei 90–115° destilliert. Dabei sind hohe Sumpftemp. wegen der Zersetzlichkeit zu vermeiden; Ausbeute: 7,7–9,6 g (75–93%).

Phosphorhalogenide können als Phosphor(III)-, Phosphor(V)- sowie als Phosphorigsäure-ester-halogenide⁶ für die Spaltung von O,O-Acetalen zu geminalen Alkoxy-halogen-alkanen eingesetzt werden.

Chlor-methoxy-essigsäure-methylester⁷: 134 g (1,0 mol) Dimethoxy-essigsäure-methylester werden innerhalb 15 min so zu 208 g (1,0 mol) Phosphor(V)-chlorid getropft, daß die Mischung schwach siedet. Man kocht 30 min unter Rückflußkühlung und fraktioniert; Ausbeute: 131,5 g (95%); Sdp.: 60–61°/10 Torr (1,3 kPa).

Das bei der Anwendung von Phosphor(V)-chlorid entstehende Koppelprodukt Phosphoroxidtrichlorid kann als Lösungsmittel verwendet werden⁸. Zur Verdünnung wird auch Hexan verwendet⁹. Phosphoroxidtrichlorid kann bei erhöhter Temperatur mit zur Eliminierung befähigten (1-Halogen-alkyl)-ethern zu 2-Alkoxy-1-alken-phosphonsäure-dichloriden weiter reagieren¹⁰.

Phosphor(III)-bromid reagiert mit 1-Ethoxy-1-trimethylsilyloxy-cyclopropan unter Abspaltung der Trimethylsilyloxy-Gruppe, ohne den Dreiring anzugreifen, während eine analoge Umsetzung mit Thionylchlorid überwiegend zu Ringöffnungsprodukten führt^{11–13}.



1-Brom-1-ethoxy-cyclopropan¹²: 26,0 g (0,149 mol) 1-Ethoxy-1-trimethylsilyloxy-cyclopropan und 31,7 g (0,117 mol) Phosphor(III)-bromid werden bei 0° gemischt und anschließend 6 h bei 20° gerührt. Dann wird eine Mischung des Produkts und Brom-trimethyl-silans bei 10 mbar über eine Destillationsbrücke bis zu einer Badtemp. von 50° in eine tiefgekühlte Vorlage destilliert (**Vorsicht!** Der Destillationsrückstand neigt zu **spontaner exothermer Zersetzung** und sollte vor dem Belüften erkaltet sein). Das Destillat wird in 150 ml Pentan gelöst, auf – 20° abgekühlt und portionsweise unter Rühren zu eiskalter konz. Soda-Lösung gegossen (Dauer ~ 10 min). Die organ. Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer bei 5–10° Badtemp. i. Vak. cingeengt und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 18,0 g (73%); Sdp.: 48–50°/25 Torr (3,3 kPa).

Das Produkt kann mindestens 2 Monate bei – 20° gelagert werden.

¹ M. E. Jung, M. A. Mazurek u. R. M. Lim, *Synthesis* **1978**, 588.

² I. N. Siraeva, O. F. Chegodaeva, T. K. Kiladze, R. S. Musavirov, E. A. Kantor u. Ya. M. Paushkin, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **280**, 896 (1984); engl.: 46.

³ K. Ditrach u. R. W. Hoffmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 15.

⁴ B. Classon, P. J. Garegg u. T. Norberg, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **38**, 195 (1984).

⁵ J. Thiem u. S. Koepper, *J. Carbohydr. Chem.* **2**, 75 (1983).

⁶ M. B. Gazizov, I. I. Shergina, R. A. Khairullin, M. A. Shchelkunova u. V. V. Moskva, *Zh. Obshch. Khim.* **53**, 2790 (1983); engl.: 2515.

⁷ H. Groß u. J. Freiberg, *Chem. Ber.* **99**, 3260 (1966).

⁸ C. Reichard u. U. Rust, *Z. Naturforsch. Teil B* **37**, 236 (1982).

⁹ A. Bou, M. A. Pericàs, A. Riera u. F. Sarratosa, *Org. Synth.* **65**, 68 (1987).

¹⁰ S. V. Fridland, S. K. Chirkunova, V. A. Kataeva u. G. Kh. Kamai, *Zh. Obshch. Khim.* **41**, 554 (1971); engl.: 549.

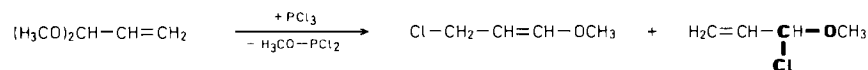
S. V. Fridland, S. K. Chirkunova u. T. V. Zykhova, *Zh. Obshch. Khim.* **43**, 51 (1973); engl.: 48.

¹¹ R. C. Gadwood, *Tetrahedron Lett.* **25**, 5851 (1984).

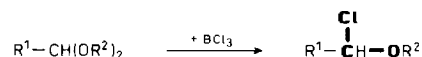
¹² R. C. Gadwood, M. R. Rubino, S. C. Nagarajan u. S. T. Michel, *J. Org. Chem.* **50**, 3255 (1985).

¹³ S. A. Miller u. R. C. Gadwood, *Org. Synth.* **67**, 210 (1989).

Die Umsetzung von 3,3-Dimethoxy-propen mit Phosphor(III)-chlorid ergibt nur geringe Mengen 3-Chlor-3-methoxy-propen neben dem Hauptprodukt 3-Chlor-1-methoxy-1-propen¹:



Zur Herstellung Temperatur-labiler, zur Eliminierung neigender 1-Alkoxy-1-chlor-alkane hat sich die Spaltung von O,O-Acetalen mit Bortrichlorid bewährt²:



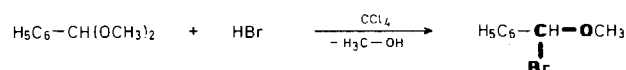
1-Alkoxy-1-chlor-alkane; allgemeine Arbeitsvorschrift²: 3 molare Teile des O,O-Acetals werden bei -10° zu 2 molaren Teilen Bortrichlorid getropft, 2–3 h bei $-10-0^\circ$ und 1–3 d bei $\sim 20^\circ$ nachgerührt und das Produkt i. Vak. in eine Kühlfalle destilliert. Anschließend wird fraktionierend destilliert.

Auf diese Weise werden u. a. erhalten:

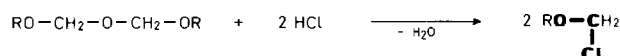
R ¹	R ²	Produkt	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (kPa)]
CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	1-Allyloxy-1-chlor-ethan	79	114–116	760 (101,3)
	C(CH ₃)-C≡CH	1-Chlor-1-(1-methyl-2-propinyloxy)-...	84	67–68	95 (12,6)
CH(CH ₃) ₂ CHCl ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	1-Allyloxy-1-chlor-2-methyl-propan	84	69–70	48 (6,4)
	CH ₂ -C≡CH	1-(2-Propinyloxy)-1,2,2-trichlor-ethan	66	50–51	5,2 (0,69)

Das molare Verhältnis Bortrichlorid : Acetal kann auf 0,4 verringert werden³. Bortribromid liefert die entsprechenden 1-Alkoxy-1-brom-alkane⁴.

Schließlich besteht die Möglichkeit, O,O-Acetale mit trockenem Halogenwasserstoff zu spalten⁵, so z. B. Dimethoxy-phenyl-methan mit gasförmigem Bromwasserstoff zu Brom-methoxy-phenyl-methan (98%)⁶:



Der analogen Umsetzung von Bis-[alkoxy-methyl]-ethern mit Chlorwasserstoff zu Alkoxy-chlor-methanen (55–85%) dürfte aufgrund der Herstellungsweise der Edukte aus Alkanolat und Bis-[chlormethyl]-ether keine große Bedeutung mehr zukommen^{7,8}.



¹ M. Maleki, J. A. Miller u. O. W. Lever, ACS Symp. Ser. **171**, (phosphorous chem.), 145 (1981); C. A. **96**, 104375 (1982).

² D. K. Black u. S. R. Landor, J. Chem. Soc. **1965**, 5225.

³ L. E. Overman u. A. S. Thompson, J. Am. Chem. Soc. **110**, 2248 (1988).

⁴ C. J. Burrows u. B. K. Carpenter, J. Am. Chem. Soc. **103**, 6983 (1981).

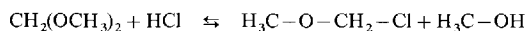
⁵ C. Anselmi, G. Catelani u. L. Monti, Gazz. Chim. Ital. **113**, 167 (1983).

⁶ I. Hormann, S. S. Friedrich, R. M. Keefer u. L. J. Andrews, J. Org. Chem. **34**, 905 (1969).

⁷ A. Rieche u. H. Gross, Chem. Ber. **93**, 259 (1960).

⁸ W.-H. Gündel u. W. Kramer, Chem. Ber. **111**, 2594 (1978).

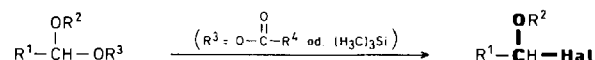
Die Reaktion eines O,O-Acetals mit Chlorwasserstoff ist reversibel. Bei niedrigen Temperaturen wird z. B. die Umwandlung von Dimethoxy-methan und Chlorwasserstoff zu Chlor-methoxy-methan und Methanol begünstigt.



Chlor-methoxy-methan kann aus der Gleichgewichtsmischung durch Extraktion mit aliphatischen Kohlenwasserstoffen und anschließender Destillation methanolfrei und damit in einer für Chlormethylierungen geeigneten Form erhalten werden. Darüberhinaus soll auf diese Weise ein Produkt mit einem sehr geringen Bis-[chlormethyl]-ether-Gehalt (< 5 ppm) erhalten werden können, solange die Reaktionsmischung im wesentlichen Wasser-frei und Formaldehyd-frei gehalten wird¹.

Vereinzelt wird über die Herstellung von geminalen Alkoxy-halogen-alkanen aus O,O-Acetalen mit Aluminiumtrichlorid², Titan(IV)-chlorid³, Dichlor-methoxy-methan in Gegenwart von Zinkchlorid⁴ sowie mit Magnesiumbromid in Acetanhydrid⁵ berichtet. Die Spaltung kann auch radikalisch bei 130° mit Chloroform erfolgen⁶. Bei bestimmten Substraten können Chlor⁷ oder Brom⁸ eingesetzt werden.

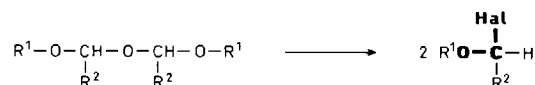
Bei gemischten O,O-Acetalen ist es von großer Wichtigkeit, ob ein Alkoxy-Rest selektiv substituiert werden kann und inwieweit seine Struktur zur selektiven Abspaltung beiträgt. Obwohl zu diesem Thema keine systematischen Untersuchungen erschienen sind, können aus den veröffentlichten Beispielen doch einige Schlußfolgerungen gezogen werden:



Handelt es sich bei dem einen O-Liganden des O,O-Acetals um eine Acyloxy- oder Trimethylsilyloxy-Gruppe, so werden diese bevorzugt abgespalten, wenn der andere O-Ligand ein (ggf. substituierter) Alkoxy-Rest ist.

Sind beide O-Liganden Alkoxy-Reste, so wird der prim. Alkoxy-Rest bevorzugt gegenüber dem sek. oder tert. substituiert, und Methoxy-Gruppen werden leichter als andere prim. Alkoxy-Reste abgespalten. Dabei ergeben Bor(III)- oder Phosphor(V)-chlorid eine wesentlich selektivere Spaltung als Acetylchlorid, Oxalylchlorid, Phosgen oder Chlor-trimethyl-silan⁹.

Bei symmetrischen Bis-[1-alkoxy-alkyl]-ethern erfolgt die Spaltung am mittleren O-Atom:



¹ DE 2431778 (1974/1975), Dow Chemical Co., Erf.: L. A. Ens; C. A. **83**, 27558 (1975).

² A. Reitz, M. A. Avery, M. S. Verlander u. M. Goodman, J. Org. Chem. **46**, 4859 (1981).

³ R. Dersch u. C. Reichard, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1330.

⁴ A. Rieche u. H. Gross, Chem. Ber. **92**, 83 (1959).

⁵ L. Bonsignore, A. M. Fadda, G. Loy, A. Maccioni u. G. Podda, J. Heterocycl. Chem. **20**, 703 (1983).

⁶ L. Z. Rol'nik, S. M. Kalashnikov, E. V. Pastushenko, S. S. Zlot-skii u. D. L. Rakhmonkulov, Zh. Org. Khim. **17**, 1594 (1981); engl.: 1415.

⁷ G. Siegemund u. W. Schwertfeger, J. Fluorine Chem. **21**, 133 (1982).

⁸ J. Fischer, G. Toth, T. Fodor u. J. Rakoczi, Acta Chim. Akad. Sci. Hung. **79**, 419 (1973); C. A. **80**, 108126 (1974).


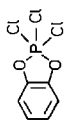
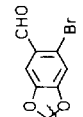
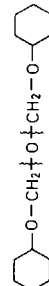
⁹ D. A. Goff, R. N. Harris, J. C. Bottaro u. C. D. Bedford, J. Org. Chem. **51**, 4711 (1986).

Tab. 7: Geminale Alkoxy-halogen-alkane durch Spaltung gemischter O,O-Acetale

Edukt	Reagenz Katalysator	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Lite- ratur
					[°C]	[Torr (kPa)]	
$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-\text{Br}$	–	<i>Brom-methoxy-methan</i>	–	–	–	1
	HCl-Gas	Ether/0°/3 d	<i>3-Acetoxy-2-chlor-tetrahydropyran</i>	77	51–54	0,2 (0,027)	2
$\text{H}_3\text{CO}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$	TiCl_4	30–40°	<i>1,3-Dichlor-2,2-difluor-1,3-dimethoxy-propan</i>	69	–	–	3
$[\text{H}_5\text{C}_6-\text{CO}-\text{O}-\text{O}-\text{CH}_2]_2\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-\text{Br}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/20^\circ/18\text{ h}$	<i>2-(Brom-methoxy)-1,3-dibenzoyloxy-propan</i>	~100	–	–	4
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$	HCl-Gas	CDCl_3	<i>1-Chlor-1-(2-phenoxy-ethoxy)-ethan</i>	–	(Zers.)	–	5
	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-\text{Cl}$	$\text{CHCl}_3/20^\circ/2\text{ d}$	<i>1,4-Dichlor-1,4-dimethoxy-butan</i>	86	71–74	0,8 (0,11)	6,7
	SOCl_2 [Pyridin]	80–85°	<i>1-Methoxy-1,2,4-trichlor-butan</i>	97	100	0,04 (0,005)	8
	BCl_3	CH_2Cl_2 oder Pentan, 0°/15 min, 20°/2 h	<i>Chlor-(cyclopropylmethoxy)-methan</i>	66	53–55	63 (8,4)	9
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$	BCl_3		<i>Chlor-(2-methyl-2-propenyl-oxy)-methan</i>	45	75–78	120 (16)	9
	BCl_3		<i>Chlor-(1,1,2,2-tetramethylpropyloxy)-methan</i>	60	33–37	0,25 (0,033)	9

¹ G. Grynkiewicz u. R. Y. Tsien, Pol. J. Chem. **61**, 443 (1987).² C. D. Hurd u. R. D. Kimbrough, J. Am. Chem. Soc. **83**, 236 (1961).³ R. Dersch u. C. Reichard, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1330.⁴ L. M. Beauchamp, B. L. Serling, J. E. Kelsey, K. K. Biron, P. Collins, J. Selway, J.-C. Lin u. H. J. Schaeffer, J. Med. Chem. **31**, 144 (1988).⁵ R. R. Gallucci u. R. C. Going, J. Org. Chem. **47**, 3517 (1982).⁶ T. H. Chan u. S. D. Lee, J. Org. Chem. **48**, 3059 (1983).⁷ T. H. Chan u. S. D. Lee, Tetrahedron Lett. **24**, 1225 (1983).⁸ EP. 381 623 (1989/1990), Ciba-Geigy AG, Erf.: H.-R. Kunel u. I. G. Dingwall, C.A. **114**, 142 738 (1991).⁹ D. A. Goff, R. N. Harris, J. C. Bottaro u. C. D. Bedford, J. Org. Chem. **51**, 4711 (1986).

Tab. 7: (Forts.)

Edukt	Reagenz Katalysator	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Lite- ratur
					[°C]	[Torr (kPa)]	
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}[\text{ZnCl}_2]$	Pentan/1 h	<i>l</i> -Acetoxy-3-(chlor-methoxy)-butan	86	62–65	0,7 (0,093)	1
$\text{H}_3\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	PCl_5	$\text{CCl}_4/-12^\circ/1,5\text{ h}$	<i>meso</i> -1,2-Di- <i>tert</i> -butoxy-1,2-dichlor-ethan	97	(Schmp.: 77–78°)		2
$\text{H}_3\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$		$\text{CH}_2\text{Cl}_2/20^\circ/15\text{ h}$	1,2-Bis-[2,2-dimethyl-propyloxy]-1,2-dichlor-ethan (<i>rac</i> -/ <i>meso</i> -Gemisch)	80	[Schmp.: 69–71° (<i>meso</i>)]		3
	AlCl_3	CH_2Cl_2	6-Brom-3-(chlor-methoxy)-4-hydroxy-benzaldehyd	~100	–	–	4
	HCl-Gas	0°	Chlor-cyclohexyloxy-methan	76	72	11 (1,5)	5
$\left[\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2 \right]_2$	HCl-Gas	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/0^\circ/1,5\text{ h}$	Chlor-(3,4-dimethoxy-phenyloxy)-methan	55	101–104 (Schmp.: 36°)	0,4 (0,05)	6

¹ W.F. Bailey u. A.D. Rivera, J. Org. Chem. **49**, 4958 (1984).² A. Bou, M.A. Pericas u. F. Serratos, Tetrahedron **37**, 1441 (1981).³ M.A. Pericas, A. Riera u. F. Serratos, Tetrahedron **38**, 1505 (1982).⁴ A. Reitz, M.A. Avery, M.S. Verlander u. M. Goodman, J. Org. Chem. **46**, 4859 (1981).⁵ A. Rieche u. H. Gross, Chem. Ber. **93**, 259 (1960).⁶ W.-H. Gündel u. W. Kramer, Chem. Ber. **111**, 2594 (1978).

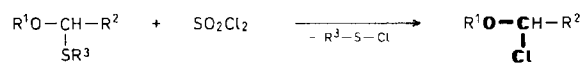
Verallgemeinernd kann man feststellen, daß O,O-Acetale mit zwei verschiedenen O-Liganden so gespalten werden, daß der Ligand mit den besseren nucleofugen Eigenschaften, welcher das besser stabilisierte Anion bildet, bevorzugt substituiert wird. Dies gilt auch für cyclische O,O-Acetale.

Die Beispiele der Tab. 7 (S. 39), die einen Überblick über die wichtigsten Spaltungsreagenzien geben, mögen dies verdeutlichen.

Für die selektive Spaltung verschiedener in einem Molekül vorhandener O,O-Acetal-Strukturen mit dem gleichen Alkoxy-Rest existieren nur vereinzelt Beispiele¹.

1.1.2.1.4. aus O/S-Acetalen

O/S-Acetale werden durch Sulfurylchlorid oder Brom² unter sehr schonenden Bedingungen selektiv an der C,S-Bindung zu 1-Alkoxy-1-halogen-alkanen gespalten:



Das als Koppelprodukt entstehende Sulfensäure-halogenid wird entweder destillativ abgetrennt oder durch Addition an ein Alken abgefangen. Wird die Spaltung in Gegenwart eines reaktiven Alkens durchgeführt, so lassen sich sogar ungesättigte Hal/O-Acetale herstellen³. Die Methode eignet sich auch zur Herstellung sehr empfindlicher Alkoxy-chlor-methane tert. Alkohole und Silanole.

1-Alkoxy-1-chlor-alkane; allgemeine Arbeitsvorschrift⁴: 2,7 g (20 mmol) Sulfurylchlorid in 40 ml trockenem Dichlormethan werden bei 20° (bei empfindlichen Produkten auch bei Temp. bis – 78°) innerhalb 10 min zu einer Lösung von 20 mmol O/S-Acetal in 60 ml trockenem Dichlormethan getropft. Es wird 30 min gerührt, dann werden die leicht flüchtigen Komponenten des Reaktionsgemisches i. Vak. abgezogen und der Rückstand i. Vak. destilliert oder als Rohprodukt weiter umgesetzt.

Auf diese Weise werden u. a. erhalten (ggf. wird das Sulfenchlorid vor der Aufarbeitung mit einem Olefin abgefangen):

Edukt	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
			[°C]	[Torr (Pa)]	
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ CH_3	Chlor-(1-phenyl-ethoxy)-methan	94	34–36	0,01 (1,3)	4
$\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	Chlor-(4-methoxy-benzyl-oxy)-methan	70	66–67	0,01 (1,3)	4
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{O}-\text{CH}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH_3	1-Chlor-1-phenoxy-ethan	70	94–97	20 (2667)	2
$\text{OHC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	4-(Chlor-methoxy)-benzaldehyd	68	65–69	0,1 (13)	5
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	[4-(Acetoxy-methyl)-phenoxy]-chlor-methan	93	–	–	6

¹ M. B. Gazizov, I. Kh. Gizatullina, A. I. Razumov u. L. P. Ostanina, Zh. Obshch. **51**, 2637 (1981); engl.: 2274.

² T. Benneche u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. Ser. B **37**, 93 (1983).

³ Ø. Antonsen, T. Benneche, G. Hagelin u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. **43**, 56 (1989).

⁴ T. Benneche, P. Strande u. K. Undheim, Synthesis **1983**, 762.

⁵ EP. 160573 (1984/1985), Nyegaard & Co., Erf.: K. Undheim u. t. Benneche; C. A. **104**, 129922 (1986).

⁶ T. Benneche, G. Keilen, G. Hagelin, R. Oftebro u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. **45**, 177 (1991).

Edukt	Produkt	Aus- beute [%]	Sdp.		Lite- ratur
			[°C]	[Torr(Pa)]	
	3-(Chlor-methoxy)-benzonitril	68	80–92	0,1 (13)	1
	Chlor-(1-naphthylmethoxy)-methan	–	–	–	2
	4-(Chlor-methoxy)-acetophenon	72	89–91	0,01 (1,3)	3
$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	tert.-Butyloxy-chlor-methan	90	–	–	4
$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	(tert.-Butyl-dimethyl-silyl- oxy)-chlor-methan	97	–	–	5
	Chlor-methoxy-trimethylsilyl- methan	69	84–87	155 (20667)	6

Leichter gelingt die Spaltung von O/SO-Acetalen mit Brom-trimethyl-silan bzw. Thionylchlorid⁷. Bei der Spaltung mit Acetylchlorid können auch Substrate mit C,C-Mehrfachbindungen ohne Zusatz von Alkenen eingesetzt werden⁸. So erhält man z. B. aus Methylsulfinyl-[4-(2-tetrahydrofuryloxy)-2-butyloxy]-methan 4-Chlormethoxy-1-(2-tetrahydrofuryloxy)-2-butan (56%).

Neben diesen halogenolytischen O/S-Acetal-Spaltungen gibt es eine Methode speziell zur Herstellung von Aryloxy-chlor-methanen, die Umsetzung von Aryloxy-methansulfonaten mit Phosphor(V)-chlorid (vgl. Bd. VI/3, S. 136 sowie Bd. V/3, S. 923 und S. 871, dort sind auch allgemeine Arbeitsvorschriften beschrieben).

Auch heute^{9–11} werden diese Reaktionen in der ursprünglich beschriebenen Form¹², d. h. durch Verreiben des Aryloxy-methansulfonsäure-Salzes mit Phosphor(V)-chlorid in einem Mörser, durchgeführt. Die Ausbeuten sind im allgemeinen gut. Alkoxy, Cyan-, Alkyl-, Halogen- sowie Nitro-Gruppen können als Substituenten des Arens zugegen sein.

1.1.2.1.5. aus O/N-Acetalen

Die Spaltung von O/N-Acetalen hat keine Bedeutung zur Herstellung von 1-Alkoxy-1-halogen-alkanen, weil normalerweise die C,O-Bindung eher gespalten wird (s. S. 213). Bezüglich einer Ausnahme bei der Umsetzung von 3-Acetylamino-3-methoxy-2-oxo-azetidin-1-sulfonat mit Phosgen s. Lit.¹³.

1.1.2.1.6. aus O/P-Acetalen

(Alkoxy-methyl)-triphenyl-phosphoniumhalogenide werden thermisch zu Alkoxy-halogen-methanen und Triphenylphosphan gespalten¹⁴. Die Methode wird zur Herstellung von Alkoxy-deutero-halogen-methanen eingesetzt¹⁴; z. B. erhält man aus (Dideutero-methoxy-methyl)-triphenyl-phosphoniumchlorid zu 47% Chlor-dideutero-methoxy-methan.

¹ T. Benneche, P. Strande u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. Ser. B **41**, 448 (1987).

² EP. 87326 (1982/1983), Nyegaard & Co., Erf.: T. Benneche, P. Strande u. K. Undheim; C. A. **100**, 6544 (1984).

³ EP. 56319 (1981/1982), Nyegaard & Co., Erf.: T. Benneche u. K. Undheim; C. A. **97**, 216215 (1982).

⁴ J. H. Jones, D. W. Thomas, R. M. Thomas u. M. E. Wood, Synth. Commun. **16**, 1607 (1986).

⁵ T. Benneche, L.-L. Gundersen u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. Ser. B **42**, 384 (1988).

⁶ S. Shimizu u. M. Ogata, Tetrahedron **45**, 637 (1989).

⁷ Ø. Antonsen, T. Benneche u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. **B42**, 515 (1988).

⁸ T. Benneche, G. Keilen, J. Solberg, R. Oftebro u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. **45**, 731 (1991).

⁹ R. B. Petigara u. H. L. Yale, J. Heterocycl. Chem. **11**, 331 (1974).

¹⁰ U. Schöllkopf, A. Lerch u. J. Paust, Chem. Ber. **96**, 2266 (1963).

¹¹ I. W. Serfaty, T. Hodgins u. E. T. McBee, J. Org. Chem. **37**, 2651 (1972).

¹² H. J. Barber, R. F. Fuller, M. B. Green u. H. T. Zwartouw, J. Appl. Chem. **3**, 266 (1953).

¹³ C. M. Cimarusti, H. E. Applegate, H. W. Chang, D. M. Floyd, W. H. Koster, W. A. Slusarchyk u. M. G. Young, J. Org. Chem. **47**, 179 (1982).

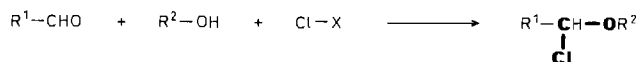
¹⁴ G. M. Banik u. R. B. Silverman, J. Am. Chem. Soc. **112**, 4499 (1990).

1.1.2.2. aus Carbonyl-Verbindungen und deren Derivaten

1.1.2.2.1. aus Aldehyden bzw. Ketonen mit Alkoholen und einem Halogenierungs-Reagens

Die Reaktion von Carbonyl-Verbindungen mit Alkoholen und einem Halogenierungsreagens ist die gebräuchlichste Methode zur Herstellung von geminalen Alkoxy-halogenalkanen. Sie wird insbesondere zur Synthese von Alkoxy-chlor-methanen prim. Alkohole eingesetzt, die Anwendungsbreite umfaßt aber auch sek. Alkohole, Benzylalkohole und ungesättigte Alkohole sowie aliphatische und aromatische Aldehyde neben einigen Ketonen, während die Hal/O-Acetale tert. Alkohole¹ und Phenole² bis auf wenige Ausnahmen³ nicht auf diesem Weg erhältlich sind. Dem Vorteil der guten Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien stehen einige Nachteile gegenüber: Bei der Herstellung von Chlormethyl-ethern ist häufig mit der Bildung des **carcinogenen Bis-[chlormethyl]ethers** zu rechnen, und für die Synthese weniger stabiler (1-Halogen-alkyl)-ether existieren selektivere und/oder schonendere Methoden, wie z.B. die Spaltung von O/O- und O/S-Acetalen (s.S. 32, 41).

Wenn besonders carbonylaktive Aldehyde, die stabile OH/OR-Acetale bilden, zu Hal/OR-Acetalen umgesetzt werden sollen, ist es üblich, zunächst aus dem Aldehyd und dem Alkohol das OH/OR-Acetal herzustellen und dieses dann als Rohprodukt mit dem Halogenierungsreagens umzusetzen. Normalerweise wird das OH/OR-Acetal zum vorgelegten Halogenierungsreagens getropft; die Reaktion kann auch als Eintopf-Variante durchgeführt werden⁴. Als Halogenierungs-Agentien werden in diesen Fällen überwiegend Thionylchlorid und -bromid sowie Phosphor(V)-chlorid eingesetzt in Lösungsmitteln wie Ether, Benzol, Dichlormethan und Phosphoroxidtrichlorid. Seltener wird Methansulfochlorid als Halogenierungsreagens verwendet⁵. Da die entstehenden Hal/OR-Acetale eine vergleichsweise geringe S_N-Reaktivität aufweisen, wird Thionylchlorid in Gegenwart von Säurefängern wie Pyridin oder Triethylamin eingesetzt.

**1-Methoxy-1,2,2,2-tetrachlor-ethan (R¹ = CCl₃; R² = CH₃):**

unter Verwendung von Phosphor(V)-chlorid⁶: Eine Lösung von 450 g (3,05 mol) Chloral in 450 ml abs. Ether wird unter Kühlen und Rühren zu 120 ml (2,96 mol) Methanol getropft. Die Lösung wird dann innerhalb 4 h zu einer Mischung von 600 g (2,88 mol) Phosphor(V)-chlorid und 300 ml abs. Ether getropft. Durch Kühlen mit einem Eiswasserbad wird die Temp. bei 15° gehalten. Das Phosphor(V)-chlorid löst sich langsam auf. Die klare Lösung wird dann auf 2 kg Eis gegossen und langsam mit 2 l 50%iger Natronlauge neutralisiert. Der Ether wird bei Normaldruck bis zu einer Sumpftemp. von 100° abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert; Ausbeute: 460 g (75%); Sdp.: 103–105°/77 Torr (10,3 kPa).

unter Verwendung von Thionylchlorid⁷: Eine Mischung aus 100 g (0,68 mol) Chloral und 22 g (0,69 mol) Methanol wird in Ether gelöst und unter kräftigem Rühren zu einer eiskalten Lösung von 54 g (0,68 mol) Pyridin und 81 g (0,68 mol) Thionylchlorid in 500 ml abs. Ether getropft, wobei die Temp. bei 10–15° gehalten wird. Es wird noch 1 h nachgerührt und anschließend Wasser zugesetzt, um das ausgefallene Pyridin-Hydrochlorid zu lösen. Die ether. Lösung wird abgetrennt, mit Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und destilliert; Ausbeute: 110 g (82%); Sdp.: 72–75°/22 Torr (2,9 kPa).

Analog werden die Verbindungen der Tab. 8 (S. 44) erhalten.

¹ H. W. Pinnick u. N. H. Lajis, J. Org. Chem. **43**, 3964 (1978).

² H. J. Barber, R. F. Fuller, M. B. Green u. H. T. Zwartoww, J. Appl. Chem. **3**, 266 (1953).

³ DE.P. 2 739 444 (1977/1979), American Cyanamid Co., Erf.: B. Cross; C. A. **91**, 193022 (1979).

⁴ D. L. J. Clive u. D. C. Cole, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, **1991**, 3263.

⁵ R. A. Farr, P. Bey, P. S. Sunkara u. B. J. Lippert, J. Med. Chem. **32**, 1879 (1989).

⁶ H. J. Prins u. H. G. Haring, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **73**, 489 (1954).

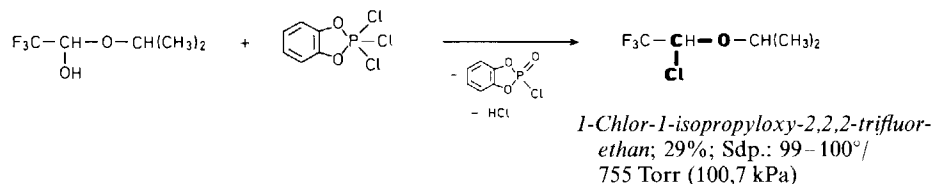
⁷ S. M. Mc-Elvain u. M. J. Curry, J. Am. Chem. Soc. **70**, 3784 (1948).

Tab. 8: Hal/OR-Acetale aus Aldehyden, die stabile OH/OR-Acetale bilden, Alkoholen und anorganischen Säurechloriden

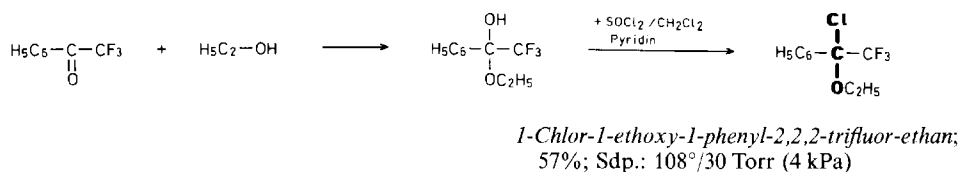
R ¹ -CHO R ¹	R ² -OH R ²	Halogenierungs- agens	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		R ¹ -C(H)-OR ² Cl	Ausbeute [%]	Sdp.		Lite- ratur
				[°C]	[h]			[°C]	[Torr (kPa)]	
CF ₃	C ₂ H ₅	PCl ₅ TiCl ₄ /H ₅ C ₂ -OH (Molverhältnis 1:2)	POCl ₃	0-10 20	7 ~16	1-Chlor-1-ethoxy-2,2,2- trifluor-ethan	71 55	85,5	753 (100,4)	1,2 3
CCl ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	SOCl ₂ /Pyridin	Ether	20	1	1-Allyloxy-1,2,2,2-tetra- chlor-ethan	73	60	1 (0,13)	4,5
	CH ₂ -CN	SOCl ₂ /Pyridin	Benzol			(1,2,2,2-Tetrachlor- ethoxy)-acetonitril	56	118-119	6 (0,8)	6
	-(CH ₂) ₂ -O-C(=O)-CH ₂ -CH ₃	SOCl ₂ /Pyridin	Ether	20	2	2-Methylacrylsäure-[2- (1,2,2,2-tetrachlor-ethoxy)- ethylester]	69	96-97	0,1 (0,013)	7
		SOCl ₂ /N(C ₂ H ₅) ₃	Benzol	20	2		65			
CBr ₃	CH ₂ -C≡CH	SOCl ₂ /Pyridin	Ether		3	1-Chlor-1-(2-propyloxy)- 2,2,2-tribrom-ethan	70	92	2 (0,27)	8
	CH ₃	SOCl ₂ /Pyridin	Ether	15		1-Chlor-1-methoxy-2,2,2- tribrom-ethan	88 (roh)	94-96	8 (0,8)	9
	C ₂ H ₅	PCl ₅	Ether	15		1-Chlor-1-ethoxy-2,2,2- tribrom-ethan	80	120-121,5	14 (1,9)	10
CFCl-CHO	CH ₃	SOCl ₂ /Pyridin	-	≤0	15	1,3-Dimethoxy-2-fluor-1,2,3- trichlor-propan	63	94-98	10 (1,3)	11
COOC ₂ H ₅	C ₆ H ₁₁	SOCl ₂ (Pyridin)		20	~16	Chlor-cyclohexyloxy- essigsäure-ethylester	60	80-82	0,05 (0,007)	12

¹ G. Siegemund, Chem. Ber. **106**, 2960 (1973).² R. D. Bagnall, W. Bell, K. Pearson u. A. Jeater, J. Fluorine Chem. **13**, 123 (1979).³ DE.P. 2340561 (1973/1975), Hoechst AG, Erf.: G. Siegemund; C.A. **82**, 155326 (1975).⁴ J. F. Normant, O. Reboul, S. Sauvêtre, H. Deshayes, D. Masure u. J. Villieras, Bull. Soc. Chim. Fr. **1974**, 2072.⁵ A. S. Atavin, A. N. Mirskova u. E. F. Zorina, Zh. Org. Khim. **3**, 804 (1967); engl.: 772.⁶ V. V. Dovlatyan u. D. A. Kostanyan, Arm. Khim. Zh. **22**, 596 (1969); C.A. **71**, 112368 (1969).⁷ DE.P. 2363779 (1972/1974), Československa akademie ved., Prag, Erf.: F. Hrabak u. K. Bouchal; C.A. **82**, 58465 (1975).⁸ A. S. Atavin, A. N. Mirskova, E. F. Zorina u. Yu. L. Frolov, Zh. Org. Khim. **4**, 1328 (1968); engl.: 1281.⁹ R. H. Smithers, J. Org. Chem. **48**, 2095 (1983).¹⁰ F. Neher u. C. L. Fleete, J. Am. Chem. Soc. **48**, 2416 (1926).¹¹ R. Dersch u. C. Reichard, Justus Liebig's Ann. Chem. **1982**, 1348.¹² M. Engelhardt, H. Plieninger u. P. Schreiber, Chem. Ber. **97**, 1713 (1964).

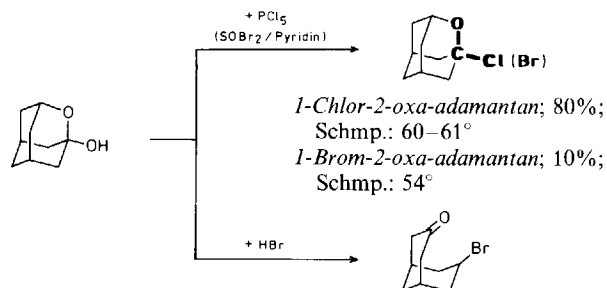
Als Edukte können auch difunktionelle Aldehyde, wie Difluor- und Chlor-fluor-malondialdehyd (jeweils in situ hergestellt)^{1, 2} sowie zweiwertige Alkohole, wie z. B. 1,2-Propandiol³ eingesetzt werden. Bei der Synthese von leichtflüchtigen fluorierten Chlor/OR-Acetalen aus OH/OR-Acetalen empfiehlt es sich, 2,2,2-Trichlor-1,3,2-benzodioxaphosphol anstelle von Phosphor(V)-chlorid einzusetzen, wenn das Produkt einen ähnlichen Siedepunkt wie Phosphoroxidtrichlorid (Sdp.: 106°) hat^{3, 4}:



Ein Versuch, *1-Ethoxy-1,2,2,2-tetrabrom-ethan* aus Bromal, Ethanol und Phosphor(V)-bromid herzustellen, war nicht erfolgreich. Als Hauptprodukt wurde Bromoform isoliert⁵. Carbonyl-aktive Ketone, wie z. B. α, α, α -Trifluor-acetophenon, können ebenfalls über isolierbare OH/OR-Acetale in die entsprechenden Cl/OR-Acetale übergeführt werden⁶:



Neben den OH/OR-Acetalen, deren Stabilität auf die hohe Carbonyl-Aktivität des zugrundeliegenden Aldehyds zurückzuführen ist, können auch cyclische OH/OR-Acetale als Edukte eingesetzt werden^{7, 8}; z. B.⁹:



¹ R. Dersch u. C. Reichard, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1348.

² R. Dersch u. C. Reichard, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1330.

³ G. Siegemund, Chem. Ber. **106**, 2960 (1973).

⁴ R. C. Gadwood, M. R. Rubino, S. C. Nagarajan u. S. T. Michel, J. Org. Chem. **50**, 3255 (1985).

⁵ F. Neher u. C. L. Fleece, J. Am. Chem. Soc. **48**, 2416 (1926).

⁶ R. A. Bekker, G. V. Asratyan, B. L. Dyatkin u. I. L. Knunyants, Zh. Org. Khim. **11**, 961 (1975); engl.: 950.

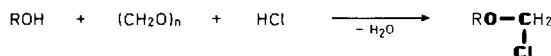
⁷ N. V. Komarov u. N. V. Semenova, Zh. Obshch. Khim. **38**, 1592 (1968); engl.: 1541.

⁸ C. B. Quinn u. J. R. Wisemann, J. Am. Chem. Soc. **95**, 1342 (1973).

⁹ H. Stetter, P. Tacke u. J. Gärtner, Chem. Ber. **97**, 3480 (1964).

Mit Bromwasserstoffsäure wird hingegen das isomere 3-Brom-7-oxo-bicyclo[3.3.1]nonan erhalten. Die Chlorierung cyclischer OH/OR-Acetale kann auch mit Triphenylphosphan/Tetrachlormethan erreicht werden¹.

Seit 1965 (vgl. Bd. V/3, S. 841, S. 868; Bd. VI/3, S. 125) sind eine Vielzahl neuer Beispiele der Chlormethylierung von Alkoholen beschrieben worden. Obwohl dabei überwiegend die bekannten Methoden angewendet wurden, führt die inzwischen erkannte Gefährlichkeit des Nebenprodukts *Bis-[chlormethyl]-ether* (carcinogen!, s. S. 78) zu einer neuen Bewertung der früher üblichen Arbeitsweisen. Während in älteren Übersichtsartikeln empfohlen wird, Formaldehyd stets in geringem Überschuß einzusetzen, um die Folgereaktion des entstandenen Hal/OR-Acetals mit dem Alkohol zum O,O-Acetal zurückzudrängen, wurde gezeigt, daß dabei beträchtliche Mengen *Bis-[chlormethyl]-ether* (BCME) entstehen können (unglücklicherweise wurden solche Arbeitsvorschriften mit überschüssigem Formaldehyd auch für die Synthese alternativer Chlormethylierungs-Agentien, die zur Umgehung der *Bis-[chlormethyl]-ether*-Gefahr bei Chlormethylierungen entwickelt wurden, angegeben²). *Bis-[chlormethyl]-ether* soll sich dagegen nur in Konzentrationen kleiner 2 ppm bilden, wenn langkettige primäre Alkohole mit äquimolaren Mengen Paraformaldehyd oder einem geringen Unterschub eingesetzt werden^{3,4}.



Chlor-octyloxy-methan ($\text{R} = \text{C}_8\text{H}_{17}$)^{3,4}: In eine Mischung aus 75 g (2,5 mol) Paraformaldehyd und 268 ml (2,5 mol) 1-Octanol in 250 ml 1,1,2-Trichlor-ethan wird unter Rühren bei 0–5° innerhalb 1 h Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird i. Vak. destilliert; Ausbeute: 446 g (~100%); Sdp.: 63–64°/0,7 Torr (90 Pa).

Der *Bis-[chlormethyl]-ether*-Gehalt liegt bei < 2 ppm.

Wird 1-Octanol und Paraformaldehyd unter den gleichen Bedingungen im Verhältnis 1 : 1,1 zum *Chlor-octyloxy-methan* umgesetzt, so werden im Rohprodukt 2,3% *Bis-[chlormethyl]-ether* nachgewiesen.

Werden sek. Alkohole oder 2-Nitro-phenol mit Paraformaldehyd im Molverhältnis 1 : 1 umgesetzt [*Chlor-(2-nitro-phenoxy)-methan*], so entstehen < 30 bis 700 ppm, bei tert. Alkoholen oder 1-Phenyl-ethanol [*Chlor-(1-phenyl-ethoxy)-methan*] sogar 5% *Bis-[chlormethyl]-ether*⁵.

Die Folgereaktion der entstandenen Alkoxy-halogen-methane mit dem Alkohol zum O,O-Acetal kann – außer über das Molverhältnis Alkohol/Carbonyl-Verbindung – kontrolliert werden, in dem man die Reaktionstemperatur nicht zu hoch wählt^{6,7} oder eine hohe Chlorwasserstoff-Konzentration einstellt. Häufig ist es unerheblich, in welcher Form der Formaldehyd (als Formalin, Paraformaldehyd, 1,3,5-Trioxan (Schmp.: ~62°) oder gasförmig⁸) eingesetzt wird^{7,9}. Bei Formaldehyd-Lösungen (Formalin) ist jedoch der Methanol-Gehalt zu beachten, der in einer Nebenreaktion zum gemischten Methoxy-acetal führen kann, das sich destillativ nur schlecht vom Chlormethyl-ether abtrennen läßt.

¹ R. E. Ireland u. J. P. Vever, Can. J. Chem. **59**, 572 (1981).

² G. A. Olah, D. A. Blal, S. H. Yu u. J. A. Olah, Synthesis **1974**, 560.

³ US.P. 4568 700 (1983/1986), Yeda Research and Development Co., Erf.: A. Warshawsky u. A. Deshe; C. A. **105**, 24772 (1986).

⁴ A. Warshawsky u. A. Deshe, J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed. **23**, 1839 (1985).

⁵ US.P. 4568 700 (1983/1986), Yeda Research and Development Co., Erf.: A. Warshawsky u. A. Deshe; C. A. **105**, 24772 (1986).

⁶ J. Broniarz, J. Szymanowski u. J. Pernak, Przem. Chem. **51**, 793 (1972); C. A. **78**, 71313 (1973).

⁷ D. S. Connor, G. W. Klein u. G. N. Taylor, Org. Synth. **52**, 16 (1972); s. a. Org. Synth. Coll. Vol. **VI**, 101 (1988).


⁸ S. Mamedov, M. A. Avanesyan u. B. M. Alieva, Zh. Obshch. Khim. **32**, 3635 (1962); engl.: 3567.

⁹ J. Broniarz, J. Szymanowski u. J. Pernak, Chem. Stosow. **17**, 433 (1973); C. A. **80**, 145320 (1974).

Die Bildungsreaktion der Alkoxy-halogen-methane ist im Prinzip eine Gleichgewichtsreaktion. Maßnahmen zur Bindung des entstehenden oder vorhandenen Wassers, wie z. B. die Zugabe von Calciumchlorid, sind zuweilen vorteilhaft, insbesondere wenn Formaldehyd als wäbr. Lösung zum Einsatz kommt und der Ether, wie z. B. *Chlor-methoxy-methan* eine merkliche Löslichkeit in Salzsäure aufweist¹. Bei langkettigen aliphatischen Alkoholen führt die vergleichsweise einfache Arbeitsweise mit Formalin auch ohne Calciumchlorid zu guten Ausbeuten^{2,3}. Im allgemeinen wird Formalin in geringem Überschuß eingesetzt, jedoch gibt es Hinweise, daß auch mit einem geringen Überschuß des Alkohols gute Ausbeuten erzielt werden können¹.

Alkoxy-chlor-methane; allgemeine Arbeitsvorschrift²: Ein kräftiger Chlorwasserstoff-Strom wird bei 15–20° in eine Mischung des Alkohols und techn. Formalins im Molverhältnis 1 : 1,1 eingeleitet (**Vorsicht:** Es kann **carcinogener** Bis-[chlormethyl]-ether als Nebenprodukt entstehen!). Feste Alkohole werden als benzolische Lösung eingesetzt. Die organ. Phase wird abgetrennt, über Calciumchlorid getrocknet und mit Stickstoff bei 100–150 Torr (13–29 kPa) ausgeblasen, um Chlorwasserstoff-Reste zu entfernen. Dann wird i. Vak. destilliert. Bei den in hoher Ausbeute anfallenden langkettigen aliphatischen Alkoholen kann auf einen destillative Reinigung verzichtet werden.

Auf diese oder ähnliche Weise werden u. a. die folgenden Alkoxy-chlor-methane erhalten:

Alkohol	Alkoxy-chlor-methan	[%]	Sdp.		Literatur
			[°C]	[Torr (kPa)]	
(H ₃ C) ₂ CH–CH ₂ –OH	<i>Chlor-(2-methyl-propyloxy)-methan</i>	35	120–121	760 (101,3)	4
H ₃ C–(CH ₂) ₇ –OH	<i>Chlor-octyloxy-methan</i>	83	85	5–6 (0,7–0,8)	2
H ₃ C–(CH ₂) ₁₅ –OH	<i>Chlor-hexadecyloxy-methan</i>	90	159–160	1,5–2 (0,2–0,27)	2
			(Schmp.: 27–28°)		
H ₅ C ₆ –CH ₂ –OH (5°)	<i>Benzyloxy-chlor-methan</i>	65–80	53–56	1,5 (0,2)	5
H ₅ C ₂ –O–(CH ₂) ₂ –OH	<i>Chlor-(2-ethoxy-ethoxy)-methan</i>	39	68	21 (2,8)	6
 CH ₂ –OH	<i>Chlor-tetrahydrofurfuryloxy-methan</i>	40	84–85	1 (0,133)	7

Größere Verbreitung als die Verfahrensvariante mit wäbr. Formaldehyd-Lösung hat eine Arbeitsweise gefunden, bei der der Alkohol mit einem geringen Überschuß an Paraformaldehyd oder 1,3,5-Trioxan⁸ vorgelegt und Chlorwasserstoff bei Temperaturen von –10 bis +25° bis zur Sättigung und zur Auflösung des Formaldehyds eingeleitet wird. In seltenen Fällen wird auch bei tieferen Temperaturen gearbeitet⁹. Lösungsmittel wie Benzol, 1,1,2-Trichlor-ethan oder 1,2-Dimethoxy-ethan können verwendet werden, sind i. allg. aber nur bei Alkoholen erforderlich, die bei 20° fest sind. Bei der Herstellung von *Benzyloxy-chlor-methan* aus Benzyl-alkohol soll der Einsatz von Paraformaldehyd im Vergleich zu Formalin Vorteile bieten⁵.

¹ C. S. Marvel u. P. K. Porter, Org. Synth., Coll. Vol. I, 377 (1941).

² O. P. Koren'kova u. V. A. Lutsenko, Zh. Prikl. Khim. **42**, 453 (1969); engl.: 419.

³ O. P. Koren'kova, V. A. Lutsenko u. W. L. Koshman, Khim. Prom. (Moskau) **46**, 340 (1970); C. A. **73**, 44832 (1970).

⁴ A. J. Hill u. D. T. Keach, J. Am. Chem. Soc. **48**, 257 (1926).

⁵ D. S. Connor, G. W. Klein u. G. N. Taylor, Org. Synth. **52**, 16 (1972); s. a. Org. Synth. Coll. Vol. VI, 101 (1988).

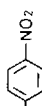
⁶ M. Ya. Karpeiskii, S. M. Mikhailov, A. S. Tsieminya, A. A. Ziderman, I. M. Kravchenko, M. Yu. Lidak u. R. A. Zhuk, Khim. Geterotsikl. Soedin **1980**, 1541; engl.: 1176.

⁷ S. Gubert, C. Palacin, A. Sacristan u. J. A. Ortiz, Chem. Pharm. Bull. **35** 2366 (1987).

⁸ C. A. Ogle, T. E. Wilson u. J. A. Stowe, Synthesis **1990**, 495.


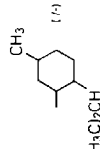
⁹ US.P. 3846475 (1971/1974), Syntex Inc., Erf.: P. Crabbe u. A. Guzmán; C. A. **83**, 131200 (1975).

Tab. 9: Alkoxy-chlor-methane aus Alkoholen, Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff

R-OH R	Lösungsmittel	$\text{RO}-\underset{\text{Cl}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{H}_2$	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (kPa)]	
③ primäre Alkohole						
CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Benzol	Chlor-(2-methyl-propyloxy)-methan		44-48	53-63 (7,1-8,4)	1
(CH ₂) ₃ -CH ₃	—	Chlor-(tetradecyloxy)-...				2
(CH ₂) ₄ -Cl	—	Chlor-(4-chlor-butyl-oxo)-...	47	70	5 (0,7)	3
(CH ₂) ₂ -N ₃	Benzol	(2-Azido-ethoxy)-chlor-...	72	—	(Zers.)	4
CH ₂ -CF ₃	1,2-Dimethoxy-ethan/ Petroether	Chlor-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-...	50	47-61	9-19 (1,2-2,5)	5
(CH ₂) ₂ -NO ₂	*, —	Chlor-(2-nitro-ethoxy)-...		72	0,1 (0,013)	6
(CH ₂) ₂ -Si(CH ₃) ₃	—	Chlor-(2-trimethylsilyl-ethoxy)-...	90	57-59	8 (1,1)	7,8
CH ₂ -C≡C-CH ₂ -Cl	1,4-Dichlor-2-butin	Chlor-(4-chlor-2-butyl-oxo)-...	48	122-123	20 (2,7)	9
CH ₂ -C≡C-Si(CH ₃) ₃	—	Chlor-(3-trimethylsilyl-2-propyl-oxo)-...	51	62-63	7 (0,9)	10
CH ₂ -C ₆ H ₅	—	Benzyl-oxo-chlor-...	83	70-71	3 (0,4)	11
(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅	—	Chlor-(3-phenyl-propyl-oxo)-...	89	122,5-123,5	9 (1,2)	12
CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	Dichlormethan	Chlor-(2,2-dimethyl-3-phenyl-propyl-oxo)-...	48	133-135	1 (0,13)	13
(CH ₂) ₂ -O- 	Benzol	Chlor-[2-(4-nitro-phenoxy)-ethoxy]-...	73			14
			72	(Schmp.: 116-117°)		15

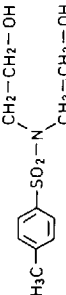
¹ US.P. 3927070 (1972/1975), Erf.: K. Szabo; C.A. 84, 164507 (1976).² J. Szymanowski u. D. Biniakiewicz, Roczn. Chem. 50, 215 (1976); C.A. 85, 21740 (1976).³ G. A. Olah, D. A. Blal, S. H. Yu u. J. A. Olah, Synthesis 1974, 560.⁴ K. E. Kim u. H. G. Adolph, Synthesis 1987, 1029.⁵ US.P. 3420840 (1960/1969), J. P. Stevens and Co., Erf.: G. Tesoro u. R. N. Ring; C.A. 70, 96630 (1969).⁶ DE.P. 2462559 (1974/1977), Union Carbide Corp., Erf.: J. A. Durden u. A. P. Kurtz; C.A. 88, 37779 (1978).⁷ M. E. Sitzmann u. H. G. Adolph, Synthetic Commun. 20, 3303 (1990).⁸ S. G. Pyne, M. J. Hensel u. P. L. Fuchs, J. Am. Chem. Soc. 104, 5719 (1982).⁹ B. H. Lipshutz u. J. L. Pegg, Tetrahedron Lett. 1980, 3343.⁹ I. A. Shikhiev, V. V. Kas'yanov, E. A. Akhundov, V. M. Shiraliev u. S. R. Yuzbasheva, Zh. Obshch. Khim. 41, 1100 (1971); engl.: 1104.¹⁰ I. A. Shikhiev, V. A. Ibragimov u. S. F. Karaev, Zh. Obshch. Khim. 41, 620 (1971); engl.: 617.¹¹ D. S. Connor, G. W. Klein u. G. N. Taylor, Org. Synth. 52, 16 (1972); s. a. Org. Synth. Coll. Vol. VI, 101 (1988).¹² A. Rieche u. H. Gross, Chem. Ber. 95, 91 (1962).¹³ C. D. Bedford, R. N. Harris, R. A. Howd, A. Miller, H. W. Nolen u. R. A. Kenley, J. Med. Chem. 27, 1431 (1984).¹⁴ H. Böhm u. V. Hitzel, Justus Liebig's Ann. Chem. 734, 187 (1970).¹⁵ S. Mamedov u. Kh. M. Alieva, Zh. Org. Khim. 3, 1462 (1967); engl.: 1421.

Tab. 9 (1. Forts.)

R-OH R	Lösungsmittel	RO-C ₆ H ₄ Cl	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (kPa)]	
(CH ₃) ₂ -O-CO-C ₆ H ₅ (CH ₃) ₂ -O-CO-C ₂ H ₅ 	1,2-Dichlor-ethan Dichlormethan 1,2-Dichlor-ethan	(2-Benzoyloxy-ethyl)-chlor-methan Chlor-(2-propanoyloxy-ethoxy)-... Chlor-[2-(2-phthalimido-ethoxy)-ethoxy]-...	89 60 100	- - -	- - -	1,2 3 4
① sekundäre Alkohole CH(C ₂ H ₅) ₂ CH(C ₂ H ₅) ₂ -Cl CH(CH ₃) ₂ -C(CH ₃) ₃ CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ -NO ₂ -CH-CH ₂ -O-C ₆ H ₅ CH ₂ -O-CH ₂ -C ₆ H ₅ CH(CH ₃) ₂ -C≡CH -C ₆ H ₁₁ 	b, - CH ₂ Cl ₂ Toluol	Chlor-(1-ethyl-propyloxy)-... Chlor-[1-(3-chlor-propyl)-hexyloxy]-... Chlor-(1,2,2-trimethyl-propyloxy)-... Chlor-(1-methyl-2-nitro-ethoxy)-... [1-(Benzoyloxy-methyl)-2-butyloxy-ethoxy]-chlor-... Chlor-(1-methyl-2-propyloxy)-... Chlor-cyclohexyloxy-... Chlor-(2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyloxy)-...	86 31 33 70 64	51 140-143 90-91 - (Zers.) 36-39 75 78-82 [α] _D ²³ : -177,1	15-20 (2-2,7) 14 (1,9) 95 (12,7) - - 32 (4,3) 2 (0,27) 0,5 (0,07)	5 6 7 8 9 10 11 12

- ¹ A. C. Schroeder, R. G. Hughes u. A. Bloch, J. Med. Chem. **24**, 1078 (1981).
² DE.P. 2 539 963 (1974/1976), The Wellcome Foundation Ltd., Erf.: H. J. Schaeffer; C. A. **84**, 180 300 (1976).
³ DE.P. 2 708 827 (1976/1977), The Wellcome Foundation Ltd., Erf.: H. J. Schaeffer; C. A. **88**, 6941 (1978).
⁴ J. L. Kelley, M. P. Krochmal u. H. J. Schaeffer, J. Med. Chem. **24**, 1528 (1981).
⁵ US.P. 3 927 070 (1972/1975), Erf.: K. Szabo; C. A. **84**, 164 507 (1976).
⁶ US.P. 3 991 087 (1975/1976), Merck & Co., Erf.: E. J. Crague u. J. B. Bicking; C. A. **86**, 120 871 (1977).
⁷ C. D. Bedford, R. N. Harris, R. A. Howd, A. Miller, H. W. Nolen u. R. A. Kenley, J. Med. Chem. **27**, 1431 (1984).
⁸ DE.P. 2 462 559 (1974/1977), Union Carbide Corp., Erf.: J. A. Durden u. A. P. Kurtz; C. A. **88**, 37 779 (1978).
⁹ EP. 145 207 (1983/1985), Warner-Lambert Co., Erf.: J. C. Sircav, C. F. Schwender u. M. J. Sato; C. A. **103**, 160 806 (1985).
¹⁰ DE.P. 2 739 444 (1977/1979), American Cyanamid Co., Erf.: B. Cross; C. A. **91**, 193 022 (1979).
¹¹ EP. 121 489 (1983/1984), Societe Cortial S.A., Erf.: M.-H. Creuzet, C. Fenou, F. Guichard, J. Mosser, G. Prat u. H. Pontagnier; C. A. **102**, 78 724 (1985).
¹² K. A. Andrianov, A. A. Mamedov, L. M. Volkova u. E. I. Klabinovskii, Izv. Akad. Nauk SSSR **10**, 2305 (1969); engl.: 2154.
S. Shatzmiller, B.-Z. Dolitzky u. E. Behar, Justus Liebigs Ann. Chem. **1991**, 375.

Tab. 9 (2. Forts.)

R-OH R	Lösungsmittel	R-O- $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (kPa)]	
CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅ CH(CH ₂ -N ₃)-CH ₂ -O-CO-CH ₃	CH ₂ Cl ₂	Chlor-(1-methyl-4-phenyl-propyloxy)-methan [1-Acetoxy-2-(azidomethyl)-ethoxy]- chlor-...	90	81-84 (Zers.)	0,22 (0,03)	1 2
© tertiäre Alkohole C(CH ₃) ₂ -C≡CH	CH ₂ Cl ₂	Chlor-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy)-...	53 32	54-58	37-40 (4,9-5,3)	3 4
① mehrwertige Alkohole HO-(CH ₂) ₂ -OH HO-(CH ₂) ₄ -OH  HO-CH ₂ -CH-CH ₂ -OH OH	CHCl ₃	1,2-Bis-[chlor-methoxy]-ethan 1,4-Bis-[chlor-methoxy]-butan 4-Methyl-benzolsulfonsäure-(bis- [2-(chlor-methoxy)-ethyl]-amid) 1,2,3-Tris-[chlor-methoxy]-propan	47 54 98	96 110 (Schmp.: 30°)	15 (2) 9 (1,2)	5 6 7
			45	168-170	18 (2,4)	8

* unter Verwendung von Calciumchlorid als wasserbindendes Mittel

b unter Verwendung von 1,3,5-Trioxan

¹ A. Rieche u. H. Gross, Chem. Ber. **95**, 91 (1962).² DE.P. 3 627 024 (1985/1987), Hoechst AG, Erf.: E. Winkelmann, H. Rolly u. I. Winkler; C.A. **106**, 213 651 (1987).³ DE.P. 2 739 444 (1977/1979), American Cyanamid Co., Erf.: B. Gross; C.A. **91**, 193 022 (1979).⁴ US.P. 3 867 429 (1973/1975), American Cyanamid Co., Erf.: B. Gross u. C. P. Grasso; C.A. **83**, 9572 (1975).⁵ Yu. V. Pokonova u. A. A. Petrov., Dokl. Akad. Nauk. Azerb. SSR **23**, 11 (1967); C.A. **68**, 87 650 (1968).⁶ G. A. Olah, D. A. Blal, S. H. Yu u. J. A. Olah, Synthesis **1974**, 560.⁷ E. Graf u. J.-M. Lehn, Helv. Chim. Acta **64**, 1040 (1981).⁸ US.P. 4 209 468 (1978/1980), Procter & Gamble Co., Erf.: J. I. Shulman; C.A. **93**, 239 644 (1980).

Da bei der Verwendung von überschüssigem Formaldehyd **carcinogener Bis-[chlormethyl]-ether** als Nebenprodukt gebildet wird, wird hier keine weitere Arbeitsvorschrift wiedergegeben, sondern auf die Vorschriften der älteren Bände (Bd. V/3, S. 841 und S. 868 sowie Bd. VI/3, S. 125) sowie auf die Möglichkeit verwiesen, mit äquimolarem oder unterschüssigem Formaldehyd zu arbeiten (s. o.). In der Tab. 10 (S. 48 ff.) werden Beispiele angeführt, aus denen die Anwendungsbreite der Chlormethylierung mit Paraformaldehyd/Chlorwasserstoff entnommen werden kann.

Zur Vermeidung von Racemisierung bei der Chlormethylierung chiraler Alkohole ist es wichtig, die Umsetzung mit Formaldehyd und Chlorwasserstoff bei möglichst tiefen Temperaturen; z. B. -5° bei der Chlormethylierung von Menthol, durchzuführen¹.

Bei der Verwendung von Bromwasserstoff werden in der gleichen Weise Alkoxy-brommethane erhalten^{2,3}.

Anstelle von gasförmigem Chlorwasserstoff kann auch Chlorwasserstoff auf Kieselgel absorbiert – ein Festkörper, der bei 20° in verschlossenem Gefäß ohne besondere Vorsichtsmaßnahme aufbewahrt werden kann, – eingesetzt werden.

Chlor-(2-chlor-ethoxy)-methan^{4,5}

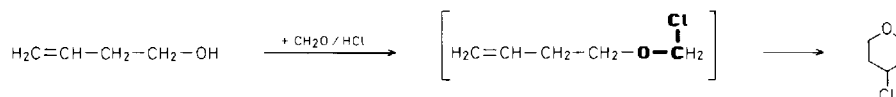
Chlorwasserstoff/Kieselgel: Eine Suspension von 100 g Kieselgel (Merck 0,037–0,06 mm) in 700 ml konz. Salzsäure wird 5 h unter Rückflußkühlung gekocht. Das Produkt wird abgesaugt und im Exsiccator getrocknet.

Chlor-(2-chlor-ethoxy)-methan: (Vorsicht! Möglicherweise entsteht carcinogener Bis-[chlormethyl]-ether!) Zu 10 g Chlorwasserstoff/Kieselgel wird eine Lösung von 0,8 g (10 mmol) 2-Chlor-ethanol und 0,9 g (10 mmol) 1,3,5-Trioxan in 30 ml Chloroform gegeben. Nach 24 h bei 25° wird abfiltriert und 3mal mit 15 ml Chloroform gewaschen. Die vereinigten organ. Phasen werden eingengt; Ausbeute: 1,38 g (95%).

Weitere, weniger gebräuchliche Chlorwasserstoff-Substitute sind Aluminiumchlorid⁶, Phosphor(V)-chlorid⁷, Chlorsulfonsäure⁸ und Thionylchlorid (s. Bd. V/3, S. 868).

Chlor-trimethyl-silan kann gleichzeitig als Lösungsmittel und als Chlorwasserstoff-Quelle eingesetzt werden⁹.

Während Allyloxy-halogen- und (2-Butenyloxy)-halogen-methane aus Allylalkohol bzw. 1-Hydroxy-2-buten mit Formaldehyd und Halogenwasserstoff erhalten werden können¹⁰, ist (*3-Butenyloxy*)-chlor-methan nicht stabil und cyclisiert spontan zu *4-Chlor-tetrahydropyran* (50%)¹¹:



Weitere mögliche, wenig benutzte Edukte für Alkoxy-chlor-methane sind Ether, die leicht gespalten werden können, wie z. B. Tetrahydrofuran, das mit Formaldehyd und Chlor- oder Bromwasserstoff *Chlor-(4-chlor-butyloxy)-methan* (59%) bzw. *Brom-(4-brom-butyloxy)-methan* (73%) bildet¹²:



Olefine, wie z. B. Propen, können mit Chlorwasserstoff und Formalin neben anderen Produkten in mäßigen Ausbeuten Chlor-(3-chlor-alkoxy)-methane bilden¹¹; z. B.:

¹ S. Shatzmiller, B.-Z. Dolitzky u. E. Bahar, Justus Liebigs Ann. Chem. **1991**, 375.

² G. A. Olah, D. A. Blal, S. H. Yu u. J. A. Olah, Synthesis **1974**, 560.

³ H. W. Lucien u. C. T. Mason, J. Am. Chem. Soc. **71**, 258 (1949).

⁴ G. H. Hakimelahi, M. Zarrinehazad, A. A. Jarrahpour u. H. Sharghi, Helv. Chim. Acta **70**, 219 (1987).

⁵ s. a. C. A. Ogle, T. E. Wilson u. J. A. Stowe, Synthesis **1990**, 495.

⁶ K. E. Kim u. H. G. Adolph, Synthesis **1987**, 1029.

⁷ J.P.P. 8165838 (1979/1981), Kuraray Co., C. A. **95**, 149932 (1981).

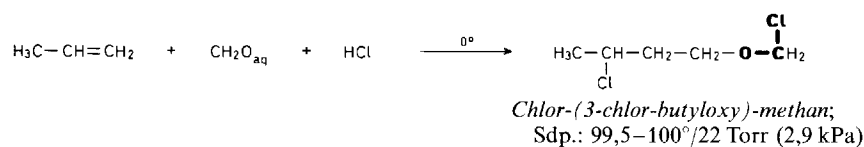
⁸ DE.P. 1940185 (1968/1970), Lenning Chemicals Ltd., Erf.: A. Stock u. A. W. Baxter; C. A. **72**, 89773 (1970).

⁹ A. Shipov, I. A. Savost'yanova u. Yu. I. Bankov, Zh. Obshch. Khim. **59**, 1204 (1989).

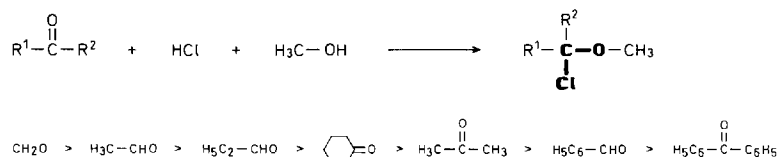
¹⁰ R. Golse u. A. Liermain, Bull. Trav. Soc. Pharm. Bordeaux **87**, 42 (1949); C. A. **46**, 7991 (1952).

¹¹ P. R. Stapp, J. Org. Chem. **34**, 479 (1969).

¹² B. F. Pishnamzade u. N. N. Nabiev, Azerb. Kim. Zh. **1973**, 43; C. A. **80**, 120652 (1974).



Neben den bisher besprochenen Hydrat-bildenden Aldehyden und Formaldehyd können auch weniger Carbonyl-aktive Aldehyde und Ketone mit Alkoholen und Halogenwasserstoff zu Hal/OR-Acetalen umgesetzt werden (s. a. Bd. VII/1, S. 441), wobei im Falle des Methanols und Chlorwasserstoffs folgende Abstufung in der Bildungstendenz beobachtet wird¹:



Die labilen Reaktionsprodukte von Cyclohexanon, Aceton sowie Benzaldehyd lassen sich nur bei tiefen Temperaturen und unter Verzicht auf destillative Aufarbeitung als Rohprodukte isolieren, Benzophenon reagiert auch unter diesen Bedingungen nicht.

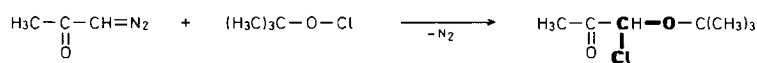
1-Chlor-1-methoxy-propan ($\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}^2 = \text{H}$)¹: Ein äquimolares Gemisch von Propanal und Methanol wird bei -30° mit Chlorwasserstoff gesättigt. Das Reaktionsprodukt kann von der sich unten abscheidenden konz. wäßr. Salzsäure leicht abgetrennt und destilliert werden; nach Trocknen über Calciumchlorid; Ausbeute: 70%; Sdp.: 93°/710 Torr (94,7 kPa).

Chlor-methoxy-phenyl-methan ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2 = \text{H}$)¹: Unter Feuchtigkeitsausschluß leitet man bei -60° in eine Lösung von 26 ml (0,26 mol) Benzaldehyd und 10 ml (0,25 mol) Methanol in 30 ml Ethylchlorid unter Zusatz von 25 g wasserfreiem Natriumsulfat 30–40 min Chlorwasserstoff ein und rührt gleichzeitig kräftig. Nach mehrstündigem Stehenlassen bei -60° dekantiert man von Natriumsulfat und dampft i. Hochvak. überschüssigen Chlorwasserstoff sowie Ethylchlorid ab; Ausbeute: 22–24 g (54–59%).

Weitere Beispiele sind Gegenstand der Tab. 11 (S. 53). Bei hochfluorierten Alkoholen, wie z. B. 2,2,3,3-Tetrafluor-propanol, sind Reaktionstemperaturen von $5-10^\circ$ für die Umsetzung mit Paraldehyd zu *1-Chlor-1-(2,2,3,3-tetrafluor-propyloxy)-ethan* (81%) möglich². Werden anstelle von Chlorwasserstoff Lewis-Säuren wie Bortrichlorid³ oder Thionylchlorid⁴ mit dem Alkohol und dem Aldehyd umgesetzt, so entstehen in einer Nebenreaktion die Borsäure- bzw. Schwefligsäure-ester. Dennoch lassen sich mit Thionylchlorid gute Ausbeuten an Cl/OR-Acetalen erzielen⁴ (Arbeitsvorschrift s. Bd. V/3, S. 868).

1.1.2.2.2. aus Diazo-ketonen und -carbonsäure-estern

α -Diazo-carbonyl-Verbindungen reagieren mit tert.-Butyl-hypochlorit oder Sulfurylchlorid und Ethern unter Stickstoff-Abspaltung in mäßigen bis guten Ausbeuten zu α -Alkoxy- α -chlor-carbonyl-Verbindungen; z. B.:



¹ F. Klages, H. Träger u. E. Mühlbauer, Chem. Ber. **92**, 1818 (1959).

² EP. 320 981 (1987/1989), Daikin Industries Ltd., Erf.: N. Tomihashi, M. Yamana u. T. Araki; C. A. **112**, 36 694 (1990).

³ D. K. Black u. S. R. Landor, J. Chem. Soc. **1965**, 5225.

⁴ H. Baganz u. L. Domaschke, Chem. Ber. **91**, 2405 (1958).

Tab. 10/11: 1-Alkoxy-1-halogen-alkane aus Aldehyden, Alkoholen und Chlor- bzw. Bromwasserstoff

Aldehyd	Alkohol	Lösungsmittel	Reaktions- temp. [°C]	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
						[°C]	[Torr (kPa)]	
H ₃ C-CHO	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HC} \equiv \text{C}-\text{CH}-\text{OH} \end{array}$	CH ₂ Cl	-25 bis -10	<i>l</i> -Chlor-(1-methyl-2-propinyloxy)-ethan	56	68-70	111-115 (14,8-15,3)	1
	(H ₃ C ₂) ₂ Si-C≡C-CH ₂ -OH		-10	<i>l</i> -Chlor-1-(3-triethylsilyl-2-propinyloxy)-ethan	62	87-88	2 (0,27)	2
	H ₃ C ₆ -CO-O-CH ₂ -CH ₂ -OH	CH ₂ Cl	0	<i>l</i> -(2-Benzoyloxy-ethoxy)- <i>l</i> -chlor-ethan		-	-	3
	H ₃ C ₆ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -OH	Cl-H ₂ C-CH ₂ -Cl	0	<i>l</i> -(2-Benzoyloxy-ethoxy)- <i>l</i> -chlor-ethan		-	-	4
H ₃ C ₃ -CHO	(H ₃ C) ₃ -C-O-O-CH ₂ -CH ₂ -OH	CHCl ₃	-5 bis 0	<i>l</i> -Chlor-1-(2- <i>tert</i> -butylperoxy-ethoxy)- <i>n</i> -butan	81	70-71	3 (0,4)	5
(H ₃ C) ₂ CH-CHO	H ₃ C-OH	-	0	<i>l</i> -Chlor-1-methoxy-2-methylpropan	62	71-73	750 (100)	6
H ₂ C=CH-CHO	H ₃ C-OH	-	0	1,3-Dichlor-1-methoxypropan	58	46-52	20 (2,7)	7
			-15	1,3-Dibrom-1-methoxypropan	60	75	15 (2,0)	8
					75	47	12 (1,6)	9
OHC-CHO	H ₃ C-OH	CH ₂ Cl ₂	0	1,2-Dibrom-1,2-dimethoxyethan	87	-	-	10
	H ₃ C ₂ -OH	CH ₂ Cl ₂	0	1,2-Dibrom-1,2-diethoxyethan	75	-	-	11

¹ US P. 3867429 (1973/1975), American Cyanamid Co., Erf.: B. Gross u. C. P. Grasso; C. A. **83**, 9572 (1975).

² I. A. Shikhiyev, Ya. F. Nasirov, R. M. Mustafayev u. M. I. Shikhiyeva, Zh. Obshch. Khim., **42**, 2026 (1972); engl.: 2023.

³ S.-H. Chu, Z.-H. Chen, Z.-Y. Weng, E. C. Rowe, E. Chu u. M.-Y. Wang Chu, J. Heterocycl. Chem., **23**, 1651 (1986).

⁴ M. Yokayama, S. Watanabe u. T. Seki, Synthesis **1988**, 879.

⁵ A. I. Rukhimov u. O. S. Bogdanova, Zh. Org. Khim., **19**, 37 (1983); engl.: 32.

⁶ H. Böhm u. H. Bentler, Chem. Ber., **89**, 1468 (1956).

⁷ EP 49144 (1980/1982), Beecham Group LTD, Erf.: M. R. Harnden, S. Balley u. C. T. Shanks; C. A. **97**, 72384 (1982).

⁸ R. Pineau, J. Recherches Centr. Natl. Recherche Sci., Labs. Bellevue **1951**, 292; C. A. **46**, 416 (1952).

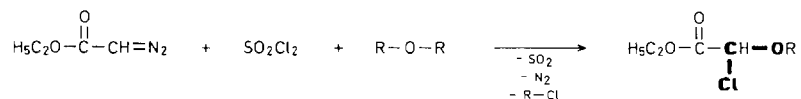
⁹ J. Salain, J. Marjuerie u. B. Karkour, J. Org. Chem., **55**, 4276 (1990).

¹⁰ C. N. Skold, Synth. Commun., **6**, 119 (1976).

¹¹ L. Brandsma, E. Harryvan u. J. F. Arens, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **87**, 1238 (1968).

1-tert.-Butyloxy-1-chlor-2-oxo-propan¹: Zu einer Lösung von 20 mmol Diazo-aceton in 10 ml Dichlormethan wird bei -10° unter Rühren eine Lösung von 2,17 g (20 mmol) tert.-Butyl-hypochlorit in 10 ml Dichlormethan innerhalb 15 min getropft. Dann wird 1 h bei 20° gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 0,75 g (23%); Sdp.: $60-70^{\circ}/20$ Torr (2,7 kPa).



Günstiger ist bei den Diazo-carbonsäure-estern die Arbeitsweise mit Sulfuryl-chlorid und Ethern:



Alkoxy-chlor-essigsäure-ethylester; allgemeine Arbeitsvorschrift²: Unter Stickstoff werden zu einer Lösung von 50 mmol Diazo-essigsäure-ethylester in 100 ml Ether und 20 ml Dichlormethan bei 0° im Dunklen 6,75 g (50 mmol) frisch destilliertes Sulfurylchlorid als Lösung in 25 ml Dichlormethan getropft. Bei Beendigung der Zugabe verblaßt die gelbe Farbe der Diazo-Verbindung. Es wird 1 h bei 20° gerührt, dann wird das Lösungsmittel und überschüssiger Ether i. Vak. abgezogen und der Rückstand i. Vak. fraktioniert.

Die Verbindungen sind sehr Hydrolyse-empfindlich.

Auf diese Weise werden u. a. erhalten:

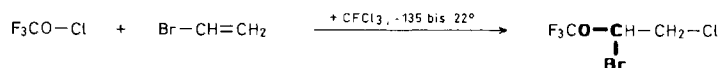
Ether	...-essigsäure-ethylester	[%]	Sdp.	
			[$^{\circ}\text{C}$]	[Torr (kPa)]
$(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{O}$	Chlor-ethoxy-...	75	59	2 (0,27)
	Chlor-(2-chlor-ethoxy)-...	67	87	2 (0,27)
$(\text{H}_3\text{CO})_2\text{CH}_2$	Chlor-methoxy-...	50	67	12 (1,6)
	Chlor-[2-(2-chlor-ethoxy)-ethoxy]-...	74	113	0,5 (0,067)

1.1.2.3. aus En-X-Verbindungen

1.1.2.3.1. aus En-halogen-Verbindungen

1.1.2.3.1.1. mit Hypohalogeniden

In Untersuchungen, bei denen mechanistische Aspekte im Vordergrund des Interesses standen, wurde gezeigt, daß Methyl-hypochlorit in Gegenwart von Lewis-Säuren³ und Trifluormethyl-hypochlorit oder -hypofluorit ohne Katalyse an En-halogen-Verbindungen addieren können⁴. Dabei entstehen u. a. Hal/OR-Acetale, z. B. 1-Brom-2-chlor-1-trifluormethoxy-ethan bei der Addition von Trifluormethyl-hypochlorit an Brom-ethen.



Auch bei der Chlorierung von En-halogen-Verbindungen in Gegenwart von Oxiranen können Hal/OR-Acetale entstehen⁵.

¹ B. Zwanenburg, W. Middelbos, G. J. K. Hemke u. J. Strating, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **90**, 429 (1971).

² W. Middelbos, B. Zwanenburg u. J. Strating, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **90**, 435 (1971).

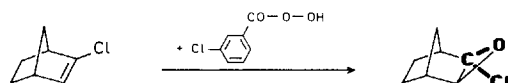
³ V. L. Heasley, R. K. Gipe, J. L. Martin, H. C. Wiese, M. L. Oakes, D. F. Shellhammer, G. E. Heasley u. B. L. Robinson, J. Org. Chem. **48**, 3195 (1983).

⁴ K. K. Johri u. D. D. DesMarteau, J. Org. Chem. **48**, 242 (1983).

⁵ F. Ch. Aliev u. G. Kh. Mamedov, Azerb. Khim. Zh. **1986**, 93; C. A. **109**, 6057 (1988).

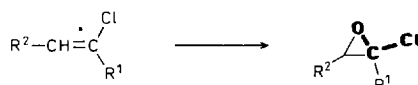
1.1.2.3.1.2. durch Epoxidierung

2-Chlor-oxirane werden bei der Umsetzung von 1-Chlor-alkenen mit 3-Chlor-perbenzoesäure erhalten¹. Die Epoxidierung ist neben der Cyclisierung von 1,1-Dihalogen-1-hydroxy-alkanen (s.S. 28) und der Reaktion von Carbonyl-Verbindungen mit geminalen Dihalogen-alkanen und starken Basen (s.S. 67) die einzige praktikable Methode zur Herstellung der bei 20° i. allg. nicht lange haltbaren 2-Chlor-oxirane². Die Epoxidierung wird normalerweise in Dichlormethan bei 20–40° durchgeführt. Zur Aufarbeitung wird von der ausgefallenen 3-Chlor-benzoesäure abfiltriert und das Filtrat mit Natriumhydrogensulfit- und anschließend mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen.

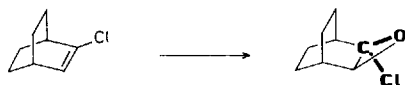
2-Chlor-3-oxa-tricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan³:

Eine Lösung von 40,0 g (0,311 mol) 2-Chlor-bicyclo[2.2.1]hept-2-en in 25 ml Dichlormethan wird 10 h mit einer Lösung von 72 g 3-Chlor-perbenzoesäure (Gehalt mindestens 82%) in 700 ml Dichlormethan umgesetzt. Bei der Aufarbeitung wird zunächst über eine kurze Kolonne i. Vak. destilliert und das Rohprodukt (34,9 g) mit einer Halb-Micro-Drehband-Kolonne weiter gereinigt; Ausbeute: 29,4 g (65%); Sdp.: 52,2–53,4°/5,1–5,2 Torr (0,68–0,69 kPa).

Auf die gleiche Weise wird das optisch aktive (+)-(1*R*,3*R*)-2-Chlor-3-oxa-tricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan hergestellt⁴. Analog werden u.a. erhalten:



R ¹	R ²	...-oxiran	[%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (kPa)]	
H	C(CH ₃) ₃	2-tert.-Butyl-2-chlor-...	31 60	68–69 44–45	80 (10,7) 23 (3,1)	5 6
		(Schmp.: 22°)				
	CH(Cl)–CH ₃	2-Chlor-2-(1-chlor-ethyl)-...	47	–	–	7
C(CH ₃) ₃	CH ₃	3-tert.-Butyl-2-chlor-2-methyl-... (Z)	–	–		8



2-Chlor-3-oxa-tricyclo[3.2.2.0^{2,4}]nonan⁹;
60%; Schmp.: 47–48°

¹ S. A. Kline, J. J. Solomon u. B. L. Van Dauren, J. Org. Chem. **43**, 3596 (1978).

² J. Gasteiger u. C. Herzig, J. Chem. Res. (S) **1981**, 113; J. Chem. Res. (M) **1981**, 1101.

³ R. N. Mc.Donald u. T. E. Tabor, J. Org. Chem. **33**, 2934 (1968).

⁴ R. N. Mc.Donald u. R. N. Steppel, J. Am. Chem. S.

⁵ J. Leroy, J. Bensoam, M. Humiliere, C. Wakselman u. F. Mathey, Tetrahedron **36**, 1931 (1980).

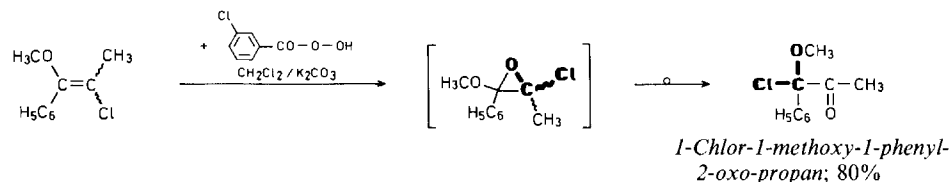
⁶ K. Griesbaum, H. Keul, R. Kibar, B. Pfeffer u. M. Spraul, Chem. Ber. **114**, 1858 (1981).

⁷ K. Griesbaum, G. O. Lie u. E. Raupp, Chem. Ber. **114**, 3273 (1981).

⁸ H. Keul, B. Pfeffer u. K. Griesbaum, Chem. Ber. **117**, 2193 (1984).

⁹ R. N. Mc. Donald u. R. N. Steppel, J. Org. Chem. **35**, 1250 (1970).

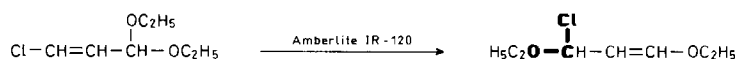
Bei der thermischen Isomerisierung von 2-Halogen-oxiranen entstehen α -Halogen-carbonyl-Verbindungen^{1,2}. Wird ein β -Halogen-enol-ether epoxidiert, so entsteht bei der Umlagerung ein neues Hal/OR-Acetal; z. B.³:



Weitere Reagentien zur Epoxidierung sind Chrom(VI)-oxid in wäbr. Essigsäure⁴ oder molekularer Sauerstoff⁵. Bei der Reaktion mit Sauerstoff entstehen auch aus reinen *cis*- oder *trans*-Olefinen *cis/trans*-Gemische der Oxirane.

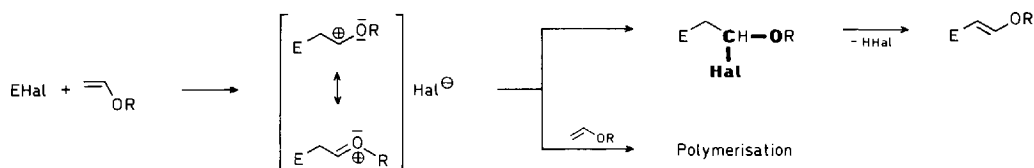
1.1.2.3.1.3. aus 3-Halogen-acrolein-O,O-acetalen durch Umlagerung

3-Halogen-acrolein-O,O-acetale lagern sich thermisch zu ungesättigten Hal/OR-Acetalen um. Am Beispiel des 1-Chlor-3,3-diethoxy-propens wurde gezeigt, daß die Reaktion durch Säuren katalysiert wird, die jedoch auch die Verharzung des Reaktionsgemisches fördern. Mit sauren Ionenaustauschern, die im Verlaufe der Reaktion mehrfach erneuert werden müssen, ist die Umlagerung zu 3-Chlor-1,3-diethoxy-propen innerhalb 7 d bei 20°C vollständig abgelaufen [50%; Sdp.: 70–72°/4 Torr (0,53 kPa)]⁶:



1.1.2.3.2. aus En-ol-ethern durch Addition

Die elektrophile Addition von Halogeniden an Enol-ether führt normalerweise zu Hal/OR-Acetalen, da die Orientierung des Angriffs durch den Carbenium-Ion-stabilisierenden Effekt des Alkoxy-Substituenten eindeutig ist.



Die Additionen verlaufen i. a. bereits bei Temperaturen um den Gefrierpunkt unter beträchtlicher Wärmeentwicklung ab. Höhere Temperaturen oder der Einsatz von Friedel-Crafts-Katalysatoren verbieten sich normalerweise wegen der Polymerisations-Neigung der Enol-ether. Zu beachten ist, daß die entstandenen Hal/OR-Acetale häufig bezüglich der Eliminierung von Halogenwasserstoff instabil sind, so daß die Additionsprodukte nicht in Reinsubstanz isoliert werden können.

¹ J. Gasteiger u. C. Herzig, J. Chem. Res. (S) **1981**, 113; J. Chem. Res. (M) **1981**, 1101.

² W. K. Anderson, J. C. Bottaro u. M. J. Halat, J. Pharm. Sci. **69**, 232 (1980).

³ N. DeKimpe, R. Verhé, L. DeBuyck u. N. Schamp, J. Org. Chem. **45**, 2803 (1980).

⁴ B. Schwemmer, W. P. Cochrane u. P. B. Polen, Science **169**, 1087 (1970).

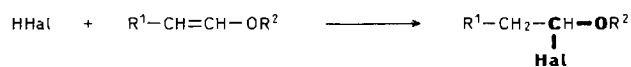
⁵ G. M. Shakhaznaryan, B. E. Bayatyan u. R. S. Avoyan, Arm. Khim. Zh. **39**, 49 (1986); C. A. **106**, 67014 (1987).

⁶ A. V. Stavrovskaya, T. V. Protopopova, R. Yu. Popova u. A. P. Skoldinov, Zh. Org. Khim. **4**, 1194 (1968); engl.: 1148.

Die radikalische Addition von Polyhalogen-alkanen und die Addition einiger Kohlenstoff-Elektrophile ist auf S. 70 beschrieben. Der praktische Nutzen der Additionen an Enol-ethern wird erheblich durch die Zugänglichkeit der Edukte beeinflusst.

1.1.2.3.2.1. von Halogenwasserstoff

Die Addition von Chlor- oder Bromwasserstoff an Enol-ether (s. Bd. V/3, S. 821) wird i. a. bei Temperaturen um 0° in Lösungsmitteln wie Ether, Tetrachlormethan oder Xylol durchgeführt, obwohl auch Arbeitsvorschriften ohne Lösungsmittel, insbesondere bei den stabileren 1-Halogen-1-phenoxy-alkanen, beschrieben sind. Häufig wird Chlor- oder Bromwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet, auch wenn in einigen Fällen überschüssiger Halogenwasserstoff zur Verharzung führt¹ und besser ein geringer Unterschuß² verwendet wird.



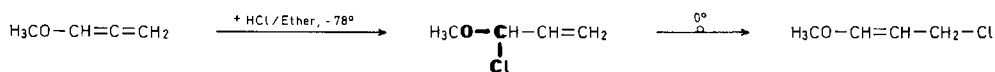
1-Chlor-1-methoxy-ethan ($\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$)³: 200 ml Xylol werden mit einer Spatelspitze Hydrochinon versetzt, auf -20 bis -30° abgekühlt und 290 g (5 mol) Methoxy-ethen einkondensiert. Anschließend werden bei -30° 183 g (5 mol) Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach der Erwärmung auf 20° kann die Lösung für weitere Umsetzungen verwendet werden.

2-Chlor-tetrahydrofuran ($\text{R}^1\text{-R}^2 = \text{CH}_2\text{-CH}_2$)⁴: Chlorwasserstoff wird bei 0° in eine Lösung von 25,0 g (0,36 mol) 2,3-Dihydro-furan in 80 ml absol. Ether eingeleitet, bis nichts mehr absorbiert wird. Dann wird i. Vak. eingeeengt und destilliert; Ausbeute: 26,1 g (68%); Sdp.: $36\text{--}37^\circ/16\text{--}17$ Torr (2,1–2,3 kPa).

1-Brom-1-phenoxy-ethan ($\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$)⁵: Bromwasserstoff wird unter gutem Rühren bei 0° innerhalb 4 h in 35,9 g (0,3 mol) Phenoxy-ethen bis zur Sättigung eingeleitet (Gewichtszunahme 23,4 g). Dann wird i. Vak. destilliert; Ausbeute: 57 g (95%); Sdp.: $87\text{--}89^\circ/7$ Torr (0,9 kPa).

Weitere Beispiele der Addition von Halogenwasserstoff an Enol-ether sind in Tab. 12 (S. 59) angeführt.

Chlorwasserstoff kann bei -78° an Methoxy-allen addiert werden, jedoch ist das erhaltene 3-Chlor-3-methoxy-propen nicht stabil und lagert sich bereits bei 0° in 3-Chlor-1-methoxy-propen um⁶:



1.1.2.3.2.2. von Halogenen

Bei der Addition von Halogenen an En-ol-ether (s. Bd. VI/3, S. 130) lassen sich gute Ausbeuten an 1-Alkoxy-1,2-dihalogen-alkanen erzielen, wenn Neben- und Folgereaktionen, wie die Polymerisation oder die Eliminierung von Halogenwasserstoff, durch tiefe Reaktionstemperaturen eingeschränkt werden. So beträgt die Ausbeute bei der Chlorierung von 4,5-Dihydro-2-methyl-furan 75% bei -58 bis -78° , 50% bei -20° und 32% 2,3-Dichlor-2-methyl-tetrahydrofuran bei $+20^\circ$ ⁷.

¹ Yu. I. Tarnopol'skii, M. M. Tarnopol'skaya u. V. N. Belov, Zh. Org. Khim. **1**, 938 (1965); engl.: 943.

² C. D. Hurd u. R. D. Kimbrough, J. Am. Chem. Soc. **83**, 236 (1961).

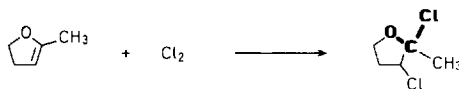
³ DE.P. 2943405 (1979/1981), BASF AG, Erf.: F.-F. Fricker, P. C. Thieme, A. Franke, H. Theobald, D. Lenke u. J. Gries; C.A. **95**, 62175 (1981).

⁴ T. Fuchigami, T. Sato u. T. Nonaka, J. Org. Chem. **51**, 366 (1986).

⁵ M. F. Shostakovskiy u. A. V. Bogdanova, J. Gen. Chem. USSR **20**, 1379 (1950).

⁶ U.S.P. 4393064 (1979/1983), Erf.: J. I. DeGraw u. F. M. Sirotnak; C.A. **99**, 146138 (1983).

⁷ T. E. Londergan, N. L. Hause u. W. R. Schmitz, J. Am. Chem. Soc. **75**, 4456 (1953).



2,3-Dichlor-2-methyl-tetrahydrofuran¹: In einem 3-/Kolben werden 2000 g Dichlormethan auf -78° abgekühlt. Nun werden innerhalb von ~ 2 h 504 g (6,0 mol) 2-Methyl-4,5-dihydro-furan und Chlor so zudosiert, daß der Enol-ether stets in einem geringen Überschuß vorliegt und die Innentemp. nicht über -58° steigt. Es wird 5 min nachgerührt, dann wird das Lösungsmittel bei 20–30 Torr (2,7–4,0 kPa) abdestilliert und der Rückstand über eine 18-cm-Vigreux-Kolonnen destilliert; Ausbeute: 691 g (75%); Sdp.: $55-65^{\circ}/7-15$ Torr (0,9–2,0 kPa); Vorlauf 15 g; Destillationsrückstand: 180 g. Die Verbindung wird bei 20° schnell dunkel, kann aber bei -20 bis -40° in festem Zustand mehrere Monate unzersetzt gelagert werden.

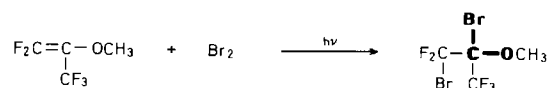
Enol-ether können auch mit (Dichlorjod)-benzol² oder mit Sulfurylchlorid³ chloriert werden.

Bromierungs-Reaktionen werden i. a. bei Temperaturen unter 0° durchgeführt, wobei ein Lösungsmittel zur Abfuhr der beträchtlichen Reaktionswärme nützlich, aber nicht unbedingt erforderlich ist⁴. Als Lösungsmittel sind Alkane, Halogen-alkane und Ether geeignet, während in Essigsäure und besonders in Alkohol Solvolys-Reaktionen der 1-Alkoxy-1,2-dihalogen-alkane zu erwarten sind⁵. Brom kann auch in Form des Brom-1,4-Dioxan-Komplexes eingesetzt werden⁶.

1,2-Dibrom-1-ethoxy-ethan⁷: Unter Kühlung mit Aceton/Trockeneis werden zu vorgelegten 90 g (1,25 mol) Ethoxy-ethen in 300 ml trockenem Dichlormethan innerhalb von 2 h 200 g (1,25 mol) Brom als Lösung in 150 ml trockenem Dichlormethan getropft. Man läßt innerhalb 12 h auf 20° kommen, engt am Rotationsverdampfer ein (Badtemp. bis 40°) und destilliert den klaren, dunkelgelben Rückstand; Ausbeute: 262 g (90%); Sdp.: $44-47^{\circ}/1,8$ Torr (0,24 kPa).

Bei Destillationstemperaturen um 100° zersetzen sich einige 1-Alkoxy-1,2-dibrom-alkane unter Bromwasserstoff-Abspaltung⁸. Viele 1,2-Dialkoxy-1,2-dibrom-ethane sind bereits bei 20° wenig stabile Verbindungen^{9,10}.

Wesentlich weniger reaktiv sind perfluorierte Enol-ether, die mit Brom und in einigen Fällen auch mit Chlor¹¹ erst unter Bestrahlung reagieren:



1,2-Dibrom-2-methoxy-pentafluor-propan¹²: Unter Bestrahlung mit einer Glühlampe werden zu 46 g (0,28 mol) 2-Methoxy-pentafluor-propen 16 ml (0,31 mol) Brom getropft. Wenn alles Brom absorbiert ist, wird mit Natrium-hydrogensulfit- und mit Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen und i. Vak. destilliert; Ausbeute: 55 g (61%); Sdp.: $57,5/53$ Torr (7,1 kPa).

¹ T. E. Londergan, N. L. Hause u. W. R. Schmitz, J. Am. Chem. Soc. **75**, 4456 (1953).

² E. Vilsmeier u. G. Adam, Justus Liebigs Ann. Chem. **757**, 181 (1972).

³ P. C. Bulmann-Page, S. V. Ley, J. A. Morton u. D. J. Williams, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1981**, 475.

⁴ US.P. 4404393 (1981/1983), American Cyanamid Co., Erf.: B. F. Middleton; C. A. **100**, 51357 (1984).

⁵ T. Okuyama, K. Kunugiza u. T. Fueno, Bull. Chem. Soc. Jpn. **47**, 1267 (1974).

⁶ L. A. Simonyan, E. A. Avetisyan, Z. V. Safronova u. N. P. Gambaryan, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1977**, 2061; engl.: 1906.

⁷ W. M. Stalick u. A. Khorrami, Org. Prep. Procced. Int. **17**, 410 (1985).

⁸ R. Paul, Bull. Soc. Chim. Fr. **1934**, 1397.

⁹ A. Bou, M. A. Pericas u. F. Serratos, Tetrahedron **37**, 1441 (1981).

¹⁰ S. M. McElvain u. C. H. Stammer, J. Am. Chem. Soc. **75**, 2154 (1953).

¹¹ L. G. Anello, E. K. Price u. R. F. Sweeney, J. Org. Chem. **33**, 2692 (1968).




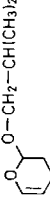
¹² US.P. 3962460 (1974/1976), Airco Inc., Erf.: L. S. Croix u. A. J. Szur; C. A. **85**, 142632 (1976).

Tab. 12: 1-Alkoxy-1-halogen-alkane durch Addition von Halogenwasserstoff an Enol-ether

Edukt	HX	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Lite- ratur
					[°C]	[Torr (kPa)]	
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	HCl	0°	1-Chlor-1-ethoxy-ethan	96	92–95	14 (1,9)	1
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$	HBr	–10–0°	1-Brom-1-(2-chlor-ethoxy)-ethan	56	71–72	32–34	2
$\text{Cl}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	HCl	35°	1-Ethoxy-1,2,2-trichlor-ethan	~100	77–80	(4,3–4,5)	3
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	HCl	–4–+2°, 3 h	1-Chlor-1-isopropoxy-ethan	40	40	60 (8)	4
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	HCl	CCl_4 , < 30°	1-Chlor-1-(2-phenoxy-ethoxy)-ethan	–	(Zers.)	–	5
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	HCl	Benzol, 5–10°	1-Chlor-1-(4-nitro-phenoxy)-ethan	87	(Schmp.: 29–30°)	–	6
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	HCl	THF	2-Chlor-tetrahydropyran	~100	45–46	16 (2,1)	7
		0°		45	36–37	12 (1,6)	8
		–20°, CCl_4		63	73	25 (3,3)	9
		–78°, CH_2Cl_2		46	40–42	16 (2,1)	10
		0°, Ether		60			11
	HBr	0, 5°	2-Brom-tetrahydropyran	–	61	16 (2,1)	12
		Ether, 0°		–	61–63	16 (2,1)	13
		Toluol, –10–0°		–	–	–	14
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	HCl	Ether, –10°	2-Chlor-6-methyl-tetrahydropyran	–	–	–	15

¹ W. Reppe, Justus Liebig's Ann. Chem. **601**, 81 (1956).² A. S. Atavin, A. V. Gasarov u. B. A. Trofimov, Zh. Org. Khim. **3**, 280 (1967); engl.: 264.³ F. Neher u. C. L. Fleece, J. Am. Chem. Soc. **48**, 2416 (1926).⁴ M. F. Shostakovskii u. F. P. Sidel'kovskaya, Izv. Akad. Nauk. USSR, Ser. Khim. **1959**, 892; engl.: 859.⁵ R. R. Gallucci u. R. C. Going, J. Org. Chem. **47**, 3517 (1982).⁶ A. Kh. Filippova, E. I. Dubinskaya u. M. F. Shostakovskii, Zh. Org. Khim. **4**, 818 (1968); engl.: 796.⁷ DE.P. 3323117 (1982/1984), Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Erf.: M. Alpegiani, A. Bedeschi, E. Perrone u. C. Gundolf; C. A. **100**, 191651 (1984).⁸ C. D. Hurd u. R. D. Kimbrough, J. Am. Chem. Soc. **83**, 236 (1961).⁹ M. Kratochvil, J. Jonas, O. Baries u. H. Gross, Chem. Ber. **99**, 1218 (1966).¹⁰ R. A. Earl u. L. B. Townsen, J. Heterocycl. Chem. **9**, 1141 (1972).¹¹ E. L. Eliel u. R. A. Daighault, J. Org. Chem. **30**, 2450 (1965).¹² R. Paul, Bull. Soc. Chim. Fr. **1934**, 1397.¹³ G. E. Booth u. R. I. Ouellette, J. Org. Chem. **31**, 544 (1966).¹⁴ R. Zelinski u. K. Yorka, J. Org. Chem. **23**, 640 (1958).¹⁵ E. L. Eliel, K. D. Hargrave, K. M. Pietrusiewicz u. M. Manoharan, J. Am. Chem. Soc. **104**, 3635 (1982).

Tab. 12: (Forts.)

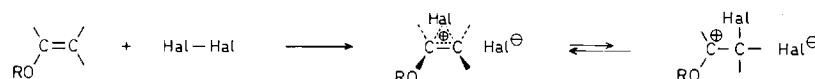
Edukt	HX	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Lite- ratur
					[°C]	[Torr (kPa)]	
	HCl	Ether, 0	2-Chlor-4-methyl-tetrahydropyran	57	41–42	5 (0,7)	1
	HCl	0	2-Chlor-2-methyl-tetrahydropyran	80	44–46	20 (2,7)	2
	HCl	Benzol	trans-2,3-Dichlor-tetrahydropyran	—	—	—	3
	HCl	CCl ₄ , 0–5°	2-Chlor-6-(2-methyl-propyloxy)- tetrahydropyran	—	—	—	4

¹ C. B. Anderson u. D. T. Sepp, J. Org. Chem. **32**, 607 (1967).³ T. E. Stone u. G. D. Daves, J. Org. Chem. **42**, 2151 (1977).² A. J. Briggs, C. M. Evans, R. Glenn u. A. J. Kirby, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1983**, 1637.⁴ M. Kratochvil, J. Jonas, O. Bartes u. H. Gross, Chem. Ber. **99**, 1218 (1966).

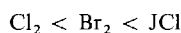
Weitere Beispiele für die Chlorierung oder Bromierung von Enol-ethern sind in Tab. 13 (S. 62) aufgeführt.

Bei der Jodierung von Enol-ethern werden jodhaltige, schwierig zu charakterisierende Produkte erhalten. Jodmonochlorid addiert in der Weise, daß Chlor in α - und Jod in β -Position zum O-Atom zu stehen kommt¹. Komplexer ist die Situation bei der Addition von Bromchlorid an 1-Benzofuran. Hier kann durch die Wahl des Lösungsmittels das Isomerenverhältnis von *trans*-2-Brom-3-chlor- zu *trans*-3-Brom-2-chlor-2,3-dihydro-1-benzofuran in weiten Grenzen variiert werden².

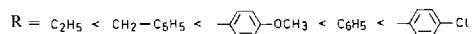
Die Stereochemie der Halogen-Addition an Enol-ether läßt sich durch Annahme eines Gleichgewichts zwischen einem überbrückten Halonium-Ion und einem klassischen Carbenium-Ion erklären:



So nimmt der Anteil der *anti*-Addition in der Folge



(entsprechend der zunehmenden Halonium-Ion-Stabilität) und in der Folge der Alkoxy-Substituenten

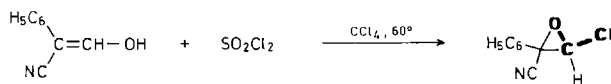


(entsprechend der abnehmenden Stabilisierung des Carbenium-Ions) zu¹. (*Z*)-Enol-ether haben einen höheren *anti*-Additions-Anteil als die isomeren (*E*)-Enol-ether. In einer Untersuchung der Halogenierung verschiedener 1-(*Z*)- und 1-(*E*)-Alkoxy- und -Phenoxypropene liegt der *Anti*-Additions-Anteil bei der Chlorierung bei 37–62%, bei der Bromierung bei 65–100% und bei der Umsetzung mit Jodmonochlorid bei 74–100%¹.

Ähnlich sind die Ergebnisse der Halogenierung cyclischer Enol-ether³. Bei der Umsetzung von 5,6-Dihydro-4H-pyran mit Chlor werden in Abhängigkeit vom Lösungsmittel 18–64% *trans*-Addition beobachtet^{3,4}, mit Brom in Ether hingegen 88%. Ein höherer *trans*-Anteil wird bei der radikalischen Chlorierung mit (Dichlor-jod)-benzol erhalten⁵. *Cis/trans*-Gemische von 2,3-Dihalogen-tetrahydropyranen lassen sich mit Tetraalkylammonium-halogeniden oder milden Friedel-Crafts-Katalysatoren äquilibrieren⁶.

Bei der Halogenierung von 1-Benzofuran mit Chlor werden *cis/trans*-Gemische erhalten⁷, während mit Bromchlorid² oder Brom⁸ nur *trans*-Addition beobachtet wird.

Bemerkenswert ist die Chlorierung von Phenyl-malonaldehyd-säure-nitril mit Sulfurylchlorid in Tetrachlormethan, die offensichtlich über die Enol-Form erfolgt und in einer Folgereaktion zu 3-Chlor-2-cyan-2-phenyl-oxiran [85%; Sdp.: 115–116°/10 Torr (1,3 kPa)]⁹ führt.



¹ G. Dana, O. Convert u. C. Perrin, J. Org. Chem. **40**, 2133 (1975).

² R. Perugini, R. Ruzziconi u. G. V. Sebastiani, Gazz. Chim. Ital. **113**, 149 (1983).

³ L. Crombie u. R. D. Wyvill, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1985**, 1971.

⁴ T. E. Stone u. G. D. Daves, J. Org. Chem. **42**, 2151 (1977).

⁵ E. Vilsmeier u. G. Adam, Justus Liebigs Ann. Chem. **757**, 181 (1972).



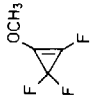
⁶ G. Berti, G. Catelani, L. Monti u. G. Ventresca, Tetrahedron **42**, 3973 (1986).

⁷ E. Baciocchi, S. Clementi u. G. V. Sebastiani, J. Heterocycl. Chem. **14**, 359 (1977).

⁸ T. Okuyama, K. Kunugiza u. T. Fueno, Bull. Chem. Soc. Jpn. **47**, 1267 (1974).

⁹ U. Hertenstein, Angew. Chem. **94**, 548 (1982); engl.: 524.

Tab. 13: 1-Alkoxy-1,2-dihalogen-alkane durch Halogenierung von Enol-ethern

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (kPa)]	
③ Chlorierungen $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$ $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	$-5 \text{ } ^\circ$ $-10 \text{ } ^\circ$ + $10 \text{ } ^\circ$	$1-(2\text{-Chlor-ethoxy})-1,2\text{-dichlor-ethan}$ $1,2\text{-Dichlor-1}-(2\text{-triethoxysilyl-ethoxy})\text{-ethan}$	85	84,5–86 (Zers.)	13 (1,7)	1 2
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$	$\text{CCl}_4, 0 \text{ } ^\circ$	$1,2\text{-Dichlor-1}-(4\text{-nitro-phenoxy})\text{-ethan}$	70	(Schmp.: 44–45°)	—	3
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	$\text{CCl}_4, -17 \text{ } ^\circ$	$1-(2\text{-Amino-phenoxy})-1,2\text{-dichlor-ethan}$	98	(Schmp.: 96°)	—	4
$\text{H}_3\text{C}_3\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OC}_2\text{H}_5$	$-15 \text{ } 0 \text{ } ^\circ$	$1,2\text{-Dichlor-1,2-diethoxy-ethan}$	79	(Schmp.: 33,5–34,5°)	—	5
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CHO})\text{OCCH}_3$	$-5 \text{ } ^\circ$	$2,3\text{-Dichlor-2-methoxy-propanal}$	38	93,5–94 37,5–38	26 (3,5) 3 (0,4)	6
	$\text{CCl}_4, 5 \text{ } ^\circ$	$2,3,3\text{-Trichlor-tetrahydrofuran}$	~100	78	10 (1,3)	7
	$35\text{--}40 \text{ } ^\circ$	$4\text{-Methyl-2,3,4-trichlor-tetrahydropyran}$	62	97–100	3 (0,4)	8
	$\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0 \text{ } 20 \text{ } ^\circ$	$1,2\text{-Dichlor-1-methoxy-2,3,3-trifluor-cyclopropan}$	47	60–63	190 (25,3)	9

¹ A. S. Aravin, A. V. Gusarov u. B. A. Trofimov, Zh. Org. Khim. **3**, 280 (1967); engl.: 264.

² M. G. Voronkov, I. I. Tsykhanskaya, N. N. Vlasova, L. M. Kaliberdo, L. N. Gont, I. M. Korotaeva u. E. I. Satsuk, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1976**, 1368; engl.: 1312.

³ A. Kh. Filippova, E. I. Dubinskaya u. M. F. Shostakovskii, Zh. Org. Khim. **4**, 818 (1968); engl.: 796.

⁴ M. F. Shostakovskii, G. G. Skvortsova, G. N. Kurov u. M. Ya. Samoilova, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1968**, 2833; engl.: 2688.

⁵ H. Baganz, W. Holmann u. J. Pflug, Chem. Ber. **86**, 615 (1953).

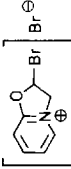
⁶ M. F. Shostakovskii, N. A. Keiko, A. P. Chichkarev u. A. Kh. Filippova, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1967**, 2351; engl.: 2250.

⁷ L. M. Bolotina, N. I. Kutsenko u. P. A. Moshkin, Dokl. Akad. Nauk. SSSR **175**, 85 (1967); engl.: 599.

⁸ A. A. Gevorkyan, A. S. Arakelyan u. A. I. Dvoryanchikov, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1986**, 465 (1986); engl.: 380.


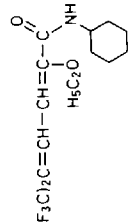
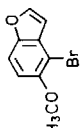



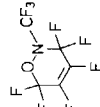
⁹ B. E. Smart, J. Org. Chem. **41**, 2377 (1976).

Tab. 13 (1. Forts.)

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (kPa)]	
$\text{H}_2\text{C}=\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CCl}_3$	CCl_4 , 18–20°	1,2-Dichlor-2-(trichlormethylthio)-1-phenoxy-ethan	54	135–136	0,5 (0,067)	1
④ Bromierungen $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_9$ $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$ $\text{Br}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	–10 bis –15° –40 bis –50° CHCl_3 , –10° CCl_4 , –10–5° Br_2 in CO_{200} , ~20°	1-Butyloxy-1,2-dibrom-ethan 1-tert.-Butyloxy-1,2-dibrom-ethan 1-(2-Chlor-ethoxy)-1,2-dibrom-ethan 1-Ethoxy-1,2,2,2-tetrabrom-ethan	~100 65 80 98	74–78 102 75–76 130–140	11 (1,5) 13 (1,7) 1,5 (0,2) 16 (2,1) (Zers.)	2 3 4 5 6
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	CCl_4 , 0–5°	1,2-Dibrom-1-(4-nitro-phenoxy)-ethan	93	(Schmp.: 57–58°)		7
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$	CCl_4 , –20°	1-(3-Amino-phenoxy)-1,2-dibrom-ethan	84	(Schmp.: 85–90°)		8
	CCl_4 , 0°	2-Brom-2,3-dihydro-1-(pyridinio- [2,1-b]-1,3-oxazolium)-bromid	85	(Schmp.: 105°)		9

- ¹ A. V. Kalabina, E. F. Kolmakova, M.-Y. Liu u. E. P. Matyunich, Izv. Nauch.-Issled. Inst. Nefte-Uglekhim. Sin. Irkutsk. Univ. **1966**, 111; C. A. **72**, 121117 (1970).
- ² M. Barkibekova, N. V. Zotchik u. I. A. Rubtsov, Zh. Org. Khim. **2**, 1589 (1966); engl.: 1569.
- ³ J. J. van Daalen, A. Kraak u. J. F. Arens, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **80**, 810 (1961).
- ⁴ FR.P. 1 564 792 (1968/1969), Centre Europeen de Recherches Mauvernay, Erf.: R. Y. Mauvernay, N. Busch, J. Moleyre u. J. Simond; C. A. **72**, 79065 (1970).
- ⁵ A. S. Atavin, A. V. Gusarov u. B. A. Trofimov, Zh. Org. Khim. **3**, 280 (1967); engl.: 264.
- ⁶ F. Neher u. C. L. Fleece, J. Am. Chem. Soc. **48**, 2416 (1926).
- ⁷ A. Kh. Filippova, E. I. Dubinskaya u. M. F. Shostakovskii, Zh. Org. Khim. **4**, 818 (1968); engl.: 796.
- ⁸ M. F. Shostakovskii, G. G. Skvortsova, G. N. Kurov u. M. Ya. Samoilova, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1968**, 2833; engl.: 2688.
- ⁹ D. G. Khim u. G. G. Skvortsova, Khim. Geteroisikl. Soedin. **1986**, 1396; engl.: 1132.

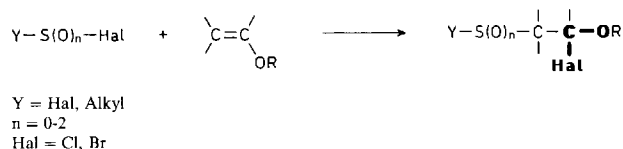
Tab. 13 (2. Forts.)

Edukt	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (kPa)]	
	Ether, -17°	2,3-Dibrom-tetrahydropyran		96-98	9 (1,2) (Zers.)	1
	CCl ₄	2,3-Dibrom-2-ethoxy-6,6,6-trifluor-5-trifluormethyl-4-hexensäure-cyclohexylamid	81	(Schmp.: 68-70°)		2
	CS ₂ /CCl ₄ , ~20°	5-Methoxy-2,3,4-tribrom-2,3-dihydro-1-benzofuran	78	(Schmp.: 81-83°)		3
	Petrolether, -20°	1,2-Dibrom-1,2-diethoxy-ethan	87	130-140	16 (2,1) (Zers.)	4
	Ether, 0-10°	1,2-Dibrom-1,3,3-triethoxy-propan				5
	Ether, -15°	2,3-Dibrom-3-phenyl-oxetan	17	-	-	6
	hv, 60°	4,5-Dibrom-5-methoxy-3,3,4,6,6-pentafluor-2-trifluormethyl-tetrahydro-1,2-oxazin	~98	184	762 (102)	7

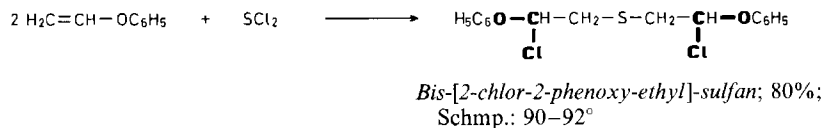
¹ R. Paul, Bull. Soc. Chim. Fr. **1934**, 1397.² L. A. Simonyan, E. A. Avelisyan, Z. V. Saffronova u. N. P. Gambaryan, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1977**, 2061; engl.: 1906.³ D. S. Noyce u. R. W. Nichols, J. Org. Chem. **37**, 4311 (1972).⁴ F. Neher u. C. L. Fleece, J. Am. Chem. Soc. **48**, 2416 (1926).⁵ M. Slettinger, R. Reinhold, J. Grier, M. Beachem u. M. Tischler, J. Am. Chem. Soc. **77**, 6365 (1955).⁶ L. E. Friedrich u. P. Y.-S. Lam, J. Org. Chem. **46**, 306 (1981).⁷ P. A. Carson u. D. W. Roberts, Tetrahedron **42**, 6495 (1986).

1.1.2.3.2.3. von Schwefelhalogeniden

Schwefelhalogenide verschiedener Oxidationsstufen lassen sich in guten Ausbeuten an Enol-ethern zu Hal/OR-Acetalen mit zum Hal-Atom β -ständigem S-Atom addieren. Die isomeren β -Halogen-O,S-Acetale werden nicht beobachtet:



Dichlorsulfan reagiert bei 0 bis -5° in Dichlormethan, Tetrachlormethan oder Ether mit Enol-ethern zu Bis-[2-chlor-2-alkoxy-(oder -2-phenoxy)-ethyl]-sulfanen, die sich jedoch nur im Fall des Phenoxy-ethens in Substanz isolieren lassen¹.



In gleicher Weise kann auch Dichlordisulfan zu Bis-[2-chlor-2-alkoxy-ethyl]-disulfanen addiert werden². Thiocyanchlorid reagiert mit Phenoxy-ethenen zu thermolabilen 1-Aryloxy-1-chlor-2-thiocyanat-ethanen³.

Bei der Reaktion aromatischer Sulfensäure-chloride mit Enol-ethern entstehen thermolabile, schwierig in reiner Form zu isolierende 1-Alkoxy-2-arylthio-1-chlor-alkane. Da die Addition rasch und unkompliziert durchzuführen ist, lassen sich diese Cl/OR-Acetale leicht in situ erzeugen und in einer Eintopf-Synthese weiter umsetzen^{4, 5}. Die Addition von Benzolsulfonylchlorid an *cis*- oder *trans*-1-Ethoxy-propen ist nicht stereospezifisch: Es erfolgt sowohl *anti*- als auch *syn*-Addition⁶.

Bei der Reaktion aromatischer Sulfensäure-chloride mit 1-Alkoxy-1,3-butadienen wird 1,4-Addition zu 1-Alkoxy-4-arylthio-1-chlor-2-butenen beobachtet⁷.

Stabiler sind 1-Aryloxy-1-chlor-2-(trichlormethylthio)-ethane, die bei der radikalisch oder thermisch initiierten Addition von Trichlormethansulfensäure-chlorid an Aryloxy-ethene erhalten werden⁸.

¹ M. Mühlstädt, D. Martinetz u. P. Schneider, J. Prakt. Chem. **315**, 940 (1973).

² EP. 95340 (1982/1983), Pfizer Inc., Erf.: G. C. Andrews u. J. W. Moore; C. A. **100**, 174648 (1984).

³ M. A. Vasileva, T. I. Bychkova, N. A. Ivanova, L. M. Dobrynina u. A. V. Kalabina, Zh. Org. Khim. **22**, 1165 (1986); engl.: 1048.

⁴ M. A. Ibragimov, M. I. Lazareva u. W. A. Smit, Synthesis **1985**, 880.

⁵ M. A. Ibragimov, O. V. Lyabinskaya u. V. A. Smit, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1983**, 1839; engl.: 1665.

⁶ K. Toyoshima, T. Okuyama u. T. Fueno, J. Org. Chem. **43**, 2789 (1978).

⁷ I. P. Smolyakova u. V. A. Smit, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1989**, 1608.

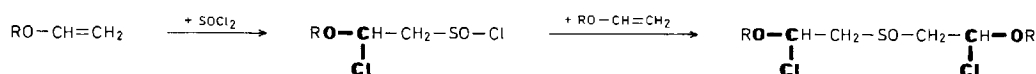
⁸ E. F. Kolmakova, A. V. Kalabina, Yu. K. Maksyutin u. L. N. Spiridonova, Zh. Org. Khim. **2**, 2048 (1966); engl.: 2010.

1-Chlor-1-phenoxy-2-(trichlormethylthio)-ethan¹:

Eine Mischung von 18,6 g (0,1 mol) Trichlormethansulfensäure-chlorid, 12 g (0,1 mol) Phenoxy-ethen und 0,306 g (1,25 mmol) Dibenzoyl-peroxid wird 2 h unter Stickstoff auf 60° erhitzt. Dann wird aus Petrolether umkristallisiert; Ausbeute: 23,3 g (76%); Schmp.: 43–44°; Sdp.: 124–125°/0,5 Torr (67 Pa).

Die gleiche Reaktion kann auch mit Azo-bis-(isobuttersäure-nitril) oder UV-Licht gestartet werden, bei der thermischen Durchführung bei 110° sind die Ausbeuten wegen der beginnenden Chlorwasserstoff-Abspaltung des Produkts geringer. Die thermische Addition von 1-Chlor-1-fluor-alkansulfensäure-chloriden an Butyloxy-ethen läuft dagegen bereits bei –40 bis +20° ab², und Chlor-methansulfensäure-chlorid reagiert bereits bei 0° mit 2-Methyl-4,5-dihydro-furan³. Zur Addition aromatischer Sulfensäure-chloride an Methoxy-allen s. Lit.⁴.

Thionylchlorid reagiert mit Enol-ethern in Abhängigkeit von den molaren Verhältnissen entweder zu 2-Alkoxy-2-chlor-ethansulfinsäure-chloriden oder zu Bis-[2-alkoxy-2-chlor-ethyl]-sulfoxiden. Enol-ether mit weiteren Substituenten an der C,C-Doppelbindung bilden nur das Monoadditionsprodukt⁵.

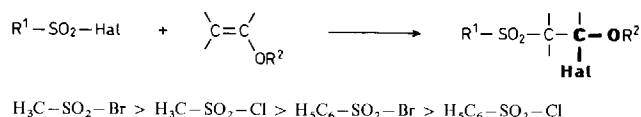


2-Chlor-2-ethoxy-ethansulfinsäure-chlorid⁶: Zu einer Lösung von 6,00 g (51 mmol) Thionylchlorid in 20 ml Tetrachlormethan werden innerhalb 10 min unter Kühlung 3,67 g (51 mmol) Ethoxy-ethen getropft, wobei die Temp. auf 35° ansteigt. Nach 15 min wird i. Vak. eingengt und über eine 25-cm-Vigreux-Kolonnen destilliert; Ausbeute: 4,57 g (48%); Sdp.: 74–75°/4 Torr (0,5 kPa).

Bis-[2-chlor-2-ethoxy-ethyl]-sulfoxid⁵: 29,8 g (0,25 mol) Thionylchlorid werden in 25 ml abs. Ether vorgelegt und unter Kühlung 54 g (0,75 mol) Ethoxy-ethen zugetropft. Anschließend wird 3 h auf 40° erwärmt. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle ab; Ausbeute: 63,9 g (97%); Zers.-p. (trockener Zustand): ~20°.

Zur Addition von Sulfinsäure-chlorid-imid an Ethoxy-ethen s. Lit.⁷.

Sulfonsäure-halogenide können unter Radikal-Bedingungen an Enol-ether addiert werden, wobei folgende Reaktivitätsabstufung gefunden wird^{8,9}:



Methansulfonsäure-bromid kann sogar an sterisch gehinderte Enol-ether addiert werden⁹. Die entstandenen 1-Alkoxy-2-alkylsulfonyl-1-halogen-alkane zersetzen sich lang-

¹ E.F. Kolmakova, A.V. Kalabina, Yu.K. Maksyutin u. L.N. Spiridonova, Zh. Org. Khim. **2**, 2048 (1966); engl.: 2010.

² N.V. Kondrashov, A.F. Kolomiets u. G.A. Sokol'skii, Zh. Org. Khim. **22**, 521 (1986); engl.: 463.

³ H.M. Van Dort, I.M. Van der Linde u. D. De Rijke, J. Agric. Food Chem. **32**, 454 (1984).

⁴ I.P. Smolykova u. V.A. Smit, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1988**, 198; engl.: 184.

⁵ F. Effenberger u. J. Daub, Chem. Ber. **102**, 104 (1969).

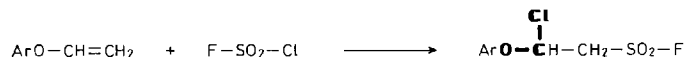
⁶ H.E. Simons, D.C. Blomstrom u. R.D. Vest, J. Am. Chem. Soc. **84**, 4782 (1962).

⁷ V.N. Zhorteyak, V.N. Kalinin u. E.S. Levchenko, Zh. Org. Khim. **17**, 2533 (1981); engl.: 2262.

⁸ A.V. Kalabina, M.A. Vasileva u. T.I. Bychkova, Zh. Org. Khim. **15**, 268 (1979); engl.: 234.

⁹ DE.P. 2435098 (1974/1976), BASF AG, Erf.: W. Boell; C.A. **84**, 164162 (1976).

sam bei $\sim 20^\circ$ unter Halogenwasserstoff-Abspaltung. Fluorsulfonsäure-chlorid kann ebenfalls radikalisch an Aryloxy-ethene unter Bildung von Aryloxy-1-chlor-2-fluorsulfonyl-ethanen addiert werden¹.



1.1.2.3.2.4. sonstige Additionsreaktionen

In Gegenwart von Alkoholen reagieren Enol-ether mit Jod^{2,3} oder 6-Oxo-1,3,3,5-tetrabrom-1,4-cyclohexadien⁴ zu 1,2-Dialkoxy-1-halogen-alkanen und/oder zu den isomeren 1,1-Dialkoxy-2-halogen-alkanen. Die Jodierungen erfolgen unter der Katalyse von Kupfer(II)- oder Silberacetat.

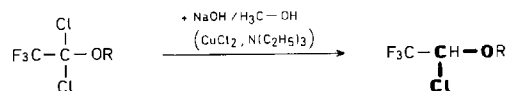
Nitrosylchlorid addiert zu den wenig beständigen 1-Alkoxy-1-chlor-2-nitroso-alkanen⁵.

1,2-Dialkoxy-1-halogen-ethene werden – mit Ausnahme der 1,2-Di-tert.-butyloxy-1-halogen-ethene – durch Sauerstoff oder 3-Chlor-perbenzoesäure zu Alkoxy-halogen-essigsäure-estern oxidiert⁶:



1.1.3. aus Orthocarbonsäure-Verbindungen durch Reduktion

Hal/OR-Acetale lassen sich i. a. nicht durch Reduktion herstellen. Eine Ausnahme sind bestimmte 1-Alkoxy-1,1-dichlor-2,2,2-trifluor-ethane, die sich überraschend einfach z. B. mit Methanol und Natronlauge in Gegenwart der Katalysatoren Kupfer(II)-chlorid und Triethylamin, zu 1-Alkoxy-1-chlor-2,2,2-trifluor-ethanen reduzieren lassen⁷.

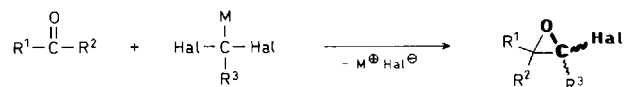


1.2. unter C,C-Neuknüpfung

1.2.1. aus Verbindungen gleicher Oxidationsstufe

1.2.1.1. aus Hal/Hal-Acetalen mit Aldehyden bzw. Ketonen

2-Halogen-oxirane werden bei der Umsetzung von Carbonyl-Verbindungen mit metallierten geminalen Dihalogen-alkanen erhalten:



¹ T.I. Bychkova, N.G. Pomaskina, G.V. Ratovskii, L.V. Krivdin, M.A. Vasil'eva u. A.V. Kalabin, Zh. Org. Khim. **27**, 951 (1991); engl.: 821.

² C. Georgoulis u. J.M. Valley, Synthesis **1978**, 402.

³ T. Sato, K. Tamura u. K. Nagayoshi, Chem. Lett. **1983**, 791.

⁴ M. Tsubota, M. Iso u. K. Suzuki, Bull. Chem. Soc. Jpn. **45**, 1252 (1972).

⁵ K.A. Oglobin u. D.M. Kunovskaya, Zh. Org. Khim. **9**, 1547 (1973); engl.: 1577; **6**, 40 (1970); engl.: 38.

⁶ M.A. Pericás u. F. Serratos, Tetrahedron Lett. **1978**, 4969.

⁷ DE.P. 3008027, 3015264 (1979/1980), Airco Inc., Erf.: R.C. Terrell u. H.K. Clark; C.A. **94**, 83604, 120858 (1980).

Im Falle des lithiierten Dibrom-¹ oder Dichlormethans² müssen Reaktionstemperaturen um -100° eingehalten werden, während die Dianionen von Dihalogen-essigsäuren durch Umsetzung der freien Carbonsäuren mit der doppelt molaren Menge Lithium-diisopropylamid³ bei -78° erhalten und umgesetzt werden. In einer modifizierten Darzens-Glycidester-Synthese werden Carbanionen von Dihalogen-essigsäure-estern mit Alkanolat entweder aus den Estern⁴ oder aus 2,2-Dihalogen-3-oxo-carbonsäure-estern durch Rückspaltung⁵ erhalten und mit Carbonyl-Verbindungen gemäß der obigen Reaktionsgleichung umgesetzt. Analoge Reaktionen gelingen auch mit Trihalogen-essigsäure-estern unter Verwendung von Tris-[dimethylamino]-phosphan⁴. 2-Chlor- und insbesondere 2-Brom-oxirane, die sich von Aldehyden ableiten, können sich thermisch zu 2-Chlor- bzw. 2-Brom-carbonyl-Verbindungen umlagern. Die Umlagerung wird durch Pyridin oder Magnesium-Salze katalysiert.

2-tert.-Butyl-3-chlor-2-phenyl-oxiran [$R^1 = C_6H_5$; $R^2 = C(CH_3)_3$; $R^3 = H$]²: 5,1 g (60 mmol) trockenes Dichlormethan werden in 120 ml Trapp-Mischung (THF/Ether/Petroläther 4 : 1 : 1) unter Stickstoff vorgelegt und bei -100° in ~ 30 min mit 50 mmol Butyllithium (1,6–1,8 molar in Petroläther) versetzt. Man rührt 30 min nach und tropft bei der gleichen Temp. 8,1 g (50 mmol) 2,2-Dimethyl-1-oxo-1-phenyl-propan zu. Es wird 2 h bei -110° nachgerührt, innerhalb von 2 h auf -55° erwärmt, mit überschüssigem Ethanol/Eisessig versetzt und weiter auf 20° erwärmt. Die organ. Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand (9,6 g) wird über 200 g Kieselgel mit Petroläther chromatographiert; Ausbeute: 8,4 g (80%); Schmp.: $33,5-34^{\circ}$.

2-Brom-3-(1-ethyl-propyl)-oxiran [$R^1 = CH(C_2H_5)_2$; $R^2 = R^3 = H$]¹: In einem 500-ml-Vierhalskolben werden 5,36 g (50 mmol) Lithium-diisopropylamid in 100 ml Ether und 70 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Dann werden bei -90° 9,57 g (55 mmol) Dibrommethan in 50 ml Tetrahydrofuran zuge tropft. Man rührt 15 min nach, tropft 4,30 g (50 mmol) 2-Ethyl-butanal in 50 ml Tetrahydrofuran zu und läßt langsam auf 10° kommen. Dann werden 50 ml 2 N Salzsäure zuge tropft, die organ. Phase wird abgetrennt und die wäßr. 3mal mit jeweil 70 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert; Ausbeute: 6,18 g (64%) (*cis/trans*-Gemisch 2 : 1); Sdp.: $65-67^{\circ}/2$ Torr (0,27 kPa).

2-Chlor-2-ethoxycarbonyl-3-isopropyl-oxiran [$R^1 = CH(CH_3)_2$, $R^2 = H$; $R^3 = COOC_2H_5$]¹: Sorgfältiger Ausschluß von Wasser ist zum Erreichen einer guten Ausbeute erforderlich! Natrium-ethanolat wird durch Lösen von 0,25 g (11 mg-atom) Natrium in 8 ml abs. Ethanol hergestellt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und durch 50 ml Ether (über Natrium-Benzophenon absolutiert) ersetzt. Bei 0° werden nacheinander 2,0 g (10,1 mmol) 2,2-Dichlor-3-oxo-butansäure-ethylester und 0,9 ml (0,7 g, 9,5 mmol) 2-Methylpropanal zuge tropft. Die Mischung wird 30 min bei 0° und 4 h bei Siedetemp. nachgerührt. Dann wird mit 10%iger Salzsäure neutralisiert und mit Essigsäure-ethylester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird im Kugelrohr destilliert; Ausbeute: 2,01 g (83%); Sdp.: $130^{\circ}/2,5$ Torr (0,33 kPa).

Weitere Beispiele sind Gegenstand der Tab. 14 (S. 69).

¹ J. Villieras, C. Bacquet u. J.-F. Normant, Bull. Soc. Chim. Fr. **1975**, 1797 (1975).

² G. Köbrich, J. Grosser u. W. Werner, Chem. Ber. **106**, 2610 (1973).

³ P. Coutrot u. A. El Gadi, Synthesis **1984**, 115.

⁴ J. Villieras, P. Coutrot u. J.-C. Combret, C.R. Acad. Sci., Ser. C **270**, 1250 (1970).

⁵ S. Tsuboi, H. Furutani, A. Takeda, K. Kawazoe u. S. Sato, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 2475 (1987).

Tab. 14: 2-Halogen-oxirane aus Carbonyl-Verbindungen und Dihalogen-essigsäure-Derivaten bzw. Dibrommethan

Aldehyd bzw. Keton	Hal/Hal-Acetal/Base-oxiran	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (kPa)]	
H ₃ C-CHO	Cl ₂ HC-COOCH ₃ /NaOCH ₃	2-Chlor-2-methoxycarbonyl-3-methyl-...	32	75-78	16 (2,1)	1
H ₃ C ₂ -CHO	H ₃ C-CO-CCl ₂ -COOC ₂ H ₅ / NaOC ₂ H ₅	2-Chlor-2-ethoxy-carbonyl-3-ethyl-...	74	115-130	2,5 (0,33)	2
H ₃ C ₄ -CHO	Cl ₂ HC-COOC ₂ H ₅ /NaOC ₂ H ₅	3-Butyl-2-chlor-2-ethoxycarbonyl-...	86	70-75	2,2 (0,3)	3
(H ₃ C) ₃ C-CHO	[Cl ₂ C-COO] ² Li ⁺	3-tert.-Butyl-2-carboxy-2-chlor-...	85 (roh)	-	-	4
(H ₃ C) ₃ C-CHO	CH ₂ Br ₂ /LiN[CH(CH ₃) ₂] ₂	trans-2-Brom-3-tert.-butyl-...	49	42	11 (1,5)	5
(H ₃ C) ₂ C=O	Cl ₂ HC-CN+(H ₃ C) ₂ CH-O ⁻ K ⁺	2-Chlor-3,3-dimethyl-2-(iso-propyloxy-iminocarbonyl)-...	43	-	-	6
H ₃ C ₆ -CO-CHCl ₂	Cl ₃ C-COONa	3-Chlor-2-phenyl-2-trichlormethyl-... ^a	65	-	-	7

^a Die Verbindung wird auch als Nebenprodukt der Reaktion von Acetophenon mit 50%iger Natronlauge in Tetrachlormethan unter Phasentransfer-Katalyse erhalten⁸.

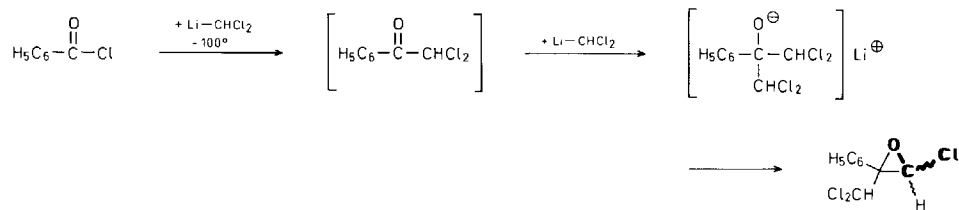
¹ A. Takeda, S. Wada, M. Fujii u. H. Tanaka, Bull. Chem. Soc. Jpn. **43**, 2997 (1970). ⁵ DE.P. 3426906 (1984/1986), Bayer AG, Erf.: J. Gasteiger, K. Kaufmann u. R. Mengel; C.A. **105**, 97473 (1986).

² S. Tsuboi, H. Furutani, A. Takeda, K. Kawazoe u. S. Sato, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 2475 (1987). ⁶ P. Coutrot, J.-C. Combret u. J. Villieras, C.R. Acad. Sci., Ser. C. **270**, 1674 (1970).

³ S. Tsuboi, H. Furutani u. A. Takeda, Synthesis **1987**, 292. ⁷ M. Makosza, A. Kwast, E. Kwast u. A. Jolczyk, J. Org. Chem. **50**, 3722 (1985).

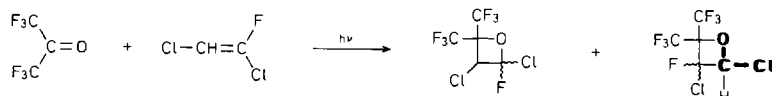
⁴ P. Coutrot u. A. El Gadi, Synthesis **1984**, 115. ⁸ W.P. Reeves, M.W. Creswell, D.S. Glass u. G.M. Scheide, Isr. J. Chem. **26**, 225 (1985).

Benzoessäure-chlorid reagiert mit zwei Äquivalenten Dichlormethyl-lithium zu 3-Chlor-2-(dichlormethyl)-2-phenyl-oxiran (69%; Schmp.: 60)^{o1}:



1.2.1.2. aus En-Halogen-Verbindungen mit Ketonen

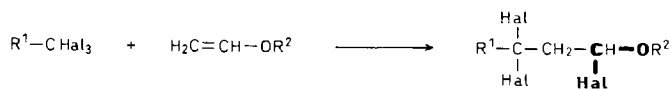
Bei der Paterno-Büchi-Reaktion von Hexafluor-aceton mit einer (*E/Z*)-Mischung von 1,2-Dichlor-1-fluor-ethen werden 2,2-Bis-[trifluormethyl]-3,4-dichlor-4-fluor-oxetan [55%; Sdp.: 97,5/761 Torr (101,5 kPa)] und 2,2-Bis-[trifluormethyl]-3,4-dichlor-3-fluor-oxetan [45%; Sdp.: 102°/761 Torr (101,5 kPa)] als *cis/trans*-Isomergemische erhalten²:



1.2.1.3. aus Enol-ethern

1.2.1.3.1. mit 1,1,1-Trihalogen-alkanen bzw. Tetrahalogen-methanen

Perhalogen-alkane lassen sich durch Bestrahlung oder mit Hilfe von Radikalstartern in hohen Ausbeuten an Enol-ether addieren. Beim Einsatz von Brom-chlor- oder Brom-fluor-alkanen erfolgt die homolytische Bindungsspaltung stets so, daß der (1-Brom-alkyl)-ether entsteht:



$\text{R}^1 = \text{Hal}$; 1-Alkoxy-1,3,3,3-tetrahalogen-propan

$\text{R} = \text{CHAl}_3$; 1-Alkoxy-1,3,3,4,4,4-hexahalogen-butane

Die Reaktion wird i. a. so durchgeführt, daß der Enol-ether in überschüssigem Perhalogen-alkan, z. B. Tetrachlormethan unter Zugabe von weniger als 1 Gewichtsprozent des Radikalstarters (bezogen auf den Enol-ether), auf Temp. um 80–90° erhitzt wird. Als Verdünnungsmittel kann Cyclohexan verwendet werden. Bei thermolabilen Produkten wird die Reaktion besser bei tieferen Temperaturen unter Bestrahlung durchgeführt. Zur Erzielung sehr guter Ausbeuten wird in einer älteren Patentschrift die Zugabe kleiner Mengen Pyridin empfohlen³.

¹ J. Grosser u. G. Kobrich, Chem. Ber. **108**, 328 (1975).

² M. G. Barlow, B. Coles u. R. N. Haszeldine, J. Fluorine Chem. **15**, 381 (1980).

³ US.P. 2560219 (1948/1951), General Aniline & Film Corporation, Erf.: S. A. Glickman; C. A. **46**, 1023 (1952).

1-Ethoxy-1,3,3,3-tetrachlor-ethan ($R^1 = Cl$; $R^2 = C_2H_5$)¹: 288 g (4,0 mol) trockenes Ethoxy-ethen werden innerhalb 3 h unter die Oberfläche einer siedenden Mischung von 1085 g (7,0 mol) Tetrachlormethan und 2,4 g Azo-bis-[isobuttersäure-nitril] dosiert. Es wird 1 h unter Rückflußkühlung gekocht. Dann wird überschüssiges Tetrachlormethan i. Vak. abgezogen und der Rückstand i. Vak. fraktioniert; Ausbeute: 796 g (88%); Sdp.: 64°/7 Torr (0,9 kPa).

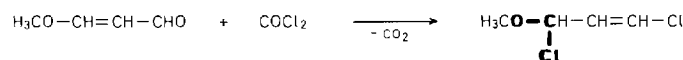
1,3-Dibrom-3,3-difluor-1-ethoxy-propan ($R^1 = Br$; $R^2 = C_2H_5$)²: In einer Bestrahlungsapparatur wird eine Mischung aus 720 g (3,45 mol) Dibrom-difluor-methan und 144 g (2,0 mol) Ethoxy-ethen unter Rühren 12 h bei 0° mit UV-Licht bestrahlt. Dann wird überschüssiges Dibrom-difluor-methan i. Vak. abgezogen und der Rückstand fraktionierend destilliert; Ausbeute: 362 g [\pm 83% Selektivität (Ethoxy-ethen)]; Sdp.: 53,5°/5 Torr (0,7 kPa).

Weitere Beispiele sind in Tab. 15 (S. 72) aufgeführt.

Viele der so erhaltenen Hal/OR-Acetale sind bei 20° nur eine begrenzte Zeit stabil. Tetrachlormethan wird auch an (1-Ethenyloxy-alkyl)-Substituenten von Oxiranen addiert³⁻⁵, obwohl Ether unter Bestrahlung mit Perhalogen-alkanen reagieren können⁶.

1.2.1.3.2. mit Phosgen bzw. Acylchloriden

Es gibt nur wenige Beispiele einer Addition von Säurechloriden an Enol-ether, bei dem ein (1-Chlor-alkyl)-ether isoliert wurde, weil die Additionsprodukte sehr leicht Chlorwasserstoff eliminieren. Zu diesen Beispielen gehören die Additionen von Trichlor-acetylchlorid an *cis*-Ethyl-propenyl-ether⁷ oder 3,4-Dihydro-2H-pyran^{7,8} sowie die Addition von Chlorcarbonyl-isocyanat an Butyl-vinyl-ether⁹. Bei der 1,4-Addition von Phosgen an 3-Methoxy-propenal wird (1,3-Dichlor-2-propenyl)-methyl-ether (Ausbeute: 75%) erhalten¹⁰:



1.2.2. aus Orthokohlensäure- bzw. Orthocarbonsäure-Derivaten

1.2.2.1. aus Chloroform mit Alkoholen

Bei Phasentransfer-katalysierten Dichlorcarben-Reaktionen, die mit Ethanol-haltigem Chloroform durchgeführt werden, kann 1,1,2,3-Tetrachlor-2,3-diethoxy-cyclopropan in Form eines *cis/trans*-Isomeren-Gemisches¹¹ als Nebenprodukt isoliert werden¹². Die Reaktion gelingt auch mit anderen prim. Alkoholen¹¹.

¹ H. J. Minnemeyer, J. A. Egger, J. F. Holland u. H. Tieckelmann, J. Org. Chem. **26**, 4425 (1961).

² P. Tarrant u. E. C. Stump, J. Org. Chem. **29**, 1198 (1964).

³ N. A. Nedolya, R. N. Kudyakova u. B. A. Trofimov, Zh. Org. Khim. **22**, 1153 (1986); engl.: 1037.

⁴ S. I. Sadykh-Zade, R. I. Mustafaev, T. A. Umudov u. G. I. Nikishin, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1970**, 1642; engl.: 1547.

⁵ S. I. Sadykhzade, R. I. Mustafaev, G. I. Nikishin, T. A. Umudov, S. O. Yul'chevskaya u. S. B. Tatliev, Epoksidnye Monomery Epoksidnye Smoly **1975**, 74; C. A. **85**, 32717 (1976).

⁶ Sh. A. Markaryan, Arm. Khim. Zh. **40**, 334 (1987); C. A. **108**, 221 256 (1988).

⁷ F. Effenberger, R. Maier, K.-H. Schönwälder u. T. Ziegler, Chem. Ber. **115**, 2766 (1982).

⁸ B. M. Trost, J. M. Balkovec u. M. K. T. Mao, J. Am. Chem. Soc. **108**, 4974 (1986).

⁹ V. I. Gorbatenko u. N. V. Mel'nichenko, Zh. Org. Khim. **11**, 2227 (1975); engl.: 2261.

¹⁰ R. Ya. Popova, T. V. Protopopova u. A. P. Skoldinov, Zh. Vses. Khim. Oshchest **18**, 599 (1973); C. A. **80**, 3416 (1974).

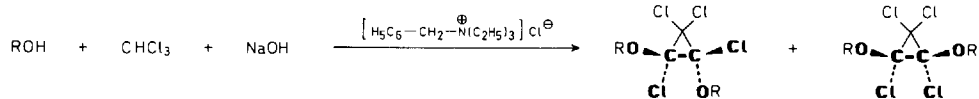
¹¹ E. V. Dehmlow u. R. Neuhaus, Z. Naturforsch. Teil B **42**, 796 (1987).

¹² C. Rücker, Chem. Ber. **118**, 2137 (1985).

Tab. 15: Hal/O-Alkyl-Acetale durch radikalische Addition von Perhalogen-alkanen an Enolether

Enol-ether	Perhalogen-alkan	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
					[°C]	[Torr (kPa)]	
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$	CCl_3Br	$h\nu, 0^\circ$	1-Brom-3,3,3-trichlor-1-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-propan	91	45	0,4 (53)	1
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$	$\text{BrF}_2\text{C}-\text{CFClBr}$	$h\nu, 0^\circ$	3-Chlor-1,4-dibrom-3,4,4-trifluor-1-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-butan	72	55	0,5 (67)	1
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{OC}_2\text{H}_5$	CF_3BrCl	$h\nu, 0^\circ$	1-Brom-3-chlor-3,3-difluor-1-ethoxy-propan	—	—	—	2
	$\text{F}_3\text{C}_3-\text{J}$	Hexan $\text{Pd}[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4$	5-Ethoxy-1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-5-jod-pentan	88	—	—	3
	$(\text{F}_3\text{C})_2\text{CCl}_2$	$\begin{array}{c} \text{CN} \quad \text{CN} \\ \quad \\ (\text{H}_3\text{C})_2\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \\ 80^\circ; 3 \text{ h} \end{array}$	1,3-Dichlor-1-ethoxy-4,4,4-trifluor-3-trifluormethylbutan	63	58	25 (3,3)	4
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{OC}_4\text{H}_9$	CCl_4	79° ; Cyclohexan [Pyridin/ $(\text{H}_5\text{C}_6-\text{CO}-\text{O})_2$]	1-Butyloxy-1,3,3,3-tetrachlorpropan	78	55–58	0,45–0,5 (60–67)	5
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$	CCl_4	$65-70^\circ$ [$(\text{H}_5\text{C}_6-\text{CO}-\text{O})_2$]	1,2-Bis-[1,3,3,3-tetrachlorpropyloxy]-ethan	—	—	—	6
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$	CCl_4	75° [$(\text{H}_5\text{C}_6-\text{CO}-\text{O})_2$]	1-[2-(Oxiranylmethoxy)-ethoxy]-1,3,3,3-tetrachlorpropan	98	—	—	7
		$h\nu, 0^\circ$		96	—	—	

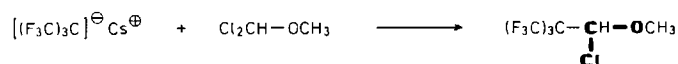
¹ P. Tarrani u. E.C. Stump, J. Org. Chem. **29**, 1198 (1964).² H. Molines u. C. Wakselman, J. Fluorine Chem. **37**, 183 (1987).³ S.V. Pazenok, E.A. Chaika, I.I. Gerus u. L.M. Yagupolskii, Zh. Org. Khim. **25**, 1376 (1989).⁴ H. Mack u. M. Hanack, Justus Liebig's Ann. Chem. **1989**, 833.⁵ US.P. 2.560.219 (1948/1951), General Aniline & Film Corporation, Erf.: S.A. Glickman; C.A. **46**, 1023 (1952).⁶ A.S. Atavin, G.M. Gavrilova u. B.A. Trofimov, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1971**, 2040; engl.: 1924.⁷ N.A. Nedolya, R.N. Kudryakova u. B.A. Trofimov, Zh. Org. Khim. **22**, 1153 (1986); engl.: 1037.



1,2-Diethoxy-1,2,3,3-tetrachlor-cyclopropan¹: 500 ml Chloroform werden 3mal mit 500 ml Wasser extrahiert und anschließend mit 160 g (2 mol) 50%iger Natronlauge, 5 ml (0,14 mol) Ethanol und 0,30 g Benzyltriethyl-ammoniumchlorid 24 h bei 40° gerührt. Dann wird mit Wasser versetzt, die organ. Phase abgetrennt und die wäßr. Phase 2mal mit Dichlormethan extrahiert; Ausbeute: 4,33 g (23%); Sdp.: 105–110°/12 Torr (1,6 kPa).

1.2.2.2. aus Dichlor-methoxy-methan mit C-Nucleophilen

Cl/OR-Acetale können aus Dichlor-methoxy-methan mit C-Nucleophilen erhalten werden, wenn durch den sterischen und/oder elektronischen Einfluß des eingeführten Substituenten die Elektrophilie des Produkts geringer wird als diejenige des Dichlor-methoxy-methans; z. B.²:

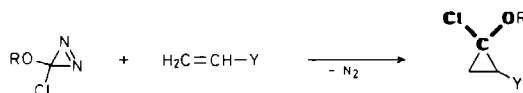


1-Chlor-1-methoxy-3,3,3-trifluor-2-trifluormethyl-propan; 35%; Sdp.: 112–113°/760 Torr (101,3 kPa)

Ein weiteres Beispiel ist die Bortrichlorid-katalysierte Addition an sterisch gehinderte Alkene³.

1.2.2.3. aus 3-Alkoxy-3-chlor-diazirin mit Alkenen

Chlor-methoxy- und Chlor-(2-methyl-propyloxy)-carben, die leicht durch Stickstoff-Abspaltung aus den entsprechenden 3-Alkoxy-3-chlor-diazirinen erhalten werden können, addieren an Alkene zu *cis/trans*-Gemischen von 1-Chlor-1-methoxy- bzw. 1-Chlor-1-(2-methyl-propyloxy)-cyclopropanen^{4,5}:



1-Alkoxy-1-chlor-cyclopropane; allgemeine Arbeitsvorschrift⁶: ~10–15 mmol 3-Alkoxy-3-chlor-diazirin (**Vorsicht! in reinem Zustand explosiv!**) werden bei –78° in eine Kühlfalle, die ~3 ml Lösungsmittel enthält, einkondensiert. Bei –50° wird die Lösung zu der 2–3fachen molaren Menge Alken in 50 ml des gleichen Lösungsmittels gegeben. Man erwärmt langsam auf 20° und verfolgt die Reaktion über das Volumen des entstandenen Stickstoffs. Bei vollständigem Umsatz (nach 17–24 h) wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand chromatographiert.

Auf diese Weise werden z. B. aus 1,59 g (30 mmol) Acrylnitril und (14,2 mmol) 3-Chlor-3-methoxy-diazirin in 25 ml Ether nach Aufarbeitung durch präparative Gaschromatographie 408 mg (22%) (*E*)-1-Chlor-2-cyan-1-methoxy-cyclopropan und 330 mg (18%) des (*Z*)-Isomeren erhalten.

¹ E. V. Dehmlow u. R. Neuhaus, Z. Naturforsch. Teil B **42**, 796 (1987).

² K. N. Makarov, T. N. Abroskina, Yu. A. Cheburkov u. I. L. Knunyants, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1976**, 940; engl.: 922.

³ U. von der Bruggen u. H. Mayr, Chem. Ber. **121**, 191 (1988).

⁴ N. P. Smith u. I. D. R. Stevens, Tetrahedron Lett. **1978**, 1931.

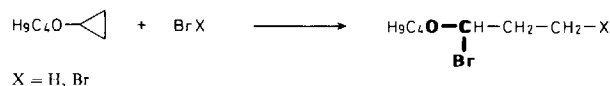
⁵ R. A. Moss u. W.-C. Shieh, Tetrahedron Lett. **1978**, 1935.

⁶ N. P. Smith u. I. D. R. Stevens, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **1979**, 1298.

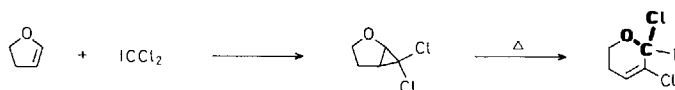
1.3. unter C,C-Spaltung

1.3.1. unter Ringspaltung

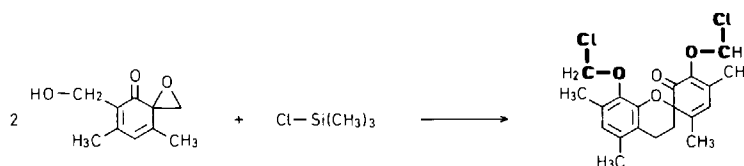
Butyloxy-cyclopropan reagiert mit Brom oder Bromwasserstoff unter Ringöffnung zu *1-Butyloxy-1,3-dibrom-propan* [66%; Sdp.: 68°/0,05 Torr (7 Pa)] bzw. *1-Brom-1-butyloxy-propan* [Sdp.: 70–72°/20 Torr (2,7 kPa)]. Beide Verbindungen zersetzen sich langsam bei 20°¹.



Das bei der Cycloaddition von Dichlorcarben an 2,3-Dihydro-furan entstehende 6,6-Dichlor-2-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan lagert sich bei 60° innerhalb 15 min in *2,3-Dichlor-5,6-dihydro-2H-pyran* [92%; Sdp.: 76–78°/14 Torr (1,9 kPa)] um²:

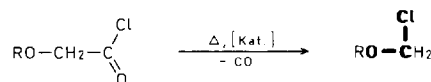


Die Umsetzung von 4,6-Dimethyl-7-hydroxymethyl-8-oxo-1-oxa-spiro[2.5]octa-5,7-dien mit Chlor-trimethyl-silan ergibt *1-(Chlor-methoxy)-2,4-dimethyl-6-oxo-1,3-cyclohexadien-(5-spiro-2)-8-(chlor-methoxy)-5,7-dimethyl-chroman* (95%; Schmp.: 110–112°)³:



1.3.2. unter Abspaltung von Kohlenmonoxid

Die Synthese von Cl/OR-Acetalen durch Decarbonylierung ist wegen der notwendigen Reaktionsbedingungen – entweder Reaktionstemperaturen von 130 bis über 200°⁴ oder die Anwendung stark saurer Katalysatoren – auf Phenoxy- und Alkoxy-essigsäure-chloride (primärer Alkohole) beschränkt. Es wurden bisher nur Alkoxy-chlor- und Aryloxy-chlor-methane auf diese Weise hergestellt.



Als Katalysatoren für die Decarbonylierung von Phenoxy-essigsäure-chlorid werden Chlor-tris-[triphenylphosphan]-rhodium(I)^{5,6} oder Aluminiumchlorid⁷, für die Decarbon-

¹ J. P. Galy, C. R. Acad. Sci. Ser. C **275**, 1531 (1972).

² J. C. Anderson, D. G. Lindsay u. C. B. Reese, Tetrahedron **20**, 2091 (1964).

³ P. Caciolo u. J. A. Reiss, Aust. J. Chem. **37**, 2599 (1984).

⁴ US.P. 3 280 197 (1962/1966), Dow Chemical Co., Erf.: S. C. Lashua u. D. E. Ranck; C. A. **66**, 2350 (1967).

⁵ EP. 56 319 (1981/1982), Nyegaard & Co., Erf.: T. Benneche u. K. Undheim; C. A. **97**, 216215 (1982).

⁶ T. Benneche u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. Ser. B **36**, 409 (1982).

⁷ M. H. Palmer u. G. I. McVie, Tetrahedron Lett. **1966**, 6405.

lyierung von Alkoxy-essigsäure-chloriden konz. Schwefelsäure¹ oder Aluminiumchlorid² empfohlen. Auch verminderter Druck wirkt sich vorteilhaft aus³. Eine Arbeitsvorschrift⁴ zur Decarbonylierung von Methoxy-acetylchlorid ohne Katalysator erwies sich als schwierig reproduzierbar^{2,4}. *Chlor-methoxy-methan* wird besser in einer Eintopfreaktion aus Methoxy-essigsäure, Thionylchlorid (150 mol%) und anschließend Aluminiumchlorid (10 mol%) hergestellt².

Aryloxy-chlor-methane (Decarbonylierung von Aryloxy-essigsäure-chloriden); allgemeine Arbeitsvorschrift³: 100 mg (0,11 mmol) Chlor-tris-[triphenylphosphan]-rhodium(I) werden zu 28 mmol frisch destilliertem Aryloxy-essigsäure-chlorid gegeben. Dann wird 5–30 min auf 150–180° erhitzt, bis die Kohlenmonoxid-Entwicklung beendet ist und das Rohprodukt i. Vak. destilliert.

Beispiele sind in Tab. 16 (S. 76) angegeben.

(2-Nitro-phenoxy)-essigsäure-chlorid kann nach dieser Vorschrift nicht decarbonyliert werden; die Synthese von *Chlor-(2-nitro-phenoxy)-methan* gelingt jedoch gut mit Aluminiumchlorid als Katalysator⁵.

Butyloxy-chlor-methan¹: 3 g (20 mmol) Butoxy-essigsäure-chlorid werden mit 2 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 1 h auf 150° Badtemp. erhitzt. Dann wird 2mal destilliert; Ausbeute: 1,47 g (60%); Sdp.: 130°/760 Torr (101,3 kPa).

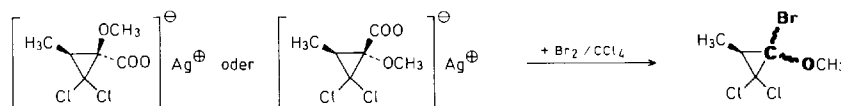
Weitere Alkoxy-chlor-methane, die nach dieser Vorschrift hergestellt werden können, sind in Tab. 16 (S. 76) angegeben. Cyclohexyloxy-essigsäure-chlorid ergibt jedoch Cyclohexen.

1-Chlor-1-methoxy-1-phenyl-2,2,2-trifluor-ethan entsteht als Nebenprodukt bei der Synthese von 2-Methoxy-2-phenyl-3,3,3-trifluor-propansäure-chlorid (Mosher-Reagenz)⁶.

1.3.3. durch Decarboxylierung

Über die Anwendung der Hunsdiecker-Reaktion zur Herstellung von Hal/OR-Acetalen ist nur in wenigen speziellen Fällen berichtet worden.

Bei der Umsetzung von Silber- oder Quecksilber-Salzen von (*E*)- oder (*Z*)-1-Carboxy-2,2-dichlor-1-methoxy-3-methyl-cyclopropan mit Brom in Tetrachlormethan werden Gemische von (*E*)- und (*Z*)-*1-Brom-2,2-dichlor-1-methoxy-3-methyl-cyclopropan* [76%; Sdp.: 78–79°/15 Torr (2 kPa)]⁷ erhalten:



In den Fällen, wo Schwermetalle bei der Synthese von Hal/OR-Acetalen stören, kann die Barton-Modifikation mit 1-Hydroxy-2-thiono-1,2-dihydro-pyridin zum Erfolg führen⁸.

Die Synthese von 2-*Chlor-oxiran* durch Decarboxylierung von 4-Chlor-2-oxo-1,3-dioxolan mit katalytischen Mengen Schwefelsäure bei 230°⁹ konnte nicht reproduziert werden¹⁰.

¹ D. Basavaiah, P. Dharma Rao u. V.V.C. Gowriswari, Synth. Commun. **18**, 1411 (1988).

² J. Stadwieser, Synthesis **1985**, 490.

³ T. Benneche u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. Ser. B **36**, 409 (1982).

⁴ M. Jones, Synthesis **1984**, 727.

⁵ M. H. Palmer u. G.I. McVie, Tetrahedron Lett. **1966**, 6405.

⁶ G. Jeanneret-Gris u. P. Pousaz, Tetrahedron Lett. **31**, 75 (1990).

⁷ T. Ando, T. Ishihara, A. Yamashita u. M. Matsumoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **54**, 3873 (1981).

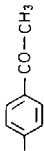


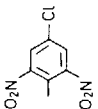

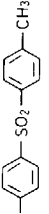
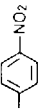
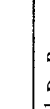
T. Ando, A. Yamashita, M. Matsumoto u. T. Ishihara, Chem. Lett. **1973**, 1133.

⁸ G.W.J. Fleet, J.C. Son, J.M. Peach u. T.A. Hamor, Tetrahedron Lett. **1988**, 1449.

⁹ M. Zief u. C.H. Schramm, Chem. Ind. (London) **1964**, 660.

¹⁰ H. Gross u. J. Freiberg, J. Prakt. Chem. **311**, 506 (1969).

Tab. 16: Alkoxy-chlor- bzw. Aryloxy-chlor-methane durch Decarbonylierung von Alkoxy- und Aryloxy-essigsäure-chloriden

R-O-CH ₂ -CO-Cl R	Reaktionsbedingungen [Katalysator]	$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{RO}-\text{CH}_2 \end{array}$	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (kPa)]	
CH ₃	80° [H ₂ SO ₄] 70-80° [AlCl ₃]	Chlor-methoxy-methan	65	58-60	760 (101,3)	1
CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	140° [H ₂ SO ₄]	Chlor-(2-methyl-propyloxy)-...	78	59-60	760 (101,3)	2
C ₆ H ₅	170° [(H ₅ C ₆) ₃ P] ₃ RbCl}	Chlor-phenoxy-...	61	118	760 (101,3)	1
	150° [(H ₅ C ₆) ₃ P] ₂ RhCl}	(4-Acetyl-phenoxy)-chlor-...	78	71-72	10 (1,3)	3
	CS ₂ /50° [AlCl ₃]	Chlor-(2-cyan-phenoxy)-...	71	89-91	0,01 (0,001)	3 4
	> 200°	Chlor-(2,4,5-trichlor-phenoxy)-...	27	150-154	10 (1,3)	5
	CS ₂ /50° [AlCl ₃]	Chlor-(4-chlor-2,6-dinitro-phenoxy)-...	62	(Schmp.: 84,7°) 175-185	0,5 (0,067)	6
	170° [(H ₅ C ₆) ₃ P] ₂ RhCl}	Chlor-(2-methoxy-phenoxy)-...	58	(Schmp.: 58°)		5
	CS ₂ /50° [AlCl ₃]	Chlor-[4-(4-methyl-phenylsulfonyl)-phenoxy]-...	79	60-62	0,02 (0,003)	3
	CS ₂ /50° [AlCl ₃]	Chlor-(4-nitro-phenoxy)-...	29	(Schmp.: 108°)		5
	CS ₂ /50° [AlCl ₃]	Chlor-(4-nitro-phenoxy)-...	65	170-175	15 (2,0)	5

¹ D. Basavaiah, P. Dharma Rao u. V. V. C. Gowriswari, Synth. Commun. **18**, 1411 (1988).

² J. Stadlwieser, Synthesis **1985**, 490.

³ T. Benneche u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. Ser. B **36**, 409 (1982).

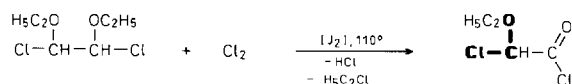
⁴ EP. 56319 (1981/1982), Nyegaard & Co., Erf.: T. Benneche u. K. Undheim; C. A. **97**, 216215 (1982).

⁵ M. H. Palmer u. G. I. McVie, Tetrahedron Lett. **1966**, 6405.

⁶ US.P. 3280197 (1962/1966), Dow Chemical Co., Erf.: S. C. Lashua u. D. E. Ranck; C. A. **66**, 2350 (1967).

2. aus anderen Hal/OAlk-Acetalen unter Erhalt der Acetal-Funktion

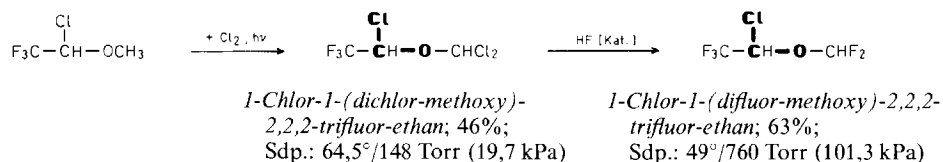
Es gibt eine Reihe einzelner geminaler Alkoxy-halogen-alkane, die sich vorteilhaft aus anderen unter Erhalt einer (1-Halogen-alkyl)-ether-Funktion herstellen lassen. Dies gelingt u. a. bei Halogenierungs-Reaktionen, die sowohl als Umwandlungen bei rein aliphatischen (1-Halogen-alkyl)-ethern als auch als Kernhalogenierungen bei 1-Halogen-1-phenoxy-alkanen^{1,2} ablaufen können; z. B.:



Chlor-ethoxy-essigsäure-chlorid³: In 282 g (1,5 mol) 1,2-Dichlor-1,2-dioxy-ethan wird unter Zusatz von 2 g Jod bei 110–120° ein lebhafter Chlor-Strom 9 h eingeleitet. Dabei werden aus dem Abgasstrom 76 g Ethylchlorid auskondensiert. Der Ansatz wird nach Entfernung des Jods mit metall. Quecksilber i. Vak. über eine Widmer-Kolonnen fraktioniert. Dabei werden neben 64 g Ausgangsmaterial 122 g (Selektivität 67%) *Chlor-ethoxy-essigsäure-chlorid* [Sdp.: 49–50°/12 Torr (1,6 kPa)] erhalten:

Bei höheren Temp. wird weiter chloriert zu *Dichlor-ethoxy-essigsäure-chlorid*.

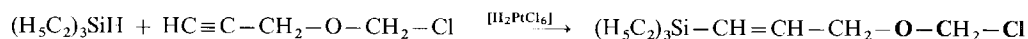
1-Chlor-1-methoxy-2,2,2-trifluor-ethan kann an der Methyl-Gruppe chloriert und anschließend fluoriert werden^{4,5}:



Für ein ähnliches Beispiel s. Lit.⁶. Persäure-Oxidationen von Sulfanen zu Sulfonen in Gegenwart einer (1-Chlor-alkyl)-ether-Funktion sind möglich⁷.

Eine Verseifung der Cyan-Funktion zum Carbonsäure-ethylester unter Erhalt der (1-Chlor-2,2,2-trifluor-ethoxy)-Funktion erfolgt mit Schwefelsäure in Ethanol⁸.

Triethylsilan addiert an *3-Chlormethoxy-propin* zu *3-Chlormethoxy-1-triethylsilyl-propen* [60%; Sdp.: 115–116°/4 Torr (0,53 kPa)]⁹.



3-(2-Methyl-propyloxy)-1,1,3-trichlor-propen kann durch thermische Chlorwasserstoff-Abspaltung bei 160° aus *1-(2-Methyl-propyloxy)-1,3,3,3-tetrachlor-propan* erhalten werden¹⁰.

¹ M. F. Shostakovskii, K. Kh. Zikherman, A. Kh. Filippova, L. G. Stepanova u. M. B. Bodrova, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **6**, 1358 (1968); engl.: 1278.

² M. F. Shostakovskii, A. Kh. Filippova, A. I. Borisova u. G. S. Lyashenko, *Zh. Org. Khim.* **5**, 986 (1969); engl.: 973.

³ H. Baganz u. L. Domaschke, *Chem. Ber.* **92**, 3170 (1959).

⁴ DE.P. 1814962 (1967/1969), Air Reduction Co.; Erf.: L. S. Croix u. R. C. Terrell; C. A. **72**, 3004 (1970).

⁵ DE.P. 2344442 (1973/1975), Hoechst AG, Erf.: H. Kühn, F. Kluge u. G. Siegemund; C. A. **83**, 9190 (1975).

⁶ L. Speers, A. J. Szur u. R. C. Terrell; *J. Med. Chem.* **15**, 606 (1972).

⁷ A. V. Kalabina, E. F. Kolmakova, M.-Y. Liu u. E. P. Matyunich, *Izv. Nauch.-Issled. Inst. Nefte-Uglekhim. Sin. Irkutsk. Univ.* **1966**, 111; C. A. **72**, 121117 (1970).

⁸ V. V. Dovlatyan u. D. A. Kostanyan, *Arm. Khim. Zh.* **22**, 596 (1969); C. A. **71**, 112368 (1969).

⁹ I. A. Shikhiev, Ya. F. Nasirov, R. Ya. Gasanova, M. I. Shikkieva u. E. M. Mousumzade, *Zh. Obsh. Khim.* **45**, 100 (1975); engl.: 91.

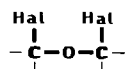
¹⁰ JP. 1279861 (1988/1989), Fuji Photo Film Co., Erf.: T. Sato; C. A. **112**, 197648 (1990).

Umsetzungen mit Nucleophilen unter Erhalt der (1-Halogen-alkoxy)-Funktion gelingen nur, wenn die umzuwandelnde funktionelle Gruppe eine gleiche oder höhere Reaktivität hat. Beispiele sind die

- ① Umsetzung von Alkoxy-halogen-essigsäure-chloriden mit Nucleophilen wie Aminen^{1,2}, Alkoholen^{1,3} oder Diazomethan⁴
- ② Umsetzung von 2-Alkoxycarbonyl-2-chlor-oxiranen mit Grignard-Reagentien⁵, Organo-lithium-Verbindungen⁶ oder Lithium-alanat⁷
- ③ Umsetzung von Bis-[chlormethyl]-ether mit Alkanolaten⁸ oder Methyl-lithium⁹

c) Bis-[1-halogen-alkyl]-ether und Chlor-(1-oxy-alkoxy)-alkane

α) Bis-[1-halogen-alkyl]-ether



Bis-[1-halogen-alkyl]-ether haben mit Ausnahme des *Bis-[chlormethyl]-ethers* keine besondere Bedeutung erlangt. *Bis-[chlor-methyl]-ether* wurde früher als starkes Chlormethylierungs-Agens benutzt. Nach Bekanntwerden der außerordentlich starken **human-carcinogenen** Eigenschaften Anfang der siebziger Jahre wurde der Einsatz von Bis-[chlormethyl]-ether bis auf wenige Anwendungen, für die eine spezielle Produktionstechnologie entwickelt wurde¹⁰, drastisch eingeschränkt. Da sich auch bei Ratten und Hamstern bereits bei 0,1 ppm *Bis-[chlormethyl]-ether* in der Atemluft nach zwei Jahren mit hoher Wahrscheinlichkeit Lungenkrebs entwickelt¹¹, ist auch im Labor größte Vorsicht beim Umgang mit dieser Chemikalie und bei der Durchführung von Reaktionen, bei denen sie als Zwischen- oder Nebenprodukt auftritt, angezeigt.

Mit der Bildung von *Bis-[chlormethyl]-ether* ist insbesondere bei allen Chlormethylierungs-Reaktionen¹¹, d. h. Umsetzungen in Gegenwart von Formaldehyd, Formalin, Paraformaldehyd oder 1,3,5-Trioxan und Salzsäure^{12,13}, Thionylchlorid¹⁴ oder anderen Säurechloriden, wie z. B. Acetylchlorid^{15,16}, zu rechnen. Außerdem wird *Bis-[chlormethyl]-ether* bei der Reaktion von Dimethylsulfoxid mit Carbonyl-chlorid-fluorid¹⁷ sowie bei der Chlorierung von 1,3,5-Trithian in wäBr. Essigsäure¹⁸ gebildet.

Will man sich von der Abwesenheit von *Bis-[chlormethyl]-ether* überzeugen, so sind sowohl die flüssige(n) Phase(n) als auch die Gasphase des Ansatzes zu untersuchen.

¹ D. Klemm u. G. Geschwend, *Synth. Commun.* **16**, 1431 (1986).

² JP.P. 81 152 448 (1980/1981), Nihon Nohyaku Co.; C.A. **96**, 122 807 (1982).

³ H. Baganz u. L. Domaschke, *Chem. Ber.* **92**, 3170 (1959).

⁴ H. Baganz u. H.-J. May, *Chem. Ber.* **99**, 3771 (1966).

⁵ P. Coutrot, J.-C. Combret u. J. Villieras, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1553.

⁶ C. Bacquet, J. Villieras u. J. F. Normant, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **278**, 929 (1974).

⁷ P. Coutrot, J. Villieras u. J.-C. Combret, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **274**, 1531 (1972).

⁸ SU.P. 492 513 (1974/1975), Lensovet Technological Institute, Leningrad; Erf.: S.F. Mel'nikova, N.V. Kheifets u. I.N. Aizenshtadt; C.A. **84**, 58 623 (1976).

⁹ M. B. Groen u. E. H. Jacobs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4029.

¹⁰ J. F. Ress, *Plant/Oper. Prog.* **1**, 248 (1982); C.A. **97**, 187 477 (1982).

¹¹ *Org. React.* **19**, 422 (1971) und dort zitierte Literatur.

¹² G. J. Kallos u. R. A. Solomon, *Am. Ind. Hyg. Ass. J.* **34**, 469 (1973); C.A. **81**, 5849 (1974).

¹³ Yu. K. Yur'ev, N. K. Sadovaya u. M. A. Gal'bershtam, *Zh. Obshch. Khim.* **32**, 259 (1962); engl.: 253.

¹⁴ F. S. Head, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2972.

¹⁵ P. Bigler, S. Schönholzer u. M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2059 (1978).

¹⁶ S. J. B. Tendler, M. D. Treadgill u. M. J. Tisdale, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2617.

¹⁷ H. G. Lange u. J. M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.* **28**, 219 (1985).

¹⁸ J. S. Grossert u. R. F. Langler, *Can. J. Chem.* **55**, 407 (1977).

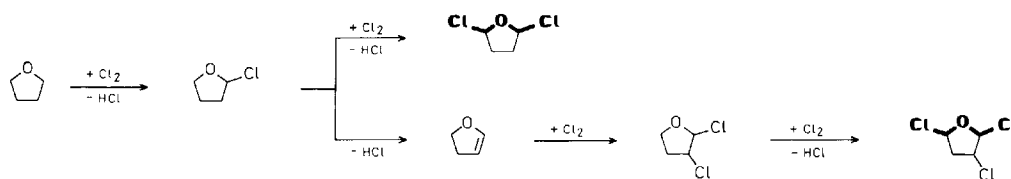
Zur Vernichtung von *Bis*-[chlormethyl]-ether werden am besten gute Nukleophile in Alkoholen, wie z. B. Ammoniak in Isopropanol, im Überschuß eingesetzt^{1,2}. Falls dies nicht möglich ist, soll wegen der Hydrolyse-Empfindlichkeit auch ein großer Überschuß an Wasser benutzt werden können^{3,4}, wenn das Vorliegen einer homogenen Phase gewährleistet ist und gegebenenfalls entstandene Salzsäure neutralisiert wird. Im 2-Phasen-System ist *Bis*-[chlormethyl]-ether auch gegenüber Natronlauge eine gewisse Zeit beständig⁵, so daß die Wirksamkeit der Vernichtungsmaßnahme stets überprüft werden sollte.

1. Ethern durch Halogenierung

Ether oder (1-Chlor-alkyl)-ether werden durch Chlor unter Belichtung u. a. zu *Bis*-[1-chlor-alkyl]-ethern chloriert (s. a. Bd. V/3, S. 604). Die Reaktionen werden bei (1-Chlor-alkyl)-ethern, die leicht Chlorwasserstoff eliminieren (z. B. 2-Chlor-tetrahydrofuran⁶), besser bei tiefen Temperaturen durchgeführt, um die Bildung isomerer α,β -Dichlor-ether einzuschränken.

Als Nebenprodukte werden häufig die isomeren (α,α -Dichlor-alkyl)-ether, als Folgeprodukt höher chlorierte Ether erhalten. Die Weiterchlorierung läßt sich im Falle des *Bis*-[chlormethyl]-ethers vermeiden, wenn man die Chlorierung in der Gasphase im Kopf einer Destillationskolonne durchführt⁷. Als einziges Lösungsmittel hat sich bisher Tetrachlormethan bewährt⁸. C,C-Doppelbindungen werden unter den Reaktionsbedingungen erwartungsgemäß mitchloriert⁹.

Die Chlorierung von Tetrahydrofuran kann beispielsweise durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden (s. a. S. 15)^{10,11}:



2,5-Dichlor-tetrahydrofuran¹⁰: In einer Quarzglas-Apparatur werden 72 g (1 mol) Tetrahydrofuran in 80 ml Tetrachlormethan vorgelegt. Bei -35 bis -30° wird unter UV-Belichtung Chlor, mit Stickstoff verdünnt, eingeleitet. Wenn die Hälfte von insgesamt 142 g (2 mol) Chlor eingeleitet ist, wird die Chlor-Aufnahme langsamer und man chloriert bei -30 bis -28° weiter. Nach $\sim 8-9$ h ist die Umsetzung beendet. Man destilliert zunächst das Lösungsmittel i. Wasserstrahlvak. ab und destilliert dann das rohe Chlorierungsgemisch i. Hochvak. bis zu einer Badtemp. von 55° in eine Kühlfalle. Bei der Feinfraktionierung des Kondensats über eine Kolonne werden als Nebenprodukte 2,3-Dichlor-tetrahydrofuran und 2-Chlor-tetrahydrofuran erhalten; Ausbeute: 64 g (45%) 2,5-Dichlor-tetrahydrofuran; Sdp.: $61-64^\circ/12$ Torr (1,6 kPa).

2,3,5-Trichlor-tetrahydrofuran¹²: 20 l Chlor werden bei 80° innerhalb von 2 h in 28,2 g (0,2 mol) 2,3-Dichlor-tetrahydrofuran eingeleitet. Dann wird Chlorwasserstoff und überschüssiges Chlor mit Stickstoff ausgeblasen und das Rohprodukt i. Vak. destilliert; Ausbeute: 33,2 g (94%); Sdp.: $84^\circ/10$ Torr (1,3 kPa).

¹ D. Martinetz, J. Chem. **26**, 309 (1986).

² M. Iovn, V. Radulescu u. M. Iqbal, Rev. Roumaine Chim. **30**, 713 (1985).

³ J. F. Ress, Plant/Oper. Prog. **1**, 248 (1982); C.A. **97**, 187477 (1982).

⁴ J. C. Tou u. G. J. Kolles, Anal. Chem. **48**, 958 (1976).

⁵ S. R. Bac, Org. Synth., Coll. Vol. **4**, 101 (1963).

⁶ A. A. Gevorkyan, A. S. Arakelyan u. A. I. Dvoryanchikov, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1986**, 465 (1986); engl.: 380.

⁷ H. Gross, D. Habisch u. E. Gründemann, J. Prakt. Chem. **38**, 190 (1968).

⁸ H. Böhme u. A. Dörries, Chem. Ber. **89**, 723 (1956).

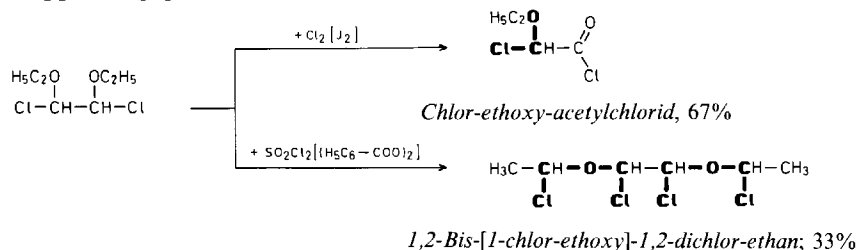
⁹ L. G. Anello, E. K. Price u. R. F. Sweeney, J. Org. Chem. **33**, 2692 (1968).

¹⁰ H. Gross, Chem. Ber. **95**, 83 (1962).

¹¹ J. Pichler u. M. Kratochvil, Collect. Czech. Chem. Commun. **36**, 2052 (1971).

¹² L. M. Bolotina, N. I. Kutsenko u. P. A. Moshkin, Dokl. Akad. Nauk. SSSR **175**, 85 (1967); engl.: 599.

Anstelle von Chlor kann auch das selektivere Sulfurylchlorid in Gegenwart von Radikalstartern eingesetzt werden¹. Im Falle des 1,2-Dichlor-1,2-diethoxy-ethans wird eine unterschiedliche Reaktivität beobachtet. Während Chlor in Gegenwart von Jod die Cl/OR-Acetal-Funktion zum Carbonsäure-chlorid oxidiert, werden durch Sulfurylchlorid die Ethoxy-Gruppen angegriffen²:

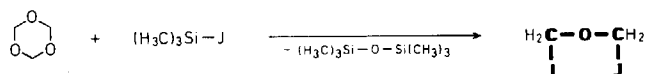


Chlor-(1-chlor-ethoxy)-methan¹: 20,0 g (0,21 mol) Chlor-ethoxy-methan und 27,0 g (0,2 mol) frisch destilliertes Sulfurylchlorid werden auf dem Wasserbad erwärmt, bis Gasentwicklung eintritt. Durch weiteres Erhitzen bis auf 100° wird die Reaktion in Gang gehalten. Anschließend wird über eine Vigreux-Kolonne destilliert; Ausbeute: 13,7 g (53%); Sdp.: 107–108°/752 Torr (100,3 kPa).

Fluor-haltige Bis-[1-chlor-alkyl]-ether werden als Nebenprodukte der Chlorierung fluorierter Ether erhalten^{3, 4}. Bis-[2,3,3-trichlor-2-propenyl]-ether und elementares Brom reagieren unter Bestrahlung in Chloroform zu Bis-[1-brom-2,3,3-trichlor-2-propenyl]-ether (76%; Schmp.: 95–96°)⁵.

2. aus Acetalen

1,3,5-Trioxan und 2,4,6-Trimethyl-1,3,5-trioxan werden durch Jod-trimethyl-silan zu Bis-[jodmethyl]- (99%) bzw. Bis-[1-jod-ethyl]-ether (97%) gespalten; z. B.⁶:



Bis-[jodmethyl]-ether⁶: Zu 5,2 g (58 mmol) 1,3,5-Trioxan werden innerhalb von 30 min 35 g (174 mmol) Jod-trimethyl-silan getropft. Nach 10 h Erhitzen auf 40° wird i. Vak. destilliert; Ausbeute: 25,8 g (99%); Sdp.: 62°/5 Torr (0,67 kPa).

Beim Erhitzen von Bis-[1,2,2-trifluor-ethyl]-ether mit Bortrichlorid im Bombenrohr auf 90° wird Bis-[1-chlor-2,2-difluor-ethyl]-ether (63%) erhalten⁷.

Brom-chlor-methan reagiert mit dem Addukt aus Kaliumfluorid und Hexafluor-aceton zu 2-(Chlor-methoxy)-heptafluor-propan (Sdp.: 61°)⁸.

¹ H. Böhme u. A. Dörries, Chem. Ber. **89**, 723 (1956).

² H. Baganz u. L. Domaschke, Chem. Ber. **92**, 3170 (1959).

³ R. D. Chambers u. B. Grievson, J. Fluorine Chem. **30**, 227 (1985).

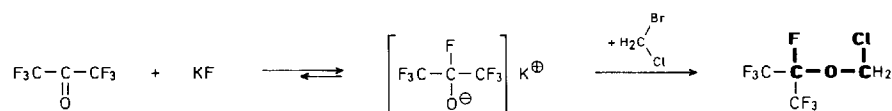
⁴ DE.P. 2344442 (1973/1975), Hoechst AG, Erf.: H. Kühn, F. Kluge u. G. Siegemund; C. A. **83**, 9190 (1975).

⁵ US.P. 4317937 (1980/1982), Nihon Tokushu Seizo K. K., Erf.: J. Saito u. T. Kume; C. A. **94**, 46775 (1981).

⁶ M. G. Voronkov, V. G. Komarov, A. I. Albanov, I. M. Korotaeva u. E. I. Dubinskaya, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1981**, 1391; engl.: 1115.

⁷ M. Brandwood, P. L. Coe u. J. C. Tatlow, J. Fluorine Chem. **6**, 37 (1975).

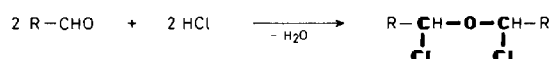
⁸ US.P. 3549711 (1967/1970), Dow Chem. Comp., Erf.: C. I. Merrill u. N. L. Madison; C. A. **74**, 99456 (1971).



Die Bis-[1-halogen-alkyl]-ether-Synthese durch Umsetzung von Alkanolaten mit Halogenalkanen mit geminaler Austrittsgruppe dürfte auf Produkte beschränkt sein, die aufgrund elektronischer oder sterischer Faktoren eine ungewöhnlich niedrige S_{N} -Reaktivität aufweisen.

3. aus Aldehyden bzw. Ketonen

Aldehyde reagieren mit Chlorwasserstoff oder Säurechloriden zu Bis-[1-chlor-alkyl]-ethern:



Obwohl Formaldehyd auch in wäbr. Lösung mit Chlorwasserstoff zu *Bis*-[chlormethyl]-ether umgesetzt werden kann¹, ist es besser, die Umsetzung unter Verwendung von Paraformaldehyd und Schwefelsäure² durchzuführen (vgl. Band V/3, S. 841 u. Band VII/1, S. 442). Diese Methode hat auch gegenüber anderen, z. T. geprüften Varianten, wie die Reaktion mit Chlorsulfonsäure, Phosphor(III)-chlorid, Phosphoroxidtrichlorid³ oder Thionylchlorid⁴ (vgl. Band V/3, S. 872) den Vorteil, in guten Ausbeuten ohne aufwendige Aufarbeitungsschritte ein reines Produkt zu liefern; [der *Bis*-[chlormethyl]-ether kann direkt aus der Reaktionslösung bei 6 Torr (0,8 kPa) in eine tiefgekühlte Vorlage destilliert werden. Ausbeute 91%; Schmp.: -42 bis -41° ; Gehalt: $> 99\%$ (GC)⁵].

Bis-[1-chlor-alkyl]-ether, die sich von Acetaldehyd oder höheren aliphatischen Aldehyden ableiten, werden in guten Ausbeuten beim Einleiten von Chlorwasserstoff in den vorgelegten Aldehyd bei tiefen Temperaturen erhalten. Bei größeren Ansätzen ist es sinnvoll, etwas Bis-[1-chlor-alkyl]-ether aus dem Vorversuch vorzulegen und den Aldehyd und Chlorwasserstoff simultan zu dosieren⁶.

Bis-[1-chlor-2-methyl-propyl]-ether⁶: Bei -20 bis -30° Innentemp. werden 250 g Bis-[1-chlor-2-methyl-propyl]-ether aus einem vorhergehenden Ansatz gerührt und simultan Chlorwasserstoff sowie 2-Methylpropanal so zudosiert, daß nur ein schwacher Abgasstrom entsteht. Nach beendeter Umsetzung trennt man die Phasen. Aus 1600 g 2-Methylpropanal werden 2430 g organ. Phase und 320 g wäbr. Salzsäure erhalten. Von der organ. Phase werden 250 g für den nächsten Ansatz verwandt, der Rest wird i. Vak. entgast und über Glaswendel-Kolonne von 1 m Länge mit Rücklauf 1 : 1 destilliert; Ausbeute: 1970 g (89%); Sdp.: $48-52^\circ/0,8$ Torr (0,1 kPa).

Auf ähnliche Weise werden die folgenden Bis-[1-chlor-alkyl]-ether in Rohausbeuten von 78–90% (Reinausbeuten nach Destillation: 40–70%) erhalten:

¹ Yu. K. Yur'ev, N. K. Sadovaya u. M. A. Gal'bertshtam, Zh. Obshch. Khim. **32**, 259 (1962); engl.: 253.

² H. Schneider, Angew. Chem. **51**, 274 (1938).

³ S. R. Bac, Org. Synth., Coll. Vol. **4**, 101 (1963).

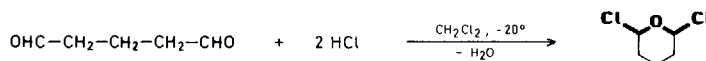
⁴ F. S. Head, J. Chem. Soc. **1963**, 2972.

⁵ A. Krebs, unveröffentlicht.

⁶ U. Schwenk u. A. Becker, Justus Liebigs Ann. Chem. **706**, 95 (1967).

<i>Bis</i> -[1-chlor-ethyl]-ether ^{1,2}	—
<i>Bis</i> -[1-chlor-propyl]-... ^{1,3}	Sdp.: 40–50°/9 Torr (1,2 kPa)
<i>Bis</i> -[1-chlor-butyl]-... ¹	Sdp.: 75–80°/8 Torr (1,1 kPa)
<i>Bis</i> -[1-chlor-pentyl]-... ¹	Sdp.: 98–108°/9 Torr (1,2 kPa)

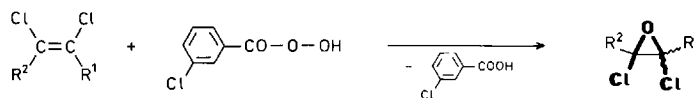
Aus Pentandial und Chlorwasserstoff entsteht 2,6-Dichlor-tetrahydropyran [70%; Sdp.: 37–79°/0,01 Torr (1,3 Pa)]⁴, welches sich bei Temperaturen über 70° unter Chlorwasserstoff-Abspaltung zersetzt.



Chloral kann mit Chlorsulfonsäure zum *Bis*-[1,2,2,2-tetrachlor-ethyl]-ether [49%; Sdp.: 79,5–86°/0,1 Torr (13 Pa); Schmp.: 46–47°] umgesetzt werden⁵. Mit Bortrichlorid wird hingegen *Borsäure-tris*-[1,2,2,2-tetrachlor-ethylester] erhalten (vgl. Bd. VI/2, S. 233). Bis-[1-jod-alkyl]-ether werden durch Umsetzung aliphatischer Aldehyde mit Jod-trimethyl-silan erhalten⁶.

4. aus 1,2-Dihalogen-alkenen durch Epoxidierung

1,2-Dichlor-1-alkene werden mit 3-Chlor-perbenzoesäure bei langen Reaktionszeiten zu 2,3-Dichlor-oxirane epoxidiert, wobei manchmal eine *cis-trans*-Isomerisierung beobachtet wird. Viele 2,3-Dichlor-oxirane lagern sich bei ~20° langsam in α,α -Dichlor-carbonyl-Verbindungen um⁷, während die 3-Fluor-2-halogen-oxirane, insbesondere die Fluor-Chlor-Verbindung, wesentlich stabiler sind⁸.



cis-2,3-Dichlor-2-methyl-oxiran ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{H}$)⁷: Eine Lösung von 22,2 g (0,2 mol) *cis*-1,2-Dichlor-1-propen und 51,5 g (0,3 mol) 85%iger 3-Chlor-perbenzoesäure in 140 ml abs. Dichlormethan wird unter Rühren 19 d zum Rückfluß erhitzt. Dann wird nach Abkühlen auf –78° 3-Chlor-benzoesäure abfiltriert und mit kaltem Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden nacheinander mit 5%iger Natriumsulfit-Lösung, 10%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen sowie über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 9,1 g (36%); Sdp.: 36–37,5°/15 Torr (2 kPa).

¹ L. Brandsma u. J. F. Arens, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **81**, 33 (1962).

² U.S.P. 4490532 (1980/1984), Uniroyal Ltd., Erf.: J. W. Harris; C.A. **102**, 113317 (1985).

³ S. M. Oon u. D. G. Kubler, J. Org. Chem. **47**, 1166 (1982).

⁴ K. Dimroth, W. Kinzebach u. M. Soyka, Chem. Ber. **99**, 2351 (1966).

⁵ D. B. Denney u. F. A. Wagner, Phosphorus **2**, 281 (1973).

⁶ M. G. Voronkov, V. G. Komarov u. E. I. Dabinskaya, Zh. Org. Khim. **22**, 1777 (1986); engl.: 1596.

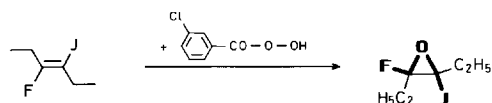
⁷ K. Griesbaum, R. Kibar u. B. Pfeffer, Justus Liebigs Ann. Chem. **1975**, 214.

⁸ M. Spraul u. K. Griesbaum, Chem. Ber. **116**, 2641 (1983).

Auf ähnliche Weise werden u. a. erhalten:

R ¹	R ²	...-oxiran	[%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (kPa)]	
H	CH ₃	<i>trans</i> -2,3-Dichlor-2-methyl-...	36	44,5–45	120 (16)	¹
	C(CH ₃) ₃	<i>cis</i> -2- <i>tert</i> .-Butyl-2,3-dichlor-...	23	68	40 (5,3)	²
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	<i>trans</i> -2,3-Dichlor-2,3-diethyl-...	85	64,5	36 (4,8)	³
	–(CH ₂) ₄ –	1,6-Dichlor-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan	18	24–25	0,6 (0,08)	¹

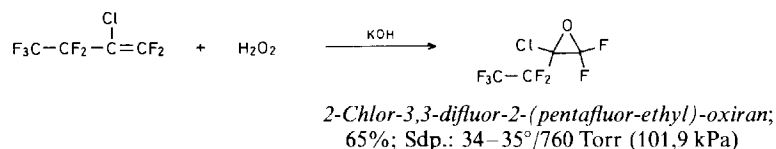
Auf ähnliche Weise erhält man aus 4-Fluor-3-jod-3-hexen *trans*-2,3-Diethyl-3-fluor-2-jod-oxiran (47%)⁴:



4-Chlor-3-jod-3-hexen zersetzt sich bei der Epoxidierung mit 3-Chlor-perbenzoesäure⁴. Fluor-alkene werden wesentlich schneller epoxidiert als die analogen Chlor-alkene⁴.

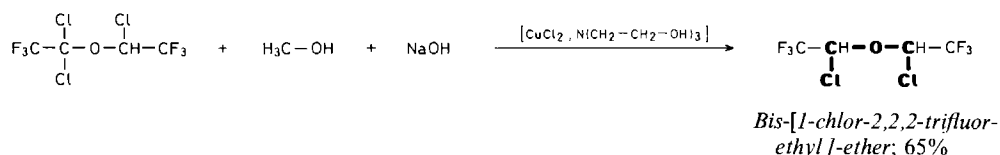
2,3-Dichlor-oxiran kann auch durch Flüssigphasen-Oxidation von 1,2-Dichlor-ethen mit molekularem Sauerstoff erhalten werden⁵.

Olefine mit mehreren Elektronen-ziehenden Substituenten werden nucleophil mit Wasserstoffperoxid oder Hypochloriten in alkalischen Medien epoxidiert; z. B.⁶:



5. aus 1-(1-Chlor-alkoxy)-1,1-dichlor-alkanen durch Reduktion

Bestimmte 1-(1-Chlor-alkoxy)-1,1-dichlor-fluor-alkane, z. B. (1-Chlor-2,2,2-trifluor-ethyl)-(1,1-dichlor-2,2,2-trifluor-ethyl)-ether, können mit Methanol und Natronlauge in Gegenwart katalytischer Mengen Kupfer(II)-chlorid und Tris[2-hydroxy-ethyl]-amin reduziert werden⁷:



¹ K. Griesbaum, R. Kibar u. B. Pfeffer, Justus Liebigs Ann. Chem. **1975**, 214.

² H. Keul, B. Pfeffer u. K. Griesbaum, Chem. Ber. **117**, 2193 (1984).

³ K. Griesbaum, H. Keul, R. Kibar, B. Pfeffer u. M. Spraul, Chem. Ber. **114**, 1858 (1981).

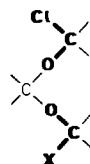
⁴ M. Spraul u. K. Griesbaum, Chem. Ber. **116**, 2641 (1983).

⁵ K. Griesbaum, M. P. Hayes u. V. Werli, Can. J. Chem. **66**, 1366 (1988).

⁶ L. V. Salontina, A. Ya. Zapevalov, T. I. Filyakova, I. P. Kolenko u. L. S. German, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1988**, 1360; engl.: 1196.

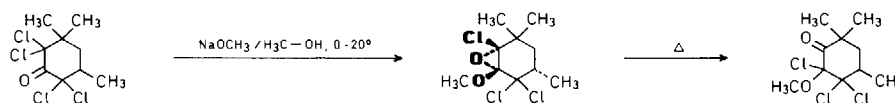
⁷ DE.P. 3008027 (1979/1980), Airco Inc., Erf.: R. C. Terrell u. H. K. Clark; C. A. **94**, 83604 (1980).
DE.P. 3015264 (1979/1980), Airco Inc., Erf.: R. C. Terrell u. H. K. Clark; C. A. **94**, 120858 (1980).

β) 1-Chlor-1-(1-oxy-alkoxy)-alkane

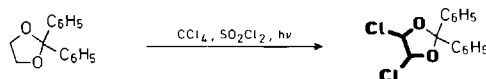


1. aus Acetalen

Die Umsetzung von 3-Oxo-2,2,4,4-tetrachlor-1,1,3-trimethyl-cyclohexan mit Natriummethanolat ergibt in hohen Ausbeuten *trans*-1,5,5-Trichlor-*trans*-6-methoxy-2,2,4-trimethyl-7-oxa-bicyclo[4.1.0]heptan, das sich säurekatalysiert oder beim Destillationsversuch in 3-Methoxy-2-oxo-3,4,4-trichlor-1,1,5-trimethyl-cyclohexan umlagert¹:



2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan wird bei 70° mit Sulfurylchlorid zu 4,5-Dichlor-2,2-diphenyl-1,3-dioxolan (78%; Schmp.: 108°) photochloriert²:



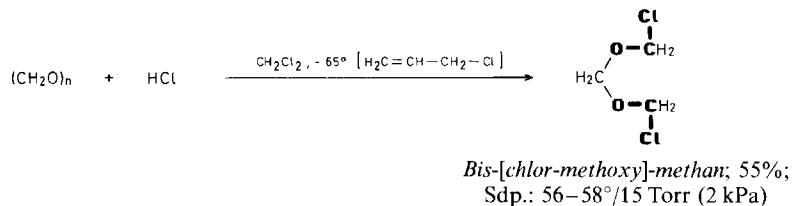
tert.-Butyl-(chloromethoxy-methyl)-peroxid [Sdp.: 35–36°/6 Torr (0,8 kPa)] wird zu 60% bei der Umsetzung von *tert*.-Butyl-(hydroxymethyl)-peroxid mit Paraformaldehyd/Chlorwasserstoff in Chloroform bei 25° gebildet³:



Zur Erzielung einer guten Ausbeute werden Formaldehyd und Chlorwasserstoff im Überschuß eingesetzt (**Vorsicht!** Es entsteht wahrscheinlich *Bis*-[chloromethyl]-ether, s. S. 46).

2. aus Formaldehyd

Bei der Synthese von *Bis*-[chlor-methyl]-ether aus Formaldehyd und Chlorwasserstoff⁴ oder Thionylchlorid⁵ wird als Nebenprodukt *Bis*-[chlor-methoxy]-methan erhalten. Die Verbindung entsteht aus Hauptprodukt, wenn Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff in Gegenwart von Olefin-Katalysatoren (z. B. Allylchlorid) umgesetzt werden⁶:



¹ L. De Buyck, M. Dewaele, N. De Kimpe, R. Verhé u. N. Schamp, Bull. Soc. Chim. Belg. **91**, 695 (1982).

² H. Buschmann, Dissertation RWTH Aachen, 1989, zitiert in H. Frauenrath, Synthesis **1989**, 721.

³ A. I. Rakhimov u. E. G. Tikhonova, Zh. Org. Khim. **13**, 318 (1977); engl.: 285.

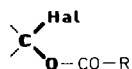
⁴ Yu. K. Yur'ev, N. K. Sadovaya u. M. A. Gal'bershtam, Zh. Obshch. Khim. **32**, 259 (1962); engl.: 253.

⁵ F. S. Head, J. Chem. Soc. **1963**, 2972.

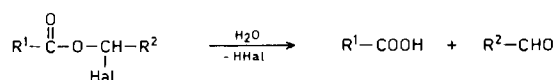
⁶ P. R. Strapp, J. Org. Chem. **34**, 1143 (1969).

US.P. 3488393 (1967/1970), Phillips Petroleum Co., Erf.: P. R. Strapp; C. A. **72**, 100027 (1970).

d) Hal/OAcyl-Acetale

 α) als Bestandteil einer Carbonsäure-Funktion

Verglichen mit (1-Halogen-alkyl)-ethern sind analoge Carbonsäure-(1-halogen-alkylester) stabiler¹ und weniger hydrolyseempfindlich. Dennoch muß man damit rechnen, daß Carbonsäure-(1-halogen-alkylester), die sich von niederen aliphatischen Aldehyden und Carbonsäure-halogeniden ableiten, durch kaltes Wasser innerhalb weniger Stunden zu Carbonsäuren, Aldehyden und Halogenwasserstoff hydrolysiert werden².



Hydrolyse-stabiler sind Chlormethylester³ und 1-Halogen-alkylester aromatischer Carbonsäuren. Die Säure-katalysierte Hydrolyse von Chlormethylestern erfolgt nach dem normalen A_{AC}2-Esterhydrolyse-Mechanismus, wobei die Reaktionsgeschwindigkeiten etwa die Hälfte der Hydrolysegeschwindigkeiten der Methylester der gleichen Carbonsäuren betragen⁴. Die unkatalysierte Solvolyse der meisten Carbonsäure-(1-halogen-alkylester) wird dagegen durch eine S_N1-Reaktion des (1-Halogen-alkyl)-Restes eingeleitet⁵, wobei beträchtliche Reaktivitätsunterschiede beobachtet werden. In 50%igem wäßr. Aceton solvolysiert *Essigsäure-(1-chlor-ethylester)* ~ 80mal schneller als *Chlor-essigsäure-(1-chlor-ethylester)*, ~ 1000mal schneller als *Essigsäure-chlormethylester* und ~ 100mal langsamer als *Essigsäure-(1-brom-ethylester)*⁶. Reaktivere Carbonsäure-(1-halogen-alkylester) sind als stark tränenreizende Substanzen beschrieben⁷⁻⁹. Gegenüber Stickstoffnukleophilen erreichen Chlormethylester nicht ganz die Reaktivität des Benzylchlorids¹⁰. Bei 5-Brom-4-chlormethyl-2-oxo-2,5-dihydro-furan kann durch die Wahl des Reagenzes entweder die Chlormethyl-Gruppe oder das Brom-Atom selektiv verseift werden¹¹.

Die thermische Stabilität von Carbonsäure-(1-halogen-alkylestern) wird im wesentlichen durch das Halogen-Atom und durch die Eigenschaften der Substituenten R² und R³ bestimmt:

¹ M. Mühlstädt, D. Martinetz u. P. Schneider, J. Prakt. Chem. **315**, 940 (1973).

² L. H. Ulrich u. R. Adams, J. Am. Chem. Soc. **43**, 660 (1921).

³ HU. Teljes 11887 (1974/1976), Biogal Gyogyszergyár, Erf.: J. Balint, M. Szarvas u. F. Fabian; C.A. **85**, 176874 (1976).

⁴ E. Euranto, Ann. Univ. Turkuensis Ser. A, I **31**, 107 pp (1959), C.A. **53**, 11 204 (1959).

⁵ E. Euranto, Ann. Univ. Turku Ser. A, **42**, 20 (1960); C.A. **54**, 18042 (1960).

⁶ E. Euranto, Suomen Kemistilehti 33 B, 41 (1960), C.A. **55**, 27035 (1961).

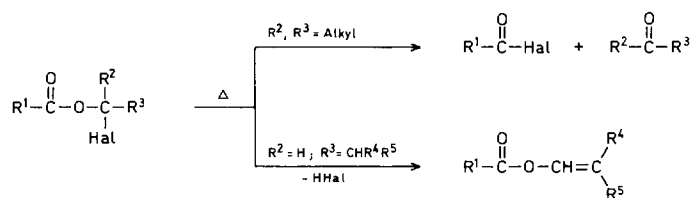
⁷ S. J. Slanina, G. F. Hennion u. J. A. Nieuwland, J. Am. Chem. Soc. **58**, 891 (1936).

⁸ A. V. Dombrovsky, Zh. Obshch. Khim. **24**, 610 (1954); engl.: 619.

⁹ A. P. Terentyev, A. N. Kost, A. M. Yurkevich u. E. E. Khashina, Zh. Obshch. Khim. **23**, 746 (1953); engl.: 779.

¹⁰ N. Bodor u. J. J. Kaminski, J. Med. Chem. **23**, 566 (1980).

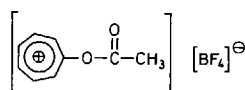
¹¹ R. T. LaLonde, H. Perakyla u. M. P. Hayes, J. Org. Chem. **55**, 2847 (1990).



Carbonsäure-(1-halogen-alkylester), die sich von Ketonen ableiten, zerfallen leicht in Carbonsäure-halogenide und Ketone (s. a. S. 95)¹⁻³.

Während Carbonsäure-chlormethylester normalerweise längere Zeit bei 20° gelagert werden können, zersetzen sich Carbonsäure-(1-halogen-alkylester), welche Halogenwasserstoff eliminieren können, allmählich bei 20° und werden dunkel^{4,5}. Bei *Benzoessäure-(1-chlor-heptylester)* erfolgt die Chlorwasserstoff-Eliminierung bei mehrstündigem Erhitzen auf 180°⁴, *Essigsäure-(1,3,3,3-tetrachlor-propylester)* zersetzt sich bei 100°⁶. Trichloressigsäure-(1-chlor-alkylester) sind (überraschenderweise) weniger stabil als Chloressigsäure-(1-chlor-alkylester)⁵. 1-Brom-alkylester sind weniger stabil als die analogen 1-Chlor-alkylester^{7,8}.

Ionische Strukturen der O-Acyl/Hal-Acetale lassen sich nur isolieren, wenn der Alkoxy-Rest eine positive Ladung in 1-Position gut stabilisieren kann⁹, wie z. B. in Acetoxypropylium-tetrafluoroborat^{2, 10, 11}:



Carbonsäure-(1-halogen-alkylester) finden u. a. Verwendung zur Synthese von Prodrug-Resten bei β -Lactam-Antibiotika^{12, 13}.

¹ S.J. Slanina, G.F. Hennion u. J. A. Nieuwland, J. Am. Chem. Soc. **58**, 891 (1936).

² M. Neuenschwander, P. Bigler, K. Christen, R. Iseli, R. Kyburz u. H. Mühle, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2047 (1978).

³ G. Wittig u. M. Jautelat, Justus Liebigs Ann. Chem. **702**, 24 (1967).

⁴ L. H. Ulrich u. R. Adams, J. Am. Chem. Soc. **43**, 660 (1921).

⁵ I. O. O. Korhonen, Acta Chem. Scand. Ser. B **36**, 721 (1982).

⁶ A. Sideris, Dissertation, Montpellier (1975), (zit. in Lit.¹⁴).

⁷ L. I. Komarova, S. V. Zhuravlev u. L. V. Sal'nikova, Zh. Org. Khim. **17**, 1601 (1981); engl.: 1422.

⁸ J. Nagasawa, Y. Araki u. Y. Ishido, J. Org. Chem. **46**, 1734 (1981).

⁹ S.M. Luk'yanov u. S.V. Borodaev, Zh. Org. Khim. **22**, 510 (1986); engl.: 453.

¹⁰ W.K. Schenk, R. Kyburz u. M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* **58**, 1099 (1975).

¹¹ P. Engel, U. M. Keller, P. Bigler u. M. Neuenschwander, Helv. Chim. Acta **59**, 2344 (1976).

¹² DE.P. 2 528 637 (1974/1976), Smithkline Corp., Erf.: R. M. DeMarinis u. J. R. E. Hoover; C.A. **84**, 121 878 (1976).

¹³ US.P. 3856 785 (1972/1974), E. R. Squibb & Sons, Erf.: *H. Breuer*; C.A. **82**, 98011 (1975).

B. Boutevin, E. B. Dongala u. Y. Pietrasanta, Eur. Polym. J. **13**, 929 (1977).

A. Herstellung¹

1. unter Aufbau der Hal/O–CO–R-Funktion

1.1. ohne C,C-Neuknüpfung

1.1.1. aus Carbonsäure-estern durch Halogenierung

(s. a. Bd. IV/5a, S. 120–124; Bd. V/3, S. 630–632)

Die Chlorierung von Carbonsäure-estern kann nur in Ausnahmefällen zur gezielten Synthese von Hal/O–CO–R-Acetalen herangezogen werden, da die erforderlichen Reaktionsbedingungen so drastisch sind, daß konkurrierende Chlorierung an verschiedenen Positionen sowohl im Alkoxy- als auch im Acyl-Rest beobachtet wird. Bei der Chlorierung von Methylestern, wie z. B. Octansäure-methylester² oder Methoxycarbonyl-cyclohexan³, ist der Methoxy-Substituent so wenig reaktiv, daß der Anteil an Acyloxy-chlor-methan an der Gesamtmenge an den isomeren Chlorierungsprodukten 1% nicht übersteigt. Essigsäure- und Chlor-essigsäure-ester des Ethanol- oder höherer Alkohole werden dagegen überwiegend im Alkoxy-Rest chloriert, wobei sich nur im Falle des Ethylesters eine leichte Bevorzugung der 1-Position erkennen läßt, während die höheren Alkylester eher an den höheren Kettengliedern chloriert werden⁴.

Immerhin besteht die Möglichkeit, die isomeren Chlorierungsprodukte leichtflüchtiger Ester destillativ zu trennen, da sich die Siedepunkte deutlich unterscheiden können [z. B. 2-Acetoxy-2-chlor-propan Sdp.: 64–68°/100 Torr (13,3 kPa) und 2-Acetoxy-1-chlor-propan Sdp.: 90–91°/100 Torr (13,3 kPa)⁵].

Mehrfach-Chlorierungen lassen sich leicht zurückdrängen, wenn man im Kopf einer Destillationskolonne chloriert (vgl. Bd. V/3, S. 630).

Essigsäure-methylester wird – in der flüssigen Phase, verglichen mit den höheren Homologen, langsamer^{6,7} und in der Gasphase heftig^{5,8} – bevorzugt zu Essigsäure-chlormethylester [80%; Sdp.: 114°/760 Torr (101,3 kPa)]⁸ photochloriert.

Selektive Halogenierung zu 1-Acyloxy-1-halogen-alkanen kann man eher erwarten, wenn die 1-Position des Alkoxy-Restes durch eine weitere funktionelle Gruppe, wie z. B. durch eine benachbarte C,C-Doppelbindung, aktiviert wird^{9–12}. Bromierungen können in diesem Fall z. B. mit N-Brom-succinimid unter Bestrahlung durchgeführt werden¹³. Die Verbindungen sind aber häufig labil und werden i. a. ohne Charakterisierung weiter umgesetzt. Stabilere Produkte werden dagegen bei der Chlorierung von Perhalogen-carbonsäure-alkylestern¹⁴ erhalten; z. B.¹⁰:

¹ E. K. Euranto, A. Noponen u. T. Kujanpää, Acta Chem. Scand. **20**, 1273 (1966).

² I. O. O. Korhonen u. J. N. J. Korvola, Acta Chem. Scand. Ser. B **35**, 461 (1981).

³ C. C. Price, C. D. Beard u. K. Akune, J. Am. Chem. Soc. **92**, 5916 (1970).

⁴ I. O. O. Korhonen, Acta Chem. Scand. Ser. B **36**, 721 (1982).

⁵ A. Bruylants, M. Tits, C. Dieu u. R. Gauthier, Bull. Soc. Chim. Belg. **61**, 366 (1952).

⁶ I. O. O. Korhonen, Acta Chem. Scand. Ser. B **37**, 39 (1983).

⁷ L. Henry, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **6**, 739 (1873).

⁸ A. Bruylants, M. Tits u. R. Danby, Bull. Soc. Chim. Belg. **58**, 310 (1949).

⁹ K. Schank, R. Blattner u. G. Bouillon, Chem. Ber. **114**, 1951 (1981).

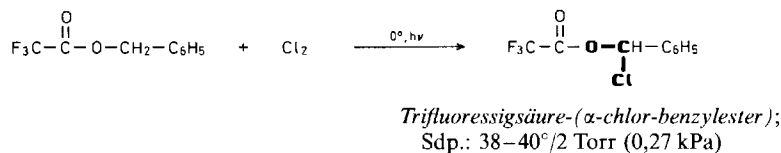
¹⁰ E. K. Euranto u. L. M. Hantoniemi, Acta Chem. Scand. **24**, 50 (1970).

¹¹ EP. 192272 (1985/1986), Fuji Photo Film Co., Erf.: O. Takahashi, K. Koyama u. K. Koya; C. A. **106**, 58972 (1987).

¹² M. P. Prisbylla, K. Takabe u. J. D. White, J. Am. Chem. Soc. **101**, 762 (1979).

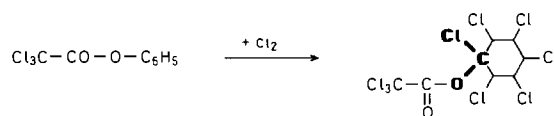
¹³ R. T. LaLonde, H. Perakyla u. M. P. Hayes, J. Org. Chem. **55**, 2847 (1990).

¹⁴ H. Laato u. M. Lius, Suom. Kemistilehti B **43**, 39 (1970); C. A. **72**, 90412 (1970).

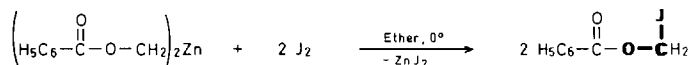


Als Folgeprodukt entsteht nicht Trifluor-essigsäure-(\alpha,\alpha-dichlor-benzylester), sondern *Chlor-(hexachlor-cyclohexyl)-trifluoracetoxy-methan* [Sdp.: 107–108°/0,01–0,05 Torr (1,3–6,7 Pa)]. Bei der Chlorierung von 3,3,3-Trifluor-2-trifluormethyl-propansäure-methylester (72°; h\nu) wird dagegen *3,3,3-Trifluor-2-trifluormethyl-propansäure-chlormethylester* [Sdp.: 120°/760 Torr (101,3 kPa)] im Gemisch mit dem Dichlormethylester und Trichlormethylester erhalten¹.

Als weitere mögliche Chlorierungs-Agentien zur Herstellung von Acyloxy-chlor-methanen sind Dichlormonoxid² sowie Phosphor(V)-chlorid³ (bei 75° bzw. 240°) beschrieben. Trichlor-essigsäure-phenylester wird in guter Ausbeute zu *Trichlor-essigsäure-(1,2,3,4,5,6-hexachlor-cyclohexylester)* photochloriert [90%; Sdp.: 160–164°/0,4 Torr (0,52 kPa)]⁴:



Sehr viel leichter als C,H- werden C,M-Bindungen durch Halogene angegriffen. So reagiert Bis-[benzoyloxy-methyl]-zink bereits bei 0° mit Jod zu *Benzoessäure-jodmethylester*⁵ (59%; Schmp.: 30–31°):

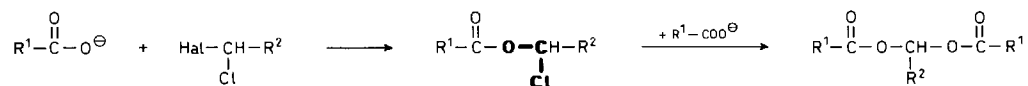


1.1.2. aus Verbindungen gleicher Oxidationsstufe

1.1.2.1. aus Acetalen

1.1.2.1.1. aus Hal/Hal-Acetalen mit Metallcarboxylaten

Während die Synthese von Hal/OR-Acetalen aus Hal/Hal-Acetalen mit Alkanolaten nur dann durchzuführen ist, wenn Produkte entstehen, die aufgrund ihrer Struktur eine eingeschränkte S_N-Reaktivität aufweisen, ist die analoge Herstellung von Hal/OAcyl-Acetalen aus Hal/Hal-Acetalen mit Metall-carboxylaten wegen ihrer mit Alkylbromiden oder -jodiden vergleichbaren Reaktivität generell möglich. Brom-chlormethan und Chlor-jod-methan reagieren beispielsweise mit Carboxylaten zu Acyloxy-chlor-methanen, deren Weiterreaktion zu Bis-[acyloxy]-methanen durch Anwendung der Reagentien im Überschuß eingeschränkt werden kann:



¹ DE.P. 3635750 (1985/1987), Daikin Industries, Erf.: Y. Furutaka, M. Yamana u. T. Honda; C. A. **107**, 39223 (1987).

² US.P. 4226783 (1978/1980), E. I. Du Pont de Nemours and Company, Erf.: F. D. Marsh; C. A. **94**, 46927 (1981).

³ N. P. Aktaev, O. G. Eremin, G. A. Sokol'skii u. I. L. Knunyants, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1977**, 1117; engl.: 1023.

⁴ I. Rosen u. J. P. Stallings, J. Org. Chem. **24**, 1523 (1959).

⁵ G. Wittig u. M. Jautelat, Justus Liebigs Ann. Chem. **702**, 24 (1967).

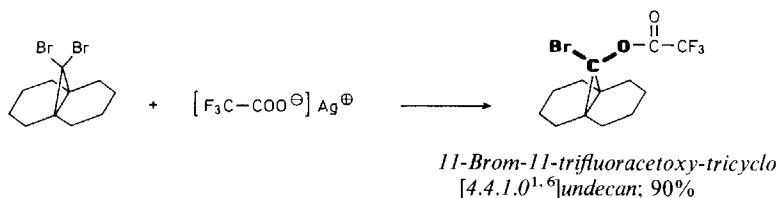
Aufgrund der Weiterreaktion sind die Ausbeuten häufig gering¹, erreichen aber bei einigen Substraten bis zu 80%². Die Reaktivität der Carboxylate wird durch Verwendung von Tetraalkylammonium-Kationen erhöht, die sowohl in homogener organischer Phase als auch unter Phasentransfer-Bedingungen, d. h. unter Verwendung von z. B. 48%iger Natronlauge, eingesetzt werden können³. Gelegentlich werden Acyloxy-chlor-methane sogar als Nebenprodukte der Reaktion von Carboxylaten mit Dichlormethan beobachtet⁴. Die Herstellung der Hal/O-Acyl-Acetale aus Hal/Hal-Acetalen mit Carboxylaten wird vorwiegend eingesetzt, wenn die gebräuchlichste Alternative – die Synthese aus Carbonyl-Verbindungen und Carbonsäure-chloriden – aufgrund der Säurelabilität des Carbonsäure-Restes nicht zur Anwendung kommen kann.

[tert.-Butyloxycarbonyl-amino]-essigsäure-chlormethylester [$R^1 = \text{CH}_2\text{-NH-CO-O-C(CH}_3\text{)}_3$; $R^2 = \text{H}$]¹: Unter Rühren werden zu einer Lösung von 35 g (0,2 mol) (tert.-Butyloxycarbonyl-amino)-essigsäure in 400 ml Dimethylformamid nacheinander 48,7 ml (0,35 mol) Triethylamin und 55 ml (0,85 mol) Chlor-jod-methan getropft. Man rührt 19 h nach, gießt auf Wasser/Essigsäure-ethylester und trennt die Phasen. Die organ. Phase wird nacheinander 2mal mit Wasser und je 1mal mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und konz. Kochsalz-Lösung gewaschen. Dann wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und über Kieselgel mit Essigsäure-ethylester/Cyclohexan 3 : 7 chromatographiert. Das Produkt fällt als Öl an, das ohne weitere Reinigung umgesetzt werden kann; Ausbeute: 6,1 g (13,7%).

Glutarsäure-benzylester-chlormethylester [$R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{-CO-O-CH(C}_6\text{H}_5\text{)}_2$; $R^2 = \text{H}$]²: Eine Mischung aus 1,5 g (3,75 mmol) Tetrabutylammonium-benzyl-glutarat und 20 ml (277 mmol) Chlor-jod-methan wird 3 h bei 20° gerührt. Dann wird i. Vak. eingeeengt, das zurückbleibende viskose Öl in 20 ml Essigsäure-ethylester und 30 ml Hexan aufgenommen und filtriert, um Tetrabutylammonium-jodid zu entfernen. Anschließend wird wieder eingeeengt und der Rückstand auf 75 g Kieselgel mit Essigsäure-ethylester/Hexan (7 : 3) chromatographiert; Ausbeute: 0,55 g (62%).

Weitere Beispiele s. Tab. 17 (S. 90).

Einige 1,1-Dibrom-cyclopropane reagieren mit Silber-trifluoracetat zu Brom-trifluor-acetoxy-cyclopropanen⁵; z. B.:



Zur Synthese von 5-Acetoxy-pentachlor-cyclopentadien (14,5%; Schmp.: 81°) durch Photolyse von Hexachlor-cyclopentadien in Eisessig s. Lit.⁶.

¹ W.J. Wheeler, D. A. Preston, W. E. Wright, G. W. Huffman, H. E. Osborne u. D. P. Howard, J. Med. Chem. **22**, 657 (1979).

² EP. 83484 (1981/1983), Pfitzer Inc., Erf.: V.J. Jasys u. M.S. Kellogg; C.A. **100**, 6194 (1984).



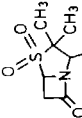
³ EP. 453993 (1990/1991), Ihara Chemical Industry Co., Erf.: N. Yazawa u. K. Ishikame; C.A. **116**, 58764 (1992).

⁴ H.-J. Schmidt u. H.J. Schäfer, Angew. Chem. **93**, 124 (1981); engl.: 109.

⁵ J. T. Groves u. K. W. Ma, Tetrahedron Lett. **1974**, 909.

⁶ N.S. Zefirov, M. A. Kirpichenok u. T. G. Shestakova, Zh. Org. Khim. **19**, 897 (1983); engl.: 795.

Tab. 17: Hal/O—CO—R-Acetale aus Hal/Hal-Acetalen mit Carboxylaten

Hal-CH ₂ -X + R ¹ -COO [⊖] → Hal-CH ₂ -O-CO-R ¹							
Hal/Hal-Acetal	R ¹ -COOH R ¹	Kation	Austritts- gruppe	Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
Cl-CH ₂ -Br		(H ₉ C ₄) ₄ N [⊕]	Br	4-Benzoyloxycarbonyl-1-(chlor-methoxycarbonyl)-cyclohexan	35	—	1
		(H ₉ C ₄) ₄ N [⊕]	Br	Terephthalsäure-benzylester-chlor-methylester	—	64-66	2
Cl-CH ₂ -J	C(CH ₃) ₂ -OH	(H ₉ C ₄) ₄ N [⊕]	J	2-Hydroxy-2-methyl-propansäure-chlormethylester	5	—	3
	CH ₂ -N(CH ₃) ₂	(H ₅ C ₂) ₃ N [⊕] H	J	Dimethylamino-essigsäure-...	—	—	4
	-CH-NH-CO-O-C(CH ₃) ₃ CH(CH ₃) ₂	(H ₅ C ₂) ₃ N [⊕] H	J	2-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino)-3-methyl-butansäure-...	20	—	5, s.a. 6
	-C=CH-CH ₃ NH-CO-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Na [⊕]	J	2-(3-Methyl-butanoylamino)-2-butensäure-...	4	—	7
		(H ₉ C ₄) ₄ N [⊕]	J	Penicillansäure-chlormethylester-S,S-dioxid	59	—	8
Br-CH ₂ -J	CH ₃	K [⊕]	J	Essigsäure-brommethylester	44	—	9

¹ US.P. 4457924 (1981/1984), Pfitzer Inc., Erf.: V.J. Jasys u. M.S. Kellogg; C.A. **101**, 191 536 (1984). ⁶ DE.P. 2528 637 (1974/1976), Smithkline Corp., Erf.: R.M. DeMarinis u. J.R.E. Hoover; C.A. **84**, 121 878 (1976).

² EP. 83 484 (1981/1983), Pfitzer Inc., Erf.: V.J. Jasys u. M.S. Kellogg; C.A. **100**, 6194 (1984). ⁷ EP. 86 590 (1982/1983), Beecham Group PLC, Erf.: S. Coulton; C.A. **100**, 22 508 (1984).

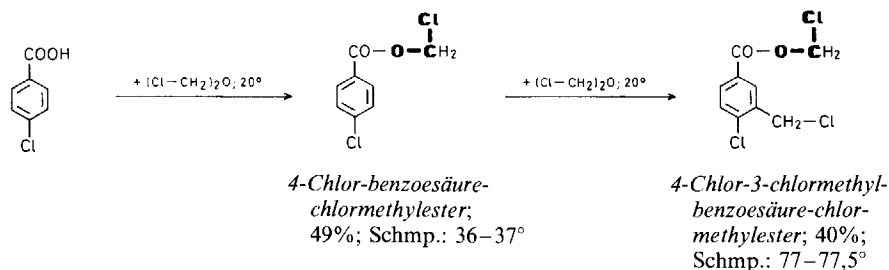
³ DE.P. 3 500 090 (1984/1985), Glaxa Grongo Ltd., Erf.: G.G. Weingarten; C.A. **104**, 109 344 (1986). ⁸ US.P. 4462 934 (1983/1984), Pfitzer Inc., Erf.: V.I. Jasys; C.A. **101**, 191 548 (1984).

⁴ US.P. 3 856 785 (1972/1974), E.R. Squibb & Sons, Erf.: H. Breuer; C.A. **82**, 98 011 (1975). ⁹ EP. 406 660 (1989/1991), Shionogi & Co., Erf.: M. Tanaka, M. Hajima u. Y. Hamashima; C.A. **115**, 28 708 (1991).

⁵ W.J. Wheeler, D.A. Preston, W.E. Wright, G.W. Huffman, H.E. Osborne u. D.P. Howard, J. Med. Chem. **22**, 657 (1979).

1.1.2.1.2. aus Hal/OR-Acetalen

Benzoessäure mit desaktivierenden Substituenten (Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Carboxy) werden durch Bis-[chlormethyl]-ether (Vorsicht: starkes Carcinogen, s.S.78) in Oleum oder Chlorsulfonsäure eher an der Carbonsäure-Funktion als im Kern chlormethyliert¹; z.B.:



1.1.2.1.3. aus Hal/OAcyl-Acetalen

Während der Halogen-Austausch bei Cl/OR-Acetalen zwar möglich ist, aber keine präparative Bedeutung erlangt hat, werden die weniger reaktiven Cl/OAcyl-Acetale häufig in die J/OAcyl-Acetale übergeführt, um die für die Umsetzung mit empfindlichen Substraten, wie z.B. Cephem-carbonsäure-Salzen, erforderlichen milden Reaktionsbedingungen zu ermöglichen. Der Chlor-Jod-Austausch wird i. a. mit Natriumjodid in Aceton oder Acetonitril durch mehrstündiges Rühren bei 20° oder kürzeres Erhitzen durchgeführt. Die Rohausbeuten liegen bei 50–90%.

Br/OAcyl-Acetale können durch Substitution von Chlor mit Natriumbromid in Dimethylformamid erhalten werden². Die 1-Acyloxy-1-brom- bzw. 1-Acyloxy-1-jod-alkane sind – insbesondere, wenn sie Brom- bzw. Jodwasserstoff eliminieren können – wenig stabile Verbindungen, die i. a. ohne Charakterisierung als Rohprodukte weiter umgesetzt werden.

Benzoessäure-jodmethylester³:


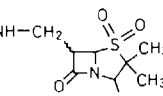
18,0 g (120 mmol) Natriumjodid werden in 120 ml trockenem Aceton gelöst und bei 20° mit 17,1 g (100 mmol) Benzoessäure-chlormethylester umgesetzt. Nach 5 h wird vom ausgeschiedenen Natriumchlorid abgesaugt und das Filtrat vom Solvens befreit. Der Rückstand wird in 100 ml Ether aufgenommen, bis zur Entfärbung mit eisgekühlter Natriumthiosulfat-Lösung ausgeschüttelt und durch Ausfrieren der Feuchtigkeit bei –70° getrocknet. Das nach dem Abziehen des Ethers verbleibende Öl wird unter Zusatz von ~2 g basischem Aluminium-oxid in 100 ml Petrolether (40°) gelöst, filtriert und bei –70° zur Kristallisation gebracht. Nach 3maligem Umkristallisieren wird das Acetal getrocknet; Ausbeute: 17,0 g (67%); Schmp.: 31°.

Auf ähnliche Weise, jedoch ohne die Reinigungsschritte in Ether, erhält man die folgenden 1-Acyloxy-1-jod-alkane als Rohprodukte:

¹ M. M. Dashevskii, Yu. F. Bartkovskaya, E. M. Shamin u. L. M. Yagupol'skii, Zh. Org. Khim. **9**, 594 (1973); engl.: 604.

² EP. 79872 (1981/1983), Kabi Vitrum AB, Erf.: C. M. E. Svahn, F. Merenyi, L. E. Karlsson u. G. Hanshoff; C. A. **99**, 175264 (1983).

³ G. Wittig u. M. Jautelat, Justus Liebigs Ann. Chem. **702**, 24 (1967).

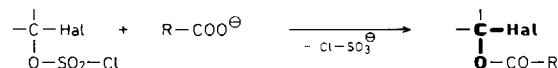
$\text{R}^2 - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{O} - \overset{\text{Cl}}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{R}^1$		$\text{R}^2 - \text{CO} - \text{O} - \overset{\text{J}}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{R}^1$	Literatur
R ¹	R ²		
H	C(CH ₃) ₃ CH(C ₄ H ₉) ₂  C(CH ₃) ₂ - OCH ₃ CH ₂ - NH - CO - O - C(CH ₃) ₃ $\begin{array}{c} \text{---CH---CH(CH}_3)_2 \\ \\ \text{NH---CO---O---C(CH}_3)_3 \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{---C=CH---CH}_3 \\ \\ \text{NH---CO---CH}_2\text{---CH(CH}_3)_2 \end{array}$ 	2,2-Dimethyl-propansäure-jodmethylester ^a 2-Butyl-hexansäure-... 2-(Jodmethoxycarbonyl)-naphthalin 2-Methoxy-2-methyl-propansäure-jodmethylester (tert.-Butyloxycarbonyl-amino)-essigsäure-... 2-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino)-3-methyl-butansäure-... 2-(3-Methyl-butanoylamino)-2-butensäure-... 6α-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-penicillansäure-jodmethylester-S,S-dioxid	1, 2 3 2 4 5 6 7 8
CH ₃	CH ₂ - CH(CH ₃) - C ₂ H ₅ C ₆ H ₁₁	3-Methyl-pentansäure-(1-jodethylester) Cyclohexancarbonsäure-...	9 10, 11
CH(CH ₃) ₂	CH ₂ - CH(CH ₃) ₂	3-Methyl-propansäure-(1-jod-1-methyl-ethylester)	11, 12
C ₆ H ₁₁	C ₄ H ₉	Cyclohexyl-jod-pentanoyloxy-methan	13

^a 81%; Sdp.: 71–72°/12 Torr (1,6 kPa)¹⁴

- ¹ EP. 93 084 (1982/1983), Ciba-Geigy AG, Erf.: N. Gruenfeld; C.A. **100**, 138 951 (1984).
- ² C. D. Bedford, R. N. Harris, R. A. Howd, D. A. Goff, G. A. Koolpe, M. Petesch, A. Miller, H. W. Nolen, H. A. Musallam, R. O. Pick, D. E. Jones, I. Koplovitz u. W. E. Sultan, J. Med. Chem. **32**, 493 (1989).
- ³ EP. 93 548 (1982/1983), Takeda Chemical Industries, Erf.: Y. Yoshimura, N. Hamaguchi u. T. Yashiki; C.A. **100**, 138 853 (1984).
- ⁴ DE.P. 3 500 090 (1984/1985), Glaxa Grongo Ltd., Erf.: G. G. Weingarten; C.A. **104**, 109 344 (1986).
- ⁵ W. J. Wheeler, D. A. Preston, W. E. Wright, G. W. Huffman, H. E. Osborne u. D. P. Howard, J. Med. Chem. **22**, 657 (1979).
- ⁶ DE.P. 2 528 637 (1974/1976), Smithkline Corp., Erf.: R. M. DeMarinis u. J. R. E. Hoover; C.A. **84**, 121 878 (1976).
- ⁷ EP. 86 590 (1982/1983), Beecham Group PLC, Erf.: S. Coulton; C.A. **100**, 22 508 (1984).
- ⁸ US.P. 4 462 934 (1983/1984), Pfizer Inc., Erf.: V. I. Jasys; C.A. **101**, 191 548 (1984).
- ⁹ EP. 143 601 (1983/1985), Takeda Chemical Industries, Erf.: A. Miyake u. M. Yamaoka; C.A. **104**, 5589 (1986).
- ¹⁰ Y. Yoshimura, N. Hamaguchi u. T. Yashiki, J. Antibiot. **39**, 1329 (1986).
EP. 109 294 (1982/1984), Takeda Chemical Industries, Erf.: Y. Yoshimura, N. Hamaguchi u. T. Yashiki; C.A. **101**, 130 513 (1984).
- ¹¹ EP. 163 433 (1984/1985), Takeda Chemical Industries, Erf.: S. Hirai, T. Makino u. H. Koyama; C.A. **105**, 12 098 (1986).
- ¹² EP. 134 132 (1983/1985), Takeda Chemical Industries, Erf.: A. Miyake, M. Yamaoka u. M. Numata; C.A. **103**, 71 119 (1985).
- ¹³ EP. 128 027 (1983/1984), Takeda Chemical Industries, Erf.: A. Miyake, Y. Yoshimura u. M. Numata; C.A. **102**, 148 988 (1985).
- ¹⁴ W.-J. Kim, K.-J. Ko, M. H. Jung, M. Kim, K.-I. Lee u. J.-H. Kim, J. Antibiotics **44**, 1083 (1991).

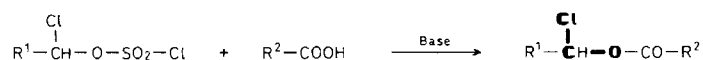
1.1.2.1.4. aus Hal/O–SO₂–Cl-Acetalen

Analog den Hal/Hal-Acetalen (s. S. 88) lassen sich auch Hal/O–SO₂–Cl-Acetale mit Carboxylaten zu Hal/O–CO–R-Acetalen umsetzen.



Wegen der hohen Austrittstendenz des Chlorsulfat-Anions besteht das Problem der Weiterreaktion nicht, wenn Chlorsulfonsäure-chlormethylester mit Carboxylaten umgesetzt wird. Unter Phasentransfer-Bedingungen lassen sich auch mit geringen Überschußen des Reagenzes gute Ausbeuten an Carbonsäure-chlormethylestern lipophiler Carbonsäuren erzielen¹.

Carbonsäure-chlormethylester; allgemeine Arbeitsvorschrift¹:

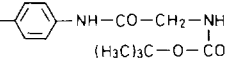
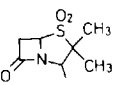


Chlorsulfonsäure-chlormethylester¹: Eine Mischung aus 200 ml (3 mol) Chlorsulfonsäure und 100 ml (1,5 mol) Brom-chlor-methan wird 3 h unter Rückflußkühlung gekocht. Die Reaktionsmischung, die viel Brom enthält, wird auf Eis gegossen und in 100 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organ. Phase wird mit 100 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Dann wird der Rückstand destilliert; Ausbeute: 75,4 g (30%); Sdp.: 45–50°/9–10 Torr (1,2–1,3 kPa).

Carbonsäure-chlormethylester¹: Zu einer Mischung aus 0,2 mol Carbonsäure, 200 ml Wasser, 200 ml Dichlormethan, 63,8 g (0,76 mol) Natriumhydrogencarbonat und 6,8 g (0,02 mol) Tetrabutylammonium-hydrogensulfat wird unter Rühren bei 20–22° eine Lösung von 38,0 g (0,23 mol) Chlorsulfonsäure-chlormethylester in 50 ml Dichlormethan so zuge tropft, daß die Temp. 30° nicht übersteigt. Es wird 30 min nachgerührt, um unumgesetztes Chlorsulfonsäure-ester zu zerstören, dann wird die organ. Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der rohe Ester wird durch Umkristallisation oder Destillation gereinigt.

Die Chlormethylierung von Essigsäure gelingt so nicht¹.

Auf diese Weise erhält man u. a. mit:

R ¹	R ²	Kation	Produkt	[%]	Sdp.		Literatur
					[°C]	[Torr (kPa)]	
H	C ₇ H ₁₅	Na ⁺ /(H ₉ C ₄) ₄ N ⁺	Octansäure-chlormethylester	80	47–48	0,2 (0,027)	1, 2
	C(CH ₃) ₃		2,2-Dimethyl-propan-säure-...	64	42–43	10 (1,3)	1
	C ₆ H ₅		Benzoessäure-...	80	80–81	1 (0,13)	1
CH ₃		Na ⁺ /(H ₉ C ₄) ₄ N ⁺	4-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-benzoessäure-(1-chlor-ethylester)	61	–	–	3
			Penicillansäure-(1-chlor-ethylester)-S,S-dioxid	47	(Schmp.: 120–122°)		1

¹ E. Binderup u. E. T. Hansen, Synth. Commun. **14**, 857 (1984).

² A. Nudelman, M. Ruse, A. Aviram, E. Rabizadeh, M. Shaklai, Y. Zimrah u. A. Rephaeli, J. Med. Chem. **35**, 687 (1992).

³ J.P.P. 5925373 (1982/1984), Kyoto Pharmaceutical Industries, C.A. **101**, 54799 (1984).

1.1.2.1.5. aus OR/OAcyl-Acetalen

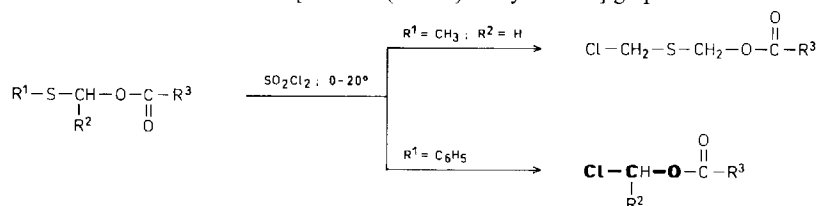
Die Herstellung von 1-Acyloxy-1-halogen-alkanen durch Spaltung von OR/OAcyl-Acetalen hat im Gegensatz zur analogen Spaltung von O,O-Acetalen zu Hal/OR-Acetalen (s. S. 32) keine Bedeutung erlangt. 1,1,2-Triacetoxy-ethan reagiert mit Bromwasserstoff zu 1-Brom-1,2-diacetoxy-ethan, das sich thermisch leicht in 1-Brom-1,1-diacetoxy-ethan umlagert¹.

Die Spaltung gelingt auch mit Brom- oder Chlor-trimethyl-silan in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren².

2-Benzoyloxy-oxiran wird durch Chlorwasserstoff-Spuren, die bei der UV-Bestrahlung von Dichlormethan entstehen, zu Benzoessäure-(1-chlor-2-hydroxy-ethylester) (89%) gespalten³:

1.1.2.1.6. aus S/O-Acyl-Acetalen

Während Carbonsäure-(methylthio-methylester) durch Sulfurylchlorid zu Carbonsäure-(chlormethylthio-methylestern) chloriert werden, wird die C,S-Bindung in Carbonsäure-(arylthio-alkylestern) durch Sulfurylchlorid oder Brom zu Carbonsäure-[1-chlor(brom)-alkylestern] gespalten⁴:



Vor der Aufarbeitung wird dem Ansatz ein Alken, z. B. Cyclohexen oder Styrol, zugesetzt, um das entstandene Sulfensäure-chlorid bzw. -bromid abzufangen. Die Methode ist allgemein anwendbar und liefert Ausbeuten zwischen 48 und 89%.

1.1.2.2. aus Carbonyl-Verbindungen mit Acylhalogeniden

Die Reaktion von Acylhalogeniden mit Carbonyl-Verbindungen ist – angesichts der breiten Anwendungsmöglichkeiten und der guten Zugänglichkeit der Edukte – die wichtigste Methode zur Herstellung von Hal/OAcyl-Acetalen (vgl. Bd. VIII, S. 554; Bd. V/3, S. 982, Bd. V/2c, S. 541).



Nach älteren Arbeitsvorschriften wird die Umsetzung aliphatischer Reaktanden i. a. so durchgeführt, daß ein Acylhalogenid mit einem Aldehyd ohne Lösungsmittel bei $\sim 20^\circ$ gemischt und mit Spuren eines Lewis-Säure – Katalysators, z. B. 0,1 Gew.-% wasserfreies Zinkchlorid, versetzt wird. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wird einige Stunden auf $\sim 90^\circ$ erhitzt, das Hal/OAcyl-Acetal zunächst i. Vak. abdestilliert und anschließend feinfraktioniert. Die Ausbeuten liegen bei 50–70%⁵.

Aromatische Acylhalogenide werden dagegen häufig vorlegt und mit aliphatischen Aldehyden i. a. ohne Katalysatoren⁶ unter Erwärmen umgesetzt (Ausbeute: 40–60%)⁵.

Wäßr. Aufarbeitungen sind möglich und werden z. B. so durchgeführt, daß das Rohprodukt in einem unpolaren leichtflüchtigen Lösungsmittel aufgenommen, mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet wird. (Arbeitsvorschriften s. Bd. VIII, S. 554). Zu beachten ist, daß die Umsetzungen zuweilen erst nach einer **Induktionsperiode**⁷ zu einer kräftigen exothermen Reaktion führen können⁶.

¹ J. Nagasawa, Y. Araki u. Y. Ishido, J. Org. Chem. **46**, 1734 (1981).

² G. Grynkiewicz u. R. Y. Tsien, Pol. J. Chem. **61**, 443 (1987).

³ J. M. Coxon u. G. S. C. Hui, Aust. J. Chem. **30**, 161 (1977).

⁴ T. Benneche, P. Strande u. U. Wiggen, Acta Chem. Scand. **43**, 74 (1988).

⁵ L. H. Ulrich u. R. Adams, J. Am. Chem. Soc. **43**, 660 (1921).

⁶ E. J. Walsh u. H. G. Kuivila, J. Am. Chem. Soc. **88**, 576 (1966).

⁷ S. J. B. Tendler, M. D. Treadgill u. M. J. Tisdale, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1987**, 2617.

Die Hal/OAcyl-Acetale aus aromatischen Acylchloriden und Benzaldehyden sind weniger stabile Verbindungen, die nur gut charakterisiert sind, wenn sie in kristalliner Form anfallen. Sie werden beim Stehenlassen einer Mischung der Reaktanden bei $\sim 20^\circ$ erhalten, wobei die benötigten Reaktionszeiten durch Verwendung eines Katalysators stark vermindert werden¹.

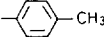



Die Addition von Carbonsäure-halogeniden an Carbonyl-Verbindungen ist im Prinzip eine Gleichgewichts-Reaktion, d. h. Hal/OAcyl-Acetale können insbesondere unter Einfluß von Lewis-Säure-Katalysatoren bei der destillativen Aufarbeitung in die leichter flüchtigen Edukte zerfallen.

Diese Reversibilität kann man auch präparativ einsetzen, z. B. zur gezielten Herstellung von *Fumarsäure-chlorid-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester)* [68%; Sdp.: $85^\circ/0,1$ Torr (13 Pa)] durch Erhitzen von Fumarsäure-bis-[1,2,2,2-tetrachlor-ethylester] mit Eisen(III)-chlorid² oder zur Synthese von Carbonyl-Verbindungen^{3,4}.

Zur Erzielung hoher Ausbeuten ist es deshalb günstig, bei tiefen Temperaturen zu arbeiten und den Katalysator vor der Aufarbeitung zu inaktivieren, z. B. durch Umsetzung mit Triethylamin⁵, durch Filtration der Reaktions-Lösung über basisches Aluminiumoxid oder durch wäbr. Aufarbeitung mit Natrium-(hydrogen)carbonat-Lösung⁶⁻⁸.

Acetoxy-aryl-chlor-methane; allgemeine Arbeitsvorschrift⁷: Man legt unter Stickstoff 40 g (0,51 mol) Acetylchlorid sowie ~ 60 mg wasserfreies Zinkchlorid in 50 ml trockenem Chloroform vor und versetzt bei -10 bis 0° mit 0,25 mol des Aldehyds. Bei 20° feste Aldehyde werden in möglichst wenig trockenem Chloroform gelöst zutropft. Nach beendeter exothermer Reaktion rührt man noch 2 h bei 0° nach, filtriert die Reaktionslösung zur Abtrennung des Katalysators über 25 g basisches Aluminiumoxid (Aktivität I) und engt bei $20^\circ/0,27-0,4$ kPa (2–3 Torr) ein. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der so in 95–100% Ausbeute erhaltenen Rohprodukte zeigen höchstens Spuren von Verunreinigungen an.

Auf diese oder ähnliche Weise werden u. a. erhalten (Acetoxy-brom-methane durch analoge Reaktion von Acetylbromid mit aromatischen oder aliphatischen Aldehyden)⁶⁻⁸.

R-CHO R	Produkt ^a	Schmp. [$^\circ\text{C}$]
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	<i>1-Acetoxy-1-chlor-2-methyl-propan</i>	Öl
$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	<i>1-Acetoxy-1-brom-3-methyl-butan</i>	Öl ^c
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	<i>1-Acetoxy-1-brom-2,2-dimethyl-propan</i>	Öl ^c
C_6H_5	<i>Acetoxy-chlor-phenyl-methan</i>	Öl
	<i>Acetoxy-brom-(4-methyl-phenyl)-methan</i>	31,5–33 ^b
	<i>Acetoxy-chlor-(4-cyan-phenyl)-methan</i>	75–76 ^b
	<i>Acetoxy-(4-brom-phenyl)-chlor-methan</i>	32,5–34 ^b
	<i>Acetoxy-chlor-(3-nitro-phenyl)-methan</i>	Öl

^a Die Reaktionsgemische aus aliphatischen Aldehyden werden bei -20 bis 0° über Aluminiumoxid filtriert

^b Nach Tieftemp.-Kristallisation aus Chloroform oder Petrolether/Ether (9 : 1)

^c Sdp.: $\sim 20^\circ/0,01$ Torr (1,3 Pa) im Kugelrohr

¹ H. E. French u. R. Adams, J. Am. Chem. Soc. **43**, 651 (1921).

² M. Bezdek, K. Bouchal, J. Lokaj, H. Pirkova u. F. Hrabak, J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed. **12**, 1983 (1974).

³ M. Regitz u. H.-G. Adolph, Justus Liebigs Ann. Chem. **723**, 47 (1969).

⁴ S. J. Slanina, G. F. Hennion u. J. A. Nieuwland, J. Am. Chem. Soc. **58**, 891 (1936).

⁵ M. Neuenschwander, R. Kyburz u. R. Iseli, Chimia **24**, 342 (1970).

⁶ M. Neuenschwander, P. Bigler, K. Christen, R. Iseli, R. Kyburz u. H. Mühle, Helv. Chim. Acta **61**, 2047 (1978).

⁷ P. Bigler, H. Mühle u. M. Neuenschwander, Synthesis **1978**, 593.

⁸ M. Neuenschwander u. R. Iseli, Helv. Chim. Acta **60**, 1061 (1977).

Haupt-Nebenprodukte der Reaktion aliphatischer Aldehyde mit Acetylchlorid sind stets Bis-[1-halogen-alkyl]-ether sowie 1,1-Diacetoxy-alkane, deren Anteil jedoch bei längerkettigen und verzweigten Aldehyden gering ist und erst bei Acetaldehyd und Formaldehyd jeweils ~ 5 bzw. 10% erreicht^{1,2}. Die Reaktion zwischen Chlor-acetylchlorid und Paraformaldehyd unter Zinkchlorid-Katalyse ergibt fast ausschließlich *Bis-[chloromethyl]-ether* und *Bis-[chlor-acetoxy]-methan*³.

Ein minimaler Nebenproduktgehalt wird beim Zutropfen des Aldehyds zu vorgelegtem überschüssigem Acyl-halogenid bei tiefen Temperaturen erhalten. Falls ein Lösungsmittel verwendet werden soll, sind unpolare Solventien wie Tetrachlormethan vorzuziehen. Ebenfalls günstig sind hohe Konzentrationen an gelöstem Katalysator¹. Bei der Herstellung von 1-Acyloxy-1-chlor-ethanen ist es günstiger, Paraldehyd anstelle des monomeren Acetaldehyds mit dem Acylchlorid umzusetzen^{1,4}.

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt im Falle der Aldehyde i. a. weit auf der Seite der Reaktionsprodukte, im Falle der Ketone dagegen eher auf der Seite der Edukte⁵⁻⁷. Bei Benzaldehyden bewirken +M und +I-Substituenten in p-Stellung des Arens eine Verschiebung der Gleichgewichtslage zu den Edukten hin⁵, die sich im Falle der Umsetzung mit Acetylchlorid erst bei 4-Methoxy- oder 4-Dimethylamino-benzaldehyd durch schlechtere Ausbeuten und einen höheren Anteil an Nebenprodukten bemerkbar macht⁸.

Die Reaktion von Benzoyl-halogeniden mit aromatischen Aldehyden wird durch Elektronen-abziehende Substituenten (z. B. Chlor, Nitro) in beiden Arenen verlangsamt, es entstehen i. a. stabile Verbindungen⁹. Chloral reagiert ohne Katalysator selbst in der Siedehitze nicht mehr mit Acrylsäure-chlorid, in Gegenwart einer katalytischen Menge Eisen(III)-chlorid oder Schwefelsäure erfolgt dagegen bei 20° eine heftige Reaktion¹⁰. Zur Möglichkeit der Umsetzung schwach basischer Carbonyl-Verbindungen unter nukleophiler Katalyse s. S. 98.

Bei offenkettigen aliphatischen Ketonen wird die Lage des Gleichgewichts mit zunehmender Länge bzw. Raumbeanspruchung der Seitenketten immer ungünstiger. Das Gleichgewicht der Reaktion cyclischer Ketone mit Acetylchlorid liegt im Falle des Cyclobutanons und des Cyclohexanons eher auf der Produkt-Seite, bei Cyclopentanon und Cycloheptanon (ohne Solvens) dominieren dagegen die Reaktanden; aromatische Ketone wie Acetophenon reagieren allenfalls in Spuren mit Acetylchlorid¹¹. Ersetzt man Acetylchlorid durch Acetylbromid, so erfolgt eine Verschiebung des Gleichgewichts zur Produktseite hin⁸. Will man bei der Reaktion von Acetylchlorid mit Ketonen bei ungünstiger Gleichgewichtslage gute Ausbeuten erzielen, so sollte man ohne Lösungsmittel und mit einem Acetylchlorid-Überschuß bei möglichst tiefen Reaktionstemperaturen arbeiten, und der Katalysator sollte bei Temp. $< 0^\circ$ abgetrennt werden, da das Gleichgewicht bei 20° in Gegenwart von Säurespuren rasch wieder eine ungünstigere Lage einnimmt⁸.

¹ P. Bigler, S. Schönholzer u. M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2059 (1978).

² S. J. B. Tendler, M. D. Treadgill u. M. J. Tisdale, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2617.

³ E. K. Euranto u. R. A. Euranto, *Suomen Kemistilehti B* **35**, 96 (1962); *C.A.* **58**, 5474 (1963).

⁴ L. H. Ulrich u. R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **43**, 660 (1921).

⁵ M. Neuenschwander u. R. Iseli, *Helv. Chim. Acta* **60**, 1061 (1977).

⁶ G. Höfle, *Angew. Chem.* **86**, 679 (1974); engl.: 676.

⁷ E. Euranto u. T. Kujanpää, *Acta Chem. Scand.* **15**, 1209 (1961).

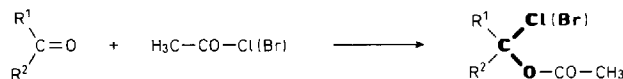
⁸ P. Bigler, H. Mühle u. M. Neuenschwander, *Synthesis* **1978**, 593.




⁹ H. E. French u. R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **43**, 651 (1921).

¹⁰ F. Hrabak u. H. Pivcova, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **10**, 3125 (1972).

¹¹ M. Neuenschwander, P. Bigler, K. Cristen, R. Iseli, R. Kyburz u. H. Mühle, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2047 (1978).

x-Acetoxy-x-halogen-alkane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Zu vorgelegten 14,92 g (0,19 mol) mit Zinkchlorid gesättigtem Acetylchlorid bzw. 24,58 g (0,2 mol) Acetylbromid werden unter Stickstoff bei 0° 0,1 mol Keton, ggf. mit 10 ml Tetrachlormethan verdünnt, getropft und das Gemisch 2 h bei – 10–0° weitergerührt. Der Verlauf der Reaktion wird ¹H-NMR-spektroskopisch kontrolliert. Dann wird der Katalysator in einer auf – 10° gekühlten Chromatographiesäule über 10 g basischem Aluminiumoxid abfiltriert und das Reaktionsgemisch mit 10 ml Tetrachlormethan eluiert. Das Eluat wird nach Zusatz von 2 Tropfen Triethylamin am Rotationsverdampfer bei 20°/12 Torr (1,6 kPa) eingengt und der Rückstand bei 20° i. Vak. destilliert. Die NMR-reinen Produkte sind bei – 60° einige Wochen haltbar. Auf diese oder leicht abgeänderte Weise werden u. a. erhalten:



Keton	Produkt	[%]	Druck bei der Destillation [Torr (Pa)]
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_3$	<i>2-Acetoxy-2-chlor-propan</i>	85	1 (133)
	<i>1-Acetoxy-1-chlor-cyclobutan</i>	93	0,01 (1,3)
	<i>1-Acetoxy-1-chlor-cyclohexan</i>	77	0,001 (0,13)
	<i>1-Acetoxy-1-brom-cyclohexan</i>	78	0,01 (1,3)
	<i>1-Acetoxy-1,2-dichlor-cyclohexan</i>	76	0,001 (0,13)

Einen weiteren Überblick über Lösungsmittel, Katalysatoren und Anwendungsbreite bezüglich der Carbonyl-Verbindung und des Acyl-halogenids gibt Tab. 18 (S. 99).

Zur Umsetzung mit Carbonyl-Verbindungen eignen sich neben den isolierten Acyl-halogeniden auch Mischungen aus Carbonsäure-anhydriden und Thionylchlorid, Phosphoroxidtrichlorid oder Chlorsulfonsäure^{2,3} bzw. von Carbonsäuren und Thionylchlorid^{4,5}. *1-Chlor-1-formyloxy-butan* wird wahrscheinlich bei der Umsetzung von Butanal mit Vilsmeier-Reagenz nach wäßr. Aufarbeitung erhalten. Obwohl noch Zweifel an der Strukturzuordnung zu bestehen scheinen⁶, wird die Herstellungsvorschrift hier wegen der ansonsten schlechten Zugänglichkeit von 1-Formyloxy-1-halogen-alkanen wiedergegeben:

¹ M. Neuenschwander, P. Bigler, K. Christen, R. Iseli, R. Kyburz u. H. Mühle, Helv. Chim. Acta **61**, 2047 (1978).

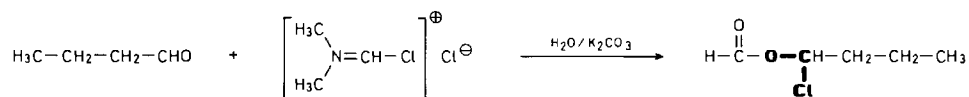
² HU. Teljes 11887 (1974/1976), Biogal Gyogyszergyar, Erf.: J. Balint, M. Szarvas u. F. Fabian; C. A. **85**, 176874 (1976).

³ PL.P. 122859 (1978/1984), Politechnika Gdanska, Erf.: W. Gruszecki, M. Gdulewicz-Gruszecka, B. Dunajska, P. Kolodziejczyk u. E. Borowski; C. A. **102**, 45492 (1985).

⁴ SU.P. 1313850 (1985/1987), Institute of Toxicology, Ministry of Health, USSR., Erf.: S. A. Andreev, V. A. Dobrina, M. I. Mostava u. S. G. Kharitonov; C. A. **107**, 153938 (1987).

⁵ DDR.P. 128817 (1976/1977), VEB Chemie Kombinat Bitterfeld, Erf.: E. Baeselt, B. Hesse, W. Kochman u. M. Pallas; C. A. **89**, 42468 (1978).

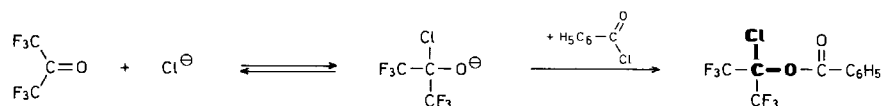
⁶ D. H. R. Barton, G. Dressaire, B. J. Wills, A. G. M. Barrett u. M. Pfeffer, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1982**, 665.



Chlor-formyloxy-butan¹: Eine Lösung von 3,6 g (50 mmol) Butanal in 5 ml Dichlormethan wird zu Chlormethylen-dimethyl-ammoniumchlorid [aus 5,84 g (80 mmol) Dimethylformamid und Phosgen hergestellt] in 400 ml Dichlormethan gegeben. Nach 2 h Kochen unter Rückflußkühlung und anschließendem Abkühlen werden 30 ml 20%ige Kaliumcarbonat-Lösung und Eis zugegeben, die wäßr. Phase mit 15 g Kaliumcarbonat gesättigt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden eingeeengt und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 4,1 g (61%); Sdp.: 60°/10 Torr (1,3 kPa).

IR: = 1735, 1682 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1,0 (3H, t, J = 6 Hz), 1,16–2,33 (4H, m), 6,53 (1H, t, J = 6 Hz), 8,06 (1H, s); MS: m/z = 101 (M⁺ – 35/37), 55 (100%).

Bemerkenswert ist die Reaktion perfluorierter Ketone mit Benzoylchlorid, die unter nucleophiler Katalyse abläuft und vergleichsweise stabile Hal/OAcyl-Acetale liefert; z. B.²:



2-Benzoyloxy-2-chlor-hexafluor-propan²: Eine homogene Mischung aus 4,08 g (29 mmol) Benzoyl-chlorid, 6,05 g (36 mmol) Hexafluor-aceton und 6 Tropfen Pyridin wird 23 h bei 20° in einer verschlossenen Ampulle aufbewahrt. Überschüssiges Hexafluor-aceton wird abdestilliert, der Rückstand in Ether aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird destilliert; Ausbeute: 5,6 g (63%); Sdp.: 41–43°/2 Torr (0,27 kPa); 186–192°/750 Torr (100 kPa).

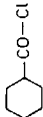
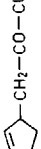

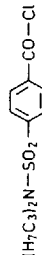
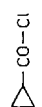
Die intramolekulare Cyclisierung von 4- bzw. 5-Oxo-carbonsäure-halogeniden führt zu γ- bzw. δ-Lactonen mit einem Halogen-Atom in α-Position zum Ring-O-Atom.

Die Frage, ob Oxo-carbonsäure-chloride als Carbonsäure-chlorid oder als Halogen-lacton vorliegen, ist Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Als ein Kriterium wurde die unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit herangezogen. Durch IR- und NMR-spektroskopische Untersuchungen ist nachgewiesen, daß 4-Oxo-carbonsäure-chloride i. a. als 5-Ring-Lactone, 5-Oxo-carbonsäure-chloride in der offenen Form oder als Gemisch der beiden Formen und 6-Oxo-carbonsäure-chloride in der offenkettigen Form vorliegen.

¹ D. H. R. Barton, G. Dressaire, B. J. Wills, A. G. M. Barrett u. M. Pfeffer, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1982**, 665.

² U. Utebaev, E. G. Abduganiev, E. M. Rokhlin u. I. L. Knunyants, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim., **1974**, 387; engl.: 352.

Tab. 18: Hal/OAcyl-Acetale aus Carbonyl-Verbindungen und Acyl-halogeniden

Carbonyl-Verbindung	Acylhalogenid	Lösungsmittel	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
							[°C]	[Torr (kPa)]	
③ Aldehyde (CH ₂ O) _n	H ₃ C-CO-Cl		ZnCl ₂	50°-Rückfl.; 3 h	Essigsäure-chlormethylester	85	—	—	1
	H ₃ C-CO-Br	CH ₂ Cl ₂	ZnCl ₂	20°; ~16 h	Essigsäure-brommethylester	75	132–134	750 (101,3)	2
	(H ₃ C) ₂ CH-CH ₂ -CO-Br			Rückfl.; 15 min	3-Methyl-butansäure-brommethylester	46	80–82	37 (4,9)	3
			ZnCl ₂	90°; 3 h	Chlormethoxycarbonyl-cyclohexan	54	80–82	5 (0,67)	4
	H ₃ C-CH=CH-CO-Cl	—	SnCl ₄	0°; dann 60°; 1 h	2-Butensäure-chlormethyl-ester	70–75	55–57	10 (1,3)	5
				90 100°; 4 h	(2-Cyclopentenyl)-essigsäure-chlormethylester		57–59	0,3 (0,04)	6
			ZnCl ₂	120°; 1,5 h	Heptandisäure-benzylester-chlormethylester	25	—	—	7
		1,4-Dioxan	ZnCl ₂	95 100°; 5 h	4-(Dipropylaminosulfonyl)-benzoesäure-chlor-methylester	60	—	—	8
H ₃ C-CHO	(H ₃ C) ₃ C-CO-Cl		ZnCl ₂	0°, dann Rückfl.; 1 h	2,2-Dimethyl-propansäure-(1-chlor-ethylester)	55	32–34	4 (0,33)	9
		—	ZnCl ₂	–20°; 1 h	(1-Chlor-ethoxycarbonyl)-cyclopropan	77	81–82	35–37 (4,7–4,9)	10

¹ S. J. B. Tendler, M. D. Treadgill u. M. J. Tisdale, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1987**, 2617.

² G. Sosnovsky, N. U. M. Rao, S. W. Li u. H. M. Swartz, J. Org. Chem. **54**, 3367 (1989).

³ DE.P. 2706360 (1976/1977), Glaxo Laboratories Ltd., Erf.: M. Gregson u. R. B. Sykes, C. A. **87**, 168069 (1977).

⁴ C. C. Price, C. D. Beard u. K. Akune, J. Am. Chem. Soc. **92**, 5916 (1970).

⁵ DE.P. 1910105 (1969/1970), Bayer AG, Erf.: G. Balle u. G. Kolb, C. A. **73**, 99397 (1970).

⁶ N. Bodor u. J. J. Kaminski, J. Med. Chem. **23**, 566 (1980).

⁷ US.P. 4264765 (1980/1981), Abbott Laboratories, Erf.: N. S. Bodor u. C. A. Freiberg, C. A. **95**, 81424 (1981).


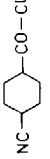
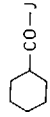
⁸ US.P. 3931150 (1974/1976), Merck & Co., Erf.: B. C. Christensen u. W. J. Leanzu, C. A. **84**, 135641 (1976).

⁹ W. S. Saari, M. B. Freedman, R. D. Hartman, S. W. King, A. W. Raab, W. C. Randall, E. L. Engelhardt, R. Hirschmann, A. Rosegay, C. T. Ludden u. A. Seribine, J. Med. Chem. **21**, 746 (1978).

¹⁰ Y. Yoshimura, N. Hamaguchi u. T. Yashiki, J. Antibiot. **39**, 1329 (1986).

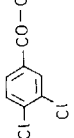

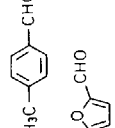
EP. 109294 (1982/1984), Takeda Chemical Industries, Erf.: Y. Yoshimura, N. Hamaguchi u. T. Yashiki, C. A. **101**, 130513 (1984).

Tab. 18: (1. Forts.)

Carbonyl- Verbindung	Acylhalogenid	Lösungs- mittel	Kataly- sator	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Lite- ratur
							[°C]	[Torr (kPa)]	
(H ₃ C-CHO) ₃	H ₃ C-(CH ₂) ₁₂ -CO-Cl		CaCl ₂	Rückfl.: 24 h	<i>Tetradecansäure-(1-chlor-ethyl-ester)</i>	56	—	—	1
			ZnCl ₂	75°; 1 h	<i>1-(1-Chlor-ethoxycarbonyl)-1-phenyl-cyclopentan</i>	84	—	—	2
			ZnCl ₂	90°; 1.5 h	<i>trans-4-(1-Chlor-ethoxy-carbonyl)-1-cyan-cyclohexan</i>	70	112	0,007 (0,001)	3, 4
H ₃ C-CH ₂ -CHO	H ₃ C-CO-Br		—	5°; ~ 16 h	<i>Essigsäure-(1-brom-propylester)</i>	43	50-60	20 (2,7)	5
	(H ₃ C) ₂ CH-CH ₂ -CO-Cl		ZnCl ₂	-20°; 1 h; 5°; 1 h	<i>3-Methyl-butansäure-(1-chlor-2-methyl-propyl-ester)</i>	65	106-108	32 (4,3)	6
	H ₃ C ₂ -O-CH ₂ -CO-Br		ZnCl ₂	-4°; 1 h	<i>Ethoxy-essigsäure-(1-brom-2-methyl-propylester)</i>	79	—	—	7
			—	0°; 0.5 h	<i>Cyclohexancarbonsäure-(1-jod-2-methyl-propyl-ester)</i>	88	—	—	8
(H ₃ C) ₂ CH-CH ₂ -CHO	H ₃ C ₆ -CO-Cl		—	Rückfl.: 0.75 h	<i>Benzoessäure-(1-chlor-3-methyl-butylester)</i>	50	145-147	18 (2,4)	9

¹ O. Wong, J. Huntington, R. Konishi, J. H. Rytting u. T. Higuchi, J. Pharm. Sci. **77**, 967 (1988).² N. Bodor, R. Woods, C. Raper, P. Kearney u. J. J. Kaminski, J. Med. Chem. **23**, 474 (1980).³ EP. 79 872 (1981/1983), Kabi Vitrum AB, Erf.: C. M. E. Svahn, F. Merenyi, L. E. Karlsson u. G. Hanshoff; C.A. **99**, 175264 (1983).⁴ C. M. Svahn, F. Merenyi, L. Karlsson, L. Widland u. M. Grålls, J. Med. Chem. **29**, 448 (1986).⁵ DE.P. 2706413 (1976/1977), Glaxo Laboratories Ltd., Erf.: M. Gregson u. R. B. Sykes; C.A. **87**, 184523 (1977).⁶ EP. 163433 (1984/1985), Takeda Chemical Industries, Erf.: S. Hirai, T. Makino u. H. Koyama; C.A. **105**, 12098 (1986).⁷ DE.P. 3 500 090 (1984/1985), Glaxo Grongo Ltd., Erf.: G. G. Weingarten; C.A. **104**, 109344 (1986).⁸ EP. 143 601 (1983/1985), Takeda Chemical Industries, Erf.: A. Miyake u. M. Yamaoka; C.A. **104**, 5589 (1986).⁹ L. H. Ulrich u. R. Adams, J. Am. Chem. Soc. **43**, 660 (1921).

Tab. 18 (2. Forts.)

Carbonyl-Verbindung	Acylhalogenid	Lösungs-mittel	Kataly-sator	Reaktions-bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Lite-ratur
							[°C]	[Torr (kPa)]	
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CHO}$		CHCl_3	ZnCl_2	40–42°; 2,5 h	3,4-Dichlor-benzoesäure-(1-chlor-2,2-dimethyl-pentylester)	92	—	—	1
	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-\text{Cl}$	—	ZnCl_2	–20° bis +5°; 2 h	Pentansäure-(chlor-cyclohexyl-methylester)	73	—	—	2
$\text{H}_2\text{C}_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$	$\text{BrOC}-\text{CO}-\text{Br}$	—	—	Rückf.; 2 h	Oxalsäure-bis-[1-brom-3-phenyl-2-propenylester]	50	(Schmp.: 85–86°)	—	3
$\text{Cl}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	—	AlCl_3	–10 bis +20°; 4 h	Essigsäure-(1,3-dichlor-2-propenylester)	80	20	0,05 (0,007)	4
$\text{H}_3\text{C}_6-\text{CHO}$	$\text{H}_3\text{C}_6-\text{CO}-\text{Cl}$	—	ZnCl_2	20°; 24 h	Benzoessäure-(α-chlor-benzylester)	—	—	—	5
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Br}$	CHCl_3	—	–10°; 2 h	Essigsäure-(α-brom-4-methyl-benzylester)	99	(Schmp.: 31,5–33°)	—	6,7
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHO}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	—	ZnCl_2	20°; 0,25 h	Essigsäure-[chlor-(2-furyl)-methylester]	75	20	$5 \cdot 10^{-5}$ ($7 \cdot 10^{-6}$)	4
$\text{OHC}-\text{CHO}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	CH_2Cl_2	ZnCl_2	0–20°; 4,5 h	1-Chlor-1,2-diacetoxy-ethan	58	95,5–97	16 (2,1)	8
$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CF}_2-\text{CHO}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	—	ZnCl_2	0–10°	1,2-Diacetoxy-1,2-dichlor-ethan	21	(Zers.-P.: 125°)	—	9
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	—	H_2SO_4	20°; ~16 h	Essigsäure-(1-chlor-2,2-difluor-3-methyl-3-butenyl)-ester	25	—	—	10

¹ EP. 53 307 (1980/1982), Celamereck GmbH & Co., KG, Erf.: J. Curtze, R. Mengel, H.-M. Becher, C. A. Drandarevski u. S. Lusi; C. A. 97, 182426 (1982).

² EP. 128 027 (1983/1984), Takeda Chemical Industries, Erf.: A. Miyake, Y. Yoshimura u. M. Numata; C. A. 102, 148 988 (1985).

³ R. Adams u. E. H. Vollweiler, J. Am. Chem. Soc. 40, 1732 (1918).

⁴ M. Neuenschwander u. R. Iseli, Helv. Chim. Acta 60, 1061 (1977).

⁵ E. J. Walsh u. H. G. Kuivila, J. Am. Chem. Soc. 88, 576 (1966).

⁶ M. Neuenschwander, P. Bigler, K. Cristen, R. Iseli, R. Kyburz u. H. Mühle, Helv. Chim. Acta 61, 2047 (1978).

⁷ P. Bigler, H. Mühle u. M. Neuenschwander, Synthesis 1978, 593.

⁸ J. Nagasawa, Y. Araki u. Y. Ishido, J. Org. Chem. 46, 1734 (1981).

⁹ M. Neuenschwander, R. Vögeli, H.-P. Fahrni, H. Lehmann u. J.-P. Ruder, Helv. Chim. Acta 60, 1073 (1977).

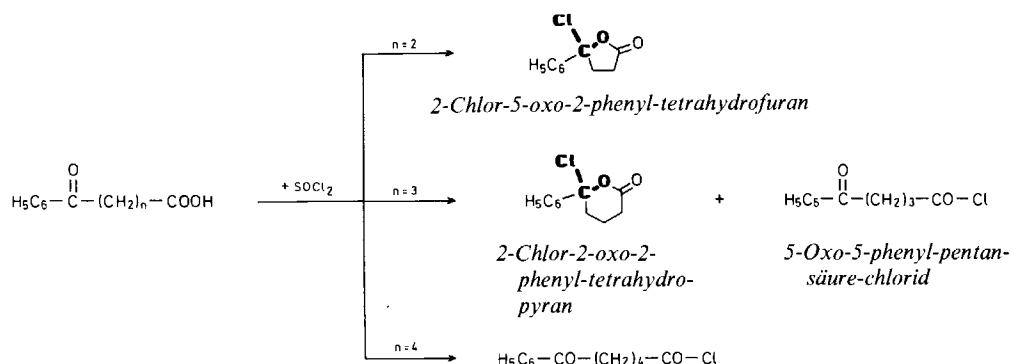
¹⁰ I. Veselý u. V. Dědek, Coll. Czech. Commun. 50, 2730 (1985).

Tab. 18: (3. Forts.)

Carbonyl- Verbindung	Acylhalogenid	Lösungs- mittel	Kataly- sator	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Lite- ratur
							[°C]	[Torr (kPa)]	
$\text{Cl}_3\text{C}-\text{CHO}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$		ZnCl_2	Rückfl.; 25 h	Essigsäure-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester)	57	80	14 (1,9)	1
	$\text{H}_2\text{C}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CO}-\text{Cl}$	Benzol	FeCl_3	~ 20 · Rückfl.; 0,7 h	2-Methyl-2-propensäure-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester)	72	58–59	0,1 (0,013)	2
	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{Cl}$	Benzol	FeCl_3	~ 20 · Rückfl.	2,4-Pentadiensäure-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester)	53	53–55	0,1 (0,013)	3
	$\text{Cl}-\text{CO}-\underset{\text{H}}{\text{C}}=\underset{\text{H}}{\text{C}}-\text{CO}-\text{Cl}$	CHCl_3	FeCl_3	50 : 2 h	Fumarsäure-bis-[1,2,2,2-tetrachlor-ethylester]	85	(Schmp.: 146–147°)		4
$\text{Br}_3\text{C}-\text{CHO}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}-\text{Cl}$	Benzol	AlBr_3	10 : 30 : 6 h	Acrylsäure-(1-chlor-2,2,2-tribrom-ethylester)	43	—	—	5
	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$		ZnCl_2	80 : 2 h	2,2-Dimethyl-propansäure-(chlor-ethoxycarbonyl-methylester)	54	50	0,03 (0,004)	6
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$		ZnCl_2	30–40 : 1 d – 6 : 5 d	Essigsäure-(1,2-dichlor-1-methyl-ethylester)	62	27–28	1,4 (0,1)	7
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{COCl}$		20 : 2 h	3-Acetoxy-3-chlor-1-oxo-cyclobutan	73	51–52	17 (2,3)	8

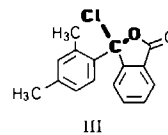
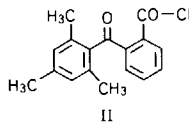
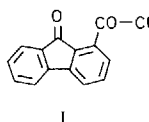
¹ J. Vihanto, Acta. Chem. Scand. Ser. B **37**, 703 (1983).² F. Hrabak u. H. Pivcova, J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed. **10**, 3125 (1972).³ DE.P. 2 363 778 (1972/1974), Československá akademie věd., Erf.: F. Hrabak, M. Bezdek, K. Bouchal u. J. Lokaj; C. A. **82**, 44 048 (1975).⁴ M. Bezdek, K. Bouchal, J. Lokaj, H. Pirkova u. F. Hrabak, J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed. **12**, 1983 (1974).⁵ DE.P. 2 449 214 (1974/1976), BASF AG, Erf.: H. Naarmann u. K. Penzien; C. A. **85**, 63 609 (1976).⁶ US.P. 4 371 526 (1981/1983), E. R. Squibb & Sons, Erf.: G. C. Rovnyak; C. A. **99**, 70 984 (1983).⁷ E. Euranto u. T. Kujanpää, Acta Chem. Scand. **15**, 1209 (1961).⁸ H. H. Wassermann, J. U. Piper u. E. V. Dehmlow, J. Org. Chem. **38**, 1451 (1973).

Dies sei am Beispiel der Umsetzung homologer ω -Oxo- ω -phenyl-carbonsäuren mit Thionylchlorid erläutert¹:



Für ein Gleichgewicht zwischen den beiden Formen existieren in Abwesenheit von Friedel-Crafts-Katalysatoren keine Hinweise¹, es lassen sich aber manchmal Oxo-carbonsäure-chloride als Zwischenstufen der Bildung von Chlor-lactonen isolieren². Ihre Bildung ist aber auch direkt aus der 4-Oxo-carbonsäure und Thionylchlorid in einem [3.2.1]-bicyclischen Übergangszustand denkbar³.

4-Oxo-carbonsäure-chloride liegen natürlich nur dann in der Lacton-Form vor, wenn die Cyclisierung nicht durch Einbindung der essentiellen Struktur in ein wenig flexibles Ringsystem, wie z. B. bei 1-Chlorcarbonyl-9-oxo-fluoren(I), oder durch sterische Faktoren behindert ist. 2-(2,4,6-Trimethyl-benzoyl)-benzoesäure-chlorid(II) liegt als Säurechlorid vor^{3,4}, 2-(2,4-Dimethyl-benzoyl)-benzoesäure-chlorid hingegen in der cyclischen Form III⁵:



1-Chlor-1-(2,4-dimethyl-phenyl)-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran

Für die Umsetzung von 4- und 5-Oxo-carbonsäuren zu Chlor-lactonen werden die bekannten Methoden zur Umwandlung von Carbonsäuren zu Acyl-halogeniden eingesetzt, d. h. Friedel-Crafts-Katalysatoren sind für die intramolekulare Variante der Addition von Acyl-halogeniden an Carbonyl-Verbindungen i. a. nicht nötig. Als Reagenz dient überwiegend Thionylchlorid (ggf. unter der Katalyse von Dimethylformamid⁶ oder Zinkchlorid⁷) neben Phosphor(V)-chlorid⁸, Oxalylchlorid und Triphenylphosphan/Tetrachlormethan.

¹ M. V. Bhatt, S. H. El Ashry u. V. Somayaji, Indian J. Chem. Sect. B. **19**, 473 (1980).

² H.-D. Stadel, Arch. Pharm. (Weinheim Ger.) **294**, 775 (1961).

³ M. S. Newman u. C. Courduvelis, J. Am. Chem. Soc. **86**, 2942 (1964).

⁴ L. Christiaens u. M. Renson, Bull. Soc. Chim. Belg. **78**, 359 (1969).

⁵ R. Valters u. A. Bace, Latv. PSR Zinat. Akad. Vestis, Kim. Ser. **1971**, 335; C. A. **75**, 129496 (1971).

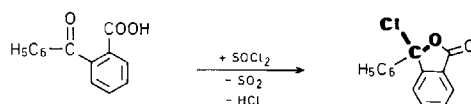
⁶ EP. 219923 (1985/1987), Takeda Chemical Industries, Erf.: H. Natsugari, Y. Kawano, A. Morimoto u. K. Yoshioka; C. A. **106**, 196437 (1987).

⁷ D. T. Mowry, J. Am. Chem. Soc. **72**, 2535 (1950).

⁸ A. Kirpal, Chem. Ber. **60**, 382 (1927).

than¹; als Lösungsmittel werden überschüssiges Thionylchlorid oder inerte (chlorierte) Kohlenwasserstoffe wie z. B. Benzol² oder Chloroform³ eingesetzt.

Bei einigen, zur Chlorwasserstoff-Eliminierung befähigten Chlor-lactonen muß die Reaktionstemperatur wegen der Zersetzlichkeit unter 50° gehalten werden; die Reaktionsprodukte werden in diesen Fällen häufig unvollständig charakterisiert und als Rohprodukte weiter umgesetzt. Es sind auch Methoden beschrieben, bei denen 4-Oxo-carbonsäuren mit typischen Reagentien zur Umwandlung von Hydroxy-Funktionen in Chlor-Atome, wie z. B. Chlorwasserstoff in Essigsäure⁴ zu cyclischen Hal/OAcyl-Acetalen umgesetzt werden, da 4-Oxo-carbonsäuren⁵ und 4-Oxo-2-alkensäuren⁶ als cyclische OH/OAcyl-Acetale (sog. Pseudosäuren) vorliegen können.

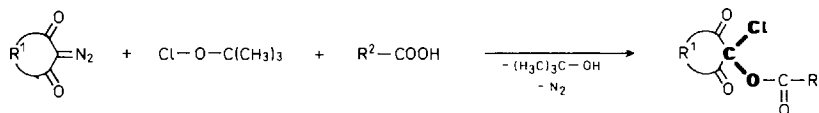


3-Chlor-1-oxo-3-phenyl-1,3-dihydro-2-benzofuran⁷: 22,6 g (0,1 mol) 2-Benzoyl-benzoesäure werden in 25 ml (0,343 mol) Thionylchlorid 3 h auf 50–60° erhitzt. Dann wird überschüssiges Thionylchlorid abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 23 g (94%); Sdp.: 177–178°/3 Torr (0,4 kPa); Schmp.:⁸ 56°.

Auf ähnliche Weise werden die Verbindungen der Tab. 19 (S. 105) erhalten.

1.1.2.3. aus Diazo-ketonen unter gleichzeitiger Einführung der Sauerstoff- und der Halogen-Funktion

2-Diazo-1,3-dicarbonyl-Verbindungen reagieren in Ameisensäure oder Essigsäure bei 0–20° mit tert.-Butyl-hypochlorit zu 2-Chlor-1,3-dicarbonyl-2-formyloxy- bzw. 2-Acetoxy-2-chlor-1,3-dicarbonyl-Verbindungen:



2-Acyloxy-2-chlor-1,3-dicarbonyl-Verbindungen; allgemeine Arbeitsvorschrift⁹: Zur Lösung von 20 mmol 2-Diazo-1,3-dicarbonyl-Verbindung in 25 ml Ameisensäure bzw. Essigsäure werden unter Rühren und Kühlen bei 10° bis maximal 25° langsam 2,17 g (20 mmol) tert.-Butyl-hypochlorit getropft. Bis zum Ende der Stickstoff-Entwicklung (~ 30 min) wird weiter gerührt und danach das Lösungsmittel bei < 1 Torr (133 Pa) entfernt. Ölige Rückstände werden in Essigester gelöst und nach Zugabe von Benzin bei – 20° kristallisiert.

¹ EP. 219923 (1985/1987), Takeda Chemical Industries, Erf.: H. Natsugari, Y. Kawano, A. Morimoto u. K. Yoshioka; C. A. **106**, 196437 (1987).

² US.P. 3755369 (1968/1973), Reichold Chemicals, Erf.: Y.G. Chang; C. A. **80**, 4088 (1974).

³ DE.P. 2944342 (1978/1980), Rhone-Poulenc, Erf.: J.-D. Bourzat, D. Farge, A. Leger u. G. Ponsinet; C. A. **93**, 186335 (1980).

⁴ G. Mixich u. A. Zinke, Monatsh. Chem. **96**, 220 (1965).

⁵ C. Pascual, D. Wegmann, U. Graf, R. Scheffold, P.F. Sommer u. W. Simon, Helv. Chim. Acta **47**, 213 (1964).

⁶ R. Scheffold u. P. Dubs, Helv. Chim. Acta **50**, 798 (1967).

⁷ M. V. Bhatt, K. M. Kamath u. M. Ravindranathan, J. Chem. Soc. (C) **1971**, 1772.

⁸ M. Renson, Soc. Chim. Belg. **70**, 77 (1961).

⁹ K. Schank u. R. Blattner, Chem. Ber. **114**, 1958 (1981).

Tab. 19: Cyclische Hal/OAcyl-Acetale aus Oxo-carbonsäuren und Thionylchlorid

Edukt	Reaktionsbedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
	[°C]	[h]			[°C]	[Torr (kPa)]	
$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	-	-			101	15 (2)	1
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	< 50	-			-	-	2
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Rückfl.	3		43	78	7 (0,9)	3
$\text{H}-\overset{\text{H}}{\text{C}}=\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{COOH}$	40	3		45	97-99	17 (2,3)	4
$\text{Cl}-\overset{\text{Cl}}{\text{C}}=\overset{\text{Cl}}{\text{C}}-\text{COOH}$	Rückfl./ZnCl ₂	48		51	109	21 (2,8)	5
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\overset{\text{COOH}}{\text{C}}-\text{COOH}$	40-50	3		86	50-56	0,2 (0,03)	6
$\text{H}_5\text{C}_6-\overset{\text{H}}{\text{C}}=\overset{\text{COOH}}{\text{C}}-\text{COOH}$	Rückfl.	~16		„fast“ 100	(Schmp.: 122,5-123,5°)		7

¹ N. M. Tsybina, T. V. Protopenova, S. G. Rozenberg, A. I. Talygina u. A. P. Skoldi-nov, Zh. Org. Khim. 7, 253 (1971); engl.: 247.

² D. P. Langlois u. H. Wolff, J. Am. Chem. Soc. 70, 2624 (1948).

³ B. M. Sheiman, L. Ya. Denisova, A. A. Sherechevskii, I. M. Kustanovich u. V. M. Berezovskii, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1971, 1190; engl.: 1119.

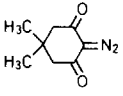
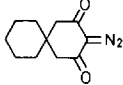

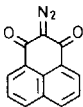
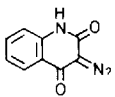

⁴ S. H. Schroeter, R. Appel, R. Brammer u. G. O. Schenk, Justus Liebigs Ann. Chem. 697, 42 (1966).

⁵ D. T. Mowry, J. Am. Chem. Soc. 72, 2535 (1950).

⁶ R. Scheffold u. P. Dubs, Helv. Chim. Acta 50, 798 (1967).

⁷ C. L. Browne u. R. E. Lutz, J. Org. Chem. 18, 1638 (1953).

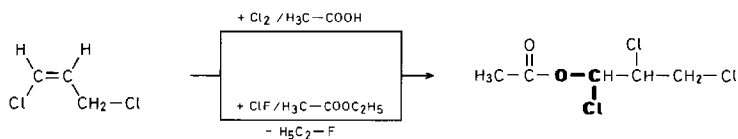
Auf diese Weise werden u. a. erhalten (s. S. 104):

Diazo-Verbindung	Carbonsäure	Produkt	[%]	Sehmp. [°C]	Literatur
	HCOOH	1-Chlor-4,4-dimethyl-2,6-dioxo-1-formyloxy-cyclohexan	90	96–97	¹
	H ₃ C–COOH	3-Acetoxy-3-chlor-2,4-dioxo-spiro [5.5]undecan	90	115	¹
	HCOOH	4-Chlor-3,5-dioxo-4-formyloxy-cyclopenten	100	71–72	²
	HCOOH	2-Chlor-1,3-dioxo-2-formyloxy-2,3-dihydro-1H-phenalen	89	268–271 (Zers.)	³
	HCOOH	3-Chlor-2,4-dioxo-3-formyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin	63–67	110 (Zers.)	³
	H ₃ C–COOH	5-Acetoxy-5-chlor-2,4,6-trioxo-hexahydro-pyrimidin	97	120 (Zers.)	³

1.1.2.4. aus En-X-Verbindungen

1.1.2.4.1. aus En-halogen-Verbindungen mit Carbonsäuren oder Carbonsäure-Derivaten

Die Herstellung von Hal/OAcyl-Acetalen aus En-halogen-Verbindungen gelingt z. B. durch Umsetzung von (*Z*)-1,3-Dichlor-1-propen mit Chlor in Gegenwart von Essigsäure⁴ oder mit Chlormonofluorid in Gegenwart von Essigsäure-ethylester⁵.



In beiden Fällen entsteht in > 95% Stereo- und Regioselektivität das *trans*-Additionsprodukt *threo*-1-Acetoxy-1,2,3-trichlor-propan [51%⁴; Sdp.: 93°/7 Torr (0,93 kPa)].

¹ K. Schank u. R. Blattner, Chem. Ber. **114**, 1958 (1981).

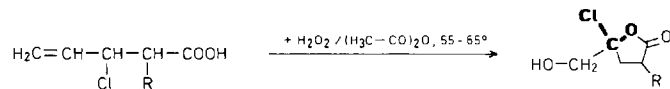
² M. Kasai, M. Oda u. Y. Kitahara, Chem. Lett. **1978**, 217.

³ M. Regitz u. H.-G. Adolph, Justus Liebigs Ann. Chem. **723**, 47 (1969).

⁴ L. S. Boguslavskaya, N. B. Mel'nikova, A. P. Voronin u. V. R. Kartashov, Zh. Org. Khim. **14**, 1401 (1978); engl.: 1307.

⁵ L. S. Boguslavskaya, N. N. Chuvatkin u. I. Yu. Panteleeva, Zh. Org. Khim. **18**, 2082 (1984); engl.: 1832.

Die Herstellung von 5-Chlor-2-oxo-tetrahydrofuran soll durch Umsetzung von Brom-essigsäure-anhydrid mit Chlor-ethen unter Radikal-Bedingungen möglich sein¹. Bei der Oxidation von 2-Alkyl(Aryl)-3-chlor-4-pentensäure mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure-anhydrid entstehen 3-Alkyl(Aryl)-5-chlor-5-hydroxymethyl-2-oxo-tetrahydrofurane (45–75%)²:



1.1.2.4.2. aus Enol-estern durch Addition

1.1.2.4.2.1. von Halogenwasserstoff

Die Addition von Chlor-oder Brom-wasserstoff an Enol-estern wird normalerweise bei 20° oder tieferen Temperaturen durchgeführt (vgl. Bd. V/3, S. 820), um Nebenreaktionen wie die Polymerisation zu vermeiden. Im Falle der 1-Acyloxy-1-chlor-alkane ist mit einer Umkehrung der Bildungsgleichung i. a. erst bei Temperaturen über 100° zu rechnen³, so daß



häufig eine destillative Aufarbeitung möglich ist, während durch Jodwasserstoff-Addition erhaltene und/oder sich von Ketonen ableitende Verbindungen, wie z. B. *Benzoesäure-(1-jod-1-methyl-ethylester)*, labil sind und rasch in Benzoyljodid und Aceton zerfallen⁴. Terephthalsäure-ethylester-methylester reagiert erst unter der Katalyse von Phosphor(V)-chlorid oder -bromid in der Schmelze bei 105–130° mit Chlor- bzw. Bromwasserstoff zu *Terephthalsäure-[1-chlor-(bzw. 1-brom)-ethylester]-methylester* (87 bzw. 69%; Schmp.: 73–74° bzw. 84–85°)⁵.

1-Acyloxy-1-brom- und 1-Acyloxy-1-chlor-ethane; allgemeine Arbeitsvorschrift⁶: 15–20 mmol Acyloxy-ethen werden auf –10° abgekühlt und trockener Brom- bzw. Chlorwasserstoff so eingeleitet, daß die Temp. –5° nicht übersteigt. Der Endpunkt der Reaktion wird durch die Gewichtszunahme des Ansatzes bestimmt. Auf diese Weise werden u. a. erhalten:

R ¹ – CO – O – CH = CH ₂	Hal	Produkt	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (kPa)]
CH ₃	Cl	Essigsäure-(1-chlor-ethylester)	91	120	735 (98)
(CH ₃) ₂ – Si(CH ₃) ₃	Br	3-Trimethylsilyl-propansäure-(1-brom-ethylester)	97	83,5	4,5 (0,6)
(CH ₃) ₃ – Si(C ₂ H ₅) ₃	Cl	4-Triethylsilyl-butansäure-(1-chlor-ethylester)	95	113,5	2,5 (0,3)

¹ US.P. 2986568 (1956/1961), Ethyl Corporation, Erf.: J. D. Johnston; C. A. **56**, 3420 (1962).

² M. T. Dangyan u. E. G. Mesropyan, Izv. Akad. Nauk. Arm. SSR., Khim. Nauk. **15**, 147 (1962); C. A. **58**, 5563 (1963).

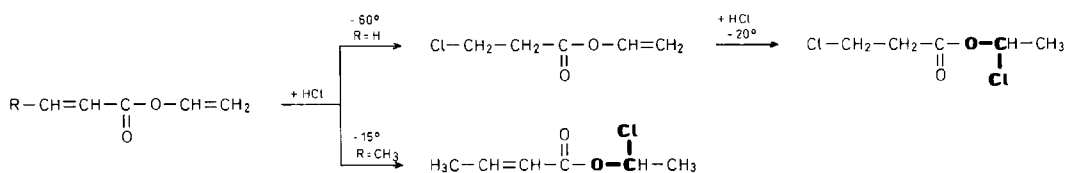
³ L. H. Ulrich u. R. Adams, J. Am. Chem. Soc. **43**, 660 (1921).

⁴ G. Wittig u. M. Jautelat, Justus Liebigs Ann. Chem. **702**, 24 (1967).

⁵ F. N. Stepanov u. T. N. Veretenova, Zh. Org. Khim. **3**, 1039 (1967); engl.: 1000.

⁶ N. V. Komarov u. N. V. Semenova, Zh. Oshch. Khim. **38**, 1592 (1968); engl.: 1541.

Acrylsäure-ethenylester addiert Chlorwasserstoff in etherischer Lösung zunächst zu 3-Chlor-propansäure-ethenylester und anschließend zu 3-Chlor-propansäure-(1-chlor-ethylester) [75%; Sdp.: 77–78°/12 Torr (1,6 kPa)], während 2-Butensäure-ethenylester zu 2-Butensäure-(1-chlor-ethylester) [90%; Sdp.: 69–70°/13 Torr (1,7 kPa)] abreagiert¹:



Auch cyclische Hal/OAcyl-Acetale lassen sich durch Halogenwasserstoff-Addition gewinnen; z. B. 5-Chlor-5-methyl-2-oxo-tetrahydrofuran aus 5-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-furan (α -Angelica-lacton)².

1.1.2.4.2.2. von Halogenen

1-Acyloxy-1-alkene reagieren leicht mit Halogenen unter beträchtlicher Wärmeentwicklung zu 1-Acyloxy-1,2-dihalogen-alkanen. Die Halogenierung wird deshalb normalerweise unter Eis- oder Trockeneiskühlung in einem organischen Lösungsmittel, wie z. B. Benzol, Dichlormethan, Tetrachlormethan, Ether oder Kohlendisulfid durchgeführt, es kann aber auch ohne Lösungsmittel gearbeitet werden³. Höhere Reaktionstemperaturen sind möglich, führen aber z. B. bei der Bromierung von Acetoxy-ethen zu wesentlich schlechteren Ausbeuten^{4,5}. Wenn darauf geachtet wird, daß keine Feuchtigkeit in den Ansatz gelangt und kein freies Halogen am Ende der Reaktion bestehen bleibt, kann häufig auf eine wäßr. Aufarbeitung verzichtet werden und das Rohprodukt nach Abtrennen des Lösungsmittels direkt destilliert werden. Bei der destillativen Aufarbeitung von Hal/OAcyl-Acetalen, die sich von Ketonen ableiten, muß allerdings mit einer Zersetzung zum Acylhalogenid und zum α -Halogen-keton (s. a. S. 95) gerechnet werden⁴.

1,2-Dichlor-1-formyloxy-ethan (Sdp.: 76,6°/50 Torr (6,7 kPa)) wird durch Chlorierung von Ameisensäure-vinylester bei 20° im Dunklen erhalten³.

1-Acetoxy-1,2-dibrom-ethan^{5,6}: 86 g (1 mol) Acetoxy-ethen werden in 150 ml Tetrachlormethan vorgelegt. Unter Eiskühlung wird eine Mischung aus 160 g (1 mol) Brom und 90 ml Tetrachlormethan innerhalb von 20 min zugetropft, wobei die Temp. nicht über 10° ansteigen soll. Der Endpunkt der Reaktion ist erreicht, wenn das Brom nicht mehr entfärbt wird. Überschüssiges Brom wird mit wenig Acetoxy-ethen entfernt und die Reaktionsmischung durch fraktionierende Destillation aufgearbeitet; Ausbeute: 209 g (85%); Sdp.: 84–85°/5 Torr (0,67 kPa); $d_4^{20} = 1,9185$.

1-Acetoxy-1,2-dibrom-ethan wird auch in guten Ausbeuten bei der Umsetzung von Acetoxy-ethen mit dem 1,4-Dioxan/Brom-Komplex ohne Lösungsmittel erhalten^{7,8}. α,β -Ungesättigte Carbonsäure-ethenylester werden selektiv zu Alkensäure-(1,2-dibrom-ethylestern) bromiert^{9,10}. Bei der Bromierung von 1,4-Diacetoxy-1,3-butadien

¹ L. I. Komarova u. E. I. Zhuravleva, Zh. Org. Khim. **19**, 519 (1983); engl.: 455.

² L. Wolff, Justus Liebigs Ann. Chem. **229**, 249 (1885).

³ E. Euranto, Ann. Univ. Turku Ser. A. **42**, 20 (1960); C. A. **54**, 18042 (1960).

⁴ S. J. Slanina, G. F. Hennion u. J. A. Nieuwland, J. Am. Chem. Soc. **58**, 891 (1936).

⁵ S. M. Mc Melvain u. B. Fajardo-Pinzon, J. Am. Chem. Soc. **67**, 650 (1945).

⁶ P. Z. Bedoukian, J. Am. Chem. Soc. **66**, 651 (1944).

⁷ A. V. Dombrovsky, Zh. Obshch. Khim. **24**, 610 (1954); engl.: 619.

⁸ A. P. Terentyev, A. N. Kost, A. M. Yurkevich u. E. E. Khashina, Zh. Obshch. Khim. **23**, 746 (1953); engl.: 779.

⁹ L. I. Komarova, S. V. Zhuravlev u. L. V. Sal'nikova, Zh. Org. Khim. **17**, 1601 (1981); engl.: 1422.

¹⁰ L. I. Komarova, N. V. Kuznetsov u. N. V. Komarov, Zh. Org. Khim. **13**, 2304 (1977); engl.: 2146.

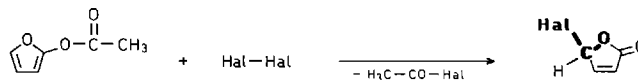
erfolgt sowohl 1,2- als auch 1,4-Addition¹. Additionen von Interhalogen erfolgen stets so, daß das elektronegtivere Halogen die 1-Position des 1-Acyloxy-1,2-dihalogen-alkans einnimmt. Die Interhalogene werden vorzugsweise nicht isoliert² eingesetzt, sondern intermediär durch Mischen von Brom³ oder Jod^{4,5} mit Antimon(V)- oder Kupfer(II)-chlorid oder durch Chlorieren in Gegenwart von Tetraalkyl-ammoniumbromiden⁶ erzeugt.

1-Acetoxy-1-chlor-2-jod-ethan⁴: Eine Mischung aus 100 ml (1,08 mol) Acetoxy-ethen, 26 g (0,1 mol) Jod und 27 g (0,2 mol) Kupfer(II)-chlorid wird 2 h bei 80° gerührt. Das Kupfer(I)-chlorid wird abfiltriert, mit Pentan gewaschen, das Filtrat eingengt und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 50,1 g (88%); Sdp.: 38–40°/0,15 Torr (20 Pa).

1-Acetoxy-2-brom-1-chlor-ethan³: 8,6 g (0,1 mol) Acetoxy-ethen werden bei ~ 5° zu einer Mischung aus 7,5 g (25 mmol) Antimon(V)-chlorid und 4,0 g (25 mmol) Brom in 100 ml Tetrachlormethan getropft. Es wird 10 min bei 5° gerührt, dann wird auf Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, die organ. Phase abgetrennt, eingengt und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 8,0 g (79%); Sdp.: 64–65°/10 Torr (1,3 kPa).

Weitere Beispiele sind in Tab. 20 (S. 111) angeführt.

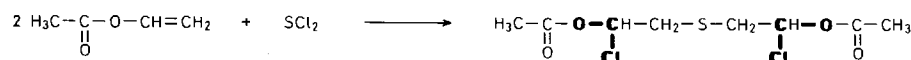
In einer verwandten Reaktion lassen sich durch Halogenierung von 2-Acetoxy-furan 5-Brom-2-oxo- und 5-Chlor-2-oxo-2,5-dihydro-furan [81 bzw. 77%; Sdp.: 69–70°/0,1 Torr (13 Pa) bzw. 91–93°/14 Torr (1,9 kPa)] herstellen⁷:



1.1.2.4.2.3. von Schwefel-halogeniden

Schwefel-halogenide addieren an 1-Acyloxy-1-alkene in der Weise, daß die C–Hal-Bindung in α -Position zum O-Atom geknüpft wird. Im einzelnen lassen sich z. B. Dichlorsulfan, -disulfan⁸, Sulfensäure-chloride^{9,10}, Benzolsulfonsäure-bromid¹¹ und Chlor-pentafluor-sulfuran¹² addieren, wobei i. a. ein Zusammenmischen der Reaktanden in einem inerten Lösungsmittel bei 0–50° ausreichend ist, während die Umsetzung von Benzolsulfonsäure-bromid unter Bestrahlung erfolgt.

Bis-[2-acetoxy-2-chlor-ethyl]-sulfan⁸:



Zu einer Lösung von 28,6 g (0,3 mol) Acetoxy-ethen in 100 ml abs. Dichlormethan werden bei ~ 20° 15,3 g (0,15 mol) Dichlorsulfan getropft. Es wird 1 h nachgerührt, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 21 g (83%); Sdp.: 134°/0,6–0,7 Torr (80–93 Pa).

¹ O. Schweikert, T. Netscher, G. L. McMullen, L. Knothe u. H. Prinzbach, Chem. Ber. **117**, 2006 (1984).

² D. Swern u. E. F. Jordan, J. Am. Chem. Soc. **70**, 2334 (1948).

³ S. Uemura, A. Onoe u. M. Okano, Bull. Chem. Soc. Jpn. **47**, 143 (1974).

⁴ W. C. Baird, J. H. Surridge u. M. Buza, Z. Org. Chem. **36**, 2088 (1971).

⁵ S. Uemura, S. Fukuzawa, M. Okano u. S. Sawada, Bull. Chem. Soc. Jpn. **53**, 1390 (1980).

⁶ T. Negoro u. Y. Ikeda, Bull. Chem. Soc. Jpn. **57**, 2111 (1984).

⁷ N. Elming u. N. Clauson-Kaas, Acta Chem. Scand. **6**, 565 (1952).

⁸ M. Mühlstädt, D. Martinetz u. P. Schneider, J. Prakt. Chem. **315**, 940 (1973).

⁹ J.P.P. 7436684 (1970/1974), Mitsui Petrochemical Industries, Erf.: Y. Furuya, I. Matsuyoshi u. K. Teranishi; C. A. **83**, 27556 (1975).

¹⁰ N. V. Kondrashov, A. F. Kolomiets u. G. A. Sokol'skii, Zh. Org. Khim. **22**, 521 (1986); engl.: 463.

¹¹ A. V. Kalabina, M. A. Vasileva u. T. I. Bychkova, Zh. Org. Khim. **15**, 268 (1979); engl.: 234.

¹² G. Kleemann u. K. Seppelt, Chem. Ber. **112**, 1140 (1979).

Tab. 20: 1-Acyloxy-1,2-dihalogen-alkane durch Halogenierung von 1-Acyloxy-1-alkenen

Edukt	Halogenierungs- agens	Lösungs- mittel	Reaktions- temp. [°C]	Produkt	Aus- beute [%]	Sdp.		Lite- ratur
						[°C]	[Torr (kPa)]	
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$	Cl_2 $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{N}^+[\text{BrCl}_2]^-$ I_2/SbCl_5	Benzol CHCl_3 CCl_4	-1 bis +4 0 55	1-Acetoxy-1,2-dichlor-ethan 1-Acetoxy-2-brom-1-chlor-... 1-Acetoxy-1-chlor-2-jod-...	— 82 87	— 80–81 —	— 25 (3,3) —	1 2 3
$(\text{H}_3\text{Cl}_3\text{Si})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$	Cl_2	CCl_4	-25 bis -20	3-Trimethylsilyl-propan-säure-(1,2-dichlor-ethyl-ester)	56	80	1 (0,13)	4
	Br_2	Ether	0	2-Acetoxy-2,3-dibrom-1-oxo-cyclopentan	—	(Zers.)	—	5
	Br_2	CCl_4	5	3,4-Dibrom-2,2-dichlor-3-dichloracetoxy-1-ethoxy-cyclobutan	—	—	—	6
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	Br_2	CH_2Cl_2	-60	1,4-Diacetoxy-1,4-dibrom-2-buten + 1,4-Diacetoxy-3,4-dibrom-1-buten	91	—	—	7
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$	Br_2	Ether CCl_4	-25 bis -20 60 65	Acrylsäure-(1,2-dibrom-ethylester) 2,3-Dibrom-propansäure-(1,2-dibrom-ethylester)	98 80	75–76 140–142	3 (0,4) 2 (0,27)	8 8

¹ US.P. 4532338 (1983/1985), PPG Industries, Erf.: S. E. Pamer u. J. A. Cook; C. A. 104, 5882 (1986).

² T. Negoro u. Y. Ikeda, Bull. Chem. Soc. Jpn. 57, 2111 (1984).

³ S. Uemura, S. Fukuzawa, M. Okano u. S. Sawada, Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 1390 (1980).

⁴ M. G. Voronkov u. N. V. Semenova, Izv. Akad. Nauk. SSSR 1974, 1663; engl.: 1590.

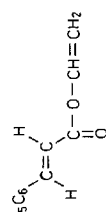
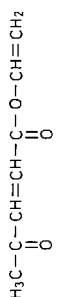

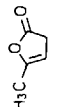

⁵ G. Hesse u. H. Friedrich, Justus Liebigs Ann. Chem. 736, 134 (1970).

⁶ D. Belluš, H. Fischer, H. Greuter u. P. Martin, Helv. Chim. Acta 61, 1784 (1978).

⁷ O. Schweikert, T. Netscher, G. L. McMullen, L. Knothe u. H. Prinzbach, Chem. Ber. 117, 2006 (1984).

⁸ L. I. Komarova, N. V. Kuznetsov u. N. V. Komarov, Zh. Org. Khim. 13, 2304 (1977); engl.: 2146.

Tab. 20 (Forts.)

Edukt	Halogenierungs- agens	Lösungs- mittel	Reaktions- temp. [°C]	Produkt	Aus- beute [%]	Sdp.		Lite- ratur
						[°C]	[Torr (kPa)]	
 $\text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	Br ₂	Ether	-10	<i>trans</i> -3-Phenyl-2-propensäure- (1,2-dibrom-ethylester)	90	(Schmp.: 56°)		1
 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	Br ₂	Ether	—	3-Acetyl-2-propensäure-(1,2- dibrom-ethylester)	60	100	8 (1,1)	2
	SO ₂ Cl ₂ / (H ₅ C ₆ -CO-O) ₂	CCl ₄	~77	4-Chlor-4-chloromethyl-2-oxo- oxetan	—	35–36	0,01 (1,3 Pa)	3
	Br ₂	CS ₂	-20	4,5-Dibrom-5-methyl-2-oxo- tetrahydrofuran	99	—	—	4
	Br ₂ /hν	CH ₂ Cl ₂	-78	5,6-Dibrom-5,6-dihydro-2 H- pyran	93	—	—	5

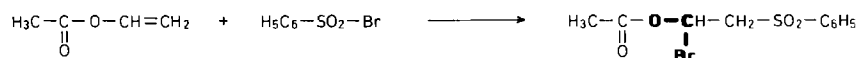
¹ L. I. Komarova, N. V. Kuznetsov u. N. V. Komarov, Zh. Org. Khim. **13**, 2304 (1977); engl.: 2146.

² L. I. Komarova, S. V. Zhuravlev u. L. V. Sal'nikova, Zh. Org. Khim. **17**, 1601 (1981); engl.: 1422.

³ EP. 60808 (1981/1982), Ciba-Geigy AG, Erf.: J. G. Dingwall u. B. Tuck; C. A. **98**, 53675 (1983).

⁴ C. Grundmann u. E. Kober, J. Am. Chem. Soc. **77**, 2332 (1955).

⁵ W. H. Pirkle u. M. Dines, J. Org. Chem. **34**, 2239 (1969).

1-Acetoxy-1-brom-2-phenylsulfonyl-ethan¹:

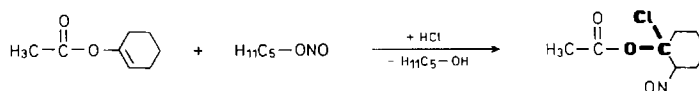
Eine Mischung aus 16,57 g (75 mmol) Benzolsulfonsäure-bromid, 4,3 g (50 mmol) Acetoxy-ethen und 21 mg (0,13 mmol) Azo-bis-[isobuttersäure-nitril] werden in einem Quarz-Rohr bei 80° 3–4 h UV-bestrahlt. Nach dem Erkalten wird das kristalline Produkt mit Ethanol gewaschen; Ausbeute: 24,6 g (80%); Schmp.: 85°.

4-Chlor-2-oxo-4-(pentafluorsulfurano-methyl)-oxetan²:

42 g (0,5 mol) Diketen werden in einen 300-ml-V4A-Stahlautoklaven gegeben und mit 100 ml Fluor-trichlor-methan verdünnt. Dazu werden 82 g (0,5 mol) Chlor-pentafluor-sulfuran einkondensiert. Der Autoklaven-inhalt wird 1 d bei 50° geschüttelt und anschließend destilliert; Ausbeute: 118 g (95%); Sdp.: 62°/5,3 Torr (0,7 kPa).

1.1.2.4.2.4. von Stickstoff-halogeniden

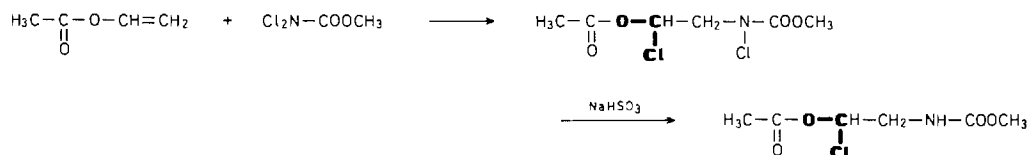
1-Acetoxy-1-cyclohexen reagiert mit Isoamylnitrit und Chlorwasserstoff zu *1-Acetoxy-1-chlor-2-nitroso-cyclohexan*³:



Die Verbindung liegt bei ~ 20° als farbloses Dimeres vor, das sich beim Umkristallisieren aus Aceton unter teilweiser Dissoziation in die grüne, monomere Form löst.

1-Acetoxy-1-chlor-2-nitroso-cyclohexan³: Zu 14,2 g (0,1 mol) 1-Acetoxy-1-cyclohexen und 13,5 ml (0,1 mol) Isoamylnitrit wird unter schnellem Rühren bei – 5 bis + 5° langsam ein Gemisch von 8,5 ml konz. Salzsäure und 4 ml Wasser getropft. Es wird nachgerührt, bis die Lösung nicht mehr grünlich ist. Dann wird abgesaugt und der Niederschlag mit Methanol gewaschen; Ausbeute: 8,2 g (50%); Schmp.: 114° (Aceton).

N,N-Dichlor-carbaminsäure-alkylester addieren an Acetoxy-ethen zu 1-Acetoxy-2-(alkoxycarbonyl-chlor-amino)-1-chlor-ethanen^{4, 5}. Die niederen Homologen sollen ohne Zersetzung destillierbar sein und werden leicht durch Thiosulfat oder Hydrogensulfid zu 1-Acetoxy-2-(alkoxycarbonyl-amino)-1-chlor-ethanen reduziert; z. B.:



¹ A. V. Kalabina, M. A. Vasileva u. T. I. Bychkova, Zh. Org. Khim. **15**, 268 (1979); engl.: 234.

² G. Kleemann u. K. Seppelt, Chem. Ber. **112**, 1140 (1979).

³ C. Bischoff u. R. Ohme, J. Prakt. Chem. **315**, 505 (1973).

⁴ Ya. G. Bal'on u. V. E. Paranyuk, Zh. Org. Khim. **15**, 1203 (1979); engl.: 1073.

⁵ T. A. Foglia u. D. Swern, J. Org. Chem. **33**, 766 (1968).

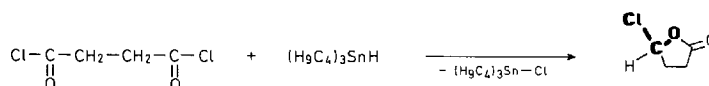
1-Acetoxy-1-chlor-2-(chlor-methoxycarbonyl-amino)-ethan¹: Zu einer Lösung von 14,4 g (0,1 mol) N,N-Dichlor-carbaminsäure-methylester in 50 ml Benzol (**Vorsicht!**) werden unter Stickstoff langsam 9,5 g (0,11 mol) Acetoxy-ethen in 20 ml Benzol getropft. Die Mischung wird ~ 1 h auf 80° erhitzt, bis die grüngelbe Farbe verschwunden ist. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 19,5–20,7 g (85–90%); Sdp.: 85–86°/0,1 Torr (13 Pa).

1-Acetoxy-1-chlor-2-(methoxycarbonyl-amino)-ethan¹: Bei 20° werden zu 11,5 g (50 mmol) 1-Acetoxy-1-chlor-2-(chlor-methoxycarbonyl-amino)-ethan 50 ml einer 20%igen Natrium-hydrogensulfid- oder -thiosulfat-Lösung gegeben. Nach 1 h wird mit Ether extrahiert und der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet. Der Ether wird abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 7,8–8,3 g (80–85%); Sdp.: 104–106°/0,2 Torr (27 Pa).

1.1.3. aus Carbonsäure-chloriden durch Reduktion

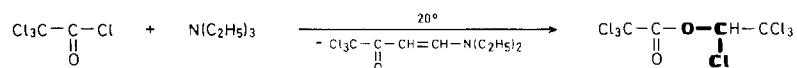
Es sind nur wenige Beispiele der Herstellung von Hal/OAcyl-Acetalen durch Reduktion bekannt: *1-Acetoxy-1-chlor-ethan* wird bei der Umsetzung von Acetylchlorid mit Essigsäure-methylester, Kohlenmonoxid und Wasserstoff unter der Katalyse von Rhodium-Komplexen bei 135–160° erhalten (Umsatz bis 25%; Selektivität bis 90%)².

Bernsteinsäure-dichlorid reagiert mit Tributyl-stannan zu *5-Chlor-2-oxo-tetrahydrofuran*. Zwischenstufe ist wahrscheinlich 3-Formyl-propansäure-chlorid, das (s. a. S. 98) cyclisiert^{3,4}:



5-Chlor-2-oxo-tetrahydrofuran³: Zu 2,92 g (18,9 mmol) frisch destilliertem Bernsteinsäure-dichlorid werden 5,50 g (18,9 mmol) Tributyl-stannan gegeben. Die Mischung wird 2 h stehengelassen unter gelegentlichem Umschütteln, wobei die Temp. 40° nicht übersteigen soll. Dann wird i. Vak. destilliert; Ausbeute: 1,84 g (80%); Sdp.: 49–62°/0,3–0,4 Torr (40–53 Pa).

Trichlor-acetylchlorid reagiert mit Triethylamin in Hexan zu *Trichlor-essigsäure-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester)* [48%; Sdp.: 60–61°/0,2 Torr (27 Pa)]. Oxidationsprodukt ist 1-Diethylamino-3-oxo-4,4,4-trichlor-1-buten⁵.



1.2. unter C,C-Neuknüpfung aus Enol-estern

1.2.1. durch Addition von Polyhalogen-alkanen

(s. a. Bd. V/3; S. 971–977; Bd. E19a, S. 1089–1113)

Perhalogen-alkane lassen sich unter Radikal-Bedingungen an 1-Acyloxy-1-alkene addieren. Die Reaktion wird meistens durch Zutropfen des 1-Acyloxy-1-alkens zu überschüssigem Perhalogen-alkan bei 70–140° in Gegenwart von Azo-bis-[isobuttersäure-nitril] oder

¹ Ya. G. Bal'on u. V. E. Paranyuk, Zh. Org. Khim. **15**, 1203 (1979); engl.: 1073.

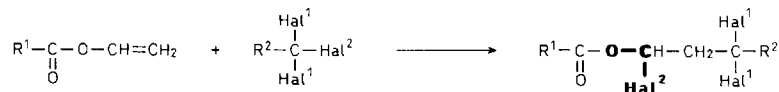
² EP. 126 501 (1983/1984), Shell Internationale Research, Erf.: E. Drent; C. A. **102**, 95 266 (1985).

³ H. G. Kuivila, J. Org. Chem. **25**, 284 (1960).

⁴ P. Four u. F. Guibe, J. Org. Chem. **46**, 4439 (1981).

⁵ R. Giger, R. Allain, M. Rey u. A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta **53**, 120 (1970).

Schwermetall-Salzen, wie z. B. Vanadium(II)-chlorid¹ oder Kobalt(II)-chlorid² durchgeführt. Bei äquimolaren Reaktanden muß mit der Bildung von Telomerisaten gerechnet werden³.



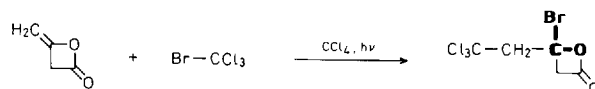
Zum Erreichen einer guten Ausbeute erscheint eine Optimierung der Reaktionstemperatur (in Verbindung mit dem Radikal-Starter) sinnvoll, da sich die entstehenden 1-Acyloxy-1,3,3-trihalogen-alkan in diesem Temperaturbereich zersetzen können⁴. Aus dem gleichen Grund kann in problematischen Fällen die seltener angewandte Initiierung durch UV-Licht in Betracht gezogen werden. Aus den Bindungsdissoziations-Energien ergibt sich eine Exothermie von ~ 20 kcal/mol für die Radikalkettenreaktion, so daß das 1-Acyloxy-1-alkan und der Radikal-Starter nicht zu schnell dosiert werden sollten⁵ und außerdem die Reaktionstemp. auf den Radikal-Starter abgestimmt sein sollte, damit die Reaktanden nicht akkumulieren können.

Bei Perhalogen-alkanen mit unterschiedlichem Halogen wird stets die schwächste C–Hal-Bindung homolytisch gespalten, so daß das schwerere Halogen-Atom die 1-Position einnimmt.

Der Reaktivitätsunterschied ist so ausgeprägt, daß Tetrachlormethan als Lösungsmittel für Additionen von Tetrabrommethan oder Brom-trichlor-methan verwendet werden kann⁶.

1-Acetoxy-1,3,3,3-tetrachlor-propan⁷: 740 g (4,8 mol) Tetrachlormethan werden unter Rühren auf 75–80° erhitzt. Dann wird eine Mischung aus 207 g (2,4 mol) Acetoxy-ethen und 2 g (12 mmol) Azo-bis-[isobuttersäure-nitril] in 275 g (1,8 mol) Tetrachlormethan innerhalb von 20 h zugetropft und 2 h nachgerührt. Nach dem Abkühlen auf 20° wird mit ges. wäbr. Natrium-hydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Tetrachlormethan wird abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert; Ausbeute: 160 g (28%); Sdp.: 64–65°/1,5 Torr (0,2 kPa).

4-Brom-2-oxo-(2,2,2-trichlor-ethyl)-oxetan⁶:



Eine Mischung aus 25,2 Tln. Diketen, 62,7 Tln. Brom-trichlor-methan und 1,5 Tln. Azo-bis-[isobuttersäure-nitril] (entsprechend einem Molverhältnis von 1 : 1,05 : 0,03) wird in 978 Tln. Tetrachlormethan 5 h mit UV-Licht bestrahlt. Dann wird i. Wasserstrahlvak. eingeeengt. Das beim Abkühlen kristallisierende Rohprodukt wird 3mal aus Petrolether (40–60°) umkristallisiert; Schmp.: 55–56° (farblose Nadeln).

1-Acetoxy-1,3,3,5-tetrachlor-pentan⁸: Zu 164 g (0,9 mol) 1,1,1,3-Tetrachlor-propan werden bei 120–140° unter Rühren innerhalb von 3,5 h eine Mischung aus 164 g (0,4 mol) 1,1,1,3-Tetrachlor-propan, 51,6 g (0,6 mol) Acetoxy-ethen, 11,8 g (0,06 mol) Pentacarbonyl-eisen und 21,8 g (0,18 mol) N,N-Dimethyl-anilin getropft. Die Mischung wird noch 1 h bei 120° gehalten, dann wird abgekühlt, nacheinander mit 10%iger Salzsäure und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird i. Vak. destilliert; Ausbeute: 35 g (21%); Sdp.: 99°/1 Torr (0,13 kPa).

Auf analoge Weise werden die Verbindungen der Tab. 21 (S. 116) erhalten.

¹ T. Hirao u. Y. Ohshiro, Synlett **1990**, 217.

² J. Iqbal u. R.R. Srivastava, Tetrahedron **47**, 3155 (1991).

³ B. Boutevin, J.-P. Hugon u. Y. Pietrasanta, Makromol. Chem. **182**, 2927 (1981).

⁴ A. Sideris, Dissertation, Montpellier (1975) (zit. in Lit.⁹).

⁵ A.F. Meyers, K.A. Babiak, A.L. Campbell et al., J. Am. Chem. Soc. **105**, 5015 (1983).

⁶ EP. 67124 (1981/1982), Ciba-Geigy AG, Erf.: R.L. Bentley, J.G. Dingwall, J. Gainer u. B. Tuck; C.A. **98**, 215197 (1983).

⁷ DE.P. 3441370 (1984/1986), Bayer AG, Erf.: R. Lantzsck; C.A. **105**, 114604 (1986).

⁸ E. Ts. Chakovskaya, N. A. Kuzmina u. R. Kh. Freidlina, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1972**, 2110.; engl.: 2053.


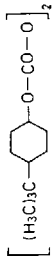
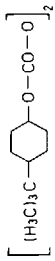
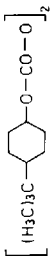
⁹ B. Boutevin, E.B. Dongala u. Y. Pietrasanta, Eur. Polym. J. **13**, 929 (1977).

Tab. 21: Hal/OAcyl-Acetale durch Addition von Polyhalogen-alkanen an 1-Acyloxy-1-alkene

1-Acetoxy-1-alkene	Halogen-alkan	Initiator	Reaktions- temp. [°C]	Produkt	Aus- beute [%]	Sdp.		Lite- ratur
						[°C]	[Torr (kPa)]	
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$	CCl_4	$\text{CuO}/\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	140	<i>1-Acetoxy-1,3,3,3-tetrachlor-propan</i>	62	84–86	12 (1,6)	1
	CHBr_3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CN} \quad \text{CN} \end{array}$	65–70	<i>1-Acetoxy-1,3,3-tribrom-propan</i>	56	~60	0,0005 (0,7 Pa)	2
	CBrCl_3	VCl_2	20	<i>1-Acetoxy-1-brom-3,3,3-trichlor-propan</i>	82	—	—	3
	$\text{Cl}_3\text{C}-\text{CF}_3$			<i>1-Acetoxy-1,3,3-trichlor-4,4,4-trifluor-butan</i>		58	2,2 (0,3)	4
	$\text{Cl}_3\text{C}-\text{CF}_2-\text{CCl}_3$		80	<i>1-Acetoxy-4,4-difluor-1,3,3,5,5,5-hexachlor-pentan</i>	30	—	—	5
	$\text{F}_3\text{C}-\text{CF}_2\text{J}$	$\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}/$ Pyridin	60	<i>1-Acetoxy-1-jod-3,3,4,4,4-pentafluor-butan</i>	35	—	—	6
	$\text{Cl}_3\text{C}-\text{COOCH}_3$		110	<i>4-Acetoxy-2,2,4-trichlor-butansäure-methylester</i>	50	—	—	7
$\text{Cl}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$	CBrCl_3	$(\text{H}_5\text{C}_6-\text{CO}-\text{O})_2$	80	<i>Trichlor-essigsäure-(1-brom-3,3,3-trichlor-propylester)</i>	56	96–97	1,5 (0,2)	8
$(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$	CBrCl_3	$h\nu$		<i>Trimethylsilyl-essigsäure-(1-brom-3,3,3-trichlor-propylester)</i>	80	103,5–104,5	1 (0,13)	9

¹ M. Hajek, P. Silhavy u. J. Malek, Coll. Czech. Commun. **45**, 3488 (1980).² A. I. Meyers, K. A. Babick, A. L. Campbell et al., J. Am. Chem. Soc. **105**, 5015 (1983).³ T. Hirao u. Y. Ohshiro, Synlett **1990**, 217.⁴ B. Boutevin, J.-P. Hugon u. Y. Pietrasanta, Makromol. Chem. **182**, 2927 (1981).⁵ A. Battais, B. Boutevin, J.-P. Hugon u. Y. Pietrasanta, J. Fluorine Chem. **16**, 397 (1980).⁶ EP. 115943 (1983/1984), Sagami Chemical Research Center, Erf.: I. Ojima u. T. Fuchikami; C.A. **101**, 191119 (1984).⁷ B. Boutevin, E. B. Dongala u. Y. Pietrasanta, Eur. Polym. J. **13**, 929 (1977).⁸ M. Ya. Khorina, T. T. Vasil'eva, I. A. Shvarts u. V. N. Kost, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1971**, 1468; engl.: 1370.⁹ N. V. Semenova u. N. V. Komarov, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1972**, 185; engl.: 177.

Tab. 21 (Forts.)

1-Acetoxy-1-alkene	Halogen-alkan	Initiator	Reaktions- temp. [°C]	Produkt	Aus- beute [%]	Sdp.		Lite- ratur
						[°C]	[Torr (kPa)]	
	CCl ₄		~ 77	4-Chlor-2-oxo-4-(2,2,2-trichlor-ethyl)-oxetan	67	70–75	0.01 (1,3 Pa)	1,2
	F ₃ C–CClBr ₂		60	4-Brom-4-(2-brom-2-chlor-3,3,3-trifluor-propyl)-2-oxo-oxetan	60	(v = 1860 cm ⁻¹)		2
	CBr ₄		60	4-Brom-2-oxo-4-(2,2,2-tri-brom-ethyl)-oxetan		(Schmp.: 71–73°)		2

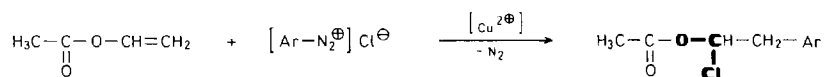
¹ EP. 67124 (1981/1982), Ciba-Geigy AG, Erf.: R. L. Bentley, J. G. Dingwall, J. Gainer u. B. Tuck; C. A. 98, 215197 (1983).

² DE.P. 3111564 (1980/1982), Ciba-Geigy AG, Erf.: J. G. Dingwall u. B. Tuck; C. A. 96, 122615 (1982).

Trifluormethansulfonsäure-chlorid addiert bei 120° in Gegenwart von 1 Mol-% Dichlor-tris-[triphenylphosphan]-ruthenium(II) unter Abspaltung von Schwefeldioxid am Benzoesäure-ethenylester zu *Benzoessäure-(1-chlor-3,3,3-trifluor-propylester)* (49%)¹.

1.2.2. durch Addition von Aryldiazonium-Salzen (Meerwein-Arylierung)

Bei der Meerwein-Arylierung (s. a. Bd. X/3, S. 171) von Acetoxy-ethen, d. h. bei der Umsetzung mit Aryldiazonium-Salzen (s. a. Bd. X/3, S. 12) unter der Katalyse von Kupfer(II)-Ionen, werden 1-Acetoxy-2-aryl-1-chlor-ethane erhalten:



Die Reaktion wird i. a. so durchgeführt, daß die Diazonium-Salz-Lösung zu einer Mischung aus überschüssigem Acyloxy-ethen und ~ 10–20 Mol-% Katalysator mit wäßr. Aceton oder Methanol getropft wird, wobei die Reaktionstemp. so gewählt wird, daß eine stetige Stickstoff-Entwicklung erfolgt. Das Diazonium-Salz und der Katalysator müssen nicht unbedingt das gewünschte Chlorid-Gegenion mit sich bringen (beispielsweise können auch Hydrogen-sulfate verwendet werden²), wichtig ist lediglich, daß eine hinreichende Konzentration an Chlorid-Ionen erzeugt wird, z. B. auch durch Zugabe von Lithiumchlorid, und daß die anderen Anionen in der Reaktionslösung wenig nucleophil sind, so daß sie nicht zu Konkurrenz-Reaktionen führen. Die Ausbeuten liegen bei ~ 30–80% und in der Regel werden mit ziehend substituierten Arenen die besseren Ausbeuten erzielt. Mögliche Nebenreaktionen sind u. a. die Hydrolyse des Produkts zum Aryl-acetaldehyd^{2,3} und der nucleophile Austausch am Aren (z. B. von Nitro-Gruppen²) aufgrund der starken Aktivierung durch den Diazonium-Substituenten.

Hal/OAcyl-Acetale, die sich von Ketonen ableiten, können nicht durch Meerwein-Arylierung erhalten werden, da sie unter den Reaktionsbedingungen in die zugrundeliegenden Ketone zerfallen².

1-Acetoxy-1-chlor-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-ethan³:

3-Trifluormethyl-phenyldiazoniumchlorid: In einem 20-l-Kolben werden zu einer vorgelegten Mischung aus 2 l konz. Salzsäure (~ 24 mol) und 1 l entionisiertem Wasser 966 g (6 mol) 3-Trifluormethyl-anilin gegeben. Die Mischung wird auf ~ – 5° abgekühlt und während der im folgenden beschriebenen Maßnahmen bei – 5 bis – 10° gehalten. Eine Lösung aus 450 g (6,5 mol) Natriumnitrit in 1110 ml Wasser wird zutropft, und das Reaktionsgemisch wird dann 0,5 h nachgerührt. Dann wird eine aus 1440 g (18 mol) 50%iger Natronlauge, 1980 g Eis und 1098 g (18,3 mol) Essigsäure hergestellte Natriumacetat-Lösung zutropft und das Reaktionsgemisch unter schwachem Durchleiten von Stickstoff 30 min nachgerührt.

1-Acetoxy-1-chlor-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-ethan: Eine Mischung aus 2400 ml (28 mol) Acetoxy-ethen, 3960 ml Methanol, 150 g (0,6 mol) Kupfersulfat-Pentakis-hydrat und 24 g (0,19 mol) Natriumsulfit wird auf ~ 30° erwärmt. Die in der ersten Stufe hergestellte Diazoniumsalz-Lösung wird noch kalt filtriert und innerhalb von ~ 75 min zu der Acetoxy-ethen-Mischung gegeben, wobei die Temp. bei 33–35° gehalten wird. Während der Zugabe entwickelt sich Stickstoff, und ~ 5 min nach dem Ende der Zugabe hört die Stickstoff-Entwicklung auf. Das Reaktionsgemisch wird auf 24 l Wasser von ~ 20° gegossen, und die wäßr. Mischung wird 2mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Extrakte werden nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Kochsalz-Lösung gewaschen. Dann wird über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedunstet. Das zurückbleibende ölige Rohprodukt ist mit etwas (3-Trifluormethyl-phenyl)-acetaldehyd verunreinigt; Ausbeute: 1461 g (≤ 91%).

Auf ähnliche Weise werden die Verbindungen, die in Tab. 22 (S. 119) aufgeführt sind, erhalten.

¹ N. Kamigata, T. Fukushima, Y. Terakawa, M. Yoshida u. H. Sawada, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I **1991**, 627.

² S. Raucher u. G. A. Koolpe, J. Org. Chem. **48**, 2066 (1983).

³ DE.P. 2747366 (1976/1978), Eli Lilly, Erf.: W. A. White; C. A. **89**, 42753 (1978).

Tab. 22: 1-Acetoxy-2-aryl-1-chlor-ethane aus Acetoxy-ethen und Diazonium-Salzen unter Kupfer(II)-chlorid-Katalyse

$\left[\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}_2 \right]^{\oplus} \text{X}^{\ominus}$		Reaktions- temp. [°C]	1-Acetoxy-1-chlor-...	Ausbeute [%]	Sdp.		Lite- ratur
R	X				[°C]	[Torr (kPa)]	
H	Cl	20–22	...-2-phenyl-ethan	51	106–107	7 (0,09)	1
2-Cl	Cl		...-2-(2-chlor-phenyl)-ethan	52	137–138	7 (0,9)	2
4-Cl	Cl		...-2-(4-chlor-phenyl)-ethan	53	127–128	5 (0,67)	3
4-Cl/2-NO ₂	HSO ₄		...-2-(4-chlor-2-nitro-phenyl)-ethan	≤ 53	–	–	4
4-OCH ₃	Cl	3–10	...-2-(4-methoxy-phenyl)-ethan	30	140	5 (0,67)	1
2-NO ₂	Cl		...-2-(2-nitro-phenyl)-ethan	50	–	–	4
4-NO ₂	Cl		...-2-(4-nitro-phenyl)-ethan	41	(Schmp.: 66°)		1

Der pH-Wert der Reaktionsmischung hat einen wichtigen Einfluß auf das Gelingen der Reaktion. Ein optimaler pH-Wert von 4–5 für Aryldiazonium-Salze ohne stark ziehende Substituenten kann z. B. auch durch die teilweise Neutralisation der Diazonium-Salz-Lösung mit Natrium-hydrogencarbonat eingestellt werden¹. Bei Nitro-aryldiazonium-Salzen ist es günstiger, die überschüssige Salzsäure mit Calciumoxid anstelle von Natrium-acetat auf pH 1–2 abzustumpfen⁴.

1.2.3. durch Addition von Alkylhalogeniden

Alkylhalogenide mit einer ausgeprägten Tendenz zur Bildung von Carbenium-Ionen addieren unkatalysiert an Acetoxy-ethen:



Aus 1-Chlor-1-phenyl-ethan wird 1-Acetoxy-1-chlor-3-phenyl-butan [65%; Sdp.: 114°/1 Torr (0,13 kPa)] und aus 1,2-Dichlor-tetrahydrofuran 1-Acetoxy-1-chlor-2-(3-chlor-2-tetrahydrofuryl)-ethan [47%; Sdp.: 106–107°/2 Torr (0,27 kPa)] erhalten⁵.

¹ V.M. Naidan u. G.D. Naidan, Zh. Org. Khim. **8**, 2172 (1972); engl.: 2216.

² V.M. Naidan u. G.D. Naidan, Zh. Org. Khim. **14**, 278 (1978); engl.: 254.

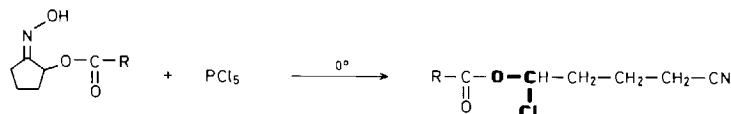
³ I. Al Adel, B. Adeoti Dalami, J. Levisalles u. H. Rudler, Bull. Soc. Chim. Fr. **1976**, 930.

⁴ S. Raucher u. G.A. Koolpe, J. Org. Chem. **48**, 2066 (1983).

⁵ S.A. Vartanyan u. F.V. Dangyan, Arm. Khim. Zh. **20**, 325 (1967); C.A. **67**, 116657 (1967).

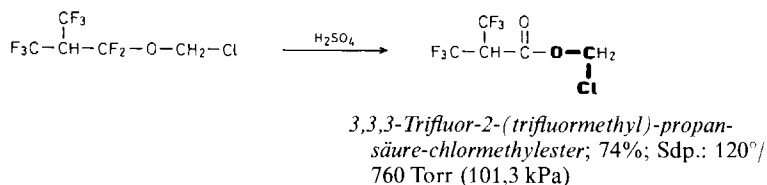
1.3. unter C – C-Bindungsspaltung

Bei der Beckmann-Spaltung von 2-Acyloxy-1-hydroximino-cyclopentanen mit Phosphor(V)-chlorid werden 5-Acyloxy-5-chlor-pentansäure-nitrile erhalten¹:

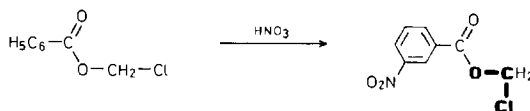


2. aus Hal/O-Acetalen unter Erhalt der Acetal-Funktion

Für die Acetylierung von 1-Halogen-alkanolen (HO/Cl-Acetalen) zu 1-Acetoxy-1-halogen-alkanen wird entweder Keten^{2,3} oder Acetylchlorid mit⁴ oder ohne⁵ Hilfsbase eingesetzt. Die Orthocarbonsäure-Funktion in 1-Chlormethoxy-1,1-difluor-3,3,3-trifluor-2-trifluor-methyl-propan wird durch 20stündiges Rühren mit 80%iger Schwefelsäure bei 110° verseift⁶:



Arylcarbonyloxy-halogen-methane können im Aren sowohl elektrophil unter Substitution⁷, als auch radikalisch unter Addition⁸ angegriffen werden; z. B.:



3-Nitro-benzoesäure-chlormethylester⁹: 50 ml Chloroform und 50 ml 98%ige Salpetersäure werden unter Rühren gemischt und unter Eiskühlung mit 17,0 g (0,1 mol) Benzoesäure-chlormethylester tropfenweise versetzt. Man rührt 2 h, gießt vorsichtig auf Eiswasser, trennt die Chloroform-Schicht ab, wäscht mit Eiswasser und trocknet über Calciumchlorid. Nach dem Filtrieren wird die Lösung i. Vak. eingedunstet und der gelbe Rückstand bei 98–100° Badtemp. i. Vak. destilliert; Ausbeute: 17,3 g (80%); Sdp.: 98–100° (Badtemp.)/0,05 Torr (6,7 Pa).

¹ K. Isogai, T. Sasaki u. C. Sato, Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi **36**, 1104 (1978); C. A. **90**, 137232 (1979).

² S. Andreades u. D. C. England, J. Am. Chem. Soc. **83**, 4670 (1961).

³ N. J. Turro u. W. B. Hammond, Tetrahedron **24**, 6029 (1968).

⁴ J. M. Coxon u. G. S. C. Hui, Aust. J. Chem. **30**, 161 (1977).

⁵ K. Schank, R. Blattner u. G. Bouillon, Chem. Ber. **114**, 1951 (1981).

⁶ DE.P. 3 635 750 (1985/1987), Daikin Industries, Erf.: Y. Furutaka, M. Yamana u. T. Honda; C. A. **107**, 39223 (1987).

⁷ M. M. Dashevskii, Yu. F. Bartkovskaya, E. M. Shamin u. L. M. Yagupol'skii, Zh. Org. Khim. **9**, 594 (1973); engl.: 604.

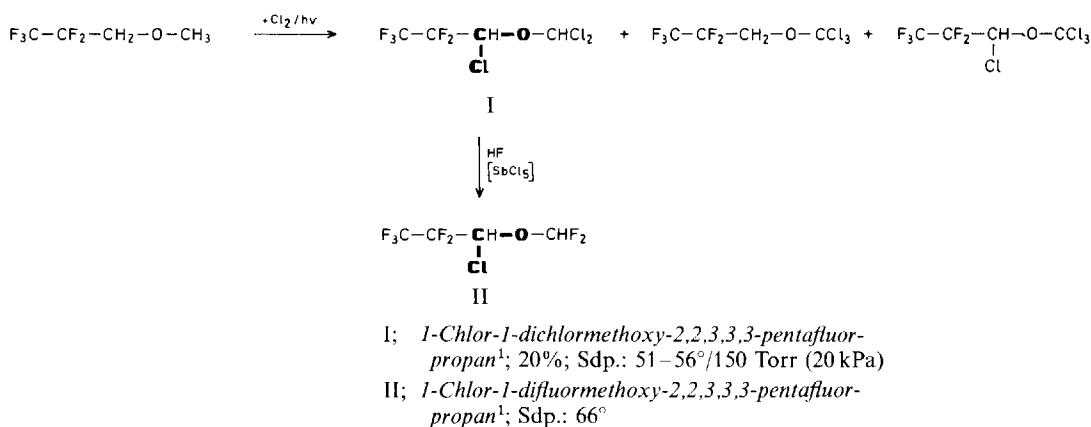
⁸ E. K. Euranto u. L. M. Hantoniemi, Acta Chem. Scand. **24**, 50 (1970).

⁹ H. Böhme u. P.-H. Meyer, Synthesis **1971**, 207.

β) als Bestandteil einer Orthocarbonsäure-Funktion

Neben den O-Acyl-Hal,O-Acetalen existieren andere, vergleichsweise unbedeutende Hal,O-Acetale, die am O-Atom ein C-Atom der Oxidationsstufe einer Carbonsäure tragen. Ihre Herstellungsweise entspricht im Prinzip oft den bereits besprochenen Methoden zur Synthese von Hal,O-Acetalen, so daß hier nur wenige Beispiele mit Querverweisen angeführt werden.

Orthocarbonsäure-(1-halogcn-alkylester)-halogenide entstehen z.B. bei der Chlorierung und bei der Halogenaustausch-Reaktion Fluor-aliphatischer Ether^{1,2} (s. a. S. 13 bzw. 79).



Es gibt Hinweise, daß Orthoameisensäure-triethylester durch Tetrachlormethan in Gegenwart von Radikalstartern zu *Orthoameisensäure-(1-chlor-ethylester)-diethylester* chloriert werden kann³. 2,2,3-Trichlor-oxiran (Sdp.: 48–49°/135 Torr (18 kPa)) entsteht bei der Peroxid-katalysierten Autoxidation von Trichlor-ethen⁴.

Bei der nucleophilen Epoxidierung von 2-Chlor-hexafluor-1-buten mit Wasserstoffperoxid in alkalischem Medium wird 2-Chlor-3,3-difluor-2-(pentafluor-ethyl)-oxiran [65%; Sdp.: 35°/760 Torr (101,3 kPa)] erhalten⁵.

c) Hal/O-Heterocarbonyl-Acetale [Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-Derivate]

Von der großen Zahl denkbarer Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-Derivate (vgl. Bd. E4) haben nur die im folgenden besprochenen

Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-halogenide [Halogenameisensäure-(1-halogen-alkylester)]

Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)

Carbamidsäure-(1-halogen-alkylester)

¹ US 3896177 (1973/1975), Airco, Erf.: R. C. Terrell; C. A. **83**, 147128 (1975).

² R. D. Bagnall, W. Bell u. K. Pearson, J. Fluorine Chem. **11**, 93 (1978).

³ L. Z. Rol'nik, S. M. Kalashnikov, F. V. Pastushenko, S. S. Zlotskii u. D. L. Rakhman Kulov, Zh. Org. Khim. **17**, 2515 (1981); engl.: 2246.

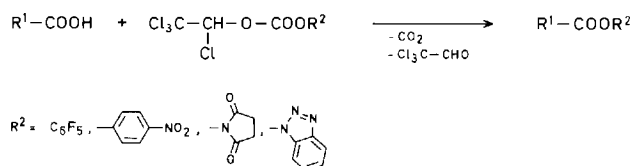
⁴ S. A. Kline u. B. L. Van Duuren, J. Heterocycl. Chem. **14**, 455 (1977).

⁵ L. V. Salontina, A. Ya. Zapevalov, T. I. Filyakova, I. P. Kolenko u. L. S. German, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1988**, 1360; engl.: 1196.

(a)
$$\text{X}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Hal} + \text{R}^1-\text{CHO} \longrightarrow \text{R}^1-\underset{\text{Hal}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}$$

X = Hal, OR, NR₂

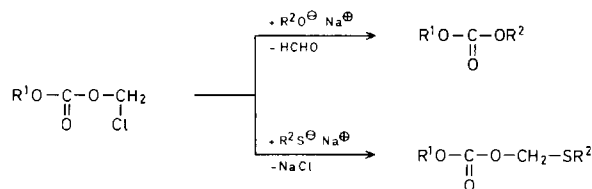
Auf dieser erhöhten Austrittstendenz beruhen u.a. die Verwendung von Kohlensäure-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl-estern) zur Überführung von Carbonsäuren in Aktivester¹,



Aus Kohlensäure-alkyl(aryl)ester-chlormethylestern und Aminen lassen sich unter milden Bedingungen Carbamidsäure-alkyl(aryl)ester herstellen⁸.

⁸ T. Patonay, E. Patonay-Peli u. F. Mogyoródi, Synth. Commun. **20**, 2865 (1990).

Die ausgeprägte S_N-Reaktivität des (1-Halogen-alkyloxy)-Restes steht in Konkurrenz zu seiner Austrittstendenz, wie das Beispiel der unterschiedlichen Reaktion von Kohlensäure-chlormethylestern mit Alkoholen und Thiolen zeigt¹:

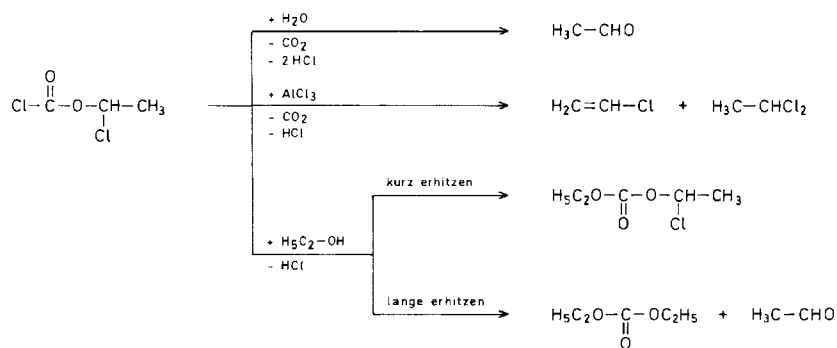


Auf der S_N-Reaktivität beruht die Verwendung von Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-Derivaten als Zwischenprodukte für Prodrug-Reste^{2,3}.

Obwohl diese Einsatzmöglichkeiten von Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-Derivaten Interesse an der Substanzklasse hervorgerufen haben, sind die Methoden zur Herstellung nicht so umfangreich beschrieben wie diejenigen der Carbonsäure-(1-halogen-alkylester), und es können aus dem vorangegangenen Abschnitt zusätzliche Anregungen zur Synthese von Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-Derivaten unter Aufbau der (1-Halogen-alkyl)-Funktion gewonnen werden.

α) Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-halogenide

Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-chloride [Chlor-ameisensäure-(1-halogen-alkylester)] sind in der Regel ätzende, die Schleimhäute stark angreifende Flüssigkeiten. Sie werden durch Wasser, Alkohole oder Lewis-Säuren zersetzt. Im Falle des *Chlorameisensäure-(1-chlor-ethylesters)* entstehen dabei z. B.⁴:



Beim thermischen Zerfall, der im Falle der Chlor-ameisensäure-(aryl-chlor-methylester) schon bei Temperaturen unter 60° erfolgen kann, entstehen in der Regel Kohlendioxid und 1,1-Dichlor-alkane bzw. Aryl-dichlor-methane. *Chlor-ameisensäure-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester)* und -(1-chlor-2,2,2-tribrom-ethylester) zerfallen dagegen unter Umkehrung der Bildungsgleichung in Phosgen (**Vorsicht!**) und Trichlor- bzw. Tribrom-acetaldehyd. Diese Zerfalls-Reaktion wird durch Chlorid-Ionen katalysiert⁵.

¹ H. Böhme u. J. Budde, *Synthesis* **1971**, 588.

² J. Alexander, R. A. Fromtling, J. A. Bland, B. A. Pelak u. E. C. Gilfillan, *J. Med. Chem.* **34**, 78 (1991).

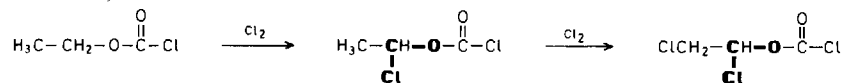
³ M. Folkmann u. F. J. Lund, *Synthesis* **1990**, 1159.

⁴ H. Müller, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **258**, 50 (1990).

⁵ R. A. Olofson, *Pure & Appl. Chem.* **60**, 1715 (1988).

1. aus Kohlensäure-ester-halogeniden durch Halogenierung

Chlorameisensäure-ester primärer Alkohole lassen sich in flüssigem Zustand oder in der Gasphase¹ unter Radikalbedingungen zu Chlor-ameisensäure-(1-chlor-alkylestern) umsetzen, die stets im Gemisch mit höher chlorierten Produkten anfallen, welche sich jedoch bei den niederen Homologen destillativ trennen lassen. Bei der Licht-katalysierten Umsetzung von Chlor-ameisensäure-methylester mit Chlor (Mol-Verhältnis 4 : 3) in entgastem Tetrachlormethan bei -10° entsteht z. B. *Chlor-ameisensäure-methylester*, *-chlormethylester* und *-dichlormethylester* im Mol-Verhältnis 30 : 64 : 6². *Chlor-ameisensäure-chlormethylester* kann alternativ auch ohne Lösungsmittel durch Chlorierung bei $65-88^{\circ}$ mit ~ 30 Mol-% Chlor erhalten werden [Ausbeute: 22%, Selektivität (Chlor): 75%; Sdp.: $106-108^{\circ}/760$ Torr (101 kPa)]³. Wird die Chlorierung von Chlorameisensäure-methylester im Kopf einer Destillationskolonne unter Bestrahlung durchgeführt, so lassen sich bei 47% Umsatz bis zu 98% Umsatz-Ausbeute an *Chlorameisensäure-chlormethylester* erzielen². *Chlor-ameisensäure-(1-chlor-ethylester)* wird durch Chlorieren mit elementarem Chlor bei 20° ^{4,5} ($45-55\%$) oder in der Siedehitze ($\sim 95-120^{\circ}$)⁶ erhalten. Ähnliche Ausbeuten werden beim Kochen mit Sulfurylchlorid in Gegenwart von Dibenzoyl-peroxid erzielt^{7,8}. Bei der weiteren Chlorierung entsteht *Chlor-ameisensäure-(1,2-dichlorethylester)* (Sdp.: $159-160^{\circ}$)⁶:



Chlor-ameisensäure-(1-chlor-ethylester)^{7,8}: Zu einer Mischung aus 280 ml (2,68 mol) Chlor-ameisensäure-ethylester und 260 ml (3,24 mol) Sulfurylchlorid wird bei 20° 1 g (4 mmol) Dibenzoyl-peroxid gegeben. Die Mischung wird 7,5 h unter Rückflußkühlung gekocht und anschließend destilliert; Ausbeute: 217 g (57%); Sdp.: $119-140^{\circ}$.

Durch erneute Destillation über eine 30-cm-Füllkörperkolonne mit Glas-Wendeln wird ein reines Produkt mit Sdp.: $118-119^{\circ}$ erhalten.

Chlor-ameisensäure-(1-chlor-alkylester) können auch durch Chlorierung von Ameisensäure-alkylestern erhalten werden⁹. Die Bromierung von Chlor-ameisensäure-ethylester liefert *Chlor-ameisensäure-(1-brom-ethylester)*, wobei mit elementarem Brom unter Bestrahlung bessere Ausbeuten erzielt werden als mit N-Brom-succinimid und Azo-bis-[isobuttersäure-nitril]¹⁰.

Chlor-ameisensäure-(1-brom-ethylester): 271,6 g (2,5 mol) Chlor-ameisensäure-ethylester werden unter Einleiten von Stickstoff mit einer 1,5-KW-Jod-Quarz-Lampe bestrahlt. Wenn der Siedepunkt erreicht ist, werden 160 g (1 mol) Brom innerhalb 10 h so zugetropft, daß die Farbe der Reaktionslösung gelb bis hell-orange ist. Dann wird fraktionierend destilliert; Ausbeute: 112 g (60%); Sdp.: $50^{\circ}/20$ Torr (2,7 kPa); Gehalt 96% (GC).

2. aus Carbonyl-Verbindungen durch Addition von Phosgen

Die Reaktion von Phosgen mit Carbonyl-Verbindungen kann zu unterschiedlichen Produkten führen (s. a. Bd. E4, S.24). Aus Aldehyden entstehen in der Regel Chlor-

¹ J. H. Bandy u. D. J. Le Roy, J. Chem. Phys. **21**, 1049 (1953).

² US. 4377590 (1982/1983), Pfizer Inc., Erf.: R. F. Myers; C. A. **99**, 38292 (1983).

CS.P. 254040 (1986/1988), V. Olejnik, L. Butkovsky, S. Juhas u. M. Olearnik; C. A. **111**, 117289 (1989).

³ M. Folkmann u. F. J. Lund, Synthesis **1990**, 1159.

⁴ DE 2816873 (1977/1978), Glaxo Laboratories Ltd., Erf.: M. Gregson; C. A. **90**, 152209 (1979).

⁵ EP 128028 (1983/1984), Takeda Chemical Industries, Erf.: K. Takanohashi, T. Fugii u. M. Numata, C. A. **102**, 148989 (1985).

⁶ H. Müller, Justus Liebigs Ann. Chem. **258**, 50 (1990).

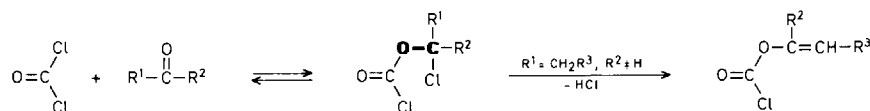
⁷ K. Fugimoto, S. Ishihara, H. Yanagisawa, J. Ide, E. Nakayama, H. Nakao, S.-I. Sugawara u. M. Iwata, J. Antibiotics **1987**, 370.

⁸ EP 136893 (1983/1985), Merck Frosst Canada, Erf.: R. Fortin, Y. Girard, Y. Guindon, C. K. Lau, J. Rokach u. C. Yoakim, C. A. **103**, 11474 (1985).

⁹ M. Matzner, R. P. Kurkijy u. R. J. Cotter, Chem. Rev. **64**, 645 (1964).

¹⁰ EP 108547 (1983/1984), Orvet B. V., Erf.: J. Vaja, J. Kuspi, D. Ladkani, G. Salemnick, C. Schoenberger, H. Yellin u. S. Cherkez; C. A. **101**, 130508 (1984).

ameisensäure-(1-chlor-alkylester)¹, während enolisierbare Ketone unter Chlorwasserstoff-Eliminierung Chlor-ameisensäure-(1-alkenylester) liefern können²:





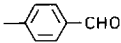
Die Umsetzung von Phosgen mit Aldehyden wird normalerweise in Gegenwart von Katalysatoren wie Pyridin, Tetrabutyl-harnstoff, Dimethylformamid, Tetraalkylammonium-halogeniden³ oder Kaliumchlorid in Gegenwart von Kryptanden durchgeführt. Bei tert. Aminen muß die Möglichkeit einer irreversiblen Weiterreaktion des entstandenen Chlor-ameisensäure-(1-chlor-alkylesters) mit dem Katalysator unter N-Dealkylierung beachtet werden (s. S. 137). Lewis-Säuren sind als Katalysatoren ungeeignet, da sie den Zerfall des Chlor-ameisensäure-(1-chlor-alkylesters) in Kohlendioxid und ein 1,1-Dichlor-alkan bewirken (s. Bd. E4, S. 153).

Als Lösungsmittel eignen sich Kohlenwasserstoffe und Chlorkohlenwasserstoffe, die Reaktion kann aber auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Wenn ein kleiner Phosgen-Überschuß verwendet wird, läßt sich die Weiterreaktion zum Kohlensäure-bis-[1-chlor-alkylester] (s. S. 130) i. allg. vermeiden. Spuren von Chlorwasserstoff oder Feuchtigkeit inhibieren die Addition, können aber durch Zugabe von wenig 2,4-Diisocyanat-toluol abgefangen werden⁴.

Chlor-ameisensäure-(1-chlor-ethylester)¹: Es sind die allg. **Vorsichtsmaßnahmen** zum Umgang mit Phosgen zu beachten (s. a. Bd. E4, S. 744)! In einem 500-ml-Glas-Reaktor, der mit einem Trockeneis-Rückflußkühler versehen wird, werden 100 ml Dichlormethan (mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet), 44 g (1 mol) wasserfreier Acetaldehyd sowie 7,9 g (0,1 mol) frisch destilliertes Pyridin vorgelegt und bei – 5 bis – 10° innerhalb 1 h 120 g (1,21 mol) Phosgen eingeleitet. Dann erhitzt man langsam zum Sieden und hält 3,5 h eine Innentemp. von 40–45°. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat i. Vak. destilliert; Ausbeute: 90 g (63%); Sdp.: 68°/150 Torr (20 kPa).

Analog werden in Tetrachlormethan folgende Aldehyde zu Chlor-ameisensäure-(1-chlor-alkylestern) umgesetzt¹:



R	Chlor-ameisensäure-...	[%]	Sdp.	
			[°C]	[Torr (kPa)]
C ₄ H ₉	...-(1-chlor-pentylester)	61	73	15 (2)
C ₆ H ₁₁	...-(chlor-cyclohexyl-methylester)	87	90–93	10 (1,3)
	...-[chlor-(3-cyclohexenyl)-methylester]		81–83	1 (0,13)
CH=CH ₂	...-(1-chlor-2-propenylester)	54	38	10 (1,3)
C ₆ H ₅	...-(α-chlor-benzylester)	68	70	0,4 (0,053)
	...-(2,α-dichlor-benzylester)	42	85–88	0,2 (0,027)
	1,4-Bis-[α-chlor-4-chlorcarbonyl-benzyl]-benzol	80		

¹ EP 40 153 (1980/1981), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: G. Cagnon, M. Piteau, J.-P. Senet, R. A. Olofson u. J. T. Martz, C. A. **96**, 142281 (1982).

² M. P. Matuszak, J. Am. Chem. Soc. **56**, 2007 (1934).

³ R. A. Olofson, J. T. Martz, J.-P. Senet, M. Piteau u. T. Malfroot, J. Org. Chem. **49**, 2081 (1984).

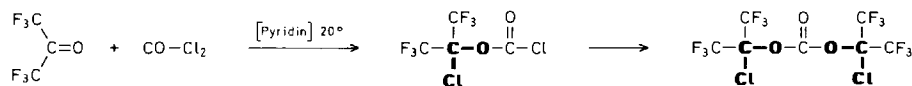
⁴ R. A. Olofson, Pure & Appl. Chem. **60**, 1715 (1988).

Analoge Umsetzungen mit Carbonyl-dibromid zu Brom-ameisensäure-(1-brom-alkylestern), die als Rohprodukte weiter umgesetzt werden, sind möglich¹.

Chlor-ameisensäure-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester)²: In einem Dreihalskolben mit Trockeneis-Rückflußkühler werden bei 0° zu 15,5 g (0,05 mol) Benzyl-tributyl-ammoniumchlorid 109 g (1,1 mol) Phosgen einkondensiert. Dann werden 147,5 g (1,0 mol) wasserfreies Chloral langsam zugetropft. Nach 1 h bei 0° zeigt ein ¹H-NMR-Spektrum vollständigen Umsatz zu einem Rohprodukt an, das nach Abziehen überschüssigen Phosgens entweder i. Vak. destilliert oder ohne Reinigung weiter umgesetzt wird; Ausbeute: 173,5 g (70%), Sdp.: 40–47°/4 Torr (0,53 kPa).

Analog wird durch Einleiten von gasförmigem Formaldehyd *Chlor-ameisensäure-chlormethylester* [42%; Sdp.: 106°; **Vorsicht**: es kann *Bis-[chlormethyl]-ether* entstehen (s. a. S. 78)]³ und durch Umsetzung von Tribrom-acetaldehyd *Chlor-ameisensäure-(1-chlor-2,2,2-tribrom-ethylester)* [Ausbeute: 33%, Selektivität (Tribrom-acetaldehyd): 58%; Sdp.: 94–95°/3 Torr (0,4 kPa)] erhalten⁴.

Hexafluor-aceton reagiert mit Phosgen unter Verwendung von Pyridin als Katalysator zu einem Gemisch aus *Chlorameisensäure-(1-chlor-2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethylester)* und *Kohlensäure-bis-[1-chlor-2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethylester]* [29 bzw. 11%; Sdp.: 77–80° bzw. 126–127°/750 Torr (100 kPa)]⁵:



Es wird angenommen, daß ein durch die Salz-Bildung aus Phosgen und Pyridin freigesetztes Chlorid-Ion als nucleophiler Katalysator an Hexafluor-aceton angelagert wird zum 2-Chlor-hexafluor-2-propanolat-Anion, das dann von Phosgen acyliert wird⁵.

Zur Herstellung kleinerer Mengen Chlorameisensäure-(1-chlor-alkylester) ist es günstig, anstelle des gasförmigen Phosgens einen weniger flüchtigen Ersatzstoff, wie z. B. Chlor-ameisensäure-trichlormethylester (Diphosgen) oder Kohlensäure-bis-[trichlormethylester] (Triphosgen) zu verwenden. Wie es die Namen ausdrücken, entspricht 1 Mol Chlor-ameisensäure-trichlormethylester zwei Molen und ein Mol Kohlensäure-bis-[trichlormethylester] drei Molen Phosgen; in der Praxis werden die Reagentien jedoch in einem geringen Überschuß eingesetzt.

Chlor-ameisensäure-(1-chlor-ethylester)⁶: Man legt 21,5 g (0,48 mol) Acetaldehyd und 7,6 g (0,024 mol) Benzyl-tributyl-ammonium-chlorid vor und tropft bei 20–30° 53 g (0,27 mol) Chlor-ameisensäure-trichlormethylester innerhalb ~ 20 min zu. Dann wird ~ 30 min nachgerührt. Nachdem man sich mit IR- oder ¹H-NMR-Spektroskopie vom Ende der Reaktion überzeugt hat, wird bei 20–40°/20 Torr (2,7 kPa) destilliert. Das Destillat (60,6 g) wird anschließend erneut bei Normaldruck destilliert; Ausbeute: 52,4 g (77%); Sdp.: 117°/760 Torr (101,3 kPa).

Chlor-ameisensäure-(chlor-cyclohexyl-methylester)⁷: Zu einer Lösung von 4,05 g (36,1 mmol) Formyl-cyclohexan und 0,30 g (3,8 mmol) Pyridin in 40 ml Tetrachlormethan werden unter Stickstoff bei – 20° 5,37 g (18,1 mmol) Kohlensäure-bis-[trichlormethylester] so eingetragen, daß die Temp. bei – 10° bis – 20° gehalten wird. Nach 5 min läßt man die entstandene viskose Aufschlämmung innerhalb von 1,5 h auf ~ 20° erwärmen, erhitzt 1 h auf 40° und rührt ~ 16 h bei ~ 20° nach. Die Pyridinium-Salze werden abfiltriert, das Filtrat wird eingengt und der Rückstand (8 g) i. Vak. destilliert; Ausbeute: 6,8 g (89%); Sdp.: 90–91°/10 Torr (1,33 kPa).

¹ DE 3322783 (1982/1984), Astra Lökemedel AB, Erf.: L. Ratti, D. R. Palmer u. R. G. Tyson; C. A. **101**, 23218 (1984).

² G. Barcelo, J.-P. Senet, G. Sennyey, J. Bensoam u. A. Loffet, *Synthesis* **1986**, 627.

³ DE 3241568 (1981/1983), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: R. A. Olofson u. J. T. Martz, C. A. **99**, 53164 (1983).

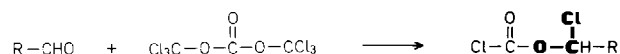
⁴ M. P. Bowman, R. A. Olofson, J.-P. Senet u. T. Malfoot, *J. Org. Chem.* **55**, 2240 (1990).


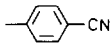
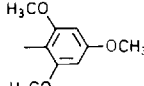
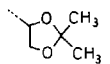
⁵ U. Utebaev, E. M. Rokhlin u. I. L. Knunyants; *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1974**, 2260; engl.: 2177.

⁶ EP 136214 (1983/1984), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: T. Malfoot u. J.-P. Senet; C. A. **103**, 104575 (1985).

⁷ M. L. Coghlan u. B. A. Caley, *Tetrahedron Lett.* **30**, 2033 (1989).

Analog werden u.a. erhalten:



R	Chlor-ameisensäure-...	[%]	Sdp.	
			[°C]	[Torr (kPa)]
C ₉ H ₁₉ CH=CH ₂	...-(1-chlor-decylester)	94	90–100	0,5 (0,067)
	...-(1-chlor-2-propenylester)	50	50	16 (2,1)
	...-[chlor-(3-cyclohexenyl)-methylester]	93	93	8 (1,1)
C ₆ H ₅ 	...-(α-chlor-benzylester)	82	78–80	2 (0,27)
	...-(α-chlor-4-cyan-benzylester)	62	fest	–
	...-(α-chlor-2,4,6-trimethoxy-benzylester)	64	112–116	0,5 (0,067)
H ₃ CO C≡C–C ₆ H ₅	...-(1-chlor-3-phenyl-2-propinylester)	85	–	–
	...-[(R)-chlor-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methylester] (Diastereomeren-Gemisch)	66	76–81 (Zers.)	8 (1,1)

Fluor-ameisensäure-chlormethylester entsteht in Ausbeuten bis zu 42% bei der Reaktion von Dimethylsulfoxid mit Carbonyl-chlorid-fluorid¹.

β) Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)

Kohlensäure-(1-chlor-alkylester) sind vergleichsweise stabile Verbindungen: Kohlensäure-(2,2-dimethyl-propylester)-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) und Kohlensäure-(1-chlor-ethylester)-(2,2-dimethylpropylester) werden z. B. nicht zersetzt durch Erhitzen auf 150°, 12stündiges Erwärmen in Deutero-essigsäure auf 60° oder 1tägiges Stehenlassen in Methanol bei ca. 20°. Die Hydrolyse wird eingeleitet durch Kochen in wäBr. Methanol und erfolgt rasch mit milden Basen, z. B. mit Kaliumcarbonat in siedendem Methanol².

1. aus Kohlensäure-diestern durch Halogenierung

Die Halogenierung von Kohlensäure-estern wird vorwiegend zur Herstellung einfacher, leichtflüchtiger Kohlensäure-(1-brom-alkylester) und -(1-chlor-alkylester) eingesetzt. Bei der Chlorierung von Kohlensäure-dimethylester entsteht bei 65° ohne Bestrahlung Kohlensäure-chlormethylester-methylester [Sdp.: 59–61°/50 Torr (6,7 kPa)]³, bei 0° in Tetrachlormethan unter Bestrahlung dagegen Kohlensäure-bis-[chlormethylester] [61%; Sdp.: 95–100°/50 Torr (6,7 kPa)]⁴.

Die Menge des eingesetzten Chlors spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle: Erfolgt z. B. die Chlorierung von Kohlensäure-diethylester bei 40° in Gegenwart von Dibenzoyl-peroxid unter Verwendung von 120 Mol-% Chlor bis zu 81% Umsatz, so wird Kohlensäure-(1-chlor-ethylester)-ethylester in 41% Ausbeute, bei 98,5% Umsatz und 150 Mol-% Chlor

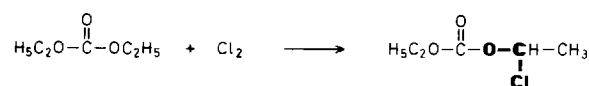
¹ H. G. Lange u. J. M. Shreeve, J. Fluorine Chem. **28**, 219 (1985).

² R. A. Olofson, Pure & Appl. Chem. **60**, 1715 (1988).

³ EP 34 536 (1980/1981), Roussel-Uclat, Erf.: R. Heymes u. D. Pronine; C. A. **96**, 122 510 (1982).

⁴ US 4 359 472 (1981/1982), Pfizer Inc., Erf.: E. S. Hamanaka; C. A. **98**, 89 069 (1983).

dagegen nur in 10% Ausbeute isoliert¹. Unter optimierten Bedingungen lassen sich 48% Ausbeute bei 72% Selektivität erzielen²:



Kohlensäure-(1-chlor-ethylester)-ethylester²: 236,6 g (2 mol) Kohlensäure-diethylester werden in 40 ml Tetrachlormethan vorgelegt und bei 50–52° innerhalb 5 h unter UV-Bestrahlung 184 g (2,6 mol) Chlor einge-
leitet. Dann wird fraktionierend destilliert; Ausbeute: 146 g (48%; Selekt.: 71,6%); Sdp.: 160–163°/760 Torr (101,3 kPa).

Bei der Chlorierung von 2-Oxo-1,3-dioxolan [Sdp.: 243–244°/740 Torr (98,6 kPa)] mit elementarem Chlor unter Bestrahlung^{3–5} oder unter Verwendung eines Radikalstarters⁶ sowie mit Sulfurylchlorid in Gegenwart von Radikalstartern⁷ wird vorwiegend 4-Chlor-2-oxo-1,3-dioxolan [~70%; Sdp.: 212°/735 Torr (98 kPa)] neben wenig 4,5-Dichlor-2-oxo-1,3-dioxolan [Sdp.: 178°/739 Torr (98,5 kPa)] erhalten. Bemerkenswert ist der mit zunehmendem Chlorierungsgrad abnehmende Siedepunkt. 4-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolan wird am tert. C-Atom chloriert⁷.

Die Bromierung von Kohlensäure-diethylester zu Kohlensäure-(1-brom-ethylester)-ethylester kann unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt werden. Als Bromierungsagentien, die normalerweise in einem 20–40%igen Unterschub eingesetzt werden, dienen elementares Brom oder N-Brom-N-heterocyclen, wie z. B. 1,3-Dibrom-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin^{8,9}, als Radikalquellen können in beiden Fällen Starter wie Azo-bis-[isobuttersäure-nitril] oder Licht eingesetzt werden. Dabei ist es unerheblich, ob eine normale Wolfram-Faden-Glühlampe, eine Halogen-Lampe oder eine Quecksilber-UV-Lampe verwendet wird¹⁰. Als Verdünnungsmittel sind Tetrachlormethan oder 1,1,2-Trichlor-trifluor-ethan geeignet. Die Ausbeuten, bezogen auf das Bromierungsagens, liegen bei 60–80%, Hauptnebenprodukt ist Kohlensäure-bis-[1-brom-ethylester].

Kohlensäure-(1-brom-ethylester)-ethylester¹⁰: 848 g (7,18 mol) Kohlensäure-diethylester werden in 420 ml 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluor-ethan unter Rühren durch Bestrahlen mit einer 150 W Quecksilber-Hochdruck-Tauchlampe zum Sieden (75°) erhitzt. Dann werden innerhalb 4,5 h 936 g (5,85 mol) Brom durch einen Tropftrichter unter die Flüssigkeits-Oberfläche dosiert. Dabei steigt die Temp. stetig bis auf 94°. Nach dem Abkühlen auf 40° wird noch gelöster Bromwasserstoff mit Stickstoff ausgeblasen. Dann wird das Lösungsmittel bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert; Ausbeute: 715 g (62%); Sdp.: 90–95°/30 Torr (4 kPa); $D_4^{20} = 1,4244$.

Bei der Bromierung von Kohlensäure-diestern ohne Bestrahlung werden Abbau-Produkte erhalten^{11,12}.

¹ JP 81 128 736 (1980/1981), Mitsubishi Chem. Ind.; C.A. **96**, 34601 (1982)

² US 4394 233 (1980/1983), The Korea Advanced Institute of Science and Technology, Erf.: S.-W. Park; C.A. **97**, 144 352 (1982).

³ M. S. Newman u. R. W. Addor, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3789 (1955).

⁴ M. S. Newman u. R. W. Addor, J. Am. Chem. Soc. **75**, 1263 (1953).

⁵ R. G. Finke, W. P. McKenna, D. A. Schiraldi, B. L. Smith u. C. Pierpont, J. Am. Chem. Soc. **105**, 7592 (1983).

⁶ T. Tamura, T. Kunieda u. T. Takizawa, J. Org. Chem. **39**, 38 (1974).

⁷ DE 1 203 796 (1961/1965), Bayer AG, Erf.: O. Unger, F. Bodesheim u. G. Nischk, C.A. **64**, 3543 (1966).

⁸ DE 3 322 783 (1982/1984), Astra Lökemedel AB, Erf.: L. Ratti, D. R. Palmer u. R. G. Tyson; C.A. **101**, 23 218 (1984).

⁹ EP 112 130 (1982/1984), Teva Pharmaceutical Industries, Erf.: D. Ladkani, B. Z. Weiner, H. Yellin u. D. Avnir, C.A. **101**, 130 417 (1984).

¹⁰ EP 108 547 (1983/1984), Orvet B. V., Erf.: J. Vaja, J. Kuspi, D. Ladkani, G. Salemnick, C. Schoenberger, H. Yellin u. S. Cherkez; C.A. **101**, 130 508 (1984).

¹¹ D.-W. Moon, Arch. Pharm. Res. **6**, 1 (1983).

¹² A. Ladenburg u. H. Wichelhaus, Justus Liebigs Ann. Chem. **152**, 163 (1969).

2. aus Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-Derivaten

2.1. aus Kohlensäure-alkylester-(1-halogen-alkylestern) durch Halogen-Austausch

Halogen-Austauschreaktionen werden an Kohlensäure-(1-chlor-alkylestern) durchgeführt, um reaktivere Kohlensäure-(1-brom-alkylester) oder -(1-jod-alkylester), die für die Umsetzung mit empfindlichen Nucleophilen, wie z. B. Carboxylaten von β -Lactamen, besser geeignet sind, herzustellen. Als Methoden stehen hierfür neben den Reaktionsbedingungen der klassischen Finkelstein-Reaktion, d. h. Umsetzung mit Natriumjodid in Aceton, auch Umsetzungen von Alkalimetall-halogeniden in anderen dipolar aprotischen Lösungsmitteln wie Acetonitril¹ oder Dimethylformamid², protonischen Lösungsmitteln wie Methanol³ und unpolaren Lösungsmitteln unter Verwendung von Phasentransfer-Katalysatoren^{2,4} oder spezielle Puffer-Gemische⁵ zur Verfügung. Kohlensäure-(1-brom-alkylester) werden auch durch Umsetzung der entsprechenden Kohlensäure-(1-chlor-alkylester) mit Brom-trimethyl-silan, Acetylbromid, Brom unter der Katalyse von Magnesiumbromid und mit gasförmigem Bromwasserstoff in Gegenwart von Phasentransfer-Katalysatoren⁶ erhalten. Bei Phasentransfer-katalysierten Reaktionen können Brom-alkane als zusätzliche Quellen für Brom-Atome eingesetzt werden⁶.

Während Kohlensäure-(1-brom-alkylester) i. a. destillativ aufgearbeitet werden, sollten Kohlensäure-(1-jod-alkylester) nicht über 40° erhitzt werden³. Die Kohlensäure-(1-jod-alkylester) werden deshalb normalerweise als Rohprodukte weiter umgesetzt, auch wenn sie infolge einer unvollständigen Reaktion als Gemisch mit dem Edukt anfallen⁷. Kohlensäure-tert.-butylester-jodmethylester ist selbst für die Isolierung als Rohprodukt zu instabil⁸. Thiokohlensäure-S-alkylester-O-jodmethylester können über Natriumhydrogencarbonat mehrere Jahre bei – 20° gelagert werden⁹.

Kohlensäure-(1-brom-ethylester)-phenylester⁶: In einer Destillationsapparatur mit einer 15-cm-Vigreux-Kolonne werden unter Rühren 15,4 g (77 mmol) Kohlensäure-(1-chlor-ethylester)-phenylester, 0,44 g (1,4 mmol) Tetrabutyl-ammoniumbromid und 13,7 g (90 mmol) Brom-trimethyl-silan vorgelegt und 24 h auf 90° erhitzt, wobei Chlor-trimethyl-silan abdestilliert. Dann wird i. Vak. destilliert; Ausbeute: 17,2 g (91%); Sdp.: 72–77°/0,04 Torr (5,3 Pa).

Kohlensäure-(1-brom-ethylester)-isopropylester⁶: Man erhitzt eine Lösung von 16,7 g (0,1 mol) Kohlensäure-(1-chlor-ethylester)-(isopropylester) und 0,43 g (1,1 mol) Hexabutyl-guanidinium-chlorid in 40 ml Toluol auf 115° und leitet innerhalb 7 h 15 g (0,186 mol) Bromwasserstoff ein. Dann wird mit Argon entgast, das Toluol abgezogen und das Rohprodukt i. Vak. destilliert; Ausbeute: 16,0 g (75%); Sdp.: 82°/18 Torr (2,4 kPa).

Kohlensäure-(1-brom-ethylester)-ethylester²: 17,4 g (0,2 mol) Lithiumbromid werden in 150 ml Dimethylformamid gelöst, bei ~ 20° 30,5 g (0,2 mol) Kohlensäure-(1-chlor-ethylester)-ethylester zugesetzt und das Reaktionsgemisch 24 h bei ~ 20° gerührt. Das ausgefällte Lithiumchlorid wird abfiltriert und das Filtrat sorgfältig i. Vak. fraktioniert; Ausbeute: 29,9 g (76%); Sdp.: 90–92°/35 Torr (4,7 kPa).

Kohlensäure-jodmethylester-(3-methyl-butylester)⁸: 4,2 g (23 mmol) Kohlensäure-chlormethylester-(3-methyl-butylester) werden in 25 ml trockenem Aceton vorgelegt und 6,0 g (40 mmol) trockenes Natriumjodid zugefügt. Die Reaktionsmischung wird 6 h unter Lichtausschluß bei ~ 20° gerührt. Dann wird das

¹ EP 163433 (1984/1985), Takeda Chemical Industries, Erf.: S. Hirai, T. Makino u. H. Koyama; C.A. **105**, 12098 (1986).

² DE 3322783 (1982/1984), Astra Löckmedel AB, Erf.: L. Ratti, D. R. Palmer u. R. G. Tyson; C.A. **101**, 23218 (1984).

³ EP 34536 (1980/1981), Roussel-Uclat, Erf.: R. Heymes u. D. Pronine; C.A. **96**, 122510 (1982).

⁴ K. Fugimoto, S. Ishihara, H. Yanagisawa, J. Ide, E. Nakayama, H. Nakao, S.-I. Sugawara u. M. Iwata, J. Antibiotics **1987**, 370.

⁵ JP 62273937 (1986/1987), Sankyo Co., Erf.: S. Iijima, S. Shiozawa u. T. Sasao; C.A. **109**, 54319 (1988).

⁶ EP 252815 (1986/1988), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: G. Wooden, G. Sennyey u. J.-P. Senet.

⁷ EP 128028 (1983/1984), Takeda Chemical Industries, Erf.: K. Takanohashi, T. Fugii u. M. Numata, C.A. **102**, 148989 (1985).

⁸ US 4426391 (1982/1984), Merck & Co., Erf.: J. Alexander u. C. Shih, C.A. **100**, 175287 (1984).

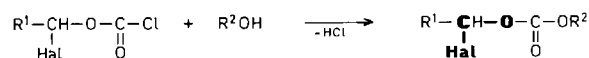
⁹ M. Folkmann u. F. J. Lund, Synthesis **1990**, 1159.

Aceton abgezogen, der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Der Ether-Extrakt wird nacheinander mit Natriumhydrogensulfid-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Dann wird der Ether abgezogen; Ausbeute: 6,1 g (96%) (schwach-gelbes Öl).

Auf analoge Weise werden die Verbindungen der Tab. 23 (S. 131) erhalten.

2.2. aus Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-halogeniden mit Alkoholen

Die breit variierbare Reaktion von Chlor-ameisensäure-(1-halogen-alkylestern) mit Alkoholen oder Phenolen liefert auf einfache Weise Kohlensäure-(1-halogen-alkylester) in guten Ausbeuten:



Auch wenn die Reaktion durch einfaches Erhitzen der Reaktionspartner durchgeführt werden kann¹⁻⁴, wobei gelegentlich noch ein Katalysator wie Triethylamin² oder Phosphorsäure-tris-[dimethylamid]⁵ zugesetzt wird, ist es wegen der Nebenreaktionen i. a. günstiger, eine Hilfsbase in äquimolaren Mengen zuzusetzen. In der Regel wird entweder der Alkohol mit dem Chlor-ameisensäure-ester vorgelegt und Pyridin unter Kühlen zugetropft, oder der Alkohol wird mit Pyridin vorgelegt und der Chlorameisensäure-ester zugetropft. Seltener wird wasserfreies Natriumcarbonat⁶ oder Triethylamin^{7,8} als Hilfsbase verwendet. Bei lipophilen Alkoholen kann auch in einem unpolaren Lösungsmittel mit Natronlauge als Hilfsbase in Gegenwart von Phasentransfer-Katalysatoren gearbeitet werden⁹.

Als Verdünnungsmittel wird häufig Dichlormethan eingesetzt. Bei der Verwendung von überschüssigem Alkohol ist zu beachten, daß der (1-Halogen-alkoxy)-Rest ebenfalls als Austrittsgruppe fungieren kann, so daß unter drastischeren Reaktionsbedingungen Kohlensäure-dialkylester entstehen.

Zur Erzielung hoher Ausbeuten wird entweder bei tiefen Temperaturen der Chlorameisensäure-(1-chlor-alkylester) zu einer Mischung aus Alkohol, Hilfsbase und einem Verdünnungsmittel getropft¹⁰, oder besser eine Mischung des Alkohols (Phenols) und der Hilfsbase bei 0–5° zum vorgelegten Chlorameisensäure-(1-chlor-alkylester) dosiert⁹ (s. a. Tab. 24, S. 133).

Kohlensäure-chlormethylester-cyclohexylester¹⁰: Eine Lösung von 3,0 g (30 mmol) Cyclohexanol und 2,4 ml (31 mmol) Pyridin in 30 ml Dichlormethan wird auf –78° abgekühlt und tropfenweise mit 2,4 ml Chlorameisensäure-chlormethylester versetzt. Dann wird unter Erwärmen auf ~20° 16 h nachgerührt, mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert; Ausbeute: 4,5 g (85%); Schmp.: 36–37° (Ligroin).

Kohlensäure-tert.-butylester-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester)¹¹: In einem 4-l-Kolben werden 1 l Dichlormethan, 155 g (2,1 mol) tert.-Butanol und 493 g (2 mol) Chlor-ameisensäure-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) vorgelegt. Unter Rühren wird bei 0–5° eine Lösung von 160 g (2,025 mol) Pyridin in 400 ml Dichlormethan innerhalb 1 h zugetropft. Man rührt 4 h bei 5° nach, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit 600 ml Dichlormethan. Die vereinigten Dichlormethan-Lösungen werden bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt; Ausbeute: 518 g (92%); Sdp.: 96°/6,7 Torr (0,9 kPa); Schmp.: 70°.

¹ H. Müller, Justus Liebigs Ann. Chem. **258**, 50 (1990).

² DE 2816873 (1977/1978), Glaxo Laboratories Ltd., Erf.: M. Gregson; C. A. **90**, 152209 (1979).

³ M. Matzner, R. P. Kurkiy u. R. J. Cotter, Chem. Rev. **64**, 645 (1964).

⁴ V. A. Dang, R. A. Olofson, P. R. Wolf, M. D. Piteau u. J.-P. G. Senet, J. Org. Chem. **55**, 1847 (1990).

⁵ DE 3322783 (1982/1984), Astra Lökemedel AB, Erf.: L. Ratti, D. R. Palmer u. R. G. Tyson; C. A. **101**, 23218 (1984).

⁶ EP 108547 (1983/1984), Orvet B. V., Erf.: J. Vaja, J. Kuspi, D. Ladkani, G. Salemnick, C. Schoenberger, H. Yellin u. S. Cherkez; C. A. **101**, 130508 (1984).

⁷ M. Jaouad, J. Martinez, B. Bastro, G. Barcelo, G. Sennyey u. J.-P. Senet, J. Org. Chem. **52**, 2364 (1987).

⁸ EP 185578 (1984/1986), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: G. Barcelo, B. Castro, M. Jaouadi, J. Martinez, J.-P. Sennet u. G. Sennyey; C. A. **107**, 40326 (1987).

⁹ T. Patonay, E. Patonay-Peli u. F. Mogyorodi; Synth. Commun. **20**, 2865 (1990).

¹⁰ EP 128029 (1983/1984), Takeda Chemical Industries, Erf.: T. Nashimura, Y. Yoshimura u. M. Numata, C. A. **102**, 166540 (1985).

¹¹ EP 176412 (1984/1986), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: M. Piteau, J.-P. Senet, P. Wolf, V.-A. Dany u. R. A. Olofson, C. A. **105**, 171854 (1986).

Tab. 23: Kohlensäure-(1-brom- bzw. 1-jod-alkylester) aus Kohlensäure-(1-chlor-alkylestern) (s. a. S. 129)

Edukt	Reagenz	Lösungs- mittel	Reaktionsbedingungen		Kohlensäure...	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
			[°C]	[h]			[°C]	[Torr (kPa)]	
④ 1-Brom-alkylester $\text{H}_3\text{C}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}_3$	$\text{Br}_2[\text{MgBr}_2]$ NaBr $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Br}$	Ether Aceton	60	20	$\left. \begin{array}{l} \dots-(1\text{-brom-ethyl-ester})- \\ \text{ethyl-ester} \end{array} \right\}$	43	62–66	18 (2,4)	1
			20–25	2–3		60 (roh)	–	–	2
			100–105	26		73	–	–	1
$(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}_3$	$\text{HBr}/$ $[(\text{H}_9\text{C}_4)_4\text{N}]^+\text{Br}^-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{Br})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	95	8	$\dots-(1\text{-brom-ethyl-ester})-$ isopropyl-ester	90	82	18 (2,4)	1
⑥ 1-Jod-alkylester $\text{H}_3\text{CO}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ $\text{CH}_2=\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ $\text{H}_3\text{CO}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}_3$ $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}_3$	NaI	Aceton	22	2,25	$\dots\text{-jodmethyl-ester-methyl-}$ ester	53 (roh)	–	–	3
	NaI	Aceton	Rückfl.	2	$\dots\text{-bis-[jodmethyl-ester]}$	29	(Schmp.: 49–51°)		4
	NaI	Methanol/ Aceton	Rückfl.	0,1	$\dots-(1\text{-jod-ethyl-ester})-$ methyl-ester	–	–	–	5
	NaI/[18 Krone-6]	Benzol	Rückfl.	ca. 16	$\dots-(1\text{-jod-ethyl-ester})-$ isopropyl-ester	91 (roh)	–	–	6
	NaI/ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ / $\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_3\text{H}$	Toluol	30	5	–	96	–	–	7
	NaI	Acetonitril	60	1	$\dots\text{-cyclohexylester-}$ $(\text{cyclohexyl-jod-}$ $\text{methyl-ester})$ $\text{Thiokohlensäure-S-}$ $\text{ethyl-ester-O-(jod-}$ $\text{methyl-ester})$	–	–	–	8
$\text{H}_3\text{C}_2\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl}$	NaI/NaHCO ₃	Aceton	40	4	–	94	–	–	9

¹ EP 252815 (1986/1988), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: G. Woodin, G. Sennyei u. J.-P. Senet.

² DE 3 322 783 (1982/1984), Astra Lökemedel AB, Erf.: L. Ratti, D. R. Palmer u. R. G. Tyson; C.A. 101, 23218 (1984).

³ DE 2816873 (1977/1978), Glaxo Laboratories Ltd., Erf.: M. Gregson; C.A. 90, 152209 (1979).

⁴ US 4 359 472 (1981/1982), Pfitzer Inc., Erf.: E. S. Hamanaka; C.A. 98, 89069 (1983).

⁵ EP 34 536 (1980/1981), Roussel-Uclat, Erf.: R. Heymes u. D. Pronine; C.A. 96, 122510 (1982).

⁶ K. Fuginoto, S. Ishihara, H. Yanagisawa, J. Ide, E. Nakayama, H. Nakao, S.-I. Sugawara u. M. Iwata, J. Antibiotics 1987, 370.

⁷ JP 62 273 937 (1986/1987), Sankyo Co., Erf.: S. Iijima, S. Shiozawa u. T. Sasao; C.A. 109, 54319 (1988).

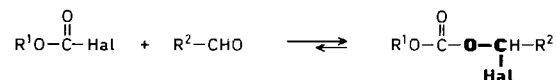
⁸ EP 159 899 (1984/1985), Takeda Chemical Industries, Erf.: T. Nishimura, Y. Yoshimura u. M. Numata; C.A. 105, 6355 (1986).

⁹ M. Folkmann u. F. J. Lund, Synthesis 1990, 1159.

Auf ähnliche Weise werden die meisten Verbindungen der Tab. 24 (S. 133) erhalten. Analog können auch Thiole umgesetzt werden^{1, 2}.

3. aus Carbonyl-Verbindungen durch Addition von Kohlensäure-ester-halogeniden (Chlor-ameisensäure-estern)

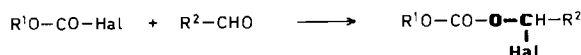
Die Addition von Kohlensäure-ester-halogeniden an Carbonyl-Verbindungen hat – verglichen mit der analogen Addition von Carbonsäure-halogeniden – lange Zeit keine Bedeutung erlangt, da Chlor-ameisensäure-ester i. a. durch die dort üblichen Friedel-Crafts-Katalysatoren zersetzt werden. Inzwischen konnte gezeigt werden, daß die Addition unter nucleophiler Katalyse, d. h. bevorzugt unter Verwendung von Pyridin oder Tetraalkylammonium-halogeniden, möglich ist, wenn Chlor-ameisensäure-ester eingesetzt werden, die gegenüber Pyridin nicht so empfindlich sind, wie z. B. Chlor-ameisensäure-phenylester³. Bei der Addition von Chlor-ameisensäure-ethylester an Acetaldehyd ist die Ausbeute dagegen gering³; Chlor-ameisensäure-cyclohexylester kann mit 40% Ausbeute an Acetaldehyd addiert werden⁴.



Da die Bildungsreaktion in einigen Fällen reversibel ist, wird der Katalysator vor der destillativen Aufarbeitung durch Waschen mit Wasser entfernt.

Kohlensäure-(1-chlor-ethylester)-phenylester³: Zu einer Lösung von 8,0 g (50 mmol) Chlor-ameisensäure-phenylester und 3,2 g (70 mmol) Acetaldehyd in 30 ml 1,2-Dichlor-ethan werden unter Rühren 0,20 g (2,5 mmol) Pyridin gegeben. Dann wird die Lösung 5 h auf 80° erhitzt, auf ~ 20° abgekühlt und mit 50 ml Wasser gewaschen. Die Phasen werden getrennt, die wäßr. mit 50 ml Dichlormethan gewaschen, die vereinigten organ. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 7,3 g (71%); Sdp.: 67–78°/0,15 Torr (20 Pa).

Analog werden u. a. die folgenden Kohlensäure-(1-halogen-alkylester) erhalten³:



R ¹ O–CO–Hal	R ²	Kohlensäure-...	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
H ₅ C ₆ –O–CO–Br	CH ₃	...-(1-brom-ethylester)-phenylester	82	74–79	0,03 (4)
H ₅ C ₆ –O–CO–I	CH ₃	...-(1-jod-ethylester)-phenylester	80	93–97	0,45 (60)
				(Schmp.: 59–61°)	
H ₃ C–CH–O–CO–Cl Cl	CH ₃	...-bis-[1-chlor-ethylester]	49	67–72	9 (1200)
Cl ₂ C=CH–O–CO–Cl	CH ₃	...-(1-chlor-ethylester)-(2,2-dichlor-ethenylester)	83	44–45	0,1 (13)
ClCH ₂ –O–CO–Cl	CCl ₃	...-chlormethylester-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester)	76	60–61	0,11 (15)
H ₂ C=C–O–CO–Cl CH ₃	C ₆ H ₅	...-(α-chlor-benzylester)-(1-methyl-ethenylester)	67	92–96	0,2 (27)
Cl ₃ C–CH ₂ –O–CO–Br	c-C ₆ H ₁₁	...-(brom-cyclohexyl-methylester)-(2,2,2-trichlor-ethylester)	37	117–120	0,04 (5)

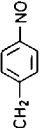
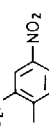

¹ G. Barcelo, J.-P. Senet, G. Sennyey, J. Benmsoam u. A. Loffet, *Synthesis* **1986**, 627.

² M. Folkmann u. F. J. Lund, *Synthesis* **1990**, 1159.

³ J.-P. Sennet, G. Sennyey u. G. P. Wooden, *Synthesis* **1988**, 407.




⁴ JP 6153243 (1984/1986), Hodogaya Chemical Co. und Takeda Chemical Industries, Erf.: S. Jinbo, K. Otomo, H. Tokunaga u. Y. Inayoshi, C. A. **105**, 171911 (1986).

Tab. 24: Kohlensäure-(1-halogen-alkylester) aus Kohlensäure-chlorid-(1-halogen-alkylestern) und Alkoholen (s. a. S. 130)

Hal/OAcyl-Acetal	R ² -OH R ²	Hilfsbase [Katalysator]	Lösungs- mittel	Reaktions- temp. [°C]	Kohlensäure-...	Aus- beute [%]	Sdp.		Lite- ratur
							[°C]	[Torr (kPa)]	
Cl-CO-O-CH ₂ -Cl	C ₂ H ₅	Pyridin	Diethylether	0-20	...-chloromethylester-ethyl- ester	76	53	14 (1,9)	1
	CH ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Pyridin	Dichlormethan	0-20	...-chloromethylester-(3-methylbutylester)	ca. 100 (roh)	—	—	2
		Pyridin	Tetrahydrofuran/ Diethylether	0-20	...-chloromethylester-(4-nitro-benzylester)	61	(Schmp.: 62°)	(Schmp.: 62°)	3
		Pyridin	Diethylether	0-20	...-chloromethylester-(2,4-dinitro-phenylester)	55	150 0,05 (0,007)	[Schmp.: 50° (Methanol)]	1
Cl-CO-O-CH-CH ₃ Cl	CH ₃	—	Methanol	20	...-(1-chlor-ethylester)-methyl- thylester	ca. 100 (roh)	—	—	4
	C ₂ H ₅	Pyridin	Ethanol	> 20	...-(1-chlor-ethylester)-ethyl- thylester	—	158-160	760 (101)	5
		Pyridin	Dichlormethan	0-20		97	67	22 (2,9)	6
	CH(CH ₃) ₂	Pyridin	Dichlormethan	< 20	...-(1-chlor-ethylester)-(1-methyl-ethylester)	67	92-94	55 (7,3)	7
	CH ₂ -C(CH ₃) ₃	Pyridin	Dichlormethan	0	} ...-(1-chlor-ethylester)-2,2-dimethyl-propylester	83	107-110	32 (4,3)	8
	C ₆ H ₁₁	Pyridin	Dichlormethan	70		88	74-75	15 (2)	9
		Pyridin	Dichlormethan	-78 + 20	...-(1-chlor-ethylester)-cyclohexylester	88	100-113	5-6	10, 11
		Pyridin	Dichlormethan	0-20	...-(1-chlor-ethylester)-(2-furyl-ester)	88	97	(0,7-0,8) 0,2 (0,027)	6

¹ H. Böhm u. J. Budde, Synthesis **1971**, 588.² US 4426391 (1982/1984), Merck & Co., Erf.: J. Alexander u. C. Shih, C. A. **100**, 175 287 (1984).³ A. Andrus, J. V. Heck, B. G. Christensen u. B. Partridge, J. Am. Chem. Soc. **106**, 1808 (1984).⁴ DE 2816873 (1977/1978), Glaxo Laboratories Ltd., Erf.: M. Gregson; C. A. **90**, 152 209 (1979).⁵ H. Müller, Justus Liebig's Ann. Chem. **258**, 50 (1990).⁶ G. Barcelo, J.-P. Senet, G. Sonnyey, J. Bensoam u. A. Loffet, Synthesis **1986**, 627.⁷ K. Fugimoto, S. Ishihara, H. Yanagisawa, J. Ide, E. Nakayama, H. Nakao, S.-I. Sugawara u. M. Iwata, J. Antibiotics **1987**, 370.⁸ EP 128 028 (1983/1984), Takeda Chemical Industries, Erf.: K. Takanohashi, T. Fugii u. M. Numata, C. A. **102**, 148 989 (1985).⁹ V. A. Dung, R. A. Olofson, P. R. Wolf, M. D. Piteau u. J.-P. G. Senet, J. Org. Chem. **55**, 1847 (1990).¹⁰ EP 163 433 (1984/1985), Takeda Chemical Industries, Erf.: S. Hirai, T. Makino u. H. Koyama; C. A. **105**, 12 098 (1986).¹¹ EP 128 029 (1983/1984), Takeda Chemical Industries, Erf.: T. Nashimura, Y. Yoshimura u. M. Numata, C. A. **102**, 166 540 (1985).

Tab. 24 (Forts.)

Hal/OAcyl-Acetal	R ² -OH R ²	Hilfsbase [Kataly- sator]	Lösungs- mittel	Reaktions- temp. [°C]	Kohlensäure-...	Aus- beute [%]	Sdp.		Lite- ratur
							[°C]	[Torr (kPa)]	
Cl-CO-O-CH-CH ₃ Br	C ₂ H ₅	Na ₂ CO ₃ [OP[N(CH ₃) ₂] ₂]	Dichlormethan Dichlormethan	20 Rückfl.	...-(1-brom-ethylester)- ethylester	59 58	- 90-92	- 45 (6)	1 2
Cl-CO-O-CH-CH ₂ H ₅ Cl	C ₃ H ₇	Pyridin	Dichlormethan	-78-+20	...-(1-chlor-propylester)- cyclopentylester	95 (roh)	-	-	3
Cl-CO-O-CH-CH-C ₆ H ₁₁ Cl	C ₈ H ₁₇	Pyridin	Dichlormethan	-78-+20	...-(chlor-cyclohexyl-me- thylester)-cyclohexylester	90 (roh)	-	-	4
Cl-CO-O-CH-CH-CCl ₃ Cl	CH ₂ -CCl ₃	Pyridin	Dichlormethan	0-20	...-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl- ester)-(2,2,2-trichlor- ethylester)	98	(Schmp.: 98-100°)		5 6
		Triethylamin	Dichlormethan	0-20	...-(2,5-dioxo-pyrrolidino- ester)-(1,2,2,2-tetrachlor- ethylester)	83	(Schmp.: 108°)		7 8
	C ₆ F ₅	Pyridin	Dichlormethan	0-20	...-pentafluorphenylester- (1,2,2,2-tetrachlor-ethyl- ester)	91	80	0,05 (0,007)	8
	(CH ₂) ₂ -Si(CH ₃) ₃	Pyridin	Dichlormethan	0-20	...-(2-trimethylsilyl-ethyl- ester)-(1,2,2,2-tetrachlor- ethylester)	83	94	0,05 (0,007)	6
Cl-CO-O-CH-CH-Cl 		Pyridin	Dichlormethan	0-20	...-(α,2-dichlor-benzylester)- (2,5-dioxo-pyrrolidino- ester)	75	115-131	0,05 (0,007)	8

¹ EP 108 547 (1983/1984), Orvet B. V., Erf.: J. Vajda, J. Kuspi, D. Ladkani, G. Salenick, C. Schoenberger, H. Yellin u. S. Cherkez; C. A. **101**, 130 508 (1984).

² DE 3 322 783 (1982/1984), Astra Lökemedel AB, Erf.: L. Ratti, D. R. Palmer u. R. G. Tyson; C. A. **101**, 23 218 (1984).

³ EP 128 029 (1983/1984), Takeda Chemical Industries, Erf.: T. Nishimura, Y. Yoshimura u. M. Numata, C. A. **102**, 166 540 (1985).

⁴ EP 159 899 (1984/1985), Takeda Chemical Industries, Erf.: T. Nishimura, Y. Yoshimura u. M. Numata; C. A. **105**, 6355 (1986).

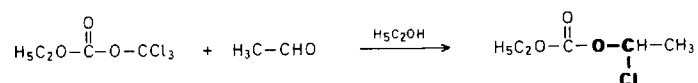
⁵ EP 154 581 (1984/1985), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: G. Barcelo, J.-P. Senet u. G. Sennyey, C. A. **104**, 110 167 (1986).

⁶ G. Barcelo, J.-P. Senet, G. Sennyey, J. Bensoam u. A. Loffet, Synthesis **1986**, 627.

⁷ M. Jaouad, J. Martinez, B. Castro, G. Barcelo, G. Sennyey u. J.-P. Senet, J. Org. Chem. **52**, 2364 (1987).

⁸ EP 185 578 (1984/1986), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: G. Barcelo, B. Castro, M. Jaouad, J. Martinez, J.-P. Sennet u. G. Sennyey; C. A. **107**, 40 326 (1987).

Anstelle von Chlor-ameisensäure-estern (s. S. 132) können auch Kohlensäure-trichlormethylester in Gegenwart von Pyridin an Aldehyde zu Kohlensäure-(1-chlor-alkylestern) addiert werden. Die Verwendung von Kohlensäure-ethylester-trichlormethylester bietet z. B. Vorteile bei der Synthese von *Kohlensäure-(1-chlor-ethylester)-ethylester* aus Acetaldehyd¹.

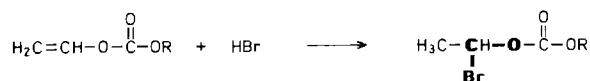


Kohlensäure-(1-chlor-ethylester)-ethylester: 20,8 Teile Kohlensäure-ethylester-trichlormethylester werden bei 0–10° mit 100 Teilen Dichlormethan und 4,9 Teilen wasserfreiem Acetaldehyd (\cong einem 11%igen Überschuß an Acetaldehyd) vermischt und tropfenweise innerhalb 1 h 7,9 Teile Pyridin (100 Mol-%; bez. auf den Kohlensäure-ester) zugegeben, wobei die Temp. bei 30° oder darunter gehalten wird. Dann werden innerhalb von 30 min 4,6 Teile Ethanol (100 Mol-%; bez. auf den Kohlensäure-ester) bei einer Temp. von 40° oder darunter zugesetzt. Wenn die Reaktion beendet ist, wird auf 20° abgekühlt und auf 300 Teile Eiswasser gegossen. Die organ. Phase wird abgetrennt, 3mal mit 50 Teilen kaltem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. destilliert; Ausbeute: 7,6 Teile (50%; bez. auf den Kohlensäure-ester); Sdp.: 89–89,5°/57 Torr (7,6 kPa); Gehalt: 98,5% (GC).

Kohlensäure-bis-[1-chlor-2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethylester] [Sdp.: 126–127°/750 Torr (100 kPa)] wird neben Kohlensäure-chlorid-(1-chlor-2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethylester) bei der Pyridin-katalysierten Addition von Phosgen an Hexafluor-aceton erhalten².

4. aus Kohlensäure-ethenylestern durch Addition von Halogen-wasserstoff

Kohlensäure-(1-brom-alkylester) können auf einfache Weise durch Einleiten von gasförmigem Bromwasserstoff in Kohlensäure-ethenylester erhalten werden³:



Kohlensäure-(1-brom-ethylester)-ethylester ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$): 48 g (0,59 mol) Bromwasserstoff werden innerhalb 75 min in 58 g (0,5 mol) Kohlensäure-ethenylester-ethylester eingeleitet, wobei die Temp. langsam von 16° auf 35° ansteigt. Dann wird überschüssiger Bromwasserstoff durch 2stündiges Einleiten von Stickstoff bei 20° ausgeblasen und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 75 g (76%); Sdp.: 66–68°/12 Torr (1,6 kPa).

Analog erhält man u. a.:

R	<i>Kohlensäure-(1-brom-ethylester)-...</i>	[%]	Sdp.	
			[°C]	[Torr (Pa)]
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$...-(1-methyl-ethylester)	80	78	16 (2100)
C_8H_{17}	...-octylester	83	122	4 (530)
C_6H_5	...-phenylester	80	126	5,5 (730)

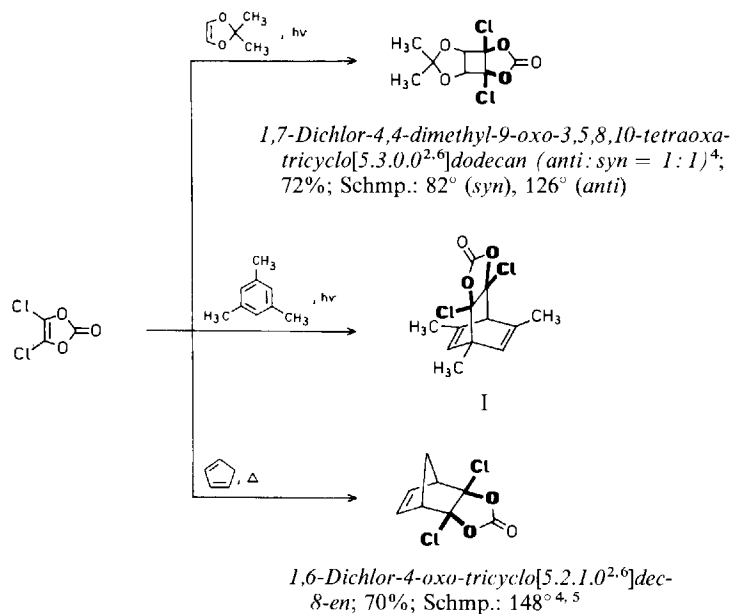
¹ JP 60 252 450 (1984/1985), Hodogaya Chemical Co., Erf.: S. Jinbo, K. Otomo, H. Tokunaga u. Y. Inayoshi, C.A. **104**, 186 007 (1986).

² U. Utebaev, E. M. Rokhlin u. I. L. Knunyants; Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1974**, 2260; engl.: 2177.

³ EP 183 591 (1984/1986), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: T. Malfroot, M. Piteau u. J.-P. Senet, C.A. **105**, 152 549 (1986).

5. durch Cycloaddition

4,5-Dichlor-2-oxo-1,3-dioxol kann entweder thermisch^{1,2} an Diels-Alder-aktive Diene wie Cyclopentadien, Anthracen und 2,3-Dimethyl-butadien oder photochemisch an Arene³ und Olefine^{1,4} addiert werden. Die photochemische Addition wird durch Sensibilatoren wie Aceton oder Acetophenon erheblich beschleunigt.



2,6-Dichlor-4-oxo-7,9,10-trimethyl-3,5-dioxa-tricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-8,10-dien(I)³: 8,0 g (51,5 mmol) 4,5-Dichlor-2-oxo-1,3-dioxol werden unter Stickstoff in 80 ml (575 mmol) wasserfreiem Mesitylen und 10 ml UV-reinem Aceton gelöst und 65 h durch einen Duran-Filter bestrahlt. Nach dem Abziehen von Aceton und überschüssigem Mesitylen erhält man ein zähes Öl, daß bei 80–100°/0,5 Torr (67 Pa) sublimiert wird. Die erhaltenen Kristalle werden auf einem Tonteller abgepreßt und aus Petrolether umkristallisiert; Ausbeute: 7,0 g (50%); Schmp.: 90°.

γ) Carbamidsäure-(1-halogen-alkylester)

Die thermische Stabilität N,N-disubstituierter Carbamidsäure-(1-chlor-ethylester) ist in der Regel geringer als die der Kohlensäure-alkylester-(1-chlor-ethylester)⁶. Bei Temperaturen um 150° ist mit Chlorwasserstoff-Eliminierung zu Carbamidsäure-ethenylestern zu rechnen⁷. N-Monosubstituierte und N-unsubstituierte Carbamidsäure-(1-halogen-alkylester) sind i. a. zersetzliche Verbindungen^{7,8}.

¹ D. Bellus, H. Fischer, H. Greuter u. P. Martin, Helv. Chim. Acta **61**, 1784 (1978).

² H.-D. Scharf u. W. Küsters, Chem. Ber. **105**, 564 (1972).

³ G. Hesse u. P. Lechtken, Angew. Chem. **83**, 143 (1971).

⁴ H.-D. Scharf, H. Frauenrath u. W. Pinske, Chem. Ber. **111**, 168 (1978).

⁵ H.-D. Scharf, P. Friedrich u. A. Linckens, Synthesis **1976**, 256.

⁶ R. A. Olofson, Pure & Appl. Chem. **60**, 1715 (1988).

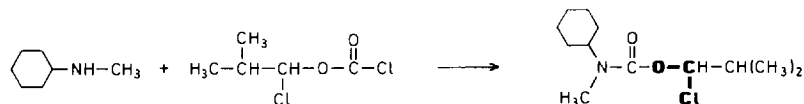
⁷ EP 104984 (1982/1984), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: R. A. Olofson, G. P. Wooden u. J. T. Martz, C. A. **101**, 190657 (1984).

⁸ R. A. Olofson, Y. S. Yamamoto u. D. J. Wancowics, Tetrahedron Lett. **1977**, 1563.

1. aus Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-halogeniden

(s. a. Bd. E4, S. 149–154)

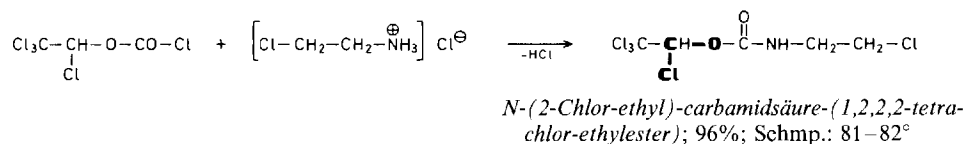
Carbamidsäure-(1-halogen-alkylester) können auf zwei verschiedenen Wegen aus Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-halogeniden und Aminen erhalten werden. Prim. und sek. Amine werden mit äquimolaren Mengen Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-halogenid in Gegenwart einer Hilfsbase, die im einfachsten Fall ein Überschuß des zu acylierenden Amins, ansonsten aber ein tert. Amin oder eine Pyridin-Base darstellt, umgesetzt. Dabei müssen die Reaktionsbedingungen so mild gewählt werden, daß der (1-Halogen-alkoxy)-Rest nicht als Austrittsgruppe fungieren kann.



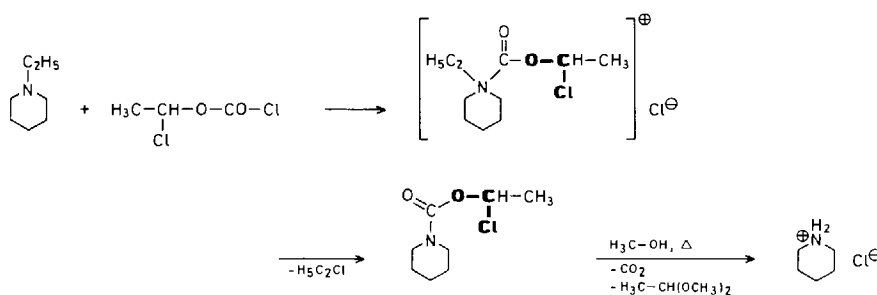
N-Cyclohexyl-N-methyl-carbamidsäure-(1-chlor-2-methyl-propylester)¹: Zu einer Lösung von 9,91 g (58 mmol) Chlorameisensäure-(1-chlor-2-methyl-propylester) in 15 ml Ether werden langsam unter Rühren bei 0° 14,9 g (130 mmol) Cyclohexyl-methyl-amin (über Kaliumhydroxid getrocknet und destilliert) in 15 ml Ether getropft. Dann wird auf ~ 20° erwärmt und 1 h nachgerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 13,3 g (92%); Sdp.: 111–113°/0,6 Torr (80 Pa).

Auf diese oder ähnliche Weise werden u.a. die in Tab. 25 (S. 138) aufgeführten Carbamidsäure-(1-halogen-alkylester) erhalten.

Chlor-ameisensäure-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) kann auch ohne Hilfsbase durch einfaches Erhitzen in 1,4-Dioxan mit Aminen oder Amin-Hydrochloriden umgesetzt werden; z. B.²:



Tert. Amine können ebenfalls mit Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-halogeniden unter Abspaltung eines Halogen-alkans zu N,N-Dialkyl-carbamidsäure-(1-halogen-alkylestern) umgesetzt werden. Auf dieser Reaktion beruht die Methode zur N-Dealkylierung tert.-Amine mit Chlorameisensäure-(1-chlor-ethylester)^{3–5}:



¹ EP 104984 (1982/1984), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: R. A. Olofson, G. P. Wooden u. J. T. Martz, C. A. **101**, 190657 (1984).

² G. Barcelo, J.-P. Senet u. G. Semyey, *Synthesis* **1987**, 1027 (1987).

³ R. A. Olofson, J. T. Martz, J.-P. Senet, M. Piteau u. T. Malfroot, *J. Org. Chem.* **49**, 2081 (1984).

⁴ R. A. Olofson, *Pure & Appl. Chem.* **60**, 1715 (1988).

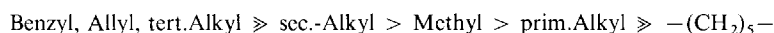
⁵ R. A. Olofson u. D. E. Abbott, *J. Org. Chem.* **49**, 2795 (1984).

Tab. 25: Carbamidsäure-(1-halogen-alkylester) aus Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-halogeniden und Aminen

Chlorameisensäure-(1-halogen-alkyl)-ester	Amin	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (Pa)]	
	H ₉ C ₄ -NH ₂	<i>N</i> -Butyl-carbamidsäure-[chlor-(3-cyclohexenyl)-methyl-ester]	86 (roh)	(Zers.)		1
Cl-CH ₂ -O-CO-Cl		<i>N</i> -[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-carbamidsäure-chlormethylester	~100 (roh)	—	—	2
	(H ₃ C) ₂ NH	<i>N,N</i> -Diethyl-carbamidsäure-chlormethylester	71	54–55	1,1 (0,15)	3
Cl ₃ C-CH(O-Cl)-CO-Cl		<i>N</i> -(2-Chlor-3-pyridyl)-carbamidsäure-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester)		(Schmp.: 95°)		4
H ₃ C-CH(O-Cl)-CO-Cl	(H ₃ C) ₂ NH	<i>N,N</i> -Dimethyl-carbamidsäure-(1-chlor-ethylester)	57	40–42	0,3–0,38 (40–50)	5
Cl-CH ₂ -CH ₂ -CH(O-Cl)-CO-Cl	[(H ₃ C) ₂ CH] ₂ NH	<i>N,N</i> -Bis-[1-methyl-ethyl]-carbamidsäure-(1,3-dichlor-propylester)	87	88–92	0,3 (40)	1
H ₃ C-CH ₂ -CH(O-Cl)-CO-Cl		Kohlensäure-(1-chlor-propylester)-morpholid	84	95–97	0,9 (120)	1
H ₃ C-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH(O-Cl)-CO-Cl		7,16-Bis-[1-chlor-3-methyl-butyl-oxo]-carbonyl-7,16-diaza-1,4,10,13-tetraoxa-cyclooctadecan	85 (roh)	—	—	1
H ₃ C-CH(O-Cl)-CO-Cl		<i>N</i> -(4-Chlor-phenyl)- <i>N</i> -methyl-carbamidsäure-(1-chlor-ethylester)	99	—	—	1

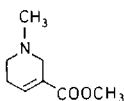
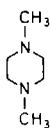
^a in Dichlormethan^b Verwendung von Pyridin als Hilfsbase¹ EP 104984 (1982/1984), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: R. A. Olofson, G. P. Wooden u. J. T. Martz, C.A. **101**, 190657 (1984).² EP 130119 (1983/1985), Merck & Co., Erf.: J. Alexander, C.A. **103**, 196097 (1985).³ M. Folkmann u. F. J. Lund, Synthesis **1990**, 1159.⁴ US 3547934 (1968/1970), Velsicol Chemical Corp., Erf.: F. Ross; C.A. **75**, 5723 (1971).⁵ DE 3302095 (1983/1984), BASF AG, Erf.: W. Seufert, H.-P. Loeffler, U. Schirmer, W. Seppelt u. H. Adolphi, C.A. **102**, 6802 (1985).

Aufgrund der Stöchiometrie sind äquimolare Mengen des Chlorameisensäure-esters zur Spaltung des tert.amins ausreichend, in der Praxis verwendet man jedoch einen Überschuß, um eine vollständige Umsetzung zu erzielen. Aus dem gleichen Grund kann dem Reaktionsgemisch auch noch 5–20 Mol-% einer stärkeren N-Base, wie z. B. 1,8-Bis-[dimethylamino]-naphthalin zugesetzt werden, um Spuren freien Chlorwasserstoffs zu binden. Hat das tert. Amin verschiedene Alkyl-Reste, so entspricht die Abspaltungstendenz dieser Reste in etwa der S_N -Reaktivität gegenüber dem Chlorid-Ion; d. h.^{1, 2}:



Kohlensäure-(1-chlor-ethylester)-piperidid^{3, 4}: Zu einer Mischung aus 9,32 g (65 mmol) Chlorameisensäure-(1-chlor-ethylester) und 0,53 g (2,5 mmol) 1,8-Bis-[dimethylamino]-naphthalin in 50 ml 1,2-Dichlor-ethan wird unter Rühren bei 0° eine Lösung von 5,68 g (50 mmol) 1-Ethyl-piperidin in 20 ml 1,2-Dichlor-ethan getropft. Dann wird 30 min unter Rückflußkühlung gekocht, abgekühlt und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert; Ausbeute: 9,36 g (97%); Sdp.: 67–79°/0,2 Torr (27 Pa).

Analog werden u. a. erhalten³:

Chlorameisensäure-(1-halogen-alkyl)-ester	Amin	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}-\text{O}-\text{CO}-\text{Cl}$	$(\text{H}_5\text{C}_2)_3\text{N}$	<i>N,N</i> -Diethyl-carbaminsäure-(1-chlor-ethylester)	96	83–89	11
	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -phenyl-carbaminsäure-(1-chlorethylester)	86	100–110	(1467) 0,4
		1-(1-Chlor-ethyloxycarbonyl)-3-methoxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin	96 (roh)		(53)
$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}-\text{O}-\text{CO}-\text{Cl}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2^a$	1,3-Bis-[<i>N</i> -(1-chlor-3-methylbutyloxycarbonyl)- <i>N</i> -methyl-amino]-propan	82 (roh)		
$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{H}_3\text{C}}{\text{CH}}-\underset{\text{Cl}}{\text{CH}}-\text{O}-\text{CO}-\text{Cl}$	$[(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3]\text{Cl}^\ominus$	[3-(1-Chlor-2-methyl-propyloxy-carbonyl-methylamino)-ethyl]-trimethyl-ammonium-chlorid	63 (roh)		
		Kohlensäure-(1-chlor-2-methyl-propylester)-(4-methyl-piperazid)	86 (roh)		

^a Überschuß an Chlorameisensäure-ester

^b Überschuß an Amin

¹ R. A. Olofson u. D. E. Abbott, J. Org. Chem. **49**, 2795 (1984).

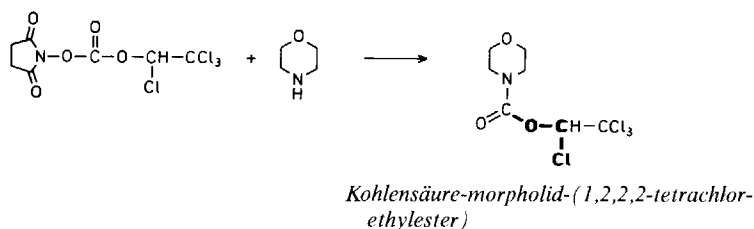
² R. A. Olofson, Pure & Appl. Chem. **60**, 1715 (1988).

³ EP 104984 (1982/1984), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: R. A. Olofson, G. P. Wooden u. J. T. Martz, C. A. **101**, 190657 (1984).

⁴ R. A. Olofson, J. T. Martz, J.-P. Senet, M. Piteau u. T. Malfroot, J. Org. Chem. **49**, 2081 (1984).

Chlorameisensäure-(1-halogen-alkylester) können auch mit schwächeren N-Nucleophilen zu Carbamidsäure-(1-halogen-alkylestern) abreagieren, wie z. B. mit Aminosäuren¹, Hydroxylaminen² und N-Heterocyclen {z. B.: 12H-⟨Benzo[a]phenothiazinen⟩³, Tetrahydro-2H-1,3-thiazinen⁴, 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidinen⁵, Benzotriazol⁶ und Benzimidazol⁷} wobei gegebenenfalls auch stärkere Hilfsbasen wie z. B. Natriumhydrid⁵ zum Einsatz kommen. Die Reaktion mit 1,1-Dialkyl-hydrazinen führt zu den thermolabilen N,N-Dialkyl-carbazidsäure-(1-halogen-alkylestern)⁸.

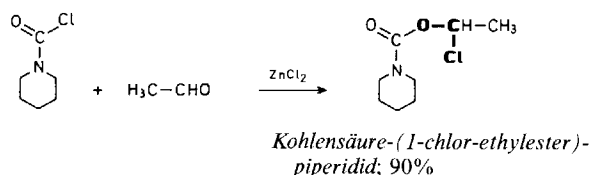
Neben den Kohlensäure-(1-halogen-alkylester)-halogeniden können auch aktivierte Kohlensäure-(1-halogen-alkylester), wie z. B. Kohlensäure-1-(2,4-dioxo-pyrrolidinoester)-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester), zur Herstellung von Carbamidsäure-(1-halogen-alkylestern) eingesetzt werden⁹:



Die Reaktion ist nicht völlig selektiv; in kleinerem Ausmaß fungiert auch der 1,2,2,2-Tetrachlor-ethoxy-Rest als Austrittsgruppe.

2. durch andere Methoden

Neben der im vorhergehenden Abschnitt behandelten Methode gibt es eine Reihe wenig gebräuchlicher Wege, Carbamidsäure-(1-halogen-alkylester) herzustellen. Dies sind zum einen Methoden, bei denen die (1-Halogen-alkyl)-Funktion aufgebaut wird, wie die Addition von Carbamidsäure-chloriden an Aldehyde¹⁰ oder intramolekular auch an Ketone¹¹; z. B.:



(zur Addition von Chlorcarbonyl-isocyanat an Aldehyde und Ketone s. a. Bd. E4, S. 1245), oder die Addition von Halogenen oder Halogenwasserstoff an Carbamidsäure-(1-alkenylester); z. B.¹²:

¹ G. Barcelo, J.-P. Senet u. G. Sennyey, *Synthesis* **1987**, 1027 (1987).

² JP 78 127 478 (1977/1978), Nihon Nohyaku Co., Erf.: H. Sugano, K. Ikeda, M. Yasai u. T. Harada; C. A. **90**, 137830 (1979).

³ EP 136 893 (1983/1985), Merck Frosst Canada, Erf.: R. Fortin, Y. Girard, Y. Guindon, C. K. Lau, J. Rokach u. C. Yoakim, C. A. **103**, 11474 (1985).

⁴ 116999 (1983/1984), Shell Internationale Research, Erf.: M. Harris, C. A. **102**, 45964 (1985).

⁵ JP 59 219 268 (1983/84), Kyoto Pharmaceutical Industries; C. A. **102**, 220893 (1985).

⁶ EP 104 984 (1982/1984), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: R. A. Olofson, G. P. Wooden u. J. T. Martz, C. A. **101**, 190657 (1984).

⁷ EP 130 119 (1983/1985), Merck & Co., Erf.: J. Alexander, C. A. **103**, 196097 (1985).

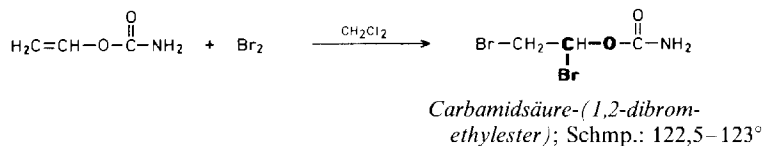
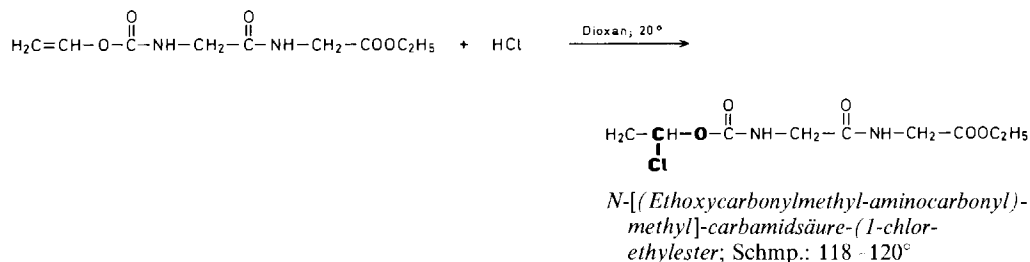
⁸ J.-P. Senet, G. Vergne u. G. P. Wooden, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 6319.

⁹ M. Jaouad, J. Martinez, B. Castro, G. Barcelo, G. Sennyey u. J.-P. Senet, *J. Org. Chem.* **52**, 2364 (1987).

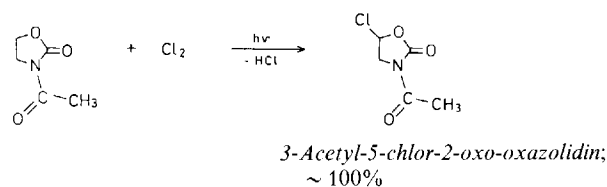
¹⁰ FR 2 581 061 (1985/1986), Société Nationale des Poudres et Explosifs, Erf.: T. A. Malfroot, M. D. A. Piteau u. J. P. G. Senet; C. A. **107**, 38766 (1987).

¹¹ Y. Hamashima, K. Tori u. A. Takamizawa, *Chem. Pharm. Bull.* **13**, 1052 (1965).

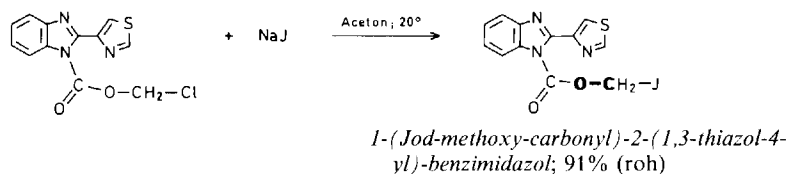
¹² R. A. Olofson, Y. S. Yamamoto u. D. J. Wancowicz, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1563.



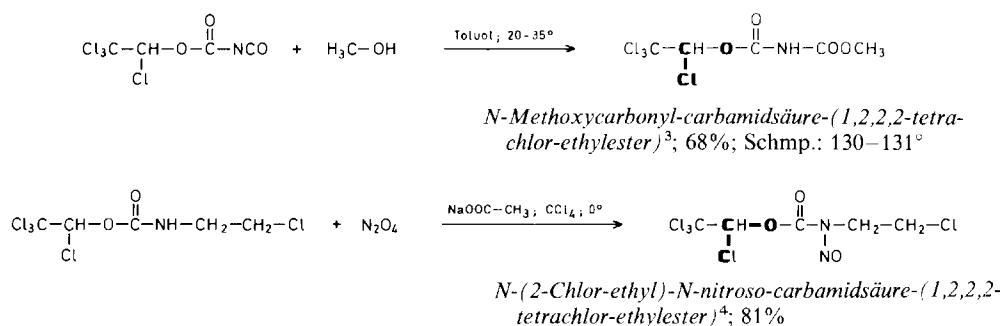
oder die Chlorierung von 3-Acyl-2-oxo-oxazolidinen, z. B.¹:



zum anderen Halogenaustausch-Reaktionen an der (1-Halogen-alkyl)-Funktion; z. B.²:



und Reaktionen an Carbaminsäure-(1-halogen-alkylester)-Derivaten ohne Veränderung der (1-Halogen-alkyl)-Funktion; z. B.:



¹ K.-H. Scholz, H.-G. Heine u. W. Hartmann, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 1319.

² EP 130119 (1983/1985), Merck & Co., Erf.: J. Alexander, C. A. **103**, 196097 (1985).

³ DE 2903592 (1979/1980), Erf.: E. Kühle, H. Hagemann, W. Behrenz, I. Hamann u. W. Stendel; C. A. **94**, 139949 (1981).

⁴ G. Barcelo, J.-P. Senet u. G. Sennyey, Synthesis **1987**, 1027 (1987).

Hal/S-Acetale

bearbeitet von

DR. KARL R. GASSEN

Bayer AG, Leverkusen

a) (1-Halogen-alkyl)-sulfane, -disulfane bzw. -thiocyanate

Das Interesse an α -Halogen-sulfanen ist seit ~ 1980 neu entfacht. Die Fähigkeit zu elektrophilen Reaktionen, β -Eliminierung zu Enolat-Äquivalenten sowie α -Eliminierung unter Bildung von Organothio-carbenen bestimmen die Verwendung dieser synthetisch wertvollen Stoffklasse.

Obwohl diese Substanzklasse bisher nicht umfassend behandelt wurde, existieren Übersichtsarbeiten über den wohl wichtigsten Teil der α -Chlor-substituierten Sulfane¹⁻⁴.

Die Herstellungsmethoden und Reaktionen der Fluor-haltigen Sulfane unterscheiden sich so stark von denen der anderen α -Halogen-sulfane, daß sie im Bd. E10a abgehandelt werden.

α -Halogen-sulfane sind im allgemeinen hydrolyseempfindlich und bei Anwesenheit eines β -H-Atoms häufig nicht thermisch stabil. Obwohl viele Verbindungen im Vakuum destillierbar sind, verzichtet man häufig auf die Isolierung und setzt das rohe Produkt (meist nach NMR-Analyse) direkt um. Auf die Angabe der physikalischen Daten mußte daher weitgehend verzichtet werden.

A. Herstellung

I. durch Oxidation des C-Atoms

1.1. unter Beibehaltung der Oxidationsstufe des S-Atoms (α -Halogenierung)

Die α -Chlorierung von Sulfanen ist mit Abstand die bedeutendste Methode zur Herstellung von α -Chlor-sulfanen. Hierfür stehen eine Vielzahl von Reagenzien mit abgestufter Reaktivität zur Verfügung:

Chlor⁵⁻⁸

Sulfurylchlorid⁷⁻¹²

Thionylchlorid^{6, 10, 13}

N-Chlor-succinimid (NCS)¹²⁻¹⁶

¹ B. M. Dilworth u. M. A. McKervey, *Tetrahedron* **42**, 3731 (1986).

² W. R. Hardstaff, R. F. Langer, in A. Senning, *Sulfur in organic and inorganic chemistry*, Vol. 4, S. 193, M. Dekker Inc. New York 1982.

³ K. Arai, Yuki Gosei Kayaku Kyokaishi (J. Syn. Org. Chem. Jpn) **39**, 374 (1981); C. A. **95**, 79319 (1981).

⁴ G. C. Barrett, in P. Neville Jones, *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 3, S. 95, Pergamon, Oxford 1979.

⁵ H. Böhme, H. Fischer u. R. Frank, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **563**, 54 (1949).

⁶ G. E. Wilson, jr. u. M. G. Huang, *J. Org. Chem.* **35**, 3002 (1970).

⁷ T. P. Ahern, D. G. Kay u. R. F. Langer, *Can. J. Chem.* **56**, 2422 (1978).

⁸ J. R. Hancock, W. R. Hardstaff, P. A. Johns, R. F. Langer u. W. S. Mantle, *Can. J. Chem.* **61**, 1472 (1983).

⁹ H. Fritz u. W. Sundermeyer, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 5505.

¹⁰ W. E. Truce, G. H. Birum u. E. T. McBee, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 3594 (1952).

¹¹ R. H. Michell, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4395.

¹² A. Maslankiewicz u. L. Skrzyrek, *Synthesis* **1986**, 835.

¹³ F. G. Bordwell u. B. M. Pitt, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 572 (1955).

¹⁴ D. L. Tuleen u. T. B. Stephens, *Chem. Ind. (London)* **1966**, 1555.

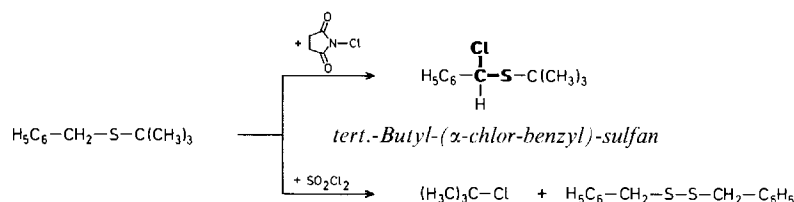
¹⁵ D. L. Tuleen u. T. B. Stephens, *J. Org. Chem.* **34**, 31 (1969).

¹⁶ T. Harada, A. Karasawa u. A. Oku, *J. Org. Chem.* **51**, 842 (1986).

Trichlorisocyanursäure¹
 (Dichlorjod)-benzol²
 3-(Dichlorjod)-pyridin^{3,4}
 Dichlor-sulfan^{3,4}

Dichlor-disulfan⁴
 Benzolsulfenylchlorid⁵
 Phosphor(V)-chlorid⁶

Das preiswerte Chlor und das häufig verwendete Sulfurylchlorid reagieren bereits bei niedriger Temperatur mit Alkylsulfanen. Allerdings ist der Grad der Chlorierung oft nur schwer zu kontrollieren⁷. Des weiteren ist beim Vorhandensein eines β -H-Atoms mit Eliminierung und Folgereaktionen zu rechnen, was in einigen Fällen durch Zusatz eines Äquivalents Base vermieden werden kann⁸. Das Reagenz der Wahl für anspruchsvollere Substrate ist N-Chlor-succinimid, bei dem eine β -Eliminierung nicht eintritt. Mit N-Chlor-succinimid sind auch Sulfane chlorierbar, die mit Sulfurylchlorid unter Fragmentierung reagieren⁹.



Einige typische Beispiele für α -Chlorierungen von Sulfanen sind in Tab. 26 (S. 144) aufgeführt.

(1-Chlor-alkyl)-sulfane; allgemeine Arbeitsvorschrift:

mit Sulfurylchlorid¹⁰: Eine Lösung aus Sulfurylchlorid (5% Überschuß) in Pentan oder Dichlormethan wird innerhalb 1–2 h zu einer siedenden Lösung eines Alkyl-sulfans in Pentan oder Dichlormethan getropft. Es wird 1 h zum Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand destilliert. Auf diese Weise erhält man z. B. aus Benzyl-methyl-sulfan zu 73% (α -Chlor-benzyl)-methyl-sulfan.

mit N-succinimid¹¹: 5 mmol Alkylsulfan in 3 ml Tetrachlormethan werden zu einer Suspension aus 0,80 g (6 mmol) N-Chlor-succinimid in 17 ml Tetrachlormethan gegeben. Diese Mischung wird 3 h bei 20° unter Stickstoff gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat i. Vak. konzentriert, mit 4 ml Chloroform und 4 ml Hexan versetzt, abermals filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand ist hinreichend rein (NMR-Kontrolle), so daß er meist ohne weitere Reinigung verwendet werden kann. Auf diese Weise erhält man z. B. aus Phenylthio-methanphosphonsäure-diethylester ~ 100% Chlor-phenylthio-methanphosphonsäure-diethylester.

Der Rückstand kann auch in einigen Fällen destilliert werden; z. B. zur Gewinnung von Chlormethyl-phenyl-sulfan (75%) aus Methyl-phenyl-sulfan.

Die Methode der α -Halogenierung ist für die Herstellung von α -Brom-sulfanen nur in Ausnahmefällen anwendbar. Tab. 27 (S. 145) zeigt die bisher bekannten Beispiele.

α -Jod-sulfane sind auf diesem Weg nicht hergestellt worden.

¹ A. J. Mura, D. A. Bennett u. T. Cohen, Tetrahedron Lett. **1975**, 4433.

² K. C. Schreiber u. V. P. Fernandez, J. Org. Chem. **26**, 2478 (1961).

³ E. Vilsmeier u. W. Spruegel, Justus Liebigs Ann. Chem. **749**, 62 (1971).

⁴ H. Richtzenhain u. B. Alfredson, Chem. Ber. **86**, 145 (1953).

⁵ M. Oki u. K. Kobayashi, Bull. Chem. Soc. Jpn. **43**, 1223 (1970).

⁶ F. Boberg, G. Winter u. J. Moos, Justus Liebigs Ann. Chem. **616**, 16 (1958).

⁷ H. Fritz u. W. Sundermeyer, Tetrahedron Lett. **1985**, 5505.


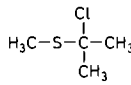
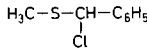

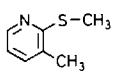

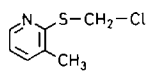
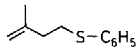

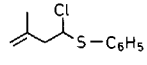

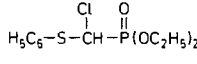
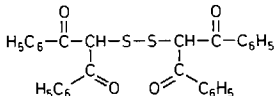
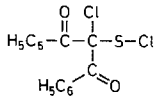
⁸ G. E. Wilson, jr. u. R. Albert, J. Org. Chem. **38**, 2156 (1973).

⁹ D. L. Tuleen u. T. B. Stephens, J. Org. Chem. **34**, 31 (1969).

¹⁰ F. G. Bordwell u. B. M. Pitt, J. Am. Chem. Soc. **77**, 572 (1955).

¹¹ Tack Hyeon Kim u. Dong Young Ok, Tetrahedron Lett. **1985**, 3479.

Tab. 26: (2-Chlor-alkyl)-sulfane bzw. 1-Chlor-alkansulfenylchloride aus Alkyl-sulfanen bzw. Dialkyldisulfanen durch Chlorierung

Ausgangsverbindung	Reagenz	Produkt		Ausbeute [%]	Literatur
$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$			2-Chlor-2-methylthio-propan [(1-Chlor-1-methyl-ethyl)-methyl-sulfan]	72	¹
$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	SO_2Cl_2		(α -Chlor-benzyl)-methyl-sulfan	73	²
$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$			Chlormethyl-phenyl-sulfan	75	³
	 / $h\nu$		2-(Chlormethylthio)-3-methyl-pyridin	90	⁴
			4-Chlor-2-methyl-4-phenylthio-1-buten	> 95	⁵
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{S}-\text{CH}_2-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$			Chlor-phenylthio-methan-phosphonsäure-diethylester	~ 100	⁶
$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$	SO_2Cl_2	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Cl}$	Chlormethansulfenylchlorid	90–95	⁷
	Cl_2		1-Benzoyl-1-chlor-2-oxo-2-phenyl-ethansulfenylchlorid	89	⁶

Der Mechanismus der Reaktionen ist in allen Fällen ähnlich. Analog der Pummerer-Reaktion leitet ein elektrophiler Halogen-Spender durch Angriff auf das S-Atom die Funktionalisierung der α -Position ein.

Das entstehende S-Halogen-sulfonium-Ion hat besonders im Fall Hal = Brom eine gewisse Stabilität⁸. Im wäbr. Milieu entstehen so Sulfoxide in guten Ausbeuten (vgl. ds. Handb., E11/1, S. 730).

¹ E. Vilsmeier u. W. Spruegel, Justus Liebigs Ann. Chem. **749**, 62 (1971).

² F. G. Bordwell u. B. M. Pitt, J. Am. Chem. Soc. **77**, 572 (1955).

³ D. L. Tuleen u. T. B. Stephens, Chem. Ind. (London) **1966**, 1555.

⁴ G. E. Wilson, jr. u. M. G. Huang, J. Org. Chem. **35**, 3002 (1970).

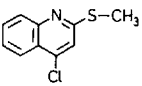
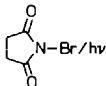
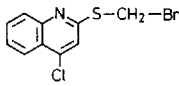
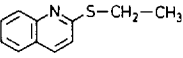
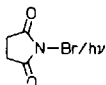
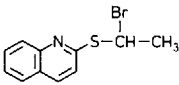

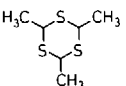
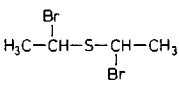
⁵ H. A. Kahn u. I. Paterson, Tetrahedron Lett. **1982**, 2399.

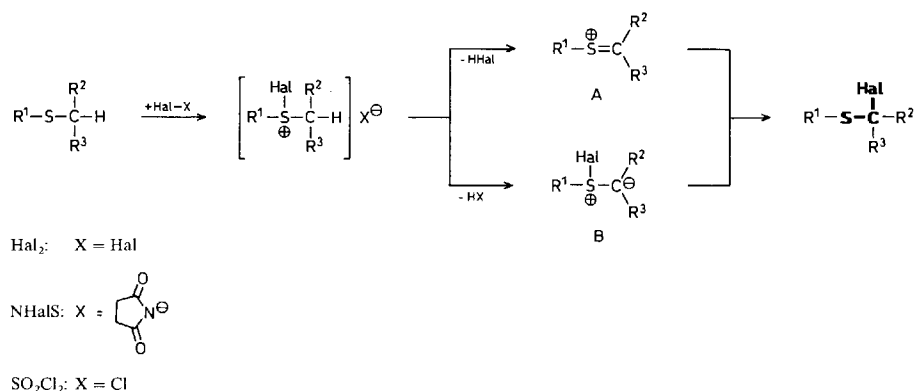
⁶ K. Oka, J. Org. Chem. **41**, 3399 (1980).

⁷ A. J. Krubsack u. T. Higa, Tetrahedron Lett. **1972**, 4823.

⁸ G. E. Wilson, jr. u. R. Albert, J. Org. Chem. **38**, 2156 (1973).

Tab. 27: (1-Brom-alkyl)-sulfane aus Alkylsulfanen durch Bromierung

Ausgangsprodukt	Reagenz	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
			2-(Bromomethylthio)-4-chloroquinolin	¹
			2-(2-Brom-ethylthio)-chinolin	¹
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	 Br_2	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{S}-\underset{\text{Br}}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_5$ + $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Br}$	Benzyl-(α -brom-benzyl)-sulfan + Phenylmethansulfenylbromid	² (1 : 1,7)
	Br_2		Bis-[1-brom-ethyl]-sulfan	³



Der weitere Verlauf ist nicht eindeutig geklärt. Untersuchungen zur Regioselektivität der Chlorierungen unsymmetrischer Sulfane legen jedoch nahe, daß der Weg über das Sulfonium-Ion A der dominierende ist (MO-Berechnungen weisen daraufhin, daß A durch die dargestellte Resonanz-Struktur hinreichend beschrieben wird⁴). Faktoren, die die Stabilität der konkurrierenden Sulfonium-Ionen beeinflussen, bestimmen daher die Produktverteilung der α : α' -Halogenierung. Der gesamte Einfluß der Substituenten R^1 bis R^3 wird auf ihre elektronische Wirkungen auf das Kation zurückgeführt^{5,6}. Als empirisches Maß wird die Differenz der Gruppenelektro negativitäten zur Vorhersage der Produktverteilung benutzt.

¹ A. Maslankiewicz u. L. Skrzyrek, *Synthesis* **1986**, 835.

² G. E. Wilson, jr. u. M. G. Huang, *J. Org. Chem.* **35**, 3002 (1970).

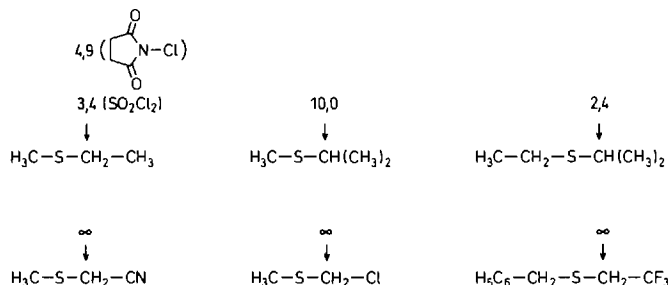
³ E. Weissflog u. M. Schmidt, *Phosphorus Sulfur* **4**, 383 (1978).

⁴ F. Bernardi, I. G. Csizmadia, H. B. Schlegel u. S. Wolff, *Can. J. Chem.* **53**, 1144 (1975).

⁵ W. R. Hardstaff, R. F. Langler, in A. Senning, *Sulfur in organic and inorganic chemistry*, Vol. 4, S. 193, M. Dekker Inc. New York 1982.

⁶ J. R. Hancock, W. R. Hardstaff, P. A. Johns, R. F. Langler u. W. S. Mantle, *Can. J. Chem.* **61**, 1472 (1983).

Als Regel mag gelten, daß das α -C-Atom mit den elektronegativeren Gruppen chloriert wird. Einige Beispiele sollen dies erläutern (der Pfeil deutet auf die bevorzugte Substitutionsstelle; die Zahl darüber bezeichnet das Verhältnis der α : α' -Substitution):



Mit dem vorgeschlagenen ionischen Mechanismus stimmt auch die beobachtete Lösungsmittel-Abhängigkeit überein. Die Chlorierung mit Sulfurylchlorid läuft im polaren Dichlormethan schneller ab als in Chloroform bzw. Tetrachlormethan¹.

Daß jedoch die Art des Gegenions zumindest eine untergeordnete Rolle spielt, zeigt eine geringere Abhängigkeit der Produktverteilung vom verwendeten Reagenz². Des weiteren deuten Ergebnisse bei einigen Cyclopropyl-Derivaten ($R^2, R^3 = -CH_2-CH_2-$) darauf hin, daß der Weg über Ylid ® (s. S. 145) eine Alternative darstellen kann³.

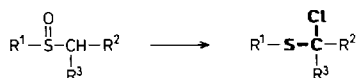
Zur weiteren Diskussion sei auf die Literatur verwiesen^{4, 5}.

1.2. unter gleichzeitiger Änderung der Oxidationsstufe des S-Atoms

1.2.1. aus Sulfoxiden

Aus Sulfoxiden sind α -Chlor-sulfane in guten Ausbeuten zugänglich. Diese Methode ist der α -Halogenierung von Sulfanen in präparativer und mechanistischer Hinsicht vollkommen analog. Als Reagenzien kommen zur Anwendung:

Thionylchlorid ^{3, 6, 7}	Benzolsulfonylchlorid ⁹	Acetylchlorid ¹⁰
Sulfurylchlorid ⁸	Benzoylchlorid ^{6, 8, 9}	Chlorwasserstoff ¹¹⁻¹⁴
verschiedene Phosphorchloride ⁹	4-Nitro-benzoylchlorid ⁶	Bortrichlorid ¹⁴
Cyanurchlorid ⁹	Propansäure-chlorid ^{3, 7}	und Silicium(IV)-chlorid ¹⁵



¹ J. R. Hancock, W. R. Hardstaff, P. A. Johns, R. F. Langler u. W. S. Mantle, Can. J. Chem. **61**, 1472 (1983).

² D. L. Tuleen u. T. B. Stephens, J. Org. Chem. **34**, 31 (1969).

³ T. Masuda, N. Fukukawa u. S. Oac, Bull. Chem. Soc. Jpn. **51**, 2659 (1978).

⁴ B. M. Dilworth u. M. A. McKervey, Tetrahedron **42**, 3731 (1986).

⁵ W. R. Hardstaff, R. F. Langler, in A. Senning, Sulfur in organic and inorganic chemistry, Vol. 4, S. 193, M. Dekker Inc. New York 1982.

⁶ F. G. Bordwell u. B. M. Pitt, J. Am. Chem. Soc. **77**, 572 (1955).

⁷ T. Masuda, N. Fukukawa u. S. Oac, Chem. Lett. **1977**, 1103.

⁸ M. Nikolajczyk, A. Zatorsky, S. Grzejszak, B. Costisella u. W. Miruda, J. Org. Chem. **43**, 2518 (1978).

⁹ E. H. Amonso-Neizer, S. K. Ray, R. A. Shaw u. B. C. Smith, J. Chem. Soc. **1965**, 6250.

¹⁰ M. Cocivera, V. Malatesta, K. W. Woo u. A. Effio, J. Org. Chem. **43**, 1140.

¹¹ R. H. Rynbrandt, Tetrahedron Lett. **1971**, 3553.

¹² R. Pummerer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42**, 2282 (1909).

¹³ H. D. Becker, J. Org. Chem. **29**, 1358 (1964).

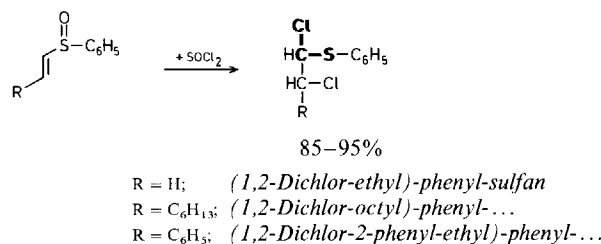
¹⁴ J. J. A. van Asten u. R. Louw, Tetrahedron Lett. **1975**, 671.

¹⁵ M. F. Lappert u. J. K. Smith, J. Chem. Soc. **1961**, 3224.

Chlormethyl-phenyl-sulfan¹: Eine Lösung von 28 g (0,2 mol) Methyl-phenyl-sulfoxid in 40 ml Dichlormethan wird innerhalb 2 h zu einer heißen Lösung aus 27 g (0,23 mol) Thionylchlorid in 40 ml Dichlormethan getropft. Man erhitzt 1 h zum Rückfluß und destilliert i. Vak.; Ausbeute: 29,3 g (92%); Sdp.: 99–101°/7 Torr (0,93 kPa).

Auf ähnliche Weise sind die in Tab. 28 (S. 148) aufgeführten Beispiele zugänglich. Auf die Herstellung von α -Brom- bzw. α -Jod-sulfanen ist diese Methode noch nicht ausgedehnt worden.

Interessant ist die sogenannte additive Pummerer-Variante, die über eine 3,3-sigmatrope Umlagerung verläuft²:



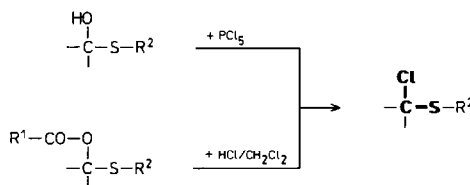
2. unter Beibehaltung der Oxidationsstufe des C-Atoms

2.1. durch Bildung der C,Hal-Bindung

2.1.1. aus Acetalen

2.1.1.1. aus O,S-Acetalen

Die Hydroxy-Gruppe von α -Hydroxy-sulfanen läßt sich mit Phosphor(V)-chlorid^{3,4} durch das Chlor-Atom austauschen. Wegen der begrenzten Zugänglichkeit der Ausgangsverbindungen gibt es nur wenige Beispiele für diese Reaktion s. Tab. 29 (S. 151) (s.a. S. 157). Bemerkenswert ist die leichte Substituierbarkeit einer Acyloxy-Funktion in α -Acyloxy-sulfanen durch ein Chlor-Atom mit wasserfreiem Chlorwasserstoff in Dichlormethan⁵.



2-Butylthio-1,1,1,2-tetrachlor-ethan³: Zu 40 ml Thionylchlorid und 38 ml Pyridin tropft man eine Lösung von 107 g (0,45 mol) 2-Butylthio-2-hydroxy-1,1,1-trichlor-ethan (hergestellt durch Mischen äquimolarer Mengen 1-Butanthiol und Chloral) in Diethylether. Nachdem die exotherme Reaktion beendet ist, wird 2 h bei 30–35° gerührt und dann direkt i. Vak. destilliert; Ausbeute: 98,8 g (85%); Sdp.: 93°/2 Torr (0,16 kPa).

¹ F.G. Bordwell u. B.M. Pitt, J. Am. Chem. Soc. **77**, 572 (1955).



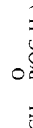
² G.H. Posner, E. Asirvathan u. S.F. Ali, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1985**, 542.

³ A.N. Mirskova, E.F. Zorina, G.G. Levkovskaya u. A.S. Atavin, Zh. Org. Khim. **10**, 28 (1974); engl.: 25.

⁴ C. Bonnans-Plaisance, J.C. Gressier, G. Levesque u. A. Mahjoub, Bull. Soc. Chim. Fr. **1985**, 891.





⁵ E.J. Bald, in A. Au, M. Christie, S.B. Haber u. D. Hesson, J. Am. Chem. Soc. **97**, 5957 (1975).

Tab. 28: (1-Chlor-alkyl)-sulfane aus Alkyl-sulfoxiden durch Chlorierung

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}^1 - \text{S} - \text{R}^2 \end{array}$		Reagenz	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
R ¹	R ²				
CH ₃	CH ₃	SOCl ₂	Chlormethyl-methyl-sulfan (1-Chlor-ethyl)-methyl-... (1-Chlor-ethyl)-methyl-... + Chlormethyl-ethyl-sulfoxid	42	1
	C ₂ H ₅	SOCl ₂		40 ^a	1
		HCl		—	2
				—	
	C(CH ₃) ₃	SOCl ₂	tert.-Butyl-chlormethyl-sulfan (α-Chlor-benzyl)-methyl-... Chlormethyl-phenyl-... Chlormethyl-(4-methyl-phenyl)-... Chlormethyl-(4-chlor-phenyl)-... (Chlor-diethoxyphosphonyl-methyl)-methyl-...	39	1
	CH ₂ -C ₆ H ₅	SOCl ₂		75	1
	C ₆ H ₅	SOCl ₂		92	1
		HCl		77	2
		SOCl ₂		90	1
		H ₃ C ₆ -CO-Cl		90	3

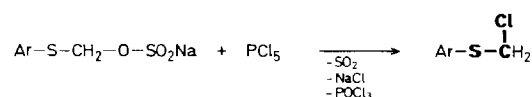
^a isolierte Ausbeute¹ F. G. Bordwell u. B. M. Pitt, J. Am. Chem. Soc. **77**, 572 (1955).² R. H. Rynbrandt, Tetrahedron Lett. **1971**, 3553.³ M. Nikolajczyk, A. Zatorsky, S. Grzejszak, B. Cosisella u. W. Miruda, J. Org. Chem. **43**, 2518 (1978).

Tab. 28 (Forts.)

R ¹ —S—R ²		Reagenz	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
R ¹	R ²				
CH ₃ (Forts.)		HCl	2-Chlor-1,3-dioxo-2-methylthio-indan	—	1
	CH ₂ —COOC ₂ H ₅	HCl	α -Chlor- α -methylthio-essigsäure-ethylester	80	2
	C ₆ H ₅	SOCl ₂	1-Chlor-1-phenylthio-cyclopropan	~100	3,4
	C ₆ H ₅	SOCl ₂	2-Chlor-1,1-dimethyl-2-phenylthio-...	85	3,4
	C ₆ H ₅	SOCl ₂	1-Chlor-trans-2,3-dimethyl-1-phenylthio-...	71	3,4
CH ₂ —COOH	C ₆ H ₅	HCl	α -Chlor- α -phenylthio-essigsäure	—	5
CH ₂ —P(OC ₃ H ₇) ₂	C ₆ H ₅	H ₂ C ₆ —CO—Cl	(Chlor-diethoxyphosphonyl-methyl)-phenyl-sulfan	82	6

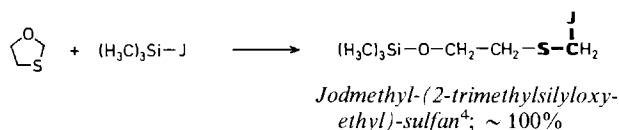
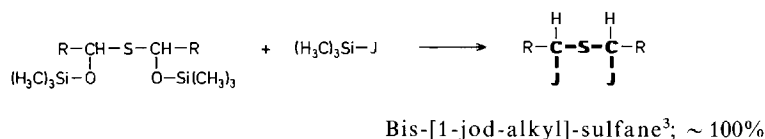
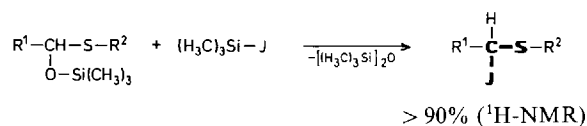
¹ H. D. Becker, J. Org. Chem. **29**, 1358 (1964).² J. J. A. van Asten u. R. Louw, Tetrahedron Lett. **1975**, 671.³ T. Masuda, N. Fukukawa u. S. Oae, Bull. Chem. Soc. Jpn. **51**, 2659 (1978).⁴ T. Masuda, N. Fukukawa u. S. Oae, Chem. Lett. **1977**, 1103.⁵ R. Punmerer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42**, 2282 (1909).⁶ M. Nikolajczyk, A. Zatorsky, S. Grzejszak, B. Costisella u. W. Miruda, J. Org. Chem. **43**, 2518 (1978).

Setzt man Natrium-(arythio-methyl)-sulfate mit Phosphor(V)-chlorid um, so erhält man die entsprechenden Chlormethyl-sulfane¹:



So sind verschiedene Aryl-chlormethyl-sulfane in Ausbeuten von 64 und 94% zugänglich; bei Verwendung von Phosphor(V)-bromid sollen entsprechend Aryl-brommethyl-sulfane entstehen.

(1-Jod-alkyl)-sulfane sind aus (1-Silyloxy-alkyl)-sulfanen durch Umsetzung mit Jod-trimethyl-silan in Ausbeuten von > 80% zugänglich¹⁻⁴:



R ¹	R ²	...-sulfan ²
H	CH ₂ -C ₆ H ₅	Benzyl-jodmethyl-...
CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	(1-Jod-2-methyl-propyl)-phenyl-...
	CH ₂ -C ₆ H ₅	Benzyl-(1-jod-2-methyl-propyl)-...
C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	(1-Jod-butyl)-phenyl-...
	CH ₂ -C ₆ H ₅	Benzyl-(1-jod-butyl)-...
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	(1-Jod-benzyl)-phenyl-...
	CH ₂ -CH ₃	Ethyl-(α-jod-benzyl)-...

(1-Jod-2-methyl-butyl)-phenyl-sulfan²: Zu einer Lösung aus 127 mg (0,5 mmol) aus (2-Methyl)-1-trimethylsilyloxy-propyl)-phenyl-sulfan in 1 ml trockenem Deutero-trichlor-methan wird bei -78° eine Lösung aus 100 mg (0,5 mmol) Jod-trimethyl-silan in 0,5 ml Deutero-trichlor-methan getropft. Nach Aufwärmen auf 0° zeigt das NMR-Spektrum vollständigen Umsatz an.

¹ H. J. Barber, R. F. Fuller, M. B. Green u. H. T. Iwartouw, J. Appl. Chem. **3**, 266 (1953).

² T. Aida, D. N. Harpp u. T. H. Chan, Tetrahedron Lett. **1980**, 3247.

³ T. Aida, T. H. Chan u. D. N. Harpp, Tetrahedron Lett. **1981**, 1089.

⁴ G. E. Keyser, J. D. Bryant u. J. R. Barrio, Tetrahedron Lett. **1979**, 3263.

Tab. 29: (1-Chlor-alkyl)-sulfane aus O,S-Acetalen mit Chlorierungsmitteln

Edukt	Reagenz	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
$\begin{array}{l} \text{S} \\ \parallel \\ \text{HO}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}-\text{R} \end{array}$ $\begin{array}{l} \text{OH} \quad \text{S} \\ \quad \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{S}-\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	SOCl_2 SOCl_2	$\begin{array}{l} \text{S} \\ \parallel \\ \text{Cl}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}-\text{R} \end{array}$ $\begin{array}{l} \text{Cl} \quad \text{S} \\ \quad \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{S}-\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	 	
$\begin{array}{l} \text{OH} \\ \\ \text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}-\text{S}-\text{R} \end{array}$	SOCl_2 SOCl_2 PCl_5 PCl_5 PCl_5	$\begin{array}{l} \text{Cl} \\ \\ \text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}-\text{S}-\text{R} \end{array}$	 	
$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C}_6-\text{CO}-\text{O}-\text{S}-\text{C}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \quad \parallel \\ \text{H}_3\text{C}_2\text{CH}-\text{CH}-\text{NH}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \parallel \\ \text{H}_3\text{COOC} \quad \text{O} \end{array}$	HCl	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C}_2\text{CH}-\text{CH}-\text{NH}-\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \parallel \\ \text{H}_3\text{COOC} \quad \text{O} \end{array}$	95	4

¹ C. Bomans-Plaisance, J. C. Gressier, G. Levesque u. A. Mahjoub, Bull. Soc. Chim. Fr. **1985**, 891.

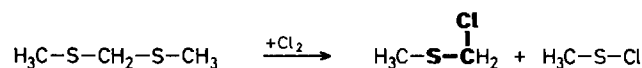
² A. N. Mirskova, E. F. Zorina, G. G. Levkovskaya u. A. S. Atavin, Zh. Org. Khim. **10**, 28 (1974); engl.: 25.

³ A. M. Kuliev, G. A. Zeinalowa, A. B. Kuliev u. M. S. Gassanov, Zh. Org. Khim. **7**, 1466 (1971); engl.: 1518.

⁴ E. J. Bald, in: A. Au, M. Christie, S. B. Haber u. D. Hesson, J. Am. Chem. Soc. **97**, 5957 (1975).

2.1.1.2. aus S,S-Acetalen

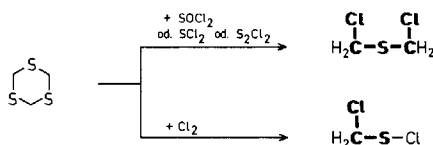
Die Chlorierung von S,S-Acetalen führt unter Spaltung einer C,S-Bindung zu (1-Chlor-alkyl)-sulfanen und Alkansulfenylchloriden bzw. 1-Chlor-alkansulfenylchloriden:



Chlormethyl-methyl-sulfan¹: 10,8 g (0,1 mol) Bis-[methylthio]-methan in 30 ml Tetrachlormethan werden bei -30° mit einer Lösung aus 7,1 g (0,1 mol) Chlor in 100 ml Tetrachlormethan versetzt. Es wird auf 20° erwärmt und zur Bindung des Methansulfenylchlorids 8,2 g (0,1 mol) Cyclohexen in 15 ml Tetrachlormethan zugesetzt. Nach Abdestillation des Lösungsmittels wird der Rückstand fraktioniert; Ausbeute: 8,6 g (91%); Sdp.: $107-109^\circ/760$ Torr (101,3 kPa).

Als Nebenprodukt fällt 2-Chlor-1-methylthio-cyclohexan an; Ausbeute: 15,2 g (92%); Sdp.: $98-99^\circ/12$ Torr (1,6 kPa).

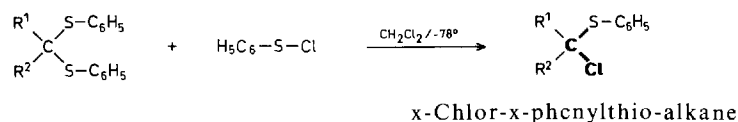
Die Chlorierungsprodukte von 1,3,5-Trithianen lassen sich durch Wahl des Reagenzes steuern:



Bis-[chlormethyl]-sulfan²: 200 g (1,45 mol) 1,3,5-Trithian und 517 g (3,83 mol) Thionylchlorid werden 32 h zum Rückfluß erhitzt. Man destilliert erst grob, danach fein; Ausbeute: 185 g (98%); Sdp.: $156-156,5^\circ/747$ Torr (99,6 kPa); $46,2^\circ/10$ Torr (1,3 kPa).

Zur Herstellung von 1-Chlor-1-chlorsulfenyl-alkanen s. S. 159.

Eine moderne Variante stellt die Umsetzung von x,x-Bis-[phenylthio]-alkanen mit Benzolsulfenylchlorid in Dichlormethan dar³:



2.1.2. durch Additionsreaktionen an eine C,C-Doppelbindungen

Die Addition von Halogen an die C,C-Doppelbindung von (1-Alkenyl)-sulfanen gelingt in mittleren bis guten Ausbeuten. Diese wenig benutzte Methode ist vor allem zur Herstellung von (1-Chlor-1-alkenyl)-sulfanen eingesetzt worden (s. Tab. 30, S. 153). Manche (1,2-Dichlor-alkyl)-sulfane sind unter Destillationsbedingungen nicht stabil und gehen un-

¹ H. Böhme u. H. J. Gran, Justus Liebigs Ann. Chem. **577**, 76 (1952).

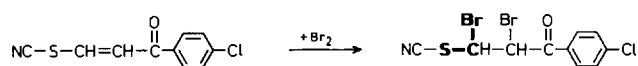
² W. E. Truce, G. H. Birum u. E. T. McBee, J. Am. Chem. Soc. **74**, 3594 (1952).

³ B. Bartels, R. Hanter, C. D. Simon u. G. D. Tomlinson, Tetrahedron Lett. **1977**, 2985.

Tab. 30: (1,2-Dichlor-alkyl)-sulfane aus (1-Alkenyl)-sulfanen mit Chlor

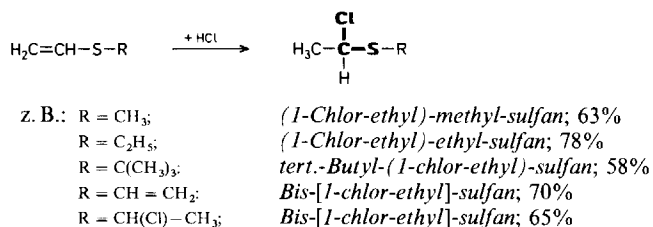
Edukt	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
		75–85	¹
		41	²
		74	²
		54	³
		83	³
		50	³
		98	⁴

ter Chlorwasserstoff-Abspaltung in (1-Chlor-1-alkenyl)-sulfane (Keten-Cl,S-acetale) über^{5,6}. Auch (1,2-Dibrom-alkyl)-sulfane, die mikrobizide Eigenschaften besitzen, sind so zugänglich⁴.



2-(4-Chlor-phenyl)-1,2-dibrom-3-oxo-propylthiocyanat⁴: Zu 11,2 g (0,05 mol) 2-(4-Chlor-phenyl)-3-oxo-propenylthiocyanat in 120 ml Chloroform tropft man bei 15° 8 g (0,05 mol) Brom. Es wird 1 h bei 30–35° gerührt und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Das verbleibende bräunliche Öl erstarrt; Ausbeute: 19 g (99%); Sdp.: 84°/760 Torr (101,3 kPa).

(1-Alkenyl)-sulfane addieren wasserfreien Chlorwasserstoff zu (1-Chlor-alkyl)-sulfanen^{1,2}:



¹ V. S. Amosova, I. V. Gostevska, G. M. Gavrilova, I. E. Enikeeva u. A. B. Trofimov, Zh. Org. Khim. **20**, 2521 (1984); engl.: 2294.

² C. D. Hard, O. A. Moe u. A. S. Starke, jr., Int. J. Sulfur Chem. A **2**, 113 (1972).

³ A. V. Kalabina, E. T. Kolmakova, M. Y. Liu u. E. P. Matyunick, Izv. Nauch.-Issled. Inst. Nefte-Uglekhim. Sin. Irkutsk. Univ. **8**, 111 (1976); C. A. **72**, 121117 (1970).

⁴ DOS 2536252 (1975/1977), Bayer AG, Erf.: S. Oeckel, W. Paulus u. H. Genth, C. A. **86**, 155352 (1977).

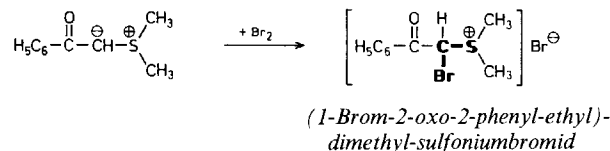
⁵ F. Turecek u. M. Prochazka, Coll. Czech. Chem. Commun. **39**, 2073 (1974).

⁶ H. Baganz u. W. Trielsch, Chem. Ber. **89**, 895 (1956).

Bei der Addition von Chlormethansulfenylchlorid an Acetylen entsteht das 1,2-Bis-[chlormethylthio]-1,2-dichlor-ethan¹:



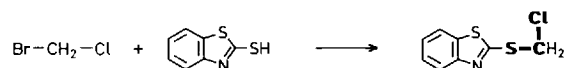
Die Halogenierung (Chlor, Brom und Jod) von Dialkyl-(2-oxo-2-phenyl-ethyliden)-sulfuranen zu Dialkyl-(1-halogen-2-oxo-phenyl-ethyl)-sulfoniumhalogeniden ist eine spezielle Variante der Addition an ein Doppelbindungsäquivalent²⁻⁴; z. B.:



2.2. durch Aufbau der C,S-Bindung

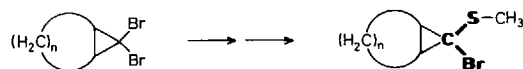
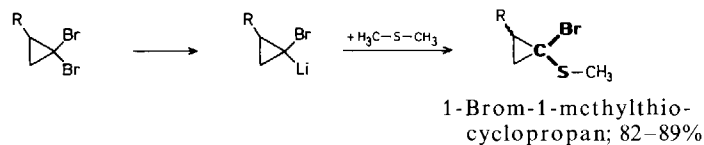
2.2.1. aus geminalen Dihalogeniden

Geminale Dihalogenide können als Ausgangsmaterial zur Synthese von (1-Halogen-alkyl)-sulfanen dienen. So sind eine Reihe von Chlormethyl-sulfanen aus Brom-chlor-methan durch Umsetzung mit Thiolaten zugänglich (Tab. 31, S. 155); z. B.⁵:



2-Chlormethylthio-1,3-benzothiazol⁵: Zu einer Lösung aus 5,02 g (0,03 mol) 2-Mercapto-1,3-benzothiazol und 5,0 g (0,033 mol) 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in 20 ml Acetonitril werden 77 g (0,6 mol) Brom-chlor-methan gegeben. Man rührt 5 h bei 20° und gibt die Reaktionsmischung auf Wasser. Die organ. Phase wird abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vom überschüssigen Brom-chlor-methan befreit. Der Rückstand wird aus Benzol/Hexan umkristallisiert; Ausbeute: 5,86 g (94%); Schmp.: 42–43°.

1,1-Dibrom-cyclopropane, leicht zugänglich aus Alkenen und Dibromcarben, können nach Brom/Lithium-Austausch mit Dimethylsulfid thioliert werden⁶. Die stufenweise führbare Reaktion liefert Ausbeuten zwischen 82 und 89%:



n = 4; 7-Brom-7-methylthio-bicyclo[4.1.0]heptan
n = 8; 11-Brom-11-methylthio-bicyclo[8.1.0]undecan
n = 10; 13-Brom-13-methylthio-bicyclo[10.1.0]tridecan

¹ H. Brintzinger, H. Schmal u. H. Witle, Chem. Ber. **85**, 338 (1952).

² E11/1, S. 482 (1985).

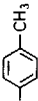
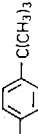



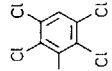
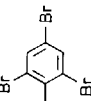
³ US.P. 3 538 229 (1968/1970), Monsanto Co., Erf.; K. W. Ratts; C. A. **74**, 22 552 (1971).

⁴ T. Laird u. H. Williams, J. Chem. Soc. C **1971**, 3467.

⁵ N. Ona, H. Miyake, T. Saito u. A. Kaji, Synthesis **1980**, 952.

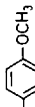
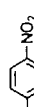
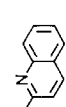

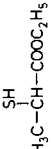


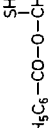

⁶ D. Seebach, M. Braun u. N. Du Preez, Tetrahedron Lett. **1973**, 3509.

Tab. 31: Hal, S-Acetale aus Brom-chlor-methan mit Thiolen

Thiol		Base	Lösungs- mittel	Produkt	Ausbeute [%]	Lite- ratur
Ar-SH						
Ar						
C_6H_5		DBU ^a	H ₃ C-CN	Ar-S-CH ₂ -Cl	65	1
		DBU ^a	H ₃ C-CN		45	1
		KOH/TEBAB ^b			60	2
		-			35	1
					65	1
		KOH/TEBAB ^b	-		44	1
		-			82	2
C_6Cl_5		KOH/TEBAB ^b			46	2
		KOH/TEBAB ^b	-		91	2

¹ Y. Tamura, H. Annoura, M. Fujii, M. Okura u. H. Ishibashi, Chem. Pharm. Bull. **34**, 540 (1986).² C. T. Goraliski u. G. A. Berg, J. Org. Chem. **42**, 3094 (1977).

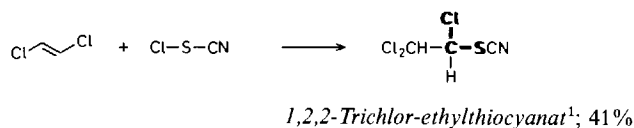
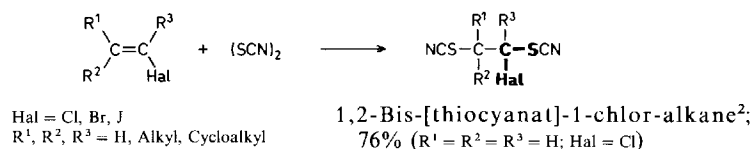
Tab. 31 (Forts.)

Thiol Ar-SH/Het-SH	Base	Lösungs- mittel	Produkt	Ausbeute [%]	Lite- ratur
Ar/Het					
			$\text{Ar-S-CH}_2\text{-Cl}$	46	1
				34	1
	KOH/TEBAB ^b			43	2
	KOH/TEBAB ^b		Het-S-CH ₂ -Cl	58	2
HS-(CH ₂) ₂ -COOC ₃ H ₇	NaH	THF	Cl-CH ₂ -S-(CH ₂) ₂ -COOC ₃ H ₇	52	1
	NaH	THF	$\text{S-CH}_2\text{-Cl}$ $\text{H}_3\text{C-CH-COOC}_2\text{H}_5$	59	1
	NaH	THF	 -S-CH ₂ -Cl	50	1
	^a	H ₃ C-CN	$\text{S-CH}_2\text{-Cl}$ $\text{H}_5\text{C}_6\text{-CO-O-CH-CH}_3$	53	1
	NaH	THF	$\text{H}_5\text{C}_2\text{O-C-S-CH}_2\text{-Cl}$	25	1
NH ₄ SCN	DMF	Butanon	Cl-CH ₂ -S-CN	53	3

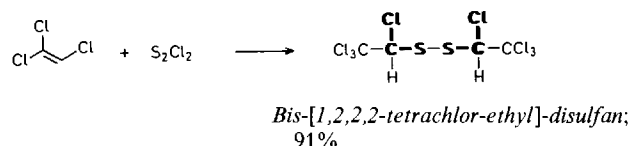
^b $[\text{H}_5\text{C}_6\text{-CH}_2\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3]^+ \text{Br}^-$ ¹ Y. Tamura, H. Annoura, M. Fujii, M. Okura u. H. Ishibashi, Chem. Pharm. Bull. 34, 540 (1986).² C. T. Goralski u. G. A. Berg, J. Org. Chem. 42, 3094 (1977).³ DOS 2648965 (1976), Degussa, Erf.; H. Offermanns, W. Schwarze u. R. Van-heertam; C. A. 88, 169 591 (1978).

2.2.2 aus 1-Alkenyl-halogeniden

Die Addition von Dicyan-disulfanen an die C,C-Doppelbindung von 1-Alkenyl-halogeniden ist in einigen Fällen zur Herstellung von (1-Alkenyl-alkyl)-thiocyanaten herangezogen worden. Die Verbindungen besitzen mikrobizide Eigenschaften¹⁻⁴.



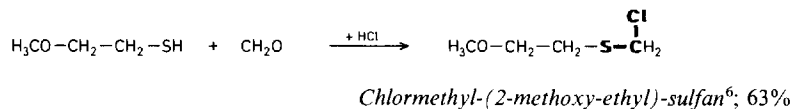
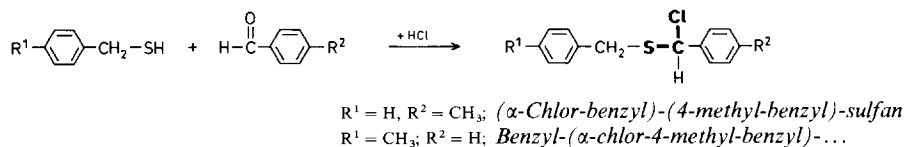
Mit Dichlor-disulfan werden Bis-[1-chlor-alkyl]-disulfane erhalten⁴; z. B.:



2.3. durch gleichzeitige Bildung der C,Hal- und C,S-Bindung

2.3.1. aus Aldehyden mit Thiolen (bzw. Schwefelwasserstoff) und Halogenwasserstoffen

Eine sehr leistungsfähige Methode zur Herstellung von (1-Chlor-alkyl)-sulfanen stellt die Reaktion von Aldehyden mit Thiolen in Gegenwart von wasserfreiem Chlorwasserstoff dar. Diese mit der Chlorierung von O,S-Acetalen (vgl. S. 147) verwandte Reaktion erlaubt die Herstellung regiochemisch einheitlicher Substrate, die durch Chlorierung unsymmetrischer Sulfane (vgl. S. 142) nicht zugänglich sind^{5,6}; z. B.:



¹ US.P. 3816497 (1972/1974), American Cyanamid Co., Erf.: R. P. Welcher; C. A. **81**, 37240 (1974).

² DOS 1926929 (1968/1969), American Cyanamid Co., Erf.: R. P. Welcher u. F. C. Hinz; C. A. **72**, 78388 (1969).

³ US.P. 3470255 (1966/1969), Chemagro Corp., Erf.: D. H. Kelly; C. A. **71**, 112413 (1969).

⁴ US.P. 3284288 (1965/1966), Bayer AG, Erf.: K. Sasse, R. Wegler u. B. Homeyer; C. A. **66**, 15505 (1966).

⁵ L. A. Paquette u. L. S. Wittenbrook, J. Am. Chem. Soc. **89**, 4483 (1967).

⁶ J. K. Pau, K. K. Zhong u. M. S. Caserio, J. Am. Chem. Soc. **100**, 3838 (1978).

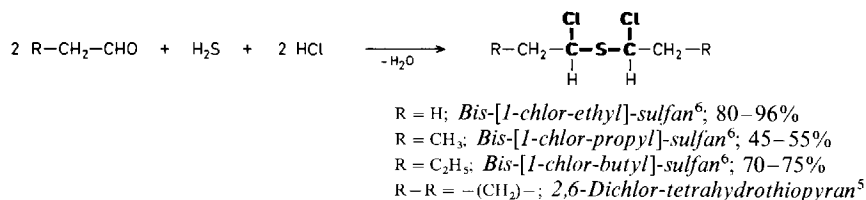
Der Zusatz von wasserbindenden Mitteln, z. B. Calciumchlorid oder Molekularsieb, kann sinnvoll sein¹.

Chlormethyl-(2-phenyl-ethyl)-sulfan¹: Zu einer Mischung aus 15 g (0,5 mol) Paraformaldehyd und 69 g (0,5 mol) 2-Phenyl-ethanthiol wird unter Kühlung bis zur Sättigung Chlorwasserstoff eingeleitet. Die Innentemp. soll dabei nicht über -5° steigen. Man nimmt in Dichlormethan auf, gibt Calciumchlorid zu und läßt 12 h bei 20° stehen. Danach wird fraktioniert; Ausbeute: 66 g (71%); Sdp.: $81-82^{\circ}/0,2$ Torr (26 Pa).

Analog sind eine Reihe von (1-Chlor-alkyl)-sulfanen zugänglich²⁻⁴.

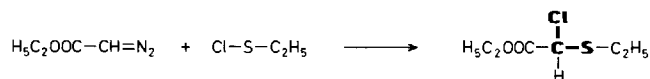
(1-Brom-alkyl)- und (1-Jod-alkyl)-sulfane sind durch Einsatz von Brom- bzw. Jodwasserstoffsäure zugänglich.

Verwendet man anstelle der Thiole Schwefelwasserstoff, so werden Bis-[1-chlor-alkyl]-sulfane erhalten^{5, 6}:



2.3.2. aus Diazo-Verbindungen und Sulfenylchloriden

(1-Chlor-alkyl)-sulfane sind durch Umsetzung von Diazo-alkanen mit Sulfenylchloriden zugänglich. Bereits 1929 wurden Arensulfenylchloride mit Diazomethan zu Arylchlormethyl-sulfanen umgesetzt^{7, 8}. Später wurde die Reaktion auf Diazo-ethan^{9, 10}, acyclische¹¹ und cyclische¹² α -Diazo-ketone, α -Diazo-carbonsäure-ester¹³ und Diazo-malonsäure-diester¹⁴ ausgedehnt; z. B.:



α -Chlor- α -ethylthio-essigsäure-ethylester¹³: Zu einer Lösung aus 9 g (0,08 mol) Diazo-essigsäure-ethylester in Diethylether läßt man bei -60° 7,6 g (0,08 mol) Ethansulfenylchlorid langsam tropfen, wobei lebhaft Stickstoff-Entwicklung stattfindet. Man läßt 3 h bei 20° stehen und vertreibt den Diethylether; Ausbeute: 11,2 g (71%); Sdp.: $86^{\circ}/1$ Torr (0,133 kPa) (farblos).

Ein Beispiel aus der Penicillin-Reihe soll die Leistungsfähigkeit der Methode demonstrieren¹⁵:

¹ H. Böhme, L. Tils u. B. Unterhalt, Chem. Ber. **97**, 179 (1964).

² H. Böhme u. H. Bentler, Chem. Ber. **89**, 1465 (1956).

³ L. A. Walter, L. H. Goodson u. R. J. Tosbinder, J. Am. Chem. Soc. **67**, 655 u. 657 (1954).

⁴ H. Böhme, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **69**, 1610 (1936).

⁵ J. Strating, J. H. Keijer, E. Molenaar u. L. Brandsma, Angew. Chem. **74**, 465 (1962); engl.: **1**, 399.

⁶ L. Brandsma u. J. F. Arens, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, **81**, 33 (1962).

⁷ A. Schönberg, O. Schütz u. J. Peter, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **62**, 1663 (1929).

⁸ A. Schönberg u. T. Stolpp, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **63**, 3102 (1930).

⁹ H. Brintzinger u. H. Ellwanger, Chem. Ber. **87**, 300 (1954).

¹⁰ K. A. Petrov, G. A. Sokolovsky u. A. A. Neimysheva, Zh. Org. Khim. **27**, 780 (1957); engl.: 855.

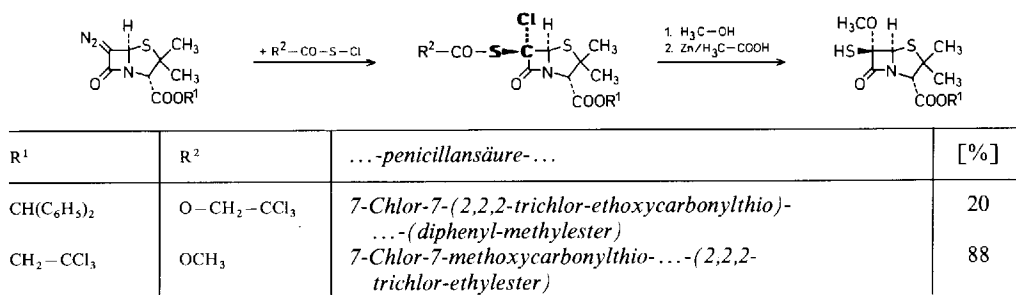
¹¹ F. Weygang u. H. J. Bestmann, Chem. Ber. **88**, 1988 (1955).

¹² M. A. McKervey u. P. Patananukul, Tetrahedron Lett. **1983**, 117.

¹³ F. Weygang u. H. J. Bestmann, Chem. Ber. **89**, 1912 (1956).

¹⁴ F. Weygang, H. J. Bestmann u. H. Fritzsche, Chem. Ber. **93**, 2340 (1960).

¹⁵ J. C. Sheehan u. T. Y. Commons, J. Org. Chem. **43**, 2203 (1978).



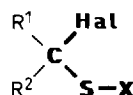
B. Umwandlungen

Die vielfältigen Umwandlungsmöglichkeiten der (1-Halogen-alkyl)-sulfane gehen größtenteils auf der Reaktivität der C, Hal-Bindung zurück. So sind nucleophile Substitutionen, Arylierungen, Additionen und Eliminierungen bekannt.

Das S-Atom ist oxidierbar, was in der Synthesesequenz der Ramberg-Bäcklund-Reaktion oft genutzt wird.

Zur detaillierten Information über Umwandlungen von (1-Chlor-alkyl)-sulfanen sei auf Übersichten¹⁻³ verwiesen. Die Brom- und Jod-analogen Verbindungen haben darüberhinaus bisher keine Bedeutung erlangt.

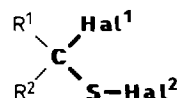
b) 1-Halogen-alkansulfensäure-Derivate



Bisher wurde nicht über stabile α -Halogen-sulfensäuren berichtet. Ihre Derivate sind jedoch durch verschiedene Methoden zugänglich und stellen interessante Zwischenprodukte dar.

A. Herstellung

α) 1-Halogen-alkansulfensäure-halogenide



1. aus Sulfanen durch α -Halogenierung

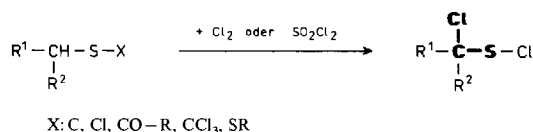
Verschiedene Schwefel-Derivate, die in α -Stellung mindestens ein H-Atom besitzen, lassen sich zu α -Chlor-sulfensäure-chloriden umsetzen, zum Teil unter Spaltung einer C,S- bzw.

¹ B. M. Dilworth u. M. A. McKervey, Tetrahedron **42**, 3731 (1986).

² W. R. Hardstaff, R. F. Langer, in A. Senning, Sulfur in organic and inorganic chemistry, Vol. 4, S. 193, M. Dekker Inc. New York 1982.

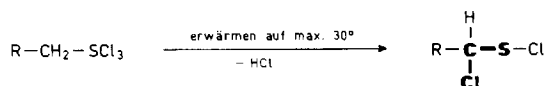
³ K. Arai, Yuki Gosei Kayaku Kyokaishi (J. Syn. Org. Chem. Jpn) **39**, 374 (1981); C. A. **95**, 79319 (1981).

S,S-Bindung, so z. B.: Thiole^{1,2}, Sulfensäure-chloride^{3,4}, Thiocarbonsäure-S-ester⁴, Sulfo-diimine⁵, Trichlormethyl-sulfane⁶ oder Disulfane^{7,8}, nach folgender allgemeinen Gleichung:



Die präparative Anwendbarkeit ist aber häufig beschränkt.

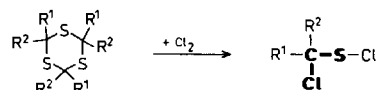
Als Zwischenprodukte treten zum Teil Organo-trichlor-sulfurane auf. Isoliert können diese kontrolliert zersetzt werden^{9–11}:



1-Chlor-ethansulfenylchlorid¹⁰: 50 g (0,3 mol) Ethyl-trichlor-sulfuran (aus 42 g Ethanthiol) werden bei 11–13° zersetzt und das flüssige Produkt destilliert; Ausbeute: 26 g (66%); Sdp.: 38–420/27 Torr (3,7 kPa); $n_D^{20} = 1,5100$; $d_4^{20} = 1,339$.

2. aus 1,3,5-Trithianen

Bei der Spaltung von 1,3,5-Trithianen mit Chlor entstehen α -Chlor-sulfensäure-chloride in kleiner Ausbeute^{12–14}:



R ¹	R ²	...-sulfenylchlorid	Ausbeute [%]	Literatur
H	H	Chlormethan-...	16–20	¹²
	CH ₃	1-Chlor-ethan-...	16	¹²
	C ₂ H ₅	1-Chlor-propan-...	14	¹²
	C ₃ H ₇	1-Chlor-butan-...	14	¹²
CH ₃	CH ₃	1-Chlor-1-methyl-ethan-...	38	¹⁴

1-Chlor-1-methyl-ethansulfenylchlorid¹⁴: 18,5 g (83 mmol) Hexamethyl-1,3,5-trithian werden bei 0° mit der theor. Menge Chlor umgesetzt. Anschließend wird direkt fraktioniert; Ausbeute: 13,9 g (38%); Sdp.: 40°/26 Torr (3,5 kPa); $n_D^{20} = 1,493$; $d_4^{20} = 1,249$.

¹ J. L. Morris u. C. W. Rees, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1987**, 2.

² US.P. 3946071 (1973/1976), Monsanto Co., Erf.: W. G. Phillips; C. A. **81**, 135772 (1974).

³ H. Brintzinger, K. Pfannstiel, H. Koddebusch u. K.-E. Kling, Justus Liebigs Ann. Chem. **83**, 87 (1959).

⁴ T. P. Vasileva, M. G. Linkova, O. V. Kildisheva u. I. L. Knunyants, Izv. Akad. Nauk. SSR, Ser. Khim. **1973**, 209; engl.: 220.

⁵ R. Appel, H. W. Fehlhaber, D. Hänssgen u. R. Schöllhorn, Chem. Ber. **99**, 3108 (1966).

⁶ F. Boberg, Justus Liebigs Ann. Chem. **679**, 107 (1964).

⁷ H. Brintzinger, H. Koddebusch, E. Kling u. G. Jung, Chem. Ber. **85**, 455 (1952).

⁸ S. B. Tjan, J. C. Haakman, C. J. Teunis u. H. G. Peer, Tetrahedron **28**, 3489 (1972).

⁹ I. B. Douglass, in N. Kharasch, „Organic Sulfur Compounds“, S. 358, Pergamon Press, Oxford 1961.

¹⁰ I. B. Douglass, K. R. Brower u. F. T. Martin, J. Am. Chem. Soc. **74**, 5770 (1952).

¹¹ K. R. Brower u. I. B. Douglass, J. Am. Chem. Soc. **73**, 5787 (1951).

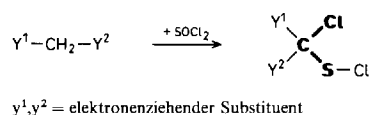
¹² E. Kühle, Synthesis **1970**, 561.

¹³ I. B. Douglass, V. G. Simpson u. A. K. Sawyer, J. Org. Chem. **14**, 272 (1949).

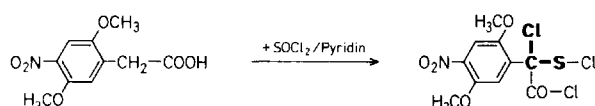
¹⁴ I. B. Douglass u. F. T. Martin, J. Org. Chem. **15**, 795 (1950).

3. aus aktivierten Methylen-Verbindungen

Eine interessante Methode zur Herstellung von 1-Chlor-alkansulfenylchloriden beruht auf der Umsetzung von 2,5-Dimethoxy-(4-nitro-phenyl)-essigsäure mit Thionylchlorid unter Basen-Katalyse¹:

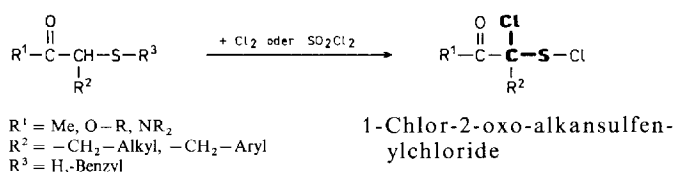


α -Chlor- α -chlorsulfenyl- α -2,5-dimethoxy-4-nitro-acetylchlorid¹:



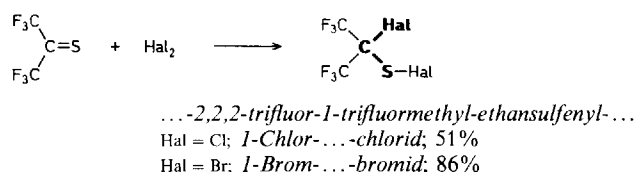
Unter wasserfreien Bedingungen werden 4,0 g (17 mmol) (2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-essigsäure, 25 ml destilliertes Thionylchlorid und 0,5 ml Pyridin 3 h zum Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Benzol versetzt und abermals vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird aus Diethylether umkristallisiert; Ausbeute: 4,75 g (80%); Schmp.: 110–112°.

Die Methode ist universell auf aktivierte Methylen-Verbindungen anwendbar (s. Tab. 32, S. 162). Bei unsymmetrischen Ketonen wird das höher substituierte α -C-Atom oxidiert. α -Methin-C-Atome werden toleriert. Die Bildungsweise der α -Chlor-sulfenylchloride erfolgt aus dem Enol mit anschließender Pummerer-ähnlicher Umlagerung². Bei Zimtsäure-Derivaten scheint dagegen zunächst eine Addition an die C,C-Doppelbindung stattzufinden³. Einen anderen Zugang zu der Substanzklasse der α -Carbonyl- α -chlor-methansulfenylchloride stellt die Chlorierung von α -Carbonyl-thio-Verbindungen dar⁴:



4. durch Addition an eine C,S-Doppelbindung

Ein spezielles Beispiel für den Aufbau der α -Halogen-sulfenylhalogenid-Funktion stellt die Addition von Halogen an Hexafluor-2-thiono-propan dar⁵:



¹ M. S. Simon, J. B. Rogers, W. Saenger u. J. Z. Gougoutas, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5838 (1967).











² A. J. Krubsack u. T. Higa, Tetrahedron Lett. **1968**, 5149.

³ T. Higa u. A. J. Krubsack, J. Org. Chem. **40**, 3037 (1975).

⁴ US.P. 3946071 (1973/1976), Monsanto Co., Erf.: W. G. Phillips; C. A. **81**, 135722 (1974).

⁵ W. J. Middleton u. W. H. Sharkey, J. Org. Chem. **30**, 1384 (1965).

Tab. 32: 1-Chlor-alkansulfensäure-chloride aus aktivierten Methylen-Verbindungen (bzw. Alkenen) mit Thionylchlorid

Edukt	Produkt		Ausbeute [%]	Literatur	
a) Ketone					
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1 - \text{C} - \text{R}^2 \end{array}$					
R^1	R^2				
CH_3	C_2H_5		<i>1-Chlor-1-methyl-2-oxo-propansulfenylchlorid</i>	47	1
	C_3H_7		<i>1-Acetyl-1-chlor-...</i>	62	1
	$\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3)_2$		<i>1-Acetyl-1-chlor-2-methyl-...</i>	58	1
	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$		<i>1-Chlor-3,3-dimethyl-2-oxo-butansulfenylchlorid</i>	96	2
	$\text{CH} \left(\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{F} \right)_2$	$\left(\text{F} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 \right)_2 \text{CH} - \text{C}(=\text{O}) - \underset{\text{Cl}}{\text{CH}} - \text{SCl}$	<i>1-Chlor-3-(4-fluor-benzyl)-4-(4-fluor-phenyl)-2-oxo-butansulfenylchlorid</i>	74	3
C_2H_5	C_2H_5		<i>1-Chlor-1-methyl-2-oxo-butansulfenylchlorid</i>	49	1
	C_6H_5		<i>1-Benzoyl-1-chlor-ethansulfenylchlorid</i>	86	1
C_3H_7	C_6H_5		<i>1-Benzoyl-1-chlor-propansulfenylchlorid</i>	85	4
$\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$	C_6H_5		<i>1-Chlor-1,2-diphenyl-2-oxo-ethan-sulfenylchlorid</i>	87	4
b) Carbonsäure-Derivate					
$\text{R} - \text{COOH}$					
R					
$\text{CH}_2 - \text{CH}_3$			<i>2-Chlor-2-chlorsulfonyl-propansäure-chlorid</i>	43	5
$\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$			<i>2-Chlor-2-chlorsulfonyl-3,3-diphenyl-...</i>	72	6

¹ J. S. Pizey u. K. Symeonides, Phosphorus Sulfur **10**, 213 (1981).² K. Oka u. S. Hara, Tetrahedron Lett. **1976**, 2783.³ R. K. Sehgal u. A. J. Krubsack, Synth. Commun. **10**, 245 (1980).⁴ K. Oka u. S. Hara, Tetrahedron Lett. **1977**, 695.⁵ K. Oka, J. Org. Chem. **44**, 1736 (1979).⁶ T. Higa u. A. J. Krubsack, J. Org. Chem. **41**, 3399 (1976).

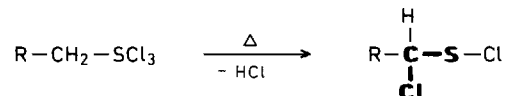
Tab. 32 (Forts.)

Edukt	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
R			
$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$		90	¹
$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$		61	²
		80	³
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{COOC}_2\text{H}_5$		85	⁴
		75 80	⁴
R-CN			
R			
C_2H_5		23	⁵
C_3H_7		4	
CH_2		44	
		17	
© Alkene $\text{H}_3\text{C}_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$		19	⁶

¹ A. J. Krubsack u. T. Higa, Tetrahedron Lett. **1972**, 4823.² US.P. 3 549 699 (1966/1979) Polaroid Corp., Erf.: M. S. Simon; C. A. **74**, 99669 (1971).³ M. S. Simon, J. B. Rogers, W. Saenger u. J. Z. Gougoutas, J. Am. Chem. Soc. **89**, 5838 (1967).⁴ K. Oka u. S. Hara, Tetrahedron Lett. **1976**, 2783.⁵ M. Ohaka, T. Kojitani, S. Yanagida, M. Okahara u. S. Konori, J. Org. Chem. **40**, 3540 (1975).⁶ T. Higa u. A. J. Krubsack, J. Org. Chem. **40**, 3037 (1975).

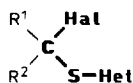
5. aus Organo-trichlor-sulfuranen

Völlig analog den besprochenen Methoden reagieren Organo-trichlor-sulfurane, mit mindestens einem α -H-Atom beim Erwärmen auf max. 30° zu 1-Chlor-alkansulfenylchloriden^{1–4}:



1-Chlor-ethansulfenylchlorid²: 50 g (0,3 mol) Ethyl-trichlor-sulfuran (aus 42 g Ethanthiol) werden bei 11–13° zersetzt und das flüssige Produkt destilliert; Ausbeute: 26 g (66%); Sdp.: 38–42°/28 Torr (3,73 kPa); $n_D^{20} = 1,5100$; $d_4^{20} = 1,339$.

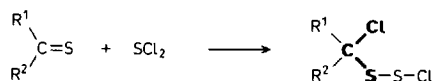
β) andere 1-Halogen-alkansulfensäure-Derivate





β_1) 1-Halogen-alkanthiosulfensäure-S-Derivate

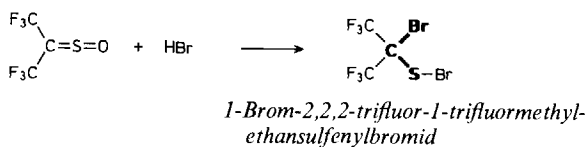
1. durch Addition an die C,S-Doppelbindungen

Die Addition von Dichlorsulfan an die C,S-Bindung von Thioketonen führt zu Chlor-(1-chlor-alkyl)-disulfanen⁵:



R ¹	R ²	Produkt
C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	3-Chlor-3-chlordisulfane-2,2,4,4-tetramethyl-pentan
		2-Chlor-2-chlordisulfane-1,3,3-trimethyl-bicyclo [2.2.1]heptan
		2-Chlor-2-chlordisulfane-adamantan

Sulfine sind ebenfalls in der Lage, Halogen-Spender zu addieren; z. B.^{6, 7}:



¹ FR.P. 1 544 772 (1967/1968), Erf.: R. Aries; C. A. **71**, 101 536 (1969).

² W. W. Brand, J. M. Gullo u. M. C. Carr, Phosphorus Sulfur **10**, 183.

³ US.P. 3 454 679 (1966/1969); Chemagro Corp., Erf.: P. C. Aichenegg u. L. E. Gillen; C. A. **71**, 90 816 (1969).

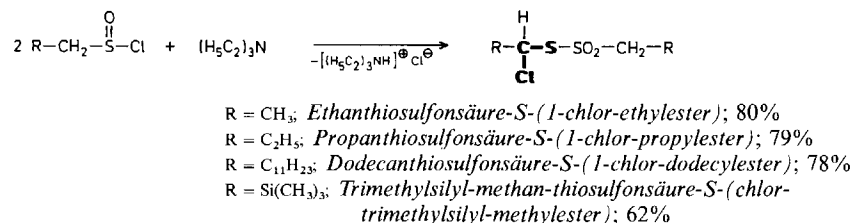
⁴ US.P. 3 275 506 (1961/1966), Stauffer Chem. Co., Erf.: K. Szabo, S. L. Giolito u. T. B. Williamson; C. A. **66**, 1862 (1967).

⁵ I. W. Y. Still, G. W. Katney u. D. McLean, J. Org. Chem. **47**, 555 (1982).

⁶ W. J. Middleton u. W. H. Sharkey, J. Org. Chem. **30**, 1384 (1965).

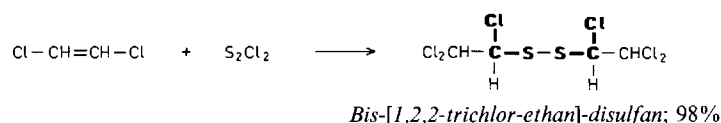
⁷ M. Schwab u. W. Sundermeyer, Chem. Ber. **119**, 2458 (1986).

Intermediär aus Sulfinylchloriden erzeugte Sulfine reagieren analog mit einem weiteren Äquivalent Sulfinylchlorid zu Alkan-thiosulfonsäure-S-(1-chlor-alkylester) in guten Ausbeuten¹⁻³:



Auch gemischte Additionen sind so durchführbar.

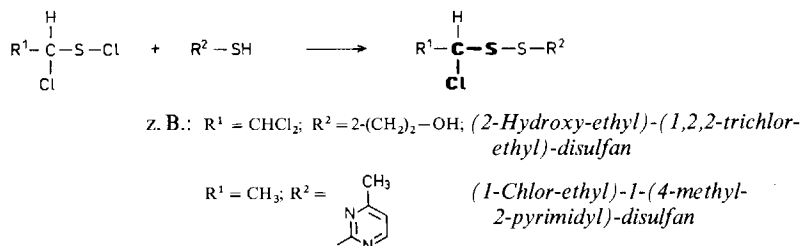
Die Addition von Dichlordisulfan an 1,2-Dichlor-ethen stellt eine spezielle Methode zur Herstellung von Bis-[1-chlor-alkyl]-disulfanen dar⁴; z. B.:



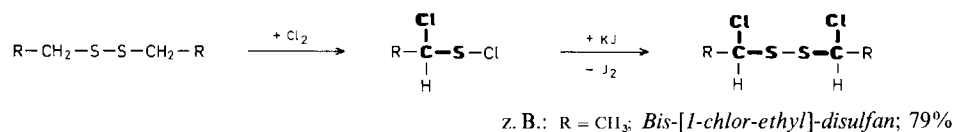
2. aus 1-Halogen-alkansulfinylchloriden

(1-Chlor-alkyl)-disulfane sind aus α -Halogen-sulfinylchloriden nach zwei Methoden herstellbar:

① „Veresterung“ mit Thiolen⁵⁻⁷:



② reduktive Dimerisierung, wobei das α -Halogen-sulfinylchlorid durch Chlorierung von Disulfanen hergestellt werden kann und nicht isoliert zu werden braucht⁸:



¹ E. Block u. A. A. Bazzi, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 4569.

² F. Freeman u. M. C. Keindl, *Synthesis* **1984**, 500.

³ F. Freeman u. M. C. Keindl, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 138.

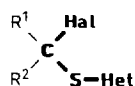
⁴ FR.P. 1 374 627 (1963/1954), Cemagro Corp., Erf.: P. C. Aichenegg; C. A. **62**, 5194 (1965).

⁵ US.P. 3 784 563 (1966/1969, Baychem. Corp., Erf.: C. D. Emerson u. P. C. Aichenegg; C. A. **80**, 95 307 (1973).

⁶ US.P. 3 821 222 (1971/1974), Chevron Res. Co., Erf.: J. E. Moore; C. A. **81**, 13257 (1974).

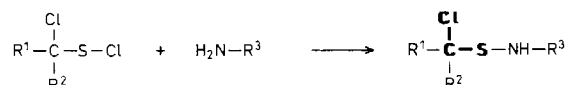
⁷ A. Senning, *Angew. Chem.* **91**, 1006 (1979), engl.: **18**, 941 (1979).

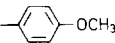
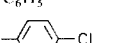
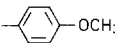
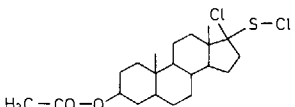
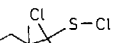
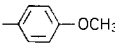
⁸ I. W. J. Still u. G. W. Kutney, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 1939.

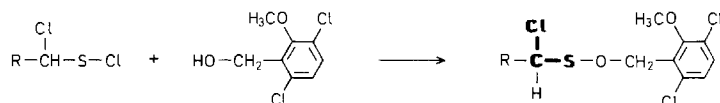
β_2) andere 1-Halogen-alkansulfensäure-Derivate

1. aus 1-Chlor-alkansulfenylchloriden

Einige Derivate der 1-Chlor-alkylsulfensäure sind aus den entsprechenden Sulfenylchloriden zugänglich.

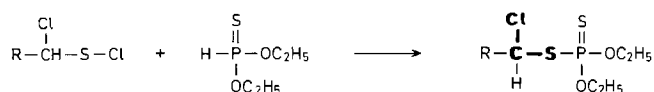
a) 1-Chlor-alkansulfensäure-amide¹

R ¹	R ²	R ³	Produkt
CH ₃	CO-C ₆ H ₅		1-Benzoyl-1-chlor-ethansulfensäure-(4-methoxy-anilid)
C ₆ H ₅	CO-C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁	1-Chlor-1,2-diphenyl-2-oxo-ethansulfensäure-cyclohexylamid
		CH ₂ -C ₆ H ₅	...-benzylamid
		C ₆ H ₅	...-anilid
			...-(4-chlor-anilid)
COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅		Chlor-diethoxycarbonyl-methansulfensäure-(4-methoxy-anilid)
			3 β -Acetoxy-16-chlor-16-(4-methoxy-anilino-sulfonyl)-androstan

b) 1-Chlor-alkansulfensäure-ester²:

R = CHCl₂: 1,2,2-Trichlor-ethansulfensäure-(3,6-dichlor-2-methoxy-benzylester)

R = CCl₃: 1,2,2,2-Tetrachlor-...

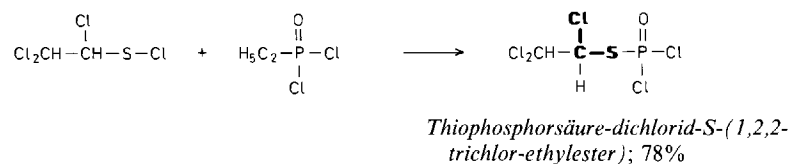
c) 1-Chlor-alkansulfensäure-Thiophosphorsäure-diester-S-Anhydride³:

R = H; Dithiophosphorsäure-S-(chlormethylester)-O,O-diethylester; ~ 100%

¹ K. Oka u. S. Hara, Tetrahedron Lett. **1977**, 2939.

² Fr. P. 1 544 772 (1967/1968), Erf.: R. Aries; C.A. **71**, 101 536 (1969).

³ W. W. Brand, J. M. Gullo u. M. C Carr, Phosphorus Sulfur **10**, 183.

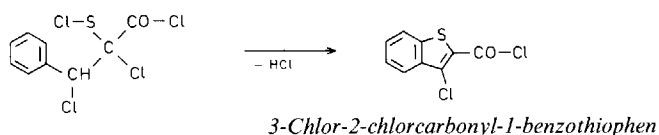
④ 1-Chlor-alkansulfensäure-Thiophosphorsäure-dichlorid-S-Anhydrid¹:

B. Umwandlungen

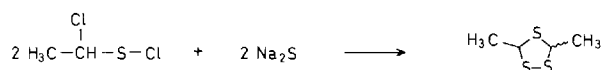
Verschiedene α -Chlor-sulfensäure-Derivate besitzen bakterizide bzw. fungizide Eigenschaften^{2,3}. Der Halogen-Austausch am S-Atom ist bei speziellen Sulfonylchloriden mit relativ unreaktivem α -Cl-Atom möglich⁴. Untersuchungen zur Hydrolyse von α -Chlor-disulfanen zeigen, daß das α -Disulfan-carbenium-Ion nicht leicht gebildet wird⁵. Im folgenden soll nur auf Reaktionen eingegangen werden, die auf die besondere α -Halogen-sulfonylhalogenid-Funktion zurückgehen.

1. Synthese von Heterocyclen

Einige 1-Chlor-alkansulfonylchloride sind zum Aufbau heterocyclischer Verbindungen eingesetzt worden; so entstehen z. B. 1-Benzothiophene⁶ in einer intramolekularen Reaktion:

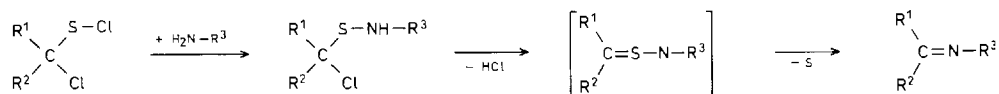


Die Umsetzung von 1-Chlor-ethansulfonylchlorid mit Natriumsulfid führt unter reduktiver Dimerisierung und α -Chlor-Substitution zu *3,5-Dimethyl-1,2,4-trithiolan* (32%)⁷:



2. unter Bildung einer C,S-Doppelbindung

1-Chlor-alkansulfensäure-amide werden durch basische Chlorwasserstoff-Eliminierung über Thiocarbonyl-S-imide und anschließende Schwefel-Extrusion in Imine übergeführt⁸:



¹ US.P. 3 454 679 (1966/1969); Chemagro Corp., Erf.: P. C. Aichenegg u. L. E. Gillen; C. A. **71**, 90816 (1969).

² US.P. 3 275 506 (1961/1966), Stauffer Chem. Co., Erf.: K. Szabo, S. L. Giolito u. T. B. Williamson; C. A. **66**, 1862 (1967).

³ US.P. 3 356 706 (1966/1967), Buckman Lab. Inc., Erf.: J. D. Buckman, J. D. Pera u. F. W. Rath; C. A. **68**, 28757 (1968).

⁴ A. Blaschette, A. Haas u. W. Klug, Monatsh. Chem. **101**, 1089 (1970).

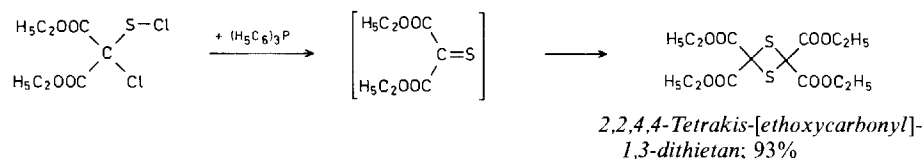
⁵ E. Block, J. Org. Chem. **39**, 734 (1974).

⁶ A. J. Krubsack u. T. Higa, Tetrahedron Lett. **1973**, 4515.

⁷ P. Dubs u. M. Joho, Helv. Chim. Acta **61**, 1404 (1978).

⁸ K. Oka u. S. Hara, Tetrahedron Lett. **1977**, 2939.

Mit Triphenylphosphan tritt unter Bildung von Thioketonen, die meist jedoch schnell dimerisieren, Dechlorierung ein¹; z. B.:



c) (1-Halogen-alkyl)-sulfoxide

(1-Halogen-alkyl)-sulfoxide sind als typische Zwischenprodukte wertvolle Synthesebausteine. Die nukleophile Substitution des Halogen-Atoms sowie 1,2- und 1,3-Eliminierungen bestimmen ihre Verwendung. Einige Vertreter besitzen interessante, z. B. antibiotische Eigenschaften^{2,3}.

Die Literatur beschränkt sich auf vereinzelte Beiträge, einem Houben-Weyl-Referat über die α -Halogenierung von Sulfoxiden⁴ und einem Übersichtsartikel⁵, der die bis 1974 erschienenen Berichte über Herstellungen und Reaktionen umfaßt.

Die Halogene Chlor, Brom und Jod werden unter den einzelnen Methoden behandelt. Fluorierte Derivate werden im Bd. E10a besprochen.

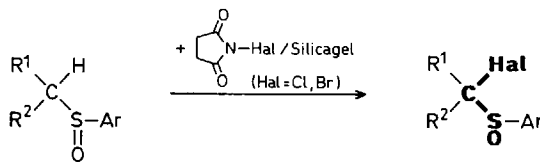
A. Herstellung

1. durch Oxidation

1.1. des C-Atoms in Sulfoxiden (α -Halogenierung)

Die wichtigste Methode zur Herstellung von (1-Halogen-alkyl)-sulfoxiden, die α -Halogenierung von Sulfoxiden, ist ausführlich in diesem Handbuch [E11/1, S. 803–819 (1985)] besprochen. Seither ist nur eine relevante Untersuchung erschienen⁶.

Bei der Umsetzung von Sulfoxiden mit N-Chlor- oder N-Brom-succinimid in Acetonitril in Gegenwart von Silicagel werden gute Ausbeuten erhalten.



¹ K. Oka, J. Org. Chem. **44**, 1736 (1979).

² DOS 3110519 (1971), Sagami Chem. Res. Center, Erf.: S. Iruchijima u. G. Tsuchihashi, C. A. **76**, 45932 (1971).


³ US.P. 3249495 (1964/1966); Chemagro Corp., Erf.: P. C. Aichenegg; C. A. **65**, 3751 (1966).

⁴ Bd. 11/1, S. 803 (1985).

⁵ C. G. Venier u. H. Y. Barager, Org. Prep. Proced. Int. **6**, 77 (1974).

⁶ J. Drabowicz, Synthesis **1986**, 831.

Beachtenswert wird diese Methode durch ihre hohe Stereoselektivität. Man beobachtet Netto-Inversion am S-Atom mit 85–100% enantiomeren Reinheiten.

Ar	R ¹	R ²	Hal	...-sulfoxid	[%]	Schmp. [°C]
C ₆ H ₅	H	H	Cl Br	Chlormethyl-phenyl-... Brommethyl-phenyl-...	73 72	Oel Oel
		CH ₃	Cl Br	(1-Chlor-ethyl)-phenyl-... (1-Brom-ethyl)-phenyl-...	74 75	Oel Oel
		C ₆ H ₅	Cl Br	(α -Chlor-benzyl)-phenyl-... (α -Brom-benzyl)-phenyl-...	57 48	120–122 124–126
	CH ₃	CH ₃	Cl Br	(1-Chlor-1-methyl-ethyl)-phenyl-... (1-Brom-1-methyl-ethyl)-phenyl-...	71 –	62–64 –
	H	H	Cl Br	Chlormethyl-(4-methyl-phenyl)-... Brommethyl-(4-methyl-phenyl)-...	78 80	60–62 57–59
		CH ₃	Cl Br	(1-Chlor-ethyl)-(4-methyl-phenyl)-... (1-Brom-ethyl)-(4-methyl-phenyl)-...	75 77	Oel Oel
	CH ₃	CH ₃	Cl	(1-Chlor-1-methyl-ethyl)-(4-methyl-phenyl)-...	69	38–40
			Br	(1-Brom-1-methyl-ethyl)-(4-methyl-phenyl)-...	73	58–60

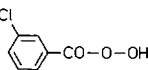
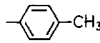
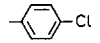
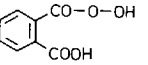
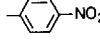
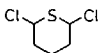
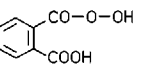
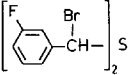
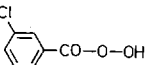
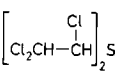
1.2. des S-Atoms in (1-Halogen-alkyl)-sulfanen

Die Oxidation des S-Atoms in (1-Halogen-alkyl)-sulfanen ist in einigen Fällen zur Herstellung von (1-Halogen-alkyl)-sulfoxiden herangezogen worden. Verschiedene Reagenzien wurden verwendet (s. Tab. 33; S. 180); eine allgemeine Methode ist jedoch noch nicht entwickelt worden.

Bis-[α -brom-benzyl]-sulfoxid¹: Zu einer Lösung von 69 g (0,185 mol) Bis-[α -brom-benzyl]-sulfan in 500 ml trockenem Diethylether wird unter Rühren bei 0° innerhalb 20 min eine Lösung von 40 g 80%iger (0,185 mol) 3-Chlor-perbenzoesäure in 200 ml Diethylether getropft. Es wird auf 20° erwärmt, weitere 4 h gerührt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der farblose, feste Rückstand wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung säurefrei gewaschen. Der verbleibende Feststoff wird mit Wasser und 200 ml kaltem Ethanol gewaschen und 2mal aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 40 g (56%); Schmp.: 120–123°.

¹ L. A. Carpino u. H. W. Chen, J. Am. Chem. Soc. **101**, 390 (1979).

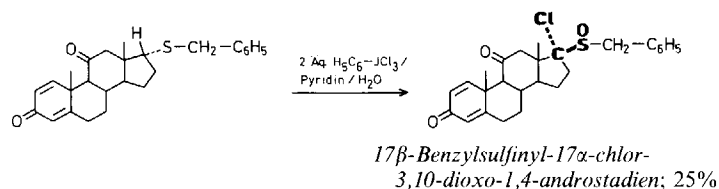
Tab.33: (1-Halogen-alkyl)-sulfoxide aus (1-Halogen-alkyl)-sulfanen durch Oxidation

Edukt	Reagenz	Produkt	Ausbeute [°C]	Lite- ratur
$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}$ R				
CH_3	$[(\text{H}_9\text{C}_4)_3\text{Sn}]_2\text{O}/\text{Br}_2$	<i>Chlormethyl-methyl-sulfoxid</i>	78	1
C_2H_5	O_3	<i>Chlormethyl-ethyl-...</i>	—	2
$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	$\text{H}_2\text{O}_2/\text{Cl}_2\text{O}_5$	<i>Chlormethyl-dodecyl-...</i>	69	3
C_6H_5	$\text{SO}_2\text{Cl}_2/\text{SiO}_2$ (feucht)	<i>Chlormethyl-phenyl-...</i>	82	4
			~ 70	5
	$\text{SO}_2\text{Cl}_2/\text{SiO}_2$ (feucht)	<i>Chlormethyl-(4-methyl-phenyl)-...</i>	~ 100	4
		<i>Chlormethyl-(4-chlor-phenyl)-...</i>	—	6
	$\text{SO}_2\text{Cl}_2/\text{SiO}_2$ (feucht)	<i>Chlormethyl-(4-nitro-phenyl)-...</i>	~ 100	4
$\text{C}(\text{Cl})(\text{CF}_3)_2$	$\text{F}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{OH}$	<i>Chlormethyl-(1-chlor-2,2,2-tri-fluor-1-trifluormethyl-ethyl)-...</i>	92	7
$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$	$\text{H}_2\text{O}_2/\text{V}_2\text{O}_5$	<i>α-(Brommethylsulfinyl)-essig-säure-methylester</i>	31	8
		<i>2,6-Dichlor-thian-1-oxid</i>	—	9
		<i>Bis-[α-brom-3-fluor-benzyl]-sulfoxid</i>	79	10
	$\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$	<i>Bis-[1,2-trichlor-ethyl]-...</i>	54	11

¹ Y. Ueno, T. Inoue u. M. Okawara, Tetrahedron Lett. **1977**, 2413.² H. Böhme u. H. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **75**, 1310 (1942).³ F.E. Hardy, P.R.H. Speakman u. P. Robson, J. Org. Chem. C **1969**, 2334.⁴ M. Hojo u. R. Masuda, Tetrahedron Lett. **1976**, 613.⁵ T. Durst, J. Am. Chem. Soc. **91**, 1034 (1969).⁶ H. Böhme, H. Fischer u. R. Frank, Justus Liebigs Ann. Chem. **563**, 580.⁷ A. Elsaesser u. W. Sundermeyer, Chem. Ber. **118**, 4553 (1985).⁸ T. A. Mastryukova, G. V. Zhdanova, A. E. Shipov u. M. I. Kabacknik, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1983**, 1384; engl.: 1255.⁹ E. Molenaar u. J. Strating, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **87**, 49 (1968).¹⁰ L. A. Carpino u. H. W. Chen, J. Am. Chem. Soc. **101**, 390 (1979).¹¹ US.P. 3249495 (1964/1966); Chemagro Corp., Erf.: P.C. Aichenegg; C.A. **65**, 3751 (1966).

1.3. des C- und S-Atoms in Sulfanen

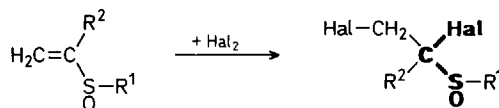
In wenigen Fällen sind Sulfane als Ausgangsverbindungen zur Herstellung von (1-Chlor-alkyl)-sulfoxiden verwendet worden. Man kann sich diese Reaktion aus einer α -Halogenierung mit anschließender Oxidation zusammengesetzt denken¹⁻³.




Unter weniger kontrollierten Bedingungen verläuft die Chlorierung von S,S-Acetalen unter Bildung von 1-Chlor-alkansulfinylchloriden⁴⁻⁶ (vgl. $\alpha, \beta, 1$).

2. aus (1-Alkenyl)-sulfoxiden durch Halogen-Addition

Nur wenige Beispiele beschreiben die Addition von Halogen an (1-Alkenyl)-sulfoxiden^{7, 8}:



R ¹	R ²	Hal ₂	...-sulfoxid	[%]	Literatur
CH=CH ₂	H	Cl ₂	<i>Bis-[1,2-dichlor-ethyl]-...</i>	—	8
	H	Br ₂	<i>(1,2-Dibrom-ethyl)-(4-methyl-phenyl)-...</i>	92	7
	CH ₃	Br ₂	<i>(1,2-Dibrom-1-methyl-ethyl)-(4-methyl-phenyl)-...</i>	50	7

3. durch Aufbau- bzw. Abbaureaktionen

3.1. aus Diazo-Verbindungen und Sulfinylhalogeniden

Eine moderne Methode zur Herstellung von (1-Halogen-alkyl)-sulfoxiden stellt die Umsetzung von Sulfinylchloriden mit Diazo-Verbindungen dar³:

¹ M. Y. Green, R. Tiberi, R. W. Draper, F. E. Carlon, R. O. Neri, T. T. Kung, A. T. McPhail u. K. D. Onan, J. Med. Chem. **26**, 78 (1983).

² M. Cinquini u. S. Colonna, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 1884.

³ C. G. Venier, H. H. Hsieh u. H. J. Barager, J. Org. Chem. **38**, 17 (1973).

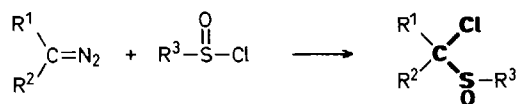
⁴ D. G. Kay, R. F. Langer u. J. E. Frenholm, Can. J. Chem. **57**, 2185 (1979).

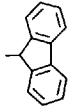
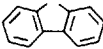
⁵ J. S. Grossert u. R. F. Langer, Can. J. Chem. **55**, 407 (1977).

⁶ J. S. Grossert u. R. F. Langer, Can. J. Chem. **55**, 421 (1977).

⁷ D. J. Abbott u. C. J. M. Stirling, Chem. Commun. **1971**, 472.

⁸ J. R. Alexander u. H. McConbie, J. Chem. Soc. **1931**, 1913.



R ¹	R ²	R ³	...-sulfoxid	[%]	Schmp. [°C]
H	H	CH ₃	Chlormethyl-methyl-...	90	[Sdp.: 61–62°/ 2 Torr (267 Pa)]
		C ₄ H ₉	Butyl-chlormethyl-...	77	(Zers.)
		CH(CH ₃)-C ₂ H ₅	Chlormethyl-(1-methyl-propyl)-...	68	(Zers.)
		CH ₂ -C ₆ H ₅	Benzyl-chlormethyl-...	99	56–58
			Chlormethyl-(9-fluorenyl)-...	47	101–103
		C ₆ H ₅	Chlormethyl-phenyl-...	78	39–40
		CH(Cl)-CH ₃	(1-Chlor-ethyl)-chlormethyl-...	90	[Sdp.: 63–64°/ 3 Torr (400 Pa)]
	C ₆ H ₅	CH ₃	(α-Chlor-benzyl)-methyl-...	49	50–51
		C ₆ H ₅	(α-Chlor-benzyl)-phenyl-...	36	106–114
		CH ₃	9-Chlor-9-methylsulfinyl-fluoren	25	91–93

Diese Methode zeigt ihre volle Leistungsfähigkeit in der Synthese regiochemisch einheitlicher Substrate. So ist sie in einigen Naturstoffsynthesen erfolgreich angewendet worden^{1–3}.

Chlormethyl-sulfoxide; allgemeine Arbeitsvorschrift⁴: Zu einer Lösung aus 0,07 mol Sulfinylchlorid in trockenem Ether wird bei 0° eine Lösung aus Diazomethan in trockenem Ether im Überschuß getropft. Es wird 30 min gerührt, der Ether i. Vak. entfernt und flüssige Produkte an Silicagel chromatographiert, während feste Produkte umkristallisiert werden.

In Gegenwart von Jodid-Ionen entstehen aus Sulfinylchloriden und Diazomethan Jodmethyl-sulfoxide⁵:

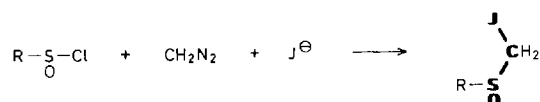
¹ L. A. Broek, M. L. Breuer, R. M. Liskamp u. H. C. J. Ottenheijm, J. Org. Chem. **52**, 1511 (1987).

² H. C. J. Ottenheijm, R. M. Liskamp u. M. W. Tijhuis, Tetrahedron Lett. **1979**, 387.

³ H. C. J. Ottenheijm, R. M. Liskamp, S. P. J. M. van Nispen, H. A. Boots u. M. W. Tijhuis, J. Org. Chem. **46**, 3273 (1981).

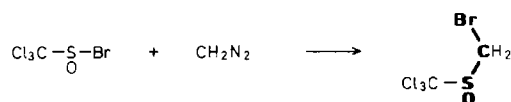
⁴ C. G. Venier, H. H. Hsieh u. H. J. Barager, J. Org. Chem. **38**, 17 (1973).

⁵ C. G. Venier u. H. J. Barager, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1973**, 319.



R	...-sulfoxid	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	<i>Jodmethyl-methyl-...</i>	66	49–51
CH(CH ₃)-C ₂ H ₅	<i>Jodmethyl-(1-methyl-propyl)-...</i>	61	(Oel)
C ₆ H ₁₁	<i>Cyclohexyl-jodmethyl-...</i>	90	47–48,5
CH ₂ -C ₆ H ₅	<i>Benzyl-jodmethyl-...</i>	64	101–102,5
C ₆ H ₅	<i>Jodmethyl-phenyl-...</i>	64	84–86

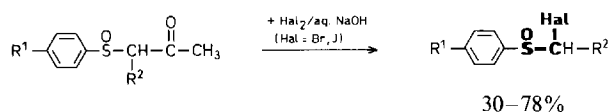
Auch einige Brommethyl-sulfoxide sind so zugänglich; z. B.¹:



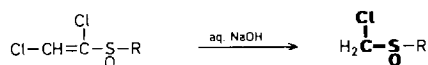
Brommethyl-trichlormethyl-sulfoxid; 15%;
Sdp.: 64–67°/760 Torr (101,3 kPa)

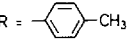
3.2. durch Abbaureaktionen

Zwei nahe mit der Haloform-Reaktion verwandte Abbaureaktionen können (1-Halogenalkyl)-sulfoxide liefern. So entstehen Aryl-(1-brom-alkyl)- bzw. Aryl-(1-jod-alkyl)-sulfoxide bei der Umsetzung von Aryl-(2-oxo-alkyl)-sulfoxiden mit Halogen in wäbr. Base². Die Halogenierung in α -Stellung geht der C,C-Spaltung voraus:



Chlormethyl-sulfoxide sind leicht durch Reaktion von (1,2-Dichlor-ethenyl)-sulfoxiden mit Natronlauge unter C,C-Spaltung zu erhalten³:



R = C(CH₃)₃; *tert.-Butyl-chlormethyl-sulfoxid*
 R = CH₂-C₆H₅; *Benzyl-chlormethyl-...*
 R = -CH₃ *Chlormethyl-(4-methyl-phenyl)-...*

¹ A. Senning, S. Kaae, C. Jacobson u. P. Kelly, Acta Chem. Scand. **22**, 3256 (1968).

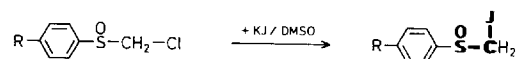
² P. Del Buttero, S. Maiorana u. E. Marone, Chim. Ind. (Milan) **56**, 120 (1974).

³ M. S. Brown, J. Org. Chem. **35**, 2831 (1970).

4. aus anderen (1-Halogen-alkyl)-sulfoxiden

4.1. durch Halogen-Austausch

(1-Jod-alkyl)-sulfoxide sind aus (1-Chlor-alkyl)-sulfoxiden durch Metathese in guten Ausbeuten erhältlich¹:



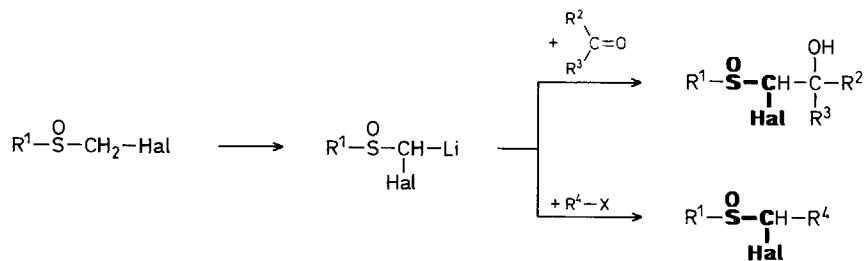
Jodmethyl-phenyl-sulfoxid¹: 350 mg (2 mmol) Chlormethyl-phenyl-sulfoxid und 664 mg (4 mmol) Kaliumjodid werden in 2 ml Dimethylsulfoxid 4 h auf 100–110° erhitzt. Beim Verdünnen mit Wasser fallen gelbe Nadeln aus, die aus Isopropanol umkristallisiert werden; Ausbeute: 426 mg (80%); Schmp.: 88°.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.

<i>Jodmethyl-(4-methyl-phenyl)-sulfoxid</i> (R = CH ₃)	81%; Schmp.: 66°
<i>(4-Chlor-phenyl)-jodmethyl-...</i> (R = Cl)	84%; Schmp.: 106°
<i>(4-Nitro-phenyl)-jodmethyl-...</i> (R = NO ₂)	85%; Schmp.: 155°

4.2. durch C-Alkylierung

Anionen von (1-Halogen-alkyl)-sulfoxiden können mit Standard-Elektrophilen zu neuen (1-Halogen-alkyl)-sulfoxiden alkyliert werden (s. a. E11, S. 777):



Die Metallierung vollzieht sich glatt mit Butyl-lithium oder Lithium-diisopropylamid bei – 78°. Als Elektrophile wurden Aldehyde und Ketone^{2–7} sowie Alkylhalogenide^{2, 8} eingesetzt.

¹ M. Hajo, R. Masuda, T. Saeki u. S. Kyeda, *Synthesis* **1976**, 697.

² V. Reutrakul, C. Panyachotipun, V. Hahnvajjanawong u. S. Sotheeswaran, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 1825.

³ V. Reutrakul, A. Tiensripojamarn, K. Kusmaran u. S. Nimgirwath, *Chem. Lett.* **1979**, 209.

⁴ V. Reutrakul u. W. Kanghae, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1377.

⁵ T. Durst u. K. C. Tin, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2369.

⁶ G. Tsuchihashi u. K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **45**, 2023 (1972).

⁷ T. Durst, K. C. Tin, F. De Reinach-Hirtzbach, J. M. Decesare u. M. D. Ryan, *Can. J. Chem.* **57**, 258 (1979).

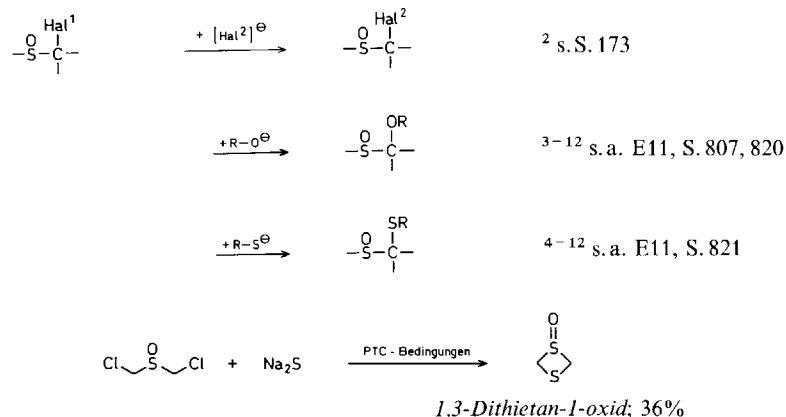
⁸ H. Böhme u. W. Stammberger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **754**, 56 (1971).

B. Umwandlungen

Die Oxidation zu (1-Halogen-alkyl)-sulfoxonen wird auf S. 187 besprochen.

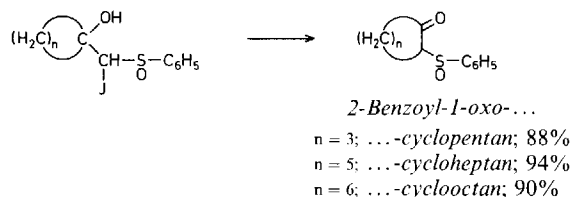
1. nucleophile Substitution des Halogen-Atoms

Die Sulfoxid-Funktion wirkt auf die Geschwindigkeit der nucleophilen Substitution des α -Halogen-Atoms nur wenig retardierend¹. So sind eine Vielzahl von Nucleophilen zur Synthese von substituierten Sulfoxiden verwendet worden:



Amine gehen zwar zunächst die nucleophile Substitution ein, die in situ entstehenden (1-Amino-alkyl)-sulfoxide lagern sich jedoch direkt zu Sulfinsäure-estern um, die dann der Spaltung unterliegen^{6,7}.

Besonders interessant sind auch die intramolekularen Varianten¹³⁻¹⁶, die auch zu Ringerweiterungen herangezogen werden können; z. B.¹⁷:



¹ F.G. Brodwell u. W.T. Brannen, J. Am. Chem. Soc. **86**, 4645 (1964).

² M. Hajo, R. Masuda, T. Saeki u. S. Kyeda, Synthesis **1976**, 697.

³ H. Böhme u. H.J. Wilke, Justus Liebigs Ann. Chem. **1978**, 1123.

⁴ M. Cinquini, D. Landini u. A. Maia, Chem. Commun. **1972**, 734.

⁵ K. Ogura u. G. Tsuchihashi, Chem. Commun. **1970**, 1689.

⁶ T. Numata u. S. Oae, Bull. Chem. Soc. Jpn. **45**, 2794 (1972).

⁷ T. Numata u. S. Oae, Int. J. Sulfur Chem. Part A **1**, 215 (1971).

⁸ E. Block, F.R. Corey, R.E. Penn, T.L. Renken u. P.F. Sherwin, J. Am. Chem. Soc. **98**, 5715 (1976).

⁹ Y. Ueno, Y. Masuyama u. M. Okawara, Tetrahedron Lett. **1974**, 2577.

¹⁰ EP.P. 0108455 (1982/1983); Stichting Katholieke Universiteit, Erf.: R.M.J. Liskamp; C.A. **101**, 130522 (1984).

¹¹ EP.P. 0100193 (1982/1983), Pfizer Ltd., Erf.: G.E. Gymer u. K. Richardson; C.A. **101**, 7166 (1984).

¹² DOS 2130923 (1971), Sagami Res. Center, Erf.: G. Tsuchihashi u. K. Ogura; C.A. **78**, 43041 (1973).

¹³ V. Reutrakul u. W. Kanghae, Tetrahedron Lett. **1977**, 1377.

¹⁴ T. Durst u. K.C. Tin, Tetrahedron Lett. **1970**, 2369.

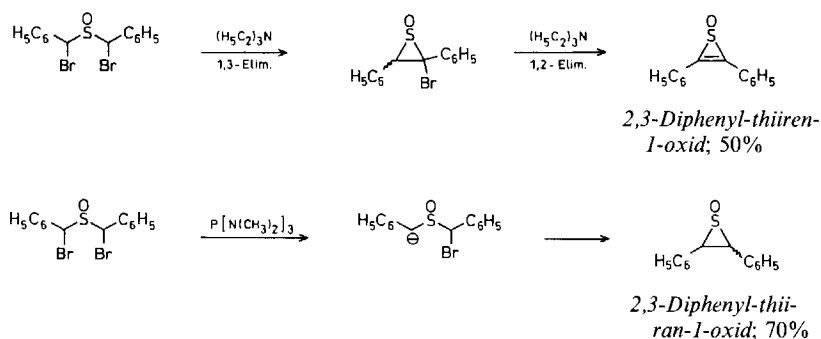
¹⁵ G. Tsuchihashi u. K. Ogura, Bull. Chem. Soc. Jpn. **45**, 2023 (1972).

¹⁶ T. Durst, K.C. Tin, F. De Reinach-Hirtzbach, J.M. Decesare u. M.D. Ryan, Can. J. Chem. **57**, 258 (1979).

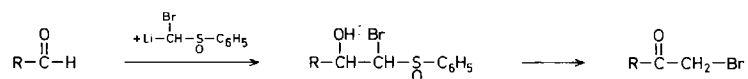
¹⁷ V. Reutrakul, C. Panyachotipun, V. Hahnvanawong u. S. Sotheeswaran, Tetrahedron Lett. **1984**, 1825.

2. Eliminierungen

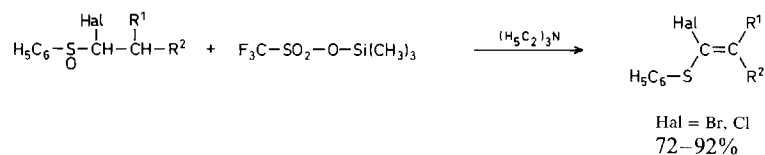
1,2- und 1,3-Eliminierungen von Halogenwasserstoff aus (1-Halogen-alkyl)-sulfoxiden sind bisher wenig untersucht worden. Analog der Ramberg-Bäcklund-Umlagerung können α' -Carbanionen das α -Halogen-Atom nucleophil angreifen¹⁻³; z. B.:



Eine interessante Methode zur Herstellung von α -Brom-ketonen stellt die Sulfensäure-Eliminierung aus (1-Brom-2-hydroxy-alkyl)-sulfoxiden dar⁴:



Die Deoxygenierung von (1-Halogen-alkyl)-sulfoxiden gelingt mit Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester zu (1-Halogen-1-alkenyl)-sulfanen (Keten-Hal, S-acetale)⁵:



¹ T. Durst, K. C. Tin, F. de Reinach-Hirtzbach, J. M. Decesare u. M. D. Ryan, Can. J. Chem. **57**, 258 (1979).

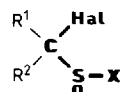
² L. A. Carpio u. H. W. Chen, J. Am. Chem. Soc. **93**, 785 (1971).

³ B. B. Jarvis, S. S. Dutkey u. H. L. Ammon, J. Am. Chem. Soc. **94**, 2136 (1972).

⁴ V. Reutrakul, A. Tiensripojarn, K. Kusmaran u. S. Nimgirwath, Chem. Lett. **1979**, 209.

⁵ R. D. Miller u. R. Hässig, Synth. Commun. **14**, 1285 (1984).

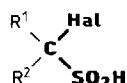
d) 1-Halogen-alkansulfinsäuren und deren Derivate



Die Substanzklasse der α -Halogen-sulfinsäuren und ihre Derivate sind bisher wenig bearbeitet worden. Sie sind sowohl als typische Vorprodukte, z. B. für Sulfene und Sulfine, als auch als Wirkstoffe von Interesse (s. Umwandlungen, S. 182).

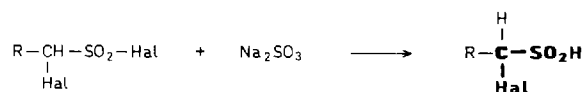
A. Herstellung

α) 1-Halogen-alkansulfinsäuren



1. aus 1-Halogen-alkansulfonsäure-halogeniden

Reduktion von 1-Halogen-alkansulfinylhalogeniden mit Natriumsulfit führt in guten Ausbeuten zu 1-Halogen-alkan-sulfinsäuren:



Brom-methansulfinsäure ($\text{R} = \text{H}$; $\text{Hal} = \text{Br}$)¹: Zu einer eisgekühlten Lösung aus 1,6 g (12,7 mmol) Natriumsulfit und 1,0 g (12 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 15 ml Wasser werden 1,84 g (7,7 mmol) Brom-methansulfinylbromid getropft. Man rührt noch 1 h bei 20° und wäscht 2mal mit Dichlormethan. Die wäßr. Phase wird mit Schwefelsäure stark sauer gestellt und mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. verbleibt das Produkt, welches auch bei -10° nicht stabil ist und innerhalb 1 h weiter umgesetzt werden sollte; Ausbeute: 1 g (80%); IR (CHCl_3): 3000–2840, 2490, 1380, 1340, 1140–1050 cm^{-1} .

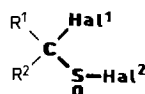
2. aus Alkylhalogeniden

In einer interessanten, aber präparativ kaum nutzbaren Reaktion von UV-angeregtem Schwefeldioxid mit Chlorethan entsteht 1-Chlor-ethansulfinsäure mit 5% Ausbeute².

¹ J. F. King u. S. Skonieczny, Phosphorus Sulfur **25**, 11 (1985).

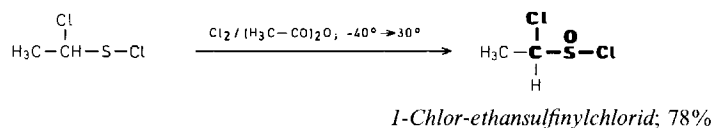
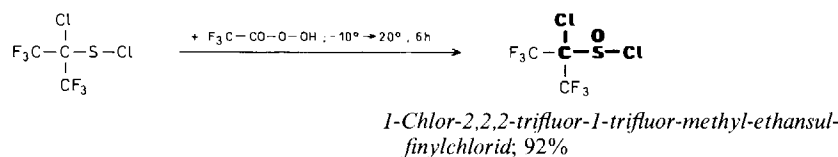
² J. R. Nooi, P. C. van der Hoeven u. W. P. Haslinghuis, Tetrahedron Lett. **1970**, 2531.

β) 1-Halogen-alkansulfinsäure-halogenide

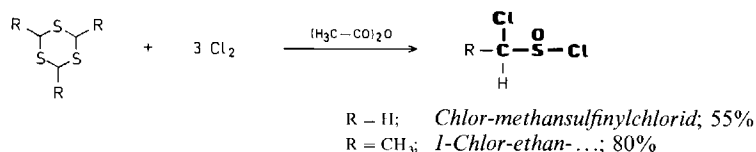


1. durch Oxidation des S-Atoms

Die Oxidation des S-Atoms in 1-Chlor-alkansulfensäure-chloriden kann mit Trifluor-peressigsäure¹ oder mit Chlor in Acetanhydrid² durchgeführt werden:

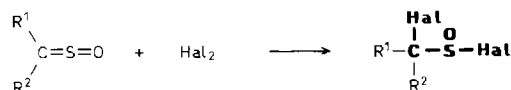


Aus S,S-Acetalen können durch Chlorierung in Acetanhydrid ebenfalls 1-Chlor-alkansulfinylchloride gewonnen werden:



2. durch Addition an eine C,S-Doppelbindung

Bei der Addition von Halogen an die C,S-Doppelbindung von Sulfinen entstehen α-Halogen-sulfinylhalogenide mit guter Ausbeute^{1,3}:

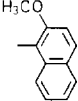


1-Brom-2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethansulfinylbromid ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CF}_3$; $\text{Hal} = \text{Cl}$)^{1,3}: Zu einer Lösung von 3,0 g (15,15 mmol) Bis-[trifluormethyl]-sulfin in 8 ml Dichlormethan tropft man unter Rühren eine Lösung von 2,4 g (15,15 mmol) Brom in 10 ml Dichlormethan. Die Tropfgeschwindigkeit wird so geregelt, daß die Temp. nur langsam ansteigt und die Reaktionslösung sich nach jedem Tropfen weitgehend entfärbt. Man rührt 4 h bei 20° weiter und zieht dann das Lösungsmittel ab. Das gelbliche Produkt wird durch fraktionierendes Kondensieren gereinigt (hellgelbe Flüssigkeit); Ausbeute: 3,6 g (66%).

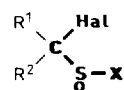
¹ A. Elsässer u. W. Sundermeyer, Chem. Ber. **118**, 4553 (1985).

² L. A. Carpino u. J. R. Williams, J. Org. Chem. **44**, 1177 (1979).

³ M. Schwab u. W. Sundermeyer, Chem. Ber. **119**, 2458 (1986).

R ¹	R ²	Hal ₂	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
H		Cl ₂	<i>Chlor-(2-methoxy-1-naphthyl)-methansulfinylchlorid</i>	100	¹
		Br ₂	<i>Brom-...-sulfinylbromid</i>	66	¹
CH ₃	CH ₃	Cl ₂	<i>1-Chlor-1-methyl-ethansulfinylchlorid</i>	—	²
CF ₃	CF ₃	Cl ₂	<i>1-Chlor-2,2,2-trifluor-1-trifluor-methyl-ethansulfinylchlorid</i>	92	³
		Br ₂	<i>1-Brom-...-sulfinylbromid</i>	66	⁴

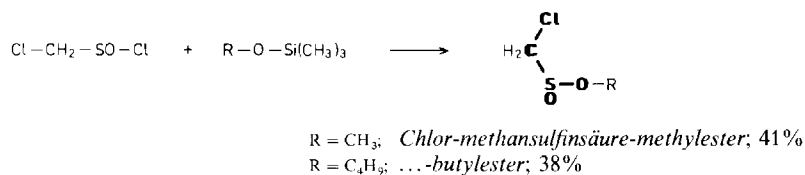
γ) andere 1-Halogen-alkansulfinsäure-Derivate



X = O, S, N

1. aus 1-Halogen-alkansulfinsäure-chloriden

1-Halogen-alkansulfinsäure-ester und -amide sowie 1-Halogen-alkanthiosulfinsäure-S-ester sind aus den entsprechenden 1-Chlor-alkansulfinsäure-chloriden durch Umsetzung mit Alkoholen, Thiolen bzw. Aminen zugänglich (s. Tab. 34, S. 180). Eine Variante stellt die Umsetzung mit Alkoxy-trimethyl-silanen dar⁵:



¹ J. Strating, L. Thijs u. B. Zwanenburg, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **86**, 641 (1967).


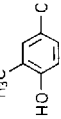
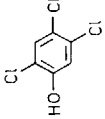
² W. A. Sheppard u. J. Diekmann, J. Am. Chem. Soc. **86**, 1835 (1964).

³ A. Elsaesser u. W. Sundermeyer, Chem. Ber. **118**, 4553 (1985).

⁴ M. Schwab u. W. Sundermeyer, Chem. Ber. **119**, 2458 (1986).

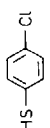
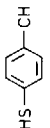
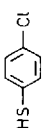

⁵ E. Wenschuh, E. Steyer u. G. Bär, Z. Chem. **19**, 211 (1979).

Tab. 34: 1-Halogen-alkansulfonsäure-ester bzw. -amide sowie 1-Halogen-dekanthiosulfonsäure-S-ester aus 1-Halogen-alkansulfonfylchloriden

$\begin{array}{c} \text{R}^1 - \text{S} - \text{Cl} \\ \text{CH}_2 - \text{Cl} \end{array}$	$\text{R}^2 - \text{X}$	Reaktionsbedingungen			$\text{R}^1 - \text{S} - \text{X} - \text{R}^2$	Ausbeute [%]	Literatur
		Lösungsmittel	[°C]	[h]			
(a) 1-Halogen-alkansulfonsäure-ester $\text{CH}_2 - \text{Cl}$	$\text{H}_3\text{C} - \text{OH}$ $\text{H}_5\text{C}_2 - \text{OH}$ $\text{H}_7\text{C}_3 - \text{OH}$ $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH} - \text{OH}$ $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{OH}$ $\text{H}_{11}\text{C}_6 - \text{OH}$ 	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH} - \text{OH}$	Rückfl.		Chlormethansulfonsäure-methylester ...-ethylester ...-propylester ...-isopropylester ...-(2-methyl-propylester) ...-cyclohexylester ...-(5-isopropyl-2-methyl-cyclohexyl-ester)	36 20 32 36 26 40 36	1 1 1 1 1 1 1
	$\text{H}_3\text{C} - \text{OH}$	$\text{H}_3\text{C} - \text{OH}$		3	1,2,2-Trichlor-ethansulfonsäure-methylester	~100	2
	$\text{H}_5\text{C}_2 - \text{OH}$	$\text{H}_5\text{C}_2 - \text{OH}$		3	...-ethylester	~100	2
	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH} - \text{OH}$	CHCl_3		1	...-isopropylester	97	2
	$\text{Cl}_3\text{C} - \text{CH}_2 - \text{OH}$	$\text{Cl}_3\text{C} - \text{CH}_2 - \text{OH}$		1	...-(2,2,2-trichlor-ethylester)	60	2
$\text{CHCl} - \text{CHCl}_2$		Benzol	10 20		...-(4-chlor-2-methyl-phenylester)	85	2
		Benzol/Toluol	-	-	...-(1,4,5-trichlor-phenylester)	75	2
	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH} - \text{OH}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH} - \text{OH}$	Rückfl.	2,5	1,2,2,2-Tetrachlor-ethansulfonsäure-isopropylester	67	2

¹ E. Wenschuh, E. Steyer u. G. Bär, Z. Chem. 19, 211 (1979).² USP. 3463803 (1966/1969), Chemagro Corp., Erf.: P.C. Aicheneegg, C.A. 71, 90817 (1969).

Tab. 34 (Forts.)

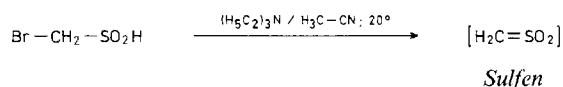
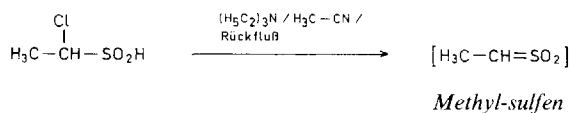
$R^1 - \overset{O}{S} - Cl$ R^1	$R^2 - X$	Reaktionsbedingungen			$R^1 - \overset{O}{S} - X - R^2$	Ausbeute [%]	Literatur
		Lösungsmittel	[°C]	[h]			
b) 1-Halogen-alkanthiosulfinsäure-S-ester $CHCl - CH_2 - Cl$		CCl_4	80	1,5	1,2-Dichlor-ethanthiosulfinsäure-(4-chlor-phenylester)	74	1
	$H_3C - SH$	$CHCl_3$	20	-	1,2,2-Trichlor-ethanthiosulfinsäure-S-methylester	85	1
	$H_3C_2 - SH$		20-60	-	...-S-ethylester	93	1
	$(H_3C)_2CH - SH$		45-50	-	...-S-isopropylester	99	1
			Rückfl.	7	...-S-(4-methyl-phenylester)	91	1
			Rückfl.	7	...-S-(4-chlor-phenylester)	~100	1
$CHCl - CCl_3$	$H_3C_4 - SH$	$CHCl_3$	20-35		1,2,2,2-Tetrachlor-ethanthiosulfinsäure-S-butylester	99	1
c) 1-Halogen-alkansulfinsäure-amide $CH_2 - Cl$	$(H_3C)_2NH$	-	-40 bis -30°	2-3	Chlormethansulfinsäure-diethylamid	41	2
			-40 bis -30	2-3	...-aziridid	38	2

¹ US.P. 3463803 (1966/1969), Chemagro Corp., Erf.: P.C. Aicheneegg, C.A. 71, 90817 (1969).² E. Wenschuh, E. Steyer u. G. Bär, Z. Chem. 19, 211 (1979).

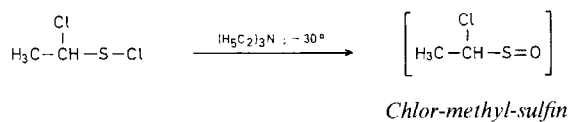
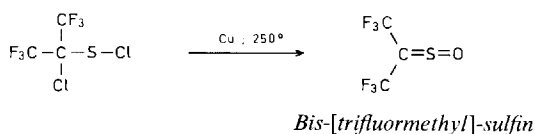
B. Umwandlung

Die Verwendung von α -Halogen-sulfinsäure-Derivaten ist auf wenige Beispiele beschränkt. Die Eliminierung von HX oder X_2 führt zu Sulfenen bzw. Sulfinen:

Sulfene^{1, 2}:



Sulfine³:



Darüberhinaus besitzen einige 1-Chlor-alkansulfinsäure-ester bzw. 1-Chlor-alkanthiosulfinsäure-S-ester mikrobizide Eigenschaften⁴.

1-Chlor-alkansulfinylnchloride treten als Zwischenstufen bei der Umwandlung von Carboxy-Funktionen in Dichlormethyl-Gruppen auf⁵.

¹ J. F. King u. R. P. Beatson, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1970**, 663.

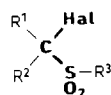
² J. F. King, R. P. Beatson u. J. M. Buchshriber, Can. J. Chem. **55**, 2323 (1977).

³ A. Elsaesser u. W. Sundermeyer, Chem. Ber. **118**, 4553 (1985).

⁴ US.P. 3463803 (1966/1969), Chemagro Corp., Erf.: P. C. Aichenegg, C. A. **71**, 90817 (1969).

⁵ K. Oka u. S. Hara, J. Org. Chem. **43**, 4533 (1978).

e) (1-Halogen-alkyl)-sulfone



A. Herstellung

(1-Halogen-alkyl)-sulfone stellen wichtige Zwischenprodukte, z. B. bei Alken-Synthesen über die Ramberg-Bäcklund-Umlagerung dar. Ihre Herstellungsmethoden sind von Paquette 1977¹ ausführlich und von Schank 1985² in Teilen besprochen worden.

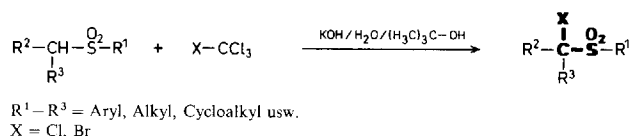
Es sind nur die Halogene Chlor, Brom und Jod berücksichtigt. Die (1-Fluor-alkyl)-sulfone werden im Bd. E10 besprochen.

1. durch Oxidationsreaktionen

1.1.1. α -Halogenierung von Sulfonen

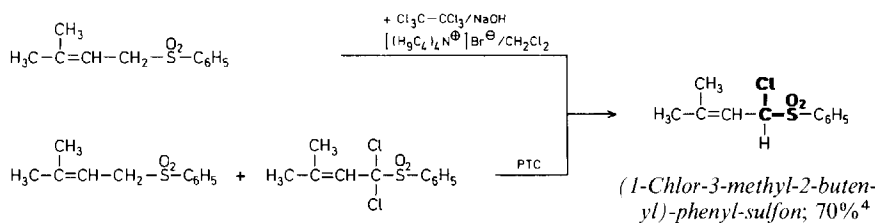
Die α -Halogenierung von Sulfonen ist eine der wichtigsten Methoden zur Herstellung von (1-Halogen-alkyl)-sulfonen. Sowohl die Bildung der α -Sulfonyl-carbanionen als auch deren elektrophile Halogenierung kann durch eine Reihe verschiedener Reagentien erfolgen (s. Tab. 35, S. 184).

Präparativ interessant ist vor allem die folgende Methode, die als Basensystem Kaliumhydroxid/Wasser/tert.-Butanol und als bevorzugtes Halogenierungsmittel Tetrachlor- bzw. Brom-trichlor-methan verwendet³.



Nach dieser über Radikal-Anionen verlaufenden Reaktion, sind eine Vielzahl von (1-Brom-alkyl)- bzw. (1-Chlor-alkyl)-sulfonen mit sehr guten Ausbeuten zugänglich³ (vgl. Tab. 35, S. 184).

Ebenfalls in Richtung auf einfache präparative Durchführbarkeit zielt eine Methode, in der das α -Sulfonyl-Carbanion auf dem Weg der Phasentransfer-Katalyse erzeugt wird. So sind auch Allylsulfone chlorierbar⁴, wobei auch eine im Sinne einer Synproportionierung verlaufende Variante möglich ist⁵; z. B.:



¹ L. A. Paquette, Org. React. **25**, 1 (1977).












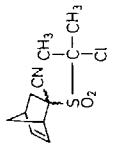
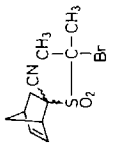
² E 11/2, S. 1204 (1985).

³ C. Y. Meyers, in M. Tisler, Topic in Org. Sulfur Chem., S. 207, University Press, Ljubljana 1978.

⁴ A. Jonczyk u. T. Radwan-Pytlewski, J. Org. Chem. **48**, 910 (1983).

⁵ A. Jonczyk u. T. Radwan-Pytlewski, Chem. Lett. **1983**, 1557.

Tab. 35: α -Halogen-sulfone durch α -Halogenierung von Sulfonen

Ausgangssulfon	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
	1. H ₉ C ₄ -Li 2. 		27	46–47	1
	1. H ₉ C ₄ -Li 2. (H ₂ C ₂) ₃ Al 3. J ₂		80	78–79	2
	1. H ₉ C ₄ -Li 2. Cl ₃ C-SO ₂ -Cl		72	146–150	3
	1. (H ₃ C) ₃ C-Li 2. Br-CN		76	149–151	3
	1. H ₉ C ₄ -Li 2. SO ₂ Cl ₂ 3. d		86	194–196	4
	KOH/CCl ₄ (bzw. Cl ₃ C-CCl ₃)		~100	–	5
	KOH/CBr ₄ (bzw. Br ₃ C-CBr ₃)		~100	–	5

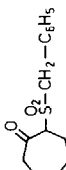
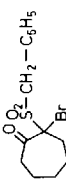
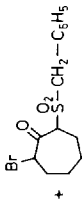
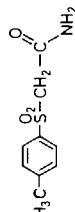
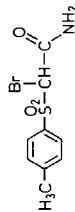
¹ L. A. Paquette u. R. W. Hauser, J. Org. Chem. **36**, 1015 (1971).⁴ L. A. Paquette u. R. W. Hauser, J. Am. Chem. Soc. **91**, 3870 (1969).² T. Imamoto u. H. Koto, Synthesis **1985**, 982.⁵ B. Vacher, A. Samat u. M. Chanon, Tetrahedron Lett. **1985**, 5129.³ G. Y. Corey u. E. Block, J. Org. Chem. **34**, 1233 (1969).

Tab. 35 (1. Forts.)

Ausgangssulfon	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
$\text{H}_3\text{C}_6-\text{S}-\text{CH}_3$	1. $\text{H}_9\text{C}_4-\text{Li}$ 2. $(\text{H}_5\text{C}_2)_3\text{Al}$ 3. J_2	$\text{H}_3\text{C}_6-\text{S}-\text{CH}_2-\text{J}$	89	64	1
$(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	1. $\text{H}_9\text{C}_4-\text{Li}$ 2. $(\text{H}_5\text{C}_2)_3\text{C}-\text{O}-\text{Cl}$; 70	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	95	—	2
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	1. $\text{H}_9\text{C}_4-\text{Li}$ 2. $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CCl}_3$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	—	—	3
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	$\text{NaOH}/\text{DMF}/\text{CCl}_4$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	96	160–163	4
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	SO_2Cl_2	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	71	100,5–101	5
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	N-Br	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Br})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	58	106–106,5	5

¹ T. Imamoto u. H. Koto, Synthesis **1985**, 982.² C. W. Hsiao u. H. Shechter, Tetrahedron Lett. **1982**, 3455.³ FR.P. 2565971 (1984/85), Rhone-Poulenc Sante, Erf.: M. Julia u. D. Uguen; C.A. **105**, 152538 (1985).⁴ R. R. Regis u. Doneyko, Tetrahedron Lett. **1982**, 2539.⁵ K. Ogura, S. Kiuchi, K. Takakashi u. H. Tida, Synthesis **1985**, 524.

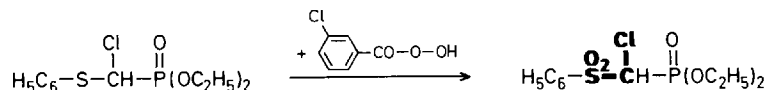
Tab. 35 (2. Forts.)

Ausgangssulfon	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}_2\text{S}-\text{CH}_3$	SO_2Cl_2 $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CBr}_3$	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{Cl})-\text{O}_2\text{S}-\text{CH}_3$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{Br})(\text{O}_2\text{S})-\text{CH}_3$	86 90	103–104 90–91	1 1
	Br_2	 + 		89–90 134–136	2
	$\text{Br}_2/\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$		–	176	3

¹ J. S. Grossert, K. P. Dubey, H. G. Gill, T. S. Cameron u. A. Patrick, Can. J. Chem. **62**, 798 (1984).² S. Toyama, T. Aoyama u. T. Shioiri, Chem. Pharm. Bull. **30**, 3032 (1982).³ J. A. Van Allan, T. H. Regan u. D. P. Maier, J. Chem. Eng. Data **20**, 214 (1975).

1.2. Oxidation von (1-Halogen-alkyl)-sulfanen bzw. -sulfoxiden

Aufgrund der guten Zugänglichkeit von (1-Halogen-alkyl)-sulfanen ist ihre Oxidation eine häufig verwendete Methode zur Herstellung von (1-Halogen-alkyl)-sulfonen. Als universellstes Oxidationsmittel hat sich 3-Chlor-perbenzoesäure bewährt (vgl. a. Tab. 36, S. 188); z. B.:



Chlor-phenylsulfonyl-methanphosphonsäure-diethylester¹: Zu einer Lösung aus 20 g (0,068 mol) Chlor-phenylthio-methanphosphonsäure-diethylester in 100 ml Chloroform wird bei 0° eine Lösung von 36,7 g 80%ige (0,17 mol) 3-Chlor-perbenzoesäure in 350 ml Chloroform getropft. Es wird 1 h bei 0° gerührt und 12 h bei 20° stehen gelassen. Nach Filtration wird das Filtrat mit 10%iger Natriumcarbonat-Lösung (5mal 200 ml), Wasser (100 ml) und ges. Kochsalz-Lösung (150 ml) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgedampft; Ausbeute: 21,8 g (98%); Schmp.: 36–41°.

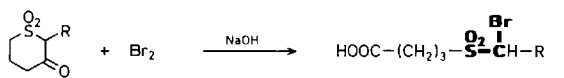
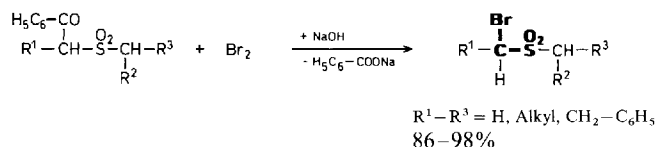
2. durch Aufbau- bzw. Abbaureaktionen

2.1. Alkylierung von Sulfinaten

Durch Alkylierung von Sulfinsäure-Salzen mit geminalen Dihalogenalkanen sind (1-Halogen-alkyl)-sulfone in mittleren Ausbeuten zugänglich. Tab. 37 (S. 190) zeigt die bisher bekannten Beispiele.

2.2. halogenierender Abbau

Die Behandlung von α -Carbonyl-substituierten Sulfonen mit Halogen in alkalischer Lösung führt zu α -Halogenierung mit anschließender Abspaltung der Carbonyl-Funktion^{2–4}.

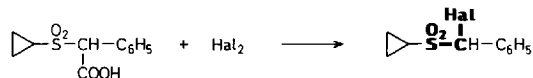


...-butansäure; 82–90%

R = Alkyl; 4-(1-Brom-alkylsulfonyl)-...

R = CH₂-CH=CH₂; 4-(1-Brom-3-butenylsulfonyl)-...

R = CH₂-C₆H₅; 4-(1-Brom-2-phenyl-ethylsulfonyl)-...



Hal = Br; (α -Brom-benzyl)-cyclopropyl-sulfon; 87%

Hal = J; Cyclopropyl-(α -jod-benzyl)-sulfon; 32%

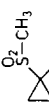
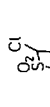
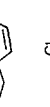



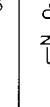

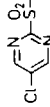


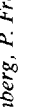



¹ I. Yamamoto, T. Sakai, S. Yamamoto, K. Ohta u. K. Matsuzaki, *Synthesis* **1985**, 676.

² D. Scholz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 98.

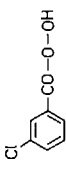
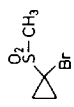
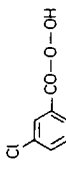
³ D. Scholz, *Chem. Ber.* **114**, 909 (1981).

⁴ F.G. Bordwell, M.D. Wolfinger u. J.B. O'Dwyer, *J. Org. Chem.* **39**, 2516 (1974).

Tab. 36: α -Halogen-sulfone aus α -Halogen-sulfanen bzw. -sulfoxiden durch Oxidation


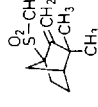


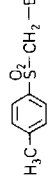
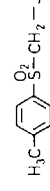

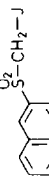
Ausgangsprodukt	Oxidationsmittel (Reaktionsbedingungen)	Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
③ α-Halogen-sulfan                					

Tab. 36 (Forts.)

Ausgangsprodukt	Oxidationsmittel (Reaktionsbedingungen)	Produkt		Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}-\text{S}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{Br} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}-\text{S}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{Br} \end{array}$	Bis-[α -brom-benzyl]-sulfon	—	—	^{1 a}
⑥ α-Halogen-sulfoxid $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{S}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{Br} \end{array}$	$\text{H}_2\text{O}_2/(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{OH}$ V_2O_5^b		1-Brom-1-methylsulfonyl-cyclopropan	—	—	²
$\begin{array}{c} \text{F}_3\text{C} \\ \\ \text{F}_3\text{C}-\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	KHSO ₅	$\begin{array}{c} \text{F}_3\text{C} \\ \\ \text{F}_3\text{C}-\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	2-Allylsulfonyl-2-chlor-hexachlor-propan	31	(Sdp.: 33–34°/ 0,2 Torr/ 27 Pa)	³
$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}-\text{S}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{Br} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{Br} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}-\text{S}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{Br} \end{array}$	Bis-[α -brom-phenyl]-sulfon	92	155–159	^{1 a}

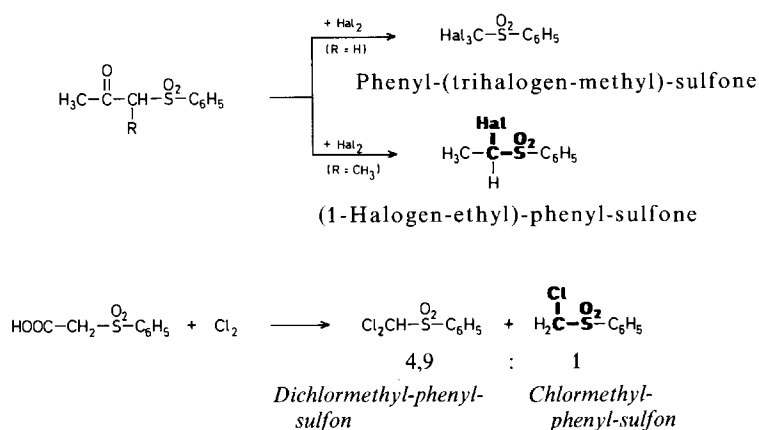
^a s. a. Lit. 4–10 für ähnliche Umsetzungen^b als Indikator¹ L. A. Carpino u. H.-W. Chen, J. Am. Chem. Soc. **101**, 390 (1979).² R. Jorritsma, H. Steinberg u. T. J. De Boer, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **100**, 184 (1981).³ J. Holoch u. W. Sundermeyer, Chem. Ber. **119**, 269 (1986).⁴ G. Tsuchihashi, S. Mitamura u. K. Ogura, Tetrahedron Lett. **1974**, 455.⁵ M. Cingini u. S. Colonna, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1974**, 769.⁶ C. Y. Meyers, L. L. Ho, A. Ohno u. M. Kagami, Tetrahedron Lett. **1973**, 4751.⁷ M. Cingini u. S. Colonna, J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1**, **1972**, 1883.⁸ F. Bohlmann u. G. Haffer, Chem. Ber. **102**, 4017 (1969).⁹ D. L. Tuleen u. V. C. Marcum, J. Org. Chem. **32**, 204 (1967).¹⁰ D. L. Tuleen u. T. B. Stephens, Chem. Ind. (London) **1966**, 1555.

Tab. 37: (1-Halogen-alkyl)-sulfone durch Alkylierung von Natriumsulfid bzw. Natrium-sulfonaten

Edukt	Alkylierungs- mittel	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
Na ₂ SO ₃	CH ₃ I ₂	H ₂ O	J-CH ₂ -S-CH ₂ -J O ²	–	–	1
R-SO ₂ -Na R = C ₃ H ₇ R = C ₆ H ₁₁	CH ₃ I ₂	H ₅ C ₂ -OH/80°	R-S-CH ₂ -J O ²	71 29	67 90	2
	CH ₃ I ₂	H ₅ C ₂ -OH/80°		31	129	2
H ₅ C ₆ -SO ₂ Na	Cl-CH ₂ -Br	Aliquat 336; 85	H ₅ C ₆ -S-CH ₂ -Cl O ²	47	50–52	3
			H ₅ C ₆ -S-CH-CH ₃ O ² Cl	35	52–54	3
	CH ₃ Br ₂	Poly(ethylenglykol) 400; 80		89	87–88	4
	CH ₃ I ₂	[(H ₅ C ₄ N)]Br; 80–85		55	124–125	5
	CH ₃ I ₂	H ₅ C ₃ -OH. 80°		36	139	2

¹ W. H. Lauer u. C. M. J. Langkammer, J. Am. Chem. Soc. **57**, 2361 (1935).⁴ K. Sukata, Bull. Chem. Soc. Jpn. **57**, 613 (1984).² J. L. Cotter, L. J. Andrews u. R. M. Keefer, J. Am. Chem. Soc. **84**, 4692 (1962).⁵ J. K. Crandall u. C. Pradat, J. Org. Chem. **50**, 1327 (1985).³ G. Bram, A. Loupy, M. C. Roux-Schmitt, J. Sansoulet, T. Strzalko u. J. Seyden-Penne, Synthesis **1987**, 56.

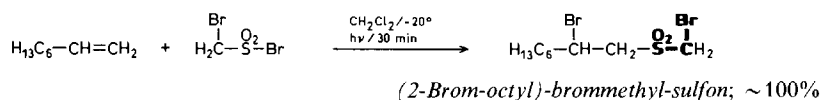
Trägt die α -Position zwei H-Atome, so kann α,α -Dihalogenierung eintreten^{1, 2}; z. B.:



3. aus anderen α -Halogen-sulfonen

3.1. durch Addition von 1-Halogen-alkansulfonylbromiden an C,C-Doppelbindung und -Dreifachbindungen

1-Halogen-alkansulfonylbromide addieren sich bei Bestrahlung über einen radikalischen Kettenmechanismus an Olefine unter Bildung von (2-Brom-1-halogen-alkyl)-sulfonen. Die Reaktion verläuft regioselektiv, nahezu quantitativ und kann auch auf Polyene, Enolacetate, -ether, O-Silyl-enole und Alkine angewendet werden³. Die Produkte sind für die vinyloge Ramberg-Bäcklund-Umlagerung wichtige Vorstufen.



3.2. durch Alkylierung von (1-Halogen-alkyl)-sulfonen

(1-Halogen-alkylsulfonyl)-carbanionen, sowohl durch Basen wie Butyllithium^{4, 5}, Lithium-diisopropylamid⁴ und Ethylmagnesiumbromid⁶, als auch unter Phasentransferbedingungen^{7, 8} erzeugbar, lassen sich mit einer Reihe von Elektrophilen alkylieren. Die durch Umsetzung mit Carbonyl-Verbindungen entstehenden (1-Halogen-2-hydroxy-alkyl)-sulfone können leicht zu Sulfonyl-oxiranen cyclisiert werden:

¹ F.G. Bordwell, M.D. Wolfinger u. J.B. O'Dwyer, J. Org. Chem. **39**, 2516 (1974).

² P. Del Buttero u. S. Maiorana, Gazz. Chim. Ital. **103**, 809 (1973).

³ E. Block, M. Aslam, V. Eswarakrishnan, K.K. Gebreys, J. Hutchinson, R. Iyer, J.-A. Laffitte u. A. Wall, J. Am. Chem. Soc. **108**, 4568 (1986).

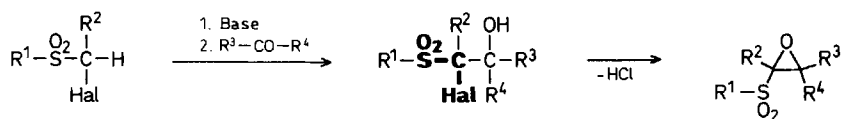
⁴ T. Durst, K.-C. Fin, F. De Reinach-Hirtzbach, J.M. Decesare u. M.D. Ryan, Can. J. Chem. **57**, 258 (1979).

⁵ H. Böhme u. W. Stammberger, Justus Liebigs Ann. Chem. **754**, 56 (1971).

⁶ H. Stetter u. K. Steinbeck, Justus Liebigs Ann. Chem. **766**, 89 (1972).

⁷ A. Jonczyk u. T. Pytlewski, Synthesis **1978**, 883.

⁸ A. Jonczyk, K. Banko u. Makosza, J. Org. Chem. **40**, 266 (1975).



Die Ramberg-Bäcklund-Umlagerung konkurriert beim Vorhandensein eines α' -H-Atoms nicht, wenn dieses im Vergleich zum α -Proton weniger acide ist¹.

4. durch spezielle Herstellungsmethoden

In diesem Handbuch Bd. E11/2, S. 1204 (1985) wurden bereits einige Methoden zur Herstellung von (1-Halogen-alkyl)-sulfonen ausführlich besprochen. An dieser Stelle sollen daher lediglich folgende Methoden erwähnt und durch weitere Literatur ergänzt werden:

[2 + 2]-Cycloadditionen²⁻⁴

Halogen-Addition an C,C-Doppelbindungen⁵⁻⁸

aus (1-Diazo-alkyl)-sulfonen

B. Umwandlungen

(1-Halogen-alkyl)-sulfone finden sowohl als Endsubstanzen als auch als Zwischenprodukte Verwendung.

So existieren Wirkstoffe dieser Substanzklasse mit fungiziden⁹, nematoziden^{10,11}, insektiziden^{10,11}, acariziden¹¹, herbiziden¹², pestiziden¹³, anti-malarischen¹⁴ sowie wachstumskontrollierenden¹⁵ Eigenschaften. Der Einsatz in Farbstoffen¹⁶⁻¹⁸ sowie in Hydrazinen zur Charakterisierung von Carbonyl-Verbindungen^{19,20} runden die Einsatzgebiete ab. Das Synthesepotential von (1-Halogen-alkyl)-sulfonen soll im folgenden kurz dargestellt werden.

¹ A. R. Derzhinskii, V. E. Kalugin u. E. N. Prileshaeva, *Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim.* **1982**, 1375; engl. 1225.

² L. A. Paquette u. R. W. Houser, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 944 (1971).

³ F. G. Bordwell u. T. D. Mecca, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5829 (1972).

⁴ J. F. King, R. P. Beatson u. J. M. Buckshriber, *Can. J. Chem.* **55**, 2323 (1977).

⁵ DE.P. 2949877 (1979/1981), Chevron Research Co., Erf.: P. S. McGee; C. A. **95**, 132498 (1981).

⁶ A. F. Benda u. G. A. Sokolskii, *Zh. Org. Khim.* **22**, 2068 (1986); engl.: 1854.

⁷ A. V. Kalabina, M. A. Vasileva u. T. I. Bychkova, *Zh. Org. Khim.* **15**, 268 (1979); engl. 234.

⁸ Y. Tamura, Y. Haruta, S. M. Bayomi, M. W. Chun, S. Kwon u. M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 784 (1978).

⁹ A. Brojan, K. Zimna, R. Kowalik u. Z. Eckstein, *Bull. Acad. Pol. Sci. Chim.* **17**, 263 (1969).

¹⁰ DE.P. 2117574 (1971/1972), Bayer AG, Erf.: W. Sirrenberg u. B. Homeyer; C. A. **78**, 15795 (1972).

¹¹ DE.P. 2605889 (1976/1977), Bayer AG, Erf.: F. Maurer, H. J. Riebel, R. Schroeder, W. Sirrenberg, I. Hamman, B. Homeyer u. H. Thomas; C. A. **87**, 184679 (1977).

¹² DE.P. 2845996 (1978/1980), Bayer AG, Erf.: E. Kühle, E. Klauke, L. Eue u. R. R. Schmidt; C. A. **93**, 3925 (1980).

¹³ US.P. 4621078 (1985/1986), FMC Corp., Erf.: D. M. Raush; C. A. **106**, 33320 (1986).

¹⁴ W. Peters, H. Piotrowska, B. Serafin u. T. Urbanski, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **27**, 283 (1975).

¹⁵ DE.P. 2845997 (1978/1980), Bayer AG, Erf.: E. Kuchle u. K. Luerssen; C. A. **93**, 39524 (1980).

¹⁶ DE.P. 3023855 (1980/1982), Bayer AG, Erf.: O. Schallner u. K. H. Schuendehütte; C. A. **96**, 144460 (1982).

¹⁷ DE.P. 3139315 (1981/1983), Bayer AG, Erf.: O. Schallner; C. A. **99**, 141534 (1983).

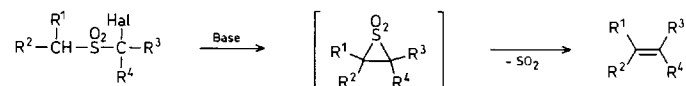
¹⁸ DE.P. 29355681 (1979/1981), Bayer AG, Erf.: O. Schallner u. K. H. Schuendehütte; C. A. **95**, 44720 (1981).

¹⁹ Z. Eckstein u. E. Polubiec, *Rocz. Chem.* **43**, 1907 (1969).

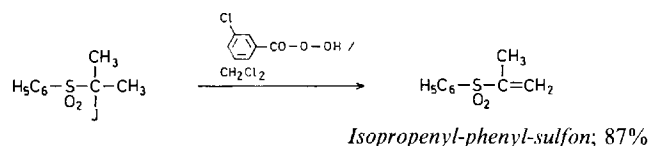
²⁰ B. Krassowska, B. Krawczynska u. Z. Eckstein, *Rocz. Chem.* **47**, 1725 (1973).

1. Eliminierungen

Die intramolekulare 1,3-Eliminierung von Halogenwasserstoff zum Thiiran-1,1-dioxid und dessen Schwefeldioxid-Extrusion zum Alken, nach den Entdeckern als Ramberg-Bäcklund-Umlagerung bezeichnet, stellt wohl die wichtigste Verwendung von (1-Halogen-alkyl)-sulfonen dar. Zur umfassenden Information sei auf eine ausgezeichnete Übersicht¹ verwiesen.

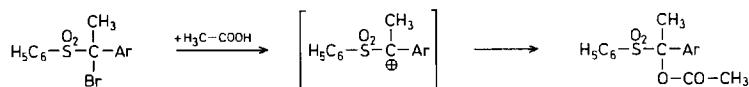


Ist kein α' -H-Atom vorhanden, kann α,β -Eliminierung erfolgen. Die oxidative Eliminierung von (1-Jod-alkyl)-sulfonen verdeutlicht dies².



2. Substitutionen

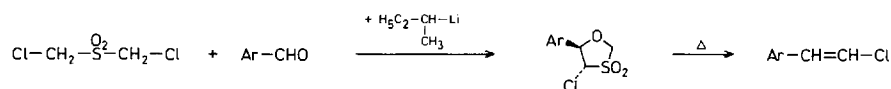
Die Sulfonyl-Gruppe wirkt sich stark geschwindigkeitsverlangsamend auf die Solvolyse von (1-Halogen-alkyl)-sulfonen aus. Nichtsdestoweniger scheint die Existenz von α -Sulfonyl-carbokationen gesichert^{3,4}. Präparativ hat diese Reaktion jedoch kaum Bedeutung.



Der Ersatz des Halogen-Atoms durch ein H-Atom kann durch weiche Nucleophile⁵ oder Triphenylphosphan⁶ eingeleitet werden.

3. spezielle Umwandlungen

Bis-[chlormethyl]-sulfon reagiert mit Carbonyl-Gruppen in einer allgemeinen Reaktion zu 1-Chlor-1-alkenen⁷:



¹ L. A. Paquette, Org. React. **25**, 1 (1977).

² H. J. Reich u. S. L. Peake, J. Am. Chem. Soc. **100**, 4888 (1978).

³ X. Creary, M. G. Mehrsheikh-Mohammadi u. M. D. Eggers, J. Am. Chem. Soc. **109**, 2435 (1987).

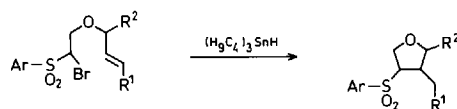
⁴ C. Y. Meyers u. D. H. Hua, Phosphorus Sulfur **1979**, 197.

⁵ J. S. Grossert, P. K. Dubey u. T. Elwood, Can. J. Chem. **63**, 1263 (1985).

⁶ B. B. Jarvis, R. L. Harper u. W. P. Tong, J. Org. Chem. **40**, 3778 (1975).

⁷ E. Nagashima, K. Suzuki, M. Tshikawa u. M. Sekiya, Heterocycles **23**, 1873 (1985).

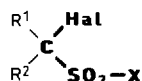
α -Sulfonyl-Radikale lassen sich aus (1-Brom-alkyl)-sulfonen leicht erzeugen und addieren z. B. intramolekular an C,C-Doppelbindungen¹:



α -Halogen- α -sulfonyl-carbanionen können aktivierte Arene alkylieren^{2, 3}:



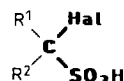
f) 1-Halogen-alkansulfonsäuren und deren Derivate



1-Halogen-alkansulfonsäuren sowie deren Halogenide sind auf Grund ihrer recht guten Zugänglichkeit und ihrer Bifunktionalität wertvolle Synthesebausteine. Darüberhinaus finden sich in den verschiedensten Wirkstoff-Bereichen Vertreter dieser Substanzklasse.

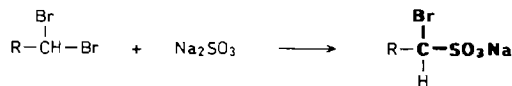
A. Herstellung

α) 1-Halogen-alkansulfonsäuren



1. durch Knüpfung der C,S-Bindung

Die Natrium-Salze der *Brom-methan-* und *1-Brom-ethansulfonsäure* sind durch Reaktion der entsprechenden 1,1-Dibrom-alkane mit Natriumsulfit zugänglich. Diese Methode scheint nicht auf verzweigte 1,1-Dibrom-alkane beschränkt zu sein⁴⁻⁸.



¹ Y. Ueno, R. K. Khare u. M. Okawara, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **1983**, 2637.

² M. Makosza, W. Danikiewicz u. K. Wojciechowski, Justus Liebigs Ann. Chem. **1987**, 711.

³ M. Makosza, T. Glinka, S. Ostrowski u. A. Rykowski, Chem. Lett. **1987**, 61.

⁴ J. C. Sheehan, U. Zoller u. D. Ben-Ishai, J. Org. Chem. **39**, 1817 (1974).

⁵ R. B. Petigara u. H. L. Yale, J. Heterocycl. Chem. **11**, 331 (1974).

⁶ W. E. Truce, D. J. Abraham u. P. Son, J. Org. Chem. **32**, 990 (1967).

⁷ L. A. Carpino u. R. H. Rynbrandt, J. Am. Chem. Soc. **88**, 5682 (1966).

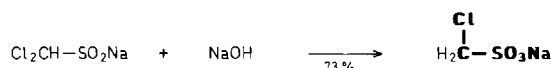
⁸ L. A. Carpino, L. V. McAdams, R. H. Rynbrandt u. J. W. Spiewak, J. Am. Chem. Soc. **93**, 476 (1971).

Natrium-brom-methansulfonat (R = H)¹: Eine Mischung aus 372,0 g (2,07 mol) Dibrommethan, 261,0 g (2,07 mol) Natriumsulfit und 750 ml Wasser wird 80 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 600 ml Wasser abdestilliert und die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert; Ausbeute: 380,0 g (25%); Schmp.: 277–281°.

Analog wird *Natrium-1-brom-ethansulfonat* (R = CH₃) erhalten^{2, 3}.

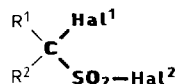
2. durch Oxidation des S-Atoms

Eine interessante Reaktion zur Herstellung von *Natrium-chlor-methansulfonat* stellt die Umsetzung des Natrium-Salzes der Dichlormethan-sulfonsäure mit Alkalimetallhydroxiden dar⁴:



Diese Reaktion verläuft über das 2-Chlor-sulfoxid als reaktive Zwischenstufe.

β) 1-Halogen-alkansulfonsäure-halogenide

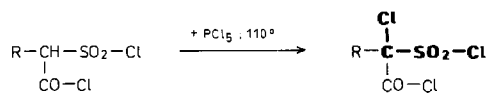
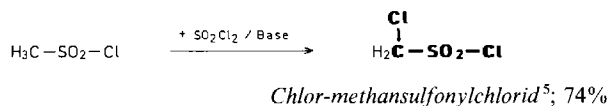


A. Herstellung

1. durch Knüpfung der C, Hal-Bindung

Die Einführung eines Halogen-Atoms in α-Stellung von Alkansulfonsäure-Derivaten unter Bildung von 1-Halogen-alkansulfonsäure-halogeniden kann durch α-Halogenierung, Substitution oder Addition erreicht werden. Keine dieser Methoden ist jedoch breit angewendet worden.

α-Halogenierung:



R = H; 2-Chlor-2-chlorsulfonyl-acetylchlorid⁶; 60%
 R = CH₃; ...-propansäure-chlorid⁶; 92%
 R = C₂H₅; ...-butansäure-chlorid⁶; 88%
 R = C₄H₉; ...-pentansäure-chlorid⁶; 90%

¹ R. B. Petigara u. H. L. Yale, J. Heterocycl. Chem. **11**, 331 (1974).

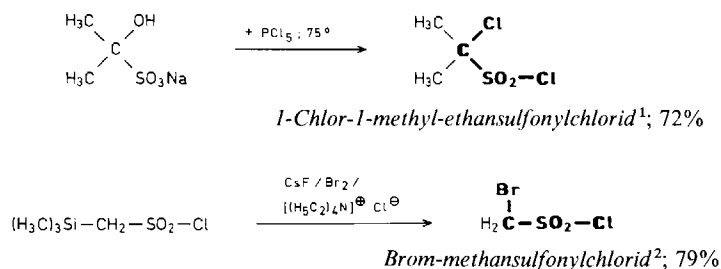
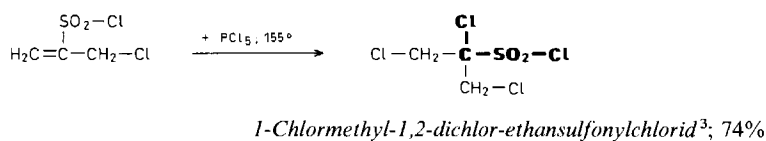
² L. A. Carpino u. R. H. Rynbrandt, J. Am. Chem. Soc. **88**, 5682 (1966).

³ L. A. Carpino, L. V. McAdams, R. H. Rynbrandt u. J. W. Spiewak, J. Am. Chem. Soc. **93**, 476 (1971).

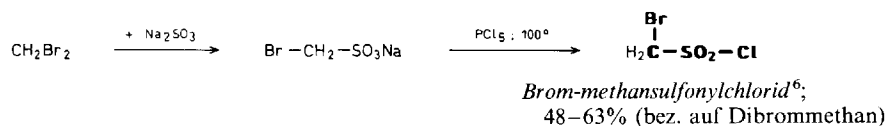
⁴ J. Silhanek u. M. Zbirovsky, Coll. Czech. Chem. Commun. **42**, 524 (1977).

⁵ RA.P. 238 540 (1966/1967), Chem. Protection War Acad., Erf.: G. A. Sokolskii, L. I. Ragulin, G. P. Ovsyannikov u. Y. H. Shalaginov; C. A. **71**, 49272 (1969).

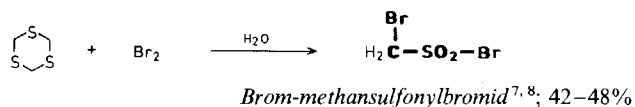
⁶ A. Le Berre, A. Etienne, J. Coquelin u. C. Jacquot, Bull. Soc. Chim. Fr. **1973**, 210.

Substitution:**Addition:****2. aus 1-Halogen-alkansulfonsäure-Salzen**

1-Halogen-alkansulfonsäure-Salze (s. S. 194) lassen sich mit Phosphor(V)-chlorid in 1-Halogen-alkansulfonylchloride überführen. Die Reaktion ist als „Eintopf“-Variante durchführbar⁴⁻⁶:

**3. unter Oxidation des S-Atoms**

Die wäßr. Halogenierung von 1,3,5-Trithianen ist eine der einfachsten Methoden zur Herstellung von 1-Halogen-alkansulfonylhalogeniden.



¹ RA.P. 186455 (1966/1967), CNRS, Erf.: V.S. Abramov u. M.G. Gubaidullin; C.A. **66**, 75675 (1967).

² E. Block u. M. Aslam, Tetrahedron Lett. **1982**, 4203.

³ DE.P. 1152406 (1961/1963), Böhme Fettchemie GmbH, Erf.: J. H. Helberger u. G. Müller; C.A. **60**, 2771 (1964).

⁴ J. C. Sheehan, U. Zoller u. D. Ben-Ishai, J. Org. Chem. **39**, 1817 (1974).

⁵ L. A. Carpino u. R. H. Rynbrandt, J. Am. Chem. Soc. **88**, 5682 (1966).

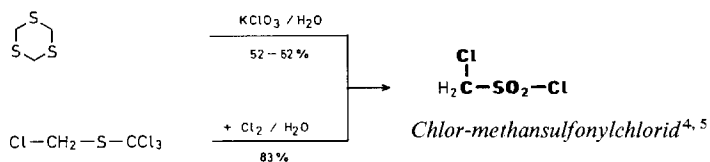
⁶ L. A. Carpino, L. V. McAdams, R. H. Rynbrandt u. J. W. Spiewak, J. Am. Chem. Soc. **93**, 476 (1971).

⁷ J. C. Jeffrey u. L. A. Paquette, Org. Synth. **65**, 90 (1987).

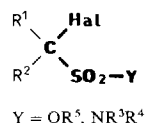
⁸ E. Block, M. Aslam, V. Eswarakrishnan, K. Gebreyes, J. Hutchinson, R. Iyer, J.-A. Laffitte u. A. Wall, J. Am. Chem. Soc. **108**, 4568 (1986).

Die Chlorierung mit elementarem Chlor verläuft über Chlormethyl-methyl-tetrachlor-sulfuran(VI)¹⁻³, die auch selbst als Einsatzmaterialien dienen können⁴.

Wenn man von 1,3,5-Trithianen ausgehen möchte, bietet sich als Chlorierungsreagenz Kalium- bzw. Natriumchlorat an^{5,6}:



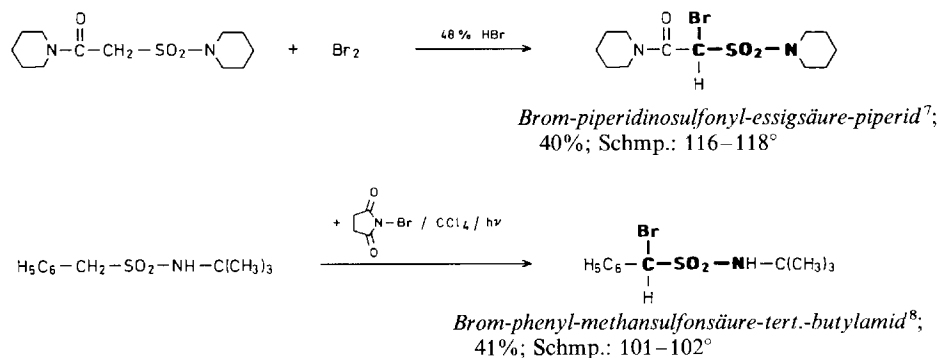
γ) andere 1-Halogen-alkansulfonsäure-Derivate



A. Herstellung

1. durch Bildung der C,Hal-Bindung

Die α -Halogenierung von Sulfonamiden ist vereinzelt zur Herstellung von 1-Brom-alkansulfonamiden herangezogen worden. Ist die α -Position nicht ausreichend aktiviert, so sind radikalische Bedingungen erforderlich.



Die Addition von Brom an 1-Alkansulfonsäure-Derivate liefert die entsprechenden 1,2-Dibrom-alkansulfonsäure-Verbindungen in guten Ausbeuten. Überraschend ist, daß der 1-Alkansulfonsäure-phenylester radikalische Bedingungen erfordert⁹.

¹ J. S. Grossert u. R. F. Langler, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1973**, 49.

² J. S. Grossert, W. R. Hardstaff u. R. F. Langler, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1973**, 50.

³ J. S. Grossert u. R. F. Langler, Can. J. Chem. **55**, 407 (1977).

⁴ C. F. Bennett, D. W. Goheen u. W. S. McGregor, J. Org. Chem. **28**, 2485 (1963).

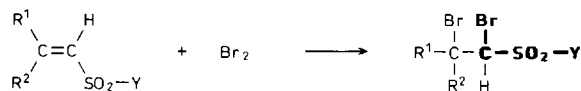
⁵ Z. El-Hewehi, J. Prakt. Chem. [4], **23**, 38 (1964).

⁶ DOS 1200809 (1963/1965), VEB Farbenfabrik Wolfen, Erf.: Z. El-Hewehi; C. A. **63**, 14887 (1965).



⁷ US.P. 3919213 (1974/1975), Dow Chemical Co., Erf.: C. T. Goralski; C. A. **84**, 43361 (1976).

⁸ J. C. Sheehan, U. Zoller u. D. Ben-Ishai, J. Org. Chem. **39**, 1817 (1974).

⁹ G. Aumaitre, J. Chanet-Ray, J. Durand, R. Vessiere u. G. Lonchambon, Synthesis **1983**, 818.

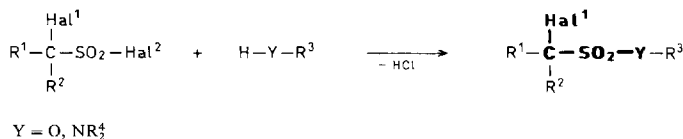


Tab. 38: 1,2-Dibrom-alkansulfonsäure-ester und -amide aus 1-Alkensulfonsäure-estern bzw. -amiden mit Brom

R ¹ -CH=CH-SO ₂ -X		Reaktionsbedingungen				Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
R ¹	X	Reagenz	Lösungsmittel	[°C]	[h]				
H	OC ₆ H ₅	Br ₂ /AIBN	CCl ₄	70	4	1,2-Dibrom-ethansulfonsäure-phenylester	95	75–76	¹
	NH-C ₂ H ₅	Br ₂	CCl ₄	20	48	...-ethylamid	66	(Ocl)	¹
	N(C ₂ H ₅) ₂	Br ₂	CCl ₄	20	48	...-diethylamid	95	(Oel)	¹
		Br ₂	CCl ₄	20	48	...-piperidid	83	(Oel)	¹
		Br ₂	CCl ₄	20	48	...-morpholid	86	66–67	¹
C ₆ H ₅	N(CH ₃) ₂	Br ₂	CCl ₄	70	2,5	1,2-Dibrom-2-phenyl-ethan-sulfonsäure-dimethylamid	–	–	²

2. aus 1-Halogen-alkansulfonsäure-halogeniden

1-Halogen-alkansulfonsäure-halogenide eignen sich hervorragend als Synthesebaustein für 1-Halogen-alkansulfonsäure-amide und -ester. Besonders die Ester sind wegen ihrer potentiellen antimikrobiellen Eigenschaften in großer Vielfalt so hergestellt worden:



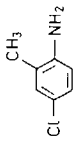
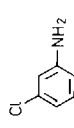
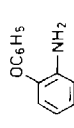
1-Brom-alkansulfonsäure-amide; allgemeine Arbeitsvorschrift³: Zu einer Lösung aus 26 g (0,25 mol) Triethylamin und 0,25 mol Amin in 400 ml Dichlormethan wird bei 1–4° eine Lösung aus 50 g (0,26 mol) Brommethansulfonylbromid in 50 ml Dichlormethan getropft. Es wird 19 h bei 25° weitergerührt, die Reaktionslösung mit 300 ml Wasser verdünnt und die organ. Phase abgetrennt. Nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. verbleibt rotes Produkt, das ggf. umkristallisiert wird.

¹ G. Aumaitre, J. Chanet-Ray, J. Durand, R. Vessiere u. G. Lonchambon, *Synthesis* **1983**, 818.

² FR.P. 2 576 021 (1985/1986), CNRS, Erf.: J. Jaques, D. Varech, M.-J. Brienne u. P. Gayral; C.A. **107**, 134187 (1987).

³ C. T. Goralski u. T. C. Klingler, *J. Chem. Eng. Data* **21**, 237 (1976).

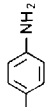
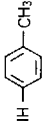
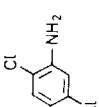
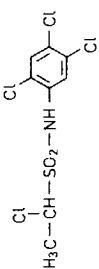
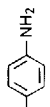
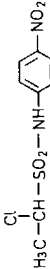
Tab. 39: 1-Halogen-alkansulfonsäure-ester bzw. -amide aus 1-Halogen-alkansulfonylhalogeniden mit Alkoholen bzw. Aminen

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \\ \text{R}^1-\text{CH}-\text{SO}_2-\text{Y} \end{array}$	Amin bzw. Alkohol	Reaktionsbedingungen		$\begin{array}{c} \text{X} \\ \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{SO}_2-\text{Z} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
		Lösungsmittel	[°C]				
$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{Cl}$	$\text{H}_3\text{C}_3-\text{OH}$	Ether/ $(\text{H}_5\text{C}_2)_3\text{N}$	0	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{OC}_2\text{H}_5$	22	[Sdp.: 59–60°/ 0,5 Torr (67 Pa)]	1
	$\text{F}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$	Ether/ $(\text{H}_5\text{C}_2)_3\text{N}$	0	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{F}$	51	[Sdp.: 79–81°/ 0,1 Torr (13,3 Pa)]	1
	$\text{Cl}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$	Ether/ $(\text{H}_5\text{C}_2)_3\text{N}$	0	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{Cl}$	51	[Sdp.: 87–88°/ 0,1 Torr (13,3 Pa)]	1
		Wasser/1,2-Dichlorpropan ^a	20	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	86	–	2
		–	25	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	85	–	2
	$\text{Cl}_5\text{C}_6-\text{NH}_2$	Schmelze	200	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_6\text{Cl}_5$	66	183	3
		Wasser/1,2-Dichlorpropan ^a	20	$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}_6\text{H}_5$	98	–	2

^a Zusatz von Benzyl-dimethyl-dodecyl-ammoniumchlorid als Phasentransfer-Katalysator

¹ Y. F. Shealy, C. A. Krauth, R. F. Struck u. J. A. Montgomery, J. Med. Chem. **26**, 2 DE.P. 2941 593 (1979/1981), Bayer AG, Erf.: A. Staffe; C. A. **95**, 42658 (1981).
³ Z. El-Hewehi u. M. A. E. Kira, J. Prakt. Chem. [4], **34**, 218 (1966).

Tab. 39 (Forts.)

X R ¹ -CH-SO ₂ -Y	Amin bzw. Alkohol	Reaktionsbedingungen		X R ¹ -C-SO ₂ -Z H	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
		Lösungsmittel	[°C]				
Cl-CH ₂ -SO ₂ -Br Br-CH ₂ -SO ₂ -Cl	(H ₃ C) ₂ CH-NH ₂	CH ₂ Cl ₂ /(H ₂ C ₂) ₃ N	25	Cl-CH ₂ -SO ₂ -NH-CH(CH ₃) ₂	—	—	1
	Cl-(CH ₂) ₂ -OH	H ₃ C-COOC ₂ H ₅ / (H ₂ C ₂) ₃ N	0	Br-CH ₂ -SO ₂ -O-(CH ₂) ₂ -Cl	41	[Sdp.: 105–106°/ 0,1 Torr (13,3 Pa)]	2
	NH ₃		25	Br-CH ₂ -SO ₂ -NH ₂	72	120–121,5	3
	H ₃ C ₆ -NH ₂	CH ₂ Cl ₂ /(H ₂ C ₂) ₃ N	25	Br-CH ₂ -SO ₂ -NH-C ₆ H ₅	53	73–75	3
	(H ₃ C) ₂ NH		25	Br-CH ₂ -SO ₂ -N(CH ₃) ₂	74	95–96	3
J-CH ₂ -SO ₂ -Cl	Cl-(CH ₂) ₂ -OH	H ₃ C-COOC ₂ H ₅ / (H ₂ C ₂) ₃ N	0	J-CH ₂ -SO ₂ -O-(CH ₂) ₂ -Cl	14	51–52	2
	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -OH	THF	–5	J-CH ₂ -SO ₂ -NH-(CH ₂) ₂ -OH	50	64–66	4
Cl H ₃ C-CH-SO ₂ -Cl	H ₃ C ₆ -NH ₂		—	Cl-CH-SO ₂ -NH-C ₆ H ₅	45–50	123	5,6
		Pyridin			58	80–81	5
			100		4	137	7
			—		16	111–112	5

^a Zusatz von Benzyl-dimethyl-dodecyl-ammoniumchlorid als Phasentransfer-Katalysator

¹ US.P. 4 295 874 (1980/1981), Chevron Research, Erf.: L. H. Edwards; C. A. 96, ⁵ A. G. Kostova, L. N. Sorokina u. R. T. Khaustova, Zh. Org. Khim. 5, 521 (1969); engl.: 508.

² Y. F. Shealy, C. A. Krauth, R. F. Struck u. J. A. Montgonery, J. Med. Chem. 26, ⁶ A. G. Kostova, L. S. Maslova u. I. V. Ol'ger, Zh. Org. Khim. 3, 666 (1967); engl.: 637.

³ C. T. Goraliski u. T. C. Klingler, J. Chem. Eng. Data 21, 237 (1976).

⁴ FR.P. 2 130 221 (1972/1973), Eprova AG, Erf.: H. Sutter, H. Zulten u. H. R. Müller; C. A. 78, 140 405 (1973).

⁷ Z. El-Hewehi u. M. A. E. Kira, J. Prakt. Chem. [4] 34, 218 (1966).

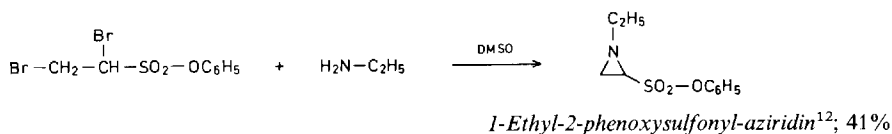
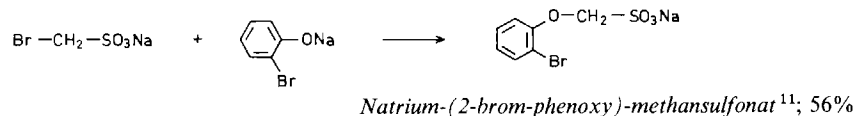
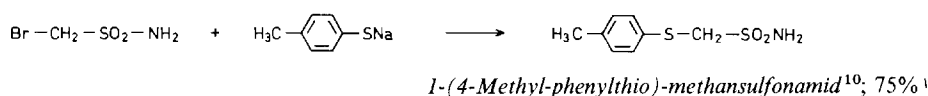
B. Umwandlung

Reaktive 1-Halogen-alkansulfonsäure-Derivate sind geeignete Zwischenprodukte für Wirkstoffsynthesen z. B. zu Insektiziden¹ oder Antihelminthika² bzw. Textilausrüstungen gegen Schädlingsbefall³⁻⁵. Einige 1-Halogen-alkansulfonsäure-amide oder -ester stellen selbst Bakterizide⁶, Fungizide und Algerizide⁷, Röntgen-Kontrastmittel⁸ oder Antineoplastika⁹ dar.

Umwandlung, die auf die besondere Funktion zurückgehen, beinhalten die Substitution oder Eliminierung des Halogen-Atoms. Einige repräsentative Beispiele sollen im folgenden illustriert werden.

1. unter Substitution des Halogen-Atoms

Die Substitution des Halogen-Atoms in 1-Halogen-alkansulfonsäuren, deren Amide oder Ester kann mit Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoff-Nukleophilen erfolgen:



Falls noch α -H-Atome vorhanden sind, ist ihre CH-Acidität zur nukleophilen Addition an Aldehyde nutzbar. Die entstehende Zwischenstufe bildet analog der Darzens-Glycidester-Synthese ein Oxiran aus; z. B.:

¹ RA.P. 238 540 (1966/1967), Chem. Protection War Acad., Erf.: G. A. Sokolskii, L. I. Ragulin, G. P. Ovsyannikov u. Y. H. Shalaginov; C. A. **71**, 49 272 (1969).

² FR.P. 2576021 (1985/1986), CNRS, Erf.: J. Jaques, D. Varech, M.-J. Brienne u. P. Gayral; C. A. **107**, 134187 (1987).

³ DE.P. 1 152 406 (1961/1963), Böhme Fettchemie GmbH, Erf.: J. H. Helberger u. G. Müller; C. A. **60**, 2771 (1964).

⁴ Z. El-Hewehi u. M. A. E. Kira, J. Prakt. Chem. [4], **34**, 218 (1966).

⁵ DE.P. 2941 593 (1979/1981), Bayer AG, Erf.: A. Staffe; C. A. **95**, 42658 (1981).

⁶ US.P. 3919213 (1974/1975), Dow Chemical Co., Erf.: C. T. Goralski; C. A. **84**, 43361 (1976).

⁷ US.P. 4295874 (1980/1981), Chevron Research, Erf.: L. H. Edwards; C. A. **96**, 47561 (1982).

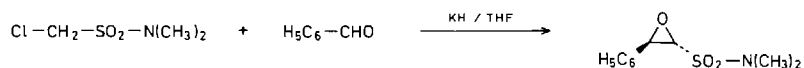
⁸ FR.P. 2130221 (1972/1973), Eprova AG, Erf.: H. Sutter, H. Zutton u. H. R. Müller; C. A. **78**, 140405 (1973).

⁹ Y. F. Shealy, C. A. Krauth, R. F. Struck u. J. A. Montgomery, J. Med. Chem. **26**, 1168 (1983).

¹⁰ C. T. Goralski u. T. C. Klingler, J. Chem. Eng. Data **21**, 237 (1976).

¹¹ R. B. Petigara u. H. L. Yale, J. Heterocycl. Chem. **11**, 331 (1974).

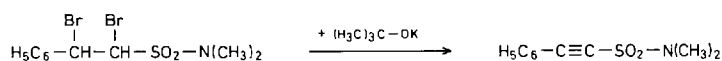
¹² G. Aumaitre, J. Chanet-Ray, J. Durand, R. Vessiere u. G. Lonchambon, Synthesis **1983**, 818.



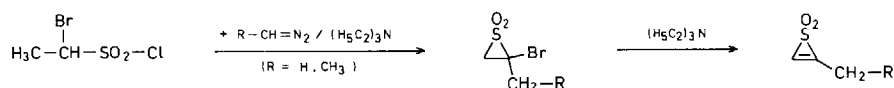
trans-3-Dimethylaminosulfonyl-2-phenyl-oxiran¹; 76%

2. Eliminierungen

Bei Existenz eines β -H-Atoms kann Halogenwasserstoff mit Hilfe einer Base abgespalten werden. Zu Ethinsulfonsäure-Derivaten gelangt man, wenn von 1,2-Dihalogen-alkansulfonsäure-amiden ausgegangen wird:

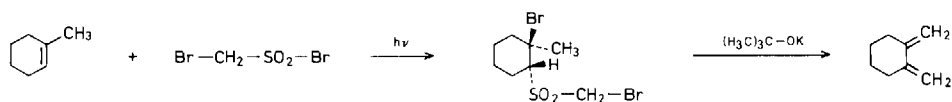


*2-Phenyl-ethinsulfonsäure-dimethylamid*²; 89%



z. B. R = H; *2-Methyl-thiiran-1,1-dioxid*^{3,4}; 50%

Konjugierte 1,3-Diene sind aus Alkenen mit Hilfe von Brom-methansulfonylbromid herstellbar. Diese allgemein anwendbare Methode sei am Beispiel der Herstellung von *1,2-Bis-[methylen]-cyclohexan* (65%) verdeutlicht⁵:



¹ M.-J. Brienne, D. Varech, M. Leclercq, J. Jaques, N. Rademhino, M.-C. Desalles, G. Mahuzier, C. Gueyouche, C. Boreis, P. Loiseau u. P. Gayral, J. Med. Chem. **30**, 2239 (1987).

² FR.P. 2576021 (1985/1986), CNRS, Erf.: J. Jaques, D. Varech, M.-J. Brienne u. P. Gayral; C.A. **107**, 134187 (1987).

³ L. A. Carpino, L. V. McAdams, R. H. Rynbrandt u. J. W. Spiewak, J. Am. Chem. Soc. **93**, 476 (1971).

⁴ L. A. Carpino u. R. H. Rynbrandt, J. Am. Chem. Soc. **88**, 5682 (1966).

⁵ E. Block u. M. Aslam, Org. Synth. **65**, 90 (1987).

Hal/N-Acetale

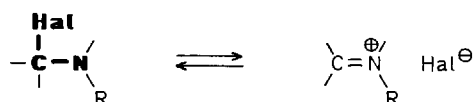


bearbeitet von

DR. ANDREAS KREBS

Bayer AG, Leverkusen

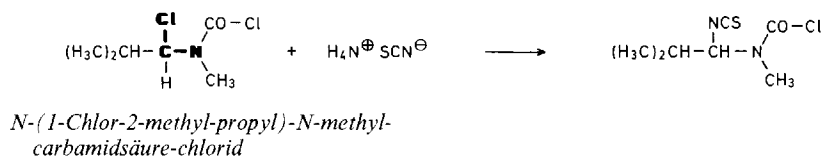
Orthocarbonyl-Derivate mit einem Chlor(Brom, Jod)- und einem Stickstoff-Liganden (Hal/N-Acetale) können sowohl als N-(1-Halogen-alkyl)-Stickstoff-Verbindungen oder als Alkyliden-ammonium-halogenide vorliegen:



Der Substituent R hat einen entscheidenden Einfluß auf die Lage des Gleichgewichts: Während N-(1-Halogen-alkyl)-amine überwiegend in der ionischen Form vorliegen, sind N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amide und -carbamidsäure-Derivate in der Regel kovalente Verbindungen. Ausnahmen werden bei den jeweiligen Abschnitten vorgestellt. Bereits kleine Veränderungen im Rest R haben Einfluß auf die Lage des Gleichgewichts: *Chlormethyl-dimethyl-amin* wird im allgemeinen als *Alkyliden-ammonium-chlorid* (I) formuliert, während *Bis-[chlormethyl]-methyl-amin* (II) eine kovalente Verbindung ist¹.



Die ausgeprägte Reaktivität der Hal/N-Acetale gegenüber Nucleophilen hat Konsequenzen für ihre Herstellung: Im allgemeinen verwendet man aprotische Lösungsmittel unter Ausschluß von Feuchtigkeit, auch wenn Fälle bekannt sind [insbesondere bei Mesomerie-stabilisierten Alkyliden-ammonium-Salzen und lipophilen N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amiden und -carbamidsäure-Derivaten], bei denen Wasser bei der Herstellung, Aufarbeitung oder weiteren Umsetzung zugegen sein kann. Auf diese Ausnahmen wird an entsprechender Stelle gesondert hingewiesen. Ein Beispiel mag die hohe Reaktivität verdeutlichen: Chlorcarbonyl-(1-chlor-alkyl)-amine [N-(1-Chlor-alkyl)-carbamidsäure-chloride] reagieren mit Nucleophilen manchmal selektiv an der N-(1-Chlor-alkyl)-Gruppe; z. B.²:



¹ E. Fluck u. P. Meiser, Chem.-Ztg. **21**, 922 (1971); Chem. Ber. **106**, 69 (1973).

² J. P. Chupp, J. Heterocycl. Chem. **8**, 677 (1971).

Neben der hohen Reaktivität ist bei manchen Hal/N-Acetalen – insbesondere bei solchen, die Halogenwasserstoff abspalten können – die Instabilität zu beachten. Beide Eigenschaften sind dafür verantwortlich, daß die Verbindungen häufig nur in Lösung erzeugt oder als Rohprodukt nicht näher charakterisiert, sondern sofort weiter umgesetzt werden. Dennoch sind viele Reaktionen, bevorzugt im sauren bis schwach basischem Medium, an der Peripherie der Hal/N-Acetale unter Erhalt der N-(1-Halogen-alkyl)-Funktion möglich. Trotz der unterschiedlichen Strukturen der im folgenden besprochenen Hal/N-Acetale finden sich viele Parallelen in den Herstellungsmethoden, so daß es sich lohnen kann, bei wenig bearbeiteten Stoffklassen auch die Methoden für ähnliche Strukturen in die Syntheseplanung mit einzubeziehen.

Von den Reaktionen^{1,2} der Hal/N-Acetale haben die Umsetzungen mit Nucleophilen³ die größte Bedeutung erlangt. Handelt es sich um Heteroatom-Nucleophile, so entstehen neue Orthocarbonyl-Verbindungen (Acetale), die gegebenenfalls, wie z. B. bei der Hydrolyse, in Carbonyl-Verbindungen und Amine weiter zerfallen können. Kohlenstoff-Nucleophile, wie Arene⁴, Alkene⁵, organometallische Verbindungen⁶, methylenaktive Verbindungen und Cyanid, werden zu Aminen aminoalkyliert⁷. In Gegenwart von Lewis-Säuren vermag N-Chlormethyl-phthalimid sogar Nitrobenzol anzugreifen⁷!

Amine entstehen ebenfalls bei der Reduktion, die mit komplexen Hydriden^{8–10}, Grignard-Reagentien¹, Ameisensäure² und durch katalytische Hydrierung¹¹ erfolgen kann, sowie bei der Insertion von Diazomethan^{12,13}. Bei der Umsetzung mit Metallen⁶, Organometallen^{12,13} oder bei der Elektrolyse¹⁴ erfolgt reduktive Dimerisierung. Bei der Diels-Alder-Reaktion mit 1,3-Dienen werden 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridinium-Salze erhalten¹⁵. Cycloadditionen mit 1,3-Dipolen oder Enaminen sind ebenfalls möglich¹⁶. Oxidationsreaktionen haben keine praktische Bedeutung erlangt.

Bei der Eliminierung durch Basen¹⁷, Reduktionsmittel¹⁸ oder durch Erhitzen werden entweder Imine¹⁹ oder Enamine erhalten, die u. U. miteinander im Gleichgewicht stehen. Falls keine Eliminierung möglich ist, wie z. B. bei *Dimethyl-methylen-ammonium-Salzen*, bilden sich mit Basen Imin-ylide (s.S. 265), die entweder abgefangen werden können²⁰, oder mit sich selbst zu Aziridinen²¹ oder 1,2-Diamino-ethenen²² abreagieren.

Schließlich sei auf die Möglichkeit photochemischer Reaktionen der Iminium-Salze hingewiesen^{2,23,24}.

¹ H. Böhme u. M. Haake, Adv. Org. Chem. **9**, 107–223 (1976).

² J. V. Paukstelis u. A. G. Cook, in A. G. Cook, *Enamines*, S. 276–334, Marcel Dekker Inc., New York 1988.

³ J. V. Paukstelis in A. G. Cook, *Enamines*, S. 169–209, Marcel Dekker Inc. New York, 1969.

⁴ H. Böhme, E. Mundlos, W. Lehnert u. O.-E. Herboth, Chem. Ber. **90**, 2008 (1957).

⁵ N. Risch u. A. Esser, Z. Naturforsch. **44b**, 208 (1989).

⁶ H. Böhme, M. Haake u. G. Auterhoff, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **305**, 10 (1972).

⁷ H. E. Zaugg, Synthesis **1970**, 49.

⁸ A. Hassner, S. S. Burke u. J. Cheng-fan, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4692 (1975).

⁹ Ya. G. Bal'on u. V. E. Paranyuk, Zh. Org. Khim. **12**, 522 (1976), engl.: 513.

¹⁰ G. Opitz u. A. Griesinger, Justus Liebigs Ann. Chem. **665**, 101 (1963).

¹¹ M. Ogata, S. Shimizu u. H. Matsumoto, Chem. Ind. (London) **1982**, 200.

¹² V. A. Burgess, C. J. Easton, M. P. Hay u. P. J. Steel, Aust. J. Chem. **41**, 701 (1988).

¹³ C. Betschart, B. Schmidt u. D. Seebach, Helv. Chim. Acta **71**, 1999 (1988).

¹⁴ C. P. Andrieux u. J.-M. Saveant, Bull. Soc. Chim. Fr. **1968**, 4671.

¹⁵ H. Böhme, K. Hartke u. A. Müller, Chem. Ber. **96**, 607 (1963).

¹⁶ D. Schärer, V. Jindra, A. O. Brighen u. U. Burger, Helv. Chim. Acta **74**, 1817 (1991).

¹⁷ F. Kasper u. H. Böttger, Z. Chem. **27**, 70 (1987).

¹⁸ B. S. Drach u. É. P. Sviridov, Zh. Obshch. Khim. **44**, 348 (1974); engl.: 330.

¹⁹ D. Matthies u. S. Siewers, Justus Liebigs Ann. Chem. **1992**, 159.

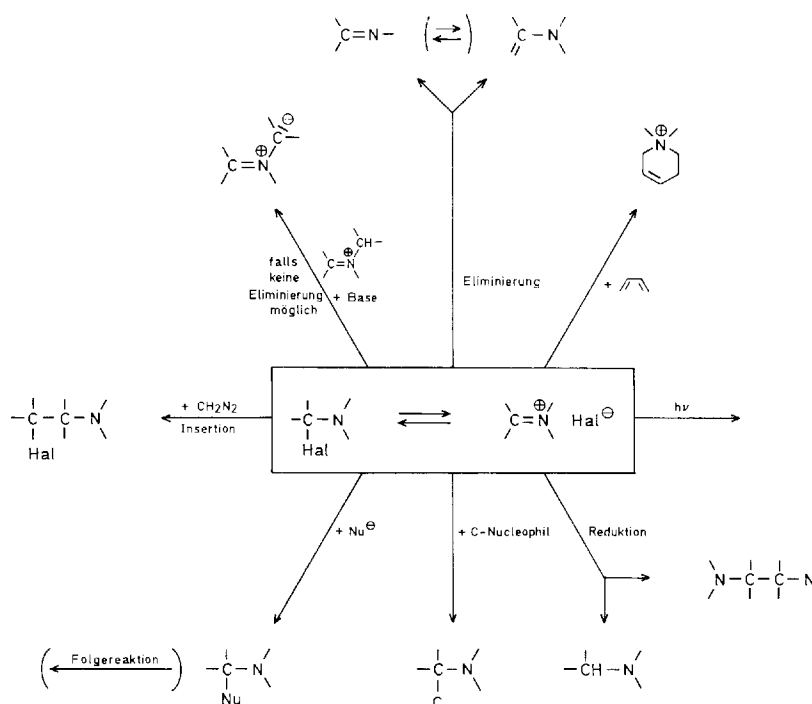
²⁰ R. Huisgen, R. Grashey u. E. Steingruber, Tetrahedron Lett. **1963**, 1441.

²¹ J. A. Deyrup u. W. A. Szabo, J. Org. Chem. **40**, 2048 (1975).

²² F. Knoll u. U. Krumm, Chem. Ber. **104**, 31 (1971).

²³ P. S. Mariano, Tetrahedron **39**, 3845 (1983).

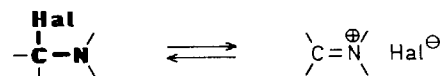
²⁴ W. Dörscheln, H. Tiefenthaler, H. Göth, P. Cerutti u. H. Schmid, Helv. Chim. Acta **50**, 1759 (1967).



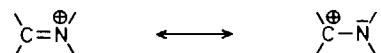
a) (1-Halogen-alkyl)-amine bzw. Alkyliden-ammonium-Salze

α) ohne weitere C-funktionelle Gruppe am N-Atom

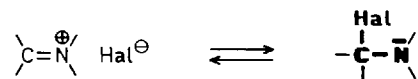
α_1) (1-Halogen-alkyl)-amine bzw. Alkyliden-ammonium-Salze



Alkyliden-ammonium-Salze, die in der älteren deutschsprachigen Literatur als Alkyliden-immonium- bzw. Alkaniminium-Salze oder neuerdings auch als Alkyliden-aminium-Salze bezeichnet werden, sind Heterocarbonyl-Verbindungen, deren hohe Carbonyl-Aktivität durch die mesomeren Grenzstrukturen zum Ausdruck kommt:



Alkyliden-ammoniumhalogenide, deren Beziehung zu den (1-Halogen-alkyl)-aminen durch die folgende Gleichung wiedergegeben wird, sind in der Regel schwierig zu charakte-



risierende Verbindungen, die häufig sehr hygroskopisch sind und einen unscharfen Schmelzpunkt oder Zersetzungspunkt besitzen. Besser beschrieben sind dagegen die Salze

mit wenig nucleophilen Anionen, wie Perchlorate, Tetrafluoroborate und Hexachloroantimonate, die auch aus den Halogeniden durch die auf S. 222 beschriebenen Methoden hergestellt werden können.

Auch wenn der Literatur wenig konkrete Hinweise^{1,2} entnommen werden können, muß vor dem leichtfertigen Umgang mit den möglicherweise³ explosiven Perchloraten gewarnt werden. (1-Halogen-alkyl)-amine liegen nach heute allgemein akzeptierten Erkenntnissen überwiegend als Alkyliden-ammonium-Salze vor, und weisen z. B. das typische Löslichkeitsverhalten organischer Ammonium-Salze^{4,5} auf.

Die (1-Halogen-alkyl)-amin-Form wird durch Elektronen-ziehende Substituenten, wie z. B. Perhalogen-alkyl-Reste, stabilisiert^{6,7}, und wird außerdem bei Aza-bicyclen⁸⁻¹⁰ und Aziridinen¹¹, bei denen eine C,N-Doppelbindung energetisch sehr ungünstig wäre, angegriffen. Aufgrund von NMR-spektroskopischen Untersuchungen wird auch der Salz-Charakter einfacher Alkyliden-ammonium-Salze in Frage gestellt¹².

Eine Vorstellung über den Einfluß des Anions auf die Lage des Gleichgewichts vermitteln die Acetate: Während (1-Acetoxy-methyl)-dialkyl-amine I die typischen Eigenschaften kovalenter Verbindungen aufweisen, liegen die Trichloracetate II in der Alkyliden-ammonium-Salz-Form¹³ vor.



Alkyliden-ammonium-Salze müssen in der Regel unter Ausschluß von Feuchtigkeit hergestellt und gelagert werden (einige Ausnahmen werden auf S. 222, 229, 257 aufgeführt). Die Halbwertszeit der Hydrolyse des etwas stabileren *Diethyl-(1-methyl-ethyliden)-ammonium-jodis* liegt bei 12 h/25° und ist in 1. Näherung im pH-Bereich 7–2 unabhängig von der Protonen-Konzentration¹⁴. Im Basischen werden sie rasch zu Carbonyl-Verbindungen und Aminen hydrolysiert. Sterisch anspruchsvolle Substituenten am Alkyliden-Rest und insbesondere am N-Atom mindern die Elektrophilie der Alkyliden-ammonium-Salze erheblich^{14,15}.

Bei einigen Herstellungsmethoden werden zunächst Enamine gebildet, die erst bei der Aufarbeitung durch Säuren in Alkyliden-ammonium-Salze übergeführt werden. Diese Methoden werden in eigenen Abschnitten (S. 210, 250, 265) besprochen, wenn die Enamine nicht isoliert wurden, ansonsten gibt der Abschnitt auf S. 239 einen Überblick über die Protonierung von Enaminen.

Alkyliden-ammonium-Salze finden insbesondere Verwendung für Amino-alkylierungs-Reaktionen^{16,17}. Ihre Herstellungsmethoden und Umsetzungen sind in einigen Übersichts-

¹ H. Newman u. T. L. Fields, *Tetrahedron* **28**, 4051 (1972).

² M. Keshavarz-K., S. D. Cox, R. O. Angus u. F. Wudl, *Synthesis* **1988**, 641.

³ DE.P. 3842062 (1988/1990), Hoechst AG, Erf.: I. Müller, W. Hemmerling u. R. Wingen; C. A. **114**, 61 678 (1991).

⁴ F. Knoll u. U. Krumm, *Chem. Ber.* **104**, 31 (1971).

⁵ J. A. Deyrup u. W. A. Szabo, *J. Org. Chem.* **40**, 2048 (1975).

⁶ DE.P. 2929539 (1979/1980), Pennwalt Corp., Erf.: S. R. Sandler u. J. D. Miano; C. A. **93**, 9361 (1980).

⁷ P. L. Coe, A. G. Holton, J. H. Sleight, P. Smith u. J. C. Tatlow, *J. Fluorine Chem.* **22**, 521 (1983).

⁸ R. Nicoletti u. M. L. Forcelllese, *Tetrahedron Lett.* **3**, 153 (1965).

⁹ J. W. Davies, J. R. Malpass u. M. P. Walker, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 686.

¹⁰ H. Bochow u. W. Schneider, *Chem. Ber.* **108**, 3475 (1975).

¹¹ J. A. Deyrup u. R. B. Greenwald, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4538 (1965).

¹² M. S. Copper, M. J. Earle, R. A. Fairhurst, H. Heaney, G. Papageorgiou u. R. F. Wilkins, *Synlett* **1990**, 617.

¹³ H. Böhme, H. J. Bohn, E. Köhler u. J. Roehr, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **664**, 130 (1930).

¹⁴ H. G. Reiber u. T. D. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **62**, 3026 (1940).

¹⁵ J. A. Deyrup u. G. S. Kuta, *J. Org. Chem.* **43**, 501 (1978).

¹⁶ M. Tramontini u. L. Angiolini, *Tetrahedron* **46**, 1791 (1990).

¹⁷ H. Möhrle u. C. Schulte Herbrüggen, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **323**, 433 (1990).

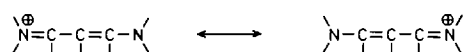
H. Möhrle, C. Schulte Herbrüggen u. A. Steigel, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **323**, 863 (1990).

artikeln beschrieben:

- (a) *Immonium-Verbindungen*¹
- (b) *Cyclic Enamins and Imines*²
- (c) *Nucleophilic Addition to Iminium Salts*³
- (d) *Methods of the formation of the carbon-nitrogen double-bond*⁴
- (e) *Methyleniminium-salts*⁵
- (f) *Ternary Iminium Salts*⁶

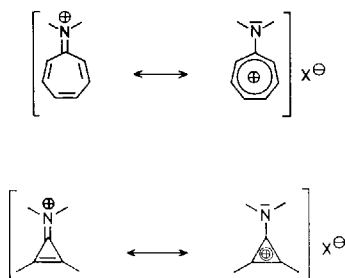
Dimethyl-methylen-ammonium-jodid (Eschenmoser-Salz) ist im Feinchemikalienhandel erhältlich.

Eine Sonderstellung nehmen die (3-Amino-2-propenyliden)-ammonium-Salze^{7,8} (auch Trimethinium-Salze, 1,5-Diaza-2,4-pentadienium-Salze, Vinamidinium-Salze = viniloge Amidinium-Salze und Trimethin-Streptocyanine genannt) ein, die eine hohe Mesomerie-Stabilisierung aufweisen und wesentlich Hydrolyse-stabiler^{8,9} sind:



Sie haben ebenso wie die verwandten (3-Chlor-¹⁰ und 3-Alkoxy-2-propenyliden)-ammonium-Salze u. a. Verwendung⁸ als Synthese-Äquivalente des Malondialdehyds in Heterocyclen-Synthesen gefunden.

Eine erhöhte Mesomerie-Stabilisierung weisen auch die Cyclopropenyliden-ammonium-Salze¹¹ und die 2,4,6-Cycloheptatrienyliden-ammonium-Salze^{12,13} auf:



¹ Bd. XI/2, S. 616 (1958).

² K. Bláha u. O. Červinka, Adv. Heterocycl. Chem. **6**, 147 (1966).

³ J. V. Paukstelis in A. G. Cook, *Enamines*, S. 169–209, Marcel Dekker Inc. New York, 1969.

⁴ S. Dayagi u. Y. Degani, in S. Patai, *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, S. 63, Interscience New York 1970.

⁵ H. Böhme u. M. Haake, Adv. Org. Chem. **9**, 107–223 (1976).

⁶ J. V. Paukstelis u. A. G. Cook, in A. G. Cook, *Enamines*, S. 276–334, Marcel Dekker Inc., New York 1988.

⁷ Bd. V/1 d, S. 231 (1972).

⁸ D. Lloyd u. H. McNab, Angew. Chem. **88**, 496 (1976); engl.: 459.

⁹ C. Jutz, H.-G. Löbering u. K.-H. Trinkl, *Synthesis* **1977**, 326.

¹⁰ J. Liebscher u. H. Hartmann, *Synthesis* **1979**, 241.

¹¹ T. Eicher u. G. Frenzel, Z. Naturforschg. **20b**, 274 (1965).

¹² E. Haug u. F. Föhlisch, Z. Naturforschg. **24b**, 1353 (1969).

¹³ A. Krebs, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1901.

A. Herstellung

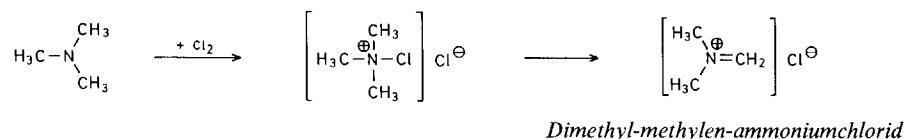
1. Aufbau ohne Veränderung des C-Gerüsts

1.1. aus Organ-Stickstoff-Verbindungen durch Oxidation

1.1.1. von tert. Aminen

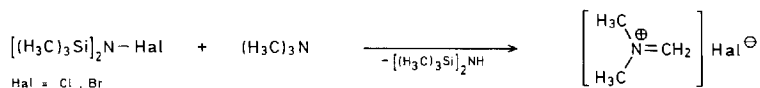
1.1.1.1. unter Halogenierung

Bei der Chlorierung von prim. und sek. Aminen entstehen unbeständige und teilweise **explosive** N-Chlor-Verbindungen. Tert. Amine, wie z. B. Trimethylamin, bilden labile salzarartige Addukte, die sich unter Abspaltung von Chlorwasserstoff zu Alkyliden-ammonium-chloriden zersetzen; z. B.:



Die Chlorierung von Alkylaminen hat wegen der Bildung **explosiver** und verharzender Zwischenstufen keine Bedeutung zur Herstellung von Alkyliden-ammonium-chloriden erlangt, sie wird jedoch zur Herstellung von Isocyaniddichloriden eingesetzt^{1,2}.

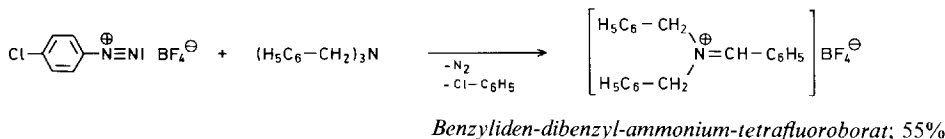
Bei der Umsetzung von Trimethylamin mit Bis-[trimethylsilyl]-halogen-aminen konnten hingegen *Dimethyl-methylen-ammonium-halogenide* isoliert werden³:



Aus tert. Aminen mit N-(Perhalogen-alkyl)-Substituenten werden kovalente N-(1-Halogen-alkyl)-amine erhalten. 1-Methyl-octafluor-pyrrolidin kann z. B. durch Bestrahlen einer Mischung mit Chlor oder Brom in geringen Ausbeuten zu *1-Halogenmethyl-octafluor-pyrrolidinen* umgesetzt werden⁴. Tris-[2,2,2-trifluor-ethyl]-amin wird durch Chlor oder Brom unter Bestrahlung zu *Tris-[1-chlor-2,2,2-trifluorethyl]-amin* [52 %; Sdp.: 149°/760 Torr (101,3 kPa)] bzw. *Bis-[1-brom-2,2,2-trifluorethyl]-(2,2,2-trifluorethyl)-amin* [52 %; Sdp.: 174–176°/760 Torr (101,3 kPa)] halogeniert⁵.

1.1.1.2. unter Hydrid-Abstraktion

Alkyliden-ammonium-Salze sind durch Hydrid-Abstraktion aus Tribenzylamin und Diazoniumtetrafluoroboraten⁶ zugänglich; z. B.:



¹ H. Holtschmidt, E. Degener, H.-G. Schmelzer, H. Tarnow u. W. Zecher, *Angew. Chem.* **80**, 942 (1968); engl.: 856.

² Bd. E4, S. 528, 1225 (1983).

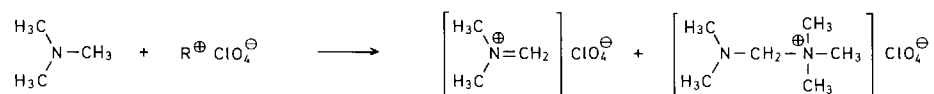
³ N. Wiberg, F. Raschig u. K. H. Schmid, *J. Organomet. Chem.* **10**, 29 (1967).

⁴ P. L. Coe, A. G. Holton, J. H. Sleight, P. Smith u. J. C. Tatlow, *J. Fluorine Chem.* **22**, 521 (1983).

⁵ H. Burger, B. Krumm u. G. Pawelke, *J. Fluorine Chem.* **44**, 147 (1989).

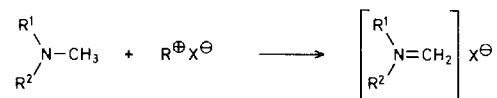
⁶ H. Meerwein, H. Allendörfer, P. Beekmann, F. Kunert, H. Morschel, F. Pawellek u. K. Wunderlich, *Angew. Chem.* **70**, 211 (1958).

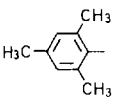
Als Hydrid-Acceptoren kommen auch Triphenylmethyl-Salze sowie Bis-[4-methoxyphenyl]-methyl-perchlorat zur Anwendung^{1,2}. Voraussetzung für das Gelingen der Reaktionen ist, daß das entstehende Alkyliden-ammonium-Salz eine geringere Hydrid-Acceptorstärke hat als das verwendete Carbenium-Ion. Die Methode ist besonders nützlich zur Herstellung von Alkyliden-ammonium-Salzen mit sterisch anspruchsvollen Substituenten. Bei Versuchen, aus Trimethylaminen durch Hydrid-Abspaltung das Dimethyl-methylen-ammonium-Salz herzustellen, wurde stets dessen Folgereaktion mit dem Edukt zu (*Dimethylamino-methyl*)-trimethyl-ammonium-perchlorat beobachtet³:



Methyl-methylen-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ammonium-perchlorat²: 2,33 g (6,77 mmol) Triphenylmethyl-perchlorat werden in einer Frittenapparatur in 40 ml abs. Dichlormethan aufgeschlämmt. Hierzu wird unter Rühren innerhalb 15 min eine Lösung von 1,22 g (7,45 mmol) N,N,2,4,6-Pentamethyl-anilin in 20 ml abs. Dichlormethan getropft. Nach 15 min Rühren verschwindet die gelbe Farbe des Triphenylmethyl-perchlorats vollständig und es werden 200 ml abs. Tetrachlormethan rasch zugetropft. Der sofort entstandene farblose, flockige Niederschlag wird abgesaugt, 3mal mit je 70 ml abs. Tetrachlormethan gewaschen und 30 min im Stickstoff-Strom getrocknet; Ausbeute: 1,7 g (96 %; bez. auf eingesetztes Triphenylmethyl-perchlorat); Schmp.: 159–160°

Durch Hydrid-Abstraktion werden weiterhin erhalten²:



R ¹	R ²	Hydrid-Acceptor R [⊕] X [⊖]	Produkt	Ausbeute [%]
CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	[(H ₅ C ₆) ₃ C] [⊕] ClO ₄ [⊖]	<i>Diisopropyl-methylen-ammonium-perchlorat</i>	93
C(CH ₃) ₃	CH ₃	[(H ₅ C ₆) ₃ C] [⊕] ClO ₄ [⊖]	<i>tert.-Butyl-methyl-methylen-ammonium-perchlorat</i>	93
	CH ₃	(H ₅ C ₆) ₃ C-Cl + SbCl ₅	<i>Methyl-methylen-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ammonium-hexachloro-antimonat</i>	86

Die Herstellung von *Dimethyl-dodecyliden-ammonium-tetrafluoroborat* aus Dimethyl-dodecyl-amin und Triphenylmethyl-tetrafluoroborat gelang hingegen nicht. Es wurde nur Dimethyl-dodecyl-ammonium-tetrafluoroborat isoliert⁴.

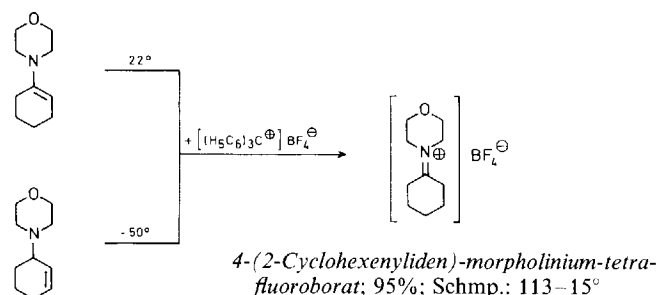
¹ H. Meerwein, V. Hederich, H. Morschel u. K. Wunderlich, Justus Liebigs Ann. Chem. **635**, 1 (1960).

² H. Volz u. H. H. Kiltz, Justus Liebigs Ann. Chem. **752**, 86 (1971).

³ H. Volz u. H. H. Kiltz, Tetrahedron Lett. **22**, 1917 (1970).

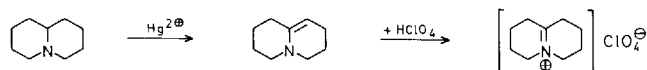
⁴ R. Damico u. C. D. Broadus, J. Org. Chem. **31**, 1607 (1966).

Bei der Hydrid-Abstraktion aus Enaminen können Propenyliden-ammonium-Salze erhalten werden. Die gleichen Verbindungen sind auch aus Allyl-aminen zugänglich; z. B.¹:



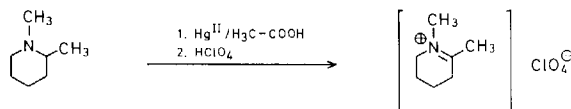
1.1.1.3. mit anderen Oxidationsmethoden

Chinolizidin wird durch überschüssiges Quecksilber(II)-acetat in wäbr. Essigsäure zum 1-Aza-bicyclo[4.4.0]dec-5-en dehydriert, das mit Perchlorsäure 1-Azonia-bicyclo[4.4.0]dec-1⁶-en-perchlorat [59%; Schmp.: 228–229° (Zers.)] liefert²:



Das zunächst gebildete Enamin wird im allgemeinen nicht isoliert, sondern als Rohprodukt in Ether/Ethanol mit wäbr. Perchlorsäure ins Alkyliden-ammonium-Salz übergeführt.

1,2-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-pyridinium-perchlorat³:



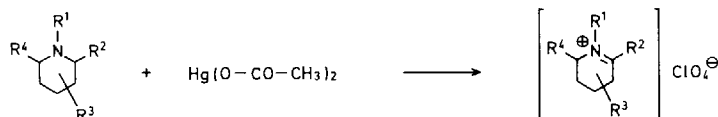
Eine Mischung aus 11,3 g (0,10 mol) 1,2-Dimethyl-piperidin und 150 g (0,48 mol) Quecksilber(II)-acetat in 400 ml 5%iger Essigsäure wird unter Rühren 2 h auf 100° erhitzt. Nach 15 min beginnt ein Niederschlag auszufallen. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt, das ausgefallene Quecksilber(I)-acetat abgesaugt und mit 5%iger Essigsäure gewaschen. Das Filtrat wird mit Schwefelwasserstoff gesättigt, das ausgefallene Quecksilbersulfid abgesaugt und mit verd. Essigsäure gewaschen. Das Filtrat wird erneut mit Schwefelwasserstoff gesättigt und mit festem, in kleinen Portionen zugesetztem, Kaliumcarbonat alkalisch gestellt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird mit Ether überschichtet und weiteres Kaliumcarbonat bis zur Sättigung eingetragen. Die organ. Phase wird abgetrennt und die wäbr. Phase mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden kurz über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und mit ~ 5 Vol-% Ethanol versetzt. Eine 1 : 1 Lösung 65% Perchlorsäure/Ethanol wird bis zur schwach sauren Reaktion zutropft. Der farblose Festkörper wird abfiltriert, mit wenig Ethanol gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 9,8 g (45%); Schmp.: 228–229° (farblose Nadeln).

¹ M. T. Reetz, W. Stephan u. W. F. Maier, Synth. Commun. **10**, 867 (1980).

² N. J. Leonard, A. S. Hay, R. W. Fulmer u. V. W. Gash, J. Am. Chem. Soc. **77**, 439 (1955).

³ N. J. Leonard u. F. P. Hauck, J. Am. Chem. Soc. **79**, 5279 (1957).

Auf die gleiche Weise werden u. a. erhalten:



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	...-3,4,5,6-tetrahydro-pyridinium-perchlorat	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	CH ₃	6-CH ₃	H	1,2,6-Trimethyl-...	66	201–203
			CH ₂ -C ₆ H ₅	6-Benzyl-1,2,6-trimethyl-...	67	164–166
		5-C ₂ H ₅	H	1,2-Dimethyl-5-ethyl-...	66	150–151
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	1,2-Diethyl-...	44	260–262

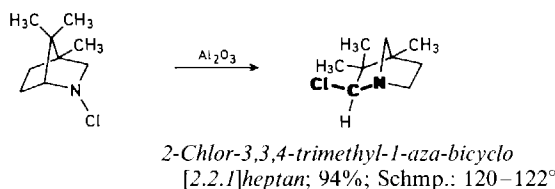
Die Oxidation 1-substituierter Piperidine durch Quecksilber(II)-acetat weist einige Einschränkungen bezüglich des Substrats auf: Die Oxidation sterisch gehinderter Piperidine wie z. B. 1,2,2,6,6-Pentamethyl-piperidin gelingt nicht. 1-Methyl-piperidin und andere, in 2-Position unsubstituierte Piperidine, bilden unter C,C-Verknüpfung 3-(2-Piperidinyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridine¹.

Andere Schwermetall-Salze, wie z. B. Kupfer(II)-chlorid, bewirken hingegen häufig Folgereaktionen zu dunklen teerartigen Produkten², wenn die primär entstehenden Addukte erhitzt werden³. Alkyliden-ammonium-Salze werden auch bei der anodischen Oxidation tert. Amine gebildet^{4,5}.

1.1.2. unter Spaltung von N,X-Bindungen

1.1.2.1. von N-Chlor-aminen

Alkyliden-ammonium-Salze können bei der Reaktion von N-Chlor-aminen mit Antimon (V)-chlorid gebildet werden⁶. 2-Chlor-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane, -bicyclo[2.2.1]hept-5-ene und -bicyclo[2.1.1]hexane lagern sich unter dem Einfluß von neutralem Aluminiumoxid zu entsprechenden Cl,N-Acetalen⁷ um; z. B.:



Ein gewisses Ausmaß an Spannung im System scheint notwendig zu sein, denn die Reaktion gelingt nicht mit 2-Chlor-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-5-en.

¹ N. J. Leonard u. F. P. Hauck, J. Am. Chem. Soc. **79**, 5279 (1957).

² T. A. Lane u. J. T. Yoke, Inorg. Chem. **15**, 484 (1976).

³ G. R. Willey, M. Ravindran u. M. G. B. Drew, Inorg. Chim. Acta **188**, 159 (1991).

⁴ R. N. Renaud, D. Berubé u. J. C. Stephens, Can. J. Chem. **61**, 1379 (1983).

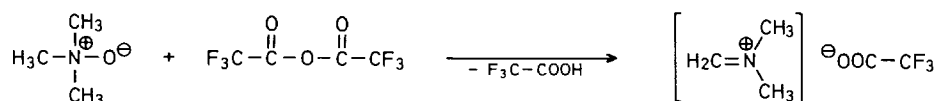
⁵ T. Shono, Y. Matsumura, K. Inoue, H. Ohmizu u. S. Kashimura, J. Am. Chem. Soc. **104**, 5753 (1982).

⁶ N. Thiel, W. Schwarz u. A. Schmidt, Z. Naturforsch. **36b**, 775 (1981).

⁷ J. W. Davies, J. R. Malpass u. M. P. Walker, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1985**, 686.

1.1.2.2. von N-Oxiden (Polonovski-Reaktion)

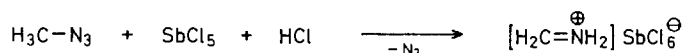
Die Reaktion von Amin-oxiden mit Trifluor-essigsäureanhydrid führt unter Trifluoressigsäure-Abspaltung zu Alkyliden-ammonium-trifluoracetaten. Die Produkte der als Modifikation der Polonovski-Reaktion^{1,2} bekannt gewordenen Umsetzung werden im allgemeinen nicht isoliert und charakterisiert, sondern direkt in Lösung weiter umgesetzt; z. B. Dimethyl-methylen-ammonium-trifluoracetat in Mannich-Reaktionen³:



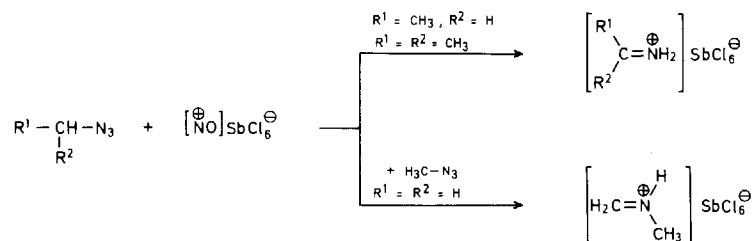
Dimethyl-methylen-ammonium-trifluoracetat³: 0,14 ml (1 mmol) Trifluor-essigsäureanhydrid werden bei 0° tropfenweise zu einer Lösung von 75 mg (1 mmol) frisch sublimiertem Trimethylamin-oxid in 5 ml Dichlormethan gegeben. Nach 1 h Stehen bei ~ 20° wird bei 100°/14,0 Torr (1,9 kPa) eingengt. Das zurückbleibende Öl ist bei - 5° kristallin.

1.1.2.3. von Alkylaziden

Methylen-ammonium-hexachloroantimonat, der Grundkörper der Alkyliden-ammonium-Salze, wird durch Reaktion von Methylazid mit Antimon(V)-chlorid und Chlorwasserstoff unter Stickstoff-Abspaltung erhalten⁴:



Eine analoge Umsetzung ist auch mit Ethyl- und Isopropylazid möglich⁵. Die gebildeten Alkyliden-ammonium-Salze können jedoch durch Produkte verunreinigt sein, die auf die Wanderung einer Methyl-Gruppe in Konkurrenz zum H-Atom zurückzuführen sind⁶. Chlorwasserstoff kann durch Nitrosylchlorid ersetzt werden, wobei aus Ethyl- und Isopropylazid *Ethyliden-* bzw. *Isopropyliden-ammonium-hexachloroantimonat* (42 bzw. 56%), aus überschüssigem Methylazid hingegen *Methyl-methylen-ammonium-hexachloroantimonat* (98%) entsteht⁷:



¹ A. Cavé, C. Kan-Fun, P. Potier u. J. Le Men, Tetrahedron **23**, 4681 (1967).

² O. Grierson, Org. React. **39**, 85 (1990).

³ A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, H.-P. Husson, J. de Rostolan u. P. Potier, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5622 (1968).

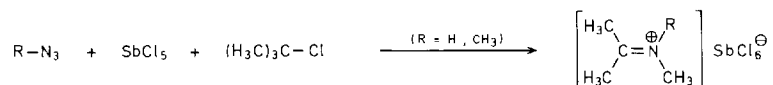
⁴ J. Goubeau, E. Allenstein u. A. Schmidt, Chem. Ber. **97**, 884 (1964).

⁵ K.E. Elmer, P. Volgnandt, G. Heckmann u. A. Schmidt, Spectrochim. Acta **35**, 473 (1979).

⁶ G.A. Olah u. D.J. Donovan, J. Org. Chem. **43**, 860 (1978).

⁷ P. Volgnandt u. A. Schmidt, Z. Naturforsch. Teil B **30**, 295 (1975).

Die Umsetzung von Methylazid oder Stickstoffwassersäure mit Antimon(V)-chlorid und tert. Butylchlorid liefert *Dimethyl-isopropyliden-ammonium-hexachloroantimonat* bzw. *Methyl-isopropyliden-ammonium-hexachloroantimonat*¹:

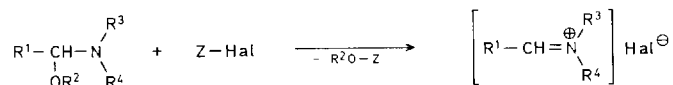


1.2. aus anderen Orthocarbonyl-Derivaten

1.2.1. durch Einführung eines Halogen-Atoms bei bereits vorhandener N-Funktion

1.2.1.1. aus O/N-Acetalen

Die Spaltung von O/N-Acetalen mit Säurehalogeniden ist vielseitig einsetzbar und liefert Alkyliden-ammonium-halogenide in überwiegend sehr guten Ausbeuten²:



Sie wird vorwiegend bei 20° in abs. Ether durchgeführt, als Lösungsmittel können aber auch Alkane^{2,3}, Chloroform⁴, Acetonitril³ oder überschüssiges Säurehalogenid^{5,6} dienen. Es werden überwiegend (1-Alkoxy-alkyl)-dialkyl-amine als Substrate eingesetzt, die Spaltung gelingt jedoch auch mit (1-Acyloxy-alkyl)-aminen^{6,7} sowie (Trimethylsilyloxy-methyl)-aminen⁸. Die benötigten Säurehalogenide sind breit variierbar, lediglich bei Phosgen wurde eine konkurrierende Spaltung in (1-Halogen-alkyl)-ether und Carbamidsäurechloride beobachtet. Unter den anorganischen Säurehalogeniden erscheint die Verwendung von Thionylchlorid besonders ökonomisch, da ohne Ausbeuteverluste beide Säurehalogenid-Funktionen abreagieren können². Die gebildeten Alkyliden-ammonium-Salze sind häufig sehr hygroskopisch und wurden des öfteren unvollständig charakterisiert und als Rohprodukt weiter umgesetzt.

Diethyl-methylen-ammonium-chlorid²: Eine Lösung von 6,0 g (50 mmol) Thionylchlorid in 100 ml abs. Ether wird unter trockenem Stickstoff bei 20° zu 15,9 g (100 mmol) Butyl-(diethylamino-methyl)-ether getropft. Durch Filtration wird das Produkt isoliert; Ausbeute: 11,5 g (94%).

Dialkyl-methylen-ammonium-chloride; allgemeine Arbeitsvorschrift³: 25 mmol Dialkyl-(ethoxy-methyl)-amin werden bei 20° zu einer Lösung von 3,75 g (25 mmol) Methyl-trichlor-silan in 10 ml trockenem Acetonitril getropft. Durch Kühlen mit einem Wasserbad wird ein Temperaturanstieg verhindert. Häufig bildet sich sofort ein farbloser Niederschlag. Es wird noch 5 min nachgerührt und anschließend i. Vak. eingedunstet. Das gebildete Salz wird mit abs. Ether gewaschen und in einem Vakuumexsikkator gelagert. Auf diese oder ähnliche Weise werden die Verbindungen der Tab. 40 (S. 214) erhalten.

¹ A. Schmidt, Chem. Ber. **99**, 2976 (1966).

² H. Böhme, L. Koch u. E. Köhler, Chem. Ber. **95**, 1849 (1962).

³ C. Rochin, O. Babot, J. Dunoguès u. F. Duboudin, Synthesis **1986**, 228.

⁴ H. Griengl, W. Hayden, W. Kalchauer u. E. Wanek, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **317**, 193 (1984).


⁵ K.W. Dunning u. W.J. Dunning, J. Chem. Soc. **1950**, 2925.

⁶ M.B. Frankel u. D.O. Woolery, J. Org. Chem. **48**, 611 (1983).

⁷ H. Böhme, H.J. Bohn, E. Köhler u. J. Roehr, Justus Liebigs Ann. Chem. **664**, 130 (1963).

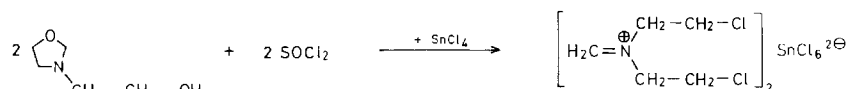
⁸ V.P. Kozyukov, Vik. P. Kozyukov u. V.F. Mironov, Zh. Obshch. Khim. **53**, 119 (1983); engl.: 100.

Tab. 40: Alkyliden-ammonium-Salze aus N/O-Acetalen und Säurehalogeniden (ZHal)

$\begin{array}{c} R^3 \\ \\ R^1-CH-N \\ \quad \\ OR^2 \quad R^4 \end{array}$				Z-Hal	Lösungs- mittel	Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
R ¹	R ²	R ³	R ⁴						
H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	(H ₃ C) ₃ Si-Cl	H ₃ C-CN	Benzyl-methyl-methylen- ammonium-chlorid	85	168	1
		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	NOCl	Ether	Diethyl-methylen- ammonium-chlorid	62	—	2
	C ₄ H ₉	—(CH ₂) ₈ —		PCl ₃	Ether	1-Methylen-piperidinium- chlorid	93	—	2
	CO-CH ₃	—(CH ₂) ₄ —		H ₃ C-CO-Cl	Ether	1-Methylen-pyrrolidinium- chlorid	—	—	3
		$\left[\begin{array}{c} CH_2-N \\ \quad \\ NO_2 \end{array} \right]_3$		H ₃ C-CO-Br	H ₃ C-CO-Br	(1-Brom-methyl)-3,5,7- trinitro-1,3,5,7-tetra- zocan	97	149–150	4
	Si(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃	(H ₃ C) ₃ Si-Cl	Ether	Dimethyl-methylen- ammonium-chlorid	95	—	5
				(H ₃ C) ₃ Si-J	Ether	...-jodid	96	—	5
C ₆ H ₅	CO-CH ₃	—(CH ₂) ₈ —		H ₃ C-CO-Cl	Ether	1-Benzyliden-piperidinium- chlorid	95	—	3
COOCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	SOCl ₂	Ether	Dimethyl-(methoxycarbonyl- methylen)-ammonium- chlorid	~100	—	6
CO-N 	CH ₃	—(CH ₂) ₅ —		SOCl ₂	Ether	(Piperidino-carbonyl- methylen)-piperidi- nium-chlorid	~100	—	6

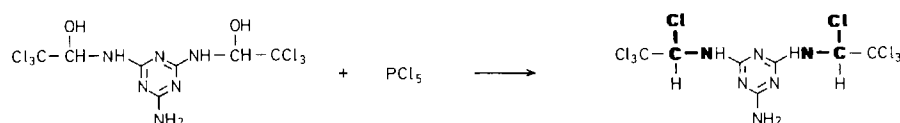
¹ C. Rochin, O. Babot, J. Dunoguès u. F. Duboudin, Synthesis **1986**, 228.² H. Böhme, L. Koch u. E. Köhler, Chem. Ber. **95**, 1849 (1962).³ H. Böhme, H. J. Bohn, E. Köhler u. J. Roehr, Justus Liebigs Ann. Chem. **664**, 130 (1963).⁴ M. B. Frankel u. D. O. Woolery, J. Org. Chem. **48**, 611 (1983).⁵ V. P. Kozjukov, Vik. P. Kozjukov u. V. F. Mironov, Zh. Obshch. Khim. **53**, 119 (1983); engl.: 100.⁶ H. Groß, J. Gloede u. J. Freiberg, Justus Liebigs Ann. Chem. **702**, 68 (1967).

1,3-Oxazolidine können ebenfalls durch Thionylchlorid¹ oder Jod-trimethyl-silan² gespalten werden; z. B.¹:



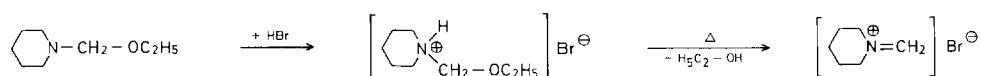
Bis-[bis-(2-chlor-ethyl)-methylen-ammonium]-hexachlorostannat; 87%; Schmp.: 199–200°

2-Amino-4,6-bis-[1-hydroxy-2,2,2-trichlor-ethylamino]-1,3,5-triazin wird als stabiles OH/N-Acetal³ mit Phosphor(V)-chlorid zu 2-Amino-4,6-bis-[1,2,2,2-tetrachlor-ethylamino]-1,3,5-triazin (56%; Schmp.: 245°) umgesetzt⁴.



Stabile cyclische OH/N-Acetale können auch mit Thionylchlorid^{5,6}, Titan(IV)-chlorid⁷ oder mit Trifluoressigsäure⁸ zu (1-Chlor-alkyl)-aminen bzw. Alkyliden-ammonium-trifluoracetaten umgesetzt werden.

(1-Alkoxy-alkyl)-dialkyl-amine werden in ether. Lösung durch äquimolare Mengen Halogenwasserstoff in die Hydro-halogenide übergeführt, die als farblose, bei Feuchtigkeitsausschluß beständige Kristalle beschrieben sind. Mit überschüssigem Halogenwasserstoff bilden sich hingegen häufig Öle, die sich ebenso wie die Kristalle beim Erhitzen i. Vak. zu Alkyliden-ammonium-Salzen zersetzen⁹; z. B.:



1-Methylen-piperidinium-bromid⁹: Eine Lösung von 6,0 g (42 mmol) 1-Ethoxymethyl-piperidin in 20 ml abs. Ether wird unter Eiskühlung zu einer Lösung von 10 g (123 mmol) Bromwasserstoff in 50 ml abs. Ether getropft. Der angefallene farblose Niederschlag wird abgesaugt und im Wasserstrahlvak. 3 h auf 80° erhitzt; Ausbeute: 6,5 g (87%); farblose Kristalle (aus Acetonitril).

¹ G. R. Pettit u. T. E. Rawson, Synth. Commun. **11**, 179 (1981).

² H. Griengl, W. Hayden, W. Kalchauer u. E. Wanek, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **317**, 193 (1984).

³ G. Zinner, W. Kliegel u. W. Ritter, Chem. Ber. **99**, 1285 (1966).

⁴ DE.P. 2929 539 (1979/1980), Pennwalt Corp., Erf.: S. R. Sandler u. J. D. Miano; C.A. **93**, 9361 (1980).

⁵ DE.P. 3006 160 (1979/1980), Nippon Kayaku K.K., Erf.: T. Nakagawa, S. Mochizuki, K. Ohmori, S. Shimano u. K. Koike; C.A. **94**, 30389 (1981).

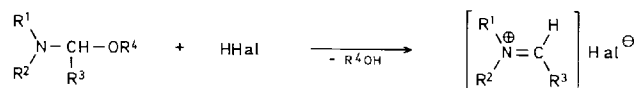
⁶ H. Bochow u. W. Schneider, Chem. Ber. **108**, 3475 (1975).

⁷ A. Mertin, T. Thiemann, I. Hanss u. A. De Meijere, Synlett **1991**, 87.

⁸ L. Debuyck, N. Menke u. N. Schamp, Bull. Soc. Chim. Belg. **99**, 121 (1990).

⁹ H. Böhme u. H. Ellenberg, Chem. Ber. **92**, 2976 (1959).

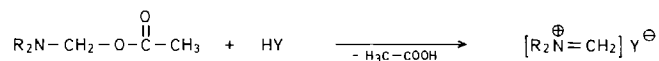
Nach dieser Methode werden u. a. erhalten¹:



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Hal	Produkt	[%]
CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	Cl	<i>Benzyl-methyl-methylen-ammonium-chlorid</i>	46
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	Cl	<i>Diethyl-methylen-ammonium-chlorid</i>	87
-(CH ₂) ₅ -		H	C ₂ H ₅	I	<i>1-Methylen-piperidinium-jodid</i>	82
-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		CH(CH ₃) ₂	C ₄ H ₉	Cl	<i>4-(2-Methyl-propylden)-morpholinium-chlorid</i>	~ 100
		CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₄ H ₉	Cl	<i>4-Benzyliden-...</i>	~ 100

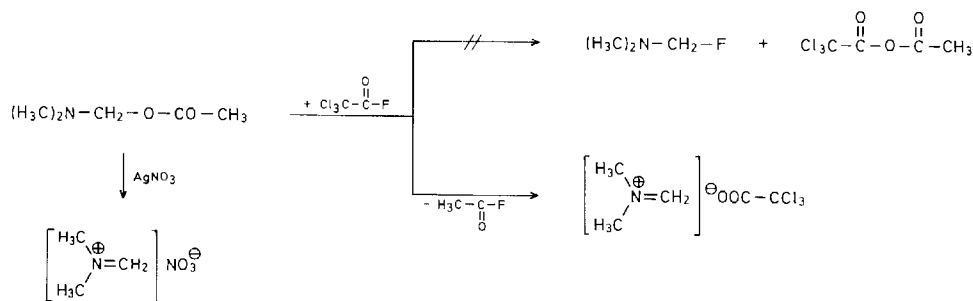
Besonders leicht gelingt die Spaltung von N/O-Acetalen, wenn die entstehenden Alkyliden-ammonium-Salze durch Arene mesomer stabilisiert sind (R³ = Aryl)².

(1-Acyloxy-alkyl)-dialkyl-amine, die – wenn sie sich nicht von starken Carbonsäuren ableiten – kovalente und häufig destillierbare Verbindungen sind, lassen sich wesentlich leichter spalten als die entsprechenden (1-Alkoxy-alkyl)-dialkyl-amine. Sie werden bereits bei 20° durch starke Säuren wie Perchlorsäure² oder Trichloressigsäure in Alkyliden-ammonium-Salze übergeführt³:



Dimethyl-methylen-ammonium-trichloracetat³: 3,2 g (20 mmol) Trichloressigsäure in 10 ml abs. Ether werden zu 2,3 g (20 mmol) Acetoxy-dimethylamino-methan in Ether getropft. Die abgeschiedenen farblosen, balkenförmigen Kristalle werden abgesaugt und mit abs. Ether gewaschen; Ausbeute: 3,9 g (89%). Das Salz ist an der Luft beständig; die wäßr. Lösung reagiert neutral.

Acetoxy-dimethylamino-methan bildet mit Trichloracetylfluorid kein (1-Fluor-alkyl)-amin, sondern *Dimethyl-methylen-ammonium-trichloracetat* und Acetylfluorid³:



Bei der Umsetzung mit Silbernitrat in Acetonitril wird *Dimethyl-methylen-ammonium-nitrat* erhalten⁴.

¹ H. Böhme u. H. Ellenberg, Chem. Ber. **92**, 2976 (1959).

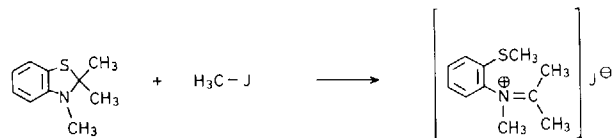
² H. Böhme u. E. Koehler, Sitzber. Ges. Befocord. Gesamten Naturwiss. Marburg **83/84**, 535–45 (1961/1962); C.A. **59**, 11416 (1963).

³ H. Böhme, H.J. Bohn, E. Köhler u. J. Roehr, Justus Liebigs Ann. Chem. **664**, 130 (1963).

⁴ H. Böhme u. K.-H. Meyer-Dulheuer, Justus Liebigs Ann. Chem. **688**, 78 (1965).

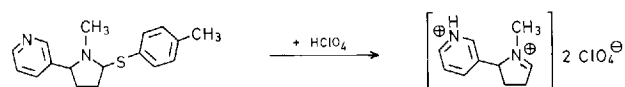
1.2.1.2. aus S/N-Acetalen

2,2,3-Trimethyl-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol wird durch Methyljodid unter Spaltung der C(2),S-Bindung zu *Isopropyliden-methyl-(2-methylthio-phenyl)-ammonium-jodid* (65%; Schmp.: 175–178°, Zers.) alkyliert¹:



Mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat erfolgt hingegen N-Alkylierung¹.

Die Umsetzung von 1-Methyl-5-(4-methyl-phenylthio)-2-(3-pyridyl)-pyrrolidin mit wasserfreier Perchlorsäure bei -30° ergibt *1-Methyl-5-(3-pyridylum)-4,5-dihydro-3H-pyrrolium-bis-perchlorat* (49%; Schmp.: 228–232°, Zers.)²:



Auf die gleiche Weise wird *1-Benzyl-3-methyl-4,5-dihydro-3H-pyrrolium-perchlorat* erhalten³.

1.2.1.3. aus N/N-Acetalen

Die Spaltung von N/N-Acetalen (Aminalen) zu Alkyliden-ammonium-Salzen gelingt mit zahlreichen Reagentien, wie Halogenen, anorgan. und organ. Säurehalogeniden, Säureanhydriden, Säuren und reaktiven Alkylhalogeniden. Im allgemeinen werden die Reaktionen unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei 20° oder tieferen Temperaturen durchgeführt:

1-Methylen-piperidinium-chlorid⁴: Zu einer Lösung von 6,9 g (50 mmol) Phosphor(III)-chlorid in 100 ml abs. Ether werden bei 20° unter trockenem Stickstoff 9,1 g (50 mmol) Dipiperidino-methan in 50 ml abs. Ether getropft. Nach beendeter Zugabe wird 10 min gerührt, die ausgeschiedenen Kristalle unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt, mit abs. Ether gewaschen, getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert; Ausbeute: 6,3 g (94%).

Dimethyl-methylen-ammonium-jodid⁵: In einem ausgeheizten 250-ml-Kolben mit Magnetrührer und einem Septum werden unter Stickstoff 32,8 g (0,164 mol) frisch destilliertes Jod-trimethyl-silan in 20 ml wasserfreiem Ether vorgelegt und bei 0° 1 ml 2-Methyl-2-buten zugegeben, um Jodwasserstoff-Spuren zu entfernen. Dann werden 16,8 g (0,164 mol) Bis-[dimethylamino]-methan in 20 ml abs. Ether zugetropft. Der sofort ausfallende farblose Niederschlag wird 20 min gerührt, über eine Vakuumfritte abgesaugt, mit wasserfreiem Ether gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet; Ausbeute: 29,1 g (96%).

Das Salz kann bei $140^\circ/0,25$ Torr (33 Pa) sublimiert oder aus Sulfolan umkristallisiert werden.

Auf die gleiche Weise werden *1-Ethyliden-piperidinium-jodid* (80%) und *Dibutyl-(2-methylpropyliden)-ammonium-jodid* (76%) erhalten.

Einen Überblick über weitere mögliche Spaltungsreagentien und die verwendeten Substrate geben die Tab. 41 (S. 218) bzw. 42 (S. 219).

¹ M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu u. Y. Imai, Chem. Pharm. Bull. **25**, 1482 (1977).

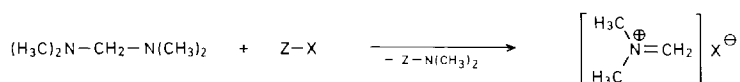
² S. Brandänge u. L. Lindblom, Acta. Chem. Scand. Ser. B **33**, 187 (1979).

³ J. Bielawski, S. Brandänge u. B. Rodriguez, Acta. Chem. Scand. Ser. B **41**, 198 (1987).

⁴ H. Böhme, L. Koch u. E. Köhler, Chem. Ber. **95**, 1849 (1962).

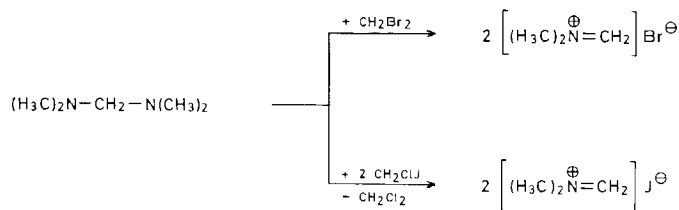
⁵ T. A. Bryson, G. H. Bonitz, C. J. Reichel u. R. E. Dardis, J. Org. Chem. **45**, 524 (1980).

Tab. 41: Dimethyl-methylen-ammonium-Salze durch Spaltung von Bis-[dimethylamino]-methan



Spaltungsagens Z-X	Reaktionsbedingungen		Dimethyl-methylen- ammonium- ...	Ausbeute [%]	Literatur
	Lösungs- mittel	Temp. [°C]			
NOCl	Ether	-	-chlorid	77	1
(H ₃ C) ₂ N-SO ₂ -Cl	Ether	20	-chlorid	66	1
H ₃ C-CO-Cl	Ether	25	-chlorid	-	2
(Cl ₃ C-CO) ₂ O	Ether	20	-trichloracetat	82	3
H ₃ C ₆ -SO ₂ -Cl	Ether	20	-chlorid	92	4
F ₃ C-COOH	F ₃ C-COOH	-10	-trifluoracetat	-	5
Br-CN	Ether	-	-bromid	-	6
Cl ₂	CCl ₄	-	-chlorid	-	6
HCl	DMF	-10	-chlorid	73	7
H ₃ C-SO ₂ -O-SO ₂ -CH ₃	Ether	-	-methansulfonat	93	8
H ₃ C-O-CH ₂ -Cl	H ₃ C-CN	-10	-chlorid	94	9

Bemerkenswert ist das Verhalten von Bis-[dimethylamino]-methan gegenüber Dihalogenmethanen: Während bei der Reaktion mit Dibrom-methan *Dimethyl-methylen-ammonium-bromid* (59%)¹⁰ entsteht, bildet sich mit Chlor-jod-methan nach einer anderen Stöchiometrie *Dimethyl-methylen-ammonium-jodid* (82%) und Dichlormethan¹¹:



Bei der Verwendung von Säuren als Spaltungsagens fallen neben den Alkyliden-ammonium-Salzen als zweites Bruchstück Ammonium-Salze an, deren Abtrennung Schwierigkeiten bereiten kann. Mesomerie-stabilisierte Alkyliden-ammonium-Salze, wie *Dimethyl-(3-dimethylamino-2-propenyliden)-ammonium-Salze*, können auch mit schwachen Säuren, wie Alkoholen oder CH-aciden Malonsäure-Derivaten, aus den entsprechenden N,N-Acetalen hergestellt werden¹²; z. B.:

¹ H. Böhme, L. Koch u. E. Köhler, Chem. Ber. **95**, 1849 (1962).

² US.P. 4467103 (1982/1984), The Upjohn Company, Erf.: D.R. White u. C.J. Maring; C.A. **102**, 46226 (1985).

³ H. Böhme u. P. Backhaus, Justus Liebigs Ann. Chem. **1975**, 1790.

⁴ H. Böhme u. E. Kulow, Chem.-Ztg. **102**, 64 (1978).

⁵ M. Gaudry, Y. Jasor u. T.B. Khac, Org. Synth. **59**, 153.

⁶ H. Böhme, E. Mundlos u. O.-E. Herboth, Chem. Ber. **90**, 2003 (1957).

⁷ H. Böhme, W. Lehnert u. G. Keitzer, Chem. Ber. **91**, 340 (1958).

⁸ H. Böhme u. K.-H. Meyer-Dulheuer, Justus Liebigs Ann. Chem. **688**, 78 (1965).

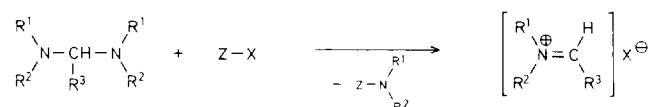
⁹ H. Böhme u. W. Höver, Chem. Ber. **103**, 3918 (1970).

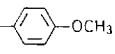

¹⁰ H. Böhme, M. Hülpe, L. Koch u. E. Ritter, Chem. Ber. **104**, 2018 (1971).

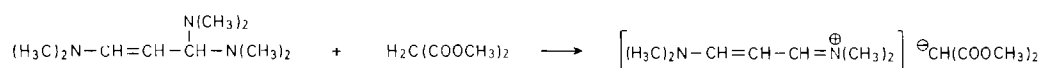
¹¹ S. Miyano, H. Hokari u. H. Hashimoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **55**, 534 (1982).

¹² Zh. A. Krasnaya u. T.S. Stytsenko, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **5**, 1060 (1981); engl.: 820.

Tab.42: Dialkyl-alkylden-ammonium-Salze durch Spaltung von Bis-[dialkylamino]-methanen



Ausgangsverbindung			Spaltungs- agens ZX	Lösungs- mittel	Alkylden-ammonium-Salz	Ausbeute [%]	Lite- ratur
R ¹	R ²	R ³					
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	Cl-CO-OCH ₃	Ether	<i>Benzyliden-dimethyl- ammonium-chlorid</i>	91	¹
			[NO]ClO ₄ ⁺	Benzol	<i>...-perchlorat</i>	52	²
			H ₃ C-CO-Cl	Ether	<i>Dimethyl-(4-methoxy- benzyliden)-ammonium- chlorid</i>	88	³
	C ₂ H ₅	H	H ₃ C-CO-Cl	H ₃ C-CN	<i>Ethyl-methyl-methylen- ammonium-chlorid</i>	—	⁴
	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	H ₃ C-CO-Br	Ether	<i>Benzyl-methyl-methylen- ammonium-bromid</i>	86	¹
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H ₃ C-SiCl ₃	Hexan	<i>Diethyl-methylen-ammo- nium-chlorid</i>	~100	⁵
-(CH ₂) ₄ -			SOCl ₂	Benzol	<i>1-Methylen-pyrrolidinium- chlorid</i>	92	⁶
-(CH ₂) ₅ -			COCl ₂	Petrolether	<i>1-Methylen-piperidinium- chlorid</i>	93	⁶
			PBr ₃	Ether	<i>...-bromid</i>	90	⁶
			SOCl ₂	Ether	<i>1-(Piperidinocarbonyl- methylen)-piperidinium- chlorid</i>	~100	⁷



*Dimethyl-(3-dimethylamino-2-propenyliden)-
ammonium-(dimethoxycarbonyl-
carbeniat); 86%*

N-Acyl-N,N-acetale werden durch Benzoylchlorid nur dann zu Diacyl-aminen und Alkylden-ammonium-Salzen gespalten, wenn das basischere Amin-N-Atom sterisch anspruchsvolle Substituenten trägt⁸; z. B.:

¹ H. Böhme u. K. Hardtke, Chem. Ber. **93**, 1305 (1960).

² H. Böhme u. E. Koehler, Sitzber. Ges. Befoerd. Gesamten Naturwiss. Marburg **83/84**, 535–545 (1961/1962); C.A. **59**, 11416 (1963).

³ C. Betschart, B. Schmidt u. D. Seebach, Helv. Chim. Acta **71**, 1999 (1988).

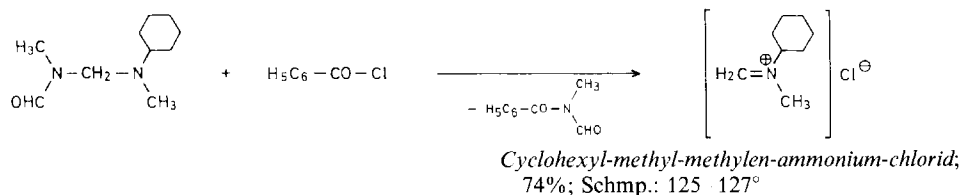
⁴ D.J. Sepelak, C.G. Pierpont, E.K. Barefield, J.T. Budz u. C.A. Poffenberger, J. Am. Chem. Soc. **98**, 6178 (1976).

⁵ G.S. Gol'din, S.G. Fedorov, L.S. Baturina, N.I. Ermakova, V.N. Bochkarev, T.F. Slyusarenko u. A.E. Chernyshev, Zh. Obshch. Khim. **53**, 1596 (1983); engl.: 1439.

⁶ H. Böhme, L. Koch u. E. Köhler, Chem. Ber. **95**, 1849 (1962).

⁷ H. Groß, J. Gloede u. J. Freiberg, Justus Liebigs Ann. Chem. **702**, 68 (1967).

⁸ H. Böhme u. E. Raude, Chem. Ber. **114**, 3421 (1981).

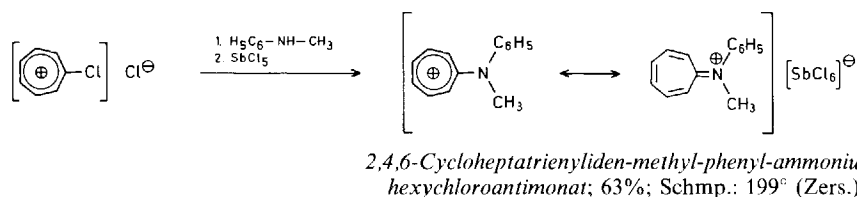


Die Reaktion von Bis-[dimethylamino]-methan mit Benzoylchlorid in DMF zu *Dimethyl-methylen-ammonium-chlorid* kann im Technikums-Maßstab durchgeführt werden¹.

1.2.2. aus geminalen Dihalogenalkyl-Verbindungen (Thermolyse von Halogenmethyl-trialkyl-ammonium-halogeniden)

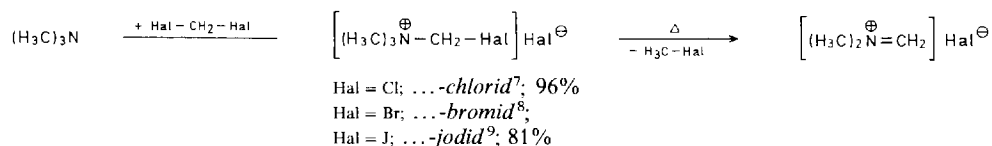
Aromatische Amine sollen mit überschüssigem Dichlormethan in Gegenwart von Chlorwasserstoff, Ammoniumchlorid, Zinn(II)-chlorid und Kupfer(I)-bromid in wäßr. Phase in hohen Ausbeute zu Aryl-methylen-ammonium-chloriden reagieren².

Im allgemeinen kann jedoch nicht damit gerechnet werden, daß bei der Reaktion prim. und sek. Amine mit geminalen Dihalogenalkanen Alkyliden-ammonium-Salze isoliert werden können, da diese rasch mit dem Amin zu N,N-Acetalen weiterreagieren³, es sei denn, diese Weiterreaktion wird durch besondere sterische und/oder elektronische Gegebenheiten erschwert⁴, wie z. B. bei den Mesomerie-stabilisierten 2,4,6-Cycloheptatrienyliden-ammonium-Salzen (Tropenyliden-ammonium-Salzen)^{5, 6}:



Tert. Amine, z. B. Trimethylamin, reagieren mit Dihalogenmethanen zu Halogenmethyl-trimethyl-ammonium-halogeniden (vgl. S. 266), die bei Temperaturen > 130° unter Abspaltung von Halogenmethanen zu *Dimethyl-methylen-ammonium-halogeniden* thermolysieren.

Die Spaltungsreaktion kann in Substanz – bei Normaldruck oder i. Vak. – oder in einem hochsiedenden Lösungsmittel wie Sulfolan durchgeführt werden. Chloride benötigen offenbar höhere Spaltungstemperaturen als Bromide und Jodide.



¹ US.P. 4474699 (1983/1984), The Upjohn Company, Erf.: D. J. Cram, M. Gall u. M. F. Lipton; C.A. **102**, 24651 (1985).

² M. Studnicki, Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev. **22**, 482 (1983).

³ J. E. Mills, C. A. Maryanoff, D. F. McComsey, R. C. Stanzone u. L. Scott, J. Org. Chem. **52**, 1857 (1987).

⁴ W. Ried u. H. Nenninger, Chem.-Ztg. **112**, 382 (1988).

⁵ E. Haug u. F. Föhlich, Z. Naturforsch. **24b**, 1353 (1969).

⁶ A. Krebs, Tetrahedron Lett. **1971**, 1901.

⁷ H. Böhme, M. Hilp, L. Koch u. E. Ritter, Ber. **104**, 2018 (1971).

⁸ H. Böhme, M. Dähne, W. Lehnert u. E. Ritter, Justus Liebigs Ann. Chem. **723**, 34 (1969).

⁹ J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto u. A. Eschenmoser, Angew. Chem. **83**, 355 (1971); engl.: 330.

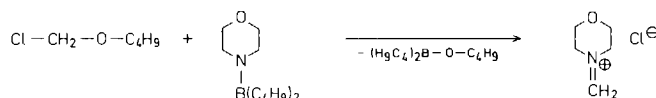
Dimethyl-methylen-ammonium-jodid¹ („Eschenmosers Salz“): Eine Aufschlammung von 40,0 g (0,12 mol) Jodmethyl-trimethyl-ammoniumjodid in 120 ml Thiolan-1,1-dioxid (einmal über festem Kaliumhydroxid, dann über Calciumhydrid destilliert) wird in einen gut getrockneten Vierhalskolben mit Rührer, Thermometer und Stickstoff-Durchleitung (Ableitung an Kühlfalle angeschlossen) gegeben. Man spült mit Stickstoff und taucht das Reaktionsgemisch unter Rühren und bei schwachem Stickstoff-Strom in ein auf 160° erhitztes Ölbad. Die Kristalle gehen rasch in Lösung ($T \approx 130^\circ$), Methyljodid entweicht mit dem Stickstoff-Strom in die Kühlfalle, und nach ~ 12 min ($T \approx 150^\circ$) ist die Zersetzung beendet. Beim Abkühlen im Kaltwasserbad kristallisiert das Salz direkt aus der gelben Reaktionslösung. Man nutsch unter Feuchtigkeitsausschluß (Stickstoff) ab, wäscht das dabei fast farblos werdende Kristallinat 5mal mit je ~ 50 ml Tetrachlormethan und trocknet bei 50° i. Hochvak.; Ausbeute: 18,4 g (81%); Zers.p.: 240°; sublimiert Rückstands-frei bei 120°/0,005 Torr (0,67 Pa) (farblose Kristalle).

Dimethyl-methylen-ammonium-chlorid²: 4,3 g (30 mmol) Chlormethyl-trimethyl-ammonium-chlorid wird zunächst bei 0,01 Torr (1,3 Pa)/100° getrocknet. Beim weiteren Erhitzen auf 210–215° scheiden sich ohne vorheriges Schmelzen innerhalb 2 h farblose Kristalle an einem Kühlfinger (12°) ab; Ausbeute: 2,7 g (96%).

2-Amino-6-methyl-pyridin soll mit Dijodmethan in Acetonitril bei Siedetemperatur am Amin-N-Atom zu 2-(Jodmethyl-amino)-6-methyl-pyridin reagieren³. Zur Möglichkeit der Synthese von 2-Chlor-aziridinen durch intramolekulare S_N -Reaktion s. Lit.⁴.

1.2.3. aus Hal/O-Acetalen und Amino-boranen

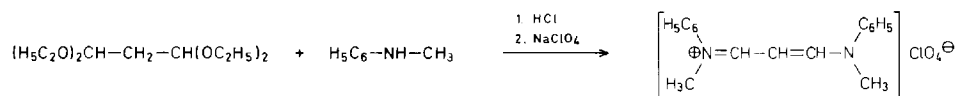
Bei der Reaktion äquimolarer Mengen Aminoborane mit Alkyl-chlormethyl-ethern bei 20° werden Alkylidenammonium-Salze erhalten; z. B.⁵:



4-Methylen-morpholinium-chlorid; 65%

1.2.4. aus O/O-Acetalen durch gleichzeitigen Aufbau der Halogen- und der N-Funktion

1,1,3,3-Tetraethoxy-propan wird durch Umsetzung mit N-Methyl-anilin in wäßr. Salzsäure in ein substituiertes (3-Amino-2-propenyliden)-ammonium-Kation („Trimethinium“-Kation) übergeführt, welches als *Perchlorat* isoliert werden kann⁶.



Methyl-[3-N-methyl-anilino]-2-propenyliden-phenyl-ammonium-perchlorat⁶: Zu einer Lösung von 21,0 g (0,20 mol) N-Methyl-anilin in 130 ml 2N Salzsäure tropft man bei 40–50° unter kräftigem Rühren innerhalb 30 min 22 g (0,10 mol) 1,1,3,3-Tetraethoxy-propan. Die Mischung wird 5 h unter Rückflußkühlung gekocht, nach dem Abkühlen mit Aktivkohle geschüttelt, filtriert und das Filtrat mit 20 g Natriumperchlorat in 50 ml Wasser versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 26,6 g (76%); Schmp.: 166° (feine, blaßgelbe Nadeln).

Der Aufbau von Alkyliden-ammonium-Salzen aus O/O-Acetalen und Aminen dürfte insbesondere dann vorteilhaft sein, wenn eine geringe Stabilität des dem Acetal zugrundeliegenden Aldehyds den gleichzeitigen Aufbau der Halogen- und N-Funktion direkt aus der Carbonyl-Verbindung schlecht möglich macht (s. S. 228).

¹ J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto u. A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* **83**, 355 (1971); engl.: 330.

² H. Böhme, M. Hilp, L. Koch u. E. Ritter, *Chem. Ber.* **104**, 2018 (1971).

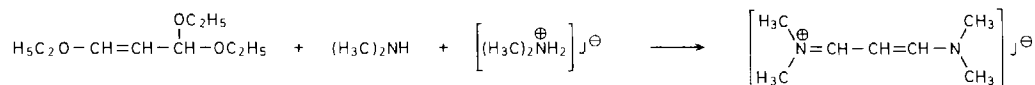
³ S. Munavalli, F.-L. Hsu u. E. J. Pozioemek, *Heterocycles* **26**, 23 (1987).

⁴ R. Nicoletti u. M. L. Forcelllese, *Tetrahedron Lett.* **3**, 153 (1965).

⁵ G. B. Bagdasaryan, K. S. Badalyan u. M. G. Indzhikyan, *Zh. Org. Khim.* **25**, 1931 (1989); engl.: 1745.

⁶ Ch. Jutz, A. F. Kirschner u. R.-M. Wagner, *Chem. Ber.* **110**, 1259 (1977).

1,3,3-Triethoxy-propen kann durch Erhitzen mit einem 1 : 1-Gemisch aus Dimethylamin und Dimethyl-ammoniumjodid zum *Dimethyl-(3-dimethylamino-2-propenyliden)-ammonium-jodid* (44%; Schmp.: 188–188,5°) umgesetzt werden¹:



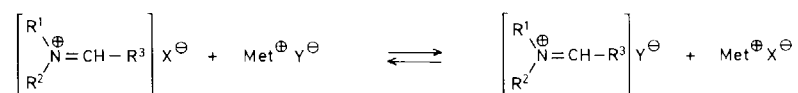
1.2.5. aus anderen Alkyliden-ammonium-Salzen [(1-Halogen-alkyl)-aminen]

1.2.5.1. durch Austausch des Anions von Alkyliden-ammonium-Salzen

Anionen von Alkyliden-ammonium-Salzen werden häufig ausgetauscht, um am Ende einer Synthese gut kristallisierende Salze zu erhalten, oder um für eine weitere Umsetzung benötigte spezielle Anionen zu bilden. Dabei bedient man sich im Prinzip der Methoden, die auch bei dem Anionen-Austausch anderer Salze üblich sind.

1.2.5.1.1. durch doppelte Umsetzung mit anderen Salzen

Die doppelte Umsetzung von Alkyliden-ammonium-Salzen mit einem Salz, welches das gewünschte Anion mitbringt, kann nach mehreren Methoden erfolgen.



Zur Verschiebung der Lage des Gleichgewichts wird das Lösungsmittel und das Kation (Met^+) so gewählt, daß entweder das gewünschte Alkyliden-ammonium-Salz ausfällt² und das Salz $\text{Met}^+ \text{X}^-$ in Lösung bleibt, oder aber daß das Salz $\text{Met}^+ \text{X}^-$ ausfällt und das Alkyliden-ammonium-Salz³ in Lösung bleibt. Das Alkyliden-ammonium-Salz wird dann entweder durch Absaugen oder Einengen der Lösung isoliert. Wegen der Hydrolyse-Empfindlichkeit der einfachen Alkyliden-ammonium-Salze muß die Umsetzung in aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt werden, während der Austausch des Anions bei (3-Amino-2-propyliden)-ammonium-Salzen auch in Wasser erfolgen kann, z. B. durch Umsetzung des (3-Amino-2-propyliden)-ammonium-perchlorats mit dem Kalium-Salz des gewünschten Anions, wobei man sich die schlechte Löslichkeit des Kaliumperchlorats in Wasser zunutze macht. Bei hinreichend lipophilem Anion können die (3-Amino-2-propyliden)-ammonium-Salze aus der wäßr. Phase mit Dichlormethan extrahiert werden^{4, 5}.

Einzelheiten über verwendete Salz/Lösungsmittel-Kombinationen können der Tab. 43 (S. 223) entnommen werden.

Dimethyl-(3-dimethylamino-2-propyloxy-2-propenyliden)-ammonium-jodid⁵: Zu einer Lösung von 1500 g (9,0 mol) Kalium-jodid in 3500 ml Wasser werden 1200 g (4,19 mol) Dimethyl-(3-dimethylamino-2-propyloxy-2-propenyliden)-ammonium-perchlorat gegeben. Das Perchlorat geht schnell in Lösung und ein feiner Kaliumperchlorat-Niederschlag fällt aus. Die Mischung wird 1 h bei 20° gerührt, filtriert und die wäßr. Phase 2mal mit 3 l Dichlormethan extrahiert. Aus der organ. Phase werden nach Trocknen mit Magnesium-

¹ W. T. Simpson, J. Am. Chem. Soc. **71**, 754 (1949).

² G. Köbrich, Justus Liebigs Ann. Chem. **648**, 114 (1961).

³ H. G. Reiber u. T. D. Stewart, J. Am. Chem. Soc. **62**, 3026 (1940).

⁴ U.S.P. 4489011 (1983/1984), Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Erf.: S. S. M. Wang; C.A. **102**, 166365 (1985).

⁵ U.S.P. 4533677 (1983/1985), Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Erf.: E. R. Wagner, C. L. Barney u. D. P. Matthews; C.A. **103**, 200881 (1985).

Tab. 43: Alkyliden-ammonium-Salze aus anderen Alkyliden-ammonium-Salzen durch Anionen-Austausch

Edukt	Träger des gewünschten Anions	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
$\left[\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{N}^+ = \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \right] \text{Br}^-$	$\text{Ag}[\text{BF}_4]$ $\text{Ag}[\text{BF}_6]$	$\text{CH}_3\text{CN} - \text{CH}_3\text{NO}_2$ SO_2	<i>Dimethyl-methylen-ammonium-tetrafluorborat</i>	64	—	¹ ²
$\left[\begin{array}{c} \text{N}^+ = \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \right] \text{Br}^-$	$\text{H}_3\text{C} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_3^- \text{Ag}^+$	$\text{H}_3\text{C} - \text{CN}$	<i>1-Methylen-piperidinium-(4-methyl-benzolsulfonat)</i>	77	—	¹
$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} = \text{CH} - \text{C} = \text{N}^+ \\ \quad \\ (\text{H}_3\text{Cl})_2\text{N} \quad \text{CH}_3 \end{array} \right] \text{Cl}^-$	$\text{Na}[\text{BF}_4]$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$	<i>Dimethyl-(3-dimethylamino-1-methyl-2-butenyliden)-ammonium-tetrafluorborat</i>	76	230 (Zers.)	³
$\left[\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{Cl} \\ \quad \\ \text{C} = \text{CH} - \text{C} = \text{N}^+ \\ \quad \\ (\text{H}_3\text{Cl})_2\text{N} \quad \text{CH}_3 \end{array} \right] \text{PO}_2\text{Cl}_2^-$	NaI	CH_3OH	<i>Dimethyl-(5-dimethylamino-methylen-2,3,4-trichlor-1,3-cyclopentadienyl-methylen)-ammonium-jodid</i>	—	198	⁴
$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{H}_3\text{Cl})_2\text{N} - \text{CH} = \text{C} - \text{CH} = \text{N}^+ \\ \quad \\ \text{OC}_3\text{H}_7 \quad \text{CH}_3 \end{array} \right] \text{ClO}_4^-$	$\text{H}_3\text{C} - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_2 - \text{O}^- \text{K}^+$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} - \text{H}_2\text{O}$	<i>Dimethyl-(3-dimethylamino-2-propyloxy-2-propenyliden)-ammonium-campher-10-sulfonat</i>	71	187	⁵
$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{H}_3\text{Cl})_2\text{N} - \text{CH} = \text{C} - \text{CH} = \text{N}^+ \\ \quad \\ \text{SC}_3\text{H}_7 \quad \text{CH}_3 \end{array} \right] \text{ClO}_4^-$	KJ	$\text{H}_2\text{O} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$	<i>Dimethyl-(3-dimethylamino-2-propylthio-2-propenyliden)-ammonium-jodid</i>	61	168–171	⁶ ⁷

¹ H. Böhme u. E. Koehler, Sitzber. Ges. Befoerd. Gesamten Naturwiss. Marburg **83/84**, 535–545 (1961/1962); C.A. **59**, 11416 (1963).

² M. Gaudry, Y. Jassor u. T. B. Khac, Org. Synth. **59**, 153.

³ J. D. Wilson, C. F. Hobbs u. H. Weingarten, J. Org. Chem. **35**, 1542 (1970).

US.P. 3655690 (1968/1972); Monsanto, Erf.: C. F. Hobbs, D. Peres u. J. D. Wilson; C.A. **77**, 19638 (1972).

⁴ G. Seitz, Pharm. Zentralhalle **107**, 363 (1968); C.A. **69**, 76702 (1968).

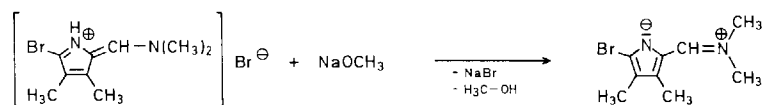
⁵ US.P. 4489011 (1983/1984), Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Erf.: S. S. M. Wang; C.A. **102**, 166365 (1985).

⁶ US.P. 4533677 (1983/1985), Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Erf.: E. R. Wagner, C. L. Barney u. D. P. Matthews; C.A. **103**, 200881 (1985).

⁷ D. P. Matthews, J. Org. Chem. **49**, 2823 (1984).

sulfat und Einengen 1400 g eines braunen, langsam kristallisierenden Öls erhalten. Die Mischung wird in 2 l Isopropanol aufgelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und kristallisiert. Nach 20 h Stehen bei -20° wird filtriert, der Rückstand mehrmals mit Essigsäure-ethylester gewaschen und i. Vak. getrocknet; Ausbeute: 920 g (70%); Schmp.: $133-134^{\circ}$ (Methanol) (rosa Kristalle).

Innere Alkyliden-ammonium-Salze entstehen, wenn man z. B. 5-Brom-3,4-dimethyl-2-(dimethylamino-methylen)-2H-pyrrol-Hydrobromid mit Natriummethanolat deprotoniert¹:



(5-Brom-3,4-dimethyl-pyrroloenium-2-ylmethylen)-dimethyl-ammonium; 81%; Schmp.: 121°

1.2.5.1.2. aus Alkyliden-ammonium-halogeniden und Elektrophilen

Die Umsetzung einer Dimethyl-methylen-ammonium-chlorid-Suspension in Dichlormethan mit Lewis-Säuren wie Antimon(III)- und (V)-chlorid, Aluminiumtrichlorid und Schwefeltrioxid liefert die gut charakterisierbaren komplexen Chloride bzw. das Chlorsulfat:



Dimethyl-methylen-ammonium-...

...-tetrachloroantimonat²; X = SbCl₃; 87%; Zers.p.: 180°
 ...-tetrachloroaluminat²; X = AlCl₃; 78%; Schmp.: 130°
 ...-chlorsulfat³; X = SO₃; 96%; Schmp.: 198°

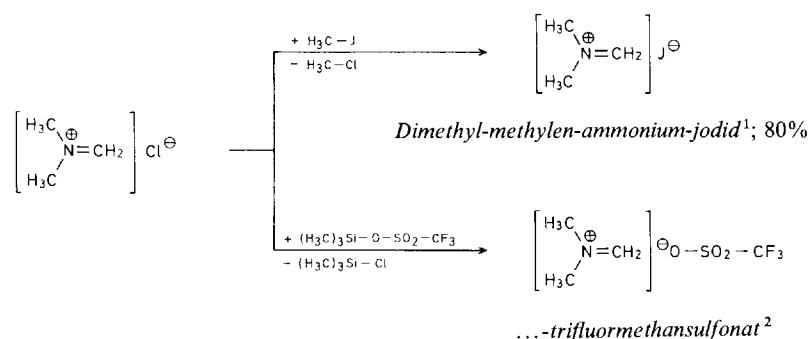
Dimethyl-methylen-ammonium-hexachloroantimonat²: 16,0 g (0,171 mol) Dimethyl-methylen-ammonium-chlorid werden in 100 ml abs. Dichlormethan suspendiert und bei 0° mit einer Lösung von 51,5 g (22,1 ml; 0,172 mol) Antimon(V)-chlorid in 60 ml Dichlormethan versetzt. Es wird 30 min weiter gerührt, der Niederschlag mit jeweils 100 ml Dichlormethan gewaschen und i. Hochvak. getrocknet; Ausbeute: 61,3 g (91%); Zers.p.: 130° (Acetonitril).

Die Anionen von Alkyliden-ammonium-Salzen können mit Alkylierungs- oder Silylierungsmitteln umgesetzt werden, wobei ein vollständiger Austausch des Anions dann erwartet werden kann, wenn bei hinreichender Reaktivität des Elektrophils ein wenig nucleophiles Anion freigesetzt und/oder die Lage des Gleichgewichts durch die Bildung eines flüchtigen Reaktionsprodukts verschoben werden kann; z. B.:

¹ F. Schnierle, H. Reinhard, N. Dieter, E. Lippacher u. H. v. Dobeneck, Justus Liebigs Ann. Chem. **715**, 90–97 (1968).

² F. Knoll u. U. Krumm, Chem. Ber. **104**, 31 (1971).

³ V. P. Kukhar, V. I. Pasternak u. M. V. Shevchenko, Zh. Org. Khim. **14**, 1841 (1978); engl.: 1710.

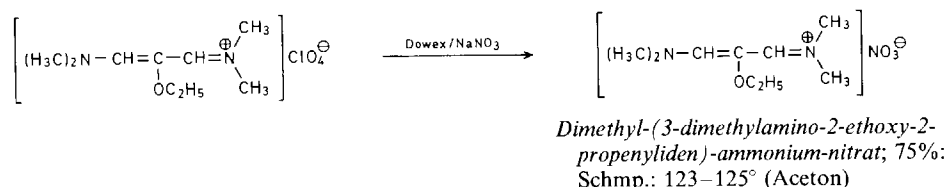


Dimethyl-methylen-ammonium-jodid¹: Eine Mischung von 5,6 g (0,06 mol) Dimethyl-methylen-ammonium-chlorid, 8,5 g (0,06 mol) Methyljodid und 100 ml Dichlormethan wird 5 h gekocht. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Tetrachlormethan und 3mal mit 30 ml Ether gewaschen und bei 0,25 Torr (33 Pa) getrocknet; Ausbeute: 80%; Schmp.: 238°; IR (Mincralöl): 1682 cm⁻¹ (C=N).

Mehrere Alkyliden-ammonium-(4-methyl-benzolsulfonate) sind analog durch Erwärmen der Chloride mit 4-Methyl-benzolsulfonsäure-methylester in Acetonitril zugänglich³.

1.2.5.1.3. mit Ionenaustauschern

Der Anionen-Austausch mit Hilfe von Ionenaustauschern wurde bei den Hydrolyse-stabilen (3-Amino-2-propenyliden)-ammonium-Salzen durchgeführt. Auf diese Weise sind aus Perchloraten die entsprechenden Jodide und Nitrate erhältlich⁴; z. B.:



Dimethyl-N-(3-dimethylamino-2-ethoxy-2-propenyliden)-ammonium-jodid⁴: Eine Ionenaustauschersäule mit 150 g Dowex R 1-8X wird mit 1 N Natronlauge und destilliertem Wasser gewaschen (bis neutral), gefolgt von 1 N Jodwasserstoffsäure und destilliertem Wasser (bis neutral). 20 g (0,074 mol) Dimethyl-(3-dimethylamino-2-ethoxy-2-propenyliden)-ammonium-perchlorat werden in wäbr. Ethanol gelöst auf die Säule gegeben und mit wäbr. Ethanol eluiert. Beim Einengen des Eluats wird ein farbloser Festkörper erhalten; Ausbeute: 11,2 g (50%); Schmp.: 166–168°.

1.2.5.2. durch Umsetzung von Alkyliden-ammonium-Salzen mit sek. Aminen

(3-Amino-2-propenyliden)-ammonium-Salze, die sich von Anilinen ableiten, setzen sich beim Erhitzen mit sek. Aminen unter Amin-Austausch zu den entsprechenden (2-Propenyliden)-ammonium-Salzen um⁵⁻⁷:

¹ V. P. Kukhar, V. I. Pasternak, I. V. Shevchenko, M. V. Shevchenko, A. P. Marchenko u. Yu. P. Makovetskii, Zh. Org. Khim. **17**, 180 (1981); engl.: 161.

² H.-U. Reißig u. H. Lorey, Justus Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1914.

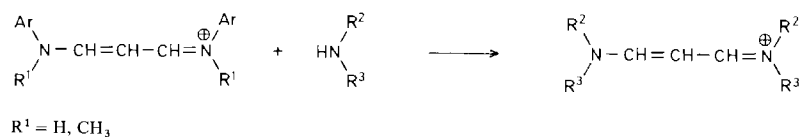
³ H. Böhme u. E. Koehler, Sitzber. Ges. Befoerd. Gesamten Naturwiss. Marburg **83/84**, 535–545 (1961/1962); C.A. **59**, 11416 (1963).

⁴ US.P. 4533677 (1983/1985), Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Erf.: E. R. Wagner, C. L. Barney u. D. P. Matthews; C.A. **103**, 200881 (1985).

⁵ Ch. Jutz, A. F. Kirschner u. R.-M. Wagner, Chem. Ber. **110**, 1259 (1977).

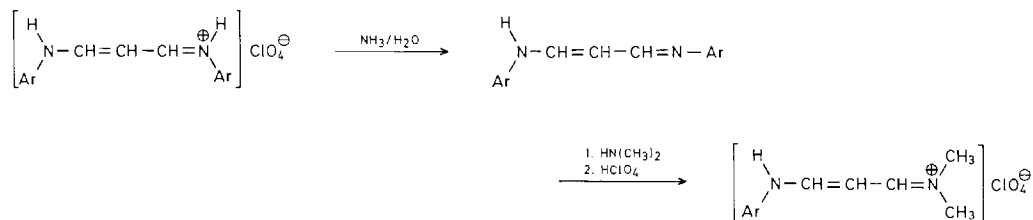
⁶ A. Reliquet, F. Reliquet-Clesse u. H. Quiniou, C.R. Acad. Sci., Ser. C **282**, 129 (1976).

⁷ C. Jutz u. H. Amschler, Chem. Ber. **97**, 3331 (1964).

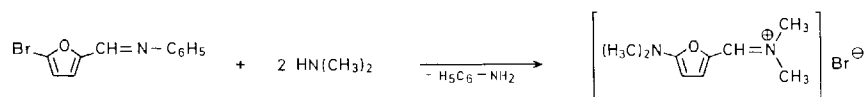


1-(3-Pyrrolidinyl-2-propenyliden)-pyrrolidinium-perchlorat [$\text{R}^2 - \text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_4-$]¹: 12 g (30 mmol) Methyl-[3-(N-methyl-anilino)-2-propenyliden]-phenyl-ammonium-perchlorat werden mit 5 ml Ethanol befeuchtet, dann 10,6 g (0,15 mol) Pyrrolidin zugetropft, durchgemischt und die Mischung bis zur vollständigen Lösung kurz erwärmt. Das Salz wird mit Ether gefällt, abgesaugt und aus Ethanol/Ether umkristallisiert; Ausbeute: 8,7 g (93%); Schmp.: 114° (farblose Nadeln).

Die Transaminierung kann im Falle $\text{R}^1 = \text{H}$ auf der Stufe des asymmetrischen Aryl-(3-amino-2-propenyliden)-ammonium-Salzes angehalten werden, wenn zunächst mit wäßr. Ammoniak-Lösung zu 1-Arylamino-3-arylimino-propen deprotoniert wird und anschließend erst die Reaktion mit dem sek. Amin erfolgt²:

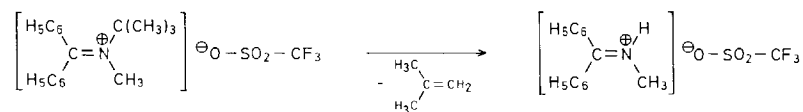


5-Brom-furfural-phenylimin reagiert mit Dimethylamin unter nucleophiler Substitution des Brom-Atoms und gleichzeitigem Austausch von Anilin zu *Dimethyl-(5-dimethylamino-furfuryliden)-ammonium-bromid* (Schmp.: 191°)³:



1.2.5.3. aus Alkyliden-ammonium-Salzen durch Alkylierung bzw. Dealkylierung

tert.-Butyl-(diphenyl-methylen)-methyl-ammonium-trifluormethansulfonat spaltet beim Erhitzen auf 130° unter Schmelzen Isobuten ab unter quantitativer Bildung von (*Diphenyl-methylen*)-methyl-ammonium-trifluormethansulfonat (Schmp.: 108–110°)⁴:



¹ Ch. Jutz, A. F. Kirschner u. R.-M. Wagner, Chem. Ber. **110**, 1259 (1977).

² A. Reliquet, F. Reliquet-Clesse u. H. Quiniou, C. R. Acad. Sci., Ser. C **282**, 129 (1976).

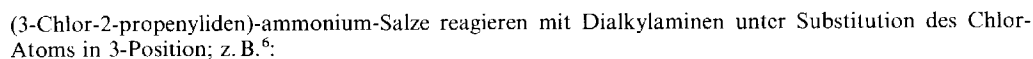
³ Z. N. Nazarova, V. S. Pustovarov, T. M. Filippova u. O. E. Shelepin, Zh. Org. Khim. **4**, 2013 (1968); engl.: 1943.

⁴ J. A. Deyrup u. W. A. Szabo, J. Org. Chem. **40**, 2048 (1975).

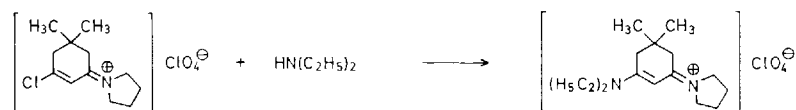
$$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}=\text{NH}^+-\text{C}_6\text{H}_5 \xrightarrow[+\text{CO}_2]{+\text{(R-COO)}_2} \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{N}^+ \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_5\text{C}_6 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$$

N-(1-Phenyl-alkyliden)-anilinium-Salze

(3-Amino-2-propenyliden)- bzw. (5-Amino-2,4-pentadienyliden)-ammonium-Salze werden durch Acetylnitrat^{3,4} oder Nitriersäure⁵ und durch N-Brom-succinimid^{3,4} jeweils in 2-Position nitriert bzw. bromiert; z. B.:



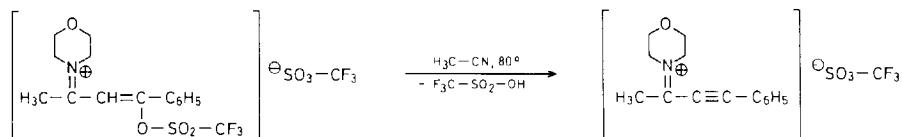
⁶ G. H. Alt u. A. J. Speziale, J. Org. Chem. **29**, 794 (1964).



1-(3-Diethylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexenyliden)-pyrrolidinium-perchlorat; 58%; Schmp.: 130–132°

Weitere Beispiele der Reaktion mit Nucleophilen, die auch in 1-Position unter Spaltung der C,N-Bindung erfolgen kann, sind in einem Übersichtsartikel¹ beschrieben.

(2-Propenyliden)-ammonium-Salze lassen sich durch Eliminierung aus (2-Propenyliden)-ammonium-Salzen mit einer Austrittsgruppe in 3-Position herstellen; z. B.²:



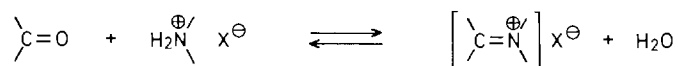
4-(1-Methyl-3-phenyl-2-propenyliden)-morpholinium-trifluormethansulfonat; 80%; Schmp.: 136°

Zur Cycloaddition an die C,C-Doppelbindung ungesättigter Alkyliden-ammonium-Salze s. S. 263.

1.3. aus Carbonyl-Verbindungen

1.3.1. aus Aldehyden oder Ketonen mit Aminen durch gleichzeitigen Aufbau der Halogen- und der N-Funktion

Eine der einfachsten Methoden zur Herstellung von Alkyliden-ammonium-Salzen ist die Umsetzung von Aldehyden oder Ketonen mit Salzen aus sek. Aminen und starken Säuren (nicht zu verwechseln mit der Reaktion von Aldehyden und Ketonen mit sek. Aminen unter saurer Katalyse, die zu Enaminen oder N,N-Acetalen führt):



Die Bedeutung des Anions X^- für das Gelingen der Reaktion ist groß: Gute Ausbeuten werden überwiegend mit wenig nucleophilen Anionen sehr starker Säuren erzielt, wie z. B. Perchlorate, Tetrafluoroborate sowie verschiedene Halogenmetallate, während die einfachen Anionen Chlorid, Bromid, Nitrat und Sulfat i. a. wesentlich schlechtere Ergebnisse liefern^{3,4}. Bei der Umsetzung von aliphatischen Aldehyden erwiesen sich Tetraphenylborate als vorteilhaft⁴. Bei Ammonium-hexachlorostannaten ist die geringere Löslichkeit zu beachten⁴.

Wegen der Hydrolyse-Labilität vieler Alkyliden-ammonium-Salze handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion, und es müssen – in Abhängigkeit von den Eigenschaften der Edukte – häufig Maßnahmen ergriffen werden, das Reaktionswasser zu entfernen. Es gibt

¹ J. Liebscher u. H. Hartmann, *Synthesis* **1979**, 241.

² G. Maas, B. Singer, P. Wald u. M. Gimmy, *Chem. Ber.* **121**, 1847 (1988).

³ N. J. Leonhard u. J. V. Paukstelis, *J. Org. Chem.* **28**, 3021 (1963).

⁴ N. M. Libman, *Zh. Org. Khim.* **3**, 1235 (1967); engl.: 1196.

jedoch auch Fälle, in denen Alkyliden-ammonium-Salze in Wasser als Lösungsmittel hergestellt werden¹. Außerordentlich einfach ist die Reaktion von Aceton mit Pyrrolidinium-perchlorat, die ohne wasserentziehende Mittel in hohen Ausbeuten verläuft.

1-Isopropyliden-pyrrolidinium-perchlorat²: In einem Erlenmeyer-Kolben werden zu 17,2 g (0,1 mol) Pyrrolidinium-perchlorat 11,6 g (0,2 mol) wasserfreies Aceton gegeben. Das Salz löst sich sofort und beim Umschwenken scheiden sich unter Wärme-Entwicklung Kristalle ab. Nach einigen min wird mit Ether gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert; Ausbeute: 20,3 g (96%); Schmp.: 232–233°.

Kleinere Varianten dieser Vorschrift sind das Erwärmen des Reaktionsgemisches, Zugabe von Ethanol zur Lösung des sek. Ammonium-Salzes vor dem Zutropfen der Carbonyl-Verbindung und Beschleunigung der Reaktion durch einige Tropfen sek. Amins oder ähnlicher Basen wie Triethylamin und Pyridin². Nach dieser Methode und ihren Varianten wurden die Verbindungen der Tab. 44 (S. 230) erhalten.

Bereits bei kleinen Änderungen, wie z. B. beim Übergang von Pyrrolidinium- auf Piperidinium-perchlorat³, kann diese einfache Vorschrift mißlingen. In solchen Fällen ist es günstiger, das Reaktionswasser azeotrop zu entfernen.

Dimethyl-(4-methoxy-benzyliden)-ammonium-tetrafluoroborat⁴: Eine Mischung aus 10,0 ml (11,2 g; 82 mmol) 4-Methoxy-benzaldehyd, 5,0 g (18 mmol) Dimethylammonium-tetrafluoroborat und 6 Tropfen Diisopropyl-ethyl-amin in 150 ml Benzol (**Vorsicht!**) wird in einer Stickstoff-Atmosphäre unter Rühren am Wasserabscheider erhitzt. Nach 60 h sind 1,1 ml (ber.: 0,68 ml) Wasser abgeschieden. 50 ml Benzol werden abdestilliert, 5 Tropfen Diisopropyl-ethyl-amin in 50 ml Benzol zugesetzt und weitere 48 h erhitzt. Das Benzol wird destillativ weitgehend entfernt, worauf das zurückbleibende Öl beim Erkalten kristallisiert. In einem trockenen Handschuhkasten werden 100 ml Ether zugesetzt, das schwach gelbe Produkt abgesaugt und mit Ether gewaschen; Ausbeute: 9,1 g (96%); Schmp.: 98–102°; 108–110° (aus Dichlormethan/Ether).

Auf die gleiche oder ähnliche Weise (unter Verwendung anderer Lösungsmittel) werden die Verbindungen in der Tab. 45 (S. 232) erhalten. Es gibt Hinweise, daß unter diesen Reaktionsbedingungen auch prim. Ammonium-Salze mit Carbonyl-Verbindungen zu Alkyliden-ammonium-Salzen abreagieren können⁵.

Alternativ kann das Reaktionswasser auch mit 1,2-Dichlor-ethan oder Chloroform geschleppt und in einem Soxhlet-Extraktor an Molekularsieb gebunden werden^{2, 6}. In diesem Fall ist es nicht notwendig, daß das Lösungsmittel mit Wasser ein Azeotrop bildet, sondern es genügt, das wasserhaltige Kondensat eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels in einem Soxhlet-Extraktor über Molekularsieb zu leiten⁷. Diese Methode ergibt, wenn das einfache Stehenlassen von Carbonyl-Verbindung mit sek. Ammonium-Salz unbefriedigend verläuft, eher bessere Ergebnisse⁷.

Die Überführung von Polyen-alen in die entsprechenden (Alken-yliden)-ammonium-Salze gelang früher erst durch Zugabe von Orthoameisensäure-triethylester als Wasser-bindendes Mittel⁸:

¹ M. Lamchen, W. Pugh u. A. M. Stephen, J. Chem. Soc. **1954**, 4418.

² N. J. Leonhard u. J. V. Paukstelis, J. Org. Chem. **28**, 3021 (1963).

³ J. W. Stanley, J. G. Beasley u. I. W. Mathison, J. Org. Chem. **37**, 3746 (1972).

⁴ T. R. Keenan u. N. J. Leonard, J. Am. Chem. Soc. **93**, 6567 (1971).



⁵ A. G. Cook, W. C. Meyer, K. E. Ungrodt u. R. H. Mueller, J. Org. Chem. **31**, 14 (1966).

⁶ N. J. Leonhard u. J. A. Klainer, J. Heterocycl. Chem. **8**, 215 (1971).

⁷ N. M. Libman, Zh. Org. Khim. **3**, 1235 (1967); engl.: 1196.


⁸ H. E. Nikolajewsky, S. Dähne u. B. Hirsch, Z. Chem. **8**, 63 (1968).

Tab. 44: Alkyliden-ammonium-Salze aus Carbonyl-Verbindungen und Ammonium-Salzen

Carbonyl-Verbindung	Ammonium-Salz	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
$\text{H}_3\text{C}-\text{CHO}$	$\left[\begin{array}{c} \text{NH}_2^+ \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array} \right]_2 \text{SnCl}_6^-$	Wasser/ $\text{H}_3\text{C}-\text{CHO}$	<i>Bis</i> -[1-ethyliden-piperidinium]-hexachlorostannat	—	185–195	1
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CHO}$	$[(\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}_2]^+ [\text{H}_5\text{C}_6\text{I}_2\text{B}]^-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CHO}$	<i>Dimethyl-propyleniden-ammonium-tetraphenylborat</i>	93	156–157	2
$(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{CHO}$	$\left[\begin{array}{c} \text{NH}_2^+ \\ \\ \text{C}_5\text{H}_9 \end{array} \right] \text{ClO}_4^-$	—	<i>1-(2-Methyl-propyleniden)-pyrrolidinium-perchlorat</i>	92	238–240	3
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{CHO}$	$\left[\begin{array}{c} \text{NH}_2^+ \\ \\ \text{C}_5\text{H}_9 \end{array} \right] \text{ClO}_4^-$	—	<i>1-[(E)-3-Phenyl-2-propenyleniden]-pyrrolidinium-perchlorat</i>	87	156–157	3
	$\left[\begin{array}{c} \text{NH}_2^+ \\ \\ \text{C}_5\text{H}_9 \end{array} \right] \text{ClO}_4^-$	Ether	<i>(E/E)-Methyl-phenyl-[3-(4-chlor-phenyl)-2-propenyleniden]-ammonium-perchlorat</i>	—	193–194,5	4
	$\left[\begin{array}{c} \text{NH}_2^+ \\ \\ \text{C}_5\text{H}_9 \end{array} \right] \text{ClO}_4^-$	—	<i>1-Furfuryleniden-pyrrolidinium-perchlorat</i>	83	99–100	3
	$\left[\begin{array}{c} \text{NH}_2^+ \\ \\ \text{C}_5\text{H}_9 \end{array} \right] \text{ClO}_4^-$	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{OH}$	<i>4-(2-Pyrrolyl-methylen)-morpholinium-perchlorat</i>	57	142–143	5



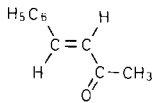
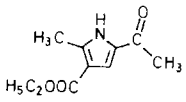
¹ M. Lanchen, W. Pugh u. A. M. Stephen, J. Chem. Soc. 1954, 4418.² N. M. Libman, Zh. Org. Khim. 3, 1235 (1967); engl.: 1196.³ N. J. Leonhard u. J. V. Paikstelis, J. Org. Chem. 28, 3021 (1963).⁴ M. Pankratz u. R. F. Childs, J. Org. Chem. 50, 4553 (1985).⁵ T. Kobayashi, S. Kajigaeshi u. S. Konenasa, Bull. Chem. Soc. Jpn. 48, 3255 (1975).

Tab. 44 (Forts.)

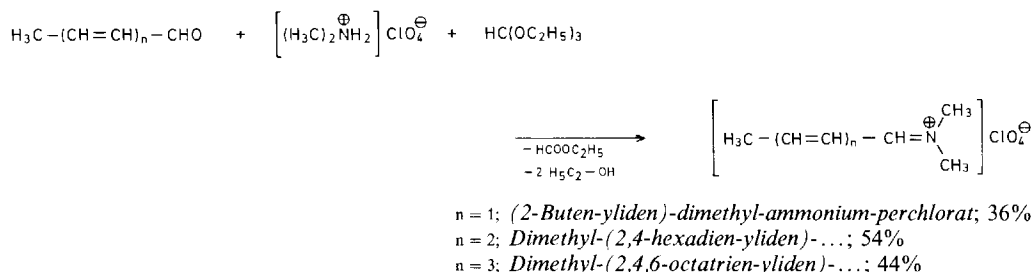
Carbonyl- Verbindung	Ammonium-Salz	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{N}=\text{CH}-\text{CHO}$	$[(\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}_2]^+ \text{ClO}_4^-$	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{OH}$	<i>Dimethyl-[2-(dimethyl-hydra- zono)-ethyliden]-ammonium- perchlorat</i>	92	95	1
	$[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2]^+ \text{J}^-$	$\text{H}_5\text{C}_2-\text{OH}$	<i>1-[2-(Dimethyl-hydrazono)- ethyliden]-piperidinium-jodid</i>	88	125	2
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$\left[\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 \\ \text{NH}_2 \\ \text{H}_5\text{C}_6 \end{array} \right]^+ \text{SnCl}_6^-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_3$	<i>Bis-[diphenyl-isopropyliden- ammonium]-hexachlorostannat</i>		270 (Zers.)	3
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$	$\left[\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 \\ \text{NH}_2 \\ \text{H}_5\text{C}_6 \end{array} \right]^+ \text{J}^- \cdot 4 \text{ AgJ}$	DMF $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$	<i>(1-Methyl-propyliden)-phenyl- ammonium-jodid-Tetrakis- [silberjodid]-komplex</i>	70	—	4
	$[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2]^+ \text{ClO}_4^-$		<i>1-Cyclohexylen-pyrrolidinium- perchlorat</i>	90	239–240	5

¹ H. Lerche u. T. Severin, Chem. Ber. **111**, 1195 (1978).² T. Severin, H. Lerche u. B. Zimmermann, Chem. Ber. **118**, 4760 (1985).³ M. Lamchen, W. Pugh u. A. M. Stephen, J. Chem. Soc. **1954**, 4418.⁴ R. Kuhn u. H. Schretzmann, Chem. Ber. **90**, 557 (1957).⁵ N. J. Leonhard u. J. V. Paukstelis, J. Org. Chem. **28**, 3021 (1963).

Tab. 45: Alkyliden-ammonium-Salze aus Carbonyl-Verbindungen und Ammonium-Salzen unter (azeotroper) destillativer Entfernung des Reaktionswassers

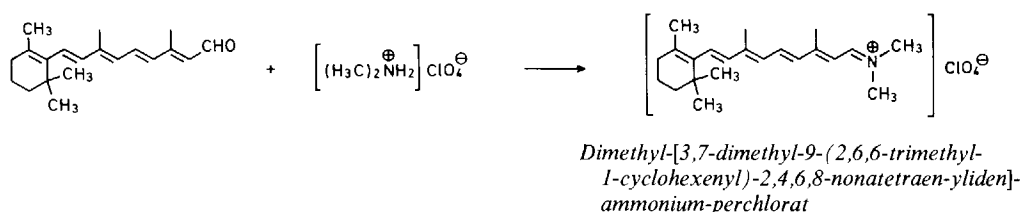
Carbonyl-Verbindung	Ammonium-Salz	Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
$(\text{CH}_2\text{O})_n$	$\left[\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5 \right] \text{Cl}^-$	<i>N</i> -Chlormethyl-glycin-ethylester	—	—	¹
$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{CHO}$	$\left[\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2^+ \right] \text{ClO}_4^-$	<i>1</i> -(2,2-Dimethyl-propyliden)-pyrrolidinium-perchlorat	79	301–308 (Zers.)	²
$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$	$\left[(\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}_2^+ \right] \text{BF}_4^-$	(4-Chlor-benzyliden)-dimethyl-ammonium-tetrafluoroborat	86	104–105	³
$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$	$\left[(\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}_2^+ \right] \text{ClO}_4^-$	Dimethyl-(4-nitro-benzyliden)-ammonium-tetrafluoroborat	43	122–125	³
	$\left[(\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}_2^+ \right] \text{ClO}_4^-$	Dimethyl-(2-furfuryliden)-ammonium-perchlorat	62	67–68	⁴
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$\left[(\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}_2^+ \right] \left[(\text{H}_5\text{C}_6)_4\text{B}^- \right]$	Dimethyl-(1-ethyl-propyliden)-ammonium-tetra-phenylborat	45	195–196 (Zers.)	⁵
	$\left[\text{C}_4\text{H}_8\text{NH}_2^+ \right] \text{ClO}_4^-$	4-Cyclohexyliden-morpholinium-perchlorat	94	239–241	²
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	$\left[(\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}_2^+ \right] \text{ClO}_4^-$	(1-Benzyl-ethyliden)-dimethyl-ammonium-perchlorat	95	133	⁶
	$\left[\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2^+ \right] \text{ClO}_4^-$	<i>1</i> -(1-Methyl-3-phenyl-2-propenyliden)-pyrrolidinium-perchlorat	80	239–241	²
	$\left[\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2^+ \right] \text{ClO}_4^-$	<i>1</i> -[1-(4-Ethoxycarbonyl-5-methyl-2-pyrrolyl)-ethyliden]-pyrrolidinium-perchlorat	86	187–188	⁷

¹ US.P. 4389349 (1982/1983), Erf.: H. H. Cho u. M. F. Chen; C.A. **99**, 140166 (1983).² N. J. Leonhard u. J. V. Paukstelis, J. Org. Chem. **28**, 3021 (1963).³ T. R. Keenan u. N. J. Leonard, J. Am. Chem. Soc. **93**, 6567 (1971).⁴ N. J. Leonhard u. J. A. Klainer, J. Heterocycl. Chem. **8**, 215 (1971).⁵ N. M. Libman, Zh. Org. Khim. **3**, 1235 (1967); engl.: 1196.⁶ H. Böhme u. P. Plappert, Chem. Ber. **108**, 3574 (1975).⁷ P. E. Sonnet, J. Org. Chem. **37**, 925 (1972).

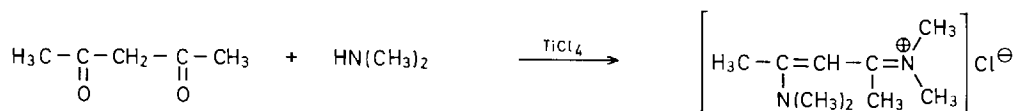


Dimethyl-(2,4-hexadien-yliden)-ammonium-perchlorat ($n = 2$)¹: 1,45 g (0,01 mol) Dimethylammonium-perchlorat und 1,48 g (0,01 mol) Orthoamcisensäure-triethylester werden mit 0,96 g (0,01 mol) 2,4-Hexadien-al 24 h bei 20° stehengelassen. Anschließend wird mit Ether gefällt und mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Der schmierige Rückstand wird in 5 ml Ethanol gelöst und durch Kühlen mit Kohlensäure-Schnee zur Kristallisation gebracht; Ausbeute: 1,2 g (54%); Schmp.: 98–102°.

Neuerdings wurde jedoch an obigem ($n = 2$) und am Beispiel des *all-trans*-Retinals gezeigt, daß Wasser-bindende Mittel nicht erforderlich sind²:



Das sek. Amin muß nicht notwendigerweise als Ammonium-Salz in die Reaktion eingebracht werden, sondern es kann auch als Komplex mit Lewis-Säuren zur Umsetzung mit Carbonyl-Verbindungen geeignet sein³; z. B.:



Dimethyl-(3-dimethylamino-1-methyl-2-buten-yliden)-ammonium-chlorid³: 10,0 g (0,1 mol) 2,4-Pentandion und 45 g (1 mol) Dimethylamin werden unter Stickstoff in 400 ml kaltem Pentan vorgelegt und nach Abkühlen auf –70° 19 g (0,1 mol) Titan(IV)-chlorid in kleinen Portionen zugegeben. Die resultierende, dunkle Suspension wird langsam auf 25° erwärmt und 12 h bei 25° nachgerührt. Die nun farblose Mischung wird filtriert, der Filterkuchen mit Pentan gewaschen und in 200 ml trockenem Acetonitril aufgenommen. Etwa 60 g trockenes Kaliumcarbonat werden der Lösung zugesetzt (um Dimethylammonium-chlorid zu zerstören) und die erhaltene Mischung unter gelegentlichem Umschwenken 30 min stehengelassen. Der Feststoff wird abfiltriert, die erhaltene Lösung zur Trockne eingedunstet und das erhaltene Rohprodukt aus Dichlormethan/Ether umkristallisiert; Ausbeute: 14,7 g (78%); (farblos hygroskopische Kristalle).

Mesomerie-stabilisierte Cyclopropenyliden-ammonium-Salze entstehen, wenn man Cyclopropenone mit Anilinen in saurer, wäßrig-ethanolischer Lösung umsetzt; z. B.⁴:

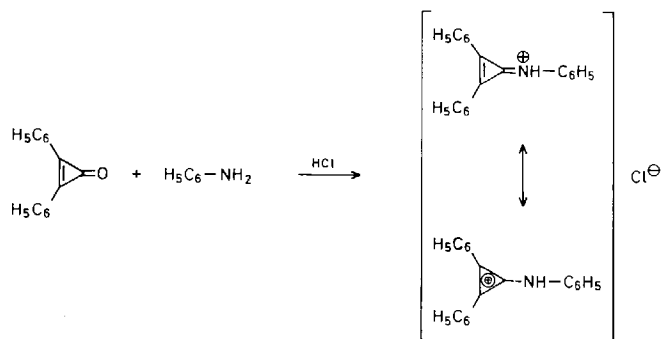
¹ H. E. Nikolajewsky, S. Dähne u. B. Hirsch, Z. Chem. **8**, 63 (1968).

² R. F. Childs, G. S. Shaw u. R. Wasylishen, J. Am. Chem. Soc. **109**, 5362 (1987).

³ J. D. Wilson, C. F. Hobbs u. H. Weingarten, J. Org. Chem. **35**, 1542 (1970).

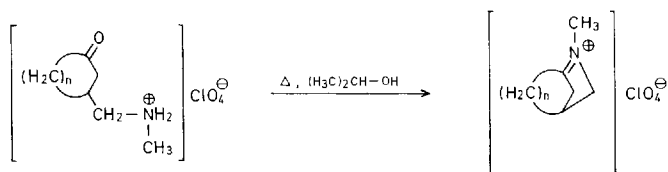
US.P. 3 655 690 (1968/1972); Monsanto, Erf.: C. F. Hobbs, D. Peres u. J. D. Wilson; C.A. **77**, 19 638 (1972).

⁴ T. Eicher u. G. Frenzel, Z. Naturforsch. **20b**, 274 (1965).



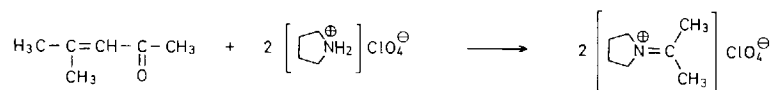
(Diphenyl-cyclopropenyliden)-phenyl-
ammonium-chlorid; 72%; Schmp.: 219–220°

Die Alkyliden-ammonium-Salz-Bildung kann auch intramolekular erfolgen, wenn die zu erwartenden Ringsysteme nicht zu viel Spannungsenergie aufweisen. So gelang die Cyclisierung zum bicyclischen Alkyliden-ammonium-Salz, ausgehend von 3-(Methylammonio-methyl)-1-oxo-cyclooctan-perchlorat ($n = 5$), in Übereinstimmung mit der Bredt-Regel, aber nicht aus dem entsprechenden Cycloheptanon ($n = 4$)¹.



$n = 5$; 8-Methyl-8-azonia-bicyclo[5.2.1]
dec-7-en-perchlorat; 83%;
Schmp.: > 300° (Expl.)

Es ist bemerkenswert, daß 2-Methyl-4-oxo-2-penten (Mesityloxid) mit Pyrrolidinium-perchlorat eine Retro-Aldol-Reaktion eingeht, selbst wenn die Umsetzung in Gegenwart einiger Tropfen Pyrrolidin bei 20° erfolgt²:



1-Isopropyliden-pyrrolidinium-
perchlorat; 93%; Schmp.: 232–233°

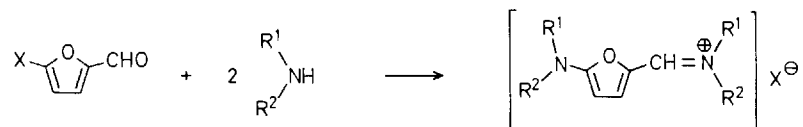
Erfolglos blieben die Versuche, das Perchlorat oder Hexachlorostannat von Bis-[2-chlor-ethyl]-amin mit Formaldehyd, Acetaldehyd, Benzaldehyd oder Phenyl-acetaldehyd umzusetzen³.

¹ H. Newman u. T. L. Fields, Tetrahedron **28**, 4051 (1972).

² N. J. Leonhard u. J. V. Paukstelis, J. Org. Chem. **28**, 3021 (1963).

³ G. R. Pettit u. T. E. Rawson, Synth. Commun. **11**, 179 (1981).

5-Halogen-furfurale reagieren mit sek. Aminen ohne Zusatz von Säuren zu (2-Furfuryliden)-ammonium-Salzen. Das Anion wird in diesem Fall durch eine gleichzeitige nukleophile Substitution in 5-Position gebildet¹.

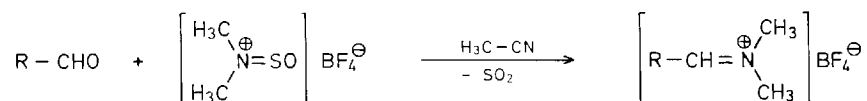


Dimethyl-N-(5-dimethylamino-furfuryliden)-ammonium-bromid (X = Br, R¹ = R² = CH₃): Eine Lösung aus 1,75 g (10 mmol) 5-Brom-furfural in 4 ml Ethanol wird bei 35° portionsweise mit 4 ml einer 50%igen ethanol. Dimethylamin-Lösung versetzt. Die Mischung wird bei 35° gehalten, bis eine exotherme Reaktion einsetzt, und dann abgekühlt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit Ethanol gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 2,47 g (~ 100%); Schmp.: 190–191° (gelbe Kristalle).

In gleicher Weise werden in jeweils quantitativer Ausbeute u. a. erhalten¹:

R ¹	R ²	X	Produkt	Schmp. [°C]
CH ₃	CH ₃	Cl	<i>Dimethyl-(5-dimethylamino-furfuryliden)-ammonium-chlorid</i>	182–183
	C ₆ H ₅	J	<i>Methyl-[5-(N-methyl-anilino)-furfuryliden]-phenyl-ammonium-jodid</i>	147,5 148,5
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	J	<i>Diethyl-(5-diethylamino-furfuryliden)-ammonium-jodid</i>	129–130
	–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₂ –	Br	<i>1-(5-Morpholino-furfuryliden)-morpholinium-bromid</i>	(Zers. p.: 300°)

Eine neue Methode, bei der kein Reaktionswasser gebildet wird, ist die Umsetzung von Aldehyden mit Dimethyl-sulfinyl-ammonium-tetrafluoroboraten zu Alkyliden-dimethyl-ammonium-tetrafluoroboraten^{2, 3}:



Besonders gute Ausbeuten werden mit aromatischen Aldehyden erzielt², während Elektronen-ziehende Gruppen wie Trichlormethyl im Chloral die Reaktion verhindern und aliphatische Ketone nicht reagieren³.

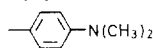
Alkyliden-dimethyl-ammonium-tetrafluoroborate; allgemeine Arbeitsvorschrift³: Zu einer Lösung von 3,58 g (20 mmol) Dimethyl-sulfinyl-ammonium-tetrafluoroborat in trockenem Acetonitril wird unter Rühren bei 20° eine Lösung von 22 mmol Aldehyd in 5 ml Acetonitril innerhalb 15 min zugetropft. In einer schwach exothermen Reaktion entwickelt sich Schwefeldioxid. Es wird zwischen 5–180 min bei 20° gerührt, dann auf ein Vol. von ~ 5 ml eingengt und 7,5 ml Dichlormethan sowie 7,5 ml Ether zugegeben. Das Produkt kristallisiert bei – 30° aus der schlammigen Lösung aus. Die farblosen Nadeln werden unter trockenem Stickstoff abgesaugt, 2mal mit 10 ml kaltem Dichlormethan/Ether (1 : 1) gewaschen und i. Vak. getrocknet.

¹ Z. N. Nazarova u. V. S. Pustovarov, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1969**, 586; engl.: 434; C. A. **72**, 31 523 (1970).

² M. A. Pérez, M. Rössert u. G. Kresze, Justus Liebigs Ann. Chem. **1981**, 65.

³ A. Schwöbel u. G. Kresze, Synthesis **1984**, 944.

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.^{1,2}.

R	...-ammonium-tetrafluoroborat	[%]	Schmp. [°C]
C ₂ H ₅	<i>Dimethyl-propyliden-...</i>	72	90–91
CH(CH ₃)-C ₆ H ₅	<i>Dimethyl-(2-phenyl-propyliden)-...</i>	72	106
CH=CH-CCl ₃	<i>Dimethyl-(4,4,4-trichlor-2-butenyliden)-...</i>	64	127
C ₆ H ₅	<i>Benzyliden-dimethyl-...</i>	97	50–52
	<i>Dimethyl-(4-dimethylamino-benzyliden)-...</i>	86	152–156

Zur Bildung von *Dimethyl-3-(phenyl-2-propenyliden)-ammonium-trijodid* aus Zimtaldehyd und Dimethyl-jod-amin. s. Lit.³.

Zur Umsetzung von ω -Amino-alkapolyen-alen mit Salzen sek. Amine s. S. 245.

1.3.2. aus Iminen

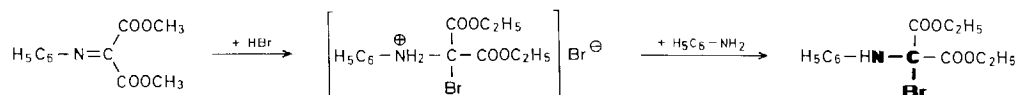
1.3.2.1. durch Protonierung

Alkyliden-ammonium-Salze, die sich von prim. Aminen ableiten, werden leicht durch Protonierung der basischen Imine⁴ erhalten. *Benzyliden-methyl-ammonium-perchlorat* wird beispielsweise in quantitativer Ausbeute durch Zutropfen von äquimolaren Mengen Perchlorsäure zu einer Lösung von Benzyliden-methyl-amin in Chloroform erhalten⁵:



Benzophenon-imin wird aus einem Gemisch mit Benzophenon durch Einleiten von Chlorwasserstoff als Hydrochlorid, das bei 230–250° sublimiert werden kann, isoliert⁶.

Beim Einleiten von Bromwasserstoff in eine ether. Lösung von Phenylimino-malonsäure-diethylester entsteht zunächst *Anilino-brom-malonsäure-diethylester-Hydrobromid* (97%; Schmp.: 200°; Zers.), der mit Anilin zu *Anilino-brom-malonsäure-diethylester* (80%; Schmp.: 67–73°) deprotoniert werden kann⁷:



Die Methode der Protonierung von Iminen kann auch mit Erfolg zur Herstellung von (Alkapolyen-yliden)-ammonium-perchloraten aus Alkapolyen-alen, tert. Butylamin und Perchlorsäure eingesetzt werden⁸.

¹ M. A. Pérez, M. Rössert u. G. Kresze, Justus Liebigs Ann. Chem. **1981**, 65.

² A. Schwöbel u. G. Kresze, Synthesis **1984**, 944.

³ R. Geursen, J. Jander, K. Knuth u. R. Michelbrink, Z. Anorg. Allg. Chem. **414**, 10 (1975).

⁴ J. W. Smith in S. Patai, The Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, S. 235, Wiley, London · New York · Sydney · Toronto 1970.

⁵ H. Böhme u. E. Koehler, Sitzber. Ges. Beförd. Gesamten Naturwiss. Marburg **83/84**, 535–545 (1961/1962); C.A. **59**, 11416 (1963).

⁶ A. Lachmann, J. Am. Chem. Soc. **46**, 1477 (1924).

⁷ V. I. Markov, A. V. Prosyaniuk, D. V. Fedoseenko, S. V. Loban' u. V. V. Starovoitov, Zh. Org. Khim. **20**, 2424 (1984); engl.: 2209; C.A. **102**, 131 654 (1985).

⁸ R. F. Childs, G. S. Shaw u. R. Wasylishen, J. Am. Chem. Soc. **109**, 5362 (1987).

1.3.2.2. durch Alkylierung

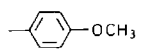
Die Alkylierung von Iminen ist eine einfache Methode zur Herstellung von Alkylden-ammonium-Salzen, die bisher überwiegend als Methylierung durchgeführt wurde. Die Umsetzung von Methyljodid (äquimolar oder überschüssig) wird meistens ohne Lösungsmittel durchgeführt, die Reaktion mit den reaktiveren Fluorsulfonsäure- und Trifluormethansulfonsäure-methylestern dagegen in Ether oder Chloroform¹.



(1,2-Dimethyl-propylden)-methyl-propyl-ammonium-jodid ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{R}^3 = \text{C}_3\text{H}_7$): Vereinigt man 12,7 g (0,1 mol) (1,2-Dimethyl-propylden)-propyl-amin und 21,3 g (0,15 mol) Methyljodid (**Vorsicht!**), so erwärmt sich das Gemisch nach kurzer Zeit. Die nach 24 h gebildete rotbraune, zähe Flüssigkeit erstarrt beim Anreiben; Ausbeute: 23,1 g (86%); Schmp.: 140° (Isopropanol) (farblose Kristalle).

Analog werden die Verbindungen der Tab. 46 erhalten.

Tab. 46: Alkylden-ammonium-Salze durch Methylierung von Iminen

$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^2 \end{array} \text{R}^3$			Methylierungs- agens $\text{H}_3\text{C}-\text{X}$	Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
R^1	R^2	R^3					
C_6H_5	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3^a$	<i>Benzyliden-tert.-butyl-methyl-ammonium-trifluormethansulfonat</i>	~ 100	114–115,5	¹
		$\text{CH}_2=\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{H}_3\text{C}-\text{J}$	<i>Benzyliden-methyl-(2-propenyl)-ammonium-jodid</i>	–	–	²
	C_6H_5	CH_3	$\text{H}_3\text{C}-\text{J}$	<i>Dimethyl-(diphenyl-methylen)-ammonium-jodid</i>	95	Zers.	³
		C_6H_5	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{SO}_2-\text{F}^b$	<i>(Diphenyl-methylen)-methyl-phenyl-ammonium-fluor-sulfonat</i>	96	215,5–220	¹
	H	CH_3	$\text{H}_3\text{C}-\text{J}$	<i>Dimethyl-(4-methoxybenzyliden)-ammonium-jodid</i>	90	101–103	⁴
	H	C_2H_5	$\text{H}_3\text{C}-\text{J}$	<i>[2-(Dimethyl-hydrazono-)-ethyliden]-ethyl-methyl-ammonium-jodid</i>	85	109	⁵

^a in Chloroform als Lösungsmittel

^b in Ether als Lösungsmittel

¹ J. A. Deyrup u. W. A. Szabo, J. Org. Chem. **40**, 2048 (1975).

² A. L. Morrison u. H. Rinderknecht, J. Chem. Soc. **1950**, 1479.

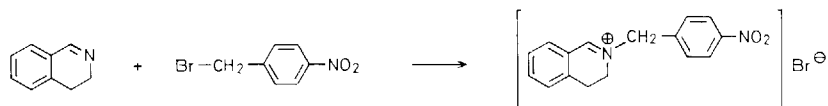
³ C. R. Hauser u. D. Lednicer, J. Org. Chem. **24**, 46 (1959).

⁴ L. G. Yudin, A. V. Blokhin, Yu. G. Bundel', B. Ya. Simkin u. V. I. Terenin, Zh. Org. Khim. **19**, 2361 (1983); engl.: 2064; C. A. **100**, 102468 (1984).

⁵ Th. Severin, H. Lerche u. B. Zimmermann, Chem. Ber. **118**, 4760 (1985).

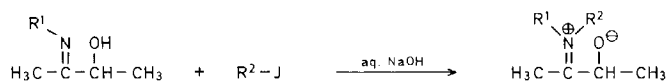
Zur Ethylierung mit Triethyl-oxonium-tetrafluoroborat s. Lit.¹.

Cyclische Azomethine wurden in Lösungsmitteln wie Benzol², Ethanol³ oder Aceton⁴ alkyliert, wie z. B.²:



2-(4-Nitro-benzyl)-3,4-dihydro-isochinolinium-bromid: Eine Lösung von 5,00 g (38 mmol) 3,4-Dihydro-isochinolin in 50 ml Benzol (**Vorsicht!**) wird mit einer Lösung von 8,26 g (38 mmol) 4-Nitro-benzylbromid (Aldrich) vereinigt und 20 min unter Rühren erwärmt. Nach dem Erkalten wird filtriert und der Rückstand aus Ethanol/Ether umkristallisiert; Ausbeute: 6,63 g (55%) (farblos); Schmp.: 196–199°.

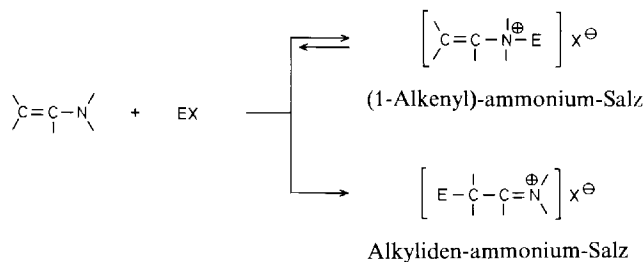
Imine mit einer α -ständigen Hydroxy-Gruppe sollen bei Alkylierung Betain-Strukturen bilden (Ausbeuten: 22–50%)⁵, wenn mit verdünnter Natronlauge aufgearbeitet wird:



Die erhaltenen Betaine lösen sich in Ether, sind destillierbar und – wie aus der Aufarbeitung zu schließen ist – weniger Hydrolyse-empfindlich. Ähnliche innere Salze sind auch bei den (3-Amino-2-propenyliden)-ammonium-Salzen bekannt⁶.

1.4. aus Enaminen

Elektrophile (EX) können Enamine sowohl am N- wie auch am β -C-Atom angreifen:



Ob dabei (1-Alkenyl)-ammonium- oder Alkyliden-ammonium-Salze entstehen, hängt überwiegend von der Struktur des Enamins, den Eigenschaften des Elektrophils und den Reaktionsbedingungen (kinetische oder thermodynamische Kontrolle) ab, das Produkt-

¹ A. V. Blokhin, Yu. G. Bundel', V. I. Terenin u. A. L. Kurtz, Zh. Org. Khim. **23**, 2399 (1987); engl.: 2116.

² J. A. Duncan, M. L. Bossé u. J. M. Masnovi, J. Org. Chem. **45**, 3176 (1980).

³ G. N. Walker u. D. Alkalay, J. Org. Chem. **32**, 2213 (1967).

⁴ J. B. Bremner, E. J. Browne u. J. W. K. Ganawardana, Aust. J. Chem. **37**, 129 (1984).

⁵ F. Akiyama, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1984**, 59.

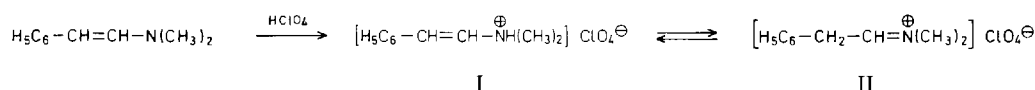
⁶ G. Seitz, J. Auch u. W. Klein, Chem.-Ztg. **111**, 343 (1987).

verhältnis ist aber auch durch die Polarität des Lösungsmittels beeinflussbar¹. Da bei der Erforschung der Reaktionen von Enaminen mit Elektrophilen die Hydrolysate der Produkte im Vordergrund des präparativen Interesses standen, ist die Zahl der isolierten Alkyliden-ammonium-Salze weit geringer als die Zahl der Veröffentlichungen, in denen diese als Zwischenstufen formuliert sind².

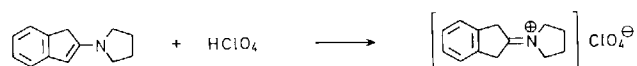
1.4.1. durch Protonierung

Als Produkte der Protonierung von Enaminen lassen sich überwiegend Alkyliden-ammonium-Salze nachweisen, obgleich einige Beispiele bekannt sind, bei denen unter kinetischer Kontrolle³ oder im Gleichgewicht auch N-Protonierung erfolgt oder bei denen die Ausbildung einer C,N-Doppelbindung aus sterischen Gründen (z. B. bei 1-Aza-bicyclo [2.2.2]oct-2-en⁴) nicht möglich ist¹.

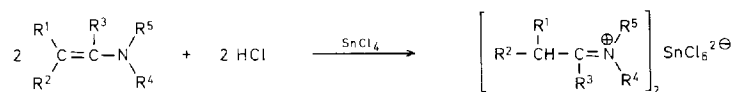
Die Umsetzung von 2-Dimethylamino-1-phenyl-ethen mit ether. Perchlorsäure liefert beispielsweise einen Festkörper (94%; Schmp.: 65°), der nach ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen in Dimethylsulfoxid überwiegend als Dimethyl-(2-phenyl-ethenyl)-ammonium-perchlorat (I), in Trifluoressigsäure und Acetonitril dagegen überwiegend als Dimethyl-(2-phenyl-ethyliden)-ammonium-perchlorat (II) vorliegt⁵:



Gut kristallisierende Alkyliden-ammonium-Salze werden erhalten, wenn zur Protonierung sehr starke Säuren, wie 70%ige Perchlorsäure in Ethanol⁶ oder Essigsäure⁷ verwendet werden. Auf diese Weise wird z. B. 1-(2-Indanyliden)-pyrrolidinium-perchlorat [Schmp.: 207–211° (Zers.), aus Aceton] erhalten⁸:



Auch mit Chlorwasserstoff werden zunächst Kristalle erhalten, die aber bei Überdosierung leicht zu Ölen zerfließen, so daß die primär erhaltenen Alkyliden-ammonium-chloride besser mit Zinn(IV)- oder Antimon(V)-chlorid in die -hexachlorostannate bzw. -hexachloroantimonate übergeführt werden⁹:



¹ K. Bláha u. O. Červinka, Adv. Heterocycl. Chem. **6**, 147 (1966).

² M. E. Kühne, Synthesis **1970**, 510.

³ G. Opitz u. A. Griesinger, Justus Liebigs Ann. Chem. **665**, 101 (1963).

⁴ C. A. Grob, A. Kaiser u. E. Renk Helv. Chim. Acta **40**, 2170 (1957).

⁵ N. J. Leonhard u. J. A. Klainer, J. Heterocycl. Chem. **8**, 215 (1971).

⁶ L. Paul, E. Schuster u. G. Hilgetag, Chem. Ber. **100**, 1087 (1967).

⁷ P. Duhamel, L. Duhamel u. J.-M. Poirier, C.R. Acad. Sci., Ser. C **274**, 411 (1972).

⁸ A. T. Blomquist u. E. J. Moriconi, J. Org. Chem. **26**, 3761 (1961).

⁹ G. Opitz, H. Hellmann u. H. W. Schubert, Justus Liebigs Ann. Chem. **623**, 117 (1959).

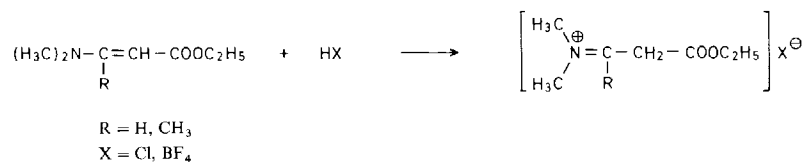
Bis-[butyl-ethyl-ethyliden-ammonium]-hexachlorostannat ($R^1=R^2=R^3=H$, $R^4=C_2H_5$, $R^5=n-C_4H_9$): 3,0 g (0,024 mol) Butyl-ethyl-ethenyl-amin werden in einen mit Methanol-Trockeneis umgebenen, mit Stickstoff begasten Trichter hineindestilliert und anschließend bei -80° zu 100 ml abs. Hexan getropft. Als Reaktionsgefäß dient ein 3-Halskolben, in dessen Boden eine nach außen abschließbare Glasfritte eingeschmolzen ist. Beim gleichzeitigen Einleiten von Stickstoff und 0,024 mol Chlorwasserstoff durch das Gaseinleitungsrohr eines in die Lösung eintauchenden Vibromischers beginnt nach kurzer Zeit die Abscheidung eines farblosen Kristallpulvers. Der in der Kälte abgesaugte und mit abs. Hexan gewaschene Niederschlag wird in abs. Hexan suspendiert und mit einer Lösung von 3,06 g (0,012 mol) Zinn(IV)-chlorid in 50 ml abs. Hexan vereinigt. Nach dem Entfernen des Kältebades setzt sich das Komplex-Salz ab. Es wird wie das Hydrochlorid isoliert, in abs. Aceton gelöst und in einem zweiten mit abs. Ether beschickten Frittenkolben rasch ausgefällt. Das abgesaugte und mit abs. Ether gewaschene Hexachlorostannat läßt sich im Vakuumexsikkator kurze Zeit unzersetzt aufbewahren. IR(KBr): 1682 cm^{-1} (stark).

Auf die gleiche Weise werden ferner erhalten¹:

$\begin{array}{c} R^1 \quad R^3 \quad R^4 \\ \diagdown \quad \quad / \\ C=C-N \\ / \quad \diagup \quad \diagdown \\ R^2 \quad R^5 \end{array}$...-hexachlorostannat	$\nu_{C=N}\text{ cm}^{-1}$
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵		
H	$-(CH_2)_5-$		$-(CH_2)_5-$		Bis-[1-cyclohexyliden-piperidinium]-...	1644
CH ₃	H	H	$-(CH_2)_5-$		Bis-[1-propyliden-piperidinium]-...	1675
C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Bis-[butyliden-diethyl-ammonium]-...	1670
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	H	$-(CH_2)_5-$		Bis-[1-(2-ethyl-hexyliden)-piperidinium]-...	1670

In der Steroid-Reihe ist die Bildung eines kristallinen Alkyliden-ammonium-bromids durch Umsetzung eines Enamins mit Wasser-freiem Bromwasserstoff in Ether beschrieben².

Die Umsetzung von 3-Dimethylamino-acrylsäure-ethylester und -2-butensäure-ethylester mit Chlorwasserstoff oder Tetrafluorborsäure zu *Dimethyl-(2-ethoxycarbonyl-ethyliden)-* bzw. *Dimethyl-(2-ethoxycarbonyl-1-methyl-ethyliden)-ammonium-Salzen* (Ausbeute: 85–99%) zeigt ebenso wie die bereits oben erwähnte Herstellung von 1-(2-Indanylidene)-pyrrolidinium-perchlorat, daß die Protonierung auch dann am C-Atom erfolgen kann, wenn dadurch die Konjugation der C,C-Doppelbindung verloren geht³.



Zur Möglichkeit der Protonierung des Carbonyl-O-Atoms s. S. 243. Die Umsetzung von Enaminen mit Kohlenstoff-Elektrophilen wird auf S. 259 behandelt.

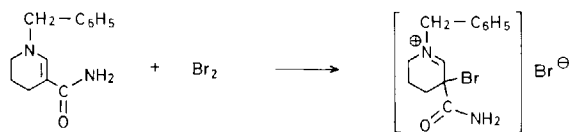
¹ G. Opitz, H. Hellmann u. H. W. Schubert, Justus Liebigs Ann. Chem. **623**, 117 (1959).

² R. L. Pederson, J. L. Johnson, R. P. Holysz u. A. C. Ott, J. Am. Chem. Soc. **79**, 1115 (1957).

³ H. Böhme u. J. Grätzel von Grätz, Tetrahedron **33**, 841 (1977).

1.4.2. mit Heteroatom-Elektrophilen

Bei der Reaktion von Enaminen mit Chlor¹ oder Brom¹⁻⁴ werden zersetzliche (2-Halogen-alkylden)-ammonium-halogenide erhalten, die überwiegend in Lösung weiter umgesetzt und nur in wenigen Fällen isoliert wurden^{2,5}; z. B.:

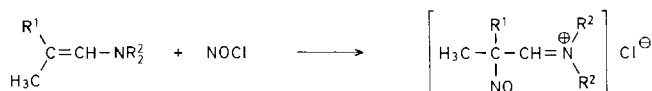


3-Aminocarbonyl-1-benzyl-3-brom-3,4,5,6-tetrahydro-pyridinium-bromid⁵: Eine Lösung von 0,64 g (4 mmol) Brom in 20 ml Chloroform wird unter Rühren zu 0,87 g (4 mmol) 3-Aminocarbonyl-1-benzyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin in 100 ml Chloroform getropft. Nach 1 h wird der Feststoff abgesaugt, mit Tetrachlormethan gewaschen und i. Vak. getrocknet; Ausbeute: 1,46 g (97%); Schmp.: 118–120°

1,2-Bis-[dialkylamino]-ethene reagieren mit Brom in hohen Ausbeuten zu den hochschmelzenden 1,2-Bis-[dialkylammonionoyliden]-ethan-dibromiden⁶:

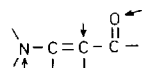


Die Umsetzung von Enaminen mit Nitrosyl-chlorid in Ether bei – 65° liefert die zersetzlichen (2-Nitroso-alkylden)-ammonium-chloride, die mit einer dimeren Form im Gleichgewicht stehen sollen⁷:



1.4.3. (2-Propenyliden)-ammonium-Salze aus (2-Amino-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindungen

Der Angriff von Elektrophilen auf (2-Amino-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindungen kann prinzipiell an drei verschiedenen Atomen erfolgen:



Häufig werden Produkte erhalten, die sich aus dem Angriff des Elektrophils am Carbonyl-O-Atom ableiten. Der Angriff am β -C-Atom kann durch Elektrophile erfolgen, die keine hohe Affinität zum O-Atom haben, wie z. B. Halogene, während die Folgeprodukte eines Angriffs am N-Atom praktisch unbedeutend sind.

¹ J.-M. Poirier, Bull. Soc. Chim. Fr. **1982**, 17.

² R.L. Pederson, J.L. Johnson, R.P. Holysz u. A.C. Ott, J. Am. Chem. Soc. **79**, 1115 (1957).

³ L. Duhamel u. J.-M. Poirier, Bull. Soc. Chim. Fr. **1975**, 329.

⁴ N. De Kimpe, R. Verhé, L. De Buyck u. N. Schamp, Chem. Ber. **116**, 3846 (1983).

⁵ D. Donati, S. Fusi, M.A. Macripò u. F. Ponticelli, J. Heterocycl. Chem. **24**, 481 (1987).

⁶ L. Duhamel, P. Duhamel u. G. Plé, C.R. Acad. Sci., Ser. C **271**, 751 (1970).

⁷ D.M. Kunovskaya u. K.A. Ogloblin, Zh. Org. Khim. **10**, 972 (1974); engl.: 983.

Die als Folge des elektrophilen Angriffs erhaltenen (3-X-2-propenyliden)-ammonium-Salze werden durch den Heteroatom-Substituenten X mesomer stabilisiert.



Im folgenden wird stets nur eine Grenzstruktur mit der positiven Ladung am N-Atom wiedergegeben, auch wenn, wie im Fall $\text{X} = \text{NR}_2$, die andere gleichberechtigt ist.

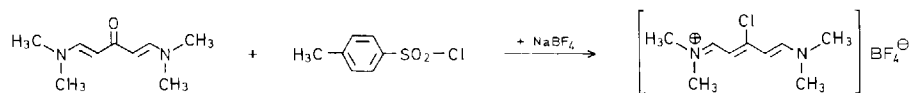
1.4.3.1. (3-Halogen-2-propenyliden)-ammonium-Salze

(3-Chlor-2-propenyliden)-ammonium-Salze können auf zwei prinzipiell verschiedenen Synthesewegen gewonnen werden: Zum einen können die Salze durch C–C-Knüpfungsreaktion aus geeigneten C-1- und C-2-Bausteinen (vgl. S. 257) erhalten werden, die andere Herstellungsmethode besteht in der Abwandlung eines vorgegebenen C-3-Strukturelements, die fast ausschließlich durch Umsetzung eines Säurechlorids mit einer (2-Amino-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindung erfolgt.

Die Herstellung der als Äquivalente von 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen nützlichen Synthese-Bausteine und ihre Reaktionen wurden 1979 umfassend beschrieben¹; deshalb wird im folgenden die Methode an neueren Beispielen erläutert:



Als Säurechloride $\text{X} = \text{Cl}$ kommen z.B. Phosphor(V)-chlorid, Phosphoroxidtrichlorid², Thionylchlorid, Phosgen, Oxalylchlorid³, und 4-Methyl-benzolsulfonsäure-chlorid⁴ zur Anwendung. Das Anion des (3-Chlor-2-propenyliden)-ammonium-Salzes, welches zunächst aus dem Rest X im Säurechlorid durch Aufnahme des Carbonyl-O-Atoms hervorgeht, ist entweder stabil oder geht die bekannten Zerfallsreaktionen zu Chlorid ein unter Abspaltung von Schwefeldioxid, Kohlenmonoxid und/oder Kohlendioxid. In einigen Fällen wurde zur Isolierung des Salzes noch ein Anionen-Austausch mit Natriumperchlorat² oder Natriumtetrafluoroborat⁴ durchgeführt (vgl. S. 222). Aliphatische (3-Chlor-2-propenyliden)-ammonium-chloride werden im allgemeinen nur in Lösung oder Suspension erzeugt und gleich weiter umgesetzt. (3-Chlor-5-dimethylamino-2,4-pentadienyliden)-ammonium-Salze können mit den gleichen Reagentien hergestellt werden; z.B.:



(3-Chlor-5-dimethylamino-2,4-pentadienyliden)-dimethyl-ammonium-tetrafluoroborat⁴: Eine Lösung von 1,68 g (10 mmol) 1,5-Bis-[dimethylamino]-3-oxo-1,4-pentadien und 3,30 g (25 mmol) Natrium-tetrafluoroborat in 100 ml abs. Dichlormethan wird bei 0° unter Rühren portionsweise mit 1,90 g (10 mmol) 4-Methyl-benzolsulfonsäurechlorid versetzt und 2 h gerührt. Man engt i. Vak. auf ~ 20 ml ein und läßt 12 h bei 0° auskristallisieren. Die Kristalle werden abgesaugt und aus Dichlormethan umkristallisiert; Ausbeute: 2,25 g (90%); Zers.p.: 210° (gelbe Nadeln).

¹ J. Liebscher u. H. Hartmann, *Synthesis* **1979**, 241.

² Y. Lin u. S. A. Lang, *J. Org. Chem.* **45**, 4857 (1980).

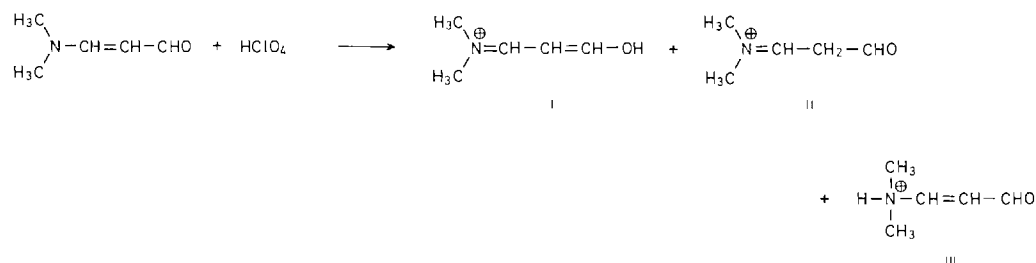
³ M. Hanke u. C. Jutz, *Angew. Chem.* **91**, 227 (1979); engl.: 214.

⁴ H.-G. Löhr u. F. Vögtle, *Chem. Ber.* **118**, 905 (1985).

Durch die Anwendung entsprechender Säurebromide werden (3-Brom-2-propenyliden)-ammonium-Salze erhalten¹. Die (3-Chlor-2-propenyliden)-ammonium-Salze können nach ¹H und ¹³C-NMR-spektroskopischen Untersuchungen als *cis-trans*-Isomere vorliegen².

1.4.3.2. (3-Oxy-2-propenyliden)-ammonium-Salze

Die Protonierung von (2-Amino-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindungen verläuft uneinheitlich. Bei der Protonierung von 3-Dimethylamino-acrolein mit Perchlorsäure lassen sich neben dem überwiegenden O-protonierten *Dimethyl-(3-hydroxy-2-propenyliden)-ammonium-perchlorat* (I) die C- und die N-protonierten Salze II und III nachweisen³.





Die Protonierung mit Tetrafluoroborsäure erfolgt ebenfalls am O-Atom. Einige (2-Di-alkylamino-2-propenyl)-ketone werden dagegen am C-Atom und nicht, wie früher beschrieben⁴, am O-Atom protoniert⁵:



Dimethyl-(1-methyl-3-oxo-butyliden)-ammonium-tetrafluoroborat ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$)⁵: Unter Feuchtigkeitsausschluß tropft man bei 20° zu 1,9 g (15 mmol) 2-Dimethylamino-4-oxo-2-penten in 30 ml abs. Ether eine ether. Lösung von 1,32 g (15 mmol) Tetrafluoroborsäure und engt anschließend ein; Ausbeute: 2,6 g (81%); Schmp.: 133–135° (Acetonitril) (farbloses, hygroskopisches Kristallpulver).

Analog werden, ggf. unter Verwendung von Dichlormethan oder Chloroform als Cosolventien, erhalten⁵:

R_2N	R^2	...-tetrafluoroborat	[%]	Schmp. [°C]
	C_2H_5	<i>1-(1-Methyl-3-oxo-pentyliden)-pyrrolidinium-...</i>	88	65
	C_6H_5	<i>4-(1-Methyl-3-oxo-3-phenyl-propyliden)-morpholinium-...</i>	65	118–120

¹ Z. Arnold u. A. Holý, Collect. Czech. Chem. Commun. **26** 3059 (1961).

² J. Dorie, J.-P. Gouesnard u. M. L. Martin, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 **1981**, 912.

³ H. E. A. Kramer u. R. Gompper, Tetrahedron Lett. **1963**, 969.

H. E. A. Kramer, Justus Liebigs Ann. Chem. **696**, 15 (1966).

⁴ G. H. Alt u. A. J. Speziale, J. Org. Chem. **30**, 1407 (1965).

⁵ H. Böhme u. M. Tränka, Justus Liebigs Ann. Chem. **1985**, 149.

Diethyl-(3-hydroxy-2-alkenyliden)-ammonium-bromide werden bei der Bromierung von Diethyl-(3-oxo-1-alkenyl)-aminen erhalten¹:

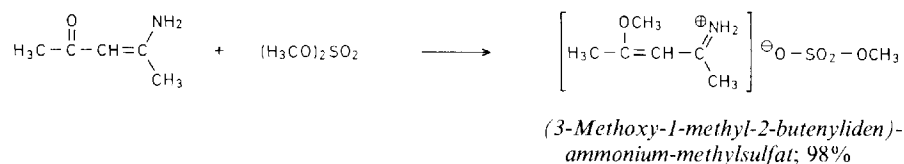


R	...-dimethyl-ammonium-bromid
H	(2-Brom-3-hydroxy-2-propenyliden)-...
CH ₃	(2-Brom-3-hydroxy-2-butenyliden)-...
OCH ₃	(2-Brom-3-hydroxy-3-methoxy-2-propenyliden)-...

Das benötigte Proton wird bei der Substitution in 2-Position freigesetzt.

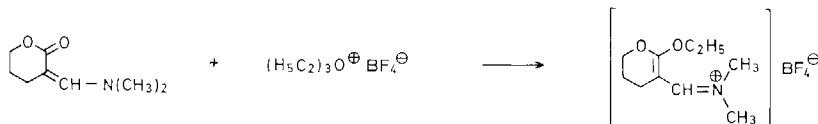
Zur analogen Jodierung siehe Lit.².

(2-Amino-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindungen, die auch als viniloge Carbonsäure-amide aufgefaßt werden können, werden am Carbonyl-O-Atom alkyliert³⁻⁵. Bei der Umsetzung mit Dialkylsulfaten werden i. a. farbige Öle in hohen Ausbeuten erhalten; z. B.:



(3-Alkoxy-2-alkenyliden)-ammonium-alkylsulfate; allgemeine Arbeitsvorschrift³: Eine abs. benzolische (Vorsicht!) Lösung der frisch destillierten (2-Amino-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindung wird mit der molaren Menge frisch destilliertem Dialkylsulfat versetzt. Unter Selbsterwärmung erfolgt allmähliche Abscheidung des öligen Alkenyliden-ammonium-alkylsulfats, das im Scheidetrichter abgetrennt, mehrmals mit Benzol und anschließend mit Ether durchgeschüttelt wird. Die Lösungsmittel-Reste werden i. Wasserstrahlvak. bei max. 50° entfernt.

3-(Dimethylamino-methylen)-2-oxo-tetrahydropyran wird durch Triethyloxonium-tetrafluoroborat ebenfalls am Carbonyl-O-Atom zu kristallinem Dimethyl-[(6-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-5-yl)-methylen]-ammonium-tetrafluoroborat (69%; Schmp.: 107–108°) alkyliert⁶:



Weichere (im Sinne des HSAB-Prinzips) Alkylierungsmittel wie Methyljodid können jedoch auch am C-Atom angreifen (vgl. S. 259).

¹ D. Bürgi, A. Sterchi u. M. Neuenschwander, Helv. Chim. Acta **60**, 2195 (1977).

² B. N. Trushin, I. G. Ostroumov, I. A. Materina u. V. N. Sheinker, Zh. Org. Khim. **27**, 677 (1991); engl.: 583.

³ H. Bredereck, F. Effenberger, D. Zeyfang u. K.-A. Hirsch, Chem. Ber. **101**, 4036 (1968).

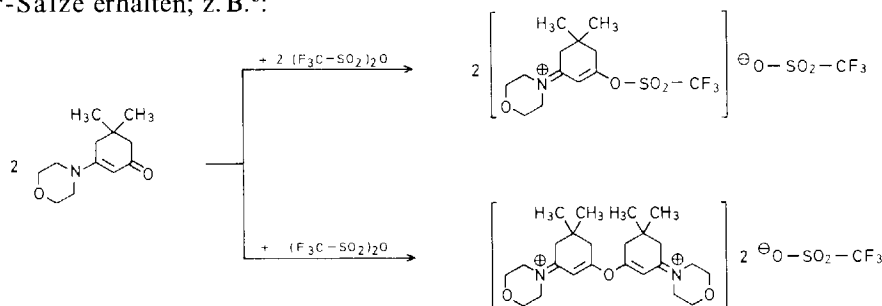
⁴ F. Eiden u. C. Herdeis, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **311**, 287 (1978).

⁵ H. Böhme u. E. Kulow, Chem.-Ztg. **102**, 64 (1978).

⁶ N. B. Marchenko u. V. G. Granik, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1983**, 1321; engl.: 1050; C. A. **100**, 103 205 (1984).

N. B. Marchenko u. V. G. Granik, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1982**, 68; engl.: 58.

Nach den wenigen vorliegenden Informationen erfolgt die Acylierung von (2-Amino-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindungen am O-Atom¹. Bei der Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid² werden in Abhängigkeit von den stöchiometrischen Verhältnissen entweder die (3-Trifluormethansulfonyloxy-2-propenyliden)-ammonium-trifluormethansulfonate oder die entsprechenden Bis-[3-ammonioyliden-2-alkenyl]-ether-Salze erhalten; z. B.³:



4-[5,5-Dimethyl-3-(trifluormethansulfonyloxy)-2-cyclohexen-1-yliden]-morpholinium-trifluormethansulfonat: Zu einer auf -60° gekühlten Lösung von 1,0 ml (5,9 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 10 ml abs. Dichlormethan tropft man unter Argon innerhalb von 30 min eine Lösung von 1,23 g (5,9 mmol) 5,5-Dimethyl-1-morpholino-3-oxo-cyclohexen in 50 ml absol. Dichlormethan. Man rührt 1 h bei dieser Temp. und fällt dann durch Zugabe von abs. Ether bei kräftigem Rühren einen schwach gelben Niederschlag, der aus Acetonitril/Ether umgefällt wird; Ausbeute: 2,1 g (73%); Schmp.: $145-146^\circ$ (farbloses Pulver).

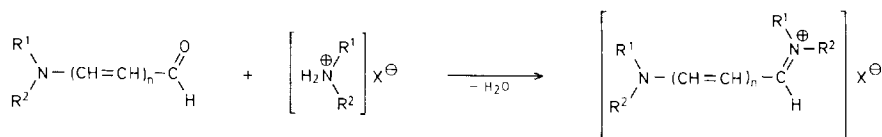
Bis-[5,5-dimethyl-3-morpholinoyliden-cyclohexen-yliden]-ether-bis-[trifluormethansulfonat]: Eine Lösung von 5,80 g (27,7 mmol) 5,5-Dimethyl-1-morpholino-3-oxo-cyclohexen in 100 ml abs. Dichlormethan wird unter Argon mit 2,35 ml (13,8 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt. Nach ~ 5 min beginnt die Abscheidung eines Feststoffes. Man rührt 2 h und gibt abs. Ether zur Vervollständigung der Kristallisation zu. Nach Filtration wird das Salz aus Acetonitril/Ether umgefällt; Ausbeute: 7,96 g (82%); Schmp.: $222-223^\circ$.

(2-Amino-1-alkenyl)-thiocarbonyl-Verbindungen werden am S-Atom alkyliert^{4,5}. Zur Herstellung von (2-Hydrazono-ethyliden)-ammonium-Salzen durch Alkylierung von (2-Phenylazo-1-alkenyl)-aminen s. Lit.⁶.

1.4.3.3. (3-Amino-2-propenyliden)-ammonium-Salze

(2-Amino-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindungen können auf mehreren Wegen in (3-Amino-2-propenyliden)-ammonium-Salze (Trimethinium-, Vinamidinium-Salze, viniloge Amidinium-Salze, 1,5-Diazapentadienium-Salze) übergeführt werden.

Eine Methode ist die Umsetzung mit Salzen sek. Amine, die mehrfach zur Herstellung von (3-Amino-2-propenyliden)- und (5-Amino-2,4-pentadien-yliden)-ammonium-Salzen eingesetzt wurde, wobei die bereits auf S. 228 besprochenen Methoden und ihre Varianten zur Anwendung kommen:



¹ J. W. Ullrich, F.-T. Chiu, T. Tiner-Harding u. P. S. Mariano, J. Org. Chem. **49**, 220 (1984).

² G. Maas, B. Singer, P. Wald u. M. Gimmy, Chem. Ber. **121**, 1847 (1988).

³ B. Singer u. G. Maas, Chem. Ber. **120**, 485 (1987).

⁴ J. B. Rasmussen, R. Shabana u. S.-O. Lawesson, Tetrahedron **37**, 197 (1981).

⁵ K. Hartke u. E. Pfleging, Justus Liebigs Ann. Chem. **1988**, 933.

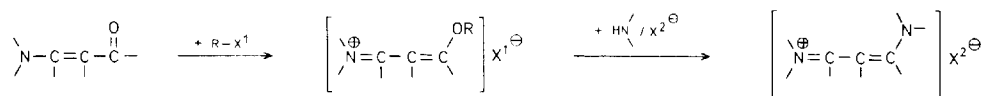
⁶ H. Lerche u. Th. Severin, Chem. Ber. **111**, 1195 (1978).

Auf diese Weise wurden erhalten:

n	R ¹	R ²	X	Produkt	[%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
1	CH ₃	CH ₃	Cl	<i>Dimethyl-(3-dimethylamino-2-propenyliden)-ammonium-chlorid</i>	70	187–189	¹
			ClO ₄	<i>...-perchlorat</i>	85	120	²
			BF ₄	<i>...-tetrafluoroborat</i>	56	112–114	³
2	CH ₃	C ₆ H ₅	ClO ₄	<i>Methyl-[5-(N-methyl-anilino)-2,4-pentadien-yliden]-phenyl-ammonium-perchlorat</i>	87	102	²

Höhere Homologe (n = 3, 4) sind in einer Variante ausgehend von 2,4-Heptadien-6-in-al oder 9-Methoxy-2,4,6,8-nonatetraen-al zugänglich, unter gleichzeitiger Addition des sek. Amins an die C,C-Dreifachbindung bzw. unter Substitution der Methoxy-Gruppe². Der Amin-Substituent kann auch durch eine intramolekulare Umlagerung eingeführt werden⁴.

Zur Umsetzung von (2-Ammoniono-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindungen mit Anilin s. Lit.⁵. Die zweite Methode ist die Umsetzung eines 3-Amino-2-alken-als oder (2-Amino-1-alkenyl)-ketons mit einem Alkylierungsmittel, gefolgt von einem prim. oder sek. Amin. Zwischenstufen sind die auf S. 244 beschriebenen (3-Alkoxy-2-propenyliden)-ammonium-Salze, die auch isoliert mit sek. Aminen umgesetzt werden können⁶. Gebräuchlich ist die Variante ohne Isolierung der Zwischenstufe und die Verwendung des gleichen sek. Amins, das bereits zum Aufbau der (2-Amino-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindung benutzt wurde. Wird ein anderes prim. oder sek. Amin verwendet, so lassen sich mit äquimolaren Mengen unsymmetrische (3-Amino-2-propenyliden)-ammonium-Salze herstellen, während mit überschüssigem prim. Amin auch noch ein Austausch des Amin-Substituenten der (2-Amino-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindung beobachtet werden kann⁶. Häufig wird am Ende der Synthese ein Anionen-Austausch (vgl. S. 222) durchgeführt, um gut kristallisierende Salze zu erhalten.



Dimethyl-(3-dimethylamino-2-methyl-2-propenyliden)-ammonium-perchlorat⁷: Unter Kühlung vermischt man 11,3 g (0,1 mol) 3-Dimethylamino-2-methyl-acrolein und 14 g (0,11 mol) Dimethylsulfat und läßt ~ 12 h stehen. Das sirupartige Salz wird mit abs. Ether gewaschen, in 50 ml Dichlormethan gelöst und unter sehr guter Kühlung eine Lösung von 6 g (1,33 mol) Dimethylamin in Dichlormethan zugefügt. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibende ölige Rückstand wird mit einer Lösung von 12 ml 70%iger Perchlorsäure in Ethanol versetzt, worauf das Perchlorat ausfällt, dessen Abscheidung durch Zugabe von Ether vervollständigt wird. Man saugt ab, wäscht mit kaltem Ethanol/Ether und anschließend mit Ether und kristallisiert aus wenig Ethanol um; Ausbeute: 19,7 g (82%); Schmp.: 90–92° (farblose Nadeln).

¹ V. Nair u. C. S. Cooper, J. Org. Chem. **46**, 4759 (1981).

² S. S. Malhotra u. M. C. Whiting, J. Chem. Soc. **1960**, 3812.

³ A. G. Anderson, E. D. Daus, K. L. Glenn u. J. F. Wang, J. Org. Chem. **51**, 2961 (1986).

⁴ G. Seitz, J. Auch u. W. Klein, Chem.-Ztg. **111**, 343 (1987).

⁵ G. W. Fischer, J. Prakt. Chem. **320**, 659 (1978).

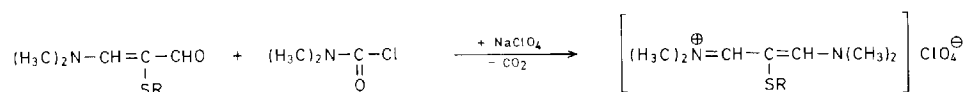
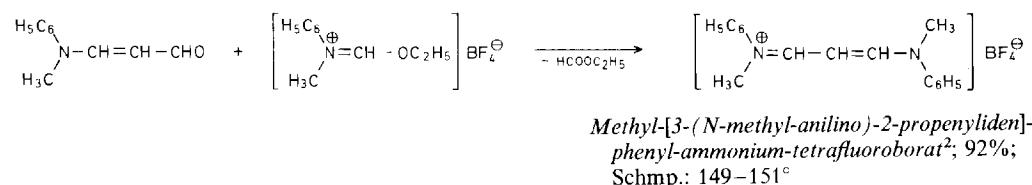
⁶ H. Bredereck, F. Effenberger, D. Zeyfang u. K.-A. Hirsch, Chem. Ber. **101**, 4036 (1968).

⁷ C. Jutz, R. Kirchlechner u. H.-J. Seidel, Chem. Ber. **102**, 2301 (1969).

Zur Herstellung des Jodids vgl. Lit.¹.

Die in der Tab. 47 (S. 248) zusammengestellten Verbindungen wurden auf ähnliche Weise erhalten.

Bei der dritten Methode wird die (2-Amino-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindung von einem C-Atom-Elektrophil angegriffen, das bei der Reaktion unter Abspaltung eines C-1-Fragments den sek. Amin-Substituenten einführt. Die Methode sei an zwei Beispielen erläutert:



Dimethyl-(3-dimethylamino-2-phenylthio-2-propenyliden)-ammonium-perchlorat ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$)³: 17,5 g (0,085 mol) 3-Dimethylamino-2-phenylthio-acrolein werden mit 10,7 g (0,1 mol) N,N-Dimethyl-carbaminsäurechlorid (**Vorsicht!**) und 60 ml Benzol (**Vorsicht!**) vermischt. Die Reaktion wird 3 Tage bei 20° gerührt, anschließend mit 100 ml Wasser extrahiert und die wäßr. Phase mit 15 g Natriumperchlorat-Hydrat versetzt. Der Festkörper wird aus Ethanol/Methanol (1:1) umkristallisiert; Ausbeute: 9,5 g (33 %); Schmp.: 134–136° (schwach oranger Festkörper).

Auf die gleiche Weise erhält man u. a.:

R	...-ammonium-perchlorat	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	Dimethyl-(3-dimethylamino-2-methylthio-2-propenyliden)-...	30	84,5–85,5
C ₆ H ₁₁	(2-Cyclohexylthio-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl-...	21	130–132
CH ₂ -C ₆ H ₅	(2-Benzylthio-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl-...	32	175–177

1.5. aus 6-Ring-Hetarenen zu (5-Amino-2,4-pentadienyliden)-ammonium-Salzen (Pentamethinium-Salze)

Die Spaltung von Pyridin mit 4-Chlor-1,3-dinitro-benzol und Anilin liefert (5-Anilino-2,4-pentadienyliden)-anilinium-chlorid⁴. Die ursprüngliche Feststellung, daß die Reaktion zwar auch auf andere Amine^{5,6}, nicht jedoch auf die Homologen des Pyridins angewendet werden kann, wurde später widerlegt^{6,7}.

¹ Zh. A. Krasnaya, E. P. Prokof'ev u. V. F. Kucherov, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1978**, 123; engl.: 107.

² H. G. Nordmann u. F. Kröhnke, Angew. Chem. **81**, 1004 (1969); engl.: 984.

³ D. P. Matthews, J. Org. Chem. **49**, 2823 (1984).

⁴ Th. Zinke, Justus Liebig's Ann. Chem. **330**, 361 (1903).

⁵ K. Hafner u. K.-P. Meinhardt, Org. Synth. **62**, 134 (1984).

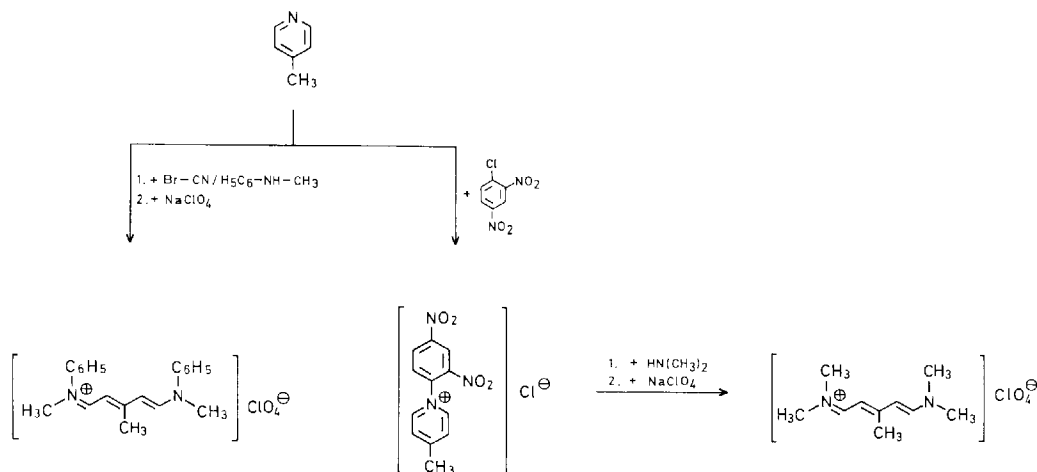
⁶ I. Parikh, H. Hilpert, K. Hermann u. A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta **69**, 1588 (1986).

⁷ G. Köbrich, Justus Liebig's Ann. Chem. **648**, 114 (1961).

Tab. 47: (3-Amino-2-propenyliden)-ammonium-Salze aus 3-Amino-2-alken-alen bzw. (2-Amino-1-alkenyl)-ketonen mit Alkyl-
rungsmitteln und sek. Aminen

Enaminocarbonyl- Verbindung	Alkylierungs- mittel	Amin	Lösungs- mittelammonium-perchlorat ^a	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$	$(\text{H}_3\text{CO})_2\text{SO}_2$		CH_2Cl_2	Dimethyl-3-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazino]-2-propenyliden)-...-	92	153	1
$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{CHO}$	$(\text{H}_3\text{CO})_2\text{SO}_2$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}$	CH_2Cl_2	(2-Cyclopropyl-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl-...	73	97-98	2
$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{CHO}$	$[(\text{H}_3\text{C})_3\text{O}]^+[\text{BF}_4]^-$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}$	CH_2Cl_2	Dimethyl-(3-dimethylamino-2-fluor-2-propenyliden)-...- (tetrafluoroborat)	72	80-82	3
$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{CHO}$	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}$	CH_2Cl_2	Dimethyl-(3-dimethylamino-2-methoxy-2-propenyliden)-...	86	90	4
$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{CHO}$	$(\text{H}_3\text{CO})_2\text{SO}_2$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}$	CHCl_3 / Benzol	Dimethyl-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-pentenyliden)-...	42	65-66,5	5
	$(\text{H}_3\text{CO})_2\text{SO}_2$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}$	Benzol	Dimethyl-[2-(dimethylamino-methylen)-cyclopentyliden]-...	75	76	6
$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{CHO}$	$[(\text{H}_3\text{C})_3\text{O}]^+[\text{BF}_4]^-$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NH}$	CH_2Cl_2	Dimethyl-[3-dimethylamino-1-(2-thienyl)-2-propenyliden]- ammonium-tetrafluoroborat	99	112-113	7

^a Perchlorate durch Austausch des Anions am Ende der Reaktion¹ H. Böhme, M. Dähne, W. Lehnert u. E. Ritter, Justus Liebig's Ann. Chem. **723**, 34 (1969).² C. Reichardt, A.-R. Ferwanah, W. Preßler u. K.-Y. Yun, Justus Liebig's Ann. Chem. **1984**, 649.³ C. Reichardt u. K. Halbritter, Justus Liebig's Ann. Chem. **1975**, 470.⁴ C. Jutz, R. Kirchlechner u. H.-J. Seidel, Chem. Ber. **102**, 2301 (1969).⁵ J. Šaulová u. Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **40**, 1022 (1975).⁶ C. Jutz, H.-G. Löbering u. K.-H. Trinkl, Synthesis **1977**, 326.⁷ R. M. Wagner u. C. Jutz, Chem. Ber. **104**, 2975 (1971).



Die Spaltung des Pyridins oder des 4-Methyl-pyridins zu (5-Amino-2,4-pentadien-yliden)-ammonium-Salzen gelingt auch mit Bromcyan und aromatischen Aminen^{1,2}.

Dimethyl-(5-dimethylamino-3-methyl-2,4-pentadienyliden)-ammonium-perchlorat¹: 10,2 g (50 mmol) 4-Chlor-1,3-dinitro-benzol (techn.) und 5,1 g (55 mmol) 4-Methyl-pyridin werden in 20 ml Ethanol 90 min im Wasserbad mäßig erwärmt, dann unter Rühren mit 16 ml ~ 35%iger wäbr. Dimethylamin-Lösung und nach 10 min mit 55 ml Wasser versetzt. Nach weiteren 15 min dekantiert man vom teerigen Niederschlag, der anschließend mit 15 ml Wasser ausgekocht wird, und extrahiert die vereinigten Lösungen 3mal mit je 20 ml Ether. Durch Zugabe von 16 g Natriumperchlorat in wenig Wasser wird das Produkt ausgefällt; Ausbeute: 6,80 g (51%); Schmp.: 203° (Zers.).

Methyl-[3-methyl-5-(N-methyl-anilino)-2,4-pentadienyliden]-anilinium-perchlorat¹: Zu einer Mischung aus 43 g (0,4 mol) frisch dest. N-Methyl-anilin, 20 g (0,22 mol) 4-Methyl-pyridin und 20 ml Methanol tropft man unter Rühren bei 0° innerhalb 30 min eine Lösung von 21,2 g (0,2 mol) Bromcyan in 15 ml Methanol. Nach 30 min Rühren ohne Bad versetzt man mit 900 ml Wasser und gibt 30 g Natriumperchlorat als wäbr. Lösung zu, worauf 31,2 g (40%) Produkt ausfallen. Zur Reinigung löst man in der eben nötigen Menge heißem Acetonitril, versetzt die filtrierte Lösung mit dem doppelten Vol. Ethanol und bis zur beginnenden Fällung mit Ether. Es werden rotbraune Kristalle mit goldgelbem Oberflächenglanz erhalten; Schmp.: 170–171°

Die Spaltung von Pyridin sowie 2- und 4-Methyl-pyridin mit sek. Aminen und cyclischen Aminosäuren in Gegenwart starker Säuren wie Perchlorsäure, Tetrafluoroborsäure sowie Brom- und Jod-wasserstoffsäure zu (5-Amino-2,4-pentadien-yliden)-ammonium-Salzen gelingt durch Bestrahlung mit einer Quecksilber-Niederdrucklampe (6–81% Ausbeute)³ in stark verdünnter wäbr. oder ether./ethanol. Lösung.

Als weitere Varianten der Spaltung von Pyridinium-Salzen können auch Porylium-¹ und Thiopyrylium-Salze^{4,5} mit prim. und sek. aliphatischen und aromatischen Aminen zu (5-Amino-2,4-pentadien-yliden)-ammonium-Salzen umgesetzt werden.

¹ G. Köbrich, Justus Liebig's Ann. Chem. **648**, 114 (1961).

² W. König, J. Prakt. Chem. **69**, 105 (1904).

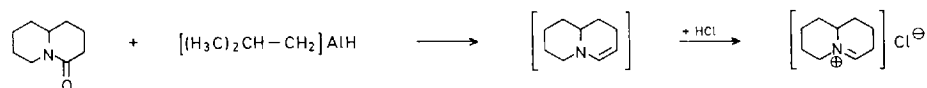
³ I. Parikh, H. Hilpert, K. Hermann u. A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta **69**, 1588 (1986).

⁴ S. Yoneda, T. Sugimoto, O. Tanaka, Y. Moriya u. Z. Yoshida, Tetrahedron **31**, 2669 (1975).

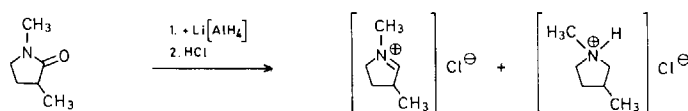
⁵ Z. Yoshida, H. Sugimoto, T. Sugimoto u. S. Yoneda, J. Org. Chem. **38**, 3990 (1973).

1.6. durch Reduktion von Carbonsäure-Derivaten

Carbonsäure-amide werden von komplexen Hydriden normalerweise zu Aminen reduziert, und es sind nur wenige Beispiele bekannt, bei denen Alkyliden-ammonium-Salze isoliert wurden. Die Reduktion von 2-Oxo-1-aza-bicyclo[4.4.0]decan mit Bis-[2-methyl-propyl]-aluminium-hydrid führt über die Zwischenstufe des Enamins und Aufarbeitung mit Salzsäure zum 1-Azonia-bicyclo[4.4.0]dec-1-en-chlorid¹:



Die stöchiometrisch kontrollierte Umsetzung von 1,3-Dimethyl-2-oxo-pyrrolidin mit Lithiumalanat liefert 1,3-Dimethyl-4,5-dihydro-3H-pyrrolidium-chlorid im Gemisch mit 1,3-Dimethyl-pyrrolidin-Hydrochlorid²:



Zu Umsetzungen von Dicarbonsäuren mit dem Vilsmeier-Reagenz, die formal bei Erhalt des C,C-Gerüsts unter Reduktion ablaufen, s. S. 256.

2. Aufbau unter C,C-Verknüpfung

2.1 aus Dimethyl-(halogen-methylen)-ammonium-Salzen (Vilsmeier-Reagenz)

Elektronen-reiche C,C-Doppelbindungssysteme, wie Enolether, Enamine, Diene, N,N-Dialkyl-aniline und bestimmte Hetarene, werden durch das aus N,N-disubstituierten Formamiden und Phosphoroxidtrichlorid oder Phosgen gebildete Vilsmeier-Reagenz ebenso angegriffen wie C,H-aktive Carbonsäuren, Nitrile und Amide. Häufig standen bei Vilsmeier-Haack-Arnold-Acylierungen die Hydrolyse-Produkte der zunächst gebildeten Alkyliden-ammonium-Salze im Vordergrund des präparativen Interesses, so daß die Zahl der isolierten Zwischenstufen angesichts der großen Verbreitung dieser Formylierungs-Methode³ vergleichsweise gering ist.

Die Formylierungs-Reaktionen werden überwiegend so durchgeführt, daß zunächst das Formylierungs-Agens aus Dimethylformamid und Phosphoroxidtrichlorid oder Phosgen hergestellt wird. Als Lösungsmittel dient entweder überschüssiges Dimethylformamid oder Chloroform, die Umsetzung kann aber auch ohne Lösungsmittel⁴ durchgeführt werden. Zur Beendigung der Reaktion wird meist bei 50–90° zwischen 0,3 – 10 h nachgerührt. Häufig wird durch Umsetzen mit Perchlorsäure oder Natriumperchlorat anschließend das Perchlorat isoliert.

Andere N,N-disubstituierte Formamide werden selten verwendet, und die analoge Reaktion mit Amiden anderer Carbonsäuren ist unbedeutend.

¹ F. Bohlmann, H.-J. Müller u. D. Schumann, Chem. Ber. **106**, 3026 (1973).

² M. L. Rueppel u. H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc. **93**, 7021 (1971).

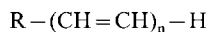
³ C. Jutz, Adv. Org. Chem. **9**, 225–342 (1976).

⁴ DE.P. 2424 373 (1974/1975), BASF AG, Erf.: M. Decker, W. Schönleben u. H. Toussaint; C.A. **84**, 104962 (1976).

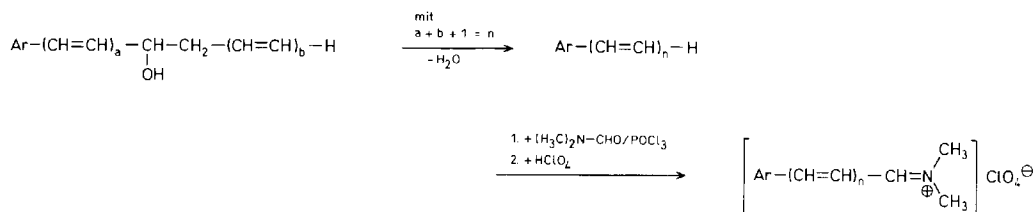
DE.P. 2427 606 (1974/1976), BASF AG, Erf.: H. Kast, C.A. **84**, 137 226 (1976).

2.1.1 mit Alkenen

Olefine der allgemeinen Formel





werden durch das Vilsmeier-Reagenz substituiert, wenn R eine aktivierende Gruppierung, wie z. B. ein Aren, darstellt. Dabei kann man entweder das Olefin oder auch zweckmäßigerweise einen Alkohol, der unter den Reaktionsbedingungen eliminiert, als Substrat einsetzen¹.

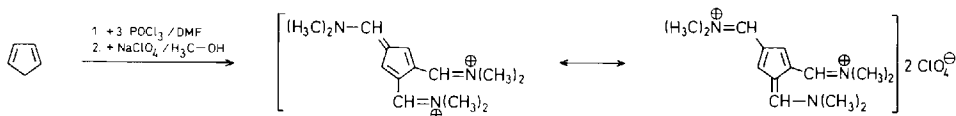


(3-Aryl-1-alkenyl)-dimethyl-ammonium-perchlorate; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Zu einer Lösung von 0,1 mol des jeweiligen Alkohols in 50–70 ml Dimethylformamid werden unter Rühren und Kühlen 38,4 g (0,25 mol) Phosphoroxidtrichlorid getropft. Anschließend wird die Mischung 3–5 h auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten vorsichtig in Methanol eingerührt. Bei aufeinanderfolgender Zugabe von überschüssiger 70%iger Perchlorsäure und Ether fällt ein Öl an, welches entweder nach längerem Stehen oder nach mehrmaligem Umfällen aus Methanol/Ether Kristalle abscheidet, die abgetrennt und zur Reinigung aus Eisessig umkristallisiert werden.

Auf diese Weise werden u. a. die folgenden Verbindungen erhalten:

a	b	n	Ar	...-ammonium-perchlorat	[%]	Schmp. [°C]
0	0	1	C ₆ H ₅	Dimethyl-(3-phenyl-2-propenyliden)-...	52	136–138
	1	2		Dimethyl-[5-(4-methylthio-phenyl)-2,4-pentadien-yliden]-...	70	216–217
1	0	2		Dimethyl-[5-(4-methoxy-phenyl)-2,4-pentadien-yliden]-...	62	208–210
1	1	3	C ₆ H ₅	Dimethyl-(7-phenyl-2,4,6-heptatrien-yliden)-...	45	160–161

Cyclopentadien wird durch das Vilsmeier-Reagenz dreifach formyliert². Das entstandene 2,4- bzw. 3,4-Bis-[dimethylammonioyliden-methyl]-6-dimethylamino-fulven wird am besten als Diperchlorat (75%; Schmp.: 239–244°) isoliert³:



¹ H. Hartmann, J. Prakt. Chem. **312**, 1194 (1970).

² Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **25**, 1313 (1960).

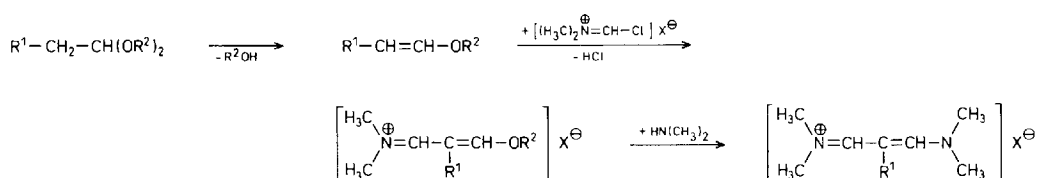
³ K. Hafner, K. H. Vöpel, G. Ploss u. C. König, Justus Liebigs Ann. Chem. **661**, 53 (1963).

Überraschenderweise wird auch Tetrachlor-cyclopentadien unter Substitution eines Chlor-Atoms angegriffen¹.

Zur Möglichkeit der Addition von Vilsmeier-Reagentien an aktivierte Alkine s. Lit.².

2.1.2. mit Enolethern und O,O-Acetalen

O,O-Acetale und Enolether werden durch Vilsmeier-Reagentien am C-Atom, das der C-Alkoxy-Gruppe benachbart ist, angegriffen. Dabei werden (3-Alkoxy-2-propenyliden)-ammonium-Salze erhalten, die häufig mit sek. Aminen oder Anilinen in die (3-Amino-2-propenyliden)-ammonium-Salze übergeführt und als solche charakterisiert wurden. O,O-Acetale bilden unter den Reaktionsbedingungen zunächst Enolether, so daß der Reaktionsablauf wie folgt formuliert werden kann³:



(2-tert.-Butyl-3-dimethylamino-2-propenyliden)-ammonium-perchlorat [$\text{R}^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$]³: Eine Mischung aus 5,22 g (30 mmol) 1,1-Diethoxy-3,3-dimethyl-butan und 37 ml einer 2 M (Chlor-methylen)-dimethyl-ammonium-chlorid-Lösung in Chloroform wird 20 h unter Rückflußkühlung gekocht, abgekühlt, mit 15 ml Ethanol verdünnt, mit 70 ml einer 4,4 M ethanol. Dimethylamin-Lösung versetzt und 4 h bei 20° aufbewahrt. Die Lösungsmittel werden anschließend i. Vak. entfernt, der Rückstand in 20 ml Wasser gelöst und das Perchlorat mit einer Lösung von 4,2 g (34 mmol) Natriumperchlorat in 10 ml Wasser gefällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet; Ausbeute: 6,05 g (71%); Schmp.: 156–159°; aus Benzol/Acetonitril (4 : 1): 163–165°.

Bei sterisch ungehinderten O,O-Acetalen ($\text{R}^1 = \text{H}$, prim. Alkyl) werden ähnliche Ausbeuten bereits nach 15–30 min Erhitzen erzielt⁴. Die Reaktion gelingt auch mit 2-Benzoyloxy-1,1-diethoxy-ethan ($\text{R}^1 = \text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)⁵. Die Umsetzung von Ethenyl-(2-methyl-propyl)-ether mit äquimolaren Mengen Dimethylformamid und einem geringen Überschuß an Phosgen zu einem Rohprodukt, das als [3-Chlor-3-(2-methyl-propyloxy)-propyliden]-dimethyl-ammonium-chlorid formuliert wird, ist im Technikums-Maßstab ohne Lösungsmittel durchgeführt worden⁶.

O,O-Acetale, die bei der Alkohol-Eliminierung mehrfach ungesättigte Ether bilden, werden am Ende der Kette konjugierter C,C-Doppelbindungen angegriffen⁷.

2-Dimethylamino-1-methoxy-1-propyloxy-ethan reagiert mit Dimethyl-formamid und Phosphoroxidtrichlorid zu Dimethyl-(3-dimethylamino-2-propyloxy-2-propenyliden)-am-

¹ G. Seitz, Pharm. Zentralhalle **107**, 362 (1968).

² J. W. Ullrich, F.-T. Chiu, T. Tiner-Harding u. P. S. Mariano, J. Org. Chem. **49**, 220 (1984).

³ J. Šauliová u. Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **40**, 1022 (1975).

⁴ Z. Arnold u. F. Šorm, Collect. Czech. Chem. Commun. **23**, 452 (1958).

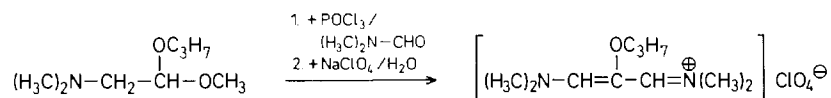
⁵ A. Holý u. Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **38**, 1371 (1973).

⁶ DE.P. 2424373 (1974/1975), BASF AG, Erf.: M. Decker, W. Schönleben u. H. Toussaint; C. A. **84**, 104962 (1976).

DE.P. 2427606 (1974/1976), BASF AG, Erf.: H. Kast, C. A. **84**, 137226 (1976).

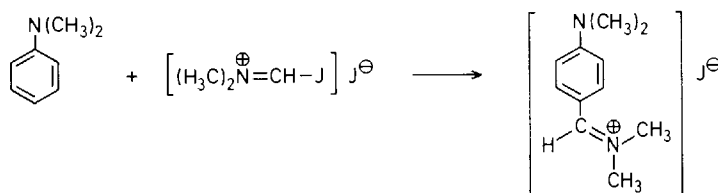
⁷ S. M. Makin, O. A. Shavrygina, M. I. Berezhnaya u. G. V. Kirillova, Zh. Org. Khim. **8**, 674 (1972); engl.: 682.

monium-perchlorat (nach Austausch des Anions mit wäbr. Natriumperchlorat-Lösung; 55%; Schmp.: 119–120°), d. h. die Methoxy-Gruppe wird leichter abgespalten als die Propoxy-Gruppe und der stärkere Einfluß der Dimethylamino-Gruppe dirigiert das Elektrophil in die Position des Alkoxy-Substituenten^{1,2}:

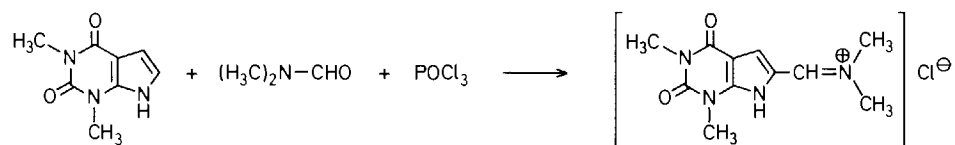


2.1.3. mit Arenen und Hetarenen

Trotz der großen Bedeutung der Vilsmeier-Reaktion zur Formylierung von N,N-Dialkylanilinen ist unseres Wissens nur einmal das Primärprodukt der Substitutionsreaktion isoliert worden³. Dimethyl-(4-dimethylamino-benzyliden)-ammonium-jodid (8%; Schmp.: 199–210°) scheint nicht besonders Hydrolyse-empfindlich zu sein, denn es wurde aus gepufferter wäbr. Lösung isoliert.



Besser beschrieben sind dagegen Dimethyl-(heteroaryl-methylen)-ammonium-Salze als Produkte der Umsetzung von Vilsmeier-Reagentien mit Aza-isoindolen⁴, Indolen⁵, Pyrrolo[2,3-d]pyrimidinen⁶ und Pyrrolo[3,2-d]pyrimidinen⁷; z. B.:



Dimethyl-[(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-⟨pyrrolo[2,3-d]pyrimidinyl⟩-methylen)-ammonium-chlorid⁶: Zu einer Lösung von 1,79 g (10 mmol) 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-⟨pyrrolo[2,3-d]pyrimidin⟩ in 10–30 ml Dimethylformamid werden 1,53 g (10 mmol) Phosphoroxidtrichlorid getropft, wobei die Temp. bei 40–60° gehalten wird. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abfiltriert und mit Aceton gewaschen; Ausbeute: 90%; Schmp.: 296–298° (Zers.).

¹ US.P. 4489011 (1983/1984), Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Erf.: S.S.M. Wang; C.A. **102**, 166365 (1985).

² US.P. 4533677 (1983/1985), Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Erf.: E.R. Wagner, C.L. Barney u. D.P. Matthews; C.A. **103**, 200881 (1985).

³ A.B. Shortt u. H.S. Mosher, Synth. Commun. **11**, 733 (1981).

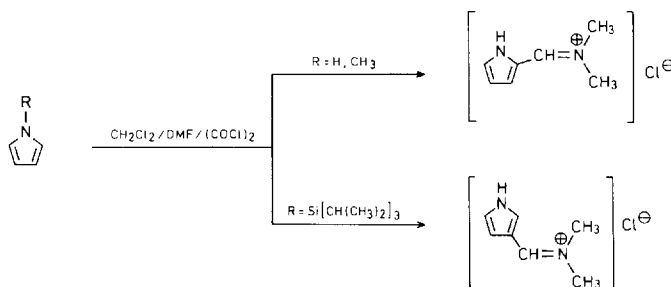
⁴ B. Hansen u. H. von Dobeneck, Chem. Ber. **105**, 3630 (1972).

⁵ K.K. Babievskii, K.A. Kochetkov u. V.M. Belikov, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **10**, 2310 (1977); engl.: 2147.

⁶ S. Senda u. K. Hirota, Chem. Pharm. Bull. **22**, 2921 (1974).

⁷ N.E. Britikova u. K. Yu. Novitskii, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1977**, 1672; engl.: 1338.

Pyrrol und 1-Methyl-pyrrol werden durch das Vilsmeier-Reagenz in 2-Position angegriffen, bei 1-(Triisopropylsilyl)-pyrrol erfolgt die Substitution hingegen in 3-Position mit nachfolgender Abspaltung der Schutzgruppe¹:



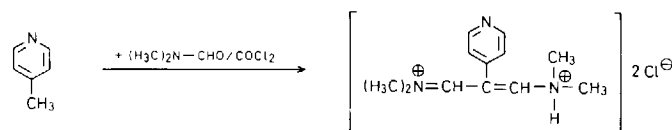
Dimethyl-(3-pyrrolo-methylen)-ammonium-chlorid¹: Eine Lösung von 10,0 ml (129 mmol) Dimethylformamid in 10 ml trockenem Dichlormethan wird unter Stickstoff bei 0° zu einer Lösung von 10,3 ml (118 mmol) Oxalylchlorid in 500 ml trockenem Dichlormethan getropft. Es wird 20 min bei 0° nachgerührt und anschließend eine Lösung von 25,0 g (112 mmol) 1-(Triisopropylsilyl)-pyrrol in 20 ml trockenem Dichlormethan rasch unter Rühren zu der Suspension gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min in einem auf 60° vorgewärmten Ölbad unter Rückflußkühlung gekocht, wobei der Festkörper kurzfristig in Lösung geht und dann ein neuer Niederschlag ausfällt, der nach Abkühlen auf 0° abgesaugt und mehrmals mit Ether gewaschen wird; Ausbeute: 17,0 g (97%) (farbloses Pulver).

Im ¹H-NMR (DMSO-d₆) sind keine Verunreinigungen zu erkennen.

Dimethyl-(2-pyrrolo-methylen)-ammonium-chlorid wird auf ähnliche Weise aus Pyrrol erhalten.

Neben Dimethylformamid kann z. B. auch Diisopropylformamid unter Verwendung von Oxalylchlorid mit Pyrrol zu *Diisopropyl-(2-pyrrolo-methylen)-ammonium-chlorid* (95 %) umgesetzt werden².

4-Methyl-pyridin wird als Elektronen-armes Heteraren nicht am Ring, sondern an der Methyl-Gruppe angegriffen³:



Dimethyl-[3-dimethylammonio-2-(4-pyridyl)-2-propenyliden]-ammonium-dichlorid; 89%

Da die Reaktion auf 4-Methyl-pyridin beschränkt ist, können auch technische Methylpyridin-Gemische als Edukte eingesetzt werden.

2.1.4. mit Carbonyl-Verbindungen

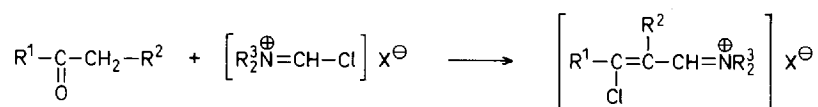
Bei der Umsetzung von Alkyl-ketonen mit einer α-CH₂-Gruppe mit dem Vilsmeier-Reagenz werden (3-Chlor-2-propenyliden)-ammonium-Salze erhalten⁴:

¹ B. L. Bray u. J. M. Muchowski, J. Org. Chem. **53**, 6115 (1988).

² B. L. Bray, P. Hess, J. M. Muchowski u. M. E. Scheller, Helv. Chim. Acta **71**, 2053 (1988).

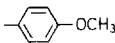
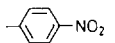
³ H. Niedrich, H.-U. Heyne, U. Schröffer, J. J. Jänsch, H.-J. Heidrich, G. Faust u. D. Lohmann, Pharmazie **41**, 173 (1986).

⁴ J. Liebscher u. H. Hartmann, Synthesis **1979**, 241.

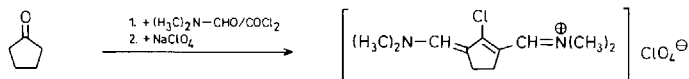


(3-Aryl-3-chlor-2-propenyliden)-dimethyl-ammonium-perchlorate ($R^1 = \text{Aryl}$; $R^2 = H$; $R^3 = CH_3$; $X = ClO_4$; **allgemeine Arbeitsvorschrift**¹: Zu 33,7 g (0,22 mol) Phosphoroxidtrichlorid werden unter Eiskühlung 29,2 g (0,4 mol) Dimethylformamid so zugetropft, daß die Temp. 20° nicht überschreitet. Nach 1 h Rühren bei 20° werden 0,1 mol eines Acetophenons portionsweise zugesetzt. Anfangs muß leicht erwärmt werden, um die Reaktion in Gang zu bringen, später wird die Temp. durch Kühlung unter 70° gehalten. Dann läßt man 3 h bei 20° ausreagieren und rührt anschließend den Ansatz unter Kühlung in 500 ml Methanol oder Ethanol ein. Nach Zugabe von wäßr. Natrium- oder Magnesiumperchlorat-Lösung bzw. von Perchlorsäure wird abgesaugt, mit etwas Ethanol gewaschen und ggf. umkristallisiert.

Nach dieser Vorschrift werden u. a. erhalten:

R^1	...-dimethyl-ammonium-perchlorat	[%]	Schmp. [°C]
$CH=CH$ C_6H_5	(3-Chlor-5-phenyl-2,4-pentadien-yliden)-...	75	242–244
C_6H_5	(3-Chlor-3-phenyl-2-propenyliden)-...	50	181–182
	[3-Chlor-3-(4-methoxy-phenyl)-2-propen-yliden]-...	61	190–191
	[3-Chlor-3-(4-nitro-phenyl)-2-propenyliden]-...	65	230–232

Alkyl-ketone mit einer α -CH₂-Gruppe, bei denen der Rest R^1 ebenfalls enolisierbar ist, wie z. B. Chlorpentaenon oder Aceton², können mehrfach vom Vilsmeier-Reagenz angegriffen werden; z. B.:



[2-Chlor-3-(dimethylamino-methylen)-1-cyclopenten-ylmethylen]-dimethyl-ammonium-perchlorat³: Zu einer eiskalten Lösung von 36,5 g (0,5 mol) Dimethylformamid und 39,4 g (0,4 mol) Phosgen in ~ 100 ml Chloroform⁴ werden 8,4 g (0,1 mol) Cyclopentanone getropft. Dann wird der Ansatz 3 h unter Rückflußkühlung gekocht. Am nächsten Tag wird der Ansatz zu 100 ml Wasser getropft, nach Behandlung mit Aktivkohle filtriert, die wäßr. Phase abgetrennt und die Chloroform-Phase mit 40 ml Wasser gewaschen. Die wäßr. Phasen werden mit einer ges. Lösung von 21 g (0,15 mol) Natriumperchlorat in Wasser gemischt, das rote Produkt abfiltriert und über Calciumchlorid getrocknet; Ausbeute: 31,7 g (~ 100%).

Beim Umkristallisieren aus Ethanol werden violette Nadeln mit einem unscharfen Schmelzpunkt erhalten.

Mitunter bereitet die Isolierung der (3-Chlor-2-propenyliden)-ammonium-Salze Schwierigkeiten, insbesondere bei Dialkyl-ketonen, Cycloalkanonen und Aldehyden⁵, so daß gegebenenfalls nur Folgeprodukte wie (2-Chlor-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindungen oder (3-Amino-2-alkenyliden)-ammonium-Salze⁶ isoliert werden. Außerdem können unterschiedliche Produkte erhalten werden, je nachdem, ob das Vilsmeier-Reagenz mit Phosgen³ oder mit Phosphoroxidtrichlorid⁷ hergestellt wurde. Die (Chlor-methylen)-am-

¹ J. Liebscher u. H. Hartmann, J. Prakt. Chem. **318**, 705 (1976).

² J. Žemlička u. Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **26**, 2838 (1961).

³ J. Žemlička u. Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **26**, 2852 (1961).

⁴ Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **24**, 4048 (1959).

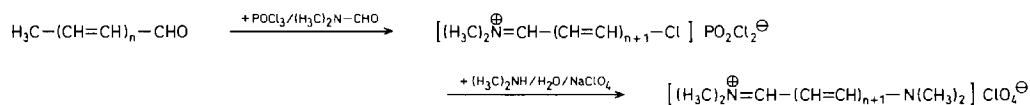
⁵ J. Liebscher u. H. Hartmann, Synthesis **1979**, 241.

⁶ R. M. Wagner u. C. Jutz, Chem. Ber. **104**, 2975 (1971).

⁷ G. A. Reynolds u. K. H. Drexhage, J. Org. Chem. **42**, 885 (1977).

monium-Salze aus 1-Formyl-pyrrolidin und -piperidin [$R_2^3 = -(\text{CH}_2)_4-$ bzw. $-(\text{CH}_2)_5-$] können ebenfalls mit Acetophenonen zu (3-Aryl-3-chlor-2-propenyliden)-ammonium-Salzen reagieren¹.

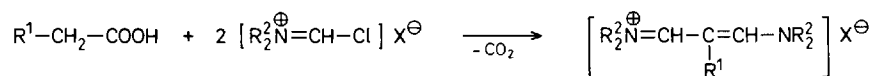
Das Prinzip der Reaktion von Ketonen mit dem Vilsmeier-Reagenz ist auch auf viniloge Methyl-ketone und Alkapolen-ale übertragbar; z. B.²:



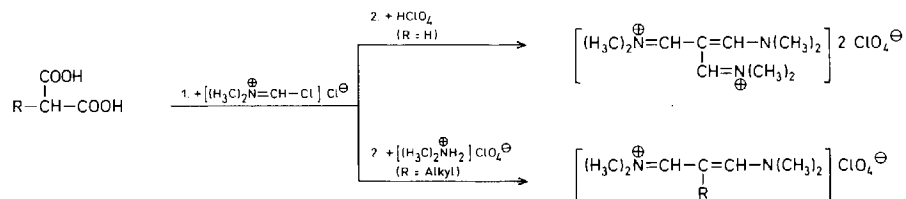
n	...-ammonium-perchlorat	[%]	Schmp. [°C]
1	Dimethyl-(5-dimethylamino-2,4-pentadien-yliden)-...	28	169–170
2	Dimethyl-(7-dimethylamino-2,4,6-heptatrien-yliden)-...	62	179–180
3	Dimethyl-(9-dimethylamino-2,4,6,8-nonatetraen-yliden)-...	80	143–145

2.1.5. mit Carbonsäuren

Die Umsetzung von (Chlor-methylen)-ammonium-Salzen mit Carbonsäuren führt zu 2-substituierten (3-Dialkylamino-2-propenyliden)-ammonium-Salzen^{3,4}:



Die Reaktion unterscheidet sich insofern von den Umsetzungen mit Carbonsäure-amiden und -nitrilen (vgl. S. 257), daß Kohlendioxid abgespalten wird und daß das Endprodukt kein C-Atom mit der formalen Oxidationsstufe einer Carbonsäure – es sei denn im Rest R^1 – enthält. Reine aliphatische Carbonsäuren ergeben keine zufriedenstellende Resultate, d. h. die Reaktion muß durch den Rest R^1 (z. B. Chlor, Amino, Aryl, Hetaryl, Carbonsäure-Derivate) unterstützt werden. Substituierte Malonsäuren ergeben unter Abspaltung von zwei Molen Kohlendioxid die gleichen (3-Amino-1-alkenyliden)-ammonium-Salze^{5,6}, während Malonsäure selbst dreifach substituiert wird zu (Dimethylamino-methylen)-propandial-bis-[dimethyliminium]-diperchlorat⁷ [67%; Schmp.: 220–221° (Zers.)]:



¹ J. Liebscher u. H. Hartmann, Synthesis **1979**, 241.

² H. E. Nikolajewski, S. Dähne u. B. Hirsch, Chem. Ber. **100**, 2616 (1967).

³ Z. Arnold, J. Šauliová u. V. Krchňák, Collect. Czech. Chem. Commun. **38**, 2633 (1973).

⁴ Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **26**, 3051 (1961).

⁵ C. Jutz u. E. Schweiger, Chem. Ber. **107**, 2383 (1974).

⁶ J. Kučera u. Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **32**, 3792 (1967).

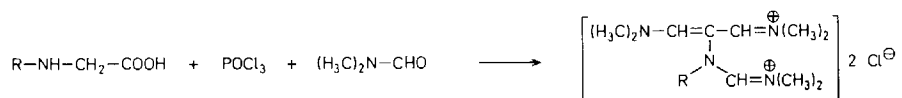
⁷ C. Jutz u. H. G. Löbering, Angew. Chem. **87**, 415 (1975); engl.: 418.

Dimethyl-(3-dimethylamino-2-ethyl-2-propenyliden)-ammonium-perchlorat ($R = C_2H_5$)¹: Eine unter Kühlung hergestellte Formylierungs-Mischung aus 29 g (0,40 mol) Dimethylformamid und 27,6 g (0,30 mol) Phosphoroxidtrichlorid wird unter starkem Rühren portionsweise mit 17,5 g (0,133 mol) Ethyl-malonsäure versetzt, wobei sofort unter Aufschäumen und Erwärmen Kohlendioxid entwickelt wird. Man erhitzt die gelbliche Reaktionmischung dann 2 h auf 80–90°, zuletzt unter Wasserstrahlvakuum, versetzt unter guter Kühlung mit 75 ml Ethanol und fügt 13 ml 70 %ige Perchlorsäure in 25 ml Ethanol zu. Die Zugabe von Ether bis zur beginnenden Trübung und das evtl. Anreiben führt zum Auskristallisieren des Salzes. Man saugt ab, wäscht mit wenig eiskaltem Ethanol/Ether (1 : 1), zuletzt mit Ether; Ausbeute: 27 g (80%); Schmp.: 96–98° (Ethanol) (farblose Nadeln).

Auf gleichen oder ähnlichen Wegen werden u. a. die Verbindungen der Tab. 48 (S. 258) erhalten.

Bei Verwendung von überschüssigem Vilsmeier-Reagenz kann auch Brom-essigsäure bis zum (Dimethylamino-methylen)-propandial-bis-[dimethyliminium]-bis-[tetrafluoroborat] (85%; Schmp.: 192–193°; Aufarbeitung mit Natrium-tetrafluoroborat) abreagieren^{2,3}.

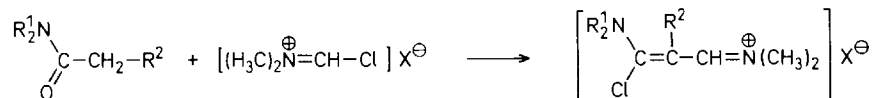
Glycin und seine N-Alkyl-Derivate reagieren auf die gleiche Weise wie die in der Tab. 48 (S. 258) aufgeführten Carbonsäuren, nur wird zusätzlich eine weitere Amino-Gruppe umgewandelt⁴:



Zur Formylierung von Enaminen s. S. 261.

2.1.6. mit Carbonsäure-amiden und -nitrilen

Einen einfachen Zugang zu (3-Amino-3-chlor-2-propenyliden)-ammonium-Salzen eröffnet die Reaktion von Ameisensäure-amid-chloriden mit Methylen-aktiven Carbonsäure-amiden⁵.



(3-Chlor-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl-ammonium-perchlorat ($R^1 = CH_3$; $R^2 = H$; $X' = ClO_4$)⁶: Eine Lösung von 0,5 mol (Chlor-methylen)-dimethyl-ammonium-chlorid⁷ in 350 ml Chloroform wird unter Eiskühlung tropfenweise mit 17,4 g (0,2 mol) N,N-Dimethyl-acetamid versetzt. Die Mischung wird ~ 16 h bei 20° stehengelassen, mit 150 g zerkleinertem Eis geschüttelt und die Chloroform-Lösung mit 25 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten Phasen werden mit 20 ml konz. Perchlorsäure versetzt und dann 1 h bei –10° gelagert. Das Produkt wird abgesaugt, mit 50 ml Eiswasser und 200 ml Ethanol gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 27,0 g (54%); Schmp.: 113–115°

¹ C. Jutz u. E. Schweiger, Chem. Ber. **107**, 2383 (1974).

² M. Keshavarz-K., S. D. Cox, R. O. Angus u. F. Wudl, Synthesis **1988**, 641.

³ M. Buděšínský, P. Fiedler u. Z. Arnold, Synthesis **1989**, 858.

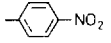
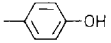
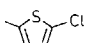
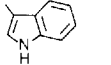
⁴ Z. Arnold, J. Šauliová u. V. Krchňák, Collect. Czech. Chem. Commun. **38**, 2633 (1973).

⁵ J. Liebscher u. H. Hartmann, Synthesis **1979**, 241.

⁶ A. Holý u. Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **38**, 1371 (1973).

⁷ Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **24**, 4048 (1959).

Tab. 48: Dimethyl-(3-dimethylamino-2-subst.-2-propenyliden)-ammonium-perchlorate aus Carbonsäuren, überschüssigem Dimethylformamid und Phosphoroxidtrichlorid

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \\ \text{R}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$		$\left[(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}=\text{CH}-\underset{\text{R}}{\text{C}}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \right] \text{ClO}_4^\ominus$	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
R	X	...-ammonium-perchlorat			
C ₄ H ₉	COOH	(2-Butyl-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl-...	31	111,5–112	¹
CH ₂ -C ₆ H ₅	COOH	(2-Benzyl-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl-...	92	144,5–145	¹
C ₆ H ₅	H	Dimethyl-(3-dimethylamino-2-phenyl-2-propenyliden)-...	92	200–201	²
	H	Dimethyl-[3-dimethylamino-2-(4-nitro-phenyl)-2-propenyliden]-...	90	225–226	²
	H	Dimethyl-[3-dimethylamino-2-(4-hydroxy-phenyl)-2-propenyliden]-...-(hexafluorophosphat)	86	198–199	³
	H	[2-(5-Chlor-2-thienyl)-3-dimethylamino-2-propenyliden]-dimethyl-...	70	153–154	⁴
	H	Dimethyl-[3-dimethylamino-2-(3-indolyl)-2-propenyliden]-...	90	196–198	²
Cl	H	(2-Chlor-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl-...	66	123–124	⁵

Die Anwendungsbreite der Methode ist groß⁶ und umfaßt z. B. die Umsetzung von Malonsäure-dimethylamid-nitril und Malonsäure-dimethylamid-ethylester ($\text{R}^2 = \text{CN}$ bzw. COOC_2H_5) mit (Chlor-methylen)-dimethyl-ammonium-chlorid⁷ und auch die Reaktion eines α,β -ungesättigten Lactams mit Dimethyl-formamid und Phosphoroxidtribromid⁸. Unter drastischeren Reaktionsbedingungen reagiert Acetonitril mit dem Vilsmeier-Reagenz zu (2-Cyan-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid⁹, das auch unter milderer Bedingungen aus Malonsäure-dinitril oder 3-Dimethylamino-acrylnitril erhältlich ist. Bei der Sättigung des Reaktionsgemisches mit Chlorwasserstoff tritt zusätzlich Addition an die Cyan-Funktion ein¹⁰:

¹ C. Jutz u. E. Schweiger, Chem. Ber. **107**, 2383 (1974).

² Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **26**, 3051 (1961).

³ DE.P. 3 842 062 (1988/1990), Hoechst AG, Erf.: I. Müller, W. Hemmerling u. R. Wingen; C. A. **114**, 61 678 (1991).

⁴ S. Gronowitz u. S. Liljefors, Chem. Scr. **13**, 39 (1978–79).

⁵ C. Jutz, R. Kirchlechner u. H.-J. Seidel, Chem. Ber. **102**, 2301 (1969).

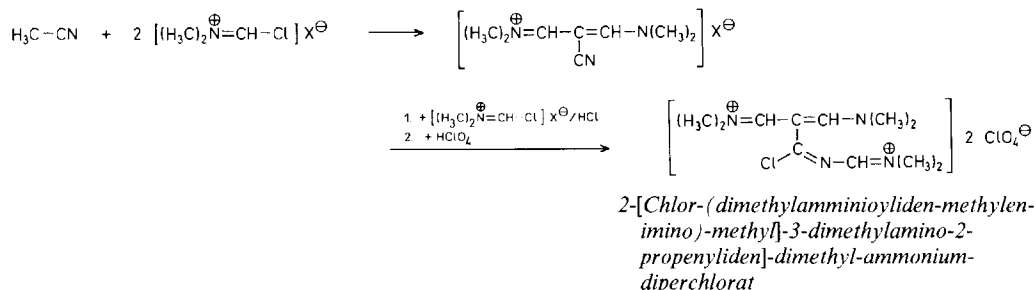
⁶ J. Liebscher u. H. Hartmann, Synthesis **1979**, 241.

⁷ A. Holý u. Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **38**, 1371 (1973).

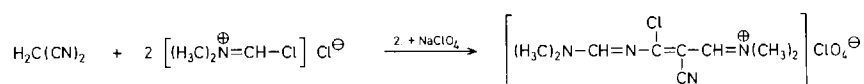
⁸ F. Schnierle, H. Reinhard, N. Dieter, E. Lippacher u. H. v. Dobeneck, Justus Liebigs Ann. Chem. **715**, 90–97 (1968).

⁹ C. Reichardt u. W.-D. Kermer, Synthesis **1970**, 538.

¹⁰ J. Liebscher u. H. Hartmann, Collect. Czech. Chem. Commun. **41**, 1565 (1976).



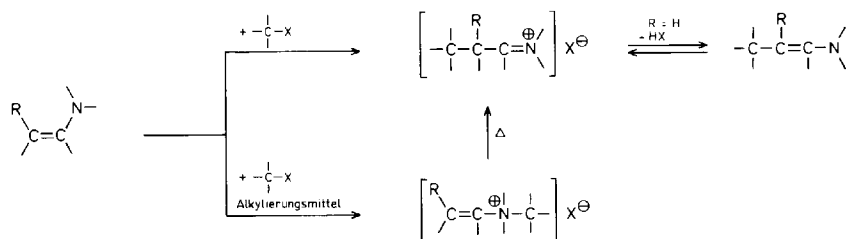
Eine ähnliche Reaktion wird auch bei der Umsetzung von Malonsäure-dinitril mit (Chlor-methylen)-dimethyl-ammonium-chlorid beobachtet:



[3-Chlor-2-cyan-3-(dimethylamino-methylenamino)-2-propenyliden]-dimethyl-ammonium-perchlorat¹: 38,4 g (0,3 mol) (Chlor-methylen)-dimethyl-ammonium-chlorid [hergestellt aus 22 g (0,3 mol) Dimethylformamid und Phosgen oder 38 g (0,3 mol) Oxalylchlorid] und 6,6 g (0,1 mol) Malonsäure-dinitril werden in 60 ml Chloroform auf dem Wasserbad erhitzt, wobei unter Verfärbung eine kräftige Reaktion eintritt und Chlorwasserstoff entweicht. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand in wenig Eiswasser gelöst und Natriumperchlorat zugefügt. Der Kristallbrei wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet; Ausbeute: 25,5 g (81%); Schmp.: 171° (Acetonitril/Ether) (gelbe Nadelchen).

2.2. aus Enaminen

Enamine werden durch Kohlenstoff-Elektrophile i. a. in β -Position unter Bildung von Alkyliden-ammonium-Salzen angegriffen (vgl. S. 238). Diese können, falls die β -Position durch ein H-Atom substituiert ist, durch Deprotonierung wieder Enamine bilden, so daß im Endeffekt eine Substitution erfolgt. Die Alkylierung von Enaminen, die zur gezielten Mono-Alkylierung von Carbonyl-Verbindungen eingesetzt wird²⁻⁴, erfolgt häufig zunächst am N-Atom zu (1-Alkenyl)-ammonium-Salzen, die bei erhöhter Temperatur (in der Schmelze oder in Lösung) zu Alkyliden-ammonium-Salzen umlagern^{5,6}:



¹ C. Jutz u. W. Müller, Angew. Chem. **78**, 1059 (1966); engl.: 1042.

² K. Bláha u. O. Červinka, Adv. Heterocycl. Chem. **6**, 147 (1966).

³ M. E. Kühne, Synthesis **1970**, 510.

⁴ G. Stork, A. Brizzolara, H. K. Landesman, J. Szmuskovics u. R. Terrell, J. Am. Chem. Soc. **85**, 207 (1963).

⁵ H. Böhme u. J. Grätzel von Grätz, Tetrahedron **33**, 841 (1977).

⁶ E. Elzik, Bull. Soc. Chim. Fr. **1969**, 903.

Aus diesem Grund sollte der Alkyl-Rest des Alkylierungsmittels

- Ⓐ entweder mit den N-Alkyl-Substituenten des Enamins identisch sein
- Ⓑ oder durch seine Struktur eine wesentlich höhere Abspaltungstendenz gewährleisten
- Ⓒ oder das Enamin sollte mit einem heterocyclischen Amin (Pyrrolidin etc.) aus der Carbonyl-Verbindung hergestellt worden sein, damit nur der gewünschte Rest die β -Position alkyliert.

Für die Reaktion von Kohlenstoff-Elektrophilen mit Enaminen gilt die bereits bei anderen Herstellungsweisen ausgesprochene Feststellung, daß die Zahl der isolierten Alkyliden-ammonium-Salze weitaus geringer ist als die Zahl der Reaktionen, bei denen sie als Zwischenstufe formuliert wurden.

Die Umsetzung von Enaminen mit Acylchloriden wird in inerten Lösungsmitteln wie Ether und Dichlormethan bei 20° oder tieferen Temperaturen durchgeführt, Alkylierungen erfolgen z. B. in überschüssigem Alkylierungsmittel, Ethanol¹ oder Acetonitril:

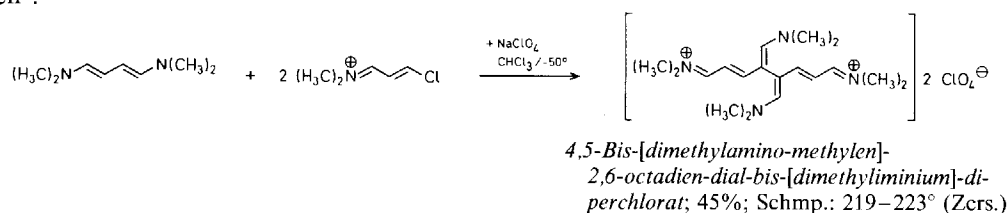


Dimethyl-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-propylden)-ammonium-jodid ($\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$)²: 15,7 g (0,1 mol) 3-Dimethylamino-2-methyl-acrylsäure-ethylester und 28,4 g (0,2 mol) Methyljodid werden in einem Bombenrohr 4 d auf 90° erhitzt. Überschüssiges Methyljodid wird i. Vak. entfernt und der Rückstand aus wenig Dichlormethan umkristallisiert; Ausbeute: 28,6 g (96%) (hellgelbe, in Acetonitril und Dichlormethan leicht lösliche Kristalle).

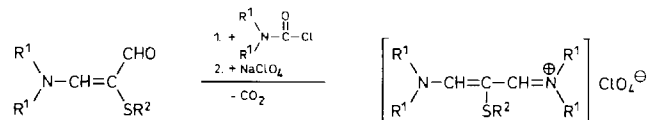
3-Dimethylamino-2-butensäure-ethylester wird dagegen bereits bei 20° am β -C-Atom zu *Dimethyl-(2-ethoxycarbonyl-1-methyl-propylden)ammonium-jodid* methyliert ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{H}$; 96%)².

Weitere Beispiele zur Umsetzung von Enaminen mit Kohlenstoff-Elektrophilen sind in Tab. 49 (S. 261) aufgeführt.

1,4-Bis-[dimethylamino]-1,3-butadien verhält sich wie zwei unabhängige, miteinander verknüpfte Enamin-Einheiten, d. h. es wird von Elektrophilen in 2- und 3-Position angegriffen³:



2-Alkylthio-3-dialkylamino-acroleine werden durch N,N-Dialkyl-carbaminsäure-halogenide in Benzol bei 20° unter Abspaltung von Kohlendioxid in (2-Alkylthio-3-dialkylamino-2-propenylden)-dimethyl-ammonium-Salze übergeführt^{4, 5}:



¹ K. H. Doetz u. M. Popall, Chem. Ber. **121**, 665 (1988).

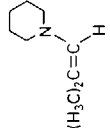
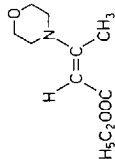
² H. Böhme u. J. Grätzel von Grätz, Tetrahedron **33**, 841 (1977).

³ M. Hanke u. C. Jutz, Angew. Chem. **91**, 227 (1979); engl.: 214.

⁴ US.P. 4489011 (1983/1984), Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Erf.: S. S. M. Wang; C.A. **102**, 166365 (1985).

⁵ US.P. 4533677 (1983/1985), Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Erf.: E. R. Wagner, C. L. Barney u. D. P. Matthews; C.A. **103**, 200881 (1985).

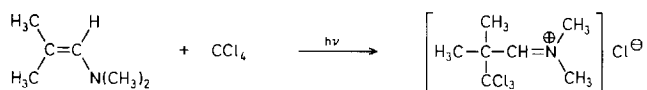
Tab. 49: Alkyliden-ammonium-Salze durch Umsetzung von Enaminen mit Kohlenstoff-Elektrophilen

Enamin	Elektrophil	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
			Zeit [h]	Temp. [°C]				
$H_2C=CH-N(CH_3)_2$	$H_3C=CH-CH_2-Br$	— ^b	^b	^b	Dimethyl-(4-pentenyliden)- ammonium-bromid ^a	— ^b	90–95	1
$(H_3C)_2C=CH-N(CH_3)_2$	$H_3C_6-CH_2-Br$	— ^b	^b	^b	Dimethyl-(2,2-dimethyl-3- phenyl-propyliden)- ammonium-bromid ^a	— ^b	121–122	1
	$\begin{array}{c} O \\ \\ Cl-C-NCO \end{array}$	Ether	3	–20	1-(2-Isocyanatocarbonyl-2- methyl-propyliden)-piperidi- nium-chlorid	100	147–148	2
$(H_3C)_2C=CH-N(CH_3)_2$	$\begin{array}{c} S \\ \\ Cl-C-Cl \end{array}$	Ether			[1-tert.-Butyl-2-(chlor-thio- carbonyl)-ethyliden]-di- methyl-ammonium-chlorid	—	—	3
$(H_3C)_2N-CH=CH-N(CH_3)_2$	$[(H_3C)_2N^+=CH-Cl]Cl^-$	CHCl ₃	1	Rückfluß	[2,3-Bis-(dimethylamino)- 2-propenyliden]-dimethyl- ammonium-perchlorat ^c	67	122–123,5	4
	$[(H_3C)_2N^+=CH-Cl]Cl^-$	CH ₂ Cl ₂		0	4-(3-Dimethylamino-2- ethoxycarbonyl-1-methyl- 2-propenyliden)- morpholinium-perchlorat ^c	69	81–83	5

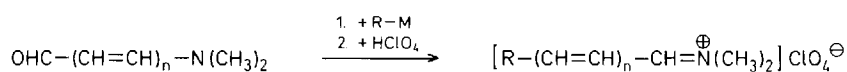
^a Zur Herstellung wird zunächst das (1-Alkenyliden)-ammonium-Salz isoliert und anschließend isomerisiert^b Nur allgemeine Angabe zu verschiedenen Arbeitstechniken und erzielbaren Ausbeuten^c Austausch des Anions am Ende der Reaktion¹ E. El'kik, Bull. Soc. Chim. Fr. **1969**, 903.² L. A. Lazukina, V. I. Gorbatenko, L. F. Lur'e u. V. P. Kukhar', Zh. Org. Khim. **13**, 290 (1977); engl.: 261.³ M. Parmentier, J. Galloy, M. Van Meerssche u. H. G. Viehe, Angew. Chem. **87**, 33 (1975); engl.: 53.⁴ Z. Arnold, Collect. Czech. Chem. Commun. **38**, 1168 (1973).⁵ R. Gompper u. U. Heinemann, Angew. Chem. **92**, 207 (1980); engl.: 216.

Zur Umsetzung von Sulfonyl-isothiocyanaten mit β,β -disubstituierten Enaminen zu zwitterionischen Addukten s. Lit.¹

Neben der Umsetzung mit Elektrophilen besteht die Möglichkeit, durch radikalischen Angriff von Tetrachlormethan an 1-Dimethylamino-2-methyl-propen² sowie durch Umsetzung von 3-Dimethylamino-acrolein oder 5-Dimethylamino-2,4-pentadien-al mit Lithium- oder Magnesium-organischen Verbindungen zu Alkyliden-ammonium-Salzen zu kommen³:

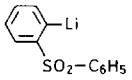
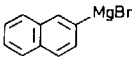


Dimethyl-(2,2-dimethyl-3,3-trichlor-propylden)-ammonium-chlorid



M = Li, MgBr

Dimethyl-(5-phenyl-2,4-pentadienyliden)-ammonium-perchlorat ($n = 2$, $\text{R} = \text{H}_3\text{C}_6$)³: In einem ausgeheizten 250-ml-Dreihalskolben werden unter Stickstoff bei -25° 25 mmol Phenyl-lithium unter Rühren innerhalb 20 min mit 2,5 g (20 mmol) 5-Dimethylamino-2,4-pentadienal in abs. Tetrahydrofuran versetzt. Nach weiteren 10 min. werden 100 ml 10%ige Perchlorsäure in die Mischung eingerührt und die hellgelben Flocken abgesaugt; Ausbeute: 5,0 g (88%); Schmp.: 169° (Zers.; kräftig gelbe Kristalle aus Acetonitril/Ethanol). Analog werden u.a. erhalten:

n	R - M	...-ammonium-perchlorat	[%]	Schmp. [$^\circ\text{C}$]
1	$\text{H}_3\text{C}_6-\text{Li}$	<i>Dimethyl-(3-phenyl-2-propenyliden)-...</i>	52	130 (Zers.)
2	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Li}$	<i>Dimethyl-[5-(4-dimethylamino-phenyl)-2,4-pentadienyliden]-...</i>	92	166 (Zers.)
2		<i>Dimethyl-[5-(2-phenylsulfonyl-phenyl)-2,4-pentadienyliden]-...</i>	62	227 228 (Zers.)
2		<i>Dimethyl-[5-(2-naphthyl)-2,4-pentadienyliden]-...</i>	55	245 (Zers.)
2	$\text{H}_3\text{C}_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{MgBr}$	<i>Dimethyl-(7-phenyl-2,4,6-heptatrienyliden)-...</i>	44	155

2.3. aus Iminen mit Carbenen bzw. aus Iminium-Salzen mit Alkenen bzw. Alkinen durch Cycloaddition

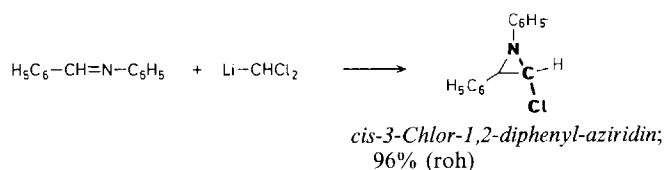
Es gibt mehrere Methoden, durch Cycloaddition Alkyliden-ammonium-Salze herzustellen, die aber bisher keine große Verbreitung gefunden haben.

¹ E. Schaumann, S. Sieveking u. W. Walter, *Tetrahedron* **30**, 4147 (1974).

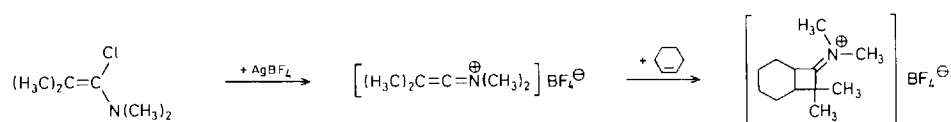
² E. Elzik u. P. Vaudecal, *C.R. Acad. Sci., Ser. C* **264**, 1779 (1967).

³ G. Köbrich u. W.E. Breckoff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **704**, 42 (1967).

Die Umsetzung von Carbonsäure-chlorid-imiden mit Diazomethan¹ oder die Umsetzung von Iminen mit Chlor-carben² kann zu 3-Chlor-aziridinen führen:

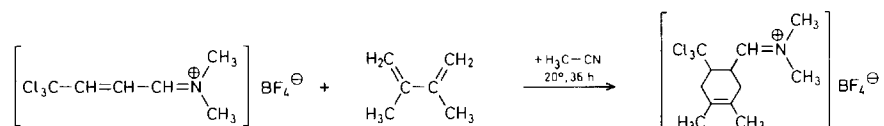


Keten-iminium-Salze reagieren außerordentlich leicht mit Alkenen³ bzw. Alkinen⁴ in einer thermischen [2 + 2]Cycloaddition zu Cyclobutyliden- bzw. Cyclobutenyliden-ammonium-Salzen; z. B.:



Dimethyl-(8,8-dimethyl-bicyclo[4.2.0]octyl-7-iden)-ammonium-tetrafluoroborat³: 1,0 g (7,5 mmol) 1-Chlor-1-dimethylamino-2-methyl-propen werden bei -60° zu einer Lösung von 1,46 g (7,5 mmol) Silber-tetrafluoroborat und 1 ml (10 mmol) Cyclohexen in 10 ml trockenem Dichlormethan gegeben. Beim langsamen Erwärmen auf 20° tritt Reaktion ein. 1,1 g ($\sim 100\%$) Silberchlorid werden abfiltriert, das Filtrat eingengt und aus Chloroform/Ether umkristallisiert; Ausbeute: 1,65 g (83 %); $\nu_{\text{C}=\text{N}} = 1718 \text{ cm}^{-1}$ (CHCl_3).

1,3-Diene reagieren mit Keten-iminium-Salzen ebenfalls in einer [2 + 2]Cycloaddition und nicht in einer Diels-Alder-Reaktion³. Konjugierte (Alkapolyen-yliden)-ammonium-Salze werden von 1,3-Dienen an der C,C-Doppelbindung angegriffen^{4,5}, obwohl auch die C,N-Doppelbindungen von Alkyliden-ammonium-Salzen als Dienophile beschrieben sind⁶; z. B.:



Dimethyl-[(3,4-dimethyl-6-trichlor-methyl-3-cyclohexen-yl)-methylen]-ammonium-tetrafluoroborat; 97%; Schmp.: 65° (Zers.)

Zur Annelierungsreaktion von 2-Methyl-4-oxo-2-penten (Mesityloxid) mit heterocyclischen Alkyliden-ammonium-Salzen s. Lit.⁷.

¹ A. L. Logothetis, J. Org. Chem. **29**, 3049 (1964).

² J. A. Deyrup u. R. B. Greenwald, J. Am. Chem. Soc. **87**, 4538 (1965).

³ J. Marchand-Brynaert u. L. Ghosez, J. Am. Chem. Soc. **94**, 2870 (1972).

⁴ C. Hoornaert, A. M. Hesbain-Frisque u. L. Ghosez, Angew. Chem. **87**, 552 (1975); engl.: 569.

⁵ A. Schwöbel u. G. Kresze, Synthesis **1984**, 944.

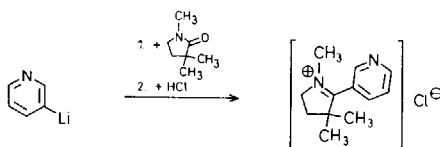
⁶ H. Böhme, K. Hartke u. A. Müller, Chem. Ber. **96**, 607 (1963).

⁷ D. D. Chapman, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1975**, 489.

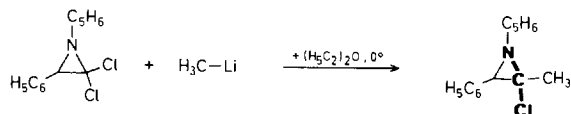
2.4. aus N-funktionellen Carbonsäure-Derivaten mit Organo-lithium-Verbindungen

Es gibt nur wenige Beispiele der Herstellung von Alkyliden-ammonium-Salzen durch Umsetzung von Carbonsäure-Derivaten mit organometallischen Verbindungen.

Die Zugabe von 2-Oxo-1,3,3-trimethyl-pyrrolidin zu einer ether. 3-Pyridyl-lithium-Lösung bei -78° ergibt 2-(3-Pyridyl)-1,3,3-trimethyl-4,5-dihydro-3H-pyrrolium-chlorid¹;



und bei der Umsetzung von 3,3-Dichlor-1,2-diphenyl-aziridin mit Methyl-lithium wird *cis*-3-Chlor-3-methyl-1,2-diphenyl-aziridin als einziges Produkt (Schmp.: $110-111^{\circ}$) in 66%iger Ausbeute erhalten²:



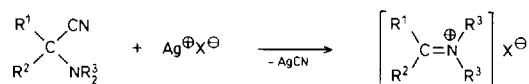
Zur Addition von organometallischen Verbindungen an viniloge Carbonsäure-amide³ s.S. 262.

3. Aufbau unter C,C-Spaltung

3.1. aus (1-Cyan-alkyl)-aminen unter Cyanid-Eliminierung mit Silber-Salzen

Die Reaktion von (1-Cyan-alkyl)-aminen mit Silber-Salzen, die als doppelte Umsetzung (vgl. S. 222) eines kovalenten (1-Pseudohalogen-alkyl)-amins zu einem ionischen Alkyliden-ammonium-Salz aufgefaßt werden kann, ist besonders zur Herstellung der Nitrate^{4,5} geeignet, wird aber auch zur Synthese von Perchloraten⁶ und Tetrafluorboraten⁷ eingesetzt. Als Lösungsmittel werden Ethanol⁵, Acetonitril⁴, 1,2-Dimethoxy-ethan⁷ oder Dimethylformamid⁶ verwendet.

Die Silber-Salze werden verwendet, um die Reaktion in die gewünschte Richtung zu lenken, denn Alkyliden-ammonium-Salze reagieren mit konz. wäbr. Natriumcyanid-Lösung zu (1-Cyan-alkyl)-aminen^{8,9}.



¹ M. L. Rueppel u. H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc. **93**, 7021 (1971).

² J. A. Deyrup u. R. B. Greenwald, J. Am. Chem. Soc. **87**, 4538 (1965).

³ G. Köbrich u. W. E. Breckoff, Justus Liebigs Ann. Chem. **704**, 42 (1967).

⁴ G. Opitz, H. Hellmann u. H. W. Schubert, Justus Liebigs Ann. Chem. **623**, 117 (1959).

⁵ H. G. Reiber u. T. D. Stewart, J. Am. Chem. Soc. **62**, 3026 (1940).

⁶ N. M. Libman, Zh. Org. Khim. **3**, 1235 (1967); engl.: 1196.

⁷ R. K. Boeckmann, P. F. Jackson u. J. P. Sabatucci, J. Am. Chem. Soc. **107**, 2191 (1985).

⁸ J. M. McIntosh, L. Z. Pilon, S. O. Acquah, J. R. Green u. G. S. White, Can. J. Chem. **61**, 2016 (1983).

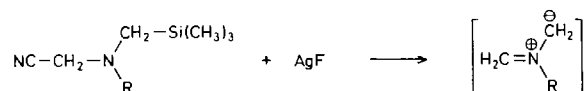
⁹ J. V. Paukstelis u. A. G. Cook, in A. G. Cook, *Enamines*, S. 276–334, Marcel Dekker Inc., New York 1988.

Dimethyl-isopropyliden-ammonium-nitrat ($R^1 = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$)¹: Alle Arbeitsgänge werden unter Ausschluß von Feuchtigkeit ausgeführt!

17 g (0,1 mol) Silbernitrat werden in 100 ml abs. Ethanol gelöst und 14 ml (0,1 mol) 2-Dimethylamino-2-methyl-propansäure-nitril unter ständigem Rühren langsam über einen Zeitraum von mehreren h zuge-
tropft. Dann wird auf 60° erhitzt, um den Niederschlag zu koagulieren und noch heiß filtriert. Beim Abküh-
len des Filtrats im Eisbad werden feine farblose Nadeln erhalten; Ausbeute: 6,5–7,5 g (~ 40%); Zers.-p.:
155–160°.

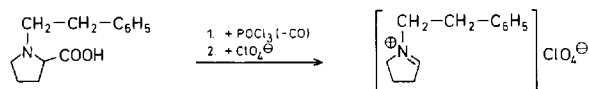
Ein Versuch, 2-Dimethylamino-propansäure-nitril ($R^1 = \text{H}$; $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$) mit Silber-
perchlorat zu Dimethyl-ethyliden-ammonium-perchlorat umzusetzen, mißlang².

Die Umsetzung von [Alkyl-(trimethylsilyl-methyl)-amino]-acetonitril mit Silberfluorid ist eine Quelle für
Imin-ylide³:



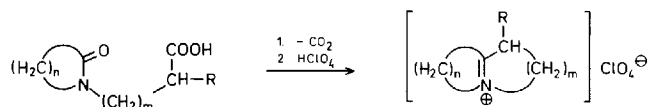
3.2. aus Amino-carbonsäuren

Eine elegante Methode zur Herstellung von Alkyliden-ammonium-Salzen ist die Decarbo-
nylierung α -tert. Amino-carbonsäuren durch kurzes Erhitzen (90°; 3–5 min) mit Phos-
phoroxidtrichlorid; z. B.^{4, 5}:



*1-(2-Phenyl-ethyl)-4,5-dihydro-3H-
pyrrolium-perchlorat*; 93%; Schmp.: 116–117°

Bicyclische Alkyliden-ammonium-Salze können bei der Decarboxylierung von cyclischen
N-(ω -Carboxy-alkyl)-carbonsäure-amiden^{6, 7} durch trockenes Erhitzen mit Natronkalk,
gefolgt von der Umsetzung des Enamin-Destillats mit Perchlorsäure erhalten werden:



1-Azonia-bicyclo[3.3.0]oct-1⁵-en-perchlorat ($n = 3$; $m = 2$; $R = \text{H}$)⁷: Eine Mischung von 30 g (0,175 mol) 1-(3-
Carboxy-propyl)-2-oxo-pyrrolidin und 30 g fein gepulvertem Natronkalk wird in einem Destillationskolben
langsam trocken erhitzt. Die Fraktion mit Sdp.: 102–108° wird mit 60 ml einer 1 : 1-Mischung aus 68%iger
Perchlorsäure und Ethanol versetzt; dann werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und aus Aceton
umkristallisiert; Ausbeute: 24 g (65%); Schmp.: 233° (Zers.).

¹ H. G. Reiber u. T. D. Stewart, J. Am. Chem. Soc. **62**, 3026 (1940).

² N. M. Libman, Zh. Org. Khim. **3**, 1235 (1967); engl.: 1196.

³ A. Padwa, Y.-Y. Chen, W. Dent u. H. Nimmegern, J. Org. Chem. **50**, 4006 (1985).

⁴ R. T. Dean, H. C. Padgett u. H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc. **98**, 7448 (1976).

⁵ H. Rapoport, Lect. Heterocycl. Chem. **1978**, 47.

⁶ J. M. Mc Intosh, L. Z. Pillon, S. O. Acquah, J. R. Green u. G. S. White, Can. J. Chem. **61**, 2016 (1983).

⁷ S. Miyano, T. Somehara, M. Nakao u. K. Sumoto, Synthesis **1978**, 701.

Analog erhält man u.a.^{1, 2:}

n	m	R	...-perchlorat	[%]	Schmp. [°C]
3	2	CH ₃	4-Methyl-1-azonia-bicyclo[3.3.0] oct-1 ⁵ -en-...	64	196–198
4	2	H	1-Azonia-bicyclo[4.3.0]non-1 ⁶ - en-...	78	–
	3	H	1-Azonia-bicyclo[4.4.0]dec-1 ⁶ - en-...	71	–
	4	H	1-Azonia-bicyclo[5.4.0]undec-1 ⁷ - en-...	30	150–152
5	2	H	1-Azonia-bicyclo[5.3.0]dec-1 ⁷ - en-...	–	–

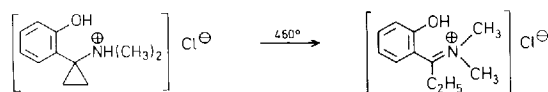
Nach der gleichen Methode wird u.a. 3-(3-Carboxy-propyl)-2-oxo-piperidin zu *Bis*-(2-Hydro-2-azonia-bicyclo[4.3.0]non-1-en)-hexachloroplatinat (15%; Schmp.: 162–163°) umgesetzt¹:



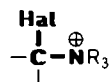
Bei der decarboxylierenden Verseifung von 3-Amino-acrylsäure-estern können ebenfalls Alkyliden-ammonium-Salze erhalten werden³.

3.3. aus Cyclopropyl-ammonium-Salzen durch Thermolyse

Die Thermolyse von Dimethyl-[1-(2-hydroxy-phenyl)-cyclopropyl]-ammonium-chlorid i. Hochvak. ergibt *Dimethyl*-[1-(2-hydroxy-phenyl)-propyliden]-ammonium-chlorid⁴:



α_2) (1-Halogen-alkyl)-trialkyl-ammonium-Salze



Im Gegensatz zu anderen N-(1-Halogen-alkyl)-Stickstoff-Verbindungen sind N-(1-Halogen-alkyl)-trialkyl-ammonium-Salze gegenüber Nucleophilen wenig reaktive Verbindungen, da sie nicht die Möglichkeit zur Ausbildung eines Mesomerie-stabilisierten Carbenium-Ions haben. So reagiert z.B. das kovalent gebundene Jod-Atom beim *Jodmethyl-trimethyl-ammonium-jodid* nicht mit Silbernitrat-Lösung⁵. Das Salz zersetzt sich jedoch beim Erhitzen unter Methyljodid-Abspaltung zu *Dimethyl-methylen-ammonium-jodid* (vgl. S. 220)⁶.

¹ J. M. Mc Intosh, L. Z. Pillon, S. O. Acquah, J. R. Green u. G. S. White, Can. J. Chem. **61**, 2016 (1983).

² S. Miyano, S. Fujii, O. Yamosita, N. Toraishi u. K. Sumoto, J. Org. Chem. **46**, 1737 (1981).

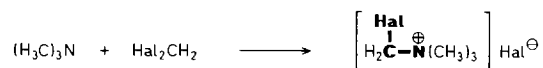
³ M. Haddad, J. P. Celerier, G. Haviari, G. Chommet, H. Dhimane, J. C. Pommelet u. J. Chucho, Heterocycles **31**, 1251 (1990).

⁴ J. R. van der Vecht, R. M. Spoor, H. Steinberg u. Th. J. de Boer, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **95**, 99 (1976).

⁵ F. M. Litterscheid, Justus Liebigs Ann. Chem. **337**, 67 (1904).

⁶ J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto u. A. Eschenmoser, Angew. Chem. **83**, 355 (1971); engl.: 330.

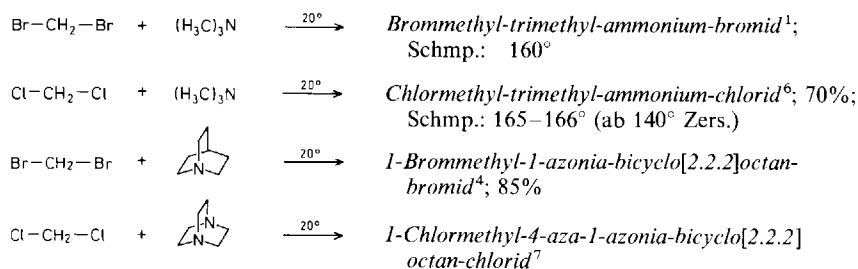
N-Halogenmethyl-ammonium-Salze werden durch Reaktion von Dihalogen-methanen mit tert. Aminen erhalten. Lange bekannt sind die Reaktionen von Trimethylamin mit Dijod- und Dibrom-methan¹ zu *Jodmethyl-trimethyl-ammonium-jodid* bzw. *Brommethyl-trimethyl-ammonium-bromid*, doch auch Dichlormethan vermag mit Trimethylamin oder Alkyl-dimethyl-aminen² zu reagieren. Alternativ können Chlormethyl-ammonium-Salze auch durch Reaktion von Aminen mit Chlor-jod-methan erhalten werden³. Eine Weiterreaktion des N-Halogenmethyl-ammonium-Salzes mit dem tert. Amin zum Bis-[trialkyl-ammonio]-methan wird nur gelegentlich unter Hochdruckbedingungen beobachtet⁴.



Jodmethyl-trimethyl-ammonium-jodid⁵: Ein Gemisch von 20 g (0,34 mol) Trimethylamin, 120 g (0,45 mol) Dijodmethan, 20 ml 1,4-Dioxan und 150 ml Wasser-freiem Ethanol wird 100 h im Dunkeln in einem verschlossenen Kolben bei 20° stehen gelassen. Man nutsch das Kristallinat ab, wäscht zuerst mit Ethanol, dann mit Ether und trocknet 1 h bei 70° i. Hochvak.; Ausbeute: 98 g (89%) farblose Kristalle, die unter Zersetzung zwischen 180 und 190° schmelzen, worauf die Schmelze anschließend wieder kristallisiert und sich dann ab 240° unter Schwarzfärbung zersetzt.

Das Produkt zeigt nach Umkristallisation aus Glykol das gleiche Schmelzverhalten.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. aus



Der Möglichkeit einer Reaktion von Dichlormethan mit Aminen, insbesondere mit Dimethylaminen oder Pyrrolidinen, muß bei der Isolierung und Charakterisierung von Aminen Rechnung getragen werden^{2, 8}. Wenn sich die Verwendung von Dichlormethan nicht umgehen läßt, sollten Lösungen nucleophiler Amine in diesem Lösungsmittel nur kurzfristig aufbewahrt werden!

Weniger nucleophile Amine, wie z. B. Triethylamin, lassen sich nur unter Hochdruckbedingungen⁴, unter Bestrahlung⁹ oder in Gegenwart bestimmter Platin-Komplexe¹⁰ mit Dichlormethan chlormethylieren.

¹ F. M. Litterscheid, Justus Liebigs Ann. Chem. **337**, 67 (1904).

² F. Sauter, P. Stanetty, H. Froehlich u. W. Ramer, Heterocycles **26**, 2639 (1987).

³ J. S. Mistry, D. J. Abraham, A. P. Kozikowski u. I. Hanin, J. Med. Chem. **34**, 2031 (1991).

⁴ B. Almarzqi, A. V. George u. N. S. Isaacs, Tetrahedron **42**, 601 (1986).

⁵ J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto u. A. Eschenmoser, Angew. Chem. **83**, 355 (1971); engl.: 330.

⁶ H. Böhme u. E. Boll, Chem. Ber. **90**, 2013 (1957).

⁷ G. R. Willey, M. Ravindran u. M. G. W. Drew, Inorg. Chim. Acta **188**, 159 (1991).

⁸ L. M. Vallarino, V. L. Goedken u. J. V. Quagliano, Inorg. Chem. **12**, 102 (1973).

⁹ L. Nordholm u. S. H. Hansen, Acta Pharm. Succ. **18**, 299 (1981).

⁹ R. Erra-Balsells u. A. R. Frasca, Aust. J. Chem. **41**, 103 (1988).

¹⁰ M. Mas, J. Sola, X. Solans u. M. Aguilo, Inorg. Chim. Acta **133**, 217 (1987).

α_3) N-(1-Halogen-alkyl)-N-hetarene

In diesem Abschnitt werden diejenigen N-(1-Halogen-alkyl)-N-heterocyclen besprochen, deren Grundkörper ein – gegebenenfalls nur in einer tautomeren Form – heteroaromatisches $(4n+2)\pi$ -Elektronensystem darstellt. Die anderen N-(1-Halogen-alkyl)-N-heterocyclen werden bei den entsprechenden funktionellen Gruppen, die sie enthalten, abgehandelt.

So werden z. B. die Verbindungen des Typs I in diesem Abschnitt besprochen, die Stoffklasse II hingegen bei den Aminocarbonyl-(1-halogen-alkyl)-aminen [N-(1-Halogen-alkyl)-harnstoffen].

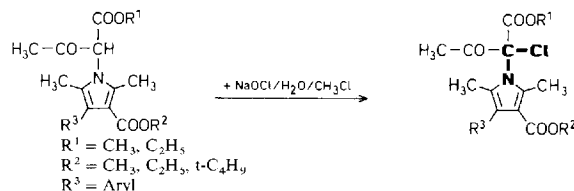


Die Chemie der N-(1-Halogen-alkyl)-N-hetarene ist kaum systematisch untersucht worden. Die Verbindungen finden wegen ihrer Reaktivität gegenüber Nucleophilen überwiegend Verwendung als Zwischenprodukte zur Synthese neuer N-substituierter N-Hetarene. Der Einsatz von N-Chlormethyl-N-hetarenen als Synthese-Baustein zur Herstellung acyclischer Verbindungen wird ebenfalls diskutiert¹. Die N-Chlormethyl-pyrazole und -imidazole sowie ihre benzokondensierten Derivate sind als freie Basen – wenn sie nicht Elektronen-ziehende Substituenten² tragen – wenig beständige Verbindungen und werden besser als Hydrohalogenide gehandhabt³. Andere N-Chlormethyl-hetarene sind so stabil und wenig reaktiv, daß sie z. B. aus Ethanol-haltigen Lösungsgemischen umkristallisiert werden können⁴. Alkyliden-ammonium-Salzen vergleichbare ionische Verbindungen sind nur vereinzelt bei Pyrrolen und Indolen als Zwischenstufen beschrieben⁵.

1. aus N-Alkyl-N-hetarenen durch Halogenierung

Die Halogenierung von N-Alkyl-N-hetarenen wird bisher überwiegend dann zur Herstellung von N-(1-Halogen-alkyl)-hetarenen eingesetzt, wenn die Alkyl-Gruppe durch eine weitere funktionelle Gruppe für eine Halogenierung zusätzlich aktiviert wird, da das N-Hetarene selbst, sofern es nicht desaktiviert⁶ oder vollständig substituiert ist, unter den erforderlichen Reaktionsbedingungen halogeniert werden kann.

Im N-Hetarene tetrasubstituierte 3-Oxo-2-pyrrolo-butansäure-ester werden in einer Zwei-Phasenreaktion in Chloroform mit wäbr. Hypochlorit-Lösung zu 2-Chlor-3-oxo-2-pyrrolo-butansäure-estern (38–75%) chloriert⁷; z. B.:



¹ A. R. Katritzky, S. Rachwal, K. C. Caster, F. Mahni, K. W. Law u. O. Rubio, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1987**, 781.

² U. Wrzeciono, K. Pietkiewicz, W. Niewęgłowska u. W. Michalska, Pharmazie **34**, 20 (1979).

³ S. Juliá, C. Martínez-Martorell u. J. Elguero, Heterocycles **24**, 2233 (1986).

⁴ A. R. Katritzky, Z. Wang u. R. J. Offerman, J. Heterocycl. Chem. **27**, 139 (1990).

A. R. Katritzky u. W.-Q. Fan, J. Heterocycl. Chem. **27**, 1543 (1990).



⁵ U. Burger u. A. O. Bringhen, Helv. Chim. Acta **72**, 93 (1989).

D. Schurer, V. Jindra, A. O. Bringhen u. U. Burger, Helv. Chim. Acta **74**, 1817 (1991).

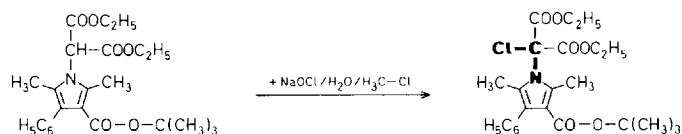
⁶ A. G. Anderson u. T. Y. Tober, J. Org. Chem. **45**, 1695 (1980).

⁷ F. Boberg, K.-H. Garburg, A. Garming, K.-J. Görlich, E. Pipereit u. M. Ruhr, Justus Liebigs Ann. Chem. **1985**, 1119.

2-Chlor-3-oxo-2-pyrrolo-butansäure-ester; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Zu einer Lösung von 10 mmol 3-Oxo-2-pyrrolo-butansäure-ester in 100 ml Chloroform gibt man unter Rühren 60 ml 2 N Natriumhypochlorit-Lösung, rührt 12 h bei 20°, trennt die Chloroform-Phase ab, wäscht die vereinigten organ. Phasen 2mal mit 25 ml Wasser, destilliert das Lösungsmittel ab, versetzt den öligen Rückstand mit Methanol und läßt 12 h bei -18° auskristallisieren. Die Kristalle werden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Auf diese Weise werden u. a. erhalten¹:

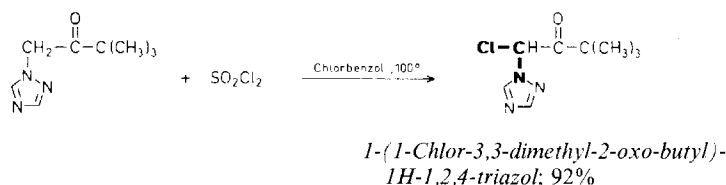
R ¹	R ²	R ³	...-pyrrol	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	<i>1-(1-Chlor-1-methoxycarbonyl-2-oxo-propyl)-2,5-dimethyl-4-methoxycarbonyl-3-phenyl-...</i>	66	107
			<i>1-(1-Chlor-1-methoxycarbonyl-2-oxo-propyl)-4-(2,4-dichlor-phenyl)-2,5-dimethyl-3-methoxycarbonyl-...</i>	54	107–108
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		<i>1-(1-Chlor-1-ethoxycarbonyl-2-oxo-propyl)-2,5-dimethyl-4-ethoxycarbonyl-3-(2-methoxy-phenyl)-...</i>	64	85–86

Das Verfahren kann auch zur Herstellung von 4-*tert.*-Butyloxycarbonyl-1-(chlor-diethoxycarbonyl-methyl)-2,5-dimethyl-3-phenyl-pyrrol (58%; Schmp.: 61°) eingesetzt werden¹:



Zur Bildung von Chlor-pyrrolo-essigsäure-estern aus (2-Oxo-pyrrolidino)-essigsäure-estern und Phosphor(V)-chlorid s. Lit.²

N-(2-Oxo-alkyl)-azole können mit Sulfurylchlorid chloriert³ und mit Brom in Gegenwart von Bromwasserstoffsäure⁴ bromiert werden; z. B.³:



Durch die Wahl des Bromierungsagens kann die Position der Bromierung bei N-(2-Oxo-propyl)-hetarenen beeinflusst werden⁵.

¹ F. Boberg, K.-H. Garburg, A. Garming, K.-J. Görlich, E. Pipereit u. M. Ruhr, Justus Liebigs Ann. Chem. **1985**, 1119.

² F. Effenberger, W. Müller u. H. Isak, Chem. Ber. **120**, 45 (1987).

³ DE.P. 3 618 379 (1986/1987), Bayer AG, Erf.: W. Reiser u. J. Stetter; C.A. **108**, 94 561 (1988).

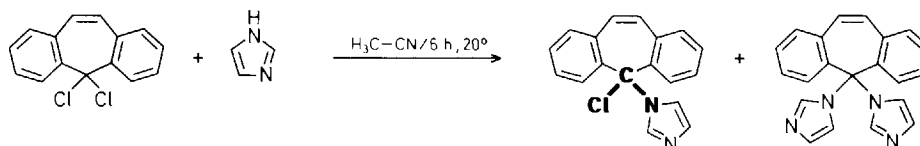
⁴ US.P. 4 577 032 (1984/1986), Erf.: T. Fujita, Y. Kitazawa, T. Akita u. I. Tani; C.A. **105**, 24 263 (1986).

⁵ S.-Y. Choi, S.C. Shin u. Y.-J. Yoon, J. Heterocycl. Chem. **28**, 385 (1991); **28**, 2079 (1991).

2. aus Orthocarbonyl-Verbindungen

2.1. aus Hal/Hal-Acetalen

Die Umsetzung von 5,5-Dichlor-5H-⟨dibenzo[a;d]cycloheptatrien⟩ mit Imidazol liefert in 35%iger Ausbeute 5-Chlor-5-imidazolo-5H-⟨dibenzo[a;d]cycloheptatrien⟩¹. Wegen der hohen Reaktivität der N-(1-Halogen-alkyl)-azole sollte diese Methode nur² – wie am Beispiel gezeigt – bei sterisch gehinderten Edukten oder bei geminalen Dihalogen-Verbindungen mit unterschiedlichen Halogen-Atomen erfolgreich sein.



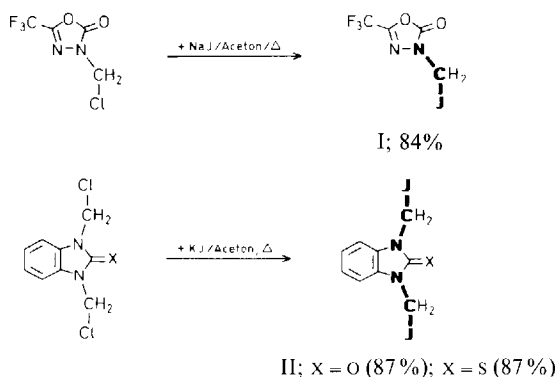
5-Chlor-5-imidazolo-5H-⟨dibenzo[a;d]cycloheptatrien⟩¹: Eine Mischung aus 20,6 g (0,1 mol) 5-Oxo-5H-⟨dibenzo[a;d]cycloheptatrien⟩ und 20,8 g (0,1 mol) Phosphor(V)-chlorid wird 30 min auf 150° erhitzt. Das bei der Bildung der 5,5-Dichlor-Verbindung entstandene Phosphoroxidtrichlorid wird azeotrop mit Benzol abdestilliert. Das rohe 5,5-Dichlor-5H-⟨dibenzo[a;d]cycloheptatrien⟩ wird in 100 ml Acetonitril gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von 13,6 g (0,2 mol) Imidazol in 150 ml Acetonitril bei 70° gegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 h unter Rückflußkühlung gekocht, auf 20° abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird eingedunstet, in 50 ml Wasser aufgenommen und mit Essigsäure-ethylester extrahiert. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedunstet und der Rückstand aus Dichlormethan/Hexan umkristallisiert; Ausbeute: 11 g (35%); Schmp.: 174°.

Aus der Mutterlauge kann durch Chromatographieren auf Kieselgel 5,5-Bis-[imidazolo]-5H-⟨dibenzo[a;d]cycloheptatrien⟩ (Schmp.: 205–208°) isoliert werden.

2.2. aus Hal/N-Acetalen

2.2.1. durch Umhalogenierung von N-(1-Halogen-alkyl)-N-hetarenen

3-Jodmethyl-2-oxo-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazol(I)³ und 1,3-Bis-[jodmethyl]-2-oxo (bzw. thiono)-2,3-dihydro-benzimidazol(II)⁴ sind in hohen Ausbeuten durch Erhitzen der entsprechenden Chlormethyl-Verbindungen mit Natrium- oder Kaliumjodid in Aceton zugänglich:



¹ V. P. Arya, J. David, F. Fernandes, D. S. Gorhe, R. S. Grewal, S. D. Oza u. J. Shenoy, Indian J. Chem. Sect. B **16**, 220 (1978).

² L. Avila, J. Elguero, S. Julia u. J. M. Del Mazo, Heterocycles **20**, 1787 (1983).

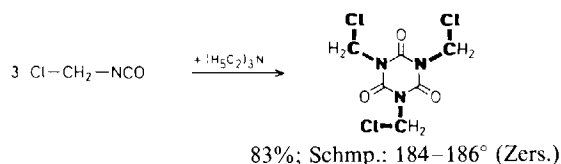
³ M. Ogata u. H. Matsumoto, Synth. Commun. **10**, 733 (1980).

⁴ H. Zinner u. W. Nitzsche, Wiss. Z. Univ. Rostock, Math.-Naturwiss. Reihe **25**, 1087 (1976); C.A. **88**, 152496 (1978).

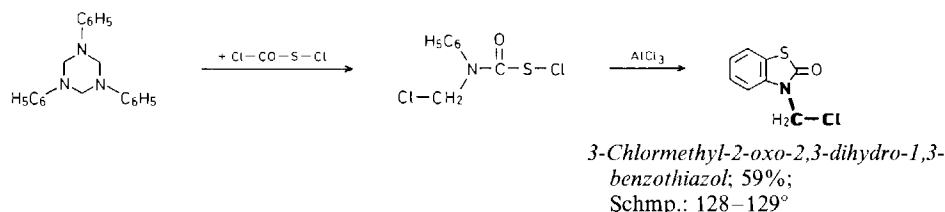
1,3-Bis-[jodmethyl]-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol¹: Man rührt 1,16 g (5 mmol) 1,3-Bis-[chlormethyl]-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol und 1,66 g (10 mmol) Kaliumjodid in 25 ml Aceton 1 h bei 60°, läßt abkühlen, saugt das ausgefallene Rohprodukt ab und kristallisiert aus Benzol/Heptan um; Ausbeute: 1,80 g (87%); Schmp.: 184° (Zers.).

2.2.2. durch Aufbau des N-Hetaren-Systems aus acyclischen Vorstufen

Die Trimerisierung von Chlormethyl-isocyanat unter der Katalyse tert. Amine liefert in Abwesenheit von Lösungsmittel 2,4,6-Trioxo-1,3,5-tris-[chlormethyl]-hexahydro-1,3,5-triazin²:



Aryl-chlormethyl-(chlorthio-carbonyl)-amine, die leicht aus Hexahydro-1,3,5-triaryl-1,3,5-triazinen und Chlorcarbonyl-sulfensäure-chlorid erhalten werden, cyclisieren unter Friedel-Crafts-Bedingungen zu 3-Chlormethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazolen; z. B.³:



Für Beispiele zum Aufbau von 1-(1-Halogen-alkyl)-pyrazolen, -1,2,3-triazolen und -tetrazolen s. Lit.^{4, 5 bzw. 6}.

2.3. aus O/N-Acetalen

2.3.1. aus N-(1-Hydroxy-alkyl)-N-hetarenen oder deren Vorstufen

Die Umsetzung von N-Hydroxymethyl-N-hetarenen mit Halogenierungsmitteln wird am häufigsten zur Synthese von N-Halogenmethyl-N-hetarenen eingesetzt. Als Halogenierungsmittel dient überwiegend Thionylchlorid, daneben sind auch Phosphor(III)- und (V)-halogenide sowie wäßr. Halogenwasserstoffsäuren einsetzbar. Die Chlorierung mit Thionylchlorid wird durch Dimethylformamid katalysiert^{7–9}. Die Reaktionen werden entweder im überschüssigen Halogenierungsmittel oder in Arenen und chlorierten Kohlenwasserstoffen als Lösungsmittel durchgeführt. Als Ausbeute-vermindernde Nebenreaktion kann die Rückspaltung des N-Hydroxymethyl-N-hetarens auftreten, wobei im Falle des 1,3-Bis-[hydroxymethyl]-2,4-dioxo-5-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidins die Abspaltung der Hydroxymethyl-Gruppe vom basischeren Ring-N-Atom bevorzugt ist⁸.

¹ H. Zinner u. W. Nitzsche, Wiss. Z. Univ. Rostock, Math.-Naturwiss. Reihe **25**, 1087 (1976); C.A. **88**, 152496 (1978).

² V. A. Shokol, B. N. Kozhushko u. A. V. Gumenyuk, Zh. Obshch. Khim. **47**, 1110 (1977); engl.: 1018.

³ Y. Tanabe u. Y. Sanemitsu, Synthesis **1988**, 482.

⁴ P. Freche, A. Gorgues u. E. Levas, Tetrahedron **33**, 2069 (1977).

⁵ H. Böhme u. H. J. Drechsler, Chem.-Ztg. **103**, 188 (1979).

⁶ G. Szeimies u. K. Mannhardt, Chem. Ber. **110**, 2939 (1977).

⁷ K. Rüfenacht, H. Kristinsson u. G. Mattern, Helv. Chim. Acta. **59**, 1593 (1976).

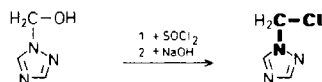
⁸ J.P.P. 79157573 (1979/1978), Mitsui Toatsu Chemicals, Inc., Erf.: T. Minami, A. Okabe, S. Kajitani, K. Otsuka u. T. Ito; C.A. **93**, 46708 (1980).

⁹ K. Rüfenacht, Helv. Chim. Acta. **58**, 1521 (1975).

Als Edukte dienen überwiegend die isolierten N-(1-Hydroxy-alkyl)-N-hetarene, obwohl auch das N-Hetaren in einer Eintopfreaktion mit dem Aldehyd und dem Halogenierungsmittel umgesetzt werden kann¹. **Vorsicht:** Bei Verwendung von Formaldehyd und Chlorierungsmitteln kann der **carcinogene** Bis-[chlormethyl]-ether gebildet werden! s.S. 78.

Besitzt das N-Hetaren ein zusätzliches basisches Ring-N-Atom, so fällt zunächst das Hydrohalogenid an, aus dem die Base mit Natriumacetat², Triethylamin³ oder Natronlauge⁴ freigesetzt werden kann.

1-Chlormethyl-1H-1,2,4-triazol⁵:



1-Chlormethyl-1H-1,2,4-triazol-Hydrochlorid: Zu 600 ml Thionylchlorid läßt man innerhalb 1,5 h eine Schmelze von 193,5 g (1,74 mol) 1-Hydroxymethyl-1H-1,2,4-triazol zutropfen. Es setzt eine starke Gasentwicklung ein und die Reaktionsmischung beginnt zu siedern. Nachdem die Schmelze vollständig zugesetzt worden ist, wird unter Kochen am Rückfluß 2 h gerührt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene, gelbe Hydrochlorid abfiltriert und 2mal mit je 300 ml Diethylether gewaschen; Ausbeute: 272 g (93%); Schmp.: 120–127°.

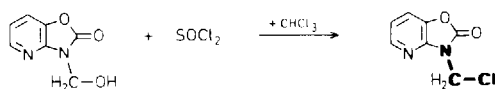
Die Herstellung des Hydrochlorids kann auch in Dichlormethan als Lösungsmittel erfolgen³.

1-Chlormethyl-1H-1,2,4-triazol: Zu 240,6 g (1,44 mol) 1-Chlormethyl-1H-1,2,4-triazol-Hydrochlorid in einem Gemisch aus 600 ml Wasser und 400 ml Chloroform läßt man unter kräftigem Rühren 80 g Natriumhydroxid in 250 ml Wasser zutropfen. Nach Sättigen mit Natriumchlorid wird 3mal mit Chloroform extrahiert, die Chloroform-Lösung getrocknet, das Chloroform abgedampft und der Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert; Ausbeute: 156,2 g (83%); Sdp.: 52–54°/0,2 Torr (27 Pa).

1-Chlormethyl-1H-1,2,4-triazol zersetzt sich bei 20° innerhalb weniger Stunden, kann aber als Acetonitril-Lösung monatelang gelagert werden⁶.

Zur Aufarbeitung wird – falls das Produkt nicht schon während der Reaktion kristallisiert – häufig i. Vak. zur Trockene eingengt und der Rückstand mit einem geeigneten Lösungsmittel verrührt^{7, 8}.

3-Chlormethyl-2-oxo-2,3-dihydro-<1,3-oxazolo[4,5-b]pyridin>⁷:



Zur Suspension von 166 g (1 mol) 3-Hydroxymethyl-2-oxo-2,3-dihydro-<1,3-oxazolo[4,5-b]pyridin> in 1600 ml Chloroform werden rasch und ohne Kühlung 166 g (1,39 mol) Thionylchlorid getropft, wobei die Temp. auf 30° ansteigt. Nach 30 min Rühren bei 20° wird 3 h auf 60° erwärmt und die fast klare Lösung filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit Petrolether verrührt, abfiltriert und getrocknet; Ausbeute: 165 g (90%); Schmp.: 104–107° (Sintern ab 97°, mit Spuren einer höher schmelzenden Verunreinigung); Schmp.: 106–107° (aus Essigsäure-ethylester/Petrolether).

Weitere Beispiele sind Gegenstand der Tab. 50 (S. 273).

¹ A. R. Katritzky, W. Kuzmierkiewicz, B. Rachwał, S. Rachwał u. J. Thomson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1987**, 811.

² K. Rüfenacht, Helv. Chim. Acta. **58**, 1521 (1975).

³ DE.P. 3438919 (1984/1986), Bayer AG, Erf.: R. Thomas, J. Stetter, B. Homeyer u. B. Becker; C.A. **105**, 133892 (1986).

⁴ J.P. 79157573 (1979/1978), Mitsui Toatsu Chemicals, Inc., Erf.: T. Minami, A. Okabe, S. Kajitani, K. Otsuka u. T. Ito; C.A. **93**, 46708 (1980).

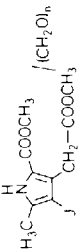
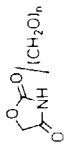
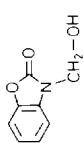
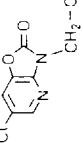
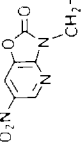
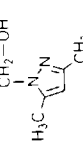
⁵ EP 0060222 (1982/1981), Ciba-Geigy AG, Erf.: W. Kunz u. L. Maier; C.A. **98**, 53908 (1983).

⁶ L. Maier und G. Rist, Phosphorus and Sulfur **33**, 41 (1987).

⁷ K. Rüfenacht, H. Kristinsson u. G. Mattern, Helv. Chim. Acta. **59**, 1593 (1976).

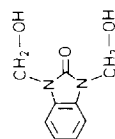
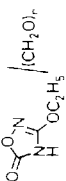
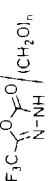
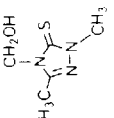
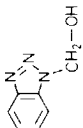
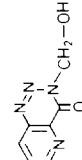
⁸ U. Wrzeciono, K. Pietkiewicz, W. Nieweglowska u. W. Michalska, Pharmazie **34**, 20 (1979).

Tab. 50: N-Halogenmethyl-N-hetarene aus N-Hydroxymethyl- bzw. N-unsubstituierten N-Hetarenen

Ausgangs- verbindung(en)	Lösungs- mittel	Halogenie- rungsagens/ Katalysator	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
			Temp. [°C]	Zeit [h]				
	(H ₃ C-CO) ₂ O	HJ/H ₃ PO ₂	60	1	4,5-Dimethyl-1-jodmethyl-2-methoxycarbonyl-3-methoxycarbonyl-methyl-pyrrol ^a	77	165–166	1
	CH ₂ Cl ₂	PBr ₃	25	16	3-Bromomethyl-2,4-dioxo-1,3-oxazolidin	43	63–64	2
	H ₂ O	45% ige HCl	Rückfl.	0,17	3-Chlormethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol	91	154,5	3
	Toluol	SOCl ₂	40–50	4	6-Chlor-3-chlormethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-oxazol[4,5-b]pyridin	83	105–107	4
	CHCl ₃	SOCl ₂ /DMF	50–60		3-Chlormethyl-6-nitro-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-oxazol[4,5-b]pyridin	72	109–111	5
	CHCl ₃	SOCl ₂	20	3	1-Chlormethyl-3,5-dimethyl-pyrazol-Hydrochlorid	98	100–105	6,7

^a Unter gleichzeitiger Protodiodierung und reduktiver Methylierung der 4. Position¹ A. R. Battersby, A. D. Hamilton, E. McDonald, L. Mombelli u. O. H. Wong, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1980**, 1283.⁴ DE.P. 2.620.587 (1976/1975), Ciba-Geigy AG, Erf.: G. Mattern; C.A. **86**, 106400 (1977).⁵ K. Rüfenacht, H. Kristinsson u. G. Mattern, Helv. Chim. Acta. **59**, 1593 (1976).⁶ S. Juliá, C. Martínez-Martorell u. J. Elguero, Heterocycles **24**, 2233 (1986).⁷ W. G. Haanstra, W. L. Driessen, J. Reedijk, R. Fröhlich u. B. Krebs, Inorg. Chim. Acta. **185**, 175 (1991).³ H. Zimmer, H. Herbig u. H. Wigert, Chem. Ber. **89**, 2131 (1956).

Tab. 50 (Forts.)

Ausgangs- verbindung(en)	Lösungs- mittel	Halogenie- rungsagens/ Katalysator	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
			Temp. [°C]	Zeit [h]				
	Benzol	PBr ₃	Rückfl.	2	1,3-Bis-[bromomethyl]-2-oxo-2,3-dihydro-benzimidazol	79	179 (Zers.)	1
	Benzol	SOCl ₂	Rückfl.	—	4-Chlormethyl-3-ethoxy-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol	—	—	2
	CHCl ₃	PCl ₅	20	12	3-Chlormethyl-2-oxo-5-trifluormethyl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazol	64	—	3
	CHCl ₃	SOCl ₂	Rückfl.	3	4-Chlormethyl-1,3-dimethyl-5-thiono-4,5-dihydro-1,2,4-triazol	—	—	4
	SOCl ₂	SOCl ₂	Rückfl.	1,5	1-Chlormethyl-1H-benzotriazol	93	136–138	5
	CHCl ₃	SOCl ₂ /DMF	35 Rückfl.	6 1,5	3-Chlormethyl-4-oxo-3,4-dihydro-2-pyridinyl-1,2,3-triazin	66	137–139	6

¹ H. Zimmer u. W. Nitzsche, Wiss. Z. Univ. Rostock, Math.-Naturwiss. Reihe **25**, 1087 (1976); C.A. **88**, 152496 (1978).

² J.P.P. 57 149 298 (1982/1981), Sankyo Co., Ltd., C.A. **98**, 72447 (1983).

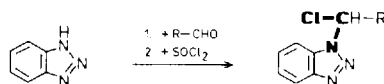
³ H. Kristinsson, T. Winkler u. M. Mollenkopf, Helv. Chim. Acta. **69**, 333 (1986).

⁴ U.S.P. 3 780 052 (1973/1972), Eli Lilly & Co., Erf.: T. Cebalo u. J. L. Miesel; C.A. **80**, 82998 (1974).

⁵ J. H. Burckhalter, V.C. Stephens u. L. A. R. Hall, J. Am. Chem. Soc. **74**, 3868 (1952).

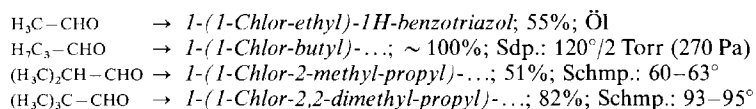
⁶ K. Rufenacht, Helv. Chim. Acta. **58**, 1521 (1975).

Als Beispiel einer Eintopfreaktion ist die Umsetzung von 1H-Benzotriazol mit aliphatischen Aldehyden und Thionylchlorid zu 1-(1-Chlor-alkyl)-1H-benzotriazolen angeführt^{1,2}. Aromatische Aldehyde reagieren infolge der erhöhten Reaktivität des Chlor-Atoms in 1-(α -Chlor-benzyl)-1H-benzotriazolen stets weiter zu geminalen Bis-[1-benzotriazolo]-alkanen, auch wenn ein Überschuß des Aldehyds eingesetzt wird. Die isomeren 2-(1-Chlor-alkyl)-2H-benzotriazole entstehen nur in Spuren. Diejenigen Verbindungen, bei denen R eine prim. oder sek. Alkyl-Gruppe darstellt, zersetzen sich allmählich bei der Lagerung bei 20°¹.



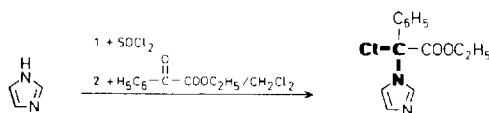
1-(1-Chlor-alkyl)-1H-benzotriazole; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: 3 Äquivalente Thionylchlorid werden bei 0° tropfenweise zu einer Lösung von 1 Äquivalent 1H-Benzotriazol und 1,5 Äquivalent des aliphatischen Aldehyds in Chloroform (2 ml/mmol 1H-Benzotriazol) gegeben. Dabei bildet sich ein farbloser Niederschlag. Die Reaktionsmischung wird danach 30–40 min unter Rückflußkühlung gekocht, bis sich der Niederschlag vollständig gelöst hat. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird auf das gleiche Vol. Wasser gegossen (Vorsicht bei größeren Ansätzen!), die organ. Phase abgetrennt und mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen (1 ml/mmol 1H-Benzotriazol). Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand chromatographiert.

Auf diese Weise erhält man u. a. mit:



Zu der gängigen Methode, das N-Hetaren zunächst mit einem Aldehyd und dann mit Thionylchlorid umzusetzen, existiert eine weitere Alternative. Hierzu wird das N-Hetaren zunächst mit Thionylchlorid und anschließend mit der Carbonyl-Komponente umgesetzt. Als Zwischenstufen werden N-Chlorsulfinyl-N-hetarene durchlaufen. Die Methode wurde ursprünglich für N-(1-Halogen-alkyl)-Derivate aus nicht enolisierbaren Carbonyl-Verbindungen und basischen N-Hetarenen eingesetzt. Sie ist aber auch für die Umsetzung von enolisierbaren Carbonyl-Verbindungen mit schwach basischen N-Hetarenen geeignet³. Als Hilfsbase dient entweder das überschüssige N-Hetaren oder Triethylamin.

α -Chlor- α -imidazo- α -phenyl-essigsäure-ethylester⁴:



3,0 g (25,2 mmol) Thionylchlorid werden unter Rühren bei 20° zu einer Mischung aus 6,88 g (101 mmol) Imidazol und 35 ml trockenem Dichlormethan gegeben. Nach 5 min wird das entstandene Imidazoliumchlorid (5,15 g; 98%) abfiltriert und mit 15 ml Dichlormethan gewaschen. Dem Filtrat werden bei 20° 3,0 g (25,2 mmol) Thionylchlorid und nach weiteren 5 min 3,0 g (16,8 mmol) Phenyl-glyoxylsäure-ethylester unter Rühren zugefügt. Nach weiteren 45 min wird die Mischung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organ. Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird auf Kieselgel chromatographiert (Elution: mit 2% Methanol in Dichlormethan) und das erhaltene Öl ins Hydrochlorid übergeführt; Ausbeute: 3,15 g (62%) (Hydrochlorid); Schmp.: 129° (Zers.) (Methanol/Essigsäure-ethylester).

¹ A. R. Katritzky, W. Kuzmierkiewicz, B. Rachwal, S. Rachwal u. J. Thomson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1987**, 811.

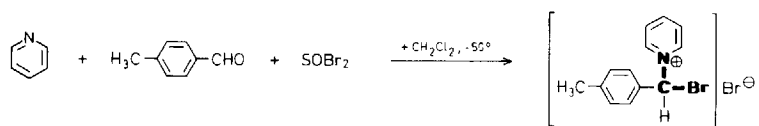
² A. R. Katritzky, S. Rachwal u. B. Rachwal, J. Org. Chem. **54**, 6022 (1989).

³ EP 407 877 (1989/1991), BASF-AG; Erf.: R. Seele, N. Goetz, W. Himmele, R. Kober, W. Rohr, E. Ammermann, G. Lorenz, W. Rademacher u. J. Jung; C. A. **115**, 71 606 (1991).

⁴ M. Ogata u. H. Matsumoto, Synth. Commun. **10**, 733 (1980).

Weitere Beispiele sind in Tab. 51 aufgeführt.

Bei der Umsetzung von Pyridin oder 1-Methyl-imidazol mit Thionyl-chlorid oder Thionyl-bromid und Aldehyden werden in analoger Weise 1-(1-Halogen-alkyl)-pyridinium- bzw. 1-(1-Halogen-alkyl)-1-methyl-imidazolium-Salze erhalten; z. B.¹:



1-(α-Brom-4-methyl-benzyl)-pyridinium-bromid; 92%; Schmp.: 175–177°

2.3.2. aus N-(1-Alkoxy-alkyl)-N-hetarenen

Die Umsetzung von 1-(Benzyloxy-methyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin mit Jod-trimethyl-silan liefert in hohen Ausbeuten *2,4-Dioxo-1-jodmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin*. Die gleiche Verbindung ist auch aus 1,3-Bis-[benzyloxy-methyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin zu 30% zugänglich, d. h. in 3-Position ist im Gegensatz zur 1-Position die N–C-Bindungsspaltung bevorzugt².

Tab. 51: N-(1-Halogen-alkyl)-N-hetarene aus Hetarenen, Thionylchlorid und Carbonyl-Verbindungen

N-Hetaren	R ¹ —C(=O)—R ²		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
	R ¹	R ²				
	C ₆ H ₅	CO—C ₆ H ₅	<i>1-Chlor-1,2-diphenyl-1-imidazo-2-oxo-ethan-Hydrochlorid</i>	57	116–119 (Zers.)	³
	C ₆ H ₅	CN	<i>α-Chlor-α-imidazo-α-phenyl-acetonitril-Hydrochlorid</i>	55	153–154 (Zers.)	³
	C ₆ H ₅	COOC ₂ H ₅	<i>1-(α-Chlor-α-ethoxycarbonyl-benzyl)-benzimidazol</i>	24	—	⁴
	H		<i>4-Oxo-1-(α,2,4-trichlor-benzyl)-1,4-dihydro-pyridin</i>	79	(Öl)	⁵
	H		<i>4-Oxo-1-(α,2,4-trichlor-benzyl)-1,4-dihydro-pyrimidin</i>	30	103,5–104,5	⁵

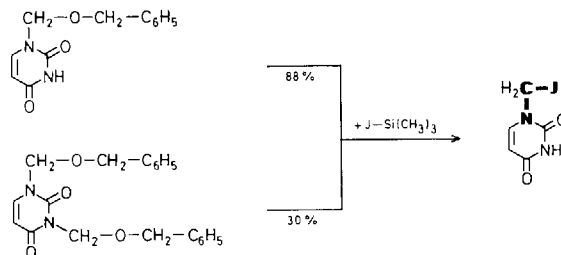
¹ E. Anders u. J. G. Tropsch, Bull. Soc. Chim. Belg. **96**, 719 (1987).

² N. G. Kundu u. S. G. Khatri, Synthesis **1985**, 323.

³ M. Ogata u. H. Matsumoto, Synth. Commun. **10**, 733 (1980).

⁴ M. Ogata u. H. Matsumoto, Synth. Commun. **10**, 559 (1980).

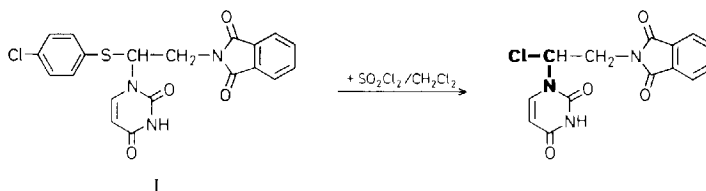
⁵ M. Ogata, S. Shimizu u. H. Matsumoto, Chem. Ind. (London) **1982**, 200.

2,4-Dioxo-1-jodmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin¹:

5,4 g (23,3 mmol) 1-(Benzyloxy-methyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin werden in 50 ml heißem Chloroform gelöst und 19,7 g (98,5 mmol) Jod-trimethyl-silan mit einer Spritze zu der klaren heißen Lösung gegeben, worauf sofort ein farbloser Niederschlag ausfällt. Die Mischung wird unter Argon 10 h am Rückfluß gekocht. Der dabei gebildete feine gelb-orange Feststoff wird abfiltriert, in 50 ml heißem Chloroform aufgenommen, die Lösung abgekühlt und erneut filtriert; Ausbeute: 5,2 g (88%); Schmp.: 210°. Eine Analysen-reine Verbindung (Schmp.: 218–220°) wird durch Umkristallisation aus einer großen Chloroform-Menge erhalten.

2.4. aus S/N-Acetalen

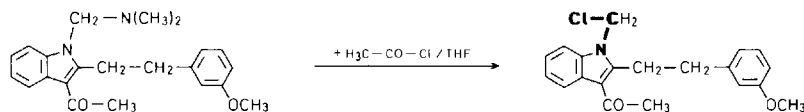
1-(1-Chlor-2-phthalimido-ethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin wird zu 45% aus dem S/N-Acetal I mit Sulfurylchlorid in Dichlormethan erhalten²:



Unter den gleichen Bedingungen kann auch eine Methylthio-Gruppe chlorolytisch abgespalten werden³. Die S/N-Acetal-Gruppierung in 2,4-Dioxo-5-fluor-3-(1-methylthio-2-phthalimido-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin ist inert gegenüber Brom oder Sulfurylchlorid⁴.

2.5. aus N/N-Acetalen

1-Chlormethyl-indole mit sterisch anspruchsvollem Substituenten in 2-Position werden durch Umsetzung der entsprechenden 1-(Dimethyl-amino-methyl)-indole mit Acetylchlorid erhalten; z. B.⁵:



3-Acetyl-1-chlormethyl-2-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-1H-indol; 98%; Schmp.: 104–105°

1-Chlormethyl-indole ohne sterische Abschirmung sind offensichtlich wenig stabile Verbindungen.

¹ N. G. Kundu u. S. G. Khatri, *Synthesis* **1985**, 323.

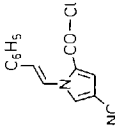
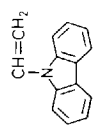
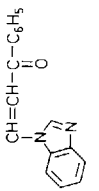
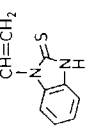
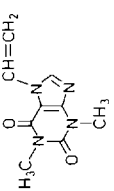
² J. E. McCormick u. R. S. McElhinney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1985**, 93.

³ J. E. McCormick u. R. S. McElhinney, *J. Chem. Res. (S)*, **1983**, 176.

⁴ N. M. Lucey, J. E. McCormick u. R. S. McElhinney, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 795.

⁵ U. Burger u. A. O. Brighen, *Helv. Chim. Acta*, **72**, 93 (1989).

Tab. 52: N-(1,2-Dihalogen-alkyl)-N-hetarene aus N-(1-Alkenyl)-N-hetarenen mit Halogenen

Edukt	Lösungs- mittel	Halogenie- rungsagens	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
			Temp. [°C]	Zeit [h]				
	CHCl ₃	Cl ₂	—	—	2-Chlorcarbonyl-4-cyan-1-(1,2-dichlor-2-phenyl-ethyl)-pyrrol	98	Öl	¹
	Benzol/ Pyridin	Br ₂	—	—	9-(1,2-Dibrom-ethyl)-carbazol	84	70 (Zers.)	²
	CHCl ₃	Br ₂	—5	1	1-(1,2-Dibrom-3-oxo-3-phenyl-propyl)-benzimidazol	98	Öl	³
	CCl ₄	Br ₂	—	—	1-(1,2-Dibrom-ethyl)-2-thiono-2,3-dihydro-benzimidazol	95	206	⁴
	CHCl ₃	Br ₂	5	48	5-(1,2-Dibrom-ethyl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5H-imidazol[4,5-d]pyrimidin	70	110	⁵

¹ P. C. Belanger, G. J. Atkinson, R. C. Stanley, S. F. Britcher u. D. C. Remy, J. Org. Chem. **48**, 3235 (1983).

² J. Pielichowski u. J. Kyzioł, Monatsh. Chem. **105**, 1306 (1974).

³ I. I. Popov, P. U. Tkachenko, A. A. Zubenko u. A. M. Simonov, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1978**, 663; engl.: 544.

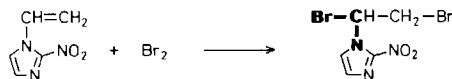
⁴ G. G. Skvortsova, N. D. Abramova u. B. V. Trzhtsinskaya, Khim. Geterotsikl. Soedin **1982**, 1092; engl.: 835.

⁵ J. Reisch u. U. Seeger, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 851 (1977).

3. aus N-(1-Alkenyl)-N-hetarenen durch Halogen-Addition zu N-(1,2-Dihalogen-alkyl)-N-hetarenen

Die Halogenierung von N-(1-Alkenyl)-N-hetarenen verläuft unter so milden Bedingungen, daß auch die N-(1-Alkenyl)-Derivate reaktiverer N-Hetarene ohne Kernhalogenierung umgesetzt werden können¹. Während 9-(1,2-Dibrom-ethyl)-carbazol durch Luftfeuchtigkeit zu Carbazol und Bromacetaldehyd hydrolysiert wird¹, können andere N-(1,2-Dibrom-ethyl)-N-hetarene aus Ethanol oder Ethanol/Wasser unkristallisiert werden.

1-(1,2-Dibrom-ethyl)-2-nitro-imidazol²:



Zu einer Lösung von 21 g (0,15 mol) 2-Nitro-1-vinyl-imidazol in 150 ml Dichlormethan wird unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 24 g (0,15 mol) Brom in 75 ml Dichlormethan getropft. Nach 5 h wird filtriert, das Filtrat zur Trockne eingengt und der Rückstand aus Ethanol/Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert; Ausbeute: 34 g (76%); Schmp.: 102–106°.

Zur Addition von Brom- oder Chlor-wasserstoff an 1-Ethenyl-pyrazole, die nach Markovnikov verläuft, s. Lit.³.

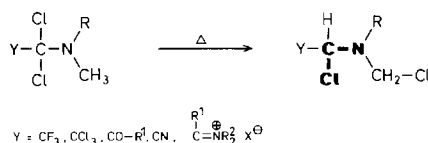
β) mit einem zusätzlichen Carbonyl-C-Atom am N-Atom

β₁) Bis-[1-halogen-alkyl]-amine bzw. Alkyliden-(1-halogen-alkyl)-ammonium-Salze



1. durch intramolekularen 1,3-Cl/H-Austausch in Dialkyl-(1,1-dichlor-alkyl)-aminen

Intramolekulare Cl/H-Komproportionierungen bei Dialkyl-(1,1-dichlor-alkyl)-aminen mit einem weiteren elektronenanziehenden Substituenten am Dichloralkyl-Rest führen beim Erwärmen zu Alkyl-bis-[1-chlor-alkyl]-aminen⁴:



Chlormethyl-(1-chlor-2,2,2-trifluor-ethyl)-methyl-amin⁵: (1,1-Dichlor-2,2,2-trifluor-ethyl)-dimethyl-amin wird 4 h auf 100° erhitzt und dann bei 55°/10 Torr (1,33 kPa) destilliert; Ausbeute: 89%.

¹ J. Pielichowski u. J. Kyzioł, Monatsh. Chem. **105**, 1306 (1974).

² EP 40 761 (1980/1981), F. Hoffmann-LaRoche & Co., Erf.: W. Hofheinz u. H. Stohler; C.A. **96**, 122 798 (1982).

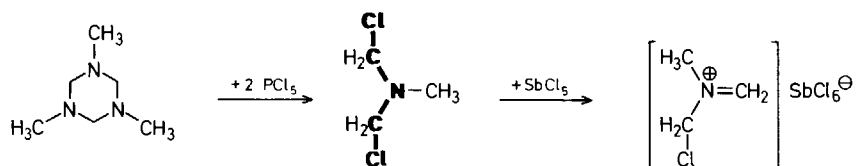
³ L. A. Es'kova, V. K. Voronkov, E. S. Domnina u. G. G. Skvortsova, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1985**, 2546; engl.: 2359.

⁴ F. Huys, R. Merényi, Z. Janousek, L. Stella u. H. G. Viehe, Angew. Chem. **91**, 650 (1979); engl.: 615.

⁵ M. Rover-Kevers, L. Vertommen, F. Huys, R. Merényi, Z. Janousek u. H. G. Viehe, Angew. Chem. **93**, 1091 (1981); engl.: 1023.

2. aus cyclischen N/N-Acetalen

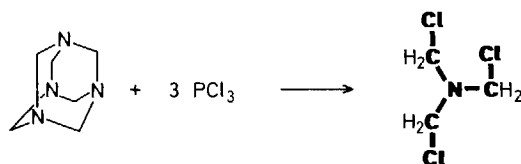
Die Umsetzung von 1,3,5-Trimethyl-hexahydro-1,3,5-triazin mit Phosphor(V)-chlorid führt zu kovalentem *Bis*-[chlormethyl]-methyl-amin, das mit Antimon(V)-chlorid in *Chlormethyl-methyl-methylen-ammonium-hexachloroantimonat* übergeführt werden kann¹.



Bis-[chlormethyl]-methyl-amin: In einem Zweihalskolben, versehen mit einem Rückflußkühler [mit aufgesetztem Phosphor(V)-oxid-Trockenrohr] und Tropftrichter, werden 100 ml Dichlormethan und 41,6 g (0,10 mol) Phosphor(V)-chlorid unter Rühren auf 60° erhitzt. Anschließend werden 6,5 g (0,05 mol) **wasserfreies(!)** 1,3,5-Trimethyl-hexahydro-1,3,5-triazin in 20 ml Dichlormethan zugetropft. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch 4–6 h am Sieden gehalten und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aus dem zurückbleibenden Kristallbrei kann Bis-[chlormethyl]-methyl-amin durch Sublimation bei 80°/30 Torr (4 kPa) isoliert werden; Ausbeute: 5,6 g (87%) Schmp.: 41° (farblose Kristalle).

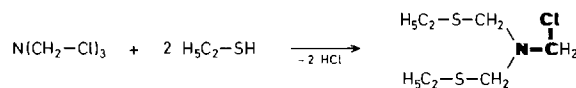
Chlormethyl-methyl-methylen-ammonium-hexachlorantimonat: Zu einer Lösung von 4,3 g (0,033 mol) Bis-[chlormethyl]-methyl-amin in 50 ml Dichlormethan wird unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung von 6,6 g (0,033 mol) Antimon(V)-chlorid in 30 ml Dichlormethan langsam zugetropft. Der sich bildende Niederschlag wird auf einer Glasfritte gesammelt, mit Dichlormethan gewaschen und i. Vak. getrocknet; Ausbeute: 10,9 g (~100%).

Aus Hexamethylenetetramin (Urotropin) und der dreifachen molaren Menge Phosphor(V)-chlorid wird beim Kochen in Dichlormethan² oder besser beim Erwärmen auf 80–100° ohne Lösungsmittel¹ *Tris*-[chlormethyl]-amin (96%; Schmp.: 93°) erhalten. Die Verbindung kann auch in schlechten Ausbeuten durch Erhitzen von Amino-methansulfonsäure mit Phosphor(V)-chlorid erhalten werden. Sie wirkt im Tierversuch **carcinogen**³.



Nur ein N-Atom des Urotropins wird der Reaktionsgleichung zufolge in *Tris*-[chlormethyl]-amin umgewandelt, die drei restlichen sind Bestandteil nicht näher charakterisierter chlorhaltiger Phosphor-Stickstoff-Verbindungen.

Auch *Tris*-[chlormethyl]-amin kann mit Lewis-Säuren wie Antimon(V)- und Zinn(IV)-chlorid in das *Bis*-[chlormethyl]-methylen-ammonium-Ion übergeführt werden. Auch im Überschuß angewendetes Ethanthiol vermag nur zwei Chlor-Atome aus *Tris*-[chlormethyl]-amin unter Bildung von *Bis*-[ethylthio-methyl]-chlormethyl-amin (~100%; Schmp.: 142°) zu substituieren¹:

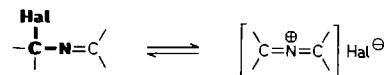


¹ E. Fluck u. P. Meiser, Chem.-Ztg. **21**, 922 (1971).

E. Fluck u. P. Meiser, Chem. Ber. **106**, 69 (1973).

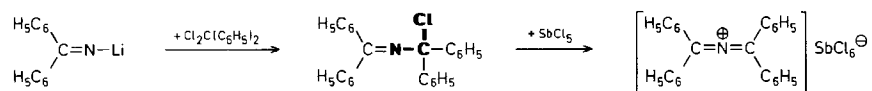
² E. Fluck u. P. Meiser, Angew. Chem. **83**, 721 (1971); engl.: 653.

³ T. Moeller u. A.H. Westlake, J. Inorg. Nucl. Chem. **29**, 957 (1967).

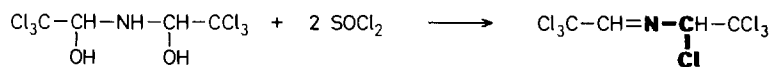
β_2) Alkyliden-(1-halogen-alkyl)-amine bzw. Bis-[alkyliden]-ammonium-Salze

Es gibt mehrere Methoden zur Herstellung der seit 1969 bekannten Bis-[alkyliden]-ammonium-Salze (2-Aza-allenium-Salze)¹ bzw. der zu den Halogeniden isomeren Alkyliden-(1-halogen-alkyl)-amine, die jedoch nur an wenigen Beispielen beschrieben sind, so daß im folgenden lediglich ein Überblick über die Bildungsweisen gegeben wird.

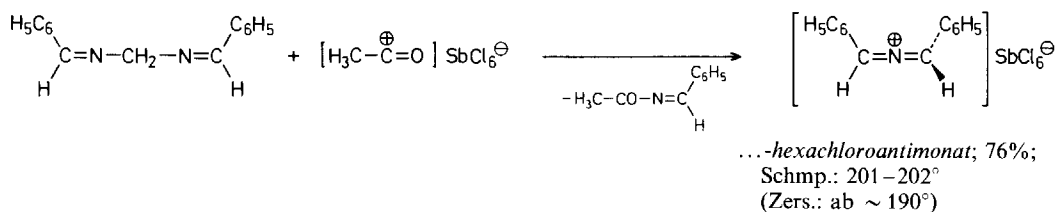
Die Umsetzung von Lithium-(diphenylmethylen-amid) mit äquimolaren Mengen Dichlor-diphenyl-methan in Ether liefert (Chlor-diphenyl-methyl)-(diphenyl-methylen)-amin (Schmp.: 186–187°), das mit Antimon(V)-chlorid in Bis-[diphenyl-methylen]-ammonium-hexachloroantimonat (Schmp.: 158–162°; Zers.) übergeführt werden kann¹:



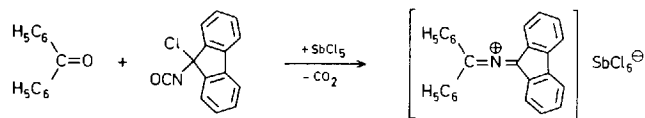
Bis-[1-hydroxy-2,2,2-trichlor-ethyl]-amin reagiert mit Thionyl-chlorid zu (1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-(2,2,2-trichlor-ethyliden)-amin (56%; bei 1 Torr/133 Pa und 96–98° Badtemp. destillierbar). Phosphor(V)-chlorid liefert die Verbindung nur im Gemisch mit phosphorhaltigen Derivaten des Chlorals².



Die Reaktion von Acylium-Salzen mit Bis-[benzylidenamino]-methan ergibt unter Spaltung einer C,N-Bindung Bis-[benzyliden]-ammonium-Salze; z. B.³:



(Diphenyl-methylen)-(9-fluorenyliden)-ammonium-hexachloroantimonat (Schmp.: 218–225°) wird aus 9-Chlor-9-isocyanat-fluoren, Benzophenon und Antimon(V)-chlorid in Dichlormethan zu 85% erhalten⁴:



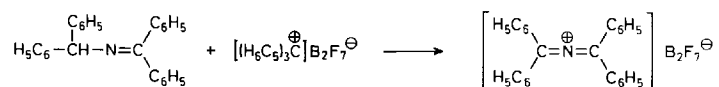
¹ B. Samuel u. K. Wade, J. Chem. Soc. A **1969**, 1742.

² M. Schnell, G. Erfurt u. H. Zinner, J. Prakt. Chem. **321**, 293 (1979).

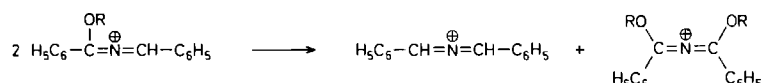
³ E.-U. Würthwein, Angew. Chem. **93**, 110 (1981); engl.: 99.

⁴ M. Al-Talib, I. Jibril, E.-U. Würthwein, J. C. Jochims u. G. Huttner, Chem. Ber. **117**, 3365 (1984).

Die Hydrid-Abstraktion aus (Diphenyl-methyl)-(diphenyl-methylen)-amin mit Triphenyl-methyl-heptafluorodiborat liefert *Bis-[diphenyl-methylen]-ammonium-heptafluorodiborat* (80%; Schmp.: 84°)¹:



Ferner sei auf die Möglichkeit der Disproportionierung von (α -Alkoxy-benzyliden)-benzyliden-ammonium-Salzen zu Bis-[benzyliden]- bzw. Bis-[α -alkoxy-benzyliden]-ammonium-Salzen hingewiesen²:

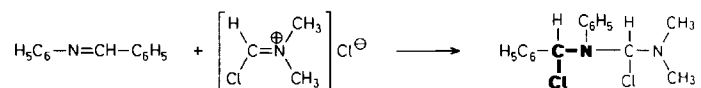


γ) mit einem zusätzlichen Acyl-C-Atom am N-Atom

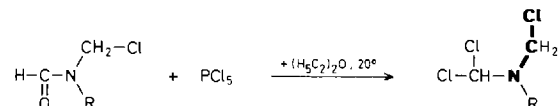
γ_1) (1,1-Dihetero-alkyl)-(1-halogen-alkyl)-amine bzw. (1-Halogen-alkyl)-(1-halogen-alkyliden)-amine



Die Addition von Chlormethylen-dimethyl-ammoniumchlorid an Benzyliden-phenylamin in 1,4-Dioxan bei 20° liefert *Chlor-[N-(α -chlor-benzyl)-anilino]-dimethylaminomethan* in quantitativer Ausbeute³:



N,N-Bis-[chlormethyl]-formamid und N-Chlormethyl-N-methyl-formamid werden durch Phosphor(V)-chlorid in *Bis-[chlormethyl]-(dichlor-methyl)-amin* (R = CH₂Cl; 75%; Sdp.: 45°/10 Torr/1,33 kPa) bzw. *Chlormethyl-dichlormethyl-methyl-amin* (R = CH₃; 70%; Sdp.: 27°/10 Torr/1,33 kPa) übergeführt. Die Verbindungen sind farblose, sehr hydrolyseempfindliche, an der Luft rauchende Flüssigkeiten⁴.



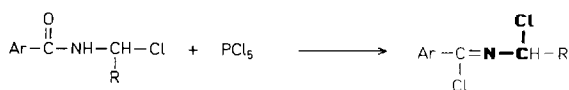
Analog erhält man aus Aroyl-chlormethyl-aminen die entsprechenden (1-Chlor-alkyl)-(α -chlor-benzyliden)-amine:


¹ M. T. Reetz, W. Stephan u. W. F. Maier, Synth. Commun. **10**, 867 (1980).

² R. Kupfer u. E.-U. Würthwein, Chem. Ber. **119**, 857 (1986).

³ Y. Ito, S. Katsuragawa, M. Okano u. R. Oda, Tetrahedron **23**, 2159 (1967).

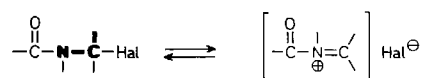
⁴ H. Böhme u. J.-P. Denis, Chem.-Ztg. **105**, 93 (1981).



Ar	R	Produkt	[%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
C ₆ H ₅	CHCl ₂	<i>Benzoessäure-chlorid-(1,2,2-trichlor-ethylimid)</i>	88	(Sdp.: 81–84°/ 0,03 Torr/ 4 Pa)	¹
	CCl ₂ -CH-C ₆ H ₅ ^a Cl	<i>Benzoessäure-chlorid-(3-phenyl-1,2,2,3-tetrachlor-propylimid)</i>	92	88–91	²
	H	<i>4-Nitro-benzoessäure-chlorid-(chlor-methyl-imid)</i>	72	57	³

^a aus Benzoessäure-(1-hydroxy-3-phenyl-2,2,3-trichlor-propylamid)

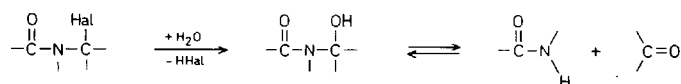
γ_2) Acyl-(1-halogen-alkyl)-amine bzw. Acyl-alkyliden-ammonium-Salze



Aufgrund von spektroskopischen Untersuchungen ist es erwiesen, daß N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amide im Gegensatz zu den N-(1-Halogen-alkyl)-aminen (vgl. S. 205) kovalente Verbindungen sind⁴, die jedoch durch starke Lewis-Säuren, z. B. Antimon(V)-chlorid, in Acyl-alkyliden-ammonium-Salze übergeführt werden können^{5–7}.

Schon früh wurde die hohe Reaktivität der Verbindungen erkannt: Beispielsweise läßt sich ein Chlor-Atom in *N*-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-formamid scharf mit 0,1 N Kalilauge titrieren⁸. Im allgemeinen sind N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amide Hydrolyse-empfindlich und müssen unter Ausschluß von Feuchtigkeit hergestellt⁹ und gelagert werden. Dennoch sind Beispiele wäßr. Aufarbeitungen^{4,10} oder der Umsetzung mit starken Nukleophilen in Wasser beschrieben^{11,12}.

Die Hydrolyse führt entweder zu N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbonsäure-amiden oder zu Carbonsäure-amiden und Carbonyl-Verbindungen:



¹ B. S. Drach u. V. A. Kovalev, Zh. Org. Khim. **12**, 2319 (1976); engl.: 2252.

² B. S. Drach u. G. N. Mis'kevich, Zh. Org. Khim. **11**, 316 (1975); engl.: 310.

³ H. Böhme, K. H. Ahrens, H.-J. Drechsler u. G. Rumbaur, Z. Naturforsch. Teil B **33**, 636 (1978).

⁴ G. Uray u. E. Ziegler, Z. Naturforsch. Teil **30b**, 245 (1975).

⁵ R. R. Schmidt u. E. Schlupf, Chem. Ber. **103**, 3783 (1970).

⁶ H. D. Bartfeld u. W. Flitsch, Chem. Ber. **106**, 1423 (1973).

⁷ A. K. Sheinkman, E. N. Nelin, V. P. Marштupa u. V. I. Rybachenko, Khim. Geterotsikl. Soedin **1976**, 493; engl.: 414.

⁸ F. Feist, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **47**, 1180 (1914).

⁹ N. de Kimpe, R. Verhé, L. de Buyck, W. Dejonghe u. N. Schamp, Bull. Soc. Chim. Belg. **85**, 763 (1976).

¹⁰ M. Aratani, D. Itagihara, H. Takeno, K. Hemmi u. M. Hashimoto, J. Org. Chem. **45**, 3682 (1980).

¹¹ DE.P. 3021 579 (1980/1982), BASF AG, Erf.: H. Urbach; C.A. **96**, 104268 (1982).

¹² HU. Teljes 18686 (1978/1980), Gedeon Richter Vegyeszeti Gyar Rt., Erf.: J. Kreidl, G. Visky, L. Czibula, P. Turcsanyi u. L. Szabo; C.A. **94**, 175167 (1981).

Alkohole sind dagegen zur Herstellung und Umsetzung der N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amide weniger geeignet; auch in tert.-Butanol muß selbst bei der Umsetzung mit starken Nucleophilen mit Solvolyse-Reaktionen gerechnet werden¹.

Für die Reaktivität der N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amide scheint u. a. auch von Einfluß zu sein, ob das Acyl-N-Atom neben der 1-Halogen-alkyl-Gruppe noch einen weiteren Substituenten oder ein H-Atom trägt, denn *N-Methyl-N-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)-formamid* ist wesentlich weniger reaktiv als *N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-formamid*². Die hohe Reaktivität benzokondensierter N-(Chlormethyl)-lactame kann zur Derivatisierung von Carbonsäuren und Alkoholen für die Detektion bei flüssigkeitschromatographischen Methoden eingesetzt werden³.

Neben der hohen chemischen Reaktivität ist bei vielen N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amiden, insbesondere bei den offenkettigen Amiden, aus denen Halogenwasserstoff eliminiert werden kann, sowie bei β -Lactamen die thermische Instabilität zu beachten. Beide Eigenschaften sind dafür verantwortlich, daß die N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amide häufig nur in Lösung erzeugt oder als Rohprodukt nicht näher charakterisiert werden. Die N-(1-Halogen-alkyl)-benzamide scheinen deutlich stabiler zu sein als analoge Derivate aliphatischer Carbonsäure-amide^{4, 5}. *N-(α -Chlor-benzyl)-N-methyl-benzamid* kann beispielsweise im Gegensatz zum *N-(α -Chlor-benzyl)-N-methyl-acetamid* bei 140° i. Vak. destilliert werden. N-(1-Chlor-alkyl)-carbonsäure-amide sind in der Regel stabiler als die entsprechenden Brom-Verbindungen⁶.

Die Herstellung und die Reaktionen von N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amiden sind in einigen Übersichtsartikeln beschrieben:

- ① N-(Halogen-methyl)-carbonsäure- und N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amide und -imide⁷
- ② Methyleniminium-Salze⁸
- ③ Intramolekulare Reaktionen von N-Acyl-iminium-Zwischenstufen⁹

Präparative Bedeutung haben N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amide insbesondere

- ① bei der Synthese von β -Lactam-antibiotika durch Anbau eines weiteren Rings an das Azetidinon-Grundgerüst
- ② bei der Herstellung herbizider Chlor-acetanilide.

Acyl-alkylden-ammonium-Salze finden als reaktive Zwischenstufen in Hetero-Diels-Alder-Reaktionen Verwendung¹⁰.

1. durch Oxidation

(Halogenierung von N-Alkyl-carbonsäure-amiden)

Die Halogenierung von N-alkylierten Carbonsäure-amiden ist eine Standardmethode zur Herstellung von N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amiden, wenn der Alkyl-Rest durch einen oder zwei α -ständige (Hetero)-carbonyl-Reste E aktiviert ist¹¹:

¹ A. Krebs, unveröffentlicht.

² H. G. Grant u. L. A. Summers, Aust. J. Chem. **33**, 613 (1980).

³ W. Wendelin, G. Gübitz u. U. Pracher, J. Heterocycl. Chem. **24**, 1381 (1987).

⁴ H. Böhme u. K. Hartke, Chem. Ber. **96**, 600 (1963).

⁵ D. Matthies, Synthesis **1978**, 53.

⁶ K. Clauß, D. Grimm u. G. Prossel, Justus Liebigs Ann. Chem. **1974**, 539.

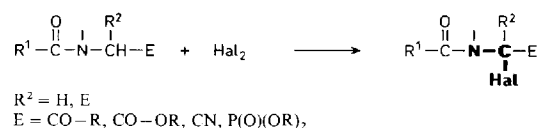
⁷ H. E. Zang u. W. B. Martin, Org. React. **14**, 52 (1965).

⁸ H. Böhme u. M. Haake, Adv. Org. Chem. **9**, 107–223 (1976).

⁹ W. N. Speckamp u. H. Hiemstra, Tetrahedron **41**, 4367 (1985).

¹⁰ S. M. Weinreb u. P. M. Scola, Chem. Rev. **89**, 1525 (1989).

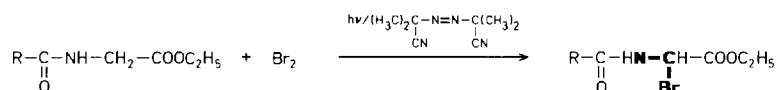
¹¹ T. Schrader, R. Kober u. W. Steglich, Synthesis **1986**, 372.



Als Bromierungsagens wird neben elementarem Brom auch N-Brom-succinimid eingesetzt, während die Chlorierung mit Sulfuryl-chlorid erfolgt. Als Lösungsmittel dient vorwiegend Tetrachlormethan, aber auch Dichlor- und Trichlormethan, Trichlor-benzol, Essigsäure oder konz. Salzsäure. In einem Fall wurde mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol oxidiert, wobei anstelle der N-(1-Chlor-alkyl)- direkt die N-(1-Methoxy-alkyl)-carbonsäure-amide erhalten werden¹. Häufig werden Radikalbildner wie Azo-bis-[isobutyronitril], Dibenzoylperoxid oder Lichtquellen zur Beschleunigung der Reaktion eingesetzt. Bei der Bromierung von N-Acetyl-alanin-estern ($\text{E} = \text{COOR}$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$) entstehen allerdings Produktgemische, da der N-Acetyl- α -brom-alanin-ester leicht dehydrohalogeniert wird¹.

Analoges gilt für die Bromierung von 3-Benzoylamino-propansäure-methylester².

2-Acylamino-2-brom-essigsäure-ethylester; allgemeine Arbeitsvorschrift³:



Zu 20 mmol 2-Acylamino-essigsäure-ethylester und 50 mg Azo-bis-[isobutyronitril] in 40 ml wasserfreiem Tetrachlormethan werden in der Siedehitze unter Bestrahlung mit einer 200 W Glühlampe 3,5 g (22 mmol) Brom in 30 ml Tetrachlormethan so zugetropft, daß stets eine schwache Braunfärbung bestehen bleibt (45 min – 6 h). Nach beendeter Brom-Zugabe setzt man die Bestrahlung unter Rückflußerhitzen bis zum vollständigen Umsatz fort (Dauer s. u.) und dampft anschließend das Lösungsmittel i. Vak. ab. In den meisten Fällen wird auf eine Reinigung verzichtet und das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt. Die hydrolyseempfindlichen 2-Acylamino-2-brom-essigsäure-ethylester können unter Argon im Kühlschrank gelagert werden.

Auf diese Weise werden folgende Verbindungen erhalten:

R	Umsatzdauer [h]	...-essigsäure-ethylester	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	9	2-Acetylamino-2-brom-...	90	45–50
C ₆ H ₅	3	2-Benzoylamino-2-brom-...	86	113–116 (Essigsäure-ethylester/ Petrolether)
CH ₂ -Br	6	2-Brom-2-(bromacetyl-amino)-...	95	86
CF ₃	30	2-Brom-2-(trifluoracetyl-amino)-...	98	16–20

Zur Herstellung von 2-Acetamino-2-brom-essigsäure-tert.-butylester (96 %) wird N-Brom-succinimid als Bromierungsagens eingesetzt⁴.

Dipeptide mit der C- oder N-terminalen Aminosäure Glycin werden selektiv durch N-Brom-succinimid am Glycin-Rest bromiert, wenn die freie Amino-Funktion acyliert und die freie Carbonsäure-Funktion verestert vorliegt⁵.

¹ Z. Lidert u. S. Gronowitz, Synthesis **1980**, 322.

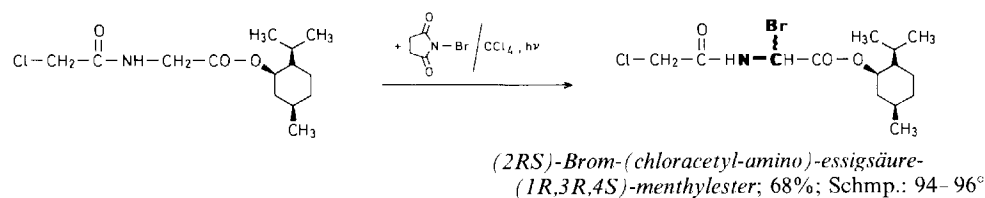
² C. J. Easton, C. A. Hutton, G. Rositano u. E. W. Tan, J. Org. Chem. **56**, 5614 (1991).

³ R. Kober u. W. Steglich, Justus Liebigs Ann. Chem. **1983**, 599.

⁴ T. Bretschneider, W. Miltz, P. Münster u. W. Steglich, Tetrahedron **44**, 5403 (1988).

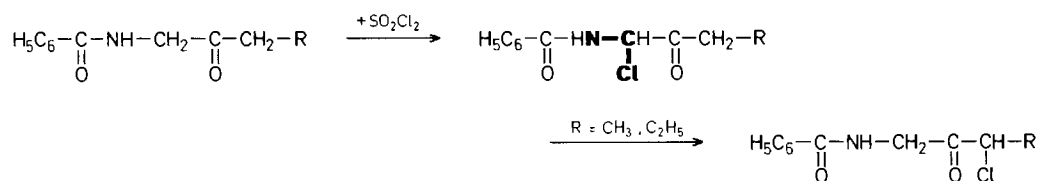
⁵ C. J. Easton, I. M. Scharfbillig u. E. W. Tan, Tetrahedron Lett. **29**, 1565 (1988).

Bei der Bromierung des chiralen (Chloracetyl-amino)-essigsäure-menthylesters mit N-Brom-succinimid entsteht ein Diastereomeren-Gemisch¹:



Die Bromierung von Acylamino-acetonitrilen mit Brom in Eisessig ist z. B. auch in Gegenwart einer Benzyloxy-Funktion durchführbar². Eine eventuelle Verseifung der Cyan-Gruppe zum Carbonsäure-amid kann durch Verwendung von Tetrachlormethan als Lösungsmittel vermieden werden³.

Bei der Chlorierung von (Benzoylamino-methyl)-ketonen mit Sulfurylchlorid entstehen unter kinetischer Kontrolle (Benzoylamino-chlor-methyl)-ketone, die sich bei langen Reaktionszeiten in die isomeren (Benzoylamino-methyl)-(1-chlor-alkyl)-ketone umlagern können⁴:



N-(1-Chlor-2-oxo-propyl)-benzamid ($R = \text{H}$)⁵: 0,16 ml (2,0 mmol) Sulfurylchlorid werden unter Rühren zu einer Lösung von 0,3 g (1,7 mmol) N-(2-Oxo-propyl)-benzoesäure-amid in 2 ml Dichlormethan gegeben und 2 h bei 20° gehalten. Dann wird die Lösung i. Vak. eingedampft; Rohausbeute: 0,35 g (98%); Schmp.: 56–57° (nach Tieftemperatur-Kristallisation aus Ether).

Weitere Beispiele zur Halogenicierung von N-Alkyl-carbonsäure-amiden sind in Tab. 53 (S. 288) aufgeführt.

Überraschenderweise wird 2-(Benzoyl-amino)-3-methyl-butansäure-methylester (N-Benzoyl-valin-methylester) durch Sulfurylchlorid vorwiegend in 3- und z. T. in 4-, nicht jedoch in 2-Position chloriert⁶.

Bei der Chlorierung von N-Alkyl-carbonsäure-amiden ohne aktivierende Substituenten an der Alkyl-Gruppe können, falls das Amid-N-Atom noch ein H-Atom trägt, in der Regel keine N-(1-Chlor-alkyl)-carbonsäure-amide isoliert werden, sondern nur die durch Weiterchlorierung und/oder Eliminierung entstandenen Keten-acylimine, Carbonsäure-acylimid-chloride bzw. N-Acyl-isocyanid-dichloride. Ausnahmen bilden wenige Amide starker Carbonsäuren, wie N-Methyl- und N-Ethyl-trichlor-acetamid⁷, Oxalsäure-, Dichlor-malonsäure- und Terephthalsäure-bis-[methyramid]⁸. Größer scheint der Anwendungsbereich

¹ T. Allmendinger, G. Rihs u. H. Wetter, *Helv. Chim. Acta* **71**, 395 (1988).

² EP 174088 (1984/1986), Imperial Chemical Industries, Erf.: M. C. Shephard u. P. J. Crowley; C.A. **105**, 20514 (1986).

³ EP 59536 (1981/1982), Imperial Chemical Industries, Erf.: I. T. Kay, D. Bartholomew, E. G. Williams u. R. A. Noon; C.A. **98**, 71702 (1983).

⁴ H. Böhme u. H. Dehmel, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **304**, 397 (1971).

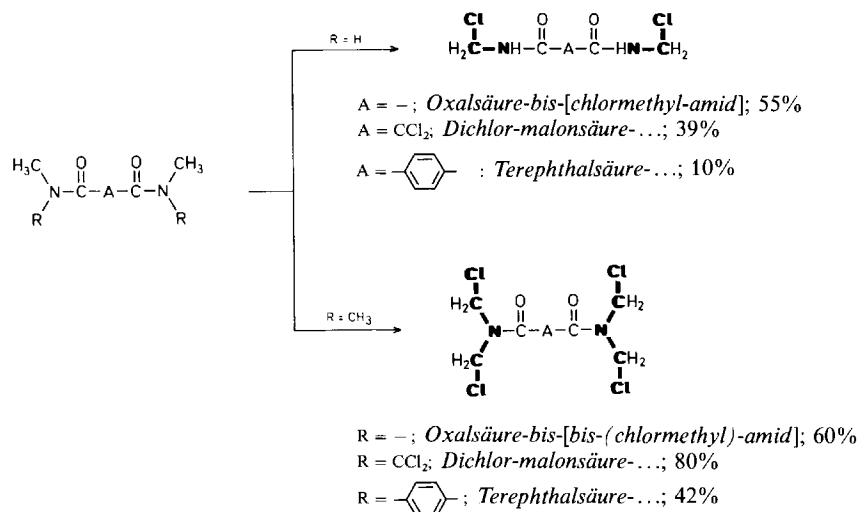
⁵ S. I. Zav'yalov u. G. I. Ezhova, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1983**, 2079; engl.: 1877.

⁶ N. J. Bowmann, M. P. Hay, S. G. Love u. C. J. Easton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 259.

⁷ K. Grohe, E. Degener, H. Holtschmidt u. H. Heitzer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **730**, 133 (1969).

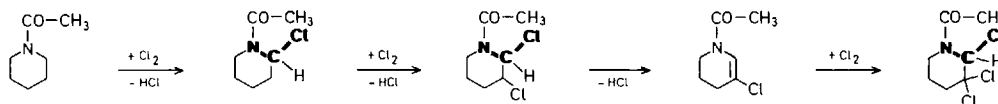
⁸ H. Reimlinger, F. Billiau u. R. Merényi, *Chem. Ber.* **111**, 1619 (1978).

bei den Carbonsäure-dimethylamiden zu sein, denn N,N-Dimethyl-benzamid kann in guten Ausbeuten durch Chlor unter Bestrahlung oder mit N-Chlor-succinimid in Gegenwart von Azo-bis-[isobutyronitril] zu *N,N*-Bis-[chlormethyl]-benzamid chloriert werden (75 bzw. 55%; Schmp.: 70°; Sdp.: 96°/10 Torr/1,3 kPa)¹:



N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-trichlor-acetamid²: 95 g (0,5 mol) N-Ethyl-trichlor-acetamid werden in 80 ml Tetrachlormethan 5 h bei 40–60°, 6 h bei 70–80° und 8 h bei 100–120° bis zu einer Gewichtszunahme von ~ 65–70 g unter UV-Bestrahlung chloriert. Das Gemisch kristallisiert nach dem Abkühlen. Es wird aus Leichtbenzin umkristallisiert; Ausbeute: 144 g (88%); Schmp.: 97–98,5° (farblose Kristalle).

Die Bildung von *N*-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-trichlor-acetamid und 1-Acetyl-2,3,3-trichlor-piperidin (durch Chlorierung von 1-Acetyl-piperidin bei 20° ohne Bestrahlung; nur in Form der Folgeprodukte nachgewiesen) kann man sich als Folge von Additions- und Eliminierungsschritten erklären³:



Auch N-Alkyl- β -lactame mit aktivierenden Substituenten am N-Alkyl-Rest können bromiert (z. B. mit 4-Dimethylamino-pyridinium-bromid-perbromid⁴) und chloriert werden. Dabei kann eine chlorolytische S/N-Acetal-Spaltung (vgl. S. 310), die mit elementarem Chlor leichter erfolgt als die α -Chlorierung des N-Alkyl-Substituenten, durch Verwendung von N-Chlor-succinimid verhindert werden⁵.

¹ H. Böhme, J.-P. Denis u. H.-J. Drechsler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1447.




² K. Grohe, E. Degener, H. Holschmidt u. H. Heitzer, Justus Liebigs Ann. Chem. **730**, 133 (1969).

³ H. Böhme u. H. Dehmel, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **304**, 397 (1971).

⁴ F.P. Cossío, J.M. Aizpurua u. C. Palomo, Can. J. Chem. **64**, 225 (1986).


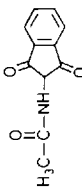
⁵ M. Ihara, A. Nakayama, K. Fukumoto u. T. Kametani, Tetrahedron **38**, 2489 (1982).

Tab. 53: Carbonsäure-(1-halogen-alkylamide) aus Carbonsäure-alkylamiden durch Halogenierung

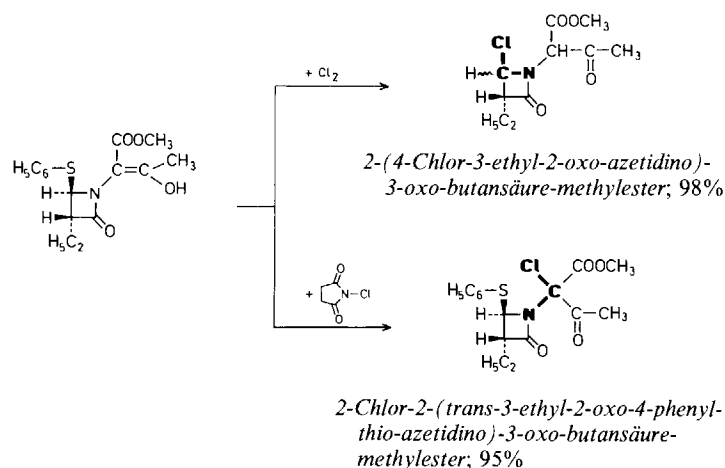
Edukt	Agens	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
			[min]	[°C]				
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	Br_2	konz. HCl	180	20	<i>N</i> -(1-Brom-2-oxo-propyl)- acetamid	—	—	1
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$		CCl_4	30	Rückfl.	<i>Benzoylamino-brom-essig- säure-methylester</i>	—	—	2,3
$\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$	 [$(\text{H}_5\text{C}_6-\text{CO}-\text{O})_2$]	CCl_4	20	Rückfl.	<i>Brom-(chloracetyl-amino)- essigsäure-ethylester</i>	—	—	4
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOCH}_3$		CCl_4	30	Rückfl.	2-(<i>Benzoylamino</i>)-2,3-dibrom- 3-methyl-butansäure- methylester	88	—	5
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CN}$	Br_2	$\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$	(kurz)	—	<i>Benzoylamino-brom-acetamid</i>	73	157 (Zers.)	6
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CN}$	Br_2	CCl_4	300	20	(<i>Benzoyl-methyl-amino</i>)- brom-acetonitril	—	—	6
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)-\text{COOC}_2\text{H}_5$	Br_2	CCl_4			<i>Benzoylamino-brom-malon- säure-diethylester</i>	79	91–93	7,8

¹ S. I. Zav'yalov u. G. I. Fzhova, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1983**, 2079; engl.: 1877.² C. J. Easton u. M. P. Hay, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1986**, 55.³ V. A. Burgess, C. J. Easton, M. P. Hay u. P. J. Steel, Aust. J. Chem. **41**, 701 (1988).C. J. Easton, C. A. Hutton, G. Rositano u. E. W. Tan, J. Org. Chem. **56**, 5614 (1991).⁴ Z. Lidert u. S. Gronowitz, Synthesis **1980**, 322.⁵ C. J. Easton, M. P. Hay u. S. G. Love, J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1** **1988**, 265.⁶ EP 59536 (1981/1982), Imperial Chemical Industries, Erf.: I. T. Kay, D. Bartholomew, E. G. Williams u. R. A. Noon; C. A. **98**, 71 702 (1983).⁷ A. V. Prosyankin, D. V. Fedosenko u. V. I. Markov, Zh. Org. Khim. **18**, 2214 (1982); engl.: 1952.⁸ R. Kober, W. Hammes u. W. Steglich, Angew. Chem. **94**, 213 (1982); engl.: 203.

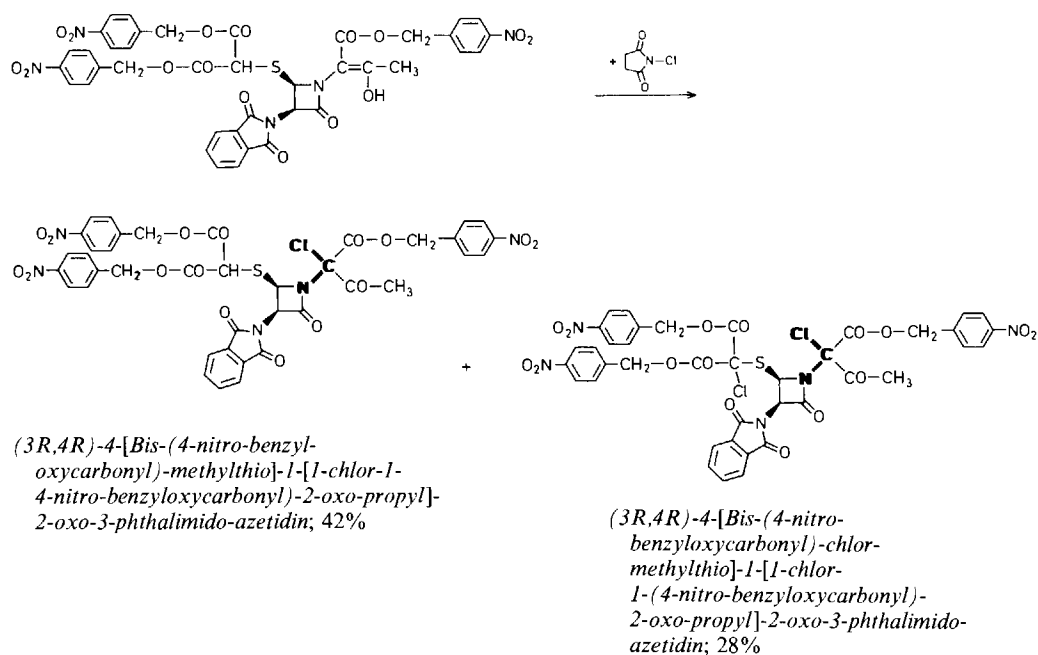
Tab. 53 (Forts.)

Edukt	Agens	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
			[min]	[°C]				
$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ 	Br ₂ /hν	CCl ₄	60	Rückfl.	Brom-[α-bromacetyl]-4-methoxy-anilino]-malon-säure-diethylester	62	—	1
	SO ₂ Cl ₂	CHCl ₃	15		2-Acetamino-2-chlor-1,3-dioxo-indan	76	159–160	2

¹ V. Carelli u. A. Inesi, Synthesis **1986**, 591.² L. S. Geita, I. E. Dalberga u. A. K. Grinvalde, Zh. Org. Khim. **11**, 803 (1975); engl.: 797.



Ein weiteres Beispiel zeigt, daß aktivierte N-Alkyl-Substituenten durch N-Chlor-succinimid offensichtlich leichter chloriert werden als vergleichbare S-Alkyl-Substituenten¹.



Bei der Bromierung von 1-(Cyan-methyl)-2-oxo-azetidin mit N-Brom-succinimid erfolgt nur ein Angriff am Substituenten in 1-Position, während im Falle des (1-Cyan-methyl)-2-oxo-pyrrolidins auch die Folgeprodukte einer Bromierung in 5-Position nachgewiesen werden können².

¹ T. Kametani, N. Kanaya, T. Mochizuki u. T. Honda, Heterocycles **20**, 455 (1983).

² C.J. Easton u. M.J. Pitt, Tetrahedron Lett. **31**, 3471 (1990).

2. aus anderen Orthocarbonyl-Derivaten

2.1. durch Einführen eines Halogen-Atoms bei bereits vorhandener Carbonsäure-amid-Funktion

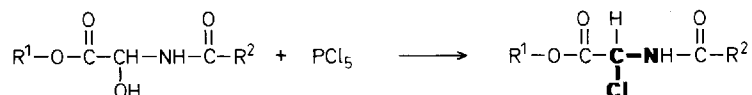
2.1.1. aus N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbonsäure-amiden

2.2.1.1. offenkettige

Die Umsetzung von N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbonsäure-amiden mit (anorganischen) Säurechloriden ist – im Gegensatz zur analogen Reaktion von (1-Hydroxy-alkyl)-aminen zu Alkylen-ammonium-Salzen – eine der wichtigsten Methoden zur Herstellung von N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amiden, da die N-(1-Hydroxy-alkyl)-amide von carbonylaktiven Aldehyden wie Formaldehyd, Chloral, 2-Oxo-propanal und anderen 2-Oxo-alkanalen stabilere Verbindungen sind. Die Methode ist im Falle der Chlormethylierung besonders für primäre Amide geeignet, da deren Hydroxymethyl-Derivate besser zugänglich sein sollen als diejenigen sekundärer Amide und Anilide¹.

Früher wurde für die Substitutionsreaktion überwiegend Phosphor(V)-chlorid eingesetzt, doch als Standardreagenz hat sich Thionylchlorid etabliert, das häufig gleichzeitig als Lösungsmittel dient. Die Reaktion mit Thionylchlorid wird gelegentlich mit Dimethylformamid katalysiert^{2–5}. Neben diesen beiden Reagentien werden auch Phosphoroxidtrichlorid⁶ sowie gasförmiger Chlorwasserstoff^{7–9}, Oxalylchlorid¹⁰ und Acetylchlorid oder Phosgen¹¹ eingesetzt. N-(1-Brom-alkyl)-carbonsäure-amide können analog mit Phosphor(III)-, Phosphor(V)-bromid¹² oder Brom-trimethyl-silan¹³ hergestellt werden; die Reaktion hat nicht die Bedeutung erlangt, da die Reaktivität der Chlor-Verbindungen fast diejenige von Säurechloriden erreichen soll¹⁴ und für die meisten Substitutions-Reaktionen ausreicht.

Als Lösungsmittel werden offenkettige und cyclische Ether, Benzol, Toluol und Halogenmethane eingesetzt.



N-Acyl- α -chlor-glycinester; allgemeine Arbeitsvorschrift¹⁵: Eine Suspension von 4,16 g (0,02 mol) Phosphor(V)-chlorid und 0,02 mol α -Hydroxy-N-acyl-glycinester in 35 ml Tetrachlormethan wird 1 h unter Rückflußkühlung am schwachen Sieden gehalten. Danach wird bei 50° i. Vak. die Flüssigkeit abgezogen, der

¹ J. P. Chupp, K. L. Leschinsky u. D. A. Mischke, J. Org. Chem. **47**, 3169 (1982).

² B. S. Drach u. É. P. Sviridov, Zh. Obshch. Khim. **44**, 348 (1974); engl.: 330.

³ R. S. T. Loeffler, D. Woodcock, G. A. Carter u. D. M. Johnson, Pestic. Sci. **12**, 627 (1981); C.A. **97**, 2141 (1982).

⁴ DE.P. 3006160 (1979/1980), Nippon Kayaku K. K., Erf.: T. Nakagawa, S. Mochizuki, K. Ohmori, S. Shimano u. K. Koike; C.A. **94**, 30389 (1981).

⁵ D. Matthies u. I. Malassa, Synthesis **1985**, 177.

⁶ H. Reimlinger, F. Billiau u. R. Merényi, Chem. Ber. **111**, 1619 (1978).

⁷ H. Böhme, K. H. Ahrens u. H.-H. Hotzel, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **307**, 748 (1974).

⁸ US.P. 3 899 527 (1973/1975), American Home Products Corporation, Erf.: R. J. McCauley; C.A. **84**, 44185 (1976).

⁹ DE.P. 2 742 583 (1977/1979), Bayer AG, Erf.: R. Thomas, W. Draber, R. R. Schmidt, L. Eue u. J. Stetter; C.A. **91**, 39393 (1979).

¹⁰ H. Böhme, K. H. Ahrens u. E. Tippmann, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 242 (1977).

¹¹ D. Matthies, Synthesis **1978**, 53.

¹² H. E. Zang u. W. B. Martin, Org. React. **14**, 52 (1965).


¹³ V. Alks u. J. R. Safrin, Synth. Commun. **19**, 1479 (1989).

¹⁴ E. Cherbuliez u. E. Feer, Helv. Chim. Acta **5**, 678 (1922).

¹⁵ D. Matthies, Pharmazie **25**, 522 (1970).

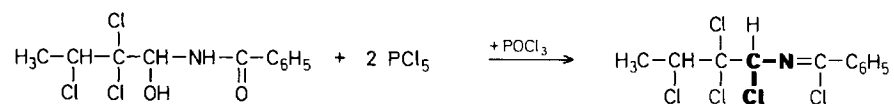
Rückstand mit wenig trockenem Benzol (**Vorsicht!**) versetzt und nochmals im Vak. eingeengt. Die farblosen Verbindungen werden mit Petrolether gewaschen und scharf abgesaugt. Eine weitere Reinigung läßt sich wegen der hohen Empfindlichkeit der Verbindungen praktisch nicht durchführen.

Auf diese Weise werden u. a. hergestellt¹:

R ¹	R ²	Produkt	[%]	Schmp.
C ₂ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	<i>α</i> -Chlor-N-(phenylacetyl)-glycin-ethylester	90	80–82 (Zers.)
		<i>α</i> -Chlor-N-(4-chlor-benzoyl)-...	73	~ 70 (Zers.)
C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	N-Benzoyl- <i>α</i> -chlor-glycin-butylester	80	54–56 (Zers.)

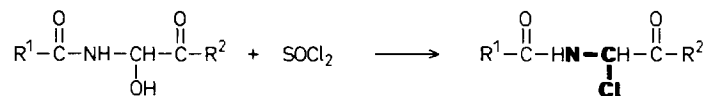
Weitere Beispiele der Umsetzung von N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbonsäure-amiden mit Phosphor(V)-chlorid sind Gegenstand der Tab. 54 (S. 293).

Zu beachten ist, daß mit überschüssigem Phosphor(V)-chlorid unter verschärften Reaktionsbedingungen auch die Carbonsäure-amid-Funktion angegriffen werden kann. So wird z. B. N-(1-Hydroxy-2,2,3-trichlor-butyl)-benzamid beim 2stündigen Kochen mit der doppelten molaren Menge Phosphor(V)-chlorid in Phosphoroxidtrichlorid zum *Benzoessäure-chlorid*-(1,2,2,3-tetrachlor-butylimid) (70%; Sdp.: 131–132°/0,2 Torr/27 Pa) umgesetzt².



Darüberhinaus können N-Halogenmethyl-carbonsäure-amide mit Phosphor(V)-halogeniden zu N,N-Bis-[halogenmethyl]-carbonsäure-amiden und Nitrilen abreagieren (vgl. S. 313)³.

Die Umsetzungen mit Thionylchlorid gestalten sich in der Regel besonders einfach. Im allgemeinen wird in überschüssigem Thionylchlorid und/oder einem inerten Lösungsmittel gerührt und ggf. erwärmt, bis die Gasentwicklung beendet ist oder aus einer anfänglichen Suspension eine homogene Lösung entstanden ist. Dann werden alle flüchtigen Bestandteile i. Vak. abgezogen und der Rückstand, falls die Stabilität es zuläßt, umkristallisiert oder destilliert. Ansonsten können Restmengen von Thionylchlorid und Chlorwasserstoff auch durch wiederholtes Aufnehmen in einem inerten Lösungsmittel und Wiedereinengen entfernt werden⁴.



¹ D. Matthies, Pharmazie **25**, 522 (1970).

² B. S. Drach u. G. N. Mis'kevich, Zh. Org. Khim. **11**, 316 (1975); engl.: 310.

³ H. Böhme, J.-P. Denis u. H.-J. Drechsler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1447.

⁴ R. Pucher u. H. Griengl, Monatsh. Chem. **119**, 1415 (1988).

Tab. 54: N-(1-Chlor-alkyl)-carbonsäure-amide aus N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbonsäure-amiden und Phosphor(V)-chlorid

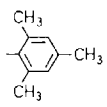
Edukt	Lösungs- mittel	Reaktionsbedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
		Temp. [°C]	Zeit				
	(H ₅ C ₂) ₂ O	0 bis Rückfl.	10 min	N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-formamid	76	101–102	1
	–	Erhitzen auf Wasserbad	kurz	N-(1-Chlor-2,2,2-trifluor-ethyl)-acetamid	86	85	2
	(H ₅ C ₂) ₂ O	0 bis Rückfl.	10 min	N-Chlormethyl-trichlor-acetamid	76	76–77	3
	CCl ₄	Rückfl.	1 h	4-Chlor-N-(1-chlor-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-benzamid	–	140–142	4
	1,4-Dioxan	0–20	mehrere h	N-Chlormethyl-2,4-dichlor-benzamid	~100 (roh)	–	5
	(H ₅ C ₂) ₂ O	20	1 h	N-Chlormethyl-2-ethoxy-benzamid	52	–	6

¹ H. Böhme, F. Eiden u. D. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **294**, 307 (1961).² F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, A. Maierhofer u. W. Oetlemer, Chem. Ber. **99**, 1944 (1966).³ H. Böhme u. F. Eiden, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **289**, 677 (1956)⁴ D. Matthes, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **301**, 867 (1968).⁵ H. Böhme, R. Broese, A. Dick, F. Eiden u. D. Schünemann, Chem. Ber. **92**, 1599 (1959).⁶ G. Lupatui u. G. Moll, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **319**, 954 (1986).

N-(1-Chlor-alkyl)carbonsäure-amide; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Alle Arbeitsschritte erfordern Feuchtheitsausschluß!

Eine Suspension von 30 mmol N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbonsäure-amid in 60 ml Tetrachlormethan wird nach Zusatz von 17,8 g (150 mmol) Thionylchlorid unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt, bis sich eine homogene Lösung bildet. Es wird weitere 5–30 min erhitzt, auf 30° abgekühlt und das Lösungsmittel i. Vak. destilliert. Es werden 2mal je 30 ml Essigsäure-ethylester zugesetzt und wieder abdestilliert, und anschließend der Rückstand aus 15 ml Petrolether bei 0° kristallisiert. Das Kristallisat wird scharf abgesaugt und i. Vak. 15 min bei 15 Torr (2 kPa) getrocknet.

Es werden u.a. folgende Verbindungen erhalten:

R ¹	R ²	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃		<i>N</i> -[1-Chlor-2-oxo-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethyl]-acetamid	92	127–128
C ₂ H ₅	O–CH(CH ₃) ₂	Propansäure-[(chlor-isopropoxy-carbonyl-methyl)-amid]	81	88–90
C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	2,2-Dimethyl-propansäure-(1-chlor-3,3-dimethyl-2-oxo-butylamid)	94	61–62

2-Methyl-propansäure-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylamid)²: 196,2 g (0,837 mol) 2-Methyl-propansäure-(1-hydroxy-2,2,2-trichlor-ethylamid) werden portionsweise in 1000 ml Thionylchlorid eingetragen, wobei sich sofort Schwefeldioxid und Chlorwasserstoff entwickeln. Man läßt das Reaktionsgemisch 24 h bei 20° stehen, destilliert das überschüssige Thionylchlorid ab, nimmt den Rückstand in Essigsäure-ethylester auf, versetzt die Lösung mit Aktivkohle, kocht kurz auf, filtriert und engt i. Vak. ein; Ausbeute: 144 g (68%); Schmp.: 135–137°.

Eine elegante Methode ist die Umsetzung in einem Lösungsmittel, aus welchem das Produkt beim Abkühlen auskristallisiert.

N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-formamid³: 71,4 g (0,6 mol) Thionylchlorid werden unter Rühren bei 70° zu 96,2 g (0,5 mol) N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichlor-ethyl)-formamid in 300 ml Toluol getropft. Dann wird 3 h unter Rückflußkühlung gekocht, auf 10° abgekühlt, das Produkt abgesaugt und mit Toluol gewaschen; Ausbeute: 94,6 g (89%); Schmp.: 98–100°.

Weitere Beispiele zur Umsetzung von N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbonsäure-amiden mit Thionylchlorid sind in Tab. 55 (S. 296) aufgeführt. Selbst Nicotinsäure-(1-hydroxy-2,2,2-trichlor-ethylamid) kann mit Thionylchlorid in benzolischer Lösung zum *Nicotinsäure*-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylamid) chloriert werden⁴.

Eine Überführung der N-Alkyl- α -hydroxy-glycine in N-Acyl- α -chlor-glycine gelingt mittels gebräuchlicher anorganischer Säurechloride nicht, sondern erfordert die schonende Einwirkung von Phosgen oder Acetylchlorid⁵.

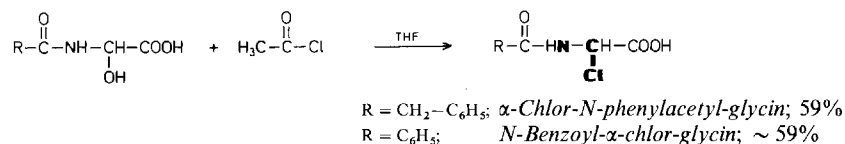
¹ I. Malassa u. D. Matthies, Justus Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1133.

² DE.P. 2358 592 (1973/1975), Bayer AG, Erf.: G. Jäger, M. Plempel u. K.-H. Büchel; C.A. **83**, 114405 (1975).

³ V. Vrabel, F. Pavelčík, E. Kellö, S. Miertuš, V. Konečný u. J. Lokaj, Coll. Czech. Chem. Commun. **50**, 1619 (1985).

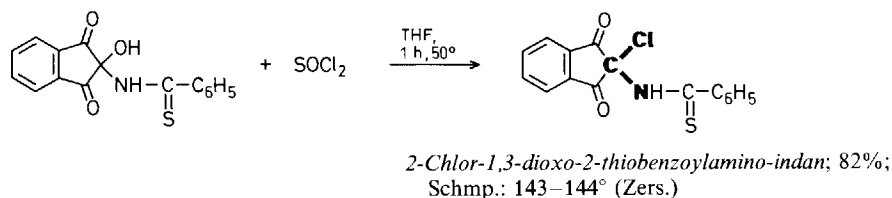
⁴ EP 172 545 (1985/1986), Nippon Kayaku Co., Erf.: E. Tanaka, K. Koike, H. Yoshida u. H. Yoshida; C.A. **105**, 20510 (1986).

⁵ D. Matthies, Synthesis **1978**, 53.



Die Herstellung von N-Chlormethyl-carbonsäure-amiden aus den N-Hydroxymethyl-Derivaten gelingt auch mit Triphenylphosphan in siedendem Tetrachlormethan¹.

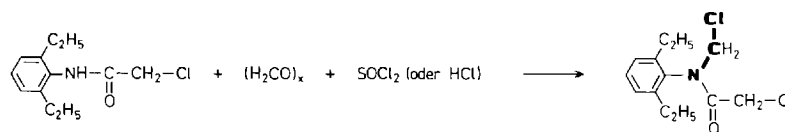
N-(1-Hydroxy-alkyl)-thiocarbonsäure-amide können ebenfalls mit den bisher besprochenen Reagentien zu N-(1-Chlor-alkyl)-thiocarbonsäure-amiden umgesetzt werden²; z. B.³:



Dies ist gleichzeitig eines der wenigen Beispiele, bei denen ein Keton Grundkörper eines N-(1-Chlor-alkyl)-carbonsäure-amids ist. Weitere Vertreter leiten sich ebenfalls von reaktiven Keton-Carbonyl-Gruppen (z. B. Cyclopropanon⁴, 1,3-Diphenyl-1,2,3-trioxo-propan⁵ und 2-Oxo-3,3,3-trichlor-propansäure-ethylester⁶) ab (vgl. auch die Beispiele in Tab. 55).

Neben den bisher besprochenen Methoden besteht ferner die Möglichkeit, Carbonsäureamide ohne Isolierung der N-Hydroxymethyl-Verbindungen mit Formaldehyd und Chlorwasserstoff oder Thionylchlorid in die N-Chlormethyl-Derivate zu überführen. (**Vorsicht!** Zur Möglichkeit der Bildung von **carcinogenem** Bis-[chlormethyl]-ether aus Formaldehyd und Salzsäure oder Säurechloriden s. S. 78).

α -Chlor-N-chlormethyl-N-(2,6-diethyl-phenyl)-acetamid⁷:



mit Thionylchlorid: Zu einer Lösung von 225,7 g (1 mol) α -Chlor-N-(2,6-diethyl-phenyl)-acetamid in 1,5 l Toluol werden 45 g (1,5 mol) Paraformaldehyd gegeben. Man erwärmt auf 40° und tropft unter Rühren 179 g (1,5 mol) Thionylchlorid zu, wobei eine lebhafte Gasentwicklung einsetzt. Man rührt bei 40° solange nach, bis die Gasentwicklung beendet ist. Danach wird filtriert, das Filtrat i. Vak. eingengt und der Rückstand i. Hochvak. entgast; Ausbeute: 268,7 g (98%) (farbloses Öl).

¹ US.P. 4038411 (1975/1977), Merck & Co., Erf.: W.S. Saari; C.A. **89**, 44225 (1978).

² H. Böhme, K. H. Ahrens u. H.-H. Hotzel, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **307**, 748 (1974).

³ D. Matthies u. K. Hain, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 1001 (1977).

⁴ P. Matthies u. U. Büchling, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **316**, 598 (1983).

⁵ J. Koeppen, D. Matthies u. S. Siewers, Chem.-Ztg. **111**, 247 (1987).

⁶ D. Matthies u. I. Malassa, Synthesis **1985**, 177.

⁷ DE.P. 2828293 (1978/1980), Bayer AG, Erf.: H.-J. Riebel, T. Rudolf, L. Eue, W. Faust u. R. R. Schmidt; C.A. **92**, 215292 (1980).

Tab. 55: N-(1-Chlor-alkyl)-carbonsäure-amide aus N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbonsäure-amiden und Thionylchlorid

Edukt	Lösungsmittel [Katalysator]	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
		Temp. [°C]	Zeit				
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}-\text{CCl}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	SOCl ₂	Rückfl.	1 h	N-Methyl-N-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)-formamid	86	42–44	1
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CF}_3 \\ \parallel \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	SOCl ₂	Rückfl.	1,5 h	2-Chlor-2-formylamino-3,3,3-trifluorpropansäure-ethylester	85	–	2
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{CH}-\text{R}^2 \\ \quad \\ \text{R}^1 \quad \text{OH} \end{array}$							
$\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \\ \text{H} \quad \text{CCl}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \end{array}$	SOCl ₂	Rückfl.	–	N-(1,2,2,2-Tetrachlor-propyl)-acetamid	83	70–72	3
$\text{CO}-\text{C}_6\text{D}_5$	CCl ₄	Rückfl.	15 min	N-[1-Chlor-2-oxo-2-(pentadeutero-phenyl)-ethyl]-acetamid	88	123–124	4
$\text{CH}_3 \quad \text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	THF	0–20	30 min	N-(1-Chlor-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-N-methylacetamid	92	77–80	5
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{OH} \end{array}$	THF/CH ₂ Cl ₂ [DMF]	0–20	4 h	Essigsäure-(1-benzoyl-1-chlor-2-oxo-2-phenyl-ethylamid)	67	118–120 (Zers.)	6
$\begin{array}{c} \text{CCl}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{COOCH}_3 \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$	THF [DMF]	20	16 h	2-Propanoylamino-2,3,3,3-tetrachlor-propansäure-methyl-ester	80	104–107 (Zers.)	7

¹ H. G. Grant u. L. A. Summers, Aust. J. Chem. **33**, 613 (1980).² D. Matthies u. S. Siewers, Justus Liebig's Ann. Chem. **1992**, 159.³ DE.P. 2 602 739 (1976/1977); Celamerck GmbH & Co. KG; Erf.: J. Curtze, K. Thomas, W. Ost u. C. Drandarewski; C. A. **87**, 152221 (1977).⁴ D. Matthies, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **308**, 964 (1975).⁵ B. S. Drach, I. Yu. Dolgushina u. A. V. Kirsanov, Zh. Org. Khim. **9**, 414 (1973); engl.: 418.⁶ J. Koeppen, D. Matthies u. S. Siewers, Chem.-Ztg. **111**, 247 (1987).⁷ D. Matthies u. I. Malassa, Synthesis **1985**, 177.

Tab. 55 (1. Forts.)

Edukt	Lösungsmittel [Katalysator]	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
		Temp. [°C]	Zeit				
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	CCl_4	Rückfl.	30 min	Butansäure-[1-chlor-2-(4-chlor-phenyl)-2-oxo-ethylamid]	89	128–129 (Zers.)	1
	CHCl_3	20 40	30 min 5 min	1-Chlor-1-(cyclopropylcarbonyl-amino)-cyclopropan	86	(instabil)	2
$\text{IH}_3\text{Cl}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CHCl}_2$	SOCl_2	40 50		2,2-Dimethyl-propansäure-(1,2,2-trichlor-ethylamid)	72	79–80	3
$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{17}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{OH}$	Ether	Rückfl.	30 min	Tetradecansäure-(chlormethylamid)	~100 (roh)	—	4
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CCl}_3$	—	—	—	α -Phenoxy-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)-acetamid	—	—	5
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOCH}_3$	CH_2Cl_2	Rückfl.	1 h	(N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl)-2-chlor-glycin-methylester	81	120–124	6
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CO}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{OH}$	ohne, dann Methylcyclohexan	$\leq 20^\circ$ 20°	12 h	2-Benzoyl-N-chlormethylbenzamid	95	136–138	7

¹ D. Matthies, B. Bartsch u. H. Richter, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **314**, 209 (1981).

² P. Matthies u. U. Büchling, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **316**, 598 (1983).

³ B. S. Drach, G. N. Mis'kevich u. T. Ya. Lavrenyuk, Zh. Org. Khim. **12**, 421 (1976); engl.: 414.

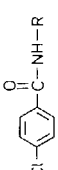
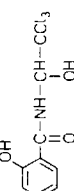
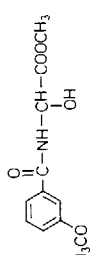
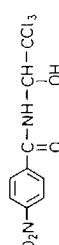
⁴ K. Kondo u. I. Inoue, J. Org. Chem. **45**, 1577 (1980).

⁵ D. Z. Barczynski, M. Jedrzejewski u. Z. Eckstein, Przem. Chem. **57**, 303 (1978); C.A. **89**, 109251 (1978).

⁶ S. Shiono u. K. Harada, Bull. Chem. Soc. Jpn. **58**, 1061 (1985).

⁷ DE.P. 2411552 (1973/1974), Yeda Research and Development Co. Ltd., Erf.: W. Taub u. U. Golik; C.A. **82**, 31360 (1975).

Tab. 55 (2. Forts.)

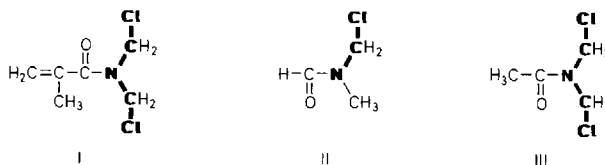
Edukt	Lösungsmittel [Katalysator]	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
		Temp. [°C]	Zeit				
 $R = \text{cyclopropyl}$ $R = \text{CH(OH)-CO-C}_6\text{H}_4\text{-S}$	CHCl ₃	20	30 min	4-Chlor-N-(1-chlor-cyclopropyl)- benzamid 4-Chlor-N-[1-chlor-2-oxo-2-(2-thienyl)]-benzamid	72	125–127	1
	CCl ₄ /THF	40 Rückfl.	5 min 30 min		89	164–165	2
  	Benzol CH ₂ Cl ₂ [DMF]	70 80 Rückfl.	4 h 3 h	2-Hydroxy-N-(1,2,2,2-tetrachloroethyl)-benzamid	92 99	117–118 113–113,5	3 4
	SOCl ₂	-	2 h	N-(Chlor-methoxycarbonyl-methyl)-3-methoxy-benzamid	-	-	5
	Benzol	80	4 h	4-Nitro-N-(1,2,2,2-tetrachloroethyl)-benzamid	≥ 70	-	6

¹ P. Matthies u. U. Büchling, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **316**, 598 (1983).² D. Matthies, Synthesis **1972**, 380.³ DE-P. 2 837 819 (1977/1979); Nippon Kayaku K. K., Erf.: T. Nakagawa, K. Ohmori, S. Mochizuki, E. Tanaka u. O. Yamada; C.A. **90**, 186624 (1979).⁴ DE-P. 3 006 160 (1979/1980), Nippon Kayaku K. K., Erf.: T. Nakagawa, S. Mochizuki, K. Ohmori, S. Shimano u. K. Koike; C.A. **94**, 30389 (1981).⁵ EP 59 536 (1981/1982), Imperial Chemical Industries, Erf.: I. T. Kay, D. Bartholomew, E. G. Williams u. R. A. Noon; C.A. **98**, 71 702 (1983).⁶ F. Kasper u. H. Böttger, Z. Chem. **27**, 70 (1987).

mit Chlorwasserstoff: Zu einer Lösung von 225,7 g (1 mol) α -Chlor-N-(2,6-diethyl-phenyl)-acetamid in 1,5 l wasserfreiem Toluol werden 45 g (1,5 mol) Paraformaldehyd und 100 g wasserfreies Natriumsulfat gegeben. Unter Rühren und Erwärmung auf 50° leitet man so lange trockenen Chlorwasserstoff ein, bis die milchige Suspension des Paraformaldehyds verschwunden ist. Danach werden nochmals 100 g wasserfreies Natriumsulfat zugegeben, 1 h bei 50° gerührt und filtriert. Das Filtrat wird i. Vak. eingengt und der Rückstand entgast; Ausbeute: 263,2 g (96%) (farbloses Öl).

Mit Paraformaldehyd und Thionylchlorid (vgl. Bd. E5/2, S. 1003) werden auch

- ① 2-Methyl-acrylsäure-amid in 2-Methyl-acrylsäure-(bis-[chlormethyl]-amid) (I; 35%; im Dünnschichtverdampfer bei 120–130°/1–3 Torr/133–400 Pa destillierbar)¹
- ② N-Methyl-formamid in N-Chlormethyl-N-methyl-formamid (II; 73%; Sdp.: 56°/0,1 Torr/13 Pa)²
- ③ Acetamid in N,N-Bis-[chlormethyl]-acetamid (III; 34%)³ übergeführt.



Weitere Beispiele können Lit.⁴ entnommen werden.

2.1.1.2. N-(1-Halogen-alkyl)-lactame aus N-(1-Hydroxy-alkyl)-lactamen

Die Methoden zur Herstellung von N-(1-Halogen-alkyl)-lactamen aus N-(1-Hydroxy-alkyl)-lactamen lassen sich in zwei Gruppen unterteilen:

- ① N-(1-Halogen-alkyl)-fünf-, sechs- und siebenring-lactame sowie verwandte Verbindungen wie z. B. 1,4-Bis-[1-halogen-alkyl]-2,5-dioxo-piperazine und Benzokondensierte Lactame werden nach dem gleichen Verfahren erhalten wie die offenkettigen N-(1-Halogen-alkyl-carbonsäure)-amide
- ② N-(1-Hydroxy-alkyl)- β -lactame werden stets mit Thionylchlorid in Gegenwart einer Hilfsbase in N-(1-Chlor-alkyl)- β -lactame übergeführt.

Auch die N-(1-Chlor-alkyl)-lactame leiten sich fast ausschließlich von besonders carbonyl-aktiven Aldehyden ab.

Thionylchlorid hat gelegentlich im Vergleich zu Phosphor(V)-chlorid den Vorteil, Rohprodukte zu liefern, die sich besser reinigen lassen. So ist 1-Chlormethyl-2,3-dioxo-2,3-dihydro-indol, welches mit Phosphor(V)-chlorid in Ether hergestellt wurde, als schwierig zu reinigende Verbindung beschrieben, die in einem größeren Intervall unter Zersetzung schmilzt⁵, während die durch Erhitzen von 2,3-Dioxo-1-hydroxymethyl-2,3-dihydro-indol in überschüssigem Thionylchlorid hergestellte Substanz (Ausbeute: 76%) mit Schmp.: 119° und korrekter Elementaranalyse beschrieben ist⁶.

Auch Acetylchlorid vermag 2,3-Dioxo-1-hydroxymethyl-2,3-dihydro-indol in 1-Chlormethyl-2,3-dioxo-2,3-dihydro-indol zu überführen⁷. Mit Thionylchlorid in Gegenwart kata-

¹ DE.P. 2351 297 (1973/1975), Bayer AG; Erf.: U.-W. Hendricks u. K. Walz; C.A. **83**, 96460 (1975).

² H. Böhme u. E. Raude, Chem. Ber. **114**, 3421 (1981).

³ H. Böhme, J.-P. Denis u. H.-J. Drechsler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1447.

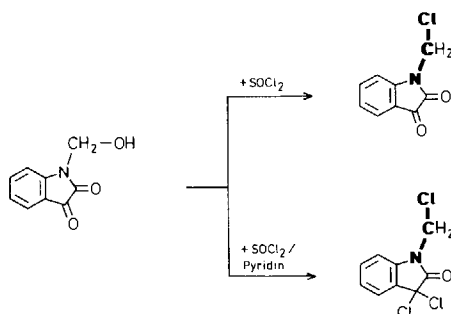
⁴ H. E. Zang u. W. B. Martin, Org. React. **14**, 52 (1965).

⁵ H. Böhme u. H.-H. Otto, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **300**, 922 (1967).

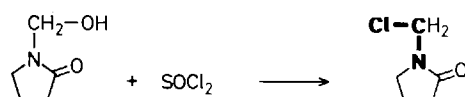
⁶ H. Böhme u. H. Schwartz, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **306**, 684 (1973).

⁷ J. Zawadowska, Acta Pol. Pharm. **32**, 33 (1975); C.A. **83**, 131399 (1975).

lytischer Mengen Pyridin entsteht hingegen *1-Chlormethyl-3,3-dichlor-2-oxo-2,3-dihydro-indol* ($\sim 100\%$; Schmp.: 143°)¹.



1-Chlormethyl-2-oxo-pyrrolidin, hergestellt aus der Hydroxy-Verbindung mit Phosphor(V)-chlorid, zersetzt sich bei der Destillation², während das mit Thionylchlorid hergestellte Rohprodukt³ destilliert werden kann⁴.

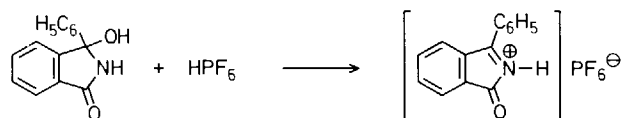


1-Chlormethyl-2-oxo-pyrrolidin⁴: Eine Lösung von 225 g (1,95 mol) 1-Hydroxymethyl-2-oxo-pyrrolidin und 400 ml Toluol wird unter Rühren auf 5° abgekühlt und eine Mischung von 257 ml (3,3 mol) Thionylchlorid in 300 ml Toluol innerhalb 2 h zugetropft. Nach ~ 12 h Stehen wird Toluol am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand bei $107-110^\circ/2,5-3$ Torr (320–400 Pa) destilliert; Ausbeute: 151,5 g (58%); Schmp.: $35-37^\circ$.

1-Chlormethyl-2-oxo-pyrrolidin wird in 91% Ausbeute erhalten, wenn 1-Hydroxymethyl-2-oxo-pyrrolidin bei $10-25^\circ$ ohne Lösungsmittel in vorgelegtes Thionylchlorid eingetragen wird⁵.

Weitere Beispiele sind in Tab. 56 (S. 301) aufgeführt.

Acyl-alkylden-ammonium-Salze können mit starken Lewissäuren wie Antimon(V)-chlorid, Bortrifluorid und Tritylium-Kationen oder mit starken protischen Säuren aus den entsprechenden N-(1-Hydroxy-alkyl)- oder N-(1-Chlor-alkyl)-carbonsäure-amiden erhalten werden; z. B.:



¹ H. Böhme u. H. Schwartz, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **307**, 775 (1974).

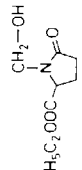
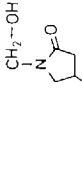
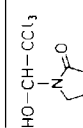
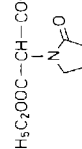
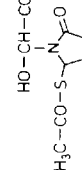


² H. Böhme, G. Driesen u. D. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **294**, 344 (1961).

³ DE.P. 2507576 (1974/1975), Erf.: J. M. Espinos Taya u. J. A. Bofill Auge; C.A. **84**, 59183 (1976).

⁴ US.P. 4202821 (1978/1980), GAF Corporation, Erf.: L. Schneider u. D. E. Graham; C.A. **94**, 15554 (1981).

⁵ WO 8807039 (1987/1988), GAF-Corp., Erf.: D. J. Tracy u. T. Rizzo; C.A. **110**, 38881 (1989).

Tab. 56: N-(1-Chlor-alkyl)-lactame aus N-(1-Hydroxy-alkyl)-lactamen

Edukt	Agens	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
			Temp. [°C]	Zeit [h]				
	SOCl ₂	CHCl ₃	Rückfl.	4	<i>1-Chlormethyl-5-ethoxycarbonyl-2-oxo-pyrrolidin</i>	83	(Sdp.: 111–112 / 0,5 Torr / 67 Pa)	1
	SOCl ₂	Benzol	20	1	<i>4-Acetoxy-1-chlormethyl-2-oxo-...</i>	~ 100	Öl (nicht destillierbar)	2
	PCl ₅ SOCl ₂	(H ₅ C ₂) ₂ O/ 1,4-Dioxan SOCl ₂	~ 0 20	einige 24	<i>2-Oxo-1-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)-...</i>	99 78	21	3 4
	SOCl ₂	CH ₂ Cl ₂	Rückfl.	1	<i>1-(Chlor-diethoxycarbonyl-methyl)-2-oxo-...</i>	83 (roh)	—	5
	SOCl ₂ / 	THF	– 10	0,3	<i>5-Acetylthio-1-[chlor-(4-nitro-benzoyloxycarbonyl)-methyl]-2-oxo-...</i>	—	—	6
	PCl ₅ SOCl ₂	CHCl ₃ CHCl ₃	20 20	kurz 1	<i>3-Chlor-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol</i>	72 69	127 (Zers.) 126 (Zers.)	7 7

¹ T. A. Mastryukova, A. É. Shipov, Z. O. Mndzhoyan, S. A. Roslavtseva, Yu. S. Kagan, E. A. Ershova, P. V. Petrovskii u. M. I. Kabachnik, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1983**, 469; engl.: 427.

² G. Pifferi u. M. Pinza, Farmaco Ed. Sci. **32**, 602 (1977); C. A. **87**, 151976 (1977).

³ H. Böhme, F. Eiden u. D. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **294**, 307 (1961).

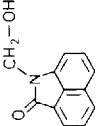
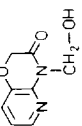
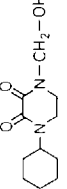
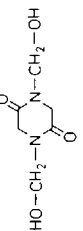
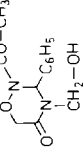

⁴ S. D. Volodkovich, S. S. Kukalenko u. S. I. Shestakova, Zh. Obshch. Khim. **42**, 2290 (1972); engl.: 2287.

⁵ D. Matthies, S. Siewers u. A. Vogt, Chem.-Ztg. **114**, 283 (1990).

⁶ D. B. Boyd, T. K. Elzey, L. D. Hatfield, M. D. Kimick u. J. M. Morin, Tetrahedron Lett. **27**, 3453 (1986).

⁷ R. R. Schmidt u. E. Schlipf, Chem. Ber. **103**, 3783 (1970).

Tab. 56 (Forts.)

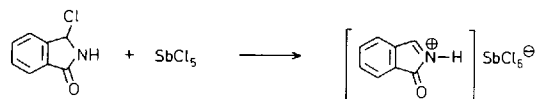
Edukt	Agens	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
			Temp. [°C]	Zeit [h]				
	SOCl ₂	SOCl ₂	0	0,5	1-Chlormethyl-2-oxo-1,2-dihydro-<benzo[c,d]indol>	92	141	1
	PCl ₅	(H ₅ C ₂) ₂ O	20	1,5		77	—	1
			20	1				
	SOCl ₂	CHCl ₃	-10 bis +20	2	4-Chlormethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]1,4-oxazin	93	191 121 (Zers.)	2
			60	2				
	SOCl ₂	SOCl ₂	Rückfl.	0,5	4-Chlormethyl-1-cyclohexyl-2,3-dioxo-piperazin	—	—	3
	SOCl ₂	CHCl ₃	Rückfl.	3,5	1,4-Bis-[chlormethyl]-2,5-dioxo-piperazin	86	175	4
	SOCl ₂	SOCl ₂	Rückfl.	1	2-Acetyl-4-chlormethyl-5-oxo-3-phenyl-tetrahydro-1,2,4-oxadiazin	53	171–173	5
	PCl ₅	Ether/Dioxan	-3 bis +20	1,5	1-Chlormethyl-2-oxo-azepan (...-ε-caprolactam)	99	Öl	6

¹ W. Wendelin, G. Gübitz u. U. Pracher, J. Heterocycl. Chem. **24**, 1381 (1987).² K. Rüfenacht, H. Kristinsson u. G. Mattern, Helv. Chim. Acta **59**, 1593 (1976).³ T. Hori, C. Yoshida, S. Murakami, R. Takeno, J. Nakano, J. Nitta, H. Tsuda, S. Kishimoto u. I. Sakawa, Chem. Pharm. Bull. **29**, 684 (1981).⁴ T. A. Mastryukova, A. É. Shipov, Z. O. Mndzhoyan, S. A. Roslavtseva, Yu. S. Kagan, E. A. Ershova, P. V. Petrovskii u. M. I. Kabachnik, Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim. **1983**, 469; engl.: 427.⁵ EP 55 484 (1980/1982), Richter Gedson Vegyeszeti Gyar RT, Erf.: L. Urögdi, A. Pálthy, L. Kisfaludy, E. Moravcsik, H. Tudos, L. Örvös, Z. Tegyei, E. Pálcsi, A. Sarkadi, L. Szpony u. S. Beszédes, C.A. **98**, 4572 (1983).⁶ H. Böhme, G. Driesen u. D. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **294**, 344 (1961).

1-Oxo-3-phenyl-1H-isoindolium-hexafluorophosphat¹: Zu einer Lösung von 1,0 g (4,4 mmol) 3-Hydroxy-1-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol in 15 ml Dichlormethan werden unter Rühren 0,9 g (4,0 mmol) 65%ige Hexafluorophosphorsäure getropft. Es fallen sofort gelbe Nadeln aus, die abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und i. Vak. getrocknet werden; Ausbeute: 1,2 g (76%); Schmp.: ~ 102°.

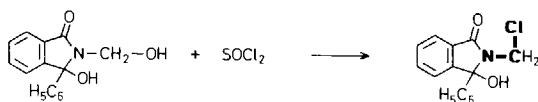
Die Substanz ist für eine Analyse nicht ausreichend haltbar und muß in einem Kunststoffbehälter aufbewahrt werden, da Glas durch die bei der Zersetzung gebildete Fluorwasserstoffsäure angegriffen wird.

1-Oxo-1H-isoindolium-hexachloroantimonat²:



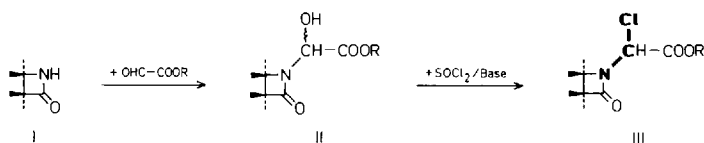
1,67 g (10 mmol) 3-Chlor-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol werden in 20 ml abs. Chloroform suspendiert und bei 0° 3,01 g (10 mmol) Antimon(V)-chlorid in 10 ml Chloroform zugetropft. Nach 12 h werden die erhaltenen Kristalle unter Feuchtigkeitsausschluß abfiltriert und getrocknet; Ausbeute: 3,0 g (65%); Schmp.: 118–120° (Zers.).

Bei 3-Hydroxy-2-hydroxymethyl-1-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol wird mit äquimolaren Mengen Thionylchlorid in Chloroform bevorzugt die 2-Hydroxymethyl-Gruppe umgewandelt und es entsteht 2-Chlormethyl-3-hydroxy-1-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol (85%; Schmp.: 136–138°)³:



N-(Alkoxy-carbonyl-chlor-methyl)- β -lactame sind wichtige Zwischenprodukte für die Synthese von β -Lactam-Antibiotika.

Monocyclische 2-Oxo-azetidine I, die am Lactam-N-Atom ein H-Atom tragen, werden zunächst mit Glyoxylsäure-estern (in seltenen Fällen auch mit Formaldehyd⁴ oder Oxomalonsäure-diestern^{4, 5}) zu N-(Alkoxy-carbonyl-hydroxy-methyl)- β -lactamen II umgesetzt^{5, a, 6}. Die Hydroxymethyl-Gruppe wird dann durch Thionylchlorid in Gegenwart einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen + 20° und bis zu – 40°⁷ in die Chlormethyl-Funktion übergeführt. Als Hilfsbase diente zunächst polymere Hünigbase, später wurde vor allem 2,6-Dimethyl-pyridin neben Pyridin und Triethylamin⁸ eingesetzt. Die Reaktionsfolge kann auch mit γ -Lactamen durchgeführt werden⁹.



¹ H. D. Bartfeld u. W. Flitsch, Chem. Ber. **106**, 1423 (1973).

² R. R. Schmidt u. E. Schlupf, Chem. Ber. **103**, 3783 (1970).

³ U. Golik, J. Heterocycl. Chem. **12**, 903 (1975).

⁴ M. D. Bachi, F. Frolow u. C. Hoornaert, J. Org. Chem. **48**, 1841 (1983).

⁵ S. M. Schmitt, D. B. R. Johnston u. B. G. Christensen, J. Org. Chem. **45**, 1135 (1980).

⁶ R. Scartazzini, H. Peter, H. Bickel, K. Heusler u. R. B. Woodward, Helv. Chim. Acta **55**, 408 (1972).

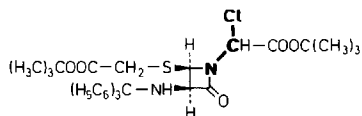
⁷ K. Fujimoto, Y. Iwano u. K. Hirai, Bull. Chem. Soc. Jpn. **59**, 1887 (1986).

⁸ H. R. Pfaendler u. R. Stasser, Justus Liebigs Ann. Chem. **1987**, 911.

⁹ N. E. Allen, D. B. Boyd, J. B. Campbell, J. B. Deeter, T. K. Elzey, B. J. Foster, L. D. Hatfield, J. N. Hobbs u. W. J. Hornback, Tetrahedron **45**, 1905 (1989).

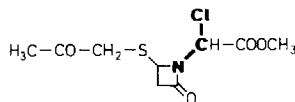
Die N-Chlormethyl- β -lactame III sind im allgemeinen sehr labile, amorphe Festkörper, die nicht weiter aufgereinigt werden¹ (obwohl die Chromatographie in einigen Fällen gelungen ist²⁻⁴), sondern als Rohprodukte weiter umgesetzt werden mit dem Ziel, einen Ring über einen Substituenten in 4-Position des 2-Oxo-azetidins zu knüpfen.

(3*R*,4*R*)-1-(tert.-Butyloxycarbonyl-chlor-methyl)-4-(tert.-butyloxycarbonyl-methylthio)-2-oxo-3-(triphenyl-methyl-amino)-azetidin⁵:



Eine Lösung von 0,55 g (0,9 mmol) (3*R*,4*R*)-1-(tert.-Butyloxycarbonyl-hydroxy-methyl)-4-(tert.-butyloxycarbonyl-methylthio)-2-oxo-3-(triphenylmethyl-amino)-azetidin in 12 ml Tetrahydrofuran/1,4-Dioxan (1 : 1) wird auf -10° abgekühlt und nacheinander mit 0,31 g (2,9 mmol) 2,6-Dimethyl-pyridin und tropfenweise mit einer Lösung von 0,336 g (2,8 mmol) Thionylchlorid in 2 ml 1,4-Dioxan versetzt. Nach 30 min bei -10° wird filtriert und das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird 4mal mit je 10 ml Toluol extrahiert und der Extrakt eingeeengt; Ausbeute: 0,536 g (95%) (amorpher Feststoff). Chemische Verschiebung der CH—Cl-Gruppierungen der beiden Epimeren: 5,86 (s) und 5,90 (s) ppm in CDCl_3 .

1-(Chlor-methoxycarbonyl-methyl)-2-oxo-4-(2-oxo-propylthio)-azetidin⁶:



Eine Lösung von 59,7 g (0,24 mol) 1-(Hydroxy-methoxycarbonyl-methyl)-2-oxo-4-(2-oxo-propylthio)-azetidin in 360 ml Dichlormethan wird unter Stickstoff auf -15° gekühlt, mit 24,3 g (0,24 mol) Triethylamin in 120 ml Dichlormethan und bei -15° mit 28,8 g (0,24 mol) Thionylchlorid in 120 ml Dichlormethan innerhalb 15 min versetzt. Es wird 1 h ohne Kühlung weiter gerührt, wobei die anfangs hellbraune Lösung dunkelbraun wird (Versuche zur Reinigung und Identifizierung des Produkts gelingen nicht). Die Umsetzung der Rohlösung mit 72,1 g (0,275 mol) Triphenylphosphan liefert das entsprechende Phosphonium-Salz (74%; bez. auf das Hydroxymethyl-Derivat).

Weitere Beispiele, die einen Überblick über mögliche funktionelle Gruppen im Molekül und gebräuchliche Ester-Schutzgruppen geben, sind in Tab. 57 (S. 305) aufgeführt.

2.1.2. aus N-Acyl-O/N-Acetalen

Die Spaltung von N-(1-Alkoxy-alkyl)-carbonsäure-amiden mit Thionylchlorid^{7,8}, Phosphor(III)-bromid⁹ oder Brom- und Chlorwasserstoff¹⁰ zu N-(1-Halogen-alkyl)-

¹ C. M. Pant, R. J. Stoodley, A. Whiting u. D. J. Williams, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1989**, 297.

² S. M. Schmitt, D. B. R. Johnston u. B. G. Christensen, J. Org. Chem. **45**, 1135 (1980).

³ H. R. Pfaendler, J. Gosteli u. R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc. **101**, 6306 (1979).

⁴ J. Banville, P. Lapointe, B. Belleau u. M. Menard, Can. J. Chem. **66**, 1390 (1988).

⁵ E. G. Brain, J. Eglinton, J. H. C. Nayler, W. F. Osborne, R. Southgate u. P. Tolliday, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1977**, 2479.

⁶ D. Bormann, Justus Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1391.

⁷ DE.P. 2351297 (1973/1975), Bayer AG; Erf.: U.-W. Hendricks u. K. Walz; C.A. **83**, 96460 (1975).

⁸ US.P. 4322553 (1981/1982), Monsanto Company, Erf.: J. P. Chupp; C.A. **97**, 23313 (1982).

⁹ G. W. Kirby, D. J. Robins u. W. M. Stark, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1983**, 812.

¹⁰ J. P. Chupp, K. L. Leschinsky u. D. A. Mischke, J. Org. Chem. **47**, 3169 (1982).

Tab. 57: 1-(1-Chlor-alkyl)-2-oxo-azetidine aus 1-(1-Hydroxy-alkyl)-2-oxo-azetiden und Thionylechlorid

Edukt	Hilfsbase	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		Produkt	Roh- ausbeute [%]	Lite- ratur
			Temp. [°C]	Zeit [min]			
		THF	-20 0 25	5 30 60	1-[Bis-(benzyloxycarbonyl)-chloromethyl]-4-[2,2-bis-(methylthio)-ethyl]-2-oxo-azetidin	≥ 81	1
		THF	-15	20	1-[Chlor-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)-methyl]-3-(3-methoxycarbonyl-2-propenyl)-2-oxo-azetidin	87	2
		THF	-20	10	1-(Chlor-benzyloxycarbonyl-methyl)-4-ethenyl-2-oxo-azetidin	—	3 4
		THF	-20 bis -40	45	(3S,4R)-1-(Allyloxycarbonyl-chlor-methyl)-3-[(1R)-1-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-ethyl]-4-[(1R)-(tert.-butyl-dimethyl-silyloxycarbonyl)-ethyl]-2-oxo-azetidin	100	5
	(H5C2)3N	THF	-15 0	30 30	1-[Chlor-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)-methyl]-trans-3-[(4-nitro-benzyloxycarbonyloxy)-methyl]-4-[5-(4-nitro-benzyloxycarbonylamino)-pentanoylthio]-2-oxo-azetidin	—	6

¹ S. M. Schmitt, D. B. R. Johnston u. B. G. Christensen, J. Org. Chem. **45**, 1135 (1980).

² Y. Ueda, C. E. Damas u. V. Vinet, Can. J. Chem. **61**, 2257 (1983).

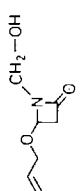
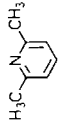
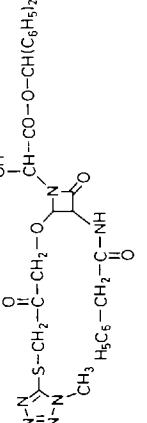

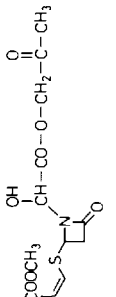
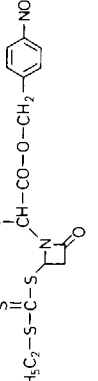
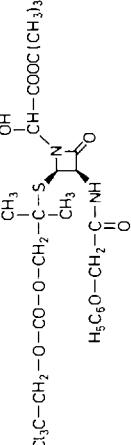
³ C. L. Branch u. M. J. Pearson, J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1** 1982, 2123.

⁴ C. L. Branch u. J. M. Pearson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** 1986, 1077.

⁵ R. N. Guthikonda, L. D. Cama, M. Quesada, M. F. Woods, T. N. Salzmann u. B. G. Christensen, J. Med. Chem. **30**, 871 (1987).

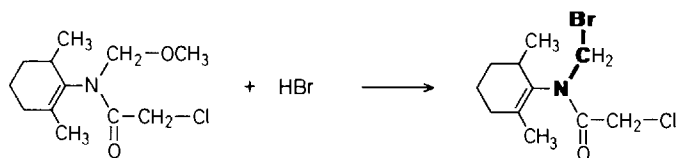
⁶ EP 82113 (1981/1983), Ciba-Geigy AG, Erf.: H. R. Pfändler u. P. Schneider; C.A. **99**, 139637 (1983).

Tab. 57 (Forts.)

Edukt	Hilfsbase	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		Produkt	Roh- ausbeute [%]	Lite- ratur
			Temp. [°C]	Zeit [min]			
		THF	-15	60	1-Chlormethyl-2-oxo-4-(2-propenyl- oxy)-azetidin	~100	1
		CH ₂ Cl ₂	0	30	1-[Chlor-(diphenylmethoxycarbonyl)- methyl]-4-[3-(1-methyl-tetrazol- 5-ylthio)-2-oxo-propyloxy]-2-oxo- 3-(phenylacetyl-amino)-azetidin	~100	2
	(H ₅ C ₂) ₃ N	THF	-15 0	5 15	1-[Chlor-(2-oxo-propyloxycarbonyl)- methyl]-4-(cis-2-methoxycarbonyl- ethenylthio)-2-oxo-azetidin	74	3
	Poly- Hünigbase	1,4-Dioxan	RT	180	1-[Chlor-(4-nitro-benzoyloxycarbonyl)- methyl]-4-(ethylthio-thiocarbonyl- thio)-2-oxo-azetidin	62	4
	Poly- Hünigbase	1,4-Dioxan/ THF	-12 bis +20	30 (15 h)	1-(tert.-Butyloxycarbonyl-chlor- methyl)-cis-4-[1,1-dimethyl-2- (2,2,2-trichlor-ethoxycarbonyl- oxy)-ethylthio]-2-oxo-3-(phenoxy- acetamino)-azetidin	~100	5

¹ M. D. Bachi, F. Frolow u. C. Hoornaert, J. Org. Chem. **48**, 1841 (1983).² DE.P. 2735854 (1976/1978), Shionogi & Co., Erf.: M. I. Narisada, H. Onoue, T. Tsuji, Y. Nishitani, M. Yoshioka, Y. Hamashima u. W. Nagata; C.A. **88**, 190579 (1978).³ H. R. Pfandler, J. Gosteli u. R. B. Woodward, J. Am. Chem. Soc. **101**, 6306 (1979).⁴ M. Lang, K. Prasad, J. Gosteli u. R. B. Woodward, Helv. Chim. Acta **63**, 1093 (1980).⁵ R. Scartazzini, H. Peter, H. Bickel, K. Heusler u. R. B. Woodward, Helv. Chim. Acta **55**, 408 (1972).

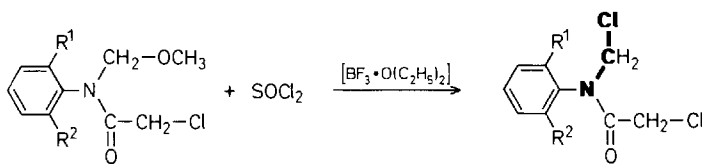
carbonsäure-amiden hat bisher nicht die Bedeutung der analogen Spaltung von N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbonsäure-amiden erlangt. Die Anwendung der Methode kann Vorteile bei der Herstellung von N-Chlormethyl-carbonsäure-amiden bieten, wenn die benötigten Edukte leicht durch N-Alkylierung von Amiden mit Chlormethyl-ethern unter Phasentransfer-Bedingungen [vgl. S. 2 zu den möglichen Risiken für die Gesundheit, die bei der Handhabung von (1-Halogen-alkyl)-ethern bestehen] herstellbar sind, wie es z. B. bei den acideren sekundären Carbonsäure-aniliden und -(1-alkenyl-amiden) der Fall ist¹. Die Spaltung der N-(1-Alkenyl)-N-(methoxy-methyl)-carbonsäure-amide mit Brom- oder Chlorschwefelwasserstoff gelingt leicht bei 20°C¹, während bei der Umsetzung von N-(Methoxy-methyl)-carbonsäure-aniliden mit Thionylchlorid längeres Erhitzen in Gegenwart eines Lewisäure-Katalysators notwendig ist²; z. B.:



N-(Bromomethyl)-α-chlor-N-(2,6-dimethyl-1-cyclohexenyl)-acetamid¹: 2 g (8,2 mmol) α-Chlor-N-(2,6-dimethyl-1-cyclohexenyl)-N-(methoxy-methyl)-acetamid werden in 20 ml Tetrachlormethan gelöst und mit 10 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure geschüttelt (die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung ergibt einen 75%igen Umsatz).

Die wäbr. Phase wird abgetrennt und die organ. Phase erneut mit 10 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure geschüttelt. Dann wird die untere organ. Phase abgetrennt und i. Vak. eingedunstet. Es bleiben 1,7 g (75%) eines Öls zurück, das beim Stehen kristallisiert; Schmp.: 52–53° (Hexan).

Bei der Reaktion von α-Chlor-N-(methoxy-methyl)-N-phenyl-acetamiden mit Thionylchlorid in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran werden Alkoxy-Substituenten am Aren nicht angegriffen:



α-Chlor-N-chlormethyl-N-[2-(2-methyl-propyloxy)-phenyl]-acetamid [R¹ = O-CH₂-CH(CH₃)₂; R² = H]¹: 100 ml Thionylchlorid werden vorgelegt, 4 Tropfen Diethylether-Trifluorboran zugefügt und anschließend 5,9 g (21 mmol) α-Chlor-N-(methoxy-methyl)-N-[2-(2-methyl-propyloxy)-phenyl]-acetamid gelöst. Die Reaktionsmischung wird 1,5 h unter Rückflußkühlung gekocht, das Thionylchlorid i. Vak. entfernt, Toluol zugesetzt und erneut i. Vak. eingedunstet. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, mit 10%iger Salzsäure gewaschen, die organ. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedunstet und der Rückstand einer Kugelrohrdestillation unterworfen; Ausbeute: 5,0 g (86%); Sdp.: 137°/0,15 Torr (20 Pa) (gelbes Öl).

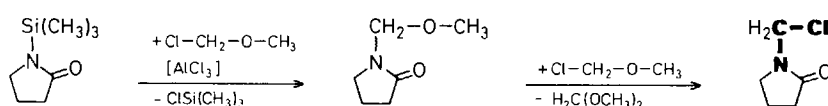
¹ J. P. Chupp, K. L. Leschinsky u. D. A. Mischke, J. Org. Chem. **47**, 3169 (1982).

² US.P. 4 322 553 (1981/1982), Monsanto Company, Erf.: J. P. Chupp; C. A. **97**, 23 313 (1982).

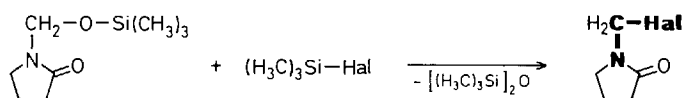
Auf analoge Weise erhält man u. a.¹:

R ¹	R ²	Reaktionszeit [h]	...-acetamid	[%]	Schmp. [°C]
CF ₃	H	24	α -Chlor-N-chlormethyl-N-(2-trifluoromethyl-phenyl)-...	–	63–65
	C ₃ H ₇	18	α -Chlor-N-chlormethyl-N-(6-propyl-2-trifluormethyl-phenyl)-...	82	–
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6	α -Chlor-N-chlormethyl-N-(2,6-diethyl-phenyl)-...	90	–

Darüberhinaus führt auch das Erhitzen von 2-Oxo-1-trimethylsilyl-pyrrolidin mit Chlormethyl-methyl-ether zu 1-Chlormethyl-2-oxo-pyrrolidin (67%; Sdp.: 74,5–75,5°/1 Torr/133 Pa)²:



Wird die isolierte Zwischenstufe 1-(Methoxy-methyl)-2-oxo-pyrrolidin mit überschüssigem Chlormethyl-methyl-ether auf Siedetemperatur erhitzt (2 h), so entsteht 1-Chlormethyl-2-oxo-pyrrolidin in 96% Ausbeute². Analoge Reaktionen mit (1-Chlor-ethyl)-ethyl-ether gelingen nicht². N-(Trimethylsilyloxy-methyl)-carbonsäure-amide werden bei 20° durch Halogen-trimethyl-silane allmählich in N-Halogenmethyl-carbonsäure-amide übergeführt^{3,4}; z. B.:



1-Halogenmethyl-2-oxo-pyrrolidine; allgemeine Arbeitsvorschrift⁴: Äquimolare Mengen 2-Oxo-1-(trimethylsilyloxy-methyl)-pyrrolidin und Halogen-trimethyl-silan werden 1–3 d bei 20° stehen gelassen, die untere Phase wird abgetrennt und fraktionierend destilliert.

Auf diese Weise erhält man u. a. mit

- (H₃C)₃Si–Cl → 1-Chlormethyl-2-oxo-pyrrolidin; 70%; Sdp.: 122,5–124°/15 Torr (2 kPa)
 (H₃C)₃Si–Br → 1-Brommethyl-2-oxo-...; 61%; Sdp.: 135–136°/12 Torr (1,6 kPa)
 (H₃C)₃Si–J → 1-Jodmethyl-2-oxo-...; 51%; Sdp.: 108–109°/1 Torr (133 Pa)

N-Chlormethyl-lactame können auch in einer Eintopf-Reaktion aus N-unsubstituierten Lactamen, Paraformaldehyd und überschüssigem Chlor-trimethyl-, Chlor-dimethyl- oder Dichlor-dimethyl-silan erhalten werden^{5,6}; z. B.: 1-Chlor-methyl-2-oxo-azepan (...-ε-caprolactam; 70–78%; Sdp.: 140–143°/13 Torr/1,7 kPa)⁵.

¹ US.P. 4322553 (1981/1982), Monsanto Company, Erf.: J. P. Chupp; C. A. 97, 23313 (1982).

² N. A. Anisimova, E. P. Kramarova, I. Yu. Belavin u. Yu. I. Baukov, Zh. Obshch. Khim. 56, 1845 (1985); engl.: 1631.

³ V. P. Kozyukov, Vik. P. Kozyukov u. V. F. Mironov, Zh. Obshch. Khim. 53, 119 (1983); engl.: 100.

⁴ N. A. Orlova, A. G. Shipov u. Yu. I. Baukov, Zh. Obshch. Khim. 54, 1437 (1984); engl.: 1281.

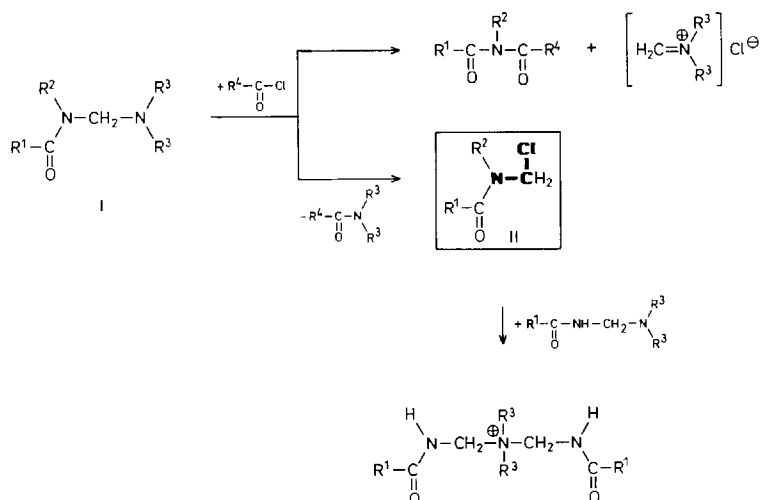
⁵ A. G. Shipov, N. A. Orlova u. Yu. I. Baukov, Zh. Obshch. Khim. 54, 2645 (1984); engl.: 2362.

⁶ T. K. Gar, O. N. Chernysheva, A. V. Kisin u. V. F. Mironov, Zh. Obshch. Khim. 57, 387 (1987); engl.: 334.

Es gibt Hinweise, daß auch O-acylierte N-Acyl-O/N-Acetale durch Chlorwasserstoff in Ether oder Benzol zu N-(Chlor-alkyl)-carbonsäure-amiden gespalten werden können^{1,2}.

2.1.3. aus N-Acyl-N,N-Acetalen

N-Acyl-N,N-Acetale I können mit Carbonsäure-chloriden nur in Sonderfällen eindeutig zu N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amiden II gespalten werden, da mehrere Möglichkeiten von Neben- und Folgereaktionen die Anwendungsbreite dieser Reaktion stark einschränken³.



Nach ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen können gute Ausbeuten an N-Chlormethyl-carbonsäure-amiden II erhalten werden, wenn die Substituenten R² und R³ Methyl-Gruppen sind. Im Falle von R² = H ist die Folgereaktion von N-Chlormethyl-carbonsäure-amiden II mit dem N-Acyl-N,N-acetal I schneller als seine Entstehung durch die Acyl-Spaltung⁴. Bei größerer Raumerfüllung der Substituenten R³ erfolgt der Angriff des Säurechlorids entweder konkurrierend (R³ = C₂H₅) oder ausschließlich [R³ = CH(CH₃)₂, CH₂-C₆H₅] am weniger basischen Carbonsäure-amid-N-Atom (vgl. S. 219)³.

Darüberhinaus besteht die Möglichkeit, spezielle N,N'-Diacyl-N,N-acetale⁵ mit Chlorwasserstoff und N-(1-Acylamino-alkyl)-hydrazine mit Brom⁶ zu N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amiden zu spalten.

2.1.4. aus Hexahydro-1,3,5-triazinen oder Hexamethylenetetramin (Urotropin) und Carbonsäure-halogeniden

Im Unterschied zu monofunktionellen N,N-Acetalen, die mit Carbonsäure-chloriden Alkyliden-ammonium-Salze und Carbonsäure-amide bilden (vgl. S. 217), werden aus den cyclischen N,N-Acetalen des Formaldehyds und Carbonsäure-chloriden N-Chlormethyl-carbonsäure-amide erhalten.

Urotropin reagiert beispielsweise mit Acetylchlorid (Molverhältnis 1 : 6) im Bombenrohr bei 120° zu N,N-Bis-[chlormethyl]-acetamid (63%; Sdp.: 51°/10 Torr/1,33 kPa)⁷:

¹ W. Baker, C.M. Pant u. R.M. Stoodley, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **1978**, 668.

² N.P. Grechkin u. L.N. Grishina, Zh. Obsh. Ch. Khim. **52**, 1113 (1982); engl.: 971.

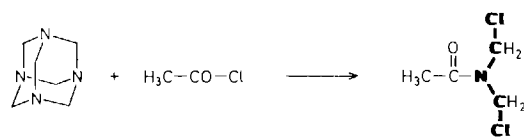
³ H. Böhme u. E. Raude, Chem. Ber. **114**, 3421 (1981).

⁴ H. Böhme, K. Hartke u. A. Müller, Chem. Ber. **96**, 595 (1963).

⁵ A.V. Stavrovskaya, T.V. Protopopova u. A.P. Skoldinov, Zh. Obshch. Khim. **7**, 267 (1971); engl.: 260.

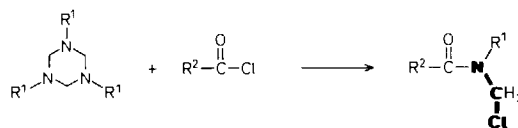
⁶ F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, A. Maierhofer u. W. Oettmeier, Chem. Ber. **99**, 1944 (1966).

⁷ H. Böhme, J.-P. Denis u. H.-J. Drechsler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1447.



Analog reagieren Benzoylchlorid und Trichlor-acetylchlorid zu *N,N*-Bis-[chlormethyl]-benzamid (39%; Sdp.: 96°/10 Torr/1,33 kPa; Schmp.: 70°) bzw. *N,N*-Bis-[chlormethyl]- α,α,α -trichlor-acetamid (25%; Sdp.: 68–70°/10 Torr/1,33 kPa). Die zahlreichen Nebenprodukte sind nur im Falle des Trichlor-acetylchlorids isoliert und identifiziert worden¹.

1,3,5-trisubstituierte Hexahydro-1,3,5-triazine reagieren als trimere Imine mit Carbonsäure-chloriden zu N-(1-Chlor-alkyl)-carbonsäure-amiden^{2–4} (vgl. S. 313):

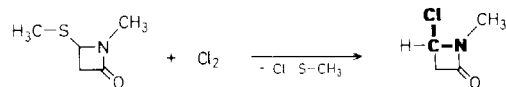


2-Brom-propansäure-(chlormethyl-isopropyl-amid) [$R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $R^2 = \text{CH}(\text{Br})-\text{CH}_3$]²: 7,1 g (33 mmol) 1,3,5-Triisopropyl-hexahydro-1,3,5-triazin werden in 50 ml Dichlormethan tropfenweise unter Rühren bei 0° zu einer Lösung von 17,1 g (100 mmol) 2-Brom-propansäure-chlorid gegeben. Es wird 15 min bei 20° nachgerührt, das Lösungsmittel abgezogen und das zurückbleibende Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

2.1.5. aus N-Acyl-S/N-acetalen

Die chlorolytische C,S-Bindungsspaltung an N-Acyl-N,S-acetalen ist eine besonders schonende Methode zur Herstellung von N-(1-Chlor-alkyl)-carbonsäure-amiden, die vor allem zum Aufbau von 4-Chlor-2-oxo-azetidinen eingesetzt wurde. Die Reaktion wird im allgemeinen in Dichlor- oder Tetrachlor-methan mit Chlor unter Eis- oder Trockeneiskühlung durchgeführt. Auf diese Weise sind sogar 1-unsubstituierte 4-Chlor-2-oxo-azetidine zugänglich⁵.

4-Chlor-1-methyl-2-oxo-azetidin⁶:



13,1 g (0,10 mol) 1-Methyl-4-methylthio-2-oxo-azetidin werden in 50 ml Dichlormethan bei –70° mit 7,4 g (0,104 mol) Chlor begast. Anschließend wird das Solvens i. Vak. abgezogen und der ölige Rückstand destilliert; Ausbeute: 10,4 g (84%); Sdp.: 43–45°/0,11 Torr (14 Pa); Schmp.: –15°.

Die farblose Flüssigkeit ist nur unter Feuchtigkeitsausschluß haltbar.

Häufig wird – falls die anderen funktionellen Gruppen des Moleküls dies zulassen – überschüssiges Chlor verwendet, sei es, weil man keinen besonderen Aufwand bei der Dosierung kleinerer Chlor-Mengen treiben will^{7,8}, oder um das Sulfensäure-chlorid weiter in die flüch-

¹ H. Böhme, J.-P. Denis u. H.-J. Drechsler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1447.

² S. Gronowitz u. Z. Lidert, Synthesis **1979**, 810.

³ HU.P. 23601 (1980/1982), Nehezvegyipari Kutató Intézet, Erf.: M. Kovacs u. A. Vass; C.A. **99**, 70399 (1983).

⁴ US.P. 4589907 (1985/1986), Stauffer Chem. Comp., Erf.: A. R. Felix; C.A. **106**, 101893 (1987).

⁵ M. Endo, Can. J. Chem. **65**, 2140 (1987).

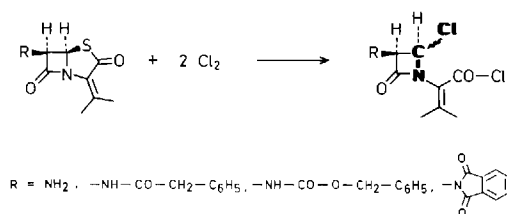
⁶ K. Clauß, D. Grimm u. G. Prossel, Justus Liebigs Ann. Chem. **1974**, 539.

⁷ S. Wolfe, S.-L. Lee, J.-B. Ducep, G. Kannengiesser u. W. S. Lee, Can. J. Chem. **53**, 497 (1975).

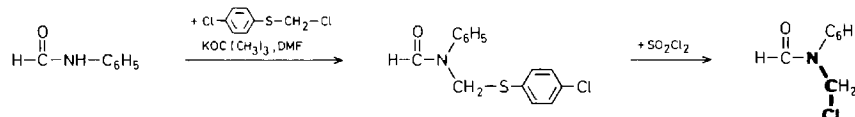
⁸ U. Zoller u. D. Ben-Ishai, Tetrahedron **31**, 863 (1975).

tigeren Komponenten Schwefeldichlorid und Chlor-alkan zu spalten^{1,2}. Wenn sich im Molekül säurelabile Gruppen, z. B. eine tert. Hydroxy-Funktion befinden, ist es besser, nur frisch zubereitete Chlor-Lösungen zu verwenden³.

Der stereochemische Verlauf der chlorolytischen C,S-Bindungsspaltung an 4-thiosubstituierten 2-Oxo-azetidinen ist uneinheitlich: Im allgemeinen findet eine Epimerisierung statt⁴⁻⁶, es wird aber auch über Inversion⁷ und Retention¹ berichtet. Die Chlorolyse bestimmter Anhydro-penicilline liefert z. B. ein *cis/trans*-Gemisch der 3(*S*)-Amino (bzw. Benzyloxycarbonyl-amino)-4-chlor-1-(1-chlorcarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo- bzw. 4-Chlor-1-(1-chlorcarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo-3(*S*)-[(phenylacetyl-amino)- bzw. -phthalimido]-azetidine (32–100%)⁵:

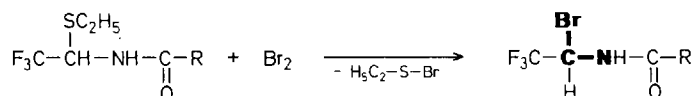


Die Chlorolyse kann auch mit Sulfurylchlorid durchgeführt werden⁸, während N-Chlor-succinimid weniger effektiv ist (vgl. S. 290)⁴. Da Chlormethyl-sulfane reaktive Thiomethylierungsmittel sind, kann *N*-Chlormethyl-*N*-phenyl-formamid gut über die folgende Reaktionsfolge hergestellt werden⁸:



N-Chlormethyl-N-phenyl-formamid⁸: 4,93 g (17,8 mmol) N-[(4-Chlor-phenylthio)-methyl]-N-phenyl-formamid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und 2,40 g (17,8 mmol) Sulfurylchlorid in 25 ml Dichlormethan unter Rühren bei 5° innerhalb 30 min zugetropft. Nach 15 min Rühren werden 1,59 g (19,3 mmol) Cyclohexen in 25 ml Dichlormethan zugegeben. Die Mischung wird eingeeengt und der Rückstand mit Hexan gewaschen und getrocknet. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt. ¹H-NMR (CDCl₃): 5,50 (s, -CH₂-); 7,34 (Ph); 8,33 (CHO).

N-Acyl-S/N-acetale können auch mit Brom⁹ oder N-Brom-succinimid¹⁰ gespalten werden; z. B.:



¹ M. Endo, Can. J. Chem. **65**, 2140 (1987).

² S. Kukulja, J. Am. Chem. Soc. **93**, 6267 (1971).

³ T. Kobayashi, Y. Iwano u. K. Hirai, Chem. Pharm. Bull. **26**, 1761 (1978).

⁴ M. Ihara, A. Nakayama, K. Fukumoto u. T. Kametani, Tetrahedron **38**, 2489 (1982).

⁵ S. Wolfe, S.-L. Lee, J.-B. Ducepe, G. Kannengiesser u. W.S. Lee, Can. J. Chem. **53**, 497 (1975).

⁶ EP 35 689 (1980/1981), Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.; Erf.: M. Hashimoto, M. Aratani u. K. Sawada; C.A. **96**, 68 708 (1982).

⁷ M. Aratani, D. Hagiwara, H. Takeno, K. Hemmi u. M. Hashimoto, J. Org. Chem. **45**, 3682 (1980).

⁸ EP 56 319 (1981/1982), Nyegaard & Co., Erf.: T. Benneche u. K. Undheim; C.A. **97**, 216 215 (1982).

⁹ F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, A. Maierhofer u. W. Oettmeier, Chem. Ber. **99**, 1944 (1966).

¹⁰ U. Zoller u. D. Ben-Ishai, Tetrahedron **31**, 863 (1975).

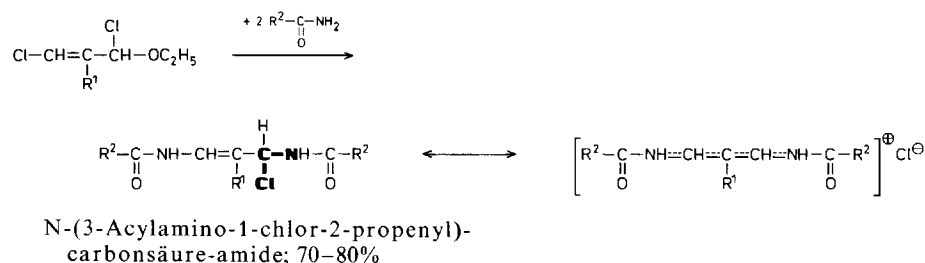
N-(1-Brom-2,2,2-trifluor-ethyl)-carbonsäure-amide; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: 10 mmol N-(1-Ethylthio-2,2,2-trifluor-ethyl)-carbonsäureamid werden mit 1 ml (19,5 mmol) Brom in 10–20 ml Tetrachlormethan 3–5 h unter Rückflußkühlung erhitzt (bei R = CF₃; 24 h). Nach dem Einengen i. Vak. wird der Rückstand in heißem Petrolether aufgenommen und kurz mit Aktivkohle aufgekocht. Die Bromide kristallisieren in langen Nadeln.

Auf diese Weise erhält man u. a.:

R	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	<i>N</i> -(1-Brom-2,2,2-trifluor-ethyl)-acetamid	89	108 (Subl. p.: 50–60°/ 12 Torr/ 1,6 kPa)
CF ₃	<i>N</i> -(...)-α,α,α-trifluor-acetamid	41	51–52
C ₆ H ₅	<i>N</i> -(...)-benzamid	89	112

2.2. aus Carbonsäure-amiden und α-Halogen-ethern

In Ausnahmefällen gelingt es, spezielle unges. α-Halogen-ether mit Carbonsäure-amiden unter Substitution der Alkoxy-Gruppe umzusetzen²:



Die kristallinen Verbindungen sind in polaren Solventien löslich und lösen sich nur schlecht in unpolaren organischen Lösungsmitteln.

2.3. aus anderen N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amiden

Obwohl 4-Chlor-2-oxo-azetidine als wenig stabile Verbindungen beschrieben sind, können doch einige Reaktionen mit ihnen an anderen funktionellen Gruppen unter Erhalt der N-(1-Chlor-alkyl)-amid-Struktur durchgeführt werden, wenn die Reaktionsbedingungen nicht zu basisch gewählt werden und die Thermolabilität beachtet wird.

Im einzelnen sind folgende derartige Reaktionen beschrieben:

- Ⓐ Bromierung in Allyl-Position mit N-Brom-succinimid in Dichlormethan bei Siedetemp.^{3,4}
- Ⓑ Nucleophile Substitution von Brom in Allyl-Position mit Tetramethyl-guanidinium-formiat bei 20°⁴

¹ F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, A. Maierhofer u. W. Oettmeier, Chem. Ber. **99**, 1944 (1966).

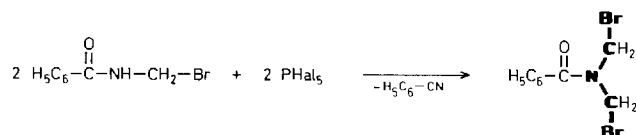
² R. Ya. Popova, A. V. Stavrovskaya, V. G. Vinokurov, V. S. Troitskaya, T. V. Protopopova u. A. P. Skoldinov, Zh. Org. Khim. **15**, 1170 (1979); engl.: 1045.

³ S. Wolfe, S.-L. Lee, J.-B. Ducep, G. Kannengiesser u. W. S. Lee, Can. J. Chem. **53**, 497 (1975).

⁴ DE.P. 2 531 843 (1974/1976), Queen's University at Kingston, Erf.: S. Wolfe; C. A. **84**, 180 239 (1976).

- © Hydrolyse einer Ameisensäure-allylester-Funktion mit methanolischer Salzsäure bei 0°¹
- ④ Schützen einer Alkohol-Funktion mit Tetrahydropyran und deblockieren mit methanolischer Salzsäure¹
- ⑤ Reduktive Debromierung in Allyl-Position mit Zink in einem Gemisch aus Niederalkansäure und Acetonitril bei Temperaturen unterhalb 20°¹
- ⑥ Epoxidierung einer C,C-Doppelbindung mit Persäure¹
- ⑦ Ringöffnung eines Oxiran-Ringes in Alkohol mit Triethylamin¹
- ⑧ Ozonolyse einer C,C-Doppelbindung^{1, 2}
- ⑨ Oxidation eines Sulfans zum Sulfoxid³
- ⑩ Hydrolyse eines Carbonsäure-chlorids in wäßr. Tetrahydrofuran⁴
- ⑪ Umsetzungen in wäßr. Hydrogencarbonat-Lösung^{4, 5}

N-Brommethyl-benzamid reagiert mit äquimolaren Mengen Phosphor(V)-bromid oder -chlorid zu *N,N*-Bis[brommethyl]-benzamid (77%; Sdp.: 85–90°/0,01 Torr/1,3 Pa) und Benzonitril⁶:

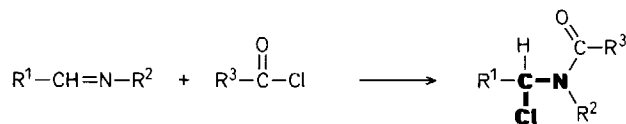


3. durch Addition an Carbonyl-Verbindungen

3.1. von Carbonsäure-chloriden an Imine

Die Addition von Carbonsäure-chloriden an Imine, 1963 erstmalig eingehender untersucht⁷, liefert *N*-(1-Chlor-alkyl)-carbonsäure-amide unter milden Bedingungen in guten Ausbeuten. Sie soll insbesondere zur *N*-(1-Halogen-alkylierung) elektronenreicher Amine und Aniline, deren Imine in hohen Ausbeuten erhalten werden können, nützlich sein⁸.

Die Reaktion läuft im allgemeinen bei 20° oder tieferen Temperaturen ab und ist nach wenigen Stunden beendet. Als Lösungsmittel dienen (halogenierte) Kohlenwasserstoffe und Arene sowie Diethylether, die Reaktion kann aber auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden^{9, 10}. Man kann auch eine Lösung von Carbonsäure und Imin vorlegen und bei 0–10° eine äquimolare Menge Thionylchlorid zutropfen¹¹. Die Produkte aus aliphatischen Säure-chloriden sind weniger stabil als analoge aus aromatischen Säure-chloriden⁷.



¹ DE.P. 2531843 (1974/1976), Queen's University at Kingston, Erf.: S. Wolfe; C.A. **84**, 180239 (1976).

² M. Endo, Can. J. Chem. **65**, 2140 (1987).

³ E. G. Brain, J. Eglington, J. H. C. Nayler, W. F. Orborne, R. Southgate u. P. Tolliday, J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1** **1977**, 2479.

⁴ S. Wolfe, S.-L. Lee, J.-B. Ducepe, G. Kannengiesser u. W. S. Lee, Can. J. Chem. **53**, 497 (1975).

⁵ M. Aratani, D. Hagiwara, H. Takeno, K. Hemmi u. M. Hashimoto, J. Org. Chem. **45**, 3682 (1980).

⁶ H. Böhme, J.-P. Denis u. H.-J. Drechsler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1447.

⁷ H. Böhme u. K. Hartke, Chem. Ber. **96**, 600 (1963).

⁸ J. P. Chupp, K. L. Leschinsky u. D. A. Mischke, J. Org. Chem. **47**, 3169 (1982).


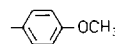
⁹ DE.P. 2711928 (1976/1977), Monsanto Co., Erf.: J. P. Chupp; C.A. **88**, 22427 (1978).

¹⁰ H. Leuchs, G. Wulkow u. H. Gerland, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **65**, 1586 (1932).

¹¹ A. Venkov, L. Lukanov u. M. Minkov, Chem. Ind. (London) **1989**, 686.

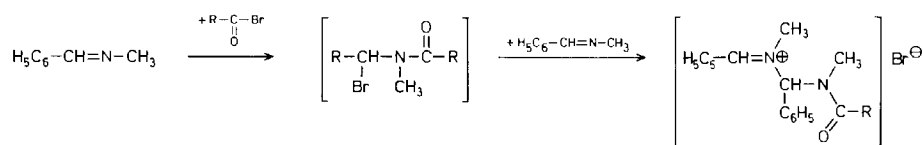
N-(α -Chlor-benzyl)-N-methyl-benzamid ($R^1=R^3=C_6H_5$, $R^2=CH_3$)¹: Unter trockenem Stickstoff werden unter Rühren und Kühlen mit Wasser von 15° 11,3 g (80 mmol) Benzoylchlorid in 30 ml abs. Ether zu 9,5 g (80 mmol) Benzyliden-methyl-amin in 25 ml Ether getropft, wobei eine geringe Trübung auftritt. Nach 2 h Stehen bei 20° wird eingeeengt und der Rückstand destilliert; Ausbeute: 11,5 g (55%); Sdp.: 105–110°/0,02 Torr (2,7 Pa) (farbloses, viskoses Öl).

Auf ähnliche Weise werden u. a. erhalten:

R^1	R^2	R^3	Lösungsmittel	[°C]	Produkt	[%]	Schmp. [°C]	Literatur
C_6H_5	CH_3	CH_3	CH_2Cl_2	0	<i>N</i> -(α -Chlor-benzyl)- <i>N</i> -methyl-acetamid	—	—	2
		CH_2-CN	$(H_5C_2)_2O$	–70 bis +20	Malonsäure-[(α -chlor-benzyl)-methyl-amid]-nitril	~100	—	3
		CH_2-Cl	Benzol	0	α -Chlor- <i>N</i> -(α -chlor-2-nitro-benzyl)- <i>N</i> -(4-methoxy-phenyl)-acetamid	92	115–117 (Zers.)	4
$CO-NH-C_6H_5$	$CH_2-C_6H_5$	CH_2-Cl	CH_2Cl_2	0	<i>N</i> -(Anilinocarboxyl-chlor-methyl)- <i>N</i> -benzyl- α -chlor-acetamid	—	—	5

Zu beachten ist, daß bei erhöhter Temperatur in Dimethylformamid oder bei Gegenwart von tert. Aminen Cyclisierung zu 2-Oxo-azetidinen erfolgt^{3,4,6}, wenn Chlorwasserstoff aus dem Acylchlorid eliminiert werden kann⁷ (vgl. Bd. E 16 b, 300 ff.).

Werden Acylbromide zu Benzyliden-methyl-amin getropft, so entstehen keine *N*-(α -Brom-benzyl)-*N*-methyl-carbonsäure-amide, sondern deren salzartige Folgereaktionsprodukte mit den Iminen (die Möglichkeit einer inversen Dosierung wird nicht diskutiert)¹:



$R = CH_3$: [α -(Acetyl-methyl-amino)-benzyl]-benzyliden-methyl-ammoniumchlorid; 80%

$R = C_6H_5$: Benzyliden-[α -(benzoyl-methyl-amino)-benzyl]-methyl-...

¹ H. Böhme u. K. Hartke, Chem. Ber. **96**, 600 (1963).

² A. K. Sheinkman, E. N. Nelin, V. P. Marshupa u. V. I. Rybachenko, Khim. Geterotsikl. Soedin **1976**, 493; engl.: 414.

³ H. Böhme, S. Ebel u. K. Hartke, Chem. Ber. **98**, 1463 (1965).

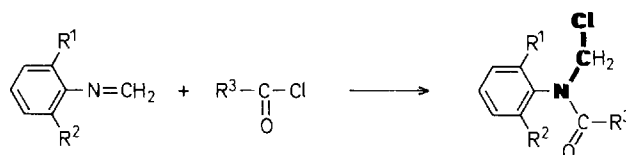
⁴ D. A. Nelson, J. Org. Chem. **37**, 1447 (1972).

⁵ Z. Lidert u. S. Gronowitz, Synthesis **1980**, 322.

⁶ S. Kishimoto, M. Sendai, M. Tomimoto, S. Hashiguchi, T. Matsuo u. M. Ochiai, Chem. Pharm. Bull. **32**, 2646 (1984).

⁷ J. E. Lynch, S. M. Riseman, W. L. Laswell, D. M. Tschaen, R. P. Volante, G. B. Smith u. I. Shinkai, J. Org. Chem. **54**, 3792 (1989).

Größere Bedeutung hat die Addition von Carbonsäure-chloriden an Imine aus Anilinen und Formaldehyd zur Herstellung herbizider¹ und fungizider Carbonsäure-anilide erlangt:

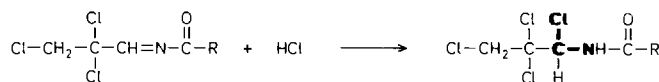


N-Chlormethyl-2,6-dimethyl-N-(2-furylcarbonyl)-anilin ($R^1=R^2=CH_3$; $R^3=2\text{-Furyl}$)²: 315 ml einer Toluol-Lösung, die 133 g (1 mol) (2,6-Dimethyl-phenyl)-methylen-amin enthält, werden unter Rühren und Kühlen bei 5–10° zu einer Lösung von 130,5 g (1 mol) 2-Chlorcarbonyl-furan in 100 ml Toluol getropft und anschließend 10 h bei 20° gerührt. Nach dem Kühlen und Absaugen wird der Rückstand i. Vak. getrocknet; Ausbeute: 198 g (75%); Schmp.: 124–126°.

Auf ähnliche Weise werden die Verbindungen der Tab. 58 (S. 316) erhalten. Acylchloride können auch gut an heterocyclische C,N-Doppelbindungen addiert werden, wenn dadurch kein heteroaromatisches System zerstört wird, wie z. B. an Azirine³, 2,5-Dihydro-1,3-thiazole⁴ und 3H-Indole⁵.

3.2. durch Addition von Chlorwasserstoff an N-Acyl-imine

Beim Einleiten eines kräftigen Chlorwasserstoffstroms in eine benzolische 2,2,3-Trichlor-propanal-acylimin-Lösung werden N-(1,2,2,3-Tetrachlor-propyl)-carbonsäure-amide in guten Ausbeuten erhalten⁶:

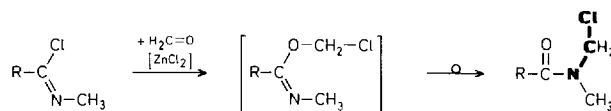


$R = CH_3$; N-(1,2,2,3-Tetrachlor-propyl)-acetamid; 87%; Schmp.: 69°

$R = C_6H_5$; N-...-benzamid; 81%; Schmp.: 111°

3.3. durch Addition von Carbonsäure-chlorid-imiden an Formaldehyd

Beim Erhitzen von Carbonsäure-chlorid-imiden mit äquivalenten Mengen Polyoxymethylen in Gegenwart von Zinkchlorid werden N-Chlormethyl-carbonsäure-chloride erhalten, die wahrscheinlich durch Umlagerung aus einem primär entstandenen Formaldehyd-Additionsprodukt gebildet werden⁷:



$R = C_6H_5$; N-Chlormethyl-N-methyl-benzamid; 93%; Sdp.: 80–85°/0,01 Torr (1,3 Pa)

$R = CCl_3$; N-Chlormethyl-N-methyl- α,α,α -trichlor-acetamid; 54%; Sdp.: 48°/0,01 Torr (1,3 Pa)

¹ A. Venkov, L. Lukanov u. M. Minkov, Chem. Ind. (London) **1989**, 686.

² DE.P. 2854600 (1978/1980), BASF AG, Erf.: K. Eicken, P. Plath u. H.-E. Pommer; C.A. **93**, 204307 (1980).

³ A. Hassner, S. S. Burke u. J. Cheng-fan, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4692 (1975).

⁴ W. Schwarze, K.-H. Drauz u. J. Martens, Chem.-Ztg. **111**, 149 (1987).

⁵ H. Leuchs, G. Wulkow u. H. Gerland, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **65**, 1586 (1932).

⁶ H. Zimmer, W.-E. Siems u. G. Erfurt, J. Prakt. Chem. **316**, 63 (1974).

⁷ H. Böhme, J.-P. Denis u. H.-J. Drechsler, Justus Liebig's Ann. Chem. **1979**, 1447.

Tab. 58: N-(1-Halogen-alkyl)-N-phenyl-carbonsäure-amide aus Aldehyd-phenyliminen und Carbonsäure-chloriden

Imin	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^3-\text{C}-\text{Cl} \\ \text{R}^3 \end{array}$	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
			Temp. [°C]	Zeit [h]				
CH_3	$\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$	$(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{O}$	0-25	2	<i>N</i> -Chlormethyl-N-(2,6-dimethyl-phenyl)-3-methoxy-benzamid	—	107-108	1
$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$	CH_2-Cl	CCl_4	0	—	α -Acetoxy-N-chlormethyl-N-(2,6-dimethyl-phenyl)-acetamid <i>N</i> -(6-tert.-Butyl-2-chlor-phenyl)- α -Chlor-N-chlormethyl-N-[6-(2,2-dimethoxy-ethyl)-2-methyl-phenyl]-acetamid	—	90-91	2 3
C_2H_5	$\text{CH}_2-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$	$(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{O}$	0-10	2	<i>N</i> -Chlormethyl-N-(2,6-diethyl-phenyl)- α -methansulfonyloxy-acetamid	—	105-107	4
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CH_2-Cl	—	20-50	0,25	<i>N</i> -(6-tert.-Butyl-2-chlor-phenyl)- α -Chlor-N-chlormethyl-acetamid	59	86-90	5
	CH_2-Cl	Toluol	— 30	0,5	α -Chlor-N-(1-chlor-ethyl)-N-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-acetamid	—	—	6

¹ DE.P. 2854600 (1978/1980), BASF AG, Erf.: K. Eicken, P. Plath u. H.-E. Pommer, C.A. **93**, 204307 (1980).

² DE.P. 2417764 (1974/1975), BASF AG, Erf.: A. Fischer, H. Hansen, W. Rohr u. G. Hamprecht, C.A. **84**, 30709 (1976).

³ US.P. 4261733 (1978/1981), Monsanto Company, Erf.: J. P. Chupp, C.A. **95**, 61728 (1981).

⁴ DE.P. 2349256 (1973/1975), BASF AG, Erf.: A. Fischer, H. Hansen u. W. Rohr, C.A. **83**, 96780 (1975).

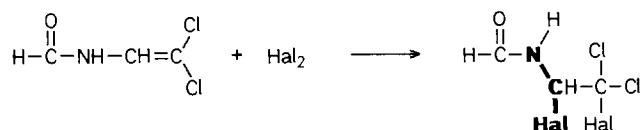
⁵ DE.P. 2711928 (1976/1977), Monsanto Co., Erf.: J. P. Chupp, C.A. **88**, 22427 (1978).

⁶ DE.P. 3303388 (1982/1983), Sandoz-Patent-GmbH, Erf.: K. Seckinger, F. Kulhen u. K. Mülzner, C.A. **99**, 194805 (1983).

4. aus N-Acyl-enaminen

4.1. durch Umsetzung mit Halogenen

Die Umsetzung von N-Acyl-enaminen mit Chlor¹ oder Brom¹⁻³ in chlorierten Kohlenwasserstoffen unter schonenden Bedingungen liefert N-(1-Chlor- bzw. 1-Brom-alkyl)-carbonsäure-amide¹; z. B.:

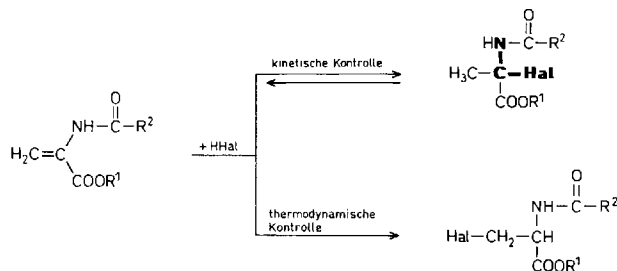


Hal = Cl; *N*-(1,2,3,3-Tetrachlor-ethyl)-formamid; 78%; Schmp.: 98–99°
 Hal = Br; *N*-(1,2-Dibrom-2,2-dichlor-ethyl)-...; 93%; Schmp.: 66–68°

Analog gelingt die Chlorierung von N-Acyl-dehydro-aminosäure-estern mit Sulfurylchlorid. So wird z. B. aus 2-(Benzoyl-amino)-3-methyl-2-butensäure-methylester 2-(Benzoyl-amino)-2,3-dichlor-3-methyl-butensäure-methylester (83%) erhalten⁴.

4.2. durch Umsetzung mit Halogenwasserstoff

N-Acyl-enamine, z. B. N-Vinyl-ε-caprolactam⁵, absorbieren Chlor- oder Bromwasserstoff unter Bildung der labilen N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amide, die mit Lewis-Säuren⁶ stabilisiert werden oder durch Umlagerung in die thermodynamisch stabileren N-(2-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amide übergeführt werden können⁷:



Will man 1-(1-Halogen-ethyl)-2-oxo-pyrrolidine oder 2,3-Dioxo-1-(1-halogen-ethyl)-2,3-dihydro-indole zum Zwecke der weiteren Umsetzung mit Nucleophilen herstellen, so empfiehlt sich eine Gas-Festkörper-Reaktion von Chlor- oder Bromwasserstoff mit gefrorenem 1-Ethenyl-2-oxo-pyrrolidin bzw. 2,3-Dioxo-1-ethenyl-2,3-dihydro-indol bei –20 bis –80°⁸.

¹ DE.P. 2251 205 (1972/1974), Celamerck GmbH & Co KG, Erf.: W. Ost u. L. Thomas; C.A. **81**, 25118 (1974).

² A. K. Sheinkman, T. V. Stupnikova, N. A. Klyuev, L. Yu. Petrovskaya u. V. G. Zhil'nikov, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1977**, 238; engl.: 190.

³ H. Böhme u. G. Berg, Chem. Ber. **99**, 2127 (1966).

⁴ C. J. Easton, M. P. Hay u. S. G. Love, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **1988**, 265.

⁵ M. F. Shostakovskii, F. P. Sidel'kovskaya, M. G. Zelenskaya, T. N. Shkurina u. T. Ya. Ogibina, Izv. Akad. Nauk. SSSR **1961**, 482; engl.: 445.

⁶ K. T. Wanner u. A. Kärtner, Heterocycles **26**, 921 (1987).

⁷ A. L. Love u. R. K. Olsen, J. Org. Chem. **37**, 3431 (1972).

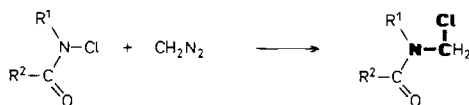
⁸ G. Kaupp u. D. Matthies, Chem. Ber. **120**, 1897 (1987).

G. Kaupp, D. Lubben u. O. Sauerland, Phosphorus, Sulfur, and Silicon **53**, 109 (1990).

1-(1-Chlor-ethyl)-2-oxo-pyrrolidin¹: 1,0 g (9,0 mmol) 1-Ethenyl-2-oxo-pyrrolidin werden auf 3,0 g ausgeheizten Glas-Raschigringen gleichmäßig verteilt und in einem 500-ml-Rundkolben durch Abkühlung auf -80° i. Vak. zur Kristallisation gebracht. Man füllt den Kolben mit Chlorwasserstoff auf Atmosphärendruck (22 mmol), läßt die Kristalle 2 h bei -80° reagieren und pumpt das überschüssige Gas wieder ab. Es bleibt ein kristalliner Rückstand zurück, der sich bei der chromatographischen Reinigung bei 20° zersetzt, der jedoch mit Methanol bei -80° in quantitativer Ausbeute zu 1-(1-Methoxy-ethyl)-2-oxo-pyrrolidin umgesetzt werden kann.

5. unter Veränderung des C-Gerüsts (aus N-Halogen-carbonsäure-amiden und Diazomethan)

N-Halogen-carbonsäure-amide werden von Diazomethan unter Insertion einer Methyl-Gruppe in die N-Halogen-Bindung angegriffen. Das Verfahren wurde bei einer Vielzahl von N-Chlor-carbonsäure-amiden angewendet, die N-Chlormethyl-carbonsäure-amide wurden jedoch nur in Form vom Folgeprodukt der Reaktion mit Nucleophilen nachgewiesen. Die Reaktion gelingt nicht mit den N-Halogen-Derivaten prim. Amide ($R^1 = H$)².



γ_3) Diacyl-(1-halogen-alkyl)-amine

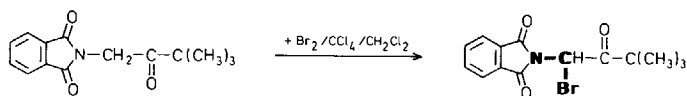


Im Vergleich zu den N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amiden sind analoge Diacyl-(1-halogen-alkyl)-amine stabiler: Es lassen sich auch solche Vertreter isolieren und charakterisieren, aus denen Halogenwasserstoff zu (1-Alkenyl)-diacyl-aminen abgespalten werden kann. In den folgenden Abschnitten werden auch andere Heterocyklen mit N-(1-Halogen-alkyl)-Gruppen an diacylierten N-Atomen, wie z. B. 2,4-Dioxo-imidazolidine (Hydantoine) und 2,4,6-Trioxo-hexahydro-1,3-diazine (Barbitursäuren), behandelt.

1. durch Oxidation

1.1. aus Alkyl-diacyl-aminen durch Halogenierung

N-Alkyl-phthalimide können bromiert werden, wenn der Alkyl-Substituent weitere aktivierende Carbonyl-Gruppen trägt^{3,4}. So wird z. B. N-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-phthalimid bei 60° durch elementares Brom zu 1-Brom-3,3-dimethyl-2-oxo-1-phthalimido-butan (Schmp.: $86-94^{\circ}$) bromiert⁵:



N-Phthaloyl-substituierte Aminosäure-Derivate sind bei der radikalischen Bromierung mit N-Brom-succinimid deutlich weniger reaktiv als analoge N-Benzoyl-aminosäure-Derivate⁶.

Bei der radikalischen Bromierung von N-Ethyl-phthalimid entsteht in einer Folge von Substitutions-Eliminierungs- und Additions-Schritten (vgl. S. 287) 1-Phthalimido-1,2,2-tribrom-ethan⁷.

¹ G. Kaupp u. D. Matthies, Chem. Ber. **120**, 1897 (1987).

² O. O. Orazi, R. A. Corral u. H. Schuttenberg, J. Am. Soc. Perkin Trans. **1** **1974**, 2087.

³ B. Åkermark, M. Bergström u. I. Lagerlund, Acta Chem. Scand. Ser. B **29**, 687 (1975).

⁴ M. Bakasse, A. Reliquet, T. Reliquet, G. Duguay u. H. Quiniou, J. Org. Chem. **54**, 2889 (1989).

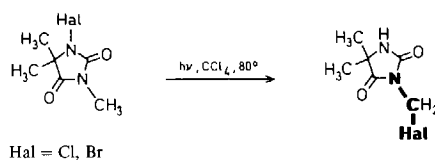
⁵ DE.P. 2624529 (1976/1977), Bayer AG, Erf.: W. Krämer, W. Draber, K.-H. Büchel, W. Brandes u. K. Lurssen; C.A. **88**, 190840 (1978).

⁶ C. J. Easton, C. A. Hutton, G. Rositano u. E. W. Tan, J. Org. Chem. **56**, 5614 (1991).

⁷ J. Reisch, I. Kaiserling-Buddemeier u. A. Baader, Acta Pharm. Turc. **33**, 99–105 (1991); C.A. **116**, 173950 (1992).

Die Chlorierung von Phthalimido-malonsäure-ester-nitrilen gelingt mit N-Chlor-succinimid oder tert.-Butyl-hypochlorit¹.

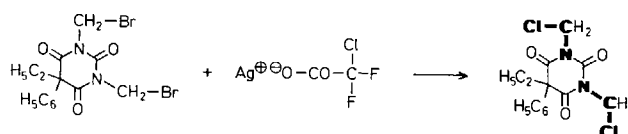
1-Brom- und 1-Chlor-2,4-dioxo-3,5,5-trimethyl-imidazolidin lagern sich beim Bestrahlen in Tetrachlormethan zu 3-Brommethyl-5,5-dimethyl-2,4-dioxo- (80%; Schmp.: 132–134°) bzw. 3-Chlormethyl-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin (63%; Schmp.: 126–127°) um².



2. aus anderen Orthocarbonyl-Derivaten

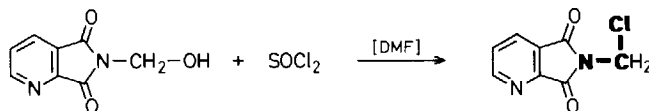
2.1. aus Diacyl-(1-halogen-alkyl)-aminen durch Halogen-Austausch

1,3-Bis-[brommethyl]-5-ethyl-phenyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin wird beim Erhitzen mit Silber-(chlor-difluor-acetat) in Acetonitril in 1,3-Bis-[chlormethyl]-5-ethyl-phenyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin übergeführt (69%; Schmp.: 154–156°)³:



2.2. aus Diacyl-(1-hydroxy-alkyl)-aminen

Die Umsetzung von Diacyl-hydroxymethyl-aminen mit anorganischen Säure-halogeniden oder Halogenwasserstoff ist die wichtigste Methode zur Herstellung von Diacyl-halogenmethyl-aminen. Die Reaktion wird in der Regel so durchgeführt, daß das Diacyl-hydroxymethyl-amin in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol, Tetrahydrofuran oder Chloroform mit dem anorganischen Säurehalogenid (äquimolar oder überschüssig) bei 20° oder bei 0° umgesetzt und anschließend die Reaktion durch Erhitzen auf Siedetemperatur vervollständigt wird. Zur Katalyse der Reaktion mit Thionylchlorid kann Dimethylformamid eingesetzt werden⁴; z. B.:



6-Chlormethyl-5,7-dioxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin⁴: Zu 145 g (0,815 mol) 5,7-Dioxo-6-hydroxymethyl-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin und 8 ml Dimethylformamid in 1200 ml Chloroform läßt man bei 0° rasch 150 g (1,26 mol) Thionylchlorid fließen. Man rührt 30 min bei 20° und 1 h in der Siedehitze (klare Lösung) nach und engt anschließend bei 40° am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird mit Petrolether verrieben und 2mal aus Essigsäure-ethylester/Petrolether umkristallisiert; Ausbeute: 108 g (67%); Schmp.: 110–111°.

¹ P. Hudhomme u. G. Duguay, Tetrahedron **46**, 5263 (1990).

² A. R. Suárez, O. A. Orio, B. V. Argüello u. V. T. Balzaretti, J. Heterocycl. Chem. **19**, 1531 (1982).

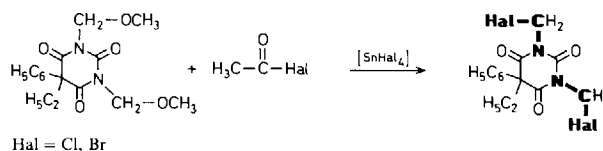
³ J. A. Vida, W. R. Wilber u. J. F. Reinhard, J. Med. Chem. **14**, 190 (1971).

⁴ K. Rüfenacht, Helv. Chim. Acta **58**, 1521 (1975).

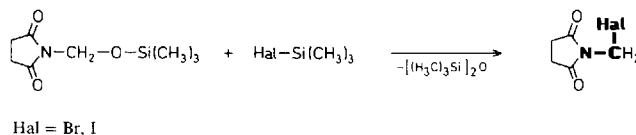
Weitere Beispiele, die die breite Variierbarkeit der Methode bezüglich Substrat, anorganischem Säurehalogenid und Lösungsmittel zeigen, sind Gegenstand der Tab. 59 (S. 321). Besonders reine N-(Halogen-methyl)-phthalimide erhält man, wenn hochreines N-Hydroxymethyl-phthalimid mit Halogenwasserstoffsäuren umgesetzt wird¹. Auch die Qualität der Halogenwasserstoff-Säure hat einen Einfluß auf das Ergebnis der Reaktion². Patentschriften³ beschreiben die industrielle Herstellung von *N-Chlormethyl-phthalimid* durch Eintopfreaktion aus Phthalimid, Formaldehyd und Salzsäure (**Vorsicht!** Zur Möglichkeit der Bildung von **carcinogenem** Bis-[chlormethyl]-ether aus Formaldehyd und Salzsäure s.S. 78). Die Reaktivität von Chlor- und Bromwasserstoff-Gas kann bei solchen Eintopfreaktionen durch Lewis-Säuren wie wasserfreies Zink(II)-chlorid oder Zinn(IV)-bromid gesteigert werden⁴.

2.3. aus (Alkoxy-methyl)-diacyl-aminen

1,3-Bis-[methoxymethyl]-5-ethyl-5-phenyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin wird durch Acetylchlorid unter Zinn(IV)-chlorid-Katalyse zum 1,3-Bis-[chlormethyl]-5-ethyl-5-phenyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin (81%; Schmp.: 154–156°) oder durch Acetylbromid/Zinn(IV)-bromid zum 1,3-Bis-[brommethyl]-5-ethyl-5-phenyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin (86%; Schmp.: 160–161,5°) umgesetzt⁵:

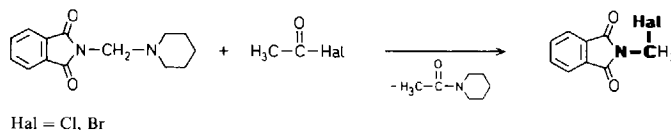


Bei der Umsetzung von 2,5-Dioxo-1-(trimethylsilyloxy-methyl)-pyrrolidin mit Brom- oder Jod-trimethylsilan werden 1-Brom-methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin (76%; Schmp.: 60–62°; Sdp.: 149,5–151°/7 Torr/933 Pa) bzw. 2,5-Dioxo-1-jodmethyl-pyrrolidin (71%; Schmp.: 97–98°) erhalten⁶:



2.4. aus Diacyl-(dialkylamino-methyl)-aminen

N-(Piperidino-methyl)-phthalimid wird durch Acetylchlorid oder Acetylbromid in siedendem Chloroform zu *N-Chlormethyl-* (81%; Schmp.: 134°) bzw. *N-Brommethyl-phthalimid* (86%; Schmp.: 148°) gespalten⁷.



¹ E. J. Sakellarios, J. Am. Chem. Soc. **70**, 2822 (1948).

² S. K. Davidsen, G. W. Phillips u. S. F. Martin, Org. Synth. **65**, 119 (1987).

³ J.P.P. 7443965 (1972/1974), Nippon Chemical Industrial Co., Erf.: K. Sonobe u. Y. Demura; C. A. **81**, 37402 (1974).

CS.P. 201375 (1978/1982), Erf.: J. Macko, S. Truchlik u. D. Vrzgula; C.A. **98**, 53694 (1983).

CS.P. 248250 (1985/1988), S. Truchlik, J. Macko, I. Mojik, L. Bystricky, K. Dulak, M. Paldan u. A. Handlovsky; C.A. **110**, 75315 (1989).

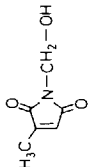
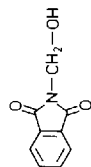
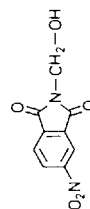
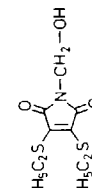
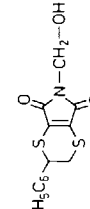
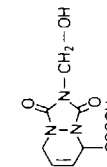
⁴ DE.P. 2521634 (1974/1975), The Kendall Co., Erf.: J. A. Vida; C.A. **84**, 59551 (1976).

⁵ J. A. Vida, W. R. Wilber u. J. F. Reinhard, J. Med. Chem. **14**, 190 (1971).

⁶ N. A. Orlova, A. G. Shipov u. Yu. I. Baukov, Zh. Obshch. Khim. **54**, 1437 (1984); engl.: 1281.

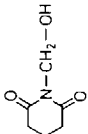
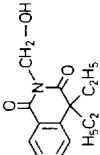
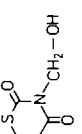
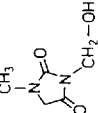
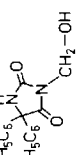
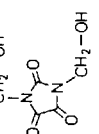
⁷ K. Böhme, K. Hartke u. A. Müller, Chem. Ber. **96**, 595 (1963).

Tab. 59: Diacyl-halogenmethyl-amine aus Diacyl-hydroxymethyl-aminen

Edukt	Agens	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
			Temp. [°C]	Zeit [h]				
	PCl ₅	Aceton	20°	1	<i>1-Chlormethyl-2,5-dioxa-3-methyl-2,5-dihydro-pyrrrol</i>	48	48–49	1
	HBr HBr SOCl ₂	HBr HBr/H ₂ SO ₄ CHCl ₃	– 60–70 Rückfl.	– 5 5	<i>N-Brommethyl-phthalimid</i> <i>N-Brommethyl-phthalimid</i> <i>N-Chlormethyl-phthalimid</i>	59 85–95 95 (roh)	145–147 142–147 123,5–126,5	2 3 4
	SOCl ₂	THF	Rückfl.	6	<i>N-Chlormethyl-4-nitro-phthalimid</i>	83	149,5–151	5
	PBr ₃	Benzol	Rückfl.	2	<i>3,4-Bis-[ethylthio]-1-brom-methyl-2,5-dioxa-2,5-dihydro-pyrrrol</i>	72	52–54	6
	SOCl ₂	Benzol	Rückfl.	2	<i>6-Chlormethyl-5,7-dioxa-2-phenyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-⟨1,4-dithiino[2,3-c]pyrrrol⟩</i>	77	104	7
	PCl ₅	(H ₂ C ₂) ₂ O	20°	22	<i>2-Chlormethyl-1,3-dioxa-5-methoxy-carbonyl-2,3,5,8-tetrahydro-1H-⟨1,2,4-triazolo[1,2-a]pyridazin⟩</i>	76	164–165	8

¹ R. A. Earl, F. W. Clough u. L. B. Townsend, J. Heterocycl. Chem. **15**, 1479 (1978).² S. R. Ramadas u. K. Narayanan, J. Indian Inst. Sci. **60**, 195 (1978); C.A. **90**, 137 791 (1979).³ S. K. Davidsen, G. W. Phillips u. S. F. Martin, Org. Synth. **65**, 119 (1987).⁴ R. F. Lauer u. G. Zenchoff, J. Heterocycl. Chem. **16**, 339 (1979).⁵ M. D. Shalati u. C. G. Overberger, J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed. **21**, 3425 (1983).⁶ F. Greguš, V. Konečný u. J. Kmeč, Chem. Zvesti **36**, 547 (1982); C.A. **98**, 54023 (1983).⁷ K. Issleib u. H. Altmann, J. Prakt. Chem. **318**, 26 (1976).⁸ EP 24 309 (1979/1981), F. Hoffmann-La Roche & Co., Erf.: C. H. Hassall u. C. J. Moody; C.A. **95**, 187285 (1981).

Tab. 59 (Forts.)

Edukt	Agens	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
			Temp. [°C]	Zeit [h]				
	SOCl ₂	Benzol	Rückfl.	1,5	<i>1-Chlormethyl-2,6-dioxo-piperidin</i>	53	(Sdp.: 97–100°/ 0,1 Torr/ 13 Pa)	1
	PCl ₅	(H ₂ C ₂) ₂ O	Rückfl.	0,25	<i>2-Chlormethyl-4,4-diethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-iso-quinolin</i>	90	86–88	2
	SOCl ₂	CHCl ₃	Rückfl.	2	<i>3-Chlormethyl-2,4-dioxo-hexahydro-1,3-thiazin</i>	75	–	3
	SOCl ₂	CHCl ₃	Rückfl.	2	<i>3-Chlormethyl-2,4-dioxo-1-methyl-imidazolidin</i>	56	–	1
	PCl ₅	CH ₂ Cl ₂	20°	24	<i>3-Chlormethyl-2,4-dioxo-5,5-diphenyl-imidazolidin</i>	61	155–156,5	4
	PBr ₃	Benzol	Rückfl.	3	<i>1,3-Bis[bromomethyl]-2,4,5-trioxo-imidazolidin</i>	45	159–162	5

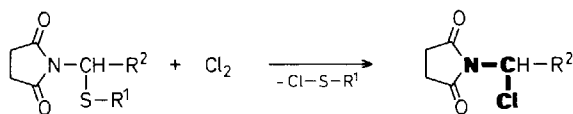
¹ DE.P. 2445 584 (1974/1975), Merck & Co., Erf.: W.S. Saari; C.A. 83, 10873 ³ US.P. 3 799 927 (1970/1974), Esso Research and Engineering Company, Erf.: N.F. Newman u. N.J. Matawan; C.A. 81, 25 689 (1974).

² H. Böhme u. G. Meyer, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 303, 514 (1970). ⁴ S. A. Varia, S. Schuller, K. B. Sloan u. V. J. Stella, J. Pharm. Sci. 73, 1068 (1984).

⁵ S. Tanimoto, R. Taniyasu u. M. Okano, Bull. Chem. Soc. Jpn. 48, 357 (1975).

2.5. aus [1-Alkyl(oder Aryl)thio-alkyl]-diacyl-aminen durch Chlorierung

Die chlorolytische C,S-Bindungsspaltung bei [1-Alkyl(oder Aryl)-thio-alkyl]-diacyl-aminen ist die Methode der Wahl zur Herstellung von (1-Chlor-alkyl)-diacyl-aminen, die sich von weniger Carbonyl-aktiven, nicht enolisierbaren Aldehyden, z. B. Benzaldehyd, ableiten. Die benötigten Edukte können leicht durch Alkylierung der Kalium-diacylamide mit α -Chlor-sulfanen oder aus Chlor-diacyl-aminen und Sulfanen erhalten werden. Als Chlorierungsmittel werden Chlor^{1,2} oder Sulfurylchlorid^{1,3} eingesetzt.



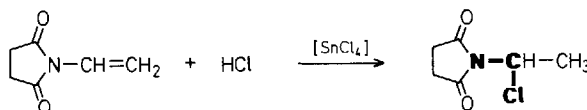
1-(1-Chlor-alkyl)-2,5-dioxo-pyrrolidine; allgemeine Arbeitsvorschrift: 10 mmol 1-(Alkylthio-alkyl)-2,5-dioxo-pyrrolidin werden in 10 ml Tetrachlormethan bei 0° mit 7,95 ml einer Lösung von 88 mg Chlor/ml Tetrachlormethan (≈ 10 mmol) versetzt. Nach 2 h Rühren werden Tetrachlormethan und das entstandene Sulfenylchlorid im Wasserstrahlvak. bei 20° abgezogen. Der Rückstand wird Kugelrohr-distilliert oder umkristallisiert; Ausbeuten: 95–99%.

Auf diese Weise werden u.a. erhalten:

R ¹	R ²	...-pyrrolidin	Schmp. [°C]	Sdp.	
				[°C]	[Torr(Pa)]
CH ₃	H	1-Chlormethyl-2,5-dioxo-...	–	66–68	0,1 (13)
		2,5-Dioxo-1-(α ,2,4-trichlor-benzyl)-...	75	120–122	0,1 (13)
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	1-(α -Chlor-benzyl)-2,5-dioxo-...	–	108–110	0,1 (13)
		1-[Chlor-(1-naphthyl)-methyl]-2,5-dioxo-...	113	–	–

3. aus (1-Alkenyl)-diacyl-aminen (N,N-Diacyl-enaminen)

Während die Chlorwasserstoff-Addition an 1-Ethenyl-2-oxo-pyrrolidin zu labilen, schwierig zu charakterisierenden chlorhaltigen Produkten führt⁴, kann 1-(1-Chlor-ethyl)-2,5-dioxo-pyrrolidin (Schmp.: 83,5–84,5°) als Produkt der Chlorwasserstoff-Addition an 2,5-Dioxo-1-ethenyl-pyrrolidin leicht erhalten werden^{5–7} (59%):



¹ M. Uchino u. M. Sekiya, Chem. Pharm. Bull. **28**, 126 (1980).

² E. Vilsmaier, J. Schütz u. W. Mößel, Chem. Ber. **111**, 400 (1978).

³ J. W. Worley, J. Org. Chem. **44**, 1178 (1979).

⁴ M. F. Shostakovskii, F. P. Sidel'kovskaya, M. G. Zelenskaya, T. N. Shkurina u. T. Ya. Ogibina, Izv. Akad. Nauk. SSSR **1961**, 482; engl.: 445.

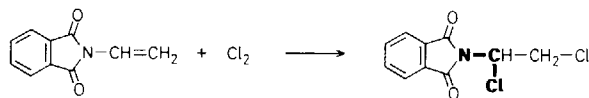
⁵ DE.P. 2445584 (1974/1975), Merck & Co., Erf.: W. S. Saari; C.A. **83**, 10873 (1975).

⁶ W. S. Saari, M. B. Freedman, R. D. Hartman, S. W. King, A. W. Raab, W. C. Randall, E. C. Engelhardt, R. Hirschmann, A. Rosegay, C. T. Ludden u. A. Scriabine, J. Med. Chem. **21**, 746 (1978).

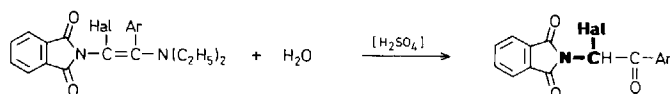
⁷ US.P. 4038411 (1975/1977), Merck & Co., Erf.: W. S. Saari; C.A. **89**, 44225 (1978).

Gasförmiger Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoff addiert praktisch quantitativ an kristallisiertes 1-Ethenyl-phthalimid¹ zu *N*-[1-Chlor(Brom-;Jod)-ethyl]-phthalimid.

Auch durch Halogenierung von (1-Alkenyl)-diacyl-aminen können Diacyl-(1-halogen-alkyl)-amine hergestellt werden², z. B. *N*-(1,2-Dichlor-ethyl)-phthalimid (74%; Schmp.: 169–172°) durch Chlorierung von *N*-Ethenyl-phthalimid in Benzol bei 20°³.



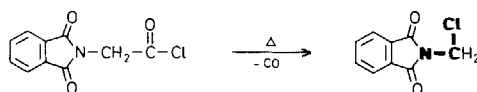
Die Hydrolyse von *N*-(2-Amino-2-aryl-1-halogen-ethenyl)-phthalimiden führt zu *N*-(2-Aryl-1-halogen-2-oxo-ethyl)-phthalimiden⁴.



4. unter Veränderung des C-Gerüsts

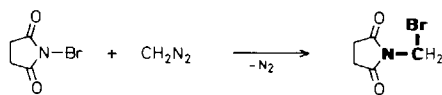
4.1. aus (1-Chlorcarbonyl-alkyl)-diacyl-aminen durch Decarbonylierung

Bei der Destillation von Phthalimido-acetylchlorid unter Normaldruck erfolgt Decarbonylierung zu *N*-Chlormethyl-phthalimid (Schmp.: 133–134°)⁵:

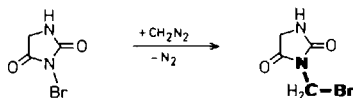


4.2. aus Diacyl-halogen-aminen und Diazomethanen

Diazomethan reagiert bei 20° mit 2,5-Dioxo-1-halogen-pyrrolidinen (N-Halogen-succinimid) oder 2,4-Dioxo-3-halogen-imidazolidinen unter Insertion einer Methylen-Gruppe in die N-Halogen-Bindung; z. B.:



1-Brommethyl-2,5-dioxo-pyrrolidin



3-Brom-2,4-dioxo-imidazolidin

¹ G. Kaupp u. D. Matthies, Chem. Ber. **119**, 2387 (1986).

G. Kaupp, D. Lübken u. O. Sauerland, Phosphorus, Sulfur, and Silicon, **53**, 109 (1990).

² M. A. Riahi, M. Lees, M. Chehna, G. Duguay u. H. Quiniou, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1983**, 393.
A. Boussouti, P. Hudhomme, P. Hitchcock u. G. Duguay, Tetrahedron: Asymmetry **2**, 157 (1991).

³ J. F. Gates Clarke, J. Minn u. N. P. Carlson, J. Chromatogr. **134**, 397 (1977).

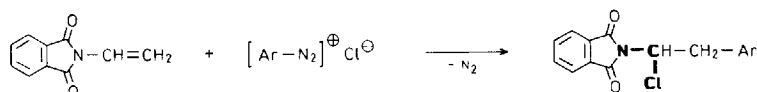
⁴ L. Paul, E. Schuster u. G. Hilgetag, Chem. Ber. **100**, 1087 (1967).

⁵ S. Gabriel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **41**, 242 (1908).

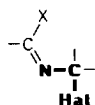
Die erhaltenen Diacyl-halogenmethyl-amine wurden nicht isoliert, sondern in Form der Reaktionsprodukte mit Nucleophilen, die in guten Ausbeuten erhalten werden, charakterisiert¹.

4.3. aus Diacyl-ethenyl-aminen durch Meerwein-Arylierung

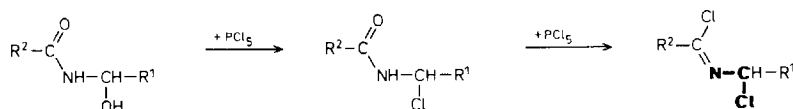
Bei der Umsetzung von N-Ethenyl-phthalimid mit Diazonium-chloriden in Gegenwart von Kupfer(I)-chlorid werden N-(2-Aryl-1-chlor-ethyl)-phthalimide erhalten²:



γ_4) (1-Halogen-alkyl)-(1-hetero-alkylen)-amine



Carbonsäure(1-chlor-alkylimid)-chloride werden erhalten, wenn N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbonsäure-amide mit überschüssigem Phosphor(V)-chlorid umgesetzt werden³⁻⁶. Dabei werden als Zwischenstufen die N-(1-Chlor-alkyl)-carbonsäure-amide durchlaufen, die auch isoliert zur Herstellung der Carbonsäure-(1-chlor-alkylimid)-chloride eingesetzt werden können:



Die destillative Aufarbeitung wird vereinfacht, wenn man überschüssiges Phosphor(V)-chlorid durch Einleiten von Schwefeldioxid zu Thionylchlorid und Phosphoroxidtrichlorid umsetzt.

Ameisensäure-chlorid-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylimid) ($R^1 = CCl_3$; $R^2 = H$)⁵: Zu einer auf $\sim 32-36^\circ$ erwärmten Suspension von 1000 g (4,8 mol) Phosphor(V)-chlorid in 2000 ml Tetrachlormethan werden unter Feuchtigkeitsausschluß 400 g (2,08 mol) N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichlor-ethyl)-formamid in kleinen Portionen innerhalb ~ 2 h gegeben. Die Innentemp. hält sich hierbei ohne weiteres Heizen zwischen ~ 32 und 36° . Anschließend erwärmt man innerhalb ~ 1 h bis auf 60° . Das überschüssige Phosphor(V)-chlorid wird danach durch 0,5–1stündiges Einleiten von Schwefeldioxid zwischen 30 und 50° zerstört. Nach dem Abziehen des Verdünnungsmittels sowie von Phosphoroxidtrichlorid und Thionylchlorid i. Vak. wird der Rückstand destilliert; Ausbeute: 440 g (92%) (gaschromatographisch rein); Sdp.: $89-90^\circ/12$ Torr (1,6 kPa).

¹ O. O. Orazi, R. A. Corral u. H. Schuttenberg, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **1974**, 2087.

² H. Hu, Y. Pan u. J. Xu, Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao **8**, 819 (1987); C.A. **109**, 92706 (1988).

³ B. S. Drach u. G. N. Mis'kevich, Zh. Org. Khim. **11**, 316 (1975); engl.: 310.

⁴ H. Böhme, K. H. Ahrens, H.-J. Drechsler u. G. Rumbaur, Z. Naturforsch. Teil B **33**, 636 (1978).

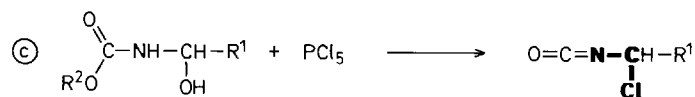
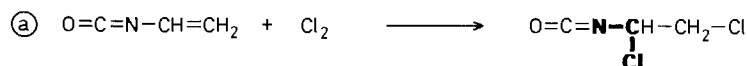
⁵ DE.P. 2458827 (1974/1976), Bayer AG, Erf.: G. Beck u. H. Heitzer; C.A. **85**, 62686 (1976).

⁶ B. S. Drach u. V. A. Kovalev, Zh. Org. Khim. **12**, 2319 (1976); engl.: 2252.

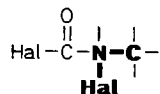
δ) mit einem zusätzlichen C-Atom der Kohlensäure-Stufe am N-Atom

Von der großen Anzahl denkbarer N-(1-Halogen-alkyl)-kohlen-säure-Derivate sind nur die N-(1-Halogen-alkyl)-carbamidsäure-halogenide, -carbamidsäure-ester, -harnstoffe und -isocyanate eingehender untersucht worden. Ihre Herstellungsmethoden ähneln sich häufig untereinander oder denen der N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amide, so daß anzunehmen ist, daß Anregungen für die Herstellung bestimmter N-(1-Halogen-alkyl)-kohlen-säure-Derivate auch bei den Methoden zur Synthese von verwandten Verbindungen zu erhalten sind.

Die Herstellungsmöglichkeiten von (1-Halogen-alkyl)-isocyanaten, die sowohl Wege zum Aufbau der N-(1-Halogen-alkyl)-Funktion bei bereits vorhandener Isocyanat-Gruppe ③, wie auch die typischen Synthesen der Isocyanat-Funktion bei bereits vorhandener N-(1-Halogen-alkyl)-Gruppe ④ sowie den gleichzeitigen Aufbau beider funktioneller Gruppen ⑤ umfassen, sind bereits im Bd. E4, S. 784–797 (1983) ausführlich beschrieben, so daß sie hier nicht wieder aufgeführt werden, zumal in der Zwischenzeit nur wenige neue Methoden¹ zur Herstellung von N-(1-Halogen-alkyl)-isocyanaten veröffentlicht wurden. Das gleiche gilt für die wenig beschriebenen N-(1-Halogen-alkyl)-carbodiimide (E4, S. 889, 890) und -isothiocyanate (E4, S. 861, 862). Auf S. 340 werden Alkyliden-hetero-carbonyl-, Alkyliden-(dihetero-carbonyl)- sowie Alkyliden-carbonylen-ammonium-Salze, die sich von N-(1-Halogen-alkyl)-isocyanaten bzw. -isothiocyanaten ableiten, besprochen.



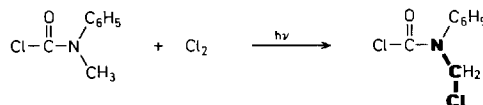
δ₁) (1-Halogen-alkyl)-halogencarbonyl-amine [N-(1-Halogen-alkyl)-carbamidsäure-halogenide]



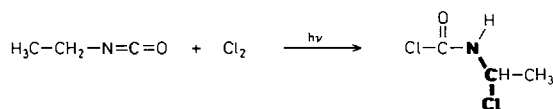
1. aus N-Alkyl-carbamidsäure-chloriden, -isocyanaten bzw. N-Alkyl-formamiden durch Halogenierung

N-(Chlor-alkyl)-carbamidsäure-chloride lassen sich durch Chlorierung mit elementarem Chlor unter Belichtung herstellen. Man kann entweder von N-Alkyl-carbamidsäure-chloriden ausgehen, wobei darauf geachtet werden muß, daß keine Überchlorierung erfolgt, oder man verwendet Edukte, deren funktionelle Gruppe bei der Chlorierung in die Chlorcarbonyl-amino-Gruppierung übergeführt wird. Die folgenden Beispiel mögen dies erläutern.

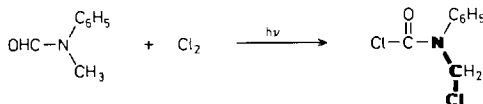
¹ K.-H. König, Tetrahedron **46**, 7729 (1990).

N-Chlormethyl-N-phenyl-carbaminsäure-chlorid¹:

In eine Lösung von 17,0 g (0,1 mol) N-Methyl-N-phenyl-carbaminsäure-chlorid in 200 ml Tetrachlormethan werden 7,0 g (99 mmol) Chlor eingeleitet und die entstandene Lösung mit einer 110 Watt Mitteldruck-UV-Lampe bestrahlt. Ein Trockeneiskühler verhindert Verluste an Chlor und Lösungsmittel während der exothermen Reaktion. Der Umsatz wird ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgt. Gegen Ende der Reaktion ist es häufig notwendig, weitere kleine Mengen Chlor zuzusetzen, die Reaktion wird jedoch kurz vor dem vollständigem Umsatz abgebrochen, um Überchlorierungen zu vermeiden. Beim Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bleibt ein sirupöses Rohprodukt zurück, das beim Stehen kristallisiert. Ausbeute: 16,2 g (80%); Schmp.: 45–46° (Hexan).



N-(1-Chlor-ethyl)-carbaminsäure-chlorid²;
83%; Schmp.: 20°



N-Chlormethyl-N-phenyl-carbaminsäure-chlorid³; 80%

Zur Hochtemperaturchlorierung von sek. Carbaminsäure-chloriden s. Lit.⁴.

2. aus N-(1-Alkenyl)-carbaminsäure-chloriden bzw. -isocyanaten durch Addition von Halogenwasserstoff

(1-Alkenyl)-isocyanate addieren Halogenwasserstoff zu N-(1-Halogen-alkyl)-carbaminsäure-chloriden^{5, 6}. Aufgrund der Polymerisationsneigung der Edukte muß bei tiefen Temperaturen gearbeitet werden. Die Produkte sind thermolabil und spalten bei der Lagerung bei 20° allmählich Halogenwasserstoff ab.

N-(1-Chlor-alkyl)-carbaminsäure-chloride werden auch bei der Chlorwasserstoff-Addition an N-(1-Alkenyl)-N-tert.-alkyl-carbaminsäure-chloride unter Abspaltung von tert.-Alkylchlorid gebildet^{5, 7}:

¹ H. Ulrich, R. Richter, P.J. Whitman, A. A. R. Sayigh u. W.J. Rabourn, J. Org. Chem. **39**, 2897 (1974).

² DE.P. 3013270 (1980/1981), BASF AG, Erf.: K.-H. König u. K.-H. Feuerherd; C.A. **96**, 6215 (1982).

³ J.P.P. 5852262 (1981/1983), Nihon Nohyaku Co., C.A. **99**, 122047 (1983).

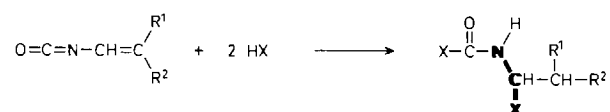
⁴ H. Holtschmidt, Angew. Chem. **74**, 848 (1962); engl.: 632.

⁵ K.-H. König, C. Reitel u. K.-H. Feuerherd, Angew. Chem. **92**, 197 (1980); engl.: 201.

⁶ DE.P. 2732284 (1977/1979), BASF AG, Erf.: K.-H. König u. C. Reitel; C.A. **90**, 168084 (1979).

DE.P. 2830969 (1978/1980), BASF AG, Erf.: K.-H. König, H.-G. Oeser u. K.-H. Feuerherd; C.A. **93**, 25928 (1980).

⁷ DE.P. 2741980 (1977/1979), BASF AG, Erf.: K.-H. König, C. Reitel u. D. Mangold; C.A. **91**, 157314 (1979).

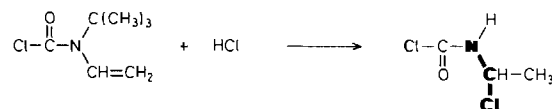


N-(1-Chlor-ethyl)-carbamidsäure-chlorid ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$; $\text{X}=\text{Cl}$)¹: In eine Mischung aus 69 g (1 mol) Ethenylisocyanat und 400 ml Tetrachlormethan werden bei -20° 73 g (2 mol) Chlorwasserstoff eingeleitet. Man rührt 15 min und saugt das kristalline Produkt unter Stickstoff ab; Ausbeute: 137 g (96%); Schmp.: 21° (Zers.).

Auf ähnliche Weise werden u.a. erhalten²:

R^1	R^2	X	Produkt	[%]	
C_2H_5	H	Br	<i>N</i> -(1-Brom-propyl)-carbamidsäure-bromid	86	–
		J	<i>N</i> -(1-Jod-propyl)-carbamidsäure-jodid	77	Zers. p.: 10°
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	Cl	<i>N</i> -(1-Chlor-3-methyl-butyl)-carbamidsäure-chlorid	82	Schmp.: 35°
$-(\text{CH}_2)_6-$		Cl	<i>N</i> -(Chlor-cyclohexyl-methyl)-...	96	

N-(1-Chlor-ethyl)-carbamidsäure-chlorid¹:



Bei 0° werden 75 g (2,05 mol) Chlorwasserstoff in 161,5 g (1 mol) N-tert.-Butyl-N-ethenyl-carbamidsäure-chlorid innerhalb 1 h eingeleitet. Man rührt 15 min, treibt überschüssigen Chlorwasserstoff mit Stickstoff aus, zieht tert.-Butylchlorid i. Vak. ab und kristallisiert den Rückstand aus Tetrachlormethan um; Ausbeute: 135 g (95%); Schmp.: $20-21^\circ$ (Zers.).

3. aus Iminen mit Phosgen

Die Addition von Phosgen an Imine ist die am häufigsten eingesetzte Methode zur Herstellung von N-(1-Chlor-alkyl)-carbamidsäure-chloriden. Sie wird im allgemeinen bei Temperaturen von $0-20^\circ$ in Arenen oder cyclischen Ethern als Lösungsmittel durchgeführt, liefert gute Ausbeuten und ist bezüglich der Substituenten R^1-R^3 breit variierbar.



Trägt einer der Substituenten R^2 oder R^3 an der Verknüpfungsstelle ein H-Atom, so sind die Verbindungen thermolabil und spalten beim Erhitzen auf $100-150^\circ$ Chlorwasserstoff ab

¹ K.-H. König, C. Reitel u. K.-H. Feuerherd, Angew. Chem. **92**, 197 (1980); engl.: 201.

² DE.P. 2732284 (1977/1979), BASF AG, Erf.: K.-H. König u. C. Reitel; C. A. **90**, 168084 (1979).

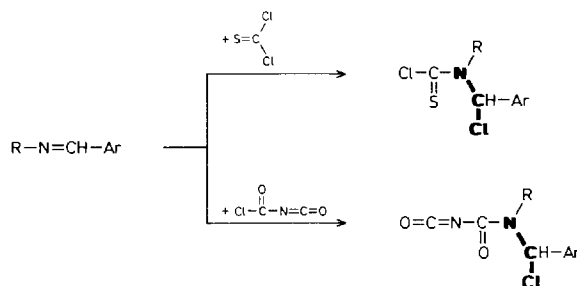
DE.P. 2830969 (1978/1980), BASF AG, Erf.: K.-H. König, H.-G. Oeser u. K.-H. Feuerherd; C. A. **93**, 25928 (1980).

und man erhält die N-(1-Alkenyl)-carbamidsäure-chloride^{1,2}. Die Chlorwasserstoff-Abspaltung wird durch Basen erleichtert und erfolgt z. B. mit Triethylamin bereits im siedenden Benzol². Da Imine selbst basisch sind, werden zur Chlorwasserstoff-Eliminierung geeignete N-(1-Chlor-alkyl)-carbamidsäure-chloride nur dann in guten Ausbeuten erhalten, wenn die Imine unter starkem Rühren in eine vorgelegte Phosgen-Lösung getropft werden.

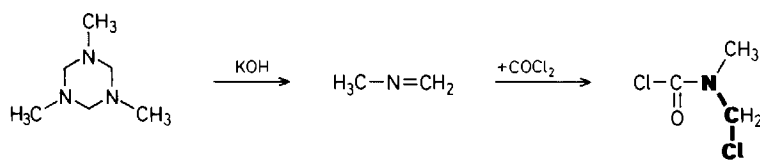
N-tert.-Butyl-N-chlormethyl-carbamidsäure-chlorid [$R^1 = C(CH_3)_3$; $R^2 = R^3 = H$]²: Zu einer Lösung von 396 g (4 mol) Phosgen in 700 ml Benzol (Vorsicht: carcinogen!) läßt man bei 10–20° unter Rühren innerhalb 90 min eine Lösung von 298 g (3,5 mol) tert.-Butyl-methylen-amin in 500 ml Benzol tropfen. Nach 1 h leitet man zur Entfernung von überschüssigem Phosgen Stickstoff durch, filtriert die ausgeschiedenen Salze (25 g) ab und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Durch Destillation des Rückstands i. Vak. erhält man ein farbloses Öl, das beim Aufbewahren im Kühlschrank kristallin erstarrt; Ausbeute: 576 g (90%); Sdp.: 117°/25 Torr (3,33 kPa); Schmp.: 17°.

Auf ähnliche Weise werden die N-(1-Halogen-alkyl)-carbamidsäure-chloride der Tab. 60 (S. 330) erhalten.

In analogen Reaktionen werden aus Iminen aromatischer Aldehyde mit Thiophosgen N-(1-Chlor-alkyl)-thiocarbamidsäure-chloride^{3,4} sowie mit Chlorcarbonyl-isocyanat 3-Carbonylen-1-(1-chlor-alkyl)-harnstoffe^{5,6} erhalten:



Die Umsetzung von Phosgen mit Iminen des Formaldehyds zu N-Alkyl-N-chlormethyl-carbamidsäure-chloriden kann auch in der Gasphase durchgeführt werden⁷. So wird z. B. N-Chlormethyl-N-methyl-carbamidsäure-chlorid (Sdp.: 95–98°/30 Torr/4 kPa) aus Methyl-methylen-amin (durch Depolymerisation von 1,3,5-Trimethyl-hexahydro-1,3,5-triazin gewonnen) und überschüssigem Phosgen in einem Reaktionsrohr bei ~170° und 0,1 Sek. Verweilzeit erhalten (Ausbeute: 60%):



¹ J. P. Chupp, J. Heterocycl. Chem. **8**, 677 (1971).

² H. Kiefer, Synthesis **1972**, 39.

³ A. Martvon u. M. Uher, Zb. Pr. Chemickotechnol. Fak. SVSt 1975–1976 (Pub. **1978**), 43–6; C.A. **90**, 103 582 (1979).

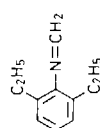
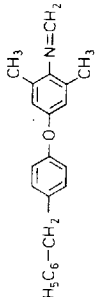
⁴ A. Martvoň, M. Uher u. Š. Stankovský, Coll. Czech. Chem. Commun. **42**, 745 (1977).

⁵ H. Hagemann u. L. Ley, Angew. Chem. **84**, 1062 (1972); engl.: 1011.

⁶ V. I. Gorbatenko, V. N. Fetyukhin u. L. I. Samarai, Zh. Org. Khim. **13**, 723 (1977); engl.: 661.

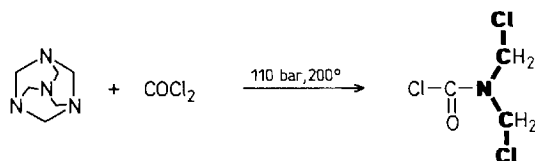
⁷ DE.P. 2527828 (1975/1977), BASF AG, Erf.: S. Kersten; C.A. **86**, 120811 (1977).

Tab. 60: N-(1-Chlor-alkyl)-carbamidsäure-chloride aus Iminen und Phosgen

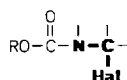
Azomethin	Lösungs- mittel	Reaktions- führung: Phosgen- Lösung	Reaktions- bedingungen		...-carbamidsäure-chlorid	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
			Temp. [°C]	Zeit [h]				
$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_3$	Benzol	vorlegen	0-10	5	N-(1-Chlor-ethyl)-N-methyl-...	80	—	1
$(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}_3$	Benzol	vorlegen	5-10 Rückfl.	1,5	N-(1-Chlor-2-methyl-propyl)- N-methyl-...	79	(Sdp.: 67-75°/ 1,8 Torr/ 240 Pa)	2
$\text{H}_3\text{C}_6-\text{CH}=\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5$	Benzol	zutropfen	0	2	N-(α -Chlor-benzyl)-N- phenyl-...	95	102,5-103,5	3
$\text{H}_3\text{C}_6-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Benzol	zutropfen	0	2	N-(α -Chlor-benzyl)-N-iso- propyl-...	89	49-51	4
	Benzol	vorlegen	25-30 Rückfl.	48 2	N-Chlormethyl-N-(2,6-di- ethyl-phenyl)-...	74	(Sdp.: 125°/ 0,65 Torr/ 87 Pa)	5
	Benzol/ Toluol	zutropfen	20	1	N-[4-(4-Benzyl-phenoxy)-2,6- dimethyl-phenyl]-N-chlor- methyl-...	—	—	6

¹ H. Kiefer, Synthesis 1972, 39.² J. P. Chupp, J. Heterocycl. Chem. 8, 677 (1971).³ K. Koyano u. C. R. McArthur, Can. J. Chem. 51, 333 (1973).⁴ K. Koyano, H. Suzuki u. C. R. McArthur, Bull. Chem. Soc. Jpn. 50, 1872 (1977).⁵ J. J. D'Amico, F. G. Bollinger, C. C. Tung u. W. E. Dahl, J. Heterocycl. Chem. 24, 945 (1987).⁶ DE.P. 3232346 (1981/1983), Ciba-Geigy AG, Erf.: S. Farooq u. H.-P. Streibert; C.A. 98, 198288 (1983).

Es ist ferner möglich, Hexahydro-1,3,5-triazine in kondensierter Phase direkt mit Phosgen zu N-Alkyl-N-chlormethyl-carbaminsäure-chloriden zu spalten^{1,2}. Eine analoge Phosgenierung des Hexamethylentetramins zu *N,N*-Bis-[chlormethyl]-carbaminsäure-chlorid (Sdp.: 95–97°/15 Torr/2 kPa) benötigt wesentlich drastischere Bedingungen^{3,4} (Ausbeute: 246 g aus 140 g Hexamethylentetramin).

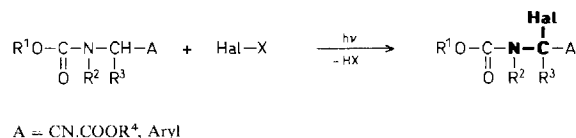


δ_2) Alkoxy-carbonyl-(1-halogen-alkyl)-amine



1. aus N-Alkyl-carbaminsäure-estern durch Halogenierung

N-Alkyl-carbaminsäure-ester können in hohen Ausbeuten mit N-Brom-succinimid bromiert^{5–7} und mit Chlor oder Sulfurylchlorid chloriert⁸ werden, wenn die N-Alkyl-Gruppe durch einen zusätzlichen Substituenten A (z. B. Cyan⁶, Alkoxy-carbonyl^{5,7,9}, Aryl⁸) aktiviert ist:



Die Halogenierung wird im allgemeinen in Tetrachlormethan unter Belichtung in der Siedehitze durchgeführt. Bei der Halogenierung von tert.-Butylestern ist hingegen 20° angezeigt. Das Halogenierungs-Agens wird entweder äquimolar oder in einem geringen Überschuß eingesetzt.

α -Brom-N-(tert.-butyloxycarbonyl)-glycin-tert.-butylester⁷ [$R^1 = C(CH_3)_3$; $R^2 = R^3 = H$; $A = CO_2C(CH_3)_3$]: Zu einer Lösung von 2,31 g (10 mmol) N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-glycin-tert.-butylester in 40 ml trockenem Tetrachlormethan werden 1,78 g (10 mmol) N-Brom-succinimid gegeben. Die Mischung wird 1 h bei 20° mit

¹ H. Holtschmidt, Angew. Chem. **74**, 848 (1962); engl.: 632. Die dort zitierte Deutsche Patentanmeldung F. 34670, IV d/120 (16.8. 1961), Erf.: H. Kritzler, K. Wagner u. H. Holtschmidt, kam nicht zur Veröffentlichung.

² V.I. Gorbatenko u. L.F. Lur'e, Zh. Org. Khim. **22**, 677 (1986); engl.: 605.

³ H. Holtschmidt, Angew. Chem. **74**, 848 (1962); engl.: 632.

⁴ DAS 1 132 118 (1961/1962), Bayer AG, Erf.: H. Holtschmidt u. K. Wagner; C.A. **58**, 3323 (1963).

⁵ R. Kober u. W. Steglich, Justus Liebigs Ann. Chem. **1983**, 599.

⁶ A.G. Schultz u. C.-K. Sha, Tetrahedron **36**, 1757 (1980).

⁷ P. Münster u. W. Steglich, Synthesis **1987**, 223.

⁸ Ya.G. Bal'on u. A.V. Smirnov, Zh. Org. Khim. **16**, 738 (1980); engl.: 648.

⁹ P. Hartmann u. J.-P. Obrecht, Synth. Commun. **18**, 553 (1988).

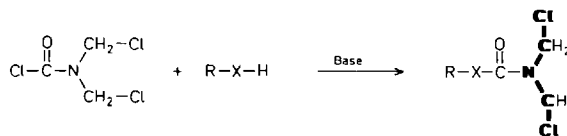
einer 500 W-Lampe bestrahlt, dann wird das Succinimid abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingengt. Der ölige Rückstand kristallisiert beim Trocknen unter vermindertem Druck. Die Verbindung fällt in annähernd analysenreiner Form an und kann ohne weitere Reinigung in Folgereaktionen eingesetzt werden; Ausbeute: 3,00 g (97%); Schmp.: 55°.

Das Produkt kann unter Argon im Kühlschrank gelagert werden.

2. aus anderen N-(1-Halogen-alkyl)-kohlen-säure-Derivaten

Die Umsetzung von N-(1-Halogen-alkyl)-carbamidsäure-Derivaten mit Alkoholen zu N-(1-Halogen-alkyl)-carbamidsäure-estern gelingt nur, wenn die Kohlen-säure-Funktion reaktiver ist als die N-(1-Halogen-alkyl)-Gruppierung. Da die zum N-Atom α -ständigen Halogen-Atome selbst eine hohe Reaktivität gegenüber Nucleophilen aufweisen, erfüllen i. a. nur die Isocyanat-Funktion und die Carbamidsäure-halogenid-Gruppierung diese Voraussetzung.

Selektive Umsetzungen von N-(1-Halogen-alkyl)-carbamidsäure-halogeniden oder -isocyanaten mit Nucleophilen werden erzielt, wenn Alkohole¹⁻⁴, Phenole^{2,3}, Thiole², Thiophenole^{2,3} oder Oxime⁵ in äquimolaren Mengen bzw. in geringem Unterschuß zu vorgelegten Isocyanaten oder Carbamidsäure-chloriden getropft werden. Daneben sind Verfahrensvarianten beschrieben, bei denen die Reaktanden gemeinsam erhitzt werden⁵ oder das Isocyanat zum Nucleophil getropft wird¹, bzw. ein Nucleophil mit einem N-(1-Halogen-alkyl)-carbamidsäure-chlorid vorgelegt und äquimolaren Mengen einer Hilfsbase zugetropft werden³. Die Reaktion von N-(1-Halogen-methyl)-carbamidsäure-halogeniden mit Alkoholen und Thiolen kann aber auch so gelenkt werden, daß die Substitution bevorzugt an der Halogenmethyl-Gruppe eintritt^{6,7}. Die Reaktion der N-(1-Chlor-alkyl)-isocyanate mit Nucleophilen kann durch tert. Amine oder Pyridin katalysiert werden.



N,N-Bis-[chlormethyl]-carbamidsäure-(4-nitro-phenylester) (X = O; R = 4-NO₂-C₆H₄)³: 8,83 Gewichtsteile N,N-Bis-[chlormethyl]-carbamidsäure-chlorid in 150 Gewichtsteilen Diethylether werden auf -20° abgekühlt. Man gibt 6,95 Gewichtsteile 4-Nitro-phenol und dann bei 0° 5,05 Gewichtsteile Triethylamin zu (entsprechend einem Mol-Verhältnis von 1 : 1 : 1). Man rührt 1 h bei 0° und 14 h bei 20°. Man filtriert den Feststoff ab und engt das Filtrat ein; Ausbeute: 13 Gewichtsteile (93%); n_D²⁰ = 1,5697.

¹ DE.P. 2536337 (1975/1976), Glaxo Laboratories Ltd., Erf.: M. C. Cook, G. I. Gregory u. J. Bradshaw; C.A. **84**, 180250 (1976).

² H. Zimmer, U. Rosenthal, H.-P. Kruse, S. Rosenthal u. M. Schnell, J. Prakt. Chem. **320**, 625 (1978).

³ DE.P. 2826012 (1978/1980), BASF AG, Erf.: H.-P. Löffler, S. Thym, K.-H. Koenig u. B. Zeeh; C.A. **92**, 163732 (1980).



⁴ V. A. Shokol, B. N. Kozhushko u. A. V. Gumenyuk, Zh. Obshch. Khim. **47**, 1110 (1977); engl.: 1018.

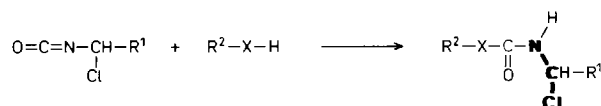
⁵ H. Zimmer, E. Knippel, H.-J. Tech, R. Osten, G. Erfurt u. M. Schnell, J. Prakt. Chem. **319**, 317 (1977).

⁶ BE.P. 660727 (1964/1965), BASF-AG, Erf.: K. H. König u. H. Pommer; C.A. **64**, 1972 h (1966).

⁷ FR.P. 2013312 (1968/1970), Hoechst-AG; C.A. **73**, 120130 (1970).

Auf ähnliche Weise werden u. a. erhalten¹:

R	X	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃ -CH=CH ₂	S	<i>N,N</i> -Bis-[chlormethyl]-thiocarbamid- säure- <i>S</i> -allylester	85	(Sdp.: 166–170°/ 35,3 Torr/ 4,7 kPa)
C ₆ H ₅	S	...-thiocarbamidsäure- <i>S</i> -phenylester	80	68–71
	O	...-carbamidsäure-(4-chlor-phenylester)	65	95–97
	O	...-carbamidsäure-(1-naphthylester)	30	84–88



N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-carbamidsäure-ethylester (R¹ = CCl₃; R² = C₂H₅; X = O)²: Zu einer Lösung von 2,09 g (10 mmol) 1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl-isocyanat in 20 ml Benzol (Vorsicht: carcinogen!) tropft man bei 20° eine Lösung von 0,46 g (10 mmol) abs. Ethanol in 10 ml Benzol, destilliert anschließend das Benzol ab und kristallisiert den Rückstand aus Tetrachlormethan um; Ausbeute: 1,79 g (70%); Schmp.: 61–62°.

Analog erhält man u. a. in der Siedehitze unter Triethylamin-Katalyse:

R ¹	R ² -XH	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
CCl ₃	H ₅ C ₆ -OH	<i>N</i> -(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-carbamidsäure- phenylester	76	129–131
	H ₇ C ₃ -SH	...-thiocarbamidsäure- <i>S</i> -propylester	66	42–44
	H ₅ C ₆ -SH	...-thiocarbamidsäure- <i>S</i> -phenylester	64	141–145

3. aus N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbamidsäure-estern

N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbamidsäure-ester können mit Thionylchlorid (evtl. in Gegenwart katalytischer Mengen Pyridin^{3,4}), Phosphor(V)-chlorid oder Halogenwasserstoff^{5,6} in N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-ester übergeführt werden. Die Reaktionsbedingungen sind häufig denen zur Überführung von N-(1-Hydroxy-alkyl)- in N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amiden analog (vgl. S. 291), so daß einzelne Arbeitsvorschriften zur Umsetzung mit Thionylchlorid oder Phosphor(V)-chlorid auch von dort übernommen werden

¹ DE.P. 2826012 (1978/1980), BASF AG, Erf.: H.-P. Löffler, S. Thym, K.-H. Koenig u. B. Zeeh; C.A. **92**, 163732 (1980).

² H. Zinner, U. Rosenthal, H.-P. Kruse, S. Rosenthal u. M. Schnell, J. Prakt. Chem. **320**, 625 (1978).

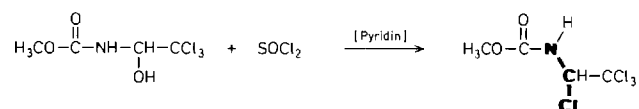
³ D.E. Gaitanopoulos u. J. Weinstock, J. Heterocycl. Chem. **22**, 957 (1985).

⁴ H. Ulrich, B. Tucker u. A. A. Sayigh, J. Org. Chem. **33**, 2887 (1968).

⁵ W. Wierenga u. J. A. Woltersom, J. Org. Chem. **43**, 529 (1978).

⁶ DE.P. 2633381 (1976/1978), Bayer AG, Erf.: G. Jäger, I. Hammann, B. Homeyer u. W. Behrenz; C.A. **88**, 136448 (1978).

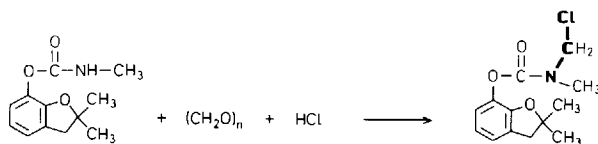
können. Es existieren mehrere allgemeine Arbeitsvorschriften¹⁻³, die sowohl N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amide als auch -carbamidsäure-ester umfassen. Dabei benötigen die N-(Hydroxy-alkyl)-carbamidsäure-ester zuweilen längere Reaktionszeiten als analoge N-(Hydroxy-alkyl)-Verbindungen aliphatischer Carbonsäure-amide³. Häufig können die erhaltenen N-(1-Chlor-alkyl)-carbamidsäure-ester nur unvollständig charakterisiert werden und werden wegen ihrer geringen Stabilität als Rohprodukte weiter umgesetzt^{1,4}.



N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-carbamidsäure-methylester⁵: Zu einer Suspension von 222,5 g (1 mol) N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichlor-ethyl)-carbamidsäure-methylester in 1200 ml Dichlormethan wird eine Mischung aus 119 g (1 mol) Thionylchlorid und 2,2 g (22 mmol) Pyridin gegeben. Nach 1 h Erhitzen zum Rückfluß wird eine klare Lösung erhalten, die anschließend eingengt wird; Ausbeute: 240 g (99,5%); Schmp.: 91–92° (Tetrachlormethan).

Ähnlich werden die Verbindungen der Tab. 61 (S. 335) erhalten.

Zu beachten ist außerdem, daß überschüssiges Phosphor(V)-chlorid auch Carbamidsäure-ester-Funktionen mit N–H-Bindung angreifen kann, und infolgedessen N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbamidsäure-ester in N-(1-Chlor-alkyl)-isocyanate übergeführt werden (vgl. S. 326), eine Reaktion, die in überschüssigem Thionylchlorid nicht beschrieben wurde. N-Chlormethyl-carbamidsäure-ester können auch direkt aus Carbamid-säure-estern primärer Amine, Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff oder Thionylchlorid erhalten werden⁶ (**Vorsicht!** Zur Möglichkeit der Bildung von **carcinogenem** Bis-[chlormethyl]-ether aus Formaldehyd und Salzsäure oder Säurechloriden s.S. 78); z. B.:



7-(N-Chlormethyl-N-methyl-aminocarbonyloxy)-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran⁷: Zu einer Lösung von 330 g (1,5 mol) 2,2-Dimethyl-7-(methylaminocarbonyloxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran in 1200 ml Toluol werden 49,5 g (1,65 mol) Paraformaldehyd und 200 g wasserfreies Natriumsulfat gegeben. Unter Rühren wird für ~ 2 h in mäßigem Strom Chlorwasserstoff eingeleitet.

Dabei steigt die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 45–50° an. Sobald die Temperatur abzusinken beginnt, werden weitere 160 g Natriumsulfat zugesetzt. Man leitet 1 h Chlorwasserstoff ein, filtriert vom Natriumsulfat ab und engt das Filtrat i. Vak. cin. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Toluol und Petrolether gewaschen und getrocknet; Ausbeute: 302 g (75%); Schmp.: 114–116° (farblose Kristalle).

¹ B.S. Drach u. G.N. Mis'kevich, Zh. Org. Khim. **11**, 316 (1975); engl.: 310.

² F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, A. Maierhofer u. W. Oettmeier, Chem. Ber. **99**, 1944 (1966).

³ B.S. Drach, I. Yu. Dolgushina u. A.V. Kirsanov, Zh. Org. Khim. **9**, 414 (1973); engl.: 418.

⁴ D. Matthies, Pharmazie **25**, 522 (1970).

⁵ H. Ulrich, B. Tucker u. A.A. Sayigh, J. Org. Chem. **33**, 2887 (1968).

⁶ FR.P. 2013312 (1968/1970), Hoechst-AG; C.A. **73**, 120130 (1970).

⁷ DE.P. 2633381 (1976/1978), Bayer AG, Erf.: G. Jäger, I. Hammann, B. Homeyer u. W. Behrenz; C.A. **88**, 136448 (1978).

Tab. 61: N-(1-Chlor-alkyl)-carbamidsäure-ester aus N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbamidsäure-estern

Edukt	Agens	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
			Temp. [°C]	Zeit [h]				
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{CO}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{R} \\ \\ \text{OH} \\ \text{R} = \text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{R} = \text{COOCH}_3 \end{array}$	SOCl ₂ SOCl ₂	THF CH ₂ Cl ₂	20–25 Rückfl.	10–12 1	...-carbamidsäure-methylester N-(1-Chlor-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-... N-(1-Chlor-methoxycarbonyl-methyl)-...	95 79	110–113 43–44	¹ ²
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{CO}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{R} \\ \\ \text{OH} \\ \text{R} = \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{R} = \text{COOCH}_3 \end{array}$	SOCl ₂ /Pyridin PCl ₅	CH ₂ Cl ₂ CCl ₄	Rückfl. Rückfl.	1 1	...-carbamidsäure-ethylester N-(1-Chlor-2,2,2-tribrom-ethyl)-... N-(Butyloxycarbonyl-chlor-methyl)-...	96 85	77–78 —	³ ⁴
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{R} \\ \\ \text{OH} \\ \text{R} = \text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{R} = \text{CF}_3 \\ \text{R} = \text{COOCH}_3 \end{array}$	SOCl ₂ PCl ₅ SOCl ₂ (Pyridin)	THF CH ₂ Cl ₂	— (exotherm) Rückfl.	24 kurz 1	...-carbamidsäure-benzylester N-(1-Chlor-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-... N-(1-Chlor-2,2,2-trifluor-ethyl)-... N-(1-Chlor-methoxycarbonyl-methyl)-...	~100 81 —	91–92 84 —	⁵ ⁵ ⁶
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{CO}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{OH} \end{array}$	SOCl ₂ [DMF]	THF	0–20	24	Chlor-(methoxycarbonylamino)- malonsäure-diethylester	83	—	⁷

¹ B. S. Drach, I. Yu. Dolgushina u. A. V. Kirsanov, Zh. Org. Khim. **9**, 414 (1973); engl.: 418.

² Z. Bernstein u. D. Ben-Ishai, Tetrahedron **33**, 881 (1977).

³ H. Ulrich, B. Tucker u. A. A. Savigh, J. Org. Chem. **33**, 2887 (1968).

⁴ D. Matthies, Pharmazie **25**, 522 (1970).

⁵ B. S. Drach, I. Yu. Dolgushina u. A. D. Sinitsa, Khim. Geterotsikl. Soedin **1974**, 928; engl.: 810.

⁶ D. E. Gaitanopoulos u. J. Weinstock, J. Heterocycl. Chem. **22**, 957 (1985).

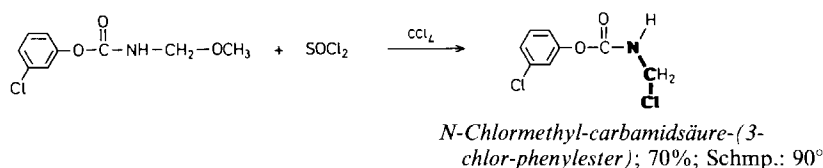
⁷ D. Matthies, S. Siewers u. A. Vogt, Chem. Ztg. **114**, 283 (1990).

Unerwartete Schwierigkeiten bereitete die Überführung von N-Hydroxymethyl- in *N*-Chlormethyl-*N*-methyl-carbamidsäure-ethylester, während die Umsetzung zum *N*-Brommethyl-*N*-methyl-carbamidsäure-ethylester glatt mit wäßr. Bromwasserstoffsäure im Zwei-Phasen-system mit Hexan gelingt (Ausbeute: 75–80%)¹.

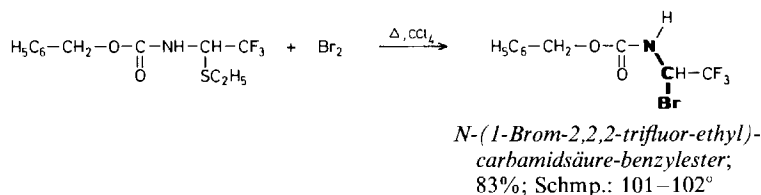
4. aus anderen Carbamidsäure-estern

Es existieren eine Reihe weiterer Methoden zur Herstellung von N-(1-Halogen-alkyl)-carbamidsäure-estern, die, auch wenn sie selten beschrieben, wahrscheinlich eine große Anwendungsbreite besitzen, da analoge Verfahren auch zur Herstellung von N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amiden beschrieben sind (s. S. 304, 309, 310, 313, 317). Diese Methoden sind im folgenden an jeweils einem Beispiel mit Reaktionsgleichung angeführt:

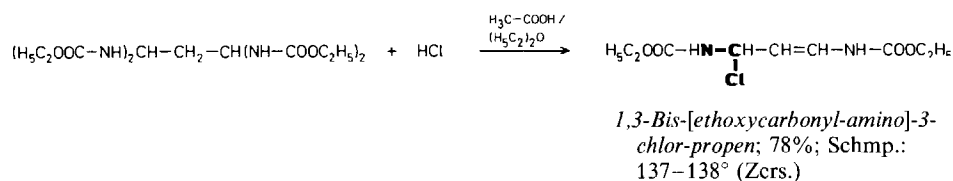
Ⓐ aus N-(1-Alkoxy-alkyl)-carbamidsäure-estern²; z. B.³:



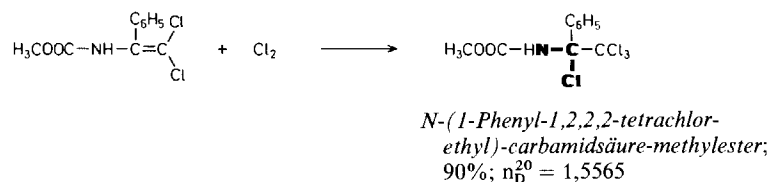
Ⓑ aus N-(1-Alkylthio-alkyl)-carbamidsäure-estern⁴; z. B.:



Ⓒ aus Bis-[alkoxy-carbonyl]-N,N-acetalen; z. B.⁵:



Ⓓ Addition von Halogenen an N-(1-Alkenyl)-carbamidsäure-ester⁶; z. B.:



¹ W. Wierenga u. J. A. Woltersom, J. Org. Chem. **43**, 529 (1978).

² Z. Bernstein u. D. Ben-Ishai, Tetrahedron **33**, 881 (1977).

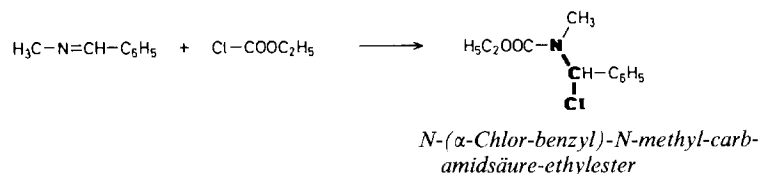
³ DE.P. 2601376 (1976/1977), Bayer AG, Erf.: R. Thomas u. K. Lürssen; C.A. **87**, 184242 (1977).

⁴ F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Fraunberger, A. Maierhofer u. W. Oettmeier, Chem. Ber. **99**, 1944 (1966).

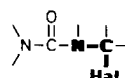
⁵ A. V. Stavrovskaya, T. V. Protopopova u. A. P. Skoldinov, Zh. Obshch. Khim. **7**, 267 (1971); engl.: 260.

⁶ Ya. G. Bal'on u. A. V. Smirnov, Zh. Org. Khim. **16**, 738 (1980); engl.: 648.

© Addition von Chlor-ameisensäure-estern an Imine¹, z. B.²:

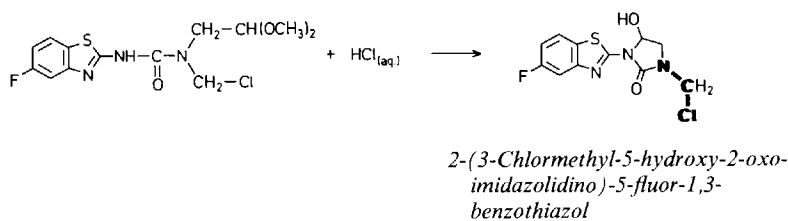


δ_3) Aminocarbonyl-(1-halogen-alkyl)-amine [*N*-(1-Halogen-alkyl)-harnstoffe]



1. aus anderen N-(1-Halogen-alkyl)-harnstoffen

Spezielle 3-Aryl-1-chlormethyl-4-hydroxy-2-oxo-imidazolidine werden bei der Umsetzung von *N'*-Aryl-*N*-chlormethyl-*N*-(2,2-dimethoxy-ethyl)-harnstoffen mit verdünnter Salzsäure erhalten; z. B.³:



Die benötigten Edukte sollen durch Umsetzung von entsprechenden Arylisocyanaten oder *N*-Aryl-carbaminsäure-estern mit 2-(Chlormethyl-amino)-1,1-dimethoxy-ethan zugänglich sein.

2. aus N-(1-Hydroxy-alkyl)-harnstoffen

N-(1-Halogen-alkyl)-harnstoffe werden entweder aus isolierten *N*-(1-Hydroxy-alkyl)-harnstoffen und anorganischen Säurechloriden (z. B. aus Harnstoff-Derivaten des Chlors⁴) oder aber durch Eintopfreaktion aus Harnstoffen, Aldehyden und Thionylchlorid⁵⁻⁷ erhalten. Dabei können sowohl 1-(1-Halogen-alkyl)- als auch 1,3-Bis-[1-halogen-alkyl]-harnstoffe gebildet werden. Bei 3-Alkyl-1-aryl-harnstoffen erfolgt die 1-Halogenalkylierung in der Regel am *N*-Atom mit dem Alkyl-Substituenten⁶:

¹ S. S. Moon u. D. Y. Oh, Taehwan Hwahakhoe Chi **27**, 157 (1983); C.A. **99**, 104922 (1983).

² H. Böhme u. K. Hartke, Chem. Ber. **96**, 600 (1963).

³ DE.P. 3007556 (1979/1980), Velsicol Chem. Comp., Erf.: L. J. Stach; C.A. **94**, 139805 (1981).

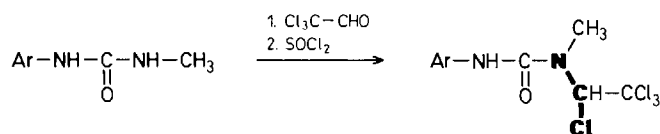
US.P. 4054574 (1976/1977), Velsicol Chem. Comp., Erf.: C. C. Wu u. J. Krenzer; C.A. **88**, 37801 (1978).

⁴ A. P. Martynyuk, V. S. Brovarets, O. P. Lobanov u. B. S. Drach, Zh. Obshch. Khim. **54**, 2186 (1984); engl.: 1954.

⁵ US.P. 4328027 (1981/1982), Stauffer Chem. Comp., Erf.: L. L. Buren u. G. B. Large; C.A. **97**, 72586 (1982).

⁶ US.P. 4111683 (1976/1978), Chevron Research Company, Erf.: M. S. Singer; C.A. **90**, 103458 (1979).

⁷ US.P. 4191552 (1979/1980), Stauffer Chem. Comp., Erf.: G. B. Large u. L. Buren; C.A. **93**, 114705 (1980).

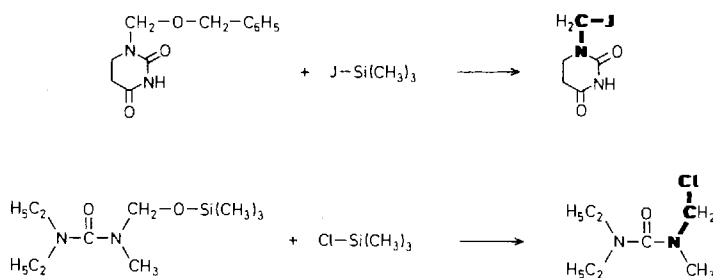


3-(2-Fluor-phenyl)-1-methyl-1-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)-harnstoff¹: 16,8 g (0,1 mol) 3-(2-Fluor-phenyl)-1-methyl-harnstoff werden mit 22,5 g (0,15 mol) Chloral und 18,0 g (0,15 mol) Thionylchlorid versetzt. Nach einigen min erfolgt eine exotherme Reaktion und aus der Reaktionsmischung entsteht ein homogenes gelbes Öl. Nach weiteren 5 min bildet sich ein Niederschlag. Nach 30 min wird mit einem Gemisch aus Ether/Petrolether (3 : 1) verdünnt, das Produkt abgesaugt und getrocknet; Ausbeute: 25 g (74%); Schmp.: 130–141°.

Weitere Beispiele sind Gegenstand der Tab. 62 (S. 339).

3. aus N-(1-Alkoxy-alkyl)-harnstoffen

N-Aminocarbonyl-N/O-Acetale des Formaldehyds werden durch Halogen-trimethyl-silane an der C,O-Bindung gespalten unter Ausbildung von N-Halogenmethyl-harnstoffen. 1-(Benzyloxy-methyl)-2,4-dioxo-hexahydro-pyrimidin wird z.B. durch Jod-trimethyl-silan in *2,4-Dioxo-1-jodmethyl-hexahydro-pyrimidin* übergeführt², während 3,3,1-Trialkyl-1-(trimethylsilyloxy-methyl)-harnstoffe mit Chlor-trimethyl-silan in hohen Ausbeuten zu dem entsprechenden 1-Chlormethyl-harnstoffen gespalten werden; z.B.³:



1-Chlormethyl-3,3-diethyl-1-methyl-harnstoff; 91%; Sdp.: 71–72°/2 Torr (270 Pa)

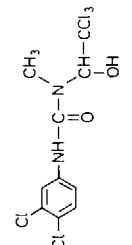
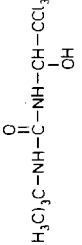
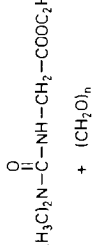
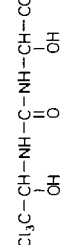
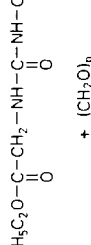
2,4-Dioxo-1-jodmethyl-hexahydropyrimidin²: Eine Lösung von 2 g (8,5 mol) 1-(Benzyloxy-methyl)-2,4-dioxo-hexahydropyrimidin in 20 ml Chloroform wird mit 6 ml (8,4 g; 42 mmol) Jod-trimethyl-silan versetzt und die Mischung 7 h zum Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen im Gefrierschrank fällt ein hellgelber Festkörper aus, der aus Chloroform umkristallisiert wird; Ausbeute: 2,04 g (94%); Schmp.: 125–127° (Zers.).

¹ US.P. 4111 683 (1976/1978), Chevron Research Company, Erf.: M.S. Singer; C.A. **90**, 103458 (1979).

² N.G. Kundu u. S.G. Khatri, Synthesis **1985**, 323.

³ V.P. Kozyukov, Vik. P. Kozyukov, G.I. Orlov u. V.F. Mironov, Zh. Obsh. Ch. Khim. **54**, 230 (1984).

Tab. 62: N-(1-Halogen-alkyl)-harnstoffe aus N-(1-Hydroxy-alkyl)-harnstoffen bzw. deren Vorstufen

Edukt ^a	Halogenie- rungsagens/ Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen		...-harnstoff	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
		Temp. [°C]	Zeit [h]				
 $(H_3C)_3C-NH-C(=O)-NH-CH_2-CCl_3$ $(H_3C)_2N-C(=O)-NH-CH_2-COOC_2H_5$ $+ (CH_2O)_n$	SOCl ₂	65	–	3-(3,4-Dichlor-phenyl)-1-methyl-1-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)-...	51	132–140	1
	PCl ₅ /Benzol	20–25	12	3-tert.-Butyl-1-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)-...	98	162–164 (Zers.)	2
	SOCl ₂ /CHCl ₃	20–34		3-Chlormethyl-1,1-dimethyl-3-(ethoxycarbonyl-methyl)-...	100	n _D ³⁰ = 1,4782	3
	PCl ₅ /Benzol	80–90	10	1,3-Bis-[1,2,2,2-tetrachlor-ethyl]-...	80	200–202 (Zers.)	2
	SOCl ₂ /CHCl ₃	20–34		1,3-Bis-[chlormethyl]-1,3-bis-[ethoxycarbonyl-methyl]-...	94	n _D ³⁰ = 1,4764	4

^a **Vorsicht!** Zur Möglichkeit der Bildung von **carcinogenem** Bis-[chlormethyl]-ether aus Formaldehyd und anorganischen Säure-chloriden vgl. S. 78

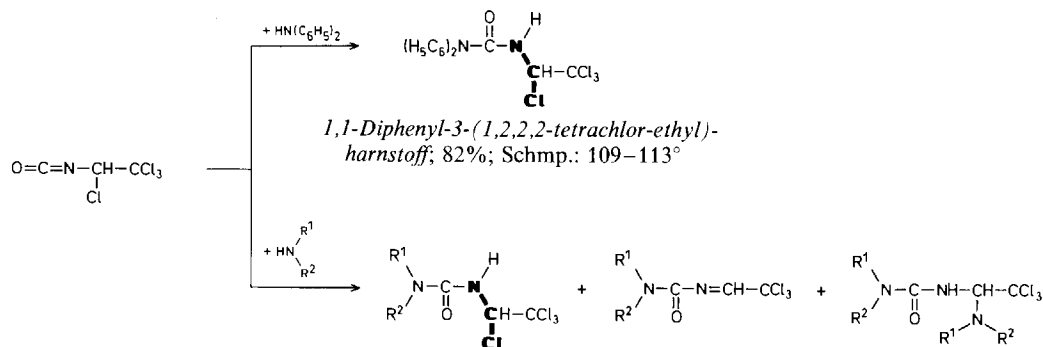
¹ US.P. 4111 683 (1976/1978), Chevron Research Company, Erf.: M. S. Singer; ³ US.P. 4191 552 (1979/1980), Stauffer Chem. Comp., Erf.: G. B. Large u. L. Buren; C.A. **90**, 103 458 (1979).

² A. P. Martynyuk, V. S. Brovarets, O. P. Lobanov u. B. S. Drach, Zh. Obshch. Khim. **54**, 2186 (1984); engl.: 1954.

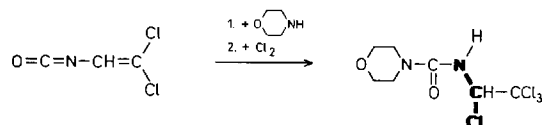
⁴ US.P. 4328 027 (1981/1982), Stauffer Chem. Comp., Erf.: L. L. Buren u. G. B. Large; C.A. **97**, 72 586 (1982).

4. aus N-(1-Halogen-alkyl)-isocyanaten

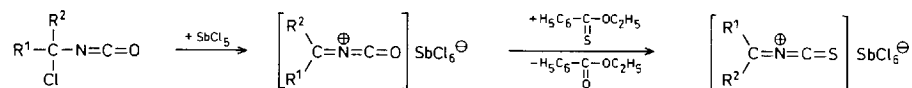
Die Umsetzung von 1,2,2,2-Tetrachlor-ethylisocyanat mit schwach basischen N-Nucleophilen wie Diphenylamin oder Carbonsäure-amiden verläuft selektiv an der Isocyanat-Gruppe unter Bildung von N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-harnstoffen, während bei basischeren Nucleophilen wie 4-Methyl-anilin oder Cyclohexylamin Folgereaktionen am α -ständigen Chlor-Atom nicht verhindert werden können¹:



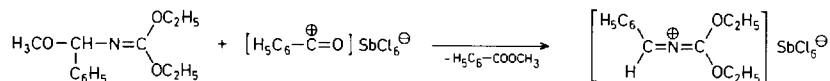
N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-carbamidsäure-morpholid (Schmp.: 142–143°; Zers.) kann durch Umsetzung von Morpholin mit 2,2-Dichlor-vinylisocyanat und anschließende Chlorierung erhalten werden (Ausbeute: 89%):

 δ_4) ionische N-(1-Halogen-alkyl)-kohlen säure-Derivate

Die im folgenden beschriebenen Verbindungen sind extrem hydrolyse-empfindlich. Alkyliden-carbonylen-ammonium-hexachloroantimonate sind z.B. aus (1-Chlor-alkyl)-isocyanaten und Antimon(V)-chlorid zugänglich und werden mit Thiobenzoessäure-O-ethylester zu Alkyliden-thiocarbonylen-ammonium-hexachloroantimonaten umgesetzt²:



Die Umsetzung von Kohlen säure-diethylester-(α -methoxy-benzylimid) mit Benzoylium-hexachloroantimonat liefert Benzyliden-(diethoxy-methylen)-ammonium-hexachloroantimonat (65%; Zers. ab 80°)³:

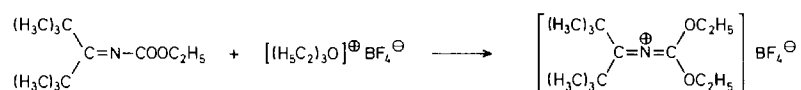


¹ H. Zinner, U. Rosenthal, H.-P. Kruse, S. Rosenthal u. M. Schnell, J. Prakt. Chem. **320**, 625 (1978).

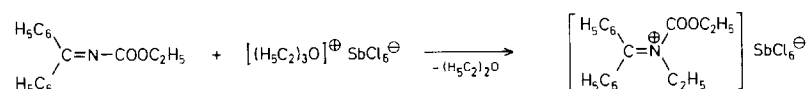
² E. Müller u. J. C. Jochims, Synthesis **1986**, 465.

³ M. Krestel, R. Kupfer, R. Allmann u. E.-U. Würthwein, Chem. Ber. **120**, 1271 (1987).

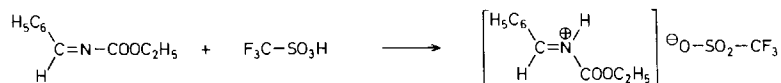
Die mesomeriestabilisierte Alkyliden-(diethoxy-methylen)-ammonium-Struktur wird auch bei der Alkylierung von N-(Di-tert.-butylmethylen)-carbamidsäure-ethylester mit Triäthyl-oxonium-tetrafluoroborat zu (1-tert.-Butyl-2,2-dimethyl-propylden)-(diethoxy-methylen)-ammonium-tetrafluoroborat (72%; Schmp.: 85–88°)¹ erhalten,



während bei der Umsetzung mit N-(Diphenyl-methylen)-carbamidsäure-ethylester N-Alkylierung zu (Diphenylmethylen)-ethoxycarbonyl-ethyl-ammonium-hexachloroantimonat (47%; Schmp.: 132–140°; Zers.) erfolgt:

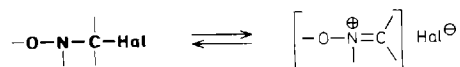


N-Benzyliden-carbamidsäure-ethylester wird durch Trifluormethansulfonsäure am N-Atom zu Benzyliden-ethoxycarbonyl-ammonium-trifluormethansulfonat protoniert¹:



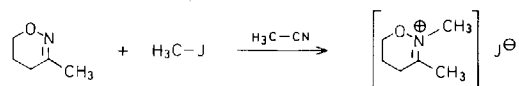
¹ M. Krestel, R. Kupfer, R. Allmann u. E.-U. Würthwein, Chem. Ber. **120**, 1271 (1987).

b) Hal/N–O-Acetale

 α) Hal/NR–O-Acetale [N-(1-Halogen-alkyl)-hydroxylamine]

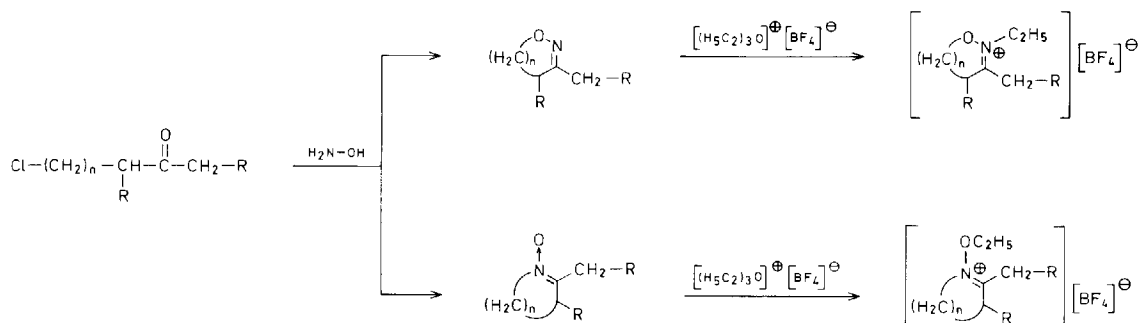
N-(1-Halogen-alkyl)-hydroxylamine liegen i. d. Regel als N-Alkyliden-hydroxylammonium-Salze vor. Nur bei einigen bicyclischen Hydroxylaminen wird die kovalente Form beschrieben. Die Verbindungsklasse ist zusammen mit anderen N-Hetero-iminium-Salzen Gegenstand einer Monographie von 1976¹. Die Hydrolyse der O,N-Dialkyl-N-alkyliden-hydroxylammonium-Salze führt zu O,N-Dialkyl-hydroxylaminen (s. Bd. E16a, S. 289). Sie erfolgt bei den offenkettigen Salzen außerordentlich schnell, während die cyclischen Vertreter deutlich stabiler sind².

N-Alkyliden-hydroxylammonium-Salze werden durch die Alkylierung von 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazinen oder von 4,5-Dihydro-3H-1,2-oxazolen erhalten, wobei neben Methyljodid³ insbesondere Trialkyl-oxonium-tetrafluoroborate^{4,5} als Alkylierungsmittel eingesetzt werden; z. B.³:



2,3-Dimethyl-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazinium-jodid; 93%; Schmp.: 102°

Analog können cyclische Imin-N-oxide alkyliert werden⁴:



O-Alkyl-N-alkyliden-hydroxylammonium-tetrafluoroborate; allgemeine Arbeitsvorschrift⁴: Zu einer Lösung von 358 mg (2 mmol) Triethyloxonium-tetrafluoroborat in 25 ml trockenem, frisch destilliertem Dichlormethan tropft man bei 0° unter Stickstoff innerhalb 15 min eine Lösung von 2,1 mmol O-Alkyl-oxim bzw. Imin-N-oxid. Man rührt 2 h bei 0° und entfernt anschließend das Lösungsmittel. Der Rückstand wird mit trockenem Ether behandelt und die flüssige Phase dekantiert. Die erhaltenen Kristalle werden 2mal aus Ether/Dichlormethan umkristallisiert.

¹ J. Elguero u. C. Marzin, Adv. Org. Chem. **9**, 534 (1976).

² J. Hine u. R.A. Evangelista, J. Am. Chem. Soc. **102**, 1649 (1980).

³ B. Hardegger u. S. Shatzmiller, Helv. Chim. Acta **59**, 2765 (1976).

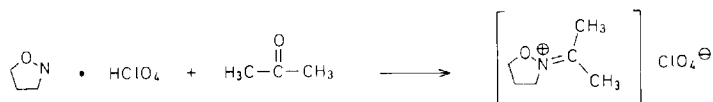
⁴ S. Shatzmiller u. E. Shalom, Justus Liebigs Ann. Chem. **1983**, 897.

⁵ S. Shatzmiller, E. Shalom, R. Lidor u. E. Tartkovski, Justus Liebigs Ann. Chem. **1983**, 906.

Es werden u. a. die folgenden Reaktionsprodukte erhalten:

Edukt			Produkt	[%]	Schmp. [°C]
n	R ¹	R ²	...-tetrafluoroborat		
2	H	H	2-Ethyl-3-methyl-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazinium-...	91	121–124
	–(CH ₂) ₂ –	H	2-Ethyl-3-oxa-2-azonia-bicyclo[4.3.0]non-1-en-...	81	88–89
3	H	H	2-Ethyl-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,2-oxazepinium-...	85	142–149
n	R ¹	R ²	...-tetrafluoroborat		
2	H	H	1-Ethoxy-2-methyl-4,5-dihydro-3H-pyrrolidium-...	95	143–145 (Zers.)
3	H	H	1-Ethoxy-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-pyridinium-...	75	130–135 (Zers.)
	–(CH ₂) ₃ –	H	2-Ethoxy-2-azonia-bicyclo[4.4.0]dec-1-en-...	76	120–124 (Zers.)

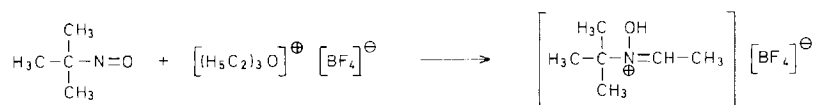
Im Gegensatz zu früheren Angaben¹ lassen sich N-Alkyliden-hydroxylammonium-Salze durchaus aus Carbonyl-Verbindungen und O,N-Dialkyl-hydroxylammonium-Salzen herstellen; z. B.:



2-Isopropyliden-1,2-oxazolium-perchlorat²: 2,5 ml einer Mischung aus 59% 1,2-Oxazolidin und 41% Ethanol werden mit 3,35 ml 6 M Perchlorsäure und 10 ml Tetrahydrofuran gemischt. Die Lösung wird bei 20° bis zu einem Druck von 0,03 Torr (4 Pa) eingengt, ohne daß der Rückstand kristallisiert. Nach Zugabe von 10 ml Aceton wird 1 h stehengelassen und dann i. Vak. eingengt. Die feuchten Kristalle werden aus Aceton/Tetrahydrofuran (1 : 1) umkristallisiert; Ausbeute: 52%; Schmp.: 99–100°.

Analog wird aus O,N-Dimethyl-hydroxylamin *O,N*-Dimethyl-*N*-isopropyliden-hydroxylammonium-perchlorat (65%; Schmp.: 186–188°) erhalten.

Weiterhin können N-Alkyliden-hydroxylammonium-Salze durch Alkylierung von Nitroso-Verbindungen erhalten werden; z. B.³:



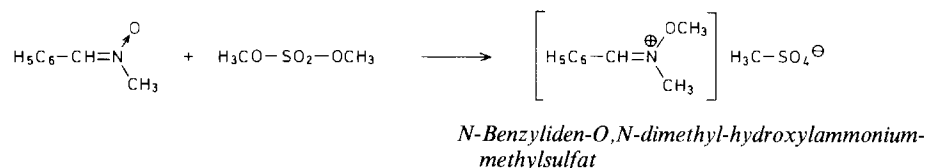
N-tert.-Butyl-*N*-ethyliden-hydroxylammonium-tetrafluoroborat; Schmp.: 75–80°

¹ J. Elguero u. C. Marzin, Adv. Org. Chem. **9**, 534 (1976).

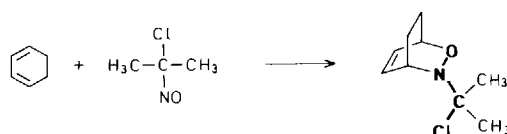
² J. Hine u. R. A. Evangelista, J. Am. Chem. Soc. **102**, 1649 (1980).

³ J. E. Baldwin, R. G. Pudusery, B. Sklarz u. M. K. Sultan, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1968**, 1361.

Nitrone lassen sich auch durch die Umsetzung mit schwächeren Alkylierungsmitteln in N-Alkyliden-hydroxylammonium-Salze überführen; z. B.¹:

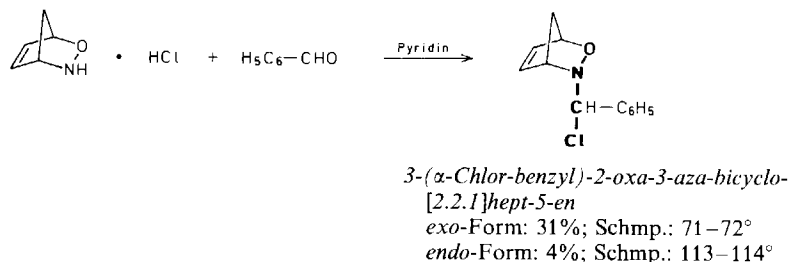


Die auf S. 342 erwähnten kovalenten bicyclischen N-(1-Halogen-alkyl)-hydroxylamine werden durch Diels-Alder-Reaktion von geminalen Chlor-nitroso-alkanen mit Dienen erhalten; z. B.²:

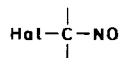


3-(1-Chlor-1-methyl-ethyl)-2-oxa-3-aza-bicyclo[2.2.2]oct-5-en: 2,69 g (33 mmol) 1,3-Cyclohexadien werden bei 0° zu einer Lösung von 3,05 g (28 mmol) 2-Chlor-2-nitroso-propan in 20 ml trockenen Ether gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0° gerührt und dann 24 h bei 0° stehengelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit kaltem trockenen Ether gewaschen; Ausbeute: 5,65 g (~ 100%). Die Verbindung zersetzt sich bei ~ 20° und wird deshalb über Trockeneis gelagert.

Zudem können N-(1-Halogen-alkyl)-hydroxylamine wie die ionischen Strukturen aus O,N-Dialkyl-hydroxylammonium-Salzen und Carbonyl-Verbindungen erhalten werden; z. B.³:



β) Hal/NO-Acetale



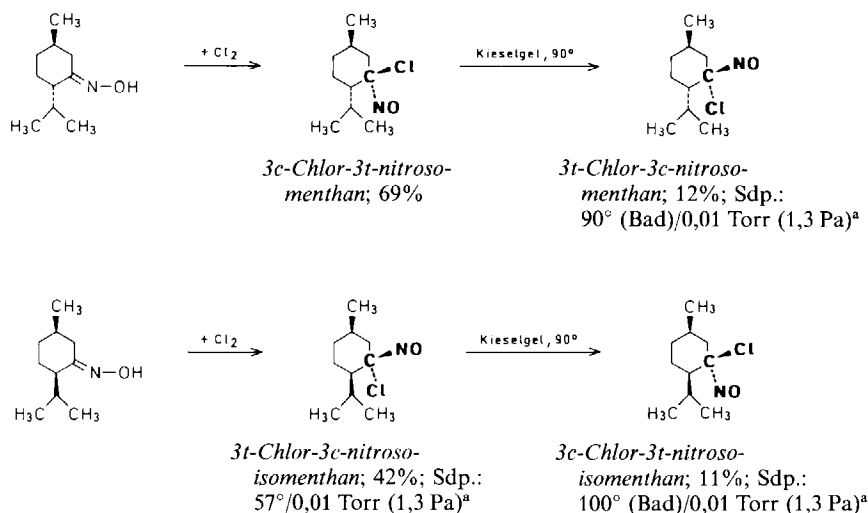
Die Herstellung von Hal/NO-Acetalen und die Eigenschaften der Stoffklasse sind bereits umfassend in diesem Handbuch beschrieben (s. insbesondere Bd. X/1, S. 943–957, aber auch Bd. V/3, S. 938 f.; X/4, S. 98, 104 u. 239). Im Folgenden soll deshalb nur kurz auf die Neuerungen auf diesem Gebiet eingegangen werden.

¹ BE.P. 614730 (1961/1962), E.I. du Pont de Nemours & Co.; C.A. **57**, 16484 (1962).

² E. Kester, J. Heterocycl. Chem. **17**, 1113 (1980).

³ D. Ranganathan, S. Ranganathan, C. B. Rao u. K. Raman, Tetrahedron **37**, 629.

Zur Synthese von Hal/NO-Acetalen wird überwiegend auf die Umsetzung von Ketoximen mit elementarem Chlor oder Brom zurückgegriffen¹, wobei vor allem stereochemische Fragestellungen untersucht werden. Bei der Umsetzung von (–)-Menthon-oxim bzw. Isomenthon-oxim mit Chlor in Chloroform oder mit Brom in Pyridin werden stereochemisch einheitliche Produkte erhalten, die an Kieselgel umgelagert werden können; z. B.:



^a **Vorsicht!** Ein ähnliches Cl/NO-Acetal ist beim Destillationsversuch **verpufft**².

Stereochemisch einheitlich verläuft auch die Chlorierung von Campher-oxim zum 2-Chlor-2-nitroso-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan (10%)³ und 10-Brom-campher-oxim zum 1-Brommethyl-2-chlor-7,7-dimethyl-2-nitroso-bicyclo[2.2.1]heptan⁴.

Bei der Umsetzung von 3-Hydroximino-cholestan mit Chlor entstehen dagegen beide möglichen Diastereomere (3-Chlor-3-nitroso-cholestan; 76%)⁵.

Die Reaktion von Nitrosylchlorid mit Oximen wurde am Beispiel des 3,3-Dimethyl-2-hydroximino-butans genauer untersucht⁶. Ein bedeutendes Nebenprodukt (bis zu 51%) ist 3,3-Dimethyl-2-nitroimino-butan, dessen Entstehung durch Verwendung unpolarer Lösungsmittel wie Tetrachlormethan begünstigt wird. Bessere Ausbeuten an 2-Chlor-3,3-dimethyl-2-nitroso-butan (z. B.: 60%; Schmp.: 121–122°) werden in Chloroform, Ether, Dichlormethan oder Nitromethan erhalten, wenn Nitrosylchlorid im Überschuß (z. B. Nitrosylchlorid/Oxim = 2 : 1) eingesetzt und in verdünnter Lösung (z. B. [Oxim] ~ 0,25–1,0 M) gearbeitet wird. Weitere Nebenprodukte sind 2-Chlor-3,3-dimethyl-2-nitro-butan, die dimere Nitroso-Verbindung, und 3,3-Dimethyl-2-oxo-butan, das auch in wasserfreiem Medium entsteht.

¹ J. Wrobel, V. Nelson, J. Sumiejski u. P. Kovacic, J. Org. Chem. **44**, 2345 (1979).

² F. R. Sullivan, E. Luck u. P. Kovacic, J. Org. Chem. **39**, 2967 (1974).

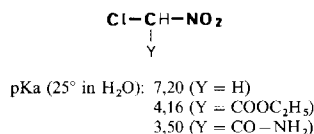
³ N. N. Majeed, G. C. MacDougall, A. L. Porte u. I. H. Sadler, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1988**, 1027.

⁴ N. N. Majeed u. A. L. Porte, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1987**, 1139.

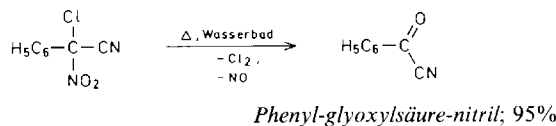
⁵ G. Kresze, N. M. Mayer u. J. Winkler, Justus Liebigs Ann. Chem. **747**, 172 (1971).

⁶ J. H. Kyang u. L. B. Clapp, J. Org. Chem. **41**, 2024 (1976).

Halogen/Nitro-Acetalen, die sich von Aldehyden ableiten, ermöglicht die C–H-Acidität auch Reaktionen mit Elektrophilen (s. z. B. a. S. 382). Ein Chlor-Atom bewirkt im Vergleich zum zugrundeliegenden Nitro-alkan eine Acidifizierung um $\sim 2\text{pKa}$ -Einheiten¹:

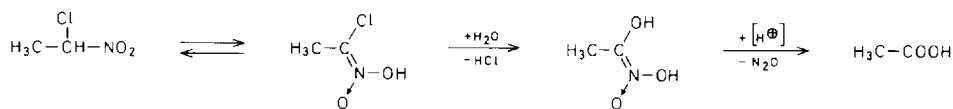


Die Deprotonierung am Acetal-C-Atom von Halogen/Nitro-Acetalen und ihre Rückreaktion sind vergleichsweise langsame Reaktionen² (vgl. a. Bd. E14b, S. 780). Dies hat Auswirkungen für das präparative Arbeiten mit dieser Substanzklasse, da sich die Anionen von Halogen/Nitro-Acetalen explosionsartig zersetzen können, insbesondere dann, wenn die Halogen/Nitro-Acetal-Gruppe einen größeren Anteil des Moleküls ausmacht. So explodierte in einem Falle eine noch Alkohol-feuchte Fällung des Natrium-Salzes von *Brom-nitromethan*. Bei einer anderen Gelegenheit explodierte das Salz spontan im Vakuumexsiccator. Der Versuch, das Salz in einer Reibschale zu pulverisieren, führte zu einer heftigen Explosion³. Bei der Chlorierung des Natrium-Salzes von Nitromethan bei tiefen Temperaturen kam es zu einer schwerwiegenden Explosion⁴. Die freien Halogen/Nitro-Acetale können dagegen recht stabil sein: *2-Brom-2-nitro-propan* siedet z. B. bei 151,7°/745 Torr (99 kPa)⁵. Die thermische Zersetzung von Halogen/Nitro-Acetalen mit elektronenziehenden Substituenten kann präparativ genutzt werden⁶ (vgl. Bd. VII/2a, S. 679,849); z. B.⁷:



Ansonsten kann die Umwandlung in Carbonyl-Verbindungen auch mit Zink-Staub und Ammoniumchlorid in Methanol erreicht werden⁸.

Bei der Hydrolyse prim. Halogen/Nitro-Acetale im Neutralen oder unter sauren Bedingungen entstehen in Analogie zur Nef-Reaktion Carbonsäuren⁹; z. B.¹⁰:



¹ H. G. Adolph u. M. J. Kamlet, J. Am. Chem. Soc. **88**, 4761 (1966).

² R. G. Pearson u. R. L. Dillon, J. Am. Chem. Soc. **75**, 2440 (1953).

³ R. Junell, Z. Phys. Chem. (Leipzig), **141**, 71 (1929).

⁴ P. E. Pigou u. C. J. M. Stirling, J. Chem. Soc. Perkin Trans 2 **1988**, 725.

⁵ E. E. von Tamelen u. G. van Zyl, J. Am. Chem. Soc. **71**, 835 (1949).

⁶ G. Wanag u. A. Lode, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **71**, 1267 (1938).

⁷ W. Wislicenus u. R. Schäfer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **41**, 4169 (1908).

⁸ K. Klager, J. Org. Chem. **20**, 1348 (1955).

⁹ H. Feuer u. C. Savides, J. Am. Chem. Soc. **81**, 5830 (1959).

¹⁰ M. F. Hawthorne u. R. D. Strahm, J. Am. Chem. Soc. **79**, 3471 (1957).

Halogen/Nitro-Acetale sind i. d. Regel hautreizende und tränenreizende Verbindungen. Unter den Reaktionen der Halogen/Nitro-Acetale sind die Reduktion zu Nitro-alkanen, die präparativ u. a. in der Reaktions-Sequenz zur Herstellung von Nitroalkanen aus Carbonyl-Verbindungen genutzt wird (vgl. S. 365), eingehender untersucht worden. Die Reduktion von Brom/Nitro-Acetalen zu Nitro-alkanen kann z.B. mit Natriumethanolat^{1,2}, Natrium-ethanthiolat³, Natrium-^{4,5}, Lithiumboranat⁶, Triphenylphosphan⁷ oder den Natrium-Salzen von Malonsäure-diestern⁸ erfolgen. 2-Brom-2-nitro-alkohole werden durch Zinn(II)-chlorid zu Oximinen reduziert⁹. Die schwieriger zu reduzierenden Chlor/Nitro-Acetale werden mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Aktivkohle oder mit Tributylzinnhydrid zu Nitro-alkanen umgesetzt¹⁰.

Die Reaktionen von Halogen/Nitro-Acetalen mit Nucleophilen erfolgen nicht nach dem üblichen S_N2- oder S_N1-Mechanismus der Alkylhalogenide, sondern vermutlich nach einem Radikal-Anionen-Mechanismus (S_{RN}1-Reaktion). Als Indizien für das Vorliegen einer Radikal-Kettenreaktion werden z. B. die Isolierung von Dimerisierungsprodukten sowie die Empfindlichkeit der Reaktion gegenüber Radikal-Fängern wie 1,4-Dinitro-benzol¹¹ oder Di-tert.-butyl-nitro-oxid^{12,13} gewertet. Die Reaktionen können manchmal durch -Bestrahlung beschleunigt werden¹³. Die Radikal-Kettenreaktionen der Halogen/Nitro-Acetale verlaufen meist auch bei 20° schnell und haben den Vorteil, im Vergleich zu normalen S_N-Reaktionen gegenüber sterischem Anspruch beim Substrat oder Reaktand weniger anfällig zu sein.

Bei der Reaktion mit Heteroatom-Nucleophilen wie z. B. Nitrit (Ter-Meer-Reaktion¹⁴) entstehen – falls keine Reduktion des Halogen/Nitro-Acetals erfolgt – unter Substitution des Halogen-Atoms neue X/NO₂-Acetale (hier Nitro/Nitro-Acetale, s. S. 617 ff.), die a. a. O. in diesem Band beschrieben sind.

Präparativ nützlich sind C,C-Knüpfungsreaktionen mit Carbanionen, die zu Nitro-alkanen mit weiteren funktionellen Gruppen führen; z. B.:

¹ J. W. Stocker u. J. C. Bailar, *Inorg. Synth.* **25**, 133 (1989).

² D. C. Iffland, G. X. Criner, M. Koral, F. J. Lotspeich, Z. B. Papanastassiou u. S. M. White, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4044 (1953).

³ A. Amrollah-Madjdabadi, R. Beugelmans u. A. Lechevallier, *Synthesis* **1986**, 826.

⁴ L. I. Bagal, G. I. Koldobskii, E. S. Gerasimova u. G. F. Tereshchenko, *Zh. Org. Khim.* **5**, 93 (1969); engl.: 90.

⁵ D. C. Iffland u. G. X. Criner, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4047 (1953).

⁶ T. Severin u. M. Bohn, *Chem. Ber.* **100**, 2532 (1967).

⁷ I. V. Martynov, L. V. Postnova, R. Kh. Bikkineev u. A. I. Yurtanov, *Zh. Org. Khim.* **20**, 1724 (1984); engl.: 1571.

⁸ B. A. Arbuzov, E. N. Klimovitskii, L. K. Yuldasheva u. A. B. Remizov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1975**, 2746; engl.: 2632.

⁹ A. Dornow u. A. Müller, *Chem. Ber.* **93**, 26 (1960).

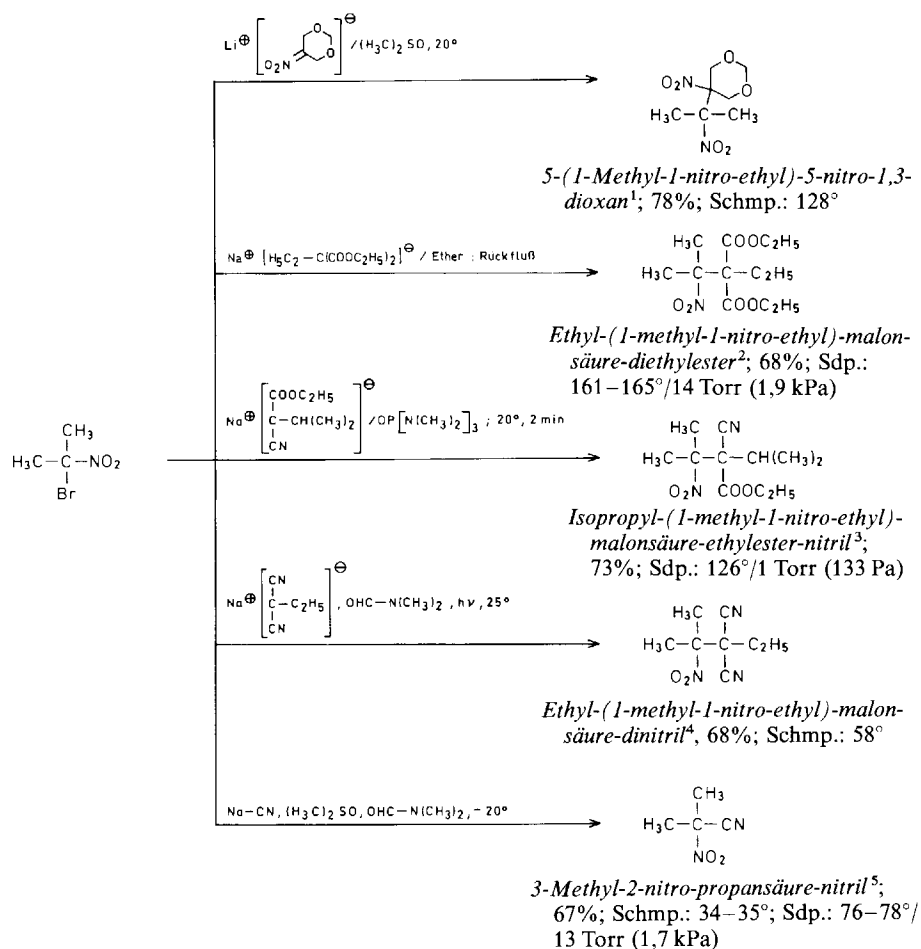
¹⁰ M. W. Barnes u. J. M. Patterson, *J. Org. Chem.* **41**, 733 (1976).

¹¹ G. A. Russell, R. K. Norris u. E. J. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5839 (1971).

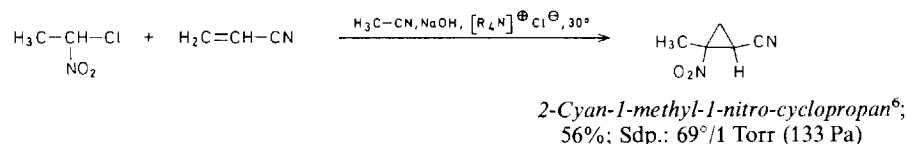
¹² Z. Matacz, H. Piotrowska u. M. Poplawska, *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim.* **36**, 333 (1988); *C. A.* **112**, 215750 (1990).

¹³ N. Ono, R. Tamura, H. Eto, I. Hamamoto, T. Nakatsuka, J. Hayami u. A. Kaji, *J. Org. Chem.* **48**, 3678 (1983).

¹⁴ P. Noble, F. G. Borgardt u. W. L. Reed, *Chem. Rev.* **64**, 19 (1964).



2-Chlor-2-nitro-propan geht ähnliche Reaktionen ein³, wobei die Ausbeuten teilweise deutlich geringer sind⁵. Intramolekulare Varianten dieser C,C-Knüpfungsreaktionen lassen sich zum Aufbau von Nitro-cyclopropanen einsetzen; z. B.:



¹ V. V. Zorin, D. M. Kukovitskii, S. S. Zlot-skii, Z. V. Todres u. D. C. Rakhmankulov, Zh. Org. Khim. **54**, 828 (1984); engl.: 735.

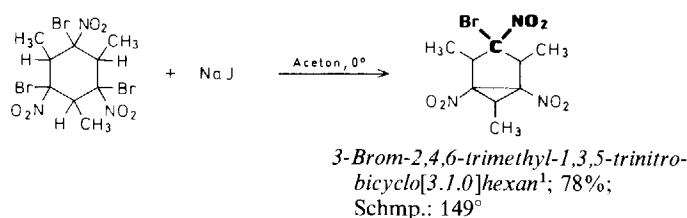
² E. E. von Tamelen u. G. van Zyl, J. Am. Chem. Soc. **71**, 835 (1949).

³ N. Ono, R. Tamura, H. Eto, I. Hamamoto, T. Nakatsuka, J. Hayami u. A. Kaji, J. Org. Chem. **48**, 3678 (1983).

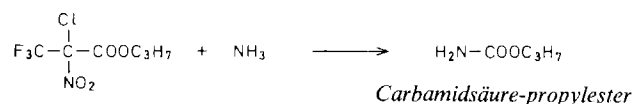
⁴ G. A. Russell, R. K. Norris u. E. J. Panek, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5839 (1971).

⁵ Z. Matacz, H. Piotrowska u. M. Poplawska, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. **36**, 333 (1988); C. A. **112**, 215750 (1990).

⁶ G. A. Russel, M. Makosza u. J. Hershberger, J. Org. Chem. **44**, 1195 (1979).



Wenn das Halogen/Nitro-Acetal einen weiteren elektronenziehenden Substituenten trägt, kann die Gruppierung auch als Austrittsgruppe fungieren²; z. B.³:



Brom/Nitro-Acetale haben Verwendung als Bakterizide für den Materialschutz⁴⁻⁸ gefunden. 2-Brom-1,3-dihydroxy-2-nitro-propan (Bronopol) wird z. B. als Bakterizid mit Nebenwirkung gegen Pilze und Hefen in Kosmetika eingesetzt. Zur Chemie der Fluor/Nitro-Acetale siehe Lit.⁹.

A. Herstellung

1. unter Aufbau der Acetal-Funktion

1.1. ohne C,C-Neuknüpfung

1.1.1. durch Oxidation

1.1.1.1. aus Nitro-alkanen durch Halogenierung
(vgl. Bd. X/1, S. 130–142; Bd. V/3, S. 212f., 637, 784f.)

Die Halogenierung von Nitro-alkanen wird in der Regel in alkalischem Medium durchgeführt (Ausnahmen s. S. 362), da die Nitro-Gruppe zu den stärksten desaktivierenden Neutral-Substituenten der radikalischen Halogenierung substituierter Alkane zählt¹⁰. Im Alkalischen liegen die prim. und sek. Nitro-alkane dagegen in der leicht zu halogenierenden Form des Nitronats vor:

¹ T. Severin u. M. Bohn, Chem. Ber. **100**, 2532 (1967).

² I. V. Martynov, E. V. Stoyankova u. A. I. Yurtanov, Zh. Org. Khim. **18**, 1849 (1982); engl.: 1618.

³ I. V. Martynov u. Yu. L. Kruglyak, Zh. Obshch. Khim. **37**, 1221 (1966); engl.: 1158.

⁴ N. G. Clark, B. Croshaw, B. E. Leggetter u. D. F. Spooner, J. Med. Chem. **9**, 977 (1974).

⁵ J. C. Doré u. C. Viel, Farmaco Ed. Sci. **30**, 81 (1975).

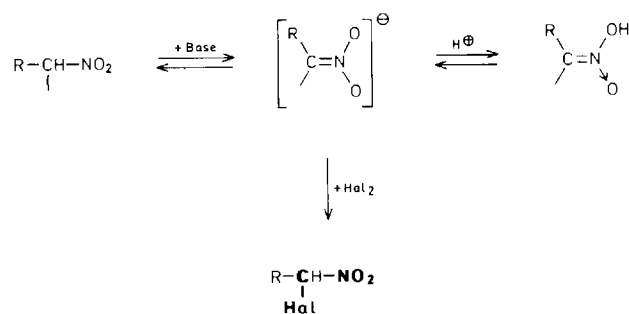
⁶ R. Cavier, I. Allade, P. Bouvier, R. Colau, J.-C. Dore u. C. Viel, Ann. Pharm. Fr. **36**, 607 (1978).

⁷ B. Croshaw, J. Soc. Cosmet. Chem. **28**, 3 (1977).

⁸ J. Elguero u. R. Jacquier, Bull. Soc. Chim. Fr. **1965**, 2961.

⁹ H. G. Adolph u. W. M. Koppes, in H. Feuer u. A. T. Nielsen, Nitro Compounds, Recent Advances in Synthesis and Chemistry, S. 367, VCH Publishers, New York 1990.

¹⁰ Siy-Atto, A. Polter, H. Singh u. J. M. Tedder, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1981**, 139.



Es gibt mehrere Möglichkeiten die Bromierung von Nitro-alkanen im alkalischen Medium durchzuführen. Entweder man trägt die isolierten Alkalimetall-Salze (**Vorsicht!**¹, s. S. 347) in eine Lösung von Brom in unpolaren Lösungsmitteln (z. B. Dichlormethan, Tetrachlormethan, Diethylether) ein, oder man tropft Brom zu einer wäßrig-alkalischen Lösung der Nitro-alkane. Die umgekehrten Dosierweisen sind – wenn auch nicht in allen Fällen² – möglich. Darüber hinaus werden auch Mischformen dieser beiden Arbeitsweisen praktiziert, z. B. indem man zunächst mit einem Natrium-alkanolat in alkoholischer Lösung das Nitronat erzeugt und dazu eine Brom-Lösung in Chloroform tropft. Wenn das Nitro-alkan mit Butyl-lithium deprotoniert wird, kann die Umsetzung mit Brom auch ohne vorherige Isolierung des Nitronats in einem unpolaren Lösungsmittel, z. B. in einem Hexan/Tetrahydrofuran-Gemisch, durchgeführt werden³. Die Reaktion in Wasser wird bei besser wasserlöslichen Nitro-alkanen bevorzugt⁴; hier muß jedoch die Möglichkeit einer Hydrolyse in die zugrundeliegenden Carbonyl-Verbindungen oder Carbonsäuren beachtet werden^{5–7}.

Die Bromierungen prim. Nitro-alkane werden bevorzugt in Gegenwart äquimolarer oder annähernd äquimolarer Mengen Base durchgeführt, um die Weiterreaktionen einzuschränken, die bei äquimolaren Mengen Halogenierungsmittels zwangsläufig auch zur Ausbeuteminderung durch nicht umgesetztes Edukt führen. Eine weitere mögliche Folgereaktion des Produkts ist die C,C-Knüpfungsreaktion mit dem Nitronat, die unter Substitution des Halogen-Atoms zu vincinalen Dinitro-alkanen führt⁸.

Da die Bromierung normalerweise rasch verläuft, genügen Reaktionstemperaturen von 0–20°. Bei der Reaktion von 3-Nitro-1-alkenen mit elementarem Brom soll zunächst das Brom/Nitro-Acetal gebildet und anschließend erst die Doppelbindung bromiert werden⁹.

Brom-nitro-methan⁴: 47 g (0,77 mol) Nitromethan werden bei 5° zu 1200 ml 2,5%iger Natronlauge (0,75 mol) gegeben und 30 min bei 5° gerührt. Unter kräftigem Rühren werden auf einmal bei 3° 122 g (0,76 mol) Brom zugesetzt. Die Mischung wird 1 h bei 20° nachgerührt, mit Ether extrahiert und das Rohprodukt Wasserdampf-destilliert; Ausbeute: 87 g (82%).

¹ H. Feuer u. J. P. Lawrence, J. Org. Chem. **37**, 3662 (1972).

² O. Ya. Neiland, E. Yu. Gudrimietse u. G. Ya. Vanag, Zh. Obshch. Khim. **26**, 3139 (1956); engl.: 3499.

³ G. V. Nekrasova, E. S. Lipina, E. E. Boldysh u. V. V. Perekalin, Zh. Org. Khim. **24**, 1144 (1988); engl.: 1031.

⁴ Y. Ohishi, Y. Doi u. T. Nakanishi, Chem. Pharm. Bull. **32**, 4260 (1984).

⁵ D. R. Levering, J. Org. Chem. **27**, 2930 (1962).

⁶ W. Wislicenius u. R. Schäfer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **41**, 4169 (1908).

⁷ M. F. Hawthorne u. R. D. Strahm, J. Am. Chem. Soc. **79**, 3471 (1957).

⁸ L. W. Seigle u. H. B. Hass, J. Org. Chem. **5**, 100 (1940).

⁹ J. Kochany u. H. Piotrowska, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. **24**, 705 (1976); C. A. **86**, 154831 (1977).

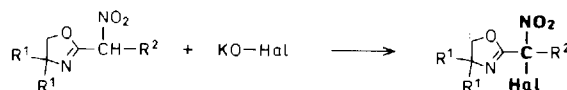
2-Brom-2-nitro-pentansäure-ethylester¹: Zu einer Lösung von 4,7 g (85 mmol) Kaliumhydroxid in 85 ml Ethanol werden unter Rühren bei Temp. unter 0° 14,7 g (84 mmol) 2-Nitro-pentansäure-ethylester gegeben. Die erhaltene Lösung wird dann tropfenweise mit 4,2 ml (82 mmol) Brom versetzt und mit Wasser verdünnt. Das ausgefallene Öl wird durch Ether-Extraktion isoliert und i. Vak. fraktioniert; Ausbeute: 10,8 g (50%); Sdp.: 92,5°/3,5 Torr (467 Pa).

Brom-nitro-phenyl-methan²: Eine Lösung von 1,7 g (74 mgat) Natrium in 20 ml trockenem Methanol wird unter Kühlung zu einer Lösung von 10,0 g (73 mmol) Nitro-phenyl-methan in 20 ml trockenem Methanol getropft. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit kaltem Methanol gewaschen und i. Vak. getrocknet (**Vorsicht!**). 12,8 g (80 mmol) des so erhaltenen Natrium-Salzes werden in 25 ml trockenem Ether bei 0° suspendiert und 12,8 g (80 mmol) Brom als Lösung in 10 ml Chloroform innerhalb von 1 h zugetropft. Natriumbromid wird abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 7,0 g (40%); Sdp.: 103°/3 Torr (0,4 kPa).

5-Brom-2,2-dimethyl-5-nitro-1,3-dioxan³: In einem 25-ml-Kolben werden 5 ml Wasser und 0,9 g (5,6 mmol) 2,2-Dimethyl-5-nitro-1,3-dioxan vorgelegt und die Suspension wird unter Abkühlen auf 10° mit 7 ml 1 N Natronlauge portionsweise versetzt. Dann werden 0,9 g (5,6 mmol) Brom zugesetzt. Die resultierende Suspension wird 10 min gerührt, 2mal mit je 5 ml Dichlormethan extrahiert, der Extrakt über Magnesiumsulfat unter Zusatz von 0,05 g Aktivkohle getrocknet und nach dem Filtrieren eingeeengt; Ausbeute: 1,28 g (95%); Schmp.: 83–85°.

Weitere Beispiele der Bromierung von Nitro-alkanen sind in Tab. 63 (S. 353) aufgeführt. Bei der Herstellung von Brom/Nitro-Acetalen ist eine Einsparung des Broms möglich, indem man zunächst nur mit 50 Mol.-% Brom umsetzt und dann das restliche Brom aus dem entstandenen Bromid-Ionen mit Chlor freisetzt⁴.

Bromierungen oder Chlorierungen können auch mit Hypohalogenid-Lösungen^{5–8}, die z. B. aus wäßriger Kaliumhydroxid-Lösung und Brom im Molverhältnis 2 : 1 zugänglich sind⁷ oder mit N-Halogen-amiden⁹ und -imiden, z. B. N-Chlor-succinimid¹⁰, durchgeführt werden:



2-(α -Brom- α -nitro-benzyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol⁶ (Hal = Br; R¹ = CH₃; R² = C₆H₅): Zu einer Lösung von 11,7 g (50 mmol) 4,4-Dimethyl-2-(α -nitro-benzyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol und 3,96 g (70 mmol) 85%igem Kaliumhydroxid in 75 ml Wasser wird unter Rühren bei ~ 20° eine wäßr. Lösung von 60 mmol Kalium-hypobromit [hergestellt aus 6,7 g (120 mmol) 85%igem Kaliumhydroxid und 9,6 g (60 mmol) Brom in 48 ml Wasser] gegeben. Dann wird 30 min gerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausbeute: 15,3 g (96%); Schmp.: 66° (Hexan).

¹ N. G. Clark, B. Croshaw, B. E. Leggetter u. D. F. Spooner, J. Med. Chem. **9**, 977 (1974).

² S. P. Avery u. A. R. Butler, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1973**, 1110.

³ US.P. 4851 588 (1989), Grace, W. R., and Co., Erf.: R. J. Kupper, F. Jachimowicz, J. M. Quirk u. C. L. Hakansson; C. A. **112**, 118253 (1990).

⁴ CS.P. 243 669 (1988), J. Frgala, J. Brichacek, Z. Zapletalova u. J. Jelinek; C. A. **110**, 74819 (1989).

⁵ H. Feuer u. J. P. Lawrence, J. Org. Chem. **37**, 3662 (1972).

⁶ H. Feuer, H. S. Bevinakatti u. X.-G. Luo, J. Heterocycl. Chem. **23**, 825 (1986).

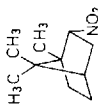
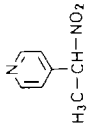
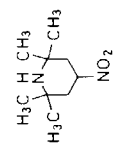
⁷ H. Feuer, C. S. Panda, L. Hou u. H. S. Bevinakatti, Synthesis **1983**, 187.

⁸ R. L. Crumbie, J. S. Nimitz u. H. S. Mosher, J. Org. Chem. **47**, 4040 (1982).

⁹ A. L. Fridman, V. P. Ivshin, T. N. Ivshina u. S. S. Novikov, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1969**, 2617; engl.: 2465.

¹⁰ A. Amrollah-Madjdabadi, R. Beugelmans u. A. Lechevallier, Synthesis **1986**, 828.

Tab. 63: Brom/Nitro-Acetale durch Bromierung der Anionen von Nitro-alkanen mit Brom

Edukt	Kation des Salzes bzw. Base	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
					[°C]	[Torr (kPa)]	
$\text{D}_3\text{C}-\text{NO}_2$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{NO}_2$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$	NaOD KOH	D_2O H_2O	<i>Brom-dideutero-nitro-methan</i> <i>2-Brom-2-nitro-propan</i>	93 89	151,7–151,8	745 (99)	1 2,3
$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\text{NO}_2$ $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}-\text{NO}_2$ $\quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$	$\text{Na}^{\oplus}, \text{NH}_4^{\oplus}$ NaOH	$\text{CS}_2, \text{CCl}_4$ H_2O	<i>1-Brom-1-nitro-octan</i> <i>3-Nitro-1,2,3-tribrom-butan</i>	70 86	79–80 76–78	0,45 (0,06) 10 (1,3)	4 5
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$ 	$\text{KO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$	<i>2-exo-Brom-2-endo-nitro-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan</i>	66			6
	Na	H_2O	<i>1-Brom-1-nitro-1-(4-pyridyl)-ethan</i>	39	80–82	0,13 (0,017)	7
$\text{O}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\quad \quad \quad \quad \quad $ $\quad \quad \quad \text{H}_5\text{C}_6 \quad \text{NO}_2$	NaOCH_3	CH_3OH	<i>1-Brom-2-phenyl-1,3,3-trinitro-butan</i>	83	(Schmp.: 102–103°)		8
	LiOCH_3	H_2O	<i>4-Brom-4-nitro-2,2,6,6-tetramethylpiperidin</i>	94	(Schmp.: 109–110°)		9

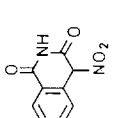
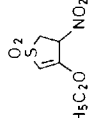
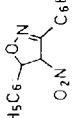
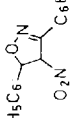
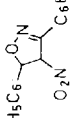
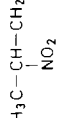
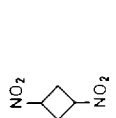
¹ Y. Ohishi, Y. Doi u. T. Nakanishi, Chem. Pharm. Bull. **36**, 1336 (1988).² E. von Tarnelen u. G. van Zyl, J. Am. Chem. Soc. **71**, 835 (1949).³ L. W. Seigle u. H. B. Haas, J. Org. Chem. **5**, 100 (1940).⁴ S. Trippett u. D. M. Walker, J. Chem. Soc. **1960**, 2976.⁵ J. Kochany u. H. Piotrowska, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. **24**, 705 (1976); C. A. **86**, 154831 (1977).⁶ S. Ranganathan, H. Raman u. C. V. Srinivasan, Tetrahedron **34**, 3129 (1978).⁷ H. Feuer u. J. P. Lawrence, J. Org. Chem. **37**, 3662 (1972).⁸ N. I. Aboskalova, A. S. Polyanskaya, V. V. Perekalin, N. K. Golubkova u. T. Ya. Papeno, Zh. Org. Khim. **2**, 2132 (1966); engl.: 2090.⁹ L. A. Myshkina u. L. F. Podvigina, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1982**, 1338; engl.: 1193.

Tab. 63 (1. Forts.)

Edukt	Kation des Salzes bzw. Base	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
					[°C]	[Torr (kPa)]	
	NaOH	H ₂ O	2-Brom-1,3-dihydroxy-2-nitro-cyclohexan	41	(Schmp.: 188–189°)		1
	Na ⁺	CCl ₄	1-Brom-1-nitro-2-oxo-propan	80	86–88	10 (1,3)	2
	Na ⁺	CCl ₄	2-(Brom-nitro-methyl)-2-methyl-1,3-dioxolan	22	126–128	25 (3,3)	2
	K ⁺	CCl ₄	3-Brom-3-nitro-2-oxo-1,1,4-trimethyl-cyclopentan	67	(Schmp.: 49–51°)		3
	K ⁺	CCl ₄	Brom-(4-cyan-phenyl)-nitro-methan	32	(Schmp.: 44–45°)		4
	Na ⁺	Diethylether/CCl ₄	(2-Brom-2-nitro-ethyliden)-malon-säure-dimethylester	56	(n _D ²⁰ : 1,5035)		5
	K ⁺	Diethylether/CCl ₄	2-Brom-2-nitro-butansäure-dimethyl-amid	80	35	0,002 (0,27 Pa)	6
	K ⁺	Diethylether/CCl ₄	3-Brom-1-methyl-3-nitro-2-oxo-pyrrolidin	56	(Schmp.: 58,5–60°)		7

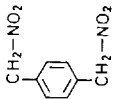
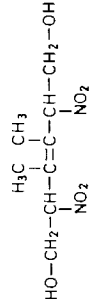
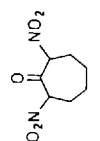

¹ H. H. Baer, D. C. Shields u. G. G. Dawson, Can. J. Chem. **51**, 2843 (1973).² C. D. Hurd u. M. E. Nilson, J. Org. Chem. **20**, 927 (1955).³ H. Feuer u. P. M. Pivawer, J. Org. Chem. **34**, 2917 (1969).⁴ H. Feuer u. H. Friedman, J. Org. Chem. **40**, 187 (1975).⁵ V. E. Volynskii u. A. S. Sopova, Zh. Org. Khim. **18**, 2510 (1982); engl.: 2215.⁶ H. Feuer u. B. F. Vincent, J. Org. Chem. **29**, 939 (1964).⁷ H. Feuer, L. R. Blecker, R. W. Jans u. J. W. Frost, J. Heterocycl. Chem. **16**, 481 (1979).

Tab. 63 (2. Forts.)

Edukt	Kation des Salzes bzw. Base	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
					[°C]	[Torr (kPa)]	
	K ⁺	CCl ₄	4-Brom-1,3-dioxo-4-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin	80	(Schmp.: 110–112°)		1
	Na ⁺		3-Brom-4-ethoxy-3-nitro-2,3-dihydrothiophen-1,1-dioxid	12	(Schmp.: 100–103°)		2
	Na ⁺	H ₂ O	4-Brom-3,5-diphenyl-4-nitro-4,5-dihydro-1,2-oxazol	87	(Schmp.: 98–100°)		3
	Na ⁺	Diethylether	1,2-Dibrom-1,2-dinitro-ethan		(meso: Schmp.: 79°) (DL: Schmp.: 48°)		4
	NaOCH ₃	Diethylether/CHCl ₃	1,4-Dibrom-1,4-dinitro-butan (meso und DL-Form)	39 49	(Schmp.: 58°) 149	3 (0,4)	5
	NaO-C ₄ H ₉	Butanol/CH ₂ Cl ₂	2,4-Dibrom-2,4-dinitro-pentan	79	—	—	6
	Na ₂ CO ₃	H ₂ O	1,3-Dibrom-1,3-dinitro-cyclobutan (cis : trans = 1 : 1)	74	(Schmp.: 94–117°)		7


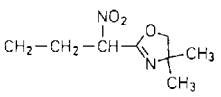
¹ H. Feuer u. R. P. Monter, J. Org. Chem. **34**, 991 (1969).² V. M. Berestovitskaya, T. N. Lyamina u. I. E. Efremova, Zh. Org. Khim. **19**, 1767 (1983); engl.: 1568.³ T. V. Trusova, N. G. Malyuta u. G. Kh. Khisamutdinov, Zh. Org. Khim. **23**, 1313 (1987); engl.: 1187.⁴ E. S. Lipina, F. Z. Pavlova u. V. V. Perekalin, Zh. Org. Khim. **5**, 1312 (1969); engl.: 1280.⁵ H. Feuer, C. E. Colwell, G. Leston u. A. T. Nielsen, J. Org. Chem. **27**, 3598 (1962).⁶ P. A. Wade, W. P. Dailey u. P. J. Carroll, J. Am. Chem. Soc. **109**, 5452 (1987).⁷ T. G. Archibald, L. L. Garver, K. Baum u. M. C. Cohen, J. Org. Chem. **54**, 2869 (1989).

Tab. 63 (3. Forts.)

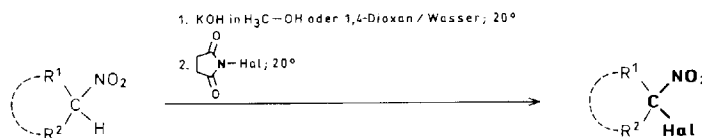
Edukt	Kation des Salzes bzw. Base	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.		Literatur
					[°C]	[Torr (kPa)]	
	KOH	H ₂ COH/H ₂ O	1,4-Bis-[brom-nitro-methyl]-benzol	84	(Schmp.: 121–123,5°)	—	1
	Na ⁺	Diethylether	2,5-Dibrom-1,6-dihydroxy-3,4-dimethyl-2,5-dinitro-3-hexen	44	(Schmp.: 164–165°)	—	2
	K ⁺	CCl ₄	2,7-Dibrom-2,7-dinitro-1-oxo-cycloheptan	17	(Schmp.: 109–110°)	—	3
	K ⁺	CH ₂ Cl ₂	2,4-Dibrom-2,4-dinitro-glutarsäure-dinitril	76	(Schmp.: 85°; Zers.)	—	4

¹ G. L. Rowley u. M. B. Frankel, J. Chem. Eng. Data **14**, 507 (1969).² L. Ya. Zagibulova, E. S. Lipina, G. A. Berkova, T. Ya. Paperno, W. V. Perekalin u. V. P. Pozdnyakov, Zh. Org. Khim. **17**, 2302 (1981); engl.: 2056.³ H. Feuer, A. M. Hall, S. Golden u. R. L. Reitz, J. Org. Chem. **33**, 3622 (1968).⁴ A. Garming, D. Redwan, P. Gelbke, D. Kern u. U. Dierkes, Justus Liebigs Ann. Chem. **1975**, 1744.

Auf diese gleiche Weise werden u. a. erhalten:

R ¹	R ²	Hal	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.	
					[°C]	[Torr (Pa)]
H	CH ₃	Br	2-(1-Brom-1-nitro-ethyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol	76	185–190	1,5 (200) ^a
CH ₃	CH ₃	Br	2-(1-Brom-1-nitro-ethyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-...	96	(Schmp.: 54–55°)	
	C ₄ H ₉	Cl	2-(1-Chlor-1-nitro-pentyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-...	86	88	0,9 (120)
	CH ₂ –C ₆ H ₁₁	Br	2-(1-Brom-2-cyclohexyl-1-nitro-ethyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-...	99	(Schmp.: 66°)	
	C ₆ H ₅	Cl	2-(α-Chlor-α-nitro-benzyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-...	99	(Schmp.: 58°)	
		Cl	2-[Chlor-(1-naphthyl)-nitro-methyl]-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-...	98	(Schmp.: 182–183°)	
		Br	1,4-Bis-[4,4-dimethyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]-1,4-dinitro-butan	92	(Schmp.: 202–203°)	

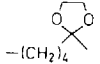
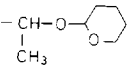
^a Kugelrohrbadtemp.



Halogen/Nitro-Acetale; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: In einer Argon-Atmosphäre wird zu einer Lösung von 1,123 g (20 mmol) Kaliumhydroxid in 80 ml Methanol oder 1,4-Dioxan/Wasser (7 : 3) unter Rühren eine Lösung von Nitro-alkan in 20 ml Methanol oder 1,4-Dioxan getropft. Es wird 5–10 min bei 20° Argon durch die Lösung geleitet. Anschließend werden in einer Portion 24 mmol N-Brom- oder N-Chlor-succinimid (4,32 g bzw. 3,20 g) zugesetzt. In exothermer Reaktion hellt sich die gelbe Nitronat-Lösung auf. Es wird 10–45 min bei 20° nachgerührt, eingengt, in 100 ml Wasser aufgenommen und durch Zugabe von 5%iger Salzsäure pH 6–7 eingestellt. Die Lösung wird 3mal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert, der Extrakt 2mal mit 20 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die so erhaltenen Acetale sind praktisch rein, können aber für die Analytik durch Destillation, Umkristallisation aus Methanol oder durch Chromatographie auf Kieselgel mit Ether/Pentan oder Dichlormethan als Laufmittel weiter gereinigt werden.

¹ A. Amrollah-Madjdabadi, R. Beugelmans u. A. Lechevallier, *Synthesis* **1986**, 828.

Auf diese Weise werden u. a. erhalten:

R ¹	R ²	Hal	Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.	
					[°C]	[Torr (kPa)]
CH ₃	CH ₃	Cl	2-Chlor-2-nitro-propan	95	130–132	760 (101)
		Br	2-Brom-2-nitro-propan	90	(Schmp.: 33–35°)	
	COOC ₂ H ₅	Cl	2-Chlor-2-nitro-propansäure-ethylester	70	50	0,4 (0,053)
	CH ₂ –CH ₂ –COOCH ₃	Br	4-Brom-4-nitro-pentansäure-methylester	95	85	0,2 (0,027)
	CH ₂ –OH	Cl	2-Chlor-2-nitro-propanol	85	95–100	0,3 (0,04)
$-(CH_2)_5-$  $-(CH_2)_4-$		Cl	1-Chlor-1-nitro-cyclohexan	100	35–40	0,35 (0,047)
		Cl	6-Chlor-6-nitro-1,4-dioxa-spiro-[4.5]decan	54	(Schmp.: 78–80°)	
	CH ₂ –CH ₂ –CN	Cl	4-Chlor-4-nitro-5-(2-tetrahydro-pyran-yl)-hexansäure-nitril	90	–	–
$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{O}-\text{CH}_2-$		Cl	5-Chlor-5-nitro-2-phenyl-1,3-dioxan	90	(cis: 67–69,5) (trans: 76–76,5)	

Kein Produkt wird dagegen bei der Umsetzung von 2-Nitro-1-oxo-cyclohexan mit N-Chlor-succinimid erhalten.

Die Chlorierungen von Nitro-alkanen mit elementarem Chlor werden – ähnlich wie die Bromierungen mit elementarem Brom – durch Umsetzungen des Nitronats in wäßriger Lösung oder als Suspension in einem unpolaren Lösungsmittel bei Temperaturen um 0° durchgeführt. Zur Chlorierung einfacher Nitro-alkane wird ein spezieller Säulenreaktor empfohlen, der eine Wärmeabfuhr der stark exothermen Reaktion erlaubt ohne zu Rühren. Durch Rühren würden Nebenreaktionen wie die Weiterchlorierung und die Hydrolyse gefördert.

1-Chlor-1-nitro-ethan¹: In einer 30 cm langen Glassäule mit 5 cm Durchmesser, die mit einem Kühlmantel, einem Bodenablaß und einem Gaseinleitungsrohr mit Glasfritte 2,5 cm über dem Boden ausgerüstet ist, wird eine unter Eiskühlung hergestellte Mischung von 75 g (1,0 mol) Nitro-ethan in 140 ml Wasser und 40 g (1 mol) Natriumhydroxid in 140 ml Wasser auf 0° abgekühlt. Dann werden innerhalb von 1,7 h bei 0–5° 78 g (1,1 mol) Chlor eingeleitet. 1-Chlor-1-nitro-ethan scheidet sich in Form von schweren Öltröpfchen ab und wird von Zeit zu Zeit abgelassen. Am Ende der Reaktion wird die Lösung sauer und Chlor entweicht am Kopf des Reaktors; Rohausbeute: 107 g (Gehalt ~ 98%) (95%).

Unglücklicherweise läßt sich diese Vorschrift, deren Erfolg u. a. auf der Dichte-Differenz zwischen dem Halogen/Nitro-Acetal und der wäßrigen Lösung des Nitronats beruht, nicht ohne weiteres auf höhere Nitro-alkane, wie z. B. 1-Nitro-butan, übertragen. Man kann aber auch bei der Halogenierung wäßrig-alkalischer Lösungen höher prim. Nitroalkane zu guten Ausbeuten an reinen Produkten gelangen, wenn die Reaktion bei möglichst tiefen Temperaturen durchgeführt wird.

1-Chlor-1-nitro-propan²: Eine Lösung von 22,2 g (337 mmol) 85%igem Kaliumhydroxid in 120 ml Wasser wird in einem 500-ml-Kolben mit kräftigem Rührer unter Stickstoff vorgelegt. Bei ~ 20° werden 30,0 g (337 mmol) 1-Nitro-propan auf einmal zugesetzt und die Mischung nachgerührt, bis die Nitro-Verbindung

¹ D. R. Levering, J. Org. Chem. **27**, 2930 (1962).

² A. S. Erickson u. N. Kornblum, J. Org. Chem. **42**, 3764 (1977).

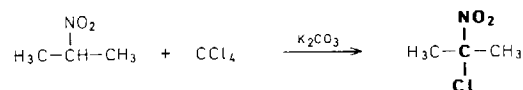
in Lösung gegangen ist (~ 15 min). Dann wird die Lösung bis zum Gefrierpunkt ($\sim -15^\circ$) abgekühlt, mit ~ 300 ml zerstoßenem Eis versetzt und unter kräftigem Rühren eine Lösung von 20 ml (~ 60 g) flüssigem Chlor in 100 ml Dichlormethan, die auf -78° vorgekühlt wurde, auf einmal zugesetzt. Nach 1 min ist die Reaktion beendet. Die organ. Phase wird abgetrennt und die wäbr. mit 50 ml Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organ. Phasen werden mit 50 ml ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und durch Abdestillieren des Lösungsmittels und überschüssigen Chlors über eine kurze Kolonne eingengt. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert; Ausbeute: 37,8 g (93%); Sdp.: $55^\circ/26$ Torr (3,5 kPa); GC-Reinheit: 100%.

Analog können u. a. die weiter unten aufgeführten 1-Halogen-1-nitro-alkane erhalten werden. Bei höheren Nitro-alkanen werden dabei 25% Methanol als Kosolvens zugesetzt. Bromierungen und Jodierungen werden mit äquimolaren Mengen Halogen durchgeführt, wobei das Jod in pulverisierter Form zugesetzt wird. Anstelle von Eis kann bei kleineren Ansätzen auch mehr Dichlormethan zur Abfuhr der Reaktionswärme verwendet werden.

Produkt	Ausbeute [%]	Sdp.	
		[$^\circ\text{C}$]	[Torr (Pa)]
1-Chlor-1-nitro-octan	92	60	0,4 (53)
1-Brom-1-nitro-propan	92	50	4 (533)
1-Brom-1-nitro-octan	89	75	0,4 (53)
1-Jod-1-nitro-ethan	82	42	0,4 (53)

Weitere Beispiele der Chlorierung von Nitro-alkanen mit elementarem Chlor, die im wesentlichen in Analogie zu den oben beschriebenen Bromierungsreaktionen mit elementarem Brom durchgeführt werden, sind Gegenstand der Tab. 64, S. 360. Da Beispiele von heftigen¹ oder explosionsartigen² Reaktionen bekannt geworden sind, sollten die Reaktionen nur unter entsprechenden **Vorsichtsmaßnahmen** durchgeführt werden.

Eine Chlorierung oder Bromierung sek. Nitro-alkane ist auch unter Phasen-Transfer-Bedingungen mit Tetrachlormethan bzw. Brom-trichlor-methan möglich; z. B.:



2-Chlor-2-nitro-propan³: 8,91 g (0,1 mol) 2-Nitro-propan, 75 ml Tetrachlormethan, 21 g (0,15 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat und 0,6 g (0,19 mmol) Tetrabutyl-ammoniumbromid werden 3 h bei $35-40^\circ$ gerührt. Die Mischung wird filtriert und der Feststoff gut mit Dichlormethan gewaschen. Dann wird eingengt und der Rückstand i. Vak. destilliert; Ausbeute: 8,9 g (72%); Sdp.: $54^\circ/50$ Torr (6,7 kPa).

Auf diese gleiche Weise wird 1-Chlor-1-nitro-cyclopentan (70%) erhalten.

Die Jodierung von Nitro-alkanen im Basischen liefert die wenig stabilen Jod/Nitro-Acetale⁴⁻⁶.

¹ H. Feuer u. J. P. Lawrence, J. Org. Chem. **37**, 3662 (1972).

² P. E. Pigou u. C. J. M. Stirling, J. Chem. Soc. Perkin Trans 2 **1988**, 725.

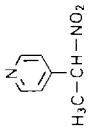
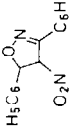
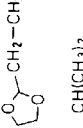
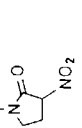
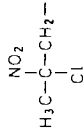
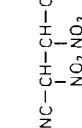
³ M. Makosza, A. Kwast, E. Kwast u. A. Jończyk, J. Org. Chem. **50**, 3722 (1985).

⁴ T. V. Trusova, N. G. Malyuta u. G. Kh. Khisamutdinov, Zh. Org. Khim. **23**, 1313 (1987); engl.: 1187.

⁵ H. B. Hass u. E. F. Riley, Chem. Rev. **31**, 743 (1942).

⁶ E.P.P. 89069 (1982/1983), Agfa-Gevaert, Erf.: R. K. Van Poucke, C. C. Van de Sande u. A. Verheckern; C. A. **99**, 222328 (1983).

Tab. 64: Chlor/Nitro-Acetale durch Chlorierung der Anionen von Nitro-alkanen mit Chlor

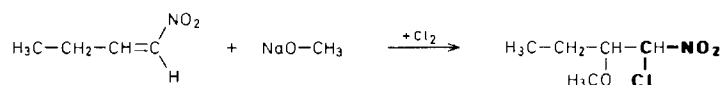
Edukt	Kation des Salzes bzw. Base	Lösungs- mittel	Produkt	Aus- beute %	Sdp.		Lite- ratur
					[°C]	[Torr (Pa)]	
	K ⁺	H ₂ O	1-Chlor-1-(4-pyridyl)-1-nitro-ethan	63	65–67	0,001 (0,13)	1
	Na ⁺	H ₂ O	4-Chlor-3,5-diphenyl-4-nitro-4,5-dihydro-1,2-oxazol	79	(Schmp.: 105–106°)		2
	NaOH	H ₂ O	2-(2-Chlor-2-nitro-ethyl)-2-chlor-1,3-dioxolan	82	130	0,5 (67)	3
	KOH	H ₂ O	3-Chlor-1-isopropyl-3-nitro-2-oxo-pyrrolidin	40	(Schmp.: 81–82°)		4
	NaOH	CH ₃ OH	2,4,6-Trichlor-2,4,6-trinitro-heptan	65	(Schmp.: 111–131°)		5
	K ⁺	Diethylether	2,3-Dichlor-2,3-dinitro-bernsteinsäure-dinitril	40	Subl.-p.: 40–50	1 (133)	6

* Chlorierung mit Hypochlorit-Lösung

¹ H. Feuer u. J. P. Lawrence, J. Org. Chem. **37**, 3662 (1972).² T. V. Trusova, N. G. Malyuta u. G. Kh. Khisamutdinov, Zh. Org. Khim. **23**, 1313 (1987); engl.: 1187.³ R. L. Crumby, J. S. Nimitz u. H. S. Mosher, J. Org. Chem. **47**, 4040 (1982).⁴ H. Feuer, C. S. Panda, L. Hou u. H. S. Bevinakatti, Synthesis **1983**, 187.⁵ US.P. 3 646 228 (1964/1972), Aerojet-General Corp.; Erf.: M. B. Frankel, M. H. Gold u. H. J. Marcus; C. A. **76**, 139918 (1972).⁶ E. F. Witucki, W. Maya u. M. B. Frankel, Org. Prep. Proced. Int. **12**, 197 (1980).

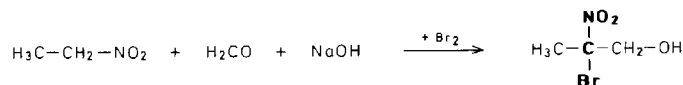
1-Jod-1-nitro-cyclohexan¹: 3,87 g (30 mmol) Nitro-cyclohexan werden in 6,6 ml 5 N Natronlauge bei 50° gelöst und nach dem Abkühlen auf ~ 20° zu einer Lösung von 7,62 g (30 mmol) Jod und 4,98 g (30 mmol) Kaliumjodid in 30 ml Wasser getropft. Nach 10 min wird das dunkle Öl abgetrennt, aus Pentan bei – 80° kristallisiert und 2mal umkristallisiert. Restliches Lösungsmittel wird bei 20 Torr (2,7 kPa) entfernt; Ausbeute: 5,4 g (64%) (bernsteinfarbenes Öl).

Da zu den Halogenierungs-Reaktionen von Nitro-alkanen vorwiegend die *aci*-Nitroalkan-Anionen eingesetzt werden, bietet es sich an, diese gleich, wenn sie z.B. bei C,C-Knüpfungsreaktionen entstehen, mit dem Halogenierungs-Agens umzusetzen. Beispiele sind die Grignard-Reaktionen mit Nitro-arenen^{2,3}, Additionen von C-^{1,4} oder O-Nucleophilen⁵ an 1-Nitro-1-alkene sowie die Knoevenagel-Reaktion von Nitro-alkanen mit Aldehyden^{6–8} bzw. deren Rückreaktion^{9–11}.



1-Chlor-2-methoxy-1-nitro-butan⁵: 20 g (0,198 mol) 1-Nitro-1-buten werden bei 0° langsam zu 100 ml einer 2,2 N Natriummethanolat-Lösung getropft. Dann wird mit 300 ml Eiswasser verdünnt und Chlor eingeleitet, bis kein Öl mehr ausfällt. Das Öl wird mit Diethylether extrahiert und durch fraktionierende Destillation gereinigt; Ausbeute: 18,1 g (54%); Sdp.: 51–52/2 Torr (0,27 kPa).

2-Brom-2-nitro-propanol⁶:



In einer Rührapparatur wird eine Mischung aus 86 g (1,05 mol) 37%iger Formaldehyd-Lösung und 25 g (0,34 mol) Nitro-ethan vorgelegt. Dann werden 10 ml einer Lösung von 40 g (1 mol) Natriumhydroxid in 200 ml Wasser zugetropft, worauf die Innentemp. auf 55° steigt. Nach der Abkühlung auf 40° werden weitere 54 g (zus. 1,05 mol) Nitro-ethan so zugetropft, daß eine Temp. von 40° gehalten wird. Es wird noch 30 min nachgerührt, dann auf 20° abgekühlt und mit 150 ml Wasser verdünnt. Unter Rühren und Kühlen auf 20° werden dann die restlichen 190 ml Natronlauge zugetropft und nochmals 30 min nachgerührt.

Die so erhaltene klare Lösung wird unter Rühren gleichzeitig mit 159,8 g (1 mol) Brom in eine Vorlage von 200 ml Tetrachlormethan getropft, wobei eine Reaktionstemp. von 10° und stets ein Brom-Überschuß – erkenntlich an der Farbe – eingehalten wird. Nach beendeter Zugabe ist die Reaktionsmischung farblos. Die untere Phase wird abgetrennt und das Lösungsmittel destillativ entfernt; Ausbeute: 177,5 g (96,5%); Schmp.: 33–35°.

¹ K. Baum, J. Org. Chem. **34**, 2049 (1969).

² T. Severin u. R. Schmitz, Chem. Ber. **96**, 3081 (1963).

³ G. Bartoli, M. Bosco, E. Foresti u. G. Pradella, J. Org. Chem. **46**, 3109 (1981).

⁴ Ts. D. Mechkov, I. G. Salimov, N. V. Usik, V. V. Perekalin u. I. Mladenov, Zh. Org. Khim. **14**, 733 (1978); engl.: 676.

⁵ N. G. Clark, B. Croshaw, B. E. Leggetter u. D. F. Spooner, J. Med. Chem. **17**, 977 (1974).

⁶ DE.P. 1954173 (1969/1971), Henkel & Cie GmbH, Erf.: R. Wessendorf; C.A. **75**, 19690 (1971).

⁷ DE.P. 2054887 (1970/1972), Badische Anilin & Soda Fabrik AG, Erf.: H.-E. Pommer u. R. Wessendorf; C.A. **77**, 33974 (1972).

⁸ I. V. Troitskaya, M. D. Boldyrev u. B. V. Gidasov, Zh. Org. Khim. **10**, 1626 (1974); engl.: 1641.

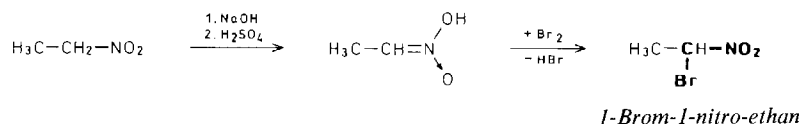
⁹ H. Piotrowska, T. Urbanski u. W. Sienicki, Roczn. Chem. **47**, 193 (1973).

¹⁰ L. C. Lappas, C. A. Hirsch u. C. L. Winely, J. Pharm. Sci. **65**, 1301 (1976).

¹¹ R. A. Kolinski u. T. Urbanski, J. Chem. Soc. C **1970**, 1004.

In neutraler oder saurer Lösung erfolgt die Halogenierung einfacher Nitro-alkane wesentlich schwieriger als im Basischen.

Im Falle der Umsetzung mit elementarem Brom sollen dabei in langsamer Reaktion die gleichen Verbindungen wie bei der Bromierung im Basischen entstehen, was auf die sauer katalysierte Isomerisierung des Nitro-alkans zur Nitronsäure zurückgeführt wird¹. In der Tat reagieren wäßr. Nitronsäure-Lösungen, die durch Ansäuern basischer Lösungen prim. und sek. Nitro-alkane erhalten werden (vgl. Bd. E14b, S. 780f.), rasch mit Brom zu Brom/Nitro-Acetalen; z. B.²:

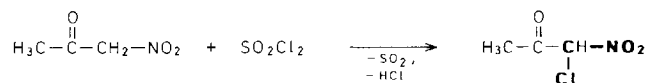


In 1 N Bromwasserstoffsäure oder 1 N Salzsäure erfolgt die Bromierung bzw. Chlorierung von Nitro-methan mit gleicher Geschwindigkeit, d. h. die Umlagerung zum *aci*-Nitromethan ist geschwindigkeitsbestimmend. Die Weiterbromierung zum Dibrom-nitro-methan ist in saurer Lösung etwa 200mal schneller als die Monobromierung³.

Im Gegensatz dazu erfolgen Chlorierungen von Nitro-ethan oder höherer Nitro-alkane überwiegend nicht an dem C-Atom, das die Nitro-Gruppe trägt⁴, denn die Nitro-Gruppe zählt zu den stärksten desaktivierenden Neutral-Substituenten der radikalischen Chlorierung⁵. Dies trifft auch für die Chlorierung mit tert.-Butyl-hypochlorit zu⁶. Überraschenderweise gelingt jedoch die Halogenierung von Nitro-methan oder -ethan zu den Halogen/Nitro-Acetalen mit tert.-Butyl-hypochlorit⁷ oder tert.-Butyl-hypobromit⁸ in Gegenwart von Olefinen.

Präparative Anwendung findet die Halogenierung im Neutralen nur bei Substraten, die durch weitere funktionelle Gruppen mit π -Elektronen, wie z. B. C,C-Doppelbindungen⁹, Carbonyl-Gruppen¹⁰, Phenyl-Ringe¹¹ oder durch Nachbargruppeneffekte¹² zusätzlich aktiviert werden, wie z. B. auch bei 1,3-Dioxo-2-nitro-indan¹³ und 4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-1-nitro-cyclohexan^{14, 15}.

1-Chlor-1-nitro-aceton¹⁶:



Zu 42,0 g (0,41 mol) Nitro-aceton in 500 ml Tetrachlormethan tropft man bei 40° unter Rühren 54,0 g (0,40 mol) Sulfurylchlorid, wobei Chlorwasserstoff und Schwefeldioxid entweichen. Anschließend wird i. Vak. eingeeengt und der Rückstand destilliert. Die bei 68–70°/8 Torr (1,07 kPa) übergehende Fraktion wird anschließend über eine Ringspaltkolonne fraktioniert; Ausbeute: 41,0 g (74%); Sdp.: 68,7°/8 Torr (1,07 kPa).

¹ H. B. Hass u. E. F. Riley, Chem. Rev. **31**, 743 (1942).

² A. Hantzsch u. H. Kissel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **32**, 3137 (1899).

³ R. Junell, Z. Phys. Chem. (Leipzig), **141**, 71 (1929).

⁴ J. H. Boyer u. P. F. Pagoria, Oppi Briefs **18**, 363 (1986).

⁵ Siy-Atto, A. Polter, H. Singh u. J. M. Tedder, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1981**, 139.

⁶ C. Walling u. B. B. Jacknow, J. Am. Chem. Soc. **82**, 6113 (1960).

⁷ V. L. Heasley, G. E. Heasley, M. R. McConnel, K. A. Martin, D. M. Ingle u. P. D. Davis, Tetrahedron Lett. **1971**, 4819.

⁸ V. L. Heasley, D. R. Titterington, T. L. Rold u. G. E. Heasley, J. Org. Chem. **41**, 1285 (1976).

⁹ G. D. Georgievskaya, M. D. Boldyrev, L. I. Bagal u. V. A. Sokolova, Zh. Org. Khim. **9**, 478 (1973); engl.: 484.

¹⁰ S. A. Osadchii u. V. A. Barkhash, Zh. Org. Khim. **6**, 1815 (1970); engl.: 1822.

¹¹ H. Feuer u. H. Friedman, J. Org. Chem. **40**, 187 (1975).

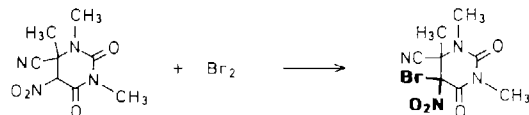
¹² J. C. A. Boeyens, L. Denner u. J. P. Michael, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1984**, 767.

¹³ G. Wanag u. A. Lode, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **71**, 1267 (1938).

¹⁴ E. Gudrinietse, O. Neiland u. G. Vanag, Zh. Obshch. Khim. **24**, 1863 (1954); engl.: 1827.

¹⁵ O. Ya. Neiland, E. Yu. Gudrinietse u. G. Ya. Vanag, Zh. Obshch. Khim. **26**, 3139 (1956); engl.: 3499.

¹⁶ H. Böhme u. K. A. Weisel, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **310**, 30 (1977).

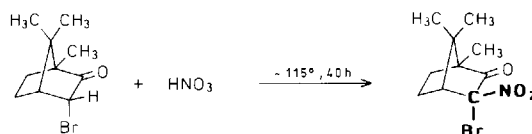
5-Brom-6-cyan-2,4-dioxo-5-nitro-1,3,6-trimethyl-hexahydropyrimidin¹:

Eine Mischung aus 0,45 g (2 mmol) 6-Cyan-2,4-dioxo-5-nitro-1,3,6-trimethyl-hexahydropyrimidin und 0,32 g (2 mmol) Brom in 15 ml Chloroform werden in Gegenwart einer katalytischen Menge Wasser 24 h bei ~ 20° gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und der Niederschlag abgesaugt und getrocknet; Ausbeute: 0,46 g (75%); Schmp.: 114–114° (Diethylether).

Die Halogenierung von Nitronsäure-estern zu Halogen/Nitro-Acetalen ist möglich, hat aber keine präparative Bedeutung erlangt^{2–4}.

1.1.1.2. aus Halogen-alkanen durch Nitrierung

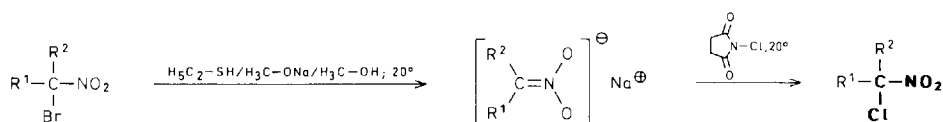
Obwohl die Möglichkeit der Nitrierung von Halogen-alkanen bereits seit über hundert Jahren bekannt ist⁵, hat die Methode keine größere Bedeutung erlangt. Ein Beispiel ist die Nitrierung von (1*R*)-3-*endo*-Brom-2-oxo-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan zu (1*R*)-3-*endo*-Brom-3-*exo*-nitro-2-oxo-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan (39% Rohausbeute)⁶:



Ähnlich wird 4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-1-jod-cyclohexan (Joddimedon) durch rauchende Salpetersäure in Eisessig zu 4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-1-jod-1-nitro-cyclohexan [45%; Schmp.: 144° (Zers.)] nitriert⁷.

1.1.2. aus Verbindungen gleicher Oxidationsstufe**1.1.2.1. aus Acetalen****1.1.2.1.1. aus Halogen/Nitro-Acetalen durch Halogen-Austausch**

Direkte Halogenaustausch-Reaktionen an Halogen/Nitro-Acetalen sind nicht beschrieben, obwohl z. B. der Austausch des Brom-Atoms in geminalen sek. Brom-Nitro-alkanen durch das Pseudohalogenid Cyanid bekannt ist⁸. Eine indirekte Methode zur Überführung von Brom/Nitro- in Chlor/Nitro-Acetalen besteht in der Reaktion mit Ethanithiol und N-Chlor-succinimid (85–100%)⁹.



¹ K. Hirota, Y. Yamada, T. Asao u. S. Senda, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1981** 1896.

² J. H. Boyer, T. Manimaran u. V. T. Ramikrishan, J. Chem. Soc. Perkin 1 **1987**, 2163.

³ R. Zschiesche, T. Hafner u. H. U. Reißig, Justus Liebigs Ann. Chem. **1988**, 1169.

⁴ N. F. Blom, D. M. F. Edwards, J. S. Field u. J. P. Michael, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1980**, 1240.

⁵ H. B. Hass u. E. F. Riley, Chem. Rev. **31**, 743 (1942).

⁶ J. W. Stocker u. J. C. Bailar, Inorg. Synth. **25**, 133 (1989).

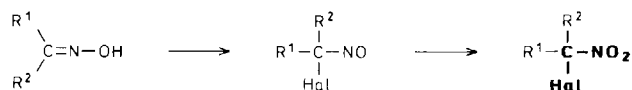
⁷ O. Ya. Neiland, E. Yu. Gudrinietse u. G. Ya. Vanag, Zh. Obshch. Khim. **26**, 3139 (1956); engl.: 3499.

⁸ Z. Matacz, H. Piotrowska u. M. Poplawska, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. **36**, 333 (1988); C. A. **112**, 215750 (1990).

⁹ A. Amrollah, Madjdabadi, R. Beugelmans u. A. Lechevallier, Synthesis **1986**, 826.

1.1.2.1.2. aus Halogen/Nitroso-Acetalen durch Oxidation (vgl. Bd. X/1, S. 106 ff.)

Die Umsetzung von Ketoximinen mit Halogenierungsmitteln führt i. d. Regel zu Halogen/Nitroso-Acetalen (vgl. S. 345), die häufig nicht isoliert werden, sondern direkt weiter oxidiert werden zu Halogen/Nitro-Acetalen (vgl. S. 365).

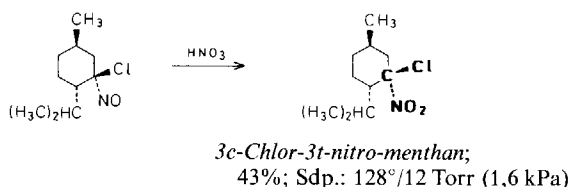


Die Oxidation wird normalerweise mit kräftigen Oxidationsmitteln (z. B.: Salpetersäure, Wasserstoffperoxid¹, Gemischen beider Reagentien, 3-Chlor-perbenzoesäure, Trifluorperessigsäure, Ozon, Natrium-hypochlorit) in Gegenwart von Phasentransfer-Katalysatoren durchgeführt. Im Falle der Oxidation mit Salpetersäure/Wasserstoffperoxid darf die Reaktionstemperatur nicht über 75° steigen, da die Reaktion sonst unkontrollierbar wird². Der Endpunkt der Reaktion wird an der Entfärbung der Lösung erkannt³.

2-Chlor-3,3-dimethyl-2-nitro-butan⁴: Eine Mischung aus 4,2 g (28 mmol) 2-Chlor-3,3-dimethyl-2-nitroso-butan, 10 ml Eisessig und 5 ml konz. Salpetersäure wird 30 min im siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wird auf 50 ml Eiswasser gegossen und mit 50 ml Ether extrahiert. Die ether. Phase wird mit 5%iger Natriumcarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert; Ausbeute: 2,9 g (69%); Schmp.: 170–172°.

Ähnlich wird 1-Chlor-2-methyl-1-nitro-cyclohexan [47%; Sdp.: 96–98°/14 Torr (1,9 kPa)] aus der Nitroso-Verbindung erhalten³.

Weitere Vorschriften können dem folgenden Abschnitt entnommen werden. Die absolute Konfiguration am chiralen C-Atom von 3-Halogen-3-nitroso-menthanen blieb im Falle der Oxidation der 3-Chlor-Verbindungen mit Salpetersäure oder Wasserstoffperoxid erhalten, während bei den Brom-Verbindungen etwas Isomerisierung beobachtet wurde¹.



Halogen/Nitro-Acetale entstehen u. a. auch bei der Belichtung von Halogen/Nitroso-Acetalen. Die Ausbeuten sind jedoch für eine präparative Nutzung dieser Bildungsweise zu gering^{5, 6}.

¹ G. Kresze, N. M. Mayer u. J. Winkler, Justus Liebigs Ann. Chem. **747**, 172 (1971).

² D. C. Iffland u. T.-F. Yen, J. Am. Chem. Soc. **76**, 4083 (1954).

³ E. Müller, H. Metzger u. D. Fries, Chem. Ber. **87**, 1449 (1954).

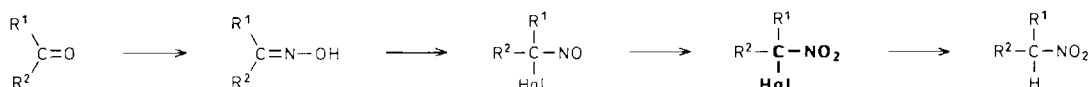
⁴ J. H. Kyang u. L. B. Clapp, J. Org. Chem. **41**, 2024 (1976).

⁵ N. N. Majeed, G. C. MacDougall, A. L. Porte u. I. H. Sadler, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1988**, 1027.

⁶ N. N. Majeed u. A. L. Porte, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1987**, 1139.

1.1.2.2. aus Oximen durch Halogenierung und Oxidation (vgl. Bd. X/1, S. 117–118; Bd. V/4, S. 214)

Bei der Oxidation von Oximen mit Halogenierungsmitteln können in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen Halogen/Nitroso- (vgl. Bd. X/1, S. 943–957, s. a. ds. Bd. S. 345) oder Halogen/Nitro-Acetale entstehen. Es werden überwiegend Halogen/Nitro-Acetale, die sich von Ketonen ableiten, auf diese Weise hergestellt, da sich bei der Halogenierung von Aldoximen die primär entstehenden Halogen/Nitroso-Acetale leicht in Hydroxamsäure-halogenide umlagern (vgl. Bd. X/4, S. 239; Bd. X/1, S. 945). Die Herstellung von Halogen/Nitro-Acetalen aus Ketoximen, die insbesondere bei der Umwandlung von Carbonyl-Gruppen in sek. Nitro-Verbindungen¹ Verwendung gefunden hat (vgl. Bd. IV/1d, S. 394; Bd. E14b, S. 394) wird meistens in zwei Schritten, der Halogenierung des Oxims zum Halogen/Nitroso-Acetal und dessen Oxidation, ohne vorherige Isolierung, zum Halogen/Nitro-Acetal durchgeführt (vgl. S. 345, 364; für die direkte Umwandlung von Oximen in Halogen/Nitro-Acetale in einem Schritt s. z. B. Lit.^{2,3} und Bd. IV/1d, S. 394).

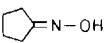
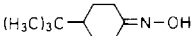
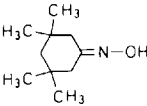
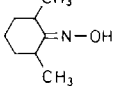


Gebräuchlich ist z. B. die 2-Phasen-Oxidation des Oxims in einem unpolaren Lösungsmittel mit hypochloriger Säure zum Chlor/Nitroso-Acetal, gefolgt von der Phasentransfer-katalysierten Oxidation zum Chlor/Nitro-Acetal mit Natriumhypochlorit¹.

1-Chlor-1-nitro-cyclohexan [$\text{R}^1-\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$]: Zu 566 mg (5 mmol) Cyclohexanon-oxim in 25 ml Benzol (**Vorsicht!**) werden 18,5 ml 0,272 N wäbr. hypochlorige Säure (5 mmol) gegeben. Die dunkelblaue 2phasige Mischung wird 25 min bei 27° nachgerührt und die organ. Phase dann mit einer Mischung aus 577 mg (1,7 mmol) Tetrabutylammonium-hydrogensulfat und 20 ml einer 0,5 M wäbr. Natrium-hypochlorit-Lösung (10 mmol) umgesetzt. Das 2-Phasen-System wird bei 27° nachgerührt, bis die blaue Farbe verschwunden ist (10 min). Nach weiteren 45 min wird wäbr. aufgearbeitet und das Rohprodukt in Hexan über eine kurze Kieselgel-Säule filtriert; Ausbeute: 801 mg (98%).

Herstellung der hypochlorigen Säure: 100 ml Natriumchlorit-Lösung (pH: 11,8–12,0) werden unter Kontrolle eines pH-Meters mit 3 N Schwefelsäure auf pH 5,5 gebracht. Der Gehalt an verfügbarem Chlor wird jodometrisch bestimmt und das Reagenz sofort eingesetzt.

Analog werden u. a. erhalten¹:

Edukt	Produkt	Ausbeute [%]
	1-Chlor-1-nitro-cyclopentan	89
	4-tert.-Butyl-1-chlor-1-nitro-cyclohexan (cis/trans-Gemisch)	89
	5-Chlor-5-nitro-1,1,3,3-tetramethyl-cyclohexan	75
	1-Chlor-2,6-dimethyl-1-nitro-cyclohexan	77

¹ F. J. Corey u. H. Estreicher, Tetrahedron Lett. **1980**, 1117.

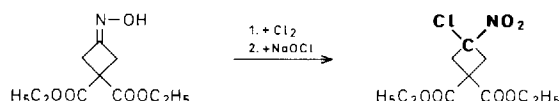
² E. G. Bozzi, C.-Y. Shiue u. L. B. Clapp, J. Org. Chem. **38**, 56 (1973).

³ T. G. Archibald u. K. Baum, J. Org. Chem. **53**, 4645 (1988).

Im Falle der Cyclohexanon-oxime hat sich für die Chlorierung mit hypochloriger Säure zum *1-Chlor-1-nitroso-cyclohexan* ein pH von 5,5 bewährt, da im stärker basischen Medium eine partielle Hydrolyse zu den zugrundeliegenden Cyclohexanonon beobachtet wird. Bei 2-Hydroximino-adamantan erfolgt bei pH 5,5 dagegen überwiegend Chlorierung zu 2,2-Dichlor-adamantan, so daß man die Umsetzung trotz der partiellen Hydrolyse zu 2-Oxo-adamantan besser bei pH 8,5 durchführt. In diesem Fall wird direkt das Chlor/Nitro-Acetal erhalten¹.

2-Chlor-2-nitro-adamantan¹: Eine Lösung von 0,2 g (1,2 mmol) 2-Hydroximino-adamantan und 0,2 g (3,3 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 20 ml 1,3-Dioxan/Wasser (1 : 1) wird bei 20° mit 30 ml 5%iger Natriumhypochlorit-Lösung gerührt. Zwischenzeitlich bildet sich eine blaue Lösung. Nach 1 h wird mit 100 ml Wasser verdünnt, abgesaugt und aus wäßr. Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 0,20 g (76%); Schmp.: 200–201°.

Alternativ kann man den ersten Reaktionsschritt, die Umwandlung des Oxims in das Chlor/Nitroso-Acetal, auch mit tert.-Butyl-hypochlorit² oder mit elementarem Chlor^{1,2} durchführen; z. B.:



1-Chlor-3,3-diethoxycarbonyl-1-nitro-cyclobutan³: In eine Lösung von 22,8 g (99,5 mmol) 3,3-Diethoxycarbonyl-1-hydroximino-cyclobutan in 150 ml Dichlormethan wird bei 0° Chlor eingeleitet, bis die dunkelgrüne Farbe bestehen bleibt. Dann wird am Rotationsverdampfer eingengt, in 200 ml Benzol (**Vorsicht!**) aufgenommen, mit 10,0 g (29 mmol) Tetrabutylammonium-hydrogensulfat versetzt, gefolgt von 250 ml 5,2%iger Natriumhypochlorit-Lösung. Die Mischung wird 2 h gerührt und die wäßr. Phase 2mal mit 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und i. Vak. destilliert; Ausbeute: 20,8 g (75%); Sdp.: 105–110°/0,2 Torr (27 Pa).

Häufig wird der 2. Teilschritt, die Oxidation des Chlor/Nitroso-Acetals zum Chlor/Nitro-Acetal, mit Ozon durchgeführt. Als Lösungsmittel wird dabei bevorzugt Dichlormethan eingesetzt neben Methanol oder Eisessig. Der Endpunkt der Reaktion kann an der Farbänderung oder der Entfärbung der Reaktionslösung leicht erkannt werden.

1-Chlor-1-nitro-cyclopentan⁴: In eine Lösung von 5,0 g (50 mmol) Cyclopentanon-oxim in 50 ml Dichlormethan wird bei 0–5° ein schwacher Chlor-Strom eingeleitet, bis die anfänglich blaue Lösung einen ausgeprägten grünen Farbton annimmt. Dann wird 15 min mit Sauerstoff gespült, um überschüssiges Chlor zu entfernen, und anschließend ein Sauerstoff/Ozon-Gemisch eingeleitet, bis die blaue Farbe vollständig verschwunden ist. Dann wird am Rotationsverdampfer eingengt; Ausbeute: 7,75 g (100%).

¹ J. H. Boyer u. P. F. Pagoria, *Oppi Briefs* **18**, 363 (1986).

² E. J. Corey u. H. Estreicher, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 1117.

³ T. G. Archibald, L. L. Garrer, K. Baum u. M. C. Cohen, *J. Org. Chem.* **54**, 2869 (1989).

⁴ M. W. Barnes u. J. M. Patterson, *J. Org. Chem.* **41**, 733 (1976).

Analog werden u. a. erhalten:

Edukt	Produkt	[%]	Sdp.		Literatur
			[°C]	[Torr (kPa)]	
	2-Chlor-4,4-dimethyl-2-nitro-pentan	90	67–68	6,5 (0,87)	¹
	4-tert.-Butyl-1-chlor-1-nitro-cyclohexan	trans: 20 cis: 63	(Schmp.: 56–57° 84–86	0,1 (0,013)	²
	1-Chlor-1,2-dinitro-cyclohexan	42	140–150	1 (0,13) ^a	³
	4-Chlor-1-methyl-4-nitro-piperidin-Hydrochlorid	75	[Schmp.: 234–236° (Zers.)]		⁴
	4-Benzyloxycarbonylamino-1-chlor-1-nitro-cyclohexan	~ 100	(Schmp.: 85–87°)		⁵

^a Kugelrohr^b in Methanol, –20°

Außerdem kann das Chlor/Nitroso-Acetal mit Trifluor-peressigsäure⁶ oder Salpetersäure (s.S. 364) zum Chlor/Nitro-Acetal oxidiert werden.

Mit 1,3,5-Trichlor-2,4,6-trioxo-hexahydro-1,3,5-triazin können Oxime auch direkt zu Chlor/Nitro-Acetalen umgesetzt werden⁷.

Die Bromierung von Oximen zu Brom/Nitro-Acetalen über die Zwischenstufe der Brom/Nitroso-Acetale kann durch Umsetzung mit Natriumhypobromit⁸ oder N-Brom-succinimid, gefolgt von Salpetersäure⁹ oder Salpetersäure/Wasserstoffperoxid¹⁰ (Vorsicht!) erreicht werden (für Arbeitsvorschriften s. a. Bd. V/4, S. 214, Bd. X/1, S. 117).

2-Brom-2-nitro-pentan¹¹: 24,0 g (237 mmol) 2-Hydroximino-pentan werden unter kräftigem Rühren allmählich zu einer Suspension von 63,3 g (356 mmol) N-Brom-succinimid und 39,8 g (474 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 400 ml Wasser bei 5° gegeben. Wenn die Reaktion nachgelassen hat, wird das Eis/Wasser-Bad entfernt und 3 h gerührt. Das thermolabile 2-Brom-2-nitroso-pentan wird 3mal mit 150 ml

¹ R. K. Norris u. D. Randles, Aust. J. Chem. **32**, 2413 (1979).² R. K. Norris u. R. J. Smyth-King, Tetrahedron **38**, 1051 (1982).³ J. H. Boyer u. P. F. Pagoria, Oppi Briefs **18**, 363 (1986).⁴ H. Pietrowska, W. Sas u. J. Winiarski, Roczn. Chem. **51**, 2417 (1977).⁵ K. D. Janda u. J. A. Ashley, Synth. Commun. **20**, 1073 (1990).⁶ R. D. Grant, J. T. Pinhey, E. Rizzardo u. G. L. Smith, Aust. J. Chem. **38**, 1505 (1985).⁷ T. R. Walters, W. W. Zajac, jr., u. J. M. Woods, J. Org. Chem. **56**, 316 (1991).⁸ D. C. Iffland, G. X. Criner, M. Koral, F. J. Lotspeich, Z. B. Papanastassiou u. S. M. White, J. Am. Chem. Soc. **75**, 4044 (1953).⁹ D. C. Iffland u. G. X. Criner, J. Am. Chem. Soc. **75**, 4047 (1953).¹⁰ D. C. Iffland u. T.-F. Yen, J. Am. Chem. Soc. **76**, 4083 (1954).¹¹ D. L. Haire u. E. G. Janzen, Can. J. Chem. **60**, 1514 (1982).

Pentan extrahiert, der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Dann werden etwa 80% des Lösungsmittels bei Atmosphärendruck abdestilliert.

Daraufhin werden nacheinander 120 ml 30%iger Wasserstoffperoxid-Lösung und 50 ml konz. Salpetersäure zu dem dunkelblauen, öligen Rückstand gegeben. Die Mischung wird 4 h auf 50° erhitzt (**Vorsicht!** ab 75° kann die Reaktion unkontrollierbar werden¹⁾) und nach dem Erkalten 3mal mit 200 ml Pentan extrahiert. Der Extrakt wird 2mal mit je 120 ml 2%iger Natronlauge gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert; Ausbeute: 27,9 g (60%); Sdp.: 72°/12 Torr (1,6 kPa).

Analog kann 1-Brom-2-methoxycarbonyl-2-methyl-1-nitro-cyclohexan als Diastereomeren-gemisch [Isomer A: 27%; Sdp.: 95–96°/0,1 Torr (13 pa); Isomer B: 37%; Sdp.: 107–110°/0,5 Torr (67 Pa); Schmp.: 44–44,5°] aus 2-Hydroximino-1-methoxycarbonyl-1-methyl-cyclohexan erhalten werden².

Bei wenig wasserlöslichen Oximen, z. B. 2-Hydroximino-octan, hat sich die Verwendung des wasserlöslichen N-Brom-acetamids anstelle von N-Brom-succinimid bewährt¹. Dazu wird eine wäßrige Suspension des Oxims mit Zinkoxid als Hilfsbase vorgelegt und die wäßrige N-Brom-acetamid-Lösung bei 5° zugetropft.

Alternativ läßt sich der 2. Reaktionsschritt, die Oxidation des Brom/Nitroso-Acetal zum Brom/Nitro-Acetal, mit Kaliumpermanganat³ oder Trifluorperessigsäure⁴ durchführen. Bei Verwendung eines Überschusses können N-Brom-succinimid⁵ und 1,3-Dibrom-2,4,6-trioxo-hexahydro-1,3,5-triazin⁶ sowohl die Bromierung als auch die Oxidation bewirken.

2-Brom-2-nitro-adamantan⁷: Eine Lösung von 4,0 g (24 mmol) 2-Hydroximino-adamantan in 100 ml 50%igem wäßr. 1,4-Dioxan wird mit 12,0 g (67 mmol) N-Brom-succinimid und 6,0 g (70 mmol) Natriumhydrogencarbonat als Suspension verrührt. Zwischenzeitlich färbt sich die Mischung hell-blau. Dann wird die Mischung eingengt und 2mal mit 30 ml Ether extrahiert. Der Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und der feste Rückstand aus Ethanol/Wasser umkristallisiert; Ausbeute: 5,0 g (80%); Schmp.: 190–191°.

1.1.2.3. aus En – X-Verbindungen

1.1.2.3.1. aus En – Hal-Verbindungen

Es gibt eine Reihe von Möglichkeiten, durch Reaktion von Halogen-alkenen mit Stickstoff-Elektrophilen zu Halogen/Nitro-Acetalen zu kommen, deren Anwendung jedoch durch geringe Ausbeuten und/oder durch die Beschränkung auf spezielle Substrate eingeschränkt ist⁸.

Bei der Radikal-Reaktion von Distickstofftetroxid^{9–11} mit Brom-alkenen entstehen u. a. Brom/Nitro-Acetale in ~ 10–30% Ausbeute; z. B.¹²:

¹ D. C. Iffland u. T.-F. Yen, J. Am. Chem. Soc. **76**, 4083 (1954).

² L. Crombie u. B. S. Roughley, Tetrahedron **42**, 3147 (1986).

³ K.-D. Gundermann u. H.-U. Alles, Chem. Ber. **102**, 3014 (1969).

⁴ R. D. Grant, J. T. Pinhey, E. Rizzardo u. G. L. Smith, Aust. J. Chem. **38**, 1505 (1985).

⁵ L. A. Myshkina u. L. F. Podvigina, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1982**, 1338; engl.: 1193.

⁶ T. R. Walters, W. W. Zajac, jr., u. J. M. Woods, J. Org. Chem. **56**, 316 (1991).

⁷ T. G. Archibald u. K. Baum, J. Org. Chem. **53**, 4645 (1988).

⁸ J. Riebsomer, Chem. Rev. **36**, 157 (1945).

⁹ S. V. Vasil'ev u. O. T. Burdelev, Zh. Org. Khim. **2**, 1542 (1966); engl.: 1526.

¹⁰ S. V. Vasil'ev u. O. T. Burdelev, Zh. Org. Khim. **2**, 1965 (1966); engl.: 1931.

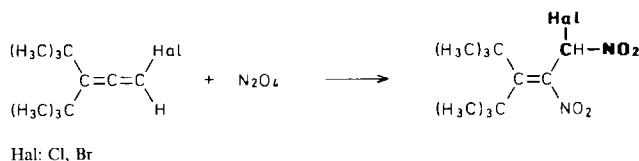
¹¹ S. V. Vasil'ev, O. T. Burdelev, V. N. Kopranenkov u. L. M. Zakharova, Zh. Org. Khim. **7**, 1622 (1971); engl.: 1684.

¹² S. V. Vasil'ev u. O. T. Burdelev, Zh. Org. Khim. **2**, 1961 (1966); engl.: 1927.

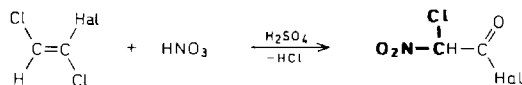


1,2-Dibrom-2-methyl-1-nitro-propan; 26%;
Sdp.: 90–105°/14 Torr (1,9 kPa); Schmp.:
59,5–60°

Einen anderen Verlauf nimmt die Addition an 1,1-Di-tert.-butyl-3-halogen-allene, die zu thermolabilen *3-tert.-Butyl-1-chlor-4,4-dimethyl-1,2-dinitro-2-penten* (78%) sowie *1-Brom-3-tert.-butyl-4,4-dimethyl-1,2-dinitro-2-penten* (27%) führt¹:



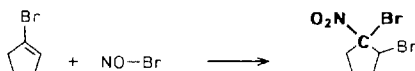
Auch rauchende Salpetersäure kann an Polyhalogen-alkene addieren^{2, 3}; z. B.:



Hal = F; *Chlor-nitro-acetylfluorid*⁴; 76%;
Sdp.: 55°/95 Torr (12,7 kPa)
Hal = Cl; *Chlor-nitro-acetylchlorid*⁵; 73%;
Sdp.: 73–74°/55 Torr (7,3 kPa)

Zur Herstellung von *1-Nitro-1,2,2,2-tetrachlor-ethan* aus Trichlorethan und Nitrylchlorid (70%) s. Bd. V/3, S. 943.

Bei der Addition von Nitrosylbromid an 1-Halogen-1-alkene entstehen u. a. Brom/Nitro-Acetale⁶, deren Bildung auf die Oxidation des Nitrosyl-N-Atoms durch Disproportionierung zurückgeführt wird; z. B.⁷:



1,2-Dibrom-1-nitro-cyclohexan;
36%; Schmp.: 47–48°

¹ K. Wieser u. A. Berndt, Angew. Chem. **87**, 72 (1975); engl.: **14**, 69.

² A. Roedig u. M. Försch, Justus Liebigs Ann. Chem. **1977**, 297.

³ J. Niessing u. D. Fenske, Monatsh. Chem. **113**, 1225 (1982).

⁴ I. V. Martynov, V. I. Anufriev, V. I. Uvarov u. V. K. Brel, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1987**, 700; engl.: 640.

⁵ I. V. Martynov, Yu. L. Kruglyak u. S. P. Maharov, Zh. Obshch. Khim. **33**, 3382 (1963); engl.: 3308.

⁶ S. V. Vasil'ev, O. T. Burdelev u. U. N. Kopranenkov, Zh. Org. Khim. **5**, 434 (1969); engl.: 422.

⁷ S. V. Vasil'ev, O. T. Burdelev, V. N. Kopranenkov u. L. M. Zakharova, Zh. Org. Khim. **7**, 1622 (1971); engl.: 1684.

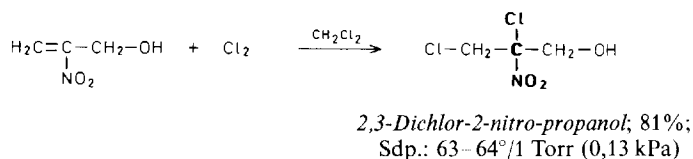
1.1.2.3.2. aus En-nitro-Verbindungen

(vgl. Bd. X/1, S. 423–425)

Die Chlorierung und Bromierung von 1-Nitro-1-alkenen sind im Prinzip einfach durchzuführende Reaktionen, die in den üblichen Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan, Eisessig oder auch ohne Lösungsmittel stattfinden.

Da die Nitro-Gruppe einen elektrophilen Angriff an die C,C-Doppelbindung erschwert, muß die Umsetzung mit Chlor oder Brom in einigen Fällen bei Siedetemp. durchgeführt werden, in vielen Fällen genügt jedoch längeres Stehenlassen bei 0–20°¹.

Während z. B. für die Addition von Chlor an 1-Nitro-1-alkene simultanes Einleiten von Chlorwasserstoff zur Beschleunigung der Reaktion in Eisessig empfohlen wird², läuft die Addition an 3-Hydroxy-2-nitro-propen glatt in Dichlormethan bei 0–5°³:

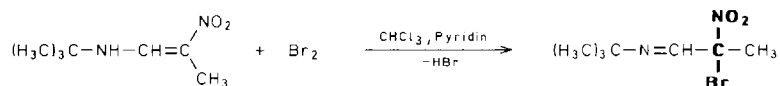


Es gibt Hinweise, daß die Bromierung durch Bestrahlung beschleunigt werden kann⁴. Die Jodierung von 1-Phenyl-2-nitro-ethen gelang nicht⁵.

Zur Isolierung der Halogen/Nitro-Acetale wird häufig auf eine wäßrige Aufarbeitung verzichtet und die Reaktionslösung direkt oder nach dem Filtrieren über Kieselgel eingengt und der Rückstand umkristallisiert oder destilliert.

Die Tab. 65 (S. 371) gibt einen Überblick über gebräuchliche Reaktionsbedingungen und die Anwendungsbreite der Bromierung von 1-Nitro-1-alkenen.

Bei bestimmten 1-Nitro-1-alkenen werden, wenn sie in Gegenwart von Basen⁶ oder mit N-Brom-succinimid⁷ bromiert werden, gleich Dehydrobromierungs-Produkte erhalten, die sich aus der Abspaltung des zur Nitro-Gruppe β-ständigen Brom-Atoms ableiten; z. B.:



2-Brom-2-nitro-propanal-tert.-butylimin⁸: Zu einer Lösung von 3,16 g (20 mmol) 1-tert.-Butylamino-2-nitro-propen und 1,97 g (25 mmol) Pyridin in 25 ml Chloroform wird bei 0° innerhalb 15 min eine Lösung von 3,20 g (20 mmol) Brom in 15 ml Chloroform getropft. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0° gerührt, dann 3mal mit 25 ml kaltem Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Chloroform wird i. Vak. abgezogen und der Rückstand, ein gelbes Öl, i. Vak. destilliert; Ausbeute: 3,65 g (77%); Sdp.: 64–65°/4,3 Torr (0,57 kPa).

¹ H. B. Hass, A. G. Susie u. R. L. Heider, J. Org. Chem. **15**, 8 (1950).

² F. I. Carroll u. J. A. Kepler, Can. J. Chem. **44**, 2909 (1966).

³ G. V. Oreshko u. L. T. Eremenko, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1989**, 1107; engl.: 1003.

⁴ J. Thiele u. S. Haeckel, Justus Liebigs Ann. Chem. **325**, 1 (1902).

⁵ B. Prieb, Justus Liebigs Ann. Chem. **225**, 319 (1884).

⁶ V. E. Volynskii, V. V. Perekalin u. A. S. Sopova, Khim. Nauchn. Dokl. Gertschnovskic Chteniya, 26th **1973**, 91; C. A. **83**, 9069 (1975).

⁷ V. A. Reznikov u. L. B. Volodarskii, Zh. Org. Khim. **23**, 214 (1987); engl.: 191.

⁸ A. I. Fetell u. H. Feuer, J. Org. Chem. **43**, 1238 (1978).

Tab. 65: Brom/Nitro-Acetale durch Reaktion von 1-Nitro-1-alkenen mit Brom

Edukt	Lösungs- mittel	Reaktionsbe- dingungen	Produkt	Aus- beute [%]	Sdp.		Lite- ratur
					[°C]	[Torr (kPa)]	
	CCl ₄	30°; 2 h	1,2-Dibrom-2-nitro-propan	78	87	10 (1,3)	1
	CCl ₄	Rückfl.; 6 h	2,3-Dibrom-4-methyl-2-nitro-pentan	89	120	18 (2,4)	2
$H_{11}C_6-CH=CH-NO_2$	CCl ₄	2-4°; 0,5 h	2-Cyclohexyl-1,2-dibrom-2-nitro-ethan	31	(Schmp.: 59-61°)		3
$H_2C=CH-CH=CH-NO_2$	CHCl ₃	-15 bis +20°; 16 h	1,4-Dibrom-1-nitro-2-buten ^a	79	115-116	2 (0,27)	4
	CHCl ₃	20-25°; 10 h 50-60°; 1 h	3,4-Dibrom-4-nitro-2-butanol	86	102-105	1 (0,13)	5
	CCl ₄	Rückfl.; 2 h	6-Acetoxy-1,2-dibrom-1-nitro-cyclohexan	86	(Schmp.: 77°) ^b		6
	CHCl ₃	20°; 24 h	2,3-Dibrom-3-nitro-butansäure-ethylester	95	67-68	0,33 (0,044)	7

¹ L. I. Bagal, G. I. Koldobskii, E. S. Gerasimova u. G. F. Tereshchenko, Zh. Org. Khim. **5**, 93 (1969); engl.: 90.

² J. Kochany u. H. Piotrowska, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. **24**, 705 (1976); C.A. **86**, 154831 (1977).

³ U.S.P. 3 769 354 (1972/1973), FMC-Corporation, Erf.: C. J. Peake; C.A. **80**, 14654 (1974).


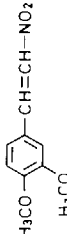

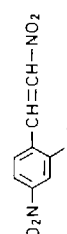
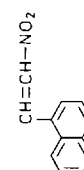
⁴ A. I. Vil'davskaya, K. B. Rall u. A. A. Petrov, Zh. Org. Khim. **3**, 434 (1967), engl.: 418.

⁵ I. F. Sokovishina u. V. V. Perekalin, Zh. Org. Khim. **10**, 724 (1974); engl.: 729.

⁶ M. Eberle, M. Egli u. D. Seebach, Helv. Chim. Acta **71**, 1 (1988).

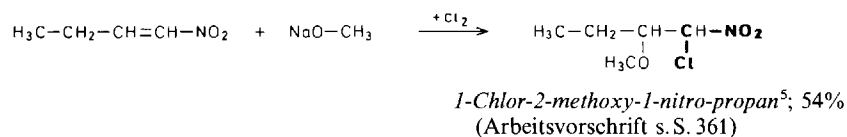
⁷ C. Shin, Y. Yonezawa, K. Suzuki u. J. Yoshimura, Bull. Chem. Soc. Jpn. **51**, 2614 (1978).

Tab. 65: (Forts.)

Edukt	Lösungs- mittel	Reaktionsbe- dingungen	Produkt	Aus- beute [%]	Sdp.		Lite- ratur
					[°C]	[Torr (kPa)]	
	H ₃ C-COOH	16-20°; 6 d	3,4-Dibrom-4-nitro-2,3,4,5-tetrahydro- thiophen-1,1-dioxid	74	(Schmp.: 152-154°)	—	1
	CHCl ₃	20°; 48 h	1,2-Dibrom-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-1- nitro-ethan	75	(Schmp.: 118°)	—	2
	CHCl ₃	Rückfl.; 12 h	2-(3-Chlor-phenyl)-1,2-dibrom-1-nitro- ethan	70	(Schmp.: 64-65°)	—	3
	CHCl ₃	Rückfl.; 0,5 h	1,2-Dibrom-2-(2,4-dinitro-phenyl)-1-nitro- ethan	78	(Schmp.: 140-141°)	—	4
	H ₃ C-COOH	20°; 20 h	1,2-Dibrom-2-(1-naphthyl)-1-nitro-ethan	78	(Schmp.: 89-90°)	—	5

^a enthält etwas 3,4-Dibrom-1-nitro-1-buten^b Isomerenrein; [α]_D²⁰ = -87° (c = 1,6; CHCl₃)¹ V. M. Berestovitskaya, E. M. Speranskii u. V. V. Perekalin, Zh. Org. Khim. **15**, 185 (1979); engl.: 164.² J. C. Doré u. C. Viel, Farmaco Ed. Sci. **30**, 81 (1975).³ C. J. Devlin u. B. J. Walker, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 1249.⁴ C. J. Devlin u. B. J. Walker, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1973**, 1428.⁵ G. Kh. Khisamutdinov, O. A. Bondarenko, L. A. Kupriyanova, V. G. Klimenko u. L. A. Demina, Zh. Org. Khim. **15**, 1307 (1979); engl.: 1168.

Neben den Halogenen können auch einige halogenhaltige Elektrophile (z. B. Benzolsele-nylchlorid¹, Bromazid²), in dem Sinne an 1-Nitro-1-alkene addieren, daß Halogen/Nitro-Acetale entstehen. Bei der Bromierung in Methanol in Gegenwart von Silbercarbo-nat^{3,4} werden α -Brom- β -methoxy- α -nitro-alkane erhalten. Günstiger ist es jedoch, zu-nächst das Methanol-Anion an das Nitro-alken zu addieren und dann zu halogenieren⁵:



Analog wird unter Verwendung von elementarem Brom aus 1-Nitro-3,3,3-trichlor-propen *1-Brom-2-methoxy-1-nitro-3,3,3-trichlor-propan* [34%; 105°/1,6 Torr (0,21 kPa)] erhalten.

1.1.2.3.3. aus En-Hal/NO₂-Verbindungen

Nucleophile (Nu-H) addieren leicht an En-Hal/NO₂-Verbindungen in der Weise, daß das Nucleophil in β -Position zur Nitro-Gruppe eintritt:



Lange bekannt ist z. B. die Addition von Wasser oder Methanol an 1-Brom-1-nitro-2-phenyl-ethen durch Behandlung mit wäßriger bzw. methanolischer Kalilauge⁶. Das Etha-nol addiert sich auch ohne basischen Katalysator durch einfaches Kochen unter Rückfluß-kühlung⁷.

Auch Thiole⁸, Sulfinsäuren^{9,10} und Stickstoff-Nucleophile sind zur Addition geeignet. Zur Michael-Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen s. S. 380. Weiterreaktionen im Sinne einer Dehydrohalogenierung erfolgen aufgrund der leichten Anion-Bildung des entstehenden Halogen/Nitro-Acetals nicht so leicht⁶, werden aber beobachtet, wenn die β -Position durch den bereits vorhandenen und den eintretenden Substituenten acidifiziert wird^{9,10}.

¹ S. Piettre, Z. Janousek, R. Merenyi u. H. G. Viehe, Tetrahedron **41**, 2527 (1985).

² C. Shin, Y. Yonezawa, K. Suzuki u. J. Yoshimura, Bull. Chem. Soc. Jpn. **51**, 2614 (1978).

³ US.P. 3 502 675 (1966/1970), Hoffmann-La Roche Inc., Erf.: R. Duschinsky u. M. Hoffer; C. A. **72**, 132 776 (1970).

⁴ L. C. Vishiwakarma u. J. S. Walla, J. Indian. Chem. Soc. **53**, 156 (1976).

⁵ N. G. Clark, B. Croshaw, B. E. Leggetter u. D. F. Spooner, J. Med. Chem. **17**, 977 (1974).

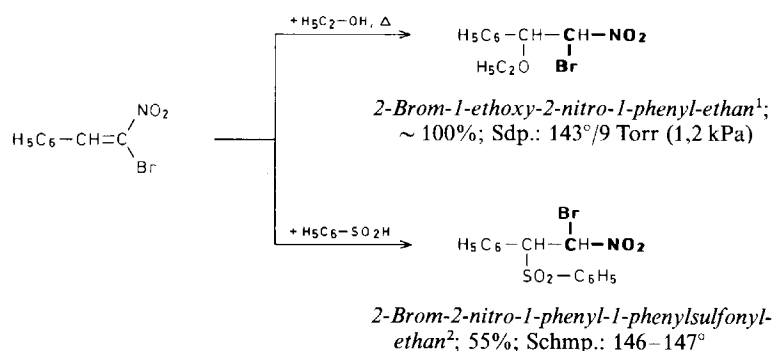
⁶ J. Thiele u. S. Haackel, Justus Liebigs Ann. Chem. **325**, 1 (1902).

⁷ K. Yamamura, S. Watarai u. T. Kinugara, Bull. Chem. Soc. Jpn. **44**, 2440 (1971).

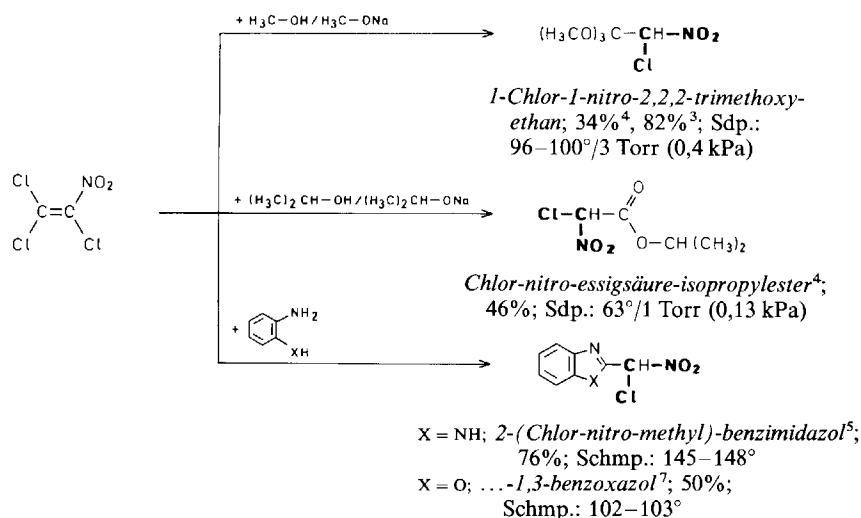
⁸ E. Francotte, R. Verbruggen, H. G. Viehe, M. Van Meersche, G. Germain u. J. P. Declercq, Bull. Soc. Chim. Belg. **87**, 693 (1978).

⁹ D. I. Aleksiev, Zh. Org. Khim. **12**, 907 (1976); engl.: 909.

¹⁰ D. I. Aleksiev, Zh. Org. Khim. **11**, 211 (1975); engl.: 206.



Bei der Reaktion von Nitro-trichlor-ethan mit Alkanolaten bilden sich im Falle prim. Alkohole oder Phenole 2-Chlor-2-nitro-1,1,1-trialkoxo- bzw. 2-Chlor-2-nitro-1,1,1-triaryloxy-ethane, im Falle sek. Alkohole Chlor-nitro-essigsäure-ester^{3,4}. 1,2-Diamine-benzole und 2-Hydroxy-aniline reagieren mit Nitro-trichlor-ethen zu 2-(Chlor-nitro-methyl)-benzimidazolen^{5,6} bzw. -1,3-benzoxazolen^{7,8}.



¹ K. Yamamura, S. Watarai u. T. Kinugara, Bull. Chem. Soc. Jpn. **44**, 2440 (1971).

² D. I. Aleksiev, Zh. Org. Khim. **11**, 211 (1975); engl.: 206.

³ E. Francotte, R. Verbruggen, H. G. Viehe, M. Van Meersche, G. Germain u. J. P. Declercq, Bull. Soc. Chim. Belg. **87**, 693 (1978).

⁴ V. A. Buevich u. N. Zh. Nakova, Zh. Org. Khim. **14**, 2229 (1978); engl.: 2060.

⁵ V. A. Buevich, V. S. Grineva, V. V. Rudchenko u. V. V. Perakalin, Zh. Org. Khim. **11**, 2620 (1975); engl.: 2698.

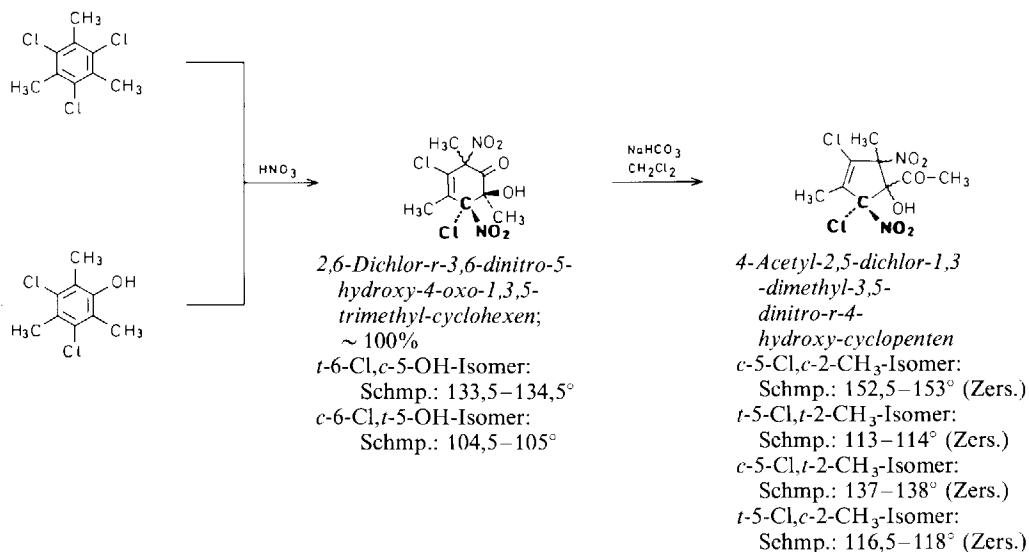
⁶ V. A. Buevich, V. V. Rudchenko u. V. V. Perekalin, Zh. Org. Khim. **15**, 411 (1979); engl.: 361.

⁷ V. A. Buevich, V. S. Grineva u. V. V. Rudchenko, Zh. Org. Khim. **11**, 1768 (1975); engl.: 1768.

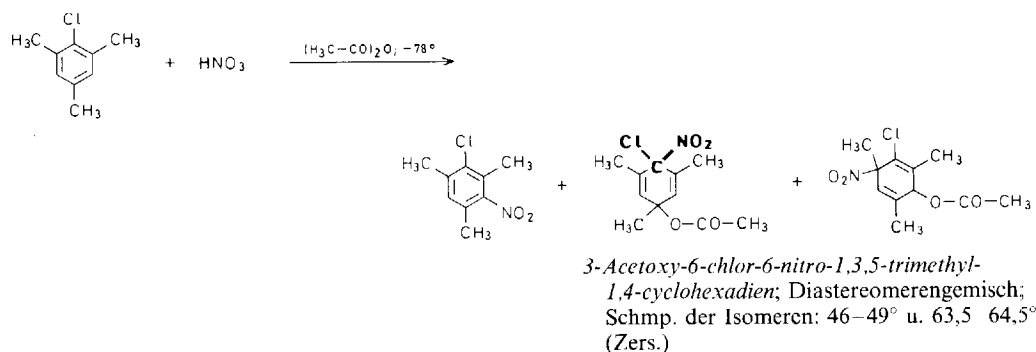
⁸ V. A. Burvich, V. V. Rudchenko, V. S. Grineva u. V. V. Perekalin, Zh. Org. Khim. **14**, 2197 (1978); engl.: 2031.

1.1.2.4. aus Halogen-arenen durch Nitrierung

Bei der Nitrierung von Alkyl-halogen-arenen und von Halogen-phenolen oder -phenol-ethern, die als gemeinsames Merkmal die 1,4-Substitution aufweisen, werden neben der üblichen Substitution von H-Atomen des Arens auch Produkte erhalten, die durch Angriff in ipso-Position entstehen und bei denen die Aromatizität verloren gegangen ist. Dabei können neben der Nitro-Gruppe auch Hydroxy-Funktionen bzw. Carbonyloxy-Gruppen in die Ringe eingeführt werden, die auf Reaktion des σ -Komplexes mit dem Nitrat-Anion oder – bei Nitrierung mit Acetylnitrat – mit Acetat zurückzuführen sind. Die Möglichkeit der Acyloin-Umlagerung bei der Aufarbeitung hat im Falle der Nitrierung von 2,4,6-Trichlor-1,3,5-trimethyl-benzol die Identifizierung der Reaktionsprodukte, die die gleichen sind wie bei der Nitrierung von 3,5-Dichlor-2,4,6-trimethyl-phenol, erschwert¹.



Mit der Identifizierung der Acyloin-Umlagerungsprodukte wurden ältere Angaben² zur Struktur der Reaktionsprodukte widerlegt. Sind nicht alle Positionen des Arens substituiert, werden die ipso-Additionsprodukte in Konkurrenz zu den üblichen Produkten der elektrophilen Aren-Substitution gebildet³.



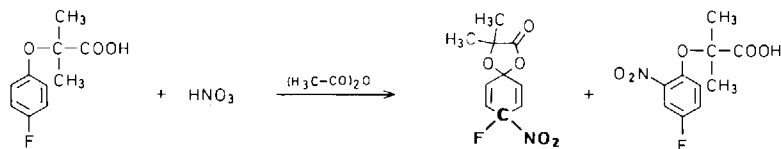
¹ A. H. Clemens, M. P. Hartshorn, K. E. Richards, W. T. Robinson, K. H. Sutton, J. Vaughan u. G. J. Wright, Aust. J. Chem. **36**, 67 (1983).

² H. Suzuki, S. Maruyama u. T. Hanafusa, Bull. Chem. Soc. Jpn. **47**, 876 (1974).

³ A. Fischer u. S. S. Seyan, Can. J. Chem. **56**, 1348 (1978).

Die Diene zersetzen sich bei 20° unter Aromatisierung.

Bei der ipso-Nitrierung von (4-Halogen-phenoxy)-essigsäuren kann die Acyloxy-Gruppe auch intramolekular eingebaut werden; z. B.¹:



8-Fluor-8-nitro-2-oxo-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien: Eine Lösung von 19,8 g (0,1 mol) 2-(4-Fluor-phenoxy)-2-methyl-propansäure in 51,1 g (0,5 mol) Essigsäureanhydrid wird innerhalb 30 min bei – 60° zu einer Lösung von 18,9 g (0,3 mol) Salpetersäure in 51,1 g (0,5 mol) Essigsäureanhydrid getropft. Dann wird die Temp. auf – 40° erhöht und 40 min nachgerührt. Die Lösung wird bei – 60° auf 1,5 l Ether gegossen und tropfenweise mit 215 ml konz. Ammoniak-Lösung versetzt. Die Ether-Phase wird abgetrennt, 2mal mit 0,5 l Kochsalz-Lösung und 0,5 l Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand (9,7 g) wird an 800 g Kieselgel mit Ether/Pentan bei – 40° chromatographiert; Ausbeute: 4,8 g (19%) (Diastereomeren-Gemisch); Schmp.: 101–103° und 122–124°.

Weitere Beispiele können der Tab. 66 (S. 377) entnommen werden.

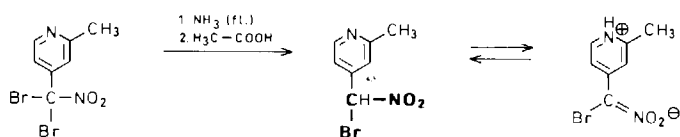
Es gibt Hinweise, daß Halogen-Nitro-Acetale nicht nur durch ipso-Nitrierung von Halogen-Arenen, sondern auch durch ipso-Halogenierung von Nitro-Arenen erzeugt werden können².

1.1.3. durch Reduktion

Obwohl Halogen/Nitro-Derivate von Carbonsäuren sich relativ einfach zu Halogen-Nitro-Acetalen reduzieren lassen, haben reduktive Synthese-Methoden bisher noch keine größere präparative Bedeutung erlangt.

1.1.3.1. von 1,1-Dihalogen-1-nitro-Verbindungen

(Dibrom-nitro-methyl)-pyridine und -chinoline werden mit flüssigem oder ethanolischem Ammoniak zu (Brom-nitro-methyl)-pyridinen bzw. -chinolinen reduziert, die als innere Salze vorliegen können; z. B.³:



¹ R.G. Clewley, A. Fischer u. G.N. Henderson, Can. J. Chem. **67**, 1472 (1989).

² C.L. Perrin, J. Org. Chem. **36**, 420 (1971).

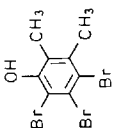
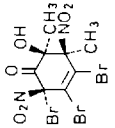
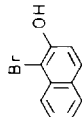
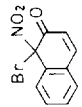
³ H. Feuer u. J.P. Lawrence, J. Org. Chem. **37**, 3662 (1972).

Tab. 66: 6-Halogen-6-nitro-3-oxo-1,4-cyclohexadiene bzw. 3-Chlor-3-nitro-4-oxo-cyclohexene durch ipso-Nitrierung von Halogen-arenen

Edukt	Nitrierungs- agens	Reaktionsbe- dingungen	ipso-Nitrierungs-Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
	HNO ₃ , (H ₃ C-CO) ₂ O HNO ₃ , (F ₃ C-CO) ₂ O	-60°; 0,75 min Ether; -78°; 1 h		6 11	^a	1 2
	HNO ₃	3 h			83	3
	HNO ₃ , H ₃ C-COOH	0°; 10 min		46	70-71 (Zers.)	4
	HNO ₃	0°; ~16 h		48	102-103 (Zers.)	5

¹ R. G. Clewley, A. Fischer u. G. N. Henderson, Can. J. Chem. **67**, 1472 (1989).² R. G. Clewley, G. C. Cross, A. Fischer u. G. N. Henderson, Tetrahedron **45**, 1299 (1989).³ J. M. Brittain, D. J. Calvest, P. B. D. de la Mare u. J. J. Rozsas, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1984**, 2005.⁴ M. P. Hartshorn, R. J. Martyn, J. Vaughan u. G. J. Wright, Aust. J. Chem. **36**, 839 (1983).⁵ M. P. Hartshorn, H. T. Ing, K. E. Richards, R. S. Thompson u. J. Vaughan, Aust. J. Chem. **35**, 221 (1982).

Tab. 66: (Forts.)

Edukt	Nitrierungs- agens	Reaktionsbe- dingungen	ipso-Nitrierungs-Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
	HNO ₃	20°; 6 h		88	104–105 (Zers.)	¹
	90%ige HNO ₃	CHCl ₃ ; 2 min		44	60–62,5 ^b	²

^a Zers. oberhalb –40°^b Zers. bei der Lagerung bei ~20°¹ M. V. Chambers, M. P. Hartshorn, W. T. Robinson u. J. Vaughan, Aust. J. Chem. **38**, 133 (1985).² C. L. Perrin, J. Org. Chem. **36**, 420 (1971).

4-(Brom-nitro-methyl)-2-methyl-pyridin: 5,0 g (16 mmol) 4-(Dibrom-nitro-methyl)-2-methyl-pyridin werden in 300 ml flüssigem Ammoniak bei –33° gelöst. Nach 10 min wird Ammoniak allmählich durch Ether ersetzt und die Mischung, nachdem sie ~20° erreicht hat, filtriert. Der Niederschlag wird in 50 ml Wasser gelöst und mit 1,0 g Essigsäure angesäuert. Das Produkt wird abgesaugt und aus 95%igem Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 3,1 g (83%); Schmp.: 116–117° (Zers.).

Die Reduktion kann auch mit Kaliumjodid durchgeführt werden¹.

1.1.3.2. von Hal/(NO₂)₂-Verbindungen

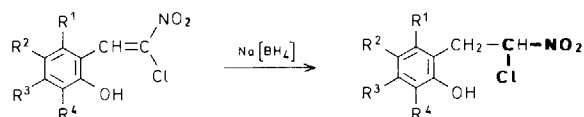
Bei der Umsetzung von 4-Chlor-4,4-dinitro-butansäure mit methanolischer Kalilauge wird nicht Bromwasserstoff, sondern salpetrige Säure eliminiert und das *Dikalium-Salz* der 4-Chlor-4-nitro-2-butensäure erhalten²:



Die Verbindung ist ebenso wie das analog erhaltene *Kalium-Salz* des 4-Chlor-4-nitro-2-butensäure-nitrils thermolabil und kann nicht umkristallisiert werden.

1.1.3.3. von En-Hal/NO₂-Verbindungen

1-Chlor-2-(2-hydroxy-phenyl)-1-nitro-ethene werden leicht durch eine Kieselgel-unterstützte Natriumborant-Reduktion in einer Mischung aus Isopropanol und Chloroform zu 1-Chlor-2-(2-hydroxy-phenyl)-1-nitro-ethanen umgesetzt³.



1-Chlor-2-(2-hydroxy-phenyl)-1-nitro-ethane; allgemeine Arbeitsvorschrift³: Zu einer Lösung von 12 mmol 1-Chlor-2-(2-hydroxy-phenyl)-1-nitro-ethen in einer Mischung aus 25 ml Isopropanol und 75 ml Chloroform werden unter Rühren 6 g Kieselgel gegeben. 1,14 g (30 mmol) pulverisiertes Natriumborant werden dann portionsweise innerhalb 1 min zugesetzt. Es wird 2 h bei 20° nachgerührt, mit 1,8 ml Essigsäure angesäuert und 15 min stehengelassen. Die Salze werden abfiltriert, der Filterkuchen sorgfältig mit Chloroform gewaschen und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan über Kieselgel chromatographiert. Die Eluate werden i. Vak. eingengt und der Rückstand ggf. aus Hexan oder Cyclohexan umkristallisiert. Auf diese Weise werden u. a. erhalten:

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
H	H	H	H	1-Chlor-2-(2-hydroxy-phenyl)-1-nitro-ethan	94	(Oel)
			OCH ₃	1-Chlor-2-(2-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1-nitro-ethan	81	91–92
	Cl	H	H	1-Chlor-2-(5-chlor-2-hydroxy-phenyl)-1-nitro-ethan	75	(Oel)
			H	1-Chlor-2-(2-hydroxy-5-nitro-phenyl)-1-nitro-ethan	69	145–146 ^a
Br	H	H	OCH ₃	2-(6-Brom-2-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1-chlor-1-nitro-ethan	85	100–101

^a Chromatographie mit Dichlormethan/Essigsäure-ethylester (19 : 1); umkristallisiert aus Benzol/Cyclohexan

¹ US.P. 3830921 (1973/1974). Shell Oil Company, Erf.: E. R. Johnson, W. T. Reed, C. H. Tiemann u. S. B. Soloway; C. A. **82**, 12301 (1975).

² L. A. Kaplan u. N. E. Burlinson, J. Org. Chem. **37**, 3932 (1972).

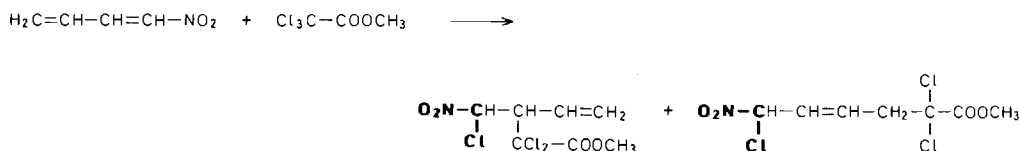
³ D. Dauzonne u. R. Royer, Synthesis **1988**, 339.

C,C-Knüpfungsreaktionen mit En-Hal/NO₂-Verbindungen, die formal unter Reduktion ebenfalls zu Halogen/Nitro-Acetalen führen, werden auf dieser Seite unten behandelt.

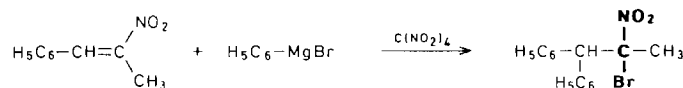
1.2. unter C,C-Neuknüpfung

1.2.1. aus En-NO₂-Verbindungen durch Addition

Es existieren nur wenige Beispiele zur Herstellung von Halogen/Nitro-Acetalen durch Addition von Kohlenstoff-Radikalen oder -Nucleophilen an 1-Nitro-1-alkene. 1-Nitro-1,3-butadien reagiert mit Trichlor-essigsäure-methylester unter Kupfer(I)chlorid-Katalyse zu einem Gemisch aus einem Teil 6-Nitro-2,2,6-trichlor-4-hexensäure-methylester und drei Teilen 3-(Chlor-nitro-methyl)-2,2-dichlor-4-pentensäure-methylester (53%)¹.

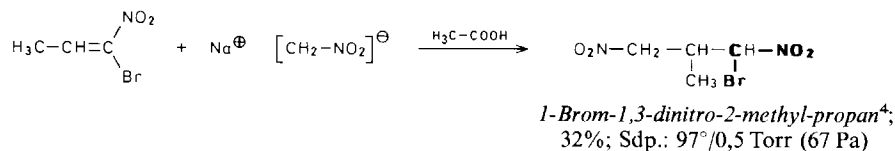
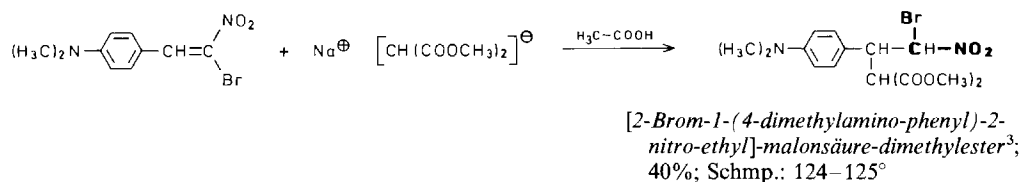


Bei der Umsetzung von 2-Nitro-1-phenyl-propen mit Phenyl-magnesiumbromid, gefolgt von Tetranitromethan, entsteht 2-Brom-1,1-diphenyl-2-nitro-propan (30%). Es wird angenommen, daß Tetranitro-methan die Bromid-Ionen oxidiert und somit die Bromierung des intermediär entstandenen Nitronat-Anions ermöglicht².



1.2.2. aus En-Hal/NO₂-Verbindungen

Bei der Reaktion der Michael-aktiven En-Hal/NO₂-Verbindungen mit Kohlenstoff-Nucleophilen wie Carbanionen, organometallischen Verbindungen oder elektronenreichen C,C-Doppelbindungen entstehen Halogen/Nitro-Acetale, z. B.:

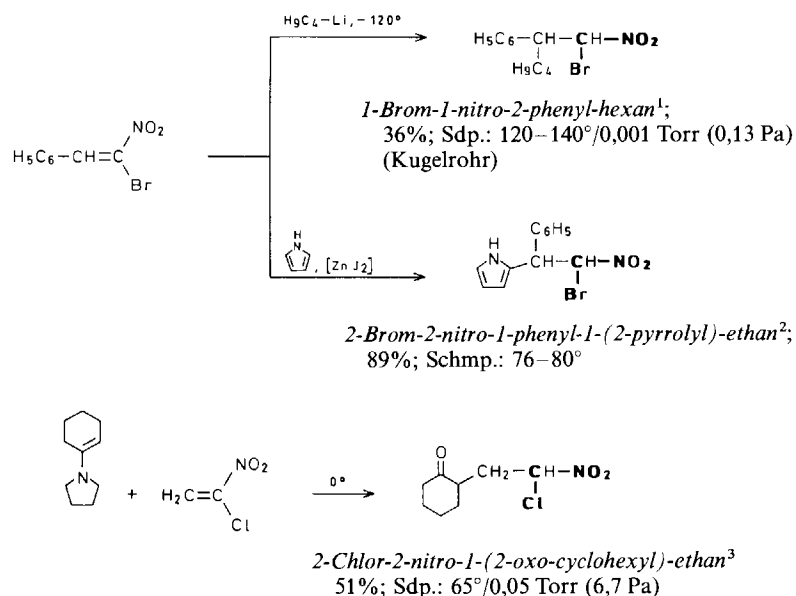


¹ V. V. Startsev, L. M. Zubritskii u. A. A. Petrov, Zh. Obshch. Khim. **58**, 1592 (1988); engl.: 1418.

² C. D. Bedford u. A. T. Nielson, J. Org. Chem. **43**, 2460 (1978).

³ A. S. Sopova u. O. V. Bakova, Zh. Org. Khim. **6**, 1339 (1970); engl.: 1348.

⁴ N. I. Aboskalova, A. S. Polyanskaya, V. V. Perekalin, N. K. Golubkova u. T. Ya. Papeno, Zh. Org. Khim. **2**, 2132 (1966); engl.: 2090.



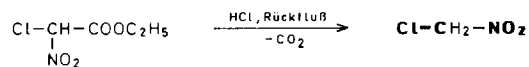
1.2.3. aus Nitrylchlorid durch Insertion

Diazomethan bildet mit Nitrylchlorid bei 0° *Chlor-nitro-methan*⁴:

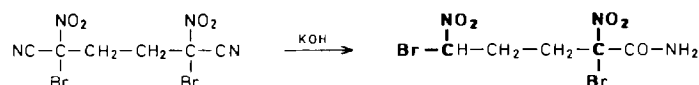


1.3. unter C,C-Abbau

Chlor-nitro-essigsäure decarboxyliert sehr leicht, so daß *Chlor-nitro-methan* durch Umsetzung von Chlor-nitro-acetylchlorid mit Wasser oder durch Erhitzen von Chlor-nitro-essigsäure-ethylester mit 16%iger Salzsäure erhalten werden kann [21%; Sdp.: 58–62°/60 Torr (8 kPa)]⁵:



Die alkalische Hydrolyse von 2,5-Dibrom-2,5-dinitro-hexandisäure-dinitril liefert *2,5-Dibrom-2,5-dinitro-pentansäure-amid* (34%; Schmp.: 190–194°)⁶:



¹ H. Neumann u. D. Seebach, Chem. Ber. **111**, 2785 (1978).

² M.M. Campbell, N. Cosford, L. Zongli u. M. Sainsbury, Tetrahedron **43**, 1117 (1987).

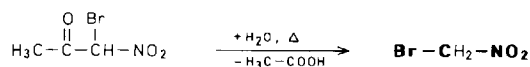
³ H.G. Viehe u. R. Verbruggen, Chimia **29**, 352 (1975).

⁴ W. Steinkopf u. H. Kühnel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **75**, 1325 (1942).

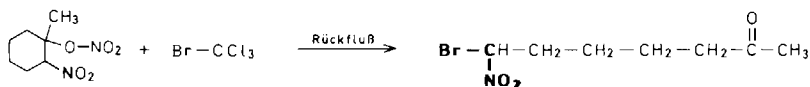
⁵ I. V. Martynov, R. Kh. Bikkineev u. V. I. Uvarov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1986**, 941; engl.: 858.

⁶ H. Feuer u. C. Savides, J. Am. Chem. Soc. **81**, 5830 (1959).

1-Brom-1-nitro-2-oxo-propan zersetzt sich beim Erhitzen in Wasser zu *Brom-nitro-methan* [83%; Sdp.: 145–147°/750 Torr (100 kPa)] und Essigsäure¹:



Beim Zerfall von 1-Methyl-2-nitro-1-nitrooxy-cyclohexan durch Erhitzen in Brom-trichlor-methan bildet sich über Radikal-Zwischenstufen u. a. *1-Brom-1-nitro-6-oxo-heptan* (8%)²:

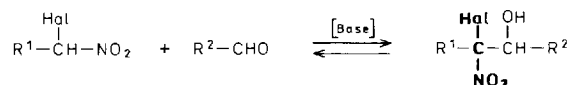


2. unter Erhalt der Hal/NO₂-Acetal-Funktion

2.1. durch C,C-Knüpfungsreaktionen

Halogen/Nitro-Acetale, die sich von Aldehyden ableiten, können aufgrund ihrer C,H-Acidität wie Nitro-alkane³ in C,C-Knüpfungsreaktionen mit Carbonyl-Verbindungen, Michael-Akzeptoren, Orthoestern etc. eingesetzt werden. Die Carbanionen der Halogen/Nitro-Acetale werden i. d. Regel nur in situ erzeugt, da die isolierten Salze **explosiv** sein können (s. S. 347).

Bei der Reaktion mit Aldehyden werden in Abstimmung mit der C,H-Acidität des Edukts Basen (z. B. Natriumacetat⁴, Kaliumcarbonat^{5, 6}, Natriumhydroxid⁷) als Katalysatoren eingesetzt. Starke Basen begünstigen die Rückreaktion des Produkts⁴.



2-Chlor-3-hydroxy-2-nitro-carbonsäure-ester; allgemeine Arbeitsvorschrift⁴: Zu einer Mischung von 0,1 mol Chlor-nitro-essigsäure-ester und 0,1–0,15 mol Aldehyd wird eine Lösung von 0,1 g Natriumacetat-Tris-hydrat in 8–10 ml 50%igem Ethanol gegeben. Die Reaktionsmischung wird kräftig gerührt und ggf. noch etwas Ethanol zugesetzt, um eine durchsichtige Lösung zu erhalten. Dann wird in der Regel auf 40–50° erhitzt und eine goldene Farbe entsteht. Die Reaktionsmischung wird 1–2 h bei 20° belassen und dann auf das halbe Vol. eingengt. Der Rückstand wird auf Eis, das 1 ml konz. Salzsäure enthält, gegossen, mit Ether extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert.

¹ C. D. Hurd u. M. E. Nilson, J. Org. Chem. **20**, 927 (1955).

² J. M. Larkin u. K. L. Kreuz, J. Org. Chem. **37**, 3079 (1972).

³ H. B. Hass u. E. F. Riley, Chem. Rev. **31**, 743 (1942).

⁴ I. V. Martynov, E. V. Stoyankova u. A. I. Yurtanov, Zh. Org. Khim. **18**, 1849 (1982); engl.: 1618.

⁵ I. V. Martynov, R. Kh. Bikkineev u. V. I. Uvarov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1986**, 941; engl.: 858.

⁶ Y. Ohishi, Y. Doi u. T. Nakanishi, Chem. Pharm. Bull. **32**, 4260 (1984).

⁷ US.P. 3646228 (1964/1972), Aerojet-General Corp.; Erf.: M. B. Frankel, M. H. Gold u. H. J. Marcus; C. A. **76**, 139918 (1972).

Auf diese Weise werden erhalten:

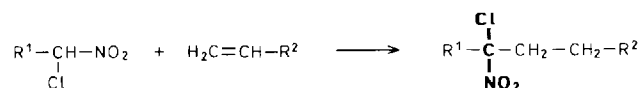
R ¹	R ²	Produkt	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (kPa)]
COOCH ₃	CH ₃	2-Chlor-3-hydroxy-2-nitro-butansäure-methylester	65	79	1 (0,13)
COOC ₂ H ₅	CH ₃	...-butansäure-ethylester	98	94–96	1,5 (0,2)
	C ₂ H ₅	...-pentansäure-ethylester	45	100–103	1 (0,13)
CO–O–CH ₂ –C ₆ H ₅	H	...-propansäure-benzylester	71	171–176	3 (0,4)

Bei der Kondensation mit Butanal, 2-Methyl-propanal, Chloral-Hydrat und Benzaldehyd werden eine Vielzahl von Nebenprodukten erhalten, so daß eine Isolierung des Produkts Schwierigkeiten bereitet.

2-Brom-2-nitro-1-phenyl-ethanol (R¹ = H; R² = C₆H₅)¹: 0,7 g (5 mmol) trockenes Kaliumcarbonat werden bei 23° zu einer Mischung aus 1,0 g (9 mmol) Benzaldehyd und 1,4 g (10 mmol) Brom-nitro-methan in 15 ml trockenem Aceton gegeben und die Lösung 1 h bei 23–25° gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat i. Vak. zu einem blaßgelben Öl eingeeengt. Das Öl wird in Ether aufgenommen, mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt; Ausbeute: 0,7 g (~ 31%) (Mischung aus 4 Teilen *erythro*- und 3 Teilen *threo*-2-Brom-2-nitro-1-phenyl-ethanol nach ¹H-NMR).

2-Chlor-2-nitro-1,3-propandiol²: Eine ges. Kaliumcarbonat-Lösung wird bei 20° zu einer Mischung aus 40 ml 37%igem Formaldehyd (0,49 mol), 70 ml Wasser und 19 g (0,2 mol) Chlor-nitro-methan getropft, bis die Mischung basisch reagiert. Es wird 20 min bei 25° gerührt und die Mischung auf angesäuertes Eiswasser gegossen, mit Kochsalz gesättigt und 5mal mit Essigsäure-ethylester extrahiert. Die organ. Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend eingeeengt. Der farblose kristalline Rückstand (19,4 g) wird aus einer 1:1-Mischung von Chloroform und Essigsäure-ethylester umkristallisiert; Ausbeute: 16,2 g (53%); Schmp.: 116°.

1-Chlor-1-nitro-ethan und -propan können in Gegenwart basischer Katalysatoren [z. B.: Triethylamin, Benzyl-trimethyl-ammonium-hydroxid (Triton B)] an Michael-Acceptoren wie z. B. 3-Oxo-1-buten, Acrolein, Acrylsäure-nitril, Acrylsäure-ester^{3,4} oder 1-Nitro-1-alkene⁵ addieren:



4-Chlor-4-nitro-hexansäure-nitril (R¹ = C₂H₅; R² = CN)³: In einem Eisbad wird zu einer Mischung aus 10 ml Acetonitril, 10 ml 40%iger Natronlauge und 1 g (4,4 mmol) Benzyl-triethylammoniumchlorid unter Rühren eine Lösung von 24,7 g (0,2 mol) 1-Chlor-1-nitro-propan und 13,4 g (0,25 mol) Acrylsäure-nitril in 20 ml Acetonitril innerhalb von 1 h so zugetropft, daß die Temp. bei 15–20° gehalten wird. Dann wird 1 h bei 20° gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Das Rohprodukt wird i. Vak. über eine kurze Vigreux-Kolonnen destilliert; Ausbeute: 24 g (68%); Sdp.: 100–103°/0,8 Torr (107 Pa).

¹ Y. Ohishi, Y. Doi u. T. Nakanishi, Chem. Pharm. Bull. **32**, 4260 (1984).

² I. V. Martynov, R. Kh. Bikkineev u. V. I. Uvarov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1986**, 941; engl.: 858.

³ G. A. Russel, M. Makosza u. J. Hersberger, J. Org. Chem. **44**, 1195 (1979).

⁴ K. Klager, J. Org. Chem. **20**, 1348 (1955).

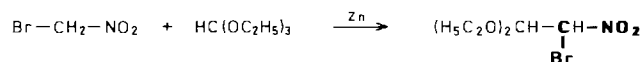
⁵ US.P. 3646228 (1964/1972), Aerojet-General Corp.; Erf.: M. B. Frankel, M. H. Gold u. H. J. Marcus; C. A. **76**, 139918 (1972).

Auf ähnliche Weise werden u. a. die folgenden Verbindungen erhalten:

R ¹	R ²	Katalysator	Temp. [°C]	Produkt	[%]	Sdp.	
						[°C]	[Torr (Pa)]
CH ₃	CHO	[H ₅ C ₆ -CH ₂ -N [⊕] (C ₂ H ₅) ₃] HO [⊖]	0-8	4-Chlor-4-nitro-pentanal	70	65	0,2 (27)
	CO-CH ₃	[H ₅ C ₆ -CH ₂ -N [⊕] (C ₂ H ₅) ₃] HO [⊖]	0-20	5-Chlor-5-nitro-2-oxo-hexan	74	84	0,8 (107)
	CN	NaOH/ [H ₅ C ₆ -CH ₂ -N [⊕] (C ₂ H ₅) ₃] HO [⊖]	0-20	4-Chlor-4-nitro-pentansäure-nitril	74	111	3 (400)
C ₂ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	N(C ₂ H ₅) ₃	50-60	4-Chlor-4-nitro-hexansäure-ethylester	60	85	0,5 (67)

Die Michael-Reaktion von 1-Chlor-1-nitro-ethan mit 2-Methyl-acrylsäure-methylester ergibt schlechte Ausbeuten, so daß 4-Chlor-2-methyl-4-nitro-pentansäure-methylester besser durch Addition von Nitro-ethan und nachfolgende Chlorierung erhalten wird¹.

Die Synthese von 1,1-Dialkoxy-2-nitro-alkanen aus Nitro-alkanen und Orthoameisensäure-triestern in Gegenwart von Zink oder Zinkchlorid läßt sich auch auf Brom-nitro-methan anwenden².

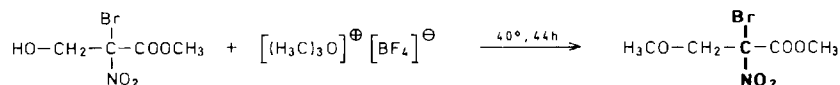


1-Brom-2,2-diethoxy-1-nitro-ethan²: In einem Kolben mit aufgesetzter 40-cm-Kolonne wird eine Mischung aus 40 g (0,27 mol) Orthoameisensäure-triethylester, 28 g (0,2 mol) Brom-nitro-methan, 50 ml Toluol und 30 g (0,46 gat) Zink-Pulver langsam erwärmt und die Temp. so lange gesteigert, bis kein Ethanol mehr abdestilliert. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und das Filtrat i. Vak. destilliert; Ausbeute: 25,2 g (52%); Sdp.: 100-101°/10 Torr (1,3 kPa).

2.2. durch Reaktionen an der Peripherie

Umwandlungen an der Peripherie werden überwiegend bei Halogen/Nitro-Acetalen durchgeführt, die sich von Ketonen ableiten. Im folgenden wird anhand von Beispielen ein kurzer Überblick über derartige Reaktionen, die insbesondere zur Derivatisierung antibakterieller 2-Brom-2-nitro-alkanoole durchgeführt wurden, gegeben:

2-Brom-3-hydroxy-2-nitro-propansäure-methylester wird mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat, nicht aber mit Diazomethan zu 2-Brom-3-methoxy-2-nitro-propansäure-methylester (80%; Sdp.: 66-68°/0,2 Torr (27 Pa))³ verethert.



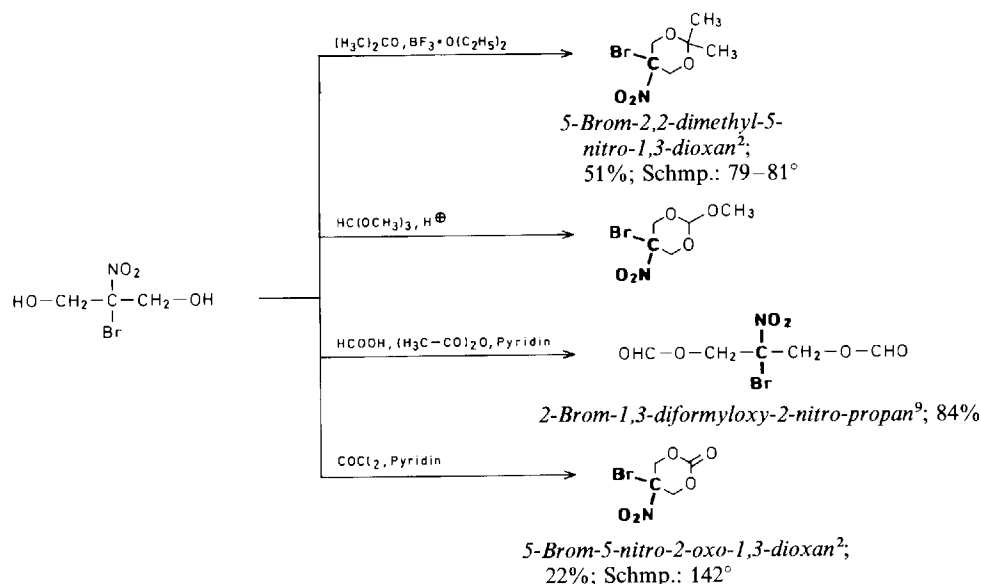
¹ G. A. Russel, M. Makosza u. J. Hershberger, J. Org. Chem. **44**, 1195 (1979).

² L. Rene u. R. Royer, Synthesis **1981**, 878.

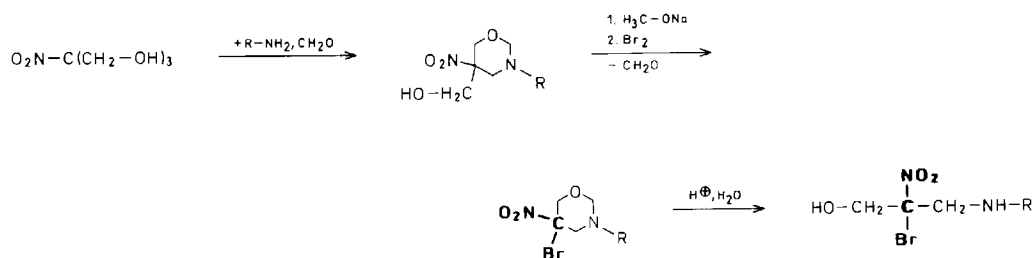
³ K.-D. Gundermann u. H.-U. Alles, Chem. Ber. **102**, 3014 (1969).

2-Chlor-2-nitro-ethanol reagiert mit Phosphor(V)-chlorid zu 1,2-Dichlor-1-nitro-ethan [Sdp.: 124°/10 Torr (1,3 kPa)]¹.

2-Brom-2-nitro-1,3-propandiol kann unter saurer Katalyse, z. B. mit Paraformaldehyd/Polyphosphorsäure^{2,3} oder Schwefelsäure⁴, mit Acetaldehyd oder Benzaldehyd⁵ und 4-Methyl-benzolsulfonsäure in Benzol am Wasserabscheider^{2,3,6} sowie mit Aceton und Diethylether-Trifluorboran^{2,3,7} in die entsprechenden 5-Brom-5-nitro-1,3-dioxane übergeführt werden. Die Umacetalisierung oder Umesterung mit 2-Brom-1,1-diethoxyethan⁸ bzw. Orthoameisensäure-trimethylester² unter saurer Katalyse liefert 5-Brom-2-brommethyl-5-nitro-1,3-dioxan [Sdp.: 145–150°/0,2 Torr (27 Pa)] bzw. 5-Brom-2-methoxy-5-nitro-1,3-dioxan (41%; Schmp.: 88–90°).



Die Reversibilität solcher Reaktionen kann zur Herstellung von 3-Amino-2-brom-2-nitro-propanolen nach der folgenden Reaktionssequenz herangezogen werden¹⁰:



¹ W. Steinkopf u. H. Kühnel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **75**, 1325 (1942).

² L. C. Lappas, C. A. Hirsch u. C. L. Winely, J. Pharm. Sci. **65**, 1301 (1976).

³ S. R. Milstein, D. S. Orth u. J. L. Lichtin, J. Soc. Cosmet. Chem. **35**, 73 (1984); C. A. **102**, 100612 (1985).

⁴ DE.P. 2913466 (1979/1980), Henkel KG; Erf.: W. Gerhard; C. A. **94**, 121556 (1981).

⁵ A. A. Marei u. R. A. Raphael, J. Chem. Soc. **1960**, 886.

⁶ B. Kedzierski, H. Piotrowska u. T. Urbanski, Roczn. Chem. **46**, 1559 (1972); C. A. **78**, 84329 (1973).

⁷ DE.P. 2407289 (1973/1974); Lilly, Eli und Co., Erf.: L. C. Lappas u. C. A. Hirsch; C. A. **81**, 152240 (1974).

⁸ E.P. 173531 (1984/1986), Imperial Chemical Industries, Erf.: B. Tury u. J. S. Wilton; C. A. **104**, 202304 (1986).

⁹ E.P. 34684 (1980/1981), Imperial Chemical Industries, Erf.: A. J. Buckley; C. A. **96**, 68312 (1982).

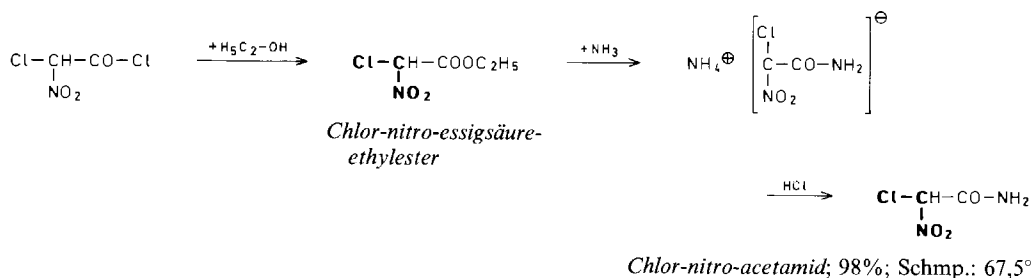
¹⁰ H. Piotrowska, T. Urbanski u. W. Sienicki, Roczn. Chem. **47**, 193 (1973).

Acylierungen von 2-Brom-2-nitro-alkanolen zu 1-Acyloxy-2-brom-2-nitro-alkanen werden entweder mit Carbonsäure-chloriden¹ oder -anhydriden² in Gegenwart von Pyridin oder durch einfaches Erhitzen mit Carbonsäure-chloriden³⁻⁶ durchgeführt.

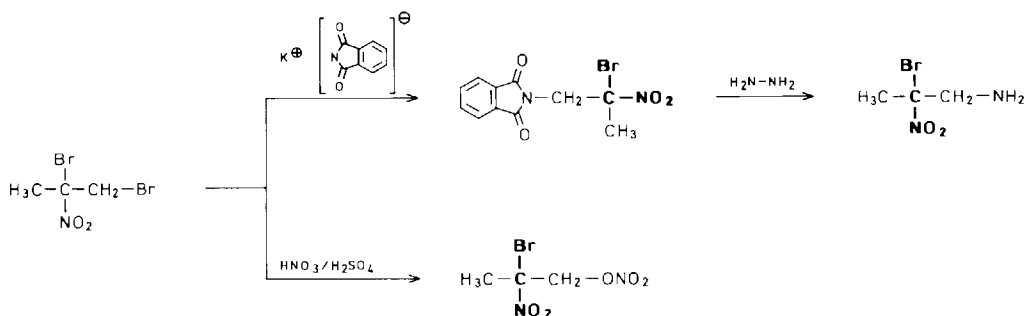
Die Reaktion mit Kohlensäure-Derivaten gelingt z. B. mit

- (a) Phosgen/Pyridin⁷
- (b) Isocyanaten in Gegenwart von Triethylamin/Bis-[decanoyloxy]-dibutyl-zinn⁸
- (c) Acyl-isothiocyanaten durch Erhitzen⁹

Chlor-nitro-acetylchlorid reagiert beim Mischen mit Alkoholen zu Chlor-nitro-essigsäure-estern^{10,11}, die mit Aminen leicht Ammonium-Salze der Chlor-nitro-essigsäure-amide bilden¹²; z. B.:



1,2-Dibrom-2-nitro-propan reagiert mit Kalium-phthalimid in Dimethylformamid spontan bei 20° zu *N*-(2-Brom-2-nitro-propyl)-phthalimid (70%; Schmp.: 96–97°), aus dem *l*-Amino-2-brom-2-nitro-propan mit Hydrazin in Freiheit gesetzt werden kann [50%; Schmp.: (Hydrochlorid): 163–164° (Zers.)]¹³:



¹ US.P. 3646228 (1964/1972), Acrojet-General Corp.; Erf.: M. B. Frankel, M. H. Gold u. H. J. Marcus; C. A. **76**, 139918 (1972).

² E.P. 34684 (1980/1981), Imperial Chemical Industries, Erf.: A. J. Buckley; C. A. **96**, 68312 (1982).

³ DE.P. 2054887 (1970/1972), Badische Anilin & Soda Fabrik AG, Erf.: H.-E. Pommer u. R. Wessendorf; C. A. **77**, 33974 (1972).

⁴ K.-D. Gundermann u. H.-U. Alles, Chem. Ber. **102**, 3014 (1969).

⁵ G. V. Oreshko u. L. T. Eremenko, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1989**, 1003.

⁶ I. V. Martynov, E. V. Stoyankova u. A. I. Yurtanov, Zh. Org. Khim. **18**, 1849 (1982).

⁷ L. C. Lappas, C. A. Hirsch u. C. L. Winely, J. Pharm. Sci. **65**, 1301 (1976).

⁸ DE.P. 2847374 (1977/1979), Imperial Chemical Industries, Erf.: A. J. Buckley u. M. Singer; C. A. **91**, 91195 (1979).

⁹ DE.P. 2304581 (1973/1974), Henkel & Cie GmbH, Erf.: H. Andree u. G. Koppensteiner; C. A. **81**, 135773 (1974).

¹⁰ I. V. Martynov, V. O. Zavel'skii, S. V. Kovalenko u. A. I. Yurtanov, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1982**, 1029; engl.: 913.

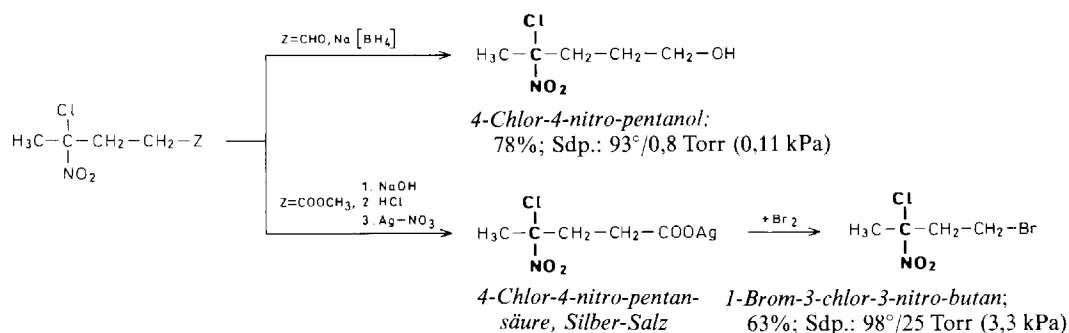
¹¹ I. V. Martynov, Yu. L. Kruglyak u. S. P. Maharov, Zh. Obshch. Khim. **33**, 3382 (1963); engl.: 3308.

¹² A. I. Yurtanov u. I. V. Martynov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1986**, 1572; engl.: 1425.

¹³ L. I. Bagal, G. I. Koldobskii, E. S. Gerasimova u. G. F. Tereshchenko, Zh. Org. Khim. **5**, 93 (1969); engl.: 90.

Mit einer Mischung aus Schwefelsäure und rauchender Salpetersäure wird 2-Brom-2-nitro-1-nitrooxy-propan [75%; Sdp.: 76°/4 Torr (0,53 kPa)] erhalten¹.

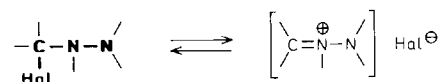
Die Michael-Additionsprodukte von 1-Chlor-1-nitro-alkanen an Acrolein lassen sich selektiv mit Natriumborant zu 4-Chlor-4-nitro-alkanolen reduzieren²; die entsprechenden Additionsprodukte an Acrylsäure-methylester können alkalisch zu der Carbon-säure verseift werden, die mit in Form ihrer Silber-Salze mit Brom die Hunsdiecker-Reaktion eingehen; z. B.²:



c) Hal/N—N-Acetale

α) Halogen/Hydrazin-Acetale

(1-Halogen-alkyl)-hydrazine \rightleftharpoons 1-Alkyliden-hydrazinium-Salze



Die Herstellungs-Möglichkeiten der Halogen/Hydrazino-Acetale [(1-Halogen-alkyl)-hydrazine bzw. 1-Alkyliden-hydrazinium-Salze] und ihre Eigenschaften sind durch weitgehende Analogien zu denen der Amino/Halogen-Acetale [(1-Halogen-alkyl)-amine bzw. zu 1-Alkyliden-ammonium-Salze] gekennzeichnet. Infolgedessen können Anregungen zur Synthese der (1-Halogen-alkyl)-hydrazine bzw. ihrer ionischen Formen auch dem Abschnitt (1-Halogen-alkyl)-amine (S. 205–266), auf das im folgenden stets verwiesen wird, entnommen werden.

(1-Halogen-alkyl)-hydrazine liegen wie die (1-Halogen-alkyl)-amine fast ausschließlich in der ionischen Form (vgl. S. 206) vor. Kovalente Strukturen werden überwiegend dann beschrieben, wenn das Hal/N-Acetal-N-Atom einen weiteren elektronegativen Substituenten trägt^{3,4} (s. u.). 1-Alkyliden-hydrazinium-Salze lassen sich mit Anionen sehr starker Säuren, z. B. als Perchlorate oder Tetrafluoroborate, besser isolieren.

Die Herstellung von 1-Alkyl-1-alkyliden-hydrazinium-Salzen durch Alkylierung von Hydrazonen (vgl. S. 237) oder durch Protonierung von (1-Cycloalkenyl)-hydrazinen (vgl. S. 236)⁵ wurde bereits in Bd. 14b, S. 634f. (1990) behandelt. Weitere Angaben zur Synthese der Verbindungsklasse finden sich in einer Monographie⁶.

¹ N. V. Svetlakov, I. E. Moisaik u. A. A. Varfolomeev, Zh. Org. Khim. **4**, 213 (1968); engl.: 205.

² G. A. Russel, M. Makosza u. J. Hersberger, J. Org. Chem. **44**, 1195 (1979).

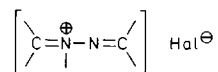
³ H. Boehme u. S. Ebel, Pharmazie **20**, 296 (1965).

⁴ F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, H. H. Mooiweer u. W. N. Speckamp, Tetrahedron Lett. **29**, 6975 (1988).

⁵ P. Schiess u. A. Grieder, Tetrahedron Lett. **1969**, 2097.

⁶ J. Elguero u. C. Marzin, Adv. Org. Chem. **9**, 534 (1976).

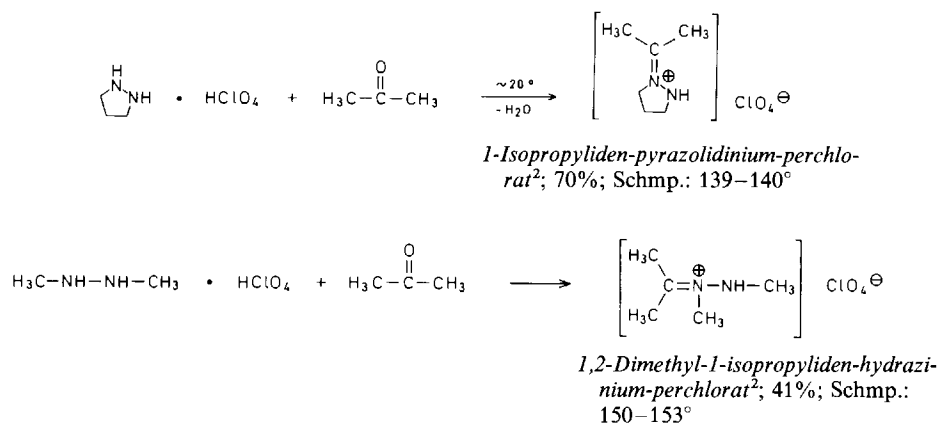
Wichtige Methoden zur Herstellung der verwandten 1,2-Bis-[alkylden]-hydrazinium-Salze



werden in Bd. E14b, S. 677f. (Umwandlung von Azinen) behandelt.

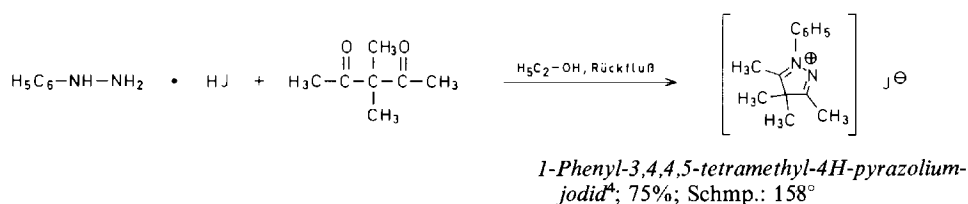
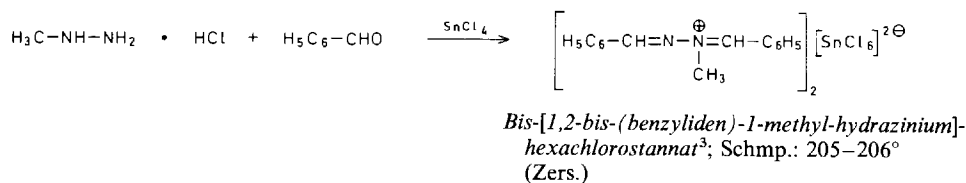
Die Herstellung dieser Verbindungsklasse ist ebenfalls in der Lit. zusammenfassend beschrieben¹.

Einen vielfältig variierbaren Zugang zu Alkylden-hydrazinium-Salzen gestattet die Umsetzung von Carbonyl-Verbindungen mit Hydrazinium-Salzen (vgl. S. 228); z. B.:



Dabei ist die Bildungskonstante des Pyrazolidinium-Salzes in wässrigem Aceton etwa zwei Zehnerpotenzen größer als die des analogen offenkettigen, hydrolyseempfindlichen Hydrazinium-Salzes².

Bis-[alkylden]-hydrazinium-Salze werden analog durch Reaktion von Aldehyden und Ketonen mit mono-substituierten Hydrazinium-Salzen bzw. von Carbonyl-Verbindungen mit Pyrazolidinium-Salzen erhalten:

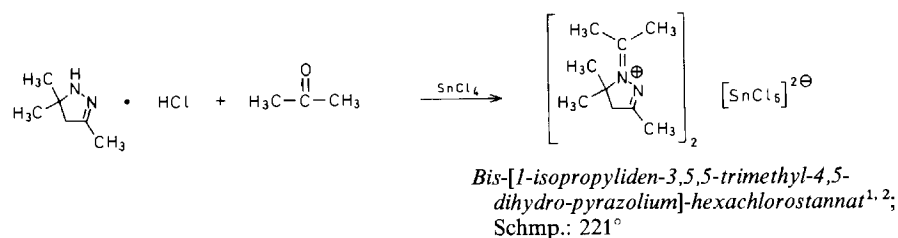


¹ J. Elguero u. C. Marzin, Adv. Org. Chem. **9**, 534 (1976).

² J. Hine u. R. A. Evangelista, J. Am. Chem. Soc. **102**, 1649 (1980).

³ M. Lamchen u. W. Pugh, J. Chem. Soc. **1955**, 2045.

⁴ J. Elguero, R. Jacquier u. D. Tizané, Bull. Soc. Chim. Fr. **1968**, 3866.

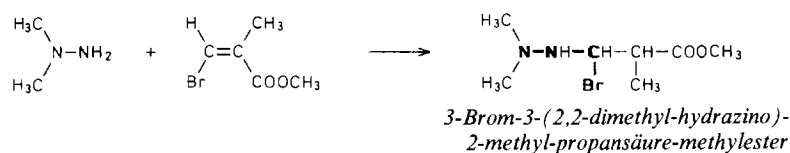


Die letzte Verbindung kann auch aus Hydrazin-Bis-hydrochlorid, drei Molen Aceton und Zinn(IV)-chlorid direkt erhalten werden².

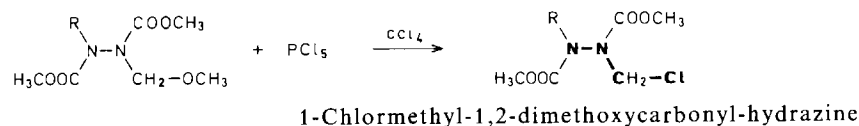
Phenyl-hydrazin ergibt je nach Reaktionsbedingungen und Carbonyl-Verbindung 1-Alkyliden-2-phenyl-hydrazinium-Salze oder Indol-Derivate^{3, 4}.

Geringere Bedeutung haben die Methoden zur Herstellung von 1-Alkyliden-hydrazinium-Salzen bzw. (1-Halogen-alkyl)-hydrazinen durch

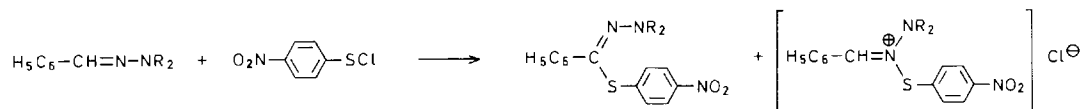
① Addition von Hydrazinen an 3-Halogen-propensäure-Derivate⁵:



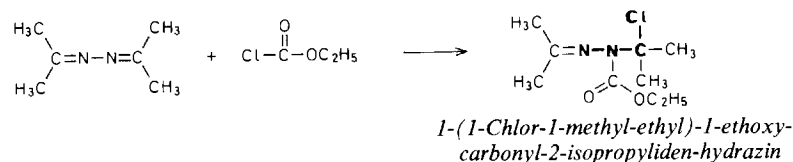
② Spaltung von O/N-N-Acetalen mit Säurechloriden (vgl. S. 213); z. B.⁶:



③ Addition von Säurechloriden an Hydrazone (vgl. S. 313); z. B.⁷:



④ Addition von Säurechloriden an Ketazine⁸; z. B.:



⑤ Ringöffnung von 1,2-Dialkyl-diaziridinen mit Protonsäuren^{9, 10}.

¹ J. Elguero u. R. Jacquier, Bull. Soc. Chim. Fr. **1965**, 2961.

² W. Pugh, J. Chem. Soc. **1954**, 2423.

³ M. Lamchen, W. Pugh u. A. M. Stephen, J. Chem. Soc. **1954**, 2429.

⁴ M. Lamchen u. W. Pugh, J. Chem. Soc. **1955**, 2045.

⁵ W. V. Prosyanyk, V. I. Markov u. S. V. Bondarenko, Zh. Org. Khim. **19**, 2480 (1983); engl.: 2171.

⁶ F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, H. H. Mooiweer u. W. N. Speckamp, Tetrahedron Lett. **29**, 6975 (1988).

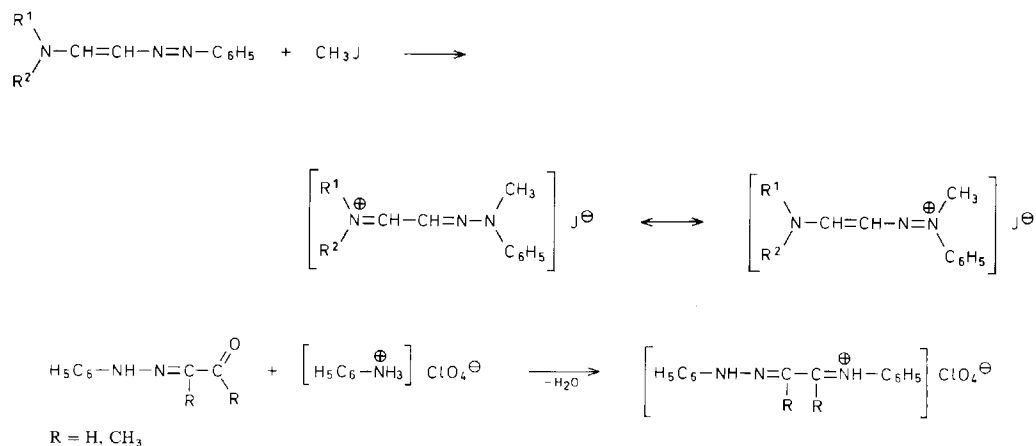
⁷ M. Muehlstaedt, L. Weber u. P. Birner, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 **1988**, 821.

⁸ H. Boehme u. S. Ebel, Pharmazie **20**, 296 (1965).

⁹ E. Schmitz, Chem. Ber. **95**, 676 (1962).

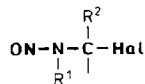
¹⁰ S. N. Denisenko, E. Pasch u. G. Kaupp, Angew. chem. **101**, 1397; engl.: **28**, 1381.

In Analogie zu den mesomeriestabilisierten 1,5-Diaza-pentadienium-Salzen (vgl. S. 207) existieren auch 1,2,5-Triaza-pentadienium-Salze, die z. B. auf den folgenden Wegen hergestellt werden können^{1, 2}:



β) Halogen/Nitrosamino-Acetale

(1-Halogen-alkyl)-nitrosamine



(1-Halogen-alkyl)-nitrosamine werden als Zwischenprodukte zur Synthese von O/N – NO-Acetalen verwendet, die bei biochemischen Untersuchungen zur Carcinogenese der N-Nitroso-Verbindungen eingesetzt werden. Bei der Herstellung und der Umsetzung dieser Substanzklasse **muß jegliche Exposition vermieden** werden, denn (1-Halogen-alkyl)-nitrosamine hydrolysieren leicht zu (1-Hydroxy-alkyl)-nitrosaminen, die als proximale oder ultimale Carcinogene³⁻⁵ der Nitrosamine im Gegensatz zu diesen nicht einmal der Stoffwechsel-Aktivierung bedürfen, um ihre carcinogene und mutagene Wirkung zu entfalten.

Chlormethyl-methyl-nitrosamin ist der einzige bekannte Vertreter dieser Verbindungsklasse, der bei ~ 20° stabil ist⁶. (1-Halogen-alkyl)-nitrosamine können in der *syn*- und in der *anti*-Form oder als Gemische vorliegen, Vertreter mit R¹ = H sind nicht bekannt.

Zur Herstellung der (1-Halogen-alkyl)-nitrosamine ist die Umsetzung von Aldiminen mit Nitrosylchlorid besonders geeignet; i. a. werden nur die *Chlormethyl-nitrosamine* (R² = H) isoliert, während die höheren (1-Chlor-alkyl)-nitrosamine (R² = Alkyl) in Lösung erzeugt und umgesetzt werden⁴⁻⁷. Die als Zwischenprodukte benötigten Aldimine werden als Monomere oder Trimere eingesetzt, können aber auch in situ hergestellt werden.

¹ H. Lerche u. T. Severin, Chem. Ber. **111**, 1195 (1978).

² H. McNab, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **1978**, 1023.

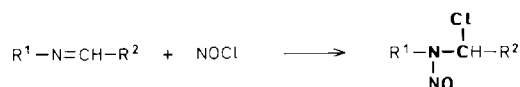
³ J. E. Baldwin, A. Scott, S. E. Branz, S. R. Tannenbaum u. L. Green, J. Org. Chem. **43**, 2427 (1978).

⁴ E. Müller, R. Kettler u. M. Wiessler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1468.

⁵ M. Wiessler, Tetrahedron Lett. **1975**, 2575.

⁶ M. Wiessler, Angew. Chem. **86**, 817 (1974); engl.: **13**, 743.

⁷ B. Rugewitz-Blickholm u. M. Wiessler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1987**, 583.



Alkyl-chlormethyl-nitrosamine; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Achtung: Alle Arbeiten werden in gut ziehenden Abzügen in einem für derartige Synthesen reservierten Labor durchgeführt. Rotationsverdampfer und Vakuumpumpe werden fest in diesen Abzügen installiert. Beim Arbeiten mit leicht flüchtigen Verbindungen werden Gasmasken mit Aktivkohlefilter getragen. Bei allen Arbeiten werden Latex-Untersuchungshandschuhe getragen. Benützte Glasgeräte werden vor dem Spülen mit konz. Natronlauge behandelt.

Zu 100 ml einer 1 M Nitrosylchlorid-Lösung in Dichlormethan werden bei -30° 0,1 mol Formaldehyd-alkylimin in 20 ml Dichlormethan getropft. Nach 1 h bei -30° wird 2 h bei 0° gerührt. Die filtrierte Lösung wird bei 0° i. Vak. eingedampft und der Rückstand anschließend destilliert. Dazu wird das Ölbad auf die benötigte Temp. aufgeheizt und erst dann der Kolben mit der zu destillierenden Substanz eingetaucht.

Auf diese Weise werden u. a. erhalten:

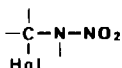
Edukt $R^1-N=CH_2$	Produkt	[%]	Sdp.	
			[$^\circ\text{C}$]	[Torr (Pa)]
CH_3^a	Chlormethyl-methyl-nitrosamin	17	30	0,4 (53)
C_3H_7	Chlormethyl-propyl-...	27	50	6 (800)
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Chlormethyl-isopropyl-...	30	38	0,6 (80)
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	tert.-Butyl-chlormethyl-...	50	(Zers.)	

^a Zutropfen des Formaldehyd-methylimins bei 0°

Alternativ können (1-Halogen-alkyl)-nitrosamine auch durch Substitution der Alkoxy-Gruppe von (1-Alkoxy-alkyl)-nitrosaminen mit Phosphor(III)-chlorid bei 10° erhalten werden. Diese Methode ist bei der Herstellung von Chlormethyl-methyl-nitrosamin (20–25%) aus (Butyloxy-methyl)-methyl-nitrosamin vorzuziehen².

γ) Halogen/Nitramino-Acetale

(1-Halogen-alkyl)-nitramine



Die Hal/N-Acetal-Gruppierung in (1-Halogen-alkyl)-nitraminen ähnelt in ihren Eigenschaften denen anderer Hal/N-Acetale, die einen elektronenziehenden Substituenten am N-Atom tragen, wie z. B. N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäureamide und -imide (vgl. S. 283, S. 318). Stabiler (1-Halogen-alkyl)-nitramine, wie die Chlormethyl-nitramine, können i. a. unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei $\sim 20^\circ$ ohne Zersetzung gelagert werden. Weniger stabil sind Brommethyl- und Jodmethyl-nitramine und (1-Chlor-alkyl)-nitramine, die Chlorwasserstoff eliminieren können. Ein zusätzlicher ziehender Substituent am N-Atom, z. B. der Ethoxycarbonyl-Rest, trägt zur Stabilisierung bei³.

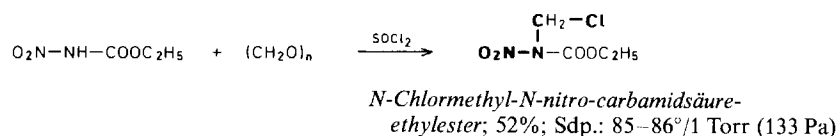
¹ E. Müller, R. Kettler u. M. Wiessler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1468.

² M. Wiessler, Tetrahedron Lett. **1975**, 2575.

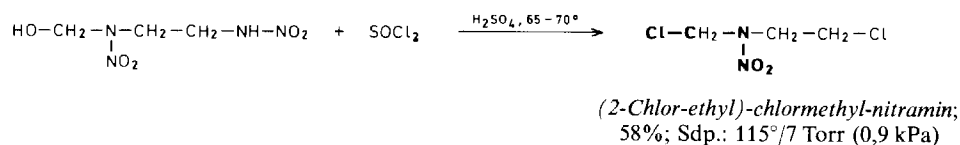
³ O. A. Lukyanov, T. G. Melnikova u. E. G. Kashirdkaya, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1982**, 1414; engl.: 1261.

Flüchtige (1-Halogen-alkyl)-nitramine sind tränenreizende Verbindungen. Sie hydrolysieren zu (1-Hydroxy-alkyl)-nitraminen, die als **proximale Carcinogene** der Dialkyl-nitramine angesehen werden¹.

Die Methoden zur Herstellung der (1-Halogen-alkyl)-nitramine sind analog zu denen der N-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amide, -imide und -carbamidsäure-estern. Bei der Umsetzung von Nitraminen mit Paraformaldehyd oder 1,3,5-Trioxan und Chlorwasserstoff^{2, 3} oder Thionylchlorid⁴ werden Chlormethyl-nitramine erhalten; z. B.⁴:

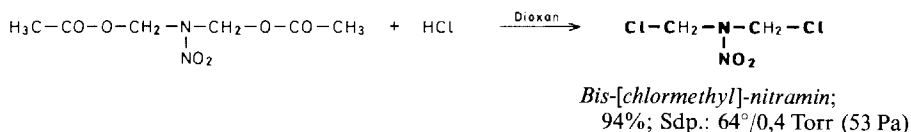


Als Edukte können auch isolierte (1-Hydroxy-methyl)-nitramine eingesetzt werden²; z. B.⁵:



tert.-Butyl-nitramin kann wegen der sterischen Hinderung jedoch nicht mehr mit Formaldehyd umgesetzt werden⁶. Acetaldehyd als nächsthöheres Homologes reagiert nicht mehr mit Alkyl-nitraminen⁶.

O/N–NO₂-Acetale lassen sich mit Chlorwasserstoff⁷ oder mit Thionylchlorid^{4, 8, 9} zu Halogen/Nitramino-Acetalen umsetzen; z. B.⁷:



N/N–NO₂-Acetale werden analog durch einfaches Erhitzen in Acetylchlorid gespalten; z. B.¹⁰:

¹ M. Wiessler, Angew. Chem. **86**, 817 (1974); engl.: **13**, 743.

² A. L. Fridman, L. O. Konshina u. S. A. Petukhov, Zh. Org. Khim. **11**, 1187 (1975); engl.: 1176.

³ US.P. 3873 579 (1969/1975), United States Dept. of the Navy, Erf.: R. Rosher; C. A. **82**, 170112 (1975).

⁴ O. A. Lukyanov, T. G. Melnikova u. E. G. Kashirdkaya, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1982**, 1414; engl.: 1261.

⁵ V. P. Ivshin, M. S. Komelin u. N. P. Belik, Zh. Org. Khim. **16**, 1166 (1980); engl.: 1006.

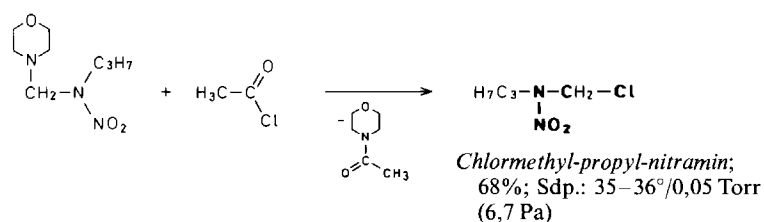
⁶ W. Plesch u. M. Wiessler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1494.

⁷ US.P. 40851 123 (1976/1978), Rockwell International Corp., Erf.: J. E. Flanagan u. M. B. Frankel; C. A. **89**, 108104 (1978).

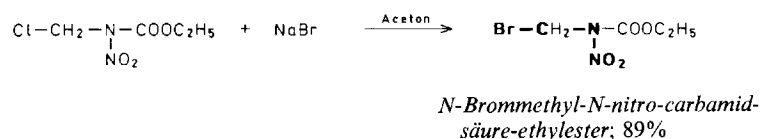
⁸ G. A. Marchenko, L. N. Punegova, T. S. Shitova, N. A. Romanko u. L. S. Egorova, Zh. Org. Khim. **22**, 40 (1986); engl.: 33.

⁹ O. A. Lukyanov, A. A. Onishchenko, G. V. Pokhvisneva u. V. A. Tartakovskii, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1979**, 1615; engl.: 1492.

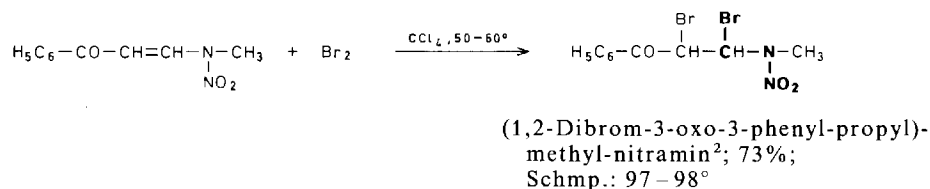
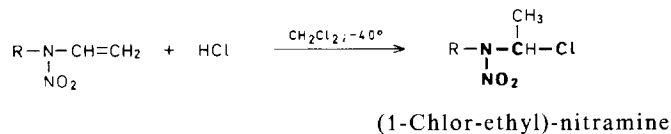
¹⁰ B. Unterhalt u. F. Leiblein, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **311**, 879 (1978).



Chlormethyl-nitramine können unter den Bedingungen der Finkelstein-Reaktion zu den labilen Brommethyl- und Jodmethyl-nitraminen umgesetzt werden; z. B.¹:



Bei der Addition von Halogenen² oder Halogenwasserstoff³ an (1-Alkenyl)-nitramine werden (1-Halogen-alkyl)-nitramine erhalten, die sich häufig nicht mehr destillieren lassen und die sich bei der Chromatographie zersetzen können; z. B.:



Eine der Synthese von *N*-(1-Halogen-alkyl)-carbonsäure-amiden durch Addition von Carbonsäure-chloriden an Aldimine analoge Reaktion, die Addition von Nitrylchlorid an Aldimine, gelingt hingegen nicht⁴.

¹ O. A. Lukyanov, T. G. Melnikova u. E. G. Kashirdkaya, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1982**, 1414; engl.: 1261.

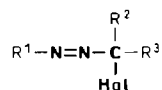
² L. I. Vereshchagin, L. P. Kirillova, G. M. Luzgina u. G. A. Gareev, Zh. Org. Khim. **21**, 886 (1985); engl.: 806.

³ M. Wiessler, Angew. Chem. **86**, 817 (1974); engl.: **13**, 743.

⁴ W. Plesch u. M. Wiessler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1494.

d) Hal/N=N-Acetale

α) (1-Halogen-alkyl)-azo-Verbindungen



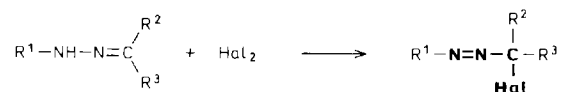
(1-Halogen-alkyl)-azo-Verbindungen sind als Heteroallyl-halogenide sehr reaktive Verbindungen, deren tert. Halogen-Atom durch Nucleophile leicht substituiert werden kann. Ihre Stabilität reicht von „sehr empfindlich“, wenn z. B. die Reste $\text{R}^1 = 4\text{-Chlor-phenyl}$, R^2 und $\text{R}^3 = \text{Methyl}$ und $\text{Hal} = \text{Brom}$ ¹ bedeuten, bis zu Zersetzungspunkten um 200° , wenn z. B. R^1 ein ziehend substituierter Aryl-Rest, einer der Reste R^2 , R^3 eine Alkoxy-carbonyl-Funktion und $\text{Hal} = \text{Chlor}$ ist². Generell gilt für den Zerfall von Azoalkanen, daß die Zersetzungstemperaturen um so tiefer liegen, je besser stabilisiert die entstehenden Radikale sind³.

A. Herstellung

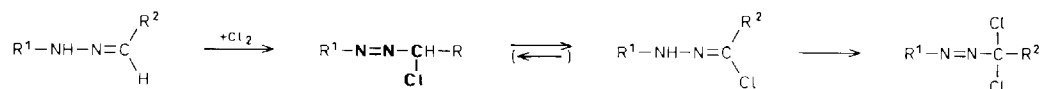
1. durch Halogenierung

1.1. von Hydrazonen

N-substituierte Hydrazone von Ketonen reagieren mit Halogenierungsmitteln wie Chlor, Brom oder tert.-Butylhypochlorit zu (1-Halogen-alkyl)-azo-Verbindungen:



N-substituierte Hydrazone von Aldehyden können dagegen über die Zwischenstufe der tautomeren Carbonsäure-chlorid-hydrazone (vgl. Bd. X/2, S. 379–383) zu (1,1-Dihalogen-alkyl)-azo-Verbindungen weiterchloriert werden^{2,4}:



Die tautomere Form der (1-Chlor-alkyl)-azo-Verbindung wird zwar gelegentlich als Monochlorierungsprodukt eines Aldehyd-hydrazons formuliert⁵, die Struktur des tautomeren Carbonsäure-chlorid-hydrazone wird aber in diesen Fällen nicht diskutiert und kann auch aufgrund der spektroskopischen Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden.

N-unsubstituierte Hydrazone werden i. d. Regel bei der Halogenierung zu Halogen-alkanen und -alkenen abgebaut⁵.

Die Halogenierung von Hydrazonen kann mit oder ohne Zugabe eines säurebindenden Mittels durchgeführt werden. Bei den labileren α -Halogen-diazo-Verbindungen, die sich

¹ J. G. Schanlu u. H. Gstach, Monatsh. Chem. **116**, 1329 (1985).

² M. W. Moon, J. Org. Chem. **37**, 386 (1972).

³ A. Peyman, E. Hickl u. H.-D. Beckhaus, Chem. Ber. **120**, 713 (1987).

⁴ M. W. Moon, J. Org. Chem. **37**, 383 (1972).

⁵ A. Pross u. S. Sternhell, Aust. J. Chem. **24**, 1437 (1971).

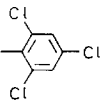
von wenig carbonylaktiven Ketonen ableiten, wird z. B. in Gegenwart von Triethylamin^{1,2} chloriert oder in Gegenwart von Acetamid bromiert³.

Arylhydrazone von 2-Oxo-carbonsäure-estern werden ohne Hilfsbase bei Temp. unter 0° mit elementarem Chlor oder bei etwas höheren Temp. mit tert.-Butylhypochlorit chloriert, wobei die *syn*- und *anti*-Isomere der Hydrazone die gleichen Produkte liefern⁴. Aryl-hydrazone von 1,2,3-Triketonen werden am besten mit tert.-Butylhypochlorit chloriert⁴ und in Form ihrer Kupfer-Chelat-Komplexe bromiert⁵. Es empfiehlt sich, bei der Halogenierung von Arylhydrazonen ohne Hilfsbasen gegenüber einer elektrophilen Aren-Substitution desaktivierte Arylhydrazone, wie z. B. die des (2,4,6-Trichlor-phenyl)-hydrazins, einzusetzen, da sonst leicht die Kernhalogenierung als Konkurrenzreaktion eintritt³⁻⁶.

1-tert.-Butylazo-1-chlor-cyclohexan [$R^1 = C(CH_3)_3$; $R^2-R^3 = -(CH_2)_5-$]¹: In eine Lösung von 252 g (1,5 mol) Cyclohexanon-tert.-butylhydrazon und 160 g (1,5 mol) Triethylamin in 1200 ml Pentan werden bei -10° 107 g (1,5 mol) Chlor eingeleitet. Dann wird 15 min gerührt und das Triethylamin-Hydrochlorid abfiltriert. Der Filterkuchen wird mit 300 ml Pentan gewaschen und die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingengt; Rohausbeute: 266 g (87%).

Chlor-phenyl-(2,4,6-trichlor-phenylazo)-essigsäure-methylester ($R^1 = 2,4,6-Cl_3-C_6H_2$; $R^2 = C_6H_5$; $R^3 = COOCH_3$)^{4,7,8}: 5 ml (0,11 mol) Chlor werden unter Rühren bei -30° zu einer Lösung von 14 g (0,04 mol) Phenyl-[(2,4,6-trichlor-phenyl)-hydrazono]-essigsäure-methylester in 200 ml Chloroform gegeben. Es wird 30 min bei -10° nachgerührt, dann wird i. Vak. eingengt und der ölige Rückstand (19 g) aus techn. Hexan umkristallisiert; Ausbeute: 12,45 g (81%); Schmp.: 56–58°.

Auf ähnliche Weise werden u. a. erhalten:

R ¹	R ²	R ³	Produkt	[%]	Sdp.		Literatur
					[°C]	[Torr (Pa)]	
	CH ₃	CH ₃	2-Chlor-2-(2,4,6-trichlor-phenyl-azo)-propan	97	120–122	0,15 (20)	6
		COOC ₂ H ₅	2-Chlor-2-(2,4,6-trichlor-phenyl-azo)-propansäure-ethylester	69	155	0,05 (6,7)	7
	C ₆ H ₅	CH ₃	1-Chlor-1-phenyl-1-(2,4,6-trichlor-phenylazo)-ethan	76	(Schmp.: 41–44°)		6
		C ₆ H ₅	Chlor-diphenyl-(2,4,6-trichlor-phenylazo)-methan	90	(Schmp.: 76°)		6

¹ US.P. 4028344 (1974/1977), Pennwalt Corporation, Erf.: H. C. Lange u. R. E. MacLeay; C. A. **87**, 103033 (1977).

² A. Pross u. S. Sternhell, Aust. J. Chem. **24**, 1437 (1971).

³ J. G. Schantlu u. H. Gstach, Monatsh. Chem. **116**, 1329 (1985).

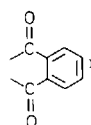
⁴ M. W. Moon, J. Org. Chem. **37**, 386 (1972).

⁵ H. C. Garg u. C. Prakash, J. Chem. Soc. C **1970**, 1056.

⁶ M. W. Moon, J. Org. Chem. **37**, 383 (1972).

⁷ US.P. 4006132 (1975/1977), The Upjohn Company, Erf.: M. W. Moon; C. A. **86**, 189464 (1977).

⁸ US.P. 3830642 (1971/1974), The Upjohn Company, Erf.: M. W. Moon; C. A. **82**, 39582 (1975).

2-Chlor-1,3-dioxo-2-phenylazo-indan ($R^1 = C_6H_5$; $R^2 = R^3 =$ ¹): Zu einer Lösung von 5 g (20 mmol)

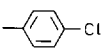
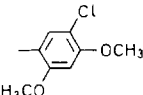
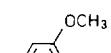
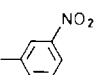
1,3-Dioxo-2-phenylhydrazono-indan in 50 ml Chloroform werden bei 10° 3,4 ml (28 mmol) tert.-Butylhypochlorit getropft. Nach 1 h wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Methanol versetzt. Dann wird abgesaugt und aus Essigsäure-ethylester umkristallisiert; Ausbeute: 2,5 g (44%); Schmp.: 138–140°.

3-Arylazo-3-brom-2,4-dioxo-pentane; allgemeine Arbeitsvorschrift ($R^1 = Ar$; $R^2 = R^3 = CO-CH_3$)¹:

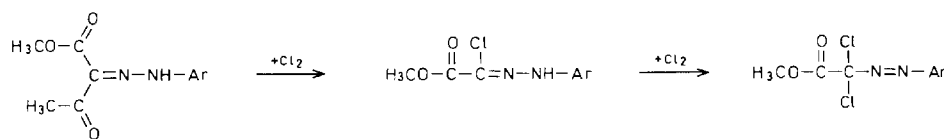
Bis-[3-arylazo-2,4-dioxo-pentan]-kupfer: Eine wäßr. Lösung von 0,60 g (3 mmol) Kupfer(II)-acetat-Hydrat wird zu einer ethanol. Lösung von 5 mmol 3-Arylazo-2,4-dioxo-pentan gegeben. Ammoniak-Lösung wird bis zu einem pH von 7–8 zugegeben. Dann wird abgesaugt; Ausbeute: 50–63%.

3-Arylazo-3-brom-2,4-dioxo-pentan: Eine Mischung aus 0,72 g (4 mmol) Brom in 4 ml Tetrachlormethan wird unter Rühren zu einer Lösung von 2 mmol Bis-[3-arylazo-2,4-dioxo-pentan]-kupfer in 15 ml Tetrachlormethan getropft. Das Kupfer(II)-bromid wird abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand nach dem Trocknen i. Vak. umkristallisiert.

Auf diese Weise werden u.a. erhalten:

R^1	R^2	R^3	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
C_6H_5	$CO-CH_3$	$CO-CH_3$	3-Brom-2,4-dioxo-3-phenylazo-pentan	56	106
	$-CO-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-CO-$		1-Brom-4,4-dimethyl-2,6-dioxo-1-phenylazo-cyclohexan	50	142
	$CO-CH_3$	$CO-CH_3$	3-Brom-3-(4-chlor-phenylazo)-2,4-dioxo-pentan	56	171
	$CO-CH_3$	$CO-CH_3$	3-Brom-3-(5-chlor-2,4-dimethoxy-phenylazo)-2,4-dioxo-pentan	55	162
	$-CO-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-CO-$		1-Brom-4,4-dimethyl-2,6-dioxo-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan	60	145
	$CO-CH_3$	$CO-CH_3$	3-Brom-2,4-dioxo-3-(3-nitro-phenylazo)-pentan	60	73

2-Arylazo-3-oxo-butansäure-ester verlieren dagegen bei der Chlorierung die Acetyl-Gruppe und ergeben wie die Glyoxylsäure-arylhydrazone Arylazo-dichlor-essigsäure-ester^{2,3}.



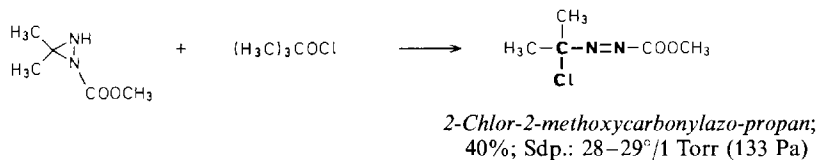
¹ H. C. Garg u. C. Prakash, J. Chem. Soc. C **1970**, 1056.

² M. W. Moon, J. Org. Chem. **37**, 386 (1972).

³ US.P. 4006132 (1975/1977), The Upjohn Company, Erf.: M. W. Moon; C. A. **86**, 189464 (1977).

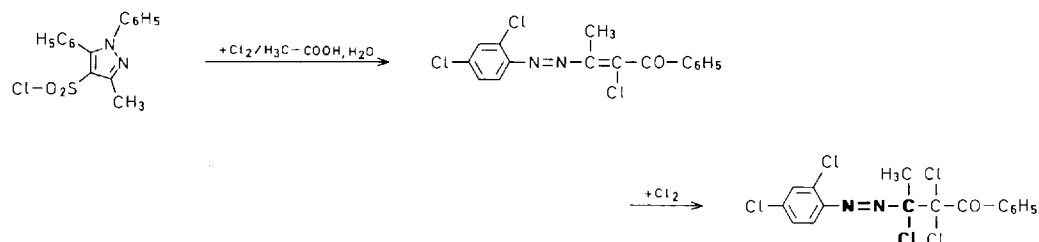
1.2. von Diaziridinen

1-substituierte Diaziridine bilden beim Chlorieren mit tert.-Butylhypochlorit über die Zwischenstufen der 1-Chlor-diaziridine (1-Halogen-alkyl)-azo-Verbindungen; z. B.¹:



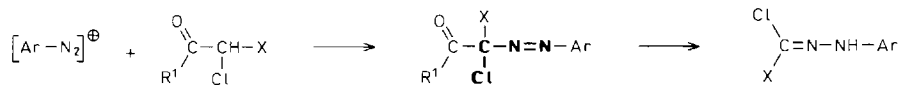
1.3. von 4-Chlorsulfonyl-1,5-diphenyl-pyrazolen

Bei der Chlorierung von 4-Chlorsulfonyl-1,5-diphenyl-3-methyl-pyrazol mit Chlor in wäßriger Essigsäure wird 3-(2,4-Dichlor-phenylazo)-1-oxo-1-phenyl-2,2,3-trichlor-butan (81%; Schmp.: 88–89°) erhalten². Das gleiche Produkt bildet sich bei der Chlorierung der isolierbaren Zwischenstufe 2-Chlor-3-(2,4-dichlor-phenylazo)-1-oxo-1-phenyl-2-buten.



2. aus 2-Halogen-1,3-dicarbonyl-Verbindungen durch Kupplung mit Diazonium-Salzen

Bei der Umsetzung von Aryl-diazonium-Salzen mit 3-Chlor-2,4-dioxo-pentan ($\text{X} = \text{CO}-\text{R}^2$)³ oder 2-Chlor-3-oxo-butansäure-Derivaten ($\text{X} = \text{COOR}^2$, $\text{CO}-\text{NR}^2$)⁵ lassen sich 3-Arylazo-3-chlor-2,4-dioxo-pentane bzw. 2-Arylazo-2-chlor-3-oxo-butansäure-Derivate isolieren, die aber leicht (vgl. Bd. X/3, S. 538/540) unter den Reaktionsbedingungen oder z. B. durch Erwärmen in Methanol³, bei der Chromatographie an Aluminiumoxid⁴ oder Kieselgel⁶ oder auch gezielt durch Erhitzen mit Hydrazin⁷ in Carbonsäure-chlorid-hydrazone, die gelegentlich auch in der tautomeren Form der (1-Halogen-alkyl)-azo-Verbindung formuliert werden^{8,9}, umgewandelt werden.



¹ G. V. Shustov, S. N. Denisenko, V. V. Starovoitov, I. I. Chervin u. R. G. Kostyanovskii, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1987**, 1599; engl.: 1415.

² R. J. Alabaster u. W. J. Barry, J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1** **1976**, 428.

³ M. W. Moon, J. Org. Chem. **37**, 386 (1972).

⁴ A. Padwa u. S. Nahm, J. Org. Chem. **46**, 1402 (1981).

⁵ K. Hirai, H. Sugimoto, T. Ishiba, T. Fujishita, Y. Tsukinoki u. K. Hirose, J. Heterocycl. Chem. **19**, 1363 (1982).

⁶ DE.P. 2 521 326 (1974/1975), Takeda Chemical Industries, Erf.: Y. Kuwada, K. Meguro, H. Tawada, T. Sohma, H. Natsugari u. Y. Sato; C. A. **84**, 135 730 (1976).

⁷ M. W. Partridge u. M. F. G. Stevens, J. Chem. Soc. C **1967**, 1828.

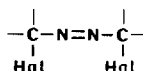
⁸ M. O. Lozinskii, S. N. Kakota u. P. S. Pelkis, Ukr. Khim. Zh. **33**, 1295 (1967); C. A. **69**, 51 762 (1968).

⁹ E. M. Zayed, S. A. S. Ghazlan u. A. -A. H. Ibrahim, Monatsh. Chem. **115**, 431 (1984).

Nur in wenigen Fällen¹ sind die Zwischenstufen der Kupplungsreaktion vollständig charakterisiert worden. Zur analogen Reaktion von (2-Phenyl-2-oxo-ethyl)-sulfonium-halogeniden mit Diazonium-Salzen vgl. Bd. IX, S. 193.

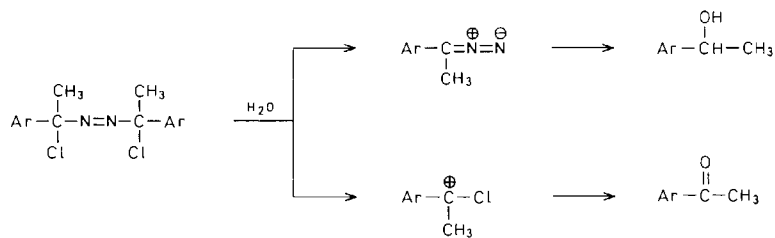
β) Bis-[1-halogen-alkyl]-diazene

(vgl. Bd. X/2, S. 113, 767f.; 791f.)



Bis-[1-halogen-alkyl]-diazene sind um so instabiler, je besser die bei der Stickstoff-Abspaltung entstehenden 1-Halogen-alkyl-Radikale stabilisiert sind. Während Bis-[1-halogen-alkyl]-diazene, die sich von rein aliphatischen Ketonen ableiten, 10 h-Halbwertstemperaturen von $\sim 190^\circ$ aufweisen², liegen die entsprechenden Temperaturen bei Bis-[1-aryl-1-halogen-ethyl]- bzw. Bis-[1-aryl-1-halogen-butyl]-diazenen bei $30-50^\circ$ ³, während Bis-[chlor-diaryl-methyl]-diazene kaum hergestellt werden können, weil sie bereits bei Temperaturen unter 0° zerfallen². Bis-[1-halogen-alkyl]-diazene von Aldehyden sind nicht bekannt.

Bis-[1-halogen-alkyl]-diazene sind gegenüber Nucleophilen recht reaktiv^{4,5}. Bis-[1-chlor-1-phenyl-ethyl]-diazene solvolysiert z. B. innerhalb 4 h vollständig in 70%igem wässrigen 1,4-Dioxan bei 25° nach einem $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus⁶. Die weder säure- noch basen-katalysierte Solvolyse liefert im Fall der Bis-[1-aryl-1-chlor-ethyl]-diazene eine 1 : 1-Mischung aus Acetophenon und 1-Aryl-ethanol.



Bei der Solvolyse von [1-Chlor-1-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-(1-chlor-1-phenyl-ethyl)-diazene kann die Zwischenstufe 1-Diazo-1-(4-nitro-phenyl)-ethan isoliert werden und es entsteht hauptsächlich Acetophenon und 1-(4-Nitro-phenyl)-ethanol⁶.

Bis-[1-chlor-alkyl]-diazene gehen außer mit Cyan-trimethyl-silan⁷ auch mit Aluminium-organischen Verbindungen C,C-Knüpfungsreaktionen ein⁸.

¹ K. Hirai, H. Sugimoto, T. Ishiba, T. Fujishita, Y. Tsukinoki u. K. Hirose, J. Heterocycl. Chem. **19**, 1363 (1982).

² D. Braun u. R. Jakobi, Monatsh. Chem. **114**, 37 (1983).

³ D. Braun u. R. Jakobi, Monatsh. Chem. **113**, 1403 (1982).

⁴ S. Goldschmidt u. B. Acksteiner, Justus Liebigs Ann. Chem. **618**, 173 (1958).

⁵ E. Benzing, Justus Liebigs Ann. Chem. **631**, 10 (1960).

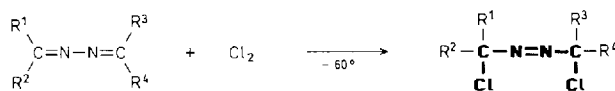
⁶ A. F. Hegarty u. J. A. Kearney, J. Org. Chem. **40**, 3529 (1975).

⁷ S. K. Danek, D. P. Kelly u. A. K. Serelis, J. Org. Chem. **52**, 2911 (1987).

⁸ DE.P. 2304765 (1973/1974), BASF AG, Erf.: C. Rüchard, H.-D. Beckhaus u. W. Duisman; C. A. **81**, 151523 (1974).

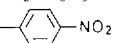
A. Herstellung

Bis-[1-chlor-alkyl]-diazene werden durch Halogenierung von Ketazinen bei tiefen Temperaturen hergestellt. Eine gängige Arbeitstechnik ist die Umsetzung von pulverisierten Ketazinen mit flüssigem Chlor bei -60° ohne Lösungsmittel. Die Rohausbeuten sind praktisch quantitativ^{1,2} und nach dem vorsichtigen Umkristallisieren aus Hexan oder Aceton werden i. a. über 70% Reinprodukt erhalten^{3,4}.



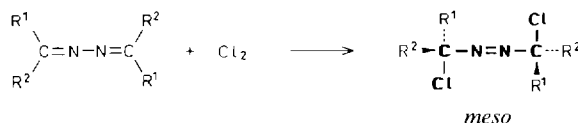
Bis-[1-chlor-1-phenyl-ethyl]-diazen¹: 2,36 g (10 mmol) Acetophenon-azin werden sorgfältig gemörsert und getrocknet. Bei -60° wird unter Ausschluß von Feuchtigkeit und Licht überschüssiges Chlor einkondensiert und die Mischung 30 min bei dieser Temp. gehalten. Dann wird auf $\sim 20^\circ$ erwärmt und restliches Chlor i. Vak. abgezogen; Ausbeute: ~ 3 g ($\sim 100\%$); Schmp.: 110° ¹, 108° (Zers.)².

Auf diese Weise werden u. a. erhalten:

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Produkt	[%]	Schmp. [°C]	Literatur
CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅ 	Bis-[1-chlor-1-benzyl-ethyl]-diazene [1-Chlor-1-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-(1-chlor-1-phenyl-ethyl)-...	76 —	92 75	³ ⁴
CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅ CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	Bis-[1-chlor-1-benzyl-2-phenyl-ethyl]-... Bis-[1-chlor-1,2-diphenyl-ethyl]-...	78 86	156 144	³ ⁴

Alternativ kann die Chlorierung von Ketazinen auch in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrachlormethan, Petrolether, Benzol oder Essigsäure-ethylester durchgeführt werden. Normalerweise wird das Ketazin in gelöster Form oder als Suspension vorgelegt und Chlor bei $\sim -60^\circ$ eingeleitet, es kann aber auch eine Ketazin-Lösung zu vorgelegtem flüssigem Chlor getropft werden⁴.

Der stabileren Dialkylketazine lassen sich auch bei 0° chlorieren⁵. Aromatische Ketazine werden besser unter Lichtausschluß chloriert⁶. Die 1,4-Addition von Chlor an Ketazine ist in Dichlormethan bei -60° stereospezifisch, so daß symmetrische (*syn*, *syn* oder *anti*, *anti*) Ketazine *meso*-Bis-[1-chlor-alkyl]-diazene und unsymmetrische (*syn*, *anti*) das D,L-Isomere ergeben^{6,7}; z. B.:



¹ A. F. Hegarty u. J. A. Kearney, J. Org. Chem. **40**, 3529 (1975).

² S. Goldschmidt u. B. Acksteiner, Chem. Ber. **91**, 502 (1958).

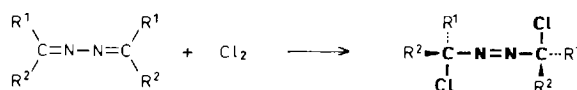
³ D. Braun u. R. Jakobi, Monatsh. Chem. **114**, 37 (1983).

⁴ D. Braun u. R. Jakobi, Monatsh. Chem. **113**, 1403 (1982).

⁵ E. Benzing, Justus Liebigs Ann. Chem. **631**, 1 (1960).

⁶ D. S. Malament u. J. M. McBride, J. Am. Chem. Soc. **92**, 4586 (1970).

⁷ S. K. Danek, D. P. Kelly u. A. K. Serelis, J. Org. Chem. **52**, 2911 (1987).



Bei höheren Temperaturen hat auch die Reaktionsdauer einen Einfluß auf die Stereochemie der Chlorierung¹.

Bis-[1-chlor-alkyl]-diazene; allgemeine Arbeitsvorschrift²: Eine 5%ige Lösung Ketazin in Dichlormethan wird auf -70° abgekühlt und im Dunkeln unter Rühren mit 2 mol flüssigem Chlor/mol Ketazin versetzt. Dann wird 2 h bei -70° und 1 h bei -40° gerührt. Überschüssiges Chlor und Dichlormethan werden i. Vak. abgezogen. Das Rohprodukt wird aus Aceton, Hexan oder Mischungen der beiden Lösungsmittel umkristallisiert.

Auf diese Weise werden u. a. erhalten:

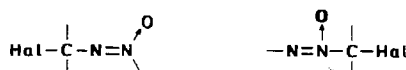
R ¹	R ²	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
CH ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂	C ₆ H ₅	Bis-[1-chlor-1,3,3-triphenyl-propyl]-diazene	~ 100 (roh)	227–228 (Zers.)
C ₆ H ₅	CH ₃	Bis-[1-chlor-1-phenyl-ethyl]-diazene	~ 100 (roh)	85,5–86 (Zers.)

Weitere Bis-[1-chlor-alkyl]-diazene sind Gegenstand der Tab. 67 (S. 401).

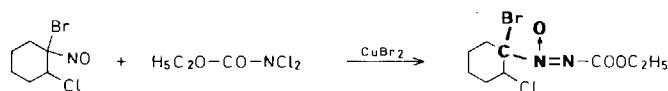
Keinen Erfolg hatten die Chlorierungen von Bis-[1-(4-methoxy-phenyl)-ethyliden]-³ bzw. Bis-[2,2-dimethyl-1-(4-methoxy-phenyl)-propylen]-hydrazin¹ sowie von cyclischen Ketazinen wie 3,4,4,5-Tetramethyl-4H-pyrazol³.

Die Bromierung von Ketazinen ist problematisch^{4,5}. Bis-[1-chlor-alkyl]-diazene sollen auch bei der Chlorierung von N-unsubstituierten Hydrazonen in Gegenwart von Pyridin gebildet werden⁶.

γ) (1-Halogen-alkyl)-azoxy-Verbindungen



(1-Halogen-alkyl)-azoxy-Verbindungen, bei denen der 1-Halogen-alkyl-Substituent am Oxo-diazon-N-Atom steht, können durch Reaktion von Chlor/Nitroso-Acetalen mit N,N-Dihalogen-aminen oder -amiden aufgebaut werden^{7–9}; z. B.¹⁰:



¹ A. Peyman, E. Hickl u. H.-D. Beckhaus, Chem. Ber. **120**, 713 (1987).

² P. L. Grizzle, D. W. Miller u. S. E. Scheppele, J. Org. Chem. **40**, 1902 (1975).

³ D. S. Malament u. J. M. McBride, J. Am. Chem. Soc. **92**, 4586 (1970).

⁴ I. Wurster, L. Mans, G. Kallinowski u. W. Vogt, Makromol. Chem. Rapid Commun. **5**, 579 (1984).

⁵ S. Goldschmidt u. B. Acksteiner, Justus Liebigs Ann. Chem. **618**, 173 (1958).

⁶ A. Pross u. S. Sternhell, Aust. J. Chem. **24**, 1437 (1971).

⁷ F. R. Sullivan, E. Luck u. P. Kovacic, J. Org. Chem. **39**, 2967 (1974).

⁸ K. G. Taylor u. M. S. Clark, J. Org. Chem. **41**, 1141 (1976).


⁹ V. Nelson, A. Serianz u. P. Kovacic, J. Org. Chem. **41**, 1751 (1976).

¹⁰ J. Wrobel, V. Nelson, J. Sumiejski u. P. Kovacic, J. Org. Chem. **44**, 2345 (1979).

1-(1-Brom-2-chlor-cyclohexyl)-2-carbethoxy-diazen-1-oxid¹: Eine Mischung aus 2,27 g (10 mmol) 1-Brom-2-chlor-1-nitroso-cyclohexan, 2,36 g (12 mmol) N,N-Dichlor-carbaminsäure-ethylester, 2,33 g (10 mmol) Kupfer(II)-bromid und 25 ml Acetonitril wird 5 h bei ~ 20° gerührt. Die grün-schwarze Lösung wird dann auf 200 ml Wasser gegeben und wiederholt mit Ether extrahiert, bis die wäßr. Phase nur noch schwach blau ist. Der Ether-Extrakt wird einmal mit verd. wäßr. Natriumthiosulfat-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt; Ausbeute: 2,87 g (92%); Schmp.: 43,5–45° (Hexan/Dichlormethan).

Tab. 67: Bis-[1-chlor-alkyl]-diazene durch Chlorierung von Ketazinen



R ¹	R ²	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Produkt	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
CH ₃	CH ₃	Petrolether	0	Bis-[1-chlor-1-methyl-ethyl]-diazene	85	59	2
	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Cl ₂	-78	Bis-[1-chlor-1,3-dimethyl-butyl]-...	~ 100	23,6–24,9	3
	C(CH ₃) ₃	CH ₂ Cl ₂	-70	Bis-[1-chlor-1,2,2-trimethyl-propyl]-...	~ 100	93	3,4
	^c C ₃ H ₅	—	—	Bis-[1-chlor-1-cyclopropyl-ethyl]-...	57	43–50	5
	C ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	-70	Bis-[1-chlor-1-phenyl-ethyl]-...	—	110 (Zers.)	4
		H ₃ C-COOC ₂ H ₅	-60	Bis-[1-chlor-1-(4-fluorophenyl)-ethyl]-...	—	—	6
C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	-70	Bis-[1-chlor-1-phenyl-butyl]-...	83	87	7
CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Cl ₂	-80	Bis-[1-chlor-1-isopropyl-2-methyl-propyl]-...	97	—	8
C(CH ₃) ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ Cl ₂	-70 bis -40	Bis-[1-chlor-2,2-dimethyl-1-phenyl-propyl]-...	82	121	9
CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Petrolether	-60	Bis-[1-chlor-1,2-diphenyl-ethyl]-...	—	166	10
—(CH ₂) ₄ —	—	Benzol	0	Bis-[1-chlor-cyclopentyl]-...	34	44 [Sdp.: 98–100°/1 Torr (133 Pa)]	2

¹ J. Wrobel, V. Nelson, J. Sumiejski u. P. Kovacic, J. Org. Chem. **44**, 2345 (1979).

² E. Benzing, Justus Liebigs Ann. Chem. **631**, 1 (1960).

³ S. K. Danek, D. P. Kelly u. A. K. Serelis, J. Org. Chem. **52**, 2911 (1987).

⁴ D. S. Malament u. J. M. McBride, J. Am. Chem. Soc. **92**, 4586 (1970).

⁵ J. W. Timberlake u. J. C. Martin, J. Org. Chem. **33**, 4054 (1968).

⁶ I. Wurster, L. Mans, G. Kallinowski u. W. Vogt, Makromol. Chem. Rapid Commun. **5**, 579 (1984).

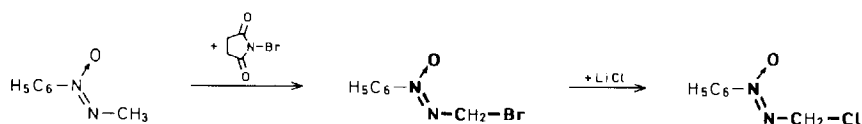
⁷ D. Braun u. R. Jakobi, Monatsh. Chem. **113**, 1403 (1982).

⁸ M. Bruch, Y. M. Jan, A. E. Luedtke, M. Schneider u. J. W. Timberlake, J. Org. Chem. **51**, 2969 (1986).

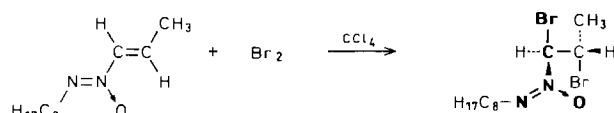
⁹ A. Peyman, E. Hickl u. H.-D. Beckhaus, Chem. Ber. **120**, 713 (1987).

¹⁰ S. Goldschmidt u. B. Acksteiner, Justus Liebigs Ann. Chem. **618**, 173 (1958).

Ansonsten können (1-Halogen-alkyl)-azoxy-Verbindungen durch Umwandlungen bei bereits vorhandener Azoxy-Funktion hergestellt werden, z. B. durch Bromierung von (*Z*)-2-Methyl-1-phenyl-diazen-1-oxid mit N-Brom-succinimid zu (*Z*)-2-Brommethyl-1-phenyl-diazen-1-oxid [78%; Schmp.: 31–32° (Pentan)] und anschließendem Halogen-Austausch mit Lithiumchlorid in Aceton zu (*Z*)-2-Chlormethyl-1-phenyl-diazen-1-oxid [99% (roh); Sdp.: 70°/0,25 Torr (33 Pa)]¹:



Eine weitere Methode ist die Bromierung von 1-(1-Alkenyl)-diazen-1-oxiden²; z. B.³:



erythro-1-(1,2-Dibrom-propyl)-2-octyl-diazen-1-oxid;
93%; Sdp.: 65–70°/0,025 Torr (3,3 Pa)

¹ K.G. Taylor u. M.S. Clark, J. Org. Chem. **41**, 1141 (1976).

² R.A. Moss u. M. Matsuo, J. Am. Chem. Soc. **99**, 1643 (1977).

³ R.A. Moss u. M. Matsuo, Synthesis **1976**, 726.

S/S-Acetale^a



bearbeitet von

DR. STEPHAN PAWLENKO

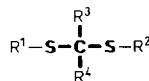
Witten

und

DR. SUSANNE LANG-FUGMANN

Ratingen

S,S-Acetale (Thioacetale) sind durch folgende Struktur gekennzeichnet:



Die Reste R¹ und R² sind beliebig, R³ und R⁴ = H und beliebige C-Substituenten. Man findet für S,S-Acetale, die sich von Ketonen ableiten (R³, R⁴ ≠ H), auch die Bezeichnung S/S-Ketale.

S/S-Acetale sind für die präparative Chemie von größter Bedeutung. Sie finden z. B. breite Anwendung als Schutzgruppen¹ von Carbonyl-Verbindungen sowie als Acyl- bzw. Formyl-Anionen in Umpolungen². Diese Anwendungen beruhen auf den besonderen Eigenschaften des S-Atoms. Deshalb sind die S/S-Acetale nicht mit den O/O-Acetalen vergleichbar. S-Substituenten stabilisieren benachbarte Carbanionen, dieser Effekt macht sich bei dem mit zwei S-Atomen substituierten Carbonyl-C-Atom besonders stark bemerkbar. Carbenium-Ionen werden zwar auch stabilisiert, jedoch in geringerem Maße als von O-Substituenten. Das S-Atom hat – außer in Sulfon-Derivaten – eine große Affinität zu Übergangsmetallen. Die aktivierende Rolle des Protons, beispielsweise bei der Hydrolyse der S/S-Acetale, muß deshalb von Metall-Ionen übernommen werden, die in dieser Hinsicht außerordentlich S-spezifisch wirken. So gelingt es, S/S-Acetale unter Schonung anderer Funktionen im Molekül selektiv zu spalten¹, während sie ansonsten recht säure- und alkalistabil sind (pH = ~ 1–12).

Dieser große präparative Nutzen hat dazu geführt, daß eine Fülle von Synthesen für S,S-Acetale entwickelt wurden. Die häufigste Herstellungsmethode ist die direkte Umwandlung der Carbonyl-Verbindungen mit Thiolen oder Thiol-Derivaten. Jedoch wurden auch zahlreiche andere Synthesen beschrieben. Die Reaktionen sind in diesem Handbuch gemäß der Oxidationsstufen der C-Atome, die thioacetalisiert werden, geordnet.

^a s. a. 1,3-Dithiane, Bd. E11, S. 1584ff.
1,3-Dithian-S-oxide, Bd. E11, S. 1597ff.

¹ R. Scheffold, *Modern Synthetic Methods*, S. 176f., Sauerländer AG, Aarau 1976.

² B.-T. Gröbel u. D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357–402.

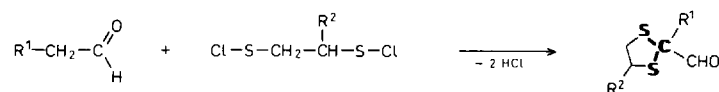
A. Herstellung

1. unter Aufbau der Acetal-Funktion

1.1. aus Verbindungen niedrigerer Oxidationsstufe

1.1.1. aus Methylen-Verbindungen

Carbonyl-Verbindungen mit α -Methylen-Gruppierung reagieren mit 1,2-Bis-[chlorsulfonyl]-alkanen zu S,S-Acetalen¹:



Die Herstellung der Chlorsulfonyl-Verbindungen und ihre anschließende Umsetzung mit Aldehyden kann als Eintopfverfahren ausgeführt werden, wobei sich z. B. Essigsäure-ethylester als ein geeignetes Lösungsmittel erwiesen hat.

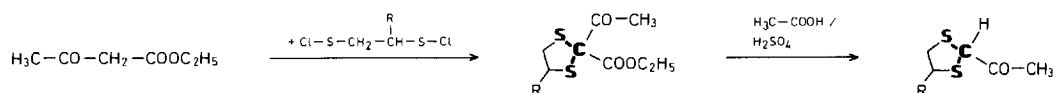
2,4-Dialkyl-2-formyl-1,3-dithiolane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: In eine auf -20 bis -10° abgekühlte Lösung von 0,5 mol Alkan-1,2-dithiol in 500 ml Essigsäure-ethylester (oder Dichlormethan) trägt man tropfenweise innerhalb 30 min und unter Rühren 135,0 g (1,0 mol) Sulfurylchlorid ein. Der zunächst entstehende Niederschlag (polymeres Disulfan) verschwindet allmählich und man erhält eine rote Lösung. Die Lösung wird langsam auf 0° gebracht, bei dieser Temp. 30 min nachgerührt und danach bei 0° sehr langsam (1 h) tropfenweise mit 0,52 mol Aldehyd, gelöst in 50 ml des verwendeten Lösungsmittels, versetzt. Um die säureempfindlichen Aldehyde vor der Reaktion mit dem entstehenden Chlorwasserstoff zu schützen, wird ein Stickstoff-Strom langsam vom Tropftrichter zum Seitenarm des Reaktionsgefäßes geleitet. Anschließend rührt man 4–8 h bei 0° und 12 h bei 20° nach. Das Reaktionsprodukt wird, falls notwendig, filtriert und mit Wasser sowie ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen. Die organ. Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das verbleibende, schwarz gefärbte Öl wird i. Hochvak. destilliert.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	...-1,3-dithiolan	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
CH ₃	H	2-Formyl-2-methyl-...	19	71–89	0,4 (53)
	CH ₃	2,4-Dimethyl-2-formyl-...	55	70–73	0,1 (13,3)
C ₂ H ₅	H	2-Ethyl-2-formyl-...	30	71–75	0,1 (13,3)
	CH ₃	2-Ethyl-2-formyl-4-methyl-...	47	89–95	0,1 (13,3)
CH(CH ₃) ₂	H	2-Formyl-2-isopropyl-...	29	62–70	0,1 (13,3)
	CH ₃	2-Formyl-2-isopropyl-4-methyl-...	60	90–95	0,2 (26,7)
C ₆ H ₅	H	2-Formyl-2-phenyl-...	25	150–160	0,5 (67)
	CH ₃	2-Formyl-4-methyl-2-phenyl-...	49	137–140	0,1 (13,3)

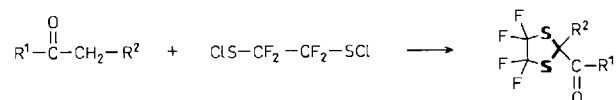
¹ C. M. Leir, J. Org. Chem. **37**, 887 (1972).

Mit 3-Oxo-butansäure-ethylester werden 2-Acetyl-2-ethoxycarbonyl-1,3-dithiolane erhalten, die mit einer Essigsäure/Schwefelsäure-Mischung (44–48 h Rückfluß) zu 2-Acetyl-1,3-dithiolanen decarboxyliert werden können¹:



R	2-Acetyl-2-ethoxycarbonyl-...-1,3-dithiolan	[%]	Sdp.	
			[°C]	[Torr (Pa)]
H	...	49	119	0,1 (13,3)
	↓ 2-Acetyl-1,3-dithiolan	↓ 89	70–73	0,05 (6,7)
CH ₃	...-4-methyl-...	36	118–122	0,1 (13,3)
	↓ 2-Acetyl-4-methyl-1,3-dithiolan	↓ 84	63–69	0,05 (6,7)

1,2-Bis-[chlorsulfenyl]-tetrafluor-ethan reagiert mit verschiedenen α -Methyl- bzw. α -Methylen-ketonen zu den entsprechenden S/S-Acetalen²:



2-Acyl-4,4,5,5-tetrafluor-1,3-dithiolane; allgemeine Arbeitsvorschrift²: 30 mmol (7,34 g) 1,2-Bis-[chlorsulfenyl]-tetrafluor-ethan werden unter Eiskühlung zur äquimolaren Menge des Ketons getropft. Nach der Zugabe rührt man die Lösung bis die Gasentwicklung beendet ist. Man destilliert die leicht flüchtigen Produkte i. Wasserstrahlvak. ab und fraktioniert den Rückstand i. Vak.

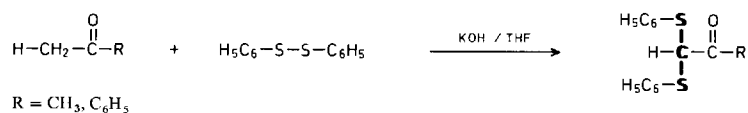
¹ C. M. Leir, J. Org. Chem. **37**, 887 (1972).

² H. W. Roesky u. N. Benmohamed, Rev. Roum. Chim. **31**, 935–942 (1986); Chem.-Ztg. **110**, 417f. (1986); Z. Anorg. Allg. Chem. **545**, 143–147 (1987).

Auf diese Weise erhält man u.a.:

R ¹	R ²	...-4,4,5,5-tetrafluor-1,3-dithiolan	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
CH ₃	H	2-Acetyl-...	95	61	0,05 (6,7)
	CH ₃	2-Acetyl-2-methyl-...	90	40	0,05 (6,7)
	C ₂ H ₅	2-Acetyl-2-ethyl-...	85	33	0,05 (6,7)
	CO-CH ₃	2,2-Diacetyl-...	90	78	0,05 (6,7)
C(CH ₃) ₃	H	2-(2,2-Dimethyl-propanoyl)-...	85	58	0,05 (6,7)
	-(CH ₂) ₂ -	1-Oxo-6,6,7,7-tetrafluor-5,8-dithia-spiro[3.4] octan	80	66	0,05 (6,7)
	-(CH ₂) ₃ -	6-Oxo-2,2,3,3-tetrafluor-1,4-dithia-spiro[4.4] nonan	95	61	0,05 (6,7)
	-(CH ₂) ₄ -	...-spiro[4.5]decan	90	75	0,05 (6,7)
	-(CH ₂) ₅ -	...-spiro[4.6]undecan	80	90	0,05 (6,7)

Die Umsetzung von Aceton oder Acetophenon mit Diphenyldisulfan liefert in 80%iger Ausbeute 1,1-Bis-[phenylthio]-2-oxo-propan bzw. 2,2-Bis-[phenylthio]-1-oxo-1-phenyl-ethan¹:



1,1-Bis-[phenylthio]-2-oxo-alkane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Zu einer Suspension aus 3 g gepulvertem Kaliumhydroxid und 60 ml THF werden unter intensivem Rühren 10 mmol Keton (0,58 g Aceton bzw. 1,2 g Acetophenon) und nach 5 min die Lösung von 2,18 g (10 mmol) Diphenyldisulfan in 20 ml THF gegeben. Man rührt die Reaktionsmischung 6 bzw. 5 h bei 20° nach, filtriert, dampft das Lösungsmittel aus dem Filtrat ab, trägt den Rückstand in 50 ml 0,02 M Salzsäure ein und extrahiert 3mal mit je 30 ml Diethylether. Der Extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und aus Methanol umkristallisiert.

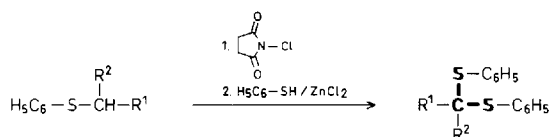
Auf diese Weise erhält man u.a.:

aus Aceton → 1,1-Bis-[phenylthio]-2-oxo-propan; 1,79 g (80%); Schmp.: 48°
 aus Acetophenon → 1,1-Bis-[phenylthio]-2-oxo-2-phenyl-ethan; 2,69 g (80%); Schmp.: 100°

¹ G. Morel, E. Marcand u. A. Foucaud, Synthesis **1980**, 918.

1.2. aus Verbindungen mit CH₂-S-Struktur

Alkyl-phenyl-sulfane werden mit N-Chlor-succinimid in α -Stellung chloriert und mit Thiophenol zu den entsprechenden Diphenyl-S/S-Acetalen substituiert¹:

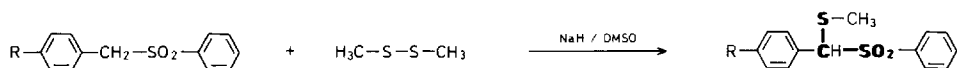


Hierzu werden äquimolare Mengen des Sulfans und N-Chlor-succinimids bei 20° in Tetrachlormethan umgesetzt, das gebildete Succinimid abfiltriert und durch Zusatz von 1 Äquivalent Thiophenol und zwei Äquivalenten Zinkchlorid die gewünschten S,S-Acetale hergestellt.

So erhält man u. a.:

R ¹	R ²	S/S-Acetal	[%]
H	CH ₂ -CO-CH ₃	<i>1,1-Bis-[phenylthio]-3-oxo-butan</i>	64
	(CH ₂) ₄ -COOCH ₃	<i>11,11-Bis-[phenylthio]-undecansäure-methylester</i>	71
	CH ₂ -COOH	<i>2,3-Bis-[phenylthio]-propansäure</i>	62
	CH ₂ -COOCH ₃	<i>...-propansäure-methylester</i>	72
	CH ₂ -CN	<i>...-propansäure-nitril</i>	74
	COOCH ₃	<i>Bis-[phenylthio]-essigsäure-methylester</i>	76
CH ₃	COOCH ₃	<i>2,2-Bis-[phenylthio]-propansäure-methylester</i>	69
	-(CH ₂) ₂ -CO-O-	<i>4,4-Bis-[phenylthio]-butansäure</i>	64

Aus Benzyl-phenyl-sulfonen und Dimethyl-disulfan sind Aryl-methylthio-phenylsulfonyl-methane in guten Ausbeuten zugänglich²:



¹ J. P. Cronin, B. M. Dilworth u. M. A. McKerver, Tetrahedron Lett. **27**, 757-760 (1986).

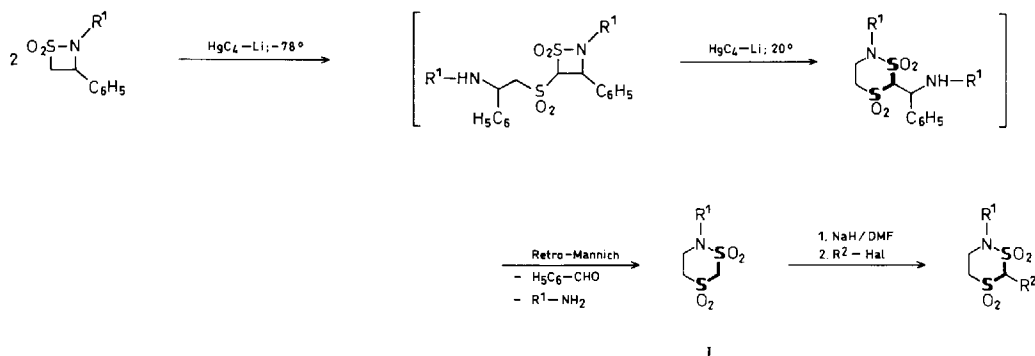
² B. Wladislaw, L. Marzorati, R. B. Uchoa u. H. Viertler, Synthesis **1985**, 553.

Aryl-methylthio-phenylsulfonyl-methane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Zu einer Suspension von 0,24 g (10 mmol) Natriumhydrid (80%ige Dispersion in Mineralöl; sorgfältig mit Hexan gewaschen) in 35 ml Dimethylsulfoxid gibt man unter Rühren bei 20° 10 mmol Benzyl-phenyl-sulfon und rührt 20 min nach. Dazu werden 2,83 g (30 mmol) Dimethyl-disulfan tropfenweise eingetragen. Die Reaktionsmischung wird bis zur Entfärbung gerührt, 40 min stehen gelassen, einer Lösung von 6 g Ammoniumchlorid in 100 ml Wasser zugefügt und 4mal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Man trocknet die organ. Auszüge über Magnesiumsulfat, befreit vom Lösungsmittel und kristallisiert um.

Auf diese Weise erhält man u. a.:

R	...-phenylsulfonyl-methan	[%]	Schmp. [°C]
H	<i>Methylthio-phenyl-...</i>	77	129–130 (Zers.) (Tetrachlormethan/Hexan)
CH ₃	<i>(4-Methyl-phenyl)-methylthio-...</i>	85	123–124 (Zers.) (Tetrachlormethan/Hexan)
OCH ₃	<i>(4-Methoxy-phenyl)-methylthio-...</i>	62	135 (Zers.) (Tetrachlormethan)
Cl	<i>(4-Chlor-phenyl)-methylthio-...</i>	80	98–99 (Chloroform/Hexan)
NO ₂	<i>Methylthio-(4-nitro-phenyl)-...</i>	71	185–187 (Aceton/Hexan)

2,3-Disubstituierte β -Sultame gehen bei Behandlung mit Butyl-lithium oder Lithium-diisopropylamid in Dihydro-1,3,4-dithiazin-1,1;3,3-bis-dioxide I über²; die problemlos alkyliert werden können:



Dihydro-1,3,4-dithiazin-1,1;3,3-bis-dioxide I; allgemeine Arbeitsvorschrift²: 10 mmol 2-substituiertes 3-Phenyl-1,2-thiazetidin-1,1-dioxid werden in THF gelöst und bei –78° unter Schutzgas mit 10,4 mmol (6,5 ml einer 1,5 M Lösung in Hexan) Butyl-lithium versetzt. Nach 30 min Rühren wird mit 200 ml verd. Salzsäure/ges. wäßr. Kochsalz-Lösung hydrolysiert, die organ. Phase über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und umkristallisiert.

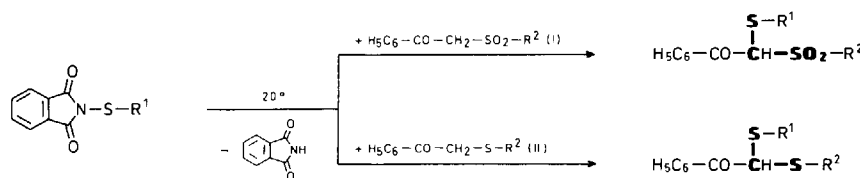
¹ B. Wladislaw, L. Marzorati, R. B. Uchoa u. H. Viertler, *Synthesis* **1985**, 553.

² E. Meyle, P. Schwenckraus, M. Zsigmondy u. H.-H. Otto, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **322**, 17–20 (1989).

Auf diese Weise erhält man u. a.:

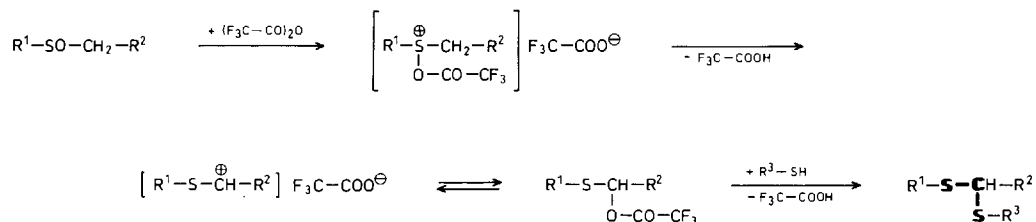
R ¹	I; ...-dihydro-1,3,4-dithiazin-1,1;3,3-bis-dioxid	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	4-Methyl-...	87	213–215 (Aceton)
C ₂ H ₅	4-Ethyl-...	80	179–181 (Ethanol)
CH ₂ -C ₆ H ₅	4-Benzyl-...	83	202–203 (Ethanol)

Die Methylen-Gruppen in (2-Oxo-2-phenyl-ethyl)-sulfanen bzw. -sulfonen setzen sich in Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Kalium-tert.-butanolat mit N-Alkylthio-phthalimid zu den entsprechenden S,S-Acetalen um¹:



R ¹	R ²	...-ethan	[%]
CH ₃	CH ₃ (I) C ₆ H ₅ (I)	2-Methylsulfonyl-2-methylthio-2-oxo-1-phenyl-... 1-Methylthio-2-oxo-2-phenyl-1-phenylsulfonyl-...	88 90
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ (II)	2,2-Bis-[ethylthio]-1-oxo-1-phenyl-...	81

Alkylsulfoxide gehen mit Thiolen in Gegenwart von Trifluoressigsäure-anhydrid die Pummerer-Umlagerung zu S/S-Acetalen ein²:



Die Umsetzung wird so ausgeführt, daß je 13 mmol Trifluoressigsäure-anhydrid und Alkanthiol zu einer Lösung von 10 mmol Alkylsulfoxid in Dichlormethan bei 0° gegeben werden. Nach einigen min wird Dichlormethan i. Vak. bei 20° abgedampft und das S,S-Acetal bei erhöhter Temp. fraktioniert. So erhält man u. a.

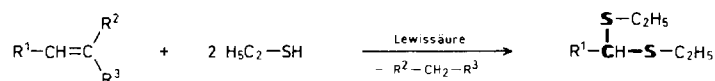
R ¹	R ²	R ³	S/S-Acetal	[%]
CH ₃	H	CH ₂ -C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	Benzylthio-methylthio-methan Methylthio-phenylthio-...	89 94
C ₆ H ₅	H CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₃	Bis-[phenylthio]-... 1-Methylthio-1-phenylthio-ethan	69 76

¹ J. S. Grossert u. P. K. Dubey, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1982**, 1183.

² B. Tanikaga, Y. Hiraki, N. Ono u. A. Kaji, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1980**, 41.

1.3. aus Alkenen

Durch Elektronen-abziehende Substituenten aktivierte C,C-Doppelbindungen reagieren in Gegenwart von Lewis-Säuren mit Ethanthiol unter C,C-Spaltung zu S/S-Acetalen¹:



R ¹	R ²	R ³	Lewisäure (Equivalent.)	Reaktions- bedingungen		S/S-Acetal	[%]
				[°C]	[h]		
C ₆ H ₅	NO ₂	CH ₃ C ₂ H ₅	(H ₅ C ₂) ₂ O–BF ₃ (10)	20	1	Bis-[ethylthio]- phenyl- methan	47,5
			(H ₅ C ₂) ₂ O–BF ₃ (10)	0	0,5		51,5
	CO–CH ₃	CO–CH ₃ COOC ₂ H ₅	AlCl ₃ (3)	0	0,28		87,5
			AlCl ₃ (3)	0	0,28		82,5
	COOC ₂ H ₅	COOC ₂ H ₅	(H ₅ C ₂) ₂ O–BF ₃ (3)	20	72		71
			AlCl ₃ (3)	0	0,42		77,5
		CN	(H ₅ C ₂) ₂ O–BF ₃ (20)	20	180		87,5
C ₆ H ₁₁	NO ₂	C ₂ H ₅ CN	(H ₅ C ₂) ₂ O–BF ₃ (3)	0	0,5	Bis-[ethylthio]- cyclohexyl- methan	37
			AlCl ₃ (3)	20	0,17		64,5
	COOC ₂ H ₅	CN	(H ₅ C ₂) ₂ O–BF ₃ (3)	0	0,5		37
			AlCl ₃ (3)	20	0,17		64,5
			(H ₅ C ₂) ₂ O–BF ₃ (3)	0	0,5		37
	COOC ₂ H ₅	CN	(H ₅ C ₂) ₂ O–BF ₃ (3)	0	0,5		37
			AlCl ₃ (3)	20	0,17		64,5

2. aus Verbindungen gleicher Oxidationsstufe

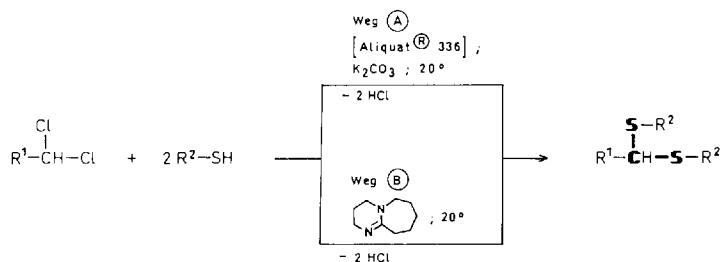
2.1. aus Hal/Hal-Acetalen

Äquimolare Mengen Hal,Hal-Acetal und Thiol setzen sich in Gegenwart von trockenem Kaliumcarbonat und einem Mol. % Methyl-trioctyl-ammoniumchlorid (Aliquat® 336) als Phasen-Transfer-Katalysator in 61–94 %iger Ausbeute zu S/S-Acetalen um (Weg A)². Alternativ hierzu kann man diese Reaktion auch mit 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU; Weg B) herbeiführen³:

¹ K. Fuji, T. Kawabata, M. Node u. E. Fujita, Tetrahedron Lett. **22**, 875 (1981).

² M. Lissel, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1589.

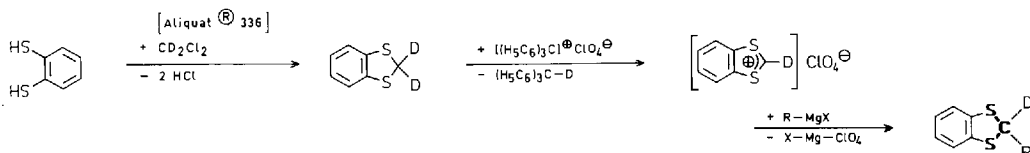
³ N. Ono, H. Miyake, T. Saito u. A. Kaji, Synthesis **1980**, 952f.



R ¹ (mol)	R ² (mol)	[h]	Weg	S/S-Acetal	[%]	Sdp.	
						[°C]	[Torr (kPa)]
H (0,6)	C ₂ H ₅ (0,03)	6	Ⓐ	Bis-[ethylthio]-methan	81	73–75	5 (0,67)
	C ₄ H ₉ (0,03)	6	Ⓑ	Bis-[butylthio]-...	70	130	20 (2,67)
	C ₆ H ₅ (0,03)	6	Ⓐ	Bis-[phenylthio]-...	94	135	0,03 (4,0)
	(0,05)	4	Ⓑ*		82		
COOC ₂ H ₅ (0,2)	C ₂ H ₅ (0,04)	8	Ⓐ	Bis-[ethylthio]-essig-säure-ethylester	98	128	12 (1,600)
	(CH ₃) ₃ -SH (0,02)	8	Ⓐ	2-Ethoxycarbonyl-1,3-dithian	63	73	0,04 (5,3)

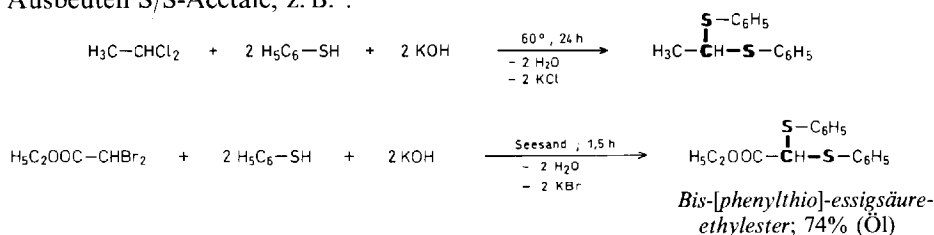
* Dichlormethan dient hier auch als Lösungsmittel, anstelle von Aliquat[®] 336 wird Benzyltriethylammoniumchlorid (TEBA) verwendet.

Ohne Katalysator werden nur bis zu 8 % Ausbeute bei diesen Umsetzungen erhalten. Dichlor-dideutero-methan setzt sich mit 1,2-Dimercapto-benzol zum 2,2-Dideutero-1,3-benzodithiol (86%) um, das mit Triphenylmethyl-perchlorat und Grignard-Verbindungen 2-substituierte 2-Deutero-1,3-benzodithiole liefert (s. S. 476)²:



2,2-Dideutero-1,3-benzodithiol²: Zu einer Mischung aus 10 ml Wasser, 8,5 ml (11,56 g; 133 mmol) Dichlor-dideutero-methan und 0,5 g Methyl-trioctyl-ammoniumchlorid (Aliquat 336[®]) gibt man tropfenweise unter Rühren eine Lösung von 7,1 g (50 mmol) 1,2-Dimercapto-benzol in 5,0 g (125 mmol) Natriumhydroxid/25 ml Wasser, erhitzt 4 h unter Rückfluß, destilliert das überschüssige Dideuteromethan ab, extrahiert mit Petroläther und filtriert über Silicagel; Ausbeute: 6,71 g (86%); Schmp.: 23–24°.

Die Umsetzung von Hal/Hal-Acetalen mit Thiolen in Gegenwart starker Alkalien (Kaliumhydroxid u. a.) sowie evtl. Seesand in einem solvatreien Medium liefert ebenfalls in guten Ausbeuten S/S-Acetale; z. B.²:



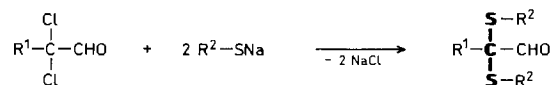
1,1-Bis-[phenylthio]-ethan²: Eine Mischung aus 1,94 g (30 mmol) Kaliumhydroxid (fein gepulvert) und 2,6 ml (25 mmol) Thiophenol wird 10 min geschüttelt, dann mit 1 g (10 mmol) 1,1-Dichlor-ethan versetzt und 24 h in einem geschlossenen Reaktor bei 60° gehalten. Nach dem Abkühlen versetzt man das Reaktions-

¹ I. Degani, R. Fochi u. V. Regondi, Tetrahedron Lett. **19**, 1821 (1981).

² G. Bram, A. Loupy, M. C. Roux-Schmitt, J. Sansoulet, T. Strzalko u. J. Seyden-Penne, Synthesis **1987**, 56.

produkt mit 150 ml Diethylether, filtriert durch 2 g Florisil®, verdrängt das Lösungsmittel und destilliert i. Vak.; Ausbeute: 1,95 g (81 %); Sdp.: 145°/0,9 Torr (0,12 kPa).

2,2-Dihalogen-alkanale liefern mit Natriumthiolaten 2,2-Bis-[alkylthio]-aldehyde¹:



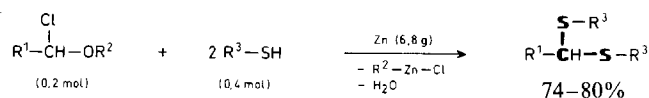
2,2-Bis-[alkylthio]-aldehyde; allgemeine Arbeitsvorschrift²: Zu einer 2 M wäbr. Lösung von 0,2 mol Natriumalkanthiolat (bzw. -arenthiolat) werden langsam unter Rühren bei 20° 0,1 mol 2,2-Dichlor-alkanal gegeben. Man rührt 1 h bei 20°, extrahiert die Reaktionsmischung 2mal mit je 50 ml Diethylether, trocknet den Auszug mit Magnesiumsulfat, verdrängt das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand i. Vak. Auf diese Weise erhält man u. a.:

R ¹	R ²	S/S-Acetal	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
CH ₃	C ₂ H ₅	2,2-Bis-[ethylthio]-propanal	84	120–125	13 (1730)
	CH(CH ₃) ₂	2,2-Bis-[isopropylthio]-...	78	53–57	0,01 (1,33)
	C ₆ H ₅	2,2-Bis-[phenylthio]-...	67	140–145	0,01 (1,33)
C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	2,2-Bis-[isopropylthio]-butanal	83	78–81	0,01 (1,33)
CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	2,2-Bis-[ethylthio]-3-methyl-...	81	73–76	0,05 (6,7)

Lenthionin (1,2,3,5,6-Pentathiepan), der Duftstoff des japanischen Speisepilzes Shiitake (*Lentinus edodes*), kann aus Dijodmethan und Natriumdisulfid in einer Zwei-Phasen-Reaktion gewonnen werden².

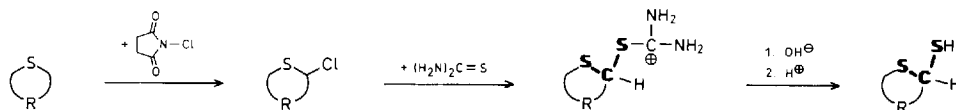
2.2. aus Hal/O-Acetalen

Hal/O-Acetale setzen sich mit Thiolen oder Thiophenol in Gegenwart von metallischem Zink zu den entsprechenden S/S-Acetalen um³:



2.3. aus Hal/S-Acetalen

Die aus cyclischen Sulfanen durch Umsetzung mit N-Chlor-succinimid in Tetrachlormethan leicht zugänglichen 2-Chlor-1-thiacyclane werden mit Thioharnstoff in die haltbaren Isothiuronium-Salze übergeführt. Aus diesen erhält man in einem alkalischen Medium mit befriedigenden Ausbeuten 2-Mercapto-1-thiacyclane:



¹ R. Verhe, N. DeKimpe, L. DeBüyck u. N. Schamp. *Synthesis* **1984**, 46.

² R. M. Bannister, R. Jones, C. W. Rees u. D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1546 ff.

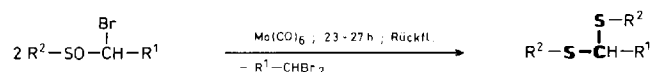
³ I. I. Lapkin u. N. S. Lelenina, *Uch. Zap. Permsk. Gos. Univ.* **207**, 272 (1970); *C. A.* **75**, 76333 (1971).

2-Mercapto-1-thiacyclane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Zu 0,16 mol Thiacyclan in 400 ml wasserfreiem Tetrachlormethan gibt man unter Rühren bei 0° 22,44 g (0,17 mol) N-Chlor-succinimid. Nach 2 h bei 0° (ein ¹H-NMR-Spektrum der Reaktionslösung zeigt die nahezu quantitative Bildung von 2-Chlor-1-thiacyclan) wird filtriert und bei 0° mit 12,92 g (0,17 mol) Thioharnstoff in 300 ml wasserfreiem Aceton versetzt. Filtration und Waschen mit Aceton ergeben ein kristallines Produkt, das in 100 ml Wasser gelöst und bei 0° tropfenweise mit 12,4 g (0,36 mol) Natriumhydroxid in 80 ml Wasser versetzt wird. Nach 2 h bei 0° säuert man mit eiskalter 2 M Schwefelsäure an, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organ. Phase mit ges. wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und engt ein. Der Rückstand wird in wenig Dichlormethan gelöst und mit Dichlormethan/Hexan (1 : 1) über Kieselgel 60 (Merck) filtriert. Einengen und Destillation i. Vak. oder Kristallisation aus Benzol/Ether liefern die Reinprodukte.




Auf diese Weise erhält man u. a.

R	S/S-Acetal	[%]	Sdp.	
			[°C]	[Torr (Pa)]
-(CH ₂) ₂ -	2-Mercapto-thiolan	41	135	15 (2000)
-(CH ₂) ₃ -	2-Mercapto-thian	56	65	0,1 (13,3)
$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	4,4-Dimethoxy-2-mercapto-thian	38	125	0,2 (26,7)
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$	7-Mercapto-1,4-dioxa-8-thia-spiro[4.5]decan	69	(Schmp.: 55–56°)	
-(CH ₂) ₄ -	2-Mercapto-thiepan	53	75	0,01 (1,33)

α -Brom-sulfoxide werden unter Einwirkung von Hexacarbonylmolybdän in S/S-Acetale umgewandelt²:



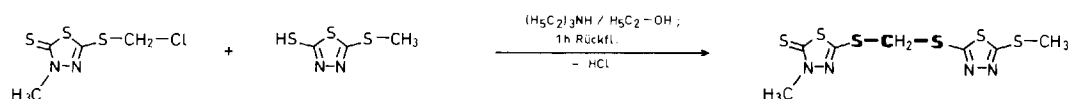
Hierzu werden 8,30 mmol α -Brom-sulfoxid mit 1,10 g (4,15 mmol) Hexacarbonylmolybdän in 50 ml 1,2-Dimethoxy-ethan 23–27 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung, Filtration und schnellem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Silicagel mit Hexan chromatographiert. Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	S/S-Acetal	[%]	Schmp. [°C]
H	C ₆ H ₅	Bis-[phenylthio]-methan	56	—
		Bis-[3-methyl-phenylthio]-...	67	—
		Bis-[2-naphthylthio]-...	81	87–88
		Bis-[4-brom-phenyl]-...	75	—
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	1,1-Bis-[propylthio]-propan	44	—
	C ₆ H ₅	1,1-Bis-[phenylthio]-...	48	—

¹ H.-J. Gais, Angew. Chem. **89**, 201 (1977); engl.: **16**, 196.

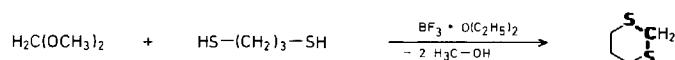
² H. Alper u. G. Wall, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1976**, 263.

Die Umsetzung von 2-(Chlor-methylthio)-4-methyl-5-thiono-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol mit 2-Mercapto-5-methylthio-1,3,4-thiadiazol liefert (2-Methylthio-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)-4-(4-methyl-5-thiono-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-methan (Schmp.: 95–96,5°) zu 70%¹:

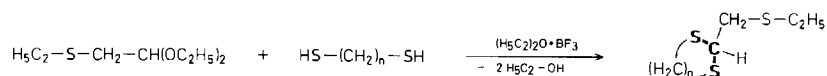


2.4. aus O/O-Acetalen

1,3-Dithian wird zu 78–84% aus Dimethoxy-methan mit 1,3-Propandithiol in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran erhalten²:



Analog erhält man aus 1,1-Diethoxy-2-ethylthio-ethan mit Alkan-1,ω-dithiolen in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran 2-(Ethylthio-methyl)-1,3-dithiacyclane³:



2-(Ethylthio-methyl)-1,3-dithia-cyclane; allgemeine Arbeitsvorschrift⁴: Zu einer Lösung von 13,0 mmol Alkan-1,ω-dithiol und 1 ml Diethylether-Trifluorboran in 8 ml Dichlormethan oder Tetrachlormethan werden 1,96 g (11 mmol) 1,1-Diethoxy-2-ethylthio-ethan in 8 ml des gleichen Lösungsmittels unter Stickstoff zugegeben. Nach 1 h bei 20° verdünnt man mit Dichlormethan, gießt auf Eis und extrahiert die Wasser-Phase nach Abtrennung der organ. Phase mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organ. Extrakte werden mit 2 M Natronlauge und mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Reinigung des Abdampfrückstandes durch Destillation und/oder Säulenchromatographie an Kieselgel 60 [Dichlormethan/Petrolether (1 : 2) als Eluent] fallen die Produkte als farblose bis schwach gelbliche Öle von sehr unangenehmem Geruch an.

Auf diese Weise erhält man u. a.

n	2-(Ethylthio-methyl)-...	[%]	Sdp.	
			[°C]	[Torr (kPa)]
1	...-1,3-dithietan	66	130	12 (1,6)
2	...-1,3-dithiolan	51	165	11,5 (1,54)
3	...-1,3-dithian	31	112	6,5 (0,067)

Aus Diphenoxy-methan bzw. Diphenoxy-phenyl-methan werden mit Thiolen in Gegenwart von 4-Methyl-benzolsulfonsäure die entsprechenden 1,1-Bis-[phenylthio]-alkane erhalten⁴:

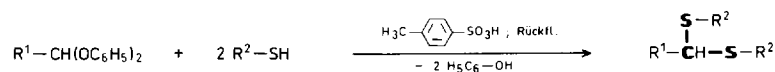
¹ S. Pappalardo, F. Bottino u. C. Tringali, J. Org. Chem. **52**, 405 (1987).

² C.J. Corey u. D. Seebach, Org. Synth. **50**, 72 (1970).

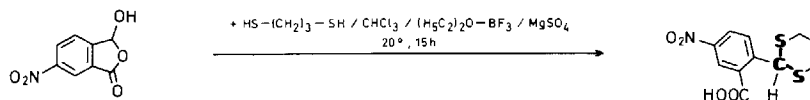
s. a. D. Seebach, N. R. Jones u. E.J. Corey, J. Org. Chem. **33**, 300 (1968).

³ C.-H. Fischer, Justus Liebigs Ann. Chem. **1981**, 1899.

⁴ S. Tanimoto, S. Iwata, T. Imanichi, T. Sugimoto u. M. Okano, Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ., **57**, 235 (1979); C.A. **91**, 192934 (1979).

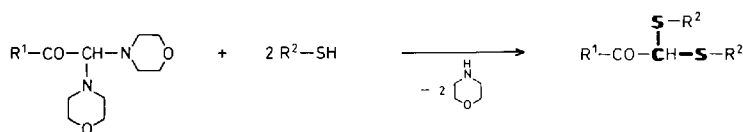


3-Hydroxy-6-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran setzt sich mit 1,3-Propandithiol in Chloroform bei 20° in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran/Magnesiumsulfat zum 2-(2-Carboxy-4-nitro-phenyl)-1,3-dithian (87%; Schmp.: 192–194°) um¹:



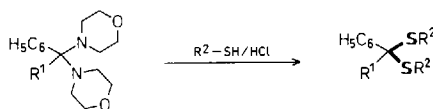
2.5. aus N/N-Acetalen

S/S-Acetale substituierter Glyoxale werden in guter Ausbeute aus den entsprechenden N/N-Acetalen mit Thiolen in Gegenwart von konz. Schwefelsäure/Essigsäure erhalten²; z. B.:



R ¹	R ²	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
C(CH ₃) ₃	C ₃ H ₇	1,1-Bis-[propylthio]-3,3-dimethyl-2-oxo-butan	55	[Sdp.: 140°/ 9 Torr (1,2 kPa)]
	C ₆ H ₅	2,2-Bis-[phenylthio]-1-(4-chlor-phenyl)-2-oxo-ethan	78	84
	C ₆ H ₅	2,2-Bis-[phenylthio]-1-oxo-1-(2-thienyl)-...	76	97

Zur Umsetzung von 1,1-Dimorpholino-1-phenyl-alkanen mit Thiolen in Chloroform mit trockenem Chlorwasserstoff unter Bildung von 1,1-Bis-[organothio]-1-phenyl-alkanen s. Lit.³.



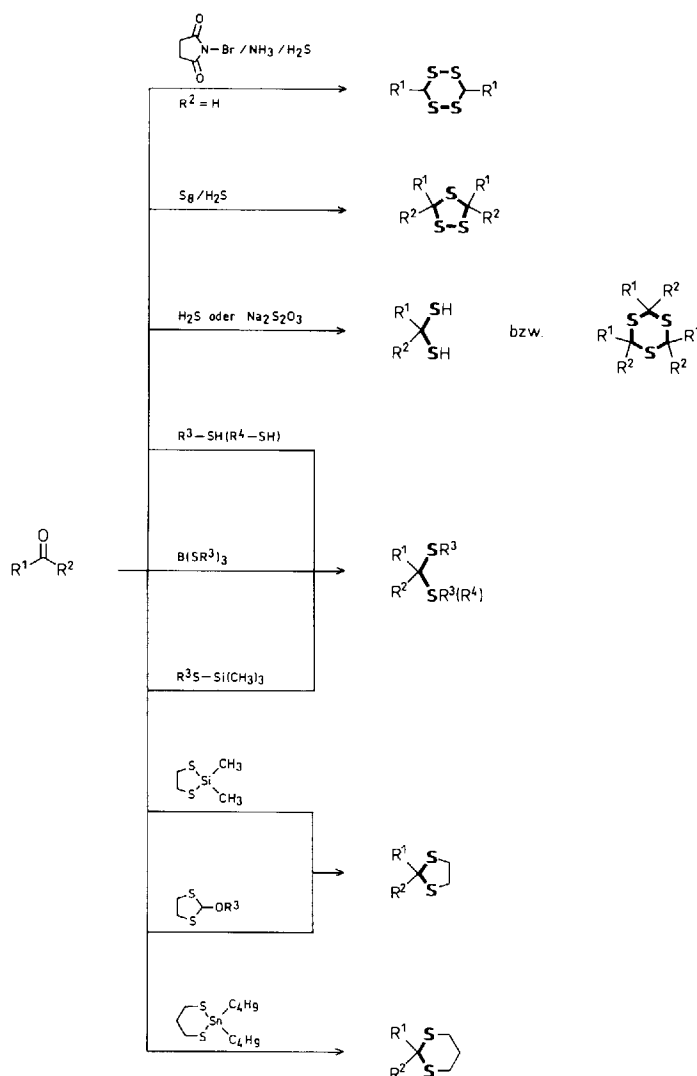
2.6. aus Aldehyden bzw. Ketonen

Aldehyde und Ketone reagieren mit Schwefelwasserstoff, Thiolen und Thiol-Derivaten zu geminalen Bis-[alkylthio]-Verbindungen:

¹ D. C. Remy, S. W. King u. D. Cockran, J. Org. Chem. **50**, 4120 (1985).

² Y. Le Floc'h, A. Brault u. M. Kerfanto, Bull. Soc. Chim. Fr. **1973**, 3499.

³ Y. Le Floc'h, A. Brault u. M. Kerfanto, C. R. Acad. Sci. **268**, 1718 (1966).

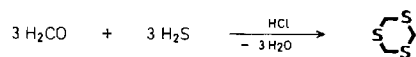


Zur Thioacetalisierung steht somit eine Vielzahl von Reagenzien zur Verfügung. Die bei weitem wichtigste Methode stellt jedoch die Umsetzung der Carbonyl-Verbindungen mit Thiolen und Thiol-Derivaten dar, die wesentlich leichter verläuft als die analoge Herstellung von O/O-Acetalen.

2.6.1. mit Schwefelwasserstoff und Ammoniumpolysulfid

Die Umsetzung von Carbonyl-Verbindungen mit Schwefelwasserstoff wurde bereits in diesem Handbuch Bd. VII/1, S. 449f. beschrieben.

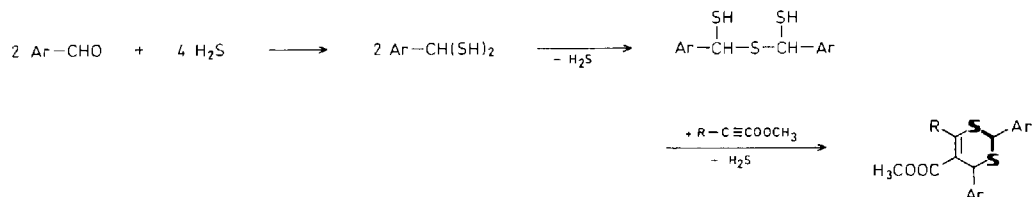
Die Reaktion von Formaldehyd mit Schwefelwasserstoff liefert unter Salzsäure-Katalyse in 92–94% Ausbeute 1,3,5-Trithian¹:



¹ Org. Synth., Collect. Vol. II, S. 610f.

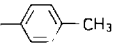
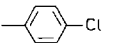
Mit 1,3-Diphenyl-aceton läßt sich *Hexabenzyl-1,3,5-trithian* in 80 %iger Ausbeute isolieren¹. 1,3,5-Trithian läßt sich auch quantitativ aus Formaldehyd mit Natriumthiosulfat herstellen². Diese Reaktionen müssen mit Mineralsäuren katalysiert werden.

2H,4H-1,3-Dithiine entstehen bei der Kondensation aromatischer Aldehyde mit Schwefelwasserstoff, wenn das zunächst gebildete geminale Dithiol, das unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff dimerisiert, mit einem Molekül Propionsäure-ester reagiert und anschließend cyclisiert³; z. B.:

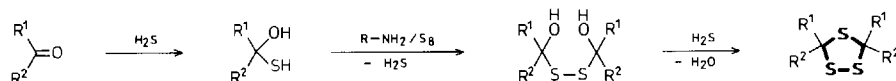


5,6-Dimethoxycarbonyl-2,4-diphenyl-2H,4H-1,3-dithiin (Ar = C₆H₅, R = COOCH₃)³: Man leitet in eine Mischung aus 2 ml (20 mmol) Benzaldehyd, 2,84 g (20 mmol) Butindisäure-dimethylester, 3 ml Diethylether-Trifluorboran und 30 ml Benzol 5 min Schwefelwasserstoff ein, erhitzt 15 min. zum Rückfluß, wäscht 3mal mit je 50 ml Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Man engt ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um; Ausbeute ~ 100%; Schmp. 156–157°.

Auf analoge Weise erhält man u. a.:

Ar	R	...-2H,4H-1,3-dithiin	[%]	Schmp. [°C]
C ₆ H ₅	H	2,4-Diphenyl-5-methoxycarbonyl-...	61	126–128 (Methanol)
	H	2,4-Bis-[4-methylphenyl]-5-methoxycarbonyl-...	~ 100	176–177 (Cyclohexan)
	H	2,4-Bis-[4-chlor-phenyl]-5-methoxycarbonyl-...	~ 100	135–136 (Methanol)

In Anwesenheit von Ammoniak oder besser primären Aminen erhält man aus gasförmigem Schwefelwasserstoff, elementarem Schwefel und Carbonyl-Verbindungen 1,2,4-Trithiolane⁴; z. B.



R ¹	R ²	...-1,2,4-trithiolan	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
H	C ₂ H ₅	3,5-Diethyl-...	50	77	1 (133)
	C ₃ H ₇	3,5-Dipropyl-...	47	86	0,4 (53)
CH ₃	CH ₃	Tetramethyl-...	44	34	0,4 (53)
	C ₃ H ₇	3,5-Dimethyl-3,5-dipropyl-...	80	84	0,3 (40)
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Tetraethyl-...	87	84	0,2 (26,7)
-(CH ₂) ₅ -		7,14,15-Trithia-dispiro[5.1.5.2]pentadecan	83	(Schmp.: 50°)	

¹ G. A. Berchtold, B. E. Edwards, C. Campaigne u. M. Carmack, J. Am. Chem. Soc. **81**, 3148 (1959).

² L. Vanino, Chem. Ber. **35**, 3251 (1902); J. Prakt. Chem. [2] **77**, 367 (1908).

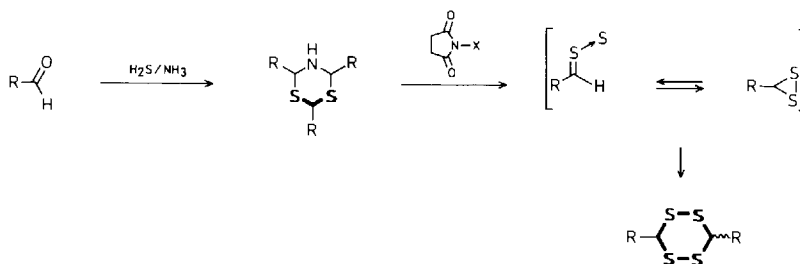
³ U. Eisner u. T. Krishnamurthy, Tetrahedron **27**, 5753–5760 (1971).

⁴ F. Asinger, M. Thiel, G. Lippert, R.-U. Plessmann u. J. Mennig, Angew. Chem. **70**, 372, 667 (1958).

Aldehyde liefern oft nur mäßige Ausbeuten, wahrscheinlich, weil sie mit Ammoniak oder Aminen in stabile polymere Imin-Derivate übergehen. Neben den 1,2,4-Trithiolanen werden bei dieser Reaktion auch 1,2,4,5-Tetrathiane gebildet. Erhöht man den Schwefel-Anteil, kann man z. B. 50% 3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,4,5-tetrathian erhalten.

Mit Ammoniumpolysulfid können zwar auch 1,2,4,5-Tetrathiane aus Carbonyl-Verbindungen gewonnen werden, jedoch sind die Ausbeuten gering bis sehr gering¹.

Aus Aldehyden erhält man mit Ammoniak und Schwefelwasserstoff Dihydro-1,3,5-dithiazine, die bei der Behandlung mit *N*-Chlor- oder *N*-Brom-succinimid in reaktive Thion-S-sulfide übergehen und anschließend zu 1,2,4,5-Tetrathianen dimerisieren²:



R	...-dihydro-1,3,5-dithiazin	[%]	X	...-1,2,4,5-tetrathian	[%]	cis/trans
CH ₃	2,4,6-Trimethyl-...	32	Br	3,6-Dimethyl-...	30	—
C ₆ H ₅	2,4,6-Triphenyl-...	61	Cl	3,6-Diphenyl-...	72	3 : 2
			Br		81	3 : 2
	2,4,6-Tris-[4-methyl-phenyl]-...	61	Br	3,6-Bis-[4-methyl-phenyl]-...	75	4 : 3
	2,4,6-Tris-[4-chlor-phenyl]-...	73	Br	3,6-Bis-[4-chlor-phenyl]-...	55	7 : 4
	2,4,6-Tris-[4-methoxy-phenyl]-...	56	Br	3,6-Bis-[4-methoxy-phenyl]-...	62	3 : 2

Die *cis/trans*-Isomeren lassen sich säulenchromatographisch an Kieselgel auftrennen. Aus 1,2,4,5-Tetrathian läßt sich mit 10 Äquivalenten Natriumdithionit in DMF bei 20° der Pilz-Aromastoff *Lenthionin* (1,2,3,5,6-Pentathiepan) mit 30 % Ausbeute herstellen².

Silyl-ketone werden mit Schwefelwasserstoff leicht in die entsprechenden 1,3,5-Trithiane übergeführt. Hierbei bilden sich *cis/trans*- I und *cis/cis*-Isomere II, wobei letztere überwiegen³:

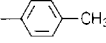
¹ A. Fredga, Acta Chem. Scand **12**, 891 (1958); B. Magnusson, Acta Chem. Scand. **13**, 1031 (1959).

² Y. Takikawa, T. Makabe, N. Hirose, T. Hiratsuka, R. Takoh u. K. Shimada, Chem. Lett. **1988**, 1517–1520.

³ B. F. Bonini, G. Mazzanti, P. Zani, G. Maccagnani u. E. Foresti, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1988**, 1499–1502.



z. B.:

Ar	R	...-1,3,5-trithian	[%]		Schmp. [°C]	
			I	II	I	II
C ₆ H ₅	CH ₃	2,4,6-Triphenyl-2,4,6-tris-[trimethylsilyl]-...	18,6	38,5	130–132	180–181
	CH ₃	2,4,6-Tris-[4-methylphenyl]-2,4,6-tris-[trimethylsilyl]-...	–	–	170–172	229–230

2,4,6-Triaryl-2,4,6-tris-[silyl]-1,3,5-trithiane; allgemeine Arbeitsvorschrift: Man läßt Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff durch die Lösung von ~ 1 g Silyl-keton in 30 ml Diethylether bei 0° perlen. Die Lösung wird zunächst grün, dann blau und schließlich rot. Man engt i. Vak. ein und chromatographiert den Rückstand über Kieselgel (Eluent: Petrolether/Benzol = 10 : 1). Beim Auftragen des roten Rohprodukts auf die Säule nimmt es die blaue Farbe des Thioketons an, das auch in den ersten Fraktionen als Monomer enthalten ist. Die roten Fraktionen enthalten die beiden isomeren Trimere.

2.6.2. mit Thiolen

Die Herstellung von S/S-Acetalen aus Carbonyl-Verbindungen und Thiolen ist – wie bereits erwähnt – der bei weitem wichtigste Zugang zu dieser Stoffklasse. Die Reaktionen erfolgen i. a. in Gegenwart saurer Katalysatoren wie Salzsäure, Zinkchlorid, Diethylether-Trifluorboran, Aluminiumchlorid, Titan(IV)-chlorid, Nafion H, Schwefeldioxid, Chlor-trimethylsilan, Tetrachlorsilan, Trifluormethansulfonaten, Polyphosphorsäure-trimethylsilylester, Thionylchlorid, Montmorillonit usw.

2.6.2.1. in Gegenwart von Zinkchlorid und/oder Chlorwasserstoff

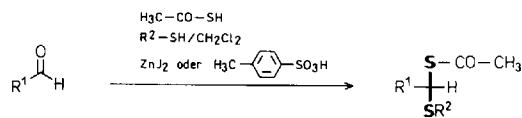
Die Carbonyl-Verbindungen werden in der Regel mit einem großen Überschuß des Thiols in Gegenwart von Zinkchlorid und/oder Chlorwasserstoff umgesetzt. Diese Methode wurde bereits im vorigen Jahrhundert angewendet, ist jedoch recht aggressiv und nicht universell brauchbar. Die folgende Tabelle gibt einige Beispiele für S,S-Acetale, die nach dieser Methode hergestellt werden können (s. Tab. 67, S. 421).


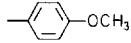
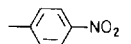
Unsymmetrische S/S-Acetale können durch schrittweise Zugabe der Thiole zu den Aldehyden und Ketonen hergestellt werden¹. Gemischte Acyl-alkyl- bzw. Acyl-aryl-S/S-Acetale erhält man auf ähnliche Weise²:

¹ T. Posner, Chem. Ber. **36**, 296 (1903).

D. T. Gibson, J. Chem. Soc. **1931**, 2637.

² J. Y. Gauthier, T. Henien, L. Lo, M. Thérien u. R. N. Young, Tetrahedron Lett. **29**, 6729–6732 (1988).



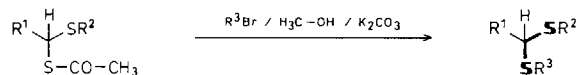
R ¹	R ²	S/S-Acetale	[%]
C ₉ H ₁₉ C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₃ (CH ₂) ₂ -CO-N(CH ₃) ₂	<i>1-Acetylthio-1-tert.-butylthio-decan</i> <i>Acetylthio-(2-dimethylaminocarbonyl-ethylthio)-phenyl-methan</i>	64 ^b 84 ^a , 73 ^b
	C(CH ₃) ₃ C ₉ H ₁₉ C ₆ H ₅  	<i>Acetylthio-tert.-butylthio-(4-chlor-phenyl)-...</i> <i>Acetylthio-(4-chlor-phenyl)-nonylthio-...</i> <i>Acetylthio-(4-chlor-phenyl)-phenylthio-...</i> <i>Acetylthio-(4-chlor-phenyl)-(4-methoxy-phenylthio)-...</i> <i>Acetylthio-(4-chlor-phenyl)-(4-nitro-phenylthio)-...</i>	91 ^b 87 ^b 71 ^b 86 ^b 72 ^b

^a 0,1 Equiv. 4-Methyl-benzolsulfonsäure in 1,2-Dichlor-ethan

^b 0,2 Equiv. Zinkjodid

Die Reaktion wird normalerweise so geführt, daß äquimolare Mengen Thiol, Thioessigsäure und Aldehyd in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan vermischt werden. Dann wird der Katalysator zugesetzt und unter Schutzgas zwei Stunden refluxiert. Normalerweise entstehen die symmetrischen Acetale nur in Spuren und können chromatographisch leicht entfernt werden.

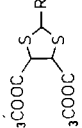

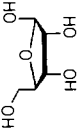
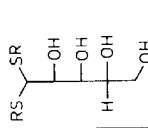

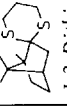
Die Produkte können mit Elektrophilen in alkalischer Lösung (Kaliumcarbonat in Methanol) zu S/S-Acetalen entacetyliert werden:



2.6.2.2. in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran

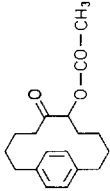
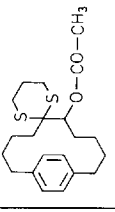
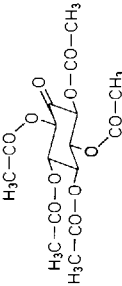

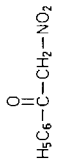
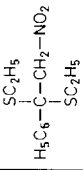
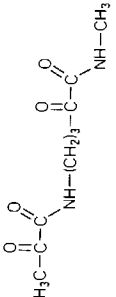
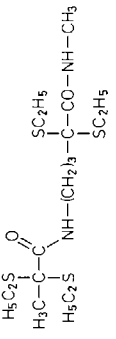
Die Benutzung von Diethylether-Trifluorboran-Komplex als saurer Katalysator bei der Reaktion von Thiolen mit Carbonyl-Verbindungen hat größte Bedeutung für die Herstellung von S/S-Acetalen. Die Reaktionen verlaufen wesentlich milder als die oben beschriebene Katalyse mit Chlorwasserstoff, s. d. auch empfindliche Carbonyl-Verbindungen und Thiole verwendet werden können. Tab. 68 (S. 423) gibt einige Beispiele für Umsetzungen dieses Typs.

Tab. 67: S/S-Acetale aus Carbonyl-Verbindungen mit Thiolen

Carbonyl-Verbindung	Thiol	Katalysator/ Lösungs- mittel	Reaktions- bedin- gungen	S/S-Acetal	Aus- beute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
$\text{H}_3\text{C}-\text{CHO}$ $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{CHO}$	$\left. \begin{array}{l} \text{HS}-\text{COOCH}_3 \\ \text{HS}-\text{COOCH}_3 \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} \text{HCl (g)} / \text{H}_3\text{C}-\text{OH} \end{array} \right\}$	0°	 4,5-Dimethoxycarbonyl-2-methyl-dithiolan 2-tert.-Butyl-4,5-dimethoxycarbonyl-...	80 87	71 34	1 1
$\text{H}_3\text{C}_6-\text{CHO}$	$\text{HS}-(\text{CH}_2)_5-\text{SH}$	HCl/CHCl_3	—	 2-Phenyl-1,3-dithian	94,5	69–70	2
	$\text{R}-\text{SH}$ R CH_3 C_2H_5 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	HCl (konz.)	5', 1 h	 ...2,3,4,5-tetrahydroxy-pentan 1,1-Bis-[methylthio]-... 1,1-Bis-[ethylthio]-... 1,1-Bis-[isopropylthio]-... 1,1-Bis-[benzylthio]-...	~ 100	76–76,5 83,5–84 97–97,5 79,5–80	3
	$\text{HS}-(\text{CH}_2)_5-\text{SH}$	$\text{HCl (g)}/\text{ZnCl}_2/(\text{H}_2\text{C}_2)_2^0$	—	 1,3-Dithian-⟨2-spiro-2⟩-1,7,7-tri- methyl-bicyclo[2.2.1]heptan	47	[Sdp.: 117°/ 0,15 Torr (20 Pa)]	4

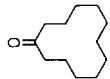
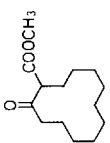
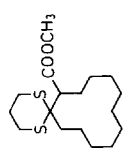
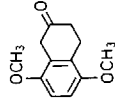
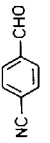
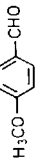
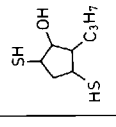
¹ E. Schaumann u. G. Rühter, Tetrahedron Lett. **26**, 5265 (1985).³ H. Zinner, Chem. Ber. **83**, 275 ff. (1950).² D. Seebach, B. W. Erickson u. G. Singh, J. Org. Chem. **31**, 4303 (1966).⁴ I. Stahl, Synthesis **1981**, 135.

Tab. 67 (Forts.)

Carbonyl-Verbindung	Thiol	Katalysator/ Lösungs- mittel	Reaktions- bedin- gungen	S/S-Acetal	Aus- beute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
	HS-(CH ₂) ₃ -SH	HCl (g)/ZnCl ₂ / Benzol	20°	 1,3-Dithian-2-ylidene-5,6-diacetate oxy-[10]paracyclophan	83	86,5–88,5	1
	R-SH R C ₂ H ₅ C ₃ H ₁₁ C ₆ H ₁₃ C ₈ H ₁₇ C ₉ H ₁₉	ZnCl ₂ /Na ₂ SO ₄	70°; 3 d	 ...-2,3,4,5,6-pentaacetoxy-cyclo- hexan 1,1-Bis-[ethylthio]-... 1,1-Bis-[pentylthio]-... 1,1-Bis-[hexylthio]-... 1,1-Bis-[octylthio]-... 1,1-Bis-[nonylthio]-...	~ 55	182 130 119,5 103 106,5	2
	H ₃ C ₂ -SH	ZnCl ₂	0° → 20°	 1,1-Bis-[ethylthio]-2-nitro-1- phenyl-ethan	73	—	3
	H ₃ C ₂ -SH	ZnCl ₂	20°; 24 h	 2,2-Bis-[ethylthio]-5-(2,2-bis- [ethylthio]-propanamino)- pentansäure-methylamid	71	92	4

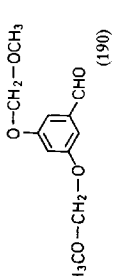

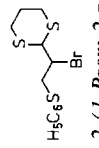

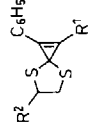
¹ D. J. Gram u. M. Cordon, J. Am. Chem. Soc. **77**, 1810 (1955).² K. Praefcke, B. Kohne, A. Eckert u. J. Hempel, Z. Naturforsch. B: Chem. Sci. **45**, 1084–1090 (1990).³ M. Node, T. Kawabata, M. Fujimoto u. K. Fujii, Synthesis **1984**, 234.⁴ E. Öhler u. U. Schmidt, Chem. Ber. **108**, 2907 (1975).

Tab. 68: S/S-Acetale aus Carbonyl-Verbindungen mit Thiolen bzw. Dithiolen in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran als Katalysator

Carbonyl-Verbindung (mmol)	Thiol bzw. Dithiol (mmol)	Reaktionsbedingungen		Katalysator- menge (mmol)	S/S-Acetal	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
		Lösungs- mittel	[°C]	[h]				
(10) 	HS-(CH ₂) ₃ -SH (10)	H ₃ C-COOH (25 ml)	20	22	8	(H ₂ C) ₁₁ S-(CH ₂) ₃ -S-(CH ₂) ₁₁ 13,17,30,34-Tetrathia- dispiro[11.5.11.5] tetra-triacontan	246-247	1
(140) 	HS-(CH ₂) ₃ -SH (140)	THF (90 ml)	0 20	2 48	200	 7-Methoxycarbonyl-1,5- dithia-spiro[5.11] hepta-decan	111-112	2
(52) 	HS-(CH ₂) ₃ -SH (55)	CHCl ₃ (160 ml)	20	0,16 (10 Min.)	160	5,8-Dimethoxy-tetralin- <2-spiro-2>-1,3-dithian	116-117	3
(34) 	HS-CH ₂ -CH ₂ -SH (58)	CH ₂ Cl ₂	20	12	0,8 (ml)	2-(4-Cyan-phenyl)-1,3- dithiolan	71	4
(1,18) 	 (1)	CHCl ₃	22	2	13,5 (ml) (1,32)	6-Hydroxy-3-(4-methoxy- phenyl)-7-propyl-2,4- dithia-bicyclo[3.2.1] octan	74 (Öl)	5

¹ A. Nickon, A. D. Rodriguez, V. Shirhatti u. R. Gangulú, J. Org. Chem. **50**, 4218 (1985).² A. Nickon, A. D. Rodriguez, R. Gangulú u. V. Shirhatti, J. Org. Chem. **50**, 2767-2777 (1985).³ F. Farina u. T. Torres, Synthesis **1980**, 753.⁴ J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney u. A. M. Marguerettaz, J. Org. Chem. **52**, 827 (1987).⁵ S. S. Ghosh, J. C. Martin u. J. Fried, J. Org. Chem. **52**, 862 (1987).

Tab. 68 (1. Forts.)

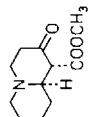
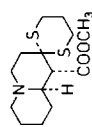
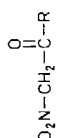
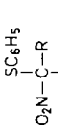
Carbonyl-Verbindung (mmol)	Thiol bzw. Dithiol (mmol)	Reaktionsbedingungen		Katalysator- menge (mmol)	S/S-Acetal	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
		Lösungs- mittel	[°C]	[h]				
 (190)	HS-(CH ₂) ₃ -SH (210)	THF (400 ml)	0 20	1 12	2-(3,5-Bis-[methoxy-methoxy]-phenyl)-1,3-dithian	71	62–63	1
	(1) 	CH ₂ Cl ₂	– 78	0.83	 2-(1-Brom-2-phenylthioethyl)-1,3-dithian	86	–	2
(2) 	R ² HS-CH-CH ₂ -SH (2,4)	CH ₂ Cl ₂ (3 ml)	25	2	4,7-dithio-spiro [2.4] heptan			3
R ¹ CH ₃ C ₂ H ₅ C ₆ H ₅	R ² H H H CH ₃				2-Methyl-1-phenyl-... 2-Ethyl-1-phenyl-... 1,2-Diphenyl-... 1,2-Diphenyl-5-methyl-...	58 47 73 24	93–98 53–54 135–137 114–116	

¹ R. P. Duffley, G. R. Handrick, D. B. Ullis, G. Lambert, H. C. Dalzell u. R. K. Rozdan, *Synthesis* **1980**, 733.

² J.-M. Fang u. M.-Y. Cheng, *Synlett*, **1990**, 285f.

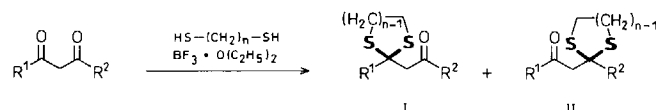
³ H. Yoshida, H. Kinoshita, T. Kato, N. Kanehira, T. Ogota u. K. Matsumoto, *Synthesis* **1987**, 393f.

Tab. 68 (2. Forts.)

Carbonyl-Verbindung (mmol)	Thiol bzw. Dithiol (mmol)	Reaktionsbedingungen			Katalysator- menge (mmol)	S/S-Acetal	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
		Lösungs- mittel	[°C]	[h]					
 (0,9)	HS-(CH ₂) ₃ -SH (13)	F ₃ C-COOH (11 ml)	25	15	0,9	 1,3-Dithian-<2-spiro-4>- 5-methoxycarbonyl-1- aza-bicyclo [4.0]decan	81	59-62	1
 O ₂ N-CH ₂ -C(=O)-R	H ₃ C ₆ -SH	-	25	-		 2,2-Bis-[phenylthio]-1- nitro-alkane	60-82	-	2

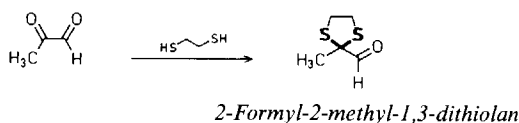
¹ H. Takahata, K. Yamabe, T. Suzuki u. T. Yamazaki, Chem. Pharm. Bull. **34**, 4523-4526 (1986).² M. E. Jung u. D. D. Grove, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1987**, 753 ff.

Unsymmetrische 1,3-Diketone können annähernd selektiv in S/S-Acetale übergeführt werden, wenn die Temperatur unter 15° gehalten wird¹:



n	R ¹	R ²	I	I + II	I : II
2	CH ₃	C(CH ₃) ₃	2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-2-methyl-1,3-dithiolan	75	19 : 1
	C ₂ H ₅	CH ₃	2-Ethyl-2-(2-oxo-propyl)-...	82	4 : 1
	C ₆ H ₅	CH ₃	2-(2-Oxo-propyl)-2-phenyl-...	94	19 : 1
		CF ₃	2-(2-Oxo-3,3,3-trifluor-propyl)-2-phenyl-...	89	19 : 1
	CF ₃	CH ₃	2-(2-Oxo-propyl)-2-trifluormethyl-...	87	19 : 1
	COOC ₂ H ₅	CH ₃	2-Ethoxycarbonyl-2-(2-oxo-propyl)-...	80	19 : 1

2-Oxo-aldehyde reagieren mit Dithiolen selektiv an der Keto-Gruppe²; z. B.:



Wie man an den in der Regel guten bis sehr guten Ausbeuten der hier vorgestellten Beispiele erkennt, verlaufen die Umsetzungen ziemlich problemlos. Wenn sich jedoch in α -Position oder an einer konjugierten C,C-Doppelbindung eine gute Abgangsgruppe befindet, werden Keten-S/S-Acetale gebildet, vgl. Bd. E11/1, S. 297–301.

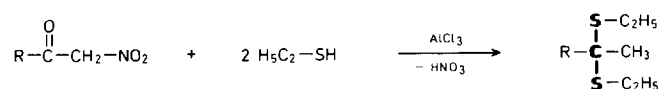
2.6.2.3. in Gegenwart von Aluminiumchlorid

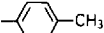

Aluminiumchlorid eignet sich als Katalysator, insbesondere für die S/S-Acetalisierung solcher Carbonyl-Verbindungen, die sich schwer mit Alkanthiolen umsetzen lassen. Bei der S/S-Acetalisierung von α -Nitro-ketonen wird die Nitro-Gruppe reduktiv entfernt³.

¹ M. T. Barros, C. F. G. C. Geraldes, C. D. Maycock u. M. I. Silva, Tetrahedron **44**, 2283–2287 (1988).

² T. L. Fridinger u. K. R. Henery-Logan, J. Heterocycl. Chem. **8**, 469 (1971).

³ M. Node, T. Kawabata, M. Ueda, M. Fujimoto, K. Fuji u. E. Fujita, Tetrahedron Lett. **23**, 4047 (1982).

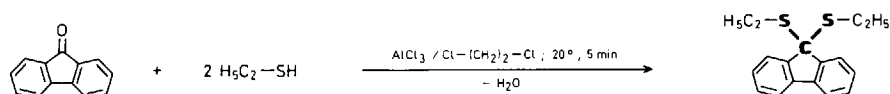


R	AlCl ₃ (Equival.)	Reaktionsbedingungen		S/S-Acetal	[%]
		[°C]	[h]		
C ₆ H ₁₃	3 + 2*	0 → 20	8	2,2-Bis-[ethylthio]-octan	57
CH(CH ₃)-C ₆ H ₅	3 + 2*	0 → 20	8	2,2-Bis-[ethylthio]-3-phenyl-butan	60
C ₆ H ₅	3	20	3,5	1,1-Bis-[ethylthio]-1-phenyl-ethan	78
	3	20	8	...-1-(4-methyl-phenyl)-ethan	60
	3 + 2*	20	20	...-1-(2-naphthyl)-ethan	66

* nach einigen h nochmals 2 mol Katalysator

In Gegenwart von Aluminiumchlorid liefern Diarylketone mit Thiolen bzw. Dithiolen bereits nach kurzer Umsetzungszeit bei 20° in sehr guten Ausbeuten die entsprechenden Bis-[organothio]-diaryl-methane¹; z. B.:

9,9-Bis-[ethylthio]-fluoren¹:



Beispiele für Polynitro-Derivate von 9,9-Bis-[alkylthio]-fluorenen, die auf vergleichbare Weise hergestellt wurden, findet man in Lit.²

2.6.2.4. in Gegenwart von Titan(IV)-chlorid

Als Katalysator ist Titan(IV)-chlorid eine echte Alternative zu Aluminiumchlorid. Während die katalytische Wirksamkeit von Aluminiumchlorid und Titan(IV)-chlorid bei aromatischen Ketonen etwa gleich ist, ist Titan(IV)-chlorid, infolge seiner stark dehydrierenden Wirkung, dort stark überlegen, wo Aluminiumchlorid schlechte Ergebnisse zeigt; d. h. bei Aldehyden und anderen Carbonyl-Verbindungen, die ein α-H-Atom aufweisen. Hinzu kommt, daß Titan(IV)-chlorid nicht in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden muß, sondern i. a. bereits katalytische Mengen genügen.

S/S-Acetale; allgemeine Arbeitsvorschrift³: Zu einer Lösung von 10 mmol Carbonyl-Verbindung und 25 mmol Monothiol bzw. 12,5 mmol Dithiol in 5 ml Chloroform fügt man bei – 10 bis – 15° unter Rühren 0,25 g (1,3 mmol) Titan(IV)-chlorid hinzu, wobei die Temp. des Reaktionsgemisches innerhalb weniger min auf 28–30° ansteigt. Die Nachrührzeit dauert im Falle der Monothiole entweder 1 h (Aldehyde) oder 6–12 h (Ketone) bzw. die Hälfte davon, wenn Dithiole eingesetzt werden. Man gibt 5 ml Wasser zu, trennt die Chloroform-Phase ab und extrahiert die wäßr. Phase 3mal mit je 5 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroform-Auszüge werden zunächst mit Wasser, dann mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), vom Lösungsmittel befreit und i. Vak. destilliert.


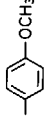
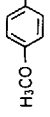
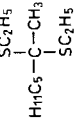
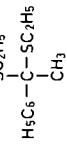

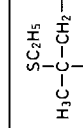
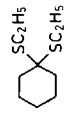
Beispiele s. Tab. 69 (S. 428).

¹ B. S. Ong, Tetrahedron Lett. **21**, 4225 (1980).

² B. S. Ong, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 266.

³ V. Kumar u. S. Dev, Tetrahedron Lett. **24**, 1289 (1983).

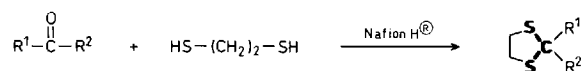
Tab. 69: S/S-Acetale aus Carbonyl-Verbindungen mit Thiolen bzw. Dithiolen in Gegenwart von Titan(IV)-chlorid als Katalysator¹

R ¹ —CO—R ²		Thiol bzw. Dithiol	Reaktions- zeit [h]	S,S-Acetal	[%]	Sdp.	
R ¹	R ²					[°C]	[Torr (Pa)]
H	C ₆ H ₁₃	H ₅ C ₂ —SH HS—(CH ₂) ₂ —SH	1 0,5	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —CH(SC ₂ H ₅) ₂ 	95 95	120–123 115–118	5 (670) 4 (530)
	C ₆ H ₅ 	H ₅ C ₂ —SH H ₅ C ₂ —SH	1 1	H ₅ C ₆ —CH(SC ₂ H ₅) ₂ 	95 99	125–130 150–151	5 (670) 6 (800)
CH ₃	C ₃ H ₁₁	H ₅ C ₂ —SH	6		98	135–136	7 (930)
	C ₆ H ₅	H ₅ C ₂ —SH	12		90	145–150	6 (800)
		HS—(CH ₂) ₂ —SH	3		96	140–142	5 (670)
	CH ₂ —COOC ₂ H ₅	H ₅ C ₂ —SH	6		98	130–135	10 (1330)
	—(CH ₂) ₅ —	H ₅ C ₂ —SH	6		98	125–130	6 (800)
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H ₅ C ₂ —SH	12	(H ₅ C ₆) ₂ ClSC ₂ H ₅) ₂	90	185–190	1 (133)

¹ V. Kumar u. S. Dev, Tetrahedron Lett. **24**, 1289–1292 (1983).


2.6.2.5. in Gegenwart von Nafion H bzw. von Amberlyst-15

Die Herstellung von S/S-Acetalen aus Ketonen mit Thiolen in Gegenwart von Nafion H® (ein perfluoriertes Sulfonsäure-Harz) vereinfacht die Aufarbeitung der Reaktionsansätze:

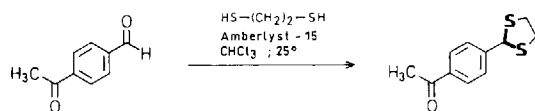


2,2-Bis-[organothio]-1,3-dithiolane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Zu einer Lösung von 20 mmol Carbonyl-Verbindung und 2,26 g (24 mmol) 1,2-Ethandithiol in Benzol trägt man 1 g Nafion H® ein und läßt 5–12 h unter Rückfluß kochen, wobei das Reaktionswasser als Azeotrop abdestilliert wird. Die Reaktionsmischung wird filtriert, der Rückstand 2mal mit je 10 ml Benzol ausgewaschen und die vereinigten org. Extrakte nach Abziehen des Benzols destillativ oder durch Umkristallisation gereinigt.

Auf diesem Weg erhält man u. a.:

R ¹	R ²	S/S-Acetal	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
–(CH ₂) ₅ – –(CH ₂) ₆ –		<i>1,4-Dithia-spiro[4.5]decan</i>	91	53–55	1,5 (200)
		<i>1,4-Dithia-spiro[4.6]undecan</i>	~ 100	(Schmp.: 54°)	
CH ₃	C ₆ H ₅	<i>2-Methyl-2-phenyl-1,3-dithiolan</i>	96	94–95	0,55 (73)
	COOC ₂ H ₅	<i>2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-...</i>	79	98	1,5 (200)
CH ₂ –C ₆ H ₅ C ₆ H ₅	CH ₂ –C ₆ H ₅	<i>2,2-Dibenzyl-...</i>	~ 100	(Schmp.: 85,8°)	
	C ₆ H ₅	<i>2,2-Diphenyl-...</i>	~ 100	(Schmp.: 103°)	
		<i>2-(4-Chlor-phenyl)-2-phenyl-...</i>	80	(Schmp.: 56°)	

Für die Thioacetalisierung von Aldehyden und Ketonen mit 1,2-Ethandithiol hat sich Amberlyst-15® als Katalysator bewährt. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Oxo- und Formyl-Gruppen werden nur letztere acetalisiert; z. B.²:




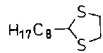
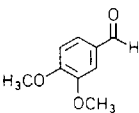
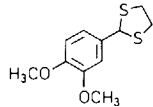
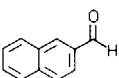
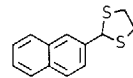
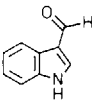
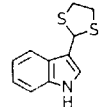
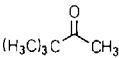
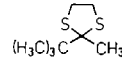







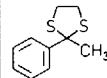


2-(4-Acetyl-phenyl)-1,3-dithiolan; 83%

Tab. 70 (S. 430) enthält weitere Beispiele für derartige Umsetzungen, bei denen jeweils äquimolare Mengen Carbonyl-Verbindungen, 1,2-Ethandithiol und Amberlyst-15 verwendet werden.

¹ G. A. Olah, S. C. Narang, D. Meidar u. G. F. Salem, *Synthesis* **1981**, 282.

² R. B. Perni, *Synth. Commun.* **19**, 2383–2387 (1989).

Tab. 32: 1,3-Dithiolane aus Carbonyl-Verbindungen mit 1,2-Ethandithiol in Gegenwart von Amberlyst-15¹

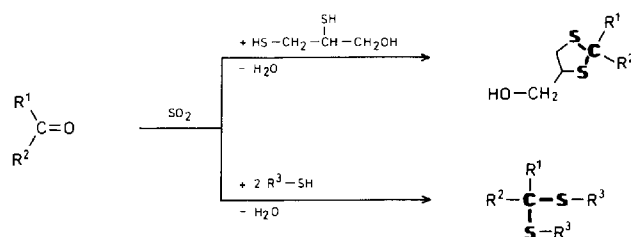
Carbonyl-Verbindung	Reaktionsbedingungen	1,2-Dithiolan		Ausbeute [%]
	CHCl ₃ /20°; 24 h		2-Octyl-1,3-dithiolan	93
	CHCl ₃ /20°; 48 h		2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-...	~ 100
	THF/20°; 48 h		2-(2-Naphthyl)-...	94
	THF/20°; 21 h		2-(3-Indolyl)-...	92
	CHCl ₃ /Rückfluß; 24 h		2-tert.-Butyl-2-methyl-...	88
	CHCl ₃ , Rückfluß; 18 h		1,4-Dithia-spiro[4.5]decan	95
	CHCl ₃ , Rückfluß; 5 h		...-spiro[4.6]undecan	87
	CHCl ₃ /Rückfluß; 22 h		Adamantan-2-yl-1,3-dithiolan	98
	CHCl ₃ /Rückfluß; 24 h		2-Methyl-2-phenyl-1,3-dithiolan	83
	CHCl ₃ /Rückfluß; 4 h		1,3-Dithiolan-2-spiro-4-chroman	98

2.6.2.6. in Gegenwart von Schwefeldioxid

Schwefeldioxid als Katalysator eignet sich insbesondere für Umsetzungen von Carbonyl-Verbindungen mit Alkanthiolen, -dithiolen, Hydroxy-alkanthiolen und -dithiolen. Die Ausbeuten sind ähnlich wie bei der Katalyse mit Chlorwasserstoff, z. T. besser²:

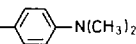
¹ R. B. Perni, Synth. Commun. **19**, 2383–2387 (1989).

² B. Burczyk u. Z. Kortylewicz, Synthesis **1982**, 831.



S/S-Acetale; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Durch die unter Rückfluß siedende Lösung von 0,5 mol Carbonyl-Verbindung und 0,6 mol Mercapto-alkanol bzw. 1,2 mol Alkanthiol in 250 ml Benzol leitet man Schwefeldioxid durch, bis kein Reaktionswasser mehr azeotrop ausgeschieden wird. Man neutralisiert die abgekühlte Reaktionsmischung mit festem Kaliumcarbonat und arbeitet destillativ auf. Man kann auch so verfahren, daß Benzol zunächst mit Schwefeldioxid bei 20° gesättigt und dann mit Carbonyl-Verbindung und Thiol versetzt wird.

Auf diese Weise erhält man u. a.:

R ¹	R ²	Thiol	S/S-Acetal	[%]	Sdp.	
					[°C]	[Torr (Pa)]
H	CH ₃	H ₁₁ C ₅ -SH	1,1-Bis-[pentylthio]-ethan	64	(Schmp.: 113–114°)	
	C ₄ H ₉		2-Butyl-4-hydroxymethyl-1,3-dithiolan	81	114–116	0,2 (27)
	C ₆ H ₅	HO-CH ₂ -CH-SH CH ₂ -SH	4-Hydroxymethyl-2-phenyl-...	62	(Schmp.: 70–76,5°)	
			2-(4-Dimethylamino-phenyl)-4-hydroxymethyl-...	54	(Schmp.: 89–95,5°)	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H ₁₁ C ₅ -SH	3,3-Bis-[pentylthio]-pentan	69	120–122	4,5 (600)

2.6.2.7. in Gegenwart von Chlor-trimethyl-silan


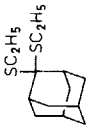
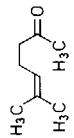
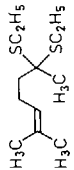
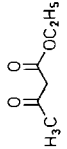
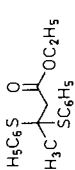
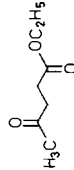
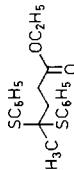
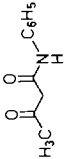
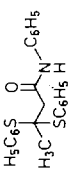
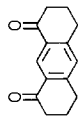

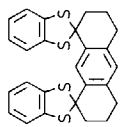
Chlor-trimethyl-silan wird mit Erfolg als Katalysator für die Herstellung von S/S-Acetalen angewendet, in Verbindung mit Pyridin auch zur Herstellung von O-Trimethylsilyl-hemithioacetalen².

Die Umsetzungen zu S/S-Acetalen verlaufen mit sehr guten Ausbeuten. Es können sowohl Alkanthiole als auch Arenthiole verwendet werden (s. Tab. 71, S. 432).

¹ B. Burczyk u. Z. Kortylewicz, Synthesis **1982**, 831.

² T.H. Chan u. B.S. Ong, Tetrahedron Lett. **1976**, 319.

Tab. 71: S/S-Acetale aus Ketonen mit Thiolen in Gegenwart von Chlor-trimethyl-silan

Keton	Thiol	S/S-Acetal	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
	HS-C ₂ H ₅		82	41–43 ^a	1
	HS-C ₂ H ₅		~ 100	(Zers. bei Reinigung)	1
	HS-C ₆ H ₅		~ 100	(Zers. bei Reinigung)	1
	HS-C ₆ H ₅		~ 100	(Zers. bei Reinigung)	1
	HS-C ₆ H ₅		92	152–153	1
			95	–	2

¹ B. S. Ong u. T. H. Chan, Synth. Commun. **7**, 283–286 (1977).² W. C. Christoffel u. L. L. Miller, J. Org. Chem. **49**, 5198 (1984).

S/S-Acetale; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Zu einer Lösung von 10 mmol Carbonyl-Verbindung und 20 mmol Thiol in 10 ml Chloroform werden unter gutem Rühren bei 20° in ~ 20 min. 12–15 mmol (1,30–1,63 g) Chlor-trimethyl-silan getropft. Nach 1 h wird mit 5%iger wäbr. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und aufgearbeitet.

Anstelle von Chloroform können auch andere Lösungsmittel wie Dichlormethan und Diethylether verwendet werden.

2.6.2.8. in Gegenwart von Tetrachlorsilan

Tetrachlorsilan wirkt als milder, selektiver Katalysator für die Dithioacetalisierung von Aldehyden².

Elektronenspendende Substituenten erleichtern die Reaktion. Aromatische Ketone reagieren kaum, ebenso 1,3,5-Trioxan.





S/S-Acetale; allgemeine Arbeitsvorschrift²: 5 mmol Carbonyl-Verbindung und 10 mmol Thiol (bzw. 5 mmol Dithiol) werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und auf – 10° gekühlt. Unter Rühren tropft man 5 mmol (850 mg) Tetrachlorsilan zu und läßt auf 20° kommen. Der Reaktionsverlauf wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach beendeter Umsetzung (~ 1 h) wird die Lösung mit 1 ml 5%iger wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert, 3mal mit jeweils 20 ml Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedunstet. Zur weiteren Reinigung wird umkristallisiert bzw. chromatographiert.

Auf diese Weise erhält man u. a.:

Aldehyd/Keton	Thiol	S/S-Acetal	[%]	Schmp. [°C]
$\text{H}_{13}\text{C}_6-\text{CHO}$	$\text{HS}-(\text{CH}_2)_2-\text{SH}$		90	[Sdp.: 130°/ 5 Torr (670 Pa)]
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$	$\text{HS}-(\text{CH}_2)_2-\text{SH}$		85	61–62
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CHO}$	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{SH}$		98	60–61
	$\text{HS}-(\text{CH}_2)_2-\text{SH}$		95	[Sdp.: 185°/ 5 Torr (670 Pa)]
	$\text{HS}-(\text{CH}_2)_3-\text{SH}$		92	72
	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{SH}$		75	65–66
	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{SH}$		85	41–42
	$\text{HS}-(\text{CH}_2)_2-\text{SH}$		89	59–60
$\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{SH}$		99	74–75
$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO}$	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{SH}$		72	80–81
	$\text{HS}-(\text{CH}_2)_3-\text{SH}$		87	141–142

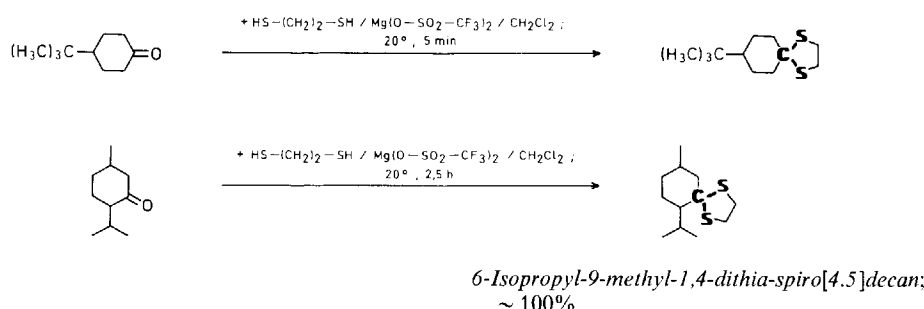
¹ B. S. Ong u. T. H. Chan, Synth. Commun. 7, 283–286 (1977).

² B. Ku u. D. Y. Oh, Synth. Commun. 19, 433–438 (1989).

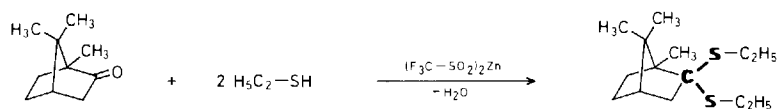
Aldehyd/Keton	Thiol	S,S-Acetal	[%]	Schmp. [°C]
	HS-(CH ₂) ₂ -SH		89	[Sdp.: 81°/ 5 Torr (670 Pa)]
	HS-(CH ₂) ₂ -SH		69	[Sdp.: 126°/ 5 Torr (670 Pa)]

2.6.2.9. in Gegenwart von Magnesium- bzw. Zink-trifluormethansulfonat

Die katalytische Aktivität von Magnesium- bzw. Zink-trifluormethansulfonat bei der Herstellung von S/S-Acetalen aus Carbonyl-Verbindung und Thiol ist durchaus vergleichbar mit der von Lewis-Säuren und ist im Falle sterisch stark behinderter Ketone wesentlich effektiver¹. So setzt sich z. B. 4-tert.-Butyl-1-oxo-cyclohexan bereits innerhalb 5 min quantitativ mit 1,2-Ethandithiol und 1,2 Equiv. Magnesium- bzw. Zink-trifluormethansulfonat in Dichlormethan zu 8-tert.-Butyl-1,4-dithia-spiro[4.5]decan um. Die quantitative Umwandlung von Menthon in sein S/S-Acetal erfordert unter gleichen Bedingungen 2,5 h¹.



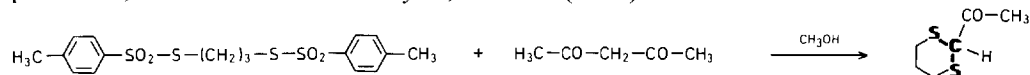
Längere Reaktionszeiten erfordert die Umsetzung von Campher mit Ethanthiol¹:



2,2-Bis[ethylthio]-1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan¹: Eine Mischung aus 0,152 g (1,0 mmol) Campher, 0,10 ml (2,1 mmol) Ethanthiol, 0,440 g (1,2 mmol) Zink-trifluor-methansulfonat und 3 ml 1,2-Dichlor-ethan wird unter Rühren 15 h zum Rückfluß erhitzt. Das auf 20° abgekühlte Reaktionsgemisch verdünnt man mit 20 ml Hexan, wäscht 3mal mit je 5 ml Wasser, trocknet über Natriumsulfat, konzentriert i. Vak. und chromatographiert an Silicagel (Dichlormethan/Hexan = 1 : 1); Ausbeute: 0,225 g (99 %).

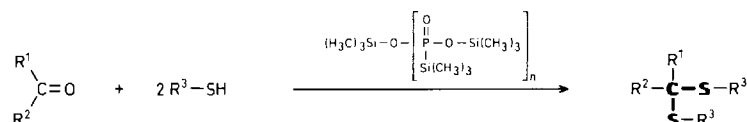
¹ R.J. Corey u. K. Shimoji, Tetrahedron Lett. **24**, 169 (1983).

Ohne Katalysator verläuft die Umsetzung von 1,3-Bis-[4-methyl-benzolsulfonylthio]-propan mit 2,4-Pentandion zu 2-Acetyl-1,3-dithian (82 %)¹:



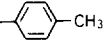
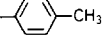
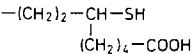
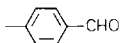
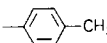
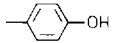
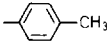
2.6.2.10. in Gegenwart von Polyphosphorsäure-trimethylsilylester

Polyphosphorsäure-trimethylsilylester ist ein effektiver Katalysator für die Umsetzung von Carbonyl-Verbindungen mit Thiolen zu S/S-Acetalen. Wahrscheinlich reagiert der Polyphosphorsäure-trimethylsilylester sowohl als Lewis-Säure als auch als Wasser-entziehendes Mittel:



S/S-Acetale; allgemeine Arbeitsvorschrift²: Man erwärmt unter Stickstoff und Rückfluß eine Mischung aus 1,42 g (5,0 mmol) Phosphor(V)-oxid, 2,44 g (15 mmol) Hexamethyldisiloxan und 15 ml Dichlormethan oder 10 ml Dichlorethan. Zu der nach 30 min entstandenen Lösung werden 5 mmol Keton bzw. Aldehyd und 10 mmol Thiol eingetragen. Man läßt 2 h bei 20 bzw. 80° (s. u.) rühren, trägt das Reaktionsprodukt in 200 ml 1 M wäßr. Natronlauge ein, extrahiert 3mal mit je 15 ml Dichlormethan, vertreibt das Lösungsmittel und reinigt die Substanz durch Kristallisation bzw. Destillation.

So erhält man z. B.:

R ¹	R ²	R ³	Reaktions-temp. [°C]	S/S-Acetal	[%]	Sdp.	
						[°C]	[Torr (Pa)]
H	H ^a C ₆ H ₅		80 ^b	<i>Bis-[4-methyl-phenylthio]-methan</i>	95	130	1 (133)
		C(CH ₃) ₃	80 ^b	<i>Bis-[tert.-butylthio]-phenyl-...</i>	86	120	1 (133)
		C ₆ H ₁₁	20	<i>Bis-[cyclohexylthio]-phenyl-...</i>	91	200	1 (133)
		CH ₂ -C ₆ H ₅	20	<i>Bis-[benzylthio]-phenyl-...</i>	70	(Schmp.: 60–61°)	
			20	<i>Bis-[4-methyl-phenylthio]-phenyl-...</i>	92	(Schmp.: 78–79°)	
		(CH ₂) ₂ -SH	80 ^b	<i>2-Phenyl-1,3-dithiolan</i>	94	145	1 (133)
			20	<i>2-(4-Carboxy-butyl)-...</i>	60	(Schmp.: 89–90°)	
			20	<i>Bis-[bis-(4-methyl-phenylthio)-methyl]-benzol</i>	98	(Schmp.: 136–137°)	
			20	<i>Bis-[4-methyl-phenylthio]-(4-hydroxy-phenyl)-methan</i>	86	(Schmp.: 81–82°)	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	20	<i>3,3-Bis-[phenylthio]-pentan</i>	79	(Schmp.: 79–80°)	

¹ R. J. Bryant u. E. McDonald, Tetrahedron Lett. **1975**, 3841.

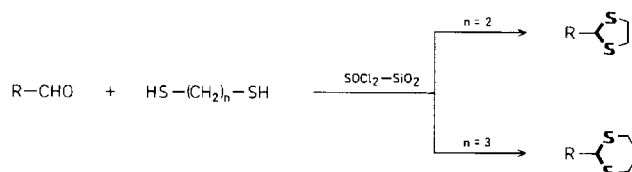
² M. Kakimoto, T. Seri u. Y. Imai, Synthesis **1987**, 164.

R ¹	R ²	R ³	Reaktions- temp. [°C]	S/S-Acetal	[%]	Sdp.	
						[°C]	[Torr (Pa)]
-(CH ₂) ₅ -		C ₆ H ₁₁ C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -SH	80 ^b	1,1-Bis-[cyclohexylthio]- cyclohexan	98	120	1 (133)
			20	1,1-Bis-[phenylthio]-...	94	(Schmp.: 80–81°)	
			80 ^b	1,4-Dithia-spiro[4.5] decan	96	90	1 (133)
CH ₃	C ₆ H ₅		80 ^b	1,1-Bis-[4-methyl-phen- ylthio]-1-phenyl-ethan	62	(Schmp.: 70–71°)	

^a aus 1,3,5-Trioxan^b 1,2-Dichlor-ethan als Lösungsmittel

2.6.2.11. in Gegenwart von Thionylchlorid-Kieselgel

In Gegenwart von Kieselgel, das mit Thionylchlorid imprägniert ist, lassen sich aliphatische, aromatische und α,β -ungesättigte Aldehyde schonend mit 1,2-Ethandithiol und 1,3-Propandithiol thioacetalisieren. Der Katalysator läßt sich leicht herstellen (s. u.)¹:



R	n	S/S-Acetal	[%]
C ₆ H ₁₃	2	2-Hexyl-1,3-dithiolan	99
	3	...-1,3-dithian	99
(CH ₂) ₈ -CH=CH ₂	2	2-(9-Decenyl)-1,3-dithiolan	~ 100
CH(CH ₃)-C ₆ H ₅	2	2-(1-Phenyl-ethyl)-...	~ 100
CH=CH-CH ₃	2	2-(1-Propenyl)-...	~ 100
CH=CH-C ₆ H ₅	3	2-(2-Phenyl-ethenyl)-1,3-dithian	~ 100
C ₆ H ₅	2	2-Phenyl-1,3-dithiolan	~ 100 ^a
	3	2-Phenyl-1,3-dithian	97 ^a
	2	2-(4-Carboxy-phenyl)-1,3-dithiolan	98 ^b
	2	2-(4-Chlor-phenyl)-...	99
	2	2-(4-Hydroxy-phenyl)-...	88 ^{c,d}
	2	2-(4-Methoxy-phenyl)-...	98
	2	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-...	91 ^e
	2	2-(4-Nitro-phenyl)-...	93

^a unter Schutzgas^b nicht mit Natronlauge waschen^c 1 g Thionylchlorid-Kieselgel und 3 mmol 1,2-Ethandithiol^d Produkt mit Ethanol/Aceton = 1 : 1 aus dem Kieselgel herauslösen^e eingesetzt werden 1 g Thionylchlorid-Kieselgel; Produkt mit Diethylether/Triethylamin = 9 : 1 aus dem Kieselgel herauslösen¹ Y. Kamitori, M. Hajo, R. Masuda, T. Kimura u. T. Yoshida, J. Org. Chem. **51**, 1427–1431 (1986).

1,3-Dithiolane bzw. 1,3-Dithiane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹:

Imprägnierung des Kieselgels mit Thionylchlorid: Zu einer Aufschlämmung von 20 g Kieselgel in 40 ml Dichlormethan gibt man unter gutem Rühren tropfenweise 20 g Thionylchlorid unter Bildung von Chlorwasserstoff und Schwefeldioxid. Man rührt 1 h und dampft zur Trockne ein.

S,S-Acetale: Zu 1 mmol Aldehyd und 0,2 g Thionylchlorid-Kieselgel in 10 ml trockenem Benzol tropft man 1,1 mmol Dithiol und rührt die Mischung ~ 5 h bei 20°. Man filtriert ab und wäscht den Kieselgel-Rückstand sorgfältig mit Diethylether aus. Filtrat und Waschlösungen werden vereinigt, mit 1 N Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Im allgemeinen ist keine weitere Reinigung erforderlich, ansonsten wird umkristallisiert.


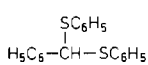

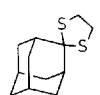
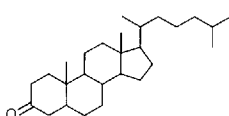
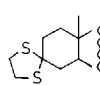
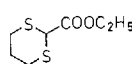
Ketone werden wesentlich langsamer thioacetalisiert als Aldehyde; die Reaktionen müssen in siedendem Toluol ausgeführt werden. Aus diesem Grund reagieren unter den hier aufgeführten Bedingungen bei gleichzeitiger Anwesenheit von Aldehyd- und Keton-Gruppen in einem Molekül nur die Aldehyd-Gruppen. Einfache Thiole wie Methanthiol oder Ethanthiol reagieren unter diesen sehr milden Reaktionsbedingungen kaum.

2.6.2.12. in Gegenwart von KSF[®] Montmorillonit

KSF[®] Montmorillonit katalysiert die Synthese von S/S-Acetalen. Die Reaktionen werden normalerweise in siedendem Toluol am Wasserabscheider ausgeführt. Die Produkte fallen sehr sauber an, was die Aufarbeitung vereinfacht².

S/S-Acetale; allgemeine Arbeitsvorschrift: 10 mmol Carbonyl-Verbindung und 20 mmol Thiol bzw. 10 mmol Dithiol werden in 60 ml trockenem Toluol unter Stickstoff mit 2 g KSF[®] Montmorillonit (Warenzeichen der Süd-Chemie, München) am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat 2mal mit je 50 ml verd. Natronlauge gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man engt i. Vak. ein und reinigt den Rückstand chromatographisch oder durch Kugelrohr-Destillation.

Auf diese Weise erhält man z. B.:

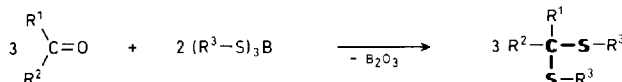
Carbonyl-Verbindung	Thiol	S/S-Acetal	[%]	Schmp. [°C]
CH ₂ O	H ₅ C ₆ -SH HS-(CH ₂) ₃ -SH	H ₅ C ₆ S-CH ₂ -SC ₆ H ₅ 	<i>Bis-[phenylthio]-methan</i> <i>1,3-Dithian</i>	60 60 36 54
H ₅ C ₆ -CHO	H ₅ C ₆ -SH		<i>Bis-[phenylthio]-phenylmethan</i>	80 48
	HS-(CH ₂) ₂ -SH		<i>Adamantan-⟨2-spiro-2⟩-1,3-dithiolan</i>	93 < 50
	HS-(CH ₂) ₂ -SH		<i>Cholestan-⟨3-spiro-2⟩-1,3-dithiolan</i>	80 139-140
OHC-COOC ₂ H ₅	HS-(CH ₂) ₃ -SH		<i>2-Ethoxycarbonyl-1,3-dithian</i>	60 Sdp.: 96°/ 0,4 Torr (53 Pa)

¹ Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Kimura u. T. Yoshida, J. Org. Chem. **51**, 1427-1431 (1986).

² B. Labiad u. D. Villemin, Synth. Commun. **19**, 31-38 (1989).

2.6.3. mit Tris-[organothio]-boranen

Die Verwendung von Tris-[organothio]-boranen ermöglicht die Thioacetalisierung von Aldehyden und Ketonen unter neutralen Bedingungen. Tris-[organothio]-borane können leicht aus sulfidiertem Natriumborant (Lalancette-Reagenz) hergestellt werden¹:

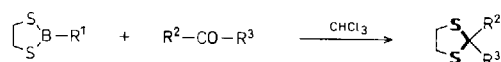
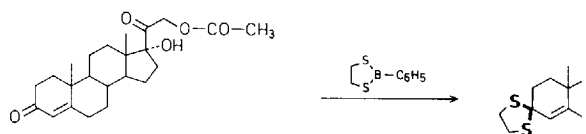


Bis-[ethylthio]-phenyl-methan ($\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{C}_2\text{H}_5$)²: In eine eiskühlte und unter Stickstoff gehaltene Lösung von 16,0 g (83 mmol) Tris-[ethylthio]-boran in 150 ml Petrolether (40–50) trägt man unter Rühren langsam eine Lösung von 13,8 g (130 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd in 150 ml Petrolether ein. Nach 2 h Erhitzen zum Rückfluß wird Borsäureanhydrid abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausbeute: 19,85 g (71,5 %); Sdp.: 125–127°/0,22 Torr (29 Pa).

Auf diese Weise lassen sich aliphatische und aromatische Aldehyde sowie Ketone umsetzen, vgl. auch Lit.³.

2.6.4. mit 2-Phenyl- oder 2-Chlor-1,3,2-dithiaborolan

Cyclische S,S-Acetale erhält man unter neutralen Bedingungen aus 2-Phenyl- oder 2-Chlor-1,3,2-dithiaborolanen. Die Methode ist auch für komplexe Carbonyl-Verbindungen geeignet⁴:

1,3-Dithiolan-(2-spiro-3)-21-acetoxy-17 α -hydroxy-20-oxo-4-pregnen⁴:

2,8 mmol (503 mg) 2-Phenyl-1,3,2-dithiaborolan, 9,4 ml Chloroform und 1,84 mmol (726 mg) 21-Acetoxy-3,20-dioxo-17 α -hydroxy-4-pregnen werden 22 h unter Schutzgas gerührt, mit ges. wäßr. Kochsalz-Lösung verdünnt und 2mal mit Essigsäure-ethylester extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Petrolether (Skellysolve B®) chromatographiert; Ausbeute: 868 mg (99%).

Die Umsetzungen mit 2-Chlor-1,3,2-dithiaborolan werden auf gleiche Weise durchgeführt.



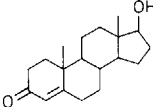

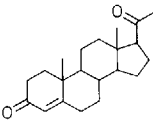

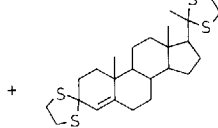
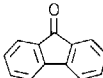

¹ C. C. Bolt, H. P. de Jongh, C. M. Siegmann, N. P. Van Vliet u. F. J. Zeelen, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **88**, 1061 (1969).

² F. Bessette, J. Brault u. J. M. Lalancette, Can. J. Chem. **43**, 307 (1965).

³ J. M. Lalancette u. A. Lachance, Can. J. Chem. **47**, 859 (1969).

⁴ D. R. Morton u. S. J. Hobbs, J. Org. Chem. **44**, 656 ff. (1979).

Nach dieser Methode erhält man u. a.:

Carbonyl-Verbindung	R ¹ (Äquivalente)	S/S-Acetal	[%]
	C ₆ H ₅ (1,5)		2-(2-Furyl)-1,3-dithiolan 98
	C ₆ H ₅ (1,0)		1,3-Dithiolan-(2-spiro-3)-17β-hydroxy-4-androsten 99
	C ₆ H ₅ (1,2) [Cl (1,1)]	 + 	...-20-oxo-4-pregnen 89 [33] + 1,3-Dithiolan-(2-spiro-3)-4-pregnen-(20-spiro-2)-1,3-dithiolan 9 [31]
	C ₆ H ₅ (1,5) [Cl (1,1)]		Fluoren-(9-spiro-2)-1,3-dithiolan 27 [99]

Bemerkenswert ist die hohe Carbonyl-Differenzierung bei 3,20-Dioxo-4-pregnenen.

2.6.5. mit Methylthio- bzw. Phenylthio-trimethyl-silan bzw. 2,2-Dimethyl-1,3,2-dithiasilinan

Unter dem Einfluß saurer Katalysatoren wie Zinkjodid, Aluminiumchlorid oder Chlorwasserstoff in Lösungsmitteln wie Diethylether, Chloroform und Acetonitril reagieren Thiosilane sehr rasch (in ~ 30 min) mit Aldehyden und Ketonen zu Hemithioacetalen; in Gegenwart eines zweiten Äquivalents Thiosilan unter den gleichen Bedingungen zu S/S-Acetalen in annähernd quantitativer Ausbeute in 8–24 h. In zahlreichen Reaktionen hat sich gezeigt, daß die Umsetzung mit Zinkjodid in Diethylether besonders angenehm durchzuführen ist. Einige Beispiele für S/S-Acetale, die auf diese Weise hergestellt wurden, liefert Tab. 72 (S. 440)¹.

Die Struktur des Thiosilans hat keine große Bedeutung für den Reaktionsverlauf, Monothiosilane reagieren ebenso leicht wie Dithiosilane. Die milde Reaktionsführung verhindert weitgehend Dehydratisierungen empfindlicher Verbindungen.

Für Diketone findet man eine hohe Carbonyl-Differenzierung.

S/S-Acetale; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: In einem mit Stickstoff ausgespülten Kolben legt man 0,03 mmol (10 mg) Zinkjodid, 10 mmol der Carbonyl-Verbindung und 5 ml absol. Diethylether vor. Hierzu spritzt man unter Rühren innerhalb ~ 1–2 min 22 mmol Organothio-trimethyl-silan oder 11 mmol 1,ω-Bis-[trimethylsilylthio]-alkan. Man rührt 12–24 h, hydrolysiert mit Wasser und extrahiert das Produkt mit Diethylether. Die Rohprodukte können destillativ oder mittels Chromatographie an Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe 3) gereinigt werden.

¹ D. A. Evans, L. K. Truesdale, K. G. Grimm u. S. L. Nesbitt, J. Am. Chem. Soc. **99**, 5009–5017 (1977).
s. a. W. C. Groutas u. D. Felker, Synthesis **1980**, 861.

Tab. 72: S/S-Acetale aus Carbonyl-Verbindungen mit Organothio-trimethyl-silanen¹

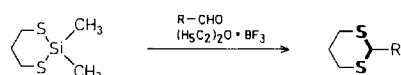
Carbonyl-Verbindung	RS-Si(CH ₃) ₃ R	S/S-Acetal	Ausbeute [%]	Reinigung	Sdp.	
					[°C]	[Torr (Pa)]
② aus Aldehyden (H ₃ C) ₂ CH-CHO	CH ₃		85	Chromat.	80	0,04 (5,3)
	C ₂ H ₅		92		—	—
	(CH ₃) ₃ -S-Si(CH ₃) ₃		70		—	—
	CH ₃		88	Destill.	48	0,06 (8)
H ₃ C ₆ -CHO	C ₂ H ₅		92	Chromat.	90	0,02 (2,67)
	(CH ₃) ₃ -S-Si(CH ₃) ₃		75	Chromat.	—	—
	CH ₃		82	Kugelrohrdestill.	82–83	3 (400)
⑥ aus Ketonen H ₃ C ₆ -CHO	CH ₃		90	Chromat.	35	0,03 (4)
	C ₂ H ₅		91	Chromat.	—	—
	(CH ₃) ₃ -S-Si(CH ₃) ₃		95	Chromat.	—	—
	CH ₃		93	Chromat.	39	2 (267)

¹ D. A. Evans, L. K. Truesdale, K. G. Grimm u. S. L. Nesbitt, J. Am. Chem. Soc. **99**, 5009–5017 (1977).
s.a. W. C. Groutas u. D. Felker, Synthesis **1980**, 861.

Tab. 72 (Forts.)

Carbonyl-Verbindung	RS-Si(CH ₃) ₃ R	S/S-Acetal	Ausbeute [%]	Reinigung	Sdp.	
					[°C]	[Torr (Pa)]
	C ₂ H ₅		93	Chromat.	—	—
	C ₂ H ₅		92	Chromat.	—	—
© aus Diketonen; selektive S,S-Acetal-Bildung						
	CH ₃ (in Ether)		92	Chromat. (Benzol/ Essigsäure- ethylester = 10 : 1)	[Schmp.: 157–159°; Essigsäure-ethylester/ Hexan]	
	HS-(CH ₂) ₃ -SH (in CHCl ₃)		84 4	Chromat. (Petrolether/ Benzol = 1 : 2)	(Schmp.: 177–181°) (Schmp.: 175–179°)	
	CH ₃ (in H ₃ C-CN)		93	Chromat. (Pentan/ Essigsäure- ethylester = 10 : 1)	(Schmp.: 70–71°) [Subl.p. = 40°/ 0,5 Torr (67 Pa)]	

Bei der Umwandlung von Aldehyden in 1,3-Dithiane entstehen oft gelbgefärbte Verunreinigungen, die sich durch die Verwendung von 2,2-Dimethyl-1,3,2-dithiasilinan vermeiden lassen. Als Katalysator wird Diethylether-Trifluorboran eingesetzt, von dem lediglich stöchiometrische Mengen erforderlich sind¹:



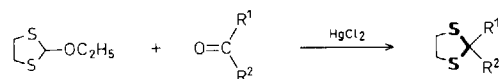
Die erzielten Ausbeuten sind hoch. Statt der Aldehyde können auch deren O/O-Acetale eingesetzt werden.

2-tert.-Butyl-1,3-dithian¹: Zu einer Lösung von 27,8 mmol (4,56 g) 2,2-Dimethyl-1,3,2-dithiasilinan und 27,8 mmol (2,35 g) 2,2-Dimethyl-propanal in 12,5 ml Dichlormethan werden bei 0° 9,6 mmol (1,2 ml) Diethylether-Trifluorboran-Komplex zugetropft. Nach beendeter Reaktion werden 10 ml einer 1 M wäbr. Natriumfluorid-Lösung zugesetzt, das Produkt mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Kaliumcarbonat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der farblose Rückstand wird aus 90 %igem Methanol umkristallisiert; Ausbeute: 4,0 g (82 %); Schmp.: 33–34,5°.

Die elektrochemische Synthese von S/S-Acetalen mit Thiosilanen liefert ebenfalls ausgezeichnete Ausbeuten².

2.6.6. mit 2-Ethoxy-1,3-dithiolan

2-Ethoxy-1,3-dithiolane gehen mit Aldehyden oder Ketonen in Gegenwart von Quecksilber(II)-chlorid in neutraler Lösung in die 2-substituierten 1,3-Dithiolane über³:



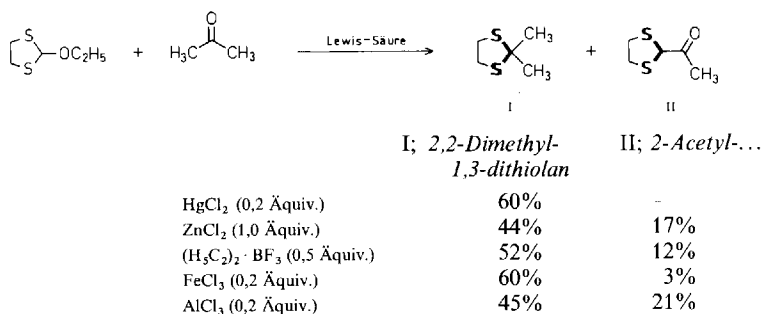
2-substituierte 1,3-Dithiolane; allgemeine Arbeitsvorschrift³: Zu einer Mischung aus 4,5 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1,3-dithiolan und 30 mmol Aldehyd bzw. Keton werden bei 0–5° 1,6 g (6 mmol) Quecksilber(II)-chlorid gegeben. Aldehyde werden in 40–50 ml Dichlormethan als Lösungsmittel, Ketone zumeist unverdünnt zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei 20° nachgerührt und dann auf Eiswasser/Diethylether gegossen. Man trennt die ether. Phase ab, extrahiert die wäbr. Phase mit Dichlormethan, trocknet die organ. Auszüge mit Magnesiumsulfat, vertreibt das Lösungsmittel und reinigt den Rückstand durch Destillation i. Vak., Kristallisation oder Säulenchromatographie (Silicagel; Eluent: Diethylether).

¹ J. A. Soderquist u. E. J. Miranda, *Tetrahedron Lett.* **27**, 6305f. (1986).


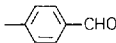
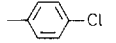
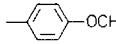
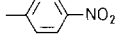
² T. Inokuchi, S. Takagishi, H. Yamashita u. S. Torii, *Chemistry Express* **2**, 695–698 (1987).

³ S. Jo, S. Tanimoto, T. Oida u. M. Okano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **54**, 1434ff. (1981).

Neben Quecksilber(II)-chlorid können andere Lewis-Säuren wie Zinkchlorid, Diäthyl-ether-Trifluorboran, Eisen(III)-chlorid sowie Aluminiumchlorid verwendet werden. Allerdings bilden sich mit diesen Katalysatoren auch 1,3-Dithiolan-2-yl-Derivate der aktiven Methylene-Gruppen, z. B.:

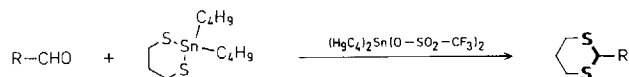


Unter Verwendung von Quecksilber(II)-chlorid als Katalysator erhält man u. a.:

R ¹ - CO - R ²		 ...-1,3-dithiolan	[%]	Sdp.	
R ¹	R ²			[°C]	[Torr (kPa)]
H	C ₃ H ₇	2-Propyl-...	82	109–110	26 (3,47)
	CH=CH-CH ₃	2-(2-Propenyl)-...	56	60–61	2 (0,267)
	CH=CH-C ₆ H ₅	2-(2-Phenyl-ethenyl)-...	89	(Schmp.: 59–59,5°)	
	C ₆ H ₅	2-Phenyl-...	82	176–177	20 (2,67)
		2-(4-Formyl-phenyl)-...	27	148–152	3 (0,4)
		2-(4-Chlor-phenyl)-...	87	(Schmp.: 59–60°)	
		2-(4-Methoxy-phenyl)-...	79	(Schmp.: 60–61°)	
		2-(4-Nitro-phenyl)-...	91	(Schmp.: 67–69°)	
CH ₃	CH ₃	2,2-Dimethyl-...	78	68–71	21 (2,8)
	C ₆ H ₅	2-Methyl-2-phenyl-...	64	116–121	20 (2,67)
-(CH ₂) ₅ -		1,4-Dithia-spiro[4.5]decan	91	147–148	30 (4,0)

2.6.7. mit Thiostannanen

Die Herstellung von S/S-Acetalen mit Thiostannanen ist besonders für Säure-empfindliche Aldehyde geeignet. Im Gegensatz zu Silicium ist die Affinität von Zinn zum O-Atom geringer als zum S-Atom, weshalb die Sn-S-Bindung aktiviert werden muß; z. B. mit Bis-[trifluormethansulfonyloxy]-dibutyl-zinn¹:



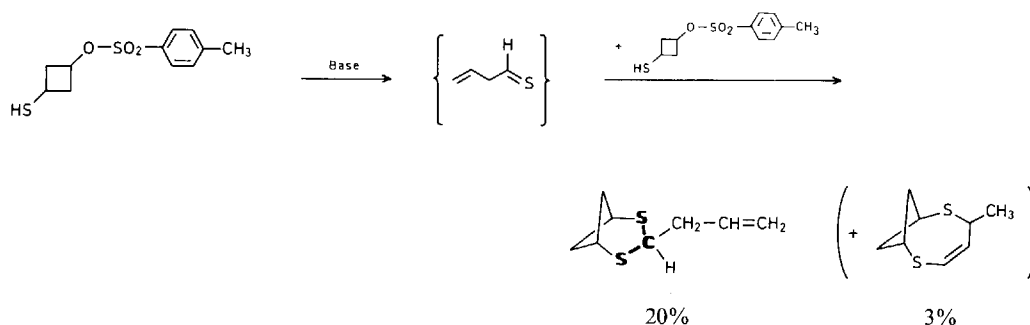
Die Ausbeuten sind gut bis sehr gut.

¹ T. Sato, E. Yoshida, T. Kobayashi, J. Otera u. H. Nozaki, Tetrahedron Lett. **29**, 3971–3974 (1988).

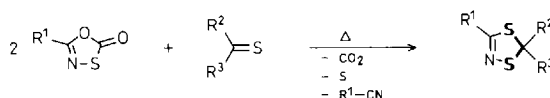
Thiostannane zeigen keinerlei Neigung, wie die Thiosilane 1,4-Additionen mit α,β -ungesättigten Aldehyden einzugehen. Die Methode erlaubt auch die Verwendung von O/O-Acetalen anstelle der Aldehyde. O/O-Acetale aromatischer Aldehyde reagieren wesentlich rascher als die der aliphatischen Aldehyde.

2.7. aus Thioketonen bzw. in situ erzeugten Thioaldehyden

trans-3-Mercapto-1-(4-methyl-benzolsulfonyloxy)-cyclobutan geht bei der Behandlung mit Basen wahrscheinlich in das instabile Butenthial über, welches mit einem weiteren Molekül Edukt unter Bildung von 3-Allyl-2,4-dithia-bicyclo[3.1.1]heptan abgefangen werden kann¹:



Die 1,3-dipolare Cycloaddition von 2-Oxo-1,3,4-oxathiazolen und Thioketonen liefert in mittleren bis guten Ausbeuten 5H-1,4,2-Dithiazole neben Nitrilen und elementarem Schwefel²:



Die erforderlichen 2-Oxo-1,3,4-oxathiazole werden aus den entsprechenden Amidn und Chlorcarbonyl-sulfonylchlorid hergestellt³.

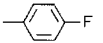
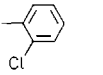
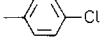
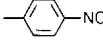
1,3,4-Dithiazole; allgemeine Arbeitsvorschrift²: 10 mmol 2-Oxo-1,3,4-oxathiazol werden in 40 ml Xylol unter Stickstoff zum Rückfluß erhitzt. Hierzu tropft man innerhalb 1–2 h eine Lösung von 10 mmol Thioketon in 20 ml Xylol. Das Ende der Umsetzung wird mittels DC-Kontrolle bestimmt. Die Lösung wird i. Vak. eingengt und der Rückstand umkristallisiert oder über Kieselgel chromatographiert (Eluent: Diethylether/Petrolether).

¹ E. Block, J.-A. Laffitte u. V. Eswarakrishan, J. Org. Chem. **51**, 3428–3435 (1986).

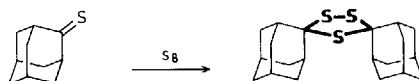
² K.-F. Wai u. M. P. Sammes, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1991**, 183–187.

³ R. K. Howe, T. A. Gruner, L. G. Carter, L. L. Black u. J. E. Franz, J. Org. Chem. **43**, 3736–3435 (1986).

Auf diese Weise erhält man u. a.:

R ¹	R ²	R ³	Reaktionszeit [h]	...-1,3,4-dithiazol	[%]	Schmp. [°C]
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	7	2,2-Diphenyl-5-(4-fluor-phenyl)-...	48	56–58 (Petrolether)
	CH ₃	C(CH ₃) ₃	7	2-tert.-Butyl-5-(2-chlor-phenyl)-2-methyl-...	38	(Öl)
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	6	5-(4-Chlor-phenyl)-2,2-diphenyl-...	40	80–81 (Ethanol)
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	24	2,2-Diphenyl-5-(4-nitro-phenyl)-...	75	125–126 (Ethanol)

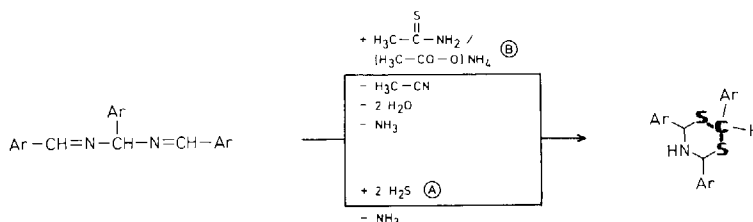
2-Thiono-adamantan reagiert mit elementarem Schwefel in siedendem Xylol zu *Adamantan-⟨2-spiro-3⟩-1,2,4-trithiolan-⟨5-spiro-2⟩-adamantan* (82 %; Schmp.: 183–185°)¹:



Zur Umsetzung von Thioketonen mit Diazoalkanen s. S. 446.

2.8. aus Iminen

Als Beispiel für die Umwandlung von Iminen in S/S-Acetale dient die Herstellung von 2,4,6-Triaryl-5,6-dihydro-2H,4H-1,3,5-dithiazinen aus Bis-[arylmethylenamino]-arylmethanen mit Schwefelwasserstoff bzw. mit Thioacetamid²:



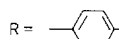
z. B.:

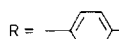
2,4,6-Triphenyl-5,6-dihydro-2H,4H-1,3,5-dithiazin (Ar = C₆H₅)²:

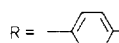
Methode Ⓞ: In eine Lösung von 1,49 g (5 mmol) Bis-[benzylidenamino]-methan in 5 ml Methanol leitet man bei 20° ~ 1 h lang Schwefelwasserstoff ein und rührt weitere 2 h. Das Produkt wird abfiltriert und mit 15 ml Methanol gewaschen; Ausbeute: 1,08 g (62%); Schmp.: 138–139° (Ethanol).

Methode Ⓢ: Eine Mischung aus 2,98 g (10 mmol) Bis-[benzylidenamino]-phenyl-methan, 0,75 g (10 mmol) Thioacetamid, 0,77 g (10 mmol) Ammoniumacetat und 5 ml Methanol wird 7 d bei 20° gerührt. Danach filtriert man ab und wäscht den Niederschlag mit 15 ml Methanol; Ausbeute: 1,65 g (47%); Schmp.: 138–139° (Ethanol).

Auf analoge Weise erhält man u. a. nach Methode Ⓢ:

R = ; 2,4,6-Tris-[4-methyl-phenyl]-5,6-dihydro-2H,4H-1,3,5-dithiazin; 59 %; Schmp.: 176–179°

R = ; 2,4,6-Tris-[4-chlor-phenyl]-...; 42 %; Schmp.: 169–170°

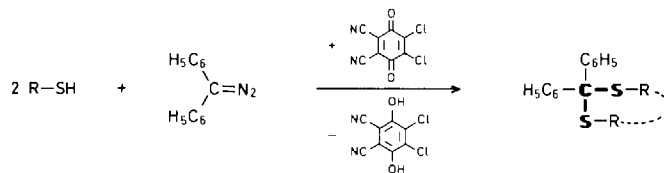
R = ; 2,4,6-Tris-[4-methoxy-phenyl]-...; 56 %; Schmp.: 125–126°

¹ K.-F. Wai u. M. P. Sammes, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1991**, 183–187.

² T. Takajo u. S. Kambe, Synthesis **1985**, 92.

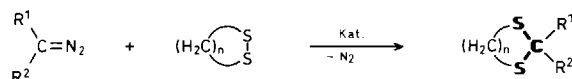
2.9. aus Diazo-Verbindungen

2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon zersetzt Diazo-diphenyl-methan in Anwesenheit von 3- bis 5 Äquivalenten Thiol in 1,2-Dichlor-ethan als Lösungsmittel (20°; ~ 1 h) zu S/S-Acetalen¹:



R	S/S-Acetal	[%]	Schmp. [°C]
C ₆ H ₅	<i>Bis-[phenylthio]-diphenyl-methan</i>	79	138–139
(CH ₂) ₃ -SH	<i>2,2-Diphenyl-1,3-dithian</i>	53	111–112,5

Die durch die Zersetzung von Diazo-alkanen erzeugten Carbene schieben sich in die S – S-Bindung von Disulfanen ein. Cyclische Disulfane liefern in sehr guten Ausbeuten 1,3-Dithiacyclane (s. u.), wogegen Dialkyldisulfane vorwiegend über Schwefelylide zu Olefinen abreagieren. Diarylsulfane bilden mit Carbenen kaum S,S-Acetale. Die Zersetzung der Diazo-Verbindungen erfolgt mit Kupfer(I)-chlorid oder dimerem Rhodiumacetat²:



1,3-Dithiacyclane²: 1,1 mol cycl. Disulfan, 443 mg (2,6 mmol) Diazo-diphenylmethan bzw. 297 mg (2,6 mmol) Diazo-essigsäure-ethylester und 2 mg (0,02 mmol) Kupfer(I)-chlorid werden in 10 ml Dichlormethan bis zum Ende der Stickstoff-Entwicklung (2–3 h) bei 20° gerührt. Man filtriert Kupfer(I)-chlorid ab und chromatographiert an Silicagel (Eluent: Benzol).

Das nicht umgesetzte Disulfan kann unverändert zurückgewonnen werden.

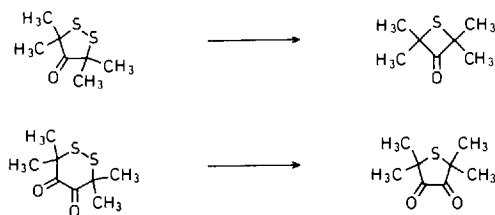
Auf diese Weise erhält man u. a.:

R ¹	R ²	Disulfan	S/S-Acetal	Umsatz [%]	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]
H	COOC ₂ H ₅		<i>2-Ethoxycarbonyl-5-oxo-4,4,6,6-tetramethyl-1,3-dithian</i>	69	69	109–110
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		<i>2,2-Diphenyl-4-(4-methoxycarbonyl-butyl)-...</i>	~ 100	~ 100	66–67
			<i>4,4-Dimethyl-2,2-diphenyl-5-oxo-...</i>	68	~ 100	–
			<i>6,6-Dimethyl-2,2-diphenyl-4-iso-propyliden-5-oxo-1,3-dithian</i>	66	~ 100	95–96
			<i>2,2-Diphenyl-1,3-dithiepan</i>	89	89	–

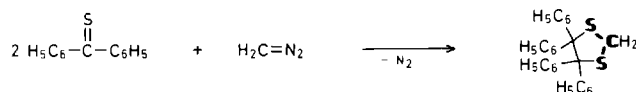
¹ T. Oshima, R. Nishioka u. T. Nagai, Tetrahedron Lett. **21**, 3919 (1980).

² W. Ando, Y. Kumamoto u. T. Takata, Tetrahedron Lett. **26**, 5187 (1985).

Einige sterisch stark gehinderte cyclische Disulfane liefern mit Diazo-diphenyl-methan oder Diazo-malonsäure-dimethylester unter Desulfurierung cyclische Disulfane und keine bzw. nur geringe Mengen S/S-Acetale:

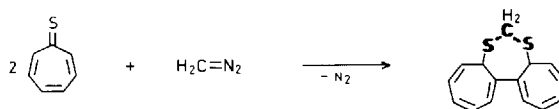


Diazomethan setzt sich mit Thiobenzophenon zu 4,4,5,5-Tetraphenyl-1,3-dithiolan (58 %; Schmp.: 166–167°) um^{1,2}:



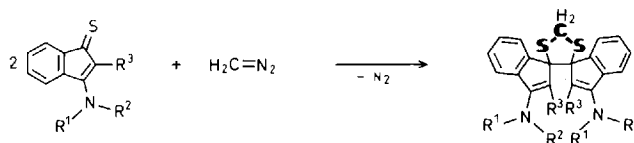
Zur S/S-Acetalisierung weiterer Thioketone mit Diazomethan und zum Reaktionsmechanismus; s. Lit.^{3,4}.

Als Beispiel für die Durchführung dieser Reaktionen soll die S/S-Acetalisierung von 7-Thiono-cycloheptatrien dienen⁵:



5a,8a-Dihydro-⟨bis-⟨cycloheptatrien⟩-1,3-dithiepin⟩⁵: Zu einer Lösung von 1,0 g (8,2 mmol) Thiono-cycloheptatrien in Dichlormethan oder Benzol wird Diazomethan in einem großen Überschuß [aus 10,3 g (100 mmol) N-Nitroso-N-methyl-harnstoff zubereitet] als ether. Lösung bei 0° gegeben. Man rührt einige h, dampft das Lösungsmittel bei 20° (i. Vak.) ab, chromatographiert an Silicagel und kristallisiert aus Benzol/Methanol um; Ausbeute: 0,684 g (68 %); Schmp.: 120–121°.

3-Amino-1-thiono-indene liefern mit Diazomethan 3-Amino-inden-⟨1-spiro-5⟩-1,3-dithiolan-⟨4-spiro-1⟩-3-amino-indene⁶:



3-Amino-inden-⟨1-spiro-5⟩-1,3-dithiolan-⟨4-spiro-1⟩-3-amino-indene; allgemeine Arbeitsvorschrift⁶: Eine Mischung aus 1 g 3-Amino-1-thiono-1-inden, 50 ml abs. Ether und 20 ml 0,18 M Diazomethan-Lösung wird solange bei 20° gerührt bis die violette Farbe der Lösung verschwindet. Das als Niederschlag abgeschiedene 1,3-Dithiolan wird abfiltriert, i. Vak. getrocknet und aus Benzol/Methanol (1 : 3) umkristallisiert. Aus der ether. Mutterlauge erhält man durch Zusatz von Methanol weiteres Produkt.

¹ E. Bergmann, M. Magat u. D. Wagenburg, Chem. Ber. **63**, 2575 (1930).

² A. Schönberg, D. Černik u. W. Urban, Chem. Ber. **64**, 2577 (1931).

³ A. Schönberg, B. König u. E. Singer, Chem. Ber. **100**, 767 (1967).

⁴ I. Kalwisch, L. Xingua, J. Gottstein u. R. Huisgen, J. Am. Chem. Soc. **103**, 7032 (1981).

⁵ T. Machiguchi, Y. Yamamoto, M. Hoshino u. Y. Kitahara, Tetrahedron Lett. **1973**, 2627.

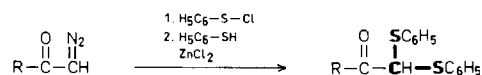
⁶ N. A. Korchevin, V. A. Usov, E. O. Tsetlina, V. A. Pestunovich u. M. G. Voronkov, Khim. Geterotsikl. Soedin, **1978**, 36; engl.: 27.

Auf diese Weise erhält man u. a.



R ¹	R ²	R ³	...-inden-⟨1-spiro-5⟩-1,3-dithiolan-⟨4-spiro-1⟩-...-inden	[%]	Schmp. [°C] ^a
H	H	C ₆ H ₅	3-Amino-2-phenyl-...-3-amino-2-phenyl-...	98	145
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3-Anilino-2-phenyl-...-3-anilino-2-phenyl-...	92	163
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	3-Dimethylamino-2-phenyl-...-3-dimethylamino-2-phenyl-...	65	120
	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	3-(Ethyl-methyl-amino)-2-phenyl-...-3-(ethyl-methyl-amino)-2-phenyl-...	74	137
-(CH ₂) ₅ -		C ₆ H ₅	2-Phenyl-3-piperidino-...-2-phenyl-3-piperidino-...	90	160
-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		C ₆ H ₅	3-Morpholino-2-phenyl-...-3-morpholino-2-phenyl-...	78	170

^a Zers.-p. des Diethylether-Solvats

1-Chlor-1-phenylthio-alkane, die durch Reaktion von Benzol-sulphenyl-chlorid mit α -Diaz-oxen bzw. von *N*-Brom-succinimid mit Alkyl-phenyl-sulfanen hergestellt werden können (S. 412), liefern mit Thiophenol in Gegenwart von Zinkchlorid 1,1-Bis-[phenylthio]-2-oxo-alkane¹:



Die besten Ausbeuten erhält man, wenn der erste Schritt bei tiefer Temperatur (< 0°) in Diethylether und der zweite Schritt – ohne Isolierung des 1-Chlor-1-phenylthio-alkans – in Dichlormethan bei 20° durchgeführt wird. Auf diese Weise erhält man u. a.:

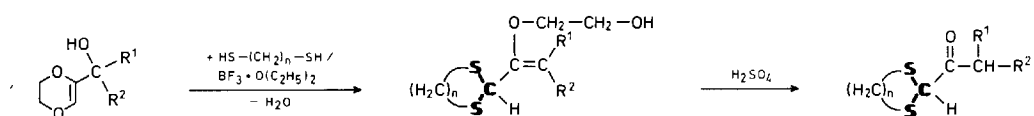
R	S/S-Acetal	[%]
(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅	1,1-Bis-[phenylthio]-2-oxo-5-phenyl-pentan	65
(CH ₂) ₃ -SO ₂ -C ₆ H ₅	1,1-Bis-[phenylthio]-2-oxo-5-phenylsulfonyl-...	65
CH ₂ -SC ₆ H ₅	2-Oxo-1,1,3-tris-[phenylthio]-propan	76
	2,2-Bis-[phenylthio]-1-oxo-cyclopentan	58
	...-cyclohexan	67

¹ J. P. Cronin, B. M. Dilworth u. M. A. McKerver, Tetrahedron Lett. 27, 757–760 (1986).

2.10. aus En-X-Verbindungen

2.10.1. aus Enol-ethern

2-(1-Hydroxy-alkyl)-5,6-dihydro-1,4-dioxin liefert mit 1,2-Ethandithiol bzw. 1,3-Propanedithiol in Dichlormethan in Gegenwart katalytischer Mengen Diethylether-Trifluorboran 2-(1-Alkoxy-1-alkenyl)-1,3-dithiacyclane, die bei Hydrolyse mit 40 %iger Schwefelsäure in THF 2-Acyl-1,3-dithiacyclane liefern:



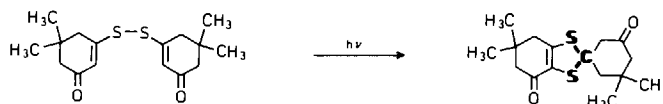
2-Acyl-1,3-dithiolane bzw. 2-Acyl-1,3-dithiane; allgemeine Herstellungsvorschrift¹: Eine Lösung von 2 mmol 2-(1-Hydroxy-alkyl)-5,6-dihydro-1,4-dioxin und 216 mg (2,2 mmol) 1,2-Ethandithiol bzw. 247 mg (2,2 mmol) 1,3-Propanedithiol in 20 ml Dichlormethan wird mit 1 Tropfen Diethylether-Trifluorboran bei 0° versetzt und 5–8 h (t_1) bei 20° gerührt. Man entfernt danach das Lösungsmittel i. Vak., versetzt die Reaktionsmischung zunächst mit 10 ml THF, anschließend mit 2 ml 40%iger Schwefelsäure, rührt 3–5 h (t_2) bei 20°, neutralisiert mit 3 ml 5 M Natronlauge und extrahiert 2mal mit je 75 ml Diethylether. Die ether. Auszüge werden mit 10 ml ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), vom Lösungsmittel befreit und chromatographiert (Eluent: Essigsäure-ethylester/Petrolether = 2 : 98).

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	n	Reaktionszeit [h]		Produkt	[%]	Schmp. [°C] (Pentan)
			t_1	t_2			
CH ₃	C ₃ H ₇	2	6	4	2-(2-Methyl-pentanoyl)-1,3-dithiolan	80	Oel
		3	5	4	...-1,3-dithian	80	Oel
-(CH ₂) ₄ -		2	8	3	2-(Cyclopentyl-carbonyl)-1,3-dithiolan	84	33–34
		3	5	3	...-1,3-dithian	66	47–48
-(CH ₂) ₅ -		2	6	3	2-(Cyclohexyl-carbonyl)-1,3-dithiolan	55	47–48
		3	5	3	...-1,3-dithian	60	99
-CH(CH ₃)-(CH ₂) ₃ -CH(CH ₃)-		2	5	4	2-(2,6-Dimethyl-cyclohexylcarbonyl)-1,3-dithiolan	80	105–108
		3	5	4	...-1,3-dithian	89	93–94

2.10.2. aus En-S-Verbindungen

Bis-[5,5-dimethyl-3-oxo-1-cyclohexen-yl]-disulfan liefert bei der Photolyse ein Spiro-S/S-Acetal²:

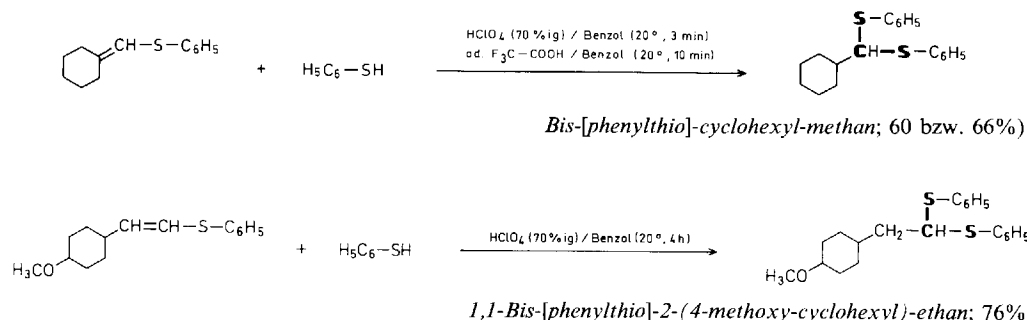


¹ T. Oshima, R. Nishioka u. T. Nagai, Tetrahedron Lett. **21**, 3919 (1980).

² L. Dalgaard u. S.-O. Lawesson, Tetrahedron Lett. **1973**, 4319.

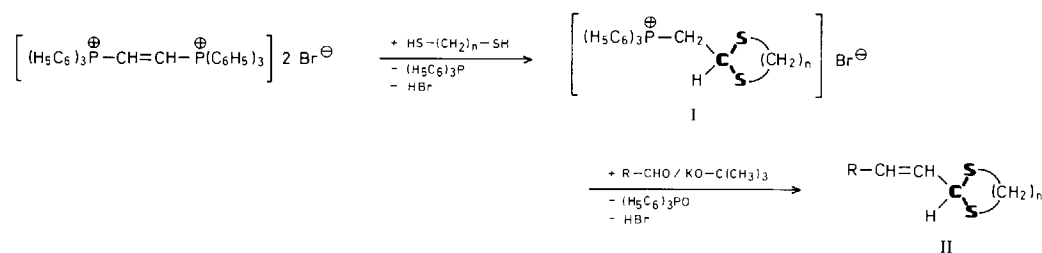
5,5-Dimethyl-3-oxo-cyclohexan-⟨1-spiro-8⟩-1,4-dimethyl-2-oxo-7,9-dithia-bicyclo[4.3.0]non-1⁶-en¹: Man löst 5,00 g (16 mmol) Bis-[5,5-dimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl]-disulfan in 200 ml Ethanol (96%ig) und bestrahlt 18 h mit einer Unterdruck-Quecksilberlampe (Rayonet, RS, 2537 Å). Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt; Ausbeute: 248 mg (79%); Schmp.: 167–169°.

In Gegenwart von Perchlorsäure bzw. Trifluoressigsäure werden aus (1-Alkenyl)-sulfanen mit Thiophenol S/S-Acetale erhalten; z. B.²:



2.10.3. aus 1,2-Bis-[triphenylphosphoniono]-ethan-dibromid

1,2-Bis-[triphenylphosphoniono]-ethan-dibromide bilden mit 1,ω-Alkandithiolen in Gegenwart von Basen 2-[Triphenylphosphoniono-methyl]-1,3-dithiacyclane, die unter Zusatz von Aldehyden in Gegenwart von Kalium-tert.-butanolat in 2-(1-Alkenyl)-1,3-dithiane übergehen³:



2-(1-Alkenyl)-1,3-dithiacyclane; allgemeine Arbeitsvorschrift³:

2-(Triphenylphosphoniono-methyl)-1,3-dithiacyclane (I): Zu einer Lösung von 19,6 g (26 mmol) 1,2-Bis-[triphenylphosphoniono]-ethan-dibromid und 28 mmol 1,2- bzw. 1,3-Alkandithiol in abs. Chloroform (50 ml) läßt man bei 20° unter Rühren eine Lösung von 4,1 ml (30 mmol) Triethylamin in 30 ml abs. Chloroform tropfen und kocht 15 h unter Rückfluß. Das Gemisch wird mit Wasser gewaschen, die organ. Phase über Natriumsulfat getrocknet und bis auf 30 ml eingengt; nach Zugabe von 300 ml Diethylether fällt das Phosphonium-Salz aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Chloroform/Essigsäure-ethylester umkristallisiert.

Auf diese Weise erhält man u. a.

n	2-(Triphenylphosphonimo-methyl)-...	[%]	Schmp. [°C]
2	...-1,3-dithiolan-bromid	97	236
3	...-1,3-dithian-bromid	98	238

¹ L. Dalgaard u. S.-O. Lawesson, Tetrahedron Lett. **1973**, 4319.

² V. Reutrakúl u. P. Poochaivatanen, Tetrahedron Lett. **24**, 535 (1983).

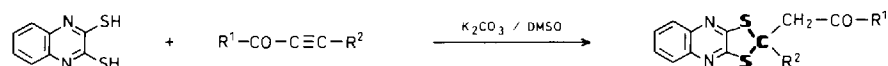
³ H.-J. Christau, H. Christol u. D. Bottaro, Synthesis **1978**, 826.

2-(1-Alkenyl)-1,3-dithiacyclane¹: Die Reaktion wird unter Stickstoff durchgeführt. Zu einer Lösung von 1,6 g (15 mmol) sublimiertem Kalium-tert.-butanolat und 15 mmol 2-[Triphenylphosphonio-methyl]-1,3-dithiacyclan-bromid in einem wasserfreien Gemisch aus 95 ml THF und 5 ml DMSO gibt man bei 20° 18 mmol Aldehyd und rührt 90 min bei 20°. Nach Hydrolyse mit 0,5 M Bromwasserstoffsäure (10 ml) und Zugabe von 50 ml Chloroform wird die wäbr. Phase abgetrennt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organ. Extrakte werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid mit Hexan/Benzol (1 : 1) chromatographiert. Auf diese Weise erhält man u.a.:

n	R	Produkt	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (kPa)]
3	C ₂ H ₅	2-(1-Butenyl)-1,3-dithian	51	266	760 (101,3)
	CH(CH ₃) ₂	2-(3-Methyl-1-butenyl)-...	47	270	760 (101,3)
	C ₆ H ₅	2-(2-Phenyl-ethenyl)-...	90	(Schmp.: 65°)	

2.11. aus Alkinen

2,3-Dimercapto-chinoxalin addiert sich vinylog an 3-Oxo-1-alkine unter Bildung von 2-(2-Oxo-alkyl)-<1,3-dithiolo[4,5-b]chinoxalinen>²:

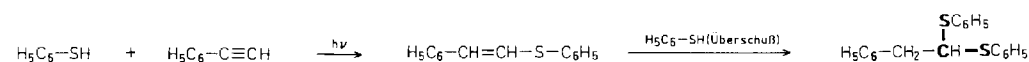


2-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-<1,3-dithiolo[4,5-b]chinoxalin> (R¹ = C₆H₅; R² = H)²: Zu einer Lösung von 1,3 g (10 mmol) 1-Oxo-1-phenyl-propin in 10 ml DMSO gibt man zunächst 2 g Kaliumcarbonat und dann tropfenweise unter Rühren 1,94 g (10 mmol) 2,3-Dimercapto-chinoxalin in 20 ml DMSO und rührt die Mischung 2 h bei 60°. Anschließend wird das Reaktionsprodukt auf 20° abgekühlt, in Wasser eingetragen, abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 2,26 g (70%); Schmp.: 153–155°.

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.

R ¹	R ²	...-<1,3-dithiolo[3,4-d]chinoxalin>	[%]	Schmp. [°C]
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2-(2-Oxo-2-phenyl-ethyl)-2-phenyl-...	78	214–215
	CH ₂ -OCH ₃	2-(Methoxy-methyl)-2-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-...	32	114–115
CS-CH=C=CH	H	2-(2-Oxo-3-thiono-4-pentynyl)-...	45	160–162
	C ₆ H ₅	2-(...)-2-phenyl-...	68	210–212

Phenylethin reagiert mit Thiophenol photochemisch zu 1,1-Bis-[phenylthio]-2-phenyl-ethan³:



1,1-Bis-[phenylthio]-2-phenyl-ethan³: 4,6 mmol (0,47 g) Phenylethin und 97,3 mmol (10,72 g) Thiophenol werden vermischt und aus 10 cm Entfernung 15 h mit einer 300 Watt UV-Lampe bestrahlt. Man versetzt mit 40 ml 8%iger wäbr. Natronlauge, extrahiert mit 40 ml Diethylether und trocknet die Ether-Phase über Natriumsulfat. Man engt i. Vak. ein und kristallisiert aus Ethanol um; Ausbeute: 0,93 g (63%); Schmp.: 48°.

¹ H.-J. Christau, H. Christol u. D. Bottaro, Synthesis **1978**, 826.

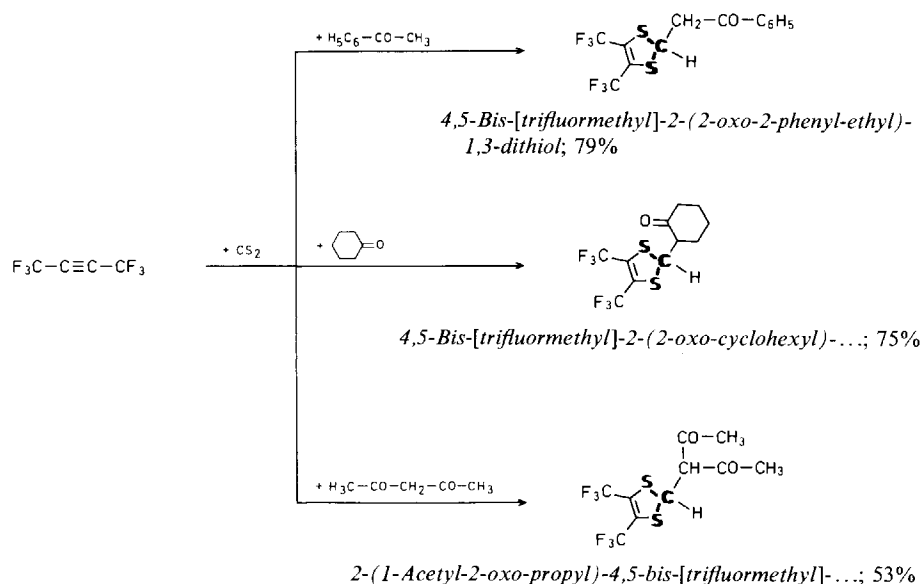
² A. S. Nakhmanovich, V. N. Elokhina, R. V. Karnaukava, G. G. Skvortsova u. I. D. Kalikman, Khim. Geterotsikl., Soedin. **1982**, 1489; engl.: 1154.

³ O. Nyken u. F. Siebzehnriibl, Phosphorus and Sulfur **35**, 47–53 (1988).

3. aus Verbindungen höherer Oxidationsstufen

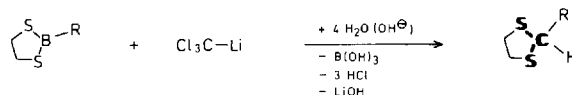
3.1. aus Schwefelkohlenstoff

Die Umsetzung von Schwefelkohlenstoff mit Hexafluor-2-butin in Gegenwart von Ketonen (~ 6 d; 100°) liefert 1,3-Dithiole; z. B.¹:



3.2. aus Trichlormethyl-lithium

2-Alkyl-1,3,2-dithiaborolane setzen sich mit Trichlormethyl-lithium im alkalischen Medium zu 2-Alkyl-1,3-dithiolanen um²:





2-Alkyl-1,3-dithiolane²: 5,5 mmol (657 mg) Chloroform werden in 10 ml THF gelöst und auf -100° gekühlt (Ethanol/Trockeneis-Bad, dem gelegentlich etwas flüssiger Stickstoff zugesetzt wird). Unter Rühren werden langsam 5,5 mmol Butyl-lithium (3,44 ml einer 1,6 M Lösung in Hexan) zugesetzt. Nach 10 min werden 5 mmol 2-Alkyl-1,3,2-dithiaborolan rasch aus einer Spritze hinzugegeben. Man erwärmt auf 20° und refluxiert 1 h, kühlt wieder auf 20° ab und setzt unter starkem Rühren 15 mmol (2,5 ml) 6 N Natronlauge zu. Dann wird Wasserdampf eingeleitet, zunächst langsam bis fast alles THF ausgetrieben ist, dann kräftig (Badtemp. $100-130^\circ$) bis das Destillat keine Trübung mehr aufweist (nach $\sim 200-300$ ml). Die wäßr. Phase wird mit Kochsalz gesättigt und 3mal mit je 20 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die Ether-Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird über eine kurze Säule mit Aluminiumoxid mit Pentan/Diethylether 95 : 5 chromatographiert.

¹ H. D. Hartzler, J. Am. Chem. Soc. **92**, 1413 (1970).

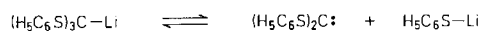
² H. C. Brown u. T. Imai, J. Org. Chem. **49**, 892 (1984).

Auf diese Weise erhält man u. a.

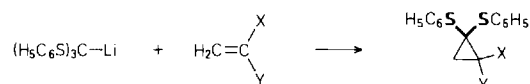
R	...-1,3-dithiolan	[%]	Sdp.	
			[°C]	[Torr (Pa)]
C ₆ H ₁₃	2-Hexyl- ...	67	104–106	0,3 (40)
CH ₂ –CH(CH ₃)–C ₃ H ₇	2-(2-Methyl-pentyl)- ...	61	165–170	13 (1730)
H ₃ C 	2-(trans-2-Methyl-cyclopentyl)- ...	85	170–175	14 (1870)
	2-(Bicyclo[2.2.1]hept-exo-2-yl)- ...	71	115–125	0,04 (5)


3.3. aus Tris-[organothio]-methyl-lithium

Lösungen von Tris-[organothio]-methyl-lithium erhält man durch Metallierung der entsprechenden Tris-[organothio]-methane (durch Lithium/Organothio-Austausch in Tetrakis-[organothio]-methan) und durch „thiophile“ Addition von Phenyl-lithium an Tri-thiokohlensäure-diphenylester. Das Reagenz liegt in einem Carbenoid-Carben-Gleichgewicht vor¹:



Die Reaktion mit heterosubstituierten Ethenen liefert 1,1-Bis-[organothio]-cyclopropane:



X	Y	...-cyclopropan	[%]	Schmp. [°C]
C ₆ H ₅		2,2-Bis-[phenylthio]-1-morpholino-1-phenyl- ...	50	(Öl)
OCH ₃	OCH ₃	2,2-Bis-[phenylthio]-1,1-dimethoxy- ...	21	(Öl)
SCH ₃	SCH ₃	2,2-Bis-[methylthio]-1,1-bis-[phenylthio]- ...	58	(Öl)
–S–(CH ₂) ₃ –S–		1,1-Bis-[phenylthio]-4,8-dithia-spiro[2.5]octan	66	110–111

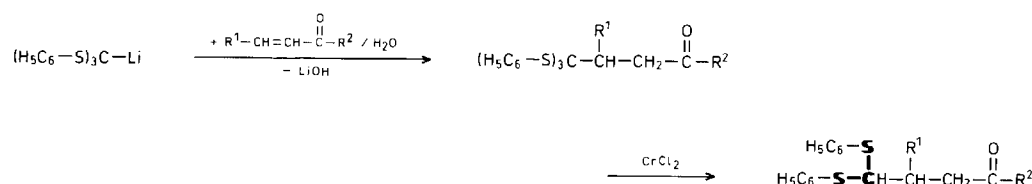
1,1,2,2-Tetrakis-[phenylthio]-cyclopropan¹: Die Lithium-Verbindung aus 3,665 g (10,8 mmol) Tris-[phenylthio]-methan in 64 ml THF/8 % Hexan wird bei –78° mit 2,400 g (9,83 mmol) 1,1-Bis-[phenylthio]-ethen versetzt. Nach einer Woche bei 20° wird mit Dichlormethan aufgearbeitet. Der ölige Abdampfungsrückstand kommt nach einiger Zeit zur Kristallisation. Verbleibendes Öl wird dekantiert, die leicht braunen Kristalle in Ether gelöst und mit Pentan wieder ausgefällt; Ausbeute: 3,646 g (78,2%); Schmp.: 90–92°. Führt man die Umsetzung in Gegenwart von 1,06 mg 7-Oxa-bicyclo[4.1.0]heptan durch, liegen die Ausbeuten bereits nach 24 h bei 75 %.

Die bei der Addition von Tris-[phenylthio]-methyl-lithium an 3-Oxo-1-alkene erhaltenen 4-Oxo-1-tris-[phenylthio]-ketone² lassen sich mit Chrom(II)-chlorid zu 1,1-Bis-[phenylthio]-4-oxo-alkanen reduzieren³:

¹ D. Seebach, Chem. Ber. **105**, 487 (1972).

² A. R. B. Manas u. R. A. J. Smith, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1975**, 216.

³ T. Cohen u. S. M. Nolan, Tetrahedron Lett. **1978**, 3533.

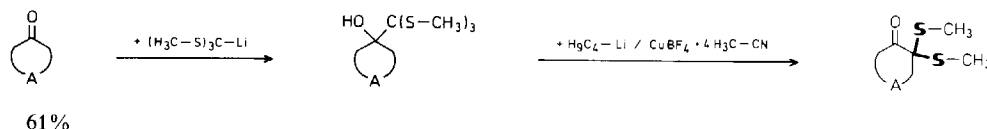


4,4-Bis-[phenylthio]-1,3-diphenyl-1-oxo-butan¹: Eine Lösung von 8,85 g (72 mmol) Chrom(II)-chlorid und 6,57 g (12 mmol) 1,3-Diphenyl-1-oxo-4,4,4-tris-[phenylthio]-butan in einer entgasten Mischung aus 120 ml DMF und 12 ml Wasser wird 3 h bei 100° unter Argon umgesetzt. Man versetzt die abgekühlte Reaktionsmischung mit 500 ml Wasser, extrahiert 3mal mit je 50 ml Diethylether, wäscht den Extrakt in der Reihenfolge – 2 M Natronlauge, 2 M Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dest. Wasser, ges. Natriumchlorid-Lösung – trocken (Natriumsulfat), dampft das Lösungsmittel ab, verreibt den Rückstand mit Hexan und kristallisiert aus Ethanol um; Ausbeute: 4,96 g (96 %); Schmp.: 83,5–84°.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	S/S-Acetal	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	C ₆ H ₅	<i>4,4-Bis-[phenylthio]-3-methyl-1-oxo-1-phenyl-butan</i>	97	(Öl)
	–(CH ₂) ₂ –	<i>Bis-[phenylthio]-(3-oxo-cyclopentyl)-methan</i>	95	47,5–48
	–(CH ₂) ₃ –	<i>Bis-[phenylthio]-(3-oxo-cyclohexyl)-...</i>	99	52,5–53,5
C ₆ H ₅	CH ₃	<i>1,1-Bis-[phenylthio]-4-oxo-2-phenyl-pentan</i>	99	(Öl)

Die aus Tris-[methylthio]-methyl-lithium und cyclischen Ketonen entstehenden Addukte gehen bei erhöhter Temperatur in Gegenwart von Tetrakis-[acetonitril]-Kupfer(I)-tetrafluoroborat unter Ringerweiterung in die 2,2-Bis-[methylthio]-1-oxo-cyclane über, z. B.^{2,3}:



2,2-Bis-[methylthio]1-oxo-cyclane; allgemeine Arbeitsvorschrift²:

1-Hydroxy-cycloalkyl-tris-[methylthio]-methane: Eine Lösung von 1,5 Equiv. Tris-[methylthio]-methan in THF wird unter Rühren bei –78° tropfenweise mit 1,5 Equiv. Butyllithium (1 M Lösung in Hexan) versetzt. Anschließend trägt man 1 Equiv. Keton (1 M Lösung in THF) ein und rührt 1,5 h. Man setzt 1,5 Equiv. ethanol. Essigsäure zu und erwärmt die Reaktionsmischung danach langsam auf 20°. Man entfernt THF (Rotationsverdampfer), fügt ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzu, trennt die organ. Phase ab, extrahiert die wäßr. Phase 3mal mit Dichlormethan, trocknet den gesamten organ. Auszug, konzentriert und chromatographiert an Silicagel.


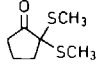

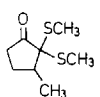

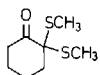

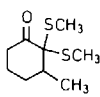

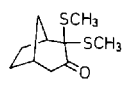
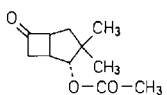
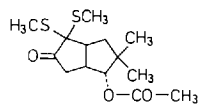
2,2-Bis-[methylthio]-1-oxo-cyclane: 1,1 Equiv. Butyllithium (1,7 M Lösung in Hexan) werden bei –78° zunächst mit Toluol und dann mit einer toluolischen Lösung von (1-Hydroxy-cycloalkyl)-tris-[methylthio]-methan so versetzt, daß eine ~ 0,1 M-Lösung entsteht. Nach 10 min trägt man 2,2 Equiv. festes Tetrakis-[acetonitril]-Kupfer(I)-tetrafluoroborat ein, bringt die Reaktionsmischung langsam auf 20°, hält sie 4 h bei 75° (Ölbad), kühlt erneut auf 20° ab, fügt einen pH 8,2 aufweisende Mischung aus ges. wäßr. Ammoniumchlorid und Ammoniumhydroxid hinzu und rührt die Reaktionsmischung 12 h. Danach wird über Celite filtriert und das Filtrat 3mal mit Ethylether extrahiert. Anschließend chromatographiert man die getrocknete und konz. organ. Phase über Silicagel).

¹ T. Cohen u. S. M. Nolan, Tetrahedron Lett. **1978**, 3533.

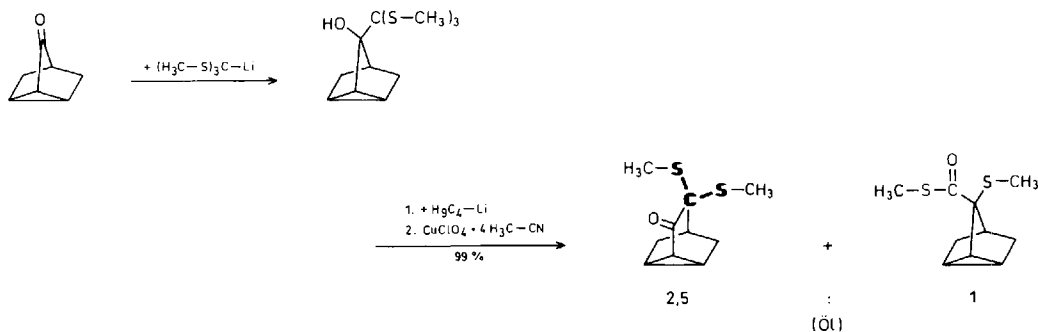
² S. Knapp, A. F. Trope, M. S. Theodore, N. Hirata u. J. J. Barchi, J. Org. Chem. **49**, 608 (1984).

³ S. Knapp, A. F. Trope u. R. M. Orna, Tetrahedron Lett. **21**, 4301 (1980).

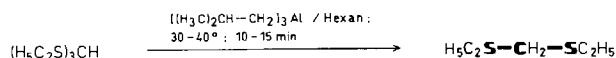
Auf diese Weise erhält man u. a.

A	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
	 <i>2,2-Bis-[methylthio]-1-oxo-cyclopentan</i>	75	(Öl)
	 <i>2,2-Bis-[methylthio]-3-methyl-1-oxo-...</i>	87	(Öl)
	 <i>2,2-Bis-[methylthio]-1-oxo-cyclohexan</i>	60	36–37
	 <i>2,2-Bis-[methylthio]-3-methyl-1-oxo-cyclohexan</i>	58	(Öl)
	 <i>2,2-Bis-[methylthio]-3-oxo-bicyclo[3.2.1]octan</i>	61	(Öl)
	 <i>6-Acetoxy-2,2-bis-[methylthio]-7,7-dimethyl-3-oxo-bicyclo[3.3.0]octan</i>	71	124–125

7-Hydroxy-7-(tris-[methylthio]-methyl)-tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan liefert bei der Umsetzung mit Butyllithium/Tetrakis-[acetonitril]-kupfer(I)perchlorat ein Gemisch aus 7,7-Bis-[methylthio]-8-oxo-tricyclo[2.2.2.0^{2,6}]octan und 7-Methylthio-7-(methylthio-carbonyl)-tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan¹:



Tris-[ethylthio]-methan bildet unter Einwirkung von Tris-[2-methyl-propyl]-alan *Bis-[ethylthio]-methan* [79%; Sdp.: 175°/760 Torr (101,3 kPa)]²:

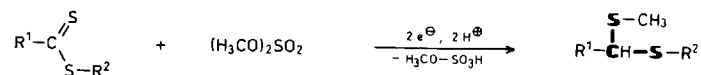


¹ R. J. Israel u. R. K. Murray, jr., J. Org. Chem. **50**, 1573 (1985).






² A. A. Volkov, S. S. Zlotskii, E. K. H. Kravets u. D. L. Rakhmankulov, Zh. Obshch. Khim. **56**, 2711–2714 (1986).

3.4. aus Dithiocarbonsäure-Derivaten

Die elektrochemische Reduktion von Dithiocarbonsäure-alkylestern führt in Gegenwart von Alkylierungsmitteln in wasserfreiem Acetonitril, aber auch in protischen Lösungsmitteln zu S,S-Acetalen, neben (Z)- und (E)-1,2-Bis-[alkylthio]-ethenen¹:



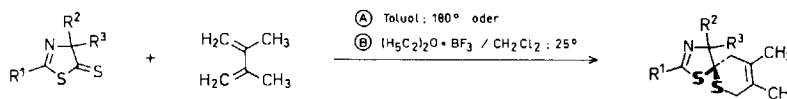
Als besonders effektiv erwies sich die Verwendung von Dimethylsulfat als Methylierungsmittel, handelsübliches Methanol als Lösungsmittel und Blei-Kathoden bei galvanostatischer Arbeitsweise in einer Becherglaszelle. Als Leitsalz dient Tetraethylammoniumbromid.

R ¹	R ²	Produkt	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
C(CH ₃) ₃	CH ₃	1,1-Bis-[methylthio]-2,2-dimethylpropan	15	87–88	17 (2270)
C ₆ H ₅	C(CH ₃) ₃	tert.-Butylthio-methylthio-phenyl-methan	35	(Öl)	–
	CH ₃	Bis-[methylthio]-(2-chlor-phenyl)-...	48	114–117	0,2 (26,7)
	CH ₃	Bis-[methylthio]-(3-chlor-phenyl)-...	36	122–124	0,2 (26,7)
	CH ₃	Bis-[methylthio]-(4-chlor-phenyl)-...	31	116–118	0,2 (26,7)
	CH ₃	Bis-[methylthio]-(2-methoxy-phenyl)-...	40 ^a	120–122	0,05 (7)
	CH ₃	Bis-[methylthio]-(4-methoxy-phenyl)-...	34	129–132	0,2 (26,7)

^a Quecksilber-Kathode

Es werden 50 mmol Dithiocarbonsäure-alkylester und 60 mmol Dimethylsulfat eingesetzt. Die Anfangsstromstärke beträgt 1 A. Sobald 2 F Ladung übertragen sind (nach ~ 3 h) wird die Elektrolyse beendet. In einem aliquoten Teil des Reaktionsproduktes werden die einzelnen Ausbeuten ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Die S,S-Acetale werden durch Destillation i. Vak. isoliert.

5-Thiono-4,5-dihydro-1,3-thiazole reagieren mit Dienen im Sinne einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion zu spirocyclischen S/S-Acetalen²:



¹ G. Drosten, P. Mischke u. J. Voß, Chem. Ber. **120**, 1757 (1987).

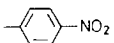
s. a. L. Kistenbrügger u. J. Voß, Justus Liebigs Ann. Chem. **1980**, 4723.

J. Voß, C. von Bülow, T. Drews u. P. M. Mischke, Acta Chem. Scand., Ger. B. **37**, 519 (1983).

K. Langner, G. Tesch-Schmidke u. J. Voß, Chem. Ber. **120**, 67 (1987).

² P. Tromm u. H. Heimgartner, Helv. Chim. Acta **71**, 2071–2084 (1988).

Die Umsetzung kann entweder bei 180° in Toluol erfolgen (Methode ④) oder katalysiert von Diethylether-trifluorboran bei 20° in Dichlormethan (Methode ⑤). Auf diese Weise wurden z. B. hergestellt:

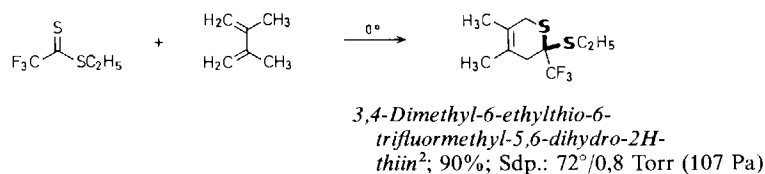
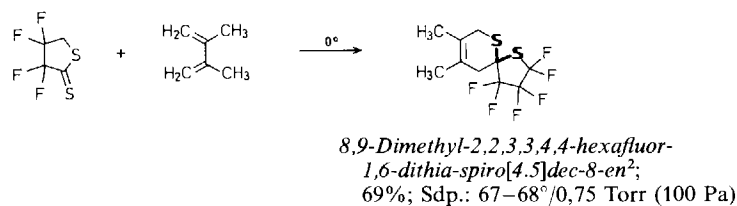
R ¹	R ²	R ³	Methode	...-1,6-dithia-3-aza-spiro[4.5] deca-2,8-dien	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	CH ₃	CH ₃	④	2,4,4,8,9-Pentamethyl-...	75	(Öl)
C(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃	④	2-tert.-Butyl-4,4,8,9-tetra- methyl-...	71	(Öl)
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	④	2-Phenyl-4,4,8,9-tetramethyl-...	73	(Öl)
		CH ₃	⑤		60	(Öl)
		CH=CH ₂	⑤	4-Ethenyl-2-phenyl-4,8,9-tri- methyl-...	71	(Öl)
	-(CH ₂) ₄ -		④	3,4-Dimethyl-14-phenyl-1,15- dithia-13-aza-dispiro[5.0.5.3] pentadeca-3,13-dien	87	122–123
	CH ₃	CH ₃	④	2-(4-Nitro-phenyl)-4,4,8,9-tetra- methyl-2,6-dithia-3-aza-spiro [4.5]deca-2,8-dien	75	78–79

8,9-Dimethyl-2,6-dithia-3-aza-spiro[4.5]deca-2,8-diene¹; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Methode ④: Eine Lösung von 1 mmol 5-Thiono-4,5-dihydro-1,3-thiazol und 1,5 mmol 2,3-Dimethyl-1,3-butadien in 3 ml Toluol wird im Bombenrohr mit flüssigem Stickstoff ausgefroren und entgast. Das Bombenrohr wird i. Vak. abgeschmolzen und in einem Bombenrohrföfen auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand an Kieselgel mit Hexan/Diethylether chromatographiert.

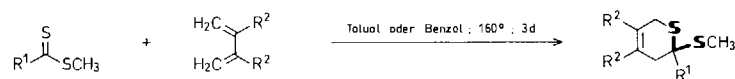
Methode ⑤: Zu einer Lösung von 1 mmol 5-Thiono-4,5-dihydro-1,3-thiazol und 0,19 ml (1,5 mmol) Diethylether-Trifluorboran werden 1,5 mmol 2,3-Dimethyl-1,3-butadien in 2 ml Dichlormethan zugetropft und bei 20° gerührt. Nach beendeter Reaktion wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und an Kieselgel chromatographiert.

Weitere Beispiele für Umsetzungen dieses Typs sind z. B.:



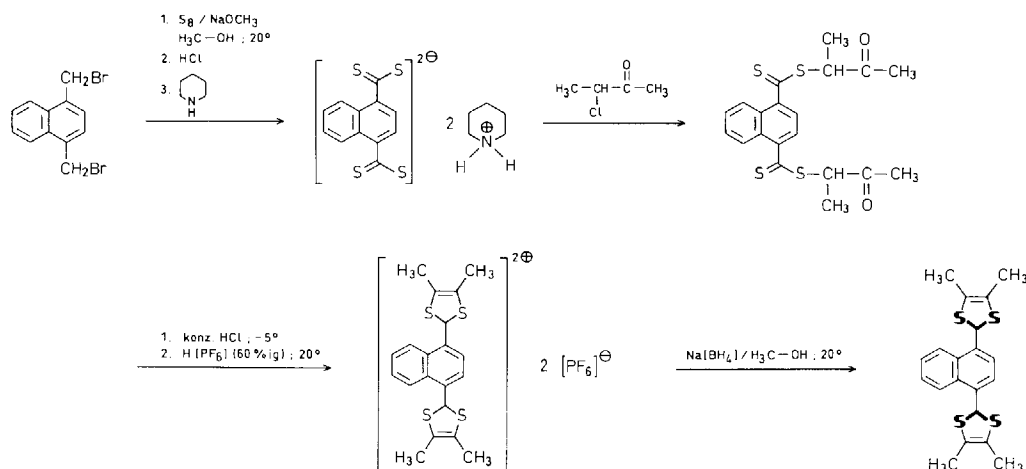
¹ P. Tromm u. H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **71**, 2071–2084 (1988).

² W.J. Middleton, *J. Org. Chem.* **30**, 1390–1398 (1965).



R ¹	R ²	...-5,6-dihydro-2H-thiin ¹	[%]
CH ₃	H	6-Methyl-6-methylthio-...	60
	CH ₃	6-Methylthio-3,4,6-trimethyl-...	73
C ₂ H ₅	H	6-Ethyl-6-methylthio-...	50
CH(CH ₃) ₂	H	6-Isopropyl-6-methylthio-...	20
C ₆ H ₅	CH ₃	3,4-Dimethyl-6-methylthio-6-phenyl-...	70

Aus 1,4-Bis-[bromomethyl]-naphthalin erhält man mit Schwefel und Natrium-methanolat und anschließendem Säure-Zusatz das instabile 1,4-Bis-[mercapto-thiocarbonyl]-naphthalin, das als Piperidinium-Salz isoliert werden kann. Die Alkylierung dieses Salzes bei 20° mit 3-Chlor-2-oxo-butan liefert 1,4-Bis-[4,5-dimethyl-1,3-dithiolium-2-yl]-naphthalin in einer Gesamtausbeute von 29%. Das Di-Kation läßt sich mit Natriumborarat zu 58% zum 1,4-Bis-[4,5-dimethyl-1,3-dithiol-2-yl]-naphthalin reduzieren²:

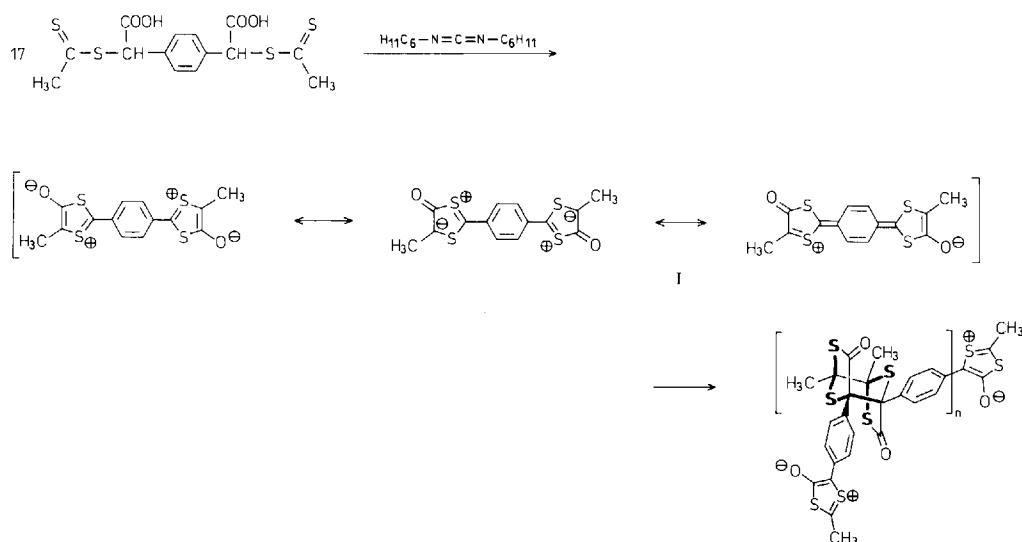


1,4-Bis-[carboxy-thioacetylthio-methyl]-benzole cyclisieren unter dem Einfluß von Tri-fluor-essigsäureanhydrid, Dicyclohexylcarbodiimid u.ä. zu den tiefvioletten Betainen I, die in bestimmten Fällen polymerisieren; z. B.³:

¹ P. Beslin u. P. Metzner, Tetrahedron Lett. **21**, 4657f. (1980).

² M.R. Bryce u. A.J. Moore, Tetrahedron Lett. **29**, 1075–1078 (1988).

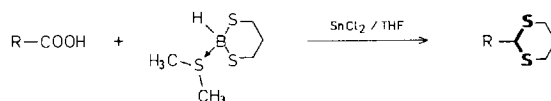
³ H. Gotthardt u. W. Pflaumbaum, Chem. Ber. **120**, 411 (1987).



Hexadecameres-5,6-Bis-[4-(2-methyl-1,3-dithiolium-4-olat-5-yl)-phenyl]-1,2-dimethyl-4,7-dioxo-3,8,9,10-tetrathia-tricyclo[4.2.1.1^{2,5}]decan ($R = \text{CH}_3$; $n = 16$)¹: 1,5 mmol (561 mg) D,L-1,4-Bis-[carboxy-(methylthiothiocarbonyl)-methyl]-benzol in 30 ml Aceton versetzt man tropfenweise bei 0° mit 3,16 mmol (650 mg) Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml Aceton. Man rührt 2 h und engt i. Vak. ein. Den Rückstand kocht man 2mal mit Methanol auf und fällt das Produkt aus Chloroform unter Zusatz von Methanol aus; Ausbeute: 384 mg (76 %); Zers.-p.: > 390° (hellviolettes Pulver).

3.5. aus Carbonsäuren

Carbonsäuren können mithilfe von 1,3,2-Dithiaborinan-Dimethylsulfan in Gegenwart von Zinn(II)-chlorid direkt in die entsprechenden 1,3-Dithiane übergeführt werden²:





Die Reaktion besteht aus zwei Schritten, die jedoch in einem Eintopf-Verfahren ausgeführt werden kann. Zunächst wird die Carbonsäure vom Borhydrid-Reagenz reduziert und dann sofort in das 1,3-Dithian umgewandelt. Das erforderliche 1,3,2-Dithiaborinan-Dimethylsulfan wird aus Boran-Dimethylsulfan und 1,3-Propandithiol problemlos hergestellt.

2-Benzyl-1,3-dithian ($R = \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)²: Eine Lösung von 2 mmol (273 mg) Phenyl-essigsäure und 2 mmol (380 mg) wasserfreiem Zinn(II)-chlorid in 5 ml THF wird 10 min bei 20° gerührt und mit 3,4 mmol (17 ml 0,2 M Lösung in THF) 1,3,2-Dithiaborinan-Dimethylsulfan-Komplex versetzt. Man rührt 5 h bei 20°, hydrolysiert mit 10 ml 10%iger Kalilauge und extrahiert 3mal mit Essigsäure-ethylester. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. wäbr. Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird durch Filtration über eine kurze Säule an Kieselgel mit Hexan/Essigsäure-ethylester (5 : 1) gereinigt; Ausbeute: 352 mg (84%).

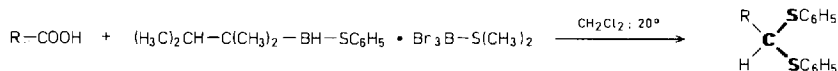
¹ H. Gotthardt u. W. Pflaumbaum, Chem. Ber. **120**, 411 (1987).

² S. Kim, S. S. Kim, S. T. Lim u. S. C. Shim, J. Org. Chem. **52**, 2114ff. (1987).

Auf analoge Weise erhält man z. B.:



R	Reaktionszeit [h]	...-1,3-dithian	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
$C(CH_3)_3$	5	2- <i>tert.</i> -Butyl-	81	58–63	1,1 (147)
C_6H_{11}	3,5	2-Cyclohexyl-...	82	(Schmp.: 49–50°)	
C_7H_{15}	3,5	2-Heptyl-...	90	154–159	4 (530)
	6	2-(1-Adamantyl)-...	80	(Schmp.: 68–69°)	
$(CH_2)_8-CH=CH_2$	10	2-(9-Decenyl)-...	72	155–160	3 (400)
$CH_2=CH=CH_2$	18	2-Allyl-...	75	61–65	4,7 (542)
C_6H_5	20	2-Phenyl-...	77	(Schmp.: 71–72°)	
	20	2-(4-Chlor-phenyl)-...	71	(Schmp.: 86–87°)	
$(CH_2)_{10}-Br$	9	2-(10-Brom-decyl)-...	82	151–156	2,7 (360)
$(CH_2)_4-COOCH_3$	12	2-(4-Methoxycarbonyl-butyl)-...	83	123–127	3,5 (467)
$(CH_2)_4-CO-N(C_2H_5)_2$	9	2-(4-Diethylaminocarbonyl-butyl)-...	59	155–160	2 (2,67)

Die Methode läßt sich auch zur Eintopf-Synthese von S/S-Diphenylacetalen aus Carbonsäuren anwenden. Als Reagenzien verwendet man Phenylthio-(1,1,2-trimethyl-propyl)-boran und Dimethylsulfan-Tribromboran¹:



Bis-[phenylthio]-phenyl-methan ($R = C_6H_5$)¹: 1,35 mmol (186 mg) Phenyl-essigsäure in 5 ml Dichlormethan werden bei 20° unter Rühren mit 3 mmol (12 ml) einer 0,25 M Lösung von Phenylthio-(1,1,2-trimethyl-propyl)-boran und Dimethylsulfan-Tribromboran-Komplex in Dichlormethan versetzt. Man rührt 2 h bei 20°, engt i. Vak. ein und filtriert das Rohprodukt über eine kurze Kieselgel-Säule mit Hexan/Essigsäure-ethylester (1 : 10); Ausbeute: 356 mg (81%).

Auf diese Weise erhält man ferner:

R	Reaktionszeit [h]	S/S-Acetal	[%]
$CH(CH_3)_2$	4	1,1-Bis-[phenylthio]-2-methyl-propan	87
$C(CH_3)_3$	4	1,1-Bis-[phenylthio]-2,2-dimethyl-propan	81
C_6H_{11}	3	Bis-[phenylthio]-cyclohexyl-methan	84
C_7H_{15}	4	1,1-Bis-[phenylthio]-octan	87
	5	2,2-Bis-[phenylthio]-adamantan	87
$CH_2-C_6H_5$	2	1,1-Bis-[phenylthio]-2-phenyl-ethan	81
	6	Bis-[phenylthio]-(4-chlor-phenyl)-methan	75
$(CH_2)_{10}-Br$	5	1,1-Bis-[phenylthio]-10-brom-decan	87
$(CH_2)_4-COOCH_3$	3	5,5-Bis-[phenylthio]-pentansäure-methylester	82

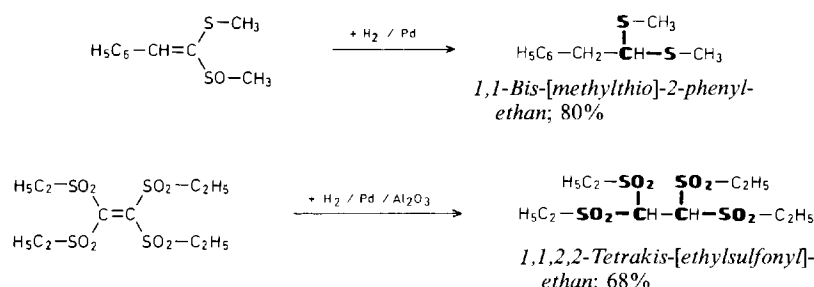
¹ S. Kim u. S. S. Kim, Tetrahedron Lett. **28**, 1913–1916 (1987).

3.6. aus 1,1-Bis-[organothio]-1-alkenen (Keten-S,S-acetalen)

Als leicht zugängliche Verbindungen (s. ds. Hdb. E11, S. 260 ff) sind Keten-S,S-acetale eine oft benutzte Quelle zur Herstellung von Aldehyd- bzw. Keton-S,S-acetalen.

3.6.1. durch katalytische Hydrierung

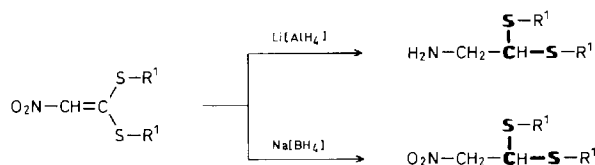
Die Hydrogenolyse der C,C-Doppelbindung in Keten-S,S-acetalen durch Wasserstoff an Palladium ist besonders geeignet für solche Keten-S,S-acetale, deren S-Atome als S-Oxide bzw. S,S-Dioxide vorliegen; z. B.¹:



Sulfoxide werden unter diesen Reaktionsbedingungen zu Sulfanen desoxygeniert.

3.6.2. mit Hydrid-Übertragungsreagenzien

Lithiumalanat und Natriumborant werden oft zur Hydrierung der C,C-Doppelbindung in Keten-S,S-acetalen eingesetzt, wobei mit Lithiumalanat gleichzeitige Reduktion einer Nitro-Gruppe zur Amin-Funktion eintritt; z. B.^{2,3}:



2-Nitromethyl-1,3-dithian [$\text{R}^1-\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_3-$]³: Eine Suspension von 50,7 g (0,286 mol) 2-Nitromethylen-1,3-dithian in 900 ml Ethanol wird bei 18° portionsweise mit 16,2 g (0,428 mol) Natriumborant versetzt und 40 min nachgerührt. Man nutschts die feste Substanz ab, löst sie in Wasser, kühlt die Lösung auf 0° und bringt mit verd. Essigsäure auf pH 6. Nach Extraktion mit Diethylether und Destillation im Kugelrohr erhält man das S,S-Acetal analysenrein; Ausbeute: 42,33 g (82%); Sdp.: 160°/0,0004 Torr (0,04 Pa).

2-Aminomethyl-1,3-dithian [$\text{R}^1-\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_3-$]³: Zu einer Suspension von 10,6 g (0,279 mol) Lithiumalanat in 1 l Diethylether tropft man 10,0 g (55 mmol) 2-Nitromethylen-1,3-dithian, gelöst in 50 ml Diethylether. Man erhitzt danach 1 h unter Rückfluß, zersetzt mit Wasser und destilliert im Kugelrohr; Ausbeute: 6,3 g (75%); Sdp.: 115° (Badtemp.)/0,0004 Torr (0,05 Pa).

¹ K. Ogura, M. Yamastita u. G. Tsuchihashi, *Synthesis* **1975** 385.

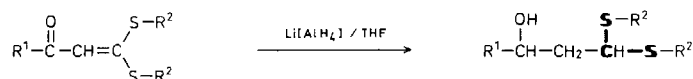
² N. P. Petukhova, N. E. Dontsova u. E. N. Prilezhaeva, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1982**, 2327; *Chem. Inform.* **1983**, 8318–112.

³ H. Hamberger, P. Stütz u. G. Schulz, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3623.

Analog erhält man z. B.

R ¹	R ²	Reduktionsmittel	S/S-Acetal	[%]	Sdp. [°C] [0,0004 Torr/ 0,05 Pa]
CH ₃	CH ₃	Na[BH ₄]	<i>1,1-Bis-[methylthio]-2-nitro-ethan</i>	33	110
		Li[AlH ₄]	<i>2-Amino-1,1-bis-[methylthio]-ethan</i>	61	110
-(CH ₂) ₂ -		Na[BH ₄]	<i>2-Nitromethyl-1,3-dithiolan</i>	74	150
		Li[AlH ₄]	<i>2-Aminomethyl-...</i>	88	110

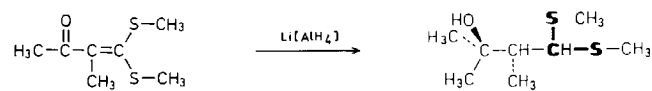
Acyl-keten-S,S-Acetale werden von Lithiumalanat zunächst regiospezifisch an der Carbonyl-Gruppe angegriffen. Anschließend erfolgt Reduktion der C,C-Doppelbindung unter Bildung von 1,1-Bis-[organothio]-3-hydroxy-alkanen. Die Reduktion der Carbonyl-Gruppe verläuft stereospezifisch¹:



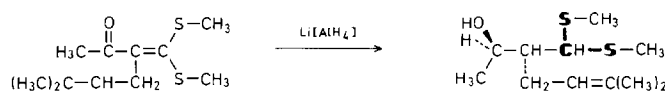
z. B.:

1,1-Bis-[methylthio]-3-hydroxy-3-phenyl-propan (R¹ = C₆H₅; R² = CH₃)¹: Eine Lösung von 2,24 g (10 mmol) 1,1-Bis-[methylthio]-3-oxo-3-phenyl-propen in 20 ml abs. THF wird tropfenweise unter Stickstoff und Rühren innerhalb 5 min zu einer Suspension von 0,380 g (10 mmol) Lithiumalanat in 50 ml THF gegeben. Nach 1,5 h Rühren versetzt man die Reaktionsmischung vorsichtig mit Eis, verdünnt mit 100 ml 2 M Salzsäure und 100 ml Diethylether, trennt die ether. Phase ab, extrahiert die wäbr. Phase 2mal mit je 75 ml Diethylether, trocknet die vereinigten organ. Phasen (Magnesiumsulfat), vertreibt das Lösungsmittel i. Vak. und chromatographiert an Silicagel (Eluent: Essigsäure-ethylester/Hexan 1 : 3); Ausbeute: 2,12 g (93 %).

Befinden sich am C-2-Atom zwei Substituenten, verläuft die Reaktion wesentlich langsamer und erfordert erhöhte Temperaturen (THF, Rückfluß). Bei 20° ist es sogar möglich, die intermediär gebildeten 3-Hydroxy-keten-S,S-Acetale zu isolieren. Aus Acyl-alkyl-keten-S,S-Acetalen werden so diastereomerenreine *threo*-2-Alkyl-1,1-bis-[alkylthio]-3-hydroxy-alkane erhalten²; z. B.:

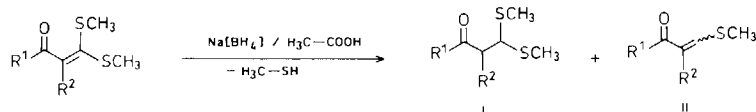


1,1-Bis-[methylthio]-2,3-dimethyl-3-hydroxy-butan; 98%



6,6-Bis-[methylthio]-5-(1-hydroxy-ethyl)-2-methyl-2-hexen; 71%

Mit überschüssigem Natriumborant können Acyl-keten-S/S-acetale unter Erhalt der Oxo-Gruppen in Essigsäure zu den entsprechenden 3-Oxo-S/S-acetalen reduziert werden. Als Nebenreaktion kann die Eliminierung von Methanthiol eintreten³:



Bei Verwendung von Natrium-cyanoborant bilden sich überwiegend 1-Methylthio-3-oxo-1-alkene (II).

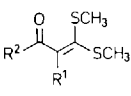
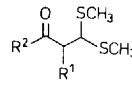
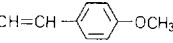

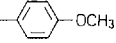



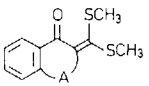
¹ R. B. Gammill, P. M. Gold u. S. A. Mizsak, J. Am. Chem. Soc. **102**, 3095 (1980).

² R. B. Gammill, L. T. Bell u. S. A. Nash, J. Org. Chem. **49**, 3039 (1984).

³ Ch. S. Rao, R. T. Chakrasali, H. Ila u. H. Junjappa, Tetrahedron **46**, 2195–2204 (1990).

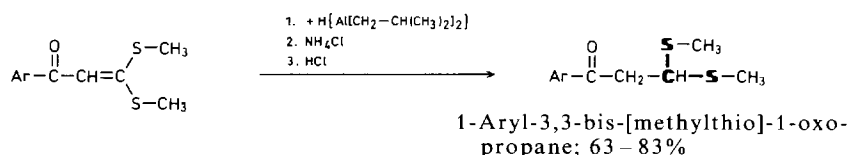
1,1-Bis-[methylthio]-3-oxo-alkane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Zu einer Lösung von 10 mmol Acyl-keten-S,S-acetal in 30 ml Essigsäure setzt man innerhalb 10 min unter gutem Rühren 30 mmol (1,95 g) Natriumborant portionsweise zu und rührt 2 h bei 20°. Im Anschluß refluxiert man 6–10 h (das Reaktionsende wird durch DC-Kontrolle bestimmt), kühlt ab, gießt auf 150 g zerstoßenes Eis und extrahiert 3mal mit je 50 ml Chloroform. Die organ. Extrakte werden mit ges. wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Hexan/Essigsäure-ethylester = 9 : 1).

Auf diese Weise erhält man z. B.:

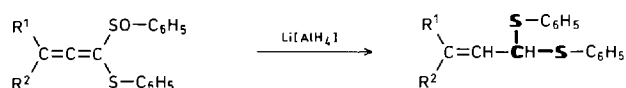
			[%]	Schmp. [°C]	II [%]
R ¹	R ²				
H	CH ₃	<i>1,1-Bis-[methylthio]-3-oxo-butan</i>	55	(Öl)	—
	(CH=CH) ₃ –C ₆ H ₅	<i>9,9-Bis-[methylthio]-8-oxo-1-phenyl-1,3,5-octatrien</i>	76	85–86	—
	CH=CH–C ₆ H ₅	<i>5,5-Bis-[methylthio]-3-oxo-1-phenyl-1-penten</i>	70	(Öl)	—
	CH=CH– 	<i>5,5-Bis-[methylthio]-1-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-1-penten</i>	75	44–45	—
	C ₆ H ₅	<i>3,3-Bis-[methylthio]-1-oxo-1-phenylpropan</i>	80	(Öl)	—
		<i>3,3-Bis-[methylthio]-1-(4-chlorophenyl)-1-oxo-...</i>	71	78–79	—
		<i>3,3-Bis-[methylthio]-1-(4-methoxyphenyl)-1-oxo-...</i>	76	58–59	—
		<i>3,3-Bis-[methylthio]-1-(2-naphthyl)-1-oxo-...</i>	69	72–73	—
		<i>3,3-Bis-[methylthio]-1-(2-furyl)-1-oxo-...</i>	58	42–43	—
		<i>3,3-Bis-[methylthio]-1-oxo-1-(2-thienyl)-...</i>	60	(Öl)	—
CH ₃	CH ₃	<i>1,1-Bis-[methylthio]-2-methyl-3-oxo-butan</i>	30	(Öl)	59
	C ₆ H ₅	—	—	—	70
–(CH ₂) ₄ –		<i>Bis-[methylthio]-(2-oxo-cyclohexyl)-methan</i>	65	(Öl)	—
–(CH ₂) ₅ –		<i>Bis-[methylthio]-(2-oxo-cycloheptyl)-...</i>	68	(Öl)	—
–(CH ₂) ₆ –		<i>Bis-[methylthio]-(2-oxo-cyclo-octyl)-...</i>	90	(Öl)	—
		A			
–CH ₂ –		<i>Bis-[methylthio]-(1-oxo-2-indanyl)-methan</i>	80	44–45	—
–(CH ₂) ₂ –		<i>Bis-[methylthio]-(1-oxo-2-tetralyl)-...</i>	65	(Öl)	35
–(CH ₂) ₃ –		—	—	—	95

¹ Ch. S. Rao, R. T. Chakrasali, H. Ila u. H. Junjappa, Tetrahedron **46**, 2195–2204 (1990).

Acyl-keten-S,S-acetale mit elektronenarmer C,C-Doppelbindung lassen sich mit Bis-[2-methylpropyl]-alan unter Erhalt der Oxo-Gruppe reduzieren; z. B.¹:

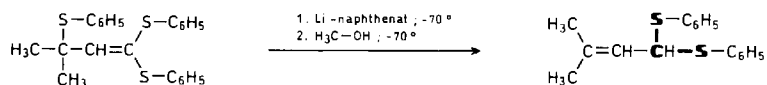


Bei der Hydrierung von 1-Phenylsulfinyl-1-phenylthio-1,2-alkadienen mit Lithiumalanat wird gleichzeitig die Sulfinyl-Gruppe reduziert²:

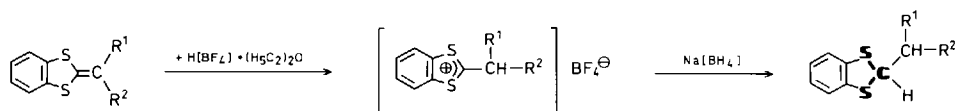


R ¹	R ²	S/S-Acetal	[%]
CH ₃	CH ₃	<i>1,1-Bis-[phenylthio]-3-methyl-2-buten</i>	59
	-(CH ₂) ₅ -	<i>1,1-Bis-[phenylthio]-2-cyclohexylden-ethan</i>	62

3-Methyl-1,1,3-tris-[phenylthio]-buten wird mit Lithium-naphthenat bei -70° bei anschließender Hydrolyse des Anions mit Methanol bei -70° zum *1,1-Bis-[phenylthio]-3-methyl-2-buten* (71%) reduziert³:



2-Alkyliden-1,3-benzodithiole werden zur Reduktion zunächst mit Tetrafluoroborsäure (als Diethylether-Komplex) protoniert und anschließend mit Natriumboratan hydriert. Diese stufenweise $\text{H}^\oplus/\text{H}^\ominus$ -Addition findet man auch bei der Reduktion von Keten-S,S-Acetalen mit Trialkylsilanen (s. S. 465)⁴.



1,3-Benzodithiole; allgemeine Arbeitsvorschrift⁴: Eine Lösung oder Suspension von 10 mmol 2-Alkyliden-1,3-benzodithiol in 20–25 ml Acetonitril wird mit 3 ml 54%iger Tetrafluoroborsäure/Diethylether-Lösung versetzt und solange gerührt (5–10 min) bis eine braungefärbte Lösung entsteht. Die Reaktionsmischung wird dann in einem Eisbad abgekühlt, mit 0,6–0,7 g (16–18 mmol) pulverisiertem Natriumboratan unter Rühren versetzt, bis zur Entfärbung der Lösung (1–1,5 h) gerührt, in 100 ml 10%igem wäbr. Ammoniumchlorid eingetragen und 2mal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die Ether-Auszüge werden 3mal mit je 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), aufkonzentriert und umkristallisiert.


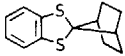
¹ R. B. Gammill, D. M. Sobieray u. P. M. Gold, J. Org. Chem. **46**, 3555 (1981).

² I. Cutting u. P. J. Parsons, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1983**, 1209.

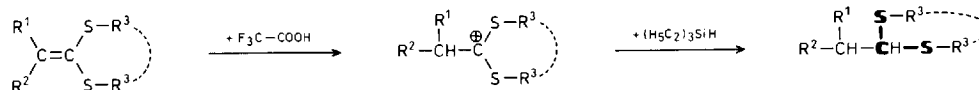
³ T. Cohen, R. E. Gapinski u. R. R. Hutchins, J. Org. Chem. **44**, 3599–3601 (1979).

⁴ M. Ceruti, J. Degani u. R. Fochi, Synthesis **1987**, 79–82.

Auf diese Weise erhält man u. a.

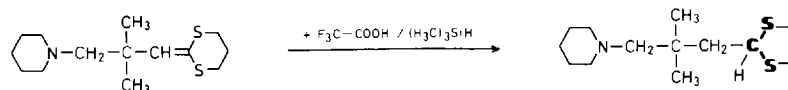
R ¹	R ²	...-1,3-benzodithiol	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
H	C(CH ₃) ₃	2-(2,2-Dimethyl-propyl)-...	96	108–109	0,3 (40)
	C ₈ H ₁₇	2-Nonyl-...	70	164–165	0,2 (26,7)
	C ₆ H ₅	2-Benzyl-...	95	[Schmp.: 53–54 (Ethanol)]	
CH ₃	C ₆ H ₁₁	2-(1-Cyclohexyl-ethyl)-...	94	155–156	0,3 (40)
	C ₈ H ₁₇	2-(1-Methyl-nonyl)-...	95	159–160	0,3 (40)
C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	2-(1-Hexyl-heptyl)-...	87	185–186	0,3 (40)
-(CH ₂) ₅ -		2-Cyclohexyl-...	98	[Schmp.: 70–71° (Ethanol)]	
-(CH ₂) ₂ -CH-(CH ₂) ₂ - C(CH ₃) ₃		2-(4-tert.-Butyl-cyclohexyl)-...	90	[Schmp.: 136–137° (Hexan)]	
-(CH ₂) ₁₁ -		2-Cyclododecyl-...	~ 100	[Schmp.: 78–79° (Methanol/ Hexan)]	
CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	2-(1-Benzyl-2-phenyl-ethyl)-...	~ 100	[Schmp.: 105–106° (Hexan)]	
		Bicyclo[2.2.1]heptan-⟨7-spiro-2⟩-...	93	140–141	0,3 (40)
					

Trialkylsilane übertragen Hydrid-Ionen auf protonierte Keten-S,S-acetale. Übliche H⁺/H⁻-Kombinationen sind Trifluoressigsäure/Triethyl-silan^{1,2} bzw. Trimethyl-silan³.



So erhält man, z. B. 2-(8-Decenyl)-1,3-dithian zu 85% aus 2-(8-Decenyliden)-1,3-dithian². Für sterisch gehinderte Keten-S,S-acetale ist das System Trimethyl-silan/Trifluoressigsäure am besten geeignet.

2-(2,2-Dimethyl-3-piperidino-propyliden)-1,3-dithian³:



1,8 g (6,6 mmol) 2-(2,2-Dimethyl-3-piperidino-propyliden)-1,3-dithian in 20 ml Dichlormethan werden mit 2,5 ml Trifluoressigsäure versetzt und auf 0° abgekühlt. Nach Zugabe von 1,5 ml vorgekühltem Trimethylsilan rührt man 48 h bei 20° und destilliert i. Vak. alle flüchtigen Bestandteile ab; Ausbeute: 1,66 g (73%). Die Substanz wurde in diesem Fall ohne weitere Reinigung umgesetzt.

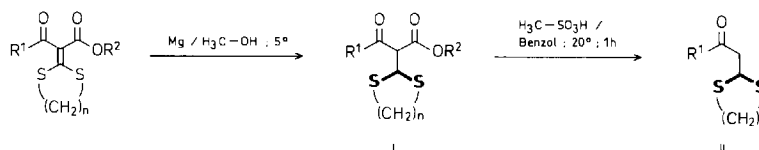
¹ F. A. Carey u. A. S. Court, J. Org. Chem. **37**, 1926 (1972).

² T. Harada, Y. Tamary u. Z. Yoshida, Tetrahedron Lett. **1979**, 3525.

³ C. Li, M. P. Sames u. R. L. Harlow, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1983**, 1299.

3.6.3. Reduktion mit Magnesium

Magnesium reduziert in protischen Lösungsmitteln Acyl-alkoxycarbonyl-keten-S,S-acetale unter Erhalt der Oxo-Gruppe (I)¹:



Die Alkoxycarbonyl-Gruppe kann leicht entfernt werden, so daß 1,1-Bis-[alkylthio]-3-oxo-alkane II entstehen.

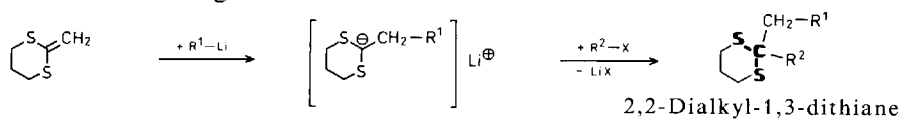
2-(1-Alkoxycarbonyl-2-oxo-alkyl)-1,3-dithiolane bzw. -1,3-dithiane¹: Zu einer Lösung von 0,1 M Acyl-(alkoxycarbonyl)-keten-S,S-acetal in 300 ml absol. Methanol werden unter Rühren 8,25 g (0,35 M) Magnesium-Späne innerhalb 1 h portionsweise zugesetzt, die Temp. wird hierbei auf 5° gehalten. Man rührt, bis sich sämtliches Magnesium aufgelöst hat. Man gießt in 80 ml 1 N Salzsäure, extrahiert 5mal mit je 100 ml Essigsäure-ethylester. Die organ. Extrakte werden vereinigt, nacheinander mit 100 ml Wasser und ges. wäbr. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird durch Kugelfrohr-Destillation oder Umkristallisation aus Ethanol gereinigt.

Auf diese Weise erhält man z. B.:

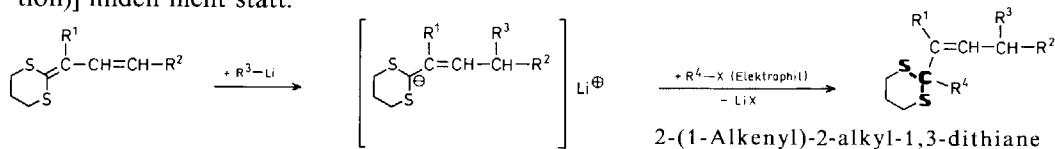
R ¹	R ²	n	S/S-Acetal I	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	C ₂ H ₅	3	2-(1-Ethoxycarbonyl-2-oxo-propyl)-1,3-dithian	88	(Öl)
	C(CH ₃) ₃	3	2-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-2-oxo-propyl)-...	92	41–42
CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃	3	2-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-3-methyl-2-oxo-butyl)-...	96	75,5–76,5
	C ₂ H ₅	2	2-[2-(1-Adamantyl)-1-ethoxycarbonyl-2-oxo-ethyl]-1,3-dithiolan	89	(Öl)
	C ₂ H ₅	2	2-[1-Ethoxycarbonyl-2-(2-fluor-phenyl)-2-oxo-ethyl]-1,3-dithiolan	86	38–40

3.6.4. durch reduktive Alkylierung

Alkyl-lithium-Verbindungen (außer Methyl-lithium) können an Keten-S,S-Acetale addiert werden. Die entstehenden Carbanionide werden mit Elektrophilen als S/S-Acetale abgefangen. Die Addition des Alkyl-Anions erfolgt derart, daß die negative Ladung von den S-Atomen in α-Stellung stabilisiert werden kann¹:



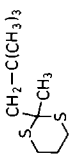
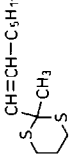

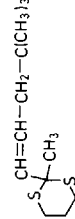

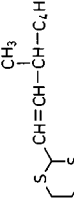
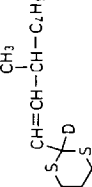
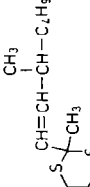


Das Keten-S,S-Acetal darf keine Allyl-ständigen H-Atome enthalten, die vom basischen Alkyl-lithium abstrahiert würden. Diese Deprotonierung tritt bei allylischen H-Atomen von Monosulfoxiden der Keten-S,S-Acetale nicht ein. Die Umsetzung mit konjugiert ungesättigten Keten-S,S-Acetalen liefert Allyl-lithium-Derivate, die mit Elektrophilen in guten Ausbeuten zu 1,3-Dithianen¹ oder Bis-[methylthio]-alkanen reagieren. Die möglichen Nebenreaktionen [Protonen-Abstraktion in R¹ oder R² (H³- bzw. H⁵-Abstraktion)] finden nicht statt:


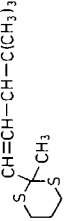
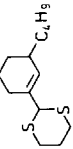
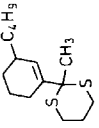


¹ E. B. Choi, I. K. Youn u. C. S. Pak, Synthesis **1988**, 792ff.

Tab. 73: 1,3-Dithiane aus 2-Alkyliden-1,3-dithianen

Edukt	R-Li	Elektrophil	...1,3-dithian	[%]	Sdp.		Reinigung
					[°C]	[Torr (Pa)]	
 	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{Li}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{J}$	 $\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	89	80	0,2 (26,7)	Destillation
	$\text{H}_6\text{C}_4-\text{Li}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{J}$	 $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_{11}$	89	84	0,05 (6,7)	Destillation
	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{Li}$	H_2O	 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	92	(Schmp.: 50–52°)		Chromatographie/ Kristallisation
		$\text{H}_3\text{C}-\text{J}$	 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	95	120	1,5 (200)	Chromatographie/ Destillation
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$\text{H}_6\text{C}_4-\text{Li}$	H_2O	 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_9$	71	158–160	1 (133)	Chromatographie/ Destillation
		D_2O	 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_9$	74	146	1 (133)	Chromatographie/ Destillation
		$\text{H}_3\text{C}-\text{J}$	 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_9$	77	103	1 (133)	Destillation

Tab. 72 (Forts.)

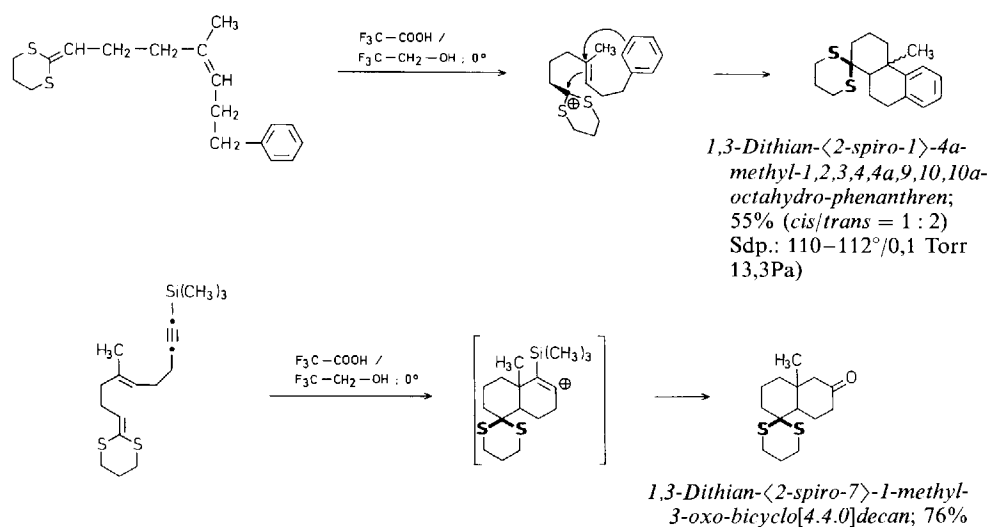
Edukt	R-Li	Elektro- phil	...-1,3-dithian	[%]	Sdp.		Reinigung
					[°C]	[Torr (Pa)]	
	(H ₃ C) ₃ C-Li	H ₃ C-J		90	140-150	0,01 (1,33)	Destillation
				84	—	—	Chromatographie
				82	120	0,005 (0,67)	Chromatographie/ Destillation

Auf diese Weise erhält man z. B. (vgl. S. 467):

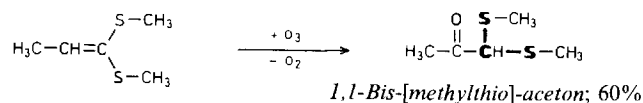
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	...-tetralin-⟨1-spiro-2⟩-1,3-benzodithiol	[%]	Schmp. [°C]
H	H	H OCH ₃	H H OCH ₃	...	70 ^a	—
				6-Methoxy-...	77	130–131
				5,6-Dimethoxy-...	56	132–133
	OCH ₃	H OCH ₃	H H	7-Methoxy-...	74	95–97
				6,7-Dimethoxy-...	76	141–142
	–O–CH ₂ –O–		H	6,7-Methylenedioxy-...	75	135–136

^a ~ die doppelte Menge 4-Methyl-benzolsulfonsäure verwenden

Intramolekulare Cyclisierungen im Sinne einer Wagner-Meerwein-Umlagerung über Keten-S,S-acetal-Kationen sind für biomimetische Synthesen verwendet worden; z. B.¹:



Bei der Behandlung von Keten-S,S-acetalen mit Ozon (– 70°, in Pyridin/Dichlormethan) werden 1,1-Bis-[organothio]-2-oxo-alkane erhalten; z. B.²:

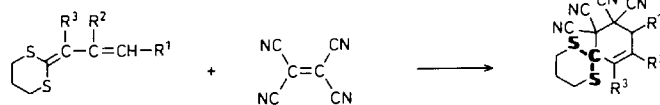


Keten-S,S-acetale sind keine breit einsetzbaren Cycloadditionskomponenten. Bei speziellen Substitutionen oder mit sehr reaktiven Cycloadditionspartnern sind jedoch Cycloadditionen möglich, speziell mit 1,1-Bis-[organothio]-1,3-alkadienen; z. B.³:

¹ R. S. Brinkmeyer, Tetrahedron Lett. **1979**, 207.

² M. P. Strobel, L. Morin u. D. Paquer, Tetrahedron Lett. **21**, 523 (1980).

³ F. A. Carey u. A. S. Court, J. Org. Chem. **37**, 1926 (1972).



10,10,11,11-Tetracyan-1,5-dithia-spiro[5.5]undec-7-ene¹: Man trägt 1,28 g (10 mmol) Tetracyan-ethen in eine Lösung von 10 mmol 2-(2-Alkenyliden)-1,3-dithian in 15 ml Dichlormethan (3 ml Dichlormethan pro 2 mmol S,S-Acetal) bei 20° ein, rührt die Reaktionsmischung 15–30 min nach, dampft das Lösungsmittel ab und erhält nach dem Waschen des Rückstandes mit Diethylether bereits ein reines Produkt.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	R ³	...-1,5-dithia-spiro[5.5]undec-7-en	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	CH ₃	H	8,9-Dimethyl-10,10,11,11-tetracyan-...	71	169–170
C ₆ H ₅	H	H	9-Phenyl-10,10,11,11-tetracyan-...	83	189
-(CH ₂) ₄ -		CH ₃	2-Methyl-4,4,5,5-tetracyan-bicyclo[4.4.0]dec-1-en- ⟨3-spiro-2⟩-1,3-dithian	72	168–169

3.7. aus Keten-S,S-acetal-S-oxiden

Keten-S,S-acetal-S-oxide sind ausgezeichnete Michael-Akzeptoren, die leicht Nucleophile unter Bildung der entsprechenden S/S-Acetal-S-oxide addieren; z. B.^{2,3}:



Als Nucleophile dienen typische Michael-Donatoren wie 3-Oxo-butansäure-ethylester, Malonsäure-ethylester-nitril, -dinitril, 2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan und enolisierbare Ketone. Als Base fungiert Natrium-methanolat in Methanol bzw. im Falle von 2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan Benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxid (Triton B) in 1,4-Dioxan²; Ketone werden auch in neutraler Lösung in siedendem Aceton in annähernd quantitativen Ausbeuten addiert³.

4. aus anderen S/S-Acetalen unter Erhalt der S/S-Acetal-Struktur

In diesem Abschnitt werden Methoden besprochen, die zu Substitutionen am Acetal-C-Atom und zur Oxidation bzw. Reduktion der Acetal-S-Atome führen und von präparativer Bedeutung sind.

4.1. Umsetzungen am Acetal-C-Atom

Umsetzungen am Acetal-C-Atom verlaufen entweder über Carbokationen oder Carbanionen. Wie bereits erwähnt, stabilisiert das S-Atom in effektiver Weise α-Carbanionen. Allerdings gilt dies nicht für oxidierte S-Atome. Carbokationen werden in geringerem Maße stabilisiert als z. B. vom O-Atom. Besonders beliebte S/S-Acetale für Alkylierungen über kationische oder anionische Zwischenstufen sind 1,3-Dithiolane bzw. 1,3-Dithiane.

¹ F.A. Carey u. A.S. Court, J. Org. Chem. **37**, 1926 (1972).

² Y.K. Rao u. M. Nagarajan, Indian J. Chem., Sect. B. **22**, 519 (1983); Chem. Inform. **1983**, 8346–150.

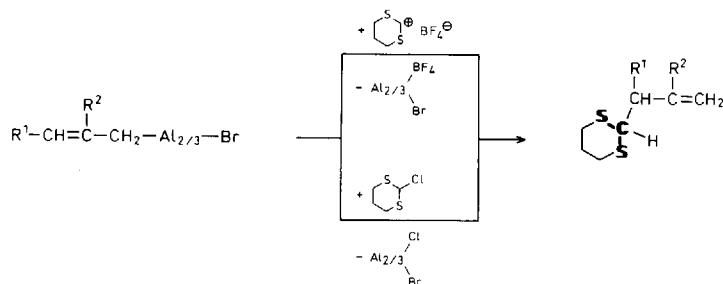
³ O. de Lucci, L. Pasquato u. G. Modena, Tetrahedron Lett. **25**, 3647 (1984).

Als 1,3-Dithienium-Ionen kann man z. B. 2-Chlor-1,3-dithian oder 1,3-Dithienium-tetrafluoroborat, hergestellt aus Acylchloriden, Dithiol und Diethylether-Trifluorboran, verwenden und mit Nucleophilen umsetzen.

α -Carbanionen erzeugt man problemlos durch Metallierung der 1,3-Dithiane und alkyliert sie mit Elektrophilen. Hierbei wird das ursprüngliche Carbonyl-C-Atom umgepolt, entspricht also einem Formyl- oder Acyl-Anion¹. Es handelt sich hierbei um eine präparativ äußerst wichtige Methode. Im folgenden werden jeweils einige Beispiele aufgeführt, die die Bedeutung dieser Reaktion nur andeuten können, vgl. deshalb auch Lit.¹.

4.1.1. über Carbokationen

Als Beispiel für die reduktive Alkylierung des kationischen S/S-Acetal-C-Atoms dient die Herstellung von 2-(2-Alkenyl)-1,3-dithianen durch Umsetzung des 1,3-Dithienium-tetrafluoroborats bzw. 2-Chlor-1,3-dithians mit Alkyl-aluminium-Verbindungen²:



2-(2-Alkenyl)-1,3-dithiane²:

Ⓐ aus 1,3-Dithienium-tetrafluoroborat: Eine Prise Quecksilber(II)-chlorid wird unter Rühren unter Stickstoff zu einer Suspension von 1,35 g (50 mmol) Aluminium in 10 ml Diethylether gegeben. Man erhitzt 30 min zum Rückfluß. Die Heizquelle wird entfernt und 5–10 Tropfen reines 3-Brom-1-alken in die Suspension getropft. Sobald die Reaktion angesprungen ist, wird das restliche 3-Brom-alken (Gesamtmenge 50 mmol), in 30 ml Diethylether gelöst, so langsam hinzugegetropft, daß die Mischung gelinde siedet (~ 6 h). Nach beendeter Zugabe wird die Mischung von überschüssigem Aluminium abdekantiert, auf -60° gekühlt und innerhalb 30 min mit 6,2 g (30 mmol) 1,3-Dithienium-tetrafluoroborat versetzt. Die Reaktionsmischung erwärmt man langsam (3 h) auf 20° . Dann wird auf -90° abgekühlt, mit 75 ml Wasser versetzt, 2 h bei 20° gerührt, die Phasen getrennt und die wäßr. Phase 3mal mit je 40 ml Diethylether extrahiert. Man wäscht die kombinierten organ. Phasen 3mal mit je 40 ml 5 M Natronlauge und 4mal mit je 50 ml Wasser, trocknet (Kaliumcarbonat) und destilliert i. Vak.

Ⓑ mit 2-Chlor-1,3-dithian: 14 g (105 mmol) N-Chlor-succinimid werden innerhalb 1 h zu einer Lösung von 7,2 g (60 mmol) 1,3-Dithian in 150 ml Benzol hinzugefügt. Hierbei wird die Temp. auf $20-25^\circ$ gehalten. Nach beendeter Zugabe rührt man 1 h und filtriert die Lösung unter Stickstoff durch eine Filterfritte in einen Tropftrichter mit Druckausgleich. Das klare Filtrat wird schnell trübe. Es wird sofort unter Stickstoff innerhalb 1 h zu 170 mmol Aluminium-Reagenz, hergestellt aus 170 mmol 3-Brom-alken und 4,6 g Aluminium wie unter Ⓐ beschrieben, bei -60° getropft. Man läßt langsam (~ 3 h) auf 20° erwärmen und gießt in Eiswasser. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter Ⓐ beschrieben.

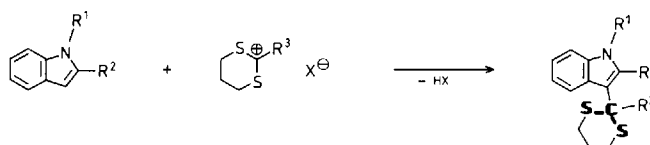
¹ B.-T. Gröbel u. D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357.

² G. Picotin u. P. Miginiac, *J. Org. Chem.* **50**, 1299 (1985).

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	...-1,3-dithian	Ausbeute [%]		Sdp.	
			Ⓐ	Ⓑ	[°C]	[Torr (Pa)]
H	H	2-Allyl-...	87	61	71–72	0,1 (13,3)
	CH ₃	2-(2-Methyl-allyl)-...	71	53	78–79	0,1 (13,3)
CH ₃	H	2-(1-Methyl-allyl)-...	74	53	75–76	0,1 (13,3)
C ₂ H ₅	H	2-(1-Ethyl-allyl)-...	71	50	76	0,1 (13,3)
C ₄ H ₉	H	2-(1-Ethenyl-pentyl)-...	78	55	91	0,05 (6,7)
C ₆ H ₁₃	H	2-(1-Ethenyl-heptyl)-...	75	–	133	0,15 (20)

3-unsubstituierte Indole reagieren regioselektiv mit 2-Methyl- bzw. 2-Phenyl-1,3-dithiolonium-Salzen unter Bildung von 2-(Indol-3-yl)-1,3-dithianen¹:

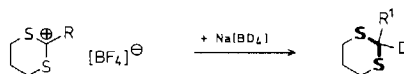


2-(Indol-3-yl)-1,3-dithiane¹: 1,09 g (5,0 mmol) 2-Methyl-1,3-dithiolonium-perchlorat bzw. 1,34 g (5,0 mmol) 2-Phenyl-1,3-dithiolonium-bromid werden in 25 ml Dichlormethan vorgelegt und mit Eis-Wasser gekühlt. Danach gibt man 5,0 mmol Indol hinzu und rührt 2 h unter Inertgas-Atmosphäre. Anschließend wird der Ansatz mit 10%ig wäbr. Ammoniak-Lösung alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organ. Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60) (Eluent: Essigsäure-ethylester/Hexan) chromatographiert.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	R ³	...-1,3-dithiolan	[%]	Schmp. [°C]
H	H	CH ₃	2-(Indol-3-yl)-2-methyl-...	46	126–127
		C ₆ H ₅	2-(Indol-3-yl)-2-phenyl-...	~ 10	91–93
	CH ₃	CH ₃	2-Methyl-2-(2-methyl-indol-3-yl)-...	63	158–159
CH ₃	H	CH ₃	2-Methyl-2-(1-methyl-indol-3-yl)-...	87	86–87
		C ₆ H ₅	2-(1-Methyl-indol-3-yl)-2-phenyl-...	61	140
	CH ₃	C ₆ H ₅	2-(1,2-Dimethyl-indol-3-yl)-2-phenyl-...	24	138–139

Mit Natrium-tetradeuteroboranat erhält man 2-Deutero-1,3-dithiane, die zur Herstellung von 1-Deutero-aldehyden dienen²:



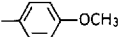




¹ E. Akgün, M. Tunali u. U. Pindur, Justus Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1628.

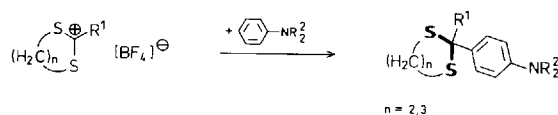
² I. Stahl, Chem. Ber. **118**, 3166 (1985).

2-Deutero-2-organo-1,3-dithiane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Unter Innentemperaturkontrolle und heftigem Rühren wird zu einer Lösung von 10 mmol 1,3-Dithienium-tetrafluoroborat in 30 ml wasserfreiem Acetonitril portionsweise 0,48 g (11,5 mmol) gepulvertes Natriumtetradeuteroborant gegeben. Es wird mit Eis/Wasser gekühlt, die Innentemp. wird < 10° gehalten. Nach beendeter Zugabe – mittlerweile ist die Lösung zumeist völlig entfärbt – läßt man 20 min bei 20°iterrühren und gießt dann auf Eiswasser. Direkt ausfallende Produkte werden abgesaugt, in allen übrigen Fällen wird 3mal mit Ether extrahiert, die organ. Phase 2mal mit Natronlauge (5 Gew.%) und 3mal mit 50 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird bei 12 Torr (1,6 kPa) eingedampft und anschließend i. Vak. fraktioniert oder direkt umkristallisiert.

Auf diese Weise erhält man u. a. (n = 3)

R ¹	...-1,3-dithian	[%]	Schmp. [°C]
C ₂ H ₅	2-Deutero-2-ethyl-...	60	[Sdp.: 98–99°/ 12 Torr (1,6 kPa)]
C(CH ₃) ₃	2-tert.-Butyl-2-deutero-...	72	[Sdp.: 108–110°/ 12 Torr (1,6 kPa)]
	2-(1-Adamantyl)-2-deutero-...	64	74 (Ethanol)
C ₆ H ₅	2-Deutero-2-phenyl-...	69	73 (Methanol)
	2-(4-Chlor-phenyl)-2-deutero-...	73	88 (Ethanol)
	2-Deutero-2-(4-methoxy-phenyl)-...	81	118 (Ethanol)
	2-Deutero-2-(1-naphthyl)-...	81	152 (Ethanol)
	2-Deutero-2-(2-thienyl)-...	80	80 (Ethanol)

Mit elektronenreichen Arenen, wie den Anilinen, erhält man 2-(4-Amino-phenyl)-1,3-dithiolane bzw. -1,3-dithiane²:


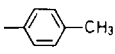
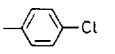
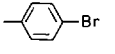
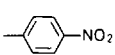



2-(Amino-phenyl)-1,3-dithiane bzw. -1,3-dithiolane; allgemeine Arbeitsvorschrift²: Eine Lösung von 10 mmol 1,3-Dithienium- bzw. 1,3-Dithiolonium-tetrafluoroborat in 15 ml wasserfreiem Acetonitril wird unter Rühren und Kühlen (Eiswasser) tropfenweise mit einer Lösung von 10 mmol N,N-Dialkyl-anilin in 3 ml wasserfreiem Acetonitril versetzt (Zutropfdauer ~ 5 min). Die beim Eintropfen erfolgende intensive Dunkelfärbung verschwindet jeweils rasch. Man läßt nach 10 min auf 20° aufwärmen und rührt 18 h weiter. Unter Rühren wird dann mit 50–100 ml Wasser versetzt, worauf Ausflockung bzw. Kristallisation des Produktes eintritt. Die Produkte werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen, i. Vak. über Phosphor(V)-oxid getrocknet und umkristallisiert.

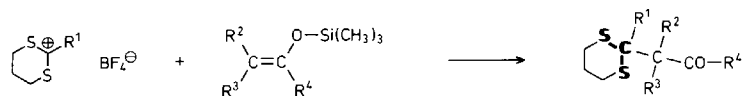
¹ I. Stahl, Chem. Ber. **118**, 3166 (1985).

² I. Stahl, Chem. Ber. **120**, 135–139 (1987).

Auf diese Weise erhält man u. a.:

R ¹	NR ₃ ²	n	S/S-Acetal	[%]	Schmp. [°C]
H	N(CH ₃) ₂	3	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-1,3-dithian	61	121 (Acetonitril)
C ₆ H ₅	N(CH ₃) ₂	2	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-2-phenyl-1,3-dithiolan	96	92 (Acetonitril/ Wasser)
		3	...-1,3-dithian	86	141 (Acetonitril)
		3	2-(4-Morpholino-phenyl)-2-phenyl-1,3-dithian	90	168 (Acetonitril)
	N(CH ₃) ₂	2	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-2-(4-methyl-phenyl)-1,3-dithiolan	88	84 (Acetonitril)
	N(CH ₃) ₂	2	2-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-dimethylamino-phenyl)-1,3-dithiolan	71	127 (Acetonitril)
		3	...-1,3-dithian	77	80 (Acetonitril/ Wasser)
	N(CH ₃) ₂	2	2-(4-Brom-phenyl)-2-(4-dimethylamino-phenyl)-1,3-dithiolan	44	125 (Acetonitril/ Wasser)
	N(CH ₃) ₂	2	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-2-(4-nitro-phenyl)-1,3-dithiolan	90	126 (Acetonitril)
	N(CH ₃) ₂	3	2-(4-Dimethylamino-phenyl)-2-(2-thienyl)-1,3-dithian	87	157 (Acetonitril/ Wasser)

O-Silyl-enole sowie O-Silyl-keten-O,O-acetale können ebenso mit 1,3-Dithienium-tetrafluorboraten zu den entsprechenden S/S-Acetalen umgesetzt werden; z. B.¹:

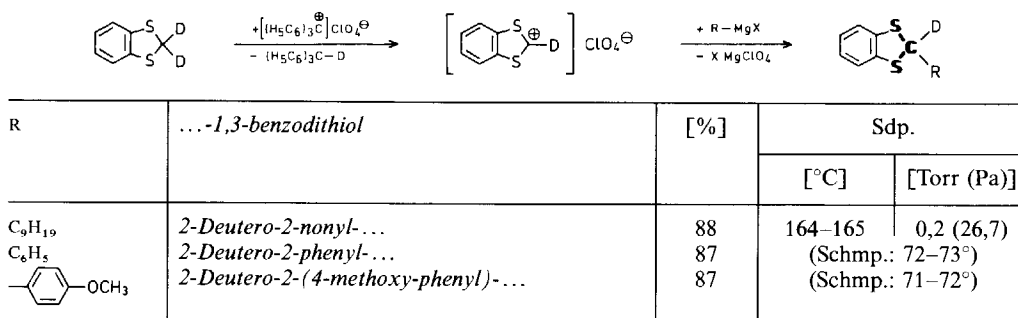


2-(2-Oxo-1,1,3-trimethyl-butyl)-1,3-dithian [R¹ = H; R² = R³ = CH₃; R⁴ = CH(CH₃)₂]¹: Zu 8,0 g (38,8 mmol) Dithian-2-ylum-tetrafluorborat in 45 ml Nitromethan tropft man bei -40° unter Argon 11,0 g (58,2 mmol) 2,4-Dimethyl-3-trimethylsilyloxy-2-penten in 40 ml Dichlormethan. Nach beendeter Zugabe rührt man 30 min, läßt auf 20° kommen und rührt weitere 18 h. Man verdünnt mit 200 ml Diethylether, hydrolysiert durch 2maliges Ausschütteln mit jeweils 150 ml ges. wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die wäbr. Phasen werden 2mal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organ. Extrakte werden 2mal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man engt im Wasserstrahl-Vakuum ein und fraktioniert den Rückstand i. Vak.; Ausbeute: 5,0 g (56%); Sdp.: 97–99°/0,03 Torr (4 Pa) (farbloses zähes Öl).

¹ I. Stahl, Chem. Ber. **118**, 3159 (1985).

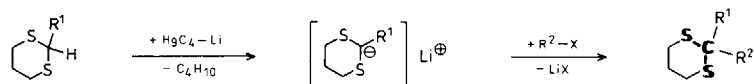
3,3-Dimethyl-2-(1,3-dithian-2-yl)-butansäure-methylester ($R^1 = R^2 = H$; $R^3 = C(CH_3)_3$)¹: Zu einer Lösung aus 2,72 g (13,2 mmol) 1,3-Dithian-2-ylum-tetrafluorborat in 15 ml wasserfreiem Nitromethan gibt man bei -70° unter Argon tropfenweise 4,0 g (19,8 mmol) 3,3-Dimethyl-1-methoxy-1-trimethylsilyloxy-1-buten. Nach beendeter Zugabe läßt man innerhalb 2 h auf -10° erwärmen und verdünnt mit 100 ml Diethylether. Man hydrolysiert durch 2maliges Ausschütteln mit jeweils 40 ml ges. wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die Aufarbeitung erfolgt wie vorab beschrieben; Ausbeute: 2,29 g (70 %); Sdp.: $88-92^\circ/0,02$ Torr (2,7 Pa).

2,2-Dideutero-1,3-benzodithiol läßt sich mit Triphenylmethyl-perchlorat im Molverhältnis 1 : 1 in Acetonitril in 2-Deutero-1,3-benzodithiolium-perchlorat überführen (Schmp.: 182°), das mit Grignard-Verbindungen 2-Alkyl(Aryl)-2-deutero-1,3-benzodithiole liefert²:

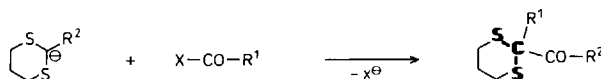


4.1.2. über Carbanionen

Die mit äquimolaren Mengen Butyl-lithium in THF zugänglichen Anionen der 1,3-Dithiane sind durch ihre Beständigkeit und durch ihre hohe Reaktionsfähigkeit gekennzeichnet^{3–5} (vgl. a. S. 466). Mit 1 mol prim. oder sek. Alkylhalogenid reagieren sie glatt zu 2-Alkyl-dithianen. Die Ausbeuten betragen 70–90 % und sind bei der Reaktion mit Jodiden am höchsten. Auch die Einführung einer zweiten Alkyl-Gruppe in monosubstituierte 1,3-Dithiane ist möglich.



Mit Carbonsäure-Derivaten werden 2-Acyl-1,3-dithiane erhalten:



2,2-Dialkyl-1,3-dithiane, allgemeine Arbeitsvorschrift:

2-Alkyl-2-lithium-1,3-dithiane³: Zu 0,2–0,5 M 2-Alkyl-1,3-dithian in wasserfreiem THF gibt man bei -30° unter Stickstoff und Rühren die ber. Menge einer 1,5 M Lösung von Butyl-lithium in Hexan (3–5 ml/min). Man hält 1,5 h bei -30 bis -20° (bei $R^1 = \text{tert.-Butyl}$ noch 8 h). Die so erhaltenen klaren und farblosen Lösungen können unter Stickstoff bei -20° fast unbegrenzt aufbewahrt werden. Den Gehalt an Dithian-Carbanion bestimmt man durch Hydrolyse mit Dideuterooxid und NMR-spektroskopische Analyse des isolierten 2-Deutero-1,3-dithians.

¹ I. Stahl, Chem. Ber. **118**, 3166 (1985).


² I. Degani, R. Fochi u. V. Régoni, Tetrahedron Lett. **19**, 1821 (1981).

³ E. J. Corey u. D. Seebach, Angew. Chem. **77**, 1134 (1965); engl.: **4**, 1075.

⁴ E. J. Corey, D. Seebach, N. R. Jones u. E. J. Lorey, Angew. Chem. **77**, 1135 (1965); engl.: **4**, 1077.

⁵ D. Seebach, Synthesis **1969**, 17.

2,2-Dialkyl-1,3-dithiane¹: Zu einer Lösung von 2-Alkyl-2-lithium-1,3-dithian in THF gibt man unter Rühren bei -20° die Halogen-Verbindung mit einer Geschwindigkeit von $\sim 2 \text{ ml/min}$ zu. Im Fall sehr reaktionsfähiger Halogen-Verbindungen (Allylhalogenide) wird ein kleiner Überschuß an Lithium-Verbindung verwendet und bei tieferer Temp. gearbeitet. Umgekehrte Zugabe ist ebenfalls möglich. Man verschließt den Kolben unter Inertgas und bewahrt ihn 12 h bei -20 bis -40° auf. Danach läßt man noch einige h bei 20° stehen. Die Reaktionsmischung, aus der manchmal kristallines Lithiumhalogenid oder festes Produkt ausfällt, wird in das 3fache Vol. Wasser gegossen. Mehrfache Extraktionen mit Pentan oder Chloroform führen zu meist farblosen Lösungen, die mit Kaliumhydroxid-Lösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingeengt werden. Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ² -X	...-1,3-dithian	[%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (Pa)]	
H	H ₁₁ C ₅ -Br	2-Pentyl-...	92	85	0,8 (40)	1
	$\begin{array}{c} \text{J} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	2-(1-Methyl-propyl)-...	53	72-74	0,75 (100)	2
	$\begin{array}{c} \text{J} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_{13} \end{array}$	2-(1-Methyl-heptyl)-...	42	116	1 (133)	3
	H ₃ C-  -O-(CH ₂) ₅ -Br	2-[5-(4-Methyl-phenoxy)-pentyl]-...	88	(Schmp.: 65°)		1
	(H ₅ C ₂ O) ₂ CH-CH ₂ -Br	2-(2,2-Diethoxy-ethyl)-...	77	115	0,3 (40)	4
	Cl-(CH ₂) ₃ -J	2-(3-Chlor-propyl)-...	83	105	0,2 (26,7)	5
	Br-(CH ₂) ₃ -Br	2-(3-Brom-propyl)-...	66	(Schmp.: $101,5-102^{\circ}$)		6
	Cl-(CH ₂) ₄ -Br	2-(4-Chlor-butyl)-...	62	116	0,3 (40)	5
	Cl-(CH ₂) ₅ -J	2-(5-Chlor-pentyl)-...	80	116	0,04 (5)	5
	Cl-(CH ₂) ₆ -J	2-(6-Chlor-hexyl)-...	71	121,5	0,07 (9)	5
CH ₃	(H ₃ C) ₂ CH-J	2-Isopropyl-2-methyl-...	84	60	0,3 (40)	4
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_5\text{C}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{J} \end{array}$	2-Methyl-2-(2-methyl-butyl)-...	93	80	0,5 -(67)	2
	$\begin{array}{c} \text{J} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_{13} \end{array}$	2-Methyl-2-(1-methyl-heptyl)-...	65	120	1 (133)	3
	Br-(CH ₂) ₄ -Br	1,4-Bis-[2-methyl-1,3-dithian-2-yl]-butan	89	(Schmp.: $108,5-109^{\circ}$)		6
C ₆ H ₅	(H ₃ C) ₂ CH-J	2-Isopropyl-2-phenyl-1,3-dithian	86	(Schmp.: $50,5-51,5^{\circ}$)		1
	$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{H}_5\text{C}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{J} \end{array}$	2-(2-Methyl-butyl)-2-phenyl-...	85	116	0,2 (26,7)	2

¹ D. Seebach, *Synthesis* **1969**, 17.

² D. Seebach u. D. Steinmüller, *Angew. Chem.* **80**, 617 (1968); engl.: **7**, 619.

³ D. Seebach, D. Steinmüller u. F. Demuth, *Angew. Chem.* **80**, 618 (1968); engl.: **7**, 620.

⁴ E. J. Corey u. D. Seebach, *Angew. Chem.* **77**, 1134 (1965); engl.: **4**, 1075.

⁵ E. J. Corey u. D. Seebach, *Org. Synth.* **50**, 72 (1970).

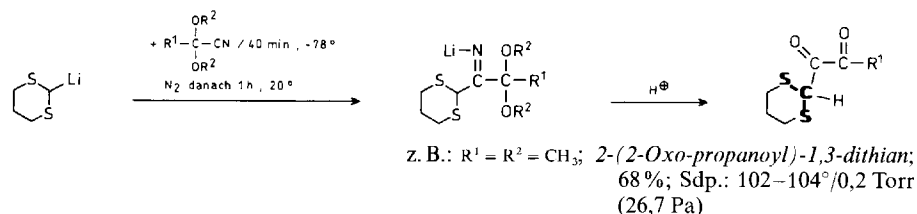
s. a. D. Seebach, N. R. Jones u. E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **33**, 300 (1968).

⁶ E. J. Corey, D. Seebach, N. R. Jones u. E. J. Lorey, *Angew. Chem.* **77**, 1135 (1955); engl.: **4**, 1077.

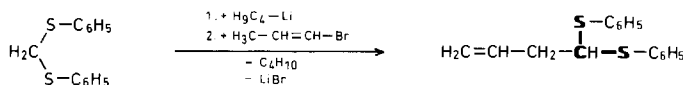
Die Umwandlung des 2-Lithium-2H-1,3-dithians in 2,2-Dialkyl-1,3-dithiane kann auch durch aufeinanderfolgende Zugabe von Butyl-lithium, Halogenalkan I, Butyl-lithium und Halogenalkan II geschehen. Auf diese Weise erhält man u.a.:

R ¹ -X	R ² -X	...-1,3-dithian	[%]	Sdp.		Literatur
				[°C]	[Torr (Pa)]	
H ₃ C-J	H ₃ C ₆ -CH ₂ -Br	2-Benzyl-2-methyl-...	80	113	0,08 (10)	1
H ₃ C ₂ -J	(H ₃ C) ₂ C=CH-CH ₂ -Br	2-Ethyl-2-(3-methyl-2-butenyl)-...	70	85	0,03 (4)	2
(H ₃ C) ₂ CH-J	(H ₃ C) ₂ CH-J	2,2-Diisopropyl-...	70	95	0,5 (67)	1
H ₁₁ C ₅ -Br	H ₁₁ C ₅ -Br	2,2-Dipentyl-...	85	118	0,35 (46,8)	2
H ₃ C ₆ -(CH ₂) ₂ -Br	H ₃ C ₆ -(CH ₂) ₂ -Br	2,2-Bis-[2-phenylethyl]-...	35	220	0,2 (26,7)	2

Die Umsetzung von 2-Lithium-1,3-dithian mit 2,2-Dialkoxy-carbonsäure-nitrilen liefert 2-(2-Oxo-alkanoyl)-1,3-dithiane³:

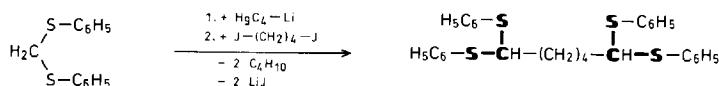


Nicht nur 1,3-Dithiane, sondern auch acyclische S/S-Acetale können zu Substitutionen am Acetal-C-Atom herangezogen werden; z. B.⁴:



4,4-Bis-[phenylthio]-1-buten⁴: Man versetzt bei 0° unter Stickstoff eine Lösung von 2,32 g (10 mmol) Bis-[phenylthio]-methan in 40 ml trock. THF mit 6,5 ml (10,4 mmol) einer 1,6 M Hexan-Lösung von Butyl-lithium. Nach 15 min folgt die Zugabe von 0,87 ml (10,05 mmol) Allylbromid. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 20° nachgerührt, dann in 100 ml Wasser eingetragen und 2mal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Man trocknet die vereinigten Extrakte (Magnesiumsulfat), vertreibt das Lösungsmittel und destilliert i. Vak.; Ausbeute: 2,12 g (78%); Sdp.: 172°/0,2 Torr (27 Pa).

Unter ähnlichen Bedingungen liefert Bis-[phenylthio]-methan mit Butyl-lithium und 1,4-Dijod-butan **1,1,6,6-Tetrakis-[phenylthio]-hexan** (84%; Schmp.: 82–83°)⁴:



¹ E.J. Corey u. D. Seebach, Angew. Chem. 77, 1134 (1965); engl.: 4, 1075.

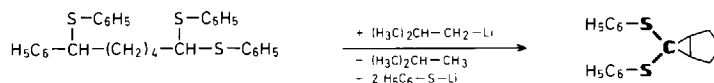
² D. Seebach, Synthesis 1969, 17.

³ I. Kawamoto, S. Muramatsu u. Y. Yura, Tetrahedron Lett. 1974, 4223.

E. Juaristi, J. Tapia u. R. Mendez, Tetrahedron 42, 1253 (1986).

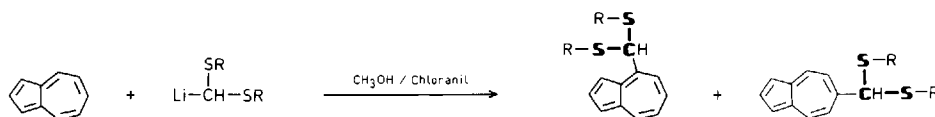
⁴ P. Blatcher u. S. Warren, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1985, 1055.

Setzt man 1,1,6,6-Tetrakis-[phenylthio]-hexan mit 1-Methyl-propyl-lithium in 1,2-Bis-[dimethylamino]-ethan in abs. Tetrahydrofuran um, so wird 6,6-Bis-[phenylthio]-bicyclo[3.1.0]hexan gebildet:



6,6-Bis-[phenylthio]-bicyclo[3.1.0]hexan¹: Eine Lösung von 0,725 g (1,40 mmol) 1,1,6,6-Tetrakis-[phenylthio]-hexan und 1,00 ml (5,96 mmol) 1,2-Bis-[dimethylamino]-ethan in 13,0 ml abs. THF wird unter Argon bei -45° mit 2,50 ml (2,85 mmol) 2-Methyl-propyl-lithium versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung 1 h bei -45° , ersetzt Hexanol/Trockeneis-Bad durch Eisbad, rührt weitere 6 h (stets unter Argon), versetzt mit Wasser, extrahiert mit Diethylether, trocknet den Extrakt über Magnesiumsulfat, konzentriert i. Vak. und reinigt durch MPLC an Kieselgel (Eluent: Hexan mit 1 % Essigsäure-ethylester); Ausbeute: 0,201 g (48 %); Schmp.: $109-110^\circ$.

Bis-[organothio]-methyl-lithium-Verbindungen reagieren mit Azulenen unter Bildung von 4- bzw. 6-(Bis-[organothio]-methyl)-azulen:



4- und 6-(Bis-[ethylthio]-methyl)-azulen²: Zu 3,96 g (27 mmol) Bis-[ethylthio]-methan in 35 ml wasserfreiem THF gibt man bei -20° (30 mmol) Butyl-lithium (20 ml einer 1,5 M Lösung in Hexan). Die erhaltene Lösung tropft man bei 20° unter Rühren zu 3,20 g (25 mmol) Azulen in 10 ml Diethylether. Nach 1 h wird das grünbläuliche Gemisch mit 10 ml Wasser versetzt. Die abgetrennte organ. Phase wird auf 5–10 ml eingeeengt und mit 15 ml Benzol und 6,15 g (25 mmol) Tetrachlor-1,4-benzochinon 20 h bei 20° nachgerührt. Nach Zusatz von 100 ml Ether wird die dunkle Lösung mehrfach mit 2 M Natronlauge ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organ. Phase mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Solvents i. Vak. wird das zurückbleibende blaue Öl (97 %) über eine kurze Säule mit Aluminiumoxid B III (Fließsystem: Petrolether/Ether 19 : 1) vorgereinigt. Anschließende MPLC (B-Säule, Petrolether/Ether 19 : 1 als Fließsystem, F = 34 ml/min, Dosierung: 200 mg) liefert:

3,93 g (60 %) 4-(Bis-[ethylthio]-methyl)-azulen; (blaue Nadeln) Schmp.: $35-36^\circ$ (aus Hexan)

1,89 g (30 %) 6-(Bis-[ethylthio]-methyl)-azulen; (blaue Nadeln) Schmp.: 52° .

In ähnlicher Weise erhält man aus 2-Lithium-1,3-dithian:

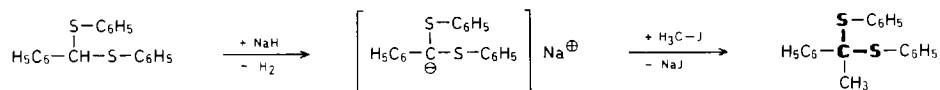
2-(4-Azulenyl)-1,3-dithian

54%; Schmp.: $127-128^\circ$

2-(6-Azulenyl)-1,3-dithian

26%; Schmp.: $182-183^\circ$

Die Deprotonierung der S/S-Acetale kann auch mit Natriumhydrid oder Natriumamid erfolgen, wie folgende Umsetzung zeigt³:



1,1-Bis-[phenylthio]-1-phenyl-ethan; 63%; Schmp.: $54-55^\circ$

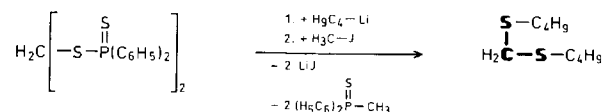
¹ T. Cohen, R. H. Ritter u. D. Ouelette, J. Am. Chem. Soc. **104**, 7142 (1982).

² S. Hünig, K. Hafner, B. Ort u. M. Müller, Justus Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1222.

³ W. E. Truce u. F. E. Roberts, J. Org. Chem. **28**, 961 (1963).

4.1.3. unter Substitution der S-Funktion

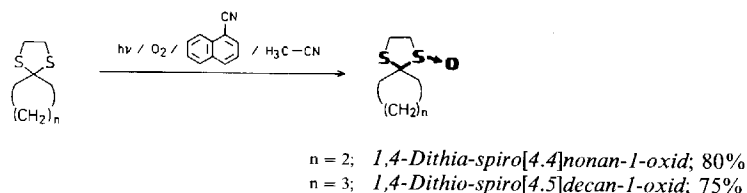
Als Beispiel für die Substitutionen einer S-Funktion durch eine andere S-Funktion dient die Umwandlung von Bis-[diphenyl-thiophosphinothio]-methan in Bis-[butylthio]-methan¹:



Bis-[butylthio]-methan¹: 3,0 mmol Butyl-lithium (2 ml einer 1,5 M Lösung in Hexan) werden bei -78° unter Argon zu einer Lösung von 0,425 g (0,83 mmol) Bis-[diphenyl-thiophosphinothio]-methan in 15 ml THF gegeben. Die Mischung wird 15 min gerührt und mit 1 ml Methyljodid versetzt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch an Kieselgel mit Tetrachlormethan; Ausbeute: 0,16 g (99 %).

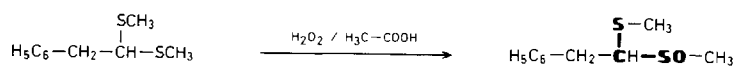
4.2. Oxidation der S-Atome

Die Photo-Oxidation von 1,3-Dithiolanen liefert in guten Ausbeuten 1,3-Dithiolan-1-oxide²:



Zur Oxidation von SR/SR-Acetalen zu den entsprechenden $\text{SO}_2-\text{R}/\text{SO}_2-\text{R}$ -Acetalen wird in erster Linie ein Wasserstoffperoxid/Essigsäure-Gemisch verwendet³⁻⁵. 1,1-Bis-[phenylsulfonyl]-cyclopropan erhält man durch Oxidation von 1,1-Bis-[phenylthio]-cyclopropan mit Peressigsäure⁶. Auch ein Chrom(VI)-oxid/Essigsäure-Gemisch ist geeignet⁷.

Auch für die oxidative Umwandlung von Benzyl-bis-[methylthio]-methan in Benzyl-methylthio-methylsulfinyl-methan verwendet man ein Wasserstoffperoxid/Essigsäure-Gemisch⁷.



Benzyl-methylthio-methylsulfinyl-methan⁸: Man gibt unter Eiskühlung zu einer Lösung von 6,21 g (31 mmol) Benzyl-bis-[methylthio]-methan in 10 ml Essigsäure 3,9 ml wäbr. 30%iges Wasserstoffperoxid und rührt die Reaktionsmischung 1 h bei 20° nach. Es folgen Zugabe von 100 ml Dichlormethan, Neutralisation der Essigsäure mit 12 g Kaliumcarbonat, Filtration, Trocknen des Filtrats (Natriumsulfat), Abdampfung des Filtrats und Säulenchromatographie auf Kieselgel (Eluent: Dichlormethan); Ausbeute: 5,18 g (77%) (farbloses Öl).

¹ K. Goda, F. Hanafusa u. N. Inamoto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **51**, 818 (1978).

² B. Pandey, S. Y. Bal u. U.R. Khire, Tetrahedron Lett. **30**, 4007f. (1989).

³ V. Baliah, S. Prema, C. B. Jawahringh, K. N. Chaekalingham u. R. Jeyaraman, Synthesis **1981**, 995.

⁴ J. Pilski u. Kaszubska, Pol. J. Chem. **53**, 2605 (1979).

⁵ V. N. Elokina, A. S. Nakhmanovich, R. V. Karnakova, I. D. Kalikhman u. M. G. Voronkov, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1981**, 329; C. A. **95**, 42963 (1981).

⁶ B. M. Trost, J. Cossy u. J. Burks, J. Am. Chem. Soc. **105**, 1052 (1983).

⁷ F. Farina, J. Primo u. T. Torres, Chem. Lett. **1980**, 77.

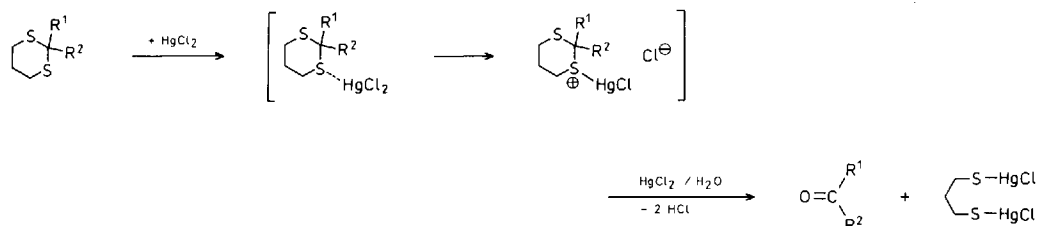
⁸ K. Ogura, M. Yamashita u. G. Tsuchihashi, Synthesis **1975**, 385.

B. Umwandlung

1. Hydrolyse zu Aldehyden bzw. Ketonen

Die Hydrolyse von S/S-Acetalen zu Carbonyl-Verbindungen wird ausführlich in Lit.¹ referiert. Die Reaktion ist von großer Bedeutung für die präparative organische Chemie, da die α -Anionen der S/S-Acetale als hervorragende Nucleophile für zahlreiche C,C-Verknüpfungen verwendet werden können.

Wie bereits erwähnt sind S,S-Acetale in einem recht großen pH-Intervall (~ 2 – 11) stabil, jedoch hat das S-Atom eine große Affinität zu Übergangsmetallen, was man sich bei der Hydrolyse zu Nutzen macht. Hierfür haben sich besonders Quecksilber(II)-Salze bewährt. Im ersten Schritt entsteht zunächst ein Komplex, der sich häufig voluminös abscheidet. Im nächsten Schritt wirkt das Quecksilber-Salz als Lewis-Säure und die S,C-Bindung wird gespalten²:



2-Aryl- und 2,2-Dialkyl-1,3-dithiane hydrolysieren wesentlich schneller als 2-Alkyl-1,3-dithiane. Inert unter diesen Bedingungen sind 2-Acyl-1,3-dithiane. Als Lösungsmittel dienen wäbr. Alkohole, Aceton, Acetonitril. Das gebildete Quecksilber-thiolat ist unlöslich und wird abfiltriert².

Zur Hydrolyse von S/S-Acetalen kann auch rotes Quecksilberoxid in Gegenwart äquimolarer Mengen Diethylether-Trifluorboran verwendet werden^{3–6}.

Zur Hydrolyse in Gegenwart von Kupfer-Verbindungen⁷ bzw. Silber(I)-Verbindungen (-nitrat⁸, -perchlorat⁹, -oxid¹⁰) s. Lit.

Weitere brauchbare Übergangsmetall-Salze sind z.B. Kupfer(II)-chlorid/-oxid¹¹, Kupfer(II)-sulfat¹², Thallium(III)-nitrat¹³ u.a.

¹ B.-T. Gröbel u. D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357–403.

² D. Seebach, *Synthesis* **1969**, 17–36.

³ E. Vedejs u. P.L. Fuchs, *J. Org. Chem.* **36**, 366 (1971).

⁴ R.M. Carlson u. J.M. Isidor, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4819.

⁵ T. Nakai, H. Shiono u. M. Okawara, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3625.

⁶ B.M. Trost u. J.L. Stanton, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 4018 (1975).

⁷ K. Narasaka, T. Sakashita u. T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **45**, 3724 (1972).

⁸ R.G. Carlson u. W.S. Mardis, *J. Org. Chem.* **40**, 817 (1975).

⁹ T. Mukaiyama, S. Kobayashi, K. Kamio u. H. Takei, *Chem. Lett.* **1972**, 237.

¹⁰ D. Gravel, C. Vaziri u. S. Ragai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1323.

¹¹ K. Narasaka, T. Sakashita u. T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **45**, 3724 (1972).

¹² G.M. Caballero u. E.G. Gros, *J. Chem. Res. (S)* **1989**, 320f.

¹³ E. Fujita, Y. Nagao u. K. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **26**, 3743–3751 (1978).

Neben der Hydrolyse mithilfe von Übergangsmetallen sind auch oxidative Spaltungsmethoden im Gebrauch, z. B. 3-Chlor-perbenzoesäure/Trifluoressigsäure^{1,2}, N-Halogen-succinimid/Silberperchlorat oder -nitrat³, Halogene (Jod⁴), Chloramin⁵ (s. a. Bd. IV/1b, S. 407), Blei(IV)-acetat (s. a. Bd. IV/1b, S. 407), u. a.

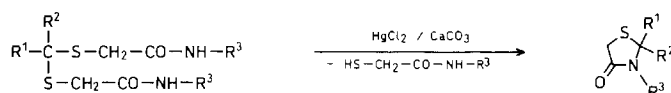
Ein mildes Verfahren arbeitet mit N-Halogen-succinimid in wäbr. Aceton oder Acetonitril³.

Für 2-Acyl-1,3-dithiane, die in der Seitenkette ungesättigt sind, eignet sich die oxidative Hydrolyse mit N-Chlor-succinimid/Silberperchlorat bzw. Silbernitrat³.

2. Umwandlung in andere Acetale

s. a. S. 492 ff.

1,1-Bis-[aminocarbonylmethylthio]-alkane liefern mit Quecksilber(II)-chlorid und Calciumcarbonat 4-Oxo-1,3-thiazolidine⁶:

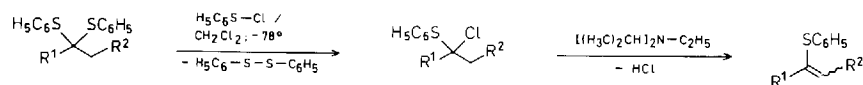


Bei der Umsetzung von 1,1-Bis-[organothio]-cycloalkanen mit Jodazid entstehen in einer guten Ausbeute 1-Azido-1-organothio-cycloalkane⁷:



3. Bildung von En-thiolen

Benzolsulfonylchlorid überführt S/S-Acetale bei -78° in Dichlormethan in die entsprechenden α -Chlor-sulfane, die unter Chlorwasserstoff-Abspaltung in En-thiole übergehen⁸:



¹ K. Narasaka, T. Sakashita u. T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Jpn. **45**, 3724 (1972).

² J. Cossy, Synthesis **1987**, 1113 ff.

³ D. Seebach, Synthesis **1969**, 17–36.

⁴ J. B. Chattopadhyaya u. A. V. Rama Rao, Tetrahedron Lett. **1973**, 3735.

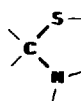
⁵ W. F. J. Hurdeman, W. Wynbarg u. D. W. Emerson, Tetrahedron Lett. **1971**, 3449.

⁶ R. M. Di Pardo u. M. G. Bock, Synthesis **1981**, 825.

⁷ B. M. Trost, M. Vaultier u. M. L. Santiago, J. Am. Chem. Soc. **102**, 7932 (1980).

⁸ B. Bartels, R. Hunter, C. D. Simon u. G. D. Tomlinson, Tetrahedron Lett. **28**, 2985–2988 (1987).

S/N-Acetale^a



bearbeitet von

DR. STEPHAN PAWLENKO

Kamen

und

DR. SUSANNE LANG-FUGMANN

Ratingen

Offenkettige S/N-Acetale sind im Gegensatz zu offenkettigen O/O-, S/S- und N/N-Acetalen recht selten beschrieben. Dagegen kommen cyclische S/N-Acetale häufig vor, die –S–C–N-Einheit ist dann Bestandteil von Heterocyclen. Wichtige Verbindungen sind z. B. die β -Lactam-Antibiotika (Cephame, z. B. Cephalosporine und Pename, z. B. Penicilline).

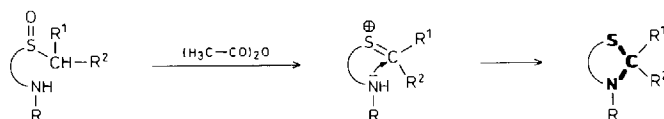
A. Herstellung

1. unter Aufbau der S/N-Acetal-Struktur

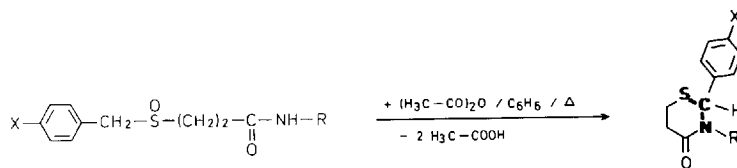
1.1. aus Verbindungen niedrigerer Oxidationsstufen

1.1.1. aus Methylen-S-Verbindungen

Bei einer intramolekularen Pummerer-Reaktion kann das intermediär auftretende α -Thio-carbenium-Ion durch ein in günstiger Lage im Molekül befindliches Nukleophil abgefangen werden. Im Falle von N-Nukleophilen erhält man auf diese Weise S,N-Acetale. Für einen ausführlichen Überblick zu dieser Reaktion s. Lit.¹.



Aus S-Benzyl-L-cystein-S-oxiden bilden sich mit Acetanhydrid die muskelrelaxierend wirkenden 4-Oxo-tetrahydro-1,3-thiazine (4-Metathiazanone); z. B.²:



^a s. a. Thiaziridine, Bd. E11, S. 1529 ff.
1,3-Thiazetidine, Bd. E11, S. 1608 ff.

¹ O. DeLucchi, Org. React. **40**, 157–405 (1991).

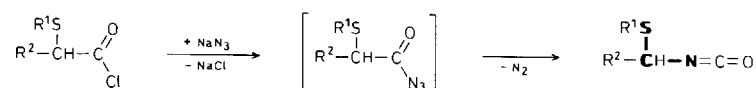
² I. Nagakura, H. Oka u. Y. Nitta, Heterocycles **3**, 453–457 (1975).

Die benötigten Sulfoxide sind via Michael-Addition von Benzylmercaptanen an Acrylsäure-methylester und anschließender Umsetzung des Esters mit primären Aminen sowie Oxidation mit Wasserstoffperoxid leicht zugänglich.

Die Reaktionen werden üblicherweise so ausgeführt, daß das jeweilige Sulfoxid mit einem Überschuß Acetanhydrid eine Stunde in Benzol oder in Acetanhydrid als Lösungsmittel refluxiert wird. Das ursprünglich heterogene Gemisch wird hierbei homogen. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Benzol/Essigsäure-ethylester 3 : 1)^{1, 2}.

R	X	...-tetrahydro-1,3-thiazin	[%]	Schmp. [°C]
H	Cl	2-(4-Chlor-phenyl)-4-oxo-...	71	103–110
CH ₃	H	3-Methyl-4-oxo-2-phenyl-...	62 ¹ bzw. 50 ²	95–97
	Cl	2-(4-Chlor-phenyl)-3-methyl-4-oxo-...	82	49–50
CH ₂ -C ₆ H ₅	Cl	3-Benzyl-2-(4-chlor-phenyl)-4-oxo-...	40	Oel

Organothio-acetylchloride liefern mit Natriumazid destillierbar Organothio-methyl-isocyanate. Als Zwischenstufe entsteht zunächst das entsprechende Carbonsäure-azid, das unter Stickstoff-Abspaltung in das Isocyanat übergeht³:

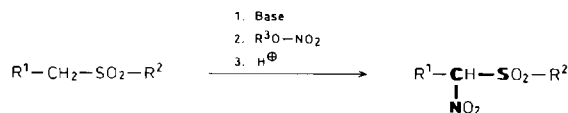


Isocyanat-methylthio-methan ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$)³: 128 mmol (18,0 g) Methylthio-acetylchlorid werden in 30 ml Benzol gelöst und mit einer Lösung von 154 mmol (10,0 g) Natriumazid in 40 ml Wasser bei 0° unter Rühren versetzt. Man rührt 30 min, trennt die Benzol-Schicht ab und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Man tropft diesen Extrakt unter Stickstoff-Atmosphäre in 500 ml siedendes Benzol und refluxiert 3 h bzw. bis die Stickstoff-Entwicklung beendet ist. Man engt die Lösung ein und fraktioniert den Rückstand i. Vak.; Ausbeute: 10,5 g (77 %); Sdp.: 134–136°/760 Torr (101,3 kPa).

Analog erhält man aus Phenyl-acetylchlorid das *Isocyanat-phenylthio-methan* [77 %; Sdp.: 80–82°/2 Torr (267 Pa)].

Die auf diese Weise erhaltenen Isocyanate sind wertvolle Edukte zur Herstellung von Heterocyclen durch Cycloadditionen.

α -Methylen-sulfone können von starken Basen in α -Stellung deprotoniert und mit Alkyl-nitrat nitrirt werden. Die Ausbeuten der Reaktion hängen von der Stärke der verwendeten Base, dem molaren Verhältnis der Reaktanten zueinander und der Nitrierungszeit ab. Mit Benzylsulfonen ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$) und Kalium-tert.-butanolat in Tetrahydrofuran erzielt man sehr gute Ausbeuten. Die Deprotonierung der Alkylsulfone erfolgt am besten mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak⁴:



¹ S. Wolfe, P.M. Kazmaier u. H. Auksi, Can. J. Chem. **57**, 2412–2425 (1979).

² I. Nagakura, H. Oka u. Y. Nitta, Heterocycles **3**, 453–457 (1975).

³ Y. Ohshiro, N. Ando, M. Komatsu u. T. Agawa, Synthesis **1985**, 276–279.

⁴ W.E. Truce, T.C. Klingler, J.E. Paar, H. Feuer u. D.K. Wu, J. Org. Chem. **34**, 3104–3107 (1969).

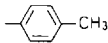
1-Nitro-1-sulfonyl-alkane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹:

Methode A: 0,1 mol Sulfon werden in 400 ml frisch getrocknetem THF gelöst und unter Stickstoff mit 0,125 mol frisch sublimiertem Kalium-tert.-butanolat unter Rühren versetzt. Man rührt 4 h bei 20° und kühlt auf -35° ab. Man tropft unter Rühren 0,15 mol Alkylnitrat zu und rührt weitere 4 h. Dann gibt man tropfenweise 0,2 mol (11,4 ml) Eisessig zu und läßt auf 25° erwärmen. Man filtriert vom ausgefallenen Kaliumacetat ab,engt das Filtrat i. Vak. ein und behandelt das Rohprodukt mit 10%iger Natronlauge. Man filtriert erneut ab und fällt das Produkt aus der Lösung bei 0° durch vorsichtige Zugabe von Eisessig aus. Die weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisation oder Destillation.

Methode B: 0,1 mol Sulfon werden in 400 ml frisch getrocknetem THF gelöst und auf -35° gekühlt. 0,1 mol Butyl-lithium (als Lösung in Hexan) werden zugesetzt und 15 min gerührt. 0,125 mol Alkylnitrat werden tropfenweise hinzugefügt und 4 h gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Methode A.

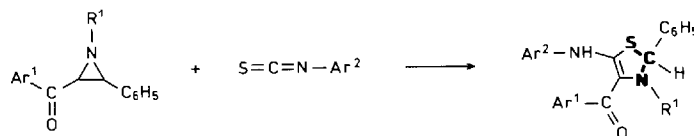
Methode C: Man legt in einem mit trockenem Stickstoff ausgespülten Kolben 0,3 g-Atom Kalium in 250 ml wasserfreiem Ammoniak bei -33° vor. Hierzu gibt man einen Kristall Eisen(III)-nitrat-Nonakis-hydrat. Man rührt bis die blaue Suspension grau geworden ist und setzt 0,1 mol Sulfon in 50 ml trockenem THF innerhalb 5 min zu. Man rührt 2 h und gibt 0,45 mol (59,90 g) Amylnitrat innerhalb 5 min zu und rührt nochmals 10 min. Die Lösung wird auf -50° gekühlt und mit 0,4 mol (32,0 g) Ammoniumchlorid versetzt. Der Ammoniak wird innerhalb 6 h gegen trockenen Diethylether ausgetauscht und mit 0,16 mol (9,15 ml) Eisessig angesäuert. Der Rückstand wird nach Filtration und Konzentration wie unter Methode A beschrieben behandelt.

Auf diese Weise erhält man u.a.:

R ¹	R ²	R ³	Methode	S/N-Acetal	[%]	Schmp. [°C]
H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	B	Nitro-phenylsulfonyl-methan	22	150–150,5 (Ethanol; 95% ig)
C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	A	1-Nitro-1-phenylsulfonyl-propan	8	58–60 (Methanol)
C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	C	1-Butylsulfonyl-1-nitro-butan	79	[Sdp.: 110–112°/ 0,5 Torr (67 Pa)]
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	A	Nitro-phenyl-phenylsulfonyl-methan	81	137–139 (Ethanol)
			B		36	
		C ₂ H ₅	A	(4-Methyl-phenylsulfonyl)-nitro-phenyl-...	79	162–163 (Ethanol)
	CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	A	Benzylsulfonyl-nitro-phenyl-...	82	153–154 (Ethanol)
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	A	Ethylsulfonyl-nitro-phenyl-...	42	50–51 (Diethylether)

1.1.2 aus Methylen-N-Verbindungen

Aziridine gehen unter Spaltung der 2,3-Bindung in Imin-ylide über, die als 1,3-Dipole mit Doppelbindungen Cycloadditionen eingehen. Mit Isothiocyanaten erhält man auf diese Weise 2,3-Dihydro-1,3-thiazole²:

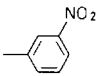
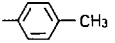
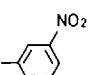
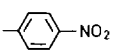

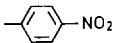
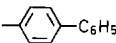
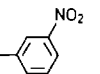
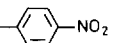


4-Aryl-5-arylamino-2-phenyl-2,3-dihydro-1,3-thiazole; allgemeine Arbeitsvorschrift²: 7 mmol 3-Aroyl-2-phenyl-aziridin und 7 mmol Arylisothiocyanat werden in 30 ml abs. Benzol gelöst und 7–17 h (DC-Kontrolle) refluxiert. Die orangerote bis rotbraune Lösung wird über Aluminiumoxid (Grad 1) chromatographiert und aus Essigester, Benzol oder Benzol/Petrolether-Gemischen umkristallisiert.

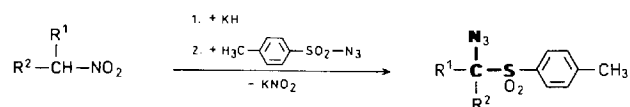
¹ W.E. Truce, T.C. Klingler, J.E. Paar, H. Feuer u. D.K. Wu, J. Org. Chem. **34**, 3104–3107 (1969).

² J.W. Lown, G. Dallas u. T.W. Maloney, Can. J. Chem. **47**, 3557–3567 (1969).

Auf diese Weise erhält man u.a.:

R ¹	Ar ¹	Ar ²	...-2,3-dihydro-1,3-thiazol	[%]	Schmp. [°C]
CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	5-Anilino-4-benzoyl-3-isopropyl-2-phenyl-...	31	158
	C ₆ H ₅		4-Benzoyl-3-isopropyl-5-(3-nitro-anilino)-2-phenyl-...	20,5	97
C ₆ H ₁₁		C ₆ H ₅	5-Anilino-3-cyclohexyl-4-(4-methyl-benzoyl)-2-phenyl-...	59	170–171
			3-Cyclohexyl-4-(4-methyl-benzoyl)-5-(3-nitro-anilino)-2-phenyl-...	48	122
			3-Cyclohexyl-4-(4-methyl-benzoyl)-5-(4-nitro-anilino)-2-phenyl-...	54	206–207
			3-Cyclohexyl-4-(4-methyl-benzoyl)-5-(1-naphthylamino)-2-phenyl-...	32	204
			5-(4-Biphenylamino)-3-cyclohexyl-4-(4-nitro-benzoyl)-2-phenyl-...	49	200
			3-Cyclohexyl-5-(3-nitro-anilino)-4-(4-nitro-benzoyl)-2-phenyl-...	20	167
			3-Cyclohexyl-5-(4-nitro-anilino)-4-(4-nitro-benzoyl)-2-phenyl-...	49	160
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	5-Anilino-4-benzoyl-2,3-diphenyl-...	20	156

Arensulfonylazine gehen mit Nitro-alkanen eine Einschub-Reaktion (C-Insertion in die S—N-Bindung) ein. Verwendbar sind primäre, sekundäre und cyclische Nitro-alkane außer Nitromethan¹:



2-[3-Azido-3-(4-methyl-benzolsulfonyl)-butyl]-2-methyl-1,3-dioxolan¹ [R¹ = CH₃; R² = CH₂-CH₂-

Lösung von 0,7 g (3,7 mmol) 2-Methyl-2-(3-nitro-butyl)-1,3-dioxolan trägt man bei 20° unter Stickstoff in eine Suspension von 3,7 mmol Kaliumhydrid (0,42 g einer 35 %igen Suspension in Mineralöl) in 5 ml trock. THF ein, erwärmt auf 40° und rührt so lange (~ 15 min), bis die Wasserstoff-Entwicklung beendet ist. Danach wird die Reaktionsmischung auf -10° abgekühlt und mit einer Lösung von 0,8 g (4 mmol) 4-Methyl-benzol-sulfonylazid in 5 ml THF versetzt. Man läßt langsam auf 0° erwärmen, rührt 1 h nach, gibt Diethylether und 1 M Natronlauge zu, trennt die Phasen, trocknet die organ. Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft das Lösungsmittel ab und chromatographiert an Silicagel (Eluent: Essigsäure-ethylester/Hexan 1 : 5); Ausbeute: 0,41 g (35 %); Schmp.: 85–87°.

¹ E. R. Kofit, J. Org. Chem. **52**, 3466 ff. (1987).

Auf analoge Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃ –(CH ₂) ₅ –	H	1-Azido-1-(4-methyl-benzolsulfonyl)-ethan	37	Oel
	CH ₃	2-Azido-2-(4-methyl-benzolsulfonyl)-propan	49	Oel
	–(CH ₂) ₅ –	1-Azido-1-(4-methyl-benzolsulfonyl)-cyclohexan	56	92–94

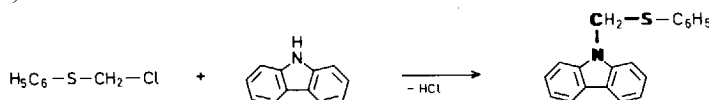
Es können primäre, sekundäre und cyclische Nitro-alkane außer Nitro-methan verwendet werden.

1.2. aus Verbindungen gleicher Oxidationsstufe

1.2.1. aus Acetalen

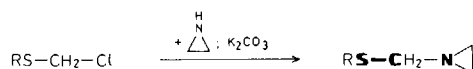
1.2.1.1. aus Hal/S-Acetalen

Alkyl(Aryl)thio-chlor-methane reagieren mit sekundären Aminen zu den entsprechenden S/N-Acetalen; z. B.¹:



9-(Phenylthio-methyl)-carbazol¹: In eine Suspension aus 19,2 g (115 mmol) Carbazol, 18 ml Dimethylsulfoxid und 67 ml 50 %ige Natronlauge werden tropfenweise unter intensivem Rühren 25 g (158 mmol) Chlorphenylthio-methan eingetragen. Die Temp. steigt dabei auf 55° und wird danach 2 h bei 35–40° gehalten. Man trägt die abgekühlte Reaktionsmischung in 200 ml Wasser ein, extrahiert 2mal mit je 100 ml Diethylether, wäscht die Ether-Auszüge mit Wasser, trocknet (Magnesiumsulfat), entfernt das Lösungsmittel i. Vak., versetzt den Rückstand mit 400 ml Methanol, kühlt auf –5° ab und erhält das kristalline Endprodukt; Ausbeute: 20,5 g (62 %); Schmp.: 64–65°.

Die Umsetzungen mit Aziridin werden in Acetonitril oder Diethylether bei 20° durchgeführt²:



Pyridine und andere N-haltige Hetarene reagieren mit Chlormethyl-(trimethylsilyl-methyl)-sulfan zu isolierbaren Salzen, die bei der Desilylierung mit Cäsiumfluorid 1,3-Thiazolidine liefern³; z. B.:





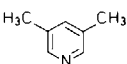
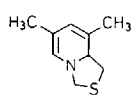








Heteroannelierte 1,3-Thiazolidine; allgemeine Arbeitsvorschrift³: 1,2 mmol (205 mg) Chlormethyl-(trimethylsilyl-methyl)-sulfan und 1 mmol N-Hetaren werden 1 h auf 60° erhitzt. Das entstandene Salz wird abfiltriert und mit trockenem Aceton gewaschen. Man setzt 1 mmol (152 mg) getrocknetes Cäsiumfluorid in 5 ml Acetonitril zu und rührt die Mischung bei 20° (Reaktionsdauer s. S. 488). Man hydrolysiert mit 5 ml Wasser, verdünnt mit 30 ml Diethylether, extrahiert die wäbr. Phase mit Diethylether, wäscht die vereinigten ether. Auszüge mit Wasser und ges. wäbr. Kochsalz-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird der präparativen Dünnschichtchromatographie an Kieselgel in einem geeigneten Laufmittel unterworfen.

¹ A. R. Katritzki, F. Sączewski u. C. M. Marson, J. Org. Chem. **50**, 1351–1355 (1985).

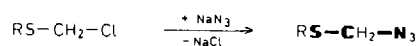
² R. K. Alekperov u. R. G. Kostyanovskii, Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim. **1987**, 2399 f.; C. A. **108**, 186452 (1988).

³ A. Hosomi, S. Hayashi, K. Hoashi, S. Kohra u. Y. Tominaga, J. Org. Chem. **52**, 4424 ff. (1987).

Auf diese Weise erhält man u. a.:

N-Hetaren	Reaktionsdauer [h]	Produkt	[%]	
			Salz	1,3-Thiazolidin
	25		94	96
	70		91	91
	45		98	95
	48		98	91
	48		96	92
	234		75	43

Hal/SR- und Hal/SO₂-R-Acetale reagieren mit Natriumazid in wäbr. Lösung unter Bildung von Organothio-azido-methanen¹:



S/N₃-Acetale sind recht beständige Verbindungen, die sich im Vakuum destillieren lassen.

Azido-organothio-methane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: 0,3 mol Chlor-organothio-methan werden mit 0,92 mol (60,0 g) Natriumazid in 140 ml Wasser stark gerührt oder auf der Maschine geschüttelt (Reaktionszeiten und -temp. s. u.). Nach dem Abtrennen wird die organ. Phase über Calciumchlorid getrocknet und fraktioniert.

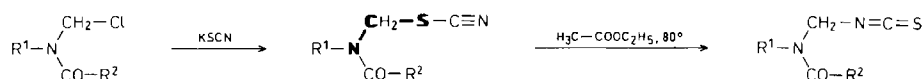
Auf diese Weise erhält man u. a.:

R	Reaktionsbedingungen		Produkt	[%]	Sdp.	
	[°C]	[h]			[°C]	[Torr (kPa)]
CH ₃	20	1	Azido-methylthio-methan	52	31–33	17 (2,27)
C ₂ H ₅	20	1	Azido-ethylthio-...	70	42–44	10 (1,33)
CH ₂ -C ₆ H ₅	110–115	6	Azido-benzylthio-...	63	104–105	1,5 (0,200)
C ₆ H ₅	100	6	Azido-phenylthio-...	80	104–105	4,5 (0,600)

¹ H. Böhme u. D. Morf, Chem. Ber. **90**, 446–450 (1957).


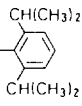

1.2.1.2. aus Hal/N-Acetalen

Carbonsäure-[alkyl(aryl)-N-(thiocyanat-methyl)-amide] erhält man bei der Umsetzung der entsprechenden N-Chlormethyl-acetamide mit Kaliumisothiocyanat. Im Falle von N-Alkyl-substituierten Edukten können die Carbonsäure-[N-alkyl-N-(thiocyanat-methyl)-amide] nur dann isoliert werden, wenn von Trichlor-essigsäure-(N-aryl-N-chlormethyl-amiden) ausgegangen wird. Ausgehend von anderen Carbonsäure-(N-alkyl-N-chlormethyl-amiden) tritt bereits bei 20° Isomerisierung zu Carbonsäure-[N-alkyl-N-(isothiocyanat-methyl)-amiden] ein, die bei den Aryl-Derivaten erst durch Erhitzen in Essigsäure-ethylester einsetzt¹:

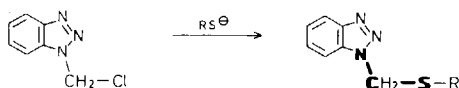


(N-Chloracetyl-2,6-dimethyl-anilino)-thiocyanat-methan [$\text{R}^1 = 2,6-(\text{CH}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{Cl}$]¹: 0,1 mol (24,6 g) Chloracetyl-chlormethyl-(2,6-dimethyl-phenyl)-amin werden in 150 ml Aceton gelöst und unter Rühren bei 25° zu einer Lösung von 0,11 mol (9,8 g) Kaliumthiocyanat in 100 ml Aceton gegeben. Man rührt 1 h, dampft ein und nimmt den Rückstand in 100 ml Chloroform auf. Man wäscht mit 250 ml Wasser und trocknet die organ. Phase über Magnesiumsulfat. Man engt ein und kristallisiert aus Chloroform/Hexan um; Ausbeute: 22,0 g (81%); Schmp.: 133–134°.

Auf analoge Weise erhält man u. a.

R^1	R^2	...-thiocyanat-methan	[%]	Schmp. [°C]
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CCl_3	(Isopropyl-trichloracetyl-amino)-...	80	104–107
C_6H_5	CH_2-Cl	(N-Chloracetyl-anilino)-...	75	55–56
	CH_2-Cl	(N-Chloracetyl-2-methyl-anilino)-...	87	93–94
	CH_2-Cl	(N-Chloracetyl-2,6-diisopropyl-anilino)-...	85	129–130
	CH_2-Cl	(2-Chlor-N-chloracetyl-anilino)-...	82	55–57
	CHCl_2	(2-Chlor-N-dichloracetyl-anilino)-...	56	49–50

Das Chlor-Atom in 1-Chlormethyl-1H-benzotriazol kann durch Nukleophile substituiert werden. Im Falle von S-Nukleophilen erhält man S,N-Acetale²:



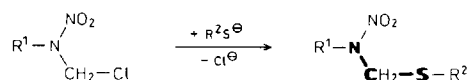
$\text{R}-\text{SH}/\text{R}-\text{SO}_3\text{H}$	Reaktionsbedingungen				...-1H-benzotriazol	[%]	Schmp. [°C]
	Lösungsmittel	Base	[°C]	[h]			
$\text{HS}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$	NaOCH_3	20	16	1-(Benzylthio-methyl)-...	68	108–109
$\text{HS}-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$	NaOCH_3	0–20	16	1-(Phenylthio-methyl)-...	64	80
$\text{HO}_3\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	DMSO	NaOH	20	16	1-(Phenylsulfonyl-methyl)-...	44	117–119

Man verwendet äquimolare Mengen Thiol und Natriummethanolat bzw. Natriumbenzolsulfonat sowie 1-Chlormethyl-1H-benzotriazol, das erst zugesetzt wird, wenn alles Natrium gelöst ist.

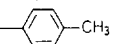
¹ A. Vass u. G. Szalontai, Synthesis **1986**, 817–820.

² A. R. Katritzky, S. Rachwal, K. C. Caster, F. Mahni, K. W. Law u. O. Rubio, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1987**, 781–789.

Nitramino-organothio-methane entstehen bei der Alkylierung von Thiolaten mit Alkyl-chlormethyl-nitraminen¹:

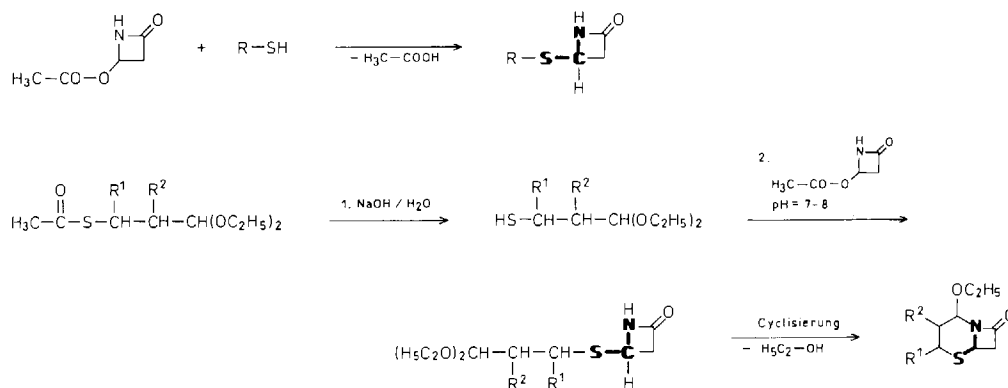


Nitramino-organothio-methane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: 0,03 g-Atom (6,90 g) Natrium werden in 50 ml abs. Ethanol gelöst und tropfenweise unter Feuchtigkeitsausschluß mit 30 mmol Thiol versetzt (Methanthiol wird aus einer Bombe eingeleitet). Man rührt 30 min und läßt eine Lösung von 30 mmol Alkyl-chlormethyl-nitramin in 20 ml abs. Ethanol zutropfen, wobei unter Wärmeentwicklung Natriumchlorid ausfällt. Man erhitzt 30 min zum Sieden, filtriert vom Natriumchlorid ab und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Der ölige Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Diethylether extrahiert. Der Ether-Auszug wird über Calciumchlorid getrocknet und konzentriert. Das leicht gefärbte Öl enthält Spuren des jeweiligen Alkyl-ethoxymethyl-nitramins, die durch Destillation im Wasserstrahl-Vakuum abtrennbar sind. Auf diese Weise erhält man z. B.:

R ¹	R ²	...-nitramin	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
CH ₃	CH ₃	Methyl-(methylthio-methyl)-...	59	112–115	12 (1600)
	C ₂ H ₅	(Ethylthio-methyl)-methyl-...	78	115–117	12 (1600)
	C ₃ H ₇	Methyl-(propylthio-methyl)-...	53	63	0,1 (13,3)
	CH ₂ -C ₆ H ₅	(Benzylthio-methyl)-methyl-...	25	(Schmp.: 59–60°)	
	C ₆ H ₅	Methyl-(phenylthio-methyl)-...	54	102	0,05 (6,7)
		Methyl-[(4-methyl-phenylthio)-methyl]-...	49	130–133	0,05 (6,7)
C ₂ H ₅	CH ₃	Ethyl-(methylthio-methyl)-...	61	115–117	12 (1600)
	C ₂ H ₅	Ethyl-(ethylthio-methyl)-...	61	113–116	12 (1600)
	CH ₂ -C ₆ H ₅	(Benzylthio-methyl)-ethyl-...	49	130–133	0,05 (6,7)
	C ₆ H ₅	Ethyl-(phenylthio-methyl)-...	73	103–105	0,03 (4)

1.2.1.3. aus O/N-Acetalen

3-Acetoxy-2-oxo-azetidin setzt sich in guten Ausbeuten mit Thiolen bzw. Thiocarbonsäure-S-estern zu 3-Alkylthio-2-oxo-azetidinen um²:



¹ D. Thamer u. B. Unterhalt, Synthesis **1973**, 303 ff.

² H. W. Schnabel, D. Grimm u. H. Jensen, Justus Liebigs Ann. Chem. **1974**, 477–495.

4-(3,3-Diethoxy-propylthio)-2-oxo-azetidin¹ ($R^1 = R^2 = H$): Zu einer Lösung von 20 g (0,50 mol) Natriumhydroxid in 125 ml Methanol werden 51,57 g (0,25 mol) Thioessigsäure-S-(3,3-diethoxy-propylester) bei 30° gegeben. Die Temp. steigt innerhalb kurzer Zeit auf 55–60° und sinkt dann nach 30 min auf 30–35°. Die Mischung wird mit 125 ml Wasser versetzt und binnen 45–60 min bei 0–5° unter Rühren zu einer Lösung von 32,3 g (0,25 mol) 4-Acetoxy-2-oxo-azetidin in 50 ml Wasser getropft. Dabei steigt der pH-Wert auf 9. Durch Zugabe von wenig verd. Salzsäure wird ein pH von 7–8 eingestellt; dann extrahiert man 3mal mit je 150 ml Dichlormethan. Die vereinigten Extrakte werden nach Trocknung mit Natriumsulfat eingedampft und bei 0,001–1 Torr (0,133–133 Pa) fraktionierend destilliert; Ausbeute: 43,7 g (75 %); Sdp.: 145°/0,001 Torr (0,133 Pa).

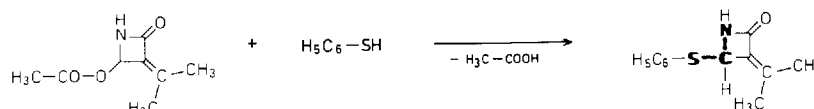
Als Nebenprodukte entstehen (3,3-Diethoxy-propyl)-sulfane und Cyansäure.

Auf analoge Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	...-2-oxo-aziridin	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
H	CH ₃	3-(3,3-Diethoxy-2-methyl-propylthio)-...	90	168	1 (133)
CH ₃	H	3-(3,3-Diethoxy-1-methyl-propylthio)-...	70	141–144	0,001 (0,133)
C ₆ H ₅	H	3-(3,3-Diethoxy-1-phenyl-propylthio)-...	90	179–184	0,003 (0,4)

Für Cyclisierungen zu 2-Ethoxy-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]octanen können die Rohprodukte verwendet werden.

4-Acetoxy-3-methyliden-2-oxo-azetidin wird mit Thiophenol zu 3-Isopropyliden-2-oxo-4-phenylthio-azetidin umgesetzt²:



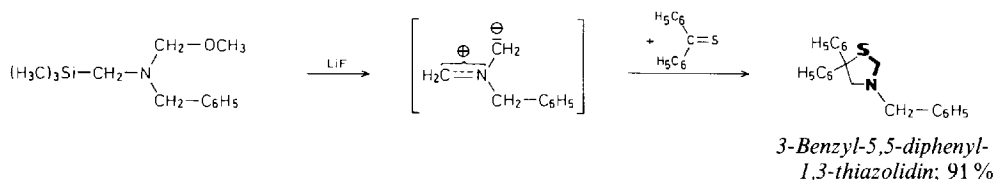
3-Isopropyliden-2-oxo-4-phenylthio-azetidin²: Man gibt 1,80 g (13 mmol) Kaliumcarbonat zu einer Lösung von 1,46 ml (14,2 mmol) Thiophenol in 40 ml Methanol, kühlt auf 0° ab, fügt 2,0 g (11,8 mmol) 4-Acetoxy-3-isopropyliden-2-oxo-azetidin unter Stickstoff hinzu. Die Reaktionsmischung wird bei 0° 30 min gerührt, anschließend in 200 ml ges. wäßr. Natriumchlorid-Lösung gegeben und 3mal mit je 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organ. Auszüge werden getrocknet (Natriumsulfat), i. Vak. aufkonzentriert und an Silicagel flash-chromatographiert (Eluent: Essigsäure-ethylester/Dichlormethan 1 : 4); Ausbeute: 1,65 g (64 %); Schmp.: 115–117°.

Benzyl-(methoxy-methyl)-(silyl-methyl)-amine gehen bei der Desilylierung in Imin-ylide über, die mit der C–S-Doppelbindung von Thio-ketonen unter 1,3-dipolarer Cycloaddition 1,3-Thiazolidine liefern³; z. B.:

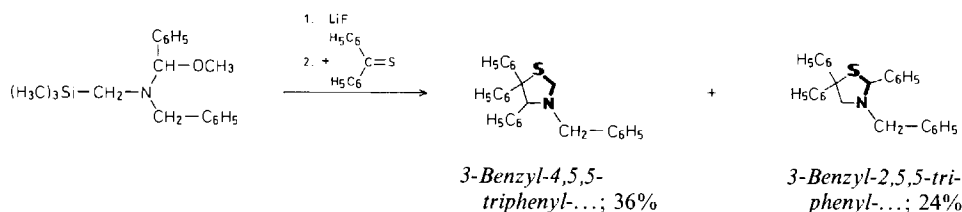
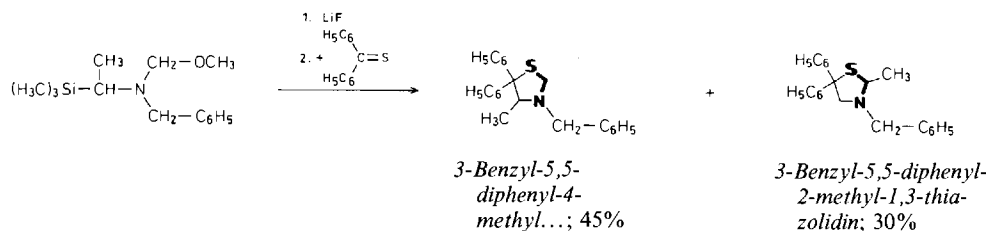
¹ H. W. Schnabel, D. Grimm u. H. Jensen, Justus Liebigs Ann. Chem. **1974**, 477–495.

² J. D. Buynak, M. N. Rao, H. Pajouhesh, R. Y. Chandrasekaran, K. Finn, P. de Meester u. S. C. Chuh, J. Org. Chem. **50**, 4245–4252 (1980).

³ A. Padwa u. W. Dent, J. Org. Chem. **52**, 235–244 (1987).



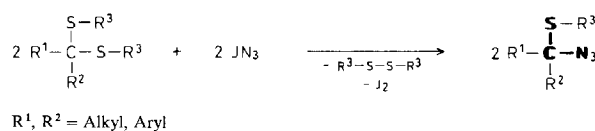
Sind die zum N-Atom α -ständigen Silylmethyl- und Alkoxy-methyl-Gruppen mit organischen Resten substituiert, bilden sich zwei isomere 1,3-Thiazolidine; z. B.:



3-Benzyl-5,5-diphenyl-thiazolidin¹: Eine Lösung von 1,05 mol (0,21 g) Thiobenzophenon, 1,0 mmol (0,25 g) Benzyl-(methoxy-methyl)-(trimethylsilyl-methyl)-amin und 1,15 mmol (0,03 g) Lithiumfluorid in 3 ml trockenem Acetonitril wird 12 h in ein Ultraschall-Bad gestellt. Man filtriert und engt das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Eluent: Essigsäure-ethylester/Hexan = 9 : 1); Ausbeute: 0,31 g (91%) (viskoses Öl).

1.2.1.4. aus S/S-Acetalen

Die Umsetzung von 1,1-Bis-[organothio]-alkanen mit Jodazid liefert in guten Ausbeuten 1-Azido-1-organothio-alkane²:




Lediglich benzyliche S/S-Acetale bilden die entsprechenden Diazide.

1-Azido-1-organothio-alkane; allgemeine Arbeitsvorschrift²: 5 mmol S/S-Acetal werden in Dichlormethan gelöst und zu 7,5 mmol Jodazid in 5 ml Dichlormethan [hergestellt in situ aus 7,5 mmol (488 mg) Natriumazid und 7,5 mmol (1,22 g) Jodchlorid in 6 ml Acetonitril] bei -78° innerhalb 2 h versetzt (exotherme Reaktion!). Man erwärmt auf -10° und arbeitet auf. Die Produkte können säulenchromatographisch gereinigt werden.

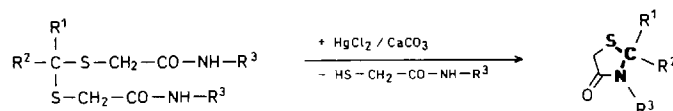
¹ A. Padwa u. W. Dent, J. Org. Chem. **52**, 235–244 (1987).

² B.M. Trost, M. Vaultier u. M.L. Santiago, J. Am. Chem. Soc. **102**, 7929–7932 (1980).

Auf analoge Weise erhält man u. a.:

R ¹	R ²	R ³	Produkt	[%]
CH ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	<i>2-Azido-3,3-dimethyl-2-methylthio-butan</i>	75
	C ₅ H ₁₁	CH ₃	<i>2-Azido-2-methylthio-heptan</i>	91
	C ₆ H ₁₁	CH ₃	<i>1-Azido-1-cyclohexyl-1-methylthio-ethan</i>	79
$\begin{array}{l} \text{---(CH}_2\text{)}_4\text{---} \\ \text{---(CH}_2\text{)}_5\text{---} \\ \text{---(CH}_2\text{)}_4\text{---CH(CH}_3\text{)---} \\ \text{---(CH}_2\text{)}_6\text{---} \\ \text{---(CH}_2\text{)}_7\text{---} \\ \text{(CH}_2\text{)}_4\text{---} \\ \text{---} \end{array}$ 		CH ₃	<i>1-Azido-1-methylthio-cyclopentan</i>	83
		CH ₃	<i>...-cyclohexan</i>	96
		CH ₃	<i>1-Azido-2-methyl-1-methylthio-cyclohexan</i>	81
		CH ₃	<i>1-Azido-1-methylthio-cycloheptan</i>	92
		CH ₃	<i>...-cyclooctan</i>	86
		CH ₃	<i>6-Azido-6-methylthio-spiro[4.5]decan</i>	71

Eine besonders milde Synthese der pharmakologisch wirksamen 4-Oxo-1,3-thiazolidine geht von 1,1-Bis-[aminocarbonyl-methylthio]-alkanen aus, die mit Quecksilber(II)-chlorid cyclisiert werden¹:



Die Reaktionen werden bei 20° in Acetonitril ausgeführt. Ein vierfacher Überschuß Quecksilber-Salz und Kaliumcarbonat sorgt für eine rasche und vollständige Umsetzung des Eduktes. Sterische Effekte machen sich bemerkbar (s.u.) (die Reaktionszeiten müssen erhöht werden, die Ausbeuten sind geringer).


4-Oxo-1,3-thiazolidine; allgemeine Herstellungsvorschrift¹: 5 mmol 1,1-Bis-[aminocarbonyl-methylthio]-alkan werden mit 5,4 g (20 mmol) Quecksilber(II)-chlorid und 2,0 g (20 mmol) Calciumcarbonat in 50 ml abs. Acetonitril unter Feuchtigkeitsausschluß bei 20° einige h gerührt (Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie). Nach der Filtration des Reaktionsproduktes wird wahlweise auf einem der folgenden Wege aufgearbeitet:

Methode ③: Man fügt 100 ml Essigsäure-ethylester und 100 ml Wasser zu, wäscht die abgetrennte organ. Phase 3mal mit je 50 ml Natriumsulfid-Lösung, trocknet (Natriumsulfat), konzentriert und kristallisiert um.

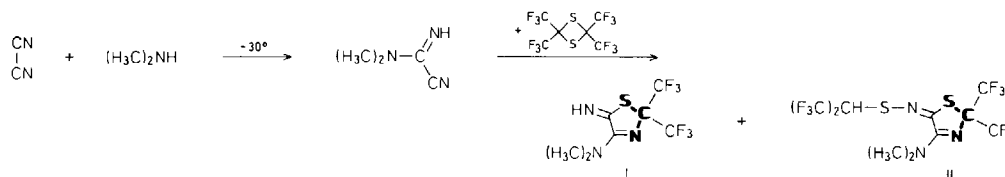
Methode ④: Man dampft das Lösungsmittel ab, löst den Rückstand in 100 ml Essigsäure-ethylester, fällt die Substanz durch Einleiten von gasförmigem Schwefelwasserstoff in die Lösung aus, neutralisiert die Lösung mit gasförmigem Ammoniak, filtriert die Substanz ab und kristallisiert sie um.

¹ R.M. DiPardo u. M.G. Bock, Synthesis **1981**, 825f.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	R ³	...-1,3-thiazolidin	[%]	Schmp. [°C]
H	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	2-(2-Methyl-propyl)-4-oxo-...	68	66-68 (Ether/Petrolether)
		CH(CH ₃)-C ₆ H ₅	-	-	-
	C ₅ H ₁₁	H	2-Cyclopentyl-4-oxo-...	40	60-61 (Petrolether)
	(CH ₂) ₃ -  -COOC ₂ H ₅	H	2-[3-(4-Ethoxycarbonyl-phenyl)-propyl]-4-oxo-...	43	98-99 (2-Propanol)
	C ₆ H ₅	H	4-Oxo-2-phenyl-...	58	127-129 (Ethanol)
		CH ₂ -C ₆ H ₅	3-Benzyl-4-oxo-2-phenyl-...	29	151-153 (Methanol)
CH ₃	CH ₃	H	2,2-Dimethyl-4-oxo-...	28	125-126 (Ether/Petrolether)

Oxalsäure-2-dialkylamid-2-imid-1-nitrile reagieren mit 2,2,4,4-Tetrakis-[trifluormethyl]-1,3-dithianen zu 2,2-Bis-[trifluormethyl]-5-imino-2,5-dihydro-thiazolen I und II¹:



Die Produkte I und II werden im Verhältnis 1 : 3 gebildet und können säulenchromatographisch oder destillativ aufgetrennt werden. Die Edukte sind nur in reinem Zustand längere Zeit haltbar. Sie werden deshalb jeweils aus Oxalsäure-dinitril und sek. Aminen frisch hergestellt und ohne Isolierung umgesetzt.

2,2-Bis-[trifluormethyl]-4-dimethylamino-5-imino-2,5-dihydro-(I) und 2,2-Bis-[trifluormethyl]-4-dimethylamino-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethylthiainimo)-2,5-dihydro-1,3-thiazol (II)¹: 41 mmol (2,13 g) Oxalsäure-dinitril (!) werden in 10 ml Diethylether gelöst und bei -30° 41 mmol (1,84 g) Dimethylamin in 10 ml Diethylether zugetropft. Man läßt auf 20° erwärmen und gibt 41 mmol (15,09 g) 2,2,4,4-Tetrakis-[fluormethyl]-1,2-dithietan zu der dunkel gefärbten Reaktionslösung. Nach 48 h Rühren wird eingeeengt (zum Schluß im Ölpumpen-Vakuum), der Rückstand in Hexan aufgenommen und 2mal mit 20 ml 0,5 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die organ. Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und über eine Kieselgel-Säule filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein orangefarbenes Öl, das bei ~ 1 Torr (133 Pa) fraktioniert destilliert wird. Die erhaltenen Fraktionen werden getrennt an Silicagel mit Hexan chromatographiert. Das Produkt I wird vor Produkt II eluiert; Ausbeute:

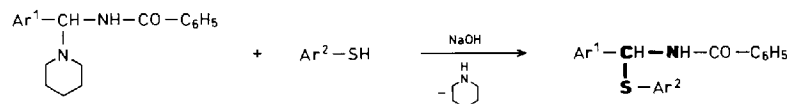
I; 2 g (17%); Schmp.: 56°

II; 9,1 g (48%) (orangefarbenes Öl)

¹ H. Grützmaier, N. Keweloh, H. W. Roesky, M. Noltemeyer u. G. M. Sheldrick, J. Fluorine Chem. 37, 279-287 (1987).

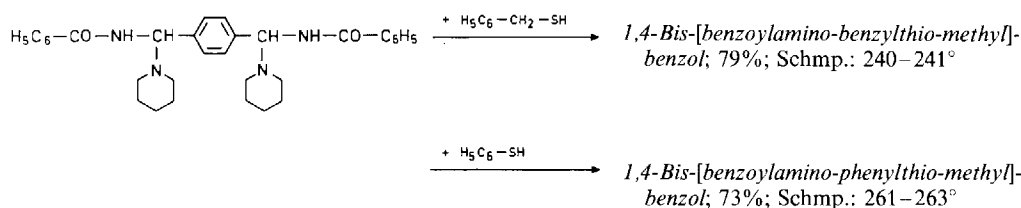
1.2.1.5. aus N/N-Acetalen

Aryl-benzoylamino-piperidino-methane reagieren mit Thiolen unter Austausch der Piperidino-Gruppe. Die Benzoylamino-Gruppe wird nicht angegriffen¹:

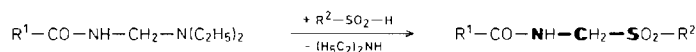


Benzoylamino-phenyl-phenylthio-methan ($\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$)¹: Eine Mischung aus 8,0 g (27 mmol) Benzoylamino-piperidino-phenyl-methan, 3,06 g (28 mmol) Thiophenol und 0,20 g (5 mmol) Natriumhydroxid wird in 100 ml Methanol 4 h zum Rückfluß erhitzt. Das bei der Abkühlung ausgefallene Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 3,20 g (37%); Schmp.: 174–177°.

Analog erhält man z. B. aus



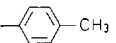
Analog entstehen aus Acylamino-dialkylamino-methanen und Sulfinsäuren (Acylamino-methyl)-sulfone^{2, 3}:



Benzoylamino-phenylsulfonyl-methan²: Eine Lösung von 10 mmol (1,42 g) Benzolsulfinsäure und 11 mmol (2,27 g) Benzoylamino-diethylamino-methan in 40 ml Toluol wird mit 0,01 g gepulvertem Natriumhydroxid unter Stickstoff gekocht. Die Lösung färbt sich allmählich rotbraun mit starker grüner Fluoreszenz. Das Erhitzen wird nach 8 h unterbrochen. Bis zu diesem Zeitpunkt gehen 62% Diethylamin über. Beim Erkalten und nach Zugabe von 50 ml Petrolether, scheidet sich ein dunkelbraunes Öl ab, das beim Verreiben erstarrt. Man digeriert das Kristallisat mit 10 ml kaltem Ethanol, saugt ab und wäscht mit wenig Ethanol nach; Ausbeute: 1,95 g (71%); Schmp.: 129–131°.

Zur weiteren Reinigung kristallisiert man aus Ethanol um (Schmp.: 133°).

Auf analoge Weise erhält man z. B.:

R ¹	R ²	...-methan	[%]	Schmp. [°C]
C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁	Benzoylamino-cyclohexylsulfonyl-...	42	135
		Benzoylamino-(4-methyl-benzosulfonyl)-...	68	157–160

Zur Herstellung von 1-Arylthio-1-dialkylamino-alkanen geht man von den zugrunde liegenden Aldehyden aus und setzt sie nacheinander mit dem sekundären Amin und dem Thiophenol um (s.S. 497f.).

¹ A. R. Katritzky, M. Szajda u. S. Bayyuk, *Synthesis* **1986**, 804–807.

² H. Hellmann u. G. Haas, *Chem. Ber.* **90**, 444 ff. (1957).

³ H. Böhme u. G. Fuchs, *Chem. Ber.* **103**, 2775–2779 (1970).

Hexamethylenetetramin reagiert mit Thiophenol zu *Tris*-[phenylthio-methyl]-amin¹. Jedoch entsteht hierbei ein schwer zu reinigendes Produkt, so daß man besser auf die unten beschriebene Synthese aus Formaldehyd, Ammoniak und Thiophenol ausweicht.

1.2.2. aus Carbonyl-Verbindungen

S/N-Acetale werden häufig aus Carbonyl-Verbindungen, NH-Verbindungen und Thiolen hergestellt. Als NH-Verbindungen kommen neben den Aminen und Amiden z. B. auch Ammoniak, Hydrazin, Hydroxylamine, Nitramine oder Natriumazid in Frage. Daraus ergibt sich eine große Strukturvielfalt.

Die Reaktionen verlaufen im allgemeinen problemlos in neutralem Medium. Eine Verlagerung des Reaktionsgleichgewichtes durch Entfernen des Reaktionswassers ist oft von Vorteil.

Die weniger basischen Carbonsäure-amide bedürfen z. T. saurer Reaktionsbedingungen.

1.2.2.1. aus Formaldehyd

Neben den bereits erwähnten Umsetzungen mit *N*-Chlormethyl- und *S*-Chlormethyl-Verbindungen wird auch Formaldehyd zur Herstellung von *Tris*-[methylthiomethyl]-aminen verwendet. Im allgemeinen wird zunächst die NH-Verbindung mit Formaldehyd vorgelegt und anschließend mit dem Thiol zum S/N-Acetal umgesetzt. Die Reaktion verläuft also intermediär über Aldehyd-ammoniake bzw. Hydroxymethyl-amine oder Imine.

Die Umsetzung mit Ammoniak und aromatischen Thiolen bzw. Phenyl-methanthiol liefert *Tris*-[arylthio-methyl]-amine und *Tris*-[benzylthio-methyl]-amin²:

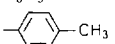
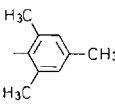
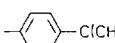
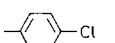
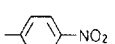
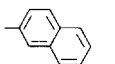


Tris-[arylthiomethyl]-amine; allgemeine Arbeitsvorschrift²: Aryl- oder Benzylmercaptan, 37%ige wäbr. Formaldehyd-Lösung und 25%iger wäbr. Ammoniak werden im Molverhältnis 3 : 3 : 1 in einer passenden Menge 95%igem Ethanol gelöst und gerührt. Zu Beginn der exothermen Reaktion wird von außen nicht erwärmt, bei abklingender Temp. wird zum Rückfluß erhitzt (s. Tab.). Man kühlt die Mischung ab. Sollte sich das Produkt kristallin abscheiden, wird filtriert, der Rückstand in 10 %iger Natronlauge suspendiert, abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und aus Benzol oder einem Benzol-Ethanol-Gemisch umkristallisiert. Fällt das Produkt als Öl an, wird die organ. Phase abgetrennt, mit 10 %iger Natronlauge gewaschen und in Diethylether aufgenommen. Die Lösung wird nochmals mit Natronlauge und Wasser gewaschen und das Produkt isoliert. In einigen Fällen kristallisieren die erhaltenen Öle unter Kühlung.

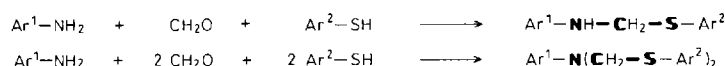
¹ G. Dougherty u. W.H. Taylor, J. Am. Chem. Soc. **55**, 4588–4594 (1933).

² I. E. Pollak u. G. F. Grillot, J. Org. Chem. **32**, 2891 ff (1967).

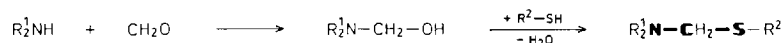
Auf diese Weise erhält man u. a.:

Ar	Rückfluß- dauer [min]	...-amin	[%]	Schmp. [°C]
$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	15	Tris-[benzylthio-methyl]-...	55	47–49
C_6H_5	60	Tris-[phenylthio-methyl]-...	75	31–32
	20	Tris-[(4-methyl-phenylthio)-methyl]-...	85	(Oel)
	20	Tris-[(2,4,6-trimethyl-phenylthio)-methyl]-...	46,5	68,5–69,5
	20	Tris-[(4-tert.-butyl-phenylthio)-methyl]-...	66	(Oel)
	15	Tris-[(4-chlor-phenylthio)-methyl]-...	67	112–114
	30	Tris-[(4-nitro-phenylthio)-methyl]-...	21,5	149–151
	15	Tris-[2-naphthylthio-methyl]-...	80	67–68

Primäre aliphatische Amine liefern bei dieser Reaktion Gemische von (Alkylthio-methyl)- und Bis-[alkylthio-methyl]-aminen. Primäre aromatische Amine bilden dagegen ausschließlich Aryl-(arylthio-methyl)-amine oder Aryl-bis-[arylthio-methyl]-amine, je nachdem ob ein der zwei Äquivalente Formaldehyd und Arylmercaptan mit dem aromatischen Amin umgesetzt werden¹ (vgl. a. S. 505):



Sekundäre Amine liefern mit aromatischen oder aliphatischen Thiolen und Formaldehyd in sehr guten Ausbeuten die entsprechenden S,N-Acetale²:



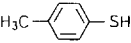
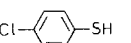

Dialkylamino-organothio-methane; allgemeine Arbeitsvorschrift^{2, s. a. 3}: 0,5 mol sekundäres Amin werden innerhalb 30–40 min zu 0,5 mol (41,0 g) einer 36%igen Formaldehyd-Lösung getropft. Die Temp. wird hierbei auf 25–30° gehalten. Dann setzt man innerhalb 20 min bei 25–30° 0,5 mol Thiol zu und rührt 2–3 h bei 20°. Man nimmt in 50 ml Diethylether auf und trennt die wäßr. Phase ab. Die Ether-Schicht wird 2mal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert.

¹ G. F. Grillot u. R. E. Schaffrath, J. Org. Chem. **24**, 1035–1038 (1959).

² B. D. Vineyard, J. Chem. Eng. Data **11**, 620 f. (1966).

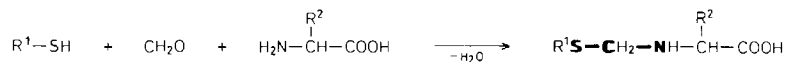
³ G. F. Grillot, H. R. Felton, B. R. Garrett, H. Greenberg, R. Green, R. Clementi u. M. Moskowitz, J. Am. Chem. Soc. **76**, 3969 ff. (1954).

Auf diese Weise erhält man z. B.:

R^1NH	R^2-SH	...-methan	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
$(H_5C_2)_2NH$	$(H_3C)_2CH-SH$	<i>Diethylamino-isopropylthio</i> -...	90,5	42	1,2 (160)
	$(H_3C)_2CH-CH_2-SH$	<i>Diethylamino-(2-methyl-propylthio)</i> -...	87	48–49	0,6 (80)
		<i>Diethylamino-(4-methyl-phenylthio)</i> -...	91,5	97	0,5 (67)
		<i>(4-Chlor-phenylthio)-diethylamino</i> -...	84	104–105	0,6 (80)
	$(H_3C)_2CH-SH$	<i>Isopropylthio-morpholino</i> -...	90,5	73	0,9 (120)
	$(H_3C)_2CH-CH_2-SH$	<i>(2-Methyl-propylthio)-morpholino</i> -...	91,5	68	0,4 (53)
	H_3C_6-SH	<i>Morpholino-phenylthio</i> -...	95	113–114	0,5 (67)

Befinden sich Amino- und Thiol-Gruppe in einem Molekül in günstiger Lage zueinander, entstehen cyclische S/N-Acetale.

Als Amin-Komponente können auch Aminosäuren eingesetzt werden. Man arbeitet mit einem großen Überschuß Formaldehyd. Die so erhaltenen Produkte sind in den gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich¹:

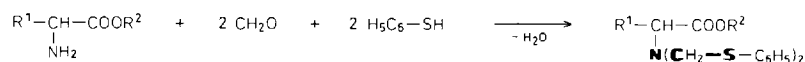


N-(Alkylthio-methyl)-aminosäuren; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Zu einer ges. wäbr. Lösung von 30 mmol Aminosäure gibt man nacheinander unter starkem Rühren 0,24 mol Formaldehyd (18 ml einer 37%igen wäbr. Lösung) und 30 mmol Alkanthiol in 30 ml Ethanol bei ~ 35–40° zu. Die Mischung wird weitere 5 h bei 35–40° gerührt und 12 h bei 20° stengelassen. Die ausgefallenen feinen Kristalle werden abfiltriert und mit Petrolether und Wasser gewaschen. Die Produkte fallen analysenrein an.

Auf diese Weise erhält man u. a.:

R^1	R^2	S/N-Acetal	[%]	Schmp. [°C]
C_3H_7	CH_3	<i>N-(Propylthio-methyl)-alanin</i>	57	182–184
C_6H_{11}	CH_3	<i>N-(Cyclohexylthio-methyl)</i> -...	55	189–192
$CH_2-C_6H_5$	CH_3	<i>N-(Benzylthio-methyl)</i> -...	74	210–212
	$CH(CH_3)_2$	<i>N-(Benzylthio-methyl)-valin</i>	42	163–166
	$CH_2-CH(CH_3)_2$...-leucin	85	182–185
	$CH_2-C_6H_5$...-phenylalanin	78	181–184

Setzt man Aminosäuren in siedendem Ethanol mit je zwei Äquivalenten Formaldehyd und Thiophenol um, erhält man die N,N-disubstituierten Derivate in hohen Ausbeuten²:

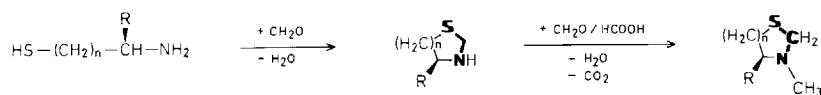


Die Natrium-Salze werden als kristalline Verbindungen erhalten, während die Carbonsäure-ester und freien Carbonsäuren als nicht destillierbare Öle anfallen.

¹ K. Ito, R. Komaki u. M. Sekiya, Chem. Pharm. Bull. **25**, 3385–3388 (1977).

² K. Kellner, W. Hanke u. A. Tzschach, Z. Chem. **21**, 403 ff. (1981).

Aus 2- bzw. 3-Amino-alkanthiolen erhält man mit Formaldehyd 1,3-Thiazolidine bzw. Tetrahydro-1,3-thiazine, die teilweise als Sensibilisatoren von fotografischen Silberhalogenid-Emulsionen dienen. Formaldehyd stellt hier sowohl das Cyclisierungs- sowie in Kombination mit Ameisensäure ein schonendes Methylierungsmittel für das N-Atom dar. Optisch aktive Thiole werden nicht racemisiert¹:



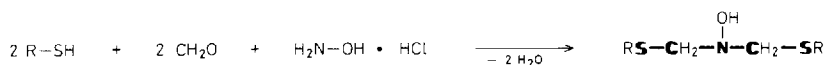
3-Methyl-1,3-thiazolidine bzw. -tetrahydro-1,3-thiazine; allgemeine Herstellungsvorschrift¹: Eine Mischung aus 30 mmol ω -Amino-alkanthiol, 12 ml 90 %iger Ameisensäure und 7,80 g (90 mmol) 35 %ige wäßrige Formaldehyd-Lösung wird so lange auf 70–110° erhitzt, bis die Kohlendioxid-Entwicklung beendet ist (~ 1–3 h). Danach verdampft man die restliche Ameisensäure auf einem Wasserbad, alkalisiert das Reaktionsprodukt mit wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert 3mal mit je 30 ml Diethylether. Die vereinigten Ether-Auszüge werden getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert, aufkonzentriert und i. Vak. destilliert.

Geht man von ω -Mercapto- α -aminosäuren aus, so wird das Reaktionsprodukt nach dem Abdampfen der restlichen Ameisensäure in 30 ml Methanol gelöst, anschließend Methanol aus der Lösung vertrieben und der Rückstand wiederum in 30 ml Methanol aufgenommen und i. Vak. eingengt. Diese Operation wiederholt man 3mal. Danach wird der Rückstand mit Methanol/Ether gewaschen und getrocknet.

In solcher Weise sind u. a. folgende 3-Methyl-1,3-thiazolidine zugänglich:

R	n	Produkt	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
H COOH	1	3-Methyl-1,3-thiazolidin	71	63–65	10 (1330)
	1	4-Carboxy-3-methyl-...	97	(Schmp.: 113–114°)	
	2	4-Carboxy-3-methyl-tetrahydro-1,3-thiazin	84	[Schmp.: 175° (Zers.)]	
COOCH ₃	1	4-Methoxycarbonyl-3-methyl-1,3-thiazolidin	60	104–105	5 (670)

Zur Umsetzung von Formaldehyd mit 3-Aminocarbonyl-2-mercapto-pyridinen s. S. 509. N-(Alkylthio-methyl)-hydroxylamine sind auf analoge Weise zugänglich. Mit Hydroxylamin-Hydrochlorid erhält man N,N-Bis-[alkylthio-methyl]-hydroxylamine als Hydrochloride²:

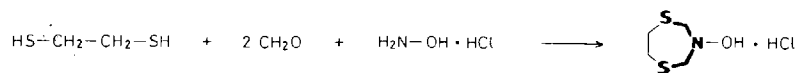


R	...-hydroxylamin	[%]	Schmp. [°C]
C ₃ H ₇	N,N-Bis-[propylthio-methyl]-...	94	45–48
C ₅ H ₁₁	N,N-Bis-[pentylthio-methyl]-...	96	57–59
C ₆ H ₁₁	N,N-Bis-[cyclohexylthio-methyl]-...	77	125–126 (Zers.)
CH ₂ -C ₆ H ₅	N,N-Bis-[benzylthio-methyl]-...	90	125–127
C ₆ H ₅	N,N-Bis-[phenylthio-methyl]-...	77	50–53

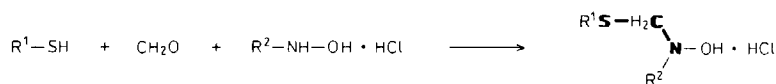
¹ A. Ando, T. Takata, L. Huang u. Y. Tamura, Synthesis **1986**, 139f.

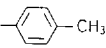
² K. Ito u. M. Sekiya, Chem. Pharm. Bull. **27**, 1691–1694 (1979).

Mit Ethan-1,2-dithiol bildet sich erwartungsgemäß *3-Hydroxy-tetrahydro-2H-1,5,3-dithiazepin-Hydrochlorid* [74%; Schmp.: 129–131° (Zers.)]:



N-substituierte Hydroxylamine liefern *N*-(Alkylthio-methyl)-hydroxylamine in guten Ausbeuten:



R ¹	R ²	...-hydroxylamin	[%]	Schmp. [°C]
C ₃ H ₇	CH ₃	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(propylthio-methyl)-...	57	57–59 (Diethylether)
C ₅ H ₁₁	CH ₃	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(pentylthio-methyl)-...	75	53–55 (Diethylester)
C ₆ H ₁₁	CH ₃	<i>N</i> -(Cyclohexylthio-methyl)- <i>N</i> -methyl-...	64	78–80 (Essigsäure-ethylester)
CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	<i>N</i> -(Benzylthio-methyl)- <i>N</i> -methyl-...	86	100–102 (Essigsäure-ethylester)
	CH ₂ -C ₆ H ₅ ^a	<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -(benzylthio-methyl)-...	86	65–66 (2-Propanol)
	C ₆ H ₅ ^a	<i>N</i> -(Benzylthio-methyl)- <i>N</i> -phenyl-...	42	87–89 (2-Propanol)
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ ^a	<i>N</i> -Phenyl- <i>N</i> -(phenylthio-methyl)-...	72	60–63 (2-Propanol)
	CH ₂ -C ₆ H ₅ ^a	<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -(4-methyl-phenylthio)-methyl]-...	42	42–45 (Pctrolether)

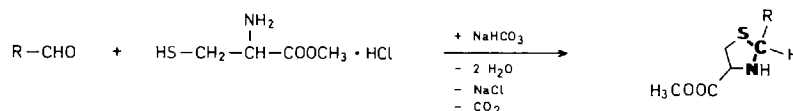
^a als freie Base, Reaktion in Ethanol statt Wasser durchführen

N-Alkyl(Aryl)-N-[Alkyl(Aryl)thio-methyl]-hydroxylamine; allgemeine Herstellungsverfahren¹: Zu einer Lösung von 0,04 mol N-Alkyl(Aryl)-hydroxylamin in 12 ml Wasser oder Ethanol (s.o.) werden tropfenweise 0,044 mol Formaldehyd (3,8 g einer 35% Formalin-Lösung) und anschließend 0,04 mol Thiol in 20 ml Ethanol unter Rühren zugesetzt. Nach 2 h wird i. Vak. eingedunstet. Das Produkt fällt beim Aufbewahren im Kühlschrank aus und wird abfiltriert und aus einem geeigneten Lösungsmittel (s.o.) umkristallisiert.

Die Umsetzungen mit Hydroxylamin-Hydrochlorid werden auf gleiche Art durchgeführt, mit zwei Äquivalenten Formaldehyd und Thiol in Wasser als Lösungsmittel.

1.2.2.2. aus anderen Aldehyden bzw. mit Ketonen

2-Amino-3-mercapto-carbonsäure-methylester cyclisieren mit Aldehyden zu 4-Methoxycarbonyl-1,3-thiazolidinen²:



3-Methoxycarbonyl-1,3-thiazolidine; allgemeine Arbeitsvorschrift²: 0,34 mol (58,4 g) L-Cystein-methylester-Hydrochlorid werden mit 0,34 mol (28,6 g) Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit 0,34 mol Aldehyd versetzt. Man rührt 2 h bei 20°. Das farblose Öl wird ohne weitere Reinigung verwendet, Hochvakuum-Destillation ist nicht möglich.

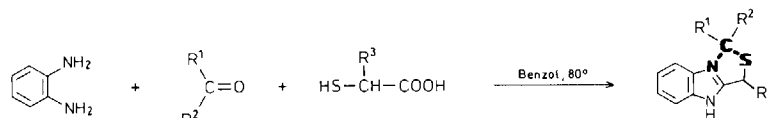
¹ K. Ito u. M. Sekiya, Chem. Pharm. Bull. **27**, 1691–1694 (1979).

² T. Takata, M. Kuo, Y. Tamura, Y. Kabe u. W. Ando, Chem. Lett. **1985**, 939–942.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R	...-1,3-thiazolidin	[%]
H	4-Methoxycarbonyl-...	55
CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	4-Methoxycarbonyl-2-(2-methyl-propyl)-...	94
C ₆ H ₅	4-Methoxycarbonyl-2-phenyl-...	90

2-Mercapto-carbonsäuren bilden mit 1,2-Diamino-benzol und Carbonyl-Verbindungen 1H,3H,4H-<1,3-Thiazolo[3,4-a]benzimidazole>¹:



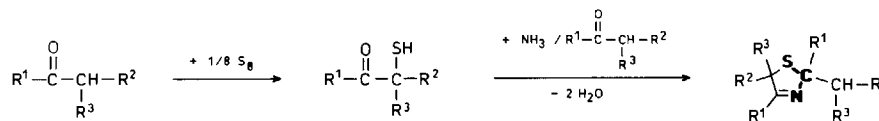
1H,3H,4H-<1,3-Thiazolo[3,4-a]benzimidazole>; allgemeine Arbeitsvorschrift: 1,08 g (10 mmol) 1,2-Diamino-benzol und 10 mmol Carbonyl-Verbindung in 80 ml trockenem Benzol werden unter Rühren mit 12 mmol 2-Mercapto-carbonsäure versetzt. Die Mischung wird 2–20 h zum Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle, Kieselgel, Diethylether/Petrolether = 4 : 1). Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert (Eluent: Diethylether/Petrolether = 1 : 1). Umkristallisation aus Diethylether ergibt farblose Kristalle.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	R ³	Reaktionszeit [h]	...-1H,3H,4H-<1,3-thiazolo[3,4-a]benzimidazol>	[%]	Schmp. [°C]
H	H	H	2	...	55	137–138
CH ₃	H	H	2	1-Methyl-...	58	73–75
	CH ₃	CH ₃	15	1,1,3-Trimethyl-...	65	(Oel)
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	15	1,1-Diethyl-...	60	(Oel)
C ₆ H ₁₁	H	H	2	1-Cyclohexyl-...	50	121–123
C ₆ H ₅	H	H	2	1-Phenyl-...	55	134–135

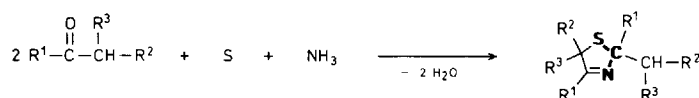
Cyclokondensationen zu 4-Oxo-1,3-thiazolidinen (oder höheren Ringhomologen) gelingen mit ω-Mercapto-carbonsäure-amiden und Carbonyl-Verbindungen unter saurer Katalyse, vgl. hierzu die Cyclisierung von Iminen mit Mercapto-carbonsäuren, S. 517.

Aliphatische, alicyclische, gemischt aliphatisch-aromatische und heterocyclische Ketone, die mindestens ein H-Atom in α-Stellung zur Oxo-Gruppe besitzen, liefern mit Schwefel und Ammoniak bei 20° substituierte 2,5-Dihydro-1,3-thiazole, zumeist in ausgezeichneten Ausbeuten²:



¹ A. Chimirri, S. Grasso, P. Monforte, G. Romeo u. M. Zappalà, Synthesis **1988**, 244 ff.

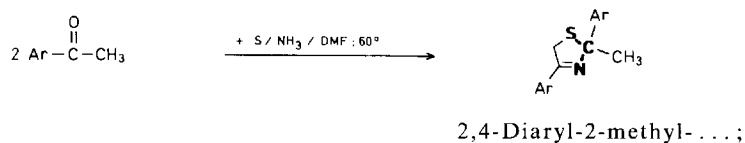
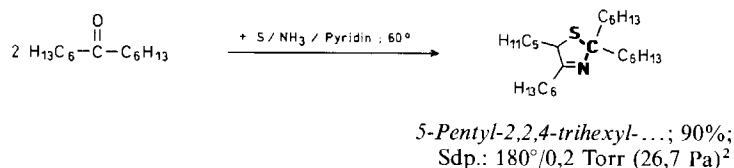
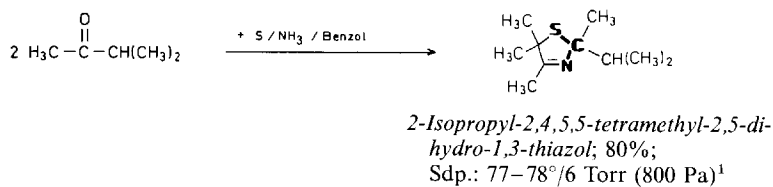
² F. Asinger u. H. Offermanns, Angew. Chem. **79**, 953–965 (1967); engl.: Int. Ed. **6**, 907–919 (1967).



R ¹	R ²	R ³	...-2,5-dihydro-1,3-thiazol	[%]	Sdp.	
					[°C]	[Torr (Pa)]
CH ₃	H	(CH ₂) ₃ - COOC ₂ H ₅	2,4-Dimethyl-2-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-5-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-...	80	140	10 ⁻⁴ (0,013)
C ₂ H ₅	H	CH ₃	5-Methyl-2,2,4-triethyl-...	85	96	12 (1600)
-(CH ₂) ₄ -	H		Cyclohexan-⟨spiro-8⟩-7-thia-9-aza-bicyclo[4.3.0]non-1 ⁹ -en	80	(Schmp.: 81,5–82°)	
-(CH ₂) ₆ -	H		Cyclooctan-⟨spiro-10⟩-9-thia-11-aza-bicyclo[6.3.0]undec-1 ¹¹ -en	62	150–152	0,5 (67)
-(CH ₂) ₂ · S · CH ₂ -	H		Thian-⟨4-spiro-8⟩-3,9-dithia-7-aza-bicyclo[4.3.0]non-6-en	85	(Schmp.: 115°)	

Die Optimalbedingungen bestehen darin, daß man Ammoniak im Überschuß bei 20° unter gutem Rühren in die Suspension von 1 mol Keton und 0,5 g-Atom Schwefel einleitet. Nach einer kurzen Inkubationszeit tritt Erwärmung (oftmals bis ~ 60°) und Braunfärbung des Reaktionsgemisches ein. Die Umsetzung ist in der Regel nach 3–4 h beendet.

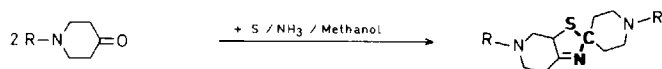
Zur Erzielung optimaler Ausbeuten muß man die Reaktionsbedingungen je nach Keton variieren. In manchen Fällen empfiehlt es sich, in benzolischer Lösung unter Entfernung des Reaktionswassers¹, in Pyridin bei 60°², in DMF bei 60° oder in Methanol zu arbeiten³; z. B.:



¹ M. Thiel, F. Asinger u. G. Reckling, Justus Liebigs Ann. Chem. **611**, 131–138 (1958).

² F. Asinger, W. Schäfer, G. Herkelmann, H. Römgers, B.D. Reintges, G. Scharein u. A. Wegerhoff, Justus Liebigs Ann. Chem. **672**, 156–178 (1964).

³ F. Asinger, W. Schäfer u. H.-W. Becker, Justus Liebigs Ann. Chem. **674**, 57–61 (1967).

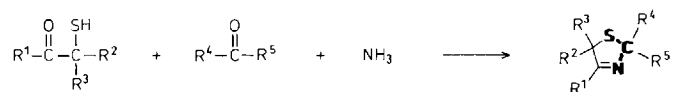


R	...-piperidin-⟨4-spiro-8⟩-...-9-thia-3,7-diaza-bicyclo [4.3.0]non-6-en	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	1-Methyl-...;...-3-methyl-...	67	[Sdp.: 134–135°/ 0,8 Torr (107 Pa)]
CH ₂ -C ₆ H ₅	1-Benzyl-...;...-3-benzyl-...	82,5	122–123

Die vorab angegebenen Literaturstellen enthalten zahlreiche weitere Beispiele.

Die 2,5-Dihydro-1,3-thiazol-Synthese ist jedoch in ihrem Anwendungsbereich begrenzt: Cyclopentanon liefert harzige Produkte, Aceton ist als Substrat ebenfalls unbrauchbar. Campher, 18-Oxo-pentatriacontan und 3-Oxo-1,5,5-trimethyl-cyclohexen liefern keine 2,5-Dihydro-1,3-thiazole. Oxo-carbonsäuren und deren Ester ergeben erst dann 2,5-Dihydro-1,3-thiazole, wenn Oxo- und Carboxy-Gruppe weit genug voneinander entfernt sind, z. B. 6-Oxo-hexancarbonsäure. Setzt man sie unter den gleichen Bedingungen um wie Ketone, liegen die Ausbeuten bei maximal 10%. Unsymmetrische Ketone mit je einem enolisierbaren H-Atom in beiden α-Stellungen zur Oxo-Gruppe liefern zwei isomere α-Mercapto-ketone und konsequenterweise zwei isomere 2,5-Dihydro-1,3-thiazole. Die Reaktion von Aldehyden mit Schwefel und Ammoniak ist kompliziert.

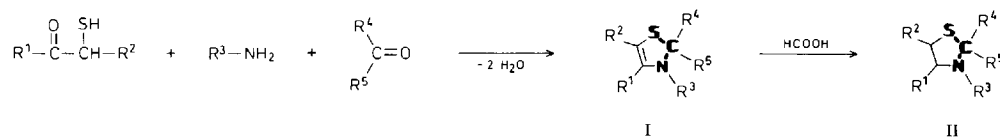
Bei der hier vorgestellten Synthese kommt dem Keton eine doppelte Funktion zu. Zum einen wird es zum α-Mercapto-keton thioliert, zum anderen tritt es im zweiten Reaktionsschritt als Carbonyl-Komponente bei der eigentlichen S/N-Acetalisierung auf. Geht man von α-Mercapto-ketonen aus, die sich problemlos auch aus solchen Carbonyl-Verbindungen herstellen lassen, die bei der Gesamtsynthese Schwierigkeiten bereiten, kann man mit beliebigen Ketonen 2,5-Dihydro-1,3-thiazole herstellen. Die α-Mercapto-carbonyl-Verbindungen sind aus α-Halogen-carbonyl-Verbindungen und Natriumhydrogensulfit in alkoholischer Lösung zugänglich. Man hat ferner die Möglichkeit, α-Mercapto-carbonyl-Verbindungen durch Hydrolyse eines 2,5-Dihydro-1,3-thiazols freizusetzen und mit einer beliebigen Oxo-Komponente zu einem anderen 2,5-Dihydro-1,3-thiazol umzusetzen¹.



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	...-2,5-dihydro-1,3-thiazol	[%]	Sdp.	
							[°C]	[Torr (Pa)]
H	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	5,5-Dimethyl-2-phenyl-...	34	106–108	0,5 (67)
CH ₃	H	H	H	H	4-Methyl-...	62	66–68	20 (2670)
		CH ₃	H	C ₂ H ₅	4,5-Dimethyl-2-ethyl-...	80	63–64	5 (670)
			CH ₃	C ₂ H ₅	2-Ethyl-2,4,5-trimethyl-...	80	63–64	5 (670)
C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	C ₆ H ₁₁	2-Cyclohexyl-4-ethyl-5-methyl-...	92	100–102	1,5 (200)
			-(CH ₂) ₅ -		9-Ethyl-8-methyl-7-thia-10-aza-spiro[5.4]dec-9-en	83	94–97	3 (400)

¹ F. Asinger u. H. Offermanns, Angew. Chem. **79**, 953–965 (1967); engl.: Int. Ed. **6**, 907–919 (1967).

Setzt man primäre Amine anstelle von Ammoniak ein und führt die Umsetzung bei 0° aus, so entstehen aus aliphatischen α -Mercapto-ketonen 2,3-Dihydro-1,3-thiazole^{1, 2}, die durch Hydrierung mit Ameisensäure in 1,3-Thiazolidine übergeführt werden können³:



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	...-2,3-dihydro-1,3-thiazol (I)	[%]	Sdp.	
							[°C]	[Torr (Pa)]
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	4-Ethyl-2,3,5-trimethyl-...	63	38–40	0,4 (53)
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₄ H ₉	H	CH(CH ₃) ₂	3-Butyl-4-ethyl-2-isopropyl-5-methyl-...	76	77–78	0,5 (67)
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃ H ₇	–(CH ₂) ₅ –		9-Ethyl-8-methyl-10-propyl-7-thia-10-aza-spiro[5.4]dec-8-en	70	95	0,5 (67)

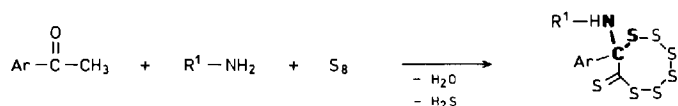
...-1,3-thiazolidin (II)	[%]	Sdp.	
		[°C]	[Torr (Pa)]
4-Ethyl-2,3,5-trimethyl-...	44	78–80	12 (1600)
3-Butyl-4-ethyl-2-isopropyl-5-methyl-...	65	81–82	0,5 (67)
9-Ethyl-8-methyl-10-propyl-7-thia-10-aza-spiro[5.4]decan	47	103–104	13 (1730)



¹ F. Asinger, M. Thiel u. H.G. Hauthal, Justus Liebigs Ann. Chem. **622**, 83–93 (1959).

² K. Rühlmann, M. Thiel u. F. Asinger, Justus Liebigs Ann. Chem. **622**, 94–97 (1959).

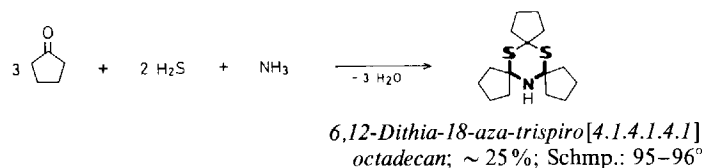
³ F. Asinger, M. Thiel u. H.G. Hauthal, Justus Liebigs Ann. Chem. **634**, 131–143 (1960).

Die Umsetzung von Aryl-methyl-ketonen mit prim. Aminen und elementarem Schwefel im Molverhältnis 1 : 7 : 10 in Methanol bei 20° liefert 8-Alkylamino-8-aryl-7-thiono-7,8-dihydro-1,2,3,4,5,6-hexathiocine¹:

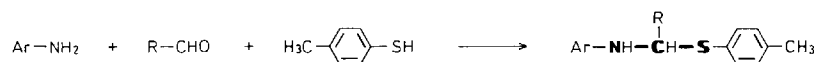


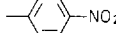


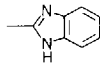
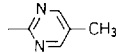
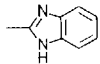

Ar	R ¹	...-7,8-dihydro-1,2,3,4,5,6-hexathiocin	[%]	Schmp. [°C]
	CH ₃	8-Methylamino-8-phenyl-7-thiono-...	73	145–146
	C ₂ H ₅	8-Ethylamino-8-phenyl-7-thiono-...	82	139
	C ₄ H ₉	8-Butylamino-8-phenyl-7-thiono-...	80	109–110
	C ₆ H ₁₁	8-Cyclohexylamino-8-phenyl-7-thiono-...	63	145
	C ₄ H ₉	8-Butylamino-8-(4-pyridyl)-7-thiono-...	65	139–139,5
				

Bei der gemeinsamen Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Aldehyde und Ketone kommt es in bestimmten Fällen zur Bildung von 1,3,5-Dithiazinen; z. B.²:



Primäre aromatische Amine bilden mit Aldehyden und 4-Methyl-thiophenol in guten Ausbeuten Monoaddukte. Die Reaktionen werden in siedendem Methanol oder Ethanol durchgeführt. Die 1-Arylthiomethylierungen treten nur am *exo*-cyclischen N-Atom auf³:



R	Ar	S/N-Acetal	[%]	Schmp. [°C]
H		(4-Methyl-phenylthio)-(4-nitro-anilino)-methan	94	123–124
		(4-Methyl-phenylthio)-(4-pyridylamino)-...	75	68
		(4-Methyl-phenylthio)-1-(1,3-thiazol-2-ylamino)-...	80	52–54
		(Benzimidazol-2-ylamino)-(4-methyl-phenylthio)-...	87	156–158
		(4-Methyl-phenylthio)-(5-methyl-2-pyrimidylamino)-...	61	–
CH ₃		1-(Benzimidazol-2-ylamino)-1-(4-methylphenylthio)-ethan	80	–
C ₆ H ₅		(4-Methyl-phenylthio)-(2-pyridylamino)-methan	88	61–62

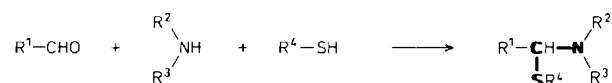
¹ F. Asinger u. H. Offermanns, Angew. Chem. **79**, 953–965 (1967); engl.: **6**, 907–919.



² F. Asinger, M. Thiel, H. Usbeck, K.-H. Gröbe, H. Grundmann u. S. Tränkner, Justus Liebigs Ann. Chem. **634**, 144–162 (1960).

³ Ö. Kemal u. C. B. Reese, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1981**, 1569–1573.

Die Herstellung von S/N-Acetalen aus Aldehyden, Thiolen und sekundären Aminen ist vielseitig anwendbar. Aliphatische Aldehyde liefern im allgemeinen gute Resultate unabhängig davon, ob sie geradkettig (vgl. Octanal mit Acetaldehyd), verzweigt und/oder sterisch gehindert (z. B. 2,2-Dimethyl-propanal, 2-Methyl-propanal) sind¹.

Aromatische Aldehyde reagieren ebenfalls glatt¹.



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Methoden	S/N-Acetal	[%]
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Ⓔ	1-(N-Methyl-anilino)-1-phenylthio-ethan	56
	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Ⓔ	1-Morpholino-1-phenylthio-...	96
CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₄ -		C ₆ H ₅	Ⓐ	2-Methyl-1-phenylthio-1-pyrrolidino-propan	75
	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Ⓐ Ⓔ	2-Methyl-1-(N-methyl-anilino)-1-phenylthio-...	63 66
	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Ⓔ	1-(Dibenzylamino)-2-methyl-1-phenylthio-...	67
C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₄ -		C ₆ H ₅	Ⓐ	2,2-Dimethyl-1-phenylthio-1-pyrrolidino-...	67
C ₇ H ₁₅	-(CH ₂) ₄ -		C(CH ₃) ₃	Ⓒ	1-tert.-Butylthio-1-pyrrolidino-octan	68
			CH ₂ -C ₆ H ₅	Ⓒ	1-Benzylthio-1-pyrrolidino-...	82
			C ₆ H ₅	Ⓐ Ⓔ	1-Phenylthio-1-pyrrolidino-...	86 91
			(CH ₂) ₂ -N[CH(CH ₃) ₂] ₂ ^a	Ⓒ	1-(2-Diisopropylamino-ethylthio)-1-pyrrolidino-...	82
C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₄ -		C ₈ H ₁₇	Ⓔ	Octylthio-phenyl-pyrrolidino-methan	95
	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		C ₆ H ₅	Ⓔ	Morpholino-phenyl-phenylthio-...	96
	-(CH ₂) ₄ -		C ₆ H ₅	Ⓐ	(2-Furyl)-phenylthio-pyrrolidino-...	90
	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		C ₆ H ₅	Ⓔ	(2-Furyl)-morpholino-phenylthio-...	99
	-(CH ₂) ₄ -		C ₈ H ₁₇	Ⓐ Ⓔ	Octylthio-(2-pyridyl)-pyrrolidino-...	80 92
COOC ₂ H ₅	-(CH ₂) ₄ -		C ₆ H ₅	Ⓒ	Phenylthio-pyrrolidino-essigsäure-ethylester	96

^a Aminthiol als Hydrochlorid in Ggw. eines Äquivalents Kaliumcarbonat

¹ A. R. Katritzky, A. Bieniek u. B. E. Brycki, *Chimica Scripta* **29**, 33–39 (1989).

S/N-Acetale; allgemeine Arbeitsvorschriften¹:

Methode Ⓐ: 0,02 mol Aldehyd, 0,02 mol Amin und 0,02 mol Thiol werden in 20 ml Ethanol 10 h bei 20° gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand 24 h bei 20°/1 Torr (13,3 Pa) aufbewahrt.

Methode Ⓑ: 0,02 mol Aldehyd, 0,04 mol Thiol, 0,022 mol Amin und 0,02 mol (2,76 g) Wasser-freies Kaliumcarbonat werden 20 h in 200 ml wasserfreiem Chloroform bei 20° gerührt. Das Kaliumcarbonat wird abfiltriert, mit Chloroform ausgewaschen und die vereinigten Filtrate eingengt. Der Rückstand wird 24 h bei 20°/0,1 Torr (13,3 Pa) aufbewahrt.

Methode Ⓒ: 0,02 mol Aldehyd, 0,02 mol Thiol und 0,02 mol Amin werden 12 h bei 20° gerührt und mit Chloroform versetzt. Man trennt die wäßr. Phase ab und trocknet die Chloroform-Lösung über Magnesiumsulfat, engt ein und hebt den Rückstand 24 h bei 20°/0,1 Torr (13,3 Pa) auf.

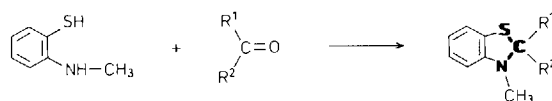
Methode Ⓓ: Zu einer Lösung von 0,02 mol Amin in 20 ml Wasser setzt man zunächst 0,02 mol Thiol und anschließend 0,02 mol Aldehyd zu. Die Mischung wird 4 h bei 24° gerührt und das Produkt mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand 24 h bei 20°/0,1 Torr (13,3 Pa) aufbewahrt.

Methode Ⓔ: Je 0,02 mol Aldehyd, Thiol und Amin werden in 20 ml Benzol 5 h am Wasserabscheider refluxiert, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand 24 h bei 20°/0,1 Torr (13,3 Pa) aufbewahrt.

Methode Ⓕ: Zu einer Lösung von 0,02 mol Amin in 20 ml Chloroform werden 0,02 mol (2,76 g) Wasser-freies Kaliumcarbonat und anschließend 0,02 mol Aldehyd zugesetzt. Die Mischung wird 30 min gerührt, dann werden 0,02 mol Thiol zugegeben. Man rührt weitere 2 h bei 20°. Das Kaliumcarbonat wird abfiltriert, mit Chloroform ausgewaschen und die vereinigten Filtrate werden eingengt. Der Rückstand wird 24 h bei 20°/0,1 Torr (13,3 Pa) aufbewahrt.

Ergebnisse s. S. 506.

Die Herstellung von 3-Methyl-2,3-dihydro-1,3-benzothiazolen aus einer Carbonyl-Verbindung mit 2-Methylamino-thiophenol wird als Carbonyl-Schutzgruppe verwendet²:





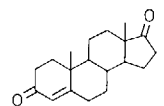
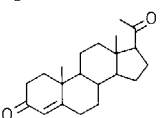
Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Formyl- und Oxo-Gruppen in einem Molekül wird die Formyl-Gruppe bevorzugt acetalisiert. Konjugierte Oxo-Gruppen reagieren schneller als nicht konjugierte. Die Reaktionen verlaufen unter sehr milden neutralen Bedingungen. Als günstigstes Lösungsmittel hat sich Ethanol erwiesen.

3-Methyl-2,3-dihydro-1,3-benzothiazole; allgemeine Arbeitsvorschrift²: 5 mmol (0,70 g) 2-Methylamino-thiophenol und 5 mmol Carbonyl-Verbindung werden in 5 ml Ethanol gelöst und refluxiert. Das Ende der Reaktion wird dünnschichtchromatographisch bestimmt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen. Das Rohprodukt wird entweder säulenchromatographisch oder durch Umkristallisation gereinigt.

¹ A. R. Katritzky, A. Bieniek u. B. E. Brycki, *Chemica Scripta* **29**, 33–39 (1989).

² H. Chikashita, S. Komazawa, N. Ishimoto, K. Inoue u. U. K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **62**, 1215–1225 (1989).

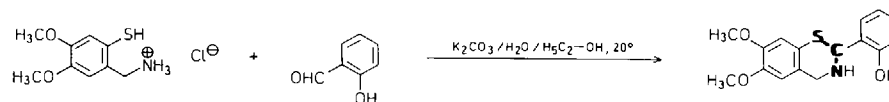
Auf diese Weise erhält man u. a.:

R ¹	R ²	Reaktionszeit [h]	...-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol	[%]	Schmp. [°C]
H	(CH ₂) ₂ -CO-CH ₃	24	3-Methyl-2-(3-oxo-butyl)-...	99	(Oel)
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	10	2,2-Dipropyl-3-methyl-...	90	(Oel)
CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	24	2,2-Diisopropyl-3-methyl-...	(Spur)	—
C ₄ H ₉	H	6	2-Butyl-3-methyl-...	87	(Oel)
C ₉ H ₁₉	H	24	3-Methyl-2-nonyl-...	82	(Oel)
-(CH ₂) ₅ -		4	Cyclohexan-⟨spiro-2⟩-3-methyl-...	97	34–34,5
-CH=CH-(CH ₂) ₃ -		24	Cyclohexen-⟨3-spiro-2⟩-3-methyl-...	69	(Oel)
CH=CH-C ₆ H ₅ (Z)	H	24	3-Methyl-2-[(Z)-2-phenyl-ethenyl]-...	28	(Oel)
(E)	C ₆ H ₅	24	3-Methyl-2-phenyl-2-[(E)-2-phenyl-ethenyl]-...	21	(Oel)
C ₆ H ₅	CH ₃	10	2,3-Dimethyl-2-phenyl-...	89	62–63
	H	6	2-(4-Chlor-phenyl)-3-methyl-...	86	78–78,5
C ₆ H ₁₁	H	6	2-Cyclohexyl-3-methyl-...	85	43–43,5
	H	6	2-(3-Cyclohexenyl)-3-methyl-...	90	(Oel)
		48 ^{a, b}	17-Oxo-4-androsten-⟨3-spiro-2⟩-3-methyl-...	93	191–192
		24 ^b	20-Oxo-4-pregnen-⟨3-spiro-2⟩-3-methyl-...	97	203–204

^a in Dichlormethan

^b 1 mmol Ansatz

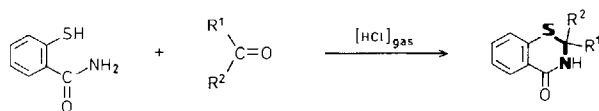
Ein Beispiel für ein Dihydro-1,3-thiazin-Derivat, das auf analoge Weise aus 2-Aminomethylthiophenolen und einer Carbonyl-Verbindung hergestellt werden kann, ist die Umsetzung von (4,5-Dimethoxy-2-mercapto-benzyl)-ammoniumchlorid mit 2-Hydroxy-benzaldehyd. Das Produkt kann durch anschließende N/O-Acetalisierung mit Aldehyden in interessante Thiaprotuberberin-Derivate übergeführt werden¹:



6,7-Dimethoxy-2-(2-hydroxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin¹: 5 mmol (1,17 g) (4,5-Dimethoxy-2-mercapto-benzyl)-ammoniumchlorid werden in 20 ml Ethanol suspendiert und mit 5 mmol (0,61 g) Salicylaldehyd und 2,17 mmol (0,30 g) Kaliumcarbonat, gelöst in 2 ml Wasser, versetzt. Man läßt 30 min stehen, filtriert den Niederschlag ab und kristallisiert aus Benzol um; Ausbeute: 1,8 g (83,8%); Schmp.: 157–158° (farblose Kristalle).

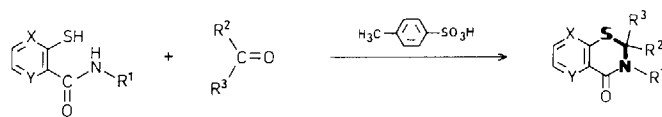
¹ J. Szabó, G. Bernáth u. P. Sohár, Heterocycles **26**, 2381–2384 (1987).

o-Mercapto-Derivate aromatischer Carbonsäure-amide cyclisieren mit Aldehyden zu 4-Oxo-2-phenyl-3,4-dihydro-1,3-benzothiazinen. Die Reaktionen werden durch Chlorwasserstoff katalysiert¹.



R ¹	R ²	Lösungs- mittel	Reaktions- temp. [°C]	...-3,4-dihydro-2H-1,3-benzo- thiazin	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	H	Paraldehyd	20 → 50	2-Methyl-4-oxo-...	73	177 (Methanol)
C ₂ H ₅	H	Propanal	50–60	2-Ethyl-4-oxo-...	28	113 (Ethanol)
-(CH ₂) ₅ -		Ethanol	70	Cyclohexan-⟨spiro-2⟩-4-oxo-...	72	196 (2-Propanol)
C ₆ H ₅	H	Ethanol	50 → 75	4-Oxo-2-phenyl-...	77	177 (Ethanol)
	H	Diethylether	40	2-(2-Chlor-phenyl)-4-oxo-...	57	183–184 (Ethanol)

Aus 2(3)-Aminocarbonyl-3(2)-mercapto-pyridinen und Carbonyl-Verbindungen sind 4-Oxo-3,4-dihydro-2H-⟨pyrido-1,3-thiazine⟩ zugänglich².



R ¹	X	Y	R ²	R ³	Methode	S/N-Acetal	[%]	Schmp. [°C]
H	CH	N	CH ₃	CH ₃	Ⓐ	2,2-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-⟨pyrido[2,3-e]-1,3-thiazin⟩	46	196–198
	N	CH	H	H	Ⓒ	4-Oxo-3,4-dihydro-2H-⟨pyrido[3,2-e]-1,3-thiazin⟩	40	152–153
			CH ₃	CH ₃	Ⓐ	2,2-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-...	75	170–172
			C ₂ H ₅	H	Ⓐ	2-Ethyl-4-oxo-3,4-dihydro-...	62	113–114
			-(CH ₂) ₅ -		Ⓐ	Cyclohexan-⟨spiro-2⟩-4-oxo-3,4-dihydro-...	95	225–227
			C ₆ H ₅	H	Ⓒ	4-Oxo-2-phenyl-3,4-dihydro-...	56	175–176
CH ₂ -OCH ₃	N	CH	H	H	Ⓒ	3-(Methoxy-methyl)-4-oxo-3,4-dihydro-...	13	62–64
CH ₂ -COOC ₂ H ₅	N	CH	CH ₃	CH ₃	Ⓒ	3-(Ethoxycarbonyl-methyl)-4-oxo-3,4-dihydro-...	55	[Sdp.: 200°/ 1 Torr (133 Pa)]

Pyrido-1,3-thiazin-4-one; allgemeine Arbeitsvorschriften²:

Methode Ⓐ; aus Dialkyl-ketonen und aliphatischen Aldehyden: Eine Mischung aus 5 mmol Carbonsäure-amid, 5,3 mmol (100 mg) 4-Methyl-benzolsulfonsäure und 50 ml Carbonyl-Verbindung werden 3 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend leitet man 1 min Ammoniak-Gas in die Lösung ein und entfernt die

¹ H. Böhme u. W. Schmidt, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **286**, 330–337 (1953).

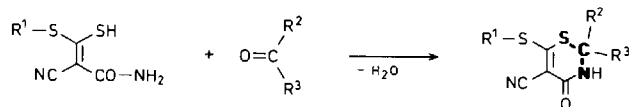
² A. D. Dunn u. R. Norrie, Z. Chem. **28**, 212ff. (1988).

flüchtigen Bestandteile i. Vak.. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Essigsäure-ethylester verteilt, die organ. Phase getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird aus Essigsäure-ethylester/Petrolether umkristallisiert.

Methode ©; aus Benzaldehyd: 5 mmol Carbonsäure-amid, 5,3 mmol (100 mg) 4-Methyl-benzolsulfonsäure, 75 ml Essigsäure und 10 mmol (1 ml) Benzaldehyd werden 20 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird zwischen Essigsäure-ethylester und verd. Natronlauge verteilt. Die getrocknete organ. Phase wird wie oben weiterverarbeitet.


Methode ©; aus Formaldehyd: Eine Mischung aus 10 mmol Carbonsäure-amid, 75 ml Essigsäure und 4 ml 40%iger Formalin-Lösung (5,3 mmol) wird 2 h refluxiert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen, getrocknet, erneut eingengt und an Kieselgel chromatographiert. Das auf diese Weise vorgereinigte Produkt wird durch Kugelrohr-Destillation weitergereinigt und aus Diethylether/Petrolether und anschließend 2mal aus Essigsäure-ethylester umkristallisiert.

4-Oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-thiazine sind auch mit Schwefelsäure als Katalysator zugänglich¹:

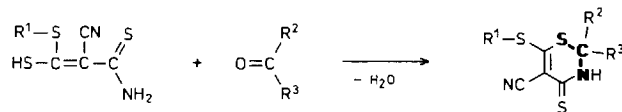


6-Alkylthio-5-cyan-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-thiazine; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Eine Lösung von 50 mmol Aldehyd bzw. Keton und 20 mmol (Alkylthio-mercapto-methylen)-malonsäure-amid-nitril in 10 ml 2%iger Schwefelsäure und 50 ml Methanol wird 10 min zum Rückfluß erhitzt. Das feste Reaktionsprodukt wird abfiltriert, mit Methanol gewaschen, getrocknet und aus Essigsäure umkristallisiert.

Auf diese Weise erhält man u. a.:

R ¹	R ²	R ³	...-3,4-dihydro-1,3-thiazin	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	H		5-Cyan-2-(2-furyl)-6-methylthio-4-oxo-...	90	213–214 (Zers.)
	CH ₃	C ₂ H ₅	5-Cyan-2-ethyl-2-methyl-6-methylthio-4-oxo-...	93	187–188
	-(CH ₂) ₅ -		3-Cyan-2-methylthio-4-oxo-1-thia-5-aza-spiro[5.5]undec-2-en	93	227–228
C ₂ H ₅	H	-(CH ₂) ₅ -	3-Cyan-4-ethylthio-4-oxo-1-thia-5-aza-...	93	188–189
CH ₂ -COOCH ₃		C ₆ H ₅	5-Cyan-6-(methoxycarbonyl-methylthio)-4-oxo-2-phenyl-2,4-dihydro-2H-1,3-thiazin	80	151–152

Die entsprechenden 4-Thiono-3,4-dihydro-2H-1,3-thiazine bilden sich auf analoge Weise aus (Alkylthio-mercapto-methylen)-thiomalonsäure-amid-nitrilen und Carbonyl-Verbindungen².





3-Cyan-2-methylthio-4-thiono-1-thia-5-aza-spiro[5.5]undec-2-en [R¹ = CH₃; R²-R³ = -(CH₂)₅-]²: Eine Lösung von 2,5 g (13 mmol) (Mercapto-methylthio-methylen)-thiomalonsäure-amid-nitril, 5,0 g (50 mmol) Cyclohexanon und 10 ml wäbr. 2%iger Schwefelsäure in 30 ml Ethanol wird 5 min unter Rückfluß gekocht. Der ausgeschiedene gelbe Feststoff wird abgesaugt und aus Pyridin/Wasser umkristallisiert; Ausbeute: 3,0 g (86%); Schmp.: 219–220° (Zers.).

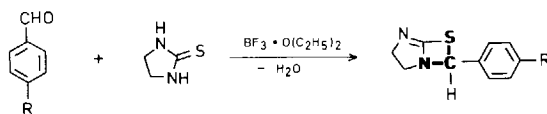
¹ M. Yokoyama, Bull. Chem. Soc. Jpn. **44**, 1610–1613 (1971).

² M. Yokoyama, J. Org. Chem. **36**, 2009 ff. (1971); dort zahlreiche weitere Beispiele.

Analog erhält man z. B.:



R ¹	R ²	R ³	...-4-thiono-3,4-dihydro-2H-1,3-thiazin	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	H	CH ₃	5-Cyan-2-methyl-6-methylthio-...	91	174–175
		C ₆ H ₅	5-Cyan-6-methylthio-2-phenyl-...	90	202–203
			5-Cyan-2-(2-furyl)-6-methylthio-...	75	184–185 (Z.)
	CH ₃	CH ₃	5-Cyan-2,2-dimethyl-6-methylthio-...	87	194–195
C ₂ H ₅	H		5-Cyan-6-ethylthio-2-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-...	89	201–202
		CH ₃	5-Cyan-2-ethyl-2-methyl-6-methylthio-...	58	161–162
		–(CH ₂) ₄ –	8-Cyan-7-ethylthio-9-thiono-6-thia-10-aza-spiro[4.5]dec-7-en	74	154–155
CH ₂ –COOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	5-Cyan-2,2-dimethyl-6-(ethoxycarbonyl-methylthio)-4-thiono-3,4-dihydro-2H-1,3-thiazin	54	185–186

Enolisierbare Thiono-Gruppen können auch zur Thioacetalisierung verwendet werden, wenn sie sich in geeigneter Stellung zu einer NH-Funktion befinden [vgl. die Umsetzung der 2(3)-Aminocarbonyl-3(2)-mercapto-pyridine, S. 509]. Zum Beispiel liefert 2-Thiono-imidazolidin mit aromatischen Aldehyden 2-Aryl-1,3-thiazetidine¹ (s. a. Bd. E11, S. 1608 ff.):



7-Phenyl-6-thia-1,4-diaza-bicyclo[3.2.0]hept-4-en (R = H)¹: Zu einer Mischung aus 1,0 g (9,8 mmol) 2-Thiono-imidazolidin, 1,04 g (9,8 mmol) Benzaldehyd und 30 ml THF (abs., destilliert über Calciumhydrid) gibt man unter Kühlung (Eisbad) eine Mischung aus 3 ml (16 mmol) Diethylether-Trifluorboran und 5 ml THF und rührt zunächst 10 min unter Kühlung, dann 50 min bei 20°. Das Reaktionsprodukt wird in 100 ml Eiswasser eingetragen und mit einer wäßr. Lösung von 1,6 g Natriumhydrogen-carbonat alkalisiert. Der ausgeschiedene Feststoff wird abfiltriert, gewaschen (Wasser, Ethanol, zuletzt Aceton) und i. Vak. [3 Torr/0,4 kPa (53 Pa); 180°] getrocknet; Ausbeute: 1,7 g (95%); Schmp.: 291–292°.

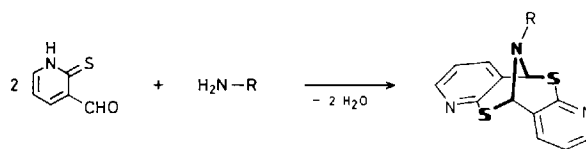
In ähnlicher Weise erhält man u. a.

R	...-6-thia-1,4-diaza-bicyclo[3.2.0]hept-4-en	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	7-(4-Methyl-phenyl)-...	88	273–274
NO ₂	7-(4-Nitro-phenyl)-...	98	264–265
	7-(1-Naphthyl)-...	94	270–271 (DMSO/Ethanol)
	7-(1-Furfuryl)-...	68	182–183 (Pyridin-Ethanol)

Aus 3-Formyl-2-thiono-1,2-dihydro-pyridin und primären Aminen entstehen 13-Alkyl(Aryl)-<bis-[pyrido][2,3-c; 2',3-g]-2,6-dithia-9-aza-bicyclo[3.3.1]nona-3,7-diene>²;

¹ M. Yokoyama u. H. Monma, Tetrahedron Lett. **21**, 293–296 (1980).

² J. Becher, C. Dreier u. O. Simonsen, Tetrahedron **35**, 869–873 (1979).



14-Alkyl(Aryl)-<bis-[pyrido][2,3-c;2',3'-g]-2,6-dithia-9-aza-bicyclo[3.3.1]nona-3,7-diene>; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Eine Mischung aus 0,690 g (5 mmol) 3-Formyl-2-thiono-1,2-dihydro-pyridin, 5 mmol Amin und 25 ml Ethanol wird 8 h bei 20° gerührt, dann mit 5 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol versetzt und 30 min zum Rückfluß erhitzt. Man neutralisiert mit 2 M Natronlauge, kühlt auf 5° ab und kristallisiert den Niederschlag aus 2-Methoxy-ethanol/Wasser um.

Auf diese Weise erhält man u. a.

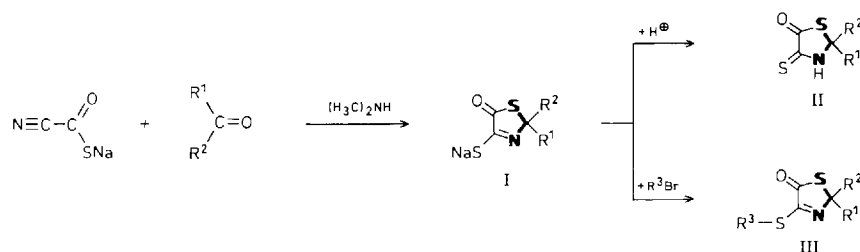
R	...-<bis-[pyrido][2,3-c;2',3'-g]-2,6-dithia-9-aza-bicyclo[3.3.1]nona-3,7-dien>	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	14-Methyl-...	67	201–202
CH ₃ –CH(CH ₃) ₂	14-(2-Methyl-propyl)-...	31,5	192–194
CH ₂ –C ₆ H ₅	14-Benzyl-...	57	172,5–174
C ₆ H ₅	14-Phenyl-...	90	269–270
	14-(4-Cyan-phenyl)-...	93	276–276,5
	14-(4-Brom-phenyl)-...	86	233–235
	14-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-...	77	233–234
COOC ₂ H ₅	14-Ethoxycarbonyl-...	71	234–236

Das Natrium-Salz des Dithiooxalsäure-nitrils reagiert mit Ketonen und Diethylamin zu 2,2-Diorgano-5-oxo-thiazolin-4-thiolaten I, die sich als Natrium-Salze ausfällen lassen und von Mineralsäuren zu 2,2-Diorgano-5-oxo-4-thiono-thiazolidinen II protoniert werden² oder mit Alkylhalogeniden zu 4-Alkylthio-2-diorgano-5-oxo-2,5-dihydro-1,3-thiazolen III reagieren³:

¹ J. Becher, C. Dreier u. O. Simonsen, Tetrahedron **35**, 869–873 (1979).

² U. Kibbel u. P. Hansen, Z. Chem. **21**, 121–127 (1981).

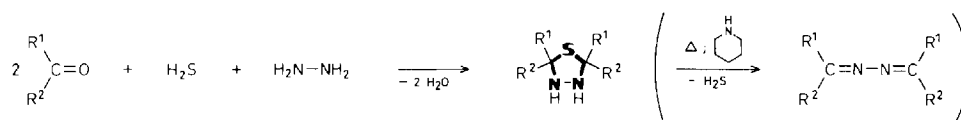
³ P. Wipf, R. Prewo, J. H. Bieri u. H. Heimgartner, Helv. Chim. Acta **70**, 1380–1388 (1987).



R¹	R²	I (als Na-Salz)	[%]	R³-X	II	[%]	Schmp. [°C]
CH₃	CH₃	2,2-Dimethyl-5-oxo-2-thiono-1,3-thiazolidin	50–65	Br-CH₂-C₆H₅	4-Benzylthio-2,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1,3-thiazol	50,5	(Oel)
-(CH₂)₄-		2-Oxo-3-thiono-1-thia-4-aza-spiro [4.4]nonan	10	Br-CH₂-C₆H₅	3-Benzylthio-2-oxo-1-thia-4-aza-spiro [4.4]non-3-en	51	72–73,5
-(CH₂)₅-		...-spiro[4.5]decan	60	Br-CH₂-C₆H₅	...-spiro[4.5]dec-3-en	79,5	60–61
					3-(2,4-Dinitro-phenyl)-2-oxo-1-thia-4-aza-spiro[4.5]dec-3-en	57	139–140

Man setzt die Edukte im Molverhältnis 1 : 1 : 1 in absolutem Chloroform um. Die Produkte sind zum Teil luftempfindlich und sollten unter Stickstoff aufbewahrt werden. Die S-Alkylierung bzw. Arylierung wird in Methanol bei 0° (2,4-Dinitro-1-fluor-benzol) bzw. 25° (Benzylbromid) durchgeführt.

Bei gleichzeitiger Einwirkung von Schwefelwasserstoff und Hydrazin-Hydrat auf aliphatische Aldehyde und cyclische Ketone erhält man die wasserunlöslichen 1,3,4-Thiadiazolidine, die beim Erhitzen mit katalytischen Mengen Piperidin unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff Azine bilden. Aromatische Carbonyl-Verbindungen und offenkettige Ketone sind ungeeignet¹:



7-Thia-14,15-dispiro[5.1.5.2]pentadecan [R¹-R² = -(CH₂)₅-]¹: In 0,5 mol (49 g) Cyclohexanon wird 10 min Schwefelwasserstoff eingeleitet. Unter Rühren und weiterer Schwefelwasserstoff-Zufuhr werden langsam 0,25 mol (50 ml) 25%ige wäbr. Hydrazin-Hydrat-Lösung zugetropft. Nach kurzer Zeit beginnen sich Kristalle abzuscheiden. Gegen Ende der Zugabe erstarrt die ganze Masse. Der Kristallbrei wird abgesaugt und aus Petroläther (60–70°) umkristallisiert; Ausbeute: 55 g (97%); Schmp.: 98° (farblose Nadeln).

Auf analoge Weise erhält man u. a.:

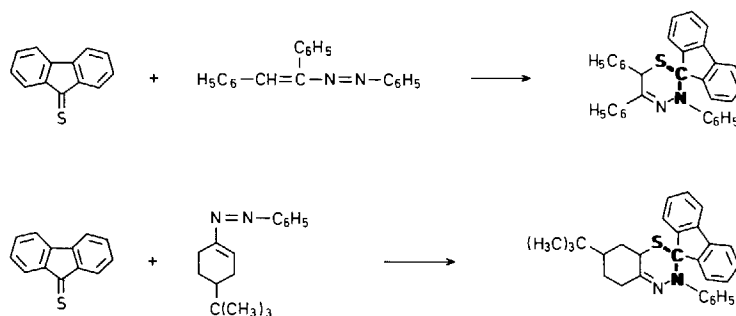
R¹ = R² = H; 1,3,4-Thiazolidin 11%; Schmp.: 66°
 R¹ = H; R² = C₃H₇; 2,5-Dipropyl-... 85%; Schmp.: 92°

¹ K. Rühlmann, J. Prakt. Chem. 4, 285–291 (1959).

1.2.2.3. aus Thionen bzw. Sulfinen

Thione bzw. Sulfine fungieren in verschiedenen Cycloadditionen als Reaktionspartner (vgl. S. 520, 523) zur Bildung von S/N-Acetalen.

9-Thiono-fluoren setzt sich mit (1-Alkenyl)-azo-Verbindungen unter [4+2]-Cycloaddition regiospezifisch zu 2,3-Dihydro-6H-1,3,4-thiadiazinen um, z. B.¹:



Fluoren-⟨9-spiro-2⟩-3,5,6-triphenyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-thiadiazin¹: Man gibt eine Lösung von 0,345 g (1,76 mmol) 9-Thiono-fluoren in 15 ml Benzol zu einer gerührten Lösung von 0,5 g (1,76 mmol) 1,2-Diphenyl-1-phenylazo-ethen in 15 ml Benzol und rührt die Mischung 5 h bei 20°. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Silicagel (Eluent: Benzol) gereinigt; Ausbeute: 0,77 g (91%); Schmp.: 166–167° (aus Ethanol).

Fluoren-⟨9-spiro-3⟩-9-tert.-butyl-4-phenyl-2-thia-4,5-diaza-bicyclo[4.4.0]dec-5-en¹: Eine Lösung von 0,245 g (1,25 mmol) 9-Thiono-fluoren in 5 ml Benzol wird zu einer gut gerührten Lösung von 0,3 g (1,25 mmol) 4-tert.-Butyl-1-phenylazo-cyclohexen in 5 ml Benzol getropft. Nach der Zugabe rührt man 5 h bei 20°. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Silicagel (Eluent: Benzol) gereinigt; Ausbeute: 0,45 g (82,9%); Schmp.: 169–170° (aus Benzol/Pentan).

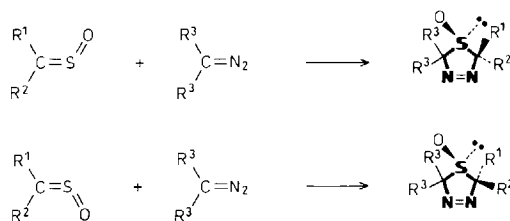
Setzt man statt 9-Thiono-fluoren 9-Thiono-fluoren-S-oxid ein, erhält man mit 1,2-Diphenyl-1-phenylazo-ethen (s. o.) nur 57% *1-Oxo-5,6-dihydro-2H-1,2,3-thiadiazine* als Diastereomere (44% *trans*- und 13% *cis*-Produkt) neben 5% regioisomercem *1-Oxo-2,3-dihydro-6H-1,3,4-thiadiazin*. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich, die regiospezifische Cycloaddition an den Thionen vorzunehmen und den Schwefel erst im 1,2,3-Thiadiazin-Derivat zu oxidieren (z. B. mit 3-Chlor-peroxybenzoesäure).

Aromatische Sulfine setzen sich mit Diazoalkanen zu 2,5-Dihydro-1,3,4-thiadiazol-1-oxiden um^{2,3}. 2-Diazo-propan ist besonders gut als 1,3-Dipol geeignet. Nachfolgend ist ersichtlich, daß die jeweiligen (*E*)- und (*Z*)-Sulfine diastereomere Produkte liefern. Die ursprüngliche räumliche Anordnung der Substituenten bleibt in den Produkten erhalten. Von den möglichen Regioisomeren wird nur eines gebildet.

¹ B. F. Bonini, G. Maccagnani, G. Mazzanti, G. Rosini u. E. Foresti, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1981**, 2322–2327.



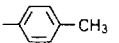
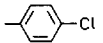
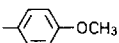
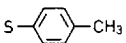

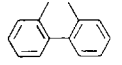
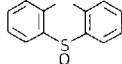
² B. F. Bonini, G. Maccagnani, A. Wagenaar, L. Thijs u. B. Zwanenburg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 2490–2493.

³ L. Thijs, A. Wagenaar, E. M. M. Van Rens u. B. Zwanenburg, Tetrahedron Lett. **1973**, 3589–3592.



5,5-Bis-[4-methyl-phenyl]-2,2-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-1-oxid ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^3 = \text{CH}_3$)¹: Eine ether. Lösung von 0,7 g (10 mmol) 2-Diazo-propan wird unter Rühren bei -10° zu einer Lösung von 2,44 g (10 mmol) Bis-[4-methyl-phenyl]-sulfin in einer Mischung aus 10 ml Dichlormethan und 5 ml Diethylether gegeben. Innerhalb 20 min ist die Umsetzung abgeschlossen (Entfärbung der Mischung als Indikation). Das Aufkonzentrieren der Reaktionsmischung i. Vak. und Zugabe von Pentan liefert ein kristallines Produkt; Ausbeute: 2,05 g (65%); Schmp.: $84\text{--}85^\circ$ (Zers.).

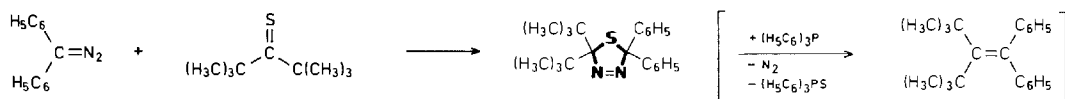
In analoger Weise erhält man aus den jeweiligen (*E*)- bzw. (*Z*)-Sulfinen mit 2-Diazo-propan bei -10 bis -30° diastereomerenreine 2,5-Dihydro-1,3,4-thiadiazol-1-oxide:

R^1	R^2	R^3	...-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-1-oxid	[%]	Schmp. [$^\circ\text{C}$]	Literatur
C_6H_5		CH_3	5,5-Dimethyl-2-(2-methyl-phenyl)-2-phenyl-...	(<i>E</i>): 83 (<i>Z</i>): 88	70 75	²
		CH_3	5,5-Dimethyl-2-(1-naphthyl)-2-phenyl-...	(<i>E</i>): 91 (<i>Z</i>): 87	89 85	²
	Cl	CH_3	2-Chlor-5,5-dimethyl-2-phenyl-...	(<i>E</i>): 56 (<i>Z</i>): 81	72–80 84	²
	$\text{S-C}_6\text{H}_5$	CH_3	5,5-Dimethyl-2-phenyl-2-phenylthio-...	(<i>E</i>): 82 (<i>Z</i>): 68	85–87 75–77	²
	$\text{SO}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	CH_3	5,5-Dimethyl-2-phenyl-2-phenylsulfonyl-...	(<i>E</i>): 75	97	²
		CH_3	2-(4-Chlor-phenyl)-5,5-dimethyl-2-(4-methyl-phenyl)-...	(<i>E</i>): 88 (<i>Z</i>): 67	80 76–77	²
		CH_3	5,5-Dimethyl-2-(9-methoxy-phenyl)-2-(4-methyl-phenylthio)-...	(<i>E</i>): 83	80	²
		CH_3	5,5-Dimethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-2-(4-methyl-benzoylsulfonyl)-...	(<i>E</i>): 75	(Zers.)	²
Cl	Cl	CH_3	5,5-Dichlor-2,2-dimethyl-...	44	70	²
SC_6H_5	SC_6H_5	CH_3	5,5-Bis-[phenylthio]-2,2-dimethyl-...	58	55	²
		H	Fluoren-⟨9-spiro-2⟩-...	50	83–85	¹
		H	Thioxanthen-9-oxid-⟨10-spiro-2⟩-...	67	95	¹

¹ B. F. Bonini, G. Maccagnani, A. Wagenaar, L. Thijs u. B. Zwanenburg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 2490–2493.

² L. Thijs, A. Wagenaar, E. M. M. Van Rens u. B. Zwanenburg, Tetrahedron Lett. **1973**, 3589–3592.

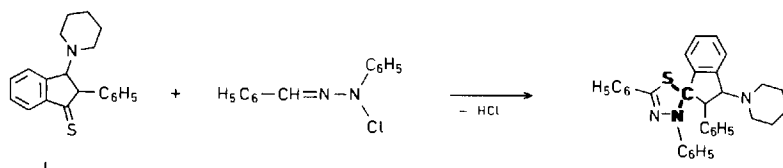
In vergleichbarer Weise gehen auch Thioketone mit Diazoalkanen 1,3-dipolare Cycloadditionen ein. Die so hergestellten 2,5-Dihydro-1,3,4-thiadiazole können bei gleichzeitiger Anwesenheit von Triphenylphosphan direkt in sterisch gehinderte Olefine überführt werden¹; z. B.:



2,2-Di-tert.-Butyl-5,5-diphenyl-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol¹: 0,582 g (3 mmol) Diazo-diphenyl-methan und 0,477 g (3 mmol) Di-tert.-butyl-thioketon in 5 ml Diethylether werden 2,5 h bei 20° gerührt und auf 4° gekühlt. Hierbei scheidet sich ein Teil des Produkts allmählich ab (~ 275 mg). Um die Hauptmenge des Produkts zu isolieren, filtriert man ab, engt das Filtrat ein und kristallisiert den Rückstand durch Anreiben mit einer Mischung aus gekühltem Dichthylether/Petrolether = 1 : 1. Hierdurch erhält man weitere 477 mg; Gesamtausbeute: 0,752 g (71%); Schmp.: 118–120°.

Das gleiche Produkt erhält man auch aus 3-Diazo-2,2,4,4-tetramethyl-pentan mit Thiobenzophenon [Ausbeute: 56%; Schmp.: 115–120° (Zers.)].

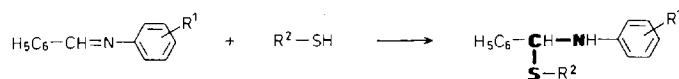
Chlor-hydrazone werden von Trialkylaminen in Nitrilimine übergeführt, die als 1,3-Dipole mit Thioketonen zu 2,3-Dihydro-1,3,4-thiadiazolen reagieren².



2-Phenyl-3-piperidino-indan-⟨1-spiro-2⟩-3,5-diphenyl-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazol²: Eine Mischung aus 1,0 g (3,25 mmol) 2-Phenyl-3-piperidino-1-thiono-indan, 1,2 g (5,2 mmol) 2-Benzyliden-1-chlor-1-phenylhydrazin, 50 ml THF und 10 ml Triethylamin wird 1 h bei 20° gerührt und dann in 250 ml Wasser eingetragen. Man extrahiert 3mal mit je 20 ml Diethylether, trocknet die ether. Auszüge über Calciumchlorid, vertreibt das Lösungsmittel und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um; Ausbeute: 1,5 g (92%); Schmp.: 176–177°.

1.2.2.4. aus Iminen

Imine addieren Thiole unter Bildung von S/N-Acetalen, z. B. 3- und 4-Benzylidenamino-benzoesäuren oder 3- und 4-Benzylidenamino-acetophenonen³:




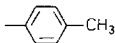

Die Reaktionen werden üblicherweise so ausgeführt, daß das Imin mit 1 bis 2 Äquivalenten Thiol in Benzol 12–18 h refluxiert wird. Die Produkte bilden sich zumeist auch bei 20° in hohen Ausbeuten.

¹ D. H. R. Barton, F. S. Guziec, jr. u. I. Shahak, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1974**, 1794–1799.

² N. A. Korchevin, V. A. Usov, M. G. Voronkov u. N. M. Borodina, Zh. Org. Khim. **22**, 1276–1282 (1986); engl.: 1150.

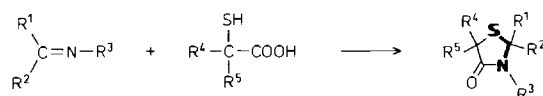
³ G. W. Stacy, R. I. Day u. R. J. Morath, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3869–3873 (1955).

Auf diese Weise erhält man z. B.:

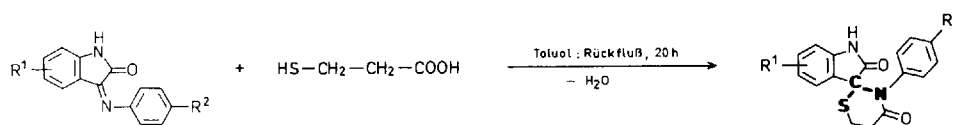
R ¹	R ²	...-methan	[%]	Schmp. [°C]
H	CH ₂ -C ₆ H ₅	<i>Anilino-benzylthio-phenyl-...</i>	80	62–63 (2-Propanol)
		<i>Anilino-(2-naphthylthio)-phenyl-...</i>	85	66–68 (Ethanol)
3-COOH	CH ₂ -C ₆ H ₅	<i>Benzylthio-(3-carboxy-anilino)-phenyl-...</i>	99	102,5–104,5 (Essigsäure-ethylester/ Petrolether)
4-COOH		<i>(4-Carboxy-anilino)-(4-methyl-phenylthio)-...</i>	97	161–176 (2-Propanol)
		<i>(4-Carboxy-anilino)-(2-naphthylthio)-phenyl-...</i>	90	146–182 (Benzol)
4-CO-CH ₃	C ₆ H ₅	<i>(4-Acetyl-anilino)-phenyl-phenylthio-...</i>	81	102,5–104 (2-Propanol)

Die Bildung der pharmakologisch wirksamen 4-Oxo-1,3-thiazolidine aus Iminen und Aryl-mercapto-essigsäure ist präparativ bedeutsam.

Die Reaktionen werden üblicherweise in Benzol oder Toluol unter Rückfluß und Entfernen des Reaktionswassers durchgeführt (s. Tab. 74, S. 518):



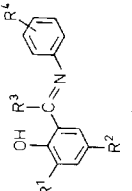
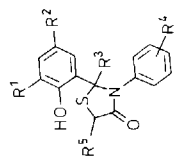
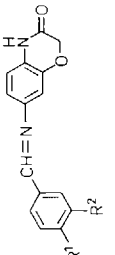
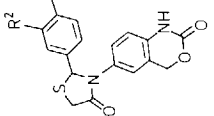
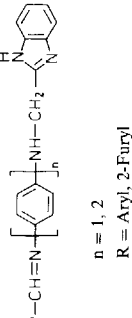
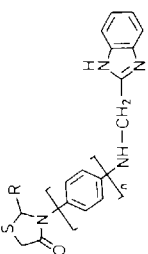
Mit β -Mercapto-carbonsäuren erhält man auf analoge Weise 4-Oxo-tetrahydro-1,3-thiazine; z. B.¹:



R ¹	R ²	...-2,3-dihydro-indol-(3-spiro-2)-...-tetrahydro-1,3-thiazin	[%]	Schmp. [°C]
H	CH ₃	<i>2-Oxo-...; -3-(4-methyl-phenyl)-4-oxo-...</i>	44	253
	C ₂ H ₅	<i>2-Oxo-...; -3-(4-ethyl-phenyl)-4-oxo-...</i>	60	249–250
	OCH ₃	<i>2-Oxo-...; -3-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-...</i>	66	269–271
NO ₂	OCH ₃	<i>5-Nitro-2-oxo-...; -3-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-...</i>	26	275 (Zers.)


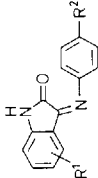
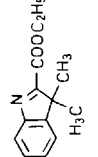
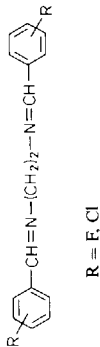
¹ M. Rajopadhye u. F.D. Popp, J. Heterocycl. Chem. **22**, 93–96 (1985).

Tab. 74: 4-Oxo-1,3-thiazolidine aus Iminen mit α -Mercapto-carbonsäure-Derivaten

Imin	α -Mercapto-carbonsäure-Derivat	Reaktionsbedingungen		S/N-Acetal	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
		Lösungsmittel	[°C]	[h]			
 <p> $R^1 = \text{Br}, \text{NO}_2$ $R^2 = \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{OH}$ $R^3 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$ $R^4 = \text{H}, \text{Cl}, \text{OH}, \text{OCH}_3$ </p>	$R^5 - \text{CH}(\text{COOH}) - \text{SH}$ $R^5 = \text{H}, \text{CH}_2 - \text{COOH}$	Benzol	80	6	 <p>3-Aryl-2-(2-hydroxy-aryl)-4-oxo-1,3-thiazolidine</p>	32–78	1, 2
 <p> $R^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{OCH}_3, \text{NO}_2$ $R^2 = \text{H}, \text{Cl}, \text{OH}$ </p>	$\text{HS}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Benzol (Wasser-Abscheider)	80	20	 <p>2-Aryl-4-oxo-3-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-benzoxazin-7-yl) ...</p>	~ 80	3
 <p> $n = 1, 2$ $R = \text{Aryl}, 2\text{-Furyl}$ </p>	$\text{HS}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Benzol	80	4–5	 <p>2-Aryl(Hetaryl)-3-[4-(2-benzimidazolylmethyl-amino)-phenyl]-4-oxo- ... bzw. 2-Aryl(Hetaryl)-3-[4'-(2-benzimidazolylmethyl-amino)-4-biphenyl]-4-oxo- ...</p>	60–75	4

¹ S. B. Kalaiya u. A. R. Parikh, J. Indian Chem. Soc. **64**, 172–175 (1987).³ C. Sudhakar, V. Suryachander u. K. Rajanohan, J. Indian Chem. Soc. **63**, 223–225 (1986).² M. Rai, B. S. Dhir, P. S. Kalsi, R. C. Sharma u. J. S. Jhoo, J. Indian Chem. Soc. **63**, 705–708 (1986).⁴ R. K. Saksena u. S. K. Srivastava, J. Indian Chem. Soc. **64**, 446 ff. (1987).

Tab. 74 (Forts.)

Imin	α -Mercapto- carbonsäure- Derivat	Reaktionsbedingungen		S/N-Acetal	Aus- beute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
		Lösungs- mittel	[°C]	[h]			
	HS-CH ₂ -COOH		20	6-8		39-40	1
 R ¹ = H, CH ₃ , Cl, Br, NO ₂ R ² = H, CH ₃ , CF ₃ , OCH ₃ , Cl	$\begin{matrix} R^3 \\ \\ H_3C-C-COOH \\ \\ SH \end{matrix}$ R ³ = H, CH ₃ , CH ₂ -COOH	Toluol	110	15		30-74	2, 3
	HS-CH ₂ -COOH	Benzol	80	20		60	4
$H_3C-CH=N-N=CH-CH_3$	HS-CH ₂ -COOH	Benzol	80	10-15		228-232	5
 R = F, Cl	HS-CH ₂ -COOH	Benzol	80	3		33-61	5

¹ T. Burgemeister, G. Dannhardt, E. Graf u. R. Oberggrusberger, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **320**, 799-806 (1987).

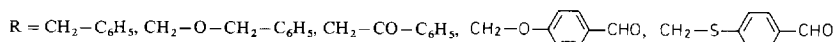
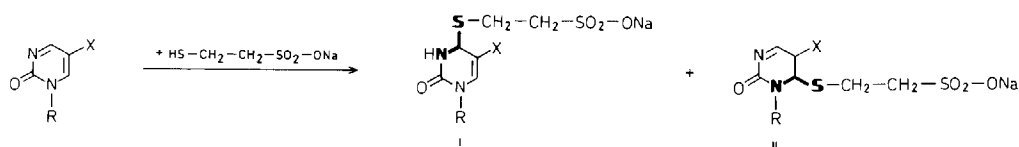
² M. Rajopadhye u. F. D. Popp, J. Heterocycl. Chem. **24**, 1637-1642 (1987).

³ F. D. Popp, M. Rajopadhye, D. S. Brown, D. Waddington u. B. C. Uff, J. Heterocycl. Chem. **24**, 261-265 (1987).

⁴ H. C. J. Ottenheijm, N. P. E. Vermeulen u. L. F. J. M. Breuer, Justus Liebigs Ann. Chem. **1974**, 206-212.

⁵ T. Previtera, M. Basile, M. G. Vigorita, G. Fenech, F. Occhiuto, C. Circosta u. R. Costa de Pasquale, Eur. J. Med. Chem. **22**, 67-74 (1987).

2-Mercapto-ethansulfonsäure (MESNA; Coenzym M) reagiert ebenfalls mit der C,N-Doppelbindung, jedoch findet keine mit den beiden vorhergehenden Beispielen vergleichbare Cyclisierung zu Carbonsäure-amiden statt, sondern man erhält wasserlösliche Sulfonate. Befindet sich im Molekül eine En-amin-Funktion, kommt es zur Bildung von zwei isomeren Produkten, zum Beispiel bei der Reaktion mit 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidinen¹:



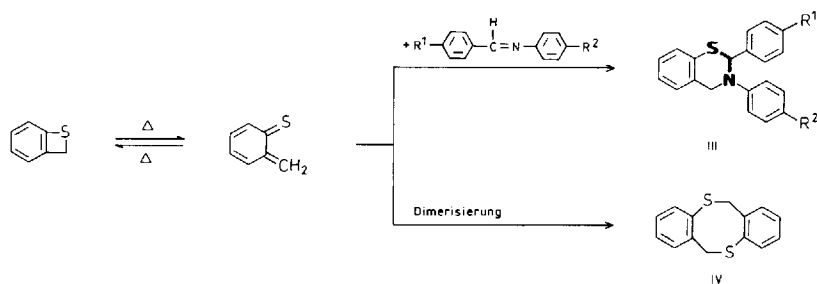
Die Produkte I und II entstehen in annähernd gleichen Mengen.

Gute Ausbeuten an I:

X = Cl: 5-Chlor-2-oxo-4-(2-sulfo-ethylthio)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin	93,5 %
X = Br: 5-Brom-2-oxo-4-(2-sulfo-ethylthio)-...	91,5 %
X = J: 5-Jod-2-oxo-4-(2-sulfo-ethylthio)-...	92 %

Keine Reaktion tritt ein bei X = H.

N-Aryliden-aniline reagieren mit Benzothiet im Sinne einer [4 + 2]-Cycloaddition zu 2,3-Diaryl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazinen²:



2,3-Diaryl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazine(III); allgemeine Arbeitsvorschrift²: 3 mmol (0,366 g) Benzothiet und 5 mmol Imin werden 2–2,5 h in trockenem Toluol refluxiert, i. Vak. eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Säule: $\varnothing = 3$ cm, $l = 80$ cm). Mit Petrolether (50–70°) wird 6H,12H-⟨dibenzo[*b*:*f*]-1,5-dithiocin⟩ (farblose Nadeln; Schmp.: 170°) eluiert. Mit Petrolether/Toluol (1 : 1) läßt sich dann das gewünschte Produkt eluieren, das aus Dichlormethan/Petrolether (1 : 5) umkristallisiert wird.

¹ F. Rise u. K. Undheim, Acta Chem. Scand. **43**, 489–492 (1989).

² D. Jacob u. H. Meier, J. Heterocycl. Chem. **23**, 1085f. (1986).

R ¹	R ²	III; ...-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin	[%]	Schmp. [°C]	IV [%]
H	H	2,3-Diphenyl-...	69	87	9
	OCH ₃	3-(4-Methoxy-phenyl)-2-phenyl-...	71	112–113	12
	Cl	3-(4-Chlor-phenyl)-2-phenyl-...	72	111	12
CH ₃	Cl	3-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-methyl-phenyl)-...	71	139	8

$$R_2N-CS-Cl + NaS-CN \xrightarrow{-NaCl} R_2N-CS-NCS \xrightarrow{+H_5C_6-CH=N-R^1} \text{Product}$$

The product is a 4,5-dihydro-1,2,4-thiazine derivative. It features a six-membered ring with a sulfur atom at the top position (position 3) and a nitrogen atom at the bottom position (position 1). The ring is saturated between the sulfur and nitrogen atoms. Substituents are attached to the ring as follows: a phenyl group (H₅C₆) is attached to the carbon atom at position 4; an NR₂ group is attached to the sulfur atom at position 3; an R¹ group is attached to the nitrogen atom at position 1; and a carbonyl group (C=O) is attached to the carbon atom at position 2.


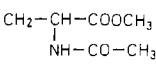

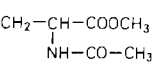

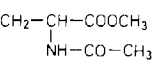
R ¹	R ²	Reaktions- zeit [h]	...-4-thiono-5,6-dihydro-4H-1,3,5-thiadiazin	[%]	Schmp. [°C] (Zers.)
CH ₃	CH ₃	0,3	2-Dimethylamino-5-methyl-6-phenyl- ...	93	210
	C ₂ H ₅	0,3	2-Diethylamino-5-methyl-6-phenyl- ...	89	159
	C ₆ H ₁₁	0,5	2-Dicyclohexylamino-5-methyl-6-phenyl- ...	95	185
	CH ₂ -C ₆ H ₅	0,5	2-Dibenzylamino-5-methyl-6-phenyl- ...	88	171
C ₆ H ₁₁	CH ₃	0,3	5-Cyclohexyl-2-dimethylamino-6-phenyl- ...	82	176
C ₆ H ₅	CH ₃	20	2-Dimethylamino-5,6-diphenyl- ...	68	159
	C ₂ H ₅	10	2-Diethylamino-5,6-diphenyl- ...	65	133
	CH(CH ₃) ₂	12	2-Diisopropylamino-5,6-diphenyl- ...	70	146
	C ₆ H ₁₁	24	2-Dicyclohexylamino-5,6-diphenyl- ...	63	141

$$R^1-N=CH-R^2 \xrightarrow{+NOCl} \left[\begin{array}{c} R^2 \quad H \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^1-N-C \\ \diagdown \quad \diagup \\ N=O \quad Cl \end{array} \right] \xrightarrow{+R^3-SH} \begin{array}{c} R^2 \quad H \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^1-N-C-S-R^3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ N=O \end{array}$$

² B. Rugewitz-Blackholm u. M. Wießler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1987**, 583–588.

N-Acetyl-S-[1-(alkyl-nitrosamino)-alkyl]-cystein-methylester; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: 10 mmol (10 ml) einer 1 M Nitrosylchlorid-Lösung in Dichlormethan werden in einem mit Stickstoff gespülten Reaktionsgefäß vorgelegt und bei -30° unter Rühren und Schutzgas mit 10 mmol Imin versetzt. Die Nitrosylchlorid-Lösung entfärbt sich hierbei. Nach Zugabe einer Spatelspitze Tetrabutylammoniumjodid werden gleichzeitig aus zwei Tropftrichtern bei 0° 5 mmol (0,885 g) N-Acetyl-cystein-methylester, in wenig Dichlormethan gelöst, und 10 mmol (1,02 g) Triethylamin zutropft. Das Ende der Reaktionszeit wird mithilfe von DC-Kontrollen überprüft. Zur Aufarbeitung hydrolysiert man mit Wasser, um nicht umgesetztes α -Chlor-nitrosamin zu zerstören, trocknet die organ. Phase über Natriumsulfat und engt ein (Rotationsverdampfer mit Stickstoff belüften). Zur Reinigung wird der ölige Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Fließmittel Dichlormethan/Methanol = 30 : 1) chromatographiert. Analysenreine Produkte werden bei der Rechromatographie in Wasser/Acetonitril über RP-8 erhalten. Die Produkte zersetzen sich rasch.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	R ³	S/N-Acetal	[%]	syn/anti	Schmp. [°C]
CH ₃	H	C ₂ H ₅	(Ethylthio-methyl)-methyl-nitrosamin	25 ^{a,d}	1 : 4	[Sdp.: 48°/ 0,2 Torr (26,7 Pa)]
			(2,3-Dichlor-phenylthio)-methyl-...	58 ^{a,b}	1 : 7	75
			N-Acetyl-S-[(methyl-nitrosamino)-methyl]-cystein-methylester	64	1 : 4	(Oel)
		CS-N(C ₂ H ₅) ₂	N,N-Diethyl-dithiocarbamid-säure-[(methyl-nitrosamino)-methylester]	63 ^{a,c,d}	2 : 3	(Oel)
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	Ethyl-(1-ethylthio-ethyl)-nitrosamin	10 ^{a,d}	syn	[Sdp.: 55°/ 0,2 Torr (26,7 Pa)]
			[1-(2,3-Dichlor-phenylthio)-ethyl]-ethyl-...	62 ^{a,b}	1 : 4	(Oel)
		CS-N(C ₂ H ₅) ₂	N,N-Diethyl-dithiocarbamid-säure-[1-(ethyl-nitrosamino)-ethylester]	32 ^{a,c,d}	1 : 3	(Oel)
C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	(Ethylthio-methyl)-propyl-nitrosamin	28 ^{a,d}	1 : 2	[Sdp.: 59°/ 0,2 Torr (26,7 Pa)]
			N-Acetyl-S-[(propyl-nitrosamino)-methyl]-cystein-methylester	54	1 : 4	65
C(CH ₃) ₃	H		tert.-Butyl-[(2,3-dichlor-phenylthio)-methyl]-nitrosamin	52 ^{a,b}	syn	85
			N-Acetyl-S-[(tert.-butyl-nitrosamino)-methyl]-cystein-methylester	53	syn	(Oel)
		CS-N(C ₂ H ₅) ₂	N,N-Diethyl-dithiocarbamid-säure-[(tert.-butyl-nitrosamino)-methylester]	22 ^{a,c,d}	syn	45

^a ohne Zugabe von Tetrabutylammoniumjodid

^b Fließmittel: Hexan/Diethylether = 4 : 1




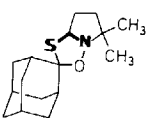
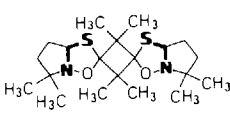
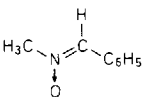
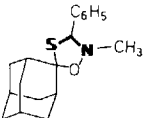
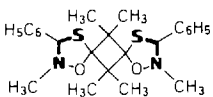
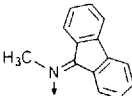
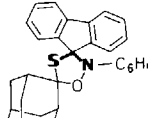
^c nach Entfärbung der braunen Nitrosylchlorid-Lösung, den größten Teil des Lösungsmittels durch einen kräftigen Stickstoff-Strom vertreiben; Natrium-N,N-diethyl-dithiocarbamat, in 20 ml Aceton gelöst, zutropfen; Fließmittel: Hexan/Diethylether = 9 : 1

^d Produkte sind i. Vak. destillierbar oder können umkristallisiert werden

¹ B. Rugewitz-Blackholm u. M. Wießler, Justus Liebigs Ann. Chem. **1987**, 583–588.

1.2.2.5. aus Nitronen

Nitrone gehen ebenfalls 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Thioketonen ein, nachfolgend einige Beispiele¹:

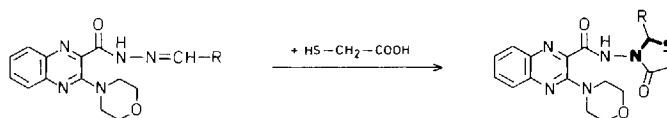
Nitron	Thioketone	
		
	 <i>Adamantan-2-spiro-3-yl-8,8-dimethyl-2-oxa-4-thia-1-aza-bicyclo[3.3.0]octan-1-yl-1,4-oxathiazolidin</i> ; 90%; Schmp.: 106–109°	 <i>8,8-Dimethyl-2-oxa-4-thia-1-aza-bicyclo[3.3.0]octan-2-yl-2,2,4,4-tetramethyl-cyclobutan-1-yl-1,4-oxathiazolidin</i> ; 56%; Schmp.: 78–87° (Zers.)
	 <i>Adamantan-2-spiro-5-yl-2-methyl-3-phenyl-1,4-oxathiazolidin</i>	 <i>3,10-Diphenyl-2,6,6,9,12,12-hexamethyl-1,8-dioxa-4,11-dithia-3,10-diaza-dispiro[4.1.4.1]dodecan-1-yl-1,4-oxathiazolidin</i> ; 66%; Schmp.: 91–98° (farblose Kristalle)
	 <i>Adamantan-2-spiro-5-yl-2-phenyl-1,4-oxathiazolidin-3-spiro-9-yl-fluoren-9-yl-1,4-oxathiazolidin</i> ; 93%; Schmp.: 178–179° (farblose Kristalle)	

Die Reaktionen werden mit äquimolaren Mengen Nitron und Thioketon in Benzol bei 20° ausgeführt.

¹ D. St. C. Black u. K. G. Watson, Aust. J. Chem. **26**, 2491–2504 (1973).

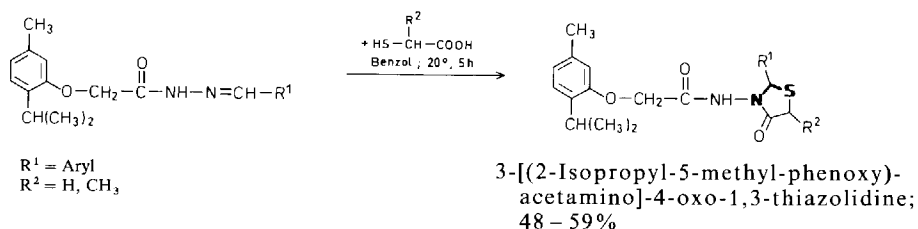
1.2.2.6. aus Hydrazonen und Thiosemicarbazonen

Aromatische Hydrazone reagieren mit α -Mercapto-carbonsäuren wie Imine zu 4-Oxo-1,3-thiazolidinen; z.B.¹:



R	...-1,3-thiazolidin	[%]	Schmp. [°C]
C ₆ H ₅	1-(3-Morpholino-chinoxalin-2-ylcarbonylamino)-4-oxo-2-phenyl-...	69	96
	2-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1-(3-morpholino-chinoxalin-2-ylcarbonylamino)-4-oxo-...	60	117
	1-(3-Morpholino-chinoxalin-2-ylcarbonylamino)-4-oxo-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-...	52	142
	1-(3-Morpholino-chinoxalin-2-ylcarbonylamino)-4-oxo-2-(2-thienyl)-...	71	172
	1-(3-Morpholino-chinoxalin-2-ylcarbonylamino)-2-(2-nitro-phenyl)-4-oxo-...	76	145

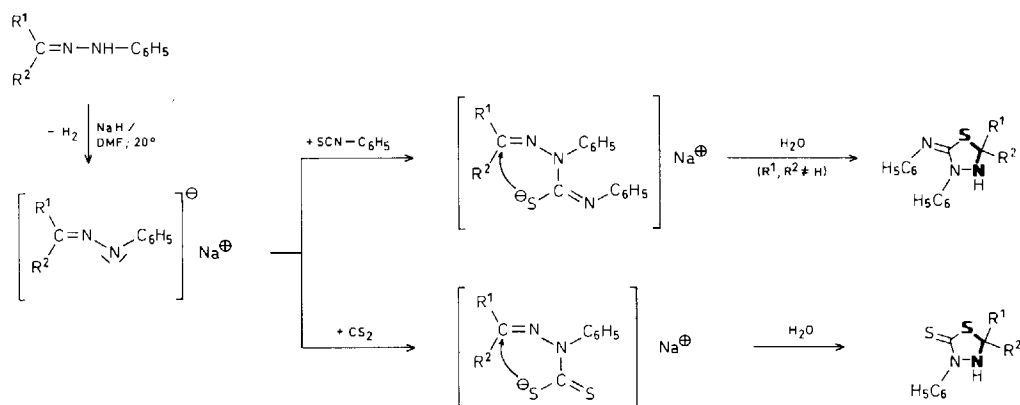
2-Aryl-3-(3-morpholino-chinoxalin-2-ylcarbonylamino)-4-oxo-1,3-thiazolidine¹: Eine Mischung aus 1 mmol 3-(Arylmethylen-hydrazinocarbonyl)-2-morpholino-chinoxalin und 1,2 mmol (111 mg) Mercapto-essigsäure in 200 ml Benzol wird 15 h am Wasser-Abscheider refluxiert und eingengt. Der Rückstand wird abgekühlt, mit kalter ges. wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und filtriert. Das Filtrat wird zur Reinigung 3mal mit je 50 ml Essigsäure-ethylester extrahiert. Die Hydrogencarbonat-Lösung wird auf 0° gekühlt und vorsichtig mit verd. Salzsäure auf pH 3 angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Analog verlaufen folgende Umsetzungen²:



¹ P.S. Fernandes u. T.M. Sonar, J. Indian Chem. Soc. **65**, 46ff. (1988).

² K.P. Roda, R.N. Vansladia u. H. Parekh, J. Indian Chem. Soc. **63**, 594f. (1986).

Phenyl-hydrzone, mit Natriumhydrid deprotoniert, reagieren mit Isothiocyanaten oder Schwefelkohlenstoff zu 1,3,4-Thiazolidinen. Phenyl-hydrzone von Aldehyden cyclisieren hierbei jedoch nicht, sie bilden lediglich die Thiosemicarbazone¹:



2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-phenylimino-1,3,4-thiadiazolidin (R¹ = R² = CH₃)¹: Zu 1,00 g einer 50%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl (~ 20 mmol) in 100 ml DMF gibt man bei 20° zunächst 1,48 g (10 mmol) Aceton-phenylhydrazon und nach 10 min tropfenweise 1,35 g (10 mmol) Phenylisothiocyanat. Die Reaktionsmischung wird 1 h nachgerührt, dann mit 500 ml Wasser versetzt und 2mal mit je 150 ml Essigsäure-ethylester extrahiert. Nach dem Trocknen (Natriumsulfat) wird das Lösungsmittel abgedampft; Ausbeute: 2,54 g (90%); Schmp.: 160–160,5°.

In gleicher Weise erhält man u. a.:

R ¹	R ²	...-1,3-thiadiazolidin	[%]	Schmp. [°C]
H CH ₃	C ₃ H ₇	3-Phenyl-2-phenylimino-5-propyl-...	82	123,5–124
	C ₂ H ₅	5-Ethyl-5-methyl-3-phenyl-2-phenylimino-...	63	121–122
	C ₆ H ₅	3,5-Diphenyl-5-methyl-2-phenylimino-...	55	120–121
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	5-Phenylimino-2,2,4-triphenyl-...	73	145–147
-(CH ₂) ₅ -		3-Phenyl-2-phenylimino-1-thia-3,4-diaza-spiro[4.5]decan	97	156,5–157

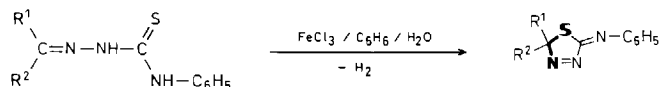
5,5-Dimethyl-3-phenyl-2-thiono-1,3,4-thiadiazolidin (R¹ = R² = CH₃)¹: Zu 1,00 g (~ 20 mmol) einer 50%igen Suspension von 1 g Natriumhydrid in Mineralöl in 100 ml DMF gibt man bei 20° zunächst 1,48 g (10 mmol) Aceton-phenylhydrazon und dann nach 10 min 0,76 g (10 mmol) Kohlendisulfid (tropfenweise). Die Reaktionsmischung wird 1 h nachgerührt, dann mit 500 ml Wasser versetzt und 2mal mit je 150 ml Essigsäure-ethylester extrahiert. Nach dem Trocknen (Natriumsulfat) wird das Lösungsmittel abgedampft; Ausbeute: 1,7 g (76%); Schmp.: 122–133°.

In gleicher Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	...-2-thiono-1,3,4-thiadiazolidin	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	CH ₃	5,5-Dimethyl-3-phenyl-...	76	122–123
	C ₂ H ₅	5-Ethyl-5-methyl-3-phenyl-...	61	89–90
	C ₆ H ₅	3,5-Diphenyl-5-methyl-...	63	107–107,5
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3,5,5-Triphenyl-...	50	163–164
-(CH ₂) ₅ -		3-Phenyl-2-thiono-1-thia-3,4-diaza-spiro[4.5]decan	80	139–141

¹ J. Motoyoshiya, M. Nischijima, I. Yamamoto, H. Gotoh, Y. Katsube, Y. Ohshiro u. T. Agawa, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1980**, 574–578.

In Analogie zur vorherigen Reaktion können Thiosemicarbazone unter oxidativen Bedingungen zu 1,3,4-Thiadiazolinen cyclisiert werden. Hierzu verwendet man z.B. Eisen(III)-chlorid¹:

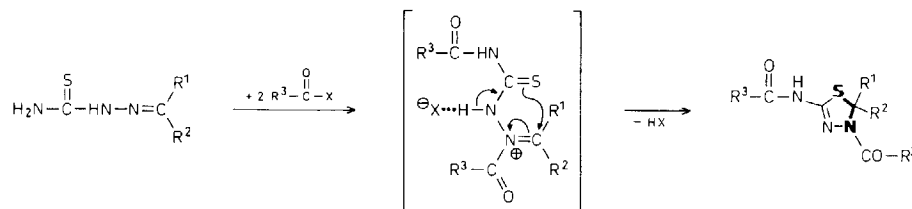


5,5-Dimethyl-2-phenylimino-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$)¹: In die wäbr. Lösung (100 ml) von 28,8 g (105 mmol) Eisen(III)-chlorid-Hexakis-hydrat trägt man eine Lösung von 10,72 g (52 mmol) Aceton-(4-phenyl-3-thiosemicarbazone) in 400 ml Benzol ein und rührt die Reaktionsmischung 24 h bei 20°. Nach der Phasentrennung wird die wäbr. Phase 2mal mit je 100 ml Benzol extrahiert. Danach wäscht man die vereinigten organ. Phasen 2mal mit je 100 ml Wasser, trocknet (Natriumsulfat) und vertreibt das Benzol i. Vak.; Ausbeute: 9,65 g (90%); Schmp.: 100–100,5°.

In gleicher Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	C ₂ H ₅	5-Ethyl-5-methyl-2-phenylimino-2,5-dihydro-1,2,4-thiodiazol	85	47,5–49
(CH ₂) ₅ –	–	2-Phenylimino-1-thia-3,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en	88	76,5–78

Acyliert man Thiosemicarbazone, tritt gleichzeitig die Cyclisierung zu 1,3,4-Thiadiazolinen ein²:



Es ist auch möglich, in einem Eintopf-Verfahren zu monoacylierten und unsymmetrisch acylierten 1,3,4-Thiadiazolinen zu gelangen. Die Selektivität der sukzessiven Acylierung hängt allerdings von der Natur der Carbonyl-Verbindung ab, die dem Thiosemicarbazone zugrunde liegt, s. hierzu Lit.³ u. Methode ⑩.

4-Acyl-2-acylamino-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole; allgemeine Arbeitsvorschrift³:

Methode ⑩; aus Thiosemicarbazonen mit Carbonsäure-anhydriden: Das Thiosemicarbazone wird in einem Überschuß Carbonsäure-anhydrid so lange auf 80–120° erwärmt, bis das Thiosemicarbazone im Dünnschichtchromatogramm nicht mehr nachweisbar ist (bis 2 h). Die Mischung wird filtriert, gekühlt, eventuell etwas eingeeengt oder zur Vervollständigung der Fällung mit etwas Diethylether oder Petrolether versetzt.

Methode ⑩; aus Thiosemicarbaziden, Carbonyl-Verbindungen und Carbonsäure-anhydriden: Thiosemicarbazid und die entsprechende Carbonyl-Verbindung, die als Lösungsmittel oder in geringem Überschuß eingesetzt wird, werden erwärmt, wobei das Thiosemicarbazid vollständig umgesetzt sein muß (Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie). Nach Zusatz eines Überschusses an Carbonsäure-anhydrid wird weiter wie nach Methode ⑩ verfahren.

Methode ⑩; aus Thiosemicarbazonen und Acylhalogeniden: Das Thiosemicarbazone wird in Pyridin bei 0–10° mit 2 Äquiv. Acylhalogenid umgesetzt.

Methode ⑩ (selektive Acylierung): Als Beispiel dient die selektive Acylierung von Aceton-thiosemicarbazone:

¹ I. Yamamoto, I. Abe, M. Nozawa, J. Motoyoshiya u. H. Gotoh, Synthesis **1981**, 813 ff.

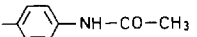

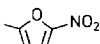


² S. Kubota, Y. Ueda, K. Fujikane, K. Toyooka u. M. Shibuya, J. Org. Chem. **45**, 1473–1477 (1980).

³ S. Andreae, E. Schmitz u. H. Seeboth, J. Prakt. Chem. **328**, 205–214 (1986).

2-Amino-4-benzoyl-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol: 3,3 g (25 mmol) Aceton-thiosemicarbazone werden in 25 ml trock. Pyridin gelöst und bei 0° unter Rühren sehr langsam, tropfenweise mit 3,5 g (25 mmol) Benzoylchlorid in 25 ml trock. Diethylether versetzt. Man verfährt weiter wie unter Ⓐ beschrieben; Ausbeute: 3,1 g (53%); Schmp.: 111–115°.

Werden nach der Benzoylchlorid-Zugabe unter gleichen Reaktionsbedingungen noch 2,0 g (25 mmol) Acetylchlorid in 25 ml Diethylether zugetropft, ergibt die Aufarbeitung unter Vermeidung von Erwärmungen 3,7 g (53%) 2-Acetylamino-4-benzoyl-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol (Schmp.: 197°).

Nach diesen Methoden erhält man u. a.

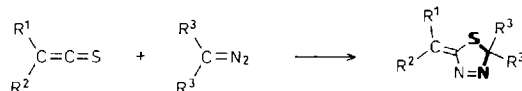
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Me- tho- de	...-4,5-dihydro-1,3,4- thiadiazol	I bzw. II ^a	[%]	Schmp. [°C]
H	H	CH ₃	CH ₃	Ⓐ	4-Acetyl-3-acetylamino-...	II	81	252 (Propanol)
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Ⓐ	4-Acetyl-3-acetylamino-5-methyl-...	II	52	166 (Propanol)
	C ₆ H ₅	H	H	Ⓐ	4-Formyl-2-formylamino-5-phenyl-...	II	52	167 (Pyridin/Petrolether)
		CH ₃	CH ₃	Ⓐ	4-Acetyl-2-acetylamino-5-phenyl-...	II	83	225 (Pyridin)
		CH ₃	CH ₃	Ⓐ	4-Acetyl-2-acetylamino-5-(4-acetylamino-phenyl)-...	II	56	178 (Ethanol/Benzin)
		CH ₃	H	Ⓐ	4-Acetyl-2-amino-5-(2-furyl)-...	I	38	135–138
			CH ₃	Ⓐ	4-Acetyl-2-acetylamino-5-(2-furyl)-...	II	76	192 (1,4-Dioxan/ Ether)
		CH ₃	CH ₃	Ⓐ	4-Acetyl-2-acetylamino-5-(5-nitro-2-furyl)-...	II	94	188 (Ethanol)
		CH ₃	H	Ⓐ	4-Acetyl-2-amino-5,5-dimethyl-...	I	72	161–164
			CH ₃	Ⓐ/Ⓑ	4-Acetyl-2-acetylamino-5,5-dimethyl-...	II	82/77	206 (Propanol)
			C ₆ H ₅	Ⓐ	4-Acetyl-2-benzoylamino-5,5-dimethyl-...	II	49	180 (Ethanol/Wasser)
		C ₆ H ₅	H	Ⓐ	2-Amino-4-benzoyl-5,5-dimethyl-...	I	53	111–115
			CH ₃	Ⓐ	2-Acetylamino-4-benzoyl-5,5-dimethyl-...	II	53	197 (Ethanol/Wasser)
			C ₆ H ₅	Ⓒ	4-Benzoyl-2-benzoylamino-5,5-dimethyl-...	II	73	190 (Ethanol)
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Ⓑ	4-Acetyl-2-acetylamino-5-ethyl-5-methyl-...	II	62	164 (Propanol/Wasser)
		CH ₃	CH ₃	Ⓐ	4-Acetyl-2-acetylamino-5-(2-furyl)-5-methyl-...	II	55	165 (Propanol/Hexan)
	CH ₂ -COOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Ⓐ	4-Acetyl-2-acetylamino-5-(ethoxycarbonylmethyl)-5-methyl-...	II	82	119 (Toluol/CCl ₄)
-(CH ₂) ₅ -		H	H	Ⓐ	4-Formyl-2-formylamino-1-thia-3,4-diaza-spiro [4.5] dec-2-en	II	70	236 (2-Propanol)
		CH ₃	CH ₃	Ⓐ	4-Acetyl-2-acetyl-amino-...	II	50	180 (Pyridin/Benzin)
		C ₆ H ₅	H	Ⓑ	2-Amino-4-benzoyl-...	I	31	158

^a I = Monoacyl-Produkt; II = Diacyl-Produkt

1.2.2.7. aus Diazo-Verbindungen

Bei der Umsetzung von Diazo-alkanen mit Thioketonen und Sulfinen entstehen 2,5-Dihydro-1,3,4-thiadiazole bzw. -1,3,4-thiadiazol-1-oxide. Diese Reaktionen, bei denen sowohl das C-Atom der Diazo-Funktion als auch das Thioketon- bzw. Sulfin-C-Atom in eine S/N-Acetal-Einheit übergeführt werden, wurden bereits auf S. 516 besprochen.

Die Umsetzung von Thioketonen mit Diazoalkanen führt in einer 1,3-dipolaren Cycloadition zu 5-Alkyliden-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazolen (Diazomethan, Diazo-diphenyl-methan, 9-Diazo-fluoren und Diazo-essigsäure-ester reagieren nicht):



5-Alkyliden-2,2-dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$); **allgemeine Herstellungsverfahren**¹: Zu 2 mmol Thioketen werden unter Stickstoff bei 0°, im Falle von Diphenyl-thioketen bei -78°, 5 ml einer ~ 2 M Lösung des 2-Diazo-propans in Diethylether getropft und noch 30 min bei 0 bzw. -78° gerührt. Ist dann noch Edukt vorhanden, wird erneut 2-Diazo-propan zugegeben und 1 h bei 20° gerührt. Sobald im DC kein Thioketen mehr nachweisbar ist, werden das Lösungsmittel und überschüssiges 2-Diazo-propan bei 20° i. Wasserstrahlvak. abgezogen und der Rückstand durch präparative Schichtchromatographie (Eluent: Essigsäure-ethylester/Petrolether = 1 : 4) gereinigt. Die isolierten Produkte werden aus Methanol bzw. Chloroform/Petrolether umkristallisiert.

Auf diese Weise erhält man u.a.:

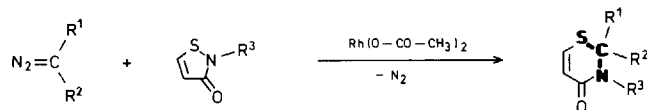
R ¹	R ²	...-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol	[%]	Schmp. [°C]
H	C(CH ₃) ₃	5,5-Dimethyl-2-(2,2-dimethyl-propyliden)-...	39	20
CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃	5,5-Dimethyl-2-(2,2-dimethyl-1-isopropyl-propyliden)-...	51	49
-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₃ -C(CH ₃) ₂ -		5,5-Dimethyl-2-(2,2,6,6-tetramethyl-cyclohexyliden)-...	85	72
-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -		5,5-Dimethyl-2-(3,3,5,5-dimethyl-thian-4-yliden)-...	76	115
-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -		5,5-Dimethyl-2-(3,3,5,5-dimethyl-thian-1,1-dioxid-4-yliden)-...	71	143 (Zers.)
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	5,5-Dimethyl-2,2-(diphenyl-methylen)-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol	48	97-100

5-Alkyliden-2,2-di-tert.-butyl-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazole [$\text{R}^3 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$]; **allgemeine Herstellungsverfahren**¹: 2,0 mmol Thioketen werden mit 0,31 g (2,0 mmol) 3-Diazo-2,2,4,4-tetramethyl-penten ohne Lösungsmittel 4 h bei 50° gerührt. Die Lösung wird eingengt, durch präparative Schichtchromatographie (Eluent: Dichlormethan/Tetrachlormethan = 5 : 3) vorgereinigt und bei 60°/0,01 Torr (1,3 Pa) sublimiert. Auf diese Weise erhält man u.a.:

R ¹	R ²	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃	5,5-tert.-butyl-2-(2,2-dimethyl-1-isopropyl-propyliden)-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol	85	81
-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₃ -C(CH ₃) ₂ -		5,5-Di-tert.-butyl-2-(2,2,6,6-tetramethyl-cyclohexyliden)-...	36	95

¹ E. Schaumann, H. Behr u. J. Lindstaedt, Chem. Ber. **116**, 66-73 (1983).

Diazo-alkane können zum Carben-Einschub in S–N-Bindungen von 2-substituierten 3-Oxo-2,3-dihydro-1,2-thiazolen benutzt werden. Man erhält die analogen 4-Oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-thiazine¹:



2,2-Diethoxycarbonyl-3-ethyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-thiazin ($R^3 = C_2H_5$; $R^1 = R^2 = COOCH_3$)¹: Eine Mischung aus 1,23 g (9,5 mmol) 2-Ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1,2-thiazol, 1,42 g (9,0 mmol) Diazo-malonsäuredimethylester und 0,015 g Rhodium(II)-acetat in 20 ml trockenem Benzol wird 4 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Produkt umkristallisiert; Ausbeute: 1,65 g (70%); Schmp.: 133,5–135°.

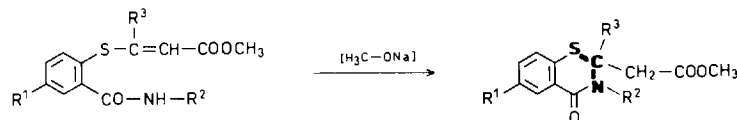
Auf analoge Weise erhält man u. a.:

R ¹	R ²	R ³	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
CO–CH ₃	CO–CH ₃	C ₂ H ₅	2,2-Diacetyl-3-ethyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-thiazin	58	127,5–128 (Diethylether)
	COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2-Acetyl-2-ethoxycarbonyl-3-ethyl-4-oxo-...	74	120,5–121,5 (Diethylether/Dichlormethan)
COOCH ₃	COOCH ₃	C ₂ H ₅	2,2-Dimethoxycarbonyl-3-ethyl-4-oxo-...	70	133,5–135 (Diethylether)
$-\text{CO}-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CO}-$		C ₂ H ₅	9,9-Dimethyl-5-ethyl-4,7,11-trioxo-1-thia-5-aza-spiro[5.5]undec-2-en	65	116–117 (Diethylether)
$-\text{CO}-\text{O}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{O}-\text{CO}-$		C ₂ H ₅	3,3-Dimethyl-11-ethyl-1,5,10-trioxo-2,4-dioxa-7-thia-11-aza-spiro[5.5]undec-8-en	74	162,5–163 (Diethylether/Chloroform)
		COOCH ₃	3,3-Dimethyl-11-methoxycarbonyl-1,5,10-trioxo-...	95	193–194 (Diethylether/Dichlormethan)

1.2.3. aus En-X-Verbindungen

1.2.3.1. aus En-S-Verbindungen

3-Arylthio-2-alkensäure-methylester, aus Arylthiolen und Butindisäure-dimethylester bzw. Propinsäure-methylester herstellbar, addieren Carbonsäure-amide unter Bildung von N-Acyl-S/N-Acetalen. Befinden sich S- und N-Atom in günstiger Stellung zueinander in einem Molekül (z. B. 2-Mercapto-benzamide), erhält man in sehr guten Ausbeuten 4-Oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazine²:



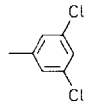
Die Reaktion wird auch zur Herstellung der analogen N/N-Acetale (4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazoline) verwendet, vgl. S. 606.

¹ W. D. Crow, I. Goshey u. R. A. Ormiston, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1983**, 643f.

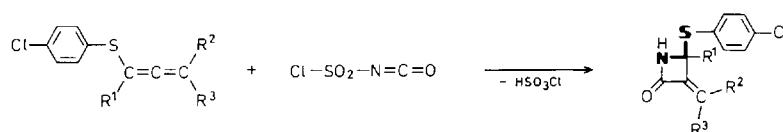
² N. D. Heindel u. C. C. Ho Ko, J. Heterocycl. Chem. **7**, 1007–1011 (1970).

4-Oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazine; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Zu einer siedenden Lösung von 3 bis 7 mmol 2-Mercapto-benzamid in 50 ml Methanol gibt man 1,85 mmol (0,1 g) Natrium-methanolat und refluxiert 2 h. Man engt i. Vak. ein und kristallisiert das Rohprodukt aus Methanol um.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	R ³	...-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin	[%]	Schmp. [°C]
H		H	3-(3,5-Dichlor-phenyl)-2-(methoxycarbonyl-methyl)-...	63	119,5–120
		COOCH ₃	3-(3,5-Dichlor-phenyl)-2-methoxycarbonyl-2-(methoxycarbonyl-methyl)-...	61	183–184
J	H	H	6-Iod-2-(methoxycarbonyl-methyl)-...	88	141–141,5

Chlorsulfonyl-isocyanat ist ein wichtiges Reagenz zur Herstellung von β -Lactamen aus Olefinen². Setzt man Allenylsulfide als Substrate ein, erhält man in z. T. guten Ausbeuten 3-Alkyliden-4-arylthio-2-oxo-azetidine³ (s. a. Bd. E16b, S. 508).



Allene, die keine H-Substituenten tragen, reagieren am besten. Im allgemeinen findet die Addition nur an der S-substituierten Doppelbindung statt.

3-Alkyliden-4-(4-chlor-phenylthio)-2-oxo-azetidine; allgemeine Herstellungsvorschrift³: Eine Lösung von 4,45 mmol Allenyl-sulfan in 4 ml abs. Diethylether wird auf -23° abgekühlt und tropfenweise 0,66 g (4,68 mmol) Chlorsulfonylisocyanat hinzugespritzt. Die Lösung wird ~ 1 h bei -23° gerührt. Sollte danach noch nicht umgesetztes Edukt vorhanden sein (DC-Kontrolle), läßt man die Lösung sehr langsam auf 0° kommen. Nach beendeter Umsetzung tropft man diese Lösung unter starkem Rühren zu einer eisgekühlten Suspension aus 10 ml Diethylether, 1,00 g (7,93 mmol) Natriumsulfit, 2,50 g (14,35 mmol) Dikaliumhydrogenphosphat und 10 ml Wasser. Nach 1 h Rühren bei 20° wird zwischen Wasser und Diethylether verteilt und das Rohprodukt wie üblich isoliert. Zur weiteren Reinigung wird an Kieselgel mit einem geeigneten Laufmittel (1–10% Essigsäure-ethylester in Dichlormethan) flash-chromatographiert.

Auf diese Weise erhält man u. a.:

R ¹	R ²	R ³	4-(4-Chlor-phenylthio)-...-azetidin	[%]
H	CH ₃	CH ₃	...-3-isopropyliden-2-oxo-...	20
CH ₃	CH ₃	CH ₃	...-3-isopropyliden-4-methyl-2-oxo-...	55
Si(CH ₃) ₃	CH ₃	H	...-3-ethyliden-2-oxo-4-trimethylsilyl-...	10
		CH ₃	...-3-isopropyliden-2-oxo-4-trimethylsilyl-...	87
Sn(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃	...-3-isopropyliden-2-oxo-4-trimethylstannyl-...	22

1.2.3.2. aus En-N-Verbindungen

Thiole können in guten Ausbeuten addiert werden⁴. Die Reaktion wird auf die gleiche Weise durchgeführt wie die auf S. 605 beschriebene Addition von Amidan an En-amine (s. Tab. 75, S. 531).


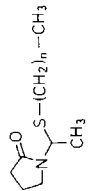
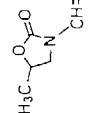
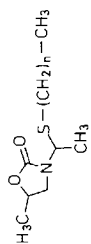

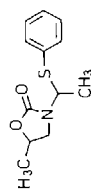
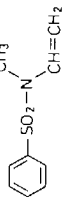
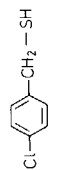
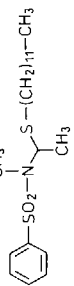
¹ N. D. Heindel u. C. C. Ho Ko, J. Heterocycl. Chem. **7**, 1007–1011 (1972).

² R. Graf, Angew. Chem. **80**, 179–189 (1968); engl.: Int. Ed. **7**, 172–182.

³ J. D. Buynak, M. N. Rao, R. Y. Chandrasekaran, E. Haley, P. de Meester u. S. C. Chu, Tetrahedron Lett. **26**, 5001–5004 (1985).

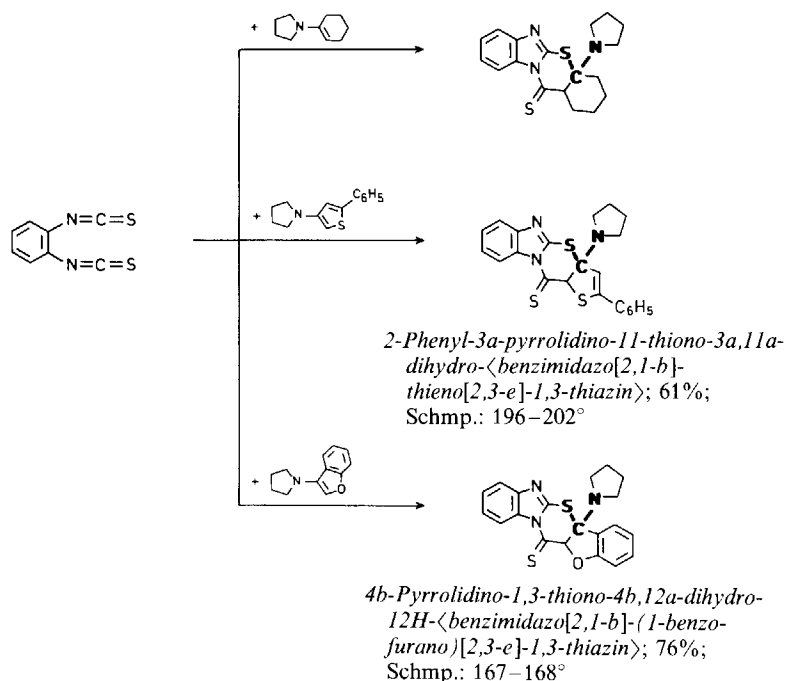
⁴ R. A. Hickner, C. I. Judd u. W. W. Bakke, J. Org. Chem. **32**, 729–733 (1967).

Tab. 75: S/N-Acetale aus En-aminen mit Thiolen¹

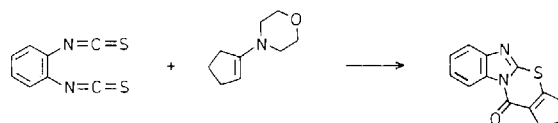
Enamin	Thiol	S/N-Accetal	[%]	Sdp.		n _D ²⁵
				[°C]	[Torr (Pa)]	
$\text{CH}=\text{CH}_2$ 	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{SH}$ $n = 7$ $n = 11$					
$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_n-\text{SH}$ $n = 7$ $n = 11$					
						
	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{SH}$ 					

¹ R. A. Hickner, C. I. Judd u. W. W. Bakke, J. Org. Chem. **32**, 729–733 (1967).

En-amine einschließlich Amino-hetarene setzen sich mit 1,2-Diisothiocyanat-benzol zu den entsprechenden S/N-Acetalen um¹:

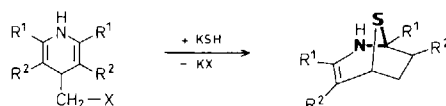


Die gebildeten S,N-Acetale spalten unter sauren Bedingungen die Amin-Komponente ab. Bei der Umsetzung von 1-Morpholino-cyclopenten mit 1,2-Diisocyanat-benzol entsteht bereits bei den unten beschriebenen Arbeitsbedingungen unter Verlust von Morpholin **11-Oxo-1,2,3,11-tetrahydro-<cyclopent[e]-benzimidazo[2,1-b]-1,3-thiazin>**¹:



6a-Pyrrolidino-11-thiono-6a,7,8,9,10,10a-hexahydro-11H-<benzimidazo[2,1-b]-1,3-benzothiazin>¹: Man gibt eine Lösung von 1,1 g (7,3 mmol) 1-Pyrrolo-cyclohexen in 10 ml Diethylether zur filtrierten Lösung von 1,4 g (7,3 mmol) 1,2-Bis-[isothiocyanato]-benzol in 50 ml Diethylether, rührt 4 h bei 20° nach und filtriert die ausgeschiedenen gelben Kristalle ab; Ausbeute: 2,1 g (84%); Schmp.: 133–134°.

Die Umsetzung von 4-Halogenmethyl-1,4-dihydro-pyridinen mit Kaliumhydrogensulfid führt zu 8-Thia-2-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-enen:



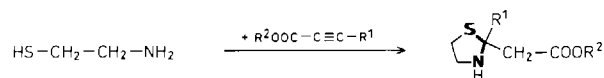
4,7-Dimethoxycarbonyl-1,3-dimethyl-8-thia-2-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-en² ($R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{COOCH}_3$; $X = \text{Cl}$): Man versetzt eine Lösung von 20 g (96 mmol) 4-Chlor-methyl-5,6-dimethoxycarbonyl-2,3-dimethyl-1,4-dihydro-pyridin in 70 ml Ethanol mit 40 ml einer Kaliumhydrogensulfid-Lösung, die durch 12 h Einleiten von Schwefelwasserstoff in 24%ige Kalilauge hergestellt wurde. Man kocht die Mischung 1 h unter Rückfluß, läßt 12 h bei 0° stehen, filtriert die ausgeschiedenen Kristalle ab und kristallisiert aus Benzol um; Ausbeute: 10,2 g (51%); Schmp.: 139–140°.

¹ A. W. Faull, D. Griffiths, R. Hull u. T. P. Seden, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1980**, 2587–2590.

² J. Ashby u. U. Eisner, J. Chem. Soc. C **1967**, 1706–1710.

1.2.4. aus Alkinen

2-Amino-ethanthiol reagiert mit 2-Alkensäure-alkylestern zu 2-(Alkoxy-carbonyl-alkyl)-1,3-thiazolidinen¹:



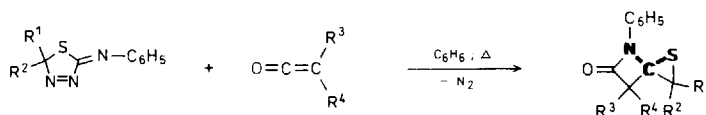
2-(Ethoxycarbonyl-methyl)-1,3-thiazolidin ($\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$)¹: 5,15 g (50 mmol) Triethylamin werden zu einer eiskalten Lösung von 5,0 g (50 mmol) Propionsäure-ethylester und 5,79 g (50 mmol) 2-Amino-ethanthiol-Hydrochlorid in 50 ml Ethanol getropft. Man rührt 10 h bei 20° und engt die Lösung i. Vak. ein. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Eluent: Hexan/Essigsäure-ethylester = 3 : 1); Ausbeute: 5,84 g (65%) (farbloses Öl).

Auf analoge Weise erhält man in Methanol **2-(Ethoxycarbonyl-methyl)-2-methyl-1,3-thiazolidin** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$; 58%).

1.3. aus Verbindungen höherer Oxidationsstufen

1.3.1. aus Kohlensäure-Derivaten

Die bei der Oxidation von Thiosemicbazonen mit Eisen(III)-chlorid gebildeten 5-Phenylimino-1,3,4-thiadiazoline (vgl. S. 526) addieren Diphenylketen unter Bildung von 5-Oxo-1-thia-4-aza-spiro[2.3]hexanen²:



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	...-1-thia-4-aza-spiro[2.3]hexan	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	CH ₃	H	Cl	6-Chlor-2,2-dimethyl-5-oxo-4-phenyl-...	54	114,5–115,5
		C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2,2-Dimethyl-5-oxo-4,6,6-triphenyl-...	~ 100	157–158
	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2-Ethyl-2-methyl-5-oxo-4,6,6-triphenyl-...	71	184–187
-(CH ₂) ₅ -		C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2-Oxo-1,3,3-triphenyl-11-thio-1-aza-dispiro[3.0.5.1]-undecan	~ 100	197,5–199,5

Die [2+2]-Cycloaddition verläuft unter sehr milden Bedingungen mit z. T. quantitativen Ausbeuten.

¹ T. Chiba, J. Sakaki, T. Takahashi, K. Aoki, A. Kamiyama, C. Kaneko u. M. Sato, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1987**, 1845–1851.

² I. Yamamoto, I. Abe, M. Nozawa, J. Motoyoshiya u. H. Gotoh, Synthesis **1981**, 813 ff.

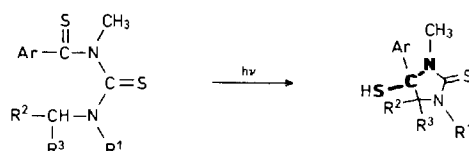
1.3.2. aus Thiocarbonsäure-N-Derivaten

Thiocarbonsäure-amide werden häufig zur Bildung von S/N-Acetalen verwendet. Da die S—C—N-Bindungen bereits bestehen, müssen an die in der Gruppe vorhandene C,C-Doppelbindung Wasserstoff (Reduktion) oder Alkyl- bzw. Aryl-Reste (reduktive Alkylierungen) addiert werden, bzw. durch Cycloadditionen die C,S-Doppelbindung gesättigt werden.

Liegt das Thiocarbonsäure-N-Derivat in der Amino-thiocarbonyl-Form vor, reagiert es bei [2+2]-Cycloadditionen zu Produkten, bei denen sich das S-Atom in einem neu gebildeten Ring befindet. Bei Verbindungen, die in der Mercapto-imino-methyl-Form vorliegen, wird das N-Atom in den neu entstehenden Cyclus integriert. Ist die Thiocarbonsäure-amid-Gruppe Teil eines Heterocyclus, erhält man S/N-Acetale, deren S- und N-Atome zwei verschiedenen Heterocyclen angehören. Diese Reaktion ist z. B. zur Synthese von β -Lactam-Antibiotika geeignet.

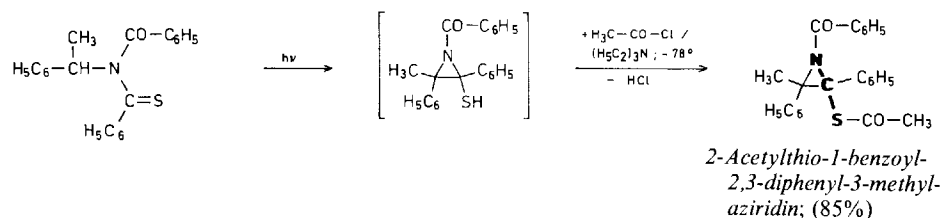
1.3.2.1. aus Thiocarbonsäure-amiden

Reduktive Alkylierungen von Thiocarbonsäure-amiden liefern S,N-Acetale. Die Reaktionen können auch intramolekular ablaufen, z. B. können N-(Aryl-thiocarbonyl)-thioharnstoffe auf photochemischem Wege zu den entsprechenden 4-Mercapto-2-thiono-imidazolidinen cyclisiert werden¹:



Ar	R ¹	R ²	R ³	...-2-thiono-imidazolidin	[%]
C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	3-Isopropyl-5-mercapto-5-phenyl-1,4,4-trimethyl-...	61
	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	3-Benzyl-4,5-diphenyl-5-mercapto-1-methyl-...	56
	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	3-Benzyl-5-(4-chlor-phenyl)-4,5-diphenyl-1-methyl-...	73
	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	3-Benzyl-4,5-diphenyl-5-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-...	45

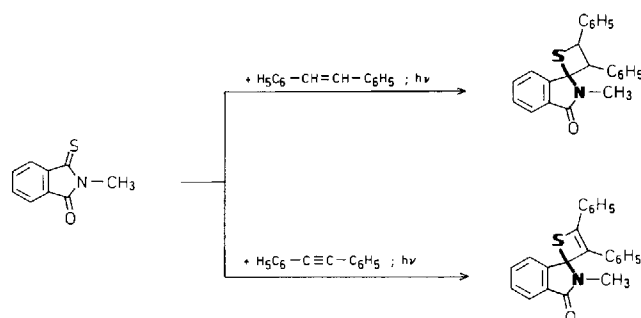
Bei der Bestrahlung von Thiobenzoessäure-[N-(2-phenyl-ethyl)-benzoylamid] bei -78° entsteht auf analoge Weise ein 2-Mercapto-aziridin, das als S-Acetyl-Derivat isoliert werden kann²:



¹ H. Aoyama, M. Sakamoto u. Y. Omote, Chem. Lett. **1983**, 1397f.

² M. Sakamoto, H. Aoyama u. Y. Omote, J. Org. Chem. **49**, 1838 ff. (1984).

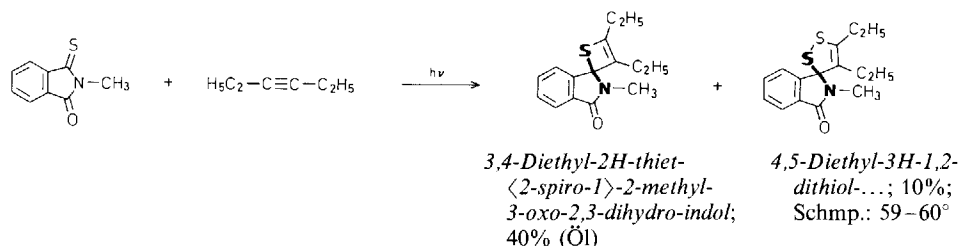
Die photochemischen [2 + 2]-Cycloadditionen von Thiokohlensäure-amiden mit Alkenen oder Alkinen liefern die entsprechenden 2-Amino-thietane¹ bzw. 2-Amino-thietine²:



2,3-Diphenyl-4H-thiet-<4-spiro-1>-2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol²: 1 g (5,6 mmol) N-Methyl-thiophthalimid und 1,5 g (8,4 mmol) Diphenylethin in 120 ml Benzol werden 22 h mit einer Quecksilber-Miteldrucklampe (125 W) mit Pyrexfilter bestrahlt und das Reaktionsprodukt aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 0,220 g (52% bez. auf den Reaktionsumsatz); 0,79 g N-Methyl-thiophthalimid und 1,34 g Diphenylethin werden zurückgewonnen; Schmp.: 153–157°.

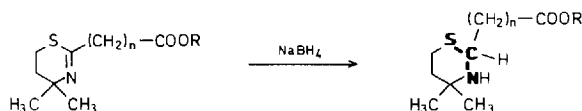
Analog wird mit Stilben **3,4-Diphenyl-4H-thietan-<2-spiro-1>-2-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol** (66%) erhalten¹.

Setzt man aliphatische Alkine ein, entsteht als Nebenprodukt auch ein Spiro-1,2-dithiol; z. B.:



1.3.2.2. aus Thiocarbonsäure-imiden

5,6-Dihydro-4H-1,3-thiazine werden von Natriumborant zu den entsprechenden Tetrahydro-1,3-thiazinen reduziert; z. B.³:



Tetrahydro-1,3-thiazine; allgemeine Arbeitsvorschrift³: 100 mmol 2-(ω -Alkoxy-carbonyl-alkyl)-4,4-dimethyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin werden in 200 ml 50%igem wäbr. Ethanol mit 3 M Salzsäure auf pH Wert 5 gebracht und auf 0° abgekühlt. Man gibt eine schwach alkalische Lösung von Natriumborant [11,35–18,9 g (300–500 mmol) in 50 ml Wasser, das 1–2 Tropfen 30%ige Natronlauge enthält] tropfenweise so zu, daß die Temp. stets bei 0° bleibt, hierbei rührt man den Ansatz am besten mit einem KPG-Rührer. Während der Reaktion muß der pH-Wert ständig kontrolliert werden (Glas-Elektrode). Er muß zwischen 4 und 6 liegen und kann durch Zusatz von 3 N Salzsäure korrigiert werden. Nach der Zugabe (1–2 h) wird 30 min gerührt, dann mit 300 ml Wasser verdünnt und der pH-Wert auf 9–10 eingestellt. Man extrahiert 5mal mit Diethylether, trocknet die Ether-Auszüge mit Natriumsulfat, konzentriert und destilliert i. Vak.

¹ J. D. Coyle u. P. A. Rapley, Tetrahedron Lett. **25**, 2247f. (1984).

² J. D. Coyle, P. A. Rapley, J. Kamphuis u. H. J. T. Bos, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1986**, 2173–2176.

³ A. I. Meyers u. J. M. Greene, J. Org. Chem. **31**, 556ff. (1966).

Auf diese Weise erhält man u. a.:

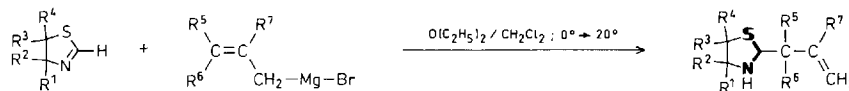
R	n	...-tetrahydro-1,3-thiazin	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
CH ₃	2	4,4-Dimethyl-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-...	76	122–124	1,5 (200)
C ₂ H ₅	1	4,4-Dimethyl-2-(ethoxycarbonyl-methyl)-...	87	91–92	0,6 (80)

2-Phenyl-6H-1,3-thiazine lassen sich elektrochemisch zu 2-Phenyl-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazinen reduzieren¹. Die Reduktion wird an einer Quecksilber-Kathode (Aluminiumamalgam) in einer 1 : 1-Mischung aus 0,5 M wäßr. Acetatpuffer und Ethanol bei 0° ausgeführt.



R ¹	R ²	Potential [V]	...-2-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazin	[%]
H	CHO	1,15	5-Formyl-...	70
	CO-CH ₃	1,4	5-Acetyl-...	75
CH ₃	CO-CH ₃	1,15	5-Acetyl-4-methyl-...	60

Bei der Umsetzung von 4,5-Dihydro-1,3-thiazolen^{2,3} bzw. 1,3-Benzothiazolen⁴ mit 2-Alkenyl-, Benzyl- bzw. 1,2-Alkadienyl-magnesium-Verbindungen erhält man die entsprechenden 1,3-Thiazolidine bzw. 2,3-Dihydro-1,3-benzothiazole, die z. T. wirksame Strahlenschutzmittel sind. Die Reaktionen werden so ausgeführt, daß die frisch zubereiteten Grignard-Verbindungen mit 0,5–0,8 Äquivalenten 4,5-Dihydro-1,3-thiazol bzw. 1,3-Benzothiazol in Diethylether bei 0° bis 20° umgesetzt werden; z. B.:



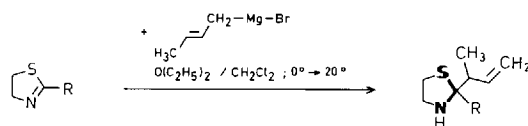
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	...-1,3-thiazolidin ²	[%]	Sdp.	
									[°C]	[Torr (Pa)]
H	H	H	H	CH ₃	H	H	2-(1-Methyl-allyl)-...	56	45	0,06 (8)
CH ₃	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	4,4-Dimethyl-2-(1-ethyl-1-methyl-allyl)-...	69	61	0,07 (9,3)
C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H	2-(1,1-Dimethyl-allyl)-4-ethyl-...	85	46	0,03 (4)

¹ C. M. Meltz u. R. A. Volkmann, Tetrahedron Lett. **24**, 4503–4506 (1983).

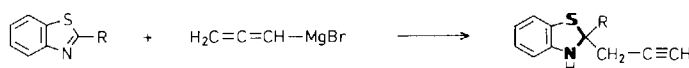
² J. Laduranty, F. Barbot u. L. Miginiac, J. Organomet. Chem. **335**, 283–292 (1987).

³ J. Laduranty, F. Barbot u. L. Miginiac, Bull. Soc. Chim. Fr. **1987**, 837–841.

⁴ F. Babudri u. S. Florio, Synthesis **1986**, 638 ff.



R	...-1,3-thiazolidin ¹	[%]	Sdp.	
			[°C]	[Torr (Pa)]
CH ₃	2-Methyl-2-(1-methyl-allyl)-...	50	50	0,06 (8)
C ₂ H ₅	2-Ethyl-2-(1-methyl-allyl)-...	57	56	0,05 (6,7)
C ₃ H ₇	2-(1-Methyl-allyl)-2-propyl-...	53	67	0,05 (6,7)
CH(CH ₃) ₂	2-Isopropyl-2-(1-methyl-allyl)-...	40	65	0,05 (6,7)
C(CH ₃) ₃	2-tert.-Butyl-2-(1-methyl-allyl)-...	—	—	—

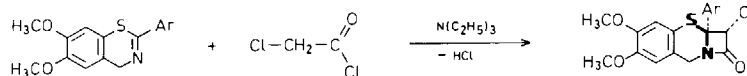


R	...-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol ²	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	2-Methyl-2-(2-propynyl)-...	60	(Oel)
C ₂ H ₅	2-Ethyl-2-(2-propynyl)-...	74–75	74–75
CH ₂ -C ₆ H ₅	2-Benzyl-2-(2-propynyl)-...	45	(Oel)

Zahlreiche weitere Beispiele hierzu mit anderen Allyl-Grignard-Verbindungen findet man in Lit.².

2-Methyl-2-(2-propynyl)-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol³: Zu einer Lösung von 1,22 g (8,2 mmol) 2-Methyl-1,3-benzothiazol in 15 ml trockenem THF werden 12 ml (12,6 mmol) einer frisch zubereiteten⁴ 1,03 M Lösung von Allenyl-magnesiumbromid in Diethylether unter Stickstoff und Rühren bei 20° gegeben. Nach 2 h hydrolysiert man die Reaktionsmischung mit ges. wäBr. Ammoniumchlorid-Lösung, extrahiert 3mal mit je 15 ml Ether, trocknet ether. Auszüge (Natriumsulfat), konzentriert i. Vak. und reinigt durch Säulenchromatographie an Silicagel (Eluent: Ether/Petrolether = 1 : 4); Ausbeute: 0,92 g (60%) (Öl).

2-Aryl-6,7-dialkoxy-4H-1,3-benzothiazine cyclisieren mit in situ hergestelltem Chlor-keten zu 2a-Aryl-2-chlor-1-oxo-2,2a-dihydro-1H,8H-<azeto[2,1-b]-1,3-benzothiazinen>, z. B.⁵.



Zur analogen Reaktion mit 1,2-Dihydro-1,3-benzothiazinen s. S. 543.

2a-Aryl-2-chlor-5,6-dimethoxy-1-oxo-2,2a-dihydro-1H,8H-<azeto[2,1-b]-1,3-benzothiazine>; allgemeine Arbeitsvorschrift⁵: 10 mmol 2-Aryl-6,7-dimethoxy-4H-1,3-benzothiazin und 1,13 g (0,8 ml; 10 mmol) Chlor-acetylchlorid werden in 50 ml Benzol gelöst, mit 1,4 ml (10 mmol) Triethylamin unter Rühren tropfenweise versetzt, 1 h nachgerührt, von ausgeschiedenem Triethylammoniumchlorid abfiltriert und i. Vak. aufkonzentriert. Das Reaktionsprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

¹ J. Laduranty, F. Barbot u. L. Miginiac, J. Organomet. Chem. **335**, 283–292 (1987).


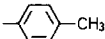


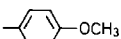
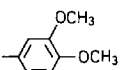
² J. Laduranty, F. Barbot u. L. Miginiac, Bull. Soc. Chim. Fr. **1987**, 837–841.

³ F. Babudri u. S. Florio, Synthesis **1986**, 638 ff.

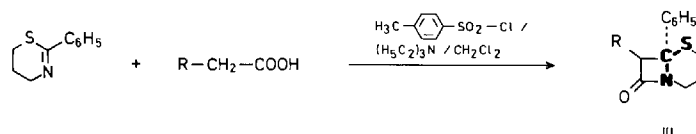
⁴ C. Prevost, C. Gaudemar, M. Miginiac, L. Bardone-Gaudemar u. F. Andrac, Bull. Soc. Chim. France **1959**, 161.


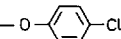

⁵ L. Fodor, J. Szabó, E. Szűcs, G. Benráth, P. Sohár u. J. Tamás, Tetrahedron **40**, 4089–4095 (1984).

Auf diese Weise erhält man u.a.

Ar	...-2,2a-dihydro-1H,8H-<azeto[2,1-b]-1,3-benzothiazin>	[%]	Schmp. [°C]
	2-Chlor-5,6-dimethoxy-2a-(2-methyl-phenyl)-1-oxo-...	75	156–157
	2-Chlor-5,6-dimethoxy-2a-(4-methyl-phenyl)-1-oxo-...	85	176–177
	2-Chlor-2a-(2-chlor-phenyl)-...	79	179–181
	2-Chlor-2a-(4-chlor-phenyl)-5,6-dimethoxy-1-oxo-...	89	184–185
	2-Chlor-5,6-dimethoxy-2a-(4-methoxy-phenyl)-1-oxo-...	67	179–180
	2-Chlor-5,6-dimethoxy-2a-(3,4-dimethoxy-phenyl)-1-oxo-...	67	174–175

Bei der folgenden Umsetzung werden in analoger Weise Cephame erhalten¹:

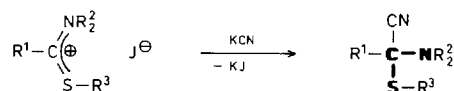


R	...-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan	[%]	Schmp. [°C]
	7-(4-Chlor-phenyl)-8-oxo-6-phenyl-...	39	157–158
	7-(4-Chlor-phenoxy)-8-oxo-6-phenyl-...	46	121–121,5
	8-Oxo-6-phenyl-7-phthalimido-...	64	208–209

8-Oxo-6-phenyl-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]octane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: 1 mmol Alkansäure, 1 mmol 4-Methyl-benzolsulfonylchlorid und 2 mmol Triethylamin werden in trock. Dichlormethan (5 ml) 10 min bei 20° gerührt. Zu dieser Lösung wird 1 mmol 2-Phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin in 2 ml Dichlormethan zugegeben und 48 h bei 20° gerührt. Man wäscht mit 5%iger wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral, trocknet über Natriumsulfat, engt die Lösung ein und nimmt den Rückstand in eiskaltem Ethanol auf. Man filtriert ab und kristallisiert aus Dichlormethan/Ethanol um.



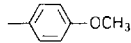

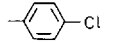

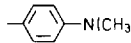

¹ M. Miyake, N. Tokutake u. M. Kirisawa, Synthesis **1983**, 833ff.

Quaternäre Salze von N,N-disubstituierten Thiocarbonsäure-amiden, hergestellt aus Thiocarbonsäure-amiden mit Alkyljodiden in siedendem Aceton, setzen sich mit Kaliumcyanid in wäbr. Lösung zu 2-Amino-2-organothio-carbonsäure-nitrilen um¹:



2-Methylthio-2-morpholino-2-phenyl-acetonitril [$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2$; $\text{R}^3 = \text{CH}_3$]¹: 3,0 g (8,6 mmol) 4-(α -Methylthio-benzyliden)-morpholinium-jodid und 9 g (140 mmol) Kaliumcyanid werden in 75 ml Wasser gelöst, danach läßt man die Lösung 12 h im Kühlschrank stehen. Man filtriert die ausgeschiedenen Kristalle ab, wäscht mit Wasser und trocknet; Ausbeute: 2,1 g (99%); Schmp.: 74–75°.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:

R^1	NR_2^2	R^3	Produkt	[%] ^a	Schmp [°C]
H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	Dimethylamino-methylthio-acetonitril	50	[Sdp.: 102°/ 15 Torr (2 kPa)]
CH_3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	2-Dimethylamino-2-methylthio-propansäure-nitril	22 ^b	[Sdp.: 58–60°/ 2 Torr (0,27 kPa)]
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		CH_3	3-Methyl-2-methylthio-2-morpholino-butansäure-nitril	98	55
$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$		CH_3	2-Methylthio-2-morpholino-3-phenyl-propansäure-nitril	69 ^b	44–45
C_6H_5	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	Dimethylamino-methylthio-phenyl-acetonitril	99	40
		CH_3	(4-Methoxy-phenyl)-methylthio-morpholino-...	50	40–41
		CH_3	(4-Chlor-phenyl)-methylthio-morpholino-...	99	55–66
		$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	(4-Dimethylamino-phenyl)-iso-propylthio-morpholino-...	–	68–69

^a Rohausbeuten

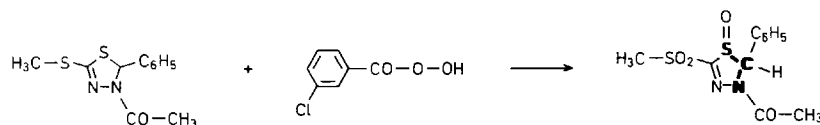
^b Es bilden sich auch Malonsäure-amid-nitrile, die sich in siedendem Petrolether nicht lösen und abfiltriert werden können.

2. aus anderen S/N-Acetalen

2.1. Reaktionen am Acetal-S-Atom

Die Oxidation des S-Atoms der S/N-Acetal-Gruppierung erfolgt besonders leicht mit 3-Chlor-perbenzoesäure.

So wird z. B. 3-Acetyl-5-methylthio-2-phenyl-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazol mit 3-Chlor-perbenzoesäure zu 3-Acetyl-5-methylsulfonyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazol-1-oxid² (93%; Schmp.: 136–138°) oxidiert:

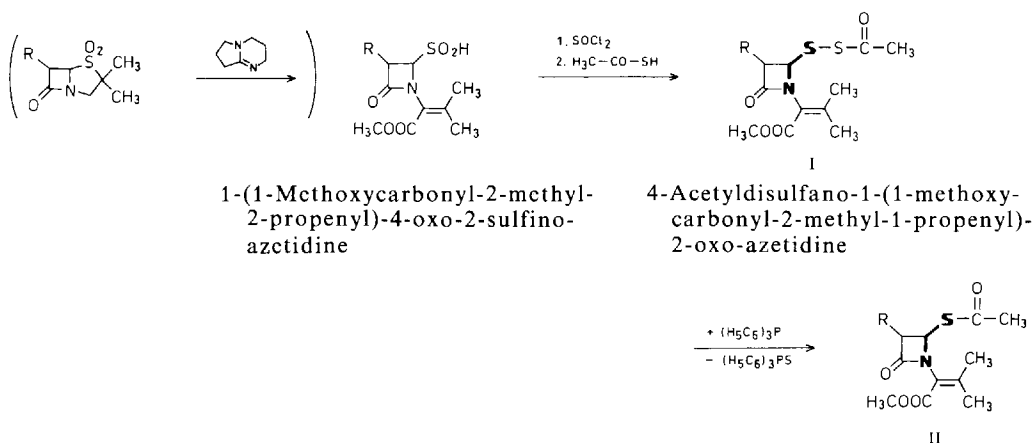


¹ S. A. Okecha u. F. Stansfield, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1977**, 1811–1814.

² S. Kubota, K. Tayooka, M. Shibuya u. Z. Taira, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1986**, 1357–1362.

Die Oxidation wird mit einem dreifachmolaren Überschuß an 85%iger 3-Chlor-perbenzoesäure in Chloroform bei 20° (1 h) ausgeführt.

S/N-Acetale, deren S-Atome zu einer Sulfinssäure-Gruppe gehören, können in S-Acyl/N-alkyl-acetale umgewandelt werden. Hierzu wird die Sulfinssäure-Gruppe zunächst mit Thionylchlorid chloriert und anschließend mit Thioessigsäure zum Disulfan I umgesetzt. Dieses kann isoliert werden oder durch Umsetzung mit Triphenylphosphan zum S-Acetyl-Produkt II entschweifelt werden¹:



R	I; ...-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo-azetidin	[%]	II; ...-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo-azetidin (II)	[%]
Cl	4-Acetylthio-3-chlor-...	41 (45)	4-Acetylthio-3-chlor-...	—
NH ₂	4-Acetylthio-3-amino-...	78	4-Acetylthio-3-amino-...	—
NH-CO-CH ₂ -OC ₆ H ₅	4-Acetylthio-3-(phenoxyacetamino)-...	55 (58)	4-Acetylthio-3-(phenoxyacetamino)-...	85
NH-CO-O-CH ₂ -C ₆ H ₅	4-Acetylthio-3-(benzyloxycarbonylamino)-...	32	4-Acetylthio-3-benzyloxycarbonylamino-...	—

Die Sulfinssäuren können auch in situ aus Penicillin-S,S-dioxiden mit 1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]non-5-en hergestellt werden, die Ausbeuten dieser Umsetzungen sind oben in Klammern gesetzt.

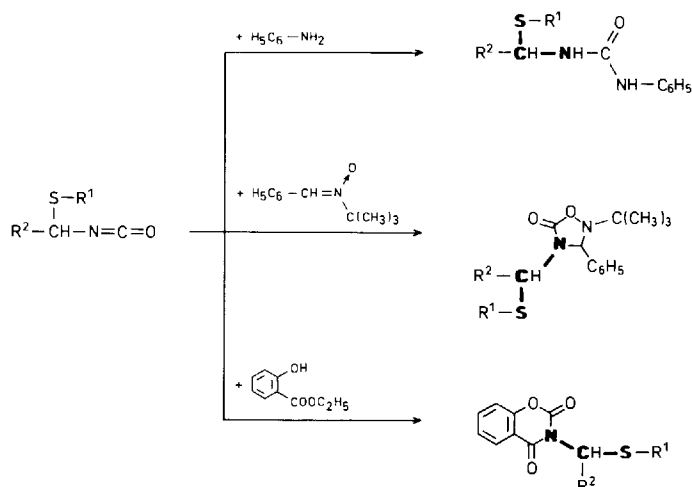
2.2. Reaktionen am Acetal-N-Atom

(Organothio-methyl)-isocyanate (Herstellung vgl. S. 484) sind wichtige Edukte zur Gewinnung von Thiomethyl-harnstoffen und verschiedenen Heterocyclen².

(Organothio)-acetylchloride liefern mit Natriumazid (Organothio-methyl)-isocyanate, die in verschiedene, eine S,N-Acetal-Gruppe enthaltende, Heterocyclen übergeführt werden können; z. B.²:

¹ J. R. Irving, E. Perrone u. R. J. Stoodley, *Tetrahedron Lett.* **24**, 1429–1432 (1983).

² Y. Ohshiro, N. Ando, M. Komatsu u. T. Agawa, *Synthesis* **1985**, 276–279.

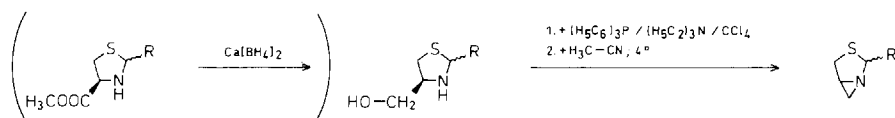


3-Phenyl-1-(phenylthio-methyl)-harnstoff¹: Zu einer Lösung von 3,3 g (20 mmol) (Phenylthio-methyl)-isocyanat in 20 ml Benzol werden 1,86 g (20 mmol) Anilin tropfenweise bei 0° gegeben. Man rührt die Mischung 30 min, entfernt das Lösungsmittel und kristallisiert das Produkt aus Ethanol/Benzol um; Ausbeute: 5,16 g (~ 100%); Schmp.: 107–108°.

2-tert.-Butyl-5-oxo-3-phenyl-4-(phenylthio-methyl)-1,2,4-oxadiazolidin¹: Eine Mischung aus 1,6 g (9,0 mmol) N-tert.-Butyl-C-phenyl-nitron und 1,5 g (9,1 mmol) (Phenylthio-methyl)-isocyanat in 20 ml Benzol wird unter Rühren 14 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Hexan umkristallisiert; Ausbeute: 2,88 g (94%); Schmp.: 70–71°.

2,4-Dioxo-3-(methylthio-methyl)-3,4-dihydro-2H-1,2-benzoxazin¹: Eine Mischung aus 4,2 ml (30 mmol) Triethylamin, 4,99 g (30 mmol) Salicylsäure-ethylester und 3,09 g (30 mmol) (Methylthio-methyl)-isocyanat in 20 ml Toluol wird 45 h zum Rückfluß erhitzt, dann aufkonzentriert; Ausbeute: 4,68 g (70%); Schmp.: 128–130°.

3-Thia-1-aza-bicyclo[3.1.0]hexane erhält man durch intramolekulare Cyclisierung von 4-Hydroxymethyl-1,3-thiazolidinen². Die benötigten Edukte entstehen bei der Reduktion von 4-Alkoxycarbonyl-1,3-thiazolidinen (zu deren Herstellung aus Cystein-methylester-Hydrochlorid und Carbonyl-Verbindungen vgl. S. 500). Die Cyclisierung zum Aziridin erfolgt mit Triphenylphosphan/Triethylamin in Tetrachlormethan (s. a. Lit.³). Setzt man bei der Synthese *cis/trans*-isomere 4-Hydroxymethyl-1,3-thiazolidine ein, bleibt die Stereochemie jeweils erhalten²:



R	...-3-thia-1-aza-bicyclo[3.1.0]hexan	[%]	Schmp. [°C]
CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	2-(2-Methyl-propyl)-...	58	<i>cis</i> : 214–216; <i>trans</i> : Oel
C ₆ H ₅	2-Phenyl-...	67	<i>cis</i> : 227–229; <i>trans</i> : Oel
H		19 ^a	(Oel)

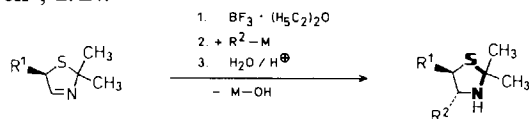
^a sehr flüchtig

¹ Y. Ohshiro, N. Ando, M. Komatsu u. T. Agawa, *Synthesis* **1985**, 276–279.

² T. Takata, M. Kuo, Y. Tamura, Y. Kabe u. W. Ando, *Chem. Lett.* **1985**, 939–942.

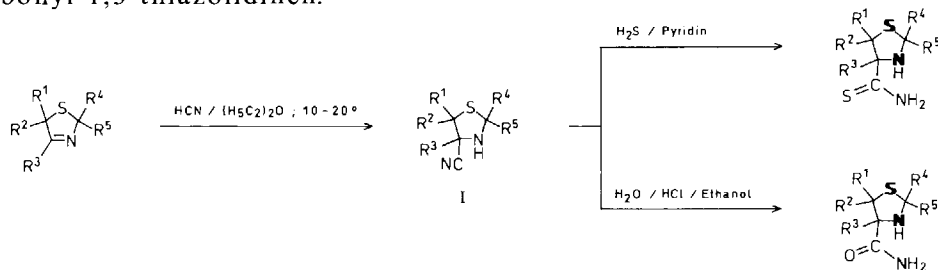
³ R. Appel u. R. Kleinstück, *Chem. Ber.* **107**, 5 (1974).

2,5-Dihydro-1,3-thiazole (vgl. S. 501) können in Gegenwart von Trifluorboran in 4-Stellung stereoselektiv mit Organometall-Verbindungen zu 4-Alkyl-1,3-thiazolidinen reduktiv alkyliert werden¹; z. B.:



R^1	R^2-M	...-1,3-thiazolidin	[%]	Schmp. [°C]
C_5H_{11}	H_3C-Li	5-Pentyl-2,2,4-trimethyl-...	48	
	H_3C_2-MgBr	2,2-Dimethyl-4-ethyl-5-pentyl-...	53	
	$H_3C_2OOC-CH_2-Li$	2,2-Dimethyl-4-(ethoxycarbonylmethyl)-5-pentyl-...	54	
	$(H_3C)_3Si-C \equiv C-Li$	2,2-Dimethyl-5-pentyl-4-(trimethylsilylmethyl)-...	85	
$(CH_2)_4-COOC_2H_5$	$\begin{array}{c} COOC_2H_5 \\ \\ S=C=N-CH-Li \end{array}$	2,2-Dimethyl-6-ethoxycarbonyl-4-(4-ethoxycarbonylbutyl)-8-thiono-3-thia-1,7-diaza-bicyclo[3.3.0]octan	75	

Zahlreiche 2,5-Dihydro-1,3-thiazole lagern bei 20° Cyanwasserstoff-Gas an. Die gebildeten 4-Cyan-1,3-thiazolidine sind je nach Substitution und Reinheitsgrad unterschiedlich, als Hydrochloride jedoch stets stabil. Sie reagieren mit Schwefelwasserstoff zu 4-(Aminothiocarbonyl)-1,3-thiazolidinen oder mit Wasser zu den entsprechenden 4-Aminocarbonyl-1,3-thiazolidinen:



R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	4-Cyan-...-1,3-thiazol (I)	[%]	Schmp. [°C] ^a
H	H	CH_3	CH_3	CH_3	...-2,2,4-trimethyl-...	93	54
CH_3	H	C_2H_5	C_2H_5	C_2H_5	...-5-methyl-2,2,4-triethyl-...	94	70
	CH_3	H	H	H	...-5,5-dimethyl-...	88	57,5 (144)
			CH_3	H	...-2,5,5-trimethyl-...	92	58
				CH_3	...-2,2,5,5-tetramethyl-...	94	73 (171)
			C_6H_5	CH_3	...-2-phenyl-2,5,5-trimethyl-...	88	109 (167-169)

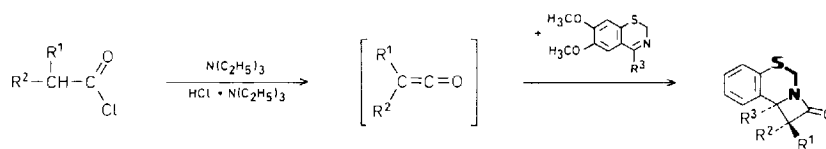
^a Schmp. der Hydrochloride in Klammern

Für die [2+2]-Cycloaddition von C,N-Doppelbindungen an Ketene zur Herstellung von β -Lactamen wurde bereits auf S. 537 ein Beispiel gegeben. Dort ist die C,N-Doppelbindung Bestandteil einer Thiocarbonsäure-Funktion. Im folgenden Beispiel ist das Imin-N-Atom Bestandteil eines S/N-Acetals³. Die Reaktionsbedingungen sind völlig analog, es wird jeweils nur eines der möglichen Diastereomere gebildet:

¹ C. M. Meltz u. R. A. Volkmann, Tetrahedron Lett. **24**, 4503-4506 (1983).

² F. Asinger, W. Schäfer u. E.-C. Witte, Ang. Chem. **76**, 273 (1964); engl.: **3**, 313.

³ P. Sohar, L. Fodor, J. Szabo u. G. Benrath, Tetrahedron **40**, 4387-4393 (1984).

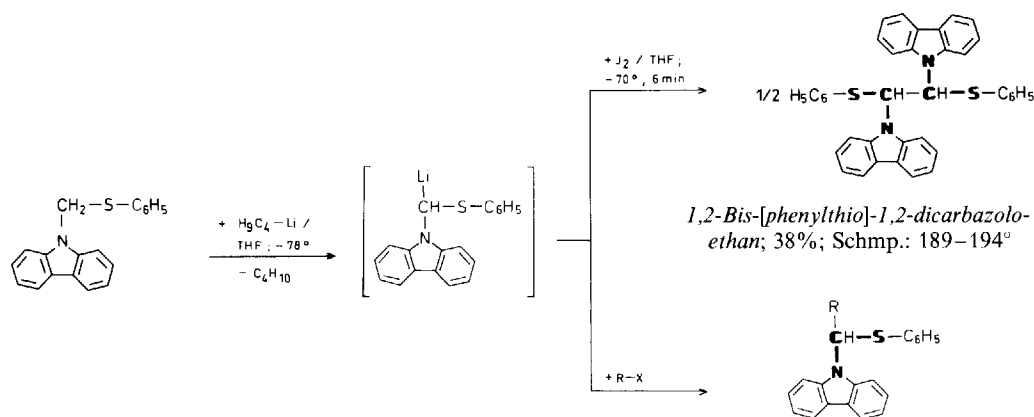


1-Chlor-2-oxo-1,2-dihydro-4H,9bH-⟨azeto[1,2-c]-1,3-benzothiazine⟩; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Eine Mischung aus je 10 mmol 2H-1,3-Benzothiazin, Acetyl-chlorid und Triethylamin läßt man 12 h bei 5° stehen. Die Mischung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, konzentriert und aus Ethanol umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	R ³	...-1,2-dihydro-4H,9bH-⟨azeto[1,2-c]-1,3-benzothiazin⟩	[%]	Schmp. [°C]
C ₆ H ₅	H	H	1-Chlor-2-oxo-9b-phenyl-...	48	179–180
	Cl	C ₆ H ₅	1-Chlor-1,9b-diphenyl-2-oxo-...	89	187–189
Cl	H	H	1,9b-Dichlor-2-oxo-...	19	126–127
	Cl	H	2-Oxo-1,1,9b-trichlor-...	23	226–228 (Benzol)
OC ₆ H ₅	H	H	1-Chlor-2-oxo-9b-phenoxy-...	41	149–150

2.3. Umwandlungen am Acetal-C-Atom

Das Acetal-C-Atom von 9-(Phenylthio-methyl)-carbazol kann mit Butyl-lithium metalliert und anschließend mit Elektrophilen umgesetzt werden. Dies ist auf den aktivierenden Effekt des S-Atoms zurückzuführen (vgl. Metallierungen von S/S-Acetalen, S. 476), denn 9-Alkyl-carbazole sind sonst recht unempfindlich gegenüber Organo-metall-Verbindungen und reagieren nur in 1-Stellung²:



¹ P. Sohár, L. Fodor, J. Szabó u. G. Benrath, Tetrahedron **40**, 4387–4393 (1984).

² A. R. Katritzky, F. Sączewski u. C. M. Marson, J. Org. Chem. **50**, 1351–1355 (1985).

1-Carbazolo-1-phenylthio-alkane; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Zu 2,8 mmol (0,80 g) 5-(Phenylthio-methyl)-carbazol in 10 ml trockenem THF werden bei -78° mit 2,7 mmol Butyl-lithium (als käufliche Lösung in Hexan) unter Rühren versetzt. Nach 5 min wird zur gelben Lösung eine äquimolare Menge des Elektrophils gegeben. Man rührt 1 h bei -78° und läßt auf 20° aufwärmen. Man engt die Lösung ein, versetzt mit 10 ml Wasser und extrahiert 2mal mit 20 ml Diethylether. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

R	Elektrophil	Reaktionszeit [h]	Produkt	[%]	Schmp. [$^{\circ}$ C]
D	D ₂ O	0,1	<i>Carbazolo-deutero-phenylthio-methan</i>	89	63–65
CH ₃	H ₃ C–J	0,5	<i>1-Carbazolo-1-phenylthio-ethan</i>	86	96–97
C ₂ H ₅	H ₅ C ₂ –J	0,5	<i>...-propan</i>	79	116–118
CH ₂ –CH=CH ₂	H ₂ C=CH–CH ₂ –Br	0,5	<i>...-2-buten</i>	69	79–81
CH ₂ –C ₆ H ₅	H ₅ C ₆ –CH ₂ –Br	1	<i>1-Carbazolo-2-phenyl-1-phenylthio-ethan</i>	62	67–69
CO–NH–C ₆ H ₅	H ₅ C ₆ –NCO	1	<i>Carbazolo-phenylthio-acetanilid</i>	66	183–185

¹ A. R. Katritzky, F. Sączewski u. C. M. Marson, J. Org. Chem. **50**, 1351–1355 (1985).

N/N-Acetale^a



bearbeitet von

DR. STEPHAN PAWLENKO

Bergkamen

und

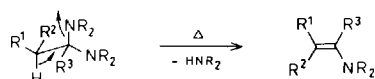
DR. SUSANNE LANG-FUGMANN

Ratingen

N/N-Acetale sind Verbindungen, die die Struktureinheit N—C—N aufweisen, das zentrale C-Atom ist sp³-hybridisiert und mit H- oder C-Atomen substituiert. Die N-Atome können beliebig substituiert sein.

N/N-Acetale von Aminen werden auch als Aminale bezeichnet.

Zur Herstellung von N/N-Acetalen sind zahlreiche Methoden bekannt. Im allgemeinen sind die N/N-Acetale relativ stabile Verbindungen. Drastisches Erhitzen jedoch führt bei solchen Verbindungen, die Enamine bilden können, zur Eliminierung eines Moleküls Amin:



In sauren Lösungen sind die meisten N/N-Acetale nicht stabil, sie werden entweder wieder in die ihnen zugrunde liegenden Carbonyl- und Amino-Verbindungen gespalten, oder neigen zur Polymerisation (s. S. 559).

Die wichtigste Methode zur Herstellung von N/N-Acetalen ist die Umsetzung von Carbonyl-Verbindungen mit Amino-Gruppen enthaltenden Verbindungen.

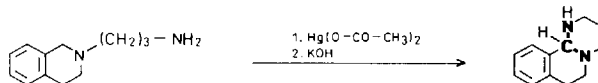
α) N/N-Acetale außer NO₂/NO₂-Acetalen

1. aus Verbindungen niedrigerer Oxidationsstufen

1.1. unter Erhalt des C-Gerüsts

1.1.1. aus 1,ω-Diaminen

1,ω-Diamine liefern mit Quecksilber(II)-acetat cyclische N/N-Acetale; z. B.:

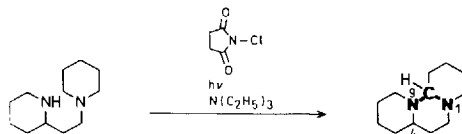


1,2,3,4,6,7-Hexahydro-11bH-<pyrimidino[2,1-a]isochinolin>¹: Man löst 2,83 g (15 mmol) 2-(3-Amino-propyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin in 50 ml 4%iger wäbr. Essigsäure und versetzt die Lösung mit 9,6 g (30 mmol) Quecksilber(II)-acetat. Die Mischung wird 6 h bei 50° und 12 h bei 20° gerührt. Das Reaktionsprodukt wird filtriert, das Filtrat mit 20%iger Kalilauge basisch gestellt, mit Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und aus Petrolether umkristallisiert; Ausbeute: 0,76 g (27%); Schmp.: 74–76°.

^a s. a. 1,3-Diazetidine (Bd. E16c, S. 994 ff.), Diaziridine (Bd. E16c, S. 678 ff.), 3H-Diazirine (Bd. E16c, S. 707 ff.)

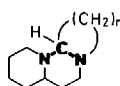
¹ M. Finch u. C. W. Gemenden, J. Org. Chem. **38**, 437 (1973).

Für die cyclisierende Dehydrierung von 1, ω -Diaminen ist auch N-Chlor-succinimid unter Bestrahlung in Gegenwart von Triethylamin geeignet; z. B.¹:



1,9-Diaza-tricyclo[8.4.0.0^{4,9}]tetradecan¹: Zu einer Lösung von 1,0 g (5,1 mmol) 2-(2-Piperidino-ethyl)-piperidin und 1,34 g (10 mmol) N-Chlor-succinimid in 200 ml Diethylether trägt man unter Stickstoff und unter Rühren sowie Kühlung 2,0 g (10 mmol) Triethylamin ein. Anschließend wird die Reaktionsmischung 3,5 h mit einer 300 W Hochdruck-Quecksilber-Lampe bestrahlt. Der Rückstand wird abfiltriert, das Lösungsmittel und überschüssiges Triethylamin aus dem Filtrat abgedampft, das verbleibende Öl mit Pentan extrahiert, konzentriert und i. Vak. destilliert; Ausbeute: 0,98 g (~100%); Sdp.: 140°/20 Torr (2,67 kPa). Unter gleichen Bedingungen, jedoch ohne Triethylamin-Zusatz, beträgt die Ausbeute nur 50%.

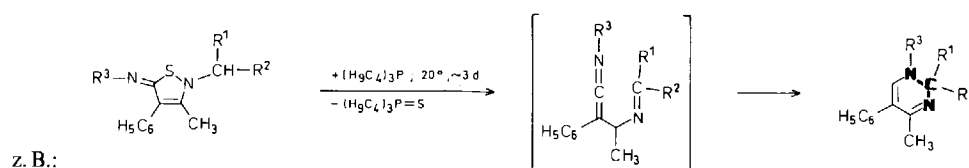
In ähnlicher Weise werden u. a. erhalten:



n	Produkt	[%]	Sdp.	
			[°C]	[Torr (kPa)]
3	1,6-Diaza-tricyclo[7.4.0.0 ^{2,6}]tridecan	79	105	19 (2,53)
5	1,9-Diaza-tricyclo[8.5.0.0 ^{4,9}]pentadecan	78	132	20 (2,67)

1.1.2. aus 2-Alkyl-5-imino-2,5-dihydro-1,2-thiazolen durch Umlagerung

2-Alkyl-5-imino-2,5-dihydro-1,2-thiazole werden von Tributylphosphan (nicht jedoch von Triphenylphosphan) zu Ketiminen entschweifelt, die sich beim Stehenlassen in 1,2-Dihydro-pyrimidine umlagern. Die Geschwindigkeit der Schwefelextusion ist konstitutionsabhängig, phenylsubstituierte Imin-N-Atome reagieren besser als Alkyl-substituierte, elektronenziehende Reste R^{1,2} beschleunigen die Reaktion ebenfalls. Die Reindarstellung der intermediären Ketimine ist zumeist schwierig. Die Reaktionspartner werden in äquimolaren Mengen in Dichlormethan bei 20° umgesetzt (~3 d; DC-Kontrolle)²:



z. B.:

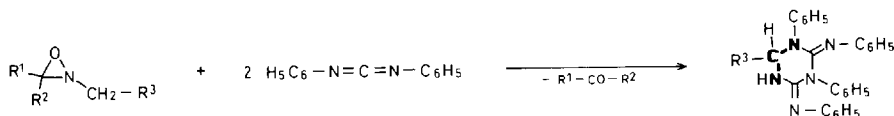
R ¹	R ²	R ³	...-1,2-dihydro-pyrimidin	[%]	Schmp. [°C]
H	CH ₃	C ₆ H ₅	2,4-Dimethyl-1,5-diphenyl-...	62	129
	CH=CH ₂		2-Ethenyl-1-(4-methoxy-phenyl)-4-methyl-5-phenyl-...	~100	(Oel)
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4-Methyl-1,2,5-triphenyl-...	78	105
CH ₃	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	2,4-Dimethyl-2,5-diphenyl-1-isopropyl-...	68	(Oel)
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	1,4-Dimethyl-2,2,5-triphenyl-...	48	136
	C ₆ H ₅		1-(4-Methoxy-phenyl)-4-methyl-2,2,5-triphenyl-...	84	163

¹ M. Kimura u. Y. Ban, Synthesis **1976**, 201.

² J. Goerdeler, C. Lindner u. F. Zander, Chem. Ber. **114**, 536–548 (1981).

1.1.3. aus 2-Alkyl-oxaziridinen mit Diphenylcarbodiimiden

Die Umsetzung von 2-Alkyl-oxaziridinen mit Diphenyl-carbodiimiden liefert 2,4-Bis-[phenylimino]-1,3-diphenyl-hexahydro-1,3,5-triazine¹:



2,4-Bis-[phenylimino]-1,3-diphenyl-hexahydro-1,3,5-triazin¹: Zu einer Lösung von 15,5 g (80 mmol) Diphenylcarbodiimid in wenig Benzol trägt man bei 110° 5,4 g (36 mmol) Oxaziridin ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$) tropfenweise ein, wobei die IR-Absorptionsbande $\text{N}=\text{C}=\text{N}$ schnell verschwindet. Nach 1,5 h wird der entstandene Benzaldehyd (3,7 g; 97%) abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert; Ausbeute: 9,6 g (62%); Schmp.: 148°.

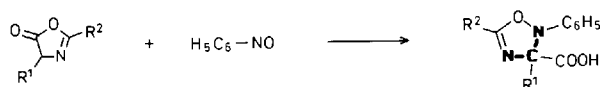
Auf analoge Weise erhält man z. B.:

R^1	R^2	R^3	Molare Oxaziridin : Diphenylcarbodiimid	...-hexahydro-1,3,5-triazin	[%]	Schmp. [°C]
H	C_6H_5	H	0,5 : 1	2,4-Bis-[phenylimino]-1,3-diphenyl-...	62	148
		CH_3	0,5 : 1	2,4-Bis-[phenylimino]-1,3-diphenyl-6-methyl-...	85	174–174,5
		C_3H_7	1 : 1	2,4-Bis-[phenylimino]-6-butyl-1,3-diphenyl-...	58	154
			0,5 : 1		85	154

Zur Umsetzung von 2-Alkyl-oxaziridinen mit Isocyanaten s. S. 552.

1.1.4. aus 5-Oxo-4,5-dihydro-1,3-oxazolen mit Nitrosobenzol

1,3-Dipolare Cycloaddition von 5-Oxo-4,5-dihydro-1,3-oxazolen mit Nitrosobenzol liefert 2-Carboxy-2-phenyl-2,3-dihydro-1,2,4-oxadiazole:

**2-Carboxy-2-phenyl-2,3-dihydro-1,2,4-oxadiazole; allgemeine Herstellungsvorschrift²:**


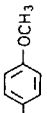
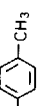

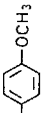
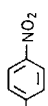
Methode @: Man vermischt die Xylol-Lösungen von 1 mmol 5-Oxo-4,5-dihydro-1,3-oxazol und 118 mg (1,1 mmol) Nitrosobenzol, rührt die Mischung 30 min bei 20°, trennt die sich ausscheidenden Kristalle ab, wäscht diese mit Petrolether und trocknet.

Methode @: Man suspendiert 2 mmol 5-Oxo-4,5-dihydro-1,3-oxazol in 2 ml DMF, trägt die Suspension in eine Lösung von 225 mg (2,1 mmol) Nitrosobenzol in 2 ml DMF ein, rührt 5 min bei 20° nach, fügt 10 ml 0,25 M Natronlauge hinzu, wäscht die Mischung 2mal mit je 10 ml Petrolether, kühlt die verbleibende wäbr. Lösung mit Eis ab und stellt diese mit konz. Salzsäure (1 : 1) auf pH 2 ein. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, in Natronlauge gelöst, mit Salzsäure gefällt, an Silicagel chromatographiert (Eluent: Essigsäure-ethylester) und aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

¹ M. Komatsu, Y. Ohshiro, H. Hotta, M. Sato u. T. Agawa, J. Org. Chem. **39**, 948–956 (1974).

² H. Pavez, A. Marquez, P. Navarrete, S. Tzichinovsky u. H. Rodriguez, Tetrahedron **43**, 2223–2238 (1987).
s. a. H. Rodriguez, H. Pavez, A. Marquez u. P. Navarrete, Tetrahedron **39**, 23–27 (1983).

Tab. 76: 2,3-Dihydro-1,2,4-oxadiazole aus 5-Oxo-4,5-dihydro-1,3-oxazolen mit Nitroso-benzol¹

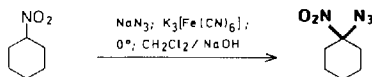
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^2 - \text{C} - \text{N} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \parallel \quad \mid \\ \text{R}^1 \quad \text{N} \\ \text{COOH} \end{array} + \text{H}_5\text{C}_6 - \text{NO} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{O} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \mid \\ \text{R}^2 - \text{N} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \mid \quad \mid \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$		$\xrightarrow{\text{CH}_2\text{N}_2}$		$\begin{array}{c} \text{O} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \mid \\ \text{R}^2 - \text{N} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \mid \quad \mid \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$				
R ¹	R ²	Methode	...-2,3-dihydro-1,2,4-oxadiazol	[%]	Schmp. [°C]	⇒ Ester/...-2,3-dihydro-1,2,4-oxadiazol	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	C ₆ H ₅	Ⓐ	3-Carboxy-2,5-diphenyl-3-methyl-...	59	70–71	2,5-Diphenyl-3-methoxycarbonyl-3-methyl-...	62,5	62
		Ⓑ	3-Carboxy-5-(4-chlor-phenyl)-3-methyl-2-phenyl-...	81	95	5-(4-Chlor-phenyl)-3-methoxycarbonyl-3-methyl-2-phenyl-...	55	105
		Ⓑ	3-Carboxy-5-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-2-phenyl-...	70	126	3-Methoxycarbonyl-5-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-2-phenyl-...	94,5	107
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Ⓐ	3-Carboxy-2,3,5-triphenyl-...	59,5	101–102	3-Methoxycarbonyl-2,3,5-triphenyl-...	–	106–107
		Ⓐ	3-Carboxy-2,3-diphenyl-5-(4-methyl-phenyl)-...	87	123–124	2,3-Diphenyl-3-methoxycarbonyl-5-(4-methyl-phenyl)-...	–	100
		Ⓑ	3-Carboxy-5-(4-chlor-phenyl)-2,3-diphenyl-...	81,5	122	5-(4-Chlor-phenyl)-2,3-diphenyl-3-methoxycarbonyl-...	41,5	111–112
		Ⓐ/Ⓑ	3-Carboxy-2,3-diphenyl-5-(4-methoxy-phenyl)-...	70,5	130	2,3-Diphenyl-3-methoxycarbonyl-5-(4-methoxy-phenyl)-...	78	138
		Ⓑ	3-Carboxy-2,3-diphenyl-5-(4-nitro-phenyl)-...	74	80–82	2,3-Diphenyl-3-methoxycarbonyl-5-(4-nitro-phenyl)-...	82	135–136

¹ H. Pavez, A. Marquez, P. Navarrete, S. Tzichimovsky u. H. Rodriguez, Tetrahedron **43**, 2223–2238 (1987).

Die erhaltenen 3-Carboxy-2-phenyl-2,3-dihydro-1,2,4-oxadiazole sind schwerlöslich und thermisch instabil. Mit Diazomethan können sie leicht in ihre Methylester übergeführt werden, die sich durch eine gute Stabilität und eine gute Löslichkeit in vielen organischen Lösungsmitteln auszeichnen. Auf ähnliche Weise erhält man die in Tab. 76 (S. 548) aufgeführten Verbindungen.

1.1.5. aus Nitro-alkanen

NO_2/N_3 -Acetale erhält man durch oxidative Addition von Natriumazid an Nitro-Verbindungen¹; z. B.:



1-Azido-1-nitro-cyclohexan¹: Beim Umgang mit Azido-Verbindungen sind entsprechende Schutzmaßnahmen zu treffen (Schuttschild vor geschlossener Abzugstür, Visier).

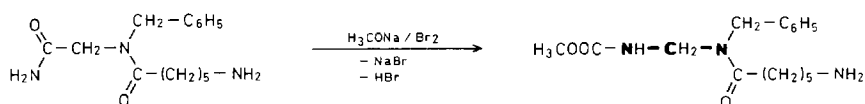
25 mmol (3,25 g) Nitro-cyclohexan werden in Natronlauge, hergestellt aus 80 mmol (3,2 g) Natriumhydroxid und 30 ml Wasser, gelöst. Hierzu gibt man 100 mmol (6,5 g) Natriumazid und 80 ml Dichlormethan und kühlt die Mischung auf 0°. Man setzt tropfenweise eine ges. wäßr. Lösung aus 100 mmol (32,9 g) Kaliumhexacyanoferrat (III) zu. Nach beendeter Zugabe werden die Phasen sofort getrennt und die wäßr. Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die organ. Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei 0° eingengt; Ausbeute: 2,95 g (70%) (farbloses Öl, das noch Spuren Cyclohexanon enthält). Eine weitere Reinigung des Öls ist nicht möglich.

Auf ähnliche Weise wird 2-Azido-2-nitro-propan [16%; Sdp.: 35–38°/0,1 Torr (13,3 Pa) erhalten.

1.2. mit zusätzlicher C,C-Spaltung

1.2.1. aus Acylamino-acetamiden (Hoffmann-Umlagerung)

Unter Einwirkung einer methanolischen Lösung von Natriummethanolat und Brom liefern N-Acyl-acetamide im Sinne einer Hoffmann-Umlagerung N/N-Acetale. So erhält man z. B. aus [(6-Amino-hexanoyl)-benzyl-amino]-acetamid [(6-Amino-hexanoyl)-benzyl-amino]-(methoxycarbonyl-amino)-methan (60%)²:

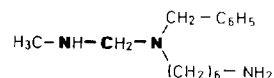


[(6-Amino-hexanoyl)-benzyl-amino]-(methoxycarbonyl-amino)-methan²: In eine Lösung von Natriummethanolat, hergestellt aus 2,2 g (96 mmol) Natrium und 49 ml Methanol, trägt man nach Abkühlung auf –45° unter Rühren und unter Stickstoff 5,0 g (31,5 mmol) Brom tropfenweise ein. Der farblos gewordenen Mischung wird eine Lösung von 8,72 g (31,48 mmol) [(6-Amino-hexanoyl)-benzyl-amino]-acetamid in 100 ml Methanol tropfenweise zugefügt. Man läßt die Reaktionsmischung langsam auf 20° kommen, kocht 20 min unter Rückfluß, kühlt ab, fügt 200 ml Wasser hinzu und dampft das Lösungsmittel ab. Die verbleibende Substanz wird in 100 ml Wasser suspendiert und 4mal mit je 25 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Auszüge werden mit 40 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Den öligen Rückstand (7,9 g) chromatographiert man an Silicagel (Eluent: Chloroform/Methanol); Ausbeute: 6,0 g (60%).

¹ S. J. Al-Khalil, W. R. Bowman u. M. C. R. Symons, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1986**, 555–567.

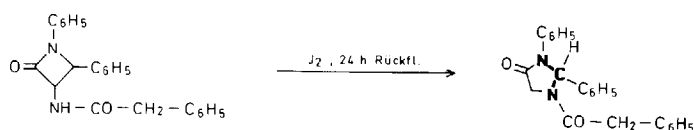
² K. Grandos, M. Alvarez, F. Lopez-Calahorra u. M. Salas, Synthesis **1983**, 329–331.

Das Produkt kann mit Lithiumalanat in 1,4-Dioxan zu [(6-Amino-hexyl)-benzyl-amino]-methylamino-methan reduziert werden:



1.2.2. aus 3-Amino-2-oxo-azetidinen durch Umlagerung

Wird eine Lösung von 1,4-Diphenyl-2-oxo-3-(phenyl-acetyl-amino)-azetidin in Xylol mit einem kleinen Jod-Kristall versetzt und zum Rückfluß erhitzt, so entsteht zu 80% 1,2-Diphenyl-5-oxo-3-(phenyl-acetyl)-imidazolidin (Schmp.: 220–222)¹:



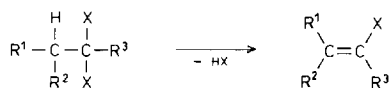
Analog erhält man aus 3-Benzoylamino-1,4-diphenyl-2-oxo-azetidin zu 55% 3-Benzoyl-1,2-diphenyl-5-oxo-imidazolidin (Schmp.: 240–242°).

2. aus Verbindungen gleicher Oxidationsstufen

2.1. aus Acetalen

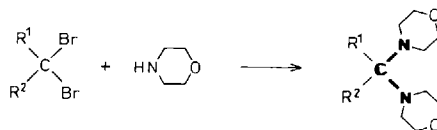
2.1.1. aus Hal/Hal-Acetalen

Geminale Dihalogenide reagieren in guten Ausbeuten zu N/N-Acetalen. Diese Methode wird gerne bei den leicht zugänglichen Dihalogen-phenyl-methanen und 1-Aryl-1,1-dihalogen-ethanen angewendet. α -H-Atome dürfen nicht anwesend sein, da ansonsten Halogenwasserstoff eliminiert wird:



Bevorzugte sekundäre Amine sind Piperidin und Morpholin.

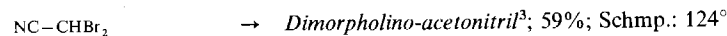
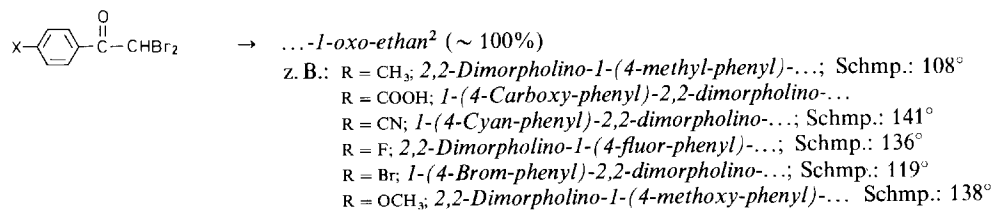
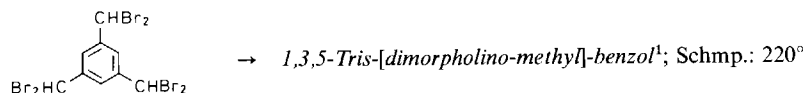
N,N-Acetale; allgemeine Arbeitsvorschrift:



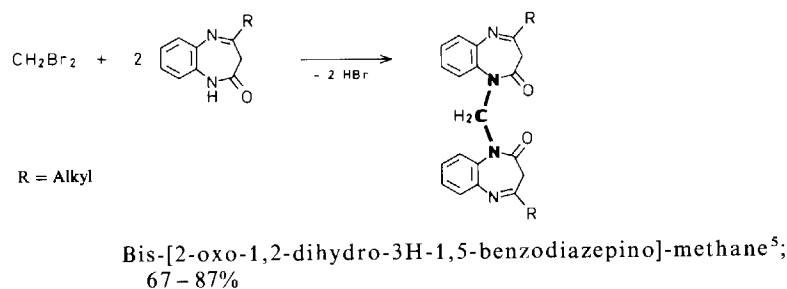
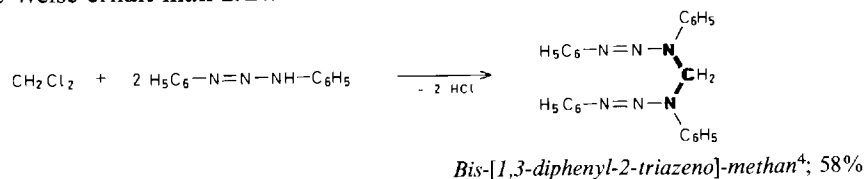
¹ C. W. Bird, Tetrahedron **22**, 2489 ff. (1966).

Man kühlt im Eis/Kochsalzbad 17,4 g (0,2 mol) Morpholin und versetzt langsam unter Rühren mit 0,2 mol 1,1-Dibrom-alkan (tränenreizend). Hierbei erhöht sich die Temp. auf $\sim 30^\circ$. Nach 2 h Rühren bei 20° wird abfiltriert und i. Vak. eingengt. Hierbei sollte die Temp. nicht über 40° steigen. Das verbleibende gelbe Öl wird mit Diethylether verdünnt und über Natriumsulfat getrocknet. Man cngt erneut ein und kristallisiert den Rückstand aus Petrolether um.

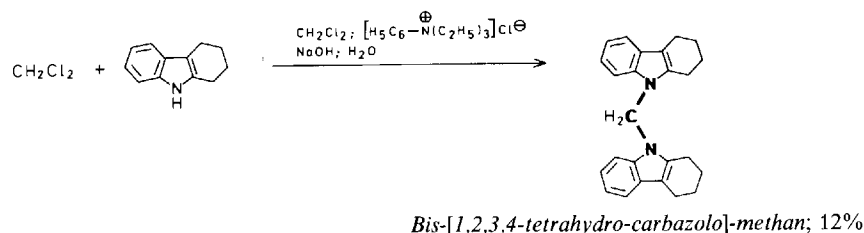
Auf diese Weise erhält man u. a. aus



Auf ähnliche Weise erhält man z. B.:



Mithilfe von Phasentransfer-Katalyse konnte auch 1,2,3,4-Tetrahydro-carbazol mit Dichlormethan umgesetzt werden⁶:



¹ M. Kerfanto u. N. Soyer, C.R. Acad. Sci. **260**, 213 ff. (1965).

² F. Venien, A. Brault u. M. Kerfanto, C.R. Acad. Sci. **266**, 1650 ff. (1968).

Y. Le Floch, A. Brault u. M. Kerfanto, C.R. Acad. Sci. **270**, 436–439 (1970).

³ M. Kerfanto, Bull. Soc. Chim. Fr. **1965**, 3644–3649.

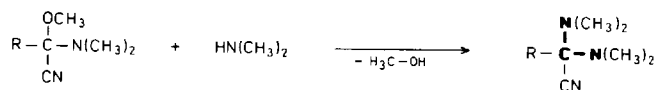
⁴ Y. Hashida, K. Yamaguchi, M. Kobari u. S. Sekiguchi, Nippon Kagaku Kaishi **1989**, 1119–1123.

⁵ R. Achour, E. M. Essasi u. R. Zniber, Bull. Soc. Chim. Fr. **1988**, 889–896.

⁶ P. Singh, S. S. Chimni u. H. Singh, J. Chem. Res., Synop. **1988**, 194f.

2.1.2. aus O/N-Acetalen

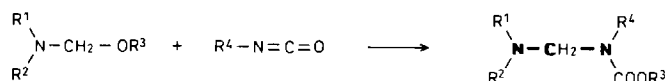
Mit einem sek. Amin lassen sich O/N-Acetale glatt in N/N-Acetale überführen; z. B.:



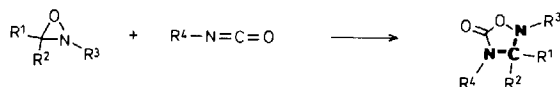
Bis-[dimethylamino]-acetonitril¹: Zu 11,45 g (100 mmol) Dimethylamino-methoxy-acetonitril gibt man 16,3 g (150 mmol) einer methanol. Dimethylamin-Lösung, hergestellt durch Einleiten von 15,0 g trockenem Dimethylamin in 21,0 g abs. Methanol, läßt 1 h bei 20° stehen, destilliert über eine 40-cm-Spiegelkolonne zunächst Methanol und überschüssiges Dimethylamin ab und fraktioniert anschließend bei 17 Torr (2,27 kPa); Ausbeute: 10,6 g (83%); Sdp.: 58–60°/17 Torr (2,57 kPa).

Man kann auch so verfahren, daß über Kaliumhydroxid getrocknetes Dimethylamin in 11,45 g (100 mmol) Dimethylamino-methoxy-acetonitril unter Eiskühlung bis zur Sättigung eingeleitet und die Reaktionsmischung wie vorstehend aufgearbeitet wird; Ausbeute: 11,1 g (86%).

Auf analoge Weise erhält man aus 2-Dimethylamino-2-methoxy-propansäure-nitril 2,2-Bis-[dimethylamino]-propansäure-nitril [91%; Sdp.: 68°/17 Torr (2,27 kPa)], s. auch Lit.². Zur Herstellung von N-Aminomethyl-carbamidsäure-estern aus den entsprechenden O,N-Acetalen mit Isocyanaten s. Lit.^{3–5}:



Oxaziridine liefern mit Isocyanaten 5-Oxo-1,2,4-oxadiazolidine⁶:



3,4-Diphenyl-2-isopropyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazolidin [$\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$]⁶: Man trägt in die Lösung von 6,0 g (30 mmol) 2-Isopropyl-3-phenyl-oxaziridin in 8 ml Benzol tropfenweise unter Rühren 3,1 g (26 mmol) Phenylisocyanat ein und rührt so lange unter Rückfluß (13 h) bis die charakteristische IR-Bande des Isocyanats (2300 cm^{-1}) verschwunden ist. Nach der Abkühlung wird der feste Niederschlag abfiltriert und aus Benzol/Hexan umkristallisiert; Ausbeute: 7,05 g (95%); Schmp.: 140–141,5°.

Analog erhält man u. a. 2-tert.-Butyl-3,4-diphenyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazolidin [$\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$] (94%; Schmp.: 291–202°).

Vgl. auch S. 547.

¹ H. Bredereck, G. Simchen u. W. Kantlehner, Chem. Ber. **104**, 924 (1971).

² H. Petersen, Synthesis **1973**, 243–292.

³ E. Müller u. H. Thomas, Angew. Makromol. Chem. **34**, 111 (1973).

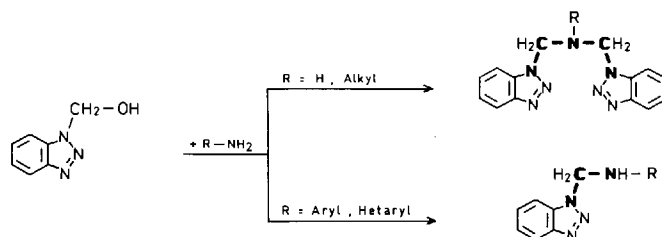
⁴ DD.P. 219028 (1985) u. 219029 (1985), Erf.: R. Noack u. K. Schwetlick; C. A. **103**, 142854, 142855 (1985).

⁵ R. Noack u. K. Schwetlick, Z. Chem. **27**, 77 (1987).

⁶ M. Komatsu, Y. Ohshiro, H. Hotta, M. Sato u. T. Agawa, J. Org. Chem. **39**, 948–956 (1974).

R. A. Hickner, C. I. Judd u. W. W. Bakke, J. Org. Chem. **32**, 729–733 (1967).

3-Hydroxymethyl-1H-benzotriazole setzen sich mit Ammoniak und prim. aliphatischen Aminen zu Bis-[1H-benzotriazolomethyl]-aminen, mit aromatischen bzw. heteroaromatischen Aminen zu den entsprechenden 3-Aminomethyl-1H-benzotriazolen um¹:



Bis[1-benzotriazolomethyl]-amin (R = H)¹: 21,2 ml (25 mmol) 2%ige wäbr. Ammoniak-Lösung werden gegen Phenolphthalein mit Essigsäure neutralisiert und mit 50 ml einer Lösung von 5,96 g (40 mmol) 1-Hydroxymethyl-1H-benzotriazol in Methanol versetzt. Man rührt die Lösung 5 h bei 25° und dann 16 h bei -5°, filtriert den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser und kristallisiert ihn aus Ethanol um; Ausbeute: 7,26 g, 65%; Schmp.: 177–178°.

Alkyl-bis-[1H-triazolomethyl]-amine; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Eine Mischung aus 2,98 g (20 mmol) 1-Hydroxymethyl-1H-benzotriazol, 0,27 ml (10 mmol) Essigsäure, 30 ml Ethanol und 12 mmol Alkylamin wird 2 min zum Rückfluß erhitzt, anschließend auf Eis gegossen und mit 50 ml Chloroform extrahiert. Man wäscht die organ. Phase mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat, zieht das Lösungsmittel ab (zuletzt bei 60°/30 Torr/4 kPa) und kristallisiert um.

Auf diese Weise erhält man u. a.:

R	Bis-[1H-benzotriazolo-methyl]-...-amin	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	...-methyl-...	76	88–90 (Ether/Pentan)
C ₂ H ₅	...-ethyl-...	84	82–84 (Ethanol)
C ₃ H ₇	...-propyl-...	62	106–108 (THF)
CH(CH ₃) ₂	...-isopropyl-...	80	78–79 (Ether/Pentan)
C ₆ H ₁₁	...-cyclohexyl-...	85	118–119 (Ether)
C ₈ H ₁₇	...-octyl-...	89	88–89 (Ethanol)
(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	...-(2-phenyl-ethyl)-...	87	122–124 (Ethanol)
CH ₂ -C ₆ H ₅	...-benzyl-...	98	108–109 (Toluol)



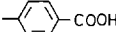















1-[Aryl(Hetaryl)amino-methyl]-1H-benzotriazole; allgemeine Arbeitsvorschrift¹:

Methode @: Man löst 1,4 g (10 mmol) 1-Hydroxymethyl-1H-benzotriazol und 10 mmol Aryl- bzw. Hetarylamin in einer gerade ausreichenden Menge siedendem Ethanol und rührt die Reaktionsmischung danach 30 h bei 20° und 12 h bei -5°, wobei die Produkte annähernd quantitativ ausfallen. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit 5 ml kaltem Ethanol gewaschen und i. Vak. bei 60°/30 Torr (4 kPa) getrocknet.

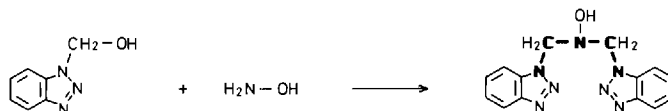
Methode @: Eine heiße konzentrierte Lösung von 1,4 g (10 mmol) 1-Hydroxymethyl-1H-benzotriazol in einem Wasser/Ethanol/Essigsäure (1 : 1 : 1)-Gemisch wird zu einer siedenden Lösung von 10 mmol Aryl- bzw. Hetarylamin im gleichen Lösungsmittel-Gemisch unter Rühren zugegeben. Man rührt 3 h bei 25°, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht ihn mit Methanol und trocknet bei 60°/30 Torr (4 kPa).

¹ A. R. Katritzky, S. Rachwal u. B. Rachwal, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1987**, 799–804.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R	Methode	...-1H-benzotriazol	[%]	Schmp. [°C]
	Ⓐ	<i>1-(2-Benzoyl-anilinomethyl)-...</i>	96	102–103 (Ethanol)
	Ⓐ	<i>1-(2-Carboxy-anilinomethyl)-...</i>	99	189–191 (Ethanol/Essigsäure)
	Ⓑ	<i>1-(4-Carboxy-anilinomethyl)-...</i>	98	224–226 (Ethanol/Essigsäure)
	Ⓐ	<i>1-(4-Chlor-anilinomethyl)-...</i>	91	165–167 (Ethanol)
	Ⓑ	<i>1-(4-Nitro-anilinomethyl)-...</i>	99	210–213 (Methanol/Essigsäure)
	Ⓑ	<i>1-(2-Pyridylamino-methyl)-...</i>	98	137–138 (Toluol)
	Ⓐ	<i>1-(4-Pyridylamino-methyl)-...</i>	85	200–201 (Toluol)
	Ⓐ	<i>1-(4-Methyl-2-pyridylamino-methyl)-...</i>	96	157–158 (Ethanol)
	Ⓐ	<i>1-(6-Methyl-2-pyridylamino-methyl)-...</i>	95	138–139 (Ethanol)
	Ⓐ	<i>1-(4,6-Dimethyl-2-pyridylamino-methyl)-...</i>	97	154–157 (Methanol/Essigsäure)
	Ⓐ	<i>1-(5-Chlor-2-pyridylamino-methyl)-...</i>	94	171–172 (Methanol)
	Ⓐ	<i>1-(5-Brom-2-pyridylamino-methyl)-...</i>	99	173–174 (Methanol/Essigsäure)
	Ⓐ	<i>1-(5-Nitro-2-pyridylamino-methyl)-...</i>	94	228–230 (Methanol)
	Ⓐ	<i>1-(1,3-Thiazol-2-ylamino-methyl)-...</i>	95	149–151 (Methanol/Essigsäure)
	Ⓑ	<i>1-(6-Pyrazylamino-methyl)-...</i>	95	245–250 (Wasser/Essigsäure)
	Ⓐ	<i>1-(2-Pyrimidylamino-methyl)-...</i>	91	147–148 (Methanol)
	Ⓐ	<i>1-(Pyrazinylamino-methyl)-...</i>	88	150–152 (Methanol/Essigsäure)
	Ⓐ	<i>1-(5,7-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2-ylamino-methyl)-...</i>	86	255–257 (Toluol/Essigsäure)

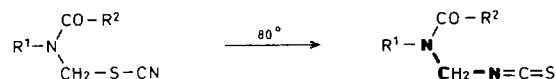
Mit Hydroxylamin wird ebenfalls ein Bis-Produkt erhalten¹:



N,N-Bis-[1H-benzotriazolomethyl]-hydroxylamin¹: Eine Lösung von 690 mg (10 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid in 10 ml Wasser wird mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und danach mit einer Lösung von 2,98 g (20 mmol) 1-Hydroxymethyl-1H-benzotriazol in 20 ml Methanol unter Rühren versetzt. Man rührt 5 h bei 25° und 12 h bei – 5° und saugt den kristallinen Niederschlag ab. Die Kristalle werden mit 10 ml kaltem Wasser gewaschen, danach bei 60°/30 Torr (4 kPa) getrocknet; Rohausbeute: 1,30 g (44%); Schmp.: 173–174° (aus Ether/THF; 16 h, – 5°).

2.1.3. aus S/N-Acetalen

Acylaminomethyl-thiocyanate isomerisieren in Butanon beim Erwärmen auf 80° zu (Acylamino-methyl)-isothiocyanaten²:



(N-Chloracetyl-2,6-dimethyl-anilino)-isothiocyanat-methan²: Die Lösung von 22 g (80 mmol) (N-Chloracetyl-2,6-dimethyl-anilino)-thiocyanat-methan in 100 ml Butanon wird 3,5 h auf 80° erwärmt. Danach treibt man das Lösungsmittel ab, löst den Rückstand in 75 ml Benzol, versetzt mit 150 ml Hexan und kühlt auf – 10° ab. Die ausgeschiedenen Kristalle werden mit Hexan gewaschen und getrocknet; Ausbeute: 19 g (86%); Schmp.: 65–66°.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.

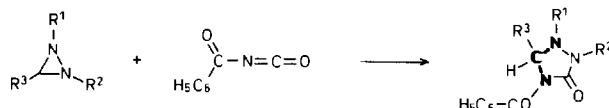
R ¹	R ²	...-isothiocyanat-methan	[%]	Schmp. [°C]
C ₆ H ₅	CH ₂ -Cl	(N-Chloracetyl-anilino)-...	85	65–67
	CH ₂ -Cl	(N-Chloracetyl-2,6-diisopropyl-anilino)-...	90	140–141
	CH ₂ -Cl	(2-Chlor-N-chloracetyl-anilino)-...	80	47–48
	CHCl ₂	(2-Chlor-N-dichloracetyl-anilino)-...	40	65–67

¹ A. R. Katritzky, S. Rachwal u. B. Rachwal, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1987**, 799–804.

² A. Vass u. G. Szolontai, Synthesis **1986**, 817.

2.1.4. aus anderen N/N-Acetalen

1,2,3-Trialkyl-diaziridine addieren sich als 1,3-Dipole (vgl. S. 601) an die C,N-Doppelbindung von Benzoylisocyanat unter Bildung von 4-Benzoyl-3-oxo-1,2,5-trialkyl-1,2,4-triazolidinen¹:



4-Benzoyl-1,2-diethyl-5-methyl-3-oxo-1,2,4-triazolidin ($R^1 = R^2 = C_2H_5$; $R^3 = CH_3$): 3,4 g (30 mmol) 1,2-Diethyl-3-methyl-diaziridin werden in 10 ml Benzol auf 80° erhitzt und dann tropfenweise innerhalb 15 min unter Rühren mit der Lösung von 3,8 g (26 mmol) Benzoylisocyanat in 5 ml Benzol versetzt. Man kocht die Reaktionsmischung weitere 20 min; konzentriert, chromatographiert und kristallisiert aus Benzol-Hexan um; Ausbeute: 2,0 g (30%); Schmp.: 54–56°.

Als Nebenprodukt entsteht 3-Benzoyl-1-ethyl-harnstoff (0,87 g; 18%).

In analoger Weise erhält man **4-Benzoyl-3-oxo-1,2,5-triethyl-1,2,4-triazolidin** ($R^1 = R^2 = R^3 = C_2H_5$) (44%; Schmp.: 101–102°).

Bei der hydrolytischen Spaltung mit 5 M Kaliumhydroxid-Lösung in Ethanol spalten die 4-Benzoyl-3-oxo-2,5-trialkyl-1,2,4-triazolidine ihre Benzoyl-Gruppe ab und man erhält z.B. **3-Oxo-1,2,5-triethyl-1,2,4-triazolidin** (95%; Schmp.: 46–48°)¹.

Bei erheblich verlängerten Reaktionszeiten kann auch das weniger reaktive Phenylisocyanat zur Reaktion gebracht werden, allerdings bilden sich zahlreiche Nebenprodukte.

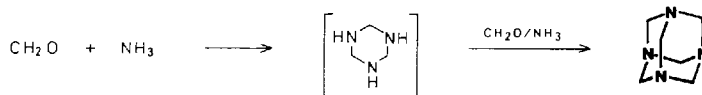
2.2. aus Aldehyden bzw. Ketonen

2.2.1. aus Formaldehyd

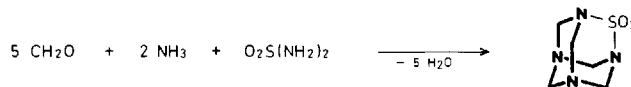
Formaldehyd ist die bei weitem am häufigsten verwendete Carbonyl-Komponente zur Herstellung von N/N-Acetalen (~ 90% der bisher synthetisierten Verbindungen basieren auf Formaldehyd).

2.2.1.1. mit Ammoniak

Bei der Kondensation von Formaldehyd mit Ammoniak bildet sich zunächst *Hexahydro-1,3,5-triazin*, das jedoch sofort zu *Hexamethylen-tetramin* weiterreagiert:



Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Sulfurylamid bildet sich das **hochgiftige 2-Thia-1,3,5,7-tetraaza-adamantan-2,2-dioxid**^{2,3}:



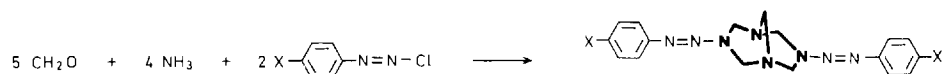
2-Thia-1,3,5,7-tetraaza-adamantan-2,2-dioxid (Pentamethylen-tetramin-sulfon)²: 96 g (1 mol) Sulfurylamid werden in 136 g (2 mol) einer 25%igen wäßr. Ammoniak-Lösung gelöst und mit 150 g 40%iger Formaldehyd-Lösung (2 mol) versetzt, wobei die Temp. durch Kühlen bei 50–55° gehalten wird. Danach werden 225 g 40%ige Formaldehyd-Lösung (3 mol) unter Rühren schnell zugefügt. Nach kurzer Zeit tritt Kristallisation ein; Ausbeute: 167 g (88%); Schmp.: 224–225° (aus Ethanol).

¹ M. Komatsu, N. Nishikaze, M. Sakamoto, Y. Ohshiro u. T. Agawa, J. Org. Chem. **39**, 3198–3205 (1974).

² A. M. Paquin, Angew. Chem. **60**, 316 (1948).

³ H. Petersen, Synthesis **1973**, 243–292, besonders S. 253f., 261.

Die Umsetzung einer wäßrigen Formaldehyd/Ammoniak-Lösung mit Aryldiazonium-Salzen liefert 3,7-Bis-[arylazo]-1,3,5,7-tetraaza-bicyclo[3.3.1]nonane:



3,7-Bis-[arylazo]-1,3,5,7-tetraazabicyclo[3.3.1]nonane; allgemeine Herstellungsvorschrift¹: Eine Lösung von 20 mmol Arylamin in 2 M Salzsäure (30 ml; 60 mmol) wird bei 0° mit einer wäßr. Lösung von 1,52 g (22 mmol) Natriumnitrit innerhalb 1 h diazotiert, filtriert und mit einer Mischung aus konz. Ammoniak (2,43 g; 40 mmol) mit 37%igem wäßr. Formaldehyd (16,17 g; 200 mmol) langsam versetzt. Man rührt 15 min nach, neutralisiert mit ges. wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, filtriert die ausgefallene Substanz ab und kristallisiert es aus einem passenden Lösungsmittel um.

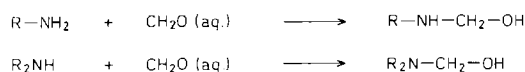
Auf diese Weise erhält man u. a.

X	...-1,3,5,7-tetraaza-bicyclo[3.3.1]nonan	[%]	Schmp. [°C]
CO-CH ₃	3,7-Bis-[4-acetyl-phenyl]-...	73	222,5–225,5 (Ethanol)
COOC ₂ H ₅	3,7-Bis-[4-ethoxycarbonyl-phenyl]-...	73	185–186 (Ethanol)
CO-NH ₂	3,7-Bis-[4-aminocarbonyl-phenyl]-...	52	282–285 (DMSO/Chloroform)
CN	3,7-Bis-[4-cyan-phenyl]-...	46	254–255 (Ethanol/DMSO)
Cl	3,7-Bis-[4-chlor-phenyl]-...	38	166–168 (Ethanol)
Br	3,7-Bis-[4-brom-phenyl]-...	38	187–190,5 (Ethanol)
NO ₂	3,7-Bis-[4-nitro-phenyl]-...	60	281–283,5 (DMSO)

Bei der Reaktion wird zunächst aus Formaldehyd und Ammoniak Hexamethylentetramin gebildet (s. o.), das an einem N-Atom von einem Diazonium-Ion unter Bildung eines Triazenium-Ions angegriffen wird. Dieses geht dann unter Ringspaltung und Formaldehyd-Abspaltung in ein 3-Arylazo-1,3,5,7-tetraaza-bicyclo[3.3.1]nonan über, das ein weiteres Diazonium-Ion addiert. Tatsächlich bildet sich das oben beschriebene 3,7-Bis-[4-cyan-phenyl]-1,3,5,7-tetraaza-bicyclo[3.3.1]nonan in 90% Ausbeute, wenn man Hexamethylentetramin als Edukt verwendet.

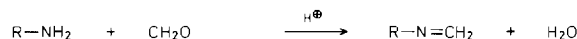
2.2.1.2. mit Aminen

N/N-Acetale aus Formaldehyd und Aminen können im allgemeinen durch Vermischung wäßr. Lösungen des Amins und Formaldehyds erhalten werden. Die Bildung erfolgt schrittweise zunächst zu Alkylamino-hydroxy-methanen bzw. Dialkylamino-hydroxy-methanen, diese sind wie ihre höheren Homologen von Alkanalen sehr thermolabile, nicht destillierbare viskose Flüssigkeiten:



Die N/OH-Acetale aromatischer Amine können z. Teil durch Zugabe wasserunlöslicher Lösungsmittel isoliert werden, berührt man die Kristalle mit Wasser, reagieren sie jedoch sofort zu den N/N-Acetalen weiter.

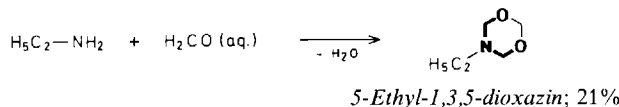
Unter sauren Reaktionsbedingungen reagieren primäre Amine mit Formaldehyd zu Iminen ab, während sekundäre Amine N/N-Acetale bilden:



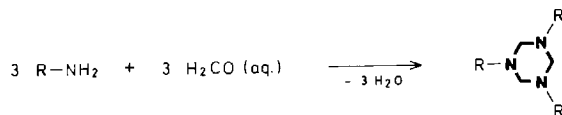
s. hierzu auch Bd. 11/2, S. 75. Tertiäre Amine reagieren nicht.

¹ R. D. Singer, K. Vaughan u. D. L. Hooper, Can. J. Chem. **64**, 1567–1572 (1986).

Wenn große Überschüsse Formaldehyd verwendet werden, bilden sich Hexahydro-1,3,5-dioxazine¹; z. B.:



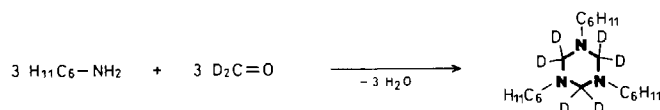
N/N-Acetale von Formaldehyd mit primären Alkylaminen liegen als 1,3,5-Trialkyl-1,3,5-triazine vor:



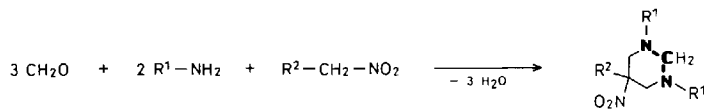
Die instabilen Dialkyl-N/N-Acetale können evtl. aus den OH/N-Acetalen gewonnen werden.

Bei der Umsetzung von Paraformaldehyd unter Rückfluß in Hexan (20 min) mit Cyclohexylamin erhält man in praktisch quantitativer Ausbeute 1,3,5-Tricyclohexyl-4-hexahydro-1,3,5-triazin² (Schmp.: 75°).

Verwendet man Dideuteroformaldehyd, entsteht in analoger Weise Hexadeutero-1,3,5-tricyclohexyl-hexahydro-1,3,5-triazin (98%; Schmp.: 72°)²:



Die Umsetzung von Formaldehyd mit prim. Aminen in Gegenwart von Nitro-alkanen liefert 1,3-Dialkyl-5-nitro-hexahdropyrimidine³:



1,3-Diisopropyl-5-nitro-hexahydro-pyrimidin [$\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{R}^2 = \text{H}$]³: Zu 120 g (2,02 mol) Isopropylamin gibt man unter Rühren und Kühlung (10°) zunächst 225 ml (3 mol) deiner 36%igen wäßr. Formaldehyd-Lösung und dann tropfenweise 61 g (1 mol) Nitromethan. Die Reaktionsmischung wird 1,5 h gerührt und dann mit 1 l Diethylether extrahiert. Der Ether-Auszug wird 12 h bei 0° über Natriumsulfat getrocknet, danach auf dem Dampfbad bis auf 400 ml eingengt. Das Konzentrat wird mit 1 l Petrolether versetzt und wiederum bis auf 300 ml eingengt. Der sich bei 20° ausscheidende braune Niederschlag wird aus Petrolether umkristallisiert; Ausbeute: 147 g (68%); Schmp.: 77° (farblose Kristalle).

Neben Hexamethylentetraamin (Tetraazaadamantan) sind aus Formaldehyd auch 1,3,5-Triaza-⁴ und 1,3-Diaza-adamantan⁵ zugänglich:

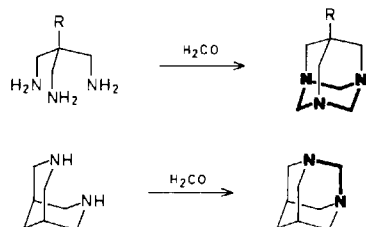
¹ M. Bergmann u. A. Miekeley, Chem. Ber. **57**, 662ff. (1924).

² E. Zangrando, G. Poggi, A. G. Giuanini u. G. Verardo, J. prakt. Chem. **329**, 195–202 (1987).

³ M. Senkus, J. Am. Chem. Soc. **68**, 1611ff. (1946).

⁴ H. Stetter u. W. Brockmann, Chem. Ber. **84**, 834 (1951).

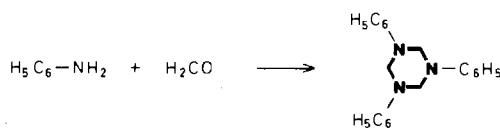
⁵ H. Stetter u. H. Hennig, Chem. Ber. **88**, 789 (1955).



1,3-Diaza-adamantan¹; 69%; Schmp.: 264–266°

1-Methyl-3,5,7-triaza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-decan¹: 13,7 mmol (1,60 g) 1,1,1-Tris-[aminomethyl]-ethan werden in 25 ml Benzol gelöst und 41,1 mmol (1,23 g) Paraformaldehyd hinzugegeben. Dabei tritt eine deutliche Erwärmung auf. Die Mischung wird am Wasserabscheider so lange unter Rückfluß erhitzt, bis kein Übergehen von Wasser mehr festzustellen ist (~ 2 h). Nach dem Abdunsten des Benzols i. Vak. bleibt ein farbloser Feststoff zurück, der durch 2maliges Umkristallisieren aus der 20fachen Menge Petrolether (70–90°) analysenrein erhalten werden kann; Ausbeute: 1,6 g (80%); Schmp.: 175° (bereits ab 100° starke Sublimation) (farblose Nadeln).

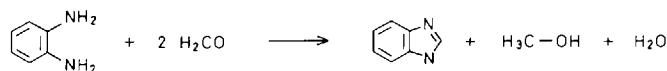
Aromatische Amine – Aniline und Alkyl-phenyl-amine – bilden mit Formaldehyd ebenfalls Hexahydro-1,3,5-triazine; z. B.:



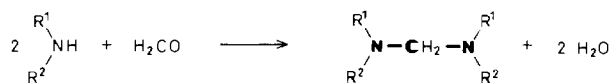
1,3,5-Triphenyl-hexahydro-1,3,5-triazin; Schmp.: 143°

In saurer Lösung bilden aromatische Amine mit Formaldehyd Harze, s. Bd. XIV/2, S. 292–298 u. Lit.².

Aromatische *o*-Diamine reagieren mit Formaldehyd zu Imidazolen. Das zunächst gebildete N,N-Acetal reduziert ein weiteres Molekül Formaldehyd zu Methanol:



Mit sekundären Aminen bilden sich Tetraalkyl-N/N-Acetale:

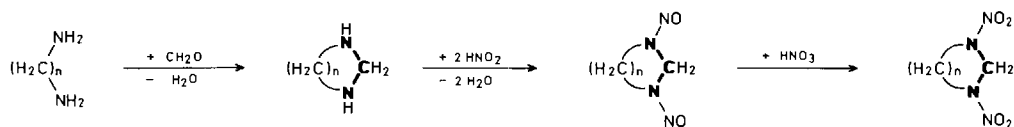


Die Verwendung von zwei verschiedenen Amin-Komponenten liefert unsymmetrische N/N-Acetale.

¹ H. Stetter u. H. Hennig, Chem. Ber. **84**, 789–795 (1955).

² M. M. Sprung, Chem. Rev. **26**, 297–338 (1940).

Primäre 1, ω -Diamine liefern mit Formaldehyd 1,3-Diaza-cycloalkane, die mit salpetriger Säure in die entsprechenden 1,3-Dinitroso- und anschließend mit 100%iger Salpetersäure in die entsprechenden 1,3-Dinitro-1,3-diazacyclane übergehen¹:



1,3-Dinitroso-1,3-diazacyclane (cancerogen!); allgemeine Herstellungsvorschrift¹: Man trägt 8,2 g (0,1 mol) wäbr. 37%ige Formaldehyd-Lösung innerhalb von 2 min unter Rühren in eine Lösung von 0,1 mol 1, ω -Diamin in 50 ml dest. Wasser ein, rührt 1 h nach und fügt 14,5 g (0,21 mol) Natriumnitrit hinzu. Die Reaktionsmischung wird nach dem Auflösen des Nitrits im Eiswasser-Bad bis auf < 5° abgekühlt, mit 20 g konz. Salzsäure und 20 g Eis auf einmal versetzt, (**Achtung!** An dieser Stelle kommt es zu erheblicher Gasentwicklung.) Im Anschluß wird 10 min gerührt und 3mal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die organ. Auszüge werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wird umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man u. a.

n	1,3-Dinitroso-...	[%]	Schmp. [°C]
2	...-imidazolidin	90	43–44
3	...-hexahydropyrimidin	95	61–63

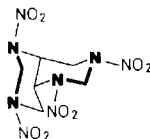
1,3-Dinitro-1,3-diazacyclane (explosiv!); allgemeine Herstellungsvorschrift¹: Unter gutem Rühren werden 10 mmol 1,3-Dinitroso-1,3-diazacyclan bei – 35° (Dichlorethan/Trockeneis-Bad) in 10 ml 100%ige Salpetersäure eingetragen. Es wird je 30 min bei Eiswasser-Kühlung und ohne Kühlung nachgerührt. Man gießt dann das Reaktionsprodukt auf 50 g Eis, extrahiert 3mal mit je 50 ml Dichlormethan, trocknet den organ. Auszug über Magnesiumsulfat und dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab.

Auf diese Weise erhält man u. a.

n	1,3-Dinitro-...	[%]	Schmp. [°C]
2	...-imidazolidin	80	70–71
3	...-hexahydropyrimidin	90	72–73

1,4-Diamino-butan und längerkettige 1, ω -Diamino-alkane sind für dieses Verfahren wenig geeignet.

Nach dieser Methode wird aus *threo*-1,2,3,4-Tetraamino-butan in zwei Stufen 2,4,7,9-Tetranitro-*cis*-2,4,7,9-tetraaza-bicyclo[4.4.0]decan (Schmp.: 234–236°) in 40–66% Ausbeute hergestellt².

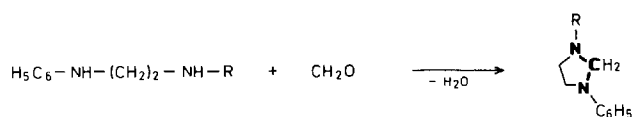


Aus 2-Alkylamino-1-anilino-ethan und wäbr. Formaldehyd werden in Benzol 1-Alkyl-3-phenyl-imidazolidine erhalten³:

¹ R. L. Willer u. R. L. Atkins, J. Org. Chem. **49**, 5147–5150 (1984).

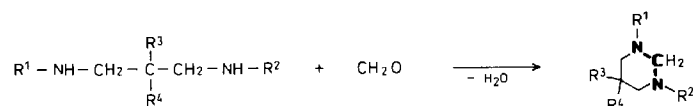
² R. L. Willer, J. Org. Chem. **49**, 5150–5154 (1984).

³ W. Kliegel u. G. H. Frankenstein, Justus Liebigs Ann. Chem. **1977**, 936.



R	...-imidazolidin	[%]	Sdp.	
			[°C]	[Torr (Pa)]
CH ₃	3-Methyl-1-phenyl-...	56	73	0,01 (1,33)
C ₃ H ₇	3-Phenyl-1-propyl-...	78	74–76	0,01 (1,33)
C ₄ H ₉	3-Butyl-1-phenyl-...	84	86	0,05 (6,7)
C(CH ₃) ₃	3-tert.-Butyl-1-phenyl-...	84	(Schmp.: 82–83°)	
CH ₂ -C ₆ H ₅	3-Benzyl-1-phenyl-...	81	(Schmp.: 67–68°)	

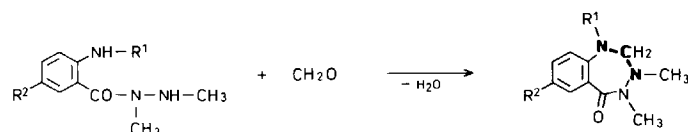
1,3-Bis-[organoamino]-propane liefern mit wäbr. Formaldehyd Hexahydropyrimidine¹:



1,3-Diphenyl-5-methyl-5-nitro-hexahydro-pyrimidin ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{CH}_3$; $\text{R}^4 = \text{NO}_2$)¹: Eine Mischung aus 570 g (2 mol) 1,3-Bis-[phenylamino]-2-methyl-2-nitro-propan, 150 ml (2 mol) 36%igem wäbr. Formaldehyd und 1500 ml Ethanol wird unter Rühren 8 h zum Rückfluß erhitzt und anschließend langsam auf 20° gebracht. Das Hexahydropyrimidin scheidet sich dabei kristallin aus. Die Substanz wird abfiltriert und mit 500 ml Ethanol gewaschen; Ausbeute: 525 g (66%); Schmp.: 68°.

Zur Herstellung von **1,3-Diisopropyl-5-methyl-5-nitro-hexahydro-pyrimidin** [$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{R}^3 = \text{CH}_3$; $\text{R}^4 = \text{NO}_2$] (85%; Schmp.: 41°)¹ wird 1 mol 1,3-Bis-[isopropylamino]-2-methyl-2-nitro-propan mit 1 mol wäbrigem Formaldehyd in 400 ml Cyclohexan am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt.

Beim Einwirken von Formaldehyd auf 2-Amino-benzoesäure-(1,2-dimethyl-hydrazide) tritt Ringschluß zu den entsprechenden 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepinen ein²:



3,4-Dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepine; **allgemeine Arbeitsvorschrift**²: 50 mmol 2-Amino-benzoesäure-(1,2-dimethyl-hydrazid) und 5,0 g (66 mmol) 40%ig. wäbr. Formaldehyd werden in 150 ml Ethanol gelöst und 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand mit Methanol zur Kristallisation gebracht.

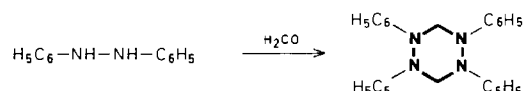
¹ M. Senkus, J. Am. Chem. Soc. **68**, 1611ff. (1946).

² O. Hromatka, M. Knollenmüller u. F. Krenmüller, Monatsh. Chem. **100**, 941–947 (1968).

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	...-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin	[%]	Schmp. [°C]
H	H	3,4-Dimethyl-5-oxo-...	94	195–197
	Cl	7-Chlor-3,4-dimethyl-5-oxo-...	78	185–187
CH ₃	H	5-Oxo-1,3,4-trimethyl-...	89	76–78
	Cl	7-Chlor-5-oxo-1,3,4-trimethyl-...	85	95–96

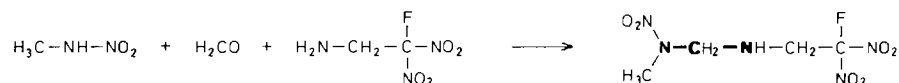
Die Reaktion von Formaldehyd mit Hydrazobenzol liefert 1,2,4,5-Tetraphenyl-hexahydro-1,2,4,5-tetrazin:



vgl. hierzu Band X/2, S. 67 f.

Mit Aminosäuren reagiert Formaldehyd ähnlich wie mit Aminen unter Bildung von Iminen. Die Basizität der Amino-Gruppe geht dadurch verloren und Aminosäuren wie Glycin, Alanin und Asparagin verhalten sich in wäßr. Lösungen in Gegenwart von Formaldehyd wie starke Säuren. Dies ist die Grundlage für die Sörensen-Methode zur Titration von Aminosäuren¹.

Zur Herstellung von (2,2-Dinitro-2-fluor-ethylamino)-(methyl-nitramino)-methan (49%) s. Lit.²:



2.2.1.3. mit Carbonsäure-amiden

Die Umsetzung von Carbonsäure-amiden mit Formaldehyd und anderen Aldehyden wurde in diesem Werk bereits besprochen, s. Bd. XIV/2, S. 371 ff.

Die Reaktion von Formaldehyd mit der Amino-Funktion von Carbonsäure-amiden verläuft auch über die Bildung von Acylamino-hydroxy-methanen. Diese sind wesentlich stabiler als die OH/N-Acetale von Aminen und können daher rein erhalten werden. Man läßt die Amide mit methanolischer oder ethanolischer Formaldehyd- oder Paraformaldehyd-Lösung in neutraler oder alkalischer Lösung reagieren. Im allgemeinen genügen 20°, manchmal ist Erwärmen erforderlich, vgl. auch Lit.^{3,4}.

Die stabilen Bis-[acylamino]-methane erhält man aus Formaldehyd oder Paraformaldehyd unter sauren Bedingungen bei erhöhten Temperaturen, z. B.



¹ S. P. L. Sörensen, Biochem. Z. **7**, 41–101 (1908).

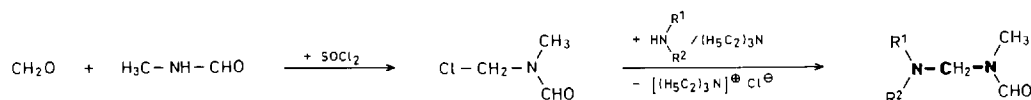
² B. S. Fedorov, V. V. Arakcheeva u. L. F. Eremenko, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1989**, 721 ff.

³ Y. Kamochi u. Y. Watanabe, Heterocycles **26**, 2358–2391 (1987).

⁴ A. Einhorn, E. Bischkopff u. B. Szelinski, Justus Liebigs Ann. Chem. **343**, 207–310 (1905).

Bis-[benzoylamino]-methan¹: Man rührt 10 g (0,083 mol) Benzamid, 20 ml 40%ige wäßrige Formaldehyd-Lösung (~ 0,24 mol) und 10 ml verd. Schwefelsäure auf dem Wasserbad, bis eine klare Lösung entsteht. Nach dem Erkalten scheiden sich Kristalle ab, nach einigen Stunden entsteht ein Kristallbrei, der mit Wasser versetzt und filtriert wird; Ausbeute: ~ 100%; Schmp.: 218–219° (abs. Ethanol) (farblose Nadeln).

Während sich primäre Carbonsäure-amide leicht umsetzen, ist beim Einsatz von sek. Carbonsäure-amiden die destillative Abtrennung des nicht umgesetzten Carbonsäure-amids vom Reaktionsprodukt schwierig. Um dies zu umgehen, wird speziell für die Herstellung von N-Acyl-N/N-acetalen der N-Methyl-formamid-Reihe eine Chlormethyl-Zwischenstufe eingeschaltet. Dabei wird zunächst Formaldehyd mit N-Methyl-formamid und Thionylchlorid zu N-Chlormethyl-N-methyl-formamid umgesetzt, das dann mit einem sek. Amin in Gegenwart von Triethylamin das gewünschte N-Acyl-N/N-acetal liefert²:



Dialkylamino-(formyl-methyl-amino)-methane; allgemeine Herstellungsvorschrift²:

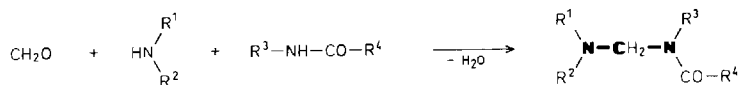
N-Chlormethyl-N-methyl-formamid: Man erhitzt 59,0 g (1,0 mol) N-Methyl-formamid mit 33,0 g (1,1 mol) Polyoxymethylen bei 120–140° unter Rühren, wobei sich die Suspension innerhalb weniger min klärt. Nach Erkalten werden bei 5° unter Rühren 131,0 g (1,1 mol) Thionylchlorid zugetropft. 8 h wird bei 20° gerührt und die Reaktionslösung anschließend über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne i. Vak. destilliert; Ausbeute: 79,0 g (73%); Sdp.: 56°/0,1 Torr (13 Pa).

Dialkylamino-(formyl-methyl-amino)-methane: Zur Lösung von 100 mmol sek. Amin und 11,13 g (110 mmol) Triethylamin in 300 ml Tetrachlormethan tropft man unter Rühren bei 20° 10,7 g (100 mmol) N-(Chlor-methyl)-N-methyl-formamid, erhitzt 15 min zum Rückfluß, saugt nach Abkühlen auf 0° ausgefallenes Triethylammoniumchlorid mittels einer Umkehrfritte ab, engt das Filtrat ein und destilliert den Rückstand i. Vak.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	...-(formyl-methyl-amino)-methan	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
CH ₃	C ₆ H ₁₁	(Cyclohexyl-methyl-amino)-...	80	83–85	0,01 (1,33)
C ₂ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	(Benzyl-ethyl-amino)-...	86	103–106	0,01 (1,33)
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	Dipropylamino-...	83	56	0,01 (1,33)
CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Diisopropylamino-...	71	84	0,5 (67)
C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	Dibutylamino-...	75	80	0,01 (1,33)
CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	(Bis-[2-methyl-propyl]-amino)-...	68	65–67	0,01 (1,33)
C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃	Dihexylamino-...	82	109–112	0,01 (1,33)
C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁	Dicyclohexylamino-...	79	158–160	0,01 (1,33)
CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	Dibenzylamino-...	25	128–133	0,01 (1,33)

Gemischte N/N-Acetale von Carbonsäure-amiden und Aminen werden durch das Erhitzen der Komponenten hergestellt:



z. B.: R¹-R² = -(CH₂)₄-; R³ = H; R⁴ = C₆H₅; Benzoylamino-piperidino-methan³; 50–60%; Schmp.: 128–129°

¹ A. Einhorn, E. Bischoff u. B. Szelenki, Justus Liebigs Ann. Chem. **343**, 207–310, bes. S. 226, 233 (1905).

² H. Böhme u. E. Raude, Chem. Ber. **114**, 3421–3429 (1981).

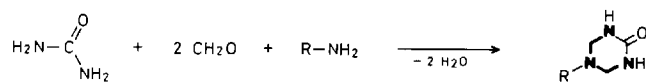
³ A. Einhorn u. A. Hamburger, Chem. Ber. **41**, 24–28 (1908).

2.2.1.4. mit Carbamidsäure-Derivaten, Harnstoff und Harnstoff-Derivaten

Die primären Reaktionsprodukte von Harnstoff mit Formaldehyd – 1-Hydroxymethyl- und 1,3-Bis-[hydroxymethyl]-harnstoff – können bei milder Reaktionsführung – neutrale oder schwach alkalische Bedingungen – isoliert werden¹. Beim Erwärmen bilden sich sofort Brücken zwischen den Harnstoff-Molekülen, wodurch Harze entstehen, vgl. Bd. X/2, S. 321 f. u. S. 326–330.

Im allgemeinen verschwindet die Fähigkeit, technische Harze zu bilden, wenn mindestens zwei H-Atome der beiden Amino-Funktionen gegen Alkyl-Gruppen substituiert sind, s. Bd. XIV/2, S. 338 f.

Die Kondensation von Diharnstoffen mit Formaldehyd findet man in Band XIV/2, S. 340 f. In Gegenwart von Aminen liefert Harnstoff mit Formaldehyd 5-Alkyl-2-oxo-hexahydro-1,3,5-triazine:

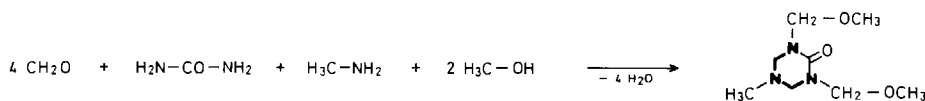


5-(2-Methyl-propyl)-2-oxo-hexahydro-1,3,5-triazin [R = CH₂-(CH₃)₂]²: Man trägt unter Rühren 146 g (2 mol) 2-Methyl-propylamin in eine unter Rückfluß siedende Lösung von 120 g (2 mol) Harnstoff in 400 g (4 mol) wäbr. 30%igen Formaldehyd ein und rührt die Mischung 14 h bei 80°. Nach Abkühlen auf 0° läßt man die Reaktionslösung 1 d stehen. Die ausgeschiedenen Kristalle (87 g) werden abfiltriert. Das Aufkonzentrieren der Mutterlauge i. Vak. liefert weitere 68 g; Gesamtausbeute: 255 g (82%); Schmp.: 193° (Ethanol).

Auf analoge Weise erhält man u. a.

R	...-2-oxo-hexahydro-1,3,5-triazin	[%]	Schmp. [°C]	Lit-ratur
CH ₃	5-Methyl-...	97 68	201–202 199	³ ⁴
C ₂ H ₅	5-Ethyl-...	99	190–192	²
(CH ₂) ₂ -OH	5-(2-Hydroxy-ethyl)-...	57	158	⁴
(CH ₂) ₂ -NH ₂	5-(2-Amino-ethyl)-...	68	176–178	⁵

Setzt man wäbr. Formaldehyd mit Harnstoff und Methylamin im Molverhältnis 4 : 1 : 1 um, dampft die Lösung i. Vak. ein, hält den Rückstand mit Methanol und konz. Salzsäure 3 h bei 50°, neutralisiert und arbeitet destillativ auf, so wird 1,3-Bis-[methoxy-methyl]-5-methyl-2-oxo-hexahydro-1,3,5-triazin [64%; Sdp.: 120–122°/2–3 Torr (0,27–0,40 kPa)] erhalten⁶:



¹ A. Einhorn u. A. Hamburger, Chem. Ber. **41**, 24–28 (1908).

² H. Petersen, in: Kunststoff-Jahrbuch, 10. Folge, S. 30–107, Wilhelm Pansegrau Verlag, Berlin 1968.

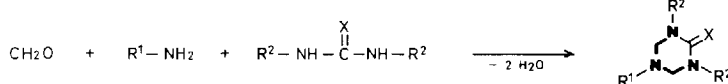
³ DBP 1089766 (1960), VEB Leuna Werke, Erf.: A. Strigler, H. Wild u. W. Hesse; C.A. **56**, 3496 (1962).

⁴ W.J. Burke, J. Am. Chem. Soc. **69**, 2136 f. (1967).

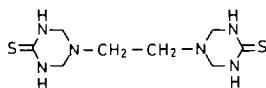
⁵ A.M. Paquin, Angew. Chem. **60**, 267–271 (1948).

⁶ US.P. 2321989 (1942), Du Pont, Erf.: W.J. Burke; C.A. **37**, 6908 (1943).

Auf ähnliche Weise sind u. a. erhältlich:

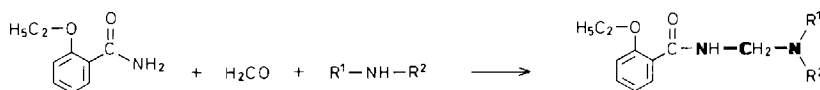


R ¹	R ²	X	...-hexahydro-1,3,5-triazin	[%]	Schmp. [°C]	Literatur
CH ₃	CH ₃	O	2-Oxo-1,3,5-trimethyl-...	80	[Sdp.: 91–92°/ 0,3 Torr (40 Pa)]	¹
CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	S	5-(2-Methyl-propyl)-2-thiono-...	68	142	²
C ₆ H ₁₁	H	S	5-Cyclohexyl-2-thiono-...	85	172	³
(CH ₂) ₂ -NH ₂	H	S	1,2-Bis-[4-thiono-hexahydro-1,3,5-triazino]-ethan	75	209–210 (Zers.)	¹

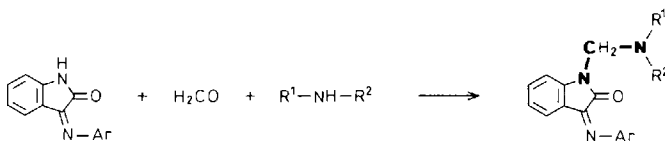


Zahlreiche weitere Beispiele findet man in Lit.⁴

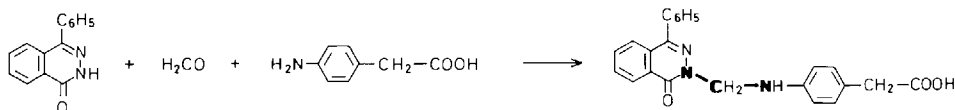
Zur Umsetzung spezieller Carbonsäure-amide mit Formaldehyd/Amin s. Lit.:



R ¹	R ²	...-methan ⁵	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Diethylamino-(2-ethoxy-benzoylamino)-...	15,5	175	2,5 (333)
-(CH ₂) ₅ -		(2-Ethoxy-benzoylamino)-piperidino-...	39	164	2 (267)
-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		(2-Ethoxy-benzoylamino)-morpholino-...	13,5	(Schmp.: 86–89°)	



3-Arylimino-1-(dialkylamino-methyl)-2-oxo-2,3-dihydro-indole⁶; ~100%



3-[4-(Carboxy-methyl)-anilinomethyl]-4-oxo-1-phenyl-3,4-dihydro-phthalazin⁷; 70%

¹ H. Petersen, in: Kunstoff-Jahrbuch, 10. Folge, S. 30–107, Wilhelm Pansegrau Verlag, Berlin 1968.

² A. M. Paquin, Angew. Chem. **60**, 267–271 (1948).

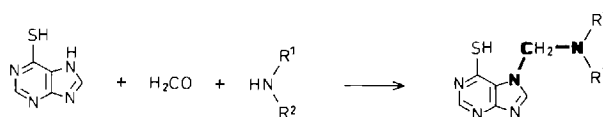
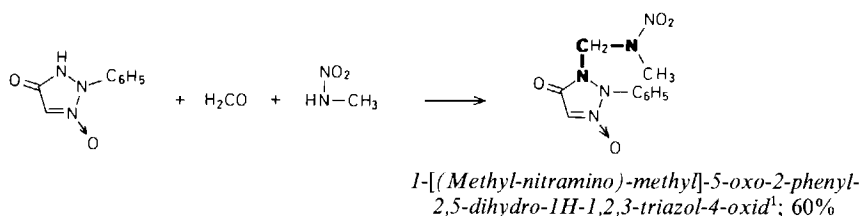
³ W. J. Burke, J. Am. Chem. Soc. **69**, 2136f. (1967).

⁴ H. Petersen, Synthesis **1973**, 243–292, besonders S. 252 u. dort zitierte Lit.

⁵ G. Lupatui u. F. Moll, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **319**, 954ff. (1986).

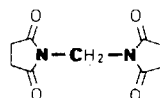
⁶ V. J. Ram, L. Mishra, H. N. Pandey u. A. J. Vlietink, J. Heterocycl. Chem. **23**, 1367ff. (1987).

⁷ A. H. Bedair, R. Q. Lamphon u. S. A. El Ghazal, J. Prakt. Chem. **329**, 675–680 (1987).

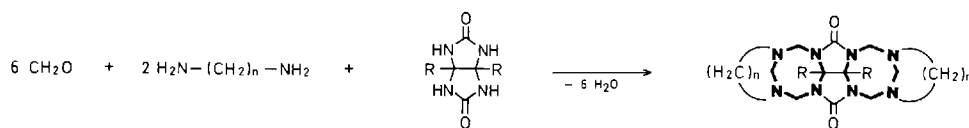


R ¹	R ²	...-7H-purin ²	[%]
CH ₃	CH ₃	7-(Dimethylamino-methyl)-6-mercapto-...	90
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	7-(Diethylamino-methyl)-6-mercapto-...	71
	-(CH ₂) ₅ -	6-Mercapto-7-(piperidino-methyl)-...	99

Dicarbonsäure-imide wie Succinimid bilden mit Formaldehyd beim Erhitzen in Essigsäure mit wenig Schwefelsäure *Disuccinimido-methan*³:



Kondensation von Formaldehyd mit einem prim. 1,ω-Diamin und einem 3,7-Dioxo-2,4,6,8-tetraaza-bicyclo[3.3.0]octan liefert ein hexacyclisches N/N-Acetal⁴:



9,18-Dioxo-1,3,6,8,10,12,15,17-octaaza-hexacyclo[8.8.2.1^{3,6}.1^{12,15}.0^{8,19}.0^{17,20}]docosan ($n = 2$; $R = H$)⁴: Zu einer unter Rückfluß siedenden Suspension von 7,1 g (50 mmol) 3,7-Dioxo-2,4,6,8-tetraaza-bicyclo[3.3.0]octan, 24 ml (300 mmol) 37%igem wäßr. Formaldehyd und 150 ml Methanol wird eine Lösung von 6,0 g (100 mmol) 1,2-Diamino-ethan in 200 ml Methanol tropfenweise gegeben. Man läßt die Reaktionsmischung 16 h unter Rückfluß kochen, bringt auf 20°, filtriert unverändertes 3,7-Dioxo-2,4,6,8-tetraaza-bicyclo[3.3.0]octan (0,93 g) ab, engt die Lösung ein und kühlt auf 5° ab. Die ausgefallenen Kristalle werden mit etwas Aceton gewaschen, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 8,99 g (62%); Schmp.: 256–258°.

¹ G. A. Gareev, L. P. Kirillova, V. M. Shul'gina, S. R. Buzilova, L. P. Vologdina u. L. I. Vereschagin, Zh. Org. Khim. **24**, 2221–2226 (1988); C. A. **111**, 7299 (1989).

² K. G. Silver, K. B. Sloan, R. P. Waranis u. A. Saab, J. Heterocycl. Chem. **25**, 1077–1081 (1988).

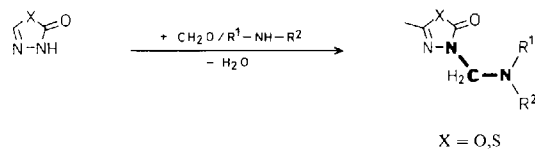
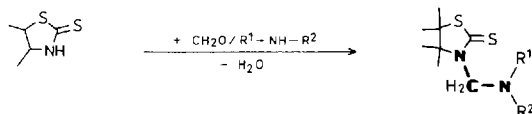
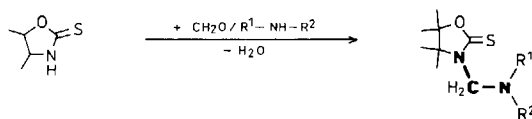
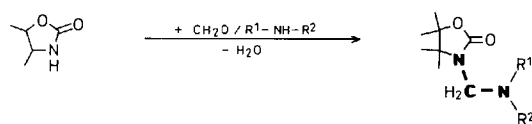
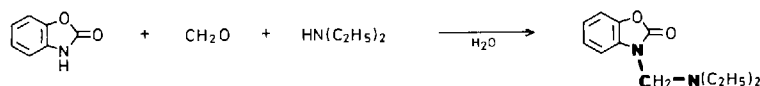
³ M. Passerini, Gazz. Chim. Ital. **53**, 333–338 (1923).

⁴ W. I. Mock, T. Manimaran, W. A. Freeman, R. M. Kuksuk, J. E. Maggio u. D. H. Williams, J. Org. Chem. **50**, 60 ff. (1985).

Auf analoge Weise erhält man z. B.:

n	R	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
2	CH ₃	19,20-Dimethyl-9,18-dioxo-1,3,6,8,10,12,15,17-octaaza-hexacyclo[8.8.2.1 ^{3,6} .1 ^{12,15} .0 ^{8,19} .0 ^{17,20}]docosan	28	248–249
3	H	10,20-Dioxo-1,3,7,9,11,13,17,19-octaaza-hexacyclo-[9.9.2.1 ^{3,7} .1 ^{13,17} .0 ^{9,21} .0 ^{19,22}]tetracosan	54	273–275
	CH ₃	21,22-Dimethyl-10,20-dioxo-...	70	297–299
	C ₆ H ₅	10,20-Dioxo-21,22-diphenyl-...	28	270–272
4	CH ₃	23,24-Dimethyl-1,3,8,10,12,14,14,21-octaaza-hexacyclo-[10.10.2.1 ^{3,8} .1 ^{14,19} .0 ^{10,23} .0 ^{21,24}]hexacosan	40	282–283

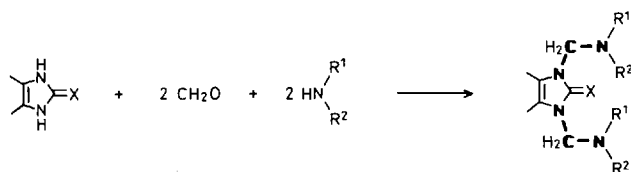
Gemischte N/N-Acetale aus Harnstoff oder Harnstoff-Derivaten und sekundären Aminen sind sogenannte N-Mannich-Basen, vgl. Bd. XI/2, S. 98 f., dort findet man auch eine Herstellungsvorschrift für 3-Diethylaminomethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol¹ (80%; Schmp.: 38°):



Die Umsetzung von 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-2,3-dihydro-imidazolen mit Formaldehyd und sek. Aminen führt bereits bei 20° zu den entsprechenden N/N-Acetalen (bei erhöhter Temperatur tritt Zersetzung ein)²:

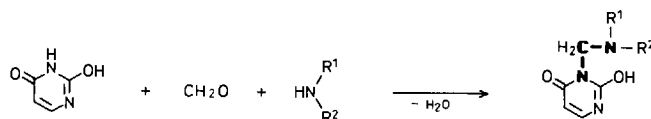
¹ H. Zinner, H. Herbig u. H. Wigert, Chem. Ber. **89**, 2131–2136 (1956).

² H. Zinner u. B. Spangenberg, Chem. Ber. **91**, 1432–1437 (1958).



1,3-Bis-[dialkylamino-methyl]-2-oxo(thiono)-2,3-dihydro-imidazole; 28–72%

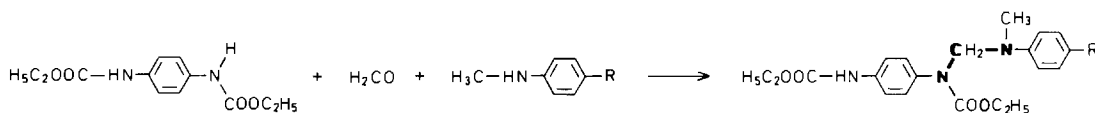
2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine (Uracile) werden nur mono-aminomethyliert, da eine Amid-Funktion des Systems als Imid vorliegt¹:



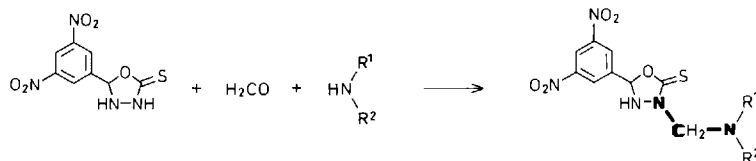
3-(Dialkylamino-methyl)-2-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-pyrimidine; 36–98%

Zur Umsetzung von Formaldehyd mit Carbamidsäure-estern s. Bd. XIV/2, S. 373.

Weitere Umsetzungen mit Carbamidsäure-Derivaten, Harnstoffen und Thioharnstoffen s. Lit.:



(N-Ethoxycarbonyl-4-ethoxycarbonylamino-anilino)-(N-methyl-anilino)-methane²; 50–82%

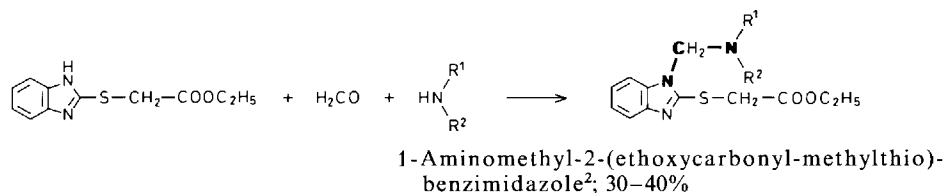
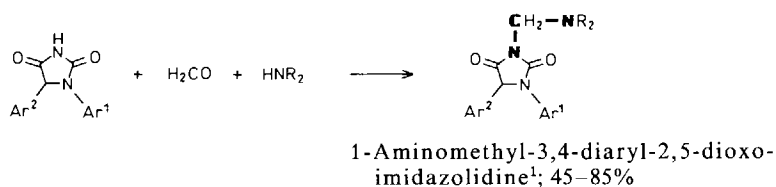


4-Aminomethyl-2-(3,5-dinitro-phenyl)-2-thiono-tetrahydro-1,3,4-oxadiazole³; 50–60%

¹ C.C. Bombardieri u. A. Taurins, Can. J. Chem. **33**, 923 (1955).

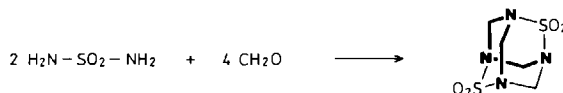
² Y. Miyagi, K. Moruyama, M. Kurokawa u. A. Yoshii, Chemistry Lett. **1988**, 51–54.

³ Y.D. Kulkarni u. A. Rowhani, J. Indian Chem. Soc. **66**, 492f. (1989).



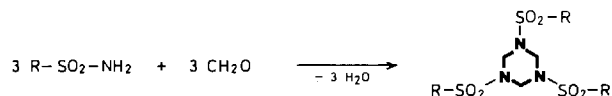
2.2.1.5. mit Sulfamiden bzw. Sulfonamiden

In konzentrierter Salzsäure oder in 60%iger Schwefelsäure liefert Sulfamid mit wäbr. Formaldehyd schnell und praktisch quantitativ 2,6-Dithia-1,3,5,7-tetraaza-adamantan-2,2,6,6-bis-[dioxid] [Schmp.: 255–260° (Aceton)]³:

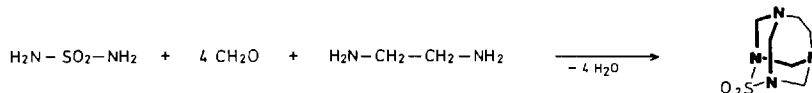


Die Verbindung ist außerordentlich **toxisch**: Das Zentralnervensystem wird 5mal stärker als durch Strychnin angegriffen⁴.

Aus Formaldehyd mit Sulfonamiden erhält man 1,3,5-Tris-[sulfonyl]-hexahydro-1,3,5-triazine^{5,6}:



Bei der Umsetzung von Sulfamid mit 30%igem wäbr. Formaldehyd in Gegenwart von 1,2-Diamino-ethan entsteht zu 93% 6-Thia-1,3,5,7-tetraaza-homoadamantan-6,6-dioxid (Schmp.: 195–196°; Zers.)⁷:



¹ K. C. Joshi, V. N. Pathak u. M. K. Goyal, J. Indian Chem. Soc. **62**, 904–908 (1985).

² A. V. Kasture, S. G. Wadodkar u. K. P. Jain, J. Indian Chem. Soc. **65**, 297f. (1988).

³ G. Hecht u. H. Henecka, Angew. Chem. **61**, 365 (1949).

⁴ J. Hagen, Dtsch. Med. Wochenschr. **75**, 183 (1950).

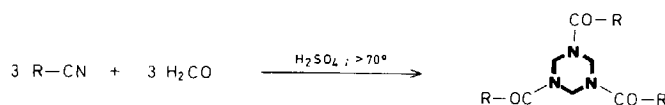
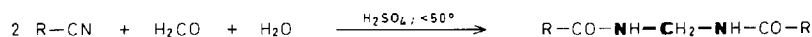
⁵ E. Hug, Bull. Soc. Chim. Fr. **1934**, 990.

⁶ W. Scheele, M. Freudenhausen u. T. Timm, Kunststoffe **39**, 109 (1949).

⁷ A. M. Paquin, Angew. Chem. **60**, 316–320 (1958).

2.2.1.6. mit Carbonsäure-nitrilen

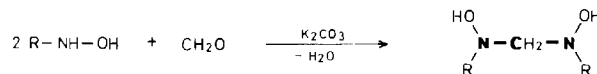
In konzentrierter Schwefelsäure reagiert Formaldehyd bereits bei relativ niedrigen Temperaturen mit Nitrilen unter Bildung der entsprechenden Bis-[acylamino]-methane bzw. 1,3,5-Triacyl-hexahydro-1,3,5-triazine:



vgl. hierzu Bd. XIV/2, S. 391 ff. (mit Arbeitsvorschriften).

2.2.1.7. mit Hydroxylaminen

Bis-[hydroxylamino]-methane bilden sich bei der Umsetzung von N-Alkyl-hydroxylaminen mit wäbr. Formaldehyd in guten Ausbeuten, einzige Ausnahme hiervon ist N-Cyclohexyl-hydroxylamin (s. u.), das wahrscheinlich unter den Reaktionsbedingungen nicht ausreichend löslich ist¹:



Bis-[N-alkyl-hydroxylamino]-methane; allgemeine Herstellungsvorschrift¹: 100 mmol N-Alkyl-hydroxylamin-Hydrochlorid in 30 ml Wasser werden bei 20° unter Rühren mit 6,9 g (50 mmol) Kaliumcarbonat und anschließend mit 4 ml einer 37%igen wäbr. Formaldehyd-Lösung (50 mmol) versetzt. Die dabei entstehenden, in einer Schaumschicht suspendierten Kristalle saugt man scharf ab; den in Lösung befindlichen Anteil gewinnt man durch Extraktion mit Chloroform. Umkristallisiert wird aus Ethanol. Abweichend davon werden 1,15 g (10 mmol) N-Cyclohexyl-hydroxylamin mit 0,4 ml einer 37%igen wäbr. Formaldehyd-Lösung (5 mmol) in 20 ml Ethanol bis zum Sieden erhitzt und anschließend abgekühlt. Auf diese Weise erhält man u. a.

R	...-methan	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	Bis-[N-methyl-hydroxylamino]-...	83-94	113-114
C ₂ H ₅	Bis-[N-ethyl-hydroxylamino]-...	82	76-78
C ₃ H ₇	Bis-[N-propyl-hydroxylamino]-...	86	74
CH(CH ₃) ₂	Bis-[N-isopropyl-hydroxylamino]-...	89	108-110
C ₆ H ₁₁	Bis-[N-cyclohexyl-hydroxylamino]-...	31	145

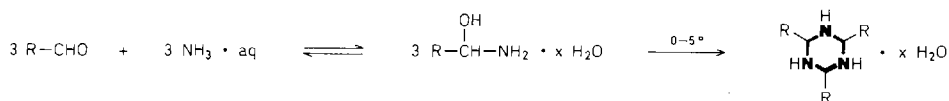
2.2.2. aus Aldehyden bzw. Ketonen

Nicht nur Formaldehyd sondern auch höhere Aldehyde sowie Ketone können zur Herstellung von N,N-Acetalen eingesetzt werden.

¹ G. Zinner u. W. Kliegel, Chem, Ber. **99**, 2686 ff. (1966).

2.2.2.1. mit Ammoniak

Wie Formaldehyd (vgl. S. 557) bilden auch die höheren aliphatischen Aldehyde in 15 M wäßrigen Ammoniak bei -10 bis $+15^\circ$ OH/NH₂-Acetale, die bereits 1835¹ beschrieben und traditionell als „Aldehyd-Ammoniak“ bezeichnet wurden. Sie sind sehr instabil, zersetzen sich bei 20° unter Abspaltung von Ammoniak und trimerisieren bei 0 bis 5° zu 2,4,6-Trialkyl-1,3,5-hexahydro-1,3,5-triazinen, die sich in Form tief schmelzender, instabiler Hydrate isolieren lassen².



Tatsächlich waren viele der in der älteren Literatur als Aldehyd-Ammoniak beschriebenen Verbindungen Hexahydro-1,3,5-triazine. Die Aldehyd-Ammoniak werden schnell (~ 5 – 10 min) aus kalten Ammoniak-Lösungen nach Zugabe des Aldehyds ausgefällt. Man kann sie durch rasches Abfiltrieren unter ständigem Kühlen isolieren, z. B. *1-Amino-1-hydroxy-propan-Hydrat*² (39%; Schmp.: 15 – 18°). Hexahydro-1,3,5-triazine bilden sich dagegen erst bei längerem Stehen der Lösungen von Aldehyd-Ammoniak bei 0 – 5° . Sie bilden Hydrate mit unterschiedlichem Wassergehalt, in wenigen Fällen fallen wasserfreie Produkte an. Ihre Stabilität nimmt mit zunehmendem C-Gehalt der Alkyl-Reste ab. Wasserfreie Hexahydro-1,3,5-triazine sind auf verschiedene Weisen herstellbar, z. B. durch Abkühlen von flüssigen Produkten, Auskristallisieren aus kaltem Isopentan oder Trocknen i. Vak.

2,4,6-Triethyl-hexahydro-1,3,5-triazin (R = C₂H₅): In 266 ml ($4,0 \text{ mol}$) 15 M wäßr. Ammoniak trägt man unterhalb von 5° (Eisbad) unter Rühren innerhalb 10 min $58,2 \text{ g}$ (1 mol) Propanal ein. Die dabei entstehende klare Lösung wird 5 d bei 0° gerührt. Nach Zugabe von 80 g Natriumchlorid rührt man die Reaktionsmischung 1 h bei 20° und extrahiert anschließend 4 mal mit je 100 ml Diethylether. Die vereinigten Ether-Auszüge werden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak., zuletzt 1 h bei $0,1 \text{ Torr}$ (13 Pa), vom Lösungsmittel und Hydratwasser befreit. Der verbleibende Rückstand wird in Ether gelöst, mit Magnesiumsulfat 5 min gerührt, filtriert und wiederum i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute: $50,6 \text{ g}$ (89%); Schmp.: 0 – 3° . (Bei der Aufarbeitung soll die Temp. nicht $> 25^\circ$ ansteigen.)

Zugabe von 3 Äquivalenten Wasser zu einer Substanzprobe liefert *2,4,6-Triethyl-hexahydro-1,3,5-triazin-Tris-hydrat* (Schmp.: 13 – 15°).

In ähnlicher Weise erhält man u. a.

R	...-hexahydro-1,3,5-triazin	Reaktionszeit	[%]	Schmp. [$^\circ\text{C}$]	
				entwässert	Hydrat
CH ₃	2,4,6-Trimethyl-...	5 d	75 ^a	94–96	94–95 ^a
C ₃ H ₇	2,4,6-Tripropyl-...	8 d	67 ^b	6–8	28–30 ^b
CH(CH ₃) ₂	2,4,6-Triisopropyl-...	1 d	78 ^c	26–27	–
C ₄ H ₉	2,4,6-Tributyl-...	10 min	82 ^a	(Öl)	16–17 ^a
CH ₂ –CH(CH ₃) ₂	2,4,6-Tris-[2-methyl-propyl]-...	90 d	92 ^d	21–23	59–60 ^d
C ₅ H ₁₁	2,4,6-Tripentyl-...	90 d	56 ^a	–9 bis –7	15–17 ^a
C ₆ H ₁₃	2,4,6-Trihexyl-...	90 d	68 ^a	–6 bis –5	13–15 ^a

^a Tri-hydrat

^b Octadeca-hydrat

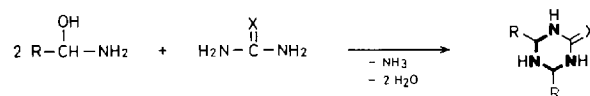
^c wasserfrei

^d Tetracosa-hydrat

¹ J. Liebig, Justus Liebigs Ann. Chem. **14**, 133 (1835).

² A. T. Nielsen, R. L. Atkins, D. M. Moore, R. Scott, D. Mallory u. J. M. La Berge, J. Org. Chem. **38**, 3288–3295 (1973).

Aldehyd-ammoniake liefern mit Harnstoff, Thioharnstoff und Guanidin-nitrat 4,6-Dialkyl-2-oxo(thiono- bzw. imino)-hexahydro-1,3,5-triazine¹:

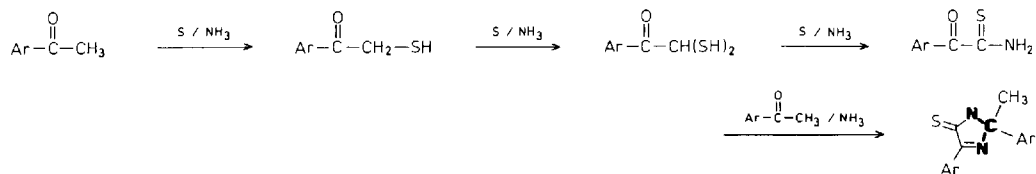


4,6-Dimethyl-2-oxo-hexahydro-1,3,5-triazin (R = CH₃)¹: 60 g (1 mol) Harnstoff, 149 g (2 mol) frisch hergestelltes 82%iges 1-Amino-1-hydroxy-ethan (sog. Acctaldchyd-Ammoniak) und 30 g Wasser werden bei 55–60° zusammengeschmolzen und die Temp. innerhalb 30 min auf 75° gesteigert, worauf bald eine lebhaft Ammoniak-Entwicklung einsetzt und das Produkt auszukristallisieren beginnt. Man kühlt auf 0° ab, saugt den Kristallbrei scharf ab und kristallisiert aus Ethanol/Aceton = 4 : 1 um; Ausbeute: 91 g (71%); Schmp.: 190° (Zers.).

Analog erhält man z. B.:

R	X	...-hexahydro-1,3,5-triazin	[%]	Zers.-p. Schmp. [°C]
CH ₃	S	3,5-Dimethyl-2-thiono-...	87	180
	NH	3,5-Dimethyl-2-imino-...	54	156–157
C ₃ H ₇ CH ₂ -C ₆ H ₅	O	3,5-Dipropyl-2-oxo-...	74	–
	O	3,5-Dibenzyl-2-oxo-...	68	–

Zwischenstufen der Reaktion sind das durch zweifache Thiolierung gebildete 2-Aryl-1,1-dimercapto-2-oxo-ethan und das hieraus entstehende 2-Aryl-2-oxo-thioacetamid, das mit einem weiteren Molekül Edukt die Cyclisierung eingeht^{2, 3}:



2,4-Diaryl-2-methyl-5-thiono-2,5-dihydro-imidazole; allgemeine Arbeitsvorschrift²:

Eine Mischung aus 0,3 mol Aryl-methyl-keton und 2,4 mol (77 g) Schwefel in 80 ml Methanol wird in einer Ammoniak-Atmosphäre gerührt (kein Einleitungsrohr für den Ammoniak verwenden! Verstopfungsgefahr: Stattdessen den Ammoniak-Strom über die Lösungsoberfläche leiten und so schwach einstellen, daß die Sicherheitsflasche, gefüllt mit konz. Ammoniakwasser oder Tetrachlormethan gerade noch Gasdurchstrom anzeigt.). Die Reaktionstemp. wird auf 30° gehalten. Nach 24 h schüttelt man die Mischung mit 400 ml Benzol und 100 ml Ammoniumhydrogensulfid, hergestellt durch Sättigen konz. Ammoniakwassers mit Schwefelwasserstoff und Verdünnen mit dem gleichen Volumen konz. Ammoniakwassers. Die wäßr. ammoniakalische Phase wird mit 200 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten benzolischen Extrakte werden mit 400 ml Wasser gewaschen. Nach 30 min filtriert man die erste Fraktion des Produktes aus der organ. Phase ab und wäscht die Kristalle 2mal mit je 50 ml Petrolether. Filtrat und Wasch-Lösung werden i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird mit 200 ml ~ 50° warmem Petrolether verrieben und nach dem Abkühlen filtriert. Man vereinigt die beiden Kristall-Fractionen und kristallisiert sie um.

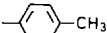
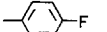
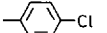
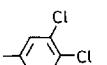
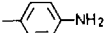
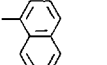
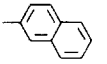


Auf diese Weise erhält man u. a.:

¹ A. M. Paquin, Angew. Chem. **60**, 267–271 (1958).

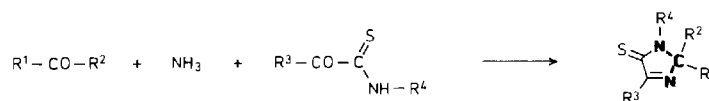
vgl. auch H. Petersen, Synthesis **1973**, 243–292, bes. S. 251–253.

² F. Asinger, W. Schäfer, G. Baumgarte u. P. E. Müting, Justus Liebigs Ann. Chem. **661**, 95–110 (1963).

³ F. Asinger, W. Schäfer u. G. Kriebel, Monatsh. Chem. **96**, 69–74 (1965).

Ar	...-5-thiono-2,5-dihydro-imidazol	[%]	Schmp. [°C]	Literatur
C ₆ H ₅	2,4-Diphenyl-2-methyl-...	90	182 (Ethanol)	1
	2,4-Bis-[4-methoxy-phenyl]-2-methyl-...	96	187 (Methanol/Aceton)	1
	2,4-Bis-[4-fluor-phenyl]-2-methyl-...	69	186 (Methanol)	1
	2,4-Bis-[4-chlor-phenyl]-2-methyl-...	89	161 (Diisopropylether/ Methanol)	1
	2,4-Bis-[3,4-dichlor-phenyl]-2-methyl-...	58	185–186 (Ligroin)	2
	2,4-Bis-[4-amino-phenyl]-2-methyl-...	74	171 (Isopropanol/ Ethanol)	1
	2,4-Di-1-naphthyl-2-methyl-...	40	247 (Toluol)	1
	2,4-Di-2-naphthyl-2-methyl-...	35	185 (Toluol)	2
	2,4-Di-2-thienyl-2-methyl-...	38	174 (Benzol/ Methanol)	1
	2,4-Di-2-pyridyl-2-methyl-...	26	179–181 (Isopropanol)	2

Bei der Verwendung von unsymmetrischen aliphatischen Ketonen, können theoretisch beide der der Oxo-Gruppe benachbarten Methylen-Gruppe reagieren, was zu Komplikationen führen kann. Außerdem sind auf diese Weise nicht beliebig substituierte 5-Thiono-2,5-dihydro-imidazole zugänglich. Es ist deshalb zweckmäßig, das bei der oben beschriebenen Umsetzung als Zwischenstufe gebildete 2-Oxo-thiocarbonsäure-amid als Edukt mit einem beliebigen Keton in Anwesenheit von Ammoniak umzusetzen. Die erforderlichen 2-Oxo-thiocarbonsäure-amide sind in hohen Ausbeuten herstellbar^{3, 4}.



5-Thiono-2,5-dihydro-imidazole; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Methode ®³: In eine ~ 20%ige methanol. Lösung des 2-Oxo-thiocarbonsäure-amids und des Ketons leitet man bei 20° Ammoniak ein. Die anfängliche Temperaturerhöhung klingt schnell wieder ab und die orange Färbung der Lösung schlägt nach gelb um. Man läßt 10 min stehen, gießt das Gemisch in das 10fache Volumen Wasser und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Durch Zusatz von Wasser zum Filtrat erhält man weiteres Produkt. Die vereinigten Kristallfraktionen werden aus Methanol oder 2-Propanol umkristallisiert.

Methode ®³: Das 2-Oxo-thiocarbonsäure-amid und das Keton werden in möglichst wenig Methanol gelöst und mit überschüssigem konz. Ammoniakwasser versetzt, wobei sich das Gemisch leicht erwärmt. Man läßt ca. 1 h bei 20° stehen und saugt die Kristalle ab.

Methode ®⁴: 0,1 mol 2-Oxo-thiocarbonsäure-amid und 0,12 mol Keton werden in 60 ml Methanol gelöst und unter starkem Rühren mit Ammoniak umgesetzt (Gasdurchstrom ~ 3–5 Blasen/sec). Dabei erwärmt sich die Lösung auf ~ 60°, kühlt aber nach ~ 10 min wieder ab. Man unterbricht die Gaszufuhr und rührt weiter 20 min. Man engt die Lösung i. Wasserstrahl-Vak. bei 100° Badtemp. ein. Das verbleibende hellbraune Öl erstarrt beim Anreiben mit Methanol. Die Kristallmasse wird aus Methanol umkristallisiert.

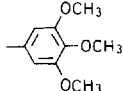
¹ F. Asinger, W. Schäfer, G. Baumgarte u. P.E. Müting, Justus Liebigs Ann. Chem. **661**, 95–110 (1963).

² F. Asinger, W. Schäfer u. G. Kriebel, Monatsh. Chem. **96**, 69–74 (1965).

³ F. Asinger u. F. Fentz, Monatsh. Chem. **96**, 1461–1473, 1474–1484 (1965).

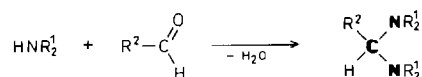
⁴ F. Asinger, A. Saus, H. Offermanns u. H.D. Hahn, Justus Liebigs Ann. Chem. **691**, 92–108 (1966).

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Me- thode	...-5-thiono-2,5-dihydro-imi- dazol	[%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	Ⓑ	2,2-Dimethyl-4-(2-methyl- propyl)-...	72	137-139	¹
		C ₆ H ₅	H	Ⓑ	2,2-Dimethyl-4-phenyl-...	77	187-191	¹
	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	Ⓒ	1,2-Dimethyl-2,4-diphenyl-...	54	96	²
-(CH ₂) ₅ -		CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	Ⓑ	2-(2-Methyl-propyl)-3-thi- ono-1,4-diaza-spiro[4.5] dec-1-en	78	131-133	¹
		C(CH ₃) ₃	C ₄ H ₉	Ⓒ	4-Butyl-2-tert.-butyl-3-thi- ono-...	48	64	²
		C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	Ⓑ	2-Phenyl-4-propyl-3-thiono-...	92	118	²
			H	Ⓐ	3-Thiono-3-(3,4,5-trimeth- oxy-phenyl)-...	91	208	²

2.2.2.2. mit Aminen

N/N-Acetale von Carbonyl-Verbindungen mit Aminen sind besonders häufig aus sekundären Aminen und Aldehyden bzw. reaktiven Ketonen hergestellt worden, cyclische N/N-Acetale entstehen aus 1,ω-Diamino-Verbindungen. Hierbei bilden sich ebenso wie bei den Umsetzungen von Formaldehyd zunächst N/OH-Acetale, die mit einem weiteren Molekül desamins unter Wasser-Abspaltung in N/N-Acetale übergehen. Beispiele für isolierbaren N/O-Acetale dieses Typs findet man in Band XI/2, S. 74f. bzw. Bd. E14a/Teil 2. Besonders glatt verläuft die Reaktion mit sekundären Aminen, da in diesem Fall nur Aminale als Produkte gebildet werden können:



Die offenkettigen N/O-Acetale aus primären Aminen und Aldehyden oder Ketonen spalten meist unter den Kondensationsbedingungen Wasser ab, so daß die nach ihrem Entdecker benannten Schiffschen Basen (Imine) entstehen, vgl. Bd. XI/2, S. 77-85.

N/N-Acetale von Aminen sind zumeist äußerst hydrolyseempfindliche Verbindungen. Die Aldehyde und Amine werden im allgemeinen ohne oder in einem Lösungsmittel wie Ethanol oder Benzol vermischt. Bei Verwendung eines Wasser-entziehenden Mittels wie Molsieb, wasserfreies Kaliumcarbonat³, Calciumsulfat (Drierite®)⁴, Borsäureanhydrid⁵ bzw. mithilfe azeotroper Destillation oder durch einen Überschuß des verwendetenamins kann ein schnelles Einstellen des Gleichgewichtes erreicht werden. Man verwendet häufig sehr nukleophile Amine wie Piperidin, Morpholin und Pyrrolidin. Sterisch gehinderte Amine reagieren nicht. N/N-Acetale mit α-H-Atomen reagieren meist zu En-aminen weiter und können nur in wenigen Fällen isoliert werden. N/N-Acetale reagieren mit Acetylhalogeni-

¹ F. Asinger u. F. Bentz, Monatsh. Chem. **96**, 1461-1473 (1965).

² F. Asinger, A. Saus, H. Offermanns u. H. D. Hahn, Justus Liebig's Ann. Chem. **691**, 92-108 (1966).

³ S. V. Liebermann, J. Am. Chem. Soc. **77**, 1114 (1955).

⁴ J. Liebig, Justus Liebig's Ann. Chem. **14**, 133 (1935).

⁵ M. Kerfanto, A. Brault, F. Venien, J. M. Morvan u. A. Le Rouzic, Bull. Soc. Chim. Fr. **1975**, 196.

⁶ M. Sekiya u. H. Sakai, Chem. Pharm. Bull. **17**, 32 (1969).

den zu Methylen-ammonium-Salzen, die selbst wieder zur Herstellung unsymmetrischer N/N-Acetale dienen (s. u.). In basischen Medien sind N/N-Acetale recht stabil.

Die N/N-Acetale aromatischer Amine werden in saurer Lösung zu Derivaten des Bis-[4-amino-phenyl]-methans umgelagert¹; s. Band XI/2, S. 76.





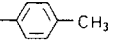


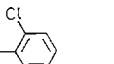

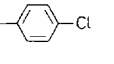

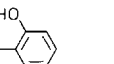

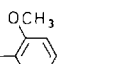

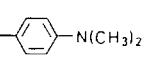


N/N-Acetale; allgemeine Arbeitsvorschrift (aus Aldehyden und sekundären Aminen):

Methode ②²: Man rührt eine Mischung aus 0,1 mol Aldehyd, 0,2 mol sek. Amin und 0,06 mol (4,2 g) pulverisierter Borsäure in 120 ml wasserfreiem Benzol 2 h bei 20°. Man filtriert ab und engt das Filtrat i. Vak. ein. Das Rohprodukt wird aus Petrolether umkristallisiert.

Methode ②²: Man refluxiert 0,2 mol Aldehyd und 0,6 mol sek. Amin am Wasserabscheider (Reaktionszeit s. u.). Man engt i. Vak. ein und kristallisiert das Rohprodukt aus Petrolether, Ethanol oder 2-Propanol um.

Methode ③³: 0,02 mol aromatischer Aldehyd und 0,04 mol (3,5 g) Morpholin werden auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wird zur Kristallisation im Eisbad gekühlt u. filtriert. Die Kristalle werden aus wenig Aceton, Ethanol oder Diethylether umkristallisiert. Die Ausbeuten sind annähernd quantitativ.

So erhält man u. a.:

R-CHO R	sek. Amin	Me- thode		[%]	Schmp. [°C]
C(CH ₃) ₃		② (120 h)	2,2-Dimethyl-1,1-dimorpholino-propan	—	51
C ₆ H ₅		②	Dipiperidino-phenyl-methan	90	80
		②	Dimorpholino-phenyl-...	88	102
		② (2 h)	Dipiperidino-(4-methyl-phenyl)-...	97	55
		② (2 h)	Dimorpholino-(4-methyl-phenyl)-...	90	93
		②	(2-Chlor-phenyl)-dimorpholino-...	~ 100	98–99
		② (1 h)	(4-Chlor-phenyl)-dipiperidino-...	92	133
		②	(2-Hydroxy-phenyl)-dimorpholino-...	~ 100	123–124
		②	(2-Methoxy-phenyl)-dimorpholino-...	~ 100	115
		② (72 h)	(4-Dimethylamino-phenyl)-dipiperidino-...	96	77
		② (72 h) ③	(4-Dimethylamino-phenyl)-dimorpholino-...	92 ~ 100	126 130,5

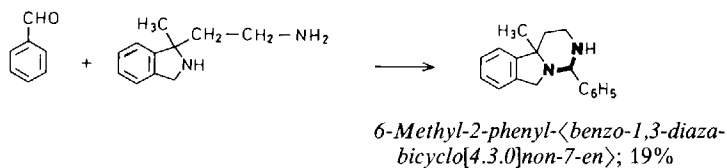
¹ C. Eberhardt u. A. Welter, Chem. Ber. **27**, 1804 (1894).

² L. Duhamel, P. Duhamel u. N. Mancelle, Bull. Soc. Chim. Fr. **1974**, 331–337.

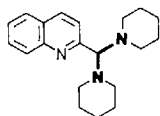
³ R. A. Henry u. W. M. Dehn, J. Am. Chem. Soc. **71**, 2271 f. (1949).

R-CHO R	sek. Amin	Me- thode		[%]	Schmp. [°C]
		Ⓒ	<i>Dimorpholino-(2-nitro-phenyl)-...</i>	~ 100	131
		Ⓒ	<i>Dimorpholino-(3-nitro-phenyl)-...</i>	~ 100	132–133
		Ⓑ (2,5 h)	<i>Dipiperidino-(2-pyridyl)-...</i>	95	48
		Ⓑ (1 h)	<i>Dimorpholino-(2-pyridyl)-...</i>	90	100

Zur Umsetzung von Benzaldehyd mit 1-(2-Amino-ethyl)-1-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol s. Lit.¹:



Formyl-hetarene zeigen je nach Konstitution des Hetarens Unterschiede bei der Bildung von N/N-Acetalen. Formyl-1,3-benzothiazole, -indazole und -indole reagieren nicht. 2-Formyl-1-methyl-benzimidazol und 2-Formyl-pyridin bilden lediglich kristalline O,N-Acetale. Zur Herstellung von (2-Chinolyl)-dipiperidino-methan (75%; Schmp.: 136°) s. Lit.²:



N/N-Acetale aus 2-Formyl-furan und -thiophen bzw. 2-Formyl-1-methyl-pyrrol und Piperidin werden ohne Lösungsmittel mit wasserfreiem Kaliumcarbonat oder in benzolischer Lösung am Wasserabscheider hergestellt³.

2-Formyl-benzimidazol und -pyrrol bilden mit sehr nukleophilen Aminen 2:2-Kondensationsprodukte; z. B.:

¹ M. K. Eberle, L. Brzechffa u. M. J. Shapiro, J. Org. Chem. **52**, 4228f. (1987).

² H. R. Hensel, Chem. Ber. **99**, 868–871 (1966).

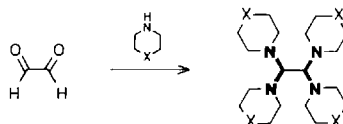
³ H. Böhme u. G. Auterhoff, Chem. Ber. **104**, 2013–2017 (1971).



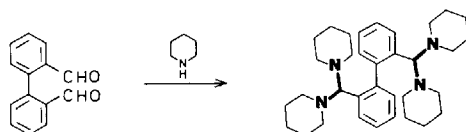
NR ₂	...-5 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -<bis-[pyrrolo][1,2- <i>a</i> ;1',2'- <i>d</i>]pyrazin	[%]	Schmp. [°C]
	5,10-Dipyrrolidino-...	–	88–90
	5,10-Dipiperidino-...	76	164
	5,10-Dimorpholino-...	–	199–200

5,10-Bis-[dialkylamino]-5*H*,10*H*-<bis-[pyrrolo][1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazine>¹; allgemeine Arbeitsvorschrift: 0,64 mol (61,5 g) 2-Formyl-pyrrol werden in 1,25 mol Piperidin, Morpholin oder Pyrrolidin und 2 Tropfen Eisessig auf dem Wasserbad erwärmt. Bei 50° setzt eine exotherme Reaktion ein. Unter Ansteigen der Temp. auf 80° fällt aus der braunroten Lösung das N,N-Acetal aus. Man verdünnt mit 50 ml Ethanol, kühlt ab, filtriert, wäscht den Rückstand mit Aceton und kristallisiert aus Cyclohexan um.

Nicht enolisierbare Dialdehyde liefern mit Piperidin und Morpholin Bis-N/N-acetale:

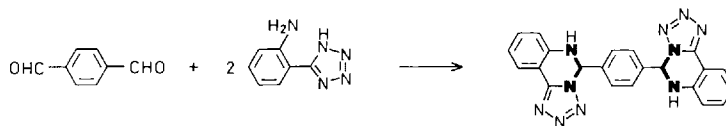


X = CH₂; 1,1,2,2-tetrapiperidino-ethan²; 52%; Schmp.: 72°
X = O; 1,1,2,2-Tetramorpholino-ethan²; 95%; Schmp.: 103°



2,2'-Bis-[dipiperidino-methyl]-biphenyl³;
94%; Schmp.: 158–160°

Ähnlich setzt sich Terephthaldialdehyd mit 5-(2-Amino-phenyl)-1*H*-tetrazol zu 1,4-Bis-[5,6-dihydro-<tetrazolo[1,5-*c*]chinazolin>-5-yl]-benzol (60%) um⁴:



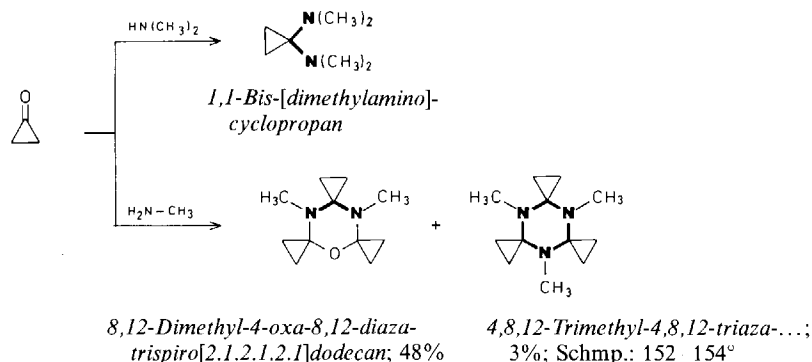
¹ H. R. Hensel, Chem. Ber. **99**, 868–871 (1966).

² P. Ferruti, J. Chem. Soc. (C) **1968**, 2721–2725.

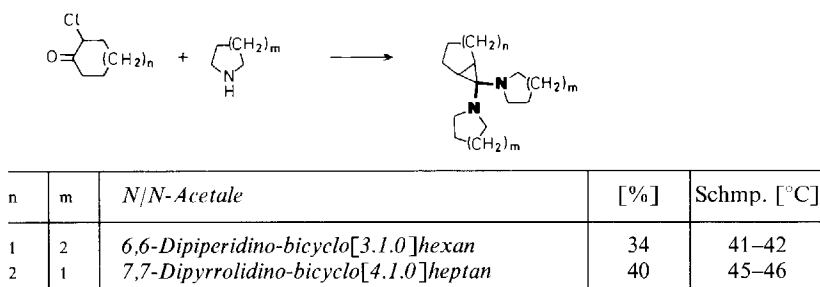
³ H. Böhme, W. Höver u. G. Auterhoff, Chem. Ber. **104**, 3350–3353 (1971).

⁴ W. Ried u. S. Aboul-Fatouh, Chem.-Ztg. **112**, 135–140 (1988).

Ketone bilden im allgemeinen bei der Reaktion mit sekundären Aminen sofort En-amine. Cyclopropanon, das hinsichtlich seiner Reaktivität mit Formaldehyd vergleichbar ist, reagiert mit Dimethylamin zum N/N-Acetal und mit Methylamin zu cyclischen N/N-Acetalen¹:



1,1-Diamino-cyclopropane entstehen in mäßigen Ausbeuten (~ 40%) auch bei der Favorski-Umlagerung von 2-Chlor-1-oxo-cyclohexan bzw. -cycloheptan mit 4,5 Äquivalenten Piperidin oder Pyrrolidin²:



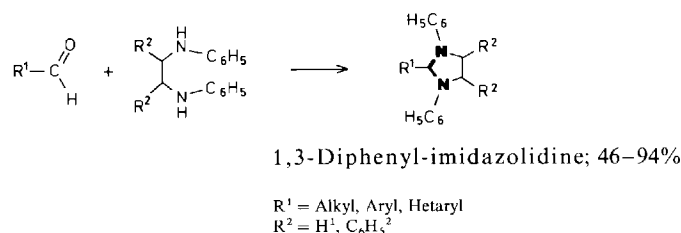
Cyclische N/N-Acetale erhält man aus Aldehyden mit 1,2- bzw. 1,3-Diamino-Verbindungen. Die Bildung von N/N-Acetalen aus 1,2- und 1,3-Diaminen und Aldehyden ist wegen ihrer unkomplizierten Spaltung auch als Schutzgruppe geeignet. 1,2-Bis-[organoamino]ethane reagieren mit Aldehyden in Anwesenheit von Ketonen selektiv zu Imidazolidinen, woraus die Aldehyd-Funktion mit wäßr. Salzsäure wieder freigesetzt werden kann³. Die Imidazolidine besitzen meist scharfe Schmelzpunkte, sind leicht zu reinigen und können auch zur Charakterisierung von Aldehyden verwendet werden. Hierzu eignen sich besonders 1,2-Dianilino-ethan (Wanzlick-Reagenz) und seine Derivate (Ketone reagieren nicht) (vgl. auch Bd. 10/2, S. 85ff.); z. B.:

¹ W. J. M. Tilborg, S. E. Schaafsma, H. Steinberg u. T. J. De Boer, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **86**, 417f. (1968).

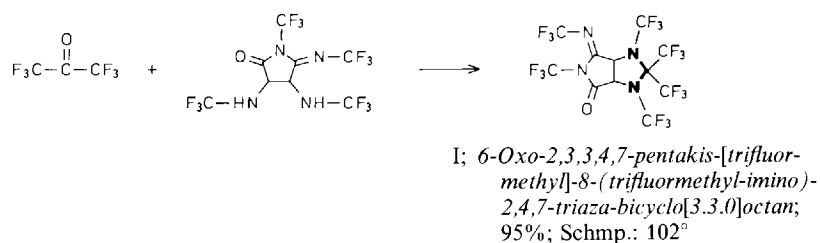
² J. Smuszkowicz, D. J. Duchamp, E. Cerda u. C. G. Chidester, Tetrahedron Lett. **1969**, 1309ff.

J. Smuszkowicz, E. Cerda, M. F. Grostic u. J. F. Ziesler, jr., Tetrahedron Lett. **1967**, 3969-3972.

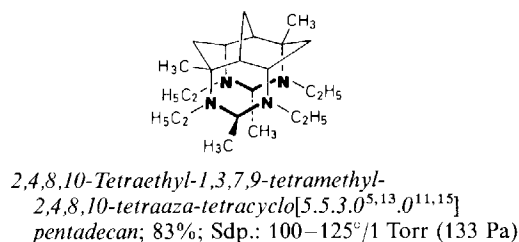
³ H.-W. Wanzlick u. W. Löchel, Chem. Ber. **86**, 1436 (1953).



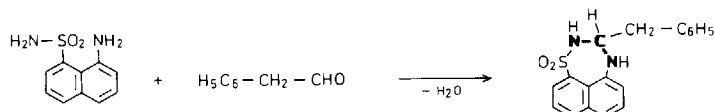
Hexafluor-aceton setzt sich mit 3,4-Bis-[trifluormethylamino]-5-oxo-1-trifluormethyl-2-(trifluormethyl-imino)-pyrrolidin zum N/N-Acetal I um³:



Das folgende Beispiel für ein cyclisches N/N-Acetal findet sich in Lit.⁴.



8-Amino-1-aminosulfonyl-1-naphthalin bildet mit Aldehyden ebenfalls cyclische N/N-Acetale⁵:



3-Benzyl-3,4-dihydro-2H-<naphtho[1,8-e,f]-1,2,4-thiadiazepin>-1,1-dioxid⁵: Zu einer Lösung von 2,0 g (9 mmol) 8-Amino-1-aminosulfonyl-naphthalin in 50 ml Ethanol werden 4 ml Phenyl-acetaldehyd gelöst in 4 ml Ethanol eingetragen. Die Reaktionsmischung wird 1,5 h zum Rückfluß erhitzt und dann auf die Hälfte des Vol. aufkonzentriert und gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, 2mal mit je 1 ml Methanol/Petrolether-Mischung gewaschen und aus 130 ml Methanol umkristallisiert; Ausbeute: 1,5 g (71%); Schmp.: 176–176,5°.

¹ H.-W. Wanzlick u. W. Löchel, Chem. Ber. **86**, 1436–1466 (1953).

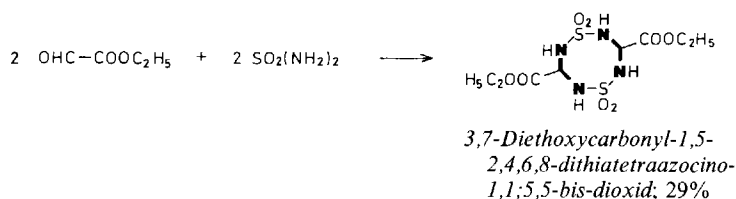
² R. Jaunin u. J.-P. Godat, Helv. Chim. Acta **44**, 95–98 (1961).

³ D. Lentz, I. Brüdgam u. H. Hartel, Angew. Chem. **99**, 951 ff. (1987), engl.: **27**, 845.

⁴ J. M. Mellor, R. Pathirana u. N. M. Smith, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1988**, 2501–2507.

⁵ H. A. Lutz, J. Org. Chem. **33**, 4528 f. (1968).

Zur Umsetzung von Malonaldehydsäure-ethylester mit Schwefelsäure-diamid s. Lit.¹:

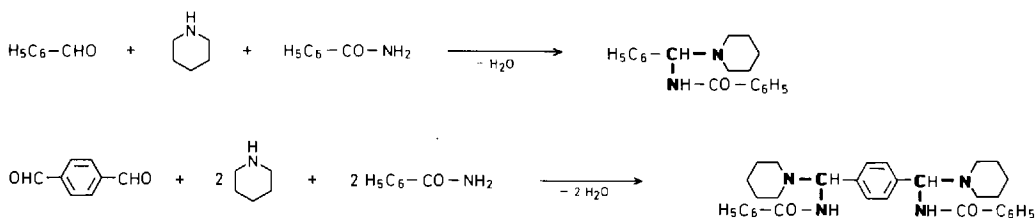


Die Bildung von Tetrahydro-1,2,4,5-tetrazinen bei der Reaktion von Aldehyden mit Hydrazinen wurde bereits in Bd. X/2, S. 91 ff. besprochen (vgl. a. S. 562).

2.2.2.3. mit Carbonsäure-amiden bzw. -nitrilen

Ebenso wie mit Formaldehyd bilden auch Carbonsäure-amide und -nitrile mit Aldehyden und Ketonen N/N-Acetale.

Gemischte N/N-Acetale von Benzamid und Piperidin mit aromatischen Aldehyden erhält man beim Umsatz äquimolarer Mengen der Komponenten:



Benzoylamino-phenyl-piperidino-methan²: 12,99 g (123 mmol) Benzaldehyd, 10,46 g (123 mmol) Piperidin und 15,0 g (124 mmol) Benzamid werden 24 h in 150 ml Methanol bei 37° gerührt. Man filtriert den Niederschlag ab, versetzt das Filtrat mit 70 ml Wasser, um weiteres N/N-Acetal auszuschleiden, wäscht den Gesamtniederschlag zunächst mit Wasser, dann mit eiskaltem Methanol und kristallisiert aus Benzol um; Ausbeute: 27,5 g (76%); Schmp.: 147–150°.

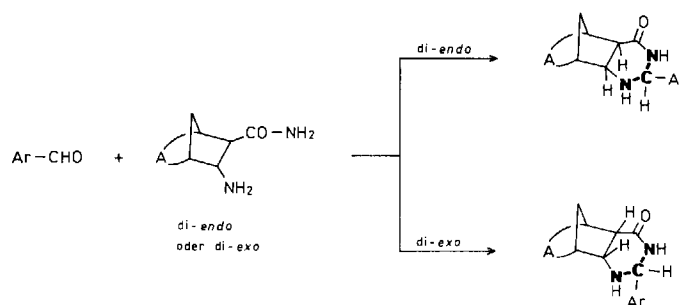
1,4-Bis-[benzoylamino-piperidino-methyl]-benzol²: 5,30 g (40 mmol) Terephthalaldehyd, 6,80 g (80 mmol) Piperidin und 9,60 g (80 mmol) Benzamid werden in 100 ml Methanol 24 h bei 60° gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und sorgfältig mit Wasser, dann mit eiskaltem Methanol gewaschen; Ausbeute: 14,30 g (71%); Schmp.: 212–214°.

Ein weiteres Beispiel für solche Mischacetale liefert die stereospezifische Reaktion aromatischer Aldehyde mit den jeweils diastereomeren *endo*- und *exo*-2-Amino-carbonsäure-amiden 3-Amino-2-aminocarbonyl-bicyclo[2.2.1]heptan bzw. 6-Amino-5-aminocarbonyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-en³:

¹ C.-M. Lee u. H. Kohn, *Heterocycles* **27**, 2581–2588 (1988).

² A. R. Katritzky, M. Szajda u. S. Bayyuk, *Synthesis* **1986**, 804–807.

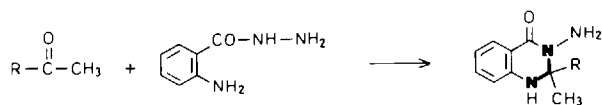
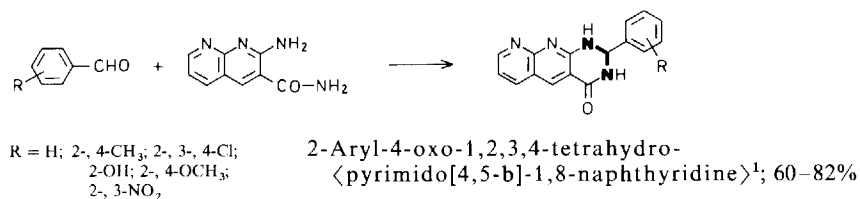
³ G. Stájer, A. E. Szabó, F. Fülöp, G. Bernáth u. P. Sohár, *Chem. Ber.* **120**, 259–264 (1987).



Zur Umsetzung werden äquimolare Mengen der Reaktionskomponenten in abs. Ethanol zum Rückfluß erhitzt. So erhält man z. B.:

Ar	A	endo : exo	...-3,5-diaza-tricyclo[6.2.1.0 ^{2,7}]-...	[%]	Schmp. [°C]
C ₆ H ₅	-(CH ₂) ₂ -	di-endo-	6-Oxo-4-phenyl-...-undecan	52	201–202
	-(CH ₂) ₂ -	di-exo-	4-(3-Chlor-phenyl)-6-oxo-...-undecan	47	196–198
	-CH=CH-	di-endo-	4-(4-Chlor-phenyl)-6-oxo-...-undec-9-en	43	234–236
		di-exo-		53	199–201

Folgende Beispiele erbringen ebenfalls mittlere bis gute Ausbeuten:



...-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin²

R = CH(CH₃)₂; 3-Amino-2-isopropyl-2-methyl-4-oxo-...; 58%; Schmp.: 233°

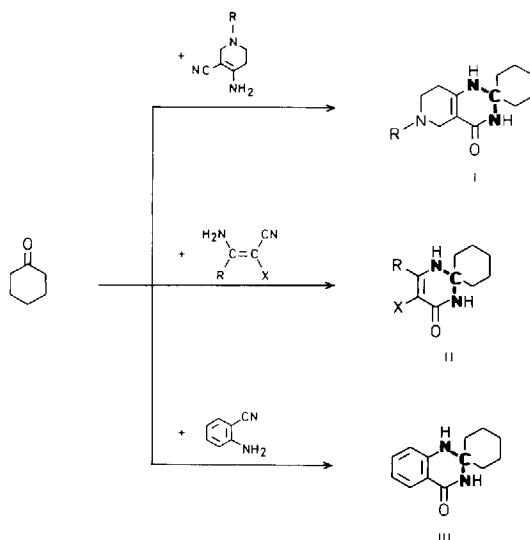
R = C(CH₃)₃; 3-Amino-2-tert.-butyl-2-methyl-4-oxo-...; 49%; Schmp.: 161°

R = C₆H₅; 3-Amino-2-methyl-4-oxo-2-phenyl-...; 76%; Schmp.: 166°

¹ R.K. Reddy, K. Mogilaiah u. B. Sreenivasulu, Indian J. Chem. Sect. B, **26**, 1194ff. (1987).

² P.S.N. Reddy u. P. Pratap Reddy, Indian J. Chem., Sect. B **27**, 135–139 (1988).

Wie aus Formaldehyd (vgl. S. 570) können auch aus anderen Carbonyl-Verbindungen mit Carbonsäure-nitrilen N/N-Acyl-acetale hergestellt werden. Befindet sich im Molekül in günstiger Stellung noch eine Amino-Gruppe, bilden sich cyclische Mischacetale. Z. B. erhält man sowohl mit 2-Amino-2-alkensäure-nitrilen als auch mit aromatischen o-Amino-nitrilen aus Carbonyl-Verbindungen (Cyclohexanon, Aceton, Benzaldehyd, Butanal) in Gegenwart von Natriummethanolat als Katalysator 4-Oxo-tetrahydro-pyrimidine bzw. 4-Oxo-tetrahydro-chinazoline, z. B.¹:



Cyclohexan-⟨spiro-3⟩-8-methyl-5-oxo-2,4,8-triaza-bicyclo[4.4.0]dec-1⁶-en (I; R = CH₃)¹: 13,7 g (0,1 mol) 4-Amino-3-cyan-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin löst man bei ~ 130° in 19,6 g (0,2 mol) Cyclohexanon, gibt 1 ml 2 M Natriummethanolat-Lösung zu und erhöht die Temp. auf 160°, wobei Kristall-Bildung einsetzt. Nach Abkühlung saugt man die Kristalle ab und wäscht sie mit Diethylether; Ausbeute: 19,4 g (82,5%); Schmp.: 243–246° (Zers.) (Isopropanol).

Analog erhält man *Cyclohexan-⟨spiro-3⟩-5-oxo-2,4,8-triaza-bicyclo[4.4.0]dec-1⁶-en* (R = H; 45%; Schmp.: 189–192°)

4-Oxo-2-phenyl-1,5-diaza-spiro[5.5]undec-2-en (II; R = C₆H₅; X = H)¹: Analog der vorab stehenden Vorschrift (kurze Erwärmung auf 160°) setzt man 5,8 g (40 mmol) 3-Amino-3-phenyl-acrylnitril, 7,8 g (80 mmol) Cyclohexanon und 2 ml 2 M Natriummethanolat-Lösung miteinander um. Nach Abkühlen auf 20° gibt man Wasser und Ethylether zu, saugt die Kristalle ab und wäscht sie mit Diethylether; Ausbeute: 8 g (82%); Schmp.: 200–202° (Ethanol).

Analog sind zugänglich:

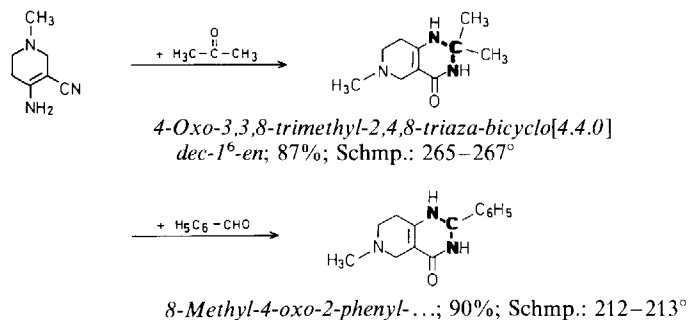
2-Methyl-4-oxo-1,5-diaza-spiro[5.5]undec-2-en 61%; Schmp.: 238–239°
(R = CH₃; X = H)

3-Chlor-2-methyl-1,5-diaza-spiro[5.5]undec-2-en 71%; Schmp.: 210–212°
(R = CH₃; X = Cl)

Cyclohexan-⟨spiro-2⟩-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin(III)¹: 1,5 g (12,5 mmol) 2-Amino-benzonitril, 4 g (41 mmol) Cyclohexanon und 0,2 ml 2 M Natriummethanolat-Lösung werden 5 min zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20° saugt man die ausgefallenen Kristalle ab, wäscht sie mit Diethylether und kristallisiert aus Ethanol um; Ausbeute: 2,5 g (92%); Schmp.: 233–235°.

¹ S. Schramm, E. Schmitz u. E. Gründemann, J. Prakt. Chem. **326**, 279–286 (1984).

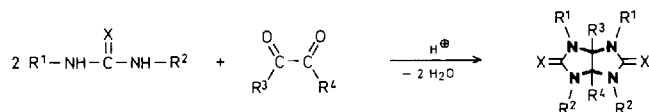
Auf ähnliche Weise erhält man aus:



2.2.2.4. mit Harnstoffen, Thioharnstoffen usw.

Die Umsetzung von 1,2- und 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen mit Harnstoffen ist zur Erzeugung heterocyclischer Verbindungen interessant. In diesem Werk Bd. 8, S. 165 wurde diese Reaktion bereits besprochen.

Glyoxal, 2-Oxo-aldehyd bzw. 1,2-Diketone reagieren mit Harnstoffen bzw. Thioharnstoffen zu 3,7-Dioxo- bzw. 3,7-Dithiono-2,4,6,8-tetraaza-bicyclo[3.3.0]octanen¹:



3,7-Dioxo-2,4,6,8-tetraaza-bicyclo[3.3.0]octan ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$; $X = O$)²: Man erhitzt eine Mischung aus 66 g (1,1 mol) Harnstoff, 100 g einer 29%igen wäbr. Glyoxal-Lösung (0,5 mol) und 2 ml konz. Salzsäure 1 h auf 70–80°, filtriert die ausgeschiedenen Kristalle ab, wäscht sie mit Wasser und trocknet; Ausbeute: 42 g (54%); Schmp.: 360°.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	I; ...-2,4,6,8-tetraaza-bicyclo [3.3.0]octan	[%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
H	H	H C ₆ H ₅	H C ₆ H ₅	O	3,7-Dioxo-...	78	> 360	³
				S	1,5-Diphenyl-3,7-dithiono-...	—	300 (Zers.)	⁴
				N-C ₄ H ₉	3,7-Bis-[butylimino]-1,5-di- phenyl-...	44	235–236	⁵
					3,7-Dioxo-5-(3-methoxy- phenyl)-1-phenyl-...	48	334–337	⁶
CH ₃	CH ₃	H	H	O	3,7-Dioxo-2,4,6,8-tetra- methyl-...	61	225–227	³
CH(CH ₃) ₂	H	H	H	O	2,8-Diisopropyl-3,7-dioxo-...	71	315	⁷
C ₆ H ₅	H	H	H	O	3,7-Dioxo-2,8-diphenyl-...	82	300	⁷

¹ H. Petersen, *Synthesis* **1973**, 243–292, bes. S. 254–258.

² H. Schiff, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **189**, 159 (1877).

³ J. Nematollahi u. R. Ketcham, *J. Org. Chem.* **28**, 2378 (1963).

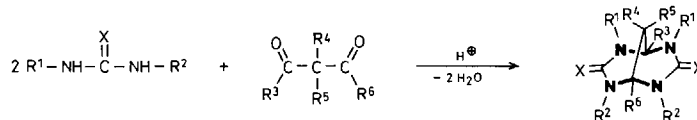
⁴ R. Anschütz u. K. Schwickerath, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **284**, 9 (1885).

⁵ M. Lempert-Sréter, V. Solt u. L. Lempert, *Chem. Ber.* **96**, 168 (1963).

⁶ W. Dietz u. R. Mayer, *J. Prakt. Chem.* [4], **37**, 78 (1968).

⁷ US.P. 3 187 004 (1965), Diamond Alkali Co., Erf.: F.B. Slézak u. H. Bluestone; C.A. **63**, 13 273 (1965).

1,3-Dialdehyde, 3-Oxo-aldehyde bzw. 1,3-Diketone bilden mit Harnstoffen (bzw. Thioharnstoffen) 3,7-Dioxo- bzw. 3,7-Dithiono-2,4,6,8-tetraaza-bicyclo[3.3.1]nonane:

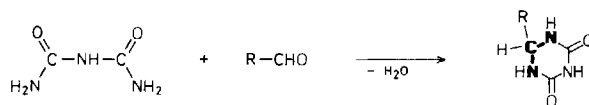


3,7-Dioxo-1,9,9-trimethyl-2,4,6,8-tetraaza-bicyclo[3.3.1]nonan¹ (II; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^6 = \text{H}$; $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{CH}_3$; $\text{X} = \text{O}$): Man erwärmt 115 g (1 mol) 2,2-Dimethyl-3-oxo-butanal auf 120° und versetzt es unter Rühren nach und nach mit 132 g (2,2 mol) Harnstoff. Dabei steigt die Temp. auf 140° an. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt in konz. Salzsäure gelöst und durch die Wasserzugabe gefällt; Ausbeute: 185 g (93%); Schmp.: > 300° (Ameisensäure).

Analog sind zugänglich:

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	II; ...-2,4,6,8-tetraaza-bicyclo[3.3.1]nonan	[%]	Schmp. [°C]
H	H	CH_3	C_3H_7	CH_3	H	1,9-Dimethyl-3,7-dioxo-9-propyl-...	77	> 300
CH_3	H	CH_3	CH_3	CH_3	H	3,7-Dioxo-1,2,8,9,9-pentamethyl-...	84	> 300

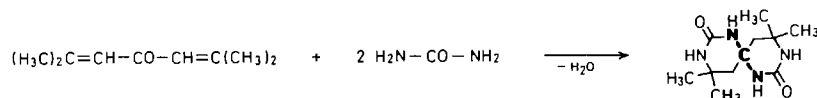
2,4-Dioxo-hexahydro-1,3,5-triazine werden bei der Cyclisation von Biuret mit Aldehyden in mineralaurer Lösung gebildet².



¹ DE.P. 1212978 (1966), BASF, Erf.: H. Spänig u. W. Schönleben; C.A. **61**, 13334 (1964).

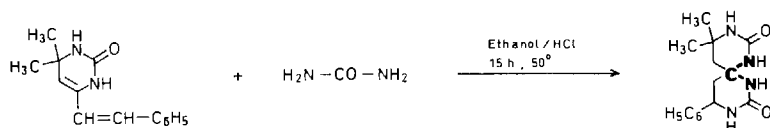
² US.P. 3470175 (26.04.1966), USS Agri-Chemicals, Inc., Erf.: R. A. Wiesboeck; C.A. **72**, 43750 (1970).

α,β -ungesättigte bzw. β -Hydroxy-carbonyl-Verbindungen cyclisieren mit 2 Äquivalenten Harnstoff zu Pyrimidin-Derivaten. Zunächst wird im Sinne einer Michael-Reaktion ein Molekül Harnstoff addiert, dessen freie Amino-Gruppe mit einem weiteren Harnstoff-Molekül anschließend die Carbonyl-Gruppe acetalisiert; z. B.:



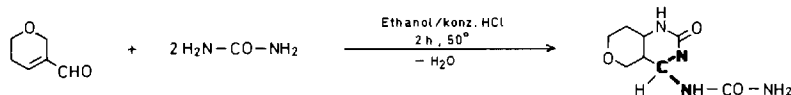
2,8-Dioxo-4,4,10,10-tetramethyl-1,3,7,9-tetraaza-spiro[5.5]undecan¹;
92%; Schmp. (Hydrat): 252°

Ein ähnliches Beispiel ist die Addition von Harnstoff an das folgende vinyloge Enamin, dessen Carbonyl-Kohlenstoff anschließend ebenfalls N/N-acetalisiert wird²:

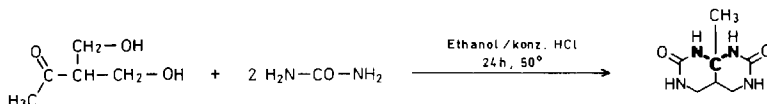


4,4-Dimethyl-2,8-dioxo-10-phenyl-1,3,7,9-tetraaza-spiro[5.5]undecan; Schmp.: 268°

8-Oxo-10-ureido-3-oxa-7,9-diaza-bicyclo[4.4.0]decan (43%; Schmp.: 258°) wird durch Kondensation von 3-Formyl-5,6-dihydro-2H-pyran mit Harnstoff in Gegenwart von konz. Salzsäure gebildet³:



Die analoge Kondensation von 1-Hydroxy-2-hydroxymethyl-3-oxo-butan oder 2-Hydroxy-methyl-1-buten-3-on mit Harnstoff in Gegenwart konz. Salzsäure führt zum 3,9-Dioxo-1-methyl-2,4,8,10-tetraaza-bicyclo[4.4.0]decan (38%; Schmp.: 275°)⁴:



¹ H. Petersen, Angew. Chem. **76**, 909–919 (1964).

s. a. H. Hatt u. A. Triffet, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1965**, 439.

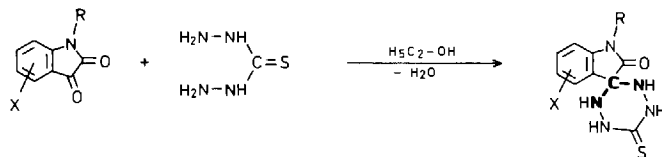
G. Zigeuner, E. Fuchs, H. Brunetti u. H. Sterk, Monatsh. Chem. **97**, 36–51 (1966).

² G. Zigeuner, E. Fuchs u. W. Galatik, Monatsh. Chem. **97**, 43–51 (1966).

³ G. Zigeuner, E. A. Gardiziella u. W. Wendelin, Monatsh. Chem. **100**, 1140 (1969).

⁴ G. Zigeuner u. W. Immel, Monatsh. Chem. **100**, 703–707 (1969).

Die hoch schmelzenden 2-Oxo-2,3-dihydro-indol-⟨3-spiro-3⟩-6-thiono-hexahydro-1,2,4,5-tetrazine sind durch Umsetzung von 2,3-Dioxo-2,3-dihydro-indol mit Thiocarbohydrazid in Ethanol zugänglich¹:

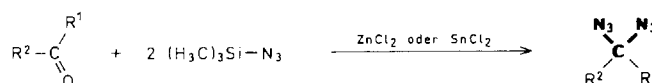


z. B.:

R	X	...-2,3-dihydro-indol-⟨3-spiro-3⟩-6-thiono-hexahydro-1,2,4,5-tetrazin	[%]	Schmp. [°C]
H	H	2-Oxo-...	75	> 300
	5-F	5-Fluor-2-oxo-...	75	> 300
	6-F	6-Fluor-2-oxo-...	62	> 300

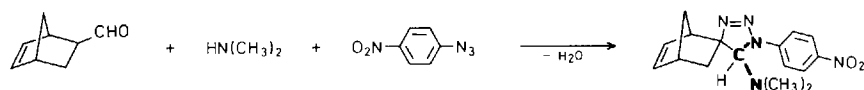
2.2.2.5. mit Aziden

Carbonyl-Verbindungen liefern mit Azido-trimethyl-silan in mittleren Ausbeuten geminale Diazide^{2, 3}:



2,2-Diazo-butan ($R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$)³: Zu einer Mischung von 43 mmol (3,1 g) 2-Butanon und 1,3 mmol (0,3 g) Zinnchlorid werden 130 mmol (15 g) Azido-trimethyl-silan bei 0° unter Rühren innerhalb 1 h zugegeben. Im Anschluß rührt man 20 h bei 20°. Man hydrolysiert mit 20 ml wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert 3mal mit je 50 ml Diethylether. Die organ. Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt; Ausbeute: 3,1 g (52%); Sdp.: 52–53°/29 Torr (3,9 kPa) (farbloses Öl).

5-Formyl-bicyclo[2.2.1]hepten setzt sich mit Aziden in Gegenwart von Aminen zu spirocyclischen 5-Amino-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazolen um; z. B.⁴:



Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-⟨5-spiro-4⟩-5-dimethylamino-1-(4-nitro-phenyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazol⁴: Zu einer Lösung von 2,0 g (16,3 mmol) 5-Formyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-en und 2,7 g (16,3 mmol) 4-Nitrophenylazid in Benzol wird die Lösung von 0,75 g (16,5 mmol) Dimethylamin in 5 ml Benzol tropfenweise bei 10° zugegeben. Man rührt 4 h bei 20°, trocknet über Natriumsulfat, dampft das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Benzol/Pentan um; Ausbeute: 2,19 g (70%); Schmp.: 128–129°.

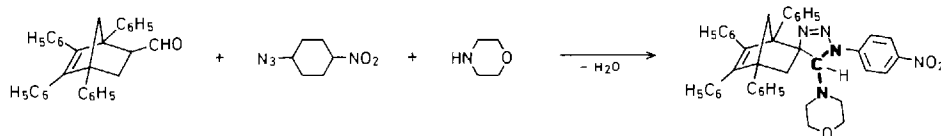
¹ K. C. Yoshi, R. Jain, A. Dandia u. W. Sharma, J. Heterocycl. Chem. **23**, 97 (1986).

² K. Nishiyama u. A. Watanabe, Chemistry Lett. **1984**, 773.

³ K. Nishiyama, M. Oba u. A. Watanabe, Tetrahedron Lett. **43**, 693 (1987).

⁴ K. Nishiyama u. T. Yamaguchi, Synthesis **1988**, 106ff.

⁴ M. L. Gelmi, D. Pocar, P. Trimarco, M. Valsecchi, R. Destro u. M. Ballabio, Tetrahedron **40**, 4025–4032 (1984).

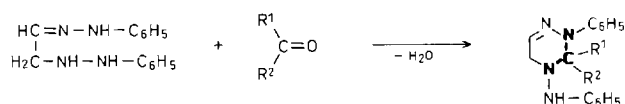
1,2,3,4-Tetraphenyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-en-⟨5-spiro-4⟩-5-morpholino-1-(4-nitro-phenyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazol¹:

2,0 g (4,7 mmol) 5-Formyl-1,2,3,4-tetraphenyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-en, 0,77 g (4,7 mmol) 4-Nitro-phenyl-azid und 0,41 g (4,7 mmol) Morpholin werden in 10 ml Benzol gelöst und 26 h bei 20° gerührt. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und das Produkt an Silicagel (Eluent: Essigsäure-ethylester/Benzol 1 : 9) chromatographiert; Ausbeute: 2,07 g (67%); Schmp.: 159°.

Weitere Beispiele s. Lit.².

2.2.2.6. mit Phenylhydrazino-acetaldehyd-phenylhydrazon

Phenylhydrazino-acetaldehyd-phenylhydrazon reagiert mit Aldehyden, Ketonen und 3-Oxo-carbonsäure-estern zu 2,3,4,5-Tetrahydro-1,2,4-triazinen³:



2,3,4,5-Tetrahydro-1,2,4-triazine; allgemeine Herstellungsmethode³: Eine Mischung aus 0,23 g (1 mmol) Phenylhydrazino-acetaldehyd-phenylhydrazon in 5 ml Methanol und 1 mmol Carbonyl-Verbindung, gelöst in der gerade notwendigen Menge Methanol, bleibt 1 h bei 20° stehen. Die im Kühlschrank auskristallisierten Triazine werden aus Diethylether oder Methanol umkristallisiert. Im Falle von 3-Oxo-butansäure-ethylester und Butanon sind die Carbonyl-Verbindungen gleichzeitig Lösungsmittel.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	...-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin	[%]	Schmp. [°C]
H	CH ₃	4-Anilino-3-methyl-2-phenyl-...	73	116–117
	CH=CH-C ₆ H ₅	4-Anilino-2-phenyl-3-(2-phenyl-ethenyl)-...	71	143–145
	C ₆ H ₅	4-Anilino-2,3-diphenyl-...	85	142–143
		4-Anilino-3-(2-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-...	71	143–145
		4-Anilino-3-(2-nitro-phenyl)-2-phenyl-...	75	118–119
CH ₃	CH ₃	4-Anilino-3,3-dimethyl-2-phenyl-...	60	143–144
	C ₂ H ₅	4-Anilino-3-ethyl-3-methyl-2-phenyl-...	79	135–136
	CH ₂ -COOC ₂ H ₅	4-Anilino-3-(ethoxycarbonyl-methyl)-3-methyl-2-phenyl-...	75	119–120
-(CH ₂) ₅ -		5-Anilino-1-phenyl-1,2,5-triaza-spiro [5.5]undec-2-en	–	162–165

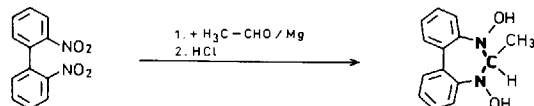
¹ N. Almirante, M. L. Gelmi, D. Pocar, M. Valsecchi, M. Ballabio u. B. Gioia, Tetrahedron **42**, 51 (1986).

² N. Almirante, M. L. Gelmi, P. Marelli, D. Pocar, E. Arlandini u. M. Ballabio, Tetrahedron **42**, 57 (1986).

³ H. Simon, G. Heubach u. H. Wacker, Chem. Ber. **100**, 3101–3105 (1967).

2.2.2.7. mit 2,2'-Dinitro-biphenyl (unter Reduktion der Nitro-Gruppen und Cyclisierung)

Die Umsetzung von 2,2'-Dinitro-biphenyl mit Acetaldehyd in Gegenwart von metallischem Magnesium in DMSO liefert 5,7-Dihydro-6-methyl-6,7-dihydro-5H-<dibenzo-1,3-diazepin>¹:

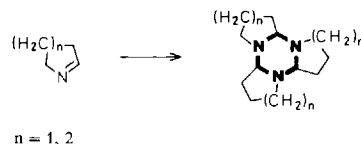


5,7-Dihydroxy-6-methyl-6,7-dihydro-5H-<dibenzo-1,3-diazepin>¹: Zu der Lösung von 2,44 g (10 mmol) 2,2'-Dinitro-biphenyl in einer Mischung aus 50 ml DMSO und 10 ml Wasser werden unter Rühren innerhalb 2 h 2 g Magnesium und eine Lösung von 10 ml Acetaldehyd (Überschuß) in 20 ml DMSO zugegeben. Durch automatische Titration mit 4 M Salzsäure wird ein pH-Wert von 5,5 während der Magnesium- und Acetaldehyd-Zugabe aufrechterhalten. Nach 12 h Rühren wird die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt. Man extrahiert mit Diethylether und chromatographiert an Silicagel (Eluent: Ether/Pentan 1 : 3); Ausbeute: 1,1 g (46%); Schmp.: 168–170°.

2.3. aus Iminen

2.3.1. Selbstaddition

Cyclische Imine (z. B. 4,5-Dihydro-3H-pyrrrol, 3,4,5,6-Tetrahydro-pyridin) bilden spontan Hexahydro-1,3,5-triazine:



3,4,5,6-Tetrahydro-pyridin wird durch Chlorwasserstoff-Abspaltung aus 1-Chlor-piperidin gewonnen²; das sehr thermolabile 4,5-Dihydro-3H-pyrrrol kann oxidativ aus Pyrrolidin hergestellt werden³.

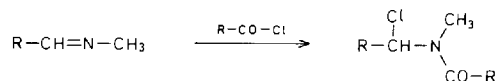
1,6,11-Triaza-tetracyclo[10.3.0.0^{2,6}.0^{7,11}]pentadecan (n = 1)³: Eine 25%ige wäbr. Lösung von Natriumperoxodisulfat (150 mmol; 35,7 g) wird unter Rühren bei 0° zu einer Mischung aus 150 mmol (10,7 g) Pyrrolidin, 300 mmol (12 g) Natriumhydroxid und einer katalytischen Menge Silbernitrat (0,75 mmol; 127 mg) in 150 ml Wasser zugetropft. Im Anschluß rührt man 2,5 h. Man extrahiert mit Chloroform, trocknet über Natriumsulfat und engt i. Vak. ein; Ausbeute: 5,35 g (50%) (bläuliches Öl).

Wegen seiner Labilität (extrem säureempfindlich, Zers. bereits bei 40°) ist die weitere Reinigung schwierig. Durch Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxid mit Diethylether wird ein analysenreines Produkt erhalten.

Ähnlich wird 1,7,13-Triaza-tetracyclo[12.4.0.0^{2,7}.0^{8,13}]octadecan (n = 2) erhalten.

2.3.2. mit Acylchloriden

Carbonsäure-chloride reagieren mit Iminen unter Acylierung des Imin-N-Atoms und Chlorierung des C-Atoms; z. B.:



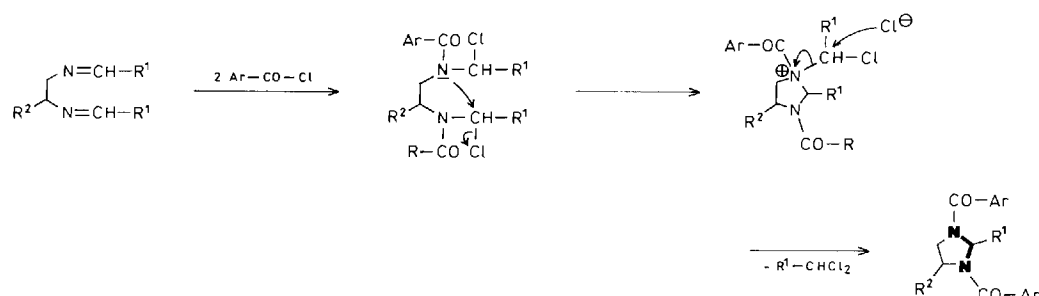
¹ J. Becher, Acta Chem. Scand. **26**, 1639 (1972).

² C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun u. E. Jacobi, Justus Liebigs Ann. Chem. **559**, 1–42, Herstellung besonders S. 21 f. (1948).

C. Schöpf, H. Arm u. H. Krimm, Chem. Ber. **84**, 690–699 (1951).

³ Y. Nomura, K. Ogawa, Y. Takeuchi u. S. Tomada, Chem. Lett. **1977**, 693–696.

Bis-imine wie z. B. 1,3-Bis-[alkylidenamino]-propane reagieren hierbei intramolekular unter Cyclisierung und Abspaltung eines Dichlor-alkans weiter zu 1,3-Diacyl-imidazolidinen¹:



1,3-Bis-[4-nitro-benzoyl]-4-methyl-2-isopropyl-imidazolidin [$R^1 = CH(CH_3)_2$; $R^2 = CH_3$; $Ar = CO-C_6H_4-4-NO_2$]¹: Man trägt tropfenweise 3,70 g (20 mmol) 4-Nitro-benzoylchlorid in eine Mischung aus 1,56 g (10 mmol) 1,2-Bis-[isopropylidenamino]-propan, 2,22 g (22 mmol) Triethylamin und 20 ml Benzol ein, erhitzt 1 h zum Rückfluß, läßt auf 20° abkühlen; Ausbeute: 2,44 g (63,5%); Schmp.: 207–210° (Chloroform).

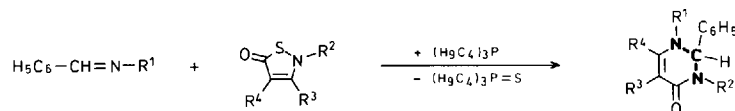
Auf analoge Weise erhält man u. a.

R^1	R^2	Ar	...-imidazolidin	[%]	Schmp. [°C]
C_3H_7	H		1,3-Bis-[4-nitro-benzoyl]-2-propyl-...	40	209–211 (Chloroform/ Essigsäure)
$CH(CH_3)_2$	H	C_6H_5	1,3-Dibenzoyl-2-isopropyl-...	71,5	138 (Methanol)
			1,3-Bis-[4-nitro-benzoyl]-2-isopropyl-...	71	273 (Methanol/ Chloroform)
	CH_3		1,3-Bis-[4-methoxy-benzoyl]-2-isopropyl-4-methyl-...	41	124 (Ethanol)
			1,3-Bis-[4-nitro-benzoyl]-2-isopropyl-4-methyl-...	63,5	207–210 (Chloroform)
C_6H_5	H	C_6H_5	1,3-Dibenzoyl-2-phenyl-...	63,5	60–61 (Ethanol)
			1,3-Bis-[4-nitro-benzoyl]-2-phenyl-...	38	204–206 (Methanol)

¹ G. Ya. Kondrat'eva, N. E. Agafonov u. V. S. Bogdanov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1983**, 1359–1364; C. A. **99**, 175 661 (1983).

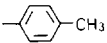
2.3.3. mit anderen Carbonsäure-Derivaten

In Gegenwart von Tributylphosphan setzen sich Imine mit 5-Oxo-2,5-dihydro-1,2-thiazolen zu 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidinen um; z. B.¹:

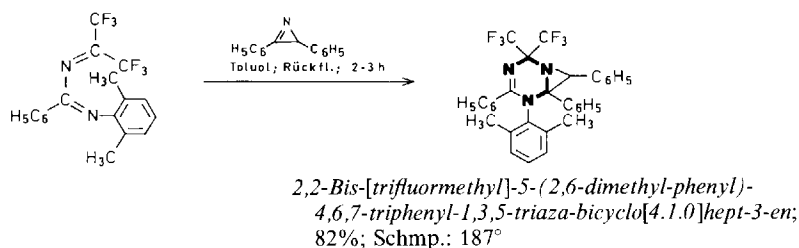


1-Isopropyl-4-oxo-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine; allgemeine Arbeitsvorschrift [$\text{R}^2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$]¹: Zu 5,0 mmol 5-Oxo-2,5-dihydro-1,2-thiazol in 10 ml Benzyliden-isopropyl-amin tropft man langsam unter intensivem Rühren und Schutzgas die Lösung von 1,01 g (5 mmol) Tributylphosphan in 20 ml abs. Dichlormethan und rührt ~ 30 min nach. Das überschüssige Imin wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in Petrolether (40–60°) aufgenommen. Beim Kühlen auf 0° kristallisiert die gewünschte Verbindung aus, die aus Hexan umkristallisiert wird.

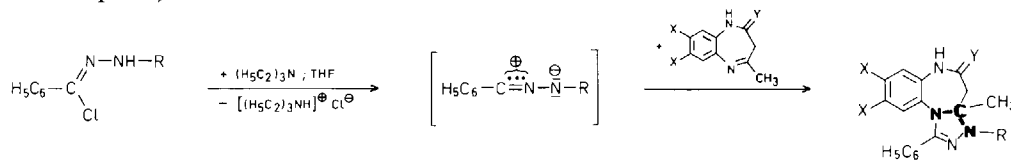
Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ³	R ⁴	...-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin	[%]	Schmp. [°C]
CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	H	1,3-Diisopropyl-2,5-diphenyl-4-oxo-...	50	153
C ₆ H ₁₁	CH ₃	C ₆ H ₁₁	1-Cyclohexyl-2,6-diphenyl-3-isopropyl-5-methyl-4-oxo-...	37	138
	C ₆ H ₅	H	2,5-Diphenyl-2-isopropyl-1-(4-methylphenyl)-4-oxo-...	40	126

N-Akyliden-carbonsäure-amidine reagieren mit 2,3-Diphenyl-2H-azirin im Sinne einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion in siedendem Toluol glatt zu stabilen 1,3,5-Triaza-bicyclo[4.1.0]hept-3-enen²; z. B.:



2,3-Dihydro-1H- und -3H-1,5-benzodiazepine liefern mit Nitrilimininen, die aus Hydrazonoylchloriden mit Triethylamin in situ hergestellt werden, in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition 3a,4,5,6-Tetrahydro-3H-<1,2,4-triazolo[4,3-a]-1,5-benzodiazepine> bzw. 3a,4,4a,5-Tetrahydro-3H-<bis-1,2,4-triazolo[4,3-a;3',4'-d]-1,5-benzodiazepine>³:



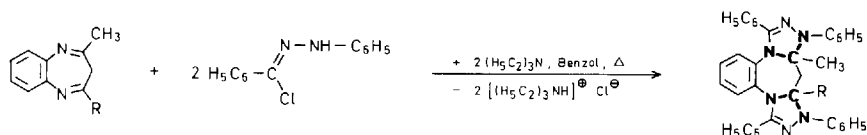
¹ J. Goerdeler u. M. Yunis, Chem. Ber. **118**, 851–862 (1985).

² K. Burger u. T. Kahl, J. Fluorine Chem. **42**, 51–58 (1989).

³ M. C. Aversa, A. Ferlazzo, P. Gianetto u. E. G. Kohnke, Synthesis **1986**, 231.

X	Y	R	...-3a,4,5,6-tetrahydro-3H-<1,2,4-triazolo [4,3-a]-1,5-benzodiazepin>	[%]	Schmp. [°C]
H	CH ₃ /CH ₃	C ₆ H ₅	1,3-Diphenyl-3a,5,5-trimethyl-...	76	148–150
		COOC ₂ H ₅	3-Ethoxycarbonyl-1-phenyl-3a,5,5-trimethyl-...	50	(niedrig)
	O	C ₆ H ₅	1,3-Diphenyl-3a-methyl-5-oxo-...	60	170–172
Cl	CH ₃ /CH ₃	C ₆ H ₅	8,9-Dichlor-1,3-diphenyl-3a,5,5-trimethyl-...	80	186–188

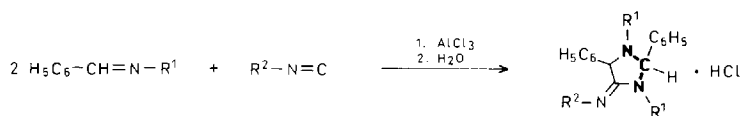
Es werden je 6 mmol 2,3-Dihydro-1H-1,5-Benzodiazepin, Carbonsäure-chlorid-hydrazonid und Triethylamin in 50 ml abs. THF umgesetzt. Nach dem Abfiltrieren von Triethylamin-Hydrochlorid und Abdampfen des Lösungsmittels chromatographiert man an Silicagel (Eluent: Petrolether).



R	...-3a,4,4a,5-tetrahydro-3H-<bis-[1,2,4-triazolo-4,3-a;3',4'-d]- 1,5-benzodiazepin>	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	3a,4a-Dimethyl-1,3,5,7-tetraphenyl-...	65	140–142
C ₆ H ₅	4a-Methyl-1,3,3a,5,7-hexaphenyl-...	70	250–252

Die Herstellung entspricht der vorab angegebenen. Es werden jedoch 2 mol Carbonsäure-chlorid-hydrazonid eingesetzt. Zur Umsetzung von 2,3-Dihydro-1H-1,5-benzodiazepin mit Benzonitril-N-(phenylimin)¹ bzw. -N-(ethoxy-carbonylimin)² s. Lit.

Bei der Addition von Benzyliden-aminen an Alkylisocyanide entstehen 2,5-Diphenyl-imidazolidine³:



2,5-Diphenyl-imidazolidine (Hydrochloride); allgemeine Arbeitsvorschrift³: Eine Lösung von 1,34 g (10 mmol) Aluminiumchlorid in 20 ml Diethylether wird tropfenweise bei 20° zu einer Lösung von 10 mmol Alkylisocyanid und 10 mmol Benzyliden-amin in 10 ml Diethylether gegeben. Die Fällung des 2,5-Diphenyl-imidazolidin-Aluminiumchlorid-Komplexes beginnt sofort. Die Reaktionsmischung läßt man 1 d bei 20° stehen. Nach Hydrolyse mit einer Methanol/Wasser-Mischung wird das kristalline 2,5-Diphenyl-imidazolidin-Hydrochlorid abfiltriert, mit Petrolether gewaschen, in Chloroform aufgenommen, filtriert, eingengt und aus Aceton umkristallisiert.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	...-imidazolidin	[%]	Schmp. [°C]
C(CH ₃) ₃	CH ₃	1,3-Di-tert.-butyl-2,5-diphenyl-4-methylimino-...	80	173–174
C ₆ H ₁₁	CH ₃	1,3-Dicyclohexyl-2,5-diphenyl-4-methylimino-...	98	196–197
	C ₂ H ₅	1,3-Dicyclohexyl-2,5-diphenyl-4-ethylimino-...	81	211–212

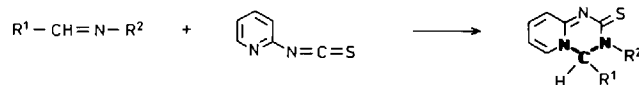
¹ R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbilich u. H. Knüpfer, Tetrahedron **17**, 3 (1962).

² T. Baccetti, Gazz. Chim. Ital. **91**, 866 (1961).

³ T. Saegusa, N. Taka-ishi, I. Tamura u. H. Fujii, J. Org. Chem. **34**, 1145 ff. (1969).

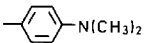
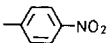
2.3.4. mit Kohlensäure-Derivaten

Aldimine cyclisieren mit 2-Isocyanat-pyridin unter Bildung von 2-Thiono-3,4-dihydro-2H-<pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazinen>¹:

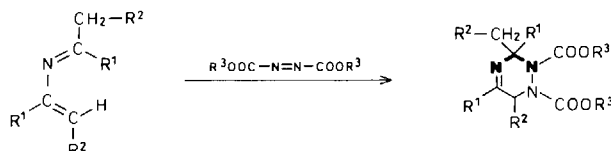


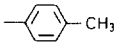
2-Thiono-3,4-dihydro-2H-<pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin>; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: 1,36 g (5 mmol) 2-Isothiocyanat-pyridin wird in 50 ml Benzol 5 min zum Rückfluß erhitzt, unter Rühren tropfenweise mit 10 mmol Aldimin in 10 ml Benzol versetzt und 1 h zum Rückfluß erhitzt. Man filtriert die ausgeschiedenen Kristalle ab, wäscht mit Diethylether und kristallisiert aus DMF/Methanol um.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	...-2-thiono-3,4-dihydro-2H-<pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin>	[%]	Schmp. [°C]
C ₆ H ₅	CH ₃	3-Methyl-4-phenyl-...	65	213–215
	C ₂ H ₅	3-Ethyl-4-phenyl-...	86	225–228
	CH ₂ -C ₆ H ₅	3-Benzyl-4-phenyl-...	87	192–193
	C ₆ H ₅	3,4-Diphenyl-...	6	149–150
	CH ₃	4-(4-Dimethylamino-phenyl)-3-methyl-...	80,5	224–226
	CH ₂ -C ₆ H ₅	3-Benzyl-4-(4-nitro-phenyl)-...	28	183–185

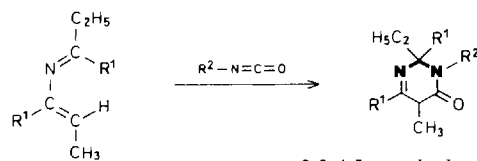
Durch weitere Hetero-Diels Alder-Reaktionen von N-(1-Alkenyl)-imininen mit Kohlensäure-Derivaten sind cyclische N/N-Acetale zugänglich²; z. B.:



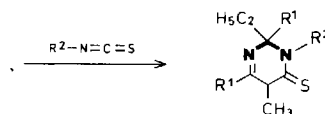
R ¹	R ²	R ³	...-1,2,3,6-tetrahydro-1,2,4-triazin	[%]	Schmp. [°C]
C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	1,2-Diethoxycarbonyl-3,5-diphenyl-3-ethyl-6-methyl-...	90	158–160
		CH(CH ₃) ₂	1,2-Diisopropoxy-carbonyl-3,5-diphenyl-3-ethyl-6-methyl-...	88	159–161
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1,2-Diethoxycarbonyl-3,5-diphenyl-6-ethyl-3-propyl-...	85	120–122
	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	3,5-Bis-(4-methyl-phenyl)-1,2-diisopropoxy-carbonyl-3-ethyl-6-methyl-...	89	146–148

¹ M. Marchalin, J. Svetlik u. A. Nartvon, Coll. Czech. Chem. Commun. **46**, 2577 (1981).

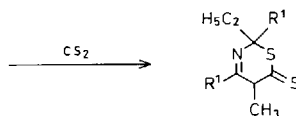
² J. Barluenga, F.J. González, S. Fustero u. V. Gotor, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1986**, 1179f.

...-2,3,4,5-tetrahydro-pyrimidin¹

$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$; 2-Ethyl-5-methyl-4-oxo-2,3,6-triphenyl-...; 80%; Schmp.: 163–165°
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; 3-(4-Chlor-phenyl)-2,6-diphenyl-2-ethyl-5-methyl-4-oxo-...; 75%; Schmp.: 210–212°



$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2 = 4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$; 2,6-Diphenyl-2-ethyl-5-methyl-3-(4-methyl-phenyl)-4-thiono-...¹; 70%; Schmp.: 194–196°
 $\text{R}^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$; 2,6-Bis-[4-chlor-phenyl]-2-ethyl-5-methyl-3-phenyl-4-thiono-...¹; 82%; Schmp.: 197–199°

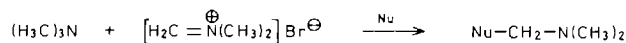
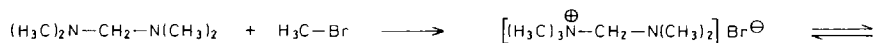
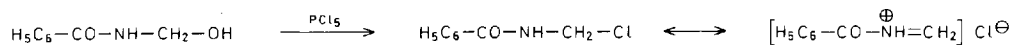


$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; 2,4-Diphenyl-2-ethyl-5-methyl-6-thiono-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin¹; 50%; Schmp.: 150–152°

2.4. aus Iminium-Salzen

In bestimmten Fällen ist auch die Herstellung von N/N-Acetalen aus Iminium-halogeniden von Bedeutung. Die stark elektrophilen Salze sind zur Aminomethylierung von nukleophilen Verbindungen geeignet. Im Falle von N-Nukleophilen entstehen so unsymmetrische Aminale, mit S-Nukleophilen S/N-Acetale.

Die erforderlichen N-Chlormethyl-Verbindungen lassen sich aus Diamino-methanen ($\text{R}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{NR}_2$) durch Methylierung mit Methylbromid in absolutem Diethylether und anschließenden Zerfall in tertiäres Amin und Iminium-Salz oder durch Halogenierung der entsprechenden OH/N-Acetale gewinnen und mit den gewünschten Nukleophilen umsetzen²; z. B.:



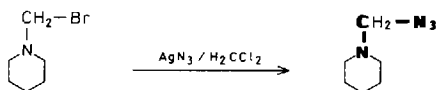
¹ J. Barluenga, F.J. González, S. Fustero u. V. Gotor, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1986**, 1179f.

² H. Böhme u. W. Lehnert, Justus Liebigs Ann. Chem. **595**, 169–178 (1955).

Besonders bequem erhält man Iminium-Salze durch Spaltung symmetrischer N/N-Acetale mit Acetylchlorid.

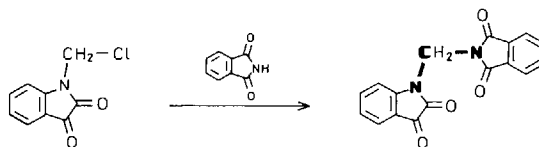
Als N-Nukleophile wurden Amine, Amide, Imide, Azide und Nitramine verwendet. Auf diese Weise ist eine Fülle von Verbindungen hergestellt worden. Eine kleine Auswahl gibt Tab. 77 (S. 595).

1-Azidomethyl-piperidin¹:



54 mmol (14,5 g) 66%iges 1-Bromomethyl-piperidin² werden in 100 ml trockenem Dichlormethan suspendiert und auf einmal mit einer Silberazid-Suspension in Dichlormethan versetzt, die aus 10 mmol (17 g) Silbernitrat und 10 mmol (6,5 g) Natriumazid hergestellt wird. Man rührt 2 h bei 45° unter Feuchtigkeitsausschluß und filtriert ab. Das Filtrat wird über Calciumchlorid getrocknet und fast bis zur Trockne bei Atmosphärendruck eingengt. Restliches Dichlormethan wird dann im Wasserstrahlvak. entfernt; Ausbeute: 6,2 g (82%); Sdp.: 73–75°/13 Torr (1,73 kPa).

2,3-Dioxo-1-(phthalimido-methyl)-2,3-dihydro-indol³:



20 mmol (3,91 g) 1-Chlormethyl-2,3-dioxo-2,3-dihydro-indol in 60 ml THF werden mit 20 mmol (3,7 g) Kaliumphthalimid versetzt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Aus Ethanol erhält man goldgelbe Blättchen; Ausbeute: 5,57 g (91%); Schmp.: 206°.

Bis-[morpholino-methyl]-cyanamid⁴: Zu 40 mmol (5,4 g) 4-Chlormethyl-morpholin in einer Lösung von 4 g Triethylamin in 50 ml abs. THF gibt man langsam unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 20 mmol (0,84 g) sorgfältig getrocknetes Cyanamid in 80 ml abs. THF. Nach kurzer Zeit entsteht eine fast klare Lösung, aus der bei weiterem Rühren Triethylammoniumchlorid ausfällt. Man läßt den Ansatz noch 30 min im Eisbad stehen, engt vorsichtig ein und trocknet die ausgefallenen Kristalle über Phosphor(V)-oxid; Ausbeute: 3,0 g (62%); Schmp.: 130° (Zers.).

Aminomethyl-nitramine; allgemeine Herstellungsverfahren⁵: 0,1 mol bei 120° getrocknetes Natrium-alkylnitramid werden in 100 ml über Phosphor(V)-oxid getrocknetem Acetonitril unter Feuchtigkeitsausschluß suspendiert. 0,2 mol Chlormethyl-dialkylamin werden aus einer Umkehrfritte zugesetzt und 15 min unter Rühren zum Sieden erhitzt. Zur Vervollständigung der Reaktion rührt man 12 h bei 20° weiter, filtriert Natriumchlorid und Chloramin ab und engt die Lösung am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert bzw. falls erforderlich fraktioniert destilliert.

2.5. aus Imin-Yliden

Imin-Ylide sind instabile Verbindungen und werden in situ erzeugt. Die üblichen Herstellungsmethoden sind die Photolyse von Aziridinen, Dehydrohalogenierung von Iminium-Salzen und Deprotonierung von Imin-Derivaten von Aminosäuren⁶ (vgl. a. Bd. E14b, S. 1 ff.).

¹ H. Böhme u. D. Morf, Chem. Ber. **91**, 660 ff. (1958).

² H. Böhme, E. Mundlos u. O.E. Herboth, Chem. Ber. **90**, 2003 (1957).

³ H. Böhme, W. Lehnert u. G. Keitzer, Chem. Ber. **91**, 340 (1958).


⁴ H. Böhme u. H. Schwartz, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **306**, 684–692 (1973).

⁵ H. Böhme u. W. Stammberger, Chem. Ber. **104**, 3354 f. (1971).

⁶ B. Unterhalt u. D. Thamer, Synthesis **1973**, 676 f.

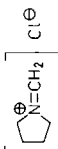
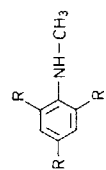
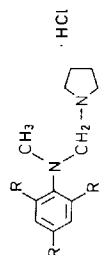
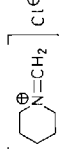

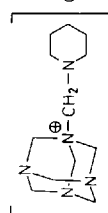
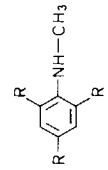
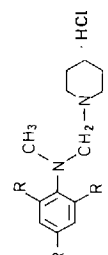
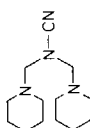
⁷ R. Huisgen, Angew. Chem. **75**, 604–637 (1963); engl.: **2**, 565–599.

Tab. 77: N/N-Acetale aus Iminium-Salzen mit Aminen, Nitroaminen bzw. Aziden

Iminium-Salz	N-Nukleophil	N/N-Acetal	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
$[R_1^1N=CH_2] Cl^{\ominus}$	$\begin{array}{c} R^2 \\ \diagup \\ N-(CH_2)_2-Cl \\ \diagdown \\ R^3 \end{array}$	$\left[\begin{array}{c} R^1 \\ \diagup \\ N^{\oplus} \\ \diagdown \\ R^2 \end{array} \right] 2 Cl^{\ominus}$	14–58	–	1
	$(H_3C)_2N-(CH_2)_3-Cl$	$\left[\begin{array}{c} R^1 \\ \diagup \\ N^{\oplus} \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array} \right] 2 Cl^{\ominus}$	~ 10	–	1
$[(H_3C)_2N=CH_2] Cl^{\ominus}$		$\left[\begin{array}{c} N^{\oplus} \\ \diagup \quad \diagdown \\ N-CH_2-N(CH_3)_2 \end{array} \right] Cl^{\ominus}$	57	–	2
	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ Cl-(CH_2)_2-N-CH_2-N(CH_3)_2 \cdot HCl \end{array}$	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ Cl-(CH_2)_2-N-CH_2-N(CH_3)_2 \end{array}$	82	–	3
Br^{\ominus}	AgN_3	$(H_3C)_2N-CH_2-N_3$	48	–	4
$[(H_5C_2)_2N=CH_2] Cl^{\ominus}$	$Na[H_3C-N=NO_2]$	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ (H_5C_2)_2N-CH_2-N-NO_2 \end{array}$	30	[Sdp.: 53–55°/ 0,03 Torr (4 Pa)]	5


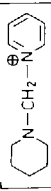
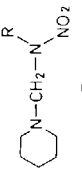
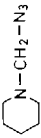
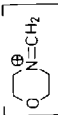
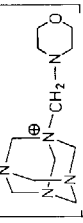
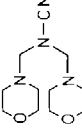
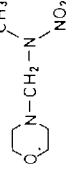
¹ H. Böhme u. M. Ortl, Chem. Ber. **99**, 2842–2847 (1966).² H. Böhme u. M. Dähne, Justus Liebig's Ann. Chem. **723**, 41–46 (1969).³ H. Böhme u. D. Morf, Chem. Ber. **91**, 660 ff. (1958).⁴ H. Böhme u. F. Martin, Chem. Ber. **106**, 3540–3543 (1973).⁵ B. Unterhalt u. D. Thamer, Synthesis **1973**, 676f.

Tab. 77 (1. Forts.)

Iminium-Salz	N-Nukleophil	N/N-Acetal	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
					1
		R			
		CH ₃ Cl	70 83	143–144 154–155	
					2
			86		
					1
		R			
		CH ₃ Cl	77 63	148–149 162	
	H ₂ N-CN		53	82–85	3

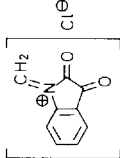
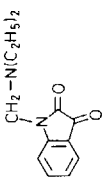

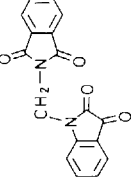
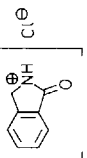



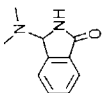
¹ H. Böhme u. D. Eichler, Chem. Ber. **100**, 2131–2137 (1967).² H. Böhme u. M. Haake, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **300**, 682 f. (1967).³ H. Böhme u. W. Stammberger, Chem. Ber. **104**, 3354 f. (1971).

Tab. 77 (2. Forts.)

Iminium-Salz	N-Nukleophil	N/N-Acetal	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
Cl^\oplus Br^\oplus	 $\text{Na} [\text{R}-\text{N}=\text{NO}_2]$		77 (Cl) 72 (Br)	(Zers.)	1
					2
		CH_3 C_2H_5	72 93	50–51 58–59	
Br^\oplus	AgN_3		82	[Sdp.: 74–75°/ 14 Torr (1,87 kPa)]	3
					4
					5
Cl^\oplus	 $\text{H}_2\text{N}-\text{CN}$		63	169	
Br^\oplus	$\text{Na} [\text{H}_3\text{C}-\text{N}=\text{NO}_2]$		62	130 (Zers.)	
			56	86–87	2

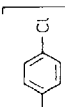
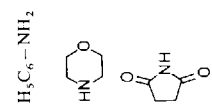
- ¹ H. Böhme u. M. Haake, Justus Liebigs Ann. Chem. **705**, 147–153 (1967); Chem. Ber. **105**, 2233–2236 (1972).
² B. Unterhalt u. D. Thamer, Synthesis **1973**, 676f.
³ H. Böhme u. D. Morf, Chem. Ber. **91**, 660ff. (1958).
⁴ H. Böhme u. M. Haake, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **300**, 682f. (1967).
⁵ H. Böhme u. W. Stammberger, Chem. Ber. **104**, 3354f. (1971).

Tab. 77 (3. Forts.)

Iminium-Salz	N-Nukleophil	N/N-Acetal		Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Literatur
	$\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		<i>1-(Diethylamino-methyl)-2,3-dihydro-indol</i>	73	70	¹
			<i>2,3-Dioxo-1-(phthalimido-methyl)-... yl)-...</i>	91	206	¹
	$\text{HN}(\text{CH}_3)_2$   		<i>3-Dimethylamino-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol</i> <i>3-Oxo-1-(piperidino-methyl)-...</i> <i>3-(Morpholino-methyl)-1-oxo-...</i> <i>3-Oxo-1-(1-oxo-2,3-dihydro-isoindolo)-...</i>	53 80 94 59	197 203–204 228 215	²

¹ H. Böhme u. H. Schwartz, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **306**, 684–692 (1973).² R. R. Schmidt u. E. Schlippf, Chem. Ber. **103**, 3783–3790 (1970).

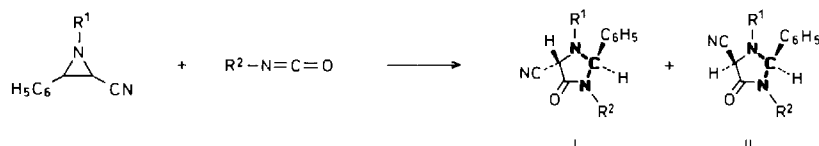
Tab. 77 (4. Forts.)

Iminium-Salz	N-Nukleophil	N/N-Acetal	Ausbeute [%]	Schmp. [°C]	Lite- ratur
$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_5\text{C}_6-\text{C}-\text{CH}=\text{N}^+\text{H} \end{array} \right] \text{Cl}^-$ 	Cl^- 	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{N}(\text{CH}_3)_2)-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	<p>...-1-oxo-1-phenyl-ethan</p> <p>2-Anilino-2-(4-chlor-benzoyl-amino)-...</p> <p>2-(4-Chlor-benzoylamino-2-morpholino-...</p> <p>2-(4-Chlor-benzoylamino)-2-(2,5-dioxo-pyrrolidino)-...</p>	<p>171–172</p> <p>129–131</p> <p>171–172</p>	1
	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{SO}_2-\text{NH}_2$		62	202–204	

¹ D. Matthies, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **301**, 867–872 (1968), ders., Die Pharmazie **25**, 522ff. (1970).

Die Addition von Imin-yliden (aus 1-Phenyl-aziridinen) an Phenylisothiocyanat verläuft regiospezifisch, wahrscheinlich wegen der großen Phenyl- bzw. Cyclohexyl-Substituenten am Aziridin-N-Atom. Normalerweise entstehen sonst Nebenprodukte, die auf einen nukleophilen Angriff des Aziridin-N-Atoms auf die Isothiocyanat-Gruppierung zurückzuführen sind¹.

3-Cyan-2-phenyl-aziridine setzen sich dementsprechend in guten Ausbeuten mit Methyl- bzw. Aryl-isocyanaten zu epimeren 4-Oxo-imidazolidinen um², während das 1-Benzyl-Derivat nur 25% liefert.



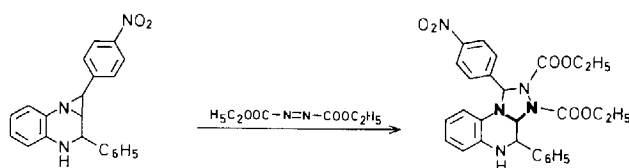
4-Oxo-imidazolidine; allgemeine Herstellungsvorschrift²: Je 5 mmol 3-Cyan-2-phenyl-aziridin und Isocyanat werden in 30 ml trockenem Toluol unter Stickstoff 24 h zum Rückfluß erhitzt. Danach wird Toluol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand entweder direkt aus Ethanol umkristallisiert oder vor der Kristallisation an einer Silicagelsäule (Eluent: Diethylether/Petrolether = 4 : 1) vorgereinigt.

Im Falle des Methylisocyanats verwendet man als Lösungsmittel Benzol und setzt 8 h im Autoklaven bei 110° um.

Auf diese Weise erhält man u. a.:

R ¹	R ²	...-imidazolidin	[%]	I : II	Schmp. [°C]
C ₆ H ₁₁	CH ₃	5-Cyan-1-cyclohexyl-3-methyl-4-oxo-2-phenyl-...	72	1 : 4	98 (II)
	C ₆ H ₅	5-Cyan-1-cyclohexyl-1,3-diphenyl-4-oxo-...	65	11 : 39	178 (I)
		3-(3-Chlor-phenyl)-5-cyan-1-cyclohexyl-4-oxo-2-phenyl-...	70	1 : 4	156 (II)
CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1-Benzyl-5-cyan-2,3-diphenyl-4-oxo-...	25	1 : 1	132 (Racemat), 144 (I)

Die Addition von Diethoxycarbonyl-diazen liefert 1,2,4-Triazolidine³:



1,2-Ethoxycarbonyl-3-(4-nitro-phenyl)-10-phenyl-1,2,3,10a-tetrahydro-⟨1,2,3-triazolo[4,3-a]chinoxalin⟩³:

Eine Mischung von 5,7 mmol (2,00 g) 1-(4-Nitro-phenyl)-2-phenyl-1,1a,2,3-tetrahydro-⟨azirino[1,2-a]chinoxalin⟩ und 6 mmol (1,05 g) Diethoxycarbonyl-diazen werden in 45 ml trockenem Xylol unter heftigem Rühren 17–20 min refluxiert. Die Reaktionsmischung wird sofort abgekühlt und das Lösungsmittel abgezogen. Zur Kristallisation wird ein wenig Ethanol zugesetzt. Das Rohprodukt wird abfiltriert; Ausbeute: 1,97 g (65%).

¹ A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Band 1, S. 698, General Heterocyclic Chemistry Series, Wiley-Interscience Publ., New York · Chichester · Brisbane · Toronto · Singapore 1983.

² H. Benhaoua, F. Texier u. R. Carrié, *Tetrahedron* **42**, 2283–2291 (1986).

³ H. W. Heine u. R. P. Henzel, *J. Org. Chem.* **34**, 171–175 (1969).

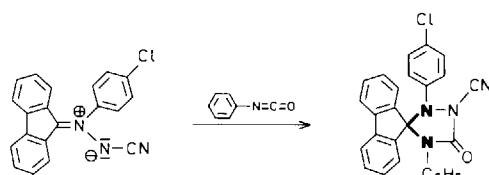
Die Kristalle sind sehr hitzelabil und sollten zur Umkristallisation in der notwendigen Menge heißem Acetonitril gelöst werden. Die Lösung filtriert man rasch ab und läßt das Filtrat in eine eisgekühlte Vorlage fließen. Dreimaliges Wiederholen ergibt hellgelbe Platten (Schmp.: 156–157°).

2.6. aus Imin-iminen

Imin-imine sind auf unterschiedliche Weise zugänglich, z. B. aus Hydrazonen, aus Enhydrazinen, aus Thiohydraziden und Chlorhydraziden, durch Oxidation von Hydrazinen, aus Alkoxy-diazonium-Salzen, aus Nitrosaminen mit organometallischen Verbindungen, aus Azo-Verbindungen und Diaziriden¹ (vgl. a. B. E14b, S. 1 ff.)

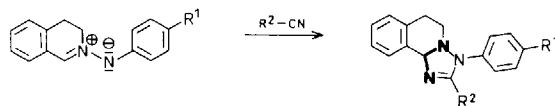
Sie reagieren mit Dienophilen im Sinne einer 1,3-dipolaren Cycloaddition. Aus Dienen mit N,C-Doppelbindung, wie Isocyanaten, Nitrilen und Iminen erhält man so 1,2,4-Triazolidine.

Bei Addition von Isocyanaten erhält man 5-Oxo-1,2,4-triazolidine:



Fluoren-(9-spiro-3)-2-(4-chlor-phenyl)-1-cyan-5-oxo-4-phenyl-1,2,4-triazolidin²; 75%

Die Addition von Nitrilen an Azomethin-imine liefert 2,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazole³:



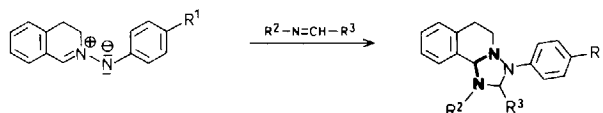
R ¹	R ²	...-3,5,6,10b-tetrahydro-⟨isochinolino[2,1-b]-1,2,4-triazol⟩	[%]
H	S-CH ₂ -C ₆ H ₅	2-Benzylthio-3-phenyl-...	91
NO ₂	C ₆ H ₅	3-(4-Nitro-phenyl)-2-phenyl-...	55
	NC	2-(2-Cyan-phenyl)-3-(4-nitro-phenyl)-...	87
		2-(2-Nitro-phenyl)-3-(4-nitro-phenyl)-...	45
		2,3-Bis-[4-nitro-phenyl]-...	69
	S-CH(CH ₃) ₂	2-Isopropylthio-3-(4-nitro-phenyl)-...	73
	S-C ₆ H ₁₁	2-Cyclohexylthio-3-(4-nitro-phenyl)-...	66
	S-CH ₂ -C ₆ H ₅	2-Benzylthio-3-(4-nitro-phenyl)-...	91
	S-C ₆ H ₅	3-(4-Nitro-phenyl)-2-phenylthio-...	91

¹ A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Band 1, S. 734–756, General Heterocyclic Chemistry Series, Wiley-Interscience Publ., New York · Chichester · Brisbane · Toronto · Singapore 1983.

² R. Huisgen, *Angew. Chem.* **75**, 604–637 (1963); engl.: **2**, 565–599.

³ R. Grashey, H. Leitermann, R. Schmidt u. K. Adelsberger, *Angew. Chem.* **74**, 491 (1962), engl.: *Int. Ed.* **1**, 406f.

Additionen von Iminen an Imin-imine verlaufen unter Bildung von 1,2,4-Triazolidinen¹:

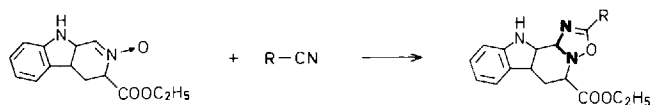


R ¹	R ²	R ³	...-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-<isochinolino[2,1-b]-1,2,4-triazol>	[%]
H	CH ₃	C ₆ H ₅	2,3-Diphenyl-1-methyl-...	97
			2-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-3-phenyl-...	96
			2-(4-Methoxy-phenyl)-1-methyl-3-phenyl-...	91
	C(CH ₃) ₃ CH ₂ -C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ N=CH-C ₆ H ₅	H	1-tert.-Butyl-3-phenyl-...	72
		C ₆ H ₅	1-Benzyl-2,3-diphenyl-...	83
		C ₆ H ₅	1,2,3-Triphenyl-...	80
		C ₆ H ₅	1-(Benzyliden-amino)-2,3-diphenyl-...	53
Cl	CH ₃	C ₆ H ₅	3-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-2-phenyl-...	91
NO ₂	CH ₃	C ₆ H ₅	1-Methyl-3-(4-nitro-phenyl)-2-phenyl-...	95

Weitere Beispiele für Heterocyclen, die die N,N-Acetal-Struktur enthalten und aus Imin-aminen hergestellt wurden, finden sich in Lit.²

2.7. aus Nitronen

Nitrone (Herstellung s. Bd. E14b, S. 1393–1512; s. Lit.³) liefern mit Carbonsäure-nitrilen in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition Dihydro-1,2,4-oxadiazole. Die Reaktionen verlaufen regioselektiv, die Stereoselektivität hängt von der Natur der Substituenten an der Cyan-Gruppe ab. Die Carbonsäure-nitrile können sich bei der Reaktion mit dem Nitron von beiden Seiten des Moleküls nähern, so daß zwei Diastereomere gebildet werden (s. u.). Im Falle von sehr sperrigen Substituenten kann die Annäherung an die Seite, die durch die Ethoxycarbonyl-Gruppe stärker abgeschirmt wird, behindert werden, so daß bevorzugt eines der möglichen Diastereomere gebildet wird⁴.


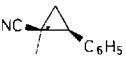

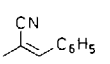


¹ R. Grashey, H. Leitermann, R. Schmidt u. K. Adelsberger, Angew. Chem. **74**, 491 (1962), engl.: Int.Ed. **1**, 406f.

² M. Trapathi u. D. M. Dhar, Indian J. Chem., Sect. B **26**, 888f. (1987).

³ J. Hamer u. A. Macaluso, Chem. Rev. **64**, 473 (1964).

⁴ R. Plate, R. H. H. Hermkens, J. M. M. Smits, R. F. J. Nivard u. H. C. J. Ottenheijm, J. Org. Chem. **52**, 1047–1051 (1987).

R	...-5,6,11,11b-tetrahydro-<indolo[2,3-c]-1,2,4-oxa-diazolo[2,3-a]-pyridin> ¹	Methode:	[%]	Schmp. [°C]
	2-(1-Cyan-1-methyl-ethyl)-5-ethoxycarbonyl-...	Ⓐ	~ 100	145–148
	2-(1-Cyan-2-phenyl-cyclopropyl)-5-ethoxycarbonyl-...	Ⓐ Ⓑ	74 90	126–128/ 169–172 (Diastereomeren- gemisch)
	2-(7-Cyan-bicyclo[4.1.0]hept-7-yl)-5-ethoxy-carbonyl-...	Ⓑ	92	161–164
	2-(1-Cyan-2-phenyl-ethenyl)-5-ethoxycarbonyl-...	Ⓐ	78	164–166

(1-Cyan-2-phenyl-cyclopropyl)-5-ethoxycarbonyl-5,6,11,11b-tetrahydro-<indolo[2,3-c]-1,2,4-oxadiazolo[2,3-a]-pyridin>¹:

Methode Ⓐ (Thermische Methode): 130 mg (0,5 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-3,4-dihydro-9H-<pyrido[3,4-b]indol>-2-oxid und 77 mg (0,55 mol) 2-Cyan-1-phenyl-cyclopropan werden in 10 ml trockenem Toluol ~ 36 h auf 100° erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wird durch DC-Kontrolle (Fließmittel Chloroform/Methanol = 99 : 1) überprüft. Nach beendeter Umsetzung läßt man abkühlen und engt ein. Der Rückstand wird an Kieselgel flash-chromatographiert; Ausbeute: 188 mg (74%) Kristalle als 1 : 1-Diastereomerenmisch.

Methode Ⓑ (Hochdruck-Methode): 65 mg (0,25 mmol) 3-Ethoxycarbonyl-3,4-dihydro-9H-<pyrido[3,4-b]indol>-2-oxid und 46 mg (0,275 mol) 2-Cyan-1-phenyl-cyclopropan werden in 1,5 ml Ethanol/Dichlormethan in einem Teflon-Gefäß 18 h bei 12 kbar umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der thermischen Methode; Ausbeute: 96 mg (90%) (als 1 : 1-Diastereomerenmisch); Schmp.: 126–128°/169–172°.

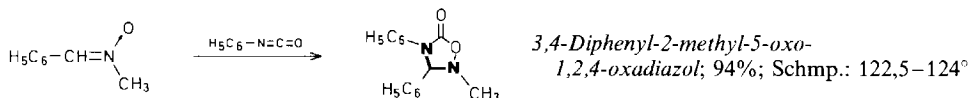
Die Diastereomeren können durch fraktionierende Kristallisation aus Dichlormethan/Hexan getrennt werden.

2-(7-Cyan-bicyclo[4.1.0]hept-7-yl)-5-ethoxycarbonyl-4,5,6,11b-tetrahydro-<indolo[2,3-c]-1,2,4-oxadiazolo[2,3-a]-pyridin>¹: 1 mmol (260 mg) 3-Ethoxycarbonyl-3,4-dihydro-9H-<pyrido[3,4-b]indol>-2-oxid und 1,25 mmol (190 mg) 7,7-Dicyan-bicyclo[4.1.0]heptan werden in 10 ml trockenem Toluol 36 h auf 80° gehalten. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand flash-chromatographiert (Eluent: Essigsäure-ethylester: Hexan = 1 : 3); Ausbeute: 320 mg (78%); Schmp.: 164–166°.

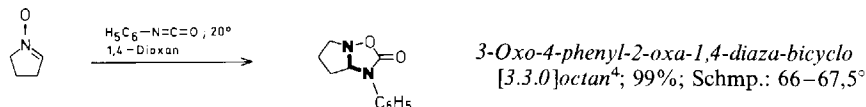
Weitere Beispiele findet man in Lit.²

Die 1,3-dipolare Addition an Isocyanate führt in guten Ausbeuten zu 5-Oxo-1,2,4-Oxadiazolidinen³.

Einige Beispiele für diese Reaktion:



Dieses Beispiel wurde bereits in Band E4, S. 208 mit Herstellungsvorschrift behandelt.



¹ R. Plate, R. H. H. Hermkens, J. M. M. Smits, R. F. J. Nivard u. H. C. J. Ottenheijm, J. Org. Chem. **52**, 1047–1051 (1987).

² A. M. T. Bell, J. Bridges, R. Cross, C. P. Falshaw, B. F. Taylor, G. A. Taylor, I. C. Whittacker u. M. J. Begley, J. Chem. Soc., Trans. 1 **1987**, 2593–2596.

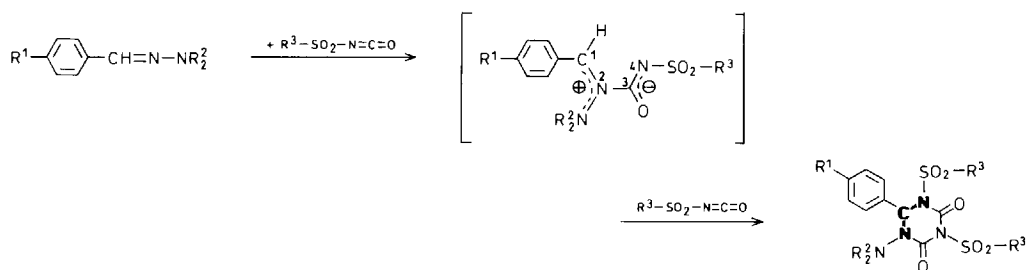
³ D. S. C. Black, R. F. Crozier u. V. Davies, Synthesis **1975**, 205.

⁴ J. Thesing u. W. Sirrenberg, Chem. Ber. **92**, 1748–1755 (1959).

Pyridin-1-oxid bildet wahrscheinlich mit Phenylisocyanat ein ähnliches Produkt, verliert aber Kohlendioxid unter Bildung von 2-Anilino-pyridin.

2.8. aus Dialkylhydrazonen aromatischer Aldehyde mit Sulfonylisocyanaten

Dialkylhydrazone aromatischer Aldehyde setzen sich mit Sulfonylisocyanat zu 2,4-Di-oxo-hexahydro-1,3,5-triazinen um¹. Hierbei greift das Sulfonyl-isocyanat am Hydrazon-C-Atom unter Bildung eines 1,4-Dipols an, der sich mit einem weiteren Molekül Sulfonylisocyanat im Sinne einer 1,4-dipolaren Cycloaddition umsetzt¹:



5-Amino-6-aryl-1,3-bis-[organosulfonyl]-2,4-dioxo-hexahydro-1,3,5-triazine; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Eine Lösung von 2 mmol Aldehyd-hydrazin und 5 mmol Sulfonylisocyanat in 2 ml Tetrachlormethan wird bei 20° unter Feuchtigkeitsausschluß 1 d bzw. 4 Wochen gerührt. Danach entfernt man das Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers möglichst vollständig, bringt den Rückstand durch Einreiben von 0,5 ml Eisessig oder Acetonitril zur Kristallisation, saugt das Lösungsmittel ab, wäscht die Kristalle mit 1 ml Eisessig und kristallisiert um.

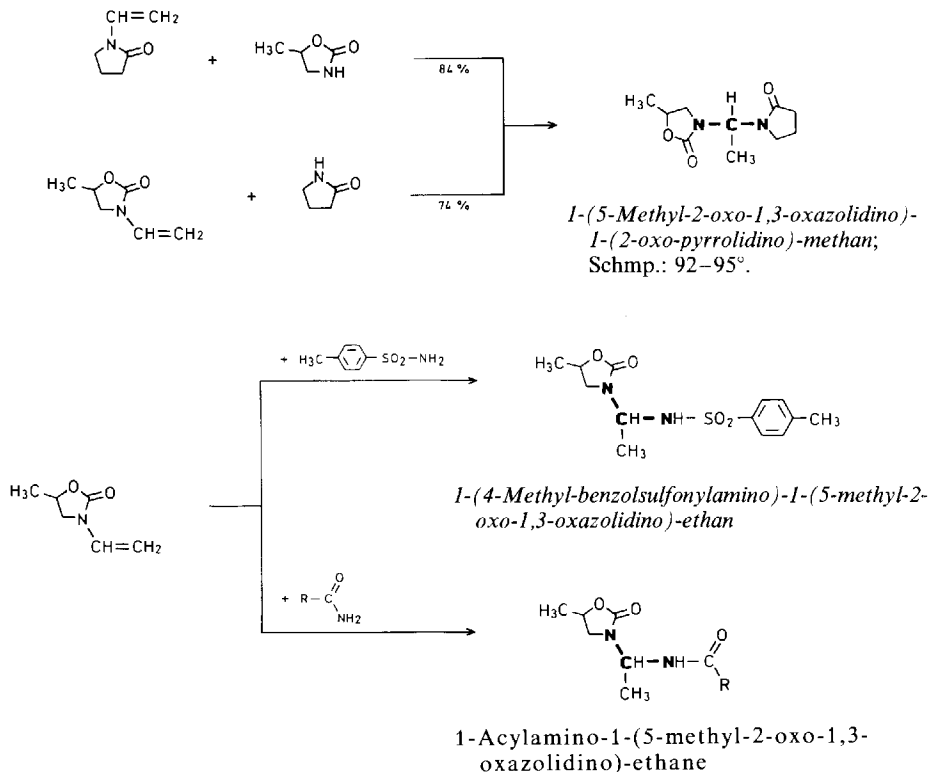
Auf diese Weise erhält man z. B.:

R ¹	NR ₂	R ³	Reaktionszeit [d]	...-hexahydro-1,3,5-triazin	[%]	Schmp. [°C]
H			28	1,3-Bis-[4-methyl-benzolsulfonyl]-2,4-dioxo-6-phenyl-5-piperidino-...	22	175,5–178 (Eisessig)
			28	1,3-Bis-[4-methyl-benzolsulfonyl]-2,4-dioxo-5-morpholino-6-phenyl-...	35	193–195 (Eisessig)
OCH ₃	N(CH ₃) ₂	CH ₃	1	1,3-Bis-[methansulfonyl]-2,4-dioxo-5-dimethylamino-6-(4-methoxy-phenyl)-...	80	143–145,5 (2-Propanol)
			28	1,3-Bis-[4-methyl-benzolsulfonyl]-2,4-dioxo-5-dimethylamino-6-(4-methoxy-phenyl)-...	70	142–145 (2-Propanol)
		CH ₃	1	1,3-Bis-[methansulfonyl]-2,4-dioxo-6-(4-methoxy-phenyl)-5-piperidino-...	60	121–127 (2-Propanol)
			28	1,3-Bis-[4-methyl-benzolsulfonyl]-2,4-dioxo-6-(4-methoxy-phenyl)-5-piperidino-...	84	143–145,5 (Ethanol)
		CH ₃	1	1,3-Bis-[methansulfonyl]-2,4-dioxo-6-(4-methoxy-phenyl)-5-morpholino-...	48	132,5–134 (2-Propanol)
			28	1,3-Bis-[4-methyl-benzolsulfonyl]-2,4-dioxo-6-(4-methoxy-phenyl)-5-morpholino-...	83	164,5–168 (2-Propanol)

¹ R. Brehme u. B. Stroede, J. Prakt. Chem. **329**, 246–258 (1987).

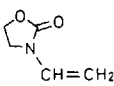
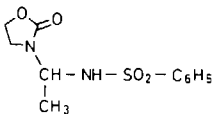
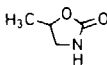
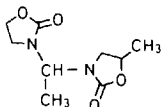
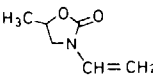

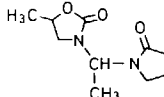
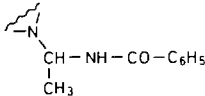
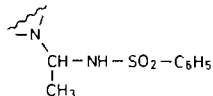
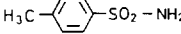
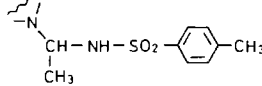
2.9. aus En-aminen

Die Umsetzung von En-aminen mit NH-Verbindungen wie Carbonsäure-amiden, Harnstoff-Derivaten bzw. Sulfonamiden liefert N/N-Acetale, z. B.:

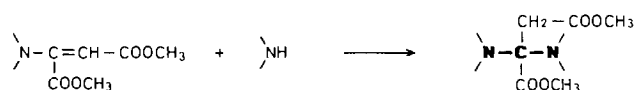


N/N-Acetale; allgemeine Herstellungsvorschrift¹: Man leitet Chlorwasserstoff-Gas solange in eine benzolische Suspension äquimolarer Mengen Enamin und NH-Verbindung ein, bis die Temperatur zu steigen beginnt. Durch Kühlung sollte eine höhere Temperatur als 50° vermieden werden. Die Reaktionsmischung wird 0,5–1 h gerührt, danach werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Speziell bei der Umsetzung von Pyrrolidinonen mit Oxazolidinonen wird der Rückstand in Dichlormethan gelöst, die Lösung mit Ammoniak neutralisiert und vom ausgeschiedenen Ammoniumchlorid befreit. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, die Kristalle werden mit Dichthylether/Benzol (5 : 1) gewaschen und getrocknet.

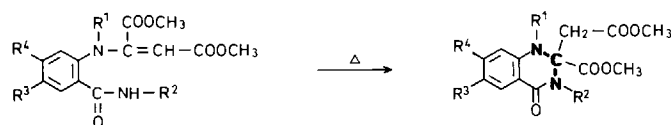
¹ R. A. Hickner, C. I. Judd u. W. W. Bakke, J. Org. Chem. **32**, 729–733 (1967).

Enamin	NH-Verbindung	N/N-Acetal		[%]	Schmp. [°C]
	$\text{H}_5\text{C}_6 - \text{SO}_2 - \text{NH}_2$		<i>1-Benzolsulfonyl-1-(2-oxo-1,3-oxazolidino)-ethan</i>	95	143–145
			<i>1-(5-Methyl-2-oxo-1,3-oxazolidino)-1-...</i>	84	91–95
			<i>1-(5-Methyl-2-oxo-1,3-oxazolidino)-1-(2-oxo-pyrrolidino)-ethan</i>	74	94–98
	$\text{H}_5\text{C}_6 - \text{CO} - \text{NH}_2$		<i>1-Benzoylamino-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-oxazolidino)-ethan</i>	93	156–159
	$\text{H}_5\text{C}_6 - \text{SO}_2 - \text{NH}_2$		<i>1-Benzolsulfonyl-amino-1-...</i>	93	145–148
			<i>1-(4-Methyl-benzol-sulfonyl-amino)-1-...</i>	91	143–146

Amino-butendisäure-dimethylester reagieren mit NH-Verbindungen zu 2,2-Diaminobernsteinsäure-dimethylestern¹:



So erhält man z. B. aus (2-Acylamino-anilino)-butensäure-diester in Folge intramolekularer Addition 2-Alkoxy-carbonyl-2-(alkoxy-carbonylmethyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazoline¹:



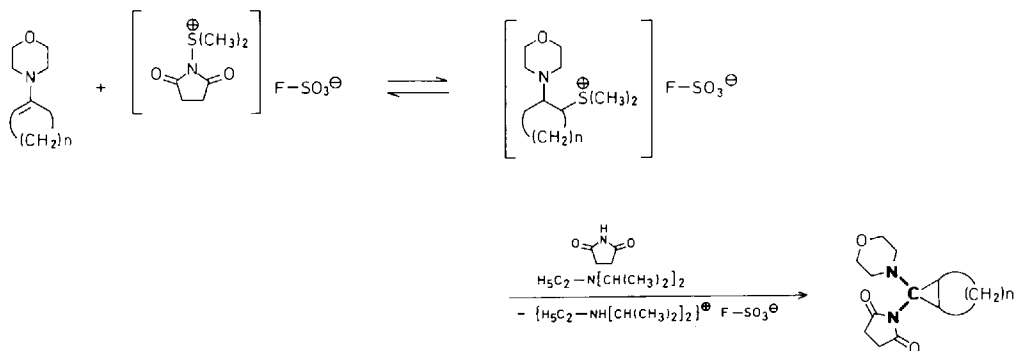
6-Chlor-2-methoxycarbonyl-2-(methoxycarbonylmethyl)-4-oxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin ($\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^3 = \text{Cl}$; $\text{R}^4 = \text{H}$): 1,94 g (5 mmol) (2-Anilinocarbonyl-4-chlor-anilino)-butensäure-dimethylester werden in einem offenen Gefäß 2 h auf 165–175° erhitzt. Man verreibt das abgekühlte Pyrolysat mit einer Benzol/Cyclohexan-Mischung (1 : 1) und filtriert. Die kristalline Substanz wird mit Cyclohexan gewaschen und aus Methanol umkristallisiert; Ausbeute: 1,53 g (79%); Schmp.: 198–200°.

¹ T. E. Lemke, H. W. Snady, jr. u. N. D. Heindel, J. Org. Chem. **37**, 2337–2340 (1972).

Auf analoge Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	...-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin	[%]	Schmp. [°C]
H	H	F	H	6-Fluor-2-methoxycarbonyl-2-(methoxycarbonyl-methyl)-...	36	178–180
		OCH ₃	Cl	7-Chlor-6-methoxy-2-methoxycarbonyl-2-(methoxycarbonyl-methyl)-...	36	169,5–171,5
	CH ₃	Cl	H	6-Chlor-2-methoxycarbonyl-2-(methoxycarbonyl-methyl)-3-methyl-...	94	147,5–149
CH ₃	H	H	H	2-Methoxycarbonyl-2-(methoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-...	34	118–120
	H	Cl	H	6-Chlor-2-methoxycarbonyl-2-(methoxycarbonyl-methyl)-1-methyl-...	88	180–182

Die Reaktion von 2-Morpholino-3-sulfonio-cycloalken-Salzen mit Succinimid liefert (n + 3)-Morpholino-(n + 3)-succinimido-bicyclo[n.1.0]alkane. Zur Herstellung kann direkt ein Enamin mit dem Succinimido-sulfonium-Salz umgesetzt werden, da hieraus ein äquimolares Gemisch der eigentlichen Reaktionspartner entsteht¹:



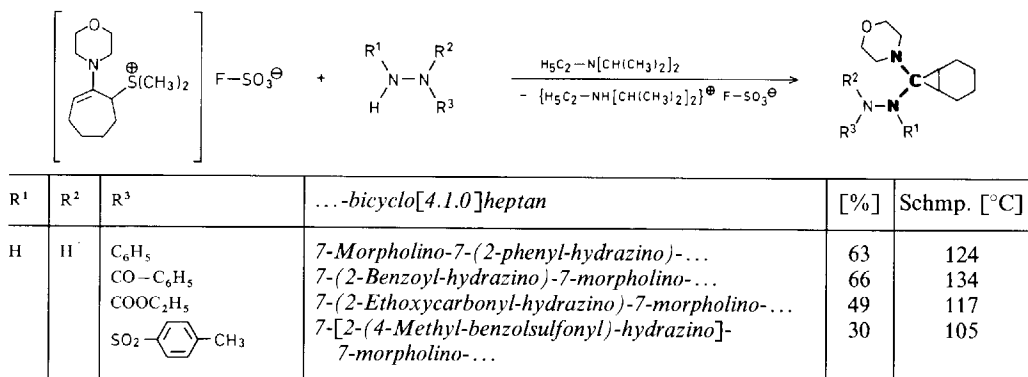
(n + 3)-Morpholino-(n + 3)-succinimido-bicyclo[n.1.0]alkane; allgemeine Herstellungsvorschrift¹: Zu einer Suspension von 1,3 g (5 mmol) N-Dimethylsulfonio-succinimid-fluorsulfonat in 5 ml wasserfreiem Acetonitril gibt man unter Rühren bei – 10° 5 mmol 1-Morpholino-cycloalken. Nach 30 min bei – 10° wird mit 0,64 g (5 mmol) Diisopropyl-ethyl-amin versetzt. Bei n = 3,4,5 erhitzt man 24 h zum Rückfluß, wäscht nach dem Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. 2mal mit 30 ml Kalilauge (5%ig), verreibt mit 20 ml Pentan und trocknet i. Vak. Bei n = 7,8 rührt man nach Amin-Zugabe 18 h bei 20°, saugt die Kristalle ab, wäscht sie nacheinander mit 10 ml Pentan und 30 ml Kalilauge (5%ig) und trocknet sie i. Vak.

Auf diese Weise erhält man u. a.

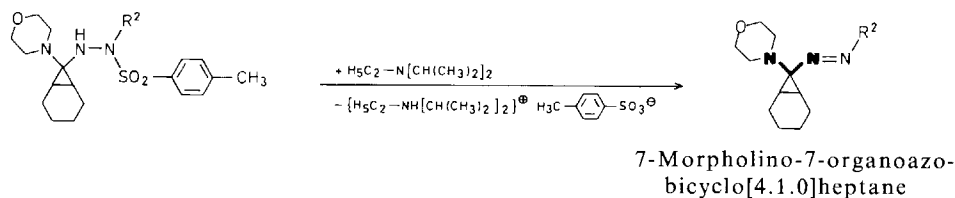
n	Produkt	[%]	Schmp. [°C]
3	6-Morpholino-6-succinimido-bicyclo[3.1.0]hexan	60	187
4	7-Morpholino-7-succinimido-bicyclo[4.1.0]heptan	52	184
5	8-Morpholino-7-succinimido-bicyclo[5.1.0]octan	52	193
7	10-Morpholino-10-succinimido-bicyclo[7.1.0]decan	36	159
8	11-Morpholino-11-succinimido-bicyclo[8.1.0]undecan	48	144

¹ E. Vilsmaier u. C.M. Klein, Angew. Chem. **91**, 861 ff. (1979); engl.: **18**, 800.

In analoger Weise bilden sich mit Hydrazinen in Gegenwart von Diisopropyl-ethyl-amin 7-Hydrazino-7-morpholino-bicyclo[4.1.0]heptane¹:

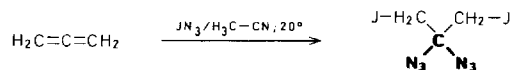


Produkte, die mit dem 4-Methyl-benzolsulfonyl-Rest substituiert sind, eliminieren als Nebenreaktion 4-Methyl-benzolsulfinsäure unter Bildung von Azo-Verbindungen. Diese Reaktion kann durch Zusatz von überschüssigem Diisopropyl-ethyl-amin zur Hauptreaktion gemacht werden (79–90%)¹:



2.10. aus Allen mit Jodazid

Die Addition von Jodazid an Allen erlaubt die Herstellung von 2,2-Diazido-1,3-dijod-propan² (3,6%; Schmp.: 41–42°):



3. aus Verbindungen höherer Oxidationsstufe

3.1. aus Kohlensäure-Derivaten

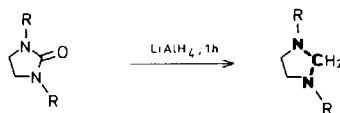
3.1.1. aus cyclischen Harnstoffen

1,3-Dialkyl-2-oxo-imidazoline und 1,3-Dialkyl-2-oxo-hexahydro-pyrimidine können mit Lithiumalanat in die entsprechenden N/N-Acetale übergeführt werden³:

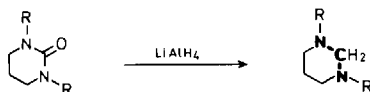
¹ E. Vilsmaier, B. Penth u. W. Träger, Tetrahedron Lett. **23**, 3475–3478 (1982).

² A. Hassner u. J. Keogh, J. Org. Chem. **51**, 2767–2770 (1986).

³ H. A. Bates, N. Condulis u. N. L. Stein, J. Org. Chem. **51**, 2228 f. (1986).



R	...-imidazolidin	[%]
CH_3	1,3-Dimethyl-...	58
C_2H_5	1,3-Diethyl-...	35
$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	1,3-Dibenzyl-...	89
C_6H_5	1,3-Diphenyl-...	71

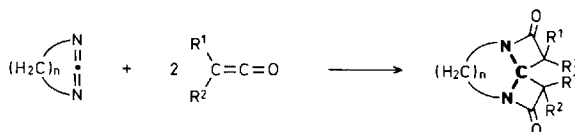


R	...-hexahydro-pyrimidin	[%]	Sdp.	
			[°C]	[Torr (Pa)]
CH_3	1,3-Dimethyl-...	50	140–150	0,4 (53)
C_2H_5	1,3-Diethyl-...	12		
$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	1,3-Dibenzyl-...	77		

Cyclische N,N-Acetale; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Man rührt eine Mischung aus 0,19 g (5 mmol) Lithiumalanat, 1 mmol cycl. Harnstoff und 6 ml trockenem Diethylether 1 h bei 25°, versetzt das Reaktionsprodukt zunächst mit 0,19 ml Wasser, dann mit 0,19 ml 15%iger wäbr. Natronlauge, dann mit 0,57 ml Wasser, filtriert den Niederschlag ab und wäscht ihn mit Ether. Die ether. Auszüge werden vom Lösungsmittel befreit und einer Kugelrohrdestillation unterworfen.

3.1.2. aus cyclischen Carbodiimiden

1,3-Diaza-1,2-cycloalkadiene setzen sich mit Diorgano-ketenen unter [2 + 2]Cycloaddition zu N/N-Acetalen um²:



3,11-Dioxo-2,2,12,12-tetraphenyl-4,10-diaza-tricyclo[8.2.0.0^{1,4}]dodecan ($n = 5$; $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$)²: Zur Lösung von 3,68 g (20 mmol) Diphenylketen in 5 ml Diethylether wird eine Lösung von 1,1 g (10 mmol) 1,3-Diaza-1,2-cyclooctadien in 30 ml Diethylether unter Rühren und unter Stickstoff zugefügt. Man rührt die Reaktionsmischung 12 h, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert den Rückstand aus Chloroform um; Ausbeute: 4,35 g (91%); Schmp.: 238°.

Analog erhält man mit Ethyl-phenyl-keten **2,12-Diethyl-3,11-dioxo-2,12-diphenyl-4,10-diaza-tricyclo[8.2.0.0^{1,4}]dodecan** ($n = 5$; $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$) (91%; Schmp.: 271,5–273°).

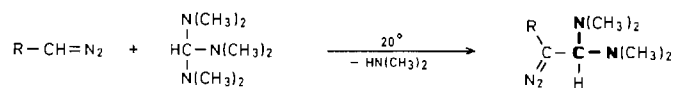
¹ H. A. Bates, N. Condulis u. N. L. Stein, J. Org. Chem. **51**, 2228 f. (1986).

² W. T. Brady u. C. H. Shieh, J. Heterocycl. Chem. **22**, 357–360 (1985).

3.2. aus Carbonsäure-Derivaten

3.2.1. aus Alkoxy-bis-[dialkylamino]-, Tris-[dialkylamino]-methanen bzw. Amidinium-Salzen

Die Aminomethylierung von Diazomethyl-carbonyl- und Diazomethyl-phosphoryl-Verbindungen mit Tris-[dimethylamino]-methan führt unter Dimethylamin-Abspaltung bei 20° zu 1,1-Bis-[dimethylamino]-2-diazo-Verbindungen¹:



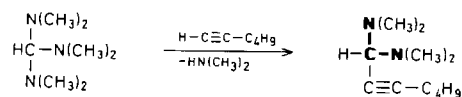
1,1-Bis-[dimethylamino]-2-diazo-Verbindungen; allgemeine Herstellungsverfahren¹: Zu 10 mmol Diazomethyl-Verbindung gibt man unter Rühren bei 20° 1,45 g (10 mmol) Tris-[dimethylamino]-methan, wobei sich das Gemisch mit fortschreitender Reaktion (Dauer s. u.) orange bis rot färbt. Danach entfernt man Dimethylamin bei 25°/0,01 Torr (1,3 Pa) und reinigt den Rückstand durch Kurzweg-Destillation.

Auf diese Weise erhält man u. a.

R	Reaktionszeit [h]	Produkt	[%]	Sdp.	
				[°C]	[Torr (Pa)]
COOCH ₃	0,5	3,3-Bis-[dimethylamino]-2-diazo-propansäure-methylester	70	40 (oranges Öl)	0,07 (9)
COOC ₂ H ₅	0,5	...-ethylester	75	32 (oranges Öl)	0,06 (8)
CO-O-C(CH ₃) ₃	20	...-tert.-butylester	74	38 (gelbes Öl)	0,08 (10)
$-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	7	...-(N-methyl-anilid)	56	120 (oranges Öl)	0,04 (5,3)
CO-CH ₃	0,5	1,1-Bis-[dimethylamino]-2-diazo-3-oxo-butan	63	46 (oranges Öl)	0,09 (12)
CO-C(CH ₃) ₃	20	1,1-Bis-[dimethylamino]-2-diazo-4,4-dimethyl-3-oxo-pentan	60	59 (oranges Öl)	0,09 (12)
CO-C ₆ H ₅	0,5	3,3-Bis-[dimethylamino]-2-diazo-1-oxo-1-phenyl-propan	66	(Schmp.: 63°) (gelb)	
P(O)(OCH ₃) ₂	0,5	3,3-Bis-[dimethylamino]-2-diazo-propanphosphonsäure-dimethylester	~ 100	^a (oranges Öl)	
P(O)(OC ₂ H ₅) ₂	0,5	...-diethylester	~ 100	^a (oranges Öl)	

^a Die Verbindungen konnten weder durch Destillation noch durch Säulenchromatographie gereinigt werden

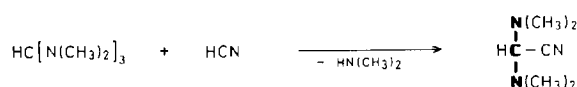
Substitutionen mit stark CH-aciden Verbindungen wie Cyanwasserstoff und Acetylenen an Tris-[dimethylamino]-methan führen unter Verdrängung von Dimethylamin zu den entsprechenden N/N-Acetalen², z. B.:



1,1-Bis-[dimethylamino]-2-heptin; 55%; Schmp.: 138–139°

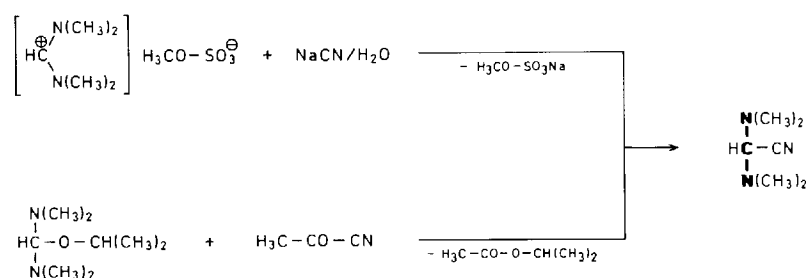
¹ M. Regitz u. W. Schoder, Synthesis **1985**, 178 ff.

² H. Bredereck, G. Simchen u. P. Horn, Chem. Ber. **103**, 210–221 (1970).



Bis-[dimethylamino]-*acetonitril*¹; 71%; Sdp.: 62°/22 Torr (2,93 kPa)

Bis-[dimethylamino]-*acetonitril* wird ferner durch Umsetzung von wäßr. Natriumcyanid mit Tetramethyl-formamidinium-methylsulfat (53%) bzw. durch Umsetzung von 2-Oxo-propansäure-nitril mit *Bis*-[dimethylamino]-isopropoxy-methan (76%) erhalten²:



Bis[dimethylamino]-acetonitril²:

aus Tetramethyl-formamidinium-methylsulfat: Zur Lösung von 49,0 g (1,0 mol) Natriumcyanid in 150 ml Wasser mit 250 ml Cyclohexan überschichtet und auf 5° gekühlt, läßt man 212,3 g (1,0 mol) Tetramethyl-formamidinium-methylsulfat (im Tropftrichter geschmolzen) unter Kühlen und starkem Rühren bei 5° innerhalb 10–15 min zutropfen und rührt 1 h bei 20° nach. Das Cyclohexan wird abdestilliert und der Rückstand über eine 15 cm hohe Einstichkolonne fraktioniert; Ausbeute: 67,8 g (53%); Sdp.: 64°/25 Torr (3,33 kPa).

aus *Bis*-[dimethylamino]-isopropoxy-methan: Die Lösung von 14,2 g (88 mmol) *Bis*-[dimethylamino]-isopropoxy-methan in 20 ml abs. Diethylether wird langsam unter Rühren und Eiskühlung mit 6,12 g (88 mmol) 2-Oxo-propansäure-nitril in 50 ml abs. Diethylether versetzt und 2 h bei 20° gerührt. Weitere Aufarbeitung erfolgt wie vorab; Ausbeute: 8,6 g (76%); Sdp.: 54–55°/15 Torr (2,0 kPa).

3.2.2. aus 1-Pyrimidinium-4-olaten

Pyrimidinium-4-olate sind als 1,4-Betaine zur 1,4-dipolaren Cycloaddition unter Ausbildung von N/N-Acetalen befähigt (Übersichten^{3,4}); z. B.⁵:

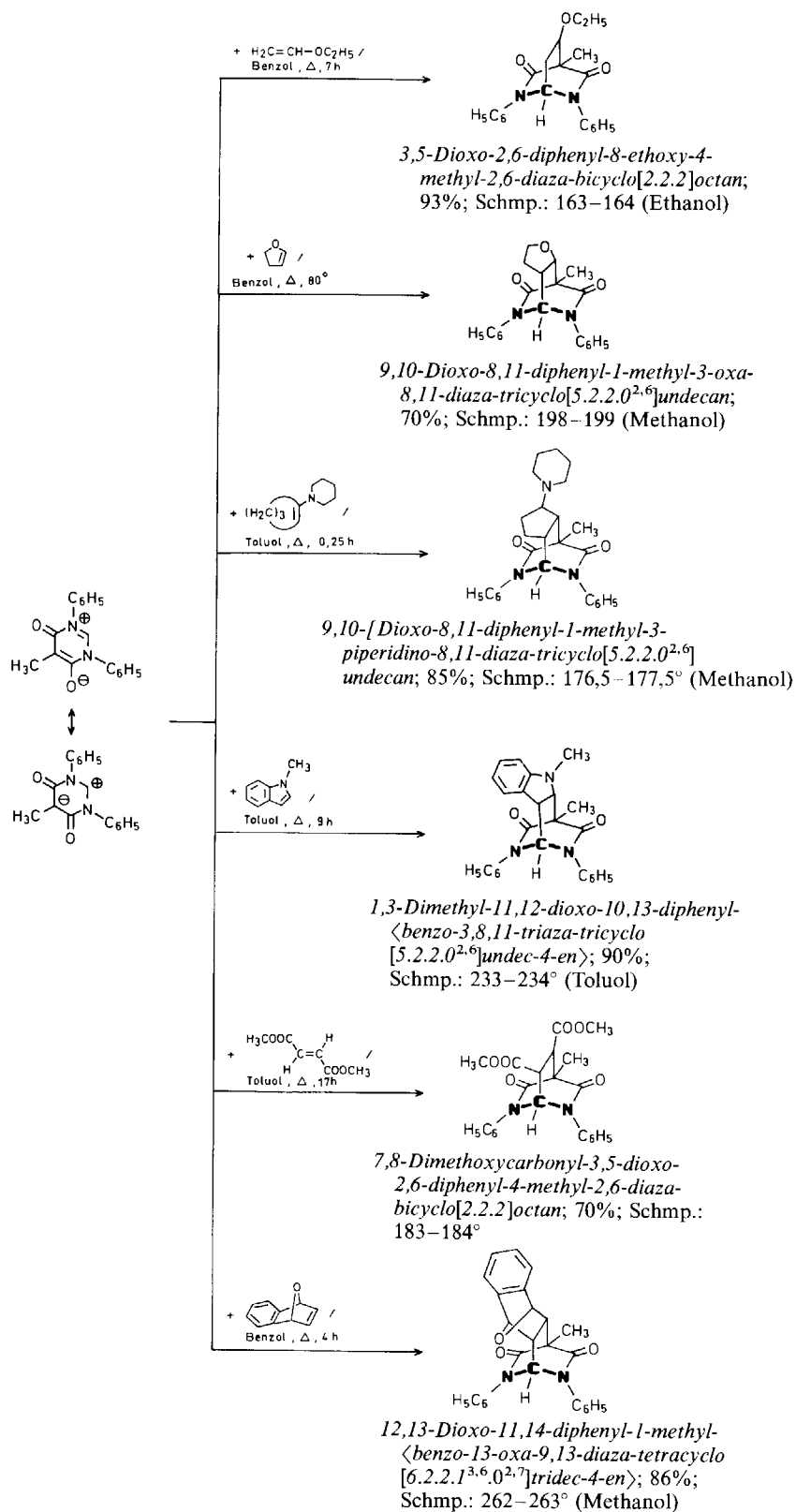
¹ H. Bredereck, G. Simchen u. P. Horn, Chem. Ber. **103**, 210–221 (1970).

² H. Bredereck, G. Simchen u. W. Kantlehner, Chem. Ber. **104**, 924–931 (1971).

³ W. Friedrichsen, Th. Kappe u. A. Böttcher, Heterocycles **19**, 1083 (1982).

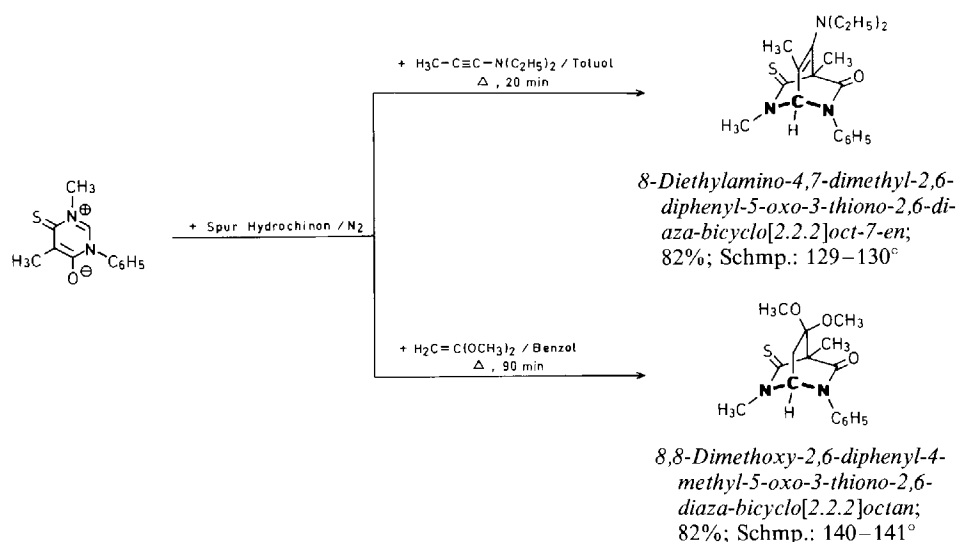
⁴ W.D. Ollis, S.P. Stanforth u. C.A. Ramsden, Tetrahedron **412**, 2239 (1985).

⁵ H. Gotthardt u. J. Blum, Chem. Ber. **120**, 109–114 (1987).



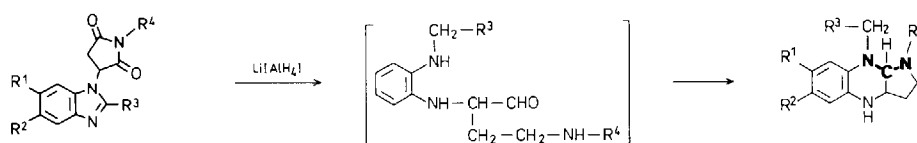
Cycloadditionen mit 1,3-Diphenyl-5-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-1-pyrimidin-4-olaten; allgemeine Arbeitsvorschrift¹: Man erhitzt die Suspension aus 3–5 mmol 1,3-Diphenyl-5-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-1-pyrimidin-4-olat und den ~ 2–10fachen Überschuß des Alkens in Gegenwart einer Spatelspitze Hydrochinon unter Stickstoff-Schutzgas in Benzol oder Toluol zum Rückfluß, entfernt nach Reaktionsende flüchtige Bestandteile i. Wasserstrahlvak. und kristallisiert den Eindampfrückstand um (Ergebnisse vgl. oben).

Eine hohe 1,4 dipolare Reaktivität gegenüber elektronenreichen C,C-Mehrfachbindungen besitzt auch das 1,5-Dimethyl-3-phenyl-6-thiono-3,6-dihydro-1-pyridinium-4-olat; z. B.²:



3.2.3. aus Succinimiden

Mit Lithium-alanat werden N-Aryl-2-benzimidazolo-succinimide in 9-Alkyl-1-aryl-2-oxo-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-⟨pyrrolo[2,3-b]chinoxaline⟩ umgewandelt³:



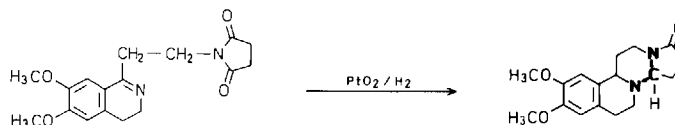
9-Methyl-1-phenyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-⟨pyrrolo[2,3-b]chinoxaline⟩ ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_5$)³: Eine Lösung von 10,0 g (35 mmol) N-Phenyl-2-benzimidazolo-succinimid in 500 ml abs. THF wird innerhalb 10 min zu einer Suspension aus 5,3 g (140 mmol) Lithiumalanat und 1000 ml abs. THF gegeben. Nach 2 h Erhitzen zum Rückfluß wird die Reaktionsmischung auf dem Eiswasserbad abgekühlt und überschüssiges Lithiumalanat durch Zugabe von 5 ml Wasser, 5 ml 10%iger Natronlauge und wiederum 5 ml Wasser zerstört. Die organ. Phase wird abgetrennt, filtriert, getrocknet (Magnesiumsulfat) und vom Lösungsmittel befreit. Man nimmt den Rückstand in 25 ml Benzol auf, chromatographiert an Aluminiumoxid (Eluent: Benzol) und kristallisiert aus Dichlormethan/Methanol um; Ausbeute: 3,7 g (40%); Schmp.: 140–142°.

¹ H. Gotthardt u. J. Blum, Chem. Ber. **120**, 109–114 (1987).

² H. Gotthardt u. J. Blum, Chem. Ber. **120**, 115 ff. (1987).

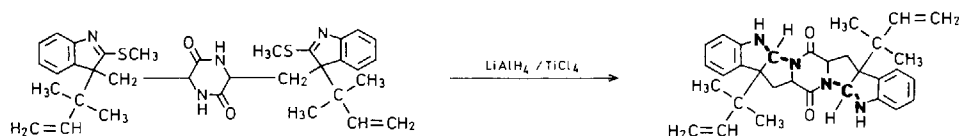
³ Q. Ahmed, T. Wagner-Jauregg, E. Pretsch u. J. Seibl, Helv. Chim. Acta **56**, 1646–1655 (1973).

2,3-Dimethoxy-17-oxo-8,13-diaza-18-nor-1,3,5¹⁰-estratrien (Schmp.: 166–167°) wird mit 70% durch katalytische Reduktion an Platin(IV)-oxid von 6,7-Dimethoxy-1-(2-succinimido-ethyl)-3,4-dihydro-isochinolin in Ethanol erhalten¹:



3.2.4. aus Thiocarbonsäure-S-ester-imiden

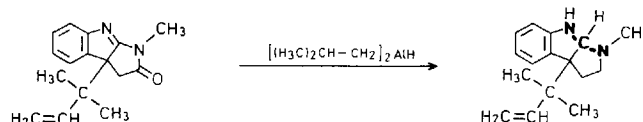
3,6-Bis-[3-(1,1-dimethyl-allyl)-2-methylthio-3H-indol-3-yl-methyl]-2,5-dioxo-pyrazin wird in Gegenwart von Titan(IV)-chlorid durch Lithiumalanat reduktiv zum Bis-[N,N-acetal] *Amauromin* cyclisiert²:



8a,16a-Bis-[1,1-dimethyl-allyl]7,15-dioxo-5,5a,7,7a,8,8a,13,13a,15,15a,16,16a-dodecahydro-⟨bis-{pyrrolo[2,3-b]indolo}[1,2-a;1',2'-d]pyrazin⟩; 15%

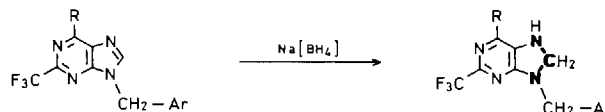
3.2.5. aus cyclischen Carbonsäure-amidinen

Die Reduktion von 3a-(1,1-Dimethyl-allyl)-1-methyl-2-oxo-1,2,3,3a-tetrahydro-⟨pyrrolo[2,3-b]indol⟩ mit Bis-[2-methyl-propyl)-alan liefert zu 52% das 3a-(1,1-Dimethyl-allyl)-1-methyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-⟨pyrrolo[2,3-b]indol⟩³:



3a-(1,1-Dimethyl-allyl)-1-methyl-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-⟨pyrrolo[2,3-b]indol⟩³: Eine Lösung von 20 mg (0,8 mmol) 3a-(1,1-Dimethyl-allyl)-1-methyl-2-oxo-1,2,3,3a-tetrahydro-⟨pyrrolo[2,3-b]indol⟩ in 5 ml abs. Diethylether tropft man langsam unter Rühren zu 0,68 ml einer siedenden 1 M Lösung von Bis-[2-methyl-propyl)-alan (DIBAL-H) in Diethylether. Die Mischung wird weitere 30 min unter Schutzgas zum Rückfluß erhitzt, auf 5° gekühlt und mit Essigsäure-ethylester verdünnt. Man hydrolysiert mit ges. wäbr. Kochsalz-Lösung und trocknet die organ. Phase über Magnesiumsulfat. Man engt ein und reinigt das verbleibende Öl mittels präparativer Dünnschicht-Chromatographie (Fließmittel: Chloroform/Methanol = 20 : 1); Ausbeute: 10 mg (52%) (farbloses Öl).

9H-Purine werden durch Natriumboranat zu 8,9-Dihydro-7H-purinen reduziert; z. B.⁴:



¹ E. S. Taylor u. K. Lenard, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1967**, 97f.

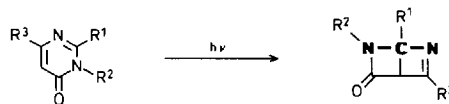
² S. Takase, Y. Itoh, I. Uchida, H. Tanaka u. H. Aoki, Tetrahedron **42**, 5887–5894 (1986).

³ S. Takase, I. Uchida, H. Tanaka u. H. Aoki, Tetrahedron **42**, 5879–5886 (1986).

⁴ J. L. Kelley u. J. A. Linn, J. Org. Chem. **51**, 5435f. (1986).

6-Chlor-9-(4-methyl-benzyl)-2-trifluormethyl-8,9-dihydro-7H-purin ($R = Cl$; $AR = -C_6H_4-4-CH_3$)¹: Man erhitzt und rührt eine Mischung aus 0,50 g (1,53 mmol) 6-Chlor-9-(4-methyl-benzyl)-2-trifluormethyl-9H-purin, 0,116 g (3,06 mmol) Natriumboratan und 10 ml trockenem THF 40 min zum Rückfluß, entfernt danach das Lösungsmittel i. Vak. und verteilt den Rückstand zwischen 30 ml Essigsäure-ethylester und 25 ml Wasser. Die organ. Phase wird 2mal mit je 25 ml Wasser und dann mit 25 ml ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand behandelt man mit 25 ml Pentan und kristallisiert aus Hexan/Essigsäure-ethylester um; Ausbeute: 0,171 g (34%); Schmp.: 117–120°.

Die Photoisomerisierung von 4-Oxo-2,3,6-trialkyl-3,4-dihydro-pyrimidinen liefert in 16–24%iger Ausbeute 5-Oxo-1,3,6-trialkyl-2,6-diaza-bicyclo[2.2.0]hex-2-ene²:



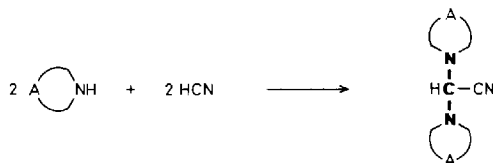
5-Oxo-2,6-diaza-bicyclo[2.2.0]hex-2-ene; allgemeine Arbeitsvorschrift²: 1,2–2,2 g 4-Oxo-3,4-dihydro-pyrimidin-Derivat werden bei –40° in 280 ml flüssigem Ammoniak unter Argon-Atmosphäre mit einer 100 W Hochdruck-Quecksilberlampe bestrahlt. Die erforderliche Reaktionszeit wird durch ¹H-NMR-Kontrolle bestimmt. Dann wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand an Sephadex LH-20 chromatographiert (Fließsystem Chloroform/Hexan = 4:1). Für die hier beschriebene Ansatzgröße werden ~ 180 g (Trockenmasse) in Chloroform vorgequollenes Sephadex benötigt, Säule: Länge 15 cm, Ø 2,5 cm.

Auf analoge Weise erhält man u. a.

R ¹	R ²	R ³	...-2,6-diaza-bicyclo[2.2.0]hex-2-en	[%]	Schmp. [°C]
CH ₃	CH ₃	CH ₃	5-Oxo-1,3,6-trimethyl-...	24	22–25
		C(CH ₃) ₃	3-tert.-Butyl-1,6-dimethyl-5-oxo-...	21	36–38
CH ₂ –C ₆ H ₅	CH ₃	C(CH ₃) ₃	1-Benzyl-3-tert.-butyl-6-methyl-5-oxo-...	17	101–103
–(CH ₂) ₄ –		C(CH ₃) ₃	4-tert.-Butyl-2-oxo-1,5-diaza-tricyclo[4.4.0.0 ^{3,6}]dec-4-en	16	85–86

3.2.6. aus Carbonsäure-nitrilen

Cyanwasserstoff setzt sich mit Morpholin³, Piperidin⁴ bzw. Pyrrolidin⁴ unter reduktiver C,C-Verknüpfung zu 2,2-Diamino-acetonitrilen um:



A	...-acetonitril
–(CH ₂) ₃ –	Dipyrrolidino-...
–(CH ₂) ₄ –	Dipiperidino-...
–(CH ₂) ₂ –O–(CH ₂) ₂ –	Dimorpholino-...

¹ J. L. Kelley u. J. A. Linn, J. Org. Chem. **51**, 5435f. (1986).

² S. Hirokami, T. Takahashi, K. Kurosawa, M. Nagata u. T. Yamazaki, J. Org. Chem. **50**, 166–169 (1985).

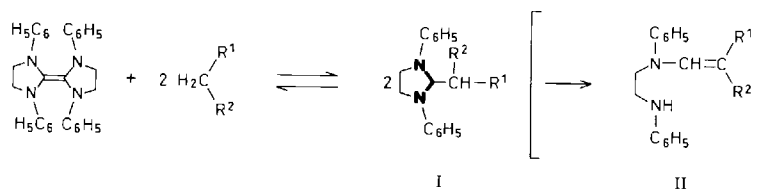
³ J. G. Erickson, J. Org. Chem. **20**, 1569–1572 (1955).

⁴ M. Seefelder, Chem. Ber. **99**, 2678–2688 (1966).

3.2.7. aus Tetraamino-ethenen

Elektronenreiche Olefine, wie Tetraamino-ethene, sind stark nukleophile Verbindungen. Sie reagieren mit Elektrophilen bevorzugt unter Spaltung der zentralen C,C-Doppelbindung.

Mit CH-aciden Verbindungen entstehen unter C,C-Spaltung und Neuknüpfung einer C,C-Bindung N/N-Acetale, die unter Umständen zu Enaminen weiterreagieren¹⁻⁴, s. a. 5:



R ¹	R ²	I; ...-imidazolidin	[%]	Schmp. [°C]	II [%]	Schmp. [°C]	Literatur
H	COOC ₂ H ₅	1,3-Diphenyl-2-(ethoxycarbonylmethyl)-...	57	114	—	—	¹
	CN	2-(Cyan-methyl)-1,3-diphenyl-...	83	195	—	—	¹
	SO ₂ -CH ₃	1,3-Diphenyl-2-(methylsulfonylmethyl)-...	72	187	—	—	⁴
	SO ₂ -C ₆ H ₅	1,3-Diphenyl-2-(phenylsulfonylmethyl)-...	56	168	—	—	⁵
	NO ₂	1,3-Diphenyl-2-(nitro-methyl)-...	72	100-101	—	—	²
C ₆ H ₅	CH ₂ -CO-C ₆ H ₅	1,3-Diphenyl-2-(1,3-diphenyl-3-oxo-propyl)-...	—	—	55	133	¹
	COOC ₂ H ₅	1,3-Diphenyl-2-(α-ethoxycarbonyl-benzyl)-...	89	127	—	—	¹
	CN	1,3-Diphenyl-2-(α-cyan-benzyl)-...	92	153,5	—	—	¹
CN	COOC ₂ H ₅	2-(Cyan-ethoxycarbonyl-methyl)-1,3-diphenyl-...	—	—	45	106	¹
		1,3-Diphenyl-2-(1-oxo-2-indanyl)-...	wenig	170	86	142-144	³

1,3-Diphenyl-2-(2-oxo-cyclopentyl)-imidazolidin (R¹-CH₂-R² = Cyclopentanone)²: Die schwach violette Mischung von 10 mmol (4,6 g) 1,1',3,3'-Tetraphenyl-2,2'-bi-imidazolidinyliden und 25 ml frisch destilliertem trockenen Cyclopentanone wird unter Rühren in ein auf 130° vorgeheiztes Ölbad getaucht. Man hält die Badtemp. bei 120°, wobei sich die Mischung allmählich löst. Nach 20 min destilliert man überschüssiges Cyclopentanone i. Vak. ab und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol/Petrolether um; Ausbeute: 2,17 g (71%); Schmp.: 107-109°.

¹ H.-W. Wanzlick u. H. Ahrens, Chem. Ber. **97**, 2447-2450 (1964).

² H.-W. Wanzlick u. E. Schikora, Chem. Ber. **94**, 2389-2393 (1961).

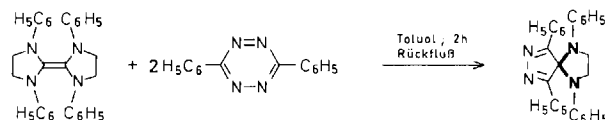
³ H.-W. Wanzlick u. H.-J. Kleiner, Chem. Ber. **96**, 3024-3027 (1963).

⁴ H.-W. Wanzlick u. H. Ahrens, Chem. Ber. **99**, 1580-1588 (1966).

⁵ A. Schönberg, E. Singer u. W. Stephan, Chem. Ber. **120**, 1589ff. (1987).

Die Geschwindigkeit der Reaktion nimmt mit steigender Protonenaktivität der Säure zu. Offenkettige Aminale erhält man auf analoge Weise aus Tetramorpholino- oder Tetrapiperidino-ethen. Für einen ausführlichen Überblick über diese Reaktion s. Lit.¹.

1,1',3,3'-Tetraphenyl-2,2'-bi-imidazolidinylden reagiert mit 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin in siedendem Toluol zu 1,3,6,9-Tetraphenyl-1,4,7,8-tetraaza-spiro[4.4]non-7-en (98%; Schmp.: 267°)²:



b) NO₂/NO₂-Acetale

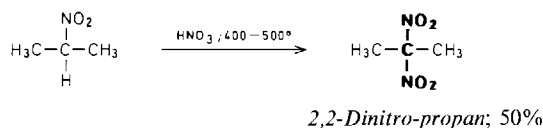
Da sich die Herstellung von NO₂/NO₂-Acetalen von den anderen N/N-Acetalen unterscheidet, werden sie separat besprochen.

1,1-Dinitro-alkane sind **explosiv**, deshalb müssen bei der Herstellung entsprechende Schutzmaßnahmen getroffen werden (Schuttschild, Visier).

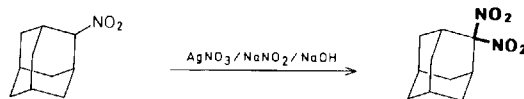
Die Herstellung von geminalen Dinitroalkanen wurde bereits im Bd. X/1 besprochen. Die wichtigsten dort beschriebenen Herstellungsmethoden sollen hier kurz angedeutet werden.

1. aus niedrigeren Oxidationsstufen

Sekundäre Nitroalkane können durch Salpetersäure oder Nitriersäure bei hohen Temperaturen (400–500°) in 1,1-Dinitro-alkane übergeführt werden (Bd. X/1, S. 153):



Primäre und sekundäre Nitroalkane werden von Silber(I)- bzw. Quecksilber(I)-nitrat und Natriumnitrit in die 1,1-Dinitro-alkane überführt (Bd. X/1, S. 154); z. B.:



2,2-Dinitro-adamantan³: Eine Lösung von 1 mmol (0,20 g) 2-Nitro-adamantan, 5 mmol (0,20 g) Silbernitrat und 5,7 mmol (0,40 g) Natriumnitrit in 20 ml 50%igem Ethanol wird 20 min bei 20° gerührt und mit einer Lösung von 3 mmol (0,50 g) Silbernitrat in 10 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird weitere 30 min gerührt, mit 20 ml Wasser verdünnt und 2mal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wird aus Hexan umkristallisiert; Ausbeute: 0,20 g (89%); Schmp.: 212–213°.

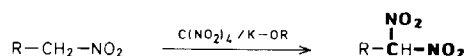
¹ J. Hocker u. R. Merten, Angew. Chem. **84**, 1022–1031 (1972); engl.: **11**, 964–973.

² H. Möhrle u. H. Dwuletzki, Chem.-Ztg. **111**, 9f. (1987).

³ T.G. Archibald u. K. Baum, J. Org. Chem. **53**, 4645–4649 (1988).

Auf analoge Weise erhält man 2,2,6,6-Tetranitro-adamantan aus 2,6-Dinitro-adamantan zu 68% (Schmp.: $> 300^\circ$).

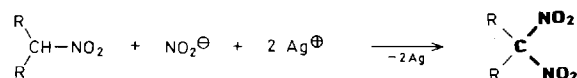
Für endständige Nitro-alkane kann auch Tetranitro-methan in Gegenwart von Alkanolaten als Nitrierungsmittel verwendet werden (Bd. X/1, S. 154):



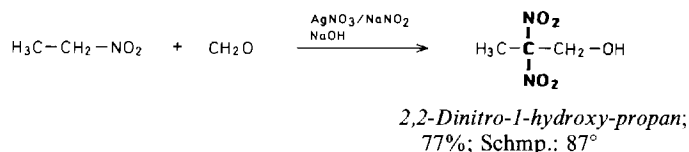
Malonsäure-monoester werden von rauchender Salpetersäure oder Distickstofftetroxid unter Decarboxylierung nitriert (Bd. X/1, S. 59):



Die Elektrolyse einer alkalischen Nitro-alkan-Lösung in Gegenwart von Natriumnitrit (Bd. X/1, S. 152) ergibt geminale Dinitroalkane:

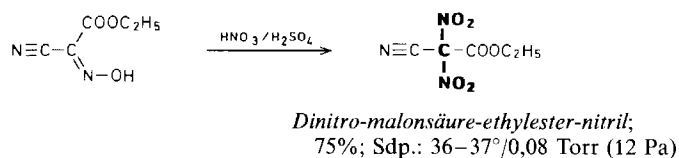


Die Umsetzung von primären Nitroalkanen mit Formaldehyd und Natriumnitrit in Gegenwart von Natriumhydroxid/Silber(I)nitrat liefert unter C-C-Aufbau 2,2-Dinitro-alkane (Bd. X/1, S. 154, dort weitere Beispiele); z. B.:



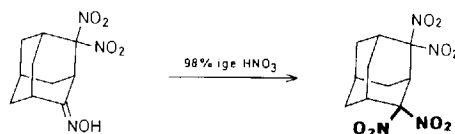
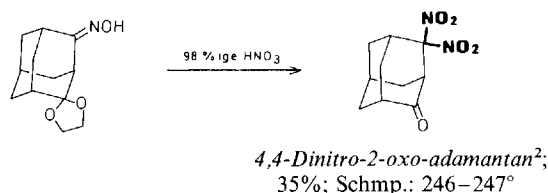
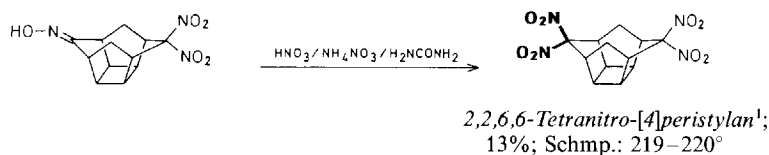
2. aus Verbindungen der gleichen Oxidations-Stufe

Die Reaktion von Oximen zu geminalen Dinitro-Verbindungen kann mit Nitriersäure (Bd. X/1, S. 110–113) bzw. mit Distickstofftetroxid sowie -pentoxid (s. Bd. X/1, S. 113–117) durchgeführt werden; z. B.:



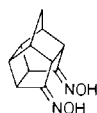
Diese Umwandlung von Oximen eignet sich zur Nitrierung von Käfigmolekülen. Solche Verbindungen sind wegen ihrer energetischen Eigenschaften von Interesse als Treibmittel und Explosivstoffe.

Im allgemeinen geht man von den entsprechenden Ketonen aus, die in die Oxime übergeführt werden:



2,2,4,4-Tetranitro-adamantan²: Zu einer siedenden Lösung von 5,5 mmol (1,4 g) 2,2-Dinitro-4-hydroximino-adamantan in 100 ml Dichlormethan unter Stickstoff-Atmosphäre tropft man 15 ml 98%ige Salpetersäure und setzt im Anschluß vorsichtig in kleinen Portionen 2,5 mmol (150 mg) Harnstoff und 2 mmol (150 mg) Ammoniumnitrat zu. Die zunächst auftretende grüne Farbe verblaßt bei fortschreitender Reaktion wieder. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 15 min refluxiert und abgekühlt. Die Mischung wird 2mal mit 50 ml Eiswasser gewaschen, die organ. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Als Eluent verwendet man einen Dichlormethan/Hexan-Gradienten, 10–50% Dichlormethan; Ausbeute: 0,50 g (29%); Schmp.: 138–140° (Essigsäure-ethylester).

In einigen Fällen ist die direkte Nitrierung der Oxime zu den Dinitro-Verbindungen nicht möglich, z. B.:



Um dennoch zu dem gewünschten Polynitro-alkan zu gelangen, kann man zunächst durch Bromierung³ oder Chlorierung⁴ die entsprechenden Halogen-nitro-Derivate herstellen und zu den Nitroalkanen reduzieren, die sich dann gemäß der bereits beschriebenen Methode mit Natriumnitrit und Silbernitrat in die geminalen Dinitro-Verbindungen überführen lassen.

¹ L. M. Waykole, Chien-Chang Shen u. L. A. Paquette, J. Org. Chem. **53**, 4969–4972 (1988).

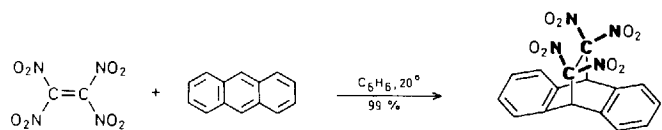
² P. R. Dave u. M. Ferraro, J. Org. Chem. **55**, 4459ff. (1990).

³ A. P. Marchand, B. E. Arney, Jr. u. P. R. Dave, J. Org. Chem. **53**, 443–446 (1988).

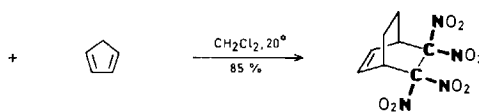
⁴ T. G. Archibald u. K. Baum, J. Org. Chem. **53**, 4645–4649 (1988).

3. aus höheren Oxidationsstufen

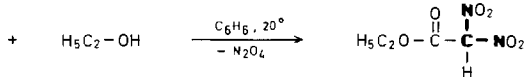
Bei der Umsetzung von Tetranitro-ethen mit Anthracen, Cyclopentadien bzw. Ethanol entstehen infolge [4+2]Cycloaddition oder Addition NO_2/NO_2 -Acetale¹:



11,11,12,12-Tetranitro-⟨dibenzo-bicyclo[2.2.2]octadien⟩; 99%



5,5,6,6-Tetranitro-bicyclo[2.2.2]oct-2-en; 85%



Dinitro-essigsäure-ethylester; 72%

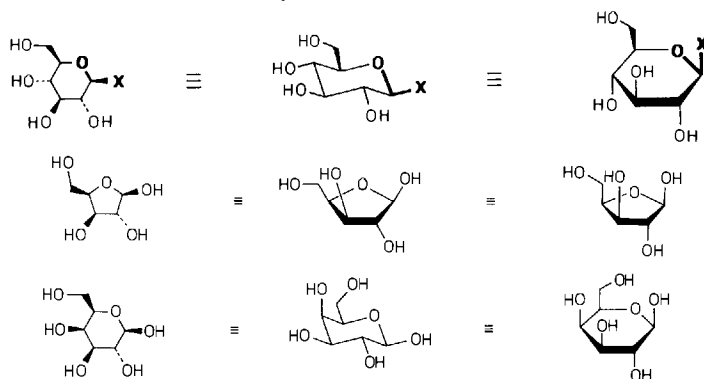
¹ K. Baum u. D. Tzeng, J. Org. Chem. **50**, 2736 (1985).
s.a. T.S. Griffin u. K. Baum, J. Org. Chem. **45**, 2880 (1980).
D. Tzeng u. K. Baum, J. Org. Chem. **48**, 5384f. (1983).

Acetale als anomere Zentren von Kohlenhydraten (Hal/O- und O/O-Acetale)

bearbeitet von

DR. OSWALD LOCKHOFF

Bayer AG, Leverkusen



Einleitung

Kohlenhydrate können von zwei unterschiedlichen Standpunkten aus betrachtet werden, einem organisch chemisch orientierten und einem mehr biologisch orientierten. Zum einen stellen sie eine eigenständige Klasse von organischen Verbindungen dar, die unabhängig von ihrer Herkunft oder biologischen Bedeutung unter logischen Aspekten der organischen Chemie betrachtet werden können. Sie weisen in einem einzigen Molekül mehrere funktionelle Gruppen auf, wie sie in keiner anderen Substanzklasse vorliegen und die die Basis ist für das oft sehr komplexe Verhalten der Kohlenhydrate bei chemischen Reaktionen. Sie sind ferner gekennzeichnet durch eine Häufung von Stereo- und Konstitutions-Isomeren, die alle Kohlenhydrate trotz ihrer Gemeinsamkeiten voneinander unterscheiden. Eine Konsequenz dieser Sichtweise wäre, daß z. B. allen Tetrosen, Pentosen, Hexosen, Heptosen oder höheren Homologen die gleiche Bedeutung zukommt. Analog sind Furanosen, Pyranosen oder Septanosen als gleich wichtig anzusehen.

Zum anderen sind Kohlenhydrate eine biologisch außerordentlich wichtige Substanzklasse. Kohlenhydrate stellen den weitaus größten Teil der organischen Materie auf der Erdoberfläche dar. Allein von dem Polysaccharid Cellulose werden jedes Jahr durch Photosynthese etwa 10^{11} Tonnen neu aufgebaut. Kohlenhydrate sind ferner wichtige Bestandteile der belebten Natur. Sie sind gleichermaßen die Energiequelle zur Aufrechterhaltung der Funktionen einer lebenden Zelle wie die Rohstoffbasis, aus der alle anderen organischen Bestandteile der Zelle direkt oder indirekt aufgebaut werden können. Darüberhinaus kommen Kohlenhydraten wichtige Erkennungs- und Steuerungs-Funktionen für die Kommunikation zwischen den Zellen zu.

Von diesem Standpunkt aus gesehen stehen Fragen nach der biologischen Funktion in Abhängigkeit von ihrer Struktur im Mittelpunkt des Interesses. Da in der belebten Natur nicht alle Kohlenhydrate gleich häufig vorkommen oder bestimmte biologische Wirkungen auf bestimmte Kohlenhydrat-Strukturen zurückgeführt werden können, folgt daraus, daß bestimmten Kohlenhydraten eine höhere Bedeutung zukommt als anderen. Diese Sichtweise unterscheidet sich also von der rein chemischen.

In der Vergangenheit zeigte sich, daß die Ziele der chemischen Bearbeitung der Kohlenhydrate maßgeblich von ihren biologischen Bedeutungen beeinflusst worden sind. Daraus folgte, daß sich die Kohlenhydratchemie zu einem Spezialgebiet der organischen Chemie

entwickelte und es wohl auch weiterhin sein wird. Obwohl ihr ohne Zweifel eindeutige chemische Reaktionen zugrunde liegen, ist die Kohlenhydratchemie mit ihrer immensen Vielfalt von Verbindungen, die häufig für organisch-chemische Substanzen ungewöhnliche Eigenschaften und ungewöhnliches Verhalten zeigen, nur schwer in die organische Chemie einzuordnen. Aus diesem Grunde ist es auch sinnvoll, die Kohlenhydrate in einem eigenständigen Band des Houben-Weyl abzuhandeln (s. Bd. E21).

Im folgenden wird der Versuch unternommen, die Chemie des anomeren C-Atoms von Kohlenhydraten, das chemisch eine Acetal-Funktion darstellt, bewußt unvollständig unter präparativen Aspekten darzustellen. Augenfällig im Hinblick auf die ausgewählten Beispiele ist dabei, daß die biologische Bedeutung maßgeblich die Auswahl der projektierten Synthese-Zwischenprodukte und Zielstrukturen dirigiert. Dies spiegelt jedoch das Schwergewicht der Kohlenhydrat-Literatur, die sich mit dem anomeren C-Atom beschäftigt, wider. Im Mittelpunkt stehen dabei die verschiedenen Schritte zur Aktivierung des anomeren C-Atoms, gefolgt von den Glycosid-Synthesen. **Nicht behandelt** werden vorgelagerte Schutzgruppen-Operationen und nachgeschaltete Entblockierungs-Reaktionen, die jedoch für biologische Untersuchungen der synthetisierten Glycoside essentiell sind.

Definitionen

Der Name ‚Kohlenhydrate‘ ist ein Sammelbegriff und wurde früher für solche Verbindungen aus dem Umfeld der Glucose geprägt, die als Hydrate des Kohlenstoffs mit der allgemeinen Summenformel $C_x(H_2O)_y$ beschrieben werden konnten. Diese Definition ist heute zu eng, da sie von den vielen Derivaten natürlichen oder synthetischen Ursprungs, Isomeren oder Homologen der Glucose nicht erfüllt wird. Sie wird jedoch beibehalten aufgrund der gemeinsamen chemischen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse.

Heute werden von dem Begriff ‚Kohlenhydrate‘ allgemein homologe Reihen von Strukturen umfaßt, die drei, vier, fünf, sechs oder mehr C-Atome aufweisen und durch mehrere Hydroxy-Gruppen und eine oder mehrere funktionelle Gruppen – besonders Aldehyd- oder Keto-Gruppen – charakterisiert sind. Sie weisen zumindest ein asymmetrisches C-Atom auf und liegen gewöhnlich in der Hemiacetal- oder Acetal-Form vor. Zu den Kohlenhydraten werden demnach Polyhydroxy-aldehyde, -ketone, -alkohole, -säuren, ihre einfachen Derivate und ihre Oligomeren und Polymeren gerechnet, die durch acetalische Bindungen untereinander verknüpft sind.

Obwohl die Zucker nur eine Klasse der Kohlenhydrate darstellen, werden sie gemeinhin als die typischen Vertreter angesehen. Zu den Zuckern (oder Sacchariden) zählen die Monosaccharide, ihre niederen Oligomeren (Di- und Oligosaccharide) mit bis zu etwa 10 Monosaccharid-Resten und Polymere (Polysaccharide). Monosaccharide sind Polyhydroxy-aldehyde oder -ketone. Sie liegen als innere Halbacetale vor. Oligomere und Polymere sind durch acetalische (glycosidische) Bindungen untereinander verknüpft.

Monosaccharide werden weiter nach der Anzahl ihrer C-Atome und der verkappten Carbonyl-Gruppe unterschieden. Es resultieren Namen wie Aldotetrose, Aldopentose, Aldohexose, Aldoheptose, Ketopentose oder Ketoheptose. Für die einzelnen Zucker sind nach wie vor Trivialnamen wie z. B. Threose, Erythrose, Arabinose, Ribose, Glucose, Galactose, Mannose, Fructose oder Sorbose gebräuchlich, da sie prägnanter sind als die entsprechenden systematischen Bezeichnungen, die eine genaue Beschreibung der Konfiguration der asymmetrischen C-Atome in der *R/S*-Nomenklatur erforderlich machen. Der Präfix *D* oder *L* bezieht sich auf die absolute Stereochemie des von der Aldehyd- oder Keto-Gruppe entferntesten asymmetrischen C-Atoms und legt die Zugehörigkeit zur *D*- oder *L*-Reihe fest. Mit α bzw. β wird die Konfiguration der anomeren Hydroxy-Gruppe bzw. anderer Substituenten relativ zum entferntesten asymmetrischen C-Atom festgelegt. Abb. 1 (S. 623) gibt die Konfigurationen der acyclischen Formen der *D*-Serie von Aldosen

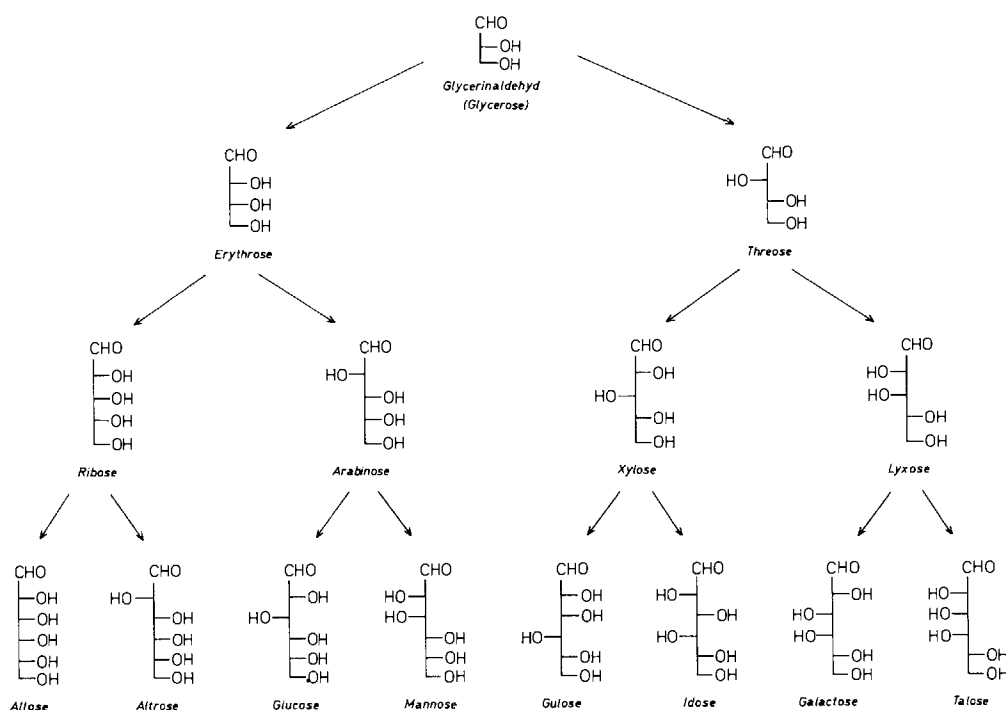


Abb. 1. Acyclische Formen der D-Aldosen

wider. In Abb. 2 (S. 624) sind die cyclischen Formen der α -D-Aldosen angeführt. D-Ketosen sind in ihrer acyclischen Form in Abb. 3 (S. 625) aufgezeigt, Abb. 4 (S. 625) in ihrer cyclischen Form.

Die Aldehyd- oder Keto-Gruppe in der Hemiacetal-Form ist zumeist die reaktivste funktionellste Gruppe in unsubstituierten Sacchariden. Solche Zucker reduzieren z. B. gewisse Schwermetall-Salze und werden deshalb reduzierende Zucker genannt. Wenn keine freie Hemiacetal-Gruppe vorliegt (z. B. in Glycosiden), liegt ein nicht-reduzierendes Zucker-Derivat vor. Disaccharide wie z. B. Maltose sind demnach aus einer nicht-reduzierenden Zucker-Einheit und einer reduzierenden Zucker-Einheit aufgebaut.

Eine genauere Aufstellung der Regeln zur Nomenklatur von Kohlenhydraten findet sich in Monographien¹⁻⁴. Die IUPAC-Nomenklatur von Kohlenhydraten ist in Journalen angeführt⁵⁻⁷.

¹ W. Pigman, D. Horton u. A. Herp, *The Carbohydrates*, Vol. IIB, S. 809, Academic Press, New York · London 1970.

² J. Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976.

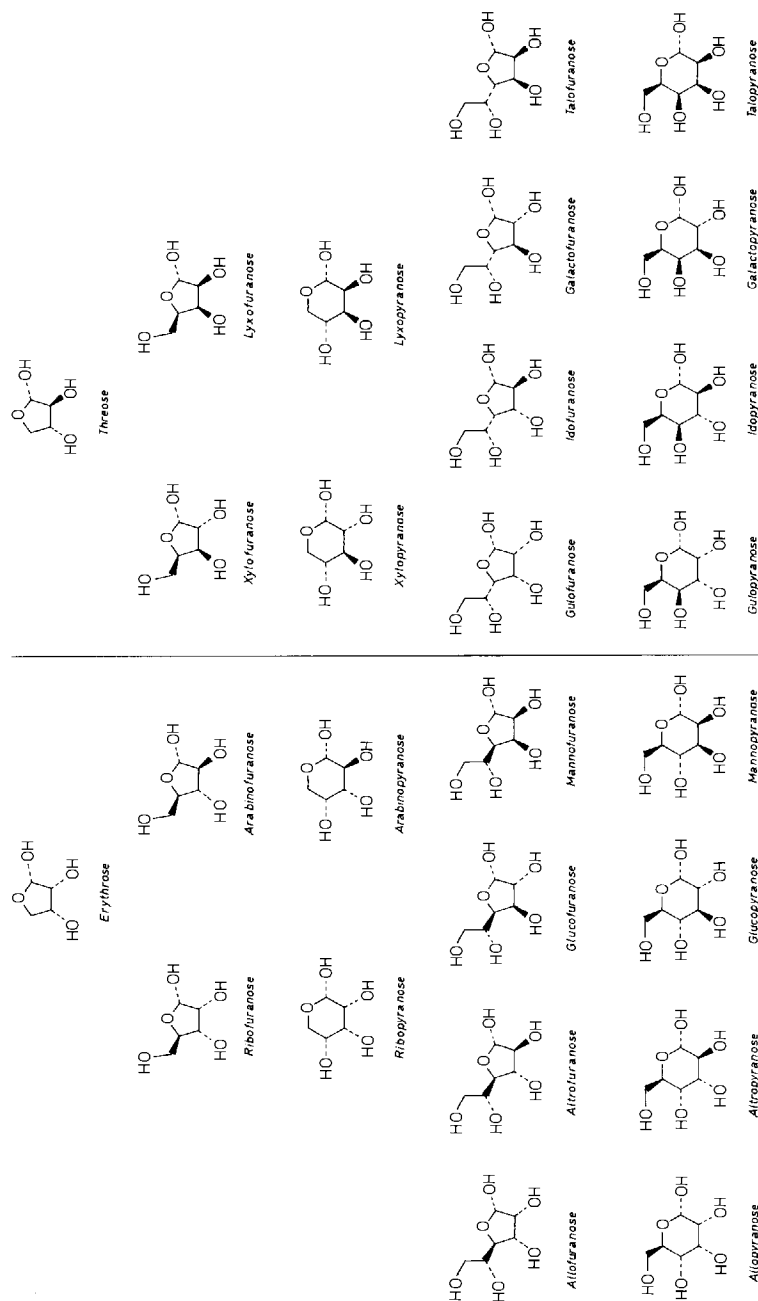
³ R. J. Ferrier u. P. M. Collins, *Monosaccharide Chemistry*, Penguin, Harmondsworth, Middlesex 1972.

⁴ P. Fresenius u. K. Görlitzer, *Organisch-Chemische Nomenklatur*, 3. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1991.

⁵ *Tentative Rules for Carbohydrate Nomenclature, Part 1*, 1969, J. Biol. Chem. **247**, 613 (1972).

⁶ *Tentative Rules for Carbohydrate Nomenclature. Part 1*, 1969, Biochemistry **10**, 3983 (1971).

⁷ *Appendix on tentative nomenclature. Symbols, units, and standards*, Rev. Soc. Quim. Mex. **16**, 211 (1972); C. A. **78**, 28 581 (1972).

Abb. 2. Cyclische Formen der α -D-Aldosen

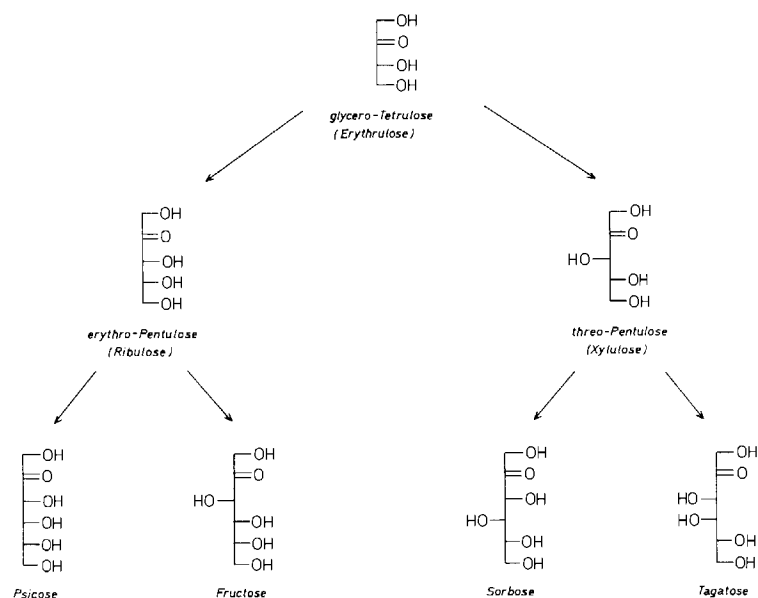
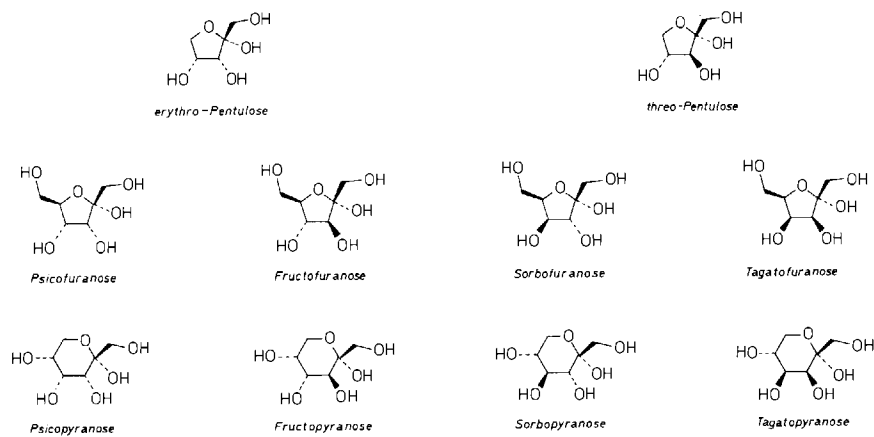


Abb. 3. Acyclische Formen der D-Ketosen

Abb. 4. Cyclische Formen der α -D-Ketosen

a) Glycosylhalogenide

Einleitung



X = F, Cl, Br, I

In diesem Abschnitt werden cyclische Kohlenhydrat-Strukturen behandelt, in denen die Hydroxy-Gruppe am anomeren C-Atom durch ein Halogen-Atom substituiert ist. Die übrigen alkoholischen Funktionen sind zumeist durch Schutzgruppen wie Ester oder Ether blockiert. Nur Glycosylfluoride sind in ungeschützter Form bekannt.

Glycosylhalogenide sind wichtige Zwischenprodukte in der organischen Synthese, insbesondere für Glycosid-Synthesen. Wie aus der Chemie der α -Halogen-ether (Cl/OR-Acetale) bekannt ist, lassen sich ihre Halogen-Atome leicht durch Nukleophile substituieren. Die Reaktion verläuft intermediär über ein Carbonium-Ion, das durch den Ringsauerstoff resonanz-stabilisiert wird.

Die Reaktivitäten der Glycosylhalogenide steigen erwartungsgemäß in der Reihe vom Fluorid zum Jodid. Jodide sind häufig so instabil, daß sie für präparative Zwecke ohne Bedeutung sind. Fluoride sind auf der anderen Seite so stabil, daß sie deacetyliert werden können ohne Isomerisierung oder Abspaltung des Fluor-Atoms. Die für präparative Zwecke, insbesondere O-Glycosid-Synthesen, am häufigsten verwendeten Halogenosen sind Glycosylchloride und -bromide. In neuerer Zeit gewinnen die Glycosylfluoride aber zunehmend an Bedeutung auch in komplexen Glycosid-Synthesen.

Neben dem Halogen-Atom beeinflussen auch die Ringgröße und die Substituenten der Zucker die Reaktivität der Glycosylhalogenide. Halogenosen mit Ether-Substituenten sind reaktiver als solche mit Ester-Gruppen, Glycosylhalogenide von Furanosen sind gewöhnlich reaktiver als solche von Pyranosen.

Glycosylhalogenide können Diastereomerenpaare bilden, die α - und β -Form. Beide Anomere unterscheiden sich beträchtlich in ihrem Energieinhalt. Unter Äquilibrierungs-Bedingungen stellt sich ein Gleichgewicht zwischen beiden Formen ein, das bevorzugt auf der Seite des thermodynamisch stabileren Anomeren liegt. Im Falle der gewöhnlichen Aldohexopyranosen (D-Glucose, D-Mannose, D-Galactose) sind dies die α -Anomeren, die den stark elektronegativen C-1 Substituenten an dem konformativ fixierten Sesselring in axialer Position aufweisen (anomerer Effekt).

Da die gewöhnlichen Methoden zur Herstellung von Glycosylhalogeniden die Einstellung des anomeren Gleichgewichts zulassen, erhält man bevorzugt die thermodynamisch stabileren Derivate mit axialer Orientierung des Halogens. Glycosylhalogenide mit equatorialer Orientierung des Halogen-Atoms erhält man unter kinetischer Reaktionskontrolle. Mehrere Übersichtsarbeiten zu Glycosylhalogeniden sind erschienen¹⁻⁷. Darüberhinaus erscheint jährlich innerhalb der Serie „Carbohydrate Chemistry“⁸ ein zusammenfassender Überblick über Literatur des Vorjahres.

¹ R. U. Lemieux, *Advan. Carbohydr. Chem.* **9**, 1 (1954).

² L. J. Haynes u. F. H. Newth, *Advan. Carbohydr. Chem.* **10**, 207 (1955).

³ F. Micheel u. A. Klemmer, *Advan. Carbohydr. Chem.* **16**, 85 (1961).

⁴ J. Stanek, M. Cerney, J. Kocourek u. J. Pacak, in *The Monosaccharides*, S. 198, Academic Press, New York 1963.

⁵ M. L. Wolfson u. W. A. Szarek, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates*, Vol. IA, 2. Aufl., S. 239, Academic Press, New York 1972.

⁶ B. Capon, *Chem. Rev.* **69**, 407 (1969).

⁷ A. A. E. Penglis, *Advan. Carbohydr. Chem.* **38**, 195 (1981).

⁸ „Specialist Periodical Report“, The Chemical Society, London.

α) Glycosylfluoride

Glycosylfluoride sind die unreaktivsten Vertreter in der Reihe der Halogenosen. Während die Glycosylchloride und -bromide nur in Form ihrer O-substituierten Derivate bekannt sind, sind an den OH-Gruppen unsubstituierte Glycosylfluoride stabil und lassen Derivatisierungsreaktionen, z. B. basische Alkylierungen, an den Hydroxy-Gruppen zu.

Unter synthetischen Aspekten fanden Glycosylfluoride in der Vergangenheit nur begrenztes Interesse. Insbesondere für präparative Folgereaktionen am anomeren Zentrum galten sie als zu unreaktiv. In jüngster Zeit wurden aber einige Varianten von erfolgreichen Glycosylierungs-Reaktionen vorgestellt, die auf die Reaktivitäten der Glycosylfluoride abgestimmt waren und die sie somit wieder als sehr interessante Substanzklasse erscheinen lassen.

Mehrere Übersichtsartikel zu den Glycosylfluoriden sind erschienen¹⁻⁶, in denen auch Eigenschaften und physikalische Daten von einzelnen Verbindungen angeführt werden.

A. Herstellung

1. aus Glycalen

1.1. mit Fluorwasserstoff

Die Addition von Fluorwasserstoff an acylierte Glycale geht zumeist einher mit der Bildung von Carbenium- und Acyl-oxonium-Ionen, die unter den Reaktionsbedingungen Gerüstumlagerungen eingehen. Dies hat zur Folge, daß 2-Desoxy-glycosylfluoride unter Erhalt der Stereochemie des Gerüsts nur unter besonderen Reaktionsbedingungen gebildet werden. Zumeist entstehen Glycosylfluoride mit gegenüber der Ausgangsverbindung veränderter Stereochemie.

Die Umsetzung von Tri-O-acetyl- oder Tri-O-benzoyl-D-glucal mit Fluorwasserstoff in benzolischer Lösung ergibt 4,6-Di-O-acyl-2,3-di-desoxy-D-erythro-hex-2-enopyranosylfluorid⁷. Diese Verbindung entsteht ebenfalls bei kurzzeitiger Behandlung in wasserfreiem Fluorwasserstoff bei -70° . Eine längere Behandlung führt zu 3,6-Di-O-acyl-2-desoxy-D-ribo-hexopyranosylfluorid⁸. Die Reaktionen verlaufen primär über Protonierung und Abspaltung des C-3-Substituenten unter Ausbildung des entsprechenden allylischen Carbenium-Ions, das im Gleichgewicht steht mit dem 1,2-ungesättigten 3,4-Acyloxonium-Ion. Der Fluorid-Angriff an C-1 geschieht vor oder nach der Aufarbeitung.

In den Fällen, in denen die Gruppen an C-3 und C-4 in *cis*-Stellung zueinander stehen, verläuft die Abspaltung des C-3-Substituenten wesentlich langsamer, so daß die direkten Anlagerungsprodukte von Fluorwasserstoff an Glycale, die 2-Desoxy-glycosylfluoride, erhalten werden^{9,10}. Bei peracylierten 2-Acyloxy-glycalen führt die Behandlung mit

¹ L. J. Haynes u. F. H. Newth, *Advan. Carbohydr. Chem.* **10**, 207 (1955).

² F. Micheel u. A. Klemmer, *Advan. Carbohydr. Chem.* **16**, 85 (1961).

³ A. B. Foster u. J. H. Westwood, *Pure Appl. Chem.* **35**, 147 (1973).

⁴ A. A. E. Penglis, *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.* **38**, 195 (1981).

⁵ P. J. Card, *J. Carbohydr. Chem.* **4**, 451 (1985).

⁶ ACS Sympos. Ser. **374**, 13 (1988).

⁷ I. Lundt u. C. Pedersen, *Acta Chem. Scand.* **20**, 1369 (1966).

⁸ I. Lundt u. C. Pedersen, *Acta Chem. Scand.* **24**, 240 (1970).

⁹ K. Bock u. C. Pedersen, *Acta Chem. Scand.* **25**, 2757 (1971).

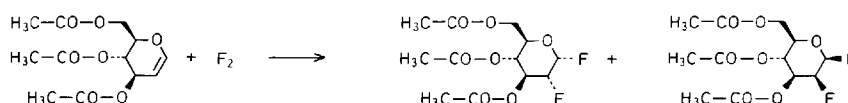
¹⁰ I. Lundt u. C. Pedersen, *Acta Chem. Scand.* **25**, 2749 (1971).

Fluorwasserstoff zur sofortigen Bildung von 2,3-ungesättigten Glycosylfluoriden, die bei längerer Einwirkung die entsprechenden 3,4-Di-desoxy-hex-3-enopyranosylulose-fluoride liefert^{1,2}.

Mit Pyridinium-poly-hydrogenfluorid (Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex) reagieren Glycale mit 3,4-*trans*-Di-O-acyl-Substituenten bei 0° in guten Ausbeuten unter Doppelbindungsverschiebung zu 2,3-ungesättigten Glycosylfluoriden³.

1.2. mit elementarem Fluor

Die elektrophile Fluorierung von Tri-O-acetyl-D-glucal oder freiem D-Glucal mit elementarem Fluor verläuft unter *cis*-Addition und liefert 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-fluor- α -D-glucopyranosyl- und - β -D-mannopyranosyl-fluorid⁴⁻⁷. Dieses Verfahren ist geeignet zur Herstellung von [¹⁸F]-markierter 2-Desoxy-2-fluor-D-glucose, die nach Chromatographie und Hydrolyse des Glycosylfluorids entsteht⁸.



Analog reagieren Tri-O-acetyl-D-galactal und das D-altro-Analoge zu 2-Fluor-2-desoxy-glycopyranosylfluoriden⁹ sowie Methyl-5-acetamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,6-anhydro-2,3,5-tri-desoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-enopyranosonat zu Methyl-5-acetamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,5-di-desoxy-2,3-difluor- β -D-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosonat¹⁰.

Die Reaktionen von Glucalen mit verschiedenen Fluorierungsmitteln sind besonders für in-vivo-Untersuchungen des Glucose-Metabolismus durch Positron-Emissions-Tomographie¹¹ (PET) anhand von 2-[¹⁸F]-2-Desoxy-2-fluor-D-glucose von Bedeutung.

1.3. mit Xenondifluorid

Xenondifluorid bietet gegenüber elementarem Fluor den Vorteil, daß es ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen eingesetzt werden kann. Das Reagenz eignet sich zur Fluorierung von Glycal-estern nach Aktivierung mit Diethylether-Trifluorboran^{12,13}. Es entstehen unter Angriff von der sterisch weniger gehinderten Seite bevorzugt die *cis*-konfigurierten 1,2-Difluor-Verbindungen.

Methyl-5-acetamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,6-anhydro-3,5-di-desoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-enonat liefert mit Xenondifluorid/Diethylether-Trifluorboran in einer Sauerstoff-Atmosphäre Methyl-5-acetamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,6-anhydro-3,5-di-desoxy-2,3-difluor-D-arabino-L-talo-nononat¹⁴.

¹ K. Bock u. C. Pedersen, Tetrahedron Lett. **1969**, 2983.

² K. Bock u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **25**, 1021 (1971).

³ J. F. Macdonald u. T. C. McKenzie, Tetrahedron Lett. **29**, 1363 (1988).

⁴ T. Ido, C.-N. Wan, J. S. Fowler u. A. P. Wolf, J. Org. Chem. **42**, 2341 (1977).

⁵ M. Diksic u. D. Jolly, J. Carbohydr. Chem. **4**, 265 (1985).

⁶ M. Satyamurthy, G. T. Bida, H. C. Padgett u. J. R. Barrio, J. Carbohydr. Chem. **4**, 489 (1985).

⁷ P. Di Raddo u. M. Diksic, Carbohydr. Res. **153**, 141 (1986).

⁸ T. Ido, C.-N. Wan, V. Casella, J. S. Fowler, A. P. Wolf, M. Reivich u. D. E. Kuhl, J. Labelled Compd. Radiopharm. **14**, 175 (1978).

⁹ M. Tada, T. Matsuzawa, H. Ohru, H. Fukuda, T. Ido, T. Takahashi, M. Shinohara u. K. Komatsu, Heterocycles **22**, 565 (1984).

¹⁰ T. Nakajima, H. Hori, H. Ohru, H. Meguro u. T. Ido, Agric. Biol. Chem. **52**, 1209 (1988).

¹¹ D. E. Kuhl, M. E. Phelps, A. P. Kowell, E. J. Metter, C. Selin u. J. Winter, Ann. Neurol. **8**, 47 (1980).

¹² W. Korytnyk u. S. Valente-kovic-Horvat, Tetrahedron Lett. **21**, 1493 (1980).

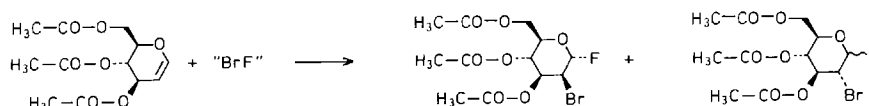
¹³ W. Korytnyk, S. Valente-kovic-Horvat u. C. R. Petrie, Tetrahedron **38**, 2547 (1982).

¹⁴ C. R. Petrie, M. Sharma, O. D. Simmons u. W. Korytnyk, Carbohydr. Res. **186**, 326 (1989).

1.4. mit Halogenfluoriden (Interhalogen-Verbindungen)

Polare Additionen an Glycale verlaufen im allgemeinen streng elektrospezifisch, so daß bei jeder Reaktion mit Fluorid-Ionen Glycosylfluoride gebildet werden, die durch Angriff des Fluorid-Ions an C-1, das elektropositivere Zentrum, gebildet werden. C-2 eines Glycals reagiert als nukleophiles Zentrum.

Bei der Reaktion von D-Glucal-estern mit „Bromfluorid“, das in situ aus Brom und Silberfluorid oder aus N-Brom-succinimid und Fluorwasserstoff gebildet wird, entsteht als Hauptkomponente *3,4,6-Tri-O-acetyl-2-brom-2-desoxy- α -D-mannopyranosylfluorid* zusammen mit kleineren Mengen der anomeren Glucopyranosylfluoride¹⁻⁵.



Ähnlich reagiert Jodfluorid; hergestellt aus Jod und Silberfluorid oder aus N-Jod-succinimid und wasserfreiem flüssigen Fluorwasserstoff. In jedem Fall ist das *trans*-Additionsprodukt die Hauptkomponente. Jodfluorierungen mit Jodfluorid als aktiver Spezies entstehen auch bei der Umsetzung von Glycal-estern mit Bis-[2,4,6-trimethyl-pyridin]-jod(I)-tetrafluoroborat⁶.

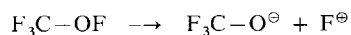
Die analoge Reaktion von Chlor mit einer Suspension von Tri-O-acetyl-D-glucal und Silberfluorid führt zur Mischung der vier möglichen *2-Chlor-2-desoxy-glycopyranosylfluoride*⁷.

1.5. mit Nitronium-tetrafluoroborat

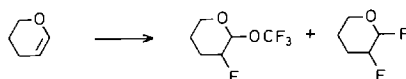
Glucal-ester reagieren mit Nitronium-tetrafluoroborat zu O-acylierten-2-Desoxy-2-nitro-glycosylfluoriden⁸.

1.6. mit Fluoroxy-trifluor-methan

Im Fluoroxy-trifluor-methan



reagiert elektrophiles Fluor mit Glycalen zu 2-Fluor-2-desoxy-Verbindungen. Das entstehende Carbenium-Ion rekombiniert mit dem Gegenion Trifluormethoxy- bzw. Fluorid-Anion, so daß entweder Trifluormethyl-glycoside oder Glycosylfluoride entstehen können. Der *cis*-Angriff an die C,C-Doppelbindung erfolgt bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Seite. Die Glycosylfluoride oder die Trifluormethyl-glycoside können leicht zu 2-Desoxy-2-fluor-allosen hydrolysiert werden.



¹ P. W. Kent, F. O. Robson u. V. A. Welch, J. Chem. Soc. **1963**, 3273.

² L. D. Hall u. J. F. Manville, Chem. Commun. **1968**, 35.

³ J. C. Campbell, R. A. Dwek, P. W. Kent u. C. K. Prout, Carbohydr. Res. **10**, 71 (1969).

⁴ L. D. Hall u. J. F. Manville, Can. J. Chem. **47**, 361 (1969).

⁵ L. D. Hall u. D. L. Jones, Can. J. Chem., **51**, 2914 (1973).

⁶ R. D. Evans u. J. H. Schauble, Synthesis **1987**, 551.

⁷ L. D. Hall u. J. F. Manville, Can. J. Chem., **47**, 379 (1969).

⁸ C. W. Holzapfel, C. F. Marais u. M. S. van Dyk, Synth. Commun. **18**, 97 (1988).

Die Reaktion von 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal mit Fluoroxo-trifluor-methan bei -80° ergibt *Trifluormethyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-fluor- α -D-glucopyranosid* (26%), *3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-fluor- α -D-glucopyranosylfluorid* (34%), *Trifluormethyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-fluor- β -D-mannopyranosid* (6%) und *3,4,6-Tri-O-acetyl-2-fluor-2-desoxy- β -D-mannopyranosylfluorid* (8%)^{1,2}.

Die analogen D-Galactalester reagieren zu *3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-fluor- α -D-galactopyranosylfluorid* (37%) und *Trifluormethyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-fluor- α -D-galactopyranosid* (39%) neben geringen Mengen an D-talo-Derivaten^{3,4}.

L-Fucalester ergeben acyliertes *2-Desoxy-2-fluor-L-fucosylfluorid* und *Trifluormethyl-2-desoxy-2-fluor-L-fucosid*⁵.

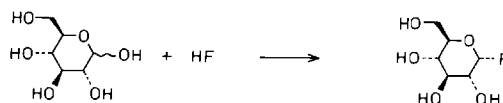
Diacetyl-D-xylal liefert bevorzugt D-lyxo- neben D-xylo-Derivaten^{6,7}, Diacetyl-D-arabinal führt zu D-arabino-Derivaten⁸. Geminale 2,2-Difluor-zucker (*2,2-Difluor-2-deoxy-D-arabino-hexose*) werden aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-fluor-D-glucal hergestellt^{9,10}.

2. direkte Substitution der anomeren Hydroxy-Gruppe

2.1. mit flüssigem Fluorwasserstoff

Freie oder partiell acetylierte Monosaccharide mit freier anomerer Hydroxy-Gruppe reagieren leicht mit flüssigem Fluorwasserstoff unter Bildung von Glycosylfluoriden. 1-O-Methyl-3,4,5-tri-O-acetyl-D-fructopyranose wird so in das *3,4,5-Tri-O-acetyl-fructopyranosylfluorid* übergeführt¹¹.

Im Falle von unblockierten Monosacchariden reagiert das gebildete *Glycosylfluorid* in einem konzentrationsabhängigen Gleichgewicht mit freien Hydroxy-Gruppen unter Bildung von Oligomeren¹². In verdünnten Lösungen ist das Glycosylfluorid das Hauptprodukt. Das Gleichgewicht verschiebt sich jedoch zugunsten von Oligosacchariden beim Abdampfen von Fluorwasserstoff. Die Isolierung der Glycosylfluoride gelingt durch Ausfällen mit Diethylether oder durch Neutralisation der Lösung des Glycosylfluorids mit Calciumcarbonat¹³. Die Oligomerisierung ist stark temperaturabhängig. Das Abdampfen des Fluorwasserstoffs bei tiefer Temperatur ermöglicht die präparative Synthese von verschiedenen Glycosylfluoriden unter Rückgewinnung von Fluorwasserstoff¹⁴.



α -D-Glucopyranosylfluorid¹⁴: In einem halbttransparenten, verschließbaren Gefäß aus Polyethen mit Magnetrührereinrichtung und Thermometer werden 50 g (2,5 mol) Fluorwasserstoff vorgelegt und mittels eines Trockeneisbades auf -50° abgekühlt; anschließend wird das Kühlbad entfernt. Unter Überlagerung mit

¹ J. Adamson, A. B. Foster, L. D. Hall u. R. H. Hesse, Chem. Commun. **1969**, 309.

² J. Adamson, A. B. Foster, L. D. Hall, R. N. Johnson u. R. H. Hesse, Carbohydr. Res. **15**, 351 (1970).

³ J. Adamson u. D. M. Marcus, Carbohydr. Res. **13**, 314 (1970).

⁴ J. Adamson u. D. M. Marcus, Carbohydr. Res. **22**, 257 (1972).

⁵ C. G. Butchard u. P. W. Kent, Tetrahedron **35**, 2551 (1979).

⁶ R. A. Dwek, P. W. Kent, P. T. Kirby u. A. S. Harrison, Tetrahedron Lett. **1970**, 2987.

⁷ C. G. Butchard u. P. W. Kent, Tetrahedron **27**, 3457 (1971).

⁸ E. L. Albano, R. L. Tolman u. R. K. Robins, Carbohydr. Res. **19**, 63 (1971).

⁹ J. Adamson, A. B. Foster u. J. H. Westwood, Carbohydr. Res. **18**, 345 (1971).

¹⁰ C. Bliard, P. Merczegh, A. Olesker u. G. Lukes, J. Carbohydr. Chem. **8**, 103 (1989).

¹¹ F. Micheel u. L. Tork, Chem. Ber. **93**, 1013 (1960).

¹² J. Defaye, A. Gadelle u. C. Pedersen, Carbohydr. Res. **110**, 217 (1982).

¹³ H. Hardt u. D. T. A. Lamport, Biotechnol. Bioeng. **24**, 903 (1982).

¹⁴ DE.P. 3432565 A1 (1986/1984), Hoechst AG, Erf.: R. Franz, H.-M. Deger u. M. Schlingmann; C.A. **106**, 5368 (1987).

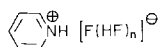
trockenem Stickstoff werden darauf 5 g (27,8 mmol) Glucose unter Rühren rasch so eingetragen, daß die Endtemp. $\sim 5^\circ$ erreicht. Die erhaltene Reaktionslösung wird unter gelegentlichem Rühren 1 h bei 20° verschlossen stehen gelassen und anschließend auf -30° abgekühlt. Mittels eines Gascirculationsrohres aus Polyethen wird ein Strom trockenen Stickstoffs mit einer Geschwindigkeit von ~ 100 l/h in die Lösung eingeleitet und währenddessen die Temp. des äußeren Kühlbades so einreguliert, daß eine Innentemp. von $\sim -30^\circ$ erhalten bleibt.

Der Gasstrom wird in einem mit Trockeneis beschickten Kühler geleitet, in welchem der Fluorwasserstoff kondensiert und in einer gekühlten Vorlage gesammelt wird. Nach 1,5 h wird der nunmehr zähe Sirup unter pH-Kontrolle mit einer wäßr. Aufschlämmung von Calciumcarbonat vermengt. Das Reaktionsprodukt wird mit wenigen Tropfen einer ges. wäßr. Calciumhydroxid-Lösung bis zum bleibenden pH 7,5 versetzt und die Flüssigkeit abgesaugt. Das klare Filtrat wird gefriergetrocknet; Rohausbeute: 4,6 g (91%).

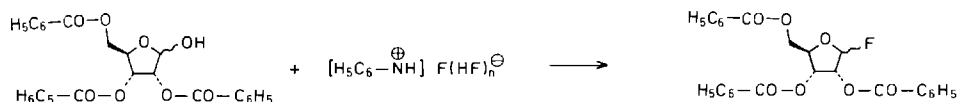
Analog erhält man u. a. α -D-Galactopyranosylfluorid (94%) und α -D-Mannopyranosylfluorid (95%).

2.2. mit Pyridinium-poly-hydrogenfluorid

Der Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex



stellt eine gut handhabbare Form von wasserfreiem Fluorwasserstoff dar^{1,2}. Dieses Reagenz gestattet die Überführung von partiell geschützten Zuckern mit freier anomerer Hydroxy-Gruppe in die entsprechenden Glycosylfluoride^{3,4}. Das Reagenz ist deutlich milder als flüssiger, wasserfreier Fluorwasserstoff. Mit dem Komplex wurden verschiedene Furanose- und Pyranose-Derivate mit Acetyl-, Benzoyl-, Benzyl- oder Isopropyliden-Schutzgruppen zu den entsprechenden Glycosylfluoriden umgesetzt. Es entstehen die thermodynamisch stabileren Anomeren.



2,3,5-Tri-O-benzoyl- α - und β -D-ribofuranosylfluorid⁴: Die Lösung von 0,834 g (1,8 mmol) 2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranose in 3,0 ml wasserfreiem Dichlormethan wird unter Argon mit 4,2 ml Pyridinium-fluorid-poly-(hydrogenfluorid) versetzt und 10 h bei 20° gerührt. Die Reaktionsmischung wird in Eiswasser gegeben und sofort mit Dichlormethan extrahiert. Die organ. Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird durch Kieselgelchromatographie (Laufmittel: Toluol/Essigsäure-ethylester = 20 : 1) gereinigt; Ausbeute: 0,66 g (79%).

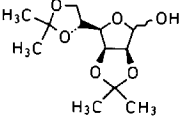

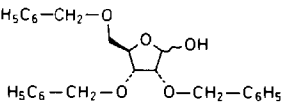

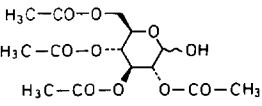
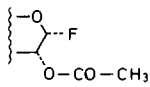
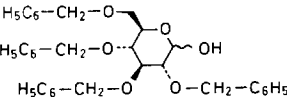
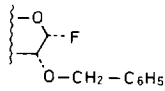
¹ G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes u. J. A. Olah, J. Org. Chem. **44**, 3872 (1979).

² G. A. Olah, M. Nojima u. I. Kerekes, Synthesis **1973**, 787.

³ M. Hayashi, S. Hashimoto u. R. Noyori, Chem. Lett. **1984**, 1747.

⁴ W. A. Szarek, G. Grynkiewicz, B. Doboszewski u. G. W. Hay, Chem. Lett. **1984**, 1751.

Analog erhält man u.a.:

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	α/β	Literatur	
	Pyr x (HF) _n / CH ₂ Cl ₂ ; 25°; 10 h		2,3,5-Tri-O-iso-propyliden-α-D-mannofuranosyl-fluorid	31	α	1
	Pyr x (HF) _n / Pyridin/Toluol; -20° → 0°; 6 h		2,3,5-Tri-O-benzyl-β-D-ribofuranosyl-fluorid	68	2 : 1	2
	Pyr x (HF) _n / CH ₂ Cl ₂ ; 25°; 10 h		2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosylfluorid	53	α	1
	Pyr x (HF) _n / CH ₂ Cl ₂ ; 25°; 2 h		2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranosylfluorid	82	α	1

2.3. mit Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV) (DAST)

Diethylamin-trifluor-sulfuran(IV)³ ist ein effektives Reagenz für die Umwandlung von empfindlichen Alkoholen in die entsprechenden Alkylfluoride. Die Übertragung der Reaktion auf die Umsetzung von Halbacetalen von Furanosen und Pyranosen ergab eine vielseitig anwendbare präparative Methode zur schonenden Herstellung von Glycosylfluoriden^{4,5}. Die Umsetzungen verlaufen schnell und mit hohen Ausbeuten. Kompatible Hydroxy-Schutzgruppen sind Acetyl, Benzoyl, Benzyl, Benzyliden, Silyl und Isopropyliden⁶⁻¹⁵. Zumeist wird in einem Lösungsmittel (Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxy-ethan) gearbeitet, aber auch die Umsetzung in unverdünntem Reagenz ergibt gute Ergebnisse. Das Anomeren-Verhältnis der gebildeten Fluoride ist abhängig von den individuellen Zuckern, den verwendeten Substituenten und den verwendeten Lösungsmitteln. Die Halbacetal-Gruppierung reagiert bevorzugt vor sekundären Hydroxy-Gruppen in partiell geschützten Zuckern.

¹ W.A. Szarek, G. Gryniewicz, B. Doboszewski u. G.W. Hay, Chem. Lett. **1984**, 1751.

² M. Hayashi, S. Hashimoto u. R. Noyori, Chem. Lett. **1984**, 1747.

³ W.J. Middleton, J. Org. Chem. **40**, 574 (1975).

⁴ W. Rosenbrook, jr., D.A. Riley u. P.A. Lartey, Tetrahedron Lett. **26**, 3 (1985).

⁵ G.H. Posner u. S.R. Haines, Tetrahedron Lett. **26**, 5 (1985).

⁶ P.J. Card, J. Carbohydr. Chem. **4**, 451 (1985).

⁷ K.K. Sadozai, T. Nukada, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa u. A. Kobata, Carbohydr. Res. **157**, 101 (1986).

⁸ C. Bliard, F.C. Carbrera, G. Lukacs, A. Olesker u. P. Sarda, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1987**, 368.

⁹ M. Kiso, M. Fujita, E. Hayashi, A. Hasegawa u. F.M. Unger, J. Carbohydr. Chem. **6**, 691 (1987).

¹⁰ I.P. Street u. S.G. Withers, Can. J. Chem. **64**, 1400 (1986).

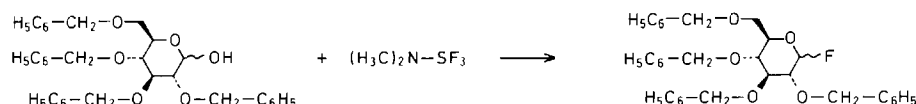
¹¹ P. Kovac, H.J.C. Yeh u. G.L. Jung, J. Carbohydr. Chem. **6**, 423 (1987).

¹² Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **28**, 6221 (1987).

¹³ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 3987 (1988).

¹⁴ Y. Ito, M. Numata, M. Sugimoto u. T. Ogawa, J. Am. Chem. Soc. **111**, 8508 (1989).

¹⁵ K.C. Nicolaou, R.A. Daines, Y. Ogawa u. T.K. Chakraborty, J. Am. Chem. Soc. **110**, 4696 (1988).

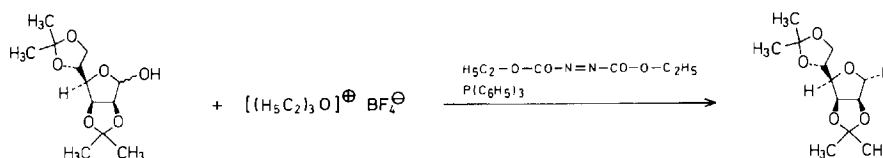


2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranosylfluorid¹: Unter Argon werden 2,44 g (4,52 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose in 12 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -30° mit 0,66 ml (5,4 mmol) Dimethylamino-trifluor-sulfuran(IV) versetzt. Die Kühlung wird entfernt, nach 20 min ist die Umsetzung beendet (DC-Kontrolle). Die Mischung wird auf -30° gekühlt und mit 0,3 ml Methanol versetzt. Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. und wäßr. Aufarbeitung in Chloroform. Die entstandene Anomeren-Mischung der Fluoride wird durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt; Ausbeute: 2,43 g (99%); Anomeren-Verhältnis $\alpha/\beta = 1,0 : 7,7$.

Analog sind die in Tab. 79 (S. 634) angeführten Glycosylfluoride zugänglich. Die Anwendung dieses Verfahrens für die Synthese von komplexen Oligosaccharidylfluoriden²⁻⁴ kann ebenfalls erfolgreich durchgeführt werden.

2.4. durch modifizierte Mitsunobo-Reaktion

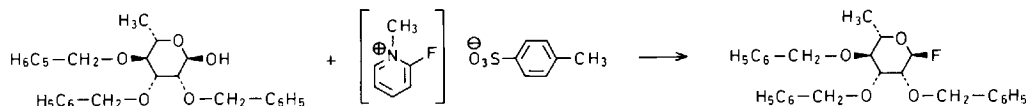
Ein mit säureempfindlichen Acetal-Schutzgruppen substituiertes Mannofuranose-Derivat wird durch modifizierte Mitsunobo-Reaktion^{5,6} in das α -Mannofuranosylfluorid übergeführt⁷.



2,3;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosylfluorid⁷: Die Lösung von 2 ml (1,27 mmol) Diethoxycarbonyl-diazon in 8 ml trockenem Dichlormethan wird zu einer Lösung von 3,34 g (1,27 mmol) Triphenylphosphan in 50 ml Dichlormethan getropft. Zu dieser Mischung wird bei -78° eine Lösung von 3,3 g (1,27 mmol) 2,3;5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannofuranose und 2,41 g (1,27 mmol) Triäthylxonium-tetrafluorborat in 8 ml Dichlormethan gegeben. Nach 4 h wird auf 20° erwärmt, mit 100 ml Petrolether verdünnt und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft und chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Essigsäure-äthylester = 3 : 1); Ausbeute: 1,8 g (54%).

2.5. mit 2-Fluor-1-methyl-pyridinium-(4-methyl-benzolsulfonat)

Eine Übertragung der 2-Halogen-1-methyl-pyridinium-(4-methyl-benzolsulfonat) Chemie⁸ auf die Synthese von Glycosylfluoriden durch Verwendung von 2-Fluor-1-methyl-pyridinium-(4-methyl-benzolsulfonat) (FMPT) gelingt bei reaktiven Halbacetalen⁹⁻¹¹; z. B.:



¹ G. H. Posner u. S. R. Haines, Tetrahedron Lett. **26**, 5 (1985).

² K. K. Sadozai, T. Nukada, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa u. A. Kobata, Carbohydr. Res. **157**, 101 (1986).

³ K. Koike, M. Sugimoto, S. Sato, Y. Ito, Y. Nakahara u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **163**, 189 (1987).

⁴ S. Sato, Y. Ito, T. Nukada, Y. Nakahara u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **167**, 197 (1987).

⁵ O. Mitsunobo, Synthesis **1981**, 1.

⁶ H. Loibner u. E. Zbiral, Helv. Chim. Acta **59**, 2100 (1976).

⁷ H. Kunz u. W. Sager, Helv. Chim. Acta **68**, 283 (1985).

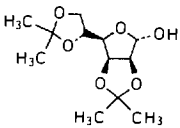

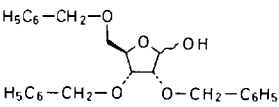

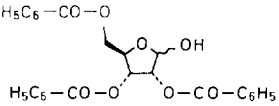

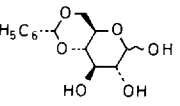
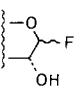
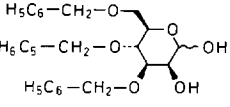
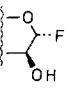
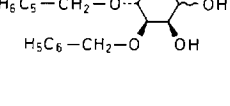
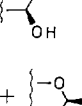
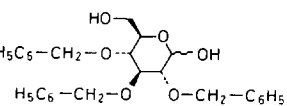
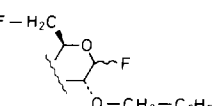
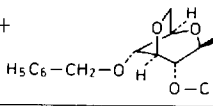
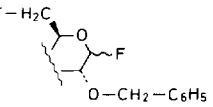
⁸ T. Mukaiyama, Angew. Chem. **91**, 798 (1979); engl.: **18**, 707.

⁹ T. Mukaiyama, Y. Hashimoto u. S.-I. Shoda, Chem. Lett. **1983**, 935.

¹⁰ S. Kamiya, S. Esaki u. R. Ito, Agric. Biol. Chem. **50**, 1321 (1986).

¹¹ M. Imoto, N. Kusunose, Y. Matsuura, S. Kusumoto u. T. Shiba, Tetrahedron Lett. **28**, 6277 (1987).

Tab. 79: Glucosylfluoride aus den entsprechenden Halbacetalen mit Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV)

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	α/β	Literatur
	THF; $-30^\circ \rightarrow 25^\circ$		2,3,5-Tri-O-isopropyliden-D-mannofuranosylfluorid	~100	6,6 : 1 ¹
	THF; $-30^\circ \rightarrow 25^\circ$; 20 min		2,3,5-Tri-O-benzyl-D-ribofuranosylfluorid	90	1 : 9,9 ¹
	THF; $-30^\circ \rightarrow 25^\circ$		2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranosylfluorid	99	1 : 1,4 ¹
	CH_2Cl_2 ; $-30^\circ \rightarrow 25^\circ$		4,6-O-Benzyliden-D-glucopyranosylfluorid	80	2 : 98 ²
	CH_2Cl_2 ; $-20^\circ \rightarrow 25^\circ$		3,4,6-Tri-O-benzyl-α-D-mannopyranosylfluorid	18	α ³
			+ 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2-fluor-β-nosylfluorid	36	β
	$\text{H}_3\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$; $0^\circ \rightarrow 70^\circ$		2,3,4-Tri-O-benzyl-6-deoxy-6-fluor-D-glucopyranosylfluorid	20	1 : 1 ⁴
			+ 3,6-Anhydro-2,4-di-O-benzyl-β-D-...	44	β
	$\text{H}_3\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3/(\text{H}_3\text{C}_2)_3\text{N}$		2,3,4-Tri-O-benzyl-6-deoxy-6-fluor-D-glucopyranosylfluorid	60	— ⁴

¹ G. H. Posner u. S. R. Haines, Tetrahedron Lett. **26**, 5 (1985).² P. J. Card, J. Carbohydr. Chem. **4**, 451 (1985).³ I. P. Street u. S. G. Withers, Can. J. Chem. **64**, 1400 (1986).⁴ P. Kovac, H. J. C. Yeh u. G. L. Jung, J. Carbohydr. Chem. **6**, 423 (1987).

Tab. 79: (Forts.)

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	α/β	Literatur
	THF		50	4 : 1	¹
	CH ₂ Cl ₂ ; -30° → 25°		97	4 : 96	²
	THF; -30° → 25° unverdünnt; 0° → 25°		99 91	1 : 7,7 1 : 4	³ ⁴
	THF; -30° → 25°		92	1 : 1,05	³
	unverdünnt; 0°		73	2 : 1	⁴
	Toluol/CH ₂ Cl ₂ ; 40°		88	20 : 1	⁵

2,3,4-Tri-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosylfluorid⁶: Eine Lösung von 2,17 g (5,0 mmol) 2,3,4-Tri-O-benzyl- α -L-rhamnopyranose in 40 ml Dichlormethan wird unter Rühren zu einer Lösung von 2,82 g (1,0 mmol) 2-Fluor-1-methyl-pyridinium-(4-methyl-benzolsulfonat) und 1,37 ml Triethylamin in 40 ml Dichlormethan getropft. Die Mischung wird 12 h bei 20° gerührt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. zum Sirup eingedampft. Durch Chromatographie über Kieselgel können die Anomeren voneinander getrennt werden; Ausbeute: 1,34 g (61%); Anomeren-Verhältnis α/β = 3 : 2.

¹ K. K. Sadozai, T. Nukada, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa u. A. Kobata, Carbohydr. Res. **157**, 101 (1986).

² P. J. Card, J. Carbohydr. Chem. **4**, 451 (1985).

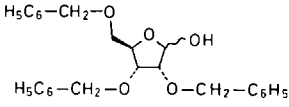

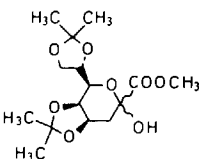
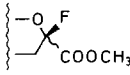
³ G. H. Posner u. S. R. Haines, Tetrahedron Lett. **26**, 5 (1985).

⁴ W. Rosenbrook, jr., D. A. Riley u. P. A. Lartey, Tetrahedron Lett. **26**, 3 (1985).

⁵ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **28**, 6221 (1987).

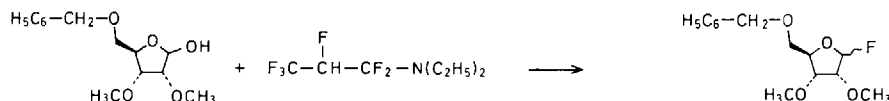
⁶ S. Kamiya, S. Esaki u. R. Ito, Agric. Biol. Chem. **50**, 1321 (1986).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	α/β	Literatur
	FMPT/(H ₅ C ₂) ₃ N/ CH ₂ Cl ₂ ; 25°		84	6 : 4	¹
	FMPT/(H ₅ C ₂) ₃ N/ CH ₂ Cl ₂ ; -20°		33	—	²

2.6. mit 1-Diethylamino-hexafluor-propan

Mit 1-Diethylamino-hexafluor-propan (Ishikawa Reagenz), das zur Umwandlung von Alkoholen zu Alkylfluoriden eingesetzt wird³, erhält man aus Zucker-Derivaten mit anomerer Hydroxy-Gruppe die entsprechenden Glycosylfluoride⁴⁻⁷. Die Umsetzungen verlaufen bei 20°, die Reaktionszeiten liegen im Bereich von einer Stunde bei O-alkylierten Pentofuranosen bis zu einigen Tagen bei N-acylierten 2-Amino-2-desoxy-hexopyranosen. Es werden bevorzugt die β -Glycosylfluoride gebildet.



5-O-Benzyl-2,3-di-O-methyl- α - und - β -D-ribofuranosylfluorid⁷: Zu einer Lösung von 1,7 g (6,3 mmol) 5-O-Benzyl-2,3-di-O-methyl-D-ribofuranose in 80 ml Dichlormethan werden unter Inertgas 1,8 ml (1,6 mol. Äquivalente) 1-Diethylamino-hexafluor-propan gegeben. Die Mischung wird 45 min bei 20° gerührt und dann durch Zugabe von 20 ml wäbr., ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Die organ. Phase wird abgetrennt, die wäbr. Phase wird 3mal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die organ. Phasen werden vereinigt und durch Chromatographie auf Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Hexan/Essigsäure-ethyl-ester = 2 : 1); Ausbeute (α -Fluorid): 0,61 g (35%); (β -Fluorid): 0,86 g (50%).

¹ T. Mukaiyama, Y. Hashimoto u. S.-I. Shoda, Chem. Lett. **1983**, 935.

² M. Imoto, N. Kusunose, Y. Matsuura, S. Kusumoto u. T. Shiba, Tetrahedron Lett. **28**, 6277 (1987).

³ A. Takaoka, H. Iwakiri u. N. Ishikawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. **52**, 3377 (1979).

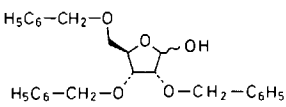

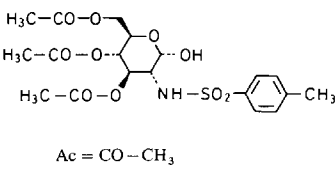
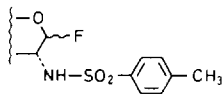
⁴ J.P.P. Kokai Tokkyo Koho 58 144 396 [83 144 396] (1983/1982), Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.; C.A. **100**, 103811 (1984).

⁵ Y. Araki, K. Watanabe, F. Kuan, K. Itoh, N. Kobayashi u. Y. Ishido, Carbohydr. Res. **127**, C5 (1984).

⁶ F. Kuan, N. Kobayashi, K. Watanabe, K. Itoh, S. Araki u. Y. Ishido, Nippon Kagaku Kaishi **1985**, 2040; C.A. **105**, 79244 (1986).

⁷ Y. Araki, N. Kobayashi, Y. Ishido u. J. Nagasawa, Carbohydr. Res. **171**, 125 (1987).

Auf analoge Weise erhält man u. a.:

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	α/β	Literatur
	$F_3C-CF=CF_2$ $(H_5C_2)_2NH$ / CH_2Cl_2 ; 25°, 45 min		85	1 : 3	¹
 <p>Ac = CO-CH₃</p>	$F_3C-CF=CF_2$ $(H_5C_2)_2NH$ / CH_2Cl_2 ; 25°, 4 d		~ 100	1 : 2,8	²

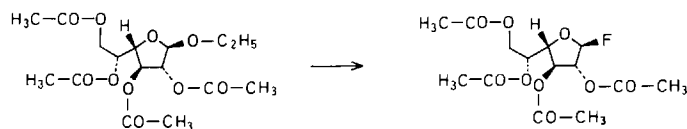
2.7. mit 1-Diisopropylamino-1-fluor-2-methyl-propen

1-Diisopropylamino-1-fluor-2-methyl-propen reagiert mit Zuckern mit freier anomerer Hydroxy-Gruppe unter neutralen Bedingungen zu Glycosylfluoriden. Das Verfahren wird bei Sacchariden mit Acyl-, Benzyl- und Isopropyliden-Schutzgruppen sowie bei Uronsäureestern und Disacchariden eingesetzt³, die erreichten Ausbeuten liegen bei 75–99%.

3. aus Alkyl-glycosiden

3.1. mit flüssigem Fluorwasserstoff

Die Reaktion von Alkyl-furanosiden und -pyranosiden mit flüssigem, wasserfreiem Fluorwasserstoff führt innerhalb einiger Minuten zu den entsprechenden Glycosylfluoriden^{4–9}. Längere Reaktionszeiten führen zu Zwischenstufen mit Acyl-oxonium-Ionen, die weiter zu Epimerisierungen, 1,6-Anhydro-Ringbildung oder Ring-Kontraktionen oder -Erweiterungen führen können. Die Lage der Gleichgewichte dieser Umlagerungsreaktionen hängt von der Stabilität der Produkte ab. Bei der Aufarbeitung werden deshalb oft andere Glycosylfluoride als die erwarteten isoliert. Glycosylfluorid-Synthesen unter Einbeziehung von Umlagerungsreaktionen sind nur von begrenztem synthetischen Interesse. Die Einhaltung kurzer Reaktionszeiten ermöglicht aber die präparative Herstellung von Glycosylfluoriden in guten Ausbeuten.



¹ F. Kuan, N. Kobayashi, K. Watanabe, K. Itoh, S. Araki u. Y. Ishido, Nippon Kagaku Kaishi **1985**, 2040; C.A. **105**, 79244 (1986).

² JP.P. Kokai Tokkyo Koho 58 144 396 [83 144 396] (1983/1982), Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.; C.A. **100**, 103811 (1984).

³ B. Ernst u. T. Winkler, Tetrahedron Lett. **30**, 3081 (1989).

⁴ C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **20**, 963 (1966).

⁵ S. Jacobsen, S. R. Jensen u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **26**, 1561 (1972).

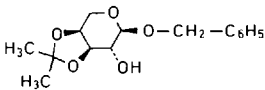
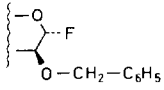
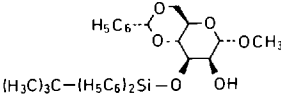

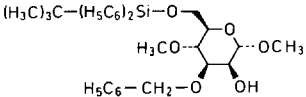

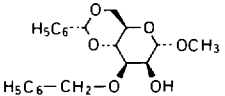

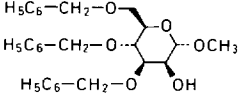

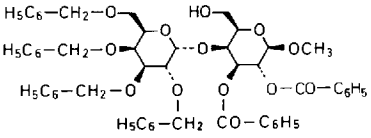
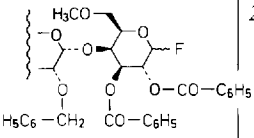
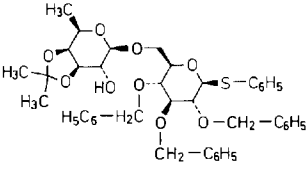
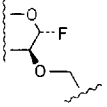
⁶ K. Bock u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **26**, 2360 (1972).

⁷ K. Bock, C. Pedersen u. L. Wiebe, Acta Chem. Scand. **27**, 3586 (1973).

⁸ K. Bock u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 181 (1975).

⁹ K. Bock, C. Pedersen u. P. Rasmussen, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 185 (1975).

Tab. 80: Glycosylfluoride aus Glycosiden mit Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV)

Substrat	Reaktions- bedin- gungen	Produkt	Aus- beute [%]	α/β	Lite- ratur
	CH ₂ Cl ₂ ; 25°		60	β	¹
	CH ₂ Cl ₂ ; 45°		70	β	¹
	CH ₂ Cl ₂ ; 45°		77	β	¹
	Diglyme; 100°; 30 min		76	1 : 4	²
	CH ₂ Cl ₂ ; -20°; 24 h		47	1 : 1	³
	CH ₂ Cl ₂ ; -40°; 3 h		60	1 : 5,3	⁴
	CH ₂ Cl ₂ ; 25°		56	α	¹

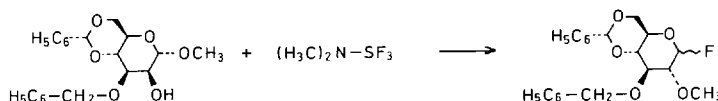
¹ K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randall u. A. Chucholowski, J. Am. Chem. Soc. **108**, 2466 (1986).² P. Kovac, H. J. C. Yeh, G. L. Jung u. C. P. J. Glaudemans, J. Carbohydr. Chem. **5**, 497 (1986).³ I. P. Street u. S. G. Withers, Can. J. Chem. **64**, 1400 (1986).⁴ J. Kihlberg, T. Frejd, K. Jansson u. G. Magnusson, Carbohydr. Res. **176**, 287 (1988).

2,3,5,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactofuranosylfluorid¹: 2,86 g (7,6 mmol) Ethyl-2,3,5,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactofuranosid werden in 8 ml wasserfreiem Fluorwasserstoff gelöst und 15 min bei 0° gehalten. Die Lösung wird mit Dichlormethan verdünnt und auf Eiswasser gegossen. Die organ. Phase wird mit wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird aus Ether/Pentan kristallisiert; Ausbeute: 1,01 g (36%).

3.2. mit Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV) (DAST)

Glycosidische Bindungen sind gewöhnlich stabil gegenüber Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV), so daß in partiell blockierten Glycosiden einzelne Hydroxy-Gruppen selektiv gegen ein Fluor-Atom ausgetauscht werden können. Im speziellen Fall von 2-OH freien Alkyl-glycosiden oder Disacchariden mit 1,2-*trans*-Anordnung wird jedoch eine 1,2-Wanderung des Substituenten vom anomeren Zentrum nach C-2 beobachtet. Am anomeren Zentrum wird ein Fluor-Atom eingeführt²⁻⁷. Die Reaktion verläuft über eine 1,2-Oxonium-Zwischenstufe.

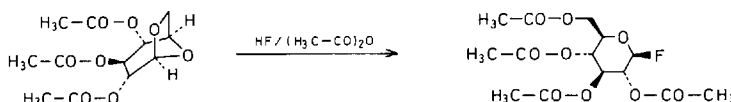
Eine ähnliche Methoxy-Gruppen-Wanderung nach C-6 wird auch bei der Reaktion von Methyl-2,3-di-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-galactopyranosyl)- β -D-galactopyranosid mit Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV) beobachtet, bei der die anomeren 6-O-methylierten Galaktosylfluoride gebildet werden⁸.



3-O-Benzyl-4,6-O-benzyliden-2-O-methyl- α - und - β -D-glucopyranosylfluorid⁷: Zu einer Lösung von 5,3 g (14,2 mmol) Methyl-3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-mannopyranosid in 45 ml Diglyme werden 5,2 ml Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV) gegeben. Die Mischung wird 30 min auf 100–110° erwärmt. Die dunkle Lösung wird auf 25° abgekühlt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die organ. Phase wird eingedampft und chromatographisch aufgetrennt; Ausbeute: (β -Fluorid): 3,2 g (60%); (α -Fluorid): 0,85 g (16%).

4. aus Anhydro-zuckern

Peracetylierte 1,6-Anhydro-zucker sind bei 20° stabil gegenüber der Einwirkung von wasserfreiem Fluorwasserstoff. Die Einwirkung von Fluorwasserstoff in Acetanhydrid (Bildung von Acetylfluorid) führte jedoch in hohen Ausbeuten zum weniger stabilen β -Anomeren, dem 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylfluorid (β -Aceto-fluor-D-glucose)⁹. Damit unterscheidet sich die Reaktion sowohl von der entsprechenden Umsetzung von α -D- als auch von β -D-Penta-O-acetyl-glucopyranose, die stets das thermodynamisch stabilere peracetylierte α -D-Glucopyranosylfluorid ergibt.



¹ K. Bock, C. Pedersen u. L. Wiebe, Acta Chem. Scand. **27**, 3586 (1973).

² I. P. Street u. S. G. Withers, Can. J. Chem. **64**, 1400 (1986).

³ A. Hasegawa, M. Goto u. M. Kiso, J. Carbohydr. Chem. **4**, 627 (1985).

⁴ S. Castillon, A. Dessinges, R. Faghih, L. Lukacs, A. Olesker u. T. T. Thang, J. Org. Chem. **50**, 4913 (1985).

⁵ K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randall u. A. Chucholowski, J. Am. Chem. Soc. **108**, 2466 (1986).

⁶ R. Faghih, F. C. Escibano, S. Castillon, J. Garcia, G. Lukacs, A. Olesker u. T. T. Thang, J. Org. Chem. **51**, 4558 (1986).

⁷ P. Kovac, H. J. C. Yeh, G. L. Jung u. C. P. J. Glaudemans, J. Carbohydr. Chem. **5**, 497 (1986).

⁸ J. Kihlberg, T. Frejd, K. Jansson u. G. Magnusson, Carbohydr. Res. **176**, 287 (1988).

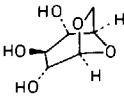
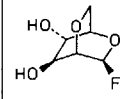
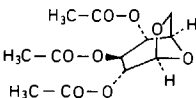
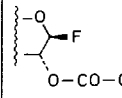
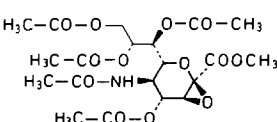
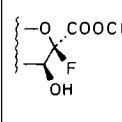
⁹ F. Micheel, A. Klemer, M. Nolte, H. Nordiek, L. Tork u. H. Westermann, Chem. Ber. **90**, 1612 (1957).

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylfluorid¹: 10 g (34,7 mmol) 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose werden langsam in eine auf 0° gekühlte Lösung von 10 ml Fluorwasserstoff in 25 ml Acetanhydrid eingetragen. Nach 20 h bei 20° wird in Eis-Wasser/Chloroform unter Rühren eingetragen. Die wäßr. Schicht wird 2mal mit Chloroform ausgewaschen und die vereinigten Chloroform-Auszüge säurefrei gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert.

Unsubstituierte 1,6-Anhydro-hexopyranosen reagieren mit Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV) unter 1,2-Wanderung des Brücken-O-Atoms zu 2,6-Anhydro-glycosylfluoriden^{2,3}.

Die Epoxid-Gruppierung in peracetylierten 2-Desoxy-2,3-dehydro-neuraminsäure-Derivaten ist empfindlich gegenüber verschiedenen Lewis-Säuren^{4,5}. Mit Bortrifluorid bildet sich das Glycosylfluorid der 3-Hydroxy-neuraminsäure in nahezu quantitativer Ausbeute.

Tab. 81: Glycosylfluoride aus Anhydro-zuckern

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	α/β	Literatur	
	$(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{N}-\text{SF}_3$; - 78° bis - 25°		2,6-Anhydro- β -D-mannopyranosylfluorid	10	β	³
	$\text{HF}/(\text{H}_3\text{C}-\text{CO})_2\text{O}$; 20 h, 25°		2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylfluorid	75	β	¹
	$(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$; $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$; 10 min; 25°		Methyl-(5-acetamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,5-di-desoxy-2-fluor- β -D-erythro-L-glucosyl-2-nonulopyranosyl)-onate	97	β	⁵

5. aus Polysacchariden

Ähnlich wie die auf S. 630 beschriebenen Reaktionen von freien, reduzierenden Zuckern in flüssigem Fluorwasserstoff zu den Glycosylfluoriden führen, reagieren auch Polysaccharide wie Xylan, Cellulose oder Stärke zu den Glycosylfluoriden⁶⁻⁸. Auch hier bilden sich beim Abdampfen des Fluorwasserstoffs aus den monomeren Glycosylfluoriden wiederum Oligomere. Dies kann jedoch durch Abdampfen bei tiefer Temperatur weitgehend unterbunden werden.

¹ F. Micheel, A. Klemer, M. Nolte, H. Nordiek, L. Tork u. H. Westermann, Chem. Ber. **90**, 1612 (1957).

² N. A. Hughes, J. Chem. Soc. C **1969**, 2263.

³ D. J. Baillargeon u. G. S. Reddy, Carbohydr. Res., **154**, 275 (1986).

⁴ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 631 (1987).

⁵ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 637 (1987).

⁶ J. Defaye, A. Gadelle u. C. Pedersen, Carbohydr. Res. **110**, 217 (1982).

⁷ DE.P. 3432 565 Al (1986/1984), Hoechst AG, Erf.: R. Franz, H.-M. Deger u. M. Schlingmann; C. A. **106**, 5368 (1987).

⁸ H. Hardt u. D. T. A. Lamport, Phytochemistry **21**, 2301 (1982).

α -D-Glycopyranosylfluorid¹: In der auf S. 630 beschriebenen Apparatur werden 5 g Stärke mit 50 g Fluorwasserstoff nach dem beschriebenen Verfahren umgesetzt. Das Abblasen des Fluorwasserstoffs erfolgt nach 1 h bei -30 bis -35° innerhalb 1 h. Danach beträgt der Rest-Fluorwasserstoff-Gehalt im Abdampfrückstand noch 5 g. Neutralisation mit Calciumcarbonat, Filtration unter Verwendung von Cellulose-Pulver als Filtrierhilfsmittel und Gefriertrocknung liefert das Produkt; Ausbeute: 4,2 g (75%).

6. aus inneren Glycosylacetalen

3,5,6-Tri-O-acylierte Glucofuranose-Derivate mit 1,2-O-Isopropyliden-Gruppierung lassen sich durch kurze Einwirkung von wasserfreiem Fluorwasserstoff in eine Mischung der anomeren 3,5,6-Tri-O-acyl-D-glucofuranosylfluoride überführen. Die Nachacylierung der freien Hydroxy-Gruppe liefert 2,3,5,6-Tetra-O-acyl-D-glucofuranosylfluoride².

7. aus Glycosylestern

7.1. mit Fluorwasserstoff

Die klassische Methode zur Herstellung von Glycosylfluoriden ist die kurzzeitige Behandlung von acylierten Aldosen mit wasserfreiem, flüssigem Fluorwasserstoff (zunächst hergestellt aus Kaliumhydrogenfluorid, später kommerziell erhältlich)³⁻⁵. Dabei werden innerhalb weniger Minuten Gleichgewichte zwischen Fluorid- und 1,2-Acyl-oxonium-Ionen gebildet, die bei der Aufarbeitung die entsprechenden acylierten Glycosylfluoride (Aceto-fluor-aldosen) liefern. Es entstehen i. a. die thermodynamisch stabileren Isomeren⁶⁻¹⁹. Bei diesen stark sauren Bedingungen entstehen bei längeren Reaktionszeiten (mehrere Stunden bis Tage) unter Einbeziehung benachbarter Ester-Funktionen weitere Acyl-oxonium-Ionen, die zu Epimerisierungen, Ester-Spaltungen, 1,6-Anhydro-Ringbildung, Ring-Kontraktionen oder -Erweiterungen führen können²⁰⁻²³. In all diesen Langzeitreaktionen entstehen also andere Glycosylfluoride als die ursprünglich erwarteten, z. T. auch in präparativen Mengen.

¹ DE.P. 3432 565 Al (1986/1984), Hoechst AG, Erf.: R. Franz, H.-M. Deger u. M. Schlingmann; C. A. 106, 5368 (1987).

² K. Bock u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. 26, 2360 (1972).

³ D. H. Brauns, J. Am. Chem. Soc. 45, 833 (1923).

⁴ D. H. Brauns, J. Am. Chem. Soc. 45, 2381 (1923).

⁵ D. H. Brauns, J. Am. Chem. Soc. 46, 1484 (1924).

⁶ F. Micheel u. A. Klemer, Chem. Ber. 85, 187 (1952).

⁷ F. Micheel u. L. Tork, Chem. Ber. 93, 1013 (1960).

⁸ C. Pedersen u. H. G. Fletcher, jr., J. Am. Chem. Soc. 82, 941 (1960).

⁹ C. Pedersen, Acta Chem. Scand. 20, 963 (1966).

¹⁰ I. Lundt u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. 21, 1239 (1967).

¹¹ L. D. Hall u. J. F. Manville, Can. J. Chem. 45, 1299 (1967).

¹² N. Gregersen u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. 22, 1307 (1968).

¹³ L. D. Hall, J. F. Manville u. N. S. Bhacca, Can. J. Chem. 47, 1 (1969).

¹⁴ L. D. Hall u. J. F. Manville, Can. J. Chem. 47, 19 (1969).

¹⁵ C. Pedersen, Acta Chem. Scand. 22, 1888 (1968).

¹⁶ I. Lundt u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. 25, 2749 (1971).

¹⁷ K. Bock u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. 27, 2701 (1973).

¹⁸ B. Erbing u. B. Lindberg, Acta Chem. Scand., Ser. B 30, 12 (1976).

¹⁹ H. Kunz u. W. Sager, Helv. Chim. Acta 68, 283 (1985).

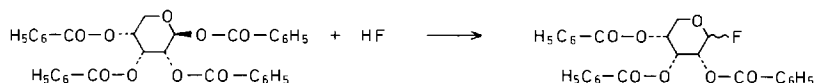
²⁰ C. Pedersen, Angew. Chem. 84, 221 (1972); engl.: 11, 241.

²¹ K. Bock u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand., Ser. B 29, 181 (1975).

²² K. Bock u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand., Ser. B 30, 727 (1976).

²³ K. Bock u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand., Ser. B 30, 777 (1976).

Früher wurde die Reaktion in Plattingefäßen durchgeführt, heute in Polyethylengefäßen. In neueren Herstellungsverfahren wird Fluorwasserstoff in verdünnter Lösung in einem inerten Lösungsmittel eingesetzt. Die Reaktionen können durch Abblasen des Fluorwasserstoffs durch Inertgas oder durch Eintragen in Eiswasser beendet werden.



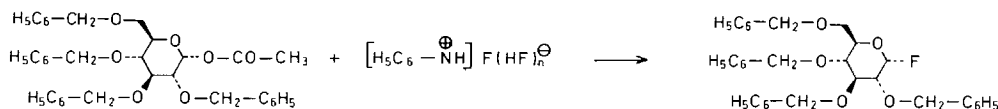
2,3,4-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranosylfluorid¹: 20 g (35,3 mmol) 1,2,3,4-Tetra-O-benzoyl- β -D-ribofuranose werden in einem Reaktionsgefäß aus Polyethylen in 20 ml flüssigem Fluorwasserstoff gelöst und 10 min bei 20° stengelassen. Anschließend wird der größte Teil Fluorwasserstoff durch einen eingeblasenen Luftstrom innerhalb 10 min entfernt. Der Rückstand wird in 150 ml Dichlormethan aufgenommen, 3mal mit je 200 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, 3mal mit je 200 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, über Aktivkohle entfärbt und i. Vak. bei 40° zum farblosen Sirup eingedampft. Durch fraktionierte Kristallisation werden die Anomeren getrennt; Ausbeute (β -Anomer): 4,9 g (30%); (α -Anomer): 0,23 g (1,4%).

Tab. 82 (S. 643) gibt einen Überblick über die Kurzzeitbehandlungen von peracylierten Aldosen und Ketosen.

7.2. mit Pyridinium-Poly(Hydrogenfluorid)

Eine wesentlich mildere Variante der direkten Umsetzung von acylierten Aldosen und Ketosen in flüssigem Fluorwasserstoff ist die Behandlung entsprechend geschützter Zucker-Derivate mit einer 50–70%igen Fluorwasserstoff/Pyridin-Mischung [Pyridiniumfluorid-poly(hydrogenfluorid)]^{2–7}.

Umlagerungsreaktionen werden nicht beobachtet, verwendbare Schutzgruppen sind Acyl, Benzyl oder Isopropyliden. Die Umsetzungen verlaufen gewöhnlich mit hohen Ausbeuten und führen zu den thermodynamisch stabileren Anomeren.



2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosylfluorid³: In einem 50-ml-Polyethylengefäß werden 4 ml abs. Pyridin und 10 ml Fluorwasserstoff/Pyridin-Komplex (70%ig) vorgelegt. Die Mischung wird auf –20° gekühlt und mit einer Lösung von 3,0 g (5,15 mmol) 1-O-Acetyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranose in 2 ml Toluol versetzt. Der Ansatz wird auf 0° erwärmt und 6 h bei 20° gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird in 10 ml Ether und 30 ml ges. wäbr. Kaliumfluorid-Lösung eingetragen und das Produkt 2mal mit 100 ml Ether/Hexan (3 : 1) extrahiert. Die organ. Phase wird mit 30 ml wäbr. Kaliumfluorid, 30 ml Natriumhydrogencarbonat und 30 ml Kochsalz-Lösung gewaschen und i. Vak. eingedampft. Das Glycosylfluorid wird chromatographisch gereinigt (100 g Kieselgel; Ether/Hexan = 1 : 3); Ausbeute: 2,49 g (89%).

¹ C. Pedersen u. H.G. Fletcher, jr., J. Am. Chem. Soc. **82**, 941 (1960).

² G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes u. J. A. Olah, J. Org. Chem. **44**, 3872 (1979).

³ M. Hayashi, S. Hashimoto u. R. Noyori, Chem. Lett. **1984**, 1747.

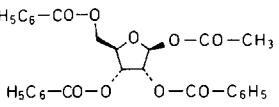
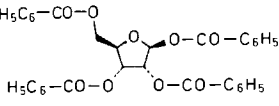
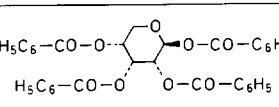

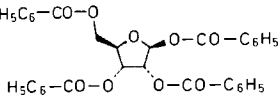
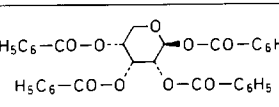
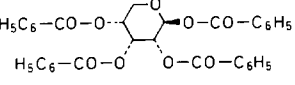
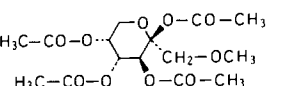
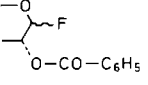
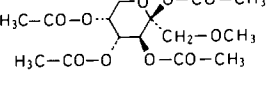
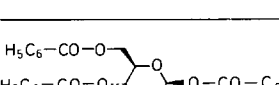
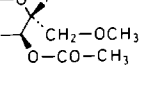
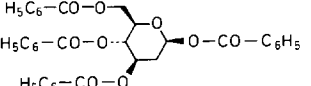
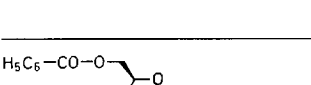

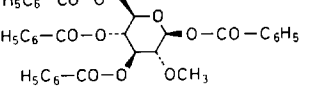
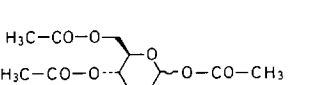

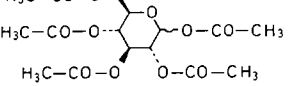
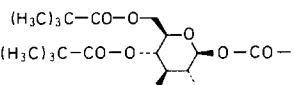
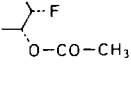
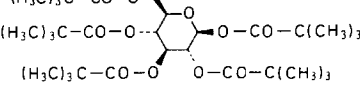
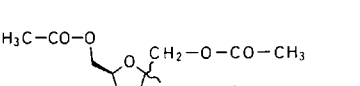
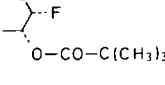
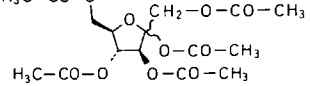
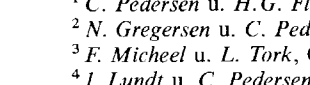

⁴ M. Imoto, N. Kusunose, Y. Matsuura, S. Kusumoto u. T. Shiba, Tetrahedron Lett. **28**, 6277 (1987).

⁵ M. N. Sharma u. R. Eby, Carbohydr. Res. **127**, 201 (1984).

⁶ H. Kunz u. H. Waldmann, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1985**, 638.

⁷ H. Kunz, H. Waldmann u. U. Klinkhammer, Helv. Chim. Acta **71**, 1868 (1988).

Tab. 82: Glycosylfluoride aus Glycosylestern mit Fluorwasserstoff

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	α/β	Literatur
$\text{H}_5\text{C}_6\text{-CO-O}$  $\text{H}_5\text{C}_6\text{-CO-O}$  $\text{H}_5\text{C}_6\text{-CO-O}$ 	6N HF/Ether; 4 h, 25°		67	β	¹
$\text{H}_5\text{C}_6\text{-CO-O}$  $\text{H}_5\text{C}_6\text{-CO-O}$ 	HF (fl.); 25°, 10 min		69	β	²
$\text{H}_5\text{C}_6\text{-CO-O}$  $\text{H}_5\text{C}_6\text{-CO-O}$ 	HF (fl.); 20°, 10 min		71	1 : 5	¹
$\text{H}_3\text{C-CO-O}$  $\text{H}_3\text{C-CO-O}$ 	HF (fl.); -60° → 25°; 40 min		63	β	³
$\text{H}_5\text{C}_6\text{-CO-O}$  $\text{H}_5\text{C}_6\text{-CO-O}$ 	0,5N HF/Benzol; 0°, 30 min		77	α	⁴
$\text{H}_5\text{C}_6\text{-CO-O}$  $\text{H}_5\text{C}_6\text{-CO-O}$ 	HF (fl.); 20°, 20 min		81	α	⁵
$\text{H}_3\text{C-CO-O}$  $\text{H}_3\text{C-CO-O}$ 	HF (fl.); 20°, 30 min		45	α	⁶
$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C-CO-O}$  $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C-CO-O}$ 	HF (fl.); -30° → -10°; 80 min		74	α	⁷
$\text{H}_3\text{C-CO-O}$  $\text{H}_3\text{C-CO-O}$ 	HF (fl.); -15°, 15 min		55	1,6 : 1	⁸

¹ C. Pedersen u. H.G. Fletcher, jr., J. Am. Chem. Soc. **82**, 941 (1960).² N. Gregersen u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **22**, 1307 (1968).³ F. Micheel u. L. Tork, Chem. Ber. **93**, 1013 (1960).⁴ I. Lundt u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **21**, 1239 (1967).⁵ C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **20**, 963 (1966).⁶ D.H. Brauns, J. Am. Chem. Soc. **45**, 833 (1923).⁷ H. Kunz u. W. Sager, Helv. Chim. Acta **68**, 283 (1985).⁸ B. Erbing u. B. Lindberg, Acta Chem. Scand., Ser. B **30**, 12 (1976).

7.3. mit Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV) (DAST)

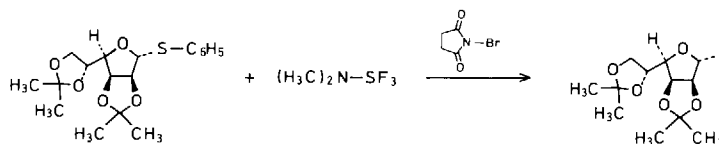
Der Glycosylester 1-O-Acetyl-3-O-benzyl-4,6-di-O-(2,2-dimethyl-propanoyl)- α -D-mannopyranose mit freier Hydroxy-Gruppe an C-2 kann unter Ausnutzung einer 1,2-Wanderung des Acyl-Restes mit Inversion an C-2 in das entsprechende 2-O-Acetyl- β -D-glucopyranosylfluorid übergeführt werden¹.

8. aus Thioglycosiden

Thioglycoside sind interessante Vorstufen für die Herstellung von Glycosylfluoriden, da sie eine einstufige und selektive Aktivierung des anomeren Zentrums erlauben. Phenylthioglycopyranoside mit unsubstituierter *trans*-C-2-Hydroxy-Gruppe lassen sich durch direkte Einwirkung von Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV) (DAST) in die entsprechenden 2-Phenylthio-2-desoxy-glycosylfluoride überführen¹. So entsteht aus Phenyl-4,6-O-benzyliden-3-O-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)-1-thio- β -D-glucopyranosid unter stereospezifischer 1,2-Wanderung des Phenylthio-Restes 4,6-O-Benzyliden-3-O-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)-2-phenylthio-2-desoxy- α -D-mannopyranosylfluorid. Detaillierte Bedingungen dieser interessanten Reaktion sind nicht beschrieben.

8.1. mit Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV) (DAST)/N-Brom-succinimid

Die Umsetzung von Phenyl-thioglycosiden mit einer Kombination aus Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV) (DAST) und N-Brom-succinimid liefert unter milden Bedingungen die entsprechenden Glycosylfluoride. Die Reaktion läuft über Bromsulfonium-Ionen. Die meisten Schutzgruppen sind mit dieser Reaktion kompatibel, selbst O-Silylether sind stabil²⁻⁶. Die folgende Reaktion des Thioglycosids eines Monosaccharids zum Glycosylfluorid ist eine adaptierte Vorschrift von Umsetzungen von Oligosacchariden.



2,3;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosylfluorid²: 39 mg (0,11 mmol) Phenyl-2,3;5,6-di-O-isopropyliden-1-thio- α -D-mannofuranosid werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und unter Argon bei -15° mit 25,8 mg (0,16 mmol) Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV) und 25 mg (0,14 mmol) N-Brom-succinimid versetzt. Nach 15 min bei -15° wird die Lösung in 5 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit 3mal mit 10 ml Ether extrahiert. Die Ether-Phasen werden vereinigt, mit Kochsalz-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Eindampfen des Lösungsmittels und Säulen-chromatographische Reinigung liefert das Produkt; Ausbeute: 26 mg (91%).

¹ K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randall u. A. Chucholowski, J. Am. Chem. Soc. **108**, 2466 (1986).

² K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis u. J. L. Randall, J. Am. Chem. Soc. **106**, 4189 (1984).

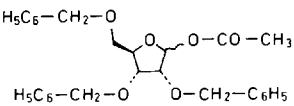

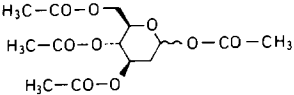

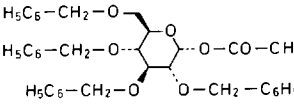

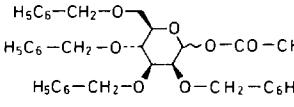

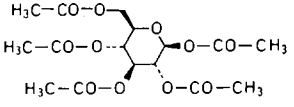

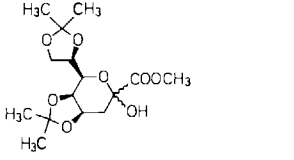

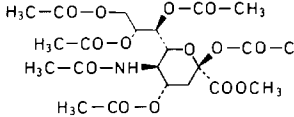

³ R. E. Dolle u. K. C. Nicolaou, J. Am. Chem. Soc. **107**, 1695 (1985).

⁴ K. C. Nicolaou, J. L. Randall u. G. T. Furst, J. Am. Chem. Soc. **107**, 5556 (1985).

⁵ S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno u. S. Chen, J. Am. Chem. Soc. **110**, 3929 (1988).

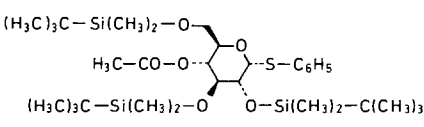
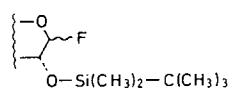
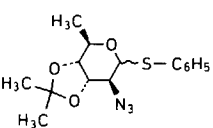
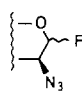
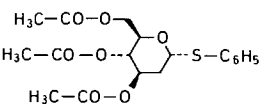

⁶ K. Suzuki, H. Maeta, T. Matsumoto u. G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. **29**, 3571 (1988).

Tab. 83: Glycosylfluoride aus Glycosylestern mit Pyridinium-Poly(Hydrogenfluorid)

Substrat	Reaktions- bedin- gungen	Produkt	Aus- beute [%]	α/β	Lite- ratur
	0°; 6 h		89	2 : 1	¹
	0°; 6 h		82	> 19 : 1	¹
	0°; 6 h		89	19 : 1	¹
	0°; 6 h		84	> 19 : 1	¹
	-20°; 3 h		86	1 : 4	¹
	0°; 4 h		33	β	²
	0°; 1 h		80	β	³

¹ M. Hayashi, S. Hashimoto u. R. Noyori, Chem. Lett. **1984**, 1747.² M. Imoto, N. Kusunose, Y. Matsuura, S. Kusumoto u. T. Shiba, Tetrahedron Lett. **28**, 6277 (1987).³ M. N. Sharma u. R. Eby, Carbohydr. Res. **127**, 201 (1984).

Analog erhält man u. a.:

Substrat	Produkt	[%]	α/β	Literatur
		74	5 : 1	¹
		80	2 : 1	¹
		70	α	¹

8.2. mit Fluorwasserstoff/Pyridin/N-Brom-succinimid

Die Umsetzung von Phenyl-thioglycosiden mit dem Fluorwasserstoff/Pyridin-Komplex und N-Brom-succinimid führt in ähnlich guten Ausbeuten wie die Diethylamino-trifluorsulfuran(IV)/N-Brom-succinimid-Reaktion und bei vergleichbaren Temperaturen zu Glycosylfluoriden^{1,2}.

9. aus anderen Glycosylhalogeniden

Aufgrund der hohen Stabilität der C-F-Bindung lassen sich die Glycosylfluoride nicht in einfachen S_N2-Anomerisierungen durch zugesetzte gelöste Fluorid-Ionen in die entsprechenden anomeren Glycosylfluoride überführen. Im Gegensatz zu den S_N2-Anomerisierungen von Glycosylchloriden und -bromiden in Gegenwart von Tetrabutylammoniumchlorid und -bromid³ führt die Umsetzung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylfluorid mit Tetrabutylammoniumfluorid zu keinem neuen Produkt.

Langzeitumsetzungen von Glycosylfluoriden in flüssigem, wasserfreiem Fluorwasserstoff führen unter Gerüstumlagerungen und Ringverengungen zu epimeren Glycosylfluoriden⁴⁻⁶.

9.1. mit Silberfluorid

Die Umsetzung von acylierten α -Glycosylbromiden oder -chloriden der D-gluco- und D-galacto-Reihe mit Silberfluorid in Acetonitril ist die klassische Methode zur Herstellung der thermodynamisch weniger stabilen Glycosylfluoride mit β -Konfiguration^{7,8}. Die β -

¹ K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahadjis u. J. L. Randall, J. Am. Chem. Soc. **106**, 4189 (1984).

² K. C. Nicolaou, T. Caulfield, H. Kataoka u. T. Kumazawa, J. Am. Chem. Soc. **110**, 7910 (1988).

³ R. U. Lemieux u. J.-I. Hayami, Can. J. Chem. **43**, 2162 (1965).

⁴ C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **20**, 963 (1966).

⁵ K. Bock, C. Pedersen u. L. Wiebe, Acta Chem. Scand. **27**, 3586 (1973).

⁶ C. Pedersen, Angew. Chem. **84**, 221 (1972); engl.: **11**, 241.

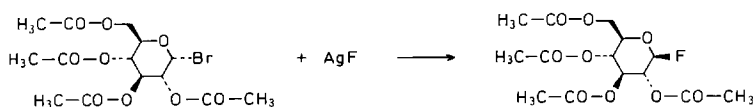
⁷ B. Helferich u. R. Gootz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **62**, 2505 (1929).

⁸ F. Mischeel, A. Klemer u. G. Baum, Chem. Ber. **88**, 475 (1955).

Fluoride sind im allgemeinen so stabil, daß sie isoliert werden können. Ein Nachbargruppen-aktiver Acyloxy-Substituent ist an der Reaktion beteiligt und bewirkt die 1,2-*trans*-Anordnung¹. Aus Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosylbromid entsteht unter Konfigurationserhalt 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosylfluorid².

Das Lösungsmittel der Wahl zur Synthese der β -Fluoride ist Acetonitril, gelegentlich verdünnt mit Benzol.

Glycosylbromide reagieren erwartungsgemäß schneller als die Chloride. Das Verfahren ist angewendet worden für die Synthese von Glycosylfluoriden von Uronsäureestern³ und Ketosen^{4,5}. Halogenosen mit nicht Nachbargruppen-aktiven C-2-Substituenten wie Methoxy⁶, Benzyloxy^{7,8} oder Hydroxy⁹ reagieren ebenfalls unter Konfigurationsumkehr am anomeren C-Atom zu den β -Glycosylfluoriden, ebenso wie Glycosylchloride oder -bromide von N-Acetyl-neuraminsäure¹⁰⁻¹². Geminale C-1-Brom-chlor-zucker reagieren chemo- und stereoselektiv zu geminalen C-1-Chlor-fluor-zuckern oder den C-1-Difluor-Derivaten¹³.



2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylfluorid¹⁴: 5 g 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid werden in 25 ml trockenem Acetonitril gelöst, mit 5 g Silberfluorid versetzt und 12 h unter Lichtausschluß geschüttelt. Die Mischung wird filtriert, das Filtrat mit wäbr. Natriumchlorid-Lösung zur Fällung der Silber-Ionen behandelt. Die Mischung wird filtriert, zum Sirup aufkonzentriert, der Rückstand in Chloroform gelöst, mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und in siedendem Ether gelöst. Kristallisation erfolgte nach Zugabe von Petrolether; Ausbeute: 3,4 g (80%).

9.2. mit Silbertetrafluoroborat

Silbertetrafluoroborat kann als in organischen Lösungsmitteln löslicher Fluorid-Donor verwendet werden. Die Umsetzung von acetylierten Glycosylhalogenosen (Chloride und Bromide) mit Silbertetrafluoroborat ergibt die entsprechenden Glycosylfluoride. Die Reaktion verläuft über Glycosyl-Kationen, die mit Fluorid-Ionen reagieren. Das Anomeren-Verhältnis der Reaktion hängt von dem verwendeten Lösungsmittel und der Reaktionsdauer ab. Da das Tetrafluoroborat-Anion im Gleichgewicht mit Bortrifluorid und dem Fluorid-Anion steht, wird der Anomerisierungs-Katalysator Bortrifluorid von polaren Lösungsmitteln (Ether) komplexiert, so daß die Anomerisierung gehindert ist. In Toluol verlaufen die Anomerisierungen sehr schnell zu den thermodynamisch stabileren α -D-Glycosylfluoriden¹⁵⁻¹⁷.

¹ L. D. Hall u. P. R. Steiner, Can. J. Chem. **48**, 2439 (1970).

² L. D. Hall u. J. F. Manville, Can. J. Chem. **47**, 1 (1969).

³ M. Kreuzer u. J. Thiem, Carbohydr. Res. **149**, 347 (1986).

⁴ F. Micheel u. L. Tork, Chem. Ber. **93**, 1013 (1960).

⁵ R. J. Ferrier u. S. R. Haines, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1984**, 1675.

⁶ C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **20**, 963 (1966).

⁷ F. Micheel u. U. Kreutzer, Justus Liebigs Ann. Chem. **722**, 228 (1969).

⁸ Y. Takahashi u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **164**, 277 (1987).

⁹ H. Yamaguchi u. C. Schuerch, Carbohydr. Res., **81**, 192 (1980).

¹⁰ M. N. Sharma u. R. Eby, Carbohydr. Res., **127**, 201 (1984).

¹¹ O. Kanie, J. Nakamura, M. Kiso u. A. Hasegawa, J. Carbohydr. Chem. **6**, 105 (1987).

¹² K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 631 (1987).

¹³ J.-P. Praly, L. Brard, G. Descotes u. L. Toupet, Tetrahedron **45**, 4141 (1989).

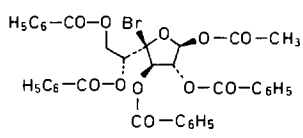
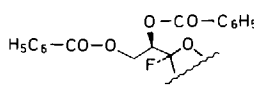
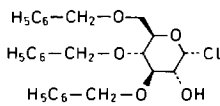

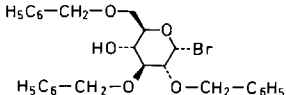
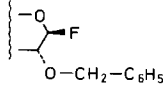
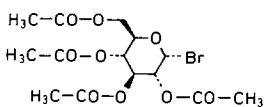
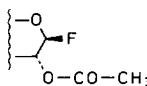
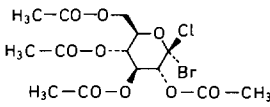
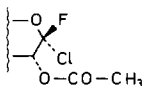
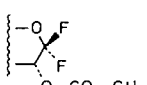
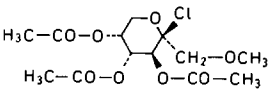
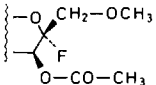
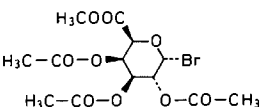
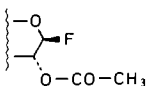
¹⁴ L. D. Hall, J. F. Manville u. N. S. Bhacca, Can. J. Chem. **47**, 1 (1969).

¹⁵ K. Igarashi, T. Honma u. J. Irisawa, Carbohydr. Res. **11**, 577 (1969).

¹⁶ K. Igarashi, T. Honma u. J. Irisawa, Carbohydr. Res. **13**, 49 (1970).

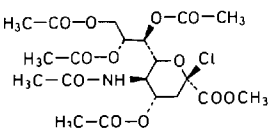
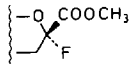
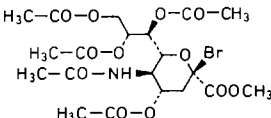

¹⁷ Y. V. Voznyi, L. N. Koikov u. A. A. Galoyan, Carbohydr. Res. **132**, 339 (1984).

Tab. 84: Glycosylfluoride aus Glycosylhalogeniden mit Silberfluorid

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	α/β	Literatur
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CN}$; 16 h, 0°		72	—	¹
	$\text{C}_6\text{H}_6/\text{H}_3\text{C}-\text{CN}$ (10:1); 16 h, 25°		40	β	²
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CN}$		~ 100	β	³
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CN}$; 30 min, 25°		54	β	⁴
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CN}$; 16 h, 25°		80	β	⁵
	(1,2 Äquiv. AgF)/ $\text{H}_3\text{C}-\text{CN}$; 24 h, 30°		70	β	⁶
	(3,3 Äquiv. AgF)/ $\text{H}_3\text{C}-\text{CN}$; 4 d, 30°		70	—	⁶
	AgF , $\text{H}_3\text{C}-\text{CN}$; 45 min, 25°		37	α	⁷
	AgF , $\text{H}_3\text{C}-\text{CN}$; 12 h, 25°		82	β	⁸

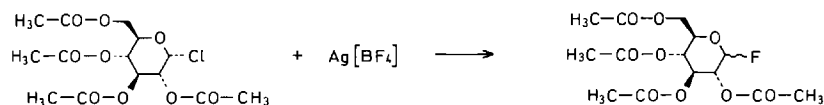
¹ R.J. Ferrier u. S.R. Haines, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1984**, 1675.² H. Yamaguchi u. C. Schuerch, Carbohydr. Res., **81**, 192 (1980).³ F. Micheel u. U. Kreutzer, Justus Liebigs Ann. Chem. **722**, 228 (1969).⁴ B. Helferich u. R. Gootz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **62**, 2505 (1929).⁵ L.D. Hall u. P.R. Steiner, Can. J. Chem. **48**, 2439 (1970).⁶ J.-P. Praly, L. Brard, G. Descotes u. L. Toupet, Tetrahedron **45**, 4141 (1989).⁷ F. Micheel u. L. Tork, Chem. Ber. **93**, 1013 (1960).⁸ M. Kreuzer u. J. Thiem, Carbohydr. Res. **149**, 347 (1986).

Tab. 84: (Forts.)

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	α/β	Literatur
	AgF; H ₃ C-CN; 3 h, 25°		91	α	¹
	AgF; H ₃ C-CN 40 min; 25°		64	α	²

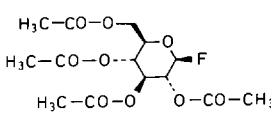

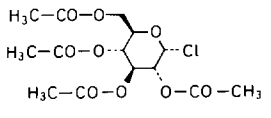
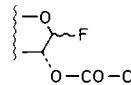
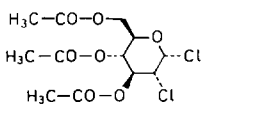
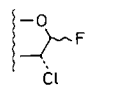
*Methyl-(5-acet-
amino-4,7,8,9-
tetra-O-acetyl-
2,3,5-tri-des-
oxy-2-fluor-
D-glycero- β -
D-galacto-2-
nonulopyran-
os)-onat*

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α - und - β -D-glucopyranosylfluorid³:



Zu einer Lösung von 140 mg (0,72 mmol) Silbertetrafluoroborat in 7 ml wasserfreiem Ether werden bei 0° 220 mg (0,60 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylchlorid gegeben. Nach 15 min wird die Lösung bei 0° in 10%ige Natriumhydrogencarbonat-Lösung eingetragen, die Phasen werden getrennt und die Wasser-Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die organ. Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die anomeren Fluoride werden durch Chromatographie getrennt; Ausbeute (α -Fluorid): 115 mg (60,5%); (β -Fluorid): 34 mg (17,7%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	α/β	Literatur
	C ₆ H ₆ ; Rückfl.		63	α	⁴
	(H ₅ C ₂) ₂ O; 0°; 15 min		81	1,5 : 1	³
	(H ₅ C ₂) ₂ O; 15 h, 25°		81	α	³
	(H ₅ C ₂) ₂ O; 0°; 15 min		78	3,5 : 1	⁵
	Toluol; 1 h, 0°		77	77 : 1	⁵

¹ O. Kanie, J. Nakamura, M. Kiso u. A. Hasegawa, J. Carbohydr. Chem. **6**, 105 (1987).

² K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 631 (1987).

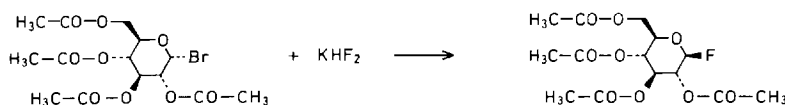
³ K. Igarashi, T. Honma u. J. Irisawa, Carbohydr. Res. **13**, 49 (1970).

⁴ Y. Voznyi, L. N. Koikov u. A. A. Galoyan, Carbohydr. Res. **132**, 339 (1984).

⁵ K. Igarashi, T. Honma u. J. Irisawa, Carbohydr. Res. **11**, 577 (1969).

9.3. mit Alkalimetall-hydrogendifluoriden

Ähnlich wie mit Silberfluorid lassen sich Glycosylchloride oder -bromide in einem polaraprotischen Lösungsmittel auch mit dem kostengünstigeren Kalium-hydrogendifluorid zu Glycosylfluoriden umsetzen. Ein Nachbargruppen-aktiver Acyl-Substituent an C-2 der Pyranose dirigiert die Reaktion zu 1,2-*trans*-Fluoriden. Bei Zusatz von Anomerisierungs-Katalysatoren (Lewis-Säuren) oder aber bei nicht Nachbargruppen-aktiven Alkyloxy-Gruppierungen an C-2 erfolgt bereits in situ eine Anomerisierung in die *cis*-Form^{1,2}.



2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosylfluorid²: Die Mischung aus 10,0 g (24,3 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosylbromid und 10,0 g (128,0 mmol) Kalium-hydrogendifluorid in 50 ml absol. Acetonitril wird unter Rückfluß erhitzt. Nach 24 h wird filtriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Nach 3maligem Waschen mit Wasser und Trocknen über Magnesiumsulfat erhält man 7,4 g Rohprodukt, in dem nach Dünnschichtchromatographie noch Spuren von Hydrolyseprodukten enthalten sind. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Diethylether; Ausbeute: 5,9 g (70%).

Ähnlich sind u. a. zugänglich:

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	α/β	Literatur
	8 h; Rückfl.		47	α	²
	10 h; Rückfl. (+ TiF ₄)		32	α	²
	24 h; Rückfl.		70	β	¹

9.4. mit 2,4,6-Trimethyl-pyridin/Fluorwasserstoff

Eine Reihe von peracetylierten Pyranosylfluoriden mit D-gluco-, D-galacto-, D-manno-, L-rhamno-, D-xylo- und L-arabino-Konfiguration kann durch Fluorierung der entsprechenden Glycopyranosylbromide mit 2,4,6-Trimethyl-pyridin/Fluorwasserstoff hergestellt werden. In 62–86% Ausbeute werden 1,2-*trans*-konfigurierte Verbindungen erhalten^{3,4}.

¹ M. Kreuzer u. J. Thiem, Carbohydr. Res. **149**, 347 (1986).

² EP.P. 0215376 (1986/1985) ≡ DE 3 626 028, Hoechst AG, Erf.: J. Thiem, M. Kreuzer, W. Fritsche-Lang u. H.-M. Deger; C. A. **107**, 176 407 (1987).

³ Y. V. Voznyi, I. S. Kalicheva u. A. A. Galoyan, Bioorg. Khim. **7**, 406 (1981); C. A. **95**, 43 491 (1981).

⁴ Y. V. Voznyi, I. S. Kalicheva u. A. A. Galoyan, Bioorg. Khim. **13**, 1655 (1987); C. A. **109**, 149 944 (1988).

9.5. mit Lewis-Säuren [Bortrifluorid oder Silicium(IV)-fluorid]

Die Reaktionen der sehr stabilen 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -glycopyranosylfluoride mit klassischen Anomerisierungs-Katalysatoren [Titan(IV)-, Zinn(IV)-chlorid, Diethylether-Trifluorboran] führen nicht zu den α -Glycosylhalogenosen. Beispielsweise liefert die Umsetzung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylfluorid mit Bortrifluorid nur Mischungen von Glucose-tetraacetaten neben präparativ nicht nutzbaren Mengen α -Fluorid¹. Perbenzylierte Glycosylfluoride reagieren jedoch mit Lewis-Säuren unter Anomerisierung. Die Umsetzung von 2,3,5-Tri-O-benzyl- α -D-ribofuranosylfluorid in Ether mit Diethylether-Trifluorboran bei 20° ergibt innerhalb 10 min 2,3,5-Tri-O-benzyl- β -D-ribofuranosylfluorid in 72% Ausbeute. 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosylfluorid isomerisiert unter Einwirkung von Silicium(IV)-fluorid zum α -Fluorid².

 β) Glycosylchloride

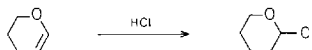
Die direkte Umsetzung von unsubstituierten Monosacchariden mit Acetylchlorid wurde früher häufig verwendet²⁻⁶, wird aber heute nicht mehr genutzt. Nach dieser Methode wurde erstmalig 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylchlorid (*Acetochlorglucose*) hergestellt.

Glycosylchloride liegen zumeist in O-geschützter Form vor, nur in Ausnahmen sind stabile OH-freie Glycosylchloride bekannt^{7,8}.

Mehrere Übersichtsartikel zu den Glycosylchloriden sind erschienen⁹⁻¹².

A. Herstellung**1. aus Glycalen****1.1. mit Chlorwasserstoff**

Die Addition von Chlorwasserstoff in benzolischer Lösung an acylierte Glycale ergibt die entsprechenden 2-Desoxy-glycosylchloride¹³⁻¹⁸. Diese Produkte konnten nicht in reiner Form isoliert werden, sie sind aber in roher Form in Folgereaktionen, z. B. Nukleosid-Synthesen einsetzbar^{15,19}:



¹ Y. V. Voznyi, L. N. Koikov u. A. A. Galoyan, Carbohydr. Res. **132**, 339 (1984).

² S. Hashimoto, M. Hayashi u. R. Noyori, Tetrahedron Lett. **25**, 1379 (1984).

³ A. Colley, Ann. Chim. Phys. **21**, 363 (1870).

⁴ A. Colley, Compt. Rend. **70**, 401 (1870).

⁵ C. S. Hudson u. J. M. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **37**, 2748 (1915).

⁶ D. H. Brauns, J. Am. Chem. Soc. **44**, 401 (1922).

⁷ M. L. Wolfrom, H. G. Garg u. D. Horton, J. Org. Chem. **28**, 2989 (1963).

⁸ P. R. Bradley u. E. Buncl, Can. J. Chem. **46**, 3001 (1968).

⁹ L. J. Haynes u. F. H. Newth, Advan. Carbohydr. Chem. **10**, 207 (1955).

¹⁰ R. J. Ferrier, Advan. Carbohydr. Chem. **20**, 67 (1965).

¹¹ W. A. Szarek, Advan. Carbohydr. Chem. **28**, 225 (1973).

¹² M. L. Wolfrom u. W. A. Szarek, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates*, 2. Aufl., Vol. IA, S. 239, Academic Press, New York · London 1972.

¹³ B. Helferich, Advan. Carbohydr. Chem. **7**, 210 (1952).

¹⁴ E. Fischer, M. Bergmann u. H. Schotte, Ber. **53**, 517 (1920).

¹⁵ J. Davoll u. B. Lythgoe, J. Chem. Soc. **1949**, 2526.

¹⁶ K. Bock, I. Lundt u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **23**, 2083 (1969).

¹⁷ H. S. El Khadem, D. L. Swartz, J. K. Nelson u. L. A. Berry, Carbohydr. Res., **58**, 230 (1977).

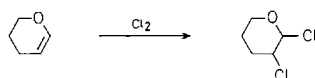
¹⁸ J.-M. Beau u. P. Sinay, Tetrahedron Lett. **26**, 6185 (1985).

¹⁹ E. Wittenburg, G. Etzold u. P. Langen, Chem. Ber. **101**, 494 (1968).

Der Ausgang der Reaktion ist abhängig von der Stereochemie der Substituenten am Pyranose-Ring. Wenn ein 4-O-Acetyl-Substituent in *trans*-Anordnung die Abstraktion des 3-O-Acetyl-Restes erleichtert (z. B. bei D-Xylal-Derivaten), tritt die Bildung von 3-Chlor-2,3-di-desoxy-glycosylchloriden in den Vordergrund. O-Benzoyl-glycale ergeben die erwarteten 2-Desoxy-glycosylchloride¹, ebenso wie die Umsetzung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-glucal mit Chlorwasserstoff in Toluol bei 0° das instabile 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosylchlorid in guten Ausbeuten ergibt^{2,3}.

1.2. mit Chlor

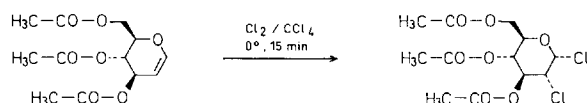
Die Addition von elementarem Chlor an acylierte Glycale ist eine der gebräuchlichsten Methoden zur Herstellung von 2-Chlor-2-desoxy-glycosylchloriden⁴⁻⁸. Die Reaktion verläuft über einen ionischen Mechanismus. Durch Hydrolyse des Chlor-Atoms an C-1 entstehen die 2-Chlor-2-desoxy-zucker.



Die Verhältnisse der gebildeten isomeren Dichloride hängen stark von der Stereochemie der eingesetzten Glycale und den Polaritäten der verwendeten Lösungsmittel ab. In unpolaren Lösungsmitteln wie Tetrachlormethan, Diethylether, Chloroform oder Dichlormethan entstehen aus acyliertem D-Glucal die *cis*-Additionsprodukte 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-chlor-2-desoxy- α -D-glucopyranosylchlorid und - β -D-mannopyranosylchlorid. In polaren Lösungsmitteln wie Nitromethan oder 2-Oxo-1,3-dioxan entstehen bevorzugt die beiden *trans*-Additionsprodukte^{5,8-11}.

Bei der radikalischen Chlorierung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal mit Jodbenzol-dichlorid unter Inertgas wird bevorzugt 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-chlor-2-desoxy- α -D-mannopyranosylchlorid (73%) gebildet neben - α -D- und - β -D-glucopyranosylchlorid (11% bzw. 16%). Bei Anwesenheit von Sauerstoff wird die radikalische Reaktion inhibiert, so daß das Produktverhältnis der ionischen Additionsprodukte gebildet wird¹².

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-chlor-2-desoxy- α -D-glucopyranosylchlorid⁵:



In die Lösung von 7,01 g (26 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal in 50 ml Tetrachlormethan wird bei 0° unter Rühren und unter Lichtausschluß so lange Chlorgas eingeleitet, bis Chlor am Ableitungsrohr erscheint. Nach weiteren 15 min wird überschüssiges Chlor durch Einblasen von Luft entfernt und der Rückstand i. Vak. eingedampft. Der gebildete farblose Sirup ist nahezu rein. Das Produkt kann aus Ether/Petrolether kristallisiert werden⁸; Ausbeute: 8,13 g (92%),

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 85 (S. 653) aufgeführten Verbindungen.

¹ K. Bock, I. Lundt u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **23**, 2083 (1969).

² J.-M. Lancelin, L. Morin-Allory u. P. Sinay, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 355.

³ P. Lesimple, J.-M. Beau u. P. Sinay, Carbohydr. Res., **171**, 289 (1987).

⁴ E. Fischer, M. Bergmann u. H. Schotte, Ber. **53**, 509 (1920).

⁵ R. U. Lemieux u. B. Fraser-Reid, Can. J. Chem. **43**, 1460 (1965).

⁶ M. S. Lefar u. C. E. Weill, J. Org. Chem. **30**, 954 (1965).

⁷ K. Igarashi, T. Honma u. T. Imagawa, Tetrahedron Lett. **1968**, 755.

⁸ K. Igarashi u. T. Honma, J. Org. Chem. **35**, 610 (1970).

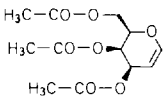

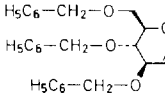
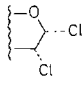
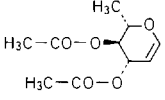
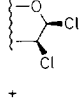

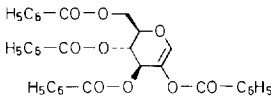
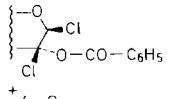
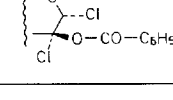
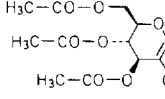

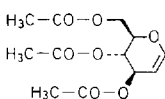

⁹ P. Boullanger u. G. Descotes, Carbohydr. Res. **51**, 55 (1976).

¹⁰ P. R. Bradley u. E. Buncl, Can. J. Chem. **46**, 3001 (1968).

¹¹ I. Lundt u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 70 (1975).

¹² K. Igarashi u. T. Honma, J. Org. Chem. **35**, 617 (1970).

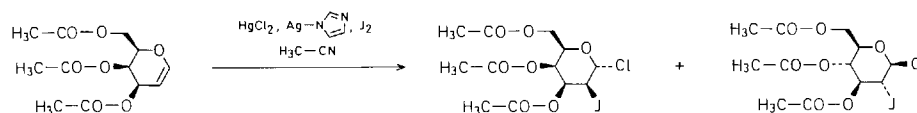
Tab. 85: (2-Desoxy)-2-chlor-glycosylchloride aus Glycalen mit Chlor in Tetrachlormethan

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	$\alpha : \beta$	Ausbeute [%]	Literatur
	0°; 15 min		100 : 0	> 80	¹
	2°; 15 min		100 : 0	85	²
	0°; 10 min		—	45	³
			—	10	
	0°; 15 min		—	61	⁴
			—	29	
	0°; 30 min		100 : 0	19	⁵
	^a		100 : 0	43	⁶

^a mit Dichlor-phenyl-jod in Tetrachlormethan unter Stickstoff durch Photolyse (30 min; 20°)¹ R. U. Lemieux u. B. Fraser-Reid, Can. J. Chem. **43**, 1460 (1965).² P. Boullanger u. G. Descotes, Carbohydr. Res. **51**, 55 (1976).³ D. Horton, W. Priebe u. O. Varela, J. Org. Chem. **51**, 3479 (1986).⁴ I. Lundt u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 70 (1975).⁵ P. R. Bradley u. E. Buncl, Can. J. Chem. **46**, 3001 (1968).⁶ K. Igarashi u. T. Honma, J. Org. Chem. **35**, 617 (1970).

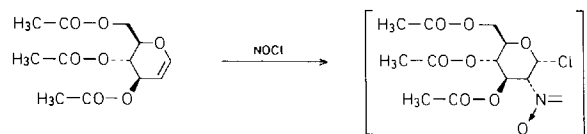
1.3. mit Interhalogenchloriden

3,4,6-Tri-O-acetyl-D-galactal reagiert mit *in situ*-erzeugtem Jodmonochlorid unter *trans*-diaxialer Addition an die C,C-Doppelbindung zu einer 5 : 1-Mischung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-jod- α -D-talo-pyranosylchlorid (83%) und - β -D-glucopyranosylchlorid (17%)^{1, 2}.



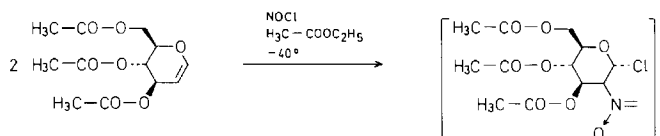
1.4. mit Nitrosylchlorid

Nitrosylchlorid addiert an 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal unter Ausbildung eines kristallinen Produkts, dem ursprünglich die Struktur von 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-nitroso- α -D-glucopyranosylchlorid zugewiesen wurde³. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß diese Struktur mit hoher Spezifität unter *cis*-Addition gebildet wird und in dimerer Form vorliegt⁴.



Das Dimer dissoziiert in Dimethylformamid-Lösung in die monomeren Formen, die schnell zu den entsprechenden *Tri*-O-acetyl-2-desoxy-2-oximino- α -D-hexopyranosylchloriden isomerisieren. Letztere spalten leicht Chlorwasserstoff unter Bildung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-nitroso-D-glycalen ab⁵. 2-Nitrosoglycale addieren leicht Alkohole und lagern zu 2-Oximino- α -glycosiden um^{6, 7}. Diese Befunde waren von erheblicher Bedeutung für die Entwicklung von neuen Amino-glycosid-Synthesen.

Dimeres 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-nitroso- α -D-glucopyranosylchlorid^{8, 9}:



12 g getrocknetes 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal werden in 100 ml Essigsäure-ethylester unter Feuchtigkeitsausschluß gelöst. Stickstoff wird in die Lösung eingeblasen und auf -40° gekühlt. Anschließend wird ein leichter Strom Nitrosylchlorid eingeleitet. Nach Eintragen eines Überschusses von Nitrosylchlorid – ersichtlich an der dunkelbraunen Färbung – wird wieder Stickstoff eingeblasen und das Rühren bis zur Beendigung der Reaktion fortgesetzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. bei 40° abgezogen und der Rückstand aus Chloroform/Hexan umkristallisiert; Ausbeute: 11,9–13,4 g (80–90%).

¹ P.J. Garegg u. B. Samuelson, Carbohydr. Res. **84**, C1 (1980).

² P.J. Garegg, B. Samuelson, P. Konradson, I. Kvarnström u. S.C.T. Svensson, Carbohydr. Res. **92**, 157 (1981).

³ W.J. Serfontein, J.H. Jordaan u. J. White, Tetrahedron Lett. **1964**, 1069.

⁴ R.U. Lemieux, T.L. Nagabhushan u. I.K. O'Neill, Tetrahedron Lett. **1964**, 1909.

⁵ R.U. Lemieux, T.L. Nagabhushan u. K. James, Can. J. Chem. **51**, 1 (1973).

⁶ R.U. Lemieux, T.L. Nagabhushan u. S.W. Gunner, Can. J. Chem. **46**, 405 (1968).

⁷ R.U. Lemieux, Y. Ito, K. James u. T.L. Nagabhushan, Can. J. Chem. **51**, 7 (1973).

⁸ R.U. Lemieux, T.L. Nagabhushan u. I.K. O'Neill, Can. J. Chem. **46**, 413 (1968).

⁹ R.U. Lemieux u. T.L. Nagabhushan, Methods Carbohydr. Chem. **6**, 487 (1972).

Tab. 86: Dimere 2-Desoxy-2-nitroso-pyranosylchloride aus Glycalen mit Nitrosylchlorid

Edukt	Lösungsmittel, Reaktions- bedingungen	Produkt	Aus- beute [%]	Lite- ratur
	H ₃ C-COOC ₂ H ₅ ; - 40°		84	¹
	H ₃ C-COOC ₂ H ₅ ; - 40°; 20 min		86	²
	H ₃ C-COOC ₂ H ₅ ; - 5°; 165 min		99	³
	H ₃ C-COOC ₂ H ₅ ; 0°; 30 min		98	⁴
	H ₃ C-COOC ₂ H ₅ ; 0°; 210 min		97	⁵
	CH ₂ Cl ₂ ; 5°; 20 h		71	⁶
	H ₃ C-COOC ₂ H ₅		92	⁷

¹ R.U. Lemieux, T.L. Nagabhuan u. I. O'Neill, Can. J. Chem. **46**, 413 (1968).² P.J. Garegg, B. Lindberg u. T. Norberg, Acta Chem. Scand., Ser. B **28**, 1104 (1974).³ M. Kugelman, A.K. Mallams u. H.F. Vernay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1976**, 1113.⁴ M. Kugelman, A.K. Mallams u. H.F. Vernay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1976**, 1126.⁵ A.K. Mallams, S.S. Saluja, D.F. Crowe, G. Detre, M. Tanabe u. D.M. Yasuda, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1976**, 1135.⁶ P.C. Wyss, J. Kiss u. W. Arnold, Helv. Chim. Acta **58**, 1847 (1975).⁷ R.U. Lemieux, S.Z. Abbas, M.H. Burzynska u. R.M. Ratcliffe, Can. J. Chem. **60**, 63 (1982).

Die Übertragung dieses Verfahrens auf andere Glycal-Derivate gelingt mit vergleichbar guten Resultaten¹⁻⁷ (s. Tab. 86, S. 655).

Nach einem modifizierten Verfahren wird die Lösung des Glycals in Essigsäure-ethylester bei -78° zu einer abgemessenen Menge an flüssigem Nitrosylchlorid zugetropft⁸.

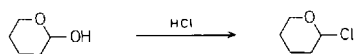
Furanoide Glycale reagieren mit Nitrosylchlorid zu *dimeren 2-Desoxy-2-nitroso-D-furanosylchloriden*⁹.

2. durch direkte Substitution der anomeren Hydroxy-Gruppe

2.1. mit Chlorwasserstoff

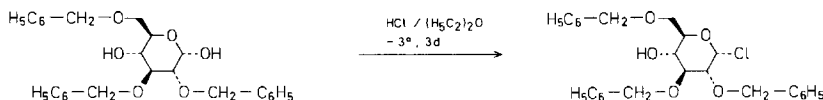
Durch Einwirkung von Chlorwasserstoff auf reduzierende Saccharid-Derivate gelingt der direkte Austausch der anomeren Hydroxy-Gruppe gegen ein Chlor-Atom in guten Ausbeuten. Die Reaktionen wurden ursprünglich mit flüssigem Chlorwasserstoff in Druckgefäßen^{10, 11} durchgeführt oder in etherischer Lösung, die bei -70° mit Chlorwasserstoff gesättigt wurde¹².

Vorteilhaft arbeitet man jedoch in verdünnten Lösungen um 0° oder bei 20° :



Diese Varianten gestatteten die Chlorierungen von Zucker-Derivaten mit weiteren freien Hydroxy-Gruppen oder solchen mit empfindlichen Schutzgruppenmustern¹³⁻²⁰. Viele nach diesem Verfahren hergestellte Glycosylchloride können aufgrund ihrer Labilität nicht rein isoliert werden, sondern werden sofort in Folgereaktionen weiter umgesetzt.

2,3,6-Tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosylchlorid¹⁴:



¹ P.J. Garegg, B. Lindberg u. T. Norberg, Acta Chem. Scand., Ser. B **28**, 1104 (1974).

² M. Kugelman, A.K. Mallams u. H.F. Vernay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1976**, 1113.

³ M. Kugelman, A.K. Mallams u. H.F. Vernay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1976**, 1126.

⁴ A.K. Mallams, S.S. Saluja, D.F. Crowe, G. Detre, M. Tanabe u. D.M. Yasuda, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1976**, 1135.

⁵ P.C. Wyss, J. Kyss u. W. Arnold, Helv. Chim. Acta **58**, 1847 (1975).

⁶ R.U. Lemieux, S.Z. Abbas, M.H. Burzynska u. R.M. Ratcliffe, Can. J. Chem. **60**, 63 (1982).

⁷ M.B. Perry u. V. Daoust, Can. J. Chem. **52**, 2425 (1974).

⁸ K. Miyai u. R.W. Jeanloz, Carbohydr. Res., **21**, 45 (1972).

⁹ K. Bischofberger, A. Jordaan, M. Potgieter u. P.L. Wessels, S. Afr. J. Chem. **34**, 33 (1981); C.A. **95**, 151064 (1981).

¹⁰ E. Fischer u. E.F. Armstrong, Ber. **34**, 2885 (1901).

¹¹ H.H. Schlubach u. G. Graefe, Liebigs Ann. Chem. **532**, 211 (1937).

¹² E. Pacsu, J. Am. Chem. Soc. **61**, 2669 (1939).

¹³ C.P.J. Glaudemans u. H.G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **28**, 3004 (1963).

¹⁴ F. Micheel u. U. Kreutzer, Liebigs Ann. Chem. **722**, 228 (1969).

¹⁵ H. Paulsen, P. Stadler, A. Banaszek u. F. Tödter, Chem. Ber. **110**, 1908 (1977).

¹⁶ H. Yamaguchi u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **81**, 192 (1980).

¹⁷ H. Ito, R. Eby, S. Kramer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **86**, 193 (1980).

¹⁸ H.A. El-Shenawy u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **131**, 227 (1984).

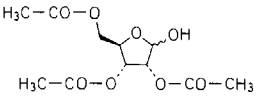

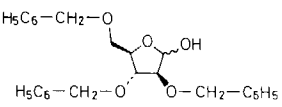

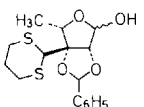

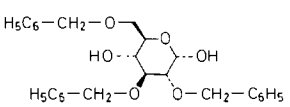
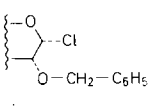
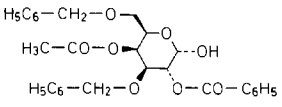
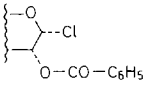
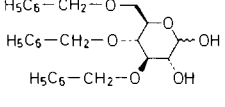

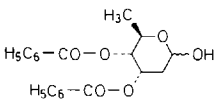

¹⁹ N. Kumar, R. Seshadri u. M. Israel, Carbohydr. Res. **153**, 171 (1986).

²⁰ R.W. Binkley u. J.S. Schneider, J. Carbohydr. Chem. **7**, 157 (1988).

8,0 g 2,3,6-Tri-O-benzyl-D-glucopyranose wurden in 160 ml absol. Ether, der vorher mit trockenem Chlorwasserstoff bei 0° gesättigt wurde, 3 d bei -3° aufbewahrt. Bei 30° wird i. Vak. eingedampft und so oft mit Benzol abgedampft, bis der Chlorwasserstoff-Geruch völlig verschwunden ist. Spuren an Feuchtigkeit oder nicht entfernter Säure bewirken Zersetzung unter Dunkelfärbung, deshalb ist sofortige Weiterverarbeitung erforderlich. Rohausbeute: 8,0 g (96%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a. die in Tab. 87 aufgeführten Verbindungen.

Tab. 87: Furanosyl- bzw. Pyranosylchloride aus Furanosen bzw. Pyranosen mit Chlorwasserstoff

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	HCl/CH ₂ Cl ₂ ; 0°; 30 min		—	¹
	HCl/Benzol; 25°; 150 min		—	²
	HCl/CH ₂ Cl ₂ ; 0°; 30 min		~100	³
	HCl/(H ₂ C ₂) ₂ O; -3°; 3 d		96	⁴
	HCl/(H ₂ C ₂) ₂ O; 25°; 24 h		89	⁵
	HCl/(H ₂ C ₂) ₂ O/ CHCl ₃ ; 0°; 2 d		—	⁶
	HCl/Toluol; 0°; 20 min		—	⁷

¹ N. Kumar, R. Seshadri u. M. Israel, Carbohydr. Res. **153**, 171 (1986).

² C. P. J. Glaudemans u. H. G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **28**, 3004 (1963).

³ H. Paulsen, P. Stadler, A. Banaszek u. F. Tödter, Chem. Ber. **110**, 1908 (1977).

⁴ F. Micheel u. U. Kreutzer, Liebigs Ann. Chem. **722**, 228 (1969).

⁵ H. A. El-Shenawy u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **131**, 227 (1984).

⁶ H. Yamaguchi u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **81**, 192 (1980).

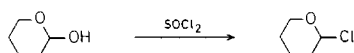
⁷ R. W. Binkley u. J. S. Schneider, J. Carbohydr. Chem. **7**, 157 (1988).

2.2. mit Aluminiumtrichlorid

Die Umsetzung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranose mit Aluminiumtrichlorid in Chloroform ergibt das 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosylchlorid in 50% Ausbeute¹. Analog wurden L-Sorbosylchloride hergestellt².

2.3. mit Thionylchlorid

Thionylchlorid eignet sich zur schonenden Überführung von geschützten Zucker-Derivaten mit freier, anomerer Hydroxy-Gruppe in die entsprechenden Glycosylchloride. Das Reagenz kann unverdünnt³⁻⁵ oder in Lösung^{6,7} und ohne Katalysator verwendet werden. Höhere Reaktionstemperaturen führen in einigen Fällen zur teilweisen Zersetzung der Substrate. Kurze Reaktionszeiten bei 20° oder darunter lassen sich durch Basen⁸ oder Lewis-Säure-Katalyse⁹ erreichen.



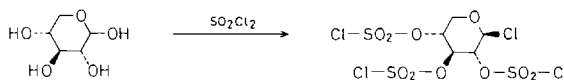
Sehr schonend verläuft die Umsetzung des Thallium(I)-Salzes eines reduzierenden Zuckers¹⁰, jedoch ist dieses Verfahren wegen der Toxizität von Thallium-Verbindungen nur eingeschränkt anwendbar.

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosylchlorid³: 0,8 g 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose werden unter Feuchtigkeitsausschluß in 50 ml Benzol gelöst. Es werden 2,14 g Zinkchlorid und 1,91 g Thionylchlorid zugegeben. Nach 30 min wird die Mischung über eine Kieselgel-Schicht abgesaugt, die Filterschicht mit Benzol gewaschen und das Filtrat eingedampft; Ausbeute: 0,65 g (74%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a. die in Tab. 88 (S. 659) aufgeführten Verbindungen.

2.4. mit Sulfurylchlorid

Die Einwirkung von Sulfurylchlorid auf Kohlenhydrate führt zu per-O-chlorsulfonylierten Derivaten^{11,12}, die in Folgereaktionen nukleophile Substituenten mit Chlorid-Ionen eingehen zu Chlor-desoxy-zuckern. Eine solche Substitution verläuft besonders leicht am anomeren C-Atom, so daß Poly-O-(chlorsulfonyl)-glycosylchloride erhalten werden¹³⁻¹⁷; z. B.:



¹ W. Korytnyk u. J. A. Mills, J. Chem. Soc. **1959**, 636.

² K. Tokuyama u. M. Katsuhara, Bull. Chem. Soc. Jpn. **39**, 2728 (1966).

³ P. W. Austin, F. E. Hardy, J. G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. Soc. **1964**, 2128.

⁴ P. W. Austin, F. E. Hardy, J. G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. Soc. **1965**, 1419.

⁵ N. Praydic u. D. Keglevic, Carbohydr. Res. **7**, 167 (1968).

⁶ H. Steinlein, L. Camarda u. A. Vasella, Helv. Chim. Acta **62**, 378 (1979).

⁷ H. A. El-Shenawy u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **131**, 227 (1984).

⁸ K. Freudenberg, A. Wolf, E. Knopf u. S. H. Zaheer, Ber. **61**, 1743 (1928).

⁹ V. D. Grob, T. G. Squires u. J. R. Vercellotti, Carbohydr. Res. **10**, 595 (1969).

¹⁰ A. Granata u. A. S. Perlin, Carbohydr. Res. **86**, 305 (1980).

¹¹ B. Helferich, Ber. **54**, 1082 (1921).

¹² E. Bunzel, Chem. Rev. **70**, 323 (1970).

¹³ H. J. Jennings u. J. K. N. Jones, Can. J. Chem. **40**, 1408 (1962).

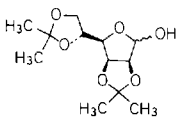

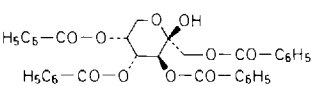
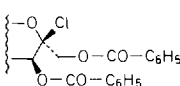
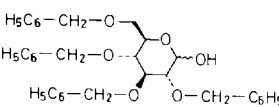
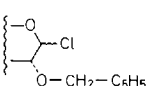
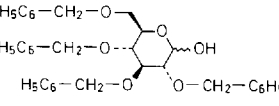
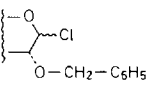
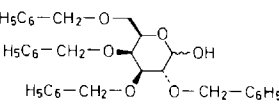
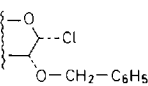
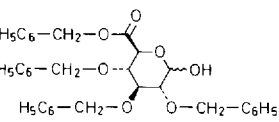
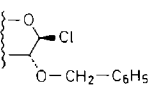
¹⁴ H. J. Jennings u. J. K. N. Jones, Can. J. Chem. **43**, 2372 (1965).

¹⁵ H. J. Jennings, Can. J. Chem. **46**, 2799 (1968).

¹⁶ H. J. Jennings, Can. J. Chem. **47**, 1157 (1969).

¹⁷ J.-R. Pouigny, P. Sinay u. G. Hajdukovic, Carbohydr. Res. **34**, 351 (1974).

Tab. 88: Furanosylchloride bzw. Pyranosylchloride aus Furanosen bzw. Pyranosen mit Sulfurylchlorid

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	SOCl ₂ /Pyridin/ CHCl ₃ 0°; 6 h		75	¹
	1. TI-OC ₂ H ₅ 2. SOCl ₂ /Benzol; 2 h		~100 (α-)	²
	SOCl ₂ /(H ₅ C ₂) ₂ O; 60°; 8 h		78	³
	SOCl ₂ (fl.); 70°; 3 h		98	⁴
	SOCl ₂ /CHCl ₃ ; 5 h Rückfl.		~100 (α-)	²
	SOCl ₂ ; ZnCl ₂ / Benzol; 25°		74	⁵
	SOCl ₂ (fl.); 0°; 2 d		~100	⁶
	SOCl ₂ (fl.); 0°; 48 h		66	⁷

2,3,4-Tri-O-chlorsulfonyl-β-D-xylopyranosylchlorid⁸: Die Mischung von 10 g (66,6 mmol) D-Xylose in 40 ml Pyridin und 26 ml Sulfurylchlorid wird 2 h bei -70° gerührt und dann auf -10° erwärmt. Es werden 100 ml auf -10° gekühltes Chloroform zugegeben und die Mischung durch Kühlen 30 min zwischen -10 und 0° gehalten. Die Reaktionsmischung wird durch Zugabe von gekühlter 10%iger Schwefelsäure partitioniert und die Chloroform-Schicht mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die organ. Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zum Sirup eingedampft, der spontan kristallisiert. Umkristallisation erfolgt aus Chloroform-Petrolether; Ausbeute: 23 g (74%).

¹ K. Freudenberg, A. Wolf, E. Knopf u. S.H. Zaheer, Ber. **61**, 1743 (1928).

² A. Granata u. A.S. Perlin, Carbohydr. Res. **86**, 305 (1980).

³ H. Steinlein, L. Camarda u. A. Vasella, Helv. Chim. Acta **62**, 378 (1979).

⁴ P.W. Austin, F.E. Hardy, J.G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. Soc. **1964**, 2128.

⁵ V.D. Grob, T.G. Squires u. J.R. Vercellotti, Carbohydr. Res. **10**, 595 (1969).

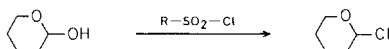
⁶ P.W. Austin, F.E. Hardy, J.G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. Soc. **1965**, 1419.

⁷ N. Pradic u. D. Keglevic, Carbohydr. Res. **7**, 167 (1968).

⁸ H.J. Jennings, Can. J. Chem. **46**, 2799 (1968).

2.5. mit Sulfonsäure-chloriden

Die Umsetzung freier Glucose mit Sulfonsäure-chloriden in Gegenwart von Pyridin ergibt die Tetra-O-sulfonyl- α -D-glucopyranosylchloride^{1,2}. Methansulfonylchlorid ergibt bessere Ausbeuten als 4-Methyl-benzolsulfonylchlorid. Die Übertragung dieses Verfahrens auf die Chlorierung der anomeren Hydroxy-Gruppe von partiell substituierten Halbacetalen führte zu einem breit anwendbaren Verfahren zur Herstellung von Glycosylchloriden³⁻⁷. Die Reaktion verläuft über die Substitution des intermediär gebildeten Glycosylsulfonats mit Chlorid-Ionen. Säureempfindliche O-Schutzgruppen wie cyclische und acyclische Acetale oder O-Triphenylmethyl-Substituenten sind unter den Reaktionsbedingungen stabil.



Eine Variante dieses Verfahrens ist die Umsetzung der anomeren Hydroxy-Gruppe von Aldose-Derivaten mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder Methansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von Halogenid-Ionen, die in vergleichbar guten Ausbeuten die entsprechenden Glycosylchloride liefert³.

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosylchlorid³: Zur Lösung von 0,27 g (0,50 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose und 0,24 g 2,4,6-Trimethyl-pyridin in 2,5 ml Dichlormethan werden 0,12 g (1,05 mmol) Methansulfonylchlorid gegeben. Nach 4 h wird mit Chloroform verdünnt, die Lösung nacheinander mit verd. Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel; Chloroform) gereinigt; Ausbeute: 0,18 g (63%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 89 (S. 661) aufgeführten Verbindungen.

2.6. mit Phosphor(V)-chlorid

O-Acetylierte Pyranose-Derivate mit freier anomerer Hydroxy-Gruppe werden mit Phosphor(V)-chlorid in Glycosylchloride übergeführt⁸⁻¹⁰.

¹ B. Helferich u. A. Gnüchtel, Ber. **71**, 712 (1938).

² A. L. Bernoulli u. H. Stauffer, Helv. Chim. Acta **23**, 615 (1940).

³ J. Leroux u. A. S. Perlin, Carbohydr. Res. **67**, 163 (1978).

⁴ P. J. Garegg, T. Iversen u. R. Johansson, Acta Chem. Scand., Ser. B **34**, 505 (1980).

⁵ V. K. Srivastava u. C. Schuerch, J. Org. Chem. **46**, 1121 (1981).

⁶ V. K. Srivastava u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **106**, 217 (1982).

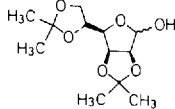

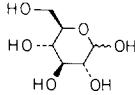
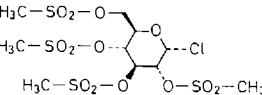
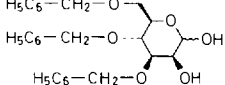
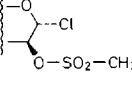
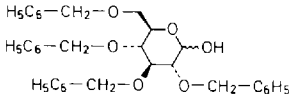
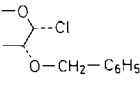
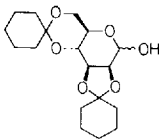

⁷ L. F. Awad, E. S. H. El Ashry u. C. Schuerch, Bull. Chem. Soc. Jpn. **59**, 1587 (1986).

⁸ W. Korytnyk u. J. A. Mills, J. Chem. Soc. **1959**, 636.

⁹ J. B. Allison u. R. M. Hixon, J. Am. Chem. Soc. **48**, 406 (1926).

¹⁰ K. Freudenberg u. W. Nagai, Liebigs Ann. Chem. **494**, 63 (1932).

Tab. 89: Furanosylchloride bzw. Pyranosylchloride aus Furanosen bzw. Pyranosen mit Sulfonsäure-chloriden

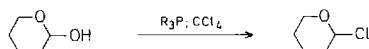
Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	$\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{Cl}$ / 2,4,6-Trimethylpyridin; 25°; 4 h		72	¹
	$\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{Cl}$; Pyridin; 10°; 14 h		97	²
	$\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{Cl}$; 2,4-Dimethylpyridin; 0°; 20 min		54	³
	$\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{Cl}$ / 2,4,6-Trimethylpyridin; 25°; 4 h		63	¹
	$\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{Cl}$; $(\text{H}_3\text{C}_2)_3\text{N}$ / CH_2Cl_2 ; 40°; 2 h		83	⁴

2.7. mit Tetrachlormethan/Phosphanen

Tert. Phosphane wie Triphenyl- oder Tris-[dimethylamino]-phosphan in Kombination mit Tetrachlormethan sind ein häufig angewendetes Reagens zur Synthese von Alkylchloriden aus den entsprechenden Alkoholen⁵⁻⁸. Das Verfahren läßt sich mit sehr guten Erfolgen auf die Synthese von Glycosylchloriden aus den entsprechenden Zucker-De-

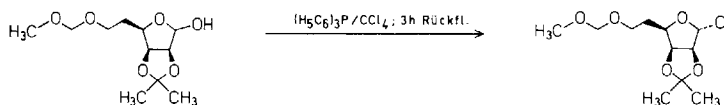
¹ J. Leroux u. A.S. Perlin, Carbohydr. Res. **67**, 163 (1978).² B. Helferich u. A. Gnüchtel, Ber. **71**, 712 (1938).³ V.K. Srivastava u. C. Schuerch, J. Org. Chem. **46**, 1121 (1981).⁴ P.J. Garegg, T. Iversen u. R. Johansson, Acta Chem. Scand., Ser. B **34**, 505 (1980).⁵ R. Appel, Angew. Chem. **87**, 863 (1975); engl.: **14**, 801.⁶ J.M. Downie, I.B. Holmes u. J.B. Lee, Chem. Ind. **1966**, 900.⁷ J.B. Lee u. T.J. Nolan, Can. J. Chem. **44**, 1331 (1966).⁸ A.K.M. Anisuzzaman u. R.L. Whistler, Carbohydr. Res. **61**, 511 (1978).

rivaten mit freier anomerer Hydroxy-Gruppe übertragen¹⁻¹⁵.



Die Glycosylchloride entstehen i. a. in hohen Ausbeuten. Die nichtaciden Reaktionsbedingungen gestatten die Verwendung von säure-empfindlichen O-Schutzgruppen wie cyclischen und acyclischen O,O-Acetalen oder Benzyl-, Triphenylmethyl- und Silyl-Gruppen. Problematisch kann unter Umständen die vollständige Abtrennung des gebildeten Triphenylphosphanoxids sein.

5-Desoxy-2,3-O-isopropyliden-6-O-methoxymethyl- α -D-mannofuranosylchlorid¹⁰:



Die Lösung von 993 mg (4,0 mmol) 5-Desoxy-2,3-O-isopropyliden-6-methoxymethyl-D-mannofuranose, 2 ml Tetrachlormethan und 2,1 g Triphenylphosphan in 20 ml abs. THF wird unter einer Argon-Atmosphäre unter Rückfluß gerührt. Während der Reaktion scheidet sich Triphenylphosphanoxid ab. Nach 3 h wird die Mischung abgekühlt, über eine Glasfritte abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit Pentan verrührt und 30 min im Kühlschrank aufbewahrt, abgeschiedenes Triphenylphosphanoxid wird abgesaugt. Diese Operation wird mehrfach wiederholt bis zur kompletten Auskristallisation des Phosphanoxids. Das Rohprodukt wird im Kugelrohr destilliert; Ausbeute: 976 mg (91,5%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 90 (S. 663) aufgeführten Verbindungen.

2.8. mit Acetylchlorid

Das erste synthetisierte Glycosylchlorid, *Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylchlorid*, entstand bei der Umsetzung von D-Glucose mit Acetylchlorid¹⁶. Die Reaktion wurde auf Hexosen und Pentosen angewendet^{17,18}, sie ist jedoch besonders geeignet für die Synthese

¹ J. B. Lee u. T. J. Nolan, *Tetrahedron* **23**, 2789 (1967).

² R.-A. Boigegrain, B. Castro u. B. Gross, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 2623.

³ R. S. Klein, H. Ohrui u. J. J. Fox, *J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides* **1**, 265 (1974).

⁴ B. Castro, Y. Chapleur u. B. Gross, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 875.

⁵ F. G. De Las Heras, S. Y.-K. Tam, R. S. Klein u. J. J. Fox, *J. Org. Chem.* **41**, 84 (1976).

⁶ Y. Chapleur, B. Castro u. B. Gross, *Tetrahedron* **33**, 1615 (1977).

⁷ C. D. Warren, M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **59**, 427 (1977).

⁸ R. E. Ireland, C. S. Wilcox u. S. Thaisrivongs, *J. Org. Chem.* **43**, 786 (1978).

⁹ R. Ireland, S. Thaisrivongs, N. Vanier u. C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.* **45**, 48 (1980).

¹⁰ R. E. Ireland u. J.-P. Vever, *Can. J. Chem.* **59**, 572 (1981).

¹¹ C. W. Slife, M. A. Nashed u. L. Anderson, *Carbohydr. Res.* **93**, 219 (1981).

¹² C.-M. Liu, C. D. Warren u. R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **136**, 273 (1985).

¹³ J. C.-Y. Cheng, U. Hacksell u. G. D. Daves, *J. Org. Chem.* **50**, 2778 (1985).

¹⁴ Y. Ito u. T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **29**, 3987 (1988).

¹⁵ Y. Ito, M. Numata, M. Sugimoto u. T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 8508 (1989).

¹⁶ A. Colley, *Ann. Chim. Phys.* **21**, 363 (1870).

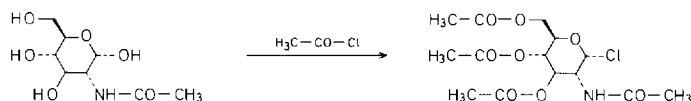
¹⁷ D. H. Brauns, *J. Am. Chem. Soc.* **46**, 1484 (1924).

¹⁸ C. S. Hudson u. F. P. Phelps, *J. Am. Chem. Soc.* **46**, 2591 (1924).

Tab. 90: Furanosylchloride und Pyranosylchloride aus Furanosen bzw. Pyranosen mit Tetrachlormethan/Phosphan

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	$\text{CCl}_4/(\text{H}_5\text{C}_6)_3\text{P}; 25^\circ; 1 \text{ h}$		55	¹
	$\text{CCl}_4/(\text{H}_5\text{C}_6)_3\text{P}; 45 \text{ min Rückfl.}$		50	²
	$\text{CCl}_4/\text{P}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2; -40^\circ \rightarrow 25^\circ; 1 \text{ h}$		80	³
	$\text{CCl}_4/\text{P}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2; -45^\circ \rightarrow 25^\circ; 1 \text{ h}$		—	⁴
	$\text{CCl}_4/(\text{H}_5\text{C}_6)_3\text{P}/\text{CH}_2\text{Cl}_2; 25^\circ; 4 \text{ h}$		—	⁵
	$\text{CCl}_4/\text{P}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3/\text{THF}; -78^\circ \rightarrow 25^\circ$		99	⁶

von Glycosylchloriden von N-acylierten 2-Amino-2-desoxy-zuckern⁷⁻¹⁰. Ähnlich ist auch die Umsetzung von freien Zuckern mit Acetanhydrid/Chlorwasserstoff einzuschätzen^{11,12}.



¹ R.S. Klein, H. Ohrui u. J.J. Fox, J. Carbohydrates Nucleosides Nucleotides **1**, 265 (1974).

² J.B. Lee u. T.J. Nolan, Tetrahedron **23**, 2789 (1967).

³ B. Castro, Y. Chapleur u. B. Gross, Bull. Soc. Chim. Fr. **1975**, 875.

⁴ C.W. Slife, M.A. Nashed u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **93**, 219 (1981).

⁵ C.D. Warren, M.A.E. Shaban u. R.W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **59**, 427 (1977).

⁶ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 3987 (1988).

⁷ F. Micheel, F.P. van de Kamp u. H. Petersen, Chem. Ber. **90**, 521 (1957).

⁸ D. Horton u. M.L. Wolfrom, J. Org. Chem. **27**, 1794 (1962).

⁹ D. Horton, Org. Synth. **46**, 1 (1966).

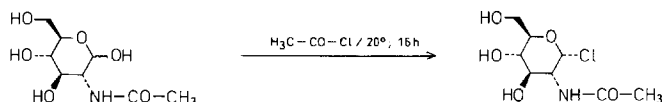
¹⁰ D. Horton, Methods Carbohydr. Chem. **6**, 282 (1972).

¹¹ G. Schliephacke, Liebigs Ann. Chem. **377**, 164 (1910).

¹² D.H. Leaback u. P.G. Walker, J. Chem. Soc. **1957**, 4754.

Die Reaktion verläuft über das 1-O-Acetyl-Derivat, das dann zum Glycosylchlorid reagiert¹. Der Ausgang der Reaktion hängt wesentlich von der Reinheit des verwendeten Acetylchlorids ab. Frisch destilliertes, Chlorwasserstoff-freies Acetylchlorid führt zu keiner Umsetzung. Spuren von Salzsäure, die bei Hydrolyse entstehen, katalysieren die Reaktion beträchtlich²⁻⁵, ebenso wie der Zusatz von Essigsäure⁶ oder Aluminiumtrichlorid⁷. Das Verfahren ist auch zur Synthese von acetyliertem Neuraminsäure-chlorid⁸ und von 2-Amino-zucker-haltigen Glycosylchloriden von Oligosacchariden geeignet^{9, 10}.

2-Acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylchlorid¹¹:



50 g (226 mmol) 2-Acetamino-2-desoxy-D-glucose werden mit 100 ml Acetylchlorid versetzt, wobei eine spontane exotherme Reaktion einsetzt. Nach Beenden des Siedens wird die Mischung ohne weitere Wärmezufuhr 16 h bei 20° stehengelassen. Es werden 400 ml Chloroform zugegeben und der Ansatz auf Eiswasser gegeben. Die Mischung wird gut geschüttelt, anschließend wird die organ. Phase in eine ges. Lösung von Hydrogencarbonat, die Eisstücke enthält, eingetragen und geschüttelt, bis die Säure neutralisiert ist. Die Chloroform-Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat auf ein Volumen von ~ 75 ml eingengt. Nach Zugabe von 500 ml Ether kristallisiert das Produkt aus; Ausbeute: 60 g (73%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 91 (S. 665) aufgeführten Verbindungen.

**2.9. mit Ameisensäure-chlorid-dimethylimidinium-chlorid
(Vilsmeier-Reagenzien)**

Die Anwendung des Hydroxy-/Halogen-Austausches^{12, 13} mit Vilsmeier-Reagenzien¹⁴⁻¹⁶ auf die Chlorierung des anomeren Zentrums von O,O-Halbacetalen liefert in guten Ausbeuten und sehr milden Bedingungen die entsprechenden Glycosylchloride¹⁷. Die Reaktionen werden zumeist bei 20° durchgeführt und sind in kurzer Zeit beendet. Die Vilsmeier-

¹ N. Pravdic, I. Franjic-Mihalic u. B. Danilov, Carbohydr. Res. **45**, 302 (1975).

² P. A. Gent, R. Gigg u. A. A. E. Penglis, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1976**, 1395.

³ C. D. Warren, M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **59**, 427 (1977).

⁴ M. G. Vafina, N. V. Molodtsov u. L. I. Fedoreeva, Carbohydr. Res. **44**, 142 (1975).

⁵ T. Yamazaki, C. D. Warren, A. Herscovics u. R. W. Jeanloz, Can. J. Chem. **59**, 2247 (1981).

⁶ J. M. McLaren, R. V. Stick u. S. Webb, Aust. J. Chem. **30**, 2689 (1977).

⁷ D. Kantoci, D. Keglevic u. A. E. Derome, Carbohydr. Res., **162**, 227 (1987).

⁸ C. R. Petrie III, M. Sharma, O. D. Simmons u. W. Korytnyk, Carbohydr. Res. **186**, 326 (1989).

⁹ C. D. Warren, C. Auge, M. L. Laver, S. Suzuki, D. Power u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **82**, 71 (1980).

¹⁰ C. D. Warren, M.-L. Milat, C. Auge u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **126**, 61 (1984).

¹¹ D. Horton u. M. L. Wolfrom, J. Org. Chem. **27**, 1794 (1962).

¹² D. R. Hepburn, H. R. Hudson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1976**, 754.

¹³ S. Hanessian u. N. R. Plessas, J. Org. Chem. **34**, 2163 (1969).

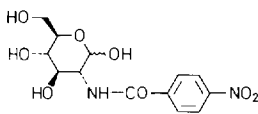
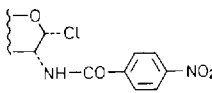
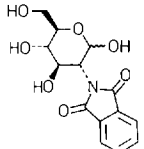
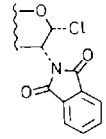
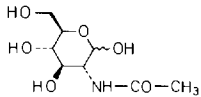
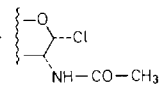
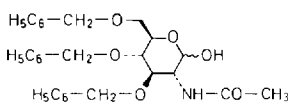
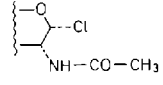
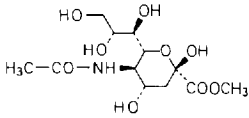
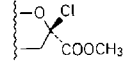
¹⁴ H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid u. H. Zollinger, Helv. Chim. Acta **42**, 1653 (1959).

¹⁵ H. Eilingsfeld, M. Seefelder u. H. Weidinger, Angew. Chem. **72**, 836 (1960).

¹⁶ M. S. Newman u. P. K. Sujeeth, J. Org. Chem. **43**, 4367 (1978).

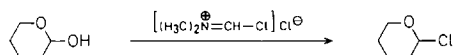
¹⁷ J.-R. Pougny, J.-C. Jacquinet, M. Nassr, D. Duchet, M.-L. Milat u. P. Sinay, J. Am. Chem. Soc. **99**, 6762 (1977).

Tab. 91: 2-Amino-2-desoxy-pyranosylchloride aus 2-Amino-2-desoxy-pyranosen mit Acetylchlorid

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}/$ $\text{HCl}; 25^\circ; 12 \text{ h}$		86	¹
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}/$ $\text{AlCl}_3; 25^\circ; 18 \text{ h}$		35	²
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}$ (spontaner Rückfl. $\rightarrow 25^\circ; 16 \text{ h}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}/$ $\text{H}_3\text{C}-\text{COOH};$ $25^\circ; 1 \text{ h}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}/$ $\text{HCl}; 25^\circ; 10 \text{ h}$		73 73 74	³ ⁴ ⁵
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl};$ $25^\circ; 16 \text{ h}$		—	⁶
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}/$ $\text{HCl}; 4^\circ; 48 \text{ h}$		90	⁷

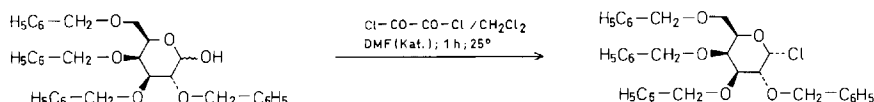
¹ M.G. Vafina, N.V. Molodtsov u. L.I. Fedoreeva, Carbohydr. Res. **44**, 142 (1975).² D. Kantoci, D. Keglevic u. A.E. Derome, Carbohydr. Res., **162**, 227 (1987).³ D. Horton u. M.L. Wolfrom, J. Org. Chem. **27**, 1794 (1962).⁴ J.M. McLaren, R.V. Stick u. S. Webb, Aust. J. Chem. **30**, 2689 (1977).⁵ T. Yamazaki, C.D. Warren, A. Herscovics u. R.W. Jeanloz, Can. J. Chem. **59**, 2247 (1981).⁶ C.D. Warren, M.A.E. Shaban u. R.W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **59**, 427 (1977).⁷ C.R. Petrie III, M. Sharma, O.D. Simmons u. W. Korytnyk, Carbohydr. Res. **186**, 326 (1989).

Reagenzien können entweder direkt eingesetzt werden¹⁻⁹ oder in situ aus Dimethylformamid und Phosphor(V)-chlorid¹⁰⁻¹², Oxalylchlorid¹³⁻¹⁶ oder Thionylchlorid¹⁷⁻¹⁹ erzeugt werden. Dieses Verfahren ist besonders dann zu empfehlen, wenn Säure-empfindliche O-Schutzgruppen wie Benzyl-, Triphenylmethyl- oder Silyl-Gruppen oder glycosidische Bedingungen in Di- und Oligosacchariden unter anderen sauren Bedingungen der Glycosylchlorid-Synthese gespalten werden.



Analog läßt sich die anomere Hydroxy-Gruppe geschützter Zucker-O,O-halbacetale mit Viehe-Salz (Dichlormethylen-dimethyl-ammoniumchlorid) zu den entsprechenden Glycosylchloriden umsetzen²⁰. Es müssen jedoch höhere Reaktionstemperaturen angewendet werden.

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosylchlorid¹⁴:

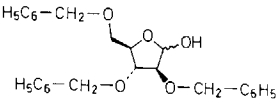

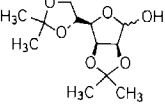

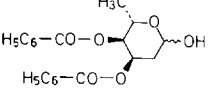

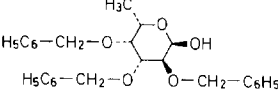
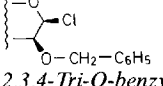
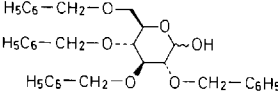
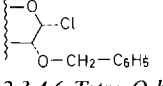
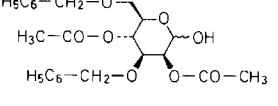
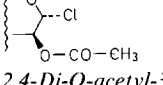


Die Lösung von 4,4 g (8,14 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranose und 0,2 ml DMF in 25 ml Dichlormethan wird unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 2 ml Oxalylchlorid in 10 ml Dichlormethan versetzt. Die Mischung läßt man 1 h bei 20° stehen und dampft sie dann i. Vak. ein. Der Rückstand wird in Skellysolve B/Essigsäure-ethylester (1 : 1 v/v) aufgenommen, die Suspension über Kieselgel filtriert, das Filtrat eingedampft; Ausbeute: 4,2 g (97%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 92 (S. 667) aufgeführten Verbindungen.

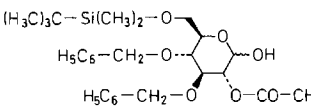
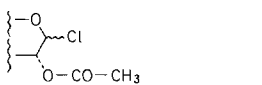
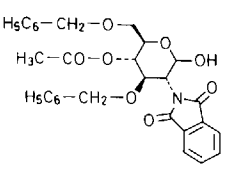
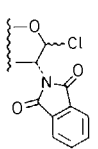
- ¹ J.-R. Pougny, J.-C. Jacquinet, M. Nassr, D. Duchet, M.-L. Milat u. P. Sinay, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 6762 (1977).
- ² J.-R. Pougny, M. A. M. Nassr, N. N. Naulet u. P. Sinay, *Nouv. J. Chem.* **2**, 389 (1978).
- ³ R. U. Lemieux, S. Z. Abbas u. B. Y. Chung, *Can. J. Chem.* **60**, 58 (1982).
- ⁴ R. U. Lemieux, S. Z. Abbas, M. H. Burzynska u. R. M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.* **60**, 63 (1982).
- ⁵ V. K. Srivastava u. C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* **106**, 217 (1982).
- ⁶ S. Sadeh, C. D. Warren u. R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **123**, 73 (1983).
- ⁷ V. Dourtoglou u. B. Gross, *J. Carbohydr. Chem.* **2**, 57 (1983).
- ⁸ H. Paulsen u. R. Lebuhn, *Carbohydr. Res.* **130**, 85 (1984).
- ⁹ M. M. El Sadek, C. D. Warren u. R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **131**, 166 (1984).
- ¹⁰ J.-C. Jacquinet u. P. Sinay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 319.
- ¹¹ J.-C. Jacquinet u. P. Sinay, *Tetrahedron* **35**, 365 (1979).
- ¹² S. Kamiya, S. Esaki u. R. Ito, *Agric. Biol. Chem.* **50**, 1321 (1986); *C. A.* **105**, 153435 (1986).
- ¹³ P. J. Garegg, H. Hultberg u. C. Lindberg, *Carbohydr. Res.* **83**, 157 (1980).
- ¹⁴ T. Iversen u. D. R. Bundle, *Carbohydr. Res.* **103**, 29 (1982).
- ¹⁵ P. J. Garegg, T. Norberg, P. Konradson u. S. C. T. Svensson, *Carbohydr. Res.* **116**, 308 (1983).
- ¹⁶ S. Köpper, I. Lundt, C. Pedersen u. J. Thiem, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 531.
- ¹⁷ T. Ogawa u. S. Nakabayashi, *Carbohydr. Res.* **93**, C1 (1981).
- ¹⁸ T. Ogawa, S. Nakabayashi u. T. Kitajima, *Carbohydr. Res.* **114**, 225 (1983).
- ¹⁹ T. Ogawa u. T. Nukada, *Carbohydr. Res.* **136**, 135 (1985).
- ²⁰ C. Copeland, C. P. McAdam u. R. V. Stick, *Aust. J. Chem.* **36**, 1239 (1983).

Tab. 92: Furanosylchloride bzw. Pyranosylchloride aus Furanosen bzw. Pyranosen mit Amcisensäure-chlorid-dimethylimidinium-chloriden (Vilsmeier-Reagens) bzw. Phosgen-dimethylimidinium-chloriden

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	$[(H_3C)_2N=CH-Cl]Cl^{\oplus}/CH_2Cl_2$; 15 min; 25°	 2,3,5-Tri-O-benzyl-α-D-arabinofuranosylchlorid	98	¹
	$[(H_3C)_2N=CH-Cl]Cl^{\oplus}/CH_2Cl_2$; 2 h; Rückfl.	 2,3,5,6-Di-O-isopropyliden-α-D-mannofuranosylchlorid	82	²
	Cl-CO-CO-Cl/CH ₂ Cl ₂ ; DMF (Kat.); 1 h; 25°	 3,4-Di-O-benzoyl-2,6-di-desoxy-α-L-ribohexopyranosylchlorid	—	³
	PCl ₅ /DMF/CH ₂ Cl ₂ ; 30 min; 25°	 2,3,4-Tri-O-benzyl-α-L-fucopyranosylchlorid	96	⁴
	$[(H_3C)_2N=CH-Cl]Cl^{\oplus}/CH_2Cl_2$	 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranosylchlorid	85	⁵
	$[(H_3C)_2N=CH-Cl]Cl^{\oplus}/CH_2Cl_2$; 3 h Rückfl.		81	²
	DMF/PCl ₅ ; 25°; 15 min		93	⁶
	SOCl ₂ /DMF/Cl-CH ₂ -CH ₂ -Cl; 14 h; 15–20°	 2,4-Di-O-acetyl-3,6-di-O-benzyl-α-D-mannopyranosylchlorid	~ 100	⁷

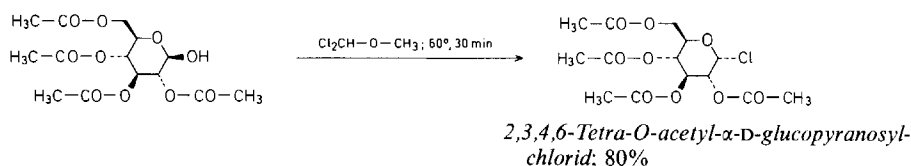
¹ V. Dourtoglou u. B. Gross, J. Carbohydr. Chem. **2**, 57 (1983).² C. Copeland, C. P. McAdam u. R. V. Stick, Aust. J. Chem. **36**, 1239 (1983).³ S. Köpper, I. Lundt, C. Pedersen u. J. Thiem, Liebigs Ann. Chem. **1987**, 531.⁴ J.-C. Jacquinot u. P. Sinay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1979**, 319.⁵ J.-R. Pougny, J.-C. Jacquinot, M. Nassr, D. Duchet, M.-L. Milat u. P. Sinay, J. Am. Chem. Soc. **99**, 6762 (1977).⁶ J.-C. Jacquinot u. P. Sinay, Tetrahedron **35**, 365 (1979).⁷ T. Ogawa, S. Nakabayashi u. T. Kitajima, Carbohydr. Res. **114**, 225 (1983).

Tab. 92: (Forts.)

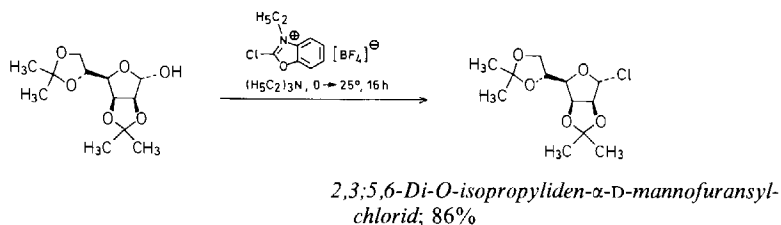
Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	$[(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}^+=\text{CH}-\text{Cl}]\text{Cl}^- /$ $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl};$ 2 h; 80°	 <i>2-O-Acetyl-6-O-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)-3,4-di-O-benzyl-D-glucopyranosyl-chlorid</i>	87	¹
	$[(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}^+=\text{CH}-\text{Cl}]\text{Cl}^- /$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2; 10 \text{ min}; 25^\circ$	 <i>4-O-Acetyl-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-2-phthalimido-...</i>	~ 90	²

2.10. durch spezielle Verfahren

Aus Tetra-O-acetyl- β -D-hexopyranosen mit freier anomerer Hydroxy-Gruppe bilden sich bei Gegenwart von Zinkchlorid und Dichlor-methoxy-methan die entsprechenden α -Pyranosylchloride³, z. B.:



2-Chlor-3-ethyl-1,3-benzoxazolium-tetrafluoroborat reagiert mit anomeren Hydroxy-Gruppen zu Glycosylchloriden⁴, z. B.:



In guten Ausbeuten und unter neutralen Bedingungen entstehen Glycosylchloride aus Zucker-O,O-halb-acetalen und 1-Chlor-1-dimethylamino-2-methyl-propen⁵; z. B.:

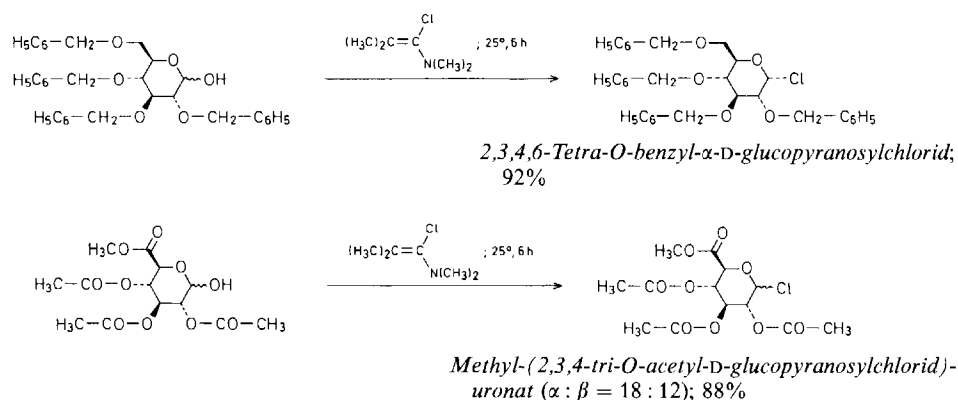
¹ S. Sadeh, C.D. Warren u. R.W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **123**, 73 (1983).

² M.M. El Sadek, C.D. Warren u. R.W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **131**, 166 (1984).

³ H. Gross u. I. Farkas, Chem. Ber. **93**, 95 (1960).

⁴ T. Mukaiyama, S.-I. Shoda u. Y. Watanabe, Chem. Lett. **1977**, 383.

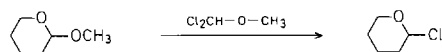
⁵ B. Ernst u. T. Winkler, Tetrahedron Lett. **30**, 3081 (1989).



3. aus Alkyl-glycosiden

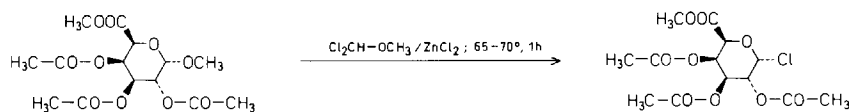
3.1. mit Chlorwasserstoff

Peracilyerte Alkyl-glycopyranoside sind gewöhnlich stabil gegenüber der Einwirkung von Chlorwasserstoff. Um Alkyl-glycoside in Glycopyranosylchloride zu überführen, muß der Umweg über eine Acetolyse und Umsetzung des Glycosylesters zum Glycosylchlorid beschritten werden. Im Gegensatz dazu lassen sich Alkyl-furanoside, 2-Desoxy-glycoside oder O-Alkyl-substituierte Alkyl-glycoside mit Chlorwasserstoff zu Glycosylchloriden umsetzen. Furanoside werden mit guten Ergebnissen durch Chlorwasserstoff in Eisessig in die Glycosylchloride umgewandelt¹⁻⁶. Unter diesen Bedingungen werden Benzylether gespalten.



Bei Verwendung von Chlorwasserstoff in Ether^{2, 7, 8} bei niedrigen Temperaturen tritt diese Nebenreaktion nicht auf, so daß auch Methyl-O-benzyl-glycoside in die entsprechenden Glycosylchloride übergeführt werden können⁹⁻¹³.

2,4-Di-O-benzyl-3,6-di-desoxy-α-D-xylo-hexopyranosylchlorid¹¹:



¹ E. E. Percival u. E. G. V. Percival, J. Chem. Soc. **1938**, 1585.

² K. Hess u. K. E. Heumann, Ber. **72**, 149 (1939).

³ M. Hoffer, Chem. Ber. **93**, 2777 (1960).

⁴ C. P. J. Glaudemans u. H. G. Fletcher jr., J. Org. Chem. **29**, 3286 (1964).

⁵ S. David u. J. Eustache, Carbohydr. Res. **20**, 319 (1971).

⁶ V. Nelson u. H. S. El Khadem, Carbohydr. Res. **124**, 161 (1983).

⁷ K. Hess u. F. Micheel, Liebigs Ann. Chem. **466**, 100 (1928).

⁸ F. Micheel u. U. Kreutzer, Liebigs Ann. Chem. **722**, 228 (1969).

⁹ A. J. Varma u. C. Schuerch, J. Org. Chem. **46**, 799 (1981).

¹⁰ F. Kong u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **112**, 141 (1983).

¹¹ K. Bock u. M. Meldal, Acta Chem. Scand., Ser. B **37**, 629 (1983).

¹² E. Wu, F. Kong u. B. Su, Carbohydr. Res. **161**, 235 (1987).

¹³ Y. Fang, F. Kong, Q. Wang, Carbohydr. Res. **6**, 169 (1987).

Die Lösung von 200 mg (0,58 mmol) Methyl-2,4-di-O-benzyl-3,6-dideoxy- β -D-xylohexopyranosid in 15 ml trockenem Diethylether wird unter Rühren mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Nach 35 min bei 20° wird die Lösung erneut unter Rühren mit Chlorwasserstoff gesättigt und 70 min weitergerührt. Nach Zugabe von 3 ml Toluol wird i. Vak. eingedampft und mehrfach mit Toluol coevaporiert; Ausbeute: 190 mg (95%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a. die in Tab. 93 (S. 671) aufgeführten Verbindungen.

3.2. mit Bortrichlorid

Methyl-glycoside mit O-Acetyl- oder O-Benzyl-Schutzgruppen reagieren mit Bortrifluorid in Dichlormethan bei -78° zu den entsprechenden Glycosylchloriden¹.

3.3. mit Titan(IV)-chlorid

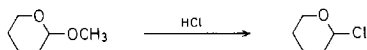
(2-Methoxy-ethyl)-glycoside als temporärer Schutz des anomeren Zentrums lassen sich mit Titan(IV)-chlorid spalten und direkt in Glycosylchloride umwandeln². Diese Reaktion ist vorteilhaft in Synthesen von Disaccharidchloriden angewendet worden^{3,4}.

3.4. mit Dichlor-methoxy-methan

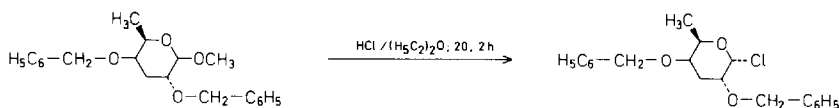
Methyl-glycoside lassen sich direkt durch Dichlor-methoxy-methan in Glycosylchloride umwandeln⁵⁻¹¹. Die Gegenwart von Lewis-Säuren ist erforderlich. Im Vergleich mit den entsprechenden Umsetzungen der Glycosylester benötigen die Spaltungen der Glycoside verlängerte Reaktionszeiten. Peracylierte Hexopyranoside reagieren bei erhöhten Reaktionstemperaturen, während Desoxy-glycoside bei 20° in guten Ausbeuten gespalten werden.

Bereits bei 20° reagieren peracylierte (2-Trimethylsilyl-ethyl)-glycopyranoside von Mono- oder Oligosacchariden zu den entsprechenden Glycosylchloriden¹².

Bei Verwendung von Dichlormethoxy-methan muß dessen hohe **Carcinogenität** beachtet werden¹³.



Methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl-1-desoxy- α -D-galactopyranosylchlorid)-uronat⁸:



¹ G. Perdomo u. J. J. Krepinsky, *Tetrahedron Lett.* **28**, 5595 (1987).

² N. Morishima, S. Koto, K. Kanemitsu u. S. Zen, *Chem. Lett.* **1983**, 1189.

³ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, *Tetrahedron Lett.* **26**, 6043 (1985).

⁴ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1586.

⁵ H. Gross u. I. Farkas, *Chem. Ber.* **93**, 95 (1960).

⁶ R. Bogner, I. Farkas Szabo, I. Farkas u. H. Gross, *Carbohydr. Res.* **5**, 241 (1967).

⁷ H. Groß, I. Farkas u. R. Bogner, *Z. Chem.* **18**, 201 (1978).

⁸ P. Kovac, I. Farkas, V. Mihalov, R. Palovcik u. R. Bogner, *J. Carbohydr. Nucleosid. Nucleotid.* **3**, 57 (1976).

⁹ T. Iversen u. D. R. Bundle, *Carbohydr. Res.* **103**, 29 (1982).

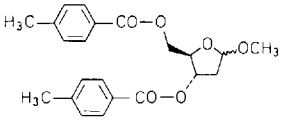

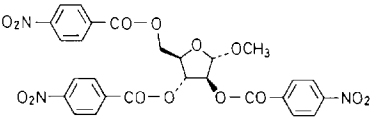

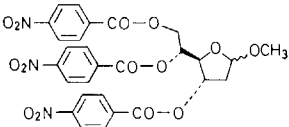

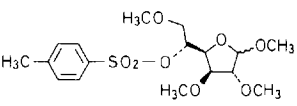

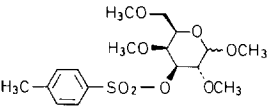

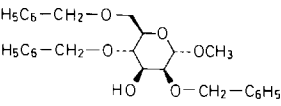
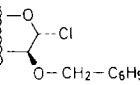
¹⁰ P. Kovac, N. F. Whittaker u. C. P. J. Glaudemans, *J. Carbohydr. Chem.* **4**, 243 (1985).

¹¹ P. Kovac, R. B. Taylor u. C. P. J. Claudemans, *J. Org. Chem.* **50**, 5323 (1985).

¹² K. P. R. Kartha u. H. J. Jennings, *Tetrahedron Lett.* **31**, 2537 (1990).

¹³ B. L. van Duuren, A. Sivak, B. M. Goldschmidt, C. Katz u. S. Melchionne, *J. Nat. Cancer Inst.* **43**, 481 (1969).

Tab. 93: Furanosylchloride bzw. Pyranosylchloride aus Methyl-furanosiden bzw. -pyranosiden mit Chlorwasserstoff

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	HCl/H ₃ C-COOH; 10°; 30 min		70	¹
	HCl/H ₃ C-COOH; 0°, 2 h → 25°, 2 d		29	²
	HCl/(H ₃ C-CO) ₂ O; 0°; 30 min		73	³
	HCl; -178°		~ 100	⁴
	HCl/(H ₃ C-CO) ₂ O; -15°		~ 100	⁴
	HCl/H ₃ C-COOH; -15°		~ 100	⁴
	HCl; H ₃ C-COOH; -18°		~ 100	⁵
	HCl/(H ₅ C ₂) ₂ O; 0°; 3 d		85	⁶

Eine katalytische Menge von frisch geschmolzenem Zinkchlorid wird zur Lösung von 1 g (2,87 mmol) Methyl-(methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-galactopyranosid)-uronat in 4 ml Dichlor-methoxy-methan gegeben. Die Mischung wird 2,5 h bei 65–70° gerührt. Nach dem Abkühlen auf 20° wird eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit kalter ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die getrocknete organ. Phase wird eingedampft und der Rückstand aus Chloroform/Ether umkristallisiert; Ausbeute: 699 mg (69%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 94 (S. 672) aufgeführten Verbindungen.

¹ M. Hoffer, Chem. Ber. **93**, 2777 (1960).

² C. P. J. Glaudemans u. H. G. Fletcher jr., J. Org. Chem. **29**, 3286 (1964).

³ S. David u. J. Eustache, Carbohydr. Res. **20**, 319 (1971).

⁴ K. Hess u. F. Micheel, Liebigs Ann. Chem. **466**, 100 (1928).

⁵ E. E. Percival u. E. G. V. Percival, J. Chem. Soc. **1938**, 1585.

⁶ A. J. Varma u. C. Schuerch, J. Org. Chem. **46**, 799 (1981).

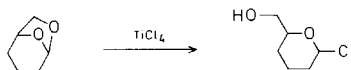
Tab. 94: Pyranosylchloride aus Methyl-pyranosiden mit Dichlor-methoxy-methan

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	Cl ₂ CH—OCH ₃ ; ZnCl ₂ ; 25°; 2 h		~ 100	¹
	Cl ₂ CH—OCH ₃ ; ZnCl ₂ ; CHCl ₃ ; 55–60°; 30 min		80	²
	Cl ₂ CH—OCH ₃ ; ZnCl ₂ ; 70–80°; 4 h		46	³
	Cl ₂ CH—OCH ₃ ; ZnCl ₂ ; 20°; 90 min		95	⁴

4. aus Anhydro-zuckern

1,6-Anhydro-zucker reagieren mit Acetylchlorid im Sinne einer Chloracetolyse zu Glycosylchloriden^{5,6}. Geringe Zusätze von Chlorwasserstoff, entweder direkt zugegeben oder durch Zugabe von Methanol *in situ* erzeugt, sind für den Fortgang der Reaktion entscheidend.

Mit Dichlor-methoxy-methan entsteht aus 1,6-Anhydro-3,4,6-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranose das entsprechende 6-O-Dichlormethyl-α-D-glucopyranosylchlorid⁷.



Mit Titan(IV)-chlorid werden 1,6-Anhydro-zucker zu Glycosylchloriden geöffnet^{8–11}. Die Reaktion läuft in trockenem Chloroform nicht ab, sondern nur in Gegenwart von kleinen Mengen Ethanol oder Essigsäure¹². Titan(IV)-chlorid in Acetylchlorid ergibt bei gleichzeitiger O-Acetylierung 6-O-Acetyl-D-glycopyranosylchlorid¹³.

¹ T. Iversen u. D.R. Bundle, Carbohydr. Res. **103**, 29 (1982).

² P. Kovac, N.F. Whittaker u. C.P.J. Glaudemans, J. Carbohydr. Chem. **4**, 243 (1985).

³ H. Gross u. I. Farkas, Chem. Ber. **93**, 95 (1960).

⁴ K.P.R. Kartha u. H.J. Jennings, Tetrahedron Lett. **31**, 2537 (1990).

⁵ P.A. Gent u. R. Gigg, J. Chem. Soc. **1976**, 1395.

⁶ R. Gigg, A.A.E. Penglis u. R. Conant, J. Chem. Soc. **1977**, 2014.

⁷ R. Bogner, I. Farkas, M. Menyhart, H. Gross u. H. Paulsen, Carbohydr. Res. **6**, 404 (1968).

⁸ G. Zemplén u. Z. Csürös, Ber. **62**, 993 (1929).

⁹ G. Zemplén u. A. Gerecs, Ber. **64**, 1545 (1931).

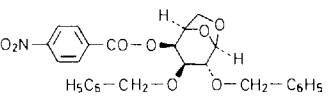
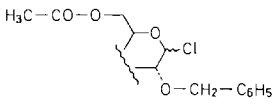
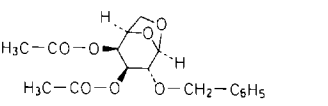
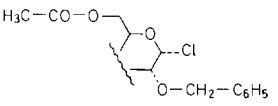
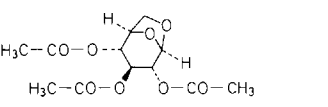
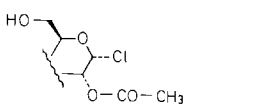
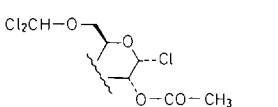
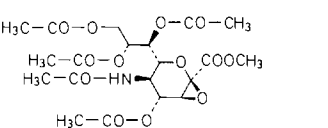
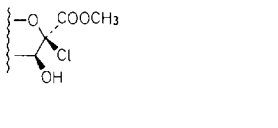
¹⁰ G. Zemplén, A. Gerecs u. H. Flesch, Ber. **71**, 774 (1938).

¹¹ Z. Csürös, G. Deak u. M. Harasztky, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **21**, 193 (1959).

¹² Z. Csürös, G. Deak u. M. Harasztky, Periodika Polytech. **3**, 25 (1959); C.A. **53**, 19893 (1959).

¹³ K. Igarashi, T. Honma, S. Mori u. J. Irisawa, Carbohydr. Res. **38**, 313 (1974).

Tab. 95: Glycosylchloride aus 1,x-Anhydro-pyranosen mit Chlorierungsreagentien

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}/\text{HCl}; 20^\circ; 3 \text{ d}$		70	¹
	$\text{TiCl}_4/\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{Cl}; 0^\circ; 40 \text{ min}$		45	²
	$\text{TiCl}_4; \text{CHCl}_3; 15 \text{ min Rückfl.}$		50	³
	$\text{Cl}_2\text{CH}-\text{OCH}_3; \text{ZnCl}_2$		70	⁴
	$\text{TiCl}_4; \text{Cl}-(\text{CH}_2)_2-\text{Cl}; 25^\circ; 10 \text{ min}$		95	⁵

Die Anwendung des Verfahrens auf 2,3-Anhydro-Derivaten von Neuraminsäuren liefert 2-Chlor-3-hydroxy-neuraminsäure-Derivate⁵.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 95 aufgeführten Verbindungen.

5. aus Glycosylestern

Die Substitution einer anomeren Acyloxy-Gruppe durch ein Chlor-Atom ist die am häufigsten angewendete Methode zur Herstellung von Glycosylchloriden. Als Glycosylester werden Glycosylacetate, -benzoate oder -(4-nitro-benzoate) verwendet.

5.1. mit Chlorwasserstoff

Bei der Einwirkung von kondensiertem, wasserfreiem Chlorwasserstoff auf 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-β-D-glucopyranose in Druckgefäßen entsteht 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosylchlorid⁶. Die Herstellung des entsprechenden β-Chlorids aus Penta-O-acetyl-α-D-glucose gelingt analog⁷. Diese Verfahren werden heute nicht mehr angewendet.

¹ P. A. Gent u. R. Gigg, J. Chem. Soc. **1976**, 1395.

² K. Igarashi, T. Honma, S. Mori u. J. Irisawa, Carbohydr. Res. **38**, 313 (1974).

³ G. Zemplén u. A. Gerecs, Ber. **64**, 1545 (1931).

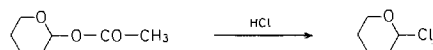
⁴ R. Bogner, I. Farkas, M. Menyhart, H. Gross u. H. Paulsen, Carbohydr. Res. **6**, 404 (1968).

⁵ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 631 (1987).

⁶ E. Fischer u. E. F. Armstrong, Ber. **34**, 2885 (1901).

⁷ H. H. Schlubach, P. Stadler u. I. Wolf, Ber. **61**, 287 (1928).

Chlorwasserstoff wird nur noch in Lösung eingesetzt. Als Lösungsmittel kommen Essigsäure¹⁻⁵, Acetylchlorid⁶⁻¹³, Acetanhydrid¹⁴⁻¹⁷ oder inerte Solventien wie Ether¹⁸⁻²⁰, Dichlormethan²¹⁻²⁸ oder 1,4-Dioxan²⁹ zum Einsatz. Dabei wird die Reaktionsmischung bei Temperaturen um oder unter 0° mit getrocknetem Chlorwasserstoff gesättigt. In Abhängigkeit vom eingesetzten Zucker-Derivat ist die Reaktion innerhalb einiger Minuten oder einiger Tage beendet.



Chlorwasserstoff in Eisessig, Acetylchlorid oder Acetanhydrid wird bevorzugt bei der Synthese von O-acylierten 2-Acylamino-2-desoxy-D-glucopyranosylchloriden eingesetzt. Unter diesen sauren Bedingungen entstehen nach Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts die α -Chloride. Die β -Glycosylester reagieren deutlich schneller als die entsprechenden α -Glycosylester.

Bei diesen Umsetzungen ist zu beachten, daß 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-acetylamino-2-desoxy-D-glucopyranosylchlorid unter sauren Bedingungen eine hohe Tendenz hat, unter Acyl-Wanderung in 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucosamin-Hydrochlorid umzulagern^{3,30}.

Die Verwendung von trockenem Chlorwasserstoff in Ether oder Dichlormethan andererseits ist eine sehr milde Methode. Sie wird immer im Falle von Kohlenhydrat-Derivaten mit Benzylether-Schutzgruppen angewendet, in vielen Fällen auch für Synthesen von Furanosylchloriden. Da die Reaktionsmischung nach beendeter Reaktion i. Vak. eingedampft

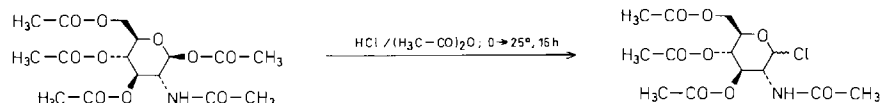
- ¹ E. Fischer, Ber. **44**, 1898 (1911).
- ² R.K. Ness, H.G. Fletcher jr., u. C.S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **73**, 3742 (1951).
- ³ F. Micheel u. H. Köchling, Chem. Ber. **93**, 2372 (1960).
- ⁴ N. Pradic u. D. Keglevic, Tetrahedron **21**, 1897 (1965).
- ⁵ M. Katsuhara, S. Wakahara u. K. Tokuyama, Bull. Chem. Soc. Jpn. **41**, 1208 (1968).
- ⁶ E. Fischer u. E.F. Armstrong, Ber. **34**, 2885 (1901).
- ⁷ F. Micheel u. K. Hess, Ber. **60**, 1898 (1927).
- ⁸ R. Kuhn, P. Lutz u. D.L. MacDonald, Chem. Ber. **99**, 611 (1966).
- ⁹ C. Auge u. A. Veyrieres, Carbohydr. Res. **46**, 293 (1976).
- ¹⁰ C.D. Warren, R.W. Jeanloz u. G. Strecker, Carbohydr. Res. **92**, 85 (1980).
- ¹¹ T. Suami, H. Sasai, K. Matsuno u. N. Suzuki, Carbohydr. Res. **143**, 85 (1985).
- ¹² H. Kunz, H. Waldmann u. U. Klinkhammer, Helv. Chim. Acta, **71**, 1868 (1988).
- ¹³ P. Tavecchia, M. Trumtel, A. Veyrieres u. P. Sinay, Tetrahedron Lett. **30**, 2533 (1989).
- ¹⁴ R.R. Baker, J.P. Joseph, R.E. Schaub u. J.H. Williams, J. Org. Chem. **19**, 1786 (1954).
- ¹⁵ D.H. Leaback u. P.G. Walker, J. Chem. Soc. **1957**, 4754.
- ¹⁶ J. Conchie u. G.A. Levvy, Meth. Carbohydr. Chem. **2**, 332 (1963).
- ¹⁷ T. Inaba, T. Ohgushi, Y. Iga u. E. Hasegawa, Chem. Pharm. Bull. **32**, 1597 (1984).
- ¹⁸ J. Davoll, B. Lythgoe u. A.R. Todd, J. Chem. Soc. **1948**, 967.
- ¹⁹ H. Zinner, Chem. Ber. **83**, 153 (1950).
- ²⁰ J.J. Fox u. I. Goodman, J. Am. Chem. Soc. **73**, 3256 (1951).
- ²¹ W.W. Zorbach u. T.A. Payne, jr. J. Am. Chem. Soc. **80**, 5564 (1958).
- ²² C.P.J. Glaudemans u. H.G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **28**, 3004 (1963).
- ²³ M. Haga, R. jr. J. Org. Chem. **33**, 1810 (1968).
- ²⁴ J.M. Frechet u. C. Schuerch, J. Am. Chem. Soc. **94**, 604 (1971).
- ²⁵ F.J. Kronzer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res., **27**, 379 (1973).
- ²⁶ P.A. Gent u. R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1974**, 1835.
- ²⁷ J.M.J. Frechet u. H.H. Baer, Can. J. Chem. **53**, 670 (1975).
- ²⁸ T. Ogawa u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. **97**, 81 (1981).
- ²⁹ P.W. Austin, F.E. Hardy, J.G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. Soc., **1964**, 2128.
- ³⁰ Y. Inouye, K. Onodera, S. Kitaoka u. H. Ochiai, J. Am. Chem. Soc. **79**, 4218 (1957).

werden kann und durch mehrfaches Eindampfen mit Toluol von Resten Chlorwasserstoff befreit werden kann, lassen sich auf diese Weise auch sehr empfindliche Glycosylchloride gewinnen, die bei wäßriger Aufarbeitung der Ansätze sehr schnell hydrolysieren.

Beim Einsatz von Glycosyl-(4-nitro-benzoaten) als Edukte kann die während der Umsetzung gebildete 4-Nitro-benzoesäure durch Filtration abgesaugt werden.

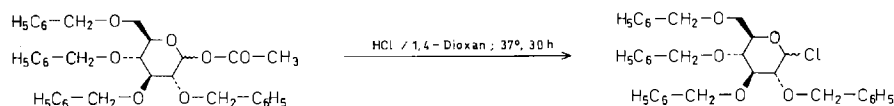
Glycosyl-carbamate sind ebenfalls mit guten Ausbeuten durch Chlorwasserstoff in Dichlormethan in Glycosylchloride übergeführt worden^{1, 2}.

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-acetyl-amino-2-desoxy- α -D-glucopyranosylchlorid³:



10 g (25,7 mmol) trockene 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-acetyl-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranose wird in 30 ml Acetanhydrid geschüttelt und bei 0° mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Nachdem vollständige Lösung eingetreten ist, wird die Mischung 16 h bei 20° aufbewahrt. Anschließend wird mit 125 ml Chloroform verdünnt, auf 0° gekühlt und 2mal mit kalter, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 2mal mit kaltem Wasser gewaschen. Die organ. Phase wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und mit Aktivkohle bei 20° entfärbt. Das Chloroform wird abgedampft, das Glycosylchlorid kristallisiert aus Ether, Ausbeute: 6,5 g (69%).

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranosylchlorid⁴:

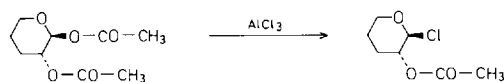


1,57 g (2,69 mmol) 1-O-Acetyl-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose werden in 60 ml einer frisch hergestellten 4%igen Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan gelöst und 30 h bei 37° aufbewahrt. Danach wird i. Vak. eingedampft und von restlichen Mengen Chlorwasserstoff und Essigsäure durch mehrfaches Codestillieren mit Toluol befreit; Ausbeute: 1,51 g (78%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 96 (S. 676) aufgeführten Verbindungen.

5.2. mit Aluminiumtrichlorid

Die Umsetzung von peracetylierten β -Aldopyranosen mit Aluminiumtrichlorid in Chloroform bei 20° ist eine einfache Methode zur Herstellung der thermodynamisch weniger stabilen β -konfigurierten Glycosylchloride⁵⁻¹¹.



¹ F. J. Kronzer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **33**, 273 (1974).

² R. Eby u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **50**, 203 (1976).

³ J. Conchie u. G. A. Levy, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 332 (1963).

⁴ P. W. Austin, F. E. Hardy, J. G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. Soc., **1964**, 2128.

⁵ G. Zemplén, L. Mester u. A. Eckhardt, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **4**, 73 (1954).

⁶ W. Korytnyk u. J. A. Mills, J. Chem. Soc. **1959**, 636.

⁷ R. U. Lemieux u. A. R. Morgan, Can. J. Chem. **43**, 2199 (1965).

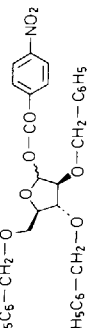
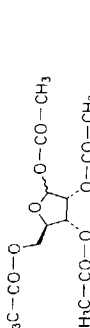
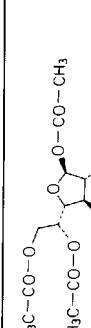
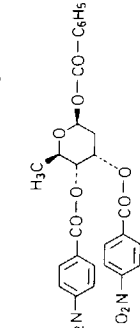
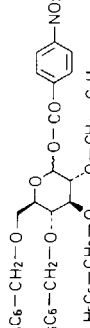
⁸ C. V. Holland, D. Horton u. J. S. Jewell, J. Org. Chem. **32**, 1818 (1967).

⁹ P. L. Durette u. D. Horton, Carbohydr. Res. **18**, 57 (1971).

¹⁰ M. M. Ponpipom, R. L. Bugianesi u. T. Y. Shen, Tetrahedron Lett. **1978**, 1717.

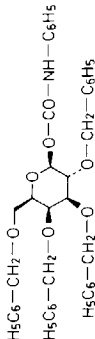
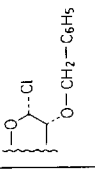
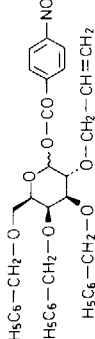
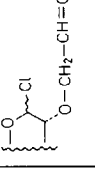
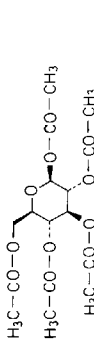
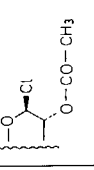
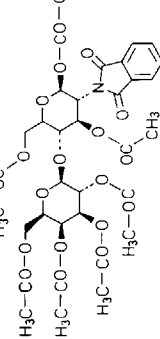
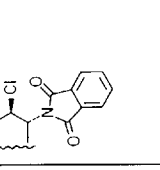
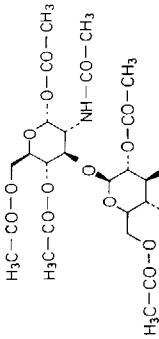
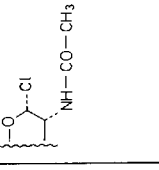
¹¹ G. H. Veeneman, P. Hoogerhout, P. Westerduin, S. Notermans u. J. H. van Boom, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **106**, 129 (1987).

Tab. 96: Furanosylchloride bzw. Pyranosylchloride aus Furanosyl- bzw. Pyranosylestern mit Chlorwasserstoff

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}$ 	HCl; CH_2Cl_2 ; 0°; 2 h	2,3,5-Tri-O-benzyl-D-arabino-furanosylchlorid	—	1
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}$ 	HCl; $(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{O}$; 0°; 3 d HCl; $(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{O}$; 20°; 1 h	2,3,5-Tri-O-acetyl-D-ribo-furanosylchlorid	— 72	2 3
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$ 	HCl; $\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$; 25°; 100 min	2,3,5,6-Tetra-O-acetyl-D-galacto-furanosylchlorid	53	4
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$ 	HCl; CH_2Cl_2 ; 25°; 1 h	2,6-Di-desoxy-3,4-di-O-(4-nitrobenzoyl)-D-ribo-hexopyranosylchlorid	67	5
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}$ 	HCl; CH_2Cl_2 ; 0°; 24 h	2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranosylchlorid	—	6

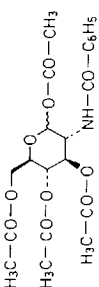
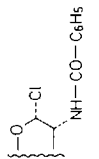
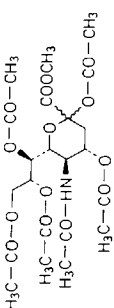
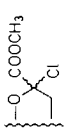
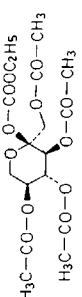
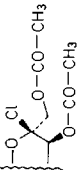
¹ C. P. J. Glaudemans u. H. G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **28**, 3004 (1963).² J. Davoll, B. Lythgoe u. A. R. Todd, J. Chem. Soc. **1948**, 967.³ H. Zimmer, Chem. Ber. **83**, 153 (1950).⁴ R. K. Ness, H. G. Fletcher jr., u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **73**, 3742 (1951).⁵ W. W. Zorbach u. T. A. Payne, jr. J. Am. Chem. Soc. **80**, 5564 (1958).⁶ F. J. Kronzer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **27**, 379 (1973).

Tab. 96: (1. Forts.)

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	HCl; Cl ₃ CH-CH ₂ -OC ₂ H ₅ ; 25°; 1 h		90	1
	HCl; CH ₂ Cl ₂ ; 20°; 3 h		82	2
	HCl; (H ₃ C) ₂ O; 5°; 40 min		65	3
	HCl; Cl-(CH ₂) ₂ -Cl; 20-25°; 16 h		40	4
	HCl; H ₃ C-CO-Cl; -20° → 25°; 48 h		68	5

¹ F.J. Kronzer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. 33, 273 (1974).² P.A. Gent u. R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1974, 1835.³ J.J. Fox u. I. Goodman, J. Am. Chem. Soc. 73, 3256 (1951).⁴ T. Ogawa u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. 97, 81 (1981).⁵ C. Auge u. A. Veyrieres, Carbohydr. Res. 46, 293 (1976).

Tab. 96: (2. Forts.)

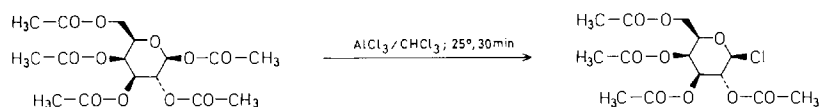
Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	HCl; H ₃ C-COOH (Druckflasche); 25°; 15 h		53	1
	HCl; H ₃ C-CO-Cl (Druckflasche); 25°; 20 h		80	2, 3
	HCl; H ₃ C-COOH; 0° → 5°; 150 h		80	4

¹ F. Micheel u. H. Köchling, Chem. Ber. **93**, 2372 (1960).² R. Kuhn, P. Lutz u. D. L. MacDonald, Chem. Ber. **99**, 611 (1966).³ H. Kunz, H. Waldmann u. U. Klinkhammer, Helv. Chim. Acta, **71**, 1868 (1988).⁴ M. Katsuhara, S. Wakahara u. K. Tokuyama, Bull. Chem. Soc. Jpn. **41**, 1208 (1968).

Das Reagenz katalysiert bei 20° nicht die Anomerisierungs-Reaktion zu den thermodynamisch stabileren Glycosylchloriden. Bei längerem Erhitzen unter Rückfluß entstehen jedoch auch die thermodynamisch stabileren α -Chloride¹. Disaccharide der Lactose oder Cellobiose ergeben Mischungen der anomeren Glycosylchloride².

Eine Variante dieser Methode ist die Umsetzung peracylierter Monosaccharide mit einer Mischung von Aluminiumtrichlorid und Phosphor(V)-chlorid in Chloroform³⁻⁷.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosylchlorid⁸:



5 g (12,8 mmol) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-galactopyranose werden in 25 ml trockenem Chloroform gelöst und in Gegenwart von 0,9 g zerstoßenem Aluminiumtrichlorid 30 min bei 20° geschüttelt. Die Mischung wird filtriert, das Filtrat in 750 ml trockenes Hexan gegeben und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Die Lösungsmittel werden i. Vak. abgedampft, das β -Chlorid kristallisiert aus Ether/Petrolether; Ausbeute: 3,75 g (80%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 97 aufgeführten Verbindungen.

Tab. 97: Furanosylchloride bzw. Pyranosylchloride aus Furanosyl- bzw. Pyranosylacetaten mit Aluminiumtrichlorid in Chloroform

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	25°; 30 min		89	⁸
	25°; 2 h		88	⁹
	25°; 40 min		72	⁸
	—		—	¹⁰

¹ T.-S. Lin u. R. E. Harmon, J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides **1**, 109 (1974).

² W. E. Dick u. D. Weisleder, Carbohydr. Res. **46**, 173 (1976).

³ C. W. Klingensmith u. W. L. Evans, J. Am. Chem. Soc. **61**, 3012 (1939).

⁴ F. Arlt, Monatsh. Chem. **22**, 144 (1901).

⁵ Z. H. Skraup u. R. Kremann, Monatsh. Chem. **22**, 375 (1901).

⁶ E. M. Montgomery u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **64**, 247 (1942).

⁷ G. L. Mattok u. G. O. Phillips, J. Chem. Soc. **1957**, 268.

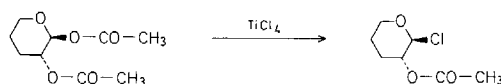
⁸ W. Korytnyk u. J. A. Mills, J. Chem. Soc. **1959**, 636.

⁹ P. L. Durette u. D. Horton, Carbohydr. Res. **18**, 57 (1971).

¹⁰ M. M. Ponpipom, R. L. Bugianesi u. T. Y. Shen, Tetrahedron Lett. **1978**, 1717.

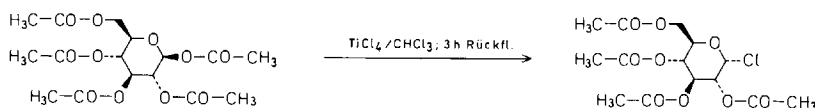
5.3. mit Titan(IV)-chlorid

Eine milde und häufig angewendete Methode zur Herstellung von acylierten Glycosylchloriden besteht in der Umsetzung von peracylierten Zuckern mit Titan(IV)-chlorid¹. Bei 20° können die thermodynamisch instabileren β -Chloride in guten Ausbeuten abgefangen werden, während bei erhöhten Temperaturen die α -Chloride gebildet werden. Diese Verfahren sind häufig auf verschiedene Zucker-Derivate angewendet worden²⁻¹⁷.



Hervorzuheben ist eine nicht wäßrige Methode der Aufarbeitung in Gegenwart von Natriumacetat¹⁶, die auch die Isolierung empfindlicher Glycosylchloride erlaubt und die Verwendung der Methode im Oligosaccharid-Bereich¹⁷.

α -Acetate von Pyranosen sind unter diesen Bedingungen nahezu stabil, während β -Acetale sehr schnell zum β -Chlorid reagieren. Letztere anomersieren dann langsam zu α -Chloriden¹⁸. Analog bildet sich aus 1,2,3,4,6-Penta-O-benzoyl- β -D-glucopyranose spontan das 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranosylchlorid, das in Gegenwart von gebildetem Benzoyloxy-trichlor-titan zum α -Chlorid isomerisiert¹⁹. Furanosylester reagieren aus beiden anomeren Formen.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylchlorid¹³:

20 g (51,2 mmol) trockene Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose werden in 100 ml trockenem Chloroform gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 5,8 ml (10 g) Titan(IV)-chlorid in 35 ml Chloroform versetzt. Die Lösung wird 3 h unter Rückfluß erhitzt, danach abgekühlt und auf Eiswasser gegeben. Die organ. Phase wird 2mal mit Wasser gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ether kristallisiert; Ausbeute: 18,4 g (85%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a. die in Tab. 98 (S. 681) aufgeführten Verbindungen.

¹ E. Pacsu, Ber. **61**, 1508 (1928).

² H. Ohle, W. Marecek u. W. Bourjau, Ber. **62**, 833 (1929).

³ H. Ohle u. H. Thiel, Ber. **66**, 525 (1933).

⁴ G. Zemplen u. A. Gerecs, Ber. **68**, 1318 (1935).

⁵ G. Zemplen u. A. Gerecs, Ber. **68**, 2054 (1935).

⁶ R. K. Ness, H. G. Fletcher jr. u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **72**, 2200 (1950).

⁷ R. K. Ness, H. G. Fletcher jr. u. C. S. Ness, J. Am. Chem. Soc. **73**, 296 (1951).

⁸ R. K. Ness, H. G. Fletcher jr. u. C. S. Ness, J. Am. Chem. Soc. **73**, 959 (1951).

⁹ R. R. Baker, J. P. Joseph, R. E. Schaub u. J. H. Williams, J. Org. Chem. **19**, 1786 (1954).

¹⁰ H. Zinner u. H. Brandner, Chem. Ber. **89**, 1507 (1956).

¹¹ Y. Inouye, K. Onodera, S. Kitaoka u. H. Ochiai, J. Am. Chem. Soc. **79**, 4218 (1957).

¹² A. J. Rhind-Tutt u. C. A. Vernon, J. Chem. Soc. **1960**, 4637.

¹³ R. U. Lemieux, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 223 (1963).

¹⁴ F. Garrido Espinosa, W.-P. Trautwein u. H. Paulsen, Chem. Ber. **101**, 191 (1968).

¹⁵ K. Igarashi, T. Honma, S. Mori u. J. Irisawa, Carbohydr. Res. **38**, 312 (1974).

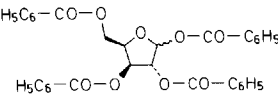

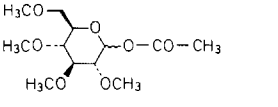

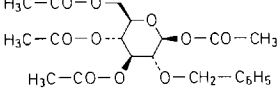

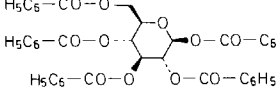

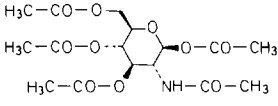

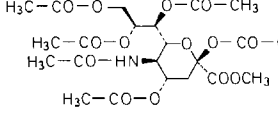

¹⁶ H. Paulsen u. H. Tietz, Carbohydr. Res. **125**, 47 (1984).

¹⁷ H. Paulsen u. H. Tietz, Carbohydr. Res. **144**, 205 (1985).

¹⁸ R. U. Lemieux u. C. Brice, Can. J. Chem. **30**, 295 (1952).

¹⁹ Z. Csürös, G. Deak, L. Fenichel, P. Bako, S. Holly u. I. Gyurkovics, Carbohydr. Res. **82**, 273 (1980).

Tab. 98: Furanosylchloride bzw. Pyranosylchloride aus Furanosyl- bzw. Pyranosylestern mit Titan(IV)-chlorid

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	CHCl ₃ ; 60°; 7 h		61	¹
	CHCl ₃ ; 0–5°; 2 h		—	²
	CHCl ₃ ; 0,5 h Rückfl.		45	³
	CHCl ₃ ; 60°; 4 h		77	⁴
	CHCl ₃ ; 4 h Rückfl.		44	⁵
	CH ₂ Cl ₂ ; H ₃ C-COOC ₂ H ₅ ; 25°; 5 h		94	⁶

5.4. mit Thionylchlorid

Die Kombination von Thionylchlorid mit Zinkchlorid ist ein geeignetes Reagenz zur Umsetzung von peracetylierten Aldosen zu Glycosylchloriden^{7, 8}.

¹ R. K. Ness, H. G. Fletcher jr. u. C. S. Ness, J. Am. Chem. Soc. **73**, 959 (1951).

² A. J. Rhind-Tutt u. C. A. Vernon, J. Chem. Soc. **1960**, 4637.

³ K. Igarashi, T. Honma, S. Mori u. J. Irisawa, Carbohydr. Res. **38**, 312 (1974).

⁴ R. K. Ness, H. G. Fletcher jr. u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **72**, 2200 (1950).

⁵ R. R. Baker, J. P. Joseph, R. E. Schaub u. J. H. Williams, J. Org. Chem. **19**, 1786 (1954).

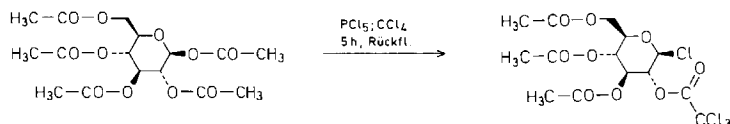
⁶ H. Paulsen u. H. Tietz, Carbohydr. Res. **125**, 47 (1984).

⁷ L. P. Egan, T. G. Squires u. J. R. Vercellotti, Carbohydr. Res. **14**, 263 (1970).

⁸ R. J. Beveridge, W. A. Szarek u. J. K. N. Jones, Carbohydr. Res. **19**, 107 (1971).

5.5. mit Phosphor(V)-chlorid

Phosphor(V)-chlorid reagiert mit Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose zum 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylchlorid¹. Das Reagenz wird jedoch bevorzugt bei erhöhten Temperaturen eingesetzt, bei denen z. B. aus Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose mit einem Überschuß Phosphor(V)-chlorid das 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloracetyl- β -D-glucopyranosylchlorid gebildet wird²⁻⁵. Die Reaktion ist auf Zucker anderer Konfiguration^{6,7} und auf Per-O-acetyl-disaccharide⁸⁻¹⁰ übertragbar.



3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloracetyl- β -D-glucopyranosylchlorid⁵: 78 g (0,20 mol) gepulverte 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose werden intensiv mit 177 g pulverisiertem Phosphor(V)-chlorid vermischt und mit 40 ml Tetrachlormethan versetzt. Die Mischung wird unter Feuchtigkeitsausschluß 5 h erhitzt, wobei Chlorwasserstoff-Entwicklung einsetzt. Am Ende der Reaktion ist die gelbe Lösung klar. Die Lösung wird i. Vak. zum Sirup eingedampft. Das β -Chlorid kristallisiert aus 160 ml Ether bei -10° aus; Ausbeute: 29,3 g (40%).

5.6. mit Dichlor-methoxy-methan

Ähnlich wie mit geschützten Zucker-Derivaten mit freier, anomerer Hydroxy-Gruppe oder wie mit Alkyl-glycosiden reagiert Dichlor-methoxy-methan in Gegenwart von Lewisäuren auch mit Glycosylestern zu Glycosylchloriden^{11,12}. Aus reaktiven, mit Ether-Gruppen substituierten Glycosylestern bei 20° oder aus peracylierten Glycosylestern bei erhöhten Temperaturen entstehen unabhängig von deren anomeren Konfiguration die thermodynamisch stabileren Glycosylchloride¹³⁻¹⁶. Bei Reaktionen um 20° lassen sich die β -Glycosylchloride in guten Ausbeuten fassen¹⁷⁻¹⁹. Die Ausbeuten sind gewöhnlich hoch.

¹ J. de Pascual Tereza u. F. Garrido Espinosa, Anales Real Soc. Espan. Fis. Quim. **2**, 53 (1958); C.A. **53**, 16973 (1959).

² P. Brigl, Z. Physiol. Chem. **116**, 1 (1921).

³ P. Brigl, Z. Physiol. Chem. **122**, 245 (1922).

⁴ R. U. Lemieux u. G. Huber, Can. J. Chem. **31**, 1040 (1953).

⁵ R. U. Lemieux u. J. Howard, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 400 (1963).

⁶ J. de Pascual Tereza u. F. Garrido Espinosa, Anales Real Soc. Espan. Fis. y Quim (Madrid) **52B**, 347 (1956); C.A. **51**, 227 (1957).

⁷ J. de Pascual Tereza u. F. Garrido Espinosa, Anales Real Soc. Espan. Fis. y Quim (Madrid) **52B**, 447 (1956); C.A. **51**, 1046 (1957).

⁸ B. H. Koeppen, Carbohydr. Res. **13**, 193 (1970).

⁹ K. Takeo, K. Mine u. T. Kuge, Carbohydr. Res. **48**, 197 (1976).

¹⁰ K. Takeo u. T. Yasato, Carbohydr. Res. **88**, 336 (1981).

¹¹ H. Gross u. I. Farkas, Chem. Ber. **93**, 95 (1960).

¹² H. Groß, Z. Chem. **18**, 201 (1978).

¹³ P. Kovac, I. Farkas, V. Mihalov, R. Palovcik u. R. Bogнар, J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides **3**, 57 (1976).

¹⁴ T. Iversen u. D. R. Bundle, Can. J. Chem. **60**, 299 (1982).

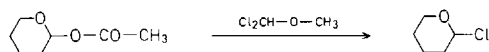
¹⁵ H. P. Wessel u. D. R. Bundle, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1985**, 2251.

¹⁶ V. A. Olah, J. Harangi u. A. Liptak, Carbohydr. Res. **174**, 113 (1988).

¹⁷ I. Farkas, I. F. Szabo, R. Bogнар u. D. Anderle, Carbohydr. Res. **48**, 136 (1976).

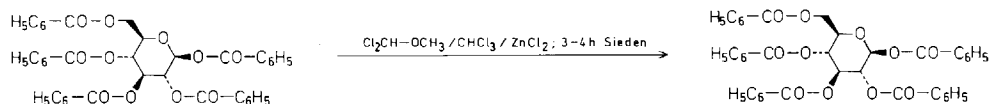
¹⁸ P. Kovac u. R. Palovcik, Carbohydr. Res. **56**, 399 (1977).

¹⁹ R. J. Ferrier u. P. C. Tyler, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1980**, 2767.



Als Lewisäuren können Zinkchlorid oder Diethylether-Trifluorboran verwendet werden. Die Umsetzungen verlaufen in Dichlor-methoxy-methan ohne weiteres Lösungsmittel oder verdünnt mit halogenierten Kohlenwasserstoffen. Die Methode läßt sich mit guten Ergebnissen auf die Synthese von Oligosaccharidchloriden anwenden¹⁻³.

2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D-glucopyranosylchlorid⁴:



1 g (1,43 mmol) Penta-O-benzoyl- β -D-glucopyranose wird in 2,5 ml Chloroform und 1 ml Dichlor-methoxy-methan gelöst und nach Zusatz einer Spur Zinkchlorid 3–4 h zum Sieden erhitzt. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Ether aufgenommen, die organ. Phase mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Kristallisation erfolgt aus Ether/Petrolether; Ausbeute: 0,72 g (82%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 99 (S. 684) aufgeführten Verbindungen.

6. aus 1,2-Orthoestern

Per-O-acetylierte Derivate von Monosaccharid-orthoestern werden unter sauren Bedingungen in acetylierte Glycosylhalogenide umgewandelt. Nach einer älteren Methode werden Glycosylchloride aus 1,2-Orthoestern durch die Einwirkung von Titan(IV)-chlorid erhalten^{5,6}:



6.1. mit Chlorwasserstoff

Die Behandlung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-(1-methoxy-ethyliden)- α -D-mannopyranose mit Chlorwasserstoff in Diethylether liefert 2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosylchlorid^{7,8}.

¹ I. Farkas, I. F. Szabo, L. Zolnay u. R. Bogнар, Carbohydr. Res. **58**, 478 (1977).

² P. Kovac, R. B. Taylor u. C. P. J. Glaudemans, J. Org. Chem. **50**, 5323 (1985).

³ G. Excoffier, M. Paillet u. M. Vignon, Carbohydr. Res. **135**, C10 (1985).

⁴ H. Gross u. I. Farkas, Chem. Ber. **93**, 95 (1960).

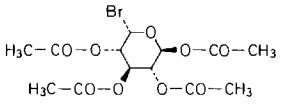
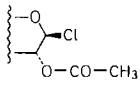
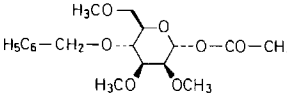
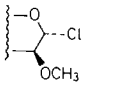
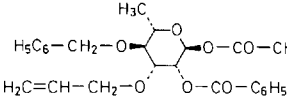
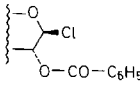
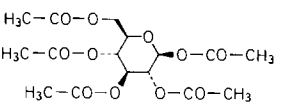
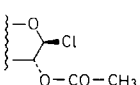
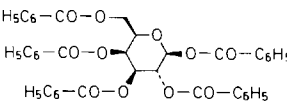
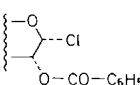
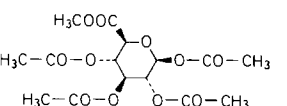
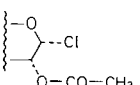
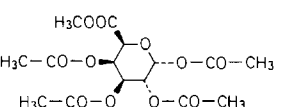
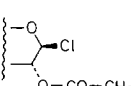
⁵ E. Pacsu u. F. B. Cramer, J. Am. Chem. Soc. **59**, 1059 (1937).

⁶ H. S. Isbell, J. Res. Natl. Bur. Standards **7**, 1115 (1931).

⁷ J. Arnarp u. J. Lönngren, Acta Chem. Scand., Ser. B **32**, 696 (1978).

⁸ P. J. Garegg u. L. Maron, Acta Chem. Scand., Ser. B **33**, 39 (1979).

Tab. 99: Pyranosylchloride aus Pyranosylestern mit Dichlor-methoxy-methan

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	Cl-(CH ₂) ₂ -Cl; (H ₅ C ₂) ₂ O · BF ₃ ; 4 h Rückfl.		44	¹
	ZnCl ₂ ; Molekularsieb 4 Å; CH ₂ Cl ₂ ; -10°; 1 h		95	²
	ZnCl ₂ ; CH ₂ Cl ₂ ; 25°; 15 min		~ 100	³
	(H ₅ C ₂) ₂ O · BF ₃ ; CHCl ₃ ; 20°; 75 min		83	⁴
	ZnCl ₂ ; CHCl ₃ ; 70°; 4 h		82	⁵
	ZnCl ₂ ; 65-70°; 1 h		85	⁶
	(H ₅ C ₂) ₂ O · BF ₃ ; 40°; 8 h		93	⁶

6.2. mit Chlor-trimethyl-silan

1,2-Orthoester lassen sich mit Chlor-trimethyl-silan in Dichlormethan in nahezu quantitativer Ausbeute in die entsprechenden 2-O-Acetyl-glycosylchloride überführen⁷⁻¹³.

¹ R. J. Ferrier u. P. C. Tyler, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1980**, 2767.

² V. A. Olah, J. Harangi u. A. Liptak, Carbohydr. Res. **174**, 113 (1988).

³ H. P. Wessel u. D. R. Bundle, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1985**, 2251.

⁴ I. Farkas, I. F. Szabo, R. Bogner u. D. Anderle, Carbohydr. Res. **48**, 136 (1976).

⁵ H. Gross u. I. Farkas, Chem. Ber. **93**, 95 (1960).

⁶ P. Kovac, I. Farkas, V. Mihalov, R. Palovcik u. R. Bogner, J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides **3**, 57 (1976).

⁷ T. Ogawa, K. Katano u. M. Matsui, Carbohydr. Res. **64**, C3 (1978).

⁸ S. Josephson u. D. R. Bundle, Can. J. Chem. **57**, 3073 (1979).

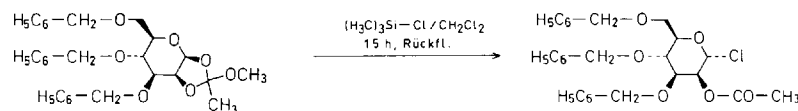
⁹ S. Josephson u. D. R. Bundle, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1980**, 297.

¹⁰ P. J. Garegg, H. Hultberg u. C. Lindberg, Carbohydr. Res. **83**, 157 (1980).

¹¹ T. Ogawa, K. Katano, K. Sasajima u. M. Matsui, Tetrahedron **37**, 2779 (1981).

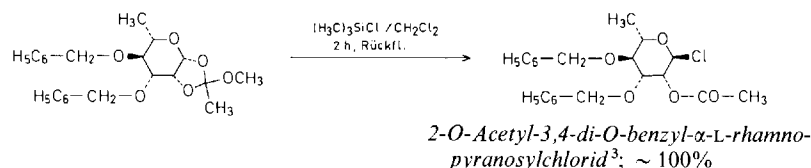
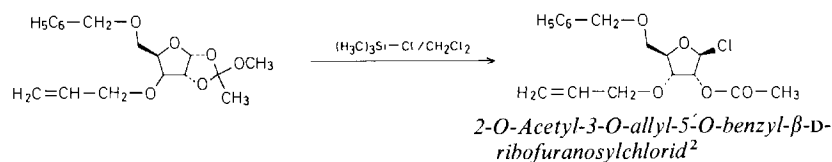
¹² P. J. Garegg, H. Hultberg u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **96**, 59 (1981).

¹³ L. Chan u. G. Just, Tetrahedron Lett. **29**, 4049 (1988).

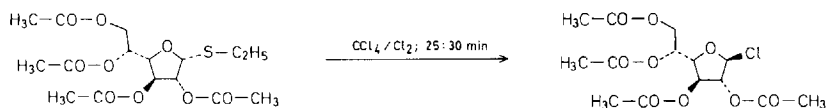
2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosylchlorid¹:

Die Lösung von 405 mg (0,8 mmol) 3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-(1-methoxy-ethyliden)- β -D-mannopyranose und 0,17 ml Chlor-trimethyl-silan in 4 ml Dichlormethan wird unter Schutzgas 1,5 h zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. zum Sirup eingedampft, der unmittelbar für Folgereaktionen eingesetzt wird; Ausbeute: 408 mg ($\sim 100\%$).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:

**7. aus 1-Thioglycosiden mit Chlor**

Die Übertragung der Reaktionen von Alkyl-1-thioglycosiden mit Brom auf die entsprechende Reaktion mit Chlor führte zu einer alternativen Methode zur Synthese von Glycosylchloriden⁴⁻⁶. Weitere Anwendungen⁷⁻⁹ bestätigten die sehr guten Ausbeuten, die hohen Umsetzungsgeschwindigkeiten und milden Reaktionsbedingungen mit verschiedenen Zucker-Derivaten. Alkyl-1-thioglycoside sind ebenso geeignete Ausgangsprodukte wie Phenyl-1-thioglycoside.



2,3,5,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galactofuranosylchlorid⁴: Die Lösung von 4,0 g (10,2 mmol) Ethyl-2,3,5,6-tetra-O-acetyl-1-thio- α -D-galactofuranosid in 40 ml Tetrachlormethan wird mit 6 ml einer Lösung von Chlor in Chloroform (0,127 g Chlor/ml Chloroform) versetzt. Nach 30 min wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand aus Ether kristallisiert; Ausbeute: 3,10 g (83%).

¹ T. Ogawa, K. Katano, K. Sasajima u. M. Matsui, Tetrahedron **37**, 2779 (1981).

² L. Chan u. G. Just, Tetrahedron Lett. **29**, 4049 (1988).

³ S. Josephson u. D. R. Bundle, Can. J. Chem. **57**, 3073 (1979).

⁴ M. L. Wolfrom u. W. Groebke, J. Org. Chem. **28**, 2986 (1963).

⁵ M. L. Wolfrom, H. G. Garg u. D. Horton, J. Org. Chem. **28**, 2989 (1963).

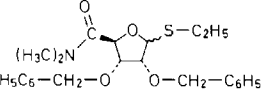

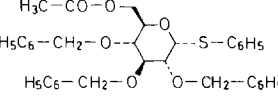
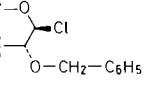
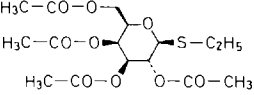
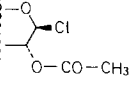
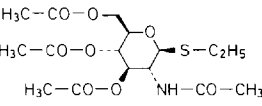
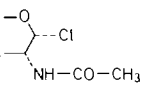
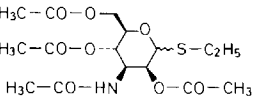
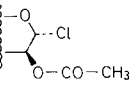
⁶ D. Horton, M. L. Wolfrom u. H. G. Garg, J. Org. Chem. **28**, 2992 (1963).

⁷ M. L. Wolfrom, K. Igarashi u. K. Koizumi, J. Org. Chem. **30**, 3841 (1965).

⁸ K.-H. Jung u. R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1426.

⁹ P. Kovac u. L. Lerner, Carbohydr. Res. **184**, 87 (1988).

Tab. 100: Furanosylchloride bzw. Pyranosylchloride aus 1-Thio-furanosiden bzw. 1-thio-pyranosiden mit Chlor

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	CHCl ₃ ; 25°; 30 min		82	¹
	CCl ₄ ; 25°; 5 min		—	²
	CCl ₄ ; 25°; 30 min		55	³
	CHCl ₂ ; 25°; 10 min		96	⁴
	(H ₃ C ₂) ₂ O; 25°; 10 min		96	⁵

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 100 aufgeführten Verbindungen. Glycosylchloride sind auch aus 1-S-Acetaten oder 1-Ethyl-xanthaten von Zucker durch Einwirkung von Chlor erhältlich⁴.

8. aus Glycosylhalogeniden

8.1. mit Lithiumchlorid

Lithiumchlorid in Phosphorsäure-tris-[dimethylamid] hat sich in solchen Fällen als geeignetes Reagenz erwiesen, in denen auf anderen Wegen nur Gemische anomerer Glycosylchloride erhalten worden waren. Die Umsetzung von α -Glycosylbromiden mit Lithiumchlorid in Phosphorsäure-tris-[dimethylamid] ergab in vergleichenden Untersuchungen die besten Ergebnisse an β -Glycosylchloriden⁶. Nach dieser Methode sind auch β -1,2-*cis*-konfigurierte peracylierte Halogenosen erhältlich⁷.

¹ K.-H. Jung u. R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1426.

² P. Kovac u. L. Lerner, Carbohydr. Res. **184**, 87 (1988).

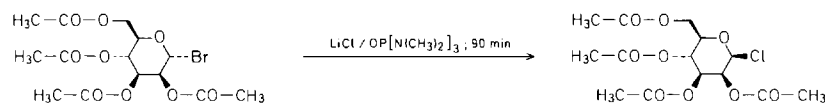
³ M. L. Wolfrom u. W. Groebke, J. Org. Chem. **28**, 2986 (1963).

⁴ D. Horton, M. L. Wolfrom u. H. G. Garg, J. Org. Chem. **28**, 2992 (1963).

⁵ M. L. Wolfrom, H. G. Garg u. D. Horton, J. Org. Chem. **28**, 2989 (1963).

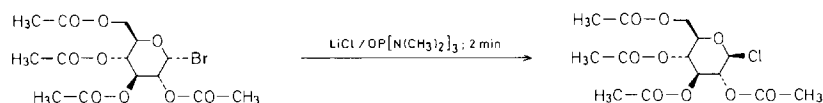
⁶ W. F. Dick u. D. Weisleder, Carbohydr. Res. **46**, 173 (1976).

⁷ M. Blanc-Muesser, J. Defaye u. H. Driguez, Carbohydr. Res. **67**, 305 (1978).

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-mannopyranosylchlorid¹:

Die Mischung von 800 mg wasserfreiem Lithiumchlorid in 40 ml Phosphorsäure-tris-[dimethylamid] wird mit 2,58 g (6,28 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosylbromid versetzt und 90 min intensiv bei 20° geschüttelt. Anschließend wird mit 80 ml auf – 40° gekühltem Essigsäure-ethylester verdünnt, mit weiteren 120 ml Essigsäure-ethylester versetzt und 3mal mit 100 ml Eiswasser gewaschen. Die organ. Phase wird über Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingengt. Kristallisation erfolgt aus Dichlormethan/Ether; Ausbeute: 1,63 g (71%).

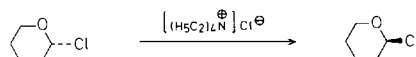
Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



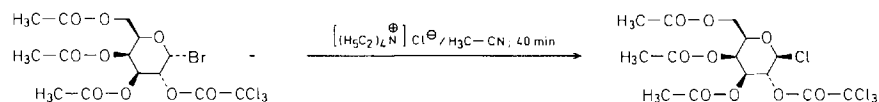
2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylchlorid²; 69%

8.2. mit Ammoniumchloriden

Tetraalkylammoniumchlorid in Acetonitril katalysiert die Anomerisierung von Glycosylhalogeniden³⁻⁶. Unter kinetischer Kontrolle lassen sich aus α -Bromiden oder α -Chloriden die β -Chloride in guten Ausbeuten gewinnen⁷⁻¹³.



Es ist zweckmäßig, die Reaktionen polarimetrisch zu verfolgen und jeweils bei Erreichen des Drehwertminimums die Reaktion abubrechen. Längere Reaktionszeiten und erhöhte Temperaturen begünstigen die Reanomerisierung zu den α -Chloriden.

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloracetyl- β -D-galactopyranosylchlorid⁷:

¹ M. Blanc-Muesser, J. Defaye u. H. Driguez, Carbohydr. Res. **67**, 305 (1978).

² W.E. Dick u. D. Weisleder, Carbohydr. Res. **46**, 173 (1976).

³ R.U. Lemieux u. J.-I. Hayami, Can. J. Chem. **43**, 2162 (1965).

⁴ R.U. Lemieux u. A.R. Morgan, Can. J. Chem. **43**, 2214 (1965).

⁵ P.M. Collins, W.G. Overend u. B.A. Rayner, Carbohydr. Res. **31**, 1 (1973).

⁶ R.U. Lemieux, T. Takeda u. B.Y. Chung, ACS Sympos. Ser. **39**, 90 (1976).

⁷ B. Helferich, W.M. Müller u. S. Karbach, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1514.

⁸ K. Igarashi, T. Honma, S. Mori u. J. Irisawa, Carbohydr. Res. **38**, 312 (1974).

⁹ H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell u. W. Stenzel, Carbohydr. Res. **64**, 339 (1978).

¹⁰ H. Paulsen u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2334 (1978).

¹¹ H. Paulsen u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2348 (1978).

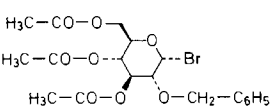
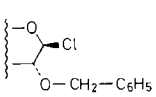
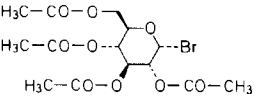
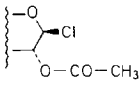
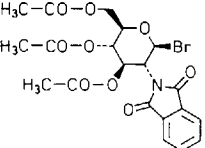
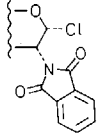
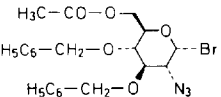

¹² H. Paulsen, C. Kolar u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2358 (1978).

¹³ H. Paulsen, O. Lockhoff, B. Schröder u. W. Stenzel, Carbohydr. Res. **68**, 239 (1979).

Die Lösung von 82 g (0,16 mol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloracetyl- α -D-galactopyranosylbromid in 390 ml abs. Acetonitril wird mit 53 g Tetraethylammoniumchlorid versetzt. Nachdem die niedrigste Drehung erreicht ist (40–45 min), wird die Lösung sofort in 600 ml Benzol gegossen, der Ansatz 6mal mit 150 ml Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der erhaltene Sirup in 80 ml abs. Ether aufgenommen. Nach Zugabe von 15 ml Pentan tritt bei -18° Kristallisation ein; Ausbeute: 54,7 g (73%).

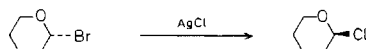
Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 101 aufgeführten Verbindungen.

Tab. 101: β -Pyranosylchloride aus α -Pyranosylbromiden mit Tetraethylammonium-chlorid

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	1. AgClO ₄ 2. [(H ₅ C ₂) ₄ N] ⁺ Cl [−]		70	¹
	[(H ₅ C ₂) ₄ N] ⁺ Cl [−] ; H ₃ C—CN; 30°; 90 min		83	²
	[(H ₅ C ₂) ₄ N] ⁺ Cl [−] ; H ₃ C—CN; 20°; 5 h		80	³
	[(H ₅ C ₂) ₄ N] ⁺ Cl [−] ; H ₃ C—CN (kinetische Kontrolle)		77	⁴

8.3. mit Silberchlorid

Die Umsetzung von Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid mit frisch hergestelltem, „aktivem“ Silberchlorid in inertem Lösungsmittel bewirkt eine Substitution des Brom-Atoms durch ein Chlor-Atom, verbunden mit einer Konfigurationsumkehr am anomeren Zentrum⁵. Diese Methode, ausgehend von 1,2-*cis*-konfigurierten Glycosylbromiden, ist generell geeignet zur Herstellung der thermodynamisch weniger stabilen Glycosylchloride der D-gluco- und D-galacto-Reihe^{6, 7}.



¹ K. Igarashi, T. Honma, S. Mori u. J. Irisawa, Carbohydr. Res. **38**, 312 (1974).

² R. U. Lemieux u. J.-I. Hayami, Can. J. Chem. **43**, 2162 (1965).

³ R. U. Lemieux, T. Takeda u. B. Y. Chung, ACS Sympos. Ser. **39**, 90 (1976).

⁴ H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell u. W. Stenzel, Carbohydr. Res. **64**, 339 (1978).

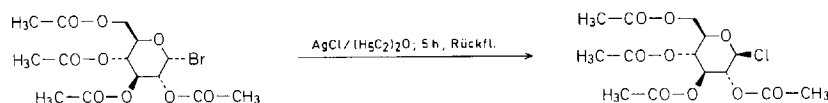
⁵ H. H. Schlubach, Ber. **59**, 840 (1926).

⁶ H. H. Schlubach, P. Stadler u. I. Wolf, Ber. **61**, 287 (1928).

⁷ H. H. Schlubach u. R. Gilbert, Ber. **63**, 2295 (1930).

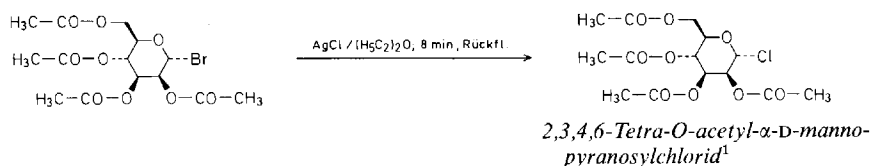
α -1,2-*trans*-konfigurierte Glycosylbromide (z. B. α -D-manno-Reihe) ergeben unter diesen Bedingungen α -Glycosylchloride unter Retention^{1, 2}. Der Grund liegt in der Nachbargruppen-Aktivität des O-2-Acyl-Substituenten, der das intermediär gebildete Glycosyl-Kation unter Ausbildung einer Dioxo-carbenium-Zwischenstufe stabilisiert und somit den Eintritt des Chlorid-Ions lenkt³.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylchlorid⁴:



9 g (21,9 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid in 50 ml abs. Ether werden mit dem aus 20 g Silbernitrat frisch hergestellten Silberchlorid 5 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird vom gebildeten Silberbromid abfiltriert und 2mal mit Ether nachgewaschen. Kristallisation erfolgt aus Ether; Ausbeute: 2,49 g (31%).

Analog erhält man u. a.:



8.4. mit Titan(IV)-chlorid

Titan(IV)-chlorid katalysiert die Isomerisierung von thermodynamisch instabileren β -Glycosylchloride zu den thermodynamisch stabileren α -Anomeren⁵⁻⁹ (vgl. S. 680).

¹ F. Micheel u. H. Micheel, Ber. **63**, 386 (1930).

² R. K. Ness, H. G. Fletcher jr. u. C. S. Ness, J. Am. Chem. Soc. **73**, 959 (1951).

³ R. U. Lemieux, Advan. Carbohydr. Chem. **9**, 1 (1954).

⁴ H. H. Schlubach, Ber. **59**, 840 (1926).

⁵ M. L. Wolfrom, A. O. Pittet u. I. C. Gilliam, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **47**, 700 (1961).

⁶ K. Igarashi, T. Homma u. T. Imagawa, Tetrahedron Lett. **1968**, 755.

⁷ P. M. Collins, W. G. Overend u. B. A. Rayner, Carbohydr. Res. **31**, 1 (1973).

⁸ I. Lundt u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 70 (1975).

⁹ K. Takeo, K. Mine u. T. Kuge, Carbohydr. Res. **48**, 197 (1976).

γ) Glycosylbromide

In diesem Abschnitt werden solche Methoden zur Synthese von Glycosylbromiden, die über nukleophile Substitutionen am anomeren C-Atom verlaufen, beschrieben. Daneben finden sich radikalische Bromierungs-Reaktionen am anomeren C-Atom, die jedoch hier ausgeklammert werden.

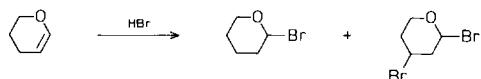
Mehrere, vorwiegend ältere Übersichtsartikel, die Herstellung und Eigenschaften von Glycosylbromiden beschreiben, sind erschienen¹⁻³.

A. Herstellung

1. aus Glycalen

Die Halogenierungen und Hydrohalogenierungen von Glycalen sind in Übersichtsartikeln beschrieben⁴⁻⁷.

1.1. mit Bromwasserstoff



Bei der Addition von Bromwasserstoff in Eisessig an Tri-O-acetyl-D-glucal entsteht neben dem 2-Desoxy-glycosylbromid, das durch direkte Addition von Bromwasserstoff an die C,C-Doppelbindung gebildet wird, auch ein 3-Brom-2,3-di-desoxy-glycosylbromid^{8,9}. Letzteres wird gebildet aus einem 2,3-ungesättigten Umlagerungsprodukt, das in Gegenwart von Säuren entsteht¹⁰.

Wenn Tri-O-acetyl-D-glucal jedoch in unpolaren Lösungsmitteln mit Bromwasserstoff behandelt wird, entsteht das einfache Additionsprodukt 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-D-arabino-hexopyranosylbromid¹¹⁻¹³. 2-Desoxy-glycosylbromide sind meist so instabil, daß sie ohne Isolierung in Folgereaktionen umgesetzt werden¹⁴. In einem Fall gelang die Isolierung von kristallinem 2-Desoxy-glycosylbromid in guten Ausbeuten¹⁵.

¹ L. J. Haynes u. F. H. Newth, Advan. Carbohyd. Chem. **10**, 207 (1955).

² J. Stanek, M. Cerny, J. Kocourek u. J. Pacak, *The Monosaccharides*, S. 198, Academic Press, New York · London 1963.

³ M. L. Wolfrom u. W. A. Szarek in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates*, Vol. IA, S. 239, Academic Press, New York · London 1972.

⁴ B. Helferich, Advan. Carbohyd. Chem. **7**, 210 (1952).

⁵ R. J. Ferrier, Advan. Carbohyd. Chem. **20**, 67 (1965).

⁶ R. J. Ferrier, Advan. Carbohyd. Chem. Biochem. **24**, 199 (1969).

⁷ W. A. Szarek, Advan. Carbohyd. Chem. **28**, 225 (1973).

⁸ E. Fischer, M. Bergmann u. H. Schotte, Ber. **53**, 509 (1920).

⁹ T. Maki u. S. Tejima, Chem. Pharm. Bull. **15**, 1069 (1967).

¹⁰ R. J. Ferrier u. N. Prasad, J. Chem. Soc. (C) **1969**, 581.

¹¹ J. Davoll u. B. Lythgoe, J. Chem. Soc. **1949**, 2526.

¹² J. J. K. Novak u. F. Sorm, Collect. Czech. Chem. Commun. **27**, 902 (1962).

¹³ T. Maki, H. Nakamura, S. Tejima u. M. Akagi, Chem. Pharm. Bull. **13**, 764 (1965).

¹⁴ B. Bannister, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 3025.

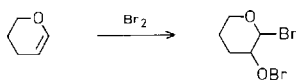
¹⁵ H. S. El Khadem, D. L. Swartz, J. K. Nelson u. L. A. Berry, Carbohyd. Res. **58**, 230 (1977).

Der Vergleich der Reaktionen von 3,4-Di-O-acetyl-D-xylal bzw. -D-arabinal mit Bromwasserstoff in Benzol zeigt die Bedeutung der Stereochemie der O-Acetyl-Substituenten für den Ausgang der Reaktion. Während aus dem D-Xylal (3,4-*trans*-Konfiguration) hauptsächlich das 4-O-Acetyl-3-brom-2,3-di-desoxy-D-threo-pentopyranosylbromid entsteht, reagiert das entsprechende Arabinal (3,4-*cis*-Konfiguration) bevorzugt zum 3,4-Di-O-acetyl-2-desoxy-D-erythro-pentopyranosylbromid¹.

Sowohl 3,4-Di-O-benzoyl-D-xylal als auch -D-arabinal ergaben nahezu ausschließlich 3,4-Di-O-benzoyl-2-desoxy-pentopyranosylbromide¹.

Die Umsetzungen von acylierten 2-Hydroxy-glycalen mit Bromwasserstoff führt zu Isomerenmischungen²⁻⁵.

1.2. mit Brom



Die Addition von Brom an Glycale ist eine der gebräuchlichsten Methoden zur Herstellung von 2-Brom-2-desoxy-glycosylbromiden⁶. Aus ihnen sind durch Hydrolyse 2-Brom-2-desoxy-zucker zu erhalten, andererseits sind sie Synthone für 2-Desoxy-glycoside.

Das Ergebnis der Addition ist abhängig von der Stereochemie und den O-Substituenten des jeweils eingesetzten Glycals und von der Polarität des Lösungsmittels. Im Falle von Tri-O-acetyl-D-glucal erfolgt der Angriff von Brom von beiden Seiten der Ringebene unter Ausbildung von Bromonium-Zwischenstufen, die durch Bromid-Ionen *trans*-ständig am anomeren C-Atom geöffnet werden. Es wird dadurch das α -Mannosylbromid und das β -Glucosylbromid gebildet. Letzteres anomerisiert zum thermodynamisch stabileren α -D-Glucosylbromid^{7,8}.

Tri-O-benzyl-D-glucal reagiert mit Brom mit größerer Stereoselektivität zum α -Glucopyranosylbromid als das entsprechende Tri-O-acetyl-D-glucal⁹. Die Umsetzungen von perbenzoylierten 2-Hydroxy-glycalen, bei denen ausschließlich die *cis*-Additionsprodukte gebildet werden^{10,11}, von 6-Desoxy-pyranosylglycalen^{12,13} und N-Acetyl-2,3-dehydro-2-desoxy-neuraminsäure-ester^{14,15} sind ebenfalls beschrieben.

Die elektrochemische Bromierung des peracetylierten N-Acetyl-2,3-dehydro-2-desoxy-neuraminsäure-methylesters mit Natriumbromid in Acetonitril/Wasser mit Platin-Elektroden liefert in 98%iger Ausbeute den entsprechenden *N*-Acetyl-2,3-di-desoxy-2,3-dibrom- β -neuraminsäure-methylester¹⁴.

¹ K. Bock, I. Lundt u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **23**, 2083 (1969).

² K. Maurer, Ber. **63**, 25 (1930).

³ K. Maurer u. W. Petsch, Ber. **64**, 2011 (1931).

⁴ K. Bock u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **24**, 2465 (1970).

⁵ M. Katsuhara, S. Wakahara u. K. Tokuyama, Bull. Chem. Soc. Jpn. **41**, 1208 (1968).

⁶ E. Fischer, M. Bergmann u. H. Schotte, Ber. **53**, 509 (1920).

⁷ R. U. Lemieux u. B. Fraser-Reid, Can. J. Chem. **42**, 532 (1964).

⁸ R. U. Lemieux u. B. Fraser-Reid, Can. J. Chem. **43**, 1460 (1965).

⁹ P. Boullanger u. G. Descotes, Carbohydr. Res. **51**, 55 (1976).

¹⁰ F. W. Lichtenthaler, T. Sakakibara u. E. Oeser, Carbohydr. Res. **59**, 47 (1977).

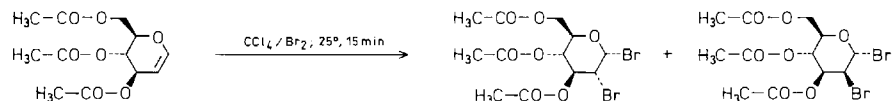
¹¹ F. W. Lichtenthaler, T. Sakakibara u. E. Egert, Chem. Ber. **113**, 471 (1980).

¹² D. Horton, W. Priebe u. O. Varela, Carbohydr. Res. **144**, 305 (1985).

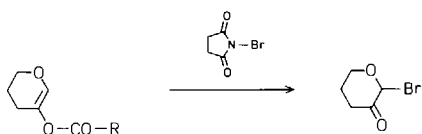
¹³ D. Horton, W. Priebe u. O. Varela, J. Org. Chem. **51**, 3479 (1986).

¹⁴ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 631 (1987).

¹⁵ C. R. Petrie III, M. Sharma, O. D. Simmons u. W. Korytnyk, Carbohydr. Res. **186**, 326 (1989).

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-brom-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid und - α -D-mannopyranosylbromid¹:

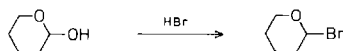
Die Lösung von 7,07 g (26 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal in 50 ml Tetrachlormethan wird auf 0° gekühlt und unter Rühren und unter Lichtausschluß tropfenweise mit Brom versetzt, bis die Färbung der Lösung einen Überschuß an Brom anzeigte. Die Lösung wird 15 min stehengelassen, das überschüssige Brom durch Einblasen von Luft entfernt. Die Lösung wird i. Vak. zum Sirup eingedampft; Ausbeute 8,71 g (95%; 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-brom-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid/- α -D-mannopyranosylbromid = 2 : 1).

1.3. mit N-Brom-succinimid

2-Hydroxy-glycal-ester reagieren mit N-Brom-succinimid und Methanol in Dichlormethan nicht zu 2-Acyloxy-2-brom-glycosiden, sondern glatt und stereospezifisch zu α -Glycosylbromiden^{2, 3}.

2. durch direkte Substitution der anomeren Hydroxy-Gruppe

Neben der direkten Substitution der anomeren Hydroxy-Gruppe durch Bromid werden in diesem Abschnitt auch solche Methoden beschrieben, bei denen freie Zucker in Eintopfreaktionen, die aber mehrere Stufen beinhalten können, in die entsprechenden Glycosylbromide übergeführt werden.

2.1. mit Bromwasserstoff

Die direkte Umsetzung von unsubstituierten Zuckern mit Bromwasserstoff in Acetanhydrid wurde zur Herstellung von peracetylierten Glycosylbromiden (Acetobromzucker) oft benutzt⁴⁻⁸, heute jedoch nicht mehr. Eine Variante dieses Verfahrens ist eine Eintopfreaktion, bei der der freie Zucker zunächst mit Acetanhydrid und Perchlorsäure acetyliert wird und ohne Isolierung des Pentaacetats mit Bromwasserstoff zum Glycosylbromid umgesetzt wird^{9, 10}.

¹ R. U. Lemieux u. B. Fraser-Reid, Can. J. Chem. **43**, 1460 (1965).

² F. W. Lichtenthaler, E. Cuny u. S. Weprek, Angew. Chem. **95**, 906 (1983); engl.: **22**, 891.

³ F. W. Lichtenthaler, E. Kaji u. S. Weprek, J. Org. Chem. **50**, 3505 (1985).

⁴ J. Meisenheimer u. H. Jung, Ber. **60**, 1462 (1927).

⁵ P. A. Levene u. A. L. Raymond, J. Biol. Chem. **90**, 247 (1931).

⁶ P. Karrer, P. Becker, F. Benz, P. Frei, H. Salomon u. K. Schöpp, Helv. Chim. Acta **18**, 1435 (1935).

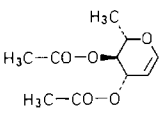
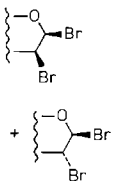
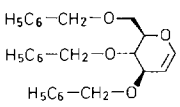
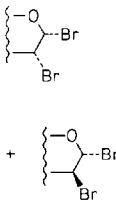
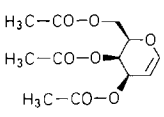
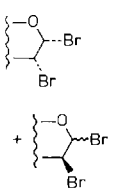
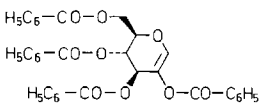
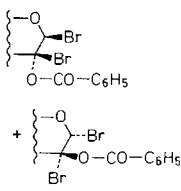
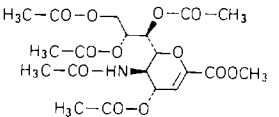
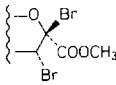
⁷ L. C. Kreider u. W. L. Evans, J. Am. Chem. Soc. **58**, 797 (1936).

⁸ H. G. Fletcher, jr. u. R. K. Ness, J. Am. Chem. Soc. **76**, 760 (1954).

⁹ M. Barczai-Martos u. F. Körösy, Nature **165**, 369 (1950).

¹⁰ J. Conchie u. G. A. Levvy, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 335 (1963).

Tab. 102: 2-Brom-2-desoxy-glycosylbromide aus Glycalen mit Brom

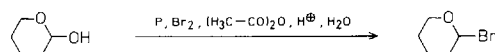
Substrat	Reaktionsbedingungen	Glycosylbromide	Ausbeute [%]	Diastereomeren-Verhältnis	Literatur
	CCl ₄ ; Br ₂ ; 0°; 15 min		—	2 1	¹
	Toluol; Br ₂ ; 2°; 15 min		85 15	—	²
	CCl ₄ ; Br ₂ ; 25°; 15 min		47,5 47,5	—	³
	CCl ₄ ; Br ₂ ; 0°; 15 min		66 33	—	⁴
	CH ₂ Cl ₂ ; Br ₂ ; 0°, 12 min NaBr, H ₃ C—CN; e ⁺ , Pt/Pt; H ₂ O		93 98	— —	⁵ ⁵

¹ D. Horton, W. Priebe u. O. Varela, Carbohydr. Res. **144**, 305 (1985).² P. Boullanger u. G. Descotes, Carbohydr. Res. **51**, 55 (1976).³ R. U. Lemieux u. B. Fraser-Reid, Can. J. Chem. **43**, 1460 (1965).⁴ F. W. Lichtenthaler, T. Sakakibara u. E. Oeser, Carbohydr. Res. **59**, 47 (1977).⁵ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 631 (1987).

1,3,4,5-Tetra-O-benzoyl-D-fructopyranose wird mit Bromwasserstoff in Eisessig bei 20°/8 h mit guten Ausbeuten in das 1,3,4,5-Tetra-O-benzoyl- β -D-fructopyranosylbromid übergeführt¹⁻³. Analog liefert die Umsetzung von 1,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-D-fructofuranose mit Bromwasserstoff in Eisessig und Acetanhydrid das 1,3,4,5-Tetra-O-benzoyl- α -D-fructofuranosylbromid^{4,5}.

Neuere Anwendungen dieser Methode sind die Reaktion von 2,3;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranose mit Bromwasserstoff in Eisessig, die 5-O-Acetyl-6-brom-6-desoxy-2,3-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosylbromid in praktisch quantitativer Ausbeute liefert⁶. Mit Bromwasserstoff in Dichlormethan werden 2,3,4,6-Tetra-O-methyl- bzw. 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose innerhalb von Minuten in guten Ausbeuten in 2,3,4,6-Tetra-O-methyl- bzw. 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosylbromid umgewandelt^{7,8}.

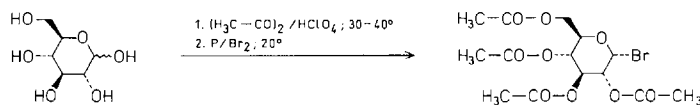
2.2. mit Acetanhydrid, Perchlorsäure, Phosphor, Brom und Wasser



Die saure Acetylierung von freien Zuckern mit Acetanhydrid und Perchlorsäure zum Peracetat und anschließende Bromierung mit *in-situ*-erzeugtem Bromwasserstoff, der aus rotem Phosphor, Brom und Wasser erzeugt wurde, ergibt peracetylierte α -Glycopyranosylbromide in einer Eintropfreaktion in guten Ausbeuten⁹⁻¹³. Die Pentaacetate können auch mit Schwefelsäure als Katalysator hergestellt werden¹⁴.

Glycosylbromide lassen sich auch durch Einwirkung von Phosphor(III)-bromid erhalten^{15,16}.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid¹³:



400 ml Essigsäureanhydrid werden auf 0° gekühlt, tropfenweise mit 2,4 ml 60–70%iger Perchlorsäure versetzt und auf 20° erwärmt. Zu dieser Lösung werden unter Rühren 100 g wasserfreie D-Glucose so zugegeben, daß die Reaktionstemp. im Bereich zwischen 30 und 40° gehalten wird. Bei 20° werden dann 30 g roter Phosphor und anschließend 180 g (58 ml) Brom zugegeben, wobei die Temp. unter 20° gehalten wird. Innerhalb von 30 min werden unter Rühren und Kühlen auf 20° 36 ml Wasser zugetropft. Nach 2 h wird mit Chloroform verdünnt und über Glaswolle filtriert und mit 50 ml Chloroform nachgewaschen. Das Filtrat wird in 800 ml Eiswasser eingetragen. Die organ. Phase wird mit wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und mit 10 g trockener Kieselsäure getrocknet. Die Mischung wird filtriert und i. Vak. zu einer kristallinen Masse cingedampft (Umkristallisation aus Diisopropylether); Ausbeute: 182–194 g (80–85%).

¹ R. K. Ness u. H. G. Fletcher jr., J. Am. Chem. Soc. **75**, 2619 (1953).

² H. G. Fletcher jr. u. R. K. Ness, J. Am. Chem. Soc. **76**, 760 (1954).

³ H. Steinlein, L. Camarda u. A. Vasella, Helv. Chim. Acta **62**, 378 (1979).

⁴ P. Brigl u. R. Schinle, Ber. **67**, 127 (1934).

⁵ L. V. Backinowsky, N. F. Balan, V. I. Betanelli u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **99**, 189 (1982).

⁶ K. Bock u. C. Pedersen, Acta Chim. Scand. Ser. B **31**, 248 (1977).

⁷ H. A. Bates u. C. Selick, J. Carbohydr. Chem. **4**, 273 (1985).

⁸ R. Bihovsky, C. Selick u. I. Giusti, J. Org. Chem. **53**, 4026 (1988).

⁹ M. Barczai-Martos u. F. Körösy, Nature **165**, 369 (1950).

¹⁰ B. Helferich, H. Grünwald u. F. Langenhoff, Chem. Ber. **86**, 873 (1953).

¹¹ H. Brederick u. E. Hambsch, Chem. Ber. **87**, 38 (1954).

¹² B. Helferich u. M. Gindy, Chem. Ber. **87**, 1488 (1954).

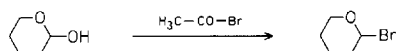
¹³ R. U. Lemieux, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 221 (1963).

¹⁴ C. E. Redemann u. C. Niemann, Org. Syntheses **22**, 1 (1942).

¹⁵ B. Helferich u. M. Feldhoff, Chem. Ber. **94**, 499 (1961).

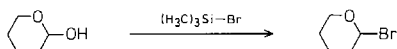
¹⁶ R. R. Schmidt u. E. Rücker, Tetrahedron Lett. **21**, 1421 (1980).

2.3. mit Acetylbromid



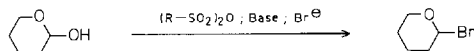
Die Umsetzung freier Zucker mit Acetylbromid ist ebenfalls eine alte Methode zur Synthese von peracetylierten Glycosylbromiden, die die Endprodukte in einfachen Reaktionen in 60–80% Ausbeute liefert^{1–3}. In neuerer Zeit wurden danach Glycosylbromide von Aminozuckern hergestellt^{4,5}. Acetylbromid kann aus Brom, rotem Phosphor in Eisessig hergestellt werden⁶.

2.4. mit Brom-trimethyl-silan



Brom-trimethyl-silan reagiert mit 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose in Gegenwart von Cobalt(II)-bromid bei 20° innerhalb 30 min zum 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosylbromid^{7,8}. Aus 4-O-Benzoyl-3-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranose bildet sich mit Brom-trimethyl-silan ohne Zusatz von Lewis-Säuren bei 20° innerhalb von 5 min das sehr labile 4-O-Benzoyl-3-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosylbromid⁹. 2,3,5-Tri-O-acetyl-D-ribopyranose wird in 2,3,5-Tri-O-acetyl- α -D-ribopyranosylbromid übergeführt¹⁰.

2.5. mit Sulfonsäureanhydrid und Bromid-Ionen



Die Reaktion von Aldose-Derivaten mit freier anomerer Hydroxy-Gruppe mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder Methansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von 2,4,6-Trimethyl-pyridin und Bromid-Ionen führt in hohen Ausbeuten zu Glycosylbromiden. Die Reaktion wurde bei Pyranose- und Furanose-Derivaten mit O-Acetyl-, O-Benzyl- und O-Trityl-Schutzgruppen oder mit cyclischen oder acyclischen Acetal-Gruppierungen durchgeführt. Die Reaktion verläuft über die Substitution des intermediär gebildeten Glycosylsulfonats^{11,12}.

¹ W. Koenigs u. E. Knorr, Ber. **34**, 957 (1901).

² E. Fischer u. H. Fischer, Ber. **43**, 2521 (1910).

³ C.S. Hudson u. F.P. Phelps, J. Am. Chem. Soc. **46**, 2591 (1924).

⁴ Y. Ito, S. Koto u. S. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. **35**, 1618 (1962).

⁵ A. Gomez-Sanchez, M.G. Garcia-Martin u. C. Gasch, Carbohydr. Res. **164**, 255 (1987).

⁶ P.G. Scheurer u. F. Smith, J. Am. Chem. Soc. **76**, 3224 (1954).

⁷ N. Morishima, S. Koto, C. Kusuha u. S. Zen, Chem. Lett. **1981**, 427.

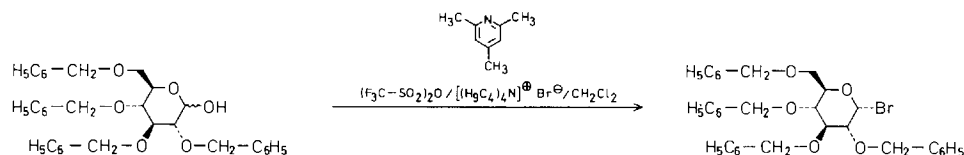
⁸ S. Koto, N. Morishima, C. Kusuha, S. Sekido, T. Yoshida u. S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **55**, 2995 (1982).

⁹ R.W. Binkley u. D.J. Koholic, J. Org. Chem. **54**, 3577 (1989).

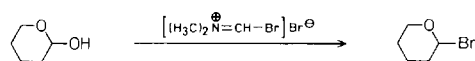
¹⁰ N. Kumar, R. Seshadri u. M. Israel, Carbohydr. Res. **153**, 171 (1986).

¹¹ L. Leroux u. A.S. Perlin, Carbohydr. Res. **47**, C8 (1976).

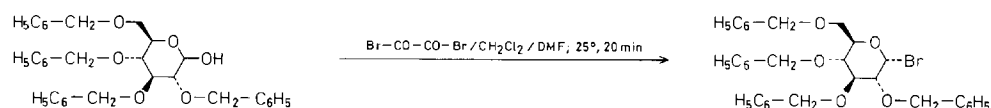
¹² L. Leroux u. A.S. Perlin, Carbohydr. Res. **67**, 163 (1978).

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosylbromid¹:

Die Lösung von 0,27 g (0,50 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose, 0,25 g (2,06 mmol) 2,4,6-Tri-methyl-pyridin und 0,32 g (0,10 mmol) Tetrabutylammoniumbromid in 2,5 ml Dichlormethan wird bei -70° mit 0,27 g (0,96 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt. Die Mischung wird langsam auf 20° erwärmt, mit Dichlormethan verdünnt und schnell über eine Kieselgel-Säule gegeben. Eindampfen des Lösungsmittels liefert das instabile Glycosylbromid.

2.6. mit Formamidiniumbromiden (Vilsmeier-Reagenzien)

Mit Vilsmeier-Reagenzien lassen sich unter sehr milden Bedingungen geschützte Kohlenhydrate mit freier, anomerer Hydroxy-Gruppe in die entsprechenden Halogenosen überführen^{2,3}. Die Verwendung von Dimethylamino-formamidiniumbromid führt bei 20° oder 0° in hohen Ausbeuten und milden Bedingungen zu den entsprechenden Glycosylbromiden⁴⁻¹⁴. Das Bromierungs-Reagenz kann entweder direkt eingesetzt werden oder *in situ* aus Oxalylbromid oder Thionylbromid und N,N-Dimethyl-formamid hergestellt werden. Auf diese Weise werden problemlos auch sehr reaktive Glycosylbromide erhalten. Wegen der milden Bedingungen ist diese Methode auch häufig für die Synthese von Glycosylbromiden von Disacchariden eingesetzt worden.

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosylbromid⁷:

Eine Lösung von 224 mg (0,41 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose in 2 ml abs. Dichlormethan und 0,1 ml DMF wird mit 0,055 ml Oxalylbromid versetzt und 20 min bei 20° stehengelassen. Gefriertrocknung liefert einen gelben Sirup, der geringe Mengen an Ausgangsmaterial enthält.

¹ L. Leroux u. A. S. Perlin, Carbohydr. Res. **67**, 163 (1978).

² D. R. Hepburn u. H. R. Hudson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1976**, 754.

³ T. Iversen u. D. R. Bundle, Carbohydr. Res. **103**, 29 (1982).

⁴ S. Sabesan u. R. U. Lemieux, Can. J. Chem. **62**, 644 (1984).

⁵ P. Sinay, J.-C. Jacquinet, M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Chaoy u. G. Torri, Carbohydr. Res. **132**, C5 (1984).

⁶ P. Westerduin, J. H. van Boom, C. A. A. van Boeckel u. T. Beetz, Carbohydr. Res. **137**, C4 (1985).

⁷ H.-P. Wessel u. D. R. Bundle, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1985**, 2251.

⁸ C. A. A. van Boeckel, T. Beetz, J. N. Vos, A. J. M. de Jong, S. F. van Aelst, R. H. van den Bosch, J. M. R. Mertens u. F. A. van der Vlugt, J. Carbohydr. Chem. **4**, 293 (1985).

⁹ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **150**, 63 (1986).

¹⁰ U. Spöhr u. R. U. Lemieux, Carbohydr. Res. **174**, 211 (1988).

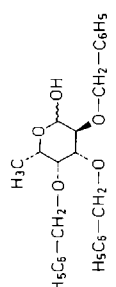
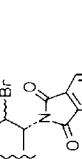
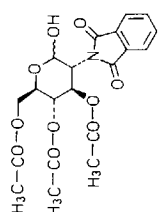
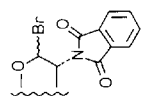
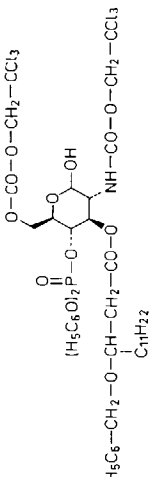
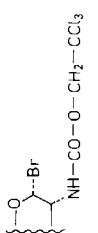
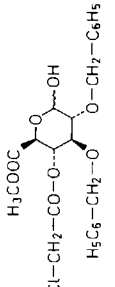
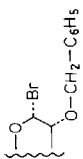
¹¹ H. Paulsen u. K. Adermann, Carbohydr. Res. **175**, 163 (1988).

¹² M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Chaoy u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **179**, 163 (1988).

¹³ M. Imoto, N. Kusunose, S. Kusumoto u. T. Shiba, Tetrahedron Lett. **29**, 2227 (1988).

¹⁴ P. Westerduin, T. Beetz, M. J. Dees, C. Erkelens, P. Smid, H. Zuurmond, C. A. A. van Boeckel u. J. H. van Boom, J. Carbohydr. Chem. **7**, 617 (1988).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	Literatur
 $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Br-CO-CO-Br/ CH ₂ Cl ₂ /DMF; 25°, 20 min		—	1
 $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	[(H ₃ C) ₂ N=CH-Br] Br ⁺ /CH ₂ Cl ₂ /2,4,6- Trimethyl-pyridin; 0°, 2 h → 25°, 12 h		84	2
 $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	SOBr ₂ /CH ₂ Cl ₂ /DMF		80	3
 $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	[(H ₃ C) ₂ N=CH-Br] Br ⁺ /CH ₂ Cl ₂ ; 0°; 5 h		90	4

¹ U. Spohr u. R. U. Lemieux, Carbohydr. Res. **174**, 211 (1988).

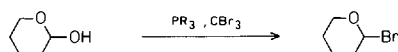
² S. Sabaesan u. R. U. Lemieux, Can. J. Chem. **62**, 644 (1984).

³ M. Imoto, N. Kusumoto, S. Kusumoto u. T. Shiba, Tetrahedron Lett. **29**, 2227 (1988).

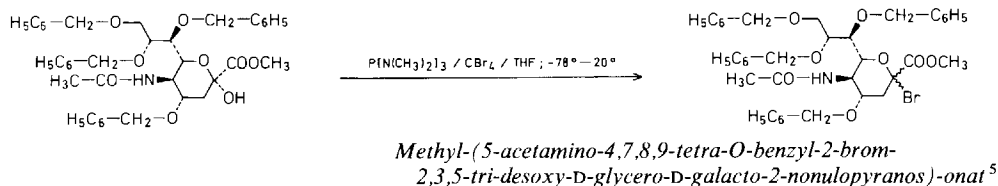
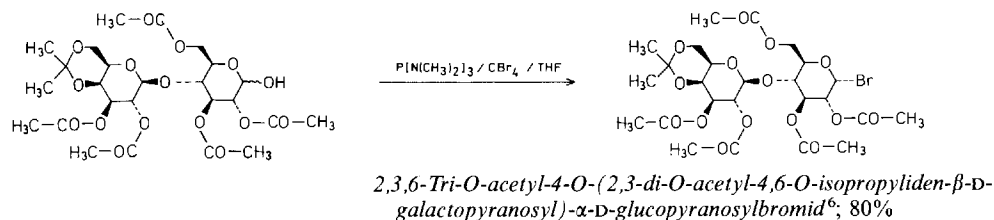
⁴ P. Sinay, J.-C. Jacquinet, M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Chaoy u. G. Torri, Carbohydr. Res. **132**, C5 (1984).

Analog lassen sich verschiedene Halbacetale von Furanosen und Pyranosen mit Analogen vom Viehe-Salz (Dibrommethylen-dimethyl-ammoniumbromid)¹ oder mit 1-Brom-1-dimethylamino-2-methyl-propen² zu Glycosylbromiden umsetzen.

2.7. mit Triaminophosphanen/Tetrabrommethan



Die Methode zur Umwandlung von Alkoholen in Alkylbromide durch tert. Phosphane in Kombination mit Tetrabrommethan^{3,4} läßt sich auf die Synthese von Glycosylbromiden ausdehnen. Ausgehend von OH/OR-Acetalen von Zuckern führt die Methode unter milden Bedingungen und in guten Ausbeuten z. B. zu Glycosylbromiden eines tetra-O-benzilylierten N-Acetyl-neuraminsäure-esters, eines Lactose-Derivats und eines Disaccharids aus zwei N-Acetyl-neuraminsäure-estern⁵⁻⁷.

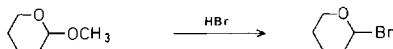


2.8. mit Triphenylphosphan/N-Brom-succinimid

2,3;5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannofuranose wird durch Triphenylphosphan und N-Brom-succinimid bei 50° innerhalb 5 h mit über 90%iger Ausbeute in *2,3;5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannofuranosylbromid* übergeführt⁸. Problematisch erwies sich die vollständige Abtrennung des gebildeten Triphenylphosphanoxids.

3. aus Alkyl-glycosiden

3.1. mit Bromwasserstoff



Obwohl die glycosidische Bindung in peracetylierten Disacchariden so stabil ist, daß mit Bromwasserstoff in Eisessig die Glycosylbromide von Disacchariden gebildet werden kön-

¹ D.P. AcAdam u. R.V. Stick, Aust. J. Chem. **41**, 563 (1988).

² B. Ernst u. T. Winkler, Tetrahedron Lett. **30**, 3081 (1989).

³ J. Hooz u. S.S.H. Gilani, Can. J. Chem. **46**, 86 (1968).

⁴ I.M. Downie, H. Heanie u. G. Kemp, Angew. Chem. **87**, 357 (1975); engl.: **14**, 370.

⁵ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 3987 (1988).

⁶ S. Nunomura u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 5681 (1988).

⁷ Y. Ito, M. Numata, M. Sugimoto u. T. Ogawa, J. Am. Chem. Soc. **111**, 8508 (1989).

⁸ S. Hanessian, M.M. Ponpipom u. P. Lavalee, Carbohydr. Res. **24**, 45 (1972).

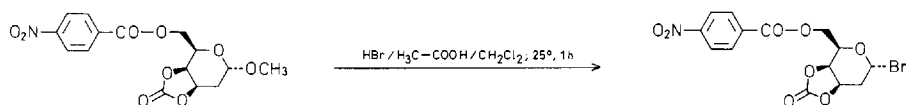
nen, läßt sich unter drastischeren Bedingungen die glycosidische Bindung von einfachen Alkyl-glycosiden spalten unter Bildung von Glycosylbromiden. Verschiedene peracetylierte Alkyl-glycoside der Cellobiose konnten durch Einwirkung von Bromwasserstoff in Eisessig in *Hepta-O-acetyl-cellobiosylbromid* übergeführt werden^{1, 2}.

Genauere Untersuchungen der Reaktionen von peracylierten Methyl-glycopyranosiden mit Bromwasserstoff in Eisessig ergaben, daß neben den erwarteten Glycopyranosylbromiden auch beträchtliche Mengen der isomeren Glycofuranosylbromide entstehen, wenn am C-4 ein O-Acetyl-Gruppe steht³⁻⁵. Bei Benzoyl-Gruppen in der C-4-Position tritt die Ringkontraktion nicht auf.

Im Gegensatz zu den Reaktionen der acylierten Methyl-pyranoside lassen sich die reaktiveren, acylierten Methyl-glycofuranoside durch Bromwasserstoff und Eisessig mit guten Ergebnissen in die entsprechenden Glycofuranosylbromide überführen⁶⁻⁹.

Methyl-glycoside von 2-Desoxy-zuckern reagieren ebenfalls so leicht mit Bromwasserstoff, daß Dichlormethan als Lösungsmittel eingesetzt werden kann. Sowohl die Methyl-furanoside als auch die Methyl-pyranoside von 2-Desoxy-zuckern lassen sich bei 20° in einheitlichen Reaktionen in die 2-Desoxy-glycosylbromide überführen¹⁰⁻¹⁵.

3,4-O-Carbonylen-2-desoxy-6-O-(4-nitro-benzoyl)- α -D-lyxo-hexopyranosylbromid¹⁴:



Zu der Lösung von 2,0 g (5,66 mmol) Methyl-3,4-O-carbonylen-2-desoxy-6-O-(4-nitro-benzoyl)- α -D-lyxo-hexopyranosid in 20 ml abs. Dichlormethan werden 2,5 ml einer ges. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig gegeben. Nach 45 min beginnt sich das Produkt in kristalliner Form abzuscheiden. Nach weiteren 15 min wird 30 ml Ether und 30 ml Pentan versetzt. Die Kristalle werden abgesaugt und aus Ether/Pentan umkristallisiert; Ausbeute: 1,71 g (75%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 103 (S. 700) aufgeführten Verbindungen.

¹ G. Zemplen, Ber. **53**, 996 (1920).

² G. Zemplen, Ber. **62**, 985 (1929).

³ K. Bock u. C. Pedersen, Carbohydr. Res. **29**, 331 (1972).

⁴ K. Bock u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand., Ser. B **28**, 1041 (1974).

⁵ A. Fogh, I. Lundt u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand., Ser. B. **30**, 624 (1976).

⁶ C. P. J. Glaudemans u. H. G. Fletcher jr., J. Org. Chem. **29**, 3286 (1964).

⁷ H. S. El Khadem, T. D. Audichya, D. A. Niemeyer u. J. Kloss, Carbohydr. Res. **47**, 233 (1976).

⁸ H. Paulsen, P. Stadler u. F. Tödter, Chem. Ber. **110**, 1896 (1977).

⁹ H. S. El Khadem u. V. Nelson, Carbohydr. Res. **98**, 195 (1981).

¹⁰ K. V. Bhat u. W. W. Zorbach, Carbohydr. Res. **6**, 63 (1968).

¹¹ C. C. Bhat, K. V. Bhat u. W. W. Zorbach, Carbohydr. Res. **8**, 368 (1968).

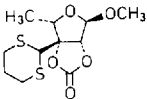

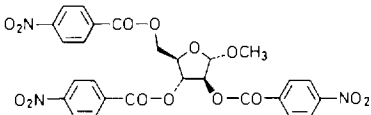

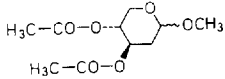

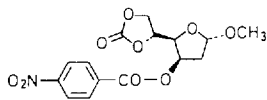

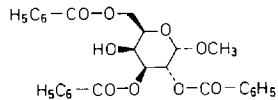
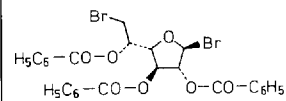
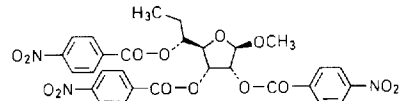

¹² K. Bock, I. Lundt u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **23**, 2083 (1969).

¹³ C. C. Bhat, K. V. Bhat u. W. W. Zorbach, Carbohydr. Res. **10**, 197 (1969).

¹⁴ W. W. Zorbach, S. L. de Bernardo u. K. V. Bhat, Carbohydr. Res. **11**, 413 (1969).

¹⁵ W. W. Zorbach, Methods Carbohydr. Chem. **6**, 445 (1972).

Tab. 103: Glycosylbromide aus Alkyl-glycosiden und Bromwasserstoff

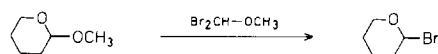
Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	HBr/H ₃ C-COOH; 25°, 12 h	 <i>2,3-O-Carbonyl-5-desoxy-3-(1,3-dithian-2-yl)-alpha-L-lyxofuranosylbromid</i>	75	¹
	HBr/H ₃ C-COOH; 25°, 2 d	 <i>2,3,5-Tri-O-[4-nitro-benzoyl]-alpha-D-arabinofuranosylbromid</i>	94	²
	HBr, C ₆ H ₆	 <i>3,4-Di-O-acetyl-2-desoxy-D-threo-pentopyranosylbromid</i>	—	³
	HBr/CH ₂ Cl ₂ /25°; 25 min	 <i>5,6-O-Carbonyl-2-desoxy-3-O-(4-nitro-benzoyl)-alpha-D-arabino-hexofuranosylbromid</i>	81	⁴
	HBr/H ₃ C-COOH; 25°, 3 h	 <i>2,3,5-Tri-O-benzoyl-6-brom-6-desoxy-beta-D-galactofuranosylbromid</i>	60	⁵
	HBr/H ₃ C-COOH/ H ₃ C-CO-Br; 0-5°; 5 d	 <i>2,3,5-Tri-O-[4-nitro-benzoyl]-6-desoxy-beta-D-allo-furanosylbromid</i>	83	⁶

¹ H. Paulsen, P. Stadler u. F. Tödter, Chem. Ber. **110**, 1896 (1977).² C. P. J. Glaudemans u. H. G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **29**, 3286 (1964).³ K. Bock, I. Lundt u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand. **23**, 2083 (1969).⁴ K. V. Bhat u. W. W. Zorbach, Carbohydr. Res. **6**, 63 (1968).⁵ A. Fogh, I. Lundt u. C. Pedersen, Acta Chem. Scand., Ser. B. **30**, 624 (1976).⁶ H. S. El Khadem u. V. Nelson, Carbohydr. Res. **98**, 195 (1981).

3.2. mit Acetylbromid

Methyl-glycoside von O-Benzyl-geschützten Zucker reagieren bei 20° in Acetylbromid zu den entsprechenden Glycosylbromiden¹. Die stabileren O-acylierten Methyl-glycopyranoside reagieren mit Acetylbromid nur in Gegenwart von Eisessig und Acetanhydrid^{2,3} oder Zusatz von Lewissäuren⁴.

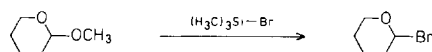
3.3. mit Dibrom-methoxy-methan



Acetylierte Methyl- oder Phenyl-glycoside werden durch Dibrom-methoxy-methan in Gegenwart einer Lewis-Säure gespalten und reagieren zu Glycosylbromiden^{5,6}. Die Reaktion ist in einigen Fällen erfolgreich auf andere Glycoside, auch Disaccharidglycoside, übertragen worden^{3,7,8}. Bei längerer Reaktionszeit werden auch höher bromierte Produkte gebildet^{9,10}, vorwiegend 2-Brom-2-desoxy-glycosylbromide, die aus den zunächst gebildeten Glycosylbromiden über Acetoxonium-Zwischenstufen entstehen.

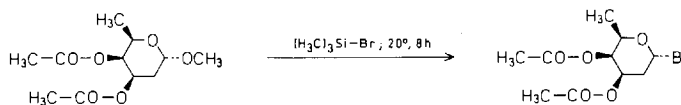
2,3-O-Isopropyliden-geschützte Methyl-glycoside reagieren mit Dibrom-methoxy-methan und Zinkbromid zu 2-Brom-2-desoxy-3-O-formyl-glycosylbromiden¹¹⁻¹³.

3.4. mit Brom-trimethyl-silan



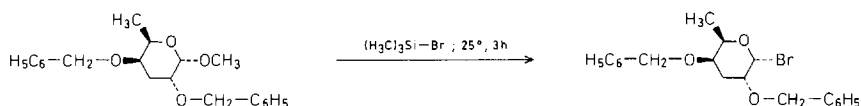
Acetylierte Methyl-glycoside reagieren mit Brom-trimethyl-silan unter Bildung von Glycosylbromiden¹⁴. Dieses Verfahren bietet für die Synthese normaler Glycosylbromide keinen Vorteil gegenüber anderen Methoden. Wegen der milden und neutralen Bedingungen ist es prinzipiell besonders für die Synthese sehr labiler Glycosylbromide aus der Reihe der 2-Desoxy- und 2,6-Didesoxy-zucker geeignet¹⁵⁻¹⁷, zumal auch die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wasserfrei erfolgen kann. Jedoch hängt die Herstellung der hochreaktiven Glycosylbromide empfindlich von den vorliegenden Schutzgruppenmustern ab, die über Acetoxonium-Ionen-Zwischenstufen Nebenreaktionen ablaufen lassen können¹⁸.

- ¹ C.L. Stevens, G.H. Ransford, J. Nemec, J.M. Cahoon u. P.M. Pillai, J. Org. Chem. **39**, 298 (1974).
- ² V.I. Betanelli, M.V. Ovchinnikov, L.V. Backinowsky u. N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **84**, 211 (1980).
- ³ H.-P. Wessel u. D.R. Bundle, Carbohydr. Res. **124**, 301 (1983).
- ⁴ G. Grynkiewicz u. M. Konopka, Pol. J. Chem. **61**, 149 (1987); C.A. **109**, 149889 (1988).
- ⁵ R. Bognar, I. Farkas Szabo, I. Farkas u. H. Gross, Carbohydr. Res. **5**, 241 (1967).
- ⁶ J.F. Szabo, J. Farkas, R. Bognar u. H. Gross, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **64**, 67 (1970).
- ⁷ P. Kovac, I. Farkas, V. Mihalov, R. Palovcik u. R. Bognar, J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides **3**, 57 (1976).
- ⁸ H.-P. Wessel, T. Iversen u. D.R. Bundle, Carbohydr. Res. **130**, 5 (1984).
- ⁹ K. Bock, C. Pedersen u. P. Rasmussen, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1973**, 1456.
- ¹⁰ K. Bock, C. Pedersen u. P. Rasmussen, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 185 (1975).
- ¹¹ K. Bock, C. Pedersen u. J. Thiem, Carbohydr. Res. **73**, 85 (1979).
- ¹² J. Thiem u. M. Gehrken, J. Carbohydr. Chem. **1**, 229 (1982-83).
- ¹³ J. Thiem, M. Gehrken u. K. Bock, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 462.
- ¹⁴ J. Thiem u. B. Meyer, Chem. Ber. **113**, 3075 (1980).
- ¹⁵ J. Thiem u. B. Meyer, Chem. Ber. **113**, 3058 (1980).
- ¹⁶ P.J. Garegg, H. Hultberg u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **96**, 59 (1981).
- ¹⁷ C. Monneret, A. Martin u. M. Pais, Carbohydr. Chem. **7**, 417 (1988).
- ¹⁸ J. Thiem u. S. Köpper, J. Carbohydr. Chem. **2**, 75 (1983).

3,4-Di-O-acetyl-2,6-di-desoxy- α -D-lyxo-hexopyranosylbromid¹:

Die Lösung von 100 mg (0,41 mmol) Methyl-3,4-di-O-acetyl-2,6-di-desoxy- α -D-lyxo-hexopyranosid in 2 ml abs. Benzol wird mit 108 μl Brom-trimethyl-silan versetzt und 8 h bei 20° stehengelassen. Gefriertrocknung bei 0,1 Torr (13,3 Pa) sowie 2maliges Aufnehmen in je 1 ml abs. Benzol, gefolgt von erneuter Gefriertrocknung, liefert einen schwach gelblichen Sirup; Ausbeute: 121 mg ($\sim 100\%$).

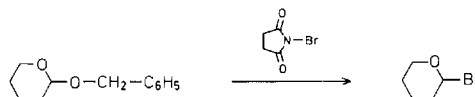
Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



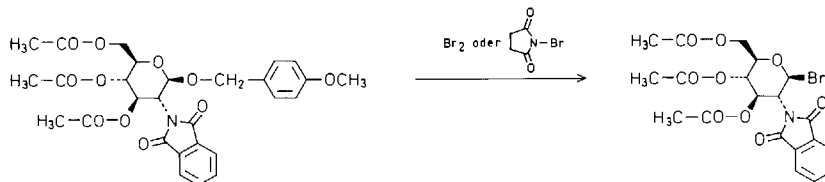
2,4-Di-O-benzyl-3,6-di-desoxy- α -D-xylo-hexopyranosylbromid²; 90%

3.5. mit Brom-dimethyl-boran

Brom-dimethyl-boran spaltet anomere Methyl-glycoside unabhängig von der anomeren Konfiguration in die Glycosylbromide. Sekundäre O-Methyl-ether reagieren unter diesen Bedingungen nicht³.

4. aus Benzyl-glycosiden

Die radikalische Bromierung von Benzyl-glycosiden mit Brom oder N-Brom-succinimid führt über α -Brom-benzyl-glycoside zu Glycosyl-bromiden⁴⁻⁶.

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosylbromid⁵:

Zu der Lösung von 250 mg (0,45 mmol) (4-Methoxy-benzyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid in 2 ml Dichlormethan werden 50 μl Brom oder 176 mg (0,99 mmol) N-Brom-succinimid gegeben. Die Mischung wird 2 h bei 20° gerührt, mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, mit wäßr. Natriumthiosulfat- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingedampft und chromatographisch gereinigt; Ausbeute: 135 mg (60%).

¹ J. Thiem u. B. Meyer, Chem. Ber. **113**, 3058 (1980).

² P.J. Garegg, H. Hultberg u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **96**, 59 (1981).

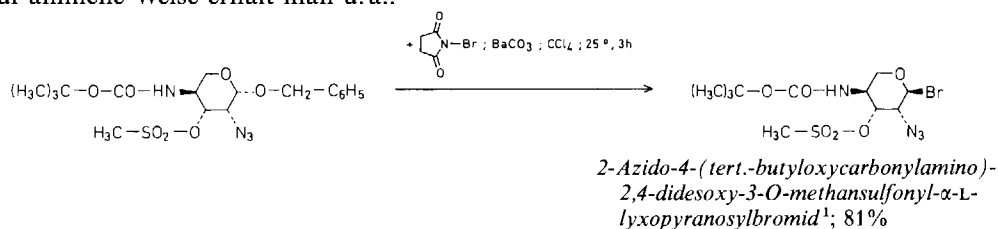
³ Y. Guindon, C. Yoakim u. H.E. Morton, J. Org. Chem. **49**, 3912 (1984).

⁴ J.N. BeMiller u. H.L. Nuenchow, Carbohydr. Res. **28**, 253 (1973).

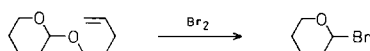
⁵ B. Classon, P.J. Garegg u. B. Samuelson, Acta Chem. Scand., Ser. B **38**, 419 (1984).

⁶ H. Hashimoto, M. Kawa, Y. Saito, T. Date, S. Horito u. J. Yoshimura, Tetrahedron Lett. **28**, 3505 (1987).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:

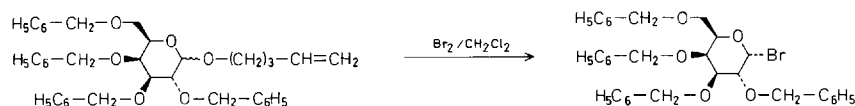


5. aus (4-Pentenyl)-glycosiden



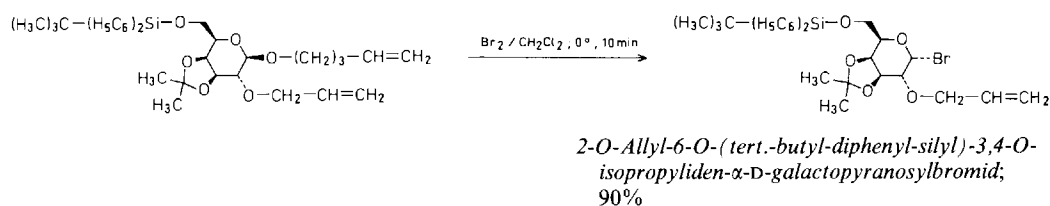
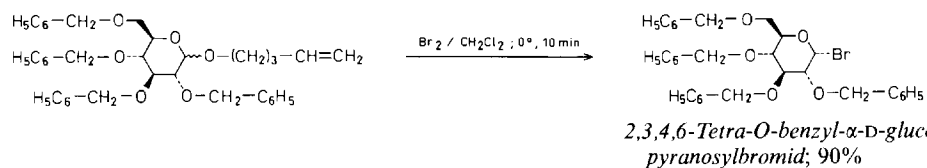
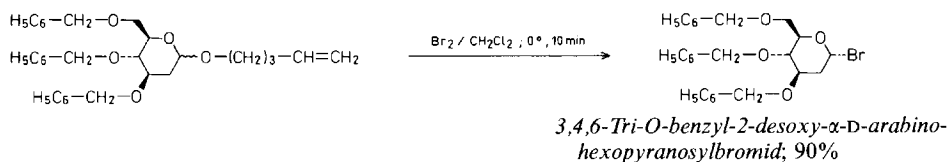
(4-Pentenyl)-glycoside reagieren mit Brom bei Temperaturen um 0° in über 90%iger Ausbeute zu Glycosylbromiden² und 2-Brommethyl-tetrahydrofuran. Unabhängig von der anomeren Konfiguration der (4-Pentenyl)-glycoside werden die thermodynamisch stabileren α -Glycosylbromide gebildet. Unter den milden Bedingungen werden säureempfindliche oder oxidierbare Schutzgruppen nicht angegriffen.

2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- α -D-galactopyranosylbromid²:



Die Lösung von 608 mg (1,0 mmol) (4-Pentenyl)-2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-D-galactopyranosid in 5 ml Dichlormethan wird unter Lichtausschluss bei 0° tropfenweise mit einer verd. Lösung von 1 Äquivalent Brom in Dichlormethan versetzt. Die Mischung wird i. Vak. eingedampft; Ausbeute: 550 mg (90%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.²:

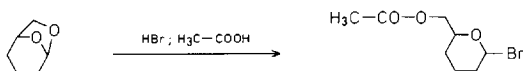


¹ H. Hashimoto, M. Kawa, Y. Saito, T. Date, S. Horito u. J. Yoshimura, Tetrahedron Lett. **28**, 3505 (1987).

² P. Konradson u. B. Fraser-Reid, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1989**, 1124.

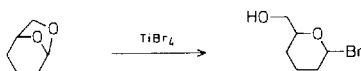
6. aus Anhydro-zuckern

6.1. mit Bromwasserstoff



Durch Einwirkung einer gesättigten Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig bei 20° wird 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose innerhalb von 3 h in 83%iger Ausbeute in 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid (Acetobromglucose) übergeführt^{1,2}. Benzoylierte und 4-Methyl-benzolsulfonylierte Derivate der 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose reagieren ähnlich³⁻⁶. Unter drastischeren Reaktionsbedingungen, wenn 1,6-Anhydro-zucker-Derivate mit Bromwasserstoff in Eisessig in Gegenwart von Acetanhydrid drei Tage bei 20° stehengelassen werden und anschließend für mehrere Stunden auf 70° erwärmt werden, bilden sich 6-Brom-6-desoxy- α -D-glucosylbromide in präparativen Ausbeuten⁶⁻⁸. 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-brom-6-desoxy- α -D-glucosylbromid entsteht auch bei der Einwirkung von flüssigem Bromwasserstoff auf 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose⁹.

6.2. mit Titan(IV)-bromid



2,3,4-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose reagiert mit Titan(IV)-bromid in siedendem Chloroform innerhalb 30 min zu 3,4,6-Tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid mit unsubstituierter C-6-Hydroxy-Gruppe¹⁰. Diese Reaktion läßt sich übertragen auf die selektive Öffnung des 1,6-Anhydro-Rings in peracetylierten 1,6-Anhydro-Derivaten der Maltose¹¹⁻¹³ und der Maltotriose¹⁴. Es entstehen unter Erhalt der glycosidischen Bindungen die entsprechenden Di- und Trisaccharidbromide mit unsubstituierter Hydroxy-Gruppe an C-6 der potentiell reduzierenden Glucose-Einheit.

Ein elektronegativer Substituent an C-2 verhindert die Öffnung von 1,6-Anhydro-Ringen durch Titan(IV)-bromid in Chloroform. Unter drastischeren Bedingungen, wie sie bei der Einwirkung von Titan(IV)-bromid in siedender Trifluoressigsäure vorliegen, läßt sich jedoch 1,6-Anhydro-2,3,4-tri-O-trifluoracetyl- β -D-glucopyranose in 2,3,4,6-Tetra-O-trifluoracetyl- α -D-glucopyranosylbromid überführen¹⁵.

¹ K. Freudenberg u. K. Soff, Ber. **69**, 1252 (1936).

² W.N. Haworth u. E.G. Percival, J. Chem. Soc. **1931**, 1342.

³ M. Bergmann u. F.K.V. Koch, Ber. **62**, 311 (1929).

⁴ K. Josephson, Ber. **62**, 317 (1929).

⁵ G. Zemplén, Z. Csürös u. S.J. Angyal, Ber. **70**, 1848 (1937).

⁶ J. Dolezalova, T. Trnka u. M. Cerný, Coll. Czech. Chem. Commun. **47**, 2415 (1982).

⁷ M. Cerný, V. Prikrylova u. J. Pacak, Coll. Czech. Chem. Commun. **37**, 2978 (1972).

⁸ J. Pacak, J. Hrinak u. C. Cerný, Coll. Czech. Chem. Commun. **39**, 3332 (1974).

⁹ P. Karrer u. A.P. Smirnov, Helv. Chim. Acta. **5**, 124 (1922).

¹⁰ G. Zemplén u. A. Gerecs, Ber. **64**, 1545 (1931).

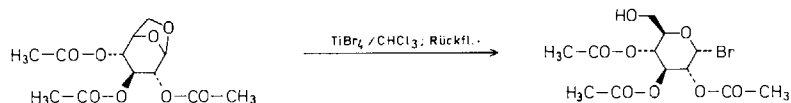
¹¹ M. Mori, M. Haga u. S. Tejima, Chem. Pharm. Bull. **22**, 1331 (1974).

¹² I. Fujimaki u. H. Kuzuhara, Agric. Biol. Chem. **44**, 2055 (1980).

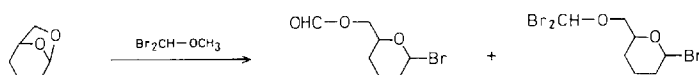
¹³ I. Fujimaki u. H. Kuzuhara, J. Carbohydr. Chem. **1**, 145 (1982).

¹⁴ K. Takeo u. T. Kuge, Carbohydr. Res. **48**, 282 (1976).

¹⁵ K. Yoshimoto, M. Taru u. Y. Tsuda, Tetrahedron Lett. **24**, 2779 (1983).

2,3,4-Tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid¹:

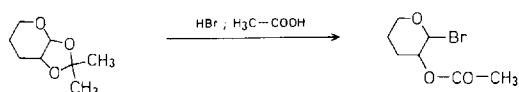
Die Lösung von 50 g (0,173 mol) 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose in 400 ml abs. Chloroform wird mit einer Lösung von 135 g (0,71 mol) Titan(IV)-bromid in 100 ml abs. Chloroform versetzt und 30 min unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20° wird die Mischung auf Eiswasser gegeben und die organ. Phase mehrfach mit Eiswasser gewaschen. Nach Trocknen der Chloroform-Phase über Calciumchlorid wird i. Vak. eingengt. Kristallisation aus Chloroform/Benzin; Ausbeute: 32,7 g (51 %).

6.3. mit Dibrom-methoxy-methan

2,3,4-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose reagiert mit molaren Mengen an Dibrom-methoxy-methan in Chloroform in Gegenwart einer katalytischen Menge wasserfreiem Zinkchlorid zu 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-formyl- α -D-glucopyranosylbromid, mit überschüssigem Dibrom-methoxy-methan zu 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-(dibrommethyl)- α -D-glucopyranosylbromid^{2,3}.

6.4. mit Brom-trimethyl-silan

Brom-trimethyl-silan spaltet 1,6-Anhydro-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranose unter Bildung von 2,3,4-Tri-O-benzyl-6-O-trimethylsilyl- α -D-glucopyranosylbromid⁴.

7. aus inneren Glycosylacetalen (1,2-O-Acetalen)**7.1. mit Bromwasserstoff**

Cyclische Acetal-Gruppierungen an C-1 und C-2 von Furanose-Derivaten werden von Bromwasserstoff in Eisessig gespalten und ergeben 2-O-Acetyl-glycosylbromide⁵⁻⁹. Der Substituent an C-5 bestimmt, ob bei der Reaktion die Furanosylbromide oder die

¹ G. Zemplén u. A. Gerecs, Ber. **64**, 1545 (1931).

² R. Bogner, I. Farkas, M. Menyhart, H. Gross u. H. Paulsen, Carbohydr. Res. **6**, 404 (1968).

³ K. Bock u. H. Pedersen, Acta Chem. Scand., Ser. B **42**, 75 (1988).

⁴ C. P. Fei u. T. H. Chan, Tetrahedron Lett. **28**, 849 (1987).

⁵ K. Freudenberg u. O. Ivers, **55**, 929 (1922).

⁶ H. Ohle u. K. Spencker Ber. **59**, 1836 (1926).

⁷ H. Ohle u. H. Erlbach, Ber. **61**, 1870 (1928).

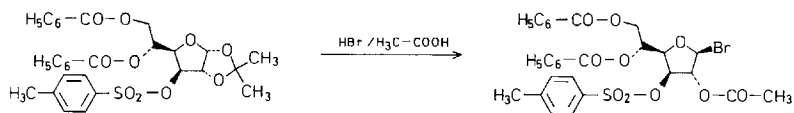
⁸ H. Ohle u. V. Maracek, Ber. **63**, 612 (1930).

⁹ H. Ohle u. H. Wilcke, Ber. **71**, 2316 (1938).

Pyranosylbromide entstehen. O-Acetyl- oder O-Sulfonyl-Gruppen an C-5 sind unter diesen Bedingungen stabil und ergeben Furanosylbromide. Säure-labile Substituenten oder 5-OH-freie Furanosen lagern sich zu Glycopyranosylbromiden um. Unter abgeschwächten Bedingungen, wenn Bromwasserstoff/Eisessig in inerten Lösungsmitteln verdünnt eingesetzt wird, wird die 4,6-O-Ethyliden-Schutzgruppe nicht gespalten¹.

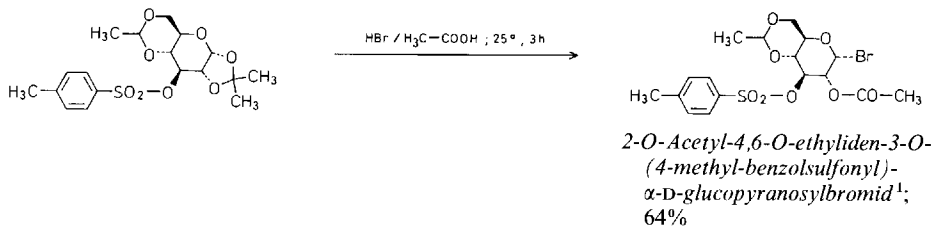
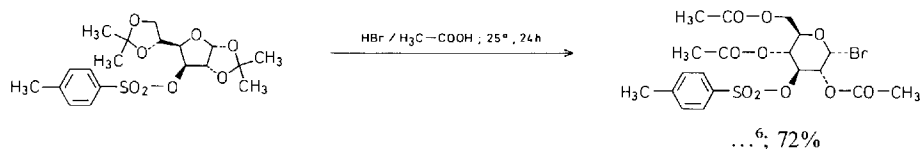
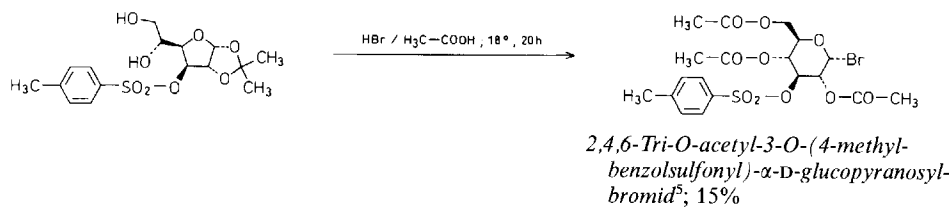
Zwischenzeitlich vorgeschlagene Orthoesterhalogenid-Strukturen², die bei dieser Reaktion entstehen sollten, wurden zweifelsfrei als 2-O-Acetyl-glycosylbromide identifiziert³.

2-O-Acetyl-5,6-di-O-benzoyl-3-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)- β -D-glucofuranosylbromid⁴:



15 g (25,8 mmol) 5,6-Di-O-benzoyl-1,2-O-isopropyliden-3-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)- α -D-glucofuranose werden in 19,5 ml frisch bei 0° bereitetem Bromwasserstoff-Eisessig gelöst. Nach 2 h beginnt die Abscheidung des Glycosylbromids. Nach Zusatz von 10 ml abs. Ether wird 1 h bei 0° stehengelassen. Der Kristallbrei wird abgesaugt und mit Ether nachgewaschen; Ausbeute: 15,8 g (95%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



¹ H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **2**, 371 (1966).

² B. Helferich u. H. Jochinke, Ber. **74**, 719 (1941).

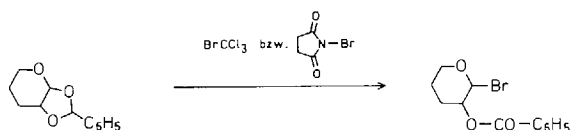
³ K. Heyns, W.-P. Trautwein, F. Garrido Espinosa u. H. Paulsen, Chem. Ber. **99**, 1183 (1966).

⁴ H. Ohle u. H. Wilcke, Ber. **71**, 2316 (1938).

⁵ H. Ohle u. H. Erlbach, Ber. **61**, 1870 (1928).

⁶ H. Ohle u. V. Maracek, Ber. **63**, 612 (1930).

7.2. durch radikalische Bromierung

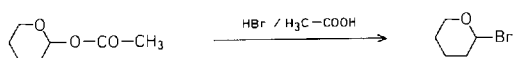


Die radikalische Bromierung von geschützten 1,2-O-Benzyliden-pyranose-Derivaten mit Brom-trichlor-methan/UV-Licht oder N-Brom-succinimid ergibt 2-O-Benzoyl-glycopyranosylbromide in guten Ausbeuten¹.

8. aus Glycosylestern

Durch flüssigen Bromwasserstoff werden peracetylierte Aldosen in fest verschlossenen Gefäßen in die entsprechenden Glycosylbromide (Acetobromzucker) umgewandelt². Unter diesen drastischen Bedingungen kann weitere Substitution von Ester-Gruppierungen durch Brom erfolgen. Diese Reaktion wurde ausgenutzt für die präparative Herstellung von 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-brom-6-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid³. Für die Herstellung von normalen Glycosylbromiden hat dieses Verfahren keine Bedeutung mehr.

8.1. mit Bromwasserstoff in Eisessig oder Essigsäureanhydrid



Die Umsetzung von peracylierten Zuckern mit einer gesättigten Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig oder in Acetanhydrid ist zweifellos die am häufigsten angewendete Methode zur Herstellung der Glycosylbromide⁴⁻²⁰. Das Peracetat kann direkt mit Brom-

¹ P.M. Collins, A. Manro, E.C. Opara-Mottah u. M.H. Ali, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1988**, 272.

² E. Fischer u. E.F. Armstrong, Ber. **34**, 2885 (1901).

³ I. Lundt u. B. Skelbaek-Pedersen, Acta Chem. Scand., Ser. B **35**, 637 (1981).

⁴ A. Bodart, Monatsh. Chem. **23**, 1 (1902).

⁵ E. Fischer u. H. Fischer, Ber. **43**, 2521 (1910).

⁶ G. Zemplen, Ber. **53**, 996 (1920).

⁷ M. Bergmann, H. Schotte u. W. Leschinsky, Ber. **56**, 1052 (1923).

⁸ M. Gehrke u. F.X. Aichner, Ber. **60**, 918 (1927).

⁹ H. Ohle, W. Marecek u. W. Bourjau, Ber. **62**, 833 (1929).

¹⁰ H. Ohle u. W. Marecek, Ber. **63**, 612 (1930).

¹¹ F. Micheel u. H. Micheel, Ber. **63**, 386 (1930).

¹² P.A. Levene u. R.S. Tipson, J. Biol. Chem. **92**, 106 (1931).

¹³ K. Freudenberg u. W. Nagai, Liebigs Ann. Chem. **494**, 63 (1932).

¹⁴ R.K. Ness, H.G. Fletcher, jr. u. C.S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **72**, 2200 (1950).

¹⁵ R.K. Ness, H.G. Fletcher jr. u. C.S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **73**, 296 (1951).

¹⁶ R.K. Ness, H.G. Fletcher, jr. u. C.S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **73**, 959 (1951).

¹⁷ H.G. Fletcher, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 226 (1963).

¹⁸ R.K. Ness u. H.G. Fletcher, J. Org. Chem. **33**, 181 (1968).

¹⁹ R.J. Ferrier u. P.C. Tyler, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1980**, 2767.

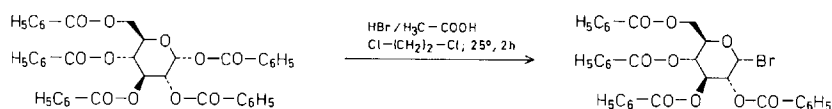
²⁰ R.K. Ness, H.G. Fletcher jr. u. K.W. Freer, Carbohydr. Res. **19**, 423 (1971).

wasserstoff in Eisessig behandelt werden. In Fällen, bei denen Löslichkeitsprobleme aufgetreten waren, wird das Peracetat in Acetanhydrid oder in inerten chlorierten Kohlenwasserstoffen gelöst. Beide anomere Formen der Glycosylester reagieren zu den thermodynamisch stabileren Glycosylbromiden, so daß die Ausgangsprodukte als Anomeren-Mischung eingesetzt werden können. Die Methode liefert durchweg gute Ausbeuten an Zucker-Derivaten mit Acetyl- oder Benzoyl-Schutzgruppen, jedoch neigen O-Benzyl-zucker zur teilweisen Abspaltung der Benzyl-Gruppe. Benzoyl-substituierte Glycosylbromide sind stabiler als Acetyl-geschützte und haben auch eine höhere Tendenz zur Kristallisation.

Die Methode eignet sich auch sehr gut zur Synthese von peracylierten Glycosylbromiden von Di- und Oligosacchariden¹⁻⁴.

Partiell unsubstituierte Monosaccharide werden an den freien Hydroxy-Gruppen nicht acyliert, so daß acylierte Glycosylbromide mit freien Hydroxy-Gruppen erhältlich sind^{5,6}. Varianten der Methode sind die auf S. 692, 694 beschriebene simultane Peracylierung und Bromierung von freien Monosacchariden und die *in-situ*-Generierung von Bromwasserstoff aus Acetylbromid, Acetanhydrid, Eisessig und einer berechneten Menge Wasser⁷.

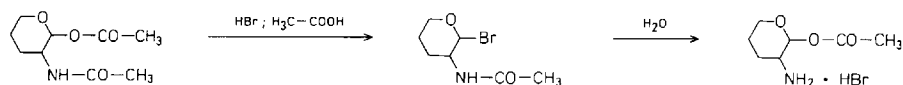
2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D-glucopyranosylbromid⁸:



Die Lösung von 5,65 g (8,06 mmol) 1,2,3,4,6-Penta-O-benzoyl- α -D-glucopyranose in 6 ml 1,2-Dichlor-ethan wird mit 5,8 ml einer ges. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig versetzt. Nach 2 h bei 20° wird mit 140 ml Toluol verdünnt und i. Vak. (Badtemp.: 45–50°) eingedampft. Der Rückstand wird in 40 ml Toluol aufgenommen und erneut eingengt. Der Rückstand wird in 50 ml Ether gelöst. Die Lösung wird mit 75 ml Pentan verdünnt. Aus dieser Lösung kristallisierte das Glycosylbromid bei 0°; Ausbeute: 4,78 g (90%).

Nach einer alternativen Methode der Aufarbeitung, die für peracetylierte oder perbenzoylierte Pyranosylbromide zu empfehlen ist, wird die Lösung des gebildeten Glycosylbromids in Bromwasserstoff/Eisessig auf Eiswasser gegeben. Das Glycosylbromid wird mit Chloroform extrahiert, die organ. Phase mit ges. wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, mit Eiswasser nachgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen und Kristallisation aus Ether/Petrolether ergibt die Glycosylbromide in gleich guten Ausbeuten wie nach obiger Aufarbeitungsmethode.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 104 (S. 709) aufgeführten Verbindungen. Bei der Synthese von Glycosylbromiden von 2-Amino-zuckern ist zu beachten, daß der N-Acetyl-Rest eine hohe Neigung haben kann, über eine Dihydro-1,3-oxazol-Zwischenstufe an das anomere Zentrum zu wandern. So führte die Umsetzung von 2-N-Acetyl-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-desoxy-D-glucopyranose mit Bromwasserstoff in Eisessig zunächst nicht zum erwarteten Glycosylbromid, sondern zur Bildung von 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-amino-2-desoxy- α -D-glucopyranose-Hydrochlorid⁹.



¹ E. Fischer u. H. Fischer, Ber. **43**, 2521 (1910)

² B. Helferich, Ber. **61**, 1640 (1928).

³ S. Kamiya, S. Esaki u. F. Konishi, Agric. Biol. Chem. **40**, 273 (1976).

⁴ S. Takabe, T. Takeda u. Y. Ogihara, Carbohydr. Res. **76**, 101 (1979).

⁵ H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **4**, 42 (1967).

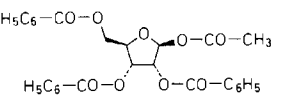

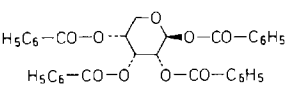

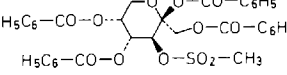

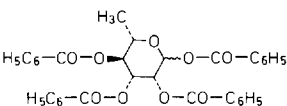

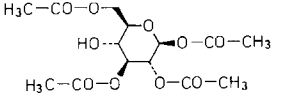

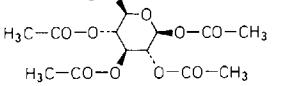

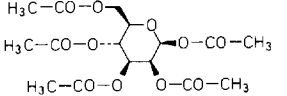

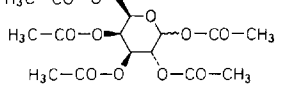

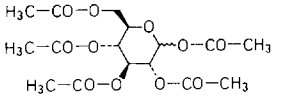

⁶ W. W. Wadsworth, L. R. Schroeder u. J. W. Green, J. Chem. Soc. (C) **1968**, 1008.

⁷ V. I. Betanelli, M. V. Ovchinnikov, L. V. Bachinowsky u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **84**, 211 (1980).

⁸ R. K. Ness, H. G. Fletcher, jr. u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **72**, 2200 (1950).

⁹ F. Micheel, F.-P. van de Kamp u. H. Wulff, Chem. Ber. **88**, 2011 (1955).

Tab. 104: Glycosylbromide neutraler Zucker aus Glycosylestern mit Bromwasserstoff in Eisessig

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	HBr/H ₃ C-COOH; 20°; 20 min		90	¹
	HBr/H ₃ C-COOH/ Cl-(CH ₂) ₂ -Cl; 25°; 2,5 h		71	²
	HBr/H ₃ C-COOH/ CH ₂ Cl ₂ ; 25°; 2 h		90	³
	HBr/H ₃ C-COOH; 25°; 20 h		83	⁴
	HBr/H ₃ C-COOH/ CHCl ₃ ; 25°; 2 h		71	⁵
	HBr/H ₃ C-COOH/ CHCl ₃ ; 25°; 1 h		38	⁶
	HBr/H ₃ C-COOH; 20°; 2 h		51	⁷
	HBr/H ₃ C-COOH; 20°; 1,5 h		83	⁸
	HBr/H ₃ C-COOH/ (H ₃ C-CO) ₂ O; 20°; 2 h		85	⁹

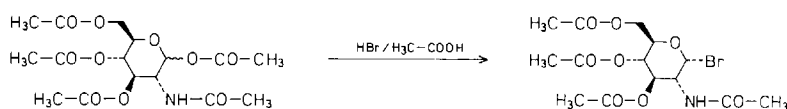
¹ R. K. Ness, H. G. Fletcher jr. u. K. W. Freer, Carbohydr. Res. **19**, 423 (1971).² R. K. Ness, H. G. Fletcher, jr. u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **73**, 959 (1951).³ R. K. Ness u. H. G. Fletcher, J. Org. Chem. **33**, 181 (1968).⁴ R. K. Ness, H. G. Fletcher jr. u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **73**, 296 (1951).⁵ H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **4**, 42 (1967).⁶ R. J. Ferrier u. P. C. Tyler, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1980**, 2767.⁷ F. Micheel u. H. Micheel, Ber. **63**, 386 (1930).⁸ H. Ohle, W. Marecek u. W. Bourjau, Ber. **62**, 833 (1929).⁹ E. Fischer u. H. Fischer, Ber. **43**, 2521 (1910).

Das zunächst gebildete Glycosylbromid ist instabil und lagert durch Katalyse von Wasser oder Ethanol zum Glycosylester mit freier 2-Amino-Gruppe um^{1,2}. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache wird 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-acetamino-2-desoxy-glucopyranosylbromid jedoch erhalten, wenn entweder die wäßrige Aufarbeitung bei 0° sehr schnell durchgeführt^{1,3} oder wasserfrei durch Einengen i. Vak. aufgearbeitet wird².

Stärker elektronegative N-Acyl-Substituenten haben eine geringere Tendenz zur Umlagerung. Dies zeigt die Herstellung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-glycosylbromiden mit N-Trifluoracetyl⁴, N-Dichloracetyl⁵, N-Benzoyl⁶ oder N-Allyloxy-carbonyl-Gruppen⁷. 1,3,4-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-6-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)-β-D-glucopyranose-Hydrochlorid wird mit Bromwasserstoff in Eisessig in das Hydrobromid von 3,4-Di-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-6-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)-D-glucopyranosylbromid übergeführt⁸.

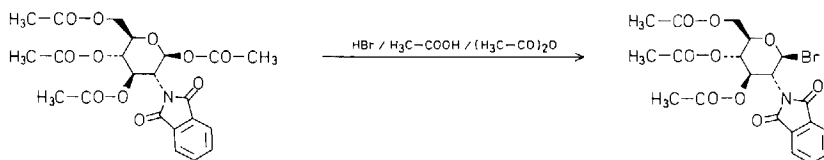
Neuerdings wird als Glycosyldonor in β-Amino-glycosid-Synthesen bevorzugt 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosylbromid eingesetzt, das aus der 1-O-Acetyl-Verbindung mit Bromwasserstoff in Eisessig in guten Ausbeuten erhältlich ist^{3,9}.

2-N-Acetyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-α-D-glucopyranosylbromid²:



5 g (12,84 mmol) 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-acetamino-2-desoxy-D-glucopyranose werden in 5 ml Bromwasserstoff/Eisessig (enthaltend 1 g Bromwasserstoff) eingetragen und die Lösung 24 h bei 20° unter abs. Feuchtigkeitsausschluß stehengelassen. Dieser viskosen Lösung werden 50 ml abs. Chloroform zugesetzt und das Lösungsgemisch zur Entfernung des Säure-Überschusses i. Vak. über Kaliumhydroxid eingedampft. Diese Operation wird so lange wiederholt, bis nur noch geringe Mengen an Essigsäure im Sirup verbleiben. Beim Verreiben des Rückstandes mit abs. Ether trat nach kurzer Zeit Kristallisation ein. Nach dem Absaugen wurden die Kristalle mehrmals mit abs. Ether gewaschen und aus wenig Essigsäure-ethylester unter Zusatz von etwas Ether umkristallisiert; Ausbeute: 1,58 g (30%).

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosylbromid⁹:



Die Lösung von 9,54 g (20,0 mmol) 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranose in 5 ml Acetanhydrid und 30 ml Bromwasserstoff/Eisessig wird bei 20° 24 h stehengelassen. Nach Verdünnen mit 200 ml Chloroform und Abkühlen auf 0° wird 3mal mit Eiswasser und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wird ein schaumiger Rückstand erhalten, der aus Diethylether kristallisiert wird; Ausbeute: 7,77 g (78%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 105 (S. 711) aufgeführten Verbindungen.

¹ Y. Inouye, K. Onodera, S. Kitaoka u. H. Ochiai, J. Am. Chem. Soc. **79**, 4218 (1957).

² F. Micheel u. H. Petersen, Chem. Ber. **92**, 298 (1959).

³ R. R. Baker, J. P. Joseph, R. E. Schaub u. J. H. Williams, J. Org. Chem. **19**, 1786 (1954).

⁴ R. G. Strachan, W. V. Ruyle, T. Y. Shen u. R. Hirschmann, J. Org. Chem. **31**, 507 (1966).

⁵ D. Shapiro, A. J. Acher u. E. S. Rachaman, J. Org. Chem. **32**, 3767 (1967).

⁶ H. Weidmann, D. Tartler, P. Stöckl, L. Binder u. H. Hönig, Carbohydr. Res. **29**, 135 (1973).

⁷ P. Boullanger, J. Banoub u. G. Descotes, Can. J. Chem. **65**, 1343 (1987).

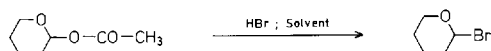
⁸ K. Tadano, T. Tsuchiya, T. Suami u. K. L. Rinehart jr., Bull. Chem. Soc. Jpn. **55**, 3840 (1982).

⁹ R. U. Lemieux, T. Takeda u. B. Y. Chung, ACS Symp. Ser. **39**, 90 (1976).

Tab. 105: Glycosylbromide von 2-Amino-2-desoxy-zuckern aus Glucosylestern mit Bromwasserstoff/ Eisessig

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	HBr/H ₃ C-COOH; 20°; 6,5 h	 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-benzoylamino-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid	67	¹
	HBr/H ₃ C-COOH/ CH ₂ Cl ₂ ; 0°; 0,5 h	 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-allyloxycarbonylamino-2-desoxy- α -D-...	82	²
	HBr/H ₃ C-COOH; 20°; 20 h	 3,4-Di-O-acetyl-2-amino-2-desoxy-6-O-(4-methylbenzylsulfonyl)- α/β -D-...	95	³
	HBr/H ₃ C-COOH; -15° → 18°; 5 h	 3,4,6-Tri-O-benzoyl-2-desoxy-2-(2,2-dichloropropanoylamino)- α -D-...	85	⁴

8.2. mit Bromwasserstoff in inerten organischen Lösungsmitteln



Die Umsetzung partiell benzylierter Glycosylester mit Bromwasserstoff in Eisessig zur Herstellung von Glycosylbromiden geht zumeist mit weitgehender Debenzylierung einher. Bei der Umsetzung mit Bromwasserstoff in inerten organischen Lösungsmitteln, meist Dichlormethan, tritt diese Zersetzungsreaktion nicht auf. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Herstellungsmöglichkeit sehr reaktiver Glycosylbromide, die in sehr guten Aus-

¹ H. Weidmann, D. Tartler, P. Stöckl, L. Binder u. H. Hönig, Carbohydr. Res. **29**, 135 (1973).

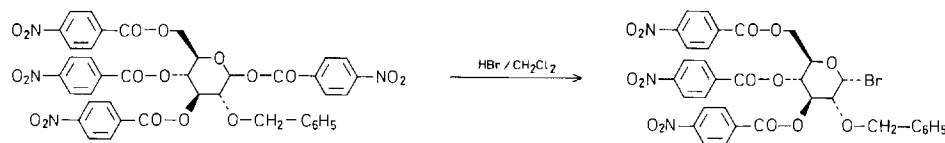
² P. Boullanger, J. Banoub u. G. Descotes, Can. J. Chem. **65**, 1343 (1987).

³ K. Tadano, T. Tsuchiya, T. Suami u. K. L. Rinehart jr., Bull. Chem. Soc. Jpn. **55**, 3840 (1982).

⁴ D. Shapiro, A. J. Acher u. E. S. Rachaman, J. Org. Chem. **32**, 3767 (1967).

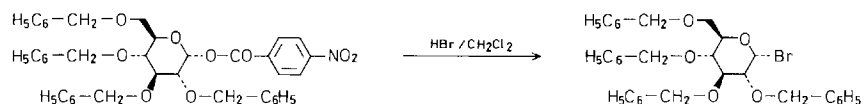
beuten erhalten werden können¹⁻¹⁶. Die Reaktion ist bei mehrfach benzylierten Glycosylestern bei 20° innerhalb weniger Minuten beendet. Bei Verwendung von 4-Nitro-benzoesäure-glycosylestern als Ausgangsverbindungen fällt die gebildete 4-Nitro-benzoesäure fast quantitativ aus und kann durch Filtration aus der Lösung des Glycosylbromids entfernt werden. Die bei Einsatz von Glycosyl-acetaten entstandene Essigsäure wird durch Codestillation mit Toluol entfernt. Bromwasserstoff wird entweder in gesättigter Dichlormethan-Lösung zugesetzt oder in die Lösung des Glycosylesters in Dichlormethan gasförmig bis zur Sättigung eingeleitet.

2-O-Benzyl-3,4,6-tri-O-(4-nitro-benzoyl)-D-glucopyranosylbromid³:



1 g (1,15 mmol) 2-O-Benzyl-1,3,4,6-tetra-O-(4-nitro-benzoyl)-D-glucopyranose werden in 50 ml ges. Bromwasserstoff-Lösung in Dichlormethan (~0,6 N) gelöst. Nach 6 h bei 20° wird die abgeschiedene 4-Nitro-benzoesäure abgesaugt und der Rückstand i. Vak. eingengt. Kristallisation aus Ether; Ausbeute: 0,628 g (70%).

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranosylbromid¹⁰:



In die Lösung von 0,1 g (0,14 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-O-(4-nitro-benzoyl)-α-D-glucopyranose in 2 ml abs. Dichlormethan wird ein Strom von getrocknetem Bromwasserstoff eingeblasen. Nach 5 min wird die 4-Nitro-benzoesäure abgesaugt und das Filtrat i. Vak. zum Sirup eingedampft; Ausbeute: 84,5 mg (~100%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a. die in Tab. 106 (S. 713) aufgeführten Verbindungen.

¹ W.W. Zorbach u. T.A. Payne jr., J. Am. Chem. Soc. **80**, 5564 (1958).

² R. Barker u. H.G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **26**, 4605 (1961).

³ T. Ishikawa u. H.G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **34**, 563 (1969).

⁴ M. Dejter-Juszynski u. H.M. Flowers, Carbohydr. Res. **18**, 219 (1971).

⁵ R.K. Ness, H.G. Fletcher jr. u. K.W. Freer, Carbohydr. Res. **19**, 423 (1971).

⁶ M. Dejter-Juszynski u. H.M. Flowers, Carbohydr. Res. **23**, 41 (1972).

⁷ M. Dejter-Juszynski u. H.M. Flowers, Carbohydr. Res. **28**, 61 (1973).

⁸ F.J. Kronzer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **33**, 273 (1974).

⁹ I. Lundt u. C. Pedersen, Carbohydr. Res. **35**, 187 (1974).

¹⁰ S. Hanessian u. A.G. Pernet, Can. J. Chem. **52**, 1266 (1974).

¹¹ H.H. Baer, J.M.J. Frechet u. U. Williams, Can. J. Chem. **52**, 3337 (1974).

¹² P.J. Garegg, I.J. Goldstein u. T. Iversen, Acta Chem. Scand., Ser. B **30**, 876 (1976).

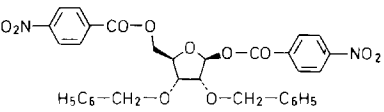

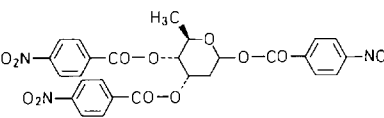

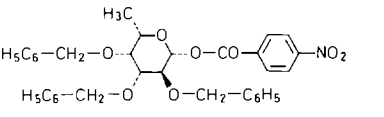

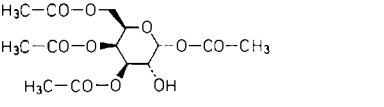

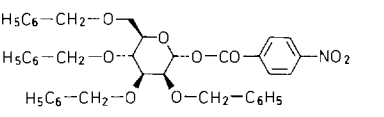

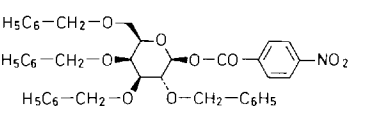

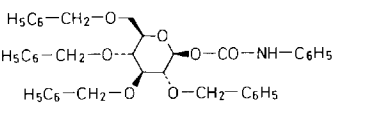

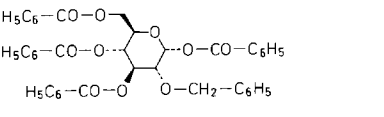

¹³ K. James u. R.V. Stick, Aust. J. Chem. **29**, 1159 (1976).

¹⁴ H. Paulsen u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2334 (1978).

¹⁵ H. Paulsen, C. Kolar u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2358 (1978).

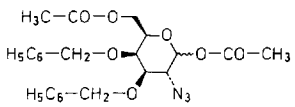

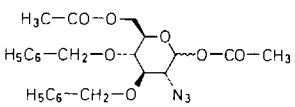

¹⁶ G. Wulff u. J. Wichelhaus, Chem. Ber. **112**, 2847 (1979).

Tab. 106: Glycosylbromide aus Glycosylestern mit Bromwasserstoff in inerten organischen Lösungsmitteln

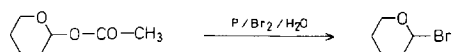
Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	HBr/CH ₂ Cl ₂ ; 20°; 5 min	 5-O-(4-Nitro-benzoyl)-2,3-di-O-benzyl-D-ribofuranosylbromid	—	¹
	HBr/CH ₂ Cl ₂ ; 20°; 8 min	 3,4-Di-O-(4-nitro-benzoyl)-2,6-di-desoxy-D-ribo-hexopyranosylbromid	76	²
	HBr/CH ₂ Cl ₂ ; 20°; 15 min	 2,3,4-Tri-O-benzyl-α-L-fucopyranosylbromid	92	³
	HBr/CH ₂ Cl ₂ ; 0°; 1 h	 3,4,6-Tri-O-acetyl-α-D-galactopyranosylbromid	—	⁴
	HBr/CH ₂ Cl ₂ ; 0°; 20 min	 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosylbromid	95	⁵
	HBr/CH ₂ Cl ₂ ; 20°; 10 min	 ...-α-D-galactopyranosylbromid	97	⁶
	HBr/CH ₂ Cl ₂ ; 20°; 5 min	 ...-α-D-glucopyranosylbromid	98	⁷
	HBr/CCl ₄ ; 20°; 20 h	 3,4,6-Tri-O-benzoyl-α-D-glucopyranosylbromid	76	⁸

¹ R. Barker u. H.G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **26**, 4605 (1961).² W.W. Zorbach u. T.A. Payne jr., J. Am. Chem. Soc. **80**, 5564 (1958).³ M. Dejter-Juszynski u. H.M. Flowers, Carbohydr. Res. **18**, 219 (1971).⁴ P.J. Garegg, I.J. Goldstein u. T. Iversen, Acta Chem. Scand., Ser. B **30**, 876 (1976).⁵ G. Wulff u. J. Wichelhaus, Chem. Ber. **112**, 2847 (1979).⁶ H.H. Baer, J.M.J. Frechet u. U. Williams, Can. J. Chem. **52**, 3337 (1974).⁷ F.J. Kronzer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **33**, 273 (1974).⁸ I. Lundt u. C. Pedersen, Carbohydr. Res. **35**, 187 (1974).

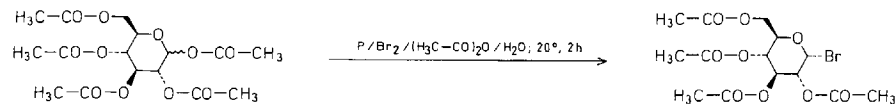
Tab. 106: (Forts.)

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	HBr/CH ₂ Cl ₂ ; 0°, 1 h	 <i>6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-α-D-galactopyranosylbromid</i>	70	¹
	HBr/CH ₂ Cl ₂ ; 0°, 1 h	 <i>...-α-D-glucopyranosylbromid</i>	68	²

8.3. mit Phosphor, Brom, Eisessig und Wasser



Die in-situ-Generierung von Bromwasserstoff durch Hydrolyse von Phosphor(III)-bromid, das wiederum *in situ* aus Brom und rotem Phosphor hergestellt werden kann, läßt sich für die Synthese von peracetylierten Glycopyranosylbromiden mit hohen Ausbeuten heranziehen³⁻⁶.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosylbromid⁶:

Zur Mischung von 10 g (25,6 mmol) 1,2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose und 16 ml Phosphor(III)-bromid in 50 ml Acetanhydrid werden bei 0° 22 ml Wasser zugetropft. Nach 1 h wird mit 150 ml kaltem Dichlormethan verdünnt und nacheinander 2mal mit 100 ml Eiswasser, 75 ml kalter wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 100 ml Eiswasser gewaschen. Die organ. Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft; Ausbeute: 8,95 g (95%). Dasselbe Produkt wird auch mit Phosphor/Brom erhalten⁴ (85%).

¹ H. Paulsen, C. Kolar u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2358 (1978).

² H. Paulsen u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2334 (1978).

³ M. Berczai-Martos u. F. Körösy, Nature **165**, 369 (1950).

⁴ R. U. Lemieux, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 221 (1963).

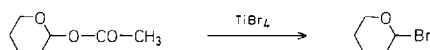
⁵ H. J. Koeners, J. Verhoeven u. J. H. van Boom, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **100**, 65 (1981).

⁶ M. Kloosterman, M. J. Dees, G. A. van der Marel u. J. H. van Boom, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **104**, 116 (1985).

8.4. mit Acetylbromid

Acetylbromid reagiert mit peracetylierten Zuckern zu Glycosylbromiden (Acetobromzuckern)^{1,2}. Die Reaktion wird durch Zusatz von Zinkbromid katalysiert³, jedoch werden bei längeren Reaktionszeiten auch höher bromierte Glycosylbromide erhalten⁴.

8.5. mit Titan(IV)-bromid



Titan(IV)-bromid ist früher vereinzelt zur Synthese von peracetylierten Glycosylbromiden aus Glycosyl-acetalen verwendet worden⁵⁻¹⁰. Das Reagenz erlebte in jüngerer Zeit eine Renaissance, als gezeigt wurde, daß es mit partiell benzylierten, aber wenig reaktiven Glycosylestern deutlich schneller zu Glycosylbromiden reagiert als Bromwasserstoff in inerten Lösungsmitteln¹¹⁻¹⁴. Ein weiterer Vorteil der Methode ist die Möglichkeit, das im Überschuß eingesetzte Reagenz mit Natriumacetat zu zersetzen, so daß hochreaktive Glycosylbromide unter absolut wasserfreien Bedingungen isoliert werden können^{15,16}. Anwendungen dieser Methode finden sich häufig für die Synthese von Hexopyranosylbromiden¹⁷⁻¹⁹. Sie gestattet auch die Herstellung von Pentofuranosylbromiden²⁰ oder Glycosylbromiden der peracetylierten Neuraminsäure²¹, der 3-Desoxy-D-manno-2-octulosonsäure (KDO)²² und der L-glucero-D-manno-Heptopyranose²³. Als Schlüsselreagenz erwies sich Titan(IV)-bromid auch zur Synthese von Glycosylbromiden komplexer Di- und Oligosaccharide²⁴⁻³³.

¹ C. S. Hudson u. F. P. Phelps, J. Am. Chem. Soc. **46**, 2591 (1924).

² P. G. Scheurer u. F. Smith, J. Am. Chem. Soc. **76**, 3224 (1954).

³ K. Bock, C. Pedersen u. P. Rasmussen, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 389 (1975).

⁴ A. Fogh, I. Lundt, C. Pedersen u. P. Rasmussen, Acta Chem. Scand., Ser. B **31**, 768 (1977).

⁵ G. Zemplén u. A. Gerecs, Ber. **67**, 2049 (1934).

⁶ G. Zemplén u. R. Bogner, Ber. **72**, 1160 (1939).

⁷ P. A. Finan u. C. D. Warren, J. Chem. Soc. **1962**, 3089.

⁸ H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **2**, 188 (1966).

⁹ H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **2**, 371 (1966).

¹⁰ C. L. Stevens, G. H. Ransford, J. Nemec, J. M. Cahoon u. P. M. Pillai, J. Org. Chem. **39**, 298 (1974).

¹¹ H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell u. W. Stenzel, Carbohydr. Res. **64**, 339 (1978).

¹² H. Paulsen u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2334 (1978).

¹³ H. Paulsen, C. Kolar u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2358 (1978).

¹⁴ H. Paulsen, O. Lockhoff, B. Schröder u. W. Stenzel, Carbohydr. Res. **68**, 239 (1979).

¹⁵ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

¹⁶ H. Paulsen u. A. Bünsch, Carbohydr. Res. **100**, 143 (1982).

¹⁷ J.-C. Jacquinet, M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, G. Torri u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **130**, 221 (1984).

¹⁸ H. Paulsen, J. P. Lorentzen u. W. Kutschker, Carbohydr. Res. **136**, 153 (1985).

¹⁹ H. Paulsen u. M. Paal, Carbohydr. Res. **137**, 39 (1985).

²⁰ P. Kosma, G. Schulz u. F. M. Unger, Carbohydr. Res. **132**, 261 (1984).

²¹ H. Paulsen u. H. Tietz, Carbohydr. Res. **125**, 47 (1984).

²² H. Paulsen, Y. Hayauchi u. F. M. Unger, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1270.

²³ H. Paulsen u. A. C. Heitmann, Liebigs Ann. Chem. **1988**, 1061.

²⁴ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3115 (1981).

²⁵ H. Paulsen u. A. Bünsch, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 2204.

²⁶ H. Paulsen u. A. Bünsch, Carbohydr. Res. **101**, 21 (1982).

²⁷ H. Paulsen, T. Hasenkamp u. M. Paal, Carbohydr. Res. **144**, 45 (1985).

²⁸ H. Paulsen u. H. Tietz, Carbohydr. Res. **144**, 205 (1985).

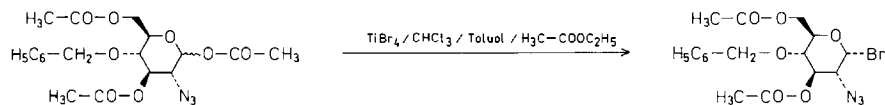
²⁹ M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, P. Sinay, J.-C. Jacquinet u. G. Torri, Carbohydr. Res. **147**, 221 (1986).

³⁰ H. Paulsen u. K. Adermann, Carbohydr. Res. **175**, 163 (1988).

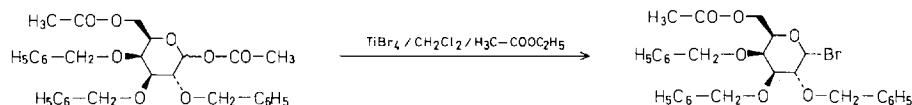
³¹ K. Bock, J. Fernandez-Bolanos Guzman u. R. Norrestam, Carbohydr. Res. **179**, 97 (1988).

³² H. Paulsen, B. Helpap u. J. P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **179**, 173 (1988).

³³ P. Kosma, G. Schulz u. H. Brade, Carbohydr. Res. **183**, 183 (1988).

3,6-Di-O-Acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid¹:

In die Lösung von 25 *ml* abs. Chloroform, 313 mg (0,85 mmol) Titan(IV)-bromid, 0,5 *ml* Essigsäure-ethylester und 0,25 *ml* Toluol werden 218 mg (0,52 mmol) 1,3,6-Tri-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy-D-glucopyranose gegeben. Die Lösung wird 3 d bei 20° unter Feuchtigkeitsausschluß aufbewahrt. Nach Verdünnen mit 100 *ml* Dichlormethan wird mit eisgekühlter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, getrocknet und i. Vak. eingengt. Der entstandene Sirup wird in Toluol aufgenommen und erneut eingengt; Ausbeute: 181 mg (79%).

6-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-galactopyranosylbromid²:

Die Lösung von 440 mg (0,82 mmol) 1,6-Di-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-galactopyranose in 6 *ml* Dichlormethan und 0,6 *ml* Essigsäure-ethylester wird mit 300 mg (0,82 mmol) Titan(IV)-bromid versetzt und 90 min bei 20° gerührt. Anschließend wird mit 10 *ml* Acetonitril verdünnt und 10 min mit 1 g Natriumacetat gerührt. Die entfärbte Suspension wird mit 20 *ml* Toluol verdünnt, über eine Celite-Filterschicht abgesaugt und i. Vak. zum einheitlichen Sirup eingengt; Ausbeute: 434 mg (95%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 107 (S. 717) aufgeführten Verbindungen.

8.6. mit Brom-trimethyl-silan

Mit Brom-trimethyl-silan in einem inerten Lösungsmittel gelingt die Synthese von empfindlichen 2-Desoxy-glycosyl-bromiden³⁻⁵, Furanosylbromiden⁶ oder partiell benzylierten Glycosylbromiden⁷. Im Vergleich mit Methyl-glycosiden reagieren Glycosylester leichter. Anwendungen dieser Methode im Disaccharid-Bereich zeigen, daß Glycosylbromide von Disacchariden aus partiell benzylierten Disaccharidacetaten herstellbar sind, ohne daß die glycosidische Bindung gespalten wird^{2, 8, 9}.

¹ H. Paulsen, A. Richter, V. Sinnwell u. W. Stenzel, Carbohydr. Res. **64**, 339 (1978).

² H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

³ J. Thiem u. B. Meyer, Chem. Ber. **113**, 3075 (1980).

⁴ J. Thiem u. S. Köpper, J. Carbohydr. Chem. **2**, 75 (1983).

⁵ J. Thiem, G. Schneider u. V. Sinnwell, Liebigs Ann. Chem. **1986**, 814.

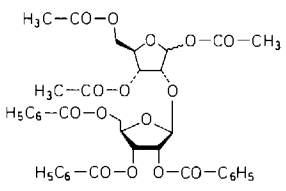
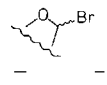
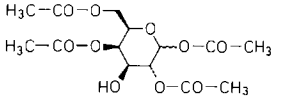
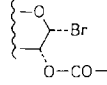
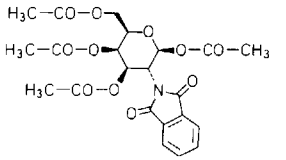
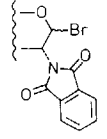
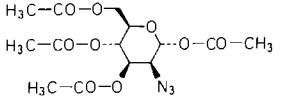
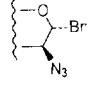
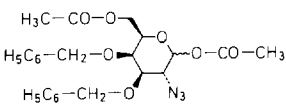
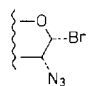
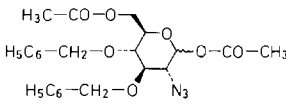
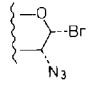
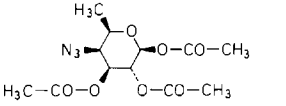
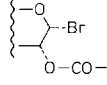
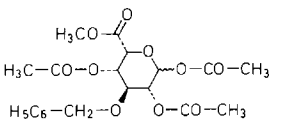
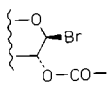
⁶ J. W. Gillard u. M. Israel, Tetrahedron Lett. **2**, 513 (1981).

⁷ D. Chatterjee, S.-N. Cho, P. J. Brennan u. G. O. Aspinall, Carbohydr. Res. **156**, 39 (1986).

⁸ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Tetrahedron Lett. **1978**, 4027.

⁹ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3102 (1981).

Tab. 107: Glycosylbromide aus Glycosylestern mit Titan(IV)-bromid

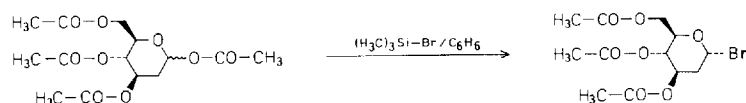
Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	TiBr ₄ /CH ₂ Cl ₂ ; 4°, 18 h		98	¹
	TiBr ₄ /CHCl ₃ ; 30 min, Rückfl.		39	²
	TiBr ₄ /CH ₂ Cl ₂ / H ₃ C-COOC ₂ H ₅ ; 20°, 4 h		94	³
	TiBr ₄ /CH ₂ Cl ₂ / H ₃ C-COOC ₂ H ₅ ; 20°, 6 d		98	⁴
	TiBr ₄ /CH ₂ Cl ₂ / H ₃ C-COOC ₂ H ₅ ; 20°, 12 h		86	⁵
	TiBr ₄ /CH ₂ Cl ₂ / H ₃ C-COOC ₂ H ₅ ; 20°, 16 h		80	⁶
	TiBr ₄ /CHCl ₃ ; 1,5 h Rückfl.		79	⁷
	TiBr ₄ /CH ₂ Cl ₂ / H ₃ C-COOC ₂ H ₅ ; 20°, 24 h		96	⁸

¹ P. Kosma, G. Schulz u. F.M. Unger, Carbohydr. Res. **132**, 261 (1984).² H.M. Flowers, Carbohydr. Res. **2**, 371 (1966).³ H. Paulsen u. M. Paal, Carbohydr. Res. **137**, 39 (1985).⁴ H. Paulsen, J.P. Lorentzen u. W. Kutschker, Carbohydr. Res. **136**, 153 (1985).⁵ H. Paulsen, C. Kolar u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2358 (1978).⁶ H. Paulsen u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2334 (1978).⁷ C.L. Stevens, G.H. Ransford, J. Nemec, J.M. Cahoon u. P.M. Pillai, J. Org. Chem. **39**, 298 (1974).⁸ J.-C. Jacquinet, M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, G. Torri u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **130**, 221 (1984).

Tab. 107: (Forts.)

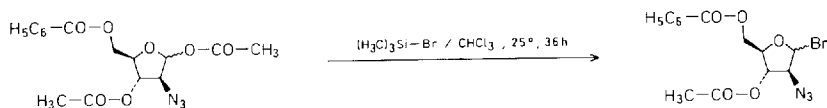
Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	$\text{TiBr}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2/$ $\text{H}_3\text{C}-\text{COOC}_2\text{H}_5;$ $20^\circ, 18 \text{ h}$		96	¹
	$\text{TiBr}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2/$ $\text{H}_3\text{C}-\text{COOC}_2\text{H}_5;$ $\dots 20^\circ, 14 \text{ h}$		86	²

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosylbromid³:

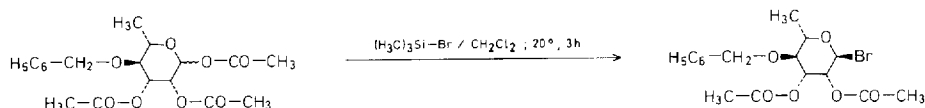


330 mg (1,0 mmol) 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-D-arabino-hexopyranose wurden in 10 ml abs. Benzol gelöst mit 306 mg Brom-trimethyl-silan versetzt und 4 h auf 45° erwärmt. Danach wird i. Hochvak. gefriergetrocknet, 2mal in abs. Benzol aufgenommen und jeweils erneut gefriergetrocknet; Ausbeute: 353 mg (100%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



3-O-Acetyl-2-azido-5-O-benzoyl-2-desoxy-D-arabinofuranosylbromid⁴;
88% ($\alpha : \beta = 88 : 12$)



2,3-Di-O-acetyl-4-O-benzyl- α -L-rhamno-pyranosylbromid⁵; 75%

¹ H. Paulsen, Y. Hayauchi u. F.M. Unger, Liebigs. Ann. Chem. **1984**, 1270.

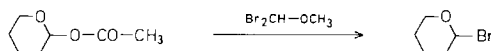
² H. Paulsen u. H. Tietz, Carbohydr. Res. **125**, 47 (1984).

³ J. Thiem u. B. Meyer, Chem. Ber. **113**, 3075 (1980).

⁴ J.W. Gillard u. M. Israel, Tetrahedron Lett. **2**, 513 (1981).

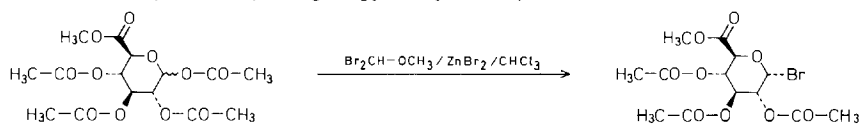
⁵ H. Paulsen, B. Helpap u. J.P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **179**, 173 (1988).

8.7. mit Dibrom-methoxy-methan



Peracetylierte Hexopyranosen ergeben mit Dibrom-methoxy-methan¹ in Gegenwart von Zinkbromid oder -chlorid die thermodynamisch stabileren Glycosylbromide². Diese Reaktion ist unabhängig von der anomeren Konfiguration.

Analog reagieren Uronsäure-ester³ und peracetylierte Disaccharide unter Erhalt der glycosidischen Bindung zu den entsprechenden Glycosylbromiden. Die Bildung von Glycosylchloriden durch Übertragung von Chlor aus dem Katalysator wurde nicht beobachtet. Aus peracetylierten Pentopyranosen oder Pentofuranosen entstehen die Glycosylbromide rasch innerhalb von 15 min. Bei weiterer Einwirkung von Dibrom-methoxy-methan lagern sie langsam über Acyl-oxonium-Zwischenstufen um und liefern 2-Brom-2-desoxy-glycopyranosylbromide⁴ oder glycofuranosylbromide⁵.

Methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl-1-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid)-uronat³:

Die Lösung von 1,0 g (2,66 mmol) Methyl-1,2,3,4-tetra-O-acetyl-D-glucopyranuronat in 4 ml abs. Chloroform wird nach Zugabe von 4 ml Dibrom-methoxy-methan und einer katalytischen Menge frisch geschmolzenem Zinkchlorid 30 min auf 40–50° erwärmt. Die Mischung wird i. Vak. eingedampft, in Chloroform aufgenommen und mit einer kalten, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organ. Phase wird eingedampft und mit wenig Aktivkohle in Ether behandelt. Kristallisation aus Diethylether/Diisopropylether; Ausbeute: 800 mg (76%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	Literatur
	Br ₂ CH–OCH ₃ / ZnBr ₂ /CHCl ₃ ; 5°, 15 min		80	5
	Br ₂ CH–OCH ₃ / ZnBr ₂ /CHCl ₃ ; 25°, 10 min		78	4
	Br ₂ CH–OCH ₃ / ZnCl ₂ /CHCl ₃ ; 70°, 60 min		65	2
	Br ₂ CH–OCH ₃ / ZnCl ₂ /CHCl ₃ ; 40–50°; 2,5 h		69	3

¹ H. Groß, Z. Chem. **18**, 201 (1978).

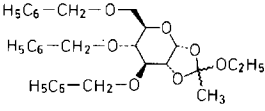
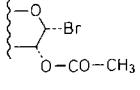
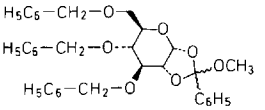
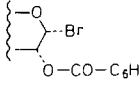
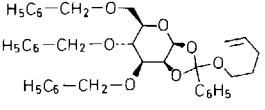
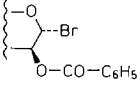
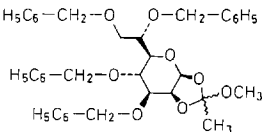
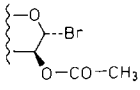
² I. Farkas, M. Menyhart, R. Bognar u. H. Gross, Chem. Ber. **98**, 1419 (1965).

³ P. Kovac, I. Farkas, V. Mihalov, R. Palovcik u. R. Bognar, J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides **3**, 57 (1976).

⁴ K. Bock, C. Pedersen u. P. Rasmussen, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1973** 1456.

⁵ K. Bock, C. Pedersen u. P. Rasmussen, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 185 (1975).

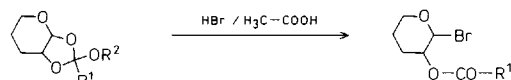
Tab. 108: Glycosylbromide aus 1,2-Orthoestern

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt		Ausbeute [%]	Literatur
	HBr/H ₃ C-COOH/ CH ₂ Cl ₂ ; 0°; 30 min H ₃ C-CO-Br/ CH ₂ Cl ₂ ; [(H ₅ C ₂) ₄ N]Br 20°; 1 h		2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosylbromid	87 95	¹ ²
	(H ₃ C) ₃ Si-Br, Toluol; 20°; 1,5 h		2-O-Benzoyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-...	—	³
	Br ₂ /CH ₂ Cl ₂ ; 0°; 10 min		2-O-Benzoyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosylbromid	95	⁴
	[(H ₃ C) ₂ N=CH-Br] Br ⁺ ; CH ₂ Cl ₂ ; — 10°; 5 min		2-O-Acetyl-3,4,6,7-tetra-O-benzyl-L-glycero- α -D-manno-heptopyranosylbromid	99	⁵

8.8. mit Aluminiumtribromid

Mit Aluminiumtribromid werden peracetylierte Glycopyranosen mit guten Ergebnissen in die entsprechenden Glycosylbromide übergeführt⁶.

9. aus inneren Glycosylorthoestern [1,2-O-(1-Alkoxy-alkylden)-Derivate]



Per-O-acylierte 1,2-Orthoester von Monosacchariden werden durch Einwirkung von Bromwasserstoff in Eisessig oder in Chloroform in 2-O-Acyl-glycosylbromide übergeführt⁷⁻¹¹. Die Übertragung auf 3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-orthoacetate liefert 2-O-Ace-

¹ M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **52**, 103 (1976).

² O. Hindsgaul, T. Norberg, J. Le Pendu u. R. U. Lemieux, Carbohydr. Res. **109**, 109 (1982).

³ G. Ekborg u. C. P. J. Glaudemans, Carbohydr. Res. **129**, 287 (1984).

⁴ P. Konradson u. B. Fraser-Reid, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1989**, 1124.

⁵ H. Paulsen u. A. C. Heitmann, Liebigs Ann. Chem. **1988**, 1061.

⁶ T. Lin u. R. E. Harmon, J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides **1**, 109 (1974).

⁷ M. Bergmann u. F. Beck, Ber. **54**, 1574 (1921).

⁸ H. S. Isbell, J. Res. Natl. Bur. Standards **7**, 1115 (1931).

⁹ W. Pigman u. H. S. Isbell, J. Res. Natl. Bur. Standards **19**, 189 (1937).

¹⁰ C. W. Klingensmith u. W. L. Evans, J. Am. Chem. Soc. **60**, 2559 (1938).

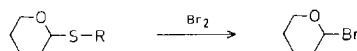
¹¹ E. A. Talley, D. D. Reynolds u. W. L. Evans, J. Am. Chem. Soc. **65**, 575 (1943).

tyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-glycopyranosylbromide^{1,2}. Bei der Einwirkung von Acetyl bromid auf 1,2-Orthoacetate werden intermediär zunächst die β -Glycosylbromide gebildet, die durch Zusatz von Tetraethylammoniumbromid zu den α -Glycosylbromiden isomerisieren³⁻⁵. Daneben werden 1,2-Orthoester mit Brom-trimethyl-silan^{6,7} oder Brom-methylen-dimethyl-ammonium-bromid (Vilsmeier-Bromid)⁸ zu 2-O-acylierten Glycosylbromiden geöffnet.

Nach einem anderen Reaktionstyp verläuft die Öffnung von (4-Pentenyl)-orthoester-Strukturen. Die Bromierung von 3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-[α -(4-pentenyl-oxy)-benzyliden]- β -D-mannofuranose ergibt das 2-O-Benzoyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosylbromid⁹.

Tab. 108 (S. 720) gibt die verschiedenen Methoden der Umsetzungen von 1,2-Orthoestern zu 2-O-Acyl-glycopyranosylbromiden wieder.

10. aus Thioglycosiden



Phenylthio-glycoside werden mit Brom in Eisessig gespalten und liefern Glycosylester¹⁰. In inerten Lösungsmitteln lassen sich die Glycosylbromide erhalten¹¹. Die Reaktion läuft über S-Bromonium-Zwischenstufen, die in ein Glycosylcarbonium-Ion und Phenylsulfenylbromid zerfallen. Das Glycosyl-Kation reagiert mit Bromid-Ionen zum Glycosylbromid.

Die Reaktion verläuft generell bei allen Thioglycosiden mit Alkyl- und Arylaglyca unter Inversion am anomeren C-Atom¹²⁻²³. Sie ist zumeist bei 20° innerhalb weniger Minuten beendet. Da die Reaktion nicht saurer Natur ist, lassen sich die thermodynamisch weniger stabilen Glycosylbromide erhalten.

¹ N. K. Kochetkov, B. A. Dmitriev, O. S. Chizhov, E. M. Klimov, N. N. Malysheva, A. Y. Chernyak, N. E. Bayramova u. V. I. Torgov, Carbohydr. Res. **33**, C5 (1974).

² M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **52**, 103 (1976).

³ O. Hindsgaul, T. Norberg, J. Le Pendu u. R. U. Lemieux, Carbohydr. Res. **109**, 109 (1982).

⁴ U. Spohr u. R. U. Lemieux, Carbohydr. Res. **174**, 211 (1988).

⁵ R. U. Lemieux, R. Cromer u. U. Spohr, Can. J. Chem. **66**, 3083 (1988).

⁶ F. M. Winnik, J.-R. Brisson, J. P. Carver u. J. J. Krepinsky, Carbohydr. Res. **103**, 15 (1982).

⁷ G. Ekborg u. C. P. J. Glaudemans, Carbohydr. Res. **129**, 287 (1984).

⁸ H. Paulsen u. A. C. Heitmann, Liebigs Ann. Chem. **1988**, 1061.

⁹ P. Konradson u. B. Fraser-Reid, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1989**, 1124.

¹⁰ W. A. Bonner, J. Am. Chem. Soc. **70**, 770 (1948).

¹¹ W. A. Bonner, J. Am. Chem. Soc. **70**, 3491 (1948).

¹² F. Weygand, H. Ziemann u. H. J. Bestmann, Chem. Ber. **91**, 2534 (1958).

¹³ H. Zinner, A. Koine u. H. Nimz, Chem. Ber. **93**, 2705 (1960).

¹⁴ F. Weygand u. H. Ziemann, Liebigs Ann. Chem. **657**, 179 (1962).

¹⁵ M. L. Wolfrom, H. G. Garg u. D. Horton, J. Org. Chem. **28**, 2989 (1963).

¹⁶ B. Bannister, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 3025.

¹⁷ S. Koto, T. Uchida u. S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **46**, 2520 (1973).

¹⁸ D. Horton u. M. Sakata, Carbohydr. Res. **39**, 67 (1975).

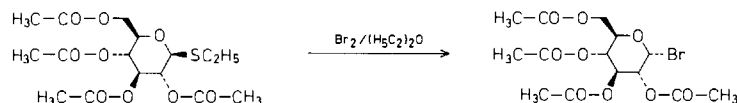
¹⁹ K.-H. Jung u. R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1426.

²⁰ P. J. Garegg u. S. Oscarson, Carbohydr. Res. **136**, 207 (1985).

²¹ H. Lönn, Carbohydr. Res. **139**, 105 (1985).

²² V. Pozsgay u. H. J. Jennings, Carbohydr. Res. **179**, 61 (1988).

²³ V. Pozsgay u. H. J. Jennings, J. Org. Chem. **53**, 4042 (1988).

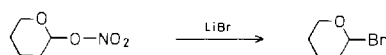
2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid¹:

Die Lösung von 5,1 g (13,0 mmol) Ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranosid in 50 ml abs. Ether wird bei 20° innerhalb 7 min unter Rühren mit 0,75 ml Brom in 30 ml abs. Ether versetzt. Nach 15 min wird i. Vak. eingedampft. Das Sulphenylbromid wird i. Hochvak. entfernt. Kristallisation aus Ether/Petrolether; Ausbeute: 5,1 g (96%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 109 (S. 723) aufgeführten Verbindungen.

Glycosylbromide entstehen auch aus 1-Thioglycosiden in Gegenwart von Kupfer(II)-bromid/Tetrabutyl-ammoniumbromid².

Glycoylbromide werden auch aus Glycosyl-1-thio-acetaten oder Glycosylxanthaten mit Brom erhalten³.

11. aus Glycosylnitraten

Die bei der Azido-nitrierung von Glycalen mit Ammonium-hexanitratocerat(III) und Natriumazid entstehenden 2-Azido-2-desoxy-glycosylnitrate können mit Lithiumbromid direkt in die entsprechenden 2-Azido-2-desoxy-glycosylbromide übergeführt werden⁴. Gebräuchlicher für die Synthese von 2-Azido-halogenosen ist jedoch ein zweistufiger Prozeß, nach dem die Glycosylnitrate zunächst in die Acetyl-glycosiden umgewandelt werden, die dann nach den auf S. 707 ff. angeführten Methoden in die Glycosylbromide übergeführt werden⁴.

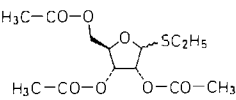

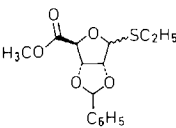

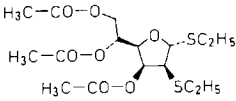

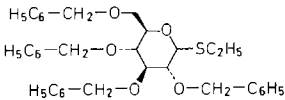
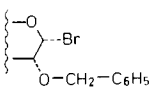
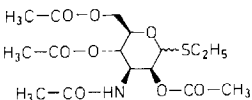
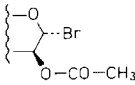
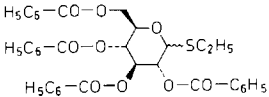
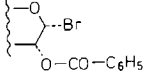
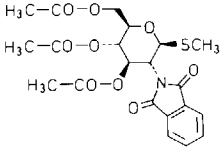
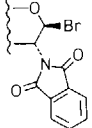
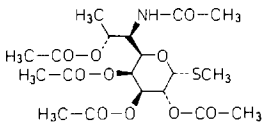
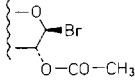
¹ F. Weygand, H. Ziemann u. H. J. Bestmann, Chem. Ber. **91**, 2534 (1958).

² S. Sato, M. Mori, Y. Ito u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **155**, C6 (1986).

³ D. Horton, M. L. Wolfson u. H. G. Garg, J. Org. Chem. **28**, 2992 (1963).

⁴ R. U. Lemieux u. R. M. Ratcliffe, Can. J. Chem. **57**, 1244 (1979).

Tab. 109: Glycosylbromide aus Thioglycosiden mit Brom

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
	Br ₂ /(H ₅ C ₂) ₂ O; 20°, 50 min		95	¹
	Br ₂ /CCl ₄ ; 20°; 20 min		91	²
	Br ₂ /CCl ₄ ; 25°; 3 min		—	³
	Br ₂ /(H ₅ C ₂) ₂ O; 20°, 1 h Br ₂ /CH ₂ Cl ₂ ; 0°; 10 min		—	⁴ ⁵
	Br ₂ /(H ₅ C ₂) ₂ O; 0°, 10 min		86	⁶
	Br ₂ /(H ₅ C ₂) ₂ O; 20°, 30 min		88	⁴
	Br ₂ /CH ₂ Cl ₂ ; 0° → 20°; 15 min		96	^{7, 8}
	Br ₂ /(H ₅ C ₂) ₂ O; 20°, 10 min		—	⁹

¹ H. Zinner, A. Koine u. H. Nimz, Chem. Ber. **93**, 2705 (1960).² K.-H. Jung u. R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1426.³ D. Horton u. M. Sakata, Carbohydr. Res. **39**, 67 (1975).⁴ F. Weygand u. H. Ziemann, Liebigs Ann. Chem. **657**, 179 (1962).⁵ P. J. Garegg u. S. Oscarson, Carbohydr. Res. **136**, 207 (1985).⁶ M. L. Wolfrom, H. G. Garg u. D. Horton, J. Org. Chem. **28**, 2989 (1963).⁷ V. Pozsgay u. H. J. Jennings, Carbohydr. Res. **179**, 61 (1988).⁸ V. Pozsgay u. H. J. Jennings, J. Org. Chem. **53**, 4042 (1988).⁹ B. Bannister, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1972**, 3025.

δ) Glycosyl-jodide

Verglichen mit der Zahl der Methoden zur Herstellung von Glycosylchloriden und -bromiden gibt es nur wenige zur Synthese von Glycosyljodiden. Das liegt an dem begrenzten synthetischen Potential dieser Verbindungsklasse, da selbst ihre stabilen Vertreter, die peracylierten Glycosyljodide (Acetojodzucker), bei 20° nur begrenzt stabil sind. Ferner verhalten sich Glycosyljodide in Folgereaktionen, z. B. O-Glycosid-Synthesen, ähnlich wie Glycosyl-bromide, so daß ihre erhöhte Reaktivität nicht präparativ nutzbar ist.

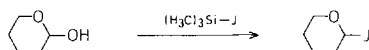
A. Herstellung

1. aus Glycalen mit Jod

Bei der Addition von Jod an peracylierte Glycale werden keine 2-Desoxy-2-jod-glycosylbromide gebildet. Die Reaktion führt unter Dimerisierung zu den zwei Anomeren von 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-C-(4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-D-glucopyranose¹.

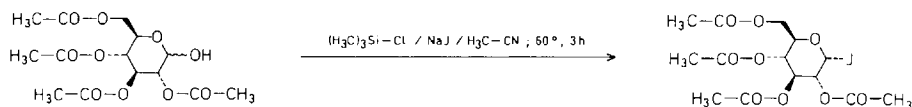
2. aus Kohlenhydraten durch direkte Substitution der anomeren Hydroxy-Gruppe

2.1. mit Jod-trimethyl-silan



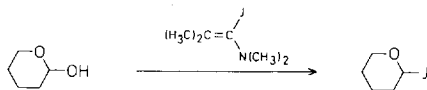
Glycosyl-jodide lassen sich durch Umsetzung von Zucker-Derivaten mit freier anomerer Hydroxy-Gruppe und Jod-trimethyl-silan herstellen². Das Reagenz wird zweckmäßig *in situ* aus Chlor-trimethyl-silan und Natriumjodid in Acetonitril hergestellt. Die Reaktivität der Halbacetale am anomeren Zentrum ist vergleichbar mit der von 1-O-benzoylierten Pyranose-Derivaten.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosyljodid²:



Zu der Mischung von 348 mg (1,0 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose und 1,5 g trockenem Natriumjodid in 30 ml absol. Acetonitril wurden unter Inertgas-Atmosphäre 1,26 ml (10,0 mmol) Chlor-trimethyl-silan zugetropft. Nach 3 h bei 60° wird auf 5° abgekühlt, in 100 ml Ether aufgenommen und nacheinander mit 25 ml Wasser, wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wäßr. Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die wäßr. Phasen werden mehrfach ausgeethert. Die vereinigten Ether-Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Acetonitril wird durch azeotrope Destillation mit Diisopropylether entfernt. Kristallisation aus Ether/Petrolether; Ausbeute: 335 mg (73%).

2.2. mit 1-Amino-1-jod-1-alkenen



Unter neutralen Bedingungen können Zuckerhalbacetale auch mit 1-Amino-1-jod-1-alkenen in die entsprechenden Glycosyljodide übergeführt werden³. Die Reaktionen von

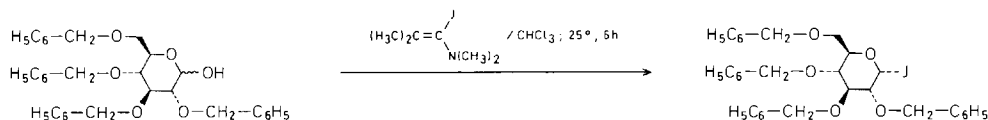
¹ I. Szczerek, J. S. Jewell, R. G. S. Ritchie, W. A. Szarek u. J. K. N. Jones, Carbohydr. Res. **22**, 163 (1972).

² A. Klemmer u. M. Bieber, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1052.

³ B. Ernst u. T. Winkler, Tetrahedron Lett. **30**, 3081 (1989).

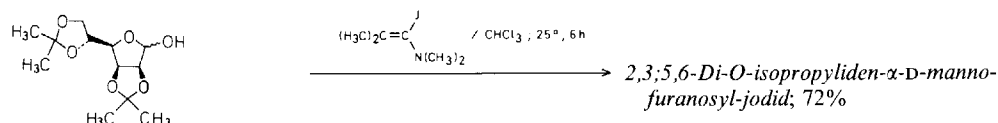
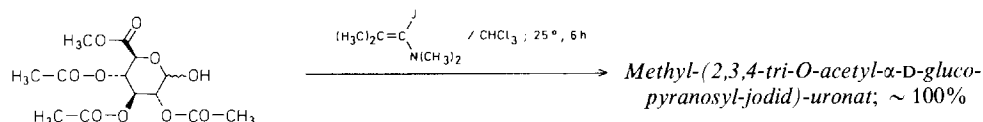
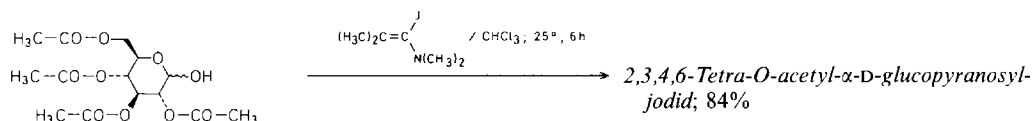
1-Dimethylamino-1-jod-2-methyl-propen mit Zuckerhalbacetalen, mit O-Acetyl-, O-Benzyl- oder O-Isopropyliden-Schutzgruppen, liefert die entsprechenden Glycosyljodide in guten Ausbeuten. Es entstehen die thermodynamisch stabileren α -Anomeren. Glycosidische Bindungen sind unter diesen Bedingungen stabil, so daß auch Glycosyl-jodide von Disacchariden erhalten werden können.

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyljodid¹:

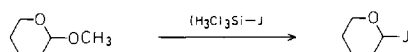


Die Lösung von 540 mg (1,0 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose in 5 ml Chloroform werden unter Argon mit 156 μ l 1-Dimethylamino-1-jod-2-methyl-propen versetzt. Nach 6 h bei 20° wird die Mischung i. Vak. eingedampft und der Rückstand bei 20°/0,01 Torr (1,33 Pa) getrocknet; Ausbeute: 650 mg ($\sim 100\%$).

Auf ähnliche Weise¹ erhält man u. a. aus:



3. aus Methyl-glycosiden mit Jod-trimethyl-silan



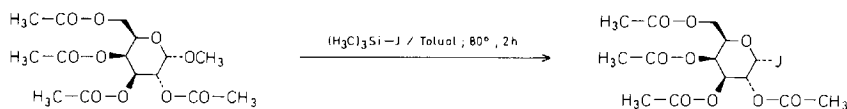
Peracetylierte Methyl-glycoside werden unabhängig von ihrer anomeren Konfiguration mit Jod-trimethyl-silan bei erhöhten Temperaturen gespalten und in die entsprechenden Glycosyljodide übergeführt^{2, 3}. Das Reagenz läßt sich auch *in situ* aus Chlor-trimethyl-silan und Natriumjodid herstellen. Methyl-glycoside von 2,6-Didesoxy-zuckern werden durch Jod-trimethyl-silan in einer komplexeren Reaktion in 2,3,6-Tridesoxy-3-jod-glycopyranosyljodide übergeführt⁴.

¹ B. Ernst u. T. Winkler, Tetrahedron Lett. **30**, 3081 (1989).

² A. Klemer u. M. Bieber, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1052.

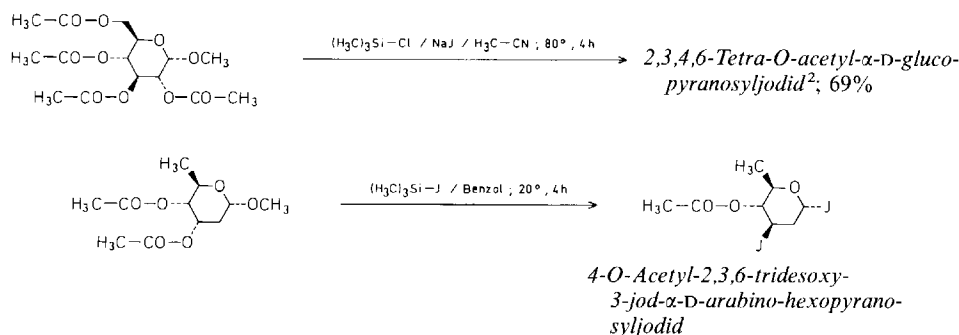
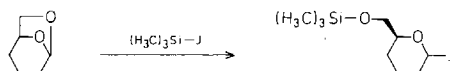
³ J. Thiem u. B. Meyer, Chem. Ber. **113**, 3075 (1980).

⁴ J. Thiem u. S. Köpper, J. Carbohydr. Chem. **2**, 75 (1983).

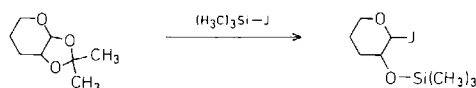
2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyljodid¹:

Die Lösung von 362 mg (1,0 mmol) Methyl-2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosid in 10 ml abs. Toluol wird mit 800 mg (4,0 mmol) Jod-trimethyl-silan versetzt und 2 h auf 80° erwärmt. Danach wird in 20 ml Chloroform aufgenommen und nacheinander mit kaltem Wasser (5°), kalter Natriumthiosulfat-Lösung, 8%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt; Ausbeute: 298 mg (65%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. aus:

**4. aus 1,6-Anhydro-zuckern mit Jod-trimethyl-silan**

1,6-Anhydro-zucker wie 2-O-Acetyl-1,6-anhydro-3,4-O-isopropyliden- β -D-galactopyranose reagieren mit Jod-trimethyl-silan am anomeren Zentrum unter Bildung von 2-O-Acetyl-3,4-O-isopropyliden-6-O-trimethylsilyl- α -D-galactopyranosyljodid. Die Reaktion tritt nur bei Reagenz-Überschuß (4–6 molar) ein und ist von erheblicher Zersetzung begleitet¹.

5. aus inneren Glycosyl-O,O-acetalen (1,2-O-Acetale) mit Jod-trimethyl-silan

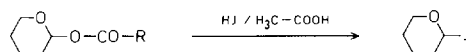
6-O-Acetyl-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose reagiert mit Jod-trimethyl-silan unter Spaltung der 1,2-O-Isopropyliden-Gruppierung zu 6-O-Acetyl-3,4-O-isopropyliden-2-O-trimethylsilyl- α -D-galactopyranosyljodid und weiteren Zersetzungsprodukten¹.

¹ J. Thiem u. B. Meyer, Chem. Ber. **113**, 3075 (1980).

² A. Klemer u. M. Bieber, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1052.

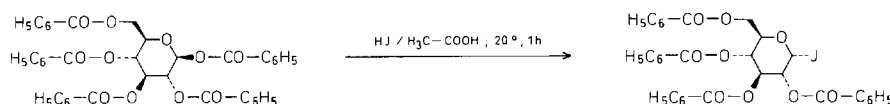
6. aus Glycosylestern

6.1. mit Jodwasserstoff/Eisessig



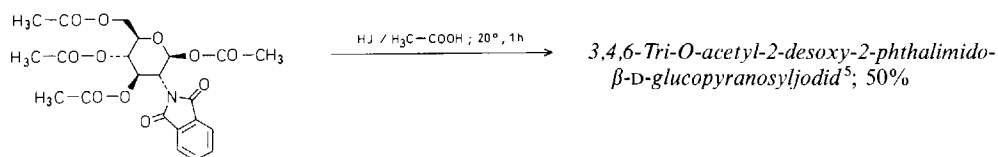
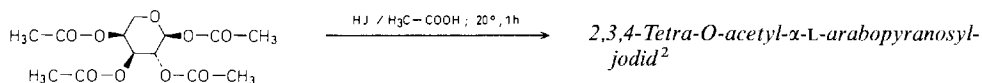
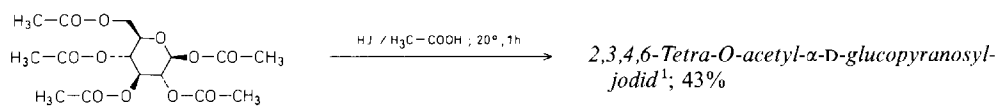
Die Umsetzung von peracylierten Zucker-Derivaten mit Jodwasserstoff in Eisessig ist die klassische Methode zur Herstellung von Glycosyljodiden¹⁻⁵. Unter den sauren Bedingungen der Reaktion entstehen die thermodynamisch stabileren Glycosyljodide.

2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D-glucopyranosyljodid⁴:

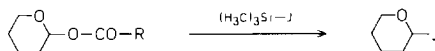


Eine Lösung von 4,32 g (6,17 mmol) 1,2,3,4,6-Penta-O-benzoyl- β -D-glucopyranose in 10 ml 1,2-Dichlor-ethan wird bei 20° mit 10 ml einer kalten Lösung von Jodwasserstoff in Eisessig [hergestellt durch vorsichtige Zugabe von 26,4 ml Jodwasserstoffsäure (55–58%; d = 1,7) zu 100 ml kaltem Essigsäureanhydrid] versetzt. Nach 1 h bei 20° wird die Lösung mit 1,2-Dichlor-ethan verdünnt und nacheinander mit Eiswasser, kalter ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, wäßr. Natriumthiosulfat-Lösung und Eiswasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird i. Vak. cingedampft. Es wird aus Ether/Pentan umkristallisiert; Ausbeute: 4,36 g (84%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. aus:



6.2. mit Jod-trimethyl-silan



Mit Jod-trimethyl-silan werden acylierte Glycosylester in die entsprechenden Glycosyljodide übergeführt^{6, 7}.

Besonders geeignet ist das Verfahren zur Gewinnung der 2-Desoxy-glycosyljodide.

¹ E. Fischer u. H. Fischer, Ber. **43**, 2521 (1929).

² D. H. Braun, J. Am. Chem. Soc. **46**, 1484 (1924).

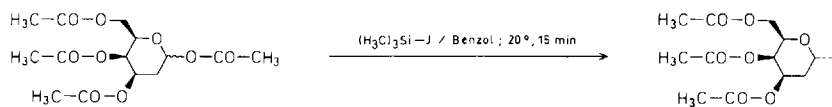
³ K. Freudenberg, H. Toepffer u. S. H. Zaheer, Ber. **63**, 1966 (1930).

⁴ R. K. Ness, H. G. Fletcher, jr. u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **72**, 2200 (1950).

⁵ R. U. Lemieux, T. Takeda u. B. Y. Chung, ACS Symp. Ser. **39**, 90 (1976).

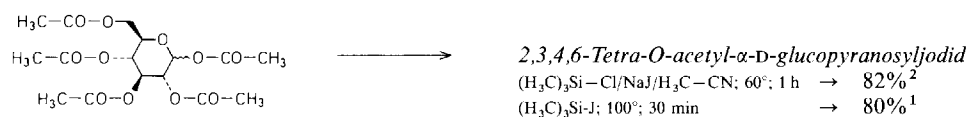
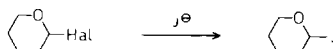
⁶ A. Klemer u. M. Bieber, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1052.

⁷ J. Thiem u. B. Meyer, Chem. Ber. **113**, 3075 (1980).

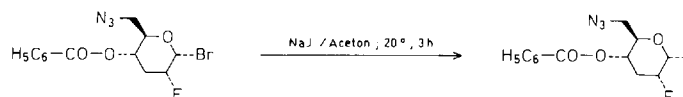
3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-*lyxo*-hexopyranosyljodid¹:

Eine Lösung von 100 mg (0,30 mmol) 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-D-*lyxo*-hexopyranose in 2 ml abs. Benzol wird mit 72 mg (0,36 mmol) Jod-trimethyl-silan versetzt. Nach 15 min bei 20° wird i. Hochvak. gefriergetrocknet, 2mal in Benzol aufgenommen und wiederum gefriergetrocknet; Ausbeute: 120 mg (~100%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. aus:

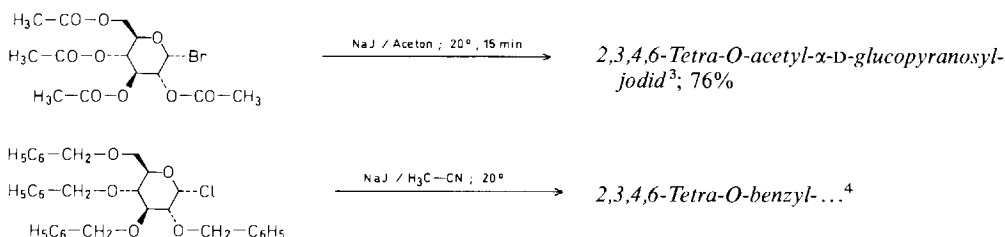
**7. aus anderen Glycosylhalogeniden in Gegenwart von Jodid-Ionen**

Glycosylchloride und -bromide lassen sich in Gegenwart von Jodid-Ionen in die entsprechenden Glycosyljodide überführen³⁻⁵. Perbenzylierte Glycosyljodide sind sehr instabil und können nicht in Substanz gefaßt werden.

6-Azido-4-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-2-fluor- α -D-*ribo*-hexopyranosyljodid⁵:

Die Mischung von 10 mg (0,03 mmol) 6-Azido-4-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-2-fluor- α -D-*ribo*-hexopyranosylbromid und 21 mg (0,14 mmol) Natriumjodid in 0,2 ml trockenem Aceton wird 3 h bei 20° unter Lichtausschluß gerührt. Die entstandene Suspension wird mit 1 ml Dichlormethan verdünnt und die Mischung filtriert. Das Filtrat wird i. Vak. eingengt; Ausbeute: 11 mg (95%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. aus:



¹ J. Thiem u. B. Meyer, Chem. Ber. **113**, 3075 (1980).

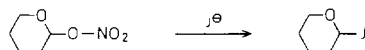
² A. Klemer u. M. Bieber, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1052.

³ B. Helferich u. R. Gootz, Ber. **62**, 2788 (1929).

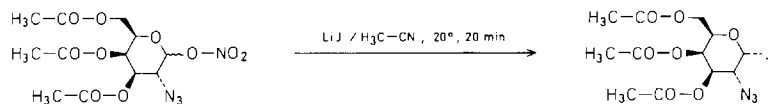
⁴ F. J. Kronzer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **34**, 71 (1974).

⁵ T. Tsuchiya, Y. Takahashi, M. Endo, S. Umezawa u. H. Umezawa, J. Carbohydr. Chem. **4**, 587 (1985).

8. aus Glycosylnitraten in Gegenwart von Jodid-Ionen

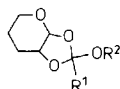


Die bei der Azidonitratisierung von Glycalen erhaltenen 2-Azido-2-desoxy-D-glycopyranosylnitrate können durch Jodid-Ionen in die entsprechenden Glycosyljodide übergeführt werden¹⁻³.

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-galactopyranosyljodid¹:

Eine Lösung von 62,5 g (0,47 mol) Lithiumjodid in 250 ml Acetonitril wird unter Lichtausschluß zu 25 g (0,07 mol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-galactopyranosylnitrat gegeben. Nach 20 min bei 20° wird mit 500 ml Dichlormethan verdünnt und mit 500 ml kalter, ges. wäbr. Natriumthiosulfat gewaschen. Die organ. Phase wird 2mal mit je 500 ml Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zum Sirup eingedampft. Das Produkt wird nicht weiter gereinigt; Ausbeute: 75% (¹H-NMR).

b) O,O-Acetale

 α) 1-O-Acyl-Derivate α_1) 1,2-Orthoester [1,2-O-(1-Organooxy-alkylden)-Derivate]

1,2-Orthoester von Kohlenhydraten entstehen bei der Kondensation von O-acylierten Glycosylhalogeniden mit Alkoholen. Durch die Wahl der Reaktionsbedingungen wird beeinflusst, ob dabei O-Glycoside oder 1,2-Orthoester gebildet werden: das bei Abstraktion des Halogenid-Ions intermediär entstehende Glycosyl-Kation wird durch Nachbargruppenbeteiligung der 2-O-Acyl-Gruppen stabilisiert. Während der nukleophile Angriff des Alkohols am anomeren C-Atom zu O-Glycosiden führt, entstehen bei der Anlagerung von Alkoholen an die 1,2-O-Acyl-oxonium-Ionen 1,2-Orthoester. Dabei wird ein neues asymmetrisches C-Atom erzeugt, die *exo*-Konfiguration des Orthoesters ist die bevorzugte Anordnung.

Zu den Charakteristika der Orthoester gehören ihre extreme Empfindlichkeit gegenüber Säuren, so daß bei ihrer Herstellung auf die strikte Einhaltung basischer oder zumindest neutraler Bedingungen geachtet werden muß. Akzeptoren von Halogenwasserstoff, wie sie normalerweise in der Königs-Knorr-Reaktion (klassische O-Glycosid-Synthese) verwendet werden, sind dazu gewöhnlich nicht in der Lage. Deshalb werden als Akzeptoren bevorzugt organische Basen eingesetzt, die nicht N-glycosyliert werden können.

Ähnlich wie Acetale sind Orthoester gegenüber Basen stabil. O-Acylierte 1,2-Orthoester können z. B. basisch verseift und in Gegenwart von starken Basen O-alkyliert werden.

¹ R. U. Lemieux u. R. M. Ratcliffe, Can. J. Chem. **57**, 1244 (1979).

² B. Ferrari u. A. A. Pavia, Carbohydr. Res. **79**, C1 (1980).

³ J. N. BeMiller, V. J. Blazis u. R. W. Myers, J. Carbohydr. Chem. **9**, 39 (1990).

1,2-Orthoester von Kohlenhydraten sind wichtige Zwischenstufen für die Herstellung von 1,2-*trans*-konfigurierten Glycosiden.

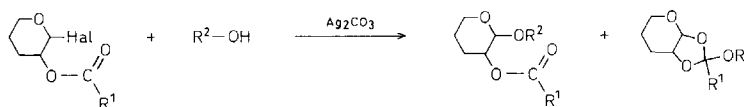
Übersichtsartikel zu Herstellung und Eigenschaften sind erschienen^{1, 2}.

A. Herstellung

1. aus 2-O-acylierten Glycosylhalogeniden

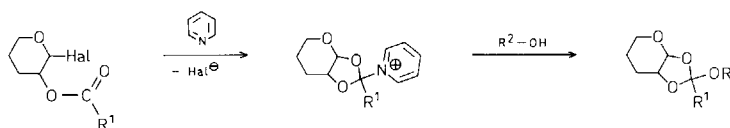
1.1. mit Silber-Salzen

1,2-Orthoester wurden zuerst als Nebenprodukte („ γ -Glycoside“) der Königs-Knorr-Reaktion (Umsetzung von O-acylierten Glycosylhalogenosen mit Alkoholen in Gegenwart von Silbercarbonat) beschrieben³.



Durch Einsatz der thermodynamisch instabileren β -Halogenide läßt sich die Ausbeute an Orthoester erhöhen⁴.

1.2. mit organischen Basen



Durch Einwirkung von organischen Stickstoff-Basen auf O-acylierte (O-Acetyl-, O-Benzoyl-) Glycosylhalogeniden in Gegenwart von Alkoholen werden in 1,2-Orthoester in präparativ guten Ausbeuten erhalten. Ursprünglich wurden die reaktiveren, aber schwieriger herzustellenden β -Halogenide in Gegenwart von Chinolin oder Pyridin umgesetzt⁵⁻⁸. Bei Einsatz von stärkeren Basen wie 2,6-Dimethyl- oder 2,4,6-Trimethyl-pyridin können auch α -Halogeniden zu Orthoestern umgesetzt werden⁹⁻¹⁵. Bei Triethylamin als Base werden erhöhte Temperaturen angewandt¹⁶.

Zum Reaktionsmechanismus s. Lit.¹⁷.

¹ E. Pacsu, Advan. Carbohydr. Chem. **1**, 77 (1945).

² J. Stanek, M. Cerny, J. Kocourek u. J. Pacak, *The Monosaccharides*, S. 291, Academic Press, New York - London 1963.

³ E. Fischer, M. Bergmann u. A. Rabe, Ber. **53**, 2362 (1920).

⁴ R. U. Lemieux u. C. Brice, Can. J. Chem. **33**, 109 (1955).

⁵ H. G. Fletcher, jr. u. R. K. Ness, J. Am. Chem. Soc. **77**, 5337 (1955).

⁶ W. N. Haworth, E. H. Hirst u. M. Stacey, J. Chem. Soc. **1931**, 2864.

⁷ R. K. Ness u. H. G. Fletcher, jr., J. Am. Chem. Soc. **76**, 1663 (1954).

⁸ R. U. Lemieux u. J. D. T. Ciperia, Can. J. Chem. **34**, 906 (1956).

⁹ B. Helferich u. K. Weis, Chem. Ber. **89**, 314 (1956).

¹⁰ M. Mazurek u. A. S. Perlín, Can. J. Chem. **43**, 1918 (1965).

¹¹ N. K. Kochetkov, A. J. Khorlin u. A. F. Bochkov, Tetrahedron **23**, 693 (1967).

¹² A. F. Bochkov u. Y. V. Voznyi, Carbohydr. Res. **32**, 1 (1974).

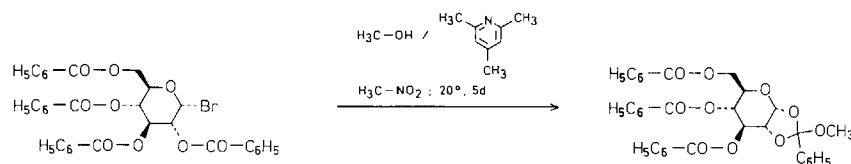
¹³ J.-H. Tsai u. E. J. Behrman, Carbohydr. Res. **64**, 297 (1978).

¹⁴ J.-C. Jacquinet, M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, G. Torri u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **130**, 221 (1984).

¹⁵ E. S. H. El Ashry u. C. Schuerch, Bull. Chem. Soc. Jpn. **59**, 1581 (1986).

¹⁶ T. Ogawa u. H. Yamamoto, Carbohydr. Res. **104**, 271 (1982).

¹⁷ R. U. Lemieux u. A. R. Morgan, J. Am. Chem. Soc. **85**, 1889 (1963).

3,4,6-Tri-O-benzoyl-1,2-O-(1-methoxy-benzyliden)- α -D-glucopyranose¹:

Eine Lösung von 4,8 g (0,04 mol) abs. 2,4,6-Trimethyl-pyridin, 20 ml abs. Nitromethan, 13,2 g (0,02 mol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D-glucopyranosylbromid und 3,2 g (0,1 mol) abs. Methanol wird 5 d bei 20° aufbewahrt. Das ausgefallene 2,4,6-Trimethyl-pyridin-Hydrobromid wird abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 50 ml Benzol gelöst. Weiteres 2,4,6-Trimethyl-pyridin-Hydrobromid kristallisiert bei 0° aus. Der Feststoff wird abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingengt und der Rückstand in 100 ml Ether aufgenommen. Aus dieser Lösung wird nach kurzem Aufkochen mit Kohle und nach Filtrieren durch langsamen Zusatz von Petrolether das Produkt als Sirup gefällt; Ausbeute: 9,75 g (80%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	α oder β	Literatur
	Chinolin; $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{OH}$; $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$; 0–5°; 19 h	 3,5-Di-O-benzoyl-1,2-O-(1-benzyloxy-benzyliden)- α -D-ribofuranose	52	α	²
	Chinolin; $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{OH}$; C_6H_6 ; 20°; 1,5 h	 3,4-Di-O-benzoyl-1,2-O-(1-benzyloxy-benzyliden)- α -D-ribofuranose	73	α	³
	Pyridin; $\text{H}_5\text{C}_2-\text{OH}$; –10°; 30 h	 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-ethoxy-ethyliden)- α -D-glucopyranose	62	α	⁴
	(H ₅ C ₂) ₃ N; $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{OH}$; $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$; Rückfl.; 16 h 2,4-Dimethyl-pyridin; $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{OH}$; CHCl_3 ; 20°, 24 h	 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-benzyloxy-ethyliden)- β -D-mannopyranose	59	β	⁵
		 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-benzyloxy-ethyliden)- β -D-mannopyranose	58	β	⁶

¹ B. Helferich u. K. Weis, Chem. Ber. **89**, 314 (1956).

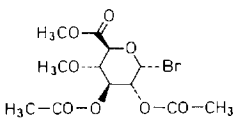
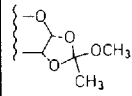
² R. K. Ness u. H. G. Fletcher, jr., J. Am. Chem. Soc. **76**, 1663 (1954).

³ G. Fletcher, jr. u. R. K. Ness, J. Am. Chem. Soc. **77**, 5337 (1955).

⁴ R. U. Lemieux u. J. D. T. Ciperia, Can. J. Chem. **34**, 906 (1956).

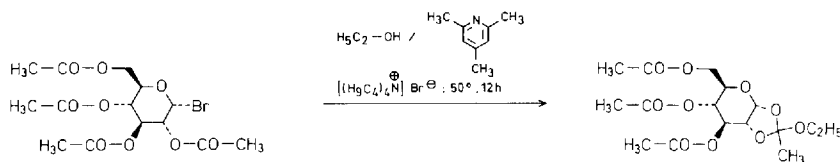
⁵ T. Ogawa u. H. Yamamoto, Carbohydr. Res. **104**, 271 (1982).

⁶ M. Mazurek u. A. S. Perlin, Can. J. Chem. **43**, 1918 (1965).

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	α oder β	Literatur
	2,4,6-Trimethyl-pyridin; $\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$; $\text{H}_3\text{C}-\text{NO}_2$; 35°; 3 d	 <i>Methyl-(3-O-acetyl-4-O-methyl-1,2-O-(1-methoxyethyliden)-α-D-glucopyran)-uronat</i>	62	α	¹

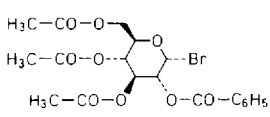
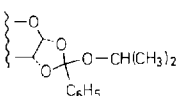
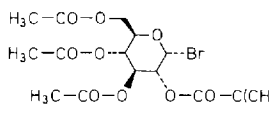
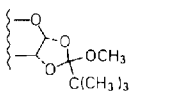
Da die Bildung von 1,2-Orthoestern, ausgehend von α -Halogeniden, wesentlich von der intermediär ablaufenden Anomerisierung der α -Halogeniden zu den β -Halogeniden abhängt, lassen sich o. g. Reaktionen durch Zusatz von Anomerisierungs-Katalysatoren beschleunigen². Bevorzugt werden quartäre Ammonium-Salze verwendet.

3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-ethoxy-ethyliden)- α -D-glucopyranose²:



Die Lösung von 4,1 g (10 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid in 10 ml 2,4,6-Trimethyl-pyridin und 0,6 ml (10 mmol) abs. Ethanol wird mit 1,0 g (3,1 mmol) Tetrabutylammoniumbromid versetzt und 12 h bei 50° geschüttelt. Die nahezu feste Reaktionsmischung wird in wenig Chloroform gelöst und mit einer genau bemessenen Menge Salzsäure zur Neutralisation des 2,4,6-Trimethyl-pyridin behandelt. Danach wird die organ. Phase mit wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die Chloroform-Phase wird durch Filtration über ein mit Chloroform benetztes Filterpapier getrocknet und i. Vak. zu einer semikristallinen Masse eingedampft. Umkristallisation aus heißem Ethanol mit einem Tropfen 2,4,6-Trimethyl-pyridin und Wasser-Zugabe bis zur Trübung führt zu dem kristallinen Orthoester; Ausbeute (*exo*-Isomere): 3,20 g (85%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:

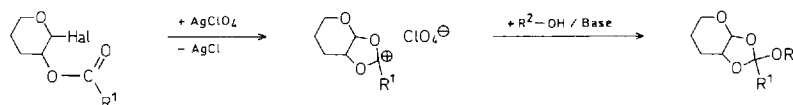
Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	α oder β	Literatur
	2,4,6-Trimethyl-pyridin; $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-\text{OH}$; $[(\text{H}_3\text{C})_4\text{N}]\text{Br}$; 42°, 20 h		72	α	²
	2,4,6-Trimethyl-pyridin; $\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$; $[(\text{H}_3\text{C})_4\text{N}]\text{Br}$; 60°, 24 h		61	α	²

¹ A. F. Bochkov u. Y. V. Voznyi, Carbohydr. Res. **32**, 1 (1974).

² R. U. Lemieux u. A. R. Morgan, Can. J. Chem. **43**, 2199 (1965).

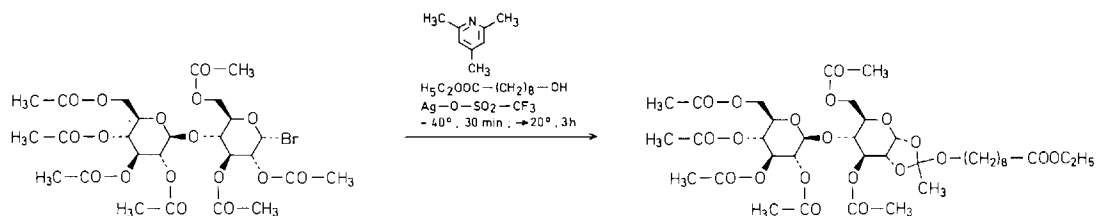
Weitere Anwendungen der Methode finden sich z. B. in Lit.¹⁻³.

Eine andere effektive Beschleunigung der Orthoester-Bildung aus α -Halogeniden erfolgt durch Zusatz von löslichen Silber-Salzen wie Silbernitrat, -perchlorat oder -trifluormethansulfonat. Deren Anionen stabilisieren die bei der Orthoester-Bildung intermediär auftretenden 1,2-Acyloxonium-Ionen.



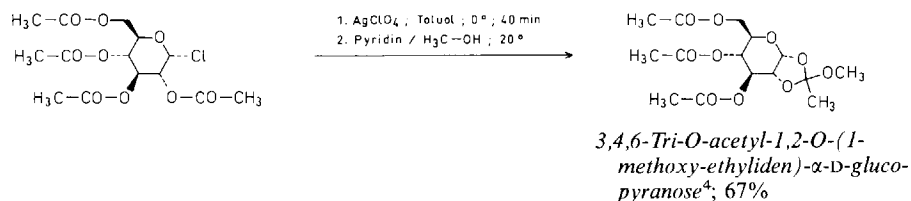
Das aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-glucopyranosylchlorid mit Silberperchlorat gebildete *1,2-O-Acetoxonium-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranose-perchlorat* reagiert mit Pyridin und primären Alkoholen zu 1,2-Orthoestern in mehr als 60% Ausbeute⁴. Ähnlich bilden sich aus den entsprechenden Bromiden und Silbertrifluormethansulfonat *1,2-O-Acetoxonium-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranose-trifluormethansulfonate*, die mit 2,4,6-Trimethyl-pyrimidin und Alkohol zu 1,2-Orthoestern reagieren⁵. Durch die Silbersalz-Zusätze laufen die Orthoester-Bildungen innerhalb weniger Stunden bei 20° und mit guten Ausbeuten ab.

3,4-Di-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1,2-O-[1-(8-ethoxycarbonyloctyloxy)-ethyliden]- α -D-glucopyranose⁵:



Eine Lösung von 1,61 g (8 mmol) 9-Hydroxy-nonansäure-methylester, 2,57 g (10 mmol) Silbertrifluormethansulfonat und 1,21 g (10 mmol) 2,4,6-Trimethyl-pyrimidin in 15 ml abs. Dichlormethan wird auf -40° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 6,4 g (9,15 mmol) Hepta-O-acetyl- α -D-cellobiosylbromid versetzt. Nach 30 min bei -40° wird auf 20° erwärmt. Nach 3 h wird die Mischung über Aktivkohle und Celite filtriert, das Filtrat mit 3%iger Salzsäure gewaschen, dann mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser. Nach dem Eindampfen wird der erhaltene rohe Sirup über Kieselgelchromatographie (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Skellysolve B = 1 : 1) gereinigt. Der reine Orthoester kristallisiert aus Ether/Skellysolve B; Ausbeute: 5,8 g (78%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



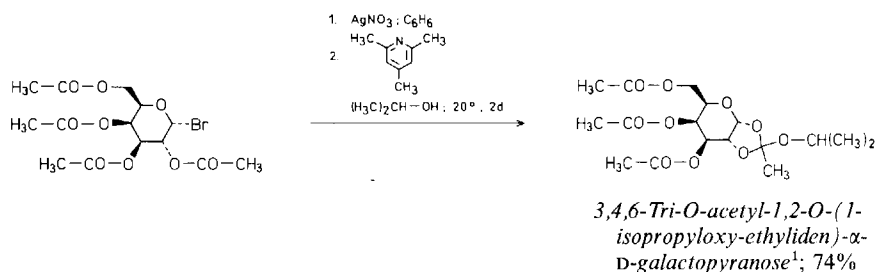
¹ R. U. Lemieux u. H. Driguez, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4069 (1975).

² T. Ogawa u. K. Sasajima, Carbohydr. Res. **93**, 67 (1981).

³ R. U. Lemieux, R. Cromer u. U. Spohr, Can. J. Chem. **66**, 3083 (1988).

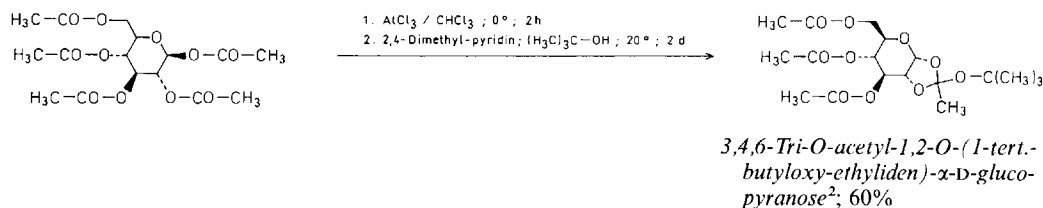
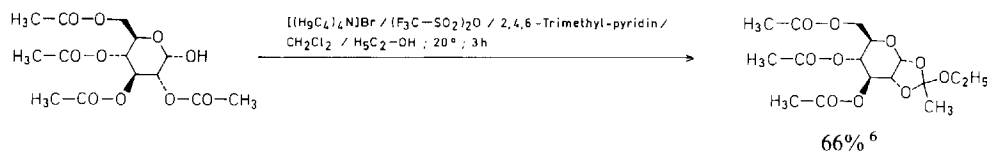
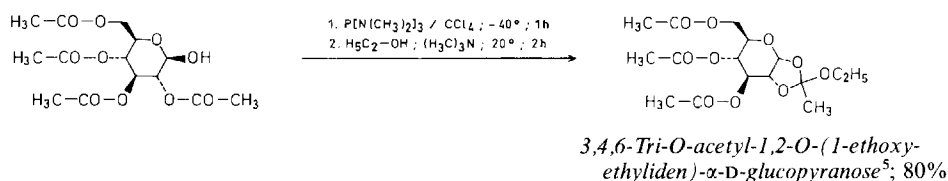
⁴ K. Igarashi, T. Honma u. J. Irisawa, Carbohydr. Res. **15**, 329 (1970).

⁵ J. Banoub u. D. R. Bundle, Can. J. Chem. **57**, 2091 (1979).



Varianten obiger Verfahren sind Eintopfreaktionen, in denen aus Glycosylestern^{2,3} oder 1-OH-freien Zucker-Derivaten⁴⁻⁶ intermediär die Glycosylhalogeniden hergestellt werden, die ohne isoliert zu werden in Gegenwart eines Basen-Überschusses mit Alkoholen zu Orthoestern reagieren.

Auf diese Weise erhält man u. a.:



1.3. mit Alkoxy-tributyl-stannanen

Alkoxy-tributyl-stannane reagieren mit acylierten Halogenosen in Gegenwart von Tetraethylammoniumbromid in guten Ausbeuten zu 1,2-Orthoestern⁷⁻⁹.

¹ S. E. Zurabyan, M. M. Tikhomirov, V. A. Nesmeyanov u. A. Ya. Khorlin, Carbohydr. Res. **26**, 117 (1973).

² N. K. Kochetkov, A. F. Bochkov, T. A. Sokolovskaya u. V. J. Snyatkova, Carbohydr. Res. **16**, 17 (1971).

³ J.-C. Jacquinet u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **46**, 138 (1976).

⁴ B. Castro, Y. Chapleur u. B. Gross, Bull. Soc. Chim. Fr. **1975**, 875.

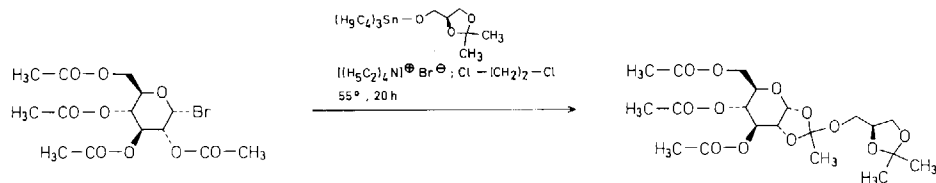
⁵ Y. Chapleur, B. Castro u. B. Gross, Tetrahedron **33**, 1609 (1977).

⁶ J. Leroux u. A. S. Perlin, Carbohydr. Res. **67**, 163 (1978).

⁷ T. Ogawa u. M. Matsui, Carbohydr. Res. **51**, C13 (1976).

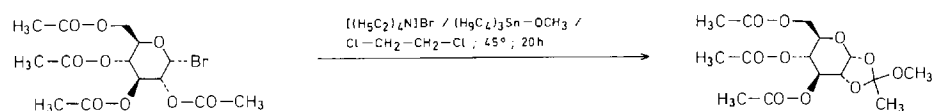
⁸ T. Ogawa, K. Katano u. M. Matsui, Carbohydr. Res. **70**, 37 (1979).

⁹ T. Ogawa, K. Katano, K. Sasajima u. M. Matsui, Tetrahedron **37**, 2779 (1981).

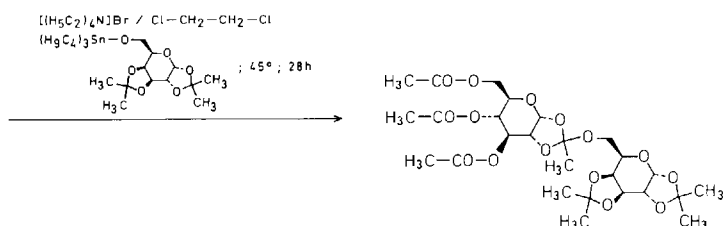
3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(2,3-O-isopropyliden-D-glycerol-1-yl-oxy)-ethyliden]- α -D-glucopyranose¹:

Zu einer Lösung von 822 mg (2 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid in 20 ml abs. 1,2-Dichlor-ethan werden 847 mg (2 mmol) 2,3-O-Isopropyliden-1-O-tributylstannyl-D-glycerin und 100 mg (0,48 mmol) Tetraethylammoniumbromid gegeben. Die Mischung wird 20 h bei 55° gerührt. Eindampfen des Lösungsmittels liefert ein Öl, das säulenchromatographisch auf Kieselgel (Laufmittel: Benzol/Essigsäure-ethylester/Triethylamin = 80 : 20 : 1) gereinigt wird; Ausbeute: 804 mg (87%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.²:



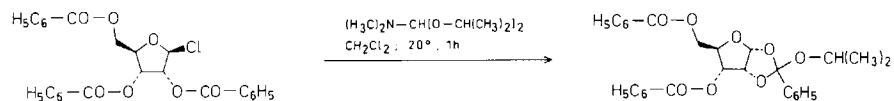
2,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-methoxy-ethyliden)- α -D-glucopyranose; 78%



2,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-{1-(1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose-6-O-yl)-ethyliden}- α -D-glucopyranose; 70%

1.4. mit Orthocarbonsäure-amid-diestern

Mit guten Ausbeuten verläuft die Orthoester-Bildung aus per-O-acylierten Glycosylhalogeniden und Orthocarbonsäure-amid-diestern, wobei letztere die Alkoxy-Gruppe liefern^{3,4}. Reaktive Halogeniden reagieren ohne Katalysator-Zusatz. Eine Katalyse durch Silbertrifluormethansulfonat ist erforderlich bei 1,2-*cis*-Glycopyranosylbromiden.

3,5-Di-O-benzoyl-1,2-O-(1-isopropoxy-benzyliden)- α -D-ribofuranose⁴:

¹ T. Ogawa, K. Katano u. M. Matsui, Carbohydr. Res. **70**, 37 (1979).

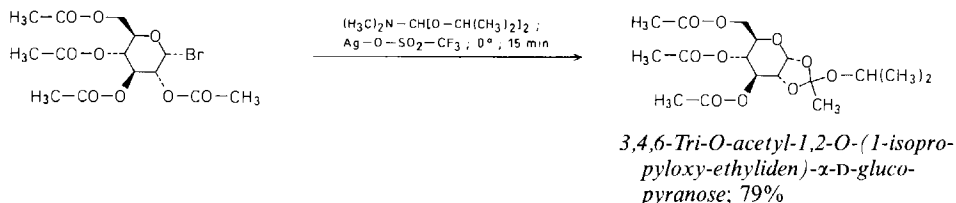
² T. Ogawa u. M. Matsui, Carbohydr. Res. **51**, C13 (1976).

³ S. Hanessian u. J. Banoub, Carbohydr. Res. **44**, C14 (1975).

⁴ S. Hanessian u. J. Banoub, Methods Carbohydr. Chem. **8**, 237 (1980).

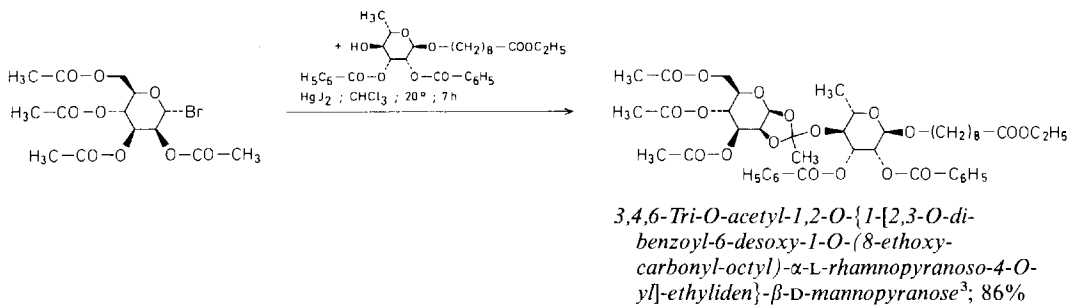
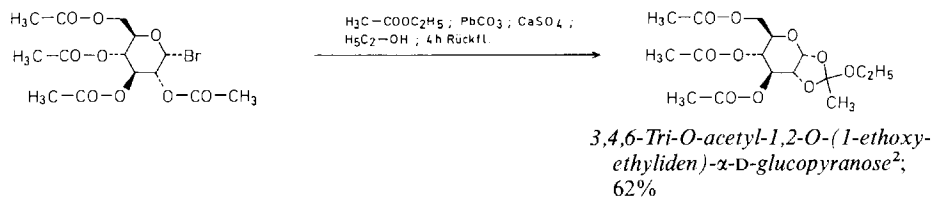
Zu einer gekühlten Lösung von 0,48 g (1 mmol) 2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosylchlorid in 10 ml abs. Dichlormethan werden 175 mg (1 mmol) Dimethylamino-diisopropoxy-methan gegeben. Die Lösung wird 1 h bei 20° gerührt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird der erhaltene Sirup 1 h bei 0,1 Torr (13,3 Pa) getrocknet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Benzol/Essigsäure-ethylester = 19 : 1) gereinigt; Ausbeute: 419 g (83%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.¹:



1.5. nach speziellen Methoden

1,2-Orthoester bilden sich aus acetylierten 1,2-*cis*-Glycosylhalogeniden, wenn sie in Ethanol/Essigsäure-ethylester mit Blei(II)-carbonat und Calciumsulfat (Drierite) unter Rückflußbedingungen behandelt werden. Das Lösungsmittel Essigsäure-ethylester bewirkt über eine Stabilisierung des Übergangszustandes die Retention der Konfiguration am anomeren C-Atom.



Orthoester bilden sich gelegentlich in Quecksilber-Salz-katalysierten Glycosid-Synthesen^{3, 4}.

¹ S. Hanessian u. J. Banoub, *Methods Carbohydr. Chem.* **8**, 237 (1980).

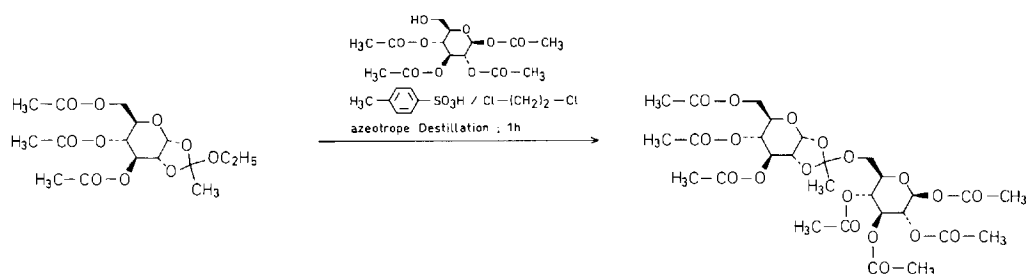
² N. K. Kochetkov, A. J. Khorlin u. A. F. Bochkov, *Tetrahedron* **23**, 693 (1967).

³ K. Bock u. M. Meldal, *Acta Chem. Scand.* **B37**, 775 (1983).

⁴ Z. Szirmai, J. Kerekgyarto, J. Harangi u. A. Liptak, *Carbohydr. Res.* **164**, 313 (1987).

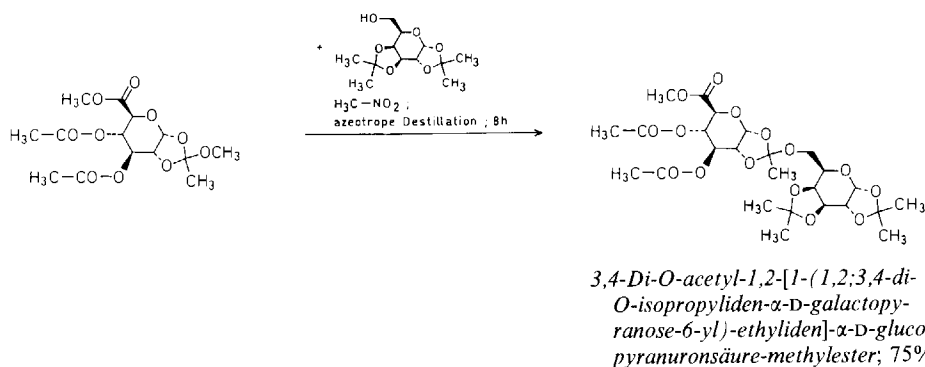
2. aus anderen Orthoestern durch Umesterung

Die Behandlung von Orthoestern mit Alkoholen unter Zusatz sehr geringer Mengen an Säure führt über eine Umesterung zu anderen Orthoester-Strukturen¹⁻³ (eine Erhöhung der Säure-Menge führt zur Umlagerung zu 1,2-*trans*-Glycosiden). Die Gleichgewichtsreaktion läßt sich beeinflussen, indem z. B. der niedriger siedende Alkohol durch azeotrope Destillation aus dem Gemisch entfernt wird.

3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(1,2,3,4-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose-6-yl)-ethyliden]-α-D-glucopyranose³:

Eine Lösung von 0,5 g (1,5 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-ethoxy-ethyliden)-α-D-glucopyranose und 0,35 g (1,0 mmol) 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose in 5 ml 1,2-Dichlor-methan wird unter Normaldruck destilliert, wobei durch Addition von frischem Lösungsmittel das Volumen konstant gehalten wurde. Nachdem einige Milliliter abdestilliert sind, werden 3,5 mg (0,02 mmol) 4-Methyl-benzolsulfonsäure zugegeben und die Destillation unter Ausgleich der abdestillierten Volumina 1 h fortgesetzt. Nach Abkühlen auf 20° werden 3 Tropfen Pyridin zugesetzt und die Mischung i. Vak. eingedampft. Der Orthoester kristallisiert aus Diethylether; Ausbeute: 0,52 g (76%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.²:



¹ N. K. Kochetkov, A. J. Khorlin u. A. F. Bochkov, Tetrahedron **23**, 693 (1967).

² A. F. Bochkov u. Y. V. Voznyi, Carbohydr. Res. **32**, 1 (1974).

³ N. K. Kochetkov, A. F. Bochkov, T. A. Sokolovskaya u. V. J. Snyatkova, Carbohydr. Res. **16**, 17 (1971).

α_2) *O*-(1-Imino-alkyl)-Derivate $\alpha\alpha_1$) *offenkettige* [Glycosylimidate (*O*-Iminoacyl-Acetale)]

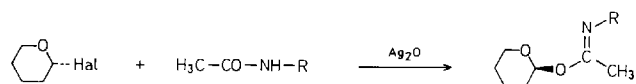
Die Aktivierung von Saccharid-Derivaten für Glycosid-Synthesen über Glycosylimidate hat sich in den letzten Jahren als ein sehr leistungsfähiges Verfahren zur Synthese von Glycosiden erwiesen. Die Synthese der Glycosylimidate kann über drei Verfahren erfolgen:

- Ⓐ durch Alkylierung von sekundären Acylaminen mit Glycosylhalogeniden in Gegenwart von Silber-Salzen
- Ⓑ durch Basen-katalysierte Umsetzung von 1-OH-freien Pyranose- und Furanose-Derivaten mit reaktiven Carbonsäure-nitrilen
- Ⓒ durch Basen-katalysierte Umsetzung von 1-OH-freien Pyranose- und Furanose-Derivaten mit Keten-iminen

Das unter Ⓑ genannte Verfahren hat sich mit Abstand als das wichtigste erwiesen. Mehrere Übersichtsarbeiten zu Bildung und Umsetzung von Glycosylimidaten sind erschienen¹⁻⁴.

A. Herstellung

1. aus Glycosylhalogeniden und sekundären Acylaminen



Die Alkylierung verschiedener Acylamine mit Alkylhalogeniden in Gegenwart von Silber-Salzen führt zu Imidaten⁵. Bei der Übertragung dieser Reaktion auf die Umsetzung von Glycosylhalogeniden mit sekundären Acylaminen in Gegenwart von Silberoxid und Diisopropyl-ethyl-amin (Hünig-Base) wurden Glycosylimidate erhalten⁶⁻⁹. Bei Abwesenheit von Base und Molekularsieb werden durch saure Hydrolyse die 1-O-Acetate gebildet. Sowohl Glycosylchloride als auch Bromide lassen sich zu Imidaten umsetzen, Glycosylchloride reagieren nur mit reaktiven Acylaminen. Das unlösliche Silberoxid bewirkt über einen push-pull-Mechanismus die stereoselektive Bildung der β -konfigurierten Imidate.

¹ P. Sinay, Pure Appl. Chem. **50**, 1437 (1978).

² R. R. Schmidt, Angew. Chem. **98**, 213 (1986).

³ R. R. Schmidt, in W. Bartmann u. K. B. Sharpless, Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations, S. 169, Verlag Chemie, Weinheim, New York 1987.

⁴ R. R. Schmidt, Pure Appl. Chem. **61**, 1257 (1989).

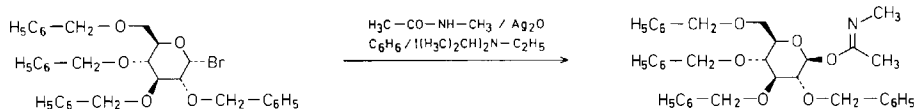
⁵ R. Rogers u. D. G. Neilson, Chem. Rev. **61**, 185 (1961).

⁶ J.-R. Pougny u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **47**, 69 (1976).

⁷ J.-R. Pougny u. P. Sinay, Tetrahedron Lett. **1976**, 4073.

⁸ J.-R. Pougny, J.-C. Jacquinot, M. Nassr, D. Duchet, M.-L. Milat u. P. Sinay, J. Am. Chem. Soc. **99**, 6762 (1977).

⁹ J.-R. Pougny, M. A. M. Nassr, N. Naulet u. P. Sinay, Nouv. J. Chim. **2**, 389 (1978).

1-O-(N-Methyl-acetimidyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glucopyranose¹:

Die Suspension von 95 mg (1,3 mmol) N-Methyl-acetamid, 700 mg Silberoxid und gepulvertem Molekularsieb 4 Å in 35 ml abs. Benzol wird einige h unter Feuchtigkeits- und Lichtausschluß gerührt. Es werden 0,3 ml Diisopropyl-ethyl-amin und eine benzolische Lösung von 604 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranosylbromid zugegeben und 12 h bei 20° gerührt. Anschließend wird über eine kurze Säule von neutralem Aluminiumoxid filtriert und mit Benzol, das 0,1% Triethylamin enthält, eluiert. Reinigungsversuche über Kieselgel führen zu Zersetzung; Ausbeute: 524 mg (88%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	α oder β	Literatur
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3 / \text{Ag}_2\text{O};$ $[(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}]_2\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5;$ MS 4 Å; 24 h; 20°	 <i>1-O-(N-Methyl-acetimidyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose</i>	80	β	¹
	$\text{H}_3\text{C}_6-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5 / \text{Ag}_2\text{O};$ Benzol; $[(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}]_2\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5;$ MS 4 Å; 16 h; 20°	 <i>1-O-(N-Phenyl-benzimidyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glucopyranose</i>	70	β	²
	$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3; \text{Ag}_2\text{O};$ $[(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}]_2\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5;$ MS 4 Å; 24 h; 20°	 <i>1-O-(N-Methyl-acetimidyl)-3,4,6-tri-O-(4-nitro-benzoyl)-2-desoxy-β-D-arabinohexopyranose</i>	57	β	³

Weitere Bildungen von Glycosylimidaten nach dieser Methode finden sich bei³⁻⁷.

¹ J.-R. Pougny, M. A. M. Nassr, N. Naulet u. P. Sinay, *Nouv. J. Chim.* **2**, 389 (1978).

² J.-R. Pougny u. P. Sinay, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4073.

³ J. Szymoniak u. P. Sinay, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 545.

⁴ J.-C. Jacquinet u. P. Sinay, *Tetrahedron* **35**, 365 (1979).

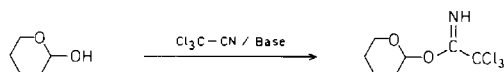
⁵ J.-C. Jacquinet u. P. Sinay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1979**, 319.

⁶ M.-L. Milat, P. Amwam Zollo u. P. Sinay, *Carbohydr. Res.* **100**, 263 (1982).

⁷ O. Hindsgaul, T. Norberg, J. Le Pendu u. R. U. Lemieux, *Carbohydr. Res.* **109**, 109 (1982).

2. aus 1-OH-freien Saccharid-Derivaten

2.1. mit Carbonsäure-nitrilen unter Basen-Katalyse



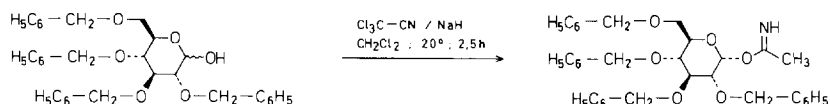
Ein prinzipiell anderes und in jüngster Zeit sehr häufig angewandtes Verfahren zur Synthese von Glycosylimidaten besteht in der Basen-katalysierten Umsetzung von 1-OH-freien Zucker-Derivaten mit Halogen-aktivierten, elektronenarmen Carbonsäure-nitrilen wie Trichlor-acetonitril (Trichloracetimidat-Methode). Weniger aktivierte Carbonsäure-nitrile wie Chlor- oder Dichlor-acetonitril reagieren nur in mäßigen Ausbeuten.

1-OH-freie Pyranose- und Furanose-Derivate verhalten sich nach Deprotonierung am anomeren O-Atom wie Alkanolate und reagieren mit Trichlor-acetonitril unter Ausbildung von Imidaten¹⁻⁶.

Untersuchungen des Reaktionsmechanismus ergaben, daß sich in Gegenwart von der starken Base Natriumhydrid zunächst in einer schnellen Additionsreaktion das äquatoriale β -Trichlor-acetimidat bildet, das dann in einer langsamen, Basen-katalysierten Folge-reaktion zum thermodynamisch stabileren α -Trichlor-acetimidat isomerisiert wird^{3, 7, 8}. Analog verläuft auch die Reaktion in Gegenwart von 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU)⁹⁻¹². Schwache Basen katalysieren die Anomerisierung nicht oder nur in untergeordnetem Maße, so daß bei Verwendung von Kaliumcarbonat die β -Trichlor-acetimidate in reiner Form isoliert werden können^{8, 13, 14}. Dadurch ist es möglich, durch Wahl der Base sowohl die α - als auch die β -Glycosylimidate gezielt herzustellen.

Praktisch von allen O-geschützten Hexo- und Pentopyranosen und -furanosen konnten Trichlor-acetimidate hergestellt werden^{13, 15-19}. Sowohl die α - als auch die β -Trichlor-acetimidate sind bei 20° stabil und können gelagert werden.

1-O-(Trichlor-acetimidyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranose²⁰:



Zu einer Lösung von 12,0 g (22,2 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose in 100 ml abs. Dichlormethan werden 10 ml Trichlor-acetonitril und ~ 50 mg Natriumhydrid gegeben. Das Gemisch wird bei 20° intensiv gerührt. Nach 15 min werden zur Anomerisierung weitere 700 mg Natriumhydrid zugesetzt.

¹ R. R. Schmidt u. J. Michel, Angew. Chem. **92**, 763 (1980).

² R. R. Schmidt u. G. Grundler, Synthesis **1981**, 885.

³ R. R. Schmidt u. G. Grundler, Angew. Chem. **94**, 790 (1982).

⁴ R. R. Schmidt u. G. Grundler, Angew. Chem. **95**, 805 (1983).

⁵ R. R. Schmidt, M. Stumpp u. J. Michel, Tetrahedron Lett. **23**, 405 (1982).

⁶ R. R. Schmidt u. M. Hoffmann, Tetrahedron Lett. **23**, 409 (1982).

⁷ R. R. Schmidt u. J. Michel, Tetrahedron Lett. **25**, 821 (1984).

⁸ R. R. Schmidt, J. Michel u. M. Roos, Justus Liebig's Ann. Chem. **1982**, 1343.

⁹ Y. Ito u. T. Ogawa, Agric. Biol. Chem. **50**, 3231 (1986).

¹⁰ K. K. Sadozai, T. Nukada, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa u. A. Kobota, Carbohydr. Res. **157**, 101 (1986).

¹¹ K. Koike, M. Sugimoto, S. Sato, Y. Ito, Y. Nakahara u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **163**, 189 (1987).

¹² M. Numata, M. Sugimoto, K. Koike u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **163**, 209 (1987).

¹³ G. Grundler u. R. R. Schmidt, Justus Liebig's Ann. Chem. **1984**, 1826.

¹⁴ H. Paulsen u. B. Helpap, Carbohydr. Res. **186**, 189 (1989).

¹⁵ G. Grundler u. R. R. Schmidt, Carbohydr. Res. **135**, 203 (1985).

¹⁶ W. Kinzy u. R. R. Schmidt, Tetrahedron Lett. **28**, 1981 (1987).

¹⁷ W. Kinzy u. R. R. Schmidt, Justus Liebig's Ann. Chem. **1987**, 407.

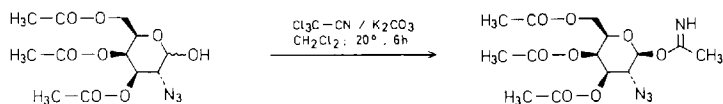
¹⁸ K.-H. Jung, M. Hoch u. R. R. Schmidt, Justus Liebig's Ann. Chem. **1989**, 1099.

¹⁹ R. Preuss u. R. R. Schmidt, Synthesis **1988**, 694.

²⁰ R. R. Schmidt u. M. Stumpp, Justus Liebig's Ann. Chem. **1983**, 1249.

Nach insgesamt 2,5 h wird überschüssiges Natriumhydrid über eine mit Kieselgur bedeckte Glasfritte abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und das Rohprodukt mit Petrolether/Ether (3 : 2) über Kieselgel filtriert; Ausbeute: 14,6 g (96%) farbloses Öl, das nach einigen h durchkristallisiert.

1-O-(Trichlor-acetimidyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy-β-D-galactopyranose¹:



Eine Lösung von 6,0 g (18,12 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy-β-D-galactopyranose und 4 ml (39,9 mmol) Trichloracetonitril in 80 ml abs. Dichlormethan wird mit 2,0 g Kaliumcarbonat versetzt bei 20° gerührt. Nach 6 h wird abzentrifugiert. Der Überstand wird abdekantiert, über Kieselgel filtriert und mit Petrolether/Essigsäure-ethylester (3 : 2) eluiert. Nach Eindampfen i. Vak. wird aus Essigsäure-ethylester/Petrolether kristallisiert; Ausbeute: 4,4 g (51%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:

Substrat	Reaktionsbedingungen	1-O-(Trichlor-acetimidyl)-...	[%]	α oder β	Literatur
	Cl ₃ C-CN; NaH; CH ₂ Cl ₂ ; 20 min; 25°		78	α	²
	Cl ₃ C-CN; NaH; CH ₂ Cl ₂ ; 1 h; 25°		87	α	³
	Cl ₃ C-CN; NaH; CH ₂ Cl ₂ ; 25°		70	α	⁴
	Cl ₃ C-CN; NaH; CH ₂ Cl ₂ ; 10 min; 25°		73	β	⁵
	Cl ₃ C-CN; NaH; CH ₂ Cl ₂ ; 1 h; 25°		68	α	¹
	Cl ₃ C-CN; NaH; CH ₂ Cl ₂ ; 15 min; 25°		98	α	⁶

¹ G. Grundler u. R. R. Schmidt, Justus Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1826.

² R. R. Schmidt u. M. Stumpp, Justus Liebigs Ann. Chem. **1983**, 1249.

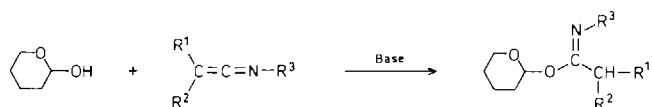
³ R. R. Schmidt, J. Michel u. M. Roos, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1343.

⁴ R. Preuss u. R. R. Schmidt, Synthesis **1988**, 694.

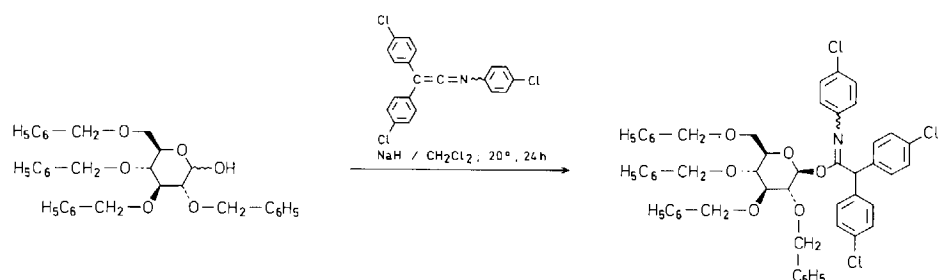
⁵ G. Grundler u. R. R. Schmidt, Carbohydr. Res. **135**, 203 (1985).

⁶ R. R. Schmidt u. G. Grundler, Synthesis **1981**, 885.

2.2. mit Keten-iminen

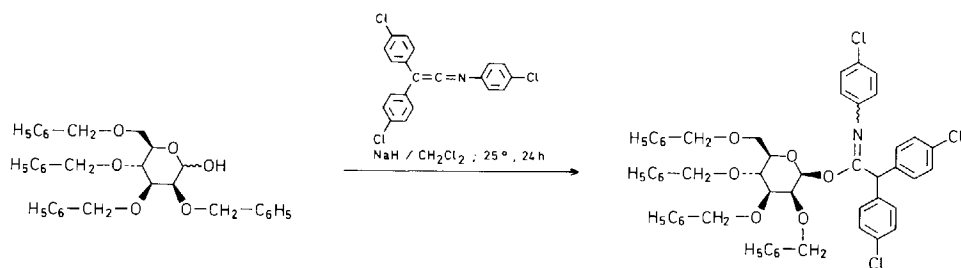


Die Basen-katalysierte Addition von N-substituierten Keten-iminen an 1-OH-freie Zucker-Derivate liefert unter kinetischer Kontrolle die β -konfigurierten Glycosylimide^{1,2}. Diese Verbindungen sind auch in Gegenwart von starken Basen stabil und isomerisieren nicht zu den α -Imidaten.

1-O-(N-Phenyl-diphenylacetimidyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranose¹:

Eine Lösung von 5,41 g (10,0 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose und 2,69 g (10,0 mmol) Di-phenyl-keten-phenylimin in 50 ml abs. Dichlormethan wird bei 20° mit 3,5 g Natriumhydrid versetzt und intensiv gerührt. Nach 2 h werden weitere 5 g Natriumhydrid zugegeben und nochmals 22 h gerührt. Die Mischung wird über eine mit Kieselgur bedeckte Glasfritte abfiltriert, das Filtrat wird i. Vak. eingedampft; Ausbeute: 7,58 g (83%).

Auf ähnliche Weise erhält man 1-O-{N-(4-Chlor-phenyl)-bis-[4-chlor-phenyl]-acetimidyl}-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-mannopyranose (85%)¹:



¹ R. R. Schmidt, J. Michel u. M. Roos, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 1343.

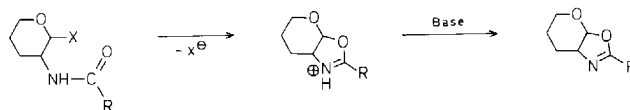
² H. Rathore, T. Hashimoto, K. Igarashi, H. Nukaya u. D. S. Fullerton, Tetrahedron **41**, 5427 (1985).

α_2) cyclische [4,5-Dihydro-1,3-oxazole (O,N-Alkylidin-2-amino-2-desoxy-zucker)]



4,5-Dihydro-1,3-oxazole von Kohlenhydraten werden nach der geltenden Kohlenhydrat-Nomenklatur als 1,2-Didesoxy-hexopyrano-[2,1-d]-2-oxazoline bezeichnet. Da es jedoch 1,2- und 1,3-Oxazole gibt sollte man diese Derivate korrekt als 1,2-Didesoxy-hexopyrano[2,1-d]-4,5-dihydro-1,3-oxazole bezeichnen.

4,5-Dihydro-1,3-oxazole von Kohlenhydraten bilden sich aus N-Acyl-2-amino-2-desoxy-zuckern nach Entfernung eines Substituenten am anomeren C-Atom. Das gebildete Glycosyl-Kation wird durch den Nachbargruppen-aktiven 2-Acylamino-Substituenten stabilisiert unter Ausbildung einer 4,5-Dihydro-1,3-oxazolium-Struktur¹⁻⁵, die in Gegenwart von Basen die 4,5-Dihydro-1,3-oxazole ergibt⁶:

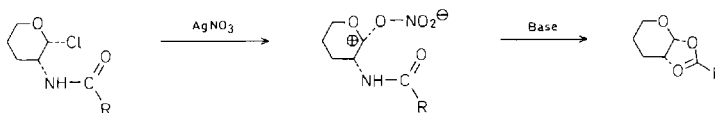


4,5-Dihydro-1,3-oxazole sind wichtige Bausteine für β -Amino-glycosid-Synthesen. Einige Übersichtsartikel zu Synthesen und Umsetzungen von 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen von Kohlenhydraten sind erschienen⁷.

A. Herstellung

1. aus 2-Acylamino-2-desoxy-glycosylchloriden

1.1. mit Silber-Salzen und Stickstoff-Basen



Eine generelle Methode zur Herstellung von 4,5-Dihydro-oxazolen geht aus von O-acylierten 2-Acylamino-2-desoxy-glycosylhalogeniden (zumeist Chloriden), die in Gegenwart von Silber-Salzen starker Säuren (z. B. Silbernitrat, -perchlorat oder -4-methyl-benzolsul-

¹ F. Micheel u. H. Petersen, Ber. **92**, 298 (1959).

² F. Micheel, F.-P. van de Kamp u. H. Petersen, Chem. Ber. **90**, 521 (1957).

³ F. Micheel, F.-P. van de Kamp u. H. Wulff, Chem. Ber. **88**, 2011 (1955).

⁴ H. Weidmann, D. Tartler, P. Stöckl, L. Binder u. H. Höning, Carbohydr. Res. **29**, 135 (1973).

⁵ H. Weidmann, P. Stöckl, D. Tartler u. H. Höning, Carbohydr. Res. **31**, 135 (1973).

⁶ F. Micheel u. H. Köchling, Chem. Ber. **90**, 1597 (1957).

⁷ H.H. Baer, in *The Amino Sugars*, Bd. 1A, S. 268, Academic Press, New York · London 1969.

D. Horton, in *The Amino Sugars*, Bd. 1A, S. 3, Academic Press, New York · London 1969.

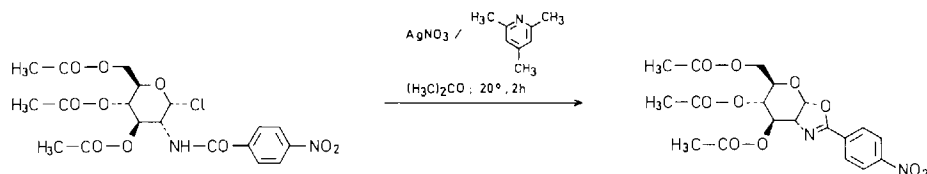
A. Ya. Khorlin u. S.E. Zurabyan, in R. Bogner, V. Bruckner u. C. Szantany; Recent Dev. Chem. Nat.

Carbon Comp., Bd. VI, S. 135, Akademiai Kiado 1975; und dort zitierte Literatur.

W.P. Stöckl u. H. Weidmann, J. Carbohydr. Chem. **8**, 169 (1989).

fonat) und Pyridin oder 2,4,6-Trimethyl-pyridin unter aprotischen Bedingungen umgesetzt werden¹⁻⁴. Die Substitution des Chlor-Atoms durch o. g. Anionen verläuft wahrscheinlich unter Inversion am anomeren C-Atom unter Ausbildung von β -Glycosylestern, die wiederum leicht von den nachbargruppenaktiven 2-N-Acyl-Substituenten verdrängt werden.

2-(4-Nitro-phenyl)-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol [3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O,N-(4-nitro-benzylidin)-2-amino-2-desoxy-2- α -D-glucopyranose]³:



Zu einer Suspension von 850 mg (5 mmol) Silbernitrat in 14,5 ml Aceton und 2 ml 2,4,6-Trimethyl-pyridin wird eine Lösung von 1,42 g (3 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-(4-nitro-benzoylamino)- α -D-glucopyranosylchlorid in 8,5 ml Aceton gegeben. Die Mischung wird 2 h bei 20° gerührt, mit 85 ml Ether verdünnt, über eine Aluminiumoxidsäule filtriert und mit 300 ml Ether eluiert. Die organ. Phasen werden i. Vak. eingedampft und auf Aluminiumoxid chromatographiert; Ausbeute: 0,9 g (70%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.²:

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	α oder β
	AgNO ₃ /Aceton; 20°; 2 h		51	α
			98	α
			76	β

¹ A. Ya. Khorlin, M. L. Shul'man, S. E. Zurabyan, I. M. Privalova u. Yu. L. Kopaevich, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1968**, 227 (1968); C. A. **69**, 77663 (1968).

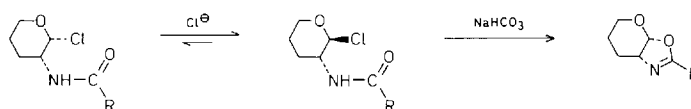
² A. Ya. Khorlin, M. L. Shul'man, S. E. Zurabyan, I. M. Privalova u. Yu. L. Kopaevich, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1968**, 2094 (1968); C. A. **70**, 58169 (1969).

³ M. G. M. Vafina, N. V. Molodtsov u. L. I. Fedoreeva, Carbohydr. Res. **44**, 142 (1975).

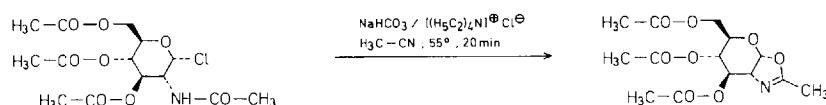
⁴ R. Kaifu u. T. Osawa, Carbohydr. Res. **52**, 179 (1976).

1.2. mit anorganischen Basen und quartären Ammonium-Salzen

Der Zusatz von Anomerisierungs-Katalysatoren wie z. B. Tetraalkylammoniumhalogeniden zu Lösungen von 2-N-Acyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylhalogeniden bewirkt die Einstellung eines Gleichgewichtes mit dem β -Anomeren. Aufgrund der Nachbargruppen-Aktivität der 2-N-Acyl-Gruppe reagieren die β -Chloride in Gegenwart der Basen zu den 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen:

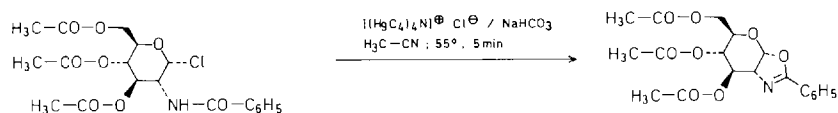


Bei Verwendung von Tetraethylammoniumchlorid, festem Natriumhydrogencarbonat und Acetonitril werden die 4,5-Dihydro-1,3-oxazole in durchweg guten Ausbeuten erhalten¹⁻³. 2-Acylamino-2-desoxy- α -D-mannosylchloride, die eine 1,2-*trans*-Konfiguration aufweisen, werden auch ohne Anomerisierungs-Katalysator in das 4,5-Dihydro-1,3-oxazol übergeführt⁴.

2-Methyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol (3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O,N-ethyliden-2-amino-2-desoxy- α -D-glucopyranose)¹:

10,0 g (22,4 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-acetylamino-2-desoxy- α -D-glucopyranosylchlorid werden zu einer Mischung von 4,0 g (24 mmol) Tetraethylammoniumchlorid und 4,0 g (48 mmol) wasserfreiem Natriumhydrogencarbonat in 30 ml abs. Acetonitril gegeben. Der Ansatz wird 20 min bei 55° gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand in 200 ml Dichlormethan aufgenommen. Die Dichlormethan-Phase wird 3mal mit 100 ml Wasser gewaschen, jeder wäßr. Extrakt wird mit 200 ml Portionen Dichlormethan rückextrahiert. Die Dichlormethan-Phasen werden vereinigt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird ein Sirup erhalten; Ausbeute: 8,90 g (99%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



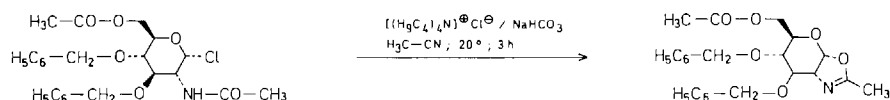
2-Phenyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol (3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O,N-benzyliden-2-amino-2-desoxy- α -D-glucopyranose)³; 98%

¹ R. U. Lemieux u. H. Driguez, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4063 (1975).

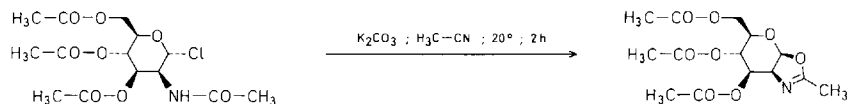
² C. D. Warren, M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **59**, 427 (1977).

³ J.-R. Pougny, U. Kraska u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **60**, 383 (1978).

⁴ T. Yamazaki, C. D. Warren, A. Herscovics u. R. W. Jeanloz, Can. J. Chem. **59**, 2247 (1981).



2-Methyl-4,5-(6-O-acetyl-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-α-D-glucopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol (6-O-Acetyl-3,4-di-O-benzyl-1,2-O,N-ethylidin-2-amino-2-desoxy-α-D-glucopyranose)¹; 90%



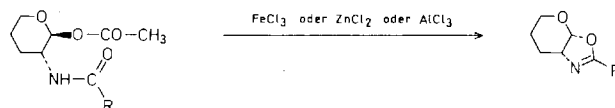
2-Methyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-β-D-mannopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol (3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O,N-ethylidin-2-amino-2-desoxy-α-D-mannopyranose)²; 74%

Auch von 2-Amino-zucker-di- und -trisacchariden sind nach dieser Methode die entsprechenden 4,5-Dihydro-1,3-oxazole zugänglich^{3–7}. In einigen Fällen werden Ausbeute-Verluste beobachtet, die auf Spaltungen von empfindlichen glycosidischen Bindungen bei der Herstellung der Glycosylchloride zurückzuführen sind.

In einer Variante dieses Verfahrens werden 4,5-Dihydro-1,3-oxazole aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-acetyl-amino-2-desoxy-α-D-glucopyranosylchlorid und 1 molarer Natronlauge in Dichlormethan unter Phasen-Transfer-Bedingungen hergestellt⁸. Das hydrophobere Tetra-butylammonium-Kation ist als Katalysator etwas effektiver als das entsprechende Benzyl-triethyl-ammonium-chlorid oder -bromid.

2. aus 2-Acylamino-2-desoxy-glycosylestern

2.1. mit Eisen(III)-, Zink- oder Aluminiumchlorid



Lewissäuren reagieren mit 1,2-*trans* konfigurierten 2-Acylamino-2-desoxy-glycosylestern unter Abstraktion der Acyloxy-Gruppe am anomeren C-Atom. Das entstandene Glycosyl-Kation wird durch den nachbargruppenaktiven 2-Acylamino-Substituenten substituiert unter Ausbildung einer 4,5-Dihydro-1,3-oxazol-Struktur.

¹ C. D. Warren, M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **59**, 427 (1977).

² T. Yamazaki, C. D. Warren, A. Herscovics u. R. W. Jeanloz, Can. J. Chem. **59**, 2247 (1981).

³ C. D. Warren u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **53**, 67 (1977).

⁴ E. Walker-Nasir u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **68**, 343 (1979).

⁵ C. D. Warren, C. Auge, M. L. Laver, S. Suzuki, D. Power u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **82**, 71 (1980).

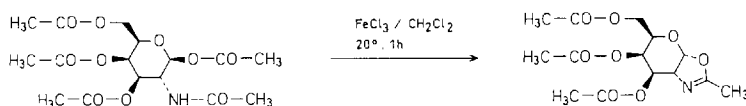
⁶ C. D. Warren, R. W. Jeanloz u. G. Strecker, Carbohydr. Res. **92**, 85 (1980).

⁷ C. D. Warren, M.-L. Milat, C. Auge u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **126**, 61 (1984).

⁸ R. Roy u. F. D. Tropper, Can. J. Chem. **69**, 817 (1991).

Als Lewisäuren werden Eisen(III)-¹⁻³, Zinn(II)-⁴ oder Aluminium(III)-chlorid⁵ verwendet.

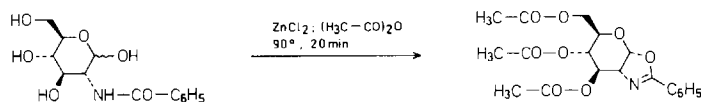
2-Methyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-galactopyranose)-4,5-dihydro-1,3-oxazol (3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O,N-ethyliden-2-amino-2-desoxy- α -D-galactopyranose)¹:



Zu einer Lösung von 100 mg (0,26 mmol) 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-acetyl-amino-2-desoxy- β -D-galactopyranose in 25 ml Dichlormethan werden 100 mg wasserfreies Eisen(III)-chlorid gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 20° gerührt und dann in 100 ml kaltes Wasser gegossen. Die organ. Phase wird mit ges. wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, danach mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zum Sirup eingedampft; Ausbeute: 86 mg (84%).

Eine mehrfach erfolgreich angewandte Variante des Verfahrens ist die in-situ-Herstellung des 2-Acylamino-2-desoxy-glycosylesters aus einem OH-freien 2-Acylamino-2-desoxy-zucker-Derivat, Acetanhydrid und Zinkchlorid bei erhöhten Temperaturen, gefolgt von der Bildung des 4,5-Dihydro-1,3-oxazols in einem Ansatz^{6,7}.

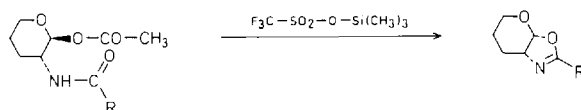
2-Phenyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol (3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O,N-benzyliden-2-amino-2-desoxy- α -D-glucopyranose)⁶:



Die Mischung von 1,0 g (3,53 mmol) 2-Benzoylamino-2-desoxy-D-glucose, 8 ml Acetanhydrid und 2,5 g Zinkchlorid wird unter Rühren 20 min auf 85–90° (Badtemp.) erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit ~ 50 ml Dichlormethan verdünnt und mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organ. Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und mehrfach mit Toluol i. Vak. destilliert; Ausbeute: 1,13 g (82%).

Auf ähnliche Weise erhält man die in Tab. 110 (S. 748) aufgeführten Verbindungen.

2.2. mit Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester



4,5-Dihydro-1,3-oxazole werden mit sehr guten Ausbeuten gebildet aus Glycosylestern von 2-Acylamino-2-desoxy-zuckern und Trifluormethansulfonsäure oder dem einfacher

¹ T. Yamazaki, C.D. Warren, A. Herscovics u. R.W. Jeanloz, Can. J. Chem. **59**, 2247 (1981).

² K.L. Matta, E.A. Johnson u. J.J. Barlow, Carbohydr. Res. **26**, 215 (1973).

³ P. Rollin u. P. Sinay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, **1977**, 2513.

⁴ W.L. Salo u. H.G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **33**, 3585 (1968).

⁵ T. Osawa, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **8**, 597 (1960).

⁶ N. Pravdic, T.D. Inch u. H.G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **32**, 1815 (1967).

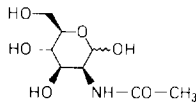
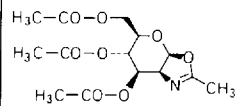
⁷ M.G.M. Vafina, N.V. Molodtsov u. L.I. Fedoreeva, Carbohydr. Res. **44**, 142 (1975).

Tab. 110: 4,5-Dihydro-1,3-oxazole aus 2-Acylamino-2-desoxy-glycosylestern mit anorganischen Lewis-Säuren

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	α oder β	Literatur
	AlCl_3 ; CHCl_3 ; 20°; 40 min		65	α	¹
	ZnCl_2 ; $\text{H}_7\text{C}_3-\text{COOC}_2\text{H}_5$; 125°; 75 min		—	α	²
	FeCl_3 ; CH_2Cl_2 ; 20°; 20 h		72	α	³
	$\text{ZnCl}_2/(\text{H}_3\text{C}-\text{CO})_2\text{O}$; 90°; 20 min		26	α	⁴
	(a) $\text{FeCl}_3/\text{CHCl}_3$; 20°; 3 h		66	α	⁵
	(b) $\text{FeCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 20°; 1 h		84	α	⁶

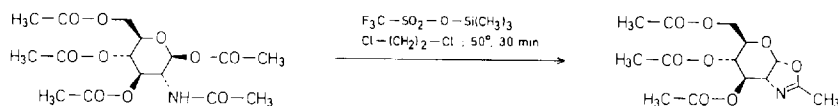
¹ T. Osawa, Chem. Pharm. Bull (Tokyo) **8**, 597 (1960).² W. L. Salo u. H. G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **33**, 3585 (1968).³ P. Rollin u. P. Sinay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, **1977**, 2513.⁴ N. Praydic, T. D. Inch u. H. G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **32**, 1815 (1967).⁵ K. L. Matta, E. A. Johnson u. J. J. Barlow, Carbohydr. Res. **26**, 215 (1973).⁶ T. Yamazaki, C. D. Warren, A. Herscovics u. R. W. Jeanloz, Can. J. Chem. **59**, 2247 (1981).

Tab. 110: (Forts.)

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	[%]	α oder β	Literatur
	ZnCl ₂ /(H ₃ C-CO) ₂ O; 90°; 20 min		11	β	¹

handzuhabenden Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester (TMSOTf)^{2,3}. Die Reaktion ist von besonderer Bedeutung für die Herstellung von 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen von Oligosacchariden, da unter den Reaktionsbedingungen glycosidische Bindungen stabil sind⁴.

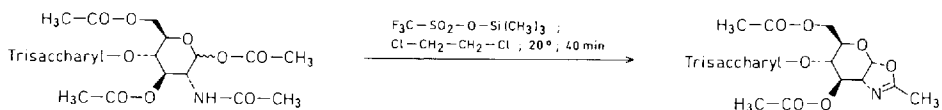
2-Methyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol (3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O,N-ethylidin-2-amino-2-desoxy- α -D-glucopyranose)²:



Eine Lösung von 39 mg (0,1 mmol) 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-acetylamino-2-desoxy- β -D-glucopyranose in 1,2-Dichlor-ethan wird 0,5 h bei 50° mit 244 mg (1,1 mmol) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester gerührt. Nach dem Abkühlen auf 20° wird mit Triethylamin leicht alkalisch gestellt und über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Toluol/Essigsäure-ethylester/Triethylamin = 100 : 200 : 1); Ausbeute: 35 mg (~100%).

Wird von 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-acetylamino-2-desoxy- α -D-glucopyranose ausgegangen (50°; 0,5 h), so beträgt die Ausbeute 95%.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



2-Methyl-4,5-(3,6-di-O-acetyl-4-O-trisaccharyl-2-desoxy- α -D-glucopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol (3,6-Di-O-acetyl-1,2-O,N-ethylidin-4-O-trisaccharyl-2-amino-2-desoxy- α -D-glucopyranose)⁴; 78%

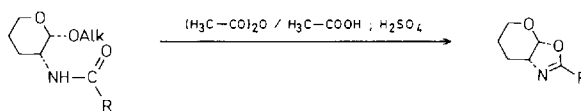
¹ N. Pravdic, T. D. Inch u. H. G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **32**, 1815 (1967).

² S. Nakabayashi, C. D. Warren u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **150**, C7 (1986).

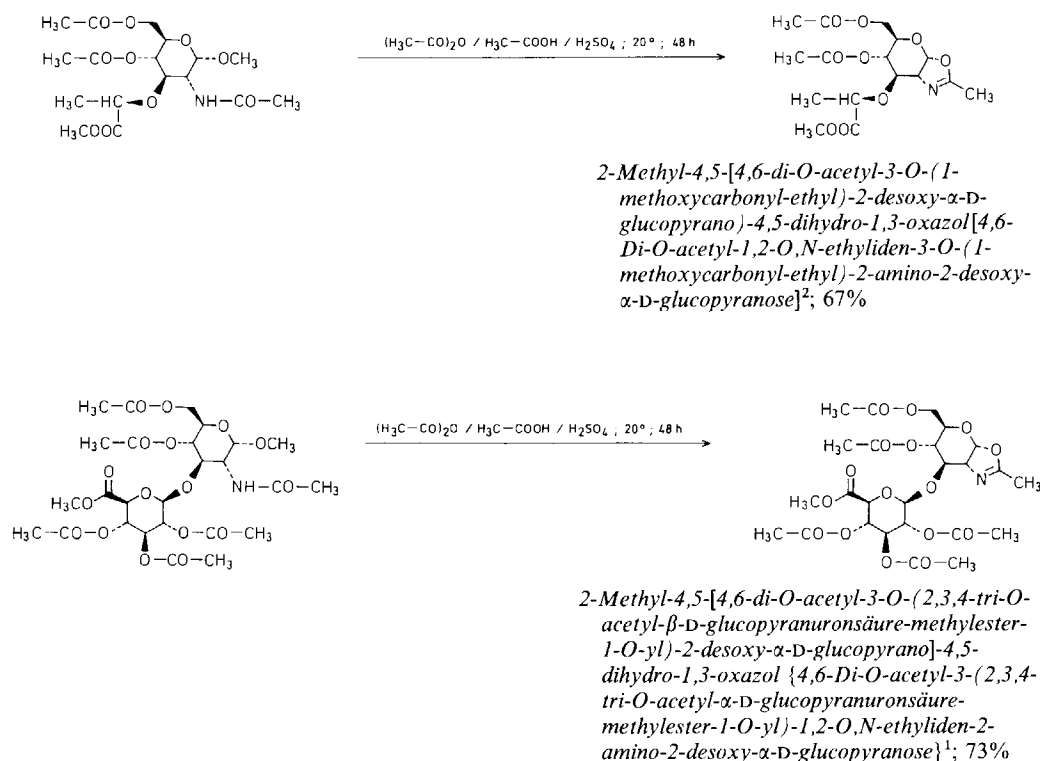
³ R. L. Thomas, S. A. Abbas u. K. L. Matta, Carbohydr. Res. **184**, 77 (1988).

⁴ C. D. Warren, S. Nakabayashi u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **169**, 221 (1987).

3. aus Glycosiden



Vereinzelt wird bei der Acetolyse (Gemisch aus Acetanhydrid, Essigsäure und konz. Schwefelsäure) von Glycosiden von 2-Acetylamino-2-desoxy-zuckern die Bildung von 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen beobachtet^{1,2}. Das Verfahren zeigt in ausgewählten Fällen Vorteile gegenüber alternativen Methoden; z. B.:

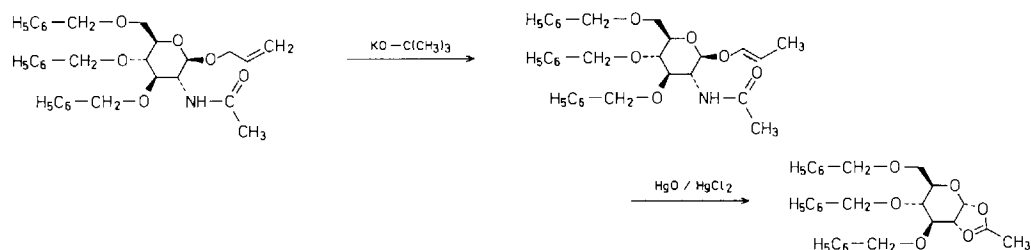


Die nach der Isomerisierung von β -Allyl-glycosiden von 2-Acylamino-2-desoxy-zucker-Derivaten entstehenden (1-Propenyl)-glycoside cyclisieren unter Quecksilber-Salz-Katalyse in nahezu quantitativer Ausbeute zu 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen³. Dieses Verfahren hat gegenüber der Acetolyse (s. o.), bei der gelegentlich auch Benzylether gespalten werden können, den Vorteil, daß auch O-benzylierte 4,5-Dihydro-1,3-oxazole von 2-Acylamino-2-desoxy-zuckern hergestellt werden können.

¹ E. Walker-Nasir u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **68**, 343 (1979).

² R. W. Jeanloz, E. Walker u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **6**, 184 (1968).

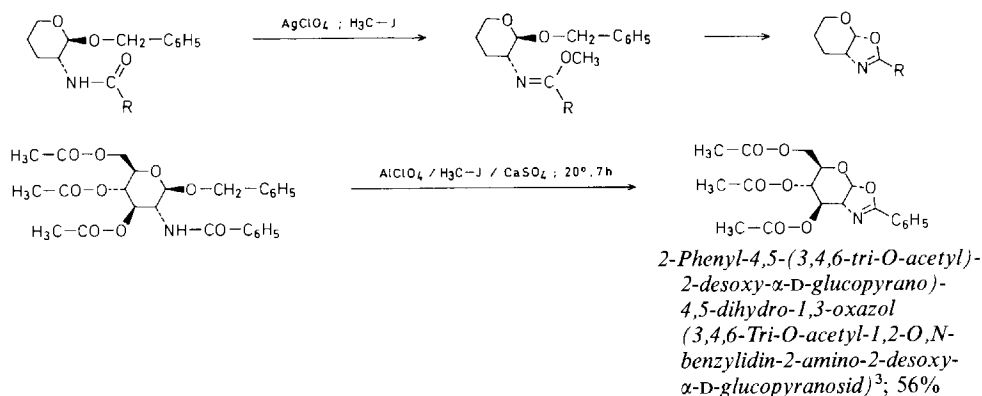
³ M. A. Nashed, C. W. Slife, M. Kiso u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **58**, C13 (1977); **82**, 237 (1980).



2-Methyl-4,5-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol (3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-O,N-ethyliden-2-amino-2-desoxy- α -D-glucopyranose): Allyl-2-acetylamin-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid wird durch Kalium-tert.-butanolat in das entsprechende (1-Propenyl)-glycosid umgelagert.

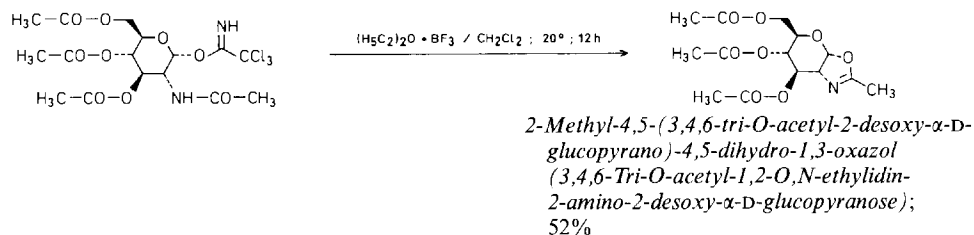
Letzteres wird in abs. Acetonitril zu einer 0,15 M Lösung gelöst. Eine molare Menge von gelbem Quecksilberoxid und eine 1,5 molare Menge Quecksilberchlorid werden hinzugefügt. Die Mischung wird 5 min unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen auf 20° über Celite filtriert. Die Filterschicht wird mit Acetonitril gewaschen. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organ. Phase wird 2mal mit ges. wäbr. Kaliumjodid-Lösung, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft.

4,5-Dihydro-1,3-oxazole bilden sich auch bei der Umsetzung von Benzyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-benzoylamino-2-desoxy- β -D-glucopyranosid mit Silberperchlorat und Methyljodid². Die Reaktion verläuft über eine Alkylierung der CO-Funktion des Amids unter Ausbildung einer Imidat-Zwischenstufe, gefolgt von der Substitution der *trans*-glycosidischen Funktion.



4. nach speziellen Methoden

Bei der Umsetzung von Glycosylimidaten von peracetylierten 2-Amino-2-desoxy-zuckern mit Diethylether-Trifluorboran werden 4,5-Dihydro-1,3-oxazole erhalten³; z. B.:



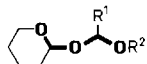
¹ M. A. Nashed, C. W. Slife, M. Kiso u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **82**, 237 (1980).

² J.-R. Pougny, U. Kraska u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **60**, 383 (1978).

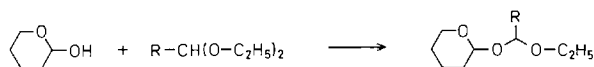
³ G. Grundler u. R. R. Schmidt, Justus Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1826.

β) 1-O-(1-Oxy-alkyl)-Derivate

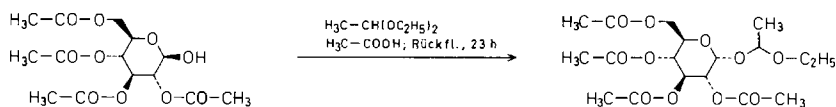
β_1) offenkettige [(1-Alkoxy-alkyl)-glycoside]



1. aus Zucker-halbacetalen und Acetalen durch Transacetalisierung

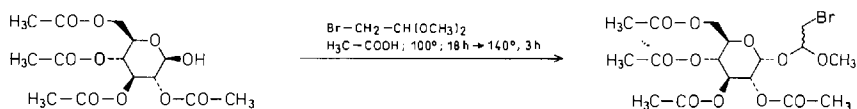


Bei der Reaktion von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose mit O,O-Diethylacetalen in Gegenwart katalytischer Mengen Essigsäure werden unter Freisetzung von Ethanol Acetal-glycoside gebildet. Beim mehrstündigem Erhitzen der Reaktionsmischung werden von den vier möglichen Diastereomeren aufgrund des anomeren Effekts nur die beiden diastereomeren (1-Ethoxy-alkyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranoside in etwa gleicher Menge gebildet¹⁻³. Bei $\sim 20^\circ$ erfolgt die Transacetalisierung langsamer und ohne Anomerisierung unter Bildung der (1-Ethoxy-alkyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranoside; z. B.:

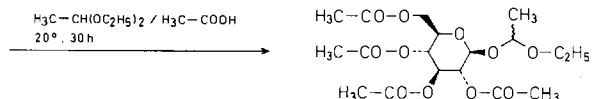


(1-Ethoxy-ethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosid¹: Die Mischung von 22,5 g (64,4 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose, 100 ml 1,1-Diethoxy-ethan und 0,1 ml Eisessig wird 16 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden langsam innerhalb 7 h ~ 50 ml des Lösungsmittels zusammen mit freigesetztem Ethanol abdestilliert, die abdestillierte Menge wird durch Zusatz von frischem 1,1-Diethoxy-ethan ergänzt. Die Mischung wird i. Vak. zum Sirup eingedunstet, der Rückstand wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert; Ausbeute: 16 g (59%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



(2-Brom-1-methoxy-ethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosid²; 37%
(R : S = 1 : 1)

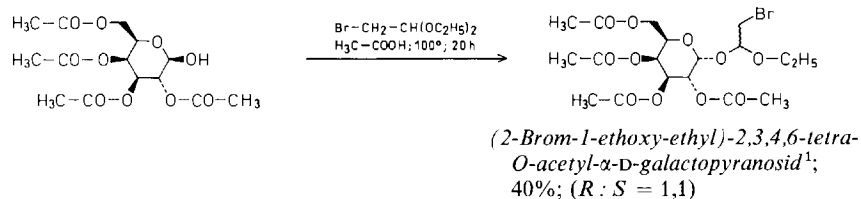


(1-Ethoxy-ethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid¹; 40%

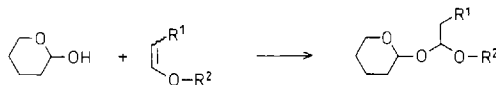
¹ H.-M. Dettinger, J. Lehmann u. K. Wallenfels, Carbohydr. Res. **87**, 63 (1980).

² M. Blanc-Muesser, J. Defaye u. J. Lehmann, Carbohydr. Res. **108**, 103 (1982).

³ J. Lehmann u. L. Ziser, Carbohydr. Res. **183**, 301 (1988).

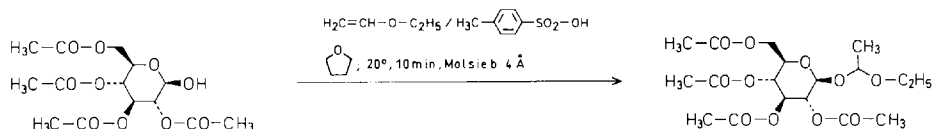


2. aus Zucker-halbacetalen und Enol-ethern



Die Reaktion von Ethoxy-ethen mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose in Gegenwart von Quecksilber(II)-acetat und 4-Methyl-benzolsulfonsäure als Katalysator ergibt O-acetylierte Ethenyl-, (1-Ethoxy-ethyl)- und (1-Ethoxy-3-butenyl)-glycoside in variierenden Ausbeuten².

Wesentlich besser geeignet sind Quecksilber-Salz-freie Promotor-Systeme. O-Acetyl-geschützte Acetal- β -glucoside von Aldehyden oder Ketonen werden in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten bei der Umsetzung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose mit verschiedenen Enol-ethern in Gegenwart katalytischer Mengen von 4-Methyl-benzolsulfonsäure³. Die Reaktionen sind bei 20° zumeist innerhalb einer Stunde beendet. Bei der Reaktion bleibt die anomere Konfiguration erhalten. Die diastereofaciale Differenzierung ist jedoch gering, es werden die (*l'**R*)- und (*l'**S*)-Diastereomeren im Verhältnis von 1,0 : 0,7 bis 1,0 : 2,1 erhalten.



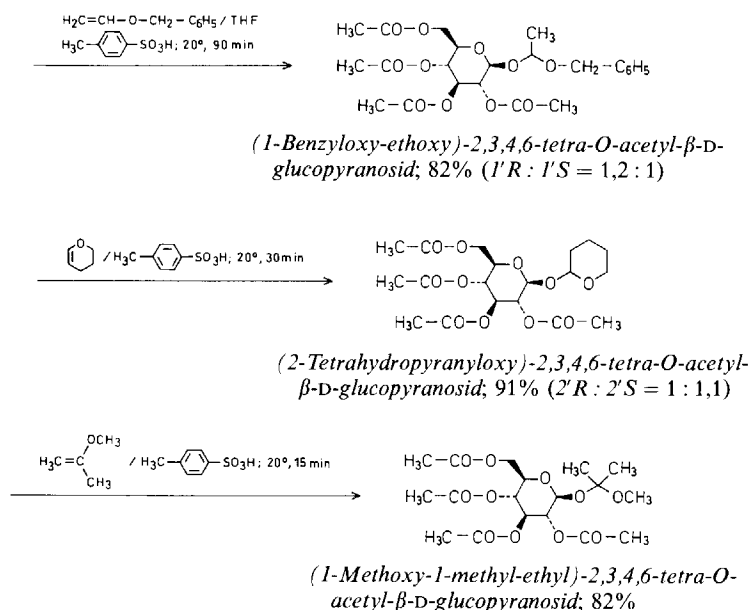
(1*R**S*)-(1-Ethoxy-ethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid³: Eine Suspension von 383 mg pulverisiertem Molekularsieb 4 Å und 38,3 mg (0,20 mmol) 4-Methyl-benzolsulfonsäure in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wird 15 min bei 20° gerührt. Eine Lösung von 1,02 g (2,93 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose in 2 ml abs. Tetrahydrofuran wird zugegeben und unmittelbar danach 1,40 ml (14,6 mmol) Ethoxy-ethen. Die Mischung wird 10 min bei 20° gerührt, mit 0,25 ml Triethylamin versetzt, über 13 g Kieselgel filtriert und mit tert.-Butyl-methyl-ether eluiert. Das Eluat wird i. Vak. eingedampft und über 150 g Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Essigsäure-ethylester = 1 : 1); Ausbeute: 1,07 g (95%).

¹ J. Lehmann u. L. Ziser, Carbohydr. Res. **183**, 301 (1988).

² H.-M. Dettinger, J. Lehmann u. K. Wallenfels, Carbohydr. Res. **87**, 63 (1980).

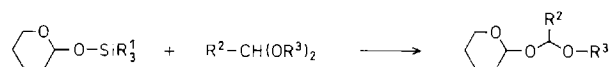
³ L. F. Tietze u. M. Lögers, Justus Liebigs Ann. Chem. **1990**, 261.

Auf ähnliche Weise¹ erhält man u. a. mit:



3. aus Silyl-glycosiden und O,O-Acetalen

Silyl-glycoside werden häufig als Ausgangsprodukte für Synthesen von Acetal-glycosiden von Aldehyden und Ketonen eingesetzt. Sie reagieren bereits bei tiefer Temperatur mit O,O-Acetalen in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilyl-ester zu gemischten Acetal-glycosiden^{2,3}. Durch Wahl der Edukte bzw. der Reaktionsbedingungen können selektiv die α- oder β-konfigurierten Acetal-glycoside hergestellt werden.



Dieser Reaktionstyp der Glycosylierung verläuft nicht über Glycosyl-Kationen, die verwendeten Schutzgruppen am Zucker-Molekül sind ohne Einfluß auf die anomere Selektivität. Sowohl aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- als auch aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-O-trimethylsilyl-β-D-glucopyranose und O,O-Acetalen entstehen in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure-trimethylester bei -70° unter Retention stereoselektiv die entsprechenden β-konfigurierten Acetal-glycoside^{4,5}. Auf der anderen Seite entstehen aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-trimethylsilyl-α-D-glucopyranose (erhältlich aus den 1-O-Trimethylsilyl-β-D-glycosiden durch Anomerisierung mit Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilyl-ester in Dichlormethan⁶) oder 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-O-trimethylsilyl-α-D-glucopyrano-

¹ L. F. Tietze u. M. Lögers, Justus Liebigs Ann. Chem. **1990**, 261.

² L. F. Tietze u. R. Fischer, Angew. Chem. **93**, 1002 (1981); engl.: **20**, 969.

³ L. F. Tietze u. R. Fischer, Tetrahedron Lett. **22**, 3239 (1981).

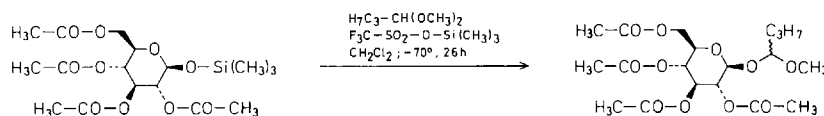
⁴ L. F. Tietze, R. Fischer, H.-J. Guder u. M. Neumann, Justus Liebigs Ann. Chem. **1987**, 847.

⁵ L. F. Tietze, A. Goerlach u. M. Beller, Justus Liebigs Ann. Chem., **1988**, 565.

⁶ L. F. Tietze, R. Fischer u. H. J. Guder, Synthesis **1982**, 946.

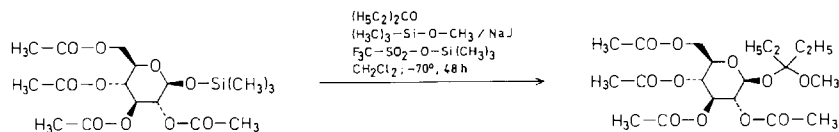
se unter gleichen Bedingungen die entsprechenden α -konfigurierten Acetal-glycoside^{1,2}. Die Reaktion tritt in beiden Fällen nicht am anomeren C-Atom des Zucker-Moleküls ein, sondern unter Retention am O-Atom der Trimethylsilyloxy-Gruppe an C-1 des Zuckers (zum Mechanismus s. Lit.^{1,3}).

Eine Variante der Synthese von Acetal- α -glycosiden ist die *in situ* Anomerisierung eines β -Silyl-glycosids oder einer Anomeren-Mischung bei 0° zum α -Silyl-glycosid, gefolgt von der eigentlichen α -Glycosid-Synthese, die durch spätere Zugabe des O,O-Acetals in einer Eintopfreaktion erfolgt. Ausbeute-Verbesserungen werden gelegentlich erreicht durch Zusatz des Aldehydes, der den O,O-Acetalen zugrunde liegt. Ohne Zusatz von O,O-Acetalen entstehen aus O-Acetyl- bzw. O-Benzyl-geschützten Silyl-glycosiden und Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester Disaccharide vom Trehalose-Typ⁴.



(1*S*)-(1-Methoxy-butyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid⁵: Zu einer Lösung von 420 mg (1,0 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-trimethylsilyl- β -D-glucopyranose und 236 mg (2,0 mmol) 1,1-Dimethoxy-butan in 3 ml abs. Dichlormethan werden bei -70° 0,16 ml einer 0,5 M Lösung von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester in Dichlormethan (8 mol-%) gegeben. Die Mischung wird 26 h bei -70° gerührt und danach mit 0,5 ml Triethylamin versetzt. Die Lösung wird mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, mit 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eindampfen i. Vak. und Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Hexan = 1 : 1) ergibt die diastereomeren β -Glucoside im Verhältnis (*I'*R : *I'*S) = 1 : 1,4; Ausbeute: 338 mg (78%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 111 (S. 756) angegebenen Verbindungen. Analog können gemischte Acetal-glycoside von Ketonen aus O-substituierten Silyl-glycosiden mit verschiedenen aliphatischen oder alicyclischen Ketonen und Methoxy-trimethyl-silan in Gegenwart katalytischer Mengen Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester erhalten werden⁶. In Abhängigkeit von der anomeren Konfiguration des Silyl-glycosids werden wahlweise die α - oder β -Acetal-glycoside erhalten. Statt Methoxy-trimethyl-silan und Keton können auch die entsprechenden O,O-Dimethylacetale eingesetzt werden, jedoch sind die Ausbeuten geringer.



(1-Ethyl-1-methoxy-propyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid⁶: Zu einer Lösung von 820 mg (1,95 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-trimethylsilyl- β -D-glucopyranose, 2,10 ml (20,0 mmol) 3-Pentanon, 0,82 ml (6,0 mmol) Methoxy-trimethyl-silan und 100 mg (0,66 mmol) Natriumjodid in 6 ml abs. Dichlormethan werden bei -70° 0,072 ml (0,4 mmol) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester gegeben. Die Mischung wird 48 h bei -70° gerührt, danach mit 0,2 ml Triethylamin versetzt, auf 20° erwärmt, über

¹ L. F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder, A. Goerlach, M. Neumann u. T. Krach, Carbohydr. Res. **164**, 177 (1987).

² L. F. Tietze, R. Seele, B. Leiting u. T. Krach, Carbohydr. Res. **180**, 253 (1988).

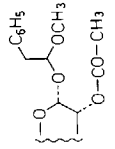
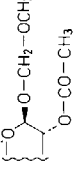
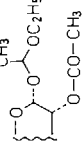
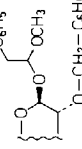
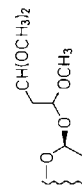
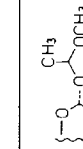
³ L. F. Tietze, R. Fischer u. G. Remberg, Justus Liebigs Ann. Chem. **1987**, 971.

⁴ L. F. Tietze, R. Fischer u. H.-J. Guder, Synthesis **1982**, 946.

⁵ L. F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder u. M. Neumann, Justus Liebigs Ann. Chem. **1987**, 847.

⁶ L. F. Tietze, R. Fischer, M. Lögers u. M. Beller, Carbohydr. Res. **194**, 155 (1989).

Tab. 111: (1-Alkoxy-alkyl)-glycoside aus Silyl-glycosiden mit O,O-Acetalen

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	α/β	Literatur
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$	1. $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; -10° ; 9 h 2. $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$; $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; 0° ; 9 h		72	α	¹
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$	$\text{H}_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; -70° ; 40 h		75	β	²
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; -70° ; 33 h		72	α	¹
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{O}$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{O}$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{O}$	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$; $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; CHCl_3 ; -70° ; 3 d		60	β	²
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$	$(\text{H}_3\text{CO})_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$; $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$; CH_2Cl_2 ; -70° ; 3 d		69	β	²
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$; $\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$		76	α	³

¹ L. F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder, A. Goerlach, M. Neumann u. T. Krach, ² L. F. Tietze, R. Fischer, H. J. Guder u. M. Neumann, Justus Liebigs Ann. Chem. **1987**, 847.

³ L. F. Tietze, R. Seele, B. Leiting u. T. Krach, Carbohydr. Res. **180**, 253 (1988).

2 g Kieselgel filtriert und mit Essigsäure-ethylester eluiert. Das Eluat wird i. Vak. eingeeengt und durch Flash-Chromatographie über 70 g Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Essigsäure-ethylester = 2 : 1); Ausbeute: 446 mg (51%).

4. durch spezielle Methoden

Speziell im Umfeld der Glycosid-Synthesen von Iridoid-Glycosiden (Loganin-Synthesen) wurden verschiedene Methoden zur Glycosylierung von Loganol-6-acetat angewandt, die jedoch alle weniger erfolgreich verliefen als die spätere Übertragung der effektiveren Glycosylierungs-Methoden unter Verwendung von Silyl-glycosiden^{1,2}.

Aufgrund der geringen Nukleophilie der halbacetalischen C-1-Hydroxy-Gruppe kann die Glycosylierung von Loganol-6-acetat nicht mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid und Schwermetall-Salzen in heterogener Phase durchgeführt werden. Geringe Ausbeuten wurden bei der Umsetzung von Loganol-6-acetat mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran erreicht^{3,4}. Das β -Glucosid *Loganin* wird ebenfalls in geringer Ausbeute und zusammen mit dem α -Anomeren bei der Umsetzung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-bromid in Gegenwart von Silberperchlorat erhalten⁵. Eine α -glucosidische Verknüpfung wird bei der Umsetzung des Iridoid-aglycons mit 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-anhydro- α -D-glucopyranose erhalten^{6,7}. Ein relativ eng anwendbares Verfahren zur Synthese von Acetal-glycosiden von Ketonen besteht in der Reaktion von 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-deoxy-2-(2,4-dinitro-anilino)- α -D-glucopyranosyl-bromid mit Alkoholen in Aceton in Gegenwart von Quecksilbercyanid, -bromid und Tetrabutyl-ammoniumbromid⁸. Bei Verwendung von tert.-Butanol als Alkohol-Komponente werden Enol-glycoside von Aceton gebildet. Unter diesen Bedingungen geht 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-bromid eine solche Acetalisierungs-Reaktion nicht ein.

Über einen indirekten Weg sind gemischte Acetal-glycoside von Ketonen zu erhalten. In einer sog. Redox-Glycosylierung wird die anomere C – O-Bindung durch Acylierung mit ω -Silyloxy-carbonsäure-Derivaten hergestellt. Nach Tebbe-Methylenierung, Desilylierung und Cyclisierung mit Jod werden die Pyranosyl-methyljodide erhalten. Nach diesem Verfahren sind verschiedene reduzierende und nichtreduzierende Disaccharid-Derivate zugänglich⁹; z. B.:

¹ L. F. Tietze u. R. Fischer, *Angew. Chem.* **95**, 902 (1983); engl.: **22**, 888.

² L. F. Tietze, R. Fischer u. G. Remberg, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 971.

³ G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell, jr., u. L. F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2166 (1970).

⁴ G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell, jr., u. L. F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 540 (1973).

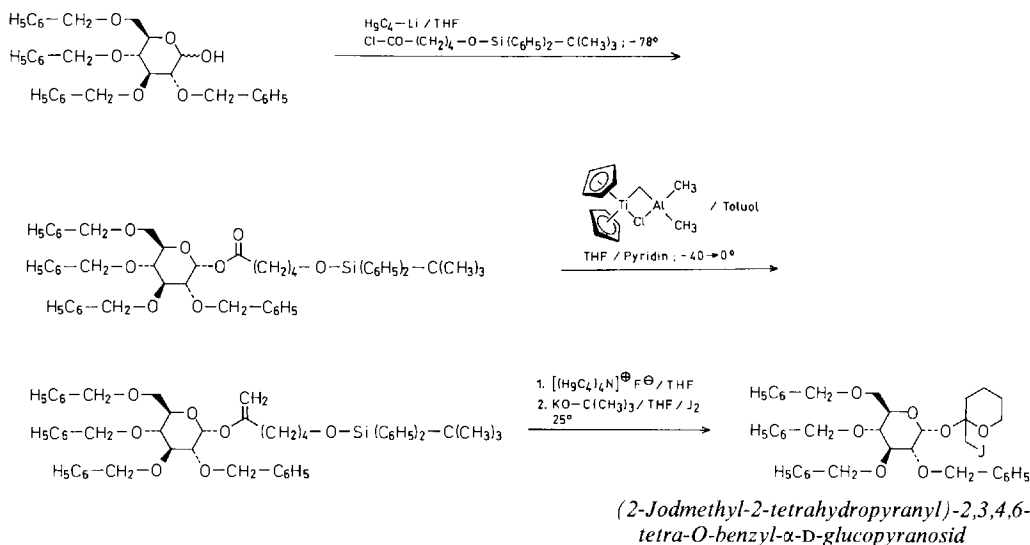
⁵ L. F. Tietze u. U. Niemeyer, *Chem. Ber.* **111**, 2423 (1978).

⁶ L. F. Tietze, U. Niemeyer u. P. Marx, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3441.

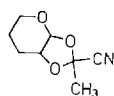
⁷ L. F. Tietze u. P. Marx, *Chem. Ber.* **111**, 2441 (1978).

⁸ S. Koto, S. Inada, T. Narita, N. Morishima u. S. Zen, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **55**, 3665 (1982).

⁹ A. G. M. Barrett, B. C. B. Bezuidenhout, A. F. Gasiotki, A. R. Howell u. M. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 1392 (1989).



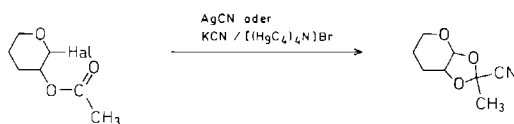
β_2) cyclische [1,2-O-(1-Cyan-ethyliden)-Derivate]



Ähnlich wie die 1,2-Orthoester dienen die 1,2-(1-Cyan-ethyliden)-Derivate von Kohlenhydraten hauptsächlich als Donoren in Glycosid-Synthesen und Polykondensationen. Sie werden bevorzugt aus Glycosylhalogeniden oder Glycosylestern hergestellt.

A. Herstellung

1. aus Glycosylhalogeniden mit Silber- oder Kaliumcyanid

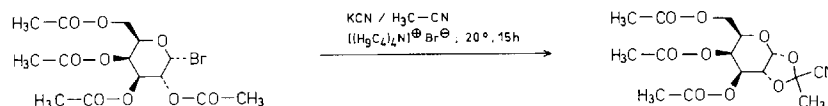


1,2-O-(1-Cyan-ethyliden)-Derivate von Kohlenhydraten wurden zuerst bei der Behandlung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid mit Silbercyanid erhalten¹. Diese Produkte fallen auch bei der Reaktion von O-acetylierten, α -cis-konfigurierten Halogen-zuckern an, die mit Natrium- oder Kaliumcyanid und Tetrabutylammoniumbromid

¹ B. Coxon u. H. G. Fletcher, jr., J. Am. Chem. Soc. **85**, 2637 (1963).

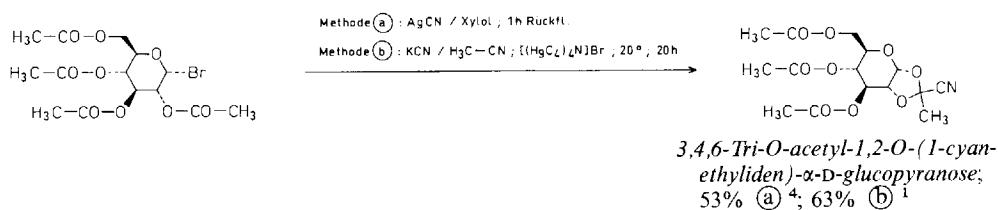
bei 20° behandelt werden¹⁻³. Das Ammoniumbromid dient dabei als Anomerisierungs-Katalysator zur intermediären Umwandlung in die β -konfigurierten Halogenosen.

3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-cyan-ethyliden)- α -D-galactopyranose¹:



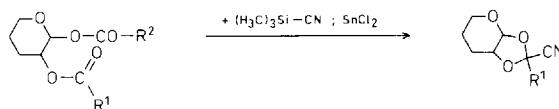
Eine Lösung von 2,05 g (5 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosylbromid in 15 ml abs. Acetonitril wird mit 1,63 g (25 mmol) trockenem Kaliumcyanid und 750 mg (2,5 mmol) Tetrabutylammoniumbromid 15 h bei 20° gerührt. Die Mischung wird mit 150 ml Essigsäure-ethylester verdünnt, 7mal mit 50 ml Wasser gewaschen und i. Vak. eingedunstet. Der Rückstand wird in 100 ml Chloroform/Petrolether (1 : 2) aufgenommen und über Kieselgel filtriert; Ausbeute: 1,70 g (95%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



Auch die Bildung der entsprechenden 1,2-O-(1-Cyan-benzyliden)-Derivate ist, ausgehend von 2-O-benzoylierten Glycosylbromiden, beschrieben⁵.

2. aus 2-O-Acyl-glycosylestern mit Cyan-trimethyl-silan



Peracetylierte β -Aldosen lassen sich mit Cyan-trimethyl-silan in Gegenwart von Zinn(II)-chlorid zu 1,2-O-(1-Cyan-ethyliden)-Verbindungen umwandeln^{6,7}. Die Furanose-Derivate reagieren unter vergleichbaren Bedingungen deutlich schneller und mit besseren Ausbeuten.

¹ V.I. Betanelli, M.V. Ovchinnikov, L.V. Backinowsky u. N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **68**, C11 (1979).

² N.K. Kochetkov, V.I. Betanelli, M.V. Ovchinnikov u. L.V. Backinowsky, Tetrahedron **37**, Suppl. No. 1, 149 (1981).

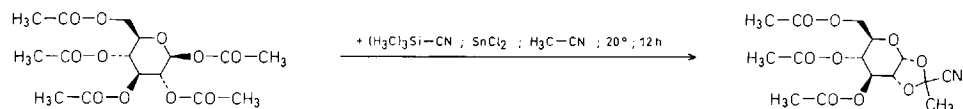
³ N.K. Kochetkov, N.E. Byramova, Yu.E. Tsvetkov u. L.V. Backinowsky, Tetrahedron **41**, 3363 (1985).

⁴ B. Coxon u. H.G. Fletcher, jr., J. Am. Chem. Soc. **85**, 2637 (1963).

⁵ V.I. Betanelli, I.A. Kryazhevskikh, A.Ya. Ott u. N.K. Kochetkov, Bioorg. Khim. **14**, 664 (1988); C.A. **110**, 24168 (1989).

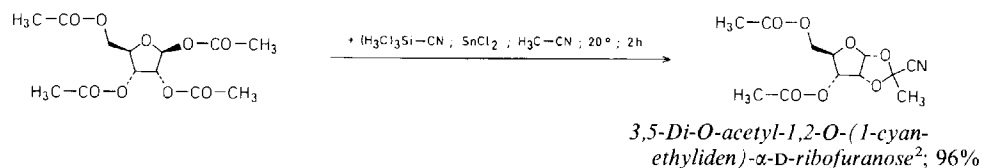
⁶ K. Utimoto, Y. Wakabayashi, T. Horie, M. Inoue, M. Shishiyama, M. Obayashi u. H. Nozaki, Tetrahedron **39**, 967 (1983).

⁷ A.Ya. Chernyak, K.V. Antonov, N.K. Kochetkov, L.N. Padyukov u. N.V. Tsvetkova, Carbohydr. Res. **141**, 199 (1985).

3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-cyan-ethyliden)- α -D-glucopyranose¹:

Zu einer Lösung von 1,17 g (3 mmol) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose in 10 ml Acetonitril werden 1,2 ml (9 mmol) Cyan-trimethyl-silan und 90 mg (0,45 mmol) Zinn(II)-chlorid gegeben. Die Mischung wird 12 h unter Argon bei 20° gerührt. Anschließend wird mit 100 ml Essigsäure-ethylester verdünnt, 5mal mit 25 ml Wasser gewaschen, i. Vak. eingedampft und einige Male mit Benzol i. Vak. kodestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Ether Gradient, 0 bis 60% Benzol); Gesamtausbeute: 536 g (50%) (*exo/endo*-Gemisch).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



¹ A. Ya. Chernyak, K. V. Antonov, N. K. Kochetov, L. N. Padyukov u. N. V. Tsvetkova, Carbohydr. Res. **141**, 199 (1985).

² K. Utimoto, Y. Wakabayashi, T. Horiie, M. Inone, M. Shishiyama, M. Obayashi u. H. Nozaki, Tetrahedron **39**, 967 (1983).

γ) O-Glycoside

Einleitung

Als Glycoside werden O,O-Acetale der cyclischen Form von Zuckern bezeichnet, in denen das H-Atom der hemiacetalischen Hydroxy-Gruppe durch eine Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-Gruppe substituiert ist. Glycoside sind demnach asymmetrische, gemischte monocyclische O,O-Acetale. Glycoside von Aldosen werden als Aldoside bezeichnet, jene von Ketosen als Ketoside. Das Ring-O-Atom steht benachbart zum anomeren C-Atom, bei den Aldosiden ist er mit C-1 verbunden, bei Ketosiden steht er benachbart zu C-2.



Der Zucker-Rest wird als Glycosyl-Rest bezeichnet, die Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-Gruppierung als Aglycon. Gemäß der Ringgröße wird zwischen Furanosiden (fünfgliedrige Ringe) und Pyranosiden (sechsgliedrige Ringe) unterschieden. Die beiden möglichen Konfigurationen am anomeren C-Atom werden durch die Symbole α oder β unterschieden. Der Begriff Glycoside ist ein Gattungsname. Glycoside spezieller Zucker werden benannt nach dem zugrundeliegenden Zucker unter Ersatz der Endung „ose“ durch „osid“. Glycoside der Glucose werden also als Glucoside bezeichnet, solche der Galactose als Galactoside. Beispiele für vollständige Namen sind *Methyl- β -D-glucofuranosid* oder *Benzyl- α -L-ribofuranosid*.

Glycoside einfacher Alkohole sind wichtige Zwischenprodukte in der Kohlenhydratchemie. Methoden zu ihrer Synthese werden im folgenden beschrieben. Daneben sind Glycoside weit verbreitete Naturstoffe, besonders im Pflanzenreich. Die Chemie dieser „komplexen“ Glycoside¹ (z. B. cyanogene Glycoside, Glycoside von Phenolen, Cumarinen, Anthracenen, Phenanthrenen, Carotinoiden, Herzglycoside, Saponine u. a.) wird wesentlich durch die jeweiligen Aglyca bestimmt. Auf die speziellen Aspekte dieser Glycoside kann hier nicht eingegangen werden.

Für die Synthese von Alkyl-glycosiden ist eine große Zahl verschiedener Verfahren beschrieben worden. Viele davon eignen sich nur für die Herstellung von Glycosiden einfacher Alkohole, andere sind speziell für die stereoselektive Synthese von Di- oder Oligosacchariden entwickelt worden. Die Übergänge können jedoch fließend sein. In diesem Abschnitt werden bevorzugt solche Verfahren beschrieben, nach denen eine glycosidische Verknüpfung einfacher Alkohole als solche möglich ist, d. h. ohne Wichtung nach dem stereochemischen Ausgang der Reaktion. Hierbei handelt es sich um spezielle Verfahren zur Synthese von Alkyl-glycosiden, oder um neue, noch wenig erprobte Verfahren, aber auch um breit anwendbare Methoden, nach denen sowohl einfache als auch komplexe Glycoside herstellbar sind. Letztere werden in diesem Abschnitt jedoch nur kurz anhand von Beispielen erwähnt, eine umfassende Beschreibung erfolgt auf S. 843 ff. (Disaccharid-Synthesen).

¹ J. E. Courtois u. F. Percheron in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates*, Bd. IIA, S. 213, Academic Press, New York · London 1970.

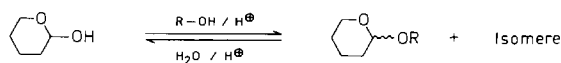
Mehrere Übersichtsartikel¹⁻⁴ zu Synthesen und Eigenschaften von Alkyl-glycosiden sowie zu mechanistischen Aspekten ihrer Bildung sind erschienen. Ein Artikel beschreibt speziell Glycofuranoside⁵.

γ_1) *O-Alkyl- und O-Aralkyl-glycoside*

1. aus Zucker-halbacetalen

1.1. nach der Fischer-Methode

Die Fischer-Glycosid-Synthese⁶⁻⁹ beruht auf der Säure-katalysierten Alkoholyse von reduzierenden Zuckern. Da Bildung und Hydrolyse der Glycoside reversible Reaktionen sind, läßt sich das Gleichgewicht durch Umsetzung der Monosaccharide in reinem Alkohol in Richtung der Glycoside beeinflussen.



Die Fischer-Glycosid-Synthese wird bevorzugt zur Synthese von Glycosiden niedriger aliphatischer Alkohole angewendet, Phenole reagieren nicht. Disaccharide wurden nur einzeln zu Disaccharidglycosiden umgesetzt¹⁰, da die interglycosidische Bindung ebenfalls durch Alkoholyse gespalten wird.

Vom präparativen Standpunkt ist die Reaktion einfach, doch verläuft sie über mehrere Zwischenstufen und führt stets zu einer Mischung der jeweiligen α - und β -konfigurierten Furanoside und Pyranoside¹¹⁻¹⁴. In zwei relativ schnellen Teilreaktionen werden zunächst aus den Monosacchariden die Furanoside gebildet und anomerisiert. Daran schließen sich die relativ langsame Isomerisierung des Furanosids zum Pyranosid und dessen Anomerisierung an. Acyclische O,O-Dialkylacetale sind nur in geringen Mengen nachweisbar^{15,16}. Furanoside sind also bei kinetischer Reaktionsführung bevorzugt zu erhalten, während die Pyranoside die thermodynamisch stabileren Reaktionsprodukte sind^{9,17}.

¹ R.U. Lemieux, Adv. Carbohydr. Chem. **9**, 1 (1954).

² J. Conchie, G. A. Levey u. C. A. Marsh, Adv. Carbohydr. Chem. **12**, 158 (1957).

³ J. Stanek, M. Cerny, J. Kocourek u. J. Pacak, *The Monosaccharides*, S. 255, Academic Press, New York · London 1963.

⁴ W. G. Overend in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates*, Bd. IA, S. 279, Academic Press, New York · London 1972.

⁵ J. W. Green, Adv. Carbohydr. Chem. **21**, 95 (1966).

⁶ E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **26**, 2400 (1893).

⁷ E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **28**, 1145 (1895).

⁸ E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **28**, 1151 (1895).

⁹ R. J. Ferrier, Fortschr. Chem. Forsch. **14**, 389 (1970).

¹⁰ N. W. H. Cheetham u. P. Sirimanne, Carbohydr. Res. **96**, 126 (1981).

¹¹ P. A. Levene, A. L. Raymond u. R. T. Dillon, J. Biol. Chem. **95**, 699 (1932).

¹² C. T. Bishop u. F. P. Cooper, Can. J. Chem. **40**, 224 (1962).

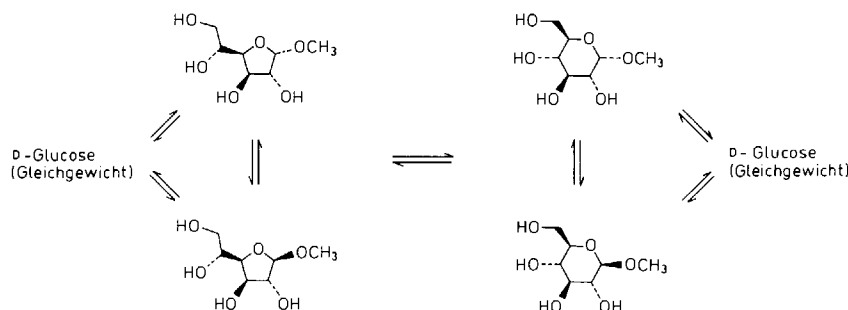
¹³ C. T. Bishop u. F. P. Cooper, Can. J. Chem. **41**, 2743 (1963).

¹⁴ V. Smirnyagin u. C. T. Bishop, Can. J. Chem. **46**, 3085 (1968).

¹⁵ G. S. Bethell u. R. J. Ferrier, Carbohydr. Res. **31**, 69 (1973).

¹⁶ R. J. Ferrier u. L. R. Hatton, Carbohydr. Res. **6**, 75 (1968).

¹⁷ B. Capon, Chem. Rev. **69**, 407 (1969).



Die Zusammensetzungen der Methyl-glycoside im Gleichgewichtszustand für die verschiedenen Zucker ist vergleichend beschrieben¹ (s. Tab. 112).

Durch Wahl der Reaktionsbedingungen kann die Reaktion in Richtung der gewünschten Produkte gelenkt werden. Höhere Konzentrationen an Säure und Erhitzen der Lösung oder der Suspension des Zuckers unter Rückfluß begünstigt die Bildung der Pyranoside, während niedrige Säure-Konzentrationen und Umsetzungen bei 20° bevorzugt die Furanoside liefert. 2-Desoxy-zucker reagieren bereits bei 20° zu Methyl-glycosiden². Der Zusatz von komplexierenden Alkalimetall oder Erdalkalimetall-Kationen verschiebt die Anomerengleichgewichte³, die Fischer-Glycosid-Synthese unter diesen Bedingungen führt in einigen Fällen zu höheren Anteilen der Furanoside⁴⁻⁶.

Tab. 112: Gleichgewichtszusammensetzung der Methyl-glycoside verschiedener Monosaccharide bei 35°

Zucker	α-Furano-side	β-Furano-side	Total	α-Pyrano-side	β-Pyrano-side	Total
D-Ribose	5	17	22	12	66	78
D-Arabinose	22	7	29	24	47	71
D-Xylose	2	3	5	65	30	95
D-Lyxose	1	0	1	89	10	99
D-Glucose	0,6	0,9	1,5	66	32,5	98,5
D-Mannose	0,7	0	0,7	94	5,3	99,3
D-Galactose	6	16	22	58	20	78

Während die eigentlichen Glycosid-Synthesen vielfach ähnlich sind, unterscheiden sich die einzelnen Methoden zumeist in den Aufarbeitungsverfahren, die häufig durch die jeweiligen Löslichkeiten der Glycoside und ihre Kristallisationsneigungen in polaren organischen Lösungsmitteln bestimmt werden. Zumeist lassen sich die Hauptprodukte der Reaktion durch selektive Kristallisationen isolieren, jedoch kann sich die Reindarstellung der jeweiligen Glycoside häufig problematisch gestalten.

¹ R.J. Ferrier, Fortschr. Chem. Forsch. **14**, 389 (1970).

² W.G. Overend u. M. Stacey, Adv. Carbohydr. Chem. **8**, 45 (1953).

³ S.Y. Angyal u. K.P. Davies, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1971**, 500.

⁴ S.J. Angyal, C.L. Bodkin u. F.W. Parrish, Aust. J. Chem. **28**, 1541 (1975).

⁵ S.J. Angyal, C.L. Bodkin, J.A. Mills u. P.M. Pojer, Aust. J. Chem. **30**, 1259 (1977).

⁶ M.E. Evans u. S.J. Angyal, Carbohydr. Res. **25**, 43 (1972).

Die Fischer-Glycosid-Synthese ist besonders geeignet zur Synthese von Alkyl- α -D-glycopyranosiden, z. B. der

D-Glucose ¹⁻⁵	2-Desoxy-D-ribo-hexose ¹³
D-Galactose ^{1, 3, 6-8}	L-Rhamnose ¹⁴
D-Mannose ^{3, 9, 10, 11}	L-Arabinose ^{15, 16}
2-Desoxy-D-arabino-hexopyranose ¹²	D-Fructose ^{17, 18}

die nach anderen Methoden schwierig herzustellen sind, aber auch für Alkyl-glycofuranoside von z. B. der

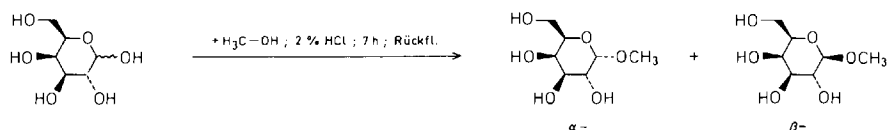
D-Glucose ¹⁹	D-Ribose ²⁴⁻²⁶
D-Galactose ²⁰	D-Arabinose ²⁷⁻²⁹
D-Fructose ²¹	D-Erythrose ³⁰
2-Desoxy-D-arabino-hexose ²²	2-Pentulosen ³¹
2-Desoxy-D-ribo-hexose ²³	

Daneben können Furanoside auch aus partiell blockierten Zucker-Derivaten hergestellt werden, in denen die Furanose-Konfiguration bereits durch Schutzgruppenmuster vorgegeben ist. Beispielsweise sind die Herstellung von Alkyl-furanosiden aus 5,6-O-Carboxy-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose³²⁻³⁴, aus 3,5-Di-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-xylofuranose³⁵, oder aus furanoiden (6 \rightarrow 3)-Lactonen³⁶, deren Carboxy-Gruppen nach der Glycosid-Synthese zu den Alkoholen reduziert werden.

- ¹ E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **26**, 2400 (1893).
- ² E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **28**, 1145 (1895).
- ³ E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **28**, 1151 (1895).
- ⁴ T. H. Evans, I. Levi, W. L. Hawkins u. H. Hibbert, Can. J. Res., Sect. B **20**, 175 (1942).
- ⁵ B. Helferich u. W. Schäfer, Org. Synth., Coll. Vol. **1**, 364 (1941).
- ⁶ E. Pacsu u. N. Ticharich, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **62**, 3008 (1929).
- ⁷ J. K. Dale u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **52**, 2534 (1930).
- ⁸ J. L. Frahn u. J. A. Mills, Aust. J. Chem. **18**, 1303 (1965).
- ⁹ E. Fischer u. L. Beensch, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **29**, 2927 (1896).
- ¹⁰ H. G. Bott, W. N. Haworth, E. L. Hirst u. R. S. Tipson, J. Chem. Soc. **1930**, 2653.
- ¹¹ F. Valentín, Collect. Czech Chem. Commun. **6**, 354 (1934).
- ¹² S. R. Sarfati u. P. Szabo, Carbohydr. Res. **68**, 155 (1979).
- ¹³ C. C. Bhat, K. Venkatramana Bhat u. W. W. Zorbach, Carbohydr. Res. **10**, 197 (1969).
- ¹⁴ R. Gigg, S. Payne u. R. Conant, J. Carbohydr. Chem. **2**, 207 (1983).
- ¹⁵ C. E. Ballou, S. Roseman u. K. P. Link, J. Am. Chem. Soc. **73**, 1140 (1951).
- ¹⁶ J. E. McCormick, Carbohydr. Res. **4**, 262 (1967).
- ¹⁷ G. S. Bethell u. R. J. Ferrier, Carbohydr. Res. **31**, 69 (1973).
- ¹⁸ J. Y. C. Chan, P. P. L. Cheong, L. Hough u. A. C. Richardson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1985**, 1447.
- ¹⁹ E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **47**, 1980 (1914).
- ²⁰ G. J. F. Chittenden, Carbohydr. Res. **25**, 35 (1972).
- ²¹ C. B. Purves u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **56**, 708 (1934).
- ²² K. Venkatramana Bhat u. W. W. Zorbach, Carbohydr. Res. **6**, 63 (1968).
- ²³ C. C. Bhat, K. Venkatramana Bhat u. W. W. Zorbach, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1968**, 808.
- ²⁴ G. R. Barker, J. Chem. Soc. **1948**, 2035.
- ²⁵ R. K. Ness, W. Diehl u. H. G. Fletcher, jr., J. Am. Chem. Soc. **76**, 763 (1954).
- ²⁶ I. Angstadt u. E. Berner, Acta Chem. Scand. **10**, 911 (1956).
- ²⁷ E. M. Montgomery u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **59**, 992 (1937).
- ²⁸ R. K. Ness u. H. G. Fletcher, jr., J. Am. Chem. Soc. **80**, 2007 (1958).
- ²⁹ H. G. Fletcher, jr., Methods Carbohydr. Chem. **2**, 228 (1963).
- ³⁰ J. W. van Cleve, Carbohydr. Res. **106**, 239 (1982).
- ³¹ L. Stankovic, K. Linek u. M. Fedorenko, Carbohydr. Res. **35**, 242 (1973).
- ³² W. N. Haworth u. C. R. Porter, J. Chem. Soc. **1929**, 2796.
- ³³ W. R. Haworth, C. R. Porter u. A. C. Wayne, J. Chem. Soc. **1932**, 2254.
- ³⁴ E. L. Hirst u. E. Percival, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 349 (1963).
- ³⁵ W. D. S. Bowering u. T. E. Timell, Can. J. Chem. **36**, 283 (1958).
- ³⁶ F. Smith, J. Chem. Soc. **1944**, 584.

Am N-Atom unsubstituierte 2-Amino-2-desoxy-zucker lassen sich nach der Fischer-Methode nicht zu Alkyl-2-amino-2-desoxy-glycosiden umsetzen. Dieser Befund wird durch starke Abstoßungskräfte zwischen der protonierten 2-Amino-Gruppe und dem 1-Hydroonium-Ion erklärt. Glycoside von 2-Amino-zuckern sind jedoch aus deren 2-N-Acetyl-^{1,2}, 2-N-Benzoyloxycarbonyl-³, 2-N-(2,2,2-Trichlor-ethoxycarbonyl)-^{4,5} oder 2-N-(1-Acyl-3-oxo-1-alkenyl)-Derivaten^{6,7} erhältlich.

Methyl- α - und Methyl- β -D-galactopyranosid⁸:

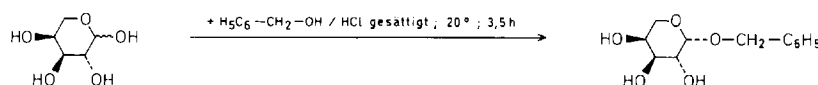


50 g wasserfreie D-Galactose werden in 400 abs. Methanol, das 2% (w/v) Chlorwasserstoff enthält, 7 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird durch 3 h Schütteln mit 50 g präzipitiertem Bleicarbonat neutralisiert. Die Blei-Salze werden über eine Celite- Filterschicht abgesaugt und mit 70 ml Methanol nachgewaschen, die Filtrate werden i. Vak. eingeeengt. Der erhaltene Sirup wird mit 15 ml Wasser versetzt, worauf sich Rohkristalle von *Methyl- α -D-galactopyranosid-Hydrat* abscheiden. Die Kristallisation ist nach 20 h bei 20° und 24 h bei 5° vollständig. Die sirupöse Mutterlauge wird über eine gekühlte Sinterfritte abgesaugt, der Rückstand unter leichtem Saugen mit kleinen Portionen 80%igem Ethanol gewaschen (auf 5° gekühlt, insgesamt 25 ml) und anschließend mit reinem Ethanol (2 \times 8 ml); Ausbeute: 24,6 g (rohes Monohydrat) (46%).

Die Mutterlaugen und vereinigten ethanol. Waschlösungen werden i. Vak. eingedampft, der Rückstand 2mal in je 50 ml Ethanol aufgenommen und i. Vak. eingedampft. Der getrocknete Sirup (37 g) wird in der Hitze in 150 ml Ethanol gelöst, die noch warme Lösung mit reinem *Methyl- β -D-galactopyranosid* angeimpft. Kristallisation erfolgt nach 4 h bei 20° und 4 d bei 5°; Ausbeute: 8,6 g (16%).

Das rohe *Methyl- α -D-galactopyranosid-Hydrat* (100 g) wird in der Hitze aus 50 ml Wasser umkristallisiert, das rohe *Methyl- β -D-galactopyranosid* aus abs. Ethanol.

Benzyl- β -L-arabinopyranosid⁹:



125 ml frisch destillierter Benzylalkohol werden unter Kühlung mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Die Lösung wird zu einer Suspension von 50 g trockener L-Arabinose und 125 ml Benzylalkohol gegeben. Die Mischung 3,5 h heftig geschüttelt, wobei Lösung eintritt. Anschließend beginnt das Produkt langsam zu kristallisieren. Nach 24 h werden 500 ml trockener Ether zugegeben. Nach 4 h Kühlen auf 3° werden die Kristalle abgesaugt, 2mal mit je 250 ml Ether gewaschen und getrocknet (Umkristallisation aus \sim 17 Tln. Ethanol); Ausbeute: 59,7 g (75%).

¹ R. C. G. Moggridge u. A. Neuberger, J. Chem. Soc. **1938**, 745.

² P. H. Gross u. R. W. Jeanloz, J. Org. Chem. **32**, 2759 (1967).

³ A. Neuberger u. R. Pitt Rivers, J. Chem. Soc. **1939**, 122.

⁴ S. Kusumoto, H. Yoshimura, M. Imoto, T. Shimamoto u. T. Shiba, Tetrahedron Lett. **26**, 909 (1985).

⁵ M. Imoto, H. Yoshimura, T. Shimamoto, N. Sakaguchi, S. Kusumoto u. T. Shiba, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 2205 (1987).

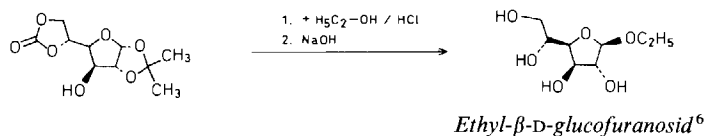
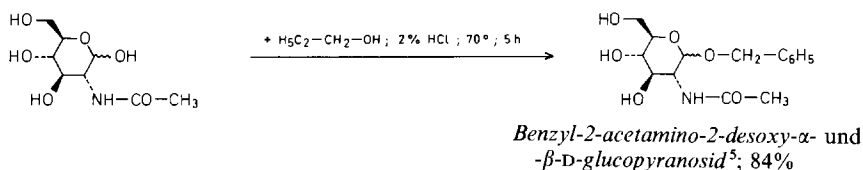
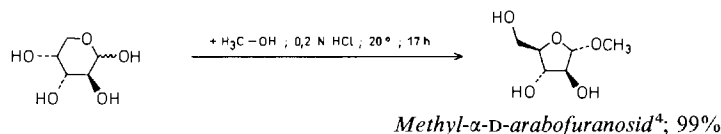
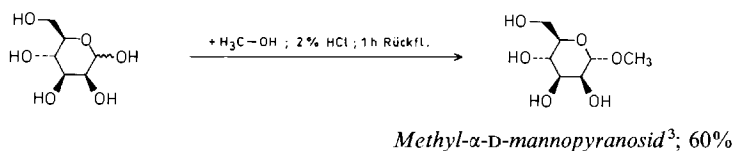
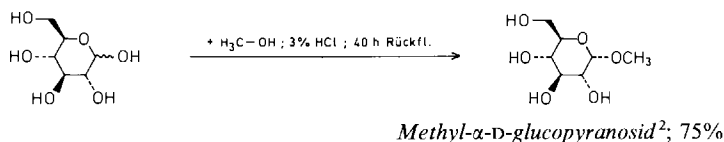
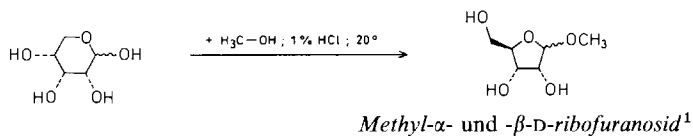
⁶ A. Gomez-Sanchez, P. Borrachero Moya u. J. Bellanato, Carbohydr. Res. **135**, 101 (1984).

⁷ M. de Garcia-Martin, C. Gasch, A. Gomez-Sanchez, M. Jesus Dianez u. A. Lopez Castro, Carbohydr. Res. **162**, 181 (1987).

⁸ J. L. Frahn u. J. A. Mills, Aust. J. Chem. **18**, 1303 (1965).

⁹ J. E. McCormick, Carbohydr. Res. **4**, 262 (1967).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. aus:



Verschiedene Modifikationen der Fischer-Glycosid-Synthese wurden beschrieben. Neben Chlorwasserstoff als klassischem Katalysator können Protonen- oder Lewisäuren verwendet werden. Beispiele sind Eisessig⁷, 4-Methyl-benzolsulfonsäure⁸, Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester⁹, Trifluormethansulfonsäure^{10, 11} oder Fluorwasserstoff¹².

¹ G. R. Barker, J. Chem. Soc. **1948**, 2035.

² T. H. Evans, I. Levi, W. L. Hawkins u. H. Hibbert, Can. J. Res., Sect. B **20**, 175 (1942).

³ H. G. Bott, W. N. Haworth, E. L. Hirst u. R. S. Tipson, J. Chem. Soc. **1930**, 2653.

⁴ E. M. Montgomery u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **59**, 992 (1937).

⁵ P. H. Gross u. R. W. Jeanloz, J. Org. Chem. **32**, 2759 (1967).

⁶ E. L. Hirst u. E. Percival, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 349 (1963).

⁷ L. Stankovic, K. Linek u. M. Fedoronko, Carbohydr. Res. **35**, 242 (1973).

⁸ J.-C. Florent u. C. Monneret, Synthesis **1982**, 29.

⁹ B. Fischer, A. Nudelman, M. Ruse, J. Herzig, H. E. Gottlieb u. E. Keinan, J. Org. Chem. **49**, 4988 (1984).

¹⁰ M. Pinto, D. G. Morissette u. D. Bundle, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1987**, 9.

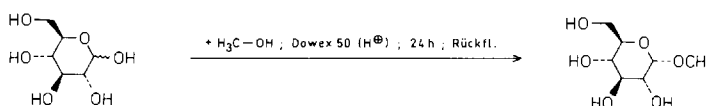
¹¹ H. P. Wessel, J. Carbohydr. Chem. **7**, 263 (1988).

¹² J. Defaye, A. Gadelle u. C. Pedersen, Carbohydr. Res. **186**, 177 (1989).

Weitaus am häufigsten werden jedoch Kationenaustauscherharze, bevorzugt solche mit Sulfo-Gruppen, als saure Katalysatoren eingesetzt¹⁻³. Die Aufarbeitung der Ansätze ist wesentlich einfacher als bei der ursprünglichen Variante, da der Katalysator abfiltriert werden kann. Durch azeotrope Destillation kann ferner das bei der Reaktion gebildete Wasser entfernt werden.

Nach diesem Verfahren sind Alkyl-glycoside von Pentosen, Hexosen und Uronsäuren^{2,4-7} zugänglich. Verlängerung der Reaktionszeiten bewirkt in einigen Fällen eine deutliche Ausbeuteverbesserung. Disaccharide werden zu den Methyl-glycosiden ihrer Zucker-Bausteine gespalten⁸. Das Verfahren ist mit guten Ergebnissen übertragbar auf die Glycosid-Synthese von 2-Acetamino-2-desoxy-zuckern⁹⁻¹¹ und 2-Desoxy-zuckern¹². Im Gegensatz zu mineralsauer katalysierten Glycosid-Synthesen lassen sich in Gegenwart von Kationenaustauschern auch am N-Atom unsubstituierte 2-Amino-2-desoxy-zucker zu Methyl-2-amino-2-desoxy-D-hexopyranosiden umsetzen¹³.

Methyl- α -D-glucopyranosid⁵:

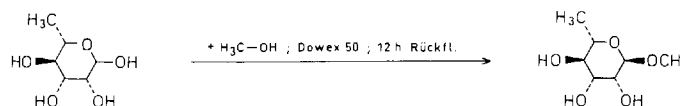


Eine Mischung von 80 g wasserfreier D-Glucose, 200 ml Methanol und 20 g Dowex 50 (H⁺-Form) wird 24 h unter Rückfluß erhitzt. Das Austauscherharz wird abfiltriert und 3mal mit je 20 ml Methanol gewaschen. Filtrat und Waschlösungen werden vereinigt, eingedunstet und langsam auf 20° abgekühlt. Das Produkt kristallisiert spontan (40,5 g Rohprodukt, Anomerenmischung). Die Mischung wird in 25 ml kaltem (10°) Methanol aufgeschlämmt und abgesaugt, wobei 32 g Rohprodukt erhalten werden, die aus heißem Ethanol umkristallisiert werden; Ausbeute: 25 g (29%).

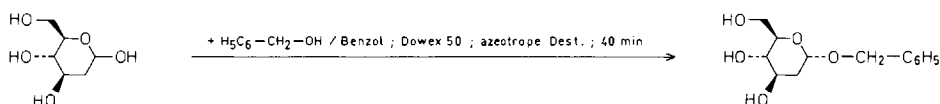
Durch Aufarbeiten der Mutterlaugen werden weitere 18 g erhalten (Gesamtausbeute: 50%).

Durch Einengen der Mutterlaugen, Aufnehmen des Rückstandes in Methanol und erneute Äquilibration in Gegenwart von Austauscherharz läßt sich die Gesamtausbeute weiter erhöhen.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



Methyl- α -L-rhamnopyranosid²; 50%



Benzyl-2-desoxy- α -D-arabinopyranosid¹², 60%

¹ E. N. Osman, K. C. Hobbs u. W. E. Walston, J. Am. Chem. Soc. **73**, 2726 (1951).

² J. E. Cadotte, F. Smith u. D. Priestersbach, J. Am. Chem. Soc. **74**, 1501 (1952).

³ U.S.P. 2606186 (1952), Corn Products Refining Co., Erf.: G. R. Dean u. R. E. Pyle; C. A. **47**, 147 (1953).

⁴ R. T. Lee u. Y. C. Lee, Carbohydr. Res. **37**, 193 (1974).

⁵ G. N. Bollenback, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 326 (1963).

⁶ D. F. Mowery, jr., Methods Carbohydr. Chem. **2**, 328 (1963).

⁷ H. A. El-Shenawy u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **131**, 227 (1984).

⁸ K. Erne, Acta Chem. Scand. **9**, 893 (1955).

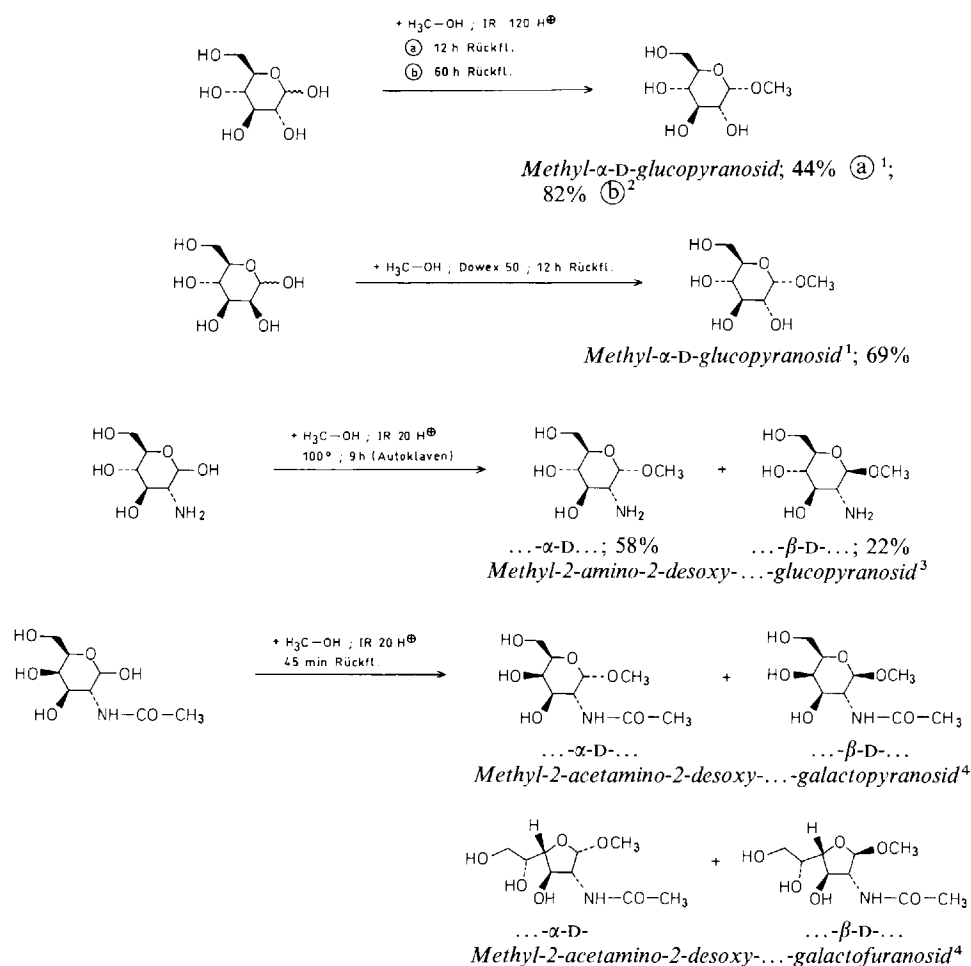
⁹ S. Beychok, G. Ashwell u. E. A. Kabat, Carbohydr. Res. **17**, 19 (1971).

¹⁰ M. Sarkar u. E. A. Kabat, Carbohydr. Res. **69**, 143 (1979).

¹¹ S. R. Sarfati u. P. Szabo, Carbohydr. Res. **72**, 297 (1979).

¹² E. B. Sanders, Carbohydr. Res. **30**, 190 (1973).

¹³ T. Tsuchiya, T. Usui, T. Kamiya u. S. Umezawa, Carbohydr. Res. **77**, 267 (1979).



1.2. durch direkte 1-O-Alkylierung

Methyl-glycoside werden erhalten im Rahmen der Permethylierung von Zuckern mit Dimethylsulfat/Alkali oder Methyljodid/Silberoxid⁵⁻¹⁰. Da in unsubstituierten Zuckern die anomere Hydroxy-Gruppe gegenüber Alkylierung unter alkalischen Bedingungen am reaktivsten ist¹¹, lassen sich durch Verwendung molarer Mengen Dialkylsulfat und Alkali

¹ J. E. Cadotte, F. Smith u. D. Spriestersbach, J. Am. Chem. Soc. **74**, 1501 (1952).

² K. Erne, Acta Chem. Scand. **9**, 893 (1955).

³ T. Tsuchiya, T. Usui, T. Kamiya u. S. Umezawa, Carbohydr. Res. **77**, 267 (1979).

⁴ M. Sarkar u. E. A. Kabat, Carbohydr. Res. **69**, 143 (1979).

⁵ T. Purdie u. J. C. Irvine, J. Chem. Soc. **83**, 1021 (1903).

⁶ T. Purdie u. J. C. Irvine, J. Chem. Soc. **87**, 1022 (1905).

⁷ W. N. Haworth, J. Chem. Soc. **107**, 8 (1919).

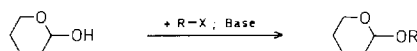
⁸ H. Bredereck, G. Hagellock u. E. Hambsch, Chem. Ber. **87**, 35 (1954).

⁹ H. Bredereck u. E. Hambsch, Chem. Ber. **87**, 38 (1954).

¹⁰ R. Kuhn, R. Trischmann u. J. Löw, Angew. Chem. **67**, 32 (1955).

¹¹ A. H. Haines, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. **33**, 11 (1976).

selektiv Alkyl-glycoside herstellen¹⁻⁵. Die Alkalimetall-Kationen beeinflussen durch Komplexbildung des 1-Alkanolats, des Ring-O-Atom des Zuckers und benachbarter Hydroxy-Gruppen die Konfiguration der anomeren Hydroxy-Gruppe, so daß durch Wahl der Reaktionsbedingungen gezielt beide anomere Alkyl-glycoside zu erhalten sind.



Durch Alkylierung von O-substituierten Zuckern mit freier acetalischer Hydroxy-Gruppe sind Alkyl-glycoside zugänglich⁶, die nach anderen Methoden nur schwierig zu erhalten sind. Auch hier ist die intramolekulare Komplexbildung von entscheidendem Einfluß für das anomere Ergebnis. Im Fall der 2,3;5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannofuranose führt die 1-O-Methylierung mit Methyljodid/Silberoxid zu *Methyl-2,3;5,6-di-O-isopropyliden-D-mannofuranosid* im Verhältnis $\alpha : \beta = 99 : 1$, während die Alkylierung des Natrium-Salzes des 1-Alkanolats ein Anomeren-Verhältnis von $\alpha : \beta = 1 : 10$ ergibt⁷. Analoge Verhältnisse werden bei Methylierungen von L-Rhamnose-Derivaten gefunden^{8,9}. Durch Kronenether werden die Komplexbildungseigenschaften der Alkalimetalle mit den Zucker-Molekülen aufgehoben, so daß sich die Anomeren-Verhältnisse wieder umkehren. *Benzyl- α -D-fructopyranoside* werden durch Alkylierung mit Benzylbromid erhalten¹⁰. Die Alkylierung von 1,2-O-Dibutylstannylene-Komplexen der D-Mannopyranose-Reihe mit Alkylhalogeniden ergibt wegen des bevorzugten Angriffs am äquatorial ständigen O-Atom (D-Mannopyranose liegt in der ⁴C₁-Konformation vor) Alkyl- β -D-mannopyranoside¹¹. Entsprechende Alkylierungen von 1,2-O-Stannyleneacetalen der D-gluco-Reihe ergeben aufgrund sterischer Faktoren bevorzugt 2-O-Methylether neben dem α -Methylglucosid.

Trifluormethansulfonsäure-methylester reagieren wesentlich stärker elektrophil als Alkylhalogenide. Entsprechend reagieren primäre und sekundäre Trifluormethansulfonsäure-alkylester bereits bei 20° oder darunter mit 1-O-metallierten Zucker-Derivaten zu Glycosiden¹² (zu Disaccharid-Synthesen nach diesem Verfahren s. S. 935). Auch in dieser Variante ist die Komplexbildung der verschiedenen O-Atome und des anomeren Alkanolats durch Metall-Kationen von entscheidender Bedeutung für das anomere Ergebnis und zeigt die oben erwähnte Abhängigkeit von zugesetzten Kronenethern.

D-Mannofuranose-Derivate liefern in Gegenwart von Natriumhydrid als Base praktisch ausschließlich β -Mannofuranoside; bei Anwesenheit von Kronenethern werden α -Mannofuranoside gebildet. Die Umsetzung von 2,3,4-Tri-O-benzyl-D-mannopyranose ergibt (bei Gegenwart einer primären Hydroxy-Gruppe) unter ausschließlicher O-Alky-

¹ L. Maquenne, Bull. Soc. Chim. Fr. **33**, 469 (1905).

² W. Roth u. W. Pigman, J. Am. Chem. Soc. **82**, 4608 (1960).

³ D. Hall u. O. A. Stamm, Carbohydr. Res. **12**, 421 (1970).

⁴ A. Zamojski, H. Burzynska u. M. Pietraszkiewicz, Roczn. Chem. **49**, 2113 (1975).

⁵ W. Szeja, Isr. J. Chem. **26**, 235 (1985); C. A. **105**, 43187 (1986).

⁶ H. H. Schlubach u. K. Meisenheimer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **67**, 429 (1934).

⁷ M. H. Randall, Carbohydr. Res. **11**, 173 (1969).

⁸ H. Haines, Tetrahedron Lett. **1969**, 1201.

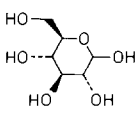
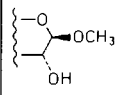
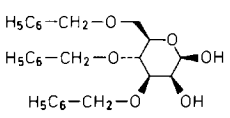
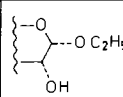
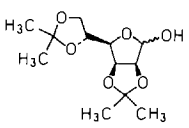
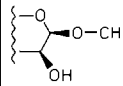
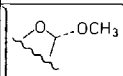
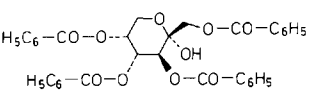
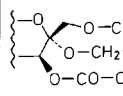
⁹ A. H. Haines u. K. C. Symes, J. Chem. Soc. C **1971**, 2331.

¹⁰ A. Klemmer u. b. Dietzel, Carbohydr. Res. **11**, 285 (1969).

¹¹ V. K. Srivastava u. C. Schuerch, Tetrahedron Lett. **35**, 3269 (1979).

¹² R. R. Schmidt, Angew. Chem. **98**, 213 (1986); engl.: **25**, 212.

Tab.113: Alkyl-glycoside aus Zucker-Derivaten mit Alkylisierungsmitteln

Substrat	Reaktionsbedingungen	Alkyl-glycosid	Ausbeute [%]	α/β	Literatur
	$(\text{H}_3\text{CO})_2\text{SO}_2/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ (pH: 9); 25–30°; 24 h	 <i>Methyl-β-D-glucopyranosid</i>	~ 60	β	¹
	$(\text{H}_3\text{C}_2\text{O})_2/\text{SO}_2/\text{DMF}$; 110°; 15 min	 <i>Ethyl-α-D-...</i>	86	α	²
	1. $(\text{H}_3\text{C}_6-\text{CH}_2)_2\text{SnO}$ 2. $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Br}$; 45°	 <i>Allyl-β-D-mannopyranosid</i>	~ 100	β	³
	$\text{H}_3\text{C}-\text{J}/\text{Ag}_2\text{O}/\text{DMF}$; 20°; 14 h		82	99 : 1	⁴
	1. Na; Benzol 2. $\text{H}_3\text{C}-\text{J}$; 24 h Rückfl.	<i>2,3,5,6-Di-O-isopropyliden-α/β-D-mannofuranosid</i>	66	1 : 10	⁴
	$\text{H}_3\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{Br}/\text{Ag}_2\text{O}/\text{Benzol}$; 20°; 2 d	 <i>Benzyl-1,3,4,5-tetra-O-benzoyl-α-D-fructopyranosid</i>	66	α	⁵

lierung der anomeren Hydroxy-Gruppe β -Mannopyranoside. Erniedrigung der Temperatur erhöht den Anteil des entsprechenden α -Anomeren^{6, 7}. Die 1-O-Alkylierung von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose mit Trifluormethansulfonsäure-methylester ergibt anomere Methyl-glycoside, während die entsprechende Umsetzung mit weniger elektrophilen Trifluormethansulfonsäure-alkylester β -Glycoside erhalten werden^{8–10}.

¹ D. Hall u. O. A. Stamm, Carbohydr. Res. **12**, 421 (1970).

² A. Zamojski, H. Burzynska u. M. Pietraszkiewicz, Roczn. Chem. **49**, 2113 (1975).

³ V. K. Srivastava u. C. Schuerch, Tetrahedron Lett. **35**, 3269 (1979).

⁴ M. H. Randall, Carbohydr. Res. **11**, 173 (1969).

⁵ A. Klemer u. B. Dietzel, Carbohydr. Res. **11**, 285 (1969).

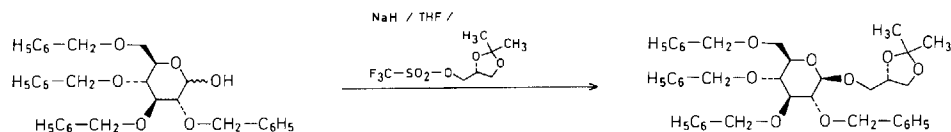
⁶ R. R. Schmidt, M. Reichrath u. U. Moering, Tetrahedron Lett. **21**, 3561 (1980).

⁷ R. R. Schmidt, U. Moering u. M. Reichrath, Chem. Ber. **115**, 39 (1982).

⁸ R. R. Schmidt, U. Moering u. M. Reichrath, Tetrahedron Lett. **21**, 3565 (1980).

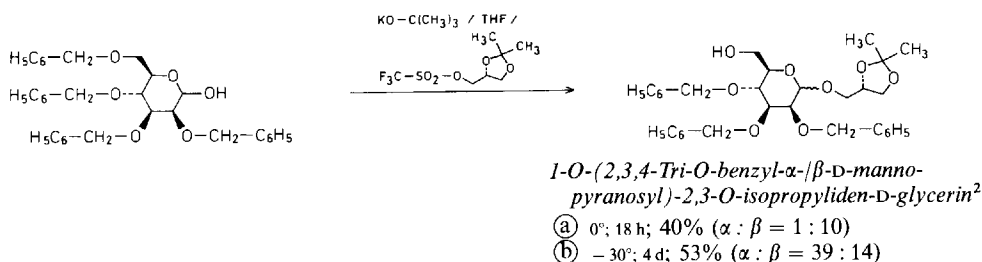
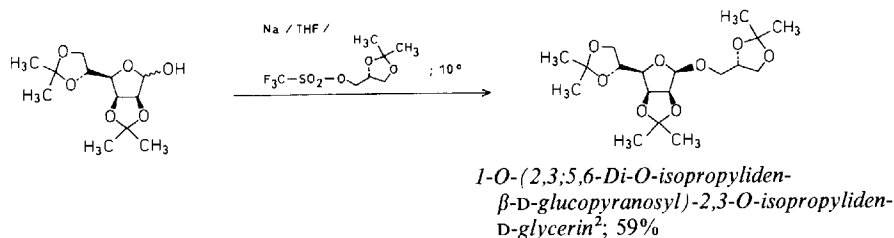
⁹ R. R. Schmidt, M. Reichrath u. U. Moering, J. Carbohydr. Chem. **3**, 67 (1984).

¹⁰ T. Sugawara u. K. Igarashi, Carbohydr. Res. **172**, 195 (1988).

1-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden-D-glycerin¹:

Die Lösung von 540 mg 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose in 30 ml abs. Tetrahydrofuran wird bei -10° mit ~ 100 mg Natriumhydrid versetzt. Nach 15 min werden 264 mg 2,3-O-Isopropyliden-1-O-trifluormethansulfonyl-D-glycerin zugegeben und der Ansatz 3 h gerührt. Das überschüssige Natriumhydrid wird mit Methanol zersetzt, die Mischung eingedampft und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Der Chloroform-Extrakt wird aufkonzentriert und der Rückstand 2mal aus Ether kristallisiert; Ausbeute: 580 mg (89%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.



Die Reaktion von freien Zuckern in wäßr. Lösung mit methanolischem Diazomethan ist eine Methode zur selektiven Synthese von Methyl-glycosiden³. Methyl-β-D-glucopyranosid und -pyranosid werden aus Glucose erhalten, aus Galactose entsprechend Methyl-β-D-galactofuranosid und -pyranosid. Mannose liefert Methyl-α-mannopyranosid⁴. Analog reagieren Disaccharide an dem reduzierenden C-Atom⁵.

1.3. durch Lewissäure katalysierte 1-O-Alkylierungen

Alkohole, die in Gegenwart von Lewissäuren stabile Carbenium-Ionen ausbilden können, reagieren mit anomeren Hydroxy-Gruppen im Sinne einer 1-O-Alkylierung. Die Reaktionen verlaufen über Glycosyloxy-Zwischenstrukturen und nicht über die Glycosyl-Kationen.

¹ R. R. Schmidt, M. Reichrath u. U. Moering, J. Carbohydr. Chem. **3**, 67 (1984).

² R. R. Schmidt, U. Moering u. M. Reichrath, Chem. Ber. **115**, 39 (1982).

³ R. Kuhn u. H. H. Baer, Chem. Ber. **86**, 724 (1953).

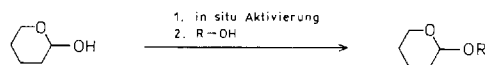
⁴ E. Klajn u. A. Damanski, Bull. Soc. Chim. Biol. **49**, 521 (1967).

⁵ M. E. Gelpi, J. O. Deferrari u. R. A. Cadenas, J. Chem. Soc. C **1971**, 3354.

Dieser Reaktionstyp wurde zuerst bei der Umsetzung von Podophyllotoxin mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose beobachtet¹, die unter Erhalt der anomeren Konfiguration der Pyranose und Epimerisierung des benzylichen Alkohols verlief. Die Stereochemie der glycosidischen Bindung ist also durch die Pyranose vorgegeben. Die Reaktion ist von Bedeutung für die Synthese von Mitoseinhibitoren aus der Reihe der Podophyllotoxin-Glycoside²⁻⁴.

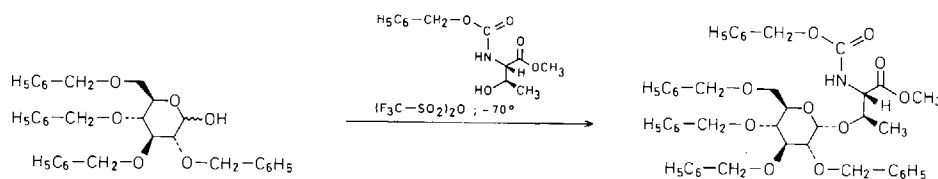
1.4. über in-situ Aktivierung der anomeren Hydroxy-Gruppe

Eine Reihe von Glycosylierungs-Methoden geht direkt von Zucker-O,O-hemiacetalen und einfachen Alkoholen aus. Gemeinsam ist ihnen eine intermediäre Aktivierung des anomeren C-Atoms von an den anderen funktionellen Gruppen geschützten Zuckern zu Glycosyl-halogenosen, -sulfonaten, Silyl-glycosiden oder anderen Spezies, die ohne isoliert zu werden, in einer Eintopfreaktion mit Alkoholen zu Glycosiden umgesetzt werden. In vielen Fällen wurden die aktivierten Spezies nicht näher charakterisiert. Für gezielte Glycosid- oder Disaccharid-Synthesen haben sich diese Methoden nicht durchsetzen können, da die Ergebnisse in Bezug auf anomere Differenzierung nicht ausreichen oder nicht vorhersagbar waren. In Einzelfällen wurden jedoch gute Stereoselektivitäten beobachtet.



Die direkte Kondensation von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose mit Hydroxy-aminosäuren in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäureanhydrid ergibt Glycosid-Gemische, in denen der Anteil der α -Anomeren überwiegt^{5,6}; z. B.:

N²-(Benzyloxycarbonyl)-O³-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α/β -D-glucopyranosyl)-L-thrconin-methylester⁵:



Zu der Lösung von 1,07 g (4 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-L-thrconin-methylester und 1,08 g (2 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose in 15 ml Dichlormethan werden bei -70° 0,5 ml (3 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid gegeben. Nach 5 min wird langsam auf 20° erwärmt und 20 min weiter gerührt. Es wird auf Eiswasser gegossen, mit Dichlormethan extrahiert. Die organ. Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Reinigung erfolgt durch Chromatographie. Das α -Anomere kristallisiert aus Ether/Petrolether; Ausbeute: 1,03 g (64%).

¹ M. Kuhn u. A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **51**, 1631 (1968).

² H. Saito, H. Yoshikawa, Y. Nishimura, S. Kondo, T. Takeuchi u. H. Umezawa, *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 3733 (1986).

³ H. Saito, H. Yoshikawa, Y. Nishimura, S. Kondo, T. Takeuchi u. H. Umezawa, *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 3741 (1986).

⁴ H. Saito, S. Nishimura, S. Kondo u. H. Umezawa, *Chem. Lett.* **1987**, 799.

⁵ J. M. Lacombe, A. A. Pavia u. J. M. Rocheville, *Can. J. Chem.* **59**, 473 (1981).

⁶ A. A. Pavia u. S. N. Ung-Chhun, *Can. J. Chem.* **59**, 482 (1981).

Eine verwandte, einstufige Glycosylierung von primären Alkoholen durch 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranose wird erreicht durch eine Mischung von Methansulfonsäure, Cobalt(II)-bromid und Tetraethylammoniumchlorid^{1,2}. In dieser Reaktion wird Bromwasserstoff in situ aus Methansulfonsäure und Cobalt(II)-bromid gebildet, der zusammen mit weiterem Cobalt(II)-bromid und in Gegenwart eines Alkohols aus dem Halbacetal ein Glycosylbromid erzeugt. Das Anomeren-Verhältnis zeigt große Abhängigkeit von den molaren Verhältnissen der Reagenzien und den eingesetzten Alkoholen.

Eine Modifizierung dieses Verfahrens ist die Verwendung von Brom-trimethyl-silan und Cobalt(II)-bromid in Gegenwart von quartären Ammonium-Salzen und Alkoholen^{3,4}. Nach dieser Variante sind einige α -konfigurierte Disaccharide zugänglich.

Die Umsetzung von geschützten Zucker-O,O-hemiacetalen mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid, Collidin und quartären Ammoniumhalogeniden, gefolgt von der Addition von Alkohol, führt direkt zu O-Glycosiden⁵⁻⁷. Die Reaktion verläuft über zunächst gebildete Glycosylsulfonate, die durch anwesende quartäre Ammoniumbromide in Glycosylbromide übergeführt werden. Die auf diese Weise erzeugten aktivierten Zucker-Derivate reagieren mit zugesetzten Alkoholen in einer Eintopfreaktion zu O-Glycosiden. Der Zusatz von quartären Ammoniumhalogeniden ist für den Ausgang der Reaktion essentiell.

Nach einer Variante dieser Methode werden Alkyl- α -D-glucopyranoside aus Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose, 4-Methyl-benzolsulfonylchlorid und Alkohol unter Phasen-Transfer-Bedingungen hergestellt. Die Ausbeuten liegen über 60%, der Anteil des α -Anomeren steigt mit abnehmender Nukleophilie des Alkohols⁸. Auch durch das Reagenzgemisch aus Silber-trifluormethansulfonat, 4-Nitro-benzolsulfonylchlorid und Triethylamin werden aus geschützten Zucker-O,O-semiacetalen intermediär Glycosylsulfonate erzeugt, die nach Zugabe von reaktiven Alkoholen zu O-Glycosiden reagieren^{9,10}.

Eine andere Art der Aktivierung von anomeren Hydroxy-Gruppen wird über Vilsmeier-Reagenzien erreicht. Die Umsetzung von geschützten Zucker-O,O-hemiacetalen mit dem Reaktionsprodukt aus Phosgen und N,N-Dimethyl-formamid führt zu Glycosyl-formiminium-Salzen, die in der Hitze mit Alkoholen zu Glycosiden reagieren¹¹. Durch zugesetztes Silber-(4-methyl-benzolsulfonat) kann die Bildung von Glycosylchlorid vermieden werden. Als reaktive Spezies kann entweder das Glycosylchlorid oder das -sulfonat angenommen werden.

Bei der Einwirkung von Tetrachlormethan und Tris-[dimethylamino]-phosphan auf geschützte Zucker-O,O-semiacetale werden bei tiefen Temperaturen Glycosyloxy-tris-[dimethylamino]-phosphoniumchloride gebildet. Bei tiefen Temperaturen reagieren sie in Gegenwart von Silber-sulfonaten und Triethylamin mit primären Alkoholen zu O-Glycosiden^{12,13}. Bei weniger stark nukleophilen Alkoholen ist der Anteil der α -Glycoside höher als bei sehr reaktiven Alkoholen.

¹ S. Koto, N. Morishima u. S. Zen, Chem. Lett. **1976**, 1109.

² S. Koto, N. Morishima u. S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **55**, 1543 (1982).

³ N. Morishima, S. Koto, C. Kusuhara u. S. Zen, Chem. Lett. **1981**, 427.

⁴ S. Koto, N. Morishima, C. Kusuhara, S. Sekido, T. Yoshida u. S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **55**, 2995 (1982).

⁵ J. Leroux u. A. S. Perlin, Carbohydr. Res. **47**, C8 (1976).

⁶ J. Leroux u. A. S. Perlin, Carbohydr. Res. **67**, 163 (1978).

⁷ J. Alais u. A. Veyrieres, Tetrahedron Lett. **28**, 3345 (1987).

⁸ W. Szeja, Synthesis **1988**, 223.

⁹ S. Koto, Y. Hamada u. S. Zen, Chem. Lett. **1975**, 587.

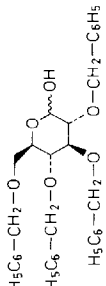
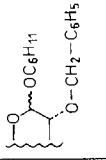
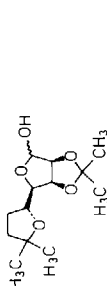
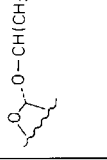

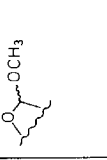
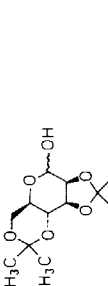
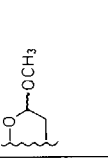
¹⁰ S. Koto, T. Sato, N. Morishima u. S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **53**, 1761 (1980).

¹¹ V. Dourtoglou, J.-C. Ziegler u. B. Gross, Tetrahedron Lett. **1979**, 4371.

¹² R.-A. Boigegrain, B. Castro u. B. Gross, Bull. Soc. Chim. Fr. **1974**, 2623.

¹³ F. Chretien, Y. Chapleur, B. Castro u. B. Gross, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1980**, 381.

Tab. 114: (Forts.)

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	α/β	Literatur
	1. $(\text{H}_5\text{C}_6)_3\text{P}^+\text{THF};$ $\text{H}_5\text{C}_6\text{OOC}-\text{N}=\text{N}-\text{COOC}_2\text{H}_5;$ HgCl_2 2. $\text{H}_5\text{C}_6-\text{OH}; 20^\circ; 24 \text{ h}$		55	6,8 : 1	1
	1. $[\text{Cl}-\text{CH}=\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{Cl}^e/\text{DMF}/$ CHCl_3 2. $\text{Ag}-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ 3. $(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{CH}-\text{OH}; 55^\circ$		95	α	2
	1. $[(\text{H}_5\text{C}_4)_4\text{N}]^+\text{Br}^-/\text{Collidin}/$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2; (\text{F}_3\text{C}-\text{SO}_2)_2\text{O}; -70^\circ;$ 15 min 2. $+\text{H}_5\text{C}-\text{OH}; 20^\circ; 18 \text{ h}$		52	2 : 3	3
	1. $\text{P}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3/\text{CCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2;$ $-40^\circ; 1 \text{ h}$ 2. $\text{Ag}-\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ $(\text{H}_5\text{C}_2)_3\text{N}; -40^\circ \rightarrow 20^\circ; 3 \text{ h}$		90	5 : 4	4

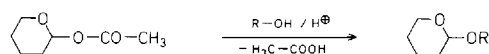
¹ W. A. Szarek, H. C. Jarrell u. J. K. N. Jones, Carbohydr. Res. **57**, C13 (1977).² V. Dourtoglou, J.-C. Ziegler u. B. Gross, Tetrahedron Lett. **1979**, 4371.³ J. Leroux u. A. S. Perlin, Carbohydr. Res. **67**, 163 (1978).⁴ F. Chretien, Y. Chapleur, B. Castro u. B. Gross, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1980**, 381.

Eine ähnliche Aktivierung wird bei der Umsetzung von geschützten Zucker-O,O-semiacetalen mit Stickstoff-Phosphor-Betainen, die aus der Reaktion von Triphenylphosphan mit Diethoxycarbonyl-diazen entstehen, erzielt. Die in Gegenwart von Quecksilber-Salzen gebildeten Glycosyloxy-phosphonium-Salze reagieren mit Alkoholen zu O-Glycosiden¹. Auch bei der Umsetzung von geschützten Zucker-O,O-hemiacetalen mit Dichlor-diphenylsilan, Silber-sulfonat und einfachen primären oder sekundären Alkoholen werden O-Glycoside erhalten^{2,3}. Als Zwischenprodukte werden Glycosyloxy-silane angenommen, die durch die gebildeten Sulfonsäuren mit Alkoholen zu Glycosiden umgesetzt werden. Da auch Trifluormethansulfonyloxy-trimethyl-silan ein starkes Silylierungs-Reagenz für Hydroxy-Gruppen ist, können Alkohole mit Zucker-O,O-hemiacetalen in Gegenwart eines Überschusses an Trifluormethansulfonyloxy-trimethyl-silan unter sauren Bedingungen zu O-Glycosiden umgesetzt werden⁴.

2. aus Acyl-glycosiden

2.1. Aus Acetyl-glycosiden

Die Acetoxy-Gruppe am anomeren C-Atom von peracylierten Sacchariden ist labiler als andere Acetoxy-Gruppen. Durch Substitution der anomeren Acetoxy-Gruppe von Pentosen oder Hexosen durch Alkohole lassen sich direkt Alkyl- und Aralkyl-glycoside erhalten. Die Reaktion wird durch Säuren oder Lewissäuren katalysiert. Der Vorteil dieses Verfahrens besteht in der guten Verfügbarkeit der als Glycosyl-Donoren verwendeten peracylierten Zucker und in der Möglichkeit der stereochemischen Lenkung der Glycosid-Synthese.



Als Zucker-Komponenten werden vorwiegend per-O-acylierte Zucker eingesetzt. In der gluco- und galacto-Reihe haben die Acetyl- β -glycoside eine deutlich höhere Aktivität als die entsprechenden α -Derivate. Die Methode ist jedoch auch anwendbar für Glycosid-Synthesen O-alkylierter Zucker-Derivate oder von 2-Amino-2-desoxy-zuckern.

Während bei der Fischer-Glycosid-Synthese das anomere Verhältnis der Glycoside durch die Reaktionsbedingungen beeinflusst wird, ist bei der Säure-katalysierten Alkoholyse von Acyl-glycosiden das anomere Ergebnis durch die Art der Schutzgruppen in Nachbarschaft zum anomeren Zentrum weitgehend festgelegt: nachbargruppenaktive 2-O-Acyl-Gruppierungen führen zu 1,2-*trans*-Glycosiden, während nicht nachbargruppenaktive Substituenten zu anomeren Gemischen – mit z. T. deutlicher Bevorzugung einer Komponente – führen können. Längere Reaktionszeiten in Gegenwart der Lewissäuren können jedoch O-acetylierte 1,2-*trans*-Glycoside zu den anomeren 1,2-*cis*-konfigurierten Glycosiden isomerisieren.

Als Katalysatoren wurden verschiedene Säuren verwendet. Mineralsäuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure sind jedoch ungeeignet wegen hoher Flüchtigkeit oder konkurrierender

¹ W. A. Szarek, H. C. Jarrell u. J. K. N. Jones, Carbohydr. Res. **57**, C13 (1977).

² S. Koto, N. Morishima u. S. Zen, Chem. Lett. **1976**, 61.

³ S. Koto, N. Morishima u. S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **52**, 784 (1979).

⁴ S. Koto, K. Yago, S. Zen, F. Tomonaga u. S. Shimada, Bull. Chem. Soc. Jpn. **59**, 411 (1986).

Veresterungsreaktionen. Sulfonsäuren eignen sich wesentlich besser¹⁻⁵. Bei der Reaktion werden jedoch trotz nachbargruppenaktiver Acyl-Substituenten beträchtliche Mengen der entsprechenden α -Glycoside gebildet.

Lewissäuren sind in Alkoholysen von Acyl-glycosiden wesentlich häufiger als Katalysatoren eingesetzt worden, besonders Zinn(IV)-chlorid⁶⁻⁹ oder Diethylether-Trifluorboran¹⁰⁻¹⁷. Zinn(IV)chlorid neigt bei längeren Reaktionszeiten zur Anomerisierung der ursprünglich gebildeten β -1,2-*trans*-Glycoside, so daß mit diesem Katalysator auch die entsprechenden α -1,2-*cis*-Glycoside erhalten werden können. Bei Diethylether-Trifluorboran ist die Anomerisierungstendenz weniger stark ausgeprägt. Das Reagenz hat darüberhinaus den Vorteil, daß es nicht wie Zinn(IV)-chlorid die Bildung von Glycosylchloriden bewirkt. Die Reaktionen verlaufen bei 20° und ergeben i. a. in hohen Ausbeuten die 1,2-*trans*-konfigurierten Glycoside.

Varianten dieser Methoden unterscheiden sich in den eingesetzten Aglycon-Bausteinen. Amidacetale [(1-Alkoxy-1-amino-alkyl)-glycoside] oder Lactimether¹⁸⁻²⁰ [(1-Imino-alkyl)-glycoside] reagieren mit 1,2-Acyloxonium-Ionen intermediär zu 1,2-Orthoestern, die in Gegenwart der Lewissäure zu Glycosiden umlagern. Bei Verwendung von Zinn(IV)-chlorid als Lewissäure bewirkt die Trialkylstannylierung von Alkoholen²¹ über eine Erhöhung ihrer Nukleophilie verkürzte Reaktionszeiten bei der Bildung der betreffenden Alkyl-glycoside²²⁻²⁴.

Für die Synthese von Alkyl-glycosiden weniger häufig verwendete, aber mitunter ebenso gute Katalysator-Systeme sind andere Lewissäuren; z. B.:

Eisen(III)-chlorid²⁵⁻²⁷

Phosphoroxychlorid³⁰

Zinkchlorid²⁸

Triphenylmethyl-perchlorat³¹

Triflourmethansulfonsäure-trimethylsilylester²⁹

¹ B. Helferich u. D. V. Kashelkar, Chem. Ber. **90**, 2094 (1957).

² B. Helferich u. J. Johannis, Justus Liebigs Ann. Chem. **632**, 121 (1960).

³ B. Helferich, W. Piel u. F. Eckstein, Chem. Ber. **94**, 491 (1961).

⁴ R. E. Wing u. J. N. DeMiller, Carbohydr. Res. **10**, 441 (1969).

⁵ J. Boivin, C. Monneret u. M. Pais, Tetrahedron Lett. **1978**, 1111.

⁶ R. U. Lemieux u. W. P. Shyluk, Can. J. Chem. **31**, 528 (1953).

⁷ S. Hanessian u. J. Banoub, Carbohydr. Res. **59**, 261 (1977).

⁸ K. Honma, K. Nakazima, T. Uematsu u. A. Hamada, Chem. Pharm. Bull. **24**, 394 (1976).

⁹ J. Banoub u. D. R. Bundle, Can. J. Chem. **57**, 2085 (1979).

¹⁰ L. Kalvoda, M. Prystas u. F. Sorm, Tetrahedron Lett. **1973**, 4671.

¹¹ L. Kalvoda, M. Prystas u. F. Sorm, Collect. Czech. Chem. Commun. **41**, 788 (1976).

¹² M. Prystas, L. Kalvoda u. F. Sorm, Collect. Czech. Chem. Commun. **41**, 1426 (1976).

¹³ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

¹⁴ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3102 (1981).

¹⁵ G. Magnusson, G. Noori, J. Dahmen, T. Frejd u. T. Lave, Acta Chem. Scand., Ser. B **35**, 213 (1981).

¹⁶ J. Dahmen, T. Frejd, G. Magnusson u. G. Noori, Carbohydr. Res. **114**, 328 (1983).

¹⁷ J. Dahmen, T. Frejd, G. Grönberg, T. Lave, G. Magnusson u. G. Noori, Carbohydr. Res. **116**, 303 (1983).

¹⁸ S. Hanessian u. J. Banoub, Tetrahedron Lett. **1976**, 657.

¹⁹ S. Hanessian u. J. Banoub, Tetrahedron Lett. **1976**, 661.

²⁰ S. Hanessian u. J. Banoub, Methods Carbohydr. Chem. **8**, 237 (1980).

²¹ T. Ogawa u. M. Matsui, Carbohydr. Res. **51**, C13 (1976).

²² T. Ogawa, S. Nakabayashi u. K. Sasajima, Carbohydr. Res. **96**, 29 (1981).

²³ T. Ogawa u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. **97**, 81 (1981).

²⁴ K. Koike, M. Sugimoto, S. Sato, Y. Ito, Y. Nakahara u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **163**, 189 (1987).

²⁵ G. Zemplén, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **62**, 985 (1929).

²⁶ G. Zemplén u. Z. Csürös, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **64**, 993 (1931).

²⁷ M. Kiso u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **72**, C12 (1979).

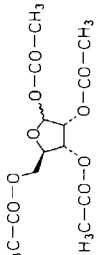

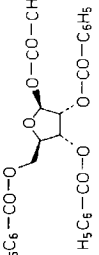

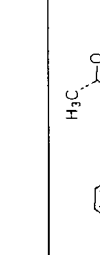

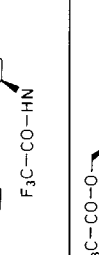

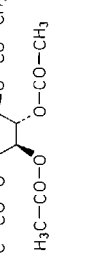

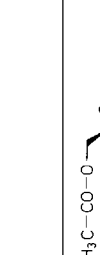

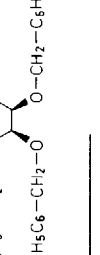

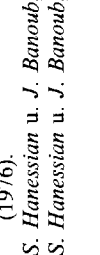

²⁸ W. L. Salo u. H. G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **33**, 3585 (1968).

²⁹ T. Ogawa, K. Beppu u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. **93**, C6 (1981).

³⁰ V. S. Bhat, B. Sinha u. J. L. Bose, Indian J. Chem. Sect. B **26**, 514 (1987).

³¹ T. Mukaiyama, S. Kobayashi u. S. Shoda, Chem. Lett. **1984**, 907.

Tab. 115: Alkyl-glycoside aus Acetyl-glycosiden

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	α/β	Literatur
	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (H_5C_2) ₂ O · BF_3 , 20°; 30 min		65	β	1
	$(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{CH}-\text{OH}/\text{SnCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 0° → 20°; 10 min		87	β	2
	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{N}-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$; SnCl_4 , 0°; 2 h		95	β	3
	$\text{H}_{11}\text{C}_6-\text{OH}/\text{Benzol}$; $\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3\text{H}$ 20°; 2 h		96	α	4
	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}/\text{SnCl}_4/\text{Benzol}$; 40°; 1 h $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{SnCl}_4$; $(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{N}-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$; 0°; 3 h		53	β	5
	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}/\text{SnCl}_4/\text{Benzol}$; 40°; 1 h $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{SnCl}_4$; $(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{N}-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$; 0°; 3 h		83	β	3
	$\text{H}_3\text{C}-\text{OH}/\text{SnCl}_4/\text{Benzol}$; 40°; 1 h $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{SnCl}_4$; $(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{N}-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$; 0°; 3 h		~100	4 : 1	6
	$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; $(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$; 0° → 20°; 30 min		51	α	7

¹ L. Kádová, M. Prystas u. F. Sorm, Collect. Czech. Chem. Commun. **41**, 788 (1976).

² S. Hanessian u. J. Banoub, Carbohydr. Res. **59**, 261 (1977).

³ S. Hanessian u. J. Banoub, Methods Carbohydr. Chem. **8**, 237 (1980).

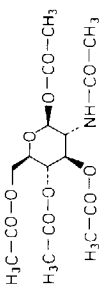
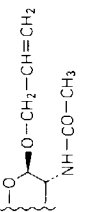
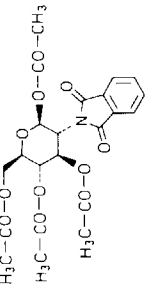
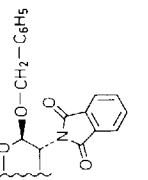
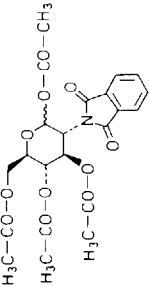
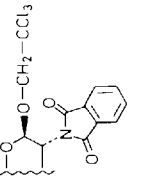
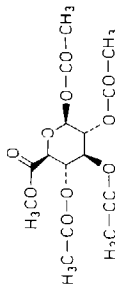
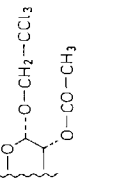

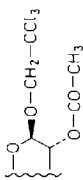
⁴ J. Boivin, C. Monneret u. M. Pais, Tetrahedron Lett. **1978**, 1111.

⁵ R. U. Lemieux u. W. P. Shyluk, Can. J. Chem. **31**, 528 (1953).

⁶ R. E. Wing u. J. N. DeMiller, Carbohydr. Res. **10**, 441 (1969).

⁷ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3102 (1981).

Tab. 115: (Forts.)

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	α/β	Literatur
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$  $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}/$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2; \text{CaSO}_4/\text{FeCl}_3;$ $20^\circ; 16 \text{ h}$	 <i>Allyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-acetamino-2-desoxy-β-D-glucosid</i>	82	β	¹
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$  $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$	$(\text{H}_9\text{C}_4)_3\text{Sn}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5/$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{SnCl}_4; 5^\circ \rightarrow 20^\circ; 4 \text{ h}$	 <i>Benzyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido-2-desoxy-...</i>	72	β	²
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$  $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2/$ $(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{O} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{O}^\circ; 1 \text{ h} \rightarrow 20^\circ;$ 24 h	 <i>(2,2,2-Trichlor-ethyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido-2-desoxy-...</i>	76	β	³
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$  $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$	$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{SnCl}_4$ (a) $30^\circ; 2 \text{ h}$	 <i>Methyl-[(1,1,1-trichlor-ethyl)-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranosid]-uronat</i>	55	α	⁴
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$  $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$	(b) $0-5^\circ; 2 \text{ h}$	 <i>...-β-D-glucopyranosid]-uronat</i>	45	β	⁴

¹ M. Kiso u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **72**, C18 (1979).² T. Ogawa, K. Beppu u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. **93**, C6 (1981).³ J. Dahmen, T. Frejd, G. Magnusson u. G. Noori, Carbohydr. Res. **114**, 328(1983).⁴ K. Honma, K. Nakazima, T. Uenatsu u. A. Hamada, Chem. Pharm. Bull. **24**, 394 (1976).

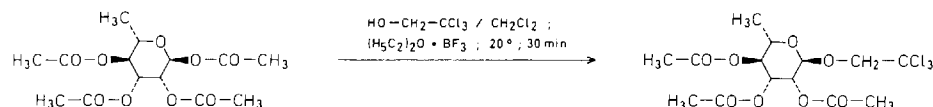
Daneben werden auch Katalysator-Systeme aus mehreren Komponenten beschrieben; z. B.:

Allyl-Kationen (in situ hergestellt aus Allylbromid und Silberperchlorat)¹

2,6-Dimethyl-pyridin/Lithiumjodid²

Zinn(IV)-chlorid/Zinn(II)-triflat/Lithiumperchlorat in Gegenwart silylierter Nukleophile³

(2,2,2-Trichlor-ethyl)-2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-rhamnopyranosid⁴:

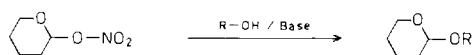


Die Lösung von 50 g (0,15 mol) 1,2,3,5-Tetra-O-acetyl- α -L-rhamnopyranose in 200 ml Dichlormethan und 45 ml (70,1 g; 0,47 mol) 2,2,2-Trichlor-ethanol wird mit 65 ml Diethylether-Trifluorboran versetzt. Nach 0,5 h wird die Mischung in Eiswasser gegossen, die organ. Phase mit Wasser, verd. Ammoniak-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der erhaltene Sirup wird 3mal in Xylol aufgenommen und i. Vak. eingeeengt (Kristallisation aus Methanol/Wasser); Ausbeute: 52,2 g (82%).

Auf ähnliche Weise erhält man die in Tab. 115 (S. 778) aufgeführten Verbindungen.

Andere Acyl-glycoside sind als Glycosyl-Donoren nur vereinzelt eingesetzt worden. Trichloracetyl-glycoside werden in Gegenwart von Zinkchlorid als Promoter eingesetzt⁵, (2,4,6-Trimethyl-benzoyl)-glycoside werden mit Alkoholen in Gegenwart von Sulfonsäuren zu Alkyl-glycosiden umgesetzt⁶⁻⁹.

2.2 aus Glycosylnitraten oder -perchloraten



Die Methanolyse von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-nitrat in Gegenwart von Basen führt unter Inversion am anomeren C-Atom zum Methyl- β -glucosid¹⁰. Die analoge Reaktion, die Methanolyse des peracylierten β -D-Glucopyranosylnitrats zum Methyl- α -glucosid verläuft jedoch stereochemisch nicht einheitlich, da das Glycosylnitrat zu schnell anomerisiert. Penta-O-nitro- β -D-glucopyranose ist jedoch ausreichend stabil und reagiert bei der Methanolyse in Gegenwart von Silbercarbonat in hohen Ausbeuten zum Methyl- α -D-glucopyranosid. Wenig stark nukleophile Alkohole ließen sich nicht befriedigend umsetzen¹¹.

¹ V. A. Nesmeyanov, S. E. Zurabyan u. A. Ya. Khorlin, Tetrahedron Lett. **1973**, 3213.

² K. Ohtani, K. Mizutani, R. Kasai u. O. Tanaka, Tetrahedron Lett. **25**, 4537 (1984).

³ T. Mukaiyama, T. Shimpuku, T. Takashima u. S. Kobayashi, Chem. Lett. **1989**, 145.

⁴ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

⁵ I. Karasawa u. R. Onishi, Nippon Nogei Kagaku Kaishi **35**, 817 (1961); C. A. **60**, 5611 (1964).

⁶ B. Helferich u. D. V. Kashelkar, Chem. Ber. **90**, 2094 (1957).

⁷ B. Helferich u. J. Johannis, Justus Liebigs Ann. Chem. **632**, 121 (1960).

⁸ B. Helferich u. G. Duve, Chem. Ber. **91**, 1790 (1958).

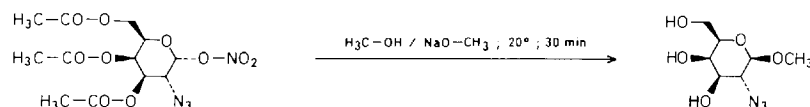
⁹ B. Helferich u. F. Eckstein, Chem. Ber. **93**, 2467 (1960).

¹⁰ W. Koenigs u. E. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **34**, 957 (1901).

¹¹ M. L. Wolfrom u. I. C. Gilliam, J. Org. Chem. **26**, 3564 (1961).

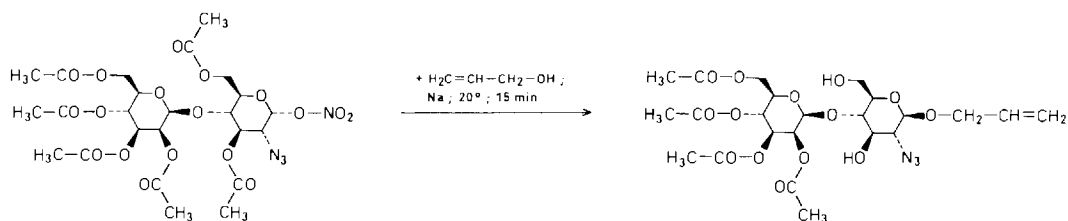
An Bedeutung gewonnen hat die Reaktion jedoch im Zusammenhang mit Azid-nitrat-iserungs-Reaktionen von O-acylierten Glycalen, die zu 2-Azido-2-desoxy- α -D-glycopyranosylnitraten führen¹. Die Umsetzungen solcher Glycosylnitrate mit primären Alkoholen führen unter gleichzeitiger Umesterung in hohen Ausbeuten und hoher Stereoselektivität zu β -Glycosiden²⁻⁵.

Methyl-2-azido-2-desoxy- β -D-galactopyranosid³:

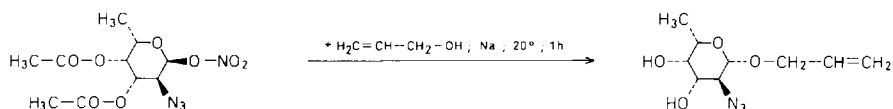


Die Suspension von 10 g (26,5 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-galactopyranosylnitrat in 50 ml Methanol wird mit 0,69 g (30,0 mmol) Natrium versetzt. Nach 30 min wird mit saurem Kationenaustauscher (Amberlite IRC 50) neutralisiert. Die Lösung wird filtriert und i. Vak. eingeeengt. Das bei der Reaktion entstandene Natriumnitrat kann durch Aufnahme des sirupösen Reaktionsproduktes in Methanol-Aceton (1 : 3), Filtration und erneutes Einengen der Lösung i. Vak. abgetrennt werden; Ausbeute: 5,5 g (95%).

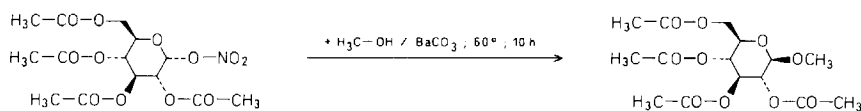
Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



Allyl-2-azido-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-2-desoxy- β -D-glucopyranosid⁴; 33%



Allyl-2-azido-2,6-dideoxy- β -L-galactopyranosid⁵; 97%



Methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid⁶; 45%

¹ R. U. Lemieux u. R. M. Ratcliffe, Can. J. Chem. **57**, 1244 (1979).

² H. Paulsen, M. Paal u. M. Schultz, Tetrahedron Lett. **24**, 1759 (1983).

³ H. Paulsen u. M. Paal, Carbohydr. Res. **135**, 53 (1984).

⁴ H. Paulsen u. V. Tietz, Carbohydr. Res. **144**, 205 (1985).

⁵ S. Horito, J. P. Lorentzen u. H. Paulsen, Justus Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1880.

⁶ W. Koenigs u. E. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **34**, 957 (1901).

Glycosylperchlorate entstehen bei der Reaktion von Glycosylhalogeniden mit Silberchlorat. Sie sind nicht stabil und neigen in festem Zustand bei Erwärmung zu Verpuffungsreaktionen. In Lösung treten sie jedoch häufig als Zwischenprodukt auf, wenn Glycosid-Synthesen aus Halogenosen in Gegenwart von Silberperchlorat durchgeführt werden.

3. aus Glycosylhalogeniden

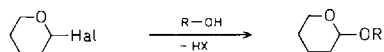
3.1. aus Glycosylchloriden und -bromiden

3.1.1. durch Koenigs-Knorr-Reaktion

Als Koenigs-Knorr-Reaktion¹ wird die Umsetzung von O-acetylierten Glycosylhalogeniden, zumeist Glycosylchloride oder -bromide, mit Alkoholen bezeichnet, die unter Abspaltung von Halogenwasserstoff zu O-acylierten Glycosiden führt. Obwohl bereits die direkte Reaktion eines Acetobromzuckers mit reinem Methanol zum Methyl- β -glycosid führt^{2,3}, wird die Reaktion praktisch ausschließlich in Gegenwart von Promotoren durchgeführt, die die Reaktion beschleunigen und als Säure-Fänger dienen.

Es gibt eine große Vielzahl von Varianten dieser Reaktion, die sich in der Art der Säure-Fänger unterscheiden. Zumeist sind es Schwermetall-Salze oder organische Basen, wobei letztere⁴ als alleinige Katalysatoren heute kaum noch gebräuchlich sind. Silber-Salze wie Silber-nitrat, -carbonat oder -oxid in unpolaren Lösungsmitteln fungieren sowohl als Säure-Fänger als auch als heterogene Katalysatoren. Sie charakterisieren die klassischen Varianten der Koenigs-Knorr-Reaktion. In der Helferich-Modifikation werden (lösliche) Quecksilber-Salze in polaren organischen Lösungsmitteln verwendet. Daneben gibt es jedoch noch viele weitere Modifikationen.

Die Ergebnisse, Varianten und Mechanismen der Koenigs-Knorr-Reaktion sind in zahlreichen Übersichtsartikeln⁵⁻⁹ zusammengefaßt.



Das Anwendungsspektrum der Koenigs-Knorr-Reaktion reicht von der Herstellung einfacher Alkyl- bzw. Aralkyl-glycoside¹⁰⁻¹⁶ über komplexe Glycoside bis hin zu Di- und Oligosacchariden. Anwendungen in den letzten Jahren konzentrierten sich jedoch auf die Synthese von Glycosiden komplexer Alkohole und Disaccharide. Da diese Aspekte zusammenhängend und unter spezieller Berücksichtigung der zahlreichen Varianten für weniger starke Nukleophile auf S. 848 ff. (Disaccharid-Synthesen) behandelt werden, soll im folgenden nur kurz auf Anwendungen der Methode zur Herstellung einfacher Alkyl-glycoside eingegangen werden.

¹ W. Koenigs u. E. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **34**, 957 (1901).

² A.K. Bhattacharya, R.K. Ness u. H.G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **28**, 428 (1963).

³ H. Hönig u. H. Weidmann, Synthesis **1975**, 804.

⁴ E. Fischer u. M. Bergmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **50**, 711 (1917).

⁵ J. Conchie, G.A. Levvy u. C.A. Marsh, Adv. Carbohydr. Chem. **12**, 157 (1957).

⁶ K. Igarashi, Adv. Carbohydr. Chem. **34**, 243 (1977).

⁷ G. Wulff u. G. Röhle, Angew. Chem., **86**, 173 (1974); engl.: **13**, 157.

⁸ R. U. Lemieux, Adv. Carbohydr. Chem. **9**, 1 (1953).

⁹ A.F. Bochkov u. G.E. Zaikov, *Chemistry of the O-Glycosidic Bond: Formation and Cleavage*, Pergamon Press, Oxford 1979.

¹⁰ E. Fischer u. K. Raske, Ber. **42**, 1465 (1909).

¹¹ E. Fischer u. B. Helferich, Justus Liebigs Ann. Chem. **383**, 68 (1911).

¹² E. Pacsu, J. Am. Chem. Soc. **52**, 2568 (1930).

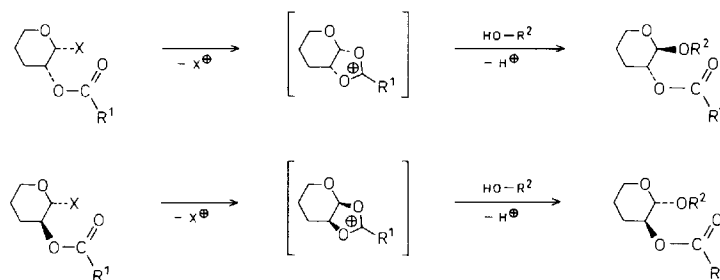
¹³ H.H. Schlubach u. G.A. Schröter, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **61**, 1216 (1928).

¹⁴ T.E. Timell, Can. J. Chem. **42**, 1456 (1964).

¹⁵ C.K. De Bruyn u. G. Van Der Groen, Carbohydr. Res. **5**, 95 (1967).

¹⁶ H. Kunz u. A. Harreus, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 41.

Als Halogen-zucker können O-acetylierte oder O-benzoylierte^{1,2} Glycosylchloride oder -bromide eingesetzt werden. Fluoride lassen sich nicht in Gegenwart von Silber- oder Quecksilber-Salzen umsetzen, wohl aber in Gegenwart von harten Promotoren (s. S. 791). Die Glycosylbromide reagieren bei niedrigerer Temperatur als die entsprechenden Glycosylchloride, so daß die Aceto-bromzucker allgemein für Synthesen von Pyranosiden die bevorzugten Ausgangsprodukte sind. Für die Herstellung von *Methyl- α -D-fructopyranosid*^{3,4} oder einfachen Alkyl-glycosiden von 2-Acetamino-2-desoxy-glucopyranosen⁵⁻⁷ werden jedoch vorteilhaft Glycosylchloride eingesetzt. O-Acylierte Glycofuranosylhalogenide sind wesentlich reaktiver als die entsprechenden Glycopyranosylhalogenide. Zumeist werden die thermodynamisch stabileren α -Halogenide eingesetzt. In der gluco- und galacto-Pyranose-Reihe entstehen unter Inversion an C-1 die β -Glycoside. Dies wird auf die Nachbargruppen-Beteiligung der 2-O-Acyl-Schutzgruppe zurückgeführt. In der manno-Pyranose-Reihe verläuft die Glycosid-Synthese jedoch unter Retention am anomeren C-Atom: aus α -Halogeniden entstehen α -Glycoside, wofür ebenfalls die Nachbargruppen-Aktivität des 2-O-Acyl-Substituenten verantwortlich ist. Ähnliches gilt auch für die Furanosid-Synthesen: auch hier bestimmt die Stereochemie des 2-O-Acyl-Substituenten das anomere Ergebnis.



Als Nebenreaktion beobachtet man gelegentlich die Bildung von 1,2-Orthoestern, die durch den Angriff des Alkohols an die intermediär durchlaufende Dioxo-carbenium-Stufe entstehen. Diese Orthoester bilden sich nur unter basischen oder strikt neutralen Bedingungen und lagern bereits in Gegenwart von Spuren an Säuren in Glycoside um. Da sowohl unter den klassischen Bedingungen der Koenigs-Knorr-Reaktion als auch bei der Helferich-Variante immer Spuren von Säure vorhanden sind, sind die O-Glycoside die Hauptprodukte der Reaktion⁸.

¹ J. W. H. Oldham, J. Am. Chem. Soc. **56**, 1360 (1934).

² H. G. Fletcher, jr., R. K. Ness u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **73**, 3698 (1951).

³ H. H. Schlubach u. G. A. Schröter, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **61**, 1216 (1928).

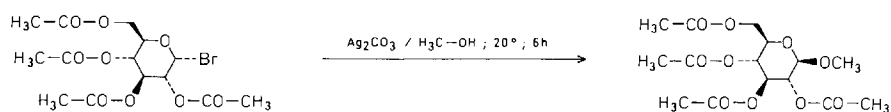
⁴ H. H. Schlubach u. G. A. Schröter, Ber. Dtsch. Chem. Ber. **63**, 364 (1930).

⁵ L. F. Leloir u. C. E. Cardini, Biochim. Biophys. Acta **20**, 33 (1956).

⁶ J. Conchie u. G. A. Levvy, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 332 (1963).

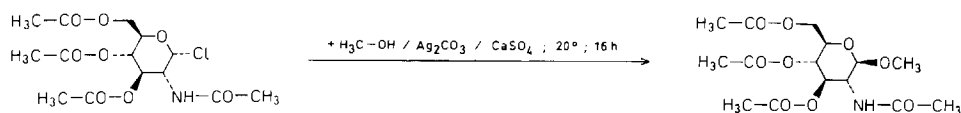
⁷ U. Zehavi u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **6**, 129 (1968).

⁸ J. W. Green, Adv. Carbohydr. Chem. **21**, 95 (1966).

Methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid^{1, s.a. 2:}

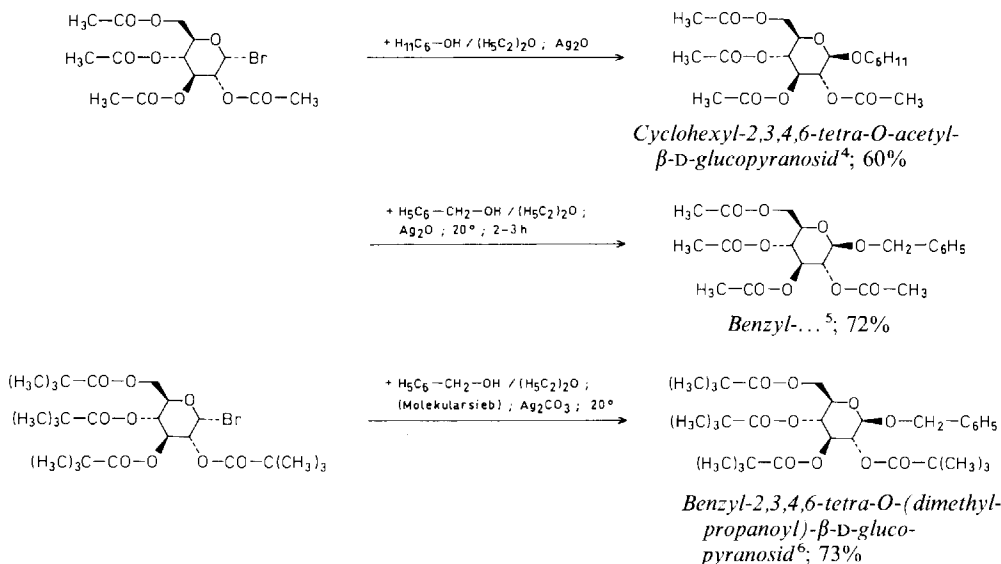
Die Lösung von 8,4 g 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid in 126 ml abs. Methanol wird mit 8,5 g trockenem, gepulvertem Silbercarbonat ~ 6 h geschüttelt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat mit wäßr. Bariumcarbonat neutralisiert, i. Vak. eingedampft und zwischen Ether und Wasser verteilt. Die ether. Phase wird mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft (Umkristallisation aus hochsiedendem Ligoïn); Ausbeute: 3,75 g (51%).

Ausbeuten von über 90% sind jedoch ohne Änderungen des Verfahrens möglich².

Methyl-2-acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid^{3:}

Die Suspension von 5 g frisch hergestelltem Silbercarbonat und 5 g wasserfreiem Calciumsulfat (Drierite) in 125 ml abs. Methanol wird 30 min geschüttelt. Nach Zugabe von 5 g 2-Acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylchlorid wird die Mischung 16 h unter Lichtausschluß geschüttelt. Anschließend wird abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 100 ml Chloroform aufgenommen, 2mal mit kalter 2%iger wäßr. Ammoniak-Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Calciumsulfat wird die Chloroform-Phase i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 2,1 g (42%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



¹ W. Koenigs u. E. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **34**, 957 (1901).

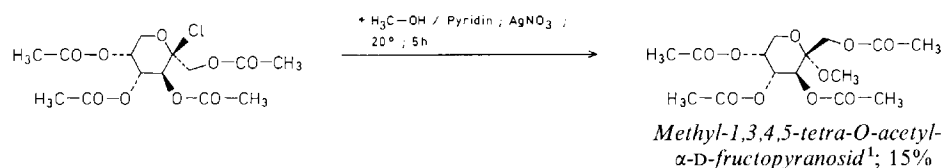
² O. Littmann u. K. Hess, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **67**, 519 (1934).

³ J. Conchie u. G. A. Levy, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 332 (1963).

⁴ E. Pacsu, J. Am. Chem. Soc. **52**, 2568 (1930).

⁵ E. Fischer u. B. Helferich, Justus Liebigs Ann. Chem. **383**, 68 (1911).

⁶ H. Kunz u. A. Harreus, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 41.



Durch Einführung zahlreicher Varianten wurde das ursprüngliche Verfahren modifiziert. Da bei Koenigs-Knorr-Reaktionen in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid Wasser gebildet wird, welches bevorzugt das Glycosylhalogenid zum O,O-Semiacetal hydrolysiert, läßt sich durch Zusatz von wasserbindenden Mitteln die Ausbeute des gewünschten Glycosids erhöhen. Dies ist von besonderer Bedeutung bei Reaktionen, in denen der Alkohol nicht in großem Überschuß zugesetzt werden kann oder bei weniger nukleophilen Alkoholen. Als Trockenmittel können eingesetzt werden:

Calciumchlorid^{2,3} (seine reaktionsverzögernde Wirkung kann durch Jod-Zusatz aufgehoben werden)

Calciumhydrid⁴

wasserfreies Calciumsulfat (Drierite)^{5,6}

Molekularsiebe^{7,8}

Anwendungen dieser Methoden finden sich bei Glycosid-Synthesen mit Alkoholen geringer Nukleophilie^{9,10}. Die Entfernung des Reaktionswassers durch azeotrope Destillation¹¹ ist jedoch keine allgemein anwendbare Methode, da die Glycosylhalogenide in Gegenwart von Silber-Salzen nicht genügend stabil sind.

Modifizierungen der Silber-Salze seien hier nur kurz erwähnt, sie werden ausführlich auf S. 850 ff. (Disaccharid-Synthesen) beschrieben. Durch Verwendung von auf Celite niedergeschlagenem Silbercarbonat (Fitizon-Reagenz) wird eine Reaktionsbeschleunigung erreicht¹². Silber-Salze von Hydroxy-carbonsäuren¹³ ermöglichen Umsetzungen bei tieferen Temperaturen. Durch den Zusatz von löslichen Silber-Salzen wie Silber-perchlorat oder -trifluormethansulfonat wird der eigentlichen Glycosid-Synthese eine Überführung des Glycosylhalogenids in ein Glycosyl-perchlorat oder -sulfonat vorgeschaltet, das eine wesentlich reaktive Glycosylierungs-Spezies darstellt als das entsprechende Halogenid¹⁴. In der Helferich-Variante der Koenigs-Knorr-Reaktion werden Quecksilber-Salze eingesetzt, ursprünglich Quecksilber-acetat¹⁵⁻¹⁷. Das Verhältnis der gebildeten anomeren Alkyl-glycoside hängt jedoch in starkem Maße ab von den gewählten Reaktionsbedingungen, so daß durch Lenkung der Reaktion sowohl die Alkyl- α - als auch die - β -glycoside erhalten werden. Ähnliches gilt auch für Quecksilber-oxid, -bromid oder -cyanid^{17,18}. Besonders im Bereich von Disaccharid-Synthesen ist das anomere Ergebnis nur einge-

¹ H. H. Schlubach u. G. A. Schröter, Ber. Dtsch. Chem. Ber. **61**, 1216 (1928).

² B. Helferich, E. Bohn u. S. Winkler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **63**, 989 (1930).

³ B. Coxon u. H. G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **26**, 2892 (1961).

⁴ H. Lettre u. A. Hagedorn, Z. Physiol. Chem. **242**, 210 (1936).

⁵ L. C. Kreider u. W. L. Evans, J. Am. Chem. Soc. **58**, 797 (1936).

⁶ B. Helferich u. J. Goerdeler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **73**, 532 (1940).

⁷ R. U. Lemieux u. H. Driguez, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4069 (1975).

⁸ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3115 (1981).

⁹ C. M. McCloskey, R. E. Pyle u. G. H. Coleman, J. Am. Chem. Soc. **66**, 349 (1944).

¹⁰ D. D. Reynolds u. W. L. Evans, J. Am. Chem. Soc. **60**, 2559 (1938).

¹¹ C. Meystre u. K. Miescher, Helv. Chim. Acta **27**, 231 (1944).

¹² J. Hartenstein u. G. Satzinger, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1763.

¹³ G. Wulff, G. Röhle u. U. Schmidt, Chem. Ber. **105**, 1111 (1972).

¹⁴ H. Paulsen, Angew. Chem. **94**, 184 (1982); engl.: **21**, 155.

¹⁵ G. Zemplén, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **62**, 990 (1929).

¹⁶ G. Zemplén u. A. Gerecs, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **63**, 2720 (1930).

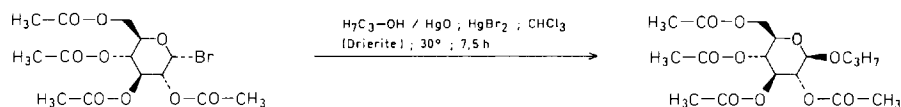
¹⁷ G. Zemplén, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **A74**, 75 (1941).

B. Helferich u. K.-F. Wedemeyer, Liebigs Ann. Chem. **562**, 139 (1949).

¹⁸ B. Helferich u. A. Berger, Chem. Ber. **90**, 2492 (1957).

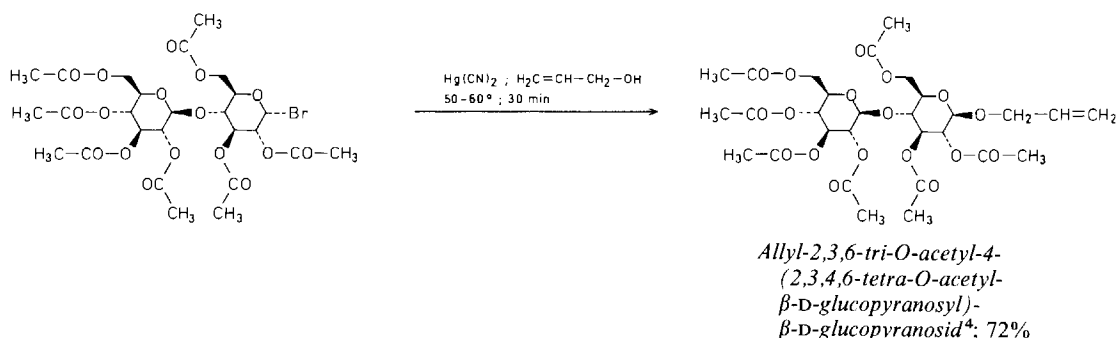
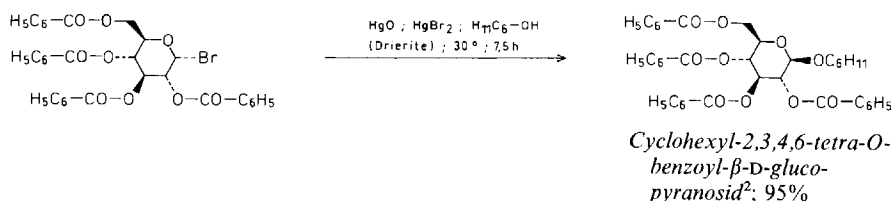
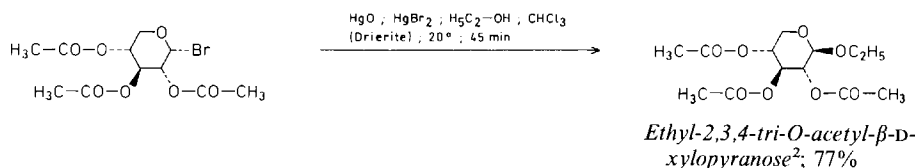
schränkt vorhersagbar (s. S. 855 ff.). Synthesen von β -Alkyl-D-glycopyranosiden¹⁻⁴ primärer und sekundärer Alkohole lassen sich stereoselektiv und in guten Ausbeuten in Gegenwart von Quecksilbercyanid oder -oxid und Quecksilberbromid nach folgender Methode durchführen:

Propyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid¹:



Die Suspension von 20 g wasserfreiem Calciumsulfat (Drierite), 6,5 g gelbem Quecksilberoxid und 0,5 g Quecksilberbromid in 100 ml abs. Chloroform und 100 ml Propanol wird 30 min unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Nach Zugabe von 15 g 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid wird 7,5 h bei $\sim 30^\circ$ weitergerührt. Anschließend wird die Mischung über eine Celite- Filterschicht abgesaugt, das Filtrat i. Vak. eingedampft, in Chloroform aufgenommen, durch Filtration über Celite von unlöslichem Quecksilberbromid befreit und i. Vak. eingedampft. Der erhaltene Sirup wird aus Ethanol kristallisiert; Ausbeute: 80%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



¹ L. R. Schroeder u. J. W. Green, J. Chem. Soc. C **1966**, 530.

² L. R. Schroeder, K. M. Counts u. F. C. Haigh, Carbohydr. Res. **37**, 368 (1974).

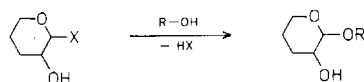
³ H. M. Flowers, Methods Carbohydr. Chem. **6**, 474 (1972).

⁴ A. Ya. Chernyak, K. V. Antonov, N. K. Kochetkov, L. N. Padyukov u. N. V. Tsvetkova, Carbohydr. Res. **141**, 199 (1985).

Vom präparativen Standpunkt erwähnenswert sind zwei weitere Modifikationen der Koenigs-Knorr-Reaktion:

- Ⓐ die Verwendung von Cadmiumcarbonat¹ als Promotor
- Ⓑ die Kombination von Kronenethern mit Silbercarbonat²

3.1.2. aus β -Halogeniden ohne Nachbargruppen-aktiven C-2-Substituenten



Verwandt mit der oben beschriebenen Koenigs-Knorr-Reaktion, die definitionsgemäß von O-acylierten Glycosylhalogeniden mit einem Nachbargruppen-aktiven Substituenten neben dem anomeren C-Atom ausgeht und die in den meisten Fällen zu 1,2-*trans*-Glycosiden führt, sind Reaktionen von 1-Halogen-zuckern, die keinen Nachbargruppen-aktiven Substituenten in Nachbarschaft zum anomeren Zentrum tragen. Die fehlende Nachbargruppen-Aktivität führt in diesem Falle zu veränderten anomeren Verhältnissen. Darauf baut ein Verfahren zur gezielten Herstellung von Alkyl- α -glycosiden auf.

Die Reaktion von 3,4,6-Tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosylchlorid mit reaktiven Alkoholen in Gegenwart von Silber- oder Quecksilber-Salzen verläuft unter Inversion am anomeren C-Atom. Dabei entsteht das Alkyl- α -glycosid³⁻⁹. Der Reaktionsverlauf hat Ähnlichkeit mit der Umsetzung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloracetyl- β -D-glucopyranosylchlorid¹⁰ mit Alkoholen, die ebenfalls aufgrund fehlender Nachbargruppen-Beteiligung des 2-O-Trichloracetyl-Restes zum α -Glycosid führt³. Die Reaktion ist auf reaktive primäre und sekundäre Alkohole beschränkt, bei weniger reaktiven Alkoholen werden Anomeren-Gemische gebildet. Dies ist auf eine als Konkurrenzreaktion ablaufende Anomerisierungs-Reaktion zum α -Chlorid zurückzuführen, das zum β -Glycosid reagieren kann. Eine weitere Einschränkung für das Verfahren besteht in der mehrstufigen Herstellung des notwendigen 2-Hydroxy-freien β -Chlorids und in dessen Instabilität.

¹ R. B. Conrow u. S. Bernstein, J. Org. Chem. **36**, 863 (1971).

² A. Knöchel, G. Rudolph u. J. Thiem, Tetrahedron Lett. **1974**, 551.

³ W. J. Hickinbottom, J. Chem. Soc. **1929**, 1767.

⁴ B. Helferich u. W. M. Müller, Naturwissenschaften **57**, 496 (1970).

⁵ B. Helferich u. W. M. Müller, Chem. Ber. **104**, 671 (1971).

⁶ P. M. Collins, W. G. Overend u. B. A. Rayner, Carbohydr. Res. **31**, 1 (1973).

⁷ K. Takeo, K. Mine u. T. Kuge, Carbohydr. Res. **48**, 197 (1976).

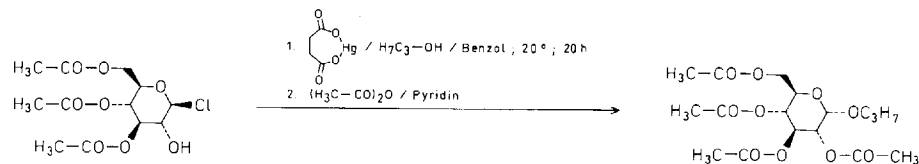
⁸ K. Takeo, Carbohydr. Res. **48**, 290 (1976).

⁹ K. Takeo u. T. Yasato, Carbohydr. Res. **88**, 336 (1981).

¹⁰ P. Brigl, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **122**, 245 (1922).

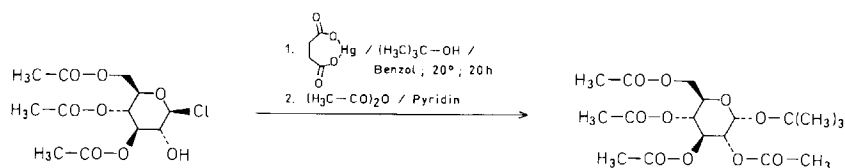
Auch das entsprechende α -Chlorid reagiert unter Inversion am anomeren C-Atom, wobei diesmal jedoch das β -Glycosid erhalten wird.

Propyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosid¹:

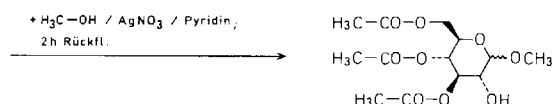


1,63 g (5 mmol) reines 3,4,6-Tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosylchlorid in 10 ml abs. Benzol und 0,6 g abs. Propanol werden nach Zusatz von 0,87 g Quecksilber(II)-succinat ~ 20 h unter Ausschluß von Feuchtigkeit geschüttelt. Die ungelösten Bestandteile werden durch ein mit Kieselgel abgedichtetes Filter abgesaugt und 4mal mit je 10 ml abs. Benzol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden 2mal mit je 15 ml Eiswasser, 3mal mit je 15 ml ~ 1 N Kaliumbromid-Lösung und nochmals 3mal mit je 15 ml Eiswasser ausgeschüttelt und nach Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. cingedampft. Der erhaltene Sirup wird mit 3 ml abs. Pyridin und 2,5 ml Acetanhydrid in ~ 12 h bei 20° acetyliert; dann wird nach Zusatz von 5 ml Wasser und 1 h Stehen bei 20° i. Vak. zur Trockne eingedampft; Ausbeute: 0,88 g (53%).

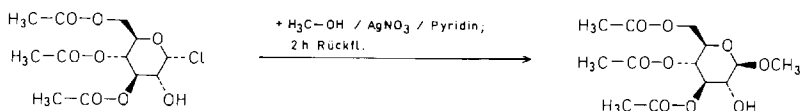
Analog erhält man mit u. a.



tert.-Butyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosid¹; 39%



Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl- α/β -D-...²;
15% ($\alpha : \beta = 9 : 1$)

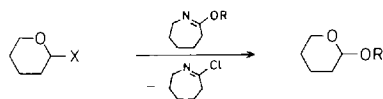


Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-...²;
80%

¹ B. Helferich u. W.M. Müller, Chem. Ber. **104**, 671 (1971).

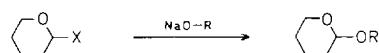
² P.M. Collins, W.G. Overend u. B.A. Rayner, Carbohydr. Res. **31**, 1 (1973).

3.1.3. mit Lactimethern

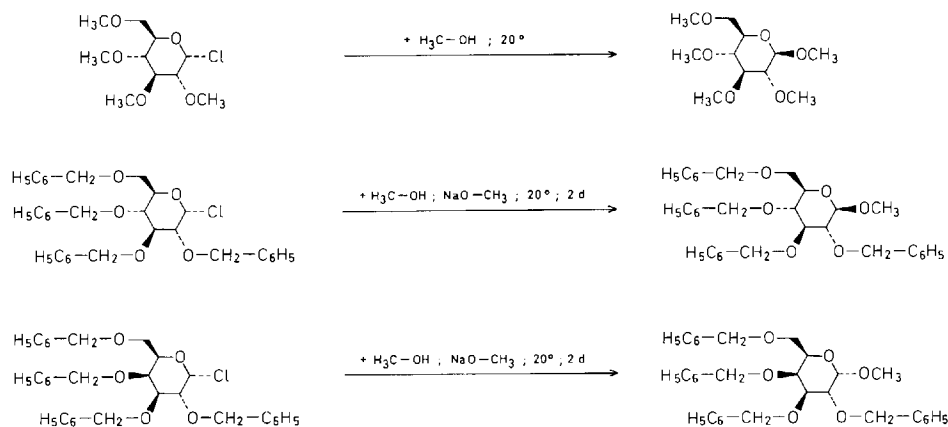


Glycosylchloride der Ribofuranose-Reihe reagieren in einer Lewissäure katalysierten Glycosid-Synthese mit Lactimethern als Quelle für das Aglycon^{1,2}. So liefert die Umsetzung von 2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosylchlorid mit Antimon(V)-chlorid und einem Überschuß von O-Ethyl-caprolactim (2-Ethoxy-4,5,6,7-tetrahydro-3H-azepin) in Dichlormethan (Rückfluß; 4 h) das *Ethyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosid* in 90% Ausbeute.

3.1.4. durch Alkoholysen



Die Methanolyse von 2,3,4,6-Tetra-O-methyl- α -D-glucopyranosylchlorid in Abwesenheit oder Gegenwart von Natriummethanolat verläuft fast ausschließlich unter Inversion am anomeren C-Atom und liefert *Methyl-2,3,4,6-tetra-O-methyl- β -D-glucosid* (94%)³. Analog reagieren 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosylchlorid bzw. -galactopyranosylchlorid mit Natriummethanolat zu *Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosid* (44%) bzw. - β -D-galactopyranosid (53%)⁴⁻⁶.



Die Umsetzung von 3,4,6-Tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosylchlorid mit Propanol in Gegenwart von Natrium-propanolat/Zinkchlorid in benzolischer Lösung liefert *Propyl-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid*⁷. Auch Furanosyl- und Pyranosylbromide Borandiyl-geschützter Monosaccharide reagieren in verdünnter Lösung unter Inversion am anomeren

¹ S. Hanessian u. J. Banoub, Tetrahedron Lett. **1976**, 657.

² S. Hanessian u. J. Banoub, ACS Symp. Ser. **39**, 36 (1976).

³ A. J. Rhind-Tutt u. C. A. Vernon, J. Chem. Soc. **1960**, 4637.

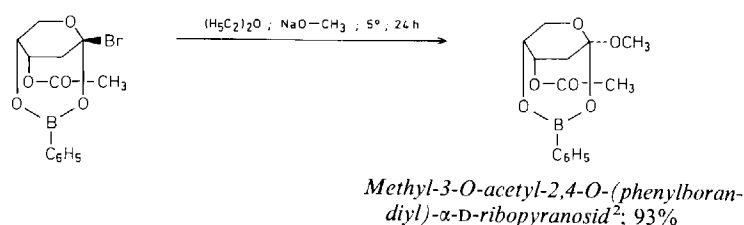
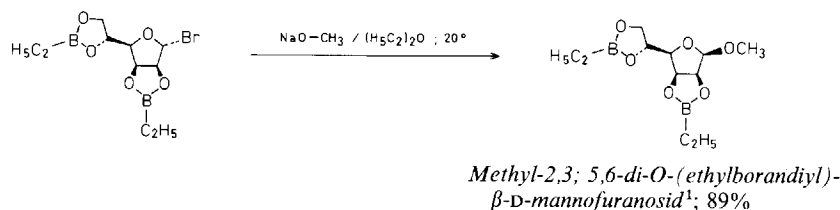
⁴ P. W. Austin, F. E. Hardy, J. G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. Soc. **1964**, 2128.

⁵ P. W. Austin, F. E. Hardy, J. G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. Soc. **1965**, 1419.

⁶ V. D. Grob, T. G. Squires u. J. R. Vercellotti, Carbohydr. Res. **10**, 595 (1969).

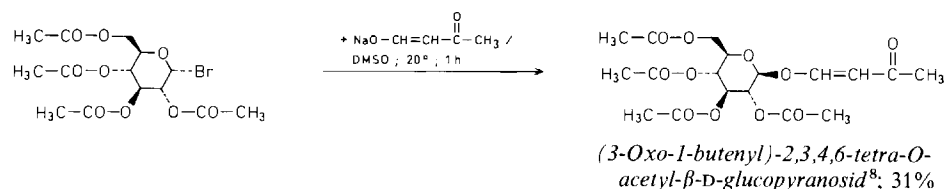
⁷ B. Helferich u. D. Arndt, Chem. Ber. **100**, 2117 (1967).

C-Atom zu den entsprechenden Methyl-glycosiden^{1,2}. α -Mannofuranosylbromide ergeben nach dieser Methode Alkyl- β -D-mannofuranoside. Glycoside langkettiger Alkohole werden über Natrium-alkyloxy-triethyl-borate hergestellt³.



In stark verdünnter Lösung und ohne Katalysator-Zusatz verläuft die Methanolyse selbst von perbenzylierten Glycopyranosyl-chloriden oder -bromiden nur langsam zu den entsprechenden Alkyl-glycosiden^{4,5}. Die Reaktion ist stark abhängig von zugesetzten Halogenid-Ionen. Bromid- oder Chlorid-Ionen erhöhen wegen der in situ ablaufenden Anomerisierung zum β -Halogenid den Anteil des Methyl- α -glycosids⁶. Auch der Zusatz von Jodid-Ionen bewirkt über eine intermediäre Bildung des Glycosyljodids eine schneller ablaufende Alkyl-glycosid-Bildung. In verdünnter Lösung verläuft die Reaktion mit hoher Stereoselektivität zum Alkyl- α -glycosid⁷.

Substituierte Vinyl-glycoside lassen sich durch Umsetzung von Natrium-enolaten des Malondialdehyds mit Glycosylbromiden herstellen^{8,9}.



Per-O-chlorsulfonyl-glycosylchloride reagieren in unverdünnter alkoholischer Lösung nach Zugabe von Natriumjodid und anorganischen Säure-Fängern unter Sulfatester-Spaltung zu Alkyl-glycosiden^{10,11}.

¹ W.V. Dahlhoff, A. Geisheimer, G. Schroth u. R. Mynott, Z. Naturforsch., Teil B **39**, 1004 (1984).

² W.V. Dahlhoff, G. Schroth, B. Gabor u. R. Köster, Z. Naturforsch., Teil B **45**, 547 (1990).

³ W.V. Dahlhoff, Synthesis **1987**, 366.

⁴ J.M. Frechet u. C. Schuerch, J. Am. Chem. Soc. **94**, 604 (1972).

⁵ F.J. Kronzer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **27**, 379 (1973).

⁶ T. Ishikawa u. H.G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **34**, 563 (1969).

⁷ F.J. Kronzer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **34**, 71 (1974).

⁸ R.C. Gupta, P.A. Harland u. R.J. Stoodley, Tetrahedron **40**, 4657 (1984).

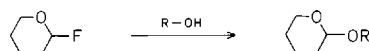
⁹ A. Lubineau u. Y. Queneau, Tetrahedron Lett. **26**, 2653 (1985).

¹⁰ H.J. Jennings, Can. J. Chem. **49**, 1355 (1971).

¹¹ M.-E. Rafestin, D. Delay u. M. Monsigny, Can. J. Chem. **52**, 210 (1974).

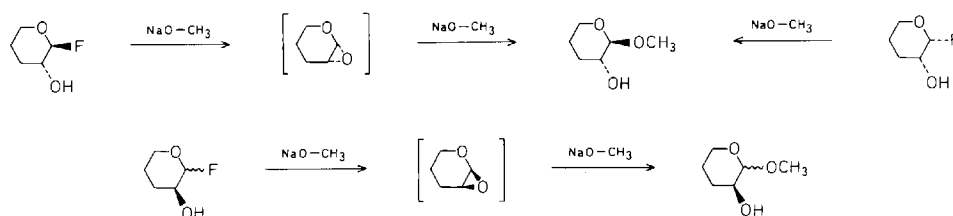
Alkanolate von Alkoholen geringerer Nukleophilie reagieren jedoch nicht zu β -Glycosiden, sondern unter Eliminierung von Halogenwasserstoff aus der Halogenose zu substituierten 2-Hydroxy-glycalen¹.

3.2. aus Glycosylfluoriden



Glycosylfluoride reagieren nicht unter den Bedingungen der Koenigs-Knorr-Reaktion, sie lassen sich jedoch durch Reaktion mit Alkanolaten in Glycoside überführen. Art und Orientierung des dem anomeren C-Atom benachbarten Substituenten bestimmen das anomere Ergebnis².

β -Glycosylfluoride der D-gluco- bzw. D-galacto-Reihe, die eine 1,2-*trans*-Orientierung zwischen Fluor-Atom und 2-Hydroxy-Gruppe aufweisen, reagieren mit Natriummethanolat unter Retention zu Methyl- β -glycosiden³. In einer Konkurrenzreaktion entstehen durch eine intramolekulare Glycosylierung der 6-Hydroxy-Gruppe 1,6-Anhydro-zucker⁴. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über eine 1,2-Oxiran-Zwischenstufe (ähnlich Brigl-Anhydrid⁵). Das α -Mannopyranosylfluorid (1,2-*trans*-Konfiguration zwischen Fluor-Atom und 2-Hydroxy-Gruppe) reagiert unter diesen Bedingungen ebenfalls unter Retention, es entsteht jedoch das Methyl- α -mannosid.



Reaktionen, in denen die Beteiligung der benachbarten 2-Hydroxy-Gruppe nicht möglich ist, verlaufen deutlich langsamer und mit anderem stereochemischen Ergebnis: 2-O-Methyl- β -D-glucopyranosylfluorid reagiert mit Methanolat zum Methyl-2-O-methyl- α -D-glucopyranosid.

Methoden zur Synthese anderer Glycoside aus Glycosylfluoriden und weniger nukleophilen Alkoholen sind erst in den letzten Jahren entwickelt worden. Benzyl-geschützte Glucopyranosylfluoride liefern mit verschiedenen primären oder sekundären Alkoholen in Gegenwart von Zinn(II)-chlorid und Silberperchlorat bevorzugt α -Glycoside⁶. 1,2-*cis*-konfigurierte Ribofuranoside werden stereoselektiv und in ebenfalls guten Ausbeuten hergestellt aus O-benzyliertem β -Ribofuranosylfluorid und verschiedenen Alkoholen unter Einwirkung von Zinn(II)-chlorid und Triphenylmethylperchlorat⁷. Eine Variante des Verfahrens besteht in der Umsetzung von O-benzylierten Glycopyranosylfluoriden mit Alkoholen oder deren O-Silyl-Derivate in Gegenwart von Silicium(IV)-fluorid oder Trifluor-

¹ P. A. Gent u. R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1974**, 1446.

² F. Micheel u. A. Klemmer, Adv. Carbohydr. Chem. **16**, 85 (1961).

³ F. Micheel, A. Klemmer u. R. Flitsch, Chem. Ber. **91**, 663 (1958).

⁴ F. Micheel, A. Klemmer, G. Baum, P. Ristic u. F. Zumbülle, Chem. Ber. **88**, 475 (1955).

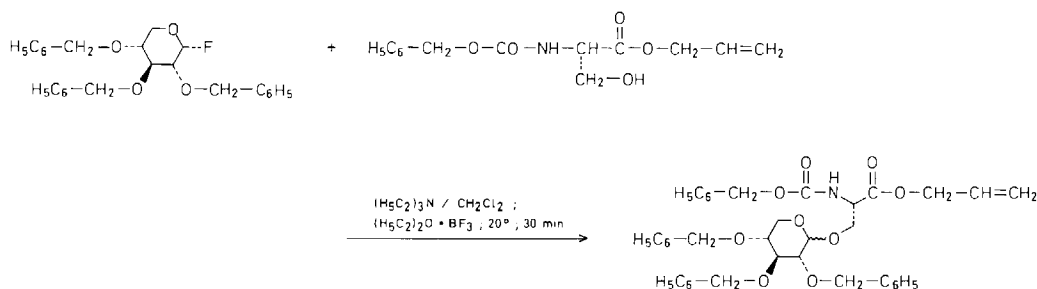
⁵ P. Brigl, Z. Physiol. Chem. **122**, 245 (1922).

⁶ T. Mukaiyama, Y. Murai u. S. Shoda, Chem. Lett. **1981**, 431.

⁷ T. Mukaiyama, Y. Hashimoto u. S. Shoda, Chem. Lett. **1983**, 935.

methansulfonyloxy-trimethyl-silan¹. Das anomere Ergebnis der Reaktion ist stark Lösungsmittel-abhängig. In Ether entstehen bevorzugt α -Glycoside, während in Acetonitril die entsprechenden β -Glycoside erhalten werden. Eine weitere Variante besteht in der Verwendung von Bortrifluorid als stereoselektives Katalysatorsystem^{2,3}. Ein weiteres, sehr mildes Katalysatorsystem für die Glycosylierung von sensitiven Aglyconen (Macrolide) mit Glycosylfluoriden sind 1 : 1-Mischungen von Ti, Ti-Dichlor-titanocen, Zr, Zr-Dichlor-zirkocen bzw. Hf, Hf-Dichlor-hafnocen mit Silberperchlorat⁴⁻⁶.

O³-(2,3,4-Tri-O-benzyl- α/β -D-xylopyranosyl)-N²-benzyloxycarbonyl-L-serin-allylester³:



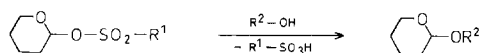
Zur Lösung von 1,266 g (3 mmol) 2,3,4-Tri-O-benzyl- α -D-xylopyranosylfluorid, 837 mg (3 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-L-serin-allylester und 303 mg (3 mmol) Triethylamin in 50 ml abs. Dichlormethan werden zwei Tropfen destilliertes Diethylether-Trifluorboran gegeben. Nach 30 min bei 20° wird die Mischung nacheinander mit 50 ml Wasser, 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml Wasser gewaschen. Die organ. Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. cingedampft, der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Chloroform/Diethylether = 9 : 1); Ausbeuten:

269,5 mg (13%) α -Glycosid

1,389 g (67%) β -Glycosid

Auf ähnliche Weise erhält man die in Tab. 116 (S. 793) aufgeführten Verbindungen.

4. aus Glycosylsulfonaten



Auf S. 772 wurden mehrere Verfahren beschrieben, bei denen in einer Eintopfreaktion durch Sulfonylierungen anomerer Hydroxy-Gruppen von Zucker-Derivaten und gleichzeitige Umsetzung mit Alkoholen Glycoside gebildet wurden. Daneben gibt es Verfahren, in denen das Glycosylsulfonat durch Reaktion von Glycosylhalogeniden mit Silbersulfonaten in Lösung hergestellt und anschließend mit Alkoholen zu einfachen Glycosiden

¹ S. Hashimoto, M. Hayashi u. R. Noyori, Tetrahedron Lett. **25**, 1379 (1984).

² K. C. Nicolaou, A. Chucholowski, R. E. Dolle u. J. L. Randall, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 1155.

³ H. Kunz u. W. Sager, Helv. Chim. Acta **68**, 283 (1985).

⁴ T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki u. G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. **29**, 3567 (1988).

⁵ K. Suzuki, H. Maeta, T. Matsumoto u. G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. **29**, 3571 (1988).

⁶ T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki u. G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. **29**, 3575 (1988).

Tab.116: Alkyl-glycoside aus Glycosylfluoriden

Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	α/β	Literatur
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{OH}/\text{SnCl}_2;$ $(\text{H}_5\text{C}_6)_3\text{C}^+\text{ClO}_4^-/$ $(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{O}; -15^\circ$ (Molekularsieb); $\text{H}_{11}\text{C}_6-\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2;$ $-20^\circ; 30 \text{ min}$	 <i>tert.-Butyl-2,3,5-tri-O-benzyl-α/β-D-ribofuranosid</i>	90	85/15	1
$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}$ $\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3$	 (Molekularsieb); $\text{H}_{11}\text{C}_6-\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2;$ $-20^\circ; 30 \text{ min}$	 <i>Cyclohexyl-3-dimethyl-amino-2-O-methoxy-carbonyl-3,4,6-tris-desoxy-beta-D-xylo-hexopyranosid</i>	91	β	2
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-$	<p>① $\text{H}_{11}\text{C}_6-\text{OH}/$ $\text{SnCl}_2, \text{AgClO}_4$ (Molekularsieb)/ $(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{O}; -15^\circ;$ 24 h</p> <p>② $(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{11}/$ $(\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{O};$ $(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3;$ $25^\circ; 15 \text{ h}$</p>	 <i>Cyclohexyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α/β-D-glucopyranosid</i>	88	83/17	3
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-$	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{11}/$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CN}; \text{SiF}_4; 0^\circ; 4 \text{ h}$	 <i>Benzyl-2,3,4,6-tri-O-(2,2-dimethyl-propanoyl)-beta-D-glucopyranosid</i>	90	15/85	4
$(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5/$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2; (\text{H}_5\text{C}_2)_2\text{O}-\text{BF}_3;$ $20^\circ; 10 \text{ min}$	 <i>Benzyl-2,3,4,6-tri-O-(2,2-dimethyl-propanoyl)-beta-D-glucopyranosid</i>	75	β	5

¹ T. Mukaiyama, Y. Hashimoto u. S. Shoda, Chem. Lett. **1983**, 935.

² K. Suzuki, H. Maeta, T. Matsumoto u. G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **29**, 3571 (1988).

³ T. Mukaiyama, Y. Murai u. S. Shoda, Chem. Lett. **1981**, 431.

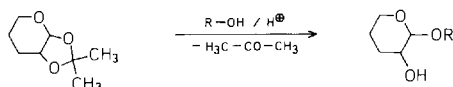
⁴ S. Hashimoto, M. Hayashi u. R. Noyori, Tetrahedron Lett. **25**, 1379 (1984).

⁵ H. Kunz u. W. Sager, *Helv. Chim. Acta* **68**, 283 (1985).

umgesetzt wird¹⁻⁴. Diese Reaktionen werden jedoch nur vereinzelt für präparative Zwecke herangezogen.

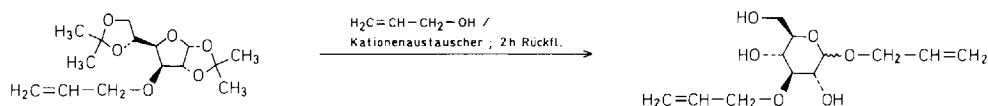
Bei den Alkoholysen verschiedener 1-O-Sulfonyl-pyranose-Derivate mit niedrigen Konzentrationen von Alkoholen in verschiedenen Lösungsmitteln werden die Alkyl-glycoside in guten Ausbeuten gebildet⁵. Das anomere Ergebnis ist stark abhängig von der Polarität des Lösungsmittels und der Nachbargruppen-Aktivität des Substituenten der 2-Hydroxy-Gruppe.

5. aus 1,2-O-Alkyliden-Derivaten (1,2-Acetalen)



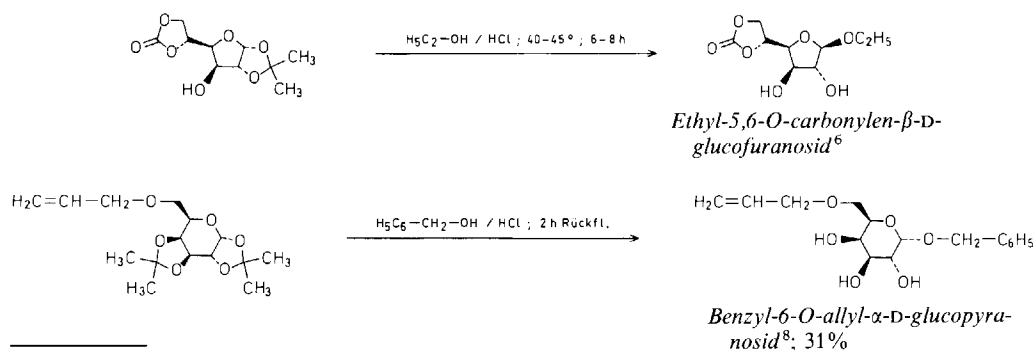
1,2-O-Alkyliden-kohlenhydrate reagieren mit Alkoholen in Gegenwart von Säuren unter Bildung von Glycosiden. Die Reaktion ist eine Variante der Fischer-Glycosid-Synthese. Als Säure-Komponenten werden Mineralsäuren⁶⁻⁸ oder stark saure Kationenaustauscher⁹ verwendet. Die Reaktion ist von Bedeutung für gezielte Derivatisierungen von Monosacchariden, da in einem Reaktionsschritt neben der Blockierung des anomeren Zentrums gezielt Hydroxy-Funktionen freizusetzen sind.

Allyl-3-O-allyl-D-glucopyranosid⁹:



Die Mischung aus 45 g eines stark sauren Kationenaustauscherharzes (Dowex 50X8, 200–400 mesh), 850 ml Allylalkohol und 127 g (0,423 mol) 3-O-Allyl-1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20° wird der Katalysator abfiltriert und mit Allylalkohol nachgewaschen. Nach Eindampfen i. Vak. wird der erhaltene Sirup säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Essigsäure-ethylester); Ausbeute: 84,7 g (77%) (α/β -Gemisch).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



¹ R. Eby u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **34**, 79 (1974).

² V. Marousek, T.J. Lucas, P.E. Wheat u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **60**, 85 (1978).

³ E. S. Rachaman, R. Eby u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **67**, 147 (1978).

⁴ V.K. Srivastava u. C. Schuerch, J. Org. Chem. **46**, 1121 (1981).

⁵ T. Machinami u. T. Suami, Chem. Lett. **1974**, 1177.

R. W. Binkley u. M.G. Ambrose, J. Carbohydr. Chem. **3**, 1 (1984).

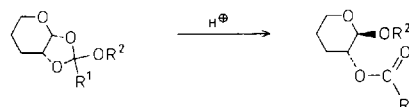
⁶ E.L. Hirst u. E. Percival, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 349 (1963).

⁷ J. Gigg u. R. Gigg, J. Chem. Soc. C **1966**, 82.

⁸ P.A. Gent u. R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1974**, 1446.

⁹ F. Good u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **125**, 165 (1984).

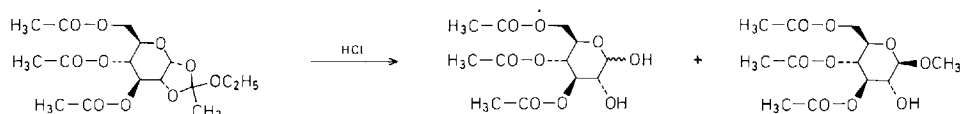
6. aus 1,2-O-(1-Alkoxy-alkylden)-zucker-Derivaten (1,2-Orthoestern) durch Umlagerung



1,2-O-(1-Alkoxy-alkylden)-kohlenhydrate sind wertvolle Ausgangsstoffe für 1,2-*trans*-Glycosid-Synthesen¹. Ihr Einsatzbereich erstreckt sich von der Synthese einfacher und komplexer Glycoside bis hin zu Di- und Oligosaccharid-Synthesen, wobei die erreichten Stereoselektivitäten gewöhnlich sehr hoch sind.

Entwicklungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß für die Synthese komplexer Glycoside oder Disaccharide nach der Orthoester-Methode ein zweistufiger Prozeß empfehlenswert ist, der eine Umesterung und eine Umlagerung des Orthoesters beinhaltet. Diese Variante wird auf S. 807 beschrieben. Im folgenden werden nur Synthesen einfacher Alkyl-glycoside angeführt, die sich durch Umlagerung von 1,2-O-(1-Alkoxy-alkylden)-Derivaten (Orthoestern) erhalten lassen.

Bei der salzsauer katalysierten Methanolyse von 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-ethoxy-ethyliden)- α -D-glucopyranose wird neben 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucopyranose als Hauptprodukt eine geringe Menge an Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid gebildet². Längere Reaktionszeiten unter diesen Bedingungen führen zu weiteren O-Deacetylierungen.



Der Einsatz von Sulfonsäuren oder Lewissäuren ist weniger kritisch und ermöglicht die Umlagerung zu *trans*-Glycosiden in guten Ausbeuten. Es werden hauptsächlich zwei Systeme angewendet:

- ① Quecksilberbromid³⁻⁸ in Nitromethan
- ② Sulfonsäuren⁹⁻¹³ in Lösungsmitteln geringer Polarität

Auch mit Zinn(IV)-chlorid¹² oder Trifluormethansulfonyloxy-trimethyl-silan¹⁴⁻¹⁶ werden gute Ergebnisse erzielt. 1,2-O-(1-Alkoxy-alkylden)-furanosen lassen sich nach den gleichen Verfahren zu 1,2-*trans*-Glycofuranosiden umsetzen⁵.

Die Umlagerung verläuft intramolekular nach einer Reaktion erster Ordnung^{13, 17, 18}.

¹ A. F. Bochkov u. G. E. Zaikov, *Chemistry of the O-Glycosidic Bond*, Pergamon Press, Oxford 1979.

² A. S. Perlin, *Can. J. Chem.* **41**, 555 (1963).

³ B. Helferich u. K. Weis, *Chem. Ber.* **89**, 314 (1956).

⁴ N. K. Kochetkov, A. J. Khorlin u. A. F. Bochkov, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 289.

⁵ N. K. Kochetkov, A. J. Khorlin u. A. F. Bochkov, *Tetrahedron Lett.* **23**, 693 (1967).

⁶ A. F. Bochkov, V. I. Snyatkova u. N. K. Kochetkov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1967**, 2684.

⁷ P. J. Garegg u. I. Kvarnström, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **31**, 509 (1977).

⁸ T. Ogawa, K. Katano, K. Sasajima u. M. Matsui, *Tetrahedron Lett.* **37**, 2779 (1981).

⁹ N. E. Franks u. R. Montgomery, *Carbohydr. Res.* **3**, 511 (1967).

¹⁰ N. E. Franks u. R. Montgomery, *Carbohydr. Res.* **6**, 286 (1968).

¹¹ V. A. Derevitskaya, E. M. Klimov u. N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* **7**, 7 (1968).

¹² J. Banoub u. D. R. Bundle, *Can. J. Chem.* **57**, 2091 (1979).

¹³ J. H. Banoub, F. Michon, J. Ricd u. L. Rateb, *Carbohydr. Res.* **123**, 109 (1983).

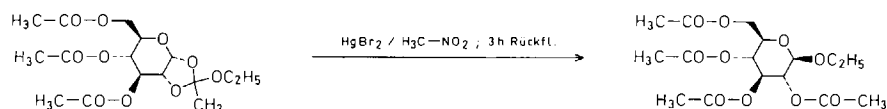
¹⁴ T. Ogawa, K. Beppu u. S. Nakabayashi, *Carbohydr. Res.* **93**, C6 (1981).

¹⁵ T. Ogawa u. Y. Takahashi, *J. Carbohydr. Chem.* **2**, 461 (1983).

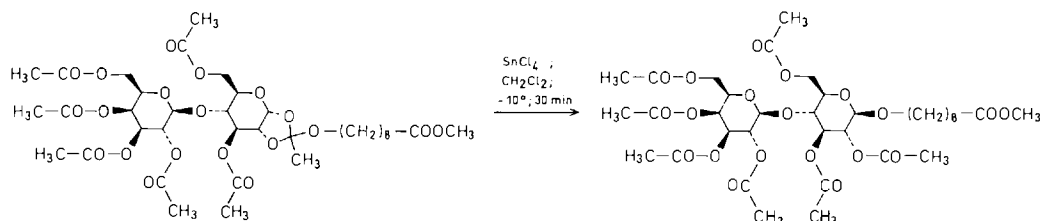
¹⁶ S. Sato, S. Nunomura, T. Nakano, Y. Ito u. T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **29**, 4097 (1988).

¹⁷ A. F. Bochkov, V. I. Betaneli u. N. K. Kochetkov, *Bioorg. Khim.* **2**, 927 (1976).

¹⁸ A. F. Bochkov, V. I. Betaneli u. N. K. Kochetkov, *Bioorg. Khim.* **3**, 39 (1977).

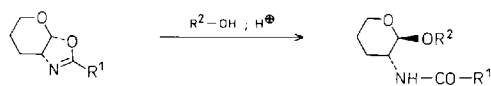
Ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid¹:

Die Lösung von 376 mg (1,0 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-ethoxy-ethyliden)- α -D-glucopyranose in 10 ml abs. Nitromethan wird mit 18 mg (0,05 mmol) Quecksilber(II)-bromid 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf 20° werden einige Tropfen Pyridin zugegeben und die Mischung i. Vak. eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt; Ausbeute: 124,1 mg (33%).

(8-Ethoxycarbonyloctyl)-2,3,6-tri-O-acetyl-4-O-(tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)- β -D-glucopyranosid²:

Zu der gekühlten Lösung von 806 mg (1 mmol) 3,6-Di-O-acetyl-4-O-(tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1,2-O-[1-(8-methoxycarbonyloctyl)-ethyliden]- α -D-glucopyranose in 10 ml abs. Dichlormethan werden 0,01 ml (0,1 mmol) Zinn(IV)-chlorid gegeben. Die Reaktionstemp. wird 30 min bei -10° gehalten. Anschließend wird die Mischung in 10 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. Extraktion mit 20 ml Dichlormethan und Waschen der organ. Phase liefert das rohe Glycosid, das säulenchromatographisch gereinigt wird; Ausbeute: 483,6 mg (60%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 117 (S. 797) aufgeführten Verbindungen.

7. aus 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen (1-O, 2-N-Alkyliden-2-amino-2-desoxy-Derivate)

Ähnlich wie die Synthese von Glycosiden aus 1,2-O-(1-Alkoxy-alkyliden)-Derivaten verläuft die Glycosid-Synthese aus 1-O,2-N-Alkyliden-2-amino-2-desoxy-Derivaten zu 1,2-*trans*-2-Amino-2-desoxy-glycosid-Derivaten³⁻⁶. Die Reaktion wird durch Säuren oder Lewisäuren katalysiert.

¹ N. K. Kochetkov, A. J. Khorlin u. A. F. Bochkov, Tetrahedron Lett. **23**, 693 (1967).

² J. Banoub u. D. R. Bundle, Can. J. Chem. **57**, 2091 (1979).

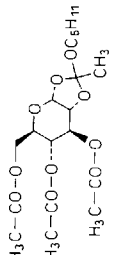
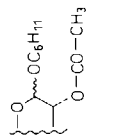
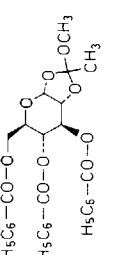
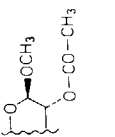
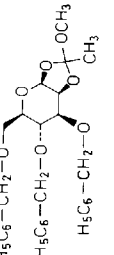
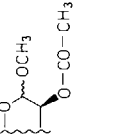
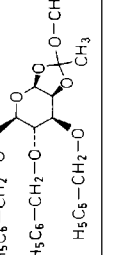
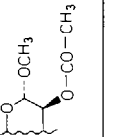
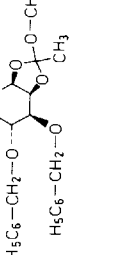
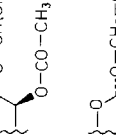
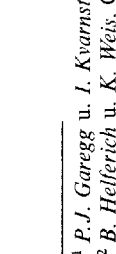
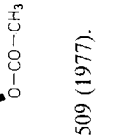
³ F. Micheel u. H. Köchling, Chem. Ber. **90**, 1597 (1957).

⁴ F. Micheel u. H. Köchling, Chem. Ber. **91**, 673 (1958).

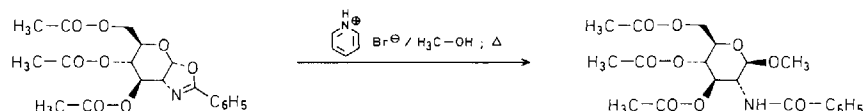
⁵ F. Micheel u. H. Köchling, Chem. Ber. **93**, 2372 (1960).

⁶ T. Ogawa, K. Beppu u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. **93**, C6 (1981).

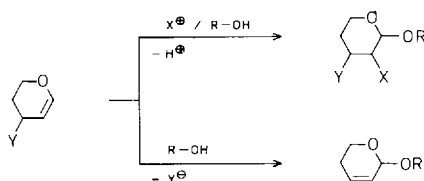
Tab. 117: Alkyl-glycoside aus 1,2-O-(1-Alkoxy-alkylden)-kohlenhydraten durch Umlagerung

Substrat	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	α/β	Lite- ratur
 $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OC}_6\text{H}_{11}$	$\text{H}_{11}\text{C}_6-\text{OH}/\text{HgBr}_2/$ $\text{H}_3\text{C}-\text{NO}_2;$ 15 min Rückfl.		78	1 : 4	1
 $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OC}_6\text{H}_{11}$	$\text{HgBr}_2/\text{HCl}/$ $\text{H}_3\text{C}-\text{NO}_2; 20^\circ;$ 30 min		57	β	2
 $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OC}_6\text{H}_{11}$	$\text{HgBr}_2; 140^\circ; 1 \text{ h}$		71	16 : 1	3
 $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OC}_6\text{H}_{11}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_3\text{H}/$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2; 45^\circ; 20 \text{ min}$		82	α	4
 $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OC}_6\text{H}_{11}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_3\text{H}/$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2; 45^\circ; 70 \text{ min}$		74	α	5
 $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OC}_6\text{H}_{11}$	$(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CF}_3/$ $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl};$ 15-20°		81	α	6

¹ P. J. Garegg u. I. Kvarnström, Acta Chem. Scand., Ser. B 31, 509 (1977).² B. Helferich u. K. Weiss, Chem. Ber. 89, 314 (1956).³ T. Ogawa, K. Katano, K. Sasajima u. M. Matsui, Tetrahedron Lett. 37, 2779 (1981).⁴ N. E. Franks u. R. Montgomery, Carbohydr. Res. 3, 511 (1967).⁵ N. E. Franks u. R. Montgomery, Carbohydr. Res. 6, 286 (1968).⁶ T. Ogawa, K. Beppu u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. 93, C6 (1981).

Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-benzoylamino-2-desoxy- β -D-glucopyranosid¹:

500 mg (1,35 mmol) 2-Phenyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol (3,4,6-Tri-O-acetyl-1-O,2-N-benzyliden-2-amino-2-desoxy- α -D-glucopyranosid) werden unter Erwärmen in 10 ml abs. Methanol gelöst und mit einer katalytischen Menge Pyridinium-hydrobromid versetzt. Beim Abkühlen erfolgt Kristallisation; Ausbeute: 360 mg (67%).

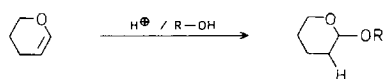
8. aus Glycalen

Glycale reagieren mit Alkoholen auf zwei verschiedenen Wegen zu Glycosiden:

- ① durch Addition an die C,C-Doppelbindung
- ② unter Umlagerung der C,C-Doppelbindung

Beide Verfahren haben große Bedeutung für die Synthese von Desoxyglycosiden. Im folgenden werden die Aspekte zur Synthese einfacher Glycoside beschrieben. Disaccharid-Synthesen nach diesen Verfahren werden auf S. 938, 1024 besprochen.

Die beiden Reaktionstypen sind in verschiedenen Übersichtsartikeln²⁻⁴ beschrieben.

8.1. durch Addition an die C,C-Doppelbindung**8.1.1. Säure-katalysierte Additionen**

Als Vinyether reagieren sowohl unsubstituierte als auch O-acylierte Glycale unter Säure-Katalyse mit Alkoholen in einer Additionsreaktion, wobei 2-Desoxy-glycoside gebildet werden^{5,6}. Der Anwendungsbereich der Reaktion ist sehr begrenzt. Gewöhnlich wird die Reaktion in Gegenwart eines großen Überschusses des betreffenden Alkohols durchgeführt, so daß sie auf einfache Alkohole begrenzt ist. Gute Ergebnisse werden mit freien Glycalen erhalten. Säure-labile Glycale (z. B. verzweigte oder O-acetylierte Glycale) neigen jedoch zu Zersetzungsreaktionen oder allylischen Umlagerungsreaktionen. Auf der anderen Seite sind aus Glycalen mit schlechten Austrittsgruppen in der 3-Position (z. B. Acet-

¹ F. Micheel u. H. Köchling, Chem. Ber. **93**, 2372 (1960).

² R. J. Ferrier, Adv. Carbohydr. Chem. **20**, 67 (1965).

³ R. J. Ferrier, Adv. Carbohydr. Chem. **24**, 199 (1969).

⁴ R. J. Ferrier, Fortschr. Chem. Forsch. **14**, 389 (1970).

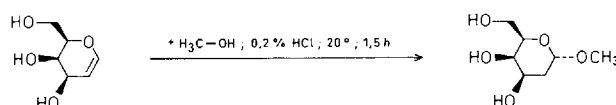
⁵ W. G. Overend, F. Shafizadeh u. M. Stacey, J. Chem. Soc. **1951**, 992.

⁶ F. Shafizadeh u. M. Stacey, J. Chem. Soc. **1952**, 3608.

amino-Funktionen) die entsprechenden 2-Desoxy-glycoside in guten Ausbeuten zu erhalten¹.

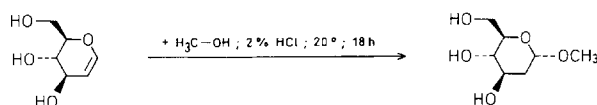
O-Alkylierte 2-Nitro-glycale reagieren im Sinne einer Michael-Addition zu 2-Desoxy-2-nitro-glycosiden. O-Acylierte 2-Nitro-glycale reagieren jedoch weiter unter 2,3-Eliminierung und erneuter Michael-Addition, so daß vier diastereomere Addukte erhalten werden².

Methyl-2-desoxy- α -D-lyxopyranosid³:

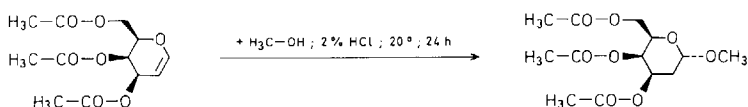


Die Lösung von 35 g (239 mmol) D-Galactal (1,5-Anhydro-2-desoxy-D-arabino-1-hexenitol) in 300 ml 0,2%iger methanol. Chlorwasserstoff wird 1,5 h bei 20° stehengelassen. Anschließend wird mit Silbercarbonat neutralisiert, filtriert und das Filtrat eingengt. Der erhaltene Rückstand wird aus Essigsäure-ethylester kristallisiert; Ausbeute: 42,7 g (47%).

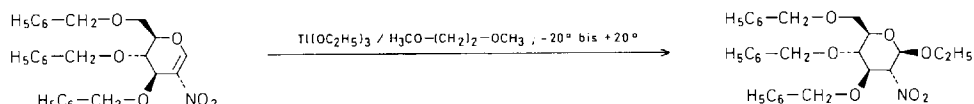
Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



Methyl-2-desoxy- α -D-arabinopyranosid⁴; 3%



Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-lyxopyranosid⁴; 29%



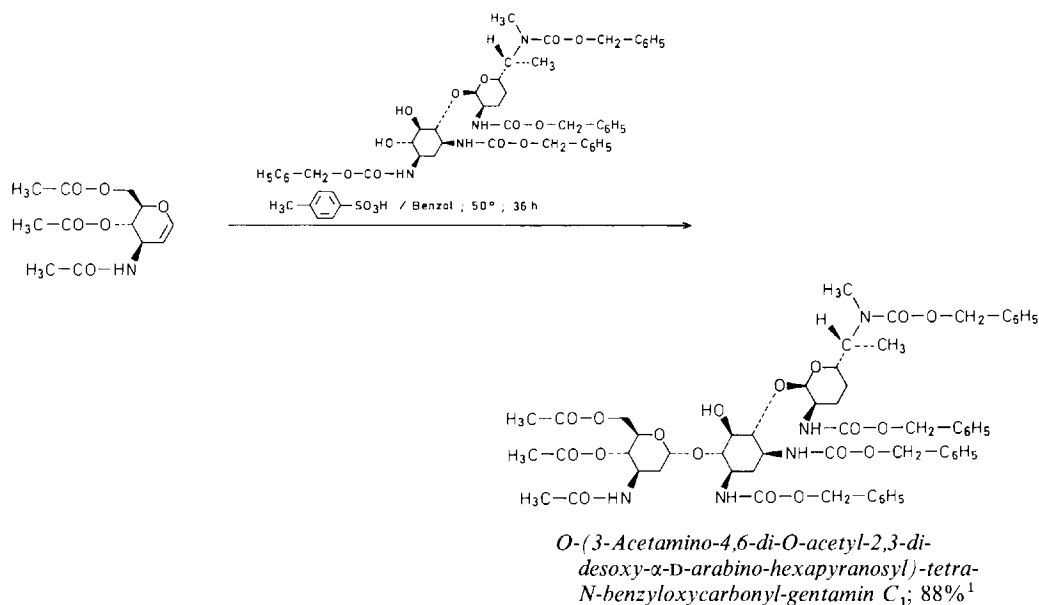
Ethyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-nitro-2-desoxy- β -D-glucopyranosid²; 50%

¹ P.J.L. Daniels, A.K. Mallams u. J.J. Wright, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1973**, 675.
K. Tatsuta, Y. Kobayashi, H. Gunji u. H. Masuda, Tetrahedron Lett. **29**, 3975 (1988).

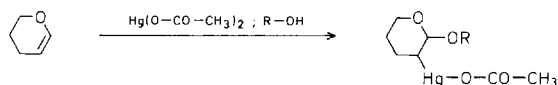
² C.W. Holzapfel, C.F. Marais u. M.S. van Dyk, Synth. Commun. **18**, 97 (1988).

³ W.G. Overend, F. Shafizadeh u. M. Stacey, J. Chem. Soc. **1951**, 992.

⁴ F. Shafizadeh u. M. Stacey, J. Chem. Soc. **1952**, 3608.

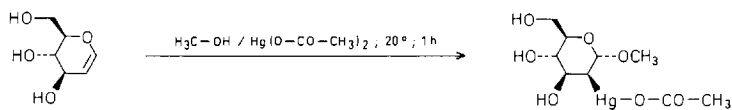


8.1.2. durch Alkoxymercurierung



Die Umsetzung von Glycalen mit Alkoholen in Gegenwart von Quecksilber(II)-acetat (Alkoxymercurierung²) verläuft unter Addition und führt zu Alkyl-2-mercuri-2-desoxy-glycosiden^{3,4}. Es werden 2-Acetoxymercuri-2-desoxy-glycoside gebildet, in denen die Hg-Acetoxy-Gruppe gegen Chlor-Atom austauschbar ist zu 2-Chlormercuri-2-desoxy-glycosiden. Die Reaktion verläuft über eine 1,2-Mercurinium-Zwischenstufe, die am anomeren C-Atom von dem Alkohol geöffnet wird. Dieser Mechanismus bedingt eine 1,2-*trans*-Anordnung der Substituenten.

Die Methoxymercurierung verschiedener Glycale führt zu den beiden möglichen isomeren Methyl-glycosiden, die jedoch in unterschiedlicher Menge gebildet werden können. Während bei der Reaktion von D-Glucal bevorzugt das *Methyl-2-acetoxymercuri-2-desoxy-α-D-mannopyranosid* erhalten wird, führt die analoge Reaktion von 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal zu dem isomeren *Methyl-2-acetoxymercuri-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-β-D-glucopyranosid*³. NMR-Spektroskopische Untersuchungen zeigen, daß das Verhältnis des diaxialen zu dem diäquatorialen Additionsprodukt stark abhängig ist von den verwendeten Substituenten an C-4 und C-5⁵.



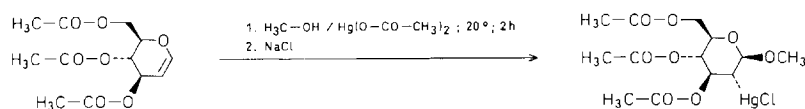
¹ P.J.L. Daniels, A.K. Mallams u. J.J. Wright, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1973**, 675.

² J. Chatt, Chem. Rev. **48**, 7 (1951).

³ G. R. Inglis, J.C.P. Schwarz u. L. McLaren, J. Chem. Soc. **1962**, 1014.

⁴ P.T. Manolopoulos, M. Mednick u. N.N. Lichtin, J. Am. Chem. Soc. **84**, 2203 (1962).

⁵ K. Takiura u. S. Honda, Carbohydr. Res. **21**, 379 (1972).



Sekundäre Alkohole reagieren mit geringeren Ausbeuten zu den entsprechenden Glycosiden. Auch die Methoxymercurierungs-Reaktionen von

- O-acylierten 2-Hydroxy-glycalen¹
- Glycalen aus der Ketozucker-Reihe²
- Glycalen von Pentopyranosen³
- furanoiden Glycalen⁴

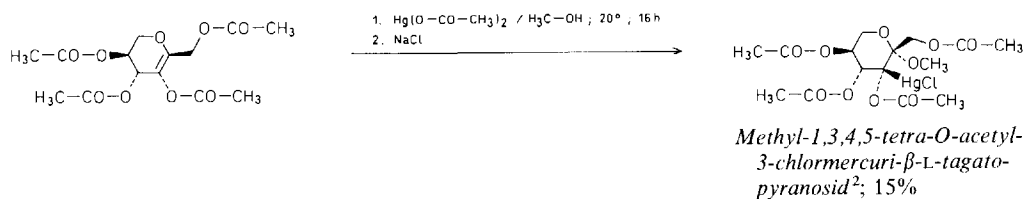
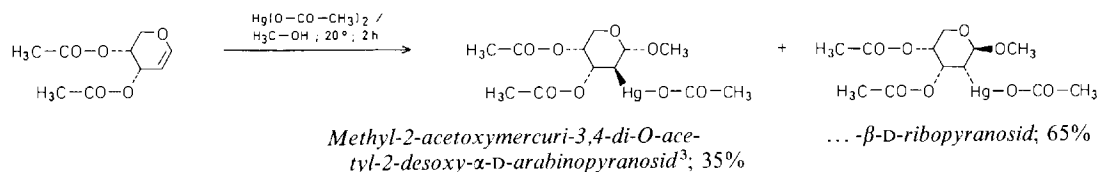
verlaufen unter 1,2-*trans*-Addition.

Die Oxymercurierungs-Reaktionen werden i. a. in dem Alkohol als Lösungsmittel durchgeführt. Systematische Variationen der Reaktionsbedingungen mit verschiedenen Quecksilber-Salzen, Basen und Lösungsmitteln ergaben jedoch, daß Methoxymercurierungen in Gegenwart von Quecksilberperchlorat und Collidin in Acetonitril mit molaren Mengen des entsprechenden Alkohols durchzuführen sind⁵.

Die C,Hg-Bindung kann nach der Glycosid-Synthese unter reduktiven oder anderen Bedingungen gespalten werden, so daß dieser zweistufige Prozeß eine gute und häufig angewendete Methode zur Herstellung von 2-Desoxy-glycosiden darstellt.

3,4,6-Methyl-tri-O-acetyl-2-chloromercuri-2-desoxy-β-D-glucopyranosid⁶: Zur Lösung von 2,5 g (9,2 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal in 10 ml Methanol werden 3,07 g (9,6 mmol) Quecksilber(II)-acetat in 35 ml Methanol gegeben. Nach 2 h bei 20° werden 0,565 g (9,65 mmol) Natriumchlorid in 10 ml Wasser zugegeben. Das Produkt kristallisiert aus; Ausbeute: 1,9 g (38,5%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



¹ J. H. Leftin u. N. N. Lichtin, Isr. J. Chem. **3**, 107 (1965).

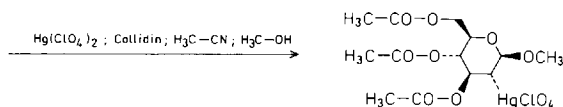
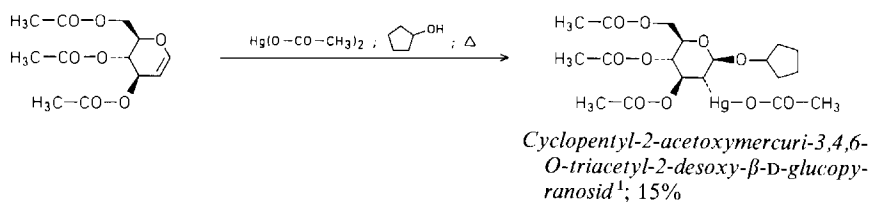
² M. Katsuhara, S. Wakahara u. K. Tokuyama, Bull. Chem. Soc. Jpn. **41**, 1208 (1968).

³ S. Honda, K. Izumi u. K. Takiura, Carbohydr. Res. **23**, 427 (1972).

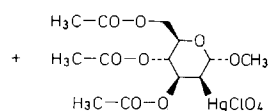
⁴ K. Bischofberger, S. J. Eitelman u. A. Jordaan, Carbohydr. Res. **74**, 145 (1979).

⁵ S. Honda, K. Kakehi, H. Takai u. K. Takiura, Carbohydr. Res. **29**, 477 (1973).

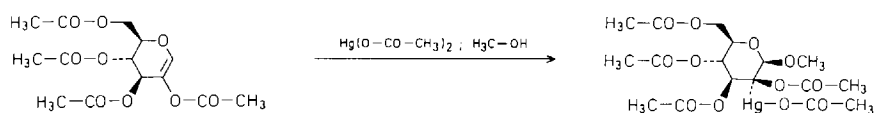
⁶ G. R. Inglis, J. C. P. Schwarz u. L. McLaren, J. Chem. Soc. **1962**, 1014.



*Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-perchloratomercuri-2-desoxy-β-D-glucopyranosid*²; 26%



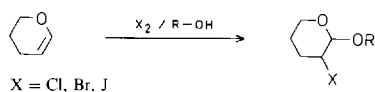
... *α-D-mannopyranosid*²; 49%



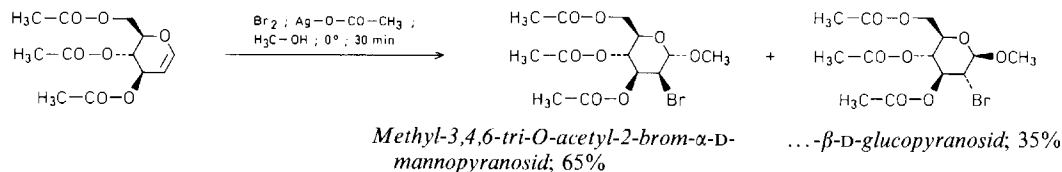
*Methyl-2-acetoxymercuri-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranosid*¹; 18%

8.1.3. durch 2-Halogen-1-alkoxylierung

8.1.3.1. mit Chlor, Brom oder Jod



Bei den Reaktionen von Tri-O-acetyl-D-glucal mit Chlor, Brom oder Jod in Methanol in Gegenwart von Silberacetat entstehen in jedem Fall 60–65% Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-halogen-α-D-mannopyranosid neben 35–40% β-D-Glucopyranosid³; z. B.:



¹ J. H. Leftin u. N. N. Lichtin, Isr. J. Chem. **3**, 107 (1965).

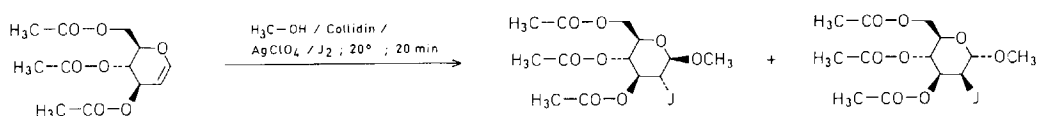
² S. Honda, K. Izumi u. K. Takiura, Carbohydr. Res. **23**, 427 (1972).

³ R. U. Lemieux u. B. Fraser-Reid, Can. J. Chem. **42**, 532 (1964).

Nach einer Variante sind Glycosid-Synthesen mit molaren Mengen des betreffenden Alkohols möglich: hierbei wird Jod zu äquimolaren Mengen an Tri-O-acetyl-D-glucal, Silberperchlorat, Collidin und Alkohol gegeben. Es entstehen peracetylierte Alkyl-2-desoxy-2-jod- α -D-mannopyranoside und - β -D-glucopyranoside in hohen Ausbeuten^{1,2}. Sterisch anspruchsvollere Alkohole erhöhen den Anteil des α -D-manno-Glycopyranosids.

Die Reaktionen verlaufen über 1,2-Halogenium-Zwischenstufen, die von der *trans*-Seite am anomeren C-Atom nukleophil geöffnet werden. Daraus resultiert die 1,2-*trans*-Anordnung der Substituenten, die ausschließlich bei 2-Brom-1- und 2-Jodo-1-methoxylierungen beobachtet worden ist. Bei 2-Chlor-1-methoxylierungen wird jedoch ein beträchtlicher Anteil von α -1,2-*cis*-Produkt erhalten, so daß in diesem Falle neben 1,2-Halogenium-Ionen auch 2-substituierte Oxo-carbenium-Ionen wichtige Zwischenprodukte der Reaktion sind³.

Methyl-2-desoxy-2-jodo- β -D-glucopyranosid und α -D-mannopyranosid¹:

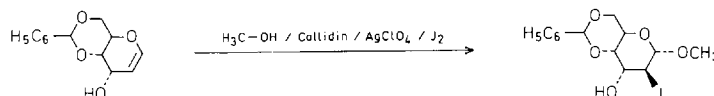


Zu der Lösung von 590 mg (2,19 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal, 71 mg (2,33 mmol) wasserfreiem Methanol und 497 mg (2,25 mmol) 2,4,6-Trimethyl-pyridin (Collidin) in 50 ml abs. Benzol werden 451 mg (2,19 mmol) wasserfreies Silberperchlorat gegeben, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Anschließend werden 550 mg (2,19 mmol) Jod zugegeben und die Mischung 20 min bei 20° gerührt. Die Silber-Salze werden abfiltriert, das Filtrat eingengt und in Chloroform aufgenommen. Die Lösung wird mit wäbr. Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, danach mit Wasser. Nach Trocknen der organ. Phase wird i. Vak. zum viskosen Öl eingengt. Der Rückstand wird in ges. methanol. Ammoniak aufgenommen und 24 h stehengelassen. Das Acetamid wird durch Filtration über Kieselgel (Laufmittel: Chloroform-Methanol = 95 : 5) entfernt. Anschließend wird zum Sirup eingengt und in Essigsäure-ethylester aufgenommen. Nach Animpfen kristallisiert zunächst *Methyl-2-desoxy-2-jodo- β -D-glucopyranosid*; Ausbeute: 192,8 g (21%) (nach Umkristallisation aus Essigsäure-ethylester).

Die Mutterlauge wird angedampft, der erhaltene Sirup wird mit *Methyl-2-desoxy-2-jodo- α -D-mannopyranosid* angimpft, das Produkt aus Essigsäure-ethylester umkristallisiert; Ausbeute: 275,5 g (30%).

Analog erhält man mit Cyclohexanol ein Gemisch aus *Cyclohexyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-jod- α -D-mannopyranosid* (80%) und - β -D-glucopyranosid (25%)¹.

Tri-O-acetyl-D-galactal reagiert ähnlich wie Glucal. Dies gilt auch für die 2-Jod-1-methoxylierung von 4,6-O-Benzyliden-D-allal, das *Methyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-jodo- α -D-altropyranosid* ergibt⁴:



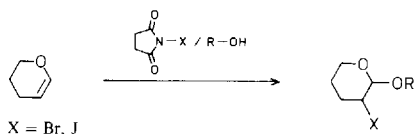
¹ R. U. Lemieux u. S. Levine, Can. J. Chem. **42**, 1473 (1964).

² R. U. Lemieux u. A. R. Morgan, Can. J. Chem. **43**, 2190 (1965).

³ R. U. Lemieux u. B. Fraser-Reid, Can. J. Chem. **43**, 1460 (1965).

⁴ R. U. Lemieux, E. Frage u. K. A. Watanabe, Can. J. Chem. **46**, 61 (1968).

8.1.3.2. mit N-Brom-amiden oder -imiden

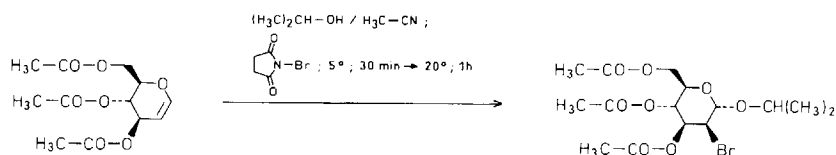


Häufiger als die vorab beschriebene Variante der 2-Halogen-1-alkoxylierung wird diese Reaktion mit N-Brom-amiden oder -imiden durchgeführt. Diese Methode, gefolgt von einer reduktiven Debromierung, bildet die Grundlage für ein sehr leistungsfähiges Verfahren zur Synthese von Disacchariden von 2-Desoxy-zuckern (s.S. 1031).

Das zuerst verwendete Reagenz zur Erzeugung der Bromonium-Spezies war 1,3-Dibrom-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin¹, das mit 3-Methoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyran zum 1,2-*cis*-konfigurierten Methyl-glucosid reagiert².

Glycale werden zuerst mit N-Brom-succinimid umgesetzt. Mit verschiedenen primären, sekundären oder tertiären Alkoholen werden dabei in hohen Ausbeuten und mit ebenfalls hoher Stereoselektivität Alkyl-2-brom-2-desoxy- α -D-mannopyranoside gebildet³. In geringer Menge ($\leq 4\%$) werden vereinzelt auch die isomeren β -D-Glucopyranoside isoliert (s.u.). Einzige Ausnahme ist Methanol, das als stark nukleophiler Alkohol bei 5° die beiden isomeren Glycoside im Verhältnis von 4 : 1 erzeugt.

Bei den Reaktionen hat das verwendete Lösungsmittel (Acetonitril oder Ether) keinen oder nur sehr geringen Einfluß auf die Ausbeuten der 2-Brom-2-desoxy- α -D-mannopyranoside. Die Erniedrigung der Reaktionstemperaturen begünstigte die Bildung der α -Mannoside. Dieser Effekt ist besonders bei Umsetzungen von Methanol von Bedeutung. Die Reaktionen mit verschiedenen Alkoholen sind i.a. innerhalb einer Stunde beendet, die Umsetzung von tert.-Butanol erfordert drei Stunden. Die Verwendung von 1,3-Dibrom-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin oder N-Brom-acetamid anstelle von N-Brom-succinimid bewirkt nur eine geringe Veränderung des Ergebnisses der Glycosid-Synthese.

Isopropyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-brom-2-desoxy- α -D-mannopyranosid³.

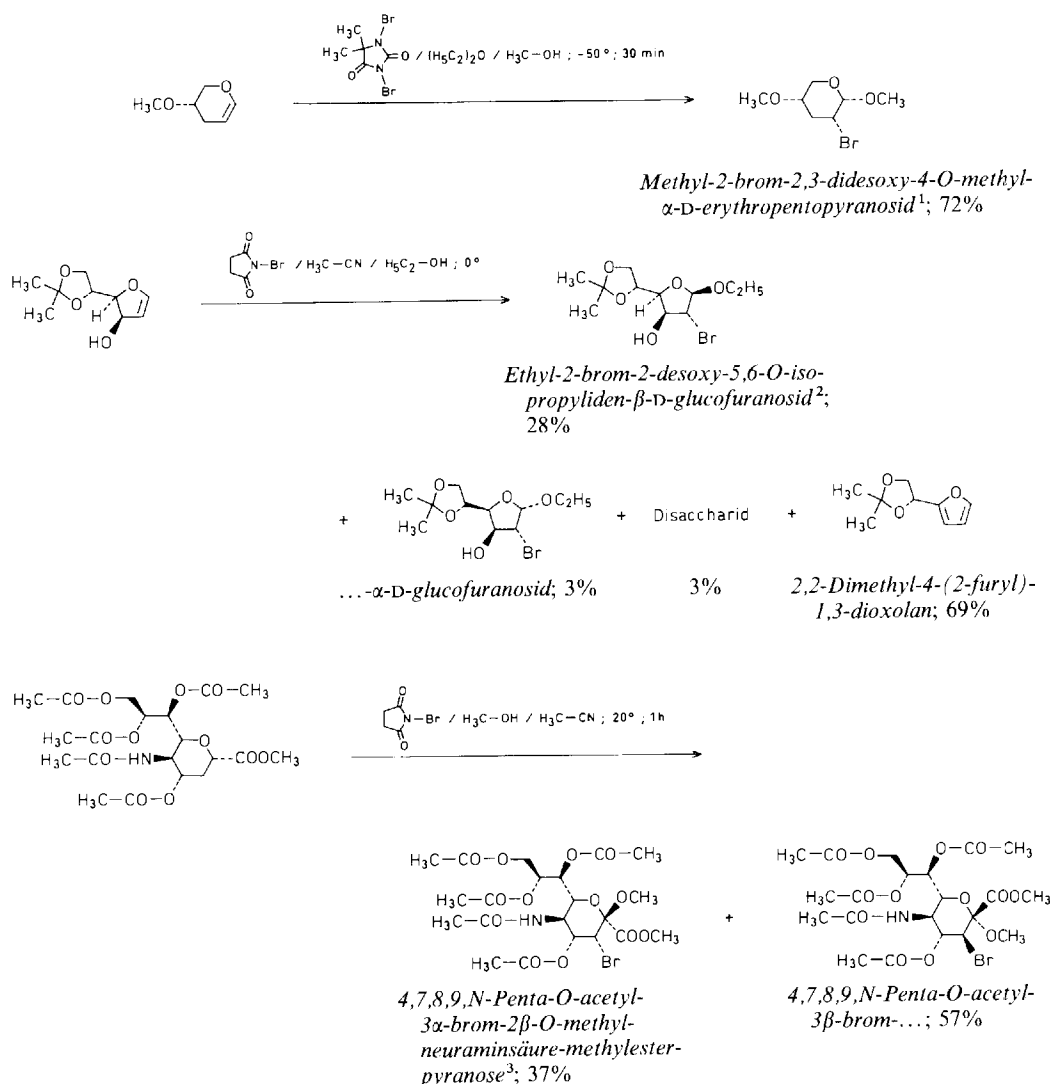
Zu einer eisgekühlten Lösung von 111 mg (0,41 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal in 1 ml abs. Acetonitril werden nacheinander 37 mg (0,62 mmol) 2-Propanol und 88 mg (0,49 mmol) N-Brom-succinimid gegeben. Die Lösung wird 0,5 h bei $\sim 5^\circ$ und anschließend 1 h bei 20° gerührt. Anschließend wird die Mischung i. Vak. eingedampft, der Rückstand auf Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Hexan/Essigsäure-ethylester = 3 : 1). Die schneller laufende Komponente (R_f 0,35) ist das α -D-manno-Produkt; Ausbeute: 145 mg (86%).

¹ M. J. Baldwin u. R. K. Brown, Can. J. Chem. **47**, 3099 (1969).

² R. M. Srivastava u. R. K. Brown, Can. J. Chem. **48**, 2334 (1970).

³ K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita u. S. Umezawa, Carbohydr. Res. **54**, 85 (1977).

Analog erhält man u.a.:



Das Verfahren wird erfolgreich für die Synthese von α-Desoxy-glycosiden von Macroliden^{4,5} herangezogen. Der Zusatz von Radikal-Fängern verbessert die Ausbeuten bei Glycosylierungen sekundärer Alkohole⁵. Furanoide Glycale² und Glycale von N-Acetylneuraminsäure³ (s.o.) lassen sich analog in die bromierten Alkyl-glycoside überführen. N-Jod-succinimid führt bei dem letztgenannten Substrat zu vergleichbaren Ergebnissen; N-Chlor-succinimid liefert kein Addukt. Auch die Reaktion von Neuraminsäure-glycalen mit 6-Oxo-1,3,3,5-tetrabrom-1,4-cyclohexadien liefert in nahezu quantitativer Ausbeute eine Mischung der isomeren Methyl-3-brom-glycoside.

¹ R. M. Srivastava u. R. K. Brown, Can. J. Chem. **48**, 2334 (1970).

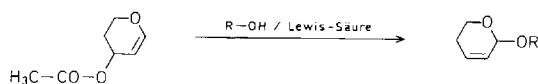
² K. Bischofberger, S. J. Eitelmann u. A. Jordan, Carbohydr. Res. **74**, 145 (1979).

³ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 631 (1987).

⁴ K. Tatsuta, A. Tanaka, K. Fujimoto, M. Kinoshita u. S. Umezawa, J. Am. Chem. Soc. **99**, 5826 (1977).

⁵ R. Woodward, J. Am. Chem. Soc. **103**, 3215 (1981).

8.2. durch Umlagerungsreaktionen

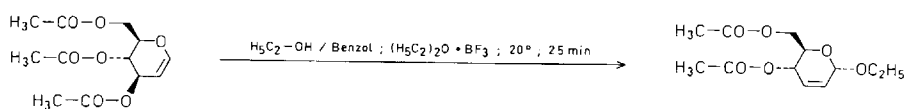


Während Alkohole in Gegenwart von Säuren unter nukleophiler Addition an die C,C-Doppelbindung zu 2-Desoxy-glycosiden reagieren, findet diese Addition in Abwesenheit von Säuren nicht statt. Vielmehr reagieren acylierte Glycale mit Alkoholen unter allylischer Umlagerung und Eliminierung der C-3-Acyloxy-Gruppe zu 2,3-ungesättigten Glycosiden. 3-O-Alkyl-glycale, die durch direkte Substitution der allylischen Acyloxy-Gruppe entstanden sein können, werden nicht beobachtet.

Die durch Alkohole induzierte allylische Umlagerung tritt nur unter drastischen Reaktionsbedingungen (bei hohen Temperaturen in Druckgefäßen) ein¹. Die Stereoselektivität der Reaktion ist schlecht. Dagegen verläuft die Reaktion unter Lewissäure-Katalyse bereits bei 20°^{2,3}. Die Umsetzung kann dann in inerten organischen Lösungsmitteln mit molaren Mengen an Alkoholen durchgeführt werden. Die Ausbeuten und Stereoselektivitäten der Reaktion sind sehr gut, es wird mit mehr als 90% bevorzugt das α -Alkyl-glycosid gebildet^{4,5}. Tri-O-acetyl-D-galactal läßt sich analog dem D-Glucal in die ungesättigten Glycoside überführen⁶, jedoch weniger leicht wegen der fehlenden Unterstützung des Austritts der 3-O-Acyl-Gruppe durch die 4-O-Acyl-Gruppe. Dimerisierungsreaktionen⁷ der Glycale treten nur in Abwesenheit von Alkoholen und höheren Konzentrationen der Lewissäure auf. In ähnlicher Weise reagieren O-acylierte 2-Hydroxy-glycale mit Alkoholen (durch Erhitzen oder unter Lewissäure-Katalyse) zu 2,3-ungesättigten Glycosiden⁸, aus denen α -Glycoside durch Hydrierung zugänglich sind. O-Acylierte furanoide Glycale reagieren wesentlich schneller als die pyranoiden Glycale zu 2,3-ungesättigten Alkyl-glycosiden^{9,10}. Diese Reaktionen laufen bei 20° auch ohne Lewissäure-Katalyse ab, jedoch entstehen Anomeren-Gemische.

Wegen der ausgezeichneten α -Selektivitäten der Umlagerungsreaktion bei pyranoiden Glycalen wurde versucht, durch Hydroxylierung oder Epoxidierung der C,C-Doppelbindung einen neuen Weg zu α -Glycosiden aufzuzeigen¹¹. Diese Variante hatte jedoch keine Vorteile gegenüber anderen Methoden, die direkt zu α -Glycosiden führen.

Ethyl-4,6-di-O-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-erythro-2-hexenopyranosid³:



¹ R.J. Ferrier, J. Chem. Soc. **1964**, 5443.

² R.J. Ferrier u. N. Prasad, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1968**, 476.

³ R.J. Ferrier u. N. Prasad, J. Chem. Soc. C **1969**, 570.

⁴ B. Fraser-Reid, A. McLean, E.W. Usherwood u. M. Yunker, Can. J. Chem. **48**, 2877 (1970).

⁵ G. Remy, L. Cottier u. G. Descotes, Can. J. Chem. **58**, 2660 (1980).

⁶ R.J. Ferrier u. D.M. Climent, J. Chem. Soc. C **1966**, 441.

⁷ R.J. Ferrier u. N. Prasad, J. Chem. Soc. C **1969**, 581.

⁸ R.J. Ferrier, N. Prasad u. G.H. Sankey, J. Chem. Soc. C **1969**, 587.

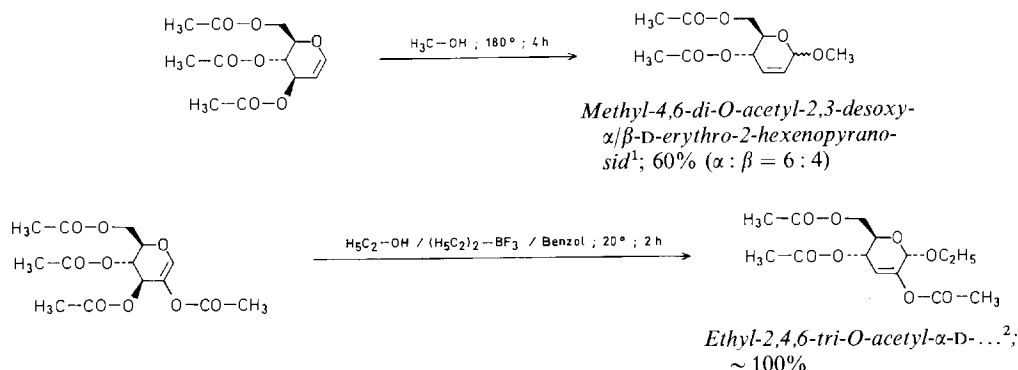
⁹ R.K. Ness u. H.G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **28**, 435 (1963).

¹⁰ M. Haga u. R.K. Ness, J. Org. Chem. **30**, 158 (1965).

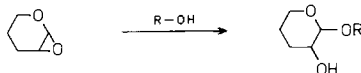
¹¹ R.J. Ferrier u. N. Prasad, J. Chem. Soc. **1969**, 575.

Zu der Lösung von 5,0 g 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal in 20 ml Benzol und 1,8 ml (1,7 mol) Ethanol werden 1,0 ml Diethylether-Trifluorboran gegeben. Nach 25 min wird mit wasserfreiem Natriumcarbonat neutralisiert, abgesaugt und das Filtrat zum Sirup eingengt. Es wird aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 3,3 g (70%).

Ähnlich erhält man u. a.:



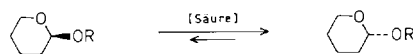
9. aus Zucker-anhydriden



Der nukleophile Angriff von Alkoholen auf den Oxiran-Ring in per-O-acylierten 1,2-Anhydro-zuckern (Brigl-Anhydrid) erfolgt bevorzugt am anomeren C-Atom, so daß Glycoside erhalten werden. Primäre und reaktive sekundäre Alkohole reagieren bereits bei 20° ohne weitere Zusätze vorwiegend zu β -Glycosiden³⁻⁵. Weniger reaktive und sterisch anspruchsvollere Alkohole lassen sich nur unter Erwärmen mit 1,2-Anhydro-zuckern zu Glycosiden umsetzen^{6,7}. Unter diesen Bedingungen entstehen beträchtliche oder sogar überwiegende Anteile der entsprechenden α -Glycoside⁸⁻¹⁰.

Das Verfahren wird heute nur noch sehr begrenzt angewendet, da besonders für die Herstellung komplexerer α -Glycoside mildere Verfahren zur Verfügung stehen.

10. durch Anomerisierung



Dieses Verfahren hatte zu Zeiten, als selektive Methoden zur Synthese von Alkyl- α -glycosiden noch nicht zur Verfügung standen, größere Bedeutung: Unter dem Einfluß von Säuren in inerten Lösungsmitteln lassen sich acylierte Alkyl- β -D-glycoside in die entspre-

¹ R.J. Ferrier u. N. Prasad, J. Chem. Soc. **1969**, 570.

² R.J. Ferrier, N. Prasad u. G.H. Sankey, J. Chem. Soc. C. **1969**, 587.

³ P. Brigl, Z. Physiol. Chem. **122**, 245 (1922).

⁴ W.J. Hickinbottom, J. Chem. Soc. **1928**, 3140.

⁵ E. Hardegger u. J. De Pascual, Helv. Chim. Acta. **31**, 281 (1948).

⁶ W.N. Haworth u. W.J. Hickinbottom, J. Chem. Soc. **1931**, 2847.

⁷ R.U. Lemieux, Can. J. Chem. **31**, 949 (1953).

⁸ R.U. Lemieux u. G. Huber, J. Am. Chem. Soc. **75**, 4118 (1953).

⁹ R.U. Lemieux u. G. Huber, J. Am. Chem. Soc. **78**, 4117 (1956).

¹⁰ L.J. Sargent, J.G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. Soc. **1962**, 2184.

chenden α -Anomeren überführen. Die Reaktion verläuft von den thermodynamisch instabileren Alkyl-glycosiden zu den stabileren Isomeren. Obwohl sich ein Gleichgewicht zwischen beiden Anomeren einstellt, kann das Hauptprodukt häufig präparativ isoliert werden. Die Ausbeuten sind trotz der drastischen Bedingungen gut bis sehr gut.

Als Säure-Komponenten werden Lewissäuren eingesetzt; z. B.:

Zinn(IV)-chlorid¹

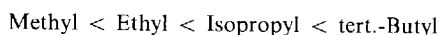
Titan(IV)-chlorid²⁻⁶

Bortrifluorid⁷⁻¹¹

Trifluormethansulfonsäure¹²

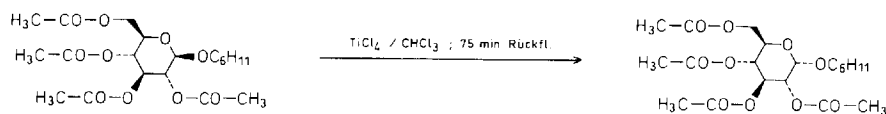
Methansulfonsäure/Cobaltbromid/Tetraethyl-ammoniumperchlorat¹³

Die Anomerisierungs-Rate hängt von dem jeweiligen Aglycon ab und steigt in der Serie



Zumeist werden per-O-acetylierte Glycoside eingesetzt, benzylierte Glycoside lassen sich z. T. mit besseren Ergebnissen anomerisieren als acetylierte¹⁴. Weniger häufig werden benzylierte Glycoside anomerisiert. Häufig gelingt es mit Titan(IV)-chlorid als Lewissäure, Alkyl-glycoside von Disacchariden zu anomerisieren, ohne die interglycosidische Bindung zu isomerisieren.

Cyclohexyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosid⁶:



Eine Lösung von 13,3 g (700 mmol) Titan(IV)-chlorid in 50 ml abs. Chloroform wird bei 20° zu einer Lösung von 30 g (50,8 mmol) Cyclohexyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid in 300 ml Chloroform gegeben. Die Mischung wird 75 min unter Rückfluß und unter Ausschluß von Feuchtigkeit erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20° wird auf 1 l Eiswasser gegossen. Die organ. Phase wird mit Wasser, mit einer wäßr. Kaliumhydrogen-carbonat-Lösung und 3mal mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird der erhaltene Sirup aus Chloroform/Petrolether kristallisiert; Ausbeute: 24 g (80%).

¹ E. Pacsu, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **61**, 137 (1928).

² E. Pacsu, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **61**, 1518 (1928).

³ E. Pacsu, J. Am. Chem. Soc. **52**, 2563 (1930).

⁴ E. Pacsu, J. Am. Chem. Soc. **52**, 2568 (1930).

⁵ E. Pacsu, J. Am. Chem. Soc. **52**, 2571 (1930).

⁶ E. Pacsu, J. Janson u. B. Lindberg, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 376 (1963).

⁷ B. Lindberg, Acta Chem. Scand. **2**, 426 (1948).

⁸ B. Lindberg, Acta Chem. Scand. **2**, 534 (1948).

⁹ B. Lindberg, Acta Chem. Scand. **3**, 1153 (1949).

¹⁰ B. Lindberg, Acta Chem. Scand. **3**, 1350 (1949).

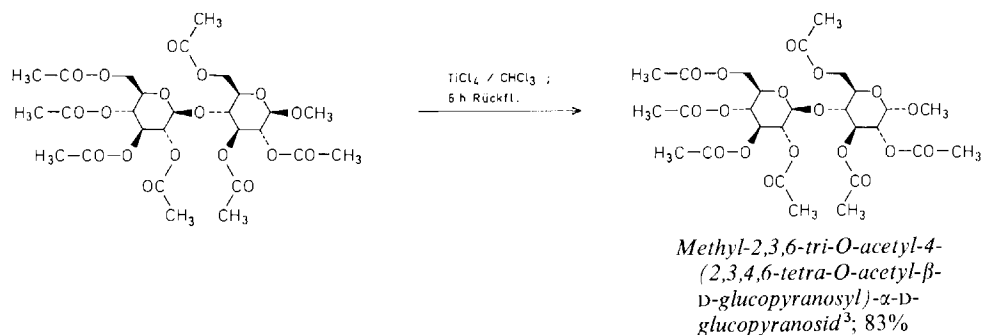
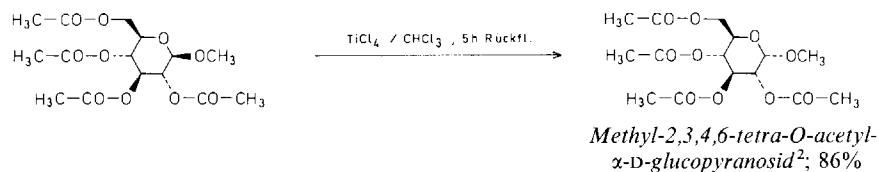
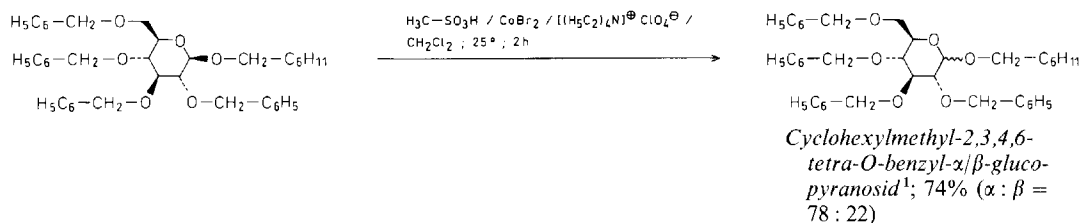
¹¹ B. Lindberg, Acta Chem. Scand. **3**, 1355 (1949).

¹² J. Arnarp, L. Kenne, B. Lindberg u. J. Lönngren, Carbohydr. Res. **44**, C5 (1975).

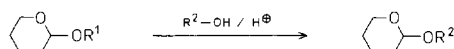
¹³ S. Koto, N. Morishima u. S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **55**, 1543 (1982).

¹⁴ R. E. Reeves u. E. L. Mazzeno, J. Am. Chem. Soc. **76**, 2219 (1954).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



11. durch Transglycosidierung



Die Übertragung von Glycosyl-Resten von einem Aglycon auf ein anderes erfolgt unter saurer Katalyse, wenn der als Akzeptor dienende Alkohol in großem Überschuß vorhanden ist. Ethyl- α -D-glucopyranosid wird z. B. in salzsaurem Methanol in *Methyl- α -D-glucopyranosid* übergeführt. Ähnlich reagieren Methyl- α -D-fructofuranoside in Benzylalkohol zu Benzyl- β -D-fructopyranosiden⁴. Methyl-glycoside von 2-Acetamin-zuckern lassen sich in Gegenwart von Benzylalkohol und Salzsäure in die entsprechenden Benzyl- β -glycoside überführen⁵. Andere saure Katalysatoren für Transglycosidierungen einfacher Alkylglycoside sind z. B. Lewisäuren⁶ oder Sulfonsäuren⁷.

Nach diesem Verfahren wurden auch aus Polysacchariden direkt und sehr ökonomisch einfache Alkyl-glycoside hergestellt, beispielsweise *Methyl- α -D-mannopyranosid* aus Mannan⁸, oder Alkyl- α -L-fucoside aus Fucoidan⁹.

¹ S. Koto, N. Morishima u. S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **55**, 1543 (1982).

² E. Pacsu, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **61**, 1518 (1928).

³ E. Pacsu, J. Am. Chem. Soc. **52**, 2571 (1930).

⁴ C. B. Purves u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **59**, 1170 (1937).

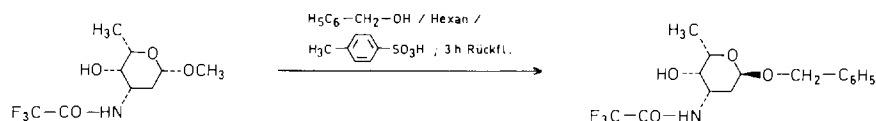
⁵ S. Umezawa, H. Sano u. T. Tsuchiya, Bull. Chem. Soc. Jpn. **48**, 556 (1975).

⁶ W. L. Salo u. H. G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **33**, 3585 (1968).

⁷ C. Monneret, A. Martin u. M. Pais, J. Carbohydr. Chem. **7**, 417 (1988).

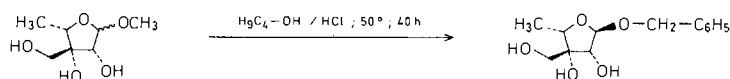
⁸ C. S. Hudson, Org. Synth. Coll. Vol. **1**, 371 (1947).

⁹ R. G. Schweiger, J. Org. Chem. **27**, 4267 (1962).

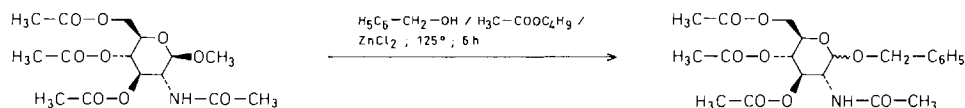
Benzyl-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoroacetamino- α -L-lyxohexopyranosid¹:

Zu einer Lösung von 260 mg (1 mmol) Methyl-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoroacetamino- β -L-lyxo-hexopyranosid in 2 ml Benzylalkohol und 25 ml Hexan werden 170 mg 4-Methyl-benzolsulfonsäure gegeben. Die Mischung wird 3 h unter Rückfluß in einer Dean-Stark-Apparatur erhitzt, auf 20° gekühlt und mit 100 mg festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und unlösliche Stoffe abfiltriert. Eindampfen des Lösungsmittels i. Vak. liefert einen Rückstand, der chromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Hexan/Essigsäure-äthylester = 5 : 1) gereinigt wird; Ausbeute: 300 mg (89%).

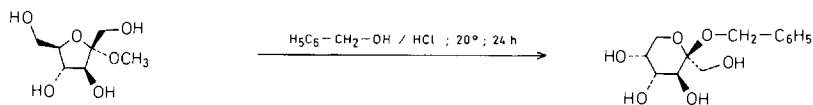
Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



Benzyl-3-hydroxymethyl-5-desoxy- β -D-ribofuranosid²;
50–60%



Benzyl-2-acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α/β -D-glucopyranosid³; 56%
(α : β = 1 : 4,8)



Benzyl- β -D-fructopyranosid⁴;
10%

¹ C. Monneret, A. Martin u. M. Pais, Carbohydr. Chem. 7, 417 (1988).

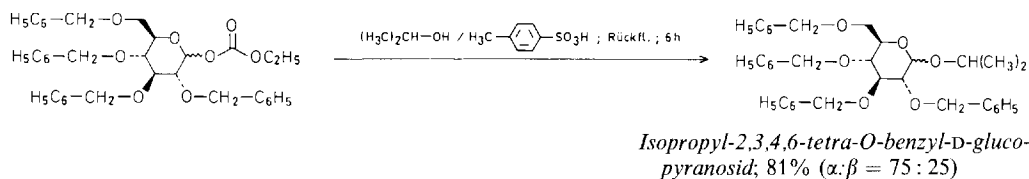
² S. Umezawa, H. Sano u. T. Tsuchiya, Bull. Chem. Soc. Jpn. 48, 556 (1975).

³ W. L. Salo u. H. G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. 33, 3585 (1968).

⁴ C. B. Purves u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. 59, 1170 (1937).

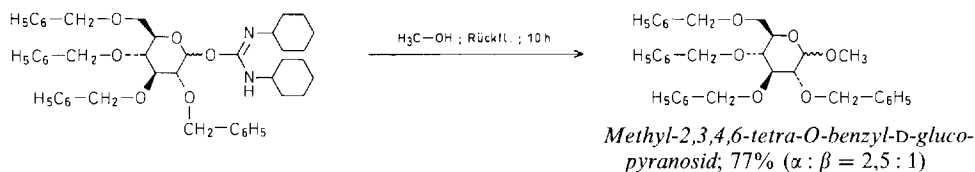
12. aus Kohlensäure-Derivaten

Anomere Mischungen von Glycosyl-carbonaten sind aus 1-OH-freien Zucker-Derivaten mit Chlorameisensäure-estern und Basen zugänglich. In alkoholischen Lösungen reagieren sie bei erhöhten Temperaturen in Gegenwart von Sulfonsäuren zu Alkyl-glycosiden¹. Die Reaktion verläuft über eine Decarboxylierung. Mit einfachen primären oder sekundären Alkoholen werden gute Ausbeuten der entsprechenden Glycoside erhalten, jedoch mit geringer anomerer Differenzierung. Bei Einsatz von weniger nukleophilen Alkoholen in inerten Lösungsmitteln werden unter Decarboxylierung die einfachen Alkyl-glycoside gebildet; z. B.¹:

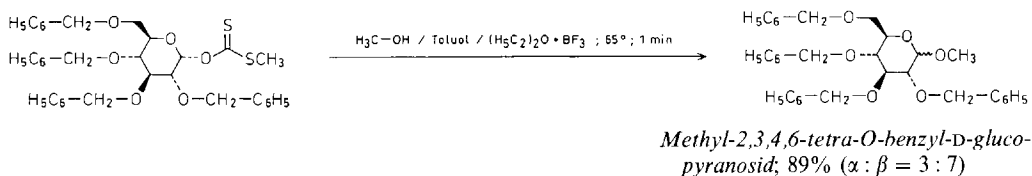


Bei der Pyrolyse von Glycosyl-methylcarbonaten entstehen die Methyl-glycoside nur in Spuren².

O-Glycosyl-isoharnstoffe, die aus O-geschützten Zuckerhalbacetalen und Carbodiimid in Gegenwart von Kupfer(I)-chlorid zugänglich sind, reagieren in Lösungen einfacher Alkohole unter Rückflußbedingungen in mehrstündigen Reaktionen zu Alkyl-glycosiden und Harnstoff³. Die Ausbeuten sind gut, jedoch werden beide Anomere in gleicher Menge gebildet; z. B.:



O-Glycosylierte Xanthate lagern thermisch oder in Gegenwart von katalytischen Mengen einer Lewis-Säure (Diethylether-Trifluorboran) unter Abspaltung des (**giftigen**) Kohlenoxidsulfids zu O-Glycosiden um⁴. Die Bildung von geringen Mengen des entsprechenden Thioglycosids wird als Nebenreaktion beobachtet. Mit reaktiven Alkoholen entstehen anomere Mischungen, weniger nukleophile Alkohole führen zur bevorzugten Bildung der α -Glycoside.



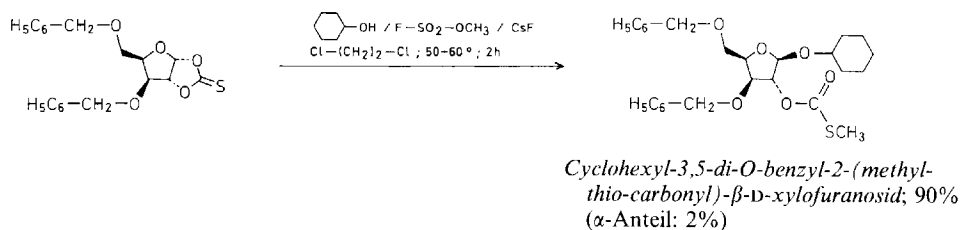
¹ M. Boursier u. G. Descotes, C. R. Acad. Sci. Ser. 2 **308**, 919 (1989).

² Y. Ishido, S. Inaba, A. Matsumoto, T. Yoshino u. H. Umezawa, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1977**, 1382.

³ H. Tsutsumi, Y. Kawai u. Y. Ishido, Chem. Lett. **1978**, 629.

⁴ J.-R. Pougny, J. Carbohydr. Chem. **5**, 529 (1986).

Ein verwandter Übergangszustand, wie er in der Koenigs-Knorr-Reaktion in Form des Dioxo-carbenium-Ions auftritt, wird bei der Alkylierung von cyclischen Thiocarbonaten erhalten. Mit Alkoholen reagiert diese Zwischenstufe unter S_N2 -Substitution zu 1,2-*trans* konfigurierten Glycosiden⁵. Als günstiges Alkylierungsmittel hat sich Fluorsulfonsäure-methylester erwiesen, das jedoch in einer nachgelagerten Anomerisierungsreaktion die Bildung von *cis*-Glycosiden bewirkt. Durch Zusatz von Cäsiumfluorid als Säurefänger wird die beobachtete geringe Stereoselektivität jedoch wieder erhöht. Die β -Glycoside entstehen dann in hohen Ausbeuten und mit hoher Stereoselektivität¹.



13. aus Glycosylimidaten

Glycosylimidate sind besonders in neuerer Zeit häufig eingesetzte Donoren in Glycosid-Synthesen. Wegen des bevorzugten Einsatzes in Disaccharid-Synthesen werden diese Methoden auf S. 880f. beschrieben.

14. aus 1-Thiozucker-Derivaten

Der Einsatz von Thioglycosiden als Donoren in Glycosid-Synthesen hat in jüngster Zeit besonders im Umfeld der Di- und Oligosaccharid-Synthesen an Bedeutung gewonnen. Diese Methoden werden deshalb schwerpunktmäßig auf S. 884f. besprochen.

15. aus acyclischen O,S- bzw. S,S- und O,O-Acetalen

Nach einer älteren Methode können Alkyl-glycoside aus O,S-Acetalen von Aldosen hergestellt werden²⁻¹⁰. Von Bedeutung ist diese Methode für die Herstellung von Alkyl-furanosiden. Die Reaktion wird in dem entsprechenden Alkohol in Gegenwart von Quecksilber-Salzen (Quecksilberchlorid oder eine Mischung von Quecksilberchlorid und Quecksilberoxid) durchgeführt. Freie S,S-Acetale von Aldosen reagieren zu Furanosiden und Pyranosiden, wobei die Produktzusammensetzung von den Reaktionsbedingungen, besonders aber von dem eingesetzten S,S-Acetal abhängig ist¹¹. Durch Verwendung von entsprechend blockierten S,S-Acetalen mit unsubstituierter 4-Hydroxy-Gruppe werden gezielt die Furanoside erhalten.

¹ M. Murakami u. T. Mukaiyama, Chem. Lett. **1983**, 1733.

² W. Schneider u. J. Sepp, Ber. **49**, 2054 (1916).

³ W. Schneider, J. Sepp u. O. Stiehler, Ber. **51**, 220 (1918).

⁴ E. Pacsu, Ber. **58**, 509 (1925).

⁵ E. Pacsu u. N. Ticharich, Ber. **62**, 3008 (1929).

⁶ J. W. Green u. E. Pacsu, J. Am. Chem. Soc. **59**, 1205 (1937).

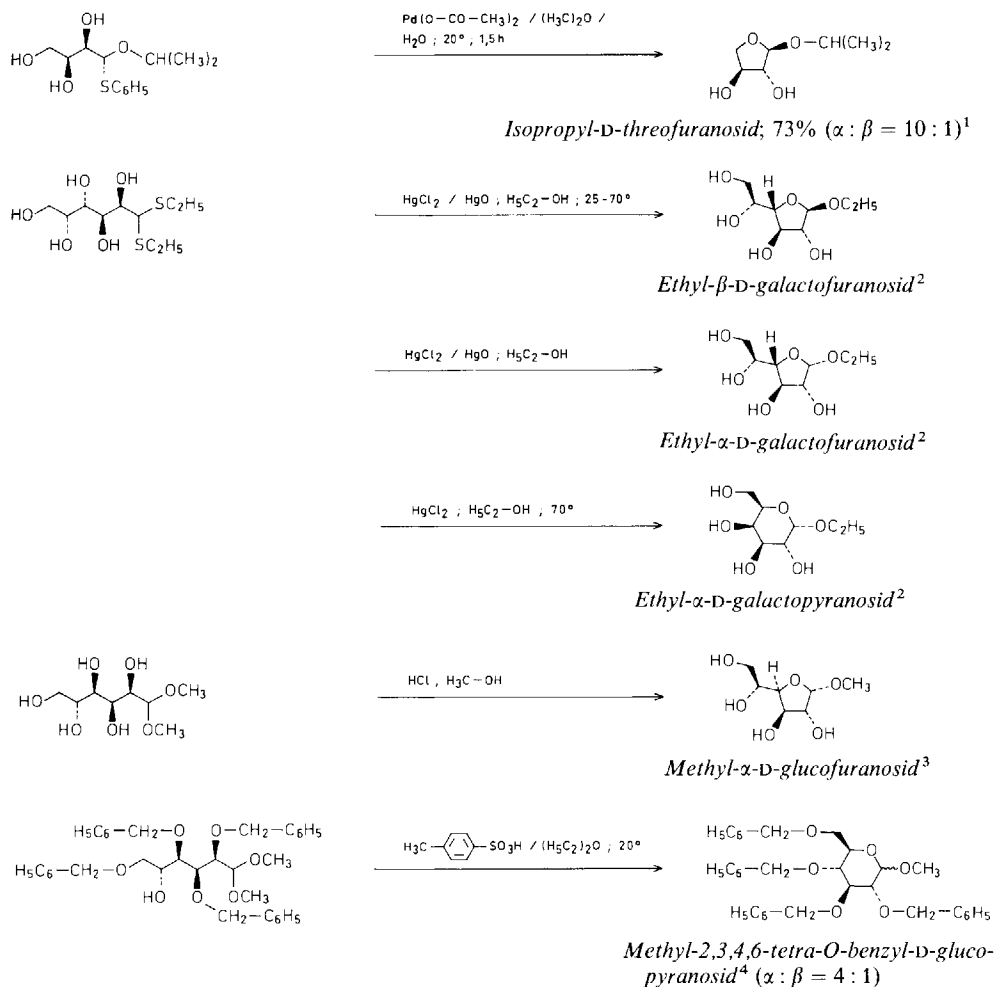
⁷ J. W. Green u. E. Pacsu, J. Am. Chem. Soc. **59**, 2569 (1937).

⁸ J. W. Green u. E. Pacsu, J. Am. Chem. Soc. **60**, 2288 (1939).

⁹ E. Pacsu u. E. J. Wilson, J. Am. Chem. Soc. **61**, 1930 (1939).

¹⁰ M. L. Wolfrom, L. J. Tanghe, R. W. George u. S. W. Waisbrot, J. Am. Chem. Soc. **66**, 2063 (1944).

¹¹ F. Micheel u. A. Klemer, Chemie der Zucker und Polysaccharide, 2. Aufl., S. 70, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1956.



Die Behandlung von Dimethyl-O,O-acetalen ungeschützter D-Glucose oder D-Galactose mit Säuren führt zu *Methyl-α-D-glucofuranosid* als Hauptprodukt³. Dimethyl-O,O-acetale von Zuckern mit unsubstituierter 5-Hydroxy-Gruppe und blockierter 4-Hydroxy-Gruppe ergeben unter ähnlichen Bedingungen Alkyl-pyranoside⁴.

Durch Palladium-katalysierte Cyclisierung von gemischten, diastereomerenreinen O,S-Acetalen sind α -L-Threofuranoside zugänglich¹.

¹ T. Mukaiyama, T. Sugaya, S. Marui u. T. Nakatsuka, Chem. Lett. **1982**, 1555.

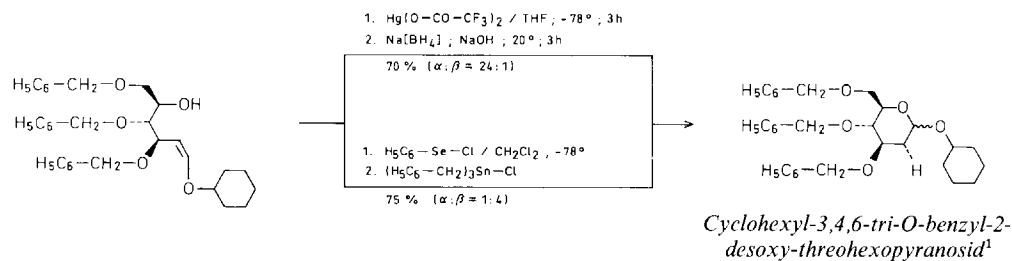
² F. Micheel u. A. Klemmer, Chemie der Zucker und Polysaccharide, 2. Aufl., S. 70, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1956.

³ B. Capon u. D. Thacker, J. Chem. Soc. B **1967**, 1322.

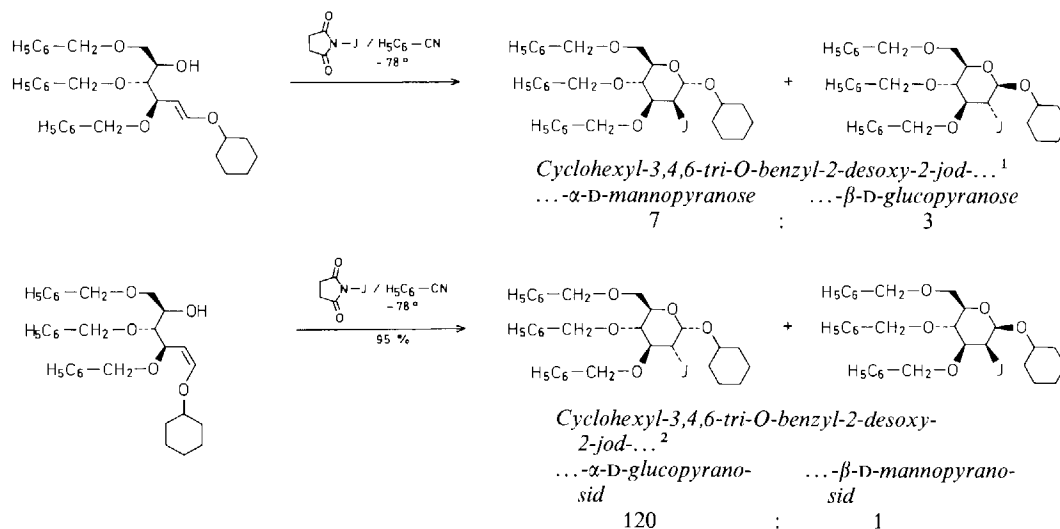
⁴ P. A. Gent u. R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1974**, 1446.

16. aus acyclischen Hydroxy-enoletthern

O-Glycoside sind aus entsprechend substituierten, acyclischen Hydroxy-enoletthern durch intramolekulare Cyclisierung zugänglich. Die stereoselektive Cyclisierung von (*Z*)-(3*R*,4*R*,5*R*)-1-Cyclohexyloxy-2-hydroxy-3,4,6-tribenzyloxy-1-hexen (zugänglich aus 2,3,5-Tri-O-benzyl-D-arabinose durch Wittig-Horner-Reaktion) in Gegenwart von Quecksilber-Salzen, gefolgt von einer reduktiven Aufarbeitung, führt in hoher Selektivität zum *Cyclohexyl-2-desoxy- α -D-hexopyranosid*. Quecksilber-trifluoracetat ist ein effektiver Katalysator¹. Das entsprechende β -Glycosid wird bevorzugt durch Umsetzung mit Benzolselenenylchlorid und anschließender Deselenylierung erhalten.



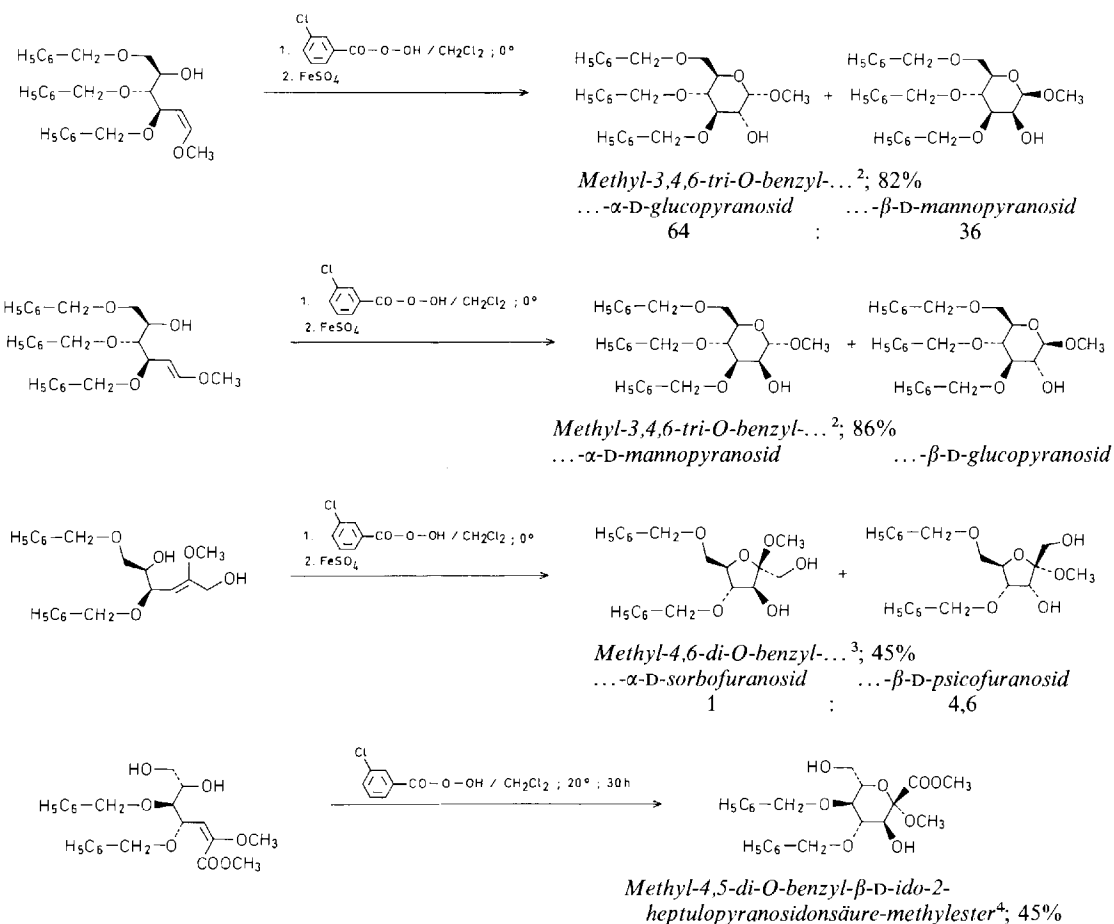
Eine noch höhere α -Selektivität wird durch Cyclisierung des (*Z*)-5-Hydroxy-1-hexens durch N-Jod-succinimid erreicht². Unter vergleichbaren Bedingungen reagiert das (*E*)-Isomere mit einer Selektivität von $\alpha/\beta = 7:3$.



¹ K. Suzuki u. T. Mukaiyama, Chem. Lett. **1982**, 683.

² K. Suzuki u. T. Mukaiyama, Chem. Lett. **1982**, 1525.

(*Z*)- und (*E*)-Hydroxy-enolether können mit 3-Chlor-perbenzoesäure, tert.-Butylhydroperoxid oder nach den Sharpless-Verfahren epoxidiert werden. Die gebildeten Oxirane cyclisieren spontan zu Glycosiden. (*Z*)-Enolether ergeben 1,2-*cis*-Glycopyranoside (α -D-gluco- und β -D-manno-Konfiguration), während aus (*E*)-Enolethern die 1,2-*trans*-Glycoside gebildet werden (α -D-manno- und β -D-gluco-Konfiguration)^{1,2}. Nach diesem Verfahren sind ebenfalls Ketofuranoside³ oder Ketopyranoside⁴ einfacher Alkohole zugänglich.



17. durch spezielle Methoden

Neben den vorab beschriebenen Verfahren gibt es eine Reihe weiterer, interessanter Reaktionen, in denen O-Alkyl-glycoside mit z. T. sehr guten Ausbeuten gebildet werden.

¹ F. Nicotra; L. Panza, F. Ronchetti, G. Russo u. L. Toma, Tetrahedron Lett. **26**, 807 (1985).

² F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti, G. Russo u. L. Toma, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1987**, 1319.

³ A. Boschetti, L. Panza, F. Ronchetti u. G. Russo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1988**, 3353.

⁴ A. Saroli u. A. Doutheau, Tetrahedron Lett. **28**, 5501 (1987).

- ① Über eine Aktivierung der freien anomeren Hydroxy-Gruppe durch den Dimethylformamid-Phosgen-Komplex zu Alkoxyiminium-Salzen, gefolgt von deren Umsetzung mit Alkoholen in Gegenwart von Silbersulfonaten, wurden mehrere O-Glycoside erhalten^{1,2}.
- ② durch eine Säure-katalysierte Methanolyse des 1,2:3,5-O-Bis-phenylboronats von α -D-Glucofuranose werden Methyl-D-glucopyranoside erhalten³.
- ③ durch *trans*-Addition an die C,C-Doppelbindung von Glycalen entstehen 2-Desoxy-2-jod-glycosylazide, die in einer Staudinger-Reaktion in Gegenwart von Triphenylphosphan und Alkohol zu 1,2-*trans*-konfigurierten 2-Amino-2-desoxy-glycopyranosiden reagieren^{4,5}.
- ④ Glycosylden-diazirine reagieren über Glycosylden-carben-Zwischenstufen mit Alkoholen zu O-Alkyl-glycosiden⁶.
- ⑤ einfache Alkyl-glycoside werden bei der Thermolyse von Glycosylsulfiten erhalten⁷.
- ⑥ Aryl-glycopyranoside reagieren mit Alkoholen in elektrochemischen Glycosylierungs-Reaktionen in guten Ausbeuten zu Anomeren-Mischungen einfacher Alkyl-glycopyranoside⁸.
- ⑦ durch Reduktion O-Benzyl-geschützter 1-O-Acyl- α -D-glucopyranosen mit Natriumboratan und Diethylether-Trifluorboran werden α -Glycopyranoside (neben 1,5-Anhydroalditolen) erhalten⁹.
- ⑧ Glycoside verschiedener Steroide werden hergestellt durch Veresterung mit Aldonsäuren, Lawesson-Schwefelung, reduktive Methylierung und Silbersalz-katalysierte Cyclisierung¹⁰.
- ⑨ Am anomeren O-Atom stanniierte Pyranose-Derivate werden in Palladium-katalysierten Allylierungs-Reaktionen zu Allyl- α -D-pyranosiden umgesetzt¹¹.

γ_2) O-Aryl-glycoside

Viele der vorab beschriebenen Methoden zur Synthese von O-Alkyl-glycosiden lassen sich auch zur Synthese von O-Aryl-glycosiden heranziehen. Daneben existieren jedoch spezielle Syntheseverfahren für Aryl-glycoside, die über Phenolat-Anionen verlaufen.

Übersichtsartikel zur Synthese und zu Eigenschaften von Phenyl- und Aryl-glycosiden sind erschienen^{12–16}.

¹ V. Dourtoglou, J. C. Ziegler u. B. Gross, Tetrahedron Lett. **1979**, 4371.

² V. Dourtoglou u. B. Gross, J. Carbohyd. Chem. **2**, 57 (1983).

³ J. Briggs, I. R. McKinley u. H. Weigel, Carbohyd. Res. **80**, 340 (1980).

⁴ D. Lafont u. G. Descotes, Carbohyd. Res. **175**, 35 (1988).

⁵ D. Lafont, P. Guilloux u. G. Descotes, Carbohyd. Res. **193**, 61 (1989).

⁶ K. Briner u. A. Vasella, Helv. Chim. Acta **72**, 1371 (1989).

⁷ J.-R. Dormoy u. B. Castro, J. Chem. Res. (S) **1978**, 21; J. Chem. Res. (M) **1978**, 0321–0336.

⁸ R. Noyori u. I. Kurimoto, J. Org. Chem. **51**, 4322 (1986).

⁹ R. R. Schmidt u. J. Michel, J. Org. Chem. **46**, 4787 (1981).

¹⁰ A. G. M. Barrett, B. C. B. Bezuidenhout, A. R. Howell, A. C. Lee u. M. A. Russell, J. Org. Chem. **54**, 2275 (1989).

¹¹ E. Keinan, M. Sahai, Z. Roth, A. Nudelman u. J. Herzig, J. Org. Chem. **50**, 3558 (1985).

¹² J. Conchie, G. A. Levvy u. C. A. Marsh, Advances Carbohyd. Chem. **12**, 157 (1957).

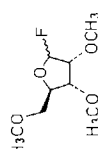
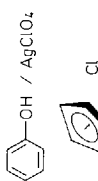
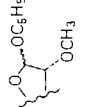
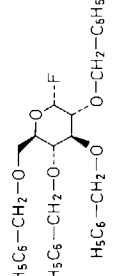
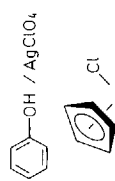
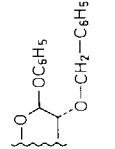
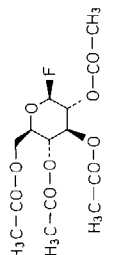
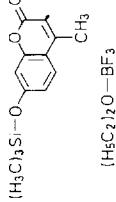
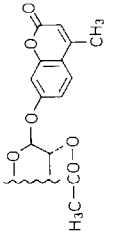
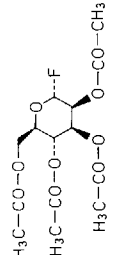
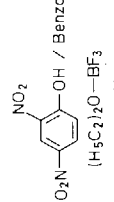
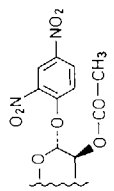
¹³ J. Stanek, M. Cerny, J. Kocourek u. J. Pacak, The Monosaccharides, S. 263, Academic Press, New York 1963.

¹⁴ M. Psenak, Biologia **22**, 704 (1967); Chem. Abs. **68**, 39958 (1968).

¹⁵ S. M. Hopkinson, Quart. Rev., **23**, 98 (1969).

¹⁶ W. G. Overend, in W. Pigman u. D. Horton, The Carbohydrates, S. 279, Bd. 1A, Academic Press, New York 1972.

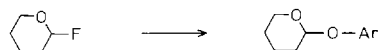
Tab. 118: Aryl-glycoside aus Glycosylfluoriden mit Phenolen

Edukt	Phenol; Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	$\alpha : \beta$	Literatur
			74	1 : 3	1
			82	1 : 1	1
			80	1 : 100	2
			64	100 : 0	3

¹ T. Matsumoto, M. Katsuki u. K. Suzuki, Chem. Lett. **1989**, 437.² Ya. V. Voznyi, I. S. Kalicheva u. A. A. Galoyan, Bioorg. Khim. **10**, 1256 (1984); Chem. Abstr. **102**, 95930.³ Ya. V. Voznyi, I. S. Kalicheva u. A. A. Galoyan, Bioorg. Khim. **12**, 521 (1986); Chem. Abstr. **106**, 67585.

1. aus Glycosylhalogeniden

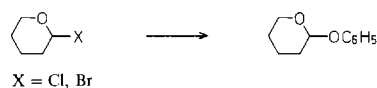
1.1. aus Glycosylfluoriden



In jüngerer Zeit werden per-O-acetylierte Glycosylfluoride von Mono- und Oligosacchariden für die Synthese einfacher und komplexerer Aryl-glycoside mit 1,2-*trans*-Konfiguration (β -D-glucos bzw. α -D-mannos) eingesetzt. Die Glycosid-Synthesen werden durch Diethylether-Trifluorboran oder Quecksilberbromid katalysiert und führen in guten Ausbeuten zu den Phenyl-glycosiden. Vorteilhaft ist in einigen Fällen der Einsatz von Phenoxysilanen¹⁻⁴.

Ein neueres Katalysator-System zur Synthese von Aryl-glycosiden aus O-alkylierten Glycosylfluoriden und verschiedenen Phenolen ist Hf,Hf-Dichlor-hafnocen/Silberperchlorat^{5,6}. Diese Umsetzungen verlaufen unter milden Bedingungen bei tiefen Temperaturen (-78 bis -30°) und mit sehr guten Ausbeuten.

1.2. aus Glycosylchloriden und -bromiden



Glycosylchloride und -bromide stellen nach wie vor die wichtigsten Ausgangsprodukte für Aryl-glycosid-Synthesen dar.

In älteren Verfahren wurden Chinolin als Promoter und erhöhte Reaktionstemperaturen für die Umsetzung von peracetylierten Glycosylhalogeniden mit Phenolen zu Aryl-glycosiden angewendet⁷. In diesen Reaktionen wurden hauptsächlich α -Glycoside gebildet, z. T. begleitet von partiellen De-O-acetylierungen.

Auch das Zusammenschmelzen von Halogenosen mit Phenolen in Gegenwart von Quecksilbercyanid^{8,9} unter Bildung von Aryl-glycosiden und Blausäure wird heute nicht mehr angewandt. Dagegen sind die folgenden Methoden, obwohl sie teilweise auch sehr alt sind, für präparative Zwecke noch sehr aktuell.

1.2.1. mit Alkalimetall-Salzen von Phenolen (Michael-Reaktion)

Natrium- oder Kaliumphenolate können mit Glycosyl-chloriden oder -bromiden direkt zu Aryl-glycosiden kondensiert werden. Dieser Reaktionstyp läßt sich ausschließlich zur Synthese phenolischer Glycoside heranziehen.

Die Reaktion ist sehr alt. Die erste erfolgreiche Glycosid-Synthese war die Umsetzung

¹ Ya. V. Voznyi, I. S. Kalicheva u. A. A. Galoyan, Bioorg. Khim. **10**, 1256 (1984); C. A. **102**, 95 930 (1985).

² Ya. V. Voznyi, I. S. Kalicheva u. A. A. Galoyan, Bioorg. Khim. **12**, 521 (1986); C. A. **106**, 67 585 (1986).

³ Ya. V. Voznyi, I. S. Kalicheva u. A. A. Galoyan, Bioorg. Khim. **13**, 1655 (1987); C. A. **109**, 149 944 (1988).

⁴ Ya. V. Voznyi, I. S. Kalicheva u. A. A. Galoyan, Bioorg. Khim. **13**, 1659 (1987); C. A. **109**, 190 688 (1988).

⁵ Ya. V. Voznyi, M. Katsuki u. K. Suzuki, Tetrahedron Lett. **29**, 6935 (1988).

⁶ T. Matsumoto, M. Katsuki u. K. Suzuki, Chem. Lett. **1989**, 437.

⁷ E. Fischer u. M. Bergmann, Ber. **50**, 711 (1917).

⁸ B. Helferich u. K. H. Jung, Liebigs Ann. Chem. **589**, 77 (1954).

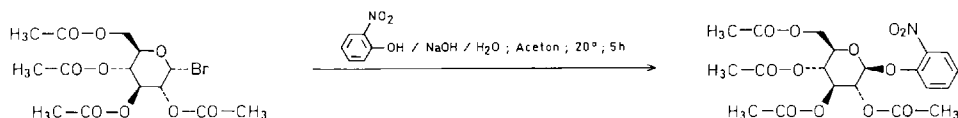
⁹ B. Helferich A. Berger, Chem. Ber. **90**, 2492 (1957).

von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylchlorid mit einem Kaliumphenolat¹⁻³. In der Vergangenheit wurde die Reaktion vielfach modifiziert und konnte mit ihren zahlreichen Varianten erfolgreich auf Synthesen aromatischer Glycoside von verschiedenen Phenolen und Zucker-Derivaten angewendet werden.

1.2.1.1. in wäbrigem Aceton

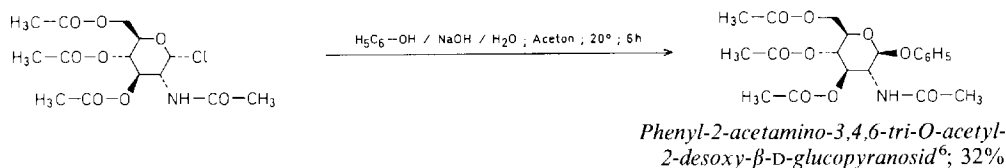
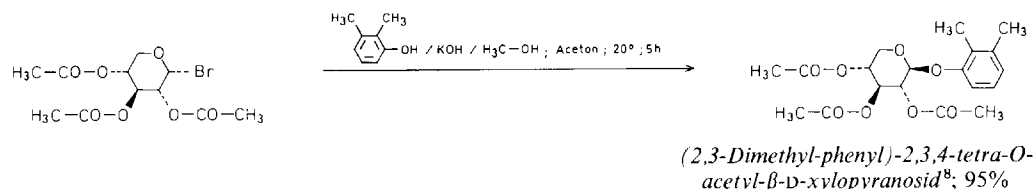
Nach einem sehr einfachen Verfahren wird das Phenol in verdünnter Lösung mit Natrium- oder Kaliumhydroxid in wäbr. Aceton direkt mit der peracetylierten Halogenose zum Phenyl-glycosid umgesetzt. Die in Nachbarschaft zum anomeren Zentrum stehende O-Acyl-Gruppe bewirkt die Bildung der 1,2-*trans*-Glycoside⁴⁻¹³.

(2-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid¹⁴:



Die Lösung von 3,0 g (21 mmol) 2-Nitro-phenol und 1,2 g Natriumhydroxid in 30 ml Wasser wird zu einer Lösung von 6,3 g (15,4 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid in 45 ml Aceton gegeben. Die Mischung wird 5 h bei 20° stengelassen. Anschließend wird das Aceton i. Vak. abgezogen, wobei die Kristallisation des Glycosids beginnt. Vollständige Kristallisation erfolgt nach Zugabe von 300 ml Wasser; Umkristallisation aus Ethanol; Ausbeute: 4,37 g (65%) (bez. auf 2-Nitro-phenol).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



¹ A. Michael, J. Am. Chem. Soc. **1**, 305 (1879).

² A. Michael, Compt. Rend. **89**, 355 (1879).

³ W. Koenigs u. E. Knorr, Ber. **34**, 957 (1901).

⁴ E. Glaser u. W. Wulwek, Biochem. Z. **145**, 514 (1924).

⁵ G. N. Bollenback, J. W. Long, D. G. Benjamin u. J. A. Lindquist, J. Chem. Soc. **77**, 43310 (1955).

⁶ D. H. Leaback u. P. G. Walker, J. Chem. Soc. **1957**, 4754.

⁷ J. Conchie u. G. A. Levvy, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 335 (1963).

⁸ C. K. de Bruyne u. F. van Wijnendaele, Carbohydr. Res. **4**, 102 (1967).

⁹ I. C. M. Dea, Carbohydr. Res. **11**, 363 (1969).

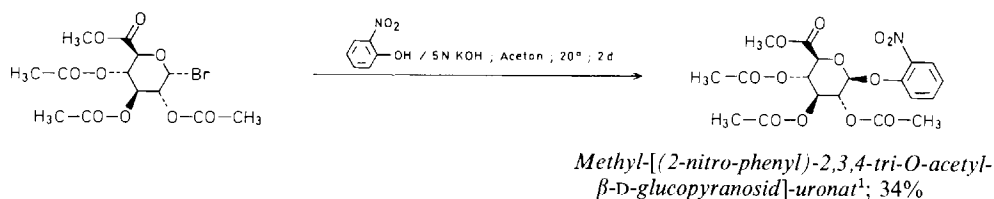
¹⁰ I. C. M. Dea, Carbohydr. Res. **12**, 297 (1979).

¹¹ F. Ballardie, B. Capon, J. D. G. Sutherland, D. Cocker u. M. Sinnott, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1973**, 2418.

¹² J. Duke, N. Little u. I. J. Goldstein, Carbohydr. Res. **27**, 193 (1973).

¹³ K. Takeo, K. Mine u. T. Kuge, Carbohydr. Res. **48**, 197 (1976).

¹⁴ E. Glaser u. W. Wulwek, Biochem. Z. **145**, 524 (1924).



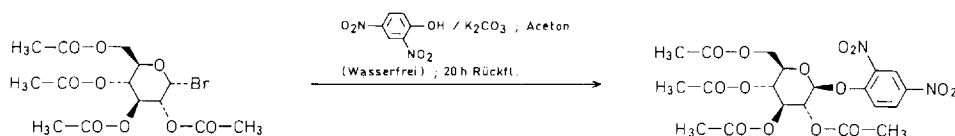
1.2.1.2. unter wasserfreien Bedingungen

Mehrere Verfahrensvarianten benutzen wasserfreie Bedingungen.

β -Aryl-glycoside werden aus Phenolen und Aceto-halogenzuckern in alkoholischen Lösungen mit Kaliumhydroxid gebildet^{2,3}.

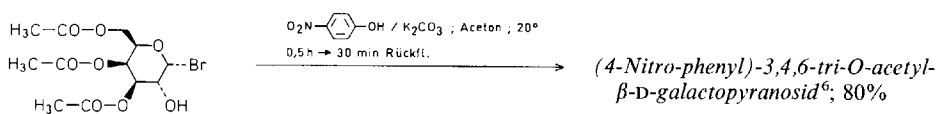
2,4-Dinitro-phenole ergeben unter o. g. Bedingungen in wäßr. Aceton nur unbefriedigende Ausbeuten. Eine Steigerung der Ausbeuten solcher Aryl-glycoside wird erreicht, wenn der Acetohalogenzucker mit 2,4-Dinitro-phenol und Kaliumcarbonat unter wasserfreien Bedingungen in Aceton oder Chloroform umgesetzt wird⁴⁻⁶. Hierzu sind jedoch erhöhte Temperaturen und längere Reaktionszeiten erforderlich.

(2,4-Dinitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid⁷:



Die Mischung von 5 g (40,6 mmol) 2,4-Dinitro-phenol, 5 g (36,2 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat und 10 g (24,3 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid in 100 ml abs. Aceton wird 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird unter Schütteln mit einem gleichen Vol. Wasser verdünnt und auf 0° gekühlt. Der Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 6,8 g (55%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



Eng verwandt mit dieser Methode ist ein Verfahren, in dem die Alkalimetall-Salze der Phenole bereits als Reaktionspartner eingesetzt werden. Die Glycosid-Synthese erfolgt in Aceton als Lösungsmittel unter Rückflußbedingungen. Nach dieser Methode werden in guten Ausbeuten Pentachlorphenyl-glycoside hergestellt^{8,9}.

¹ G. N. Bollenback, J. W. Long, D. G. Benjamin u. J. A. Lindquist, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3310 (1955).

² E. Fischer u. E. F. Armstrong, Ber. **34**, 2885 (1901).

³ H. Ryan, W. S. Mills, J. Chem. Soc. **79**, 704 (1901).

⁴ G. Latham, jr., E. L. May u. E. Mosettig, J. Org. Chem. **15**, 884 (1950).

⁵ F. Ballardie, B. Capon, J. D. G. Sutherland, D. Cocker u. M. Sinnott, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1973**, 2418.

⁶ P. J. Garegg, I. J. Goldstein u. T. Iversen, Acta Chem. Scand., Ser. B, **B30**, 876 (1976).

⁷ G. Latham, jr., E. L. May u. E. Mosettig, J. Org. Chem. **15**, 884 (1950).

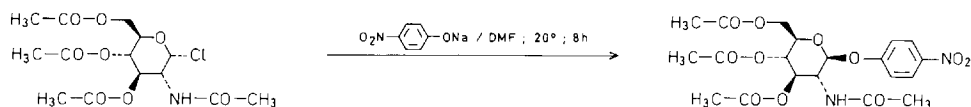
⁸ H. Ohri, H. Horiki, H. Kishi u. H. Meguro, Agric. Biol. Chem. **47**, 1101 (1983).

⁹ M. Kloosterman, M. J. Dees, G. A. van der Marel u. J. H. van Boom, Trav. Chim. Bys-Bas **104**, 116 (1985).

Das Verfahren der Wahl für die Herstellung von β -Aryl-glycosiden N-acylierter 2-Amino-2-desoxy-zuckern ist die Umsetzung von 2-Acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylchlorid mit Alkalimetall-Salzen von Phenolaten in Dimethylformamid¹⁻⁹ oder Dimethylsulfoxid¹⁰. Die zu C-1 benachbarte Acylamino-Gruppe dirigiert über 4,5-Dihydro-1,3-oxazol-Zwischenstufen den Eintritt des Nukleophils in die β -Position. Eliminierungen als Konkurrenzreaktion zur Glycosid-Synthese werden nicht beobachtet.

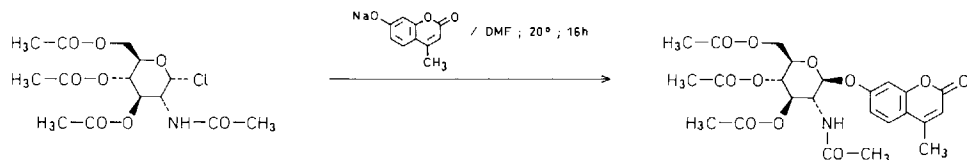
Diese Reaktion kann auf die Synthese von α -Aryl-glycopyranosiden von 2-Aminozuckern angewendet werden: 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-galactopyranosylchlorid reagiert mit Natrium-4-(3-alkoxycarbonyl-ethenyl)-phenolat unter Inversion am anomeren C-Atom zu α -Phenyl-glycosiden¹¹.

(4-Nitro-phenyl)-2-acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid²:



30 g 2-Acetamino-2-desoxy-D-glucopyranose werden 12 h bei 20° mit 75 ml Acetylchlorid gerührt. Die erhaltene Lösung wird mit 300 ml trockenem und Ethanol-freiem Chloroform verdünnt, mit Eiswasser und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das erhaltene sirupöse 2-Acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosylchlorid wird in 300 ml abs. Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 40 g wasserfreiem Natrium-4-nitrophenolat 18 h bei 20° gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 2500 ml Eiswasser gegeben und 12 h bei 4° aufbewahrt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert; Ausbeute: 31,9 g (50%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



(4-Methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxy)-2-acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid⁵; 65%

¹ S. E. Zurabyan, T. P. Volosyuk u. A. Ya. Khorlin, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1968**, 1612; C. A. **70**; 4489 (1969).

² M. Petitou u. P. Sinay, *Carbohydr. Res.* **29**, 502 (1973).

³ M. G. Vafina u. N. V. Molodtsov, *Carbohydr. Res.* **32**, 161 (1974).

⁴ F. M. Delmotte u. M. L. P. Monsigny, *Carbohydr. Res.* **36**, 219 (1974).

⁵ F. M. Delmotte, J.-P. D. J. Privat u. M. L. P. Monsigny, *Carbohydr. Res.* **40**, 353 (1975).

⁶ M. G. Vafina, N. V. Molodtsov u. L. I. Fedoreeva, *Carbohydr. Res.* **44**, 142 (1975).

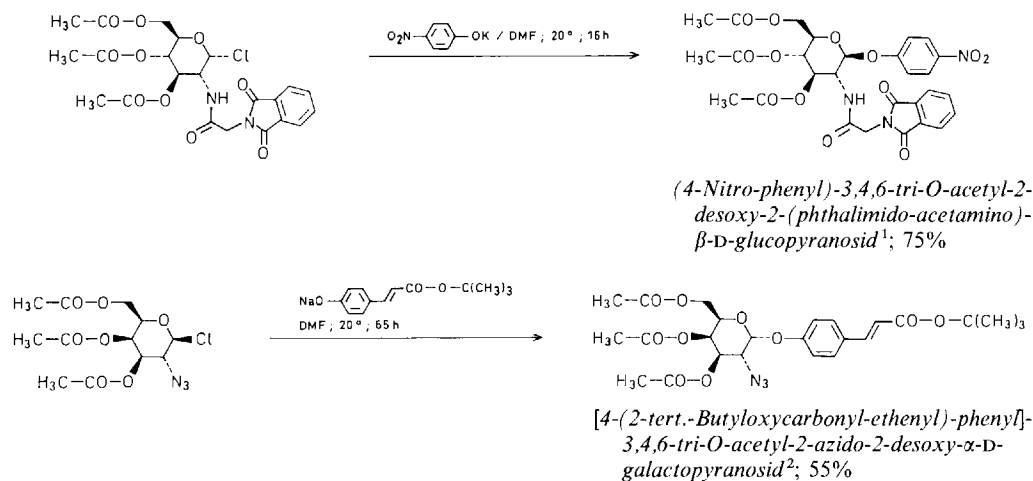
⁷ M. G. Vafina u. N. V. Molodtsov, *Carbohydr. Res.* **47**, 188 (1976).

⁸ M. G. Vafina, S. A. Gavor u. N. V. Molodtsov, *Carbohydr. Res.* **56**, 183 (1977).

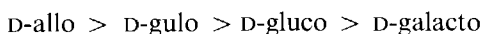
⁹ S. S. Rana, J. J. Barlow u. K. L. Matta, *Carbohydr. Res.* **101**, 245 (1982).

¹⁰ R. Begbie, *Carbohydr. Res.* **10**, 311 (1969).

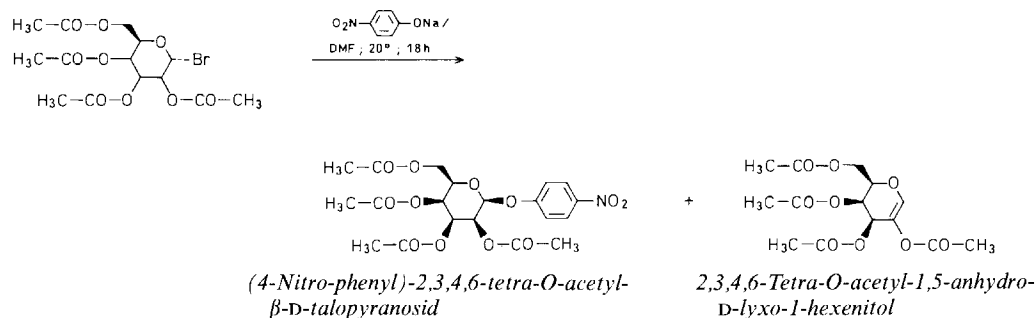
¹¹ Y. Saito, T. Watanabe, H. Hashimoto u. J. Yoshimura, *Carbohydr. Res.* **169**, 171 (1987).



Die Übertragung dieses Verfahrens auf die Synthese von Aryl-hexopyranosiden mit einem 2-O-Acetyl-Substituenten³ ist nur mit Einschränkungen möglich. Aus peracetylierten Hexapyranosylhalogeniden mit D-gluco- oder D-galacto-Konfiguration und Phenolaten entstehen in Dimethylformamid neben den gewünschten (4-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-hexopyranosen unter 1,2-Eliminierung auch größere Mengen der peracetylierten 2-Hydroxy-glycane⁴. Die Tendenz zur Bildung der 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1,5-anhydro-D-hex-1-enitole ist abhängig von der Stereochemie des Zuckers und nimmt in der folgenden Reihenfolge ab:



während die (4-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-hexopyranoside steigend in umgekehrter Reihenfolge erhalten werden⁴.



Ein stereochemisch anderer Verlauf wird bei analogen Umsetzungen in Phosphorsäuretris-[dimethylamid] beobachtet. Ausgehend von peracetylierten β-D-gluco- und β-D-galacto-Pyranosylchloriden und 2- oder 4-Nitro-phenolaten werden in diesem Lösungsmittel (2- und 4-Nitro-phenyl)-α-D-hexopyranoside mit 1,2-*cis*-Konfiguration erhalten^{5,6}.

¹ M.G. Vafina u. N.V. Molodtsov, Carbohydr. Res. **32**, 161 (1974).

² Y. Saito, T. Watanabe, H. Hashimoto u. J. Yoshimura, Carbohydr. Res. **169**, 171 (1987).

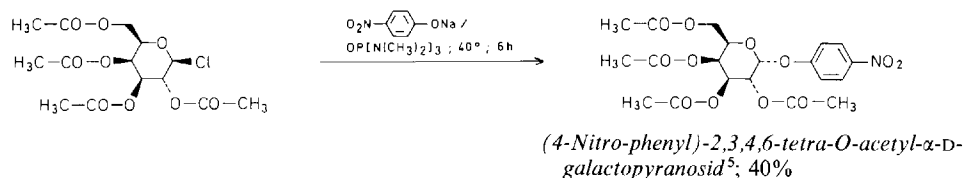
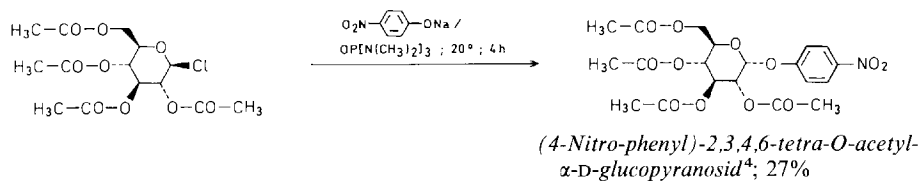
³ K.L. Matta u. J.J. Barlow, Carbohydr. Res. **53**, 209 (1977).

⁴ R.H. Shah u. O.P. Bahl, Carbohydr. Res. **74**, 105 (1979).

⁵ M. Blanc-Muesser, J. Defaye u. H. Driguez, Carbohydr. Res. **67**, 305 (1978).

⁶ M. Apparau, M. Blanc-Muesser, J. Defaye u. H. Driguez, Can. J. Chem. **59**, 314 (1981).

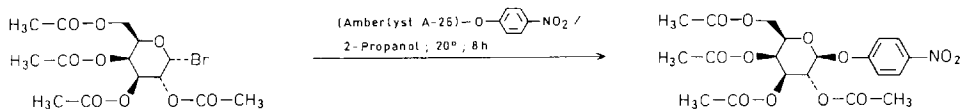
Glycoside komplexer Phenole wurden auch aus Glycosylbromiden und Phenolen nach Phenolat-Bildung mit Butyl-lithium erhalten¹⁻³.



1.2.2. mit an Ionenaustauschern gebundenen Phenolaten

Mit Erfolg lassen sich 4-Nitro-phenolate, die an saure Ionenaustauscher gebunden sind, als Aglyca in Aryl-glycosid-Synthesen einsetzen⁶. In protischen Lösungsmitteln sind die Ausbeuten generell sehr hoch, während in aprotischen Lösungsmitteln, z. B. Dimethylformamid, größere Mengen an peracetylierten 2-Hydroxy-glycalen gebildet werden. Diese Variante wird vielfach in Aryl-glycosid-Synthesen von Di- und Oligosacchariden angewendet⁷⁻¹⁰.

(4-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosid:



*Amberlyst A-26 Nitro-phenolate*¹¹: 8,4 g (60 mmol) Nitro-phenol werden in 100 ml 0,4 N wäßr. Natronlauge gelöst. Es werden 26 g Amberlyst A-26 in der Chlorid-Form zugegeben und die Mischung 12 h geschüttelt. Das Harz wird abfiltriert, nacheinander mit Wasser, Aceton und trockenem Ether gewaschen und i. Vak. 12 h bei 50° über Phosphor(V)-oxid getrocknet. Das Produkt enthält 1,7 mmol Phenolat pro Gramm Harz. (4-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosid¹¹: 3 g (5 mmol) Amberlyst A-26 4-Nitro-phenolat werden zu 1 g (2,4 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-galactopyranosylbromid in 10 ml 2-Propanol gegeben. Die Mischung wird 8 h bei 20° gerührt, mit Dichlormethan verdünnt und filtriert. Das Harz wird mit Dichlormethan nachgewaschen. Die vereinigten Dichlormethan-Phasen werden durch Chromatographie über Kieselgel gereinigt; Ausbeute: 1,62 g (98%).

¹ G. W. Perold, M. E. K. Rosenberg, A. S. Howard u. P. A. Huddle, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1979**, 239.

² R. H. Shah u. O. P. Bahl, Carbohydr. Res. **74**, 105 (1979).

³ E. J. Corey u. P. Carpino, J. Am. Chem. Soc. **111**, 5472 (1989).

⁵ M. Blanc-Muesser, J. Defaye u. H. Driguez, Carbohydr. Res. **67**, 305 (1978).

⁶ M. Appar, M. Blanc-Muesser, J. Defaye u. H. Driguez, Can. J. Chem. **59**, 314 (1981).

⁷ T. Iversen u. R. Johansson, Synthesis **1979**, 823.

⁸ K. L. Matta, C. F. Piskorz u. J. J. Barlow, Carbohydr. Res. **90**, C1 (1981).

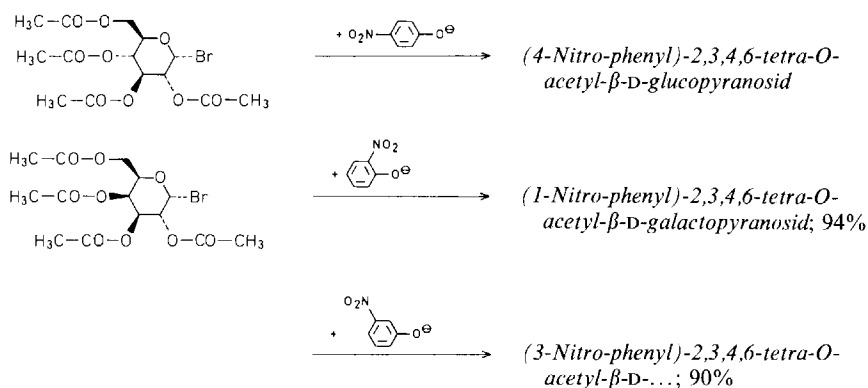
⁹ S. A. Abbas u. K. L. Matta, Carbohydr. Res. **124**, 115 (1983).

¹⁰ K. Kohata, S. A. Abbas u. K. L. Matta, Carbohydr. Res. **132**, 345 (1984).

¹¹ R. K. Jain, S. A. Abbas u. K. L. Matta, Carbohydr. Res. **173**, 297 (1988).

¹² T. Iversen u. R. Johansson, Synthesis **1979**, 823.

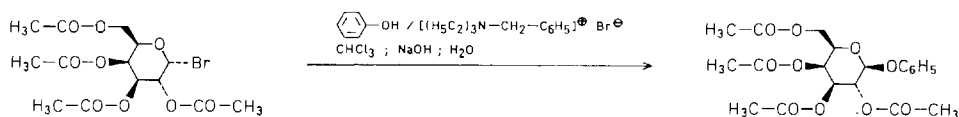
Auf ähnliche Weise erhält man u. a. bei 20° (8 h) in 2-Propanol aus¹:



1.2.3. unter Phasen-Transfer-Bedingungen

Aryl-glycoside lassen sich auch unter Phasen-Transfer-Bedingungen aus peracylierten oder perbenzylierten Glycosylbromiden und Phenolaten herstellen²⁻⁷. In der D-gluc- und der D-galacto-Reihe werden sowohl aus den peracylierten als auch aus den perbenzylierten α -Halogenosen unter Inversion am anomeren C-Atom β -Aryl-glycoside gebildet. Eine β -Eliminierung unter Bildung von peracetylierten 2-Hydroxy-acetalen wird als Nebenreaktion beobachtet, wobei die Tendenz in der D-galacto-Reihe geringer ist als in der D-gluc-Reihe. Peracetyliertes α -D-Mannopyranosylbromid bildet unter diesen Bedingungen 1-Phenoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-1,2-O-ethyliden-D-mannose und 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-mannopyranose.

Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranoside⁴:



Eine Lösung von 10 g (24 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosylbromid in 100 ml Chloroform wird unter Rückfluß (60°) und starkem Rühren mit einer Lösung von 4,58 g (48 mmol) Phenol und 5,53 g (20 mmol) Benzyl-triethyl-ammoniumbromid in 50 ml wäbr. 1,25 N Natronlauge (62 mmol) versetzt. Nach 3 h wird die Mischung auf 20° abgekühlt und mit 100 ml Wasser verdünnt. Die beiden Phasen werden getrennt, die organ. Phase wird 2mal mit je 50 ml 1,25 N Natronlauge gewaschen. Die organ. Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 651 g (64%).

Auf ähnliche Weise erhält man die in Tab. 119 (S. 825) aufgeführten Verbindungen.

¹ T. Iversen u. R. Johansson, *Synthesis* **1979**, 823.

² C. Hansson u. E. Rosengren, *Acta Chem. Scand.*, Ser. B, **330**, 871 (1976).

³ K. Brewster, J. Harrison u. T.D. Inch, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5051.


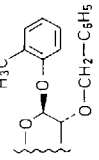
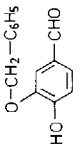
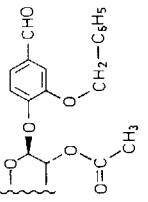
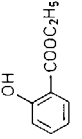
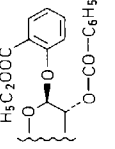
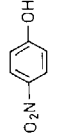
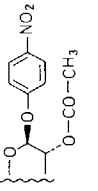
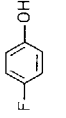
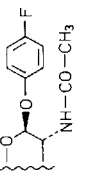
⁴ D. Dess, H.P. Kleine, D.V. Weinberg, R.J. Kaufman u. R.S. Sidhu, *Synthesis* **1981**, 883.

⁵ H.P. Kleine, D.V. Weinberg, B.J. Kaufman u. R.S. Sidhu, *Carbohydr. Res.* **142**, 333 (1985).

⁶ D. Loganathan u. G.K. Trivedi, *Carbohydr. Res.* **162**, 117 (1987).

⁷ R. Roy u. F.D. Tropper, *Can. J. Chem.* **69**, 817 (1991).

Tab. 119: Aryl-glycoside aus Glycosylhalogenide mit Phenolen

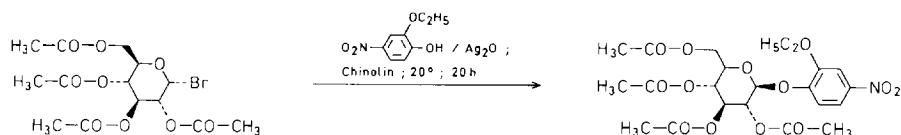
Edukt	Phenol	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}$		$\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; $[(\text{H}_5\text{C}_6)_3\text{N}]^+\text{H}^+\text{Cl}^-$; 20° ; 8 h		60	1
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$		$\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; $[(\text{H}_5\text{C}_6)_3\text{N}]^+\text{H}^+\text{HSO}_4^-$; $(\text{H}_5\text{C}_6)_2\text{O}$; 20° ; 16 h		50	2
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CO}-\text{O}$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CO}-\text{O}$ $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CO}-\text{O}$		$\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$; $[(\text{H}_5\text{C}_6)_3\text{N}-\text{C}_{10}\text{H}_{13}]^+\text{Br}^-$; 20° ; 20 h		90	3
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$		$\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$; $[(\text{H}_5\text{C}_6)_3\text{N}-\text{C}_4\text{H}_9]^+\text{Br}^-$; 60° ; 3 h		70	4
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$		$\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; $[(\text{H}_5\text{C}_6)_4\text{N}]^+\text{H}^+\text{HSO}_4^-$; 20° ; 45 min		77	5

¹ K. Brewster, J. Harrison u. T.D. Inch, Tetrahedron Lett. **1979**, 5051.² C. Hansson u. E. Rosengren, Acta Chem. Scand., Ser. B, **330**, 871 (1976).³ D. Loganathan u. G.K. Trivedi, Carbohydr. Res. **162**, 117 (1987).⁴ D. Dess, H.P. Kleine, D.V. Weinberg, R.J. Kaufman u. R.S. Sidhu, Synthesis **1981**, 883.⁵ R. Roy u. F.D. Tropper, Can. J. Chem. **69**, 817 (1991).

1.2.4. in Gegenwart von Silber-Salzen

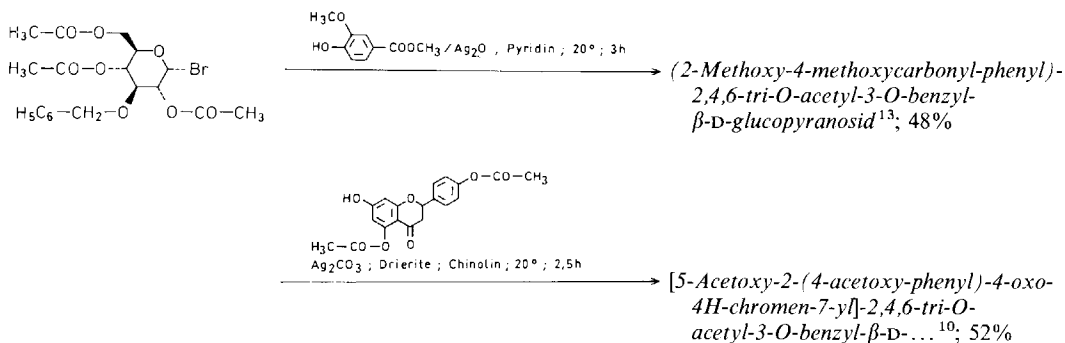
Die Koenigs-Knorr-Reaktion¹ ist prinzipiell auch zur Synthese von Aryl-glycosiden geeignet^{2,3}. In ihrer ursprünglichen Variante wurden die Aceto-bromzucker (z. B. 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid) mit Silberoxid in Chinolin als Lösungsmittel umgesetzt, wobei unter Inversion am anomeren C-Atom die β -D-Aryl-glycoside gebildet werden.

Diese Methode ist auf solche Phenole anwendbar⁴, die nicht durch Silberoxid oxidiert werden können. Partiiell acylierte Polyhydroxy-phenole können jedoch ohne Probleme umgesetzt werden. Sie eignet sich besonders zur Herstellung aromatischer Glycoside von selteneren Phenolen. Der Einsatz von Silberoxid in Chinolin⁵⁻⁸ liefert ähnlich gute Ergebnisse wie die Verwendung von Silbercarbonat in Chinolin^{11,12}. Komplexe Aryl-glycoside werden ebenfalls mit Silbercarbonat in Pyridin^{11,12} oder Silberoxid in Pyridin¹³ erhalten.

(2-Ethoxy-5-nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid¹⁴:

20 g 2-Ethoxy-5-nitro-phenol, 50 g 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid, 20 g Silberoxid [über Phosphor(V)-oxid i. Vak. getrocknet] und 40 g Siccon werden in 200 ml Chinolin innerhalb 20 h bei 22° geschüttelt. Dann werden 500 ml Dichlormethan zugesetzt und die nichtlöslichen, anorgan. Salze abgenußt. Die dunkelbraune Lösung wird mit kalter 3 N Salzsäure und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird an 20 Teilen Kieselgel chromatographiert. Durch Eluierung mit Essigsäure-äthylester/Petrolether (8 : 2) wird das ³ucosid erhalten; Ausbeute: 39 g (20%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. aus:



¹ W. Koenigs u. E. Knorr, Ber. **34**, 957 (1901).

² R. Takahashi, J. Pharm. Soc. Jpn. **525**, 969 (1925).

³ A. Robertson u. R. B. Waters, J. Chem. Soc. **1930**, 2730.

⁴ G. Wagner, Arch. Pharm. **292**, 282 (1959).

⁵ J. Kiss, K. Noack u. R. D'Souza, Helv. Chim. Acta **58**, 301 (1975).

⁶ J. Pacak, Z. Köllnerova u. M. Cerny, Coll. Czech. Chem. Commun. **44**, 933 (1979).

⁷ F. Konishi, S. Esaki u. S. Kamiya, Agric. Biol. Chem. **47**, 265 (1983).

⁸ A. Harreus u. H. Kunz, Liebigs Ann. Chem. **1986**, 717.

⁹ H. Wagner, L. Hörhammer, G. Aurnhammer u. L. Farkas, Chem. Ber. **101**, 445 (1968).

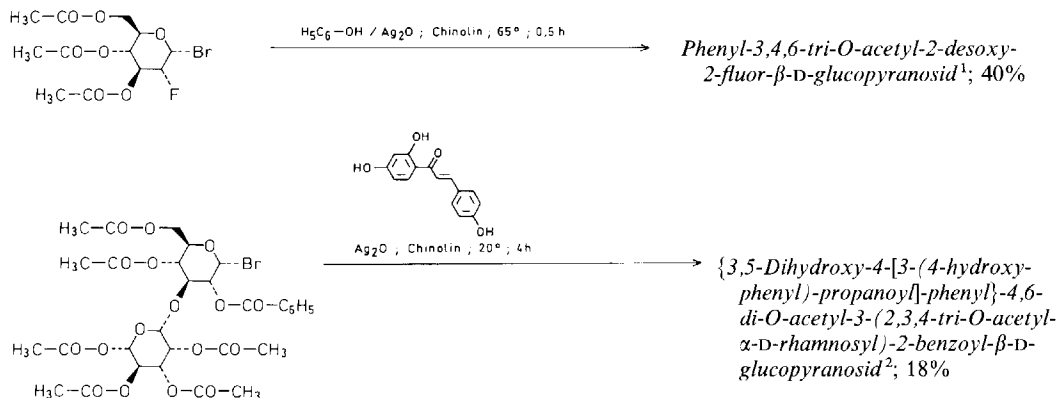
¹⁰ A. D. Ezekiel, W. G. Overend u. N. R. Williams, J. Chem. Soc. C **1971**, 2907.

¹¹ R. Bourbouze, F. Pratiel-Sosa u. F. Percheron, Carbohydr. Res. **24**, 496 (1972).

¹² L. Hörhammer, H. Wagner, H.-G. Arndt, R. Dirscherl u. L. Farkas, Chem. Ber. **101**, 450 (1968).

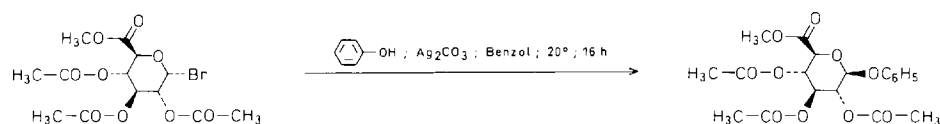
¹³ A. B. Durkee u. I. R. Siddiqui, Carbohydr. Res. **77**, 252 (1979).

¹⁴ J. Kiss, K. Noack u. R. D'Souza, Helv. Chim. Acta **58**, 301 (1975).



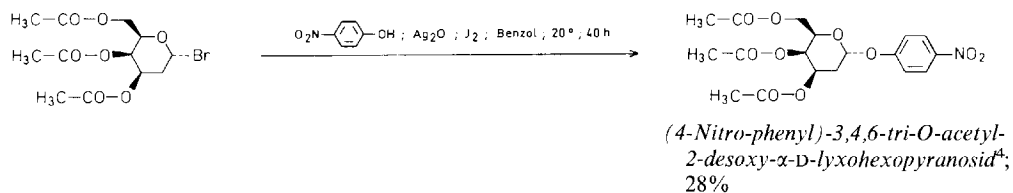
Die Silber-Salze müssen jedoch nicht in organischen Basen als Lösungsmittel umgesetzt werden. Aryl-glycoside werden auch erhalten mit Silbercarbonat³ oder Silberoxid^{4, 5} in Benzol.

Methyl-(phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid)-uronat³:



Die Lösung von 10,0 g (0,106 mol) Phenol und 4,0 g (0,01 mol) Methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid)-uronat in 50 ml Benzol wird mit 2,0 g Silbercarbonat versetzt und 12 h bei 20° gerührt. Die Silber-Salze werden abgesaugt und mit heißem Benzol nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit 2 N Kaliumhydroxid-Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Die benzol. Phase wird über Drierite getrocknet, filtriert und bei 20° eingedampft. Der Rückstand wird in siedendem 2-Propanol aufgenommen, das Glycosid kristallisiert beim Abkühlen auf 20°; Ausbeute: 1,26 g (31%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



¹ J. Pacak, Z. Köllnerova u. M. Cerny, Coll. Czech. Chem. Commun. **44**, 933 (1979).

² F. Konishi, S. Esaki u. S. Kamiya, Agric. Biol. Chem. **47**, 265 (1983).

³ G. N. Bollenback, J. W. Long, D. G. Benjamin u. J. A. Lindquist, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3310 (1955).

⁴ G. Siewert u. O. Westphal, Liebigs Ann. Chem.- **720**, 188 (1968).

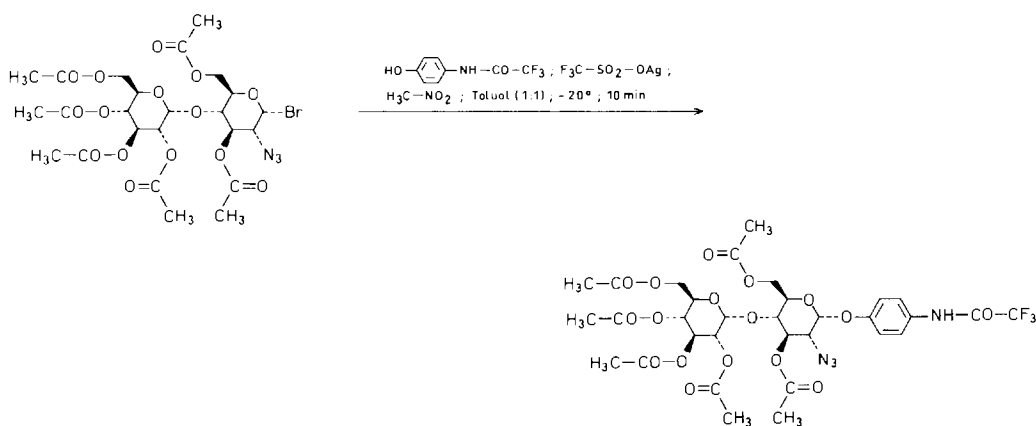
⁵ W. Hengstenberg u. K. Wallenfels, Carbohydr. Res. **11**, 85 (1969).

In einigen Fällen werden auch andere Silber-Salze eingesetzt. Aus peracetylierten Glycopyranosylbromiden werden 1,2-*trans*-konfigurierte Aryl-glycoside durch das Promoter-System Silber-imidazolate/Zinkchlorid hergestellt¹. Silbersilicat bewirkt unter heterogener Katalyse die selektive β -Aryl-glycosid-Synthese ausgehend von 2-Azido-2-desoxy- α -D-glycopyranosylbromiden².

Aryl-glycoside der N-Acetyl-neuraminsäure werden durch Umsetzung von 4,7,8,9,N-Pentaacetyl-2-chlor-2-desoxy-D-neuraminsäure mit Phenol in Gegenwart von Silbercarbonat bei 40–45° in der Schmelze hergestellt³.

Nach einer Variante der Koenigs-Knorr-Reaktion werden ausgehend von α -Glycosylhalogeniden α -1,2-*cis*-konfigurierte Aryl-glycoside erhalten, wenn am 2-C-Atom des Zuckers ein nicht Nachbargruppen-aktiver Substituent steht und lösliche Silber-Katalysatoren eingesetzt werden. Die Übertragung dieses Verfahrens auf die Synthese von Aryl-2-amino-2-desoxy- α -D-glycopyranosiden gelingt durch Einsatz von Halogenosen von 2-Azido-2-desoxy-zucker-Derivaten und Silberperchlorat^{4–6} oder Silbertrifluormethansulfonat (Silbertriflat)^{2,6}. Die Reaktionen verlaufen bei tiefen Temperaturen. In einigen Fällen werden die Ausbeuten durch Einsatz der entsprechenden O-silylierten Phenole verbessert.

(4-Trifluoracetamino-phenyl)-3,6-di-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl)-2-azido-2-desoxy- α -D-glucopyranosid²:



Die Lösung von 180 mg (0,88 mmol) 4-Trifluoracetamino-phenol und 400 mg (0,59 mmol) 3,6-Di-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl)-2-azido-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid in 2 ml Nitromethan/Toluol (1 : 1) wird bei -20° mit einer Lösung von 180 mg (0,70 mmol) Silber-trifluormethansulfonat 1 ml in Nitromethan/Toluol (1 : 1) versetzt. Nach 10 min wird die Mischung mit Pyridin neutralisiert, mit Dichlormethan verdünnt, filtriert, nacheinander mit wäßr. Natriumthiosulfat-Lösung, Wasser, 2 M Schwefelsäure, 2 M Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Toluol/Essigsäure-ethyl-ester = 2 : 1); Ausbeute: 118 mg (25%).

¹ P. J. Garegg, H. Hultberg, C. Ortega u. B. Samuelson, Acta Chem. Scand., Ser. B **36**, 513 (1982).

² M. Forsgen u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **116**, 39 (1983).

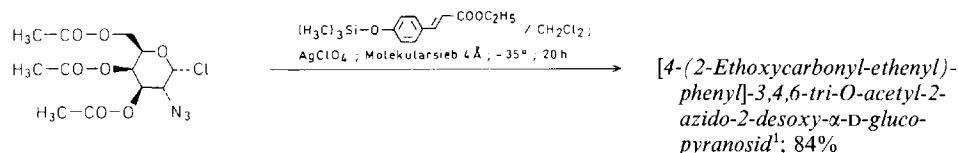
³ P. Meindl u. H. Tuppy, Monatsh. Chem. **98**, 53 (1967).

⁴ K. Araki, K. Miyazawa, H. Hashimoto u. J. Yoshimura, Tetrahedron Lett. **23**, 1705 (1982).

⁵ K. Araki, H. Hashimoto u. J. Yoshimura, Carbohydr. Res. **109**, 143 (1982).

⁶ Y. Saito, T. Watanabe, H. Hashimoto u. J. Yoshimura, Carbohydr. Res. **169**, 171 (1987).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



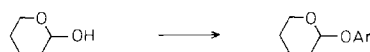
1.2.5. mit Molekularsieb als Säure-Fänger

Sehr Hydrolyse-empfindliche, aber auch sehr reaktive perbenzylierte Glycofuranosylchloride lassen sich mit 4-Nitro-phenol in Dichlormethan in Gegenwart von Molekularsieb 4 Å als Säurefänger² zu Aryl-glycosiden umsetzen^{3, 4}. Beispielsweise entstehen bei der Umsetzung von 2,3,5-Tri-O-benzyl- α -D-arabinofuranosylchlorid mit 4-Nitro-phenol in Gegenwart von Molekularsieb 4 Å in Dichlormethan die beiden (4-Nitro-phenyl)-arabinofuranoside im Verhältnis $\alpha : \beta = 7 : 1$.

1.2.6. nach speziellen Methoden

Auch Cadmiumcarbonat kann als Promoter eingesetzt werden^{5, 6}. Eine Erhöhung der Nukleophilie von Phenolen in Aryl-glycosid-Synthesen wird durch Trialkylstannylierung erreicht⁷. Diese Reaktionen werden durch Zinn(IV)-chlorid katalysiert.

2. aus Zucker-OR/OH-acetalen



Die Fischer-Glycosid-Synthese (Umsetzung von freien Zuckern mit Alkoholen in Gegenwart von Säuren unter Bildung von O-Alkyl-glycosiden) ist nicht auf Phenole anwendbar. Die folgenden Verfahren verlaufen als Eintopfverfahren über eine in-situ Aktivierung der anomeren Hydroxy-Gruppe von Kohlenhydrat-Derivaten, gefolgt von der Reaktion mit dem Phenol.

2.1. mit Dialkoxycarbonyl-diazenen und Phosphanen

Bei der Reaktion von freien Monosacchariden oder O-geschützten Derivaten mit freier, anomerer Hydroxy-Gruppe mit Phenolen in Gegenwart von Diethoxycarbonyl-diazene und Phosphanen werden 1,2-*trans*-Aryl-glycoside gebildet⁸⁻¹⁰. Das stereochemische Ergebnis der Glycosid-Synthese ist unabhängig von den C-2-Substituenten am Zucker. Gute Ausbeuten ergeben Phenole ohne elektronenziehende Substituenten.

¹ Y. Saito, T. Watanabe, H. Hashimoto u. J. Yoshimura, Carbohydr. Res. **169**, 171 (1987).

² H. Börjeson, P. Jerkeman u. B. Lindberg, Acta Chem. Scand. **17**, 1705 (1963).

³ E. Zissis u. C. P. J. Glaudemans, Carbohydr. Res. **50**, 292 (1976).

⁴ S. Sadeh u. U. Zehavi, Carbohydr. Res. **101**, 152 (1982).

⁵ R. B. Conrow u. S. Bernstein, J. Org. Chem. **36**, 863 (1971).

⁶ W. E. Dick, jr., Carbohydr. Res. **70**, 313 (1979).

⁷ T. Ogawa u. M. Matsui, Carbohydr. Res. **51**, C13 (1976).

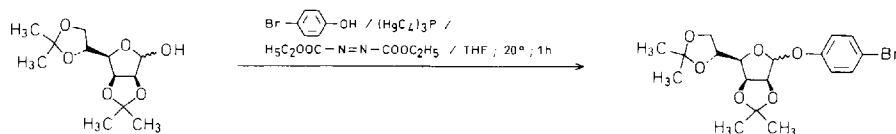
⁸ G. Grynkiewicz, Carbohydr. Res. **53**, C11 (1979).

⁹ G. Grynkiewicz, Pol. J. Chem. **53**, 1571 (1979).

¹⁰ P. J. Garegg, T. Iversen u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **73**, 313 (1979).

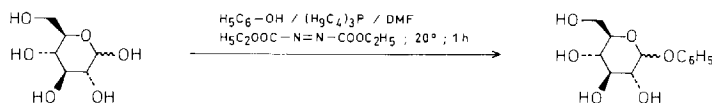
Der Hauptvorteil dieser Methode liegt darin, daß sie unter neutralen Bedingungen verläuft, so daß auch Basen-labile Phenol-Derivate in die entsprechenden Glycoside übergeführt werden können¹.

(4-Brom-phenyl)-2,3,5,6-di-O-isopropyliden- α - und - β -D-mannofuranosid²:



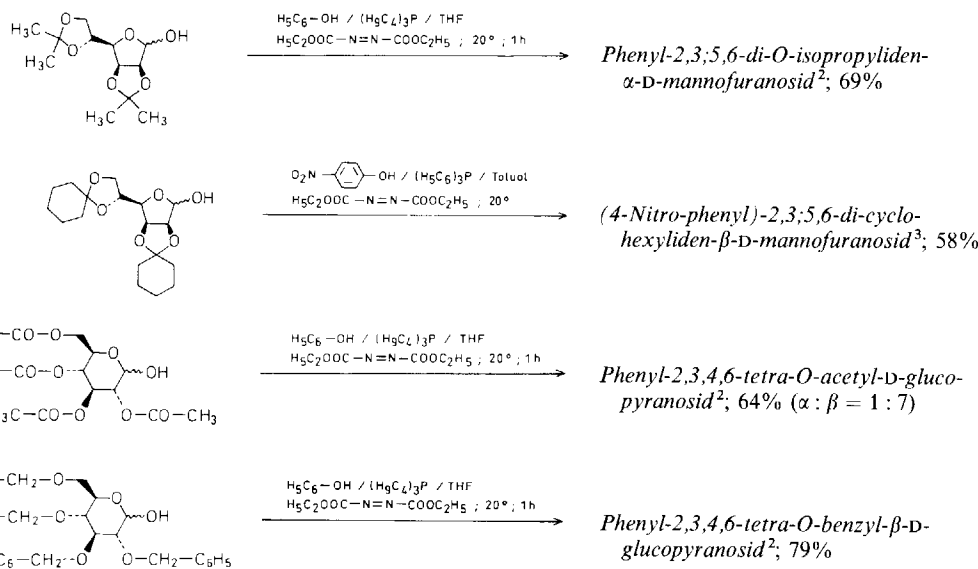
Die Lösung von 260 mg (1 mmol) 2,3,5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannofuranose und 346 mg (2 mmol) 4-Brom-phenol in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wird nacheinander mit 0,3 ml ($\sim 1,5$ mmol) Tributylphosphan und 0,25 ml (1,5 mmol) Diethoxycarbonyl-diazon versetzt. Die Mischung wird 1 h bei 20° stehengelassen. Anschließend wird eingedampft, in 50 ml Ether aufgenommen, 2mal mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen und 2mal mit 10 ml Wasser. Die Ether-Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und auf Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel; Ligroin/Essigsäure-ethylester = 9 : 1); Ausbeute: 191 mg (46%) (α -Derivat); 137 mg (33%) (β -Derivat).

Phenyl- α - und - β -D-glucopyranosid²:



Die Mischung aus 360 mg (2 mmol) wasserfreier D-Glucose, 376 mg (4 mmol) Phenol und 0,6 ml (3 mmol) Tributylphosphan in 5 ml abs. Dimethylformamid wird unter Rühren tropfenweise mit 0,5 ml (~ 3 mmol) Diethoxycarbonyl-diazon in 1 ml Dimethylformamid versetzt. Die Reaktion ist exotherm, die Mischung verfärbt sich dunkel. Nach 1 h wird i. Vak. eingedunstet und der Rückstand auf Florisil chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol = 19 : 1); Ausbeute: 271 mg (53%) (α : β = 1 : 8).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



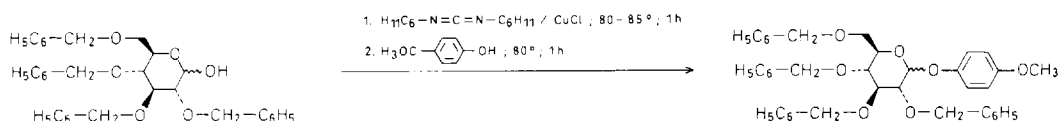
¹ H. Achenbach u. J. Witzke, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 2384.

² G. Grynkiewicz, Pol. J. Chem. **53**, 1571 (1979).

³ P.J. Garegg, T. Iversen u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **73**, 313 (1979).

2.2. mit Carbodiimiden

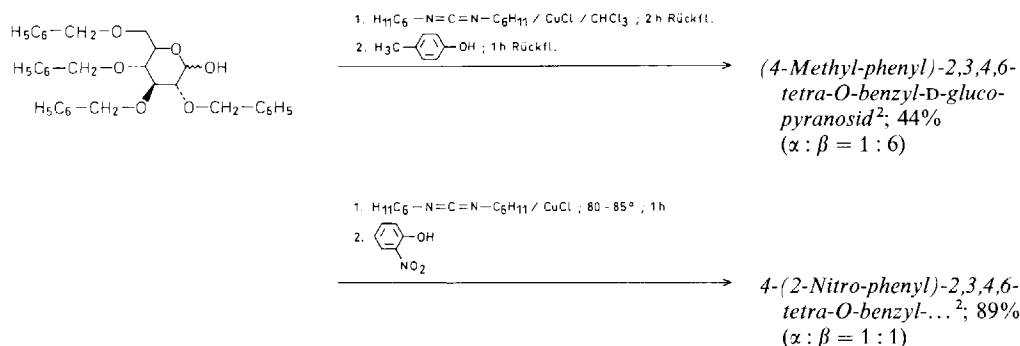
Glycosyl-isoharnstoffe, die durch Reaktion von freien, anomeren Hydroxy-Gruppen mit verschiedenen Carbodiimiden in Gegenwart von Kupfer(I)-chlorid zugänglich sind, können nach zwei Verfahren mit einer Reihe phenolischer Nukleophile zu Aryl-glycosiden umgesetzt werden^{1,2}. Als günstig hat sich eine zweistufige Fusions-Methode erwiesen, bei der der 1-OH-freie Zucker mit Carbodiimid in Gegenwart von Kupfer(I)-chlorid bei 80° in der Schmelze zum Isoharnstoff umgesetzt wird, der anschließend bei 80° mit dem Phenol zum Aryl-glycosid reagiert. Die Reaktion verläuft mit etwas geringeren Ausbeuten auch in inerten Lösungsmitteln.

(4-Methoxy-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α,β -D-glucopyranosid²:

Eine Mischung von 1,08 g (2 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose, 415 mg (2 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 2 mg (0,02 mmol) Kupfer(I)-chlorid wird 0,5 h bei 80–85° zusammengeschmolzen. Nach Zugabe von 248 mg (2 mmol) 4-Methoxy-phenol wird bei 80–85° 1 h gerührt. Die erhaltene Mischung wird auf Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Benzol/Cyclohexan = 1 : 1 mit 1% Aceton); Ausbeute: 1,34 g (93%).

Das β -Anomere kann zu 77% kristallin erhalten werden.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



2.3. nach speziellen Methoden

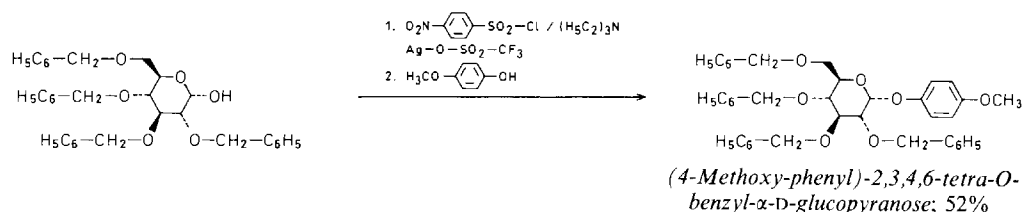
Eine α -Glycosylierung von Phenolen mit 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranose als Glycosyl-Donor wird durch einen zweistufigen Prozeß erreicht, in dem die Aktivierung der anomeren Hydroxy-Gruppe mit 4-Nitro-benzolsulfonylchlorid, Silber-trifluormethansulfonat und Triethylamin in Dichlormethan erreicht wird³. Die Reaktion verläuft über intermediär gebildete Glycosylsulfonat-Zwischenstufen. Das stereochemische Ergebnis der Reaktion steht im Gegensatz zur Glycosylierung von Alkoholen, bei denen unter vergleichbaren Bedingungen bevorzugt die β -Anomeren gebildet werden⁴; z. B.:

¹ H. Tsutsumi, Y. Kawai u. Y. Ishido, Chem. Lett. **1978**, 629.

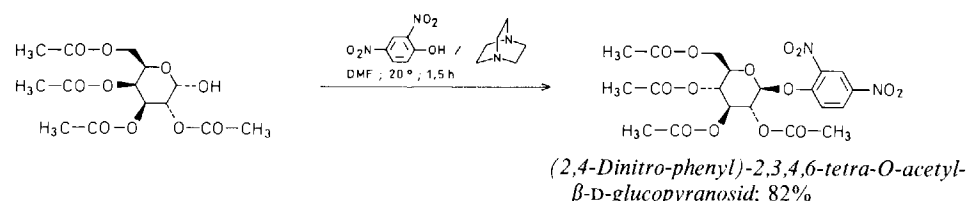
² H. Tsutsumi u. Y. Ishido, Carbohydr. Res. **88**, 61 (1981).

³ S. Koto, N. Morishima, M. Araki, T. Tsuchiya u. S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **54**, 1895 (1981).

⁴ S. Koto, Y. Hamada u. S. Zen, Chem. Lett. **1975**, 587.



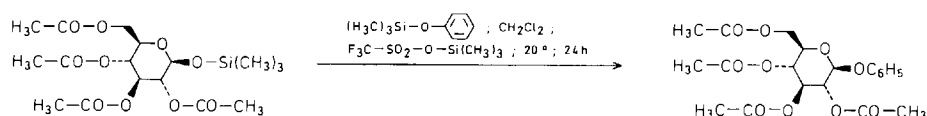
Ausschließlich (2,4-Dinitro-phenyl)- β -D-glycopyranoside werden erhalten bei der Umsetzung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranose, -D-galactopyranose oder 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose mit 2,4-Dinitro-1-fluor-benzol und 1,4-Diazo-bicyclo [2.2.2]octan (DABCO)¹. Die (2,4-Dinitro-phenyl)- β -glycoside lassen sich mit Kaliumcarbonat in Dimethylformamid zu den α -Aryl-glycosiden isomerisieren.



3. aus 1-O-silylierten Zucker-Derivaten



1-O-Trimethylsilyl-glycoside, die aus 1-OH-freien Zucker-Derivaten anomerenrein zugänglich sind², werden mit guten Ergebnissen in Aryl-glycosid-Synthesen eingesetzt. Mit O-silylierten Phenolen als Acceptoren und Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester als Katalysator werden mit Nachbargruppen-aktiven Acyl-Schutzgruppen selektiv β -Phenyl-glycoside erhalten³. Mit Nachbargruppen-inaktiven Benzyl-Schutzgruppen lassen sich bevorzugt die entsprechenden α -Aryl-glycoside erhalten.



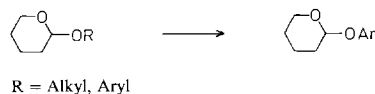
Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid³: Zu einer Lösung von 420 mg (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-trimethylsilyl- β -D-glucopyranose und 250 mg (1,5 mmol) Phenoxy-trimethyl-silan in 3 ml abs. Dichlormethan werden 0,3 ml einer 0,1 M Lösung (3 mol%) von Trifluormethansulfonsäure-trimethylester in Dichlormethan gegeben. Die Mischung wird 24 h bei 20° gerührt, anschließend mit 0,2 ml Triethylamin versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Hexan/Essigsäure-ethylester an Kieselgel chromatographiert. Nach Abdampfen werden farblose Kristalle erhalten, die aus Dichlormethan/Hexan umkristallisiert werden; Ausbeute: 381,6 g (90%).

¹ H. J. Koeners, A. J. de Kok, C. Romers u. J. H. van Boom, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **99**, 355 (1980).

² L.-F. Tietze, R. Fischer u. H. J. Guder, Synthesis **1982**, 946.

³ L.-F. Tietze, R. Fischer u. H.-J. Guder, Tetrahedron Lett. **23**, 4661 (1982).

4. aus Alkyl- oder Aryl-glycosiden durch Aglycon-Austausch

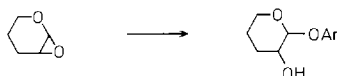


In einer Variante der Helferich-Reaktion können aus peracetylierten Methyl-glycosiden unter Austausch des Aglycons die entsprechenden Aryl-glycoside erhalten werden. Aus Methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosid entsteht mit Phenol und Zinkchlorid in der Schmelze das *Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosid* in 55% Ausbeute neben geringen Mengen des entsprechenden β -Anomeren¹. Auch α -D-xylo-konfigurierte Methyl-glycoside lassen sich unter diesen Bedingungen in Aryl- α -D-xylopyranoside überführen².

Die Katalysatoren der Aryl-glycosid-Synthese können aus anomerereinen Glycosiden das anomere Gleichgewicht wieder einstellen, so daß eine partielle Anomerisierung resultiert. Peracetyliertes β -Aryl-glucosid isomerisiert in der Schmelze mit Phenol und Zinkchlorid zum α -Aryl-glucosid¹. Die partielle Anomerisierung des α -Aryl-glycosids zum β -Aryl-glycosid wird mit 4-Methyl-benzolsulfonsäure durchgeführt³.

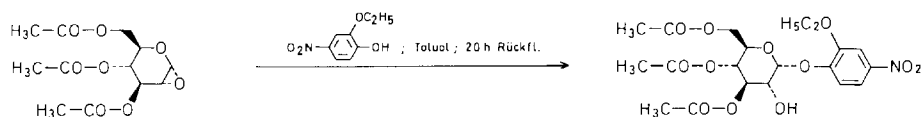
(2,4-Dinitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid isomerisiert unter Basenkatalyse (Pyridin oder fester Kaliumcarbonat in Dimethylformamid) zum α -Glycosid^{4, 5}.

5. aus 1,2-Anhydro-zuckern



Die Umsetzung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-anhydro- α -D-glucopyranose (Brigl-Anhydrid) mit Phenolen verläuft weniger leicht als mit primären oder sekundären Alkoholen. Eine Umsetzung erfolgt bei 20° nur sehr langsam, deshalb werden erhöhte Temperaturen angewendet. Die Reaktion ist von Bedeutung für die Synthese von α -Aryl-glycosiden^{6, 7}.

(2-Ethoxy-5-nitro-phenyl)-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosid⁷:



Die Lösung von 2,0 g 2-Ethoxy-5-nitro-phenol und 3,0 g 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-anhydro- α -D-glucopyranose in 30 ml abs. Toluol wird 20 h unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen der Lösung wird der feste Rückstand an 100 g Kieselgel aufgetrennt (Laufmittel: Benzol/Diethylether = 19 : 1 bis 7 : 3); Ausbeute: 2,3 g (47%).

¹ E. M. Montgomery, N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **64**, 690 (1942).

² G. Siewert u. O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. **720**, 188 (1968).

³ C. D. Hurd u. W. A. Bonner, J. Org. Chem. **11**, 50 (1946).

⁴ B. Lindberg, Acta Chem. Scand. **4**, 49 (1950).

⁵ H. J. Koeners, A. J. de Kok, C. Romers u. J. H. van Boom, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **99**, 355 (1980).

⁶ W. J. Hickinbottom, J. Chem. Soc. **1928**, 3140.

⁷ J. Kiss, K. Noack u. R. D'Souza, Helv. Chim. Acta **58**, 301 (1975).

6. aus Acyl-glycosiden (Glycosylestern; Helferich-Methode)

6.1. aus reinen Acyl-glycosiden



Eine sehr wichtige und präparativ häufig angewendete Methode zur Herstellung aromatischer Glycoside ist die Helferich-Methode¹⁻⁷. Die Methode basiert auf der Reaktivität der C-1-Acetoxy-Gruppe und besteht prinzipiell in der Fusion eines peracetylierten Monosaccharid-Derivats mit einem Phenol in der Schmelze in Gegenwart eines sauren Katalysators, zumeist Zinkchlorid oder 4-Methyl-benzolsulfonsäure.

Bei der Umsetzung werden in der D-gluco- und D-galacto-Reihe sowohl die α - als auch die β -Aryl-glycoside gebildet, die durch fraktionierte Kristallisation oder chromatographische Reinigungsmethoden getrennt werden können. Das Anomeren-Verhältnis kann durch die Wahl der Reaktionsbedingungen und durch den Katalysator beeinflusst werden. Unabhängig von der anomeren Konfiguration der Glycosylester werden bei Verwendung des schwächer sauren Katalysators 4-Methyl-benzolsulfonsäure (ggf. in sehr geringer Konzentration) und in Kombination mit kürzeren Reaktionszeiten und niedrigeren Temperaturen werden β -Aryl-glycoside gebildet^{1,8-11}. Die stereochemische Lenkung ist auf die Nachbargruppen-Aktivität des 2-O-Acyl-Substituenten zurückzuführen. Das aprotische Zinkchlorid, längere Reaktionszeiten und höhere Temperaturen führen unter Inversion (Anomerisierung) am anomeren C-Atom zu den thermodynamisch stabileren α -Aryl-glycosiden^{1,12-14}. Aus peracetylierter D-Mannose oder 2-Acetamino-2-desoxy-D-mannose entsteht sowohl mit 4-Methyl-benzolsulfonsäure als auch mit Zinkchlorid das α -Anomere (Nachbargruppen-Aktivität des C-2-Substituenten und anomerer Effekt)^{2,15-19}. Aus peracetylierten 2-Desoxy-hexosen entstehen mit Zinkchlorid 2-Desoxy- α -D-hexopyranoside¹⁹.

Trotz ihrer drastischen Reaktionsbedingungen ist die Reaktion breit anwendbar. Es sind im Aren unsubstituierte und substituierte Aryl-glycoside von Aldosen (Pentosen, Hexosen), 2-Acetamino-2-desoxy-hexopyranosen, Ketosen, Di- und Oligosacchariden so zugänglich. Geringe Ausbeuten können in vielen Fällen in Kauf genommen werden, da die Ausgangsprodukte zumeist gut zugänglich sind. Höhere Ausbeuten werden erhalten, wenn die gebildete Essigsäure i. Vak. abgezogen wird²⁰. Eine weitere Verbesserung wird erreicht,

¹ B. Helferich u. E. Schmitz-Hillebrecht, Ber. **66**, 378 (1933).

² B. Helferich u. S. Winkler, Ber. **66**, 1556 (1933).

³ B. Helferich u. F. Phillipp, Liebigs Ann. Chem. **519**, 228 (1934).

⁴ B. Helferich, U. Lambert u. G. Sparmberg, Ber. **67**, 1808 (1934).

⁵ B. Helferich, H. E. Schreiber, R. Streeck u. F. Vorsatz, Liebigs Ann. Chem. **518**, 211 (1935).

⁶ B. Helferich u. R. Streeck, Ber. **69**, 1111 (1936).

⁷ B. Helferich u. W. Reischel, Liebigs Ann. Chem. **533**, 278 (1938).

⁸ B. Helferich, E. Günther u. S. Winkler, Liebigs Ann. Chem. **508**, 192 (1934).

⁹ K. Wallenfels u. J. Lehmann, Liebigs Ann. Chem. **635**, 166 (1960).

¹⁰ K. Yoshida, N. Iino, T. Kamata u. K. Kato, Chem. Pharm. Bull. **17**, 1123 (1969).

¹¹ B. Helferich, Ber. **77**, 194 (1944).

¹² M. A. Jermyn, Aust. J. Chem. **8**, 403 (1955).

¹³ G. Fahrenheim u. O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. **720**, 177 (1968).

¹⁴ J. Thiem u. A. Sievers, Chem. Ber. **112**, 1035 (1979).

¹⁵ O. Westphal u. H. Feier, Chem. Ber. **89**, 582 (1956).

¹⁶ J. Conchie u. G. A. Levvy, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 345 (1963).

¹⁷ P. L. Durette u. T. Y. Shen, Carbohydr. Res. **81**, 261 (1980).

¹⁸ B. Weissmann, J. Org. Chem. **35**, 1960 (1970).

¹⁹ F. Shafizadeh u. M. Stacey, J. Chem. Soc. **1957**, 4612.

²⁰ K. Shishido, J. Chem. Soc. Ind. Jpn. **39** (Suppl.), 217 (1936); C. A. **30**, 7118 (1936).

wenn das geschmolzene Zinkchlorid in einer Lösung von Eisessig und Acetanhydrid (19 : 1) zu den anderen Komponenten der Reaktionsmischung gegeben wird und die zugesetzte und die gebildete Essigsäure während des Erhitzens i. Vak. abgezogen wird¹. Diese Variante ist vielfach eingesetzt worden²⁻⁶ und konnte auch auf Aryl-glycosid-Synthesen mit 4-Methyl-benzolsäure als Katalysator übertragen werden^{7,8}.

Zinn(IV)-chlorid ist ein ebenfalls häufig verwendetes Katalysatorsystem zur Synthese von Aryl-glycosiden aus peracetylierten Sacchariden. In benzolischer Lösung katalysiert Zinn(IV)-chlorid, die Reaktion von Pentaacetyl- β -D-glucopyranose mit Phenol zu *Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid*⁹, jedoch entsteht unter diesen Bedingungen auch das α -Derivat^{10,11}. Äquimolare Mengen von peracetyliertem Zucker, von Phenol und Zinn(IV)-chlorid begünstigen bei 30–35°/60 h die nahezu ausschließliche Bildung des α -Aryl-glucosids oder -galactosids, während bei stärkerer Verdünnung (benzolische Lösung) der Komponenten Phenol, Glycopyranose und Zinn(IV)-chlorid im Verhältnis 2 : 1 : 1 bevorzugt die β -Aryl-glycopyranoside erhalten werden¹². Diese Variante läßt sich zur Synthese von (4-Nitro-phenyl)- β -D-ribofuranosiden¹³, - α -L-rhamnopyranosiden¹⁴ und Aryl-glycosiden von Disacchariden¹⁵ heranziehen.

Andere saure oder Lewis-saure Katalysatoren als die oben genannten werden ebenfalls mit Erfolg, wenn auch weniger häufig, eingesetzt; z. B.:

Quecksilbercyanid^{16,17}
Phosphoroxychlorid^{18,19}
Schwefelsäure²⁰

Diethylether-Trifluorboran²¹
Aluminiumtrichlorid²²

Trifluormethansulfonsäure²³
Ionenaustauscher²⁴

Aryl-glycoside werden auch durch Glycosylierung von Phenylsilyl-ethern in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran erhalten²⁵. Eine weitere Variante besteht in dem Einsatz von Aluminiumphenolaten^{26,27} (Übersicht gibt Tab. 120, S. 836).

¹ E. M. Montgomery, N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **64**, 690 (1942).

² G. N. Bollenback, J. W. Long, D. G. Benjamin u. J. A. Lindquist, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3310 (1955).

³ A. N. Hall, S. Hollingshead u. H. N. Rydon, J. Chem. Soc. **1961**, 4290.

⁴ W. E. Trevelyan, Carbohydr. Res. **2**, 418 (1966).

⁵ A. Vervoort u. C. K. de Bruyne, Carbohydr. Res. **12**, 277 (1970).

⁶ R. M. Srivastava, N. Hudson, F. R. Seymour u. B. Weissmann, Carbohydr. Res. **60**, 315 (1978).

⁷ M. A. Jermyn, Aust. J. Chem. **8**, 403 (1955).

⁸ C. K. de Bruyne u. F. van Wijnendaele, Carbohydr. Res. **4**, 102 (1967).

⁹ R. U. Lemieux u. W. P. Shyluk, Can. J. Chem. **31**, 528 (1953).

¹⁰ L. J. Bose u. T. R. Ingle, Chem. Ind. (London) **1967**, 1451.

¹¹ T. R. Ingle u. L. J. Bose, Carbohydr. Res. **12**, 459 (1970).

¹² T. D. Audichya, T. R. Ingle u. J. L. Bose, Indian J. Chem. **9**, 315 (1971).

¹³ K. Honma, K. Nakazima, T. Uematsu u. A. Hamada, Chem. Pharm. Bull. **24**, 394 (1976).

¹⁴ P. J. Garegg, H. Hultberg u. T. Iversen, Carbohydr. Res. **62**, 173 (1978).

¹⁵ M. Appar, M. Blanc-Muesser, J. Defaye u. H. Driguez, Can. J. Chem. **59**, 314 (1981).

¹⁶ H. Feiler u. O. Westphal, Chem. Ber. **89**, 589 (1956).

¹⁷ A. H. Fielding u. L. Hough, Carbohydr. Res. **1**, 327 (1965).

¹⁸ T. H. Bembry u. G. Powell, J. Am. Chem. Soc. **64**, 2419 (1942).

¹⁹ V. S. Bhat, B. Sinha u. J. L. Bose, Indian J. Chem. **26B**, 514 (1987).

²⁰ B. Helferich, S. Demant, J. Goerdeler u. R. Bosse, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. **283**, 179 (1948).

²¹ H. Bretschneider u. K. Beran, Monatsh. Chem. **80**, 262 (1949).

²² C. D. Hurd u. W. A. Bonner, J. Org. Chem. **11**, 50 (1946).

²³ M. Mori, Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **30**, 1273 (1989).

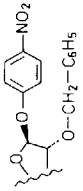
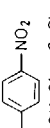
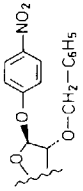
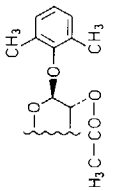
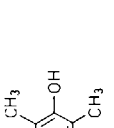
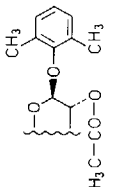

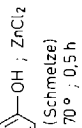

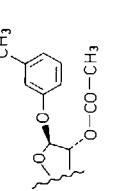
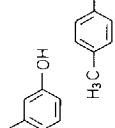
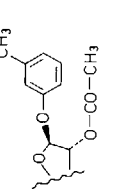
²⁴ T. Karyone, M. Takahashi, K. Takaishi u. H. Isaka, J. Pharm. Soc. Jpn. **73**, 850 (1953).

²⁵ V. Nair u. J. P. Joseph, Heterocycles **25**, 337 (1987).

²⁶ K. W. Rosenmund u. E. Güssow, Arch. Pharm., **287**, 38 (1954).

²⁷ I. C. M. Dea, Carbohydr. Res. **11**, 363 (1969).

Tab. 120: Aryl-glycoside aus Acyl-glycosiden mit Phenolen

Edukt	Phenol; Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	$\alpha : \beta$	Literatur
$\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}$  $\text{H}_5\text{C}_6-\text{CH}_2-\text{O}$	 $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2$; SnCl_4 20° ; 2 h	 $(4\text{-Nitro-phenyl})\text{-}2,3,5\text{-tri-O-benzyl-}\beta\text{-D-ribofuranosid}$	52	0 : 100	1
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$  $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$	 $\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$; $(\text{H}_3\text{C}-\text{CO})_2\text{O}$; 100° ; 1 h	 $(2,6\text{-Dimethyl-phenyl})\text{-}2,3,4\text{-tri-O-acetyl-}\beta\text{-D-xylopyranosid}$	47	0 : 100	2
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$  $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$	 ZnCl_2 (Schmelze) 70° ; 0,5 h	 $\text{Phenyl-}3,4,6\text{-tri-O-acetyl-}2\text{-desoxy-}\alpha\text{-D-xylohexopyranosid}$	41	100 : 0	3
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$  $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}$	 $\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_3\text{H}$ (Schmelze) 115° ; 0,5 h	 $(3\text{-Methyl-phenyl})\text{-}2,3,5,6\text{-tetra-O-acetyl-}\beta\text{-D-galaktofuranosid}$	4	0 : 100	4


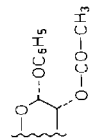

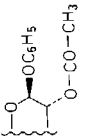

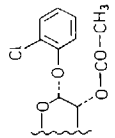

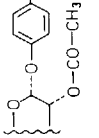
¹ K. Honma, K.- Nakazima, T. Uenatsu u. A. Hamada, Chem. Pharm. Bull. **24**, 394 (1976).

³ F. Shafizadeh u. M. Stacey, J. Chem. Soc. **1957**, 4612.

² C. K. de Bruyne u. F. van Wijnendaele, Carbohydr. Res. **4**, 102 (1967).


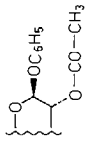

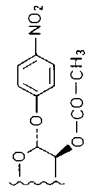

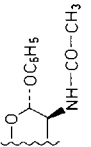

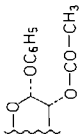
⁴ K. Yoshida, N. Iino, T. Kamata u. K. Kato, Chem. Pharm. Bull. **17**, 1123 (1969).

Tab. 120: (1. Forts.)

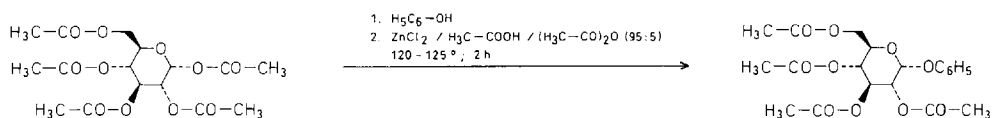
Edukt	Phenol; Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	$\alpha : \beta$	Literatur
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O} \end{array}$	 (Schmelze) $125-130^\circ$; 45 min		25	100 : 0	¹
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O} \end{array}$	 $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$ (Schmelze) 100° ; 90 min		42	0 : 100	¹
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O} \end{array}$	 $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$ Benzol; 10 min Rückfl.		23	100 : 0	²
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O} \end{array}$	 $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{O}$ 20° ; 45 min		23	100 : 0	³

¹ B. Helferich u. E. Schmitz-Hillebrecht, Ber. **66**, 378 (1933).² T. D. Audichya, T. R. Ingle u. J. L. Bose, Indian J. Chem. **9**, 315 (1971).³ W. E. Trevelyan, Carbohydr. Res. **2**, 418 (1966).

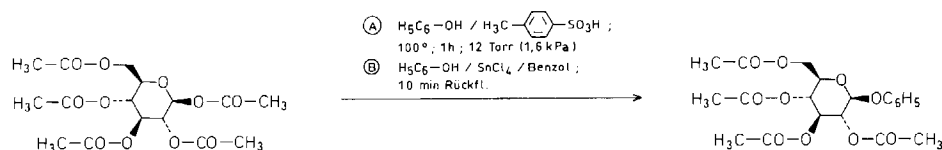
Tab. 120: (2. Forts.)

Edukt	Phenol; Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	$\alpha : \beta$	Literatur
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$	 $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$		54	0 : 100	1
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$	$\text{O}_2\text{N}-$  (Schmelze) 160° ; 0,5 h		75	100 : 0	2
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$	 (Schmelze) 125° ; 2,5 h		50	100 : 0	3
$\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$ $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-$	1.  2. ZnCl_2 ; $\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$ $(\text{H}_3\text{C}-\text{CO})_2\text{O}$ (9:1) 100° ; 15 min \rightarrow 120° ; 20 min		32	0 : 100	4

¹ B. Helferich, Ber. 77, 194 (1944).² J. Conchie u. G. A. Levy, Methods Carbohydr. Chem. 2, 345 (1963).³ B. Weissmann, J. Org. Chem. 35, 1690 (1970).⁴ G. N. Bollenback, J. W. Long, D. G. Benjamin u. J. A. Lindquist, J. Am. Chem. Soc. 77, 3310 (1955).

Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosid¹:

Zu der Schmelze aus 25 g (0,064 mol) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- α -D-glucopyranose und 24 g (0,255 mol) Phenol wird eine Lösung von 6,3 g geschmolzenem Zinkchlorid in 20 ml Eisessig/Acetanhydrid (95 : 5 v/v) gegeben. Die homogene Mischung wird 2 h auf 120–125° erwärmt, wobei unter Wasserstrahlpumpen-Vakuum die Essigsäure abgezogen wird. Der gebildete rote Sirup wird in 300 ml 1,2-Dichlor-methan gelöst, das Zinkchlorid und Phenol werden durch Waschen mit Wasser bzw. verd. Natronlauge entfernt. Die organ. Phase wird über Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Produkt kristallisiert bei 0° aus 150 ml Ethanol [24,9 g (92%) Anomerenmischung]. Die α -Form wird daraus durch langsame Kristallisation aus 350 ml Ethanol und 4fache Umkristallisation rein erhalten; Ausbeute: 17,37 g (64%).

Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid:

Methode ①: Hergestellt wird eine homogene Schmelze aus 70 g (0,179 mol) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose und einer warmen Lösung von 0,95 g (0,006 mol) 4-Methyl-benzolsulfonsäure in 68 g (0,723 mol) Phenol. Die Mischung wird 1 h bei 12 Torr (1,6 kPa) auf 100° erwärmt. Der resultierende rote Sirup wird in 500 ml 1,2-Dichlor-ethan aufgenommen und nacheinander mit Wasser und verd. Natronlauge gewaschen. Die organ. Phase wird über Calciumchlorid getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Produkt wird aus 250 ml heißem Ethanol kristallisiert; Ausbeute: 64,8 g (85%).

Methode ②: 7,8 g (20 mmol) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose werden zu einer benzol. Lösung von 3,76 g (40 mmol) Phenol und 2 ml (~ 17,1 mmol) Zinn(IV)-chlorid gegeben. Die Mischung wird 10 min unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird 3mal mit kaltem Wasser gewaschen, 3mal mit ges. wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 1mal mit Wasser, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der erhaltene Sirup wird bei 20° mit 12 ml Ethanol verrührt, wobei die Kristallisation einsetzt. Nach 12 h bei –10° wird das kristalline Produkt abfiltriert und mit kaltem Ethanol gewaschen; Ausbeute: 3,36 g (40%).

¹ E. M. Montgomery, N. K. Richtmyer u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **64**, 690 (1942).

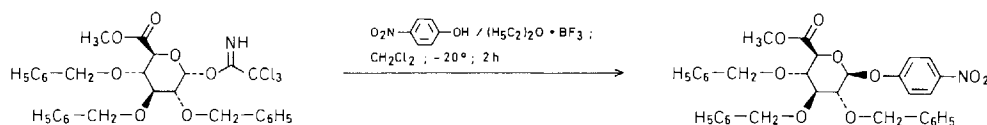
² R. U. Lemieux u. W. P. Shyluk, Can. J. Chem. **31**, 528 (1953).

6.2. aus (1-Imino-alkyl)-glycosiden

6.2.1. offenkettige (Glycosylimide)

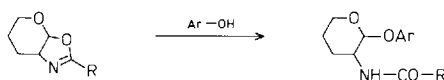


(1-Imino-2,2,2-trichlor-ethyl)-glycoside sind auch in Aryl-glycosid-Synthesen effektive Glycosyl-Donoren. Mit Phenolen reagieren perbenzylierte (1-Imino-2,2,2-trichlor-ethyl)-glycoside unter Katalyse von Diethylether-Trifluorboran bei tiefen Temperaturen in sehr guten chemischen Ausbeuten zu β -Aryl-glycosiden^{1,2}.

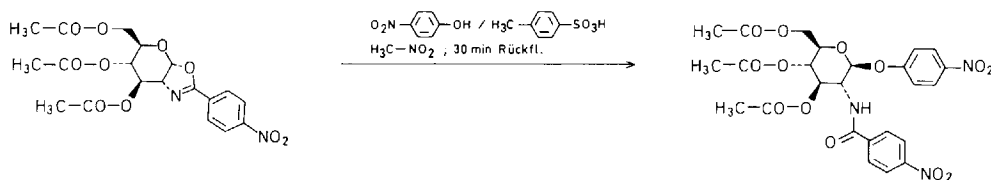


(4-Methyl-[(4-nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosid]-uronat¹: Die Lösung von 623 mg (1 mmol) Methyl-[(1-imino-2,2,2-trichlor-ethyl)-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid]-uronat und 139 mg (1 mmol) 4-Nitro-phenol in abs. Dichlormethan wird auf -20° abgekühlt und mit 25 mg ($\sim 0,2$ mmol) Diethylether-Trifluorboran in 1 ml Dichlormethan langsam und unter Rühren versetzt. Nach 2 h bei -20° wird die kalte Lösung mit 0,5 g festem Natriumhydrogencarbonat versetzt und dann mit 30 ml einer eiskalten, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die organ. Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt; Ausbeute: 495,4 g (88%).

6.2.2. cyclische (4,5-Dihydro-1,3-oxazole)



(4-Nitro-phenyl)-glycoside von 2-Acylamino-2-desoxy-zuckern werden aus 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen durch Reaktion mit 4-Nitro-phenol in Nitromethan in Gegenwart von 4-Methyl-benzolsulfonsäure erhalten³. Die 4,5-Dihydro-1,3-oxazol-Methode liefert in den meisten Fällen weniger gute präparative Ergebnisse als die Umsetzung von peracylierten Amino-zucker-chloriden mit Phenolaten in Dimethylformamid (s. S. 821).



(4-Nitro-phenyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-(4-nitro-benzoylamino)- β -D-glucopyranoside³: Zu einer Lösung von 350 mg (0,8 mmol) 2-(4-Nitro-phenyl)-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-D-glucopyranosyl)-1,3-oxazol in 20 ml Nitromethan werden 112 mg (0,8 mmol) 4-Nitro-phenol und soviel 4-Methyl-benzolsulfonsäure gegeben, bis eine saure Reaktion beobachtet wird. Die Mischung wird 30 min unter Rückfluß erhitzt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt; Ausbeute: 80 mg (20%).

¹ R. R. Schmidt u. G. Grundler, *Synthesis* **1981**, 885.

² C. A. A. van Boeckel, L. P. C. Delbressine u. F. M. Kasperen, *Rccl. Trav. Chim. Pays-Bas* **104**, 259 (1985).

³ M. G. Vafina, N. V. Molodtsov u. L. I. Fedoreeva, *Carbohydr. Res.* **44**, 142 (1975).

7. aus Aryloxycarbonyl-glycosiden (Glycosylcarbonaten)



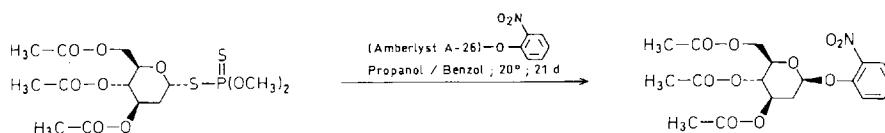
Bei der Pyrolyse von 1-O-Aryloxycarbonyl-zucker-Derivaten entstehen unter Kohlendioxid-Abspaltung Aryl-glycoside^{1, 2}. Durch Zusatz von anderen Phenolen lassen sich andere Aryl-Reste einführen. So liefert die Fusion von Phenoxycarbonyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid mit 4-Nitro-phenol bei 140°/20 min (4-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid in 77% Ausbeute.

8. aus S-Glycosyl-dithiophosphaten



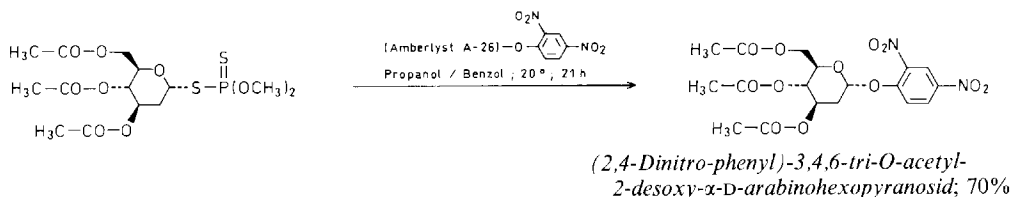
α -Dithiophosphate von peracetylierten 2-Desoxy-hexopyranosen reagieren mit an Ionenaustauscher gebundenen 2- oder 4-Nitro-phenolaten in einer stereoselektiven Reaktion zu Aryl-2-desoxy- β -D-hexopyranosiden³, die auf anderen Wegen nicht zugänglich sind. Die Reaktionen erfordern bei 20° sehr lange Reaktionszeiten. Temperaturerhöhung geht mit dem Verlust der Stereoselektivität einher, 2,4-Dinitro-phenolate ergeben unter diesen Bedingungen Anomeren-Gemische, in denen das α -Anomer überwiegt.

(2-Nitro-phenyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- β -D-arabinohexopyranosid³:



Eine Lösung von 860 mg (2 mmol) Di-O-Methyl-S-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-arabinohexopyranosyl)-dithiophosphat und 2 mmol Amberlyst A-26 2-Nitro-phenolat in 30 ml Propanol und 3 ml Benzol wird bei 20° gerührt. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach einer Woche wird noch einmal die gleiche Menge an Amberlyst A-26 2-Nitro-phenolat zugegeben. Nach 3 Wochen ist die Reaktion beendet. Die Mischung wird filtriert, das Harz mit Dichlormethan und Methanol nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingedampft, in Chloroform aufgenommen, mit 10%iger Natriumhydrogen-carbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt; Ausbeute: 624 g (78%).

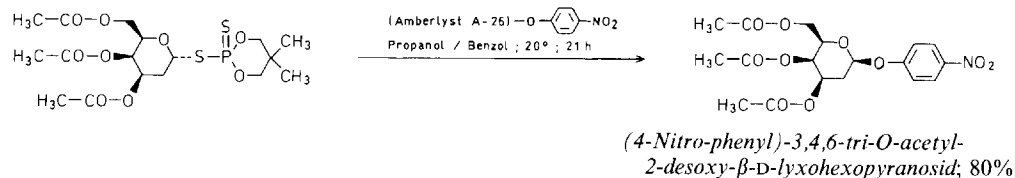
Auf ähnliche Weise erhält man u. a. aus:



¹ S. Inaba, M. Yamada, T. Yoshino u. Y. Ishido, J. Am. Chem. Soc. **95**, 2062 (1973).

² Y. Ishido, S. Inaba, A. Matsuno, T. Yoshino u. H. Umezawa, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1977**, 1382.

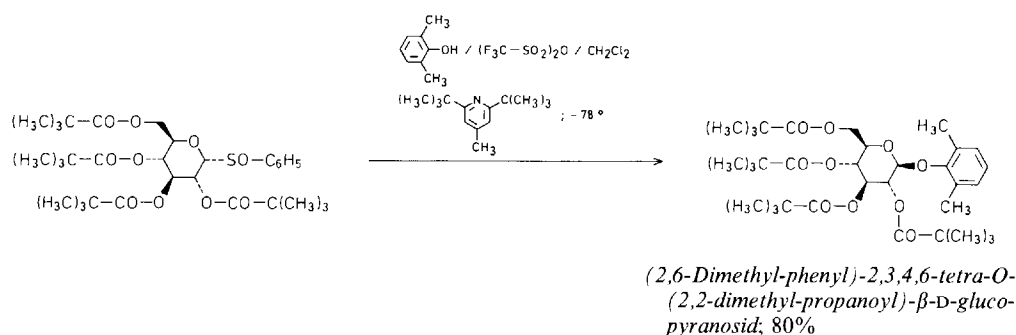
³ M. Bielawska u. M. Michalska, J. Carbohydr. Chem. **5**, 445 (1986).



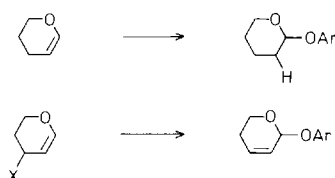
9. aus Glycosyl-sulfoxiden



Glycosyl-sulfoxide reagieren nach Aktivierung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und sterisch gehinderten Basen mit Phenolen zu Aryl-glycosiden¹. O-Acyl-substituierte Glycosylsulfoxide liefern stereoselektiv β -Aryl-glycoside, während O-benzyl-substituierte Glycosyl-sulfoxide Anomeren-Gemische liefern, deren Zusammensetzung von der Polarität des Lösungsmittels abhängig ist.



10. aus Glycalen



Glycale reagieren mit Phenolen auf zwei unterschiedlichen Wegen zu Aryl-glycosiden. Bei einer Säure-katalysierten Reaktion von Phenolen an triacetylierte Glycale entstehen unter Addition Aryl-2-desoxy-glycoside²⁻⁴. Bei der gleichen Reaktion ohne Säure-Zusatz wird hingegen unter Allyl-Umlagerung ein 2,3-ungesättigtes Aryl-glycosid gebildet⁵. Die unkatalysierte Fusionsreaktion von Glycal und Phenol in der Schmelze führt zu keinem Ergebnis³.

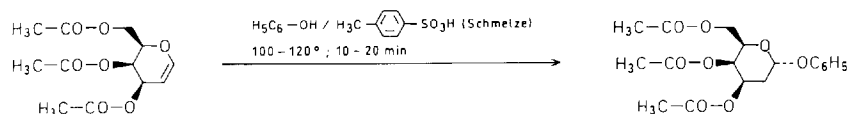
¹ D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng u. D. Van Engen, J. Am. Chem. Soc. **111**, 6881 (1989).

² K. Wallenfels u. J. Lehmann, Liebigs Ann. Chem. **635**, 166 (1960).

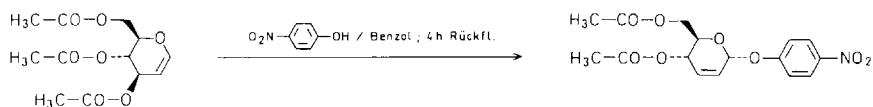
³ R. J. Ferrier, J. Chem. Soc. **1964**, 5443.

⁴ J. Lehmann u. B. Zieger, Carbohydr. Res. **58**, 73 (1977).

⁵ R. J. Ferrier, W. G. Overend u. A. E. Ryan, J. Chem. Soc. **1962**, 3667.

Phenyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-lyxohexopyranosid¹:

1,0 g 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-galactal wird mit 1,0 g Phenol und 0,05 g 4-Methyl-benzolsulfonsäure zusammengeschmolzen und 10–20 min auf 100–120° erhitzt. Die zunächst flüssige Reaktionsmischung färbt sich nach kurzer Zeit dunkelblaugrün und erstarrt zu einer zähen, sirupösen Masse. Nach Verreiben mit Methanol kristallisiert das Phenyl-glycosid aus. Es wird mit Methanol verdünnt und abgesaugt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 0,85 g (63%).

(4-Nitro-phenyl)-4,6-di-O-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-erythro-2-hexenopyranosid²:

10 g 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal und 20 g umkristallisiertes 4-Nitro-phenol werden in 50 ml Benzol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird 3mal mit je 30 ml 5%iger Natronlauge, 3mal mit 25 ml Wasser extrahiert und getrocknet. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wird aus Ethanol kristallisiert; Ausbeute: 5,5 g (43%).

¹ K. Wallenfels u. J. Lehmann, Liebigs Ann. Chem. **635**, 166 (1960).

² R.J. Ferrier, W.G. Overend u. A.E. Ryan, J. Chem. Soc. **1962**, 3667.

δ) Disaccharide

Einleitung

Obwohl der Form nach nur ein geringer Unterschied zwischen der Herstellung eines Methyl-glycosids und eines Disaccharides zu bestehen scheint, hat jedoch die Praxis gezeigt, daß eine gezielte Disaccharid-Synthese nur unter ungleich schwierigeren Bedingungen durchzuführen ist.

Bei einer Disaccharid-Synthese sind formal zwei polyfunktionelle Partner, die jeweils mehrere Hydroxy-Gruppen tragen, unter Wasser-Abspaltung miteinander zu verknüpfen. Dabei können jedoch mehrere Kondensationsprodukte entstehen, die sich in der Verknüpfungssequenz, den Ringgrößen, den Verknüpfungspositionen sowie durch α - oder β -glycosidische Bindungen voneinander unterscheiden. Unter Einbeziehung der unterschiedlichen Zucker-Bausteine resultiert eine wesentlich größere Verknüpfungsvielfalt als bei anderen Biopolymeren wie den Proteinen oder Nucleotiden. Während zwei gleiche Aminosäuren nur ein Dipeptid bilden können, führt die Verknüpfung von zwei Zuckermolekülen (Hexopyranosen) bereits zu 11 verschiedenen Disacchariden. Bei drei gleichen Aminosäuren entsteht nur ein Tripeptid, während drei gleiche Zucker 120 verschiedene sechsgliedrige Trisaccharide bilden können. Bei Einbeziehung verschiedener Zucker-Bausteine wächst die Zahl der möglichen Kondensationsprodukte noch wesentlich rascher, wie eine Aufstellung eindrucksvoll belegt¹.

Tab. 121: Isomeriemöglichkeiten bei Biopolymeren (D- und L-Formen sind nicht berücksichtigt)

Produkt	Zusammensetzung	Zahl der Isomere	
		Peptide, Nucleinsäuren ^a	Saccharide ^b
Monomer	Z	1	1
Dimer	Z ₂	1	11
Trimer	Z ₃	1	120
Tetramer	Z ₄	1	1 424
Pentamer	Z ₅	1	17 872
Monomer	Z	1	1
Dimer	YZ	2	20
Trimer	XYZ	6	720
Tetramer	WXYZ	24	34 560
Pentamer	VWXYZ	120	2 144 640

^a 3' → 5'-verknüpfte Desoxyribo- oder Ribonucleinsäuren

^b Bez. auf Hexopyranosen (Glc, Gal, Man, ...)

Diese strukturelle Vielfalt hat jedoch ihren Preis: In der Biologie erfordert jede gezielte glycosidische Verknüpfung eines bestimmten Zucker-Bausteins mit einem bestimmten Substrat ein eigenes Enzym. Ähnlich komplex ist eine chemische Disaccharid-Synthese. Der eigentlichen Glycosid-Synthese sind genau aufeinander abgestimmte Schutzgruppen-Operationen und Aktivierungsschritte vorzulagern, um regioselektiv nur ein gewünschtes Di-

¹ R. R. Schmidt, Angew. Chem. **98**, 213 (1986).

saccharid zu erhalten. Die Bedingungen der Glycosid-Synthese sind der jeweiligen Verknüpfung genau anzupassen, wobei die Diastereoselektivität bezüglich α/β -Verknüpfung besonders wichtig ist. Jede Disaccharid- und in noch stärkerem Maß jede Oligosaccharid-Synthese stellt also ein eigenständiges Problem dar, für das es universelle Reaktionsbedingungen auch in näherer Zukunft nicht geben wird.

Im folgenden werden nur die Methoden zur Synthese von Disacchariden beschrieben. Anhand von Prototypen werden die unterschiedlichen Aspekte der verschiedenen Verknüpfungsmöglichkeiten vorgestellt. Unberücksichtigt bleiben Strategien und Wege zum Aufbau von höheren Oligosacchariden, die die Glycosid-Synthesen noch einmal komplizierter machen.

Da die Methoden zur Verknüpfung zweier Zucker-Moleküle unter Ausbildung einer 1,2-*trans*- oder 1,2-*cis*-Bindung unterschiedlich sind, werden beide Reaktionstypen getrennt behandelt. Ferner wird differenziert, ob eine α - oder β -glycosidische Bindung bei einer 1,2-*trans*- bzw. 1,2-*cis*-Verknüpfung gebildet wird, wie die vier Grundtypen der Aldopyranosid-Synthesen verdeutlichen (s. Abb. 5).

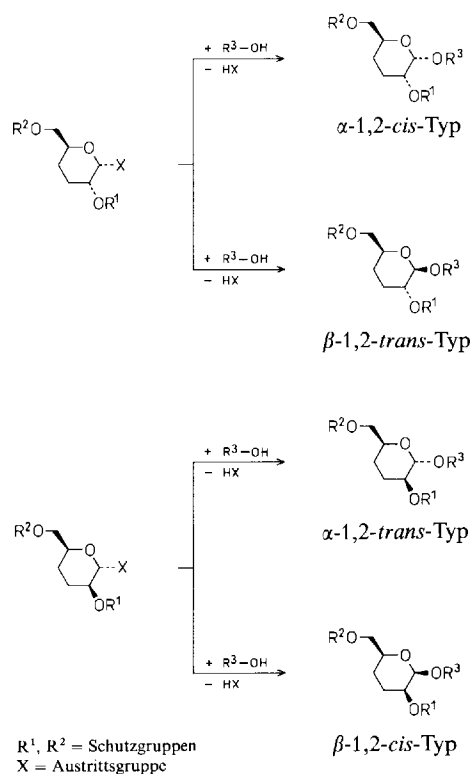


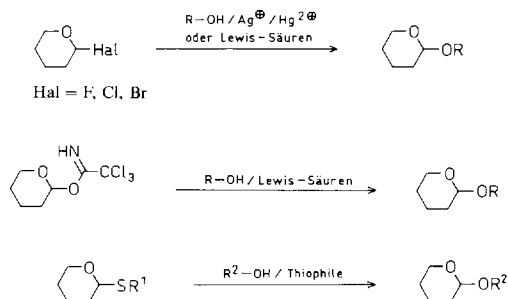
Abb. 5. Vier Grundtypen der Glycoside in der D-Reihe der Aldopyranosen

Verwandt mit diesem Schema sind die Verknüpfungsmöglichkeiten von 2-Amino-2-desoxy-zuckern, die daran anschließend und aus formalen Gründen getrennt von den Zuckern mit einer 2-Hydroxy-Gruppe behandelt werden. Daran anschließend werden Glycosid-Synthesen von 2-Desoxy-zuckern und von 2-Oxo-3-desoxy-uronsäuren (KDO, Neuraminsäuren) beschrieben, bei denen in jüngster Vergangenheit entscheidende Verbesserungen beschrieben worden sind.

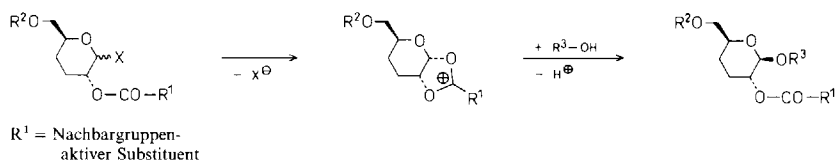
Die Literatur zur Disaccharid- und Oligosaccharid-Synthese ist sehr vielfältig (Chemical Abstracts Anfrage July 1992 nach „glycosylation or glycosidation“ liefert über 10000 Einzelreferate). Die Zahl der in der chemischen Literatur beschriebenen Glycosid-Synthesen ist jedoch wesentlich höher, da einerseits die Arbeiten vor 1967 nicht erfaßt worden sind, andererseits aber in der Mehrzahl der einzelnen Publikationen Synthesen von mehreren, strukturell unterschiedlichen Glycosiden beschrieben wurden. Dies gilt besonders für komplexere Oligosaccharid-Synthesen der Neuzeit. Ein zusammenhängender Überblick über alle Aspekte der Oligosaccharid-Synthese wäre wünschenswert, er fehlt jedoch in der Kohlenhydrat-Literatur, und würde auch über das normale Maß von Übersichtsarbeiten hinausgehen. Es gibt jedoch viele Übersichtsartikel, die zusammengekommen den Stand der Oligosaccharid-Synthese gut beschreiben. Sie sind in der Bibliographie aufgeführt.

Allgemeine Methoden der Disaccharid-Synthesen

Stark vereinfacht, haben sich für die Synthese von Di- bzw. Oligosacchariden drei Methoden der Aktivierung des Glycosyl-Donors bewährt, die in einer Vielzahl von Fällen angewandt worden sind: die Halogenid-, die Imidat- und die Thioglycosid-Methode. Bei der Halogenid-Methode werden Glycosyl-halogenide wie Fluoride, Chloride oder Bromide eingesetzt, „Katalysatoren“ sind Silber-, Quecksilber-Salze oder Lewis-Säuren¹. Im Imidat-Verfahren werden Glycosyl-imidate in Gegenwart von Lewis-Säuren verwendet². Beim Thioglycosid-Verfahren werden Thioglycoside eingesetzt, die elektrophil zu Sulfonium-Stufen aktiviert werden³.



In einer – durch den C-2-Substituenten – Nachbargruppen-unterstützten⁴ Reaktion entstehen nach allen drei Verfahren *trans*-Glycoside. Diese sind in der D-gluco- bzw. D-galacto-Reihe die β -D-Glycoside.



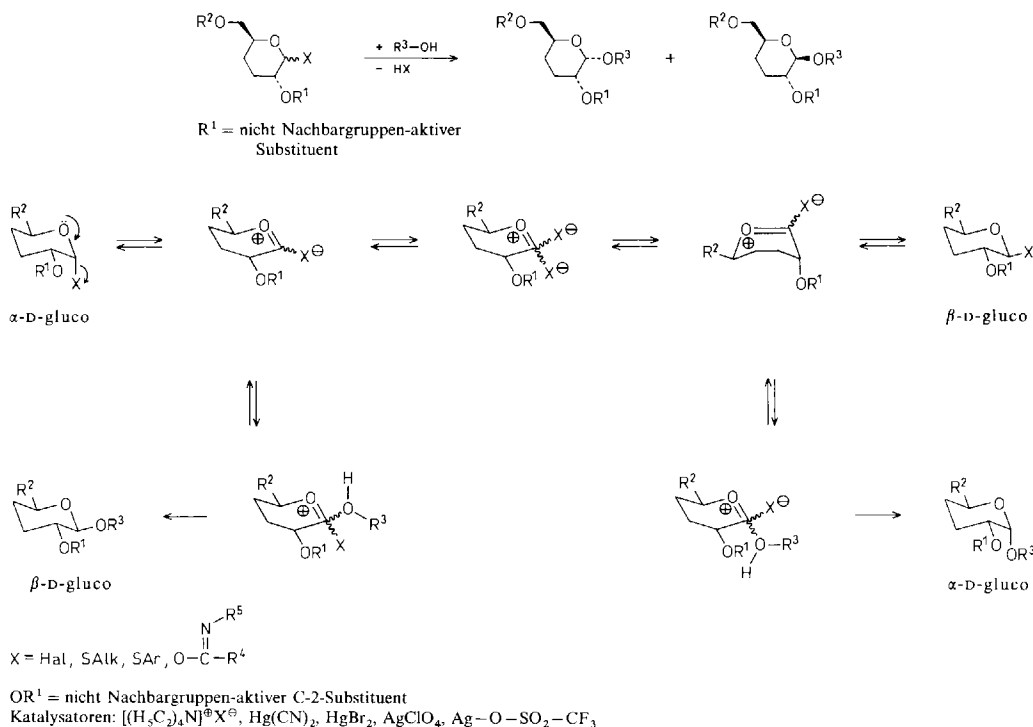
¹ H. Paulsen, Angew. Chem. **94**, 184 (1982); engl.: **21**, 155.

² R. R. Schmidt, Angew. Chem. **98**, 213 (1986); engl.: **25**, 212.

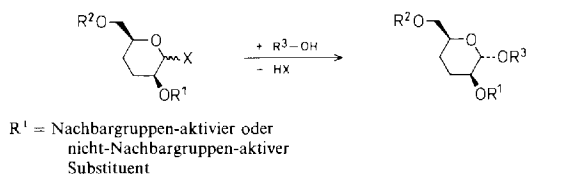
³ P. Fügedi, P. J. Garegg, H. Lönn u. T. Norberg, Glycoconjugate J. **4**, 97 (1987).

⁴ H. S. Isbell u. H. L. Frush, J. Res. Natl. Bureau Standards **43**, 161 (1949).

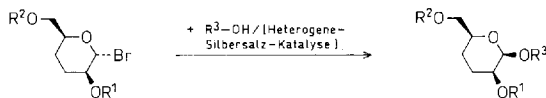
Ohne Nachbargruppen-Beteiligung werden bevorzugt die α -D-Glucoside bzw. α -D-Galactoside mit variierenden Mengen der entsprechenden anomeren β -Glycoside erhalten. Das anomere Verhältnis hängt dabei stark von den jeweiligen Reaktionspartnern, den verwendeten Promotoren und den Lösungsmitteln ab.



In der D-manno-Reihe, in der die Stereochemie des C-2-Substituenten entgegengesetzt ist, entstehen sowohl in der Nachbargruppen-unterstützten Reaktion als auch ohne Nachbargruppen-Beteiligung in Gegenwart von Lewis-Säuren α -D-Mannoside:



Die entsprechenden β -D-Mannoside sind durch heterogene Silber-Salz-Promotoren erhältlich:



Für Disaccharid-Synthesen von 2-Amino-3-desoxy-zuckern gelten ähnliche Verhältnisse. Disaccharide von 2-Desoxy-zuckern oder 3-Desoxy-2-ulopyranosonaten (z. B. Neuraminsäuren) werden z. T. nach speziellen Verfahren hergestellt, die bei den Synthesevorschriften

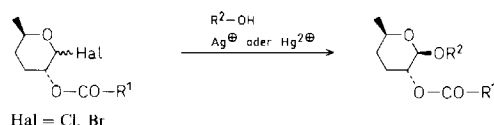
besprochen werden. Daneben existieren auch für die Synthesen der „normalen“ Pyranoside oder von 2-Amino-2-desoxy-pyranosiden weitere Verfahren z. T. spezieller Natur, die ebenfalls an den betreffenden Stellen behandelt werden.

δ_1) β -1,2-*trans*-Disaccharide



1. aus Glycosylchloriden bzw. -bromiden

1.1. aus 2-O-acylierten Glycosyl-chloriden bzw. -bromiden (Koenigs-Knorr-Reaktion)



Als Koenigs-Knorr-Reaktion wird die Umsetzung von Acyl-glycosyl-halogeniden (meist Chloride oder Bromide) mit Alkoholen in Gegenwart von Schwermetall-Salzen bezeichnet. Die Reaktion führt zu 1,2-*trans*-Glycosiden.

Die Bedingungen und Mechanismen der Koenigs-Knorr-Reaktion sind in zahlreichen Übersichtsartikeln beschrieben worden¹⁻⁶. Die Reaktion verläuft über Orthoester-Zwischenstufen, die unter Protonen- oder Lewis-Säure-Katalyse zu den thermodynamischen Produkten, den β -1,2-*trans*-Glycosiden, isomerisieren⁷⁻⁹.

Als Halogen-zucker können O-acetylierte oder O-benzoylierte¹⁰ Glycosylchloride oder -bromide eingesetzt werden. Glycosylbromide sind reaktiver als -chloride und reagieren bereits bei niedrigerer Temperatur. Zumeist werden die thermodynamisch stabileren α -Halogenosen eingesetzt, aber auch β -Halogenosen reagieren mit dem gleichen stereochemischen Ergebnis, das von dem Nachbargruppen-aktiven 2-O-Acyl-Rest bestimmt wird. In der D-gluco- bzw. D-galacto-Reihe entstehen unabhängig von der anomeren Konfigu-

¹ R. U. Lemieux, Adv. Carbohydr. Res. **9**, 1 (1954).

² B. Capon, Chem. Rev. **69**, 407 (1969).

³ W. L. Evans, D. D. Reynolds u. E. A. Talley, Adv. Carbohydr. Chem. **6**, 27 (1951).

⁴ R. J. Ferrier, Fortschr. Chem. Forsch. **14**, 389 (1970).

⁵ G. Wulff u. G. Röhle, Angew. Chem. **86**, 173 (1974); engl.: **13**, 157.

⁶ A. F. Bochkov u. G. E. Zaikov in Chemistry of the O-Glycoside Bond: Formation and Cleavage, Pergamon Press, Oxford 1979.

⁷ J. E. Wallace u. L. E. Schroeder, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **2** **1977**, 795.

⁸ J. Banoub u. D. R. Bundle, Can. J. Chem. **57**, 2091 (1979).

⁹ P. J. Garegg, P. Konradson, I. Kvarnström, T. Norberg, S. C. T. Svensson u. B. Wigilius, Acta Chem. Scand., Ser. B **39**, 569 (1985).

¹⁰ H. G. Fletcher, jr., R. K. Ness u. C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc. **73**, 3698 (1951).

ration des Glycosylhalogenids die β -*trans*-konfigurierten Glycoside¹⁻⁸. In der D-manno-Reihe entstehen aus α -Glycosyl-halogeniden unter Retention die α -*trans*-konfigurierten Mannoside⁹.

1.1.1. mit unlöslichen Silber-Salzen

In der klassischen Form der Koenigs-Knorr-Reaktion¹⁰ wird ein per-O-acyliertes Glycosyl-halogenid (-chlorid oder -bromid) mit einem Alkohol in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von unlöslichen Silber-Salzen (z.B. Silbercarbonat, -oxid) als Säureakzeptoren umgesetzt. Die Silber-Salze beschleunigen die Reaktion und verhindern Deacetylierungen. Sie werden in molaren Mengen zugesetzt, so daß der mitunter verwendete Terminus Katalysator durch die treffendere Bezeichnung Promoter ersetzt werden sollte. Bei der Reaktion entsteht Wasser, das das Glycosyl-halogenid hydrolysiert. Durch Abfangen des Wassers mit wasserbindenden Mitteln wie Drierite¹¹ (wasserfreies Calciumsulfat) läßt sich die Ausbeute erhöhen, ebenso auch durch Zusatz von Jod^{1, 12, 13}.

Als Nebenreaktion beobachtet man gelegentlich die Bildung von 1,2-Orthoestern, die durch den Angriff des Alkohols an die intermediär durchlaufenen Dioxo-carbenium-Zwischenstufe entstehen. Diese Orthoester bilden sich jedoch nur unter basischen oder strikt neutralen Bedingungen und lagern bereits in Gegenwart von Spuren an Säuren, die auch in der klassischen Variante der Koenigs-Knorr-Reaktion vorhanden sind, zu Glycosiden um. Die Orthoester-Umlagerung kann auch durch nachträglich zugesetztes Quecksilberbromid erfolgen¹⁴. Orthoester-Bildungen lassen sich ferner durch Zusatz von Jod oder aber durch Verwendung von per-O-2,2-Dimethyl-propanoylierten Glycosylbromiden vermeiden, wie in vergleichenden Glycosylierungen verschiedener Steroidalkohole gezeigt wurde¹⁵⁻¹⁷.

Verglichen mit ihren späteren Varianten, in denen Quecksilber-Salze (s.S. 855) oder lösliche Silber-Salze (s.S. 850) starker Säuren als Promotoren eingesetzt werden, liefert diese klassische Variante der Koenigs-Knorr-Reaktion geringere Ausbeuten. Dies gilt besonders für Umsetzungen mit weniger nukleophilen Alkoholen. Mit primären oder reaktiven sekundären Alkoholen werden jedoch befriedigende bis gute Ergebnisse erzielt.

¹ D.D. Reynolds u. W.L. Evans, J. Am. Chem. Soc. **60**, 2559 (1938).

² C.M. McCloskey, R.E. Pyle u. G.H. Coleman, J. Am. Chem. Soc. **66**, 349 (1944).

³ B. Coxon u. H.G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **26**, 2892 (1961).

⁴ N.K. Richtmeyer, Methods Carbohydr. Chem. **1**, 370 (1962).

⁵ E.A. Talley, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 337 (1963).

⁶ K. Takiura, S. Honda, T. Endo u. K. Kakehi, Chem. Pharm. Bull. **20**, 438 (1972).

⁷ R. Emiliozzi, Bull. Soc. Chim. Fr. **1968**, 738.

⁸ N.K. Kochetkov, B.A. Dmitriev, O.S. Chizhov, E.M. Klimov, N.N. Malysheva, A. Ya. Chernyak, N.E. Bayramova u. V.I. Torgov, Carbohydr. Res. **33**, C5 (1974).

⁹ E.A. Talley, D.D. Reynolds u. W.L. Evans, J. Am. Chem. Soc. **65**, 575 (1943).

¹⁰ W. Koenigs u. E. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **34**, 957 (1901).

¹¹ L.C. Kreider u. W.L. Evans, J. Am. Chem. Soc. **58**, 797 (1936).

¹² B. Helferich, E. Bohn u. S. Winkler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **63**, 989 (1930).

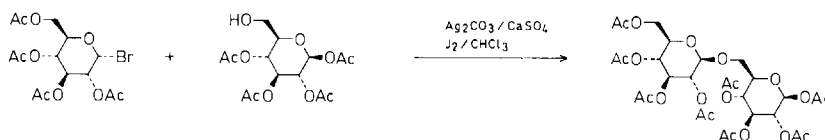
¹³ P.A.J. Gorin u. A.S. Perlin, Can. J. Chem. **39**, 2474 (1961).

¹⁴ S. Sabesan u. R.U. Lemieux, Can. J. Chem. **62**, 644 (1984).

¹⁵ H. Kunz u. A. Harreus, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 41.

¹⁶ J. Vlahov u. G. Snatzke, Justus Liebigs Ann. Chem. **1983**, 570.

¹⁷ A. Harreus u. H. Kunz, Justus Liebigs Ann. Chem. **1986**, 717.

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose [Octa-O-acetyl- β -gentiobiose]¹:

Die Suspension von 35 g (0,1 mol) 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose, 25 g (0,11 mol) Silberoxid, 100 g Drierite (2 h bei 240° getrocknet) in 100 ml trockenem, Ethanol-freiem Chloroform wird 1 h unter Lichtausschluß gerührt. Es werden 5 g Jod zugegeben. Anschließend werden 42,3 g (0,1 mol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid, gelöst in 150 ml trockenem, Ethanol-freiem Chloroform, langsam zutropft. Die Mischung wird 24 h gerührt. Die Mischung wird über eine Filterschicht abgesaugt, der Rückstand wird mit Chloroform nachgewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung werden vereinigt und i. Vak. eingengt. Der kristalline Rückstand wird in 2 l heißem, abs. Ethanol aufgenommen. Beim Abkühlen kristallisiert das Disaccharid aus; Ausbeute: 50,5 g (74%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a. die in Tab. 122 (S. 851) aufgeführten Disaccharide.

1.1.2. mit löslichen Silber-Salzen

In einer neueren Modifikation der Koenigs-Knorr-Reaktion werden lösliche Silber-Salze (z. B. Silber-perchlorat², -trifluormethansulfonat³) als Promotoren verwendet.

Silber-trifluormethansulfonat hat sich in sehr vielen Beispielen als ein hervorragend wirksamer Promoter für 1,2-*trans*-Glycosid-Synthesen erwiesen⁴⁻⁷. Die Silber-induzierte Abstraktion des Halogenid-Ions erfolgt bei 20° oder bereits bei tieferen Temperaturen. Die Ausbeuten des Verknüpfungsschritts sind i. a. sehr hoch.

Bei der Reaktion wird die sehr starke Säure Trifluormethansulfonsäure gebildet, die säuresensitive Schutzgruppen partiell oder vollständig hydrolysieren können, besonders unter nicht strikt wasserfreien Bedingungen. In diesen Fällen ist der Zusatz von Basen wie Tetramethyl-harnstoff⁷, 2,6-Dimethyl-⁵, 2,4,6-Trimethyl-pyridin⁵ oder Pyrimidinen⁸ angezeigt. Der Zusatz von Basen kann jedoch auch kritisch sein. Bei äquimolaren oder höheren Mengen an organischen Basen werden neben den Glycosiden auch die Orthoester gebildet^{9,10}. Bei Glycosid-Synthesen mit weniger Säure-empfindlichen Reaktionspartnern sind deshalb leicht saure Bedingungen, die durch einen geringen molaren Unterschub der Base eingestellt werden können, notwendig zur Erlangung hoher Ausbeuten an Glycosiden⁹. Dieses Verfahren hat sich in einer Vielzahl von Fällen für die β -1,2-*trans*-glycosidische Verknüpfung im Di- und Oligosaccharid-Bereich hervorragend bewährt, wie die eher zu-

¹ E. A. Talley, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 337 (1963).

² K. Igarashi, J. Irisawa u. T. Honma, Carbohydr. Res. **39**, 213 (1975).

³ F. J. Kronzer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **27**, 379 (1973).

⁴ S. Hanessian u. J. Banoub, Carbohydr. Res. **44**, C14 (1975).

⁵ R. U. Lemieux, T. Takeda u. B. Y. Chung, ACS Symp. Ser. **39**, 90 (1976).

⁶ S. Hanessian u. J. Banoub, Carbohydr. Res. **53**, C13 (1977).

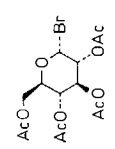
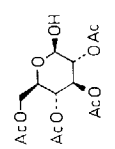
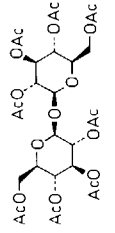
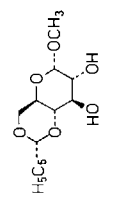
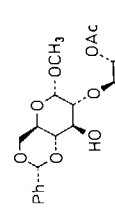
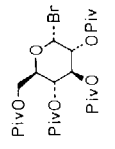
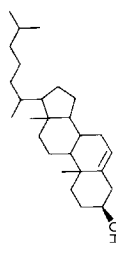
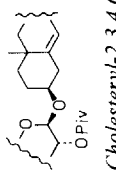
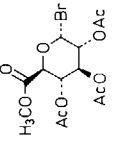
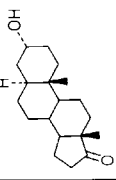
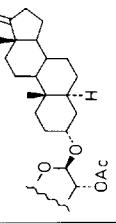
⁷ S. Hanessian u. J. Banoub, ACS Symp. Ser. **39**, 36 (1976).

⁸ R. L. Shone, Tetrahedron Let. **1977**, 993.

⁹ P. J. Garegg u. T. Norberg, Acta Chem. Scand., Ser. B **33**, 116 (1979).

¹⁰ J. Banoub u. D. R. Bundle, Can. J. Chem. **57**, 2091 (1979).

Tab. 122: β -1,2-Disaccharide aus Glycosylbromiden in Gegenwart von Silber-Salzen

Glycosylbromid	Reaktionspartner	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	Literatur
		Ag ₂ CO ₃ ; I ₂ ; CaSO ₄ , CHCl ₃ ; 30 min; 25°	 (2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid [Trehalose-octaacetat]	6,5	1
		Ag ₂ CO ₃ ; CaSO ₄ ; I ₂ / CH ₂ Cl ₂ ; 19 h; 20°	 Methyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- glucopyranosyl)-4,6-O-benzyliden- α -D- glucopyranosid	40	2
		Ag ₂ CO ₃ ; Molsieb 3 Å; (H ₅ C ₂) ₂ O; 8 h; 20°	 Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-(2,2-dimethyl- propanoyl)- β -D-glucopyranosid	78	3
		Ag ₂ CO ₃ ; Benzol; 55°; 24 h	 Methyl-[(17-oxo-5 α -androstan-3-yl)-(2,3,4- tri-O-acetyl- β -D-glucopyranosid)]-uronat	~ 15	4

¹ C. M. McCloskey, R. E. Pyle u. G. H. Coleman, J. Am. Chem. Soc. **66**, 349 (1944).

³ H. Kunz u. A. Harreus, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 41.

⁴ R. Emiliozzi, Bull. Soc. Chim. Fr. **1968**, 738.

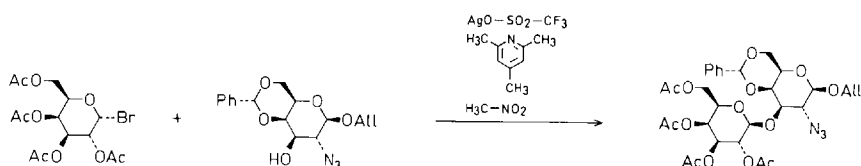
² B. Coxon u. H. G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **26**, 2892 (1961).

fällig ausgewählten Beispiele zeigen¹⁻²⁰.

In den meisten der Fälle sind an 2-O-acetylierte oder 2-O-benzoylierte Glycosyl-halogenosen eingesetzt worden, gelegentlich auch 2-O-2,2-Dimethyl-propanoylierte Halogenosen^{21, 22}. Die Nachbargruppen-aktiven O-Benzoyl-Substituenten in der 2-Position eines Glycosyl-halogenids liefern allgemein noch bessere Ergebnisse als die O-Acetyl-Substituenten^{23, 24}.

Detaillierte und vergleichende Untersuchungen der Glycosylierung von verschiedenen, unterschiedlich stark nukleophilen Modell-Alkoholen in mehreren Varianten der 1,2-*trans*-Glycosid-Synthesen in Gegenwart von Quecksilber-Salzen oder Silber-trifluormethansulfonat ergaben, daß vom präparativen Standpunkt aus gesehen der Einsatz von 2-O-benzoylierten Glycosyl-bromiden, unpolaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan (ggf. mit Zusatz von Toluol) und die Verwendung von Silber-trifluormethansulfonat als Promoter die Bedingungen der Wahl innerhalb der vielen Varianten der Koenigs-Knorr-Synthese für die Synthese von 1,2-*trans*-Glycosiden darstellen²⁴.

Allyl-2-azido-2-desoxy-4,6-O-benzyliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)- β -D-galactopyranosid²⁵:

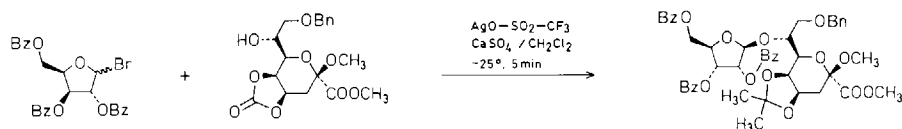


Eine Lösung von 7,36 g (19,7 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl-bromid in 30 ml abs. Nitromethan wird zu einer auf -25° gekühlten Lösung von 5,97 g (17,9 mmol) Allyl-2-azido-2-desoxy-4,6-O-benzyliden- β -D-galactopyranosid, 5,067 g (19,7 mmol) Silber-trifluormethansulfonat und 2,37 ml (17,9 mmol) 2,4,6-Trimethyl-pyridin in 100 ml abs. Nitromethan gegeben. Nach 8 h bei -25° wird die Lösung mit 200 ml Dichlormethan verdünnt und über eine Schicht Kieselgur abgesaugt. Das Filtrat wird

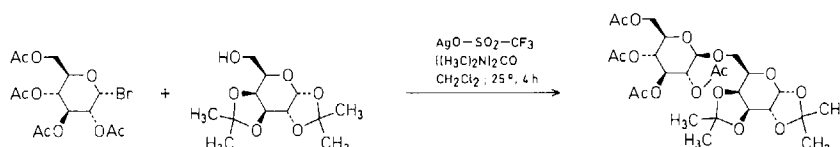
- ¹ T. Ogawa u. T. Kaburagi, Carbohydr. Res. **103**, 53 (1982).
- ² S. Sadeh, C.D. Warren u. R.W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **123**, 73 (1983).
- ³ P. Kovac, Carbohydr. Res. **153**, 237 (1986).
- ⁴ P. Kovac, Carbohydr. Res. **167**, 153 (1987).
- ⁵ P. Kovac, C.P.J. Glaudemans, W. Guo u. T.C. Wong, Carbohydr. Res. **140**, 299 (1985).
- ⁶ O. Hindsgaul, T. Norberg, J. Le Pendu u. R.U. Lemieux, Carbohydr. Res. **109**, 109 (1982).
- ⁷ P. Fügedi, W. Birberg, P.J. Garegg u. A. Pilotti, Carbohydr. Res. **164**, 297 (1987).
- ⁸ H.P. Wessel u. D.R. Bundle, Carbohydr. Res. **124**, 301 (1983).
- ⁹ C.D. Warren, C. Auge, M.L. Laver, S. Suzuki, D. Power u. R.W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **82**, 71 (1980).
- ¹⁰ S. Hanessian u. J. Banoub, Methods Carbohydr. Chem. **8**, 247 (1980).
- ¹¹ B. Erbing, B. Lindberg u. T. Norberg, Acta Chem. Scand., Ser. B **32**, 308 (1978).
- ¹² P. Kovac u. C.P.J. Glaudemans, Carbohydr. Res. **140**, 289 (1985).
- ¹³ G. Ekborg u. C.P.J. Glaudemans, Carbohydr. Res. **129**, 287 (1984).
- ¹⁴ P. Kovac, R.B. Taylor u. C.P.J. Glaudemans, J. Org. Chem. **50**, 5323 (1985).
- ¹⁵ N.K. Kochetkov, N.E. Nifant'ev u. L.V. Backinowsky, Tetrahedron **43**, 3109 (1987).
- ¹⁶ H. Lönn, Carbohydr. Res. **139**, 115 (1985).
- ¹⁷ P.H. Amvam Zollo, J.C. Jacquinet u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **122**, 201 (1983).
- ¹⁸ P. Kosma, G. Schulz u. F. Unger, Carbohydr. Res. **132**, 261 (1984).
- ¹⁹ Y. Ito u. T. Ogawa, Agric. Biol. Chem. **50**, 3227 (1986).
- ²⁰ P.J. Garegg, B. Lindberg u. T. Norberg, Acta Chem. Scand., Ser. B **33**, 449 (1979).
- ²¹ H. Kunz u. A. Harreus, Justus Liebigs Ann. Chem. **1982**, 41.
- ²² A. Harreus u. H. Kunz, Justus Liebigs Ann. Chem. **1986**, 717.
- ²³ P.J. Garegg u. T. Norberg, Acta Chem. Scand., Ser. B **33**, 116 (1979).
- ²⁴ P.J. Garegg, P. Konradson, I. Kvarnström, T. Norberg, S.C.T. Svensson u. B. Wigilius, Acta Chem. Scand., Ser. B **39**, 569 (1985).
- ²⁵ S. Sabesan u. R.U. Lemieux, Can. J. Chem. **62**, 644 (1984).

nacheinander mit Wasser, ges. Natrium-hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, i. Vak. eingengt und über 300 g Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Acetonitril/Hexan = 2 : 2,5 : 0,5). Kristallisation aus Methanol; Ausbeute: 8,3 g (70%).

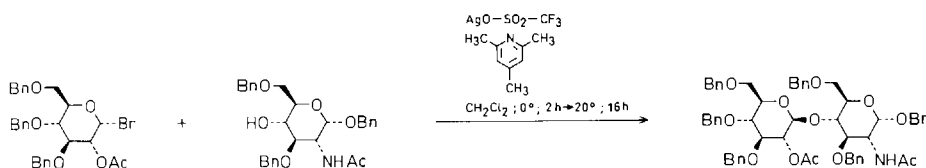
Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



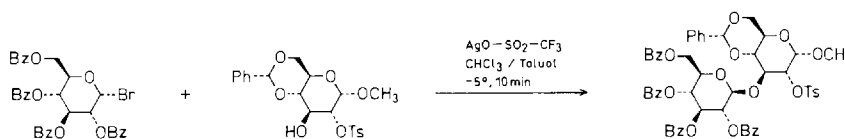
*Methyl-[methyl-8-O-benzyl-3-desoxy-7-O-(2,3,5-tri-O-benzoyl-beta-D-ribofuranosyl)-4,5-O-isopropyliden-beta-D-manno-2-octulopyranosid]-onat*¹; 98%



*6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-beta-D-glucopyranosyl)-1,2:3,4-di-O-isopropyliden-alpha-D-galactopyranose*²; 70%



*Benzyl-2-acetylamino-4-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl-beta-D-glucopyranosyl)-3,4-di-O-benzyl-2-deoxy-alpha-D-glucopyranosid*³; 62%



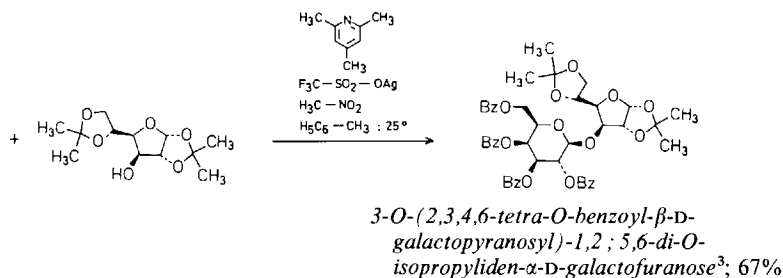
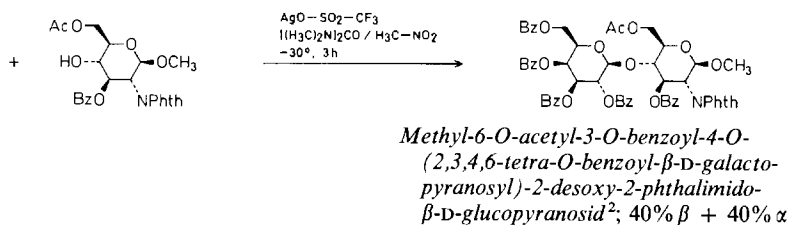
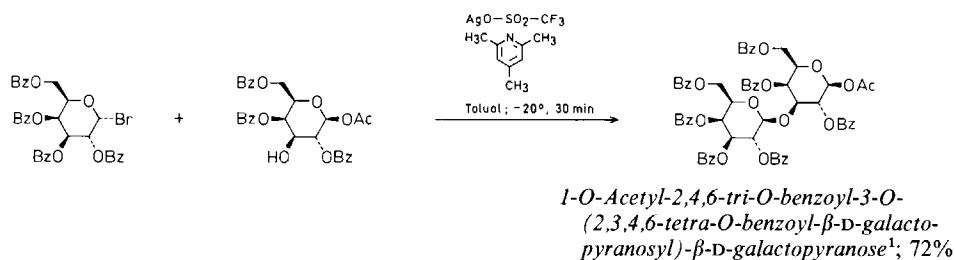
*Methyl-4,6-O-benzyliden-2-O-(4-methylbenzolsulfonyl)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-beta-D-glucopyranosyl)-alpha-D-glucopyranosid*⁴; 90%

¹ P. Kosma, G. Schulz u. F. Unger, Carbohydr. Res. **132**, 261 (1984).

² S. Hanessian u. J. Banoub, ACS Symp. Ser. **39**, 36 (1976).

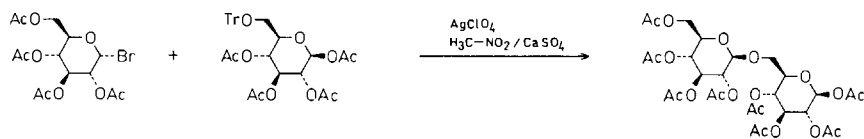
³ C. D. Warren, C. Auge, M. L. Laver, S. Suzuki, D. Power u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **82**, 71 (1980).

⁴ P. J. Garegg u. T. Norberg, Acta Chem. Scand., Ser. B **33**, 116 (1979).



Silberperchlorat wurde für Disaccharid-Synthesen mit β-(1→6)-Verknüpfungen verwendet. Die Glycosyl-Akzeptoren wurden als Tritylether⁴⁻⁸ oder als (2,3-Diphenyl-2-cyclopropen-yl)-ether⁹ eingesetzt. Bei der Reaktion entstehen intermediär Glycosyl-perchlorate.

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranose⁴:



¹ P. Kovac, R. B. Taylor u. C. P. J. Glaudemans, J. Org. Chem. **50**, 5323 (1985).

² N. K. Kochetkov, N. E. Nifant'ev u. L. V. Backinowsky, Tetrahedron **43**, 3109 (1987).

³ P. J. Garegg, B. Lindberg u. T. Norberg, Acta Chem. Scand., Ser. B **33**, 449 (1979).

⁴ H. Bredereck, A. Wagner, G. Faber, H. Ott u. J. Rauther, Chem. Ber. **92**, 1135 (1959).

⁵ H. Bredereck, A. Wagner, H. Kuhn u. H. Ott, Chem. Ber. **93**, 1201 (1960).

⁶ H. Bredereck, A. Wagner, D. Geissel, P. Gross, U. Hutten u. H. Ott, Chem. Ber. **95**, 3056 (1962).

⁷ H. J. Jennings, Can. J. Chem. **46**, 2799 (1968).

⁸ C. T. Gi u. S. Tejima, Chem. Pharm. Bull. **25**, 464 (1977).

⁹ A. Ya. Khorlin, V. A. Nesmeyanov u. S. E. Zurabyan, Carbohydr. Res. **43**, 69 (1975).

Die Suspension von 20,7 g (0,1 mol) Silberperchlorat und 10 g wasserfreiem Calciumsulfat in 180 ml abs. Nitromethan wird mit 59,0 g (0,1 mol) 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-triphenylmethyl- β -D-glucopyranose versetzt und auf 0° gekühlt. Es werden 41,0 g (0,1 mol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid zugegeben und kräftig geschüttelt. Unter Erwärmen wird die Lösung sofort orangefarben, es fällt Silberbromid und Triphenylmethyl-perchlorat aus. Nach 5 min wird abgesaugt und mit Nitromethan gewaschen. Das Filtrat wird mit eiskalter, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mehrmals mit Wasser gewaschen und wiederholt vom ausgeschiedenen Triphenyl-methanol abgesaugt. Die Nitromethan-Lösung wird mit etwas Chloroform verdünnt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird der verbleibende Sirup aus Ethanol kristallisiert; Ausbeute: 39 g (58%).

Silber-perchlorat wird auch häufig in Kombination mit Silberoxid oder Silbercarbonat eingesetzt. In dieser Variante dient Silberperchlorat als homogener Katalysator, während Silberoxid oder Silbercarbonat als Säure-Fänger fungieren, die mit gebildeter Perchlorsäure den Katalysator Silberperchlorat regenerieren.

1.1.3. mit anderen Silber-Salzen

Andere in Koenigs-Knorr-Reaktionen eingesetzte Silber-Salze sind Silberphosphat¹, -tetrafluorborat¹, Disilber-Salze von Oxalsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Malonsäure² oder Silber-Salze von 2-, 3- oder 4-Hydroxy-carbonsäuren^{3,4}. Letztere erwiesen sich in vielen Fällen den früher üblicherweise verwendeten Silber-Salzen wie Silberoxid oder -carbonat als überlegen⁵.

1.1.4. mit Quecksilber(II)-Salzen (Helferich-Variante der Koenigs-Knorr-Reaktion)

Die Verwendung von löslichen Quecksilber-Salzen [z. B. Quecksilber(II)-bromid, -cyanid], gewöhnlich in Acetonitril, Nitromethan, Toluol oder Mischungen dieser Lösungsmittel repräsentiert eine wesentliche Verbesserung gegenüber der ursprünglichen Koenigs-Knorr-Reaktion⁶⁻⁸. Dieser Reaktionstyp wird auch heute noch vielfach angewendet und gilt als verlässliche Reaktion für die Synthese von 1,2-*trans*-Disacchariden.

¹ H. Bredereck, A. Wagner, G. Faber, H. Ott u. J. Rauther, Chem. Ber. **92**, 1135 (1959).

² B. Helferich u. W. M. Müller, Chem. Ber. **103**, 3350 (1970).

³ G. Wulff, G. Röhle u. W. Krüger, Chem. Ber. **105**, 1097 (1972).

⁴ G. Wulff, G. Röhle u. U. Schmidt, Chem. Ber. **105**, 1111 (1972).

⁵ G. Wulff u. G. Röhle, Angew. Chem. **86**, 173 (1974); engl. **13**, 157.

⁶ B. Helferich u. K.-F. Wedemeyer, Justus Liebig's Ann. Chem. **563**, 139 (1949).

⁷ B. Helferich u. K. Weis, Chem. Ber. **89**, 314 (1956).

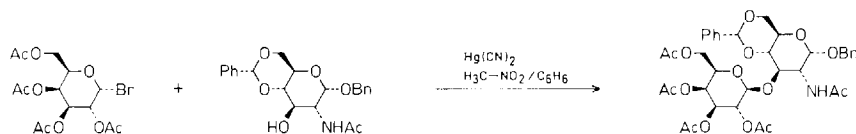
⁸ B. Helferich u. J. Zirner, Chem. Ber. **95**, 2604 (1962).

In sehr vielen β -1,2-*trans*-Glycosid-Synthesen wurde Quecksilber(II)-cyanid allein als Promoter eingesetzt, wie eine eher willkürliche Auswahl der Beispiele zeigt^{1–30}. Unabhängig von der anomeren Konfiguration der eingesetzten Halogenosen entstehen Disaccharide mit molaren Mengen der Alkohole. Die Ausbeuten sind gewöhnlich höher als in der klassischen Variante der Koenigs-Knorr-Reaktion (und tendenziell niedriger³¹ als in der Silbertrifluormethansulfonat-katalysierten Glycosid-Synthese) und erreichen selbst bei Glycosylierungen von komplexen Alkoholen niedriger Reaktivität 60–80%.

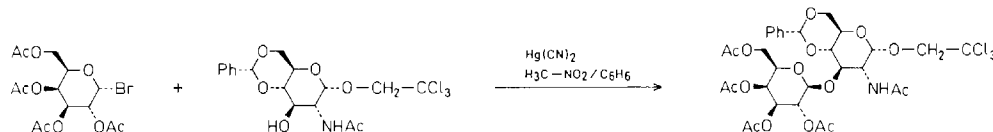
Die Reaktion liefert in den meisten Fällen selektiv die β -*trans*-Glycoside, obwohl gelegentlich auch Anomeren-Mischungen erhalten wurden, bei denen das β -*trans*-Isomere jedoch überwiegt^{32, 33}. Als Nebenprodukte der Reaktion wurden Glycosyl-cyanide identifiziert^{34–36}.

Quecksilber(II)-cyanid wird die Rolle des Säure-Akzeptors des gebildeten Chlor- bzw. Bromwasserstoffs zugeschrieben, obwohl nicht auszuschließen ist, daß es auch als Lewis-Säure die Glycosid-Synthese katalysiert.

- ¹ H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **4**, 312 (1967).
- ² H. M. Flowers u. R. W. Jeanloz, J. Org. Chem. **28**, 1377 (1963).
- ³ M. Dejer-Juszynski u. H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **28**, 61 (1973).
- ⁴ P. Z. Allen, Methods Carbohydr. Chem. **1**, 372 (1962).
- ⁵ N. K. Kochetkov, B. A. Dmitriev, N. N. Malysheva, A. Ya. Chernyak, E. M. Klimov, N. E. Bayramova u. V. I. Torgov, Carbohydr. Res. **45**, 283 (1975).
- ⁶ M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **52**, 103 (1976).
- ⁷ P. J. Garegg u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **52**, 235 (1976).
- ⁸ P. Kovac u. J. Hirsch, Carbohydr. Res. **100**, 177 (1982).
- ⁹ H. M. Flowers, Methods Carbohydr. Chem. **6**, 474 (1972).
- ¹⁰ S. S. Rana, J. J. Barlow u. K. L. Matta, Carbohydr. Res. **101**, 245 (1982).
- ¹¹ Z. Szurmai, J. Kerekgyarto, J. Harangi u. A. Liptak, Carbohydr. Res. **164**, 313 (1987).
- ¹² R. U. Lemieux, S. Z. Abbas u. B. Y. Chung, Can. J. Chem. **60**, 58 (1982).
- ¹³ H.-P. Wessel u. D. R. Bundle, Carbohydr. Res. **124**, 301 (1983).
- ¹⁴ U. Spohr u. R. Lemieux, Carbohydr. Res. **174**, 211 (1988).
- ¹⁵ M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **52**, 115 (1976).
- ¹⁶ V. I. Betaneli, M. V. Ovchinnikov, L. V. Backinowsky u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **84**, 211 (1980).
- ¹⁷ G. M. Bebault, G. G. S. Dutton u. N. A. Funnell, Can. J. Chem. **52**, 3844 (1974).
- ¹⁸ N. K. Kochetkov, B. A. Dmitriev, O. S. Chizhov, E. M. Klimov, N. N. Malysheva, A. Ya. Chernyak, N. R. Bayramova u. V. I. Torgov, Carbohydr. Res. **33**, C5 (1974).
- ¹⁹ R. J. Beveridge, W. A. Szarek u. J. K. N. Jones, Carbohydr. Res. **19**, 107 (1971).
- ²⁰ N. K. Kochetkov u. E. M. Klimov, Carbohydr. Res. **44**, 138 (1975).
- ²¹ H. Paulsen, C. Kolar u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2370 (1978).
- ²² O. Hindsgaul, T. Norberg, J. Le Pendu u. R. U. Lemieux, Carbohydr. Res. **109**, 109 (1982).
- ²³ B. A. Dmitriev, A. V. Nikolaev, A. S. Shashkov u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **100**, 195 (1982).
- ²⁴ J. Hirsch, P. Kovac u. E. Petrakova, Carbohydr. Res. **106**, 203 (1982).
- ²⁵ H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **119**, 75 (1983).
- ²⁶ H. Paulsen u. C. Kolar, Chem. Ber. **114**, 306 (1981).
- ²⁷ N. E. Bairamova, L. V. Bakinovskii u. N. L. Kochetkov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1985**, 1134; C. A. **104**, 149 286 (1986).
- ²⁸ Y. Itoh u. S. Tejima, Chem. Pharm. Bull. **31**, 1632 (1983).
- ²⁹ R. U. Lemieux, R. Cromer u. U. Spohr, Can. J. Chem. **66**, 3083 (1988).
- ³⁰ R. U. Lemieux u. H. Driguez, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4063 (1975).
- ³¹ P. J. Garegg, P. Konradson, I. Kvarnström, T. Norberg, S. C. T. Svensson u. B. Wigilius, Acta Chem. Scand., Ser. B **39**, 569 (1985).
- ³² R. J. Ferrier u. N. Prasad, J. Chem. Soc. **1965**, 7429.
- ³³ B. H. Koeppe, Carbohydr. Res. **13**, 417 (1970).
- ³⁴ B. Helferich u. W. Ost, Chem. Ber. **95**, 2616 (1962).
- ³⁵ B. Coxon u. H. G. Fletcher, jr., J. Am. Chem. Soc. **85**, 2637 (1963).
- ³⁶ R. U. Lemieux, S. Z. Abbas u. B. Y. Chung, Can. J. Chem. **60**, 58 (1982).

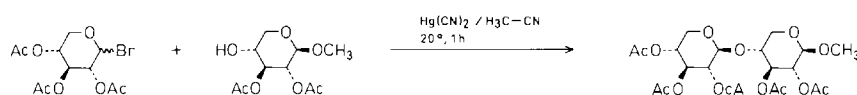
Benzyl-2-acetyl-amino-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)- α -D-glucopyranosid¹:

Eine Lösung von 0,80 g (2,0 mmol) Benzyl-2-acetyl-amino-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-glucopyranosid, 0,82 g (2,0 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl-bromid und 0,56 g (2,2 mmol) Quecksilber(II)-cyanid in 50 ml Nitromethan und 30 ml Benzol wird unter Feuchtigkeitsausschluß 24 h bei 40° gerührt. Es werden weitere 0,4 g (1,0 mmol) Benzyl-2-acetyl-amino-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-glucopyranosid und 0,28 g (1,1 mmol) Quecksilber(II)-cyanid zugefügt und weitere 24 h bei 40° gerührt. Die Lösung wird auf 20° abgekühlt, mit Benzol verdünnt, einige Male mit kalter ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, anschließend mit Wasser, getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand (2,0 g) wird über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Diethylether/Essigsäure-ethylester = 9 : 1). Kristallisation aus Aceton/Ether; Ausbeute: 0,80 g (53%).

(2,2,2-Trichlor-ethyl)-2-acetyl-amino-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-glucopyranosid²:

Zur Entfernung von Feuchtigkeitsspuren werden von der Lösung von 4,00 g (9,0 mmol) (2,2,2-Trichlor-ethyl)-2-acetyl-amino-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-glucopyranosid in 500 ml Nitromethan und Benzol (1 : 1) 100 ml des Lösungsmittels bei Normaldruck langsam abdestilliert. Es werden 2,0 g (7,94 mmol) Quecksilber(II)-cyanid zugegeben und die Temp. auf 60° eingestellt. Unter einer Stickstoff-Atmosphäre werden bei dieser Temp. 3,7 g (9,0 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl-bromid, gelöst in 40 ml Nitromethan/Benzol (1 : 1) innerhalb 6 h zugetropft. Nach 20 h bei 60° werden weitere 1,0 g (3,97 mmol) Quecksilber(II)-cyanid und 1,80 g (4,38 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl-bromid zugesetzt und das Rühren weitere 40 h fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 0° abgekühlt, mit 100 ml eiskalter ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 2mal mit 100 ml eiskalter ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Jede Waschlösung wird mit 100 ml Dichlormethan rückextrahiert. Die organ. Phasen werden vereinigt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel : Diethylether/Benzol = 3 : 1). Kristallisation aus Benzol/Hexan; Ausbeute: 6,3 g (91%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:

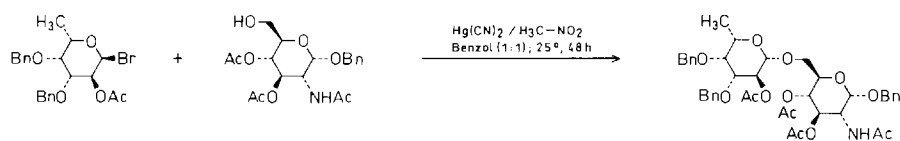


Methyl-2,3-di-O-acetyl-4-O-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-xylopyranosyl)- β -D-xylopyranosid³, 60%

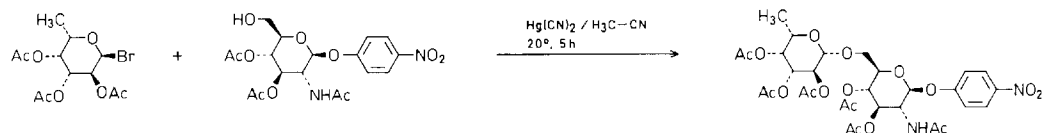
¹ H.M. Flowers u. R.W. Jeanlou, J. Org. Chem. **28**, 1377 (1963).

² R.U. Lemieux u. H. Driguez, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4063 (1975).

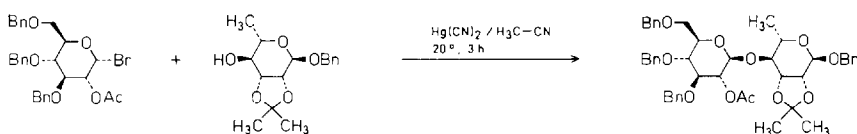
³ P. Kovac u. J. Hirsch, Carbohydr. Res. **100**, 177 (1982).



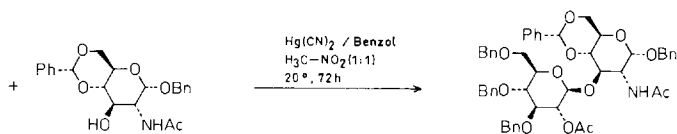
*Benzyl-2-acetamino-3,4-di-O-acetyl-6-O-(2-O-acetyl-3,4-di-O-benzyl-beta-L-fucopyranosyl)-2-desoxy-alpha-D-glucopyranosid*¹; 45% β + 15% α



*(4-Nitro-phenyl)-2-acetamino-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy-6-O-(2,3,4-tri-O-acetyl-beta-L-fucopyranosyl)-beta-D-glucopyranosid*²; 58%



*Benzyl-4-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl-beta-D-glucopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden-6-desoxy-alpha-L-rhamnospyranosid*³; 80%



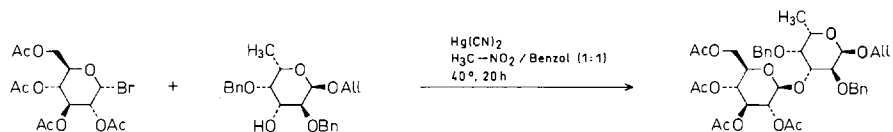
*Benzyl-2-acetamino-3-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl-beta-D-glucopyranosyl)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-alpha-D-glucopyranosid*⁴; 82%

¹ M. Dejter-Juszynski u. H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **28**, 61 (1973).

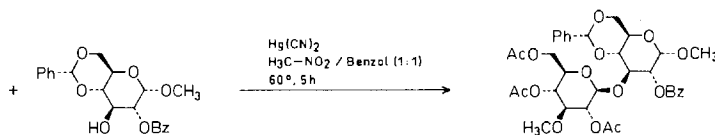
² S. S. Rana, J. J. Barlow u. K. L. Matta, Carbohydr. Res. **101**, 245 (1982).

³ N. K. Kochetkov, B. A. Dmitriev, N. N. Malysheva, A. Ya. Chernyak, E. M. Klimov, N. E. Bayramova u. V. I. Torgov, Carbohydr. Res. **45**, 283 (1975).

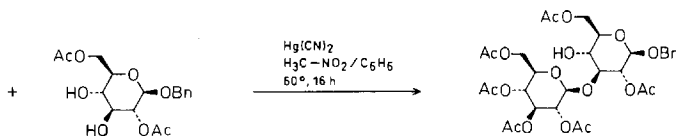
⁴ M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **52**, 115 (1976).



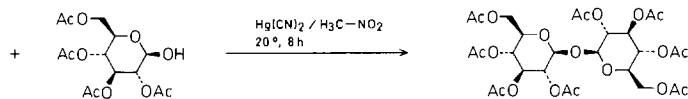
*Allyl-2,4-di-O-benzyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- α -L-fucopyranosid*¹; 53%



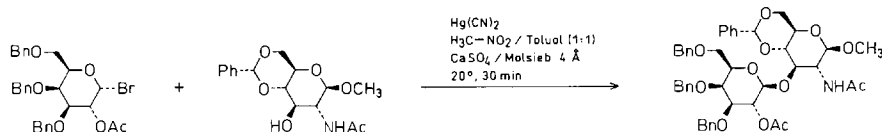
*Methyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-3-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-methyl- β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid*²; 61% β + 49% α



*Benzyl-2,6-di-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid*³; 34%



2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid (β,β -Trehalose-octaacetat)⁴; 32%



*Methyl-2-acetamino-3-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-glucopyranosid*⁵; 89%

¹ P.J. Garegg u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **52**, 235 (1976).

² Z. Szirmai, J. Kerekgyarto, J. Harangi u. A. Liptak, Carbohydr. Res. **164**, 313 (1987).

³ H.M. Flowers, Carbohydr. Res. **4**, 312 (1967).

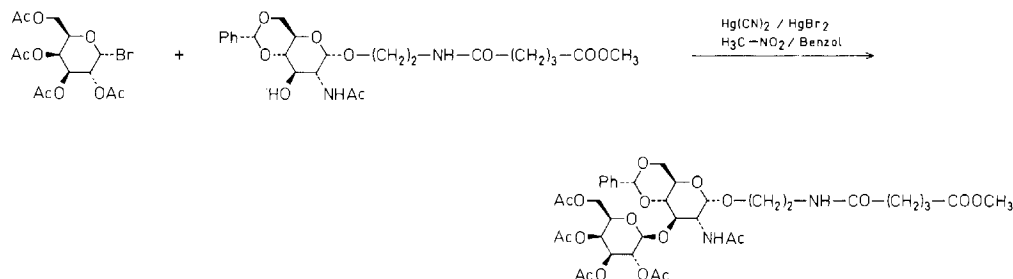
⁴ P.Z. Allen, Methods Carbohydr. Chem. **1**, 372 (1962).

⁵ U. Spohr u. R. Lemieux, Carbohydr. Res. **174**, 211 (1988).

Der Säure-Fänger Quecksilber(II)-cyanid reagiert in der Glycosid-Synthese mit Glycosyl-halogeniden unter Bildung von Quecksilber(II)-bromid oder -chlorid, das die Glycosid-Synthese noch effektiver katalysiert als Quecksilber(II)-cyanid^{1, 2}. In vielen Varianten der Helferich-Modifikation wird deshalb ein Gemisch aus Quecksilber(II)-cyanid (als Säure-Fänger) und Quecksilber(II)-bromid als lösliches Katalysator-System verwendet³⁻¹⁴, häufig auch Quecksilber(II)-bromid in Kombination mit Molekularsieb¹⁵⁻²⁰, wobei letzteres als Säure-Fänger des gebildeten Halogenwasserstoffs fungiert.

Der Zusatz von Quecksilber(II)-bromid bewirkt häufig eine Beschleunigung der Disaccharid-Bildung, jedoch hat dieses Katalysator-System auch eine höhere Tendenz zur Bildung von α -Glycosiden^{4, 21}. Um dieser geringeren Selektivität entgegenzuwirken, hat es sich experimentell als günstig erwiesen, die Halogenose langsam zu der Mischung aus Alkohol-Komponente und Quecksilber(II)-Salzen zuzutropfen⁵.

[2-(4-Methoxycarbonyl-butanoylamino)-ethyl]-2-acetamino-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranoyl)- α -D-galactopyranosid¹⁰:



¹ B. Helferich u. W. Ost, Chem. Ber. **95**, 2612 (1962).

² H. Paulsen, Angew. Chem. **94**, 184 (1982); engl.: **21**, 155.

³ B. Helferich u. K. Weis, Chem. Ber. **89**, 314 (1956).

⁴ B. Helferich u. J. Zirner, Chem. Ber. **95**, 2604 (1962).

⁵ B. Helferich u. W. Ost, Chem. Ber. **95**, 2616 (1962).

⁶ P. W. Austin, F. E. Hardy, J. G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. Soc. **1965**, 1419.

⁷ G. Excoffier, D. Y. Gagnaire u. M. R. Vignon, Carbohydr. Res. **46**, 201 (1976).

⁸ C. A. A. van Boeckel, P. Westerduin u. J. H. van Boom, Tetrahedron Lett. **22**, 2819 (1981).

⁹ H. J. Koeners, J. Verhoeven u. J. H. van Boom, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **100**, 65 (1981).

¹⁰ H. Paulsen, J.-C. Jacquinet u. W. Rust, Carbohydr. Res. **104**, 195 (1982).

¹¹ P. J. Garegg, P. Konradson, I. Kvarnström, T. Norberg, S. C. T. Svensson u. B. Wigilius, Acta Chem. Scand., Ser. B **39**, 569 (1985).

¹² P. Kovac, H. J. C. Yeh u. C. P. J. Glaudemans, Carbohydr. Res. **140**, 277 (1985).

¹³ G. H. Veeneman, P. Hoogerhout, P. Westerduin, S. Notermans u. J. H. van Boom, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **106**, 129 (1987).

¹⁴ D. Chatterjee, S.-N. Cho, C. Stewart, J. T. Douglas, T. Fujiwara u. P. J. Brennan, Carbohydr. Res. **183**, 241 (1988).

¹⁵ J.-C. Jacquinet u. P. Sinay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1979**, 319.

¹⁶ M. A. M. Nassr, J.-C. Jacquinet u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **77**, 99 (1979).

¹⁷ J.-C. Jacquinet, D. Duchet, M.-L. Milat u. P. Sinay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1981**, 326.

¹⁸ T. Ogawa u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. **97**, 81 (1981).

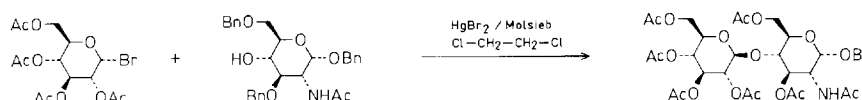
¹⁹ T. Ogawa u. T. Kaburagi, Carbohydr. Res. **103**, 53 (1982).

²⁰ F. Sugawara, H. Nakayama u. T. Ogawa, Agric. Biol. Chem. **50**, 1557 (1986).

²¹ S. Kamiya, S. Esaki u. F. Konishi, Agric. Biol. Chem. **40**, 273 (1976).

Unter Ausschluß von Feuchtigkeit wird eine Mischung von 494 mg (1,0 mmol) [2-(4-Methoxycarbonyl-butanoylamino)-ethyl]-2-acetamino-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-galactopyranosid, 512 mg (2,0 mmol) Quecksilber(II)-cyanid und 36 mg (0,1 mmol) Quecksilber(II)-bromid in 12 ml abs. Nitromethan und 4 ml abs. Benzol 30 min bei 80° gerührt. Dann werden tropfenweise innerhalb 4 h 822 mg (2,0 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl-bromid in 8 ml abs. Benzol zugefügt. Es wird weitere 6 h bei 80° gerührt. Nach Abkühlen wird filtriert, mit 100 ml Chloroform gewaschen, die organ. Phase mit 10%iger Kaliumjodid-Lösung, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Sirup wird säulenchromatographisch auf 80 g Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 14 : 1); Ausbeute: 708 mg (86%).

Benzyl-2-acetamino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid¹:

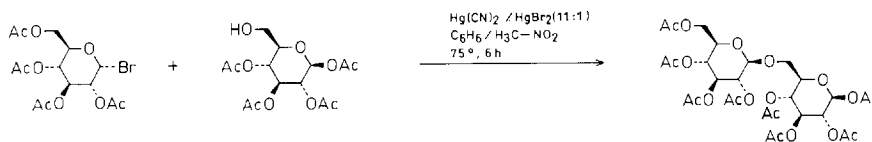


Die Suspension von 98 mg (0,20 mmol) Benzyl-2-acetamino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid, 72 mg (0,29 mmol) Quecksilber(II)-bromid und 200 mg gepulvertem Molekularsieb 4 Å in 6 ml 1,2-Dichlor-ethan wird unter Inertgas bei 90° gerührt. Nachdem 2 ml des Lösungsmittels abdestilliert worden sind, wird eine Lösung von 205 mg (0,50 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-bromid in 3 ml 1,2-Dichlor-ethan zugefügt und erneut 2 ml des Lösungsmittels abdestilliert. Die Mischung wird 24 h bei 90° gerührt, auf 20° abgekühlt, mit 20 ml Chloroform verdünnt, mit 10%iger wäbr. Kaliumjodid-Lösung und verd. wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Der Sirup wird konventionell acetyliert (Acetanhydrid/Pyridin), das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Hexan = 3 : 1); Ausbeute: 138 mg (84%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl-5-O-(2,3,5,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactofuranosyl)- β -D-galactofuranosid²; 97%

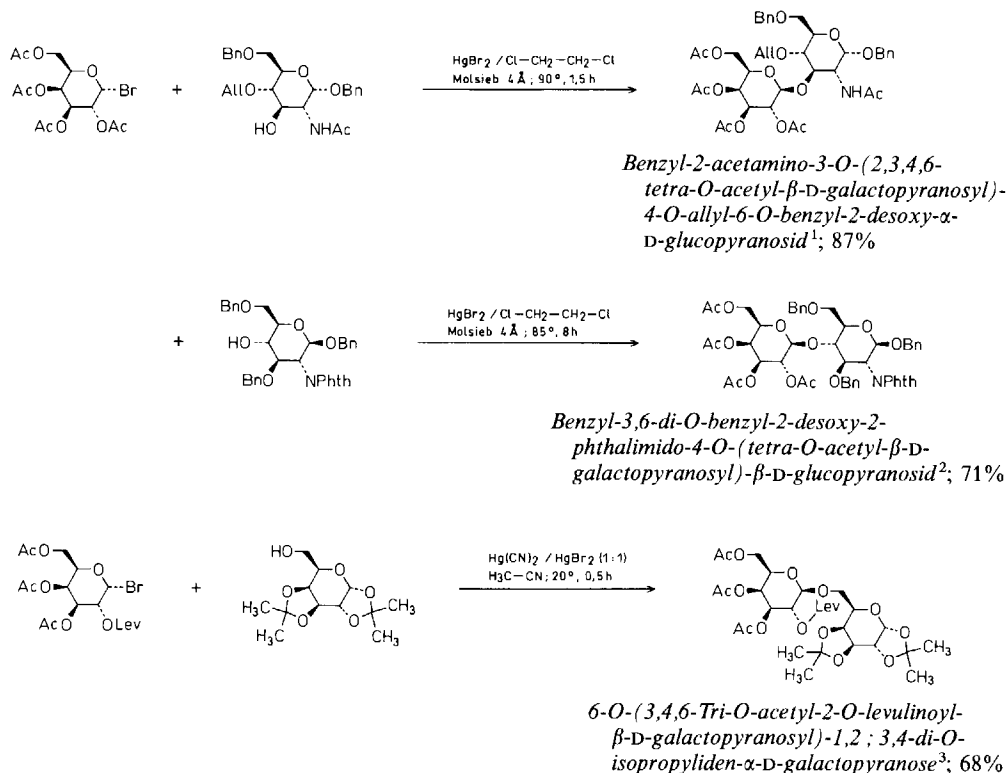


1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose³; 80%

¹ M. A. M. Nassr, J.-C. Jacquinet u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **77**, 99 (1979).

² F. Sugawara, H. Nakayama u. T. Ogawa, Agric. Biol. Chem. **50**, 1557 (1986).

³ G. Excoffier, D. Y. Gagnaire u. M. R. Vignon, Carbohydr. Res. **46**, 201 (1976).



1.1.5. mit anderen Quecksilber(II)-Salzen

Andere in Koenigs-Knorr-Reaktionen eingesetzte Quecksilber(II)-Salze sind Quecksilber(II)-acetat⁴ oder -oxid mit katalytischen Mengen Quecksilber(II)-bromid^{5, 6}.

1.1.6. mit Zinn-Salzen

Zinn-Salze als Lewis-Säuren katalysieren die Umsetzung von peracylierten Glycosyl-bromiden mit Alkoholen unter Bildung von β-1,2-*trans*-Disacchariden. Als Zinn-Salze können Zinn(IV)-chlorid in Verbindung mit Trialkylstannyl-ethern von Sacchariden⁷ oder Zinn(II)-trifluormethansulfonat⁸ verwendet werden.

¹ J.-C. Jacquinet u. P. Sinay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1979**, 319.

² T. Ogawa u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. **97**, 81 (1981).

³ H.J. Koeners, J. Verhoeven u. J.H. van Boom, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **100**, 65 (1981).

⁴ G. Zemplén u. A. Gerecs, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **64**, 1545 (1931).

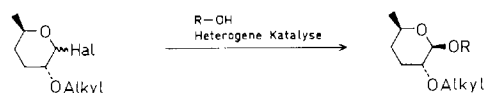
⁵ L.R. Schroeder u. J.W. Green, J. Chem. Soc. C **1966**, 530.

⁶ N. Kumar, R. Seshadri u. M. Israel, Carbohydr. Res. **153**, 171 (1986).

⁷ T. Ogawa u. M. Matsui, Carbohydr. Res. **51**, C13 (1976).

⁸ A. Lubineau u. A. Malleron, Tetrahedron Lett. **26**, 1713 (1985).

1.2. aus Glycosylchloriden bzw. -bromiden ohne Nachbargruppen-Beteiligung des C-2-Substituenten



Die stereoselektive Synthese von β -1,2-*trans*-verknüpften Disacchariden gelingt auch aus Glycosyl-halogenosen ohne Nachbargruppen-aktive O-2-Substituenten. In diesem Fall muß die Reaktion jedoch in Gegenwart von unlöslichen Silber-Salzen durchgeführt werden, die über einen „push-pull“-Mechanismus die Inversion am anomeren C-Atom erzwingen. Katalysator-Systeme, die als Lewis-Säuren wirken, sind für diesen Reaktionstyp nicht geeignet, da sie über eine in-situ-Anomerisierung auch die entsprechenden α -1,2-*cis*-Glycoside entstehen lassen.

Die Umsetzung von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl-bromid mit Cholesterin in Diethylether führte in Gegenwart von Silbersalicylat zum *Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosid* (67%) neben geringen Mengen des entsprechenden α -Anomeren (7%)¹. Disaccharide mit β -1,2-*trans*-Verknüpfung werden erhalten aus 2-O-benzylierten Glycopyranosyl-bromiden in Gegenwart von Silbercarbonat²⁻⁴. Alkohole geringer Nukleophilie erfordern lange Reaktionszeiten.

Stark variierende Anomeren-Verhältnisse wurden jedoch beobachtet bei Glycosid-Synthesen von 2-O-benzylierten Glycopyranosylbromiden mit D-gluco- und D-galacto-Konfiguration und Alkoholen geringer Nukleophilie in Gegenwart von heterogenen, unlöslichen Silber-Salzen wie Silbersilicat⁵, mit dem β -1,2-*cis*-glycosidische Bindungen der D-Mannose⁵ oder L-Rhamnose⁶ oder β -1,2-*trans*-glycosidische Verknüpfungen von 2-Azido-2-desoxy-D-glucose⁷ ohne Nachbargruppen-Beteiligung geknüpft werden konnten, oder Silberzeolite⁸. In systematischen, vergleichenden Untersuchungen wurden extreme Abhängigkeiten des Anomeren-Verhältnisses von den verwendeten Schutzgruppenmustern am Glycosyl-Donor festgestellt⁹⁻¹⁴, so daß diese Methode nur in Ausnahmefällen eine Alternative zur Nachbargruppen-unterstützten, β -1,2-*trans*-Disaccharid-Synthese darstellen kann. Silbersilicat erwies sich in diesen Untersuchungen als deutlich reaktiver als Silberzeolite. In der Furanose-Reihe können jedoch β -1,2-*trans*-konfigurierte Disaccharide ohne Nachbargruppen-aktiven C-2-Substituenten erhalten werden. Bei der Umsetzung von Methyl-(2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranosyl-bromid)-uronat mit Methyl-2,3-O-isopropyliden- β -

¹ G. Wulff u. J. Wichelhaus, Chem. Ber. **112**, 2847 (1979).

² P. Sinay, J.-C. Jacquinet, M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay u. G. Torri, Carbohydr. Res. **132**, C5 (1984).

³ M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, P. Sinay, J.-C. Jacquinet u. G. Torri, Carbohydr. Res. **147**, 221 (1986).

⁴ M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **179**, 163 (1988).

⁵ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **112**, 3102 (1981).

⁶ H. Paulsen, W. Kutschker u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3233 (1981).

⁷ H. Paulsen u. A. Bünsch, Justus Liebigs Ann. Chem. **1981**, 2204.

⁸ P. J. Garegg u. P. Ossowski, Acta Chem. Scand., Ser. B **37**, 249 (1983).

⁹ C. A. A. van Boeckel, T. Beetz u. S. F. van Aelst, Tetrahedron **40**, 4097 (1984).

¹⁰ C. A. A. van Boeckel u. T. Beetz, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. **104**, 171 (1985).

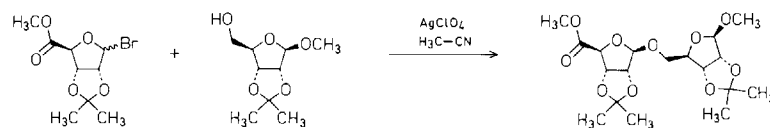
¹¹ C. A. A. van Boeckel u. T. Beetz, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. **104**, 174 (1985).

¹² Y. Ito u. T. Ogawa, Agric. Biol. Chem. **50**, 3227 (1986).

¹³ C. A. A. van Boeckel, T. Beetz, A. C. Kock-van Dalen u. H. van Bakkum, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. **106**, 596 (1985).

¹⁴ J. R. Marino-Albernas, V. Verez-Bencomo, L. Gonzales u. C. S. Perez, Carbohydr. Res. **165**, 197 (1987).

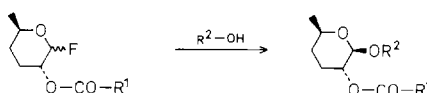
D-ribofuranosid in Acetonitril in Gegenwart von Silberperchlorat entsteht in 80% Ausbeute das β -1,5-verknüpfte Disaccharid *Methyl-2,3-O-isopropyliden-5-O-(5-methyl-2,3-O-isopropyliden- β -D-ribofuranuronosyl)- β -D-ribofuranosid*¹. Bei der Reaktion werden intermediär Nitrilium-Acetonitril-Konjugate gebildet. Die β -Selektivität wird auf den reversen, anomeren Effekt zurückgeführt.



2. aus Glycosylfluoriden

Glycosylfluoride galten lange als zu stabil für Glycosid-Synthesen. Nachdem jedoch gezeigt wurde, daß mit dem Promoter-System Zinn(II)-chlorid/Silberperchlorat Glycosid- und Disaccharid-Synthesen möglich sind², wurden auch andere Lewis-Säuren als interessante Alternativen des ursprünglichen Promoter-Systems vorgestellt. Nach wie vor werden jedoch in der Mehrzahl der Synthesen von Glycokongjugaten aus der Klasse der Glycosylceramide als Promotoren Zinn(II)-chlorid in Kombination mit Silber-Salzen verwendet. Im Gegensatz zu den Promotor-Systemen für Glycosylchloride oder -bromide, die auf höheren Übergangsmetallen mit weichem³ Charakter basieren, erfordert die Abstraktion eines Fluorid-Ions (harte Base) Übergangsmetalle mit hartem Charakter (harte Lewis-Säuren). Nach der Abstraktion wird das Glycosyl-Kation durch das Ring-O-Atom bzw. einen Nachbargruppen-aktiven C-2-Substituenten stabilisiert. Das anomere Ergebnis von Glycosid-Synthesen mit Glycosylfluoriden ist also das gleiche wie mit Glycosylchloriden oder -bromiden. Ein wesentlicher Vorteil von Glycosylfluoriden ist jedoch ihre erhöhte Stabilität.

2.1. aus 2-O-acylierten Glycosylfluoriden



2.1.1. mit Zinn(II)-chlorid und Silber-Salzen

β -1,2-*trans*-Glycosid-Synthesen unter Verwendung von 2-O-acylierten Glycosylfluoriden in Gegenwart von Zinn(II)-chlorid unter Silber-Salzen^{2,4} wurden häufig und mit gutem Erfolg für die Verknüpfung größerer Oligosaccharid-Blöcke mit komplexen Aglyca^{5,6},

¹ R. R. Schmidt u. E. Rücker, Tetrahedron Lett. **21**, 1421 (1980).

² T. Mukaiyama, Y. Murai u. S. Shoda, Chem. Lett. **1981**, 431.

³ R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc. **85**, 3533 (1963).

⁴ T. Mukaiyama, Y. Murai u. S. Shoda, Chem. Lett. **1981**, 935.

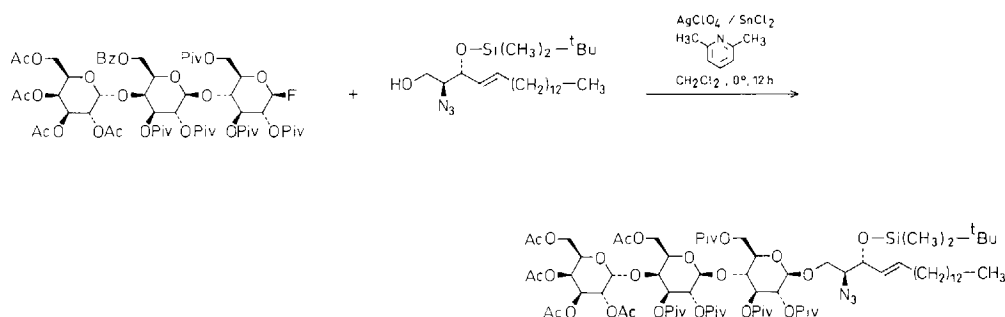
⁵ R. E. Dolle u. K. C. Nicolaou, J. Am. Chem. Soc. **107**, 1695 (1985).

⁶ K. C. Nicolaou, J. L. Randall u. G. T. Furst, J. Am. Chem. Soc. **107**, 5556 (1985).

besonders Sphingosin-Derivaten¹⁻⁹ zur Herstellung von Glycolipiden, herangezogen. Für diese spezielle Verknüpfung erwiesen sich andere Methoden der β -1,2-*trans*-Glycosid-Synthese (mit Ausnahme des Imidat-Verfahrens) als weniger effektiv. Als Silber-Salze werden Silberperchlorat oder -trifluormethansulfonat verwendet, wobei Silber-trifluormethansulfonat mitunter im direkten Vergleich bessere Ergebnisse lieferte.

Die Methode liefert gute Ausbeuten bei der Glycosylierung primärer oder einfacher sekundärer Alkohole, jedoch nur geringe Ausbeuten bei sterisch anspruchsvolleren Glycosyl-Akzeptoren¹⁰. Das anomere Ergebnis ist unabhängig von der Konfiguration des eingesetzten Glycosylfluorids, die reaktiveren β -Glycosylfluoride liefern aber höhere Ausbeuten als die entsprechenden α -Glycosylfluoride. Glycosylfluoride mit 2-O-Pivaloyl-substituenten zeigen im Gegensatz zu 2-O-acylierten keine Neigung zur Bildung von Orthoestern.

O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(6-O-benzoyl-2,3-di-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-(1 \rightarrow 1)-(2*S*,3*R*,4*E*)-2-azido-3-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)-1,3-dihydroxy-4-octadecen⁹:



62 mg Silberperchlorat und 57 mg Zinn(II)-chlorid werden durch azeotrope Destillation 2mal mit 10 ml Benzol getrocknet, in 1 ml abs. Dichlormethan aufgenommen und mit 300 mg pulverisiertem, über einer Flamme ausgeheizten Molekularsieb 4 Å versetzt. Zu der Suspension wird bei 0° eine Lösung 179 mg (0,15 mmol) O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(6-O-benzoyl-2,3-di-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-fluorid in 2,0 ml Dichlormethan gegeben. Nach 10 min wird eine Lösung von 660 mg (2*S*,3*S*,4*E*)-2-Azido-3-O-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)-1,3-dihydroxy-4-octadecen in 2,0 ml Dichlormethan hinzugefügt, anschließend 0,017 ml 2,6-Dimethyl-pyridin. Die Mischung wird unter Rühren langsam während 12 h auf 20° erwärmt. Anschließend wird mit 25 ml Dichlormethan verdünnt und über eine Celite-Filterschicht abgesaugt. Das Filtrat wird 2mal mit 25 ml ges. wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, mit 50 ml Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedunstet. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Essigsäure-ethylester = 9 : 1 \rightarrow 4 : 1); Ausbeute: 194 g (80%).

Weitere Beispiele finden sich in Lit.¹⁻⁹.

¹ S. Sato, Y. Ito u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **155**, C1 (1986).

² Y. Ito, M. Sugimoto, S. Sato u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **27**, 4753 (1986).

³ K. Koike, M. Sugimoto, S. Sato, Y. Ito, Y. Nakahara u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **163**, 189 (1987).

⁴ S. Sato, Y. Ito, T. Nukada, Y. Nakahara u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **167**, 197 (1987).

⁵ S. Sato, S. Nunomura, T. Nakano, Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 4097 (1988).

⁶ S. Nunomura u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 5681 (1988).

⁷ Y. Ito, S. Sato, M. Mori u. T. Ogawa, J. Carbohydr. Chem. **7**, 359 (1988).

⁸ K. C. Nicolaou, T. Caulfield, H. Kataoka u. T. Kumazawa, J. Am. Chem. Soc. **110**, 7910 (1988).

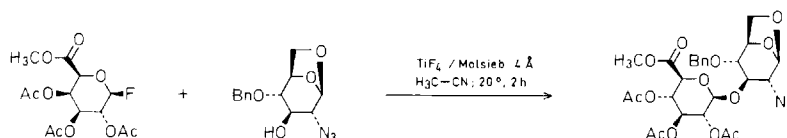
⁹ K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield u. H. Kataoka, Carbohydr. Res. **202**, 177 (1990).

¹⁰ K. Suzuki, H. Maeta, T. Matsumoto u. G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. **29**, 3571 (1988).

2.1.2. mit anderen Lewis-Säuren

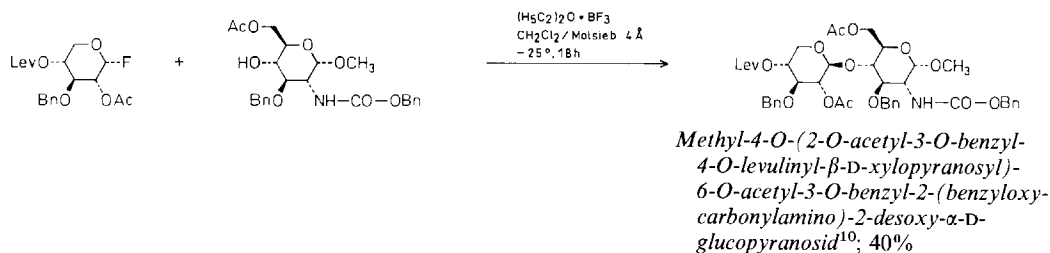
Gute Alternativen zu dem ursprünglichen Promoter-System Zinn(II)-chlorid/Silber-Salze fanden sich bei Einsatz von Lewis-Säuren wie Diethylether-Trifluorboran¹⁻⁴, Titan(IV)-fluorid⁵, Zinn(IV)-chlorid⁵, Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester⁵ bzw. -triphenylmethylester/Zinn(II)-chlorid⁶, Silber-tetrafluoroborat⁶ oder Kombinationen von Metallocenen wie Hf,Hf-Dichlor-hafnocen bzw. Zr,Zr-Dichlor-zirkocen mit Silberperchlorat⁷⁻⁹. Die Glycosyl-Akzeptoren werden als Alkohole oder in Form ihrer Trimethylsilyl-ether eingesetzt.

1,6-Anhydro-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy-3-O-[methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-uronat]- β -D-glucopyranose⁵:



Die Suspension von 600 mg (1,78 mmol) Methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosylfluorid)-uronat, 490 mg (1,77 mmol) 1,6-Anhydro-2-azido-4-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose und ~ 1 g Molekularsieb 3 Å in 10 ml abs. Acetonitril wird mit 100 mg (0,1 mmol) Titan(IV)-fluorid versetzt und 2 h bei 20 ° gerührt. Die Lösung wird kurz zentrifugiert, über 5 g Kieselgel filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch auf Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Hexan/Essigsäure-ethylester = 2 : 1); Ausbeute: 710 mg (67%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



¹ K. C. Nicolaou, A. Chucholowski, R. E. Dolle u. J. L. Randall, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 1155.

² H. Kunz u. W. Sager, Helv. Chim. Acta **68**, 283 (1985).

³ Ya. V. Voznyi, A. A. Galoyan u. O. S. Chizhov, Bioorg. Khim. **11**, 276 (1985); C. A. **102**, 167047 (1985).

⁴ C. A. A. van Boeckel, H. Lucas, S. F. van Aelst, M. W. P. van den Nieuwenhof, G. N. Wagenaars u. J.-R. Mellema, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **106**, 581 (1987).

⁵ M. Kreuzer u. J. Thiem, Carbohydr. Res. **149**, 347 (1986).

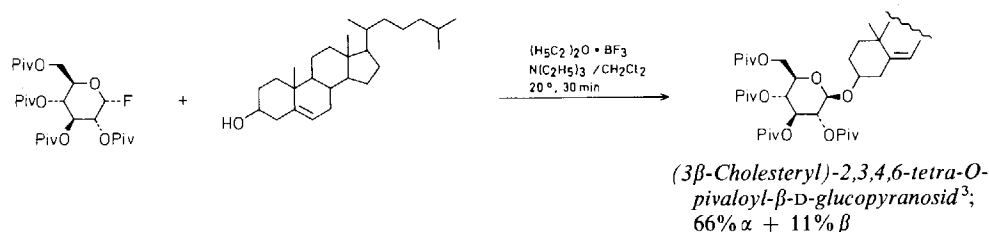
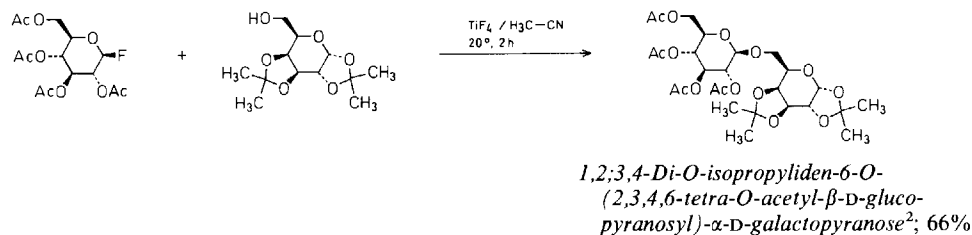
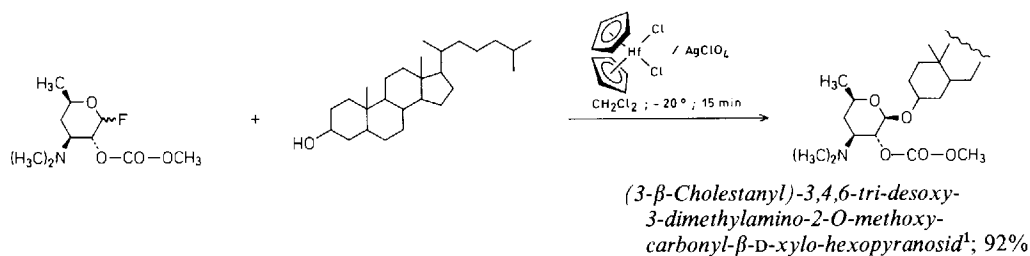
⁶ Y. Ito, S. Sato, M. Mori u. T. Ogawa, J. Carbohydr. Chem. **7**, 359 (1988).

⁷ T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki u. G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. **29**, 3567 (1988).

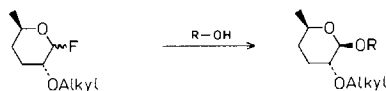
⁸ K. Suzuki, H. Maeta, T. Matsumoto u. G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. **29**, 3571 (1988).

⁹ T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki u. G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. **29**, 3575 (1988).

¹⁰ C. A. A. van Boeckel, T. Beetz, A. C. Kock-van Dalen u. H. van Beekun, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **106**, 596 (1985).



2.2. aus Glycosylfluoriden ohne Nachbargruppen-Beteiligung des C-2-Substituenten



Auch ohne einen dirigierenden Nachbargruppen-aktiven C-2-Substituenten können aus Glycosylfluoriden β -1,2-*trans*-Glycoside hergestellt werden. In diesen Fällen wird die anomere Selektivität über das Lösungsmittel gesteuert. Unabhängig von der anomeren Konfiguration des eingesetzten per-O-benzilylierten Glycosyl-fluorids entstehen bei der Glycosylierung in Acetonitril, Dichlormethan oder Benzol bevorzugt die β -1,2-*trans*-Glycoside, während die gleiche Reaktion in Ether bevorzugt zu den α -1,2-*cis*-Glycosiden führt. Dieses unterschiedliche anomere Verhältnis ist nicht das Ergebnis einer Anomerisierung, sondern der kinetischen Reaktions-Kontrolle. Die anomeren Selektivitäten sind mäßig bis gut, es werden jedoch immer die α -1,2-*cis*-Glycoside in geringen Mengen erhalten. Die Glycosyl-Akzeptoren werden als Alkohole oder als Trimethylsilyl-ether eingesetzt.

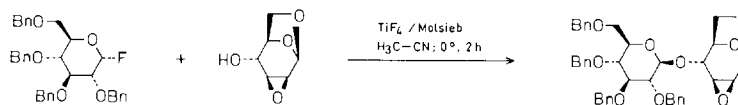
¹ K. Suzuki, H. Maeta, T. Matsumoto u. G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. **29**, 3571 (1988).

² M. Kreuzer u. J. Thiem, Carbohydr. Res. **149**, 347 (1986).

³ H. Kunz u. W. Sager, Helv. Chim. Acta **68**, 283 (1985).

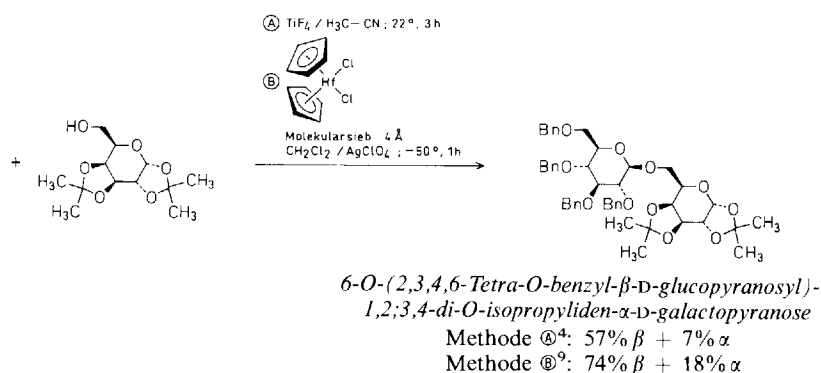
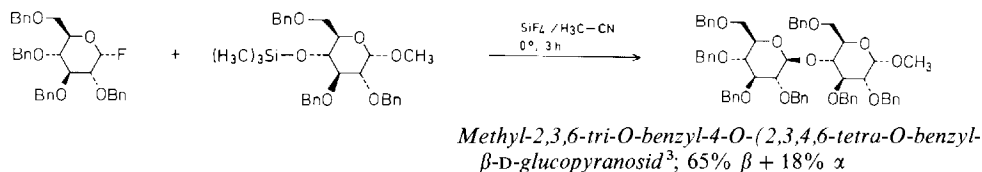
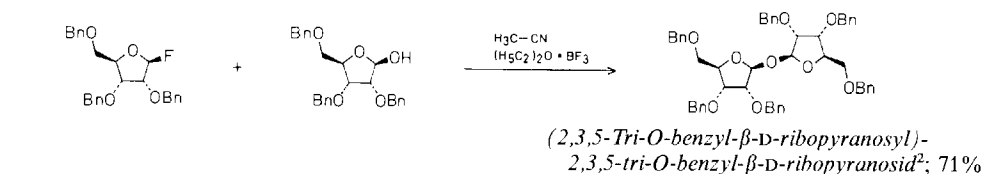
Als Promotor-Systeme in diesen Reaktionen wurden Diethylether-Trifluorboran^{1,2}, Tri-fluormethansulfonsäure-trimethylsilylester^{3,4}, Silicium(IV)-fluorid^{3,5,6}, Titan(IV)-fluorid^{5,6}, Metallocene wie Zr,Zr-Dichlor-zirkocen bzw. Hf,Hf-Dichlor-hafnocen mit Silberperchlorat⁷⁻⁹ oder Gallium-Salze wie Dimethyl-gallium-dichlorid oder -bis-[trifluormethan-sulfonat]¹⁰ eingesetzt.

1,6;2,3-Di-anhydro-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-β-D-mannopyranose⁵:



Die Lösung von 400 mg (0,74 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranosyl-fluorid und 106 mg (0,74 mmol) 1,6;2,3-Di-anhydro-β-D-mannopyranose in 5 ml abs. Acetonitril wird bei 0° mit 90 mg (0,74 mmol) Titan(IV)-fluorid und etwas gepulvertem Molekularsieb 3 Å versetzt und 2 h gerührt. Dann wird die Lösung kurz zentrifugiert, über 5 g Kieselgel abgesaugt und das Filtrat eingengt. Das Rohprodukt wird auf einer Kieselgelsäule mit Dichlormethan-Ether (20 : 1) chromatographiert. Das Produkt kristallisiert aus Essigsäure-ethylester/Hexan (10 : 1); Ausbeute: 429 mg (85%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



¹ K. C. Nicolaou, A. Chucholowski, R. E. Dolle u. J. L. Randall, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 1155.

² Y. Araki, K. Watanabe, F. Kuan, K. Itoh, N. Kobayashi u. Y. Ishido, Carbohydr. Res. **127**, C5 (1984).

³ S. Hashimoto, M. Hayashi u. R. Noyori, Tetrahedron Lett. **25**, 1379 (1984).

⁴ Y. D. Vankar, P. S. Vankar, M. Behrendt, u. R. R. Schmidt, Tetrahedron **47**, 9985 (1991).

⁵ M. Kreuzer u. J. Thiem, Carbohydr. Res. **149**, 347 (1986).

⁶ Y. D. Vankar, P. S. Vankar, M. Behrendt u. R. R. Schmidt, Tetrahedron **47**, 9985 (1991).

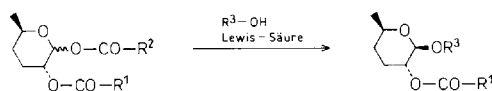
⁷ T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki u. G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. **29**, 3567 (1988).

⁸ T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki u. G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. **29**, 3575 (1988).

⁹ K. Suzuki, H. Maeta u. T. Matsumoto, Tetrahedron Lett. **30**, 4853 (1989).

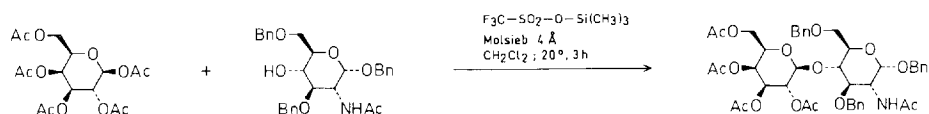
¹⁰ S. Kobayashi, K. Koide u. M. Ohno, Tetrahedron Lett. **31**, 2435 (1990).

3. aus Glycosyl-estern in Gegenwart von Lewis-Säuren



Die Acetoxy-Gruppe am anomeren C-Atom von per-O-acylierten Sacchariden ist labiler als die anderen Acetoxy-Gruppen und kann in Gegenwart von Lewis-Säuren durch alkoholische Gruppen substituiert werden. Ähnlich wie die Umsetzung von 2-O-acylierten Glycosyl-estern mit Alkoholen in Gegenwart von Lewis-Säuren zu β -1,2-*trans*-Alkyl-glycosiden (s. S. 776ff.), lassen sich auch β -1,2-*trans*-konfigurierte Disaccharide durch Einsatz von entsprechend geschützten Monosaccharid-alkoholen herstellen. Das stereochemische Ergebnis wird durch den Nachbargruppen-aktiven C-2-Substituent induziert. Als Glycosyl-Donoren werden überwiegend per-O-acetylierte oder -benzoylierte Glycosylester eingesetzt, wobei die β -Glycosylester reaktiver sind als die entsprechenden α -Glycosylester. Während für Alkyl-glycosid-Synthesen verschiedene Lewis-Säuren mit vergleichbar guten Ergebnissen eingesetzt werden konnten, hat sich für Disaccharid-Synthesen nur Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester^{1, 2} bewährt. Dieses Promoter-System ließ sich erfolgreich für eine Vielzahl von Anwendungen heranziehen^{3–10}, wobei auch Alkohole geringer Nukleophilie mit guten Ausbeuten glycosyliert werden konnten. Auch peracetylierte β -Acetate von Disacchariden sind als Glycosyl-Donoren geeignet. Mit Eisen(III)-chlorid oder Quecksilber(II)-bromid sind die Ausbeuten geringer, mit stärkeren Lewis-Säuren wie Diethylether-Trifluorboran oder Zinn(IV)-chlorid werden bei Umsetzungen mit weniger reaktiven Hydroxy-Gruppen von Sacchariden verstärkt Nebenreaktionen beobachtet².

Die reaktiveren Furanose-ester lassen sich jedoch mit guten Ergebnissen durch Zinn(IV)-chlorid glycosidieren^{11–13}:



Benzyl-2-acetamino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)- α -D-glucopyranosid¹⁴: Die Lösung von 100 mg (0,2 mmol) Benzyl-2-acetamino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid und 74 mg (0,19 mmol) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-galactopyranose in 3 ml abs. Dichlormethan wird 1 h bei 20° in Gegenwart von 300 mg Molekularsieb 4 Å gerührt. Zu der Suspension werden 0,2 ml Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester gegeben. Nach 3 h bei 20° wird mit Triethylamin neutralisiert, filtriert und i. Vak. eingeeengt. Das Reaktionsprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Hexan = 2 : 1); Ausbeute: 111 mg (71%); Kristallisation aus Ether/Hexan; Ausbeute: 97 mg (62%).

¹ H. Paulsen, M. Paal u. M. Schultz, *Tetrahedron Lett.* **24**, 1759 (1983).

² H. Paulsen u. M. Paal, *Carbohydr. Res.* **135**, 53 (1984).

³ H. Paulsen, T. Hasenkamp u. M. Paal, *Carbohydr. Res.* **144**, 45 (1985).

⁴ P. Kovac, *Carbohydr. Res.* **144**, C12 (1985).

⁵ P. Kovac, *Carbohydr. Res.* **153**, 237 (1986).

⁶ N. K. Kochetkov, N. E. Nifant'ev u. L. V. Backinowsky, *Tetrahedron* **43**, 3109 (1987).

⁷ H. Paulsen, W. Rauwald u. U. Weichert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 75.

⁸ S. David, A. Malleron u. C. Dini, *Carbohydr. Res.* **188**, 193 (1989).

⁹ M. Trumtel, P. Tavecchia, A. Veyrieres u. P. Sinay, *Carbohydr. Res.* **191**, 29 (1989).

¹⁰ J. Alais u. S. David, *Carbohydr. Res.* **201**, 69 (1990).

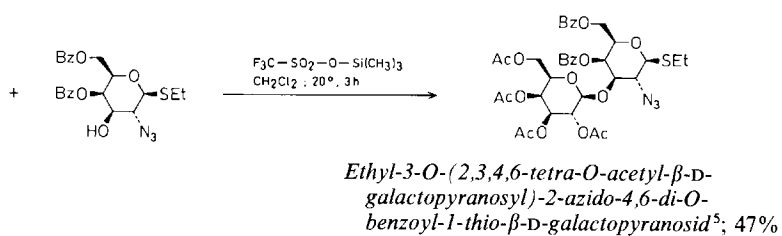
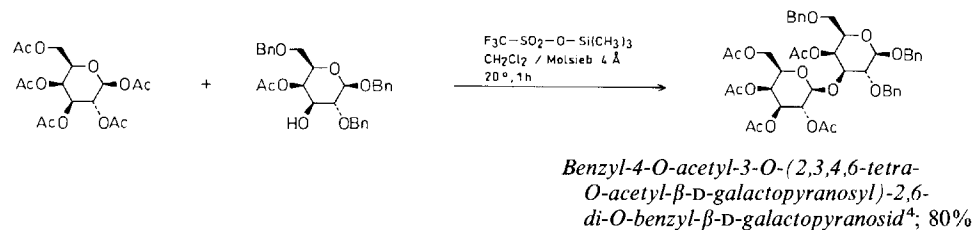
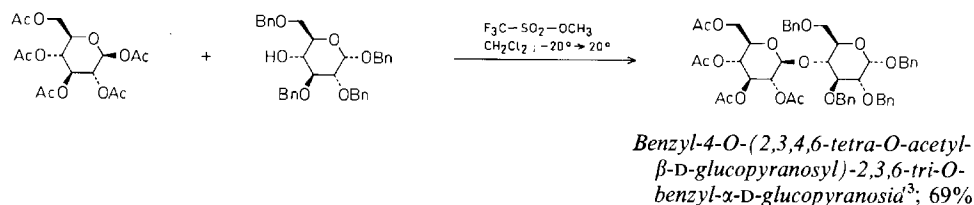
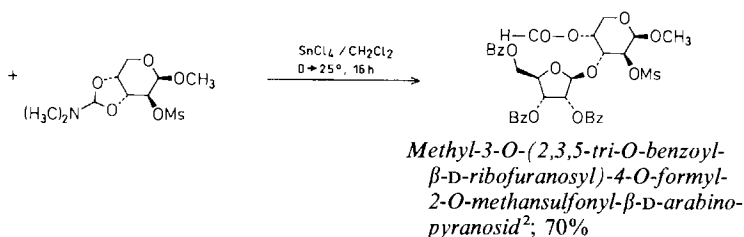
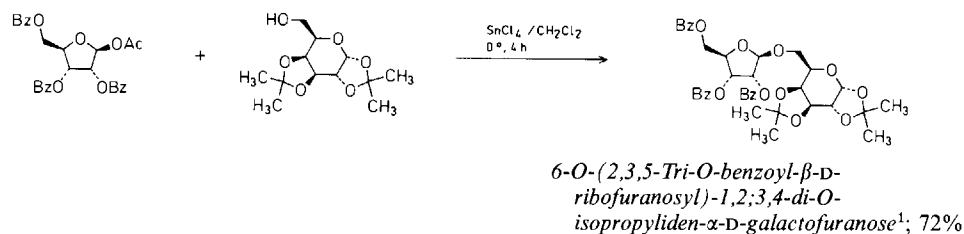
¹¹ S. Hanessian u. J. Banoub, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 661.

¹² S. Hanessian u. J. Banoub, *Carbohydr. Res.* **59**, 261 (1977).

¹³ S. Hanessian u. J. Banoub, *Methods Carbohydr. Chem.* **8**, 243 (1980).

¹⁴ H. Paulsen u. M. Paal, *Carbohydr. Res.* **135**, 53 (1984).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



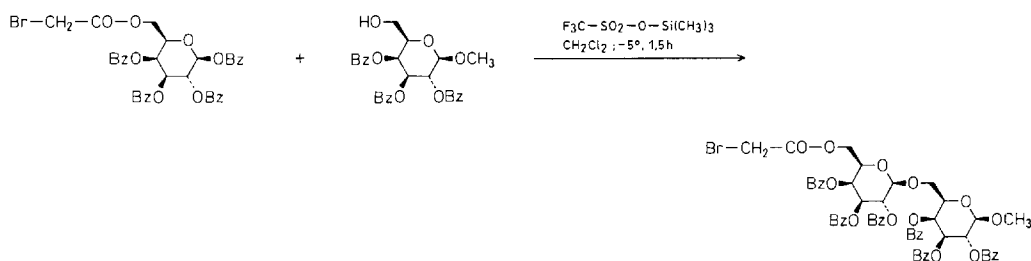
¹ S. Hanessian u. J. Banoub, *Methods Carbohydr. Chem.* **8**, 243 (1980).

² S. Hanessian u. J. Banoub, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 661.

³ S. David, A. Malleron u. C. Dini, *Carbohydr. Res.* **188**, 193 (1989).

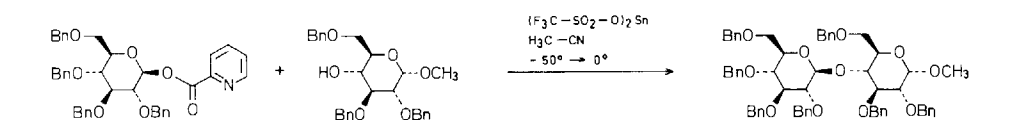
⁴ H. Paulsen, T. Hasenkamp u. M. Paal, *Carbohydr. Res.* **144**, 45 (1985).

⁵ H. Paulsen, W. Rauwald u. U. Weichert, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 75,

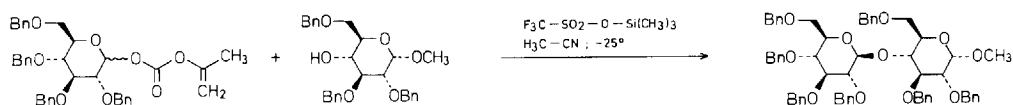


*Methyl-2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-(2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-bromacetyl-beta-D-galactopyranosyl)-beta-D-galactopyranosid*¹; 77%

Neuere Glycosyl-Donoren für die Synthese β -1,2-*trans*-konfigurierter Disaccharide sind 2-O-benzilyerte 2-Pyridylcarbonyl-glycoside², die in Gegenwart von Zinn(II)-trifluormethylsulfonat glycosidiert werden, oder Isopropenyloxycarbonyl-glycoside³, die mit Trifluormethansulfonsäure-trimethylester aktiviert werden. Bei beiden Reaktionen wird das anomere Ergebnis durch das verwendete Lösungsmittel, Acetonitril, gesteuert.

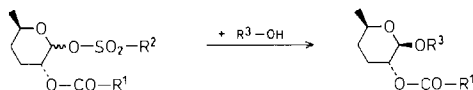


*Methyl-2,3,5-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-beta-D-glucopyranosyl)-alpha-D-glucopyranosid*²; 70%, ($\alpha : \beta = 17 : 83$)



*Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-beta-D-glucopyranosyl)-alpha-D-glucopyranosid*³; 85%, ($\alpha : \beta = 1 : 5$)

4. aus Glycosylsulfonaten



Bei der Reaktion von 2-O-acylierten Glycosyl-bromiden oder -chloriden mit Silber-Salzen von Sulfonsäuren entstehen unter Abscheidung von Silberchlorid reaktive Spezies, die als Glycosyl-sulfonate beschrieben wurden. Inwieweit hierbei jedoch aus den wenig nukleophilen Sulfonat-Anionen Glycosyl-sulfonate im eigentlichen Sinne oder aber Salze mit Dioxocarbenium-Ionen entstehen, ist nicht zweifelsfrei geklärt worden. Die gebildeten Zwischenprodukte reagieren mit Hydroxy-Gruppen von Sacchariden direkt zu β -1,2-*trans*-

¹ P. Kovac, Carbohydr. Res. **153**, 237 (1986).

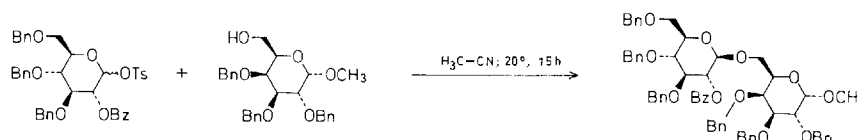
² K. Koide, M. Ohno u. S. Kobayashi, Tetrahedron Lett. **32**, 7065 (1991).

³ P. Sinay, Pure Appl. Chem. **63**, 519 (1991).

Glycosiden¹⁻⁶, jedoch bewegen sich die Reaktionszeiten im Bereich von 20 h bei 20°, selbst wenn partiell O-benzylierte Glycosyl-Donoren mit Glycosyl-Akzeptoren mit sekundären Hydroxy-Gruppen umgesetzt werden.

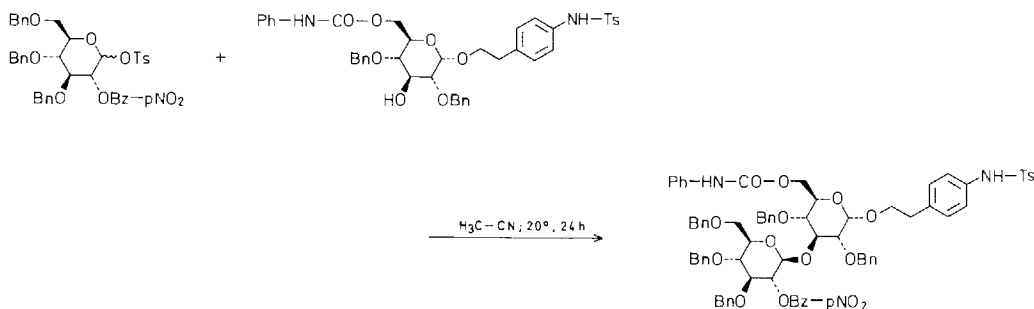
Die Glycosyl-sulfonate werden nicht in reiner Form eingesetzt, sondern als Rohprodukte. Als reaktive Spezies müssen sie unter streng wasserfreien Bedingungen in einer aufwendigen Hoch-Vakuum-Technik hergestellt und direkt mit Alkoholen zu Glycosiden umgesetzt werden. Da bei der Reaktion kein Säure-Fänger zugesetzt wird, sind die Reaktionsbedingungen sehr sauer, so daß auch Orthoester-Zwischenstufen nicht durchlaufen werden. O-Deacetylierungen werden beobachtet. Insofern unterscheidet sich dieser Reaktionstyp von der Koenigs-Knorr-Reaktion, in der Halogenosen in Gegenwart von Silber-sulfonaten und organischen Basen als Säure-Fänger⁷ eingesetzt werden (s. S. 852).

Methyl-6-O-(2-O-benzoyl-3,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-2,3,4-tri-O-benzyl-α-D-galactopyranosid¹:



Vor der Glycosid-Synthese wird 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-benzoyl-1-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)-D-glucopyranose aus dem entsprechenden Glycosyl-chlorid und Silber-(4-methyl-benzolsulfonat) hergestellt. 709 mg (1,0 mmol) des Sulfonats (Rohprodukt) werden mit 423 mg (0,91 mmol) Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-α-D-galactopyranosid in 5 ml Acetonitril gelöst und 15 h bei 20° stengelassen. Die Mischung wird mit Dichlormethan verdünnt, mit wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Benzol/Ether = 19 : 1); Ausbeute: 370 mg (41%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



{2-[4-(4-Methyl-benzolsulfonylamino)-phenyl]-ethyl}-6-O-(anilinocarbonyl)-2,4-di-O-benzyl-3-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-(4-nitro-benzoyl)-β-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranosid³; 73%

¹ H. F. Vernay, E. S. Rachaman, R. Eby u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **78**, 267 (1980).

² V. K. Srivastava, S. J. Sondheimer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **86**, 203 (1980).

³ R. Eby u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **102**, 131 (1982).

⁴ V. K. Srivastava u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **106**, 217 (1982).

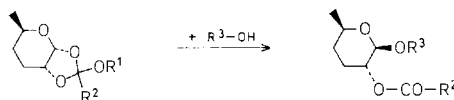
⁵ H. A. El-Shenawy u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **131**, 227 (1984).

⁶ H. A. El-Shenawy u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **131**, 239 (1984).

⁷ S. Hanessian u. J. Banoub, Carbohydr. Res. **53**, C13 (1977).

5. aus Orthoestern

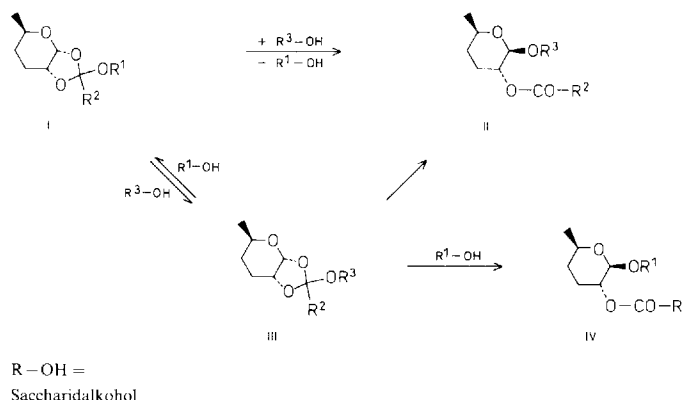
5.1. aus 1,2-O-(1-Alkoxy-alkylden)-Derivaten von Kohlenhydraten



Die säure-katalysierte Reaktion von Orthoestern mit Alkoholen zu *trans*-Glycosiden ist schon längere Zeit bekannt (s.S.855), für die erfolgreiche Anwendung dieser Methode für Di- und Oligosaccharid-Synthesen wurden spezielle Bedingungen entwickelt^{1, 2}.

1,2-Orthoester von Sacchariden und Alkohole können auf zwei verschiedenen Wegen zu β -1,2-*trans*-Glycosiden reagieren^{2, 3}:

- ① durch direkte Glycosylierung eines Alkohols mit einem Orthoester
- ② durch Umesterung eines einfachen Alkyl-Orthoesters in einen Orthoester des Alkohols, der zu glycosylieren ist, gefolgt von dessen Umlagerung zum β -1,2-*trans*-Glycosid



Unter den leicht sauren Bedingungen der direkten Glycosylierung stehen die beiden Orthoester I und III untereinander im Gleichgewicht^{4, 5}, so daß auch zwei Alkohole, das zu glycosylierende Saccharid ($\text{R}^3\text{-OH}$) und der aus dem Orthoester freigesetzte Alkohol ($\text{R}^1\text{-OH}$), in der Reaktionsmischung vorliegen. Es werden deshalb bei der direkten Glycosylierung auch zwei Glycoside gebildet: das gewünschte Disaccharid II zusammen mit dem Alkylglycosid IV, das ein Isomeres der Ausgangsverbindung I ist. Die Produkt-Verteilung hängt von der Reaktivität der beiden Alkohole ab.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die Produkt-Verteilung zugunsten des gewünschten Disaccharids II zu beeinflussen. Da die Glycosid-Synthesen i. a. bei erhöhten Temperaturen durchgeführt werden, kann der flüchtigere Alkohol durch azeotrope Destillation während

¹ N. K. Kochetkov, A. J. Khorlin u. A. F. Bochkov, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 289.

² N. K. Kochetkov, A. J. Khorlin u. A. F. Bochkov, *Tetrahedron* **23**, 693 (1967).

³ A. F. Bochkov u. G. E. Zaikov in: *Chemistry of the O-Glycosidic Bond: Formation and Cleavage*, Pergamon Press, Oxford 1979.

⁴ A. Ya. Khorlin, A. F. Bochkov u. N. K. Kochetkov, *Khim. Prir. Seodin.* **1966**, 6.

⁵ A. F. Bvchkov, Ya. V. Voznyi, V. N. Chernetskiy, V. M. Dashinin u. A. V. Rodionov, *Azv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1975**, 420.

der Reaktion aus dem Gemisch entfernt werden. Andererseits kann durch Einsatz von Orthoestern mit weniger nukleophilen Alkohol-Komponenten die Ausbeute an Disaccharid erhöht werden. Unter vergleichenden Bedingungen mit Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butyl-orthoacetaten der Glucose wurden aus letzteren die höchsten Ausbeuten des gewünschten Disaccharids erhalten^{1,2}.

Die beste Möglichkeit der Produkt-Lenkung ist die zweistufige Glycosylierung („Two-Stage Glycosylation“)^{1,3}. In dieser Variante wird der niedrigere Alkohol (R^1-OH) auf der Stufe der reversiblen Umesterung $I \rightleftharpoons III$ aus dem Gleichgewicht entfernt, so daß die Verteilung zugunsten des Orthoesters III geändert wird. Dies kann durch azeotrope Destillation oder bereits durch Molekularsieb^{4,5} geschehen. In der folgenden Glycosylierungsreaktion, der Umlagerung zum Disaccharid II, wird die Bildung des einfachen Alkylglycosids nicht mehr beobachtet. Diese Glycosylierung wird effektiv durch Quecksilber(II)-bromid in Nitromethan unter strikter Vermeidung von Brönstedt-Säuren katalysiert⁶. Bei der Protonen-katalysierten Glycosylierung werden als Nebenprodukte Glycoside mit freier C-2-Hydroxy-Gruppe gebildet⁷.

Glycosylierungen unter Verwendungen von Orthoestern sind sehr häufig für Di- und Oligosaccharid-Synthesen herangezogen worden. Die Reaktionen führen mit sehr hohen Stereoselektivitäten und meist guten Ausbeuten zu den β -1,2-*trans*-Glycosiden. Sie ist für die Synthese von Pyranosiden und Furanosiden von Pentosen und Hexosen anwendbar. Gelegentlich werden auch Anomeren-Gemische erhalten⁸⁻¹⁰. Vergleichende Untersuchungen zeigten eine Zunahme des α -*cis*-Glycosids bei geringer nukleophilen und sterisch anspruchsvolleren Alkoholen^{11,12}.

Die Reaktion wird meist in Nitromethan in Gegenwart katalytischer Mengen an Quecksilber(II)-bromid^{5,13-20} oder in Lösungsmitteln niedriger Polarität wie 1,2-Dichlor-ethan oder Chlorbenzol in Gegenwart von

¹ N.K. Kochetkov, A.F. Bochkov, T.A. Sokolovskaya u. V.I. Snyatkova, Carbohydr. Res. **16**, 17 (1971).

² A.F. Bochkov, T.A. Sokolovskaya u. N.K. Kochetkov, Izv. Akad. Nauk SSSR, **1968**, 1570.

³ A.F. Bochkov, V.I. Snyatkova u. N.K. Kochetkov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1967**, 2864.

⁴ A.F. Bochkov, A. Ya. Voznyi, V.N. Chernetsky, V.M. Dashunin u. A.V. Rodionov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1975**, 420.

⁵ N.K. Kochetkov, N.N. Malysheva, V.I. Torgov u. E.M. Klimov, Carbohydr. Res. **54**, 269 (1977).

⁶ A.F. Bochkov, V.I. Betaneli u. N.K. Kochetkov, Biorg. Khim. **3**, 39 (1977).

⁷ A.F. Bochkov u. N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **39**, 355 (1975).

⁸ G. Alfredson, H.B. Boren u. P.J. Garegg, Acta Chem. Scand. **26**, 2531 (1972).

⁹ G. Alfredson, H.B. Boren u. P.J. Garegg, Acta Chem. Scand. **26**, 3431 (1972).

¹⁰ A.F. Bochkov, V.I. Betaneli u. N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **30**, 418 (1973).

¹¹ P.J. Garegg u. I. Kvarnström, Acta Chem. Scand., Ser. B **30**, 655 (1976).

¹² P.J. Garegg u. I. Kvarnström, Acta Chem. Scand., Ser. B **31**, 509 (1977).

¹³ N.K. Kochetkov, A.J. Khorlin u. A.F. Bochkov, Tetrahedron **23**, 693 (1967).

¹⁴ N.K. Kochetkov u. A.F. Bochkov, Methods Carbohydr. Chem. **6**, 480 (1972).

¹⁵ H.B. Boren, G. Ekborg, K. Eklind, P.J. Garegg, A. Pilotti u. C.-G. Swahn, Acta Chem. Scand. **27**, 2639 (1973).

¹⁶ A.F. Bochkov u. Y.V. Voznyi, Carbohydr. Res. **32**, 1 (1974).

¹⁷ G. Ekborg, J. Lönngren u. S. Svensson, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 1031 (1975).

¹⁸ M.A.E. Shaban u. R.W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **52**, 103 (1976).

¹⁹ W.A.R. van Heeswijk, H.g.J. Visser u. J.F.G. Vliegthart, Carbohydr. Res. **59**, 81 (1977).

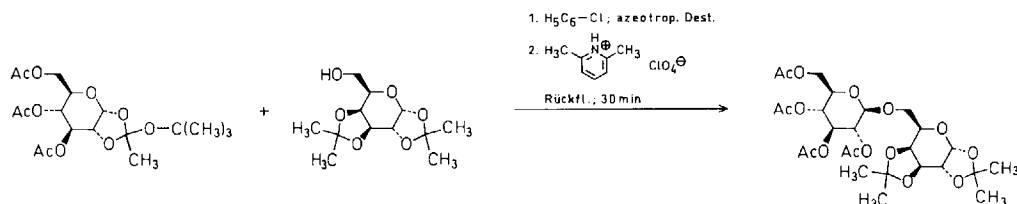
²⁰ T. Ogawa, K. Katano u. M. Matsui, Carbohydr. Res. **70**, 37 (1979).

Pyridinium-perchlorat-
2,6-Dimethyl-
oder 2,4,6-Trimethyl-pyridinium-
perchlorat¹⁻⁵
4-Methyl-benzolsulfonsäure¹

Diethylether-Trifluorboran^{6,7}
Zinn(IV)-chlorid⁸
Trifluormethansulfonsäure-
trimethylester^{9,10}

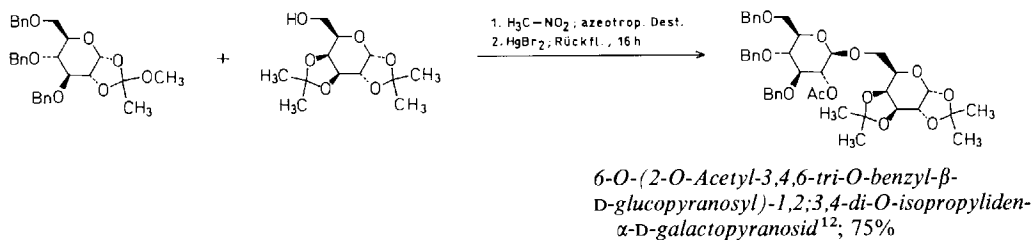
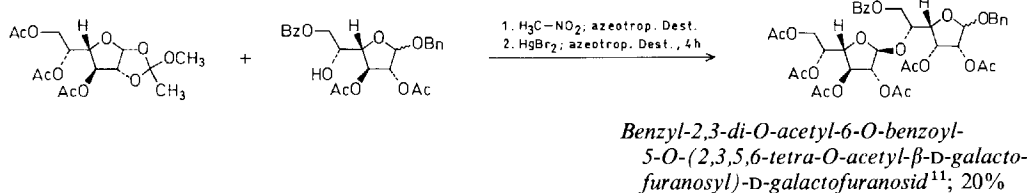
durchgeführt.

1,2;3,4-Di-O-isopropyliden-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- α -D-galactopyranose¹:



Eine Lösung von 405 mg (1,0 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-tert.-butyloxy-ethyliden)- α -D-glucopyranose und 260 mg (1,0 mmol) 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose in 5 ml 1,2-Dichlor-ethan wird langsam destilliert, wobei die abdestillierte Menge durch die Zugabe von frischem Lösungsmittel ergänzt wird. Nachdem einige ml abdestilliert worden sind, werden 1 μ mol 2,6-Dimethyl-pyridinium-perchlorat zugegeben. Die Lösung wird weitere 30 min unter den Bedingungen der azeotropen Destillation erhitzt. Nach Abkühlen auf 20° wird die Mischung i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird aus Ether/Heptan kristallisiert; Ausbeute: 0,36 g (60%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



¹ N. K. Kochetkov, A. F. Bochkov, T. A. Sokolovskaya u. V. I. Snyatkova, Carbohydr. Res. **16**, 17 (1971).

² N. K. Kochetkov u. A. F. Bochkov, Methods Carbohydr. Chem. **6**, 480 (1972).

³ J.-C. Jacquinet u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **46**, 138 (1976).

⁴ J. C. Jacquinet u. P. Sinay, Tetrahedron Let. **32**, 1693 (1976).

⁵ A. I. Bashkatova, G. V. Smirnova, V. I. Shvets u. R. P. Evstigneeva, J. Org. Chem. USSR **7**, 1707 (1971).

⁶ K. Bock u. M. Meldal, Acta Chem. Scand., Ser. B **33**, 775 (1983).

⁷ Z. Szirmai, J. Keregyarto, J. Harangi u. A. Liptak, Carbohydr. Res. **164**, 313 (1987).

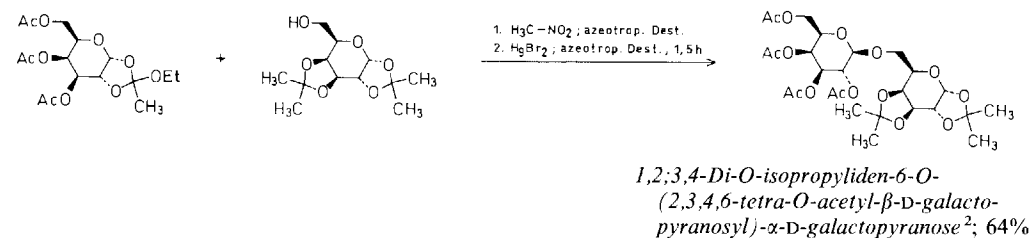
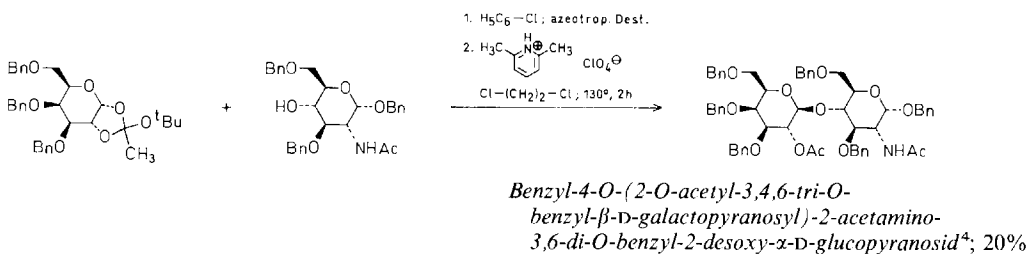
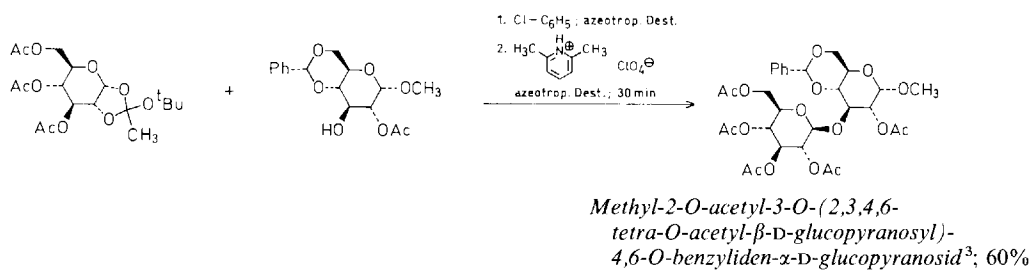
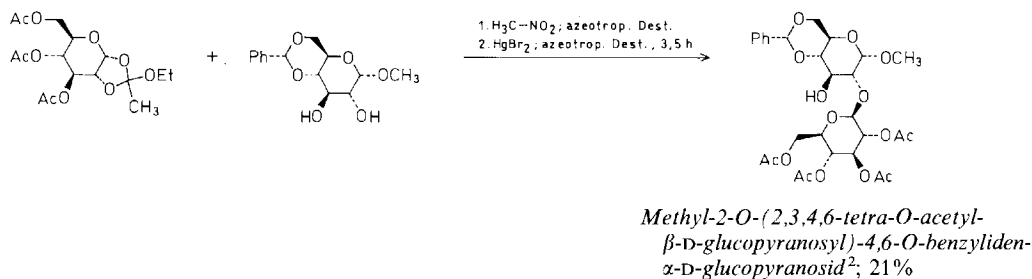
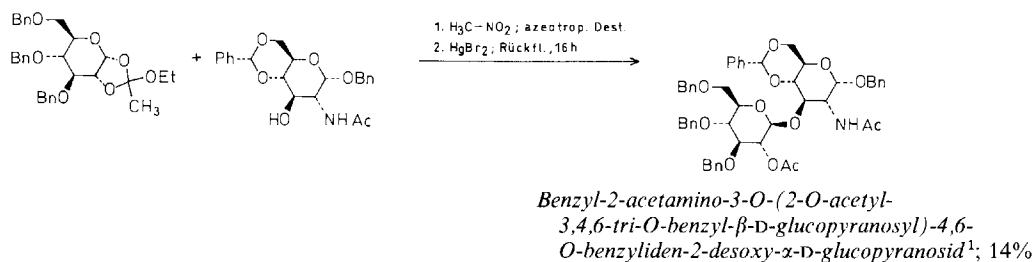
⁸ J. Banoub u. D. R. Bundle, Can. J. Chem. **57**, 2091 (1979).

⁹ T. Ogawa, K. Beppu u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. **93**, C6 (1981).

¹⁰ S. Nunomura u. T. Ogawa, Tetrahedron Let. **29**, 5681 (1988).

¹¹ W. A. R. van Heeswijk, H. G. J. Visser u. J. F. G. Vliegthart, Carbohydr. Res. **59**, 81 (1977).

¹² H. B. Boren, G. Ekborg, K. Eklind, P. J. Garegg, A. Pilotti u. C.-G. Swahn, Acta Chem. Scand. **27**, 2639 (1973).



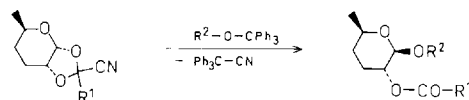
¹ M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **52**, 103 (1976).

² N. K. Kochetkov, A. J. Khorlin u. A. F. Bochkov, Tetrahedron **23**, 693 (1967).

³ N. K. Kochetkov, A. F. Bochkov, T. A. Sokolovskaya u. V. J. Snyatkova, Carbohydr. Res. **16**, 17 (1971).

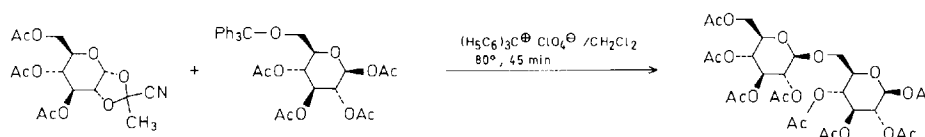
⁴ J. C. Jacquinet u. P. Sinay, Tetrahedron Let. **32**, 1693 (1976).

5.2. aus 1,2-O-(1-Cyan-alkylen)-Derivaten von Kohlenhydraten



Bei der Reaktion von 1,2-O-(1-Cyan-alkylen)-Derivaten von Kohlenhydraten mit Triphenyl-carbenium-Salzen werden Dioxo-carbenium-Ionen der Saccharide und Triphenyl-acetonitril gebildet. Da Triphenyl-acetonitril aus der Reaktionsmischung auskristallisiert, liegt das Gleichgewicht der Reaktion auf der Seite der Produkte. Das Dioxo-carbenium-Ion reagiert mit Triethylethern von Sacchariden zu β -1,2-*trans*-Disacchariden unter Regenerierung des Triphenyl-carbenium-Ions¹. Auf Basis dieser Reaktion wurde eine Reihe von β -1,2-*trans*-konfigurierten Di- und Oligosacchariden synthetisiert²⁻¹². Die Reaktion ist Lösungsmittel-abhängig, in Acetonitril findet keine Umsetzung statt. Die Natur des Gegen-Ions (Tetrafluoroborat, Perchlorat) hat kaum einen Einfluß auf das Ergebnis. Die Reaktionen werden vorteilhaft mittels einer speziellen Hochvakuum-Technik durchgeführt.

Die Methode zeigt bei Glycosylierungen von reaktiven Alkoholen gute Ergebnisse, bei Glycosylierungen von weniger reaktiven, sterisch anspruchsvolleren Alkoholen ist die Methode jedoch keine Alternative.

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose¹:

Die beiden Kompartimente eines umgedrehten, Y-förmigen Reaktionsgefäßes werden getrennt voneinander mit Lösungen von 179 mg (0,50 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-cyan-ethyliden)- α -D-glucopyranose und 295 mg (0,50 mmol) 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-triphenylmethyl- β -D-glucopyranose in Benzol bzw. 8,6 g (0,025 mmol) Triphenylmethyl-perchlorat in Nitromethan beschickt. Die Lösungen werden gefrier-getrocknet und i. Hochvak. getrocknet. Anschließend werden 3,5 ml abs. Dichlormethan in die Apparatur eindestilliert, die Apparatur wird verschlossen, der Inhalt wird vermisch und 80 min bei 45° aufbewahrt. Zur Aufarbeitung werden bei 20° 2,5 ml abs. Methanol zugesetzt, gefolgt von einigen Tropfen Pyridin nach 30 min. Die Mischung wird aufkonzentriert, der Rückstand 3mal mit Hexan gewaschen, getrocknet und aus 5 ml Ethanol kristallisiert; Ausbeute: 220 mg (64%).

¹ A. F. Bochkov u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **39**, 355 (1975).

² Y. V. Wozney, L. V. Backinowsky u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **73**, 282 (1979).

³ V. I. Betanelli, M. V. Ovchinnikov, L. V. Backinowsky u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **76**, 252 (1979).

⁴ V. I. Betanelli, M. M. Litvak, L. V. Backinowsky u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **94**, C1 (1981).

⁵ M. M. Litvak, V. I. Betanelli, L. V. Backinowsky u. N. K. Kochetkov, Bioorg. Khim. **8**, 1133 (1982); C. A. **97**, 216607 (1982).

⁶ M. V. Ovchinnikov, N. E. Bayramova, L. V. Backinowskii u. N. K. Kochetkov, Bioorg. Khim. **9**, 391 (1983); C. A. **99**, 88497 (1983).

⁷ L. V. Backinowskii, N. E. Nifant'ev u. N. K. Kochetkov, Bioorg. Khim. **10**, 226 (1984); C. A. **101**, 38739 (1984).

⁸ A. Ya. Chernyak, K. V. Antonov, N. K. Kochetkov, L. N. Payukov u. N. V. Tsvetkova, Carbohydr. Res. **141**, 199 (1985).

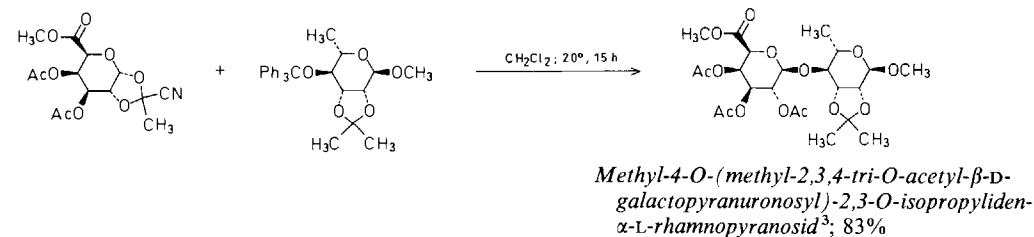
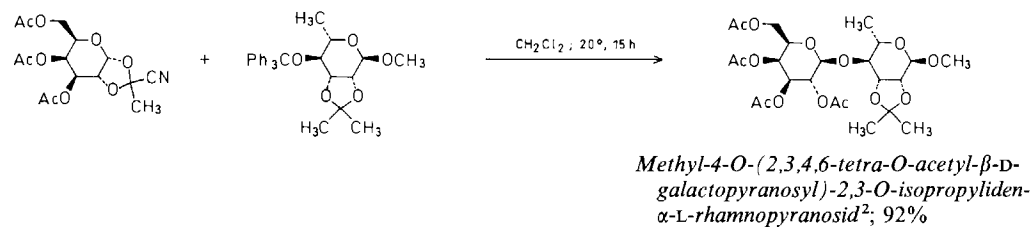
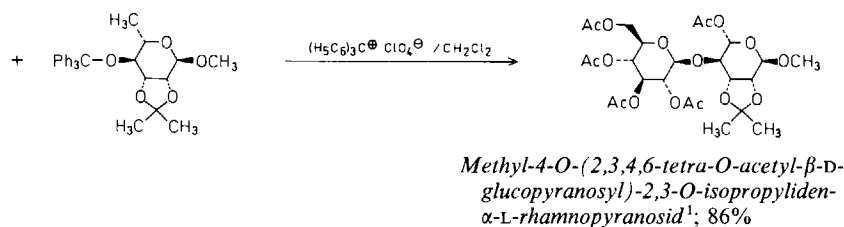
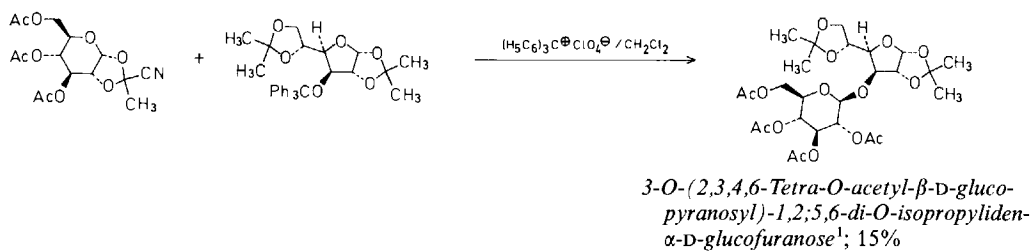
⁹ N. K. Kochetkov, N. E. Bayramova, Yu. E. Tsvetkov u. L. V. Backinowsky, Tetrahedron **41**, 3363 (1985).

¹⁰ N. K. Kochetkov, N. E. Nifant'ev u. L. V. Backinowsky, Tetrahedron **43**, 3109 (1987).

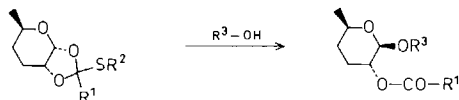
¹¹ N. E. Nifant'ev, L. V. Backinowskii u. N. K. Kochetkov, Bioorg. Khim. **13**, 273 (1987); C. A. **108**, 6311 (1988).

¹² Yu. E. Tsvetkov, A. V. Bukharov, L. V. Backinowskii u. N. K. Kochetkov, Bioorg. Khim. **15**, 231 (1989); C. A. **111**, 154256 (1989).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



5.3. aus 1,2-O-(1-Alkylthio-alkyliden)-Derivaten von Kohlenhydraten (Thio-orthoester)



1,2-O-Thio-orthoester von Kohlenhydraten (herstellbar aus peracetylierten Glycosylbromiden mit Alkanthiolen in trockenem Nitromethan in Gegenwart von 2,6-Dimethylpyridin) reagieren mit Triphenylmethyl-ethern von Kohlenhydraten in Gegenwart von

¹ Y. V. Wozney, L. V. Backinowsky u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **73**, 282 (1979).

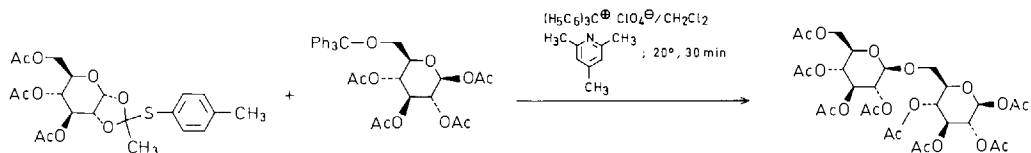
² V. I. Betaneli, M. V. Ovchinnikov, L. V. Backinowsky u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **76**, 252 (1979).

³ V. I. Betaneli, M. M. Litvak, L. V. Backinowsky u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **94**, C1 (1981).

Triphenylmethyl-perchlorat zu β -1,2-*trans*-Glycosiden¹⁻⁴. Die Reaktionen verlaufen bei 20° innerhalb einer Stunde mit mittleren bis guten Ausbeuten. Als Nebenprodukte entstehen die zu den eingesetzten Thio-orthoestern isomeren Thioglycoside. Die Nebenproduktbildung ist abhängig von den Substituenten-Effekten am S-Atom: parallel mit der Erhöhung des pKa-Werts des Thiols steigt die Menge des entstandenen Thioglycosids⁵. Experimentell von Bedeutung ist, daß der Thio-orthoester langsam zu der Lösung des Triphenylmethyl-ethers und des Katalysators gegeben wird. Dies führt zu verminderter Thioglycosid-Bildung und Erhöhung der Ausbeute an Disaccharid.

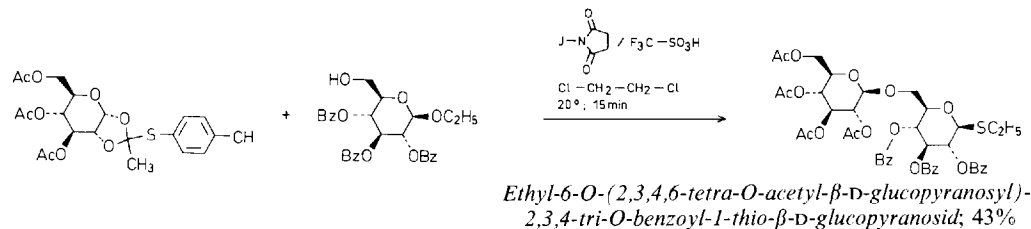
Da Triphenylmethyl-ether von Kohlenhydraten eingesetzt werden müssen, ist die Anwendbarkeit der Methode nur bei reaktiveren Alkoholen möglich.

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose²:



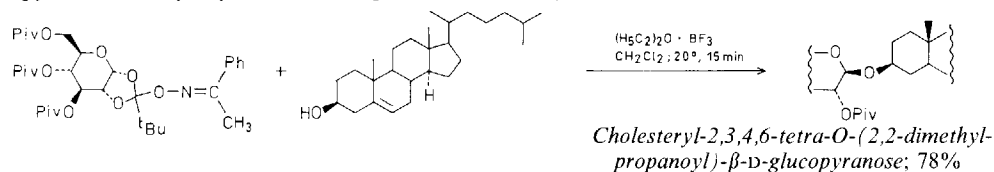
Zu der Lösung von 650 mg (1,1 mmol) 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-triphenylmethyl- β -D-glucopyranose und 103 mg (0,3 mmol) Triphenylmethyl-perchlorat in 5 ml Dichlormethan wird unter Rühren eine Lösung von 455 mg (1,0 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(4-Methyl-phenylthio)-ethyliden]- α -D-glucopyranose in 10 ml Dichlormethan so zugetropft (~ 30 min), daß die gelbe Farbe der Reaktionsmischung erhalten bleibt. Die Mischung wird mit 0,5 ml Methanol/Pyridin (1 : 3) versetzt, mit Chloroform verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organ. Phase wird getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Kristallisation aus Ethanol; Ausbeute: 380 mg (56%).

Die o. g. Einschränkungen können durch Verwendung effektiverer Promoter-Systeme auf der Basis von Halonium-Ionenquellen überwunden werden, die auch die Glycosylierungen von Hydroxy-Gruppen von Sacchariden ermöglichen. Mit (Bis-[2,4,6-trimethyl-pyridin]-jodonium)-perchlorat, N-Jod-succinimid/Trifluormethansulfonsäure oder N-Chlor-succinimid/Trifluormethansulfonsäure werden aus 1,2-Thio-orthoester und Glycosyl-Akzeptoren die entsprechenden β -1,2-*trans*-Disaccharide in guten Ausbeuten erhalten⁶.



5.4. mit Oximat-Orthoestern

Stereoselektive β -Glycosylierungen von komplexen Steroid-alkoholen werden erreicht bei Einsatz von 1,2-O-[2,2-Dimethyl-1-(1-phenyl-ethylidenaminoxy)-propyliden]-3,4,6-tri-O-(2,2-dimethyl-propanoyl)- α -D-glucopyranose als Glycosyl-Donor in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran⁷.



¹ N. K. Kochetkov, L. V. Backinowsky u. Yu. E. Tsvetkov, Tetrahedron Lett. **1977**, 3681.

² L. V. Backinowsky, Yu. E. Tsvetkov, N. F. Balan, N. E. Bayramova u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **85**, 209 (1980).

³ N. F. Balan, L. V. Backinovskii u. N. K. Kochetkov, Bioorg. Khim. **6**, 1657 (1980).

⁴ N. K. Kochetkov, N. E. Nifant'ev u. L. V. Backinowsky, Tetrahedron **43**, 3109 (1987).

⁵ Yu. E. Tsvetkov, L. V. Backinovskii u. N. K. Kochetkov, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. **1983**, 439; C.A. **99**, 88496 (1983).

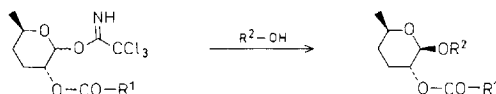
⁶ H. M. Zuurmond, G. A. van der Marel u. J. H. van Boom, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **110**, 301 (1991).

⁷ H. Kunz u. W. Pfengle, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1986**, 713.

6. aus Glycosylimidaten

Die Verwendung von Glycosylimidaten in Di- und Oligosaccharid-Synthesen ist in mehreren Übersichtsartikeln¹⁻⁴ beschrieben worden.

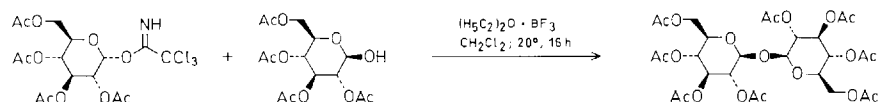
6.1. aus 2-O-acylierten Glycosyl-trichloracetimidaten



O-Glycosyl-trichloracetimide sind sehr häufig eingesetzte Glycosyl-Donoren in Di- und Oligosaccharid-Synthesen. Aus peracylierten α - und β -Trichloracetimidaten der D-Glucose oder D-Galactose entstehen aufgrund der Nachbargruppen-Beteiligung der 2-O-Acyl-Schutzgruppe β -1,2-*trans*-Glycoside⁵.

Als 2-O-Acyl-Schutzgruppen können Acetyl-, Benzoyl- oder 2,2-Dimethyl-propanoyl-Gruppen verwendet werden. Die Reaktionen werden durch Lewis-Säuren katalysiert, meistens Diethylether-Trifluorboran⁶⁻¹⁴, Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilyl-ester^{7, 15-19} oder Pyridinium-(4-methyl-benzolsulfonat)²⁰.

(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid (β , β -Trehalose-Octaacetat)⁶:



Zu einer Mischung von 1,14 g (2,24 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-trichloracetimidat und 0,816 g (2,24 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose in 25 ml Dichlormethan wird bei 0° eine Lösung von 0,6 ml (4,88 mmol) Diethylether-Trifluorboran in 5 ml Dichlormethan gegeben. Die Lösung wird 16 h bei 20° stehengelassen, dann wird mit 15 ml ges. wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, die organ. Phase wird 3mal mit 15 ml Wasser und ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Flash-Chromatographie (Laufmittel: Diethylether/Petrol-ether = 9 : 1) und Kristallisation aus Diethylether/Petrol-ether; Ausbeute: 0,869 g (55%).

¹ R. R. Schmidt, Angew. Chem. **98**, 213 (1986); engl.: **25**, 212.

² R. R. Schmidt in W. Bartmann u. K. Sharpless, *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations. Proc. 17th Workshop Conf. Hoechst* S. 169, VCH Verlagsges., Weinheim · New York 1987.

³ R. R. Schmidt, GBF Monogr. Ser. **1987**, 137; C. A. **109**, 6809 (1988).

⁴ R. R. Schmidt, Pure Appl. Chem. **61**, 1257 (1989).

⁵ R. R. Schmidt u. J. Michel, Angew. Chem. **92**, 763 (1980); engl.: **19**, 731.

⁶ S. J. Cook, R. Khan u. J. M. Brown, J. Carbohydr. Chem. **3**, 343 (1984).

⁷ R. R. Schmidt u. R. Kläger, Angew. Chem. **97**, 60 (1985); engl.: **24**, 65.

⁸ R. R. Schmidt u. P. Zimmermann, Angew. Chem. **98**, 722 (1986); engl.: **25**, 725.

⁹ P.-H. Amvam-Zollo u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **150**, 199 (1986).

¹⁰ K. Koike, M. Sugimoto, S. Sato, Y. Ito, Y. Nakahara u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **163**, 189 (1987).

¹¹ S. Sato, Y. Ito, T. Nukada, Y. Nakahara u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **167**, 197 (1987).

¹² P. Zimmermann, R. Bommer, T. Bär u. R. R. Schmidt, J. Carbohydr. Chem. **7**, 435 (1988).

¹³ Y. Ito, M. Numata, M. Sugimoto u. T. Ogawa, J. Am. Chem. Soc. **111**, 8508 (1989).

¹⁴ N. Hong u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **31**, 3179 (1990).

¹⁵ S. Sato, S. Nunomura, T. Nakano, Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 4097 (1988).

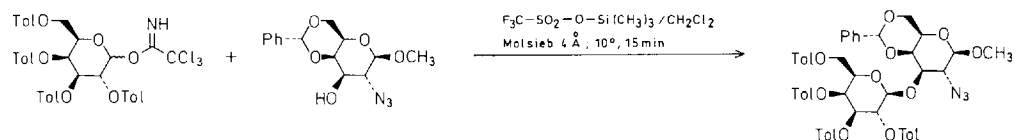
¹⁶ S. Nunomura u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 5681 (1988).

¹⁷ H. Paulsen, B. Helpap u. J. P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **179**, 173 (1988).

¹⁸ H. Paulsen, W. Rauwald u. U. Weichert, Justus Liebigs Ann. Chem. **1988**, 75.

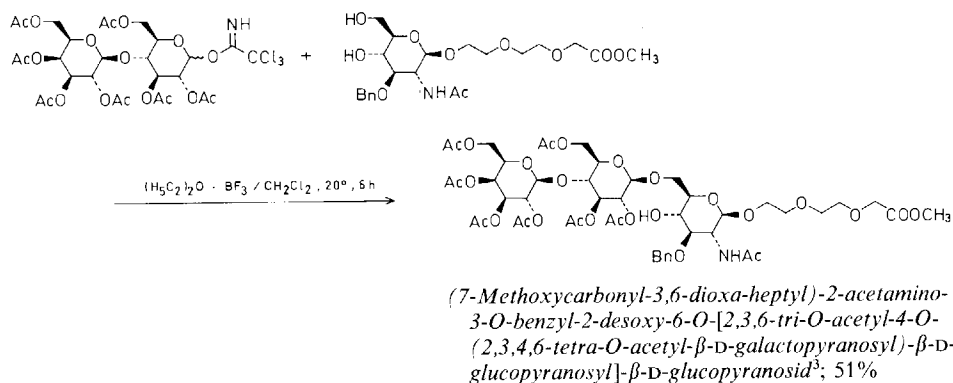
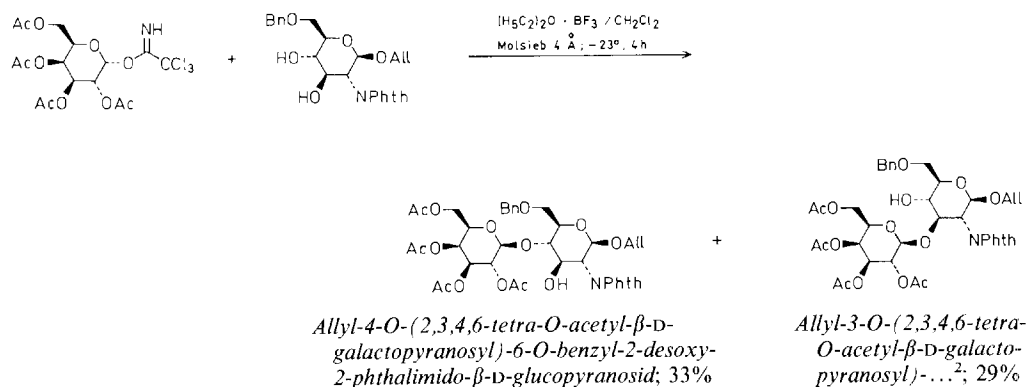
¹⁹ H. Paulsen u. B. Helpap, Carbohydr. Res. **186**, 189 (1989).

²⁰ K. C. Nicolaou, R. A. Daines, Y. Ogawa u. T. K. Chakraborty, J. Am. Chem. Soc. **110**, 4696 (1988).

Methyl-2-azido-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-3-O-[2,3,4,6-tetra-O-(4-methyl-benzoyl)- β -D-galactopyranosyl]- β -D-galactopyranosid¹:

Nach Lösen von 1,55 g (5 mmol) Methyl-2-azido-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-galactopyranosid und 4,8 g (6 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-(4-methyl-benzoyl)-D-galactopyranosyl-trichloracetimidat in Toluol wird zur Trockne eingengt. Man setzt 1,5 g Molekularsieb 4 A zu und suspendiert in 10 ml abs. Dichlormethan. Nach 1 h Rühren gibt man bei 10° langsam eine Lösung von 0,08 ml (0,45 mmol) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester in 5 ml Dichlormethan zu. Nach 15 min ist die Reaktion beendet. Nach dem Neutralisieren mit Triethylamin wird filtriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingengt. Nach Säulendifiltration tritt unmittelbar beim Einengen Kristallisation ein; Ausbeute: 4,4 g (93%).

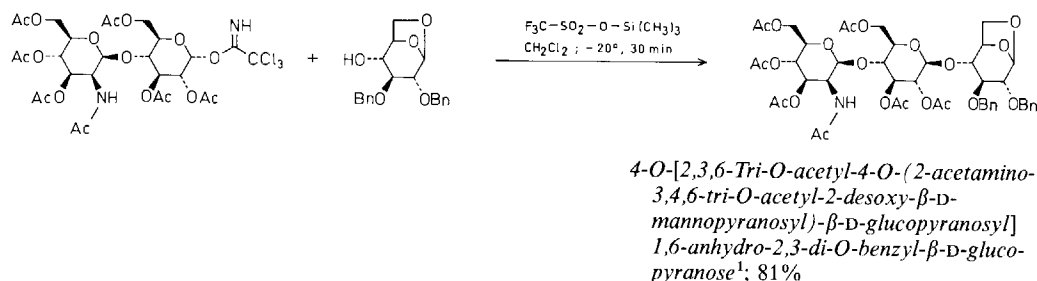
Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



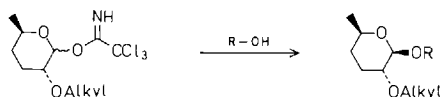
¹ H. Paulsen, W. Rauwald u. U. Weichert, Justus Liebigs Ann. Chem. **1988**, 75.

² S. Sato, Y. Ito, T. Nukada, Y. Nakahara u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **167**, 197 (1987).

³ P.-H. Amram-Zollo u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **150**, 199 (1986).



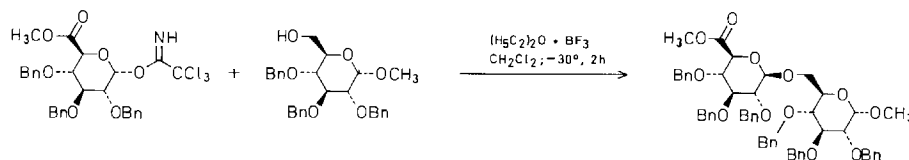
6.2. aus Glycosyl-imidaten ohne Nachbargruppen-Beteiligung des C-2-Substituenten



α -Trichloroacetimide mit Nachbargruppen-inaktivem 2-O-Benzyl-Substituenten reagieren mit Hydroxy-Gruppen von Sacchariden bei tiefen Temperaturen in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran bevorzugt unter Inversion am anomeren C-Atom zu β -1,2-*trans*-Disacchariden²⁻⁴.

Sulfonsäuren oder andere Brönstedt-Säuren sind für diese Reaktion nicht geeignet, da in ihrer Gegenwart auch beträchtliche Teile des thermodynamisch stabileren α -1,2-*cis*-Glycosids entstehen. Die Einhaltung tiefer Temperaturen ist notwendig zur Erlangung hoher β -Selektivität. Nach dieser Methode sind eine Reihe von primären oder sekundären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden erfolgreich glycosyliert worden⁵⁻⁷.

Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-[methyl-(2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyran)-uronosyl]- α -D-glucopyranosid⁴:



Die Lösung von 747 mg (1,2 mmol) O-[Methyl-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyran)-uronosyl]-trichloroacetimidat und 465 mg (1,0 mmol) Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid in 5 ml abs. Dichlormethan wird bei -30° mit einer Lösung von 25 mg ($\sim 0,2$ mmol) Diethylether-Trifluorboran in 1 ml Dichlormethan versetzt. Nach 2 h bei -30° wird das kalte Gemisch mit 0,5 g festem Natriumhydrogencarbonat und dann mit 30 ml eiskalter, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die organ. Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Petrolether/Essigsäure-ethylester = 20 : 12 : 1); Ausbeute: 800 mg (88%).

¹ H. Paulsen, B. Helpap u. J. P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **179**, 173 (1988).

² R. R. Schmidt u. J. Michel, Angew. Chem. **92**, 763 (1980); engl.: **19**, 731.

³ R. R. Schmidt u. J. Michel, Angew. Chem. **94**, 77 (1982); engl.: **21**, 72.

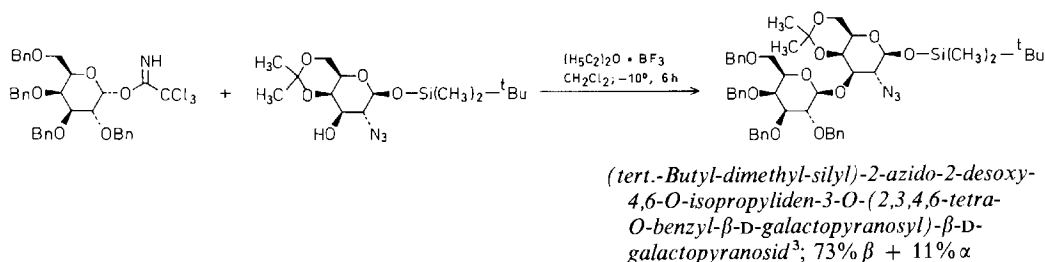
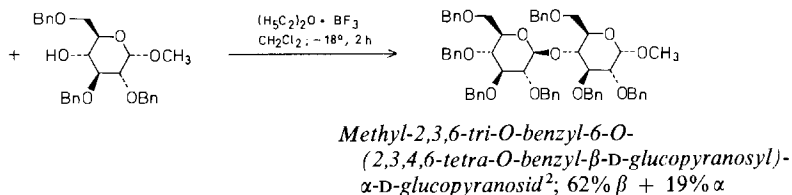
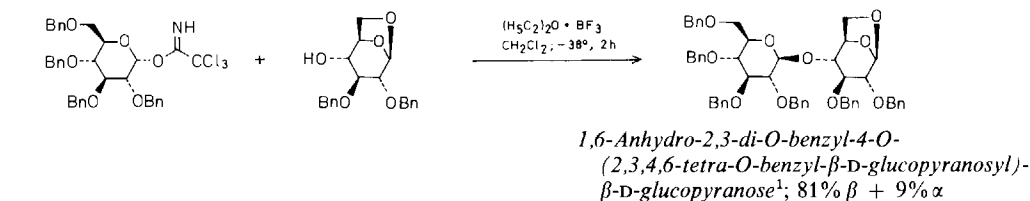
⁴ R. R. Schmidt u. G. Grundler, Synthesis **1981**, 885.

⁵ R. R. Schmidt u. J. Michel, J. Carbohydr. Chem. **4**, 141 (1985).

⁶ W. Kinzy u. R. R. Schmidt, Carbohydr. Res. **164**, 265 (1987).

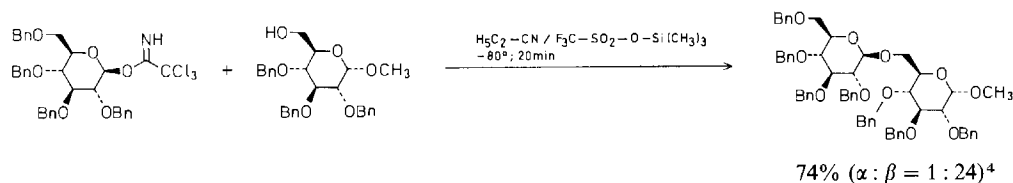
⁷ H. Rathore, T. Hashimoto, K. Igarashi, H. Nukaya u. D. S. Fullerton, Tetrahedron **41**, 5427 (1985).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



Eine Verbesserung dieses Verfahrens wurde erreicht durch Verwendung von Carbonsäurenitrilen als Lösungsmittel. Glycosyl-trichloracetimide reagieren in Propansäure-nitril in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester bereits bei -40° bis -80° stereoselektiv zu β -1,2-*trans*-Disacchariden, unabhängig von der anomeren Konfiguration des eingesetzten Glycosylimidats^{4, 5}. Andere Carbonsäure-nitrile als Propansäure-nitril zeigen ähnliche Effekte, sind jedoch weniger effektiv.

Als Zwischenstufen werden α -Glycosylnitrilium-(Carbonsäure-nitril)-Konjugate durchlaufen, die von den Nukleophilen von der β -Seite angegriffen werden unter Ausbildung von β -1,2-*trans*-glycosidischen Bindungen; z. B.:



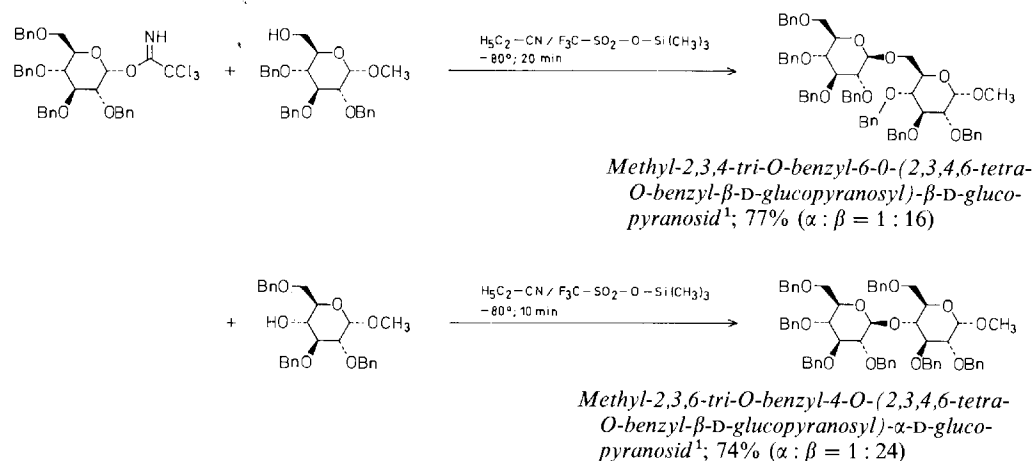
¹ R. R. Schmidt u. J. Michel, Angew. Chem. **94**, 77 (1982); engl.: **21**, 72.

² R. R. Schmidt u. J. Michel, J. Carbohydr. Chem. **4**, 141 (1985).

³ W. Kinzy u. R. R. Schmidt, Carbohydr. Res. **164**, 265 (1987).

⁴ R. R. Schmidt, M. Behrendt u. A. Toepfer, Synlett **1990**, 694.

⁵ Y. D. Vankar, P. S. Vankar, M. Behrendt u. R. R. Schmidt, Tetrahedron **47**, 9985 (1991).



7. aus Thioglycosiden

Die Verwendung von Thioglycosiden als Glycosyl-Donoren ist in einigen Übersichtsartikeln zusammenfassend dargestellt²⁻⁴.

Thioglycoside können in zwei unterschiedlichen Arten in Di- und Oligosaccharid-Synthesen eingesetzt werden: zum einen können sie zunächst in Glycosyl-halogenide übergeführt werden, die die glycosylierenden Spezies sind (indirekte Glycosid-Synthese, s. S. 889 und die verschiedenen Glycosylierungsmethoden auf Basis von Glycosyl-halogeniden), zum anderen können sie direkt durch elektrophile Aktivierung als Glycosyl-Donoren eingesetzt werden. Dieser letztere Aspekt wird in diesem Abschnitt behandelt.

Thioglycoside sind aufgrund ihrer hohen Lagerstabilität, der Möglichkeit umfangreicher Schutzgruppen-Manipulationen an anderen Hydroxy-Gruppen und ihrer selektiven Aktivierbarkeit sehr interessante Glycosyl-Donoren in Di- und Oligosaccharid-Synthesen. Frühere Versuche der Aktivierung von Thioglycosiden mit Quecksilber(II)-sulfat⁵, -chlorid⁶, -benzoat⁷, -nitrat⁸, Kupfer(II)-trifluormethansulfonat⁹ oder Blei(II)-perchlorat^{10,11} erbrachten bei Glycosylierungen von reaktiveren Alkoholen oder in speziellen Fällen z. T. gute Ergebnisse, die Methoden konnten sich jedoch nicht generell in Disaccharid-Synthesen durchsetzen.

¹ R. R. Schmidt, M. Behrendt u. A. Toepfer, Synlett **1990**, 694.

² P. Fügedi, P. J. Garegg, H. Lönn u. T. Norberg, Glycoconjugate J. **4**, 97 (1987).

³ F. Anderson, W. Birberg, P. Fügedi, P. J. Garegg, M. Nashed u. A. Pilotti, ACS Symp. Ser. **386**, 117 (1989).

⁴ P. Sinay, Pure Appl. Chem. **63**, 519 (1991).

⁵ R. J. Ferrier, R. W. Hay u. N. Vethaviasar, Carbohydr. Res. **27**, 545 (1973).

⁶ T. Y. R. Tsai, H. Jin u. K. Wiesner, Can. J. Chem. **62**, 1403 (1984).

⁷ J. W. van Cleve, Carbohydr. Res. **70**, 161 (1979).

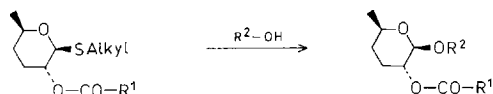
⁸ S. Hanessian, C. Bacquet u. N. Lehong, Carbohydr. Res. **80**, C17 (1980).

⁹ T. Mukaiyama, T. Nakatsuka u. S. Shoda, Chem. Lett. **1979**, 487.

¹⁰ R. B. Woodward et al., J. Am. Chem. Soc. **103**, 3215 (1981).

¹¹ P. G. M. Wuts u. S. S. Bigelow, J. Org. Chem. **48**, 3489 (1983).

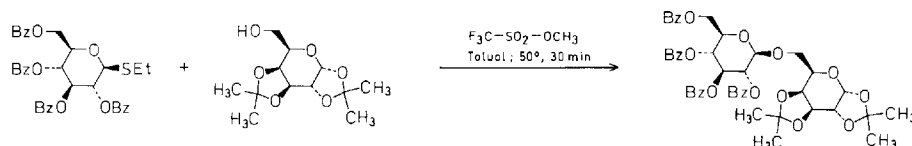
7.1. aus 2-O-acylierten Thioglycosiden



7.1.1. mit Trifluormethansulfonsäure-methylester (Methyltriflat)

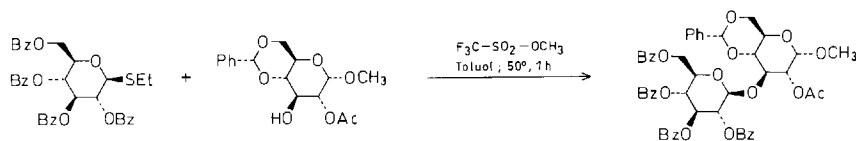
Die Aktivierung von 1-Thio-glycosiden mit Trifluormethansulfonsäure-methylester stellt eine effektive und direkte Glycosylierungs-Methode dar. Trifluormethansulfonsäure-methylester S-methyliert Thioglycoside unter Ausbildung von Sulfonium-Ionen, die als glycosylierende Spezies mit Hydroxy-Gruppen von Kohlenhydrat-Derivaten reagieren. Der Nachbargruppen-aktive C-2-Substituent dirigiert den Eintritt des Nukleophils, so daß β -1,2-*trans*-Glycoside entstehen^{1, 2}.

Das Reagenz ist häufig auch in komplexen Oligosaccharid-Synthesen für die gezielte Übertragung größerer Oligosaccharid-Blöcke unter Ausbildung von β -1,2-*trans*-glycosidischen Bindungen mit sehr gutem Erfolg eingesetzt worden³⁻⁷. Gelegentliche Nebenreaktionen sind Eliminierungsreaktionen unter Ausbildung von 2-Hydroxy-glycalen und die O-Methylierung von Hydroxy-Gruppen der Glycosyl-Akzeptoren.

6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose²:

Zu der Lösung von 128 mg (0,2 mmol) Ethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-thio- β -D-glucopyranose und 52 mg (0,2 mmol) 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose in 5 ml Toluol werden 0,5 g Molckularsieb 4 Å und 164 mg (1,0 mmol) Trifluormethansulfonsäure-methylester gegeben. Die Mischung wird 30 min bei 50° gerührt. Nach Abkühlen auf 20° werden 202 mg (2 mmol) Triethylamin zugegeben und 10 min gerührt. Die Mischung wird über eine Celite-Filterschicht abgesaugt, aufkonzentriert und über Kieselgel chromatographisch gereinigt; Ausbeute: 149 mg (89%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



Methyl-2-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid²; 76%

¹ H. Lönn, Chem. Commun., Univ. Stockholm No 2 (1984).

² H. Lönn, J. Carbohydr. Chem. **6**, 301 (1987).

³ K. Leontein, M. Nilsson u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **144**, 231 (1985).

⁴ P. Fügedi, W. Birberg, P.J. Garegg u. A. Pilotti, Carbohydr. Res. **164**, 297 (1987).

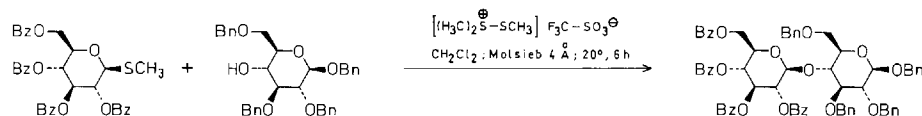
⁵ P. Fügedi u. P.J. Garegg, J. Carbohydr. Chem. **7**, 389 (1988).

⁶ N. Hong u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **31**, 3179 (1990).

⁷ J.P. Lorentzen, B. Helpap u. O. Lockhoff, Angew. Chem. **103**, 1731 (1991); engl.: **30**, 1681.

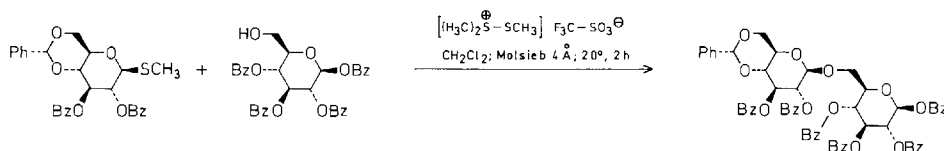
7.1.2. mit Dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat (DMTST)

Im Gegensatz zu Trifluormethansäure-methylester, das in einigen Fällen zu Nebenprodukten durch O-Alkylierung führen kann, zeichnet sich DMTST durch eine höhere Thiophilie aus. Darüber hinaus verlaufen die mit DMTST katalysierten Glycosid-Synthesen schneller und unter milderer Bedingungen als vergleichbare mit Trifluormethansäure-methylester. Mit primären oder sekundären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden reagieren 2-O-acylierte Alkyl- oder Phenyl-thioglycoside bei 20° in hervorragenden Ausbeuten zu β -1,2-*trans*-verknüpften Di- bzw. Oligosacchariden^{1,2}. Ein 2-O-benzoyliertes Thioglycosid ergibt noch höhere Ausbeuten als ein entsprechend 2-O-acetyliertes.

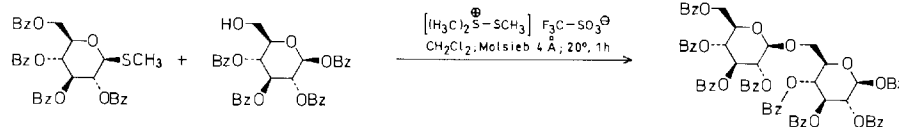
Benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid¹:

Zu der Lösung von 752 mg (1,2 mmol) Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-thio- β -D-glucopyranosid und 541 mg (1,0 mmol) Benzyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid in 30 ml abs. Dichlormethan werden 1 g Molekularsieb 4 Å und 1033 mg (4 mmol) Dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat gegeben. Die Mischung wird 6 h bei 20° gerührt. Es werden 809 mg (8 mmol) Triethylamin zugegeben und 10 min nachgerührt. Die Mischung wird über eine Celite-Filterschicht abgesaugt, aufkonzentriert und über Kieselgel chromatographisch gereinigt; Ausbeute: 951 mg (85%).

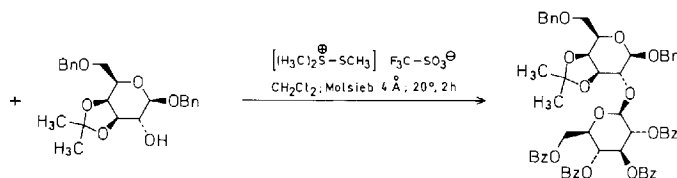
Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



1,2,3,4-Tetra-O-benzoyl-6-O-(2,3-di-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose¹; 91%



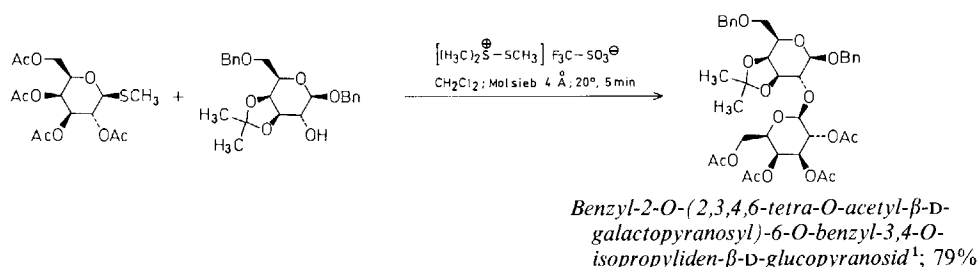
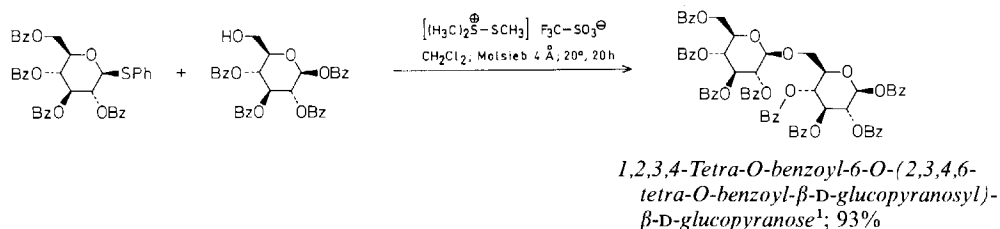
1,2,3,4-Tetra-O-benzoyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose¹; 92%



Benzyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranosyl)-6-O-benzyl-3,4-O-isopropyliden- β -D-galactopyranosid¹; 86%

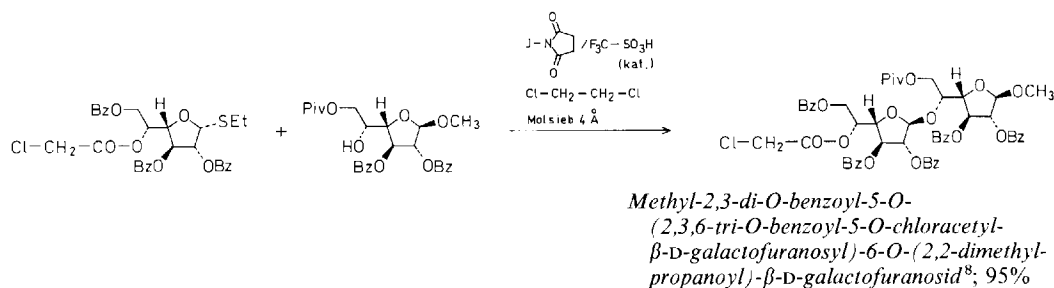
¹ P. Fügedi u. P. J. Garegg, Carbohydr. Res. **149**, C9 (1986).

² F. Anderson, W. Birberg, P. Fügedi, P. J. Garegg, M. Nashed u. A. Pilotti, ACS Symp. Ser. **386**, 117 (1989).



7.1.3. mit anderen thiophilen Promoter-Systemen

Neben den vorab genannten sind noch eine Reihe weiterer Promotoren für β -1,2-*trans*-Glycosid-Synthesen vorgeschlagen worden, die in Disaccharid-Synthesen gute Ergebnisse zeigten, z. B. Sulfurylchlorid/Trifluormethansulfonsäure², Phenyl-quecksilber-trifluormethansulfonat³, Nitrosyl-tetrafluoroborat⁴, Alkylsulfenyl- bzw. Arylsulfenyl-trifluormethansulfonate⁵, Phenylselenenyl-trifluormethansulfonat⁶, N-Jod-succinimid in Gegenwart von katalytischen Mengen an Trifluormethansulfonsäure^{7,8} oder Tris-[4-brom-phenyl]-ammoniumyl-hexachloroantimonat (TBPA⁺)⁹; z. B.:



¹ P. Fügedi u. P.J. Garegg, Carbohydr. Res. **149**, C9 (1986).

² H. Lönn, Glycoconjugate J. **4**, 117 (1987).

³ P.J. Garegg, C. Henrichson u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **116**, 162 (1983).

⁴ V. Pozsgay u. H.J. Jennings, J. Org. Chem. **52**, 4635 (1987).

⁵ N.E. Nifant'ev, A.S. Shashkov u. N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **226**, 331 (1992).

⁶ F. Dasgupta u. P.J. Garegg, Carbohydr. Res. **177**, C13 (1988).

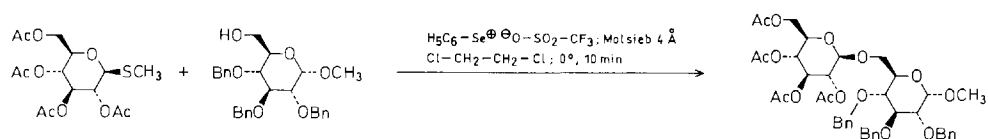
⁷ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 1061 (1988).

⁸ G.H. Veeneman, S.H. van Leeuwen u. J.H. van Boom, Tetrahedron Lett. **31**, 1331 (1990).

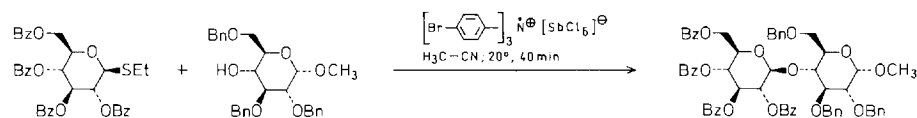
⁹ H.M. Zuurmond, P.A.M. van der Klein, G.H. Veenemann u. J.H. van Boom, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **109**, 437 (1990).

P. Konradson, D.R. Mootoo, R.E. McDevitt u. B. Fraser-Reid, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1990**, 270.

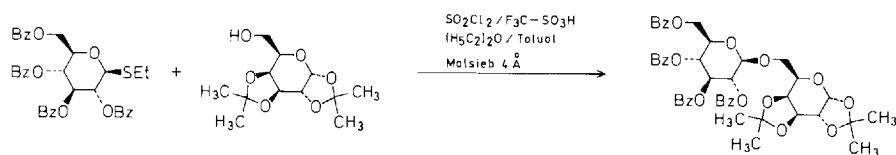
⁹ P. Sinay, Pure Appl. Chem. **63**, 519 (1991).



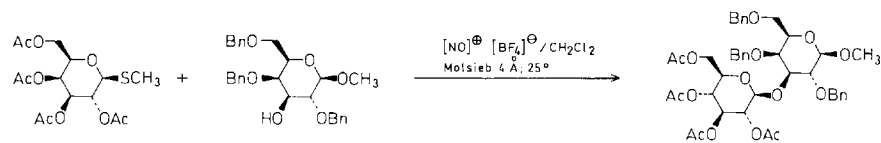
Methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-2,3,4-tri-O-benzyl-α-D-glucopyranosid¹; 52%



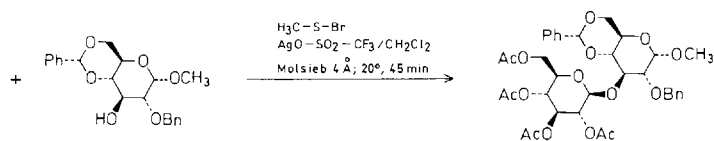
Methyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-β-D-glucopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl-α-D-glucopyranosid²; 81%



6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-β-D-glucopyranosyl)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden-α-D-galactopyranosid³; 82%



Methyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-2,4,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranosid⁴; 74%



Methyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl)-2-O-benzyl-4,6-benzyliden-α-D-glucopyranosid⁵; 96%

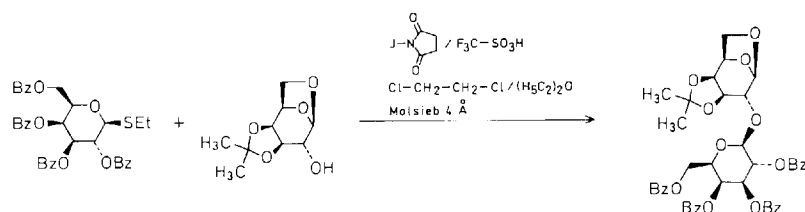
¹ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 1061 (1988).

² P. Sinay, Pure Appl. Chem. **63**, 519 (1991).

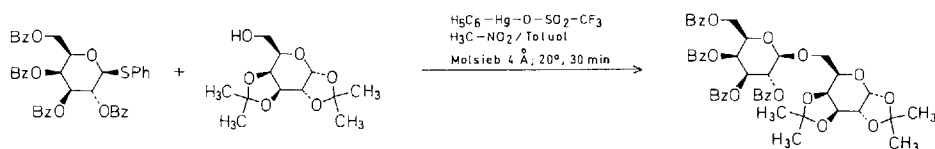
³ H. Lönn, Glycoconjugate J. **4**, 117 (1987).

⁴ V. Pozsgay u. H.J. Jennings, J. Org. Chem. **52**, 4635 (1987).

⁵ F. Dasgupta u. P.J. Garegg, Carbohydr. Res. **177**, C13 (1988).



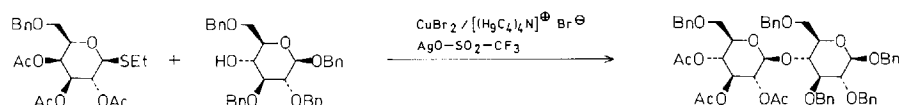
1,6-Anhydro-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-3,4-O-isopropyliden- β -D-galactopyranosid¹; 94%



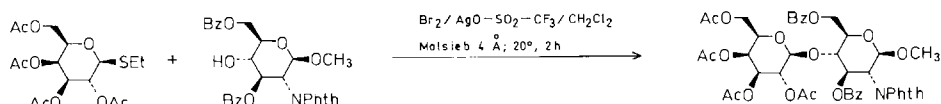
6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose²; 74%

Phenyl-1-thioglycoside können auch durch anodische Oxidation in Glycosid-Synthesen aktiviert werden³. Die Ausbeuten dieser Glycosylierungs-Reaktionen bewegen sich im Bereich von 70–90%.

In gewisser Weise sind sie zwischen der indirekten und der direkten Glycosylierung mit Thioglycosiden ist deren in-situ-Aktivierung einzustufen. Hierbei werden Thioglycoside in einer Eintopfreaktion mit „thiophilen“ Reagenzien aktiviert und intermediär in Glycosyl-halogenide übergeführt. Letztere sind in der Glycosid-Synthese die glycosylierenden Agenzien, sie reagieren in Gegenwart von „halophilen“ Promoter-Systemen wie Silber- oder Quecksilber-Salzen oder Tetraethyl-ammoniumbromid^{4–7}; z. B.:



Benzyl-4-O-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid⁶; 90%



Methyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid⁷; 64%

¹ G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen u. J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **31**, 1331 (1990).

² P. J. Garegg, C. Henrichson u. T. Norberg, *Carbohydr. Res.* **116**, 162 (1983).

³ P. Sinay, *Pure Appl. Chem.* **63**, 519 (1991).

⁴ W. E. Dick, jr., D. Weisleder u. J. E. Hodge, *Carbohydr. Res.* **18**, 115 (1971).

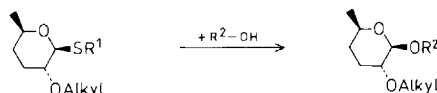
⁵ S. Sato, Y. Ito u. T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **155**, C1 (1986).

⁶ S. Sato, M. Mori, Y. Ito u. T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **155**, C6 (1986).

⁷ J. O. Kihlberg, D. A. Leigh u. D. R. Bundle, *J. Org. Chem.* **55**, 2860 (1990).

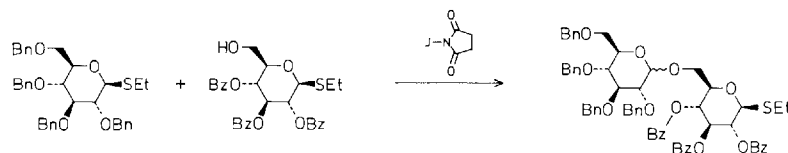
2-O-Acylierte heterocyclische Thioglycoside wie Pyridin-2-yl-, Pyrimidin-2-yl- oder Imidazolin-2-yl-1-thioglycoside können in Gegenwart von Silber-trifluormethansulfonat O-glycosidiert werden, wobei eine 1,2-*trans*-glycosidische Bindung erhalten wird^{1, 2}.

7.2. aus Thioglycosiden ohne Nachbargruppen-Beteiligung des C-2-Substituenten



2-O-Benzoylierte Alkyl-thioglycoside reagieren ohne partizipierende Nachbargruppe in Gegenwart der im vorigen Abschnitt beschriebenen „thiophilen“ Promoter-Systeme zwar mit guten Ausbeuten, aber wenig selektiv zu Disacchariden. Bei Reaktionen in inerten Lösungsmitteln (Dichlormethan, Toluol) bewegen sich die anomeren Selektivitäten in Abhängigkeit von der Nucleophilie der Hydroxy-Gruppe des zu glycosylierenden Zuckers meist zwischen $\alpha : \beta$ bis 3 : 1 bis 1 : 3. Geringfügig bessere Selektivitäten zugunsten des β -Anomeren sind nur in Ausnahmefällen beschrieben worden, so daß diesem Verfahren wegen mangelnder Vorhersagbarkeit des Ergebnisses keine generelle Anwendbarkeit zukommt.

Die anomeren Selektivitäten sind jedoch durch Lösungsmittel, die in den Übergangszustand der Reaktion eingreifen, zu beeinflussen. Durch Verwendung von Carbonsäurenitrilen als Lösungsmittel lassen sich die Selektivitäten zugunsten des β -1,2-*trans*-Disaccharids verbessern. Dieser Effekt wurde, ausgehend von 2-O-benzoylierten Thioglycosiden, mit den Promoter-Systemen N-Brom-succinimid³, Dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat⁴, Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester⁵ oder Tris-[4-bromphenyl]-ammonium-hexachloroantimonat⁶ beobachtet. In diesen Reaktionen bilden sich intermediär nach Abstraktion der C-1-Austrittsgruppe mit dem Lösungsmittel α -Glycosyl-Nitrilium-Carbonsäure-nitril-Konjugate, die mit Alkoholen zu β -Glycosiden reagieren. Bei der in-situ-Kopplung von perbenzylierten Ethyl-1-thioglycosiden mit partiell benzylierten Ethyl-1-thioglycosiden in Gegenwart von Jodonium-bis-[2,4,6-trimethyl-pyridin]-perchlorat oder N-Jod-succinimid läßt sich – von beiden prinzipiell aktivierbaren Thioglycosiden – mit hoher Selektivität nur das benzylierte Thioglycosid als Glycosyl-Donor aktivieren. Das benzylierte Thioglycosid fungiert als Glycosyl-Akzeptor⁷. Diese Reaktion stellt eine Übertragung des Konzeptes⁸ der aktivierbaren („armed“) Glycosyl-Donoren und der nicht aktivierten („disarmed“) Glycosyl-Akzeptoren, die beide am anomeren C-Atom die gleiche funktionelle Gruppe tragen, auf Thioglycoside dar; z. B.:



Ethyl-2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-glucopyranosyl)- α -D-thiogluco-pyranosid; $\alpha : \beta = 4 : 3$

¹ S. Hanessian, C. Bacquet u. N. Lehong, Carbohydr. Res. **80**, C17 (1980).

² K. Tatsuta, Y. Kobayashi, H. Gunji u. H. Masuda, Tetrahedron Lett. **29**, 3975 (1988).

³ K. C. Nicolaou, S. P. Seitz u. D. P. Papahatjis, J. Am. Chem. Soc. **105**, 2430 (1983).

⁴ F. Anderson, P. Fügedi, P. J. Garegg u. M. Nashed, Tetrahedron Lett. **27**, 3919 (1986).

⁵ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **28**, 4701 (1987).

Y. D. Vankar, P. S. Vankar, M. Behrendt u. R. R. Schmidt, Tetrahedron **47**, 9985 (1991).

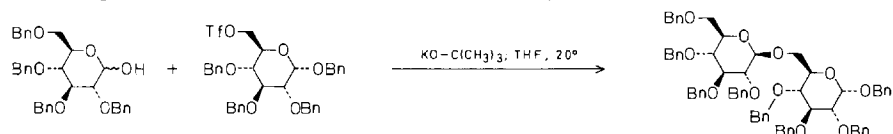
⁶ P. Sinay, Pure Appl. Chem. **63**, 519 (1991).

⁷ G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen u. J. H. van Boom, Tetrahedron **31**, 1331 (1990).

⁸ D. R. Mootoo, P. Konradson, U. Udodong u. B. Fraser-Reid, J. Am. Chem. Soc. **110**, 5583 (1988).

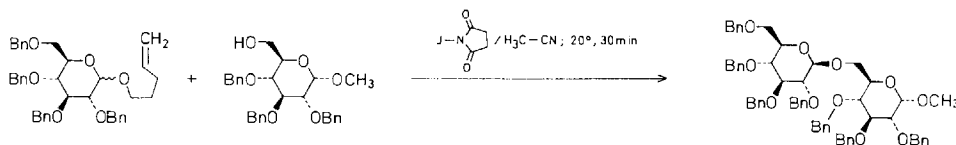
8. spezielle Methoden

Neben den oben genannten sind eine Reihe weiterer Glycosid-Synthesen auf Basis anderer Glycosyl-Donoren beschrieben worden; die erfolgreich in β -1,2-*trans*-Disaccharid-Synthesen eingesetzt worden sind. Die 1-O-Alkylierung von partiell geschützten Kohlenhydraten mit primären Saccharid-trifluormethansulfonaten bei 20° oder höheren Temperaturen in Gegenwart von Basen führt überwiegend zu β -1,2-*trans*-Disacchariden¹⁻³, während bei tieferen Temperaturen oder mit sekundären Saccharid-trifluormethansulfonaten bevorzugt die α -1,2-*cis*-Disaccharide erhalten werden⁴; z. B.:



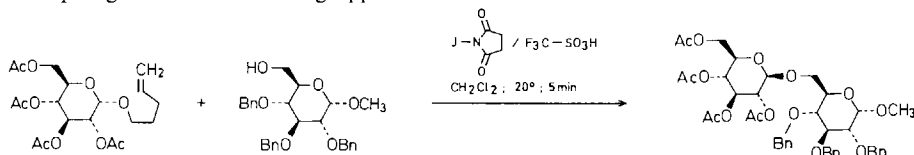
Benzyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid; 54%

Per-O-benzylierte (4-Pentenyl)-glycoside werden durch Halonium-Ionen chemospezifisch aktiviert und reagieren mit primären Hydroxy-Gruppen von Saccharid-Derivaten zu Disacchariden. In Acetonitril als Lösungsmittel werden bevorzugt die β -1,2-*trans*-Disaccharide erhalten⁵⁻⁷; z. B.:



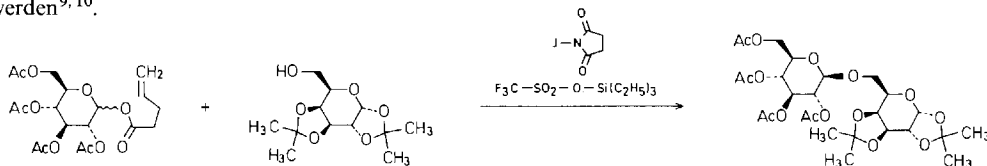
Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid; 85% (α : β = 1 : 3)

Die entsprechenden per-O-acylierten, weniger reaktiven („disarmed“) (4-Phenyl)-glycoside lassen sich effektiv durch N-Jod-succinimid und Trifluormethansulfonsäure aktivieren⁸. Das stereochemische Ergebnis der Verknüpfung ist auf die Nachbargruppen-aktiven C-2-Ester zurückzuführen.



Methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid; 79%

Ähnlich reagieren 1-O-(4-Pentenyl)-Derivate, die leicht durch Acylierung der anomeren Hydroxy-Gruppe von Zuckern herstellbar sind, nach Aktivierung mit weichen Elektrophilen (Jodonium-Verbindungen oder 1,3-Dithian-2-ylum-tetrafluorborat) zu β -1,2-*trans*-Glycosiden. Dieser Reaktionstyp verläuft über eine elektrophil induzierte Lactonisierung, in der γ -Lactone als Austrittsgruppe am anomeren C-Atom gebildet werden^{9, 10}.



6-O-(2,3,4,6-tetra-O-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose³

¹ R. R. Schmidt u. M. Reichrath, Angew. Chem. **91**, 497 (1979); engl.: **18**, 466.

² R. R. Schmidt, U. Moering u. M. Reichardt, Tetrahedron Lett. **21**, 3565(1980).

³ R. R. Schmidt, Angew. Chem. **98**, 213 (1986); engl.: **25**, 212.

⁴ Yu. E. Tsvetkov, W. Klotz u. R. R. Schmidt, Justus Liebigs Ann. Chem. **1992**, 371.

⁵ B. Fraser-Reid, P. Konradson, D. R. Mootoo u. U. Udodong, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1988**, 823.

⁶ D. R. Mootoo, P. Konradson, U. Udodong u. B. Fraser-Reid, J. Am. Chem. Soc. **110**, 5583 (1988).

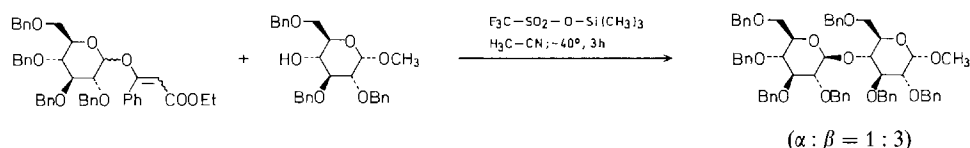
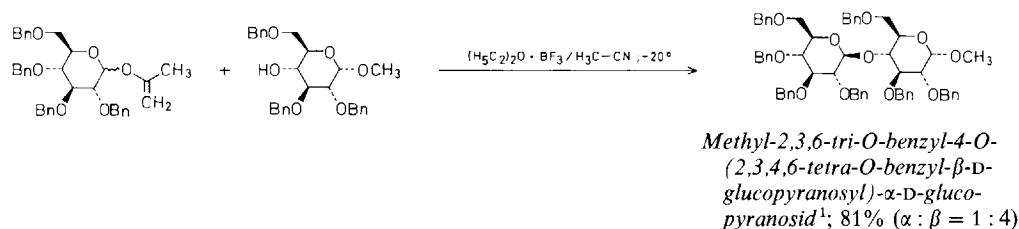
⁷ Y. D. Vankar, P. S. Vankar, M. Behrendt u. R. R. Schmidt, Tetrahedron **47**, 9985 (1991).

⁸ P. Konradson, D. R. Mootoo, R. E. McDavitt u. B. Fraser-Reid, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1990**, 270.

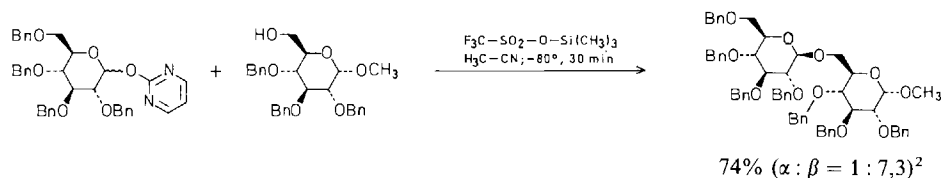
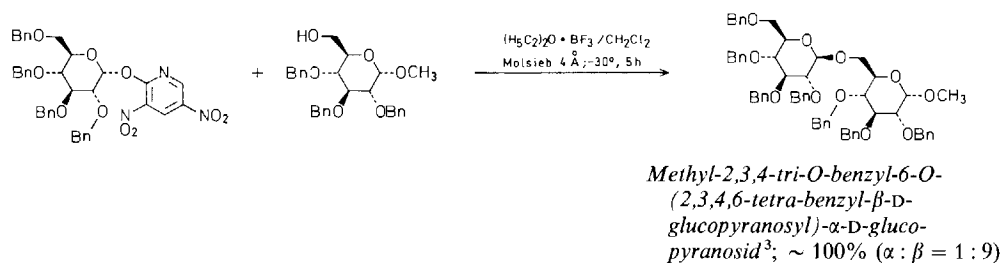
⁹ H. Kunz, P. Wernig u. M. Schultz, Synlett **1990**, 631.

¹⁰ J. C. Lopez u. B. Fraser-Reid, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1991**, 159.

Anomere Enol-ether reagieren mit primären oder sekundären Hydroxy-Gruppen von partiell blockierten Saccharid-Derivaten in Acetonitril in Gegenwart von Lewis-Säuren selektiv zu β -1,2-*trans*-Disacchariden. Als Glycosyl-Donoren können Isopropenyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranosid in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran¹ oder in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester² eingesetzt werden.



Strukturell verwandt mit Glycosyl-imidaten sind Pyridin-2-yl- oder Pyrimidin-2-yl-glycoside. Beide Verbindungen reagieren in Acetonitril in Gegenwart von Lewis-Säuren zu β -1,2-*trans*-Disacchariden^{2,3}.

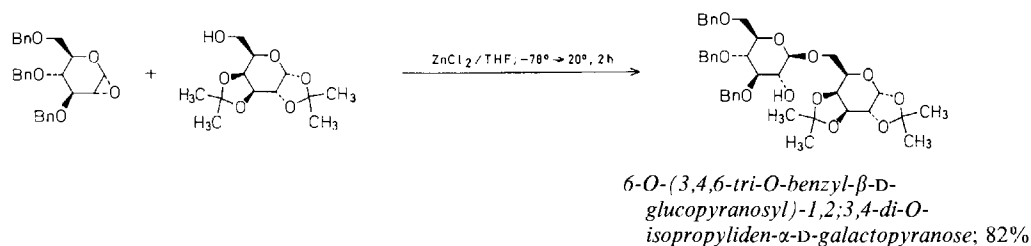


¹ P. Sinay, Pure Appl. Chem. **63**, 519 (1991).

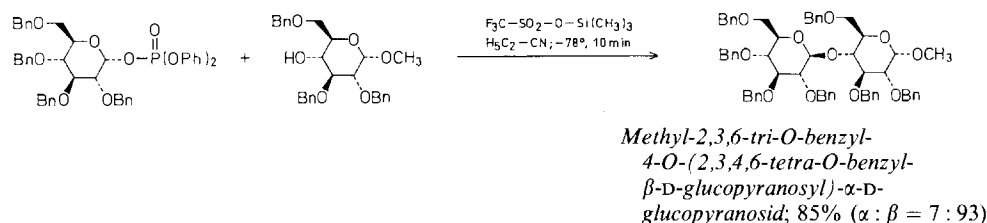
² Y. D. Vankar, P. S. Vankar, M. Behrendt u. R. R. Schmidt, Tetrahedron **47**, 9985 (1991).

³ S. Shoda u. T. Mukaiyama, Chem. Lett. **1979**, 847.

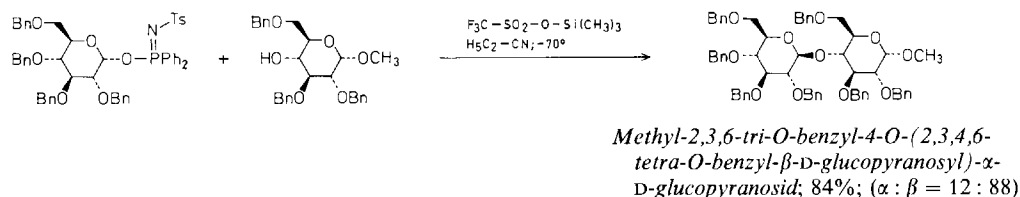
Derivate der 1,2-Anhydro- α -D-glucopyranose (Brigl's-Anhydrid) reagieren mit Alkoholen höherer Nukleophilie zu β -1,2-*trans*-Glycosiden^{1,2}, mit Alkoholen geringer Nukleophilie zu α -1,2-*cis*-Glycosiden³. O-Benzylierte 1,2-Anhydro-zucker sind deutlich reaktiver als O-acylierte. Entsprechend reagiert 1,2-Anhydro-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranose mit primären Hydroxy-Gruppen in Gegenwart von Lewis-Säuren unter milden Bedingungen zu β -1,2-*trans*-konfigurierten Disacchariden⁴:



Per-O-benzylierte Glycosyl-diphenylphosphate reagieren in Propansäure-nitril in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester bei -78° innerhalb weniger Minuten mit hoher Selektivität zu β -1,2-*trans*-Glycosiden^{5,6}. Per-O-benzoylierte Glycosyl-diphenylphosphate liefern unter gleichen Bedingungen aufgrund der Nachbargruppen-Beteiligung der 2-O-Benzoyl-Schutzgruppe ausschließlich β -1,2-*trans*-Disaccharide⁵; z. B.⁵:



Analog reagieren per-O-benzoylierte Glycosyl-(P,P-diphenyl-N-(4-methyl-benzolsulfonyl)-phosphinimide⁷ sowie ihre per-O-benzylierten Analoga^{6,8}; z. B.⁸:



¹ W. J. Hickinbottom, J. Chem. Soc. **1928**, 3140.

² E. Hardegger u. J. de Pascual, Helv. Chim. Acta **31**, 281 (1948).

³ R. U. Lemieux u. G. Huber, J. Am. Chem. Soc. **78**, 4117 (1956).

⁴ R. L. Halcomb u. S. J. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc. **111**, 6661 (1989).

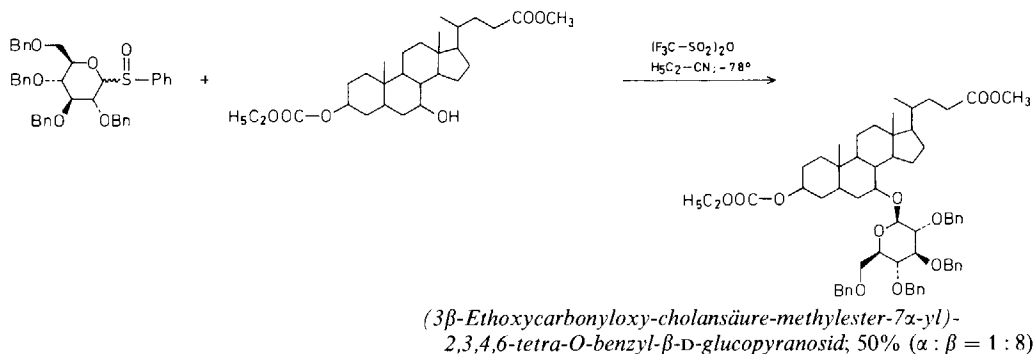
⁵ S. Hashimoto, T. Honda u. S. Ikegami, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1989**, 685.

⁶ Y. D. Vankar, P. S. Vankar, M. Behrendt u. R. R. Schmidt, Tetrahedron **47**, 9985 (1991).

⁷ S. Hashimoto, T. Honda u. S. Ikegami, Heterocycles **30**, 775 (1990).

⁸ S. Hashimoto, T. Honda u. S. Ikegami, Chem. Pharm. Bull. **38**, 2323 (1990).

Glycosyl-sulfoxide sind nach Aktivierung mit Trifluormethansulfonsäure-anhydrid geeignete Glycosyl-Donoren für die stereoselektive Glycosylierung sterisch gehinderter Substrate. Die Reaktionen laufen bereits bei -78° ab und ergeben mit sehr guten Ausbeuten β -1,2-*trans*-Glycoside^{1,2}. Als Schutzgruppen an C-2 des Glycosyl-Donors können Benzylether oder 2,2-Dimethyl-propansäure-ester verwendet werden. Die 2-O-(2,2-dimethyl-propanoylierten) Glycosyl-sulfoxide liefern ausschließlich das β -1,2-*trans*-Glycosid; z. B.¹:



Zwei indirekte Verfahren können ebenfalls für die β -1,2-*trans*-glycosidische Verknüpfung herangezogen werden. Sie verlaufen über wesentlich mehr Stufen als die bisher beschriebenen Verfahren, so daß sie nur in Einzelfällen als Alternative zu den „konventionellen“ Methoden herangezogen werden können. Da sie aber über grundsätzlich andere Wege Disaccharide liefern, sind sie nur von speziellem Interesse (Näheres s. Lit.^{3,4}).

δ_2) α -1,2-*cis*-Disaccharide



Für α -1,2-*cis*-Disaccharid-Synthesen haben sich bei sehr vielen Anwendungen drei Methoden bewährt:

- ① die Halogenid-Methode
- ② die Imidat-Methode
- ③ die Thioglycosid-Methode

Als Halogenid-Donor werden Glycosylfluoride, -chloride oder -bromide eingesetzt, die in Gegenwart von Lewis-Säuren, Silber- oder Quecksilber-Salzen umgesetzt werden. Glycosyl-imidate werden mit Lewis-Säuren und 1-Thioglycoside durch Alkylierung zu Sulfonium-Intermediaten aktiviert. Daneben sind besonders in jüngster Zeit weitere, erfolgversprechende Methoden eingesetzt worden.

Die wichtigste Voraussetzung zur Knüpfung einer α -1,2-*cis*-glycosidischen Bindung ist die Abwesenheit eines Nachbargruppen-aktiven Substituenten an O-2 eines Glycosyl-Donors. Dies wird erreicht durch Substitution des H-Atoms der 2-Hydroxy-Gruppe durch Alkyl-Gruppen oder – in älteren Synthesen – stark elektronegative Ester-Gruppen. Nach Lockerung der Bindung zwischen dem anomeren C-Atom und der Austrittsgruppe unter Ausbildung eines Kontaktionenpaares („intimate ion pair“) bzw. Abstraktion der Austrittsgruppe und Ausbildung eines neuen Kontaktionenpaares mit dem Anion des Promoters

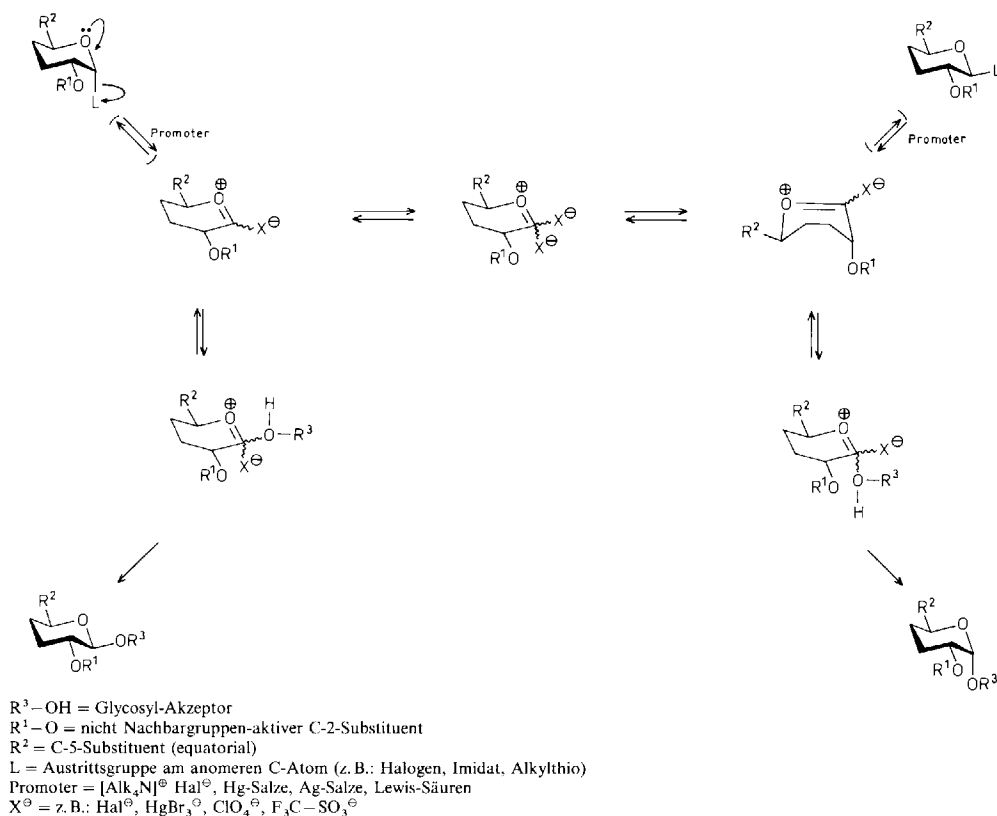
¹ D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng u. D. van Engen, J. Am. Chem. Soc. **111**, 6881 (1989).

² N. Ikemoto u. S. L. Schreiber, J. Am. Chem. Soc. **112**, 9657 (1990).

³ D. Kahne, D. Yang, J. J. Lim, R. Miller u. E. Paguaga, J. Am. Chem. Soc. **110**, 8716 (1988); Herstellung von 6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-1,2,3,4-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose.

⁴ A. G. M. Barrett u. A. C. Lee, J. Org. Chem. **57**, 2818 (1992); Herstellung von Benzyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glucopyranosyl)-α-D-galactopyranosid.

stellt sich, unterstützt durch eine Mesomerie-Stabilisierung durch das Ring-O-Atom, ein Gleichgewicht konformativ unterschiedlicher Oxonium-Ionen mit Anionen X^\ominus ein (in-situ-Anomerisierung). Die β -D-Anionen sind durch den anomeren Effekt destabilisiert, so daß das thermodynamische Gleichgewicht weit auf Seiten der α -D-Anionen liegt:



Unter kinetischer Kontrolle reagiert das instabilere β -D-Anion mit dem Glycosyl-Akzeptor ($R-OH$) schneller zum α -1,2-*cis*-Disaccharid als das α -D-Anion zum β -1,2-*trans*-Disaccharid. Dieser Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit wird ausgenutzt, um die Reaktion bevorzugt zum α -1,2-*cis*-Disaccharid zu lenken. Neben dem α -1,2-*cis*-Disaccharid wird aber zugleich in wechselnden Mengen auch das anomere β -1,2-*trans*-Disaccharid gebildet. Dies gilt besonders bei Saccharid-Derivaten mit sehr nukleophilen Hydroxy-Gruppen, da die Unterschiede in den Reaktionsgeschwindigkeiten zum α -1,2-*cis*- bzw. β -1,2-*trans*-konfigurierten Disaccharid geringer werden.

Dieses Reaktionsschema gilt allgemein für alle Verfahren, die über eine in-situ-Anomerisierung verlaufen. Die wichtigsten Parameter, die das anomere Ergebnis beeinflussen, sind neben den Strukturen der jeweiligen Saccharid-Derivate die Reaktivität des Glycosyl-Donors, die Nukleophilie des Glycosyl-Akzeptors und die Aktivität des Promoters. Daneben kommen den verwendeten Lösungsmitteln und in untergeordnetem Maße auch den Reaktionstemperaturen entscheidende Rollen zu. Für jede Disaccharid-Synthese sind die einzelnen Parameter möglichst genau aufeinander abzustimmen, um ein Optimum an anomerer Selektivität und Ausbeute zu erlangen.

Partiell oder vollständig alkylierte Glycosylchloride und -bromide für α -1,2-*cis*-Disaccharid- oder -Oligosaccharid-Synthesen können aus vielen unterschiedlichen Vorstufen unter wasserfreien, sauren oder neutralen Bedingungen hergestellt werden. Für ihre Umsetzungen mit Glycosyl-Akzeptoren steht eine breite Auswahl von Promoter-Systemen, zumeist auf Basis von Schwermetallen, mit unterschiedlicher Aktivität zur Verfügung. Glycosylbromide sind reaktiver als -chloride. Für die Aktivierung der weniger reaktiven Glycosylfluoride sind harte Promotoren erforderlich, jedoch liefern auch diese Glycosyl-Donoren hervorragende Verknüpfungsergebnisse. Glycosylimidate werden unter basischen Bedingungen aus 1-OH-freien Saccharid-Derivaten hergestellt, sie haben eine höhere Stabilität als Glycosylchloride oder -bromide und lassen sich mit ebenfalls sehr guten Ergebnissen unter Säure- oder Lewissäure-Katalyse zu α -1,2-*cis*-Disacchariden umsetzen. Theoglycoside stellen einerseits eine temporäre Schutzgruppe des anomeren Zentrums dar, zum anderen lassen sie sich für Glycosid-Synthesen unter milden Bedingungen entweder in Glycosylhalogenide überführen oder aber direkt durch thiophile Aktivatoren mit Glycosyl-Akzeptoren umsetzen.

Die Reaktivität aller dieser Glycosyl-Donoren hängt innerhalb weiter Grenzen von den verwendeten Schutzgruppen ab. Generell gilt, daß mit Ether-Gruppen substituierte Glycosyl-Donoren reaktiver sind als mit Acyl-Gruppen substituierte. Der Einfluß der Substitution eines Glycosyl-Donors mit einem weiteren Glycosyl-Rest (Di- bzw. Oligosaccharid-Donoren) liegt zwischen den Effekten von Ether und Ester-Substituenten. Bei gemischt substituierten Donoren haben neben der Konfiguration des Saccharids und der Anzahl der Ether-Substituenten auch die jeweiligen Substituentenmuster Einfluß auf das anomere Ergebnis.

Die Promoter-Systeme unterscheiden sich beträchtlich in ihrer Aktivität und müssen sorgsam aus einem großen Spektrum verschiedener Möglichkeiten ausgewählt und den jeweiligen Glycosyl-Donoren angepaßt werden.

Die Reaktivität des Glycosyl-Akzeptors ist weniger leicht zu beeinflussen, obwohl auch diese Komponente von beträchtlicher Bedeutung für die Disaccharid-Synthese ist. Auch hier gilt, daß Alkyl-substituierte Derivate reaktiver sind als Acyl-substituierte. Sekundäre Hydroxy-Gruppen, die im wesentlichen für Disaccharid-Verknüpfungen in Frage kommen, weisen eine mittlere Reaktivität auf. Sie lassen sich meist selektiver glycosylieren als die reaktiveren primären Hydroxy-Gruppen. Modell-Reaktionen mit reaktiven primären Alkoholen, z. B. Methanolysen von Glycosyl-Donoren, lassen keine Rückschlüsse auf das anomere Ergebnisse von Disaccharid-Synthesen zu.

Zumindest innerhalb der Klasse der Glycosylhalogenide gilt eine Zusammenstellung der Aktivitäten von verschiedenen Halogenosen, Promoter-Systemen und der Nukleophilie von Akzeptoren, die zwar anhand von systematischen Untersuchungen von 2-Azido-2-desoxy-glycosyl-halogenosen aufgestellt ist, tendenzmäßig jedoch auch auf die α -1,2-*cis*-Glycosid-Synthese von 2-O-benzylierten Glycopyranosyl-halogeniden übertragen werden kann¹.

Als Lösungsmittel werden inerte organische Solventien wie chlorierte Kohlenwasserstoffe, Toluol, Nitromethan oder Ether verwendet. Besonders Reaktionen in Diethylether führen bevorzugt zu α -1,2-*cis*-Disacchariden, da dieses nukleophile Lösungsmittel in den Übergangszustand der Glycosid-Synthese eingreift.

¹ H. Paulsen, Angew. Chem. **94**, 184 (1982); engl.: **21**, 155.

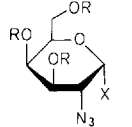
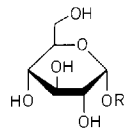
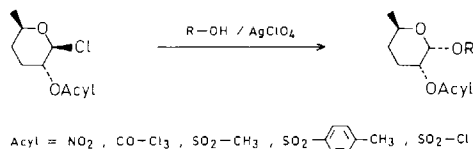
Halogenid	Katalysator	Alkohol
 <p> $R \sim \text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5 > \text{CO-C}_6\text{H}_5 \gtrsim \text{CO-CH}_3$ $X \sim \text{J} > \text{Br} > \text{Cl}$ </p>	<p> $[(\text{H}_5\text{C}_2)_4\text{N}]^{\oplus} \text{Br}^{\ominus} / \text{Molekularsieb } 4 \text{ \AA}$ $\text{Hg}(\text{CN})_2$ $\text{Hg}(\text{CN})_2 / \text{HgBr}_2$ $\text{HgBr}_2 / \text{Molekularsieb } 4 \text{ \AA}$ $\text{AgClO}_4 / \text{Ag}_2\text{CO}_3$ $\text{F}_3\text{C-SO}_2\text{-OAg} / \text{Ag}_2\text{CO}_3$ </p>	<p> $\text{HO-CH}_3 \gg \text{HO-CH}_2\text{-R} > 6\text{-OH}$ </p>  <p> $6\text{-OH} \gg 3\text{-OH} > 2\text{-OH} > 4\text{-OH}$ </p>

Abb. 2: Reaktivität von Halogeniden, Katalysatoren und Alkoholen bei der Oligosaccharid-Synthese.

Zahlreiche Übersichtsartikel, die die Ergebnisse von α -1,2-*cis*-Disaccharid- und -Oligosaccharid-Synthesen über die verschiedenen in-situ-Anomerisierung-Reaktionen und deren Mechanismen beschreibenden, sind erschienen¹⁻¹⁵.

1. aus Glycosylchloriden und -bromiden

1.1. aus Glycosylchloriden mit 2-O-Ester-Gruppierungen



In der Vergangenheit wurde eine Reihe verschiedener nicht Nachbargruppen-aktiver Ester-Substituenten an O-2 des Glycosylhalogenids für α -1,2-*cis*-Glycosid-Synthesen vorgeschlagen. Als solche sind zu nennen 2-O-Nitro-Gruppen¹⁶⁻²⁰, 2-O-Trichloracetyl-Gruppen^{21,22},

¹ G. Wulff u. G. Röhle, *Angew. Chem.* **86**, 173 (1974); engl.: **13**, 157.

² K. Igarashi, *Adv. Carbohydr. Chem.* **34**, 243 (1977).

³ R. U. Lemieux, *Chem. Soc. Rev.* **7**, 423 (1978).

⁴ P. Sinay, *Pure Appl. Chem.* **50**, 1437 (1978).

⁵ H. Paulsen, *Angew. Chem.* **94**, 184 (1982); engl.: **21**, 155.

⁶ H. Paulsen, *Chem. Soc. Rev.* **13**, 15 (1984).

⁷ H. Paulsen in W. Bartmann u. B. M. Trost, *Sel., Goal Synth. Effic., Proc. 14th Workshop Conf. Hoechst*, S. 169, Verlag Chemie, Weinheim 1984.

⁸ R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **98**, 213 (1986); engl.: **25**, 212.

⁹ P. Fügedi, P. J. Garegg, H. Lönn u. T. Norberg, *Glycoconjugate J.* **4**, 97 (1987).

¹⁰ R. R. Schmidt in W. Bartmann u. K. Sharpless, *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations. Proc. 17th Workshop Conf. Hoechst*, S. 169, VCH Verlagsges. Weinheim 1987.

¹¹ R. R. Schmidt, *GBF Monogr. Ser.* **1987**, 137; *C. A.* **109**, 6809 (1988).

¹² R. R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **61**, 1257 (1989).

¹³ H. Paulsen, *Angew. Chem.* **102**, 851 (1990); engl.: **29**, 823.

¹⁴ K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield u. R. D. Gromeberg, *Pure Appl. Chem.* **63**, 555 (1991).

¹⁵ P. Sinay, *Pure Appl. Chem.* **63**, 519 (1991).

¹⁶ M. L. Wolfrom u. I. C. Gilliam, *Science* **130**, 1424 (1959).

¹⁷ M. L. Wolfrom, A. O. Pittet u. I. C. Gilliam, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **47**, 700 (1961).

¹⁸ M. L. Wolfrom, A. Thompson u. D. R. Lineback, *J. Org. Chem.* **28**, 860 (1963).

¹⁹ M. L. Wolfrom u. D. R. Lineback, *Methods Carbohydr. Chem.* **2**, 341 (1963).

²⁰ C. P. J. Glaudemans u. H. G. Fletcher, jr., *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2456 (1965).

²¹ H. Brederick, A. Wagner, D. Geissel u. H. Ott, *Chem. Ber.* **95**, 3064 (1962).

²² B. Helferich, W. M. Müller u. S. Karbach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1514.

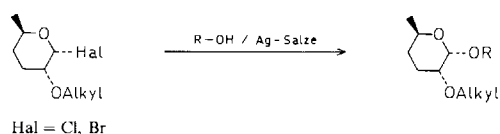
2-O-Sulfonyl-Gruppen¹ oder 2-O-Chlorsulfonyl-Gruppen²⁻⁴. Mit diesen Substituenten gelangen erstmals gezielt die Synthesen der früher sehr schwer zugänglichen α -1,2-*cis*-Disaccharide. Mit primären oder sekundären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden wurden gute Selektivitäten bezüglich der α -Verknüpfung erzielt. Wegen der hohen Elektronegativitäten dieser Substituenten und damit ihrer desaktivierenden Auswirkung auf das anomere C-Atom müssen die thermodynamisch instabileren β -Chloride in Gegenwart von Silberperchlorat und -carbonat eingesetzt werden.

Vereinzelte werden diese 2-O-Substituenten auch heute noch eingesetzt, wenn spezielle Synthesestrategien dies in Oligosaccharid-Synthesen erforderlich machen^{5, 6}.

Gelegentlich werden statt der erwarteten β -1,2-*trans*-konfigurierten Disaccharide in der Helferich-Variante der Koenigs-Knorr-Reaktion die anomeren α -1,2-*cis*-Disaccharide in präparativen Mengen erhalten⁷⁻¹¹. Dieser Methode kommt jedoch aufgrund mangelnder Vorhersagbarkeit des Ergebnisses keine allgemeine Bedeutung zu. Im speziellen Fall der α -Fucosylierung mit 2,3,4-Tri-O-benzoyl- α -L-fucopyranosylbromid liefert sie jedoch bei guten Ausbeuten auch gute α -Selektivitäten¹².

1.2. aus 2-O-alkylierten Glycosyl-chloriden und -bromiden

1.2.1. mit Silber-Salzen



Eine sehr häufig eingesetzte Variante der in-situ-Anomerisierung zur Synthese von α -1,2-*cis*-Disacchariden ist die Verwendung von 2-O-alkylierten α -D-Glycopyranosyl-chloriden oder -bromiden in Gegenwart von Silber-Salzen starker Säuren wie Silberperchlorat oder -trifluormethansulfonat und einem Säure-Fänger. Als Nachbargruppen-inaktive 2-O-Substituenten werden bevorzugt Benzylether oder Allylether eingesetzt. Die Silber-Salze werden in katalytischen Mengen eingesetzt, die Säure-Fänger wie Silbercarbonat, organische Basen oder Molekularsiebe binden die entstehende Halogenwasserstoffsäure. Intermediär werden Glycosyl-perchlorate oder -trifluormethansulfonate durchlaufen.

¹ M. L. Wolfrom, K. Igarashi u. K. Koizumi, J. Org. Chem. **30**, 3841 (1965).

² H. J. Jennings, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1967**, 722.

³ H. J. Jennings, Can. J. Chem. **46**, 2799 (1968).

⁴ M. E. Rafestin, D. Delay u. M. Monsigny, Can. J. Chem. **52**, 210 (1974).

⁵ B. Doboszewski u. A. Zamojski, Carbohydr. Res. **132**, 29 (1984).

⁶ H. Paulsen u. K. Adermann, Carbohydr. Res. **175**, 163 (1988).

⁷ B. Helferich u. J. Zirner, Chem. Ber. **95**, 2604 (1962).

⁸ J. Lehmann u. D. Beck, Justus Liebigs Ann. Chem. **630**, 56 (1960).

⁹ H. M. Flowers, A. Levy u. N. Sharon, Carbohydr. Res. **4**, 189 (1967).

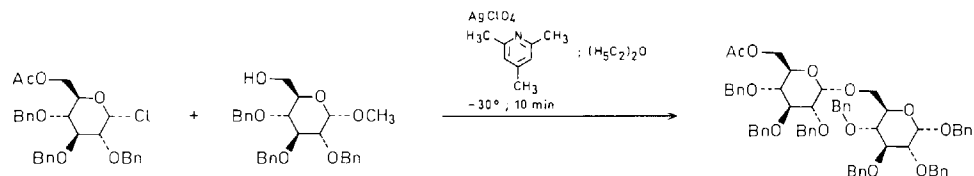
¹⁰ A. Levy, H. M. Flowers u. N. Sharon, Carbohydr. Res. **4**, 305 (1967).

¹¹ H. M. Flowers, Methods Carbohydr. Chem. **6**, 474 (1972).

¹² N. E. Nifant'ev, A. S. Shashkov u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **226**, 331 (1992).

1.2.1.1. mit Silberperchlorat

Für die α -1,2-*cis*-glycosidische Verknüpfung von Monosaccharid-Donoren mit Glycosyl-Akzeptoren werden vorteilhaft per-O-benzylierte α -D-Glycopyranosylchloride eingesetzt, da sie durch die hohe Anzahl von Ether-Substituenten genügend reaktiv sind. Mit primären oder sekundären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden reagieren sie mit hoher Selektivität zu α -1,2-*cis*-Disacchariden^{1, 2}. Die Reaktion verläuft über Glycosyl-perchlorate³. Diese Variante wurde erfolgreich für viele Disaccharid- und Oligosaccharid-Synthesen herangezogen^{4–13}; z. B.:



Methyl-6-O-(6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid¹²: Zu einer Lösung von 542 mg (1,17 mmol) Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid und 750 mg (1,46 mmol) 6-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl-chlorid und 0,21 ml (1,6 mmol) 2,4,6-Tri-methyl-pyridin in 5 ml Diethylether wird unter Rühren bei -30° eine Lösung von 332 mg (1,6 mmol) Silberperchlorat in Diethylether getropft. Silberchlorid wird unmittelbar ausgeschieden, nach 10 min ist die Reaktion beendet. Die Mischung wird durch eine Celite-Schicht filtriert, der Rückstand wird mit Diethylether gewaschen. Die Filtrate werden i. Vak. eingeeengt, in Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit einer wäßr. Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Zweimalige Kristallisation des Rückstands liefert 660 mg Disaccharid. Die Mutterlauge wird säulenchromatographisch gereinigt. Es werden weitere 310 mg des Disaccharids erhalten; Gesamtausbeute: 970 mg (88%).

¹ P. W. Austin, F. E. Hardy, J. G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. soc. **1964**, 2128.

² P. W. Austin, F. E. Hardy, J. G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. Soc. **1965**, 1419.

³ K. Igarashi, J. Irisawa u. T. Honma, Carbohydr. Res. **39**, 213 (1975).

⁴ G. J. F. Chittenden, Carbohydr. Res. **9**, 323 (1969).

⁵ K. Igarashi, J. Irisawa u. T. Honma, Carbohydr. Res. **39**, 341 (1975).

⁶ D. Schwarzenbach u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **77**, C5 (1979).

⁷ P. Kovac, J. Hirsch, V. Kovacik u. P. Kocis, Carbohydr. Res. **85**, 41 (1980).

⁸ D. Schwarzenbach u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **90**, 193 (1981).

⁹ B. Doboszewski u. A. Zamojski, Carbohydr. Res. **132**, 29 (1984).

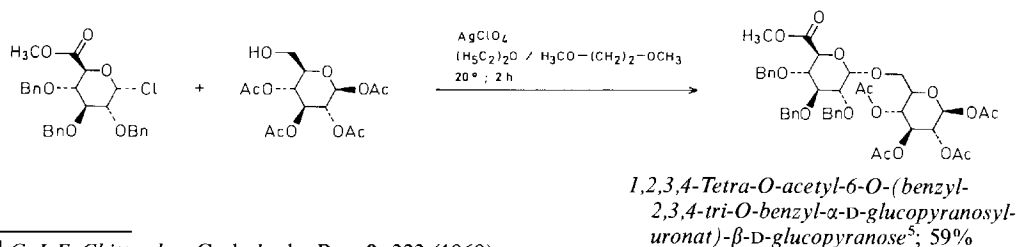
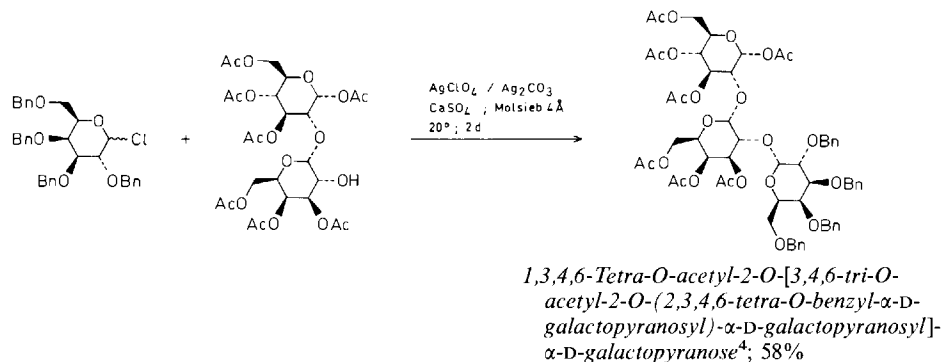
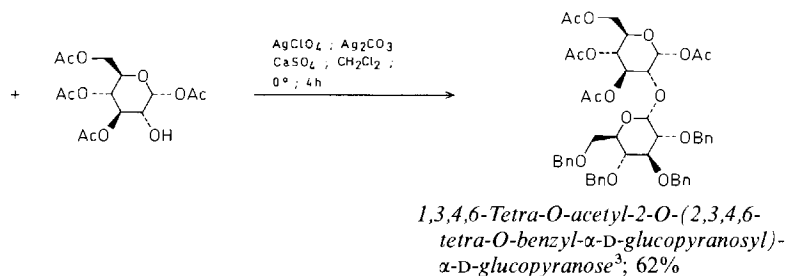
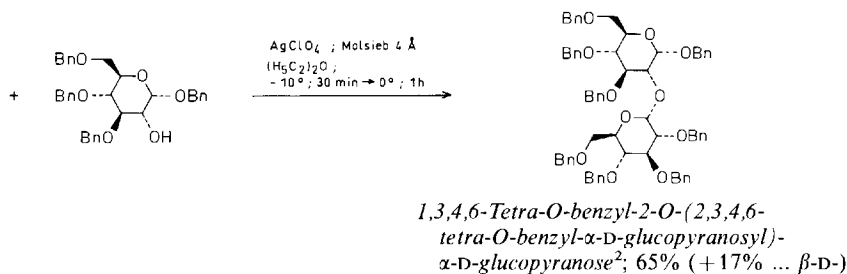
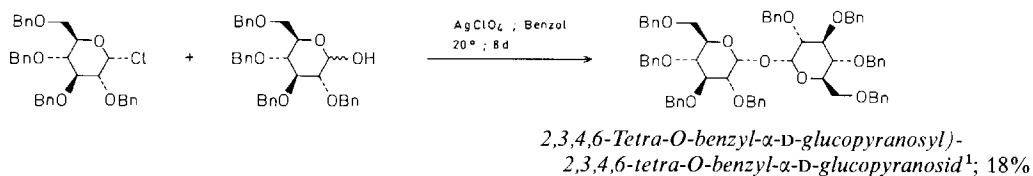
¹⁰ G. O. Aspinall u. M. K. Gurjar, Carbohydr. Res. **143**, 266 (1985).

¹¹ K. Takeo u. Y. Suzuki, Carbohydr. Res. **162**, 95 (1987).

¹² P. Kovac, V. Sklenar u. C. P. J. Glaudemans, Carbohydr. Res. **175**, 201 (1988).

¹³ P. Kovac u. L. Lerner, Carbohydr. Res. **184**, 87 (1988).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



¹ G.J.F. Chittenden, Carbohydr. Res. **9**, 323 (1969).

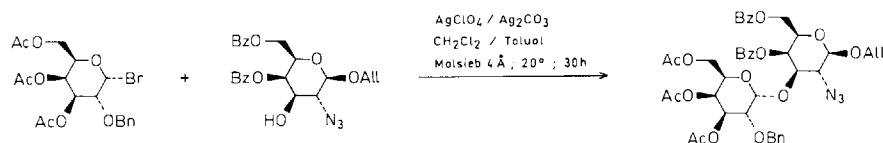
² K. Takeo u. Y. Suzuki, Carbohydr. Res. **162**, 95 (1987).

³ G.O. Aspinall u. M.K. Gurjar, Carbohydr. Res. **143**, 266 (1985).

⁴ B. Doboszewski u. A. Zamojski, Carbohydr. Res. **132**, 29 (1984).

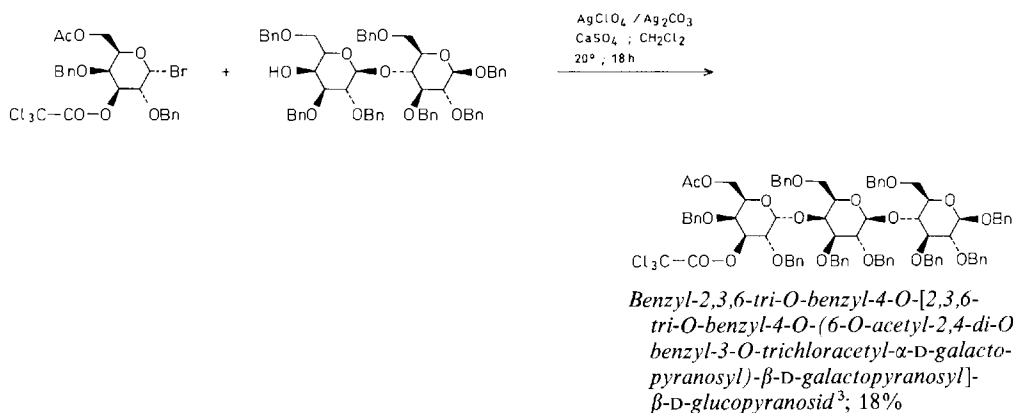
⁵ D. Schwarzenbach u. R.W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **90**, 193 (1981).

2-O-Benzylierte- α -D-Glycopyranosyl-bromide reagieren ähnlich wie die entsprechenden Glycosyl-chloride in Gegenwart von Silberperchlorat zu α -1,2-*cis*-verknüpften Disacchariden¹⁻⁵. Diese Glycosyl-Donoren werden vorteilhaft eingesetzt, wenn andere als die 2-O-Position mit desaktivierenden O-Acetyl-Schutzgruppen oder weiteren Glycosyl-Resten substituiert sind und die entsprechenden Chloride eine zu geringe Aktivität aufweisen.



Allyl-2-azido-4,6-di-O-benzoyl-2-deoxy-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)- β -D-galactopyranosid⁵: Die Mischung von 1,53 g (3,22 mmol) Allyl-2-azido-4,6-di-O-benzoyl-2-deoxy- β -D-galactopyranosid, 1,2 g Silbercarbonat und 3 g pulv. Molekularsieb 4 Å wird 3 h i. Hochvak. getrocknet. Es werden 80 ml abs. Dichlormethan und 5 ml abs. Toluol zugegeben, 1 h gerührt, 120 mg Silberperchlorat zugesetzt und weitere 2 h gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 1,9 g (4,14 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-galactopyranosid in 10 ml abs. Dichlormethan zugetropft. Die Mischung wird 30 h gerührt. Es wird mit Chloroform verdünnt, filtriert und mit ges. wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol/Essigsäure-ethylester (10 : 1 \rightarrow 4 : 1); Ausbeute: 2,17 g (81%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



1.2.1.2. mit Silber-trifluormethansulfonat

Mit vergleichbar guten Ergebnissen wie mit Silber-perchlorat lassen sich 2-O-benzylierte α -D-Glycopyranosyl-chloride mit Glycosyl-Akzeptoren auch in Gegenwart von Silber-trifluormethansulfonat zu α -1,2-*cis*-Disacchariden umsetzen⁶⁻¹¹. Silber-trifluormethansulfo-

¹ H. Paulsen u. A. Bünsch, Angew. Chem. **92**, 929 (1980); engl.: **19**, 902.

² H. Paulsen u. A. Bünsch, Justus Liebigs Ann. Chem. **1981**, 2204.

³ H. Paulsen u. A. Bünsch, Carbohydr. Res. **100**, 143 (1982).

⁴ H. Paulsen u. A. Bünsch, Carbohydr. Res. **101**, 21 (1982).

⁵ H. Paulsen u. K. Adermann, Carbohydr. Res. **175**, 163 (1988).

⁶ R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, B. Arreguin, A. R. de Vivar u. M. J. Castillo, Carbohydr. Res. **55**, 113 (1977).

⁷ P. J. Garegg, H. Hultberg u. C. Lindberg, Carbohydr. Res. **83**, 157 (1980).

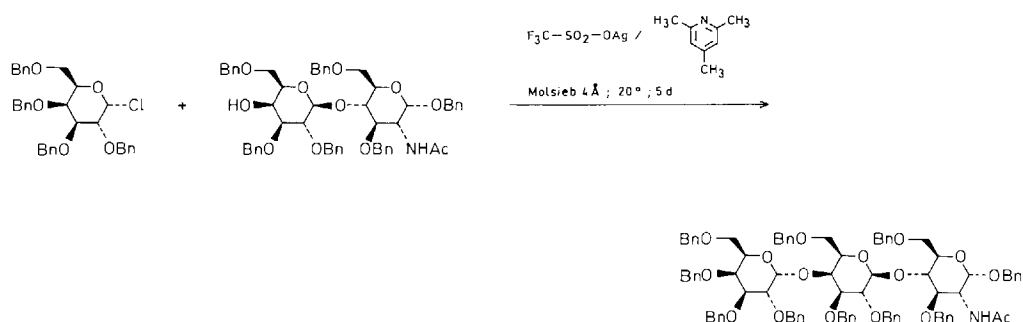
⁸ P.-H. Amvam Zollo, J.-C. Jacquinot u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **122**, 201 (1983).

⁹ T. Ogawa u. T. Horisaki, Carbohydr. Res. **123**, C1 (1983).

¹⁰ K. Koike, M. Sugimoto, S. Sato, Y. Ito, Y. Nakahara u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **163**, 189 (1987).

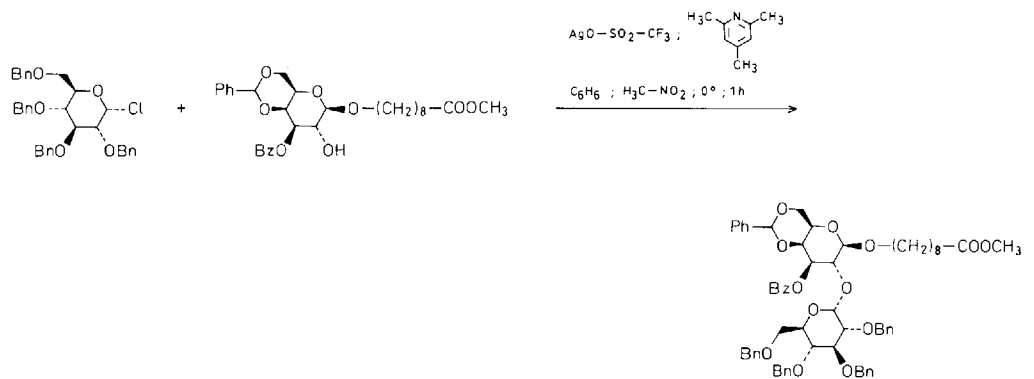
¹¹ Y. Takahashi u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **164**, 277 (1987).

nat ist reaktiver als Silber-perchlorat, so daß bei Disaccharid-Synthesen niedrigere Temperaturen verwendet werden können.



Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-4-O-[2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-galactopyranosyl)-β-D-galactopyranosyl]-α-D-glucopyranosid¹: Eine Lösung von 400 mg (0,43 mmol) Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-4-O-(2,3,6-tri-O-benzyl-β-D-galactopyranosyl)-α-D-glucopyranosid, 725 mg (1,4 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-galactopyranosyl-chlorid, 0,1 ml 2,4,6-Trime-thyl-pyridin und 200 mg aktiviertes, gepulvertes Molekularsieb 4 A in 5 ml Dichlormethan wird unter Inertgas 0,5 h bei 20° gerührt. Es werden 334 mg (1,3 mmol) Silber-trifluormethansulfonat zugegeben, danach wird 5 d bei 20° gerührt. Die Mischung wird mit Dichlormethan verdünnt, filtriert, nacheinander mit Wasser, 10%iger Schwefelsäure, ges. wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, ges. wäßr. Kochsalz-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Hexan = 1 : 1); Ausbeute: 513 mg (82%).

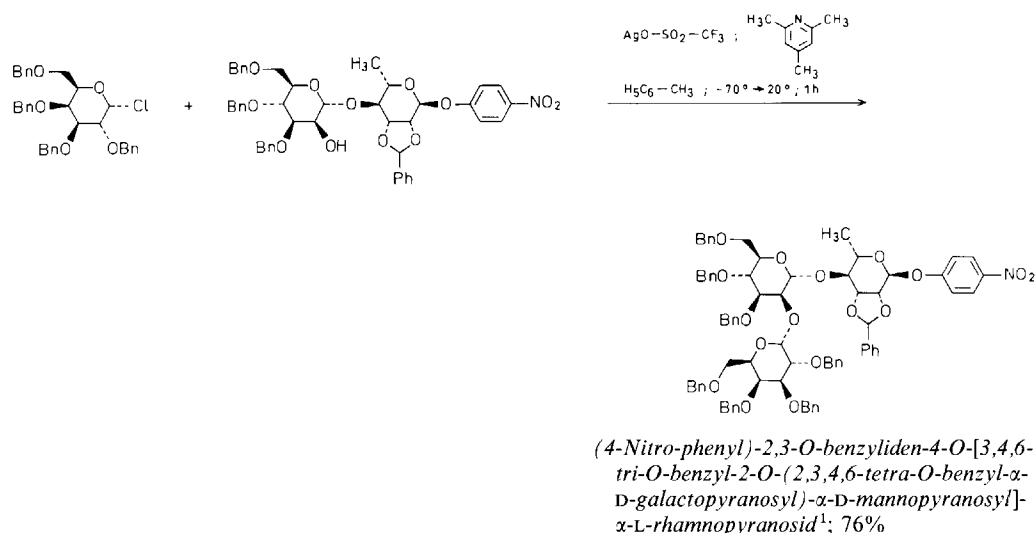
Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



(8-Methoxycarbonyl-octyl)-3-O-benzoyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α/β-D-glucopyranosyl)-4,6-O-benzyliden-β-D-galactopyranosid²; 42% (α) + 25% (β)

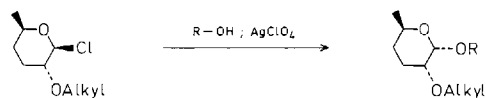
¹ P.-H. Amvam Zollo, J.-C. Jacquinot u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **122**, 201 (1983).

² R. U. Lemieux, R. M. Ratchiffe, B. Arreguin, A. R. de Vitar u. M. J. Castillo, Carbohydr. Res. **55**, 113 (1977).



Bei Umsetzungen von mehrfach O-benzylierten α -D-Glycopyranosyl-bromiden mit sekundären Hydroxy-Gruppen verschiedener Saccharid-Derivate in Gegenwart von Silber-trifluormethansulfonat zu α -1,2-*cis*-Disacchariden und -Oligosacchariden sind tiefe Reaktionstemperaturen einzustellen, um die unerwünschte Bildung der entsprechenden anomeren β -1,2-*trans*-Glycoside zu unterdrücken^{2,3}.

1.2.2. aus β -Glycosylchloriden in Gegenwart von Silber-Salzen



In dieser – älteren – Variante der α -1,2-*cis*-Disaccharid-Synthese wird ein β -Glycosylchlorid als Donor eingesetzt, das sich gegenüber dem entsprechenden α -Glycosylchlorid durch eine höhere Reaktivität auszeichnet. Die β -Glycosylchloride werden unmittelbar vor der Glycosid-Synthese in einer kinetisch kontrollierten Reaktion (polarimetrische Verfolgung der Reaktion) aus den entsprechenden α -Glycosylbromiden hergestellt. In einfachen α -1,2-*cis*-Disaccharid-Synthesen wurden gute Ausbeuten erzielt⁴⁻⁷.

Das Verfahren ist nur bei relativ stabilen, isolierbaren β -Halogeniden möglich. In der Mehrzahl der Fälle ist das labile β -Halogenid präparativ nicht herstellbar. Dies gilt besonders für Disaccharid-halogenide, die in Block-Synthesen zum Aufbau von Oligosacchariden verwendet werden sollen⁶. Insofern ist das Verfahren nur begrenzt anwendbar.

¹ P.J. Garegg, H. Hultberg u. C. Lindberg, Carbohydr. Res. **83**, 157 (1980).

² H. Paulsen u. C. Kolar, Tetrahedron Lett. **31**, 2881 (1979).

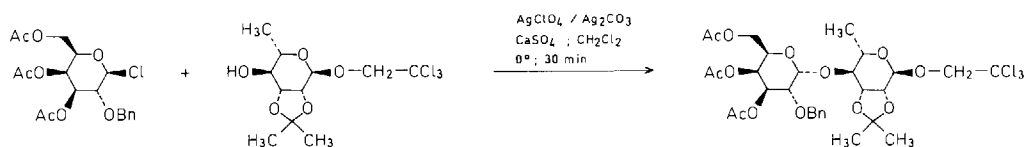
³ H. Paulsen u. C. Kolar, Chem. Ber. **114**, 306 (1981).

⁴ K. Igarashi, J. Irisawa u. T. Honma, Carbohydr. Res. **39**, 213 (1975).

⁵ V. Pozsgay, P. Nanasi u. A. Neszmelyi, Carbohydr. Res. **75**, 310 (1979).

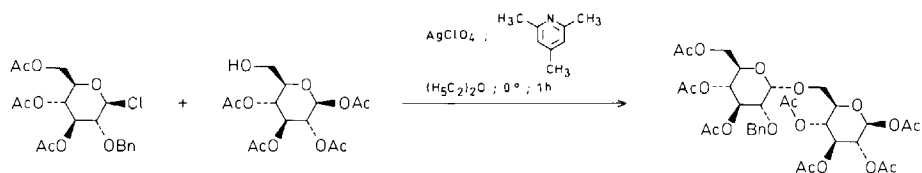
⁶ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

⁷ K. Takeo u. Y. Suzuki, Carbohydr. Res. **162**, 95 (1987).

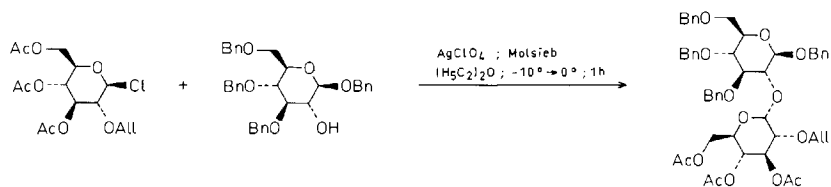


(2,2,2-Trichlor-ethyl)-2,3-O-isopropyliden-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid¹: Die Lösung von 1,0 g (2,18 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-galactopyranosylbromid in 100 ml abs. Acetonitril wird mit 3,0 g (18,1 mmol) Tetraethyl-ammoniumbromid versetzt und die Änderung des Drehwertes einer Probe polarimetrisch verfolgt. Der Drehwert hat nach ~ 14 min sein Minimum von + 49° erreicht. Die Lösung wird sofort mit 200 ml Toluol verdünnt, 2mal mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Der erhaltene Rohsirup (850 mg), der geringe Menge an Hydrolyseprodukt enthält, wird in 3 ml abs. Dichlormethan gelöst und unter Rühren zu einer auf 0° gekühlten Suspension von 731 mg (2,18 mmol) (2,2,2-Trichlor-ethyl)-2,3-O-isopropyliden- α -L-rhamnopyranosid, 914 mg (3,27 mmol) Silbercarbonat, 68 mg (0,33 mmol) Silberperchlorat und 2,0 g Dricrite in 15 ml abs. Dichlormethan getropft. Nach 30 min wird auf 20° erwärmt, mit 40 ml Dichlormethan verdünnt, über eine Celite-Schicht filtriert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der erhaltene Sirup wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Toluol/Aceton = 19 : 1 \rightarrow 6 : 1). Kristallisation aus Chloroform-Ether; Ausbeute: 72 mg (47%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose²; 80%

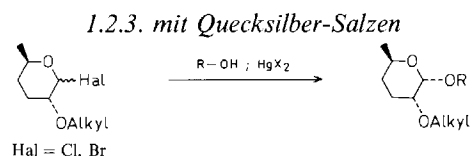


Benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-allyl- α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid³; 75%

¹ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

² K. Igarashi, J. Irisawa u. T. Honma, Carbohydr. Res. **39**, 213 (1975).

³ V. Pozsgay, P. Nanasi u. A. Neszmelyi, Carbohydr. Res. **75**, 310 (1979).



In α -1,2-*cis*-Disaccharid-Synthesen reagieren Glycosyl-halogenide mit Quecksilber(II)-Salzen als Lewisäuren unter intermediärer Ausbildung von Kontaktionenpaaren, wobei deren Anionen die Struktur $[\text{HgX}_2\text{Hal}]^\ominus$ zukommt. Diese Zwischenstufen folgen den Selektivitäten der in-situ-Anomerisierung: neben den α -1,2-*cis*-verknüpften Disacchariden werden in wechselnden Mengen auch die β -1,2-*trans*-Disaccharide gebildet, wobei die anomere Verteilung von den unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten zu den anomeren Glycosiden abhängt. Durch Variation der Reaktivitäten der Glycosyl-Donoren und der Aktivitäten der Quecksilber(II)-Salz-Promotoren läßt sich das anomere Ergebnis zugunsten der α -1,2-*cis*-Disaccharide beeinflussen.

Das anomere Ergebnis ist unabhängig von der anomeren Konfiguration der Glycosyl-halogenide, jedoch reagieren β -Halogenide schneller als α -Halogenide. Zumeist werden jedoch die thermodynamisch stabileren α -Halogenide oder Anomeren-Mischungen eingesetzt, welche einfacher zu erhalten sind. Als Quecksilber(II)-Salze werden Quecksilber(II)-bromid und/oder -cyanid eingesetzt. Quecksilber(II)-cyanid ist die schwächere Lewisäure. Es wird bevorzugt bei Disaccharid-Synthesen mit reaktiven (meist per-O-benzylierten) Glycosyl-chloriden¹⁻³ oder -bromiden⁴⁻¹⁴ eingesetzt. Mit partiell acylierten 2-O-Benzyl-glycosyl-halogeniden sind die Reaktionszeiten sehr lang oder es werden erhöhte Temperaturen angewendet. Quecksilber(II)-bromid als starke Lewisäure katalysiert bereits bei 20° die α -1,2-*cis*-Glycosidierung weniger reaktiver Halogenosen oder von reaktiven Halogenosen bei tieferer Temperatur¹⁵⁻²¹. Als Säure-Fänger wird in dieser Variante bevorzugt Molekularsieb verwendet. Daneben können auch Gemische von Quecksilber(II)-cyanid mit -bromid in Kombination mit Glycosylchloriden²²⁻²⁴ oder Glycosylbromiden^{21, 25} verwendet werden. Da bei der Umsetzung von Glycosylbromiden und Queck-

¹ C. T. Gi u. S. Tejima, Chem. Pharm. Bull. **25**, 464 (1977).

² G. Kavadias, P. Dextraze, R. Masse u. B. Belleau, Can. J. Chem. **56**, 2086 (1978).

³ B. Doboszewski u. A. Zamojski, Carbohydr. Res. **132**, 29 (1984).

⁴ H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **18**, 211 (1971).

⁵ M. Dejter-Juszynski u. H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **18**, 219 (1971).

⁶ M. Dejter-Juszynski u. H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **23**, 41 (1972).

⁷ M. Dejter-Juszynski u. H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **28**, 61 (1973).

⁸ M. Dejter-Juszynski u. H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **30**, 287 (1973).

⁹ K. Takiura, K. Kakehi u. S. Honda, Chem. Pharm. Bull. **21**, 523 (1973).

¹⁰ J. M. Berry u. G. G. S. Dutton, Carbohydr. Res. **38**, 339 (1974).

¹¹ H. H. Baer, J. M. J. Frechet u. U. Williams, Can. J. Chem. **52**, 3337 (1974).

¹² L. Kalvoda, M. Prystas u. F. Sorm, Collect. Czech. Chem. Commun. **41**, 800 (1976).

¹³ H. Paulsen u. C. Kolar, Chem. Ber. **112**, 3190 (1979).

¹⁴ T. Takita, Y. Umezawa, S. Saito, H. Morishima, H. Naganawa u. H. Umezawa, Tetrahedron Lett. **23**, 521 (1982).

¹⁵ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Tetrahedron Lett. **1978**, 4027 (1978).

¹⁶ H. Paulsen u. C. Kolar, Tetrahedron Lett. **1979**, 2881.

¹⁷ H. Paulsen u. C. Kolar, Chem. Ber. **114**, 306 (1981).

¹⁸ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

¹⁹ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3102 (1981).

²⁰ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3115 (1981).

²¹ H. Paulsen, B. Helpap u. J. P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **179**, 173 (1988).

²² T. Ogawau, T. Horisaki, Carbohydr. Res. **123**, C1 (1983).

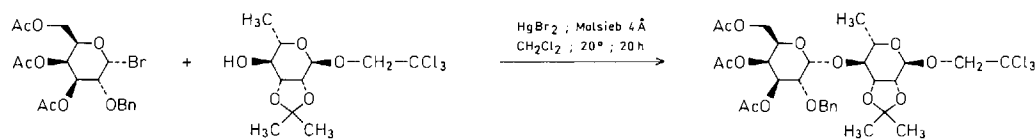
²³ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, Justus Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1586.

²⁴ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **165**, 207 (1987).

²⁵ G. Excoffier, D. Y. Cagnaire u. M. R. Vignon, Carbohydr. Res. **46**, 215 (1976).

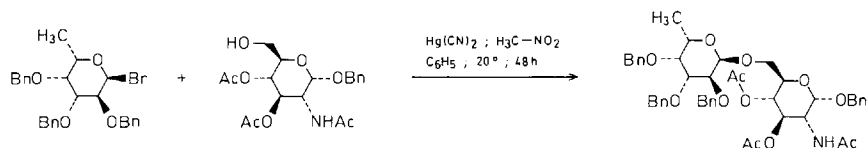
silber(II)-cyanid der aktivere Promoter Quecksilber(II)-bromid gebildet wird, ist nicht auszuschließen, daß in solchen Fällen auch Quecksilber(II)-bromid der eigentliche Promoter ist.

(2,2,2-Trichlor-ethyl)-2,3-O-isopropyliden-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid¹:

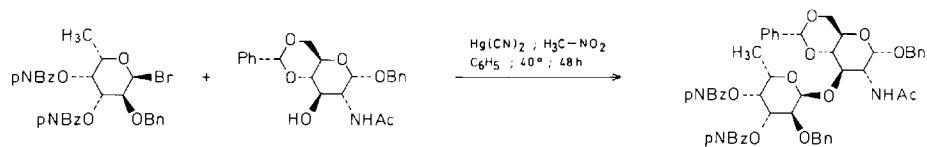


Die Lösung von 875 mg (2,61 mmol) (2,2,2-Trichlor-ethyl)-2,3-O-isopropyliden- α -L-rhamnopyranosid in 15 ml abs. Dichlormethan wird mit 90 mg (0,25 mmol) Quecksilber(II)-bromid und 2 g pulv. Molekularsieb 4 Å 30 min bei 20° gerührt. Zu der Suspension werden 1,20 g (2,61 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl-bromid in 2 ml abs. Dichlormethan gegeben. Die Mischung wird 20 h bei 20° gerührt. Es wird mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, die Lösung über eine Celite-Schicht abgesaugt und das Filtrat mit einer wäbr. Kaliumjodid-Lösung und danach mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organ. Phase über Magnesiumsulfat wird i. Vak. eingedunstet und der erhaltene Sirup säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Toluol/Aceton = 19 : 1 → 6 : 1); Ausbeute: 1,62 g (7%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



Benzyl-2-acetylamino-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy-6-O-(2,3,4-tri-O-benzyl)- α -L-fucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid²; 65%

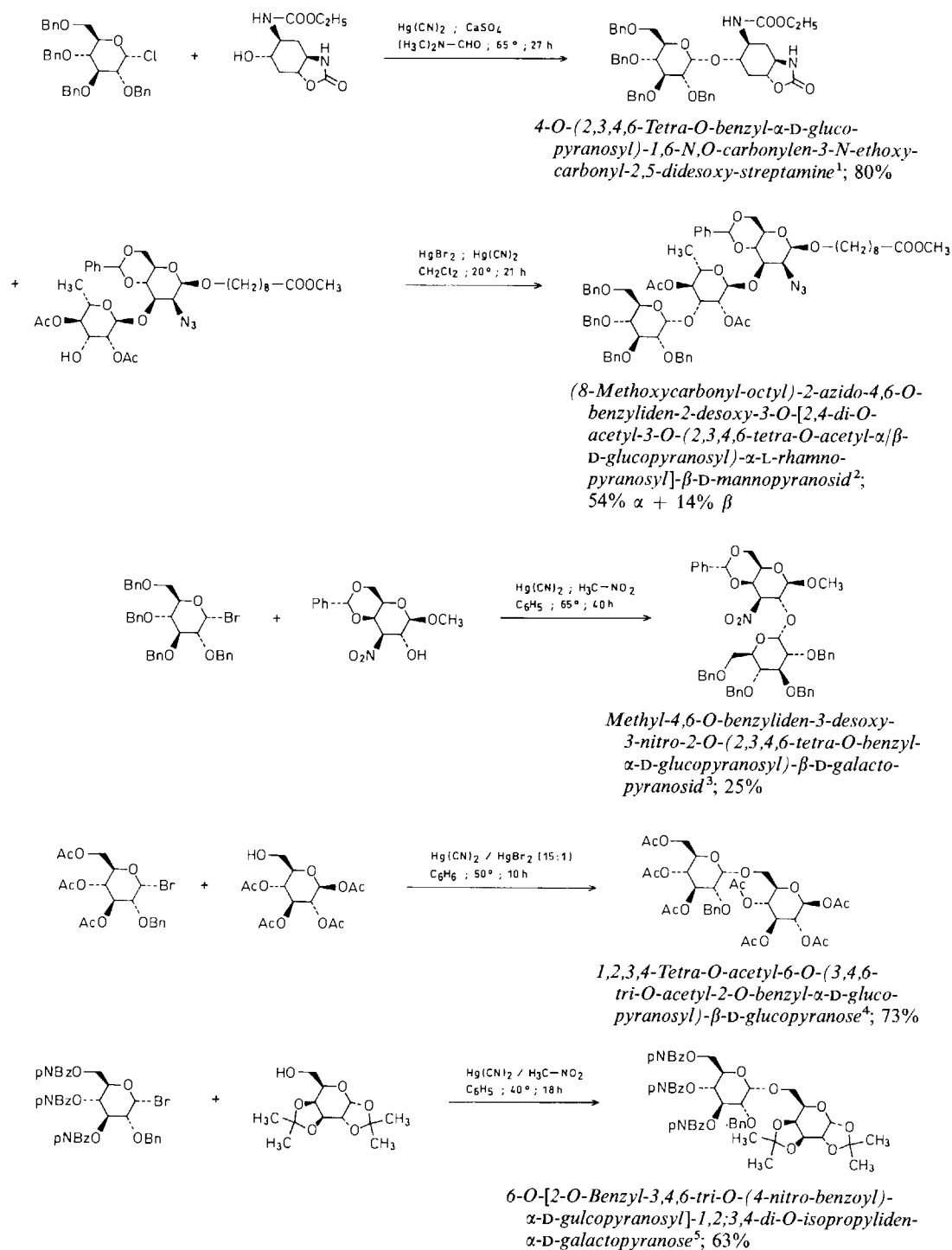


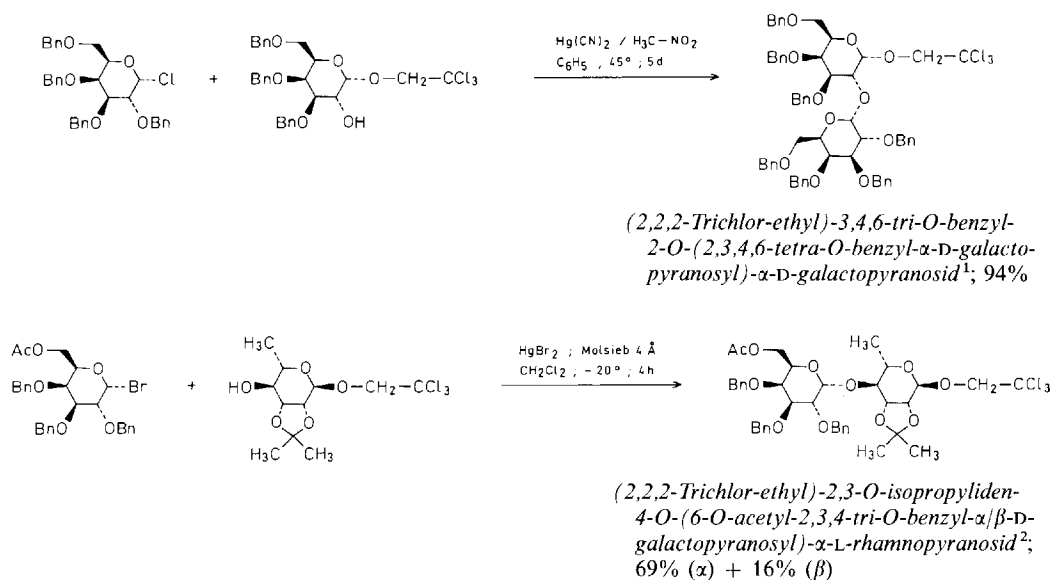
Benzyl-2-acetylamino-3-O-[2-O-benzyl-3,4-di-O-(4-nitro-benzoyl)- α -L-fucopyranosyl]-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-glucopyranosid³; 45%

¹ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

² M. Dejter-Juszynski u. H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **18**, 219 (1971).

³ M. Dejter-Juszynski u. H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **30**, 287 (1973).

¹ G. Kavadias, P. Dextraze, R. Musse u. B. Belleau, Can. J. Chem. **56**, 2086 (1978).² H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **165**, 207 (1987).³ H. H. Baer, J. M. J. Frechet u. U. Williams, Can. J. Chem. **52**, 3337 (1974).⁴ G. Excoffier, D. Y. Cagnaire u. M. R. Vignon, Carbohydr. Res. **46**, 215 (1976).⁵ H. M. Flowers, Carbohydr. Res. **18**, 211 (1971).

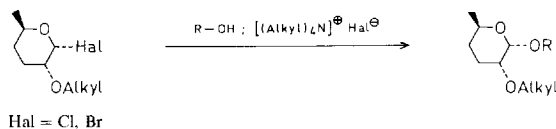


Andere in α -1,2-*cis*-Disaccharid-Synthesen eingesetzte Quecksilber(II)-Salz-Protoren sind Quecksilber(II)-chlorid in Kombination mit Silber-imidazol als Säure-Fänger³ oder Quecksilber(II)-jodid⁴.

1.2.4. mit anderen Lewisäuren

In α -1,2-*cis*-Glycosidierungen von perbenzylierten Glycosylbromiden mit sekundären, wenig reaktiven Hydroxy-Gruppen erwies sich Zinkbromid in Gegenwart von Molekularsieb als aktives Promoter-System⁵.

1.2.5. mit Tetraalkyl-ammoniumhalogeniden (Halogenid-Ionen-katalysierte Glycosidierung)



Bei der Halogenid-Ionen-katalysierten Glycosidierung⁶ werden Tetraalkyl-ammonium-halogenide als Katalysatoren für die Gleichgewichtseinstellung der Konformationen-Paare in der in-situ-Anomerisierung verwendet. Die Reaktion erfordert sehr reaktive Glycopyranosyl-halogenide und benötigt sehr lange Reaktionszeiten. Es wird vorteilhaft in unpolaren Lösungsmitteln gearbeitet. Die erzielten anomeren Selektivitäten sind dann sehr hoch und liegen weit auf der Seite der α -1,2-*cis*-konfigurierten Disaccharide. Bei Verwendung von polaren Lösungsmitteln können getrennte Ionen-Paare mit Oxo-carbenium-

¹ B. Doboszewski u. A. Zamojski, Carbohydr. Res. **132**, 29 (1984).

² H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

³ P.J. Caregg, C. Ortega u. B. Samuelson, Acta Chem. Scand., Ser. B **35**, 631 (1981).

⁴ K. Bock u. M. Meldal, Acta Chem. Scand., Ser. B **37**, 775 (1983).

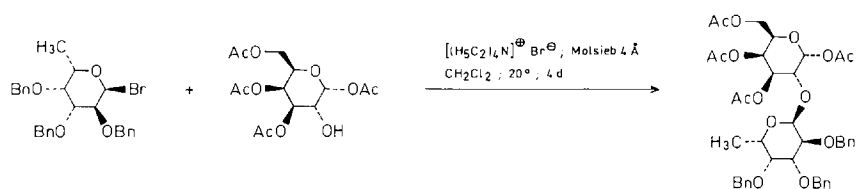
⁵ H. Lönn u. J. Lönngrén, Carbohydr. Res. **132**, 39 (1984).

⁶ R. U. Lemieux, K.B. Hendricks, R. V. Stick u. K. James, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4056 (1975).

Ionen-ähnlichen Kationen auftreten, die weniger stereoselektiv zu beiden anomeren Glycosiden reagieren können.

Die Reaktion von α -D-Glycopyranosyl-chloriden in Gegenwart von Tetraethyl-ammoniumchlorid erfordert erhöhte Temperaturen und sehr lange Reaktionszeiten^{1–6}. Günstiger ist die Umsetzung der reaktiveren Glycosyl-bromide in Gegenwart von Tetraethyl-ammoniumbromid, die bereits bei 20° zu den α -1,2-*cis*-verknüpften Disacchariden führt⁷. Die Reaktion wird häufig in Gegenwart von gehinderten organischen Basen als Säure-Fänger durchgeführt. Dies ist jedoch nur nötig in Gegenwart von extrem Säure-labilen Schutzgruppen-Mustern. In allen anderen Fällen genügt es, die freigesetzte Säure durch zugesetzte Molekularsieve abzufangen^{8,9}. Diese Variante ergibt deutlich verbesserte Ausbeuten.

Die Reaktion wurde in vielen Fällen erfolgreich angewendet^{9–21}; z. B.:



1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)- α -D-galactopyranose¹¹: Die Suspension von 1,045 g (3 mmol) 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranose, 1,26 g (6 mmol) Tetraethyl-ammoniumbromid und 3,5 g Molekularsieb in 20 ml abs. Dichlormethan wird mit 2,98 g (6 mmol) 2,3,4-Tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl-bromid versetzt und 4 d bei 20° gerührt. Die Feststoffe werden durch Filtration über eine Celite-Schicht abgesaugt, das Filtrat wird 2mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch (Säule) getrennt (Laufmittel: Diethylether/Hexan = 3 : 1); Ausbeute: 1,91 g (83%).

¹ P. A. Gent u. R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1974**, 1446.

² P. A. Gent u. R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1974**, 1835.

³ P. A. Gent u. R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1975**, 361.

⁴ P. A. Gent u. R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1975**, 1521.

⁵ P. A. Gent u. R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1976**, 1395.

⁶ R. Gigg, A. A. E. Penglis u. R. Conant, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1977**, 2014.

⁷ R. U. Lemieux, K. B. Hendricks, R. V. Stick u. K. James, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4056 (1975).

⁸ R. U. Lemieux u. H. Driguez, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4069 (1975).

⁹ O. Hindsgaul, T. Norberg, J. Le Pendu u. R. U. Lemieux, Carbohydr. Res. **109**, 109 (1982).

¹⁰ R. U. Lemieux u. H. Driguez, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4063 (1975).

¹¹ R. U. Lemieux u. H. Driguez, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4069 (1975).

¹² R. U. Lemieux, D. R. Bundle u. D. A. Baker, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4076 (1975).

¹³ J. C. Jacquinet u. P. Sinay, Tetrahedron **32**, 1693 (1976).

¹⁴ P. J. Garegg u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **52**, 235 (1976).

¹⁵ P. J. Garegg, I. J. Goldstein u. T. Iversen, Acta Chem. Scand., Ser B **30**, 876 (1976).

¹⁶ J.-C. Jacquinet u. P. Sinay, J. Org. Chem. **42**, 720 (1977).

¹⁷ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

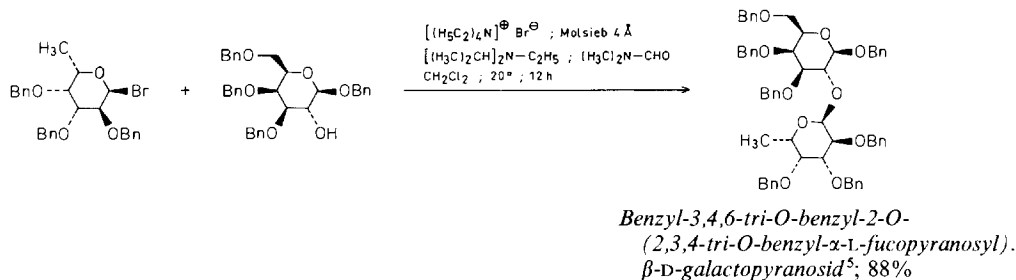
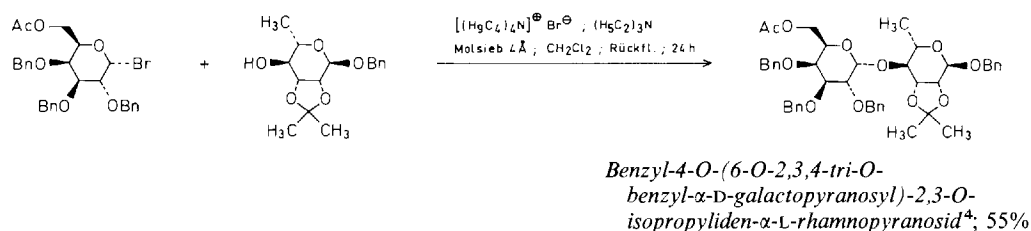
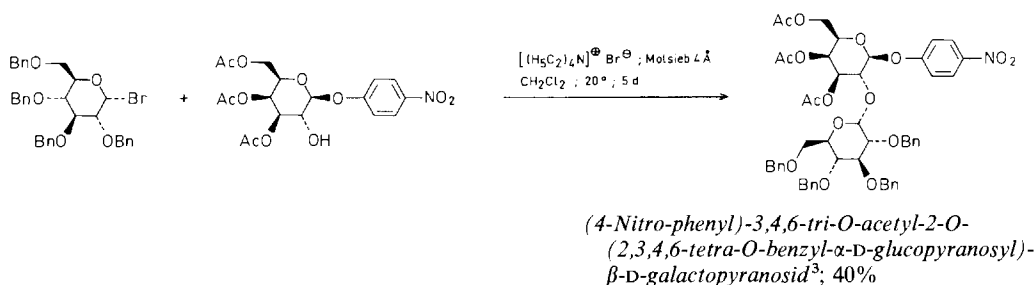
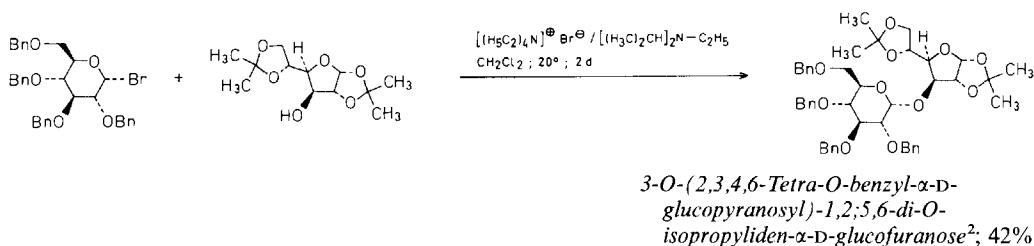
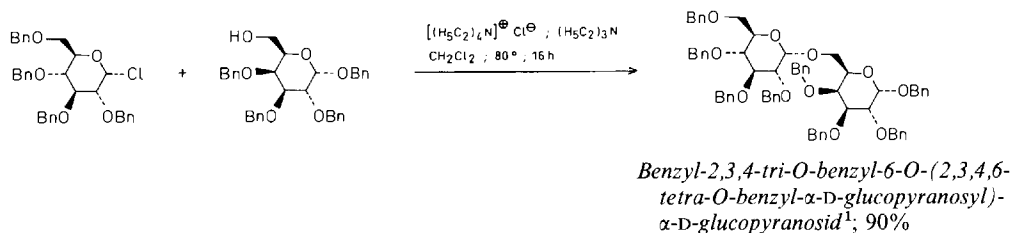
¹⁸ F. Sugawara, H. Nakayama u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **123**, C25 (1983).

¹⁹ U. Spohr u. R. U. Lemieux, Carbohydr. Res. **174**, 211 (1988).

²⁰ R. U. Lemieux, R. Cromer u. U. Spohr, Can. J. Chem. **66**, 3083 (1988).

²¹ R. Dubey, D. Reynolds, S. A. Abbas u. K. L. Matta, Carbohydr. Res. **183**, 155 (1988).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



¹ P. A. Gent u. R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1974**, 1446.

² R. U. Lemieux, K. B. Hendricks, R. V. Stick u. K. James, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4056 (1975).

³ P. J. Garegg, C. Ortega u. B. Samuelson, Acta Chem. Scand., Ser. B **35**, 631 (1981).

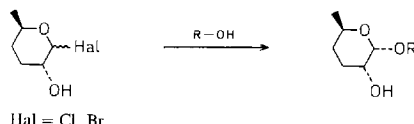
⁴ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

⁵ J. C. Jacquinet u. P. Sinay, Tetrahedron **32**, 1693 (1976).

1.2.6. mit organischen Basen

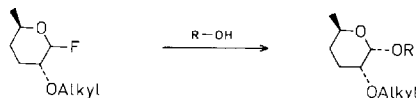
Organische Stickstoff-Basen katalysieren die Reaktion von per-O-benzylierten Glycosyl-bromiden mit primären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden unter Ausbildung von α -1,2-*cis*-Disacchariden. Als Basen können 2,6-Dimethyl-pyridin^{1,2}, Pyridin³ oder Diisopropyl-ethyl-amin⁴ verwendet werden. Die Reaktionszeiten dieser Umsetzungen sind z. T. sehr lang, die Ausbeuten der α -1,2-*cis*-Glycosidierung sind jedoch mitunter sehr hoch.

1.3. aus Glycosylchloriden oder -bromiden mit unsubstituierter 2-Hydroxy-Gruppe



α -1,2-*cis*-Disaccharide können auch aus Glycosyl-halogeniden mit unsubstituierter 2-Hydroxy-Gruppe hergestellt werden, wenn die Nukleophilie des Glycosyl-Akzeptors sehr hoch ist. Als Promotor-Systeme wurden Quecksilber(II)-succinat⁵⁻⁷, Silberperchlorat⁸ oder -trifluormethansulfonat⁹ verwendet. Diesen Verfahren kommt jedoch keine generelle Bedeutung zu.

2. aus Glycosylfluoriden



Glycosyl-fluoride wurden lange als ungeeignete Glycosyl-Donoren für Glycosid-Synthesen angesehen, da die feste C-1-F-Bindung mit den gängigen Promotoren nicht aktiviert werden konnte. Mit dem Promoter-System Zinn(II)-chlorid/Silberperchlorat gelang erstmals die stereoselektive Umsetzung von perbenzylierten Glycosyl-fluoriden mit primären oder sekundären Hydroxy-Gruppen zu Glycosiden und Disacchariden¹⁰. In jüngerer Zeit wurden weitere hoch aktivierte Katalysator-Systeme gefunden.

Die anomeren Ergebnisse der Glycosidierungen sind unabhängig von der anomeren Konfiguration der eingesetzten Glycosyl-fluoride, sie hängen jedoch stark von den verwendeten Lösungsmitteln ab. Unter gleichen Bedingungen werden in inerten Lösungsmitteln wie Dichlormethan beide Anomere in etwa gleichen Mengen gebildet. In Acetonitril wird bevorzugt das β -1,2-*trans*-Glycosid gebildet, während Diethylether das Lösungsmittel der Wahl ist für die Synthese von α -1,2-*cis*-konfigurierten Disacchariden.

¹ S. Kato, T. Uchida u. S. Zen, Chem. Lett. **1972**, 1049.

² S. Kato, T. Uchida u. S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **46**, 2520 (1973).

³ M. Petitou u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **40**, 13 (1975).

⁴ C. P. Fei u. T. H. Chan, Tetrahedron Lett. **28**, 849 (1987).

⁵ B. Helferich u. W. M. Müller, Chem. Ber. **106**, 715 (1973).

⁶ B. Helferich u. W. M. Müller, Chem. Ber. **106**, 941 (1973).

⁷ B. Helferich u. W. M. Müller, Chem. Ber. **106**, 2508 (1973).

⁸ D. E. Brundish u. J. Baddiley, Carbohydr. Res. **8**, 308 (1968).

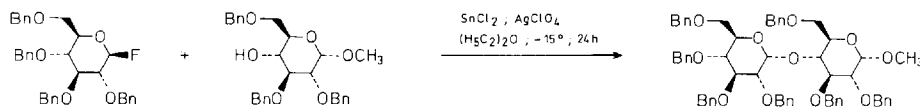
⁹ K. Leontein, M. Nilsson u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **144**, 231 (1985).

¹⁰ T. Mukaiyama, Y. Murai u. S. Shoda, Chem. Lett. **1981**, 431.

Vergleichende Untersuchungen von verschiedenen Promoter-Systemen ergaben, daß sie in einer Reihe mit steigender Aktivität eingeordnet werden können. Der mildeste Katalysator ist Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester, gefolgt von der Kombination Zinn(II)-chlorid/Silber-trifluormethansulfonat. Etwa gleich aktiv ist Titan(IV)-fluorid, gefolgt von dem sehr aktiven Promoter Trifluormethansulfonsäure-anhydrid¹.

2.1. mit Zinn(II)-chlorid und Silber-Salzen

Ein häufig und erfolgreich verwendetes Promoter-System zur α -1,2-*cis*-Glycosidierung von per-O-benzylierten β -1,2-*trans*-Glycopyranosyl-fluoriden ist Zinn(II)-chlorid in Verbindung mit Silberperchlorat². Die Methode konnte erfolgreich auf viele andere α -1,2-*cis*-Glycosidierungen übertragen werden³⁻⁹. In Diethylether als Lösungsmittel werden generell hervorragende Ausbeuten bei guten α -1,2-*cis*-Selektivitäten beobachtet, jedoch fallen in vielen Fällen auch die entsprechenden β -1,2-*trans*-konfigurierten Disaccharide in geringerer Menge an. Ein vergleichbar gutes Promoter-System ist die Kombination aus Zinn(II)-chlorid/Silber-trifluormethansulfonat, das besonders im Bereich komplexer Oligosaccharid-Synthesen Verwendung fand⁹⁻¹⁴.



Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid²: Zu einer Mischung von 38 mg (0,2 mmol) Zinn(II)-chlorid, 41 mg (0,2 mmol) Silber-perchlorat und Molekularsieb 4 Å wird bei -15° eine Lösung von 79 mg (0,17 mmol) Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid und 108 mg (0,2 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl-fluorid in 4 ml Diethylether gegeben. Die Mischung wird 24 h bei -15° gerührt. Anschließend wird filtriert, das Filtrat mit wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel säulenchromatisch gereinigt; Ausbeute: 152 mg (73%) (α); 38 mg (18%) (β).

¹ H. P. Wessel, *Tetrahedron Lett.* **31**, 6863 (1990).

² T. Mukaiyama, Y. Murai u. S. Shoda, *Chem. Lett.* **1981**, 431.

³ K. Tatsuta, K. Akimoto, H. Takahashi u. T. Hamatsu, *Tetrahedron Lett.* **24**, 4868 (1983).

⁴ K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis u. J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 4189 (1984).

⁵ K. C. Nicolaou, J. L. Randall u. G. T. Furst, *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 5556 (1985).

⁶ K. C. Nicolaou, T. Caulfield, H. Kataoka u. T. Kumazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 7910 (1988).

⁷ P. Kovac, V. Sklenar u. C. P. J. Glaudemans, *Carbohydr. Res.* **175**, 201 (1988).

⁸ Y. Nakahara u. T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **30**, 87 (1989).

⁹ K. C. Nicolaou, T. Caulfield u. H. Kataoka, *Carbohydr. Res.* **202**, 177 (1990).

¹⁰ T. Ogawa u. Y. Takahashi, *Carbohydr. Res.* **138**, C5 (1985).

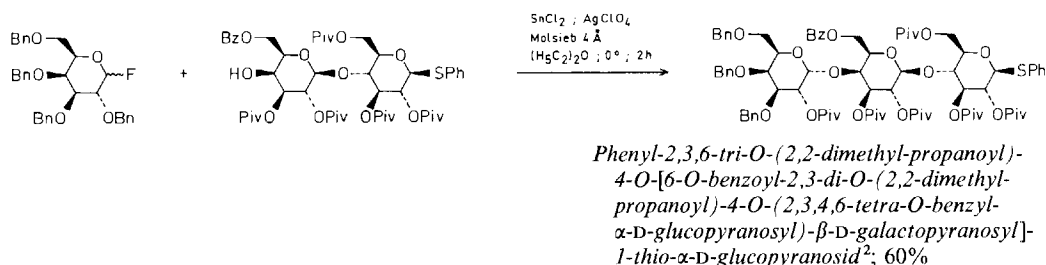
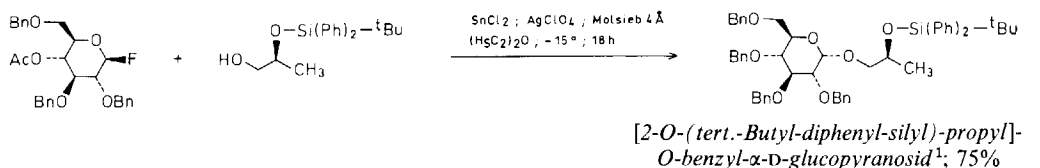
¹¹ Y. Nakahara u. T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **28**, 2731 (1987).

¹² T. Nakahara u. T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **164**, 277 (1987).

¹³ Y. Takahashi u. T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **169**, 127 (1987).

¹⁴ Y. Nakahara u. T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **173**, 306 (1988).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



2.2. mit anderen Promoter-Systemen

Glycosidierungen von Glycosyl-fluoriden können ebenfalls erreicht werden durch die neuen Promotor-Systeme: die Kombination Zinn(II)-chlorid/Triphenylmethyl-perchlorat³, Silicium(IV)-fluorid⁴, Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester^{4, 5}, Diethylether-Tri-fluorboran^{6, 7}, Titan(IV)-fluorid⁵, Zinn(IV)-fluorid⁵, Metallocene wie Bis- $[\eta^5$ -cyclopenta-dienyl]-zirkon-, -hafnium- oder -titan-dichlorid in Kombination mit Silberperchlorat^{8, 9}, Trifluormethansulfonsäure-anhydrid^{10, 11} oder Dimethyl-gallium-chlorid bzw. -trifluormethansulfonat¹². Die mit diesen Katalysatoren erzielten Ausbeuten sind z. T. sehr hoch, doch häufig sind die anomeren Selektivitäten zugunsten des α -1,2-*cis*-Disaccharids nur gering. Diethylether ist das Lösungsmittel der Wahl für die α -1,2-*cis*-Glycosid-Synthese.

¹ K. C. Nicolaou, J. L. Randall u. G. T. Furst, J. Am. Chem. Soc. **107**, 5556 (1985).

² K. C. Nicolaou, T. Caulfield, H. Kataoka u. T. Kumazawa, J. Am. Chem. Soc. **110**, 7910 (1988).

³ T. Mukaiyama, Y. Hashimoto u. S. Shoda, Chem. Lett. **1983**, 935.

⁴ S. Hashimoto, M. Hayashi u. R. Noyori, Tetrahedron Lett. **25**, 1379 (1984).

⁵ M. Kreuzer u. J. Thiem, Carbohydr. Res. **149**, 347 (1986).

⁶ K. C. Nicolaou, A. Chucholowski, R. E. Dolle u. J. L. Randall, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 1155.

⁷ H. Kunz u. W. Sager, Helv. Chim. Acta **68**, 283 (1985).

⁸ T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki u. G. Tsuchihashi, Tetrahedron Lett. **29**, 3567 (1988).

⁹ C. Murakata u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **31**, 2439 (1990).

¹⁰ H. P. Wessel, Tetrahedron Lett. **31**, 6863 (1990).

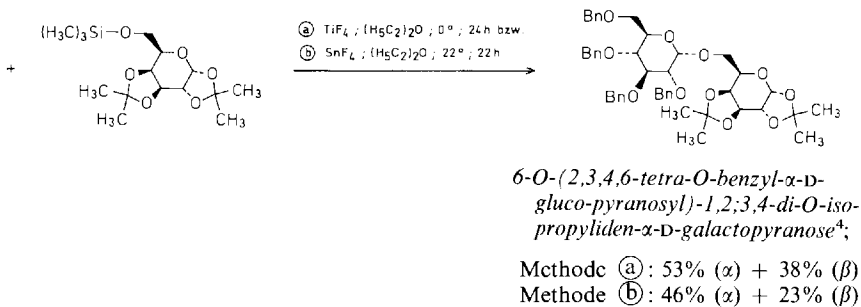
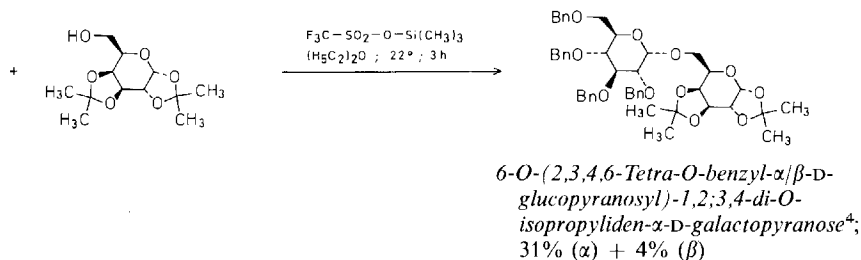
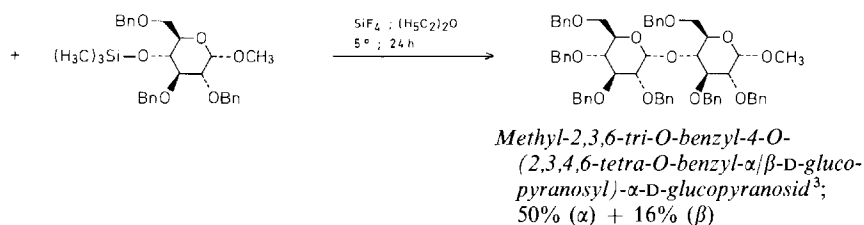
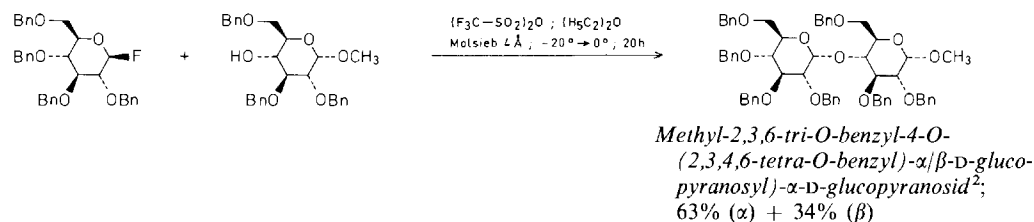
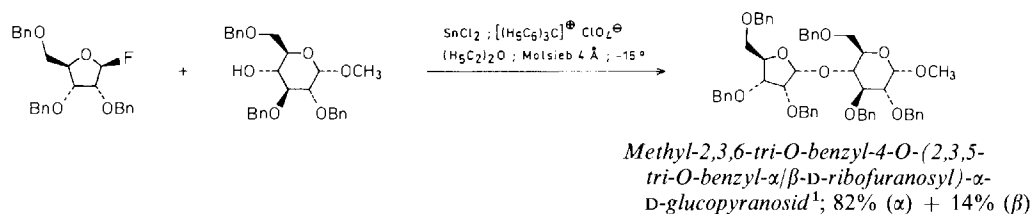
¹¹ A. Dobarro-Rodriguez, M. Trumtel u. H. P. Wessel, J. Carbohydr. Chem. **11**, 255 (1992).

H. P. Wessel u. N. Ruiz, J. Carbohydr. Chem. **10**, 901 (1991).

H. P. Wessel, G. Englert u. P. Stangier, Helv. Chim. Acta **74**, 682 (1991).

¹² S. Kobayashi, K. Koide u. M. Ohno, Tetrahedron Lett. **31**, 2435 (1990).

So erhält man u.a.:

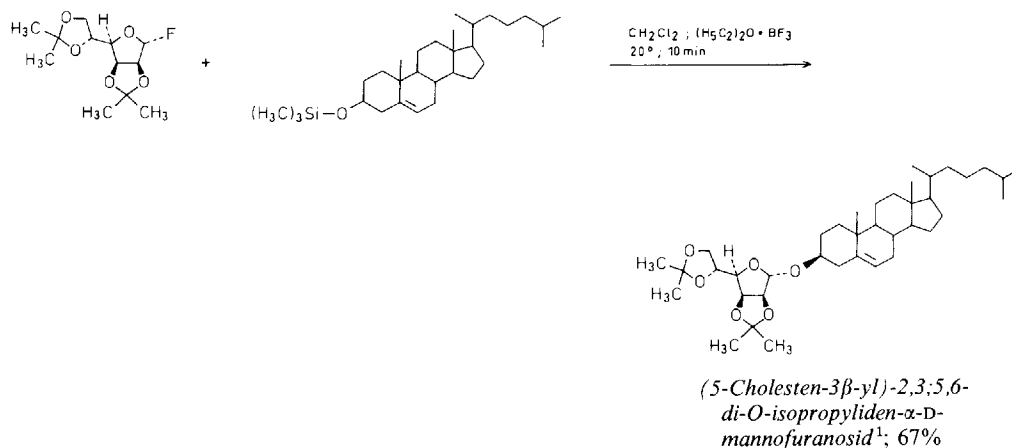


¹ T. Mukaiyama, Y. Hashimoto u. S. Shoda, Chem. Lett. **1983**, 935.

² A. Dobarro-Rodriguez, M. Trumtel u. H. P. Wessel, J. Carbohydr. Chem. **11**, 255 (1992).

³ S. Hashimoto, M. Hayashi u. R. Noyori, Tetrahedron Lett. **25**, 1379 (1984).

⁴ M. Kreuzer u. J. Thiem, Carbohydr. Res. **149**, 347 (1986).



3. aus Glycosiden

3.1. durch Anomerisierung von β -1,2-*trans*-Disacchariden



In Gegenwart von Lewissäuren anomerisieren peracylierte β -1,2-*trans*-konfigurierte Disaccharide zu Gemischen aus α -1,2-*cis*- und β -1,2-*trans*-Disacchariden, aus denen die α -1,2-*cis*-Disaccharide isoliert werden können²⁻⁴. So reagiert z. B. 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-D-glucopyranose (Gentiobiose-octaacetat) in abs. Chloroform in Gegenwart von Titan(IV)-chlorid in 46% Ausbeute zu 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl)-D-glucopyranose (*Isomaltose-octaacetat*). Diese ältere Methode hat heute keine präparative Bedeutung mehr, da das anomere Gleichgewicht aufgrund zahlreicher Nebenreaktionen der komplexen Substrate nicht erreicht werden kann.

Eine Anomerisierung eines peracylierten β -1,2-*trans*-Disaccharids zum entsprechenden α -1,2-*cis*-Disaccharids wurde auch unter den Bedingungen der Photobromierung beobachtet⁵.

¹ H. Kunz u. W. Sager, *Helv. Chim. Acta* **68**, 283 (1985).

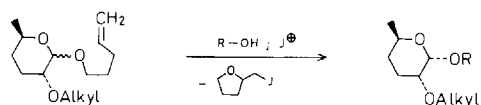
² B. Lindberg, *Acta Chem. Scand.* **3**, 1355 (1949).

³ E. Pacsu, J. Janson u. B. Lindberg, *Methods Carbohydr. Chem.* **2**, 376 (1963).

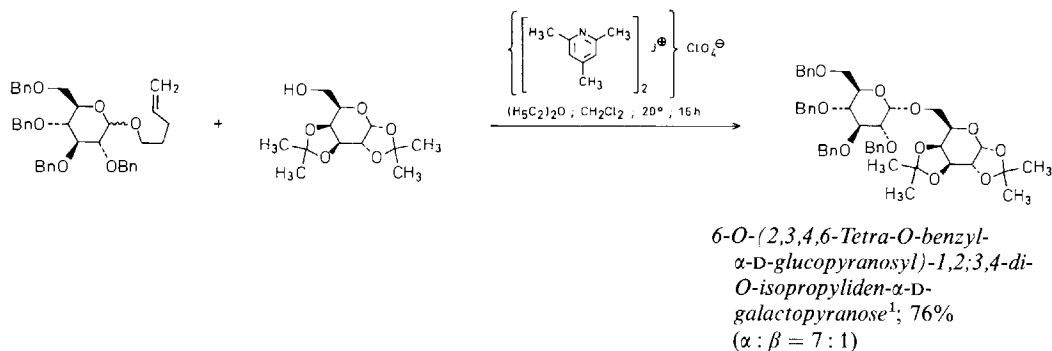
⁴ I. J. Goldstein u. W. J. Whelan, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4264.

⁵ K. Adelhorst, K. Bock, H. Pedersen u. S. Refn, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **42**, 196 (1988).

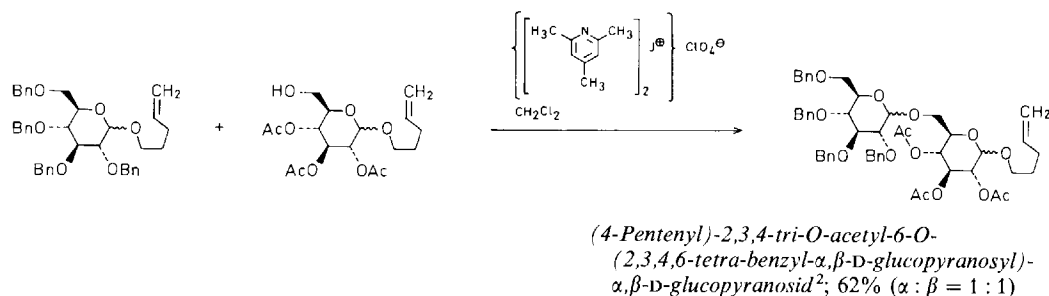
3.2. durch elektrophile Cyclisierung von (4-Pentenyl)-glycosiden



Eine neuere Art der Erzeugung von Glycosyl-Kationen besteht in der elektrophil induzierten Cyclisierung von (4-Alkenyl)-glycosiden. Bei der Reaktion von per-O-benzylierten (4-Pentenyl)-glycosiden mit (Bis-[2,4,6-trimethyl-pyridin]-jodonium)-perchlorat oder N-Jod-succinimid in Gegenwart von Glycosyl-Akzeptoren werden (neben 2-Jodmethyl-tetrahydrofuran) Anomeren-Mischungen der entsprechenden Disaccharide gebildet. Das anomere Verhältnis ist dabei vom verwendeten Lösungsmittel abhängig. Während in Acetonitril überwiegend die β -1,2-*trans*-Disaccharide gebildet werden, entstehen in Diethylether bevorzugt die α -1,2-*cis*-Disaccharide¹⁻⁴.



Bei der Umsetzung von per-O-benzylierten (4-Pentenyl)-D-glucosiden mit partiell O-acetylierten (4-Pentenyl)-D-glucosiden reagiert von beiden prinzipiell möglichen ungesättigten Glycosiden nur das perbenzylierte als Glycosyl-Donor, während das O-acylierte (4-Pentenyl)-glycosid als Akzeptor fungiert. Eine Selbstkondensation des O-acylierten (4-Pentenyl)-glycosids wird nicht beobachtet.



¹ B. Fraser-Reid, P. Konradson, D. R. Mootoo u. U. Udodong, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1988**, 823.

² D. R. Mootoo, P. Konradson, U. Udodong u. B. Fraser-Reid, J. Am. Chem. Soc. **110**, 5583 (1988).

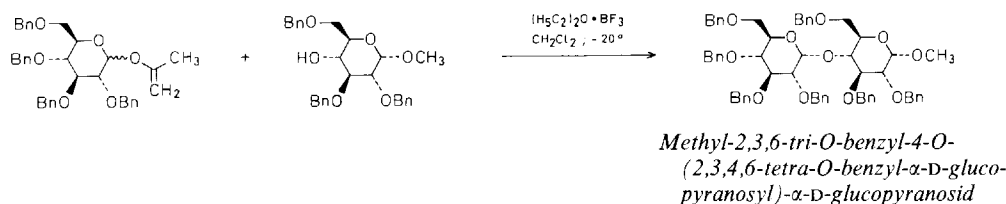
³ B. Fraser-Reid, D. R. Mootoo, P. Konradson, U. E. Udodong, C. W. Andrews, A. J. Ratcliffe, Z. Wu u. K. L. Yu, Pure Appl. Chem. **61**, 1243 (1989).

⁴ B. Fraser-Reid, Z. Wu, U. E. Udodong u. H. Ottoson, J. Org. Chem. **55**, 6068 (1990).

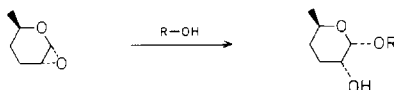
Dieser Befund ist mit der desaktivierenden Funktion von elektronen-ziehenden Ester-Gruppen auf das anomere Zentrum¹ zu erklären, die die Nucleophilie des anomeren O-Atoms verringert. Acylierte (4-Pentenyl)-glycoside sind demnach gegenüber einer Aktivierung durch Elektrophile weniger reaktiv („disarmed“) als die alkylierten („armed“) (4-Pentenyl)-glycoside. Durch Verseifung der Ester-Funktionen in der potentiell reduzierenden Saccharid-Einheit des Disaccharids und Benzylierung kann das „disarmed“ (4-Pentenyl)-disaccharid-glycosid in das entsprechende „armed“ (4-Pentenyl)-glycosid übergeführt werden, das in einer folgenden Glycosid-Synthese als Glycosyl-Donor fungieren kann.

3.3. aus (1-Alkenyl)-glycosiden

Die Umsetzung von Vinyl-glycosiden², die aus 1-O-Acetyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-hexopyranosiden durch Methylenierung³ zugänglich sind, mit sekundären Hydroxy-Gruppen von Saccharid-Derivaten in Gegenwart von Lewisäuren (Diethylether-Trifluorboran oder Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester) in inerten Lösungsmitteln führt bei tiefen Temperaturen in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden α -1,2-*cis*-Disacchariden⁴; z. B.:



4. aus 1,2-Anhydro-zucker-Derivaten



Eine der ersten Synthesen zu α -1,2-*cis*-Disacchariden bestand in der Umsetzung von 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-anhydro- α -D-glucopyranose (Brigl's-Anhydrid) mit Alkoholen geringer Nucleophilie⁵⁻⁷ (reaktivere Alkohole liefern bevorzugt β -1,2-*trans*-Disaccharide). Die Reaktion erfordert die Anwendung erhöhter Temperaturen und langer Reaktionszeiten und liefert die α -1,2-*cis*-Disaccharide nur in geringen Ausbeuten^{8,9}. Geringe Mengen an Diethylether-Trifluorboran katalysieren die Reaktion zum gewünschten Glycosid ohne Polymerisation des Anhydro-zuckers¹⁰.

¹ H. Paulsen, Angew. Chem. **94**, 184 (1982); engl.: **21**, 155.

² A. G. M. Barrett, B. C. B. Bezuidenhout, A. F. Gasiecki, A. R. Howell u. M. A. Russell, J. Am. Chem. Soc. **111**, 1392 (1989).

³ F. N. Tebbe, G. W. Parshall u. G. S. Reddy, J. Am. Chem. Soc. **100**, 3611 (1978).

⁴ P. Sinay, Pure Appl. Chem. **63**, 519 (1991).

⁵ R. U. Lemieux, Can. J. Chem. **31**, 949 (1953).

⁶ R. U. Lemieux u. H. F. Bauer, Can. J. Chem. **32**, 340 (1954).

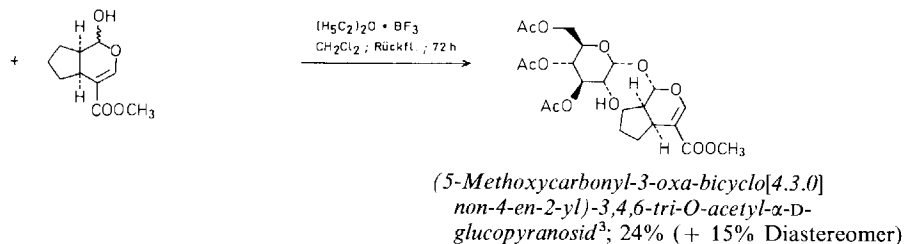
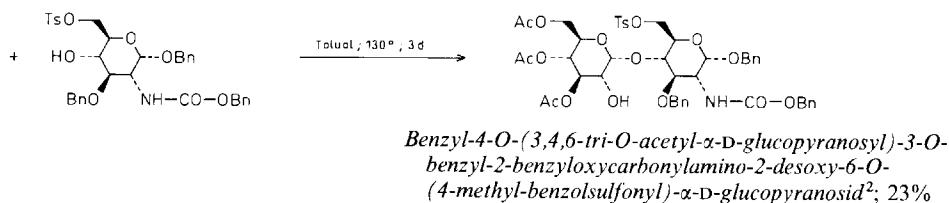
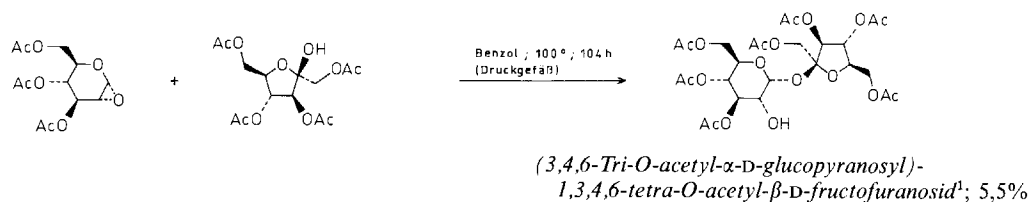
⁷ R. U. Lemieux u. G. Huber, J. Am. Chem. Soc. **78**, 4117 (1956).

⁸ L. J. Sargent, J. G. Buchanan u. J. Baddiley, J. Chem. Soc. **1962**, 2184.

⁹ P. C. Wyss, J. Kiss u. W. Arnold, Helv. Chim. Acta **58**, 1847 (1975).

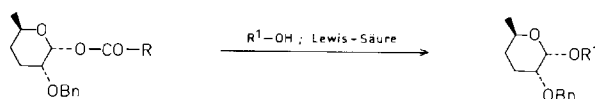
¹⁰ L. F. Tietze u. P. Marx, Chem. Ber. **111**, 2441 (1978).

Dieser Reaktionstyp wird heute nicht mehr angewendet, da andere leistungsfähige Methoden zur Verfügung stehen. Folgende Reaktionen mögen diesen Reaktionstyp verdeutlichen:



5. aus Glycosylestern

5.1. aus Glycosylcarboxylaten



Glycosylester von 2-O-benzylierten Sacchariden reagieren in Gegenwart von Lewissäuren mit Hydroxy-Gruppen von Sacchariden zu α -1,2-*cis*-Disacchariden. Als Lewissäuren können Diethylether-Trifluorboran^{4, 5}, Zinn(IV)-chlorid⁵ oder Zinkbromid⁶ eingesetzt werden. Obwohl in einigen Fällen gute Ausbeuten erzielt worden sind, fand diese Reaktion keine breite Verwendung, da unter diesen Bedingungen partielle Spaltungen von Benzylether-Schutzgruppen auftreten können; z. B.:

¹ R. U. Lemieux u. G. Huber, J. Am. Chem. Soc. **78**, 4117 (1956).

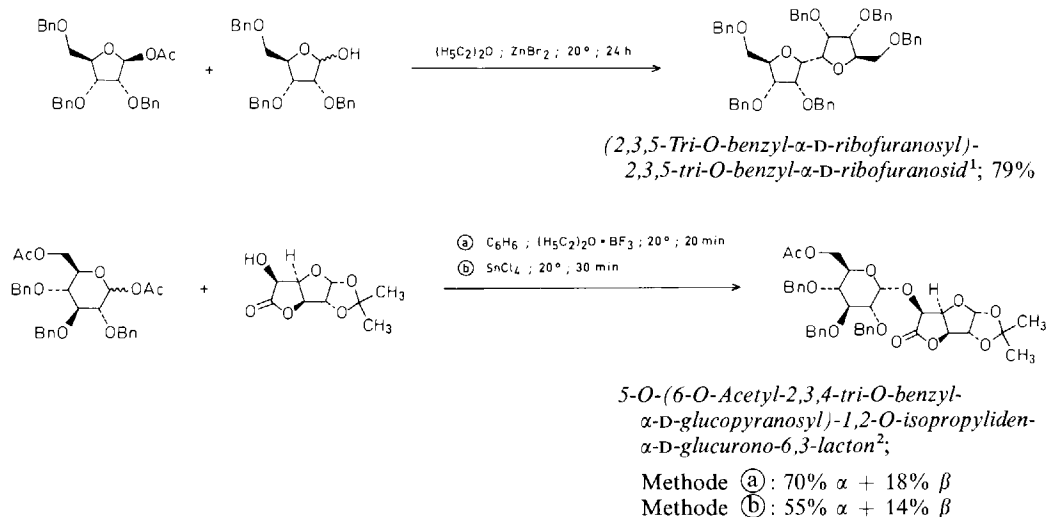
² P. C. Wyss, J. Kiss u. W. Arnold, Helv. Chim. Acta **58**, 1847 (1975).

³ L. F. Tietze u. P. Marx, Chem. Ber. **111**, 2441 (1978).

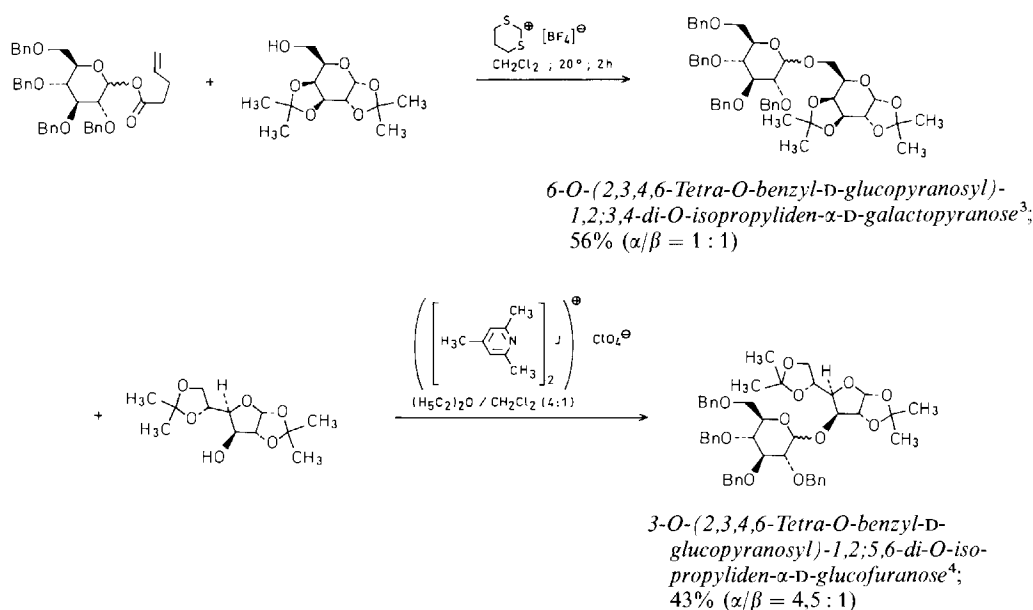
⁴ L. Kalvoda, M. Prystas u. F. Sorm, Tetrahedron Lett. **1973**, 4671.

⁵ L. Kalvoda, M. Prystas u. F. Sorm, Collect. Czech. Chem. Commun. **41**, 80 (1976).

⁶ Y. Araki, K. Watanabe, F.-H. Kuan, K. Itoh, N. Kobayashi u. Y. Ishido, Carbohydr. Res. **127**, C5 (1984).



Elektrophil induzierte Cyclisierungen von O-benzylierten Glycosyl-pent-4-enoaten führen unter Abspaltung von 2-Oxo-tetrahydrofuranen intermediär zu Glycosyl-Kationen, die mit Alkoholen von Sacchariden zu Disacchariden reagieren können³. Die anomeren Selektivitäten der Reaktion sind nicht hoch, in inerten Lösungsmitteln werden beide Anomere in etwa gleicher Menge erhalten. Durch Verwendung von Diethylether als Lösungsmittel lassen sich jedoch bevorzugt die α -1,2-*cis*-Disaccharide erhalten⁴; z. B.:



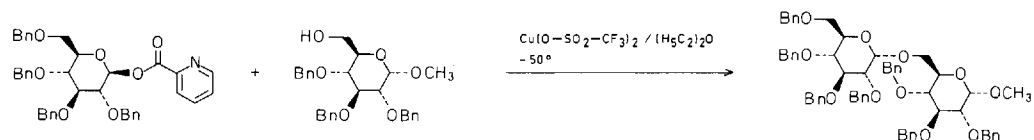
¹ Y. Araki, K. Watanabe, F.-H. Kuan, K. Itoh, N. Kobayashi u. Y. Ishido, Carbohydr. Res. **127**, C5 (1984).

² L. Kalvoda, M. Prystas u. F. Sorm, Collect. Czech. Chem. Commun. **41**, 80 (1976).

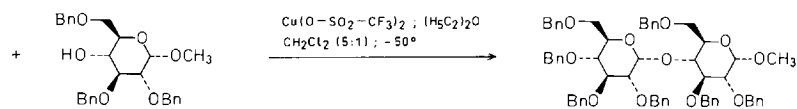
³ H. Kunz, P. Wernig u. M. Schultz, Synlett **1990**, 631.

⁴ J. C. Lopez u. B. Fraser-Reid, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1991**, 159.

Ein weiterer, neuer Typ von Glycosyl-Donoren sind Glycosyl-2-pyridincarboxylate, die über eine Koordinierung mit Lewisäuren am N- und am Carbonyl-O-Atom des 2-Pyridincarboxylats intermediär in Glycosyl-Kationen übergeführt werden können. Bei Umsetzungen von 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-O-(2-pyridincarboxyl)- β -D-glucopyranose mit primären oder sekundären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden in Gegenwart von Kupfer-trifluormethansulfonat in Diethylether als Lösungsmittel werden die entsprechenden α -1,2-*cis*-Disaccharide mit hohen Selektivitäten und guten Ausbeuten erhalten¹. Maßgeblich für die anomere α -Selektivität ist die Verwendung von Diethylether, in Acetonitril werden die entsprechenden β -1,2-*trans*-Disaccharide erhalten.

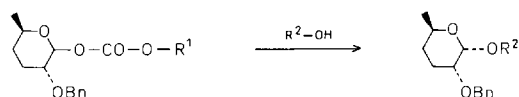


*Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid*¹; 80% α + 17% β

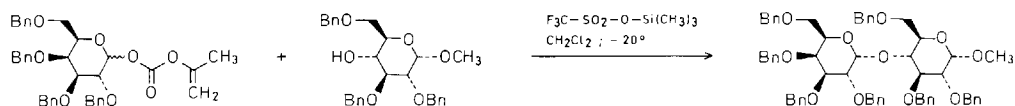


*Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid*¹; 64% α + 6% β

5.2. aus Glycosylcarbonaten und Derivaten



Isoprenyl-glycosyl-carbonate weisen eine vergleichbar hohe Reaktivität wie anomere Enol-ether und eine wesentlich höhere Aktivität als normale anomere Carbonate² auf. Nach Aktivierung mit Lewisäuren reagieren sie mit Glycosyl-Akzeptoren zu Disacchariden³. Die besten α -Selektivitäten werden bei der Glycosylierung von sekundären Alkoholen in Dichlormethan oder Diethylether erhalten; z. B.³:



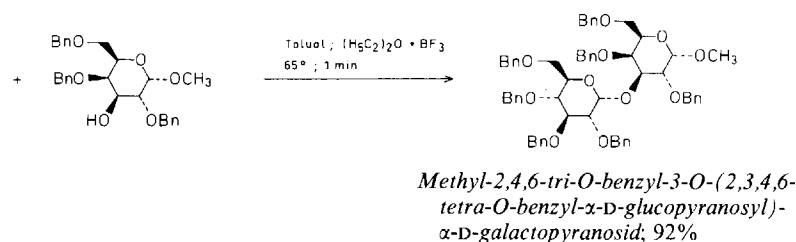
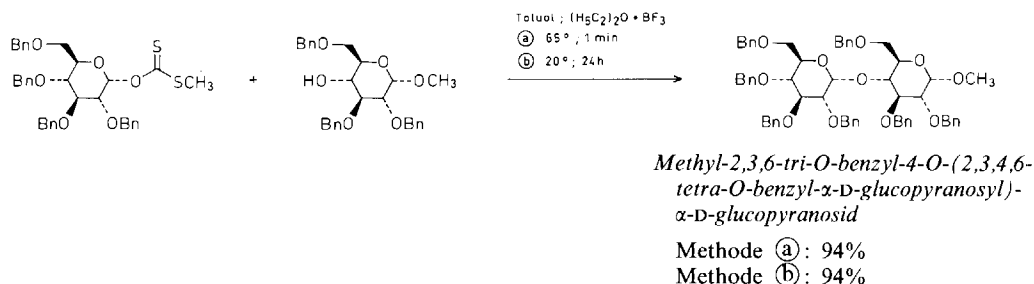
Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)- α -D-glucopyranosid; 70% (α/β = 6 : 1)

¹ K. Koide, M. Ohno u. S. Kobayashi, Tetrahedron Lett. **32**, 7065 (1991).

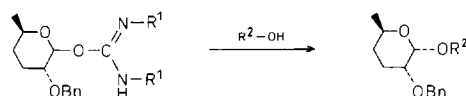
² M. Boursier u. G. Descotes, C.R. Acad. Sci., Ser. B **308**, 919 (1989).

³ P. Sinay, Pure Appl. Chem. **63**, 519 (1991).

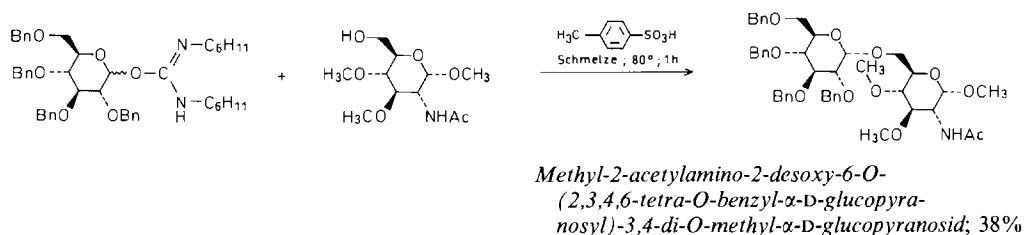
Glycosyl-xantate von perbenzylierten Hexopyranosen reagieren in Gegenwart von Lewis-säuren zu Disacchariden¹. Die anomere Selektivität bei der Glycosylierung von primären Hydroxy-Gruppen ist gering, gute α -1,2-*cis*-Selektivitäten werden jedoch bei der Umsetzung von sekundären Hydroxy-Gruppen beobachtet. Die Reaktion verläuft bei 65° innerhalb einer Minute zum α -1,2-*cis*-Disaccharid, bei 20° verläuft die Reaktion wesentlich langsamer (24–30 h), liefert aber das gleiche Ergebnis; z. B.¹:



5.3. aus Glycosylpseudoharnstoffen



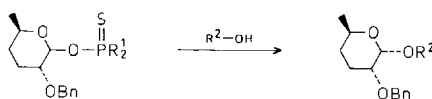
O-Glycosyl-isoharnstoffe sind aus 1-OH-freien Saccharid-Derivaten und Carbodiimiden in Gegenwart von Kupfer(I)-chlorid erhältlich. Perbenzylierte O-Glycosyl-isoharnstoffe reagieren in der Schmelze bei 80° in Gegenwart von 4-Methyl-benzolsulfonsäure bevorzugt zu α -1,2-*cis*-Disacchariden²; z. B.:



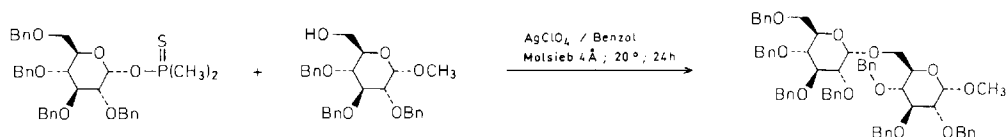
¹ J.-R. Pougny, J. Carbohydr. Chem. 5, 529 (1986).

² S. Horvat, L. Varga u. J. Horvat, Synthesis 1986, 209.

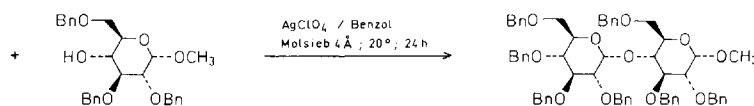
5.4. aus O-Glycosyl-dimethylthiophosphinaten



O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-dimethylphosphino-thioat (erhältlich aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose, Butyl-lithium und Dimethyl-thiophosphinsäurechlorid) ist ein stabiler Glycosyl-Donor und reagiert mit primären oder sekundären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden nach Aktivierung mit Silber-perchlorat bevorzugt zu α -1,2-*cis*-Disacchariden¹. Die Reaktion verläuft über Glycosylperchlorat-Zwischenstufen.

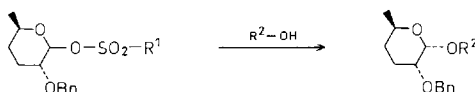


*Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid*¹; 69% ($\alpha/\beta = 89 : 11$)



*Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid*¹

5.5. aus Glycosylsulfonaten



Glycosylsulfonate stellen Zwischenstufen in Glycosid-Synthesen dar, in denen Glycosyl-halogenide in Gegenwart von Silber-Salzen von Sulfonsäuren eingesetzt werden². Glycosyltrifluormethansulfonate³ lassen sich aufgrund ihrer hohen Reaktivität nicht isolieren. Sie reagieren direkt² oder in Gegenwart von Halogenid-Ionen^{4,5} mit Alkoholen bereits bei -78° zu Glycosiden. Bei höheren Temperaturen bilden sie unter Zersetzung unerwünschte Nebenprodukte.

¹ T. Inazu, H. Hosokawa u. Y. Satoh, Chem. Lett. **1985**, 297.

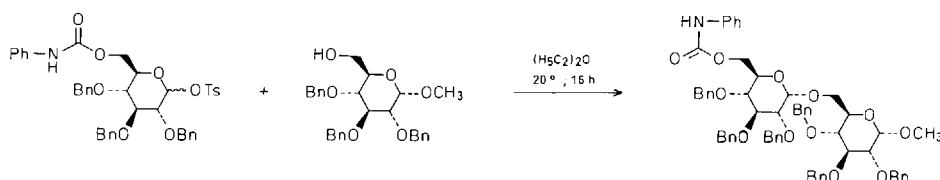
² F.J. Kronzer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **27**, 379 (1973).

³ R.W. Binkley u. M.G. Ambrose, J. Carbohydr. Chem. **3**, 1 (1984).

⁴ J. Leroux u. A.S. Perlin, Carbohydr. Res. **47**, C8 (1976).

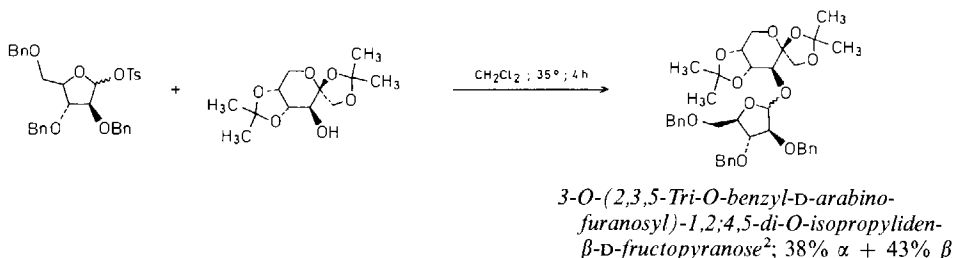
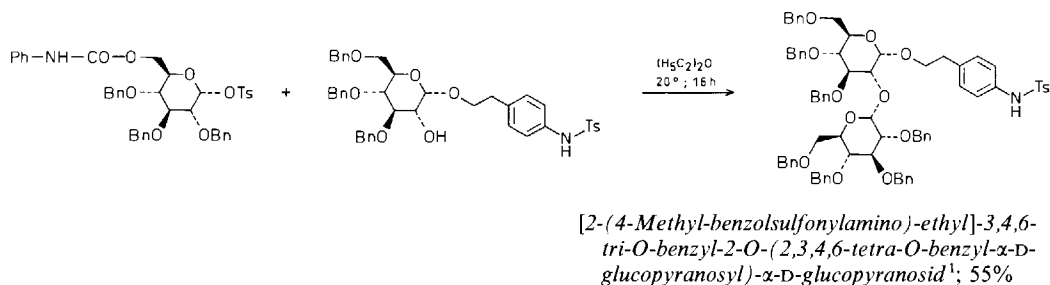
⁵ J. Leroux u. A.S. Perlin, Carbohydr. Res. **67**, 163 (1978).

Im Vergleich mit der Silber-trifluormethansulfonat-katalysierten Umsetzung von 2-O-benzilyerten Glycosylhalogenosen hat sich die direkte Umsetzung von Glycosylsulfonaten mit Alkoholen als weniger effizient erwiesen.



⁷ V. Dourtoglou u. B. Gross, J. Carbohydr. Chem. **2**, 57 (1983).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



6. aus Glycosyl-imidaten

Glycosyl-imide haben sich in sehr vielen Anwendungen als wertvolle Glycosyl-Donoren für α -1,2-*cis*-Disaccharid-Synthesen erwiesen. Die zunächst eingesetzten Glycosyl-N-methylacetimidate³ werden heute kaum noch verwendet, da sie einerseits in einer aufwendigeren Synthese aus Glycosylhalogeniden, Silber-Salzen und N-substituierten Säureamiden hergestellt werden müssen, andererseits auch nur die Glycosidierung reaktiver Hexopyranosyl-Reste ermöglichen. Die heute fast ausschließlich verwendeten Glycosyl-N-trichloracetimidate^{4,5} lassen sich einfacher aus geschützten Zuckerhalbacetallen und reaktiven Carbonsäure-nitrilen unter Basen-Katalyse erhalten. Die Einsatzmöglichkeiten dieser Glycosyl-Donoren ist universeller, ihr Anwendungsspektrum erstreckt sich auf die Glycosidierung von reaktiven bis zu weniger reaktiven Glycosyl-Donoren.

Andere in α -1,2-*cis*-Disaccharid-Synthesen eingesetzte Glycosylimide leiten sich von aromatischen Carbonsäuren ab⁶⁻¹⁰. Solche Glycosyl-Donoren wurden nur in Einzelfällen eingesetzt.

¹ R. Eby u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **102**, 131 (1982).

² V. Dourtoglou u. B. Gross, J. Carbohydr. Chem. **2**, 57 (1983).

³ P. Sinay, Pure Appl. Chem. **50**, 1437 (1978).

⁴ R. R. Schmidt, Angew. Chem. **98**, 213 (1986); engl.: **25**, 212.

⁵ R. R. Schmidt, Pure Appl. Chem. **61**, 1257 (1989).

⁶ J.-R. Pougny u. P. Sinay, Tetrahedron Lett. **1976**, 4073.

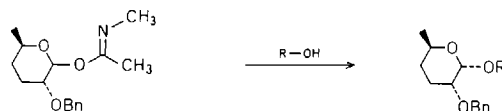
⁷ J.-R. Pougny, M. A. M. Nassr, N. Naulet u. P. Sinay, Nouv. J. Chim. **2**, 389 (1978).

⁸ R. R. Schmidt u. J. Michel, Angew. Chem. **92**, 763 (1980); engl.: **19**, 731.

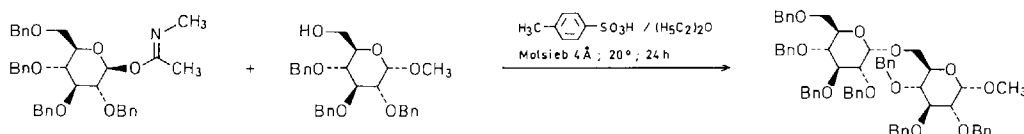
⁹ H. Rathore, T. Hashimoto, K. Igarashi, H. Nukaya u. D. S. Fullerton, Tetrahedron **41**, 5427 (1985).

¹⁰ G. O. Aspinall u. M. K. Gurjar, Carbohydr. Res. **143**, 266 (1985).

6.1. aus N-substituierten Glycosyl-imidaten



Per-O-benzylierte β -O-Glycosyl-imide reagieren unter Protonen-Katalyse mit Hydroxy-Gruppen von Saccharid-Derivaten unter Inversion am anomeren C-Atom zu α -1,2-*cis*-konfigurierten Disacchariden¹⁻⁴. Vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Glycosyl-Donoren, die sich in der N-Substitution und dem Säure-Baustein des Imidats unterschieden, ergaben, daß (N-Methyl-acetimide) die besten Verknüpfungs-Ergebnisse lieferten³. Die Reaktionen werden effektiv durch molare Mengen an 4-Methyl-benzolsulfonsäure katalysiert. Lewissäuren führen nicht zur Kondensation, Carbonsäuren ergeben Glycosylester. Geeignete Lösungsmittel für die α -1,2-*cis*-Verknüpfung sind Benzol, Diethylether oder Nitromethan. Acetonitril vermindert den Anteil an α -1,2-*cis*-Disaccharid. Bei 20° liegen die Reaktionszeiten gewöhnlich im Bereich von 24 h oder mehr. Die α -1,2-*cis*-verknüpften Disaccharide bilden sich gewöhnlich mit hoher Selektivität. Anwendungen dieser Methode für die Synthese verschiedener Di- und Oligosaccharide finden sich bei⁵⁻¹². Die Anwendungsbreite der Methode ist in einem Übersichtsartikel zusammengestellt¹³.



Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid³: Zu einer Lösung von 116 mg (0,21 mmol) Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid in 15 ml abs. Diethylether werden 149 mg (0,25 mmol) 1-O-(N-Methyl-acetimidyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranose und 43 mg (0,25 mmol) 4-Methyl-benzolsulfonsäure gegeben. Die Mischung wird bei 20° in Gegenwart von Molekularsieb 4 Å gerührt. Nach 24 h werden weitere 75 mg (0,13 mmol) 1-O-(N-Methyl-acetimidyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranose zugegeben und weitere 24 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Triethylamin neutralisiert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird über 20 g Kieselgel säulen-chromatographisch gereinigt (Laufmittel Benzol/Ether 95 : 5), wobei 239 mg (97%) eines Gemisches von α - und β -Disaccharid erhalten werden. Erneute Säulenchromatographie ergibt das reine α -Disaccharid, das aus Ethanol kristallisiert; Ausbeute: 155 mg (80%).

¹ J.-R. Pougny u. P. Sinay, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4073.

² J. R. Pougny, J.-C. Jacquinet, M. Nassr, D. Duchet, M.-L. Milat u. P. Sinay, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 6762 (1977).

³ J.-R. Pougny, M. A. M. Nassr, N. Naulet u. P. Sinay, *Nouv. J. Chim.* **2**, 389 (1978).

⁴ M.-L. Milat, P. A. Zollo u. P. Sinay, *Carbohydr. Res.* **100**, 263 (1982).

⁵ M.-L. Milat u. P. Sinay, *Angew. Chem.* **91**, 501 (1979).

⁶ J. C. Jacquinet u. P. Sinay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 319.

⁷ J.-C. Jacquinet u. P. Sinay, *Tetrahedron* **35**, 365 (1979).

⁸ M. A. M. Nassr, J.-C. Jacquinet u. P. Sinay, *Carbohydr. Res.* **77**, 99 (1979).

⁹ H. J. Koeners, C. Schattenkerk, J. Verhoeven u. J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **21**, 2373 (1980).

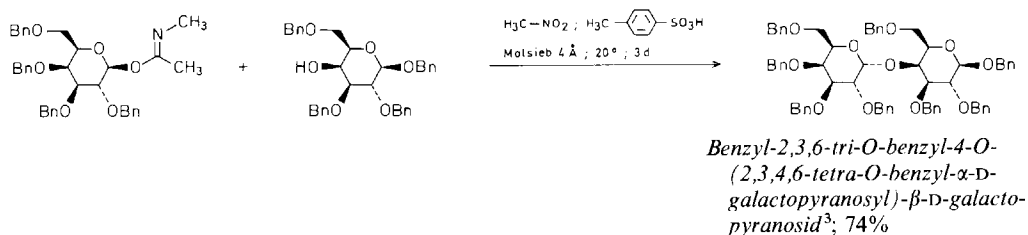
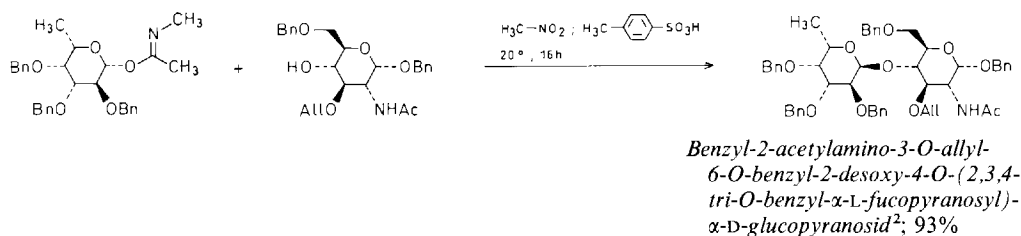
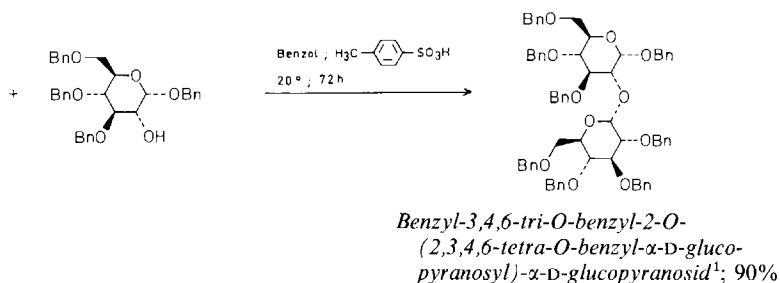
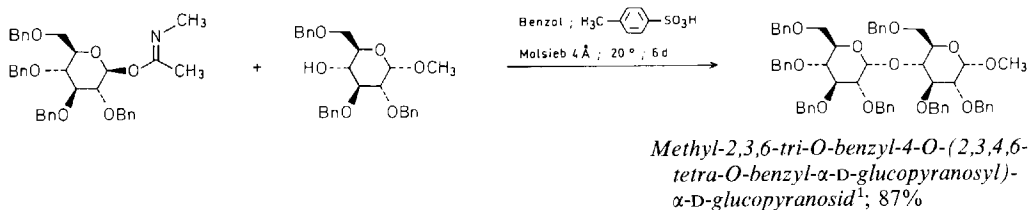
¹⁰ J.-C. Jacquinet, D. Duchet, M.-L. Milat u. P. Sinay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 326.

¹¹ M.-L. Milat u. P. Sinay, *Carbohydr. Res.* **92**, 183 (1981).

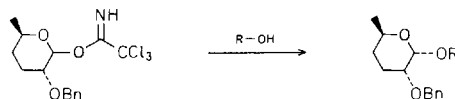
¹² P. J. Garegg u. I. Kvarnström, *Carbohydr. Res.* **90**, 61 (1981).

¹³ P. Sinay, *Pure Appl. Chem.* **50**, 1437 (1978).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



6.2. aus Glycosyl-trichloracetimidaten



2-O-Benzylierte Glycosyl-trichloracetimide sind häufig benutzte Glycosyl-Donoren für α -1,2-*cis*-Disaccharid-Synthesen. Ein wesentlicher Vorteil dieser „Trichloracetimidat-Methode“ ist die gute Zugänglichkeit der Ausgangsprodukte, die wahlweise mit α - oder mit β -Konfiguration hergestellt werden können.

¹ J.-R. Pouigny, M. A. M. Nassr, N. Naulet u. P. Sinay, *Nouv. J. Chim.* **2**, 389 (1978).

² J.-C. Jacquinet, D. Duchet, M.-L. Milat u. P. Sinay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 326.

³ M.-L. Milat, P. A. Zollo u. P. Sinay, *Carbohydr. Res.* **100**, 263 (1982).

Das Ergebnis der Glycosid-Synthese ist wie bei anderen Methoden auch von einer Reihe von Parametern abhängig, die aufeinander abgestimmt werden müssen. Die Konfiguration und Reaktivität des Glycosyl-Donors, die Nukleophilie des Glycosyl-Akzeptors, die Reaktivität des Katalysators und das verwendete Lösungsmittel beeinflussen sowohl Ausbeute als auch anomeres Ergebnis, wie in mehreren Übersichtsartikeln beschrieben ist¹⁻⁴. Als Glycosyl-Donoren können sowohl die α - als auch die β -Trichloracetimide eingesetzt werden. Die reaktiveren β -Trichloracetimide, die schneller und bei tieferer Temperatur reagieren, geben tendenziell bessere α -1,2-*cis*-Selektivitäten als die α -Trichloracetimide. Für die Aktivierung der Glycosyl-Donoren sind Protonensäuren⁵ weniger effektiv als Lewisäuren⁶.

Die β -Trichloracetimide reagieren in Gegenwart von Lewisäuren unter Inversion zu α -1,2-*cis*-verknüpften Disacchariden. Geeignete Promoter-Systeme sind Diethylether-Trifluorboran⁷ oder die stärkeren Lewisäuren Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilyl-ester⁷⁻¹¹ bzw. -(tert.-butyl-dimethyl-silyl-ester)⁷ oder Trifluormethansulfonsäure-anhydrid¹². Während mit stark nukleophilen Glycosyl-Akzeptoren unter Standardbedingungen (Diethylether-Trifluorboran als Katalysator und Dichlormethan als Lösungsmittel) häufig nur geringe α -Selektivitäten erreicht werden können, läßt sich mit Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilyl-ester als Promoter und Diethylether als Lösungsmittel das anomere Ergebnis zugunsten des α -1,2-*cis*-verknüpften Disaccharids verbessern. Mit weniger reaktiven Akzeptoren können unter gleichen Bedingungen häufig hervorragende α -Selektivitäten erzielt werden⁷. Die α -1,2-*cis*-Diastereoselektivitäten von perbenzylierten β -D-Galactopyranosyl-trichloracetimidaten sind gewöhnlich höher als die mit den entsprechenden β -D-Glucopyranosyl-trichloracetimidaten erreichten.

Die anomeren α -Trichloracetimide erfordern für eine α -1,2-*cis*-Glycosidierung starke Lewisäuren als Promotoren. Mit der schwächeren Lewisäure Diethylether-Trifluorboran reagieren sie unter Inversion zu β -1,2-*trans*-Disacchariden (s.S. 880). Mit dem stärkeren Katalysatorsystem Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilyl-ester lassen sich α -Trichloracetimide in die thermodynamisch stabileren α -1,2-*cis*-Disaccharide überführen^{10, 13-16}. Auch Trifluormethansulfonsäure¹⁷ oder Trifluormethansulfonsäure-anhydrid¹⁸ begünstigt α -Trichloracetimidaten unter Retention.

¹ R. R. Schmidt, Angew. Chem. **98**, 213 (1986); engl.: **25**, 212.

² R. R. Schmidt in W. Bartmann u. K. Sharpless, *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations*. Proc. 17th Workshop Conf. Hoechst, S. 169, VCH Verlagsges. Weinheim 1987.

³ R. R. Schmidt, GBF Monogr. Ser. **1987**, 137; C. A. **109**, 6809.

⁴ R. R. Schmidt, Pure Appl. Chem. **61**, 1257 (1989).

⁵ P. Fügedi, J. Carbohydr. Chem. **6**, 377 (1987).

⁶ R. R. Schmidt u. J. Michel, J. Carbohydr. Chem. **4**, 141 (1985).

⁷ B. Wegmann u. R. R. Schmidt, J. Carbohydr. Chem. **6**, 357 (1987).

⁸ R. R. Schmidt u. G. Grundler, Angew. Chem. **94**, 790 (1982); engl.: **21**, 775.

⁹ H. Rathore, T. Hashimoto, K. Igarashi, H. Nukaya u. D. S. Fullerton, Tetrahedron **41**, 5427 (1985).

¹⁰ Y. Takahashi u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **164**, 277 (1987).

¹¹ H. P. Wessel, Tetrahedron Lett. **31**, 6863 (1990).

¹² A. Dobarro-Rodriguez, M. Trumtel u. H. P. Wessel, J. Carbohydr. Chem. **11**, 255 (1992).

¹³ G. Grundler u. R. R. Schmidt, Justus Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1826.

¹⁴ B. Wegmann u. R. R. Schmidt, Carbohydr. Res. **184**, 254 (1988).

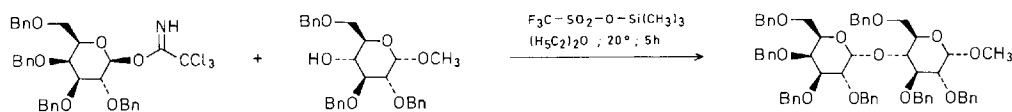
¹⁵ P. Zimmermann, U. Greilich u. R. R. Schmidt, Tetrahedron Lett. **31**, 1849 (1990).

¹⁶ R. R. Schmidt u. A. Toepfer, Tetrahedron Lett. **32**, 3353 (1991).

¹⁷ P. Fügedi, P. Nanasi u. J. Szejtli, Carbohydr. Res. **175**, 173 (1988).

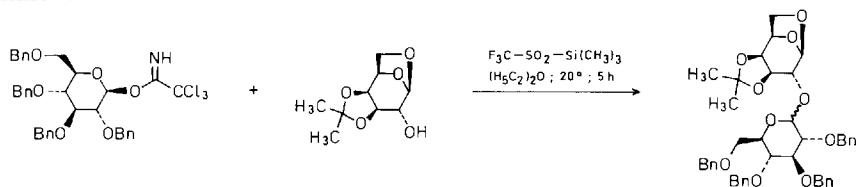
¹⁸ A. Dobarro-Rodriguez, M. Trumtel u. H. P. Wessel, J. Carbohydr. Chem. **11**, 255 (1992).

Für die Glycosidierung hochreaktiver, per-O-benzylierter Glycosyl-trichloracetimide hat es sich präparativ als günstig erwiesen, den Glycosyl-Donor langsam zu einer Mischung von Glycosyl-Akzeptor und Promoter zuzugeben. Auf diese Weise („inverse conditions“) werden Zersetzungsreaktionen des Donors durch den Promoter minimiert, so daß deutlich höhere Ausbeuten erreicht werden können¹.

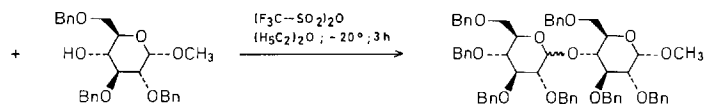


Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)- α -D-glucopyranosid²: Die Lösung von 550 mg (0,8 mmol) O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-trichloracetimidat und 195 mg (0,42 mmol) Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid in 25 ml abs. Diethylether wird bei 20° mit 47 mg (0,2 mmol) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester versetzt. Nach 5,5 h wird die Mischung mit einem Überschuß von festem Natriumhydrogencarbonat und danach mit Diethylether und einer wäßr. Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Essigsäure-ethylester = 8 : 2). Die erhaltene Glycosid-Fraktion (α : β = 8 : 1; 65%) wird säulenchromatisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Diethylether = 20 : 1; Normaldruck); Ausbeute: 240 mg (58%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



1,6-Anhydro-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α,β -D-glucopyranosyl)-3,4-O-isopropyliden- β -D-galactopyranose²; 95% (α/β = 3 : 1)

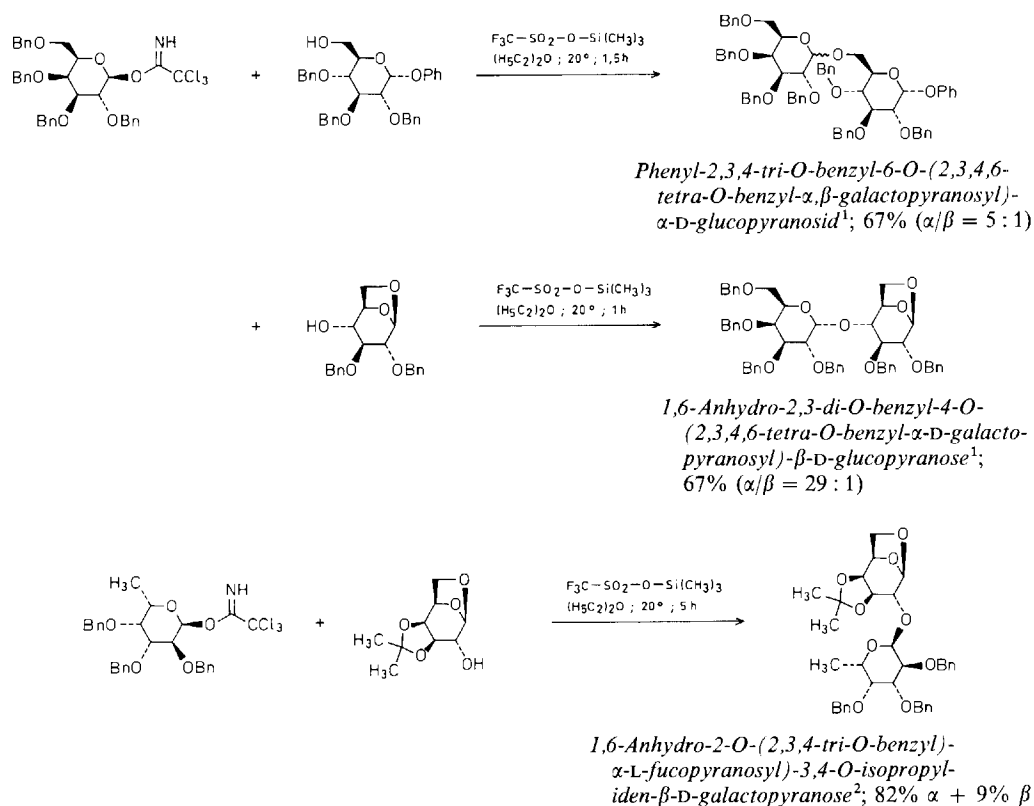


Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α,β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid³; 94% (α/β = 2,3 : 1)

¹ R. R. Schmidt u. A. Toepfer, Tetrahedron Let. **32**, 3353 (1991).

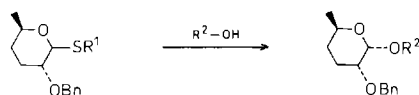
² B. Wegmann u. R. R. Schmidt, J. Carbohydr. Chem. **6**, 357 (1987).

³ A. Dobarro-Rodriguez, M. Trumtel u. H. P. Wessel, J. Carbohydr. Chem. **11**, 255 (1992).



7. aus 1-Thiozucker-Derivaten

7.1. aus 1-Thioglycosiden



Thioglycoside können in zwei unterschiedlichen Arten als Glycosyl-Donoren in Di- und Oligosaccharid-Synthesen eingesetzt werden:

- ④ zum einen können sie zunächst in Glycosyl-halogenide übergeführt werden, die die glycosylierenden Spezies sind (indirekte Glycosid-Synthese, s. S. 973 und die verschiedenen Glycosylierungs-Methoden auf Basis von Glycosyl-halogeniden)
- ⑤ zum anderen können sie direkt durch elektrophile Aktivierung als Glycosyl-Donoren eingesetzt werden

Dieser letztere Aspekt wird in diesem Abschnitt behandelt, aber auch in-situ-Glycosidierungen, in denen in Eintopfverfahren Thioglycoside intermediär in Glycosylbromide oder -sulfonate übergeführt werden, welche die eigentlichen glycosidierenden Agenzien sind.

¹ B. Wegmann u. R. R. Schmidt, J. Carbohydr. Chem. **6**, 357 (1987).

² B. Wegmann u. R. R. Schmidt, Carbohydr. Res. **184**, 254 (1988).

Darüberhinaus können Thioglycoside zu anomeren Sulfoxiden oder Sulfonen oxidiert werden, die in Glycosylierungs-Reaktionen verwendet werden können^{1,2}.

Thioglycoside sind aufgrund ihrer hohen Lagerstabilität, der Möglichkeit umfangreicher Schutzgruppen-Manipulationen an anderen Hydroxy-Gruppen und ihrer und selektiven Aktivierbarkeit sehr interessante Glycosyl-Donoren in Di- und Oligosaccharid-Synthesen. Die Verwendung von Thioglycosiden als Glycosyl-Donoren in 1,2-*cis*-Disaccharid-Synthesen ist in Übersichtsartikeln zusammenfassend dargestellt³⁻⁵.

Als Glycosyl-Donoren werden einfache Alkyl- oder Phenyl- β -thioglycoside eingesetzt. Sie lassen sich mit „thiophilen“ Promoter-Systemen aktivieren. Trifluormethansulfonsäure-methylester (Methyl-triflat)^{6,7} S-methyliert die β -Alkyl-thioglycoside unter Ausbildung von Sulfonium-Ionen, die die glycosylierenden Spezies darstellen. Thioglycoside mit einem nicht-nachbargruppenaktiven Substituenten in der 2-Position ergeben α -1,2-*cis*-Disaccharide in guten Ausbeuten, wenn wenig nukleophile Glycosyl-Akzeptoren eingesetzt werden^{8,9}. Die Glycosylierung von primären Hydroxy-Gruppen ist weniger selektiv. Modellreaktionen ergaben, daß die höchsten Ausbeuten und α -1,2-*cis*-Selektivitäten erreicht werden, wenn Diethylether als Lösungsmittel verwendet wird. Als Nebenreaktion wird eine gewisse O-Alkylierung des Glycosyl-Akzeptors beobachtet, besonders bei langsam reagierenden. Trifluormethansulfonsäure-methylester darf wegen des toxischen Potentials nur mit besonderen Vorsichtsmaßnahmen verwendet werden.

(Dimethyl-methylthio-sulfonium)-trifluormethansulfonat (DMTST)⁴ ist thiophiler und neigt weniger zu konkurrierenden O-Alkylierungen. β -Alkyl-thioglycoside mit nicht-nachbargruppenaktiven 2-O-Substituenten ergeben mit diesem Promoter zwar sehr hohe Ausbeuten an Disaccharid, jedoch sind die α -Diastereo-Selektivitäten nur gering. Durch Zusatz von Tetrabutylammonium-bromid zu der Reaktionsmischung werden die Thioglycoside in die entsprechenden Glycosylbromide übergeführt, die dann langsam, aber mit sehr hoher α -Selektivität in einer Halogenid-Ionen katalysierten Glycosid-Synthese die α -1,2-*cis*-Disaccharide ergeben¹⁰.

Nitrosyl-tetrafluoroborat generiert über S-Nitrosyl-Zwischenstufen Glycosyl-Kationen, die zwar mit guter Ausbeute, aber geringer α -Selektivität zu Disacchariden führen¹¹. Die Reaktion läßt sich auf Methyl- und Phenylthio-glycoside anwenden.

Verschiedene Methoden benutzen Halonium-Ionen zur Aktivierung von β -Alkyl-thioglycosiden. Die Zwischenstufen werden mit halophilen Katalysatoren in in-situ-Glycosid-Synthesen in die α -1,2-*cis*-Disaccharide übergeführt. Verwendete Promoter-Systeme sind Brom/Tetrabutyl-ammoniumbromid¹², Brom/Silbertrifluormethansulfonat¹³, N-Jod-succimid/Trifluoressigsäure¹⁴, (Bis-[2,4,6-trimethyl-pyridin]-jodonium)-perchlorat¹⁵. Reaktive Thioglycoside werden auch durch starke Lewissäuren O-glycosidiert. Trifluormethan-

¹ D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng u. D. van Engen, J. Am. Chem. Soc. **111**, 6881 (1989).

² D. S. Brown, S. V. Ley u. S. Vile, Tetrahedron Lett. **29**, 4873 (1988).

³ P. Fügedi, P. J. Garegg, H. Lönn u. T. Norberg, Glycoconjugate J. **4**, 97 (1987).

⁴ F. Anderson, W. Birberg, P. Fügedi, P. J. Garegg, M. Nashed u. A. Pilotti, ACS Symp. Ser. **386**, 117 (1989).

⁵ P. Sinay, Pure Appl. Chem. **63**, 519 (1991).

⁶ H. Lönn, Carbohydr. Res. **139**, 105 (1985).

⁷ H. Lönn, Carbohydr. Res. **139**, 115 (1985).

⁸ H. Lönn, J. Carbohydr. Chem. **6**, 301 (1987).

⁹ S. Sato, Y. Ito, T. Nakada, Y. Nakahara u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **167**, 197 (1987).

¹⁰ F. Anderson, P. Fügedi, P. J. Garegg u. M. Nashed, Tetrahedron Lett. **27**, 3919 (1986).

¹¹ V. Pozsgay u. H. J. Jennings, J. Org. Chem. **52**, 4637 (1987).

¹² T. Norberg, M. Walding u. E. Westman, J. Carbohydr. Chem. **7**, 283 (1988).

¹³ J. O. Kihlberg, D. A. Leigh u. D. R. Bundle, J. Org. Chem. **55**, 2860 (1990).

¹⁴ G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen u. J. H. van Boom, Tetrahedron Lett. **31**, 1331 (1990).

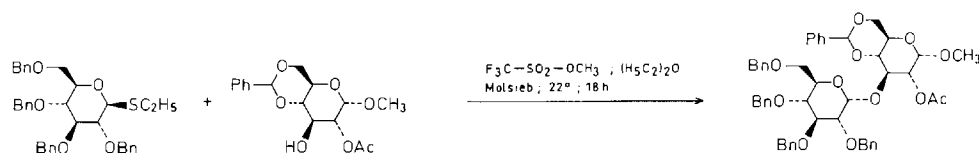
¹⁵ G. H. Veeneman u. J. H. van Boom, Tetrahedron Lett. **31**, 275 (1990).

P. Smid, G. A. de Ruiter, G. A. van der Marel, F. M. Rombouts u. J. H. van Boom, J. Carbohydr. Chem. **10**, 833 (1991).

sulfonsäure-anhydrid katalysiert die Reaktion von per-O-benzylierten Alkyl- und (mit geringerer Ausbeute) Phenyl-thioglycosiden zu α -1,2-*cis*-verknüpften Disacchariden¹. Die α -Diastereo-Selektivität der Reaktion ist allerdings gering. Mit besseren Ausbeuten und höheren α -Selektivitäten verläuft die Umsetzung von Thioglycosiden mit Sulfonsäureestern als Glycosyl-Akzeptoren in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester zu α -1,2-*cis*-Disacchariden².

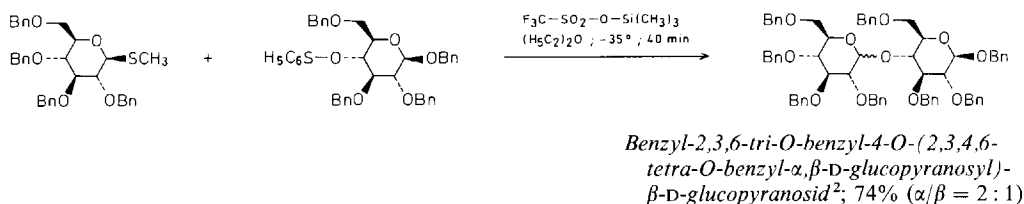
Die Aktivierung von β -Thioglycosiden kann auch durch Schwermetalle erfolgen. Geeignete Promoter-Systeme sind Quecksilber-Salze wie Quecksilbersulfat³, Quecksilberbenzoat/Perchlorsäure⁴ oder Phenyl-quecksilber-trifluormethansulfonat⁵. Kupferbromid und Tetrabutylammoniumbromid bewirkt die Umwandlung von Thioglycosiden in Glycosylbromide, welche in situ mit geeigneten halophilen Promotoren mit guten α -Selektivitäten glycosidiert werden können^{6,7}.

Heteroaromatische Thioglycoside können ebenfalls mit Erfolg für α -1,2-*cis*-Disaccharid-Synthesen eingesetzt werden. (1,3-Benzothiazol-2-yl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-thioglucopyranosid reagiert mit verschiedenen Saccharid-Derivaten in Gegenwart von Kupfer-trifluormethansulfonat bevorzugt zu α -Disacchariden⁸. (2-Pyridyl)-1-thio-glucopyranoside werden durch Methyljodid aktiviert und reagieren mit primären und sekundären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden mit guten Selektivitäten und Ausbeuten zu α -1,2-*cis*-verknüpften Di- und Oligosacchariden^{9,10}.



Methyl-2-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl)-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid¹¹: Zu einer Suspension von 117 mg (0,2 mmol) Ethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-1-thio- β -D-glucopyranosid, 65 mg (0,2 mmol) Methyl-2-O-acetyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid und 0,5 g Molekularsieb 4 Å in 5 ml abs. Diethylether werden 164 mg (1,0 mmol) Trifluormethansulfonsäure-methylester gegeben. Die Mischung wird 18 h bei 20° gerührt. Es werden 202 mg (2,0 mmol) Triethylamin zugegeben. Nach 10 min wird die Reaktionsmischung über eine Celite-Schicht abgesaugt, eingengt und säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt. Das Anomeren-Verhältnis der Disaccharid-Fraktion beträgt $\alpha : \beta = 6,7 : 1$; Ausbeute: 163,6 mg (96%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



¹ A. Dobarro-Rodriguez, M. Trumtel u. H. P. Wessel, J. Carbohydr. Chem. **11**, 255 (1992).

² Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **28**, 4701 (1987).

³ R. J. Ferrier, R. W. Hay u. N. Vethaviasar, Carbohydr. Res. **27**, 55 (1973).

⁴ J. W. van Cleve, Carbohydr. Res. **70**, 161 (1979).

⁵ P. J. Garegg, C. Henrichson u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **116**, 162 (1983).

⁶ S. Sato, M. Mori, Y. Ito u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **155**, C6 (1986).

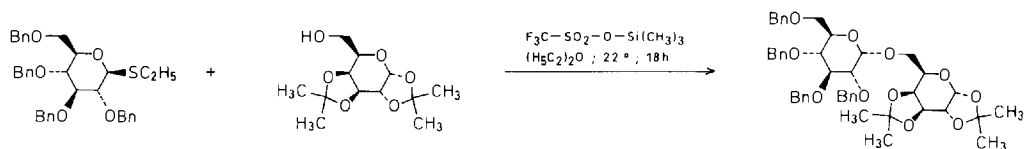
⁷ K. Koike, M. Sugimoto, S. Sato, Y. Ito, Y. Nakahara u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **163**, 189 (1987).

⁸ T. Mukaiyama, T. Nakatsuka u. S. Shoda, Chem. Lett. **1979**, 487.

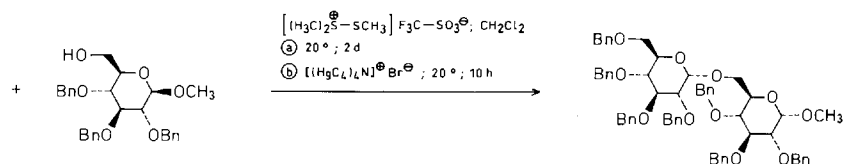
⁹ G. V. Reddy, V. R. Kulkarni u. H. B. Mereyala, Tetrahedron Lett. **30**, 4283 (1989).

¹⁰ H. B. Mereyala u. G. V. Reddy, Tetrahedron **47**, 9721 (1991).

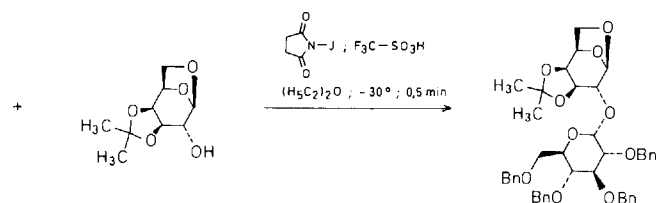
¹¹ H. Lönn, J. Carbohydr. Chem. **6**, 301 (1987).



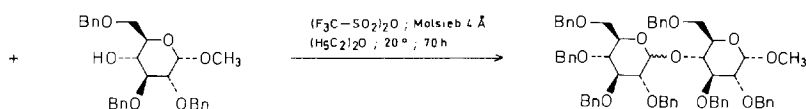
6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose¹; 68% α + 19% β



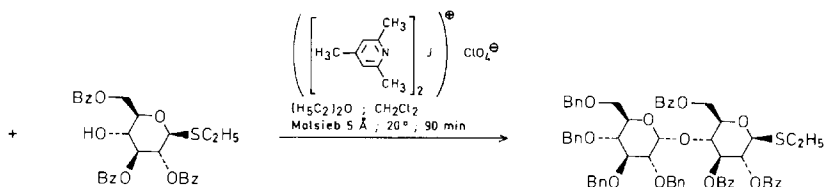
Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid²
Methode (a): 50% α + 30% β
Methode (b): 83% α



1,6-Anhydro-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-3,4-O-isopropyliden- β -D-galactopyranose³; 80% α + 8% β



Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α,β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid⁴; 53% (α/β = 1,5 : 1)



Ethyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glucopyranosid⁵; 91%

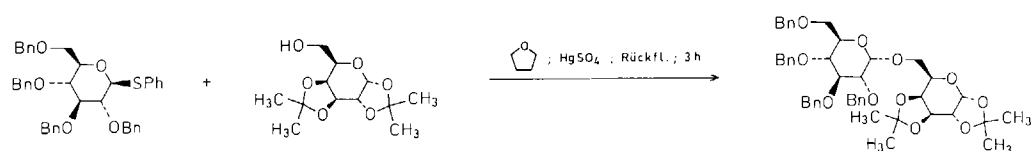
¹ H. Lönn, J. Carbohydr. Chem. **6**, 301 (1987).

² F. Anderson, P. Fügedi, P.J. Garegg u. M. Nashed, Tetrahedron Lett. **27**, 3919 (1986).

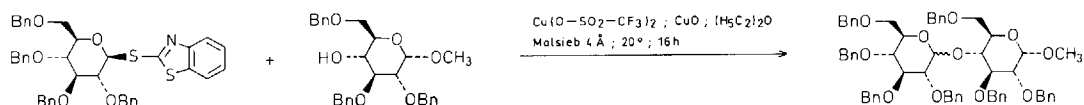
³ G.H. Veeneman, S.H. van Leeuwen u. J.H. van Boom, Tetrahedron Lett. **31**, 1331 (1990).

⁴ A. Dobarro-Rodriguez, M. Trumel u. H.P. Wessel, J. Carbohydr. Chem. **11**, 255 (1992).

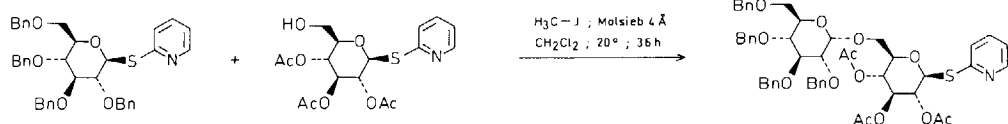
⁵ G.H. Veeneman u. J.H. van Boom, Tetrahedron Lett. **31**, 275 (1990).



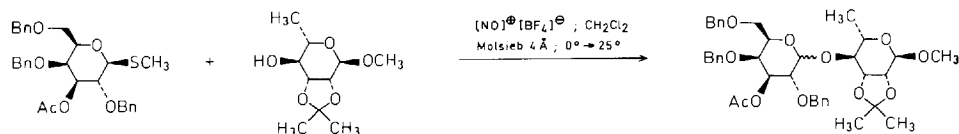
6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose¹; 54%



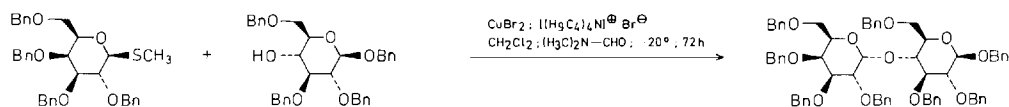
Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α , β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid²; 73% ($\alpha/\beta = 2:1$)



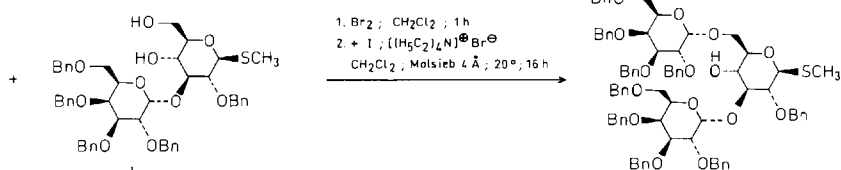
2-Pyridyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-glucopyranosid³; 66%



Methyl-4-O-(3-O-acetyl-2,4,6-tri-O-benzyl- α , β -D-galactopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- α -L-rhamnopyranosid⁴; 74% ($\alpha/\beta = 3:2$)



Benzyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)- β -D-glucopyranosid⁵; 88%



Methyl-2-O-benzyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)-1-thio- β -D-glucopyranosid⁶; 89%

¹ R. J. Ferrier, R. W. Hay u. N. Vethaviasar, Carbohydr. Res. **27**, 55 (1973).

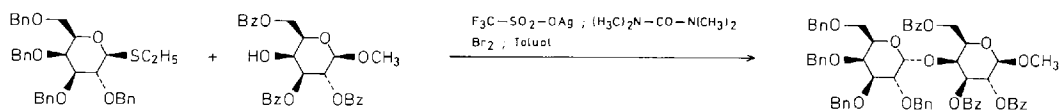
² T. Mukaiyama, T. Nakatsuka u. S. Shoda, Chem. Lett. **1979**, 487.

³ H. B. Merayala u. G. V. Reddy, Tetrahedron **47**, 9721 (1991).

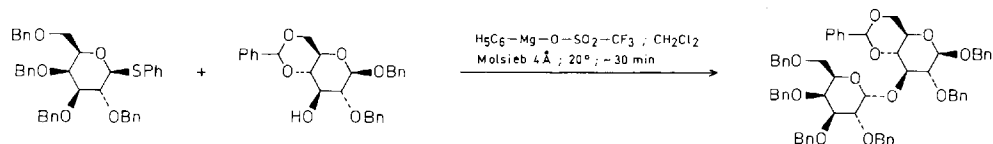
⁴ V. Pozsgay u. H. J. Jennings, J. Org. Chem. **52**, 4637 (1987).

⁵ S. Sato, M. Mori, Y. Ito u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **155**, C6 (1986).

⁶ T. Norberg, M. Walding u. E. Westman, J. Carbohydr. Chem. **7**, 283 (1988).



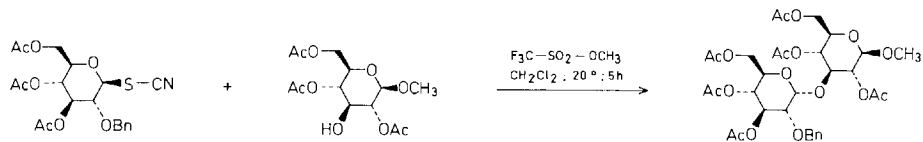
Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)- β -D-galactopyranosid¹; 88%



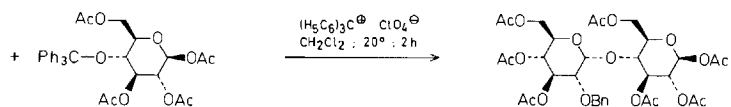
Benzyl-2-O-benzyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosyl)-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosid²; 72%

7.2. aus Glycosyl-thiocyanaten

β -Glycosyl-thiocyanate, die einen nicht Nachbargruppen-aktiven Substituenten an O-2 tragen, reagieren mit Triphenylmethylethern von Sacchariden mit sehr hoher Selektivität zu α -1,2-*cis*-Disacchariden^{3,4}. Als Promoter dieser Reaktion wird Triphenylmethyl-perchlorat verwendet. Nach einer neueren Variante dieser Reaktion können diese Glycosyl-Donoren auch mit Saccharid-Derivaten mit unsubstituierter Hydroxy-Gruppe zu α -1,2-*cis*-Disacchariden umgesetzt werden. In diesem Falle erfolgt die Aktivierung mit Trifluormethansulfonsäure-methylester⁵. Die hohe α -Selektivität der Reaktion wird auf einen cyclischen Übergangszustand zurückgeführt, bei der Reaktion wird Trimethylsilyl-isothiocyanat gebildet. Folgende Beispiele mögen dies verdeutlichen:



Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid⁵; 54%



1,2,3,6-Tetra-O-acetyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose³; 77%

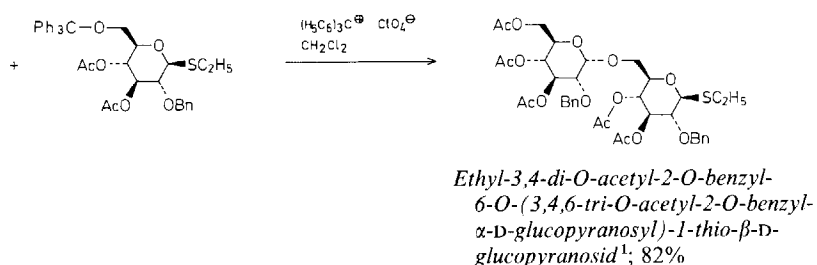
¹ J. O. Kihlberg, D. A. Leigh u. D. R. Bundle, J. Org. Chem. **55**, 2860 (1990).

² P. J. Garegg, C. Henrichson u. T. Norberg, Carbohydr. Res. **116**, 162 (1983).

³ N. K. Kochetkov, E. M. Klimov u. N. N. Malysheva, Tetrahedron Lett. **30**, 5459 (1989).

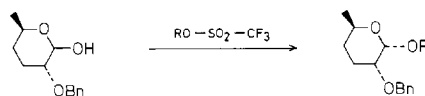
⁴ N. K. Kochetkov, N. N. Malysheva, E. M. Klimov u. A. V. Demchenko, Tetrahedron Lett. **33**, 381 (1992).

⁵ N. K. Kochetkov, E. M. Klimov, N. N. Malysheva u. A. V. Demchenko, Carbohydr. Res. **232**, C1 (1992).

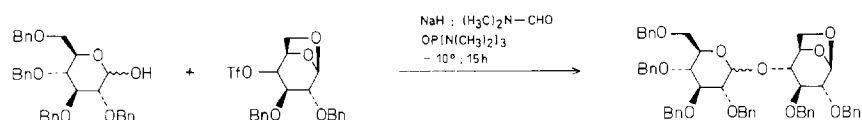


8. aus 1-OH-freien Saccharid-Derivaten

8.1. durch anomere O-Alkylierung



Eine Glycosidierung von Zucker-Derivaten kann auch durch O-Alkylierung der anomeren Hydroxy-Gruppe mit Trifluormethansulfonsäure-alkylestern verschiedener Alkohole erreicht werden. Die Reaktion von primären Trifluormethansulfonsäure-alkylestern mit verschiedenen Aldopyranosen in Gegenwart von Basen führt in unpolaren Lösungsmitteln bevorzugt zu den Glycosiden mit äquatorialer Orientierung, während in polaren Lösungsmitteln und bei tieferen Temperaturen vorwiegend die axialen Produkte erhalten werden²⁻⁵. Sekundäre Trifluormethansulfonsäure-alkylester reagieren unter Epimerisierung an dem C-Atom, das die Sulfonyloxy-Gruppe trägt. In der D-gluc- und D-galacto-Reihe werden bei tiefen Temperaturen ebenfalls bevorzugt die α -1,2-*cis*-Disaccharide gebildet⁶. Die Ausbeuten dieser Glycosidierung sind allgemein sehr hoch. Ein sterisch anspruchsvollerer Rest wie z. B. eine Triphenylmethyl-Gruppe in der 6-Position des 1-OH-freien Zuckers vergrößert der Anteil des α -Disaccharids. Ähnliche Ergebnisse werden auch für die Glycosidierung 1-OH-freier Furanose-Derivate erhalten⁷⁻⁹.



¹ N. K. Kochetkov, N. N. Malysheva, E. M. Klimov u. A. V. Demchenko, *Tetrahedron Lett.* **33**, 381 (1992).

² R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **98**, 213 (1986); engl.: **25**, 212.

³ R. R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **61**, 1257 (1989).

⁴ R. R. Schmidt, U. Moering u. M. Reichrath, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3565 (1980).

⁵ R. R. Schmidt, M. Reichrath u. U. Moering, *J. Carbohydr. Chem.* **3**, 67 (1984).

⁶ Y. E. Tsvetkov, W. Klotz u. R. R. Schmidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 371.

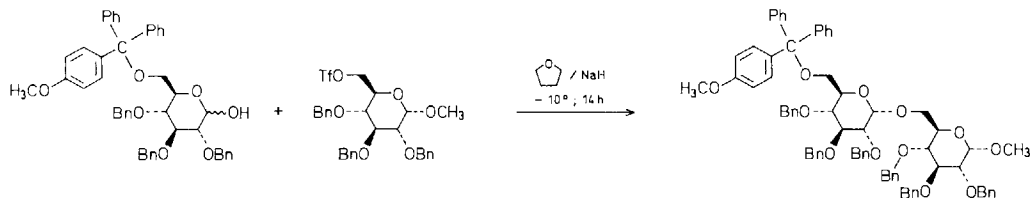
⁷ R. R. Schmidt u. M. Reichrath, *Angew. Chem.* **91**, 497 (1979); engl.: **18**, 466.

⁸ R. R. Schmidt, M. Reichrath u. U. Moering, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3561 (1980).

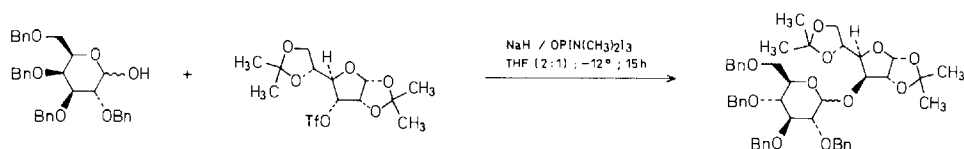
⁹ R. R. Schmidt, U. Moering u. M. Reichrath, *Chem. Ber.* **115**, 39 (1982).

1,6-Anhydro-2,3-di-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α,β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose¹: Zu der Lösung von 277 mg (0,51 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose in 8 ml Dimethylformamid/Phosphorsäure-tris-[dimethylamid] (2 : 1) werden bei -10° 40–50 mg Natriumhydrid gegeben. Nach dem 10 min Rühren werden 366 mg (0,77 mmol) 1,6-Anhydro-2,3-O-benzyl- β -D-galactopyranose in 4 ml Dimethylformamid/Phosphorsäure-tris-[dimethylamid] (2 : 1) zugegeben. Die Mischung wird 15 h gerührt. Der Überschuß an Natriumhydrid wird durch Zugabe von einigen Tropfen Methanol zerstört. Die Mischung wird mit Essigsäure-ethylester verdünnt, mit Wasser und ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt. Die anomeren Disaccharide werden in Verhältnis $\alpha : \beta = 2 : 1$ erhalten; Ausbeute: 388 g (95%).

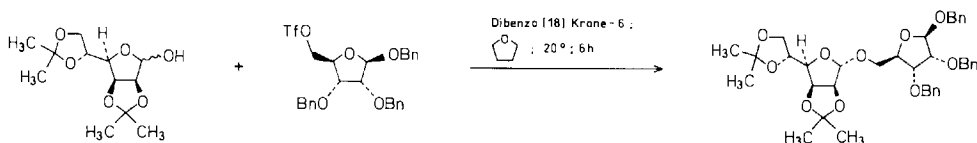
Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-[6-O-(4-methoxy-phenyl)-diphenylmethyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl]- α -D-glucopyranosid²; 80%



1,2;5,6-Di-O-isopropyliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α,β -D-galactopyranosyl)- α -D-glucopyranose¹; 64% α + 36% β



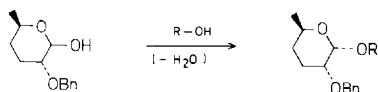
Benzyl-2,3-di-O-benzyl-5-O-(2,3;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-mannofuranosyl)- β -D-ribofuranosid³; 68%

¹ Y. E. Tsvetkov, W. Klotz u. R. R. Schmidt, Justus Liebigs Ann. Chem. **1992**, 371.

² R. R. Schmidt, M. Reichrath u. U. Moering, J. Carbohydr. Chem. **3**, 67 (1984).

³ R. R. Schmidt, U. Moering u. M. Reichrath, Chem. Ber. **115**, 39 (1982).

8.2. durch direkte Glycosidierung über Glycosylhalogenide

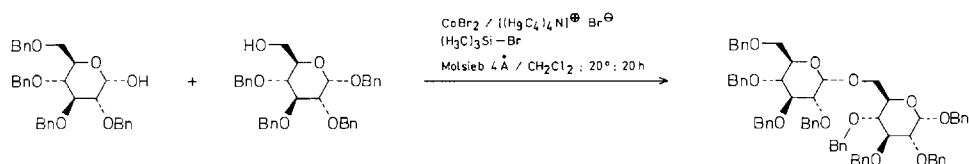


In mehreren miteinander verwandten Methoden werden 1-OH-freie Saccharid-Derivate direkt in α -1,2-*cis*-konfigurierte Disaccharide übergeführt. In Eintopfreaktionen wird zunächst ein Glycosylhalogenid erzeugt, welches in situ in Gegenwart eines klassischen Katalysators mit Glycosyl-Akzeptoren zu Disacchariden reagiert. Geeignete Promoter-Systeme:

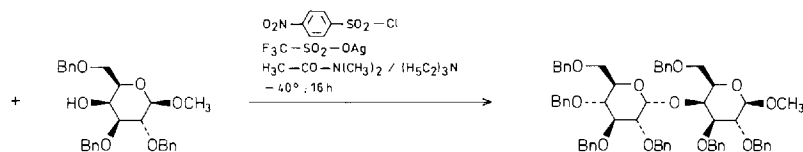
Methansulfonsäure/Cobalt(II)-bromid/Tetraethylammonium-perchlorat^{1, 2}

Brom-trimethyl-silan/Cobalt(II)-bromid/Tetraethylammonium-bromid^{3, 4}

4-Nitro-benzolsulfonylchlorid/Silber-trifluormethansulfonat/Dimethylacetamid/Triethylamin^{5, 6}



*Benzyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid*⁴; 60% α + 11% β



*Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid*⁶; 78% α + 9% β

¹ S. Koto, N. Morishima u. S. Zen, Chem. Lett. **1976**, 1109.

² S. Koto, N. Morishima u. S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **55**, 1543 (1982).

³ N. Morishima, S. Koto, C. Kusuhara u. S. Zen, Chem. Lett. **1981**, 427.

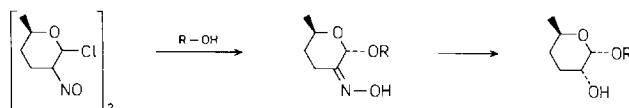
⁴ S. Koto, N. Morishima, C. Kusuhara, S. Sekido, T. Yoshida u. S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **55**, 2995 (1982).

⁵ N. Morishima, S. Koto u. S. Zen, Chem. Lett. **1982**, 1039.

⁶ S. Koto, N. Morishima, M. Owa u. S. Zen, Carbohydr. Res. **130**, 73 (1984).

9. aus Glycalen

9.1. aus 2-Nitroso-glycalen



Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen C-2-Substituenten von Hexopyranosen besitzt eine Nitroso-Gruppe eine ausgeprägte *cis*-dirigierende Wirkung. Dieser Effekt läßt sich für eine leistungsfähige, heute allerdings weniger häufig verwendete α -1,2-*cis*-Verknüpfung heranziehen¹.

Bei der Addition von Nitrosylchlorid an Tri-O-acetyl-D-glucal entsteht das dimer *Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-nitroso- α -D-glucopyranosyl-chlorid*², das mit seiner monomeren Form im Gleichgewicht steht^{3,4}. Letzteres bildet nach Isomerisierung zum Tri-O-acetyl-2-oximino- α -D-hexopyranosylchlorid unter Abspaltung von Chlorwasserstoff ein hochreaktives Nitroso-glucal. Mit Alkoholen und Monosacchariden reagiert es mit hoher Stereoselektivität^{5,6} zu den entsprechenden α -Oximino-glycosiden, die nach Entoximierung⁷ zu den 2-Keto-zuckern mit Natriumborant⁸ zu den α -1,2-*cis*-verknüpften Disacchariden reduziert werden können⁹. Die Reduktion verläuft jedoch nicht streng stereospezifisch, so daß immer die an C-2' epimeren α -1,2-*trans*-verknüpften Disaccharide (α -D-Mannoside) erhalten werden.

Anwendungen dieser Methode finden sich u. a. bei¹⁰⁻¹².

Im folgenden sind experimentelle Details der mehrstufigen Synthesesequenz für die α -1,2-*cis*-Glucosidierung beschrieben. Ausgehend von Glucal wird das dimer Nitroso-glycosylchlorid hergestellt. Die α -Glycosidierung erfolgt vorteilhaft in Dimethylformamid. Entoximierungen können mit Acetaldehyd/Chlorwasserstoff erfolgen. Im Beispiel werden unter diesen Bedingungen jedoch die Acetal-Schutzgruppen abgespalten, so daß mit Titan(III)-chlorid unter neutralen Bedingungen entoximiert wird. Die Reduktion des Keto-zuckers erfolgt mit Natriumborant. Der erhaltene Alkohol mit D-gluc-Konfiguration wird O-acetyliert.

¹ R. U. Lemieux u. T. L. Nagabhushan, *Methods Carbohydr. Chem.* **6**, 487 (1972).

² R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan u. I. K. O'Neill, *Can. J. Chem.* **46**, 413 (1968).

³ R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan u. K. James, *Can. J. Chem.* **51**, 1 (1973).

⁴ R. U. Lemieux, Y. Ito, K. James u. T. L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.* **51**, 7 (1973).

⁵ R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan u. S. W. Gunner, *Can. J. Chem.* **46**, 405 (1968).

⁶ R. U. Lemieux, Y. Ito, K. James u. T. L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.* **51**, 7 (1973).

⁷ R. U. Lemieux, R. A. Earl, K. James u. T. L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.* **51**, 19 (1973).

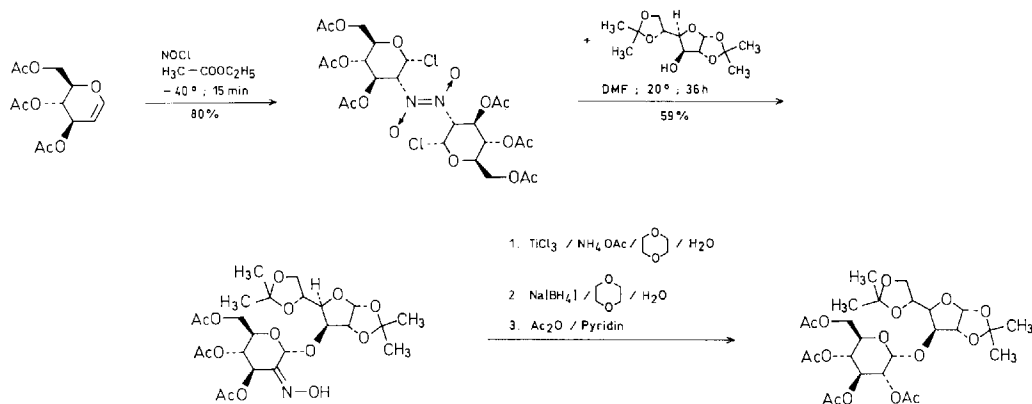
⁸ R. U. Lemieux, K. James u. T. L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.* **51**, 27 (1973).

⁹ R. U. Lemieux, K. James u. T. L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.* **51**, 42 (1973).

¹⁰ K. Miyai u. R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **21**, 45 (1972).

¹¹ R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan, K. J. Clementson u. L. C. N. Tucker, *Can. J. Chem.* **51**, 53 (1973).

¹² P. C. Wyss, J. Kiss u. W. Arnold, *Helv. Chim. Acta* **58**, 1847 (1975).



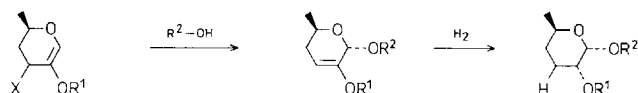
1,2,5,6-Di-O-isopropyliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl)- α -D-glucofuranose:

*Dimeres 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-nitroso- α -D-glucopyranosyl-chlorid*¹: Die Lösung von 12 g (44 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl- α -D-glucal in 100 ml Essigsäureethylester wird unter Stickstoff auf -40° gekühlt. Es wird ein leichter Strom Nitrosylchlorid eingeblasen. Nach 10 min wird mit Stickstoff gespült und nach 15 min auf 0° erwärmt. Die Lösung wird i. Vak. eingedunstet. Der Rückstand kristallisiert und wird aus Chloroform/Hexan umkristallisiert; Ausbeute: 11,9 g (80%).

*3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-oximino- α -D-arabino-hexopyranosyl)-1,2,5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose*²: Eine Lösung von 8,0 g 1,2,5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose und 13,0 g dimerem 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-nitroso- α -D-glucopyranosyl-chlorid in 210 ml Dimethyl-formamid wird 36 h bei 20° stehengelassen. Die Mischung wird i. Vak. zum Öl eingedunstet, in 500 ml Ether aufgenommen und 4mal mit 300 ml Wasser gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Hauptkomponente kristallisiert aus Essigsäure-ethylester/Skellysolve B; Ausbeute: 10,2 g (59%).

*1,2,5,6-Di-O-isopropyliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl)- α -D-glucofuranose*³: In einer Stickstoff-Atmosphäre wird eine 20%ige Lösung von 15 g Titan(III)-chlorid tropfenweise zu einer Lösung von 3,25 g 3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-oximino- α -D-arabino-hexopyranosyl)-1,2,5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose und 6,0 g Ammoniumacetat in 30 ml 1,4-Dioxan getropft. Es wird 3 h nachgerührt. Anschließend werden erneut 6,0 g Ammoniumacetat und 30 ml 1,4-Dioxan zugegeben und 15 g Titan(III)-chlorid zugegeben. Die Suspension wird 2 h gerührt und mit 250 ml Dichlormethan extrahiert. Die organ. Phase wird mit ges. wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und eingedunstet. Der Rückstand wird in 25 ml 60%igem wäbr. 1,4-Dioxan aufgenommen und mit 0,15 g Natriumboranat reduziert. Nach 3 h wird die Mischung mit einem Mischbett-Ionenaustauscher entionisiert, zum Öl aufkonzentriert und mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Das peracetylierte Material wird aus Essigsäure-ethylester/Skellysolve B kristallisiert; Ausbeute: 2,5 g (73%).

9.2. aus O-acylierten 2-Hydroxy-glycalen



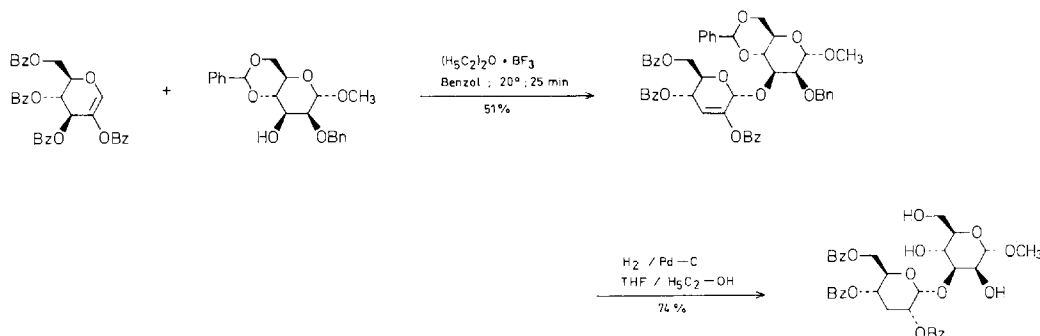
O-Acylierte 2-Hydroxy-glycale reagieren mit Alkoholen in Gegenwart von Lewisäuren unter allylischer Umlagerung und Eliminierung der C-3-Acyloxy-Gruppe zu 2,3-ungesättigten Glycosiden (s.S. 806). Der Angriff des Alkohols erfolgt von der Unterseite des

¹ R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan u. I. K. O'Neill, Can. J. Chem. **46**, 413 (1968).

² R. U. Lemieux, Y. Ito, K. James u. T. L. Nagabhushan, Can. J. Chem. **51**, 7 (1973).

³ R. U. Lemieux, K. James u. T. L. Nagabhushan, Can. J. Chem. **51**, 42 (1973).

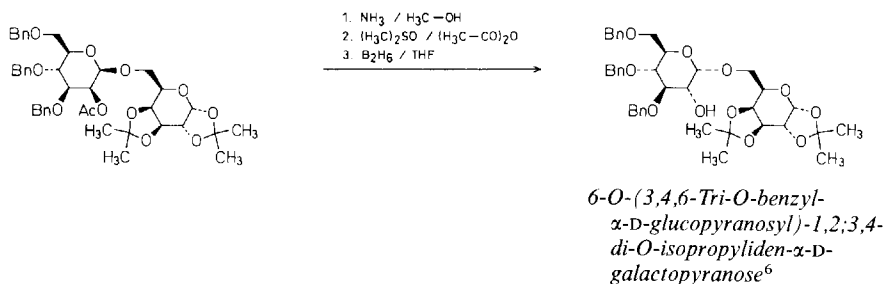
Zuckers, so daß diese Reaktion eine hohe α -Selektivität auszeichnet. Bei der Reduktion des olefinischen Disaccharids entstehen α -1,2-*cis*-3-Desoxy-disaccharide¹⁻⁵.



Methyl-3-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-3-desoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl)- α -D-mannopyranosid¹: Zu der Lösung von 1,5 g 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-D-arabino-hex-1-enopyranose und 0,98 g Methyl-2-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-mannopyranosid in 25 ml abs. Dichlormethan werden 1,5 ml 45%iges Diethylether-Trifluorboran gegeben. Die Lösung wird 25 min bei 20° stehengelassen, dann mit Natriumcarbonat neutralisiert und in Eiswasser gegossen. Die Mischung wird mit Chloroform extrahiert, die organ. Phasen werden vereinigt, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Toluol/Essigsäure-ethylester = 4:1). Es werden 1,11 g (51%) *Methyl-3-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-3-desoxy- α -D-glycero-hex-2-enopyranosyl)-2-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-mannopyranosid* erhalten. Dieses olefinische Disaccharid wird in wenig Tetrahydrofuran gelöst, mit Ethanol verdünnt und in Gegenwart von 350 mg 10% Palladium/Kohle bei Normaldruck hydriert. Das erhaltene Produkt wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Essigsäure-ethylester); Ausbeute: 597 mg (74%).

10. spezielle Methoden

Ein indirektes Verfahren zur Synthese von α -1,2-*cis*-Disacchariden nutzt die leichte Zugänglichkeit von α -1,2-*trans*-Disacchariden (α -D-Mannopyranosiden). Letztere werden durch Oxidation der 2-Hydroxy-Gruppe der nicht reduzierenden Saccharid-Einheit und selektive Reduktion epimerisiert^{6,7}.



¹ G. Alfredsson u. P.J. Garegg, Acta Chem. Scand. **27**, 556 (1973).

² D. Ekborg, P.J. Garegg u. S. Josephson, Carbohydr. Res. **65**, 301 (1978).

³ J. Cleophax, D.K. Duc, J.-M. Delaumeny, S.D. Gero u. A. Rolland, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1978**, 771.

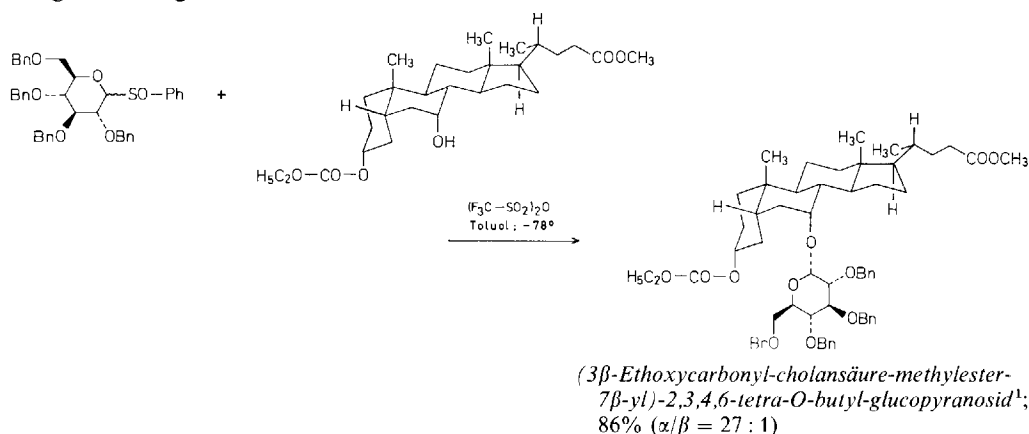
⁴ J. Cleophax, J.-M. Delaumeny, S.D. Gero, A. Rolland u. N. Rolland, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1978**, 773.

⁵ N. Rolland, G. Vass, J. Cleophax, A.-M. Sepulchre u. S.D. Gero, Helv. Chim. Acta **65**, 1627 (1982).

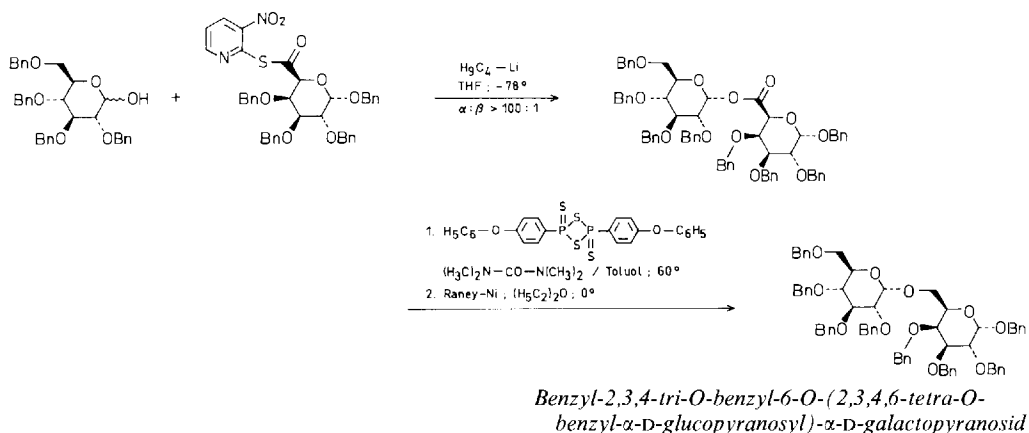
⁶ H.B. Boren, G. Ekborg, K. Eklind, P.J. Garegg, A. Pilotti u. C.-G. Swahn, Acta Chem. Scand. **27**, 2639 (1973).

⁷ P.J. Garegg u. L. Muron, Acta Chem. Scand. Ser. B **33**, 453 (1979).

Glycosyl-sulfoxide sind nach Aktivierung mit Trifluormethansulfonsäure-anhydrid sehr reaktive Glycosyl-Donoren für die Glycosylierung unreaktiver Glycosyl-Akzeptoren. Die Reaktion ist stark von dem verwendeten Lösungsmittel abhängig. In Toluol wird bei der Glycosylierung eines sterisch stark gehinderten Aglycons bei einer sehr guten Gesamtausbeute und α -Diastereo-Selektivität das α -1,2-*cis*-Glycosid erhalten¹. Zu neueren Anwendungen im Oligosaccharid-Bereich s. Lit.².



In einer „Redox-Glycosidierung“ wird ein benzyliertes, 1-OH-freies Pyranose-Derivat mit aktivierten Uronsäuren zu α -Glycosylestern acyliert. Letztere werden in entsprechende α -Thioester übergeführt, die anschließend mit Raney-Nickel zum α -1,2-*cis*-verknüpften Disaccharid reduziert werden³:



Hoffnungen, den inversen anomeren Effekt⁴ für selektive α -1,2-*cis*-Disaccharid-Synthesen ausnutzen zu können, konnten sich trotz intensiver Bemühungen nicht bestätigen. Dazu wurden aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl-bromid bzw. α -D-galactopyranosyl-bromid mit tert. Aminen, Dialkylsulfanen und tert. Phosphanen Glycosyl-ammonium-, -sulfonium- und -phosphonium-Verbindungen hergestellt. In Methanolysen reagieren diese Onium-Verbindungen zwar bevorzugt zu α -1,2-*cis*-Glycosiden⁵⁻⁸. Bereits bei der Glycosylierung reaktiver primärer Hydroxy-Gruppen von Sacchariden wurden jedoch nur unbefriedigende Ergebnisse erzielt⁷.

¹ D. Kahne, S. Walker, Y. Cheng u. D. van Engen, J. Am. Chem. Soc. **111**, 6881 (1989).

² A. K. Sarkar u. K. L. Mutta, Carbohydr. Res. **233**, 245 (1992).

³ A. G. M. Barrett u. A. C. Lee, J. Org. Chem. **57**, 2818 (1992).

⁴ R. U. Lemieux A. u. R. Morgan, Can. J. Chem. **43**, 2205 (1965).

⁵ A. C. West u. C. Schuerch, J. Am. Chem. Soc. **95**, 1333 (1973).

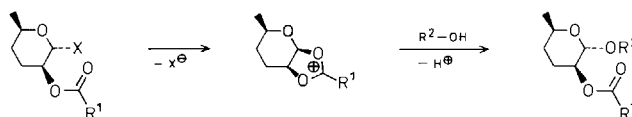
⁶ F. J. Kronzer u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **33**, 273 (1974).

⁷ R. Eby u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **39**, 33 (1975).

⁸ T. J. Lucas u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **34**, 79 (1974).

δ_3) α -1,2-*trans*-Disaccharide

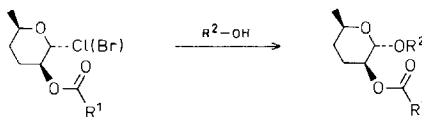
Zucker der D-manno und L-rhamno-Reihe tragen im Gegensatz zu denen der D-gluco- und D-galacto-Reihe benachbart zum anomeren C-Atom eine axial ständige Hydroxy-Gruppe, die für die Lenkung der Glycosid-Synthese wichtig ist. Ist das H-Atom der 2-Hydroxy-Gruppe in Pyranose-Derivaten durch einen Nachbargruppen-aktiven Substituenten, z. B. eine Acetyl- oder Benzoyl-Gruppe, ersetzt, kann sich nach Abstraktion des Substituenten am anomeren C-Atom eine Acetoxonium-Zwischenstufe bilden, deren Konfiguration an C-1 und C-2 umgekehrt zu der in der gluco- bzw. galacto-Reihe ist. Die Öffnung der Zwischenstufe durch Angriff eines Nukleophils an C-1 führt dann zu α -1,2-*trans*-Glycosiden. Für die Synthesen von α -1,2-*trans*-Glycosiden unter Nachbargruppen-Beteiligung gelten demnach ähnliche Voraussetzungen wie für β -1,2-*trans*-Glycoside.



Aber auch mit nicht Nachbargruppen-aktiven Substituenten an C-2 können in der D-manno- und L-rhamno-Reihe α -1,2-*trans*-Glycoside erhalten werden. Unter den Bedingungen der in-situ-Anomerisierung entsteht aus einem α -D-Mannopyranosylhalogenid ein thermodynamisch instabileres β -Halogenid, das mit Nukleophilen unter Inversion zum thermodynamisch stabileren α -1,2-*trans*-Glycosid reagieren kann (anomerer Effekt). Andere Übergangszustände der in-situ-Anomerisierung reagieren ähnlich. Nach beiden Verfahren ist es also verhältnismäßig einfach, α -1,2-*trans*-glycosidische Bindungen zu erhalten.

1. aus Glycosylchloriden und -bromiden

1.1. aus 2-O-acylierten Glycosylchloriden und -bromiden



1.1.1. mit Silber-Salzen (Koenigs-Knorr-Reaktion)

Als Glycosyl-Donoren dieser mit Silber-Salzen katalysierten Koenigs-Knorr-Reaktionen zu α -1,2-*trans*-Disacchariden können gleichermaßen 2-O-acetylierte bzw. 2-O-benzoylierte Pyranosyl-chloride oder -bromide eingesetzt werden. Als Silber-Salz-Promotoren können Silberoxid^{1, 2} oder Silberperchlorat^{3, 4} verwendet werden, jedoch wird heute ein-

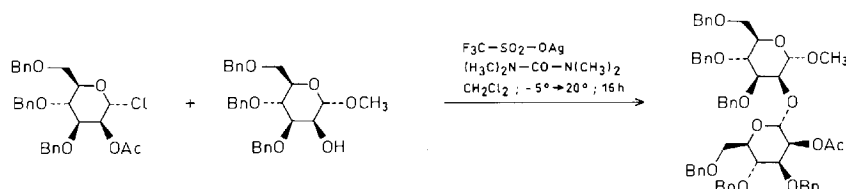
¹ E. A. Talley, D. D. Reynolds u. W. L. Evans, J. Am. Chem. Soc. **65**, 575 (1943).

² P. A. J. Gorin u. A. S. Perlin, Can. J. Chem. **39**, 2474 (1961).

³ H. Bredereck, A. Wagner, D. Geissel, P. Gross, U. Hutten u. H. Ott, Chem. Ber. **95**, 3056 (1962).

⁴ H. Paulsen u. R. Leuhn, Justus Liebigs Ann. Chem. **1983**, 1047.

deutig dem reaktiveren Silber-trifluormethansulfonat¹ in Gegenwart von Säure-Fängern der Vorzug gegeben. Bei den mit diesem Reagenz katalysierten α -1,2-*trans*-Di- und Oligosaccharid-Synthesen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die weniger reaktiven, per-O-acylierten Glycosyl-Donoren als Glycosylpyranosylbromide²⁻⁹ einzusetzen, während die reaktiveren, mehrfach O-benzylierten Glycosyl-Donoren als Glycosyl-chloride¹⁰⁻²⁸ eingesetzt werden können. Diese Einteilung gilt jedoch nicht streng und ist immer auf den Einzelfall abzustimmen.



Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-mannopyranosid¹⁴:

Zu der Mischung von 232 mg (0,5 mmol) Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosid, 206 mg (0,80 mmol) Silber-trifluormethansulfonat und 0,2 ml (1,6 mmol) Tetramethyl-harnstoff in 0,5 ml Dichlormethan werden 0,4 ml einer Lösung von 2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl-chlorid [hergestellt aus 380 mg (0,75 mmol) 3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-(1-methoxy-ethyliden)- β -D-mannopyranose und Chlor-trimethyl-silan in 0,7 ml Dichlormethan] innerhalb 2 min bei -5° zugegeben. Die Mischung wird 2 h bei 20° gerührt, danach werden die restlichen 0,3 ml der Lösung von 2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl-chlorid in Dichlormethan zugegeben. Die Mischung wird 12 h gerührt, dann über eine Celite- Filterschicht abgesaugt, zum Sirup eingedampft und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Toluol/Essigsäure-ethylester = 10 : 1); Ausbeute: 385 mg (82%).

¹ S. Hanessian u. J. Banoub, Carbohydr. Res. **53**, C13 (1977).

² H. Lönn u. J. Lönngren, Carbohydr. Res. **120**, 17 (1983).

³ H. Paulsen u. R. Leubhn, Justus Liebigs Ann. Chem. **1983**, 1047.

⁴ O. P. Srivastava u. O. Hindsgaul, Can. J. Chem. **64**, 2324 (1986).

⁵ O. P. Srivastava u. O. Hindsgaul, J. Org. Chem. **52**, 2869 (1987).

⁶ H. Paulsen u. A. C. Heitmann, Justus Liebigs Ann. Chem. **1988**, 1061.

⁷ V. Pozsgay u. H. J. Jennings, J. Org. Chem. **53**, 4042 (1988).

⁸ K. Adelhörst, K. Bock, H. Pedersen u. S. Refn, Acta Chem. Scand., Ser. B **42**, 196 (1988).

⁹ K. Bock, J. E.-B. Guzman u. R. Norrestam, Carbohydr. Res. **179**, 97 (1988).

¹⁰ T. Ogawa, K. Katano u. M. Matsui, Carbohydr. Res. **64**, C3 (1978).

¹¹ P. J. Garegg u. L. Maron, Acta Chem. Scand., Ser. B **33**, 39 (1979).

¹² S. Josephson u. D. R. Bundle, Can. J. Chem. **57**, 3073 (1979).

¹³ T. Ogawa u. K. Sasajima, Carbohydr. Res. **93**, 67 (1981).

¹⁴ T. Ogawa, K. Katano, D. Sasajima u. M. Matsui, Tetrahedron **37**, 2779 (1981).

¹⁵ T. Ogawa u. K. Sasajima, Carbohydr. Res. **93**, 231 (1981).

¹⁶ T. Ogawa u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. **93**, C1 (1981).

¹⁷ P. J. Garegg u. T. Norberg, J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1 **1982**, 2973.

¹⁸ H. Paulsen, R. Leubhn u. O. Lockhoff, Carbohydr. Res. **103**, C7 (1982).

¹⁹ T. Ogawa u. H. Yamamoto, Carbohydr. Res. **104**, 271 (1982).

²⁰ T. Ogawa, S. Nakabayashi u. T. Kitajima, Carbohydr. Res. **114**, 225 (1983).

²¹ H. Paulsen u. R. Leubhn, Justus Liebigs Ann. Chem. **1983**, 1047.

²² T. Ogawa u. H. Yamamoto, Carbohydr. Res. **114**, 79 (1985).

²³ H. Paulsen, M. Heume, Z. Györgydeak u. R. Leubhn, Carbohydr. Res. **144**, 57 (1985).

²⁴ K. Katano, A. Millar, V. Pozsgay, J. L. Primeau u. S. M. Hecht, J. Org. Chem. **51**, 2927 (1986).

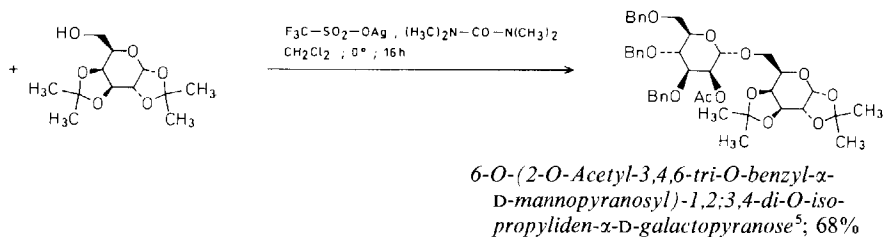
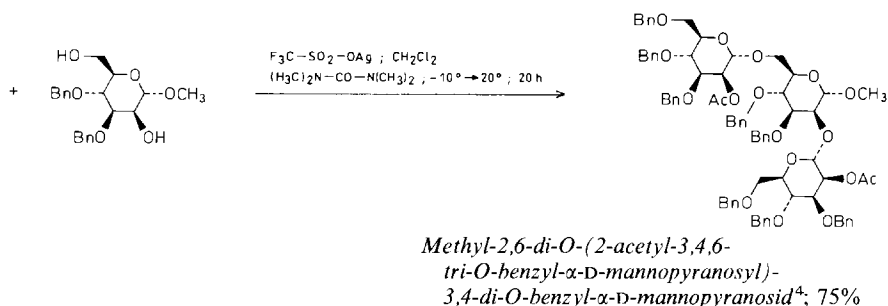
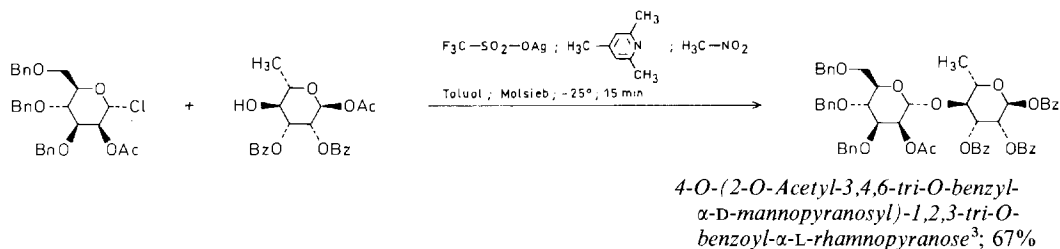
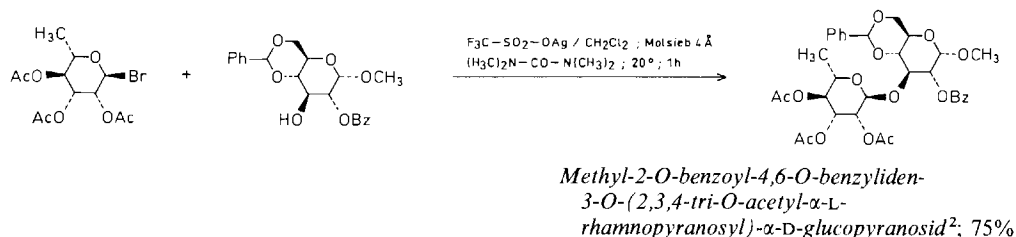
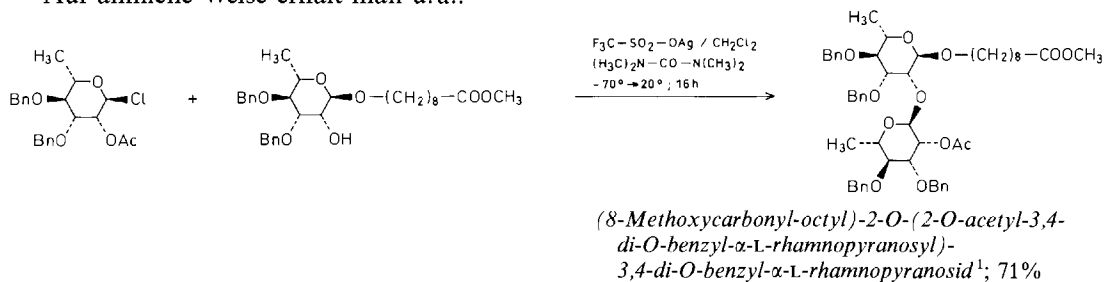
²⁵ O. P. Srivastava u. O. Hindsgaul, J. Org. Chem. **52**, 2869 (1987).

²⁶ H. Paulsen u. T. Peters, Carbohydr. Res. **165**, 229 (1987).

²⁷ O. P. Srivastava, O. Hindsgaul, M. Shoreibah u. M. Pierce, Carbohydr. Res. **179**, 137 (1988).

²⁸ H. Paulsen u. A. C. Heitmann, Justus Liebigs Ann. Chem. **1988**, 1061.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



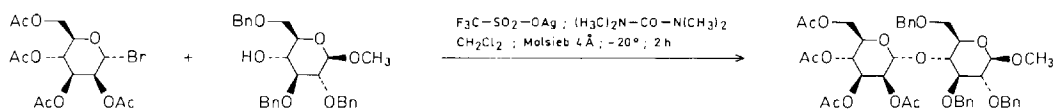
¹ S. Josephson u. D. R. Bundle, Can. J. Chem. **57**, 3073 (1979).

² K. Bock, J. F.-B. Guzman u. R. Norrestam, Carbohydr. Res. **179**, 97 (1988).

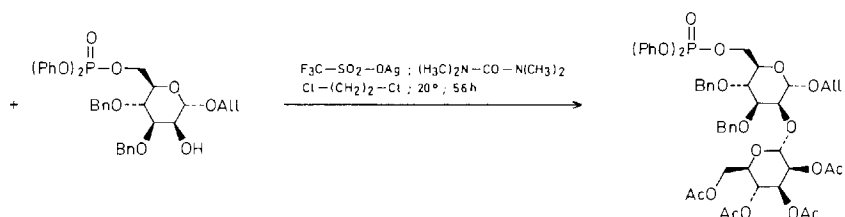
³ P. J. Garegg u. T. Norberg, J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1 **1982**, 2973.

⁴ T. Ogawa u. K. Sasajima, Carbohydr. Res. **93**, 67 (1981).

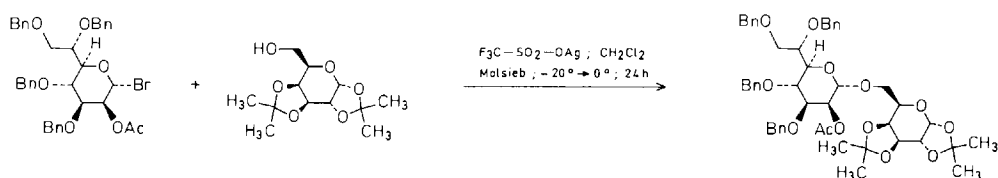
⁵ P. J. Garegg u. L. Maron, Acta Chem. Scand., Ser. B **33**, 39 (1979).



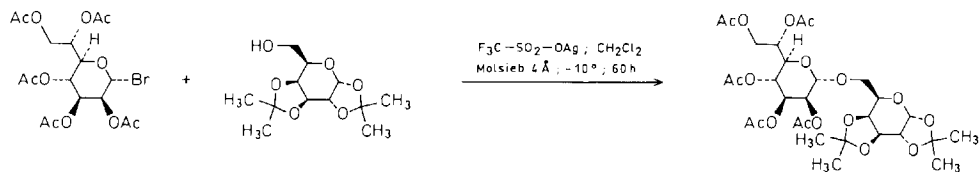
*Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosid*¹; 25%



*Allyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl)-3,4-di-O-benzyl-6-O-diphenylphosphoryl- α -D-mannopyranosid*²; 71%



*6-O-(2-O-Acetyl-3,4,6,7-tetra-O-benzyl-L-glycero- α -D-mannoheptopyranosyl)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose*³; 94%



*1,2,3,4-Di-O-isopropyliden-6-O-(2,3,4,6,7-penta-O-acetyl-L-glycero- α -D-manno-heptopyranosyl)- α -D-galactopyranose*³; 92%

¹ K. Adelhorst, K. Bock, H. Pedersen u. S. Refn, Acta Chem. Scand., Ser. B **42**, 196 (1988).

² O. P. Srivastava u. O. Hindsgaul, Can. J. Chem. **64**, 2324 (1986).

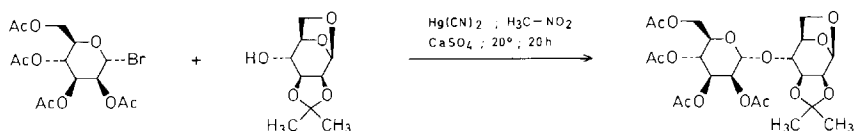
³ H. Paulsen u. A. C. Heitmann, Justus Liebigs Ann. Chem. **1988**, 1061.

1.1.2. mit Quecksilber(II)-Salzen (Helferich-Variante der Koenigs-Knorr-Reaktion)

In der Helferich-Variante¹ der Koenigs-Knorr-Reaktion werden Quecksilber-Salze als Promotoren verwendet. Diese Reaktion läßt sich auch auf die Synthese von α -1,2-*trans*-Disacchariden übertragen. Als Quecksilber(II)-Salze kann Quecksilber(II)-cyanid²⁻⁷, Quecksilber(II)-bromid mit Molekularsieb als Säure-Fänger⁸ oder die Kombination Quecksilber(II)-bromid/-cyanid⁹⁻¹⁵ verwendet werden. Quecksilber-Salze stellen ein milderes Promotor-System als Silber-trifluormethansulfonat dar¹⁶. Sie werden vorteilhaft bei der Glycosylierung wenig reaktiver Hydroxy-Gruppen eingesetzt, bei denen die Silber-trifluormethansulfonat-Katalyse zu Zersetzungsreaktionen des reaktiven Glycosyl-Donors führen kann¹³.

Andere in Nachbargruppen-unterstützten α -1,2-*trans*-Disaccharid-Synthesen eingesetzte Quecksilber-Salze sind Quecksilber(II)-acetat¹⁷ oder -jodid¹⁸.

1,6-Anhydro-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- β -D-mannopyranose²:



Eine Mischung von 2,0 g (9,9 mmol) 1,6-Anhydro-2,3-O-isopropyliden- β -D-mannopyranose, 3,3 g (13,1 mmol) Quecksilber(II)-cyanid und 5 g wasserfreies Calciumsulfat in 40 ml abs. Nitromethan wird 3 h unter Feuchtigkeitsausschluß bei 20° gerührt. Eine Lösung von 5,4 g (13,1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl-bromid in 25 ml abs. Nitromethan wird hinzugegeben und die Mischung 20 h bei 20° gerührt. Anschließend werden weitere 2,0 g (4,9 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl-bromid und 1,0 g (4,0 mmol) Quecksilber(II)-cyanid zugegeben und 20 h gerührt. Die Mischung wird über eine Celite-Filterschicht abgesaugt, das Filtrat wird i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, 4mal mit molarer Kaliumbromid-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Essigsäure-ethylester = 7 : 1). Kristallisation aus Ethanol; Ausbeute: 4,4 g (84%).

¹ B. Helferich u. K.-F. Wedemeyer, Justus Liebigs Ann. Chem. **563**, 139 (1949).

² P.L. Durette u. T. Y. Shen, Carbohydr. Res. **65**, 314 (1978).

³ C. Laffite, A.-N. Nguyen Phuoc Du, F. Winternitz, R. Wylde u. F. Pratiel-Sosa, Carbohydr. Res. **67**, 91 (1978).

⁴ V.I. Betanelli, M. V. Ovchinnikov, L. V. Backinowsky u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **84**, 211 (1980).

⁵ V. Pozsgay, P. Nanasi u. A. Neszmelyi, Carbohydr. Res. **90**, 215 (1981).

⁶ H.-P. Wessel u. D. R. Bundle, Carbohydr. Res. **124**, 301 (1983).

⁷ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **165**, 207 (1987).

⁸ T. Ogawa u. H. Yamamoto, Carbohydr. Res. **104**, 271 (1982).

⁹ J. Arnarp u. J. Lönngren, Acta Chem. Scand., Ser. B **32**, 696 (1978).

¹⁰ P. J. Garegg u. L. Maron, Acta Chem. Scand., Ser. B **33**, 39 (1979).

¹¹ F. M. Winnik, J.-R. Brisson, J. P. Carver u. J. J. Krepsinsky, Carbohydr. Res. **103**, 15 (1982).

¹² H. Paulsen u. R. Leubhn, Carbohydr. Res. **130**, 85 (1984).

¹³ H. Paulsen, M. Heume, Z. Györgydeak u. R. Leubhn, Carbohydr. Res. **144**, 57 (1985).

¹⁴ S. H. Tahir u. O. Hindsgaul, Can. J. Chem. **64**, 1771 (1986).

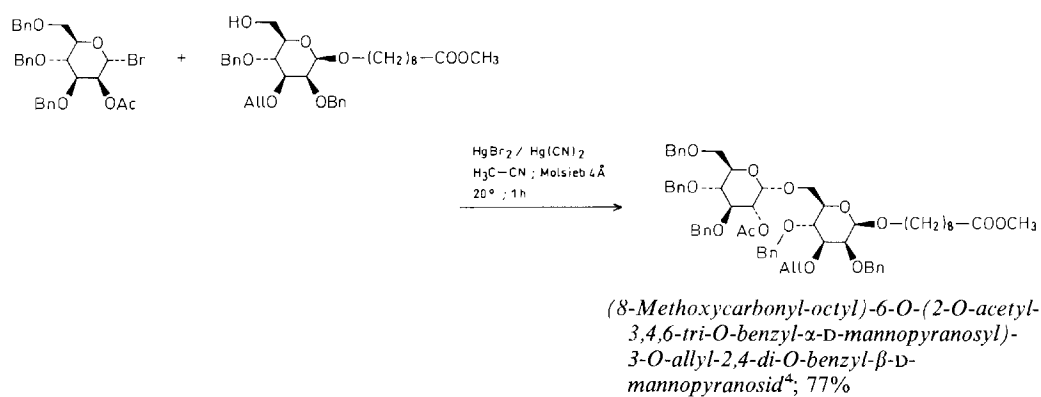
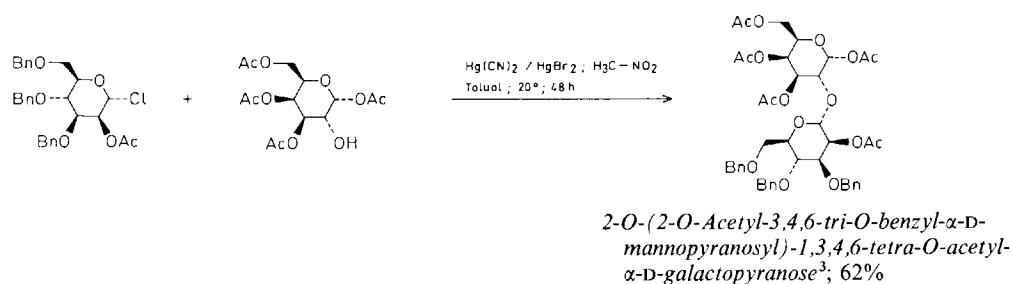
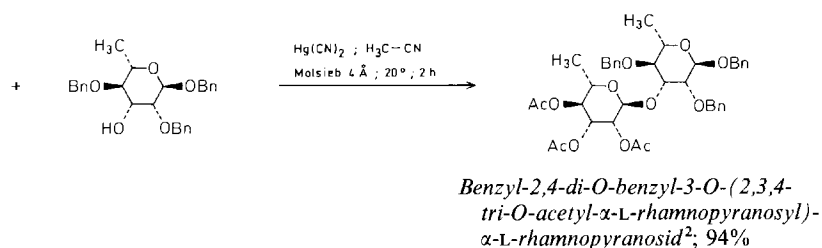
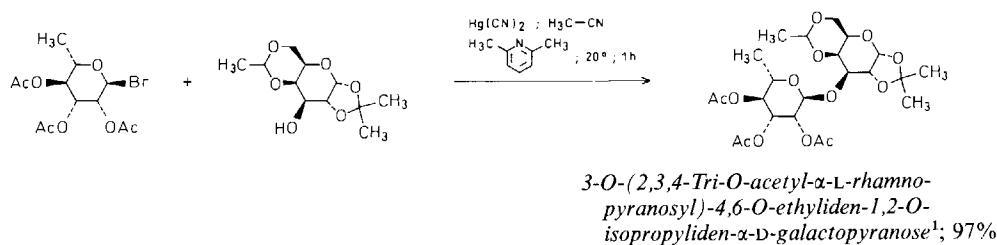
¹⁵ V. Pozsgay, J.-R. Brisson u. H. J. Jennings, Can. J. Chem. **65**, 2764 (1987).

¹⁶ H. Paulsen, Angew. Chem. **94**, 184 (1982); engl.: **21**, 155.

¹⁷ G. Zemplén, A. Gerecs u. H. Flesch, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **71**, 774 (1938).

¹⁸ K. Bock u. M. Meldal, Acta Chem. Scand., Ser. B **37**, 775 (1983).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:

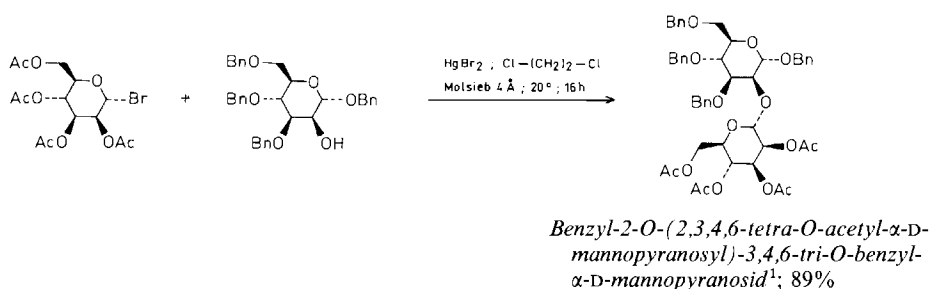


¹ V.I. Betaneli, M.V. Ovchinnikov, L.V. Backinowsky u. N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **84**, 211 (1980).

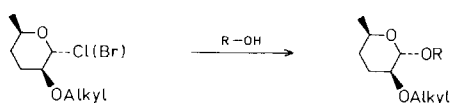
² V. Pozsgay, P. Nanasi u. A. Neszmelyi, Carbohydr. Res. **90**, 215 (1981).

³ P.J. Garegg u. L. Maron, Acta Chem. Scand., Ser. B **33**, 39 (1979).

⁴ S.H. Tahir u. O. Hindsgaul, Can. J. Chem. **64**, 1771 (1986).

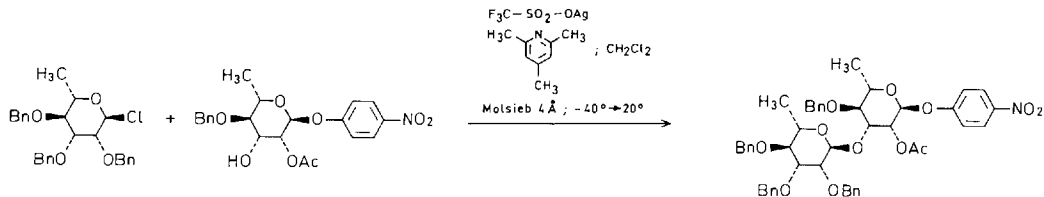


1.2. durch in-situ-Anomerisierung von Glycosylchloriden und -bromiden ohne Nachbargruppen-aktiven C-2-Substituenten



Auch unter den Bedingungen der in-situ-Anomerisierung (s. S. 807) werden aus α -1,2-*trans*-Glycosyl-halogeniden, die einen nicht Nachbargruppen-aktiven C-2-Substituenten aufweisen, mit hoher Diastereo-Selektivität α -1,2-*trans*-Disaccharide erhalten. Diese Reaktion wird durch die Promoter-Systeme Silber-trifluormethansulfonat²⁻⁶ Quecksilber(II)-cyanid^{5, 7-11} oder auch Tetraethylammoniumbromid¹² katalysiert.

(4-Nitro-phenyl)-2-O-acetyl-4-O-benzyl-3-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid³:



Eine Lösung von 550 mg (1,22 mmol) 2,3,4-Tri-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosyl-chlorid in 2 ml Dichlormethan wird unter Rühren bei -40° zu einer Suspension von 410 mg (0,98 mmol) (4-Nitro-phenyl)-2-O-acetyl-4-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosid, 440 mg (1,71 mmol) Silbertrifluormethansulfonat, 0,15 ml 2,4,6-Trimethyl-pyridin und Molekularsieb 4 Å in 5 ml Dichlormethan gegeben. Die Mischung wird langsam auf 20° erwärmt, mit Dichlormethan verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird nacheinander mit wäßr. Natriumthiosulfat-Lösung, Wasser, 2 M Schwefelsäure und wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Sirup kristallisiert aus Ethanol; Ausbeute: 590 mg (72%).

¹ T. Ogawa u. H. Yamamoto, Carbohydr. Res. **104**, 271 (1982).

² T. Ogawa u. K. Sasajima, Tetrahedron **37**, 2787 (1981).

³ P.J. Garegg, T. Norberg, P. Konradson u. S.C.T. Svensson, Carbohydr. Res. **116**, 308 (1983).

⁴ T. Ogawa u. H. Yamamoto, Carbohydr. Res. **137**, 79 (1985).

⁵ T. Ogawa u. T. Nukada, Carbohydr. Res. **136**, 135 (1985).

⁶ K.C. Nicolaou, R.A. Daines, Y. Ogawa u. T.K. Chakraborty, J. Am. Chem. Soc. **110**, 4696 (1988).

⁷ H. Paulsen, P. Stadler u. F. Tödter, Chem. Ber. **110**, 1896 (1977).

⁸ H. Paulsen, P. Stadler, A. Banaszek u. F. Tödter, Chem. Ber. **110**, 1908 (1977).

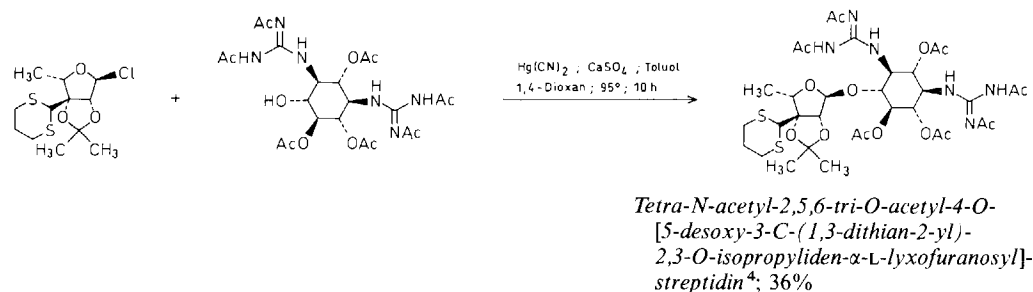
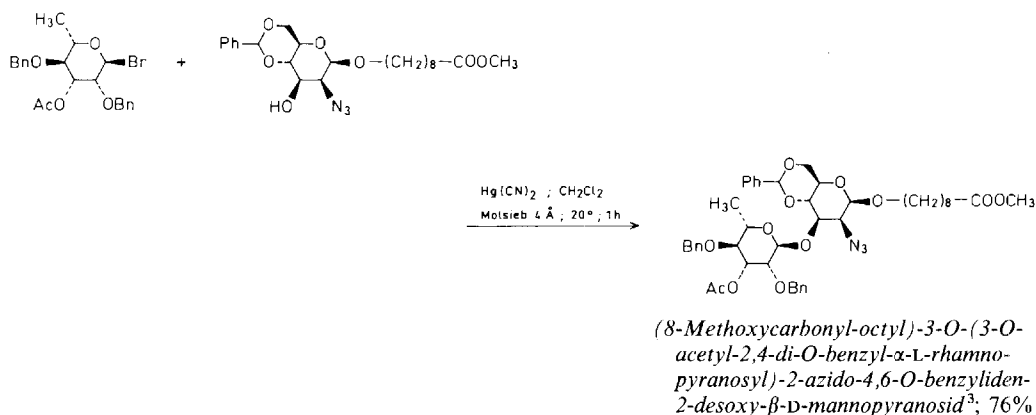
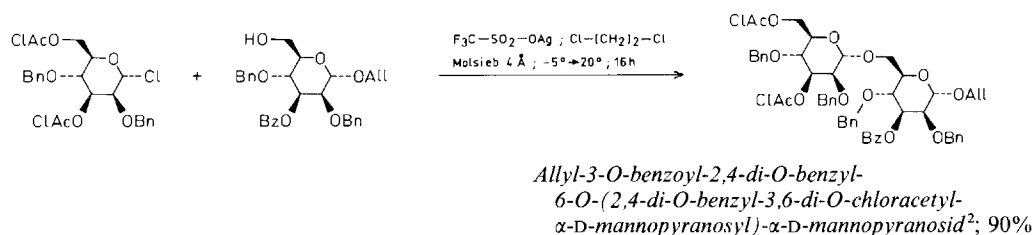
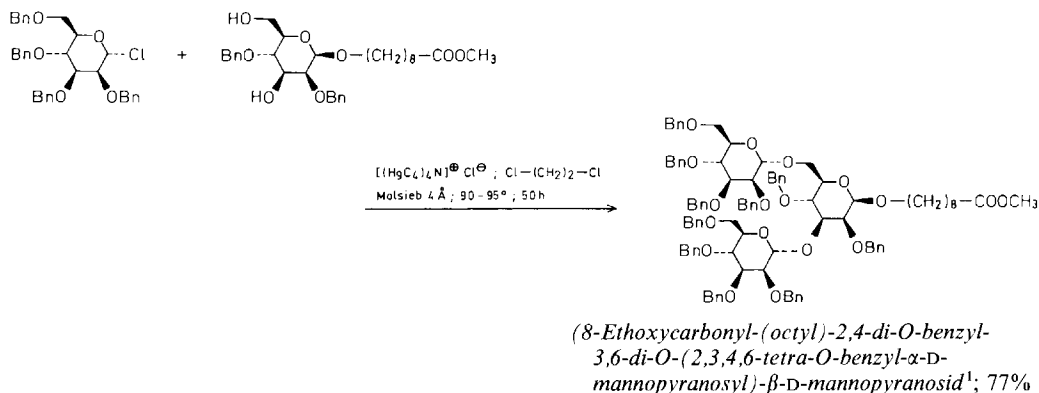
⁹ H. Paulsen, F. Tödter, A. Banaszek u. P. Stadler, Chem. Ber. **110**, 1916 (1977).

¹⁰ T. Fujiwara, G.O. Aspinall, S.W. Hunter u. P.J. Brennan, Carbohydr. Res. **163**, 41 (1987).

¹¹ H. Paulsen u. J.P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **165**, 207 (1987).

¹² K.K. Sadozai, T. Kitajima, Y. Nakahara, T. Ogawa u. A. Kobata, Carbohydr. Res. **152**, 173 (1986).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



¹ K. K. Sadozai, T. Kitajima, Y. Nakahara, T. Ogawa u. A. Kobata, Carbohydr. Res. **152**, 173 (1986).

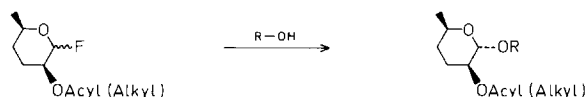
² T. Ogawa u. T. Nukada, Carbohydr. Res. **136**, 135 (1985).

³ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **165**, 207 (1987).

⁴ H. Paulsen, P. Stadler, A. Banaszek u. F. Tödter, Chem. Ber. **110**, 1908 (1977).

Auch Glycosylhalogenide von Mannose-haltigen Disacchariden, in denen die C-2-Hydroxy-Gruppe der reduzierenden Mannose-Einheit einen glycosidischen Substituenten trägt, reagieren in Block-Synthesen unter den Bedingungen der in-situ-Anomerisierung [Silbertrifluormethansulfonat- bzw. Quecksilber(II)-cyanid-Katalyse] bevorzugt unter Ausbildung von α -1,2-*trans*-glycosidischen Bedingungen¹⁻⁴.

2. aus Glycosylfluoriden



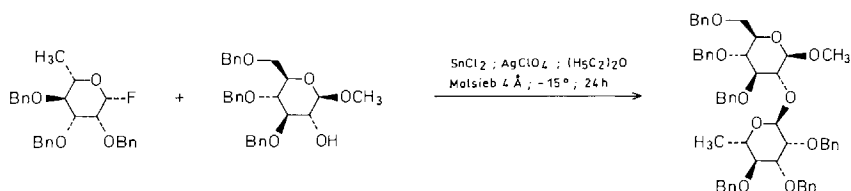
D-Mannopyranosyl- und L-Rhamnopyranosyl-fluoride, die einen axialen 2-O-Acyl-Substituenten tragen, reagieren nach Aktivierung am anomeren C-Atom in einer Nachbargruppen-unterstützten Glycosid-Synthese selektiv zu α -1,2-*trans*-Disacchariden. Das gleiche anomere Ergebnis wird aber auch mit 2-O-alkylierten Glycopyranosyl-fluoriden der D-manno- bzw. L-rhamno-Reihe ohne Nachbargruppen-Unterstützung erzielt. Aufgrund des hohen anomeren Effekts von Mannose-Derivaten tritt die Bildung der möglichen β -1,2-*cis*-Disaccharide nur in stark untergeordnetem Maße auf. Die α -1,2-*trans*-glycosidischen Bindungen werden unabhängig von der anomeren Konfiguration des eingesetzten Glycosyl-fluorids gebildet. Promotoren dieser Reaktionen sind

① Silberperchlorat/Zinn(II)-chlorid⁵⁻⁷

② Triphenylmethyl-perchlorat/Zinn(II)-chlorid⁶

③ Diethylether-Trifluorboran⁸⁻¹⁰

Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosyl)- β -D-glucopyranosid⁶:



Zu einer Mischung von 190 mg (1,0 mmol) Zinn(II)-chlorid, 207 mg (1,0 mmol) Silberperchlorat und Molekularsieb 4 Å in 4 ml Ether wird unter Rühren bei -15° eine Lösung von 465 mg (1,0 mmol) Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid und 437 mg (1,0 mmol) 2,3,4-Tri-O-benzyl- β -L-rhamnopyranosyl-fluorid in 4 ml Diethylether gegeben. Die Mischung wird 24 h bei -15° gerührt. Der Ansatz wird filtriert, das Filtrat wird nacheinander mit Wasser, einer wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Hexan/Diethylether = 2 : 1); Ausbeute: 555 mg (63%).

¹ T. Ogawa u. H. Yamamoto, Carbohydr. Res. **104**, 271 (1982).

² T. Ogawa u. T. Nukada, Carbohydr. Res. **136**, 135 (1985).

³ O. P. Srivastava u. O. Hindsgaul, Can. J. Chem. **64**, 2324 (1986).

⁴ N. K. Kochetkov, N. E. Byramova, Yu. E. Tsvetkov u. L. V. Backinowsky, Tetrahedron **41**, 3363 (1985).

⁵ R. E. Dolle u. K. C. Nicolaou, J. Am. Chem. Soc. **107**, 1695 (1985).

⁶ S. Kamiya, S. Esaki u. R. Ito, Agric. Biol. Chem. **50**, 1321 (1986).

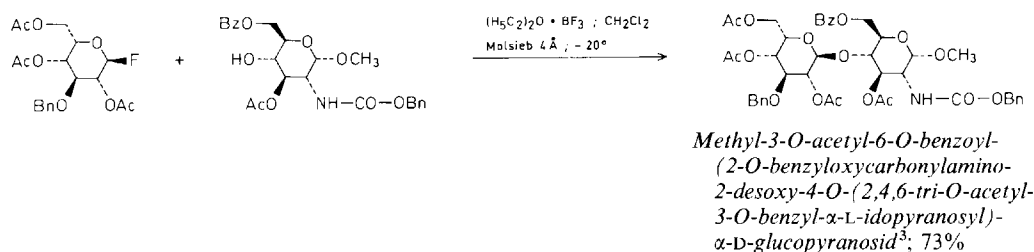
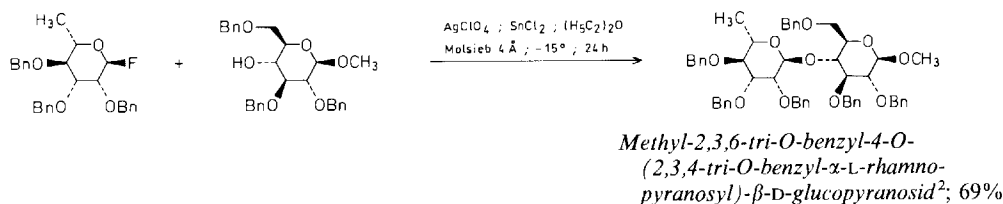
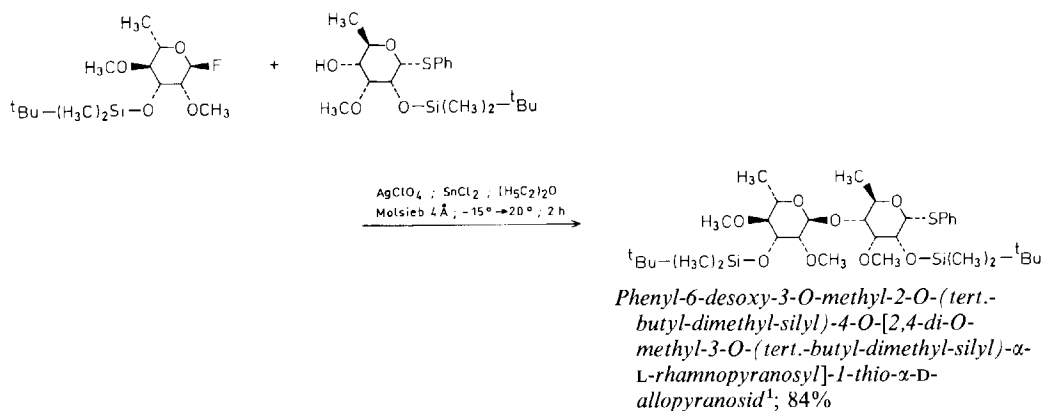
⁷ K. K. Sadozai, T. Nukada, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa u. A. Kobata, Carbohydr. Res. **157**, 101 (1986).

⁸ P. Westerduin, P. E. de Haan, J. Dees u. J. H. van Boom, Carbohydr. Res. **180**, 195 (1988).

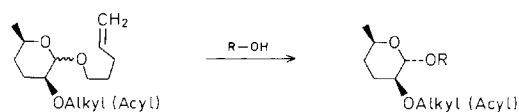
⁹ C. A. A. van Boeckel, T. Beetz u. S. F. van Aelst, Tetrahedron Lett. **29**, 803 (1988).

¹⁰ C. J. J. Elie, C. E. Dreef, R. Verduyn, G. A. van der Marel u. J. H. van Boom, Tetrahedron **45**, 3477 (1989).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



3. aus (4-Pentenyl)-glycosiden



Per-O-benzylierte (4-Pentenyl)-D-mannopyranoside liefern, unabhängig von der anomeren Konfiguration des Glycosyl-Donors, bei der elektrophil induzierten Cyclisierung mit N-Jod-succinimid in Gegenwart von Alkoholen Mannopyranoside in guten bis sehr guten Ausbeuten. Das anomere Ergebnis hängt jedoch stark von den jeweiligen Bedingungen ab. Durch das verwendete Lösungsmittel kann es nur innerhalb enger Grenzen beeinflusst werden, von größerem Einfluß ist die Nukleophilie des Glycosyl-Akzeptors. Während die

¹ R. E. Dolle u. K. C. Nicolaou, J. Am. Chem. Soc. **107**, 1695 (1985).

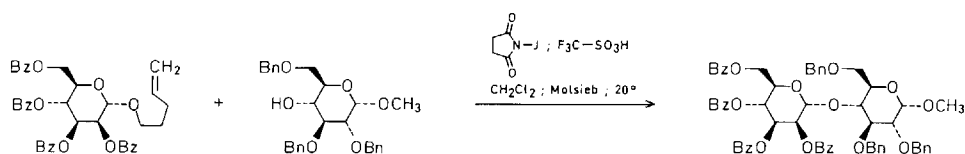
² S. Kamiya, S. Esaki u. R. Ito, Agric. Biol. Chem. **50**, 1321 (1986).

³ C. A. A. van Boeckel, T. Beetz u. S. F. van Aelst, Tetrahedron Lett. **29**, 803 (1988).

Glycosylierung von primären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden unselektiv zu beiden Anomeren in etwa gleicher Menge führt, werden bei der Glycosylierung von sekundären Alkoholen und bei Verwendung von Diethylether als Lösungsmittel bevorzugt oder ausschließlich die α -D-Mannopyranoside erhalten¹.

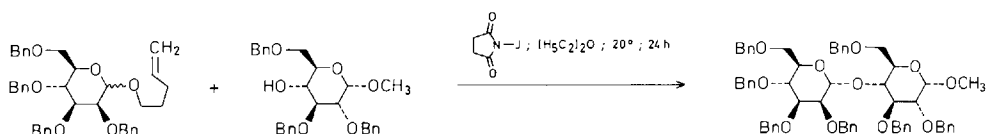
Die Aktivierung von per-O-acylierten („disarmed“) (4-Pentenyl)-mannopyranosiden, die einen Nachbargruppen-aktiven, α -1,2-*trans*-dirigierenden Substituenten tragen, kann nicht mit N-Jod-succinimid allein erreicht werden, sondern durch die Kombination von N-Jod-succinimid mit Trifluormethansulfonsäure. Mit diesem Promoter-System gelingt die selektive α -Glycosylierung primärer oder sekundärer Hydroxy-Gruppen von Sacchariden in guten Ausbeuten und mit hohen α -Diastereo-Selektivitäten^{2,3}.

Methyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid²:

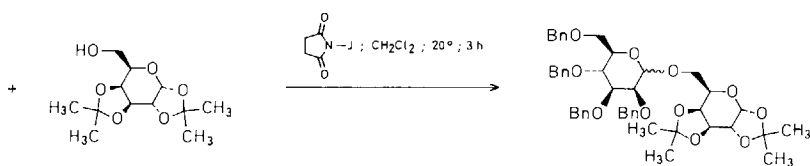


Zu der Mischung aus 664,7 mg (1,0 mmol) (4-Pentenyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-mannopyranosid, 511 mg (1,1 mmol) Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid und Molekularsieb 4 Å in Dichlormethan werden 562 mg (2,5 mmol) N-Jod-succinimid gegeben. Es wird tropfenweise eine ges. Lösung von Trifluormethansulfonsäure in Dichlormethan ($\sim 0,15$ M) zugegeben, wobei der Fortgang der Reaktion durch Dünnschicht-Chromatographie verfolgt wird. Nachdem der Glycosyl-Donor verbraucht ist, ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung mit wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10% wäßr. Natriumthiosulfat-Lösung und Flash-Chromatographie; Ausbeute: 824 mg (79%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)- α -D-glucopyranosid¹; 92%



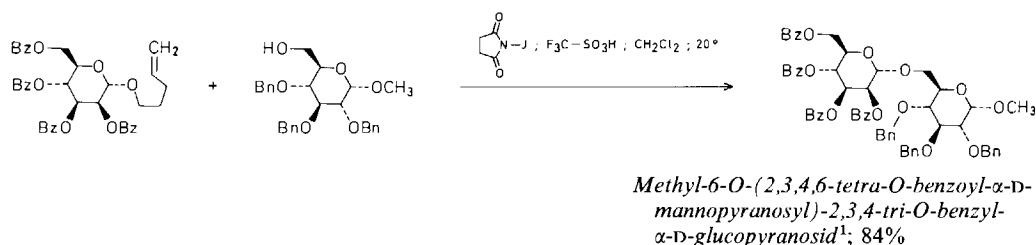
6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α/β - α -mannopyranosyl)-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose¹; 88% ($\alpha/\beta = 1 : 1$)

¹ B. Fraser-Reid, P. Konradson, D. R. Mootoo u. U. Udodong, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1988**, 823.

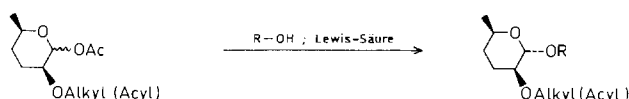
² P. Konradson, D. R. Mootoo, R. E. McDevitt u. B. Fraser-Reid, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1990**, 270.

³ B. Fraser-Reid, Z. Wu, U. E. Udodong u. H. Ottoson, J. Org. Chem. **55**, 6068 (1990).

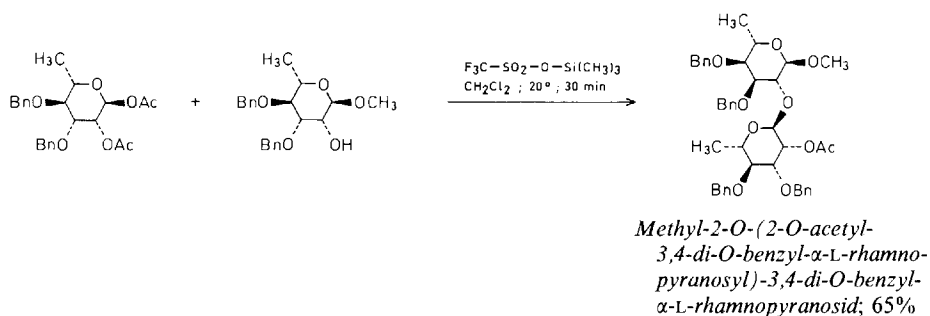
D. R. Mootoo, P. Konradson u. B. Fraser-Reid, J. Am. Chem. Soc. **111**, 8450 (1989).



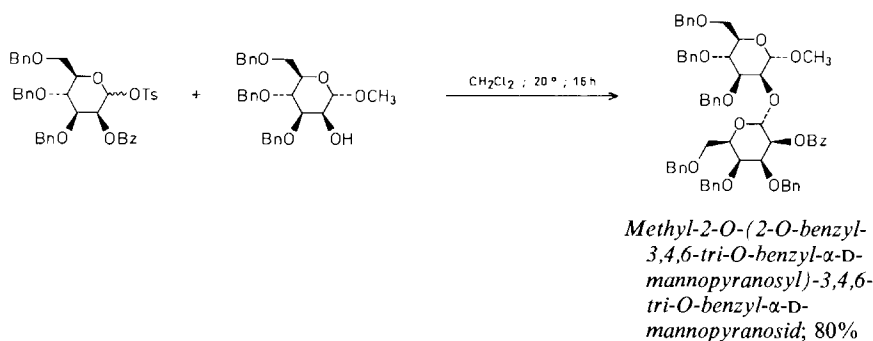
4. aus Glycosylestern



D-Mannopyranosyl- und L-Rhamnopyranosyl-ester mit 2-O-Acyl- oder 2-O-Alkyl-Substitution reagieren mit Alkoholen in Gegenwart von Lewisäuren selektiv zu α -1,2-*trans*-Glycopyranosiden. Als Lewisäuren sind Diethylether-Trifluorboran^{2,3} oder Trifluormethansulfonsäure-trimethylester⁴ geeignet; z. B.⁴:



Glycosyl-sulfonate, die einen Nachbargruppen-aktiven O-Substituenten an C-2 tragen, reagieren ohne einen Promoter mit primären oder sekundären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden zu Mannopyranosiden mit α -1,2-*trans*-Konfiguration⁵⁻⁷; z. B.⁵:



¹ P. Konradson, D. R. Mootoo, R. E. McDevitt u. B. Fraser-Reid, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1990**, 270.

² H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

³ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3102 (1981).

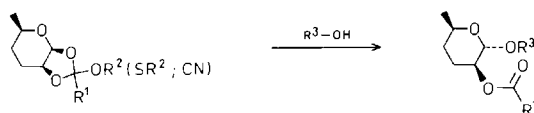
⁴ V. Pozsgay, J.-R. Brisson u. H. J. Jennings, Can. J. Chem. **65**, 2764 (1987).

⁵ E. S. Rachaman, R. Eby u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **67**, 147 (1978).

⁶ R. Eby u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **77**, 61 (1979).

⁷ L. F. Awad, E. S. H. El Ashry u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **122**, 69 (1983).

5. aus 1,2-Orthoestern und Derivaten



Die Orthoester-Methode^{1, 2} ist eine klassische Methode zur selektiven Herstellung von β -1,2-*trans*-Glycosiden der D-gluco- bzw. D-galacto-Reihe. Die Übertragung des Verfahrens auf D-manno- und L-rhamno-konfigurierte Orthoester von Zuckern liefert die entsprechenden α -1,2-*trans*-Disaccharide. Sie können (weniger vorteilhaft) durch direkte Glycosylierung von Zuckeralkoholen mit Orthoestern einfacher Alkohole entstehen oder aber in einem zweistufigen Prozeß, in dem zunächst der Zucker-orthoester eines einfachen Alkohols mit einem Saccharid-Rest zu einer neuen Orthoester-Struktur umgeestert wird, die dann mit Lewissäuren in die α -1,2-*trans*-Disaccharide umgelagert werden. Als Lewissäuren können Quecksilber(II)-bromid³⁻⁸, 2,6-Dimethyl-pyridinium-perchlorat^{9, 10}, Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester¹¹ oder Diethylether-Trifluorboran¹² verwendet werden. Es gelten die gleichen Voraussetzungen wie bereits im Abschnitt β -1,2-*trans*-Disaccharide (s.S. 873) beschrieben.

Mit den 1,2-Orthoestern verwandte Glycosyl-Donoren sind 1,2-Thio-orthoester, die mit Triphenylmethyl-ethern von Kohlenhydraten in Gegenwart von Triphenylmethyl-perchlorat^{13, 14} oder mit freien Hydroxy-Gruppen von Kohlenhydraten in Gegenwart von Halonium-Ionen (N-Jod- oder N-Chlor-succinimid/Trifluormethansulfonsäure)¹⁵ zu α -1,2-*trans*-Disacchariden reagieren.

Auf ähnliche Weise reagieren 1,2-O-(1-Cyan-alkylen)-Derivate von Kohlenhydraten mit Triphenylmethyl-ethern von Glycosyl-Akzeptoren in Gegenwart von Triphenylmethyl-perchlorat zu α -1,2-*trans*-Disacchariden¹⁶⁻¹⁸.

¹ N.K. Kochetkov, A.J. Khorlin u. A.F. Bochkov, *Tetrahedron* **23**, 693 (1967).

² N.K. Kochetkov, A.F. Bochkov, T.A. Sokolovskaya u. V.J. Snyatkova, *Carbohydr. Res.* **16**, 17 (1971).

³ H. Boren, G. Ekborg, K. Eklind, P.J. Garegg, A. Pilotti u. C.-G. Swahn, *Acta Chem. Scand.* **27**, 2639 (1973).

⁴ G. Ekborg, J. Lönngren u. S. Svensson, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **29**, 1031 (1975).

⁵ H.B. Boren, G. Ekborg u. J. Lönngren, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **29**, 1085 (1975).

⁶ N.K. Kochetkov, N.N. Malysheva, V.I. Torgov u. E.M. Klimov, *Carbohydr. Res.* **54**, 269 (1977).

⁷ T. Ogawa, K. Katano u. M. Matsui, *Carbohydr. Res.* **64**, C9 (1978).

⁸ T. Ogawa, K. Katano, K. Sasajima u. M. Matsui, *Tetrahedron* **37**, 2779 (1981).

⁹ A.I. Bashkatova, G.V. Smirnova, V.I. Shvets u. R.P. Evstigneeva, *J. Org. Chem. USSR* **7**, 1707 (1971).

¹⁰ J.-C. Jacquinet, M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, G. Torri u. P. Sinay, *Carbohydr. Res.* **130**, 221 (1984).

¹¹ T. Ogawa u. T. Nukada, *Carbohydr. Res.* **136**, 135 (1985).

¹² K. Bock u. M. Meldal, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **37**, 775 (1983).

¹³ L.V. Backinowsky, Y.E. Tsvetkov, N.F. Balan, N.E. Bayramova u. N.K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.* **85**, 209 (1980).

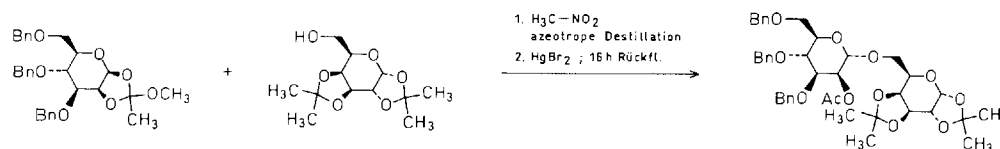
¹⁴ N.F. Balan, L.V. Backinovskii, V.I. Betaneli u. N.K. Kochetkov, *Bioorg. Khim.* **7**, 1566 (1981); *C.A.* **96**, 85868 (1982).

¹⁵ H.M. Zuurmond, G.A. van der Marel u. J.H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **110**, 301 (1991).

¹⁶ K. Hatanaka u. H. Kuzuhara, *J. Carbohydr. Chem.* **4**, 333 (1985).

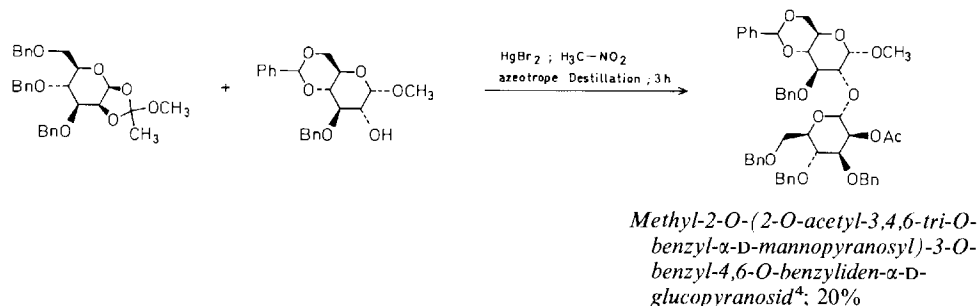
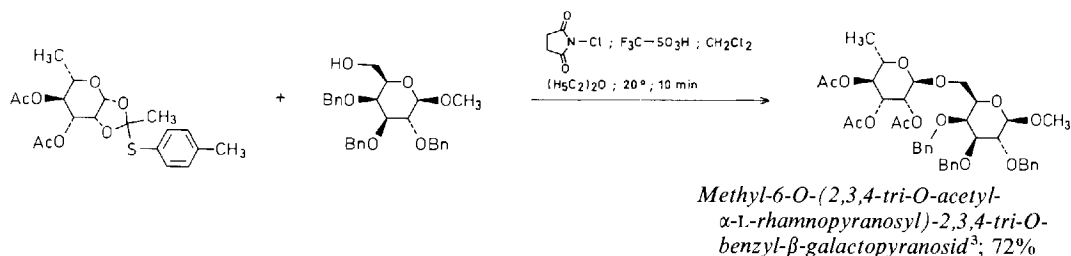
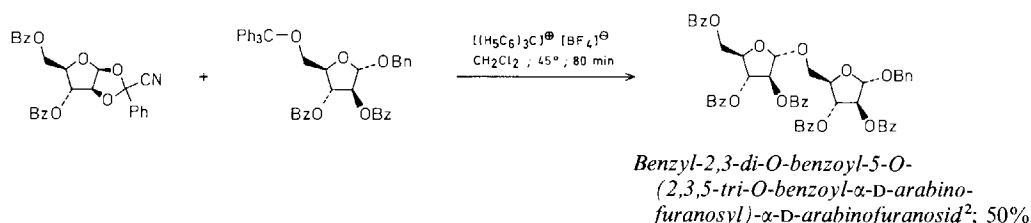
¹⁷ N.K. Kochetkov, N.E. Bayramova, Yu. E. Tsvetkov u. L.V. Backinowsky, *Tetrahedron* **41**, 3375 (1985).

¹⁸ Yu.E. Tsvetkov, A.V. Bukharov, L.V. Backinovskii u. N.K. Kochetkov, *Bioorg. Khim.* **14**, 1428 (1988); *C.A.* **111**, 7701 (1989).

6-O-(2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose¹:

Die Lösung von 1,45 g (2,86 mmol) 3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-(1-methoxy-ethyliden)- β -D-mannopyranose und 800 mg (3,07 mmol) 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose in 20 ml Nitromethan wird langsam und unter laufender Zugabe von frischem Lösungsmittel azeotrop destilliert, bis ~ 200 ml Lösungsmittel abdestilliert worden sind. Der Verlauf der Umesterung wird dünnschicht-chromatographisch verfolgt (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Hexan = 2 : 1). Es werden 70 mg Quecksilber(II)-bromid zugesetzt und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird eingengt, das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Hexan = 2 : 1); Ausbeute: 800 mg (38%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:

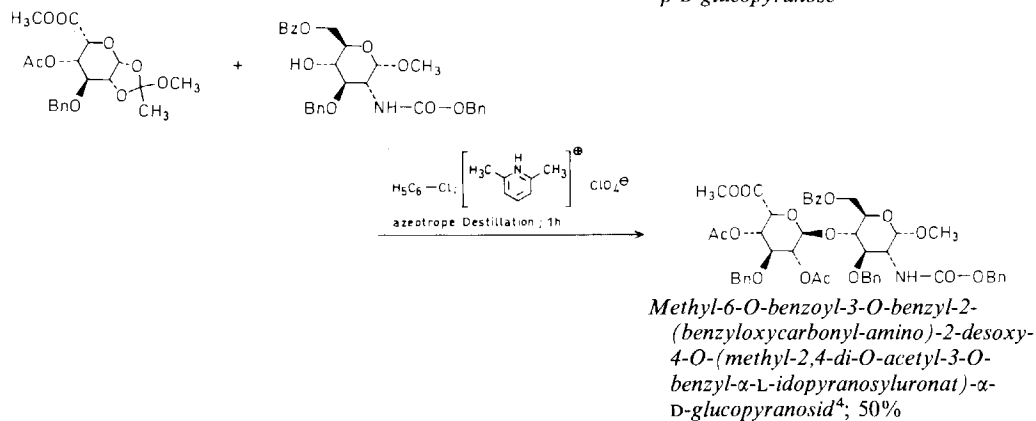
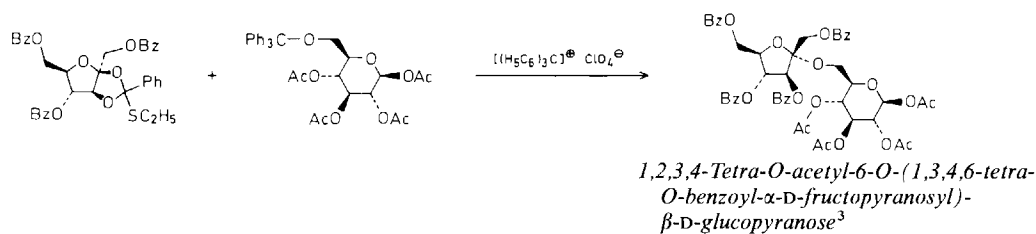
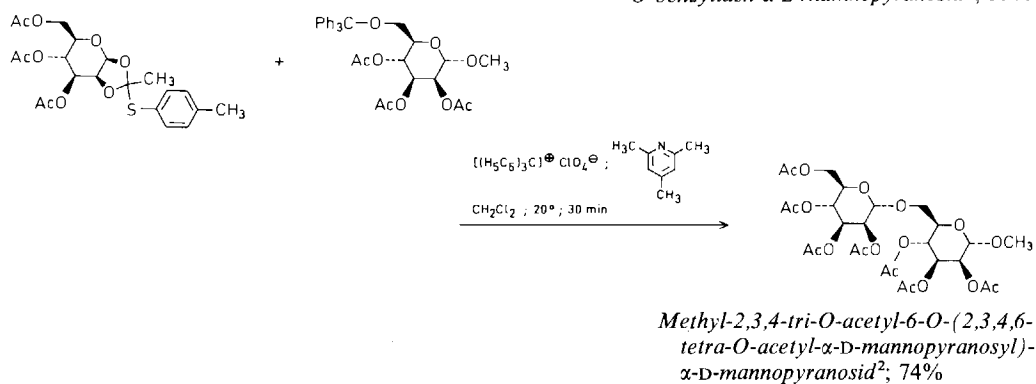
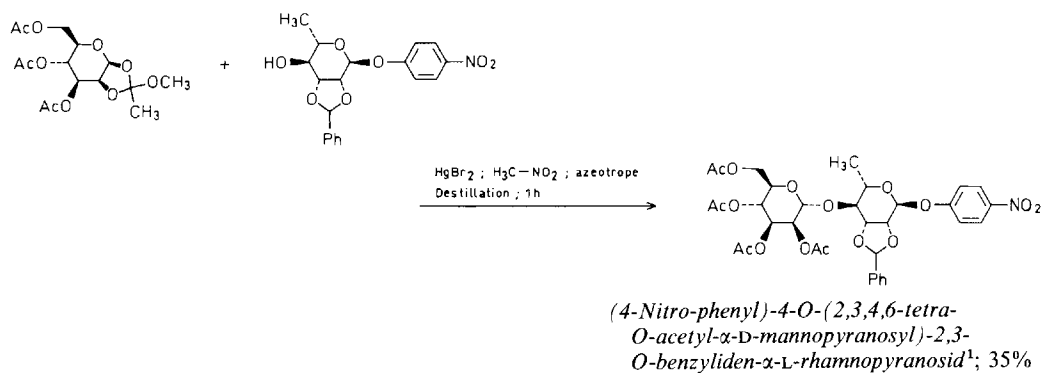


¹ H. Boren, G. Ekborg, K. Eklind, P. J. Garegg, A. Pilotti u. C.-G. Swahn, Acta Chem. Scand. **27**, 2639 (1973).

² K. Hatanaka u. H. Kuzuhara, J. Carbohydr. Chem. **4**, 333 (1985).

³ H. M. Zuurmond, G. A. van der Marel u. J. H. van Boom, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **110**, 301 (1991).

⁴ H. B. Boren, G. Ekborg u. J. Lönngren, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 1085 (1975).



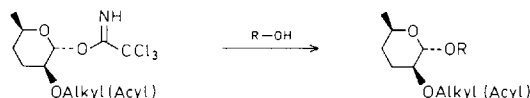
¹ G. Ekborg, J. Lönngrén u. S. Svensson, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 1031 (1975).

² L. V. Backinowsky, Y. E. Tsvetkov, N. F. Balan, N. E. Bayramova u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **85**, 209 (1980).

³ N. F. Balan, L. V. Backinowskii, V. I. Betaneli u. N. K. Kochetkov, Bioorg. Khim. **7**, 1566 (1981); C. A. **96**, 85868 (1982).

⁴ J.-C. Jacquinet, M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, G. Torri u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **130**, 221 (1984).

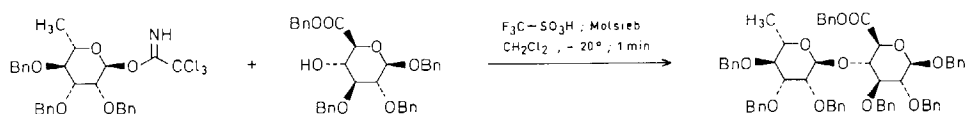
6. aus Glycosyl-trichloracetimidaten



Glycosyl- α -trichloracetimide von Zuckern mit manno-Konfiguration reagieren mit Glycosyl-Akzeptoren nicht unter Inversion, sondern unter Retention zu α -1,2-*trans*-Disacchariden. Ein push-pull-Mechanismus, wie er im Fall von β -1,2-*trans*-Glycosiden in der Gluco/galacto-Reihe postuliert werden kann, ist in der manno-Reihe auszuschließen.

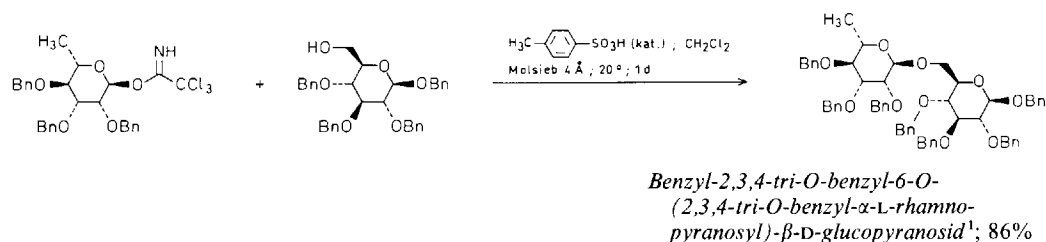
Die Glycosylierung wird mit den bekannten Lewissäuren durchgeführt, z. B.: 4-Methylbenzolsulfonsäure^{1,2}, Diethylether-Trifluorboran^{3,4}, Trifluormethansulfonsäure^{5,6} oder Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester⁷.

Benzyl-[benzyl-2,3-di-O-benzyl-4-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosyl)- β -D-glucopyranosid]-uronat⁵:



Zu einer Mischung von 0,44 g (0,8 mmol) Benzyl-(benzyl-2,3-di-O-benzyl- β -D-glucopyranosid)-uronat und 2 g Molekularsieb 4 Å in 10 ml Dichlormethan wird eine Lösung von 0,58 g (1 mmol) O-(2,3,4-Tri-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosyl)-trichloracetimidat in 5 ml Dichlormethan gegeben. Die Mischung wird 30 min gerührt, auf -20° abgekühlt und mit einer Lösung von 0,014 ml Trifluormethansulfonsäure in 1 ml Dichlormethan versetzt. Das Dünnschichtchromatogramm unmittelbar nach der Zugabe der Sulfonsäure zeigt die Abwesenheit des Glycosyl-trichloracetimidats. Die Mischung wird mit Triethylamin neutralisiert, durch eine Celite- Filterschicht abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Essigsäure-ethylester = 85:15); Ausbeute: 610 mg (79%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



¹ P. Fügedi, A. Liptak, P. Nanasi u. A. Neszmelyi, Carbohydr. Res. **107**, C5 (1982).

² K. Dziewiszek, A. Banaszek u. A. Zamojski, Tetrahedron **28**, 1569 (1987).

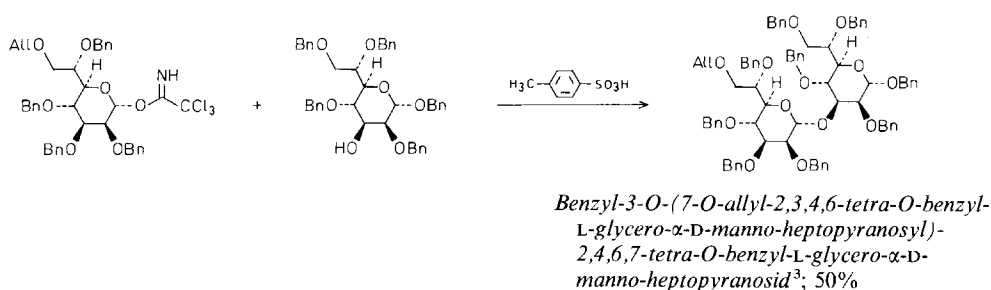
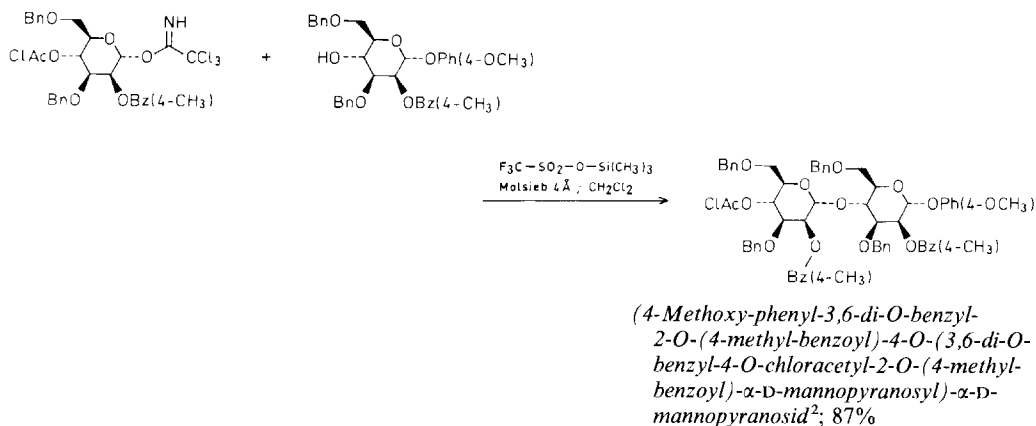
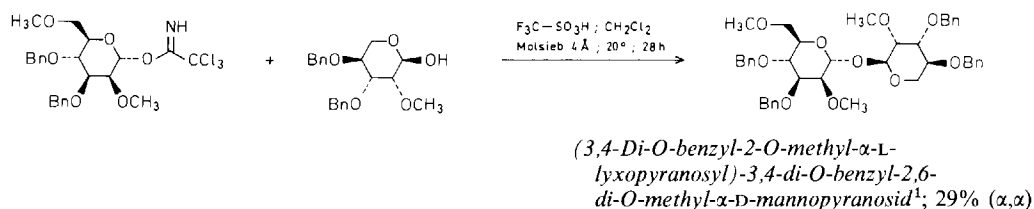
³ T. Ogawa, M. Sugimoto, T. Kitajima, K. K. Sadozai u. T. Nukada, Tetrahedron Lett. **27**, 5739 (1986).

⁴ K. K. Sadozai, T. Nukada, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa u. A. Kobata, Carbohydr. Res. **157**, 101 (1986).

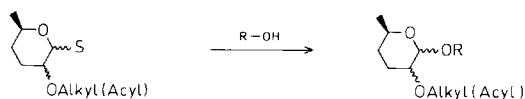
⁵ P. Fügedi, J. Carbohydr. Chem. **6**, 377 (1987).

⁶ V. A. Olah, J. Harangi u. A. Liptak, Carbohydr. Res. **174**, 113 (1988).

⁷ M. Mori, Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **30**, 1273 (1989).



7. aus Thioglycosiden



1-Thio-mannopyranoside können direkt in α -1,2-*trans*-Di- und Oligo-saccharide übergeführt werden. Die Aktivierung der Glycosyl-Donoren erfolgt mit den üblichen Promoter-Systemen, wobei die Ausbeuten der Glycosid-Synthese gewöhnlich gut sind. Thioglycoside mit einem Nachbargruppen-aktiven C-2-Substituenten liefern mit sehr hoher Selektivität die α -1,2-*trans*-Glycoside, solche mit einem nicht Nachbargruppen-aktiven C-2-Substituenten reagieren weniger selektiv, ergeben jedoch in Anwesenheit von Anomerisierungs-Katalysatoren auch gute α -Selektivitäten. Beispiele für Promoter-Systeme, mit denen α -

¹ V. A. Olah, J. Harangi u. A. Liptak, Carbohydr. Res. **174**, 113 (1988).

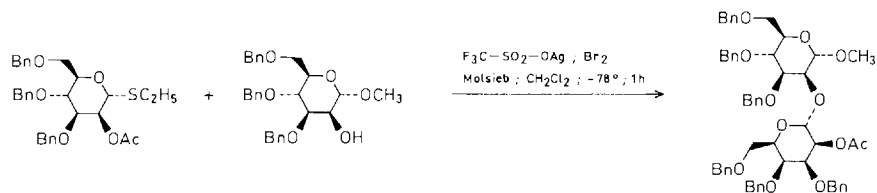
² M. Mori, Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **30**, 1273 (1989).

³ K. Dziewiszek, A. Banaszek u. A. Zamojski, Tetrahedron **28**, 1569 (1987).

1,2-*trans*-Disaccharide hergestellt worden sind, sind (Dimethyl-methylthio-sulfonium)-trifluormethansulfonat in Kombination mit Silberperchlorat¹, Nitrosyl-tetrafluorborat^{2,3}, Phenyl-trifluormethansulfonyloxy-selenan⁴⁻⁶.

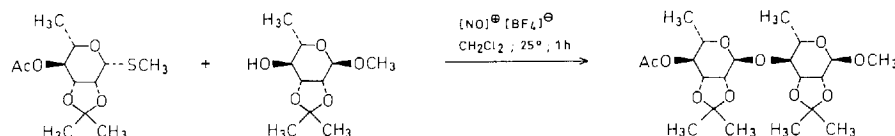
In der Variante der in-situ-Aktivierung eines Thioglycosids wird mit Brom intermediär ein Glycosylbromid erzeugt, das unmittelbar in Gegenwart eines „halophilen“ Katalysators wie Silber-trifluormethansulfonat oder Quecksilber(II)-cyanid hochstereoselektiv zum α -1,2-*trans*-Disaccharid reagiert^{7,8}.

Methyl-2-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosid⁸:

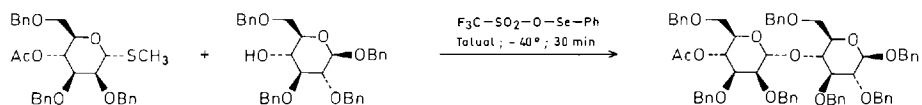


Eine Lösung von 1,0 g (1,9 mmol) Ethyl-2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranosid, 700 mg (1,5 mmol) Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosid, 600 mg Molekularsieb 4 Å und 600 mg (2,4 mmol) Silber-trifluormethansulfonat in 30 ml abs. Dichlormethan wird 1 h bei -78° gerührt. Es werden 0,093 ml (1,8 mmol) Brom zugegeben und 1 h bei -78° weitergerührt, anschließend wird innerhalb 12 h auf 20° erwärmt. Die Mischung wird mit 1 ml (7,2 mmol) Triethylamin neutralisiert, über eine Celite- Filterschicht abgesaugt, mit ges. wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und zum Sirup eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Hexan/Essigsäure-ethylester = 3 : 1); Ausbeute: 1,04 g (73%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



Methyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3-O-isopropyliden- α -L-rhamnopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- α -L-rhamnopyranosid²; 75%



Benzyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid⁴; 84% α + 15% β

¹ F. Anderson, W. Birberg, P. Fügedi, P.J. Garegg, M. Nashed u. A. Pilotti, ACS Symp. Ser. **386**, 117 (1989).

² V. Pozsgay u. H.J. Jennings, J. Org. Chem. **52**, 4637 (1987).

³ V. Pozsgay u. H.J. Jennings, J. Org. Chem. **53**, 4042 (1988).

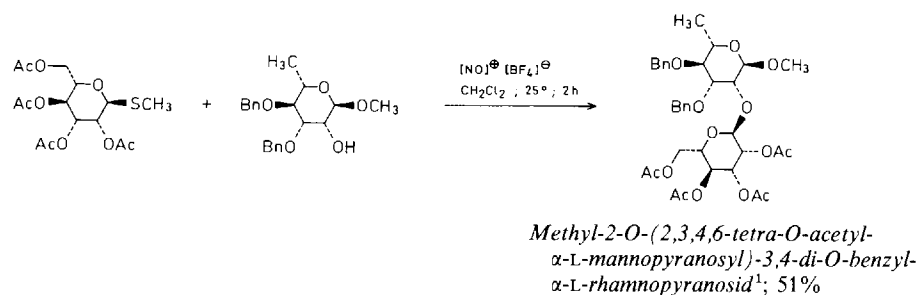
⁴ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 1061 (1988).

⁵ M. Mori, Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **30**, 1273 (1989).

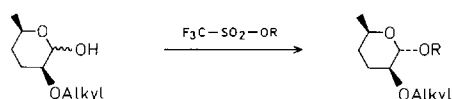
⁶ M. Mori, Y. Ito, J. Uzawa u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **31**, 3191 (1990).

⁷ J.O. Kihlberg, D.A. Leigh u. D.R. Bundle, J. Org. Chem. **55**, 2860 (1990).

⁸ T. Peters, Justus Liebigs Ann. Chem. **1991**, 135.

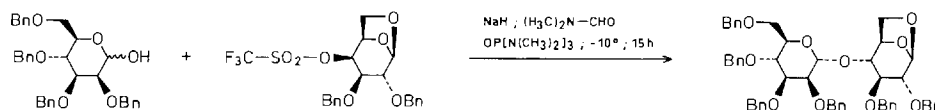


8. durch anomere O-Alkylierung



Die 1-O-Alkylierung von partiell blockierten D-Mannose-Derivaten mit freier anomerer Hydroxy-Gruppe durch primäre oder sekundäre Trifluormethansulfonsäure-ester von Sacchariden führt in Gegenwart von Basen mit hoher Selektivität zu α -1,2-*trans*-Disacchariden. Dieses Ergebnis wird sowohl bei Mannofuranose- als auch bei Mannopyranose-Derivaten erhalten^{2,3}. Bei der Alkylierung mit sekundären Trifluormethansulfonsäure-alkylestern von Kohlenhydraten wird die Konfiguration des C-Atoms, das die Sulfonyloxy-Gruppe trägt, umgekehrt.

1,6-Anhydro-2,3-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranose³:



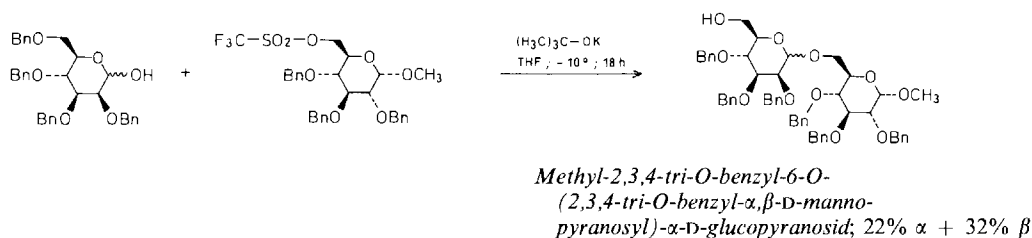
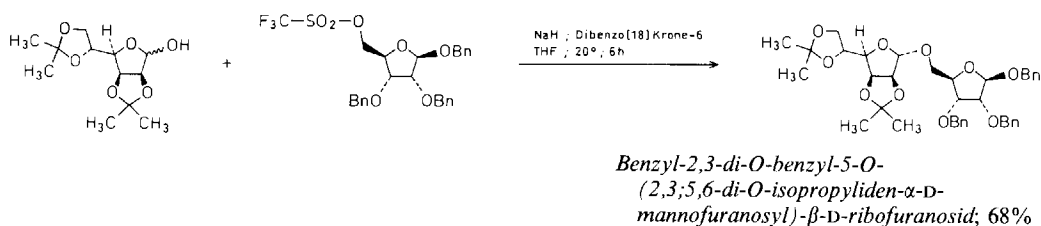
Zu der Lösung von 277 mg (0,51 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-mannopyranose in 8 ml Dimethylformamid/Phosphorsäure-tris-[dimethylamid] (2 : 1) werden unter Rühren bei -10° ~ 40–50 mg Natriumhydrid gegeben. Nach 10 min wird eine Lösung von 366 mg (0,77 mmol) 1,6-Anhydro-2,3-di-O-benzyl-4-O-trifluormethansulfonyl- β -D-galactopyranose in 4 ml desselben Lösungsmittels zugegeben. Die Mischung wird 15 h gerührt. Das überschüssige Natriumhydrid wird durch Zugabe einiger Tropfen Methanol zersetzt. Die Mischung wird mit Essigsäure-ethylester verdünnt, mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Essigsäure-ethylester = 1 : 1); Ausbeute: 396 mg (90%).

¹ V. Pozsgay u. H. J. Jennings, J. Org. Chem. **53**, 4042 (1988).

² R. R. Schmidt, U. Moering u. M. Reichrath, Chem. Ber. **115**, 39 (1982).

³ Yu. E. Tsvetkov, W. Klotz u. R. R. Schmidt, Justus Liebigs Ann. Chem. **1992**, 371.

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.¹:



δ_4) β -1,2-*cis*-Disaccharide



Die direkte Knüpfung einer β -1,2-*cis*-glycosidischen Bindung in der D-manno- bzw. L-rhamno-Reihe ist nur möglich mit nicht Nachbargruppen-aktiven C-2-Substituenten und unter strikter Vermeidung von Bedingungen der in-situ-Anomerisierung.

Während in der D-manno-Reihe die Synthese von α -1,2-*trans*-Glycosiden relativ einfach durchzuführen ist, ist die Knüpfung einer β -1,2-*cis*-glycosidischen Bindung wesentlich schwieriger. Mit Nachbargruppen-aktiven C-2-Substituenten wird die intermediär durchlaufene 1,3-Dioxo-carbenium-Zwischenstufe von dem Nukleophil von der α -Seite angegriffen, so daß ein α -1,2-*trans*-Glycosid resultiert. Eine wesentliche Voraussetzung für β -1,2-*cis*-Glycosid-Synthesen ist demnach ein nicht Nachbargruppen-aktiver Substituent an C-2.

Aber auch bei Verwendung von nicht Nachbargruppen-aktiven Substituenten ist häufig die α -Glycosid-Bildung die bevorzugte Reaktion (α -1,2-*trans*-Disaccharide; S. 942). Der Grund liegt in der prinzipiellen Schwierigkeit der β -1,2-Glycosid-Synthese: Aus einem thermodynamisch stabilen α -1,2-*trans*-konfigurierten Glycosyl-Donor muß nach Aktivierung ein (verglichen mit dem α -1,2-*trans*-Glycosid) thermodynamisch instabileres β -1,2-*cis*-Glycosid erzeugt werden. Alle Verfahren, die über eine in-situ-Anomerisierung mit Kontakt-Ionenpaaren oder über Glycosyl-Kationen führen, führen also aufgrund der Destabilisierung des β -Glycosids durch den anomeren Effekt zur bevorzugten Bildung des α -1,2-*trans*-Glycosids.

¹ R. R. Schmidt, U. Moering u. M. Reichrath, Chem. Ber. **115**, 39 (1982).

Diese Schwierigkeiten können jedoch durch verschiedene Synthesewege umgangen werden, die entweder eine direkte Glycosylierung darstellen oder die indirekt verlaufen. Folgende vier Grundtypen sind bekannt:

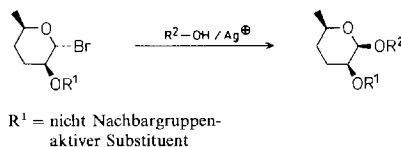
- ④ direkte Glycosid-Synthese
 - ① bimolekular in Gegenwart von unlöslichen Silber-Salzen, die einen push-pull-Mechanismus ermöglichen
 - ② durch intramolekulare Glycosylierung
- ⑤ indirekte Glycosid-Synthese durch Konfigurationsumkehr an C-2
 - ① durch Oxidation und diastereoselektive Reduktion
 - ② durch intra- oder extra-molekulare nukleophile Substitution

Welches der Verfahren für eine konkrete β -1,2-*cis*-Disaccharid-Synthese heranzuziehen ist, muß im Einzelfall entschieden werden. Die direkte bimolekulare Glycosid-Synthese bietet den Vorteil, mit relativ einfach herzustellenden Glycosyl-Donoren die gewünschte Konfiguration bereits während der Glycosid-Synthese mit hoher Ausbeute und Diastereoselektivität herzustellen. Besonders bei der Glycosylierungen wenig reaktiver Glycosyl-Akzeptoren können jedoch auch beträchtliche Anteile des unerwünschten α -1,2-*trans*-Disaccharids erhalten werden, die chromatographisch abzutrennen sind. Die direkte intramolekulare Glycosidierung verläuft mit sehr guten β -Selektivitäten, jedoch sind die Ausgangsprodukte nur über längere Synthesewege zu erhalten. Die indirekten Verfahren gehen von einfach herzustellenden β -1,2-*trans*-Glycosiden aus, jedoch folgen immer mehrstufige Manipulation mit Schutzgruppen zur Konfigurationsumkehr an C-2, die besonders in komplexen Oligosaccharid-Synthesen kaum tolerierbare Ausbeute-Verluste nach sich ziehen.

1. durch direkte bimolekulare Glycosylierung

1.1. aus Glycosylchloriden und -bromiden

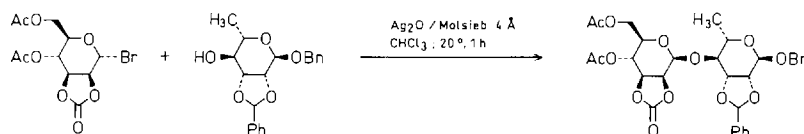
Die klassischen Promotoren der Koenigs-Knorr-Reaktion sind Silber-oxid oder -carbonat. Mit diesen unlöslichen Metall-Salzen wird, ausgehend von den thermodynamisch stabileren α -1,2-*trans*-Glycosylbromiden über einen push-pull-Mechanismus¹, die Inversion am anomeren C-Atom unter Bildung von 1,2-*cis*-Mannopyranosiden erzwungen. Voraussetzung dazu ist ein nicht Nachbargruppen-aktiver C-2-Substituent am Glycosyl-Donor. Diese Forderung wird von cyclischen Estern und Acetalen wie 2,3-O-Carbonaten und 2,3-O-Acetalen erfüllt.



¹ G. Wulff u. G. Röhle, Angew. Chem. **86**, 173 (1974); engl.: **13**, 157.

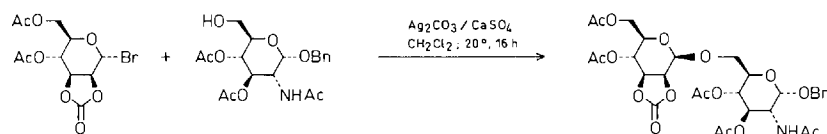
Per-O-acetylierte 2,3-O-Carbonyl- α -hexopyranosyl-bromide aus der D-manno- bzw. L-rhamno-Reihe reagieren in Gegenwart von Silber-oxid oder -carbonat nur mit primären oder reaktiven sekundären Hydroxy-Gruppen zu β -1,2-*cis*-Disacchariden¹⁻⁶. Bei der Glycosylierung von wenig nukleophilen Glycosyl-Akzeptoren werden ausschließlich α -1,2-*trans*-Glycoside erhalten^{7,8}.

Benzyl-2,3-O-benzyliden-4-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-O-carbonylen- β -D-mannopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid⁶:

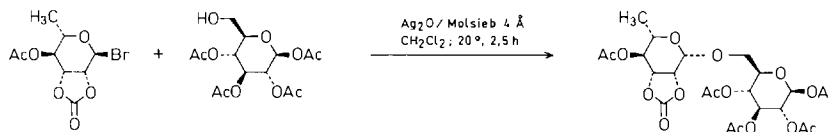


Eine Lösung von 5,0 g (14,2 mmol) 4,6-Di-O-acetyl-2,3-O-carbonylen- α -D-mannopyranosyl-bromid in 50 ml Chloroform wird tropfenweise und unter Lichtausschluß zu einer Suspension von 2,62 g (10,4 mmol) Benzyl-2,3-O-benzyliden- α -L-rhamnopyranosid, 5,0 g Silberoxid und 3,0 g Molekularsieb 4 Å in 50 ml Chloroform gegeben. Die Mischung wird 30 min bei 20° gerührt, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Benzol/Ether = 5 : 1); Ausbeute: 4,45 g (91%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



Benzyl-2-acetamino-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy-6-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-O-carbonylen- β -D-mannopyranosyl)- α -D-glucopyranosid³; 31%



1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-(4-O-acetyl-2,3-O-carbonylen- β -L-rhamnopyranosyl)- β -D-glucopyranose⁵; 77%

Als nicht Nachbargruppen-aktive O-Substituenten im Glycosyl-Donor können für β -1,2-*cis*-Disaccharid-Synthesen auch Acetale verwendet werden. Verglichen mit den cyclischen 2,3-O-Carbonaten desaktivieren sie das anomere C-Atom nicht so stark, so daß die Glycosyl-Donoren als Chloride oder als Bromide eingesetzt werden können. Bei Glycosylier-

¹ P. A. J. Gorin u. A. S. Perlin, Can. J. Chem. **39**, 2474 (1961).

² G. M. Bebault u. G. G. S. Dutton, Carbohydr. Res. **37**, 309 (1974).

³ M. A. E. Shaban, I. E. A. Ary, D. A. Jeanloz u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **45**, 105 (1975).

⁴ V. I. Betanelli, M. V. Ovchinnikov, L. V. Backinowsky u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **84**, 211 (1980).

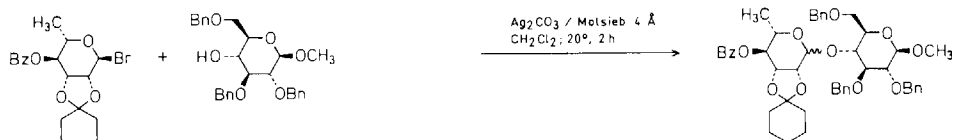
⁵ L. V. Backinowsky, N. F. Balan, A. S. Shashkov u. N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. **84**, 225 (1980).

⁶ N. K. Kochetkov, V. I. Torgov, N. N. Malysheva u. A. S. Shashkov, Tetrahedron **36**, 1099 (1980).

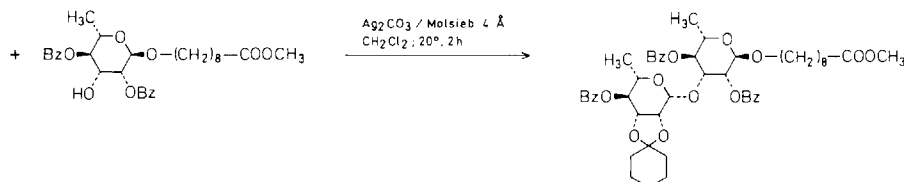
⁷ M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **52**, 103 (1976).

⁸ M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **52**, 115 (1976).

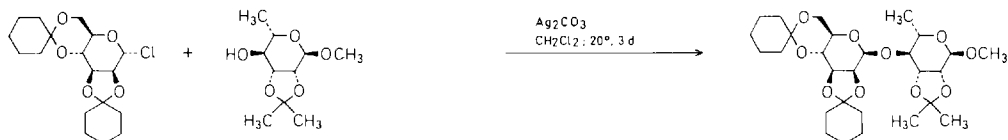
rungen reaktiver Hydroxy-Gruppen in Gegenwart von Silbercarbonat werden hohe Ausbeuten an β -1,2-*cis*-Disaccharid erhalten. Auch unreaktive Hydroxy-Gruppen lassen sich glycosylieren, jedoch werden dann neben dem gewünschten β -1,2-*cis*-Disaccharid auch größere Anteile des entsprechenden α -1,2-*trans*-Disaccharid erhalten¹⁻³. Folgende Beispiele mögen dies verdeutlichen:



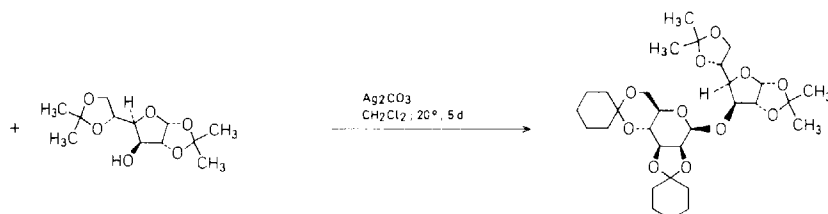
Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(4-O-benzoyl-2,3-O-cyclohexyliden- α , β -L-rhamnopyranosyl)- β -D-glucopyranosid³; 33% β + 23% α



(8-Methoxycarbonyloctyl)-2,4-di-O-benzoyl-3-O-(2,3-O-cyclohexyliden-4-O-benzyl- β -L-rhamnopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid³; 62%



Methyl-4-O-(2,3:4,6-di-O-cyclohexyliden- β -D-mannopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- α -L-rhamnopyranosid²; 84%

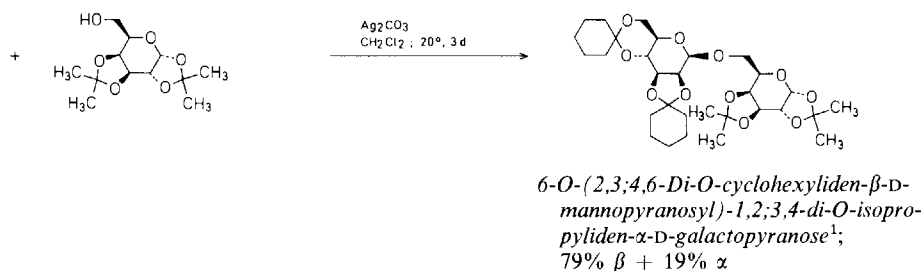


6-O-(2,3:4,6-Di-O-cyclohexyliden- β -D-mannopyranosyl)-1,2:5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose²; 32% β + 20% α

¹ P.J. Garegg u. T. Iversen, Carbohydr. Res. **70**, C13 (1979).

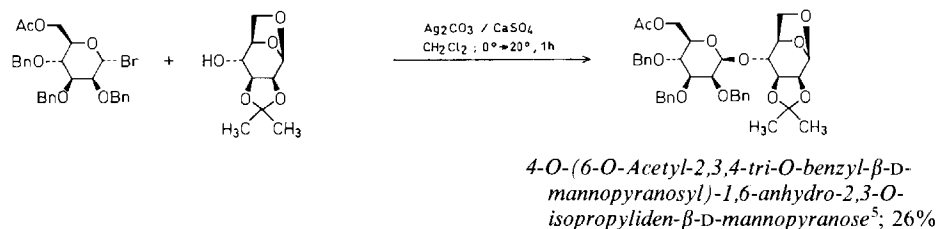
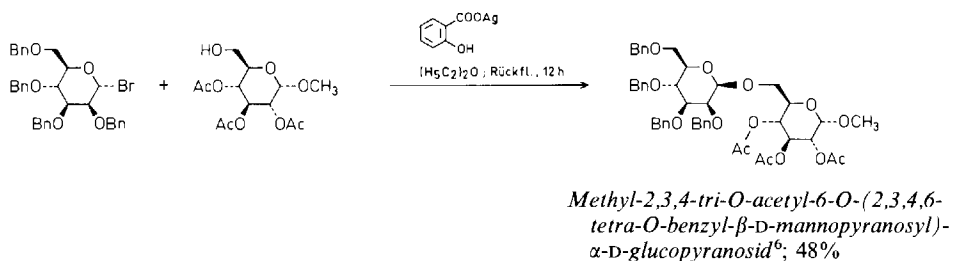
² P.J. Garegg, T. Iversen u. R. Johansson, Acta Chem. Scand., Ser. B **34**, 505 (1980).

³ T. Iversen u. D.R. Bundle, Carbohydr. Res. **84**, C13 (1980).



Das Promotersystem Silber-imidazolat/Quecksilber(II)-chlorid gibt bei vergleichbaren Glycosylierungen von sekundären Hydroxy-Gruppen leicht erhöhte Ausbeuten der β -1,2-*cis*-Disaccharide, bei Glycosylierungen primärer Hydroxy-Gruppen ist die Stereoselektivität jedoch deutlich geringer als bei Verwendung von Silbercarbonat².

Das anomere Ergebnis von Glycosylierungen mit 2-*O*-benzylierten α-D-Mannopyranosyl-bromiden in Gegenwart von Silbercarbonat ist abhängig von der Reaktivität des Glycosyl-Donors. Während die Umsetzung von 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-*O*-benzyl-α-D-mannopyranosyl-bromid mit reaktiven primären Hydroxy-Gruppen hauptsächlich die α-D-Mannopyranoside liefert³, liefert das reaktivere 6-*O*-Acetyl-2,3,4-tri-*O*-benzyl-α-D-mannopyranosyl-bromid auch mit sekundären Hydroxy-Gruppen selektiv β-D-Mannopyranoside^{4, 5}. Vergleichbar reagiert auch 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl-α-D-mannopyranosyl-bromid in Gegenwart von Silber-salicylat zu β-D-Mannosiden⁶.



Eine wesentliche Verbesserung bzgl. Ausbeute und β -Diastereo-Selektivität auch bei Glycosylierungen von unreaktiven Hydroxy-Gruppen kann mit Silber-silicat⁵ oder -zeolithe⁷ erreicht werden. Diese „Katalysatoren“ werden durch Fällung von Silber-silicat (aus Sil-

¹ P.J. Garegg, T. Iversen u. R. Johansson, Acta Chem. Scand., Ser. B **34**, 505 (1980).

² P.J. Garegg, R. Johansson u. B. Samuelson, Acta Chem. Scand., Ser. B. **35**, 635 (1981).

³ P.A.J. Gorin u. A.S. Perlin, Can. J. Chem. **39**, 2474 (1961).

⁴ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Tetrahedron Lett. **1978**, 4027.

⁵ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3102 (1981).

⁶ G. Wulff u. J. Wichelhaus, Chem. Ber. **112**, 2847 (1979).

⁷ P.J. Garegg u. P. Ossowski, Acta Chem. Scand., Ser. B **37**, 249 (1983).

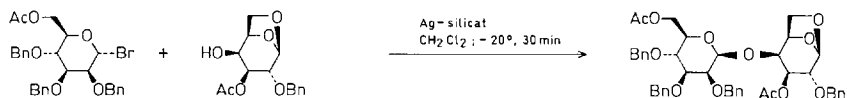
bernitrat und Natron-Wasserglas) auf Aluminiumoxid oder Kieselgel oder durch Umsetzung von Silbernitrat mit Molekularsieb 4 Å erhalten. Als heterogene Silber-Salze mit großer Oberfläche binden sie das α -Glycosyl-bromid. Dort wird es unter S_N2 -Substitution von Nukleophilen angegriffen. Als Nebenreaktion tritt jedoch auch die Bildung von Oxo-carbonium-ionen ein, die mit Alkoholen zu α -Glycosiden reagieren können.

Die beiden heterogenen Silber-Salze wurden mit guten Ergebnissen für β -1,2-*cis*-Glycosylierungen herangezogen¹⁻¹³.

Detaillierte Untersuchungen zur anomeren Selektivität in Abhängigkeit von O-Acyl- und O-Alkyl-Substituenten an den Positionen C-2, C-4 und C-6 zeigten, daß elektronen-ziehende Reste an C-3 und C-6 in Mannopyranosyl-bromiden sich ungünstig auf die β -Selektivität auswirken, während sie in der 4-O-Position die β -*cis*-Verknüpfung begünstigen¹⁴. Diese Effekte können nicht mit induktiven Effekten oder Nachbargruppen-Beteiligungen, sondern eher durch „through-bond“ Wechselwirkungen erklärt werden.

Andere heterogene Promotor-Systeme sind Thallium-, Cobalt- oder Cadmium-zeolith¹⁵.

3-O-Acetyl-4-O-(6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-1,6-anhydro-2-O-benzyl- β -D-galactopyranose¹⁶:



Die Suspension von 2,5 g (8,49 mmol) 3-O-Acetyl-1,6-anhydro-2-O-benzyl- β -D-galactopyranose und 6,5 g Silbersilicat/Aluminiumoxid in 40 ml Dichlormethan wird 1 h bei 20° gerührt. Nach dem Abkühlen auf -20° werden 4,86 g (8,75 mmol) 6-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl-bromid, gelöst in 25 ml Dichlormethan, während 20 min zugetropft. Die Mischung wird 30 min bei -20° weitergerührt, dann auf 20° erwärmt, mit 100 ml Dichlormethan verdünnt und über eine Celite-Filterschicht abgesaugt. Das Filtrat wird 2mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. zum Sirup eingedickt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Toluol/Essigsäure-ethylester = 3 : 1); Ausbeute: 5,26 g (81%).

¹ H. Paulsen, W. Kutschker u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3233 (1981).

² H. Paulsen, R. Leubhn u. O. Lockhoff, Carbohydr. Res. **103**, C7 (1982).

³ H. Paulsen u. W. Kutschker, Carbohydr. Res. **120**, 25 (1983).

⁴ H. Paulsen u. W. Kutschker, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 557.

⁵ H. Paulsen u. R. Leubhn, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 1047.

⁶ H. Paulsen, M. Heume, Z. Györgydeak u. R. Leubhn, Carbohydr. Res. **114**, 57 (1985).

⁷ T. Ogawa, T. Kitajima u. T. Nukada, Carbohydr. Res. **123**, C5 (1983).

⁸ S.H. Tahir u. O. Hindsgaul, Can. J. Chem. **64**, 1771 (1986).

⁹ H. Paulsen u. T. Peters, Carbohydr. Res. **165**, 229 (1987).

¹⁰ S. Kamiya, S. Esaki u. N. Shiba, Agric. Biol. Chem. **51**, 1195 (1987).

¹¹ P. Westerduin, T. Beetz, M.J. Deel, C. Erkelens, P. Smid, H. Zuurmond, C.A.A. van Boeckel u. J.H. van Boom, J. Carbohydr. Chem. **7**, 617 (1988).

¹² P. Westerduin, J.H. van Boom, C.A.A. van Boeckel u. T. Beetz, Carbohydr. Res. **137**, C4 (1985).

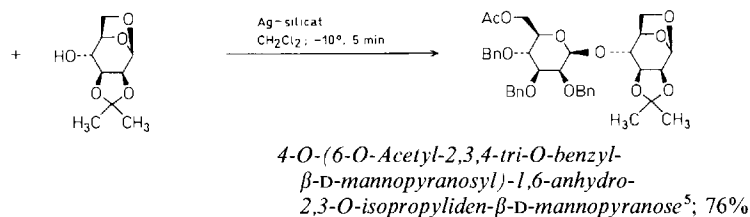
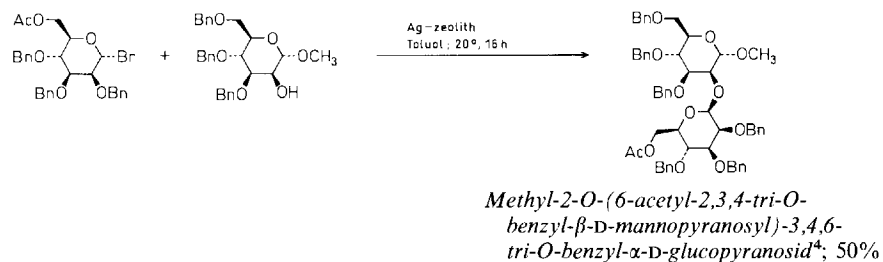
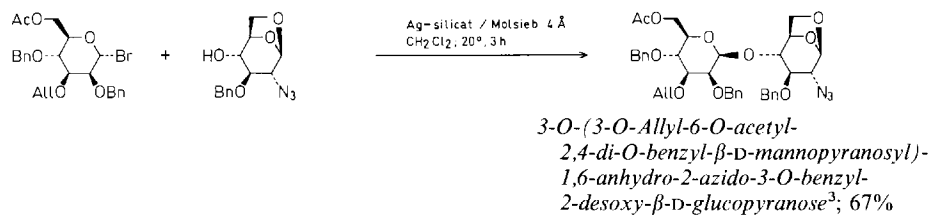
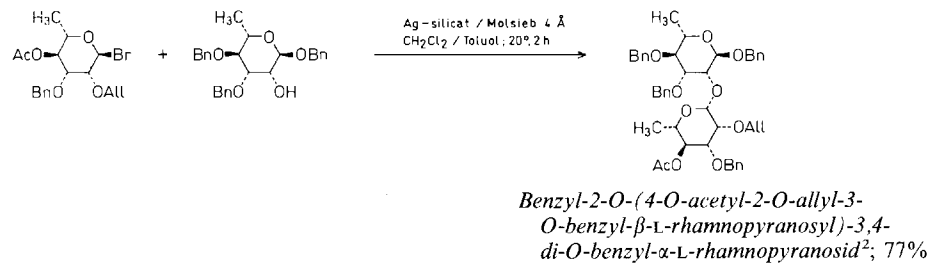
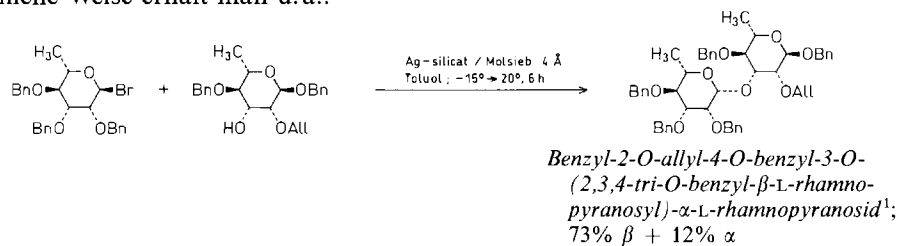
¹³ V.A. Olah, J. Harangi u. A. Liptak, Carbohydr. Res. **174**, 113 (1988).

¹⁴ C.A.A. van Boeckel, T. Beetz u. S.F. van Aelst, Tetrahedron **40**, 4097 (1984).

¹⁵ D.M. Whitfield, R.N. Shah, J.P. Carver u. J.J. Krepinsky, Synth. Commun. **15**, 737 (1985).

¹⁶ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3102 (1981).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



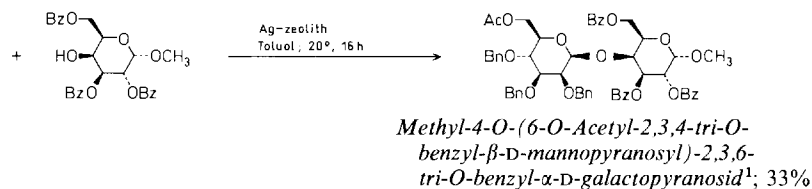
¹ H. Paulsen, W. Kutschker u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3233 (1981).

² H. Paulsen u. W. Kutschker, Carbohydr. Res. **120**, 25 (1983).

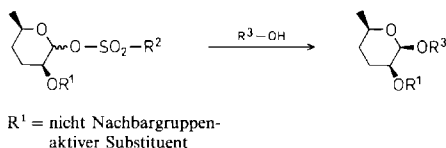
³ H. Paulsen u. R. Leuhn, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 1047.

⁴ P. J. Garegg u. P. Ossowski, Acta Chem. Scand., Ser. B **37**, 249 (1983).

⁵ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3102 (1981).

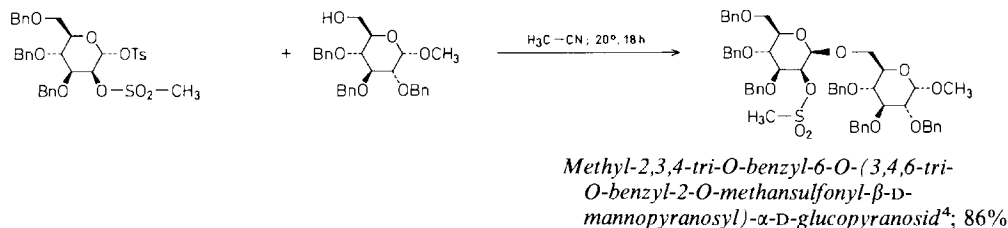
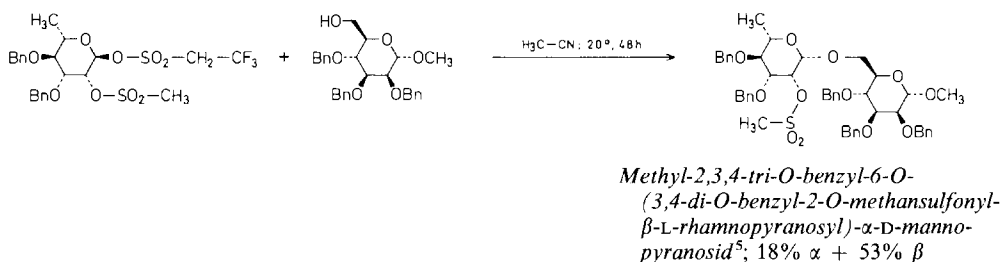


1.2. aus Glycosyl-sulfonaten



1-O-Sulfonyl-Derivate von D-Mannopyranose, die einen nicht Nachbargruppen-aktiven Benzylether an C-2 tragen, reagieren mit reaktiven Alkoholen zwar in hohen Ausbeuten, aber niedrigen anomeren Selektivitäten zu D-Mannopyranosiden². Sulfonat-ester an C-2, die sich ebenfalls nicht Nachbargruppen-aktiv verhalten, erhöhen die β -Selektivität bei Glycosylierungen von reaktiven Alkoholen, jedoch werden bei entsprechenden Reaktionen mit sekundären Alkoholen bevorzugt die unerwünschten α -D-Mannoside bzw. α -L-Rhamnoside erhalten³⁻⁸.

Die Glycosylsulfonate werden in vorgeschalteten Reaktionen rekativ aufwendig aus den entsprechenden Glycosyl-halogeniden unter absolutem Feuchtigkeitsausschluß hergestellt. Unter Berücksichtigung der anomeren Selektivität stellt die Methode keine Alternative zu den oben beschriebenen Reaktionen in Gegenwart von heterogenen Silber-Katalysatoren dar.



¹ P.J. Garegg u. P. Ossowski, Acta Chem. Scand., Ser. B **37**, 249 (1983).

² E.S. Rachaman, R. Eby u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **67**, 147 (1978).

³ V.K. Srivastava u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **79**, C13 (1980).

⁴ V.K. Srivastava u. C. Schuerch, J. Org. Chem. **46**, 1121 (1981).

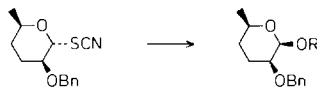
⁵ V.K. Srivastava u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **10**, 411 (1982).

⁶ E.S.H. El Ashry u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **105**, 33 (1982).

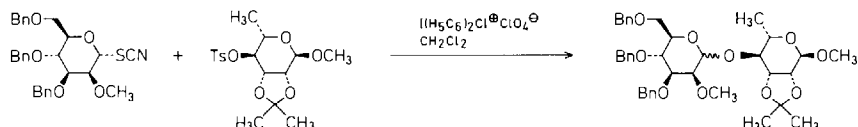
⁷ E.S.H. El Ashry u. C. Schuerch, Bull. Chem. Soc. Jpn. **59**, 1581 (1986).

⁸ L.F. Awad, E.S.H. El Ashry u. C. Schuerch, Bull. Chem. Soc. Jpn. **59**, 1587 (1986).

1.3. aus Glycosyl-thiocyanaten

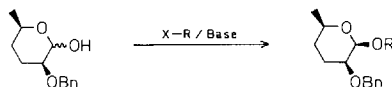


Eine neue Methode zur Synthese von β -D-Mannopyranosiden besteht in der Glycosylierung von α -D-Mannosyl-thiocyanaten, die in Gegenwart von Triphenylmethyl-perchlorat mit O-Triphenylmethyl-ethern von Sacchariden zu Disacchariden reagieren¹.

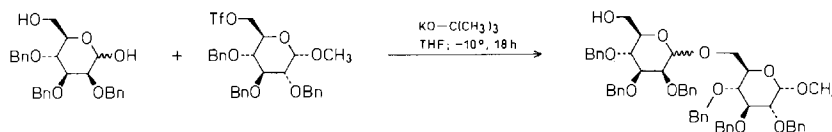


Methyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-methyl- α , β -D-mannopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- α -L-rhamnopyranosid

1.4. durch anomere O-Alkylierung



Aus 1-O-metallierter D-Mannopyranose werden mit starken Alkylierungsmitteln (Trifluormethansulfonate von Zuckern) Disaccharide erhalten. Das anomere Ergebnis der Reaktion ist abhängig von der Temperatur und dem Elektrophil. Bei 20° wird bevorzugt das β -Mannopyranosid erhalten². Die Bildung der β -1,2-*cis*-verknüpften Mannoside wird durch intramolekulare Komplexierung der 1-O-metallierten Spezies erklärt.



Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α , β -D-mannopyranosyl)- α -D-glucopyranosid²; 54% ($\alpha : \beta = 2 : 3$)

Durch die Alkylierung von Dibutylstannylene-Komplexen von 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-mannopyranose mit starken Alkylierungsmitteln werden einfache Alkyl- β -D-mannopyranoside erhalten^{3,4}. β -1,2-*cis*-verknüpfte Disaccharide wurden nach dieser Methode jedoch nicht hergestellt.

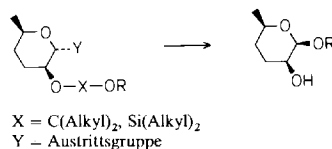
¹ E.M. Klimov, A.V. Demchenko, N.N. Malysheva u. N.K. Kochetkov, Bioorg. Khim. **17**, 1660 (1991); C.A. **116**, 214799.

² R.R. Schmidt, U. Moering u. M. Reichrath, Chem. Ber. **115**, 39 (1982).

³ V.K. Srivastava u. C. Schuerch, Tetrahedron Lett. **1979**, 3269.

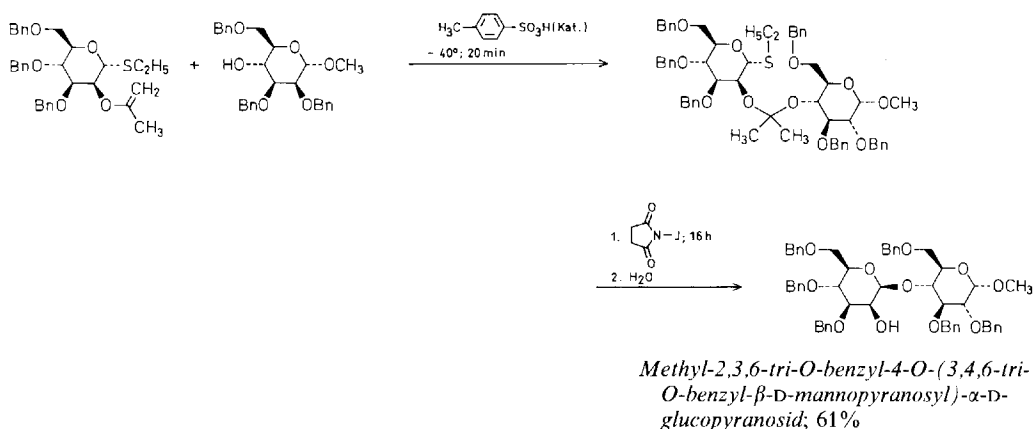
⁴ E.S.H. El Ashry u. C. Schuerch, Carbohydr. Res. **105**, 33 (1982).

2. durch direkte intramolekulare Glycosylierung



Eine alternative Synthese-Strategie nutzt die intramolekulare Glycosylierung von Mannose-Derivaten. Dabei wird in einer ersten Stufe der zu glycosylierende Zucker kovalent über eine Brücke an O-2 des latenten Glycosyl-Donors geknüpft. Nach Aktivierung der Austrittsgruppe am anomeren C-Atom wird der Alkohol intramolekular auf C-1 übertragen, wobei β -1,2-*trans*-Glycoside erhalten werden. Die intramolekulare Glycosylierung verläuft mit hervorragender Stereoselektivität. Selbst im Umlagerungsschritt zugesetztes Methanol führt nicht zur Bildung von Methyl-glycosiden, so daß das intermediäre Auftreten von Glycosyl-Kationen ausgeschlossen werden kann.

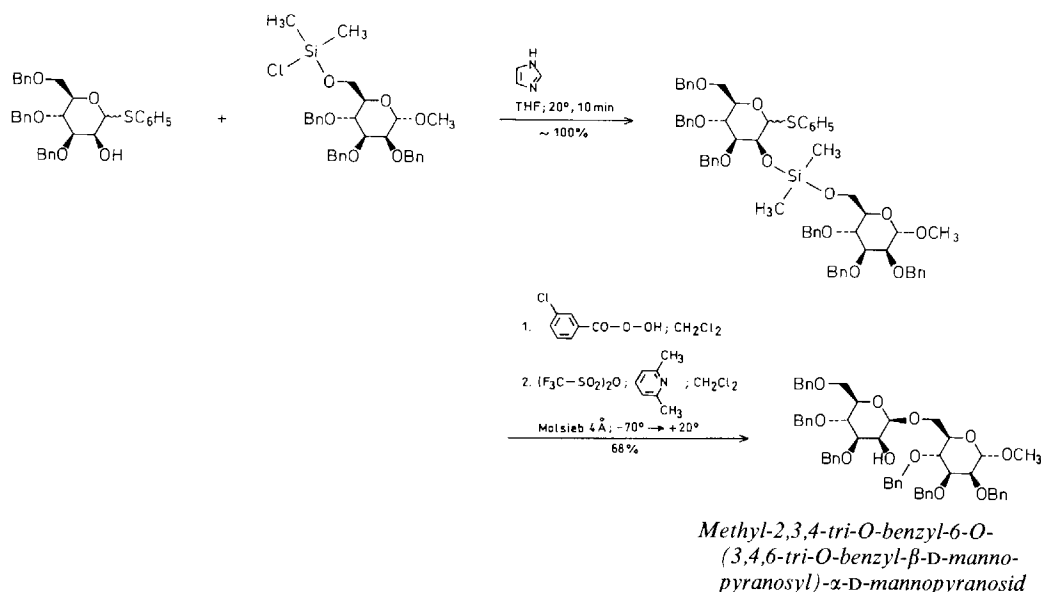
Zwei Varianten der intramolekularen Glycosylierung wurden vorgeschlagen. Sie unterscheiden sich in der Natur der Brücke und der Austrittsgruppe an C-1 des Mannosyl-Donors. Eine die Mannose-Einheit und den zu glycosylierenden Akzeptor verbindende Methylen-Brücke und ein Thioglycosid als Glycosyl-Donor liefert bei der Glycosylierung primärer oder sekundärer Hydroxy-Gruppen hervorragende β -Diastereo-Selektivitäten¹.



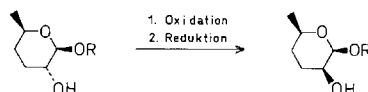
In der zweiten Variante wird die Mannose-Einheit mit dem Glycosyl-Akzeptor über ein gemischtes Dialkoxysilan an O-2 verknüpft. Die Aktivierung der anomeren Funktion der Mannose erfolgt über ein Glycosyl-sulfoxid mit Trifluormethansulfonsäure-anhydrid². Auch in dieser Reaktion werden β -1,2-*cis*-Mannoside mit hervorragenden Diastereo-Selektivitäten durch intramolekulare Glycosylierung erhalten.

¹ F. Barresi u. O. Hindsgaul, J. Am. Chem. Soc. **113**, 9376 (1991).

² G. Stork u. G. Kim, J. Am. Chem. Soc. **114**, 1087 (1992).



3. indirekte Glycosylierung durch Konfigurationsumkehr an C-2 über Oxidation/Reduktion



In diesem Verfahren wird die β -glycosidische Bindung durch Glycosylierung mit einem D-glucosy-konfigurierten Donor erreicht. Diese β -1,2-*trans*-glycosidische Bindung ist unter Nachbargruppen-Beteiligung relativ einfach und mit hoher Stereoselektivität zu erhalten. Die 2-Hydroxy-Gruppe der glucosy-Einheit wird nach der Glycosid-Synthese selektiv entblockiert, zur Oxo-Gruppe oxidiert und selektiv reduziert¹. Durch diese Epimerisierungs-Sequenz gelangt man zu einer β -1,2-*cis*-glycosidischen Bindung.

Die Oxidation zum 2-Oxo-zucker erfolgt i. a. mit Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid, wobei als Nebenprodukte O-(Methylthio-methyl)-zucker entstehen. Die stereoselektive Reduktion zur β -D-manno-Konfiguration kann entweder katalytisch²⁻⁴ oder mit Borhydriden⁵⁻¹⁵ durchgeführt werden.

¹ G. Ekborg, B. Lindberg u. J. Lönngrén, Acta Chem. Scand. **26**, 287 (1972).

² G. Ekborg, B. Lindberg u. J. Lönngrén, Acta Chem. Scand. **26**, 3287 (1972).

³ H. B. Boren, G. Ekborg, K. Eklind, P. J. Garegg, A. Pilotti u. C.-G. Swahn, Acta Chem. Scand. **27**, 2639 (1973).

⁴ N. K. Kochetkov, B. A. Dmitriev, O. S. Chizhov, E. M. Klimov, N. N. Malysheva, A. Ya. Chernyayev, N. E. Bayramova u. V. I. Torgov, Carbohydr. Res. **33**, C5 (1974).

⁵ G. Ekborg, J. Lönngrén u. S. Svensson, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 1031 (1975).

⁶ N. K. Kochetkov, B. A. Dmitriev, N. N. Malysheva, A. Ya. Chernyayev, E. M. Klimov, N. E. Bayramova u. V. I. Torgov, Carbohydr. Res. **45**, 283 (1975).

⁷ M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **52**, 103 (1976).

⁸ M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **52**, 115 (1976).

⁹ E. E. Lee, G. Keaveney u. P. S. O'Colla, Carbohydr. Res. **59**, 268 (1977).

¹⁰ C. D. Warren, C. Auge, M. L. Laver, S. Suzuki, D. Power u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **82**, 71 (1980).

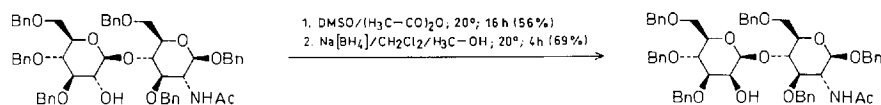
¹¹ C. Auge, C. D. Warren, R. W. Jeanloz, M. Kiso u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **82**, 85 (1980).

¹² Y. Itoh u. S. Tejima, Chem. Pharm. Bull. **31**, 1632 (1983).

¹³ E. Ekborg u. C. P. J. Glaudemans, Carbohydr. Res. **129**, 289 (1984).

¹⁴ Y. Itoh u. S. Tejima, Chem. Pharm. Bull. **32**, 957 (1984).

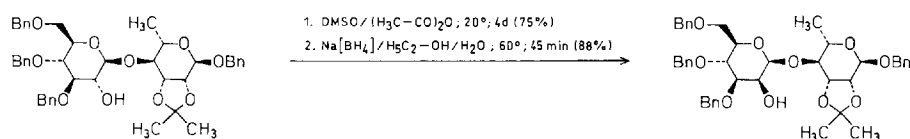
¹⁵ K. C. Nicolaou, R. A. Daines, Y. Ogawa u. T. K. Chakraborty, J. Am. Chem. Soc. **110**, 4696 (1988).

Benzyl-2-acetamino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosid¹:

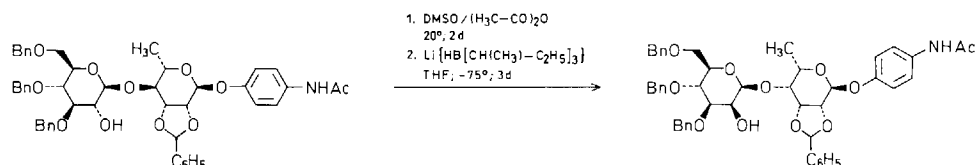
Benzyl-2-acetamino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-arabino-hexopyranosyl-2-ulose)- β -D-glucopyranosid: Eine Lösung von 1,36 g (1,47 mmol) Benzyl-2-acetamino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid wird in 45 ml Essigsäure-anhydrid/Dimethylsulfoxid (1 : 2 v/v) 16 h bei 20° stehengelassen. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Ethanol 19 : 1); Ausbeute: 0,80 g (56%).

Benzyl-2-acetamino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosid: 710 mg (0,77 mmol) des Oxo-zucker-disaccharids werden in 50 ml Dichlormethan/Methanol (1 : 1) gelöst, mit 250 mg Natrium-boranat versetzt und 4 h bei 20° gerührt. Die Mischung wird mit 200 ml Chloroform verdünnt, nacheinander mit Wasser, einer 5%igen wäßr. Zitronensäure-Lösung, Wasser, ges. wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol = 19 : 1); Ausbeute: 490 mg (69%).

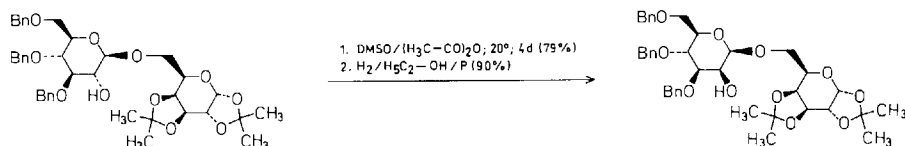
Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



Benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- α -L-rhamnopyranosid²; 66%



(4-Acetamino-phenyl)-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-2,3-O-benzyliden- α -L-rhamnopyranosid³; 78%



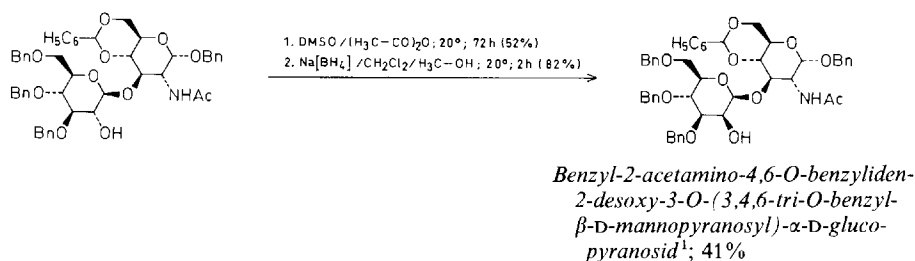
6-O-(3,4,6-Tri-O-benzyl- β -D-mannopyranosyl)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose⁴; 71%

¹ M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **52**, 115 (1976).

² N. K. Kochetkov, B. A. Dmitriev, N. N. Malysheva, A. Ya. Chernyeak, E. M. Klimov, N. F. Bayramova u. V. I. Torgov, Carbohydr. Res. **45**, 283 (1975).

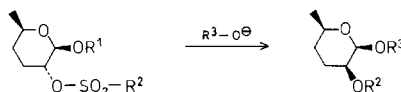
³ G. Ekborg, J. Lönngrén u. S. Svensson, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 1031 (1975).

⁴ G. Ekborg, B. Lindberg u. J. Lönngrén, Acta Chem. Scand. **26**, 3287 (1972).



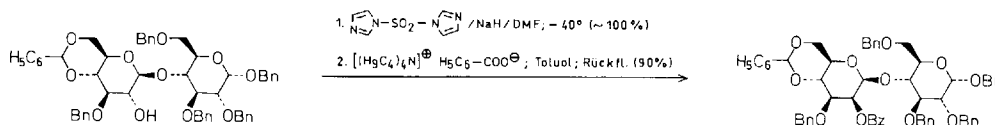
Nach einer Variante dieser Reaktionen werden Glycosyl-halogenide, die eine Oxo-Funktion benachbart zum anomeren C-Atom tragen, mit heterogenen Silber-Salzen zu 2-Oxo- β -glycosiden umgesetzt, die stereoselektiv zu β -1,2-*cis*-konfigurierten Mannosiden reduziert werden können²⁻⁴.

4. indirekte Glycosylierung durch Konfigurations-Umkehr über nukleophile Substitutionen



Eine Konfigurations-Umkehr an C-2 von einer β -1,2-*trans*- zu einer β -1,2-*cis*-glycosidischen Bindung kann auch durch nukleophile Substitution an C-2 erreicht werden. Da eine Epimerisierung an C-2 durch nukleophile Substitution schwieriger als an anderen Positionen einer Hexopyranose durchzuführen ist, kommen als Substrate nur 2-O-Trifluormethansulfonate oder Imidazolosulfonyl-Derivate in Frage. Die Epimerisierung erfolgt entweder bimolekular in Gegenwart von Benzoat-Anionen⁵⁻⁷ oder intramolekular, wobei das Sauerstoff-Nukleophil über N-Phenyl-urethane^{8,9} angeboten wird.

Benzyl-4-O-(2-O-benzoyl-3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- β -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid⁶:



Eine Lösung von 881 mg (1,0 mmol) Benzyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid in 10 ml Dimethylformamid wird mit 65 mg einer 60%igen Dispersion von Natrium-hydrid in Öl versetzt und 30 min bei 20° gerührt. Die Mischung wird auf -40° gekühlt, mit 300 mg Sulfonyl-diimidazolid versetzt und bei -30° so lange gerührt, bis das Dünnschichtchromatogramm das Ende der Reaktion anzeigt. Es wird auf -40° gekühlt, mit 0,2 ml Methanol versetzt, langsam auf 20° erwärmt und zwischen Ether-Wasser verteilt. Das rohe Imidazolo-Derivat wird in quantitativer Ausbeute erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

¹ M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **52**, 103 (1976).

² F. W. Lichtenthaler, E. Cuny u. S. Weprek, Angew. Chem. **95**, 906 (1983); engl.: **22**, 891.

F. W. Lichtenthaler u. E. Kaji, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 1659.

³ F. W. Lichtenthaler, E. Kaji u. S. Weprek, J. Org. Chem. **50**, 3505 (1985).

⁴ F. W. Lichtenthaler, U. Klares, M. Lergenmüller u. S. Schwidetzky, Synthesis **1992**, 179.

⁵ S. David u. Fernandez-Mayoralas, Carbohydr. Res. **165**, C11 (1987).

⁶ S. David, A. Malleron u. C. Dini, Carbohydr. Res. **188**, 193 (1989).

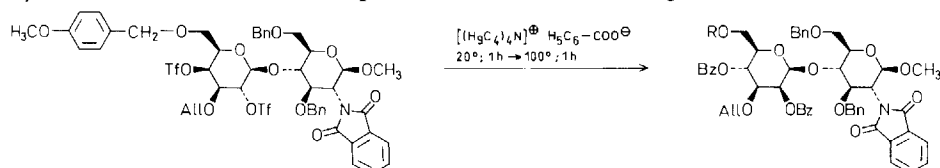
⁷ J. Alais u. S. David, Carbohydr. Res. **201**, 69 (1990).

⁸ H. Kunz u. W. Günther, Angew. Chem. **100**, 1118 (1989); engl.: **27**, 1086.

⁹ W. Günther u. H. Kunz, Angew. Chem. **102**, 1068 (1990); engl.: **29**, 1050.

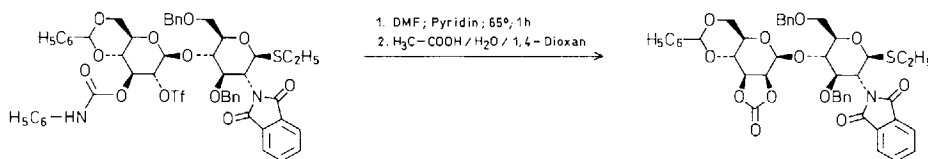
Das Imidazolo-Derivat (1,0 mmol) wird in 10 ml Toluol aufgenommen, mit 726 mg (2,0 mmol) Tetrabutylammonium-benzoat versetzt und unter Rückfluß erhitzt, bis durch Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Hexan/Essigsäure-ethylester = 2 : 1) das Verschwinden des Ausgangsproduktes erkennbar ist (Reaktionszeit: ~ 1–2 h). Die Lösung wird abgekühlt, mit Wasser gewaschen und zur Trockne eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Hexan/Essigsäure-ethyl-ester = 3 : 1); Ausbeute: 317 mg (90%).

β -D-Mannopyranosyl-haltige Disaccharide können auch durch doppelte nukleophile Substitution mit Benzoat-Anionen aus 2,4-Di-O-trifluormethansulfonyl- β -D-galactopyranosiden hergestellt werden. Die vorgelagerte C-4-Epimerisierung von der D-galacto- zur D-glucio-Konfiguration läuft bei 20° vollständig ab, während für die C-2-Epimerisierung zum β -D-manno-Disaccharid Temperaturen von 100° benötigt werden¹; z. B.:



Methyl-4-O-[3-O-allyl-2,4-di-O-benzoyl-6-O-(4-methoxy-benzyl)- β -D-mannopyranosyl]-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid; 40%

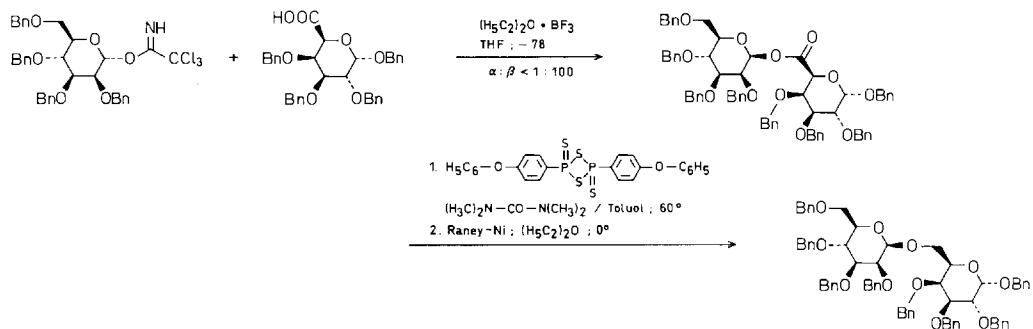
Die folgende Reaktion ist ein Beispiel für eine intramolekulare nukleophile Substitution, wobei die 3-O-Anilincarboxyl-Gruppe die C-2-Epimerisierung bewirkt. Diese Reaktion läuft glatt und ohne Nebenreaktionen ab. Die zunächst gebildeten Imino-carbonate lassen sich durch milde Hydrolyse in die Carbonate überführen²:



Ethyl-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-2-phthalimido-4-O-(2,3-O-carboxylen-4,6-O-benzyliden- β -D-mannopyranosyl)-1-thio- β -D-glucopyranosid; 65%

5. durch Redox-Glycosidierung

In der „Redox-Glycosidierung“ wird die β -1,2-*cis*-glycosidische Verknüpfung indirekt durch Reduktion eines β -Thionoesters der D-Mannose erzeugt. Ausgangsprodukte sind perbenzylierte α -D-Mannopyranosyl-trichloracetimidate, die mit Uronsäuren selektiv zu β -Glycosyl-estern umgesetzt werden. Letztere werden in die entsprechenden β -S-Ester übergeführt, die anschließend mit Raney-Nickel zum β -1,2-*cis*-verknüpften Disaccharid reduziert werden³. Naturgemäß können nach dieser Methode nur (1→6)-verknüpfte Disaccharide hergestellt werden.



Benzyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-mannopyranosyl)- α -D-galactopyranosid; 77%

¹ J. Alais u. S. David, Carbohydr. Res. **201**, 69 (1990).

² H. Kunz u. W. Günther, Angew. Chem. **100**, 1118 (1989); engl.: **27**, 1086.

³ A.G.M. Barrett u. A.C. Lee, J. Org. Chem. **57**, 2818 (1992).

δ_5) Disaccharide von 2-Amino-2-desoxy-zuckern

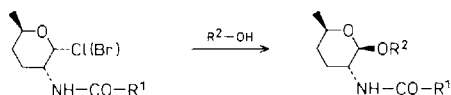
Für den Verlauf der Glycosidierung von 2-Amino-2-desoxy-zuckern ist der Substituent am N-Atom von entscheidender Bedeutung. Auch hier gibt es, wie bei den Zuckern mit einer 2-Hydroxy-Gruppe, Nachbargruppen-aktive und nicht Nachbargruppen-aktive Substituenten an C-2, die das stereochemische Ergebnis bei der Glycosid-Synthese beeinflussen. Zur Aktivierung des anomeren Zentrums sind allgemein die in den voranstehenden Abschnitten beschriebenen Substituenten an C-1 verwendbar. Jedoch bewirkt die Nachbarschaft eines N-Atoms zum anomeren Zentrum auch eine Reihe von Unterschieden zur Glycosidierung neutraler Zucker, die besondere Bedingungen für die Glycosidierung von 2-Amino-2-desoxy-zuckern erfordern.

Die Probleme und Lösungen bei Disaccharid-Synthesen von 2-Amino-2-desoxy-zuckern sind in einer Reihe von Übersichtsartikeln beschrieben¹⁻⁵.

 $\delta\delta_1$) β -1,2-*trans*-2'-Amino-2'-desoxy-disaccharide

1. aus Glycosylchloriden und -bromiden

1.1. aus 2-N-acylierten 2-Amino-2-desoxy-glycosylchloriden und -bromiden (Koenigs-Knorr-Reaktion)



Der Anwendung der Koenigs-Knorr-Synthese auf 2-Acetamino-2-desoxy-hexosen stehen erhebliche Schwierigkeiten entgegen, da sich die Ausgangsprodukte, die Glycosylchloride und -bromide von peracylierten 2-Amino-2-desoxy-zuckern, in ihrem Verhalten von dem von peracylierten Halogenosen ihrer neutralen Analoga unterscheiden. Während das Hydrobromid von 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl-bromid und das Hydrochlorid des entsprechenden Glycosyl-chlorids ähnlich stabil sind wie die Glycosyl-halogenide der peracetylierten neutralen Hexopyranosen, weist das am N-Atom acetylierte 2-Acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl-bromid eine deutlich höhere Reaktivität aus als 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-bromid.

¹ A. B. Foster u. D. Horton, *Advances Carbohydr. Chem.* **14**, 213 (1959).

² D. Horton, in R. W. Jeanloz u. E. A. Balazs, *The Amino Sugars*, Bd. 1A, S. 3, Academic Press, New York · London · 1969.

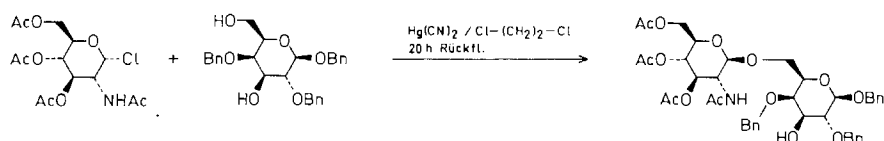
³ H. H. Baer, in R. W. Jeanloz u. E. A. Balazs, *The Amino Sugars*, Bd. 1A, S. 268, Academic Press, New York · London 1969.

⁴ A. Ya. Khorlin u. S. E. Zurabyan in R. Bogner, V. Bruckner u. C. Szantany, *Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds*, Bd. 6, S. 137, Akademiai Kiado, Budapest 1975.

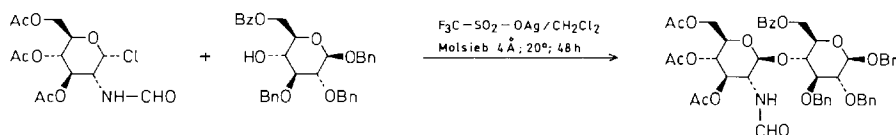
⁵ H. Paulsen, *Angew. Chem.* **94**, 184 (1982); engl.: **21**, 155.

Nach der Heterolyse der C-1-Br-Bindung hat die benachbarte Acetamino-Gruppe eine höhere Tendenz zur Ausbildung eines intramolekularen, cyclischen Übergangszustands als eine benachbarte Acetoxy-Gruppe in der Glucose¹ (s. S. 651 ff., 690 ff.). 2-Acylamino-2-desoxy-glycosyl-halogenide lagern zu stabilen 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen^{2,3} um, die im Gegensatz zur bei normalen Zuckern auftretenden Dioxo-carbenium-Zwischenstufe isolierbar sind (s. S. 743 ff.). Das peracetylierte 2-Acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl-chlorid ist wesentlich stabiler und zeigt eine geringere Tendenz zur Umlagerung.

Mit Alkoholen werden aus 2-Acetamino-2-desoxy-glycopyranosyl-halogeniden in Gegenwart von Katalysatoren der Koenigs-Knorr-Reaktion (Silberperchlorat, Quecksilbercyanid) β -1,2-*trans*-Glycoside erhalten. Die Anwendbarkeit der Reaktion ist allerdings auf die Glycosylierung primärer Hydroxy-Gruppen beschränkt, wobei auch niedrige Ausbeuten in Kauf genommen werden müssen⁴⁻¹². Während Glycosyl-bromide bei 20° reagieren, müssen Glycosylchloride bei erhöhter Temperatur umgesetzt werden. Mit 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-formylamino- α -D-glucopyranosyl-chlorid in Kombination mit Silbertrifluormethansulfonat gelingt auch die β -1,2-*trans*-Glycosylierung sekundärer Hydroxy-Gruppen¹³; z. B.:



*Benzyl-6-O-(2-acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-2,4-di-O-benzyl- β -D-galactopyranosid*⁸; 15%



*Benzyl-4-O-(3,4-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-formylamino- β -D-glucopyranosyl)-6-O-benzoyl-2,3-di-O-benzyl- β -D-glucopyranosid*¹³; 27%

¹ L. J. Haynes u. F. H. Newth, *Advan. Carbohydr. Chem.* **10**, 207 (1955).

² F. Micheel, F.-P. van de Kamp u. H. Petersen, *Chem. Ber.* **90**, 521 (1957).

³ F. Micheel u. H. Petersen, *Chem. Ber.* **92**, 298 (1959).

⁴ H. M. Flowers u. R. W. Jeanloz, *J. Org. Chem.* **28**, 2983 (1963).

⁵ K. Miyai u. R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **21**, 45 (1972).

⁶ K. Miyai u. R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **21**, 57 (1972).

⁷ E. Walker u. R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **32**, 145 (1974).

⁸ S. David u. A. Veyrieres, *Carbohydr. Res.* **40**, 23 (1975).

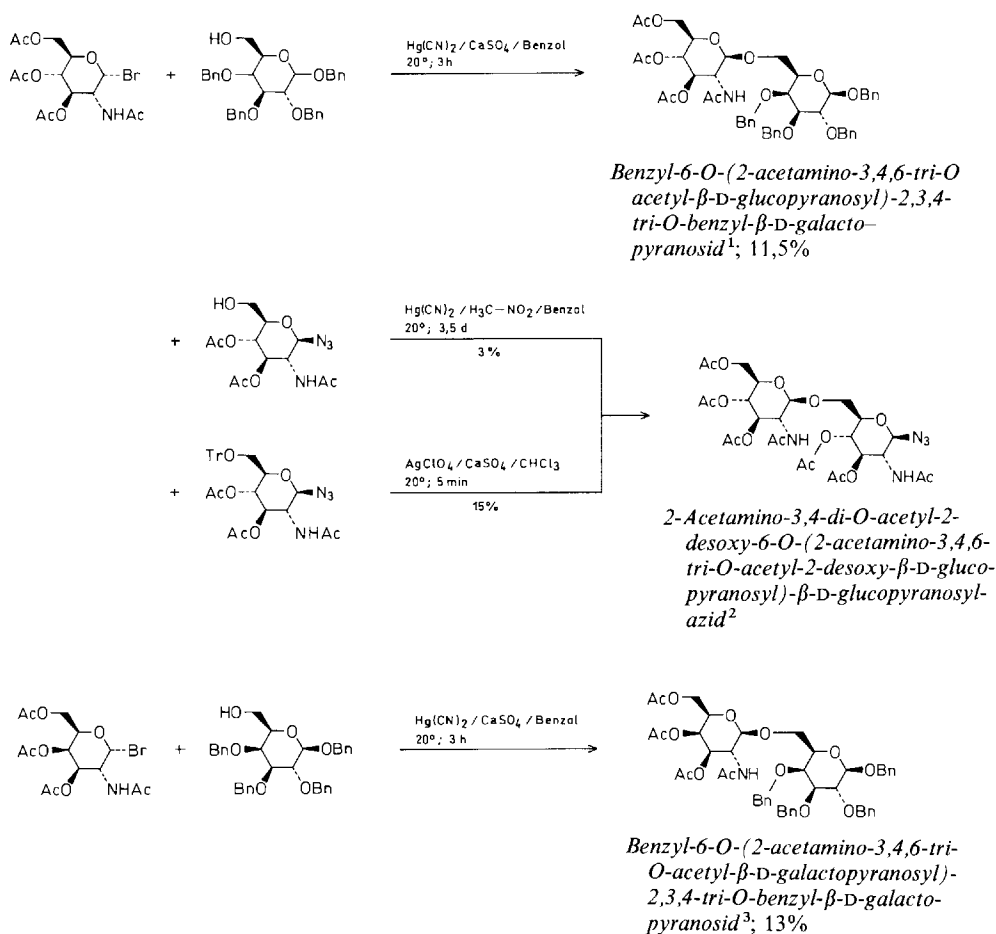
⁹ H. G. Garg u. R. W. Jeanloz, *Carbohydr. Res.* **49**, 482 (1976).

¹⁰ M. Inage, H. Chaki, S. Kusumoto u. T. Shiba, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3889 (1980).

¹¹ T. Suami, H. Sasai, K. Matsuno, N. Suzuki, S. Fukuda u. O. Sakanaka, *Tetrahedron Lett.* **25**, 4533 (1984).

¹² A. Lubineau, J. LeGallic u. A. Malleron, *Tetrahedron Lett.* **28**, 5041 (1987).

¹³ P. Tavecchia, M. Trumtel, A. Veyrieres u. P. Sinay, *Tetrahedron Lett.* **30**, 2533 (1989).



Andere Schutzgruppen am N-Atom können die Probleme umgehen. An solche Substituenten sind jedoch folgende Forderungen zu richten:

- ① sie müssen die Herstellung der Halogenose zulassen,
- ② sie sollen eine geringe Neigung zur Bildung des 4,5-Dihydro-1,3-oxazols haben
- ③ sie sollen so leicht abspaltbar sein, daß die Glycosid-Bindung nicht gespalten wird.

Die N-Benzoyl-^{4,5} und die N-Benzylsulfonyl-Gruppe^{6,7} lassen sich aus den hergestellten Disacchariden nur schwer wieder entfernen. Günstiger erwiesen sich die im folgenden genannten N-Substituenten.

¹ K. Miyai u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **21**, 45 (1972).

² E. Walker u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **32**, 145 (1974).

³ K. Miyai u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **21**, 57 (1972).

⁴ F. Micheel u. E. Drescher, Chem. Ber. **91**, 670 (1958).

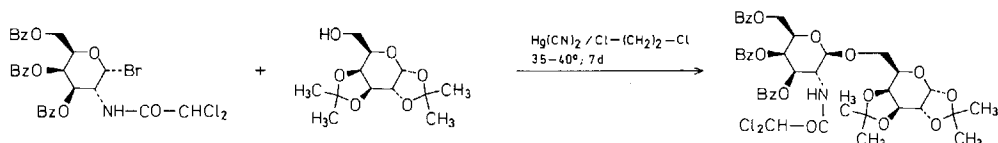
⁵ C. L. Stevens u. P. Blumbergs, J. Org. Chem. **30**, 2724 (1965).

⁶ K. Onodera, S. Kitaoka u. H. Ochiai, J. Org. Chem. **27**, 156 (1962).

⁷ M. L. Wolfrom u. R. Wurmb, J. Org. Chem. **30**, 3059 (1965).

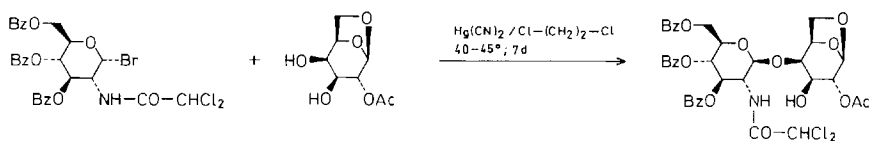
Die hohe Instabilität von N-acylierten 2-Amino-2-desoxy-zucker-halogeniden kann durch Einführung von elektronegativeren Acyl-Substituenten an der C-2-Amino-Gruppe gesenkt werden. Gebräuchliche N-Substituenten sind Dichloracetyl¹⁻⁵ oder Trifluoracetyl-Schutzgruppen^{6,7}. Beide Schutzgruppen desaktivieren das anomere C-Atom, so daß die Amino-zucker-Derivate als Glycosylbromide eingesetzt werden können. Sie sind aber noch ausreichend Nachbargruppen-aktiv, um eine β -1,2-*trans*-Glycosidierung zu gewährleisten.

1,2;3,4-Di-O-isopropyliden-6-O-(2-desoxy-2-dichloracetamino-3,4,6-tri-O-benzoyl- β -D-galactopyranosyl)- α -D-galactopyranose²:

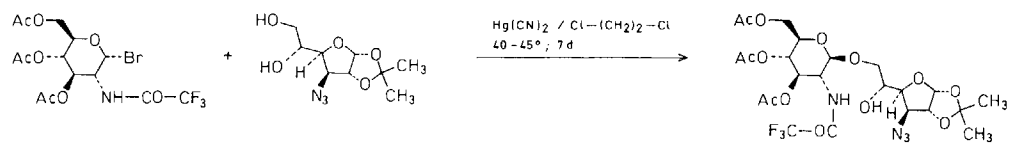


Die Mischung von 3,33 g (5 mmol) 3,4,6-Tri-O-benzoyl-2-desoxy-2-dichloracetamino- α -D-galactopyranosyl-bromid und 5,2 g (20 mmol) 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose in 50 ml abs. 1,2-Dichloroethan wird mit 0,75 g (29,5 mmol) Quecksilber(II)-cyanid versetzt und 7 d auf 35–40° erwärmt. Die Lösung wird auf 20° abgekühlt, mit 200 ml Dichlormethan verdünnt und mit Eiswasser gewaschen. Die organ. Phase wird 4mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Diethylether = 88 : 12). Das Produkt kristallisiert aus ether. Lösung und wird aus 2-Propanol umkristallisiert; Ausbeute: 3,8 g (90,5%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



2-O-Acetyl-1,6-anhydro-4-O-(3,4,6-tri-O-benzoyl-2-desoxy-2-dichloracetamino- β -D-glucopyranosyl)- β -D-galactopyranose¹; 48%



6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-trifluoracetamino- β -D-glucopyranosyl)-3-azido-3-desoxy-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose⁷; 65%

¹ D. Shapiro, A. J. Acher u. E. S. Rachaman, J. Org. Chem. **32**, 3767 (1967).

² A. J. Acher u. D. Shapiro, J. Org. Chem. **34**, 2652 (1969).

³ D. Shapiro u. A. J. Acher, J. Org. Chem. **35**, 229 (1970).

⁴ A. J. Acher, Y. Robinsohn, E. S. Rachaman u. D. Shapiro, J. Org. Chem. **35**, 2436 (1970).

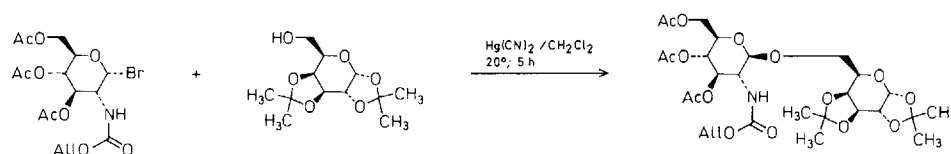
⁵ S. Kusumoto, K. Yamamoto u. T. Shiba, Tetrahedron Lett. **1975**, 4407.

⁶ R. G. Strachan, W. V. Ruyle, T. Y. Shen u. R. Hirschmann, J. Org. Chem. **31**, 507 (1966).

⁷ W. Meyer zu Reckendorf u. N. Wassiliadou-Micheli, Chem. Ber. **103**, 1792 (1970).

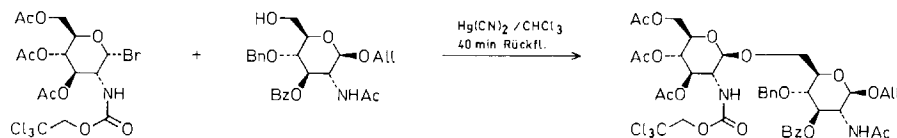
Alkoxycarbonylamino-Gruppen an C-2 von Glycosylbromiden sind für die Glycosylierung primärer Hydroxy-Gruppen mit Erfolg einsetzbar. Benzyloxycarbonyl-Gruppen¹⁻³ reagieren allerdings bevorzugt zu 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen, die β -1,2-*trans*-konfigurierten 2'-Amino-2'-desoxy-disaccharide werden nur in geringen Ausbeuten erhalten. Günstiger ist die Verwendung von Halogenosen mit einer 2-(2,2,2-Trichlor-ethoxycarbonylamino)-⁴⁻⁶ oder 2-Allyloxycarbonylamino-Gruppe^{7,8} an C-2 des jeweiligen Glycosylbromids. 4,5-Dihydro-1,3-oxazole sind jedoch auch bei diesen Glycosyl-Donoren Nebenprodukte der Reaktion, besonders bei der Glycosylierung sekundärer Hydroxy-Gruppen.

6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-allyloxycarbonylamino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose⁸:



Die Lösung von 1,0 g (2,21 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-allyloxycarbonylamino-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl-bromid, 0,575 g (2,21 mmol) 1,2; 3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose und 0,558 g (2,21 mmol) Quecksilbercyanid in 20 ml abs. Dichlormethan wird 5 h bei 20° gerührt. Die Mischung wird über eine Celite-Filterschicht abgesaugt und der Rückstand mit Chloroform gewaschen. Die vereinigten organ. Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Hexan = 1 : 1); Ausbeute: 1,20 g (86%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



Allyl-2-acetamino-6-O-[3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-(2,2,2-trichlorethoxycarbonylamino)- β -D-glucopyranosyl]-3-O-benzoyl-4-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid^{5,6}, 45%

¹ T. Suami, S. Ogawa u. S. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. **36**, 459 (1963).

² K. Heyns, R. Harrison u. H. Paulsen, Chem. Ber. **100**, 271 (1967).

³ T. Suami, H. Sasai, K. Matsuno u. N. Suzuki, Carbohydr. Res. **143**, 85 (1985).

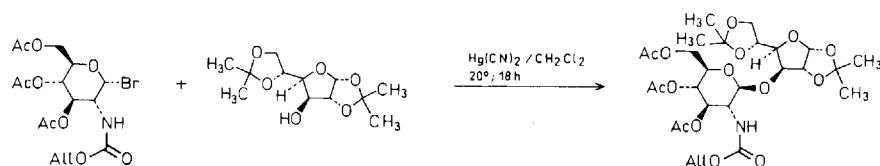
⁴ S. Kusumoto, H. Yoshimura, M. Imoto, T. Shimamoto u. T. Shiba, Tetrahedron Lett. **26**, 909 (1985).

⁵ M. Imoto, H. Yoshimura, T. Shimamoto, N. Sakaguchi, S. Kusumoto u. T. Shiba, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 2205 (1987).

⁶ M. Imoto, N. Kusunose, S. Kusumoto u. T. Shiba, Tetrahedron Lett. **29**, 2227 (1988).

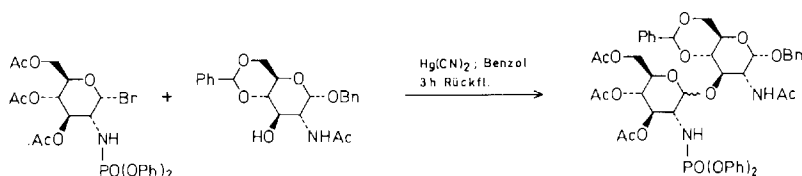
⁷ P. Boullanger u. G. Descotes, Tetrahedron Lett. **27**, 2599 (1986).

⁸ P. Boullanger, J. Banoub u. G. Descotes, Can. J. Chem. **65**, 1343 (1987).



3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-allyloxycarbonyl-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose¹; 12%

Der Diphenoxyphosphoryl-Rest als Blockierung der 2-Amino-Gruppe in Amino-zuckern ist im Gegensatz zu den vorab genannten N-Substituenten nicht Nachbargruppen-aktiv. In der mit Quecksilber(II)-Salzen katalysierten Koenigs-Knorr-Reaktion werden Anomeren-Gemische mit leichter Bevorzugung der β -1,2-*trans*-Glycoside erhalten²⁻⁷.



Benzyl-2-acetamino-4,6-O-benzyliden-3-O-[2-(diphenoxyphosphorylamino)-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α , β -D-glucopyranosyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid⁴; 30% (α : β = 1 : 1)

2-Acyl-3-oxo-1-alkenyl-Substituenten an N-2 von Glycosyl-halogeniden dirigieren aufgrund ihrer Nachbargruppen-Aktivität die Amino-glycosid-Synthese in Richtung des β -1,2-*trans*-Disaccharids. Die Koenigs-Knorr-Glycosidierungen mit 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-[(4,4-dimethyl-2,6-dioxo-cyclohexyldenmethyl)-amino]- α -D-glucopyranosylbromid in Gegenwart von Silbercarbonat liefert mit primären Alkoholen die β -1,2-*trans*-Disaccharide in guten Ausbeuten, geringere Ausbeuten werden bei entsprechenden Glycosylierungen von sekundären Hydroxy-Gruppen erzielt⁸; z. B.:

¹ P. Boullanger, J. Banoub u. G. Descotes, Can. J. Chem. **65**, 1343 (1987).

² L. Zervas u. S. Konstas, Chem. Ber. **93**, 435 (1960).

³ K. Heyns, R. Harrison, K. Propp u. H. Paulsen, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1966**, 671.

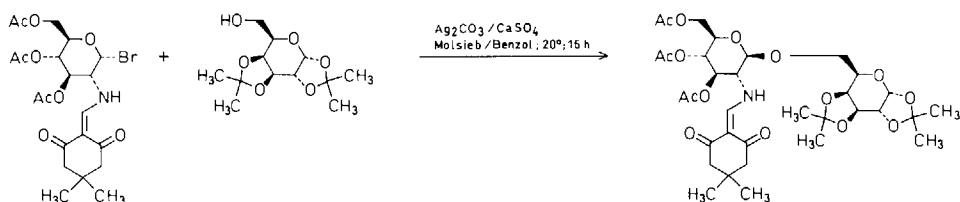
⁴ K. Heyns, R. Harrison u. H. Paulsen, Chem. Ber. **100**, 271 (1967).

⁵ C. Merseur u. P. Sinay, Tetrahedron Lett. **1973**, 1029.

⁶ S. David u. A. Veyrieres, Carbohydr. Res. **40**, 23 (1975).

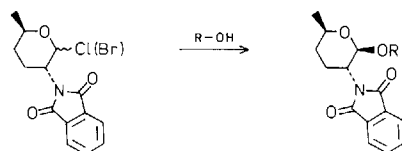
⁷ E. Walker-Nasir u. R. W. Jeanloz, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 1262.

⁸ A. Gomez-Sanchez, M. G. Garcia-Martin u. C. Gasch, Carbohydr. Res. **164**, 255 (1987).



6-O-[3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-[(4,4-dimethyl-2,6-dioxo-cyclohexyldenmethyl)-amino]- β -D-glucopyranosyl]-1,2 : 3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose¹; 38%

1.2. aus 2-Phthalimido-2-desoxy-zucker-halogeniden



Das Phthalimid-Verfahren² hat sich als eine sehr leistungsfähige und häufig genutzte Methode zur Synthese von β -1,2-*trans*-Glycosiden von 2-Amino-2-desoxy-zuckern erwiesen. Eine Phthalimido-Gruppe an C-2 ist sterisch anspruchsvoll und begünstigt die β -Form. Ihr wird eine Nachbargruppen-Aktivität bei der Glycosid-Synthese zugesprochen, die eine Lenkung zum β -1,2-*trans*-Glycosid bewirkt².

Der Alkohol wird i. a. mit 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-phthalimido-2-desoxy-D-hexopyranosyl-bromid bei tiefer Temperatur (-50 bis -20°) in Dichlormethan in Gegenwart von Silbertrifluormethansulfonat/2,4,6-Trimethyl-pyridin glycosyliert³⁻¹⁸. Mit vergleichbar guten Ergebnissen kann auch das entsprechende β -Glycopyranosyl-chlorid eingesetzt wer-

¹ A. Gomez-Sanchez, M.G. Garcia-Martin u. C. Gasch, Carbohydr. Res. **164**, 255 (1987).

² R. U. Lemieux, T. Takeda u. B. Y. Chung, ACS Symp. Ser. **39**, 90 (1976).

³ S. Josephson u. D. R. Bundle, Can. J. Chem. **57**, 073 (1979).

⁴ H. Paulsen u. A. Bünsch, Angew. Chem. **92**, 929 (1980); engl.: **19**, 902.

⁵ J. Arnarp u. J. Lönngrén, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1** **1981**, 2070.

⁶ T. Iversen, S. Josephson u. D. R. Bundle, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1**, **1981**, 2379.

⁷ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

⁸ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3115 (1981).

⁹ H. Paulsen u. A. Bünsch, Carbohydr. Res. **100**, 143 (1982).

¹⁰ S. Sabesan u. R. U. Lemieux, Can. J. Chem. **62**, 644 (1984).

¹¹ H. P. Wessel, T. Iversen u. D. R. Bundle, Carbohydr. Res. **130**, 5 (1984).

¹² H. Paulsen, W. Rauwald u. R. Leubhn, Carbohydr. Res. **138**, 29 (1985).

¹³ H. Paulsen, M. Heume, Z. Györgydeak u. R. Leubhn, Carbohydr. Res. **144**, 57 (1985).

¹⁴ S. H. Tahir u. O. Hindsgaul, Can. J. Chem. **64**, 1771 (1986).

¹⁵ H. Paulsen, P. Himpkamp u. T. Peters, Liebigs Ann. Chem. **1986**, 664.

¹⁶ D. Kantoci, D. Keglevic u. A. E. Derome, Carbohydr. Res. **162**, 227 (1987).

¹⁷ O. P. Srivastava, O. Hindsgaul, M. Shoreibah u. M. Pierce, Carbohydr. Res. **179**, 137 (1988).

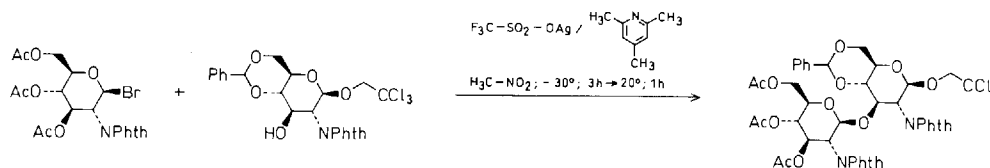
¹⁸ B. A. Silwanis, R. I. El. Sokkary, M. A. Nashed u. H. Paulsen, J. Carbohydr. Chem. **10**, 1067 (1991).

den¹⁻¹³. Die weniger reaktiven Glycosyl-chloride sind vorteilhaft bei Glycosylierungen sehr inaktiver Hydroxy-Gruppen einzusetzen, in denen die Glycosyl-bromide durch den starken Katalysator Silber-trifluormethansulfonat zersetzt werden^{11, 12}. Die anomeren Selektivitäten und Ausbeuten sind in den meisten Fällen hervorragend, selbst bei der Glycosylierung wenig reaktiver Alkohole, so daß diese Methode häufig auch für die Synthese komplexer Oligosaccharide herangezogen wird.

Abweichend von den Standard-Bedingungen kann es bei Glycosylierungen wenig reaktiver Hydroxy-Gruppen vorteilhaft sein, die Glycosid-Synthese ohne Basen-Zusatz durchzuführen und die gebildete Säure durch hochaktiviertes Molekularsieb abzufangen^{12, 14}. Auf diese Weise wird verhindert, daß das aus dem Glycosylbromid gebildete anomere Trifluormethansulfonat mit den organischen Basen zu schwefelhaltigen Folgeprodukten reagiert und dadurch die Ausbeute mindert^{15, 16}.

Der Nachteil der Phthalimid-Methode beruht auf der Notwendigkeit der Abspaltung der N-Schutzgruppe unter recht drastischen Bedingungen und der folgenden Reacetylierung, um zu den natürlichen Oligosacchariden zu gelangen. Die N-Phthalimido-Gruppe wird i. a. mit Hydrazin bei erhöhten Temperaturen abgespalten. Diese Bedingungen sind bei Basen-empfindlichen Oligosacchariden und Schutzgruppen nicht unproblematisch.

(2,2,2-Trichlor-ethyl)-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid¹:



Die Lösung von 800 mg (1,5 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl-bromid in 5 ml Nitromethan wird zu einer auf -30° gekühlten Lösung von 670 mg (1,27 mmol) (2,2,2-Trichlor-ethyl)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid, 385 mg (1,5 mmol) Silber-trifluormethansulfonat und 182 mg (1,5 mmol) 2,4,6-Trimethyl-pyridin in 10 ml Nitromethan gegeben. Die Mischung wird 3 h bei -30° und dann 1 h bei 20° gerührt. Anschließend wird die Mischung mit 50 ml Chlo-

¹ R. U. Lemieux, T. Takeda u. B. Y. Chung, ACS Symp. Ser. **39**, 90 (1976).

² M. M. Ponpipom, R. L. Bugianesi u. T. Y. Shen, Tetrahedron Lett. **1978**, 1717.

³ T. Ogawa, K. Katano u. M. Matsui, Carbohydr. Res. **64**, C3 (1978).

⁴ T. Ogawa, K. Katano, K. Sasajima u. M. Matsui, Tetrahedron **37**, 2779 (1981).

⁵ T. Ogawa u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. **93**, C1 (1981).

⁶ M. M. El Sadek, C. D. Warren u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **100**, C35 (1982).

⁷ T. Ogawa, S. Nakabayashi u. T. Kitajima, Carbohydr. Res. **114**, 225 (1983).

⁸ T. Ogawa, T. Kitajima u. T. Nukada, Carbohydr. Res. **123**, C5 (1983).

⁹ H. Paulsen u. R. Lebuhn, Carbohydr. Res. **130**, 85 (1984).

¹⁰ M. M. E. Sadek, C. D. Warren u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **131**, 166 (1984).

¹¹ H. P. Wessel, T. Iversen u. D. R. Bundle, Carbohydr. Res. **130**, 5 (1984).

¹² D. Kantoci, D. Keglevic u. A. E. Derome, Carbohydr. Res. **162**, 227 (1987).

¹³ B. A. Silwanis, R. I. El. Sakkary, M. A. Nashed u. H. Paulsen, J. Carbohydr. Chem. **10**, 1067 (1991).

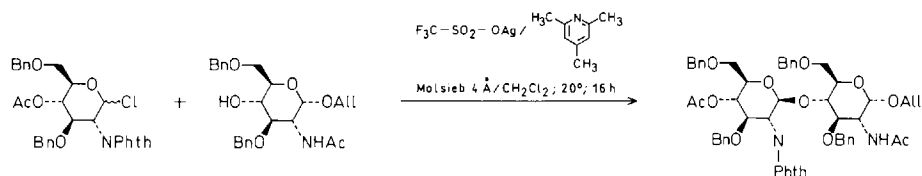
¹⁴ H. Paulsen, P. Himpkamp u. T. Peters, Liebigs Ann. Chem. **1986**, 664.

¹⁵ R. W. Binkley u. M. G. Ambrose, J. Carbohydr. Chem. **3**, 1 (1984).

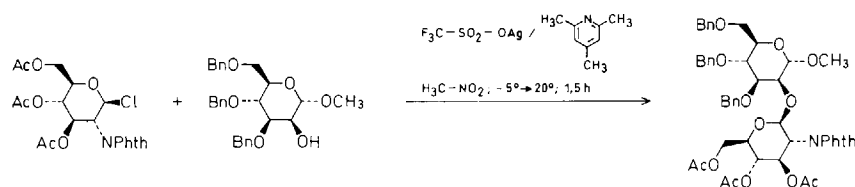
¹⁶ R. W. Binkley u. M. G. Ambrose, J. Org. Chem. **48**, 1776 (1983).

roform verdünnt und filtriert. Der Rückstand wird mit Chloroform gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden nacheinander mit kaltem Wasser, 3%iger Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird ein gelber Schaum erhalten, der säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wird (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Skellysolve B = 1 : 1). Kristallisation aus Diethylether; Ausbeute: 980 mg (82%).

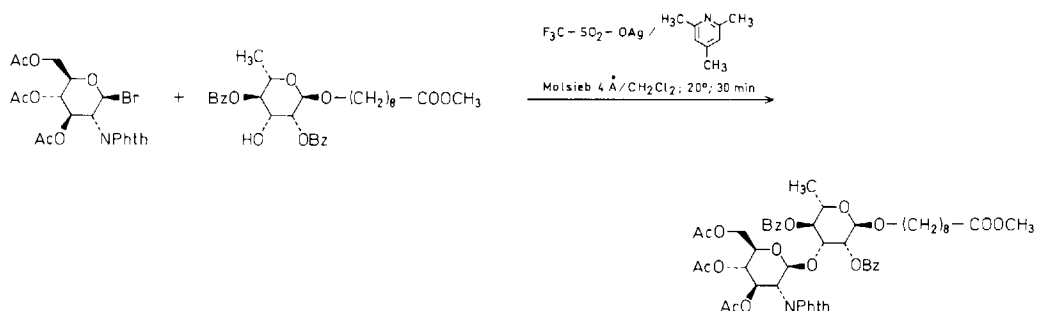
Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



*Allyl-2-acetamino-4-O-(4-O-acetyl-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl)-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-α-D-glucopyranosid*¹; 60%



*Methyl-2-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl)-3,4,6-tri-O-benzyl-α-D-mannopyranosid*²; 91%

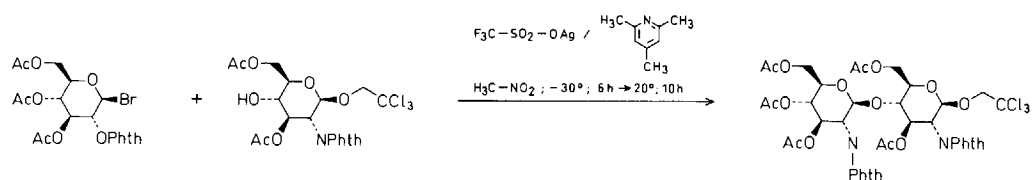


*(8-Methoxycarbonyloctyl)-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl)-2,4-di-O-benzoyl-α-L-rhamnopyranosid*³; 90%

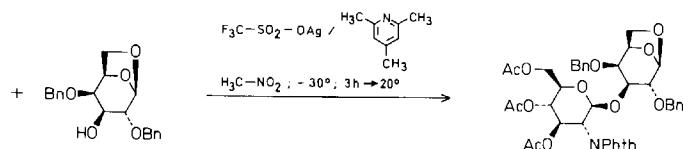
¹ M. M. E. Sadek, C. D. Warren u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **131**, 166 (1984).

² T. Ogawa, K. Katano, K. Sasajima u. M. Matsui, Tetrahedron **37**, 2779 (1981).

³ T. Iversen, S. Josephson u. D. R. Bundle, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1981**, 2379.



(2,2,2-Trichlor-ethyl)-3,6-di-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-beta-D-glucopyranosyl)-beta-D-glucopyranosid¹; 68%



4,6-Anhydro-2,4-di-O-benzyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-beta-D-glucopyranosyl)-beta-D-galactopyranose²; 78%

Neben dem standardmäßig verwendeten Katalysator Silbertrifluormethansulfonat können auch andere Katalysatoren für β -1,2-*trans*-Aminoglycosid-Synthesen mit 2-Phthalimido-2-desoxy-D-hexopyranosyl-halogeniden verwendet werden, die mitunter ähnlich gute Ergebnisse liefern. Es sind dies

Silbersilicat^{3,4}
-carbonat⁵

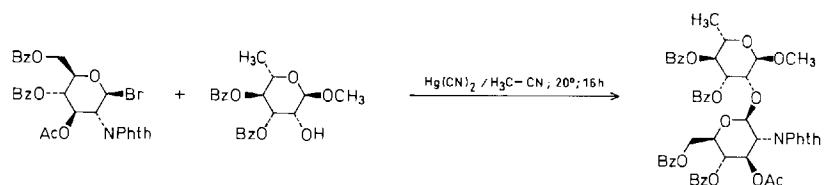
Silbercarbonat/-perchlorat⁶

Silbersalicylat⁶

Nitrosyl-tetrafluoroborat⁵

Quecksilber(II)-cyanid⁷

Quecksilber(II)-cyanid/-bromid⁸



Methyl-2-O-(3-O-acetyl-4,6-di-O-benzoyl-2-desoxy-2-phthalimido-beta-D-glucopyranosyl)-3,4-di-O-benzoyl-alpha-L-rhamnopyranosid⁷; 78%

¹ R. U. Lemieux, T. Takeda u. B. Y. Chung, ACS Symp. Ser. **39**, 90 (1976).

² H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

³ H. Paulsen u. A. Bünsch, Carbohydr. Res. **100**, 143 (1982).

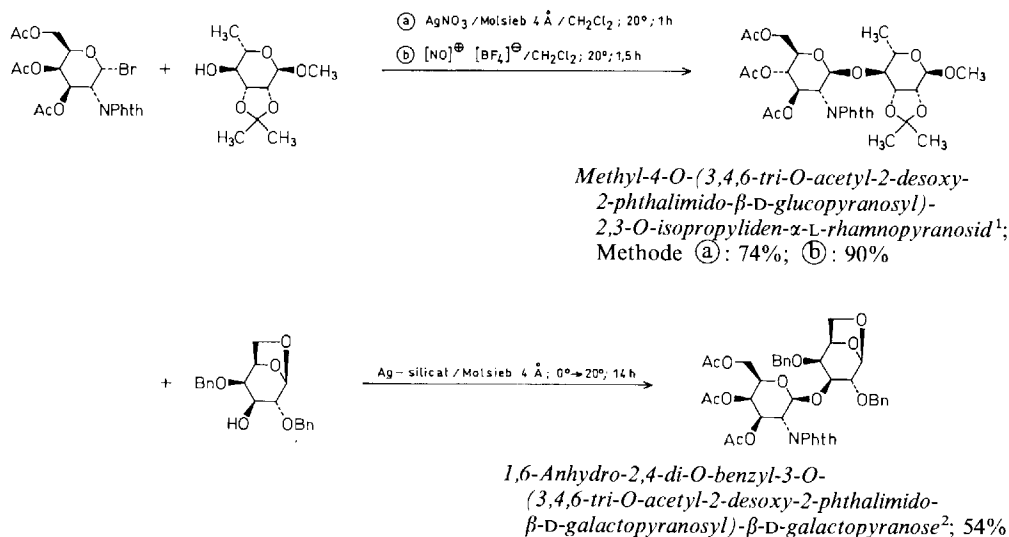
⁴ Y. Ito, M. Sugimoto, S. Sato u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **27**, 4753 (1986).

⁵ V. Pozsgay u. H. J. Jennings, Carbohydr. Res. **179**, 61 (1988).

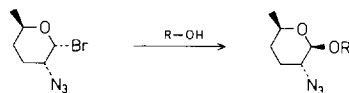
⁶ H.-P. Wessel, T. Iversen u. D. R. Bundle, Carbohydr. Res. **130**, 5 (1984).

⁷ N. K. Kochetkov, N. E. Byramova, Yu. E. Tsvetkov u. L. V. Backinowsky, Tetrahedron **41**, 3363 (1985).

⁸ N. K. Kochetkov, N. E. Nifant'ev u. L. V. Backinowsky, Tetrahedron **43**, 3109 (1987).



1.3. aus 2-Azido-2-desoxy-hexopyranosyl-chloriden und -bromiden



Azido-Substituenten an C-2 von Hexopyranosen stellen verkappte Amino-Gruppen dar, die unter reduzierenden Bedingungen leicht in die freien Amino-Gruppen übergeführt werden können. In Glycosid-Synthesen haben sie keine Nachbargruppen-Aktivität, so daß sie unter anomerisierenden Bedingungen zu α -1,2-*cis*-2-Azido-2-desoxy-hexopyranosiden reagieren. In Gegenwart von heterogenen Silber-Salzen, die über einen push-pull-Mechanismus wirken, reagieren 2-Azido-2-desoxy-hexopyranosyl-chloride oder -bromide jedoch selektiv unter Inversion am anomeren C-Atom zu β -1,2-*trans*-2-Azido-2-desoxy-hexopyranosiden. Somit stellen 2-Azido-zucker-halogenide interessante Glycosyl-Donoren dar, aus denen in Abhängigkeit der verwendeten Katalysator-Systeme wahlweise α -1,2-*cis*- oder β -1,2-*trans*-2-Azido-glycoside hergestellt werden können.

Als heterogene Silber-Salz-Katalysatoren finden in erster Linie die von β -1,2-*trans*-Glycosid-Synthesen neutraler Zucker bekannten Silber-Salze Silber-carbonat, -silicat³ und -zeolith⁴ Verwendung.

Mit Silbercarbonat können aus 2-Azido-2-desoxy- α -D-hexopyranosyl-bromiden selektiv die entsprechenden β -Benzyl-glycoside hergestellt werden⁵⁻⁷. Primäre oder sekundäre

¹ V. Pozsgay u. H.J. Jennings, Carbohydr. Res. **179**, 61 (1988).

² H. Paulsen u. A. Bünsch, Carbohydr. Res. **100**, 143 (1982).

³ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3102 (1981).

⁴ P.J. Garegg u. P. Ossowski, Acta Chem. Scand., Ser. B **37**, 249 (1983).

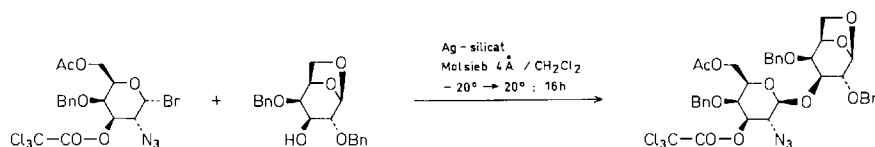
⁵ H. Paulsen u. W. Stenzel, Angew. Chem. **87**, 547 (1975); engl.: **14**, 558.

⁶ H. Paulsen, O. Lockhoff, B. Schröder u. W. Stenzel, Carbohydr. Res. **68**, 239 (1979).

⁷ R.U. Lemieux, S.Z. Abbas, M.H. Burzynska u. R.M. Ratcliffe, Can. J. Chem. **60**, 63 (1982).

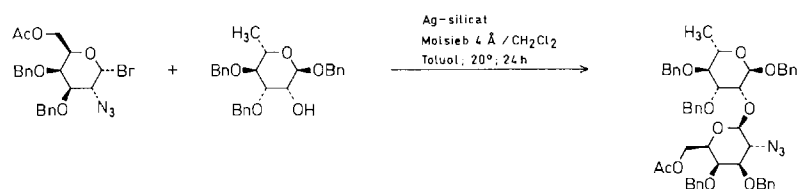
Hydroxy-Gruppen werden mit geringeren Ausbeuten, aber ebenfalls selektiv unter β -1,2-*trans*-Verknüpfung glycosyliert¹⁻³. Wesentlich bessere Ausbeuten werden bei Verwendung von Silber-silicat⁴⁻¹² oder Silber-zeolith^{13, 14} erzielt. Detaillierte Untersuchungen ergaben, daß die anomere Distereoselektivität stark von den verwendeten O-Substituenten und ihrer jeweiligen Position am Hexopyranosyl-bromid abhängig ist¹⁴. Selbst der Positionswechsel eines O-Acetyl- mit einem O-Benzyl-Substituenten an C-3 und C-4 kann das anomere Ergebnis sehr stark beeinflussen.

3-O-(6-O-Acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy-3-O-trichloracetyl- β -D-galactopyranosyl)-1,6-anhydro-2,4-di-O-benzyl- β -D-galactopyranose⁴:



Eine Lösung von 600 mg (1,75 mmol) 1,6-Anhydro-2,4-di-O-benzyl- β -D-galactopyranose in 5 ml abs. Dichlormethan wird unter Feuchtigkeits-Ausschluß mit 0,6 g Drierite, 0,6 g Molekularsieb 4 Å und 1,2 g Silbersilicat versetzt, auf -20° gekühlt und langsam mit einer Lösung von 1,2 g (2,2 mmol) 6-O-Acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy-3-O-trichloracetyl- α -D-galactopyranosyl-bromid in 5 ml Dichlormethan versetzt. Die Reaktionsmischung wird innerhalb 16 h langsam auf 20° erwärmt, mit Dichlormethan verdünnt, abfiltriert, mit Wasser gewaschen und eingengt. Das Reaktionsprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Ether/Hexan = 1 : 1); Ausbeute: 1,04 g (74%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



Benzyl-2-O-(6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- β -D-galactopyranosyl)-3,4-di-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosid⁶; 80%

¹ H. Paulsen, W. Stenzel u. C. Kolar, Tetrahedron Lett. **1977**, 2785.

² H. Paulsen u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2334 (1978).

³ H. Paulsen, C. Kolar u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2358 (1978).

⁴ H. Paulsen u. A. Bünsch, Carbohydr. Res. **101**, 21 (1982).

⁵ H. Paulsen u. W. Kutschker, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 557.

⁶ H. Paulsen u. W. Kutschker, Carbohydr. Res. **120**, 25 (1983).

⁷ H. Paulsen u. H. Tietz, Carbohydr. Res. **144**, 205 (1985).

⁸ K. Araki, M. Kawa, Y. Saito, H. Hashimoto u. J. Yoshimura, Bull. Chem. Soc. Jpn. **59**, 3137 (1986).

⁹ H. Paulsen u. M. Schüller, Liebigs Ann. Chem. **1987**, 249.

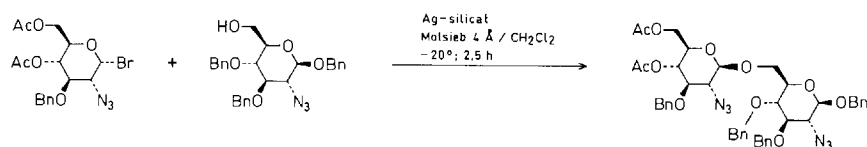
¹⁰ H. Paulsen, A. Wulff u. A. C. Heitmann, Liebigs Ann. Chem. **1988**, 1073.

¹¹ P. Westerduin, T. Beetz, M. J. Dees, C. Erkelens, P. Smid, H. Zuurmond, C. A. A. van Boeckel u. J. H. van Boom, J. Carbohydr. Chem. **7**, 617 (1988).

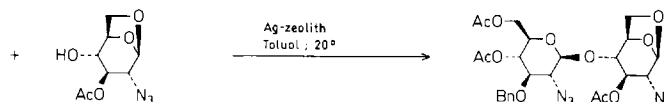
¹² J. P. G. Hermans, C. E. Dreef, P. Hoogerhout, G. A. van der Marel u. J. H. van Boom, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas **107**, 600 (1988).

¹³ P. Westerduin, J. H. van Boom, C. A. A. van Boeckel u. T. Beetz, Carbohydr. Res. **137**, C4 (1985).

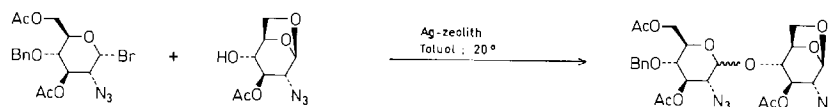
¹⁴ C. A. A. van Boeckel u. T. Beetz, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **104**, 174 (1985).



*Benzyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy-6-O-(4,6-di-O-acetyl-2-azido-3-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid*¹; 55%

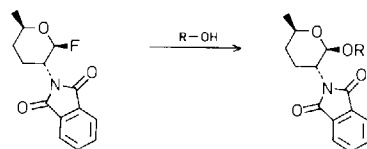


*3-O-Acetyl-1,6-anhydro-2-azido-2-desoxy-4-O-(4,6-di-O-acetyl-2-azido-3-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose*²; 51% ($\alpha : \beta = 1 : 9,5$)



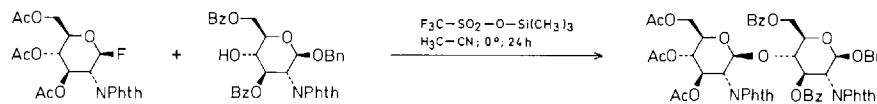
*3-O-Acetyl-1,6-anhydro-2-azido-2-desoxy-4-O-(3,6-di-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy- α,β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose*²; 52% ($\alpha : \beta = 2,7 : 1$)

2. aus Glycosylfluoriden



Als C-2-Substituent in β -1,2-*trans*-Aminoglycosid-Synthesen, die von Glycosyl-fluoriden ausgehen, wird der Phthalimido-Substituent verwendet. Die Aktivierung des Glycosyl-Donors erfolgt entweder mit Hf, Hf-Dichlor-hafnocen/Silber-perchlorat³ oder Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester⁴.

Benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-3,6-di-O-benzoyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid⁴:



¹ H. Paulsen u. M. Schüller, Liebigs Ann. Chem. **1987**, 249.

² C. A. A. van Boeckel u. T. Beetz, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **104**, 174 (1985).

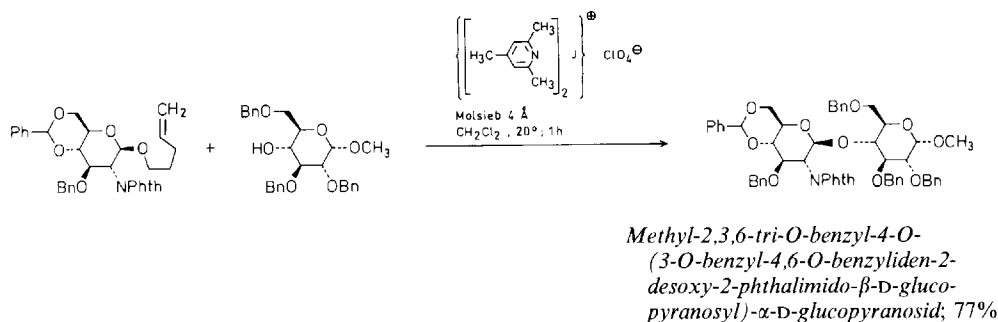
³ K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield u. R. D. Gromeberg, Pure Appl. Chem. **63**, 555 (1991).

⁴ B. A. Silwanis, R. I. El-Sokkary, M. A. Nashed u. H. Paulsen, J. Carbohydr. Chem. **10**, 1067 (1991).

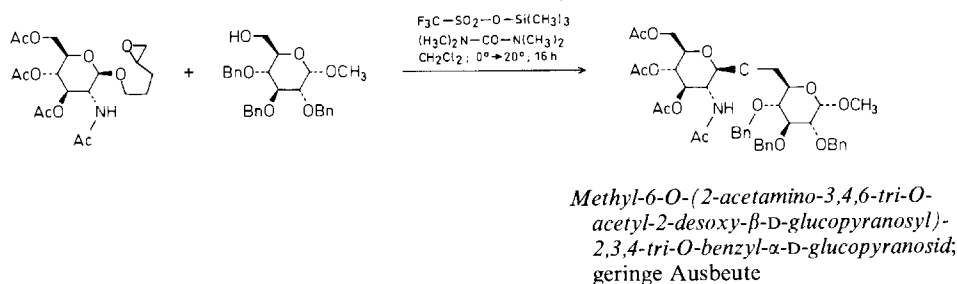
Die Mischung von 220 mg (0,36 mmol) Benzyl-3,6-di-O-benzoyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid, 344 mg (0,78 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl-fluorid und 520 mg pulverisiertes Molekularsieb 4Å wird 4–6 h im Hochvak. ($\sim 0,01$ Torr/1,33 Pa) getrocknet. In einer Inertgas-Atmosphäre werden 10 ml abs. Acetonitril zugegeben. Die Mischung wird auf 0° gekühlt und mit 0,070 ml (0,28 mmol) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester versetzt. Nach 24 h bei 0° wird mit Triethylamin neutralisiert, mit Dichlormethan verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt; Ausbeute: 163 mg (44%).

3. aus (4-Pentenyl)- oder (3-Oxiranyl-propyl)-glycosiden

O-Geschützte Derivate von (4-Pentenyl)-2-desoxy-2-phthalimido-D-glucopyranosid reagieren in Gegenwart von Jodonium-Ionen mit einer Reihe von Alkoholen zu β -1,2-*trans*-Disacchariden¹; z. B.:



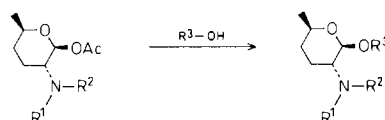
(3-Oxiranyl-propyl)-2-acetamino-2-desoxy- β -D-glucopyranosid wird in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester unter milden Bedingungen zu β -D-Glucopyranosiden umgesetzt². Die Reaktion verläuft über 4,5-Dihydro-1,3-oxazol-Zwischenstufen.



¹ D. Mootoo u. B. Fraser-Reid, Tetrahedron Lett. **30**, 2363 (1989).

² P.-C. Boldt, M. H. M. G. Schumacher-Wandersleb u. M. G. Peter, Tetrahedron Lett. **32**, 1413 (1991).

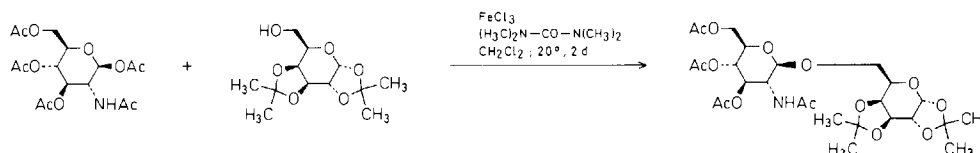
4. aus Glycosylestern



Mehrere miteinander verwandte Verfahren nutzen β -1-O-Acetyl-Derivate von N-acylierten 2-Amino-2-desoxy-hexopyranosen als Glycosyl-Donoren. Die Disaccharid-Synthesen werden durch Lewissäuren katalysiert.

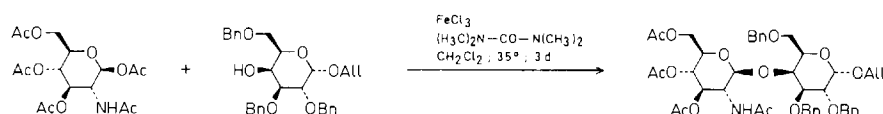
Die 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-acetylamino-2-desoxy- β -D-glucopyranose kann in inerten Lösungsmitteln mit Eisen(III)-chlorid in Gegenwart von Tetramethyl-harnstoff mit Sacchariden mit primärer oder sekundärer Hydroxy-Gruppe zu β -1,2-*trans*-konfigurierten Disacchariden umgesetzt werden¹⁻³. Die Reaktion läuft wahrscheinlich über eine 4,5-Dihydro-1,3-oxazol-ähnliche Zwischenstufe.

(6-O-2-Acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose^{1, 2}:



Die Mischung von 200 mg Calciumsulfat und 125 mg (0,77 mmol) wasserfreiem Eisen(III)-chlorid in 4 ml Dichlormethan wird 10 min bei 20° gerührt. Es werden 200 mg (0,51 mmol) 2-Acetamino-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose, 159 mg (0,61 mmol) 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose und 59 mg (0,51 mmol) Tetramethyl-harnstoff zugefügt. Die Mischung wird 2 d bei 20° gerührt, dann in eiskalte, wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Nach Verdünnen mit Chloroform wird so lange gerührt, bis sich die organ. Phase entfärbt. Das Produkt wird konventionell aus der organ. Phase isoliert; Ausbeute: 201 mg (67%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:

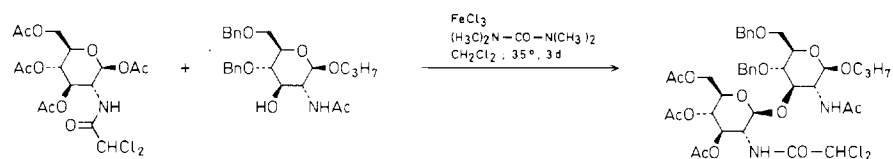


Allyl-4-O-(2-acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosid²; 42%

¹ M. Kiso u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **72**, C12 (1979).

² M. Kiso u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **72**, C15 (1979).

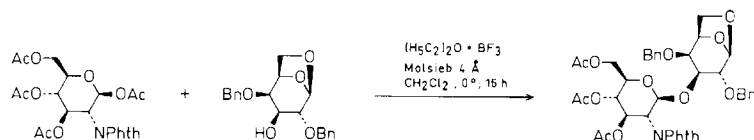
³ M. Kiso u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **136**, 309 (1985).



*Propyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-dichloroacetyl-amino-β-D-glucopyranosyl)2-acetyl-amino-4,6-di-O-benzyl-2-desoxy-β-D-glucopyranosid*¹; 60%

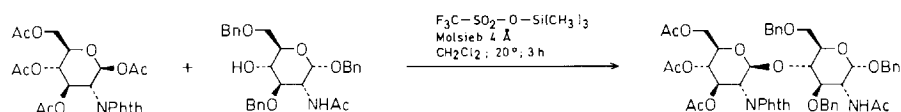
Gut geeignete Glycosyl-Donoren sind auch β -1-O-Acetyl-Derivate von 2-Desoxy-2-phthalimido-hexopyranosen. Sie können mit den Lewisäuren Diethylether-Trifluorboran²⁻⁴, Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester⁵⁻¹⁰ oder Zinn(IV)-chlorid¹¹ aktiviert werden und ergeben diastereoselektiv die β -1,2-*trans*-Glycoside bzw. -Disaccharide.

1,6-Anhydro-2,4-di-O-benzyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl)-β-D-galactopyranose²:



(2,92 mmol) 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-phthalimido-β-D-glucopyranose und 1,00 g (2,92 mmol) 1,6-Anhydro-2,4-di-O-benzyl-β-D-galactopyranose werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und in Gegenwart von 1,5 g Molekularsieb 4 Å 1 h bei 20° gerührt. Nach dem Kühlen der Mischung auf 0° werden langsam 4,0 ml Diethylether-Trifluorboran zugegeben. Die Temp. wird 16 h auf 0° gehalten. Es wird auf 20° erwärmt, über Celite filtriert, mit Eiswasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie Wasser gewaschen und getrocknet. Einengen i. Vak. ergibt 2,24 g Sirup, der aus wenig Methanol kristallisiert. Umkristallisation aus Methanol; Ausbeute: 1,16 g (52%).

Benzyl-2-acetamino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-β-D-glucopyranosyl)-α-D-glucopyranosid⁷:



¹ M. Kiso u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **72**, C15 (1979).

² H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

³ J. Dahmen, T. Frejd, G. Magnusson u. G. Noori, Carbohydr. Res. **114**, 328 (1983).

⁴ J. Dahmen, T. Frejd, G. Grönberg, T. Lave, G. Magnusson u. G. Noori, Carbohydr. Res. **116**, 303 (1983).

⁵ T. Ogawa, K. Beppu u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. **93**, C6 (1981).

⁶ H. Paulsen, M. Paal u. M. Schultz, Tetrahedron Lett. **24**, 1759 (1983).

⁷ H. Paulsen u. M. Paal, Carbohydr. Res. **135**, 53 (1984).

⁸ H. Paulsen u. H. Tietz, Angew. Chem. **97**, 118 (1985); engl.: **24**, 128.

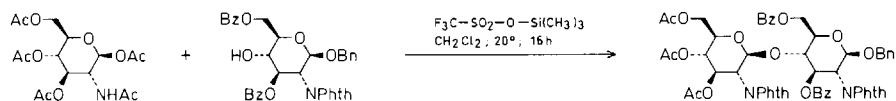
⁹ H. Paulsen u. H. Tietz, Carbohydr. Res. **144**, 205 (1985).

¹⁰ B. A. Silwanis, R. I. El-Sokkary, M. A. Nashed u. H. Paulsen, J. Carbohydr. Chem. **10**, 1067 (1991).

¹¹ M. T. Campos-Valdes, J. R. Marino-Albernas u. V. Verez-Bencomo, J. Carbohydr. Chem. **6**, 509 (1987).

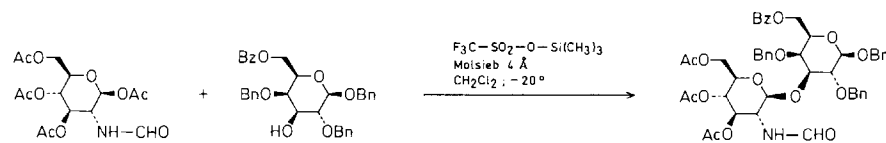
100 mg (0,20 mmol) Benzyl-2-acetamino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid und 86 mg (0,18 mmol) 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranose werden in 3 ml Dichlormethan gelöst und mit 300 mg Molekularsieb 4Å versetzt. Nach 1 h bei 20° werden 0,2 ml Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester zugefügt und weitere 3 h bei 20° gerührt. Es wird mit Triethylamin neutralisiert, filtriert und i. Vak. eingengt. Das sirupöse Reaktionsprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Petroläther = 1 : 1); Ausbeute: 91 mg (55%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:

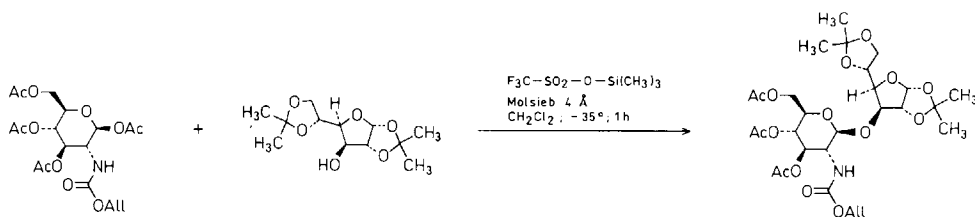


*Benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-3,6-di-O-benzoyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid*¹; 18%

Analog reagieren 1-O- β -Acetate von 2-Desoxy-2-formylamino-D-glucopyranose^{2,3} und von 2-Desoxy-2-allyloxycarbonylamino-D-glucopyranose⁴ in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester in bemerkenswert hohen Ausbeuten zu β -1,2-*trans*-konfigurierten Disacchariden; z. B.:



*Benzyl-6-O-benzoyl-2,4-di-O-benzyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-formylamino- β -D-glucopyranosyl)- β -D-galactopyranosid*³; 94%



*3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-allyloxycarbonyl-amino-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-1,2; 3,4-di-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose*⁴; 66%

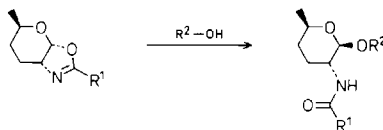
¹ B. A. Silwanis, R. I. El-Sokkary, M. A. Nashed u. H. Paulsen, J. Carbohydr. Chem. **10**, 1067 (1991).

² P. Tavecchia, M. Trumtel, A. Veyrieres u. P. Sinay, Tetrahedron Lett. **30**, 2533 (1989).

³ M. Trumtel, P. Tavecchia, A. Veyrieres u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **191**, 29 (1989).

⁴ P. Boullanger, J. Banoub u. G. Descotes, Can. J. Chem. **65**, 1343 (1987).

5. aus 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen



Die Oxazolin-Methode zur Synthese der 1,2-*trans*-Glycoside von 2-Amino-2-desoxy-zuckern ist in mancher Beziehung verwandt mit der Orthoester-Methode. Die Protonierung eines Zucker-4,5-dihydro-1,3-oxazols liefert ein 1-Amino-3-oxo-carbenium-Ion, das ein elektronisches Analoges von Acyl-oxonium-Ionen darstellt. Von Alkoholen wird es am anomeren C-Atom angegriffen, wobei unter Ringöffnung und Inversion an C-1 ein 1,2-*trans*-Glycosid gebildet wird¹⁻⁴. Im Gegensatz zu Orthoestern, bei denen auch eine Umesterung eintreten kann, wird die Bildung von Orthocarbonsäure-diamid-estern aus den protonierten Zwischenstufen nicht beobachtet.

Bei der Glycosid-Synthese werden N-acylierte Glycoside erhalten. Die Spaltung des N-Substituenten unter Freisetzung der Amino-Gruppe kann problematisch sein. Für die Synthese natürlicher β -1,2-*trans*-Glycoside von 2-Amino-2-desoxy-zuckern ist dies jedoch ohne Belang, da diese Verbindungen generell N-acetyliert sind.

Die 4,5-Dihydro-1,3-oxazol-Methode ließ sich mit Erfolg für die Synthese von β -1,2-*trans*-konfigurierten Disacchariden von 2-Amino-2-desoxy-zuckern ausbauen⁵⁻⁷. Die Reaktion wird gewöhnlich in Nitromethan, Toluol oder 1,2-Dichlor-ethan bei erhöhter Temperatur in Gegenwart von katalytischen Mengen an 4-Methyl-benzolsulfonsäure⁸⁻²² oder Trifluormethansulfonsäure²³ durchgeführt. Auch Lewissäuren wie Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester²⁴ oder Eisen(III)-chlorid²⁵ bewirken die Glycosidierung von 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen.

¹ F. Micheel u. H. Köchling, Chem. Ber. **90**, 1597 (1957).

² F. Micheel u. H. Köchling, Chem. Ber. **91**, 673 (1958).

³ F. Micheel u. H. Köchling, Chem. Ber. **93**, 2372 (1960).

⁴ W. P. Stöckl u. H. Weidmann, J. Carbohydr. Chem. **8**, 169 (1989).

⁵ A. Y. Khorlin, M. L. Shul'man, S. E. Zurabyan, I. M. Privalova u. Yu. L. Kopaevich, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1968**, 227; C. A. **69**, 77663 (1968).

⁶ A. Y. Khorlin, M. L. Shul'man, S. E. Zurabyan, I. M. Privalova u. Yu. L. Kopaevich, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1968**, 2094; C. A. **70**, 58169 (1969).

⁷ A. Y. Khorlin u. S. E. Zurabyan, Recent Dev. Chem. Nat. Carbon Prod. **6**, 137 (1975).

⁸ S. E. Zurabyan, T. P. Volosyuk u. A. J. Khorlin, Carbohydr. Res. **9**, 215 (1969).

S. E. Zurabyan, T. S. Autonenko u. A. Ya. Khorlin, Carbohydr. Res. **15**, 21 (1970).

⁹ K. L. Matta u. O. P. Bahl, Carbohydr. Res. **21**, 460 (1972).

¹⁰ K. L. Matta, E. A. Johnson u. J. J. Barlow, Carbohydr. Res. **26**, 215 (1973).

¹¹ J.-C. Jacquinet, S. E. Zurabyan u. A. Y. Khorlin, Carbohydr. Res. **32**, 137 (1974).

¹² S. David u. A. Veyrieres, Carbohydr. Res. **40**, 23 (1975).

R. Kaifu, T. Osawa u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **40**, 111 (1975).

¹³ R. Kaifu u. T. Osawa, Carbohydr. Res. **52**, 179 (1976).

¹⁴ E. Walker-Nasir u. R. W. Jeanloz, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 1262.

¹⁵ K. L. Matta u. J. J. Barlow, Carbohydr. Res. **51**, 215 (1976).

¹⁶ C. D. Warren u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **53**, 67 (1977).

¹⁷ C. Auge u. A. Veyrieres, Carbohydr. Res. **54**, 45 (1977).

¹⁸ C. D. Warren, M. A. E. Shaban u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **59**, 427 (1977).

¹⁹ P. Rollin u. P. Sinay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1977**, 2513.

²⁰ C. Auge, C. D. Warren, R. W. Jeanloz, M. Kiso u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **82**, 85 (1980).

²¹ M. A. Nashed, M. Kiso, C. W. Slife u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **90**, 71 (1981).

²² H. Paulsen, W. Rauwald u. U. Weichert, Liebigs Ann. Chem. **1988**, 75.

²³ R. U. Lemieux u. H. Driguez, J. Am. Chem. Soc. **97**, 4063 (1975).

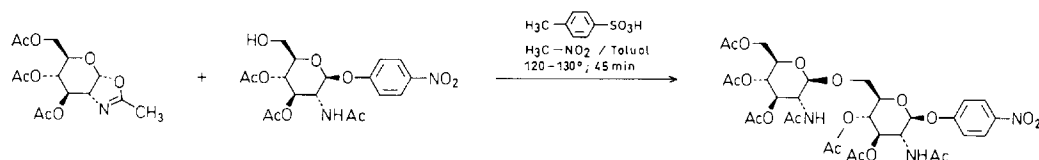
²⁴ T. Ogawa, K. Beppu u. S. Nakabayashi, Carbohydr. Res. **93**, C6 (1981).

²⁵ M. Kiso u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **136**, 309 (1985).

Die 4,5-Dihydro-1,3-oxazol-Methode wurde auch erfolgreich übertragen auf die Synthese von β -*trans*-Glycosiden von 2-Amino-2-desoxy-D-glucopyranose¹. Nach dem Oxazolin-Verfahren lassen sich auch vorteilhaft Blocksynthesen durchführen, in denen ein 4,5-Dihydro-1,3-oxazol eines Di- oder Oligosaccharids als Glycosyl-Donor eingesetzt wird²⁻⁶.

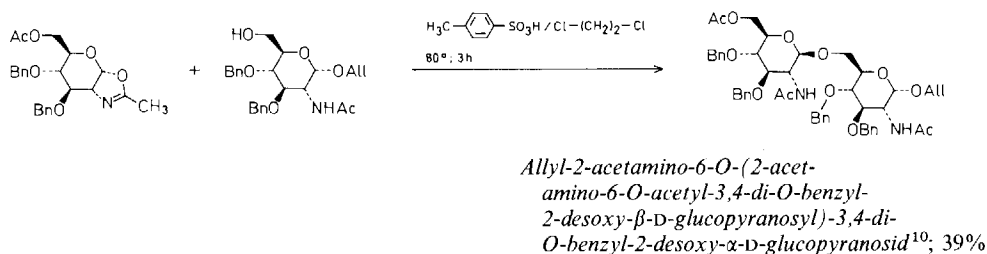
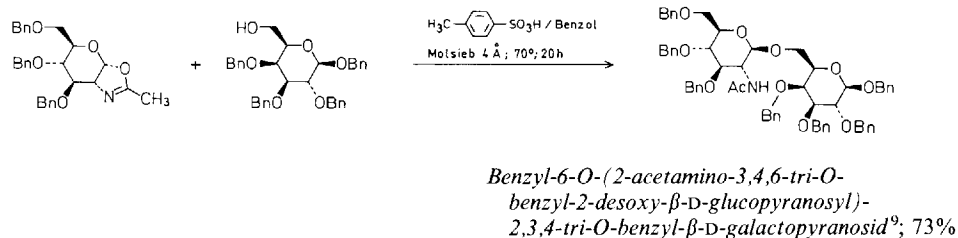
Ein technisches Problem der Reaktion ist die geringe Löslichkeit des 4,5-Dihydro-1,3-oxazol-Hydro-4-methyl-benzol-sulfonats in den verwendeten Lösungsmitteln. Eine Nebenreaktion, die die Ausbeute des gewünschten Glycosids vermindert, ist die Isomerisierung des 4,5-Dihydro-1,3-oxazols zu N-Acyl-enaminen (2-Acetyl-amino-glycale)⁷.

(4-Nitro-phenyl)-2-acetamino-6-O-(2-acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid⁸:



Zu einer Mischung von 2,7 g (8,2 mmol) 2-Methyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,0 g (2,42 mmol) (4-Nitro-phenyl)-2-acetamino-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid in 15 ml abs. Toluol und 5 ml Nitromethan werden 10 mg 4-Methyl-benzolsulfonsäure gegeben. Die Suspension wird 45 min auf 120–130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Produkt abfiltriert, mit Toluol und Ether gewaschen und aus Methanol umkristallisiert; Ausbeute: 0,95 g (49%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



¹ J. Gigg, R. Gigg u. C.D. Warren, J. Chem. Soc. (C) **1966**, 1872.

² K.L. Matta u. J.J. Barlow, Carbohydr. Res. **53**, 209 (1977).

³ C.D. Warren, R.W. Jeanloz u. G. Strecker, Carbohydr. Res. **71**, C5 (1979).

⁴ C.D. Warren, C. Auge, M.L. Laver, S. Suzuki, D. Power u. R.W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **82**, 71 (1980).

⁵ C.D. Warren, R.W. Jeanloz u. G. Strecker, Carbohydr. Res. **92**, 85 (1980).

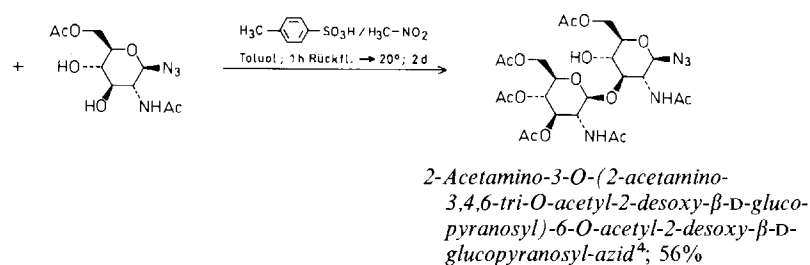
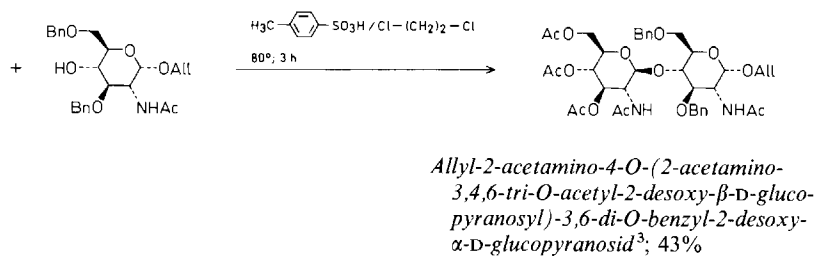
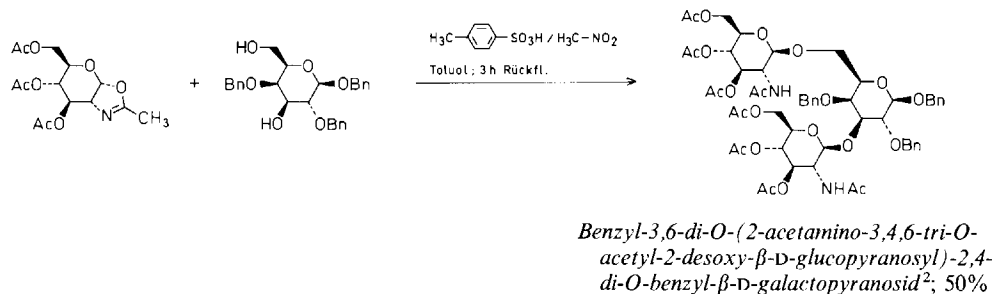
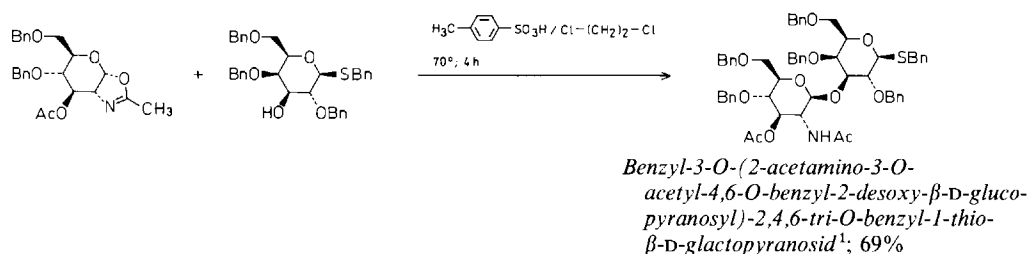
⁶ C.D. Warren, M.-L. Milat, C. Auge u. R.W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **126**, 61 (1984).

⁷ W.L. Salo u. H.G. Fletcher, jr., J. Org. Chem. **34**, 3189 (1969).

⁸ S.E. Zurabyan, T.P. Volosyuk u. A.Y. Khorlin, Carbohydr. Res. **9**, 215 (1969).

⁹ P. Rollin u. P. Sinay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1977**, 2513.

¹⁰ C.D. Warren, M.A.E. Shaban u. R.W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **59**, 427 (1977).

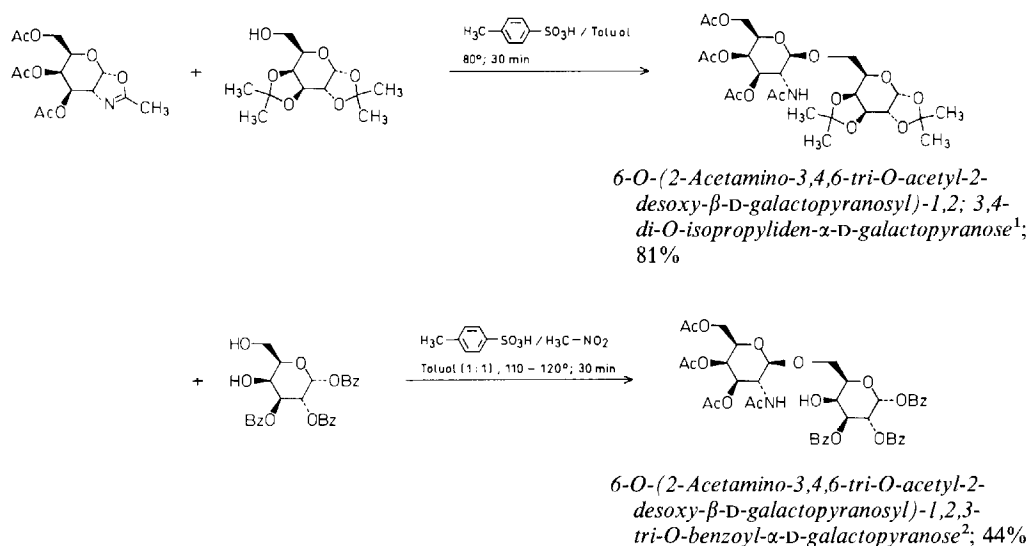


¹ M. A. Nashed, M. Kiso, C. W. Slife u. L. Anderson, Carbohydr. Res. **90**, 71 (1981).

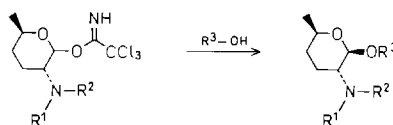
² S. David u. A. Veyrieres, Carbohydr. Res. **40**, 23 (1975).

³ C. D. Warren u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **53**, 67 (1977).

⁴ E. Walker-Nasir u. R. W. Jeanloz, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 1262.



6. aus Glycosyl-trichloracetimidaten



β -Glycosyl-trichloracetimide, die an C-2 des Zuckers einen Nachbargruppen-aktiven Phthalimido-Substituenten tragen, sind sehr gut geeignete Glycosyl-Donoren für β -1,2-*trans*-Aminoglycosid-Synthesen. Die Trichloracetimidat-Gruppe läßt sich mit Lewissäuren wie Diethylether-Trifluorboran³⁻⁶ oder dem stärkeren Katalysator Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester^{5,7} aktivieren. Sowohl bei Umsetzungen mit primären als auch mit weniger nukleophilen Hydroxy-Gruppen werden die 2-Phthalimido-2-desoxy- β -D-hexopyranoside bei tiefen Temperaturen und in schnellen Reaktionen gewöhnlich mit sehr hoher Stereoselektivität in hohen Ausbeuten erhalten. Die Glycosidierungen mit Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester verlaufen bei noch tieferen Temperaturen und in kürzerer Zeit als die durch Diethylether-Trifluorboran katalysierten⁵. 2-Phthalimido-2-desoxy- β -D-glycosyl-trichloracetimide von Di- oder Oligosacchariden erlauben in Block-Synthesen auch die Übertragung größerer Saccharid-Blöcke auf Glycosyl-Akzeptoren^{4,5,8-11}.

¹ J.-C. Jacquinot, S.E. Zurabyan u. A. Ya. Khorlin, Carbohydr. Res. **32**, 137 (1974).

² K.L. Matta, E.A. Johnson u. J.J. Barlow, Carbohydr. Res. **26**, 215 (1973).

³ R.R. Schmidt u. G. Grundler, Angew. Chem. **95**, 805 (1983); engl.: **22**, 776.

⁴ G. Grundler u. R.R. Schmidt, Carbohydr. Res. **135**, 203 (1985).

⁵ A. Maranduba u. A. Veyrieres, Carbohydr. Res. **151**, 105 (1986).

⁶ B.A. Silwanis, R.I. El-Sokkary, M.A. Nashed u. H. Paulsen, J. Carbohydr. Chem. **10**, 1067 (1991).

⁷ J. Alais u. A. Veyrieres, Tetrahedron Lett. **28**, 3345 (1987).

⁸ K.K. Sadozai, T. Nukada, Y. Ito, Y. Nakahara, T. Ogawa u. A. Kobata, Carbohydr. Res. **157**, 101 (1986).

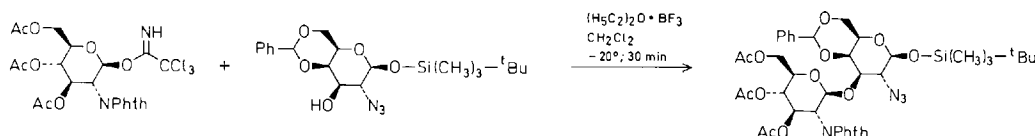
⁹ Y. Ito u. T. Ogawa, Agric. Biol. Chem. **50**, 3231 (1986).

¹⁰ S. Sato, Y. Ito, T. Nukada, Y. Nakahara u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **167**, 197 (1987).

¹¹ S. Nunomura u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 5681 (1988).

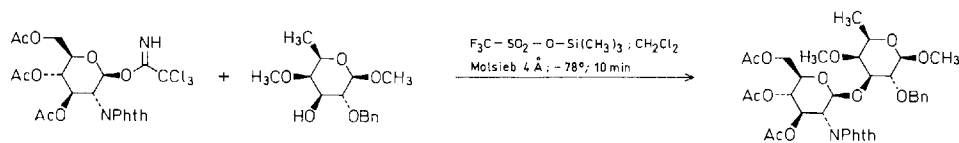
In einem direkten Vergleich, in dem die Glycosylierung der sehr wenig reaktiven C-4-Hydroxy-Gruppe in dem Akzeptor Benzyl-3,6-di-O-benzoyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid durch verschiedene Standard-Glycosyl-Donoren mit 2-Desoxy-2-phthalimido-Gruppe, die sich in der Austrittsgruppe an C-1 unterschieden, erwies sich das Glycosyl-trichloracetimidat als effektivster Donor und lag bezüglich Ausbeute an Disaccharid noch leicht oberhalb der Glycosylierungs-Ergebnisse, die mit Glycosylhalogeniden erzielt worden sind¹.

(*tert.*-Butyl-dimethyl-silyl)-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-2-azido-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-galactopyranosid²:

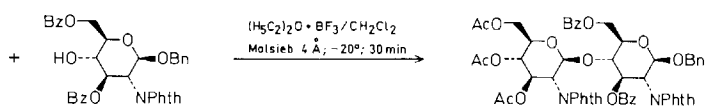


Eine Lösung von 3,0 g (5,17 mmol) O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-trichloroacetimidat und 2,0 g (4,91 mmol) (*tert.*-Butyl-dimethyl-silyl)-2-azido-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-galactopyranosid in 50 ml abs. Dichlormethan wird bei -20° unter starkem Rühren mit 1 ml (0,1 mmol) einer 0,1 M Lösung von Diethylether-Trifluorboran in Dichlormethan versetzt. Nach 30 min wird in der Kälte zunächst festes Natriumhydrogencarbonat und anschließend wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Anschließend wird mit Wasser und Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Das Reaktionsprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Toluol/Essigsäure-ethylester = 1 : 1). Die Hauptfraktion wird aus Methanol kristallisiert; Ausbeute: 2,8 g (69%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



*Methyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-2-O-benzyl-6-desoxy-4-O-methyl- β -D-galactopyranosid*³; 93%



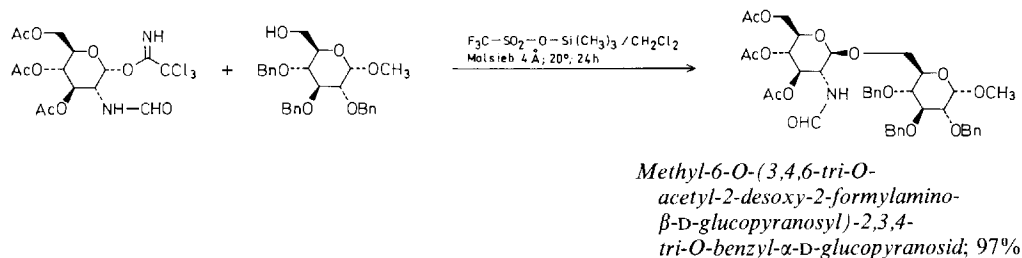
*Benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-3,4-di-O-benzoyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid*¹; 69%

¹ B. A. Silwanis, R. I. El-Sokkary, M. A. Nashed u. H. Paulsen, J. Carbohydr. Chem. **10**, 1067 (1991).

² G. Grundler u. R. R. Schmidt, Carbohydr. Res. **135**, 203 (1985).

³ M. Trumtel, P. Tavecchia, A. Veyrieres u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **191**, 29 (1989).

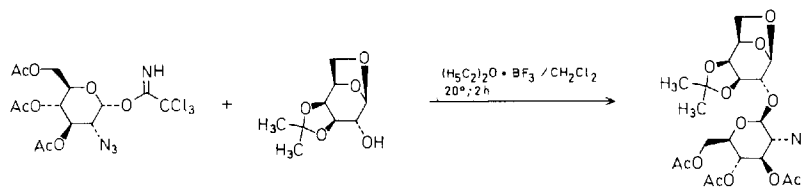
Auch α -Trichloracetimide von 2-Formylamino-2-desoxy-hexopyranosen werden in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure-trimethylester stereoselektiv zu β -1,2-*trans*-konfigurierten Disacchariden von 2-Amino-2-desoxy-sacchariden umgesetzt^{1, 2}; z. B.¹:



Bei Verwendung von α -Trichloracetimidaten von 2-Azido-2-desoxy-hexopyranosen kann die Knüpfung einer β -1,2-*trans*-glycosidischen Bindung nicht durch Ausnutzung der Nachbargruppen-Aktivität des C-2-Substituenten erreicht werden, sondern nur durch Anwendungen solcher Reaktionsbedingungen, die eine strikte Inversion am anomeren C-Atom ermöglichen. Diese Bedingungen sind durch den Katalysator steuerbar. Mit Diethylether-Trifluorboran werden aus 2-Azido-2-desoxy- α -hexopyranosyl-trichloracetimidaten mit hoher Selektivität die entsprechenden β -1,2-*trans*-verknüpften Disaccharide erhalten³⁻⁸, während der stärkere Katalysator Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester die Bildung der thermodynamisch stabileren α -1,2-*cis*-verknüpften Disaccharide bewirkt. Das entsprechende β -Imidat reagiert in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran mit niedrigeren Ausbeuten und geringerer Stereoselektivität.

Für die Glycosylierungen von sehr wenig nukleophilen Hydroxy-Gruppen liefert die Katalyse mit Diethylether-Trifluorboran nur geringe Umsetzungen. In diesen Fällen ist es angezeigt, den stärkeren Katalysator Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester einzusetzen. Die dabei erhaltenen erheblichen Anteile des α -Anomeren lassen sich durch Umsetzungen in unpolare Lösungsmitteln zurückdrängen⁶. Alternativ zu diesem Ansatz läßt sich auch ein reaktiverer Glycosyl-Donor einsetzen, der dann wiederum unter Trifluorboran-Katalyse mit sehr guter Selektivität das β -1,2-*trans*-konfigurierte Disaccharid liefert⁸.

1,6-Anhydro-3,4-O-isopropyliden-2-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)- β -D-galactopyranose³:



¹ P. Tavecchia, M. Trumtel, A. Veyrieres u. P. Sinay, *Tetrahedron Lett.* **30**, 2533 (1989).

² M. Trumtel, P. Tavecchia, A. Veyrieres u. P. Sinay, *Carbohydr. Res.* **191**, 29 (1989).

³ G. Grundler u. R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1826.

⁴ W. Kinzy u. R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1537.

⁵ W. Kinzy u. R. R. Schmidt, *Carbohydr. Res.* **164**, 265 (1987).

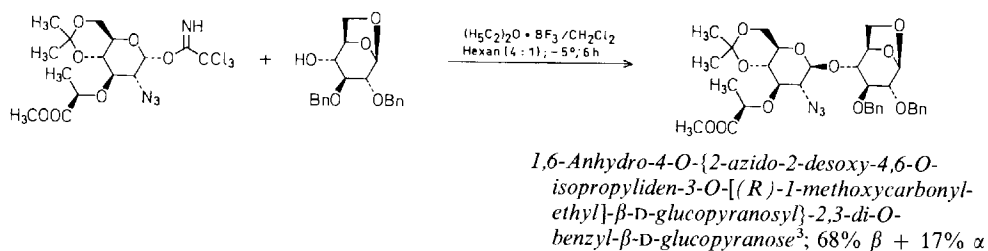
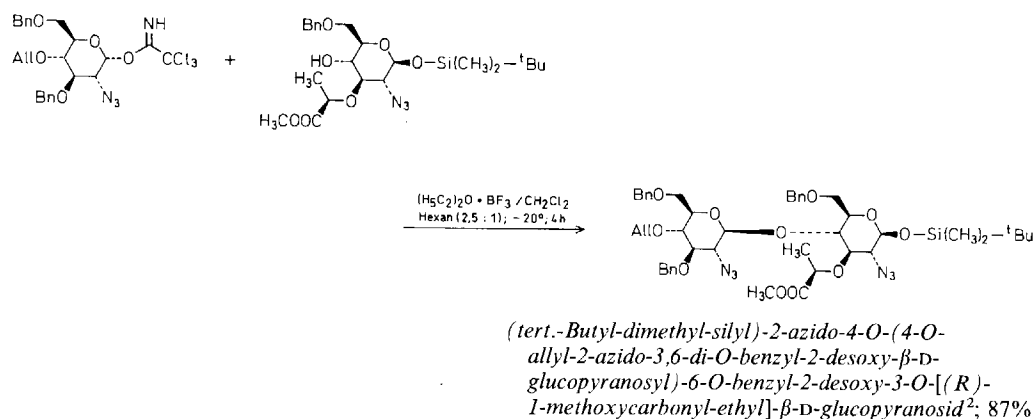
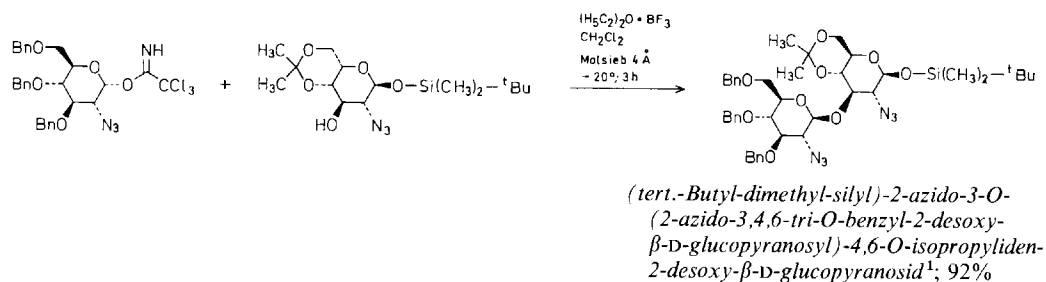
⁶ W. Kinzy u. R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 407.

⁷ W. Kinzy u. R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **28**, 1981 (1987).

⁸ A. Termin u. R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 789.

Eine Lösung von 330 mg (0,69 mmol) O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-trichloracetimidat und 120 mg (0,59 mmol) 1,6-Anhydro-3,4-O-isopropyliden- β -D-galactopyranose in 15 ml abs. Dichlormethan wird bei 20° unter starkem Rühren mit 1 ml (0,1 mmol) einer 0,1 M Lösung von Diethyläther-Trifluorboran in Dichlormethan versetzt. Nach 2 h werden zunächst festes Natriumhydrogencarbonat und dann eine wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugesetzt. Anschließend wird mit Wasser und Dichlormethan extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Reaktionsprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Essigsäure-äthylester = 3 : 2). Es werden 170 mg (55%) der anomeren Disaccharide erhalten ($\alpha : \beta = 1 : 4$). 150 mg der Anomeren-Mischung werden in 4 ml heißem Ethanol gelöst. Aus dieser Lösung kristallisieren in der Kälte 74 mg des β -1,2-*trans*-Disaccharids. Die Mutterlauge wird eingeeengt und erneut in 3 ml heißem Ethanol aufgenommen. Es kristallisieren erneut 10 mg des β -1,2-*trans*-Disaccharids; Gesamtausbeute der fraktionierten Kristallisation: 84 mg (56%).

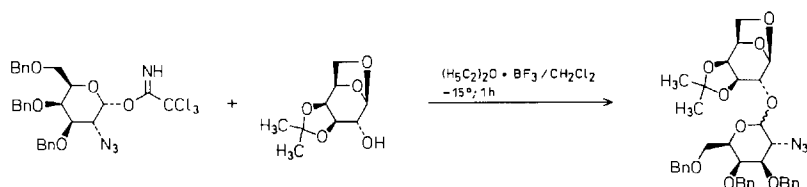
Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



¹ W. Kinzy u. R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 1537.

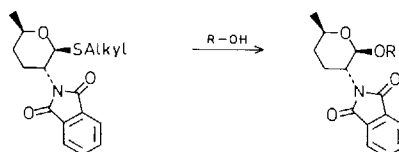
² A. Termin u. R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **1989**, 789.

³ W. Kinzy u. R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **1987**, 407.



1,6-Anhydro-3,4-O-isopropyliden-2-O-(2-azido-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- α/β -D-galactopyranosyl)- β -D-galactopyranose¹; 58% ($\alpha : \beta = 1 : 2$)

7. aus Thioglycosiden



Alkyl-1-thio-glycoside von 2-Amino-2-desoxy-hexopyranose-Derivaten werden mit den gleichen thiophilen Promotoren aktiviert wie in Synthesen von Di- und Oligosacchariden neutraler Zucker. Für eine eindeutige stereochemische Lenkung zu einer β -1,2-*trans*-Verknüpfung wird als Substituent der C-2-Amino-Gruppe der Phthalimido-Rest verwendet. 2-Amino-2-desoxy- β -D-glycopyranoside der D-gluc- und D-galacto-Reihe werden mit den Kupplungsreagenzien Trifluormethansulfonsäure-methylester²⁻⁴, Dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat (DMTST)⁵⁻⁷, Phenyl-trifluormethansulfonyloxy-silan^{8,9}, Methylsulfenyl-bromid oder o-Nitrophenylsulfenyl-chlorid in Gegenwart von Silber-trifluormethansulfonat¹⁰, Nitrosyl-tetrafluorborat^{11,12} oder N-Jod-succinimid/Trifluormethansulfonsäure¹³ zumeist unter milden Bedingungen und mit sehr guten Ausbeuten erhalten.

Alkyl-2-desoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glycoside von Di- oder Oligosacchariden erlauben in Block-Synthesen auch die Übertragung größerer Saccharid-Blöcke auf Glycosyl-Akzeptoren^{2,3}.

¹ G. Grundler u. R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1826.

² H. Lönn, Carbohydr. Res. **139**, 105 (1985).

³ H. Lönn, Carbohydr. Res. **139**, 115 (1985).

⁴ S. Sato, Y. Ito u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **155**, C1 (1986).

⁵ P. Fügedi u. P. J. Garegg, Carbohydr. Res. **149**, C9 (1986).

⁶ F. Dasgupta u. P. J. Garegg, J. Carbohydr. Chem. **7**, 701 (1988).

⁷ F. Anderson, W. Birberg, P. Fügedi, P. J. Garegg, M. Nashed u. A. Pilotti, ACS Symp. Ser. **386**, 117 (1989).

⁸ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 1061 (1988).

⁹ W. Günther u. H. Kunz, Angew. Chem. **102**, 1068 (1990); engl.: **29**, 1050.

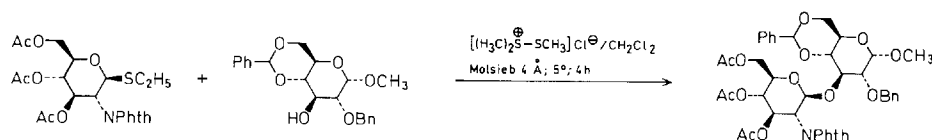
¹⁰ F. Dasgupta u. P. J. Garegg, Carbohydr. Res. **177**, C13 (1988).

¹¹ V. Pozsgay u. H. J. Jennings, J. Org. Chem. **52**, 4635 (1987).

¹² V. Pozsgay u. H. J. Jennings, Carbohydr. Res. **179**, 61 (1988).

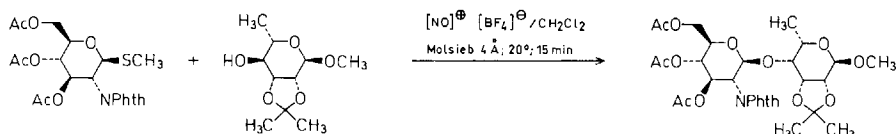
¹³ G. H. Veenman, S. H. van Leeuwen u. J. H. van Boom, Tetrahedron Lett. **31**, 1331 (1990).

Methyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-2-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid¹:

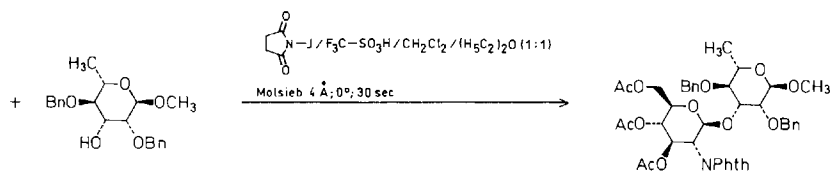


Eine Mischung von 95 mg (0,26 mmol) Methyl-2-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid, 154 mg (0,32 mmol) Ethyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranosid und 0,5 g Molekularsieb 4 Å in 5 ml Dichlormethan wird 1 h bei 20° gerührt. Nach Abkühlen auf 5° werden 120 mg (0,46 mmol) Dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat zugefügt. Nach 2 h werden weitere 60 mg (0,23 mmol) Dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat zugefügt, die Mischung wird weitere 2 h gerührt. Anschließend werden 0,5 ml (3,58 mmol) Triethylamin zugesetzt. Die Mischung wird über eine Celite-Schicht filtriert, das Filtrat wird mit wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Der erhaltene Sirup wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Toluol/Aceton = 4 : 1; Ausbeute: 502 mg (79%).

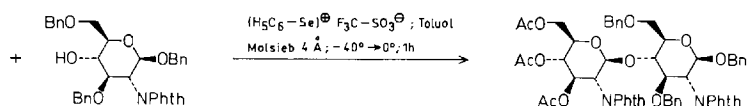
Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



Methyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- α -L-rhamnopyranosid²; 90%



Methyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-2,4-di-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosid³; 84%



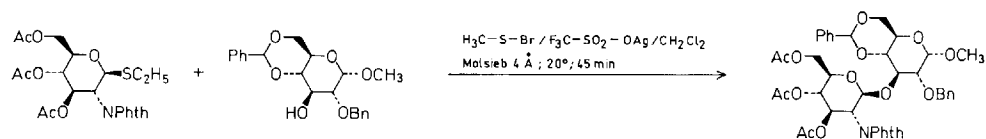
Benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid⁴; 91%

¹ F. Dasgupta u. P.J. Garegg, J. Carbohydr. Chem. **7**, 701 (1988).

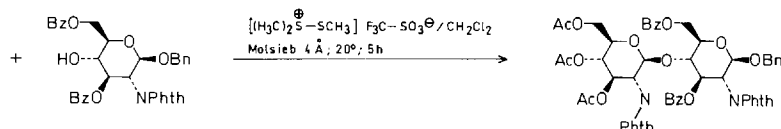
² V. Pozsgay u. H.J. Jennings, Carbohydr. Res. **179**, 61 (1988).

³ G.H. Veeneman, S.H. van Leeuwen u. J.H. van Boom, Tetrahedron Lett. **31**, 1331 (1990).

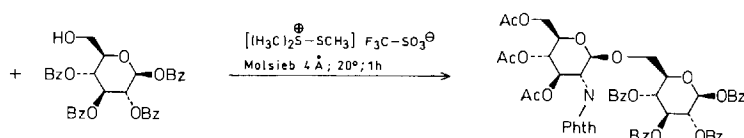
⁴ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 1061 (1988).



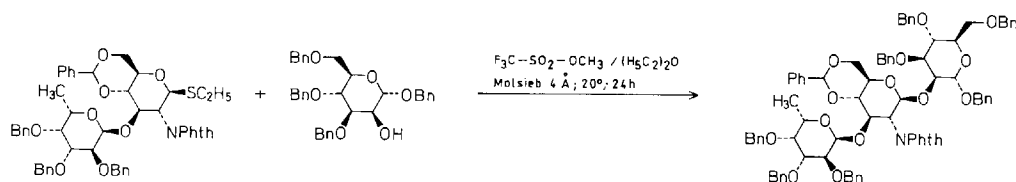
*Methyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-2-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid*¹; 95%



*Benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-3,6-di-O-benzoyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid*²; 57%



*6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosyl)-1,2,3,4-tetra-O-benzoyl- β -D-glucopyranose*³; 90%



*Benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-[4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-phthalimido-3-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]- α -D-mannopyranosid*⁴; 72%

Varianten der oben genannten Methoden sind Eintopf-Reaktionen, in denen Alkyl-thioglycoside mit thiophilen Aktivatoren und Bromid-Ionen in Glycosyl-bromide übergeführt werden, die in situ mit geeigneten halophilen Promotoren glycosidiert werden. Für β -

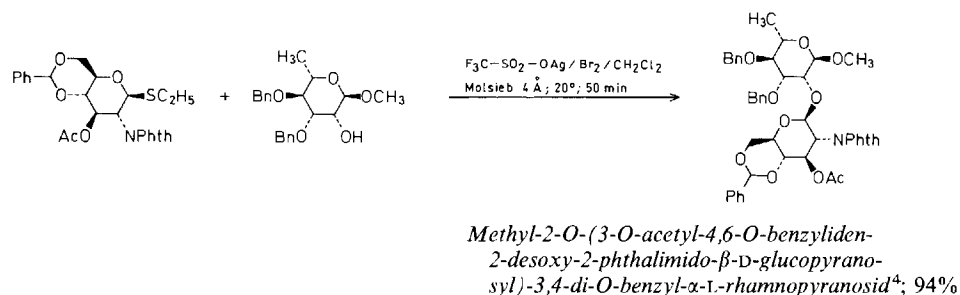
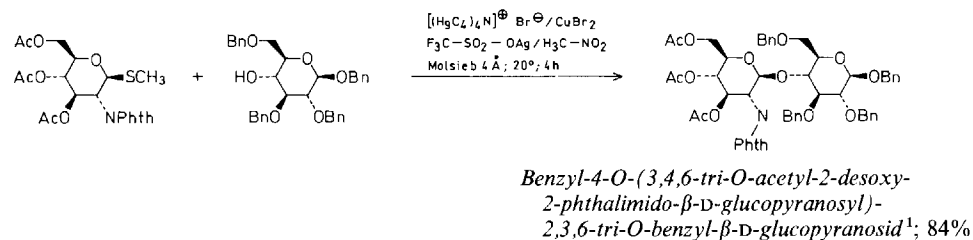
¹ F. Dasgupta u. P.J. Garegg, Carbohydr. Res. **177**, C13 (1988).

² B.A. Silwanis, R.I. El. Sokkary, M.A. Nashed u. H. Paulsen, J. Carbohydr. Chem. **10**, 1067 (1991).

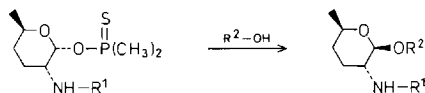
³ F. Anderson, W. Birberg, P. Fügedi, P.J. Garegg, M. Nashed u. A. Pilotti, ACS Symp. Ser. **386**, 117 (1989).

⁴ H. Lönn, Carbohydr. Res. **139**, 105 (1985).

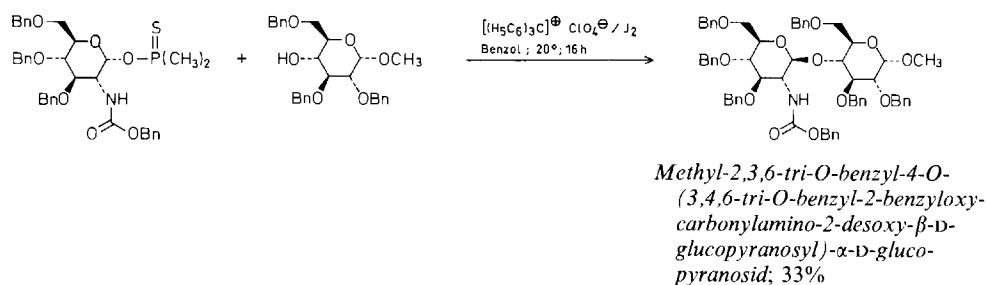
1,2-*trans*-Aminoglycosid-Synthesen geeignete Kupplungsreagenzien, die die O-Glycosidierung von Alkyl-2-desoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranosiden bewirken, sind Kupfer(II)-bromid/Tetrabutylammoniumbromid in Kombination mit Silber-trifluormethansulfonat¹⁻³ oder Brom/Silber-trifluormethansulfonat⁴ erfolgreich eingesetzt worden; z. B.:



8. aus O-Glycosyl-dimethylthiophinaten



β -Glucoside von 2-Amino-2-desoxy-D-glucopyranose werden stereoselektiv erhalten aus 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-benzoyloxycarbonylamino-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl-dimethylthiophosphinoate mit verschiedenen Alkoholen in Gegenwart von Jod und einer katalytischen Menge Perchlorat-Salzen⁵; z. B.:



¹ S. Sato, M. Mori, Y. Ito u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **115**, C6 (1986).

² S. Sato, S. Nunomura, T. Nakano, Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 4097 (1988).

³ P. Fügedi, P.J. Garegg, H. Lönn u. T. Norberg, Glycoconjugate J. **4**, 97 (1987).

⁴ J.O. Kihlberg, D.A. Leigh u. D.R. Bundle, J. Org. Chem. **55**, 2860 (1990).

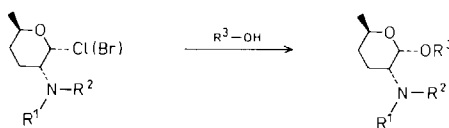
⁵ T. Inazu u. T. Yamanoi, Chem. Lett. **1989**, 69.

$\delta\delta_2$) α -1,2-*cis*-2'-Amino-2'-desoxy-disaccharide

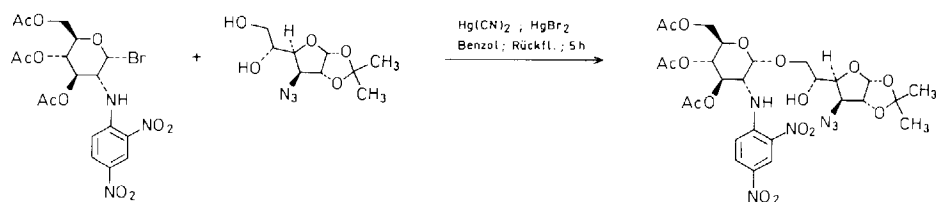
Die wesentliche Voraussetzung zur Synthese von α -1,2-*cis*-Glycosiden von 2-Amino-2-desoxy-hexopyranosiden der D-glucose- und D-galacto-Reihe ist ein nicht Nachbargruppen-aktiver Substituent an C-2 des Glycosyl-Donors. 2-Acylamino-zucker sind demnach für α -Glycosid-Synthesen ungeeignet, sie reagieren, wie auf S. 975 beschrieben, über 4,5-Dihydro-1,3-oxazol-Zwischenstufen zu β -1,2-*trans*-Glycosiden. Geeignete Substituenten für das N-Atom an C-2 sind Diphenylphosphono-, 2,4-Dinitro-phenyl-, 4-Methoxy-benzyliden-Gruppen, in besonderem Maße jedoch 2-Azido-Substituenten.

1. aus Glycosylchloriden und -bromiden

1.1. aus 2-Desoxy-2-(2,4-dinitro-anilino)-, 2-Desoxy-2-(diphenylphosphorylamino)- oder 2-Desoxy-2-(4-methoxy-benzylidenamino)-hexopyranosyl-bromiden



Frühe Methoden der Synthese von α -1,2-*cis*-konfigurierten Disacchariden der 2-Amino-2-desoxy-D-glucose bzw. -D-galactose verwendeten als Glycosyl-Donoren 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-(2,4-dinitro-anilino)-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl-bromid bzw. - α -D-galactopyranosyl-bromid, die mit primären oder sekundären Hydroxy-Gruppen in Gegenwart von Quecksilber(II)-Salzen¹⁻⁴, Pyridin^{5,6} oder Silbercarbonat/Silberperchlorat⁷ in mäßigen Ausbeuten zu Anomeren-Gemischen der entsprechenden Glycoside reagieren. Das α -Glycosid wird bevorzugt gebildet.



6-O-[3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-(2,4-dinitro-anilino)- α -D-glucopyranosyl]-3-azido-3-desoxy-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose²; 50% (α : β = 3 : 1)

¹ P. F. Lloyd u. G. P. Roberts, J. Chem. Soc. **1963**, 2962.

² W. Meyer zu Reckendorf u. N. Wassiliadou-Micheli, Chem. Ber. **103**, 1792 (1970).

³ S. Ogawa, Y. Funaki, K. Iwata u. T. Suami, Bull. Chem. Soc. Jpn. **49**, 1975 (1976).

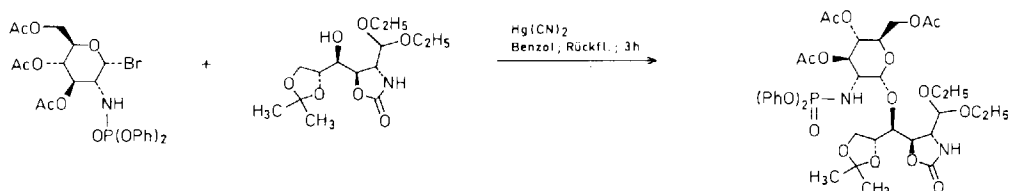
⁴ R. Kaifu u. T. Osawa, Carbohydr. Res. **58**, 235 (1977).

⁵ P. F. Lloyd u. G. P. Roberts, J. Chem. Soc. **1965**, 6910.

⁶ P. F. Lloyd, B. Evans u. R. J. Fielder, Carbohydr. Res. **22**, 111 (1972).

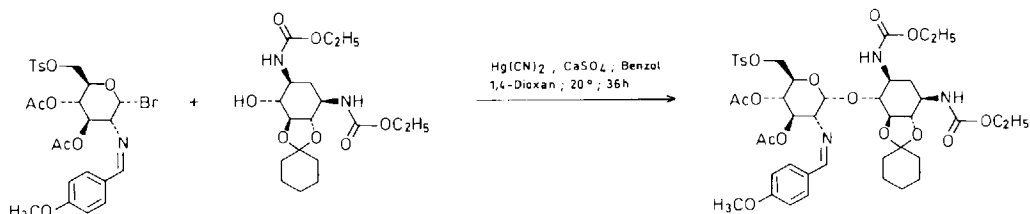
⁷ H. Kohn, H. Fukami u. M. Nakajima, Agric. Biol. Chem. **39**, 1091 (1975).

Ein anderer, nicht Nachbargruppen-aktiver Amino-Substituent an C-2 von Glycosylhalogeniden ist die Diphenylphosphorylamino-Gruppe. Die Reaktion von 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-(diphenyloxyphosphorylamino)- α -D-glucopyranosyl-bromid mit dem acyclischen Amino-zucker-Derivat 2-Amino-5,6-isopropyliden-2-N,3-O-carbonylen-2-desoxy-D-glucose-diethylacetal in Benzol bei Gegenwart von Quecksilber(II)-cyanid führt bevorzugt zum α -(1 \rightarrow 4)-verknüpften Disaccharid¹; z. B.:



4-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-diphenoxyphosphorylamino- α -D-glucopyranosyl)-2-amino-5,6-O-isopropyliden-2-N-3-O-carbonylen-3-desoxy-D-glucose-diethylacetal; 50% (α : β = 7 : 3)

Auch Imine an C-2 verhalten sich in Glycosid-Synthesen nicht Nachbargruppen-aktiv. O-geschützte Derivate von 2-Desoxy-2-(4-methoxy-benzyliden)- α -D-glucopyranosyl-bromid lassen sich mit Alkoholen in Gegenwart von Quecksilber(II)-cyanid²⁻⁴ oder Silbercarbonat/-perchlorat⁵ zu α -Glycopyranosiden umsetzen; z. B.⁴:



4-O-[3,4-Di-O-acetyl-2-desoxy-2-(4-methoxy-benzylidenamino)-6-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)- α -D-glucopyranosyl]-5,6-O-cyclohexyliden-2-desoxy-1,3-di-N-ethoxy-carbonyl-streptomycin; 50%

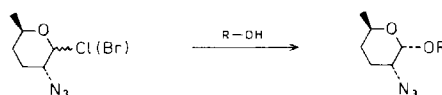
¹ K. Heyns, K. Propp, R. Harrison u. H. Paulsen, Chem. Ber. **100**, 2655 (1967).

² S. Umezawa, T. Miyazawa u. T. Tsuchiya, J. Antibiot. **25**, 530 (1972).

³ S. Umezawa, H. Sano u. T. Tsuchiya, Bull. Chem. Soc. Jpn. **48**, 556 (1975).

⁴ A. Harayama, T. Tsuchiya u. S. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. **52**, 3626 (1979).

⁵ S. Umezawa u. Y. Nishimura, J. Antibiot. **30**, 189 (1977).

1.2. aus 2-Azido-2-desoxy-hexopyranosyl-chloriden und -bromiden
(Azid-Verfahren)

Das beste und leistungsfähigste Verfahren zur Synthese von α -1,2-*cis*-Glycosiden der 2-Amino-2-desoxy-zucker ist das Azid-Verfahren¹⁻³, in dem 2-Azido-2-desoxy-zucker als Glycosyl-Donoren als Edukte eingesetzt werden. Die Aktivierung des anomeren C-Atoms erfolgt zumeist in Form des Glycosyl-bromids oder -chlorids, jedoch können auch andere Funktionen an C-1 verwendet werden. Die Azido-Gruppe ist ein nicht Nachbargruppen-aktiver Substituent und kann reduktiv leicht in eine Amino-Gruppe übergeführt werden.

Bei Verwendung von Glycosyl-halogeniden als Glycosyl-Donoren kann die Azid-Methode in zwei Varianten durchgeführt werden:

- ① dem Direktverfahren, in dem reaktive β -Chloride unter Inversion an C-1 zu α -1,2-*cis*-Glycosiden umgesetzt werden
- ② nach der Methode der in-situ-Anomerisierung, in der α -Halogenide von 2-Azido-2-desoxy-zuckern eingesetzt werden

In dem Direktverfahren wird das primär bei der Halogenierung erhaltene 2-Azido-2-desoxy- α -D-glycopyranosyl-halogenid (zumeist das Glycosyl-bromid) mit Tetraalkylammoniumchlorid in das entsprechende 2-Azido-2-desoxy- β -D-glycopyranosyl-chlorid übergeführt (s. S. 687f.). Diese kinetisch kontrollierte Reaktion läßt sich polarimetrisch gut verfolgen und wird unterbrochen, wenn der Anteil des β -Halogenids seinen höchsten Anteil erreicht hat (höchster negativer Drehwert). Längere Reaktionszeiten bewirken eine Reanomerisierung zu den α -Glycosyl-chloriden. Mit Alkoholen reagieren die β -Chloride in Gegenwart von Silber-Salzen bevorzugt zu α -Glycosiden. Als Promotoren der Reaktion finden bevorzugt katalytische Mengen an Silber-Salzen (z. B. Silber-perchlorat^{1, 2, 4-15} oder -trifluormethansulfonat¹⁶) in Kombination mit Säurefängern (Silbercarbonat, Polyvinylpyridin, 2,4,6-Trimethyl-pyridin) oder Quecksilber(II)-Salze [z. B. Quecksilber(II)-chlorid/-cyanid¹⁷] Verwendung. Dieses Verfahren hat sich besonders für Glycosylierungen re-

¹ H. Paulsen u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2334 (1978).

² H. Paulsen, C. Kolar u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2358 (1978).

³ H. Paulsen, Angew. Chem. **94**, 184 (1982); engl.: **21**, 155.

⁴ H. Paulsen u. W. Stenzel, Angew. Chem. **87**, 547 (1975); engl.: **14**, 558.

⁵ H. Paulsen, C. Kolar u. W. Stenzel, Angew. Chem. **88**, 478 (1976); engl.: **15**, 440.

⁶ H. Paulsen, O. Lockhoff, B. Schröder, B. Sumfleth u. W. Stenzel, Tetrahedron Lett. **1976**, 2301.

⁷ H. Paulsen, W. Stenzel u. C. Kolar, Tetrahedron Lett. **1977**, 2785.

⁸ H. Paulsen u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2348 (1978).

⁹ H. Paulsen, C. Kolar u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2370 (1978).

¹⁰ H. Paulsen u. C. Kolar, Chem. Ber. **112**, 3190 (1979).

¹¹ H. Paulsen u. B. Sumfleth, Chem. Ber. **112**, 3203 (1979).

¹² H. Paulsen, O. Lockhoff, B. Schröder u. W. Stenzel, Carbohydr. Res. **68**, 239 (1979).

¹³ H. Paulsen u. J.-P. Hölck, Carbohydr. Res. **109**, 89 (1982).

¹⁴ N. V. Bovin, S. E. Zurabyan u. A. Y. Khorlin, Carbohydr. Res. **112**, 23 (1983).

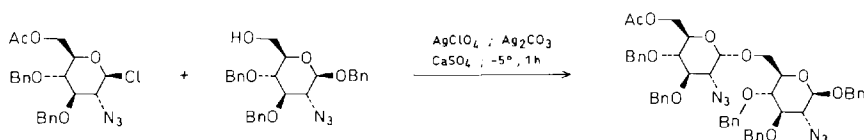
¹⁵ H. Paulsen, T. Hasenkamp u. M. Paal, Carbohydr. Res. **144**, 45 (1985).

¹⁶ H. Paulsen, J.-C. Jacquinet u. W. Rust, Carbohydr. Res. **104**, 195 (1982).

T. Iversen, S. Josephson u. D. R. Bundle, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1981**, 2379.

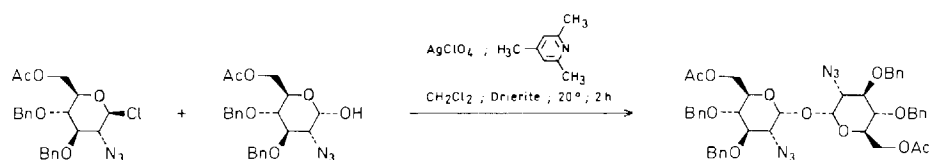
tiver, primärer Hydroxy-Gruppen bewährt, bei denen Glycosylierungen nach dem in-situ-Anomerisierungs-Verfahren nur geringere α -Selektivitäten ergeben¹⁻³.

Benzyl-6-O-(6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid⁴:

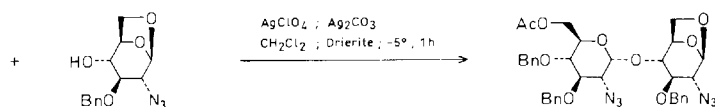


Die Suspension von 476 mg (1,0 mmol) Benzyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid, 550 mg (2,0 mmol) Silbercarbonat, 60 mg (0,3 mmol) Silberperchlorat und 1,0 g Drierite in 10 ml abs. Dichlormethan wird 1 h bei 20° gerührt. Dann wird auf -5° gekühlt und mit einer Lösung von 750 mg (1,5 mmol) 6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl-chlorid (frisch hergestellt) in 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach 1 h wird mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, durch Celite filtriert, 2mal mit Wasser extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Kristallisation aus Methanol; Ausbeute: 789 mg (89%) (mit β -Anomeren leicht verunreinigtes Rohprodukt). Zur Analyse wird eine Probe aus Methanol umkristallisiert.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



(6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid⁵; 54%



4-O-(6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose⁶; 66%

¹ H. Paulsen u. J.-P. Hölck, Carbohydr. Res. **109**, 89 (1982).

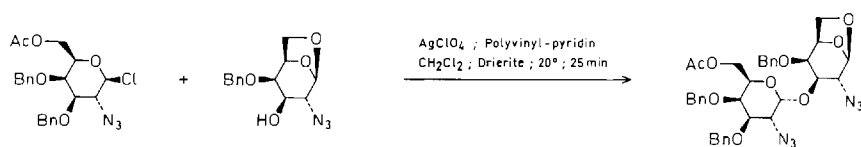
² H. Paulsen, J.-C. Jacquinet u. W. Rust, Carbohydr. Res. **104**, 195 (1982).

³ H. Paulsen, Chem. Soc. Rev. **13**, 15 (1984).

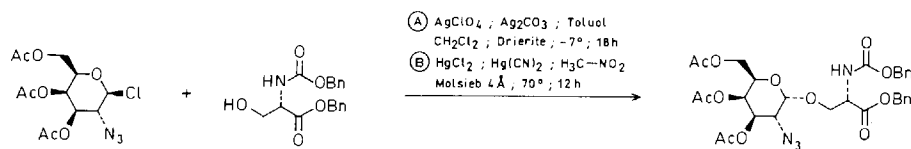
⁴ H. Paulsen u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2334 (1978).

⁵ H. Paulsen u. B. Sumfleth, Chem. Ber. **112**, 3203 (1979).

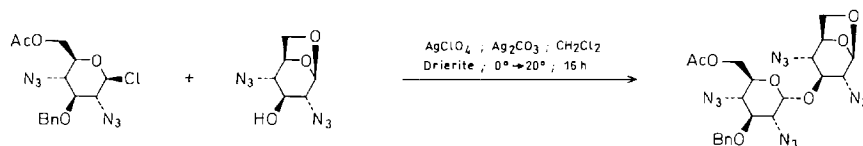
⁶ H. Paulsen u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2348 (1978).



4-O-(6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-galactopyranosyl)-1,6-anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-desoxy- β -D-galactopyranose¹; 60%



N-Benzyloxycarbonyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-galactopyranosyl)-L-serine benzyloxy ester; (A): 85%², (B): 66%³



3-O-(6-O-Acetyl-2,4-diazido-3-O-benzyl-2,4-dideoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,6-anhydro-2,4-diazido-2,4-dideoxy- β -D-glucopyranose⁴; 65%

Eine Vereinfachung des Azid-Verfahrens, in dem die vorgelagerte Inversion zum β -Glycosylchlorid nicht mehr notwendig ist, besteht in der Anwendung von Bedingungen der in-situ-Anomerisierung. In dieser Variante werden die α -Bromide oder (weniger häufig) α -Chloride der 2-Azido-2-desoxy-pyranosen in Gegenwart von Anomerisierungs-Katalysatoren selektiv zu α -1,2-*cis*-konfigurierten Disacchariden umgesetzt⁵. Dieses Verfahren ist die Methode der Wahl für Glycosylierungen von Hydroxy-Gruppen mittlerer Reaktivität. Die anomere Selektivität ist auch hier durch die Art der Substituenten im Pyranosylhalogenid und die verwendeten Katalysatoren zu steuern. Es gelten die auf S. 894f. beschriebenen Zusammenhänge. Bei Azido-zuckern sind aber allgemein etwas aktivere Promoter-Systeme anzuwenden als bei Glycosidierungen normaler Zucker, die an C-2 einen O-Alkyl-Substituenten tragen.

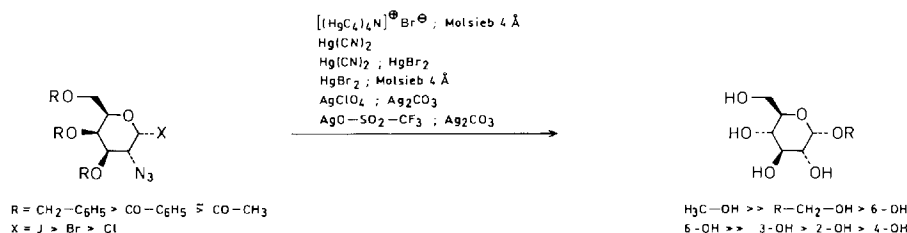
¹ H. Paulsen, C. Kolar u. W. Stenzel, Chem. Ber. **111**, 2358 (1978).

² H. Paulsen u. J.-P. Hölek, Carbohydr. Res. **109**, 89 (1982).

³ B. Ferrari u. A. A. Pavia, Carbohydr. Res. **79**, C1 (1980).

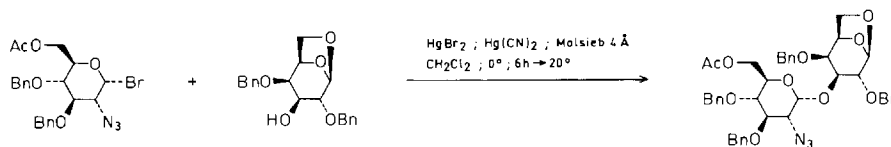
⁴ H. Paulsen, O. Lockhoff, B. Schröder u. W. Stenzel, Carbohydr. Res. **68**, 239 (1979).

⁵ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Tetrahedron Lett. **1978**, 4027.



Anomerisierungs-Katalysatoren für die Umsetzung von 2-Azido-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl- bzw. - α -D-galactopyranosyl-bromiden zu α -1,2-*cis*-2-Azido-glycosiden sind Lewis-säuren wie Quecksilber(II)-bromid¹⁻⁸ oder lösliche Silber-Salze starker Säuren wie Silber-perchlorat⁹⁻¹⁶ oder -trifluormethansulfonat¹⁷⁻²⁴ jeweils in Kombination mit einem Säure-Fänger.

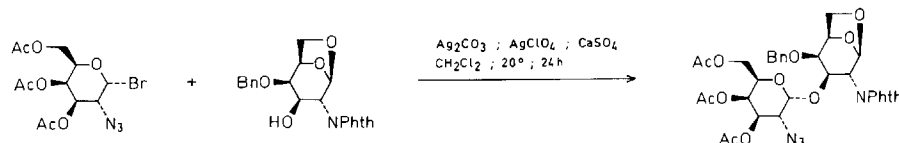
3-O-(6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,6-anhydro-2,4-di-O-benzyl- β -D-galactopyranose⁶:



- ¹ H. Paulsen u. O. Lockhoff, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4027.
- ² H. Paulsen u. C. Kolar, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2881.
- ³ H. Paulsen u. C. Kolar, *Chem. Ber.* **112**, 3190 (1979).
- ⁴ H. Paulsen u. C. Kolar, *Chem. Ber.* **114**, 306 (1981).
- ⁵ H. Paulsen u. A. Bünsch, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 47.
- ⁶ H. Paulsen u. O. Lockhoff, *Chem. Ber.* **114**, 3079 (1981).
- ⁷ H. Paulsen u. O. Lockhoff, *Chem. Ber.* **114**, 3102 (1981).
- ⁸ H. Paulsen u. A. Bünsch, *Chem. Ber.* **114**, 3126 (1981).
- ⁹ H. Paulsen u. A. Bünsch, *Angew. Chem.* **92**, 929 (1980); engl.: **19**, 902.
- ¹⁰ H. Paulsen u. A. Bünsch, *Tetrahedron Lett.* **22**, 47 (1981).
- ¹¹ H. Paulsen u. A. Bünsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2204.
- ¹² H. Paulsen u. A. Bünsch, *Carbohydr. Res.* **100**, 143 (1982).
- ¹³ K. Araki, K. Miyazawa, H. Hashimoto u. J. Yoshimura, *Tetrahedron Lett.* **23**, 1705 (1982).
- ¹⁴ H. Paulsen, M. Paal u. M. Schultz, *Tetrahedron Lett.* **24**, 1759 (1983).
- ¹⁵ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, *Angew. Chem.* **97**, 791 (1985); engl.: **24**, 773.
- ¹⁶ S. Horito, J. P. Lorentzen u. H. Paulsen, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1880.
- ¹⁷ N. V. Boivin, S. E. Zurabyan u. A. Ya. Khorlin, *Carbohydr. Res.* **112**, 23 (1983).
- ¹⁸ J.-C. Jacquinet, M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, G. Torri u. P. Sinay, *Carbohydr. Res.* **130**, 221 (1984).
- ¹⁹ P. Sinay, J.-C. Jacquinet, M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay u. G. Torri, *Carbohydr. Res.* **132**, C5 (1984).
- ²⁰ C. A. A. van Boeckel, T. Beetz, J. N. Vos, A. J. M. de Jong, S. F. van Aelst, R. H. van den Bosch, J. M. R. Mertens u. F. A. van der Vlugt, *J. Carbohydr. Chem.* **4**, 293 (1985).
- ²¹ M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, P. Sinay, J.-C. Jacquinet u. G. Torri, *Carbohydr. Res.* **147**, 221 (1986).
- ²² H. Paulsen, A. Huffziger u. C. A. A. van Boeckel, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 419.
- ²³ H. Paulsen, A. Wulff u. A. C. Heitmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 1073.
- ²⁴ J. P. G. Hermans, D. Noort, G. A. van der Marel, P. Hoogerhout u. J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **107**, 635 (1988).

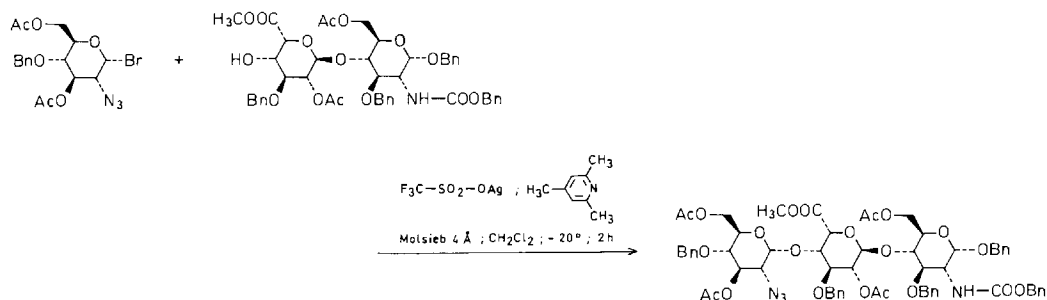
Die Mischung von 1,30 g (3,80 mmol) 1,6-Anhydro-2,4-di-O-benzyl- β -D-galactopyranose, 585 mg (2,32 mmol) Quecksilber(II)-cyanid, 65 mg (0,1 mmol) Quecksilber(II)-bromid und 1,9 g Molekularsieb 4 Å wird 30 min bei 20° gerührt. Es wird auf 0° gekühlt und mit 2,20 g (4,49 mmol) 6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl-bromid in 5 ml Dichlormethan versetzt. Der Ansatz wird 6 h bei 0° weitergerührt und langsam auf 20° erwärmt. Es wird mit 100 ml Dichlormethan verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit wäßr. Kaliumjodid-Lösung und dann mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der erhaltene Sirup wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittelgradient: Toluol/Aceton = 30 : 1 \rightarrow 15 : 1); Ausbeute: 2,06 g (72%).

3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-galactopyranosyl)-1,6-anhydro-4-O-benzyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-galactopyranose¹:



In 2 ml Dichlormethan werden 80 mg (0,21 mmol) 1,6-Anhydro-4-O-benzyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-galactopyranose gelöst und mit 100 mg Silbercarbonat, 5 mg Silberperchlorat und 200 mg Drierite versetzt. Eine Lösung von 140 mg (0,35 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-galactopyranosyl-bromid in 1 ml Dichlormethan wird zugetropft. Nach 24 h wird die Reaktionsmischung mit Chloroform verdünnt, filtriert, das Filtrat mit Wasser ausgeschüttelt, die organ. Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Toluol/Aceton = 15 : 1). Ausbeute: 66 mg (45%).

Benzyl-6-O-acetyl-4-O-{methyl-[2-O-acetyl-4-O-(3,6-di-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyl]-uronat}-3-O-benzyl-2-(benzyloxycarbonylamino)-2-desoxy- α -D-glucopyranosid²:

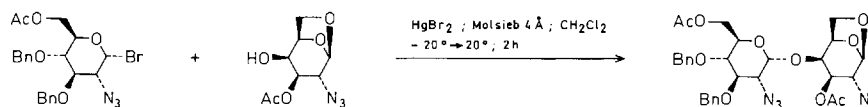


Eine Lösung von 110 mg 3,6-Di-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl-bromid und 112 mg Benzyl-6-O-acetyl-3-O-benzyl-2-(benzyloxycarbonylamino)-2-desoxy-4-O-{methyl-[2-O-acetyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyl]-uronat}- α -D-glucopyranosid in 2 ml abs. Dichlormethan wird 15 min bei 20° in Gegenwart von 100 mg Molekularsieb 4 Å gerührt. Nach dem Abkühlen auf -20° werden 0,070 ml 2,4,6-Trimethyl-pyridin und 78 mg Silbertrifluormethansulfonat zugefügt. Die Mischung wird 2 h unter Lichtausschluß bei -20° gerührt, dann mit 50 ml Dichlormethan verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird

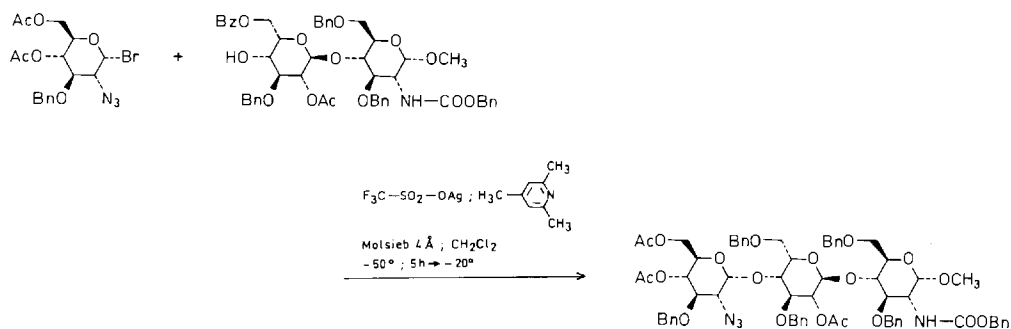
¹ H. Paulsen u. A. Bünsch, Carbohydr. Res. **100**, 143 (1982).

² J.-C. Jacquinet, M. Petitou, P. Duchaussoy, I. Lederman, J. Choay, G. Torri u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **130**, 221 (1984).

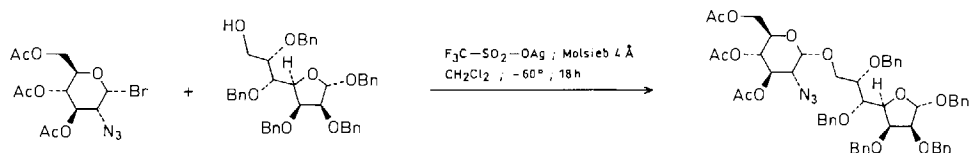
Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



3-O-Acetyl-4-O-(6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,6-anhydro-2-azido-2-desoxy- β -D-galactopyranose¹; 77%



*Methyl-4-O-[2-O-acetyl-4-O-(3,6-di-O-acetyl-2-azido-3-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-3,6-di-O-benzyl- α -L-idopyranosyl]-3,6-di-O-benzyl-2-(benzyloxycarbonylamino)-2-desoxy- α -D-glucopyranoside*²; 88%

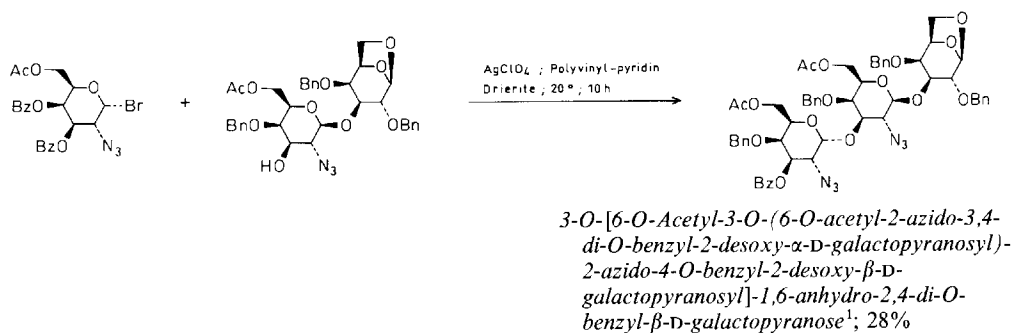


*Benzyl-7-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-2,3,5,6-tetra-O-benzyl-1-glycero- α -D-mannheptofuranosid*³; 67% α + 9% β

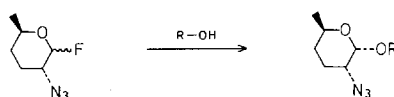
¹ H. Paulsen u. A. Bünsch, Chem. Ber. **114**, 3126 (1981).

² H. Paulsen, A. Huffziger u. C.A.A. van Boeckel, Liebigs Ann. Chem. **1988**, 419.

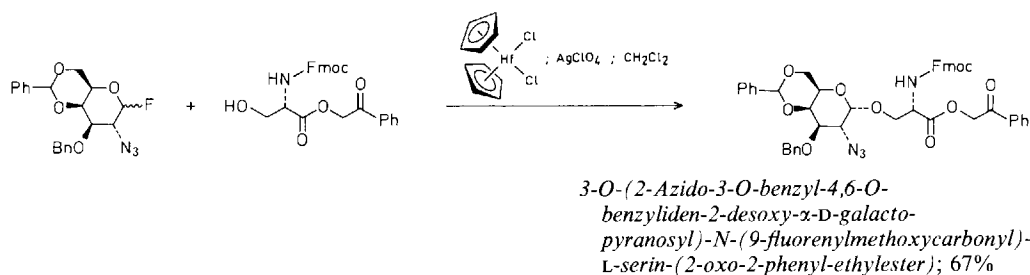
³ H. Paulsen, A. Wulff u. A. C. Heitmann, Liebigs Ann. Chem. **1988**, 1073.



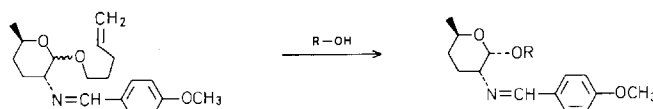
2. aus Glycosylfluoriden



Glycosylierungen primärer Hydroxy-Gruppen mit 2-Azido-2-desoxy-glycosyl-fluoriden in Gegenwart von Hf, Hf-Dichlorhafnocen und Silberperchlorat in Dichlormethan führen, unabhängig von der anomeren Konfiguration des Glycosylfluorids, zur bevorzugten Bildung der α -1,2-*cis*-Glycoside²; z. B.:



3. aus (4-Pentenyl)-glycosiden

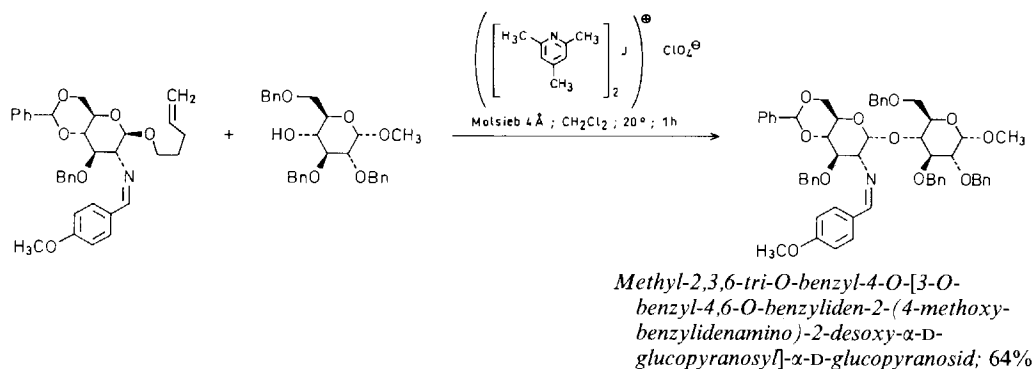


(4-Pentenyl)-2-(4-methoxy-benzylidenamino)-2-desoxy-D-glucopyranoside reagieren leicht mit verschiedenen Alkoholen in guten Ausbeuten zu α -1,2-*cis*-verknüpften Disacchariden³. Die Reaktionen verlaufen in Dichlormethan und sind auch bei Umsetzungen sekundärer Hydroxy-Gruppen innerhalb einer Stunde beendet; z. B.:

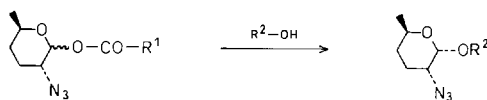
¹ H. Paulsen u. A. Bünsch, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 2204.

² Y. Nakahara, H. Iijima, S. Sibayama u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **31**, 6897 (1990).

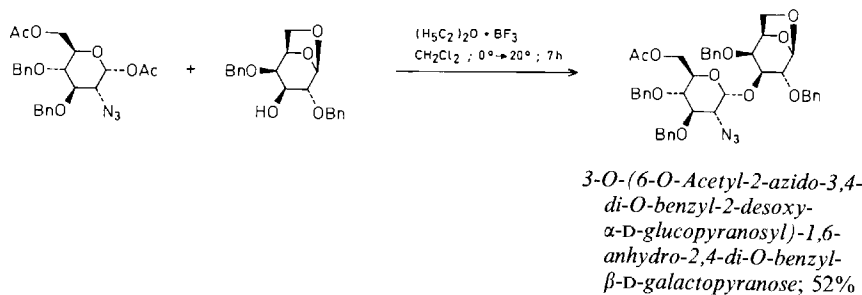
³ D. R. Mootoo u. B. Fraser-Reid, Tetrahedron Lett. **30**, 2363 (1989).



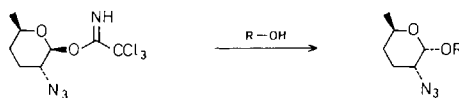
4. aus Glycosylestern



1-O-Acetyl-2-azido-2-desoxy-D-hexopyranose-Derivate werden in Gegenwart von Lewis-säuren unter Ausbildung einer α -1,2-*cis*-Verknüpfung glycosidiert. Als Lewis-säuren sind Diethylether-Trifluorboran¹ oder Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester² geeignet; z. B. ¹:



5. aus Glycosyl-trichloracetimidaten



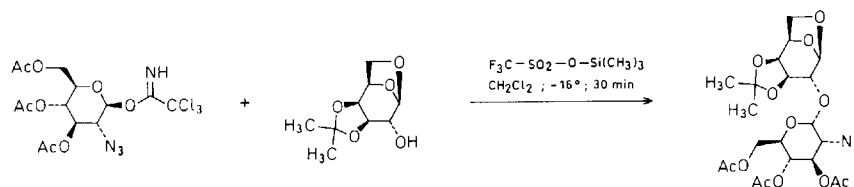
Das anomere Ergebnis der Glycosidierung von 2-Azido-2-desoxy-zucker-trichloracetimidaten ist abhängig von der anomeren Konfiguration des Imidats und von dem Katalysator. Die schwächere Lewis-säure Diethylether-Trifluorboran fördert die Glycosidierung unter

¹ H. Paulsen u. O. Lockhoff, Chem. Ber. **114**, 3079 (1981).

² K. Araki, K. Miyazawa, H. Hashimoto u. J. Yoshimura, Tetrahedron Lett. **23**, 1705 (1982).

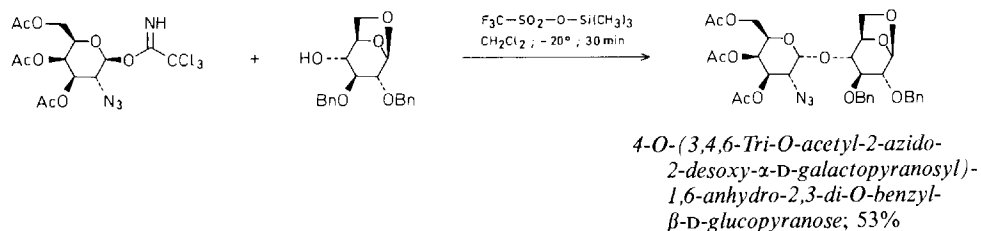
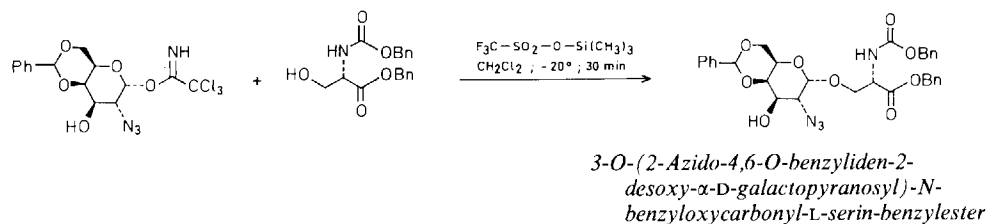
Inversion am anomeren C-Atom. Während 1-O-(2-Azido-2-desoxy- α -D-hexopyranosyl)-trichloracetimide der D-gluco- und D-galacto-Reihe mit verschiedenen Hydroxy-Gruppen von Sacchariden in Gegenwart von Bortrifluorid zu β -1,2-*trans*-verknüpften Disacchariden umgesetzt werden können, reagieren die entsprechenden β -Trichloracetimide in Gegenwart von Bortrifluorid bevorzugt zu α -1,2-*cis*-Disacchariden, allerdings werden auch die β -1,2-*trans*-Disaccharide isoliert. Günstiger ist in diesem Fall die Verwendung der stärkeren Lewisäure Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester, die die Bildung des thermodynamisch stabileren α -Glycosids begünstigt. Sowohl aus den β -Imidaten als auch den α -Imidaten werden bei Katalyse mit Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester die α -1,2-*cis*-Disaccharide erhalten¹⁻⁵.

2-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,6-anhydro-3,4-O-isopropyliden- β -D-galactopyranose²:



Eine Lösung von 320 mg (0,67 mmol) O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-trichloracetimidat und 100 mg (0,49 mmol) 1,6-Anhydro-3,4-di-O-isopropyliden- β -D-galactopyranose in 15 ml abs. Dichlormethan wird bei -16° mit 0,1 ml (0,04 mmol) einer 0,4 M Lösung von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester in Dichlormethan umgesetzt. Nach 30 min wird in der Kälte festes Natriumhydrogencarbonat und anschließend eine wäbr. Lösung von Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Anschließend wird mit Wasser und Dichlormethan extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand kristallisiert aus Ethanol. Durch fraktionierte Kristallisation können die Anomeren getrennt werden; Ausbeute: 148 mg (58%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.²:



¹ R. R. Schmidt u. G. Grundler, Angew. Chem. **94**, 790 (1982).

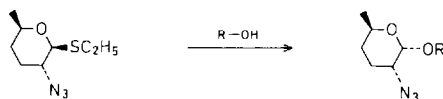
² G. Grundler u. R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1826.

³ W. Kinzy u. R. R. Schmidt, Carbohydr. Res. **164**, 265 (1987).

⁴ W. Kinzy u. R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **1987**, 407.

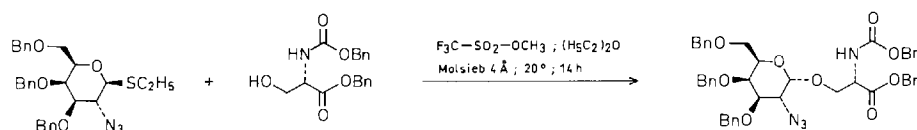
⁵ G. J. P. H. Boons, M. Overhand, G. A. van der Marel u. J. H. van Boom, Angew. Chem. **101**, 1538 (1989).

6. aus Thioglycosiden



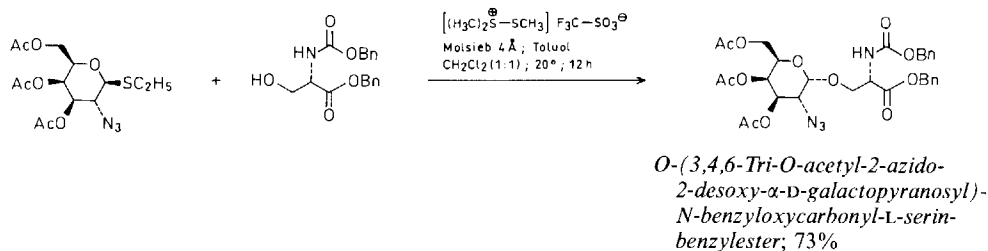
Alkyl-2-azido-2-desoxy-1-thio-glycoside lassen sich in Gegenwart von Dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat mit Hydroxy-Gruppen zu den entsprechenden Glycosiden umsetzen. In der Regel werden bevorzugt die α -glycosidisch verknüpften Produkte gebildet¹. Bei Glycosylierungen unter Verwendung mehrfach O-acylierter (weniger reaktiver) Glycosyl-Donoren ist Trifluormethansulfonsäure-methylester als Promotor weniger effektiv als Dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat. Mehrfach O-benzylierte (reaktivere) Thioglycoside werden jedoch auch mit dem weniger starken Thiophil Trifluormethansulfonsäure-methylester in guten Ausbeuten O-glycosidiert.

O-(2-Azido-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- α -D-galactopyranosyl)-N-benzyloxycarbonyl-L-serin-benzylester¹:

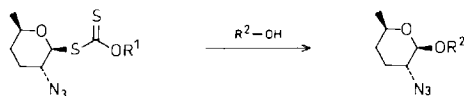


Die Mischung aus 21 mg (0,04 mmol) Ethyl-2-azido-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranosid, 16 mg (0,05 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-L-serin-benzylester und 50 mg Molekularsieb 4 Å in 3 ml abs. Diethylether wird 1 h bei 20° gerührt. Nach Zugabe von 15 μ l (0,2 mmol) Trifluormethansulfonsäure-methylester wird 14 h bei 20° gerührt. Es wird mit Triethylamin neutralisiert und nach 15 min über Celite filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Essigsäure-ethylester 4 : 1); Ausbeute: 28 mg (90%).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:¹



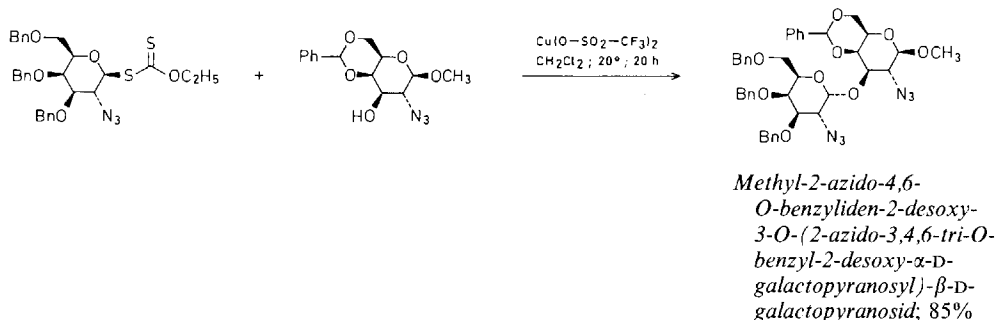
7. aus O-Alkyl-S-glycosyl-dithiocarbonaten



Anomere S-Glycosyl-dithiocarbonate sind effektive Glycosyl-Donoren, die in Gegenwart von thiophilen Promotoren oder Lewissäuren glycosidiert werden können. Mit primären oder sekundären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden reagiert z. B. O-Ethyl-S-(2-azido-

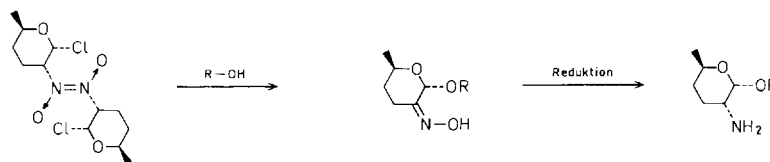
¹ H. Paulsen, W. Rauwald u. U. Weichert, Liebigs Ann. Chem. **1988**, 75.

3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- β -D-galactopyranosyl)-dithiocarbonat in Gegenwart von Dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat oder Kupfer(II)-trifluormethansulfonat mit hoher Selektivität zu α -1,2-*cis*- verknüpften Disacchariden^{1,2}; z. B.¹:



8. durch indirekte Verfahren

8.1. durch Addition an Nitroso-glycale (Nitroso-glucal-Verfahren)



Eine Nitroso-Gruppe an C-2 einer Hexopyranose besitzt eine ausgeprägte *cis*-dirigierende Wirkung. Dieser Effekt läßt sich für eine leistungsfähige, heute allerdings weniger häufig verwendete Methode zur α -1,2-*cis*-Verknüpfung von 2-Amino-2-desoxy-zuckern heranziehen³.

Bei der Addition von Nitrosylchlorid an Tri-O-acetyl-D-glucal entsteht das dimere Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-nitroso- α -D-glucopyranosyl-chlorid⁴, das mit seiner monomeren Form im Gleichgewicht steht^{5,6}. Letzteres bildet nach Isomerisierung zum Tri-O-acetyl-2-hydroximino- α -D-hexopyranosylchlorid unter Abspaltung von Chlorwasserstoff ein hochreaktives Nitroso-glucal. Mit Alkoholen und Monosacchariden reagiert es mit hoher Stereoselektivität^{6,7} zu den entsprechenden 2-Hydroximino- α -D-arabino-glucopyranosiden. Die katalytische Hydrierung der prochiralen Hydroximino-Gruppe zur Amino-Gruppe verläuft wenig selektiv und ist abhängig von den Aglyca⁸. Höhere Anteile des α -D-glucal-Diastereomeren werden bei katalytischen Hydrierungen in Gegenwart von Hydrazin erhalten⁹. Ähnliche hohe Ausbeuten an α -gluco-Produkt werden jedoch auch nach der Acetylierung der Oxime zu den Acetoxy-iminen und deren Reduktion mit Diboran in

¹ A. Marra, L. K. S. Shun, F. Gauffeny u. P. Sinay, *Synlett* **1990**, 445.

² P. Sinay, *ACS Symp. Ser.* **63**, 519 (1991).

³ R. U. Lemieux u. T. L. Nagabhushan, *Methods Carbohydr. Chem.* **6**, 487 (1972).

⁴ R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan u. I. K. O'Neill, *Can. J. Chem.* **46**, 413 (1968).

⁵ R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan u. K. James, *Can. J. Chem.* **51**, 1 (1973).

⁶ R. U. Lemieux, Y. Ito, K. James u. T. L. Nagabhushan, *Can. J. Chem.* **51**, 7 (1973).

⁷ R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan u. S. W. Gunner, *Can. J. Chem.* **46**, 405 (1968).

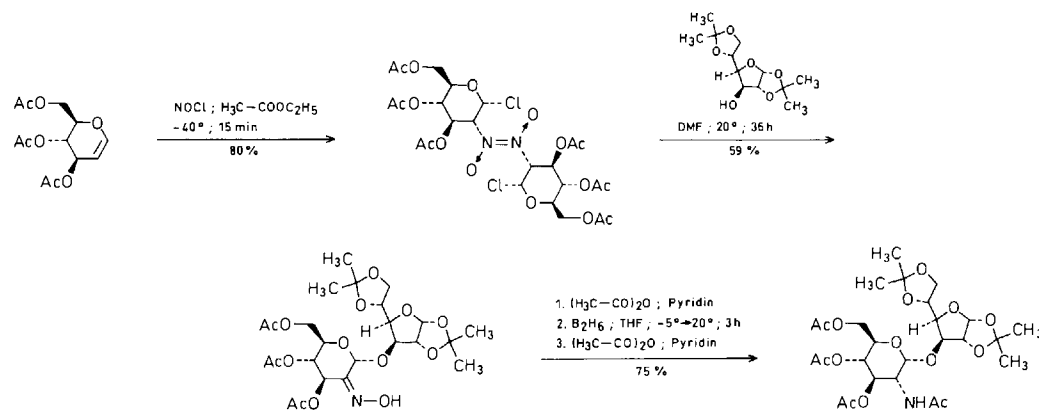
⁸ R. U. Lemieux u. S. W. Gunner, *Can. J. Chem.* **46**, 397 (1968).

⁹ R. U. Lemieux, K. James, T. L. Nagabhushan u. Y. Ito, *Can. J. Chem.* **51**, 33 (1973).

Tetrahydrofuran zu den α -1,2-*cis*-verknüpften 2-Acetamino-2-desoxy-disacchariden erzielt¹⁻⁴. Diese Bedingungen sind für die Synthese mehrerer α -1,2-*cis*-konfigurierter Disaccharide erfolgreich angewendet worden⁴⁻⁸, jedoch können unter diesen Bedingungen auch die β -1,2-*trans*-Disaccharide als Hauptprodukte anfallen⁹.

Im folgenden sind die experimentellen Details der mehrstufigen Synthesesequenz für die Herstellung von α -1,2-*cis*-glycosidischen Bindungen der 2-Amino-2-desoxy-D-glucose beschrieben. Ausgehend von Glucal wird das dimere Nitroso-glycosylchlorid hergestellt. Die α -Glycosidierung erfolgt vorteilhaft in Dimethylformamid. Nach der Acetylierung des Oxims zum Acetoxy-imin wird letzteres stereoselektiv durch Einwirkung von Diboran zum α -Glycosid reduziert.

3-O-(2-Acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,2; 5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose:



Dimeres 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-nitroso- α -D-glucopyranosyl-chlorid¹⁰: Die Lösung von 12 g (44 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal in 100 ml Essigsäure-ethylester wird unter Stickstoff auf -40° gekühlt. Es wird ein leichter Strom Nitrosylchlorid eingeblasen. Nach 10 min wird mit Stickstoff gespült und nach 15 min auf 0° erwärmt. Die Lösung wird i. Vak. eingedunstet. Der Rückstand wird kristallisiert und aus Chloroform/Hexan umkristallisiert; Ausbeute: 11,9 g (80%).

3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-hydroximino- α -D-arabino-hexopyranosyl)-1,2; 5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose¹¹: Eine Lösung von 8,0 g 1,2; 5,6-Di-O-Isopropyliden- α -D-glucofuranose und 13,0 g dimerem 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-nitroso- α -D-glucopyranosyl-chlorid in 210 ml N,N-Dimethyl-formamid wird 36 h bei 20° stehengelassen. Die Mischung wird i. Vak. zum Öl eingedunstet, in 500 ml Ether aufgenommen und 4mal mit 300 ml Wasser gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Die Hauptkomponente kristallisiert aus Essigsäure-ethylester/Skellysolve B; Ausbeute: 10,2 g (59%).

¹ R. U. Lemieux, K. James, T. L. Nagabhushan u. Y. Ito, Can. J. Chem. **51**, 33 (1973).

² R. U. Lemieux, K. James u. T. L. Nagabhushan, Can. J. Chem. **51**, 48 (1973).

³ R. U. Lemieux, S. Z. Abbas, M. H. Burzynska u. R. M. Ratcliffe, Can. J. Chem. **60**, 63 (1982).

⁴ R. U. Lemieux u. R. V. Stick, Aust. J. Chem. **31**, 901 (1978).

⁵ M. Kugelman, A. K. Mallams u. H. F. Vernay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1976**, 1113.

⁶ M. Kugelman, A. K. Mallams u. H. F. Vernay, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1976**, 1126.

⁷ A. K. Mallams, S. S. Saluja, D. F. Crowe, G. Detre, M. Tanabe u. D. M. Yasuda, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I **1976**, 1135.

⁸ H. Paulsen, P. Stadler u. F. Tödter, Chem. Ber. **110**, 1925 (1977).

⁹ K. Miyai u. R. W. Jeanloz, Carbohydr. Res. **21**, 45 (1972).

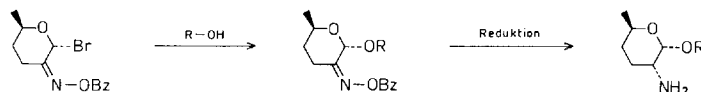
¹⁰ R. U. Lemieux, T. L. Nagabhushan u. I. K. O'Neill, Can. J. Chem. **46**, 413 (1968).

¹¹ R. U. Lemieux, Y. Ito, K. James u. T. L. Nagabhushan, Can. J. Chem. **51**, 7 (1973).

3-O-(2-Acetoximino-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-arabino-hexopyranosyl)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose¹: 10,0 g 3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-hydroximino- α -D-arabino-hexopyranosyl)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose werden in Acetanhydrid/Pyridin (1 : 2) acetyliert. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Öl kristallisiert aus Diethylether/Skellysolve B; Ausbeute: 9,25 g (87%).

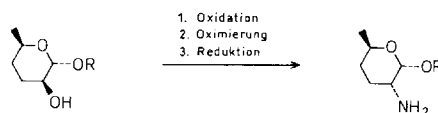
3-O-(2-Acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose²: 6,04 g (10,0 mmol) 3-O-(2-Acetoximino-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-arabino-hexopyranosyl)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose werden in 45 ml Tetrahydrofuran gelöst. Nach dem Kühlen auf -5° werden 45 ml einer 1 M Lösung von Diboran in Tetrahydrofuran so langsam zugefügt, daß die Temp. von -5° nahezu konstant gehalten wird. Nach erfolgter Zugabe wird die Lösung langsam auf 20° erwärmt. Nach 3 h werden tropfenweise 100 ml Methanol zugegeben, die Lösung wird i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in 150 ml Methanol aufgenommen und kurz in Gegenwart eines Anionenaustauschers (Dowex 1-X8, OH^{\ominus} -Form) gerührt. Nach dem Abtrennen des Harzes wird i. Vak. eingengt, der erhaltene Rückstand wird in Acetanhydrid-Pyridin (1 : 2) bei 4° während 12 h acetyliert. Die Lösungsmittel werden i. Vak. abgezogen, der Rückstand wird zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Das Produkt wird konventionell aufgearbeitet. Das Produkt kristallisiert beim Eindampfen i. Vak. und wird aus Essigsäure-ethylester-Skellysolve B umkristallisiert; Ausbeute: 4,54 g (75%).

8.2. durch Glycosidierung von 2-Benzoyloximino-D-arabino-hexopyranosylbromiden und anschließende Reduktion



Die Alkoholyse von per-O-benzoylierten 2-Benzoyloximino-D-arabino-hexopyranosylbromiden mit einfachen Alkoholen in Gegenwart sterisch gehinderter Basen führt zu α -Hydroximino-glycosiden, die mit Diboran zu 2-Amino-2-desoxy- α -glycosiden reduziert werden können³. Das Verfahren läßt sich für die Synthese α -1,2-*cis*-konfigurierter 2'-Amino-2'-desoxy-disaccharide heranziehen⁴.

8.3. aus α -1,2-*trans*-Glycosiden durch Oxidation, Oximierung und Reduktion



Die Synthese von α -1,2-*trans*-glycosidischen Bindungen neutraler Zucker (α -D-Mannopyranoside) gelingt sehr einfach. Solche Disaccharide können durch eine Reihe von Manipulationen an C-2 der reduzierenden Einheit in α -D-Glucopyranoside übergeführt werden. Dazu ist es notwendig, die C-2-Hydroxy-Gruppe selektiv zu entblockieren, zur Ulose zu oxidieren, zum Hydroximino-zucker umzusetzen und diesen katalytisch zum 2-Amino-2-desoxy- α -D-glucopyranosid zu reduzieren⁵; z. B.:

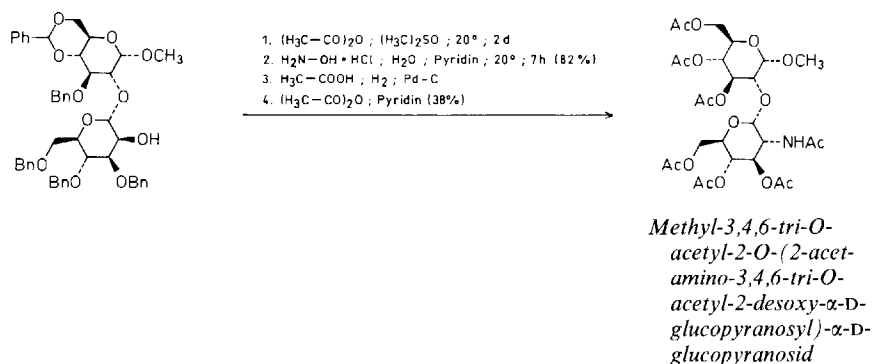
¹ R. U. Lemieux, Y. Ito, K. James u. T. L. Nagabhushan, Can. J. Chem. **51**, 7 (1973).

² R. U. Lemieux, K. James u. T. L. Nagabhushan, Can. J. Chem. **51**, 48 (1973).

³ F. W. Lichtenthaler, E. Kaji u. S. Weprek, J. Org. Chem. **50**, 3505 (1985).

⁴ F. W. Lichtenthaler u. E. Kaji, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 1659.

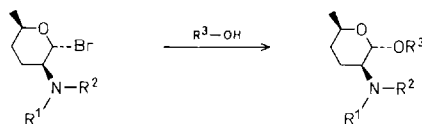
⁵ H. B. Boren, G. Ekborg u. J. Lönngren, Acta Chem. Scand., Ser. B **29**, 1085 (1975).



$\delta\delta_3$) α -1,2-trans-2'-Amino-2'-desoxy-disaccharide

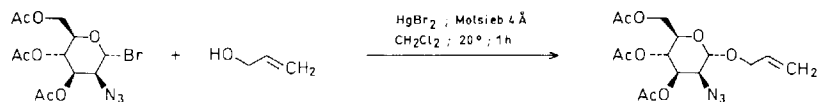


1. aus Glycosylhalogeniden



Unter den Bedingungen der in-situ-Anomerisierung reagieren 2-Azido-2-desoxy- α -D-mannopyranosyl-bromide mit Alkoholen in Gegenwart von löslichen Silber-Salz- oder Quecksilber(II)-Salz-Katalysatoren unter Retention zu α -1,2-trans-Glycosiden der 2-Azido-2-desoxy-D-mannopyranose^{1, 2}.

Allyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-mannopyranosid²:

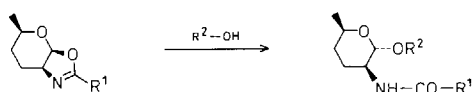


Ein Gemisch aus 2,6 g Quecksilber(II)-bromid, 2 ml Allylalkohol, 6 g Molekularsieb 4 Å und 100 ml Dichlormethan wird 1 h bei 20° gerührt. Anschließend werden 5,31 g (13,47 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-mannopyranosyl-bromid in 30 ml Dichlormethan langsam zugegeben. Nach 30 min wird mit Dichlormethan und Wasser verdünnt und über eine Celite-Filterschicht abfiltriert. Das Filtrat wird mit einer 10%igen wässr. Kaliumjodid-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedunstet. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Toluol/Essigsäure-ethyl-ester = 10 : 1); Ausbeute: 4,03 g (81%).

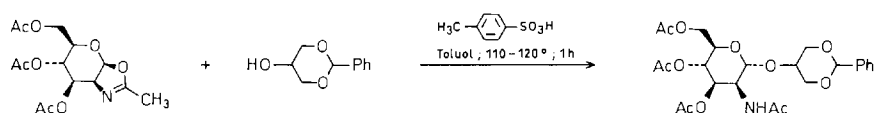
¹ H. Paulsen, J.-P. Lorentzen u. W. Kutschker, Carbohydr. Res. **136**, 153 (1985).

² H. Paulsen u. J.-P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **165**, 207 (1987).

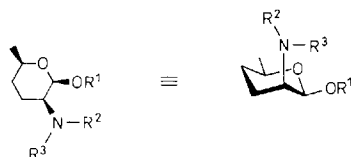
2. aus 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen



4,5-Dihydro-1,3-oxazole von Kohlenhydraten mit β -D-manno-Konfiguration sind geeignete Glycosyl-Donoren für die Knüpfung α -1,2-*trans*-glycosidischer Bindungen der 2-Acetamino-2-desoxy-D-mannose. In Gegenwart von 4-Methyl-benzolsulfonsäure wird das 4,5-Dihydro-1,3-oxazol protoniert und am anomeren C-Atom von dem Nukleophil angegriffen. Es erfolgt eine *trans*-Öffnung des 4,5-Dihydro-1,3-oxazolins unter Ausbildung von α -1,2-*trans*-glycosidischen Bindungen¹.

2-O-(2-Acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-mannopyranosyl)-1,3-O-benzyliden-glycerin¹:

Eine Lösung von 1,00 g (3,04 mmol) 2-Methyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-mannopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol, 1,01 g (5,6 mmol) *cis*-1,3-O-Benzyliden-glycerin und 10 mg 4-Methyl-benzolsulfonsäure in 10 ml abs. Toluol wird 1 h auf 110–120° erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20° wird die Reaktionsmischung mit einem Tropfen Pyridin versetzt und i. Vak. eingengt. Das Produkt wird chromatographisch an neutralem Aluminiumoxid gereinigt [Elution nacheinander mit Diethylether (300 ml), Chloroform (300 ml) und Chloroform/Methanol mit steigendem Methanol-Anteil bis zu 20%]; Ausbeute: 0,48 g (31%).

 $\delta\delta_4$) β -1,2-*cis*-2'-Amino-2'-desoxy-disaccharide

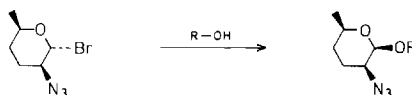
Von allen Verknüpfungen der 2-Amino-2-desoxy-zucker ist die β -1,2-*cis*-glycosidische, wie sie bei β -D-Mannopyranosiden vorliegt, die am schwierigsten durchzuführende. Es gibt nur ein direktes Verfahren, das von Glycosylbromiden mit einem nicht Nachbargruppen-aktiven N-Substituenten, der Azido-Gruppe, an C-2 der Mannose ausgeht. Alle anderen Funktionen, die prinzipiell für die Aktivierung der anomeren Funktion in Frage kämen, liefern aufgrund des hohen anomeren Effektes der D-Mannose nur die α -D-Mannopyranoside.

Daneben gibt es indirekte Verfahren, die von Disacchariden mit der leichter herzustellenden β -1,2-*trans*-glycosidischen Verknüpfung ausgehen und die die β -1,2-*cis*-glycosidische Bindung durch Epimerisierung an C-2 der nicht reduzierenden Zucker-Einheit herstellen. Ein alternativer, indirekter Weg generiert die β -D-mannosidische Bindung durch Reduktion von Hydroximino-Gruppen nach der Glycosid-Synthese, in der 2-Hydroximino-glycosyl-bromide als Glycosyl-Donoren eingesetzt werden.

¹ S. E. Zurabyan, T. S. Antonenko u. A. Ya. Khorlin, Carbohydr. Res. **15**, 21 (1970).

Der Nachteil dieser indirekten Verfahren ist neben der großen Anzahl der Syntheseschritte das aufgrund der Reaktionsbedingungen der einzelnen Teilschritte nur begrenzt variierbare Schutzgruppenmuster von Glycosyl-Donor und -Akzeptor. Zum Aufbau komplexer Strukturen sind diese Methoden daher nur eingeschränkt geeignet.

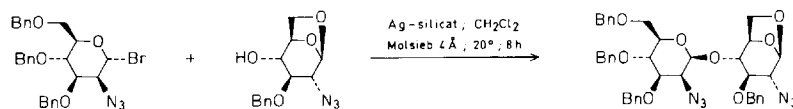
1. aus Glycosylbromiden (Azid-Verfahren)



Wie auf S. 961 näher beschrieben, reagieren Glycosylbromide mit einem nicht Nachbargruppen-aktiven Substituenten mit Alkoholen in Gegenwart eines heterogenen Silber-Katalysators unter Inversion am anomeren C-Atom zu β -1,2-*cis*-Disacchariden. Ein geeigneter C-2-Substituent für analoge Verknüpfungen mit einem 2-Amino-2-desoxy-zucker-Derivat als Glycosyl-Donor ist die Azido-Gruppe, die sich in Glycosid-Synthesen nicht Nachbargruppen-aktiv verhält und die nach der Glycosid-Synthese reaktiv in eine Amino-Gruppe übergeführt werden kann. Als Promotor für diese Art von Reaktionen ist Silbersilicat sehr gut geeignet.

Für β -1,2-*cis*-glycosidische Verknüpfungen ist eine hohe Reaktivität des Glycosyl-Donors entscheidend. 2-Azido-2-desoxy- α -D-mannopyranosyl-bromide sind durch die Anwesenheit der 2-Azido-Gruppe weniger reaktiv als die entsprechenden 2-O-alkylierten Glycosyl-bromide der D-Mannose. Diese geringere Reaktivität wirkt sich in einer abfallenden Selektivität dann aus, wenn die Hydroxy-Gruppe des Glycosyl-Akzeptors ebenfalls in der Reaktivität abgeschwächt ist. Für Umsetzungen mit sekundären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden ist somit die Verwendung von mehrfach O-benzylierten 2-Azido-2-desoxy- α -D-mannopyranosyl-bromiden angezeigt¹⁻⁴. Mit solchen Glycosyl-Donoren wurde eine Reihe von β -1,2-*cis*-konfigurierten Disacchariden der 2-Amino-2-desoxy-D-mannose hergestellt⁵⁻¹⁰.

1,6-Anhydro-2-azido-4-O-(2-azido-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-3-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose⁵:



¹ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **133**, C1 (1984).

² H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, Angew. Chem. **97**, 791 (1985); engl.: **24**, 773.

³ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, Tetrahedron Lett. **26**, 6043 (1985).

⁴ H. Paulsen, J. P. Lorentzen u. W. Kutschker, Carbohydr. Res. **136**, 153 (1985).

⁵ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **150**, 63 (1986).

⁶ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1586.

⁷ S. Horito, J. P. Lorentzen u. H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1880.

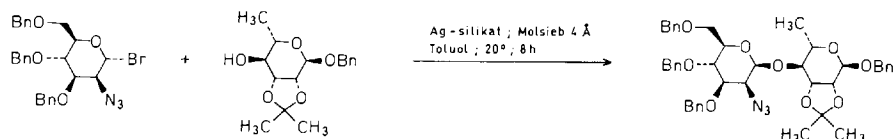
⁸ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **165**, 207 (1987).

⁹ T. Sugawara u. K. Igarashi, Carbohydr. Res. **172**, 195 (1988).

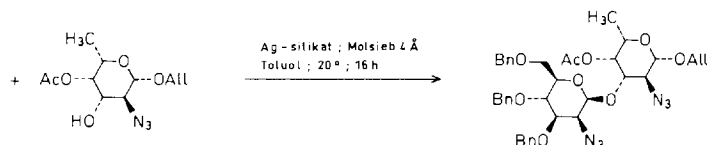
¹⁰ H. Paulsen, B. Helpap u. J. P. Lorentzen, Carbohydr. Res. **179**, 173 (1988).

Die Suspension von 1,07 g (3,86 mmol) 1,6-Anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose, 1,6 g Silbersilikat und 1,6 g Molekularsieb 4 Å in 20 ml abs. Dichlormethan wird unter Feuchtigkeits- und Lichtausschluß bei 20° gerührt. Nach 3 h werden 506 mg (0,94 mmol) 2-Azido-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- α -D-mannopyranosyl-bromid in 30 ml Dichlormethan innerhalb 3 h zugetropft. Nach 8 h ist die Reaktion beendet. Nach Zugabe von Dichlormethan wird filtriert und das Filtrat eingengt. Der verbleibende Sirup wird in 10 ml Pyridin aufgenommen und bei 0° mit 4 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 7 h wird i. Hochvak. eingengt und der Rückstand mehrfach mit Toluol codestilliert. Das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Toluol/Ethanol = 10 : 1); Ausbeute: 543 mg (79%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



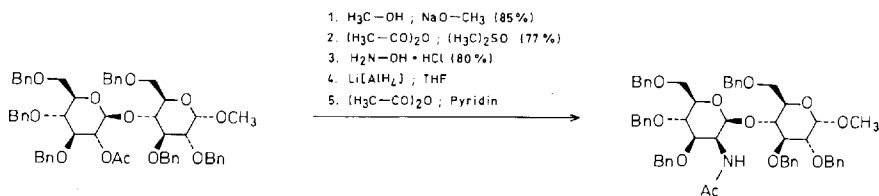
Benzyl-4-O-(2-azido-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- α -L-rhamnopyranosid¹; 55%



Allyl-4-O-acetyl-2-azido-3-O-(2-azido-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-2,6-dideoxy- β -L-galactopyranosid²; 57%

2. durch indirekte Methoden

Ausgehend von β -1,2-*trans*-Disacchariden, die eine 2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid-Einheit als nicht reduzierende Einheit aufweisen, kann durch selektive Verseifung der 2'-O-Acetyl-Gruppe zur 2'-Hydroxy-Gruppe, Oxidation mit Essigsäureanhydrid/Dimethylsulfoxid zum 2'-Ulose-Hydrat, C-2'-Hydroximierung, stereoselektive Reduktion mit Lithium-alanat zum 2'-axialen Amin und N-Acetylierung ein β -1,2-*cis*-verknüpftes Disaccharid erhalten werden, das eine 2-Acetamino-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- β -D-mannose als reduzierende Einheit aufweist³:



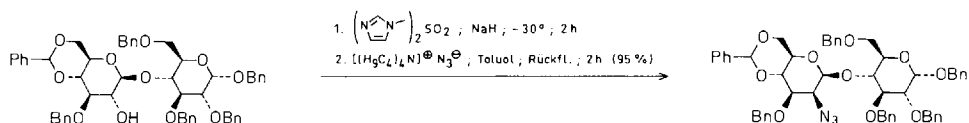
Methyl-4-O-(2-acetamino-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid

¹ H. Paulsen u. J. P. Lorentzen, Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1586.

² S. Horito, J. P. Lorentzen u. H. Paulsen, Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1880.

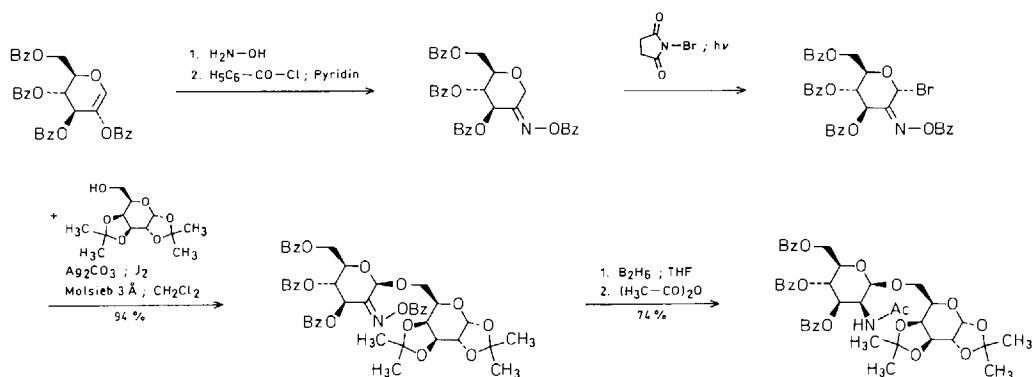
³ E. Micheli, F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti u. L. Toma, Carbohydr. Res. **139**, C1 (1985).

Die C-2'-Epimerisierung von der β -D-gluco- zur β -D-manno-Konfiguration kann auch durch nucleophile Substitution einer C-2'-Imidazolosulfonyl-Gruppe durch Azid-Ionen erfolgen¹; z. B.:



Benzyl-4-O-(2-azido-3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid

Ausgangsprodukte eines dritten, indirekten Verfahrens zur Herstellung von 2-Acetamino-2-desoxy- β -D-mannopyranosiden sind 2-Hydroxy-glycal-ester, die mit Hydroxylamin zu 1,5-Anhydro-2-ketoximen umgesetzt werden. Nach Benzoylierung ist durch Photobromierung am proanomeren C-Atom das Hydroximino-glycosyl-bromid zugänglich, das in Gegenwart von Silbercarbonat und Jod mit guter β -Selektivität zum 2'-Hydroximino- β -D-arabino-hexopyranosid umgesetzt wird. Nach stereoselektiver Reduktion mittels Diboran und anschließender Acetylierung ist das 2-Acetamino-2-desoxy- β -D-mannopyranosid erhältlich²⁻⁴; z. B.⁴:



6-O-(2-Acetamino-3,4,6-tri-O-benzoyl)-2-desoxy- β -D-mannopyranosyl)-1,2; 3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose

¹ S. David, A. Malleron u. C. Dini, Carbohydr. Res. **188**, 193 (1989).

² F.W. Lichtenthaler, E. Kaji u. S. Weprek, J. Org. Chem. **50**, 3505 (1985).

³ F.W. Lichtenthaler u. E. Kaji, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 1659.

⁴ E. Kaji, F.W. Lichtenthaler, T. Nishino, A. Yamane u. S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn. **61**, 1291 (1988).

δ_6) 2'-Desoxy-glycoside

Die Glycosidierung von 2-Desoxy-zuckern stellt ein besonderes Problem innerhalb der Glycosid-Synthesen dar, welches spezielle Verfahren erfordert. Die Probleme sind darauf zurückzuführen, daß einerseits ein Nachbargruppen-aktiver Substituent in der C-2-Position, der für eine diastereoselektive Lenkung herangezogen werden kann, fehlt, andererseits darauf, daß wegen des fehlenden elektronegativen Substituenten an C-2 die klassischen Glycosyl-Donoren, die Glycosyl-chloride und -bromide, allgemein labiler sind als Glycosyl-halogenide von normalen Zuckern. Darüberhinaus sind die erzeugten 2-Desoxy-glycoside wesentlich säurelabiler (sie liegen in ihrer Hydrolyse-Empfindlichkeit im Bereich der Furanoside normaler Zucker), so daß Glycosidierungen allenfalls in Gegenwart von katalytischen Mengen an Säuren durchgeführt werden können.

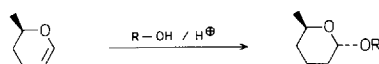
Einfache 2-Desoxy-glycoside aliphatischer Alkohole können aus freien Desoxy-zuckern mit niederen Alkoholen in Gegenwart von Säuren oder aus acylierten Halogenosen in Gegenwart eines Säure-Fängers erhalten werden¹⁻¹².

Diese Verfahren sind jedoch nicht auf Glycosid-Synthesen mit komplexeren Glycosyl-Akzeptoren anwendbar. Zur Überwindung der Probleme in Synthesen von komplexen Glycosiden oder Di- und Oligosacchariden gibt es neben den direkten Verfahren, die von verschiedenen 2-Desoxy-glycosyl-Donoren ausgehen, auch mehrere indirekte Verfahren, in welchen die 2-Desoxy-Funktion erst nach der Glycosidierung generiert wird. Übersichtsartikel speziell zu 2-Desoxy-glycosid-Synthesen sind erschienen^{13, 14}.

 $\delta\delta_1$) α -2'-Desoxy-disaccharide**1. durch direkte Methoden**

1.1. aus Glycalen

1.1.1. durch Säure-katalysierte Anlagerung



Glycale reagieren unter Säure-Katalyse mit Alkoholen unter Addition zu 2-Desoxy-glycosiden (vgl. S. 798 f.). Die Reaktion kann auch für die Glycosylierung komplexerer Aglyca

¹ R.E. Deriaz, W.G. Overend, M. Stacey, E.G. Teece u. L.F. Wiggins, J. Chem. Soc. **1949**, 1879.

² R.E. Deriaz, W.G. Overend, M. Stacey u. L.F. Wiggins, J. Chem. Soc. **1949**, 2836.

³ W.G. Overend, M. Stacey u. J. Stanek, J. Chem. Soc. **1949**, 2841.

⁴ I.W. Hughes, W.G. Overend u. M. Stacey, J. Chem. Soc. **1949**, 2846.

⁵ K. Butler, S. Laland, W.G. Overend u. M. Stacey, J. Chem. Soc. **1950**, 1433.

⁶ A.B. Foster, W.G. Overend u. M. Stacey, J. Chem. Soc. **1951**, 974.

⁷ W.G. Overend, F. Shafizadeh u. M. Stacey, J. Chem. Soc. **1951**, 992.

⁸ K. Reyle u. T. Reichstein, Helv. Chim. Acta **35**, 195 (1952).

⁹ M. Hoffer, Chem. Ber. **93**, 2777 (1960).

¹⁰ G. Rembarz, Chem. Ber. **94**, 414 (1961).

¹¹ R. Kuhn, H.H. Baer u. A. Gauhe, Chem. Ber. **88**, 1135 (1955).

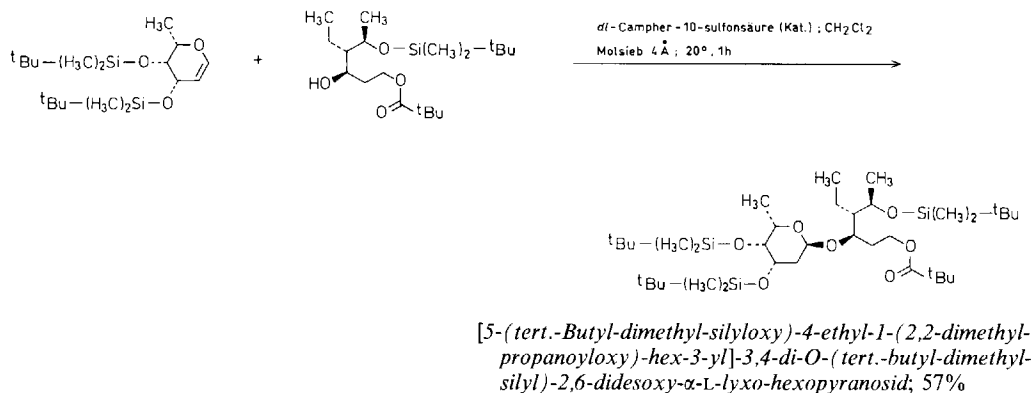
¹² O. Westphal u. S. Stirm, Liebigs Ann. Chem. **620**, 8 (1959).

¹³ W.W. Zorbach u. K.V. Bhat, Advances Carbohydr. Chem. **21**, 273 (1966).

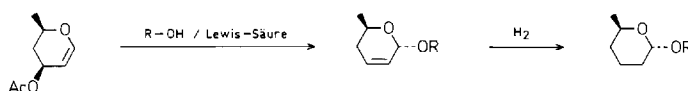
¹⁴ J. Thiem u. W. Klaffke, Topics Curr. Chem. **154**, 286 (1990).

J. Thiem, ACS Symp. Sec. **386**, 131 (1989).

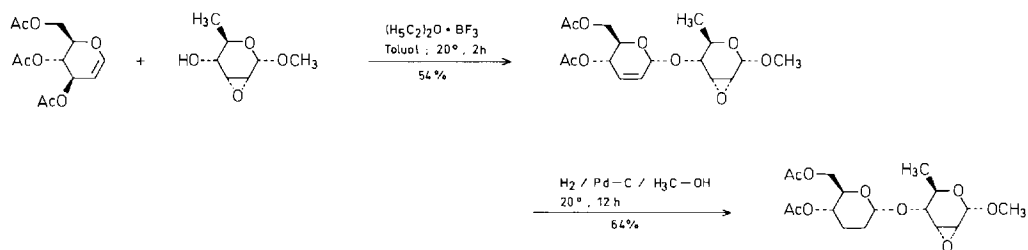
herangezogen werden¹⁻³. Als Säure-Komponenten werden katalytische Mengen an Sulfonsäuren verwendet. Die Reaktion führt wegen des anomeren Effekts bevorzugt zu α -Glycosiden.



1.1.2. durch Umlagerungsreaktion



Anders als mit Protonensäuren reagieren Glycale mit Alkoholen in Gegenwart von Lewisäuren unter allylischer Umlagerung zu α -Hex-2-eno-pyranosiden (s. S. 938). Durch Hydrierung sind daraus α -Glycoside von 2,3-Dideoxy-zuckern erhältlich^{4,5}; z. B.:



Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)- α -D-allopyranosid:

*Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)- α -D-allopyranosid*⁴: Die Lösung von 0,96 g (6,0 mmol) Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid und 1,65 g (6,0 mmol) 3,4,6-Tri-acetyl-D-glucal in 60 ml abs. Toluol wird mit 0,05 ml Diethylether-Trifluorboran (45%ig) versetzt. Die Lösung färbt sich violett. Die Reaktion ist nach 2 h beendet. Zur Neutralisation wird mit Natriumcarbonat gerührt, dann filtriert und eingedunstet. Nach chromatographischer Reinigung fällt ein Öl an, aus dem das Produkt mit Ether kristallisiert; Ausbeute: 1,21 g (54%).

¹ J. Boivin, M. Pais u. C. Monneret, Carbohydr. Res. **79**, 193 (1980).

² T. Wakamatsu, H. Nakamura, E. Naka u. Y. Ban, Tetrahedron Lett. **27**, 3895 (1986).

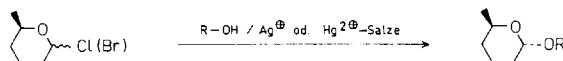
³ K. Tatsuta, Y. Kobayashi, H. Gunji u. H. Masuda, Tetrahedron Lett. **29**, 3975 (1988).

⁴ J. Thiem, J. Schwentner, E. Schüttelz u. J. Kopf, Chem. Ber. **112**, 1023 (1979).

⁵ N. Rolland, G. Vass, J. Cleophax, A.-M. Sepulchre u. S. D. Gero, Helv. Chim. Acta **65**, 1627 (1982).

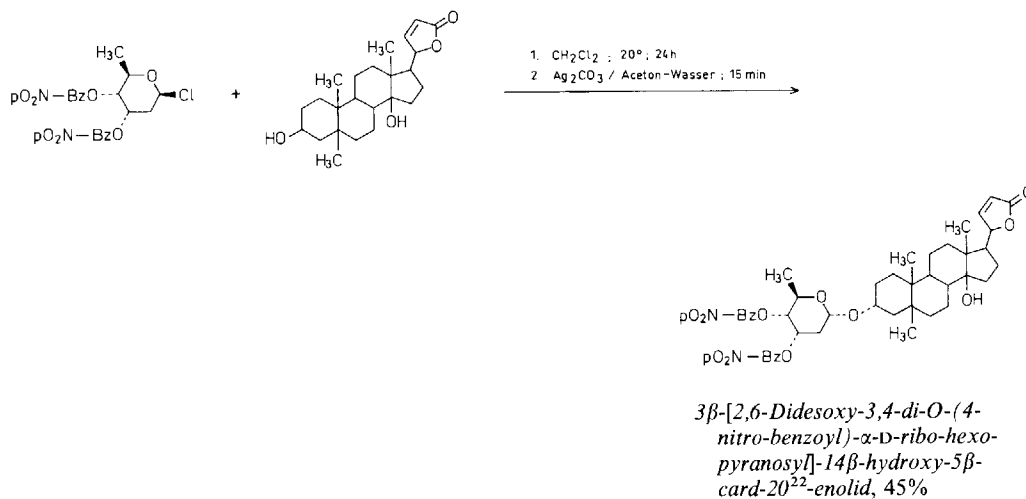
*Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl)- α -D-allopyranosid*¹: 70 mg (0,19 mmol) Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)- α -D-allopyranosid werden in 50 ml Methanol gelöst, mit wenig Palladium-Kohle versetzt und 12 h bei leichtem Überdruck hydriert. Das Produkt wird durch präparative Schichtchromatographie (Eluens; Diethylether) als farbloser Sirup isoliert; Ausbeute: 45 mg (64%).

1.2. aus Glycosylchloriden bzw. -bromiden



Bei der Glycosylierung mit 2-Desoxy-glycosyl-chloriden oder -bromiden in Gegenwart von Silbercarbonat werden Oxo-carbenium-Zwischenstufen durchlaufen, die zu Glycosiden reagieren können. Die Zwischenstufen können sich jedoch auch durch Eliminierung eines Protons von C-2 stabilisieren, so daß bei dieser Reaktion als Hauptprodukte Glycale gebildet werden können².

β -Glycosyl-chloride oder -bromide von 2-Desoxy-zuckern sind ausreichend reaktiv um auch mit sekundären Alkoholen ohne zugesetzte Silber-Salze zu α -Glycosiden zu reagieren^{3, 4}. Das in diesen Reaktionen nach der Glycosylierung zugegebene Silbercarbonat dient lediglich der Entfernung des gebildeten Halogenwasserstoffs. Die bevorzugte Bildung des α -Glycosids ist auf den anomeren Effekt zurückzuführen; z. B.³:



α -Glycosylbromide peracetylierter 2,6-Dideoxy-zucker können auch mit sekundären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden in Gegenwart von Molekularsieb und sterisch gehinder-

¹ J. Thiem, J. Schwentner, E. Schüttelz u. J. Kopf, Chem. Ber. **112**, 1023 (1979).

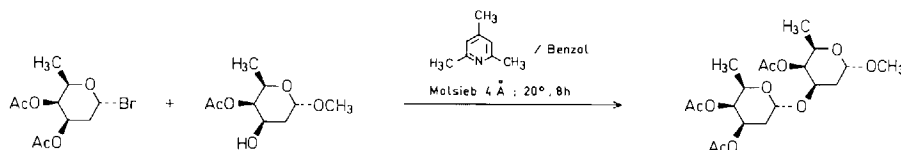
² W. W. Zorbach u. T. A. Payne, J. Am. Chem. Soc. **80**, 564 (1958).

³ W. W. Zorbach u. T. A. Payne, J. Am. Chem. Soc. **82**, 4979 (1960).

⁴ W. W. Zorbach, C. C. Bhat u. K. V. Bhat, Advan. Chem. Ser. **74**, 1 (1968).

ten Stickstoff-Basen zu α -2'-Desoxy-disacchariden umgesetzt werden¹. Unter diesen Bedingungen liegt ein erhöhter Gehalt an Bromid-Ionen in Lösung vor, der eine gesteigerte Inversions-Geschwindigkeit am anomeren Zentrum bewirkt (in-situ-Anomerisierung). Aus dem α -Glycosyl-bromid entsteht in geringer Konzentration das reaktivere β -Isomere, das einer unmittelbaren nucleophilen Substitution durch den Alkohol unterliegt und zum α -Glycosid reagiert.

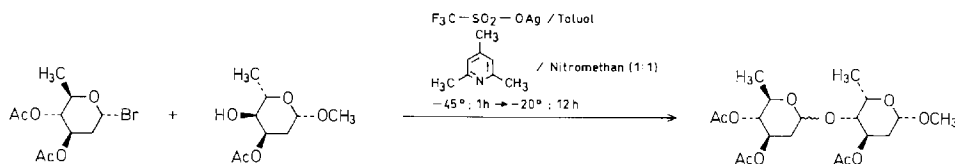
Methyl-4-O-acetyl-3-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- α -D-lyxo-hexopyranosyl)-2,6-didesoxy- α -D-lyxohexopyranosid¹:



100 mg (0,50 mmol) Methyl-4-O-acetyl-2,6-dideoxy- α -D-lyxo-hexopyranosid in 2 ml abs. Benzol werden mit 0,1 ml 2,4,6-Trimethyl-pyridin und 1 g Molekularsieb 4 Å versetzt. Nach 15 min Rühren werden 70 mg (0,25 mmol) 3,4-Di-O-acetyl-2,6-dideoxy- α -D-lyxo-hexopyranosyl-bromid in 1 ml abs. Benzol zugesetzt und 8 h bei 20° gerührt. Anschließend wird vom Molekularsieb abfiltriert, in 10 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 8%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ether/Pentan = 2 : 1); Ausbeute: 40 mg (38%).

Eine ähnliche in-situ-Anomerisierung läuft auch durch Zusatz von löslichen Silber-Salzen (Silber-trifluormethansulfonat in Kombination mit 2,4,6-Trimethyl-pyridin) oder Quecksilber-Silber-Salzen ab. Das anomere Ergebnis der Silber-trifluormethansulfonat-katalysierten Reaktion ist jedoch abhängig von der Reaktivität des jeweiligen Alkohols. Mit wenig nukleophilen Alkoholen (von Sacchariden) werden bevorzugt die α -Glycoside gebildet^{2,3}, stärker nukleophile sekundäre Alkohole (von Steroiden) führen jedoch bevorzugt zur Bildung der β -Glycoside⁴. Der weniger aktive Katalysator Quecksilber(II)-bromid bewirkt bei vergleichbaren Glycosylierungen eine selektivere Bildung des α -Glycosids^{5,6}.

Methyl-4-O-acetyl-3-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-dideoxy- α -D-lyxo-hexopyranosyl)-2,6-dideoxy- α -D-lyxohexopyranosid¹:



Die Lösung von 50 mg (0,24 mmol) Methyl-3-O-acetyl-2,6-dideoxy- α -D-lyxo-hexopyranosid und 29 mg (0,24 mmol) 2,4,6-Trimethyl-pyridin in 10 ml abs. Toluol/Nitromethan (2 : 1) wird 1,5 h in Gegenwart von Molekularsieb gerührt. Nach Zugabe von 74 mg (0,29 mmol) Silber-trifluormethansulfonat wird 1,5 h wei-

¹ J. Thiem u. B. Meyer, Chem. Ber. 113, 3058 (1980).

² J. Thiem u. G. Schneider, Angew. Chem. 95, 54 (1983); engl.: 22, 58.

³ J. Thiem, G. Schneider u. V. Sinnwell, Liebigs Ann. Chem. 1986, 814.

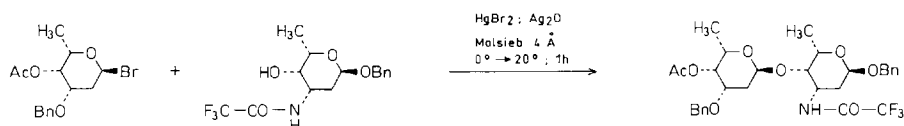
⁴ J. Thiem u. S. Köpper, Angew. Chem. 94, 781 (1982); engl.: 21, 773.

⁵ A. Martin, M. Pais u. C. Monneret, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983, 305.

⁶ C. Monneret, A. Martin u. M. Pais, J. Carbohydr. Chem. 7, 417 (1988).

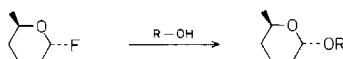
tergerührt. Nach Abkühlen auf -45° wird eine Lösung von 87 mg (0,29 mmol) 3,4-Di-O-acetyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl-bromid in 2 ml Toluol/Nitromethan (2 : 1) hinzugegeben und 1 h bei -45° gerührt. Anschließend wird langsam auf -20° erwärmt und 12 h bei dieser Temp. gerührt. Es wird auf 20° erwärmt, über Celite filtriert und mit Chloroform gewaschen. Die vereinigten org. Phasen werden nacheinander mit kaltem Wasser, kalter 3%iger Schwefelsäure und kaltem Wasser gewaschen, die organ. Phase wird mit Calciumchlorid getrocknet und eingeeengt. Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Toluol/Aceton = 7 : 1); Ausbeute: 40 mg (40%); Anomerenverhältnis $\alpha : \beta = 2 : 1$ (NMR).

Auf ähnliche Weise erhält man



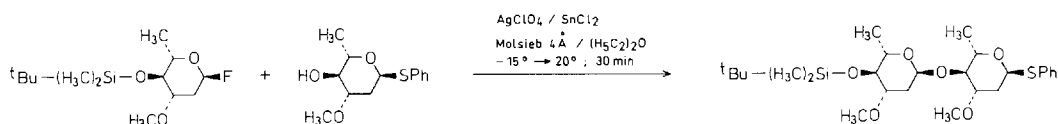
Benzyl-4-O-(4-O-acetyl-3-O-benzyl-2,6-dideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)-2,3,6-trideoxy-3-trifluoroacetyl- α -L-lyxo-hexopyranosid¹; 40%

1.3. aus Glycosyl-fluoriden



Glycosyl-fluoride von 2-Desoxy-hexopyranosen reagieren mit sekundären Alkoholen von Sacchariden in Gegenwart von Silberperchlorat/Zinn(II)-chlorid in Diethylether in guten Ausbeuten und mit guten Selektivitäten zu α -2'-Desoxy-disacchariden².

Phenyl-2,6-dideoxy-3-O-methyl-4-O-(2,6-dideoxy-3-O-methyl-4-O-tert.-butyldimethylsilyl- α -L-arabino-hexopyranosyl)-1-thio- α -L-arabino-hexopyranosid²:

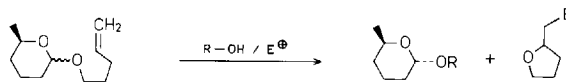


Zu einer Suspension von 50 mg (0,24 mmol) Silber-perchlorat, 46 mg (0,24 mmol) Zinn(II)-chlorid und 200 mg Molekularsieb 4Å in 3,5 ml abs. Diethylether werden bei -15° 61 mg (0,24 mmol) Phenyl-2,6-dideoxy-3-O-methyl-1-thio- α -D-arabino-hexopyranosid in 1,5 ml Diethylether gegeben. Nach Zugabe von 68 mg (0,24 mmol) 2,6-Dideoxy-3-O-methyl-4-O-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)- α -L-arabino-hexopyranosyl-fluorid in 1,5 ml Diethylether wird innerhalb 30 min langsam auf 20° erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit 30 ml Diethylether verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Kochsalz-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der erhaltene Sirup säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt; Ausbeute: 80 mg (65%).

¹ C. Monneret, A. Martin u. M. Pais, J. Carbohydr. Chem. 7, 417 (1988).

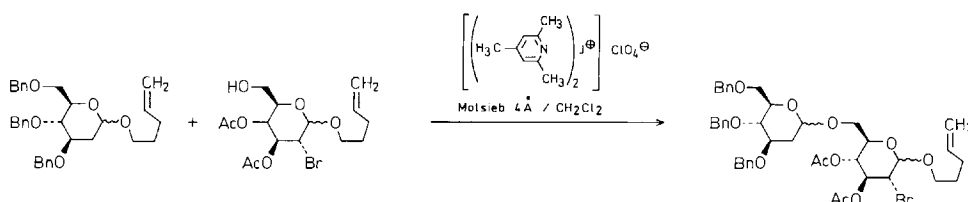
² K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahadjis u. J. L. Randall, J. Am. Chem. Soc. 106, 4189 (1984).

1.4. aus (4-Pentenyl)-glycosiden



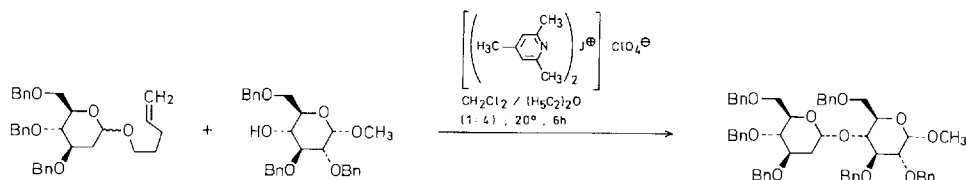
Bei der elektrophil induzierten Cyclisierung (mit Bis-[2,4,6-trimethyl-pyridin]-jodonium-perchlorat oder N-Brom-succinimid) von (4-Pentenyl)-glycosiden von 2-Desoxy-zuckern entstehen reaktive Glycosyl-Donoren, die in inerten Lösungsmitteln mit Alkoholen zu anomeren Mischungen der 2-Desoxy-glycoside reagieren. Die α -Produkte werden bevorzugt gebildet¹⁻³.

(4-Pentenyl)-6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- α,β -D-arabino-hexopyranosyl)-3,4-di-O-acetyl-2-brom-2-desoxy-D-glucopyranosid²:



Zu der Mischung von 503 mg (1,0 mmol) (4-Pentenyl)-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- α,β -D-arabino-hexopyranosid, 395 mg (1,0 mmol) (4-Pentenyl)-3,4-di-O-acetyl-2-brom-2-desoxy- α,β -D-glucopyranosid und Molekularsieb 4 Å in 10 ml Dichlormethan werden bei 20° 703 mg (1,5 mmol) Bis-[2,4,6-trimethyl-pyridin]-jodonium-perchlorat gegeben. Wenn die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle), wird die Mischung mit Dichlormethan verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit 10%iger wäbr. Natrium-thiosulfat-Lösung, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt; Gesamtausbeute: 552 mg (68%) ($\alpha : \beta = 3 : 1$).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



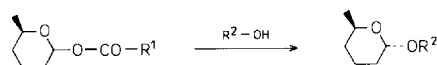
Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)- α -D-glucopyranosid¹; 49% α + 12% β

¹ B. Fraser-Reid, P. Konradson, D. R. Mootoo u. U. Udodong, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1988**, 823.

² D. R. Mootoo, P. Konradson, U. Udodong u. B. Fraser-Reid, J. Am. Chem. Soc. **110**, 5583 (1988).

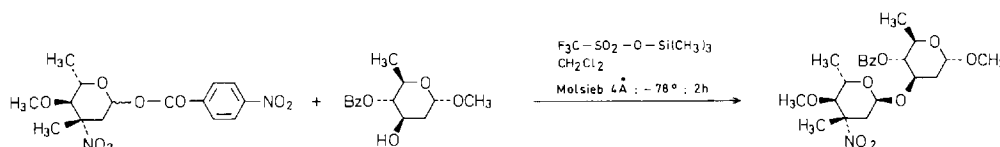
³ P. Konradson, D. R. Mootoo, R. E. McDevitt u. B. Fraser-Reid, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1990**, 270.

1.5. aus Glycosylestern



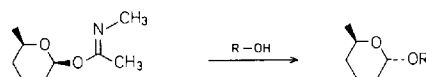
Glycosyl-ester von 2-Desoxy-zuckern können mit Sulfonsäuren¹ oder effektiver mit Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester^{2, 3} aktiviert werden und reagieren mit Alkoholen selektiv zu α -Desoxy-glycosiden.

Methyl-4-O-benzoyl-3-O-(2,3,6-tridesoxy-3-C-methyl-4-O-methyl-3-nitro- α -L-arabino-hexopyranosyl)-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid³:

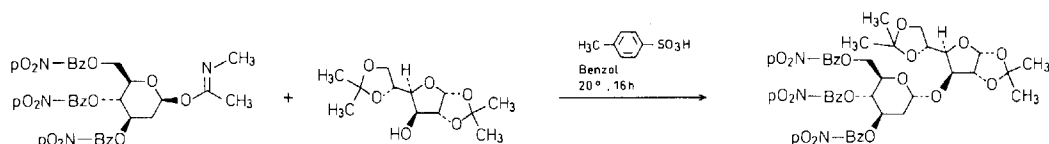


Zu einer Mischung von 1,5 g (4,3 mmol) 2,3,6-Tridesoxy-3-C-methyl-4-O-methyl-3-nitro-1-O-(4-nitro-benzoyl)- α,β -L-arabino-hexopyranose, 1,15 g (4,3 mmol) Methyl-4-O-benzoyl-2,6-dideoxy- α -D-arabino-hexopyranosid und 2 g Molekularsieb 4Å in 10 ml Dichlormethan wird innerhalb 45 min bei -78° eine Lösung von 933 mg (4,2 mmol) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester in 20 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 2 h bei -78° werden 5 ml Triethylamin zugegeben. Die Mischung wird filtriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel aufgetrennt (Laufmittel: Toluol/Essigsäure-ethylester = 24 : 1); Ausbeute: 1,26 g (64%).

1.6. aus Glycosyl-imidaten



2'-Desoxy- α -disaccharide können aus O-(2-Desoxy-glycosyl)-N-methyl-acetimidaten und Alkoholen in Gegenwart von 4-Methyl-benzolsulfonsäure erhalten werden⁴; z. B.⁴:



3-O-[3,4,6-Tri-O-(4-nitro-benzoyl)-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl]-1,2; 5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose⁴: Eine Lösung von 65 mg (0,25 mmol) 1,2; 5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose und 267 mg (0,4 mmol) N-Methyl-O-[3,4,6-tri-O-(4-nitro-benzoyl)-2-desoxy- β -D-arabino-pyranosyl]-acetimi-

¹ J. Boivin, C. Monneret u. M. Pais, Tetrahedron Lett. **1978**, 1111.

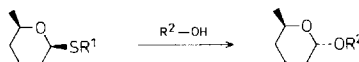
² Y. Kimura, M. Suzuki, T. Matsumoto, R. Abe u. S. Terashima, Bull. Chem. Soc. Jpn. **59**, 423 (1986).

³ P. Jütten, H.-D. Scharf u. G. Raabe, J. Org. Chem. **56**, 7144 (1991).

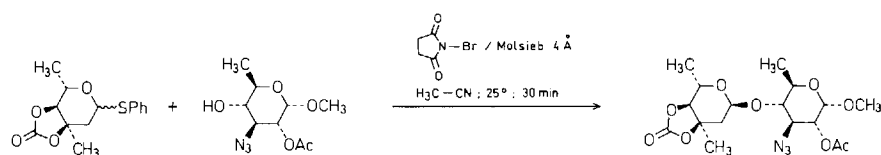
⁴ J. Szymaniak u. P. Sinay, Tetrahedron Lett. **1979**, 545.

dat in 4 ml abs. Benzol wird mit 72 mg (0,42 mmol) 4-Methyl-benzolsulfonsäure versetzt und 16 h bei 20° gerührt. Nach Neutralisation mit Triethylamin und Aufarbeitung wird das Produkt chromatographisch an Kieselgel gereinigt; Ausbeute: 188 mg (88%)

1.7. aus 1-Thio-glycosiden

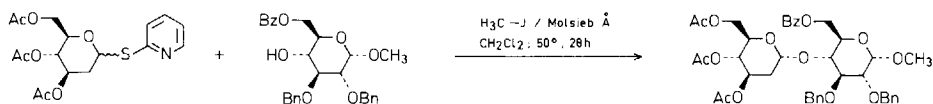


Aryl-1-thioglycoside sind häufig verwendete Glycosyl-Donoren für Synthesen von α -2-Desoxy-glycosiden. Phenyl-2-desoxy-1-thio-D-glycopyranoside werden mit N-Brom-succinimid aktiviert und liefern unabhängig von ihrer anomeren Konfiguration bevorzugt die α -Glycoside. Das anomere Ergebnis ist abhängig von den verwendeten Lösungsmitteln^{1, 2}.



*Methyl-2-O-acetyl-3-azido-3,6-dideoxy-4-O-(3,4-O-carbonylen-2,6-dideoxy-3-C-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)- α -D-glucopyranosid*¹; 65%

(2-Pyridyl)-1-thio-glycoside werden mit Metall-Salzen³ (Silber-, Kupfer- oder Blei-Salze) oder mit Methyl-jodid^{4, 5} aktiviert; z. B.:



*Methyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-lyxo-hexopyranosyl)-6-O-benzoyl-2,3-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosid*⁵; 66%

¹ K. C. Nicolaou, S. P. Seitz u. D. P. Papahatjis, J. Am. Chem. Soc. **105**, 2430 (1983).

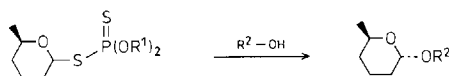
² W. R. Roush u. J. A. Straub, Tetrahedron Lett. **29**, 3349 (1986).

³ R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward et. al., J. Am. Chem. Soc. **103**, 3215 (1981).

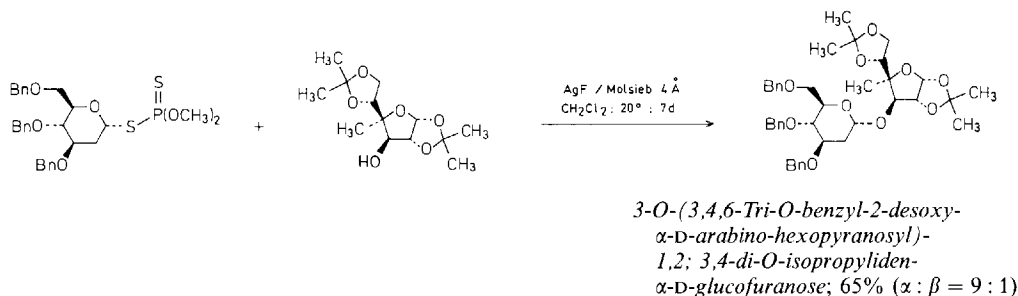
⁴ H. B. Mereyala u. D. Ravi, Tetrahedron Lett. **32**, 7317 (1991).

⁵ H. B. Mereyala, V. R. Kulkarni, D. Ravi, G. V. M. Sharma, B. V. Rao u. G. B. Reddy, Tetrahedron **48**, 545 (1992).

1.8. aus S-Glycosyl-dithiophosphaten



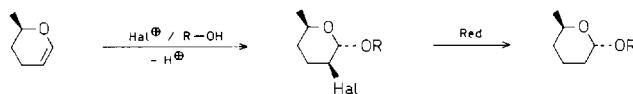
Anomere Mischungen von 2'-Desoxy-disacchariden, in denen der Anteil des α -Disaccharids überwiegt, werden aus S-(2-Desoxy-glycosyl)-dithiophosphaten und Glycosyl-Akzeptoren in Gegenwart von Silberfluorid als Aktivator erhalten^{1, 2}; z. B. 2:



2. durch indirekte Methoden

Neben den o. g. direkten Methoden zur Synthese von 2'-Desoxy-disacchariden, die ohne eine stereochemische Lenkung eines C-2-Substituenten auskommen, gibt es eine Reihe von indirekten Methoden, in denen ein Nachbargruppen-aktiver Substituent an C-2 das anomere Ergebnis steuert und der nach der Glycosid-Synthese in die 2-Desoxy-Funktion umgewandelt wird. Solche C-2-Substituenten sind Halogen-Atome oder Organothio-Gruppen, die sich leicht reaktiv abspalten lassen unter Generierung der C-2-Desoxy-Funktion.

2.1. aus Glycalen durch 2-Halogen-alkoxylierung und Reduktion



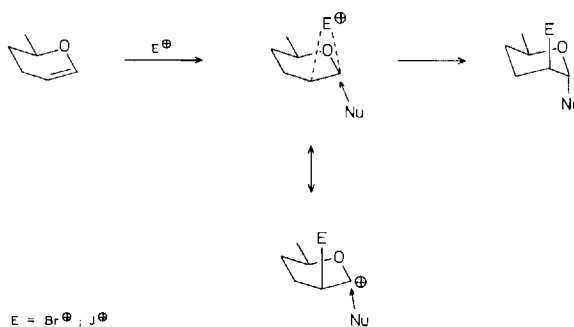
Bei der Behandlung eines Glycals mit einem Elektrophil wird von den beiden möglichen Zwischenprodukten dasjenige bevorzugt gebildet, welches durch den inversen anomeren Effekt^{3, 4} stabilisiert werden kann. Der nukleophile Angriff auf das anomere C-Atom erfolgt dann von der Gegenseite unter Ausbildung einer α -1,2-*trans*-glycosidischen Verknüpfung. Es wird ein α -2'-Desoxy-2'-halogen-disaccharid erhalten.

¹ M. Michalska u. J. Michalski, *Heterocycles* **28**, 1249 (1989).

² H. Bielawska u. M. Michalska, *J. Carbohydr. Chem.* **10**, 107 (1991).

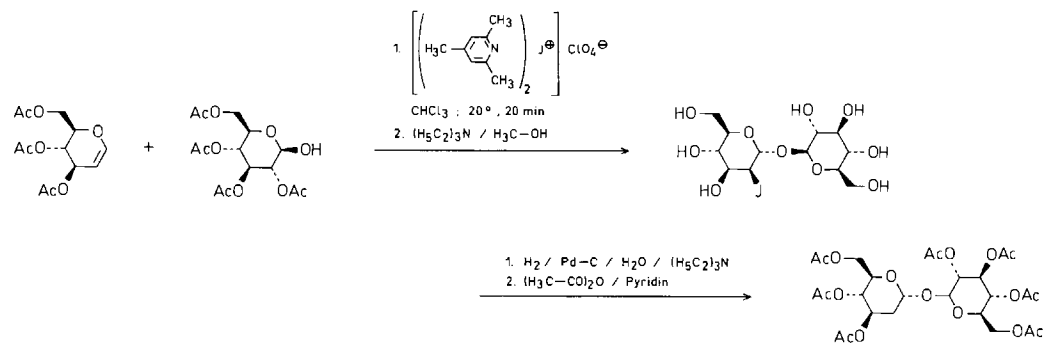
³ A. C. West u. C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 1333 (1973).

⁴ R. U. Lemieux u. A. R. Morgan, *Can. J. Chem.* **43**, 2205 (1965).



2'-Desoxy-2'-halogen- α -disaccharide sind gut geeignete Zwischenprodukte für die Synthese der entsprechenden 2'-Desoxy-disaccharide. Die reduktive Spaltung der Hal,C-Bindung kann in nahezu quantitativer Weise durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Triethylamin, durch photolytische Spaltung¹, durch Reduktion mit Tributylstannan^{2,3} oder mit „Nickel-borid“ (Nickelchlorid-Hexahydrat/Natriumboranat)⁴ durchgeführt werden. Die 2-Jod-alkoxylierung von Glycalen mit Alkoholen, Jod, Silberperchlorat und 2,4,6-Trimethyl-pyridin⁵ wird nur für Glycosylierungen reaktiver Alkohole herangezogen⁶⁻⁸. O-Geschützte Glucale reagieren mit Bis-[2,4,6-trimethylpyridin]-jodonium- oder Bis-[2,4,6-trimethyl-pyridin]-bromonium-perchlorat und Alkoholen zu 2-Jod-2-desoxy- bzw. 2-Brom-2-desoxy- α -D-mannopyranosiden. Durch reduktive Spaltung der Halogen-Atome sind daraus die entsprechenden 2-Desoxy- α -D-arabino-hexopyranoside erhältlich^{9,10}.

(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid:



¹ R. Binkley u. D. Hehemann, Carbohydr. Res. **74**, 337 (1979).

² K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita u. S. Umezawa, Carbohydr. Res. **54**, 85 (1977).

³ H. Arita, N. Ueda u. Y. Matsushima, Bull. Chem. Soc. Jpn. **45**, 567 (1972).

⁴ J. Thiem u. J. Schwentner, Tetrahedron Lett. **1978**, 459.

⁵ R. U. Lemieux u. S. Levine, Can. J. Chem. **42**, 1473 (1964).

⁶ K. Heyns u. M. T. Lim, Tetrahedron Lett. **1978**, 891.

⁷ J. Thiem, Carbohydr. Res. **68**, 287 (1979).

⁸ J. Thiem u. A. Sievers, Chem. Ber. **112**, 1035 (1979).

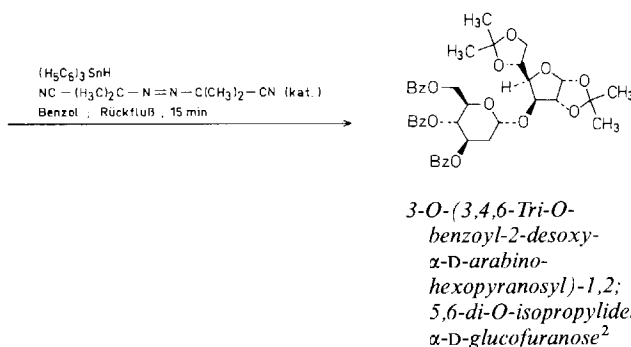
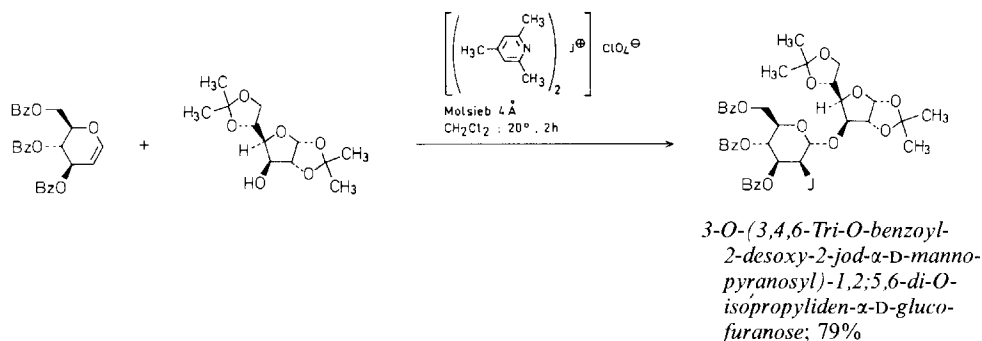
⁹ R. U. Lemieux u. A. R. Morgan, Can. J. Chem. **43**, 2190 (1965).

¹⁰ R. W. Friesen u. S. J. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc. **111**, 6656 (1989).

(β -D-Glucopyranosyl)-2-desoxy-2-jod- α -D-mannopyranosid¹: Zur Mischung von 6,45 g (23,7 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal und 8,25 g (23,7 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose in 50 ml abs. Chloroform werden 12,17 g (23,7 mmol) Bis-[2,4,6-trimethyl-pyridin]-jodonium-perchlorat gegeben. Nach 6 h bei 20° wird das gebildete 2,4,6-Trimethyl-pyridinium-perchlorat abfiltriert und das Filtrat mit 60 ml einer 0,1 M Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organ. Phase wird über Kieselgel filtriert und die Disaccharid-Fraktion gesammelt. Das Produkt wird in 20 ml Methanol und 2 ml Triethylamin aufgenommen und mit Wasser bis zur Trübung der Lösung versetzt. Nach 16 h bei 20° wird das deacetylierte Produkt aus Wasser kristallisiert; Ausbeute: 3,34 g (33%).

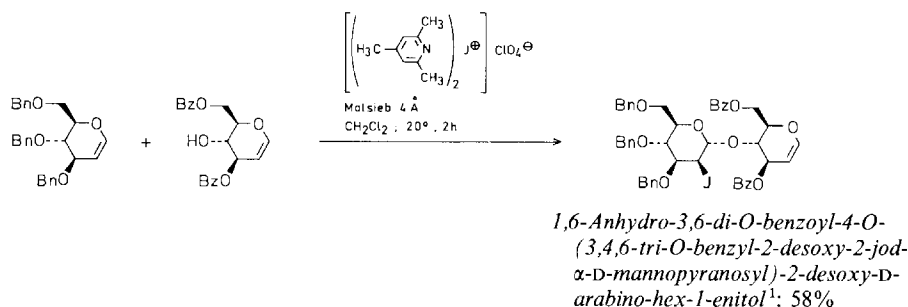
(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid¹: 0,163 g (0,36 mmol) des vorstehend beschriebenen Produkts werden in 2,5 ml Wasser und 0,3 ml Triethylamin gelöst und in Gegenwart von 10%iger Palladium-Kohle bei leichtem Überdruck hydriert. Nachdem die Wasserstoff-Aufnahme beendet ist, wird der Katalysator abfiltriert. Zur Entfernung des Jodids wird das Filtrat mit 2,76 g (10 mmol) Silbercarbonat versetzt. Die Mischung wird filtriert, Spuren von Silber-Salzen werden durch Einblasen von Schwefelwasserstoff entfernt. Nach Einengen wird der erhaltene Sirup in 5 ml Pyridin aufgenommen und mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 16 h wird i. Vak. eingedunstet. Der erhaltene semikristalline Sirup (0,207 g) wird 2mal aus Ethanol umkristallisiert.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:

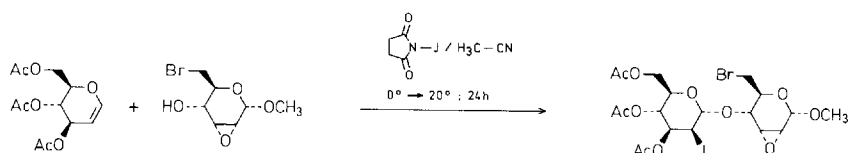


¹ R. U. Lemieux u. A. R. Morgan, Can. J. Chem. **43**, 2190 (1965).

² R. W. Friesen u. S. J. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc. **111**, 6656 (1989).



Andere, häufig verwendete Halonium-Donoren für Glycale sind N-Halogen-succinimide. Mit N-Brom-succinimid gelingt die α -Verknüpfung von geschützten Glycalen mit Sacchariden, die reaktive, primäre Hydroxy-Gruppen aufweisen^{2,3}. Mit dem reaktiveren N-Jod-succinimid gelingt darüberhinaus auch die Verknüpfung von Glycalen mit Sacchariden mit sekundären Hydroxy-Gruppen, wobei mit guten Ausbeuten Disaccharide mit 2-Desoxy-2-jod- α -D-mannopyranosyl-Einheiten erhalten werden⁴. Das letztgenannte Verfahren (N-Jod-succinimid-Verfahren) ist die Methode der Wahl für die indirekte Synthese von 2'-Desoxy-disacchariden mit α -glycosidischer Verknüpfung⁵⁻¹⁸; z. B.:



Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-jod- α -D-mannopyranosyl)- α -D-allopyranosid⁴: Eine Lösung von 272 mg (1,0 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,5-anhydro-2-desoxy-D-arabino-hex-1-enitol und 239 mg (1,0 mmol) Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy- α -D-allopyranosid in 5 ml abs. Acetonitril wird bei 0° mit 338 mg (1,5 mmol) N-Jod-succinimid unter Rühren und Feuchtigkeits-Ausschluss versetzt. Man läßt auf 20° erwärmen und rührt 24 h weiter. Das Gemisch wird i. Vak. eingengt, der Rückstand in 20 ml Dichlormethan aufgenommen und 3mal mit je 10 ml einer 10%igen Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Kristallisation erfolgt aus Essigsäure-ethylester/Hexan; Ausbeute: 523 mg (82%).

¹ R. W. Friesen u. S. J. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc. **111**, 6656 (1989).

² K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita u. S. Umezawa, Carbohydr. Res. **54**, 85 (1977).

³ C. Monneret u. P. Choay, Carbohydr. Res. **96**, 299 (1981).

⁴ J. Thiem, H. Karl u. J. Schwentner, Synthesis **1978**, 696.

⁵ J. Thiem u. H. Karl, Tetrahedron Lett. **1978**, 4999.

⁶ J. Thiem, P. Ossowski u. J. Schwentner, Angew. Chem. **91**, 242 (1979).

⁷ J. Thiem, H. Karl u. U. Ellermann, Chem. Ber. **112**, 3139 (1979).

⁸ J. Thiem u. J. Elvers, Chem. Ber. **112**, 818 (1979).

⁹ J. Thiem, P. Ossowski u. J. Schwentner, Chem. Ber. **113**, 955 (1980).

¹⁰ J. Thiem u. J. Elvers, Chem. Ber. **113**, 3049 (1980).

¹¹ J. Thiem u. B. Meyer, Chem. Ber. **113**, 3067 (1980).

¹² R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward et al., J. Am. Chem. Soc. **103**, 3215 (1981).

¹³ J. Thiem, P. Ossowski u. U. Ellermann, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 2228.

¹⁴ J. Thiem u. S. Köpper, Angew. Chem. **94**, 781 (1982); engl.: **21**, 773.

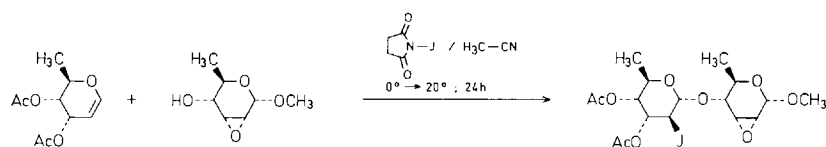
¹⁵ A. Martin, M. Pais u. C. Monneret, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1983**, 305.

¹⁶ I. Lundt, J. Thiem u. A. Praht, J. Org. Chem. **49**, 3063 (1984).

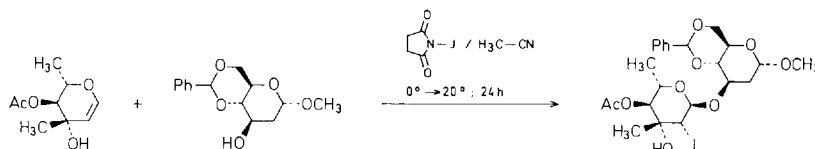
¹⁷ J. Thiem u. P. Ossowski, J. Carbohydr. Chem. **3**, 287 (1984).

¹⁸ C. Monneret, A. Martin u. M. Pais, J. Carbohydr. Chem. **7**, 417 (1988).

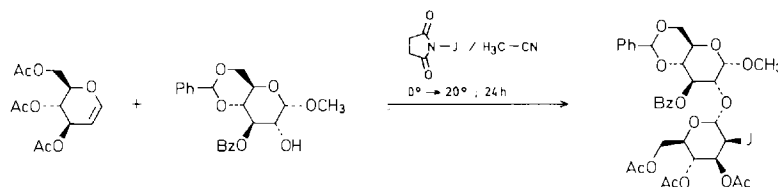
Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-dideoxy-2-jod- α -D-altropyranosyl)- α -D-allopyranosid¹; 79%



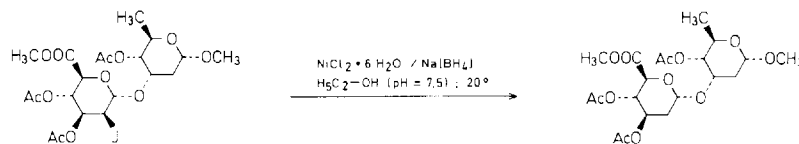
Methyl-3-O-(4-O-acetyl-2,6-dideoxy-2-jod-3-C-methyl- α -L-mannopyranosyl)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid²; 66%



Methyl-2-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-jod- α -D-mannopyranosyl)-3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid³; 60%

Im folgenden ist exemplarisch die reduktive Spaltung eines 2'-Desoxy-2'-jod-disaccharids zum entsprechenden 2'-Desoxy-disaccharid mit „Nickelborid“ angeführt.

Methyl-4-O-acetyl-2,6-dideoxy-3-O-(methyl-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl-uronat)- α -D-ribo-hexopyranosid⁴:



¹ J. Thiem, P. Ossowski u. J. Schwentner, Chem. Ber. **113**, 955 (1980).

² J. Thiem u. J. Elvers, Chem. Ber. **112**, 818 (1979).

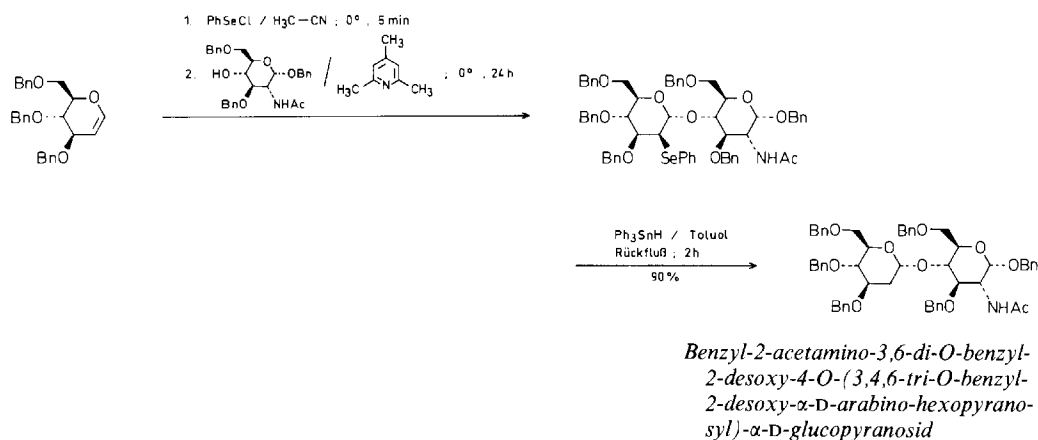
³ J. Thiem, H. Karl u. J. Schwentner, Synthesis **1978**, 696.

⁴ J. Thiem, P. Ossowski u. U. Ellermann, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 2228.

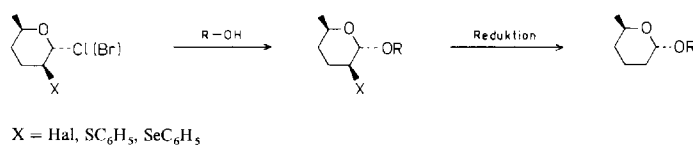
Eine Lösung von 100 mg (0,17 mmol) Methyl-4-O-acetyl-2,6-didesoxy-3-O-(methyl-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy-2-jod- α -D-arabino-hexopyranosyl-uronat)- α -D-ribo-hexopyranosid in 8 ml Ethanol, die 480 mg (2,0 mmol) Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat enthält, wird bei 20° portionsweise mit festem Natriumborant versetzt, so daß der pH-Wert = 7,5 nicht übersteigt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle: Essigsäure-ethylester/Hexan = 1 : 1) wird in Essigsäure-ethylester aufgenommen, über Kieselgel filtriert, eingengt und chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Hexan = 1 : 1); Ausbeute: 45 mg (57%).

1,3-Dibrom-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin oder N-Brom-acetamid bewirken ebenfalls die 2-Brom-alkoxylierung von Glycalen¹. Die Ausbeuten an Verknüpfungsprodukt sind geringer als die mit N-Brom-succinimid erzielten.

Eine verwandte Reaktion ist die Glycosyloxy-selenierung von geschützten Glucalen, die zu 2-Seleno-2-desoxy- α -D-mannopyranosiden führt². Zwischenprodukte der Reaktion sind Glycosyl-chloride, die ohne Isolierung mit Alkoholen in Gegenwart sterisch gehinderter Basen glycosidiert werden. Die Seleno-Gruppe kann reduktiv mit Triphenylstannan zu den entsprechenden α -verknüpften 2'-Desoxy-disacchariden abgespalten werden; z. B. 2:



2.2. aus Glycosylchloriden bzw. -bromiden



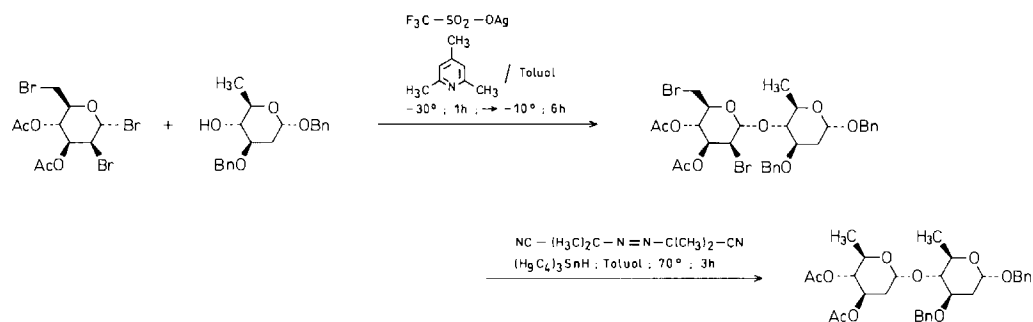
Glycosyl-chloride und -bromide mit D-manno-Konfiguration, die an C-2 einen potentiell abspaltbaren Substituenten tragen, reagieren nach Abstraktion des C-1-Halogen-atoms unter den Bedingungen der in-situ-Anomerisierung zu α -D-Mannosiden (vgl. S. 948f.). Nach reduktiver Spaltung des C-2'-Substituenten in den gebildeten Disacchariden sind 2'-Desoxy- α -disaccharide erhältlich.

¹ K. Tatsuta, K. Fujimoto, M. Kinoshita u. S. Umezawa, Carbohydr. Res. **54**, 85 (1977).

² G. Jaurand, J.-M. Beau u. P. Sinay, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1981**, 572.

Geeignete C-2-Substituenten in den Glycosyl-Donoren sind Organothio-Gruppen¹, Jod^{2,3} oder Brom-Atome⁴⁻⁶. Die eindeutige stereochemische Lenkung ist einerseits auf den hohen anomeren Effekt von Mannopyranose-Derivaten zurückzuführen, zum anderen wird sie auch durch eine Nachbargruppen-Beteiligung der Substituenten begünstigt. Im Gegensatz zu den Umsetzungen von 2-Brom-2-desoxy- α -D-mannopyranosyl-bromiden werden bei analogen Reaktionen der C-2-epimeren 2-Brom-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl-bromide in Gegenwart von Silber-trifluormethansulfonat Mischungen der α - und β -konfigurierten Disaccharide erhalten⁴.

Benzyl-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)-3-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid:



Benzyl-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-dibrom-2,6-didesoxy- α -D-mannopyranosyl)-3-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid⁴: Eine Lösung von 700 mg (2,13 mmol) Benzyl-3-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid und 0,6 ml (4,5 mmol) 2,4,6-Trimethyl-pyridin in 5 ml Toluol wird in Gegenwart von Molekularsieb 4\AA gerührt. Nach Zugabe von 1,1 g (4,3 mmol) Silber-trifluormethansulfonat wird 1 h bei 20° gerührt. Die Mischung wird auf -30° abgekühlt und innerhalb 1 h mit einer Lösung von 3,4-Di-O-acetyl-2,6-dibrom-2,6-didesoxy- α -D-mannopyranosyl-bromid in 5 ml Nitromethan versetzt. Es wird 6 h bei -10° gerührt und danach auf 20° erwärmt. Die Mischung wird filtriert, der Rückstand wird mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit wäbr. Lösungen von Natriumthiosulfat, verd. Salzsäure und Natriumhydrogencarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zum Sirup eingedickt (1,9 g), der säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wird (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Pentan = 1 : 4); Ausbeute: 1,16 g (78%).

Benzyl-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)-3-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid⁴: 543 mg (0,77 mmol) des vorstehend beschriebenen Disaccharids werden in 10 ml Toluol gelöst und mit 65 mg (0,4 mmol) α,α' -Azo-bis(isobutyronitril) versetzt. Es werden 0,66 ml (2,48 mmol) Tributylstannan zugegeben. Die Mischung wird 3 h auf 70° erwärmt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels und chromatographischer Reinigung an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Hexan = 1 : 3) wird das 2'-Desoxy-disaccharid rein erhalten; Ausbeute: 390 mg (93%).

¹ J. Thiem u. H.-J. Jürgens, Chem. Ber. **110**, 2852 (1977).

² P.J. Garegg u. B. Samuelson, Carbohydr. Res. **84**, C1 (1980).

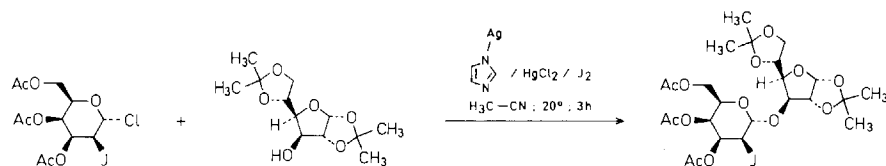
³ P.J. Garegg, B. Samuelson, P. Konradsson, I. Kvarnström u. S. C. T. Svensson, Carbohydr. Res. **92**, 157 (1981).

⁴ I. Lundt, J. Thiem u. A. Prahst, J. Org. Chem. **49**, 3063 (1984).

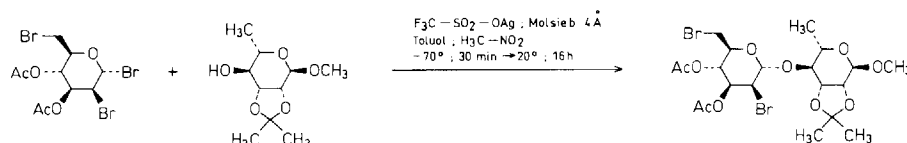
⁵ K. Bock, I. Lundt u. C. Pedersen, Carbohydr. Res. **130**, 125 (1984).

⁶ D. Horton, W. Priebe u. O. Varela, Carbohydr. Res. **144**, 305 (1985).

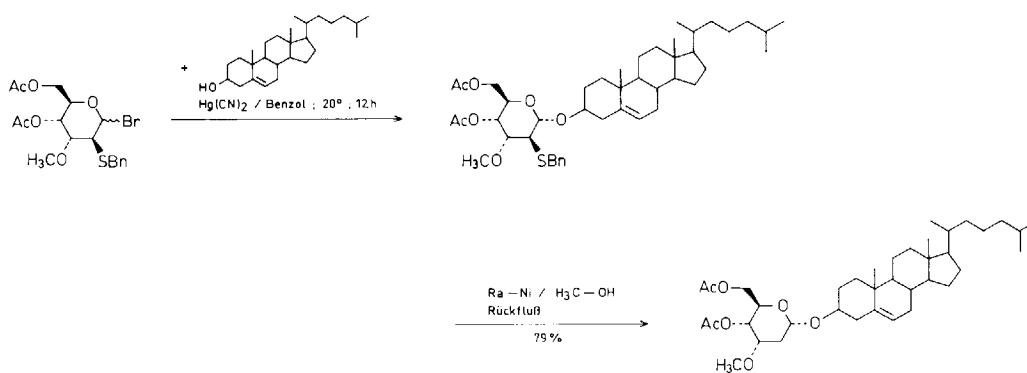
Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



*3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-jod-α-D-talopyranosyl)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden-α-D-glucopyranoside*¹; 55%

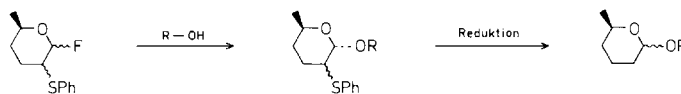


*Methyl-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-dibrom-2,6-didesoxy-α-D-mannopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden-α-D-rhamno-pyranosid*²; 67%



*(5-Cholesten-3β-yl)-(4,6-di-O-acetyl-2-desoxy-3-O-methyl-α-D-ribo-hexopyranosid*³

2.3. aus Glycosylfluoriden



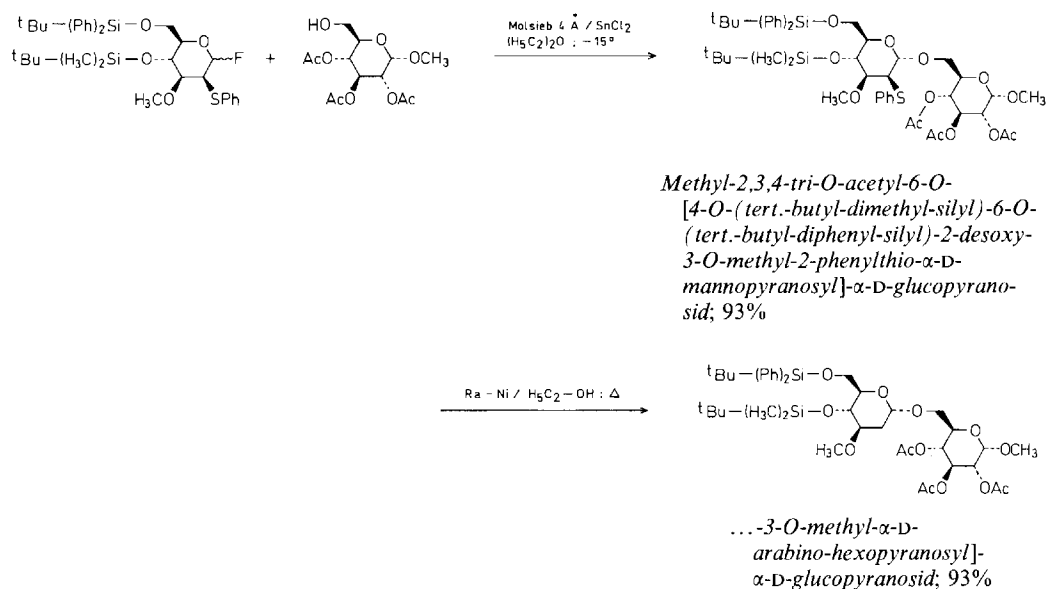
O-Substituierte 2-Desoxy-2-phenylthio-D-mannopyranosyl-fluoride reagieren nach Aktivierung mit Zinn(II)-chlorid in Dichlormethan oder Diethylether mit Hydroxy-Gruppen

¹ P.J. Garegg, B. Samuelson, P. Konradson, I. Kvarnström u. S.C.T. Svensson, Carbohydr. Res. **92**, 157 (1981).

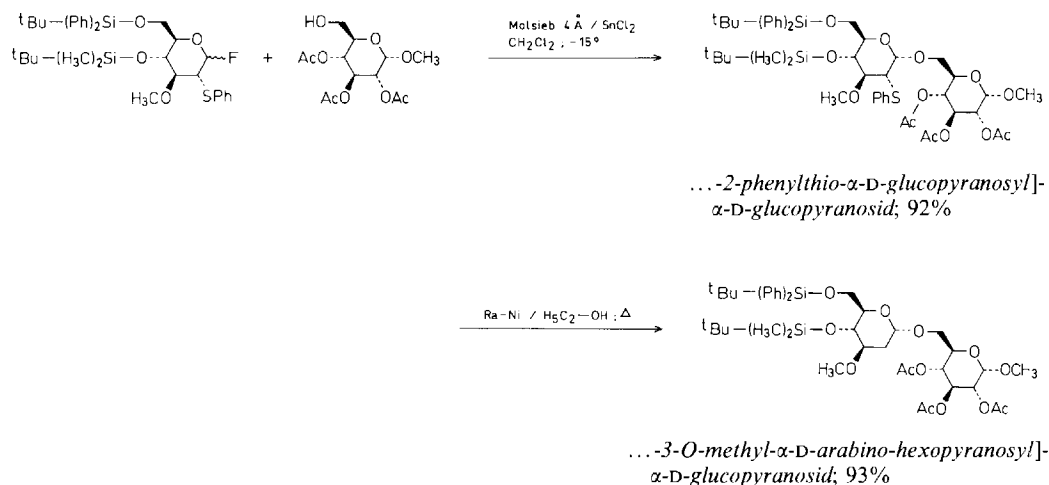
² K. Bock, I. Lundt u. C. Pedersen, Carbohydr. Res. **130**, 125 (1984).

³ J. Thiem u. H.-J. Jürgens, Chem. Ber. **110**, 2852 (1977).

von Sacchariden zu α -1,2-*trans*-konfigurierten 2'-Desoxy-2'-phenylthio-disacchariden, aus denen die α -2'-Desoxy-disaccharide durch Reduktion mit Raney-Nickel erhältlich sind¹:



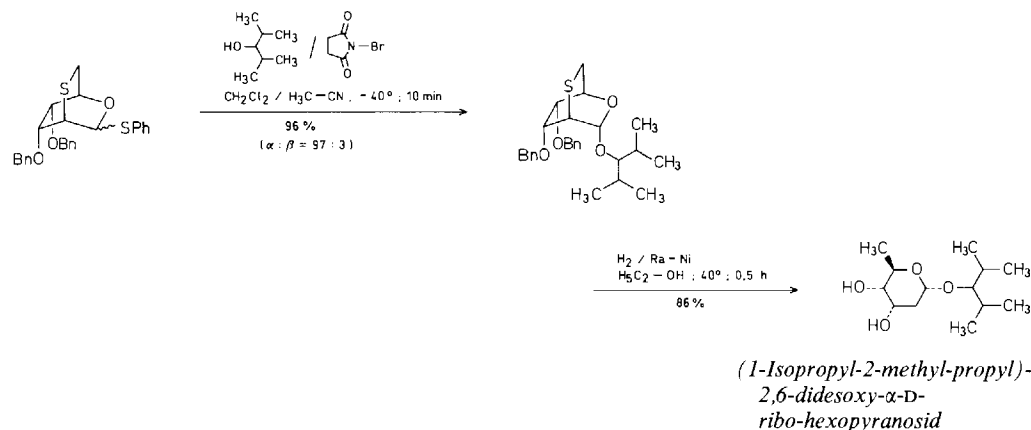
Die analoge Reaktion der C-2-epimeren 2-Desoxy-2-phenylthio-D-glucopyranosyl-fluoride führt in inerten Lösungsmitteln, die nicht in den Übergangszustand der Glycosid-Synthese eingreifen, zu α -1,2-*cis*-konfigurierten 2'-Desoxy-2'-phenylthio-disacchariden. Aus diesen Verbindungen sind nach Reduktion ebenfalls 2'-Desoxy-disaccharide mit α -glycosidischer Verknüpfung zugänglich¹.



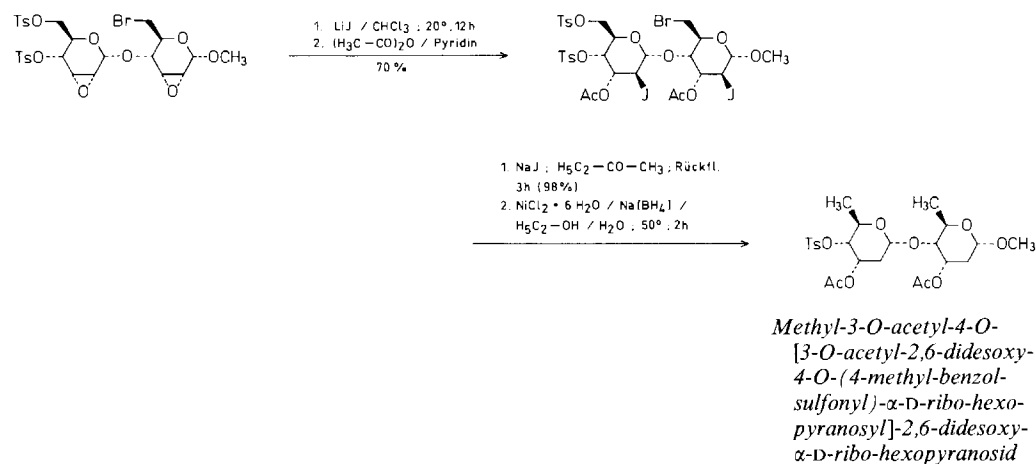
¹ K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randall u. A. Chucholowski, J. Am. Chem. Soc. **108**, 2466 (1986).

2.4. durch spezielle Methoden

Phenyl-2,6-anhydro-1,2-dithio-D-altropyranoside werden in Gegenwart von N-Brom-succinimid selbst durch sterisch gehinderte Alkohole in hohen Ausbeuten α -glycosidiert. Durch Reduktion mit Raney-Nickel sind aus den Alkyl-2,6-anhydro-2-thio- α -D-altropyranosiden 2,6-Didesoxy- α -D-ribo-hexopyranoside erhältlich¹:



Die durch alkoxylierende Allyl-Umlagerung von Glycalen zugänglichen 2,3-Dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranoside lassen sich durch Epoxidierung zu 2,3-Anhydro- α -D-allopyranosiden umsetzen. Die *trans*-diaxiale Öffnung des Oxiran-Rings mit Jodid-Ionen führt zum 2-Desoxy-2-jod- α -D-altropyranosid, aus dem durch reduktive Abspaltung des Halogen-Substituenten 2-Desoxy- α -D-ribo-hexopyranoside zugänglich sind^{2, 3}; z. B.³:



¹ K. Toshima, S. Mukaiyama, T. Ishiyama u. K. Tatsuta, Tetrahedron Lett. **31**, 3339 (1990).

² J. Thiem u. J. Schwentner, Tetrahedron Lett. **1978**, 459.

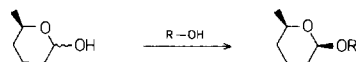
³ J. Thiem u. J. Schwentner, Chem. Ber. **112**, 3126 (1979).

$\delta\delta_2$) 2'-Desoxy- β -disaccharide

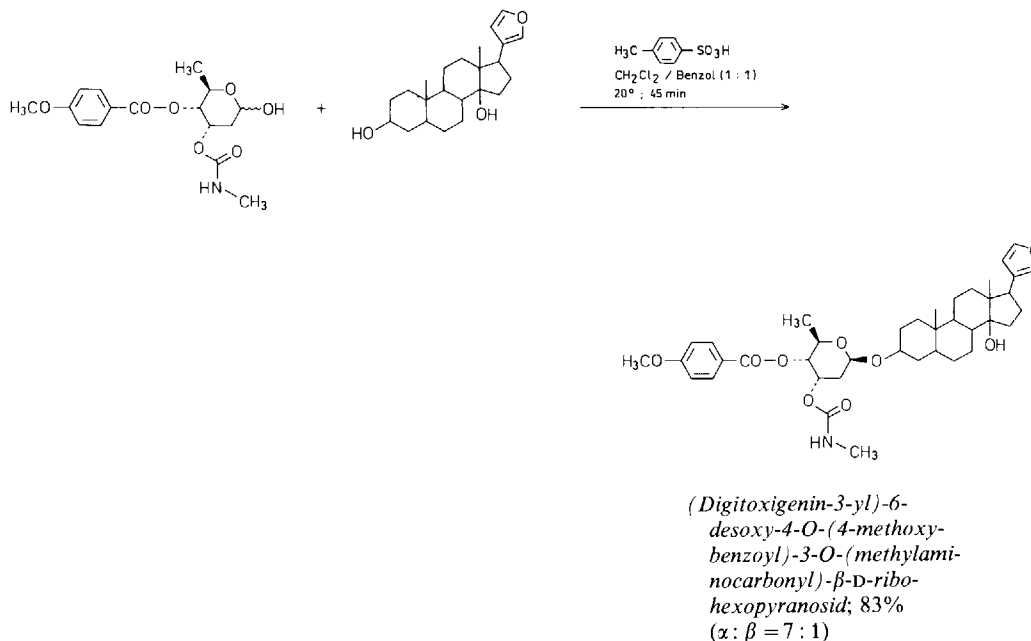
1. durch direkte Verfahren

Aufgrund des fehlenden dirigierenden Effektes eines Nachbargruppen-aktiven C-2-Substituenten werden bei Glycosidierungen unter den Bedingungen der in-situ-Anomerisierung bevorzugt 2'-Desoxy- α -disaccharide gebildet (anomerer Effekt). Eine diastereoselektive Lenkung zum 2'-Desoxy- β -glycosid kann jedoch dann erfolgen, wenn ein Nachbargruppen-aktiver C-3-Substituent intermediär das Glycosyl-Kation stabilisiert oder aber, wenn die Glycosid-Synthese über einen push-pull-Mechanismus verläuft.

1.1. aus 1-OH-freien 2-Desoxy-zuckern



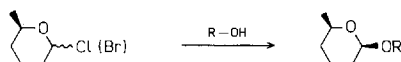
Eine C-3-Aminocarbonyloxy-Gruppe an Glycosyl-Donoren weist eine 3,1-Nachbargruppen-Aktivität auf und kann ein Glycosyl-Kation so stabilisieren, daß das Nukleophil bevorzugt von der β -Seite angreifen kann. Bei der Katalyse mit 4-Methyl-benzolsulfonsäure kann aus 4-(4-Methoxy-benzoyl)-3-O-methylaminocarbonyl-digitoxose und einem Steroid-alkohol ein Gemisch der anomeren Glycoside erhalten werden, in dem das β -verknüpfte 2-Desoxy-glycosid mit $\alpha : \beta = 1 : 7$ überwiegt¹:



¹ H. Jin, T.Y.R. Tsai u. K. Wiesner, Can. J. Chem. **61**, 2442 (1983).

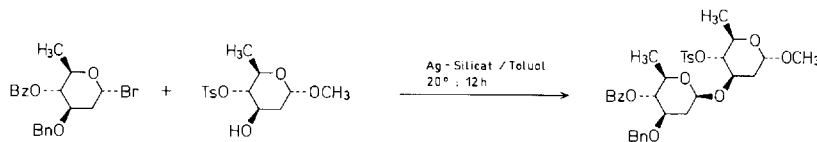
Nach dieser Methode können jedoch keine Oligosaccharid-glycoside von 2-Desoxy-zuckern aufgebaut werden, da die bereits geknüpften glycosidischen Bindungen unter den sauren Bedingungen gespalten werden¹.

1.2. aus Glycosyl-bromiden von 2-Desoxy-zuckern



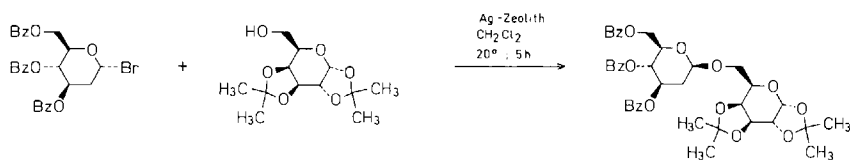
Unlösliche und hoch aktive Silber-Salze wie Silber-silicat oder -zeolith bewirken die β -Glycosidierung von 2-Desoxy-glycosyl-bromiden. Als heterogene Silber-Salze mit großer Oberfläche binden sie intermediär das α -Glycosyl-bromid, das dann unter S_N2 -Substitution von Nukleophilen angegriffen wird („push-pull-Mechanismus“)²⁻⁵.

Methyl-4-O-(4-O-benzoyl-3-O-benzyl-2,6-didesoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)-2,6-didesoxy-4-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)- α -D-arabino-hexopyranosid²:



Die Lösung von 1,19 g (2,95 mmol) 4-O-Benzoyl-3-O-benzyl-2,6-dideoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl-bromid (frisch hergestellt) in 5 ml Toluol wird tropfenweise zu einer Suspension von 0,61 g (1,93 mmol) Methyl-2,6-dideoxy-4-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)- α -D-arabino-hexopyranosid und 3 g Silber-silicat in 10 ml Toluol gegeben. Die Mischung wird 12 h bei 20° gerührt und dann über eine Kieselgel-Schicht filtriert. Der Rückstand wird mit 30 ml Essigsäure-ethylester gewaschen. Die vereinigten organ. Phasen werden i. Vak. eingengt. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Hexan/Essigsäure-ethylester = 3:1); Ausbeute: 0,95 g (77%) ($\alpha : \beta = 1 : 11$).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



6-O-(3,4,6-Tri-O-benzoyl-2-desoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose³; 61% β + 23% α

Die bevorzugte Bildung von 2'-Desoxy- β -disacchariden (neben den entsprechenden α -Anomeren) kann auch durch Umsetzung von 2-Desoxy-glycosyl-bromiden mit Alkoholen ho-

¹ T. Y. R. Tsai, H. Jin u. K. Wiesner, Can. J. Chem. **62**, 1403 (1984).

² J. Thiem u. S. Köpper, Angew. Chem. **94**, 781 (1982); engl.: **21**, 773.

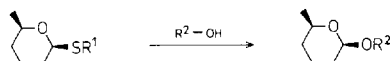
³ P. J. Garegg, S. Köpper, P. Ossowski u. J. Thiem, J. Carbohydr. Chem. **5**, 59 (1986).

⁴ R. W. Binkley u. D. J. Koholic, J. Carbohydr. Chem. **7**, 487 (1988).

⁵ R. W. Binkley u. D. J. Koholic, J. Org. Chem. **54**, 3577 (1989).

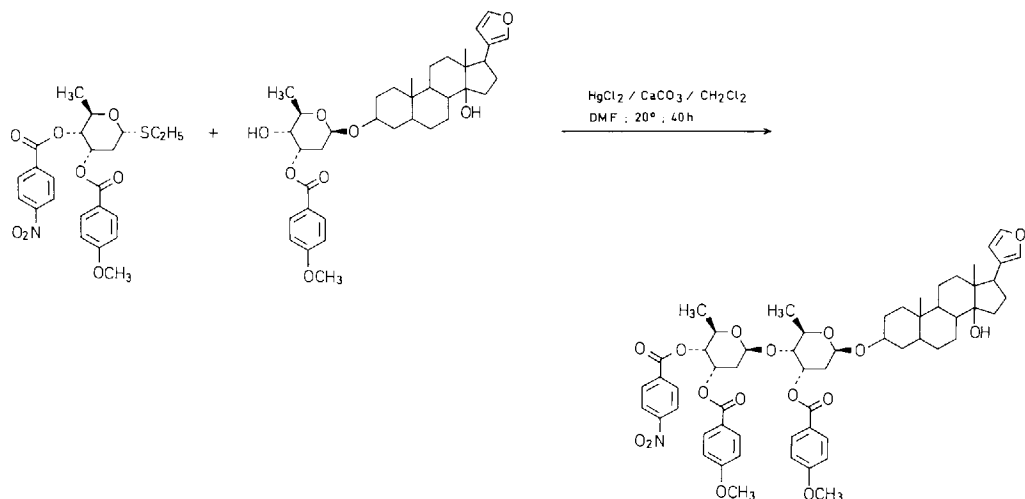
her Nukleophilie in Gegenwart von Silber-trifluormethansulfonat erreicht werden^{1,2}. Unter diesen normalerweise für α -Glycosid-Synthesen verwendeten Bedingungen kann eine in-situ-Anomerisierung des Glycosyl-Donors aufgrund seiner hohen Reaktivität bei gleichzeitiger hoher Reaktivität des Glycosyl-Akzeptor nicht ablaufen, so daß das 2'-Desoxy- β -disaccharid als Hauptprodukt erhalten wird.

1.3. aus Thioglycosiden



2-Desoxy-1-thio-glycoside ohne Nachbargruppen-aktiven C-3-Substituenten führen in N-Brom-succinimid-katalysierten Glycosidierungen zwar in guten Ausbeuten, aber mit geringer anomerer Selektivität zu beiden anomeren O-Glycosiden³.

Wenn jedoch in einer Glycosid-Synthese ein Nachbargruppen-aktiver Acyl-Substituent an C-3 das anomere C-Atom von der α -Seite stabilisieren kann, erfolgt bei dem Angriff des Nukleophils von der β -Seite die stereoselektive Bildung eines 2-Desoxy- β -glycosids. Geeignete Nachbargruppen-aktive C-3-Substituenten in 2-Desoxy-1-thio-glycosiden sind 3-O-(4-Methoxy-benzoyl)-Gruppen⁴⁻⁶. Das anomere Ergebnis wird jedoch auch weitgehend von der Nukleophilie des Alkohols bestimmt⁶.



[17 β -(3-Furyl)-14 β -hydroxy-androstan-3 β -yl]
4-O-(2,6-dideoxy-3-O-(4-methoxy-benzoyl)-4-O-(4-nitro-benzoyl)- β -D-ribo-hexopyranosyl]-2,6-dideoxy-3-O-(4-methoxy-benzoyl)- β -D-ribo-hexopyranosid⁵; 61%
(α : β = 1:25)

¹ J. Thiem u. S. Köpper, Angew. Chem. **94**, 781 (1982); engl.: **21**, 773.

² J. Thiem u. G. Schneider, Angew. Chem. **95**, 54 (1983); engl.: **22**, 58.

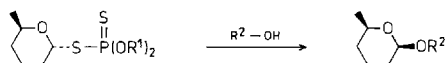
³ K. C. Nicolaou, S. P. Seitz u. D. P. Papahatjis, J. Am. Chem. Soc. **105**, 2430 (1983).

⁴ T. Y. R. Tsai, H. Jin u. K. Wiesner, Can. J. Chem. **62**, 1403 (1984).

⁵ K. Wiesner, T. Y. Tsai u. H. Jin, Helv. Chim. Acta **68**, 300 (1985).

⁶ R. W. Binkley u. D. J. Koholic, J. Carbohydr. Chem. **7**, 487 (1988).

1.4. aus S-Glycosyl-dithiophosphaten

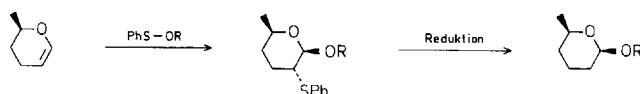


Eine Dialkoxy-thiophosphorylthio-Gruppe am anomeren C-Atom von 2-Desoxy-zuckern stellt eine gute Abgangsgruppe in nukleophilen Substitutionen dar. S-(2-Desoxy- α -D-glycosyl)-dithiophosphate reagieren mit Alkanolaten nach einem S_N2 -Mechanismus zu Alkyl-2-desoxy- β -D-hexopyranosiden¹⁻³. 2'-Desoxy-disaccharide werden als Anomeren-Gemische bei der Reaktion von S-(2-Desoxy- α -D-glycosyl)-dithiophosphaten und entsprechend geschützten Monosacchariden in Gegenwart von Silber-Salzen erhalten⁴.

2. durch indirekte Verfahren

Neben den o.g. direkten Methoden zur Synthese von 2'-Desoxy- β -disacchariden, die ohne eine stereochemische Lenkung eines C-2-Substituenten auskommen, gibt es eine Reihe von indirekten Methoden, in denen ein äquatorial ständiger, Nachbargruppen-aktiver Substituent an C-2 das anomere Ergebnis steuert und der nach der Glycosid-Synthese in die 2-Desoxy-Funktion umgewandelt wird. Solche C-2-Substituenten sind Halogen-Atome, die Formylamino-bzw. Organothio-Gruppe, die sich selektiv unter Generierung der C-2-Desoxy-Funktion abspalten lassen.

2.1. aus Glycalen und Sulfensäure-estern als Glycosyl-Akzeptoren



Sulfensäure-ester, in denen das O-Atom direkt mit einem leicht polarisierbaren, divalenten S-Atom verknüpft sind, reagieren mit Glycalen in Gegenwart von Lewisäuren zu 2-Desoxy-2-phenylthio- β -D-glycopyranosiden mit 1,2-*trans*-diäquatorialer Anordnung der Substituenten. Durch Reduktion der C-S-Funktion sind aus den Produkten 2-Desoxy- β -glycoside erhältlich⁵.

Entsprechend geschützte Monosaccharide reagieren unter diesen Bedingungen zu Disacchariden. Das anomere Ergebnis ist jedoch abhängig von der Nukleophilie des jeweiligen Glycosyl-Akzeptors. Während bei Glycosylierungen von primären Hydroxy-Gruppen gute β -Selektivitäten erzielt werden können, werden bei entsprechenden Glycosylierungen sekundärer Hydroxy-Gruppen von Sacchariden nur unbefriedigende Selektivitäten erreicht.

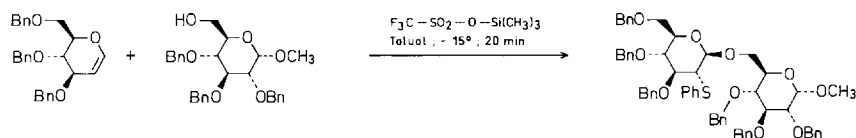
¹ M. Michalska u. J. Borowiecka, J. Carbohydr. Chem. **2**, 99 (1983).

² H. Bielawska u. M. Michalska, J. Carbohydr. Chem. **5**, 445 (1986).

³ J. Borowiecka, P. Lipka u. M. Michalska, Tetrahedron **44**, 2067 (1988).

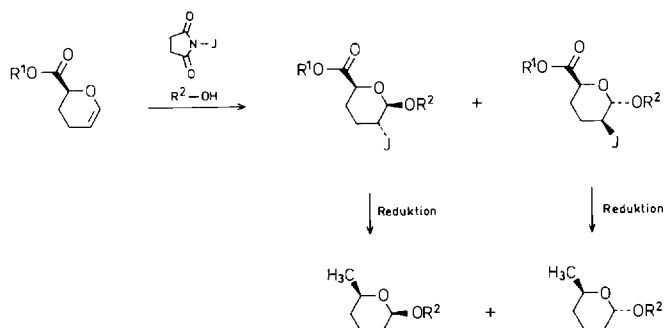
⁴ M. Michalska u. J. Michalski, Heterocycles **28**, 1249 (1989).

⁵ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **28**, 2723 (1987).

Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-2-phenylthio- β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid¹:

Eine Mischung von 68 mg (0,163 mmol) 1,5-Anhydro-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-D-arabino-hex-1-enitol, 140 mg (0,245 mmol) Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid, 0,5 g Molekularsieb 4Å und 3 ml Toluol wird bei -15° gerührt. Es werden 4 μ l (0,02 mmol) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester zugegeben. Die Mischung wird 20 min bei -15° gerührt. Es werden 50 μ l Triethylamin zugegeben. Die Mischung wird mit 30 ml Essigsäure-ester verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit 30 ml wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 30 ml Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt; Ausbeute: 106 mg (66%).

Analog reagieren Glucale mit Naphthalinsulfensäure-estern von Kohlenhydraten in Gegenwart von Lewisäuren zu 2-(2-Naphthylthio)-2-desoxy- β -D-glucopyranosiden, aus denen die 2-Desoxy- β -D-arabino-hexopyranoside durch Reduktion mit Raney-Nickel erhältlich sind².

2.2. aus Glycalen von Uronsäuren mit N-Jod-succinimid

Während bei der Kondensation von Hydroxy-Gruppen von Sacchariden mit 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal nach dem N-Jod-succinimid-Verfahren vorwiegend die 2'-Desoxy- α -disaccharide erhalten werden, führt die Anwendung der Reaktion auf Glycale von Uronsäure-estern bevorzugt zu Disacchariden mit 2'-Desoxy-2'-jod- β -D-glucopyranosid-Konfiguration im nicht reduzierenden Ring³⁻⁶. Dieses Ergebnis ist auf die Konformation der Uronsäure-ester-glycale zurückzuführen, die nicht in der 4C_1 -Konformation, sondern vielmehr in einer 5H_4 -Halbsessel-Konformation vorliegen. Durch reduktive Dehalogenierung dieser Disaccharide sowie Ester-Reduktion zum Alkohol und folgende (über mehrere Stufen verlaufende) Reduktion zur Desoxy-Funktion sind die 2,6-Didesoxy- β -disaccharide erhältlich.

¹ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **28**, 2723 (1987).

² S. Ramesh u. R. W. Franck, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1989**, 960.

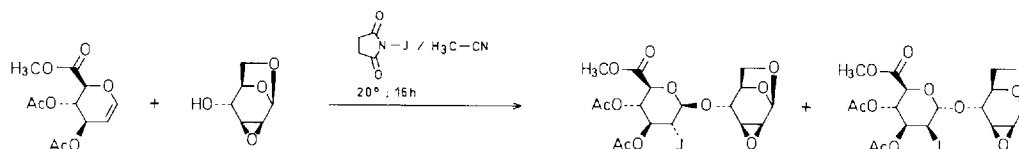
³ J. Thiem, P. Ossowski u. U. Ellermann, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 2228.

⁴ J. Thiem, A. Prahst u. I. Lundt, Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1044.

⁵ J. Thiem u. P. Ossowski, J. Carbohydr. Chem. **3**, 287 (1984).

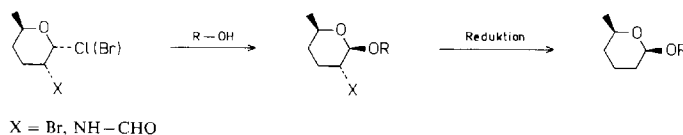
⁶ I. Lundt, J. Thiem u. A. Prahst, J. Org. Chem. **49**, 3063 (1984).

1,6;2,3-Dianhydro-4-O-(methyl-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy-2-jod- β -D-glucopyranuronatosyl)- β -D-mannopyranose und 1,6;2,3-Dianhydro-4-O-(methyl-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy-2-jod- α -D-mannopyranuronatosyl)- β -D-mannopyranose¹:



221 mg (1,54 mmol) 1,6;2,3-Dianhydro- β -D-mannopyranose werden mit 510 mg (2,0 mmol) Methyl-3,4-di-O-acetyl-1,5-anhydro-2-desoxy-D-arabino-hex-1-enuronat und insgesamt 630 mg (2,8 mmol) N-Jod-succinimid (in drei gleichen Portionen im Abstand von je 3 h zugegeben) in 15 ml abs. Acetonitril 16 h bei 2° unter Feuchtigkeits- und Licht-Ausschluß gerührt. Das Lösungsmittel wird verdampft, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die wäßr. Phase wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organ. Phasen werden eingeeengt. Nach der säulenchromatographischen Abtrennung polarer Bestandteile kristallisiert das β -Anomer aus, während das α -Anomer chromatographisch (Essigsäure-ethylester/Toluol = 1:8) gereinigt wird; Gesamtausbeute: 496 mg (61%); (α : β = 55:45).

2.3. aus Glycosyl-chloriden und -bromiden



Bei der Reaktion von 2-Brom-2-desoxy-glycosyl-bromiden mit Alkoholen in Gegenwart von Silber-trifluormethansulfonat werden bevorzugt die 2-Brom-2-desoxy- β -glycoside gebildet²⁻⁷. Es kann angenommen werden, daß die Stereoselektivität der Reaktion auf der intermediären Bildung von 1,2-Bromonium-Ionen-Zwischenstufen beruht, die von der β -Seite nukleophil angegriffen werden.

Die Glycosyl-Donoren sind aus 2,3-O-Isopropyliden- α -D-mannopyranosiden und Dibrommethyl-methylether zugänglich, wobei 2-Brom-2-desoxy-3-O-formyl- α -D-glucopyranosyl-bromide erhalten werden⁸ (s. S. 701).

¹ J. Thiem, A. Prahst u. I. Lundt, Liebigs Ann. Chem. **1986**, 1044.

² J. Thiem u. M. Gehrken, J. Carbohydr. Chem. **1**, 229 (1983).

³ J. Thiem, M. Gehrken u. K. Bock, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 462.

⁴ K. Bock, I. Lundt u. C. Pedersen, Carbohydr. Res. **130**, 125 (1984).

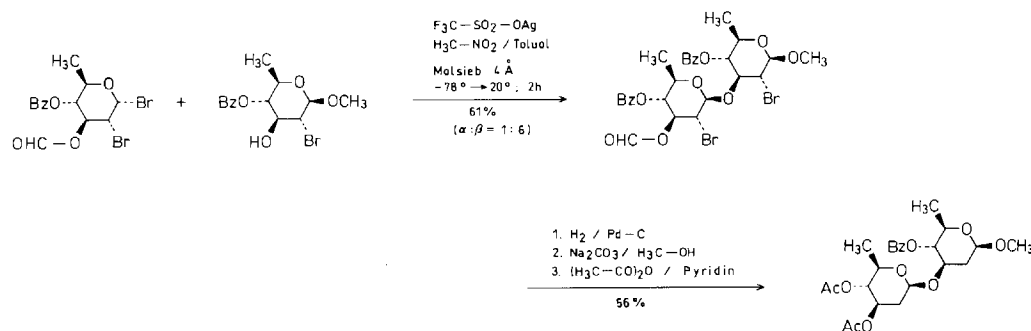
⁵ I. Lundt, J. Thiem u. A. Prahst, J. Org. Chem. **49**, 3063 (1984).

⁶ J. Thiem u. M. Gehrken, J. Org. Chem. **50**, 954 (1985).

⁷ J. Thiem u. B. Schöttmer, J. Angew. Chem. **99**, 591 (1987); engl.: **26**, 555.

⁸ K. Bock, C. Pedersen u. J. Thiem, Carbohydr. Res. **73**, 85 (1979).

Methyl-4-O-benzoyl-2,6-didesoxy-3-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)- β -D-arabino-hexopyranosid:



Methyl-4-O-benzoyl-3-O-(4-O-benzoyl-2-brom-2,6-dideoxy-3-O-formyl- β -D-glucopyranosyl)-2-brom-2,6-dideoxy- β -D-glucopyranosid¹: Eine Lösung von 190 mg (0,55 mmol) Methyl-4-O-benzoyl-2-brom-2,6-dideoxy- β -D-glucopyranosid in 1 ml abs. Nitromethan und 4 ml abs. Toluol wird mit aktiviertem Molekularsieb 4 Å 1 h unter Stickstoff gerührt. Nach Zugabe von 215 mg (0,83 mmol) Silber-trifluormethansulfonat wird auf -78° gekühlt und eine Lösung von 280 mg (0,66 mmol) 4-O-Benzoyl-2-brom-2,6-dideoxy-3-O-formyl- α -D-glucopyranosyl-bromid in 1 ml abs. Toluol zugegeben. Die Lösung wird 2 d unter Stickstoff und Lichtausschluß gerührt, wobei sie langsam auf 20° erwärmt wird. Nach Filtrieren über Celite wird mit Essigsäure-ethylester aufgenommen, mit Natriumthiosulfat- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Hexan = 1 : 4); Ausbeute: 230 mg (61%).

Es wird ein farbloser Sirup erhalten, der laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aus den beiden anomeren Disacchariden im Verhältnis $\alpha : \beta = 1 : 6$ besteht. Aus Ether/Hexan wird das β -Disaccharid kristallin erhalten.

Methyl-4-O-benzoyl-2,6-dideoxy-3-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-dideoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)- β -D-arabino-hexopyranosid¹: Eine Lösung von 13 mg (0,02 mmol) Methyl-4-O-benzoyl-3-O-(4-O-benzoyl-2-brom-2,6-dideoxy-3-O-formyl- β -D-glucopyranosyl)-2-brom-2,6-dideoxy- β -D-glucopyranosid in 3 ml Essigsäure-ethylester wird mit einer Spatelspitze Palladium/Aktivkohle (10%) und 3 Tropfen Triethylamin versetzt und 24 h bei leichtem Wasserstoff-Überdruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird eingeengt, mit 3 ml Methanol aufgenommen und 4 h mit einer Spatelspitze wasserfreiem Natriumcarbonat gerührt. Nach Abfiltrieren des Natriumcarbonats wird mit Ionenaustauscher Amberlite IR 120 (H^{\oplus} -Form) neutralisiert, erneut abfiltriert, eingeengt und i. Hochvak. getrocknet. Nach Lösen in 2 ml abs. Pyridin wird 1 ml Essigsäure-anhydrid zugegeben und 24 h bei 5° belassen. Nach Zugabe mehrerer Spatelspitzen Natriumhydrogencarbonat wird mehrfach mit Toluol versetzt und anschließend eingeengt, mit Dichlormethan aufgenommen und mit wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen sowie mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Hexan = 1 : 2) wird ein farbloser Sirup erhalten; Ausbeute: 5,1 mg (56%).

Analoge Umsetzungen in Gegenwart von heterogenen Silber-Salzen (Silber-carbonat, -silicat) führten ebenfalls zur Bildung der entsprechenden 2'-Brom-2'-desoxy- β -D-glucopyranosyl-haltigen Disaccharide^{1, 2}.

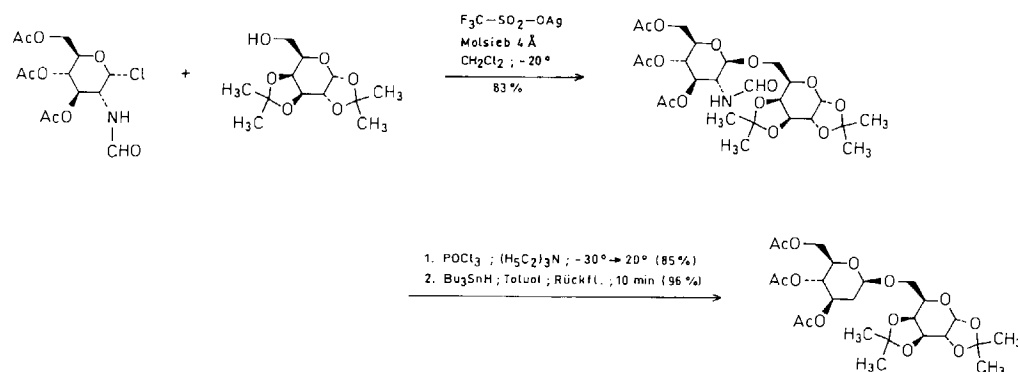
Ein anderer β -1,2-*trans*-dirigierender C-2-Substituent, der nach der Glycosid-Synthese selektiv in die Desoxy-Funktion übergeführt werden kann, ist die Formylamino-Gruppe. 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-formylamino- α -D-glucopyranosyl-chlorid kann mit ver-

¹ J. Thiem, M. Gehrken u. K. Bock, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 462.

² K. Bock, I. Lundt u. C. Pedersen, Carbohydr. Res. **130**, 125 (1984).

schiedenen Hydroxy-Gruppen von Sacchariden in Gegenwart von Silber- oder Zinn-trifluormethansulfonat in die entsprechenden 2'-Desoxy-2'-formylamino- β -disaccharide übergeführt werden (vgl. S. 976). Deren Deaminierung erfolgt über intermediär hergestellte Isonitrile, welche radikalisch in die 2'-Desoxy- β -disaccharide umgewandelt werden^{1,2}.

6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose:



6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-formylamino- β -D-glucopyranosyl)-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose²: Zur Suspension von 586 mg (1,7 mmol) 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-formylamino- α -D-glucopyranosyl-chlorid, 260 mg (1,0 mmol) 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose und 1,3 g Molekularsieb 4 Å in 7 ml abs. Dichlormethan werden unter Rühren bei -20° 514 mg (2,0 mmol) Silbertrifluormethansulfonat gegeben. Die Mischung wird langsam auf 20° erwärmt und 24 h gerührt. Die Mischung wird durch Zugabe von 10 ml ges. wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die wäbr. Phase wird mit 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan-Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Aceton = 4 : 1); Ausbeute: 478 mg (83%).

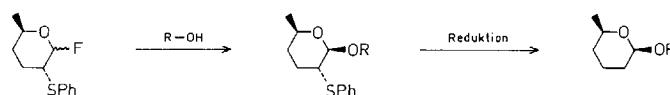
6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-isocyan- β -D-glucopyranosyl)-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose²: Zur Lösung von 576 mg (1,0 mmol) 6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-formylamino- β -D-glucopyranosyl)-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose und 0,6 ml (4 mmol) Triethylamin werden unter Rühren bei -30° 0,2 ml (2 mmol) Phosphoroxchlorid zugegeben. Die Mischung wird langsam auf 20° erwärmt und weitergeführt, bis die Ausgangsmaterialien umgesetzt worden sind. Die Mischung wird anschließend direkt auf eine Chromatographensäule mit Kieselgel gegeben. Das Isocyanid wird mit Hexan-Aceton 2 : 1 eluiert; Ausbeute: 474 mg (85%).

6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose²: Eine Lösung von 558 mg (1,0 mmol) 6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-isocyan- β -D-glucopyranosyl)-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose in 10 ml Toluol wird tropfenweise zu einer siedenden Lösung von 10 mmol Tributylstannan und 160 mg Bis-[1-cyan-1-methyl-ethyl]-diazon in 4 ml Toluol gegeben. Die Reaktion ist nach 10 min beendet. Die Mischung wird auf 20° abgekühlt und i. Vak. eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt; Ausbeute: 511 mg (96%).

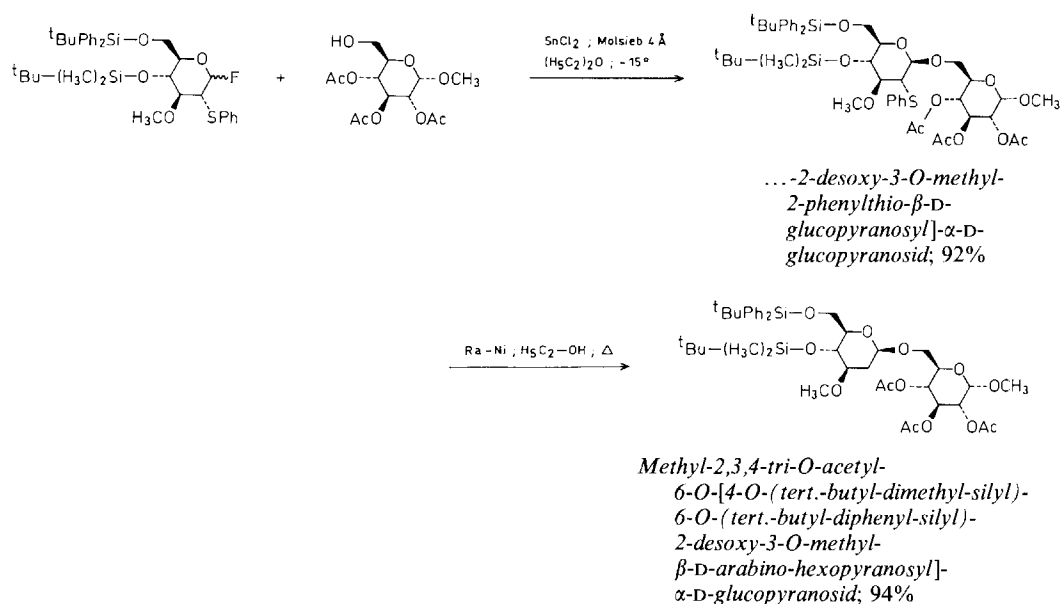
¹ P. Tavecchia, M. Trumtel, A. Veyrieres u. P. Sinay, Tetrahedron Lett. **30**, 2533 (1989).

² M. Trumtel, P. Tavecchia, A. Veyrieres u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **191**, 29 (1989).

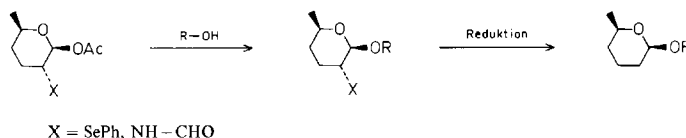
2.4. aus Glycosyl-fluoriden



Die Glycosidierung von O-geschützten 2-Desoxy-2-phenylthio-D-glucopyranosyl-fluoriden in Gegenwart von Zinn(II)-chlorid ist abhängig von dem verwendeten Lösungsmittel. Während in Dichlormethan ausschließlich α -glycosidisch verknüpfte 2'-Desoxy-2'-phenylthio-disaccharide erhalten werden, führt die analoge Reaktion in Diethylether als Lösungsmittel ebenfalls ausschließlich zu den entsprechenden β -glycosidisch verknüpften 2'-Desoxy-2'-phenylthio-disacchariden. Letztere werden durch Reduktion mit Raney-Nickel in die entsprechenden 2'-Desoxy- β -disaccharide übergeführt¹; z. B.:



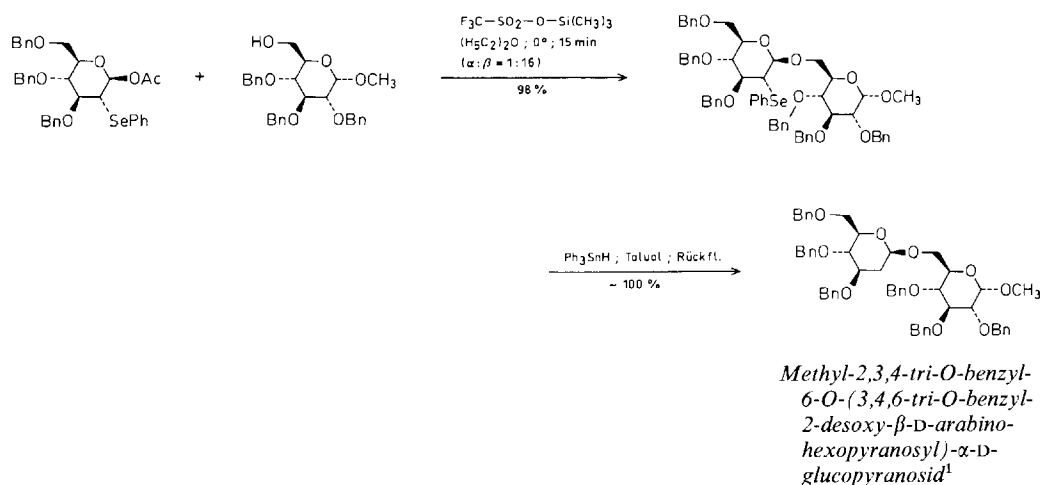
2.5. aus Glycosyl-estern



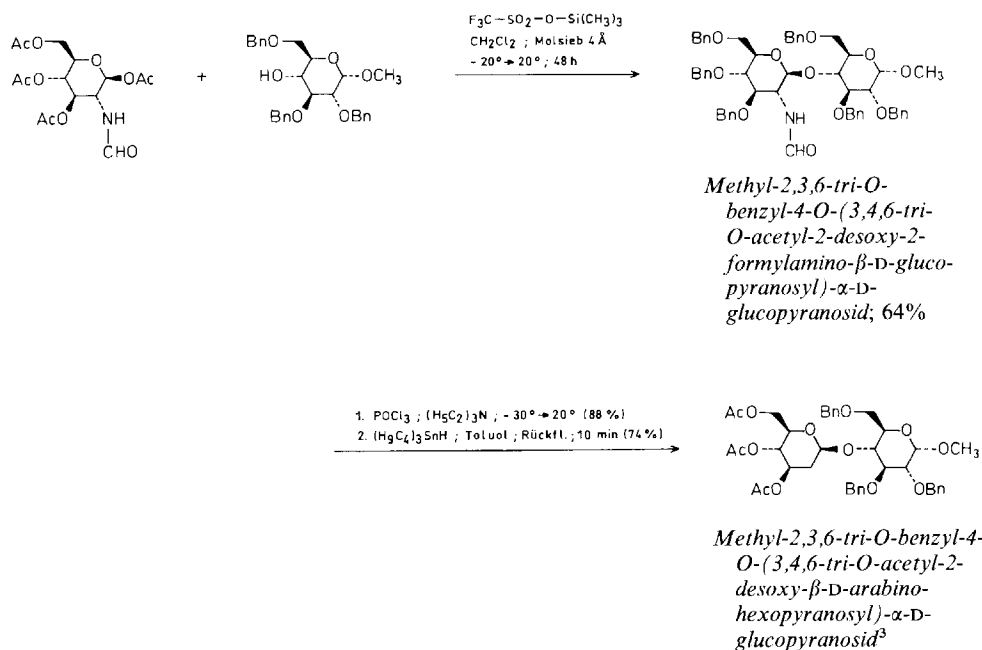
1,2-*Trans*-diäquatoriale Acetoxy-selenide sind aus Glycalen zugänglich. Sie werden mit Trifluormethansulfonsäure-trimethylester aktiviert und ergeben in Diethylether als Lösungsmittel mit Zuckeralkoholen 2'-Desoxy-2'-phenylselenenyl- β -disaccharide, die reduktiv in 2'-Desoxy- β -disaccharide übergeführt werden können²; z. B.:

¹ K. C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J. L. Randall u. A. Chucholowski, J. Am. Chem. Soc. **108**, 2466 (1986).

² M. Perez u. J.-M. Beau, Tetrahedron Lett. **30**, 75 (1989).



Analog reagiert 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-formylamino-β-D-glucopyranose mit Hydroxy-Gruppen von Sacchariden in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester zu 2'-Desoxy-2'-formylamino-β-disacchariden^{2,3}. Deren Deaminierung erfolgt wiederum wie auf S. 1046 beschrieben durch Dehydrierung zum Isocyan und radikalische Reduktion zu den entsprechenden 2'-Desoxy-β-disacchariden.

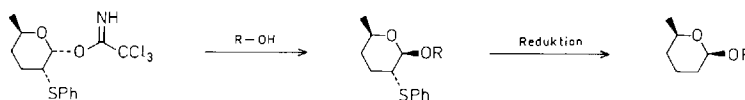


¹ M. Perez u. J.-M. Beau, Tetrahedron Lett. **30**, 75 (1989).

² P. Tavecchia, M. Trumtel, A. Veyrieres u. P. Sinay, Tetrahedron Lett. **30**, 2533 (1989).

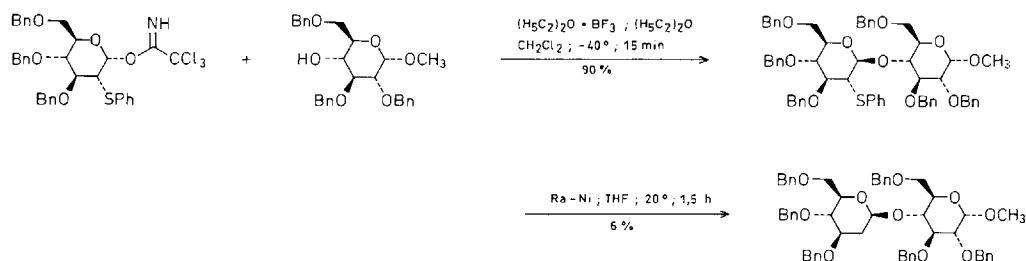
³ M. Trumtel, P. Tavecchia, A. Veyrieres u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **191**, 29 (1989).

2.6. aus Glycosyl-trichloracetimidaten



O-Benzylierte O-(2-Desoxy-2-phenylthio- α -D-glucopyranosyl)-trichloracetimide sind effektive Glycosyl-Donoren für indirekte 2-Desoxy- β -glycosid-Synthesen. Sie reagieren mit verschiedenen Glycosyl-Akzeptoren in Gegenwart von katalytischen Mengen an Diethylether-Trifluorboran als Promoter bevorzugt bzw. ausschließlich zu den entsprechenden 2-Desoxy-2-phenylthio- β -D-glucopyranosiden¹. Die Umsetzungen mit wenig nukleophilen Hydroxy-Gruppen von Sacchariden verlaufen selbst bei tiefen Temperaturen von -80° innerhalb weniger Minuten ab. Die 2-Desoxy-2-phenylthio- β -D-glucopyranoside können mit Raney-Nickel zu den 2-Desoxy- β -D-arabino-hexopyranosiden reduziert werden.

Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)- α -D-glucopyranosid:

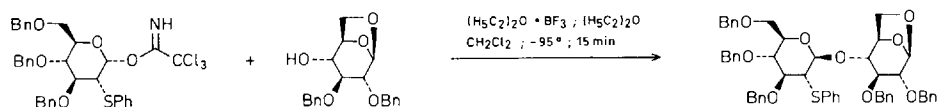


Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid¹: Eine Lösung von 687 mg (1,0 mmol) O-(3,4,6-Tri-O-benzyl-2-phenylthio-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-trichloracetimidat und 557 mg (1,2 mmol) Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid in 20 ml abs. Dichlormethan wird 30 min bei 20° in Gegenwart von 0,5 g Molekularsieb 4 \AA gerührt. Nach dem Abkühlen auf -40° werden 0,2 Äquivalente einer 0,1 M Lösung Diethylether-Trifluorboran in Diethylether-Dichlormethan (1 : 1) tropfenweise innerhalb 5–10 min zugefügt. Nach 15 min werden 0,5 g Natriumhydrogencarbonat zugefügt. Die Mischung wird 15 min nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert, der Rückstand wird 2mal mit je 10 ml Dichlormethan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Essigsäure-ethylester = 2 : 1); Ausbeute: 890 mg (90%).

Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)- α -D-glucopyranosid¹: Zu einer Lösung von 495 mg (0,5 mmol) Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-2-phenylthio- β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid in 30 ml abs. Tetrahydrofuran werden bei 20° ~ 4 g Raney-Nickel (WII) gegeben. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt (Laufmittel: Petrolether/Essigsäure-ethylester = 2 : 1). Wenn die Reaktion vollständig abgelaufen ist, wird die Mischung filtriert, der Rückstand wird 3mal mit je 10 ml abs. Tetrahydrofuran nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Essigsäure-ethylester = 2 : 1); Ausbeute: 292 mg (65%).

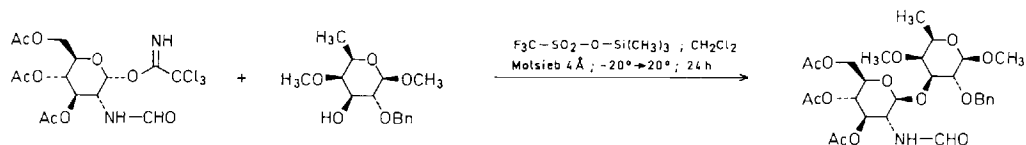
¹ R. Preuss u. R. R. Schmidt, Synthesis **1988**, 694.

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



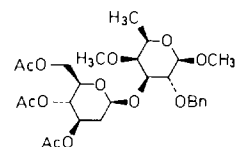
1,6-Anhydro-2,3-di-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-2-phenylthio- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose¹; 64% β + 21% α

Analog reagiert auch O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-formylamino- α -D-glucopyranosyl)-trichloracetimidat mit Hydroxy-Gruppen von Sacchariden in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester zu 2'-Desoxy-2'-formylamino- β -disacchariden^{2,3}. Deren Deaminierung erfolgt wie auf S. 1046 beschrieben durch Dehydrierung zum Isocyan und radikalische Reduktion zu den entsprechenden 2'-Desoxy- β -disacchariden.



Methyl-2-O-benzyl-4-O-methyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-formylamino- β -D-glucopyranosyl)- β -D-galactopyranosid; 64%

1. POCl₃; (H₅C₂)₃N; -30 °C \rightarrow 20 °C (92 %)
2. (HgCl₂)₃SnH; Toluol; Rückfl.; 10 min (86 %)



Methyl-2-O-benzyl-6-desoxy-4-O-methyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)- β -D-galactopyranosid³

Eine Modifizierung dieses Verfahrens ist die Glycosylierung mit β -Trichloracetimidaten von 2-Desoxy-2-phthalimido-hexopyranosen, die als effektivere Glycosyl-Donoren vorteilhaft für Umsetzungen Säure-empfindlicher Moleküle verwendet werden kann. Nach der β -1,2-*trans*-Disaccharid-Synthese wird die Phthalimido-Gruppe zur Amino-Gruppe gespalten. Das erhaltene 2'-Amino-2'-desoxy- β -disaccharid wird dann über eine N-Formylierung und weiter (wie oben beschrieben) durch Dehydratisierung zum 2'-Isocyan und reduktive Spaltung in das 2'-Desoxy- β -disaccharid übergeführt³.

¹ R. Preuss u. R. R. Schmidt, Synthesis **1988**, 694.

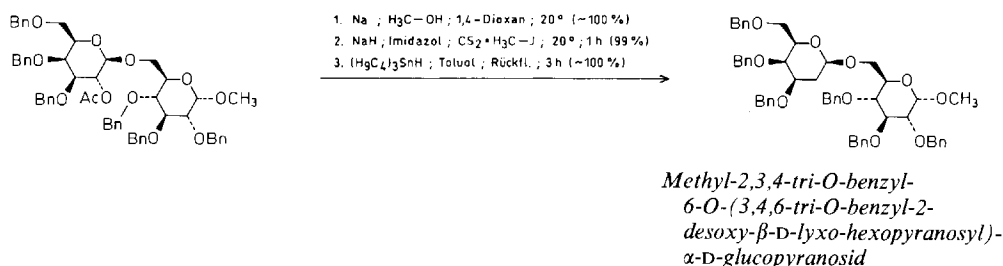
² P. Tavecchia, M. Trumtel, A. Veyrieres u. P. Sinay, Tetrahedron Lett. **30**, 2533 (1989).

³ M. Trumtel, P. Tavecchia, A. Veyrieres u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **191**, 29 (1989).

2.7. spezielle Verfahren

Eine Ergänzung obiger Verfahren, bei denen die Disaccharide durch glycosidische Verknüpfung aus zwei Monosaccharid-Bausteinen hergestellt und gegebenenfalls an C-2' reduziert werden, ist die Modifizierung von natürlich vorkommenden Disacchariden unter Erhalt der interglycosidischen Bindung¹. Deren selektive C-2'-Desoxygenierung ist jedoch aufgrund der notwendigen, regioselektiven Manipulation der Schutzgruppen relativ aufwendig.

Günstiger ist die gezielte Synthese von entsprechend geschützten Disacchariden, in denen die 2'-Hydroxy-Funktion selektiv freigesetzt werden kann. Beispielsweise sind aus O-Benzyl-geschützten Orthoestern oder 1,2-Di-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-hexopyranosen die β -1,2-*trans*-verknüpften Disaccharide erhältlich, in denen selektiv die 2'-O-Acetyl-Gruppe zur 2'-Hydroxy-Funktion verseift werden kann. Nach Überführung in die 2'-O-(Thio-thiocarbonyl)-Gruppe und deren radikalischer Reduktion sind die entsprechenden 2'-Desoxy- β -disaccharide erhältlich²⁻⁴.



¹ J. Thiem u. H. Karl, Chem. Ber. **113**, 3039 (1980).

² M. Trumtel, A. Veyrieres u. P. Sinay, Tetrahedron Lett. **30**, 2529 (1989).

³ M. Trumtel, P. Tavecchia, A. Veyrieres u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **191**, 29 (1989).

⁴ M. K. Gurjar u. P. K. Ghosh, Indian J. Chem., Sect. B **27**, 1063 (1988).

δ_7) Glycoside der 3-Desoxy-2-ulonsäuren

Zu den 3-Desoxy-2-ulonsäuren gehören die biologisch wichtigen Zucker aus der Klasse der Sialinsäuren (5-Amino-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosonsäure) sowie die 3-Desoxy-D-manno-2-octulosäure (KDO). Als 2-Oxo-zucker sind sie mit anderen Sacchariden über ketosidische Bindungen verknüpft.

Deren Glycosidierungen stellen insofern ein eigenständiges Problem der O-Glycosid-Synthese dar, als eine Carboxy-Gruppe mit der anomeren Position verknüpft ist. Dies vermindert die Reaktivität der Glycosyl-Donoren. Darüberhinaus haben diese Saccharide als 3-Desoxy-zucker bei der Aktivierung des anomeren Zentrums eine ausgeprägte Neigung zur Eliminierung, wobei eine C,C-Doppelbindung in Konjugation zur Carboxy-Gruppe entstehen kann. In Glycosid-Synthesen werden deshalb häufig 2,3-Dehydro-Derivate als Nebenprodukte oder gar als Hauptprodukte erhalten. Schließlich fehlt ein Nachbargruppen-aktiver Substituent in der C-3-Position, der für eine diastereoselektive Lenkung der Glycosidierung herangezogen werden könnte.

Es gibt verschiedene Wege, diese Probleme zu umgehen. Neben direkten Verfahren, die von Derivaten der 3-Desoxy-2-ulonsäuren ausgehen, gibt es – wie bei Glycosid-Synthesen der 2-Desoxy-zucker – auch mehrere indirekte Verfahren, in welchen die 3-Desoxy-Funktion erst nach der Glycosidierung erzeugt wird.

$\delta\delta_1$) Glycoside der Sialinsäuren

Die Glycopyranoside der Sialinsäuren liegen in der 1C_4 -Konformation vor. In den α -Glycosiden ist das Aglycon äquatorial am anomeren C-Atom gebunden, während es in den β -Glycosiden in axialer Anordnung vorliegt.

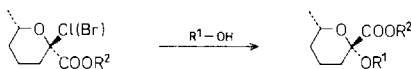
Ein Übersichtsartikel über chemische und enzymatische Methoden der Glycosidierung von Sialinsäuren ist erschienen¹.

i₁) α -Glycoside der Sialinsäuren



1. durch direkte Methoden

1.1. aus Glycosyl-chloriden und -bromiden



2-Desoxy-2-halogen-Derivate von Sialinsäuren sind häufig verwendete Glycosyl-Donoren für die selektive α -Glycosylierung primärer Hydroxy-Gruppen. Ursprünglich wurde das Glycosyl-chlorid einer O-geschützten Neuraminsäure, die (5-Acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl- β -D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosyl-chlorid)-onsäure unter Koenigs-Knorr-Bedingungen mit einfachen Alkoholen zu Alkyl-glycosiden umgesetzt², jedoch ist die Verwendung des entsprechenden Methylesters, *Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-*

¹ K. Okamoto u. T. Goto, *Tetrahedron Lett.* **46**, 5835 (1990).

² P. Meindl u. H. Tuppy, *Monatsh. Chem.* **96**, 802 (1965).

O-acetyl-2-chlor-2,3,5-tridesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranos)-onat¹, vorteilhafter. Mit sehr nukleophilen Alkoholen entstehen unter Koenigs-Knorr-Bedingungen die α -Alkyl-glycoside¹⁻⁴. Die Reaktionen verlaufen unter Inversion am anomeren C-Atom. Bei entsprechenden Glycosylierungen weniger reaktiver Alkohole werden jedoch anomere Mischungen erhalten. Darüberhinaus tritt die Bildung von 2,3-Dehydro-neuraminsäure-Derivaten durch intramolekulare Eliminierung in den Vordergrund.

Das Verfahren kann erfolgreich für die Glycosylierung primärer Hydroxy-Gruppen von Sacchariden herangezogen werden. Es werden bevorzugt die β -Glycosyl-chloride als Donoren verwendet. Bei Einsatz der entsprechenden β -Glycosyl-bromide werden hauptsächlich Eliminierungsprodukte erhalten. Katalysatoren der α -Glycosylierungen sind die von Koenigs-Knorr-Reaktionen bekannten unlöslichen Silber-Salze (Silber-carbonat⁵⁻⁸, -carbonat/-perchlorat⁹, -salicylat^{3, 10, 11}, -poly-maleat¹² und Silber-zeolith¹³), die die α -Glycosylierung von sehr nukleophilen, primären Hydroxy-Gruppen in guten Ausbeuten bewirken. Jedoch werden bereits bei entsprechenden Umsetzungen mit weniger nukleophilen, primären Hydroxy-Gruppen nur geringe Mengen der gewünschten α -Disaccharide neben größeren Mengen an Eliminierungsprodukten erhalten⁶. Dies gilt auch bei Verwendung des reaktiveren heterogenen Promotors Silbersilicat⁶.

Bei Einsatz von Quecksilber(II)-Katalysatoren [Mischungen aus Quecksilber(II)-cyanid mit -bromid] in unpolaren Lösungsmitteln, wie Dichlormethan, wird die unerwünschte Eliminierungsreaktion weitgehend unterdrückt und die Bildung der Disaccharide tritt in den Vordergrund^{6, 14}. Die Reaktionen verlaufen jedoch nicht stereoselektiv. Man erhält ein Gemisch aus α - und β -glycosidisch verknüpften Disacchariden, die chromatographisch getrennt werden müssen. Trotz dieser Einschränkung ist diese Methode jedoch das Verfahren der Wahl für die α -Glycosylierung weniger reaktiver primärer Hydroxy-Gruppen¹⁵⁻²².

¹ R. Kuhn, P. Lutz u. D. L. Mac Donald, Chem. Ber. **99**, 611 (1966).

² R. K. Yu u. R. Ledeen, J. Biochem. **244**, 1306 (1969).

³ D. J. M. van der Vleugel, W. A. R. van Heeswijk u. J. F. G. Vliegthart, Carbohydr. Res. **102**, 121 (1982).

⁴ R. Roy, C. A. Laferriere, A. Gamian u. H. J. Jennings, J. Carbohydr. Chem. **6**, 161 (1987).

⁵ A. Ya. Khorlin, I. M. Privalova u. I. B. Bystrova, Carbohydr. Res. **19**, 272 (1971).

⁶ H. Paulsen u. H. Tietz, Carbohydr. Res. **125**, 47 (1984).

⁷ H. Kunz u. H. Waldmann, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1985**, 638.

⁸ H. Kunz, H. Waldmann u. U. Klinkhammer, Helv. Chim. Acta **71**, 1868 (1988).

⁹ H. Paulsen u. U. von Deesen, Carbohydr. Res. **146**, 147 (1986).

¹⁰ D. J. M. van der Vleugel, F. R. Wasserburg, J. W. Zwikker u. J. F. G. Vliegthart, Carbohydr. Res. **104**, 221 (1982).

¹¹ V. Pozsgay, H. J. Jennings u. D. L. Kasper, J. Carbohydr. Chem. **6**, 41 (1987).

¹² R. Brossmer, H. Friebohn, G. Keilich, B. Löser u. M. Supp, Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. **359**, 1064 (1978).

¹³ R. L. Thomas, A. K. Sarkar, K. Kohata, S. A. Abbas u. K. L. Matta, Tetrahedron Lett. **31**, 2825 (1990).

¹⁴ H. Paulsen u. H. Tietz, Angew. Chem. **94**, 934 (1982); engl.: **21**, 927.

¹⁵ T. Kitajima, M. Sugimoto, T. Nukada u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **127**, C1 (1984).

¹⁶ T. Ogawa u. M. Sugimoto, Carbohydr. Res. **135**, C5 (1985).

¹⁷ H. Paulsen, U. von Deesen u. H. Tietz, Carbohydr. Res. **137**, 63 (1985).

¹⁸ H. Paulsen u. H. Tietz, Angew. Chem. **97**, 118 (1985); engl.: **24**, 128.

¹⁹ H. Paulsen u. H. Tietz, Carbohydr. Res. **144**, 205 (1985).

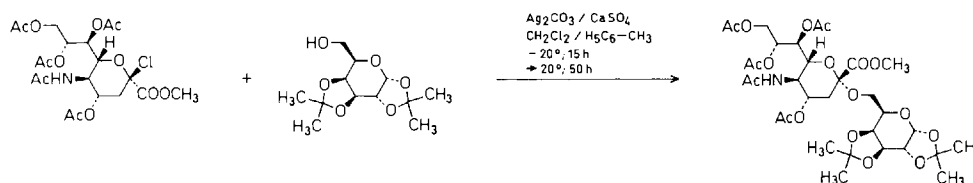
²⁰ M. Numata, M. Sugimoto, K. Koike u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **163**, 209 (1987).

²¹ H. Iijima u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **172**, 183 (1988).

²² M. Numata, M. Sugimoto, S. Shibayama u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **174**, 73 (1988).

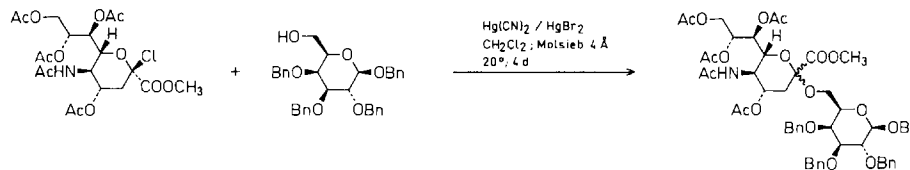
Bei Verwendung von Silber-trifluormethansulfonat werden in Abhängigkeit von den jeweiligen Reaktionsbedingungen entweder die α -Anomeren^{1,2} oder die β -Anomeren^{3,4} bevorzugt erhalten. Tetrahydrofuran als Lösungsmittel fördert die Bildung des α -Anomeren¹, auch bei Verwendung von Zinn(II)-trifluormethansulfonat⁵ als Katalysator.

6-O-[Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose⁶:



100 mg Silbercarbonat, 250 mg Drierite und 60 mg (0,23 mmol) 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose werden i. Hochvak. getrocknet. Nach Zugabe von 2 ml Dichlormethan wird 1 h unter Stickstoff gerührt und auf -40° abgekühlt. Es werden 27,5 mg (0,054 mmol) Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3,5-tridesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranos)-onat in 1,6 ml Dichlormethan/Toluol (1 : 1) zugetropft. Anschließend wird 15 h bei -20° und nach langsamem Erwärmen 50 h bei 20° gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt, filtriert und mit Wasser ausgeschüttelt. Die organ. Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der erhaltene Sirup wird säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (Laufmittel: Toluol/Aceton = 2 : 1); Ausbeute: 27,4 mg (67%).

Benzyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosid und Benzyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosid⁶:



420 mg (0,78 mmol) Benzyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosid, 120 mg (0,48 mmol) Quecksilber(II)-cyanid, 55 mg (0,15 mmol) Quecksilber(II)-bromid und 220 mg gepulvertes Molekularsieb 4 Å werden i. Hochvak. getrocknet und 1 h mit 10 ml Dichlormethan unter Stickstoff gerührt. Dann wird eine Lösung von 198 mg (0,39 mmol) Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3,5-tridesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranos)-onat in 10 ml Dichlormethan bei 20° zugetropft. Nach 4 d bei 20° wird mit Dichlormethan verdünnt, über Celite filtriert, mit wäßr. Kaliumjodid-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der zurückbleibende Sirup wird säulenchromatographisch an Kieselgel getrennt (Laufmittel: Chloroform-Methanol = 300 : 1); Ausbeute: α -Disaccharid: 140 mg (36%); β -Disaccharid: 190 mg (48%).

¹ H. Iijima u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **172**, 183 (1988).

² M. Nakamura, K. Furuhashi u. H. Ogura, Chem. Pharm. Bull. **36**, 4807 (1988).

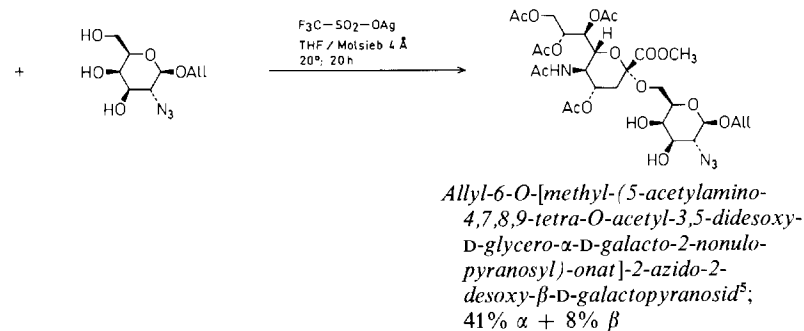
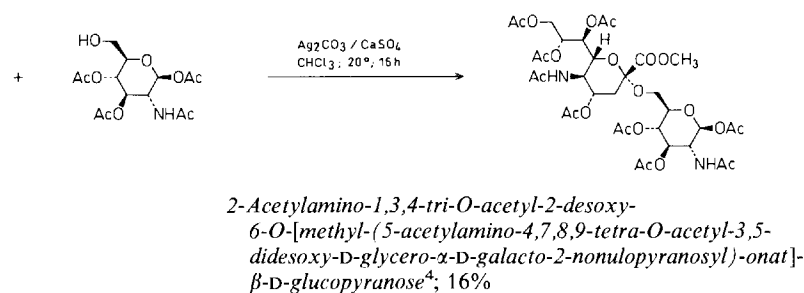
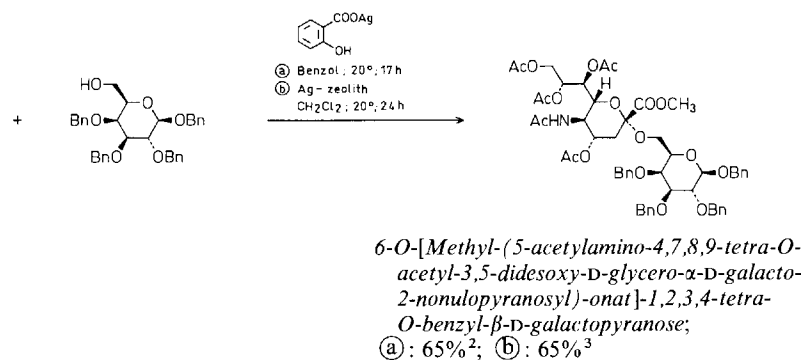
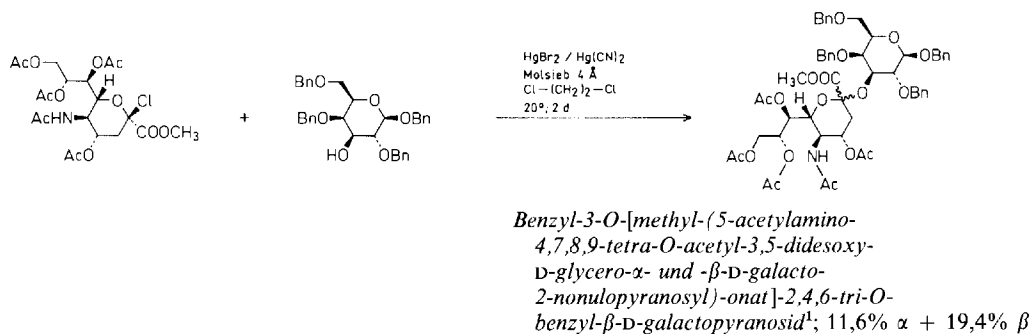
³ D. J. M. van der Vleugel, J. W. Zwikker, J. F. G. Vliegthart, S. A. A. van Boeckel u. J. H. van Boom, Carbohydr. Res. **105**, 19 (1982).

⁴ H. H. Brandstetter u. E. Zbiral, Monatsh. Chem. **114**, 1247 (1983).

⁵ A. Lubineau, C. Auge, B. Bouxom u. C. Gautheron, J. Carbohydr. Chem. **11**, 59 (1992).

⁶ H. Paulsen u. H. Tietz, Carbohydr. Res. **125**, 47 (1984).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.:



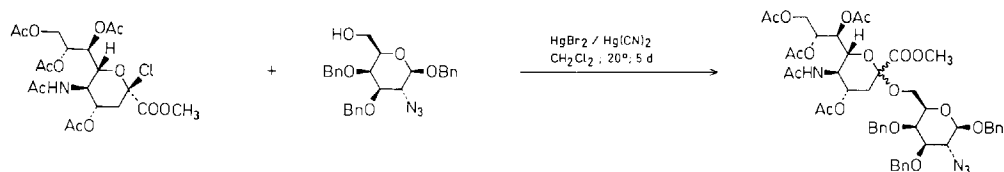
¹ M. Numata, M. Sugimoto, K. Koike u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **163**, 209 (1987).

² D.J.M. van der Vleugel, F.R. Wasserburg, J.W. Zwikker u. J.F.G. Vliegthart, Carbohydr. Res. **104**, 221 (1982).

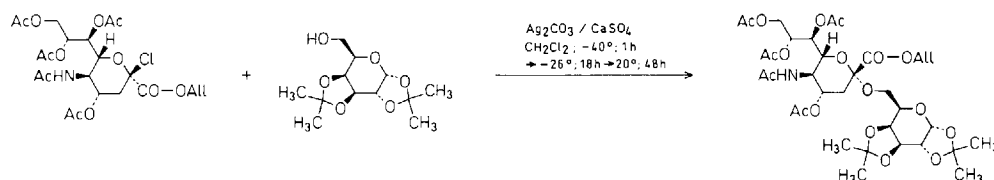
³ R.L. Thomas, A.K. Sarkar, K. Kohata, S.A. Abbas u. K.L. Matta, Tetrahedron Lett. **31**, 2825 (1990).

⁴ A. Ya. Khorlin, I.M. Privalova u. I.B. Bystrova, Carbohydr. Res. **19**, 272 (1971).

⁵ H. Iijima u. T. Ogawa, Carbohydr. Res. **172**, 183 (1988).

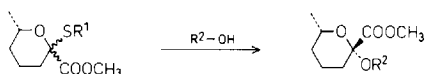


Benzyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α - und β -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- β -D-galactopyranosid¹; 42% α + 36% β



6-O-[Allyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-1,2:3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose²; 40% α + 7% β

1.2. aus Thioglycosiden



2-Thio-glycoside von Sialinsäuren sind effektive Glycosyl-Donoren sowohl für deren α - als auch β -glycosidische Verknüpfung. Das anomere Ergebnis der Reaktion ist abhängig von der anomeren Konfiguration des Thioglycosids und von dem verwendeten Lösungsmittel. Bei Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel werden bevorzugt die α -glycosidisch verknüpften Disaccharide erhalten, während in inerten Lösungsmitteln wie Dichlormethan bevorzugt die β -glycosidisch verknüpften Produkte gebildet werden.

Die Aktivierung von anomeren Mischungen von 2-Phenyl-2-thio-glycosiden der Sialinsäuren kann mit Phenyl-quecksilber-trifluormethansulfonat³, Quecksilber(II)-acetat⁴ oder N-Jod-succinimid^{3,4} erfolgen, wobei jedoch entweder geringe Ausbeuten und/oder geringe anomere Selektivitäten erzielt werden.

Der Katalysator der Wahl für die O-Glycosidierung von Alkyl-2-thio-sialinsäure-Derivaten ist Dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat. Bereits bei tiefen Temperaturen gelingt die Glycosylierung primärer oder sekundärer Hydroxy-Gruppen von Sacchariden in guten bis sehr guten Ausbeuten. Während in Dichlormethan bevorzugt die

¹ H. Paulsen, U. von Deesen u. H. Tietz, Carbohydr. Res. **137**, 63 (1985).

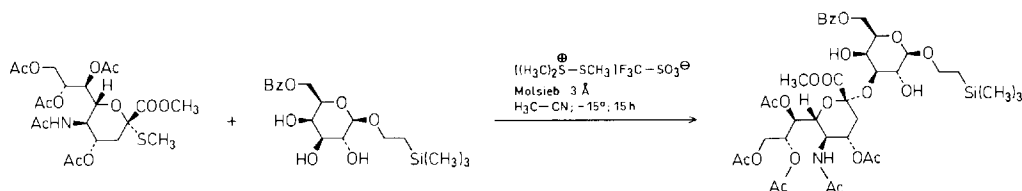
² H. Kunz, H. Waldmann u. U. Klinkhammer, Helv. Chim. Acta **71**, 1868 (1988).

³ E. Kirchner, F. Thiem, R. Dernick, J. Heukeshoven u. J. Thiem, J. Carbohydr. Chem. **7**, 453 (1988).

⁴ D. Crich u. T.J. Ritchie, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1988**, 985.

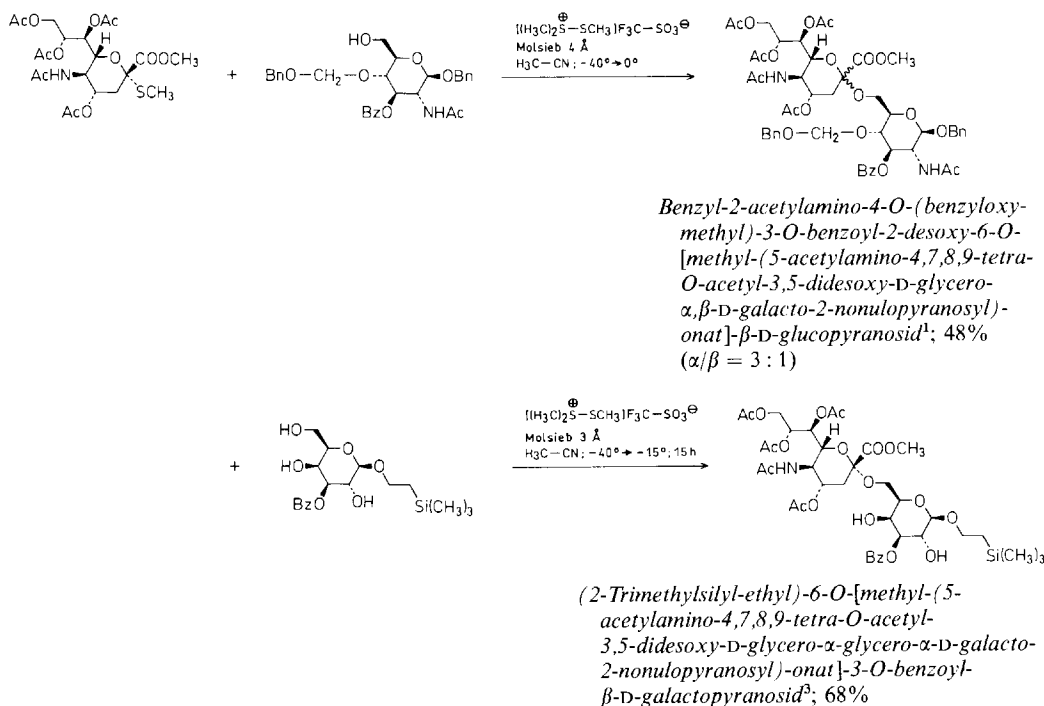
β -verknüpften Disaccharide erhalten werden, führen die entsprechenden Reaktionen in Acetonitril bevorzugt zu den entsprechenden α -verknüpften Disacchariden¹⁻⁶.

(2-Trimethylsilyl-ethyl)-3-O-[methyl-(5-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-6-O-benzoyl- β -D-galactopyranosid³:



Zu einer Lösung von 160 mg (0,42 mmol) (2-Trimethylsilyl-ethyl)-6-O-benzyl- β -D-galactopyranosid und 430 mg (0,82 mmol) Methyl-(methyl-3-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)-onat in 2,5 ml abs. Acetonitril werden 400 mg Molekularsieb 3 Å gegeben. Die Mischung wird 5 h bei 20° gerührt und dann auf -40° abgekühlt. Eine Mischung von 0,85 g Dimethylmethylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat und 0,85 g Molekularsieb 3 Å wird bei -40° zugegeben. Das Rühren wird 15 h bei -15° fortgesetzt. Die Niederschläge werden abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organ. Phasen werden nacheinander mit 1 M Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der erhaltene Sirup wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Essigsäure-ethylester/Hexan = 1 : 1); Ausbeute: 154 mg (43%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



¹ O. Kanie, M. Kiso u. A. Hasegawa, J. Carbohydr. Chem. **7**, 501 (1988).

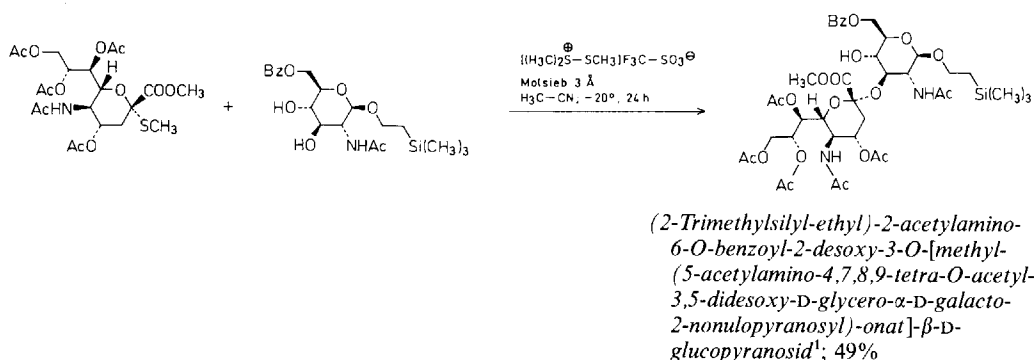
² T. Murase, H. Ishida, M. Kiso u. A. Hasegawa, Carbohydr. Res. **188**, 71 (1989).

³ T. Murase, A. Kameyama, K. P. R. Kartha, H. Ishida, M. Kiso u. A. Hasegawa, J. Carbohydr. Chem. **8**, 265 (1989).

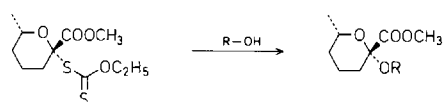
⁴ H. Prabhanjan, M. Kiso u. A. Hasegawa, Carbohydr. Res. **222**, C1 (1991).

⁵ A. Hasegawa, K. Adachi, M. Yoshida u. M. Kiso, J. Carbohydr. Chem. **11**, 95 (1992).

⁶ A. Hasegawa, M. Ogawa, Y. Kojima u. M. Kiso, J. Carbohydr. Chem. **11**, 333 (1992).

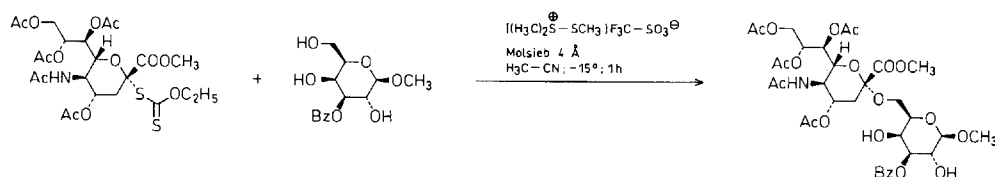


1.3. aus O-Ethyl-S-glycosyl-dithiocarbonaten



O-Ethyl-S-(α-glycosyl)-dithiocarbonate von Neuraminsäuren sind potente Glycosyl-Donoren, die mit Dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat² oder effektiver mit Trifluormethanthiosulfonsäure-S-methylester (in situ hergestellt aus Silber-trifluormethansulfonat und Methansulfenyl-bromid)³⁻⁵ aktiviert werden können. Das anomere Ergebnis der Glycosid-Synthese ist abhängig vom verwendeten Lösungsmittel. In Dichlormethan werden die β-Glycoside gebildet, während in Acetonitril oder höheren Carbonsäurenitrilen, die die intermediäre Bildung von β-Nitrilium-Ionen bewirken (inverser anomerer Effekt), das jeweilige α-Anomere das bevorzugte Produkt ist. Die Umsetzungen sind bei tiefen Temperaturen innerhalb von ein bis zwei Stunden beendet.

Methyl-6-O-[methyl-(5-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onate]-3-O-benzoyl-β-D-galactopyranosid²:



Eine Mischung von 90 mg (0,3 mmol) Methyl-3-O-benzoyl-β-D-galactopyranosid, 150 mg (0,3 mmol) einer 1 : 1-Mischung von Dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat mit Molekularsieb 3 Å und 150 mg Molekularsieb 3 Å in 1 ml abs. Acetonitril wird 15 min bei -15° gerührt. Es wird innerhalb von 30 min mit einer Lösung von 90 mg (0,15 mmol) O-Ethyl-S-[methyl-(5-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-α-D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onate]-dithiocarbonat in 1 ml Acetonitril versetzt und 60 min bei -15° weitergerührt. Anschließend wird mit 0,2 ml Diisopropylamin versetzt, mit Dichlormethan verdünnt, über Celite filtriert und eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Toluol/Methanol = 30 : 1 → 15 : 1). Es wird zuerst das β-Glycosid (18,6 mg; 16%) eluiert, anschließend das α-Glycosid; Ausbeute: 56 mg (48%).

¹ A. Hasegawa, M. Ogawa, Y. Kojima u. M. Kiso, J. Carbohydr. Chem. **11**, 333 (1992).

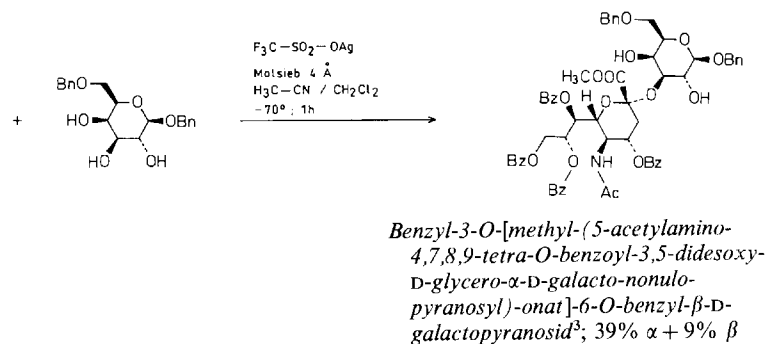
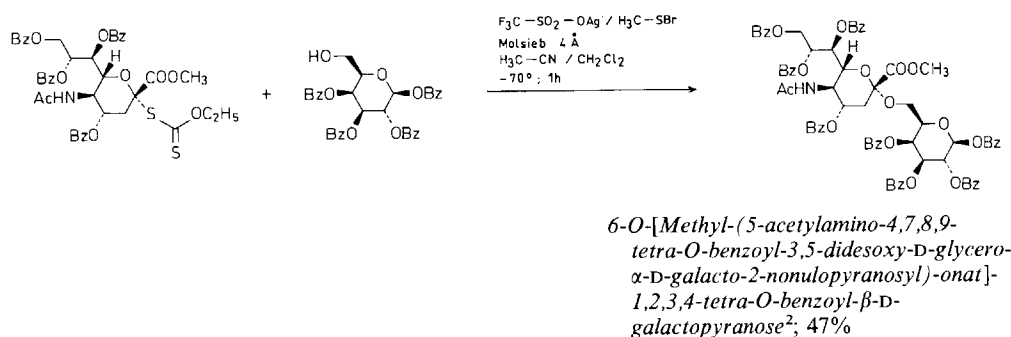
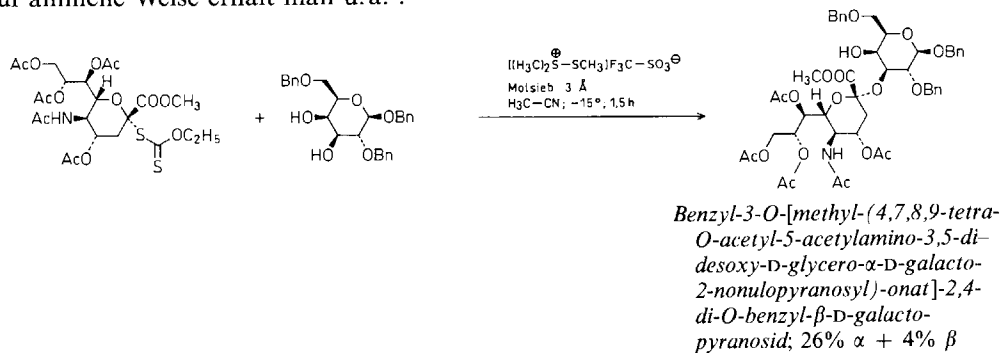
² A. Marra u. P. Sinay, J. Carbohydr. Res. **195**, 303 (1990).

³ W. Birberg u. H. Lönn, Tetrahedron Lett. **32**, 7453 (1991).

⁴ W. Birberg u. H. Lönn, Tetrahedron Lett. **32**, 7457 (1991).

⁵ H. Lönn u. K. Stenvall, Tetrahedron Lett. **33**, 115 (1992).

Auf ähnliche Weise erhält man u.a.¹:



2. durch indirekte Methoden

Mehrere indirekte Verfahren der Glycosidierung von Sialinsäuren verwenden C-3-substituierte Glycosyl-Donoren. Die C-3-Substituenten dirigieren als Nachbargruppen-aktive Reste die anomere Selektivität und unterdrücken die Eliminierungsreaktion zu den 2,3-ungesättigten Sialinsäure-Derivaten. Als C-3-Substituenten werden Hydroxy-Gruppen, Halogen-Atome, Phenylthio- oder Phenylseleno-Funktionen verwendet. Nach der eigentlichen Glycosidsynthese werden sie reaktiv abgespalten, wodurch die 3-Desoxyfunktion eingeführt wird.

¹ A. Marra u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **195**, 303 (1990).

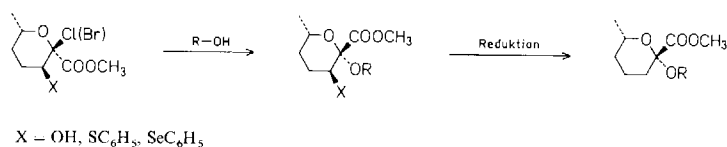
² W. Birberg u. H. Lönn, Tetrahedron Lett. **32**, 7453 (1991).

³ W. Birberg u. H. Lönn, Tetrahedron Lett. **32**, 7457 (1991).

2.1. aus Glycalen durch Halogen-alkoxylierung

Glycal-Derivate von Sialinsäuren reagieren in Gegenwart von N-Brom- oder N-Jod-succinimid nur mit primären, sehr reaktiven Alkoholen zu Glycosiden^{1,2}. Dieses indirekte Verfahren, das bei Synthesen von 2'-Desoxy-2'-halogen- α -disacchariden mit großem Erfolg herangezogen werden kann, versagt im Fall der Sialinsäuren aufgrund der reduzierten Enoether-Aktivität, die in den α,β -ungesättigten Ester-Derivaten vorliegt.

2.2. aus Glycosyl-chloriden und -bromiden



O-Acetyl-geschützte 2-Desoxy-2 β -chlor-(bzw. -brom)-3 β -hydroxy-neuraminsäure-ester sind aus den entsprechenden 2,3-Anhydro-sialinsäuren durch Behandlung mit Titan(IV)-chlorid bzw. -bromid zugänglich. Die Glycosidierung des Chlorhydrins in Gegenwart von Silber-trifluormethansulfonat ergibt Mischungen von α - und β -Glycosiden. Mit diesem Glycosyl-Donor können nur primäre Hydroxy-Gruppen glycosyliert werden^{3,4}. Das entsprechende Bromhydrin ist ein effektiverer Glycosyl-Donor. Mit diesem Baustein gelingt auch die selektive α -Glycosylierung sekundärer Hydroxy-Gruppen^{3,5,6}. Für diese Verknüpfung ist Silber-trifluormethansulfonat der beste Katalysator, Dinatrium-hydrogenphosphat dient zur Neutralisation der gebildeten Trifluormethansulfonsäure. Bei Verwendung von Quecksilber(II)-cyanid/-bromid anstelle von Silber-trifluormethansulfonat werden geringere Ausbeuten bei bevorzugter Bildung der entsprechenden β -Glycoside erhalten.

Die Hydroxy-Gruppen in den erhaltenen Disacchariden werden durch Phenoxy-thiocarbonylierung und nachfolgende Reduktion mit Tributylstannan in die Desoxy-Funktionen übergeführt.

¹ R. Julina, I. Müller, A. Vasella u. R. Wyler, Carbohydr. Res. **164**, 415 (1987).

² E. Kirchner, F. Thiem, R. Dernick, J. Heukeshoven u. J. Thiem, J. Carbohydr. Chem. **7**, 453 (1988).

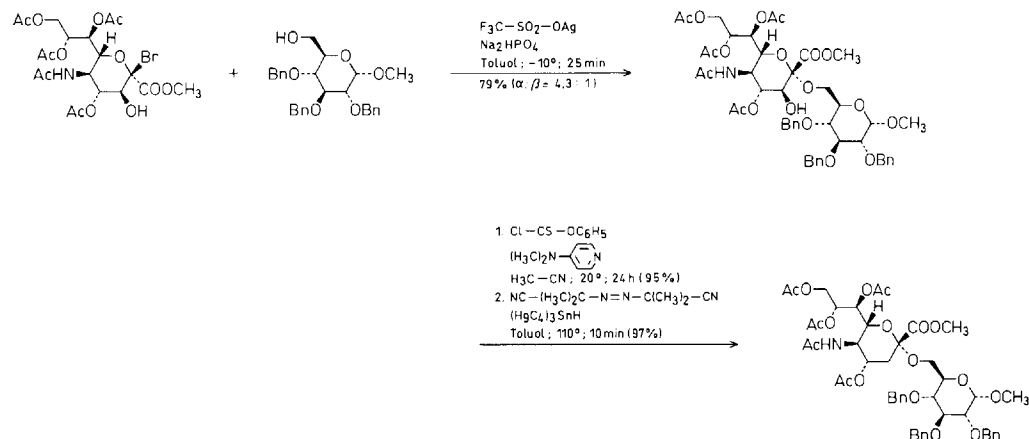
³ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Tetrahedron Lett. **27**, 5233 (1986).

⁴ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Tetrahedron **43**, 5919 (1987).

⁵ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Tetrahedron Lett. **27**, 5229 (1986).

⁶ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Tetrahedron **44**, 1291 (1988).

Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid:



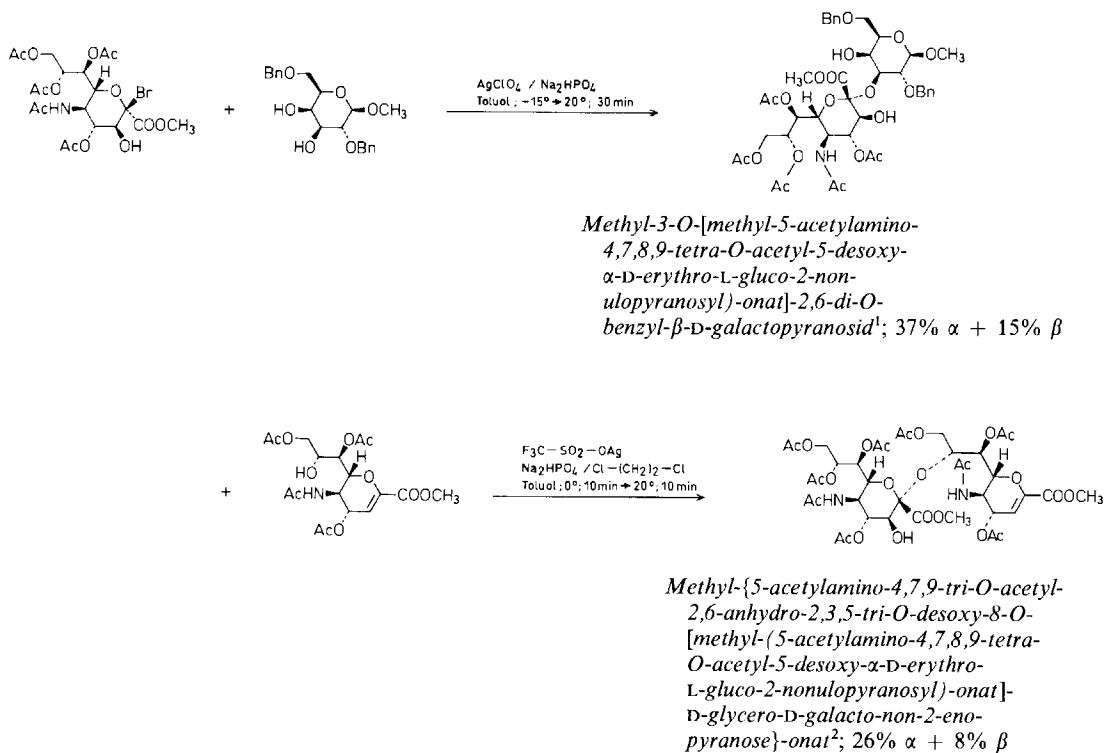
*Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-5-desoxy- α -D-erythro-L-glucopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid*¹: Zu einer Mischung von 70 mg (0,12 mmol) Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-bromo-2,5-dideoxy- β -D-erythro-L-glucopyranosyl)-onat, 57 mg (0,12 mmol) Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid und 80 mg wasserfreiem Dinatriumhydrogenphosphat in 1,5 ml abs. Toluol wird bei -10° unter Rühren eine Lösung von 32 mg (0,12 mmol) Silber-trifluormethansulfonat gegeben. Die Mischung wird 10 min bei -10° und dann 15 min bei 20° gerührt. Es wird mit Essigsäure-ethylester verdünnt und filtriert. Der Rückstand wird mit Essigsäure-ethylester gewaschen. Die vereinigten organ. Phasen werden i. Vak. eingeengt, in Essigsäure-ethylester aufgenommen und nacheinander mit 5%iger Natriumthiosulfat-Lösung, 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der erhaltene Sirup wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Benzol/Aceton = 3 : 2); Ausbeute: 75 mg (64%).

*Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-5-desoxy-3-O-(phenoxy-thiocarbonyl)- α -D-erythro-L-glucopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid*¹: Zu einer Lösung von 55 mg (0,058 mmol) Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-5-desoxy- α -D-erythro-L-glucopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid und 30 mg (0,25 mmol) 4-Dimethyl-amino-pyridin in 1,5 ml abs. Acetonitril werden 16 μl (0,12 mmol) Thiokohlensäure-chlorid-O-phenylester unter Argon gegeben. Die Mischung wird 24 h bei 20° gerührt und eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäure-ethylester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organ. Phase wird wie üblich aufgearbeitet. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Benzol/Aceton = 3 : 1); Ausbeute: 60 mg (95%).

*Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid*¹: Zu einer Lösung von 110 mg (0,10 mmol) Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-5-desoxy-3-O-(phenoxy-thiocarbonyl)- α -D-erythro-L-glucopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid in 1,5 ml Toluol werden 54 μl (0,20 mmol) Tributylstannan und eine katalytische Menge an Bis-[1-cyan-1-methyl-ethyl]-diazon gegeben. Die Mischung wird 10 min auf 110° erhitzt und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Benzol/Aceton = 2 : 1); Ausbeute: 92 mg (97%).

¹ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Tetrahedron **43**, 5919 (1987).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



Zur Erhöhung der α -Selektivität kann anstelle der Hydroxy-Gruppe in der 3 β -Position der Neuraminsäure auch eine Phenylthio-Gruppe¹ verwendet werden. Sie weist eine höhere Nachbargruppen-Aktivität auf und erhöht dadurch den Anteil des α -glycosidisch verknüpften Disaccharids. Mit diesem C-3-Substituenten sind Glycosyl-bromide die Glycosyl-Donoren der Wahl, die die selektive α -Glycosylierung selbst von sekundären Hydroxy-Gruppen in guten Ausbeuten bewirken³⁻⁸. Die Phenylthio-Gruppe wird mit Tributylstannan zur Desoxy-Funktion reduziert³.

¹ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Tetrahedron **43**, 5919 (1987).

² K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Tetrahedron **44**, 1291 (1988).

³ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 3987 (1988).

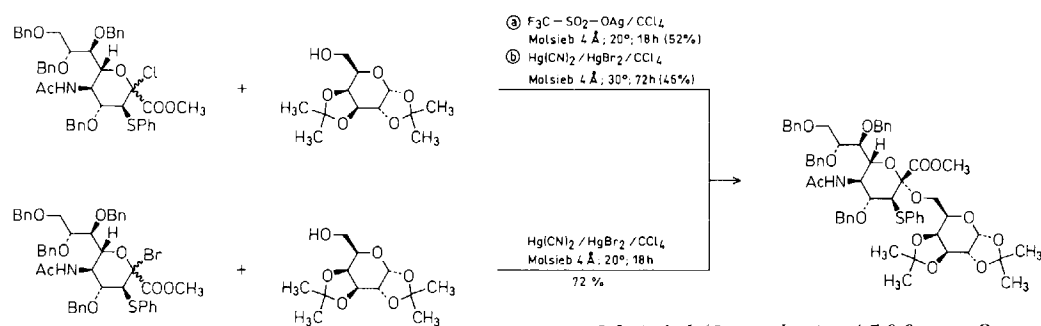
⁴ T. Kondo, H. Abe u. T. Goto, Chem. Lett. **1988**, 1657.

⁵ Y. Ito, M. Numata, M. Sugimoto u. T. Ogawa, J. Am. Chem. Soc. **111**, 8508 (1989).

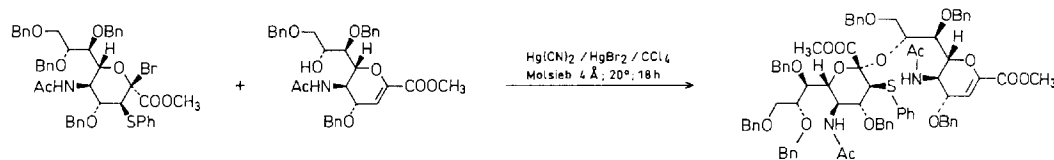
⁶ M. Sugimoto, K. Fujikura, S. Nunomura, T. Horisaki, S. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **31**, 385 (1990).

⁷ Y. Nakahara, H. Iijima, S. Sibayama u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **31**, 6987 (1990).

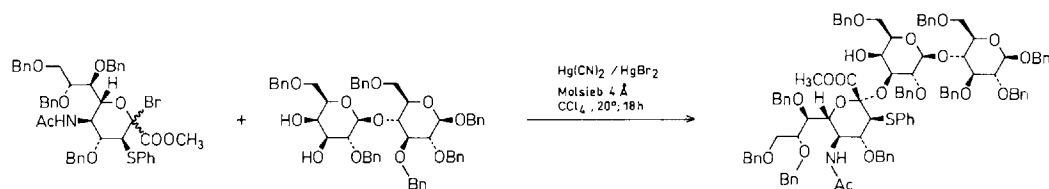
⁸ K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, N. J. Bockovich u. C.-H. Wong, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1991**, 870.



6-O-[Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-benzyl-3,5-didesoxy-3-phenylthio- α -D-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-onat]-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose¹



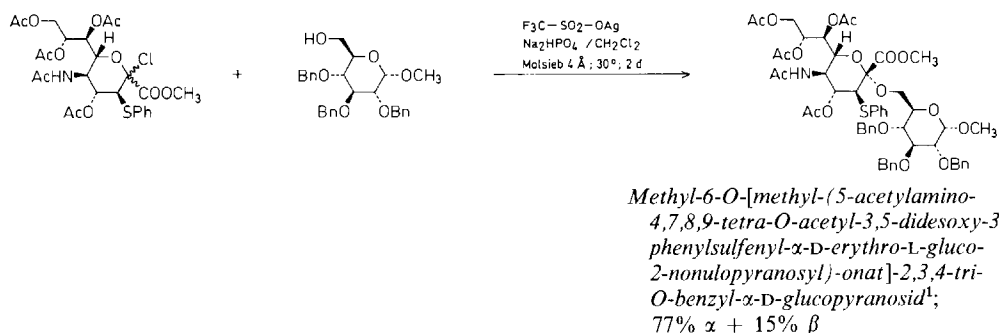
Methyl-{5-acetylamino-2,6-anhydro-4,7,9-tri-O-benzyl-2,3,5-tridesoxy-8-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-benzyl-3,5-didesoxy-3-phenylthio- α -D-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-onat]-D-glycero-D-galacto-non-2-eno-pyranose}-onat²; 64%



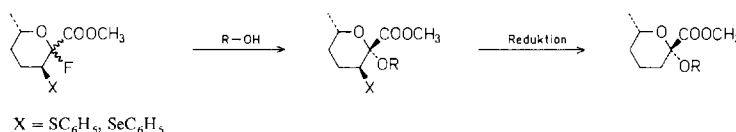
Benzyl-4-O-{3-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-benzyl-3,5-didesoxy-3-phenylthio- α -D-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,6-di-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl}-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid¹; 78%

¹ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 3987 (1988).

² Y. Ito, M. Numata, M. Sugimoto u. T. Ogawa, J. Am. Chem. Soc. **111**, 8508 (1989).

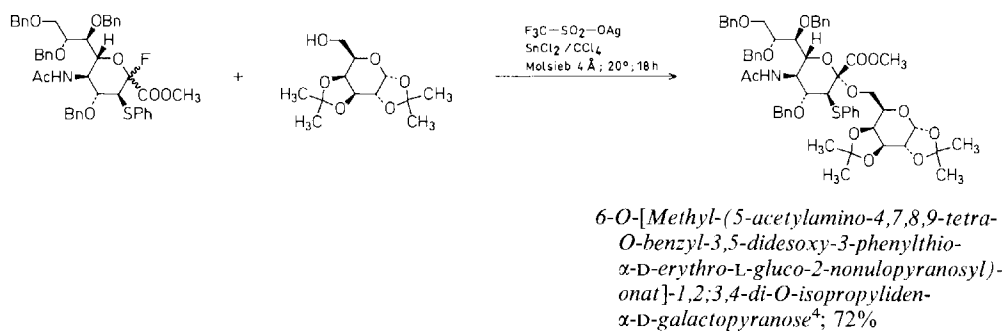


2.3. aus Glycosyl-fluoriden



Die sehr feste C–F-Bindung in O-Acetyl-geschützten 2-Desoxy-2- β -fluor-3- β -hydroxy-neuraminsäure-estern widersteht der Aktivierung durch Diethylether-Trifluorboran und verschiedenen anderen Katalysatoren, so daß diese Glycosyl-fluoride nicht für die Verknüpfung von Neuraminsäuren verwendet werden können².

Per-O-benzylerte 2-Desoxy-2- β -fluor-3- β -phenylthio- (bzw. -phenylseleno)-neuraminsäure-ester stellen im Gegensatz dazu jedoch aktivere Glycosyl-Donoren dar. Sie lassen sich mit der Kombination aus Silber-trifluormethansulfonat und Zinn(II)-chlorid aktivieren und reagieren mit primären oder sekundären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden ausschließlich zu α -glycosidisch verknüpften Disacchariden^{3,4}. Zinn(II)-trifluormethansulfonat oder Tributylzinn-trifluormethansulfonat sind ebenfalls geeignete Promotoren der Glycosidierung, sie führen jedoch auch zur Bildung der entsprechenden β -glycosidisch verknüpften Disaccharide³.

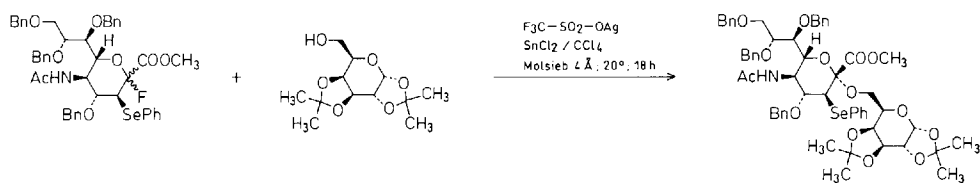


¹ T. Kondo, H. Abe u. T. Goto, Chem. Lett. **1988**, 1657.

² Y. Nakahara, H. Iijima, S. Sibayama u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **31**, 6987 (1990).

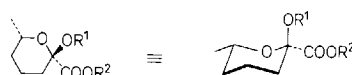
³ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **28**, 6221 (1987).

⁴ Y. Ito u. T. Ogawa, Tetrahedron Lett. **29**, 3987 (1988).



6-O-[Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-benzyl-3,5-didesoxy-3-phenylselenyl- α -D-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-onat]-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose¹; 46%

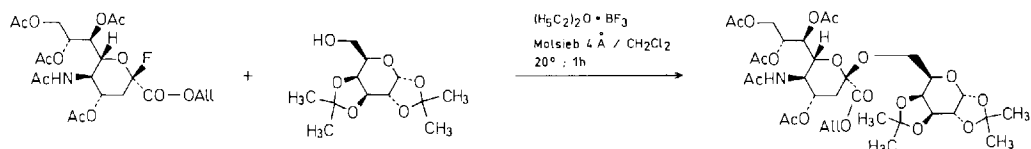
i₂) β -Glycoside der Sialinsäuren



1. durch direkte Methoden

Verschiedene direkte Verfahren zur Synthese von β -glycosidisch verknüpften Sialinsäureglycosiden wurden bereits vorstehend erwähnt. Bei diesen Verfahren handelt es sich um Glycosidierungen, die mit geringer Diastereoselektivität zu Anomerenmischungen führen. Aus den Gemischen wird das β -Glycosid durch chromatographische Trennungen erhalten. Das Lösungsmittel spielt in diesen Glycosid-Synthesen eine große Rolle. Während das in den Übergangszustand involvierte Acetonitril über β -Nitrilium-Ionen zur bevorzugten Bildung von α -Glycosiden führt, werden bei entsprechenden Reaktionen in inerten Lösungsmitteln (z. B. Dichlormethan) bevorzugt die entsprechenden β -glycosidisch verknüpften Disaccharide erhalten.

Beispiele für direkte β -Glycosidierungen von Sialinsäure-Derivaten sind neben den in vorstehenden Beispielen angeführten Reaktionen die folgenden²⁻⁵:



6-O-[Allyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose³; 37% β + 7% α

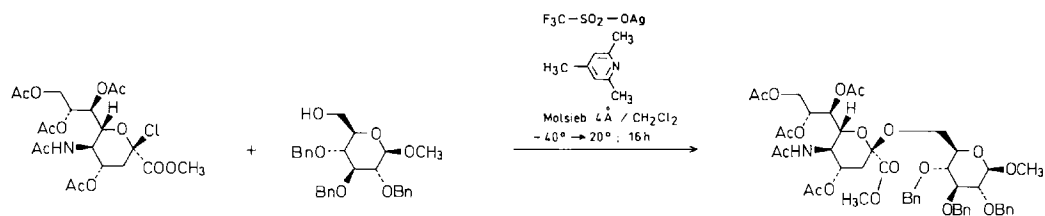
¹ K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, N. J. Bockovich u. C.-H. Wong, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1991**, 870.

² H. H. Brandstetter u. E. Zbiral, Monatsh. Chem. **114**, 1247 (1983).

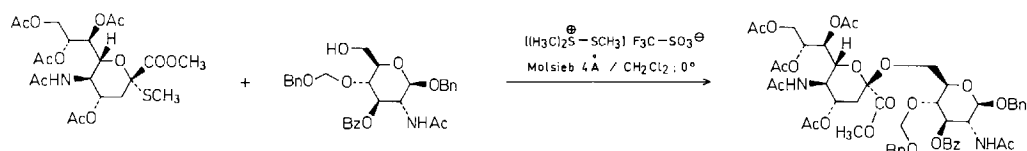
³ H. Kunz, H. Waldmann u. U. Klinkhammer, Helv. Chim. Acta **71**, 1868 (1988).

⁴ O. Kanie, M. Kiso u. A. Hasegawa, J. Carbohydr. Chem. **7**, 501 (1988).

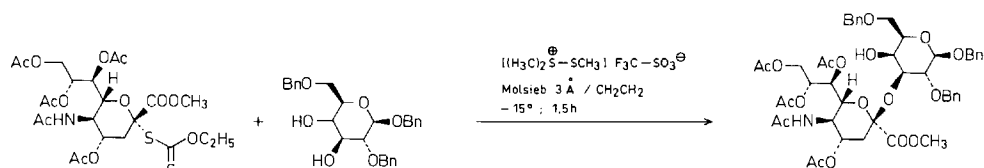
⁵ A. Marra u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **195**, 303 (1990).



Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nomulopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl-β-D-glucopyranosid¹; 41% β + 10% α



Benzyl-2-acetylamino-3-O-benzoyl-4-O-(benzyloxy-methyl)-2-desoxy-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nomulopyranosyl)-onat]-β-D-glucopyranosid²; 39% β + 19% α



Benzyl-3-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nomulopyranosyl)-onat]-2,6-di-O-benzyl-β-D-galactopyranosid³; 25%

¹ H. H. Brandstetter u. E. Zbiral, Monatsh. Chem. **114**, 1247 (1983).

² O. Kanie, M. Kiso u. A. Hasegawa, J. Carbohydr. Chem. **7**, 501 (1988).

³ A. Marra u. P. Sinay, Carbohydr. Res. **195**, 303 (1990).

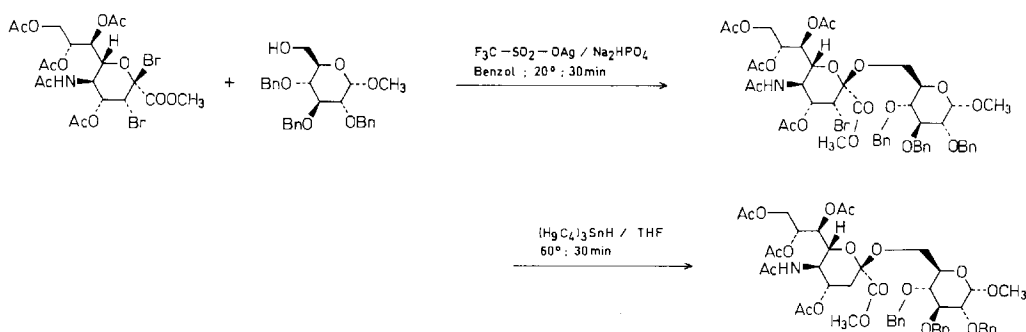
2. durch indirekte Methoden

Indirekte Verfahren zur β -Glycosidierung von Sialinsäuren gehen von 3-substituierten Glycosyl-Donoren aus.

Ein vielfach verwendeter Glycosyl-Donor ist Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,3-dibrom-2,3,5-tridesoxy- β -D-erythro-L-manno-2-nonulopyranos)-onat¹, das aus Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,6-anhydro-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-enopyranos)-onat² durch *trans*-Addition von Brom an die C,C-Doppelbindung zugänglich ist. Mit primären oder sekundären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden reagiert es in Gegenwart von Silber-trifluormethansulfonat ausschließlich zu den entsprechenden β -Glycosiden^{3,4}. Die hohe Stereoselektivität der Reaktion wird auf die sterische Abschirmung der α -Seite durch den C-3-Brom-substituenten zurückgeführt. Durch Reduktion des C-3'-Brom-Atoms mit Tributylstannan sind die Sialinsäure-glycoside erhältlich. Diese Methode stellt den einfachsten, stereoselektiven Zugang zu β -glycosidisch verknüpften Sialinsäure-disacchariden dar.

Der entsprechende 3-Brom-2-chlor-2,3-didesoxy-sialinsäure-methylester liefert unter vergleichbaren Bedingungen Mischungen der beiden anomeren Disaccharide⁴.

Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy- β -D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid:



Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3-brom-3,5-didesoxy- β -D-erythro-L-manno-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid⁴: Zu einer Lösung von 400 mg (0,63 mmol) Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,3-dibrom-2,3,5-tridesoxy- β -D-erythro-L-manno-2-nonulopyranos)-onat, 310 mg (0,67 mmol) Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid und 340 mg wasserfreiem Dinatriumhydrogenphosphat in 6 ml Benzol wird unter Rühren eine Lösung von 170 mg (0,66 mmol) Silber-trifluormethansulfonat in 6 ml Benzol gegeben. Die Mischung wird 30 min bei 20° gerührt und über eine Celite-Schicht abgesaugt. Der Rückstand wird mit Essigsäure-ethylester gewaschen. Die vereinigten organ. Phasen werden i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in Essigsäure-ethylester aufgenommen und mit 5%iger Natriumthiosulfat-Lösung, 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der erhaltene Sirup wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Benzol/Aceton = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1); Ausbeute: 450 mg (70%).

¹ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Bull. Chem. Soc. Jpn. **60**, 631 (1987).

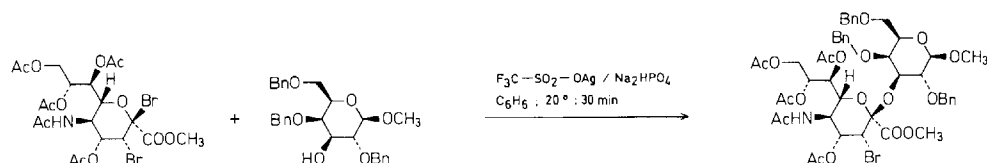
² P. Meindl u. H. Tuppy, Monatsh. Chem. **100**, 1295 (1969).

³ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Chem. Lett. **1986**, 1449.

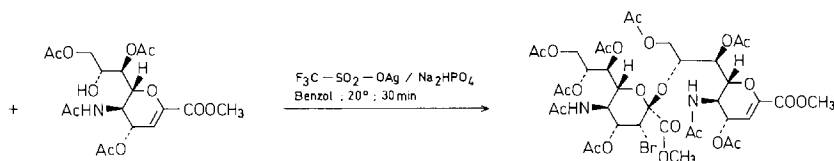
⁴ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Tetrahedron **43**, 5909 (1987).

*Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy- β -D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid*¹: Zu einer Lösung von 380 mg (0,37 mmol) Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3-brom-3,5-didesoxy- β -D-erythro-L-manno-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid in 5 ml Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff 0,2 ml (0,74 mmol) Tributylstannan gegeben. Die Mischung wird 30 min auf 60° erwärmt und eingengt. Der erhaltene Sirup wird säulenchromatographisch an Aluminiumoxid gereinigt (Laufmittel: Benzol/Essigsäure-ethylester = 1 : 1); Ausbeute: 340 mg (97%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



*Methyl-3-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3-brom-3,5-didesoxy- β -D-erythro-L-manno-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosid*¹; 50%

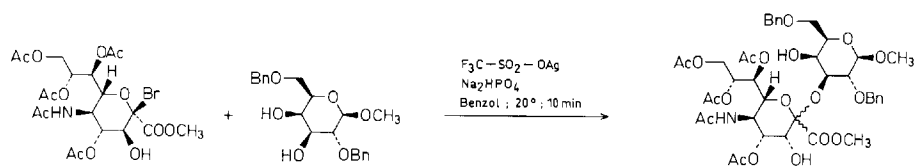


*Methyl-{5-acetylamino-4,7,9-tri-O-acetyl-2,6-anhydro-3,5-didesoxy-8-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3-brom-3,5-didesoxy- β -D-erythro-L-manno-2-nonulopyranosyl)-onat]-D-glycero-D-galacto-non-2-enopyranos}-onat*¹; 58%

Das anomere Ergebnis der Glycosidierung von O-Acetyl-geschützten 2-Desoxy-2- β -halogen-3- β -hydroxy-N-acetyl-neuraminsäure-methylestern in Gegenwart von Silber-trifluormethansulfonat [oder weniger effektiv Quecksilber(II)-cyanid/-bromid] ist abhängig von der Temperatur. Bei kinetischer Kontrolle der Reaktion (tiefe Temperaturen) werden aus Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-brom-2,5-didesoxy- β -D-erythro-L-glucopyranosyl)-onat bevorzugt die α -Glycoside gebildet (s. o.), während bei thermodynamischer Reaktionsführung (Reaktionstemperaturen um 20°) bevorzugt die entsprechenden β -glycosidisch verknüpften Disaccharide gebildet werden²; z. B.²:

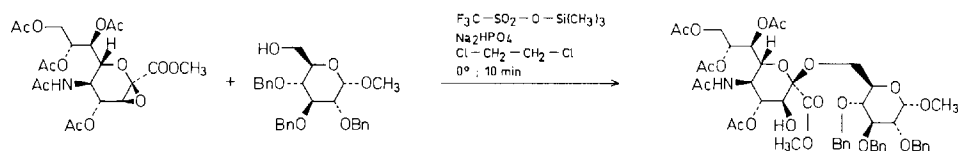
¹ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Tetrahedron **43**, 5909 (1987).

² K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Tetrahedron **43**, 5919 (1987).

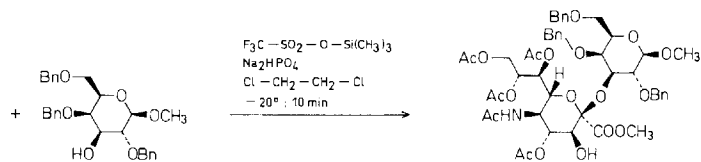


Methyl-3-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-5-desoxy- β -D-erythro-L-glucopyranosyl)-onat]-2,6-di-O-benzyl- β -D-galactopyranosid; 71% ($\alpha : \beta = 1 : 2$)

Die Reaktion des 2 β ,3 β -Epoxy-neuraminsäure-Derivats Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,3-anhydro-5-desoxy- β -D-erythro-L-glucopyranosyl)-onat in Gegenwart von Protonen- oder Lewisäuren führt nur mit dem sehr nukleophilen Alkohol Methanol unter S_N2 -Substitution am anomeren C-Atom zu α -Glycosiden. Bereits mit primären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden entstehen bei der Glycosidierung dieses Oxirans entgegen der Erwartung ausschließlich die β -glycosidisch verknüpften Disaccharide; z. B.¹:



Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-5-desoxy- β -D-erythro-L-glucopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid; 56%



Methyl-3-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-5-desoxy- β -D-erythro-L-glucopyranosyl)-onat]-2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosid; 64%

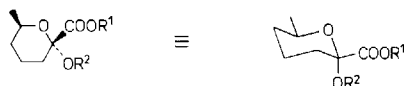
$\delta\delta_2$ Glycoside der 3-Desoxy-D-manno-2-octulosäure (KDO)

3-Desoxy-D-manno-2-octulosäure (KDO) liegt in der Pyranose-Form in der 4C_1 -Konformation vor. Aufgrund des anomeren Effekts sind die α -Glycoside der KDO mit axial ständigem Aglycon thermodynamisch stabiler als die entsprechenden β -Glycoside. Bei Glycosidierungen von KDO-Derivaten sind die gleichen Probleme wie bei der Glycosidierung von Sialinsäuren zu überwinden: verminderte Reaktivitäten von Glycosyl-Donoren aufgrund der benachbarten Carboxy-Gruppe, kein Substituent in Nachbarschaft zum anomeren C-Atom, der für eine diastereoselektive Lenkung herangezogen werden kann, und die hohe Tendenz zur Eliminierung unter Ausbildung α,β -ungesättigten KDO-Derivaten.

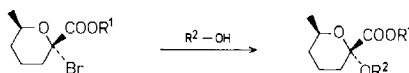
¹ K. Okamoto, T. Kondo u. T. Goto, Bull. Chem Soc. Jpn. **60**, 637 (1987).

Ein Übersichtsartikel beschreibt die Synthese von 3-Desoxy-D-manno-2-octulosonsäurehaltigen Oligosacchariden¹.

i₁) α -Glycoside



1. aus Glycosyl-bromiden



Das aus dem Penta-O-acetat von KDO herstellbare Pyranosylchlorid Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3-didesoxy- β -D-manno-2-octulopyranos)-onat ist für Glycosylierungen von Hydroxy-Gruppen von Sacchariden aufgrund zu geringer Reaktivität nur eingeschränkt verwendbar². Wesentlich breiter einsetzbar ist das reaktivere Glycosyl-bromid, welches vorteilhaft aus dem KDO-Peracetat mit Titan(IV)-bromid erhältlich ist^{3,4}. Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-2-brom-2,3-didesoxy- β -D-manno-2-octulopyranos)-onat reagiert in Gegenwart von Quecksilber(II)-cyanid/-bromid-Katalysatoren in inerten, unpolaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan, gegebenenfalls unter Zusatz von Toluol, nahezu ausschließlich zu α -glycosidisch verknüpften Disacchariden^{3,4}. Bei Übergang zu polaren Lösungsmitteln erhöht sich tendenziell der Anteil der β -glycosidisch verknüpften Produkte, jedoch sind die α -Glycoside nach wie vor die Hauptprodukte. Diese Reaktion ist erfolgreich für die α -Glycosylierung primärer oder sekundärer Hydroxy-Gruppen von Sacchariden herangezogen worden⁵⁻¹⁰.

Andere geeignete Katalysatoren ähnlicher Reaktionen sind Silber-trifluormethansulfonat/Tetramethyl-harnstoff⁴ oder Silber-perchlorat/-carbonat^{4,11}.

¹ P. Waldstätten, R. Christian, G. Schulz, F.M. Unger, P. Kosma, C. Kratky u. H. Paulsen, ACS Symp. Ser. **231**, 121 (1983).

² A.K. Bhattacharjee, H.J. Jennings u. C.P. Kenny, Biochemistry **17**, 645 (1978).

³ H. Paulsen, Y. Hayauchi u. F.M. Unger, Carbohydr. Res. **111**, C5 (1983).

⁴ H. Paulsen, Y. Hayauchi u. F.M. Unger, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1270.

⁵ S. Nakamoto u. K. Achiwa, Chem. Pharm. Bull. **35**, 4537 (1987).

⁶ S. Nakamoto u. K. Achiwa, Chem. Pharm. Bull. **36**, 202 (1988).

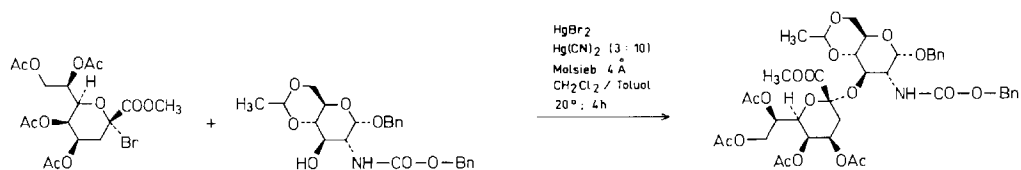
⁷ M. Kiso, M. Fujita, E. Hayashi, A. Hasegawa u. F.M. Unger, J. Carbohydr. Chem. **6**, 691 (1987).

⁸ M. Kiso, M. Fujita, M. Tanahashi, Y. Fujishima, Y. Ogawa, A. Hasegawa u. F.M. Unger, Carbohydr. Res. **177**, 51 (1988).

⁹ P. Kosma, G. Schulz u. H. Brade, Carbohydr. Res. **183**, 183 (1988).

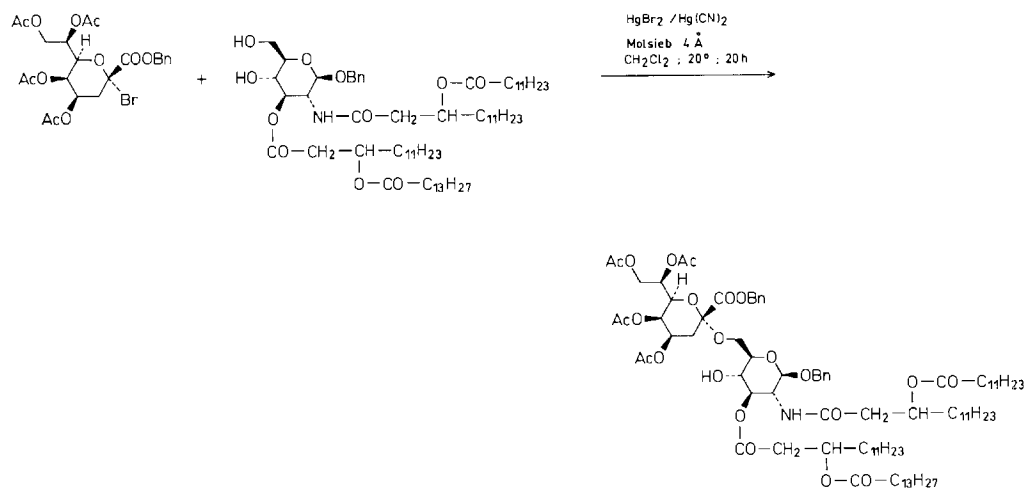
¹⁰ H. Paulsen u. C. Krogmann, Liebigs Ann. Chem. **1989**, 1203.

¹¹ H. Paulsen u. M. Schüller, Liebigs Ann. Chem. **1987**, 249.

Benzyl-2-(benzyloxycarbonyl-amino)-2-desoxy-4,6-O-ethyliden-3-O-[methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-3-desoxy- α -D-manno-2-octulopyranosyl)-onat]- α -D-glucopyranosid¹:

Die Lösung von 1,2 g (2,79 mmol) Benzyl-2-(benzyloxycarbonyl-amino)-4,6-O-ethyliden- α -D-glucopyranosid in 100 ml Dichlormethan/Toluol (1 : 1) wird mit 556 mg (2,20 mmol) Quecksilber(II)-cyanid, 213 mg (0,59 mmol) Quecksilber(II)-bromid und 1,0 g Molekularsieb 4 Å versetzt und 1 h bei 20° gerührt. Es werden 927 mg (1,92 mmol) Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-2,3-dideoxy- β -D-manno-2-octulopyranosyl)-onat in 30 ml Dichlormethan innerhalb 1 h zutropft. Die Mischung wird 3 h bei 20° gerührt. Der Ansatz wird mit Dichlormethan verdünnt und filtriert. Die organ. Phase wird mit wäbr. Kaliumjodid-Lösung und 4mal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Zur Abtrennung des entstandenen Eliminierungsproduktes (Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-2,6-anhydro-3-desoxy-D-manno-oct-2-enopyranosyl)-onat wird der Rückstand in 100 ml Dichlormethan und 200 ml abs. Methanol aufgenommen und mit 20 ml einer 0,2 N Natriummethanolat-Lösung versetzt. Nach 1 h bei 20° wird mit Ionenaustauscher (Amberlite IR 120, H⁺-Form) neutralisiert und filtriert. Nach Einengen i. Hochvak. wird das deacetylierte Produktgemisch säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 30 : 1 \rightarrow 5 : 1). Die erhaltene Disaccharid-Fraktion wird in 10 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 1,5 ml Acetanhydrid, 1,5 ml Pyridin und 5 mg 4-(Dimethylamino)-pyridin acetyliert. Nach 18 h bei 20° wird auf 0° abgekühlt und mit 10 ml Methanol versetzt. Nach 0,5 h wird der Ansatz i. Hochvak. eingeengt. Der Rückstand wird 3mal mit Toluol versetzt und jeweils eingedampft, und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Ether = 1 : 1); Ausbeute: 998 mg (43%).

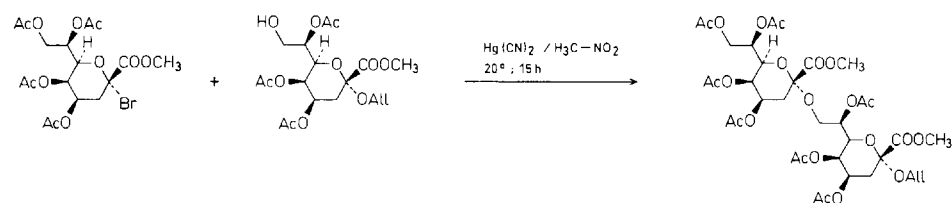
Auf ähnliche Weise erhält man u. a.:



Benzyl-6-O-[benzyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-3-desoxy- α -D-manno-2-octulopyranosyl)-onat]-2-desoxy-2-[(R)-3-dodecanoyloxy-tetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxy-tetradecanoyl]- β -D-glucopyranosid²; 31% α + 6% β

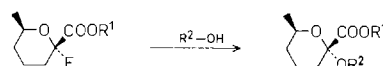
¹ H. Paulsen, Y. Hayauchi u. F.M. Unger, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1270.

² S. Nakamoto u. K. Achiwa, Chem. Pharm. Bull. **35**, 4537 (1987).

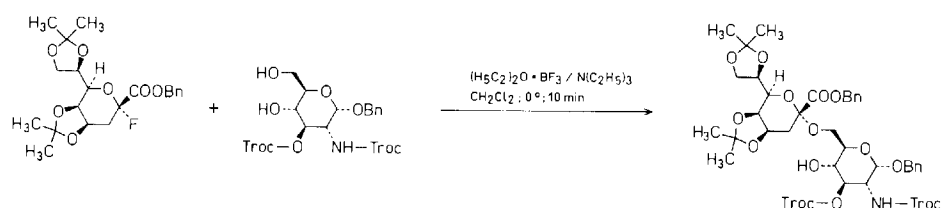


*Methyl-{allyl-4,5,7-tri-O-acetyl-3-desoxy-8-O-[methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-3-desoxy- α -D-manno-2-octulopyranosyl)-onat]- α -D-manno-2-octulopyranosid}-onat*¹; 59%

2. aus Glycosyl-fluoriden



Bei der Kopplung von Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-chloracetyl-2,3-didesoxy-2-fluor-D-manno-2-octulopyranos)-onat mit primären Alkoholen von Sacchariden in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran werden anomere Mischungen der Disaccharide erhalten, in denen die β -Glycoside die Hauptprodukte sind^{2, 3}. Im Gegensatz dazu führt die Verknüpfung von Methyl- bzw. Benzyl-(2-fluor-2,3-didesoxy-4,5,7,8-di-O-isopropyliden- α -D-manno-2-octulopyranos)-onat, die beide in einer B_{3,6}-Boot-Konformation vorliegen, in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran mit hoher Stereoselektivität zu α -ketosidisch verknüpften Disacchariden^{4, 5}; z. B.⁴:



Benzyl-2-desoxy-3-O-(2,2,2-trichlor-ethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlor-ethoxycarbonylamino)-6-O-[benzyl-(3-desoxy-4,5,7,8-di-O-isopropyliden- α ,D'-manno-2-octulopyranosyl)-onat]- α -D'-glucopyranosid; 60%

¹ P. Kosma, G. Schulz u. H. Brade, Carbohydr. Res. **183**, 183 (1988).

² M. Kiso, M. Fujita, E. Hayashi, A. Hasegawa u. F.M. Unger, J. Carbohydr. Chem. **6**, 691 (1987).

³ M. Kiso, M. Fujita, M. Tanahashi, Y. Fujishima, Y. Ogawa, A. Hasegawa u. F.M. Unger, Carbohydr. Res. **177**, 51 (1988).

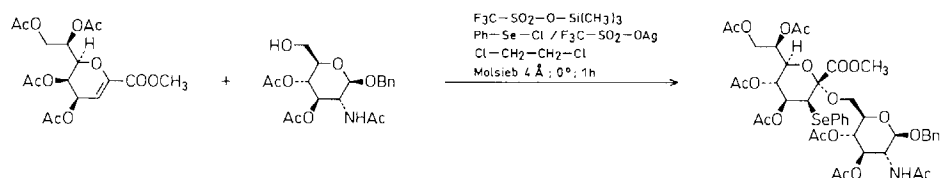
⁴ M. Imoto, N. Kusunose, Y. Matsuura, S. Kusumoto u. T. Shiba, Tetrahedron Lett. **18**, 6277 (1987).

⁵ M. Imoto, N. Kusunose, S. Kusumoto u. T. Shiba, Tetrahedron Lett. **29**, 2227 (1988).

3. durch indirekte Methoden

Eine stereoselektive α -Glycosidierung der KDO wird durch Phenylseleno-Substituenten in der β -C-3-Position der KDO erreicht. KDO-Glycalester reagieren mit dem sehr elektrophilen Triufluormethanselenosulfonsäure-Se-phenylester unter *anti*-Addition zu (3-Desoxy-3-phenylseleno-2-octulopyranosyl-trifluormethansulfonat)-onaten, die über Episelenonium-Ionen mit Alkoholen ausschließlich zu α -ketosidisch verknüpften Disacchariden reagieren^{1,2}. Die KDO-Konjugate sind durch reduktive Abspaltung der Phenylseleno-Gruppe erhältlich.

Benzyl-2-acetylamino-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy-6-O-[methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-3-desoxy-3-phenylseleno-D-glycero- α -D-talo-2-octulopyranosyl)-onat]- β -D-glucopyranosid¹:



Zu einer Mischung von 46 mg (0,26 mmol) Benzolselenenylchlorid und 0,5 g Molekularsieb 4 Å in 2 ml 1,2-Dichlor-ethan werden unter Rühren bei 0° und unter Argon 51 mg (0,20 mmol) Silbertrifluormethansulfonat und 2 μ l (2,67 mg; 0,012 mmol) Triufluormethansulfonsäure-trimethylsilylester gegeben. Nach 30 min wird eine Lösung von 48 mg (0,12 mmol) Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-2,6-anhydro-3-desoxy-D-manno-oct-2-enopyranos)-onat und 39 mg (0,10 mmol) Benzyl-2-acetylamino-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid in 4 ml 1,2-Dichlor-ethan tropfenweise zugegeben. Die Mischung wird 1 h bei 0° gerührt und filtriert. Das Filtrat wird mit wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Aceton = 10 : 1); Ausbeute: 38 mg (40%).

i₂) β -Glycoside der 3-Desoxy-D-manno-2-octulonsäure

Das α -Glycosyl-bromid der KDO, Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-2-brom-2,3-didesoxy- α -D-manno-2-octulopyranos)-onat, reagiert mit primären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden in Gegenwart von Silbersilicat^{3,4} oder Silbercarbonat⁵ unter Inversion am anomeren C-Atom in guten Ausbeuten zu den entsprechenden β -glycosidisch verknüpften Disacchariden. Bei der analogen Reaktion mit weniger nukleophilen, sekundären Hydroxy-Gruppen werden jedoch nur geringe Mengen der β -Disaccharide erhalten. Als

¹ K. Ikeda, S. Akamatsu u. K. Achiwa, Carbohydr. Res. **189**, C1 (1989).

² P. A. M. van der Klein, G. J. P. II. Boons, G. H. Veeneman, G. A. van der Marel u. J. H. van Boom, Synlett **1990**, 311.

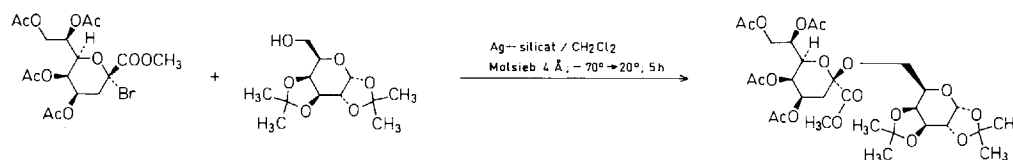
³ H. Paulsen, Y. Hayauchi u. F. M. Unger, Carbohydr. Res. **111**, C5 (1983).

⁴ H. Paulsen, Y. Hayauchi u. F. M. Unger, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1270.

⁵ P. Kosma, G. Schulz u. H. Brade, Carbohydr. Res. **183**, 183 (1988).

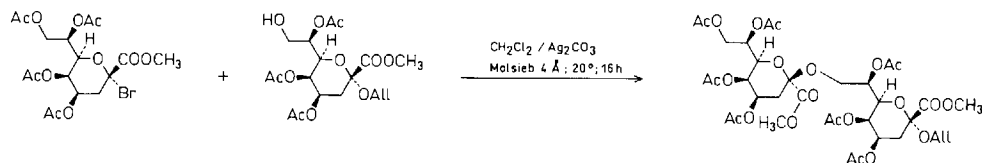
Hauptprodukt wird das Eliminierungsprodukt *Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-2,6-anhydro-3-desoxy-D-manno-oct-2-enopyranos)-onat* erhalten¹

6-O-[Methyl-4,5,7,8-tetra-O-acetyl-3-desoxy- β -D-manno-2-octulopyranosyl)-onat]-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose¹:



Die Mischung von 24 mg (0,092 mmol) 1,2,3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose, 60 mg Silbersilicat und 60 mg Molekularsieb 4 Å in Dichlormethan wird auf -70° gekühlt. Es werden 20 mg (0,04 mmol) Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-2-brom-2,3-dideoxy- α -D-manno-2-octulopyranos)-onat, gelöst in Dichlormethan, zugegeben. Die Reaktionstemp. wird langsam auf 20° erhöht. Nach 5 h wird der Ansatz filtriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Toluol/Aceton = 6 : 1); Ausbeute: 20 mg (75%).

Auf ähnliche Weise erhält man u. a.²:



Methyl-{allyl-4,5,7-tri-O-acetyl-3-desoxy-8-O-[methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-3-desoxy- β -D-manno-2-octulopyranosyl)-onat]- α -D-manno-2-octulopyranosid}-onat; 32%

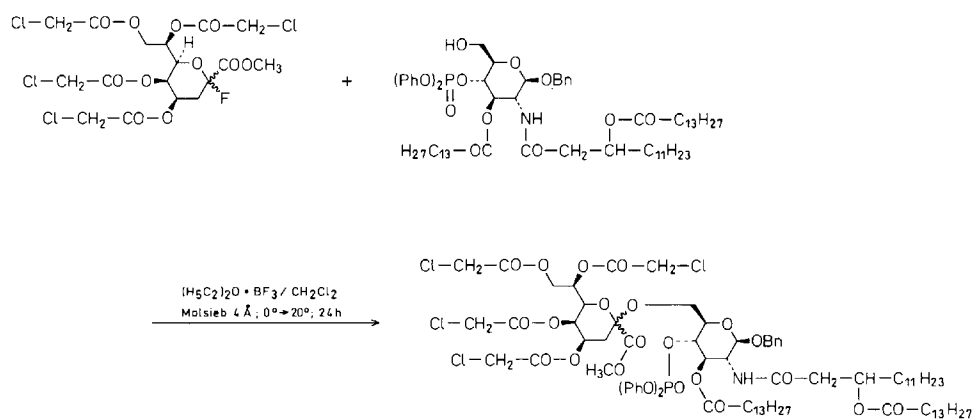
Bei der Kopplung von Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-chloracetyl-3-desoxy-D-manno-2-octulopyranosyl-fluorid)-onat mit primären Hydroxy-Gruppen von Sacchariden in Gegenwart von Diethylether-Trifluorboran werden anomere Mischungen der Disaccharide erhalten, in denen die β -Glycoside die Hauptprodukte sind^{3, 4}; z. B.⁴:

¹ H. Paulsen, Y. Hayauchi u. F.M. Unger, Liebigs Ann. Chem. **1984**, 1270.

² P. Kosma, G. Schulz u. H. Brade, Carbohydr. Res. **183**, 183 (1988).

³ M. Kiso, M. Fujita, E. Hayashi, A. Hasegawa u. F.M. Unger, J. Carbohydr. Chem. **6**, 691 (1987).

⁴ M. Kiso, M. Fujita, M. Tanahashi, Y. Fujishima, Y. Ogawa, A. Hasegawa u. F.M. Unger, Carbohydr. Res. **177**, 51 (1988).



Benzyl-2-desoxy-4-O-diphenoxyphosphoryl-3-O-tetradecanoyl-2-[(3R)-3-tetradecanoyloxy-tetradecanoylamino]-6-O-[methyl-(4,5,7,8-tetrakis-O-chloracetyl-3-desoxy- α,β -D-manno-2-octulopyranosyl)-onat]- β -D-glucopyranosid; 68% ($\alpha : \beta = 1 : 1,5$)

Bibliographie

I. Hal/O-Acetale

- L. Summers: The α -Haloalkyl Ethers*, Chem. Rev. **55**, 301–353 (1955).
H. Baganz, Die Chemie der Di- α -halogenäther, Angew. Chem. **71**, 366–371 (1959).
H. Groß u. E. Höft, Synthesen mit α -Halogenäther, Z. Chem. **4**, 401–422 (1964).
E.K. Euranto, A. Noponen u. T. Kujanpää, The Preparation of α -Haloalkyl Esters, Acta chem. Scand. **20**, 1273–1280 (1966).
M.V. Bhatt, S.H. El Ashry u. V. Somayaji, Aspects of Tautomerism-Neighbouring Group Effects on the Structure & Reactivity Patterns of Acid Chlorides; Indian J. Chem. Sect. B **19**, 473–486 (1980).
P. Fischer, Enol ethers – structure, synthesis and reactions, in *S. Patai, The chemistry of ethers, crown ethers, hydroxyl groups and their sulphur analogues* (Supplement E, Part 2), S. 762–818, John Wiley & Sons, Chichester · New York · Toronto 1980.
J. Gasteiger u. C. Herzig, Darstellung und Eigenschaften alkylsubstituierter 2-Chlor- und 2-Brom-oxirane, J. Chem. Research (M) **1981**, 1101–1131.
R.C. Terrell, Physical and chemical Properties of Anaesthetic Agents (With an Appendix on the Manufacture of Isoflurane); Br. J. Anaesth. **56**, 3 S–7 S (1984).
G. Barcelo, J.-P. Senet, G. Sennyey, J. Bensoam u. A. Loffet, Alkyl-1-Chloroalkyl Carbonates: Reagents for the Synthesis of Carbamates and Protection of Amino Groups, Synthesis **1986**, 627–632.
R.A. Olofson, New, usefull reactions of novel haloformates and related reagents, Pure & Appl. Chem. **60**, 1715–1724 (1988).
B.L. van Duuren u. S.B. van Duuren, Chemistry, Reaktivität und Carcinogenität von Chloro Ethern, in *P. Politzer u. F.J. Martin, Chemical Carcinogens (Bioactive Molecules, Vol. 5, S. 114–176)*, Elsevier, Amsterdam · Oxford · New York · Tokyo 1988.

II. Hal/S-Acetale

a) Hal/SR-, Hal/S–SR-, Hal/SCO-, Hal/SX-Acetale

- G.C. Barrett, Sulfides and Polyfunktionel Sulfides*, in *D. Barton u. W.D. Ollis, P. Jones, Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 3, S. 95, Pergamon, Oxford 1979.
K. Arai, α -Chlorosulfides in Organic Synthesis, Yuki Gosei Kayaku Kyokaishi (J. Syn. Org. Chem. Jpn.) **39**, 374 (1981); C.A.: **95**, 79319 (1981).
W.R. Hardstaff, R.F. Langer, The Sulfure-Chlorine Bond, in *A. Senning, Sulfur in organic and inorganic chemistry*, Vol. 4, S. 193, M. Dekker Inc. New York 1982.
B.M. Dilworth u. M.A. McKervey, Organic Synthesis of α -Chlorosulfines, Tetrahedron **42**, 3731 (1986).

b) Hal/SO–R-, Hal/SO–X-Acetale

- C.G. Venier u. H.Y. Barager, α -Halosulfoxides*, Org. Prep. Proceed. **6**, 77 (1974).
ds. Handb., Bd. E11/1, S. 803 (1985).

c) Hal/SO₂–R-, Hal/SO₂–X-Acetale

- L.A. Paquette, α -Halogen-sulfone*, Org. React. **25**, 1 (1977).
ds. Handb., Bd. E11/2, S. 1204 (1985).

III. Hal/N-Acetale

a) Hal/NR₂-Acetale

- J. Goerdeler, *Immonium-Verbindungen*, Houben-Weyl, Bd. X1/2, S. 616–618 (1958).
- H. Böhme u. E. Köhler, *Zur Kenntnis vom Formaldehyd sich ableitender Immonium-Salze*, Sitzber. Ges. Beförd. Gesamten Naturwiss. Marburg **83/84**, 535–545 (1961/1962).
- K. Blaha u. O. Červinka, *Cyclic Enamines and Imines*, Adv. Heterocycl. Chem. **6**, 147–227 (1966).
- J. V. Pankstelis, *Nucleophilic Addition to Iminium Salts*, in A. G. Cook, *Enamines*, S. 169–209, Marcel Dekker Inc., New York 1969.
- S. Dayagi u. Y. Degani, *Methods of formation of the carbon-nitrogen double bond*, in S. Patai, *The chemistry of the carbon-nitrogen double bond*, S. 61–147, Wiley, London · New York · Sydney · Toronto 1970.
- J. W. Smith, *Basic and complex-forming properties (of azomethines)*, in S. Patai, *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, S. 235, Wiley, London · New York · Sydney · Toronto 1970.
- H. E. Zaugg, *Recent Synthetic Methods Involving Intermolecular α -Amidoalkylation at Carbon*, Synthesis **1970**, 49–73.
- L. Berlin u. O. Riester, *Cyanine (Polymethine)*, in Houben-Weyl Bd. V/1d (1972), S. 231–298.
- H. Böhme u. M. Haake, *Methyleniminium Salts*, Adv. Org. Chem. **9**, 107–223 (1976).
- C. Jutz, *The Vilsmeier-Haack-Arnold Acylations. C–C-Bond-Forming Reaktionen of Chloromethyleniminium Ions*, Adv. Org. Chem. **9**, 225–342 (1976).
- D. Lloyd u. H. McNab, *Vinamidine und Vinamidiniumsalze – Beispiele stabilisierter Push-Pull-Alkene*, Angew. Chem. **88**, 496–504 (1976); engl.: 459–468.
- H. Rapoport, *New Developments in the Synthesis of Heterocyclic Natural Products Aminoacylation and Iminium Salts*, Lect. Heterocycl. Chem. **1978**, 47.
- J. Liebscher u. H. Hartmann, *3-Chloro-2-propeniminium-Salze (vinylloge Amidchloride) als vorteilhafte Synthesebausteine der organischen Chemie*, Synthesis **1979**, 241–263.
- P. S. Mariano, *The Photochemistry of Iminium Salts and related Heteroaromatic Systems*, Tetrahedron **39**, 3845–3879 (1983).
- J. V. Pankstelis u. A. G. Cook, *Ternary Iminium Salts*, in A. G. Cook, *Enamines*, S. 276–334, Marcel Dekker Inc., New York · Basel 1988.
- S. M. Weinreb u. P. M. Scola, *N-Acyl Imines and Related Hetero Dienes in [4+2]Cycloaddition Reactions*, Chem. Rev. **89**, 1527–1534 (1989).
- D. Grierson, *The Polonovski Reaction*, Org. React. **39**, 85–295 (1990).
- M. Tramontini u. L. Angiolini, *Further Advances in the Chemistry of Mannich Bases*, Tetrahedron **46**, 1791–1837 (1990).

b) Hal/NO-Acetale

- H. Feuer, *The Chemistry of the nitro and nitroso Groups*, Interscience Publ., New York 1970.
- J. H. Boyer, *Methods of the Formation of the nitroso Group and its reactions*, S. 216.
- A. T. Nielsen, *Nitronic acids and esters*, S. 349.
- J. Elguero u. C. Marzin, *N-Heteroiminium Salts*, Adv. Org. Chem. **9**, pt. 1, 534 (1976).

c) Hal/N–N-, Hal/N=N-Acetale

- H. Holtschmidt, *Hochtemperatur-Chlorierung von Aminen und Acylaminen*, Angew. Chem. **74**, 848 (1962); engl.: **1**, 632.
- H. E. Zang u. W. B. Martin, *N-Halomethyl- and N- α -Haloalkyl-amides and -imides*, Org. React. **14**, 52 (1965).
- V. I. Gorbatenko u. L. I. Sumarai, *Synthesis and Reactions of α -Haloalkyl Isocyanates*, Synthesis **1980**, 85–110.
- W. N. Speckamp u. H. Hiemstra, *Intramolecular Reactions of N-Acyliminium Intermediates*, Tetrahedron **41**, 4367–4416 (1985).

d) Hal/NO₂-Acetale

- H. B. Hass u. E. F. Riley, *The Nitroparaffins*, Chem. Rev. **31**, 373 (1942).
- M. H. Gold, *Pharmacological Effects of Aliphatic Nitro Compounds*, in T. Urbanski, *Nitro Compounds*, S. 449, Pergamon Press, Oxford 1964 (Tetrahedron **20**, Suppl. 1).

- P. Noble, F.G. Borgardt u. W.L. Reed, *Chemistry of the aliphatic polinitro compounds and their derivatives*, Chem. Rev. **64**, 19 (1964).
- H.H. Baer u. L. Urbus, *Activating and directing effects of the nitro group in aliphatic systems*, in H. Feuer, *The chemistry of the nitro and nitroso groups*, S.107, Interscience Publishers, New York 1970.
- A.L. Fridman, V.D. Surkov u. S.S. Novikov, *Chemistry of α -Halogenonitroalkanes*, Uspekhi Khimii **49**, 2159 (1980); engl.: 1068.
- H. Feuer u. A.T. Nielsen, *Nitro Compounds, Recent Advances in Synthesis and Chemistry*, VCH-Publishers, New York 1990.

IV. S/S-Acetale

- B.T. Gröbel u. D. Seebach, *Umpolung and Reactivity of Carbonyl-Compounds through Sulfur-Containing Reagents*, Synthesis **1977**, 357–402.
- D.S. Breslow u. H. Skolnik, *Multi-Sulfur and Sulfur and Oxygen five- and six-membered Heterocycles*, in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* **21**, Part 1, S. 447–610, Part 2, S. 626–632.
- D.J.R. Massy, *α -Thioalkylation via Aldehydes and Thioles*, Synthesis **1987**, 589–603.

V. S/N-Acetale

- D. Lednicher u. L.A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Bd. 1, S. 408–422, Bd. 2, S. 435–444, Bd. 3, S. 202–224, John Wiley & Sons, New York · Chichester · Brisbane · Toronto · Singapore 1977, 1980 u. 1984.
- A.R. Katritzky u. C.W. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Bd. 3, Teil 2B: *Six membered Rings with Oxygen, Sulfur or Two or More Nitrogen Atoms*, Pergamon Press Oxford · New York · Toronto · Sydney · Paris · Frankfurt 1984.
- A.R. Katritzky u. C.W. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Bd. 6, Teil 4b: *Five membered Rings with Two or More Oxygen, Sulfur or Nitrogen Atoms*, Pergamon Press Oxford · New York · Toronto · Sydney · Paris · Frankfurt 1984.
- W. Dürckheimer, J. Blumbach, R. Lattrell u. K.H. Scheunemann, *Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der β -Lactam-Antibiotica*, Ang. Chem. **97**, 183–205 (1985); engl.: **24**, 180–202.
- D.J.R. Massy, *α -Thioalkylation via Aldehydes and Thiols*, Synthesis **1987**, 589–603.

VI. N/N-Acetale

- J.F. Walker, *Formaldehyde* (2.), S. 281–325, Reinhold, New York 1953.
- H. Böhme u. H.G. Viehe, *Iminium Salts in Organic Chemistry* (Adv. Org. Chem. **9** Part 1), S. 169–175, Interscience Publication John Wiley & Sons, New York · London · Sydney · Toronto 1976.
- L. Duhamel, in S. Patai, *The chemistry of amino, nitroso and nitro compounds and their derivatives*, S. 849–907, Wiley & Sons Chichester · New York · Brisbane · Toronto · Singapore 1982.

VII. Hal/O-, O/O-Acetale als anomere Zentren von Kohlenhydraten

Monographien

- J. Stanek, M. Cerny, J. Kocourek u. J. Pacak, *The Monosaccharides*, Academic Press, New York 1963.
- J. Stanek, M. Cerny u. J. Pacak, *The Oligosaccharides*, Academic Press, New York 1965.
- The Amino Sugars. The Chemistry and Biology of Compounds Containing Amino Sugars*. Bd. IA, R.W. Jeanloz, *Chemistry of Amino Sugars*, Academic Press, New York 1969.
- J.F. Stoddart, *Stereochemistry of Carbohydrates*, Wiley Interscience, New York 1971.

- R.J. Ferrier u. P.M. Collins, *Monosaccharide Chemistry*, Pinguin Books, Harmondsworth 1972.
R.D. Guthrie u. J. Honeyman, *Introduction to Carbohydrate Chemistry*. 4. Aufl. Clarendon Press, Oxford 1974.
N. Sharon, *Complex Carbohydrates. Their Chemistry, Biosynthesis, and Functions*, Addison-Wesley, Reading 1975.
J. Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate. Monosaccharide und Derivate*, Thieme-Verlag, Stuttgart 1976.
A.F. Bochkov u. G.E. Zaikov, in C. Schuerch, *Chemistry of the O-Glycosidic Bond: Formation and Cleavage*, Pergamon Press, Oxford 1979.
J.F. Kennedy u. C.A. White, *Bioactive Carbohydrates. Chemistry, Biochemistry and Biology*. Horwood, Chichester 1983.
P.M. Collins, *Carbohydrates*, Chapman and Hall, London 1987.
J.F. Kennedy, *Carbohydrate Chemistry*, Clarendon Press, Oxford 1988.

Buchserien

- The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, Academic Press, New York · London 1972.
Bd. IA, W. Pigman u. D. Horton; 2. Aufl. 1972.
Bd. IB, W. Pigman, D. Horton u. J.D. Wander; 2. Aufl. 1980.
Bd. IIA, W. Pigman, D. Horton u. A. Herp; 2. Aufl. 1970.
Bd. IIB, W. Pigman, D. Horton u. A. Herp; 2. Aufl. 1970.
Carbohydrates, G.O. Aspinall, *MTP International Review of Science. Organic Chemistry*. Series Bd. 7, Butterworth, London; Series One (1973), Series Two (1976).
Methods in Carbohydrate Chemistry, Academic Press, New York.
Bd. 1, R.L. Whistler u. M.L. Wolfrom, *Analysis and Preparation of Sugars* (1962).
Bd. 2, R.L. Whistler u. M.L. Wolfrom, *Reactions of Carbohydrates* (1963).
Bd. 3, R.L. Whistler, *Cellulose* (1963).
Bd. 4, R.L. Whistler, *Starch* (1964).
Bd. 5, R.L. Whistler, *General Polysaccharides* (1965).
Bd. 6, R.L. Whistler u. J.N. BeMiller, *General Carbohydrate Methods* (1972).
Bd. 7, R.L. Whistler u. J.N. BeMiller, *General Methods, Glycosaminoglycans, and Glycoproteins* (1976).
Bd. 8, R.L. Whistler u. J.N. BeMiller, *General Methods* (1980).
Complex Carbohydrates, Academic Press, New York · Orlando · San Diego.
Part B, S.P. Colowick u. V. Ginsburg, *Methods in Enzymology*, Bd. 28 (1972).
Part C, S.P. Colowick u. V. Ginsburg, *Methods in Enzymology*, Bd. 50 (1978).
Part D, S.P. Colowick u. V. Ginsburg, *Methods in Enzymology*, Bd. 83 (1982).
Part E, V. Ginsburg, *Methods in Enzymology*, Bd. 138 (1987).
Part F, V. Ginsburg, *Methods in Enzymology*, Bd. 179 (1989).
S. Hanessian, *Deoxy Sugars, Advances in Chemistry Series*, Bd. 74, American Chemical Society, Washington 1968.
D. Horton, L.D. Hawkins u. G.J. MacGarvey, *Trends in Synthetic Carbohydrate Chemistry*, ACS Symp. Ser., Bd. 386, American Chemical Society, Washington 1989.
M.D. Bednarski u. E.S. Simon, *Enzymes in Carbohydrate Chemistry*, ACS Symp. Ser., Bd. 466, American Chemical Society, Washington 1991.
Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. 2. Aufl. Bd. 1: *Aliphatic Compounds. Part F: Penta- and Higher Polyhydric Alcohols, their Oxidation Products and Derivatives*, Elsevier, Amsterdam.
S. Coffey, *Saccharides. General Introduction* (1967).
M.F. Ansell, *Saccharides; Tetrahexrid Alcohols, Their Analogues, Derivatives and Oxidation Products* (1983).
Handbook of Oligosaccharides, CRC Press, Boca Raton.
Bd. 1: A. Liptak, P. Fügedi u. Z. Szirmai, *Disaccharides* (1990).
Bd. 2: A. Liptak, P. Fügedi u. Z. Szirmai u. J. Harangi, *Trisaccharides* (1990).
Bd. 3: A. Liptak, P. Fügedi, Z. Szirmai u. J. Harangi, *Higher Oligosaccharides* (1991).

allgemeine Übersichtsartikel

- R.U. Lemieux, *Some Implications in Carbohydrate Chemistry of Theories Relating to the Mechanisms of Replacement Reactions*, *Advan. Carbohydr. Chem.* **9**, 1 (1954).
B. Capon u. W.G. Overend, *Constitution and Physicochemical Properties of Carbohydrates*, *Advan. Carbohydr. Chem.* **15**, 11 (1960).
L. Goodman, *Neighboring-group Participation in Sugars*, *Advan. Carbohydr. Chem.* **22**, 109 (1967).
B. Capon, *Mechanism in Carbohydrate Chemistry*, *Chem. Rev.* **69**, 407 (1969).

- J.S. Brimacombe, *Some Recent Neighboring-Group Participation and Rearrangement Reactions of Carbohydrates*, Fortschr. Chem. Forsch. **14**, 367 (1970).
- P.L. Durette u. D. Horton, *Conformational Analysis of Sugars and Their Derivatives*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **26**, 49 (1971).
- H. Paulsen, *Cyclic Acyloxonium Ions in Carbohydrate Chemistry*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **26**, 127 (1971).
- W. Pigman u. D. Horton, *Structure and Stereochemistry of the Monosaccharides*. In: W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. 1A, S. 1, Academic Press, New York · London 1972.
- S.J. Angyal, *Conformations of Sugars*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. 1A, S. 195, Academic Press, New York · London 1972.
- M.L. Wolfson, *Acyclic Derivatives*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. 1A, S. 355, Academic Press, New York · London 1972.
- B. Lindberg, J. Lönngren u. S. Svensson, *Specific Degradation of Polysaccharides*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **31**, 185 (1975).
- A.L. Haines, *Relative Reactivities of Hydroxyl Groups in Carbohydrates*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **33**, 11 (1976).
- C. Schuerch, *Anomeric effect, Origin and Consequences*, ACS Symp. Ser. **87**, 80 (1979).
- F.M. Unger, *The Chemistry and Biological Significance of 3-Deoxy-D-manno-2-Octulosonic Acid (KDO)*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **38**, 324 (1981).
- A.H. Haines, *The Selective Removal of Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **39**, 13 (1981).
- A. Zanojski, A. Banaszek u. G. Grnkiewicz, *The Synthesis of Sugars from Non-Carbohydrate Substrates*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **40**, 1 (1982).
- R. Schauer, *Chemistry, Metabolism, and Biological Functions of Sialic Acids*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **40**, 132 (1982).
- S.J. Angyal, *The Composition of Reducing Sugars in Solution*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **42**, 15 (1984).
- U. Zehavi, *Application of Photosensitive Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **46**, 179 (1988).
- R.R. Schmidt, *Stereoselective Synthesis of Carbohydrates from Acyclic Precursors*, ACS Symp. Ser. **386**, 182 (1989).
- C.-H. Wong, D.G. Drueckhammer, J.R. Dürrwächter, B. Lacher, C.J. Chauvet, Y.-F. Wang, H.M. Sweers, G.L. Smith, L.J.-S. Yang u. W.J. Hennen, *Enzyme-Catalyzed Synthesis of Carbohydrates*, ACS Symp. Ser. **386**, 317 (1989).
- S.J. Angyal, *Complexes of Metal Cations with Carbohydrates in Solution*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **47**, 1 (1989).
- I. Tvaroska u. T. Bleha, *Anomeric and Exo-anomeric Effects in Carbohydrate Chemistry*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **47**, 45 (1989).
- A.D. French u. J.W. Brady, *Computer Modelling of Carbohydrates: An Introduction*, ACS Symp. Ser. **430**, 1 (1990).
- J.P. Carver, D. Mandel, S.W. Michnick, A. Imberty u. J.W. Brady, *Conformational Analysis of Oligosaccharides: Reconciliation of Theory with Experiment*, ACS Symp. Ser. **430**, 266 (1990).
- V.S.R. Rao, B.V.S. Reddy, C. Mukhopadhyay u. M. Biswas, *Computer Simulation of Protein-Carbohydrate Complexes: Application to Concanavalin A and L-Arabinose-Binding Protein*, ACS Symp. Ser. **430**, 361 (1990).
- C.B. Post, C.M. Dohson u. M. Karplus, *Lysozyme Hydrolysis of β -Glycosides: A Consensus Between Binding Interactions and Mechanism*, ACS Symp. Ser. **430**, 377 (1990).
- G. Descotes, *Synthetic Saccharide Photochemistry*, Topics Curr. Chem. **154**, 41 (1990).
- B. Meyer, *Conformational Aspects of Oligosaccharides*, Topics Curr. Chem. **154**, 142 (1990).
- J. Stanek, jr., *Preparation of Selectively Alkylated Saccharides as Synthetic Intermediates*, Topics Curr. Chem. **154**, 211 (1990).
- G. Legler, *Glycoside Hydrolases: Mechanistic Information from Studies with Reversible and Irreversible Inhibitors*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **48**, 319 (1990).
- E.J. Toone u. G.M. Whitesides, *Enzymes as Catalysts in Carbohydrate Synthesis*, ACS Symp. Ser. **466**, 1 (1991).
- S.J. Angyal, *The Composition of Reducing Sugars in Solution: Current Aspects*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **49**, 19 (1991).
- L. Somsak u. R.J. Ferrier, *Radical-Mediated Brominations at Ring Positions of Carbohydrates*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **49**, 37 (1991).
- S. David, C. Auge u. C. Gautheron, *Enzymic Methods in Preparative Carbohydrate Chemistry*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **49**, 176 (1991).

spezielle Übersichtsartikel

Acetale

- A.N. de Belder, *Cyclic Acetals of the Aldoses and Aldosides*, Advan. Carbohydr. Chem. **20**, 220 (1965).
R.F. Brady, jr., *Cyclic Acetals of Ketoses*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **26**, 197 (1971).
A.B. Foster, *Cyclic Acetal Derivatives of Sugars and Alditols*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IA, S. 391, Academic Press, New York · London 1972.
J.D. Wander u. D. Horton, *Dithioacetals of Sugars*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **32**, 16 (1976).
A.N. de Belder, *Cyclic Acetals of the Aldoses and Aldosides*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **34**, 179 (1977).
J. Gelas, *The Reactivity of Cyclic Acetals of Aldoses and Aldosides*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **39**, 71 (1981).

Aminozucker

- A.B. Foster u. M. Stacey, *The Chemistry of 2-Amino Sugars (2-Amino-2-Deoxy-Sugars)*, Advan. Carbohydr. Chem. **7**, 247 (1952).
A.B. Foster u. D. Horton, *Aspects of the Chemistry of Amino Sugars*, Advan. Carbohydr. Chem. **14**, 214 (1959).
D. Horton, *Tables and Properties of 2-Amino-2-Deoxy sugars and Their Derivatives*, Advan. Carbohydr. Chem. **15**, 159 (1960).
J.D. Dutcher, *Chemistry of the Amino Sugars Derived from Antibiotic Substances*, Advan. Carbohydr. Chem. **18**, 259 (1963).
D. Horton u. J.D. Wander, *Amino Sugars*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IB, S. 644, Academic Press, New York · London 1980.

Anhydrosucker

- S. Peat, *The Chemistry of Anhydro Sugars*, Advan. Carbohydr. Chem. **2**, 38 (1946).
R.J. Dimler, *1,6-Anhydro-hexofuranoses, a New Class of Hexosans*, Advan. Carbohydr. Chem. **7**, 37 (1952).
R.D. Guthrie, *Glycosans and Anhydro Sugars*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IA, S. 423, Academic Press, New York · London 1972.
M. Cerny u. J. Stanek, jr., *1,6-Anhydro Derivatives of Aldohexoses*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **34**, 24 (1977).
C. Schuerch, *Synthesis and Polymerization of Anhydro Sugars*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **39**, 157 (1981).

Desoxyzucker

- W.G. Overend u. M. Stacey, *The Chemistry of 2-Deoxysugars*, Advan. Carbohydr. Chem. **8**, 45 (1953).
T. Reichstein u. E. Weiss, *The Sugars of the Cardiac Glycosides*, Advan. Carbohydr. Chem. **17**, 65 (1962).
S. Hanessian, *Deoxy Sugars*, Advan. Carbohydr. Chem. **21**, 143 (1966).
W.W. Zorbach u. K.V. Bhat, *Synthetic Cardenolides*, Advan. Carbohydr. Chem. **21**, 273 (1966).
R.F. Butterworth u. S. Hanessian, *Tables of Properties of Deoxy Sugars and Their Simple Derivatives*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **26**, 279 (1971).
N.R. Williams u. J.D. Wander, *Deoxy and Branched-Chain Sugars*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IB, S. 761, Academic Press, New York · London 1980.

Glycale

- B. Helferich, *The Glycals*, Advan. Carbohydr. Chem. **7**, 52 (1952).
M.G. Blair, *The 2-Hydroxyglycals*, Advan. Carbohydr. Chem. **9**, 97 (1954).
R.J. Ferrier, *Unsaturated Sugars*, Advan. Carbohydr. Chem. **20**, 68 (1965).
R.J. Ferrier, *Unsaturated Sugars*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **24**, 199 (1969).
I.D. Blackburne, A.I.R. Burfitt, P.F. Fredericks u. R.D. Guthrie, *Some Aspects of the Chemistry of D-Glucal*, ACS Symp. Ser. **39**, 116 (1976).
R.J. Ferrier, *Unsaturated Sugars*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IB, S. 843, Academic Press, New York · London 1980.

C-Glycoside

- L.J. Haynes, *Naturally Occuring C-Glycosyl Compounds*, Advan. Carbohydr. Chem. **18**, 227 (1963).
L.J. Haynes, *Naturally Occuring C-Glycosyl Compounds*, Advan. Carbohydr. Chem. **20**, 357 (1965).
S. Hanessian u. A.G. Pernet, *Synthesis of Naturally Occuring C-Nucleosides, Their Analogs, and Functionalized C-Glycosyl Precursors*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **33**, 111 (1976).

N-Glycoside

- G.P. Ellis u. J. Honeyman, *Glycosylamines*, Advan. Carbohydr. Chem. **10**, 95 (1955).
M.J. Kort, *Reactions of Free Sugars with Aqueous Ammonia*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **25**, 311 (1970).
H. Paulsen u. K.-W. Pflughaupt, *Glycosylamines*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IB, S. 881, Academic Press, New York · London 1980.
H.G. Garg u. R.W. Jeanloz, *Synthetic N- and O-Glycosyl Derivatives of L-Asparagine, L-Serine, and L-Threonine*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **43**, 135 (1985).

O-Glycoside

- R.U. Lemieux, *Some Implications in Carbohydrate Chemistry of Theories Relating to the Mechanisms of Replacement Reactions*, Advan. Carbohydr. Chem. **9**, 1 (1954).
C.E. Ballou, *Alkali-Sensitive Glycosides*, Advan. Carbohydr. Chem. **9**, 59 (1954).
J. Conchie, G.A. Levvy u. C.A. Marsh, *Methyl and Phenyl Glycosides of the Common Sugars*, Advan. Carbohydr. Chem. **12**, 158 (1957).
J. Stanek, M. Cerny, J. Kocourek u. J. Pacak, *Glycosides and Thioglycosides*, in *The Monosaccharides*, S. 255, Academic Press, New York 1963.
J.W. Green, *The Glycofuranosides*, Advan. Carbohydr. Chem. **21**, 95 (1966).
J.N. BeMiller, *Acid-catalyzed Hydrolysis of Glycosides*, Advan. Carbohydr. Chem. **22**, 25 (1967).
S.M. Hopkinson, *The Chemistry and Biochemistry of Phenolic Glycosides*, Quart. Rev. **23**, 98 (1969).
J.E. Courtois u. F. Percheron, *Complex Glycosides*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IIA, S. 213, Academic Press, New York · London 1970.
W.G. Overend, *Glycosides*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IA, S. 279, Academic Press, New York · London 1972.
H.G. Garg u. R.W. Jeanloz, *Synthetic N- and O-Glycosyl Derivatives of L-Asparagine, L-Serine, and L-Threonine*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **43**, 135 (1985).
C.J. Biermann, *Hydrolysis and Other Cleavages of Glycosidic Linkages in Polysaccharides*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **46**, 251 (1988).

O-Glycoside, Di- und Oligosaccharide

- W.L. Evans, D.D. Reynolds u. E.A. Talley, *The Synthesis of Oligosaccharides*, Advan. Carbohydr. Chem. **6**, 27 (1951).
R.W. Bailey u. J.B. Pridham, *Oligosaccharides*, Advan. Carbohydr. Chem. **17**, 121 (1962).
J. Stanek, M. Cerny, J. Kocourek u. J. Pacak, *Glycosides and Thioglycosides*, in *The Monosaccharides*, S. 255, Academic Press, New York 1963.
G.G. Birch, *Trehaloses*, Advan. Carbohydr. Chem. **18**, 201 (1963).
J. Stanek, M. Cerny u. J. Pacak, *Synthesis of Oligosaccharides*, in *The Oligosaccharides*, S. 60, Academic Press, New York 1965.
I.J. Goldstein u. T.L. Hullar, *Chemical Synthesis of Polysaccharides*, Advan. Carbohydr. Chem. **21**, 431 (1966).
R.J. Ferrier, *Newer Observations on the Synthesis of O-Glycosides*, Fortschr. Chem. Forsch. **14**, 389 (1970). Topics Curr. Chem. **14**, 389 (1970).
J.H. Pazur, *Oligosaccharides*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IIA, S. 69, Academic Press, New York · London 1970.
W.G. Overend, *Glycosides*, in: *The Carbohydrates*, W. Pigman u. D. Horton, Bd. 1A, 2. Aufl., S. 279, Academic Press, New York · London 1972.
C. Schuerch, *Systematic Approaches to the Chemical Synthesis of Polysaccharides*, Acc. Chem. Res. **6**, 184 (1973).
N.K. Kochetkov, O.S. Chizhov u. A.F. Bochkov, *Oligosaccharides: Synthesis and Determination of Structure in Carbohydrates*, MTP Intern. Rev. Sci., Org. Chem. Ser. One, Bd. 7, 147 (1973).

- G. Wulff u. G. Röhle, *Ergebnisse und Probleme der O-Glycosidsynthese*, Angew. Chem. **86**, 173 (1974); engl.: **13**, 157.
- S. Umezawa, *Structures and Syntheses of Aminoglycoside Antibiotics*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **30**, 111 (1974).
- A. Ya. Khorlin u. S. E. Zurabyan, *Advances in the Chemistry of Glucosaminides* in: R. Bognar, V. Bruckner u. Cs. Szantay, *Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds*, Bd. 6, S. 137, Akademiai Kiado, Budapest 1975.
- S. Hanessian u. J. Banoub, *Innovations in Synthetic Carbohydrate Chemistry – Practical and Conceptual Approaches to Glycoside Synthesis*, ACS Symp. Ser. **39**, 36 (1976).
- R. Gigg, *Studies on the Synthesis of Serologically Active Glycolipids*, ACS. Symp. Ser. **39**, 253 (1976).
- H. Paulsen, *Synthesis of amino- and branched chain mono- and oligosaccharides*, Pure Appl. Chem. **49**, 1169 (1977).
- K. Igarashi, *The Koenigs-Knorr Reaction*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **34**, 243 (1977).
- H. Flowers, *Chemical Synthesis of Oligosaccharides*, Meth. Enzym. **50**, 93 (1978).
- A. S. Perlin, *Aspects of the Chemistry of Glycosides*, Pure Appl. Chem. **50**, 1401 (1978).
- P. Sinay, *Recent Advances in Glycosylation Reactions*, Pure Appl. Chem. **50**, 1437 (1978).
- R. U. Lemieux, *Human Blood Groups and Carbohydrate Chemistry*, Chem. Soc. Rev. **7**, 423 (1978).
- S. Umezawa, *Synthesis of Aminocyclitol Antibiotics*, ACS Symp. Ser. **125**, 15 (1980).
- C. Schuerch, *Synthesis and Polymerization of Anhydro Sugars*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **39**, 157 (1981).
- H. Paulsen, *Fortschritte bei der selektiven chemischen Synthese komplexer Oligosaccharide*, Angew. Chem. **94**, 184 (1982); engl.: **21**, 155.
- N. K. Kocheikov, *Synthesis of O-antigenic polysaccharides*, ACS Symp. Ser. **231**, 65 (1983).
- D. R. Bundle, M. A. J. Gidney, S. Josephson u. H.-P. Wessel, *Synthesis of Shigella flexneri O-Antigenic Repeating Units: Conformational Probes and Aids to Monoclonal Antibody Production*, ACS Symp. Ser. **231**, 49 (1983).
- N. K. Kocheikov, *Synthesis of O-Antigenic Polysaccharides: Pathways for the Polymerization of Oligosaccharide Repeating Units*, ACS Symp. Ser. **231**, 65 (1983).
- P. Waldstätten, R. Christian, G. Schulz, F. M. Unger, P. Kosma, C. Kratky u. H. Paulsen, *Synthesis of oligosaccharides containing 3-Deoxy-D-manno-2-octulopyranosylono (KDO) residues*, ACS Symp. Ser. **231**, 121 (1983).
- S. Kusumoto, M. Inage, H. Chaki, M. Imoto, T. Shimamoto u. T. Shiba, *Chemical Synthesis of Lipid A for the Elucidation of Structure-Activity Relationships*, ACS Symp. Ser. **231**, 237 (1983).
- L. Anderson u. M. A. Nashed, *The Convergent Approach to the Synthesis of Lipid A*, ACS Symp. Ser. **231**, 255 (1983).
- M. Kiso u. A. Hasegawa, *Synthetic Studies on the Lipid A Component of Bacterial Lipopolysaccharides*, ACS Symp. Ser. **231**, 277 (1983).
- H. Paulsen, *Synthesis of Complex Oligosaccharide Chains of Glycoproteins*, Chem. Soc. Rev. **13**, 15 (1984).
- H. Paulsen, *Selectivity and Reactivity in Oligosaccharide Synthesis* in W. Bartmann u. B. M. Trost, *Sel., Goal Synth. Effic., Proc. 14th Workshop Conf. Hoechst*, S. 169, Verlag Chemie, Weinheim 1984.
- T. Ogawa, H. Yamamoto, T. Nukada, T. Kitajima u. M. Sugimoto, *Synthetic approach to glycan chains of a glycoprotein and a proteoglycan*, Pure Appl. Chem. **56**, 779 (1984).
- H. Lönn, *Block Synthesis of Complex Oligosaccharides*, Chem. Commun. Univ. Stockholm **2**, 1 (1984).
- H. Paulsen, *Strategies in oligosaccharide synthesis*, in: J. Streith, H. Prinzbach u. G. Schill, *Org. Synth.: Interdiscip. Challenge. Proc. IUPAC Symp. 5th 1984*, S. 317, Blackwell, Oxford 1985.
- H. Paulsen, *Syntheses of Complex Oligosaccharide Chains of Glycoconjugates*, Stud. Org. Chem. (Amsterdam) **25** (New Synthetic Methodology and Functionally Interesting Compounds), S. 243 (1986).
- R. R. Schmidt, *Neue Methoden zur Glycosid- und Oligosaccharidsynthese – gibt es Alternativen zur Koenigs-Knorr-Methode?*, Angew. Chem. **98**, 213 (1986); engl.: **25**, 212.
- P. Fügedi, P. J. Garegg, H. Lönn u. T. Norberg, *Thioglycosides as Glycosylating Agents in Oligosaccharide Synthesis*, Glycoconjugate J. **4**, 97 (1987).
- H. Kunz, *Synthese von Glycopeptiden, Partialsequenzen biologischer Erkennungskomponenten*, Angew. Chem. **99**, 297 (1987); engl.: **26**, 294.
- R. R. Schmidt, *New Aspects of glycoconjugate synthesis* in W. Bartmann u. K. Sharpless, *Stereochemistry of organic and bioorganic transformations. Proc. 17th Workshop Conf. Hoechst*, S. 169, VCH, Weinheim New York 1987.
- R. R. Schmidt, *A new approach to the synthesis of glycoconjugates*, GBF Monogr. Ser. **1987**, 137; C. A. **109**, 6809 (1988).
- R. W. Binkley, *Oligosaccharide Synthesis in Modern Carbohydrate Chemistry*, S. 297, Marcel Dekker, New York 1988.
- Y. Nakahara u. T. Ogawa, *Recent progress in complex glycan synthesis; plant cell wall oligogalacturonic acids*, Nippon Noei Kagaku Kaishi **62**, 1259 (1988); C. A. **110**, 135572 (1988).

- J. L. Randall u. K. C. Nicolaou, *Preparation and Reactions of Glycosyl Fluorides*, ACS Symp. Ser. **374**, 13 (1988).
- R. R. Schmidt, *Recent developments in the synthesis of glycoconjugates*, Pure Appl. Chem. **61**, 1257 (1989).
- F. Andersson, W. Birberg, P. Fügedi, P. J. Garegg, M. Nashed u. A. Pilotti, *Dimethyl(methylthio)sulfonium triflate as a promoter for creating glycosidic linkages in oligosaccharide synthesis*, ACS Symp. Ser. **386**, 117 (1989).
- J. Thiem, *Approaches to deoxy oligosaccharides of antibiotics and cytostatics by stereoselective glycosylations*, ACS Symp. Ser. **386**, 131 (1989).
- Y. Takahashi u. T. Ogawa, *Total synthesis of cyclodextrins*, ACS Symp. Ser. **386**, 150 (1989).
- S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, J. E. Audia u. G. Schulte, *Total Synthesis of \pm -N-Acetylneuraminic Acid: A New Strategy for the Synthesis of Glycosides of Sialic Acids*, ACS Symp. Ser. **386**, 160 (1989).
- S. J. Danishefsky u. M. P. DeNinno, *Total Synthesis of the Biologically Active Form of N-Acetylneuraminic Acid: A Stereospecific Route to the Construction of N-Acetylneuraminic Acid Glycosides*, ACS Symp. Ser. **386**, 176 (1989).
- W. P. Stöckl u. H. Weidmann, *Synthesen und Reaktionen von 1,2-Didesoxy-hexopyrano-[2,1-d]-oxazolinen und -oxazoliniumsalzen*, J. Carbohydr. Chem. **8**, 169 (1989).
- K. Okamoto u. T. Goto, *Glycosidation of Sialic Acid*, Tetrahedron **46**, 5835 (1990).
- N. K. Kochetkov, *Microbial Polysaccharides: New Approaches*, Chem. Soc. Rev. **19**, 29 (1990).
- H. Paulsen, *Synthesen, Konformationen und Röntgenstrukturanalysen von Saccharidketten der Core-Regionen von Glycoproteinen*, Angew. Chem. **102**, 851 (1990); engl.: **29**, 823.
- D. R. Bundle, *Synthesis of Oligosaccharides Related to Bacterial O-Antigens*, Topics Curr. Chem. **154**, 1 (1990).
- J. Gigg u. R. Gigg, *Synthesis of Glycolipids*, Topics Curr. Chem. **154**, 78 (1990).
- J. Thiem u. W. Klaffke, *Synthesis of Deoxy Oligosaccharides*, Topics Curr. Chem. **154**, 285 (1990).
- P. Sinay, *Recent Advances in Glycosylation Reactions*, Pure Appl. Chem. **63**, 519 (1991).
- K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield u. R. D. Groneberg, *Synthesis of Novel Oligosaccharides*, Pure Appl. Chem. **63**, 555 (1991).
- A. Vasella, *New reactions and intermediates involving the anomeric center*, Pure Appl. Chem. **63**, 507 (1991).
- O. Hindsgaul, K. J. Kaur, U. B. Gokhale, G. Srivastava, G. Alton u. M. M. Palcic, *Use of Glycosyltransferases in Synthesis of Unnatural Oligosaccharide Analogues*, ACS Symp. Ser. **466**, 38 (1991).
- K. G. I. Nilsson, *Use of Glycosidases and Glycosyltransferases in the Synthesis of complex Oligosaccharides and Their Glycosides*, ACS Symp. Ser. **466**, 51 (1991).
- P. Stangier u. J. Thiem, *Glycosylation by Use of Glycohydrolases and Glycosyltransferases in Preparative Scale*, ACS Symp. Ser. **466**, 63 (1991).
- U. Zehavi u. J. Thiem, *Some Aspects of Enzymic Synthesis of Oligosaccharides Employing Acceptor Saccharides Attached to Polymer Carriers*, ACS Symp. Ser. **466**, 90 (1991).

S-Glycoside

- J. Stanek, M. Cerny, J. Kocourek u. J. Pacak, *Glycosides and Thioglycosides*, in *The Monosaccharides*, S. 255, Academic Press, New York 1963.
- D. Horton u. J. D. Wander, *Thio Sugars and Derivatives*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IB, S. 799, Academic Press, New York · London 1980.

Glycosyl-ester

- R. D. Guthrie u. J. F. McCarthy, *Acetolysis*, Advan. Carbohydr. Chem. **22**, 11 (1967).
- D. H. Ball u. F. W. Parrish, *Sulfonic Esters of Carbohydrates: Part I*, Advan. Carbohydr. Chem. **23**, 233 (1968).
- D. H. Ball u. F. W. Parrish, *Sulfonic Esters of Carbohydrates: Part II*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **24**, 139 (1969).
- M. L. Wolfrom u. W. A. Szarek, *Esters*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IA, S. 217, Academic Press, New York · London 1972.
- D. L. MacDonald, *Phosphates and Other Inorganic Esters*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IA, S. 253, Academic Press, New York und London 1972.
- P. E. Pfeffer, G. G. Moore, P. D. Hoagland u. E. S. Rothman, *Stereoselective Synthesis and Properties of 1-O-Acyl-D-Glucopyranoses*, ACS. Symp. Ser. **39**, 155 (1976).

Glycosyl-halogenide

- R. U. Lemieux, *Some Implications in Carbohydrate Chemistry of Theories Relating to the Mechanism of Replacement Reactions*, Advan. Carbohydr. Chem. **9**, 1 (1954).
- L. J. Haynes, *The Glycosyl Halides and Their Derivatives*, Advan. Carbohydr. Chem. **10**, 207 (1955).

- F. Micheel u. A. Klemer, *Glycosyl Fluorides and Azides*, Advan. Carbohydr. Chem. **16**, 85 (1961).
J. Stanek, M. Cerny, J. Kocourek u. J. Pacak, *The Glycosyl Halides and Their Derivatives*, in *The Monosaccharides*, S. 198, Academic Press, New York 1963.
J.E.G. Barnett, *Halogenated Carbohydrates*, Advan. Carbohydr. Chem. **22**, 177 (1967).
M.L. Wolfson u. W.A. Szarek, *Halogen Derivatives*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IA, S. 239, Academic Press, New York · London 1972.
W.A. Szarek, *Deoxyhalogen Sugars*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **28**, 225 (1973).
A.B. Foster u. J.H. Westwood, *The Synthesis of Fluorinated Carbohydrates*, Pure Appl. Chem. **35**, 147 (1973).
A.A.E. Penglis, *Fluorinated Carbohydrates*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **38**, 195 (1981).
P.J. Card, *Synthesis of Fluorinated Carbohydrates*, J. Carbohydr. Chem. **4**, 451 (1985).
J.L. Randall u. K.C. Nicolaou, *Preparation and Reactions of Glycosyl Fluorides*, ACS Symp. Ser. **374**, 13 (1988).
T. Tsuchiya, *Chemistry and Developments of Fluorinated Carbohydrates*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **48**, 91 (1990).

Glycosyl-imidate

- P. Sinay, *Recent Advances in Glycosylation Reactions*, Pure Appl. Chem. **50**, 1437 (1978).
R.R. Schmidt, *Neue Methoden zur Glycosid- und Oligosaccharidsynthese – gibt es Alternativen zur Koenigs-Knorr-Methode?*, Angew. Chem. **98**, 213 (1986); engl.: **25**, 212.
R.R. Schmidt, *New Aspects of Glycoconjugate Synthesis*, in W. Bartmann u. K.B. Sharpless, *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations*, S. 169, VCH, Weinheim · New York 1987.
R.R. Schmidt, *Recent Developments in the Synthesis of Glycoconjugates*, Pure Appl. Chem. **61**, 1257 (1989).

Nucleoside

- R.S. Tipson, *The Chemistry of Nucleic Acids*, Advan. Carbohydr. Chem. **1**, 193 (1945).
G.R. Barker, *Nucleic Acids*, Advan. Carbohydr. Chem. **11**, 285 (1956).
J.J. Fox u. I. Wempen, *Pyrimidine Nucleosides*, Advan. Carbohydr. Chem. **14**, 283 (1959).
J. Jonsen u. S. Laland, *Bacterial Nucleosides and Nucleotides*, Advan. Carbohydr. Chem. **15**, 201 (1960).
J.A. Montgomery u. H.J. Thomas, *Purine Nucleosides*, Advan. Carbohydr. Chem. **17**, 301 (1962).
T. Ueda u. J.J. Fox, *The Mononucleotides*, Advan. Carbohydr. Chem. **22**, 307 (1967).
C.A. Dekker u. L. Goodman, *Nucleosides*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IIA, S. 1, Academic Press, New York · London 1970.
K. Antonakis, *Ketonucleosides*, Advan. Carbohydr. Chem. Biochem. **42**, 227 (1984).

Orthoester

- E. Pacsu, *Carbohydrate Orthoesters*, Advan. Carbohydr. Chem. **1**, 78 (1945).
J. Stanek, M. Cerny, J. Kocourek u. J. Pacak, *Monosaccharide Orthoesters*, in *The Monosaccharides*, S. 291, Academic Press, New York · London 1963.

4,5-Dihydro-1,3-oxazole

- W.P. Stöckl u. H. Weidmann, *Synthesen und Reaktionen von 1,2-Didesoxy-hexopyrano-[2,1-d]-oxazolinen und -oxazoliniumsalzen*, J. Carbohydr. Chem. **8**, 169 (1989).

Thiozucker

- A.L. Raymond, *Thio- and Seleno-sugars*, Advan. Carbohydr. Chem. **1**, 129 (1945).
D. Horton u. D.H. Hutson, *Developments in the Chemistry of Thio Sugars*, Advan. Carbohydr. Chem. **18**, 123 (1963).

Nomenklatur

- Rules To Carbohydrate Nomenclature*, in W. Pigman u. D. Horton, *The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry*, 2. Aufl., Bd. IIB, S. 809, Academic Press, New York · London 1970.
Tentative Rules for Carbohydrate Nomenclature, Part 1, 1969, Biochemistry **10**, 3983 (1971).
Tentative Rules for Carbohydrate Nomenclature, Part 1, 1969, J. Biol. Chem. **247**, 613 (1972).

Appendix on tentative nomenclature. Symbols, units, and standards, Rev. Soc. Quim. Mex. **16**, 211 (1972); C.A. **78**, 28 581 (1973).

Collected Tentative Rules and Recommendations of the Commission on Biochemical Nomenclature. IUPAC – IUB. 2. Aufl., American Society of Biological Chemistry, Bethesda 1975.

Periodica

Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, Academic Press, New York.

Carbohydrate Chemistry. A Specialist Periodical Report. Royal Society of Chemistry, London.

Carbohydrate Chemistry (Specialist Periodical Reports).

Autorenregister

A

- Abbas, S.A., vgl. Dubey, R. 909
 –, vgl. Jain, R.K. 823
 –, vgl. Kohata, K. 823
 –, u. Matta, K.L. 823
 –, vgl. Thomas, R.L. 749, 1055, 1057
 Abbas, S.Z., vgl. Lemieux, R.U. 655, 656, 666, 856, 985, 1016
 Abbot, D.E., vgl. Olofson, R.A. 137, 139
 Abbott, D.J., u. Stirling, C.J.M. 171
 Abbott Laboratories 99
 Abduganiev, E.G., vgl. Utebaev, U. 98
 Abe, H., vgl. Kondo, T. 1064, 1066
 Abe, I., vgl. Yamamoto, I. 526, 533
 Abe, R., vgl. Kimura, Y. 1029
 Aboskalova, N.I., Polyanskaya, A.S., Perekalin, V.V., Golubkova, N.K., u. Papeno, T.Ya. 353, 380
 Aboul-Fatouh, S., vgl. Ried, W. 577
 Abraham, D.J., vgl. Mistry, J.S. 267
 –, vgl. Truce, W.E. 194
 Abramov, V.S., u. Gubaidullin, M.G. 196
 Abramova, N.D., vgl. Skvortsova, G.G. 278
 Abroskina, T.N., vgl. Makarov, K.N. 73
 AcAdam, D.P., u. Stick, R.V. 698
 Achenbach, H., vgl. Witzke, J. 830
 –, u. Witzke, J. 830
 Acher, A.J., Robinsohn, Y., Rachaman, E.S., u. Shapiro, D. 978
 –, vgl. Shapiro, D. 710, 711, 978
 –, u. Shapiro, D. 978
 Achiwa, K., vgl. Ikeda, K. 1075
 –, vgl. Nakamoto, S. 1072, 1073
 Achour, R., Essasi, E.M., u. Zniber, R. 551
 Acksteiner, B., vgl. Goldschmidt, S. 398, 399, 400, 401
 Acquaaah, S.O., vgl. McIntosh, J.M. 264, 265, 266
 Adachi, K., vgl. Hasegawa, A. 1059
 Adam, G., vgl. Vilsmeier, E. 58, 61
 Adams, R., vgl. French, H.E. 95, 96
 –, vgl. Ulrich, L.H. 85, 86, 94, 96, 100, 108
 –, u. Vollweiler, E.H. 101
 Adamson, J., Foster, A.B., Hall, L.D., u. Hesse, R.H. 630
 –, –, Johnson, R.N., u. Hesse, R.H. 630
 –, –, u. Westwood, J.H. 630
 –, u. Marcus, D.M. 630
 Addor, R.W., vgl. Newman, M.S. 128
 Adelhorst, K., Bock, K., Pedersen, H., u. Refn, S. 915, 943, 945
 Adelsberger, K., vgl. Grashey, R. 601, 602
 Adeoti, Dalami, B., vgl. Al Adel, I. 119
 Adermann, K., vgl. Paulsen, H. 696, 715, 898, 901
 Adolph, H.G., u. Kamlet, M.J. 347
 –, vgl. Kim, K.E. 48, 51
 –, u. Koppes, W.M. 350
 –, vgl. Regitz, M. 95, 107
 –, vgl. Sitzmann, M.E. 31, 35, 48
 Adolphi, H., vgl. Seufert, W. 138
 Aerojet-General Corp. 360, 382, 383, 386
 Agafonov, N.E., vgl. Kondrat'eva, G.Ya. 589
 Agawa, T., vgl. Komatsu, M. 547, 552, 556
 –, vgl. Motoyoshiya, J. 525
 –, vgl. Oshiro, Y. 484, 540, 541
 Agfa-Gevaert 359
 Aguilo, M., vgl. Mas, M. 267
 Ahern, T.P., Kay, D.G., u. Langer, R.F. 142
 Ahmad, S., vgl. Block, E. 16
 Ahmed, Q., Wagner-Jauregg, T., Pretsch, E., u. Seibl, J. 613
 Ahond, A., Cavé, A., Kan-Fun, C., Husson, H.-P., de Rostolan, J., u. Potier, P. 212
 Ahrens, H., vgl. Wanzlick, H.-W. 616
 Ahrens, K.H., vgl. Böhme, H. 283, 291, 295, 325
 Aichenegg, P.C. 165, 168, 170, 180, 181, 182
 –, vgl. Emerson, C.D. 165
 –, u. Gillen, L.E. 164, 167
 Aichner, F.X., vgl. Gehrke, M. 707
 Aida, T., Chan, T.H., u. Harpp, D.N. 150
 –, Harpp, D.N., u. Chan, T.H. 150
 Airco Inc. 3, 18, 19, 20, 58, 67, 83, 121
 Air Reduction Co. 77
 Aizenshtadt, I.N., vgl. Mel'nikova, S.F. 78
 Aizpura, J.M., vgl. Cossio, F.P. 287
 Akagi, M., vgl. Maki, T. 690
 Akamatsu, S., vgl. Ikeda, K. 1075
 Åkermark, B., Bergström, M., u. Lagerlund, I. 318
 Akgün, E., Tunali, M., u. Pindur, U. 473
 Akhundov, E.A., vgl. Shickhiev, I.A. 48
 Akiba, K., Ishikawa, K., u. Inamoto, N. 467
 Akimoto, K., vgl. Tatsuta, K. 912
 Akita, T., vgl. Fujita, T. 269
 Akiyama, F. 238
 Aktaev, N.P., Eremin, O.G., Sokol'skii, G.A., u. Knunyants, I.L. 88
 Akune, K., vgl. Price, C.C. 87, 99
 Alabaster, R.J., u. Barry, W.J. 397
 Al Adel, I., Adeoti Dalami, B., Levisalles, J., u. Rudler, H. 119
 Alais, J., u. David, S. 869, 973, 974
 –, u. Veyrieres, A. 773, 995
 Albano, E.L., Tolman, R.L., u. Robins, R.K. 630
 Albanov, A.I., vgl. Voronkov, M.G. 80
 Albert, R., vgl. Wilson, Jr., G.E. 143, 144
 Alekperov, R.K., u. Kostyanovskii, R.G. 487
 Aleksiev, D.I. 373, 374

- Alexander, J. 138, 140, 141
 –, Fromtling, R.A., Bland, J.A.,
 Pelak, B.A., u. Gilfillan,
 E.C. 123
 , u. Shih, C. 129, 133
 Alexander, J.R., u. McConbie,
 H. 171
 Alfredson, B., vgl. Richtzenhain,
 H. 143
 Alfredson, G., Boren, H.B.,
 u. Garegg, P.J. 874
 –, u. Garegg, P.J. 940
 Ali, M.H., vgl. Collins, P.M. 707
 Ali, S.F., vgl. Posner, G.H. 147
 Alicv, F.C., u. Mamedov, G.K. 54
 Alieva, K.M., vgl. Mamedov,
 S. 46, 48
 Alkalay, D., vgl. Walker, G.N. 238
 Al-Khalil, S.J., Bowman,
 W.R., u. Symons, M.C.R. 549
 Alks, V., u. Satrin, J.R. 291
 Allade, I., vgl. Cavier, R. 350
 Allain, R., vgl. Giger, R. 114
 Allan, A.R., u. Baird, M.S. 28
 Allen, N.E., Boyd, D.B.,
 Campbell, J.B.,
 Deeter, J.B., Elzey, T.K.,
 Foster, B.J., Hatfield,
 L.D., Hobbs, J.N.,
 u. Hornback, W.J. 303
 Allen, P.Z. 856, 859
 Allendörfer, H., vgl. Meerwein,
 H. 208
 Allenstein, E., vgl. Goubreau, J.
 212
 Alles, H.-U., vgl. Gundermann,
 K.-D. 368, 384, 386
 Allison, J.B., u. Hixon, R.M. 660
 Allmann, R., vgl. Krestel, M.
 340, 341
 Allmendinger, T., Rihs, G., u.
 Wetter, H. 286
 Almarzoqi, B., George, A.V., u.
 Isaacs, N.S. 267
 Almirante, N., Gelmi, M.L.,
 Marelli, P., Pocar, D.,
 Arlandini, E., u. Ballabio, M.
 587
 –, Pocar, D., Valsecchi, M.,
 Ballabio, M. u. Gioia, B. 587
 Alpegiani, M., Bedeschi, A.,
 Foglio, M., u. Perrone, E. 7
 –, Perrone, E., u. Gundolf, C.
 59
 Alper, H., u. Wall, G. 413
 Alt, G.H., u. Speciale, A.J. 227,
 243
 Al-Talib, M., Jibril, I.,
 Würthwein, E.-U., Jochims,
 J.C., u. Huttner, G. 281
 Altmann, H., vgl. Issleib, K. 321
 Alvarez, M., vgl. Grandos, K.
 549
 Amato, J.S., Karady, S.,
 Sletzinger, M., u. Weinstock,
 L.M. 33
 Ambrose, M.G., vgl. Binkley,
 R.W. 794, 922, 982
 American Cynamid Co. 43, 49,
 50, 53, 58, 157
 American Home Products
 Corporation 291
 Ammermann, E., vgl. Secler, R.
 275
 –, vgl. Zech, B. 23
 Ammon, H.L., vgl. Jarvis, B.B.
 176
 Amonso-Neizer, E.H., Roy,
 S.K., Shaw, R.A., u. Smith,
 B.C. 146
 Amosova, V.S., Gostevska, I.V.,
 Gavrilova, G.M., Enikeeva,
 I.E., u. Trofimov, A.B. 153
 Amrollah-Madjadadi, A.,
 Beugelmans, R., u.
 Lechevallier, A. 348, 352, 357,
 363
 Amschler, H., vgl. Jutz, C.
 225
 Amvam Zollo, P.-H., Jacquinet,
 J.C., u. Sinay, P. 852, 901, 902
 –, vgl. Milat, M.-L. 739
 –, u. Sinay, P. 880, 881
 Anderle, D., vgl. Farkas, I. 682,
 684
 Anders, B., vgl. Horner, L. 15
 Anders, E., u. Tropsch, J.G.
 276
 Anderson, A.G., Daus, E.D.,
 Glenn, K.L., u. Wang, J.F.
 246
 –, u. Tober, T.Y. 268
 Anderson, C.B., u. Scpp, D.T.
 31, 60
 Anderson, F., Birberg, W.,
 Fügedi, P., Garegg, P.J.,
 Nashed M., u. Pilotti, A. 884,
 886, 930, 959, 999, 1001
 –, Fügedi, P., Garegg, P.J., u.
 Nashed, M. 890, 930, 932
 Anderson, H.J., u. Groves J.K. 6
 Anderson, J.C., Lindsay, D.G.,
 u. Reese, C.B. 74
 Anderson, L., vgl. Augc, C. 971,
 992
 –, vgl. Kiso, M. 777, 779, 989,
 990, 992
 –, vgl. Nashed, M.A. 750, 751,
 992, 994
 –, vgl. Slife, C.W. 662, 663
 Anderson, W.K., Bottaro, J.C.,
 u. Halat, M.J. 56
 Ando, A., Takata, T., Huang, L.,
 u. Tamura, Y. 499
 Ando, N., vgl. Ohshiro, Y. 484,
 540, 541
 Ando, T., Ishihara, T.,
 Yamashita, A., u.
 Matsumoto, M. 75
 –, Yamashita, A., Matsumoto,
 M., u. Ishihara, T. 75
 Ando, W., Kumamoto, Y., u.
 Takata, T. 446
 –, vgl. Takata, T. 500, 541
 Andreades, S., u. England, D.C.
 13, 120
 Andrae, F., vgl. Prevost, C.
 537
 Andrae, S., Schmitz, E., u.
 Seeboth, H. 526
 Andree, H., u. Koppensteiner, G.
 386
 Andreev, S.A., Dobrina, V.A.,
 Mostava, M.I., u.
 Kharitonov, S.G. 97
 Andreevskaya, O.I., Markovskii,
 L.N., Poleschuk, O.Kh.,
 Furin, G.G., Shermolovich,
 Yu.G., u. Yakobson, G.G. 17
 Andrews, C.W., vgl.
 Fraser-Reid, B. 916
 Andrews, G.C., u. Moore, J.W.
 65
 Andrews, L.J., vgl. Cotter, J.L.
 190
 –, vgl. Hormann, I. 19, 37
 Andrianov, K.A., Mamedov,
 A.A., Volkova, L.M., u.
 Klabunovskii, E.I. 49
 Andrieux, C.P., u. Saveant, J.-M.
 204
 Andrus, A., Heck, J.V.,
 Christensen, B.G., u.
 Partridge, B. 133
 Anello, L.G., Price, E.K., u.
 Sweeney, R.F. 58, 79
 Angstadt, I., u. Berner, E. 764
 Angiolini, L., vgl. Tramontini,
 M. 206
 Angus, R.O., vgl. Keshavarz-K.,
 M. 206, 257
 Angyal, S.J., Bodkin, C.L.,
 Mills, J.A., u. Pojer, P.M.
 763
 –, u. Parrish, F.W. 763
 –, u. Davies, K.P. 763
 –, vgl. Evans, M.E. 763
 –, vgl. Zemplén, G. 704
 Anisimova, N.A., Kramarova,
 E.P., Belavin, I. Yu., u.
 Baukov, Yu.I. 308
 Anisuzzaman, A.K.M., u.
 Whistler, R.L. 661
 Annoura, H., vgl. Tamura, Y.
 155, 156
 Anschütz, R., u. Schwickerath,
 K. 584
 Anselmi, C., Catelani, G., u.
 Monti, L. 37

- Antonenko, T.S., vgl. Zurabyan, S. E. 992, 1019
- Antonov, K. V., vgl. Chernyak, A. Ya. 759, 760, 786, 877
- Antonsen, Ø., Bennecke, T., Hagelin, G., u. Undheim, K. 41
- , –, Gundersen, L.-L., u. Undheim, K. 10, 28
- , –, u. Undheim, K. 42
- Anufriev, V. I., vgl. Martynov, I. V. 369
- Aoki, H., vgl. Takase, S. 614
- Aoki, K., vgl. Chiba, T. 533
- Aoyama, H., vgl. Sakamoto, M. 534
- , Sakamoto, M., u. Omote, Y. 534
- Aoyama, T., vgl. Toyama, S. 186
- Apitz-Castro, R., vgl. Block, E. 16
- Apparu, M., Blanc-Muesser, M., Defaye, J., u. Driguez, H. 822, 823, 835
- Appel, R. 661
- , Fehlhaber, H. W., Hänssgen, D., u. Schöllhorn, R. 160
- , u. Kleinstück, R. 541
- , vgl. Schroeter, S. H. 105
- Applegate, H. E., vgl. Cimarusti, C. M. 42
- Arai, K. 142, 159
- Arakcheeva, V. V., vgl. Fedorov, B. S. 562
- Arakelyan, S. A., vgl. Gevorkyan, A. A. 16, 62, 79
- Araki, K., Hashimoto, H., u. Yoshimura, J. 828
- , Kawa, M., Saito, Y., Hashimoto, H., u. Yoshimura, J. 986
- , Miyazawa, K., Hashimoto, H., u. Yoshimura, J. 828, 1008, 1012
- Araki, M., vgl. Koto, S. 831
- Araki, S., vgl. Kuan, F. 636, 637
- Araki, T., vgl. Tomihashi, N. 52
- Araki, Y., Kobayashi, N., Ishido, Y., u. Nagasawa, J. 636, vgl. Nagasawa, J. 86, 94, 101
- , Watanabe, K., Kuan, F.-H., Itoh, K., Kobayashi, N., u. Ishido, Y. 636, 868, 918, 919
- Aratani, M., Hagiwara, D., Takeno, H., Kemmi, K., u. Hashimoto, M. 283, 311, 313
- , vgl. Hashimoto, M. 311
- Arbuzov, B. A., Klimovitskii, E. N., Yuldasheva, L. K., u. Remizov, A. B. 348
- Archibald, T. G., u. Baum, K. 365, 368, 617, 619
- , Garrar, L. L., Baum, K., u. Cohen, M. C. 355, 366
- Arens, J. F., vgl. Brandsma, L. 53, 82, 158
- , vgl. van Daalen J. J. 63
- Argüello, B. V., vgl. Suárez, A. R. 319
- Aries, R. 164, 166
- Arita, H., Ueda, N., u. Matsushima, Y. 1032
- Arlandini, E., vgl. Almirante, N. 587
- Arlt, F. 679
- Arm, H., vgl. Schöpf, C. 588
- Armstrong, E. F., vgl. Fischer, E. 656, 673, 674, 707, 820
- Arnarp, J., Kenne, L., Lindberg, B., u. Lönngren, J. 808
- , u. Lönngren, J. 683, 946, 981
- Arndt, D., vgl. Helferich, B. 789
- Arndt, H.-G., vgl. Hörhammer, L. 826
- Arncy, jr., B. E., vgl. Marchand, A. P. 619
- Arnold, W., vgl. Wyss, P. C. 655, 656, 917, 918, 938
- Arnold, Z. 251, 256, 257, 258, 261
- , vgl. Buděšínský, M. 257
- , vgl. Holý, A. 252, 257, 258
- , u. Holý, A. 243
- , vgl. Kučera, J. 227, 256
- , vgl. Šauliová, J. 248, 252
- , –, u. Krchňák, V. 256, 257
- , u. Šorm, F. 252
- , vgl. Žemlička, J. 255
- Arraguin, B., vgl. Lemieux, R. U. 901, 902
- Arvanaghi, M., vgl. Olah, G. A. 13
- Ary, I. E. A., vgl. Shaban, M. A. E. 963
- Arya, V. P., David, J., Fernandes, F., Gorhe, D. S., Grewal, R. S., Oza, S. D., u. Shenoy, J. 270
- Asao, T., vgl. Hirota, K. 363
- Ashby, J., u. Eisner, U. 532
- Ashley, J. A., vgl. Janda, K. D. 367
- Ashwell, G., vgl. Beychok, S. 767
- Asinger, F., u. Gentz, F. 573, 574
- , u. Offermanns, H. 501, 503, 505
- , vgl. Rühlmann, K. 504
- , Saus, A., Offermanns, H., u. Hahn, H. D. 573, 574
- , Schäfer, W., Baumgarte, G., u. Mütting, P. E. 572, 573
- , –, u. Becker, H.-W. 502
- , –, Herkelmann, G., Römgens, H., Reintges, B. D., Scharein, G., u. Wegerhoff, A. 502
- , –, u. Kriebel, G. 572, 573
- , –, u. Witte, E.-C. 542
- , vgl. Thiel, M. 502
- , Thiel, M. u. Hauthal, H. G. 504
- , –, Lippert, G., Plessmann, R.-U., u. Mennig, J. 417
- , –, Usbeck, H., Gröbe, K.-H., Grundmann, H., u. Tränkner, S. 505
- Asirvathan, E., vgl. Posner, G. H. 147
- Aslam, M., vgl. Block, E. 191, 196, 202
- Aspinall, G. O., vgl. Chatterjee, D. 716
- , vgl. Fujiwara, T. 948
- , u. Gurjar, M. K. 899, 900, 924
- Asratyan, G. V., vgl. Bekker, R. A. 45
- Astra Lökemedel AB 126, 128, 129, 130, 131, 134
- Atavin, A. S., Gavrilova, G. M., u. Trofimov, B. A. 72
- , Gusarov, A. V., u. Trofimov, B. A. 59, 62, 63
- , vgl. Mirskova, A. N. 147, 151
- , –, u. Zorina, E. F. 44
- , –, –, u. Frolov, Yu. L. 44
- Atkins, R. L., vgl. Nielsen, A. T. 571
- , vgl. Willer, R. L. 560
- Atkinson, G. J., vgl. Belanger, P. C. 278
- Au, A., Christie, M., Haber, S. B., u. Hesson, D. 147, 151
- Auch, J., vgl. Seitz, G. 238, 246
- Audichya, T. D., vgl. El Khadem, H. S. 699
- , Ingle, T. R., u. Bosc, J. L. 835, 837
- Auerbach, J., u. Weinreb, S. M. 4
- Auge, C., vgl. Lubineau, A. 1056
- , u. Veyrieres, A. 674, 677, 992
- , vgl. Warren, C. D. 664, 746, 852, 853, 971, 993
- , Warren, C. D., Jeanloz, R. W., Kiso, M., u. Anderson, L. 971, 992
- Auksi, H., vgl. Wolfe, S. 484
- Aumaitre, G., Chanet-Ray, J., Durand, J., Vessiere, R., u. Lonchambon, G. 197, 198, 201
- Aurnhammer, G., vgl. Wagner, H. 826
- Austin, P. W., Hardy, F. E., Buchanan, J. G., u. Baddiley, J. 658, 659, 674, 675, 789, 860, 899
- Auterhoff, G., vgl. Böhm, H. 204, 576, 577

- Avanesyan, M. A., vgl. Mamedov, S. 46
 Aversa, M. C., Fclazzo, A., Gianetto, P., u. Kohnke, E. G. 590
 Avery, M. A., vgl. Reitz, A. 38, 40
 Avery, S. P., u. Butler, A. R. 352
 Avetisyan, E. A., vgl. Simonyan, L. A. 58, 64
 Avila, L., Elguero, J., Julia, S., u. Del Mazo, J. M. 270
 Aviram, A., vgl. Nudelman, A. 93
 Avnir, D., vgl. Ladkani, D. 128
 Avoyan, R. S., vgl. Shakhaznaryan, G. M. 56
 Awad, L. F., El Ashry, E. S. H., u. Schuerch, C. 660, 953, 968
- B**
- Baader, A., vgl. Reisch, J. 318
 Babiak, K. A., vgl. Meyers, A. I. 115, 116
 Babievskii, K. K., Kochetkov, K. A., u. Belikov, V. M. 253
 Babot, O., vgl. Rochin, C. 213, 214
 Babudri, F., u. Florio, S. 536, 537
 Bac, S. R. 79, 81
 Baccetti, T. 591
 Bace, A., vgl. Valters, R. 103
 Bachi, M. D., Frolow, F., u. Hoornaert, C. 303, 306
 Baciocchi, E., Clementi, S., u. Sebastiani, G. V. 61
 Backhaus, P., vgl. Böhme, H. 218
 Backinovsky, L. V., Balan, N. F., Betaneli, V. I., u. Kochetkov, N. K. 694
 –, –, Shashkov, A. S., u. Kochetkov, N. K. 963
 –, vgl. Bayramova, N. E. 856
 –, vgl. Balan, N. F. 879, 954, 956
 –, vgl. Betaneli, V. I. 701, 708, 759, 856, 877, 878, 946, 947, 963
 –, vgl. Kochetkov, N. K. 759, 852, 854, 869, 877, 879, 950, 954, 984
 –, vgl. Litvak, M. M. 877
 –, vgl. Nifant'ev, N. E. 877
 –, Nifantev, N. E., u. Kochetkov, N. K. 877
 –, vgl. Ovchinnikov, M. V. 877
 –, vgl. Tsvetkov, Yu. E. 877, 879, 954
 –, Tsvetkov, Y. E., Balan, N. F., Byramova, N. E., u. Kochetkov, N. K. 879, 954, 956
 –, vgl. Wozney, Y. V. 877, 878
 Bacquet, C., vgl. Hanessian, S. 884, 890
 –, vgl. Villieras, J. 68
 –, Villieras, J. F. u. Normant, J. F. 78
 Badalyan, K. S., vgl. Bagdasaryan, G. B. 221
 Baddiley, J., vgl. Austin, P. W. 658f., 674f., 789, 860, 899
 –, vgl. Brundish, D. E. 911
 –, vgl. Sargent, L. J. 807, 917
 Bär, G., vgl. Wenschuh, E. 179, 180, 181
 Bär, T., vgl. Zimmermann, P. 880
 Baer, H. H. 743, 975
 –, vgl. Frechet, J. M. J. 674
 –, Frechet, J. M. J. u. Williams, U. 712, 713, 905, 907
 –, vgl. Kuhn, R. 771, 1023
 –, Shields, D. C., u. Dawson, G. G. 354
 Baeselt, E., Hesse, B., Kochman, W., u. Pallas M. 97
 Bagal, L. I., vgl. Georgievskaya, G. D. 362
 –, Koldobskii, G. I., Gerasimova, E. S., u. Tereshchenko, G. F. 348, 371, 386
 Baganz, H., u. Domaschke, L. 52, 77, 78, 80
 –, Hohmann, W., u. Pflug, H. 62
 –, u. May, H.-J. 78
 –, u. Trielsch, W. 153
 Bagdasaryan, G. B., Badalyan, K. S., u. Indzhikyan, M. G. 221
 Bagnall, R. D., Bell, W., u. Pearson, K. 121
 –, –, u. Jeater, A. 44
 Bahar, E., vgl. Shatzmiller, S. 49, 51
 Bahl, O. P., vgl. Matta, K. L. 992
 –, vgl. Shah, R. H. 822, 823
 Bailar, J. C., vgl. Stocker, J. W. 348, 363
 Bailey, D. M., DeGrazia, C. G., Wood, D., Siggins, J., Harding, H. R., Potts, G. O., u. Skulan, T. W. 3, 9, 32
 Bailey, W. F., u. Rivera, A. D. 40
 Baillargeon, D. J., u. Reddy, G. S. 640
 Baird, M. S., vgl. Allan, A. R. 28
 Baird, W. C., Surridge, J. H., u. Buza, M. 110
 Bakasse, M., Reliquet, A., Reliquet, T., Duguay, G., u. Quiniou, H. 318
 Baker, D. A., vgl. Lemieux, R. U. 909
 Baker, D. R., u. Walker, F. H. 25
 Baker, J. W. 9
 Baker, R. R., Joseph, J. P., Schaub, R. E., u. Williams, J. H. 674, 680, 681, 710
 Baker, W., Pant, C. M., u. Stoodley, R. M. 309
 Bakke, W. W., vgl. Hickner, R. A. 530, 531, 552, 605
 Bako, P., vgl. Csürös, Z. 680
 Bakova, O. V., vgl. Sopova, A. S. 380
 Bal, S. Y., vgl. Pandey, B. 480
 Balan, N. F., vgl. Backinowsky, L. V. 694, 879, 954, 956, 963
 –, Backinovskii, L. V., Betaneli, V. I., u. Kochetkov, N. K. 954, 956
 –, –, u. Kochetkov, N. K. 879
 Balazs, E. A., vgl. Jeanloz, R. W. 975
 Bald, E. J. 147, 151
 Baldwin, J. E., Pudusery, R. G., Sklarz, B., u. Sultan, M. K. 343
 –, Scott, A., Branz, S. E., Tannenbaum, S. R., u. Green, L. 390
 Baldwin, M. J., u. Brown, R. K. 804
 Baliah, V., Prema, S., Jawahringh, C. B., Chaekalingham, K. N., u. Jeyaraman, R. 480
 Balint, J., Szarvas, M., u. Fabian, F. 85, 97
 Balkovec, J. M., vgl. Trost, B. M. 71
 Ballabio, M., vgl. Almirante, N. 587
 –, vgl. Gelmi, M. L. 586
 Ballardie, F., Capon, B., Sutherland, J. D. G., Cocker, D., u. Sinnott, M. 819, 820
 Balle, G., u. Kolb, G. 99
 Balley, S., vgl. Harnden, M. R. 53
 Ballou, C. E., Roseman, S., u. Link, K. P. 764
 Bal'on, Ya. G., u. Paranyuk, V. E. 113, 114, 204
 –, u. Smirnov, A. V. 331, 336
 Balzaretta, V. T., vgl. Suárez, A. R. 319
 Ban, Y., vgl. Kimura, M. 546
 –, vgl. Wakamatsu, T. 1024
 Banaszek, A., vgl. Dziewiszek, K. 957, 958
 –, vgl. Paulsen, H. 656, 657, 948, 949
 Bandy, J. H., u. Le Roy, D. J. 124
 Banik, G. M., u. Silverman, R. B. 42

- Banko, K., vgl. Jonczyk, A. 191
 Bannister, B. 690, 721, 723
 Bannister, R. M., Jones, R., Rees, C. W., u. Williams, D. J. 412
 Banoub, J. (H.), vgl. Boullanger, P. 710, 711, 979, 980, 991
 -, u. Bundle, D. R. 733, 777, 795, 796, 848, 850, 875
 -, vgl. Hanessian, S. 735, 736, 777, 778, 789, 850, 852, 853, 872, 943
 -, Michon, F., Ricd, J., u. Rateb, L. 795
 Banville, J., Lapointe, P., Belleau, B., u. Menard, M. 304
 Barager, H. J., vgl. Venier, C. G. 168, 171, 172
 Barber, G. N., vgl. Olofson, R. A. 8
 Barber, H. J., Fuller, R. F., Green, M. B. u. Zwartoww, H. T. 1, 2, 3, 9, 12, 31, 42, 43, 150
 Barbot, F., vgl. Laduranty, J. 536, 537
 Barcelo, G., Castro, B., Jaouadi, M., Martinez, J., Snet, J.-P., u. Sennyey, G. 130, 134
 -, vgl. Jaouad, M. 122, 130, 134, 140
 -, Snet, J.-P., u. Sennyey, G. 122, 134, 137, 140, 141
 -, -, Bensoam, J., u. Loffet, A. 122, 126, 132, 133, 134
 Barchi, J. J., vgl. Knapp, S. 454
 Barczai-Martos, M., u. Körösy, F. 692, 694, 714
 Barczynski, D. Z., Jedrzejowski, M., u. Eckstien, Z. 297
 Bardone-Gaudemar, L., vgl. Prevost, C. 537
 Barefield, E. K., vgl. Sepelak, D. J. 219
 Barkash, V. A., vgl. Osadchii, S. A. 362
 Barker, G. R. 764, 766
 Barker, R., u. Fletcher, jr., H. G. 712, 713
 Barlow, J. J., vgl. Matta, K. L. 747, 748, 822, 823, 992, 993, 995
 -, vgl. Rana, S. S. 821, 856, 858
 Barlow, M. G., Coles, B., u. Haszeldine, R. N. 31, 70
 Barluenga, J., González, F. J., Fustero, S., u. Gotor, V. 592, 593
 Barnes, M. W., u. Patterson, J. M. 348, 366
 Barney, C. L., vgl. Wagner, E. R. 222, 223, 225, 253, 260
 Barresi, F., u. Hindsgaul, O. 970
 Barreson, B. J., Moore, R. E., u. Roller, P. P. 29
 Barrett, A. G. M., vgl. Barton, D. H. R. 97, 98
 -, Bezuidenhoudt, B. C. B., Gasiecki, A. F., Howell, A. R., u. Russell, M. A. 757, 917
 -, -, Howell, A. R., Lee, A. C., u. Russell, M. A. 816
 -, u. Lee, A. C. 894, 941, 974
 Barrett, G. C. 142
 Barrio, J. R., vgl. Keyser, G. E. 35, 150
 -, vgl. Satyamurthy, M. 628
 Barros, M. T., Geraldese, C. F. G. C., Maycock, C. D., u. Silva, M. I. 426
 Barry, W. J., vgl. Alabaster, R. J. 397
 Bartels, B., Hunter, R., Simon, C. D., u. Tomlinson, G. D. 152, 482
 Bartes, O., vgl. Kratochvil, M. 16, 59, 60
 Bartfeld, H. D., u. Flitsch, W. 283, 303
 Bartholomew, D., vgl. Kay, I. T. 286, 288, 298
 Bartkovskaya, Yu. F., vgl. Dashevskii, M. M. 91, 120
 Bartmann, W., u. Sharpless, K. 738, 880, 897, 927
 -, u. Trost, B. M. 897
 Bartoli, G., Bosco, M., Foresti, E., u. Pradella, G. 361
 Barton, D. H. R., Dressaire, G., Wills, B. J., Barrett, A. G. M., u. Pfeffer, M. 97, 98
 -, Guziec, jr., F. S., u. Shahak, I. 516
 Bartsch, B., vgl. Matthies, D. 297
 Bartz, W. J., vgl. Lokensgard, J. P. 32, 34
 Basavaiah, D., Dharma Rao, P., u. Gowriswari, V. V. C. 75, 76
 Bascdow, O., vgl. Horner, L. 15
 BASF AG 23, 27, 28, 57, 66, 102, 138, 250, 252, 275, 283, 315, 316, 327, 328, 329, 332, 333, 381, 386, 398, 584
 Bashkatova, A. I., Smirnova, G. V., Shvets, V. I., u. Evstigneeva, R. P. 875, 954
 Basile, M., vgl. Previtera, T. 519
 Bates, H. A., Condulis, N., u. Stein, N. L. 608, 609
 -, u. Deng, P.-N. 8, 9
 -, u. Farina, J. 8, 9
 -, u. Selick, C. 694
 Batkibekova, M., Zotchik, N. V., u. Rubtsov, I. A. 63
 Battais, A., Boutevin, B., Hugon, J.-P., u. Pietrasanta, Y. 116
 Battersby, A. R., Hamilton, A. D., McDonald, E., Mombelli, L., u. Wong, O. H. 273
 Baturina, L. S., vgl. Gol'din, G. S. 219
 Bauer, H. F., vgl. Lemieux, R. U. 917
 Baukov, Yu. I., vgl. Anisimova, N. A. 308
 -, vgl. Orlova, N. A. 308, 320
 -, vgl. Shipov, A. G. 51, 308
 Baum, G., vgl. Micheel, F. 646, 791
 Baum, K. 361
 -, vgl. Archibald, T. G. 355, 365, 366, 368, 617, 619
 -, vgl. Griffin, T. S. 620
 -, vgl. Tzeng, D. 620
 -, u. Tzeng, D. 620
 Baumgarte, G., vgl. Asinger, F. 572, 573
 Baxter, A. W., vgl. Stock, A. 51
 Baxter, C. A. R., Forward, G. C., u. Whiting, D. A. 19
 Baxter Laboratories, Inc. 18
 Bayatyan, B. E., vgl. Shakhaznaryan, G. M. 56
 Baychem. Corp. 165
 Bayer AG 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 69, 99, 115, 128, 153, 157, 188, 192, 199, 201, 269, 272, 291, 294, 295, 299, 304, 318, 325, 331, 333, 334, 336
 Bayomi, S. M., vgl. Tamura, Y. 192
 Bayramova, N. E., vgl. Backinowsky, L. V. 879, 954, 956
 -, Backinowsky, L. V., u. Kochetkov, N. I. 856
 -, vgl. Kochetkov, N. K. 721, 759, 849, 856, 858, 877, 950, 954, 971, 972, 984
 -, vgl. Ovchinnikov, M. V. 827
 Bayyuk, S., vgl. Katritzky, A. R. 495, 580
 Bazzi, A. A., vgl. Block, E. 165
 Beachem, M., vgl. Sletzing, M. 64
 Beard, C. D., vgl. Price, C. C. 87, 99
 Beasley, J. G., vgl. Stanley, J. W. 229
 Beatson, R. P., vgl. King, J. F. 182, 192

- Beau, J.-M., vgl. Jaurand, G. 1036
 –, vgl. Lesimple, P. 652
 –, vgl. Perez, M. 1049, 1050
 –, u. Sinay, P. 651
 Beauchamp, L. M., Serling, B. L., Kelsey, J. E., Biron, K. K., Collins, P., Selway, J., Lin, J.-C., u. Schaeffer, H. J. 39
 Bebault, G. M., u. Dutton, G. G. S. 963
 –, u. Funnell, N. A. 856
 Becher, H.-M., vgl. Curtze, J. 101
 Becher, J. 588
 –, Dreier, C., u. Simonsen, O. 511, 512
 Beck, D., vgl. Lehmann, J. 898
 Beck, F., vgl. Bergmann, M. 720
 Beck, G., u. Heitzer, H. 325
 Becke, F., Fischer, A., Hagen, H., u. Scheuerer, G. 28
 Becker, A., vgl. Schwenk, U. 81
 Becker, B., vgl. Thomas, R. 272
 Becker, H. D. 146, 149
 Becker, H.-W., vgl. Asinger, F. 502
 Becker, P., vgl. Karrer, P. 692
 Beckhaus, H.-D., vgl. Peyman, A. 394, 400, 401
 –, vgl. Rüchard, C. 398
 Bedair, A. H., Lamphon, R. Q., u. El Ghazal, S. A. 565
 Bedeschi, A., vgl. Alpegiani, M. 7, 59
 Bedford, C. D., vgl. Goff, D. A. 32, 38, 39
 –, Harris, R. N., Howd, R. A., Goff, D. A., Koolpe, G. A., Retesch, M., Miller, A., Nolen, H. W., Musallam, H. A., Pick, R. O., Jones, D. E., Koplovitz, I., u. Sultan, W. E. 92
 –, –, Miller, A., Nolen, H. W., u. Kenley, R. A. 48, 49
 –, u. Nielsen, A. T. 380
 Bedoukian, P. Z. 109
 Beecham Group LTD 34, 53
 Beecham Group PLC 90, 92
 Beekmann, P., vgl. Meerwein, H. 208
 Beensch, L., vgl. Fischer, E. 764
 Beetz, T., vgl. van Boeckel, C. A. A. 696, 863, 866, 950, 951, 966, 986, 987, 1008
 –, vgl. Westerduin, P. 696, 966, 986
 Begbie, R. 821
 Begley, M. J., vgl. Bell, A. M. T. 603
 Behr, H., vgl. Schaumann, E. 528
 Behrendt, M., vgl. Schmidt, R. R. 883, 884
 –, vgl. Vankar, Y. D. 868, 883, 890, 891, 892, 893
 Behrenz, W., vgl. Hofer, W. 25, 26, 27
 –, vgl. Jäger, G. 333, 334
 –, vgl. Kühle, E. 141
 Behrman, E. J., vgl. Tsai, J.-H. 730
 Bekker, R. A., Asratyan, G. V., Dyatkin, B. L., u. Knunyants, I. L. 45
 –, Melikyan, G. G., Dyatkin, B. L., u. Knunyants, I. L. 13
 Belanger, P. C., Atkinson, G. J., Stanley, R. C., Britcher, S. F., u. Remy, D. C. 278
 Belavin, I. Yu., vgl. Anisimova, N. A. 308
 Belik, N. P., vgl. Ivshin, V. P. 392
 Belikov, V. M., vgl. Babievskii, K. K. 253
 Bell, A. M. T., Bridges, J., Cross, R., Falshaw, C. P., Taylor, B. F., Taylor, G. A., Whittacker, I. C., u. Begley, M. J. 603
 Bell, L. T., vgl. Gammill, R. B. 462
 Bell, T. W., u. Sondheimer, F. 22
 Bell, W., vgl. Bagnall, R. D. 44, 121
 Bellanato, J., vgl. Gomez-Sanchez, A. 765
 Belleau, B., vgl. Banville, J. 304
 –, vgl. Kavadias, G. 905, 907
 Beller, M., vgl. Tietze, L. F. 754, 755
 Belluš, D., Fischer, H., Greuter, H., u. Martin, P. 111, 136
 Belov, V. N., vgl. Tarnopolskii, Yu. I. 57
 Bembry, T. H., u. Powell, G. 835
 BeMiller, J. N., Blazis, V. J., u. Myers, R. W. 729
 –, u. Nucnchow, H. L. 702
 Benda, A. F., u. Sokolskii, G. A. 192
 Benhaoua, H., Texier, F., u. Carrié, R. 600
 Ben-Ishai, D., vgl. Bernstein, Z. 335, 336
 –, vgl. Sheehan, J. C. 194, 196, 197
 –, vgl. Zoller, U. 310, 311
 Benjamin, D. G., vgl. Bollenback, G. N. 819, 820, 827, 835, 838
 Benmohamed, N., vgl. Roesky, H. W. 405
 Bennecke, T., vgl. Antonsen, Ø. 10, 28, 41, 42
 –, Gundersen, L.-L., u. Undheim, K. 6, 42
 –, Keilen, G., Hagelin, G., Ottebro, R., u. Undheim, K. 41, 42
 –, Strand, P., u. Undheim, K. 41, 42
 –, u. Wiggen, K. 94
 –, vgl. Undheim, K. 41
 –, u. Undheim, K. 2, 21, 23, 41, 42, 74, 75, 76, 188, 311
 Bennett, C. F., Goheen, D. W., u. McGregor, W. S. 197
 Bennett, D. A., vgl. Mura, A. J. 143
 Benrâth, G., vgl. Fodor, L. 537
 –, vgl. Sohár, P. 542, 543
 Bensoam, J., vgl. Barcclo, G. 122, 126, 132, 133, 134
 –, vgl. Leroy, J. 55
 Bentler, H., vgl. Böhme, H. 53, 158
 Bentley, R. L., Dingwall, J. G., Gainer, J., u. Tuck, B. 115, 117
 Benz, F., vgl. Karrer, P. 692
 Benzing, E. 398, 399, 401
 Beppu, K., vgl. Ogawa, T. 777, 779, 795, 796, 797, 875, 990, 992
 Beran, K., vgl. Bretschneider, H. 835
 Berchtold, G. A., Edwards, B. E., Campaigne, C., u. Carmack, M. 417
 Berestovitskaya, V. M., Lyamina, T. N., u. Efremova, I. E. 355
 –, Speranskii, E. M., u. Perekalin, V. V. 372
 Berezhnaya, M. I., vgl. Makin, S. M. 252
 Berczovskii, V. M., vgl. Sheiman, B. M. 105
 Berg, G., vgl. Böhme, H. 317
 Berg, G. A., vgl. Goralski, C. T. 155, 156
 Berger, A., vgl. Helferich, B. 785, 818
 Bergmann, E., Magat, M., u. Wagenburg, D. 447
 Bergmann, M., u. Beck, F. 720
 –, vgl. Fischer, E. 651, 652, 690, 691, 730, 782, 818
 –, u. Koch, F. K. V. 704
 –, u. Mickelcy, A. 558
 –, Schotte, H., u. Leschinsky, W. 707
 Bergström, M., vgl. Åkermark, B. 318
 Berkova, G. A., vgl. Zagibalova, L. Ya. 356

- Bernardi, F., Csizmadia, I. G., Schlegel, H. B., u. Wolff, S. 145
- Bernáth, G., vgl. Stájer, G. 580
–, vgl. Szabó, J. 508
- Berner, E., vgl. Angestadt, I. 764
- Bernoulli, A. L., u. Stauffer, H. 660
- Bernstein, S., vgl. Conrow, R. B. 787, 829
- Bernstein, Z., u. Ben-Ishai, D. 335, 336
- Berry, J. M., u. Dutton, G. G. S. 905
- Berry, L. A., vgl. El Khadem, H. S. 651, 690
- Berti, G., Catelani, G., Monti, L., u. Ventresca, G. 61
- Bertrand, M., vgl. Grimaldi, J. 31
- Bérubé, D., vgl. Renaud, R. N. 211
- Berzinya, A. É., vgl. Kaulinya, L. T. 16, 20
–, vgl. Zhuk, R. A. 28
- Beslin, P., u. Metzner, P. 458
- Bessette, F., Brault, J., u. Lalancette, J. M. 438
- Bestmann, H. J., vgl. Weygand, F. 158, 721, 722
- Beszédes, S., vgl. Urögdi, L. 302
- Betaneli, V. I., vgl. Backinowsky, L. V. 694
–, vgl. Balan, N. F. 954, 956
–, vgl. Bochkov, A. F. 795, 874
–, vgl. Kochetkov, N. K. 759
–, Kryazhevskikh, I. A., Ott, A. Ya., u. Kochetkov, N. K. 759
–, vgl. Litvak, M. M. 877
–, Litvak, M. M., Backinowsky, L. V., u. Kochetkov, N. K. 877, 878
–, Ovchinikov, M. V., Backinowsky, L. V., u. Kochetkov, N. K. 701, 708, 759, 856, 877f., 946f., 963
- Bethell, G. S., u. Ferrier, R. J. 762, 764
- Betschart, C., Schmidt, B., u. Seebach, D. 204, 219
- Beugelmans, R., vgl. Amrollah-Madjdabadi, A. 348, 352, 357, 363
- Beunakatti, H. S., vgl. Feuer, H. 352
- Beveridge, R. J., Szarek, W. A., u. Jones, J. K. N. 681, 856
- Bevinakatti, H. S., vgl. Feuer, H. 352, 360
- Bey, P., vgl. Farr, R. A. 43
- Beychok, S., Ashwell, G., u. Kabat, E. A. 767
- Bezdek, M., Bouchal, K., Lokaj, J., Pirkova, H., u. Hrabak, F. 95, 102
–, vgl. Hrabak, F. 102
- Bezuidenhout, B. C. B., vgl. Barrett, A. G. M. 757, 816, 917
- Bhacca, N. S., vgl. Hall, L. D. 641, 647
- Bhat, C. C., Bhat, K. V., u. Zorbach, W. W. 699
–, Venkatramana Bhat, K., u. Zorbach, W. W. 764
–, vgl. Zorbach, W. W. 1025
- Bhat, K. V., vgl. Bhat, C. C. 699
–, vgl. Zorbach, W. W. 699, 1023, 1025
–, u. Zorbach, W. W. 699, 700
- Bhat, V. S., Sinha, B., u. Bose, J. L. 777, 835
- Bhatt, M. V., El Ashry, E. S. H., u. Somayaji, V. 103
–, Kamath, K. M., u. Ravindranathan, M. 104
- Bhattacharya, A. K., Jennings, H. J., u. Kenny, C. P. 1072
–, Ness, R. K., u. Fletcher, jr., H. G. 782
- Bickel, H., vgl. Scartazzini, R. 303, 306
- Bicking, J. B., vgl. Cragoc, E. J. 49
- Bida, G. T., vgl. Satyamurthy, M. 628
- Bieber, M., vgl. Klemer, A. 724, 725, 726, 727, 728
- Bielawska, H., u. Michalska, M. 841, 1031, 1044
- Bielawski, J., Brandänge, S., u. Rodriguez, B. 217
- Bieniek, A., vgl. Katritzky, A. R. 506, 507
- Bieri, J. H., vgl. Wipf, P. 512
- Bigelow, S. S., vgl. Wuts, P. G. M. 884
- Bigler, P., vgl. Engel, P. 86
–, Mühle, H., u. Neuenschwander, M. 95, 96, 101
–, vgl. Neuenschwander, M. 86, 95, 96, 97, 101
–, Schönholzer, S., u. Neuenschwander, M. 78, 96
- Bihovsky, R., Kumar, M. K., Ding, S., u. Goyal, A. 9
–, Selick, C., u. Giusti, I. 694
- Bikkincev, R. Kh., vgl. Martynov, I. V. 348, 381, 382, 383
- Billiau, F., vgl. Reimlinger, H. 286, 291
- Binder, L., vgl. Weidmann, H. 710, 711, 743
- Binderup, E., u. Hansen, E. T. 93
- Biniakiewicz, D., vgl. Szymanowski, J. 48
- Binkley, R., Hehemann, D. 1032
- Binkley, R. W., u. Ambrose, M. G. 794, 922, 982
–, u. Koholic, D. J. 695, 1042, 1043
–, u. Schneider, J. S. 656, 657
- Biogal Gyogyszergyár 85, 97
- Birberg, W., vgl. Anderson, F. 884, 886, 930, 959, 999, 1001
–, vgl. Fügedi, P. 852, 885
–, u. Lönn, H. 1060, 1061
- Bird, C. W. 550
- Birner, P., vgl. Muehlstaedt, M. 389
- Biron, K. K., vgl. Beauchamp, L. M. 39
- Birum, G. H., vgl. Truce, W. E. 142, 152
- Bischkopff, E., vgl. Einhorn, A. 562, 563
- Bischofberger, K., Eitelman, S. J., u. Jordaan, A. 801, 805
–, Jordaan, A., Potgieter, M., u. Wessels, P. L. 656
- Bischoff, C., u. Ohme, R. 113
- Bishop, C. T., u. Cooper, F. P. 762
–, vgl. Smirnyagin, V. 762
- Black, D. K., u. Landor, S. R. 37, 52
- Black, D. S. C., Crozier, R. F., u. Davies, V. 603
–, u. Watson, K. G. 523
- Black, L. L., vgl. Howe, R. K. 444
- Bláha, K., u. Červinka, O. 207, 239, 259
- Blal, D. A., vgl. Olah, G. A. 46, 48, 50, 51
- Blanc-Mueller, M., vgl. Apparau, M. 822, 823, 835
–, Defaye, J., u. Driguez, H. 686, 687, 822, 823
–, u. Lehmann, J. 752
- Bland, J. A., vgl. Alexander, J. 123
- Blaschette, A., Haas, A., u. Klug, W. 167
- Blatcher, P., u. Warren, S. 478
- Blattner, R., vgl. Schank, K. 13, 87, 104, 107, 120
- Blazis, V. J., vgl. BeMiller, J. N. 729
- Blecker, L. R., vgl. Feuer, H. 354
- Bliard, C., Carbrera, F. C., Lukacs, G., Olesker, A., u. Sarda, P. 632
–, Merczegh, P., Olesker, A., u. Lukes, G. 630

- Bloch, A., vgl. Schroeder, A.C. 49
 Block, E. 167
 –, Ahmad, S., Catalfamo, J.L., Jain, M.K., u. Apitz-Castro, R. 16
 –, u. Aslam, M. 196, 202
 –, Aslam, M., Eswarakrishnan, V., Gebreyes, K., Hutchinson, J., Iyer, R., Laffitte, J.-A., u. Wall, A. 191, 196
 –, u. Bazzi, A.A. 165
 –, Corey, E.R., Penn, R.E., Renken, T.L., u. Sherwin, P.F. 175
 –, vgl. Corey, G.Y. 184
 –, Laffitte, J.-A., u. Eswarakrishnan, V. 444
 Blokhin, A.V., Bundel', Yu.G., Terenin, V.I., u. Kurtz, A.L. 238
 –, vgl. Yudin, L.G. 237
 Blom, N.F., Edwards, D.M.F., Field, J.S., u. Michael, J.P. 363
 Blomquist, A.T., u. Moriconi, E.J. 239
 Blomstrom, D.C., vgl. Simons, H.E. 66
 Bluestone, H., vgl. Slézak, F.B. 584
 Blum, J., vgl. Gotthardt, H. 611, 613
 Blumbergs, P., vgl. Stevens, C.L. 977
 Boberg, F., 160
 –, Garburg, K.-H., Garming, A., Görlich, K.-J., Pipereit, E., u. Ruhr, M. 268, 269
 –, Winter, G., u. Moos, J. 143
 BOC Inc. 28
 Bochkarev, V.N., vgl. Gol'din, G.S. 219
 Bochkov, A.F., Betaneli, V.I., u. Kochetkov, N.K. 795, 874
 –, vgl. Khorlin, A.Ya. 873
 –, vgl. Kochetkov, N.K. 730, 734, 736, 737, 795, 796, 873, 874, 875, 876, 954
 –, u. Kochetkov, N.K. 874, 877
 –, Snyatkova, V.I., u. Kochetkov, N.K. 795, 873, 874
 –, Sokolovskaya, T.A., u. Kochetkov, N.K. 874
 –, Voznyi, A.Ya., Chernetsky, V.N., Dashunin, V.M., u. Rodionov, A.V. 874
 –, u. Voznyi, Y.V. 730, 737
 –, Chernetsky, V.N., Dashinin, V.M., u. Rodionov, A.V. 873
 –, u. Zaikov, G.E. 782, 795, 848, 873
 Bochow, H., u. Schneider, W. 206, 215
 Bock, K., vgl. Adelhorst, K. 915, 943, 945
 –, Fernandez-Bolanos Guzman, J., u. Norrestam, R. 715
 –, Guzman, J.F.-B., u. Norrestam, R. 943, 944
 –, Lundt, I., u. Pedersen, C. 651, 652, 691, 699, 700, 1037, 1038, 1046, 1047
 –, u. Meldal, M. 669, 736, 875, 908, 946, 954
 –, u. Pedersen, C. 627, 628, 637, 641, 691, 694, 699, 705
 –, u. Rasmussen, P. 637, 701, 715, 719
 –, u. Thiem, J. 701, 1046
 –, u. Wiebe, L. 637, 639, 646
 –, vgl. Thiem, J. 701, 1046, 1047
 Bock, M.G., vgl. DiPardo, R.M. 482, 493
 Bockovich, N.J., vgl. Nicolaou, K.C. 1064, 1067
 Bodart, A. 707
 Bodesheim, F., vgl. Unger, O. 128
 Bodkin, C.L., vgl. Angyal, S.J. 763
 Bodor, N., u. Kaminski, J.J. 3, 85, 99
 –, Woods, R., Raper, C., Kearney, P., u. Kaminski, J.J. 100
 Bodor, N.S., u. Freiberg, C.A. 99
 Bodrikov, I.V., Smolyan, Z.S., Mamakina, Z.P., u. Kartashov, V.R. 21
 Bodrova, M.B., vgl. Shostakovskii, M.F. 77
 Böckmann, K., vgl. Jäger, G. 24
 Boeckmann, R.K., Jackson, P.F., u. Sabatucci, J.P. 264
 Böhme, H. 158
 –, Ahrens, K.H., Drechsler, H.-J., u. Rumbaur, G. 283, 325
 –, u. Hotzel, H.-H. 291, 295
 –, u. Tippmann, E. 291
 –, u. Auterhoff, G. 576
 –, u. Backhaus, P. 218
 –, u. Bentler, H. 53, 158
 –, u. Berg, G. 317
 –, Bohn, H.J., Köhler, E., u. Roehr, J. 206, 213, 214, 216
 –, u. Boll, E. 267
 –, Broese, R., Dick, A., Eiden, F., u. Schünemann, D. 293
 –, u. Budde, J. 123, 133
 –, u. Dähne, M. 595
 –, u. Lehnern, W., u. Ritter, E. 220, 248
 –, u. Dehmel, H. 286, 287
 –, u. Denis, J.-P. 282
 –, u. Drechsler, H.-J. 15, 287, 292, 299, 309, 310, 313, 315
 –, u. Dörries, A. 3, 14, 19, 79, 80
 –, u. Drechsler, H.J. 271
 –, Driesen, G., u. Schünemann, D. 300, 302
 –, u. Ebel, S. 387, 389
 –, u. Hartke, K. 314
 –, u. Eichler, D. 596
 –, u. Eiden, F. 293
 –, u. Schünemann, D. 293, 301
 –, u. Ellenberg, H. 215, 216
 –, u. Fischer, H. 170
 –, u. Frank, R. 142, 170
 –, u. Fuchs, G. 495
 –, u. Grätzel von Grätz, J. 240, 259, 260
 –, u. Gran, H.J. 152
 –, u. Haake, M. 204, 207, 284, 595, 596, 597
 –, u. Auterhoff, G. 204
 –, u. Hartke, K. 219, 284, 313, 314, 337
 –, u. Müller, A. 204, 263, 309, 320
 –, Hilp, M., Koch, L., u. Ritter, E. 218, 220, 221
 –, u. Hitzel, V. 19, 48
 –, u. Höver, W. 218
 –, u. Auterhoff, G. 577
 –, Koch, L., u. Köhler, E. 213, 214, 217, 218, 219
 –, u. Koehler, E. 216, 219, 223, 225, 236
 –, u. Kulow, E. 218, 244
 –, u. Lehnern, W. 593
 –, u. Keitzer, G. 218, 594
 –, u. Martin, F. 595
 –, u. Meyer, G. 322
 –, u. Meyer, P.-H. 120
 –, u. Meyer-Dulheur, K.-H. 216, 218
 –, u. Morf, D. 488, 594, 595, 597
 –, Mundlos, E., u. Herboth, O.-E. 218, 594
 –, u. Lehnern, W., u. Herboth, O.-E. 204
 –, u. Orth, M. 595
 –, u. Otto, H.-H. 299
 –, vgl. Plappert, P. 232
 –, u. Plappert, P. 232
 –, u. Raude, E. 219, 299, 309, 563
 –, u. Schmidt, W. 509
 –, u. Schwartz, H. 299, 300, 594, 598
 –, u. Stammberger, W. 174, 191, 594, 596, 597
 –, Tils, L., u. Unterhalt, B. 158
 –, u. Tränka, M. 243
 –, u. Weisel, K.A. 362

- , u. Wilke, H.J. 175
 Böhme Fettchemie GmbH 196, 201
 Boell, W. 66
 Börjeson, H., Jerkeman, P., u. Lindberg, B. 829
 Böttcher, A., vgl. Friedrichsen, W. 611
 Böttger, H., vgl. Kasper, F. 204, 298
 Boeyens, J.C.A., Denner, L., u. Michael, J.P. 362
 Bofill Augé, J.A., vgl. Espinos Taya, J.M. 300
 Bogdanov, V.S., vgl. Kondrat'eva, G.Ya. 589
 Bogdanova, A.V., vgl. Shostakovskii, M.F. 57
 Bogdanova, O.S., vgl. Rakhimov, A.I. 53
 Bognar, R., Bruckner, V., u. Szantany, C. 743
 –, –, u. Szantay, C. 975
 –, vgl. Farkas, I. 682, 683, 684, 719
 –, Farkas, I., Menyhart, M., Gross, H., u. Paulsen, H. 672, 673, 705
 –, Farkas Szabo, I., Farkas, I., u. Gross, H. 670, 701
 –, vgl. Groß, H. 670
 –, vgl. Kovac, P. 670, 682, 684, 701, 719
 –, vgl. Szabo, J.F. 701
 –, vgl. Zemplén, G. 715
 Boguslavskaya, L.S., Chuvatkin, N.N., u. Panteleeva, I.Yu. 107
 –, Mel'nikova, N.B., Voronin, A.P., u. Kartashov, V.R. 107
 Bohlmann, F., u. Haffer, G. 189
 –, Müller, H.-J., u. Schumann, D. 250
 Bohn, E., vgl. Helferich, B. 785, 849
 Bohn, H.J., vgl. Böhme, H. 206, 213, 214, 216
 Bohn, M., vgl. Severin, T. 348, 350
 Boigegrain, R.-A., Castro, B., u. Gross, B. 662, 773
 Boivin, J., Monneret, C., u. Pais, M. 777, 778, 1029
 –, Pais, M., u. Monneret, C. 1024
 Boivin, N.V., Zurabyan, S.E., u. Khorlin, A.Ya. 1005, 1008
 Boldt, P.-C., Schumacher-Wandersleb, M.H.M.G., u. Peter, M.G. 988
 Boldyrev, M.D., vgl. Georgievskaya, G.D. 362
 –, vgl. Troitskaya, I.V. 361
 Boldysh, E.E., vgl. Nekrasova, G.V. 351
 Boll, E., vgl. Böhme, H. 267
 Bollenback, G.N. 767
 –, Long, J.W., Benjamin, D.G., u. Lindquist, J.A. 819, 820, 827, 835, 838
 Bollinger, F.G., vgl. D'Amico, J.J. 330
 Bolotina, L.M., Kutsenko, N.I., u. Moshkin, P.A., 62, 79
 Bolt, C.C., deJongh, H.P., Siegmann, C.M., VanVliet, N.P., u. Zeelen, F.J. 438
 Bombardieri, C.C., u. Taurins, A. 568
 Bommer, R., vgl. Zimmermann, P. 880
 Bondarenko, O.A., vgl. Khisamutdinov, G.Kh. 372
 Bondarenko, S.V., vgl. Prosyaniuk, A.V. 389
 Bonitz, G.H., vgl. Bryson, T.A. 217
 Bonnans-Plaisance, C., Gressier, J.C., Levesque, G., u. Mahjoub, A. 147, 151
 Bonner, W.A. 721
 –, vgl. Hurd, C.D. 833, 835
 Bonnini, B.F., Maccagnani, G., Mazzanti, G., Rosini, G., u. Foresti, E. 514
 –, –, Wagenaar, A., Thijs, L., u. Zwanenburg, B. 514, 515
 –, Mazzanti, G., Zani, P., Maccagnani, G., u. Foresti, E. 418
 Bonsignore, L., Fadda, A.M., Loy, G., Maccioni, A., u. Podda, G. 38
 Boons, G.J.P.H., Elie, C.J.J., van der Marel, G.A., u. van Boom, J.H. 7
 –, Overhand, M., van der Marel, G.A., u. van Boom, J.H. 1013
 –, vgl. van der Klein, P.A.M. 1075
 Booth, G.E., u. Quellette, R.I. 59
 Boots, H.A., vgl. Ottenheim, H.C.J. 172
 Bordwell, F.G., u. Mecca, T.D. 192
 –, u. Pitt, B.M. 142, 143, 144, 146, 147, 148
 –, Wolfinger, M.D., u. O'Dwyer, J.B. 187, 191
 Borcis, C., vgl. Brienne, M.-J. 202
 Boren, H.B., vgl. Alfredson, G. 874
 –, Ekborg, G., Eklind, K., Garegg, P.J., Pilotti, A., u. Swahn, C.-G. 874, 875, 940, 954, 955, 971
 –, –, u. Lönngren, J. 954, 955, 1017
 Borgardt, F.G., vgl. Noble, P. 348
 Borisova, A.I., vgl. Shostakovskii, M.F. 77
 Bormann, D. 304
 Borodaev, S.V., vgl. Luk'yanov, S.M. 1, 86
 Borodina, N.M., vgl. Korchevin, N.A. 516
 Borowiecka, J., Lipka, P., u. Michalska, M. 1044
 –, vgl. Michalska, M. 1044
 Borowski, E., vgl. Gruszecki, W. 97
 Borrachero Moya, P., vgl. Gomez-Sanchez, A. 765
 Bos, H.J.T., vgl. Coyle, J.D. 535
 Boschetti, A., Panza, L., Ronchetti, F., u. Russo, G. 815
 Bosco, M., vgl. Bartoli, G. 361
 Bose, J.L., vgl. Audichya, T.D. 835, 837
 –, vgl. Bhat, V.S. 777, 835
 –, vgl. Ingle, T.R. 835
 –, u. Ingle, T.R. 835
 Bossé, M.L., vgl. Duncan, J.A. 238
 Bosse, R., vgl. Helferich, B. 835
 Bosshard, H.H., Mory, R., Schmid, M., u. Zollinger, H. 664
 Bott, H.G., Haworth, W.N., Hirst, E.L., u. Tipson, R.S. 764, 766
 Bottaro, D., vgl. Christau, H.-J. 450, 451
 Bottaro, J.C., vgl. Anderson, W.K. 56
 –, vgl. Goff, D.A. 32, 38, 39
 Bottino, F., vgl. Pappalardo, S. 414
 Bou, A., Pericàs, M.A., Riera, A., u. Serratosa, F. 15, 16, 36, 40, 58
 Bouchal, K., vgl. Bezdek, M. 95, 102
 –, vgl. Hrabak, F. 44, 102
 Bouillon, G., vgl. Schank, K. 13, 87, 120
 Boullanger, P., Banoub, J., u. Descotes, G. 710, 711, 979, 980, 991
 –, u. Descotes, G. 652, 653, 691, 693, 979
 Bourbouze, R., Pratviel-Sosa, F., u. Percheron, F. 826
 Bourjau, W., vgl. Ohle, H. 680, 707, 709
 Boursier, M., u. Descotes, G. 811, 920

- Bourzat, J.-D., Farge, D., Leger, A., u. Ponsinet, G. 104
 Boutevin, B., vgl. Battais, A. 116
 –, Dongala, E.B., u. Pietrasanta, Y. 86, 115, 116
 –, Hugon, J.-P., u. Pietrasanta, Y. 115, 116
 Bouvier, P., vgl. Cavier, R. 350
 Bouxom, B., vgl. Lubineau, A. 1056
 Bowden, R.D. 18
 Bowering, W.D.S., u. Timell, T.E. 764
 Bowman, M.P., Olofson, R.A., Senet, J.-P., u. Mallroot, T. 126
 Bowman, W.R., vgl. Al-Khalil, S.J. 549
 Bowmann, N.J., Hay, M.P., Love, S.G., u. Easton, C.J. 286
 Boyd, D.B., vgl. Allen, N.E. 303
 –, Elzey, T.K., Hatfield, L.D., Kinnick, M.D., u. Morin, J.M. 301
 Boyer, J.H., Manimaran, T., u. Ramikrishnan, V.T. 363
 –, u. Pagoria, P.F. 362, 366, 367
 Bozzi, E.G., Shiue, C.-Y., u. Clapp, L.B. 365
 Bracc, H., vgl. Kosma, P. 715, 1072, 1074, 1075, 1076
 Bradley, P.R., u. Buncel, E. 651, 652, 653
 Bradshaw, J., vgl. Cook, M.C. 332
 Brady, W.T., u. Shieh, C.H. 609
 Brain, E.G., Eglington, J., Nayler, J.H.C., Orborne, W.F., Southgate, R., u. Tolliday, P. 304, 313
 Bram, G., Loupy, A., Roux-Schmitt, M.C., Sansoulet, J., Strzalko, T., u. Seyden-Penne, J. 190, 411
 Brammer, R., vgl. Schroeter, S.H. 105
 Branch, C.L., u. Pearson, J.M. 305
 Brand, W.W., Gullo, J.M., u. Carr, M.C. 164, 166
 Brandänge, S., vgl. Bielawski, J. 217
 –, u. Lindblom, L. 217
 Brandes, W., vgl. Elbe, H.L. 23, 26
 –, vgl. Jäger, G. 22, 24
 –, vgl. Krämer, W. 22, 24, 318
 –, vgl. Stetter, J. 24
 Brandner, H., vgl. Zinner, H. 680
 Brandsma, L., u. Arens, J.F. 82, 158
 –, Harryvan, E., u. Arens, J.F. 53
 –, vgl. Strating, J. 158
 Brandstetter, H.H., u. Zbiral, E. 1056, 1067, 1068
 Brandt, E.V., vgl. van Heerden, F.R. 4
 Brandwood, M., Coe, P.L., u. Tatlow, J.C. 31, 80
 Brannen, W.T., vgl. Brodwell, F.G. 175
 Branz, S.E., vgl. Baldwin, J.E. 390
 Brard, L., vgl. Praly, J.-P. 647, 648
 Brault, A., vgl. Kerfanto, M. 574
 –, vgl. Le Floch, Y. 415, 551
 –, vgl. Venien, F. 551
 Brault, J., vgl. Bessette, F. 438
 Braun, D., u. Jakobi, R. 398, 399, 401
 Braun, D.H. 727
 Braun, F., vgl. Schöpf, C. 588
 Braun, M., vgl. Seebach, D. 154
 Brauns, D.H. 641, 643, 651, 662
 Bray, B.L., Hess, P., Muchowski, J.M., u. Scheller, M.E. 254
 –, u. Muchowski, J.M. 254
 Breckoff, W.E., vgl. Köbrich, G. 262, 264
 Bredereck, H., Effenberger, F., Zeyfang, D., u. Hirsch, K.-A. 244, 246
 –, Hagellock, G., u. Hambsch, E. 768
 –, u. Hambsch, E. 694, 768
 –, Simchen, G., u. Horn, P. 610, 611
 –, u. Kantlehner, W. 552, 611
 –, Wagner, A., Faber, G., Ott, H., u. Rauther, J. 854, 855
 –, Geissel, D., Gross, P., Hutten, U., u. Ott, H. 854, 942
 –, u. Ott, H. 897
 –, Kuhn, H., u. Ott, H. 854
 Brehme, R., u. Stroede, B. 604
 Brel, V.K., vgl. Martynov, I.V. 369
 Bremner, J.B., Browne, E.J., u. Ganawardana, I.W.K. 238
 Brennan, P.J., vgl. Chatterjee, D. 716, 860
 –, vgl. Fujiwara, T. 948
 Bretschneider, H., u. Beran, K. 835
 Bretschneider, T., Miltz, W., u. Steglich, W. 285
 Breuer, H. 86, 90
 Breuer, L.F.J.M., vgl. Ottenheim, H.C.J. 519
 Breuer, M.L., vgl. Broek, L.A. 172
 Brewster, K., Harrison, J., u. Inch, T.D. 824, 825
 Brice, C., vgl. Lemieux, R.U. 680, 730
 Brichacek, J., vgl. Frgala, J. 352
 Bridges, J., vgl. Bell, A.M.T. 603
 Brienne, M.-J., vgl. Jaques, J. 198, 201, 202
 –, Varech, D., Leclercq, M., Jaques, J., Radembino, N., Desalles, M.-C., Mahuzier, G., Gueyouche, C., Boreis, C., Loiseau, P., u. Gayral, P. 202
 Briggs, A.J., Evans, C.M., Glenn, R., u. Kirby, A.J. 60
 Briggs, J., McKinley, I.R., u. Weigel, H. 816
 Brigl, P. 682, 787, 791, 807
 –, u. Schinle, R. 694
 Briner, K., u. Vasella, A. 816
 Bringhen, A.O., vgl. Burger, U. 268, 277
 –, vgl. Schärer, O. 204, 268
 Brinkmeyer, R.S. 470
 Brintzinger, H., u. Ellwanger, H. 158
 –, Koddebusch, H., Kling, E., u. Jung, G. 160
 –, Pfannstiel, K., Koddebusch, H., u. Kling, K.-E. 160
 –, Schmal, H., u. Witte, H. 154
 Brisson, J.-R., vgl. Pozsgay, V. 946, 953
 –, vgl. Winnik, F.M. 721, 946
 Britcher, S.F., vgl. Belanger, P.C. 278
 Britikova, N.E., u. Novitskii, K.Yu. 253
 Brittain, J.M., Calvest, D.J., de la Mare, P.B.D., u. Rozsas, J.J. 377
 Brizzolara, A., vgl. Stork, G. 259
 Broaddus, C.D., vgl. Damico, R. 209
 Brockmann, W., vgl. Stetter, H. 558
 Brodwell, F.G., u. Brannen, W.T. 175
 Broek, L.A., Breuer, M.L., Liskamp, R.M., u. Ottenheim, H.C.J. 172
 Broekhof, N.L.J.M., vgl. Kruse, C.G. 6
 Broesc, R., vgl. Böhme, H. 293
 Brois, S.J., Brunswick, E., u. Stogryn, E.L. 15
 Brojan, A., Zimna, K., Kowalik, R., u. Eckstein, Z. 192
 Broniarz, J., Szymanowski, J., u. Pernak, J. 46
 Brossmer, R., Friebolin, H., Keilich, G., Löser, B., u. Supp, M. 1055

- Brovarets, V.S., vgl. Martynyuk, A.P. 337, 339
- Brower, K.R., vgl. Douglass, I.B. 160
- , u. Douglass, I.B. 160
- Brown, D.S., Ley, S.V., u. Vile, S. 930
- , vgl. Popp, F.D. 519
- Brown, H.C., u. Imai, T. 452
- Brown, J.M., vgl. Cook, S.J. 880
- Brown, M.S. 173
- Brown, R.K., vgl. Baldwin, M.J. 804
- , vgl. Srivastava, R.M. 804, 805
- Browne, C.L., u. Lutz, R.E. 105
- Browne, E.J., vgl. Bremner, J.B. 238
- Brownlee, J.P.E., Cox, M.E., Handford, B.O., Marsden, J.C., u. Young, G.T. 5
- Bruce, M.R., vgl. Olah, G.A. 13
- Bruch, M., Jan, Y.M., Luedtke, A.E., Schneider, M., u. Timberlake, J.W. 401
- Bruckner, V., vgl. Bogner, R. 743, 975
- Brüdgam, I., vgl. Lentz, D. 579
- Brundish, D.E., u. Baddiley, J. 911
- Brunetti, H., vgl. Zigeuner, G. 585
- Brunswick, E., vgl. Brois, S.J. 15
- Bruylants, A., Tits, M., u. Danby, R. 87
- , , Dieu, C., u. Gauthier, R. 87
- Bryan, L.A., Smedley, W.M., u. Summerbell, R.K. 16
- Bryant, J.D., vgl. Keyser, G.E. 35, 150
- Bryant, R.J., u. McDonald, E. 435
- Bryce, M.R., u. Moore, A.J. 458
- Brycki, B.E., vgl. Katritzky, A.R. 506, 507
- Bryson, T.A., Bonitz, G.H., Reichel, C.J., u. Dardis, R.E. 217
- Brzechffa, L., vgl. Eberle, M.K. 576
- Buchanan, J.G., vgl. Austin, P.W. 658, 659, 674, 675, 789, 860, 899
- , vgl. Sargent, L.J. 807, 917
- Buckley, A.J. 385, 386
- , u. Singer, M. 386
- Buckman, J.D., Pera, J.D., u. Rath, F.W. 167
- Buckman Lab. Inc. 167
- Buckschriber, J.M., vgl. King, J.F. 182, 192
- Budde, J., vgl. Böhme, H. 123, 133
- Budčinský, M., Fiedler, P. u. Arnold Z. 257
- Budz, J.T., vgl. Sepelak, D.J. 219
- Büchel, K.-H., vgl. Elbe, H. L. 23, 26
- , vgl. Jäger, G. 22, 24, 294
- , vgl. Kraatz, U. 21, 24
- , vgl. Krämer, W. 22, 24, 318
- , vgl. Stetter, J. 24
- , vgl. Thomas, R. 26
- Büchi, G., Carlson, J.A., Powell, Jr., J.E., u. Tietze, L.F. 757
- Büchling, U., vgl. Matthies, P. 295, 297, 298
- Bünsch, A., vgl. Paulsen, H. 715, 863, 901, 981, 984, 985, 1008, 1009, 1010, 1011
- Bürger, K., vgl. Schärer, O. 204, 268
- Bürger, W., vgl. Gross, H. 18
- Bürgi, D., Sterchi, A., u. Neuenschwander, M. 244
- Bürstinghaus, R., vgl. Seebach, D. 467
- Buevich, V.A., Grineva, V.S., u. Rudchenko, V.V. 374
- , –, –, u. Perekalin, V.V. 374
- , u. Nakova, N.Zh. 374
- , Rudchenko, V.V., Grineva, V.S., u. Perekalin, V.V. 374
- , –, u. Perekalin, V.V. 374
- Bugianesi, R.L., vgl. Ponpipom, M.M. 675, 679, 982
- Bukharov, A.V., vgl. Tsvetkov, Yu. E. 877, 954
- Bukina, N.S., vgl. Vereshchagin, L.I. 35
- Bulmann-Page, P.C., Ley, S.V., Morton, J.A., u. Williams, D.J. 58
- Buncel, E. 658
- , vgl. Bradley, P.R. 651, 652, 653
- Bundel', Yu.G., vgl. Blokhin, A.V. 238
- , vgl. Yudin, L.G. 237
- Bundle, D.R., vgl. Banoub, J. 733, 777, 795, 796, 848, 850, 875
- , vgl. Iversen, T. 666, 670, 672, 682, 696, 964, 981, 983, 1005
- , vgl. Josephson, S. 684, 685, 943, 944, 981
- , vgl. Kihlberg, J.O. 889, 930, 934, 959, 1002
- , vgl. Lemieux, R.U. 909
- , vgl. Pinto, M. 766
- , vgl. Wessel, H.-P. 682, 684, 696, 701, 852, 856, 946, 981, 982, 984
- Burckhalter, J.H., Stephens, V.C., u. Hall, L.A. R. 274
- Burczyk, B., u. Kortylewicz, Z. 430, 431
- Burdelev, O.T., vgl. Vasil'ev, S.V. 368, 369
- Buren, L., vgl. Large, G.B. 337, 339
- Burgemeister, T., Dannhardt, G., Graf, E., u. Obergrusberger, R. 519
- Burger, H., Krumm, B., u. Pawelke, G. 208
- Burger, K., u. Kahl, T. 590
- Burger, U., u. Bringham, A.O. 268, 277
- Burgess, V.A., Easton, C.J., Hay, M.P., u. Steel, P.J. 204, 288
- Burke, S.S., vgl. Hassner, A. 204, 315
- Burke, W.J. 564, 565
- Burks, J., vgl. Trost, B.M. 480
- Burlinson, N.E., vgl. Kaplan, L.A. 379
- Burrows, C.J., u. Carpenter, B.K. 9, 37
- Burzynska, H., vgl. Zamojski, A. 769, 770
- Burzynska, M.H., vgl. Lemicux, R.U. 655, 656, 666, 985, 1016
- Busch, N., vgl. Mauvernay, R.Y. 63
- Buschmann, H. 84
- Butchard, C.G., u. Kent, P.W. 630
- Butkovsky, L., vgl. Olejnik, V. 124
- Butler, A.R., vgl. Avery, S.P. 352
- Butler, K., Laland, S. Overend, W.G., u. Stacey, M. 1023
- Buynak, J.D., Rao, M.N., Chandrasekaran, R.Y., Haley, E., de Meester, P., u. Chu, S.C. 530
- , , Pajouhesh, H., Chandrasekaran, R.Y., Finn, K., de Meester, P., u. Chuh, S.C. 491
- Buza, M., vgl. Baird, W.C. 110
- Buzilova, S.R., vgl. Garcev, G.A. 566
- Bychkova, T.I., vgl. Kalabina, A.K. 66, 110, 113, 192
- , Pomaskina, N.G., Ratovskii, G.V., Krivdin, L.V., Vasil'eva, M.A., u. Kalabina, A.K. 67
- , vgl. Vasileva, M.A. 65
- Bystricky, L., vgl. Truchlik, B. 320
- Bystrova, I.B., vgl. Khorlin, A.Ya. 1055, 1057

- C
- Caballero, G. M., u. Gros, E. G. 481
- Caciolo, P., u. Reiss, J. A. 74
- Cadenas, R. A., vgl. Gelpi, M. E. 771
- Cadotte, J. E., Smith, F., u. Spriestersbach, D. 767, 768
- Cagnaire, D. Y., vgl. Excoffier, G. 907
- Cagnon, G., Piteau, M., Senet, J.-P., Olofson, R. A., u. Martz, J. T. 125
- Cahoon, J. M., vgl. Stevens, C. L. 701, 715, 717
- Caley, B. A., vgl. Coghlan, M. L. 126
- Calvest, D. J., vgl. Brittain, J. M. 377
- Cama, L. D., vgl. Guthikonda, R. N. 305
- Camarda, L., vgl. Steinlein, H. 658, 659, 694
- Cameron, T. S., vgl. Grossert, J. S. 186
- Campaigne, C., vgl. Berchtold, G. A. 417
- Campbell, A. L., vgl. Meyers, A. I. 115, 116
- Campbell, J. B., vgl. Allen, N. E. 303
- Campbell, J. C., Dwek, R. A., Kent, P. W., u. Prout, C. K. 629
- Campbell, M. M., Cosford, N., Zongli, L., u. Soinsbury, M. 381
- Campos-Valdes, M. T., Marino-Albernas, J. R., u. Verez-Bencomo, V. 990
- Cantello, B. C. C. 34
- Capon, B. 626, 762, 848
–, vgl. Ballardie, F. 819, 820
–, u. Thacker, D. 813
- Carbrera, F. C., vgl. Bliard, C. 632
- Card, P. J. 627, 632, 634, 635
- Cardini, C. E., vgl. Leloir, L. F. 783
- Carelli, V., u. Inesi, A. 289
- Carey, F. A., u. Court, A. S. 465, 470, 471
- Carlson, F. E., vgl. Green, M. Y. 171
- Carlson, J. A., vgl. Büchi, G. 757
- Carlson, N. P., vgl. Gates Clarke, J. F. 324
- Carlson, R. G., u. Mardis, W. S. 481
- Carlson, R. M., u. Isidor, J. M. 481
- Carmack, M., vgl. Berchtold, G. A. 417
- Carpenter, B. K., vgl. Burrows, C. J. 9, 37
- Carpenter, D. C., vgl. Kuccra, J. J. 16
- Carpino, C. A. 25
- Carpino, L. A., u. Chen, H.-W. 169, 170, 176, 189
–, McAdams, L. V., Rynbrandt, R. H., u. Spiewak, J. W. 194, 195, 196, 202
–, u. Rynbrandt, R. H. 194, 195, 196, 202
–, u. Williams, J. R. 178
- Carpino, P., vgl. Corey, E. J. 823
- Carr, M. C., vgl. Brand, W. W. 164, 166
- Carrié, R., vgl. Benhaoua, H. 600
- Carroll, F. I., u. Kepler, J. A. 370
- Carroll, P. J., vgl. Wade, P. A. 355
- Carson, C. M., Ehr, R. J., u. Rogers, R. B. 24
–, vgl. Rogers, R. B. 24
- Carson, P. A., u. Roberts, D. W. 64
- Carter, G. A., vgl. Locffler, R. S. T. 291
- Carter, L. G., vgl. Howe, R. K. 444
- Carver, J. P., vgl. Whitfield, D. M. 966
–, vgl. Winnik, F. M. 721, 946
- Casella, V., vgl. Ido, T. 628
- Cascio, M. S., vgl. Pau, J. K. 157
- Cassady, J. M., vgl. DeFrees, S. A. 6
- Caster, K. C., vgl. Katritzky, A. R. 268, 489
- Castillo, M. J., vgl. Lemieux, R. U. 901, 902
- Castillon, S., Dessinges, A., Faghih, R., Lukacs, L., Olesker, A., u. Thang, T. T. 639
–, vgl. Faghih, R. 639
- Castro, B., vgl. Barcelo, G. 130, 134
–, vgl. Boiegrain, R.-A. 662, 773
–, vgl. Chapleur, Y. 662, 734
–, u. Gross, B. 662, 663, 734
–, vgl. Chretien, F. 773, 775
–, vgl. Dormoy, J.-R. 816
–, vgl. Jaouad, M. 122, 130, 134, 140
–, Villieras, J., u. Ferracutti, N. 30
- Catalfamo, J. L., vgl. Block, E. 16
- Catelani, G., vgl. Anselmi, C. 37
–, vgl. Berti, G. 61
- Caulfield, T. J., vgl. Nicolaou, K. C. 646, 865, 897, 912, 913, 987
- Cavé, A., vgl. Ahond, A. 212
–, Kan-Fun, C., Potier, P., u. Le Men, J. 212
- Cavier, R., Allade, I., Bouvier, P., Colau, R., Dore, J.-C., u. Viel, C. 350
- Cazes, B., u. Julia, S. 467
- Cebalo, T., u. Miescl, J. L. 274
- Celamerck GmbH & Co. KG 101, 296, 317
- Celeric, J. P., vgl. Haddad, M. 266
- Cemagro Corp. 165
- Centre Europeen de Recherches Mauvernay 63
- Cerda, E., u. Chidester, C. G. 578
–, vgl. Szmuskovicz, J. 578
- Cerney, M., vgl. Stanek, J. 626
- Černík, D., vgl. Šchönberg, A. 447
- Cerny, C., vgl. Pacak, J. 704
- Cerny, M., vgl. Dolezalova, J. 704
–, vgl. Pacak, J. 826, 827
–, Prikrylova, V., u. Pacak, J. 704
–, vgl. Stanek, J. 690, 730, 762, 816
- Ceruti, M., Degani, J., u. Fochi, R. 464
- Cerutti, P., vgl. Dörscheln, W. 204
- Červinka, O., vgl. Bláha, K. 207, 239, 259
- Ceskoslovenska akademie ved., Prag 44, 102
- Chaekalingham, K. N., vgl. Baliah, V. 480
- Chaiko, E. A., vgl. Pazenok, S. V. 72
- Chaki, H., vgl. Inage, M. 976
- Chakovskaya, E. Ts., Kuzmina, N. A., u. Freidlina, R. Kh. 115
- Chakraborty, T. K., vgl. Nicolaou, K. C. 632, 880, 948, 971
- Chakrasali, R. T., vgl. Rao, Ch. S. 462, 463
- Chambers, M. V., Hartshorn, M. P., Robinson, W. T., u. Vaughan, J. 378
- Chambers, R. D., u. Grievson, B. 18, 80
–, Kelly, N., Musgrave, W. K. R., Jones, W. G. M., u. Rendell, R. W. 18, 20
- Chan, J. Y. C., Cheong, P. P. L., Hough, L., u. Richardson, A. C. 764
- Chan, L., u. Just, G. 684, 685

- Chan, T.H., vgl. Aida, T. 150
 –, vgl. Fci, C.P. 705, 911
 –, u. Lee, S.D. 39
 –, vgl. Ong, B.S. 432, 433
 –, u. Ong, B.S. 431
 Chandrasekaran, R.Y., vgl. Buynak, J.D. 491, 530
 Chandrasekaran, S., vgl. Corey, E.J. 5
 Chanet-Ray, J., vgl. Aumaitre, G. 197, 198, 201
 Chang, H.W., vgl. Cimarusti, C.M. 42
 Chang, Y.G. 104
 Chanon, M., vgl. Vacher, B. 184
 Chapleur, Y., vgl. Castro, B. 662, 663, 734
 –, Castro, B. u. Gross, B. 662, 734
 –, vgl. Chretien, F. 773, 775
 Chapman, D.D. 263
 Chatt, J. 800
 Chatterjee, D., Cho, S.-N., Brennan, P.J., u. Aspinall, G.O. 716
 –, Stewart, C., Douglas, J.T., Fujiwara, T., u. Brennan, P.J. 860
 Chattopadhyaya, J.B., u. Rama Rao, A.V. 482
 Chaude, M.A., Karnik, B.M., Inamdary, A.N., u. Ganguly, N. 23
 Cheburkov, Yu.A., vgl. Makarov, K.N. 73
 Cheetham, N.W.H., u. Sirimanne, P. 762
 Chcgodacva, O.F., vgl. Siraeva, I.N. 3, 36
 Chehna, M., vgl. Riahi, M.A. 324
 Chemagro Corp. 157, 164, 167, 168, 170, 180, 181, 182
 Chem. Protection War Acad. 195, 201
 Chen, H.G., vgl. Knochel, P. 8
 Chen, H.W., vgl. Carpino, L.A. 169, 170, 176, 189
 Chen, M.F., vgl. Cho, H.H. 232
 Chen, S., vgl. Danishefsky, S.J. 644
 Chen, Y.-Y., vgl. Padwa, A. 265
 Chen, Z.-H., vgl. Chu, S.-H. 53
 Cheng, J.C.-Y., Hacksell, U., u. Daves, G.D. 662
 Cheng, M.-Y., vgl. Fang, J.-M. 424
 Cheng, Y., vgl. Kahne, D. 842, 894, 930, 941
 Cheng-fan, J., vgl. Hassner, A. 204, 315
 Cheong, P.P.L., vgl. Chan, J.Y.C. 764
 Cherbuliez, E., u. Feer, E. 291
 Cherkcz, S., vgl. Vaja, J. 124, 128, 130, 134
 Chernetsky, V.N., vgl. Bochkov, A.F. 873, 874
 Chernova, V.G., vgl. Shostakovskii, M.F. 31, 35
 Chernyak, A.Ya., Antonov, K.V., Kochetkov, N.K., Padyukov, L.N., u. Tsvetkova, N.V. 759, 760, 786, 877
 –, vgl. Kochetkov, N.K. 721, 849, 856, 858, 971, 972
 Chernyshev, A.E., vgl. Gol'din, G.S. 219
 Chernysheva, O.N., vgl. Gar, T.K. 308
 Chervin, I.I., vgl. Shustov, G.V. 397
 Chevron Research Company 165, 200, 201, 337, 338, 339
 Chiba, T., Sakaki, J., Takahashi, T., Aoki, K., Kamiyama, A., Kaneko, C., u. Sato, M. 533
 Chichkarev, A.P., vgl. Shostakovskii, M.F. 62
 Chidester, C.G., vgl. Cerda, E. 578
 Childs, R.F., vgl. Pankratz, M. 230
 Chien-Chang Shen, vgl. Waykole, L.M. 619
 Chikashita, H., Komazawa, S., Ishimoto, N., Inoue, K., u. Itoh, U.K. 507
 Childs, R.F., Shaw, G.S., u. Wasylshen, R. 233, 236
 Chimirri, A., Grasso, S., Monforte, P., Romeo, G., u. Zappalà, M. 501
 Chimni, S.S., vgl. Singh, P. 551
 Chinoi Gyogyszer es Vegyeszeti Termekek Gyara Rt. 33
 Chirkunova, S.K., vgl. Fridland, S.V. 36
 Chittenden, G.J.F. 764, 899, 900
 Chiu, F.-T., vgl. Ullrich, J.W. 245, 252
 Chizhov, O.S., vgl. Kochetkov, N.K. 721, 849, 856, 971
 –, vgl. Voznyi, Ya.V. 866
 Cho, H.H., u. Chen, M.F. 232
 Cho, S.-N., vgl. Chatterjee, D. 716, 860
 Choay, J., vgl. Jacquinet, J.-C. 715, 717, 730, 954, 956, 1008, 1009
 –, vgl. Petitou, M. 696, 715, 863, 1008, 1009
 –, vgl. Sinay, P. 696, 697, 863, 1008
 Choay, P., vgl. Monneret, C. 1034
 Choi, E.B., Youn, I.K., u. Pak, C.S. 466
 Choi, S.-Y., Shin, S.C., u. Yoon, Y.-J. 269
 Chou, T.-S., u. Knochel, P. 8
 Chretien, F., Chapleur, Y., Castro, B., u. Gross, B. 773, 775
 Christen, K., vgl. Neucenschwander, M. 86, 95, 96, 97, 101
 Christensen, B.G., vgl. Andrus, A. 133
 –, vgl. Guthikonda, R.N. 305
 –, u. Leanzu, W.J. 99
 –, vgl. Schmitt, S.M. 303, 304, 305
 Christiaens, L., vgl. Renson, M. 106
 –, u. Renson, M. 103
 Christian, R., vgl. Waldstätten, P. 1072
 Christiau, H.-J., Christol, H., u. Bottaro, D. 450, 451
 Christie, M., vgl. Au, A. 147, 151
 Christol, H., vgl. Christau, H.-J. 450, 451
 Christopfel, W.C., u. Miller, L.L. 432
 Chu, E., vgl. Chu, S.-H. 53
 Chu, S.C., vgl. Buynak, J.D. 530
 Chu, S.-H., Chen, Z.-H., Weng, Z.-Y., Rowe, E.C., Chu, E., u. Wang Chu, M.-Y. 53
 Chuche, J., vgl. Haddad, M. 266
 Chucholowski, A., vgl. Nicolaou, K.C. 638, 639, 644, 792, 866, 868, 913, 1039, 1049
 Chuh, S.C., vgl. Buynak, J.D. 491
 Chun, M.W., vgl. Tamura, Y. 192
 Chung, B.Y., vgl. Lemieux, R.U. 666, 687, 688, 710, 727, 850, 856, 981, 982, 984
 Chupp, J.P. 203, 304, 307, 308, 313, 316, 329, 330
 –, Leschinsky, K.L., u. Mischke, D.A. 291, 304, 307, 313
 Chupriyanova, N.E., vgl. Klimko, V.T. 35
 Chuvatkin, N.N., vgl. Boguslavskaya, L.S. 107
 Ciba-Geigy AG 39, 92, 112, 115, 117, 272, 273, 305, 330
 Cimarusti, C.M., Applegate, H.E., Chang, H.W., Floyd, D.M., Koster, W.H., Slusarchyk, W.A., u. Young, M.G. 42

- Cinquini, M., u. Colonna, S. 171, 189
 –, Landini, D., u. Maia, A. 175
 Cipera, J.D.T., vgl. Lemieux, R. U. 730, 731
 Circosta, C., vgl. Previtera, T. 519
 Clader, J.W., vgl. Jacobsen, R. M. 5
 Clandy, J., vgl. Paquette, L.A. 188
 Clapp, L.B., vgl. Bozzi, E.G. 365
 –, vgl. Kyang, J.H. 345, 364
 Clark, H.K., vgl. Terrell, R.C. 67, 83
 Clark, M.S., vgl. Taylor, K.G. 400, 402
 Clark, N.G., Croshaw, B., Leggetter, B.E., u. Spooner, D.F. 350, 352, 361, 373
 Classon, B., Garegg, P.J., u. Norberg, T. 36
 –, u. Samuelson, B. 702
 Clauson-Kaas, N., vgl. Elming, N. 110
 Clauß, K., Grimm, D., u. Prossel, G. 284, 310
 Clemens, A.H., Hartshorn, M.P., Richards, K.E., Robinson, W.T., Sutton, K.H., Vaughan, J., u. Wright, G.J. 375
 Clementi, R., vgl. Grillst, G.F. 497
 Clementi, S., vgl. Baciocchi, E. 61
 Clementson, K.J., vgl. Lemieux, R. U. 938
 Cleophax, J., Delaumeny, J.-M., Gero, S.D., Rolland, A., u. Rolland, N. 940
 –, Duc, D.K., Delaumeny, J.-M., Gero, S.D., u. Rolland, A. 940
 –, vgl. Rolland, A. 940, 1024
 Clewley, R.G., Cross, G.C., Fischer, A., u. Henderson, G.N. 377
 –, Fischer, A., u. Henderson, G.N. 376, 377
 Climent, D.M., vgl. Ferrier, R.J. 806
 Clive, D.L.J., u. Cole, D.C. 43
 Clough, F.W., vgl. Earl, R.A. 321
 CNRS 196, 198, 201, 202
 Cochrane, W.P., vgl. Schwemmer, B. 56
 Cocivera, M., Malatesta, V., Woo, K.W., u. Effio, A. 146
 Cocker, D., vgl. Ballardie, F. 819, 820
 Cockran, D., vgl. Remy, D.C. 415
 Coe, P.L., vgl. Brandwood, M. 31, 80
 –, Holton, A.G., Sleigh, J.H., Smith, P., u. Tatlow, J.C. 206, 208
 Coghlan, M.L., u. Caley, B.A. 126
 Cohen, M.C., vgl. Archibald, T.G. 355, 366
 Cohen, T., Gapinski, R.E., u. Hutchins, R.R. 464
 –, vgl. Mura, A.J. 143
 –, u. Nolan, S.M. 453, 454
 –, Ritter, R.H., u. Ouelette, D. 479
 Colau, R., vgl. Cavier, R. 350
 Cole, D.C., vgl. Clive, D.L.J. 43
 Coleman, G.H., vgl. McCloskey, C.M. 785, 849, 851
 Coles, B., vgl. Barlow, M.G. 31, 70
 Colin, J.C., u. Loubinoux, B. 26, 27
 Colley, A. 651, 662
 Collins, P., vgl. Beauchamp, L.M. 39
 Collins, P.M., vgl. Ferrier, R.J. 623
 –, Manro, A., Opara-Mottah, E.C., u. Ali, M.H. 707
 –, Overend, W.G., u. Rayner, B.A. 687, 689, 787, 788
 Colombo, F., vgl. Colombo, R. 14
 Colombo, R., Colombo, F., u. Jones, J.H. 14
 Colonna, S., vgl. Cinquini, M. 171, 189
 Colwell, C.E., vgl. Feuer, H. 355
 Combret, J.-C., vgl. Coutrot, P. 30, 69, 78
 –, vgl. Villieras, J. 68
 Commons, T.Y., vgl. Sheehan, J.C. 158
 Conant, R., vgl. Gigg, R. 672, 764, 909
 Conchic, J., u. Levvy, G.A. 674, 675, 692, 783, 784, 819, 834, 838
 –, u. Marsh, C.A. 762, 782, 816
 Condulis, N., vgl. Bates, H.A. 608, 609
 Connor, D.S., Klein, G.W., u. Taylor, G.N. 46, 47, 48
 Conrad, W.E., vgl. Zoretic, P.A. 6
 Conrow, R.B., u. Bernstein, S. 787, 829
 Convert, O., vgl. Dana, G. 61
 Cook, A.G. 204, 207, 264
 –, Meyer, W.C., Ungrodt, K.E., u. Mueller, R.H. 229
 –, vgl. Paukstelis, J.V. 204, 207, 264
 Cook, J.A., vgl. Pamer, S.E. 111
 Cook, M.C., Gregory, G.I., u. Bradshaw, J. 332
 Cook, S.J., Khan, R., u. Brown, J.M. 880
 Cooper, C.S., vgl. Nair, V. 246
 Cooper, F.P., vgl. Bishop, C.T. 762
 Copeland, C., McAdam, C.P., u. Stick, R.V. 666, 667
 Copper, M.S., Earle, M.J., Fairhurst, R.A., Heaney, H., Japageorgiou, G., u. Wilkins, R.F. 206
 Coquelin, J., vgl. LeBerre, A. 195
 Cordon, M., vgl. Gram, D.J. 422
 Corey, E.J., u. Carpino, P. 823
 –, Danheiser, R.L., Chandrasekaran, S., Siret, P., Keck, G.E., u. Gras, J.-L. 5
 –, u. Estreicher, H. 365, 366
 –, Gras, J.-L., u. Ulrich, P. 5
 –, vgl. Seebach, D. 414
 –, u. Seebach, D. 414, 476, 477, 478
 Corey, E.R., vgl. Block, E. 175
 Corey, G.Y., u. Block, F. 184
 Corey, R.J., u. Shimoji, K. 434
 Corn Products Refining Co. 767
 Corral, R.A., vgl. Orazi, O.O. 318, 325
 Cosford, N., vgl. Campbell, M.M. 381
 Cossío, F.P., Aizpura, J.M., u. Palomo, C. 287
 Cossy, J. 482
 –, vgl. Trost, B.M. 480
 Costa de Pasquale, R., vgl. Previtera, T. 519
 Costisella, B., vgl. Nikolajczyk, M. 146, 148, 149
 Cotter, J.L., Andrews, L.J., u. Keefer, R.M. 190
 Cotter, R.J., vgl. Matzner, M. 124, 130
 Cottier, L., vgl. Remy, G. 806
 Coulton, S. 90, 92
 Counts, K.M., vgl. Schroeder, L.R. 786
 Courduvelis, C., vgl. Newman, M.S. 103
 Court, A.S., vgl. Carey, F.A. 465, 470, 471
 Courtois, J.E., u. Percheron, F. 761
 Cousins, R.C., vgl. Mc. Dondald, R.N. 30
 Coutrot, P., Combret, J.-C., u. Villieras, J. 30, 69, 78
 –, u. El Gadi, A. 68, 69
 –, vgl. Villieras, J. 68
 Cox, M.E., vgl. Brownlee, J.P.E. 5

- Cox, S.D., vgl. Keshavarz-K., M. 206, 257
- Coxon, B., u. Fletcher, jr., H.G. 758, 759, 785, 849, 851, 856
- Coxon, J.M., u. Hii, G.S.C. 94, 120
- Coyle, J.D., u. Rapley, P.A. 535
- , Kamphuis, J., u. Bos, H.J.T. 535
- Crabbe, P., u. Guzmán, A. 47
- Cragoc, E.J., u. Bicking, J.B. 49
- Cram, D.J., Gall, M., u. Lipton, M.F. 220
- Cramer, F.B., vgl. Pacsu, E. 683
- Crandall, J.K., u. Pradat, C. 190
- Creary, X., Mehrsheikh-Mohammadi, M.G., u. Eggers, M.D. 193
- Creswell, M.W., vgl. Reeves, W.P. 69
- Creuzet, M.-H., Feniou, C., Guichard, F., Mosser, J., Prat, G., u. Pontagnier, H. 49
- Crich, D., u. Lim, L.B.L. 9, 10, 12
- , u. Ritchie, T.J. 1058
- Criner, G.X., vgl. Iffland, D.C. 348, 367
- Croix, L.S., u. Szur, A.J. 58
- , u. Terrell, R.C. 77
- Crombie, L., u. Roughley, B.S. 368
- , u. Wyvill, R.D. 12, 15, 16, 61
- Cromer, R., vgl. Lemieux, R.U. 721, 733, 856, 909
- Cronin, J.P., Dilworth, B.M., u. McKervey, M.A. 407, 448
- Croshaw, B. 350
- , vgl. Clark, N.G. 350, 352, 361, 371
- Cross, B. 43, 49, 50
- Cross, G.C., vgl. Clewley, R.G. 377
- Cross, R., vgl. Bell, A.M.T. 603
- Crow, W.D., Goshcy, I., u. Ormiston, R.A. 529
- Crowe, D.F., vgl. Mallams, A.K. 655, 656, 1016
- Crowley, P.J., vgl. Shephard, M.C. 286
- Crozier, R.F., vgl. Black, D.S.C. 603
- Crumbie, R.L., Nimitz, J.S., u. Mosher, H.S. 352, 360
- Csizmadia, I.G., vgl. Bernardi, F. 145
- Csürös, Z., Deak, G., Fenichel, L., Bako, P., Holly, S., u. Gyurkovics, I. 680
- , u. Harasztky, M. 672
- , vgl. Zempen, G. 672, 704, 777
- Cuny, E., vgl. Lichtenthaler, F.W. 692, 973
- Curry, M.J., vgl. Mc-Elvain, S.M. 43
- Curtze, J., Mengel, R., Bacher, H.-M., Drandarevski, C.A., u. Lust, S. 101
- , Thomas, K., Ost, W., u. Drandarevski, C. 296
- Cutting, I., u. Parsons, P.J. 464
- Czibula, L., vgl. Kreidl, J. 283
- D**
- Dähne, M., vgl. Böhme, H. 220, 248, 595
- Dähne, S., vgl. Nikolajewsky, H.E. 229, 233, 256
- Dahl, W.E., vgl. D'Amico, J.J. 330
- Dahlhoff, W.V. 790
- , Geisheimer, A., Schroth, G., u. Mynott, R. 790
- , Schroth, G., Gabor, B., u. Köster, R. 790
- Dahmen, J., Frejd, T., Grönberg, G., Lave, T., Magnusson, G., u. Noori, G. 777, 990
- , Magnusson, G., u. Noori, G. 777, 779, 990
- , vgl. Magnusson, G. 777
- Daignault, R.A., vgl. Eliel, E.L. 59
- Daikin Industries Ltd. 52, 88, 120
- Dailley, W.P., vgl. Wade, P.A. 355
- Daines, R.A., vgl. Nicolaou, K.C. 632, 880, 948, 971
- Dalberga, I.E., vgl. Geita, L.S. 289
- Dale, J., Krüger, S., u. Romming, C. 227
- Dale, J.K., u. Hudson, C.S. 764
- Dalgaard, L., u. Lawesson, S.-O. 449, 450
- Dallas, G., vgl. Lown, J.W. 485
- Dalzell, H.C., vgl. Duffley, R.P. 424
- Damanski, A., vgl. Klajn, E. 771
- Damas, C.F., vgl. Ueda, Y. 305
- D'Amico, J.J., Bollinger, F.G., Tung, C.C., u. Dahl, W.E. 330
- Damico, R., u. Broaddus, C.D. 209
- Daminskaya, E.I., vgl. Voronkov, M.G. 82
- Dana, G., Convert, O., u. Perrin, C. 61
- Danby, R., vgl. Bruylants, A. 87
- Dandia, A., vgl. Yoshi, K.C. 586
- Danek, S.K., Kelly, D.P., u. Serelis, A.K. 398, 399, 401
- Dang, V.A., Olofson, R.A., Wolf, P.R., Piteau, M.D., u. Senet, J.-P.G. 122, 130, 133
- Dangyan, F.V., vgl. Vartanyan, S.A. 10, 119
- Dangyan, M.T., u. Mesropyan, E.G. 108
- Danhciser, R.L., vgl. Corey, E.J. 5
- Daniels, P.J.L., Mallams, A.K., u. Wright, J.J. 799, 800
- Danikiewicz, W., vgl. Makosza, M. 194
- Danilov, B., vgl. Pravdic, N. 664
- Danishesky, S.J., DeNinno, M.P., u. Chen, S. 644
- , vgl. Friesen, R.W. 1032, 1033, 1034
- , vgl. Halcomb, R.L. 893
- Dannhardt, G., vgl. Burgemeister, T. 519
- Dany, V.-A., vgl. Piteau, M. 122, 130
- Daoust, V., vgl. Perry, M.B. 656
- Dardis, R.E., vgl. Bryson, T.A. 217
- Dasgupta, F., u. Garegg, P.J. 887, 888, 999, 1000, 1001
- Dashevskii, M.M., Bartkovskaya, Yu.F., Shamin, E.M., u. Yagupol'skii, L.M. 91, 120
- Dashinin, V.M., vgl. Bochkov, A.F. 873, 874
- Date, T., vgl. Hashimoto, H. 702, 703
- Daub, J., vgl. Effenberger, F. 66
- Daug, E.D., vgl. Anderson, A.G. 246
- Dauzonne, D., u. Royer, R. 379
- Davankov, V.A., vgl. Rogozhin, S.V. 31
- Dave, P.R., u. Ferraro, M. 619
- , vgl. Marchand, A.P. 619
- Daves, G.D., vgl. Cheng, J.C.-Y. 662
- , vgl. Stone, T.E. 60, 61
- David, J., vgl. Arya, V.P. 270
- David, S., vgl. Alais, J. 869, 973, 974
- , u. Eustache, J. 669, 671
- , u. Fernandez-Mayoralas, S. 973
- , Malleron, A., u. Dini, C. 869, 870, 973, 1022
- , u. Veyrieres, A. 976, 980, 992, 994
- Davidson, S.K., Phillips, G.W., u. Martin, S.F. 320, 321
- Davies, J.W., Malpass, J.R., u. Walker, M.P. 206, 211

- Davies, K.P., vgl. Angyal, S.J. 763
 Davies, V., vgl. Black, D.S.C. 603
 Davis, C.S., u. Lougheed, G.S. 17
 Davis, P.D., vgl. Heasley, V.L. 362
 Davoll, J., u. Lythgoe, B. 651, 690
 –, u. Todd, A.R. 674, 676
 Dawson, G.G., vgl. Baer, H.H. 354
 Day, R.I., vgl. Stacy, G.W. 516
 Dayagi, S., u. Degani, J. 207
 Dea, I.C.M. 819, 835
 Deak, G., vgl. Csürös, Z. 672, 680
 Dean, G.R., u. Pyle, R.E. 767
 Dean, R.T., Padgett, H.C., u. Rapoport, H. 265
 de Bernardo, S.L., vgl. Zorbach, W.W. 699
 De Boer, T.J., vgl. Jorritsma, R. 188, 189
 –, vgl. Tilborg, W.J.M. 578
 –, vgl. van der Vecht, J.R. 266
 De Bruyne, C.K., u. Van der Groen, G. 782
 –, u. van Wijndaele, F. 819, 835, 836
 –, vgl. Vervoort, A. 835
 De Buyck, L., vgl. De Kimpe, N. 56, 241, 283
 –, Dewacle, M., De Kimpe, N., Verhé, R., u. Schamp, N. 84
 –, u. De Lepeleire, C. 16
 –, Menke, N., u. Schamp, N. 215
 –, vgl. Verhe, R. 412
 Decesare, J.M., vgl. Durst, T. 174, 175, 176, 191
 Decker, M., Schönleben, W., u. Toussaint, H. 250, 252
 De Clerq, J.P., vgl. Francotte, E. 373, 374
 Dědek, V., vgl. Veselý, I. 101
 Dees, M.J., vgl. Kloosterman, M. 714, 820
 –, vgl. Westerduin, P. 696, 950, 966, 986
 Deeter, J.B., vgl. Allen, N.E. 303
 Defaye, J., vgl. Apparu, M. 822, 823, 835
 –, vgl. Blanc-Muesser, M. 686, 687, 752, 822, 823
 –, Gabelle, A., u. Pedersen, C. 630, 640, 766
 Deferrari, J.O., vgl. Gelpi, M.E. 771
 DeFrees, S.A., Reddy, K.S., u. Cassidy, J.M. 6
 Degani, I., Fochi, R., u. Regondi, V. 411, 476
 Degani, J., vgl. Ceruti, M. 464
 –, vgl. Dayagi, S. 207
 de Garcia Garcie-Martin, M., Gasch, C., Gomez-Sanchez, A., Jesus Dianez, M., u. Lopez Castro, A. 765
 Degener, E., vgl. Grohe, K. 286, 287
 –, vgl. Holtschmidt, H. 208
 Deger, H.-M., vgl. Franz, R. 630, 640, 641
 –, vgl. Thiem, J. 650
 De Graw, J.I., u. Sirotak, F.M. 57
 De Grazia, C.G., vgl. Bailey, D.M. 3, 9, 32
 Degussa 156
 de Haan, P.E., vgl. Westerduin, P. 950
 Dehmelt, H., vgl. Böhme, H. 286, 287
 Dchmlov, E.V., u. Neuhaus, R. 71, 73
 –, vgl. Wassermann, H.H. 102
 Dehn, W.M., vgl. Henry, R.A. 575
 de Jong, A.J.M., vgl. van Boeckel, C.A.A. 696, 1008
 de Jongh, H.P., vgl. Bolt, C.C. 438
 Dejonghe, W., vgl. de Kimpe, N. 283
 Dejter-Juszynski, M., u. Flowers, H.M. 712, 713, 856, 858, 905, 906
 De Kimpe, N., vgl. De Buyck, L. 84
 –, vgl. Verhé, R. 412
 –, Verhé, R., DeBuyck, L., u. Schamp, N. 56, 241
 –, –, Dejonghe, W., u. Schamp, N. 283
 de Kok, A.J., vgl. Koeners, H.J. 832, 833
 de la Mare, P.B.D., vgl. Brittain, J.M. 377
 De Las Heras, F.G., Tam, S.Y.-K., Klein, R.S., u. Fox, J.J. 662
 Delaumeny, J.-M., vgl. Cleophax, J. 940
 Delay, D., vgl. Rafestin, M.-E. 790, 898
 Delbressine, L.P.C., vgl. van Boeckel, C.A.A. 840
 Del Buttero, P., u. Maiorana, S. 191
 –, u. Marone, E. 173
 De Lepeleire, C., vgl. De Buyck, L. 16
 Del Mazo, J.M., vgl. Avila, L. 270
 Delmotte, F.M., u. Monsigny, M.L.P. 821
 –, Privat, J.-P.D.J., u. Monsigny, M.L.P. 821
 De Lucci, O. 483
 –, Pasquato, L., u. Modena, G. 471
 Demant, S., vgl. Helferich, B. 835
 DeMarinis, R.M., u. Hoover, J.R.E. 86, 90, 92
 Demchenko, A.V., vgl. Klimov, E.M. 969
 –, vgl. Kochetkov, N.K. 934, 935
 de Meester, P., vgl. Buynak, J.D. 491, 530
 De Meijere, A., vgl. Mertin, A. 215
 De Miller, J.N., vgl. Wing, R.E. 777, 778
 Demina, L.A., vgl. Khisamutdinov, G.Kh. 372
 Demura, Y., vgl. Sonobe, K. 320
 Demuth, F., vgl. Seebach, D. 477
 Deng, P.-N., vgl. Bates, H.A. 8, 9
 De Ninno, M.P., vgl. Danishefsky, S.J. 644
 Denis, J.-P., vgl. Böhme, H. 15, 282, 287, 292, 299, 309, 310, 313, 315
 Denisenko, S.N., Pasch, E., u. Kaupp, G. 389
 –, vgl. Shustov, G.V. 397
 Denisova, L.Ya., vgl. Sheiman, B.M. 105
 Denner, L., vgl. Boeyens, J.C.A. 362
 Denney, D.B., u. Wagner, F.A. 82
 Dent, W., vgl. Padwa, A. 265, 491, 492
 De Pascual, J., vgl. Hardegger, E. 807, 893
 de Pascual Tereza, J., u. Garrido Espinosa, F. 682
 De Reinach-Hirtzbach, F., vgl. Durst, T. 174, 175, 176, 191
 Derevitskaya, V.A., Klimov, E.M., u. Kochetkov, N.K. 795
 Deriaz, R.E., Overend, W.G., Stacey, M., Teece, E.G., u. Wiggins, L.F. 1023
 –, –, u. Wiggins, L.F. 1023
 De Rijke, D., vgl. Van Dort, H.M. 66
 Dernick, R., vgl. Kirchner, E. 1058, 1062
 Derome, A.E., vgl. Kantoci, D. 664, 665, 981, 982
 de Rostolan, J., vgl. Ahond, A. 212
 Dersch, R., u. Reichard, C. 31, 38, 39, 44, 45
 Dert, V., vgl. Kruse, C.G. 16
 de Ruiter, G.A., vgl. Smid, P. 930

- Derzhinskii, A. R.,
Kalugin, V. E., u.
Prileshaeva, E. N. 192
- Desalles, M.-C., vgl.
Brienne, M.-J. 202
- Descotes, G., vgl. Boullanger, P.
652, 653, 691, 693, 710, 711,
979, 980, 991
–, vgl. Boursier, M. 811, 820
–, vgl. Lafont, D. 816
–, vgl. Praly, J.-P. 647, 648
–, vgl. Remy, G. 806
- Deshayes, H., vgl. Normant, J. F.
44
- Deshner, A., vgl. Warshawsky, A.
46
- Des Marteau, D. D., vgl.
Johri, K. K. 54
- Dess, D., Kleine, H. P.,
Weinberg, D. V.,
Kaufman, R. J., u.
Sidhu, R. S. 824, 825
- Dessinges, A., vgl. Castillon, S.
639
- Destro, R., vgl. Gelmi, M. L. 586
- Detre, G., vgl. Mallams, A. K.
655, 656, 1016
- Dettinger, H.-M., Lehmann, J.,
u. Wallenfels, K. 752, 753
- Dev, S., vgl. Kumar, V. 427, 428
- de Vivar, A. R., vgl.
Lemieux, R. U. 901, 902
- Devlin, C. J., u. Walker, B. J. 372
- Dewaele, M., vgl. De Buyck, L.
84
- Deweyko, vgl. Regis, R. R. 185
- Dextraze, P., vgl. Kavadias, G.
905, 907
- Deyrup, J. A., u. Kuta, G. S. 206
–, u. Schneider, W. 206, 263, 264
–, u. Szabo, W. A. 204, 206, 226,
237
- Dhar, D. M., vgl. Trapathi, M.
602
- Dharma Rao, P., vgl.
Basavaiah, D. 75, 76
- Dhimane, H., vgl. Haddad, M.
266
- Dhir, B. S., vgl. Rai, M. 518
- Diamond Alkali Co. 584
- Dick, A., vgl. Böhme, H. 293
- Dick, jr., W. E. 829
–, u. Weisleder, D. 679, 686, 687
–, u. Hodge, J. E. 889
- Diehl, W., vgl. Ness, R. K. 764
- Dickmann, H., u. Lüttke, W. 346
- Diekmann, J., vgl.
Sheppard, W. A. 179
- Dierkes, U., vgl. Garming, A.
356
- Dieter, N., vgl. Schnierle, F. 224,
258
- Dietz, W., u. Mayer, R. 584
- Dietzel, B., vgl. Klemer, A. 769,
770
- Dieu, C., vgl. Bruylants, A. 87
- Diksic, M., vgl. Di Raddo, P. 628
–, u. Jolly, D. 628
- Dillon, R. L., vgl. Pearson, R. G.
347
- Dillon, R. T., vgl. Levene, P. A.
762
- Dilworth, B. M., vgl. Cronin, J. P.
407, 448
- , u. McKervey, M. A. 142, 146,
159
- Dimroth, K., Kinzebach, W., u.
Soyka, M. 82
- Dines, M., vgl. Pirkle, W. H.
112
- Dings, S., vgl. Bihovsky, R. 9
- Dingwall, J. G., vgl.
Bentley, R. L. 115, 117
–, vgl. Käncl, H.-R. 39
–, u. Tuck, B. 112, 117
- Dini, C., vgl. David, S. 869, 870,
973, 1022
- Di Pardo, R. M., u. Bock, M. G.
482, 493
- Di Raddo, P., u. Diksic, M. 628
- Dirscherl, R., vgl.
Hörhammer, L. 826
- Ditrich, K., u. Hoffmann, R. W.
9, 36
- Dmitriev, B. A., vgl. Kochetkov,
N. K. 721, 849, 856, 858, 971,
972
–, Nikolaev, A. V.,
Shashkov, A. S., u.
Kochetkov, N. K. 856
- Dobarro-Rodriguez, A.,
Trumtel, M., u. Wessel, H. P.
913, 914, 927, 928, 931, 932
- Doboszewski, B., vgl.
Szarek, W. A. 631, 632
–, u. Zamojski, A. 898, 899, 900,
905, 908
- Dobrina, V. A., vgl.
Andreev, S. A. 97
- Dobrynina, L. M., vgl.
Vasileva, M. A. 65
- Doerfeldt, S., vgl. Duschek, D. 11
- Dörries, A., vgl. Böhme, H. 3, 14,
19, 79, 80
- Dörscheln, W., Tiefenthaler, H.,
Göth, H., Cerutti, P., u.
Schmid, H. 204
- Doetz, K. H., u. Popall, M. 260
- Doherty, A. M., vgl.
Edwards, M. P. 5
- Doi, Y., vgl. Ohishi, Y. 351, 353,
382, 383
- Dolezalova, J., Trnka, T., u.
Cerny, M. 704
- Dolgushina, I. Yu., vgl.
Drach, B. S. 296, 334, 335
- Dolithzky, B.-Z., vgl.
Shatzmiller, S. 49, 51
- Dolle, R. E., vgl. Nicolaou, K. C.
644, 646, 792, 866, 868, 912,
913, 1027
–, u. Nicolaou, K. C. 644, 864,
950, 951
- Domaschke, L., vgl. Baganz, H.
52, 77, 78, 80
- Dombrovsky, A. V. 85, 109
- Domnina, E. S., vgl.
Es'kova, L. A. 279
- Donati, D., Fusi, S.,
Macripò, M. A., u.
Ponticelli, F. 241
- Dongala, E. B., vgl. Boutevin, B.
86, 115, 116
- Dong Young Ok, vgl. Tack
Hyeon Kim 143
- Donovan, D. J., vgl. Olah, G. A.
13, 212
- Dontsova, N. E., vgl.
Petukhova, N. P. 461
- Dore, J.-C., vgl. Cavier, R. 350
–, u. Viel, C. 350, 372
- Dorie, J., Gouesnard, J.-P., u.
Martin, M. L. 243
- Dormoy, J.-R., u. Castro, B. 816
- Dornow, A., u. Müller, A. 348
- Dougherty, G., u. Taylor, W. H. 496
- Douglas, J. T., vgl. Chatterjee, D.
860
- Douglass, I. B. 160
–, vgl. Brower, K. R. 160
–, Brower, K. R., u. Martin, F. T.
160
–, u. Martin, F. T. 160
–, Simpson, V. G., u.
Sawyer, A. K. 160
- Dourtoglou, V., u. Gross, B. 666,
667, 816, 923, 924
–, Ziegler, J.-C., u. Gross, B. 773,
775, 816
- Doutheau, A., vgl. Saroli, A. 815
- Dovlatyan, V. V., u.
Kostanyan, D. A. 44, 77
- Dow Chemical Co. 2, 17, 24, 38,
74, 76, 80, 197, 201
- Downie, I. M., Heanie, H., u.
Kemp, G. 698
–, Holmes, I. B., u. Lee, J. B. 661
- Draber, W., vgl. Krämer, W. 318
–, vgl. Thomas, R. 291
- Drabowicz, J. 168
- Drach, B. S., Dolgushina, I. Yu.,
u. Kirsanov, A. V. 296, 334, 335
–, u. Sinitsa, A. D. 335
–, u. Kovalev, V. A. 283, 325
–, vgl. Martynyuk, A. P. 337, 339
–, u. Mis'kevich, G. N. 283, 292,
325, 334
–, u. Lavrenyuk, T. Ya. 297
–, u. Sviridov, É. P. 204, 291

- Drandarevski, C.A., vgl. Curtze, J. 101, 296
- Draper, R.W., vgl. Green, M.Y. 171
- Drauz, K.-H., vgl. Schwarze, W. 315
- Drechsler, H.-J., vgl. Böhme, H. 15, 271, 283, 287, 292, 299, 309, 310, 313, 315, 325
- Dreef, C.E., vgl. Elie, C.J.J. 950
- , vgl. Hermans, J.P.G. 986
- Dreiding, A.S., vgl. Giger, R. 114
- , vgl. Parikh, I. 247, 249
- Dreier, C., vgl. Becher, J. 511, 512
- Drent, E. 114
- Drescher, E., vgl. Micheel, F. 977
- Dressaire, G., vgl. Barton, D.H.R. 97, 98
- Drew, M.G.B., vgl. Willey, G.R. 211, 267
- Drews, T., vgl. Voß, J. 456
- Drexhage, K.H., vgl. Reynolds, G.A. 255
- Driesen, G., vgl. Böhme, H. 300, 302
- Driessen, W.L., vgl. Haanstra, W.G. 273
- Driguez, H., vgl. Apparu, M. 822, 823, 835
- , vgl. Blanc-Muesser, M. 686, 687, 822, 823
- , vgl. Lemieux, R.U. 733, 745, 785, 856, 857, 909, 992
- Drosten, G., Mischke, P., u. Voß, J. 456
- D'Souza, R., vgl. Kiss, J. 826, 833
- Dubey, P.K., vgl. Grossert, J.S. 186, 193, 409
- Dubey, R., Reynolds, D., Abbas, S.A., u. Matta, K.L. 909
- Dubinskaya, E.I., vgl. Filippova, A.Kh. 59, 62, 63
- , vgl. Voronkov, M.G. 35, 80
- Duboudin, F., vgl. Rochin, C. 213, 214
- Dubs, P., u. Joho, M. 167
- , vgl. Scheffold, R. 104, 105
- Duc, D.K., vgl. Cleophax, J. 940
- Ducep, J.-B., vgl. Wolfe, S. 310, 311, 312, 313
- Duchamp, D.J., vgl. Smuszkowicz, J. 578
- Duchaussoy, P., vgl. Jacquinet, J.-C. 715, 717, 730, 954, 956, 1008, 1009
- , vgl. Petitou, M. 696, 715, 863, 1008
- , vgl. Sinay, P. 696, 697, 863, 1008
- Duchet, D., vgl. Jacquinet, J.-C. 860, 925
- , vgl. Pougny, J.-R. 664, 666, 667, 738, 925
- Duffley, R.P., Handrick, G.R., Ullis, D.B., Lambert, G., Dalzell, H.C., u. Rozdan, R.K. 424
- Duguay, G., vgl. Bakasse, M. 318
- , vgl. Hudhomme, P. 319
- , vgl. Riahi, M.A. 324
- Duhamel, L., vgl. Duhamel, P. 30, 239
- , Duhamel, P., u. Mancelle, N. 575
- , u. Plé, G. 241
- , u. Poirier, J.-M. 241
- Duhamel, P., vgl. Duhamel, L. 241, 575
- , Duhamel, L., u. Gralak, J. 30
- , u. Poirier, J.-M. 239
- , vgl. Kirrmann, A. 30
- Duismann, W., vgl. Rüchard, C. 398
- Duke, J., Little, N., u. Goldstein, I.J. 819
- Dulak, K., vgl. Truchlik, B. 320
- Dunajska, B., vgl. Gruszecki, W. 97
- Duncan, J.A., Bossé, M.L., u. Masnovi, J.M. 238
- Dunn, A.D., u. Norrie, R. 509
- Dunning, K.W., u. Dunning, W.J. 213
- Dunning, W.J., vgl. Dunning, K.W. 213
- Dunoguès, J., vgl. Rochin, C. 213, 214
- du Pont de Nemours, E.I. & Co. 88, 344, 568
- Du Preez, N., vgl. Seebach, D. 154
- Durand, J., vgl. Aumaitre, G. 197, 198, 201
- Durden, J.A., u. Kurtz, A.P. 48, 49
- Durette, P.L., u. Horton, D. 675, 679
- , u. Shen, T.Y. 834, 946
- Durkee, A.B., u. Siddiqui, I.R. 826
- Durst, T. 170
- , u. Tin, K.C. 174, 175
- , u. De Reinach-Hirtzbach, F., Decesare, J.M., u. Ryan, M.D. 174, 175, 176, 191
- Duschek, D., Doerfelt, S., u. Muchlstadt, M. 11
- Duschinsky, R., u. Hoffer, M. 373
- Dutkey, S.S., vgl. Jarvis, B.B. 176
- Dutton, G.G.S., vgl. Bebault, G.M. 856, 963
- , vgl. Berry, J.M. 905
- Dutzmann, S., vgl. Elbe, H.L. 23, 26
- Duve, G., vgl. Helferich, B. 780¹
- Dvoryanchikov, A.I., vgl. Gevorkyan, A.A. 16, 62, 79
- Dwek, R.A., vgl. Campbell, J.C. 629
- , Kent, P.W., Kirby, P.T., u. Harrison, A.S. 630
- Dwuletzki, H., vgl. Möhrle, H. 617
- Dyatkin, B.L., vgl. Bekker, R.A. 13, 45
- Dymova, S.F., vgl. Sheiman, B.M. 105
- Dziewiszek, K., Banaszek, A., u. Zamojski, A. 957, 958
- E
- Earl, R.A., Clough, F.W., u. Townsend, L.B. 321
- , vgl. Lemieux, R.U. 938
- , u. Townsend, L.B. 1, 59
- Earle, M.J., vgl. Copper, M.S. 206
- Easton, C.J., vgl. Bowmann, N.J. 286
- , vgl. Burgess, V.A. 204, 288
- , u. Hay, M.P. 288
- , u. Love, S.G. 288, 317
- , Hutton, C.A., Rositano, G., u. Tan, E.W. 285, 288, 318
- , u. Pitt, M.J. 290
- , Scharfbillig, I.M., u. Tan, E.W. 285
- Ebel, S., vgl. Boehme, H. 314, 387, 389
- Eberhardt, C., u. Welter, A. 575
- Eberle, M.K., Brzechffa, L., u. Shapiro, M.J. 576
- , Egli, M., u. Seebach, D. 371
- Eby, R. 923
- , vgl. Ito, H. 656
- , vgl. Rachaman, E.S. 794, 953, 968
- , u. Schuerch, C. 675, 794, 872, 923, 924, 941, 953
- , vgl. Sharma, M.N. 642, 645, 647
- , vgl. Vernay, H.F. 872
- Eckert, A., vgl. Pracfkcc, K. 422
- Eckhardt, A., vgl. Zemplén, G. 675

- Eckstein, F., vgl. Helferich, B. 777, 780
 Eckstein, Z., vgl.
 Barczynski, D. Z. 297
 –, vgl. Brojan, A. 192
 –, vgl. Krassowska, B. 192
 –, u. Polubiec, E. 192
 Edwards, B. E., vgl.
 Berchtold, G. A. 417
 Edwards, D. M. F., vgl.
 Blom, N. F. 363
 Edwards, L. H. 200, 201
 Edwards, M. P., Doherty, A. M.,
 Ley, S. V., u. Organ, H. M. 5
 Effenberger, F., vgl.
 Bredereck, H. 244, 246
 –, u. Daub, J. 66
 –, Maier, R.,
 Schönwälder, K.-H., u.
 Ziegler, T. 71
 –, Müller, W., u. Isak, H. 269
 Effio, A., vgl. Cocivera, M. 146
 Efremova, I. E., vgl.
 Berestovitskaya, V. M. 355
 Egan, L. P., Squires, T. G., u.
 Vercellotti, J. R. 681
 Egert, E., vgl.
 Lichtenthaler, F. W. 691
 Egger, J. A., vgl.
 Minnemeyer, H. J. 71
 Eggers, M. D., vgl. Creary, X.
 193
 Egli, M., vgl. Eberle, M. 371
 Eglinton, J., vgl. Brain, E. G.
 304, 313
 Egorova, L. S., vgl.
 Marchenko, G. A. 392
 Ehr, R. J., vgl. Carson, C. M. 24
 –, vgl. Rogers, R. B. 24
 Eicher, T., u. Frenzel, G. 207,
 233
 Eichler, D., vgl. Böhme, H. 596
 Eicken, K., Plath, P., u.
 Pommer, H.-E. 315, 316
 Eiden, F., vgl. Böhme, H. 293,
 301
 –, u. Herdlis, C. 244
 Eilingsfeld, H., Seefelder, M., u.
 Weidinger, H. 664
 Einhorn, A., Bischoff, E., u.
 Szelinski, B. 562, 563
 –, u. Hamburger, A. 564
 Eisner, U., vgl. Ashby, J. 532
 –, u. Krishnamurthy, T. 417
 Eitelman, S. J., vgl.
 Bischofberger, K. 801, 805
 Ekborg, D., Garegg, P. J., u.
 Josephson, S. 940
 Ekborg, G., vgl. Boren, H. B.
 874, 875, 940, 954, 955, 971,
 1017
 –, u. Glaudemans, C. P. J. 720,
 721, 852, 971
 –, Lindberg, B., u. Lönngren, J.
 971, 972
 –, Lönngren, J., u. Svensson, S.
 874, 954, 956, 971, 972
 Eklind, K., vgl. Boren, H. B. 874,
 875, 940, 954, 955, 971
 El Ashry, E. S. H., vgl.
 Awad, L. F. 660, 953, 968
 –, vgl. Bhatt, M. V. 103
 –, u. Schuerch, C. 730, 968, 969
 Elbe, H.-L., vgl. Jäger, G. 24
 –, Jautelat, M., Stetter, J.,
 Büchel, K.-H., Brandes, W.,
 Dutzmann, S., u. Reinecke, P.
 23, 26
 El Gadi, A., vgl. Coutrot, P. 68,
 69
 El Ghazal, S. A., vgl.
 Bedair, A. H. 565
 Elguero, J., vgl. Avila, L. 270
 –, u. Jacquier, R. 350, 389
 –, u. Tizané, D. 388
 –, vgl. Juliá, S. 268, 273
 –, u. Marzin, C. 342, 343, 387,
 388
 El-Hewehi, Z. 197
 –, u. Kira, M. A. E. 199, 200, 201
 Elie, C. J. J., vgl.
 Boons, G. J. P. H. 7
 –, Dreef, C. E., Verduyn, R., van
 der Marel, G. A., u. van
 Boom, J. H. 950
 Eliel, E. L., u. Daignault, R. A. 59
 –, Hargrave, K. D.,
 Pietrusiewicz, K. M., u.
 Manoharan, M. 12, 59
 El Khadem, H. S.,
 Audichya, T. D., Niemeyer,
 D. A., u. Kloss, J. 699
 –, vgl. Nelson, V. 669
 –, u. Nelson, V. 699, 700
 –, Swartz, D. L., Nelson, J. K., u.
 Berry, L. A. 651, 690
 Elkik, E. 259, 261
 –, u. Vaudescal, P. 262
 Ellenberg, H., vgl. Böhme, H.
 215, 216
 Ellermann, U., vgl. Thiem, J.
 1034, 1035, 1045
 Ellwanger, H., vgl.
 Brintzinger, H. 158
 Elmer, K. E., Volgnandt, P.,
 Heckmann, G., u.
 Schmidt, A. 212
 Elming, N., u. Clauson-Kaas, N.
 110
 Elmore, J. D., vgl. Joseph, J. T. 2
 Elokina, V. N., vgl.
 Nakhmanovich, A. S. 451
 –, Nakhmanovich, A. S.,
 Karnaukova, R. V.,
 Kalikhman, I. D., u.
 Voronkov, M. G. 480
 El Sadek, M. M., Warren, C. D.,
 u. Jeanloz, R. W. 666, 668,
 982
 Elsaßer, A., u. Sundermeyer, W.
 170, 178, 179, 182
 El-Shenawy, H. A., u.
 Schuerch, C. 656, 657, 658,
 767, 872
 El-Sokkary, R. I., vgl.
 Silwanis, B. A. 981, 982, 987,
 990, 991, 995, 996, 1001
 Elvers, J., vgl. Thiem, J. 1034,
 1035
 Elwood, T., vgl. Grossert, J. S.
 193
 Elzey, T. K., vgl. Allen, N. E. 303
 –, vgl. Boyd, D. B. 301
 Emerson, C. D., u.
 Aicheneegg, P. C. 165
 Emerson, D. W., vgl.
 Hurdeman, W. F. J. 482
 Emiliozzi, R. 849, 851
 Endo, M. 310, 311, 313
 –, vgl. Tsuchiya, T. 728
 Endo, T., vgl. Takiura, K. 849
 Engel, P., Keller, U. M.,
 Bigler, P., u.
 Neuenschwander, M. 86
 Engelhardt, E. C., vgl.
 Saari, W. S. 99, 323
 Engelhardt, M., Plieninger, H.,
 u. Schreiber, P. 44
 England, D. C., vgl.
 Andreades, S. 13, 120
 Englert, G., vgl. Wesscl, H. P. 913
 Enikeeva, I. B., vgl.
 Amosova, V. S. 153
 Ens, L. A. 38
 Eprova AG 200, 201
 Erbing, B., u. Lindberg, B. 641,
 643
 –, –, u. Norberg, T. 852
 Eremenko, L. F., vgl.
 Fedorov, B. S. 562
 Eremenko, L. T., vgl.
 Oreshko, G. V. 370, 386
 Eremin, O. G., vgl. Aktay, N. P.
 88
 Erfurt, G., vgl. Zinner, H. 315,
 332
 –, vgl. Schnell, M. 281
 Erickson, A. S., u. Kornblum, N.
 358
 Erickson, B. W., vgl. Seebach, D.
 421
 Erickson, J. G. 615
 Erkelens, C., vgl. Westerduin, P.
 696, 966, 986
 Erlbach, H., vgl. Ohle, H. 705,
 706
 Ermakova, N. I., vgl.
 Gol'din, G. S. 219
 Erne, K. 767

- Ernst, B., u. Winkler, T. 637, 668, 698, 724, 725
 Erra-Balsells, R., u. Frasca, A. R. 267
 Ershova, E. A., vgl. Mastryukova, T. A. 301, 302
 Esaki, S., vgl. Kamiya, S. 633, 635, 666, 708, 860, 950, 951, 966
 –, vgl. Konishi, F. 826, 827
 Eschenmoser, A., vgl. Schreiber, J. 220, 221, 266, 267
 Escribano, F. C., vgl. Faghih, R. 639
 Es'kova, L. A., Voronkov, V. K., Domnina, E. S., u. Skvortsova, G. G. 279
 Espinos Taya, J. M., u. Bofill Auge, J. A. 300
 Essasi, E. M., vgl. Achour, R. 551
 Esser, A., vgl. Risch, N. 204
 Ezzo Research and Engineering Company 15, 322
 Estreicher, H., vgl. Corey, E. J. 365, 366
 Eswarakrishnan, V., vgl. Block, E. 191, 196, 444
 Ethyl Corporation 108
 Etienne, A., vgl. Le Berre, A. 195
 Eto, H., vgl. Ono, N. 348, 349
 Etzold, G., vgl. Wittenburg, E. 651
 Euc, L., vgl. Kühle, E. 192
 –, vgl. Riebel, H.-J. 295
 –, vgl. Thomas, R. 291
 Euranto, E. K. 85, 109
 –, u. Euranto, R. A. 96
 –, u. Hantoniemi, L. M. 87, 120
 –, u. Kujanpää, T. 96, 101
 –, Noponen, A., u. Kujanpää, T. 87
 Euranto, R. A., vgl. Euranto, E. K. 96
 Eustache, J., vgl. David, S. 669, 671
 Evangelista, R. A., vgl. Hine, J. 342, 343, 388
 Evans, B., vgl. Lloyd, P. F. 1003
 Evans, C. M., vgl. Briggs, A. J. 60
 Evans, D. A., Truesdale, L. K., Grimm, K. G., u. Nesbitt, S. L. 439, 440
 Evans, M. E., u. Angyal, S. J. 763
 Evans, R. D., u. Schauble, J. H. 629
 Evans, T. H., Levi, I., Hawkins, W. L., u. Hibbert, H. 764, 766
 Evans, W. L., vgl. Klingensmith, C. W. 679, 720
 –, vgl. Kreider, L. C. 692, 785, 849
 –, vgl. Reynolds, D. D. 785, 849
 –, Reynolds, D. D. u. Talley, E. A. 848
 –, vgl. Talley, E. A. 720, 849, 942
 Evstigneeva, R. P., vgl. Bashkatova, A. I. 875, 954
 Excoffier, G., Cagnaire, D. Y., u. Vignon, M. R. 907
 –, Gagnaire, D. Y., u. Vignon, M. R. 860, 861, 905
 –, Paillet, M., u. Vignon, M. 683
 Ezekiel, A. D., Ovcrend, W. G., u. Williams, N. R. 826
 Ezhova, G. I., vgl. Zav'yalov, S. I. 286, 288
- ### F
- Faber, G., vgl. Brederick, H. 854, 855
 Fabian, F., vgl. Balint, J. 85, 97
 Fadda, A. M., vgl. Bonsignore, L. 38
 Faghih, R., vgl. Castillon, S. 639
 –, Escribano, F. C., Castillon, S., Garcia, J., Lukacs, G., Olesker, A., u. Thang, T. T. 639
 Fahrenheit, G., u. Westphal, O. 834
 Fahrni, H.-P., vgl. Neuenschwander, M. 101
 Fairhurst, R. A., vgl. Copper, M. S. 206
 Fajardo-Pinzon, B., vgl. McMelvain, S. M. 109
 Falshaw, C. P., vgl. Bell, A. M. T. 603
 Fan, W.-Q., vgl. Katritzky, A. R. 268
 Fang, J.-M., u. Cheng, M.-Y. 424
 Fang, Y., Kong, F., u. Wang, Q. 669
 Farge, D., vgl. Bourzat, J.-D. 104
 Farina, F., Primo, J., u. Torres, T. 480
 –, u. Torres, T. 423
 Farina, G., u. Zecchi, G. 27
 Farina, J., vgl. Bates, H. A. 8, 9
 Farkas, I., vgl. Bognar, R. 670, 672, 673, 701, 705
 –, vgl. Gross, H. 668, 670, 672, 682, 683, 684
 –, vgl. Hörhammer, L. 826
 –, vgl. Kovac, P. 670, 682, 684, 701, 719
 –, Menyhart, M., Bognar, R., u. Gross, H. 719
 –, vgl. Szabo, J. F. 701
 –, Szabo, I. F., Bognar, R., u. Anderle, D. 682, 684
 –, Zolnay, L., u. Bognar, R. 683
 Farkas, L., vgl. Wagner, H. 826
 Farkas Szabo, I., vgl. Bognar, R. 670, 701
 Farmitalia Carlo Erba, S. p. A. 59
 Farooq, S., u. Streibert, H.-P. 330
 Farr, R. A., Bey, P., Sunkara, P. S., u. Lippert, B. J. 43
 Faull, A. W., Griffiths, D., Hull, R., u. Seden, T. P. 532
 Faust, G., vgl. Niedrich, H. 254
 Faust, W., vgl. Riebel, H.-J. 295
 Fedoreeva, L. I., vgl. Vafina, M. G. (M.) 664, 665, 744, 747, 821, 840
 Fedorenko, M., vgl. Stankovic, L. 764, 766
 Fedorov, B. S., Arakcheeva, V. V., u. Eremenko, L. F. 562
 Fedorov, S. G., vgl. Gol'din, G. S. 219
 Fedoseenko, D. V., vgl. Markov, V. I. 236
 –, vgl. Prosyaniuk, A. V. 288
 Feer, E., vgl. Cherbuliez, E. 291
 Fehlhaber, H. W., vgl. Appel, R. 160
 Fei, C. P., u. Chan, T. H. 705, 911
 Feier, H., vgl. Westphal, O. 834
 –, u. Westphal, O. 835
 Feist, F. 283
 Feldhoff, M., vgl. Helferich, B. 694
 Felix, A. R. 310
 Felker, D., vgl. Groutas, W. C. 439, 440
 Felton, H. R., vgl. Grillot, G. F. 497
 Fenech, G., vgl. Previtera, T. 519
 Fenichel, L., vgl. Csürös, Z. 680
 Feniou, C., vgl. Creuzet, M.-H. 49
 Fenske, D., vgl. Niessing, J. 369
 Ferlazzo, A., vgl. Aversa, M. C. 590
 Fernandes, F., vgl. Arya, V. P. 270
 Fernandes, P. S., u. Sonar, T. M. 524
 Fernandez, V. P., vgl. Schreiber, K. C. 143
 Fernandez-Bolanos Guzman, J., vgl. Bock, K. 715
 Fernandez-Mayoralas, S., vgl. David, S. 973
 Ferracutti, N., vgl. Castro, B. 30
 Ferrari, B., u. Pavia, A. A. 729, 1005, 1007
 Ferraro, M., vgl. Dave, R. R. 619
 Ferreira, D., vgl. Hall, G. J. H. 4
 Ferrier, R. J. 651, 690, 762, 763, 798, 806, 842, 848

- , vgl. Bethell, G. S. 762, 764
 –, u. Climent, D. M. 806
 –, u. Collins, P. M. 623
 –, u. Haines, S. R. 647, 648
 –, u. Hatton, L. R. 762
 –, Hay, R. W., u.
 Vethaviasar, N. 884, 931,
 933
 –, Overend, W. G., u. Ryan, A. E.
 842, 843
 –, u. Prasad, N. 690, 806, 807, 856
 –, u. Shankay, G. H. 806
 –, u. Tyler, P. C. 682, 684, 707, 709
 Ferruti, P. 577
 Ferwanah, A.-R., vgl.
 Reichardt, C. 248
 Fetell, A. I., u. Feuer, H. 370
 Fetyukhin, V. N., vgl.
 Gorbatenko, V. I. 329
 Feuer, H., Blecker, L. R.,
 Jans, R. W., u. Frost, J. W.
 354
 –, Beunakatti, H. S., u.
 Luo, X.-G. 352
 –, Colwell, C. E., Leston, G., u.
 Nielsen, A. T. 355
 –, vgl. Fetell, A. I. 370
 –, u. Friedman, H. 354, 362
 –, Hall, A. M., Golden, S., u.
 Reitz, R. L. 356
 –, u. Lawrence, J. P. 351, 352,
 353, 359, 360, 376
 –, u. Monter, R. P. 355
 –, u. Nielsen, A. T. 350
 –, Panda, C. S., Hou, L., u.
 Bevinakatti, H. S. 352, 360
 –, u. Pivawer, P. M. 354
 –, u. Savides, C. 347, 381
 –, vgl. Truce, W. E. 484, 485
 –, u. Vincent, B. F. 354
 Feuerherd, K.-H., vgl.
 König, K.-H. 327, 328
 Fiedler, P., vgl. Buděšinský, M.
 257
 Field, J. S., vgl. Blom, N. F. 363
 Fielder, R. J., vgl. Lloyd, P. F.
 1003
 Fielding, A. H., u. Hough, L. 835
 Fields, T. L., vgl. Newman, H.
 206, 234
 Filippova, A. Kh.,
 Dubinskaya, E. I., u.
 Shostakovskii, M. F. 59, 62,
 63
 –, vgl. Shostakovskii, M. F. 62, 77
 Filippova, T. M., vgl.
 Nazarova, Z. N. 226
 Filyakova, T. I., vgl.
 Salontina, L. V. 83, 121
 Finan, P. A., u. Warren, C. D. 715
 Finch, M., u. Gemenden, C. W.
 545
 Finke, R. G., McKenna, W. P.,
 Schiraldi, D. A., Smith, B. L.,
 u. Pierpont, C. 128
 Finn, K., vgl. Buynak, J. D. 491
 Fischer, A., vgl. Becke, F. 28
 –, vgl. Clewley, R. G. 376, 377
 –, Hansen, H., u. Rohr, W. 316
 –, –, u. Hamprecht, G. 316
 –, u. Seyan, S. S. 375
 Fischer, B., Nudelman, A.,
 Ruse, M., Herzig, J.,
 Gottlieb, H. E., u. Keinan, E.
 766
 Fischer, C.-H. 414
 Fischer, E. 674, 762, 764
 –, u. Armstrong, E. F. 656, 673,
 674, 707, 820
 –, u. Becnsch, L. 764
 –, u. Bergmann, M. 782, 818
 –, –, u. Rabe, A. 730
 –, –, u. Schotte, H. 651, 652, 690,
 691
 –, u. Fischer, H. 695, 707, 708,
 709, 727
 –, u. Helferich, B. 782, 784
 –, u. Raske, K. 782
 Fischer, G. W. 246
 Fischer, H., vgl. Belluš, D. 111,
 136
 –, vgl. Böhme, H. 142, 170
 –, vgl. Fischer, E. 695, 707, 708,
 709, 727
 Fischer, J., Toth, G., Fodor, T.,
 u. Rakoczi, J. 27, 38
 Fischer, J. W., vgl.
 Lokensgard, J. P. 32, 34
 Fischer, R., vgl. Tietze, L.-F. 754,
 755, 756, 757, 832
 Flanagan, J. E., u. Frankel, M. B.
 392
 Fleece, C. L., vgl. Neher, F. 44,
 45, 59, 63, 64
 Fleet, G. W. J., Son, J. C.,
 Peach, J. M., u. Hamor, T. A.
 75
 Flesch, H., vgl. Zemplen, G. 672,
 946
 Fletcher, jr., H. G. 707, 764
 –, vgl. Barker, R. 712, 713
 –, vgl. Bhattacharya, A. K. 782
 –, vgl. Coxon, B. 758, 759, 785,
 849, 851, 856
 –, vgl. Glaudemans, C. P. J. 656,
 657, 669, 671, 674, 676, 699,
 700, 897
 –, vgl. Haga, M. 674
 –, vgl. Ishikawa, T. 712, 790
 –, vgl. Ness, R. K. 674, 676, 680,
 681, 689, 694, 707, 708, 709,
 712, 727, 730, 731, 764, 806
 –, u. Ness, R. K. 692, 694, 730,
 731
 –, –, u. Hudson, C. S. 783, 848
 –, vgl. Pedersen, C. 641, 642, 643
 –, vgl. Pravdic, N. 747, 748, 749
 –, vgl. Salo, W. L. 747, 748, 777,
 809, 810, 993
 Flitsch, R., vgl. Micheel, F.
 791
 Flitsch, W., vgl. Bartfeld, H. D.
 283, 303
 Flogaus, R., vgl. Föhlisch, B. 21,
 23
 Florent, J.-C., u. Monneret, C.
 766
 Florio, S., vgl. Babudri, F. 536,
 537
 Flowers, H. M. 706, 708, 709,
 715, 717, 786, 856, 859, 898,
 905, 907
 –, vgl. Dejter-Juszynski, M. 712,
 713, 856, 858, 905, 906
 –, u. Jeanloz, R. W. 856, 857, 976
 –, vgl. Levy, A. 898
 –, Levy, A. u. Sharon, N. 898
 Floyd, D. M., vgl.
 Cimarusti, C. M. 42
 Fluck, E., u. Meiser, P. 203, 280
 FMC Corp. 192, 371
 Fochi, R., vgl. Ceruti, M. 464
 –, vgl. Degani, I. 411, 476
 Fodor, L., vgl. Sohár, P. 542, 543
 –, Szabó, J., Szücs, E.,
 Benráth, G., Sohár, P., u.
 Tomás, J. 537
 Fodor, T., vgl. Fischer, J. 27, 38
 Föhlisch, B., Flogaus, R.,
 Oexle, J., u. Schädel, A. 21, 23
 Föhlisch, F., vgl. Haug, E. 207,
 220
 Försch, M., vgl. Roedig, A. 369
 Fogh, A., Lundt, I., u.
 Pedersen, C. 699, 700
 –, –, u. Rasmussen, P. 715
 Foglia, T. A., u. Swern, D. 113
 Foglio, M., vgl. Alpegiani, M. 7
 Folkmann, M., u. Lund, F. J.
 123, 124, 129, 131, 132, 138
 Forcellese, M. L., vgl.
 Nicoletti, R. 206, 221
 Foresti, E., vgl. Bartoli, G. 361
 –, vgl. Bonnini, B. F. 418, 514
 Forsgen, M., u. Norberg, T. 828
 Fortin, R., Girard, Y.,
 Guindon, Y., Lau, C. K.,
 Rokach, J., u. Yoakim, C.
 124, 140
 Forward, G. C., vgl.
 Baxter, C. A. R. 19
 Foster, A. B., vgl. Adamson, J.
 630
 –, u. Horton, D. 975
 –, Overend, W. G., u. Stacey, M.
 1023
 –, u. Westwood, J. H. 627
 Foster, B. J., vgl. Allen, N. E. 303
 Foucaud, A., vgl. Morel, G. 406

- Four, P., u. Guibe, F. 114
 Fowler, J.S., vgl. Ido, T. 628
 Fox, J.J., vgl. De Las Heras, F.G. 662
 –, u. Goodman, I. 674, 677
 –, vgl. Klein, R.S. 662, 663
 Foye, W.O., Kauffmann, J.M., u. Kim, Y.H. 35
 Frage, E., vgl. Lemieux, R.U. 803
 Frahn, J.L., u. Mills, J.A. 764, 765
 Franck, R.W., vgl. Ramesh, S. 1045
 Francotte, E., Verbruggen, R., Viehe, H.G., Van Meersche, M., Germain, G., u. Declercq, J.P. 373, 374
 Franjic-Mihalic, I., vgl. Pravdic, N. 664
 Frank, R., vgl. Böhme, H. 142, 170
 Franke, A., vgl. Fricker, F.-F. 57
 Frankel, M.B., vgl. Flanagan, J.E. 392
 –, Gold, M.H., u. Marcus, H.J. 360, 382, 383, 386
 –, vgl. Witucki, E.F. 360
 –, u. Woolery, D.O. 213, 214
 Franken, P.W., vgl. Louw, R. 17
 Frankenstein, G.-H., vgl. Kliegel, W. 560
 Franks, N.E., u. Montgomery, R. 795, 797
 Franz, J.E., vgl. Howe, R.K. 444
 Franz, R., Deger, H.-M., u. Schlingmann, M. 630, 640, 641
 Frasca, A.R., vgl. Erra-Balsells, R. 267
 Fraser-Reid, B., vgl. Konradson, R. 703, 720, 721, 887, 891, 952, 953, 1028
 –, Konradson, R., Mootoo, D.R., u. Udodong, U.E. 891, 916, 952, 1028
 –, vgl. Lemieux, R.U. 652, 653, 691, 692, 693, 802, 803
 –, vgl. Lopez, J.C. 891, 919
 –, McLean, A., Usherwood, E.W., u. Yunker, M. 806
 –, vgl. Mootoo, D.R. 890, 891, 916, 952, 988, 1011, 1028
 –, Mootoo, D.R., Konradson, P., Udodong, U.E., Andrews, C.W., Ratcliffe, A.J., Wu, Z., u. Yu, K.L. 916
 –, Wu, Z., Udodong, U.E., u. Ottoson, H. 916, 952
 Frauenrath, H., vgl. Scharf, H.-D. 136
 Fraunberger, F., vgl. Weygand, F. 293, 309, 311, 312, 334, 336
 Freche, P., Gorgues, A., u. Levas, E. 271
 Frechet, J.M.J., vgl. Baer, H.H. 712, 713, 905, 907
 –, u. Baer, H.H. 674
 –, u. Schuerch, C. 674, 790
 Fredga, A. 418
 Freedman, M.B., vgl. Saari, W.W. 99, 323
 Freeman, F., u. Keindl, M.C. 165
 Freeman, W.A., vgl. Mock, W.L. 566
 Freer, K.W., vgl. Ness, R.K. 707, 709, 712
 Frei, P., vgl. Karrer, P. 692
 Freiberg, C.A., vgl. Bodor, N.S. 99
 Freiberg, J., vgl. Groß, H. 10, 11, 12, 15, 36, 75, 214, 219
 Freidlina, R.Kh., vgl. Chakovskaya, E.Ts. 115
 Frejd, T., vgl. Dahmen, J. 777, 779, 990
 –, vgl. Kihlberg, J. 636, 639
 –, vgl. Magnusson, G. 777
 French, H.E., u. Adams, R. 95, 96
 Frenholm, J.E., vgl. Kay, D.G. 171
 Frenzel, G., vgl. Eicher, T. 207, 233
 Fresenius, P., u. Görlitzer, K. 623
 Freundenberg, K., u. Ivers, O. 705
 –, u. Nagai, W. 660, 707
 –, u. Soff, K. 704
 –, Toepffer, H., u. Zaheer, S.H. 727
 –, Wolf, A., Knopf, E., u. Zaheer, S.H. 658, 659
 Freudenhagen, M., vgl. Scheele, W. 569
 Frgala, J., Brichacek, J., Zapletalova, Z., u. Jelinek, J. 352
 Fricker, F.-F., Thieme, P.C., Frank, A., Theobald, H., Lenke, D., u. Gries, J. 57
 Fridinger, T.L., u. Henery-Logan, K.R. 426
 Fridland, S.V., Chirkunova, S.K., Kataeva, V.A., u. Kamai, G.Kh. 36
 –, u. Zykova, T.V. 36
 Fridman, A.L., Ivshin, V.P., Ivshina, T.N., u. Novikov, S.S. 352
 –, Konshina, L.O., u. Petukhov, S.A. 392
 –, Surkov, V.D., u. Novikov, S.S. 346
 Friebolin, H., vgl. Brossmer, R. 1055
 Fried, J., vgl. Ghosh, S.S. 423
 –, vgl. Petrakis, K.S. 34, 35
 Fried, J.H., vgl. Kluge, A.F. 4
 Friedman, H., vgl. Feuer, H. 354, 362
 Friedrich, H., vgl. Hesse, G. 111
 Friedrich, L.E., u. Lam, P.Y.-S. 64
 Friedrich, P., vgl. Scharf, H.D. 136
 Friedrich, S.S., vgl. Hormann, I. 19, 37
 Friedrichsen, W., Kappe, T., u. Böttcher, A. 611
 Fries, D., vgl. Müller, E. 364
 Friesen, R.W., u. Danishefsky, S.J. 1032, 1033, 1034
 Fritzsche-Lang, W., vgl. Thiem, J. 650
 Fritz, H., u. Sundermeyer, W. 142, 143
 Fritzsche, H., vgl. Weygang, F. 158
 Froehlich, H., vgl. Sauter, F. 267
 Fröhlich, R., vgl. Haanstra, W.G. 273
 Frohberger, P., vgl. Sirrenberg, W. 188
 Frohberger, P.-E., vgl. Jäger, G. 22, 24
 –, vgl. Kraatz, U. 21
 –, vgl. Krämer, W. 22, 24
 –, vgl. Stettler, J. 24
 –, vgl. Thomas, R. 26
 Frolov, Yu.L., vgl. Atavin, A.S. 44
 Frolov, F., vgl. Bachi, M.D. 303, 306
 Fromtling, R.A., vgl. Alexander, J. 123
 Frost, J.W., vgl. Feucr, H. 354
 Frush, H.L., u. Isbell, H.S. 846
 Fuchigami, T., Sato, T., u. Nonaka, T. 57
 Fuchikami, T., vgl. Ojima, I. 116
 Fuchs, E., vgl. Zigeuner, G. 585
 Fuchs, G., vgl. Böhme, H. 495
 Fuchs, P.L., vgl. Pyne, S.G. 48
 –, vgl. Vedejs, E. 481
 Fugedi, P. 927, 957
 –, vgl. Anderson, F. 884, 886, 890, 930, 932, 959, 999, 1001
 –, Birberg, W., Garegg, P.J., u. Pilotti, A. 852, 885
 –, u. Garegg, P.J. 885, 886, 887, 999

- , –, Lönn, H., u. Norberg, T. 846, 884, 897, 930, 1002
 –, Liptak, A., Nanasi, P., u. Neszmelyi, A. 957
 –, Nanasi, P., u. Szejtli, J. 927
 Fülöp, F., vgl. Stájer, G. 580
 Fueno, T., vgl. Okuyama, T. 58, 61
 –, vgl. Toyoshima, K. 65
 Fugii, T., vgl. Takanohashi, K. 124, 129, 133
 Fugimoto, K., Ishihara, S., Yanagisawa, H., Ide, J., Nakayama, E., Nakao, H., Sugawara, S.-I., u. Iwata, M. 124, 129, 131, 133
 Fuji, K., Kawabata, T., Node, M., u. Fujita, E. 409
 –, vgl. Node, M. 426
 Fuji, M., vgl. Tamura, Y. 155, 156
 Fujii, H., vgl. Saegusa, T. 591
 Fujii, M., vgl. Takeda, A. 69
 Fujikane, K., vgl. Kubota, S. 526
 Fujikura, K., vgl. Sugimoto, M. 1064
 Fujimaki, I., u. Kuzuhara, H. 704
 Fujimoto, K., Iwano, Y., u. Hirai, K. 303
 –, vgl. Tatsuta, K. 804, 805, 1032, 1034, 1036
 Fujimoto, M., vgl. Node, M. 422, 426
 Fujimoto, T.T., vgl. Swithenbank, C. 25, 34
 Fuji Photo Film Co. 77, 87
 Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd. 311, 636, 637
 Fujishima, Y., vgl. Kiso, M. 1072, 1074, 1076
 Fujishita, T., vgl. Hirai, K. 397, 398
 Fujita, E., vgl. Fuji, K. 409
 –, Nagao, Y., u. Kaneko, K. 481
 –, vgl. Node, M. 426
 Fujita, M., vgl. Kiso, M. 632, 1072, 1074, 1076
 Fujita, T., Kitazawa, Y., Akita, T., u. Tani, I. 269
 Fujiwara, T., Aspinall, G.O., Hunter, S.W., u. Brennan, P.J. 948
 –, vgl. Chatterjee, D. 860
 Fuju, K., vgl. Node, M. 422
 Fukami, H., vgl. Kohno, H. 1003
 Fukuda, H., vgl. Tada, M. 628
 Fukuda, S., vgl. Suami, T. 976
 Fukukawa, N., vgl. Masuda, T. 146, 149
 Fukumoto, K., vgl. Ihara, M. 287, 311
 Fukushima, T., vgl. Kamijata, N. 118
 Fukuzawa, S., vgl. Uemura, S. 110, 111
 Fuller, R.F., vgl. Barber, H.J. 1, 2, 3, 9, 12, 31, 42, 43, 150
 Fullerton, D.S., vgl. Rathore, H. 742, 882, 924, 927
 Fulmer, R.W., vgl. Leonard, N.J. 210
 Funaki, Y., vgl. Ogawa, S. 1003
 Funnell, N.A., vgl. Bebault, G.M. 856
 Furin, G.G., vgl. Andrecevskaia, O.I. 17
 Furst, G.T., vgl. Nicolaou, K.C. 644, 864, 912, 913
 Furuhashi, K., vgl. Nakamura, M. 1056
 Furutaka, Y., Yamana, M., u. Honda, T. 88, 120
 Furutami, H., vgl. Tsuboi, S. 68, 69
 Furuya, Y., Matsuyoshi, I., u. Teranishi, K. 110
 Fusi, S., vgl. Donati, D. 241
 Fustero, S., vgl. Barluenga, J. 592, 593
- G**
 Gabor, B., vgl. Dahlhoff, W.V. 790
 Gabriel, S. 324
 Gadelle, A., vgl. Defaye, J. 630, 640, 766
 Gadwood, R.C. 32, 36
 –, vgl. Miller, S.A. 36
 –, Rubino, M.R., Nagarajan, S.C., u. Michel, S.T. 1, 8, 36, 45
 Gärtner, J., vgl. Stetter, H. 1, 45
 GAF-Corp. 300
 Gagnaire, D.Y., vgl. Excoffier, G. 860, 861, 905
 Gainer, J., vgl. Bentley, R.L. 115, 117
 Gais, H.-J. 413
 Gaitanopoulos, D.E., u. Weinstock, J. 333, 335
 Galatik, W., vgl. Zigeuner, G. 585
 Gal'bershtam, M.A., vgl. Yur'ev, Yu.K. 78, 81, 84
 Gall, M., vgl. Cram, D.J. 220
 Galloy, J., vgl. Parmentier, M. 261
 Gallucci, R.R., u. Goings, R.C. 39, 59
 Galoyan, A.A., vgl. Voznyi, Y.V. 647, 649, 650, 651, 817, 818
 Galy, J.P. 74
 Gambaryan, N.P., vgl. Simonyan, L.A. 58, 64
 Gamian, A., vgl. Roy, R. 1055
 Gammill, R.B., Bell, L.T., u. Nash, S.A. 462
 –, Gold, P.M., u. Mizsak, S.A. 462
 –, Sobieray, D.M., u. Gold, P.M. 464
 Ganawardana, I.W.K., vgl. Bremner, J.B. 238
 Gangulú, R., vgl. Nickon, A. 423
 Ganguly, N., vgl. Chaude, M.A. 23
 Gapinski, R.E., vgl. Cohen, T. 464
 Gar, T.K., Chernysheva, O.N., Kisin, A.V., u. Mironov, V.F. 308
 Garburg, K.-H., vgl. Boberg, F. 268, 269
 Garcia, J., vgl. Faghih, R. 639
 Garcia-Martin, M.G., vgl. Gomez-Sanchez, A. 695, 765, 980
 Gardiziella, E.A., vgl. Zigeuner, G. 585
 Gareev, G.A., Kirillova, L.P., Shul'gina, V.M., Buzilova, S.R., Vologdina, L.P., u. Vereshchagin, L.I. 566
 –, vgl. Vereshchagin, L.I. 35, 393
 Garcgg, P.J., vgl. Alfredson, G. 874, 940
 –, vgl. Anderson, F. 884, 886, 890, 930, 932, 959, 999, 1001
 –, vgl. Boren, H.B. 874, 875, 940, 954, 971
 –, vgl. Classon, B. 36, 702
 –, vgl. Dasgupta, F. 887, 888, 999, 1000, 1001
 –, vgl. Ekborg, D. 940
 –, vgl. Fügedi, P. 846, 852, 884, 885, 886, 887, 897, 930, 999, 1002
 –, Goldstein, I.J., u. Iversen, T. 712, 713, 820, 909
 –, Henrichson, C., u. Norberg, T. 887, 889, 931, 934
 –, Hultberg, H., u. Iversen, T. 835
 –, u. Lindberg, C. 666, 684, 901, 903
 –, u. Norberg, T. 684, 701, 702
 –, Ortega, C., u. Samuelsson, B. 828
 –, u. Iversen, T. 964
 –, u. Johansson, R. 660, 661, 964, 965
 –, u. Norberg, T. 829, 830
 –, Johansson, R., u. Samuelsson, B. 965
 –, Köpper, S., Ossowski, P., u. Thiem, J. 1042

- Garegg, P.J. (Forts.)
 –, Konradson, P., Kvarnström, I., Norberg, T., Svensson, S.C.T., u. Wigilius, B. 848, 852, 856, 860
 –, u. Kvarnström, I. 795, 797, 874
 –, Lindberg, B., u. Norberg, T. 655, 656, 852, 854
 –, u. Maron, L. 683, 940, 943, 944, 946, 947
 –, u. Norberg, T. 850, 852, 853, 856, 859, 909, 943, 944
 –, Norberg, T., Konradson, P., u. Svensson, S.C.T. 666, 948
 –, Ortega, C., u. Samuelson, B. 908, 910
 –, u. Oscarson, S. 721, 723
 –, u. Ossowski, P. 863, 965, 967, 968, 985
 –, u. Samuelson, B. 654, 1037
 –, u. Konradson, P., Kvarnström, I., u. Sevansson, S.C.T. 654, 1037, 1038
 Garegg, P.J. 925
 Garg, H.G., vgl. Horton, D. 685, 686, 722
 –, u. Jeanloz, R.W. 976
 –, u. Prakash, C. 395, 396
 –, vgl. Wolfrom, M.L. 651, 685, 686, 721, 723
 Garito, A.F. 21
 Garming, A., vgl. Boberg, F. 268 f.
 –, Redwan, D., Gelbke, P., Kern, D., u. Dierkes, U. 356
 Garrer, L.L., vgl. Archibald, T.G. 355, 366
 Garrett, B.R., vgl. Grillot, G.F. 497
 Garrido Espinosa, F., vgl. de Pascual Tereza, J. 682
 –, vgl. Heyns, K. 706
 –, Trautwein, W.-P., u. Paulsen, H. 680
 Gasanova, R. Ya., vgl. Shikhiev, I.A. 77
 Gasch, C., vgl. de Garcia Garcie-Martin, M. 765
 –, vgl. Gomez-Sanchez, A. 695, 980
 Gash, V.W., vgl. Leonard, N.J. 210
 Gasiecki, A.F., vgl. Barrett, A.G.M. 757, 917
 Gassanov, M.S., vgl. Kuliev, A.M. 151
 Gasteiger, J., u. Herzig, C. 28, 29, 55, 56
 –, Kaufmann, K., u. Mengel, R. 29, 69
 Gates Clarke, J.F., Minn, J., u. Carlson, N.P. 324
 Gaudemar, C., vgl. Prevost, C. 537
 Gaudry, M., Jasor, Y., u. Khac, T.B. 218, 223
 Gauffeny, F., vgl. Marra, A. 1015
 Gauhe, A., vgl. Kuhn, R. 1023
 Gautheron, C., vgl. Lubineau, A. 1056
 Gauthier, J.Y., Henien, T., Lo, L., Thérien, M., u. Young, R.N. 419
 Gauthier, R., vgl. Bruylants, A. 87
 Gavrilova, G.M., vgl. Amosova, V.S. 153
 –, vgl. Atavin, A.S. 72
 Gayral, P., vgl. Brienne, M.-J. 202
 –, vgl. Jaques, J. 198, 201, 202
 Gazizov, M.B., Gizatullina, I.Kh., Razumov, A.I., u. Ostanina, L.P. 41
 –, Shergina, I.I., Khairullin, R.A., Shchelkunova, M.A., u. Moskva, V.V. 36
 Gdulewicz-Gruszecka, M., vgl. Gruszecki, W. 97
 Gebreyes, K., vgl. Block, E. 191, 196
 Gedeon Richter Vegyeszeti Gyar Rt. 283
 Geeback, D., vgl. Gröbel, B.-T. 481
 Gehrke, M., u. Aichner, F.X. 707
 Gehrken, M., vgl. Thiem, J. 701, 1046, 1047
 Geisheimer, A., vgl. Dahlhoff, W.V. 790
 Geissel, D., vgl. Brederick, H. 854, 897, 942
 Geita, L.S., Dalberga, I.E., u. Grinvalde, A.K. 289
 Gelbke, P., vgl. Garming, A. 356
 Gelmi, M.L., vgl. Almirante, N. 587
 –, Pocar, D., Trimarco, P., Valsecchi, M., Destro, R., u. Ballabio, M. 586
 Gelpi, M.E., Deferrari, J.O., u. Cadenas, R.A. 771
 Gemenden, C.W., vgl. Finch, M. 545
 General Aniline & Film Corporation 70, 72
 Gent, P.A., u. Gigg, R. 672, 673, 674, 677, 791, 794, 813, 909, 910
 –, u. Penglis, A.A.E. 664
 Genth, H., vgl. Oeckel, S. 153
 Gentz, F., vgl. Asinger, F. 573, 574
 George, A.V., vgl. Almarzoqi, B. 267
 George, R.W., vgl. Wolfrom, M.L. 812
 Georgievskaya, G.D., Boldyrev, M.D., Bagal, L.I., u. Sokolova, V.A. 362
 Georgoulis, C., u. Valley, J.M. 67
 Gerald, C.F.G.C., vgl. Barros, M.T. 426
 Gerasimova, E.S., vgl. Bagal, L.I. 348, 371, 386
 Gerecs, A., vgl. Zemplén, G. 672, 673, 680, 704, 705, 715, 785, 862, 946
 Gerhard, W. 385
 Gerland, H., vgl. Leuchs, H. 313, 315
 Germain, G., vgl. Francotte, E. 373, 374
 German, L.S., vgl. Salontina, L.V. 83, 121
 Gero, S.D., vgl. Cleophax, J. 940
 –, vgl. Rolland, N. 940, 1024
 Gerus, I.I., vgl. Pazenok, S.V. 72
 Geschwend, G., vgl. Klemm, D. 25, 78
 Geursen, R., Jander, J., Knuth, K., u. Michelbrink, R. 236
 Gevorkyan, A.A., Arakelyan, S.A., u. Dvoryanchikov, A.I. 16, 62, 79
 Ghosez, L., vgl. Hoornaert, C. 263
 –, vgl. Marchand-Brynaert, J. 263
 Ghosh, P.K., vgl. Gurjar, M.K. 1053
 Ghosh, S.S., Martin, J.C., u. Fried, J. 423
 Ghozlan, S.A.S., vgl. Zayed, E.M. 397
 Gi, C.T., u. Tejima, S. 854, 905
 Gianetto, P., vgl. Aversa, M.C. 590
 Gibson, D.T. 419
 Gidasov, B.V., vgl. Troitskaya, I.V. 361
 Giger, R., Allain, R., Rey, M., u. Dreiding, A.S. 114
 Gigg, J., u. Gigg, R. 794
 –, u. Warren, C.D. 993
 Gigg, R., vgl. Gent, P.A. 664, 672, 673, 674, 677, 791, 794, 813, 909, 910
 –, vgl. Gigg, J. 794, 993
 –, Payne, S., u. Conant, R. 764
 –, Penglis, A.A.E., u. Conant, R. 672, 909
 Gilani, S.S.H., vgl. Hooz, J. 698
 Gilbert, R., vgl. Schlubach, H.H. 688
 Gilfillan, E.C., vgl. Alexander, J. 123
 Gill, H.G., vgl. Grossert, J.S. 186
 Gillard, J.W., u. Israel, M. 716, 718

- Gillen, L. E., vgl. Aichenegg, P. C. 164, 167
- Giller, S. A., vgl. Zhuk, R. A. 28
- Gilliam, I. C., vgl. Wolfrom, M. L. 689, 780, 897
- Gilmour, J., Halton, L. R., Parnell, E. W., Warburton, D., u. Ledds, W. G. 32, 33
- Gimmy, M., vgl. Maas, G. 228, 245
- Gindy, M., vgl. Helferich, B. 694
- Gioia, B., vgl. Almirante, N. 587
- Giolito, S. L., vgl. Szabo, K. 164, 167
- Gipe, R. K., vgl. Heasley, V. L. 54
- Girard, Y., vgl. Fortin, R. 124, 140
- Gist, L. A., vgl. Mason, C. T. 8
- Giumanini, A. G., vgl. Zangrando, E. 558
- Giusti, I., vgl. Bihovsky, R. 694
- Gizatullina, I. Kh., vgl. Gazizov, M. B. 41
- Glaser, E., u. Wulwek, W. 819
- Glass, D. S., vgl. Reeves, W. P. 69
- Glaudcmans, C. P. J., vgl. Ekborg, G. 720, 721, 852, 971
- , u. Fletcher, jr., H. G. 656, 657, 669, 671, 674, 676, 699, 700, 897
- , vgl. Kovac, P. 638, 639, 670, 672, 683, 852, 854, 860, 899, 912
- , vgl. Zissis, E. 829
- Glaxo Grongo Ltd. 90, 92, 100
- Glaxo Laboratories Ltd. 99, 100, 124, 130, 131, 133, 332
- Glenn, K. L., vgl. Anderson, A. G. 246
- Glenn, R., vgl. Briggs, A. J. 60
- Glickman, S. A. 70, 72
- Glinka, T., vgl. Makosza, M. 194
- Gloede, J., vgl. Groß, H. 214, 219
- Gnüchtel, A., vgl. Helferich, B. 660, 661
- Goda, K., Hanafusa, F., u. Inamoto, N. 480
- Godat, J.-P., vgl. Jaumin, R. 579
- Göbel, H., vgl. Meerwein, H. 14
- Goedken, V. L., vgl. Vallarino, L. M. 267
- Goerdeler, J., vgl. Helferich, B. 785, 835
- , Lindner, C., u. Zander, F. 546
- , u. Lüdke, H. 521
- , u. Yunis, M. 590
- Goerlach, A., vgl. Tietze, L. F. 754, 755, 756
- Görlich, K.-J., vgl. Boberg, F. 268, 269
- Görlitzer, K., vgl. Fresenius, P. 623
- Göth, H., vgl. Dörscheln, W. 204
- Goetz, N., vgl. Seele, R. 275
- Goff, D. A., vgl. Bedford, C. D. 92
- , Harris, R. N., Bottaro, J. C., u. Bedford, C. D. 32, 38, 39
- Goheen, D. W., vgl. Bennett, C. F. 197
- Going, R. C., vgl. Gallucci, R. R. 39, 59
- Gold, M. H., vgl. Frankel, M. B. 360, 382, 383, 386
- Gold, P. M., vgl. Gammill, R. B. 462, 464
- Golden, S., vgl. Feuer, H. 356
- Gol'din, G. S., Fedorov, S. G., Baturina, L. S., Ermakova, N. I., Bochkarev, V. N., Slyusarenko, T. F., u. Chernyshev, A. E. 219
- Goldschmidt, B. M., vgl. van Duuren, B. L. 670
- Goldschmidt, S., u. Acksteiner, B. 398, 399, 400, 401
- Goldstein, I. J., vgl. Duke, J. 819
- , vgl. Garegg, P. J. 712, 713, 820, 909
- , u. Whelan, W. J. 915
- Golik, U. 303
- , vgl. Taub, W. 297
- Golse, R., u. Liermain, A. 51
- Golubkova, N. K., vgl. Aboskalova, N. I. 353, 380
- Gomez-Sanchez, A., Borrachero Moya, P., u. Bellanto, J. 765
- , Garcia-Martin, M. G., u. Gasch, C. 695, 765, 980
- Gompper, R., u. Heinemann, U. 261
- , vgl. Kramer, H. E. A. 243
- Gont, L. N., vgl. Voronkov, M. G. 62
- Gonzales, L., vgl. Marino-Albernas, J. R. 863
- González, F. J., vgl. Barluenga, J. 592, 593
- Good, F., u. Schuerch, C. 794
- Goodman, I., vgl. Fox, J. J. 674, 677
- Goodman, M., vgl. Reitz, A. 38, 40
- Goodson, L. H., vgl. Walter, L. A. 158
- Gootz, R., vgl. Helferich, B. 646, 648, 728
- Goralski, C. T. 197, 201
- , u. Berg, G. A. 155, 156
- , u. Klingler, T. C. 198, 200, 201
- Gorbatenko, V. I., Fetyukhin, V. N., u. Samarai, L. I. 329
- , vgl. Lazukina, L. A. 261
- , u. Lur'e, L. F. 331
- , u. Mel'nichenko, N. V. 71
- Gorgues, A., vgl. Freche, P. 271
- Gorhe, D. S., vgl. Arya, V. P. 270
- Gorin, P. A. J., u. Perlin, A. S. 849, 942, 963, 965
- Goshey, I., vgl. Crow, W. D. 529
- Gosteli, J., vgl. Lang, M. 306
- , vgl. Pfaendler, H. R. 304, 306
- Gostevska, I. V., vgl. Amosova, V. S. 153
- Gothe, R., vgl. Rannung, U. 15
- Goto, M., vgl. Hasegawa, A. 639
- Goto, T., vgl. Kondo, T. 1064, 1066
- , vgl. Okamoto, K. 640, 647, 649, 673, 691, 693, 805, 1054, 1062, 1063, 1064, 1065, 1070, 1071
- Gotoh, H., vgl. Motoyoshiya, J. 525
- , vgl. Yamamoto, I. 526, 533
- Gotor, V., vgl. Barluenga, J. 592, 593
- Gotthardt, H., u. Blum, J. 611, 613
- , vgl. Pflaumbaum, W. 458, 459
- , u. Pflaumbaum, W. 458, 459
- Gottlieb, H. E., vgl. Fischer, B. 766
- Gottstein, J., vgl. Kalwisch, I. 447
- Goubeau, J., Allenstein, E., u. Schmidt, A. 212
- Gouesnard, J.-P., vgl. Dorie, J. 243
- Gougoutas, J. Z., vgl. Simon, M. S. 161, 163
- Govor, S. A., vgl. Vafina, M. G. 821
- Gowriswari, V. V. C., vgl. Basavaiah, D. 75, 76
- Goyal, A., vgl. Bihovsky, R. 9
- Goyal, M. K., vgl. Joshi, K. C. 569
- Grace, W. R., and Co. 352
- Graefe, G., vgl. Schlubach, H. H. 656
- Grälls, M., vgl. Svahn, C. M. 100
- Grätzel von Grätz, J., vgl. Böhme, H. 240, 259, 260
- Graf, E., vgl. Burgemeister, T. 519
- , u. Lehn, J.-M. 50
- Graf, R. 530
- Graf, U., vgl. Pascual, C. 104
- Graham, D. E., vgl. Schneider, L. 300
- Gralak, J., vgl. Duhamel, P. 30
- , u. Valnot, J.-Y. 29
- Gram, D. J., u. Cordon, M. 422
- Gran, H. J., vgl. Böhme, H. 152
- Granata, A., u. Perlin, A. S. 658, 659

- Grandos, K., Alvarez, M., Lopez-Calahorra, F., u. Salas, M. 549
- Granik, N. B., vgl. Marchenko, N. B. 244
- Grant, H. G., u. Summers, L. A. 284, 296
- Grant, R. D., Pinhey, J. T., Rizzardo, E., u. Smith, G. L. 367, 368
- Gras, J.-L., vgl. Corey, E. J. 5
- Grashey, R., vgl. Huisgen, R. 204
- , Leitermann, H., Schmidt, R., u. Adelsberger, K. 601, 602
- Grasso, C. P., vgl. Gross, B. 50, 53
- Grasso, S., vgl. Chimirri, A. 501
- Gravel, D., Vaziri, C., u. Ragal, S. 481
- Grechkin, N. P., u. Grishina, L. N. 309
- Green, J. R., vgl. McIntosh, J. M. 264, 265, 266
- Green, J. W. 762, 783
- , u. Pacsu, E. 812
- , vgl. Schroeder, L. R. 786, 862
- , vgl. Wadsworth, W. W. 708
- Green, L., vgl. Baldwin, J. E. 390
- Green, M. B., vgl. Barber, H. J. 1, 2, 3, 9, 12, 31, 42, 43, 150
- Green, M. Y., Tiberi, R., Draper, R. W., Carlon, F. E., Neri, R. O., Kung, T. T., McPhail, A. T., u. Onan, K. D. 171
- Green, R., vgl. Grillot, G. F. 497
- Greenberg, H., vgl. Grillot, G. F. 497
- Greene, J. M., vgl. Meyers, A. I. 535
- Gregán, F., Konečný, V., u. Kmec, J. 321
- Gregersen, N., u. Pedersen, C. 641, 643
- Gregory, G. I., vgl. Cook, M. C. 332
- Gregson, M. 124, 130, 131, 133
- , u. Sykes, R. B. 99, 100
- Greilich, U., vgl. Zimmermann, P. 927
- Gressier, J. C., vgl. Bonnans-Plaisanse, C. 147, 151
- Greuter, H., vgl. Belluš, D. 111, 136
- Grewal, R. S., vgl. Arya, V. P. 270
- Grieder, A., vgl. Schiess, P. 387
- Griengl, H., Hayden, W., Kalchauer, W., u. Wanek, E. 213, 215
- , –, Schindler, E., u. Wanek, E. 35
- , vgl. Pucher, R. 292
- Grier, J., vgl. Slettinger, M. 64
- Gricson, D. 212
- Gries, J., vgl. Fricker, F.-F. 57
- Gricsbaum, K., Hayes, M. P., u. Werli, V. 83
- , vgl. Keul, H. 55, 83
- , Keul, H., Kibar, R., Pfeffer, B., u. Spraul, M. 55, 83
- , Kibar, R., u. Pfeffer, B. 82, 83
- , Lie, G. O., u. Raupp, E. 55
- , vgl. Spraul, M. 82, 83
- Gricsinger, A., vgl. Opitz, G. 204, 239
- Grievson, B., vgl. Chambers, R. D. 18, 80
- Griffin, D. M., vgl. Park, J. D. 3, 18
- Griffin, T. S., u. Baum, K. 620
- Griffiths, D., vgl. Faull, A. W. 532
- Grillot, G. F., Felton, H. R., Garrett, B. R., Greenberg, H., Green, R., Clementi, R., u. Moskowicz, M. 497
- , vgl. Pollak, I. E. 496
- , u. Schaffrath, R. E. 497
- Grimaldi, J., u. Bertrand, M. 31
- Grimm, D., vgl. Clauß, K. 284, 310
- , vgl. Schnabel, H. W. 490, 491
- Grimm, K. G., vgl. Evans, D. A. 439, 440
- Grineva, V. S., vgl. Buevich, V. A. 374
- Grinvalde, A. K., vgl. Geita, L. S. 289
- Grishina, L. N., vgl. Grechkin, N. P. 309
- Grizzle, P. L., Miller, D. W., u. Scheppele, S. E. 400
- Grob, C. A., Kaiser, A., u. Renk, E. 239
- Grob, V. D., Squires, T. G., u. Vercellotti, J. R. 658, 659, 789
- Gröbe, K.-H., vgl. Asinger, F. 505
- Gröbel, B.-T., u. Geeback, D. 481
- , vgl. Seebach, D. 467
- , u. Seebach, D. 403, 472
- Groebke, W., vgl. Wolfram, M. L. 685, 686
- Groen, M. B., u. Jacobs, E. H. 8, 78
- Grönberg, G., vgl. Dahmen, J. 777, 990
- Grohe, K., Degener, E., Holtschmidt, H., u. Heitzer, H. 286, 287
- Gromeberg, R. D., vgl. Nicolaou, K. C. 897, 987
- Gronowitz, S., vgl. Lidert, Z. 285, 288, 314
- , u. Lidert, Z. 310
- , u. Liljefors, S. 258
- Gros, E. G., vgl. Caballero, G. M. 481
- Gross, B., vgl. Boigegrain, R.-A. 662, 773
- , vgl. Castro, B. 662, 663, 734
- , vgl. Chapleur, Y. 662, 734
- , vgl. Chretien, F. 773, 775
- , vgl. Dourtoglou, V. 666, 667, 773, 775, 816, 923, 924
- , u. Grasso, C. P. 50, 53
- Gross, H. 12, 14, 15, 16, 79, 682, 719
- , vgl. Bogнар, R. 670, 672, 673, 701, 705
- , u. Bürger, W. 18
- , vgl. Farkas, I. 719
- , u. Farkas, I. 668, 670, 672, 682, 683, 684
- , –, u. Bogнар, R. 670
- , u. Freiberg, J. 10, 11, 12, 15, 36, 75
- , Gloede, J., u. Freiberg, J. 214, 219
- , Habisch, D., u. Gründemann, E. 79
- , u. Höft, E. 3, 14
- , vgl. Kratochvil, M. 16, 59, 60
- , vgl. Rieche, A. 37, 38, 40, 48, 50
- , vgl. Szabo, J. F. 701
- Gross, P., vgl. Bredereck, H. 854, 942
- Gross, P. H., u. Jeanloz, R. W. 765, 766
- Grosser, J., vgl. Köbrich, G. 68
- , u. Köbrich, G. 70
- Grossert, J. S., u. Dubey, P. K. 409
- , –, u. Elwood, T. 193
- , –, Gill, H. G., Cameron, T. S., u. Patrick, A. 186
- , Hardstaff, W. R., u. Langler, R. F. 197
- , u. Langler, R. F. 78, 171, 197
- Grostic, M. F., vgl. Szmuskovicz, J. 578
- Groutas, W. C., u. Felker, D. 439, 440
- Grove, D. D., vgl. Jung, M. E. 425
- Groves, J. K., vgl. Anderson, H. J. 6
- Groves, J. T., u. Ma, K. W. 89
- Gründermann, E., vgl. Gross, H. 79
- , vgl. Schramm, S. 582
- Grünwald, H., vgl. Helferich, B. 694
- Gruenfeld, N. 92
- Grützmaker, H., Keweloh, N., Roesky, H. W., Noltemeyer, M., u. Sheldrick, G. M. 494
- Grundler, G., vgl. Schmidt, R. R. 740, 741, 840, 882, 927, 995, 1013

- , u. Schmidt, R. R. 740, 741, 751, 927, 995, 996, 997, 999, 1013
 Grundmann, C., u. Kober, E. 112
 Grundmann, H., vgl. Asinger, F. 505
 Gruncr, T. A., vgl. Howe, R. K. 444
 Gruszecki, W.,
 Gdulewicz-Gruszecka, M.,
 Dunajska, B., Kolodziejczyk,
 P., u. Borowski, E. 97
 Gryniewicz, G. 829, 830
 –, u. Konopka, M. 701
 –, vgl. Szarek, W. A. 631, 632
 –, u. Tsien, R. Y. 39, 94
 Grzejszak, S., vgl. Nikolajczyk,
 M. 146, 148, 149
 Gstach, H., vgl. Shantlu, J. G. 394, 395
 Gubaidullin, M. G., vgl.
 Abramov, V. S. 196
 Gubert, S., Palacin, C., Sacristan,
 A., u. Ortiz, J. A. 47
 Guder, H.-J., vgl. Tietze, L. F. 754, 755, 756, 832
 Gudrinietse, E. Y., Neiland, O., u.
 Vanag, G. 351, 362, 363
 Gübitz, G., vgl. Wendelin, W. 284, 302
 Guédin-Vuong, D., u. Nakatan,
 Y. 3, 12
 Gündel, W.-H., u. Kramer, W. 37, 40
 Günther, E., vgl. Helferich, B. 834
 Günther, S., vgl. Muffler, H. 20
 –, u. Muschaweck, R. 18, 19
 Günther, W., vgl. Kunz, H. 973, 974
 –, u. Kunz, H. 973, 999
 Güssow, E., vgl. Rosenmund,
 K. W. 835
 Gueyouche, C., vgl. Brienne,
 M.-J. 202
 Guibe, F., vgl. Four, P. 114
 Guichard, F., vgl. Creuzet, M.-H. 49
 Guillaumet, G., vgl. Loubinoux,
 B. 7
 Guilloux, P., vgl. Lafont, D. 816
 Guindon, Y., vgl. Fortin, R. 124, 140
 –, Yoakim, C., u. Morton, H. E. 4, 702
 Gullo, J. M., vgl. Brand, W. W. 164, 166
 Gumenyuk, A. V., vgl. Shokol,
 V. A. 271, 332
 Gundermann, K.-D., u. Alles,
 H.-U. 368, 384, 386
 Gundersen, L.-L., vgl. Antonson,
 P. 10, 28
 –, vgl. Bennecke, T. 6, 42
 Gundolf, C., vgl. Alpcigiani, M. 59
 Gunji, H., vgl. Tatsuta, K. 799, 890, 1024
 Gunner, S. W., vgl. Lemieux,
 R. U. 654, 938, 1015
 Guo, W., vgl. Kovac, P. 852
 Gupta, R. C., Harland, P. A., u.
 Stoodley, R. J. 790
 Gurjar, M. K., vgl. Aspinall,
 G. O. 899, 900, 924
 –, u. Ghosh, P. K. 1053
 Gusarov, A. V., vgl. Atavin, A. S. 59, 62, 63
 Guthikonda, R. N., Cama, L. D.,
 Quesada, M., Woods, M. F.,
 Salzmann, T. N., u.
 Christensen, B. G. 305
 Guzic, jr., F. S., vgl. Barton,
 D. H. R. 516
 Guzman, J. F.-B., vgl. Bock, K. 943, 944
 Guzmán, A., vgl. Crabbe, P. 47
 Gymer, G. E., u. Richardson, K. 175
 Györgydeak, Z., vgl. Paulsen, H. 943, 946, 966, 981
 Gyurkovics, I., vgl. Csürös, Z. 680
- ## H
- Haake, M., vgl. Böhme, H. 204, 207, 284, 595, 596, 597
 Haakman, J. C., vgl. Tjan, S. B. 160
 Haanstra, W. G., Driessen, W. L.,
 Reedijk, J., Fröhlich, R., u.
 Krebs, B. 273
 Haas, A., vgl. Blaschette, A. 167
 Haas, G., vgl. Hellmann, H. 495
 Haas, H. B., vgl. Seigle, L. W. 353
 Haber, S. B., vgl. Au, A. 147, 151
 Habisch, D., vgl. Gross, H. 79
 Hackell, U., vgl. Cheng, J. C.-Y. 662
 Haddad, M., Celerier, J. P.,
 Haviari, G., Lommet, G.,
 Dhimane, H., Pommelet,
 J. C., u. Chucho, J. 266
 Haackel, S., vgl. Thiele, J. 370, 373
 Hänssgen, D., vgl. Appel, R. 160
 Härle, H., u. Jochims, J. C. 26
 Hässig, R., vgl. Miller, R. D. 176
 Haffer, G., vgl. Bohlmann, F. 189
 Hafner, K., vgl. Hünig, S. 479
 –, u. Meinhardt, K.-P. 247
 –, Vöpel, K. H., Ploss, G., u.
 König, C. 251
 Hafner, T., vgl. Zschiesche, R. 363
 Haga, M., vgl. Mori, M. 704
 –, u. Ness, R. K. 806
 –, u. Fletcher, jr., H. G. 674
 Hagedorn, A., vgl. Lettre, H. 785
 Hagelin, G., vgl. Antonsen, Ø. 41
 –, vgl. Bennecke, T. 41, 42
 Hagellock, G., vgl. Bredereck, H. 768
 Hagemann, H., vgl. Kühle, E. 141
 –, u. Ley, L. 329
 Hagen, H., vgl. Becke, F. 28
 Hagen, J. 569
 Hagen, W., vgl. Lipshutz, B. H. 5
 Hagiwara, D., vgl. Aratani, M. 283, 311, 313
 Hahn, H. D., vgl. Asinger, F. 573, 574
 Hahnvajjanawong, V., vgl.
 Reutrakul, V. 174, 175
 Haigh, F. C., vgl. Schroeder, L. R. 786
 Hain, K., vgl. Matthies, D. 295
 Haines, A. H. 768
 –, u. Symes, K. C. 769
 Haines, H. 769
 Haines, S. R., vgl. Ferrier, R. J. 647, 648
 –, vgl. Posner, G. H. 632, 633, 634, 635
 Haire, D. L., u. Janzen, E. G. 367
 Hajdukovic, G., vgl. Pougny,
 J.-R. 658
 Hajek, M., Silhavy, P., u. Malek,
 J. 116
 Hajima, M., vgl. Tanaka, M. 90
 Hajo, M., vgl. Kamitori, Y. 436, 437
 –, u. Masuda, R. 170
 –, u. Saeki, T., u. Kyeda, S. 174, 175
 Hakansson, C. L., vgl. Kupper,
 R. J. 352
 Hakimelahi, G. H., Zarrinezhad,
 M., Jarrahpour, A. A., u.
 Sharghi, H. 51
 Halat, M. J., vgl. Anderson,
 W. K. 56
 Halbritter, K., vgl. Reichardt, C. 248
 Halcomb, R. L., u. Danishefsky,
 S. J. 893
 Haley, E., vgl. Buynak, J. D. 530
 Hall, A. M., vgl. Feuer, H. 356
 Hall, A. N., Hollingshead, S., u.
 Rydon, H. N. 835
 Hall, D., u. Stamm, O. A. 769, 770

- Hall, G.J.H., Oberholzer, M.E.,
Ferreira, D., u. Roux, D.G. 4
–, vgl. van Heerden, F.R. 4
Hall, L.A.R., vgl. Burckhalter,
J.H. 274
Hall, L.D., vgl. Adamson, J.
630
–, u. Jones, D.L. 629
–, u. Manville, J.F. 629, 641, 647
–, u. Bhacca, N.S. 641, 647
–, u. Steiner, P.R. 647, 648
Haller, I., vgl. Krämer, W. 24
Halton, L.R., vgl. Gilmour, J.
32f.
Hamada, A., vgl. Honma, K.
777, 779, 835, 836
Hamada, Y., vgl. Koto, S. 773,
774, 831
Hamaguchi, N., vgl. Yoshimura,
Y. 92, 99
Hamamoto, I., vgl. Ono, N. 348,
349
Hamanaka, E.S. 127, 131
Hamashima, Y., vgl. Narisada,
M.I. 306
–, vgl. Tanaka, M. 90
–, Tori, K., u. Takamizawa, A.
140
Hamatsu, T., vgl. Tatsuta, K.
912
Hamberger, H., Stütz, P., u.
Schulz, G. 461
Hamsch, E., vgl. Brederick, H.
694, 768
Hamburger, A., vgl. Einhorn, A.
564
Hamer, J., u. Macaluso, A. 602
Hamilton, A.D., vgl. Battersby,
A.R. 273
Hammann, F., vgl. Hofer, W. 25,
26, 27
Hammann, I., vgl. Jäger, G. 333,
334
–, vgl. Kühle, E. 141
–, vgl. Maurer, F. 192
Hammes, W., vgl. Kober, R. 288
Hammond, W.B., vgl. Turro,
N.J. 13, 120
Hamor, T.A., vgl. Fleet, G.W.J.
75
Hamprecht, G., vgl. Fischer, A.
316
–, vgl. Husslein, G. 27
Hanach, H., vgl. Mack, H. 72
Hanafusa, F., vgl. Goda, K. 480
Hanafusa, T., vgl. Suzuki, H. 375
Hancock, J.R., Hardstaff, W.R.,
Johns, P.A., Langler, R.F., u.
Mantle, W.S. 142, 145, 146
Handford, B.O., vgl. Brownlee,
J.P.E. 5
Handlovsky, A., vgl. Truchlik, B.
320
Handrick, G.R., vgl. Duffley,
R.P. 424
Hanessian, S., Bacquet, C., u.
Lehong, N. 884, 890
–, u. Banoub, J. 735, 736, 777,
778, 789, 850, 852, 853, 872,
943
–, u. Pernet, A.G. 712
–, u. Plessas, N.R. 664
–, Ponpipom, M.M., u. Lavalee,
P. 698
Hanin, I., vgl. Mistry, J.S. 267
Hanke, M., u. Jutz, C. 242, 260
Hanke, W., vgl. Kellner, K.
498
Hansen, B., u. von Dobeneck, H.
253
Hansen, E.T., vgl. Binderup, E.
93
Hansen, H., vgl. Fischer, A. 316
Hansen, P., vgl. Kibbel, U. 512
Hansen, S.H., vgl. Nordholm, L.
267
Hanshoff, G., vgl. Svahn,
C.M.E. 91, 100
Hanss, I., vgl. Mertin, A. 215
Hansson, C., u. Rosengren, E.
824, 825
Hantoniemi, L.M., vgl. Euranto,
E.K. 87, 120
Hantzsch, A., u. Kissel, H. 362
Hapern, D.F., u. Robin, M.L. 28
Hara, S., vgl. Oka, K. 162, 163,
166, 167, 182
Harada, K., vgl. Shiono, S. 297
Harada, T., Karasawa, A., u.
Oku, A. 142
–, vgl. Sugano, H. 140
–, Tamary, Y., u. Yoshida, Z. 465
Harangi, J., vgl. Olah, V.A. 682,
684, 957, 958, 966
–, vgl. Szurmai, Z. 736, 856, 859,
875
Harasztky, M., vgl. Csürös, Z.
672
Harayama, A., Tsuchiya, T., u.
Umezawa, S. 1004
Hard, C.D., Moe, O.A., u.
Starke, jr., A.S. 153
Hardegger, B., u. Shatzmiller, S.
342
Hardegger, E., u. de Pascual, J.
807, 893
Harding, H.R., vgl. Bailey, D.M.
3, 9, 32
Hardstaff, W.R., vgl. Grossert,
J.S. 197
–, vgl. Hancock, J.R. 142, 145,
146
–, u. Langler, R.F. 142, 145, 146,
159
Hardt, H., u. Lampion, D.T.A.
630, 640
Hardy, F.E., vgl. Austin, P.W.
658, 659, 674, 675, 789, 860,
899
–, Speakman, P.R.H., u.
Robson, P. 170
Hargrave, K.D., vgl. Eliel, E.L.
12, 59
Haring, H.G., vgl. Prins, H.J. 43
Harland, P.A., vgl. Gupta, R.C.
790
Harlow, R.L., vgl. Li, C. 465
Harmon, R.E., vgl. Lin, T.-S.
679, 720
Harnden, M.R., Bailey, S., u.
Shanks, C.T. 53
Harper, R.L., vgl. Jarvis, B.B.
193
Harpp, D.N., vgl. Aida, T. 150
Harreus, A., vgl. Kunz, H. 782,
784, 849, 851, 852
–, u. Kunz, H. 826, 849, 852
Harris, J.W. 82
Harris, M. 140
Harris, R.N., vgl. Bedford, C.D.
48, 49, 92
–, vgl. Goff, D.A. 32, 38, 39
Harrison, A.S., vgl. Dwek, R.A.
630
Harrison, J., vgl. Brewster, K.
824, 825
Harrison, R., vgl. Heyns, K. 979,
980, 1004
Harryan, E., vgl. Brandsma, L.
53
Hartel, H., vgl. Lentz, D. 579
Hartenstein, J., u. Satzinger, G.
785
Hartke, K., vgl. Böhme, H. 204,
219, 263, 284, 309, 313, 314,
320, 337
–, u. Pfleging, E. 245
Hartman, R.D., vgl. Saari, W.S.
99, 323
Hartmann, H. 251
–, vgl. Liebscher, J. 207, 228, 242,
254, 255, 256, 257, 258
Hartmann, P., u. Obrecht, J.-P.
331
Hartmann, W., vgl. Scholz, K.-H.
141
Hartshorn, M.P., vgl. Chambers,
M.V. 378
–, vgl. Clemens, A.H. 375
–, Ing, H.T., Richards, K.E.,
Thompson, R.S., u.
Vaughan, J. 377
–, Martyn, R.J., Vaughan, J., u.
Wright, G.J. 377
Hartzler, H.D. 452
Haruta, Y., vgl. Tamura, Y. 192
Hasegawa, A., Adachi, K.,
Yoshida, M., u. Kiso, M. 1059
–, Goto, M., u. Kiso, M. 639

- , vgl. Kanie, O. 647, 649, 1059, 1067, 1068
 –, vgl. Kiso, M. 632, 1072, 1074, 1076
 –, vgl. Murase, T. 1059
 –, Ogawa, M., Kojima, Y., u. Kiso, M. 1059, 1060
 –, vgl. Prabhajan, H. 1059
 Hasegawa, E., vgl. Inaba, T. 674
 Hasenkamp, T., vgl. Paulsen, H. 715, 869, 870, 1005
 Hashida, Y., Yamaguchi, K., Kobari, M., u. Sekiguchi, S. 551
 Hashiguchi, S., vgl. Kishimoto, S. 314
 Hashimoto, H., vgl. Araki, K. 828, 986, 1008, 1012
 –, Kawa, M., Saito, Y., Date, T., Horito, S., u. Yoshimura, J. 702, 703
 –, vgl. Miyano, S. 218
 –, vgl. Saito, Y. 821, 822, 828, 829
 Hashimoto, M., vgl. Aratani, M. 283, 311, 313
 –, Aratani, M. u. Sawada, K. 311
 Hashimoto, N., vgl. Schreiber, J. 220, 221, 266, 267
 Hashimoto, S., vgl. Hayashi, M. 631, 632, 642, 645
 –, Hayashi, M. u. Noyori, R. 651, 792, 793, 868, 913, 914
 –, Honda, T., u. Ikegami, S. 893
 Hashimoto, T., vgl. Rathore, H. 742, 882, 924, 927
 Hashimoto, Y., vgl. Mukaiyama, T. 633, 636, 791, 793, 913, 914
 Haslinghuis, W.P. vgl. Nooi, J.R. 177
 Hass, H.B., u. Riley, E.F. 359, 362, 363
 –, vgl. Scigle, L.W. 351
 –, Susie, A.G., u. Heider, R.L. 370
 Hassall, C.H., u. Moody, C.J. 321
 Hassner, A., Burke, S.S., u. Cheng-fan, J. 204, 315
 –, u. Keogh, J. 608
 Haszeldine, R.N., vgl. Barlow, M.G. 31, 70
 Hatanaka, K., u. Kuzuhara, H. 954, 955
 Hatfield, L.D., vgl. Allen, N.E. 303
 –, vgl. Boyd, D.B. 301
 Hatfield, P.W., vgl. Robins, M.J. 35
 Hatt, H., u. Triffet, A. 585
 Hatton, L.R., vgl. Ferrier, R.J. 762
 Hauck, F.P., vgl. Leonard, N.J. 210, 211
 Hauff, G., Lübben, D., u. Sauerland, O. 317, 324
 Haug, E., u. Föhlisch, F. 207, 220
 Hause, N.L., vgl. Londergan, T.E. 57, 58
 Hauser, C.R., vgl. Jones, F.N. 12
 –, u. Lednicer, D. 237
 Hauser, R.W., vgl. Paquette, L.A. 184
 Hauthal, H.G., vgl. Asinger, F. 504
 Haviari, G., vgl. Haddad, M. 266
 Hawkins, W.L., vgl. Evans, T.H. 764, 766
 Haworth, W.N. 768
 –, vgl. Bott, H.G. 764, 766
 –, u. Hickinbottom, W.J. 807
 –, Hirst, E.H., u. Stacey, M. 730
 –, u. Percival, E.G. 704
 –, u. Porter, C.R. 764
 –, –, u. Wayne, A.C. 764
 Hawthorne, M.F., u. Strahm, R.D. 347, 351
 Hay, A.S., vgl. Leonard, N.J. 210
 Hay, G.W., vgl. Szarek, W.A. 631, 632
 Hay, M.P., vgl. Bowmann, N.J. 286
 –, vgl. Burgess, V.A. 204, 288
 –, vgl. Easton, C.J. 288, 317
 Hay, R.W., vgl. Ferrier, R.J. 884, 931, 933
 Hayami, J., vgl. Ono, N. 348, 349
 Hayami, J.-I., vgl. Lemieux, R.U. 646, 687, 688
 Hayashi, E., vgl. Kiso, M. 632, 1072, 1074, 1076
 Hayashi, M., vgl. Hashimoto, S. 651, 868, 792, 793, 913, 914
 –, Hashimoto, S. u. Noyori, R. 631, 632, 642, 645
 Hayashi, S., vgl. Hosomi, A. 487
 Hayauchi, Y., vgl. Paulsen, H. 715, 718, 1072, 1073, 1075f.
 Hayden, W., vgl. Gricngl, H. 35, 213, 215
 Hayes, M.P., vgl. Griesbaum, K. 83
 –, vgl. La Londe, R.T. 85, 87
 Haynes, L.J., u. Newth, F.H. 626, 627, 651, 690, 976
 Head, F.S. 78, 81, 84
 Heaney, H., vgl. Copper, M.S. 206
 Heanie, H., vgl. Downie, I.M. 698
 Heasley, G.E., vgl. Hcasley, V.L. 54, 362
 Heasley, V.L., Gipe, R.K., Martin, J.L., Wiese, H.C., Oakes, M.L., Shellhammer, D.F., Hcasley, G.E., u. Robinson, B.L. 54
 –, Heasley, G.E., McConnel, M.R., Martin, K.A., Ingle, D.M., u. Davis, P.D. 362
 –, Titterington, D.R., Rold, T.L., u. Heasley, G.E. 362
 Hecht, G., u. Henecka, H. 569
 Hecht, S.M., vgl. Katano, K. 943
 Heck, J.V., vgl. Andrus, A. 133
 Heckmann, G., vgl. Elmer, K.E. 212
 Hederich, V., vgl. Meerwcin, H. 209
 Heesch, J.P., vgl. Watson, W.D. 16, 17
 Hegarty, A.F., u. Kearney, J.A. 398, 399
 Hehemann, D., vgl. Binkley, R. 1032
 Heider, R.L., vgl. Hass, H.B. 370
 Heidrich, H.-J., vgl. Niedrich, H. 254
 Heimgartner, H., vgl. Tromm, P. 456, 457
 –, vgl. Wipf, P. 512
 Heindel, N.D., u. Ho Ko, C.C. 529, 530
 –, vgl. Lemke, T.E. 606
 Heine, H.-G., vgl. Scholz, K.-H. 141
 Heine, H.W., u. Henzel, R.P. 600
 Heinemann, U., vgl. Gompper, R. 261
 Heinze, H., vgl. Staus, F. 1, 3, 32, 33
 Heitmann, A.C., vgl. Paulsen, H. 715, 720, 721, 943, 945, 986, 1008, 1010
 Heitzer, H., vgl. Beck, G. 325
 –, vgl. Grohe, K. 286, 287
 Helberger, J.H., u. Müller, G. 196, 201
 Helferich, B. 651, 658, 690, 708, 834, 838
 –, u. Arndt, D. 789
 –, u. Berger, A. 785, 818
 –, Bohn, E., u. Winkler, S. 785, 849
 –, Demant, S., Goerdeler, J., u. Bosse, R. 835
 –, u. Duve, G. 780
 –, u. Eckstein, F. 780
 –, u. Feldhoff, M. 694
 –, vgl. Fischer, E. 782, 784
 –, u. Gindy, M. 694
 –, u. Gnüchtel, A. 660, 661
 –, u. Goerdeler, J. 785
 –, u. Gootz, R. 646, 648, 728

- Helferich, B. (Forts.)
 –, Grünewald, H., u. Langenhoff, F. 694
 –, Günther, E., u. Winkler, S. 834
 –, u. Jochinke, H. 706
 –, u. Johannis, J. 777, 780
 –, u. Jung, K. H. 818
 –, u. Kashelikar, D. V. 777, 780
 –, Lambert, U., u. Sparmberg, G. 834
 –, u. Müller, W. M. 787f., 855, 911
 –, u. Karbach, S. 687, 897
 –, u. Ost, W. 856, 860
 –, u. Philipp, F. 834
 –, Piel, W., u. Eckstein, F. 777
 –, u. Reischel, W. 834
 –, u. Schäfer, W. 764
 –, u. Schmitz-Hillebrecht, E. 834, 837
 –, Schreiber, H. E., Streeck, R., u. Vorsatz, F. 834
 –, u. Streeck, R. 834
 –, u. Wedemeyer, K.-F. 785, 855, 946
 –, u. Weis, K. 730, 731, 795, 797, 855, 860
 –, u. Winkler, S. 834
 –, u. Zirner, J. 855, 860, 898
 Hellmann, H., u. Haas, G. 495
 –, vgl. Opitz, G. 10, 239, 240, 264
 Helpap, B., vgl. Lorentzen, J. P. 885
 –, vgl. Paulsen, H. 715, 718, 740, 880, 882, 905, 1020
 Hemke, G. J. K., vgl. Zwanenburg, B. 54
 Hemmerling, W., vgl. Müller, I. 206, 258
 Hempe, W., vgl. Lichtenthaler, F. W. 21
 Hempel, J., vgl. Praefcke, K. 422
 Henderson, G. N., vgl. Clewley, R. G. 376, 377
 Hendricks, K. B., vgl. Lemieux, R. U. 908, 909, 910
 Hendricks, U.-W., u. Walz, K. 299, 304
 Henecka, H., vgl. Hecht, G. 569
 Henry-Logan, K. R., vgl. Fridinger, T. L. 426
 Hengstenberg, W., u. Wallenfels, K. 827
 Henien, T., vgl. Gauthier, J. Y. 419
 Henkel & Cie GmbH 361, 386
 Henkel KG 385
 Hennig, H., vgl. Stetter, H. 558, 559
 Hennion, G. F., vgl. Slanina, S. J. 85, 86, 95, 109
 Henrichson, C., vgl. Garegg, P. J. 887, 889, 931, 934
 Henry, L. 87
 Henry, R. A., u. Dehn, W. M. 575
 Hensel, H. R. 576, 577
 Hensel, M. J., vgl. Pyne, S. G. 48
 Henzel, R. P., vgl. Heine, H. W. 600
 Hepburn, D. R., u. Hudson, H. R. 664, 696
 Herbig, H., vgl. Zinner, H. 273, 567
 Herboth, O.-E., vgl. Böhme, H. 204, 218, 594
 Hercules Incorporated 273
 Herdeis, C., vgl. Eiden, F. 244
 Herkelmann, G., vgl. Asinger, F. 502
 Hermann, K., vgl. Parikh, I. 247, 249
 Hermans, J. P. G., Dreef, C. E., Hoogerhout, P., van der Marel, G. A., u. van Boom, J. H. 986
 –, Noort, D., van der Marel, G. A., Hoogerhout, P., u. van Boom, J. H. 1008
 Hermkens, R. H. H., vgl. Plate, R. 602, 603
 Herp, A., vgl. Pigman, W. 623
 Herscovics, A., vgl. Yamazaki, T. 664, 665, 745, 746, 747, 748
 Hershberger, J., vgl. Russel, G. A. 349, 383, 384, 387
 Hertenstein, U. 61
 Herzig, C., vgl. Gasteiger, J. 28, 29, 55, 56
 Herzig, J., vgl. Fischer, B. 766
 –, vgl. Keinan, E. 816
 Hesbain-Frisque, A. M., vgl. Hoornacrt, C. 263
 Heskey, R. G., u. Sparrow, J. T. 5
 Hess, K., u. Heumann, K. E. 669
 –, vgl. Littmann, O. 784
 –, u. Michecl, F. 669, 671, 674
 Hess, P., vgl. Bray, B. L. 254
 Hesse, B., vgl. Baeselt, E. 97
 Hesse, G., u. Friedrich, H. 111
 –, u. Lechtken, P. 136
 Hesse, R. H., vgl. Adamson, J. 630
 Hesse, W., vgl. Strigler, A. 564
 Hesson, D., vgl. Au, A. 147, 151
 Heubach, G., vgl. Simon, H. 587
 Heukeshoven, J., vgl. Kirchner, E. 1058, 1062
 Heumann, K. E., vgl. Hess, K. 669
 Heume, M., vgl. Paulsen, H. 943, 946, 966, 981
 Heymes, R., u. Pronine, D. 127, 129, 131
 Heyne, H.-U., vgl. Niedrich, H. 254
 Hcyns, K., Harrison, R., u. Paulsen, H. 979, 980
 –, Propp, K., u. Paulsen, H. 980
 –, u. Lim, T. 1032
 –, Propp, K., Harrison, R., u. Paulsen, H. 1004
 –, Trautwein, W.-P., Garrido Espinosa, F., u. Paulsen, H. 706
 Hibbert, H., vgl. Evans, T. H. 764, 766
 Hickinbottom, W. J. 787, 807, 833, 893
 –, vgl. Haworth, W. N. 807
 Hickl, E., vgl. Peyman, A. 394, 400, 401
 Hickner, R. A., Judd, C. I., u. Bakke, W. W. 530, 531, 552, 605
 Hiemstra, H., vgl. Rutjes, F. P. J. T. 387, 389
 –, vgl. Speckamp, W. N. 284
 Higa, T., vgl. Krubsack, A. J. 144, 161, 163, 167
 –, u. Krubsack, A. J. 161, 162, 163
 Higuchi, T., vgl. Wong, O. 100
 Hii, G. S. C., vgl. Coxon, J. M. 94, 120
 Hilgetag, G., vgl. Paul, L. 239, 324
 Hill, A. J., u. Keach, D. T. 47
 Hilp, M., vgl. Böhme, H. 218, 220, 221
 Hilpert, H., vgl. Parikh, I. 247, 249
 Himmele, W., vgl. Seele, R. 275
 Himpkamp, P., vgl. Paulsen, H. 981, 982
 Hindsgaul, O., vgl. Barresi, F. 970
 –, Norberg, T., Le Pendu, J., u. Lemieux, R. U. 720, 721, 739, 852, 856, 909
 –, vgl. Srivastava, O. P. 943, 945, 950, 981, 981
 –, vgl. Tahir, S. H. 946, 947, 966, 981
 Hine, J., u. Evangelista, R. A. 342, 343, 388
 Hinz, F. C., vgl. Welcher, R. P. 157
 Hirai, K., vgl. Fujimoto, K. 303
 –, vgl. Kobayashi, T. 311
 –, Sugimoto, H., Ishiba, T., Fujishita, T., Tsukinoki, Y., u. Hirose, K. 397, 398
 Hirai, S., Makino, T., u. Koyama, H. 92, 100, 129, 133
 Hiraki, Y., vgl. Tanikaga, B. 410
 Hirao, T., u. Oshiro, Y. 115, 116
 Hirata, N., vgl. Knapp, S. 454

- Hiratsuka, T., vgl. Takikawa, Y. 418
- Hirokami, S., Takahashi, T., Kurosawa, K., Nagata, M., u. Yamazaki, T. 615
- Hirose, K., vgl. Hirai, K. 397, 398
- Hirose, N., vgl. Takikawa, Y. 418
- Hirota, K., vgl. Senda, S. 253
- , Yamada, Y., Asao, T., u. Senda, S. 363
- Hirsch, B., vgl. Nikolajewsky, H. E. 229, 233, 256
- Hirsch, C. A., vgl. Lappas, L. C. 361, 385, 386
- Hirsch, J., vgl. Kovac, P. 856, 857, 899
- , Kovac, P. u. Petrakova, E. 856
- Hirsch, K.-A., vgl. Bredereck, H. 244, 246
- Hirschmann, R., vgl. Saari, W. S. 99, 323
- , vgl. Strachan, R. G. 710, 978
- Hirst, E. H., vgl. Haworth, W. N. 730
- Hirst, E. L., vgl. Bott, H. G. 764, 766
- , u. Percival, E. 764, 766, 794
- Hitzel, V., vgl. Böhme, H. 19, 48
- Hixon, R. M., vgl. Allison, J. B. 660
- Hiyama, T., Oishi, H., Suetsugo, Y., Nishide, K., u. Saimoto, H. 26
- Ho, L. L., vgl. Meyers, C. Y. 189
- Hoashi, K., vgl. Hosomi, A. 487
- Hobbs, C. F., Peres, D., u. Wilson, J. D. 223, 233
- , vgl. Wilson, J. D. 223, 233
- Hobbs, J. N., vgl. Allen, N. E. 303
- Hobbs, K. C., vgl. Osman, E. N. 767
- Hobbs, S. J., vgl. Morton, D. R. 438
- Hoch, M., vgl. Jung, K.-H. 740
- Hocker, J., u. Merten, R. 617
- Hodge, J. E., vgl. Dick, jr., W. E. 889
- Hodgins, T., vgl. Scrfaty, I. W. 42
- Hodogaya Chemical Co. 21, 132, 135
- Hoechst AG 18, 19, 20, 44, 50, 77, 80, 206, 258, 332, 334, 630, 640, 641, 650
- Höfle, G. 96
- Höft, E., vgl. Groß, H. 3, 14
- Hölck, J.-P., vgl. Paulsen, H. 1005, 1006, 1007
- Hönig, H., vgl. Weidmann, H. 710, 711, 743
- , u. Weidmann, H. 782
- Hörhammer, L., vgl. Wagner, H. 826
- , Wagner, H., Arndt, H.-G., Dirscherl, R., u. Farkas, L. 826
- Höver, W., vgl. Böhme, H. 218, 577
- Hofer, W., Maurer, F., Riebel, H.-J., Rohe, L., Behrenz, W., Hammann, I., u. Stendel, W. 25, 26, 27
- Hoffer, M. 669, 671, 1023
- , vgl. Duschinsky, R. 373
- Hoffmann, M., vgl. Schmidt, R. R. 740
- Hoffmann, R. W., vgl. Ditrich, K. 9, 36
- Hoffmann-La Roche Inc. 25, 373
- Hoffmann-La Roche, F. & Co. 279, 321
- Hofheinz, W., u. Stohler, H. 279
- Hohmann, W., vgl. Baganz, H. 62
- Hokari, H., vgl. Miyano, S. 218
- Hoko, C. C., vgl. Heindel, N. D. 529, 530
- Holland, C. V., Horton, D., u. Jewell, J. S. 675
- Holland, J. F., vgl. Minnemeyer, H. J. 71
- Hollingshead, S., vgl. Hall, A. N. 835
- Holly, S., vgl. Csürös, Z. 680
- Holmes, I. B., vgl. Downie, I. M. 661
- Holoch, J., u. Sundermeyer, W. 189
- Holton, A. G., vgl. Coe, P. L. 206, 208
- Holtschmidt, H. 327, 331
- , Degener, E., Schmelzer, H.-G., Tarnow, H., u. Zecher, W. 208
- , vgl. Grohe, K. 286, 287
- , vgl. Kritzler, H. 331
- , u. Wagner, K. 331
- Holy, A., vgl. Arnold, Z. 243
- , u. Arnold, Z. 252, 257, 258
- Holysz, R. P., vgl. Pederson, R. L. 240, 241
- Holzappel, C. W., Marais, C. F., u. van Dyk, M. S. 629, 799
- Homeyer, B., vgl. Jäger, G. 333, 334
- , vgl. Maurer, F. 192
- , vgl. Sasse, K. 157
- , vgl. Sirrenberg, W. 192
- , vgl. Thomas, R. 272
- Honda, S., Izumi, K., u. Takiura, K. 801, 802
- , Kakehi, K., Takai, H., u. Takiura, K. 801
- , vgl. Takiura, K. 800, 849, 905
- Honda, T., vgl. Furutaka, Y. 88, 120
- , vgl. Hashimoto, S. 893
- , vgl. Kametani, T. 290
- Hong, N., u. Ogawa, T. 880, 885
- Honma, K., Nakazima, K., Uematsu, T., u. Hamada, A. 777, 779, 835, 836
- Honma, T., vgl. Igarashi, K. 647, 649, 652, 653, 672, 673, 680, 681, 687, 688, 689, 733, 850, 899, 903, 904
- Hoogerhout, P., vgl. Hermans, J. P. G. 986, 1008
- , vgl. Vecneman, G. H. 675, 860
- Hooper, D. L., vgl. Singer, R. D. 557
- Hoornaert, C., vgl. Bachi, M. D. 303, 306
- , Hesbain-Frisque, A. M., u. Ghosez, L. 263
- Hoover, J. R. E., vgl. DeMarinis, R. M. 86, 90, 92
- Hooz, J., u. Gilani, S. S. H. 698
- Hopkinson, S. M. 816
- Hori, H., vgl. Nakajima, T. 628
- Hori, M., Kataoka, T., Shimizu, H., u. Imai, Y. 217
- Hori, T., Yoshida, C., Murakami, S., Takeno, R., Nakano, J., Nitta, J., Tsuda, H., Kishimoto, S., u. Saikawa, I. 302
- Horiki, H., vgl. Ohruai, H. 820
- Horisaki, T., vgl. Ogawa, T. 901, 905
- , vgl. Sugimoto, M. 1064
- Horito, S., vgl. Hashimoto, H. 702, 703
- , Lorentzen, J. P., u. Paulsen, H. 781, 1008, 1020, 1021
- Hormann, I., Friedrich, S. S., Keefer, R. M., u. Andrews, L. J. 19, 37
- Horn, P., vgl. Bredereck, H. 610, 611
- Hornback, W. J., vgl. Allen, N. E. 303
- Horner, L., Anders, B., u. Basedow, O. 15
- Horriie, T., vgl. Utimoto, K. 759, 760
- Horton, D. 663, 743, 975
- , vgl. Durette, P. L. 675, 679
- , vgl. Foster, A. B. 975
- , vgl. Holland, C. V. 675
- , vgl. Pigman, W. 623, 626, 651, 690, 761, 762, 816
- , Priebe, W., u. Varela, O. 653, 691, 693, 1037
- , u. Sakata, M. 721, 723
- , vgl. Wolfrom, M. L. 651, 685, 686, 721, 723
- , u. Wolfrom, M. L. 663, 664, 665
- , u. Garg, H. G. 685, 686, 722
- Horvat, J., vgl. Horvat, S. 921

- Horvat, S., Varga, L., u. Horvat, J. 921
Hoshino, M., vgl. Machiguchi, T. 447
Hosokawa, H., vgl. Inazu, T. 922
Hosomi, A., Hayashi, S., Hoashi, K., Kohra, S., u. Tominaga, Y. 487
Hotta, H., vgl. Komatsu, M. 547, 552
Hotzel, H.-H., vgl. Böhme, H. 291, 295
Hou, L., vgl. Feuer, H. 352, 360
Hough, L., vgl. Chan, J. Y. C. 764
–, vgl. Fielding, A. H. 835
Houser, R. W., vgl. Paquette, L. A. 192
Howard, A. S., vgl. Perold, G. W. 823
Howard, D. P., vgl. Wheeler, W. J. 89, 90, 92
Howard, J., vgl. Lemieux, R. U. 682
Howd, R. A., vgl. Bedford, C. D. 48, 49, 92
Howe, R. K., Gruner, T. A., Carter, L. G., Black, L. L., u. Franz, J. E. 444
Howell, A. R., vgl. Barrett, A. G. M. 757, 816, 917
Hrabak, F., vgl. Bezdek, M. 95, 102
–, Bezdek, M., Bouchal, K., u. Lokaj, J. 102
–, u. Bouchal, K. 44
–, u. Pivcova, H. 96, 102
Hrinak, J., vgl. Pacak, J. 704
Hromatka, O., Knollenmüller, M., u. Krenmüller, F. 561
Hsieh, H. H., vgl. Venier, C. G. 171, 172
Hsio, C. W., u. Shechter, H. 185
Hsu, H. C., vgl. Lindsey, J. S. 423
Hsu, F.-L., vgl. Munavalli, S. 221
Hu, H., Pan, Y., u. Xu, J. 325
Hua, D. H., vgl. Meyers, C. Y. 193
Huang, L., vgl. Ando, A. 499
Huang, M. G., vgl. Wilson, jr., G. E. 142, 144, 145
Huber, G., vgl. Lemieux, R. U. 682, 807, 893, 917, 918
Huddle, P. A., vgl. Perold, G. W. 823
Hudhomme, P., u. Duguay, G. 319
Hudson, C. S. 809
–, vgl. Dale, J. K. 764
–, vgl. Fletcher, jr., H. G. 783, 848
–, u. Johnson, J. M. 651
–, vgl. Montgomery, E. M. 679, 764, 766, 833, 835, 839
–, Ness, R. K. 674, 676, 680, 681, 689, 707, 708, 709, 727
–, u. Phelps, F. P. 662, 695, 715
–, vgl. Purves, C. B. 764, 809, 810
Hudson, H. R., vgl. Hepburn, D. R. 664
–, vgl. Hepburn, D. R. 696
Hudson, N., vgl. Srivastava, R. M. 835
Hünig, S., Hafner, K., Ort, B., u. Müller, M. 479
Huff, B., vgl. Lipshutz, B. H. 5
Huffman, G. E., vgl. Wheeler, W. J. 89, 90, 92
Huffziger, A., vgl. Paulsen, H. 1008, 1010
Hug, E. 569
Hughes, I. W., Overend, W. G., u. Stacey, M. 1023
Hughes, N. A. 640
Hughes, R. G., vgl. Schroeder, A. C. 49
Hugon, J.-P., vgl. Battais, A. 116
–, vgl. Boutevin, B. 115, 116
Huisgen, R. 594, 601
–, Grashey, R., u. Steingruber, E. 204
–, vgl. Kalwisch, I. 447
–, Seidel, M., Wallbilich, G., u. Knüpfer, H. 591
Hull, R., vgl. Seden, T. P. 532
Hultberg, H., vgl. Garcegg, P. J. 666, 684, 701, 702, 828, 835, 901, 903
Humiliere, M., vgl. Leroy, J. 55
Hummel, C. W., vgl. Nicolaou, K. C. 1064, 1067
Hunter, R., vgl. Bartels, B. 152, 482
Hunter, S. W., vgl. Fujiwara, T. 948
Huntington, J., vgl. Wong, O. 100
Hurd, C. D., u. Bonner, W. A. 833, 835
–, u. Kimbrough, R. D. 39, 57, 59
–, u. Nilson, M. E. 354, 382
Hürdeman, W. F. J., Wynbarg, W., u. Emerson, D. W. 482
Husslein, G., u. Hamprecht, G. 27
Husson, H.-P., vgl. Ahond, A. 212
Hutchins, R. R., vgl. Cohen, T. 464
Hutchinson, J., vgl. Block, E. 191, 196
Hutten, U., vgl. Bredereck, H. 854, 942
Huttner, G., vgl. Al-Talib, M. 281
Hutton, C. A., vgl. Easton, C. J. 285, 288, 318
Huys, F., Merényi, R., Janousek, Z., Stella, L., u. Viehe, H. G. 279
–, vgl. Rover-Kevers, M. 279
- ## I
- Ibragimov, M. A., Lazareva, M. I., u. Smit, W. A. 65
–, Lyabinskaya, O. V., u. Smit, V. A. 10, 65
Ibragimov, V. A., vgl. Shiekhiev, I. A. 48
Ibrahim, A.-A. H., vgl. Zayed, E. M. 397
Ide, J., vgl. Fugimoto, K. 124, 129, 131, 133
Ido, T., vgl. Nakajima, T. 628
–, vgl. Tada, M. 628
–, Wan, C.-N., Casella, V., Fowler, J. S., Wolf, A. P., Reivich, M., u. Kuhl, D. E. 628
–, Fowler, J. S., u. Wolf, A. P. 628
Iffland, D. C., u. Criner, G. X. 348, 367
–, Koral, M., Lotspeich, F. J., Papanastassiou, Z. B., u. White, S. M. 348, 367
–, u. Yen, T.-F. 364, 367, 368
Iga, Y., vgl. Inaba, T. 674
Igarashi, K. 782, 897
–, u. Honma, T. 652, 653
–, u. Imagawa, T. 652, 689
–, u. Irisawa, J. 647, 649, 733
–, Mori, S., u. Irisawa, J. 672, 673, 680, 681, 687, 688
–, Irisawa, J., u. Honma, T. 850, 899, 903, 904
–, vgl. Rathore, H. 742, 882, 924, 927
–, vgl. Sugawara, T. 770, 1020
–, vgl. Wolf from, M. L. 685, 898
Ihara, M., Nakayama, A., Fukumoto, K., u. Kametani, T. 287, 311
Ihara Chemical Industry Co. 89
Iijima, H., vgl. Nakahara, Y. 1011, 1064, 1066
–, u. Ogawa, T. 1055, 1056, 1057
Iijima, S., Shiozawa, S., u. Sasao, T. 129, 131
Iino, N., vgl. Yoshida, K. 834, 836
Ikeda, K., Akamatsu, S., u. Achiwa, K. 1075
–, vgl. Sugano, H. 140
Ikeda, M., vgl. Tamura, Y. 192
Ikeda, Y., vgl. Negoro, T. 110, 111

- Ikegami, S., vgl. Hashimoto, S. 893
- Ikemoto, N., u. Schreiber, S. L. 894
- Ila, H., vgl. Rao, Ch. S. 462, 463
- Imagawa, T., vgl. Igarashi, K. 652, 689
- Imai, T., vgl. Brown, H. 452
- Imai, Y., vgl. Hori, M. 217
- , vgl. Kakimoto, M. 435
- Imamoto, T., u. Koto, H. 184, 185
- Imanichi, T., vgl. Tanimoto, S. 414
- Immel, W., vgl. Zigeuner, G. 585
- Imoto, M., vgl. Kusumoto, S. 765, 979
- , Kusunose, N., Kusumoto, S., u. Shiba, T. 696, 697, 979, 1074
- , –, Matsuura, Y., Kusumoto, S., u. Shiba, T. 633, 636, 642, 645, 1074
- , Yoshimura, H., Shimamoto, T., Sakaguchi, N., Kusumoto, S., u. Shiba, T. 765, 979
- Imperial Chemical Industries 18, 286, 288, 298, 385, 386
- Inaba, S., vgl. Ishido, Y. 811, 841
- , Yamada, M., Yoshino, T., u. Ishido, Y. 841
- Inaba, T., Ohgushi, T., Iga, Y., u. Hasegawa, F. 674
- Inada, S., vgl. Koto, S. 757
- Inage, M., Chaki, H., Kusumoto, S., u. Shiba, T. 976
- Inamdar, A. N., vgl. Chaude, M. A. 23
- Inamoto, N., vgl. Akiba, K. 467
- , vgl. Goda, K. 480
- Inayoshi, Y., vgl. Jinbo, S. 132, 135
- Inazu, T., Hosokawa, H., u. Satoh, Y. 922
- , u. Yamanoi, T. 1002
- Inch, T. D., vgl. Brewster, K. 824, 825
- , vgl. Pravdic, N. 747, 748, 749
- Indzhikyan, M. G., vgl. Bagdasaryan, G. B. 221
- Inesi, A., vgl. Carelli, V. 289
- Ing, H. T., vgl. Hartshorn, M. P. 377
- Ingle, D. M., vgl. Heasley, V. L. 362
- Ingle, T. R., vgl. Audichya, T. D. 835, 837
- , vgl. Bose, L. J. 835
- , u. Bose, L. J. 835
- Inglis, G. R., Schwarz, J. C. P., u. McLaren, L. 800, 801
- Inokuchi, T., Takagishi, S., Yamashita, H., u. Torii, S. 442
- Inone, M., vgl. Utimoto, K. 759, 760
- Inoue, I., vgl. Kondo, K. 297
- Inoue, K., vgl. Chikashita, H. 507
- , vgl. Shono, T. 211
- Inoue, T., vgl. Ueno, Y. 170
- Inouye, Y., Onodera, K., Kitaoka, S., u. Ochiai, H. 674, 680, 710
- Institoris, L., vgl. Lajtavari, L. 33
- Institute of Toxikology, Ministry of Health, USSR 97
- Iovn, M., Radulescu, V., u. Iqbal, M. 79
- Iqbal, J., u. Srivastava, R. R. 115
- Iqbal, M., vgl. Iovn, M. 79
- Ireland, R. E., Thaisrivongs, S., Vanier, N., u. Wilcox, C. S. 662
- , u. Vevert, J.-P. 46, 662
- , Wilcox, C. S., u. Thaisrivongs, S. 662
- Irisawa, J., vgl. Igarashi, K. 647, 649, 672, 673, 680, 681, 687, 688, 733, 850, 899, 903, 904
- Iruchijima, S., u. Tsuchihashi, G. 168
- Irvine, J. C., vgl. Purdie, T. 768
- Irving, J. R., Perrone, E., u. Stoodley, R. J. 540
- Isaacs, N. S., vgl. Almarzoqi, B. 267
- Isak, H., vgl. Effenberger, F. 269
- Isaka, H., vgl. Karyone, T. 835
- Isbell, II. S. 683, 720
- , u. Frush, H. L. 846
- , vgl. Pigman, W. 720
- Iseli, R., vgl. Neuenschwander, M. 86, 95, 96, 97, 101
- Ishiba, T., vgl. Hirai, K. 397, 398
- Ishibashi, H., vgl. Tamura, Y. 155, 156
- Ishida, H., vgl. Murasc, T. 1059
- Ishido, Y., vgl. Araki, Y. 636, 868, 918, 919
- , vgl. Inaba, S. 841
- , Inaba, S., Matsuno, A., Yoshino, T., u. Umezawa, H. 811, 841
- , vgl. Kuan, F. 636, 637
- , vgl. Nagasawa, J. 86, 94, 101
- , vgl. Tsutsumi, H. 811, 831
- Ishihara, S., vgl. Fugimoto, K. 124, 129, 131, 133
- Ishihara, T., vgl. Ando, T. 75
- Ishikame, K., vgl. Yazawa, N. 89
- Ishikawa, K., vgl. Akiba, K. 467
- Ishikawa, N., vgl. Takaoka, A. 636
- Ishikawa, T., u. Fletcher, jr., H. G. 712, 790
- Ishimoto, N., vgl. Chikashita, H. 507
- Ishiyama, T., vgl. Toshima, K. 1040
- Isidor, J. M., vgl. Carlson, R. M. 481
- Iso, M., vgl. Tsubota, M. 67
- Isobe, M., vgl. Stork, G. 6
- Isogai, K., Sasaki, T., u. Sato, C. 120
- Israel, M., vgl. Gillard, J. W. 716, 718
- , vgl. Kumar, N. 656, 657, 695, 862
- Israel, R. J., u. Murray, jr., R. K. 455
- Issleib, K., u. Altmann, H. 321
- Ito, H., Eby, R., Kramer, S., u. Schuerch, C. 656
- Ito, K., Komaki, R., u. Sekiya, M. 498
- , u. Sekiya, M. 499, 500
- Ito, M., Otomo, K., Tokunaga, H., u. Okano, K. 21
- Ito, R., vgl. Kamiya, S. 633, 635, 666, 950, 951
- Ito, S., vgl. Sugimoto, M. 1064
- Ito, T., vgl. Minami, T. 271, 272
- Ito, Y., Katsuragawa, S., Okano, M., u. Oda, R. 282
- , vgl. Koike, K. 633, 740, 777, 865, 880, 901, 931
- , Koto, S., u. Umezawa, S. 695
- , vgl. Lemieux, R. U. 654, 938, 939, 1015, 1016, 1017
- , vgl. Mori, M. 957, 958, 959, 835
- , Numata, M., Sugimoto, M., u. Ogawa, T. 632, 662, 698, 880, 1064, 1065
- , u. Ogawa, T. 632, 635, 662, 663, 698, 740, 852, 863, 887, 888, 890, 931, 959, 995, 999, 1000, 1044, 1045, 1064, 1065, 1066
- , vgl. Sadozai, K. K. 632, 633, 635, 740, 950, 957, 995
- , vgl. Sato, S. 633, 722, 795, 865, 880, 881, 889, 930, 931, 933, 995, 999, 1002
- , Sato, S., Mori, M., u. Ogawa, T. 865, 866
- , Sugimoto, M., Sato, S., u. Ogawa, T. 865, 984
- Itoh, K., vgl. Araki, Y. 636, 868, 918, 919
- , vgl. Kuan, F. 636, 637
- Itoh, U. K., vgl. Chikashita, H. 507
- Itoh, Y., vgl. Takase, S. 614
- , u. Teijima, S. 856, 971
- Ivanova, N. A., vgl. Vasileva, M. A. 65
- Ivers, O., vgl. Freudenberg, K. 705

- Iversen, T., u. Bundle, D.R. 666, 670, 672, 682, 696, 964
 –, vgl. Garegg, P.J. 660, 661, 712, 713, 820, 829, 830, 835, 909, 964, 965
 –, u. Johansson, R. 823, 824
 –, Josephson, S., u. Bundic, D.R. 981, 983, 1005
 –, vgl. Wessel, H.-P. 701, 981, 982, 984
 Ivshin, V.P., vgl. Fridman, A.L. 352
 –, Komelin, M.S., u. Belik, N.P. 392
 Ivshina, T.N., vgl. Fridman, A.L. 352
 Iwakiri, H., vgl. Takaoka, A. 636
 Iwano, Y., vgl. Fujimoto, K. 303
 –, vgl. Kobayashi, T. 311
 Iwata, K., vgl. Ogawa, S. 1003
 Iwata, M., vgl. Fujimoto, K. 124, 129, 131, 133
 Iwata, S., vgl. Tanimoto, S. 414
 Iyer, R., vgl. Block, E. 191, 196
 Izumi, K., vgl. Honda, S. 801, 802
- J**
- Jachimowicz, F., vgl. Kupper, R.J. 352
 Jacknow, B.B., vgl. Walling, C. 362
 Jackson, P.F., vgl. Boeckmann, R.K. 264
 Jacob, D., u. Meier, H. 520
 Jacobi, E., vgl. Schöpf, C. 588
 Jacobs, E.H., vgl. Groen, M.B. 8, 78
 Jacobsen, R.M., u. Clader, J.W. 5
 Jacobsen, S., Jensen, S.R., u. Pedersen, C. 637
 Jacobson, C., vgl. Senning, A. 173
 Jacquier, R., vgl. Elguero, J. 350, 388, 389
 Jacquinet, J.-C., vgl. Amvam Zollo, P.-H. 852, 901, 902
 –, Duchet, D., Milat, M.-L., u. Sinay, P. 860, 925
 –, vgl. Nassr, M.A.M. 860, 861, 925
 –, vgl. Paulsen, H. 860, 1005, 1006
 –, vgl. Petitou, M. 715, 863, 1008
 –, Petitou, M., Duchaussoy, P., Lederman, I., Choay, J., Torri, G., u. Sinay, P. 715, 717, 730, 954, 956, 1008, 1009
 –, vgl. Pougny, J.-R. 664, 666, 667, 738, 925
 –, vgl. Sinay, P. 696, 697, 863, 909, 910, 926, 1008
 –, u. Sinay, P. 666, 667, 734, 739, 860, 862, 875, 876, 909, 925
 –, Zurabyan, S.E., u. Khorlin, A. Ya. 992, 995
 Jacquot, C., vgl. Le Berre, A. 195
 Jäger, G., Elbe, H.-L., Böckmann, K., Schulze, A., Büchel, K.-H., Reinecke, P., Frohberger, P.-E., Brandes, W., u. Schcinpflug, H. 24
 –, Hammann, I., Homeyer, B., u. Behrenz, W. 333, 334
 –, Jautelat, M., Büchel, K.-H., Brandes, W., u. Frohberger, P.-E. 22
 –, vgl. Kraatz, U. 21, 24
 –, Plempel, M., u. Büchel, K.-H. 294
 Jänsch, J.J., vgl. Niedrich, H. 254
 Jain, K.P., vgl. Kasture, A.V. 569
 Jain, M.K., vgl. Block, E. 16
 Jain, R., vgl. Yoshi, K.C. 586
 Jain, R.K., Abbas, S.A., u. Matta, K.L. 823
 Jakobi, R., vgl. Braun, D. 398, 399, 401
 James, K., vgl. Lemieux, R.U. 654, 908, 909, 910, 938, 939, 1015, 1016, 1017
 –, u. Stick, R.V. 712
 James, M.P. 35
 Jamison, J.D. 273
 Jan, Y.M., vgl. Bruch, M. 401
 Janda, K.D., u. Ashley, J.A. 367
 Jander, J., vgl. Geursen, R. 236
 Janousek, Z., vgl. Huys, F. 279
 –, vgl. Piettre, S. 373
 –, vgl. Rover-Kervers, M. 279
 Jans, R.W., vgl. Feuer, H. 354
 Jansen, A.B.A., u. Russell, T.J. 4
 Janson, J., vgl. Pacsu, E. 808, 915
 Jansson, K., vgl. Kihlberg, J. 638, 639
 Janzen, E.G., vgl. Haire, D.L. 367
 Jaouad, M., vgl. Barcelo, G. 130, 134
 –, Martinez, J., Castro, B., Barcelo, G., Sennyey, G., u. Senet, J.-P. 122, 130, 134, 140
 Japageorgiou, G., vgl. Copper, M.S. 206
 Jaques, J., vgl. Bricenne, M.-J. 202
 –, Varech, D., Bricenne, M.-J., u. Gayral, P. 198, 201, 202
 Jarglis, P., vgl. Lichtenthaler, F.W. 21
 Jarrahpour, A.A., vgl. Hakimelahi, G.H. 51
 Jarrell, H.C., vgl. Szarek, W.A. 775, 776
 Jarvis, B.B., Dutkey, S.S., u. Ammon, H.L. 176
 –, Harper, R.L., u. Tong, W.P. 193
 Jasor, Y., vgl. Gaudry, M. 218, 223
 Jasys, V.I. 90, 92
 –, u. Kellogg, M.S. 89, 90
 Jaunin, R., u. Godat, J.-P. 579
 Jaurand, G., Beau, J.-M., u. Sinay, P. 1036
 Jautelat, M., vgl. Elbe, H.L. 23, 26
 –, vgl. Jäger, G. 22
 –, vgl. Wittig, G. 86, 88, 91, 108
 Jawaringh, C.B., vgl. Baliah, V. 480
 Jaworski, J., Mikolajewicz, A., u. Zlotek, R. 15
 Jeanloz, D.A., vgl. Shaban, M.A.E. 858, 963
 Jeanloz, R.W., vgl. Auge, C. 971, 992
 –, u. Balazs, E.A. 975
 –, vgl. El Sadek, M.M. 666, 668, 982
 –, vgl. Flowers, H.M. 856, 857, 976
 –, vgl. Garg, H.G. 976
 –, vgl. Gross, P.H. 765, 766
 –, vgl. Kaifu, R. 992
 –, vgl. Liu, C.-M. 662
 –, vgl. Miyai, K. 656, 938, 976, 977, 1016
 –, vgl. Nakabayashi, S. 749
 –, vgl. Sadeh, S. 666, 668, 852
 –, vgl. Sadek, M.M.E. 982, 983
 –, vgl. Schwarzenbach, D. 899, 900
 –, vgl. Shaban, M.A.E. 720, 721, 856, 858, 874, 876, 963, 971, 972, 973
 –, vgl. Walker, E. 976, 977
 –, u. Sinay, P. 750
 –, vgl. Walker-Nasir, E. 746, 750, 980, 992, 994
 –, vgl. Warren, C.D. 662, 663, 664, 665, 674, 745, 746, 749, 852, 853, 971, 992, 993, 994
 –, vgl. Yamazaki, T. 664, 665, 745, 746, 747, 748
 –, vgl. Zehavi, U. 783
 Jeanneret-Gris, G., u. Poussaz, P. 75
 Jeater, A., vgl. Bagnall, R.D. 44
 Jedrzejkowski, M., vgl. Barczynski, D.Z. 297
 Jeffrey, J.C., u. Paquette, L.A. 196
 Jelinek, J., vgl. Frgala, J. 352
 Jenks, W.P., vgl. Sayer, J.M. 33

- Jennings, H. J. 658, 659, 790, 854, 898
 –, vgl. Bhattacharya, A. K. 1072
 –, u. Jones, J. K. N. 658
 –, vgl. Kartha, K. P. R. 670, 672
 –, vgl. Pozsgay, V. 721, 723, 887, 888, 930, 933, 943, 946, 953, 959, 960, 984, 985, 999, 1000, 1055
 –, vgl. Roy, R. 1055
 Jensen, H., vgl. Schnabel, H. W. 490, 491
 Jensen, S. R., vgl. Jacobsen, S. 637
 Jerkeman, P., vgl. Börjeson, H. 829
 Jermyn, M. A. 834, 835
 Jernow, J. L., u. Rosen, P. 25
 Jesus Dıanez, M., vgl. de Garcia Garcie-Martin, M. 765
 Jewell, J. S., vgl. Holland, C. V. 675
 –, vgl. Szczerek, I. 724
 Jeyaraman, R., vgl. Baliah, V. 480
 Jhong, K. K., vgl. Pau, J. K. 157
 Jhooty, J. S., vgl. Rai, M. 518
 Jibril, I., vgl. Al-Talib, M. 281
 Jin, H., vgl. Tsai, T. Y. R. 884, 1042, 1043
 –, Tsai, T. Y. R., u. Wiesner, K. 1041
 –, vgl. Wiesner, K. 1043
 Jinbo, S., Otomo, K., Tokunaga, H., u. Inayoshi, Y. 132, 135
 Jindra, V., vgl. Schärer, O. 204, 268
 Jo, S., Tanimoto, S., Oida, T., u. Okano, M. 442
 Jochims, J. C., vgl. Al-Talib, M. 281
 –, vgl. Härle, H. 26
 –, vgl. Müller, E. 340
 Jochinke, H., vgl. Helferich, B. 706
 Johannis, J., vgl. Helferich, B. 777, 780
 Johansson, R., vgl. Garegg, P. J. 660, 661, 823, 824, 964, 965
 Johns, P. A., vgl. Hancock, J. R. 142, 145, 146
 Johnson, D. M., vgl. Loeffler, R. S. T. 291
 Johnson, E. A., vgl. Matta, K. L. 747, 748, 992, 995
 Johnson, E. R., Recd, W. T., Tiemann, C. H., u. Soloway, S. B. 379
 Johnson, J. L., vgl. Pederson, R. L. 240, 241
 Johnson, J. M., vgl. Hudson, C. S. 651
 Johnson, R. N., vgl. Adamson, J. 630
 Johnston, D. B. R., vgl. Schmitt, S. M. 303, 304, 305
 Johnston, J. D. 108
 Joho, M., vgl. Dubs, P. 167
 Johri, K. K., u. DesMarteau, D. D. 54
 Jolly, D., vgl. Diksic, M. 628
 Jonas, J., vgl. Kratochvil, M. 16, 59, 60
 Jonczyk, A., Banko, K., u. Makosza, M. 191
 –, Kwast, A., u. Makosza, M. 28
 –, vgl. Makosza, M. 69, 359
 –, u. Pytlewski, T. 191
 –, u. Radwan-Pytlewski, T. 183
 Jones, D. E., vgl. Bedford, C. D. 92
 Jones, D. L., vgl. Hall, L. D. 629
 Jones, F. N., u. Hauser, C. R. 12
 Jones, J. H., vgl. Colombo, R. 14
 –, Thomas, D. W., Thomas, R. M., u. Wood, M. E. 42
 Jones, J. K. N., vgl. Beveridge, R. J. 681, 856
 –, vgl. Jennings, H. J. 658
 –, vgl. Szarek, W. A. 775, 776
 –, vgl. Szczerek, I. 724
 Jones, M. 75
 Jones, N. R., vgl. Seebach, D. 414, 477
 Jones, R., vgl. Bannister, R. M. 412
 Jones, W. G. M., vgl. Chambers, R. D. 18, 20
 Jonkers, F. L., vgl. Kruse, C. G. 16
 Jordaan, A., vgl. Bischofberger, K. 656, 801, 805
 Jordan, J. H., vgl. Serfontein, W. J. 654
 Jordan, E. F., vgl. Swern, D. 110
 Jorritsma, R., Steinberg, H., u. De Boer, T. J. 188, 189
 Joseph, J. P., vgl. Baker, R. R. 674, 680, 681, 710
 –, vgl. Nair, V. 835
 Joseph, J. T., Elmore, J. D., u. Wong, J. L. 2
 Josephson, K. 704
 Josephson, S., u. Bundle, D. R. 684, 685, 943, 944, 981, 1005
 –, vgl. Ekborg, D. 940
 –, vgl. Iversen, T. 981, 983
 Joshi, K. C., Pathak, V. N., u. Goyal, M. K. 569
 Juaristi, E., Tapia, J., u. Mendez, R. 478
 Judd, C. I., vgl. Hickner, R. A. 530, 531, 552, 605
 Jürgens, H.-J., vgl. Thiem, J. 1037, 1038
 Jütten, P., Scharf, H.-D., u. Raabe, G. 1029
 Juhas, S., vgl. Olejnik, V. 124
 Jujii, S., vgl. Miyano, S. 266
 Julia, M., u. Uguen, D. 185
 Julia, S., vgl. Avila, L. 270
 –, vgl. Cazes, B. 467
 –, Martinez-Martorell, C., u. Elguero, J. 268, 273
 Julina, R., Müller, L., Vasella, A., u. Wyler, R. 1062
 Junell, R. 347, 362
 Jung, G., vgl. Brintzinger, H. 160
 Jung, G. L., vgl. Kovac, P. 632, 634, 638, 639
 Jung, H., vgl. Meisenheimer, J. 692
 Jung, J., vgl. Seele, R. 275
 Jung, K. H., vgl. Helferich, B. 818
 –, Hoch, M., u. Schmidt, R. R. 740
 –, u. Schmidt, R. R. 685, 686, 721, 723
 Jung, M. E., u. Grove, D. D. 425
 –, Mazurek, M. A., u. Lim, R. M. 2, 32, 36
 Jung, M. H., vgl. Kim, W.-J. 92
 Junjappa, H., vgl. Rao, C. S. 462f.
 Just, G., vgl. Chan, L. 684, 685
 Jutz, C. 250
 –, u. Amschler, H. 225
 –, vgl. Hanke, M. 242, 260
 –, Kirchlechner, R., u. Seidel, H.-J. 227, 246, 248, 258
 –, Kirschner, A. F., u. Wagner, R.-M. 221, 225, 226
 –, u. Löbering, H. G. 2567
 –, u. Trinkl, K.-H. 207, 248
 –, u. Müller, W. 259
 –, u. Schweiger, F. 256, 257, 258
 –, vgl. Wagner, R. M. 248, 255
- ## K
- Kaae, S., vgl. Senning, A. 173
 Kabachnik, M. I., vgl. Mastryukova, T. A. 170, 301f.
 Kabat, E. A., vgl. Beychok, S. 767
 –, vgl. Sarkar, M. 767, 768
 Kabe, Y., vgl. Takata, T. 500, 541
 Kabi Vitrum AB 91, 100
 Kaburagi, T., vgl. Ogawa, T. 852, 860
 Känel, H.-R., u. Dingwall, J. G. 39
 Kärtner, A., vgl. Wanner, K. T. 317
 Kagami M., vgl. Meyers, C. Y. 189
 Kagan, Yu. S., vgl. Mastryukova, T. A. 301, 302

- Kahl, T., vgl. Burger, K. 590
 Kahlert, E., vgl. Taeger, E. 8
 Kahn, H.A., u. Paterson, I. 144
 Kahne, D., Walker, S., Cheng, Y., u. van Engen, D. 842, 894, 930, 941
 –, Yang, D., Lim, J.J., Miller, R., u. Paguaga, E. 894
 Kaifu, R., u. Osawa, T. 744, 992, 1003
 –, u. Jeanloz, R. W. 992
 Kaiser, A., vgl. Grob, C. A. 239
 Kaiserling-Büddemeier, I., vgl. Reisch, J. 318
 Kaji, A., vgl. Ono, N. 154, 348, 349, 410
 –, vgl. Tanikaga, B. 410
 Kaji, E., vgl. Lichtenthaler, F. W. 692, 973, 1017, 1022
 –, Lichtenthaler, F. W., Nishino, T., Yamane, A., u. Zen, S. 1022
 Kajigaeschi, S., vgl. Kobayashi, T. 230
 Kajitani, S., vgl. Minami, T. 271, 272
 Kakehi, K., vgl. Honda, S. 801
 –, vgl. Takiura, K. 849, 905
 Kakimoto, M., Seri, T., u. Imai, Y. 435
 Kakota, S. N., vgl. Lozinskii, M. O. 397
 Kalabina, A. V., vgl. Bychkova, T. I. 67
 –, vgl. Kolmakova, E. F. 65, 66
 –, Kolmakova, E. F., Liu, M.-Y., u. Matyunick, E. P. 63, 77, 153
 –, vgl. Vasileva, M. A. 65
 –, Vasileva, M. A., u. Bychkova, T. I. 66, 110, 113, 192
 Kalaiya, S. B., u. Parikh, A. R. 518
 Kalashnikov, S. M., vgl. Rol'nik, L. Z. 38, 121
 Kalchauer, W., vgl. Griengl, H. 213, 215
 Kaliberdo, L. M., vgl. Voronkov, M. G. 62
 Kalicheva, I. S., vgl. Voznyi, Y. V. 650, 817, 818
 Kalikhman, I. D., vgl. Elokhina, V. N. 480
 –, vgl. Nakhmanovich, A. S. 451
 Kalinin, V. N., vgl. Zhorteyak, V. N. 66
 Kalinowski, G., vgl. Wurster, I. 400, 401
 Kallos, G. J., u. Solomon, R. A. 78
 Kalsi, P. S., vgl. Rai, M. 518
 Kalugin, V. E., vgl. Derzhinskii, A. R. 192
 Kalvoda, L., vgl. Prystas, M. 777
 –, Prystas, M., u. Sorm, F. 777, 778, 905, 918, 919
 Kalwinski, I., Xingua, L., Gottstein, J., u. Huisgen, R. 447
 Kamai, G. Kh., vgl. Fridland, S. V. 36
 Kamata, T., vgl. Yoshida, K. 834, 836
 Kamath, K. M., vgl. Bhatt, M. V. 104
 Kambe, S., vgl. Takajo, T. 445
 Kametani, T., vgl. Ihara, M. 287, 311
 –, Kanaya, N., Mochizuki, T., u. Honda, T. 290
 Kameyama, A., vgl. Murase, T. 1059
 Kamiata, N., Fukushima, T., Terakawa, Y., Yoshida, M., u. Sawada, H. 118
 Kaminski, J. J., vgl. Bodor, N. 3, 85, 99, 100
 Kamio, K., vgl. Mukaiyama, T. 481
 Kamitori, Y., Hajo, M., Masuda, R., Kimura, T., u. Yoshida, T. 436, 437
 Kamiya, S., Esaki, S., u. Ito, R. 633, 635, 666, 950, 951
 –, u. Konishi, F. 708, 860
 –, u. Shiba, N. 966
 –, vgl. Konishi, F. 826, 827
 Kamiya, T., vgl. Tsuchiya, T. 767, 768
 Kamiyama, A., vgl. Chiba, T. 533
 Kamlet, M. J., vgl. Adolph, H. G. 347
 Kamochi, Y., u. Watanabe, Y. 562
 Kamp, F.-P., vgl. Micheel, F. 743
 Kamphuis, J., vgl. Coyle, J. D. 535
 Kanaya, N., vgl. Kametani, T. 290
 Kanehira, N., vgl. Yoshida, H. 424
 Kaneko, C., vgl. Chiba, T. 533
 Kaneko, K., vgl. Fujita, E. 481
 Kanemasa, S., vgl. Kobayashi, T. 230
 Kanemitsu, K., vgl. Morishima, N. 670
 Kan-Fun, C., vgl. Ahond, A. 212
 –, vgl. Cavé, A. 212
 Kanghac, W., vgl. Reutrakul, V. 174, 175
 Kanie, O., Kiso, M., u. Hasegawa, A. 1059, 1067, 1068
 –, Nakamura, J., Kiso, M., u. Hasegawa, A. 647, 649
 Kannengieser, G., vgl. Wolfe, S. 310, 311, 312, 313
 Kantlehner, W., vgl. Brederick, H. 552, 611
 Kantoci, D., Keglevic, D., u. Derome, A. E. 664, 665, 981, 982
 Kantor, E. A., vgl. Musavirov, R. S. 35
 –, vgl. Siracva, I. N. 3, 36
 Kaplan, L. A., u. Burlinson, N. E. 379
 Kappe, Th., vgl. Friedrichsen, W. 611
 Karady, S., vgl. Amato, J. S. 33
 –, vgl. Weinstock, L. M. 33, 34
 Karaev, S. F., vgl. Shiekhiev, I. A. 48
 Karasawa, A., vgl. Harada, T. 142
 Karasawa, I., u. Onishi, R. 780
 Karbach, S., vgl. Helferich, B. 687, 897
 Karkour, B., vgl. Salaün, J. 53
 Karl, H., vgl. Thiem, J. 1034, 1035, 1053
 Karl-Marx-Universität Leipzig 11
 Karlsson, L. E., vgl. Svahn, C. M. E. 91, 100
 Karnaukova, R. V., vgl. Elokhina, V. N. 480
 –, vgl. Nakhmanovich, A. S. 451
 Karnik, B. M., vgl. Chaude, M. A. 23
 Karpeiskii, M. Ya., Mikhailov, S. M., Tsieminya, A. S., Ziderman, A. A., Kravchenko, I. M., Lidak, M. Yu., u. Zhuk, R. A. 47
 Karrer, P., Becker, P., Benz, F., Frei, P., Salomon, H., u. Schöpp, K. 692
 –, u. Smirnov, A. P. 704
 Kartashov, V. R., vgl. Bodrikov, I. V. 21
 –, vgl. Boguslavskaya, L. S. 107
 Kartha, K. P. R., u. Jennings, H. J. 670, 672
 –, vgl. Murase, T. 1059
 Karyone, T., Takahashi, M., Takaishi, K., u. Isaka, H. 835
 Kasai, M., Oda, M., u. Kitahara, Y. 107
 Kasai, R., vgl. Ohtani, K. 780
 Kashelkar, D. V., vgl. Helferich, B. 777, 780
 Kashimura, S., vgl. Shono, T. 211
 Kashirdkaya, E. G., vgl. Lukyanov, O. A. 391, 392, 393
 Kasper, D. L., vgl. Pozsgay, V. 1055

- Kasper, F., u. Böttger, H. 204, 298
- Kasperen, F.M., vgl. van Boeckel, C.A.A. 840
- Kast, H. 250, 252
- Kasture, A.V., Wadodkar, S.G., u. Jain, K.P. 569
- Kas'yanov, V.V., vgl. Shikhiev, I.A. 48
- Kaszubska, vgl. Pilski, J. 480
- Kataeva, V.A., vgl. Fridland, S.V. 36
- Katano, K., Millar, A., Pozsgay, V., Primeau, J.L., u. Hecht, S.M. 943
- , vgl. Ogawa, T. 684, 685, 734, 735, 795, 797, 874, 943, 954, 982, 983
- Kataoka, H., vgl. Nicolaou, K.C. 646, 865, 912, 913
- Kataoka, T., vgl. Hori, M. 217
- Katney, G.W., vgl. Still, I.W.Y. 164, 165
- Kato, K., vgl. Yoshida, K. 834, 836
- Kato, S., Uchida, T., u. Zen, S. 911
- Kato, T., vgl. Yoshida, H. 424
- Katritzky, A.R., Bieniek, A., u. Brycki, B.E. 506, 507
- , u. Fan, W.-Q. 268
- , Kuzmierkiewicz, W., Rachwal, B., Rachwal, S., u. Thomson, J. 272, 275
- , Rachwal, S., Caster, K.C., Mahni, F., Law, K.W., u. Rubio, O. 268, 489
- , u. Rachwal, B. 275, 553, 555
- , Sączewski, F., u. Marson, C.M. 487, 543, 544
- , Szajda, M., u. Bayyuk, S. 495, 580
- , Wang, Z., u. Offerman, R.J. 268
- Katsube, Y., vgl. Motoyoshiya, J. 525
- Katsuhara, M., vgl. Tokuyama, K. 658
- , Wakahara, S., u. Tokuyama, K. 674, 678, 691, 801
- Katsuki, M., vgl. Matsumoto, T. 817, 818
- , vgl. Voznyi, Ya.V. 818
- Katsuragawa, S., vgl. Ito, Y. 282
- Katz, C., vgl. van Duuren, B.L. 670
- Kauffmann, J.M., vgl. Foye, W.O. 35
- Kaufman, B.J., vgl. Kleinc, H.P. 824
- Kaufman, R.J., vgl. Dess, D. 824, 825
- Kaufmann, K., vgl. Gasteiger, J. 29, 69
- Kaulinya, L.T., Liepin'sh, É.É., Lidak, M.Yu., u. Zhuk, R.A. 16
- , Yagupolskii, L.M., Kondratenko, N.V., Vechirko, E.P., Berzinya, A.É., Silinya, V.N., Liepin'sh, É.É., Lidak, M.Y., u. Zhuk, R.A. 16, 20
- , Zhuk, R.A., u. Lidak, M.Y. 16
- Kaup, G., vgl. Denisenko, S.N. 389
- , u. Matthies, D. 317, 318, 324
- Kavadias, G., Dextraze, P., Masse, R., u. Belleau, B. 905, 907
- Kawa, M., vgl. Araki, K. 986
- , vgl. Hashimoto, H. 702, 703
- Kawabata, T., vgl. Fuji, K. 409
- , vgl. Node, M. 422, 426
- Kawai, Y., vgl. Tsutsumi, H. 811, 831
- Kawamoto, I., Muramatsu, S., u. Yura, Y. 478
- Kawano, Y., vgl. Natsugari, H. 103, 104, 106
- Kawazoe, K., vgl. Tsuboi, S. 68, 69
- Kay, D.G., vgl. Ahern, T.P. 142
- , Langer, R.F., u. Frenholm, J.E. 171
- Kay, I.T., Bartholomew, D., Williams, E.G., u. Noon, R.A. 286, 288, 298
- Kazmaier, P.M., vgl. Wolfe, S. 484
- Keach, D.T., vgl. Hill, A.J. 47
- Kearney, J.A., vgl. Hegarty, A.F. 398, 399
- Kearney, P., vgl. Bodor, N. 100
- Kearney, P.C., vgl. Lindsey, J.S. 423
- Keaveney, G., vgl. Lee, E.E. 971
- Keck, G.E., vgl. Corey, E.J. 5
- Kedzierski, B., Piotrowska, H., u. Urbanski, T. 385
- Keefer, R.M., vgl. Cotter, J.L. 190
- , vgl. Hormann, I. 19, 37
- Kcenan, T.R., u. Leonard, N.J. 229, 232
- Keglevic, D., vgl. Kantoci, D. 664, 665, 981, 982
- , vgl. Pravdic, N. 658, 659, 674
- Keijer, J.H., vgl. Strating, J. 158
- Keiko, N.A., vgl. Shostakovskii, M.F. 62
- Keilen, G., vgl. Bennecke, T. 41, 42
- Keilich, G., vgl. Brossmer, R. 1055
- Keinan, E., vgl. Fischer, B. 766
- , Sahai, M., Roth, Z., Nudelman, A., u. Herzig, J. 816
- Keindl, M.C., vgl. Freeman, F. 165
- Keitzer, G., vgl. Böhme, H. 218, 594
- Keller, U.M., vgl. Engel, P. 86
- Kelley, J.L., Krochmal, M.P., u. Schaeffer, H.J. 49
- , u. Linn, J.A. 614, 615
- Kellner, K., Hanke, W., u. Tzschach, A. 498
- Kellö, E., vgl. Vrabel, V. 294
- Kellogg, M.S., vgl. Jasys. V.J. 89, 90
- Kelly, D.H. 157
- Kelly, D.P., vgl. Danek, S.K. 398, 399, 401
- Kelly, M.G., vgl. Shamma, M. 17
- Kelly, N., vgl. Chambers, R.D. 18, 20
- Kelly, P., vgl. Senning, A. 173
- Kelsey, J.E., vgl. Beauchamp, L.M. 39
- Kemal, Ö., u. Reese, C.B. 505
- Kemmi, K., vgl. Aratani, M. 283, 311, 313
- Kemp, G., vgl. Downie, I.M. 698
- Kenley, R.A., vgl. Bedford, C.D. 48, 49
- Kenne, L., vgl. Arnarp, J. 808
- Kenny, C.P., vgl. Bhattacharya, A.K. 1072
- Kent, P.W., vgl. Butchard, C.G. 630
- , vgl. Campbell, J.C. 629
- , vgl. Dwck, R.A. 630
- , Robson, F.O., u. Welch, V.A. 629
- Keogh, J., vgl. Hassner, A. 608
- Kepler, J.A., vgl. Carroll, F.I. 370
- Kerekes, I., vgl. Olah, G.A. 631, 642
- Kercgyarto, J., vgl. Szurmai, Z. 736, 856, 859, 875
- Kerfanto, M. 551
- , Brault, A., Venien, F., Morvan, J.M., u. Le Rouzic, A. 574
- , vgl. Le Floc'h, Y. 415, 551
- , u. Soyer, N. 551
- , vgl. Venien, F. 551
- Kerimova, N.G., vgl. Movsumzade, M.M. 15
- Kermer, W.-D., vgl. Reichardt, C. 258
- Kern, D., vgl. Garming, A. 356
- Kersten, S. 329
- Keshavarz-K., M., Cox, S.D., Angus, R.O., u. Wudl, F. 206, 257

- Kester, E. 344
 Ketcham, R., vgl. Nematollahi, J. 584
 Kettler, R., vgl. Müller, E. 390, 391
 Keul, H., vgl. Griesbaum, K. 55, 83
 –, Pfeffer, B., u. Griesbaum, K. 55, 83
 Keusler, K., vgl. Scartazzini, R. 303, 306
 Keweloh, N., vgl. Grützmacher, H. 494
 Keyser, G.E., Bryant, J.D., u. Barrio, J.R. 35, 150
 Khac, T.B., vgl. Gaudry, M. 218, 223
 Khairullin, R.A., vgl. Gazizov, M.B. 36
 Khan, R., vgl. Cook, S.J. 880
 Kharasch, N. 160
 Khare, R.K., vgl. Ueno, Y. 194
 Kharitonov, S.G., vgl. Andreev, S.A. 97
 Khashina, E.E., vgl. Terentyev, A.P. 85, 109
 Khatri, S.G., vgl. Kundu, N.G. 276, 277, 338
 Khaustova, R.T., vgl. Kostsova, A.G. 200
 Kheifets, N.V., vgl. Mel'nikova, S.F. 78
 Khim, D.G., u. Skvortsova, G.G. 63
 Khire, U.R., vgl. Pandey, B. 480
 Khisamutdinov, G.K., Bondarenko, O.A., Kupriyanova, L.A., Klimenko, V.G., u. Demina, L.A. 372
 –, vgl. Trusova, T.V. 355, 359, 360
 Khorlin, A.Ya., Bochkov, A.F., u. Kochetkov, N.K. 873
 –, vgl. Boivin, N.V. 1005, 1008
 –, vgl. Jacquinet, J.-C. 992, 995
 –, vgl. Kochetkov, N.K. 730, 736, 737, 795, 796, 873, 874, 876, 954
 –, vgl. Nesmeyanov, V.A. 780
 –, Nesmeyanov, V.A., u. Zurabyan, S.E. 854
 –, Privalova, I.M., u. Bystrova, I.B. 1055, 1057
 –, Shul'man, M.L., Zurabyan, S.E., Privalova, I.M., u. Kopaevich, Yu.L. 744, 992
 –, vgl. Zurabyan, S.E. 734, 821, 992, 993, 1005, 1019
 –, u. Zurabyan, S.E. 743, 975, 992
 Khorlina, M.Ya., Vasil'eva, T.T., Shvarts, I.A., u. Kost, V.N. 116
 Khorrami, A., vgl. Stalick, W.M. 58
 Khydyrov, D.N., vgl. Mamedov, S. 11
 Kibar, R., vgl. Griesbaum, K. 55, 82, 83
 Kibbel, U., u. Hansen, P. 512
 Kiefer, H. 329, 330
 Kihlberg, J., Frejd, T., Jansson, K., u. Magnusson, G. 638, 639
 Kihlberg, J.O., Leigh, D.A., u. Bundlc, D.R. 889, 930, 934, 959, 1002
 Kiladze, T.K., vgl. Siraeva, I.N. 3, 36
 Kildisheva, O.V., vgl. Vasileva, T.P. 160
 Kiltz, H.H., vgl. Volz, H. 209
 Kim, G., vgl. Stork, G. 970
 Kim, J.-H., vgl. Kim, W.-J. 92
 Kim, K.E., u. Adolph, H.G. 48, 51
 Kim, M., vgl. Kim, W.-J. 92
 Kim, S., u. Kim, S.S. 460
 –, Lim, S.T., u. Shim, S.C. 459
 Kim, S.S., vgl. Kim, S. 459, 460
 Kim, T.H., u. Ok, D.Y. 143
 Kim, W.-J., Ko, K.-J., Jung, M.H., Kim, M., Lee, K.-I., u. Kim, J.-H. 92
 Kim, Y.H., vgl. Foye, W.O. 35
 Kimbrough, R.D., vgl. Hurd, C.D. 39, 57, 59
 Kimura, M., u. Ban, Y. 546
 Kimura, T., vgl. Kamitori, Y. 436, 437
 Kimura, Y., Suzuki, M., Matsumoto, T., Abe, R., u. Terashima, S. 1029
 King, J.F., u. Beatson, R.P. 182
 –, u. Buckshriber, J.M. 182, 192
 –, u. Skonieczny, S. 177
 King, S.W., vgl. Remy, D.C. 415
 –, vgl. Saari, W.S. 99, 323
 Kinnick, M.D., vgl. Boyd, D.B. 301
 Kinoshita, H., vgl. Yoshida, H. 424
 Kinoshita, M., vgl. Tatsuta, K. 804, 805, 1032, 1034, 1036
 Kinugara, T., vgl. Yamamura, K. 373, 374
 Kinzebach, W., vgl. Dimroth, K. 82
 Kinzy, W., u. Schmidt, R.R. 740, 882, 883, 997, 998, 1013
 Kira, M.A.E., vgl. El-Hewchi, Z. 199, 200, 201
 Kirby, A.J., vgl. Briggs, A.J. 60
 Kirby, G.W., Robins, D.J., u. Stark, W.M. 304
 Kirby, P.T., vgl. Dwek, R.A. 630
 Kirchlechner, R., vgl. Jutz, C. 227, 246, 248, 258
 Kirchner, E., Thiem, F., Dernick, R., Heukeshoven, J., u. Thiem, J. 1058, 1062
 Kirpal, A. 103
 Kirpichenok, M.A., vgl. Zefirov, N.S. 31, 89
 Kirillova, G.V., vgl. Makin, S.M. 252
 Kirillova, L.P., vgl. Gareev, G.A. 566
 –, vgl. Vereshchagin, L.I. 35, 393
 Kirisawa, M., vgl. Miyake, M. 538
 Kirmann, A., Duhamel, P., u. Nouri Bimorghii, N.R. 30
 –, u. Nouri Bimorghii, R. 28, 30
 Kirsanov, A.V., vgl. Drach, B.S. 296, 334, 335
 Kirschner, A.F., vgl. Jutz, C. 221, 225, 226
 Kisfaludy, L., vgl. Urögdi, L. 302
 Kishi, H., vgl. Ohruai, H. 820
 Kishi, Y., vgl. Nakata, T. 4
 Kishimoto, S., vgl. Hori, T. 302
 –, Sendai, M., Tomimoto, M. Hashiguchi, S., Matsuo, T., u. Ochiai, M. 314
 Kisin, A.V., vgl. Gar, T.K. 308
 Kiso, M., u. Anderson, L. 777, 779, 989, 990, 992
 –, vgl. Auge, C. 971, 992
 –, Fujita, M., Hayashi, E., Hasegawa, A., u. Unger, F.M. 632, 1072, 1074, 1076
 –, Tanahashi, M., Fujishima, Y., Ogawa, Y., Hasegawa, A., u. Ungcr, F.M. 1072, 1074, 1076
 –, vgl. Hasegawa, A. 639, 1059, 1060
 –, vgl. Kanie, O. 647, 649, 1059, 1067, 1068
 –, vgl. Murase, T. 1059
 –, vgl. Nashed, M.A. 750, 751, 992, 994
 –, vgl. Prabhanjan, H. 1059
 Kiss, J., Noack, K., u. D'Souza, R. 826, 833
 –, vgl. Wyss, P.C. 655, 656, 917, 918, 938
 Kissel, H., vgl. Hantzsch, A. 362
 Kistenbrügger, L., u. Voß, J. 456
 Kitahara, Y., vgl. Kasai, M. 107
 –, vgl. Machiguchi, T. 447
 Kitajima, T., vgl. Ogawa, T. 666, 667, 943, 957, 966, 982
 –, vgl. Sadozai, K.K. 948, 949
 –, Sugimoto, M., Nukada, T., u. Ogawa, T. 1055

- Kitaoka, S., vgl. Inouye, Y. 674, 680, 710
 –, Onodera, K. 977
 Kitazawa, Y., vgl. Fujita, T. 269
 Kiuchi, S., vgl. Ogura, K. 185
 Klabunovskii, E.I., vgl. Andrianov, K.A. 49
 Kläger, R., vgl. Schmidt, R.R. 880
 Klaffke, W., vgl. Thiem, J. 1023
 Klager, K. 347, 383
 Klages, F., Träger, H., u. Mühlbauer, E. 1, 52
 Klainer, J.A., vgl. Leonhard, N.J. 229, 232, 239
 Klajn, E., u. Damanski, A. 771
 Klares, U., vgl. Lichtenhaler, F.W. 973
 Klauke, E., vgl. Kraatz, U. 24
 –, vgl. Kühle, E. 192
 Kleemann, G., u. Seppelt, K. 110, 113
 Klein, C.M., vgl. Vilsmaier, E. 607
 Klein, G.W., vgl. Connor, D.S. 46, 47, 48
 Klein, R.S., vgl. De Las Heras, F.G. 662
 –, Ohrui, H., u. Fox, J.J. 662, 663
 Klein, W., vgl. Seitz, G. 238, 246
 Kleine, H.P., vgl. Dess, D. 824, 825
 –, Weinberg, D.V., Kaufman, B.J., u. Sidhu, R.S. 824
 Kleiner, H.-J., vgl. Wanzlick, H.-W. 616
 Kleinstück, R., vgl. Appel, R. 541
 Klemmer, A., u. Biebr, M. 724, 725, 726, 727, 728
 –, u. Dietzel, B. 769, 770
 –, vgl. Michel, F. 626, 627, 639, 640, 641, 646, 791, 812, 813
 Klemm, D., u. Geschwend, G. 25, 78
 Kliegel, W., u. Frankenstein, G.H. 560
 –, vgl. Zinner, G. 215, 570
 Klimentko, V.G., vgl. Khisamutdinov, G.Kh. 372
 Klimko, V.T., Chupriyanova, N.E., u. Skoldinov, A.P. 35
 Klimov, E.M., Demchenko, A.V., Malysheva, N.N., u. Kochetkov, N.K. 969
 –, vgl. Derevitskaya, V.A. 795
 –, vgl. Kochetkov, N.K. 721, 849, 856, 858, 874, 934, 935, 954, 971, 972
 Klimovitskii, E.N., vgl. Arbuzov, B.A. 348
 Kline, S.A., Solomon, J.J., u. Van Dauren, B.L. 2, 55
 –, u. Van Duuren, B.L. 121
 Kling, E., vgl. Brintzinger, H. 160
 Kling, K.-E., vgl. Brintzinger, H. 160
 Klingensmith, C.W., u. Evans, W.L. 679, 720
 Klingler, T.C., vgl. Goralski, C.T. 198, 200, 201
 –, vgl. Truce, W.E. 484, 485
 Klinkhammer, U., vgl. Kunz, H. 642, 674, 678, 1055, 1058, 1067
 Kloosterman, M., Dees, M.J., van der Marel, G.A., u. van Boom, J.H. 714, 820
 Kloss, J., vgl. El Khadem, H.S. 699
 Klotz, W., vgl. Tsvetkov, Y.E. 891, 935, 936, 960
 Klug, W., vgl. Blaschette, A. 167
 Kluge, A.F., Untch, K.G., u. Fried, J.H. 4
 Kluge, F., vgl. Kühn, H. 77, 80
 Klyuev, N.A., vgl. Sheinkman, A.K. 317
 Kmec, J., vgl. Gregaň, F. 321
 Knapp, S., Trope, A.F., u. Orna, R.M. 454
 –, Chou, T.-S., Theodore, M.S., Hirata, N., u. Barchi, J.J. 454
 Knippel, E., vgl. Zinner, H. 332
 Knochel, P., vgl. Chou, T.-S. 8
 –, Chou, T.-S., Chen, H.G., Yeh, M.C.P., u. Rozema, M.J. 8
 Knöchel, A., Rudolph, G., u. Thiem, J. 787
 Knoll, F., u. Krumm, U. 204, 206, 224
 Knollenmüller, M., vgl. Hromatka, O. 561
 Knopf, E., vgl. Freudenberg, K. 658, 659
 Knorr, E., vgl. Koenigs, W. 695, 780, 781, 782, 784, 826, 849
 Knothe, L., vgl. Schweikert, O. 110, 111
 Knüpfcr, H., vgl. Huisgen, R. 591
 Knunyants, I.L., vgl. Aktaev, N.P. 88
 –, vgl. Bekker, R.A. 13, 45
 –, vgl. Makarov, K.N. 73
 –, vgl. Utebaev, U. 98, 126, 135
 –, vgl. Vasileva, T.P. 160
 Knuth, K., vgl. Geursen, R. 236
 Ko, K.-J., vgl. Kim, W.-J. 92
 Kobari, M., vgl. Hashida, Y. 551
 Kobata, A., vgl. Sadozai, K.K. 632, 633, 635, 740, 948, 949, 950, 957, 995
 Kobayashi, K., vgl. Oki, M. 143
 Kobayashi, N., vgl. Araki, Y. 636, 868, 918, 919
 –, vgl. Kuan, F. 636, 637
 Kobayashi, S., vgl. Koide, K. 871, 920
 –, Koide, K., u. Ohno, M. 868, 913
 –, vgl. Mukaiyama, T. 481, 777, 780
 Kobayashi, T., Iwano, Y., u. Hirai, K. 311
 –, Kajigaeshi, S., u. Kanemasa, S. 230
 –, vgl. Sato, T. 443
 Kobayashi, Y., vgl. Tatsuta, K. 799, 890, 1024
 Kober, E., vgl. Grundmann, C. 112
 Kober, R., Hammes, W., u. Steglich, W. 288
 –, vgl. Schrader, T. 284
 –, vgl. Secler, R. 275
 –, u. Steglich, W. 285, 331
 Koch, F.K.V., vgl. Bergmann, M. 704
 Koch, L., vgl. Böhm, H. 213, 214, 217, 218, 219, 220, 221
 Kochany, J., u. Pietrowska, H. 351, 353, 371
 Kochetkov, K.A., vgl. Babievskii, K.K. 253
 Kochetkov, N.K., vgl. Backinovskiy, L.V. 694, 877, 879, 954, 956, 963
 –, Backinovskiy, L.V., u. Isvetkov, Yu.E. 879
 –, vgl. Balan, N.F. 879, 954, 956
 –, vgl. Betaneli, V.I. 701, 708, 759, 856, 877f., 946f., 963
 –, Betaneli, V.I., Ovchinnikov, M.V., u. Backinovskiy, L.V. 759
 –, vgl. Bochkov, A.F. 795, 873, 874, 877
 –, u. Bochkov, A.F. 874, 875
 –, Sokolovskaya, T.A., u. Snyatkova, V.I. 734, 737, 874, 875, 876, 954
 –, vgl. Bayramova, N.E. 856
 –, Bayramova, N.E., Isvetkov, Yu.E., u. Backinovskiy, L.V. 759, 877, 950, 954, 984
 –, vgl. Chernyak, A.Ya. 759, 760, 786, 877
 –, vgl. Derevitskaya, V.A. 795
 –, vgl. Dmitriev, B.A. 856
 –, Dmitriev, B.A., Chizhov, O.S., Klimov, E.M., Malysheva, N.N., Chernyak, A.Y., Bayramova, N.E., u. Torgov, V.I. 721, 849, 856, 971
 –, Malysheva, N.N., Chernyak, A.Ya., Klimov, E.M., Bayramova, N.E., u. Torgov, V.I. 856, 858, 971, 972
 –, vgl. Khorlin, A.J. 873

- Kochetkov, N.K. (Forts.)
 –, Khorlin, A.J., u. Bochkov, A.F. 730, 736, 737, 795, 796, 873, 874, 876, 954
 –, vgl. Klimov, E.M. 969
 –, u. Klimov, E.M. 856
 –, u. Malysheva, N.N. 934
 –, u. Demchenko, A.V. 934
 –, vgl. Litvak, M.M. 877
 –, Malysheva, N.N., Klimov, E.M., u. Demchenko, A.V. 934, 935
 –, Torgov, V.I., u. Klimov, E.M. 874, 954
 –, vgl. Nifant'ev, N.E. 877, 887, 898
 –, Nifant'ev, N.E., u. Backinovsky, L.V. 852, 854, 869, 877, 879, 984
 –, vgl. Ovchinnikov, M.V. 877
 –, Torgov, V.I., Malysheva, N.N., u. Shashkov, A.S. 963
 –, vgl. Tsvetkov, Yu.E. 877, 879, 954
 –, vgl. Wozney, Y.V. 877, 878
 Kochman, W., vgl. Bacselt, E. 97
 Kocis, P., vgl. Kovac, P. 899
 Kock-van-Dalen, A.C., vgl. van Boeckel, C.A.A. 863, 866
 Kocourek, J., vgl. Stanek, J. 626, 690, 730, 762, 816
 Koddebusch, H., vgl. Brintzinger, H. 160
 Köbrich, G. 222, 247, 249
 –, u. Breckoff, W.E. 262, 264
 –, vgl. Grosser, J. 70
 –, Grosser, J., u. Werner, W. 68
 Köchling, H., vgl. Micheel, F. 674, 678, 796, 798, 992
 –, vgl. Micheel, H. 743
 Köhler, E., vgl. Böhme, H. 206, 213, 214, 216, 217, 218, 219, 223, 235, 236
 Köllnerova, Z., vgl. Pacak, J. 826, 827
 Koencrs, H.J., de Kok, A.J., Romers, C., u. van Boom, J.H. 832, 833
 –, Schattenkerk, C., Verhoeven, J., u. van Boom, J.H. 925
 –, Verhoeven, J., u. van Boom, J.H. 714, 860, 862
 König, B., vgl. Schönberg, A. 447
 König, C., vgl. Hafner, K. 251
 König, K.-H. 326
 –, u. Feuerherd, K.-H. 327
 –, vgl. Löffler, H.-P. 332, 333
 –, Oeser, H.-G., u. Feuerherd, K.-H. 327, 328
 –, u. Pommer, H. 332
 –, u. Reitel, C. 327, 328
 –, u. Feuerherd, K.-H. 327, 328
 –, u. Mangold, D. 327
 König, W. 249
 Koenigs, W., u. Knorr, E. 695, 780, 781, 782, 784, 819, 826, 849
 Koeppen, B.H. 682, 856
 Koeppen, J., Matthies, D., u. Siewers, S. 295, 296
 Köpper, S., vgl. Garegg, P.J. 1042
 –, Lundt, I., Pedersen, C., u. Thiem, J. 666, 667
 –, vgl. Thiem, J. 36, 701, 716, 725, 1026, 1034, 1042, 1043
 Körösy, F., vgl. Barczai-Martos, M. 692, 694, 714
 Köster, R., vgl. Dahlhoff, W.V. 790
 Koft, E.R. 486
 Kohata, K., Abbas, S.A., u. Matta, K.L. 823
 –, vgl. Thomas, R.L. 1055, 1057
 Kohn, H., vgl. Lee, C.-M. 580
 Kohne, B., vgl. Praefcke, K. 422
 Kohnke, E.G., vgl. Aversa, M.C. 590
 Kohno, H., Fukami, H., u. Nakajima, M. 1003
 Koholic, D.J., vgl. Binkley, R.W. 695, 1042, 1043
 Kohra, S., vgl. Hosomi, A. 487
 Koide, K., vgl. Kobayashi, S. 868, 913
 –, Ohno, M., u. Kobayashi, S. 871, 920
 Koike, K., vgl. Nakagawa, T. 215, 291, 298
 –, vgl. Numata, M. 740, 1055, 1057
 –, Sugimoto, M., Sato, S., Ito, Y., Nakahara, Y., u. Ogawa, T. 633, 740, 777, 865, 880, 901, 931
 –, vgl. Tanaka, E. 294
 Koikov, L.N., vgl. Voznij, Y.V. 647, 649, 651
 Koine, A., vgl. Zinner, H. 721, 723
 Koizumi, K., vgl. Wolfrom, M.L. 685, 898
 Kojitani, T., vgl. Ohaka, M. 163
 Kojma, Y., vgl. Hascgawa, A. 1059, 1060
 Kolar, C., vgl. Paulsen, H. 687, 712, 714, 715, 717, 856, 903, 905, 986, 1005, 1007, 1008
 Kolb, G., vgl. Balle, G. 99
 Kolb, M., vgl. Seebach, D. 467
 Koldobskii, G.I., vgl. Bagal, L.I. 348, 371, 386
 Kolenko, I.P., vgl. Salontina, L.V. 83, 121
 Kolinski, R.A., u. Urbanski, T. 361
 Kolles, G.J., vgl. Tou, J.C. 79
 Kolmakova, E.F., vgl. Kalabina, A.V. 63, 77, 153
 –, Kalabina, A.V., Maksyutin, Yu.K., u. Spiridonova, L.N. 65, 66
 Kolodziejczyk, P., vgl. Gruszecki, W. 97
 Kolomiets, A.F., vgl. Kondrashov, N.V. 66, 110
 Komaki, R., vgl. Ito, K. 498
 Komarov, N.V., vgl. Komarova, L.I. 109, 111, 112
 –, vgl. Semenova, N.V. 116
 –, u. Semenova, N.V. 45, 108, 116
 Komarov, V.G., vgl. Voronkov, M.G. 35, 80, 82
 Komarova, L.I., Kuznetsov, N.V., u. Komarov, N.V. 109, 111, 112
 –, u. Zhuraleva, E.I. 109
 –, Zhuravlev, S.V., u. Sal'nikova, L.V. 86, 109, 112
 Komatsu, K., vgl. Tada, M. 628
 Komatsu, M., Nishikaze, N., Sakamoto, M., Ohshiro, Y., u. Agawa, T. 556
 –, vgl. Ohshiro, Y. 484, 540, 541
 –, Ohshiro, Y., Hotta, H., Sato, M., u. Agawa, T. 547, 552
 Komazawa, S., vgl. Chikashita, H. 507
 Komelin, M.S., vgl. Ivshin, V.P. 392
 Komzak, A., vgl. Schöpf, C. 588
 Kondo, K., u. Inoue, I. 297
 Kondo, S., vgl. Saito, H. 772
 Kondo, T., Abe, H., u. Goto, T. 1064, 1066
 –, vgl. Okamoto, K. 640, 647, 649, 673, 691, 693, 805, 1062, 1063, 1064, 1065, 1069, 1070, 1071
 Kondrashov, N.V., Kolomiets, A.F., u. Sokol'skii, G.A. 66, 110
 Kondratenko, N.V., vgl. Kaulinya, L.T. 16, 20
 Kondrat'eva, G.Ya., Agafonov, N.E., u. Bogdanov, V.S. 589
 Konečný, V., vgl. Gregaň, F. 321
 –, vgl. Vrabel, V. 294
 Kong, F., vgl. Fang, Y. 669
 –, u. Schuerch, C. 669
 –, vgl. Wu, E. 669
 Konishi, F., Esaki, S., u. Kamiya, S. 826, 827
 –, vgl. Kamiya, S. 708, 860
 Konishi, K., vgl. Mitsudera, H. 346
 Konishi, R., vgl. Wong, O. 100
 Konopka, M., vgl. Gryniewicz, G. 701
 Konori, S., vgl. Ohaka, M. 163

- Konradson, P., vgl. Fraser-Reid, B. 891, 916, 952
 –, u. Fraser-Reid, B. 703, 720, 721, 1028
 –, vgl. Garegg, P.J. 654, 666, 848, 852, 856, 860, 948, 1037, 1038
 –, vgl. Mootoo, D.R. 890, 891, 916, 952, 1028, 1037, 1038
 –, Mootoo, D.R., McDevitt, R.E., u. Fraser-Reid, B. 887, 891, 952, 953, 1028
 Konshina, L.O., vgl. Fridman, A.L. 392
 Konstas, S., vgl. Zervas, L. 980
 Koolpe, G.A., vgl. Bedford, C.D. 92
 –, vgl. Raucher, S. 118, 119
 Kopaevich, Yu.L., vgl. Khorlin, A.Ya. 744, 992
 Kopf, J., vgl. Thiem, J. 1024, 1025
 Koplovitz, I., vgl. Bedford, C.D. 92
 Koppensteiner, G., vgl. Andree, H. 386
 Koppes, W.M., vgl. Adolph, H.G. 350
 Kopranenkov, V.N., vgl. Vasil'ev, S.V. 368, 369
 Koral, M., vgl. Iffland, D.C. 348, 367
 Korchevin, N.A., Usov, V.A., Tsetlina, E.O., Pestunovich, V.A., u. Voronkov, M.G. 447
 –, Voronkov, M.G., u. Borodina, N.M. 516
 Koren'kova, O.P., u. Lutsenko, V.A. 47
 –, u. Koshman, W.L. 47
 Korhonen, I.O.O. 86, 87
 –, u. Korvola, J.N.J. 87
 Kornblum, N., vgl. Erickson, A.S. 358
 Korotaeva, I.M., vgl. Voronkov, M.G. 62, 80
 Korshak, V.V., vgl. Rogozhin, S.V. 31
 Kortylewicz, Z., vgl. Burczyk, B. 430, 431
 Korvola, J.N.J., vgl. Korhonen, I.O.O. 87
 Korytnyk, W., u. Mills, J.A. 658, 660, 675, 679
 –, vgl. Petrie, III, C.R. 628, 664, 665, 691
 –, u. Valenteckovic-Horvath, S. 628
 –, u. Petrie, C.R. 628
 Koshman, W.L., vgl. Korcn'kova, O.P. 47
 Kosma, P., Schulz, G., u. Brade, II. 715, 1072, 1074, 1075, 1076
 –, u. Unger, F.M. 715, 717, 852, 853
 –, vgl. Waldstätten, P. 1072
 Kost, A.V., vgl. Terentyev, A.P. 85, 109
 Kost, V.N., vgl. Khorlina, M.Ya. 116
 Kostanyan, D.A., vgl. Dovlatyan, V.V. 44, 77
 Koster, W.H., vgl. Cimarusti, C.M. 42
 Kostsova, A.G., Maslova, L.S., u. Ol'gert, I.V. 200
 –, Sorokina, L.N., u. Khaustova, R.T. 200
 Kostyanovskii, R.G., vgl. Alckperov, R.K. 487
 –, vgl. Shustov, G.V. 397
 Kotnis, A., vgl. Rigby, J.H. 467
 Koto, H., vgl. Imanoto, T. 184, 185
 Koto, S., Hamada, Y., u. Zen, S. 773, 774, 831
 –, Inada, S., Narita, T., Morishima, N., u. Zen, S. 757
 –, vgl. Ito, Y. 695
 –, vgl. Morishima, N. 670, 695, 773, 937
 –, Morishima, N., Araki, M., Tsuchiya, T., u. Zen, S. 831
 –, Kusuhaara, C., Sekido, S., Yoshida, T., u. Zen, S. 695, 773, 774, 937
 –, Owa, M., u. Zen, S. 937
 –, u. Zen, S. 773, 774, 776, 808, 809, 937
 –, Sato, T., Morishima, N., u. Zen, S. 773
 –, Uchida, T., u. Zen, S. 721
 –, Yago, K., Zen, S., Tomonaga, F., u. Shimada, S. 774, 776
 Kovac, P. 852, 869, 871
 –, Farkas, I., Mihalov, V., Palovcik, R., u. Bogner, R. 670, 682, 684, 701, 719
 –, u. Glaudemans, C.P.J. 852
 –, Guo, W., u. Wong, T.C. 852
 –, vgl. Hirsch, J. 856
 –, u. Hirsch, J. 856, 857
 –, Kovacik, V., u. Kocis, P. 899
 –, u. Lerner, L. 685, 686, 899
 –, u. Palovcik, R. 682
 –, Sklenar, V., u. Glaudemans, C.P.J. 899, 912
 –, Taylor, R.B., u. Glaudemans, C.P.J. 683, 852, 854
 –, Whittaker, N.F., u. Glaudemans, C.P.J. 670, 672
 –, Yeh, H.J.C., u. Glaudemans, C.P.J. 860
 –, u. Jung, G.L. 632, 634
 –, –, u. Glaudemans, C.P.J. 638, 639
 Kovacic, P., vgl. Nelson, V. 400
 –, vgl. Sullivan, F.R. 345, 400
 –, vgl. Wrobel, J. 345, 400, 401
 Kovacik, V., vgl. Kovac, P. 899
 Kovacs, G., vgl. Lajtavari, L. 33
 Kovacs, M., u. Vass, A. 310
 Kovalenko, S.V., vgl. Martynov, I.V. 386
 Kovalev, V.A., vgl. Drach, B.S. 283, 325
 Kowalik, R., vgl. Brojan, A. 192
 Kowell, A.P., vgl. Kuhl, D.E. 628
 Koya, K., vgl. Takahashi, O. 87
 Koyama, H., vgl. Hirai, S. 92, 100, 129, 133
 Koyama, K., vgl. Takahashi, O. 87
 Koyano, K., u. McArthur, C.R. 330
 –, Suzuki, H., u. McArthur, C.R. 330
 Kozhushko, B.N., vgl. Shokal, V.A. 271, 332
 Kozikowski, A.P., u. Wu, J.-P. 7
 Kozikowski, B.P., vgl. Mistry, J.S. 267
 Kozyukov, V.P., Kozyukov, Vik. P., u. Mironov, V.F. 213, 214, 308
 –, Orlov, G.I., u. Mironov, V.F. 338
 Kozyukov, Vik.P., vgl. Kozyukov, V.P. 213, 214, 308, 338
 Kraak, A., vgl. van Daalen, J.J. 63
 Kraatz, U., Jäger, G., Büchel, K.-H., u. Frohberger, P.-E. 21
 –, Klauke, E., Jäger, G., Büchel, K.-H., u. Plempel, M. 24
 –, vgl. Stetter, J. 24
 Krach, T., vgl. Tietze, L.F. 755, 756
 Krämer, W., Büchel, K.-H., Plempel, M., u. Haller, I. 24
 –, Stetter, J., Frohberger, P.-E., u. Brandes, W. 22
 –, –, Frohberger, P.-E., Brandes, W., u. Paul, V. 24
 –, Draber, W., Büchel, K.-H., Brandes, W., u. Luerssen, K. 318
 –, vgl. Thomas, R. 26
 Kramarova, E.P., vgl. Anisimova, N.A. 308
 Kramer, H.E.A. 243
 –, u. Gompper, R. 243
 Kramer, J., vgl. Rigby, J.H. 467
 Kramer, S., vgl. Ito, H. 656
 Kramer, W., vgl. Gündel, W.-H. 37, 40
 Kranz, E., u. Siegle, P. 22

- Kraska, U., vgl. Pougny, J.-R. 745, 751
 Krasnaya, Zh. A., Prokof'ev, E. P., u. Kucherov, V. F. 247
 –, u. Stytsenko, T. S. 218
 Krassowska, B., Krawczynska, B., u. Eckstein, Z. 192
 Kratky, C., vgl. Waldstätten, P. 1072
 Kratochvil, M., Jonas, J., Bartes, O., u. Gross, H. 16, 59, 60
 –, vgl. Pichler, J. 2, 15, 79
 Krauth, C. A., vgl. Shealy, Y. F. 199, 200, 201
 Kravchenko, I. M., vgl. Karpeiskii, M. Ya. 47
 Kravets, E. K. H., vgl. Volkov, A. A. 455
 Krawczynska, B., vgl. Krassowska, B. 192
 Krchňák, V., vgl. Arnold, Z. 256, 257
 Krebs, A. 81, 207, 220, 284
 Krebs, B., vgl. Haanstra, W. G. 273
 Kreider, L. C., u. Evans, W. L. 692, 785, 849
 Kreidl, J., Visky, G., Czibula, L., Turcsanyi, P., u. Szabo, L. 283
 Kremann, R., vgl. Skraup, Z. H. 679
 Krenmüller, F., vgl. Hromatka, O. 561
 Krenzer, J., vgl. Wu, C. C. 337
 Krepinsky, J. J., vgl. Perdomo, G. 670
 –, vgl. Whitfield, D. M. 966
 –, vgl. Winnik, F. M. 721, 946
 Krestel, M., Kupfer, R., Allmann, R., u. Würthwein, E.-U. 340, 341
 Kresze, G., Mayer, N. M., u. Winkler, J. 345, 364
 –, vgl. Pérez, M. A. 235, 236
 –, vgl. Schwöbel, A. 235, 236, 263
 Kreutzer, U., vgl. Micheel, F. 647, 648, 656, 657, 669
 Kreuz, K. L., vgl. Larkin, J. M. 382
 Kreuzer, M., vgl. Thiem, J. 650
 –, u. Thiem, J. 647, 648, 650, 866, 867, 868, 913, 914
 Kriebel, G., vgl. Asinger, F. 572, 573
 Krimm, H., vgl. Schöpf, C. 588
 Krishnamurthy, T., vgl. Eisner, U. 417
 Kristinsson, H., vgl. Rüfenacht, K. 271, 272, 273, 302
 –, Winkler, T., u. Mollenkopf, M. 274
 Kritzler, H., Wagner, K., u. Holtschmidt, H. 331
 Krividin, L. V., vgl. Bychkova, T. I. 67
 Krochmal, M. P., vgl. Kelley, J. L. 49
 Kröhnke, F., vgl. Nordmann, H. G. 247
 Krogmann, C., vgl. Paulsen, H. 1072
 Kronzer, F. J., u. Schuerch, C. 674, 675, 676, 677, 712, 713, 728, 790, 850, 922, 941
 Kropranekov, U. N., vgl. Vail'ev, S. V. 369
 Krubsack, A. J., vgl. Higa, T. 161, 162, 163
 –, u. Higa, T. 144, 161, 163, 167
 –, vgl. Sehgal, R. K. 162
 Krüger, S., vgl. Dale, J. 227
 Krüger, W., vgl. Wulff, G. 855
 Kruglyak, Yu. L., vgl. Martynov, I. V. 350, 369, 386
 Krumm, B., vgl. Burger, H. 208
 Krumm, U., vgl. Knoll, F. 204, 206, 224
 Kruse, C. G., Brockhof, N. L. J. M., u. van der Gen, A. 6
 –, Jonkers, F. L., Dert, K., u. van der Gen, A. 16
 Kruse, H.-P., vgl. Zinner, H. 332, 333, 340
 Kryazhevskikh, I. A., vgl. Betaneli, V. I. 759
 Ku, B., u. Oh, D. Y. 433
 Kuan, F., vgl. Araki, Y. 636, 868, 918, 919
 –, Kobayashi, N., Watanabe, K., Itoh, K., Araki, S., u. Ishido, Y. 636, 637
 Kubler, D. G., vgl. Oon, S. M. 82
 Kubota, S., Tayooka, F., Shibuya, M., u. Taira, Z. 539
 –, Ueda, Y., Fujikane, K., Toyooka, F., u. Shibuya, M. 526
 Kučera, J., u. Arnold, Z. 227, 256
 –, u. Carpenter, D. C. 16
 Kucherov, V. F., vgl. Krasnaya, Zh. A. 247
 Kudyakova, R. N., vgl. Ncdolya, N. A. 71, 72
 Kühle, E. 160
 –, Hagemann, H., Behrenz, W., Hammann, I. u. Stendel, W. 141
 –, Klauke, E., Eue, L., u. Schmidt, R. R. 192
 –, u. Luerssen, K. 192
 Kühn, H., Kluge, F., u. Siegemund, G. 77, 80
 Kühne, M. E. 239, 259
 Kühnel, H., vgl. Steinkopf, W. 381, 385
 Küsters, W., vgl. Scharf, H.-D. 136
 Kuge, T., vgl. Takeo, K. 682, 689, 704, 787, 819
 Kugelman, M., Mallams, A. K., u. Vernay, H. F. 655, 656, 1016
 Kuhl, D. E., vgl. Ido, T. 628
 –, Phelps, M. E., Kowell, A. P., Metter, E. J., Selin, C., u. Winter, J. 628
 Kuhn, H., vgl. Bredereck, H. 854
 Kuhn, M., u. von Wartburg, A. 772
 Kuhn, R., u. Baer, H. H. 771
 –, u. Gauhe, A. 1023
 –, Lutz, P., u. Mac Donald, D. L. 674, 678, 1055
 –, u. Schretzmann, H. 231
 –, Trischmann, R., u. Löw, J. 768
 Kuhn, F., vgl. Seckinger, K. 316
 Kuimova, M. E., u. Mikhailov, B. M. 11
 Kuivila, H. G. 114
 –, vgl. Walsh, E. J. 94, 101
 Kujanpää, T., vgl. Euranto, E. K. 87, 96, 101
 Kukalenko, S. S., vgl. Volodkovich, S. D. 301
 Kukhar, V. P., vgl. Lazukina, L. A. 261
 –, Pasternak, V. I., Shevchenko, I. V., Shevchenko, M. V., Marchenko, A. P., u. Makovetskii, Yu. P. 225
 –, u. Shevchenko, M. V. 224
 Kukolja, S. 311
 Kukovitskii, D. M., vgl. Zorin, V. V. 349
 Kuksuk, R. M., vgl. Mock, W. L. 566
 Kuliev, A. B., vgl. Kuliev, A. M. 151
 Kuliev, A. M., Zeinalowa, G. A., Kuliev, A. B., u. Gassanov, M. S. 151
 Kulkarni, V. R., vgl. Mereyala, H. B. 1030
 –, vgl. Reddy, G. V. 931
 Kulkarni, Y. D., u. Rowhani, A. 568
 Kulow, E., vgl. Böhme, H. 218, 244
 Kulsinhovich, O. G., Tischenko, I. G., u. Romaskin, Y. N. 188
 Kumamoto, Y., vgl. Ando, W. 446
 Kumar, M. K., vgl. Bihovsky, R. 9
 Kumar, N., Seshadri, R., u. Israel, M. 656, 657, 695, 862

- Kumar, V., u. Dev, S. 427, 428
 Kumazawa, T., vgl. Nicolaou, K. C. 646, 865, 912, 913
 Kume, T., vgl. Saito, J. 80
 Kundu, N.G., u. Khatri, S.G. 276, 277, 338
 Kunert, F., vgl. Meerwein, H. 208
 Kung, T.T., vgl. Green, M.Y. 171
 Kunieda, T., vgl. Tamura, T. 128
 Kunovskaya, D.M., vgl. Oglobin, K.A. 67, 241
 Kunugiza, K., vgl. Okuyama, T. 58, 61
 Kunz, H., vgl. Günther, W. 973, 999
 –, u. Günther, W. 973, 974
 –, vgl. Harreus, A. 826, 849, 852
 –, u. Harreus, A. 782, 784, 849, 851, 852
 –, u. Pfrengle, W. 879
 –, u. Sager, W. 633, 641, 643, 792, 793, 866, 867, 913, 915
 –, u. Waldmann, H. 642, 1055
 –, –, u. Klinkhammer, U. 642, 674, 678, 1055, 1058, 1067
 –, Wernig, P., u. Schultz, M. 891, 919
 Kunz, W., vgl. Maier, L. 272
 –, u. Maier, L. 272
 Kuo, M., vgl. Takata, T. 500, 541
 Kupfer, R., vgl. Krestel, M. 340, 341
 –, u. Würthwein, E.-U. 282
 Kupper, R.J., Jachimowicz, F., Quirk, J.M., u. Hakansson, C.L. 352
 Kupriyanova, L.A., vgl. Khisamutdinov, G.Kh. 372
 Kuraray Co. 51
 Kurimoto, I., vgl. Noyori, R. 816
 Kurkij, R.P., vgl. Matzner, M. 124, 130
 Kurokawa, M., vgl. Miyagi, Y. 568
 Kurosawa, K., vgl. Hirokami, S. 615
 Kurov, G.N., vgl. Shostakovskii, M.F. 62, 63
 Kurtz, A.L., vgl. Blokhin, A.V. 238
 Kurtz, A.P., vgl. Durden, J.A. 48, 49
 Kusmaran, K., vgl. Reutrakul, V. 174, 176
 Kuspi, J., vgl. Vaja, J. 124, 128, 130, 134
 Kustanovich, I.M., vgl. Sheiman, B.M. 105
 Kusuhara, C., vgl. Koto, S. 695, 773, 774, 937
 –, vgl. Morishima, N. 695, 773, 937
 Kusumoto, S., vgl. Imoto, M. 633, 636, 642, 645, 696, 697, 765, 979, 1074
 –, vgl. Inage, M. 976
 –, Yamamoto, K., u. Shiba, T. 978
 –, Yoshimura, H., Imoto, M., Shimamoto, T., u. Shiba, T. 765, 979
 Kusunose, N., vgl. Imoto, M. 633, 636, 642, 645, 696, 697, 979
 Kuta, G.S., vgl. Deyrup, J.A. 206
 Kutschker, W., vgl. Paulsen, H. 715, 717, 863, 966, 967, 986, 1018, 1020
 Kutsenko, N.I., vgl. Bolotina, L.M. 62, 79
 Kuwada, Y., Meguro, K. Tawada, H., Sohda, T., Natsugari, H., u. Sato, Y. 397
 Kuzmierkiewicz, W., vgl. Katritzky, A.R. 272, 275
 Kuzmina, N.A., vgl. Chakovskaya, E.Ts. 115
 Kuznetsov, N.V., vgl. Komarova, L.I. 109, 111, 112
 Kuzuhara, H., vgl. Fujimaki, I. 704
 –, vgl. Hatanaka, K. 954, 955
 Kvarnström, I., vgl. Garegg, P.J. 654, 795, 797, 848, 852, 856, 860, 874, 1037, 1038
 Kwast, A., vgl. Jonczyk, A. 28
 –, vgl. Makosza, M. 69, 359
 Kwast, E., vgl. Makosza, M. 69, 359
 Kwon, S., vgl. Tamura, Y. 192
 Kyang, J.H., u. Clapp, L.B. 345, 364
 Kyazimov, A.S., vgl. Movsumzade, M.M. 15
 Kyburz, R., vgl. Neuenschwander, M. 86, 95, 96, 97, 101
 –, vgl. Schenk, W.K. 86
 Kyeda, S., vgl. Hajo, M. 174, 175
 Kyoto Pharmaceutical Industries 93, 140
 Kyziol, J., vgl. Pielichowski, J. 278, 279
- L**
- Laato, H., u. Lius, M. 87
 La Berge, J.M., vgl. Nielsen, A.T. 571
 Labiad, B., u. Villemin, D. 437
 Lachance, A., vgl. Lalancette, J.M. 438
 Lacher, J.R., vgl. Park, J.D. 3, 18
 Lachmann, A. 236
 Lacombe, J.M., Pavia, A.A., u. Rocheville, J.M. 772
 Ladduwahetty, T., vgl. Nicolaou, K.C. 638, 639, 644, 1039, 1049
 Ladenburg, A., u. Wichelhaus, H. 128
 Ladkani, D., vgl. Vaja, J. 124, 128, 130, 134
 –, Weiner, B.Z., Yellin, H., u. Avnir, D. 128
 Laduranty, J., Barbot, F., u. Miginiac, L. 536, 537
 Laferriere, C.A., vgl. Roy, R. 1055
 Laffite, C., Nguyen Phuoc Du, A.-N., Winternitz, F., Wylde, R., u. Pratviel-Sosa, F. 946
 Laffitte, J.-A., vgl. Block, E. 191, 196, 444
 Lafont, D., u. Descotes, G. 816
 –, Guilloux, P., u. Descotes, G. 816
 La Forge, F.B. 4
 Lagerlund, I., vgl. Åkermark, B. 318
 Laird, T., u. Williams, H. 154
 Lajis, N.H., vgl. Pinnick, H.W. 3, 5, 14, 43
 Lajtavari, L., Kovacs, G., Vidra, L., u. Institoris, L. 33
 Lalancette, J.M., vgl. Bessette, F. 438
 –, u. Lachance, A. 438
 Laland, S., vgl. Butler, K. 1023
 LaLonde, R.T., Perakyla, H., u. Hayes, M.P. 85, 87
 Lam, P.Y.-S., vgl. Friedrich, L.E. 64
 Lambert, G., vgl. Duffley, R.P. 424
 Lambert, U., vgl. Helferich, B. 834
 Lamchen, M., u. Pugh, W. 388, 389
 –, u. Stephen, A.M. 229, 230, 231, 389
 Lamphon, R.Q., vgl. Bedair, A.H. 565
 Lamport, D.T.A., vgl. Hardt, H. 630, 640
 Lancelin, J.-M., Morin-Allory, L., u. Sinay, P. 652
 Landesman, H.K., vgl. Stork, G. 259
 Landini, D., vgl. Cinquini, M. 175
 Landor, S.R., vgl. Black, D.K. 37, 52
 Lane, T.A., u. Yoke, J.T. 211
 Lang, M., Prasad, K., Gosteli, J., u. Woodward, R.B. 306

- Lang, S.A., vgl. Lin, Y. 242
 Lange, H.C., u. MacLeay, R.E. 395
 Lange, H.G., u. Shreeve, J.M. 78, 127
 Langen, P., vgl. Wittenburg, E. 651
 Langenhoff, F., vgl. Helferich, B. 694
 Langkammer, C.M.J., vgl. Lauer, W.H. 190
 Langler, R.F., vgl. Ahern, T.P. 142
 –, vgl. Grossert, J.S. 78, 171, 197
 –, vgl. Hancock, J.R. 142, 145f.
 –, vgl. Hardstaff, W.R. 142, 145, 146, 159
 –, vgl. Kay, D.G. 171
 Langlois, D.P., u. Wolff, H. 105
 Langner, K., Tesch-Schmidtke, G., u. Voß, J. 456
 Lantzsich, R. 115
 Lapkin, I.I., u. Lelenina, N.S. 412
 Lapointe, P., vgl. Banville, J. 304
 Lappas, L.C., u. Hirsch, C.A. 385
 –, u. Winely, C.L. 361, 385, 386
 Lappert, M.F., u. Smith, J.K. 146
 Lardicci, L., vgl. Menicagli, R. 12
 Large, G.B., vgl. Buren, L.L. 337, 339
 –, u. Buren, L. 337, 339
 Larkin, J.M., u. Kreuz, K.L. 382
 Lartey, P.A., vgl. Rosenbrook, jr., W. 632, 635
 Lashua, S.C., u. Ranck, D.E. 2, 74, 76
 Laswell, W.L., vgl. Lynch, J.E. 314
 Latham, jr., G., May, E.L., u. Mosettig, E. 820
 Lau, C.K., vgl. Fortin, R. 124, 140
 Lauer, R.F., u. Zenchoff, G. 321
 Lauer, W.H., u. Langkammer, C.M.J. 190
 Lavalce, P., vgl. Hanessian, S. 698
 Lave, T., vgl. Dahmen, J. 777, 990
 –, vgl. Magnusson, G. 777
 Laver, M.L., vgl. Warren, C.D. 664, 746, 852, 853, 971, 993
 Lavrenyuk, T.Ya., vgl. Drach, B.S. 297
 Law, K.W., vgl. Katritzky, A.R. 268, 489
 Lawesson, S.-O., vgl. Dalgaard, L. 449, 450
 –, vgl. Rasmussen, J.B. 245
 Lawrence, J.P., vgl. Feuer, H. 351, 352, 353, 359, 360, 376
 Lazareva, M.I., vgl. Ibragimov, M.A. 65
 Lazukina, L.A., Gorbatenko, V.I., Lur'e, L.F., u. Kukhar', V.P. 261
 Leaback, D.H., u. Walker, P.G. 663, 674, 819
 Leanzu, W.J., vgl. Christensen, B.C. 99
 Le Berre, A., Etienne, A., Coquelin, J., u. Jacquot, C. 195
 Lebuhn, R., vgl. Paulsen, H. 942, 943, 946, 966, 967, 981, 982
 Lechevallier, A., vgl. Amrollah-Madjdabadi, A. 348, 352, 357, 363
 Lechtken, P., vgl. Hesse, G. 136
 Leclercq, M., vgl. Brienne, M.-J. 202
 Ledds, W.G., vgl. Gilmour, J. 32, 33
 Ledeen, R., vgl. Yu, R.K. 1055
 Lederman, I., vgl. Jacquinet, J.-C. 715, 717, 730, 954, 956, 1008, 1009
 –, vgl. Petitou, M. 696, 715, 863, 1008
 –, vgl. Sinay, P. 696, 697, 863, 1008
 Lednicer, D., vgl. Hauser, C.R. 237
 Lee, A.C., vgl. Barrett, A.G.M. 816, 894, 940, 974
 Lee, C.-M., u. Kohn, H. 580
 Lee, E.E., Keaveney, G., u. O'Colla, P.S. 971
 Lee, J.B., vgl. Downie, I.M. 661
 –, u. Nolan, T.J. 661, 662, 663
 Lee, K.-I., vgl. Kim, W.-J. 92
 Lee, R.T., u. Lee, Y.C. 767
 Lee, S.D., vgl. Chan, T.H. 39
 Lee, S.-L., vgl. Wolfe, S. 310, 311, 312, 313
 Lee, W.S., vgl. Wolfe, S. 310, 311, 312, 313
 Lee, Y.C., vgl. Lee, R.T. 767
 Lees, M., vgl. Riahi, M.A. 324
 Lefar, M.S., u. Weill, C.E. 652
 Le Floch, Y., Brault, A., u. Kerfanto, M. 415, 551
 Leftin, J.H., u. Lichtin, N.N. 801, 802
 Le Gallic, J., vgl. Lubineau, A. 976
 Leger, A., vgl. Bourzat, J.-D. 104
 Leggetter, B.E., vgl. Clark, N.G. 350, 352, 361, 373
 Lehmann, H., vgl. Neuenschwander, M. 101
 Lehmann, J. 623
 –, u. Beck, D. 898
 –, vgl. Blanc-Muesser, M. 752
 –, vgl. Dettinger, H.-M. 752, 753
 –, vgl. Wallenfels, K. 834, 842, 843
 –, u. Zieger, B. 842
 –, u. Ziser, L. 752, 753
 Lehn, J.-M., vgl. Graf, E. 50
 Lehnert, W., vgl. Böhme, H. 204, 218, 220, 248, 593, 594
 Lchong, N., vgl. Hanessian, S. 884, 890
 Leiblein, F., vgl. Unterhalt, B. 392
 Leigh, D.A., vgl. Kihlberg, J.O. 889, 930, 934, 959, 1002
 Leir, C.M. 404, 405
 Leitermann, H., vgl. Grashey, R. 601, 602
 Leiting, B., vgl. Tietze, L.F. 755, 756
 Lelenina, N.S., vgl. Lapkin, I.I. 412
 Leloir, L.F., u. Cardini, C.E. 783
 Le Men, J., vgl. Cavé, A. 212
 Lemieux, R.U. 626, 680, 689, 694, 714, 762, 782, 807, 848, 897, 917
 –, Abbas, S.Z., Burzynska, M.H., u. Ratcliffe, R.M. 655, 656, 666, 985, 1016
 –, u. Chung, B.Y. 666, 856
 –, u. Bauer, H.F. 917
 –, u. Brice, C. 680, 730
 –, Bundle, D.R., u. Baker, D.A. 909
 –, Ciper, J.D.T. 730, 731
 –, Cromer, R., u. Spohr, U. 721, 733, 856, 909
 –, u. Driguez, H. 733, 745, 785, 856, 857, 909, 992
 –, Earl, R.A., James, K., u. Nagabhushan, T.L. 938
 –, Frage, E., u. Watanabe, K.A. 803
 –, u. Fraser-Reid, B. 652, 653, 691, 692, 693, 802, 803
 –, u. Gunner, S.W. 1015
 –, u. Hayami, J.-I. 646, 687, 688
 –, Hendricks, K.B., Stick, R.V., u. James, K. 908, 909, 910
 –, vgl. Hindsgaul, O. 720, 721, 739, 852, 856, 909
 –, u. Howard, J. 682
 –, u. Huber, G. 682, 807, 893, 917, 918
 –, Ito, Y., James, K., u. Nagabhushan, T.L. 654, 938, 939, 1015, 1016, 1017
 –, James, K., u. Nagabhushan, T.L. 938, 939, 1016, 1017
 –, –, u. Ito, Y. 1015, 1016
 –, u. Levine, S. 803, 1032

- , u. Morgan, A. R. 675, 687, 730, 732, 803, 941, 1031, 1032, 1033
- , u. Nagabushan, T. L. 654, 938, 1015
- , –, Clementson, K. J., u. Tucker, L. C. N. 938
- , –, u. Gunner, S. W. 654, 938, 1015
- , –, u. James, K. 654, 938, 1015
- , –, u. O'Neill, I. K. 654, 655, 938, 939, 1015, 1016
- , u. Ratcliffe, R. M. 722, 729, 781
- , –, Arreguin, B., de Vivar, A. R., u. Castillo, M. J. 901, 902
- , vgl. Sabesan, S. 696, 697, 849, 852, 981
- , u. Shyluk, W. P. 777, 778, 835, 839
- , vgl. Spohr, U. 696, 697, 721, 856, 859, 909
- , u. Stick, R. V. 1016
- , Takeda, T., u. Chung, B. Y. 687, 688, 710, 727, 850, 981, 982, 984
- Lemke, T. E., Snady, jr., H. W., u. Heindel, N. D. 606
- Lempert, L., vgl. Lempert-Sréter, M. 584
- Lempert-Sréter, M., Solt, V., u. Lempert, L. 584
- Lenard, K., vgl. Taylor, E. S. 614
- Lengyel, I., vgl. Weygand, F. 293, 309, 311, 312, 334, 336
- Lenke, D., vgl. Fricker, F.-F. 57
- Lenning Chemicals Ltd. 51
- Lensovet Technological Institute, Leningrad 78
- Lentz, D., Brüdgam, I., u. Hartel, H. 579
- Leonard, N. J., u. Hauck, F. P. 210, 211
- , Hay, A. S., Fulmer, R. W., u. Gash, V. W. 210
- , vgl. Rasmusen, M. 7
- Leonhard, N. J., u. Klainer, J. A. 229, 232, 239
- , vgl. Kleenan, T. R. 229, 232
- , u. Paukstelis, J. V. 228, 229, 230, 231, 232, 234
- Leontein, K., Nilsson, M., u. Norberg, T. 885, 911
- Le Pendu, J., vgl. Hindsgaul, O. 720, 721, 739, 852, 856, 909
- Lerch, A., vgl. Schöllkopf, U. 42
- Lerche, H., vgl. Severin, T. 231, 237
- , u. Severin, T. 231, 245, 390
- Lergenmüller, M., vgl. Lichtenthaler, F. W. 973
- Lerner, L., vgl. Kovac, P. 685, 686, 899
- Leroux, J., u. Perlin, A. S. 660, 661, 695, 734, 773, 775, 922
- Le Rouzic, A., vgl. Kerfanto, M. 574
- Le Roy, D. J., vgl. Bandy, J. H. 124
- Leroy, J., Bensoam, J., Humilicr, M. Wakselman, C., u. Mathey, F. 55
- Leschinsky, K. L., vgl. Chupp, J. P. 291, 304, 307, 313
- Leschinsky, W., vgl. Bergmann, M. 707
- Lesimple, P., Beau, J.-M., u. Sinay, P. 652
- Leston, G., vgl. Feuer, H. 355
- Lettre, H., u. Hagedorn, A. 785
- Leuchs, H., Wulkow, G., u. Gerland, H. 313, 315
- Levas, E., vgl. Freche, P. 271
- Levchenko, E. S., vgl. Zhorteyak, V. N. 66
- Levene, P. A., u. Raymond, A. L. 692
- , –, u. Dillon, R. T. 762
- , u. Tipson, R. S. 707
- Lever, O. W., vgl. Maleki, M. 37
- Levering, D. R. 351, 358
- Levesque, G., vgl. Bonnans-Plaisance, C. 147, 151
- Levi, I., vgl. Evans, T. H. 764, 766
- Levinc, S., vgl. Lemieux, R. U. 803, 1032
- Levisalles, J., vgl. Al Adel, I. 119
- Levkovskaya, G. G., vgl. Mirskova, A. N. 147, 151
- Levy, G. A., vgl. Conchie, J. 674, 675, 692, 762, 782, 783, 784, 816, 819, 834, 838
- Levy, A., vgl. Flowers, H. M. 898
- , Flowers, H. M., u. Sharon, N. 898
- Ley, L., vgl. Hagemann, H. 329
- Ley, S. V., vgl. Brown, D. S. 930
- , vgl. Bulmann-Page, P. C. 58
- , vgl. Edwards, M. P. 5
- Lhommet, G., vgl. Haddad, M. 266
- Li, C., Sammes, M. P., u. Harlow, R. L. 465
- Li, S. W. vgl. Sosnovsky, G. 99
- Liang, G., vgl. Olah, G. A. 13
- Libman, N. M. 228, 229, 230, 232, 264, 265
- Lichtenthaler, F. W., Cuny, E., u. Weprek, S. 692, 973
- , Jarglis, P., u. Hempe, W. 21
- , vgl. Kaji, E. 1022
- , u. Kaji, E. 973, 1017, 1022
- , –, u. Weprek, S. 692, 973, 1017, 1022
- , Klarcs, U., Lergenmüller, M., u. Schwidetzky, S. 973
- , Sakakibara, T., u. Egert, E. 691
- , –, u. Oeser, F. 691, 693
- Lichtin, J. L., vgl. Milstein, S. R. 385
- Lichtin, N. N., vgl. Leftin, J. H. 801, 802
- , vgl. Manolopoulos, P. T. 800
- Lidak, M. Y., vgl. Karpeiskii, M. Ya. 47
- , vgl. Kaulinya, L. T. 16, 20
- Lidert, Z., vgl. Gronowitz, S. 310
- , u. Gronowitz, S. 285, 288, 314
- Lidor, R., vgl. Shatzmiller, S. 342
- Lie, G. O., vgl. Griesbaum, K. 55
- Liebermann, S. V. 574
- Liebig, J. 571, 574
- Liebscher, J., u. Hartmann, H. 207, 228, 242, 254–258
- Liepin'sh, É. É., vgl. Kaulinya, L. T. 16, 20
- , vgl. Zhuk, R. A. 28
- Liermain, A., vgl. Golse, R. 51
- Liljefors, S., vgl. Gronowitz, S. 258
- Lilly, Eli and Co. 118, 274, 385
- Lim, J. J., vgl. Kahne, D. 894
- Lim, L. B. L., vgl. Crich, D. 9, 10, 12
- Lim, R. M., vgl. Jung, M. E. 2, 32, 36
- Lim, S. T., vgl. Kim, S. 459
- Lim, T., vgl. Heyns, K. 1032
- Lin, J.-C., vgl. Beauchamp, L. M. 39
- Lin, T.-S., u. Harmon, R. E. 679, 720
- Lin, Y., u. Lang, S. A. 242
- Linckens, A., vgl. Scharf, H. D. 136
- Lindberg, B. 808, 833, 915
- , vgl. Arnarp, J. 808
- , vgl. Börjeson, H. 829
- , vgl. Ekborg, G. 971, 972
- , vgl. Erbing, B. 641, 643, 852
- , vgl. Garegg, P. J. 655, 656, 666, 684, 852, 854, 901, 903
- , vgl. Paesu, E. 808, 915
- Lindblom, L., vgl. Brandänge, S. 217
- Lindner, C., vgl. Goerdeler, J. 546
- Lindquist, J. A., vgl. Bollenback, G. N. 819, 820, 827, 835, 838
- Lindsay, D. G., vgl. Anderson, J. C. 74
- Lindsey, J. S., Schreiman, I. C., Hsu, H. C., Kearney, P. C., u. Marguerettaz, A. M. 423
- Lindstaedt, J., vgl. Schaumann, E. 528

- Lineback, D.R., vgl. Wolfrom, M.L. 897
- Linek, K., vgl. Stankovich, L. 764, 766
- Link, K.P., vgl. Ballou, C.E. 764
- Linkova, M.G., vgl. Vasileva, T.P. 160
- Linn, J.A., vgl. Kelley, J.L. 614, 615
- Lipina, E.S., vgl. Nekrasova, G.V. 351
- , Pavlova, F.Z., u. Perekalin, V.V. 355
- , vgl. Zagibalova, L.Ya. 356
- Lipka, P., vgl. Borowiecka, J. 1044
- Lippacher, E., vgl. Schnierle, F. 224, 258
- Lippert, B.J., vgl. Farr, R.A. 43
- Lippert, G., vgl. Asinger, F. 417
- Lipshutz, B.H., Huff, B. u. Hagen, W. 5
- , u. Pegram, J.L. 5, 48
- Liptak, A., vgl. Fügedi, P. 957
- , vgl. Olah, V.A. 682, 684, 957, 958, 966
- , vgl. Szurmai, Z. 736, 856, 859, 875
- Lipton, M.F., vgl. Cram, D.J. 220
- Liskamp, R.M.J. 175
- , vgl. Broek, L.A. 172
- , vgl. Ottenheim, H.C.J. 172
- Lissel, M. 410
- Litterscheid, F.M. 266, 267
- Little, N., vgl. Duke, J. 819
- Littmann, O., u. Hess, K. 784
- Litvak, M.M., vgl. Betaneli, V.I. 877, 878
- , Betaneli, V.I., Backinowsky, L.V., u. Kochetkov, N.K. 877
- Liu, C.-M., Warren, C.D., u. Jeanloz, R.W. 662
- Liu, M.-Y., vgl. Kalabina, A.V. 63, 77, 153
- Lius, M., vgl. Laato, H. 87
- Lloyd, D., u. McNab, H. 207, 227
- Lloyd, P.F., Evans, B., u. Fiedler, R.J. 1003
- , u. Roberts, G.P. 1003
- Lo, L., vgl. Gauthier, J.Y. 419
- Lobanov, O.P., vgl. Martynyuk, A.P. 337, 339
- Lockhoff, O., vgl. Lorentzen, J.P. 885
- , vgl. Paulsen, H. 687, 715, 716, 777, 778, 780, 785, 863, 903, 905, 906, 908, 909, 910, 943, 953, 965, 966, 967, 981, 984, 985, 990, 1005, 1007, 1008, 1012
- Lode, A., vgl. Wanag, G. 347, 362
- Löbering, H.-G., vgl. Jutz, C. 207, 248, 256
- Löchel, W., vgl. Wanzlick, H.-W. 578, 579
- Loeffler, H.-P., vgl. Seufert, W. 138
- , Thym, S., Koenig, K.-H., u. Zeeh, B. 332, 333
- Loeffler, R.S.T., Woodcock, D., Carter, G.A., u. Johnson, D.M. 291
- Lögers, M., vgl. Tietze, L.F. 753, 754, 755
- Löhr, H.-G., u. Vögtle, F. 242
- Lönn, H. 721, 852, 885, 887, 888, 930, 931, 932, 999, 1001
- , vgl. Birberg, W. 1060, 1061
- , vgl. Fügedi, P. 846, 884, 897, 930, 1002
- , u. Lönngren, J. 908, 943
- , u. Stenvall, K. 1060
- Lönngren, J., vgl. Arnarp, J. 683, 808, 946, 981
- , vgl. Boren, H.B. 954, 955, 1017
- , vgl. Ekborg, G. 874, 954, 956, 971, 972
- , vgl. Lönn, H. 908, 943
- Löser, B., vgl. Brossmer, R. 1055
- Löw, J., vgl. Kuhn, R. 768
- Loffet, A., vgl. Barcelo, G. 122, 126, 132, 133, 134
- Loganathan, D., u. Trivedi, G., K. 824, 825
- Logothetis, A.L. 263
- Logusch, E., vgl. Woodward, R.B. 1030, 1034
- Lohmann, D., vgl. Niedrich, H. 254
- Loibner, H., u. Zbiral, E. 633
- Loiseau, P., vgl. Brienne, M.-J. 202
- Lokaj, F., vgl. Hrabak, F. 102
- Lokaj, J., vgl. Bezdek, M. 95, 102
- , vgl. Vrabel, V. 294
- Lokensgard, J.P., Fischer, J.W., Bartz, W.J., u. Meinwald, J. 32, 34
- Lonchambon, G., vgl. Aumaitre, G. 197, 198, 201
- Londergan, T.E., Hause, N.L., u. Schmitz, W.R. 57, 58
- Long, J.W., vgl. Bollenback, G.N. 819, 820, 827, 835, 838
- Lopez, J.C., u. Fraser-Reid, B. 891, 919
- Lopez-Calahorra, F., vgl. Grandos, K. 549
- Lopez Castro, A., vgl. de Garcia Garcie-Martin, M. 765
- Lorentzen, J.P., Helpap, B., u. Lockhoff, O. 885
- , vgl. Horito, S. 781, 1008, 1020, 1021
- , vgl. Paulsen, H. 670, 696, 715, 717, 880, 882, 905, 907, 946, 948, 949, 1008, 1018, 1020, 1021
- Lorenz, Y., vgl. Seele, R. 275
- Lorey, E.J., vgl. Seebach, D. 477
- Lorey, H., vgl. Reißig, H.-U. 225
- Lotspeich, F.J., vgl. Iffland, D.C. 348, 367
- Lotts, K.D., vgl. Olofson, R.A. 8
- Loubinoux, B., vgl. Colin, J.C. 26, 27
- , Loudert, G. u. Guillaumet, G. 7
- Loudert, G., vgl. Loubinoux, B. 7
- Loughced, G.S., vgl. Davis, C.S. 17
- Loupy, A., vgl. Bram, G. 190, 411
- Louw, R., u. Franken, P.W. 17
- , vgl. van Asten, J.J.A. 146, 149
- Love, A.L., u. Olsen, R.K. 317
- Love, S.G., vgl. Bowmann, N.J. 286
- , vgl. Easton, C.J. 288, 317
- Lown, J.W., Dallas, G., u. Maloney, T.W. 485
- Loy, G., vgl. Bonsignore, L. 38
- Lozinskii, M.O., Kakota, S.N., u. Pelkis, P.S. 397
- Lubineau, A., Auge, C., Bouxom, B., u. Gautheron, C. 1056
- , LeGallic, J., u. Malleron, A. 976
- , u. Malleron, A. 862
- , u. Queneau, Y. 790
- Lucas, H., vgl. van Boeckel, C.A.A. 866
- Lucas, T.J., vgl. Marousck, V. 794, 923
- , u. Schuerch, C. 941
- Lucey, N.M., Mc Carmick, J.E., u. Mc Elkinney, R.S. 277
- Lucien, H.W., u. Mason, C.T. 51
- Luck, E., vgl. Sullivan, F.R. 345, 400
- Ludden, C.T., vgl. Saari, W.S. 99, 323
- Lübben, D., vgl. Hauff, G. 317, 324
- Lüdke, H., vgl. Goerdeler, J. 521
- Luedtke, A.E., vgl. Bruch, M. 401
- Luerssen, K., vgl. Krämer, W. 318
- , vgl. Kuehle, E. 192
- , vgl. Thomas, R. 336
- Lüttke, W., vgl. Diekmann, H. 346
- Lukacs, G., vgl. Bliard, C. 630, 632

–, vgl. Faghih, R. 639
 Lukacs, L., vgl. Castillon, S. 639
 Lukanov, L., vgl. Venkov, A. 313, 315
 Lukyanov, O. A., Melnikova, T. G., u. Kashirdkaya, E. G. 391, 392, 393
 –, Onishchenko, A. A., Pokhvisneva, G. V., u. Tartokovskii, V. A. 392
 Luk'yanov, S. M., u. Borodaev, S. V. 1, 86
 Lund, F. J., vgl. Folkmann, M. 123, 124, 129, 131, 132, 138
 Lundt, I., vgl. Bock, K. 651, 652, 691, 699, 700, 1037, 1038, 1046, 1047
 –, vgl. Fogh, A. 699, 700, 715
 –, vgl. Köpper, S. 666, 667
 –, u. Pedersen, C. 627, 641, 643, 652, 653, 689, 712, 713
 –, u. Skelback-Pedersen, B. 707
 –, vgl. Thiem, J. 1045, 1046
 –, Thiem, J., u. Prahst, A. 1034, 1037, 1045, 1046
 Luo, X.-G., vgl. Feuer, H. 352
 Luputiu, G., u. Moll, F. 565
 –, u. Moll, G. 293
 Lur'e, L. F., vgl. Gorbatenko, V. I. 331
 –, vgl. Lazukina, L. A. 261
 Lust, S., vgl. Curtze, J. 101
 Luts, H. A. 579
 Lutsenko, V. A., vgl. Koren'kova, O. P. 47
 Lutz, P., vgl. Kuhn, R. 674, 678, 1055
 Lutz, R. E., vgl. Browne, C. L. 105
 Luzgina, G. M., vgl. Vereshchagin, L. I. 393
 Lyabinskaya, O. V., vgl. Ibragimov, M. A. 10, 65
 Lyamina, T. N., vgl. Berestovitskaya, V. M. 355
 Lyashenko, G. S., vgl. Shostakovskii, M. F. 77
 Lynch, J. E., Riseman, S. M., Laswell, W. L., Tschaen, D. M., Volante, R. P., Smith, G. B., u. Shinkai, I. 314
 Lythgoe, B., vgl. Davoll, J. 651, 674, 676, 690

M

Ma, K. W., vgl. Groves, J. T. 89
 Maag, H., vgl. Schreiber, J. 220, 221, 266, 267
 Maas, G., vgl. Singer, B. 245
 –, Singer, B., Wald, P., u. Giminy, M. 228, 245

McAdam, C. P., vgl. Copeland, C. 666, 667
 McAdams, L. V., vgl. Carpino, L. A. 194, 195, 196, 202
 McAlees, A. J., vgl. McCrindle, R. 10, 34
 Macaluso, A., vgl. Hamer, J. 602
 McArthur, C. R., vgl. Koyano, K. 330
 McBee, E. T., vgl. Serfaty, I. W. 42
 –, vgl. Truce, W. E. 142, 143
 McBride, J. M., vgl. Malament, D. S. 399, 400, 401
 Maccagnani, G., vgl. Bonnini, B. F. 418, 514, 515
 Mc Carmick, J. E., vgl. Lucey, N. M. 277
 McCarthy, J. R., vgl. Witten, J. P. 5
 McCaully, R. J. 291
 Maccioni, A., vgl. Bonsignore, L. 38
 McCloskey, C. M., Pyle, R. E., u. Coleman, G. H. 785, 849, 851
 McConbie, H., vgl. Alexander, J. R. 171
 Mc Comsey, D. F., vgl. Mills, J. E. 220
 McConnell, M. R., vgl. Heasley, V. L. 362
 Mc Cormick, J. E. 764, 765
 –, u. McElhinnery, R. S. 277
 McCrindle, R., u. McAlees, A. J. 10, 34
 McDevitt, R. E., vgl. Konradson, P. 887, 891, 952, 953, 1028
 Mac Donald, D. L., vgl. Kuhn, R. 674, 678, 1055
 McDonald, E., vgl. Battersby, A. R. 273
 –, vgl. Bryant, R. J. 435
 Macdonald, J. F., u. McKenzie, T. C. 628
 McDonald, R. N., u. Cousins, R. C. 30
 –, u. Steppel, R. N. 55
 –, u. Tabor, T. E. 55
 MacDougall, G. C., vgl. Majeed, N. N. 345, 364
 McElhinnery, R. S., vgl. McCormick, J. E. 277
 Mc Elkinney, R. S., vgl. Luccy, N. M. 277
 Mc-Elvain, S. M., u. Curry, M. J. 43
 –, u. Stammer, C. H. 58
 McGee, P. S. 192
 McGregor, W. S., vgl. Bennett, C. F. 197
 Machiguchi, T., Yamamoto, Y., Hoshino, M., u. Kitahara, Y. 447
 Machinami, T., u. Suami, T. 794

Mc Intosh, J. M., Pillon, L. Z., Acquaah, S. O., Green, J. R., u. White, G. S. 264, 265, 266
 Mack, H., u. Hanach, H. 72
 McKay, W. R., u. Proctor, G. R. 34
 McKenna, W. P., vgl. Finke, R. G. 128
 McKenzie, T. C., vgl. Macdonald, J. F. 628
 McKervey, M. A., vgl. Cronin, J. P. 407, 448
 –, vgl. Dilworth, B. M. 142, 146, 159
 –, u. Patananukul, P. 158
 McKinley, I. R., vgl. Briggs, J. 816
 Macko, J., vgl. Truchlik, B. 320
 –, Truchlik, S., u. Vrzgula, D. 320
 McLaren, J. M., Stick, R. V., u. Webb, S. 664, 665
 McLaren, L., vgl. Inglis, G. R. 800, 801
 McLean, A., vgl. Fraser-Reid, B. 806
 McLean, D., vgl. Still, I. W. Y. 164
 McLean, R. L., vgl. Stevens, C. L. 33, 34
 MacLeay, R. E., vgl. Lange, H. C. 395
 McMelvain, S. M., u. Fajardo-Pinzon, B. 109
 McMullen, G. L., vgl. Schweikert, O. 110, 111
 McNab, H. 390
 –, vgl. Lloyd, D. 207, 227
 McOmie, J. F. W. 4
 McPhail, A. T., vgl. Green, M. Y. 171
 Macripò, M. A., vgl. Donati, D. 241
 McVie, G. I., vgl. Palmer, M. H. 74, 75, 76
 Madison, N. L., vgl. Merrill, C. I. 80
 Maeta, H., vgl. Matsumoto, T. 792, 866, 868, 913
 –, vgl. Suzuki, K. 644, 792, 793, 865, 866, 867, 868
 Magat, M., vgl. Bergmann, E. 447
 Maggio, J. E., vgl. Mock, W. L. 566
 Magnusson, B. 418
 Magnusson, G., vgl. Dahmen, J. 777, 779, 990
 –, vgl. Kihlberg, J. 638, 639
 –, Noori, G., Dahmen, J., Frejd, T., u. Lave, T. 777
 Maharov, S. P., vgl. Martynov, I. V. 369, 386

- Mahjoub, A., vgl. Bonnans-Plaisance, C. 147, 151
 Mahni, F., vgl. Katritzky, A. R. 268, 489
 Mahuzier, G., vgl. Brienne, M.-J. 202
 Maia, A., vgl. Cinquini, M. 175
 Maier, D. P., vgl. Van Allan, J. A. 186
 Maier, L., vgl. Kunz, W. 272
 –, Kunz, W., u. Rist, G. 272
 Maier, R., vgl. Effenberger, F. 71
 Maier, W. F., vgl. Reetz, M. T. 210, 282
 Maierhofer, A., vgl. Weygand, F. 293, 309, 311, 312, 334, 336
 Maioarana, S., vgl. Del Buttero, P. 173, 191
 Maitte, P. 19
 Majced, N. N., Mac Dougall, G. C., Porte, A. L., u. Sadler, I. H. 345, 364
 –, u. Porte, A. L. 345, 364
 Makabe, T., vgl. Takikawa, Y. 418
 Makarov, K. N., Abroskina, T. N., Cheburkov, Yu. A., u. Knunyants, I. L. 73
 Maki, T., Nakamura, H., Tejima, S., u. Akagi, M. 690
 –, u. Tejima, S. 690
 Makin, S. M., Shavrygina, O. A., Berezhnaya, M. I., u. Kirillova, G. V. 252
 Makino, T., vgl. Hirai, S. 92, 100, 129, 133
 Makosza, M., Danikiewicz, W., u. Wojciechowski, K. 194
 –, Glinka, T., Ostrowski, S., u. Rykowski, A. 194
 –, vgl. Jonczyk, A. 28, 191
 –, Kwast, A., Kwast, E., u. Jończyk, A. 69, 359
 –, vgl. Russel, G. A. 349, 383, 384, 387
 Makovetskii, Yu. P., vgl. Kukhar, V. P. 225
 Maksyutin, Yu. K., vgl. Kolmakova, E. F. 65, 66
 Malament, D. S., u. Mc Bride, J. M. 399, 400, 401
 Malanga, C., vgl. Menicagli, R. 12
 Malassa, I., vgl. Matthies, D. 291, 295, 296
 –, u. Matthies, D. 294
 Malatesta, V., vgl. Cocivra, M. 146
 Malek, J., vgl. Hajek, M. 116
 Maleki, M., Miller, J. A., u. Lever, O. W. 37
 Malfroot, T., vgl. Bowman, M. P. 126
 –, vgl. Olofson, R. A. 122, 125, 137, 139
 –, Pitcau, M., Senet, J.-P. 135, 140
 –, u. Senet, J.-P. 126
 Malhotra, S. S., u. Whiting, M. C. 246
 Mallams, A. K., vgl. Daniels, P. J. L. 799, 800
 –, vgl. Kugelman, M. 655, 656, 1016
 –, Saluja, S. S., Crowe, D. F., Detre, G., Tanabe, M., u. Yasuda, D. M. 655, 656, 1016
 Malleron, A., vgl. David, S. 869, 870, 973, 1022
 –, vgl. Lubineau, A. 862, 976
 Mallory, D., vgl. Nielsen, A. T. 571
 Maloney, T. W., vgl. Lown, J. W. 485
 Malpass, J. R., vgl. Davics, J. W. 206, 211
 Malysheva, N. N., vgl. Klimov, E. M. 969
 –, vgl. Kochetkov, N. K. 721, 849, 856, 858, 874, 934, 935, 954, 963, 971, 972
 Malyuta, N. G., vgl. Trusova, T. V. 355, 359, 360
 Mamakina, Z. P., vgl. Bodrikov, I. V. 21
 Mamedov, A. A., vgl. Andrianov, K. A. 49
 Mamedov, G. K., vgl. Aliev, F. C. 54
 Mamedov, S., u. Alieva, K. M. 48
 –, Avanesyan, M. A., u. Alieva, K. M. 46
 –, u. Khydyrov, D. N. 11
 Manas, A. R. B., u. Smith, R. A. J. 453
 Mancelle, N., vgl. Duhamel, L. 575
 Mangold, D., vgl. König, K.-H. 327
 Manimaran, T., vgl. Boyer, J. H. 363
 –, vgl. Mock, W. L. 566
 Mannhardt, K., vgl. Szeimies, G. 271
 Manoharan, M., vgl. Eliel, E. L. 12, 59
 Manolopoulos, P. T., Mednick, M., u. Lichtin, N. N. 800
 Manro, A., vgl. Collins, P. M. 707
 Mans, L., vgl. Wurster, I. 400, 401
 Mantle, W. S., vgl. Hancock, J. R. 142, 145, 146
 Manville, J. F., vgl. Hall, L. D. 629, 641, 647
 Mao, M. K. T., vgl. Trost, B. M. 71
 Maquenne, L. 769
 Maracek, V., vgl. Ohle, H. 705, 706
 Marais, C. F., vgl. Holzapfel, C. W. 629, 799
 Maranduba, A., u. Veyrieres, A. 995
 Marcand, E., vgl. Morel, G. 406
 Marchalin, M., Svetlik, J., u. Nartvon, A. 592
 Marchand, A. P., Arney, jr., B. E. u. Dave, P. R. 619
 Marchand-Brynaert, J., u. Ghosez, L. 263
 Marchenko, A. P., vgl. Kukhar, V. P. 225
 Marchenko, G. A., Punegova, L. N., Shitova, T. S., Romanko, N. A., u. Egorova, L. S. 392
 Marchenko, N. B., u. Granik, N. B. 244
 Marcum, V. V., vgl. Tuleen, D. L. 189
 Marcus, D. M., vgl. Adamson, J. 630
 Marcus, H. J., vgl. Frankel, M. B. 360, 382, 383, 386
 Mardis, W. S., vgl. Carlson, R. G. 481
 Marecek, W., vgl. Ohle, H. 680, 707, 709
 Marci, A. A., u. Raphael, R. A. 385
 Marelli, P., vgl. Almirante, N. 587
 Marguerettaz, A. M., vgl. Lindsey, J. S. 423
 Marguerite, J., vgl. Salaün, J. 53
 Mariano, P. S. 204
 –, vgl. Ullrich, J. W. 245, 252
 Maring, C. J., vgl. White, D. R. 218
 Marino-Albernas, J. R., vgl. Campos-Valdes, M. T. 990
 –, Verez-Bencomo, V., Gonzales, L., u. Perez, C. S. 863
 Markaryan, Sh. A. 71
 Markov, V. I., vgl. Prosyani, A. V. 288, 389
 –, Prosyani, A. V., Fedosecnko, D. V., Loban', S. V., u. Starovoitov, V. V. 236
 Markovskii, L. N., vgl. Andreevskaya, O. I. 17
 Maron, L., u. Garegg, P. J. 683, 940, 943, 944, 946, 947
 Marone, E., vgl. Del Buttero, P. 173
 Marousek, V., Lucas, T. J., Wheat, P. E., u. Schuerch, C. 794, 923

- Marquet, J., u. Moreno-Mañas, M. 9
- Marquez, A., vgl. Pavez, H. 547f.
- , vgl. Rodriguez, H. 547
- Marra, A., Shun, L. K. S., Gauffeny, F., u. Sinay, P. 1015
- , u. Sinay, P. 1060, 1061, 1067, 1068
- Marsden, J. V., vgl. Brownlee, J. P. E. 5
- Marsh, C. A., vgl. Conchie, J. 762, 782, 816
- Marsh, F. D. 88
- Marштupa, V. P., vgl. Sheinkman, A. K. 283, 314
- Marson, C. M., vgl. Katritzky, A. R. 487, 543, 544
- Martens, J., vgl. Schwarze, W. 315
- Martin, A., vgl. Monneret, C. 701, 809, 810, 1026, 1027, 1034
- , Pais, M., u. Monneret, C. 1026, 1034
- Martin, F., vgl. Böhme, H. 595
- Martin, F. J., vgl. Politzer, P. 2
- Martin, F. T., vgl. Douglass, I. B. 160
- Martin, J. C., vgl. Ghosh, S. S. 423
- , vgl. Timberlake, J. W. 401
- Martin, J. L., vgl. Heasley, V. L. 54
- Martin, K. A., vgl. Heasley, V. L. 362
- Martin, M. L., vgl. Dorie, J. 243
- Martin, P., vgl. Belluš, D. 111, 136
- Martin, S. F., vgl. Davidsen, S. K. 320, 321
- Martin, W. B., vgl. Zang, H. E. 284, 291, 299
- Martinetz, D. 79
- , vgl. Mühlstädt, M. 65, 85, 110
- Martinez, J., vgl. Barcelo, G. 130, 134
- , vgl. Jaouad, M. 122, 130, 134, 140
- Martínez-Martorell, V., vgl. Juliá, S. 268, 273
- Martvoň, A., u. Uher, M. 329
- , u. Stankovský, Š. 329
- Martyn, R. J., vgl. Hartshorn, M. P. 377
- Martynov, I. V., Anufriev, V. I., Uvarov, V. I., u. Brel, V. K. 369
- , Bikineev, R. Kh., u. Uvarov, V. I. 381, 382, 383
- , u. Kruglyak, Yu. L. 350
- , u. Maharov, S. P. 369, 386
- , Postnova, L. V., Bikineev, R. Kh., u. Yurtanov, A. I. 348
- , Stoyankova, E. V., u. Yurtanov, A. I. 350, 382, 386
- , vgl. Yurtanov, A. I. 386
- , Zavel'skii, V. O., Kovalenko, S. V., u. Yartanov, A. I. 386
- Martynyuk, A. P., Brovarets, V. S., Lobanov, O. P., u. Drach, B. S. 337, 339
- Martz, J. T., vgl. Cagnon, G. 125
- , vgl. Olofson, R. A. 122, 125, 126, 136, 137, 138, 139, 140
- Marui, S., vgl. Mukaiyama, T. 813
- Maruyama, S., vgl. Suzuki, H. 375
- Marvel, C. S., u. Porter, P. K. 47
- Marx, P., vgl. Tietze, L. F. 757, 917, 918
- Maryanoff, C. A., vgl. Mills, J. E. 220
- Marzin, C., vgl. Elguero, J. 342, 343, 387, 388
- Marzorati, L., vgl. Wladislaw, B. 407, 408
- Mas, M., Sola, J., Solans, X., u. Aguilo, M. 267
- Maslankiewicz, A., u. Skryrek, L. 142, 145
- Maslova, L. S., vgl. Kostsova, A. G. 200
- Masnovi, J. M., vgl. Duncan, J. A. 238
- Mason, C. T., u. Gist, L. A. 8
- , vgl. Lucien, H. W. 51
- Masse, R., vgl. Kavadias, G. 905, 907
- Mastryukova, T. A., Shipov, A. É., Mndzhoyan, Z. O., Roslavtseva, S. A., Kagan, Yu. S., Ershova, E. A., Petroskii, P. V., u. Kabachnik, M. I. 301, 302
- , Zhdanova, S. V., Shipov, A. E., u. Kabachnik, M. I. 170
- Masuda, H., vgl. Tatsuta, K. 799, 890, 1024
- Masuda, R., vgl. Hajo, M. 170, 174, 175
- , vgl. Kamitori, Y. 436, 437
- Masuda, T., Fukukawa, N., u. Oac, S. 146, 149
- Masure, D., vgl. Normant, J. F. 44
- Masuyama, Y., vgl. Ueno, Y. 175
- Matacz, Z., Piotrowska, H., u. Poplawska, M. 348, 349, 363
- Matawan, N. J., vgl. Newman, N. F. 322
- Materina, I. A., vgl. Trushin, B. N. 244
- Mathey, F., vgl. Leroy, J. 55
- Mathison, I. W., vgl. Stanley, J. W. 229
- Matseescu, G. D., vgl. Olah, G. A. 13
- Matsui, M., vgl. Ogawa, T. 684, 685, 734, 735, 777, 795, 797, 829, 862, 874, 943, 954, 982, 983
- Matsumoto, H., vgl. Ogata, M. 204, 270, 275, 276
- Matsumoto, K., vgl. Yoshida, H. 424
- Matsumoto, M., vgl. Ando, T. 75
- Matsumoto, T., Katsuki, M., u. Suzuki, K. 817, 818
- , vgl. Kimura, Y. 1029
- , Macta, H., Suzuki, K., u. Tsuchihashi, G. 792, 866, 868, 913
- , vgl. Suzuki, K. 644, 792, 793, 865, 866, 867, 868
- Matsumura, Y., vgl. Shono, T. 211
- Matsuno, A., vgl. Ishido, Y. 811, 841
- Matsuno, K., vgl. Suami, T. 674, 976, 979
- Matsuo, M., vgl. Moss, R. A. 402
- Matsuo, T., vgl. Kishimoto, S. 314
- Matsushima, Y., vgl. Arita, H. 1032
- Matsuura, Y., vgl. Imoto, M. 633, 636, 642, 645, 1074
- Matsuyoshi, I., vgl. Furuya, Y. 110
- Matsuzaki, K., vgl. Yamamoto, I. 187, 188
- Matsuzawa, T., vgl. Tada, M. 628
- Matta, K. L., vgl. Abbas, S. A. 823
- , u. Bahl, O. P. 992
- , u. Barlow, J. J. 822, 992, 993
- , vgl. Dubey, R. 909
- , vgl. Jain, R. K. 823
- , Johnson, E. A., u. Barlow, J. J. 747, 748, 992, 995
- , vgl. Kohata, K. 823
- , Piskorz, C. F., u. Barlow, J. J. 823
- , vgl. Rana, S. S. 821, 856, 858
- , vgl. Sarkar, A. K. 941
- , vgl. Thomas, R. L. 749, 1055, 1057
- Mattern, G. 273
- , vgl. Rüfenacht, K. 271, 272, 273, 302
- Matthews, D. P. 223, 247
- , vgl. Wagner, E. R. 222, 223, 225, 253, 260
- , vgl. Witten, J. P. 5

- Matthies, D. 284, 291, 292, 293, 294, 296, 298, 334, 335, 599
 –, Bartsch, B., u. Richter, H. 297
 –, u. Büchling, U. 295, 297, 298
 –, u. Hain, K. 295
 –, vgl. Kaupp, G. 317, 318, 324
 –, vgl. Koeppen, J. 295, 296
 –, vgl. Malassa, I. 291, 294, 295, 296
 –, u. Siewers, S. 204, 296
 –, u. Vogt, A. 301, 335
 Mattok, G. L., u. Phillips, G. O. 679
 Matuszack, M. P. 125
 Matyunick, E. P., vgl. Kalabina, A. V. 63, 77, 153
 Matzner, M., Kurkij, R. P., u. Cotter, R. J. 124, 130
 Maumy, M., vgl. Paul, R. 8
 Maurer, F., vgl. Hofer, W. 25, 26, 27
 –, Riebel, H. J., Schroeder, R., Sirrenberg, W., Hammann, I., Homeyer, B., u. Thomas, H. 192
 Maurer, K. 691
 –, u. Petsch, W. 691
 Mauvernay, R. Y., Busch, N., Moleyre, J., u. Simond, J. 63
 May, E. L., vgl. Latham, jr., G. 820
 May, H.-J., vgl. Baganz, H. 78
 May & Baker Ltd. 32
 Maya, W., vgl. Witucki, E. F. 360
 Maycock, C. D., vgl. Barros, M. T. 426
 Mayer, N. M., vgl. Kresze, G. 345, 364
 Mayer, R., vgl. Dietz, W. 584
 Mayr, H., u. Streipe, W. 1, 11
 –, vgl. von der Brüggen, U. 73
 Mazurek, M., u. Perlin, A. S. 730, 731
 Mazurek, M. A., vgl. Jung, M. E. 2, 32, 36
 Mazzanti, G., vgl. Bonnini, B. F. 418, 514
 Mazzeno, E. L., vgl. Reeves, R. E. 809
 Mecca, T. D., vgl. Bordwell, F. G. 192
 Mechkov, Ts. D., Sulimov, I. G., Usik, N. V., Perekalin, V. V., u. Mladenov, I. 361
 Mednick, M., vgl. Manolopoulos, P. T. 800
 Meerwein, H., Allendörfer, H., Beekmann, P., Kunert, F., Morschel, H., Pawellek, F., u. Wunderlich, K. 208
 –, u. Göbel, H. 14
 –, Hederich, V., Morschel, H., u. Wunderlich, K. 209
 Meguro, H., vgl. Nakajima, T. 628
 –, vgl. Ohru, H. 820
 Meguro, K., vgl. Kuwada, Y. 397
 Mehrsheikh-Mohammadi, M. G., vgl. Creary, X. 193
 Meidar, D., vgl. Olah, G. A. 429
 Meier, H., vgl. Jacob, D. 520
 Meindl, P., u. Tuppy, H. 828, 1054, 1069
 Meinhardt, K.-P., vgl. Hafner, K. 247
 Meinwald, J., vgl. Lokensgard, J. P. 32, 34
 Meisenheimer, J., u. Jung, H. 692
 Meisenheimer, K., vgl. Schlubach, H. H. 769
 Meiser, P., vgl. Fluck, E. 203, 280
 Melchionne, S., vgl. van Duuren, B. L. 670
 Meldal, M., vgl. Bock, K. 669, 736, 875, 908, 946, 954
 Melikyan, G. G., vgl. Bekker, R. A. 13
 Mellema, J.-R., vgl. van Boeckel, C. A. A. 866
 Mellor, J. M. Pathriana, R., u. Smith, N. M. 579
 Mel'nicenko, N. V., vgl. Gorbatenko, V. I. 71
 Mel'nikova, N. B., vgl. Boguslavskaya, L. S. 107
 Mel'nikova, S. F., Kheifets, N. V., u. Aizenshtadt, I. N. 78
 Melnikova, T. G., vgl. Lukyanov, O. A. 391, 392, 393
 Meltz, C. M., u. Volkmann, R. A. 536, 542
 Menard, M., vgl. Banville, J. 304
 Mendez, R., vgl. Juaristi, E. 478
 Mengel, R., vgl. Curtze, J. 101
 –, vgl. Gasteiger, J. 29, 69
 Menicagli, R., Vecchiani, S., Malanga, C., u. Lardicci, L. 12
 Menke, N., vgl. Debuyck, L. 215
 Menkisoglon-Spyroudi, O., u. Varvoglis, A. 2
 Mennig, J., vgl. Asinger, F. 417
 Mcnyhart, M., vgl. Bognar, R. 672, 673, 705
 –, vgl. Farkas, I. 719
 Merck & Co. 33, 34, 49, 99, 124, 129, 133, 138, 140, 141, 295, 322, 323
 Merczegh, P., vgl. Bliard, C. 630
 Merenyi, F., vgl. Svahn, C. M. 91, 100
 Merényi, R., vgl. Huys, F. 279
 –, vgl. Piettre, S. 373
 –, vgl. Reimlinger, H. 286, 291
 –, vgl. Rover-Kevers, M. 279
 Mereyala, H. B., Kulkarni, V. R., Ravi, D., Sharma, G. V. M., Rao, B. V., u. Reddy, G. B. 1030
 –, u. Ravi, D. 1030
 –, vgl. Reddy, G. V. 931
 –, u. Reddy, G. V. 931, 933
 Merrell Dow Pharmaceuticals Inc. 222, 223, 225, 253, 260
 Merrill, C. I., u. Madison, N. L. 80
 Merser, C., u. Sinay, P. 980
 Merten, R., vgl. Hocker, J. 617
 Mertens, J. M. R., vgl. van Boeckel, C. A. A. 696, 1008
 Mertin, A., Thiemann, T., Hanss, I., u. De Meijere, A. 215
 Mesropyan, E. G., vgl. Dangyan, M. T. 108
 Mester, L., vgl. Zemlen, G. 675
 Metter, E. J., vgl. Kuhl, D. E. 628
 Metzger, H., vgl. Müller, E. 364
 Metzner, P., vgl. Beslin, P. 458
 Meyer, B., vgl. Thiem, J. 701, 702, 716, 718, 725, 726, 727, 728, 1026, 1034
 Meyer, G., vgl. Böhme, H. 322
 Meycr, N., vgl. Zech, B. 23
 Meyer, P.-H., vgl. Böhme, H. 120
 Meyer, W. C., vgl. Cook, A. G. 229
 Meyer-Dulheur, K.-H., vgl. Böhme, H. 216, 218
 Meyer zu Reckendorf, W., u. Wassiliadou-Micheli, N. 978, 1003
 Meyers, A. I., Babiak, K. A., u. Campbell, A. L. 115, 116
 –, u. Greene, J. M. 535
 Meyers, C. Y. 183
 –, Ho, L. L., Ohno, A., u. Kagami, M. 189
 –, u. Hua, D. H. 193
 Meyle, E., Schwenckhaus, P., Zsigmondy, M., u. Otto, H. H. 408
 Mcystre, C., u. Miescher, K. 785
 Miano, J. D., vgl. Sandler, S. R. 206, 215
 Michael, A. 819
 Michael, J. P., vgl. Blom, N. F. 363
 –, vgl. Boeyens, J. C. A. 362
 Michalska, M., vgl. Bielawska, H. 1031, 1044
 –, vgl. Bielawski, M. 841
 –, vgl. Borowiecka, J. 1044
 –, u. Borowiecka, J. 1044
 –, u. Michalski, J. 1031, 1044
 Michalska, W., vgl. Wrzeciono, U. 268, 272
 Michalski, J., vgl. Michalska, M. 1031, 1044

- Micheel, F., u. Drescher, E. 977
 –, vgl. Hess, K. 669, 671
 –, u. Hess, K. 674
 –, u. Klemer, A. 626, 627, 641, 791, 812, 813
 –, u. Baum, G. 646
 –, –, Ristic, P., u. Zumbülte, F. 791
 –, –, u. Flitsch, R. 791
 –, –, Nolte, M., Nordiek, H., Tork, L., u. Westermann, H. 639, 640
 –, u. Köchling, H. 674, 678, 796, 798, 992
 –, u. Kreutzer, U. 647, 648, 656, 657, 669
 –, u. Micheel, H. 689, 707, 709
 –, u. Petersen, H. 710, 743, 976
 –, u. Tork, L. 630, 641, 643, 647, 648
 –, van de Kamp, F.-P., u. Petersen, H. 663, 743, 976
 –, –, u. Wulff, H. 708, 743
 Micheel, H., u. Köchling, H. 743
 –, vgl. Micheel, F. 689, 707, 709
 Michel, J., vgl. Schmidt, R.R. 740, 741, 742, 816, 880, 882, 883, 924, 927
 Michel, S.T., vgl. Gadwood, R.C. 1, 8, 36, 45
 Michelbrink, R., vgl. Geursen, R. 236
 Micheli, E., Nicotra, F., Panza, L., Ronchetti, F., u. Toma, L. 1021
 Mitchell, R.H. 142
 Michon, F., vgl. Banoub, J.H. 795
 Middelbos, W., vgl. Zwanenburg, B. 54
 –, Zwanenburg, B., u. Strating, J. 54
 Middleton, B.F. 58
 Middleton, W.J. 457, 632
 –, u. Sharkey, W.H. 161, 164
 Midland Silicones Ltd. 35
 Miekeley, A., vgl. Bergmann, M. 558
 Miertuš, S., vgl. Vrabel, V. 294
 Miescher, K., vgl. Meystre, C. 785
 Miesel, J.L., vgl. Cebalo, T. 274
 Miginiac, L., vgl. Laduranty, J. 536, 537
 Miginiac, M., vgl. Prevost, C. 537
 Miginiac, P., vgl. Picotin, G. 472
 Mihalov, V., vgl. Kovac, P. 670, 682, 684, 701, 719
 Mikhailov, B.M., vgl. Kuimova, M.E. 11
 Mikhailov, S.M., vgl. Karpeiskii, M.Ya. 47
 Mikolajewicz, A., vgl. Jaworski, J. 15
 Milat, M.-L., Amvam Zollo, P.-H., u. Sinay, P.-H. 739
 –, vgl. Jacquinet, J.-C. 860, 925
 –, vgl. Pougny, J.-R. 664, 666, 667, 738, 925
 –, u. Sinay, P. 925
 –, vgl. Warren, C.D. 664, 746, 993
 –, Zollo, P.A., u. Sinay, P. 925f.
 Mildemberger, H., vgl. Opitz, G. 10
 Millar, A., vgl. Katano, K. 943
 Miller, A., vgl. Bedford, C.D. 48, 49, 92
 Miller, D.W., vgl. Grizzle, P.L. 400
 Miller, J.A., vgl. Malcki, M. 37
 Miller, L.L., vgl. Christopf, W.C. 432
 Miller, R., vgl. Kahne, D. 894
 Miller, R.D., u. Hässig, R. 176
 Miller, S.A., u. Gadwood, R.C. 36
 Mills, J.A., vgl. Angyal, S.J. 763
 –, vgl. Frahn, J.L. 764, 765
 –, vgl. Korytnyk, W. 658, 660, 675, 679
 Mills, J.E., Maryanoff, C.A., McComsey, D.F., Stanzone, R.C., u. Scott, L. 220
 Mills, W.S., vgl. Ryan, H. 820
 Milstein, S.R., Orth, D.S., u. Lichtin, J.L. 385
 Miltz, W., vgl. Bretschneider, T. 285
 Milzner, K., vgl. Seckinger, K. 316
 Minami, T., Okabe, A., Kajitani, S., Otsuka, K., u. Ito, T. 271, 272
 Mine, K., vgl. Takeo, K. 682, 689, 787, 819
 Minisci, F., u. Vismara, E. 227
 Minkov, M., vgl. Venkov, A. 313, 315
 Minn, J., vgl. Gates Clarke, J.F. 324
 Minnecmeyer, H.J., Egger, J.A., Holland, J.F., u. Tieckelmann, H. 71
 Mintz, M.J., vgl. Walling, C. 15
 Miranda, E.J., vgl. Soderquist, J.A. 442
 Mironov, V.F., vgl. Gar, T.K. 308
 –, vgl. Kozyukov, V.P. 213, 214, 308, 338
 Mirskov, R.G., vgl. Shostakovskii, M.F. 31, 35
 Mirskova, A.N., vgl. Atavin, A.S. 44
 –, Zorina, E.F., Levkovskaya, G.G., u. Atavin, A.S. 147, 151
 Miruda, W., vgl. Nikolajczyk, M. 146, 148, 149
 Mischke, D.A., vgl. Chupp, J.P. 291, 304, 307, 313
 Mischke, P., vgl. Drosten, G. 456
 –, vgl. Voß, J. 456
 Mishra, L., vgl. Ram, V.J. 565
 Mis'kevich, G.N., vgl. Drach, B.S. 283, 292, 297, 325, 334
 Mistry, J.S., Abraham, D.J., Kozikowski, B.P., u. Hanin, I. 267
 Mitamura, S., vgl. Tsuchihashi, G. 189
 Mitsubishi Chem. Ind. 128
 Mitsudera, H., u. Konishi, K. 346
 Mitsui Petrochemical Industries 110
 Mitsui Toatsu Chemicals, Inc. 271, 272
 Mitsunobo, O. 633
 Mixich, G., u. Zinkl, A. 104
 Miyagi, Y., Moruyama, K., Kurokawa, M., u. Yoshii, A. 568
 Miyai, K., u. Jeanloz, R.W. 656, 938, 976, 977, 1016
 Miyake, A., u. Yamaoka, M. 92, 100
 –, –, u. Numata, M. 92
 –, Yoshimura, Y., u. Numata, M. 92, 101
 Miyake, H., vgl. Ono, N. 154, 410
 Miyakae, M., Tokutake, N., u. Kirisawa, M. 538
 Miyano, S., Hokari, H., u. Hashimoto, H. 218
 –, Jujii, S., Yamoshita, O., Toraishi, N., u. Sumoto, K. 266
 –, Somehara, T., Nakao, M., u. Sumoto, K. 265
 Miyazawa, K., vgl. Araki, K. 828, 1008, 1012
 Miyazawa, T., vgl. Umezawa, S. 1004
 Mizzak, S.A., vgl. Gammill, R.B. 462
 Mizutani, K., vgl. Ohtani, K. 780
 Mladenov, I., vgl. Mechkov, Ts.D. 361
 Mndzhoyan, Z.O., vgl. Mastryukova, T.A. 301, 302
 Mochizuki, S., vgl. Nakagawa, T. 215, 291, 298
 Mochizuki, T., vgl. Kametani, T. 290

- Mock, W. L., Manimaran, T., Freeman, W. A., Kuksuk, R. M., Maggio, J. E., u. Williams, D. H. 566
- Modena, G., vgl. de Lucci, O. 471
- Moe, O. A., vgl. Hard, C. D. 153
- Möhrle, H., u. Dwuletzki, H. 617
- , u. Schulte Herbrüggen, C. 206
- , u. Steigel, A. 206
- Moeller, T., u. Westlake, A. H. 280
- Moering, U., vgl. Schmidt, R. R., 770, 771, 891, 935, 936, 960, 961, 969
- Möbel, W. vgl. Vilsmaier, E. 323
- Moggridge, R. C. G., u. Neuberger, A. 765
- Mogilaiah, K., vgl. Reddy, R. K. 581
- Mogyorodi, F., vgl. Patonay, T. 122, 130
- Moisak, I. E., vgl. Svetlakov, N. V. 387
- Mojik, I., vgl. Truchlik, B. 320
- Molenaar, E., vgl. Strating, J. 158
- , u. Strating, J. 170
- Moleyre, J., vgl. Mauvernay, R. Y. 63
- Molines, H., u. Wakselman, C. 72
- Moll, F., vgl. Luputiu, G. 565
- Moll, G., vgl. Luputiu, G. 293
- Mollenkopf, M., vgl. Kristinsson, H. 274
- Molodtsov, N. V., vgl. Vafina, M. G. 664, 665, 744, 747, 821, 822, 840
- Mombelli, L., vgl. Battersby, A. R. 273
- Monforte, P., vgl. Chimirri, A. 501
- Monma, H., vgl. Yokoyama, M. 511
- Monneret, C., vgl. Boivin, J. 777, 778, 1024, 1029
- , u. Choay, P. 1034
- , vgl. Florent, J.-C. 766
- , vgl. Martin, A. 1026, 1034
- , Martin, A., u. Pais, M. 701, 809, 810, 1026, 1027, 1034
- Monsanto Co. 154, 160, 161, 223, 233, 307, 308, 313, 316
- Monsigny, M., vgl. Rafestin, M.-E. 790, 898
- Monsigny, M. L. P., vgl. Delmotte, F. M. 821
- Monter, R. P., vgl. Feuer, H. 355
- Montgomery, E. M., u. Hudson, C. S. 679, 764, 766
- , Richtmyer, N. K., u. Hudson, C. S. 833, 835, 839
- Montgomery, J. A., vgl. Shealy, Y. F. 199, 200, 201
- Montgomery, R., vgl. Franks, N. E. 795, 797
- Monti, L., vgl. Anselmi, C. 37
- , vgl. Berti, G. 61
- Moody, C. J., vgl. Hassall, C. H. 321
- Mooiwear, H. H., vgl. Rutjes, F. P. J. T. 387, 389
- Moon, D.-W. 128
- Moon, M. W. 394, 395, 396, 397
- Moon, S. S., u. Oh, D. Y. 337
- Moore, A. J., vgl. Bryce, M. R. 458
- Moore, D. W., vgl. Nielsen, A. T. 571
- Moore, J. E. 165
- Moore, J. W., vgl. Andrews, G. C. 65
- Moore, R. E., vgl. Barreson, B. J. 29
- Moos, J., vgl. Bobberg, F. 143
- Mootoo, D. R., vgl. Fraser-Reid, B. 891, 916, 952, 1028
- , u. Fraser-Reid, B. 988, 1011
- , vgl. Konradson, P. 887, 891, 952, 953, 1028
- , Konradson, P., u. Fraser-Reid, B. 952
- , Udodong, U., u. Fraser-Reid, B. 890, 891, 916, 1028
- Morath, R. J., vgl. Stacy, G. W. 516
- Moravcsik, E., vgl. Urögdi, L. 302
- Morel, G., Marcand, E., u. Foucaud, A. 406
- Moreno-Mañas, M., vgl. Marquet, J. 9
- Morf, D., vgl. Böhme, H. 488, 594, 595, 597
- Morgan, A. R., vgl. Lemieux, R. U. 675, 687, 730, 732, 803, 941, 1031, 1032, 1033
- Mori, M., Haga, M., u. Tejima, S. 704
- , vgl. Ito, Y. 865, 866
- , Ito, T., u. Ogawa, T. 835, 957, 958, 959
- , Uzawa, J., u. Ogawa, T. 959
- , vgl. Sato, S. 722, 889, 931, 933, 1002
- Mori, S., vgl. Igarashi, K. 672, 673, 680, 681, 687, 688
- Moriconi, E. J., vgl. Blomquist, A. T. 239
- Morimoto, A., vgl. Natsugari, H. 103, 104, 106
- Morin, J. M., vgl. Boyd, D. B. 301
- Morin, L., vgl. Strobel, M. P. 470
- Morin-Allory, L., vgl. Lancelin, J.-M. 652
- Morishima, H., vgl. Takita, T. 905
- Morishima, N., vgl. Koto, S. 695, 757, 773, 774, 776, 808, 809, 831, 937
- , Koto, S., Kanemitsu, K., u. Zen, S. 670
- , Kusuhara, C., u. Zen, S. 695, 773, 937
- , u. Zen, S. 937
- Morisette, D. G., vgl. Pinto, M. 766
- Moriya, Y., vgl. Yoneda, S. 249
- Morris, J. L., u. Rees, C. W. 160
- Morrison, A. L., u. Rinderknecht, H. 237
- Morschel, H., vgl. Meerwein, H. 208, 209
- Morton, D. R., u. Hobbs, S. J. 438
- Morton, H. E., vgl. Guindon, Y. 4, 702
- Morton, J. A., vgl. Bulmann-Page, P. C. 58
- Moruyama, K., vgl. Miyagi, Y. 568
- Morvan, J. M., vgl. Kerfanto, M. 574
- Mory, R., vgl. Bosshard, H. H. 664
- Mosettig, E., vgl. Latham, jr., G. 820
- Mosher, H. S., vgl. Crumbie, R. L. 352, 360
- , vgl. Shortt, A. B. 253
- Moshkin, P. A., vgl. Bolotina, L. M. 62, 79
- Moskowitz, M., vgl. Grillot, G. F. 497
- Moskva, V. V., vgl. Gazizov, M. B. 36
- Moss, R. A., u. Matsuo, M. 402
- , u. Shieh, W.-C. 73
- Mosser, J., vgl. Creuzet, M.-H. 49
- Mostava, M. I., vgl. Andreev, S. A. 97
- Motoki, S., vgl. Satsumabayashi, S. 34
- Motoyoshiya, J., Nischijima, M., Yamamoto, I., Gotoh, H., Katsube, Y., Ohshiro, Y., u. Agawa, T. 525
- , vgl. Yamamoto, I. 526, 533
- Mousumzade, E. M., vgl. Shikhiev, I. A. 77
- Movsumzade, M. M., Shabanov, A. L., Kyazimov, A. S., u. Kerimova, N. G. 15
- , u. Petrova, N. V. 15

- Mowery, jr., D.F. 767
Mowry, D.T. 103, 105
Muchowski, J.M., vgl. Bray, B.L. 254
Mühlbauer, E., vgl. Klages, F. 1, 52
Mühle, H., vgl. Bigler, P. 95, 96, 101
–, vgl. Neuenschwander, M. 86, 95, 96, 97, 101
Muehlstaedt, M., vgl. Duschek, D. 11
–, Martinez, D., u. Schneider, P. 65, 85, 110
–, Weber, L., u. Birner, P. 389
Müller, A., vgl. Böhme, H. 204, 263, 309, 320
–, vgl. Dornow, A. 348
Müller, E., u. Jochims, J.C. 340
–, Kettler, R., u. Wiessler, M. 390, 391
–, Metzger, H., u. Fries, D. 364
–, u. Thomas, H. 552
Müller, G., vgl. Helberger, J.H. 196, 201
Müller, H. 123, 124, 130, 133
Müller, H.-J., vgl. Bohlmann, F. 250
Müller, H.R., vgl. Sutter, H. 200, 201
Müller, I., Hemmerling, W., u. Wingen, R. 206, 258
–, vgl. Julina, R. 1062
Müller, M., vgl. Hünig, S. 479
Mueller, R.H., vgl. Cook, A.G. 229
Müller, W., vgl. Effenberger, F. 269
–, vgl. Jutz, C. 259
Müller, W.M., vgl. Helferich, B. 687, 787, 788, 855, 897, 911
Münster, P., u. Steglich, W. 331
Müting, P.E., vgl. Asinger, F. 572, 573
Muffler, H., Muschaweck, R., u. Günther, S. 20
–, Siegemund, G., u. Schwertfeger, W. 18, 20
Mukaiyama, S., vgl. Toshima, K. 1040
Mukaiyama, T. 633
–, Hashimoto, Y., u. Shoda, S.-I. 791, 793, 913, 914
–, u. Shoda, S.-I. 633, 636
–, Kobayashi, S., Kamio, K., u. Takei, H. 481
–, u. Shoda, S. 777
–, Murai, Y., u. Shoda, S. 791, 793, 864, 911, 912
–, vgl. Murakami, M. 812
–, Nakatsuka, T., u. Shoda, S. 884, 931, 933
–, vgl. Narasaka, K. 481, 482
–, Shimpuku, T., Takashima, T., u. Kobayashi, S. 780
–, vgl. Shoda, S.-I. 892
–, Shoda, S.-I., u. Watanabe, Y. 668
–, Sugaya, T., Marui, S., u. Nakatsuka, T. 813
–, vgl. Suzuki, K. 814
Munavalli, S., Hsu, F.-L., u. Poziomek, E.J. 221
Mundlos, E., vgl. Böhme, H. 204, 218, 594
Mura, A.J., Bennett, D.A., u. Cohen, T. 143
Murai, Y., vgl. Mukaiyama, T. 791, 793, 864, 911, 912
Murakami, M., u. Mukaiyama, T. 812
Murakami, S., vgl. Hori, T. 302
Murakata, C., u. Ogawa, T. 913
Muramatsu, S., vgl. Kawamoto, I. 478
Murase, T., Ishida, H., Kiso, M., u. Hasegawa, A. 1059
–, Kameyama, A., Kartha, K.P.R., Ishida, H., Kiso, M., u. Hasegawa, A. 1059
Murray, jr., R.K., vgl. Israel, R.J. 455
Musallam, H.A., vgl. Bedford, C.D. 92
Musavirov, R.S., Nedogrey, E.P., Syraeva, I.N., Kantor, E.A., u. Rakhmankulov, D.L. 35
–, vgl. Siraeva, I.N. 3, 36
Muschaweck, R., vgl. Günther, S. 18, 19
–, vgl. Muffler, H. 20
Musgrave, W.K.R., vgl. Chambers, R.D. 18, 20
Mustafaev, R.I., vgl. Sadykh-zade, S.I. 71
Mustafaev, R.M., vgl. Shikhiev, I.A. 53
Myers, R.F. 124
Myers, R.W., vgl. BeMiller, J.N. 729
Mylo, B. 8
Myndt, R., vgl. Dahlhoff, W.V. 790
Myshkina, L.A., u. Podvigina, L.F. 353, 368
- N**
Naarmann, H., u. Penzien, K. 102
Nabiev, N.N., vgl. Pishnamzade, B.F. 51
Nagabhushan, T.L., vgl. Lemieux, R.U. 654, 655, 938, 939, 1015, 1016, 1017
Nagai, T., vgl. Oshima, T. 446, 449
Nagai, W., vgl. Freudenberg, K. 660, 707
Nagakura, I., Oka, H., u. Nitta, Y. 483, 484
Naganawa, H., vgl. Takita, T. 905
Nagao, Y., vgl. Fujita, E. 401
Nagarajan, M., vgl. Rao, Y.K. 471
Nagarajan, S.C., vgl. Gadwood, R.C. 1, 8, 36, 45
Nagasawa, J., vgl. Araki, Y. 636
–, Araki, Y., u. Ishido, Y. 86, 94, 101
Nagashima, E., Suzuki, K., Tshikawa, M., u. Sekiya, M. 193
Nagata, M., vgl. Hirokami, S. 615
Nagata, W., vgl. Narisada, M.I. 306
Nagoyoshi, K., vgl. Sato, T. 67
Nahm, S., vgl. Padwa, A. 397
Naidan, G.D., vgl. Naidan, V.M. 119
Naidan, V.M., u. Naidan, G.D. 119
Nair, V., u. Cooper, C.S. 246
–, u. Joseph, J.P. 835
Naka, E., vgl. Wakamatsu, T. 1024
Nakabayashi, S., vgl. Ogawa, T. 666, 667, 674, 677, 777, 779, 795, 796, 797, 860, 862, 875, 943, 982, 990, 992
–, vgl. Warren, C.D. 749
–, u. Jeanloz, R.W. 749
Nakagawa, T., Mochizuki, S., Ohmori, K., Shimano, S., u. Koike, K. 215, 291, 298
–, Ohmori, K., Mochizuki, S., Tanaka, E., u. Yamada, O. 298
Nakahara, Y., Iijima, H., Sibayama, S., u. Ogawa, T. 1011, 1064, 1066
–, vgl. Koike, K. 633, 740, 777, 865, 880, 901, 931
–, u. Ogawa, T. 912
–, vgl. Sadozai, K.K. 632, 633, 635, 740, 948, 949, 950, 957, 995
–, vgl. Sato, S. 633, 865, 880, 881, 930, 995
Nakai, T., Shiono, H., u. Okawara, M. 481
Nakajima, M., vgl. Kohno, H. 1003
Nakajima, T., Hori, H., Ohru, H., Meguro, H., u. Ido, T. 628

- Nakamoto, S., u. Achiwa, K. 1072, 1073
 Nakamura, H., vgl. Maki, T. 690
 –, vgl. Wakamatsu, T. 1024
 Nakamura, J., vgl. Kanie, O. 647, 649
 Nakamura, M., Furuhashi, K., u. Ogura, H. 1056
 Nakanishi, T., vgl. Ohishi, Y. 351, 353, 382, 383
 Nakano, J., vgl. Hori, T. 302
 Nakano, T., vgl. Sato, S. 795, 865, 880, 1002
 Nakao, H., vgl. Fugimoto, K. 124, 129, 131, 133
 Nakao, M., vgl. Miyano, S. 265
 Nakata, T., Schmid G., Vranesic, B., Okigawa, M., Smith-Palmer, T., u. Kishi, Y. 4
 Nakatan, Y., vgl. Guédin-Vuong, D. 3, 12
 Nakatsuka, T., vgl. Mukaiyama, T. 813, 884, 931, 933
 –, vgl. Ono, N. 348, 349
 Nakayama, A., vgl. Ihara, M. 287, 311
 Nakayama, E., vgl. Fugimoto, K. 124, 129, 131, 133
 Nakayama, H., vgl. Sugawara, F. 860, 861, 909
 Nakazima, K., vgl. Honma, K. 777, 779, 835, 836
 Nakhmanovich, A. S., vgl. Elokina, V. N. 480
 –, Elokina, V. N., Karnaukava, R. V., Skvortsova, G. G., u. Kalikhman, I. D. 451
 Nakova, N. Zh., vgl. Buevich, V. A. 374
 Nambiar, K. P., vgl. Woodward, R. B. 1030, 1034
 Nanasi, P., vgl. Fügedi, P. 927, 957
 –, vgl. Pozsgay, V. 903, 904, 946, 947
 Napier, J. J., vgl. Schultz, A. G. 27
 Narang, S. C., vgl. Olah, G. A. 429
 Narasaka, K., Sakashita, T., u. Mukaiyama, T. 481, 482
 Narayanan, K., vgl. Ramadas, S. R. 321
 Narisada, M. I., Onoue, H., Tsuji, T., Nishitani, Y., Yoshioka, M., Hamashima, Y., u. Nagata, W. 306
 Narita, T., vgl. Koto, S. 757
 Nartvon, A., vgl. Marchalin, M. 592
 Nash, S. A., vgl. Gammill, R. B. 462
 Nashed, M. A., vgl. Anderson, F. 884, 886, 890, 930, 932, 959, 999, 1001
 –, Kiso, M., Slife, C. W., u. Anderson, L. 992, 994
 –, vgl. Silwanis, B. A. 981, 982, 987, 990, 991, 995, 996, 1001
 –, vgl. Slife, C. W. 662, 663
 –, Slife, C. W., Kiso, M., u. Anderson, L. 750, 751
 Nasirov, Ya. F., vgl. Shikhiev, I. A. 53, 77
 Nassr, M. A. M., Jacquinet, J.-C., u. Sinay, P. 860, 861, 925
 –, vgl. Pougny, J.-R. 664, 666, 667, 738, 739, 924, 925, 926
 Natsugari, H., Kawano, Y., Morimoto, A., u. Yoshioka, K. 103, 104, 106
 –, vgl. Kuwada, Y. 397
 Naulet, N., vgl. Pougny, J.-R. 666, 738, 739, 924, 925, 926
 Navarrete, P., vgl. Pavez, H. 547, 548
 –, vgl. Rodriguez, H. 547
 Nayler, J. H. C., vgl. Brain, E. G. 304, 313
 Nazarova, Z. N., u. Pustovarov, V. S. 235
 –, Filippova, T. M., u. Shlepin, O. E. 226
 Nedogrey, E. P., vgl. Musavirov, R. S. 35
 Nedolya, N. A., Kudiyakova, R. N., u. Trofimov, B. A. 71, 72
 Negoro, T., u. Ikeda, Y. 110, 111
 Ncher, F., u. Fleccc, C. L. 44, 45, 59, 63, 64
 Nehezvegyipari Kutato Intezet 310
 Neiland, O., vgl. Gudrinietse, E. Y. 362
 –, Gudrinietse, E., u. Vanag, G. Ya. 351, 362, 363
 Neilson, D. G., vgl. Rogers, R. 738
 Neimysheva, A. A., vgl. Petrov, K. A. 158
 Nekrasova, G. V., Lipina, E. S., Boldysh, E. E., u. Perekalin, V. V. 351
 Nelin, E. N., vgl. Steinkman, A. K. 283, 314
 Nelson, D. A. 314
 Nelson, J. K., vgl. El Khadem, H. S. 651, 690
 Nelson, V., vgl. El Khadem, H. S. 699, 700
 –, u. El Khadem, H. S. 669, 699
 –, Serianz, A., u. Kovacic, P. 400
 –, vgl. Wrobel, J. 345, 400, 401
 Nematollahi, J., u. Ketcham, R. 584
 Nemec, J., vgl. Stevens, C. L. 701, 715, 717
 Nenninger, H., vgl. Ried, W. 220
 Neri, R. O., vgl. Green, M. Y. 171
 Nesbitt, S. L., vgl. Evans, D. A. 439, 440
 Nesmeyanov, V. A., vgl. Khorlin, A. 854
 –, vgl. Zurabyan, S. E. 734
 –, Zurabyan, S. E., u. Khorlin, A. Ya. 780
 Ness, C. S., vgl. Ness, R. K. 680, 681
 Ness, R. K., vgl. Bhattacharya, A. K. 782
 –, Diehl, W., u. Fletcher, jr., H. G. 764
 –, vgl. Fletcher, jr., H. G. 692, 694, 730, 731, 783, 848
 –, u. Fletcher, jr., H. G. 694, 707, 709, 730, 731, 764, 806
 –, u. Freer, K. W. 707, 709, 712
 –, u. Hudson, C. S. 674, 676, 680, 681, 689, 707ff., 727
 –, u. Ness, C. S. 680, 681
 –, vgl. Haga, M. 674, 806
 Neszmelyi, A., vgl. Fügedi, P. 957
 –, vgl. Pozsgay, V. 903, 904, 946, 947
 Netscher, T., vgl. Schweikert, O. 110, 111
 Neuberger, A., vgl. Moggridge, R. C. G. 765
 –, u. Pitt, R. 765
 Neuenschwander, M., vgl. Bigler, P. 78, 95, 96, 101
 –, Bigler, P., Christen, K., Iseli, R., Kyburz, R., u. Mühle, H. 86, 95, 96, 97, 101
 –, vgl. Bürgi, D. 244
 –, vgl. Engel, P. 86
 –, u. Iseli, R. 95, 96, 101
 –, Kyburz, R., u. Iseli, R. 95
 –, vgl. Schenk, W. K. 86
 –, Vögeli, R., Fahrni, H.-P., Lehmann, H., u. Ruder, J.-P. 101
 Neuhaus, R., vgl. Dehmlow, E. V. 71, 73
 Neumann, H., u. Seebach, D. 381
 Neumann, M., vgl. Tietze, L. F. 754, 755, 756
 Neville Jones, P. 142
 Newman, H., u. Fields, T. L. 206, 234
 Newman, M. S., u. Addor, R. W. 128
 –, u. Courduvelis, C. 103
 –, u. Sujeeth, P. K. 664
 Newman, N. F., u. Matawan, N. J. 322

- Newth, F.H., vgl. Haynes, L.J. 626, 627, 651, 690, 976
 Nguyen Phuoc Du, A.-N., vgl. Laffite, C. 946
 Nichols, R.W., vgl. Noyce, D.S. 64
 Nickon, A., Rodriguez, A.D., Gangulú, R., u. Shirvatti, V. 423
 –, –, Shirvatti, V., u. Gangulú, R. 423
 Nicolaou, K.C., Caulfield, T.J., u. Groneberg, R.D. 987
 –, –, u. Groneberg, R.D. 897
 –, –, u. Kataoka, H. 865, 912
 –, –, –, u. Kumazawa, T. 646, 865, 912, 913
 –, Chucholowski, A., Dolle, R.E., u. Randall, J.L. 792, 866, 868, 913
 –, Daines, R.A., Ogawa, Y., u. Chakraborty, T.K. 632, 880, 948, 971
 –, vgl. Dollc, R.E. 644, 864, 950f.
 –, Dolle, R.E., Papahatjis, D.P., u. Randall, J.L. 644, 646, 912, 1027
 –, Hummel, C.W., Bockovich, N.J., u. Wong, C.-H. 1064, 1067
 –, Ladduwahetty, T., Randall, J.L., u. Chucholowski, A. 638, 639, 644, 1039, 1049
 –, Randall, J.L., u. Furst, G.T. 644, 864, 912, 913
 –, Seitz, S.P., u. Papahatjis, D.P. 890, 1030, 1043
 Nicoletti, R., u. Forcellese, M.L. 206, 221
 Nicotra, F., vgl. Micheli, E., 1021
 –, Panza, L., Ronchetti, F., Russo, G., u. Toma, L. 815
 Niedrich, H., Heyne, H.-U., Schröffer, U., Jänsch, J.J., Heidrich, H.-J., Faust, G., u. Lohmann, D. 254
 Nielsen, A.T., Atkins, R.L., Moore, D.W., Scott, R., Mallory, D., u. La Berge, J.M. 571
 –, vgl. Bedford, C.D. 380
 –, vgl. Feuer, H. 350, 355
 Niemann, C., vgl. Redemann, C.E. 694
 Niemeyer, D.A., vgl. El Khadem, H.S. 699
 Niemeyer, U., vgl. Tietze, L.F. 757
 Nicssing, J., u. Fenske, D. 369
 Nieuwland, J.A., vgl. Slanina, S.J. 85, 86, 95, 109
 Nicwęgłowska, W., vgl. Wrzeciono, U. 268, 272
 Nifantev, N.E., vgl. Backinovskiy, L.V. 877
 –, Backinovskiy, L.V., u. Kochetkov, N.K. 877
 –, vgl. Kochetkov, N.K. 852, 854, 869, 877, 879, 984
 –, Shashkov, A.S., u. Kochetkov, N.K. 887, 898
 Nihon Nohyaku Co. 78, 140, 327
 Nihon Tokushu Seizo K.K. 80
 Nikishin, G.I., vgl. Sadykh-zade, S.I. 71
 Nikolaev, A.V., vgl. Dmitriev, B.A. 856
 Nikolajczyk, M., Zatorsky, A., Grzejszak, S., Costisella, B., u. Miruda, W. 146, 148, 149
 Nikolajewsky, H.E., Dähne, S., u. Hirsch, B. 229, 233, 256
 Nilson, M.E., vgl. Hurd, C.D. 354, 382
 Nilsson, M., vgl. Leontein, K. 885, 911
 Nimgirwath, S., vgl. Reutrakul, V. 174, 176
 Nimitz, J.S., vgl. Crumbie, R.L. 352, 360
 Nimmesgern, H., vgl. Padwa, A. 265
 Nimz, H., vgl. Zinner, H. 721, 723
 Nippon Chemical Industrial Co. 320
 Nippon Kayaku Co. 294
 Nippon Kayaku K.K. 215, 291, 298
 Nischijima, M., vgl. Motoyoshiya, J. 525
 Nischk, G., vgl. Unger, O. 128
 Nishide, K., vgl. Hiyama, T. 26
 Nishikaze, N., vgl. Komatsu, N. 556
 Nishimura, S., vgl. Saito, H. 772
 Nishimura, T., Yoshimura, Y., u. Numata, M. 130, 131, 133, 134
 Nishimura, Y., vgl. Saito, H. 772
 –, vgl. Umezawa, S. 1004
 Nishino, T., vgl. Kaji, E. 1022
 Nishioka, R., vgl. Oshima, T. 446, 449
 Nishitani, Y., vgl. Narisada, M.I. 306
 Nishiyama, K., Oba, M., u. Watanabe, A. 586
 –, u. Watanabe, A. 586
 –, u. Yamaguchi, T. 586
 Nitta, J., vgl. Hori, T. 302
 Nitta, Y., vgl. Nagakura, I. 483, 484
 Nitzsche, W., vgl. Zinner, H. 270, 271, 274
 Nivard, R.F.J., vgl. Plate, R. 602, 603
 Noack, K., vgl. Kiss, J. 826, 833
 Noack, R., u. Schwetlick, K. 552
 Noble, P., Borgardt, F.G., u. Reed, W.L. 348
 Node, M., vgl. Fuji, K. 409
 –, Kawabata, T., Fujimoto, M., u. Fujú, K. 422
 –, –, Ueda, M., Fujimoto, M., Fuji, K., u. Fujita, E. 426
 Nojima, M., vgl. Olah, G.A. 631, 642
 Nolan, S.M., vgl. Cohen, T. 453, 454
 Nolan, T.J., vgl. Lee, J.B. 661, 662, 663
 Nolen, H.W., vgl. Bedford, C.D. 48, 49, 92
 Nolte, M., vgl. Micheel, F. 639, 640
 Noltemeyer, M., vgl. Grützmacher, H. 494
 Nomura, Y., Ogawa, K., Takeuchi, Y., u. Tomada, S. 588
 Nonaka, T., vgl. Fuchigami, T. 57
 Nooi, J.R., van der Hoeven, P.C., u. Haslinghuis, W.P. 177
 Noon, R.A., vgl. Kay, I.T. 286, 288, 298
 Noori, G., vgl. Dahmen, J. 777, 779, 990
 –, vgl. Magnusson, G. 777
 Noort, D., vgl. Hermans, J.P.G. 1008
 Noponen, A., vgl. Euranto, E.K. 87
 Norberg, T., vgl. Classon, B. 36
 –, vgl. Erbing, B. 852
 –, vgl. Forsgen, M. 828
 –, vgl. Fügedi, P. 846, 884, 897, 930, 1002
 –, vgl. Garegg, P.J. 655, 656, 666, 684, 701, 702, 829, 830, 848, 850, 852, 853, 854, 856, 859, 860, 887, 889, 909, 931, 934, 943, 944, 948
 –, vgl. Hindsgaul, O. 720, 721, 739, 852, 856, 909
 –, vgl. Leontein, K. 885, 911
 –, Walding, M., u. Westman, E. 930, 933
 Nordholm, L., u. Hansen, S.H. 267
 Nordiek, H., vgl. Michcel, F. 639, 640
 Nordmann, H.G., u. Kröhnke, F. 247

- Normant, J. F., vgl. Bacquet, C. 78
 –, Reboul, O., Sauvêtre, S., Deshayes, H., Masure, D., u. Villieras, J. 44
 –, vgl. Villieras, J. 68
 Normant-Chefnay, C. 19
 Norrestam, R., vgl. Bock, K. 715, 943, 944
 Norrie, R., vgl. Dunn, A. D. 509
 Norris, R. K., u. Randles, D. 367
 –, vgl. Russel, G. A. 348, 349
 –, u. Smyth-King, R. J. 367
 Notermans, S., vgl. Veenman, G. H. 675, 860
 Nouri-Bimorghii, R., vgl. Kirrmann, A. 28, 30
 Novak, J. J. K., u. Sorm, F. 690
 Novak, L., vgl. Shamma, M. 17
 Novikov, S. S., vgl. Fridman, A. L. 346, 352
 Novitskii, K. Yu., vgl. Britikova, N. E. 253
 Noyce, D. S., u. Nichols, R. W. 64
 Noyori, R., vgl. Hashimoto, S. 651, 792, 793, 868, 913, 914
 –, vgl. Hayashi, M. 631, 632, 642, 645
 –, u. Kurimoto, I. 816
 Nozaki, H., vgl. Sato, T. 443
 –, vgl. Utimoto, K. 759, 760
 Nozawa, M., vgl. Yamamoto, I. 526, 533
 Nudelman, A., vgl. Fischer, B. 766
 –, vgl. Keinan, E. 816
 –, Ruse, M., Aviram, A., Rabizadeh, E., Shaklai, M., Zimrah, Y., u. Razhaeli, A. 93
 Nuenschow, H. L., vgl. BeMiller, J. N. 702
 Nukada, T., vgl. Kitajima, T. 1055
 –, vgl. Ogawa, T. 666, 948, 949, 950, 954, 957, 966, 982
 –, vgl. Sadozai, K. K. 632, 633, 635, 740, 950, 957, 995
 –, vgl. Sato, S. 633, 865, 880, 881, 930, 995
 Nukaya, H., vgl. Rathore, H. 742, 882, 924, 927
 Numata, M., vgl. Ito, Y. 632, 662, 698, 880, 1064, 1065
 –, vgl. Miyake, A. 92, 101
 –, vgl. Nishimura, T. 130, 131, 133, 134
 –, Sugimoto, M., Koike, K., u. Ogawa, T. 740, 1055, 1057
 –, –, Shibayama, S., u. Ogawa, T. 1055
 –, vgl. Takanohashi, K. 124, 129, 133
 Numata, T., u. Oae, S. 175
 Nunomura, S., u. Ogawa, T. 698, 865, 875, 880, 995
 –, vgl. Sato, S. 795, 865, 880, 1002
 –, vgl. Sugimoto, M. 1064
 Nyegaard & Co. 21, 23, 41, 42, 74, 76, 311
 Nyken, O., u. Siebznhrübl, F. 451
- O**
 Oae, S., vgl. Masuda, T. 146, 149
 –, vgl. Numata, T. 175
 Oakes, M. L., vgl. Heasley, V. L. 54
 Oba, M., vgl. Nishiyama, K. 586
 Obayashi, M., vgl. Utimoto, K. 759, 760
 Obergrusberger, R., vgl. Burgemeister, T. 519
 Oberholzer, M. E., vgl. Hall, G. J. H. 4
 Obrecht, J.-P., vgl. Hartmann, P. 331
 Occhiuto, F., vgl. Previtera, T. 519
 Ochiai, H., vgl. Inouye, Y. 674, 680, 710
 –, vgl. Onodera, K. 977
 Ochiai, M., vgl. Kishimoto, S. 314
 O'Colla, P. S., vgl. Lee, E. E. 971
 Oda, M., vgl. Kasai, M. 107
 Oda, R., vgl. Ito, Y. 282
 O'Dwyer, J. B., vgl. Bordwell, F. G. 187, 191
 Oeckel, S., Paulus, W., u. Genth, H. 153
 Öhler, E., u. Schmidt, U. 422
 Oeser, E., vgl. Lichtenthaler, F. W. 691, 693
 Oeser, H.-G., vgl. König, K.-H. 327, 328
 Oettmeier, W., vgl. Weygand, F. 293, 309, 311, 312, 334, 336
 Ötvös, L., vgl. Urögdi, L. 302
 Oexle, J., vgl. Föhlisch, B. 21, 23
 Offerman, R. J., vgl. Katritzky, A. R. 268
 Offermanns, H., vgl. Asinger, F. 501, 503, 505, 573, 574
 –, Schwarze, W., u. Vanheertam, R. 156
 Ogata, M., u. Matsumoto, H. 270, 275, 276
 –, vgl. Shimizu, S. 42
 –, Shimizu, S., u. Matsumoto, H. 204, 276
 Ogawa, K., vgl. Nomura, Y. 588
 Ogawa, M., vgl. Hasegawa, A. 1059, 1060
 Ogawa, S., Funaki, Y., Iwata, K., u. Suami, T. 1003
 –, vgl. Suami, T. 979
 Ogawa, T., Beppu, K., u. Nakabayashi, S. 777, 779, 795, 796, 797, 875, 990, 992
 –, vgl. Hong, N. 880, 885
 –, u. Horisaki, T. 901, 905
 –, vgl. Iijima, H. 1055, 1056, 1057
 –, vgl. Ito, Y. 632, 635, 662 f., 698, 740, 852, 863, 865 f., 880, 887 f., 890, 931, 959, 984, 995, 999 f., 1044 f., 1064 ff.
 –, u. Kaburagi, T. 852, 860
 –, Katano, K., u. Matsui, M. 684, 734, 735, 874, 943, 954, 982
 –, –, Sasajima, K., u. Matsui, M. 684, 685, 734, 795, 797, 943, 954, 982, 983
 –, vgl. Kitajima, T. 1055
 –, Kitajima, T., u. Nukada, T. 982, 966
 –, vgl. Koike, K. 633, 740, 777, 865, 880, 901, 931
 –, u. Matsui, M. 734, 735, 777, 829, 862
 –, vgl. Mori, M. 835, 957 ff.
 –, vgl. Murakata, C. 913
 –, u. Nakabayashi, S. 666, 674, 677, 777, 860, 862, 943, 982
 –, –, u. Kitajima, T. 666, 667, 943, 982
 –, –, u. Sasajima, K. 777
 –, vgl. Nakahara, Y. 912, 1011, 1064, 1066
 –, u. Nukada, T. 666, 948, 949, 950, 954
 –, vgl. Numata, M. 740, 1055, 1057
 –, vgl. Nunomura, S. 698, 865, 875, 880, 995
 –, vgl. Sadozai, K. K. 632, 633, 635, 740, 948, 949, 950, 957, 995
 –, u. Sasajima, K. 733, 943, 944, 948
 –, vgl. Sato, S. 633, 722, 795, 865, 880, 881, 889, 930, 931, 933, 995, 999, 1002
 –, vgl. Sugawara, F. 860, 861, 909
 –, vgl. Sugimoto, M. 1064
 –, u. Sugimoto, M. 1055
 –, –, Kitajima, T., Sadozai, K. K., u. Nukada, T. 957
 –, vgl. Takahashi, Y. 647, 901, 927
 –, u. Takahashi, Y. 795, 912
 –, u. Yamamoto, H. 730, 731, 943, 946, 948, 950
 Ogawa, Y., vgl. Kiso, M. 1072, 1074, 1076
 –, vgl. Nicolaou, K. C. 632, 880, 948, 971
 Ogibina, T. Ya., vgl. Shostakovskii, M. F. 317, 323
 Ogiwara, Y., vgl. Takabe, S. 708

- Ogle, C.A., Wilson, T.E., u. Stowe, J.A. 8, 47, 51
- Ogloblin, K.A., vgl. Kunovskaya, D.M. 241
- , u. Kunovskaya, D.M. 67
- Ogota, T., vgl. Yoshida, H. 424
- Ogura, H., vgl. Nakamura, M. 1056
- Ogura, K., Kiuchi, S., Takakaski, K., u. Tida, H. 185
- , vgl. Tsuchihashi, G. 174, 175, 189
- , u. Tsuchihashi, G. 175
- , Yamashita, M., u. Tsuchihashi, G. 461, 480
- Oh, D.Y., vgl. Ku, B. 433
- , vgl. Moon, S.S. 337
- Ohaka, M., Kojitani, T., Yanagida, S., Okahara, M., u. Konori, S. 163
- Ohgushi, T., vgl. Inaba, T. 674
- Ohishi, Y., Doi, Y., u. Nakanishi, T. 351, 353, 382, 383
- Ohle, H., u. Erlbach, H. 705, 706
- , u. Maracek, V. 705, 706, 707
- , u. Bourjau, W. 680, 707, 709
- , u. Spencker, K. 705
- , u. Thiel, H. 680
- , u. Wilcke, H. 705, 706
- Ohme, R., vgl. Bischoff, C. 113
- Ohmizu, H., vgl. Shono, T. 211
- Ohmori, K., vgl. Nakagawa, T. 215, 291, 298
- Ohno, A., vgl. Meyers, C.Y. 189
- Ohno, M., vgl. Kobayashi, S. 868, 913
- , vgl. Koide, K. 871, 920
- Ohrui, H., Horiki, H., Kishi, H., u. Meguro, H. 820
- , vgl. Klein, R.S. 662, 663
- , vgl. Nakajima, T. 628
- , vgl. Tada, M. 628
- Ohshiro, Y., Ando, N., Komatsu, M., u. Agawa, T. 484, 540, 541
- , vgl. Komatsu, M. 547, 552, 556
- , vgl. Motoyoshiya, J. 525
- Ohta, K., vgl. Yamamoto, I. 187, 188
- Ohtani, K., Mizutani, K., Kasai, R., u. Tanaka, O. 780
- Oida, T., vgl. Jo, S. 442
- Oishi, H., vgl. Hiyama, T. 26
- Ojima, I., u. Fuchikami, T. 116
- Ok, D.Y., vgl. Kim, T.H. 143
- Oka, H., vgl. Nagakura, I. 483, 484
- Oka, K. 144, 162, 168
- , u. Hara, S. 162, 163, 166, 167, 182
- Okabe, A., vgl. Minami, T. 271, 272
- Okahara, M., vgl. Ohaka, M. 163
- Okamoto, K., u. Goto, T. 1054
- , Kondo, T., u. Goto, T. 640, 647, 649, 673, 691, 693, 805, 1062, 1063, 1064, 1065, 1069, 1070, 1071
- Okano, K., vgl. Ito, M. 21
- Okano, M., vgl. Ito, Y. 282
- , vgl. Jo, S. 442
- , vgl. Tanimoto, S. 322, 414
- , vgl. Uemura, S. 110, 111
- Okawara, M., vgl. Nakai, T. 481
- , vgl. Ueno, Y. 170, 175, 194
- Okecha, S.A., u. Stansfield, F. 539
- Oki, M., u. Kobayashi, K. 143
- Okigawa, M., vgl. Nakata, T. 4
- Oku, A., vgl. Harada, T. 142
- Okura, M., vgl. Tamura, Y. 155, 156
- Okuyama, T., Kunugiza, K., u. Fueno, T. 58, 61
- , vgl. Toyoshima, K. 65
- Olah, G.A., Blal, D.A., Yu, S.H., u. Olah, J.A. 46, 48, 50, 51
- , u. Donovan, D.J. 212
- , Narang, S.C., Meidar, D., u. Salem, G.F. 429
- , Nojima, M., u. Kerekes, I. 631
- , Welch, J.T., Vankar, Y.D., Nojima, M., Kerekes, I., u. Olah, J.A. 631, 642
- , Yu, S., Liang, G., Matseescu, G.D., Bruce, M.R., Donovan, D.J., u. Arvanaghi, M. 13
- Olah, J.A., vgl. Olah, G.A. 46, 48, 50, 51, 631, 642
- Olah, V.A., Harangi, J., u. Liptak, A. 682, 684, 957, 958, 966
- Oldham, J.W.H. 783
- Olearnik, M., vgl. Olejnik, V. 124
- Olejnik, V., Butkovsky, L., Juhas, S., u. Olearnik, M. 124
- Olesker, A., vgl. Bliard, C. 630, 632
- , vgl. Castillon, S. 639
- , vgl. Faghih, R. 639
- Ol'gert, I.V., vgl. Kostsova, A.G. 200
- Ollis, W.D., Stanforth, S.P., u. Ramsden, C.A. 611
- Olofson, R.A. 123, 125, 127, 136, 137, 139
- , u. Abbott, D.E. 137, 139
- , vgl. Bowman, M.P. 126
- , vgl. Cagnon, G. 125
- , vgl. Dang, V.A. 122, 130, 133
- , Lotts, K.D., u. Barber, G.N. 8
- , u. Martz, J.T. 126
- , Senet, J.-P., Piteau, M., u. Malfroot, T. 122, 125, 137, 139
- , vgl. Piteau, M. 122, 130
- , Wooden, G.P., u. Martz, J.T. 136, 137, 138, 139, 140
- , Yamamoto, Y.S., u. Wancowics, D.J. 122, 136, 140
- Olsen, R.K., vgl. Love, A.L. 317
- Omote, Y., vgl. Aoyama, H. 534
- , vgl. Sakamoto, M. 534
- Onan, K.D., vgl. Green, M.Y. 171
- O'Neill, I.K., vgl. Lemieux, R.U. 654, 655, 938, 939, 1015, 1016
- Ong, B.S. 427
- , vgl. Chan, T.H. 431
- , u. Chan, T.H. 432, 433
- Onishchenko, A.A., vgl. Lukyanov, O.A. 392
- Onishi, R., vgl. Karasawa, I. 780
- Ono, N., Miyake, H., Saito, T., u. Kaji, A. 154, 410
- , Tamura, R., Eto, H., Hamamoto, I., Nakatsuka, T., Hayami, J., u. Kaji, A. 348, 349
- , vgl. Tanikaga, B. 410
- Onodera, K., vgl. Inouye, Y. 674, 680, 710
- , Kitaoka, S., u. Ochiai, H. 977
- Onoe, A., vgl. Uemura, S. 110
- Onoue, H., vgl. Narisada, M.I. 306
- Oon, S.M., u. Kubler, D.G. 82
- Opata-Mottah, E.C., vgl. Collins, P.M. 707
- op den Brouw, P.M., vgl. Scheeren, J.W. 27
- Opitz, G., Hellmann, H., Mildenerberger, H., u. Sahr, H. 10
- , u. Schubert, H.W. 239, 240, 264
- , u. Griesinger, A. 204, 239
- Orazi, O.O., Corral, R.A., u. Schuttenberg, H. 318, 325
- Orborne, W.F., vgl. Brain, E.G. 304, 313
- Oreshko, G.V., u. Eremenko, L.T. 370, 386
- Organ, H.M., vgl. Edwards, M.P. 5
- Orio, O.A., vgl. Suárez, A.R. 319
- Oritz, J.A., vgl. Gubert, S. 47
- Orlov, G.I., vgl. Kozyukov, V.P. 338
- Orlova, N.A., vgl. Shipov, A.G. 308
- , Shipov, A.G., u. Baukov, Yu.I. 308, 320

- Ormiston, R.A., vgl. Crow, W.D. 529
Ornaf, R.M., vgl. Knapp, S. 454
Ort, B., vgl. Hünig, S. 479
Ortega, C., vgl. Garegg, P.J. 828, 908, 910
Orth, D.S., vgl. Milstein, S.R. 385
Orth, M., vgl. Böhme, H. 595
Orvet, B.V. 124, 128, 130, 134
Osadchii, S.A., u. Barkash, V.A. 362
Osawa, T. 747, 748
–, vgl. Kaifu, R. 744, 992, 1003
Osborne, H.E., vgl. Wheeler, W.J. 89, 90, 92
Oscarson, S., vgl. Garegg, P.J. 721, 723
Oshima, T., Nishioka, R., u. Nagai, T. 446, 449
Oshiro, Y., vgl. Hirao, T. 115, 116
–, vgl. Komatsu, M. 556
Osman, E.N., Hobbs, K.C., u. Walston, W.E. 767
–, vgl. Thiem, J. 1034, 1035, 1045
Ossowski, P., vgl. Garegg, P.J. 863, 965, 967, 968, 985, 1042
–, vgl. Thiem, J. 1034, 1035, 1045
Ost, W., vgl. Curtze, J. 296
–, vgl. Helfferich, B. 856, 860
–, u. Thomas, L. 317
Ostanina, L.P., vgl. Gazizov, M.B. 41
Osten, R., vgl. Zinner, H. 332
Ostroumon, I.G., vgl. Trushin, B.N. 244
Ostrowski, S., vgl. Makosza, M. 194
Otera, J., vgl. Sato, T. 443
Otomo, K., vgl. Ito, M. 21
–, vgl. Jinbo, S. 132, 135
Otsuka, K., vgl. Minami, T. 271, 272
Ott, A.Ya., vgl. Betancli, V.I. 759
Ott, A.C., vgl. Pederson, R.L. 240, 241
Ott, H., vgl. Brederbeck, H. 854, 855, 897, 942
Ottebro, R., vgl. Bennecke, T. 41, 42
Ottenheijm, H.C.J., vgl. Broek, L.A. 172
–, Liskamp, R.M., u. Tijhuis, M.W. 172
–, van Nispen, S.P.J.M., Boots, H.A., u. Tijhuis, M.W. 172
–, vgl. Platc, R. 602, 603
–, Vermeulen, N.P.E., u. Breuer, L.F.J.M. 519
Otto, H.-H., vgl. Böhme, H. 299
–, vgl. Meyle, E. 408
Ottoson, H., vgl. Fraser-Reid, B. 916, 952
Ouellette, D., vgl. Cohen, T. 479
Ouellette, R.I., vgl. Booth, G.E. 59
Ovchinnikov, M.V., Bayramova, N.E., Backinovskii, L.V., u. Kochetkov, N.K. 877
–, vgl. Betancli, V.I. 701, 708, 759, 856, 877, 878, 946, 947, 963
–, vgl. Kochetkov, N.K. 759
Overberger, C.G., vgl. Shalati, M.D. 321
Overend, W.G. 762, 816
–, vgl. Butler, K. 1023
–, vgl. Collins, P.M. 687, 689, 787, 788
–, vgl. Deriaz, R.E. 1023
–, vgl. Ezekiel, A.D. 826
–, vgl. Ferrier, R.J. 842, 843
–, vgl. Foster, A.B. 1023
–, vgl. Hughes, I.W. 1023
–, Shafizadch, F., u. Stacey, M. 798, 799, 1023
–, u. Stacey, M. 763
–, –, u. Stanek, J. 1023
Overhand, M., vgl. Boons, G.J.P.H. 1013
Overman, L.E., u. Thompson, A.S. 37
Owa, M., vgl. Koto, S. 937
Owen, W.J., u. Price, N.O. 35
Oza, S.D., vgl. Arya, V.P. 270
- P**
Paal, M., vgl. Paulsen, H. 715, 717, 781, 869, 870, 871, 990, 1005, 1008
Paar, J.E., vgl. Truce, W.E. 484, 485
Pacac, J., vgl. Cerny, M. 704
–, Hrinak, J., u. Cerny, C. 704
–, Köllnerova, Z., u. Cerny, M. 826, 827
–, vgl. Stanek, J. 626, 690, 730, 762, 816
Pacsu, E. 656, 680, 730, 782, 784, 808, 809, 812
–, u. Cramer, F.B. 683
–, vgl. Green, J.W. 812
–, Janson, J., u. Lindberg, B. 808, 915
–, u. Ticharich, N. 764, 812
–, u. Wilson, E.J. 812
Padgett, H.C., vgl. Dean, R.T. 265
–, vgl. Satyamurthy, M. 628
Padwa, A. 600, 601
–, Chen, Y.-Y., Dent, W., u. Nimmesgern, H. 265
–, u. Dent, W. 491, 492
–, u. Nahm, S. 397
Padyukov, L.N., vgl. Chernyak, A.Ya. 759, 760, 786
Pagoria, P.F., vgl. Boyer, J.H. 362, 366, 367
Paguaga, E., vgl. Kahne, D. 894
Paillet, M., vgl. Excoffier, G. 683
Pais, M., vgl. Boivin, J. 777, 778, 1024, 1029
–, vgl. Martin, A. 1026, 1034
–, vgl. Monneret, C. 701, 809, 810, 1026, 1027, 1034
Pajouhesh, H., vgl. Buynak, J.D. 491
Pak, C.S., vgl. Choi, E.B. 466
Palacin, C., vgl. Gubert, S. 47
Paldan, M., vgl. Truchlik, B. 320
Pallas, M., vgl. Bacselt, E. 97
Palmer, D.R., vgl. Ratti, L. 126, 128, 129, 130, 131, 134
Palmer, M.H., u. Mc Vic, G.I. 74, 75, 76
Palomo, C., vgl. Cossio, F.P. 287
Pálosi, E., vgl. Urögdí, L. 302
Palovcik, R., vgl. Kovac, P. 670, 682, 684, 701, 719
Pamer, S.E., u. Cook, J.A. 111
Pan, Y., vgl. Hu, H. 325
Panda, C.S., vgl. Feuer, H. 352, 360
Pandey, B., Bal, S.Y., u. Khire, U.R. 480
Pandey, H.N., vgl. Ram, V.J. 565
Panek, E.J., vgl. Russel, G.A. 348, 349
Pankratz, M., u. Childs, R.F. 230
Pant, C.M., vgl. Baker, W. 309
–, Stoodley, R.J. Whiting, A., u. Williams, D.J. 304
Panteleeva, I.Yu., vgl. Boguslavskaya, L.S. 107
Panyachotipun, C., vgl. Rentrakul, V. 174, 175
Panza, L., vgl. Boschetti, A. 815
–, vgl. Micheli, E. 1021
–, vgl. Nicotra, F. 815
Papahatjis, D.P., vgl. Nicolaou, K.C. 644, 646, 890, 912, 1027, 1030, 1043
Papanastassiou, Z.B., vgl. Ifland, D.C. 348, 367
Papeno, T.Ya., vgl. Aboskalova, N.I. 353, 380
Paperno, T.Ya., vgl. Zagibalova, L.Ya. 356
Pappalardo, S., Bottino, F., u. Tringali, C. 414
Paquer, D., vgl. Strobel, M.P. 470

- Paquette, L. A. 183, 193
 –, u. Hauser, R. W. 184, 192
 –, vgl. Jeffrey, J. C. 196
 –, vgl. Waykole, L. M. 619
 –, Wingard, R. E., Philips, J. C., Thompson, G. L., Read, L. K., u. Clandy, J. 188
 –, u. Wittenbrock, L. S. 157
 Paquin, A. M. 556, 564, 565, 569, 572
 Paranyuk, V. E., vgl. Bal'on, Ya., G. 113, 114, 204
 Parikh, A. R., vgl. Kalaiya, S. B. 518
 Parikh, I., Hilpert, H., Hermann, K., u. Dreiding, A. S. 247, 249
 Park, J. D., Griffin, D. M., u. Lacher, J. R. 3, 18
 –, Stricklin, B., u. Lacher, J. R. 18
 Park, S.-W. 128
 Parmantier, M., Galloy, J., Van Meerssche, M., u. Viehe, H. G. 261
 Parnell, E. W., vgl. Gilmour, J. 32, 33
 Parrish, F. W., vgl. Angyal, S. J. 763
 Parshall, G. W., vgl. Tebbe, F. N. 917
 Parsons, P. J., vgl. Cutting, I. 464
 Partridge, B., vgl. Andrus, A. 133
 Partridge, M. W., u. Stevens, M. F. G. 397
 Pasch, E., vgl. Denisenko, S. N. 389
 Pascual, C., Wegmann, D., Graf, U., Scheffold, R., Sommer, P. F., u. Simon, W. 104
 Pasquato, L., vgl. de Lucci, O. 471
 Passerini, M. 566
 Pasternak, V. I., vgl. Kukhar, V. P. 224, 225
 Pastushenko, E. V., vgl. Rol'nik, L. Z. 38, 121
 Patai, S. 207, 236
 Patananukul, P., vgl. McKervey, M. A. 158
 Paterson, I., vgl. Kahn, H. A. 144
 Pathak, V. N., vgl. Joshi, K. C. 569
 Pathirana, R., vgl. Mellor, J. M. 579
 Patonay, T., Patonay-Peli, E., u. Mogyorodi, F. 122, 130
 Patonay-Peli, E., vgl. Patonay, T. 122, 130
 Patrick, A., vgl. Grossert, J. S. 186
 Patterson, J. M., vgl. Barnes, M. W. 348, 366
 Patthy, A., vgl. Urögdi, L. 302
 Pau, J. K., Jhong, K. K., u. Caserio, M. S. 157
 Paukstelis, J. V. 204, 207
 –, u. Cook, A. G. 204, 207, 264
 –, vgl. Leonhard, N. J. 228, 229, 230, 231, 232, 234
 Paul, L., Schuster, E., u. Hilgetag, G. 239, 324
 Paul, R. 58, 59, 64
 –, Riobé, O., u. Maumy, M. 8
 Paul, V., vgl. Krämer, W. 24
 –, vgl. Stetter, J. 24
 –, vgl. Thomas, R. 26
 Paulsen, H. 785, 846, 860, 896, 897, 917, 946, 975, 1005, 1006
 –, u. Adermann, K. 696, 715, 898, 901
 –, vgl. Bognar, R. 672, 673, 705
 –, u. Bünsch, A. 715, 863, 901, 981, 984, 985, 986, 1008, 1009, 1010, 1011
 –, vgl. Garrido Espinosa, F. 680
 –, Hasenkamp, T., u. Paal, M. 715, 869, 1005
 –, Hayauchi, Y., u. Unger, F. M. 715, 718, 1072, 1073, 1075, 1076
 –, u. Heitmann, A. C. 715, 720, 721, 943, 945
 –, u. Helpap, B. 740, 880
 –, u. Lorentzen, J. P. 715, 718, 880, 882, 905, 1020
 –, Heumc, M., Györgydeak, Z., u. Lebuhn, R. 943, 946, 966, 981
 –, vgl. Heyns, K. 706, 979, 980, 1004
 –, Himpkamp, P., u. Peters, T. 981, 982
 –, u. Hölck, J.-P. 1005, 1006, 1007
 –, vgl. Horito, S. 781, 1008, 1020, 1021
 –, Huffziger, A., u. van Boeckel, C. A. A. 1008, 1010
 –, Jacquinet, J.-C., u. Rust, W. 860, 1005, 1006
 –, u. Kolar, C. 856, 903, 905, 1005, 1008
 –, u. Stenzel, W. 687, 712, 714, 715, 717, 856, 986, 1005, 1007
 –, u. Krogmann, C. 1072
 –, u. Kutschker, W. 966, 967, 986
 –, u. Lockhoff, O. 863, 966, 967
 –, u. Lebuhn, R. 666, 942, 943, 946, 966, 967, 982
 –, u. Lockhoff, O. 943, 966
 –, u. Lockhoff, O. 715, 716, 777, 778, 780, 785, 863, 903, 905, 906, 908, 909, 910, 953, 965, 966, 967, 981, 984, 985, 990, 1007, 1008, 1012
 –, Schröder, B., u. Stenzel, W. 687, 715, 985, 1005, 1007
 –, Sumfleth, B., u. Stenzel, W. 1005
 –, u. Lorentzen, J. P. 670, 696, 905, 907, 946, 948, 949, 1008, 1018, 1020, 1021
 –, u. Kutschker, W. 715, 717, 1018, 1020
 –, u. Paal, M. 715, 717, 781, 869, 990
 –, u. Schultz, M. 781, 869, 990, 1008
 –, u. Peters, T. 943, 966
 –, Rauwald, W., u. Lebuhn, R. 981
 –, u. Weichert, U. 869, 870, 880, 881, 992, 1014
 –, Richter, A., Sinnwell, V., u. Stenzel, W. 687, 688, 715, 716
 –, u. Schüller, M. 986, 987, 1072
 –, vgl. Silwanis, B. A. 981, 982, 987, 990, 991, 995, 996, 1001
 –, Stadler, P., Banaszek, A., u. Tödter, F. 656, 657, 948, 949
 –, u. Tödter, F. 699, 700, 948, 1016
 –, u. Stenzel, W. 687, 712, 714, 715, 717, 985, 986, 1005, 1006
 –, u. Kolar, C. 986, 1005
 –, u. Sumfleth, B. 1005, 1006
 –, u. Tietz, H. 680, 681, 715, 718, 986, 990, 1055, 1056
 –, u. Tietz, V. 781
 –, Tödter, F., Banaszek, A., u. Stadler, P. 948
 –, u. von Deesen, U. 1055, 1058
 –, u. Tietz, H. 1055
 –, vgl. Waldstätten, P. 1072
 –, Wulff, A., u. Heitmann, A. C. 986, 1008, 1010
 Paulus, W., vgl. Oeckel, S. 153
 Paushkin, Ya. M., vgl. Siracva, I. N. 3, 36
 Paust, J., vgl. Schöllkopf, U. 42
 Pavelčík, F., vgl. Vrabec, V. 294
 Pavez, H., Marquez, A., Navarrete, P., Tzichinovsky, S., u. Rodriguez, H. 547, 548
 –, vgl. Rodriguez, H. 547
 Pavia, A. A., vgl. Ferrari, B. 729, 1005, 1007
 –, vgl. Lacombe, J. M. 772
 –, u. Ung-Chhun, S. N. 772
 Pavlova, F. Z., vgl. Lipina, E. S. 355
 Pawelke, G., vgl. Burger, H. 208
 Pawellek, F., vgl. Meerwein, H. 208
 Payne, S., vgl. Gigg, R. 764

- Payne, jr., T.A., vgl. Zorbach, W.W. 674, 676, 712, 713, 1025
 Payukov, L.N., vgl. Chernyak, A. Ya. 877
 Pazenok, S.V., Chaiko, E.A., Gerus, I.I., u. Yagupol'skii, L.M. 72
 Pcach, J.M., vgl. Fleet, G.W.J. 75
 Peake, C.J. 371
 Peake, S.L., vgl. Reich, H.J. 193
 Pearson, K., vgl. Bagnall, R.D. 44, 121
 Pearson, J.M., vgl. Branch, C.L. 305
 Pearson, R.G. 864
 –, u. Dillon, R.L. 347
 Pedersen, C. 637, 641, 643, 646, 647
 –, vgl. Bock, K. 627, 628, 637, 639, 641, 646, 651, 652, 691, 694, 699, 700, 701, 715, 719, 1037, 1038, 1046, 1047
 –, vgl. Defaye, J. 630, 640, 766
 –, u. Fletcher, jr., H.G. 641, 642, 643
 –, vgl. Fogh, A. 699, 700, 715
 –, vgl. Gregersen, N. 641, 643
 –, vgl. Jacobsen, S. 637
 –, vgl. Köpper, S. 666, 667
 –, vgl. Lundt, I. 627, 641, 643, 652, 653, 689, 712, 713
 Pedersen, H., vgl. Adelhorst, K. 915, 943, 945
 –, vgl. Bock, K. 705
 Pederson, R.L., Johnson, J.L., Holysz, R.P., u. Ott, A.C. 240, 241
 Peer, H.G., vgl. Tjan, S.B. 160
 Pegram, J.L., vgl. Lipshutz, B.H. 5, 48
 Pelak, B.A., vgl. Alexander, J. 123
 Pelkis, P.S., vgl. Lozinskii, M.O. 397
 Penglis, A.A.E. 626, 627
 –, vgl. Gent, P.A. 664
 –, vgl. Gigg, R. 672, 909
 Penn, R.E., vgl. Block, E. 175
 Pennwalt Corp. 206, 215, 395
 Penth, B., vgl. Vilsmaier, E. 608
 Penzien, K., vgl. Naarmann, H. 102
 Pera, J.D., vgl. Buckman, J.D. 167
 Perakyla, H., vgl. La Londe, R.T. 85, 87
 Percheron, F., vgl. Bourbouze, R. 826
 –, vgl. Courtois, J.E. 761
 Percival, E.E., vgl. Hirst, E.L. 764, 766, 794
 –, u. Percival, E.G.V. 669, 671
 Percival, E.G.V., vgl. Haworth, W.N. 704
 –, vgl. Percival, E.E. 669, 671
 Perdomo, G., u. Krepinsky, J.J. 670
 Perekalin, V.V., vgl. Aboskalova, N.I. 353, 380
 –, vgl. Berestovitskaya, V.M. 372
 –, vgl. Buevich, V.A. 374
 –, vgl. Lipina, E.S. 355
 –, vgl. Mechkov, Ts.D. 361
 –, vgl. Nekrasova, G.V. 351
 –, vgl. Sokovishina, I.F. 371
 –, vgl. Volynskii, V.E. 370
 Perekalin, W.V., vgl. Zagibalova, L.Ya. 356
 Peres, D., vgl. Hobbs, C.F. 223, 233
 Percz, C.S., vgl. Marino-Albernas, J.R. 863
 Perez, M., u. Beau, J.-M. 1049, 1050
 Pérez, M.A., Rössert, M., u. Kresze, G. 235, 236
 Pericas, M.A., vgl. Bou, A. 15, 16, 36, 40, 58
 –, Riera, A., u. Serratosa, F. 40
 –, u. Serratosa, F. 16, 67
 Perlin, A.S. 795
 –, vgl. Gorin, P.A.J. 849, 942, 963, 965
 –, vgl. Granata, A. 658, 659
 –, vgl. Leroux, J. 660, 661, 695, 696, 734, 773, 775, 922
 –, vgl. Mazurek, M. 730, 731
 Pernak, J., vgl. Broniarz, J. 46
 Pernet, A.G., vgl. Hanessian, S. 712
 Perni, R.B. 429, 430
 Perold, G.W., Rosenberg, M.E.K., Howard, A.S., u. Huddle, P.A. 823
 Perrin, C.L. 376, 378
 –, vgl. Dana, G. 61
 Perrone, E., vgl. Alpegiani, M. 7, 59
 –, vgl. Irving, J.R. 540
 Perry, M.B., u. Daoust, V. 656
 Perugini, R., Ruzziconi, R., u. Sebastian, G.V. 31, 61
 Pestunovich, V.A., vgl. Korchevin, N.A. 447
 Peter, H., vgl. Scartazzini, R. 303, 306
 Peter, J., vgl. Schönberg, A. 158
 Peter, M.G., vgl. Boldt, P.-C. 988
 Peters, T. 959
 –, vgl. Paulsen, H. 943, 966, 981, 982
 Peters, W., Piotrowska, H., Serafin, B., u. Urbanski, T. 192
 Petersen, H. 552, 556, 564, 565, 572, 583, 585
 –, vgl. Micheel, F. 663, 710, 743, 976
 Petigara, R.B., u. Yale, H.L. 42, 194, 195, 201
 Petitou, M., Duchaussoy, P., Lederman, I., Choay, J., u. Sinay, P. 696, 863
 –, –, –, –, Jacquinet, J.-C., u. Torri, G. 715, 863, 1008
 –, vgl. Jacquinet, J.-C. 715, 717, 730, 954, 956, 1008, 1009
 –, vgl. Sinay, P. 696, 697, 863, 1008
 –, u. Sinay, P. 821, 911
 Petrakis, K.S., Fried, J. 34, 35
 Petrakova, E., vgl. Hirsch, J. 856
 Petraszkiewicz, M., vgl. Zamojski, A. 770
 Petrie, III, C.R., vgl. Korytnyk, W. 628
 –, Sharma, M., Simmons, O.D., u. Korytnyk, W. 628, 664, 665, 691
 Petrov, A.A., vgl. Pokonova, Yu.V. 50
 –, vgl. Startsev, V.V. 380
 –, vgl. Vil'davskaya, A.I. 371
 Petrov, K.A., Sokolovsky, G.A., u. Neimysheva, A.A. 158
 Petrova, N.V., vgl. Movsumzade, M.M. 15
 Petrovskaya, L.Yu., vgl. Sheinkman, A.K. 317
 Petrovskii, P.V., vgl. Mastryukova, T.A. 301, 302
 Petsch, W., vgl. Maurer, K. 691
 Pettit, G.R., u. Rawson, T.E. 215, 234
 Petukhov, S.A., vgl. Fridman, A.L. 392
 Petukhova, N.P., Dontsova, N.E., u. Prilezhaeva, E.N. 461
 Peyman, A., Hickl, E., u. Beckhaus, H.-D. 394, 400, 401
 Pfaendler, H.R., Gosteli, J., u. Woodward, R.B. 304, 306
 –, u. Schneider, P. 305
 –, u. Stasser, R. 303
 Pfannstiel, K., vgl. Brintzinger, H. 160
 Pfeffer, B., vgl. Griesbaum, K. 55, 82, 83
 –, vgl. Keul, H. 55, 83
 Pfeffer, M., vgl. Barton, D.H.R. 97, 98
 Pfizer Inc. 65, 89, 90, 92, 124, 127, 131
 Pfizer Ltd. 175

- Pfleging, E., vgl. Hartke, K. 245
 Pflug, J., vgl. Baganz, H. 62
 Pfrengle, W., vgl. Kunz, H. 879
 Phelps, F.P., vgl. Hudson, C.S. 662, 695, 715
 Phelps, M.E., vgl. Kuhl, D.E. 628
 Phillips, J.C., vgl. Paquette, L.A. 188
 Phillipp, F., vgl. Helferich, B. 834
 Phillips, G.O., vgl. Mattok, G.L. 679
 Phillips, G.W., vgl. Davidsen, S.K. 320, 321
 Phillips, W.G. 160, 161
 Phillips Petroleum Co. 84
 Pichler, J., u. Kratochvil, M. 2, 15, 79
 Pick, R.O., vgl. Bedford, C.D. 92
 Picotin, G., u. Miginiac, P. 472
 Piel, W., vgl. Helferich, B. 777
 Pielichowski, J., u. Kyziol, J. 278, 279
 Pierce, J.K., u. Whipple, S.S. 17
 Pierce, M., vgl. Srivastava, O.P. 943, 981
 Pierpont, C.(G.), vgl. Finke, R.G. 128
 –, vgl. Sepelak, D.J. 219
 Pietkiewicz, K., vgl. Wrzeciono, U. 268, 272
 Pietrasanta, Y., vgl. Battais, A. 116
 –, vgl. Boutevin, B. 86, 115, 116
 Pietraszkiewicz, M., vgl. Zamojski, A. 769
 Pietrowska, H., Sas, W., u. Winiarski, J. 367
 Pietrusiewicz, K.M., vgl. Eliel, E.L. 12, 59
 Piettre, S., Janousek, Z., Merenyi, R., u. Viehe, H.G. 373
 Pifféri, G., u. Pinza, M. 301
 Pigman, W., u. Horton, D. 626, 651, 690, 761, 762, 816
 –, u. Herp, A. 623
 –, u. Isbell, H.S. 720
 –, vgl. Roth, W. 769
 Pigou, P.E., u. Stirling, C.J.M. 347, 359
 Pillai, P.M., vgl. Stevens, C.L. 701, 715, 717
 Pillon, L.Z., vgl. Mc. Intosh, J.M. 264, 265, 266
 Pilotti, A., vgl. Anderson, F. 884, 886, 930, 959, 999, 1001
 –, vgl. Boren, H.B. 874, 875, 940, 954, 955, 971
 –, vgl. Fügedi, P. 852, 885
 Pilski, J., u. Kaszubska 480
 Pindur, U., vgl. Akgün, E. 473
 Pineau, R. 31, 53
 Pines, S.H., vgl. Saperstein, D.D. 4
 Pinhey, J.T., vgl. Grant, R.D. 367, 368
 Pinnick, H.W., u. Lajis, N.H. 3, 5, 14, 43
 Pinske, W., vgl. Scharf, H.-D. 136
 Pinto, M., Morissette, D.G., u. Bundle, D. 766
 Pinza, M., vgl. Pifféri, G. 301
 Piotrowska, H., vgl. Kedzierski, B. 385
 –, vgl. Kochany, J. 351, 353, 371
 –, vgl. Matacz, Z. 348, 349, 363
 –, vgl. Peters, W. 192
 –, Urbański, T., u. Sienicki, W. 361, 385
 Piper, J.U., vgl. Wassermann, H.H. 102
 Pipercit, E., vgl. Boberg, F. 268, 269
 Pirkle, W.H., u. Dines, M. 112
 Pirkova, H., vgl. Bezdek, M. 95, 102
 Pishnamzade, B.F., u. Nabiev, N.N. 51
 Piskorz, C.F., vgl. Matta, K.-L. 823
 Piteau, M.(D.A.), vgl. Cagnon, G. 125
 –, vgl. Dang, V.A. 122, 130, 133
 –, vgl. Malfroot, T. 135, 140
 –, vgl. Olofson, R.A. 122, 125, 137, 139
 –, Senet, J.-P., Wolf, P., Dany, V.-A., u. Olofson, R.A. 122, 130
 Pitt, B.M., vgl. Bordwell, F.G. 142, 143, 144, 146, 147, 148
 Pitt, M.J., vgl. Easton, C.J. 290
 Pitt, R., vgl. Neuberger, A. 765
 Pittet, A.O., vgl. Wolffrom, M.L. 689, 897
 Pivawer, P.M., vgl. Feuer, H. 354
 Pivcova, H., vgl. Hrabak, F. 96, 102
 Pizey, J.S., u. Symeonides, K. 162
 Plate, R., Hermkens, R.H.H., Smits, J.M.M., Nivard, R.F.J., u. Ottenheijm, H.C.J. 602, 603
 Plath, P., vgl. Eicken, K. 315, 316
 Plé, G., vgl. Duhamel, L. 241
 Plempel, M., vgl. Jäger, G. 294
 –, vgl. Kraatz, U. 24
 –, vgl. Krämer, W. 24
 Plesch, W., u. Wiessler, M. 392, 393
 Plessas, N.R., vgl. Hanessian, S. 664
 Plessmann, R.-U., vgl. Asinger, F. 417
 Plieninger, H., vgl. Engelhardt, M. 44
 Ploss, G., vgl. Hafner, K. 251
 Pocar, D., vgl. Almirante, N. 587
 –, vgl. Gelmi, M.L. 586
 Podda, G., vgl. Bonsignore, L. 38
 Podvigina, L.F., vgl. Myshkina, L.A. 353, 368
 Poffenberger, C.A., vgl. Sepelak, D.J. 219
 Poggi, G., vgl. Zangrando, E. 558
 Poirier, J.-M. 241
 –, vgl. Duhamel, L. 241
 –, vgl. Duhamel, P. 239
 Pojer, P.M., vgl. Angyal, S.J. 763
 Pokhvisneva, G.V., vgl. Lukyanov, O.A. 392
 Pokonova, Yu.V., u. Petrov, A.A. 50
 Polaroid Corp. 163
 Polen, P.B., vgl. Schwommer, B. 56
 Poleshchuk, O.Kh., vgl. Andreevskaya, O.I. 17
 Politechnika Gdanska 97
 Politzer, P., u. Martin, F.J. 2
 Pollak, I.E., u. Grillot, G.F. 496
 Polter, A., vgl. Siy-Atto 350, 362
 Polubiec, E., vgl. Eckstein, Z. 192
 Polyanskaya, A.S., vgl. Aboskalova, N.I. 353, 380
 Pomaskina, N.G., vgl. Bychkova, T.I. 67
 Pommelet, J.C., vgl. Haddad, M. 266
 Pommer, H., vgl. König, K.H. 332
 Pommer, H.-E., vgl. Eicken, K. 315, 316
 –, u. Wessendorf, R. 361, 386
 –, vgl. Zeeh, B. 23
 Ponpipom, M.M., Bugianesi, R.L., u. Shen, T.Y. 675, 679, 982
 –, vgl. Hanessian, S. 698
 Ponsinet, G., vgl. Bourzat, J.-D. 104
 Pontagnier, H., vgl. Creuzet, M.-H. 49
 Ponticelli, F., vgl. Donati, D. 241
 Poochaivatanen, P., vgl. Reutrakúl, V. 450
 Popall, M., vgl. Doetz, K.H. 260
 Poplawska, M., vgl. Matacz, Z. 348, 349, 363

- Popov, I.I., Tkachenko, P.U., Zubenko, A.A., u. Simonov, A.M. 278
- Popova, R.Y., Protopopova, T.V., u. Skoldinov, A.P. 71
–, vgl. Stavrovskaya, A.V. 56
–, Stavrovskaya, A.V., Vinokurov, V.G., Troitskaya, V.S., Protopopova, T.V., u. Skoldinov, A.P. 312
- Popp, F.D., vgl. Rajopadhye, M. 517, 519
–, Rajopadhye, M., Brown, D.S., Waddington, D., u. Uff, B.C. 519
- Porte, A.L., vgl. Majeed, N.N. 345, 364
- Porter, C.R., vgl. Haworth, W.N. 764
- Porter, P.K., vgl. Marvel, C.S. 47
- Posner, G.H., Asirvathan, E., u. Ali, S.F. 147
–, u. Haines, S.R. 632, 633, 634, 635
- Posner, T. 419
- Postnova, L.V., vgl. Martynov, I.V. 348
- Potgieter, M., vgl. Bischofberger, K. 656
- Potier, P., vgl. Ahond, A. 212
–, vgl. Cavé, A. 212
- Potts, G.O., vgl. Bailey, D.M. 3, 9, 32
- Pougny, J.-R. 811, 921
–, Jacquinet, J.-C., Nassr, M., Duchet, D., Milat, M.-L., u. Sinay, P. 664, 666, 667, 738, 925
–, Kraska, U., u. Sinay, P. 745, 751
–, Nassr, M.A.M., Naulet, N., u. Sinay, P. 666, 738, 739, 924, 925, 926
–, u. Sinay, P. 738, 739, 924, 925
–, u. Hajdukovic, G. 658
- Poussaz, P., vgl. Jeanneret-Gris, G. 75
- Powell, G., vgl. Bembry, T.H. 835
- Powell, jr., J.E., vgl. Büchi, G. 757
- Power, D., vgl. Warren, C.D. 664, 746, 852, 853, 971, 993
- Pozdnyakov, V.P., vgl. Zagibalova, L.Ya. 356
- Pozziomek, E.J., vgl. Munavalli, S. 221
- Pozsgay, V., Brisson, J.-R., u. Jennings, H.J. 946, 953
–, u. Jennings, H.J. 721, 723, 887, 888, 930, 933, 943, 959, 960, 984, 985, 999, 1000
–, u. Kasper, D.L. 1055
–, vgl. Katano, K. 943
–, Nanasi, P., u. Neszmelyi, A. 903, 904, 946, 947
- PPG Industries 111
- Prabhanjan, H., Kiso, M., u. Hasegawa, A. 1059
- Pracher, U., vgl. Wendelin, W. 284, 302
- Pradat, C., vgl. Crandall, J.K. 190
- Pradella, G., vgl. Bartoli, G. 361
- Praefcke, K., Kohne, B., Eckert, A., u. Hempel, J. 422
- Prahist, A., vgl. Lundt, I. 1034, 1037, 1045, 1046
–, vgl. Thiem, J. 1045, 1046
- Prakash, C., vgl. Garg, H.G. 395, 396
- Praly, J.-P., Brard, L., Descotes, G., u. Toupet, L. 647, 648
- Prasad, K., vgl. Lang, M. 306
- Prasad, N., vgl. Ferrier, R.J. 690, 806, 807, 856
- Prat, G., vgl. Creuzet, M.-H. 49
- Pratap Reddy, P., vgl. Reddy, S.N. 581
- Pratviel-Sosa, F., vgl. Bourbouze, R. 826
–, vgl. Laffite, C. 946
- Pravdic, N., Franjic-Mihalic, I., u. Danilov, B. 664
–, Inch, T.D., u. Fletcher, jr., H.G. 747, 748, 749
–, u. Keglevic, D. 658, 659, 674
- Prema, S., vgl. Baliah, V. 480
- Preßler, W., vgl. Reichardt, C. 248
- Preston, D.A., vgl. Wheeler, W.J. 89, 90, 92
- Pretsch, E., vgl. Ahmed, Q. 613
- Preuss, R., u. Schmidt, R.R. 740, 741, 1051, 1052
- Previtera, T., Basile, M., Vigorita, M.G., Fenech, G., Occhiuto, F., Circosta, C., u. Costa de Pasquale, R. 519
- Prevost, C., Gaudemar, C., Miginiac, M., Bardone-Gaudemar, L., u. Andrae, F. 537
- Prewo, R., vgl. Wipf, P. 512
- Price, C.C., Beard, C.D., u. Akune, K. 87, 99
- Price, E.K., vgl. Anello, L.G. 58, 79
- Price, N.O., vgl. Owen, W.J. 35
- Priebe, W., vgl. Horton, D. 653, 691, 693, 1037
- Priebs, B. 370
- Prikrylova, V., vgl. Cerny, M. 704
- Prileshaeva, E.N., vgl. Derzhinskii, A.R. 192
–, vgl. Petukhova, N.P. 461
- Primeau, J.L., vgl. Katano, K. 943
- Primo, J., vgl. Farina, F. 480
- Prins, H.J., u. Haring, H.G. 43
- Prinzbach, H., vgl. Schweikert, O. 110, 111
- Prisbylla, M.P., Takabe, K., u. White, J.D. 87
- Privalova, I.M., vgl. Khorlin, A.Ya. 744, 992, 1055, 1057
- Privat, J.-P.D.J., vgl. Delmotte, F.M. 821
- Prochazka, M., vgl. Turecek, F. 153
- Procter & Gamble Co. 2, 50
- Proctor, G.R., vgl. McKay, W.R. 34
- Prokof'ev, E.P. vgl. Krasnaya, Zh.A. 247
- Pronine, D., vgl. Heymes, R. 127, 129, 131
- Propp, K., vgl. Heyns, K. 980, 1004
- Pross, A., u. Sternhell, S. 394, 395, 400
- Prossel, G., vgl. Clauß, K. 284, 310
- Prosyanik, A.V., Fedoscenko, D.V., u. Markov, V.I. 288
–, vgl. Markov, V.I. 236
–, Markov, V.I., u. Bondarenko, S.V. 389
- Protopopova, T.V., vgl. Popova, R.Ya. 71, 312
–, vgl. Stavrovskaya, A.V. 56, 309, 336
–, vgl. Tsybina, N.M. 105
- Prout, C.K., vgl. Campbell, J.C. 629
- Prystas, M., vgl. Kalvoda, L. 777, 778, 905, 918, 919
–, Kalvoda, L., u. Sorm, F. 777
- Psenak, M. 816
- Pucher, R., u. Griengl, H. 292
- Pudussery, R.G., vgl. Baldwin, J.E. 343
- Pugh, W. 389
–, vgl. Lamchen, M. 229, 230, 231, 388, 389
- Pummerer, R. 146, 149
- Punegova, L.N., vgl. Marchenko, G.A. 392
- Purdie, T., u. Irvine, J.C. 768
- Purves, C.B., u. Hudson, C.S. 764, 809, 810
- Pustovarov, V.S., vgl. Nazarova, Z.N. 226, 235
- Pyle, R.E., vgl. Dean, G.R. 767
–, vgl. McCloskey, C.M. 785, 849, 851

- Pyne, S.G., Hensel, M.J., u. Fuchs, P.L. 48
 Pytlewski, T., vgl. Jonczyk, A. 191
- Q**
- Quagliano, J.V., vgl. Vallarino, L.M. 267
 Queneau, Y., vgl. Lubineau, A. 790
 Queen's University at Kingston 312, 313
 Quesada, M., vgl. Guthikonda, R.N. 305
 Quiniou, H., vgl. Bakasse, M. 318
 –, vgl. Reliquet, A. 225, 226
 –, vgl. Riahi, M.A. 324
 Quinn, C.B., u. Wisemann, J.R. 1, 45
 Quirk, J.M., vgl. Kupper, R.J. 352
- R**
- Raab, A.W., vgl. Saari, W.S. 99, 323
 Raabe, G., vgl. Jütten, P. 1029
 Rabe, A., vgl. Fischer, E. 730
 Rabizadeh, E., vgl. Nudelman, A. 93
 Rabourn, W.J., vgl. Ulrich, H. 327
 Rachaman, E.S., vgl. Acher, A.J. 978
 –, Eby, R., u. Schuerch, C. 794, 953, 968
 –, vgl. Shapiro, D. 710, 711, 978
 –, vgl. Vernay, H.F. 872
 Rachwal, B., vgl. Katritzky, A.R. 272, 275, 553, 555
 Rachwal, S., vgl. Katritzky, A.R. 268, 272, 275, 489, 553, 555
 Rademacher, W., vgl. Seele, R. 275
 Radembino, N., vgl. Brienne, M.-J. 202
 Radulescu, V., vgl. Iovn, M. 79
 Radwan-Pytlewski, T., vgl. Jonczyk, A. 183
 Rafestin, M.-E., Delay, D., u. Monsigny, M. 790, 898
 Ragal, S., vgl. Gravel, D. 481
 Rai, M., Dhir, B.S., Kalsi, P.S., Sharma, R.C., u. Jhooty, J.S. 518
 Rajomohan, K., vgl. Sudhakar, C. 518
 Rajopadhye, M., vgl. Popp, F.D. 519
 –, u. Popp, F.D. 517, 519
- Rakhimov, A.I., u. Bogdanova, O.S. 53
 –, u. Tikhonova, E.G. 84
 Rakhmankulov, D.C., vgl. Zorin, V.V. 349
 Rakhmankulov, D.L., vgl. Musavirov, R.S. 35
 –, vgl. Rol'nik, L.Z. 38, 121
 –, vgl. Volkov, A.A. 455
 Rakoczi, J., vgl. Fischer, J. 27, 38
 Rall, K.B., vgl. Vil'davskaya, A.I. 371
 Ram, V.J., Mishra, L., Pandey, H.N., u. Vlietink, A.J. 565
 Ramadas, S.R., u. Narayanan, K. 321
 Raman, K., vgl. Ranganathan, D. 344, 353
 Rama Rao, A.V., vgl. Chattopadhyaya, J.B. 482
 Ramer, W., vgl. Sauter, F. 267
 Ramesh, S., u. Franck, R.W. 1045
 Ramikrishnan, V.T., vgl. Boyer, J.H. 363
 Ramsden, C.A., vgl. Ollis, W.D. 611
 Rana, S.S., Barlow, J.J., u. Matta, K.L. 821, 856, 858
 Ranck, D.E., vgl. Lashua, S.C. 2, 74, 76
 Randall, J.L., vgl. Nicolaou, K.C. 638, 639, 644, 646, 792, 864, 866, 868, 912, 913, 1027, 1039, 1049
 Randall, M.H. 769, 770
 Randall, W.C., vgl. Saari, W.S. 99, 323
 Randles, D., vgl. Norris, R.K. 367
 Ranganathan, D., Ranganathan, S., Rao, C.B., u. Raman, K. 344
 Ranganathan, S., Raman, K., u. Srinivasan, C.V. 353
 –, vgl. Ranganathan, D. 344
 Rannung, U., Gothe, R., u. Wachtmeister, C.A. 15
 Ransford, G.H., vgl. Stevens, C.L. 701, 715, 717
 Rao, B.V., vgl. Mereyala, H.B. 1030
 Rao, C.B., vgl. Ranganathan, D. 344
 Rao, C.S., Chakrasali, R.T., Ila, H., u. Junjappa, H. 462, 463
 Rao, M.N., vgl. Buynak, J.D., 491, 530
 Rao, N.U.M., vgl. Sosnovsky, G. 99
 Rao, Y.K., u. Nagarajan, M. 471
- Raper, C., vgl. Bodor, N. 100
 Raphael, R.A., vgl. Marci, A.A. 385
 Rapley, P.A., vgl. Coyle, J.D. 535
 Rapoport, H. 265
 –, vgl. Dean, R.T. 265
 –, vgl. Rueppel, M.L. 250, 264
 Raschig, F., vgl. Wiberg, N. 208
 Raske, K., vgl. Fischer, E. 782
 Rasmussen, M., u. Leonard, N.J. 7
 Rasmussen, J.B., Shabana, R., u. Lawesson, S.-O. 245
 Rasmussen, P., vgl. Bock, K. 637, 701, 715, 719
 –, vgl. Fogh, A. 715
 Ratcliffe, A.J., vgl. Fraser-Reid, B. 916
 Ratcliffe, R.M., vgl. Lemieux, R.U. 655, 656, 666, 722, 729, 781, 901, 902, 985, 1016
 Rateb, L., vgl. Banoub, J.H. 795
 Rathore, H., Hashimoto, T., Igarishi, K., Nukaya, H., u. Fullerton, D.S. 742, 882, 924, 927
 Rath, F.W., vgl. Buckman, J.D. 167
 Ratovskii, G.V., vgl. Bychkova, T.I. 67
 Ratti, L., Palmer, D.R., u. Tyson, R.G. 126, 128, 129, 130, 131, 134
 Ratts, K.W. 154
 Raucher, S., u. Koolpe, G.A. 118, 119
 Raude, E., vgl. Böhme, H. 219, 299, 309, 563
 Raupp, E., vgl. Griesbaum, K. 55
 Raush, D.M. 192
 Rauther, J., vgl. Brederbeck, H. 854, 855
 Rauwald, W., vgl. Paulsen, H. 869, 870, 880, 881, 981, 992, 1014
 Ravi, D., vgl. Mereyala, H.B. 1030
 Ravichandran, R., vgl. Schultz, A.G. 27
 Ravindran, M., vgl. Willey, G.R., 211, 267
 Ravindranathan, M., vgl. Bhatt, M.V. 104
 Rawson, T.E., vgl. Pettit, G.R. 215, 234
 Ray, S.K., vgl. Amonso-Neizer, E.H. 146
 Raymond, A.L., vgl. Levene, P.A. 692, 762
 Rayner, B.A., vgl. Collins, P.M. 687, 689, 787, 788

- Razhaeli, A., vgl. Nudelman, A. 93
 Razumov, A.I., vgl. Gazizov, M.B. 41
 Read, L.K., vgl. Paquette, L.A. 188
 Reboul, O., vgl. Normant, J.F. 44
 Reckling, G., vgl. Thiel, M. 502
 Reddy, G.B., vgl. Mereyala, H.B. 1030
 Reddy, G.S., vgl. Baillargeon, D.J. 640
 –, vgl. Tebbe, F.N. 917
 Reddy, G.V., Kulkarni, V.R., u. Mereyala, H.B. 931
 –, vgl. Mereyala, H.B. 931, 933
 Reddy, K.S., vgl. DeFrees, S.A. 6
 Reddy, P.S.N., u. Pratap Reddy, P. 581
 Reddy, R.K., Mogilaiah, K., u. Sreenivasulu, B. 581
 Redemann, C.E., u. Niemann, C. 694
 Redwan, D., vgl. Garming, A. 356
 Reed, W.L., vgl. Noble, P. 348
 Reed, W.T., vgl. Johnson, E.R. 379
 Reedijk, J., vgl. Haanstra, W.G. 273
 Rees, C.W., vgl. Bannister, R.M. 412
 –, vgl. Morris, J.L. 160
 Reese, C.B., vgl. Anderson, J.C. 74
 –, vgl. Kemal, Ö. 505
 Reetz, M.T., Stephan, W., u. Maier, W.F. 210, 282
 Reeves, R.E., u. Mazzeno, E.L. 809
 Reeves, W.P., Creswell, M.W., Glass, D.S., u. Scheide, G.M. 69
 Refn, S., vgl. Adelhorst, K. 915, 943, 945
 Regan, B.M. 18
 Regan, T.H., vgl. Van Allan, J.A. 186
 Regis, R.R., u. Doweyko 185
 Regitz, M., u. Adolph, H.-G. 95, 107
 –, u. Schoder, W. 610
 Regondi, V., vgl. Degani, I. 411, 476
 Reiber, H.G., u. Stewart, T.D. 206, 222, 264, 265
 Reich, H.J., u. Peake, S.L. 193
 Reichardt, C., vgl. Dersch, R. 31, 38, 39, 44, 45
 –, Ferwanah, A.-R., Preßler, W., u. Yun, K.-Y. 248
 –, u. Halbritter, K. 248
 –, u. Kermer, W.-D. 258
 –, u. Rust, U. 36
 Reichardt, M., vgl. Schmidt, R.R. 891
 Reichel, C.J., vgl. Bryson, T.A. 217
 Reichold Chemicals 104
 Reichrath, M., vgl. Schmidt, R.R. 770, 771, 891, 935, 936, 960, 961, 969
 Reichstein, T., vgl. Reyle, K. 1023
 Reimlinger, H., Billiau, F., u. Merényi, R. 286, 291
 Reinecke, P., vgl. Elbe, H.L. 23, 26
 –, vgl. Jäger, G. 24
 Reinhard, H., vgl. Schnierle, F. 224, 258
 Reinhard, J.F., vgl. Vida, J.A. 319, 320
 Reinhold, R., vgl. Sletzinger, M. 64
 Reintges, B.D., vgl. Asinger, F. 502
 Reisch, J., Kaiserling-Büddemeyer, I., u. Baader, A. 318
 –, u. Seeger, U. 278
 Reischel, W., vgl. Helferich, B. 834
 Reiser, W., u. Stetter, J. 269
 Reiss, J.A., vgl. Caciolo, P. 74
 Reißig, H.-U., u. Lorey, H. 225
 –, vgl. Zschiesche, R. 363
 Reitel, C., vgl. König, K.-H. 327, 328
 Reitz, A., Avery, M.A., Verlander, M.S., u. Goodman, M. 38, 40
 Reitz, R.L., vgl. Feuer, H. 356
 Reivich, M., vgl. Ido, T. 628
 Reliquet, A., vgl. Bakasse, M. 318
 –, Reliquet-Clesse, F., u. Quiniou, H. 225, 226
 Reliquet, T., vgl. Bakasse, M. 318
 Reliquet-Clesse, F., vgl. Reliquet, A. 225, 226
 Rembarz, G. 1023
 Remberg, G., vgl. Tietze, L.F. 755, 757
 Remizov, A.B., vgl. Arbuzov, B.A. 348
 Remy, D.C., vgl. Belanger, P.C. 278
 –, King, S.W., u. Cockran, D. 415
 Remy, G., Cottier, L., u. Descotes, G. 806
 Renaud, R.N., Bérubé, D., u. Stephens, J.C. 211
 Rendell, R.W., vgl. Chambers, R.D. 18, 20
 Rene, L., u. Royer, R. 384
 Renk, E., vgl. Grob, C.A. 239
 Renken, T.L., vgl. Block, E. 175
 Renson, M. 104, 106
 –, vgl. Christiaens, L. 103, 106
 Reppe, W. 59
 Ress, J.F. 78, 79
 Retesch, M., vgl. Bedford, C.D. 92
 Reutrakul, V., u. Kanghae, W. 174, 175
 –, Panyachotipun, C., Hahnvajjanawong, V., u. Sotheeswaran, S. 174, 175
 –, u. Poochaivatanen, P. 450
 –, Tiensripojarn, A., Kusmaran, K., u. Nimgirwath, S. 174, 176
 Rey, M., vgl. Giger, R. 114
 Reyle, K., u. Reichstein, T. 1023
 Reynolds, D., vgl. Dubey, R. 909
 Reynolds, D.D., vgl. Evans, W.L. 848
 –, u. Evans, W.L. 785, 849
 –, vgl. Talley, E.A. 720, 849, 942
 Reynolds, G.A., u. Drexhage, K.H. 255
 Reznikov, V.A., u. Volodarskii, L.B. 370
 Rhind-Tutt, A.J., u. Vernon, C.A. 680, 681, 789
 Rhone-Poulenc 104, 185
 Riahi, M.A., Lees, M., Chehna, M., Duguay, G., u. Quiniou, H. 324
 Ricd, J., vgl. Banoub, J.H. 795
 Richards, K.E., vgl. Clemens, A.H. 375
 –, vgl. Hartshorn, M.P. 377
 Richardson, A.C., vgl. Chan, J.Y.C. 764
 Richardson, K., vgl. Gymer, G.E. 175
 Richter, A., vgl. Paulsen, H. 687, 688, 715, 716
 Richter, H., vgl. Matthies, D. 297
 Richter, R., vgl. Ulrich, H. 327
 Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar RT 302
 Richtmyer, N.K. 849
 –, vgl. Montgomery, E.M. 833, 835, 839
 Richtzenhain, H., u. Alfredson, B. 143
 Riebel, H.-J., vgl. Hofer, W. 25, 26, 27
 –, vgl. Maurer, F. 192
 –, Rudolf, T., Eue, L., Faust, W., u. Schmidt, R.R. 295

- Riebsomer, J. 368
 Rieche, A., u. Gross, H. 37, 38, 40, 48, 50
 –, u. Schmitz, E. 8, 19
 Ricd, W., u. Aboul-Fatouh, S. 577
 –, u. Nenninger, H. 220
 Riera, A., vgl. Bou, A. 15, 16, 36
 –, vgl. Pericas, M. A. 40
 Rigby, J.H., Kotnis, A., u. Kramer, J. 467
 Rihs, G., vgl. Allmendinger, T. 286
 Riley, D.A., vgl. Rosenbrook, jr., W. 632, 635
 Riley, E.F., vgl. Hass, H. B. 359, 362, 363
 Rinderknecht, H., vgl. Morrison, A. L. 237
 Rinchart, jr., K. L., vgl. Tadano, K. 710, 711
 Ring, R. N., vgl. Tesoro, G. 48
 Riobé, O., vgl. Paul, R. 8
 Risch, N., u. Esser, A. 204
 Rise, F., u. Undheim, K. 520
 Riscman, S. M., vgl. Lynch, J. E. 314
 Rist, G., vgl. Maier, L. 272
 Ristic, P., vgl. Micheel, F. 791
 Ritchie, R. G. S., vgl. Szczerek, I. 724
 Ritchie, T. J., vgl. Crich, D. 1058
 Ritter, E., vgl. Böhme, H. 218, 220, 248
 Ritter, R. H., vgl. Cohen, T. 479
 Ritter, W., vgl. Zinner, G. 215
 Rivera, A. D., vgl. Bailey, W. F. 40
 Rizzardo, E., vgl. Grant, R. D. 367, 368
 Rizzo, T., vgl. Tracy, D. J. 300
 Roberts, D. W., vgl. Carson, P. A. 64
 Roberts, F. E., vgl. Truce, W. E. 479
 Roberts, G. P., vgl. Lloyd, P. F. 1003
 Robertson, A., u. Waters, R. B. 826
 Robin, M. L., vgl. Hapern, D. F. 28
 Robins, D. J., vgl. Kirby, G. W. 304
 Robins, M. J., u. Hatfield, P. W. 35
 Robins, R. K., vgl. Albano, E. L. 630
 Robinsohn, Y., vgl. Acher, A. J. 978
 Robinson, B. L., vgl. Heasley, V. L. 54
 Robinson, W. T., vgl. Chambers, M. V. 378
 –, vgl. Clemens, A. H. 375
 Robson, F. O., vgl. Kent, P. W. 629
 Robson, P., vgl. Hardy, F. E. 170
 Rocheville, J. M., vgl. Lacombe, J. M. 772
 Rochin, C., Babot, O., Dunoguès, J., u. Duboudin, F. 213, 214
 Rockwell International Corp. 392
 Roda, K. P., Vansdadia, R. N., u. Parckh, H. 524
 Rodionov, A. V., vgl. Bochkov, A. F. 873, 874
 Rodriguez, A. D., vgl. Nickon, A. 423
 Rodriguez, B., vgl. Bielawski, J. 217
 Rodriguez, H., vgl. Pavez, H. 547, 548
 –, Pavez, H., Marquez, A., u. Navarrete, P. 547
 Roedig, A., u. Försch, M. 369
 Röhle, G., vgl. Wulff, G. 782, 785, 848, 855, 897, 962
 Röhm und Haas Comp. 25, 34, 35
 Roehr, J., vgl. Böhme, H. 206, 213, 214, 216
 Römgers, H., vgl. Asinger, F. 502
 Roesky, H. W., u. Benmohamed, N. 405
 –, vgl. Grützmacher, H. 494
 Rössert, M., vgl. Pérez, M. A. 235, 236
 Rogers, J. B., vgl. Simon, M. S. 161, 163
 Rogers, R., u. Neilson, D. G. 738
 Rogers, R. B., vgl. Carson, C. M. 24
 –, Carson, C. M., u. Ehr, R. J. 24
 Rogozhin, S. V., Davankov, V. A., u. Korshak, V. V. 31
 Rohe, L., vgl. Ifofer, W. 25, 26, 27
 Rohr, W., vgl. Fischer, A. 316
 –, vgl. Seele, R. 275
 Rokach, J., vgl. Fortin, R. 124, 140
 Rokhlin, E. M., vgl. Utebaev, U. 98, 126, 135
 Rold, T. L., vgl. Heasley, V. L. 362
 Rolland, A., vgl. Cleophax, J. 940
 Rolland, N., vgl. Cleophax, J. 940
 –, Vass, G., Cleophax, J., Sepulchre, A.-M., u. Gero, S. D. 940
 –, –, Sepulchre, A.-M., u. Gero, S. D. 1024
 Roller, P. P., vgl. Barreson, B. J. 29
 Rollin, P., u. Sinay, P. 747, 748, 992, 993
 Rolly, H., vgl. Winkelmann, E. 50
 Rol'nik, L. Z., Kalashnikov, S. M., Pastushenko, E. V., Zlot-skii, S. S., u. Rakhmonkulov, D. L. 38, 121
 Romanko, N. A., vgl. Marchenko, G. A. 392
 Romaskin, Y. N., vgl. Kulsinhovich, O. G. 188
 Rombouts, F. M., vgl. Smid, P. 930
 Romeo, G., vgl. Chimirri, A. 501
 Romers, C., vgl. Koeners, H. J. 832, 833
 Romming, C., vgl. Dale, J. 227
 Ronchetti, F., vgl. Boschetti, A. 815
 –, vgl. Micheli, E. 1021
 –, vgl. Nicotra, F. 815
 Roos, M., vgl. Schmidt, R. R. 740, 741, 742
 Rosegay, A., vgl. Saari, W. S. 99, 323
 Roseman, S., vgl. Ballou, C. E. 764
 Rosen, I., u. Stallings, J. P. 88
 Rosen, P., vgl. Jernow, J. L. 25
 Rosenberg, M. E. K., vgl. Perold, G. W. 823
 Rosenbrook, jr., W., Riley, D. A., u. Lartey, P. A. 632, 635
 Rosengren, E., vgl. Hansson, C. 824, 825
 Rosenmund, K. W., u. Güssow, E. 835
 Rosenthal, S., vgl. Zinner, H. 332, 333, 340
 Rosenthal, U., vgl. Zinner, H. 332, 333, 340
 Rosher, R. 392
 Rosini, G., vgl. Bonnini, B. F. 514
 Rositano, G., vgl. Easton, C. J. 285, 288, 318
 Roslavitseva, S. A., vgl. Mastyukova, T. A. 301, 302
 Ross, F. 138
 Roth, W., u. Pigman, W. 769
 Roth, Z., vgl. Keinan, E. 816
 Roughley, B. S., vgl. Crombie, L. 368
 Roush, W. R., u. Straub, J. A. 1030
 Roussel-Uclat 127, 129, 131
 Roux, D. G., vgl. Hall, G. J. H. 4
 –, vgl. van Heerden, F. R. 4
 Roux-Schmitt, M. C., vgl. Bram, G. 190, 411

- Rover-Kevers, M., Vertommen, L., Huys, F., Merényi, R., Janousek, Z., u. Viehe, H. G. 279
- Rovnyak, G. C. 102
- Rowe, E. C., vgl. Chu, S.-H. 53
- Rowhani, A., vgl. Kulkarni, Y. D. 568
- Roy, R., Laferriere, C. A., Gamian, A., u. Jennings, H. J. 1055
- , u. Tropper, F. D. 746, 824, 825
- Royer, R., vgl. Dauzonne, D. 379
- , vgl. Rene, L. 384
- Rozdan, R. K., vgl. Duffley, R. P. 424
- Rozema, M. J., vgl. Knochel, P. 8
- Rozenberg, S. G., vgl. Tsybina, N. M. 105
- Rozsas, J. J., vgl. Brittain, J. M. 377
- Rubino, M. R., vgl. Gadwood, R. C. 1, 8, 36, 45
- Rubio, O., vgl. Katritzky, A. R. 268, 489
- Rubtsov, I. A., vgl. Batkibekova, M. 63
- Rudchenko, V. V., vgl. Buevich, V. A. 374
- Ruder, J.-P., vgl. Neuenschwander, M. 101
- Rudler, H., vgl. Al Adel, I. 119
- Rudolf, T., vgl. Riebel, H.-J. 295
- Rudolph, G., vgl. Knöchel, A. 787
- Rüchard, C., Beckhaus, H.-D., u. Duisman, W. 398
- Rücker, C. 71
- Rücker, E., vgl. Schmidt, R. R. 694, 864
- Rüfenacht, K. 271, 272, 274, 319
- , Kristinsson, H., u. Mattern, G. 271, 272, 273, 302
- Rühlmann, K. 513
- , Thiel, M., u. Asinger, F. 504
- Rühner, G., vgl. Schaumann, E. 421
- Rueppel, M. L., u. Rapoport, H. 250, 264
- Rugewitz-Blackholm, B., u. Wießler, M. 390, 521, 522
- Ruhr, M., vgl. Boberg, F. 268, 269
- Ruiz, N., vgl. Wessel, H. P. 913
- Rumbaur, G., vgl. Böhme, H. 283, 325
- Ruse, M., vgl. Fischer, B. 766
- , vgl. Nudermann, A. 93
- Russell, G. A., Makosza, M., u. Hersherberger, J. 349, 383, 384, 387
- , Norris, R. K., u. Panek, E. J. 348, 349
- Russell, H. F., vgl. Sundberg, R. J. 4, 6
- Russell, M. A., vgl. Barrett, A. G. M. 757, 816, 917
- Russell, T. J., vgl. Jansen, A. B. A. 4
- Russo, G., vgl. Boschetti, A. 815
- , vgl. Nicotra, F. 815
- Rust, U., vgl. Reichard, C. 36
- Rust, W., vgl. Paulsen, H. 860, 1005, 1006
- Rutjes, F. P. J. T., Hiemstra, H., Mooiweer, H. H., u. Speckamp, W. N. 387, 389
- Ruyle, W. V., vgl. Strachan, R. G. 710, 978
- Ruzziconi, R., vgl. Perugini, R. 31, 61
- Ryan, A. E., vgl. Ferrier, R. J. 842, 843
- Ryan, H., u. Mills, W. S. 820
- Ryan, M. D., vgl. Durst, T. 174, 175, 176, 191
- Rybachenko, V. I., vgl. Sheinkman, A. K. 283, 314
- Rydon, H. N., vgl. Hall, A. N. 835
- Rykowski, A., vgl. Makosza, M. 194
- Rynbrandt, R. H. 146, 148
- , vgl. Carpino, L. A. 194, 195, 196, 202
- Rytting, J. H., vgl. Wong, O. 100
- S
- Saab, A., vgl. Silver, K. G. 566
- Saari, W. S. 295, 322, 323
- , Freedman, M. B., Hartman, R. D., King, S. W., Raab, A. W., Randall, W. C., Engelhardt, E. C., Hirschmann, R., Rosegay, A., Ludden, C. T., u. Scriabine, A. 99, 323
- Sabatucci, J. P., vgl. Boeckmann, R. K. 264
- Sabesan, S., u. Lemieux, R. U. 696, 697, 849, 852, 981
- Sacristan, A., vgl. Gubert, S. 47
- Sączewski, F., vgl. Katritzky, A. R. 487, 543, 544
- Sadeh, S., Warren, C. D., u. Jeanloz, R. W. 666, 668, 852
- , u. Zehavi, U. 829
- Sadek, M. M. E., Warren, C. D., u. Jeanloz, R. W. 982, 983
- Sadler, I. H., vgl. Majced, N. N. 345, 364
- Sadovaya, N. K., vgl. Yur'ev, Yu. K. 78, 81, 84
- Sadozai, K. K., Kitajima, T., Nakahara, Y., Ogawa, T., u. Kobata, A. 948, 949
- , Nukada, T., Ito, Y., Nakahara, Y., Ogawa, T., u. Kobata, A. 632, 633, 635, 740, 950, 957, 995
- , vgl. Ogawa, T. 957
- Sadykh-Zade, S. I., Mustafae, R. I., Nikishin, G. I., Umudov, T. A., Yul'chevskaya, S. O., u. Tatliev, S. B. 71
- , Umudov, T. A., u. Nikishin, G. I. 71
- Saegusa, T., Taka-ishi, N., Tamura, I., u. Fujii, H. 591
- Sacki, T., vgl. Hajo, M. 174, 175
- Saenger, W., vgl. Simon, M. S. 161, 163
- Safronova, Z. V., vgl. Simonyam, L. A. 58, 64
- Sagami Chemical Research Center 116, 168, 175
- Sager, W., vgl. Kunz, H. 633, 641, 643, 792, 793, 866, 867, 913, 915
- Sahai, M., vgl. Keinan, E. 816
- Sahr, H., vgl. Opitz, G. 10
- Saikawa, I., vgl. Hori, T. 302
- Saimoto, H., vgl. Hiyama, T. 26
- Saito, H., Nishimura, S., Kondo, S., u. Umezawa, H. 772
- , Yoshikawa, H., Nishimura, Y., Kondo, S., Takeuchi, T., u. Umezawa, H. 772
- Saito, J., u. Kume, T. 80
- Saito, S., vgl. Takita, T. 905
- Saito, T., vgl. Ono, N. 154, 410
- Saito, Y., vgl. Araki, K. 986
- , vgl. Hashimoto, H. 702, 703
- , Watanabe, T., Hashimoto, H., u. Yoshimura, J. 821, 822, 828, 829
- Sakaguchi, N., vgl. Imoto, M. 765, 979
- Sakai, H., vgl. Sekiya, M. 574
- Sakai, T., vgl. Yamamoto, I. 187, 188
- Sakaki, J., vgl. Chiba, T. 533
- Sakakibara, T., vgl. Lichtenthaler, F. W. 691, 693
- Sakamoto, M., vgl. Aoyama, H. 534
- , Aoyama, H., u. Omote, Y. 534
- , vgl. Komatsu, M. 556
- Sakan, K., vgl. Woodward, R. B. 1030, 1034
- Sakanaka, O., vgl. Suami, T. 976
- Sakashita, T., vgl. Narasaka, K. 481, 482

- Sakata, M., vgl. Horton, D. 721, 723
 Sakellarios, E.J. 320
 Saksena, R.K., u. Srivastava, S.K. 518
 Salas, M., vgl. Grandos, K. 549
 Salaün, J., Margucrite, J., u. Karkour, B. 53
 Salem, G.F., vgl. Olah, G.A. 429
 Salemnick, G., vgl. Vaja, J. 124, 128 130, 134
 Sal'nikova, L.K., vgl. Komarova, L.I. 86, 109, 112
 Salo, W.L., u. Fletcher, jr., H.G. 747, 748, 777, 809, 810, 993
 Salomon, H., vgl. Karrer, P. 692
 Salontina, L.V., Zapevalov, Y.Ya., Filyakova, T.I., Kolenko, I.P., u. German, L.S. 83, 121
 Saluja, S.S., vgl. Mallams, A.K. 655, 656, 1016
 Salzmann, T.N., vgl. Guthikonda, R.N. 305
 Samarai, L.I., vgl. Gorbatenko, V.I. 329
 Samat, A., vgl. Vacher, B. 184
 Sammes, M.P., vgl. Li, C. 465
 –, vgl. Wai, K.-F. 444, 445
 Samoilova, M.Ya., vgl. Shostakovskii, M.F. 62, 63
 Samuel, B., u. Wade, K. 281
 Samuelson, B., vgl. Classon, B. 702
 –, vgl. Garegg, P.J. 654, 825, 908, 910, 965, 1037, 1038
 Sanders, E.B. 767
 Sandler, S.R., u. Miano, J.D. 206, 215
 Sandoz-Patent-GmbH 316
 Sanemitsu, Y., vgl. Tanabe, Y. 271
 Sankyo, Co., Ltd. 129, 131, 274
 Sano, H., vgl. Umezawa, S. 809, 810, 1004
 Sansoulet, J., vgl. Bram, G. 190, 411
 Santiago, M.L., vgl. Trost, B.M. 482, 492
 Saperstein, D.D., u. Pines, S.H. 4
 Sarda, P., vgl. Bliard, C. 632
 Sarfati, S.R., u. Szabo, P. 764, 767
 Sargent, L.J., Buchanan, J.G., u. Baddiley, J. 807, 917
 Sarkadi, A., vgl. Urögdi, L. 302
 Sarkar, A.K., u. Matta, K.L. 941
 –, vgl. Thomas, R.L. 1055, 1057
 Sarkar, M., u. Kabat, E.A. 767, 768
 Saroli, A., u. Doutheau, A. 815
 Sas, W., vgl. Pietrowska, H. 367
 Sasai, H., vgl. Suami, T. 674, 976, 979
 Sasajima, K., vgl. Ogawa, T. 684, 685, 733, 734, 777, 795, 797, 943, 944, 948, 954, 982, 983
 Sasaki, T., vgl. Isogai, K. 120
 Sasao, T., vgl. Iijima, S. 129, 131
 Sasse, K., Wegler, R., u. Homeyer, B. 157
 Sato, C., vgl. Isogai, K. 120
 Sato, M., vgl. Chiba, T. 533
 –, vgl. Komatsu, M. 547, 552
 Sato, M.J., vgl. Sircav, J.C. 49
 Sato, S., vgl. Ito, Y. 865, 866, 984
 –, Ito, Y., Nukada, T., Nakahara, Y., u. Ogawa, T. 633, 865, 880, 881, 930, 995
 –, u. Ogawa, T. 865, 889, 999
 –, vgl. Koike, K. 633, 740, 777, 865, 880, 901, 931
 –, Mori, M., Ito, Y., u. Ogawa, T. 722, 889, 931, 933, 1002
 –, Nunomura, S., Nakano, T., Ito, Y., u. Ogawa, T. 795, 865, 880, 1002
 –, vgl. Tsuboi, S. 68, 69
 Sato, T. 77
 –, vgl. Fuchigami, T. 57
 –, vgl. Koto, S. 773
 –, Tamura, K., u. Nagayoshi, K. 67
 –, Yoshida, E., Kobayashi, T., Otera, J., u. Nozaki, H. 443
 Sato, Y., vgl. Kuwada, Y. 397
 Satoh, Y., vgl. Inazu, T. 922
 Satrin, J.R., vgl. Alks, V. 291
 Satsuk, E.I., vgl. Voronkov, M.G. 62
 Satsumabayashi, S., u. Motoki, S. 34
 Satyamurthy, M., Bida, G.T., Padgett, H.C., u. Barrio, J.R. 628
 Satzinger, G., u. Hartenstein 785
 Sauerland, O., vgl. Hauff, G. 317, 324
 Šauliová, J., vgl. Arnold, Z. 256, 257
 –, u. Arnold, Z. 248, 252
 Saus, A., vgl. Asinger, F. 573, 574
 Sauter, F., Stanetty, P., Froehlich, H., u. Ramer, W. 267
 Sauter, H., vgl. Zeeh, B. 23
 Sauvêtre, S., vgl. Normant, J.F. 44
 Savcant, J.-M., vgl. Andrieux, C.P. 204
 Savides, C., vgl. Feuer, H. 347, 381
 Savost'yanova, I.A., vgl. Shipov, A. 51
 Sawada, H., vgl. Kamijata, N. 118
 Sawada, K., vgl. Hashimoto, M. 311
 Sawada, S., vgl. Uemura, S. 110, 111
 Sawyer, A.K., vgl. Douglass, I.B. 160
 Sayer, J.M., u. Jenks, W.P. 33
 Sayigh, A.A., vgl. Ulrich, H. 327, 333, 334, 335
 Scartazzini, R., Peter, H., Bickel, H., Keusler, K., u. Woodward, R.B. 303, 306
 Schaafsma, S.E., vgl. Tilborg, W.J.M. 578
 Schädel, A., vgl. Föhlisch, B. 21, 23
 Schäfer, H.J., vgl. Schmidt, H.-J. 89
 Schäfer, R., vgl. Wislicenius, W. 347, 351
 Schäfer, W., vgl. Asinger, F. 502, 542, 572, 573
 –, vgl. Helferich, B. 764
 Schaeffer, H.J. 49
 –, vgl. Beauchamp, L.M. 39
 –, vgl. Kelley, J.L. 49
 Schärer, O., Jindra, V., Bringhen, A.O., u. Bürger, K. 204, 268
 Schaffrath, R.E., vgl. Grillot, G.F. 497
 Schallner, O. 192
 –, u. Schündehütte, K.H. 192
 Schamp, N., vgl. Debuyck, L. 215
 –, vgl. De Buyck, L. 84
 –, vgl. DeKimpe, N. 56, 241, 283
 –, vgl. Verhe, R. 412
 Schank, K. 21, 23, 34
 –, u. Blattner, R. 104, 107
 –, u. Bouillon, G. 13, 87, 120
 –, u. Schmitt, H.-G. 34
 –, u. Weber, A. 2, 34
 Scharein, G., vgl. Asinger, F. 502
 Scharf, H.-D., Frauenrath, H., u. Pinske, W. 136
 –, Friedrich, P., u. Linckens, A. 136
 –, vgl. Jüttcn, P. 1029
 –, u. Küsters, W. 136
 Scharfbillig, I.M., vgl. Easton, C.J. 285
 Schattenkerk, C., vgl. Koeners, H.J. 925
 Schaub, R.E., vgl. Baker, R.R. 674, 680, 681, 710
 Schauble, J.H., vgl. Evans, R.D. 629
 Schaumann, E., Behr, H., u. Lindstaedt, J. 528
 –, u. Rühler, G. 421
 –, Sieveking, S., u. Walter, W. 262
 Scheele, W., Freudenhausen, M., u. Timm, T. 569

- Scheeren, J. W., u. op den Brouw, P. M. 27
 Scheffold, R. 403
 –, u. Dubs, P. 104, 105
 –, vgl. Pascual, C. 104
 Scheide, G. M., vgl. Reeves, W. P. 69
 Scheinpflug, H., vgl. Jäger, G. 24
 –, vgl. Sirrenberg, W. 188
 Scheller, M. E., vgl. Bray, B. L. 254
 Schenk, G. O., vgl. Schroeter, S. H. 105
 Schenk, W. K., Kyburz, R., u. Neuenschwander, M. 86
 Scheppele, S. E., vgl. Grizzle, P. L. 400
 Scheuerer, G., vgl. Becke, F. 28
 Scheurer, P. G., u. Smith, F. 695, 715
 Schiess, P., u. Grieder, A. 387
 Schiff, H. 584
 Schikora, E., vgl. Wanzlick, H.-W. 616
 Schindler, E., vgl. Griengl, H. 35
 Schinle, R., vgl. Brigl, P. 694
 Schiraldi, D. A., vgl. Finke, R. G. 128
 Schirmer, U., vgl. Seufert, W. 138
 Schlegel, H. B., vgl. Bernardi, F. 145
 Schliephacke, G. 663
 Schlingmann, M., vgl. Franz, R. 630, 640, 641
 Schlipf, E., vgl. Schmidt, R. R. 283, 301, 303, 598
 Schlubach, H. H. 688, 689
 –, u. Gilbert, R. 688
 –, u. Graefe, G. 656
 –, u. Meisenheimer, K. 769
 –, u. Schröter, C. A. 782, 783, 785
 –, Stadler, P., u. Wolf, I. 673, 688
 Schmal, H., vgl. Brintzinger, H. 154
 Schmelzer, H.-G., vgl. Holtschmidt, H. 208
 Schmid, G., vgl. Nakata, T. 4
 Schmid, H., vgl. Dörscheln, W. 204
 Schmid, K. H., vgl. Wiberg, N. 208
 Schmid, M., vgl. Bosshard, H. H. 664
 Schmidt, A. 213
 –, vgl. Elmer, K. E. 212
 –, vgl. Goubeau, J. 212
 –, vgl. Thiel, N. 211
 –, vgl. Volgnandt, P. 212
 Schmidt, B., vgl. Betschart, C. 204, 219
 Schmidt, H.-J., u. Schäfer, H. J. 89
 Schmidt, M., vgl. Weissflog, E. 145
 Schmidt, R., vgl. Grashey, R. 601, 602
 Schmidt, R. R. 738, 769, 844, 846, 880, 891, 897, 924, 927, 935
 –, Behrendt, M., u. Toepfer, A. 883, 884
 –, vgl. Grundler, G. 740, 741, 751, 927, 995, 996, 997, 999, 1013
 –, u. Grundler, G. 740, 741, 840, 882, 927, 995, 1013
 –, u. Hoffmann, M. 740
 –, vgl. Jung, K.-H. 685, 686, 721, 723, 740
 –, vgl. Kinzy, W. 740, 882, 883, 997, 998, 1013
 –, u. Kläger, R. 880
 –, vgl. Kühle, E. 192
 –, u. Michel, J. 740, 816, 880, 882, 883, 924, 927
 –, –, u. Roos, M. 740, 741, 742
 –, Moering, U., u. Reichardt, M. 891
 –, –, u. Reichrath, M. 770, 771, 935, 936, 960, 961, 969
 –, vgl. Preuss, R. 740 f., 1051 f.
 –, u. Reichrath, M. 891, 935
 –, –, u. Moering, U. 770, 771, 935, 936
 –, vgl. Riebel, H.-J. 295
 –, u. Rücker, E. 694, 864
 –, u. Schlipf, E. 283, 301, 303, 598
 –, u. Stumpp, M. 740, 741
 –, –, u. Michel, J. 740
 –, vgl. Termin, A. 997, 998
 –, vgl. Thomas, R. 291
 –, u. Toepfer, A. 927, 928
 –, vgl. Tsvetkov, Y. E. 891, 935, 936, 960
 –, vgl. Vankar, Y. D. 868, 883, 890, 891, 892, 893
 –, vgl. Wegmann, B. 927, 928, 929
 –, vgl. Zimmermann, P. 880, 927
 –, u. Zimmermann, P. 880
 Schmidt, U., vgl. Öhler, E. 422
 –, vgl. Wulff, G. 785, 855
 Schmidt, W., vgl. Böhme, H. 509
 Schmitt, H.-G., vgl. Schank, K. 34
 Schmitt, S. M., Johnston, D. B. R., u. Christensen, B. G. 303, 304, 305
 Schmitz, E. 389
 –, vgl. Andreae, S. 526
 –, vgl. Rieche, A. 8, 19
 –, vgl. Schramm, S. 582
 Schmitz, R., vgl. Severin, T. 361
 Schmitz, W. R., vgl. Londergan, T. E. 57, 58
 Schmitz-Hillebrecht, E., vgl. Helferich, B. 834, 837
 Schnabel, H. W., Grimm, D., u. Jensen, H. 490, 491
 Schneider, G., vgl. Thiem, J. 716, 1026, 1043
 Schneider, H. 81
 Schneider, J. S., vgl. Binkley, R. W. 656, 657
 Schneider, L., u. Graham, D. E. 300
 Schneider, M., vgl. Bruch, M. 401
 Schneider, P., vgl. Mühlstädt, M. 65, 85, 110
 –, vgl. Pfäendler, H. R. 305
 Schneider, W., vgl. Bochow, H. 206, 215
 –, vgl. Deyrup, J. A. 206, 263, 264
 –, u. Sepp, J. 812
 –, –, u. Stiehler, O. 812
 Schnell, M., Erfurt, G., u. Zinner, H. 281
 –, vgl. Zinner, H. 332, 333, 340
 Schnierle, F., Reinhard, H., Dieter, N., Lippacher, E., u. von Dobeneck, H. 224, 258
 Schoder, W., vgl. Regitz, M. 610
 Schöllhorn, R., vgl. Appel, R. 160
 Schöllkopf, U., Lerch, A., u. Paust, J. 42
 Schönborg, A., Černik, D., u. Urban, W. 447
 –, König, B., u. Singer, E. 447
 –, Schütz, O., u. Peter, J. 158
 –, Singer, E., u. Stephan, W. 616
 –, u. Stolpp, T. 158
 Schoenberger, C., vgl. Vaja, J. 124, 128, 130, 134
 Schönholzer, S., vgl. Bigler, P. 78, 96
 Schönleben, W., vgl. Decker, M. 250, 252
 –, vgl. Spänig, H. 584
 Schönwälder, K.-H., vgl. Effenberger, F. 71
 Schöpf, C., Arm, H., u. Krimm, H. 588
 –, Komzak, A., Braun, F., u. Jacobi, E. 588
 Schöpp, K., vgl. Karrer, P. 692
 Schöttmer, B., vgl. Thiem, J. 1046
 Scholz, D. 187
 Scholz, K.-H., Heine, H.-G., u. Hartmann, W. 141
 Schotte, H., vgl. Bergmann, M. 707
 –, vgl. Fischer, E. 651, 652, 690, 691
 Schrader, T., Kober, R., u. Steglich, W. 284
 Schramm, C. H., vgl. Zief, M. 3, 75
 Schramm, S., Schmitz, E., u. Gründemann, E. 582

- Schreiber, H. E., vgl. Helferich, B. 834
- Schreiber, J., Maag, H., Hashimoto, N., u. Eschenmoser, A. 220, 221, 266, 267
- Schreiber, K. C., u. Fernandez, V. P. 143
- Schreiber, P., vgl. Engelhardt, M. 44
- Schreiber, S. L., vgl. Ikemoto, N. 894
- Schreimann, I. C., vgl. Lindsey, J. S. 423
- Schretzmann, H., vgl. Kuhn, R. 231
- Schroeder, A. C., Hughes, R. G., u. Bloch, A. 49
- Schröder, B., vgl. Paulsen, H. 687, 715, 985, 1005, 1007
- Schroeder, L. E., vgl. Wallace, J. E. 848
- Schroeder, L. R., Counts, K. M., u. Haigh, F. C. 786
- , u. Green, J. W. 786, 862
- , vgl. Wadsworth, W. W. 708
- Schroeder, R., vgl. Maurer, F. 192
- Schröffer, U., vgl. Niedrich, H. 254
- Schröter, G. A., vgl. Schlubach, H. H. 782, 783, 785
- Schroeter, S. H., Appel, R., Brammer, R., u. Schenk, G. O. 105
- Schroth, G., vgl. Dahlhoff, W. V. 790
- Schubert, H. W., vgl. Opitz, G. 239, 240, 264
- Schüller, M., vgl. Paulsen, H. 986, 987, 1072
- Schuendehütte, K. H., vgl. Schallner, O. 192
- Schünemann, D., vgl. Böhme, H. 293, 300, 302
- Schuerch, C., vgl. Awad, L. F. 660, 953, 968
- , vgl. Eby, R. 675, 794, 872, 923, 924, 941, 953
- , vgl. El Ashry, E. S. H. 730, 968, 969
- , vgl. El-Shenawy, H. A. 656, 657, 658, 767, 872
- , vgl. Frechet, J. M. 674, 790
- , vgl. Good, F. 794
- , vgl. Ito, H. 656
- , vgl. Kong, F. 669
- , vgl. Kronzer, F. J. 674, 675, 676, 677, 712, 713, 728, 790, 850, 922, 941
- , vgl. Lucas, T. J. 941
- , vgl. Marousek, V. 794, 923
- , vgl. Rachaman, E. S. 794, 953, 968
- , vgl. Srivastava, V. K. 660, 661, 666, 769, 770, 794, 872, 968, 969
- , vgl. Varma, A. J. 669, 671
- , vgl. Vernay, H. F. 872
- , vgl. West, A. C. 941, 1031
- , vgl. Yamaguchi, H. 647, 648, 656, 657
- Schüttelz, E., vgl. Thiem, J. 1024, 1025
- Schütz, J., vgl. Vilsmaier, E. 323
- Schütz, O., vgl. Schönberg, A. 158
- Schuller, S., vgl. Varia, S. A. 322
- Schulte Herbrüggen, C., vgl. Möhrle, H. 206
- Schultz, A. G., Napier, J. J., u. Ravichandran, R. 27
- , u. Sha, C.-K. 331
- Schultz, M., vgl. Kunz, H. 891, 919
- , vgl. Paulsen, H. 781, 869, 919, 990, 1008
- Schulz, G., vgl. Hamberger, H. 461
- , vgl. Kosma, P. 715, 717, 852, 853, 1072, 1074, 1075, 1076
- , vgl. Waldstätten, P. 1072
- Schulze, A., vgl. Jäger, G. 24
- Schumacher-Wandersleb, M. H. M. G., vgl. Boldt, P.-C. 988
- Schumann, D., vgl. Bohlmann, F. 250
- Schuster, E., vgl. Paul, L. 239, 324
- Schuttenberg, H., vgl. Orazi, O. O. 318, 325
- Schwab, M., u. Sundermeyer, W. 164, 178, 179
- Schwartz, H., vgl. Böhme, H. 299, 300, 594, 598
- Schwarz, J. C. P., vgl. Inglis, G. R. 800, 801
- Schwarz, W., vgl. Thiel, N. 211
- Schwarze, W., Drauz, K.-H., u. Martens, J. 315
- , vgl. Offermanns, H. 156
- Schwarzenbach, D., u. Jeanloz, R. W. 899, 900
- Schweiger, E., vgl. Jutz, C. 256, 257, 258
- Schweiger, R. G. 809
- Schweikert, O., Netscher, T., McMullen, G. L., Knothe, L., u. Prinzbach, H. 110, 111
- Schwemmer, B., Cochrane, W. P., u. Polen, P. B. 56
- Schwender, C. F., vgl. Sircav, J. C. 49
- Schwenk, U., u. Becker, A. 81
- Schwenkkraus, P., vgl. Meyle, E. 408
- Schwentner, J., vgl. Thiem, J. 1024, 1025, 1032, 1034, 1035, 1040
- Schwertfeger, W., vgl. Muffler, H. 18, 20
- , vgl. Siegemund, G. 38
- Schwetlick, K., vgl. Noack, R. 552
- Schwickerath, K., vgl. Anschütz, R. 584
- Schwidetzky, S., vgl. Lichtenthaler, F. W. 973
- Schwöbel, A., u. Kresze, G. 235, 236, 263
- Scola, P. M., vgl. Weinreb, S. M. 284
- Scott, A., vgl. Baldwin, J. E. 390
- Scott, L., vgl. Mills, J. E. 220
- Scott, R., vgl. Nielsen, A. T. 571
- Scriabine, A., vgl. Saari, W. S. 99, 323
- Sebastiani, G. V., vgl. Baciocchi, E. 61
- , vgl. Perugini, R. 31, 61
- Seckinger, K., Kuhn, F., u. Milzner, K. 316
- Seden, T. P., vgl. Faull, A. W. 532
- Seebach, D. 453, 477, 478, 481, 482
- , vgl. Betschart, C. 204, 219
- , Braun, M., u. Du Preez, N. 154
- , Bürstinghaus, R., Gröbel, B.-T., u. Kolb, M. 467
- , vgl. Corey, C. J. 414, 476, 477, 478
- , vgl. Eberle, M. 371
- , Erickson, B. W., u. Singh, G. 421
- , vgl. Gröbel, B.-T. 403, 472
- , Jones, N. R., u. Corey, E. J. 414
- , u. Lorey, E. J. 477
- , vgl. Neumann, H. 381
- , u. Steinmüller, D. 477
- , u. Demuth, F. 477
- Seeboth, H., vgl. Andreae, S. 526
- Seefelder, M. 615
- , vgl. Eilingsfeld, H. 664
- Seeger, U., vgl. Reisch, J. 278
- Seele, R., Goetz, N., Himmle, W., Kober, R., Rohr, W., Ammermann, E., Lorenz, Y., Rademacher, W., u. Jung, J. 275
- , vgl. Tietze, L. F. 755, 756
- Sehgal, R. K., u. Krubsack, A. J. 162
- Seibl, J., vgl. Ahmed, Q. 613
- Seidel, H.-J., vgl. Jutz, C. 227, 246, 248, 258
- Seidel, M., vgl. Huisgen, R. 591
- Seigle, L. W., u. Hass, H. B. 351, 353

- Seitz, G. 223, 252
 –, Auch, J., u. Klein, W. 238, 246
 Seitz, S.P., vgl. Nicolaou, K.C. 890, 1030, 1043
 Seki, T., vgl. Yokoyama, M. 53
 Sekido, S., vgl. Koto, S. 695, 773, 774, 937
 Sekiguchi, S., vgl. Hashida, Y. 551
 Sekiya, M., vgl. Ito, K. 498, 499, 500
 –, vgl. Nagashima, E. 193
 –, u. Sakaï, H. 574
 –, vgl. Uchino, M. 323
 Selick, C., vgl. Bates, H.A. 694
 –, vgl. Bihovsky, R. 694
 Selin, C., vgl. Kuhl, D.E. 628
 Selway, J., vgl. Beauchamp, L.M. 39
 Semenova, N.V., vgl. Komarov, N.V. 45, 108
 –, u. Komarov, N.V. 116
 –, vgl. Voronkov, M.G. 111
 Senda, S., vgl. Hirota, K. 363
 –, u. Hirota, K. 253
 Sendai, M., vgl. Kishimoto, S. 314
 Senet, J.-P., vgl. Barcelo, G. 122, 126, 130, 132, 133, 134, 137, 140, 141
 –, vgl. Bowman, M.P. 126
 –, vgl. Cagnon, G. 125
 –, vgl. Dang, V.A. 122, 130, 133
 –, vgl. Jaouad, M. 122, 130, 134, 140
 –, vgl. Malfroot, T. 126, 135, 140
 –, vgl. Olofson, R.A. 122, 125, 137, 139
 –, vgl. Piteau, M. 122, 130
 –, Sennyey, G., u. Wooden, G.P. 132
 –, Vergne, G., u. Wooden, G.P. 140
 –, vgl. Wooden, G. 129, 131
 Senkus, M. 558, 561
 Senning, A. 142, 159, 165
 –, Kaac, S., Jacobson, C., u. Kelly, P. 173
 Sennyey, G., vgl. Barcelo, G. 122, 126, 130, 132, 133, 134, 137, 140, 141
 –, vgl. Jaouad, M. 122, 130, 134, 140
 –, vgl. Senet, J.-P. 132
 –, vgl. Wooden, G. 129, 131
 Sepclak, D.J., Pierpont, C.G., Barefield, E.K., Budz, J.T., u. Poffenberger, C.A. 219
 Sepp, D.T., vgl. Anderson, C.B. 31, 60
 Sepp, J., vgl. Schneider, W. 812
 Seppelt, K., vgl. Kleemann, G. 110, 113
 Seppelt, W., vgl. Seufert, W. 138
 Sepulchre, A.-M., vgl. Rolland, N. 940, 1024
 Serafin, B., vgl. Peters, W. 192
 Serelis, A.K., vgl. Danck, S.K. 398, 399, 401
 Serfaty, I.W., Hodgins, T., u. McBee, E.T. 42
 Serfontein, W.J., Jordaan, J.H., u. White, J. 654
 Seri, T., vgl. Kakimoto, M. 435
 Serianz, A., vgl. Nelson, V. 400
 Serling, B.L., vgl. Beauchamp, L.M. 39
 Serratos, F., vgl. Bou, A. 15, 16, 36, 40, 58
 –, vgl. Pericas, M.A. 16, 40, 67
 Seshadri, R., vgl. Kumar, N. 656, 657, 695, 862
 Seufert, W., Loeffler, H.-P., Schirmer, U., Seppelt, W., u. Adolphi, H. 138
 Sevansson, S.C.T., vgl. Garegg, P.J. 654
 Severin, T., u. Bohn, M. 348, 350
 –, vgl. Lerche, H. 231, 245, 390
 –, Lerche, H., Zimmermann, B. 231, 237
 –, u. Schmitz, R. 361
 Seyan, S.S., vgl. Fischer, A. 375
 Seyden-Penne, J., vgl. Bram, G. 190, 411
 Seymour, F.R., vgl. Srivastava, R.M. 835
 Sha, C.-K., vgl. Schultz, A.G. 331
 Shaban, M.A.E., Ary, I.E.A., Jeanloz, D.A., u. Jeanloz, R.W. 963
 –, u. Jeanloz, R.W. 720, 721, 856, 858, 874, 876, 963, 971, 972, 973
 –, vgl. Warren, C.D. 662, 663, 664, 665, 745, 746, 992, 993
 Shabana, R., vgl. Rasmussen, J.B. 245
 Shabanov, A.L., vgl. Movsumzade, M.M. 15
 Shafizadeh, F., vgl. Overend, W.G. 798, 799, 1023
 –, u. Stacey, M. 798, 799, 834, 836
 Shah, R.H., u. Bahl, O.P. 822f.
 Shah, R.N., vgl. Whitfield, D.M. 966
 Shahak, I., vgl. Barton, D.H.R. 516
 Shakhaznaryan, G.M., Bayatyan, B.E., u. Avoyan, R.S. 56
 Shaklai, M., vgl. Nudelman, A. 93
 Shalati, M.D., u. Overberger, C.G. 321
 Shalom, E., vgl. Shatzmiller, S. 342
 Shamin, E.M., vgl. Dashevskii, M.M. 91, 120
 Shamma, M., Novak, L., u. Kelly, M.G. 17
 Shankey, G.H., vgl. Ferrier, R.-J. 806
 Shanks, C.T., vgl. Harnden, M.R. 53
 Shantlu, J.G., u. Gstach, H. 394, 395
 Shapiro, D., vgl. Acher, A.J. 978
 –, u. Acher, A.J. 978
 –, u. Rachaman, E.S. 710, 711, 978
 Shapiro, M.J., vgl. Eberle, M.K. 576
 Sharghi, H., vgl. Hakimelahi, G.H. 51
 Sharkey, W.H., vgl. Middleton, W.J. 161, 164
 Sharma, G.V.M., vgl. Mereyala, H.B. 1030
 Sharma, M., vgl. Petrie, III, C.R. 628, 664, 665, 691
 Sharma, M.N., u. Eby, R. 642, 645, 647
 Sharma, R.C., vgl. Rai, M. 518
 Sharma, W., vgl. Yoshi, K.C. 586
 Sharon, N., vgl. Flowers, H.M. 898
 –, vgl. Levy, A. 898
 Sharpless, K., vgl. Bartmann, W. 738, 880, 897, 927
 Shashkov, A.S., vgl. Backinowsky, L.V. 963
 –, vgl. Dmitriev, B.A. 856
 –, vgl. Kochetkov, N.K. 963
 –, vgl. Nifant'ev, N.E. 887, 898
 Shatzmiller, S., Dolitzky, B.-Z., u. Bahar, E. 49, 51
 –, vgl. Hardegger, B. 342
 –, u. Shalom, E. 342
 –, u. Lidor, R., u. Tartkovski, E. 342
 Shavrygina, O.A., vgl. Makin, S.M. 252
 Shaw, G.S., vgl. Childs, R.F. 233, 236
 Shaw, R.A., vgl. Amonso-Neizer, E.H. 146
 Shchelkunova, M.A., vgl. Gazizov, M.B. 36
 Shcherbakova, L.P., vgl. Volynskii, N.P. 11
 Shealy, Y.F., Krauth, C.A., Struck, R.F., u. Montgomery, J.A. 199, 200, 201
 Shechter, H., vgl. Hsio, C.W. 185

- Sheehan, J. C., u. Commons, T. Y. 158
 –, Zoller, U., u. Ben-Ishai, D. 194, 196, 197
 Sheiman, B. M., Denisova, L. Ya., Dymova, S. F., Sherechevskii, A. A., Kustanovich, I. M., u. Berezovskii, V. M. 105
 Sheinkman, A. K., Nelin, E. N., Marштupa, V. P., u. Rybachenko, V. I. 283, 314
 –, Stupnikova, T. V., Klyuev, N. A., Petrovskaya, L. Yu., u. Zhil'nikov, V. G. 317
 Sheldrick, G. M., vgl. Grützmacher, H. 494
 Shelepin, O. E., vgl. Nazarova, Z. N. 226
 Shellhammer, D. F., vgl. Heasley, V. L. 54
 Shell Internationale Research 114, 140
 Shell Oil Company 379
 Shen, C.-C., vgl. Waykole, L. M. 619
 Shen, T. Y., vgl. Durette, P. L. 834, 946
 –, vgl. Ponpipom, M. M. 675, 679, 982
 –, vgl. Strachan, R. G. 710, 978
 Shenoy, J., vgl. Arya, V. P. 270
 Shephard, M. C., u. Crowley, P. J. 286
 Sheppard, W. A., u. Diekmann, J. 179
 Sherechevskii, A. A., vgl. Sheiman, B. M. 105
 Shergina, I. I., vgl. Gazizov, M. B. 36
 Shermolovich, Yu. G., vgl. Andreevskaya, O. I. 17
 Sherwin, P. F., vgl. Block, E. 175
 Shestakova, S. I., vgl. Volodkovich, S. D. 301
 Shestakova, T. G., vgl. Zefirov, N. S. 31, 89
 Shevchenko, I. V., vgl. Kukhar, V. P. 225
 Shevchenko, M. V., vgl. Kukhar, V. P. 224, 225
 Shiba, N., vgl. Kamiya, S. 966
 Shiba, T., vgl. Imoto, M. 633, 636, 642, 645, 696, 697, 765, 979, 1074
 –, vgl. Inage, M. 976
 –, vgl. Kusumoto, S. 765, 978, 979
 Shibayama, S., vgl. Numata, M. 1055
 Shibuya, M., vgl. Kubota, S. 526, 539
 Shieh, C. H., vgl. Brady, W. T. 609
 Shieh, W.-C., vgl. Moss, R. A. 73
 Shields, D. C., vgl. Baer, H. H. 354
 Shih, C., vgl. Alexander, J. 129, 133
 Shikhiev, I. A., Ibragimov, V. A., u. Karaev, S. F. 48
 –, Kas'yanov, V. V., Akhundov, E. A., Shiraliev, V. M., u. Yuzbasheva, S. R. 48
 –, Nasirov, Ya. F., Gasanova, R. Ya., Shikhieva, M. I., u. Mousumzade, E. M. 77
 –, –, Mustafaev, R. M., u. Shikhieva, M. I. 53
 Shikhieva, M. I., vgl. Shikhiev, I. A. 53, 77
 Shim, S. C., vgl. Kim, S. 459
 Shimada, K., vgl. Takikawa, Y. 418
 Shimada, S., vgl. Koto, S. 774, 776
 Shimamoto, T., vgl. Imoto, M. 765, 979
 –, vgl. Kusumoto, S. 765, 979
 Shimano, S., vgl. Nakagawa, T. 215, 291, 298
 Shimizu, H., vgl. Hori, M. 217
 Shimizu, S., u. Ogata, M. 42, 204, 276
 Shimoji, K., vgl. Corey, R. J. 434
 Shimpuku, T., vgl. Mukaiyama, T. 780
 Shin, C., Yonezawa, Y., Suzuki, K., u. Yoshimura, J. 371, 373
 Shin, S. C., vgl. Choi, S.-Y. 269
 Shinkai, I., vgl. Lynch, J. E. 314
 Shinohara, M., vgl. Tada, M. 628
 Shioiri, T., vgl. Toyama, S. 186
 Shiono, H., vgl. Nakai, T. 481
 Shiono, S., u. Harada, K. 297
 Shionogi & Co. 90, 306
 Shiozawa, S., vgl. Iijima, S. 129, 131
 Shipov, A. E., vgl. Mastryukova, T. A. 170, 301, 302
 Shipov, A. G., vgl. Orlova, N. A. 308, 320
 –, Orlova, N. A., u. Baukov, Yu. I. 308
 –, Savost'yanova, I. A., u. Baukov, Yu. I. 51
 Shiraliev, V. M., vgl. Shikhiev, I. A. 48
 Shirvatti, V., vgl. Nickon, A. 423
 Shishido, K. 834
 Shishiyama, M., vgl. Utimoto, K. 759, 760
 Shitova, T. S., vgl. Marchenko, G. A. 392
 Shiue, C.-Y., vgl. Bozzi, E. G. 365
 Shkurina, T. N., vgl. Shostakovskii, M. F. 317, 323
 Shoda, S., vgl. Mukaiyama, T. 633, 636, 668, 777, 791, 793, 864, 884, 911, 912, 913, 914, 931, 933
 –, u. Mukaiyama, T. 892
 Shokol, V. A., Kozhushko, B. N., u. Gumenyuk, A. V. 271, 332
 Shone, R. L. 850
 Shono, T., Matsumura, Y., Inoue, K., Ohmizu, H., u. Kashimura, S. 211
 Shoreibah, M., vgl. Srivastava, O. P. 943, 981
 Shortt, A. B., u. Mosher, H. S. 253
 Shostakovskii, M. F., u. Bogdanova, A. V. 57
 –, vgl. Filippova, A. Kh. 59, 62, 63
 –, Filippova, A. Kh., Borisova, A. I., u. Lyashenko, G. S. 77
 –, Keiko, N. A., Chichkarev, A. P., u. Filipova, A. Kh. 62
 –, Mirskov, R. G., Chernova, V. G., u. Vlasov, V. M. 31, 35
 –, u. Sidel'kovskaya, F. P. 59
 –, –, Zelenskaya, M. G., Shkurina, T. N., u. Ogibina, T. Ya. 317, 323
 –, Skvortsova, G. G., Kurov, G. N., u. Samoilova, M. Ya. 62, 63
 –, Zikherman, K. Kh., Filippova, A. Kh., Stepanova, L. G., u. Bodrova, M. B. 77
 Shreeve, J. M., vgl. Lange, H. G. 78, 127
 Shul'gina, V. M., vgl. Gareev, G. A. 566
 Shulman, J. I. 2, 50
 Shul'man, M. L., vgl. Khorlin, A. Ya. 744, 992
 Shun, L. K. S., vgl. Marra, A. 1015
 Shustov, G. V., Denisenko, S. N., Starovoitov, V. V., Chervin, I. I., u. Kostyanovskii, R. G. 397
 Shvarts, I. A., vgl. Khorlina, M. Ya. 116
 Shvets, V. I., vgl. Bashkatova, A. I. 875, 954
 Shyluk, W. P., vgl. Lemieux, R. U. 777, 778, 835, 839
 Sibayama, S., vgl. Nakahara, Y. 1011, 1064, 1066
 Siddiqui, I. R., vgl. Durkee, A. B. 826
 Sidel'kovskaya, F. P., vgl. Shostakovskii, M. F. 59, 317, 323
 Sideris, A. 86, 115

- Sidhu, R.S., vgl. Dess, D. 824, 825
 –, vgl. Kleine, H.P. 824
 Siebzchnrübl, F., vgl. Nyken, O. 451
 Siegmund, G. 44, 45
 –, vgl. Kühn, H. 77, 80
 –, vgl. Muffler, H. 18, 20
 –, u. Schwertfeger, W. 38
 Siegle, P., vgl. Kranz, E. 22
 Siegmann, C.M., vgl. Bolt, C.C. 438
 Siems, W.-E., vgl. Zinner, H. 315
 Sienicki, W., vgl. Piotrowska, H. 361, 385
 Sieveking, S., vgl. Schaumann, E. 262
 Sievers, A., vgl. Thiem, J. 1032
 Siewers, S., vgl. Koeppen, J. 295, 296
 –, vgl. Matthies, D. 204, 296, 301, 335
 Siewert, G., u. Westphal, O. 827, 833
 Sieyers, A., vgl. Thiem, J. 834
 Siggins, J., vgl. Bailey, D.M. 3, 9, 32
 Silhanck, J., u. Zbirovsky, M. 195
 Silhavy, P., vgl. Hajek, M. 116
 Silinya, V.N., vgl. Kaulinya, L.T. 16, 20
 –, vgl. Zhuk, R.A. 28
 Silva, M.I., vgl. Barros, M.T. 426
 Silver, K.G., Sloan, K.B., Waranis, R.P., u. Saab, A. 566
 Silverman, R.B., vgl. Banik, G.M. 42
 Silwanis, B.A., El. Sokkary, R.I., Nashed, M.A., u. Paulsen, H. 981, 982
 –, El-Sokkary, R.I., Nashed, M.A., u. Paulsen, H. 987, 990, 991, 995, 996, 1001
 Simchen, G., vgl. Bredereck, H. 552, 610, 611
 Simkin, B.Ya., vgl. Yudin, L.G. 237
 Simmons, O.D., vgl. Petrie, III, C.R. 628, 664, 665, 691
 Simon, C.D., vgl. Bartels, B. 152, 482
 Simon, H., Heubach, G., u. Wacker, H. 587
 Simon, M.S. 163
 –, Rogers, J.B., Sacnger, W., u. Gougoutas, J.Z. 161, 163
 Simon, W., vgl. Pascual, C. 104
 Simond, J., vgl. Mauvernay, R.Y. 63
 Simonov, A.M., vgl. Popov, I.I. 278
 Simons, H.E., Blomstrom, D.C., u. Vest, R.D. 66
 Simonsen, O., vgl. Becher, J. 511, 512
 Simonyam, L.A., Avetisyan, E.A., Safronova, Z.V., u. Gambaryan, N.P. 58, 64
 Simpson, V.G., vgl. Douglass, I.B. 160
 Simpson, W.T. 222
 Sinay, P. 738, 871, 884, 887, 888, 889, 890, 892, 897, 917, 920, 924, 925, 930, 1015
 –, vgl. Amvam-Zollo, P.-H. 852, 880, 881, 901, 902
 –, vgl. Beau, J.-M. 651
 –, vgl. Jacquinet, J.-C. 666, 667, 715, 717, 730, 734, 739, 860, 862, 875, 876, 909, 910, 925, 926, 954, 956, 1008, 1009
 –, Jacquinet, J.-C., Petitou, M., Duchaussoy, P., Lederman, I., Chaoy, J., u. Torri, G. 696, 697, 863, 1008
 –, vgl. Jaurand, G. 1036
 –, vgl. Jeanloz, R.W. 750
 –, vgl. Lancelin, J.-M. 652
 –, vgl. Lesimple, P. 652
 –, vgl. Marra, A. 1015, 1060, 1061, 1067, 1068
 –, vgl. Merser, C. 980
 –, vgl. Milat, M.-L. 739, 925, 926
 –, vgl. Nassr, M.A.M. 860, 861, 925
 –, vgl. Petitou, M. 696, 715, 821, 863, 911, 1008
 –, vgl. Pougny, J.-R. 658, 664, 666, 667, 738, 739, 745, 751, 924, 925, 926
 –, vgl. Rollin, P. 747, 748, 992, 993
 –, vgl. Szymoniak, J. 739, 1029
 –, vgl. Tavecchia, P. 674, 976, 991, 997, 1048, 1050, 1052
 –, vgl. Trumtel, M. 869, 991, 996, 997, 1048, 1050, 1052, 1053
 Singer, B., vgl. Maas, G. 228, 245
 –, u. Maas, G. 245
 Singer, E., vgl. Schönberg, A. 447, 616
 Singer, M., vgl. Buckley, A.J. 386
 Singer, M.S. 337, 338, 339
 Singer, R.D., Vaughan, K., u. Hooper, D.L. 557
 Singh, G., vgl. Seebach, D. 421
 Singh, H., vgl. Singh, P. 551
 –, vgl. Siy-Atto 350, 362
 Singh, P., Chimni, S.S., u. Singh, H. 551
 Sinha, B., vgl. Bhat, V.S. 777, 835
 Sinita, A.D., vgl. Drach, B.S. 335
 Sinnott, M., vgl. Ballardie, F. 819, 820
 Sinnwell, V., vgl. Paulsen, H. 687, 688, 715, 716
 –, vgl. Thiem, J. 716, 1026
 Siraeva, I.N., Chegodaeva, O.F., Kiladze, T.K., Musavirov, R.S., Kantor, E.A., u. Paushkin, Ya.M. 3, 36
 Sircav, J.C., Schwender, C.F., u. Sato, M.J. 49
 Siret, P., vgl. Corey, S.J. 5
 Sirimanne, P., vgl. Cheetham, N.W.H. 762
 Sirotnak, F.M., vgl. DeGraw, J.I. 57
 Sirrenberg, W., Frohberger, P., Scheinpflug, H., u. Stendel, W. 188
 –, u. Homeyer, B. 192
 –, vgl. Maurer, F. 192
 –, vgl. Thesing, J. 603
 Sitzmann, M.E., u. Adolph, H.G. 31, 35, 48
 Sivak, A., vgl. van Duuren, B.L. 670
 Siy-Atto, Polter, A., Singh, H., u. Tedder, J.M. 350, 362
 Skelback-Pedersen, B., vgl. Lundt, I. 707
 Sklarz, B., vgl. Baldwin, J.E. 343
 Sklenar, V., vgl. Kovac, P. 899, 912
 Skold, C.N. 53
 Skoldinov, A.P., vgl. Klimko, V.T. 35
 –, vgl. Popova, R.Ya. 71, 312
 –, vgl. Stavrovskaya, A.V. 56, 309, 336
 –, vgl. Tsybina, N.M. 105
 Skonieczny, S., vgl. King, J.F. 177
 Skraup, Z.H., u. Kremann, R. 679
 Skryrek, L., vgl. Maslankiewicz, A. 142, 145
 Skulan, T.W., vgl. Bailey, D.M. 3, 9, 32
 Skvortsova, G.G., Abramova, N.D., u. Trzhtsinskaya, B.V. 278
 –, vgl. Es'kova, L.A. 279
 –, vgl. Khim, D.G. 63
 –, vgl. Nakhmanovich, A.S. 451
 –, vgl. Shostakovskii, M.F. 62, 63
 Slanina, S.J., Hennion, G.F., u. Nieuwland, J.A. 85, 86, 95, 109
 Sleigh, J.H., vgl. Coe, P.L. 206, 208
 Sletzinger, M., vgl. Amato, J.S. 33

- , Reinhold, R., Grier, J., Beachem, M., u. Tischler, M. 64
- , vgl. Weinstock, L. M. 33, 34
- Slézak, F. B., u. Bluestone, H. 584
- Slife, C. W., vgl. Nashed, M. A. 750, 751, 992, 994
- , Nashed, M. A., u. Anderson, L. 662, 663
- Sloan, K. B., vgl. Silver, K. G. 566
- , vgl. Varia, S. A. 322
- Slusarchyk, W. A., vgl. Cimarusti, C. M. 42
- Slyusarenko, T. F., vgl. Gol'din, G. S. 219
- Smart, B. E. 62
- Smedley, W. M., vgl. Bryan, L. A. 16
- Smid, P., de Ruiter, G. A., van der Marel, G. A., Rombouts, F. M., u. van Boom, J. H. 930
- , vgl. Westerduin, P. 696, 966, 986
- Smirnoff, A. P., vgl. Karrer, P. 704
- Smirnov, A. V., vgl. Bal'on, Ya., G. 331, 336
- Smirnova, G. V., vgl. Bashkatova, A. I. 875, 954
- Smirnyagin, V., u. Bishop, C. T. 762
- Smit, V. A., vgl. Smolyakova, I. P. 65, 66
- Smit, W. A., vgl. Ibragimov, M. A. 10, 65
- Smith, B. C., vgl. Amonso-Neizer, E. H. 146
- Smith, B. L., vgl. Finke, R. G. 128
- Smith, F. 764
- , vgl. Cadotte, J. E. 767, 768
- , vgl. Scheurer, P. G. 695, 715
- Smith, G. B., vgl. Lynch, J. E. 314
- Smith, G. L., vgl. Grant, R. D. 367, 368
- Smith, J. K., vgl. Lappert, M. F. 146
- Smith, J. W. 236
- Smith, N. M., vgl. Mellor, J. M. 579
- Smith, N. P., u. Stevens, I. D. R. 73
- Smith, P., vgl. Coe, P. L. 206, 208
- Smith, R. A. J., vgl. Manas, A. R. B. 453
- Smithers, R. H. 44
- Smithkline Corp. 86, 90, 92
- Smith-Palmer, T., vgl. Nakata, T. 4
- Smits, J. M. M., vgl. Plate, R. 602, 603
- Smolyakova, I. P., u. Smit, V. A. 65, 66
- Smolyan, Z. S., vgl. Bodrikov, I. V. 21
- Smuszkowicz, J., Cerda, E., Grostic, M. F., u. Zieserl, jr., J. F. 578
- , u. Duchamp, D. J. 578
- Smyth-King, R. J., vgl. Norris, R. K. 367
- Snady, jr., H. W., vgl. Lemke, T. E. 606
- Snatzke, G., vgl. Vlahov, J. 849
- Snyatkova, V. I., vgl. Bochkov, A. F. 795, 873, 874
- , vgl. Kochetkov, N. K. 734, 737, 874, 875, 876, 954
- Sobieray, D. M., vgl. Gammill, R. B. 464
- Societe, Cortial S. A. 49
- Société Nationale des Poudres et Explosifs 122, 125, 126, 129, 130, 131, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140
- Soderquist, J. A., u. Miranda, E. J. 442
- Sörensen, S. P. L. 562
- Soff, K., vgl. Freudenberg, K. 704
- Sohár, P., vgl. Fodor, L. 537
- , Fodor, L., Szabó, J., u. Benráth, G. 542, 543
- , vgl. Stájer, G. 580
- , vgl. Szabó, J. 508
- Sohda, T., vgl. Kuwada, Y. 397
- Soinsbury, M., vgl. Campbell, M. M. 381
- Soja, P., vgl. Zoretic, P. A. 6
- Sokolova, V. A., vgl. Georgievskaya, G. D. 362
- Sokolovskaya, T. A., vgl. Bochkov, A. F. 874
- , vgl. Kochetkov, N. K. 734, 737, 874, 875, 876, 954
- Sokol'skii, G. A., vgl. Aktaev, N. P. 88
- , vgl. Benda, A. F. 192
- , vgl. Kondrashov, N. V. 66, 110
- , vgl. Petrov, K. A. 158
- Sokovishina, I. F., u. Perckalin, V. V. 371
- Sola, J., vgl. Mas, M. 267
- Solans, X., vgl. Mas, M. 267
- Solomon, J. J., vgl. Kline, S. A. 2, 55
- Solomon, R. A., vgl. Kallos, G. J. 78
- Soloway, S. B., vgl. Johnson, E. R. 379
- Solt, V., vgl. Lempert-Sréter, M. 584
- Somayaji, V., vgl. Bhatt, M. V. 103
- Somehara, T., vgl. Miyano, S. 265
- Sommer, P. F., vgl. Pascual, C. 104
- Son, J. C., vgl. Fleet, G. W. J. 75
- Son, P., vgl. Truce, W. E. 194
- Sonar, T. M., vgl. Fernandes, P. S. 524
- Sondheimer, F., vgl. Bell, T. W. 22
- Sondheimer, S. J., vgl. Srivastava, V. K. 872
- Sonnet, P. E. 232
- Sonobe, K., u. Demura, Y. 320
- Sopova, A. S., u. Bakova, O. V. 380
- , vgl. Volynskii, V. E. 354, 370
- Šorm, F., vgl. Arnold, Z. 252
- , vgl. Kalvoda, L. 777, 778, 905, 918, 919
- , vgl. Novak, J. J. K. 690
- , vgl. Prystas, M. 777
- Sorokina, L. N., vgl. Kostsova, A. G. 200
- Sosnovsky, G., Rao, N. U. M., Li, S. W., u. Swartz, H. M. 99
- Sotheeswaran, S., vgl. Reutrakul, V. 174, 175
- Southgate, R., vgl. Brain, E. G. 304, 313
- Soyer, N., vgl. Kerfanto, M. 551
- Soyka, M., vgl. Dimroth, K. 82
- Spänig, H., u. Schönleben, W. 584
- Spangenberg, B., vgl. Zinner, H. 567
- Sparmberg, G., vgl. Helferich, B. 834
- Sparrow, J. T., vgl. Heskey, R. G. 5
- Spcakman, P. R. H., vgl. Hardy, F. E. 170
- Speckamp, W. N., u. Hiemstra, H. 284
- , vgl. Rutjes, F. P. J. T. 387, 389
- Speers, L., Szur, A. J., u. Terrell, R. C. 77
- , –, Treadwell, J., u. Ucciardi, T. U. 18, 20
- , vgl. Terrell, R. C. 18, 20
- Spencker, K., vgl. Ohle, H. 705
- Speranskii, E. M., vgl. Berestovitskaya, V. M. 372
- Speziale, A. J., vgl. Alt, G. H. 227, 243
- Spiewak, J. W., vgl. Carpino, L. A. 194, 195, 196, 202
- Spiridonova, L. N., vgl. Kolmakova, E. F. 65, 66
- Spohr, U., vgl. Lemieux, R. U. 721, 733, 856, 909
- , u. Lemieux, R. U. 696, 697, 721, 856, 859, 909

- Spooner, D.F., vgl. Clark, N.G. 350, 352, 361, 373
- Spoor, R.M., vgl. van der Vecht, J.R. 266
- Spraul, M., vgl. Griesbaum, K. 55, 83
- , u. Griesbaum, K. 82, 83
- Spiestersbach, D., vgl. Cadotte, J.E. 767, 768
- Spruegel, W., vgl. Vilsmeier, E. 143, 144
- Sprung, M.M. 559
- Squibb, E.R. & Sons 86, 90, 102
- Squires, T.G., vgl. Egan, L.P. 681
- , vgl. Grob, V.D. 658, 659, 789
- Sreenivasulu, B., vgl. Reddy, R.K. 581
- Srinivasan, C.V., vgl. Ranganathan, S. 353
- Srivastava, O.P., u. Hindsgaul, O. 943, 945, 950
- , Shoreibah, M., u. Pierce, M. 943, 981
- Srivastava, R.M., u. Brown, R.K. 804, 805
- , Hudson, N., Seymour, F.R., u. Weissmann, B. 835
- Srivastava, R.R., vgl. Iqbal, J. 115
- Srivastava, S.K., vgl. Saksena, R.K. 518
- Srivastava, V.K., u. Schuerch, C. 660, 661, 666, 769, 770, 794, 872, 968, 969
- , Sondheimer, S.J., u. Schuerch, C. 872
- Stacey, M., vgl. Butler, K. 1023
- , vgl. Deriaz, R.E. 1023
- , vgl. Foster, A.B. 1023
- , vgl. Haworth, W.N. 730
- , vgl. Hughes, I.W. 1023
- , vgl. Overend, W.G. 763, 798, 799, 1023
- , vgl. Shafizadeh, F. 798, 799, 834, 836
- Stach, L.J. 337
- Stacy, G.W., Day, R.I., u. Morath, R.J. 516
- Stadel, H.-D. 103
- Stadler, P., vgl. Paulsen, H. 656, 657, 699, 700, 948, 949, 1016
- , vgl. Schlubach, H.H. 673, 688
- Stadlwieser, J. 75, 76
- Staffe, A. 199, 201
- Stahl, I. 421, 473, 474, 475, 476
- Stájer, G., Szabó, A.E., Fülöp, F., Bernáth, G., u. Sohár, P. 580
- Stalick, W.M., u. Khorrami, A. 58
- Stallings, J.P., vgl. Rosen, I. 88
- Stamm, O.A., vgl. Hall, D. 769, 770
- Stammberger, W., vgl. Böhme, H. 174, 191, 594, 596, 597
- Stammer, C.H., vgl. McElvain, S.M. 58
- Stanek, J., Cerney, M., Kocourek, J., u. Pacak, J. 626
- , Cerny, M., Kocourek, J., u. Pacak, J. 690, 730, 762, 816
- , vgl. Overend, W.G. 1023
- Stanetty, P., vgl. Sauter, F. 267
- Stanforth, S.P., vgl. Ollis, W.D. 611
- Stangier, P., vgl. Wessel, H.P. 913
- Stankovic, L., Linek, K., u. Fedoronko, M. 764, 766
- Stankovský, Š., vgl. Martvoň, A. 329
- Stanley, J.W., Beasley, J.G., u. Mathison, I.W. 229
- Stanley, R.C., vgl. Belanger, P.C. 278
- Stansfield, F., vgl. Okecha, S.A. 539
- Stanton, J.L., vgl. Trost, B.M. 481
- Stanzione, R.C., vgl. Mills, J.E. 220
- Stapp, P.R. 8, 51
- Stark, W.M., vgl. Kirby, G.W. 304
- Starke, jr., A.S., vgl. Hard, C.D. 153
- Starovoitov, V.V., vgl. Markov, V.I. 236
- , vgl. Shustov, G.V. 397
- Startsev, V.V., Zubritskii, L.M., u. Petrov, A.A. 380
- Stasser, R., vgl. Pfaendler, H.R. 303
- Stauffer, H., vgl. Bernoulli, A.L. 660
- Stauffer Chem. Comp. 25, 164, 167, 310, 337, 339
- Staus, F., u. Heinze, H. 1, 3, 32, 33
- Stavrovskaya, A.V., vgl. Popova, R.Ya. 312
- , Protopopova, T.V., Popova, R.Yu., u. Skoldinov, A.P. 56
- , u. Skoldinov, A.P. 309, 336
- Steel, P.J., vgl. Burgess, V.A. 204, 288
- Steglich, W., vgl. Bretschneider, T. 285
- , vgl. Kober, R. 285, 288, 331
- , vgl. Münster, P. 331
- , vgl. Schrader, T. 284
- , vgl. Weygand, F. 293, 309, 311, 312, 334, 336
- Steigel, A., vgl. Möhrle, H. 206
- Stein, N.L., vgl. Bates, H.A. 608, 609
- Steinbeck, K., vgl. Stetter, H. 191
- Steinber, V.N., vgl. Trushin, B.N. 244
- Steinberg, H., vgl. Jorritsma, R. 188, 189
- , vgl. Tilborg, W.J.M. 578
- , vgl. van der Vecht, J.R. 266
- Steiner, P.R., vgl. Hall, L.D. 647, 648
- Steingruber, E., vgl. Huisgen, R. 204
- Steinkopf, W., u. Kühnel, H. 381, 385
- Steinlein, H., Camarda, L., u. Vasella, A. 658, 659, 694
- Steinmüller, D., vgl. Seebach, D. 477
- Stella, L., vgl. Huys, F. 279
- Stella, V.J., vgl. Varia, S.A. 322
- Stendel, W., vgl. Hofer, W. 25, 26, 27
- , vgl. Kühle, E. 141
- , vgl. Sirrenberg, W. 188
- Stenvall, K., vgl. Lönn, H. 1060
- Stenzel, W., vgl. Paulsen, H. 687, 688, 712, 714, 715, 716, 717, 856, 985, 986, 1005, 1006, 1007
- Stepanov, F.N., u. Veretenova, T.N. 108
- Stepanova, L.G., vgl. Shostakovskii, M.F. 77
- Stephan, W., vgl. Rectz, M.T. 210, 282
- , vgl. Schönberg, A. 616
- Stephen, A.M., vgl. Lamchen, M. 229, 230, 231, 389
- Stephens, J.C., vgl. Renaud, R.N. 211
- Stephens, T.B., vgl. Tulcen, D.L. 142, 143, 144, 146, 189
- Stephens, V.C., vgl. Burckhalter, J.H. 274
- Steppel, R.N., vgl. McDonald, R.N. 55
- Sterchi, A., vgl. Bürgi, D. 244
- Sterk, H., vgl. Zigeuner, G. 585
- Sternhell, S., vgl. Pross, A. 394, 395, 400
- Stetter, H., u. Brockmann, W. 558
- , u. Hennig, H. 558, 559
- , u. Steinbeck, K. 191
- , Tacke, P., u. Gärtner, J. 1, 45
- Stetter, J., vgl. Elbe, H.L. 23, 26
- , Kraatz, U., Büchel, K.-H., Frohberger, P.-E., Brandes, W., u. Paul, V. 24

- , vgl. Krämer, W. 22, 24
 –, vgl. Reiser, W. 269
 –, vgl. Thomas, R. 272, 291
 Stevens, C. L., u. Blumbergs, P. 977
 –, u. McLean, R. L. 33, 34
 –, Ransford, G. H., Nemce, J., Cahoon, J. M., u. Pillai, P. M. 701, 715, 717
 Stevens, D. R., Till, C. P., u. Whiting, D. A. 33
 Stevens, I. D. R., vgl. Smith, N. P. 73
 Stevens, J. P. and Co. 48
 Stevens, M. F. G., vgl. Partridge, M. W. 397
 Stewart, C., vgl. Chatterjee, D. 860
 Stewart, T. D., vgl. Reiber, H. G. 206, 222, 264, 265
 Steyer, E., vgl. Wenschuh, E. 179, 180, 181
 Stichting Katholieke Universiteit 175
 Stick, R. V., vgl. AcAdam, D. P. 698
 –, vgl. Copeland, C. 666, 667
 –, vgl. James, K. 712
 –, vgl. Lemieux, R. U. 908, 909, 910, 1016
 –, vgl. McLaren, J. M. 664, 665
 Stiehler, O., vgl. Schneider, W. 812
 Still, I. W. J., u. Katney, G. W. 165
 –, u. McLean, D. 164
 Stirling, C. J. M., vgl. Abbott, D. J. 171
 –, vgl. Pigou, P. E. 347, 359
 Stirm, S., vgl. Westphal, O. 1023
 Stock, A., u. Baxter, A. W. 51
 Stocker, J. W., u. Bailar, J. C. 348, 363
 Stöckl, P., vgl. Weidmann, H. 710, 711, 743, 992
 Stogryn, E. L., vgl. Brois, S. J. 15
 Stohler, H., vgl. Hofheinz, W. 279
 Stolpp, T., vgl. Schönberg, A. 158
 Stone, T. E., u. Daves, G. D. 60, 61
 Stoodley, R. J., vgl. Gupta, R. C. 790
 –, vgl. Irving, J. R. 540
 –, vgl. Pant, C. M. 304
 Stoodley, R. M., vgl. Baker, W. 309
 Stork, G., Brizzolara, A., Landesman, H. K., Szmuskovics, J., u. Terrell, R. C. 259
 –, u. Isobe, M. 6
 –, u. Kim, G. 970
 –, u. Takahashi, T. 4
 Stowe, J. A., vgl. Ogle, C. A. 8, 47, 51
 Stoyankova, E. V., vgl. Martynov, I. V. 350, 382, 386
 Strachan, R. G., Ruyle, W. V., Shen, T. Y., u. Hirschmann, R. 710, 978
 Strahm, R. D., vgl. Hawthorne, M. F. 347, 351
 Strande, P., vgl. Bennecke, T. 41, 42, 94
 Strapp, P. R. 84
 Strating, J., Keijier, J. H., Molenaar, E., u. Brandsma, L. 158
 –, vgl. Middelbos, W. 54
 –, vgl. Molenaar, E. 170
 –, Thijs, L., u. Zwanenburg, B. 179
 –, vgl. Zwanenburg, B. 54
 Straub, J. A., vgl. Roush, W. R. 1030
 Straus, F., u. Thiel, W. 11
 Strecker, G., vgl. Warren, C. D. 674, 746, 993
 Streeck, R., vgl. Helferich, B. 834
 Street, I. P., u. Withers, S. G. 632, 634, 638, 639
 Streibert, H.-P., vgl. Farooq, S. 330
 Streipe, W., vgl. Mayr, H. 1, 11
 Stricklin, B., vgl. Park, J. D. 18
 Strigler, A., Wild, H., u. Hesse, W. 564
 Strobel, M. P., Morin, L., u. Paquer, D. 470
 Stroede, B., vgl. Brchme, R. 604
 Struck, R. F., vgl. Shealy, Y. F. 199, 200, 201
 Strzalko, T., vgl. Bram, G. 190, 411
 Studnicki, M. 220
 Stütz, P., vgl. Hamberger, H. 461
 Stumpp, E. C., vgl. Tarrant, P. 71 f.
 Stumpp, M., vgl. Schmidt, R. R. 740, 741
 Stupnikova, T. V., vgl. Shcinkman, A. K. 317
 Stytsenko, T. S., vgl. Krasnaya, Zh. A. 218
 Su, B., vgl. Wu, E. 669
 Suami, T., u. Machiami, T. 794
 –, vgl. Ogawa, S. 1003
 –, Ogawa, S., u. Umezawa, S. 979
 –, Sasai, H., Matsuno, K., u. Suzuki, N. 674, 979
 –, –, –, Fukuda, S., u. Sakanaka, O. 976
 –, vgl. Tadano, K. 710, 711
 Suárez, A. R., Orio, O. A., Argüello, B. V., u. Balzaretta, V. T. 319
 Sudhakar, C., Suryachander, V., u. Rajomohan, K. 518
 Suetsugo, Y., vgl. Hiyama, T. 26
 Sugano, H., Ikeda, K., Yasai, M., u. Harada, T. 140
 Sugawara, F., Nakayama, H., u. Ogawa, T. 860, 861, 909
 Sugawara, S.-I., vgl. Fugimoto, K. 124, 129, 131, 133
 Sugawara, T., u. Igarashi, K. 770, 1020
 Sugaya, T., vgl. Mukaiyama, T. 813
 Sugimoto, H., vgl. Hirai, K. 397, 398
 –, vgl. Yoshida, Z. 249
 Sugimoto, M., Fujikura, K., Nunomura, S., Horisaki, T., Ito, S., u. Ogawa, T. 1064
 –, vgl. Ito, Y. 632, 662, 698, 865, 880, 984, 1064, 1065
 –, vgl. Kitajima, T. 1055
 –, vgl. Koike, K. 633, 740, 777, 865, 880, 901, 931
 –, vgl. Numata, M. 740, 1055, 1057
 –, vgl. Ogawa, T. 957, 1055
 Sugimoto, T., vgl. Tanimoto, S. 414
 –, vgl. Yoneda, S. 249
 –, vgl. Yoshida, Z. 249
 Sujeeth, P. K., vgl. Newman, M. S. 664
 Sukata, K. 190
 Sulimov, I. G., vgl. Mechkov, Ts. D. 361
 Sullivan, F. R., Luck, E., u. Kovacic, P. 345, 400
 Sultan, M. K., vgl. Baldwin, J. E. 343
 Sultan, W. E., vgl. Bedford, C. D. 92
 Sumfleth, B., vgl. Paulsen, H. 1005, 1006
 Sumiejski, J., vgl. Wrobel, J. 345, 400, 401
 Summerbell, R. K., vgl. Bryan, L. A. 16
 Summers, L. (A.) 3, 14
 –, vgl. Grant, H. G. 284, 296
 Sumoto, K., vgl. Miyano, S. 265, 266
 Sundberg, R. J., u. Russell, H. F. 4, 6
 Sundermeyer, W., vgl. Elsässer, A. 170, 178, 179, 182
 –, vgl. Fritz, H. 142, 143
 –, vgl. Holoch, J. 189
 –, vgl. Schwab, M. 164, 178, 179
 Sunkara, P. S., vgl. Farr, R. A. 43
 Supp, M., vgl. Brossmer, R. 1055
 Surkov, V. D., vgl. Fridman, A. L. 346

- Surridge, J.H., vgl. Baird, W.C. 110
 Suryachander, V., vgl. Sudhakar, C. 518
 Susie, A.G., vgl. Hass, H.B. 370
 Sutherland, J.D.G., vgl. Ballardie, F. 819, 820
 Sutter, H., Zutten, H., u. Müller, H.R. 200, 201
 Sutton, K.H., vgl. Clemens, A.H. 375
 Suzuki, H. 11
 –, vgl. Koyano, K. 330
 –, Maruyama, S., u. Hanafusa, T. 375
 Suzuki, K., Maeta, H., u. Matsumoto, T. 868
 –, –, u. Tsuchihashi, G. 644, 792, 793, 865, 866, 867
 –, vgl. Matsumoto, T. 792, 817, 818, 866, 868, 913
 –, u. Mukaiyama, T. 814
 –, vgl. Nagashima, E. 193
 –, vgl. Shin, C. 371, 373
 –, vgl. Tsubota, M. 67
 –, vgl. Voznyi, Ya.V. 818
 Suzuki, M., vgl. Kimura, Y. 1029
 Suzuki, N., vgl. Suami, T. 674, 976, 979
 Suzuki, S., vgl. Warren, C.D. 664, 746, 852, 853, 971, 993
 Suzuki, T., vgl. Takahata, H. 425
 Suzuki, Y., vgl. Takeo, K. 899, 900, 903
 Svahn, C.M.E., Merenyi, F., Karlsson, L.E., u. Hanshoff, G. 91, 100
 –, –, Widland, L., u. Grälls, M. 100
 Svensson, S., vgl. Ekborg, G. 874, 954, 956, 971, 972
 Svensson, S.C.T., vgl. Garegg, P.J. 666, 848, 852, 856, 860, 948, 1037, 1038
 Svetlakov, N.V., Moisak, I.E., u. Varfolomeer, A.A. 387
 Svetlik, J., vgl. Marchalin, M. 592
 Sviridov, É.P., vgl. Drach, B.S. 204, 291
 Swahn, C.-G., vgl. Boren, H.(B.) 874, 875, 940, 954, 955, 971
 Swartz, D.L., vgl. El Khadem, H.S. 651, 690
 Swartz, H.M., vgl. Sosnovsky, G. 99
 Sweeney, R.F., vgl. Anello, L.G. 58, 79
 Swern, D., vgl. Foglia, T.A. 113
 –, u. Jordan, E.F. 110
 Swithenbank, C., u. Fujimoto, T.T. 25, 34
 Sykes, R.B., vgl. Gregson, M. 99, 100
 Symeonides, K., vgl. Pizey, J.S. 162
 Symcs, K.C., vgl. Haines, A.H. 769
 Symons, M.C.R., vgl. Al-Khalil, S.J. 549
 Syntax Inc. 47
 Syraeva, I.N., vgl. Musavirov, R.S. 35
 Szabó, A.E., vgl. Stájer, G. 580
 Szabo, I.F., vgl. Farkas, I. 682, 683, 684
 –, Farkas, J., Bogнар, R., u. Gross, H. 701
 Szabó, J., Bernáth, G., u. Sohár, P. 508
 –, vgl. Fodor, L. 537
 –, vgl. Sohár, P. 542, 543
 Szabo, K. 48, 49
 –, Giolito, S.L., u. Williamson, T.B. 164, 167
 Szabo, L., vgl. Kreidl, J. 283
 Szabo, P., vgl. Sarfati, S.R. 764, 767
 Szabo, W.A., vgl. Deyrup, J.A. 204, 206, 226, 237
 Szajda, M., vgl. Katritzky, A.R. 495, 580
 Szalontai, G., vgl. Vass, A. 489, 555
 Szantany, C., vgl. Bogнар, R. 743, 975
 Szarek, W.A. 651, 690
 –, vgl. Beveridge, R.J. 681, 856
 –, Grynkiewicz, G., Doboszewski, B., u. Hay, G.W. 631, 632
 –, Jarrell, H.C., u. Jones, J.K.N. 775, 776
 –, vgl. Szczerek, I. 724
 –, vgl. Wolfrom, M.L. 626, 651, 690
 Szarvas, M., vgl. Balint, J. 85, 97
 Szczerek, I., Jewell, J.S., Ritchie, R.G.S., Szarek, W.A., u. Jones, J.K.N. 724
 Szeimies, G., u. Mannhardt, K. 271
 Szeja, W. 769, 773
 Szejtli, J., vgl. Fügedi, P. 927
 Szelinski, B., vgl. Einhorn, A. 562, 563
 Szmuskovics, J., vgl. Stork, G. 259
 Szporny, L., vgl. Urögdi, L. 302
 Szűcs, E., vgl. Fodor, L. 537
 Szur, A.J., vgl. Croix, L.S. 58
 –, vgl. Speers, L. 18, 20, 77
 –, vgl. Terrell, R.C. 18, 20
 Szurmai, Z., Kerekgartyo, J., Harangi, J., u. Liptak, A. 736, 856, 859
 Szymanowski, J., u. Biniakiewicz, D. 48
 –, vgl. Broniarz, J. 46
 Szymoniak, J., u. Sinay, P. 739, 1029
 T
 Tabor, T.E., vgl. McDonald, R.N. 55
 Tack Hyeon Kim, u. Dong Young Ok 143
 Tacke, P., vgl. Stetter, H. 1, 45
 Tada, M., Matsuzawa, T., Ohnui, H., Fukuda, H., Ido, T., Takahashi, T., Shinohara, M., u. Komatsu, K. 628
 Tadano, K., Tsuchiya, T., Suami, T., u. Rinehart, jr., K.L. 710, 711
 Taeger, E., Kahlert, E., u. Walter, H. 8
 Tahir, S.H., u. Hindsgaul, O. 946, 947, 966, 981
 Taira, Z., vgl. Kubota, S. 539
 Takabe, K., vgl. Prisbylla, M.P. 87
 Takabe, S., Takeda, T., u. Ogihara, Y. 708
 Takagishi, S., vgl. Inokuchi, T. 442
 Takahashi, H., vgl. Tatsuta, K. 912
 Takahashi, M., vgl. Karyone, T. 835
 Takahashi, O., Koyama, K., u. Koya, K. 87
 Takahashi, R. 826
 Takahashi, T., vgl. Chiba, T. 533
 –, vgl. Hirokami, S. 615
 –, vgl. Stork, G. 4
 –, vgl. Tada, M. 628
 Takahashi, Y., vgl. Ogawa, T. 795, 912
 –, u. Ogawa, T. 647, 901, 927
 –, vgl. Tsuchiya, T. 728
 Takahata, H., Yamabe, K., Suzuki, T., u. Yamazaki, T. 425
 Takai, H., vgl. Honda, S. 801
 Takaishi, K., vgl. Karyone, T. 835
 Taka-ishi, N., vgl. Saegusa, T. 591
 Takajo, T., u. Kambe, S. 445
 Takakaski, K., vgl. Ogura, K. 185
 Takamizawa, A., vgl. Hamashima, Y. 140
 Takanohashi, K., Fugii, T., u. Numata, M. 124, 129, 133

- Takaoka, A., Iwakiri, H., u. Ishikawa, N. 636
 Takase, S., Itoh, Y., Uchida, I., Tanaka, H., u. Aoki, H. 614
 –, Uchida, I., Tanaka, H., u. Aoki, H. 614
 Takashima, T., vgl. Mukaiyama, T. 780
 Takata, T., vgl. Ando, A. 499
 –, vgl. Ando, W. 446
 –, Kuo, M., Tamura, Y., Kabe, Y., u. Ando, W. 500, 541
 Takeda, A., vgl. Tsuboi, S. 68, 69
 –, Wada, S., Fujii, M., u. Tanaka, H. 69
 Takeda, T., vgl. Lemieux, R. U. 687, 688, 710, 727, 850, 981, 982, 984
 –, vgl. Takabe, S. 708
 Takeda Chemical Industries 21, 92, 99, 100, 101, 103, 104, 106, 124, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 397
 Takei, H., vgl. Mukaiyama, T. 481
 Takeno, H., vgl. Aratani, M. 283, 311, 313
 Takeno, R., vgl. Hori, T. 302
 Takeo, K. 787
 –, u. Kuge, T. 704
 –, Mine, K., u. Kuge, T. 682, 689, 787, 819
 –, u. Suzuki, Y. 899, 900, 903
 –, u. Yasato, I. 682, 787
 Takeuchi, T., vgl. Saito, H. 772
 Takeuchi, Y., vgl. Nomura, Y. 588
 Takikawa, Y., Makabe, T., Hirose, N., Hiratsuka, T., Takoh, R., u. Shimada, K. 418
 Takita, T., Umezawa, Y., Saito, S., Morishima, H., Naganawa, H., u. Umezawa, H. 905
 Takiura, K., u. Honda, S. 800, 801, 802
 –, Endo, T., u. Kakehi, K. 849
 –, Kakehi, K., u. Honda, S. 905
 Takizawa, T., vgl. Tamura, T. 128
 Takoh, R., vgl. Takikawa, Y. 418
 Talley, E. A. 849, 850
 –, vgl. Evans, W. L. 848
 –, Reynolds, D. D., u. Evans, W. L. 720, 849, 942
 Talygina, A. I., vgl. Tsybina, N. M. 105
 Tam, S. Y.-K., vgl. De Las Heras, F. G. 662
 Tamary, Y., vgl. Harada, T. 465
 Tamura, I., vgl. Sacgusa, T. 591
 Tamura, K., vgl. Sato, T. 67
 Tamura, R., vgl. Ono, N. 348, 349
 Tamura, T., Kunieda, T., u. Takizawa, T. 128
 Tamura, Y., vgl. Ando, A. 499
 –, Annoura, H., Fuji, M., Okura, M., u. Ishibashi, H. 155, 156
 –, Haruta, Y., Bayomi, S. M., Chun, M. W., Kwon, S., u. Ikeda, M. 192
 –, vgl. Takata, T. 500, 541
 Tan, E. W., vgl. Easton, C. J. 285, 288, 318
 Tanabe, M., vgl. Mallams, A. K. 655, 656, 1016
 Tanabe, Y., u. Sanemitsu, Y. 271
 Tanahashi, M., vgl. Kiso, M. 1072, 1074, 1076
 Tanaka, A., vgl. Tatsuta, K. 805
 Tanaka, E., Koike, K., u. Yoshida, H. 294
 –, vgl. Nakagawa, T. 298
 Tanaka, H., vgl. Takase, S. 614
 –, vgl. Takeda, A. 69
 Tanaka, M., Hajima, M., u. Hamashima, Y. 90
 Tanaka, O., vgl. Ohtani, K. 780
 –, vgl. Yoneda, S. 249
 Tanghe, L. J., vgl. Wolf from, M. L. 812
 Tani, I., vgl. Fujita, T. 269
 Tanikaga, B., Hiraki, Y., Ono, N., u. Kaji, A. 410
 Tanimoto, S., Iwata, S., Imanichi, T., Sugimoto, T., u. Okano, M. 414
 –, vgl. Jo, S. 442
 –, Taniyasu, R., u. Okano, M. 322
 Taniyasu, R., vgl. Tanimoto, S. 322
 Tannenbaum, S. R., vgl. Baldwin, J. E. 390
 Tapia, J., vgl. Juaristi, E. 478
 Tarnopol'skaya, M. M., vgl. Tarnopol'skii, Yu. I. 57
 Tarnopol'skii, Yu. I., Tarnopol'skaya, M. M., u. Belov, V. N. 57
 Tarnow, H., vgl. Holtschmidt, H. 208
 Tarrant, P., u. Stump, E. C. 71, 72
 Tartakovskii, V. A., vgl. Lukyanov, O. A. 392
 Tartkovski, E., vgl. Shatzmiller, S. 342
 Tartler, D., vgl. Weidmann, H. 710, 711, 743
 Taru, M., vgl. Yoshimoto, K. 704
 Tatliev, S. B., vgl. Sadykhzade, S. I. 71
 Tatlow, J. C., vgl. Brandwood, M. 31, 80
 –, vgl. Coe, P. L. 206, 208
 Tatsuta, K., Akimoto, K., Takahashi, H., u. Hamatsu, T. 912
 –, Fujimoto, K., Kinoshita, M., u. Umezawa, S. 804, 1032, 1034, 1036
 –, Kobayashi, Y., Gunji, H., u. Masuda, H. 799, 890, 1024
 –, Tanaka, A., Fujimoto, K., Kinoshita, M., u. Umezawa, S. 805
 –, vgl. Toshima, K. 1040
 Taub, W., u. Golik, U. 297
 Taurins, A., vgl. Bombardieri, C. C. 568
 Tavecchia, P., vgl. Trumtel, M. 869, 991, 996, 997, 1048, 1050, 1052, 1053
 –, Trumtel, M., Veyrieres, A., u. Sinay, P. 674, 976, 991, 997, 1048, 1050, 1052
 Tawada, H., vgl. Kuwada, Y. 397
 Taylor, B. F., vgl. Bell, A. M. T. 603
 Tylor, E. S., u. Lenard, K. 614
 Taylor, G. A., vgl. Bell, A. M. T. 603
 Taylor, G. N., vgl. Connor, D. S. 46, 47, 48
 Taylor, K. G., u. Clark, M. S. 400, 402
 Taylor, R. B., vgl. Kovac, P. 683, 852, 854
 Taylor, W. H., vgl. Dougherty, G. 496
 Tayooka, K., vgl. Kubota, S. 539
 Tebbe, F. N., Parshall, G. W., u. Reddy, G. S. 917
 Tech, H.-J., vgl. Zinner, H. 332
 Tedder, J. M., vgl. Siy-Atto 350, 362
 Teece, E. G., vgl. Deriaz, R. E. 1023
 Tegyei, Z., vgl. Urögdi, L. 302
 Tejima, S., vgl. Gi, C. T. 854, 905
 –, vgl. Itoh, Y. 856, 971
 –, vgl. Maki, T. 690
 –, vgl. Mori, M. 704
 Tendler, S. J. B., Treadgill, M. D., u. Tisdale, M. J. 78, 94, 96, 99
 Terakawa, Y., vgl. Kamijata, N. 118
 Teranishi, K., vgl. Furuya, Y. 110
 Terashima, S., vgl. Kimura, Y. 1029
 Terenin, V. I., vgl. Blokhin, A. V. 238
 –, vgl. Yudin, L. G. 237
 Terentyev, A. P., Kost, A. N., Yurkevich, A. M., u. Khashina, E. E. 85, 109

- Tereshchenko, G.F., vgl. Bagal, L.I. 348, 371, 386
Termin, A., u. Schmidt, R.R. 997, 998
Terrell, R.C. 3, 18, 19, 20, 121
–, u. Clark, H.K. 67, 83
–, vgl. Croix, L.S. 77
–, vgl. Speers, L. 18, 20, 77
–, Speers, L., Szur, A.J., Treadwell, J., u. Ucciardi, T.R. 18, 20
–, vgl. Stork, G. 259
Tesch-Schmidtke, G., vgl. Langner, K. 456
Tesoro, G., u. Ring, R.N. 48
Teunis, C.J., vgl. Tjan, S.B. 160
Teva Pharmaceutical Industries 128
Texier, F., vgl. Benhaoua, H. 600
Thacker, D., vgl. Capon, B. 813
Thaisrivongs, S., vgl. Ireland, R.E. 662
Thamer, D., vgl. Unterhalt, B. 594, 595, 597
–, u. Unterhalt, B. 490
Thang, T.T., vgl. Castillon, S. 639
–, vgl. Faghih, R. 639
The Kendall Co. 320
The Korea Advanced Institute of Science and Technology 128
Theobald, H., vgl. Fricker, F.-F. 57
Theodore, M.S., vgl. Knapp, S. 454
Thérion, M., vgl. Gauthier, J.Y. 419
Thesing, J., u. Sirrenberg, W. 603
The Upjohn Company 218, 220, 395, 396
The Wellcome Foundation Ltd. 49
Thiel, H., vgl. Ohlc, H. 680
Thiel, M., vgl. Asinger, F. 417, 504, 505
–, Asinger, F., u. Reckling, G. 502
–, vgl. Rühlmann, K. 504
Thiel, N., Schwarz, W., u. Schmidt, A. 211
Thiel, W., vgl. Straus, F. 11
Thiele, J., u. Haeckel, S. 370, 373
Thiem, F., vgl. Kirchner, E. 1058, 1062
Thiem, J. 1023, 1032
–, vgl. Bock, K. 701, 1046
–, u. Elvers, J. 1034, 1035
–, vgl. Garegg, P.J. 1042
–, u. Gehrken, M. 701, 1046
–, –, u. Bock, K. 701, 1046, 1047
–, u. Jürgens, H.-J. 1037, 1038
–, u. Karl, H. 1034, 1053
–, –, u. Ellermann, U. 1034
–, –, u. Schwentner, J. 1034, 1035
–, vgl. Kirchner, E. 1058, 1062
–, u. Klaffke, W. 1023
–, vgl. Knöchel, A. 787
–, vgl. Köpper, S. 666, 667
–, u. Köpper, S. 36, 701, 716, 725, 1026, 1034, 1042, 1043
–, vgl. Kreuzer, M. 647, 648, 650, 866, 867, 868, 913, 914
–, Kreuzer, M., Fritsche-Lang, W., u. Deger, H.-M. 650
–, vgl. Lundt, I. 1034, 1037, 1045, 1046
–, u. Meyer, B. 701, 702, 716, 718, 725, 726, 727, 728, 1026, 1034
–, u. Ossowski, P. 1034, 1035, 1045
–, –, u. Ellermann, U. 1034, 1035, 1045
–, –, u. Schwentner, J. 1034
–, Prahst, A., u. Lundt, I. 1045f.
–, u. Schneider, G. 1026, 1043
–, –, u. Sinnwell, V. 716, 1026
–, u. Schöttmer, B. 1046
–, u. Schwentner, J. 1032, 1040
–, –, Schüttpeitz, E., u. Kopf, J. 1024, 1025
–, u. Sievers, A. 834, 1032
Thiemann, T., vgl. Mertin, A. 215
Thieme, P.C., vgl. Fricker, F.-F. 57
Thijs, L., vgl. Bonnini, B.F. 514, 515
–, vgl. Strating, J. 179
–, Wagenaar, A., Van Rens, E.M.M., u. Zwanenburg, B. 514, 515
Thomas, D.W., vgl. Jones, J.H. 42
Thomas, H., vgl. Maurer, F. 192
–, vgl. Müller, E. 552
Thomas, K., vgl. Curtze, J. 296
Thomas, L., vgl. Ost, W. 317
Thomas, R., Draber, W., Schmidt, R.R., Eue, L., u. Stetter, J. 291
–, Krämer, W., Büchel, K.-H., Paul, V., u. Frohberger, P.-E. 26
–, u. Lürssen, K. 336
–, Stetter, J., Homeyer, B., u. Becker, B. 272
Thomas, R.L., Abbas, S.A., u. Matta, K.L. 749
–, Sarkar, A.K., Kohata, K., Abbas, S.A., u. Matta, K.L. 1055, 1057
Thomas, R.M., vgl. Jones, J.H. 42
Thompson, A., vgl. Wolfrom, M.L. 897
Thompson, A.S., vgl. Overman, L.E. 37
Thompson, G.L., vgl. Paquette, L.A. 188
Thompson, R.S., vgl. Hartshorn, M.P. 377
Thomson, J., vgl. Katritzky, A.R. 272, 275
Thym, S., vgl. Löffler, H.-P. 332, 333
Tiberi, R., vgl. Green, M.Y. 171
Ticharich, N., vgl. Pacsu, E. 764, 812
Tida, H., vgl. Ogura, K. 185
Tieckelmann, H., vgl. Minnemeyer, H.J. 71
Tiefenthaler, H., vgl. Dörscheln, W. 204
Tiemann, C.H., vgl. Johnson, E.R. 379
Tiensripojarn, A., vgl. Reutrakul, V. 174, 176
Tietz, H., vgl. Paulsen, H. 680, 681, 715, 718, 986, 990, 1055, 1056, 1058
Tietz, V., vgl. Paulsen, H. 781
Tietze, L.F., vgl. Büchi, G. 757
–, u. Fischer, R. 754, 757
–, –, u. Guder, H.J. 754, 755, 832
–, –, Goerlach, A., Neumann, M., u. Krach, T. 755, 756
–, –, u. Neumann, M. 755, 756
–, –, Guder, H.-J., u. Neumann, M. 754
–, –, Lögers, M., u. Beller, M. 755
–, –, u. Remberg, G. 755, 757
–, Goerlach, A., u. Beller, M. 754
–, u. Lögers, M. 753, 754
–, u. Marx, P. 757, 917, 918
–, u. Niemeyer, U. 757
–, –, u. Marx, P. 757
–, Seele, R., Leiting, B., u. Krach, T. 755, 756
Tijhuis, M.W., vgl. Ottenheijm, H.C.J. 172
Tikhomirov, M.M., vgl. Zurabyan, S.E. 734
Tikhonova, E.G., vgl. Rakhimov, A.I. 84
Tilborg, W.J.M., Schaafsma, S.E., Steinberg, H., u. De Boer, T.J. 578
Till, C.P., vgl. Stevens, D.R. 33
Tils, L., vgl. Böhme, H. 158
Timberlake, J.W., vgl. Bruch, M. 401
–, u. Martin, J.C. 401
Timell, T.E. 782
–, vgl. Bowcring, W.D.S. 764
Timm, T., vgl. Scheele, W. 569
Tin, K.C., vgl. Durst, T. 174, 175, 176, 191
Tiner-Harding, T., vgl. Ullrich, J.W. 245, 252

- Tippmann, E., vgl. Böhme, H. 291
 Tipson, R.S., vgl. Bott, H.G. 764, 766
 –, vgl. Levene, P.A. 707
 Tischenko, I.G., vgl. Kulsinhovich, O.G. 188
 Tischler, M., vgl. Sletzing, M. 64
 Tisdale, M.J., vgl. Tendler, S.J.B. 78, 94, 96, 99
 Tisler, M. 183
 Tits, M., vgl. Bruylants, A. 87
 Titterington, D.R., vgl. Hcasley, V.L. 362
 Tizanić, D., vgl. Elguero, J. 388
 Tjan, S.B., Haakman, J.C., Teunis, C.J., u. Peer, H.G. 160
 Tkachenko, P.U., vgl. Popov, I.I. 278
 Tober, T.Y., vgl. Anderson, A.G. 268
 Todd, A.R., vgl. Davoll, J. 674, 676
 Todres, Z.V., vgl. Zorin, V.V. 349
 Tödter, F., vgl. Paulsen, H. 656, 657, 699, 700, 948, 949, 1016
 Toepfer, A., vgl. Schmidt, R.R. 883, 884, 927, 928
 Toepffer, H., vgl. Freudenberg, K. 727
 Tokunaga, H., vgl. Ito, M. 21
 –, vgl. Jinbo, S. 132, 135
 Tokutake, N., vgl. Miyake, M. 538
 Tokuyama, K., vgl. Katsuhara, M. 674, 678, 691, 801
 –, u. Katsuhara, M. 658
 Tolliday, P., vgl. Brain, E.G. 304, 313
 Tolman, R.L., vgl. Albano, E.L. 630
 Toma, L., vgl. Micheli, E. 1021
 –, vgl. Nicotra, F. 815
 Tomada, S., vgl. Nomura, Y. 588
 Tomás, J., vgl. Fodor, L. 537
 Tomihashi, N., Yamann, M., u. Araki, T. 52
 Tomimoto, M., vgl. Kishimoto, S. 314
 Tominaga, Y., vgl. Hosomi, A. 487
 Tomlinson, G.D., vgl. Bartels, B. 152, 482
 Tomonaga, F., vgl. Koto, S. 774, 776
 Tong, W.P., vgl. Jarvis, B.B. 193
 Toraishi, N., vgl. Miyano, S. 266
 Torgov, V.I., vgl. Kochetkov, N.K. 721, 849, 856, 858, 874, 954, 963, 971, 972
 Tori, K., vgl. Hamashima, Y. 140
 Torii, S., vgl. Inokuchi, T. 442
 Tork, L., vgl. Micheel, F. 630, 639, 640, 641, 643, 647, 648
 Torres, T., vgl. Farina, F. 423, 480
 Torri, G., vgl. Jacquinet, J.-C. 715, 717, 730, 954, 956, 1008, 1009
 –, vgl. Pctitou, M. 715, 863, 1008
 –, vgl. Sinay, P. 696, 697, 863, 1008
 Tosbinder, R.J., vgl. Walter, L.A. 158
 Tushima, K., Mukaiyama, S., Ishiyama, T., u. Tatsuta, K. 1040
 Toth, G., vgl. Fischer, J. 27, 38
 Tou, J.C., u. Kolles, G.J. 79
 Toupet, L., vgl. Praly, J.-P. 647, 648
 Toussaint, H., vgl. Deckker, M. 250, 252
 Townsend, L.B., vgl. Earl, R.A. 1, 59, 321
 Toyama, S., Aoyama, T., u. Shioiri, T. 186
 Toyooka, F., vgl. Kubota, S. 526
 Toyoshima, K., Okuyama, T., u. Fueno, T. 65
 Tracy, D.J., u. Rizzo, T. 300
 Träger, H., vgl. Klages, F. 1, 52
 Tränka, M., vgl. Böhme, H. 243
 Tränkner, S., vgl. Asinger, F. 505
 Tramontini, M., u. Angiolini, L. 206
 Trapathi, M., u. Dhar, D.M. 602
 Trautwein, W.-P., vgl. Garrido Espinosa, F. 680
 –, vgl. Hcyns, K. 706
 Treadgill, M.D., vgl. Tendler, S.J.B. 78, 94, 96, 99
 Treadwell, J., vgl. Speers, L. 18, 20
 –, vgl. Terrell, R.C. 18, 20
 Trevelyan, W.E. 835, 837
 Trielsch, W., vgl. Baganz, H. 153
 Triffet, A., vgl. Hatt, H. 585
 Trimarco, P., vgl. Gelmi, M.L. 586
 Tringali, C., vgl. Pappalardo, S. 414
 Trinkl, K.-H., vgl. Jutz, C. 207, 248
 Trippett, S., u. Walker, D.M. 353
 Trischmann, R., vgl. Kuhn, R. 768
 Trivedi, G.K., vgl. Loganathan, D. 824, 825
 Trnka, T., vgl. Dolezalova, J. 704
 Tröger, W., vgl. Vilsmaier, E. 608
 Trofimov, B.A., vgl. Amosova, V.S. 153
 –, vgl. Atavin, A.S. 59, 62, 63, 72
 –, vgl. Nedolya, N.A. 71, 72
 Troitskaya, I.V., Boldyrev, M.D., u. Gidasov, B.V. 361
 Troitskaya, V.S., vgl. Popova, R.Ya. 312
 Tromm, P., u. Heimgartner, H. 456, 457
 Trope, A.F., vgl. Knapp, S. 454
 Tropper, F.D., vgl. Roy, R. 746, 824, 825
 Tropisch, J.G., vgl. Anders, E. 276
 Trost, B.M., Balkovec, J.M., u. Mao, M.K.T. 71
 –, vgl. Bartmann, W. 897
 –, Cossy, J., u. Burks, J. 480
 –, u. Stanton, J.L. 481
 –, Vaultier, M., u. Santiago, M.L. 482, 492
 Truce, W.E., Abraham, D.J., u. Son, P. 194
 –, Birum, G.H., u. McBee, E.T. 142, 152
 –, Klingler, T.C., Paar, J.E., Feuer, H., u. Wu, D.K. 484, 485
 –, u. Roberts, F.E. 479
 Truchlik, S., vgl. Macko, J. 320
 –, Macko, J., Mojik, I., Bystricky, L., Dulak, K., Paldan, M., u. Handlovsky, A. 320
 Truesdale, L.K., vgl. Evans, D.A. 439, 440
 Trumtel, M., vgl. Dobarro-Rodriguez, A. 913, 914, 927, 928, 931, 932
 –, vgl. Tavecchia, P. 674, 976, 991, 997, 1048, 1050, 1052
 –, Tavecchina, P., Veyrieres, A., u. Sinay, P. 869, 991, 996, 997, 1048, 1050, 1052, 1053
 –, Veyrieres, A., u. Sinay, P. 1053
 Trushin, B.N., Ostroumon, I.G., Materina, I.A., u. Steinber, V.N. 244
 Trusova, T.V., Malyuta, N.G., u. Khisamutdinov, G.Kh. 355, 359, 360
 Trzhtsinskaya, B.V., vgl. Skvortsova, G.G. 278
 Tsai, J.-H., u. Behrman, E.J. 730
 Tsai, T.Y.R., vgl. Jin, H. 1041
 –, Jin, H., u. Wiesner, K. 884, 1042, 1043
 –, vgl. Wiesner, K. 1043

- Tschaen, D. M., vgl. Lynch, J. E. 314
 Tsetlina, E. O., vgl. Korchevin, N. A. 447
 Tshikawa, M., vgl. Nagashima, E. 193
 Tsieminya, A. S., vgl. Karpeiskii, M. Ya. 47
 Tsien, R. Y., vgl. Gryniewicz, G. 39, 94
 Tsuboi, S., Furutami, H., u. Takeda, A. 69
 -, -, Kawazoe, K., u. Sato, S. 68, 69
 Tsubota, M., Iso, M., u. Suzuki, K. 67
 Tsuchihashi, G. 868
 -, vgl. Iruchijima, S. 168
 -, vgl. Matsumoto, T. 792, 866, 913
 -, Mitamura, S., u. Ogura, K. 189
 -, vgl. Ogura, K. 175, 461, 480
 -, u. Ogura, K. 174, 175
 -, vgl. Suzuki, K. 644, 792, 793, 865, 866, 867
 Tsuchiya, T., vgl. Harayama, A. 1004
 -, vgl. Koto, S. 831
 -, vgl. Tadano, K. 710, 711
 -, Takahashi, Y., Endo, M., Umezawa, S., u. Umezawa, H. 728
 -, vgl. Umezawa, S. 809, 810, 1004
 -, Usui, T., Kamiya, T., u. Umezawa, S. 767, 768
 Tsuda, H., vgl. Hori, T. 302
 Tsuda, Y., vgl. Yoshimoto, K. 704
 Tsuji, T., vgl. Narisada, M. I. 306
 Tsukinoki, Y., vgl. Hirai, K. 397, 398
 Tsutsumi, H., u. Ishido, Y. 831
 -, Kawai, Y., u. Ishido, Y. 811, 831
 Tsvetkov, Y. E., vgl. Backinowsky, L. V. 879, 954, 956
 -, Backinovskii, L. V., u. Kochetkov, N. K. 879
 -, Bukharov, A. V., Backinovskii, L. V., u. Kochetkov, N. K. 877, 954
 -, Klotz, W., u. Schmidt, R. R. 891, 935, 936, 960
 -, vgl. Kochetkov, N. K. 759, 877, 879, 950, 954, 984
 Tsvetkova, N. V., vgl. Chernyak, A. Ya. 759, 760, 786, 877
 Tsybina, N. M., Protopopova, T. V., Rozenberg, S. G., Talygina, A. I., u. Skoldinov, A. P. 105
 Tsykhanskaya, I. I., vgl. Voronkov, M. G. 62
 Tuck, B., vgl. Bentley, R. L. 115, 117
 -, vgl. Dingwall, J. G. 112, 117
 Tucker, B., vgl. Ulrich, H. 333, 334, 335
 Tucker, L. C. N., vgl. Lemieux, R. U. 938
 Tudos, H., vgl. Urögdi, L. 302
 Tuleen, D. L., u. Marcum, V. C. 189
 -, u. Stephens, T. B. 142, 143, 144, 146, 189
 Tunali, M., vgl. Akgün, E. 473
 Tung, C. C., vgl. D'Amico, J. J. 330
 Tuppy, H., vgl. Meindl, P. 828, 1054, 1069
 Turcsanyi, P., vgl. Kreidl, J. 283
 Turecek, F., u. Prochazka, M. 153
 Turro, N. J., u. Hammond, W. B. 13, 120
 Tury, B., u. Wilton, J. S. 385
 Tyler, P. C., vgl. Ferrier, R. J. 682, 684, 707, 709
 Tyson, R. G., vgl. Ratti, L. 126, 128, 129, 130, 131, 134
 Tzeng, D., vgl. Baum, K. 620
 -, u. Baum, K. 620
 Tzichinovskiy, S., vgl. Pavez, H. 547, 548
 Tzschach, A., vgl. Kellner, K. 498
- U
- Ucciardi, T. R., vgl. Terrell, R. C. 18, 20
 Ucciardi, T. U., vgl. Speers, L. 18, 20
 Uchida, I., vgl. Takase, S. 614
 Uchida, T., vgl. Koto, S. 721, 911
 Uchino, M., u. Sekiya, M. 323
 Uchoa, R. B., vgl. Wladislaw, B. 407, 408
 Udodong, U. E., vgl. Fraser-Reid, B. 891, 916, 952, 1028
 -, vgl. Mootoo, D. R. 890, 891, 916, 1028
 Ueda, M., vgl. Node, M. 426
 Ueda, N., vgl. Arita, H. 1032
 Ueda, Y., Damas, C. E., u. Vinet, V. 305
 -, vgl. Kubota, S. 526
 Uematsu, T., vgl. Honma, K. 777, 779, 835, 836
 Uemura, S., Fukuzawa, S., Okano, M., u. Sawada, S. 110, 111
 -, Onoc, A., u. Okano, M. 110
 Ueno, Y., Inoue, T., u. Okawara, M. 170
 -, Khare, R. K., u. Okawara, M. 194
 -, Masuyama, Y., u. Okawara, M. 175
 Uff, B. C., vgl. Popp, F. D. 519
 Uguen, D., vgl. Julia, M. 185
 Uher, M., vgl. Martvoň, A. 329
 Ullis, D. B., vgl. Duffley, R. P. 424
 Ullrich, J. W., Chiu, F.-T., Tiner-Harding, T., u. Mariano, P. S. 245, 252
 Ulrich, H., Richter, R., Whitman, P. J., Sayigh, A. A. R., u. Rabourn, W. J. 327
 -, Tucker, B., u. Sayigh, A. A. 333, 334, 335
 Ulrich, L. H., u. Adams, R. 85, 86, 94, 96, 100, 108
 Ulrich, P., vgl. Corey, E. J. 5
 Umezawa, H., vgl. Ishido, Y. 811, 841
 -, vgl. Saito, H. 772
 -, vgl. Takita, T. 905
 -, vgl. Tsuchiya, T. 728
 Umezawa, S., vgl. Harayama, A. 1004
 -, vgl. Ito, Y. 695
 -, Miyazawa, T., u. Tsuchiya, T. 1004
 -, u. Nishimura, Y. 1004
 -, Sano, H., u. Tsuchiya, T. 809, 810, 1004
 -, vgl. Suami, T. 979
 -, vgl. Tatsuta, K. 804, 805, 1032, 1034, 1036
 -, vgl. Tsuchiya, T. 728, 767, 768
 Umezawa, Y., vgl. Takita, T. 905
 Umudov, T. A., vgl. Sadykh-Zade, S. I. 71
 Undheim, K., vgl. Antonsen, Ø. 10, 28, 41, 42
 -, vgl. Bennecke, T. 2, 6, 21, 23, 41, 42, 74, 75, 76, 188, 311
 -, u. Bennecke, T. 41
 -, vgl. Rise, F. 520
 Ung-Chhun, S. N., vgl. Pavia, A. A. 772
 Unger, F. M., vgl. Kiso, M. 632, 1072, 1074, 1076
 -, vgl. Kosma, P. 715, 717, 852, 853
 -, vgl. Paulsen, H. 715, 718, 1072, 1073, 1075, 1076
 -, vgl. Waldstätten, P. 1072
 Unger, O., Bodesheim, F., u. Nischk, G. 128
 Ungrodt, K. E., vgl. Cook, A. G. 229
 Union Carbide Corp. 48, 49
 Uniroyal Ltd. 82

- United States Dept. of the Navy 392
 University Patents Inc. 21
 Untch, K. G., vgl. Kluge, A. F. 4
 Unterhalt, B., vgl. Böhme, H. 158
 –, u. Leiblein, F. 392
 –, vgl. Thamer, D. 490
 –, u. Thamer, D. 594, 595, 597
 Uray, G., u. Ziegler, E. 283
 Urbach, H. 283
 Urban, W., vgl. Schönberg, A. 447
 Urbanski, T., vgl. Kedzierski, B. 385
 –, vgl. Kolinski, R. A. 361
 –, vgl. Peters, W. 192
 –, vgl. Piotrowska, H. 361, 385
 Urögdí, L., Patthy, A., Kisfaludy, L., Moravcsik, E., Tudos, H., Ötvös, L., Tegyei, Z., Pálosi, E., Sarkadi, A., Szporny, L., u. Beszédes, S. 302
 Usbeck, H., vgl. Asinger, F. 505
 Usherwood, E. W., vgl. Fraser-Reid, B. 806
 Usik, N. V., vgl. Mechkov, Ts. D. 361
 Usov, V. A., vgl. Korchevin, N. A. 447, 516
 USS Agri-Chemicals, Inc. 584
 Usui, T., vgl. Tsuchiya, T. 767, 768
 Utebaev, U., Abduganiev, E. G., Rokhlin, E. M., u. Knunyants, I. L. 98
 –, Rokhlin, E. M., u. Knunyants, I. L. 126, 135
 Utimoto, K., Wakabayashi, Y., Horie, T., Inoue, M., Shishiyama, M., Obayashi, M., u. Nozaki, H. 759, 760
 Uvarov, V. I., vgl. Martynov, I. V. 369, 381, 382, 383
 Uzawa, J., vgl. Mori, M. 959
- V**
- Vacher, B., Samat, A., u. Chanon, M. 184
 Vafina, M. G. (M.), Govor, S. A., u. Molodtsov, N. V. 821
 –, u. Molodtsov, N. V. 821, 822
 –, u. Fedoreeva, L. I. 664, 665, 744, 747, 821, 840
 Vaja, J., Kuspi, J., Ladkani, D., Salemnick, G., Schoenberger, C., Yellin, H., u. Cherkez, S. 124, 128, 130, 134
 Valentekovic-Horvath, S., vgl. Korytnyk, W. 628
 Valentin, F. 764
 Vallarino, L. M., Goedken, V. L., u. Quagliano, J. V. 267
 Valley, J. M., vgl. Georgoulis, C. 67
 Valnot, J.-Y., vgl. Gralak, J. 29
 Valsecchi, M., vgl. Almirante, N. 587
 –, vgl. Gelmi, M. L. 586
 Valters, R., u. Bace, A. 103
 van Aelst, S. F., vgl. van Boeckel, C. A. A. 696, 863, 866, 950, 951, 966, 1008
 Vanag, G., vgl. Gudrinietse, E. 362
 Vanag, G. Ya., vgl. Neiland, O. Ya. 351, 362, 363
 Van Allan, J. A., Regan, T. H., u. Maier, D. P. 186
 van Asten, J. J. A., u. Louw, R. 146, 149
 van Bakkum, H., vgl. van Boeckel, C. A. A. 863, 866
 van Boeckel, C. A. A., u. Beetz, T. 863, 986, 987
 –, Kock-van Dalen, A. C., u. van Bakkum, H. 863, 866
 –, u. van Aelst, S. F. 863, 950, 951, 966
 –, Vos, J. N., de Jong, A. J. M., van Aelst, S. F., van den Bosch, R. H., Mertens, J. M. R., u. van der Vlucht, F. A. 696, 1008
 –, Delbressine, L. P. C., u. Kasperen, F. M. 840
 –, Lucas, H., van Aelst, S. F., van den Nieuwenhof, M. W. P., Wagenaars, G. N., u. Mellema, J.-R. 866
 –, vgl. Paulsen, H. 1008, 1010
 –, vgl. van der Vleugel, D. J. M. 1056
 –, vgl. Westerduin, P. 696, 966, 986
 –, u. van Boom, J. H. 860
 van Boom, J. H., vgl. Boons, G. J. P. H. 7, 1013
 –, vgl. van Boeckel, C. A. A. 860
 –, vgl. Elie, C. J. J. 950
 –, vgl. Hermans, J. P. G. 986, 1008
 –, vgl. Kloosterman, M. 714, 820
 –, vgl. Koeners, H. J. 714, 832, 833, 860, 862, 925
 –, vgl. Smid, P. 930
 –, vgl. van der Klein, P. A. M. 1075
 –, vgl. van der Vleugel, D. J. M. 1056
 –, vgl. Veeneman, G. H. 675, 860, 887, 889, 930, 932, 999, 1000
 –, vgl. Westerduin, P. 696, 950, 966, 986
 –, vgl. Zuurmond, H. M. 879, 887, 954, 955
 van Cleve, J. W. 764, 884, 931
 van Daalen, J. J., Kraak, A., u. Arens, J. F. 63
 van Dauren, B. L., vgl. Kline, S. A. 2, 55
 van de Kamp, F.-P., vgl. Micheel, F. 663, 708, 743, 976
 van den Bosch, R. H., vgl. van Boeckel, C. A. A. 696, 1008
 van den Nieuwenhof, M. W. P., vgl. van Boeckel, C. A. A. 866
 van der Gen, A., vgl. Kruse, C. G. 6, 16
 Van Der Groen, G., vgl. De Bruyn, C. K. 782
 van der Hoeven, P. C., vgl. Nooi, J. R. 177
 van der Klein, P. A. M., Boons, G. J. P. H., Veeneman, G. H., van der Marel, G. A., u. van Boom, J. H. 1075
 –, vgl. Zuurmond, H. M. 887
 Van der Linde, L. M., vgl. Van Dort, H. M. 66
 Van der Marel, G. A., vgl. Boons, G. J. P. H. 7, 1013
 –, vgl. Elie, C. J. J. 950
 –, vgl. Hermans, J. P. G. 986, 1008
 –, vgl. Kloosterman, M. 714, 820
 –, vgl. Smid, P. 930
 –, vgl. van der Klein, P. A. M. 1075
 –, vgl. Zuurmond, H. M. 879, 954, 955
 van der Vecht, J. R., Spoor, R. M., Steinberg, H., u. de Boer, Th. J. 266
 van der Vleugel, D. J. M., van Heeswijk, W. A. R., u. Vliegthart, J. F. G. 1055
 –, Wasscrburg, F. R., Zwickcr, J. W., u. Vliegthart, J. F. G. 1055, 1057
 –, Zwickcr, J. W., Vliegthart, J. F. G., van Boeckel, C. A. A., u. van Boom, J. H. 1056
 van der Vlucht, F. A., vgl. van Boeckel, C. A. A. 696, 1008
 Van de Sande, C. C., vgl. Van Poucke, R. K. 359
 Van Dort, H. M., Van der Linde, L. M., u. De Rijk, D. 66
 Van Duuren, B. L., vgl. Kline, S. A. 121
 –, Sivak, A., Goldschmidt, B. M., Katz, C., u. Melchionne, S. 670
 –, u. van Duuren, S. B. 2

- van Duuren, S.B., vgl. van Duuren, B.L. 2
- van Dyk, M.S., vgl. Holzapfel, C.W. 629, 799
- van Engen, D., vgl. Kahne, D. 842, 894, 930, 941
- van Heerden, F.R., van Zyl, J.J., Hall, G.J.H., Brandt, E.V., u. Roux, D.G. 4
- Vanheertam, R., vgl. Offermanns, H. 156
- van Heeswijk, W.A.R., vgl. van der Vleugel, D.J.M. 1055
- , Visser, H.G.J., u. Vliegthart, J.F.G. 874, 875
- Vanier, N., vgl. Ireland, R.E. 662
- Vanino, L. 417
- Vankar, P.S., vgl. Vankar, Y.D. 868, 883, 890, 891, 892, 893
- Vankar, Y.D., vgl. Olah, G.A. 631, 642
- , Vankar, P.S., Behrendt, M., u. Schmidt, R.R. 868, 883, 890, 891, 892, 893
- van Leeuwen, S.H., vgl. Veeneman, G.H. 887, 889, 890, 930, 932, 999, 1000
- Van Meersche, M., vgl. Francotte, E. 373, 374
- , vgl. Parmantier, M. 261
- van Nispen, S.P.J.M., vgl. Ottenheim, H.C.J. 172
- Van Poucke, R.K., Van de Sande, C.C., u. Verheckern, A. 359
- Van Rens, E.M.M., vgl. Thijs, L. 514, 515
- Vansdadia, R.N., vgl. Roda, K.P. 524
- Van Vliet, N.P., vgl. Bolt, C.C. 438
- van Wijnendaele, F., vgl. de Bruyne, C.K. 819, 835, 836
- van Zyl, G., vgl. von Tameln, E.E. 347, 349, 353
- van Zyl, J.J., vgl. van Heerden, F.R. 4
- Varech, D., vgl. Brienne, M.-J. 202
- , vgl. Jaques, J. 198, 201, 202
- Varela, O., vgl. Horton, D. 653, 691, 693, 1037
- Varfolomeer, A.A., vgl. Svetlakov, N.V. 387
- Varga, L., vgl. Horvat, S. 921
- Varia, S.A., Schuller, S., Sloan, K.B., u. Stella, V.J. 322
- Varma, A.J., u. Schuerch, C. 669, 671
- Vartanyan, S.A., u. Dangyan, F.V. 10, 119
- Varvoglis, A., vgl. Menkisoglon-Spyroudi, O. 2
- Vasella, A., vgl. Briner, K. 816
- , vgl. Julina, R. 1062
- , vgl. Steinlein, H. 658, 659, 694
- Vasil'ev, S.V., u. Burdelev, O.T. 368
- , u. Kropranekov, U.N. 369
- , u. Kopranekov, V.N., u. Zakharova, L.M. 368, 369
- Vasil'eva, M.A., vgl. Bychkova, T.I. 67
- , Bychkova, T.I., Ivanova, N.A., Dobrynina, L.M., u. Kalabina, A.V. 65
- , vgl. Kalabina, A.V. 66, 110, 113, 192
- Vasileva, T.P., Linkova, M.G., Kildisheva, O.V., u. Knunyants, I.L. 160
- Vasil'eva, T.T., vgl. Khorlina, M.Ya. 116
- Vass, A., vgl. Kovacs, M. 310
- , u. Szalontai, G. 489, 555
- Vass, G., vgl. Rolland, N. 940, 1024
- Vaudescal, P., vgl. Elkik, E. 262
- Vaughan, J., vgl. Chambers, M.V. 378
- , vgl. Clemens, A.H. 375
- , vgl. Hartshorn, M.P. 377
- Vaughan, K., vgl. Singer, R.D. 557
- Vaultier, M., vgl. Trost, B.M. 482, 492
- Vaziri, C., vgl. Gravel, D. 481
- VEB Chemie Kombinat Bitterfeld 97
- VEB Farbenfabrik Wolfen 197
- VEB Leuna Werke 564
- Vecchiani, S., vgl. Menicagli, R. 12
- Vechirko, E.P., vgl. Kaulinya, L.T. 16, 20
- Vedejs, E., u. Fuchs, P.L. 481
- Veeneman, G.H., Hoogerhout, P., Westerduin, P., Notermans, S., u. van Boom, J.H. 675, 860
- , u. van Boom, J.H. 930, 932
- , vgl. van der Klein, P.A.M. 1075
- , van Leeuwen, S.H., u. van Boom, J.H. 887, 889, 890, 930, 932, 999, 1000
- , vgl. Zuurmond, H.M. 887
- Velsicol Chemical Corp. 138, 337
- Venien, F., Brault, A., u. Kerfanto, M. 551
- , vgl. Kerfanto, M. 574
- Venier, C.G., u. Barager, H.J. 168, 172
- , Hsieh, H.H., u. Barager, H.J. 171, 172
- Venkatramana Bhat, K., vgl. Bhat, C.C. 764
- , u. Zorbach, W. 764
- Venkov, A., Lukanov, L., u. Minkov, M. 313, 315
- Ventresca, G., vgl. Berti, G. 61
- Verardo, G., vgl. Zangrando, E. 558
- Verbruggen, R., vgl. Francotte, E. 373, 374
- , vgl. Viehe, H.G. 381
- Vercellotti, J.R., vgl. Egan, L.P. 681
- , vgl. Grob, V.D. 658, 659, 789
- Verduyn, R., vgl. Elie, C.J.J. 950
- Vereshchagin, L.I., vgl. Gareev, G.A. 566
- , Kirillova, L.P., Bukina, N.S., u. Gareev, G.A. 35
- , u. Luzgina, G.M., u. Gareev, G.A. 393
- Veretenova, T.N., vgl. Stepanov, F.N. 108
- Verez-Bencomo, V., vgl. Campos-Valdes, M.T. 990
- , vgl. Marino-Albernas, J.R. 863
- Vergne, G., vgl. Senet, J.-P. 140
- Verhé, R., vgl. De Buyck, L. 84
- , vgl. DeKimpe, N. 56, 241, 283
- , De Kimpe, N., De Búyck, L., u. Schamp, N. 412
- Verheckern, A., vgl. Van Poucke, R.K. 359
- Verhoeven, J., vgl. Koeners, H.J. 714, 860, 862, 925
- Verlander, M.S., vgl. Reitz, A. 38, 40
- Vermeulen, N.P.E., vgl. Ottenheim, H.C.J. 519
- Vernay, H.F., vgl. Kugelman, M. 655, 656, 1016
- , Rachaman, E.S., Eby, R., u. Schuerch, C. 872
- Vernon, C.A., vgl. Rhind-Tutt, A.J. 680, 681, 789
- Vertommen, L., vgl. Rover-Kevers, M. 279
- Vervoort, A., u. de Bruyne, C.K. 835
- Vesely, I., u. Dédék, V. 101
- Vessiere, R., vgl. Aumaitre, G. 197, 198, 201
- Vest, R.D., vgl. Simons, H.E. 66
- Vethaviasar, N., vgl. Ferrier, R.J. 884, 931, 933
- Vevert, J.-P., vgl. Ireland, R.E. 46, 662
- Veyrieres, A., vgl. Alais, J. 773, 995
- , vgl. Auge, C. 674, 677, 992

- , vgl. David, S. 976, 980, 992, 994
–, vgl. Maranduba, A. 995
–, vgl. Tavecchia, P. 674, 976, 991, 997, 1048, 1050, 1052
–, vgl. Trumtel, M. 869, 991, 996, 997, 1048, 1050, 1052, 1053
Vida, J. A. 320
–, Wilber, W. R., u. Reinhard, J. F. 319, 320
Vidra, L., vgl. Lajtavari, L. 33
Viehe, H. G., vgl. Francotte, E. 373, 374
–, vgl. Huys, F. 279
–, vgl. Parmantier, M. 261
–, vgl. Piettre, S. 373
–, vgl. Rover-Kevers, M. 279
–, u. Verbruggen, R. 381
Viel, C., vgl. Cavier, R. 350
–, vgl. Doré, J. C. 350, 372
Vicrtler, H., vgl. Wladislaw, B. 407, 408
Vignon, M., vgl. Excoffier, G. 683, 860, 861, 905, 907
Vigorita, M. G., vgl. Previtera, T. 519
Vihanto, J. 102
Vil'davskaya, A. I., Rall, K. B., u. Petrov, A. A. 371
Vile, S., vgl. Brown, D. S. 930
Villemin, D., vgl. Labiad, B. 437
Villieras, J., vgl. Bacquet, C. 78
–, Bacquet, C., u. Normant, J.-F. 68
–, vgl. Castro, B. 30
–, vgl. Coutrot, P. 30, 69, 78
–, u. Combret, J.-C. 68
–, vgl. Normant, J. F. 44
Vilsmaier, E. 14
–, u. Adam, G. 58, 61
–, u. Klein, C. M. 607
–, Penth, B., u. Tröger, W. 608
–, Schütz, J., u. Mößel, W. 323
–, u. Spruegel, W. 143, 144
–, u. Westernacher, R. 14
Vincent, B. F., vgl. Feuer, H. 354
Vinet, V., vgl. Ueda, Y. 305
Vineyard, B. D. 497
Vinokurov, V. G., vgl. Popova, R. Ya. 312
Vishwakarma, L. C., u. Walla, J. S. 373
Visky, G., vgl. Kreidl, J. 283
Vismara, E., vgl. Minisci, F. 227
Visser, H. G. J., vgl. van Heeswijk, W. A. R. 874, 875
Vlahov, J., u. Snatzke, G. 849
Vlasov, V. M., vgl. Shostakovskii, M. F. 31, 35
Vlasova, N. N., vgl. Voronkov, M. G. 62
Vliegenthart, J. F. G., vgl. van der Vleugel, D. J. M. 1055 ff.
–, vgl. van Heeswijk, W. A. R. 874, 875
Vlietink, A. J., vgl. Ram, V. J. 565
Vögeli, R., vgl. Neuenschwander, M. 101
Vögtle, F., vgl. Löhr, H.-G. 242
Vöpel, K. H., vgl. Hafner, K. 251
Vogel, P., vgl. Wagner, J. 9
Vogt, A., vgl. Matthies, D. 301, 335
Vogt, W., vgl. Wurster, I. 400, 401
Volante, R. P., vgl. Lynch, J. E. 314
Volgnandt, P., vgl. Elmer, K. E. 212
–, u. Schmidt, A. 212
Volkman, R. A., vgl. Meltz, C. M. 536, 542
Volkov, A. A., Zlotskii, S. S., Kravets, E. K. H., u. Rakhmankulov, D. L. 455
Volkova, L. M., vgl. Andrianov, K. A. 49
Vollweiler, E. H., vgl. Adams, R. 101
Volodarskii, L. B., vgl. Reznikov, V. A. 370
Volodkovich, S. D., Kukalenko, S. S., u. Shestakova, S. I. 301
Vologdina, L. P., vgl. Garecv, G. A. 566
Volosyuk, T. P., vgl. Zurabyan, S. E. 821, 992, 993
Volynskii, N. P., u. Shcherbakova, L. P. 11
Volynskii, V. E., Perekalin, V. V., u. Sopova, A. S. 370
–, u. Sopova, A. S. 354
Volz, H., u. Kiltz, H. II. 209
von Bülow, C., vgl. Voß, J. 456
von Deesen, U., vgl. Paulsen, H. 1055, 1058
von der Brüggen, U., u. Mayr, H. 73
von Dobeneck, H., vgl. Hansen, B. 253
–, vgl. Schnierle, F. 224, 258
von Tamelen, E. E., u. van Zyl, G. 347, 349, 353
von Wartburg, A., vgl. Kuhn, M. 772
Voronin, A. P., vgl. Boguslavskaya, L. S. 107
Voronkov, M. G., Dubinskaya, E. I., u. Komarov, V. G. 35
–, vgl. Elokhina, V. N. 480
–, Komarov, V. G., Albanov, A. I., Korotaeva, I. M., u. Dubinskaya, E. I. 80
–, u. Dubinskaya, E. I. 82
–, vgl. Korchevin, N. A. 447, 516
–, u. Semenova, N. V. 111
–, Tsykhanskaya, I. I., Vlasova, N. N., Kaliberdo, L. M., Gont, L. N., Korotaeva, I. M., u. Satsuk, E. I. 62
Voronkov, V. K., vgl. Es'kova, L. A. 279
Vorsatz, F., vgl. Helferich, B. 834
Vos, J. N., vgl. Beetz, T. 1008
–, vgl. van Boeckel, C. A. A. 696, 1008
Voß, J., vgl. Drosten, G. 456
–, vgl. Kistenbrügger, L. 456
–, vgl. Langner, K. 456
–, von Bülow, C., Drews, T., u. Mischke, P. M. 456
Voznyi, Y. V., vgl. Bochkov, A. F. 730, 732, 737, 873, 874
–, Galoyan, A. A., u. Chizhov, D. S. 866
–, Kalicheva, I. S., u. Galoyan, A. A. 650, 817, 818
–, Katsuki, M., u. Suzuki, K. 818
–, Koikov, L. N., u. Galoyan, A. A. 647, 649, 651
Vrabel, V., Pavelčík, F., Kellö, E., Miertuš, S., Konečný, V., u. Lokaj, J. 294
Vranesic, B., vgl. Nakata, T. 4
Vrzgula, D., vgl. Macko, J. 320

W

- Wachtmeister, C. A., vgl. Rannung, U. 15
Wacker, H., vgl. Simon, H. 587
Wada, S., vgl. Takeda, A. 69
Waddington, D., vgl. Popp, F. D. 519
Wade, K., vgl. Samuel, B. 281
Wade, P. A., Dailey, W. P., u. Carroll, P. J. 355
Wadodkar, S. G., vgl. Kasture, A. V. 569
Wadsworth, W. W., Schroeder, L. R., u. Green, J. W. 708
Wagenaar, A., vgl. Bonnini, B. F. 514, 515
–, vgl. Thijs, L. 514, 515
Wagenaars, G. N., vgl. van Boeckel, C. A. A. 866
Wagenburg, D., vgl. Bergmann, E. 447
Wagner, A., vgl. Brederbeck, H. 854, 855, 897, 942
Wagner, E. R., Barney, C. L., u. Matthews, D. P. 222, 223, 225, 253, 260
Wagner, F. A., vgl. Denney, D. B. 82
Wagner, G. 826

- Wagner, H., vgl. Hörhammer, L. 826
 –, Hörhammer, L., Aurnhammer, G., u. Farkas, L. 826
 Wagner, J., u. Vogel, P. 9
 Wagner, K., vgl. Holtschmidt, H. 331
 –, vgl. Kritzler, H. 331
 Wagner, R.-M., vgl. Jutz, C. 221, 225, 226, 248, 255
 Wagner-Jauregg, T., vgl. Ahmed, Q. 613
 Wai, K.-F., u. Sammers, M. P. 444, 445
 Waisbrot, S. W., vgl. Wolfrom, M. L. 812
 Wakabayashi, Y., vgl. Utimoto, K. 759, 760
 Wakahara, S., vgl. Katsuhara, M. 674, 678, 691, 801
 Wakamatsu, T., Nakamura, H., Naka, E., u. Ban, Y. 1024
 Wakselman, C., vgl. Leroy, J. 55
 –, vgl. Molines, H. 72
 Wald, P., vgl. Maas, G. 228, 245
 Walding, M., vgl. Norberg, T. 930, 933
 Waldmann, H., vgl. Kunz, H. 642, 674, 678, 1055, 1058, 1067
 Waldstätten, P., Christian, R., Schulz, G., Unger, F. M., Kosma P., Kratky, C., u. Paulsen, H. 1072
 Walker, B. J., vgl. Devlin, C. J. 372
 Walker, D. M., vgl. Tripett, S. 353
 Walker, E., vgl. Jeanloz, R. W. 750
 –, u. Jeanloz, R. W. 976, 977
 Walker, F. H., vgl. Baker, D. R. 25
 Walker, G. N., u. Alkalay, D. 238
 Walker, M. P., vgl. Davies, J. W. 206, 211
 Walker, P. G., vgl. Leaback, D. H. 663, 674, 819
 Walker, S., vgl. Kahne, D. 842, 894, 930, 941
 Walker-Nasir, E., u. Jeanloz, R. W. 746, 750, 980, 992, 994
 Wall, A., vgl. Block, E. 191, 196
 Wall, G., vgl. Alper, H. 413
 Walla, J. S., vgl. Vishwakarma, L. C. 373
 Wallace, J. E., u. Schroeder, L. E. 848
 Wallbilich, G., vgl. Huisgen, R. 591
 Wallenfels, K., vgl. Dettinger, H.-M. 752, 753
 –, vgl. Hengstenberg, W. 827
 –, u. Lehmann, J. 834, 842, 843
 Walling, C., u. Jacknow, B. B. 362
 –, u. Mintz, M. J. 15
 Walsh, E. J., u. Kuivila, H. G. 94, 101
 Walston, W. E., vgl. Osman, E. N. 767
 Walter, H., vgl. Taeger, E. 8
 Walter, L. A., Goodson, L. H., u. Tosbinder, R. J. 158
 Walter, W., vgl. Schaumann, E. 262
 Walters, T. R., Zajac, jr., W. W., u. Woods, J. M. 367, 368
 Walz, K., vgl. Hendricks, U.-W. 299, 304
 Wan, C.-N., vgl. Ido, T. 628
 Wanag, G., u. Lode, A. 347, 362
 Wancowics, D. J., vgl. Olofson, R. A. 122, 136, 140
 Wanek, E., vgl. Griengl, H. 35/213, 215
 Wang, J. F., vgl. Anderson, A. G. 246
 Wang, Q., vgl. Fang, Y. 669
 Wang, S. S. M. 222, 223, 253, 260
 Wang, Z., vgl. Katritzky, A. R. 268
 Wang-Chu, M.-Y., vgl. Chu, S.-H. 53
 Wanner, K. T., u. Kärtner, A. 317
 Wanzlick, H.-W., u. Ahrens, H. 616
 –, u. Kleiner, H.-J. 616
 –, u. Löchel, W. 578, 579
 –, u. Schikora, E. 616
 Waranis, R. P., vgl. Silver, K. G. 566
 Warburton, D., vgl. Gilmour, J. 32, 33
 Ward, D. E., vgl. Woodward, R. B. 1030, 1034
 Warner-Lambert Co. 49
 Warren, C. D., vgl. Auge, C. 971, 992
 –, Auge, C., Laver, M. L., Suzuki, S., Power, D., u. Jeanloz, R. W. 664, 746, 852, 853, 971, 993
 –, vgl. El Sadek, M. M. 666, 668, 982
 –, vgl. Finan, P. A. 715
 –, vgl. Gigg, J. 993
 –, u. Jeanloz, R. W. 746, 992, 994
 –, u. Strecker, G. 674, 746, 993
 –, vgl. Liu, C.-M. 662
 –, Milat, M.-L., Auge, C., u. Jeanloz, R. W. 664, 746, 993
 –, vgl. Nakabayashi, S. 749
 –, Nakabayashi, S., u. Jeanloz, R. W. 749
 –, vgl. Sadeh, S. 666, 668, 852
 –, vgl. Sadek, M. M. E. 982, 983
 –, Shaban, M. A. E., u. Jeanloz, R. W. 662, 663, 664, 665, 745, 746, 992, 993
 –, vgl. Yamazaki, T. 664, 665, 745, 746, 747, 748
 Warren, S., vgl. Blatcher, P. 478
 Warshawsky, A., u. Deshe, A. 46
 –, u. Desher, A. 46
 Wasserburg, F. R., vgl. van der Vleugel, D. J. M. 1055, 1057
 Wassermann, H. H., Piper, J. U., u. Dehmlov, E. V. 102
 Wassiliadou-Micheli, N., vgl. Meycr zu Reckendorf, W. 978, 1003
 Wasylshen R., vgl. Childs, R. F. 233, 236
 Watanabe, A., vgl. Nishiyama, K. 586
 Watanabe, K., vgl. Araki, Y. 636, 868, 918, 919
 –, vgl. Kuan, F. 636, 637
 Watanabe, K. A., vgl. Lcmieux, R. U. 803
 Watanabe, S., vgl. Yokoyama, M. 53
 Watanabe, T., vgl. Saito, Y. 821, 822, 828, 829
 Watanabe, Y., vgl. Kamochi, Y. 562
 –, vgl. Mukaiyama, T. 668
 Watarai, S., vgl. Yamamura, K. 373, 374
 Waters, R. B., vgl. Robertson, A. 826
 Watson, K. G., vgl. Black, D. St. C. 523
 Watson, W. D. 16, 17
 –, u. Heeschen, J. P. 16, 17
 Waykole, L. M., Chien-Chang Shen, u. Paquette, L. A. 619
 Wayne, A. C., vgl. Haworth, W. R. 764
 Webb, S., vgl. McLaren, J. M. 664, 665
 Weber, A., vgl. Schank, K. 2, 34
 Weber, L., vgl. Muehlstaedt, M. 389
 Wedemeyer, K.-F., vgl. Helferich, B. 785, 855, 946
 Wegerhoff, A., vgl. Asinger, F. 502
 Wegler, R., vgl. Sasse, K. 157
 Wegmann, B., u. Schmidt, R. R. 927, 928, 929
 Wegmann, D., vgl. Pascual, C. 104
 Weichert, U., vgl. Paulsen, H. 869, 870, 880, 881, 992, 1014
 Weidinger, H., vgl. Eilingsfeld, H. 664
 Weidmann, H., vgl. Hönig, H. 782

- , vgl. Stöckl, P. 743, 992
 –, Stöckl, P., Tartler, D., u. Hönig, H. 743
 –, Tartler, D., Stöckl, P., Binder, L., u. Hönig, H. 710, 711, 743
 Weidner, R., u. Würthwein, E. U. 33
 Weigel, H., vgl. Briggs, J. 816
 Weill, C.E., vgl. Lefar, M.S. 652
 Weinberg, D.V., vgl. Doss, D. 824, 825
 –, vgl. Kleine, H.P. 824
 Weiner, B.Z., vgl. Ladkani, D. 128
 Weingarten, G.G. 90, 92, 100
 Weingarten, H., vgl. Wilson, J.D. 223, 233
 Weinreb, S.M., vgl. Auerbach, J. 4
 –, u. Scola, P.M. 284
 Weinstock, J., vgl. Gaitanopoulos, D.E. 333, 335
 Weinstock, L.M., vgl. Amato, J.S. 33
 –, Karady, S., u. Sletzinger, M. 33, 34
 Weis, K., vgl. Helferich, B. 730, 731, 795, 797, 855, 860
 Weisel, K.A., vgl. Böhme, H. 362
 Weisleder, D., vgl. Dick, W.E. 679, 686, 687, 889
 Weissflog, E., u. Schmidt, M. 145
 Weissmann, B. 834, 838
 –, vgl. Srivastava, R.M. 835
 Welch, J.T., vgl. Olah, G.A. 631, 642
 Welch, V.A., vgl. Kent, P.W. 629
 Welcher, R.P. 157
 –, u. Hinz, F.C. 157
 Welter, A., vgl. Eberhardt, C. 575
 Wendelin, W., Gübitz, G., u. Pracher, U. 284, 302
 –, vgl. Zigeuner, G. 585
 Weng, Z.-Y., vgl. Chu, S.-H. 53
 Wenschuh, E., Steyer, E., u. Bär, G. 179, 180, 181
 Wepreck, S., vgl. Lichtenthaler, F.W. 692, 973, 1017, 1022
 Werli, V., vgl. Griesbaum, K. 83
 Werner, W., vgl. Köbrich, G. 68
 Wernig, P., vgl. Kunz, H. 891, 919
 Wessel, H.P. 766, 912, 913, 927
 –, u. Bundle, D.R. 682, 684, 696, 701, 852, 856, 946
 –, vgl. Dobarro-Rodriguez, A. 913, 914, 927, 928, 931, 932
 –, Englert, G., u. Stangier, P. 913
 –, Iversen, T., u. Bundle, D.R. 701, 981, 982, 984
 –, u. Ruiz, N. 913
 Wessels, P.L., vgl. Bischofberger, K. 656
 Wessendorf, R. 361
 –, vgl. Pommer, H.-E. 361, 386
 West, A.C., u. Schuerch, C. 941, 1031
 Westerduin, P., Beetz, T., Dees, M.J., Erkelens, C., Smid, P., Zuurmond, H., van Boeckel, C.A.A., u. van Boom, J.H. 696, 966, 986
 –, de Haan, P.E., Dees, J., u. van Boom, J.H. 950
 –, vgl. van Boeckel, C.A.A. 860
 –, van Boom, J.H., van Boeckel, C.A.A., u. Beetz, T. 696, 966, 986
 –, vgl. Veeneman, G.H. 675, 860
 Westermann, H., vgl. Micheel, F. 639, 640
 Westernacher, R., vgl. Vilsmaier, E. 14
 Westlake, A.H., vgl. Moeller, T. 280
 Westman, E., vgl. Norberg, T. 930, 933
 Westphal, O., vgl. Fahrenheim, G. 834
 –, vgl. Feier, H. 835
 –, u. Feier, H. 834
 –, vgl. Siewert, G. 827, 833
 –, u. Stirm, S. 1023
 Westwood, J.H., vgl. Adamson, J. 630
 –, vgl. Foster, A.B. 627
 Wetter, H., vgl. Allmendinger, T. 286
 Weygand, F., u. Bestmann, H.J. 158
 –, –, u. Fritzsche, H. 158
 –, Steglich, W., Lengyel, I., Fraunberger, F., Maierhofer, A., u. Oettmeier, W. 293, 309, 311, 312, 334, 336
 –, u. Ziemann, H. 721, 723
 –, –, u. Bestmann, H.J. 721, 722
 Wheat, P.E., vgl. Marousek, V. 794, 923
 Wheeler, W.J., Preston, D.A., Wright, W.E., Huffman, G.E., Osborne, H.E., u. Howard, D.P. 89, 90, 92
 Whelan, W.J., vgl. Goldstein, I.J. 915
 Whipple, S.S., vgl. Pierce, J.K. 17
 Whistler, R.L., vgl. Anisuzzaman, A.K.M. 661
 White, D.R., u. Maring, C.J. 218
 White, G.S., vgl. McIntosh, J.M. 264, 265, 266
 White, J., vgl. Serfontein, W.J. 654
 White, J.D., vgl. Prisbylla, M.P. 87
 White, S.M., vgl. Iffland, D.C. 348, 367
 White, W.A. 118
 Whitfield, D.M., Shah, R.N., Carver, J.P., u. Krepinsky, J.J. 966
 Whiting, A., vgl. Pant, C.M. 304
 Whiting, D.A., vgl. Baxter, C.A.R. 19
 –, vgl. Stevens, D.R. 33
 Whiting, M.C., vgl. Malhotra, S.S. 246
 Whitman, P.J., vgl. Ulrich, H. 327
 Whittaker, I.C., vgl. Bell, A.M. T-603
 Whittaker, N.F., vgl. Kovac, P. 670, 672
 Wiberg, N., Raschig, F., u. Schmid, K.H. 208
 Wichelhaus, H., vgl. Ladenburger, A. 128
 Wichelhaus, J., vgl. Wulff, G. 712, 713, 863, 965
 Widland, L., vgl. Svahn, C.M. 100
 Wiebe, L., vgl. Bock, K. 637, 639, 646
 Wierenga, W., u. Woltersom, J.A. 333, 336
 Wiesboeck, R.A. 584
 Wiese, H.C., vgl. Heasley, V.L. 54
 Wiesner, K., vgl. Jin, H. 1041
 –, vgl. Tsai, T.Y. 884, 1042, 1043
 –, Tsai, T.Y., u. Jin, H. 1043
 Wiessler, M. 390, 391, 392, 393
 –, vgl. Müller, E. 390, 391
 –, vgl. Plesch, W. 392, 393
 –, vgl. Rugewitz-Blackholm, B. 390, 521, 522
 Wigert, H., vgl. Zinner, H. 273, 567
 Wigger, K., vgl. Bennecke, T. 94
 Wiggins, L.F., vgl. Deriaz, R.E. 1023
 Wigilius, B., vgl. Garegg, P.J. 848, 852, 856, 860
 Wilber, W.R., vgl. Vida, J.A. 319, 320
 Wilcke, H., vgl. Ohle, H. 705, 706
 Wilcox, C.S., vgl. Ireland, R.E. 662
 Wild, H., vgl. Strigler, A. 564
 Wilke, H.J., vgl. Böhme, H. 175
 Wilkins, R.F., vgl. Copper, M.S. 206
 Willer, R.L. 560
 –, u. Atkins, R.L. 560
 Willey, G.R., Ravindran, M., u. Drew, M.G.B. 211, 267

- Williams, D. H., vgl. Mock, W. L. 566
 Williams, D. J., vgl. Bannister, R. M. 412
 –, vgl. Bulmann-Page, P. C. 58
 –, vgl. Pant, C. M. 304
 Williams, E. G., vgl. Kay, I. I. 286, 288, 298
 Williams, H., vgl. Laird, T. 154
 Williams, J. H., vgl. Baker, R. R. 674, 680, 681, 710
 Williams, J. R., vgl. Carpino, L. A. 178
 Williams, N. R., vgl. Ezekiel, A. D. 826
 Williams, U., vgl. Baer, H. H. 712, 713, 905, 907
 Williamson, T. B., vgl. Szabo, K. 164, 167
 Wills, B. J., vgl. Barton, D. H. R. 97, 98
 Wilson, E. J., vgl. Pacsu, E. 812
 Wilson, jr., G. E., u. Albert, R. 143, 144
 –, u. Huang, M. G. 142, 144, 145
 Wilson, J. D., vgl. Hobbs, C. F. 223, 233
 –, u. Weingarten, H. 223, 233
 Wilson, T. E., vgl. Ogle, C. A. 8, 47, 51
 Wilton, J. S., vgl. Tury, B. 385
 Winely, C. L., vgl. Lappas, L. C. 361, 385, 386
 Wing, R. E., u. DeMiller, J. N. 777, 778
 Wingard, R. E., vgl. Paquette, L. A. 188
 Wingen, R., vgl. Müller, I. 206, 258
 Winiarski, J., vgl. Pietrowska, H. 367
 Winkelmann, E., Rolly, H., u. Winkler, I. 50
 Winkler, I., vgl. Winkelmann, E. 50
 Winkler, J., vgl. Kresze, G. 345, 364
 Winkler, S., vgl. Helferich, B. 785, 834, 849
 Winkler, T., vgl. Ernst, B. 637, 668, 698, 724, 725
 –, vgl. Kristinsson, H. 274
 Winnik, F. M., Brisson, J.-R., Carver, J. P., u. Krepinsky, J. J. 721, 946
 Winter, G., vgl. Boberg, F. 143
 Winter, J., vgl. Kuhl, D. E. 628
 Winternitz, F., vgl. Laffite, C. 946
 Wipf, P., Prewo, R., Bieri, J. H., u. Heimgartner, H. 512
 Wisemann, J. R., vgl. Quinn, C. B. 1, 45
 Wislicenius, W., u. Schäfer, R. 347, 351
 Withers, S. G., vgl. Street, I. P. 632, 634, 638, 639
 Witle, H., vgl. Brintzinger, H. 154
 Witte, E.-C., vgl. Asinger, F. 542
 Witten, J. P., Matthews, D. P., McCarthy, J. R. 5
 Wittenbrock, L. S., vgl. Paquette, L. A. 157
 Wittenburg, E., Etzold, G., u. Langen, P. 651
 Wittig, G., u. Jautelat, M. 86, 88, 91, 108
 Witucki, E. F., Maya, W., u. Frankel, M. B. 360
 Wladislaw, B., Marzorati, L., Uchoa, R. B., u. Viertler, H. 407, 408
 Wojciechowski, K., vgl. Makosza, M. 194
 Wolf, A., vgl. Freudenberg, K. 658, 659
 Wolf, A. P., vgl. Ido, T. 628
 Wolf, I., vgl. Schlubach, H. H. 673, 688
 Wolf, P., vgl. Piteau, M. 122, 130
 Wolf, P. R., vgl. Dang, V. A. 122, 130, 133
 Wolfe, S. 312, 313
 –, Kazmaier, P. M., u. Auksi, H. 484
 –, Lee, S.-L., Ducep, J.-B., Kannengiesser, G., u. Lee, W. S. 310, 311, 312, 313
 Wolff, H., vgl. Langlois, D. P. 105
 Wolff, L. 109
 Wolff, S., vgl. Bernardi, F. 145
 Wolfinger, M. D., vgl. Bordwell, F. G. 187, 191
 Wolfrom, M. L., Garg, H. G., u. Horton, D. 651, 685, 686, 721, 723
 –, u. Gilliam, I. C. 780, 897
 –, u. Groebke, W. 685, 686
 –, vgl. Horton, D. 663, 664, 665, 685, 686, 722
 –, Igarashi, K., u. Koizumi, K. 685, 898
 –, u. Linckback, D. R. 897
 –, Pittet, A. O., u. Gillam, I. C. 689, 897
 –, u. Szarek, W. A. 626, 651, 690
 –, Tanghe, L. J., Goerge, R. W., u. Waisbrot, S. W. 812
 –, Thompson, A., u. Linckback, D. R. 897
 –, u. Wurmb, R. 977
 Woltersom, J. A., vgl. Wierenga, W. 333, 336
 Wong, C.-H., vgl. Nicolaou, K. C. 1064, 1067
 Wong, J. L., vgl. Joseph, J. T. 2
 Wong, O., Huntington, J., Konishi, R., Rytting, J. H., u. Higuchi, T. 100
 Wong, O. H., vgl. Battersby, A. R. 273
 Wong, T. C., vgl. Kovac, P. 852
 Woo, K. W., vgl. Cocivera, M. 146
 Wood, D., vgl. Bailey, D. M. 3, 9, 32
 Wood, M. E., vgl. Jones, J. H. 42
 Woodcock, D., vgl. Loeffler, R. S. T. 291
 Wooden, G. P., vgl. Olofson, R. A. 136, 137, 138, 139, 140
 –, vgl. Senet, J.-P. 132, 140
 –, Sennyey, G., u. Senet, J.-P. 129, 131
 Woods, J. M., vgl. Walters, T. R. 367, 368
 Woods, M. F., vgl. Guthikonda, R. N. 305
 Woods, R., vgl. Bodor, N. 100
 Woodward, R. B., et al. 805, 884
 –, vgl. Lang, M. 306
 –, Logusch, E., Nambiar, K. P., Sakan, K., Ward, D. E. 1030, 1034
 –, vgl. Pfaendler, H. R. 304, 306
 –, vgl. Scartazzini, R. 303, 306
 Woolery, D. O., vgl. Frankel, M. B. 213, 214
 Worley, J. W. 323
 Wozney, Y. V., Backinowsky, L. V., u. Kochetkov, N. K. 877, 878
 Wright, G. J., vgl. Clemens, A. H. 375
 –, vgl. Hartshorn, M. P. 377
 Wright, J. J., vgl. Daniels, P. J. L. 799, 800
 Wright, W. E., vgl. Wheeler, W. J. 89, 90, 92
 Wrobel, J., Nelson, V., Sumiejski, J., u. Kovacic, P. 345, 400, 401
 Wrzcciono, U., Pietkiewicz, K., Nieweglowska, W., u. Michalska, W. 268, 272
 Wu, C. C., u. Krenzer, J. 337
 Wu, D. K., vgl. Truce, W. E. 484, 485
 Wu, F., Kong, F., u. Su, B. 669
 Wu, J.-P., vgl. Kozikowski, A. P. 7
 Wu, Z., vgl. Fraser-Reid, B. 916, 952
 Wudl, F., vgl. Keshavarz-K., M. 206, 257
 Würthwein, E.-U. 281

- , vgl. Al-Talib, M. 281
 –, vgl. Krestel, M. 340, 341
 –, vgl. Kupfer, R. 282
 –, vgl. Weidner, R. 33
 Wulff, A., vgl. Paulsen, H. 986, 1008, 1010
 Wulff, G., u. Röhl, G. 782, 848, 855, 897, 962
 –, u. Krüger, W. 855
 –, u. Schmidt, U. 785, 855
 –, u. Wichelhaus, J. 712, 713, 893, 965
 Wulff, H., vgl. Micheel, F. 708, 743
 Wulkow, G., vgl. Leuchs, H. 313, 315
 Wulwek, W., vgl. Glaser, E. 819
 Wunderlich, K., vgl. Meerwein, H. 208, 209
 Wurmb, R., vgl. Wolfrom, M. L. 977
 Wurster, I., Mans, L., Kallinowski, G., u. Vogt, W. 400, 401
 Wuts, P. G. M., u. Bigelow, S. S. 884
 Wylde, R., vgl. Laffite, C. 946
 Wyler, R., vgl. Julina, R. 1062
 Wynbarg, W., vgl. Hürdeman, W. F. J. 482
 Wyss, P. C., Kiss, J., u. Arnold, W. 655, 656, 917, 918, 938
 Wyvill, R. D., vgl. Crombie, L. 12, 15, 16, 61
- X**
- Xingua, L., vgl. Kalwisch, I. 447
 Xu, J., vgl. Hu, H. 325
- Y**
- Yago, K., vgl. Koto, S. 774, 776
 Yagupol'skii, L. M., vgl. Dashevskii, M. M. 91, 120
 –, vgl. Kaulinya, L. T. 16, 20
 –, vgl. Pazenok, S. V. 72
 Yakobsen, G. G., vgl. Andreevskaya, O. I. 17
 Yale, H. L., vgl. Petigara, R. B. 42, 194, 195, 201
 Yamabe, K., vgl. Takahata, H. 425
 Yamada, M., vgl. Inaba, S. 841
 Yamada, O., vgl. Nakagawa, T. 298
 Yamada, Y., vgl. Hirota, K. 563
 Yamaguchi, H., u. Schuerch, C. 647, 648, 656, 657
 Yamaguchi, K., vgl. Hashida, Y. 551
 Yamaguchi, T., vgl. Nishiyama, K. 586
 Yamamoto, H., vgl. Ogawa, T. 730, 731, 943, 946, 948, 950
 Yamamoto, I., Abe, I., Nozawa, M., Motoyoshiya, J., u. Gotoh, H. 526, 533
 –, vgl. Motoyoshiya, J. 525
 –, Sakai, T., Yamamoto, S., Ohta, K., u. Matsuzaki, K. 187, 188
 Yamamoto, K., vgl. Kusumoto, S. 978
 Yamamoto, S., vgl. Yamamoto, I. 187, 188
 Yamamoto, Y., vgl. Machiguchi, T. 447
 Yamamoto, Y. S., vgl. Olofson, R. A. 122, 136, 140
 Yamamura, K., Watarai, S., u. Kinugara, T. 373, 374
 Yamana, M., vgl. Furutaka, Y. 88, 120
 Yamane, A., vgl. Kaji, E. 1022
 Yamann, M., vgl. Tomihashi, N. 52
 Yamanoi, T., vgl. Inazu, T. 1002
 Yamaoka, M., vgl. Miyake, A. 92, 100
 Yamashita, A., vgl. Ando, T. 75
 Yamashita, H., vgl. Inokuchi, T. 442
 Yamashita, M., vgl. Ogura, K. 461, 480
 Yamashita, O., vgl. Miyano, S. 266
 Yamazaki, T., vgl. Hirokami, S. 615
 –, vgl. Takahata, H. 425
 –, Warren, C. D., Herscovics, A., u. Jeanloz, R. W. 664, 665, 745, 746, 747, 748
 Yanagida, S., vgl. Ohaka, M. 163
 Yanagisawa, H., vgl. Fugimoto, K. 124, 129, 131, 133
 Yang, D., vgl. Kahne, D. 894
 Yartanov, A. I., vgl. Martynov, I. V. 386
 Yasai, M., vgl. Sugano, H. 140
 Yasato, T., vgl. Takeo, K. 787
 Yashiki, T., vgl. Yoshimura, Y. 92, 99
 Yasoto, T., vgl. Takeo, K. 682
 Yasuda, D. M., vgl. Mallams, A. K. 655, 656, 1016
 Yazawa, N., u. Ishikame, K. 89
 Yeda Research and Development Co. Ltd. 46, 297
 Yeh, H. J. C., vgl. Kovac, P. 632, 634, 638, 639, 860
 Yeh, M. C. P., vgl. Knochel, P. 8
 Yellin, H., vgl. Vaja, J. 124, 128, 130, 134
 –, vgl. Ladkani, D. 128
 Yen, T.-F., vgl. Iffland, D. C. 364, 367, 368
 Yoakim, C., vgl. Fortin, R. 124, 140
 –, vgl. Guindon, Y. 4, 702
 Yoke, J. T., vgl. Lane, T. A. 211
 Yokoyama, M. 510
 –, u. Monma, H. 511
 –, Watanabe, S., u. Seki, T. 53
 Yoneda, S., Sugimoto, T., Tanaka, O., Moriya, Y., u. Yoshida, Z. 249
 –, vgl. Yoshida, Z. 249
 Yonezawa, Y., vgl. Shin, C. 371, 373
 Yoon, Y.-J., vgl. Choi, S.-Y. 269
 Yorka, K., vgl. Zelinski, R. 59
 Yoshi, K. C., Jain, R., Dandia, A., u. Sharma, W. 586
 Yoshida, C., vgl. Hori, T. 302
 Yoshida, E., vgl. Sato, T. 443
 Yoshida, H., Kinoshita, H., Kato, T., Kanehira, N., Ogota, T., u. Matsumoto, K. 424
 –, vgl. Tanaka, E. 294
 Yoshida, K., Iino, N., Kamata, T., u. Kato, K. 834, 836
 Yoshida, M., vgl. Hasegawa, A. 1059
 –, vgl. Kamijata, N. 118
 Yoshida, T., vgl. Kamitori, Y. 436, 437
 –, vgl. Koto, S. 695, 773, 774, 937
 Yoshida, Z., vgl. Harada, T. 465
 –, Sugimoto, H., Sugimoto, T., u. Yoneda, S. 249
 –, vgl. Yoneda, S. 249
 Yoshii, A., vgl. Miyagi, Y. 568
 Yoshikawa, H., vgl. Saito, H. 772
 Yoshimoto, K., Taru, M., u. Tsuda, Y. 704
 Yoshimura, H., vgl. Imoto, M. 765, 979
 –, vgl. Kusumoto, S. 765, 979
 Yoshimura, J., vgl. Araki, K. 828, 986, 1008, 1012
 –, vgl. Hashimoto, H. 702, 703
 –, vgl. Saito, Y. 821, 822, 828, 829
 –, vgl. Shin, C. 371, 373
 Yoshimura, Y., Hamaguchi, N., u. Yashiki, T. 92, 99
 –, vgl. Miyake, A. 92, 101
 –, vgl. Nishimura, T. 130, 131, 133, 134
 Yoshino, T., vgl. Inaba, S. 841
 –, vgl. Ishido, Y. 811, 841
 Yoshioka, K., vgl. Natsugari, H. 103, 104, 106

- Yoshioka, M., vgl. Narisada, M. I. 306
 Youn, I. K., vgl. Choi, E. B. 466
 Young, G. T., vgl. Brownlee, J. P. E. 5
 Young, M. G., vgl. Cimarusti, C. M. 42
 Young, R. N., vgl. Gauthier, J. Y. 419
 Yu, K. L., vgl. Fraser-Reid, B. 916
 Yu, R. K., u. Ledeczn, R. 1055
 Yu, S. H., vgl. Olah, G. A. 13, 46, 48, 50, 51
 Yudin, L. G., Blokhin, A. V., Bundel', Yu. G., Simkin, B. Ya., u. Terenin, V. I. 237
 Yul'chevskaya, S. O., vgl. Sadykhzade, S. I. 71
 Yuldasheva, L. K., vgl. Arbuzov, B. A. 348
 Yun, K.-Y., vgl. Reichardt, C. 248
 Yunis, M., vgl. Goerdeler, J. 590
 Yunker, M., vgl. Fraser-Reid, B. 806
 Yura, Y., vgl. Kawamoto, I. 478
 Yur'ev, Yu. K., Sadovaya, N. K., u. Gal'bershtam, M. A. 78, 81, 84
 Yurkevich, A. M., vgl. Terentyev, A. P. 85, 109
 Yurtanov, A. I., vgl. Martynov, I. V. 348, 350, 382, 386
 Yuzbasheva, S. R., vgl. Shickhiev, I. A. 48
- Z**
- Zagibalova, L. Ya., Lipina, E. S., Berkova, G. A., Paperno, T. Ya., Perckalin, W. V., u. Pozdnyakov, V. P. 356
 Zahcer, S. H., vgl. Freudenberg, K. 658, 659, 727
 Zaikov, G. E., vgl. Bochkov, A. F. 782, 795, 848, 873
 Zajac, jr., W. W., vgl. Walters, T. R. 367, 368
 Zakharova, L. M., vgl. Vasil'ev, S. V. 368, 369
 Zamojski, A., Burzynska, H., u. Petraszkiewicz, M. 770
 -, -, u. Pietraszkiewicz, M. 769
 -, vgl. Doboszewski, B. 898, 899, 900, 905, 908
 -, vgl. Dziewiszek, K. 957, 958
 Zander, F., vgl. Goerdeler, J. 546
 Zang, H. E., u. Martin, W. B. 284, 291, 299
 Zangrando, E., Poggi, G., Giumanini, A. G., u. Vcardo, G. 558
 Zani, P., vgl. Bonnini, B. F. 418
 Zapevalov, A. Ya., vgl. Salontina, L. V. 83, 121
 Zapletalova, Z., vgl. Frgala, J. 352
 Zappalà, M., vgl. Chimirri, A. 501
 Zarrinchzad, M., vgl. Hakimelahi, G. H. 51
 Zatorsky, A., vgl. Nikolajczyk, M. 146, 148, 149
 Zaugg, H. E. 204
 Zavel'skii, V. O., vgl. Martynov, I. V. 386
 Zav'yalov, S. I., u. Ezhova, G. I. 286, 288
 Zawadowska, I. 299
 Zayed, E. M., Ghozlan, S. A. S., u. Ibrahim, A.-A. H. 397
 Zbiral, E., vgl. Brandstetter, H. H. 1056, 1067, 1068
 -, vgl. Loibner, H. 633
 Zbirovsky, M., vgl. Silhanek, J. 195
 Zecchi, G., vgl. Farina, G. 27
 Zecher, W., vgl. Holtschmidt, H. 208
 Zeeh, B. vgl. Löffler, H.-P. 332, 333
 -, Meyer, N., Sauter, H., Pommer, E.-H., u. Ammermann, E. 23
 Zeelen, F. J., vgl. Bolt, C. C. 438
 Zefirov, N. S., Kirpichenok, M. A., u. Shestakova, T. G. 31, 89
 Zehavi, U., u. Jeanloz, R. W. 783
 -, vgl. Sadeh, S. 829
 Zeinalowa, G. A., vgl. Kuliev, A. M. 151
 Zelenskaya, M. G., vgl. Shostakovskii, M. F. 317, 323
 Zelinski, R., u. Yorka, K. 59
 Žemlička, J., u. Arnold, Z. 255
 Zemplen, G. 699, 707, 777, 785
 -, u. Bognar, R. 715
 -, u. Csürös, Z. 672, 777
 -, -, u. Angyal, S. J. 704
 -, u. Gerecs, A. 672, 673, 680, 704, 705, 715, 785, 862
 -, -, u. Flesch, H. 672, 946
 -, Mester, L., u. Eckhardt, A. 675
 Zcn, S., vgl. Kaji, E. 1022
 -, vgl. Kato, S. 695, 721, 757, 773, 774, 776, 808, 809, 831, 911, 937
 -, vgl. Morishima, N. 670, 695, 773, 937
 Zenchoff, G., vgl. Laur, R. F. 321
 Zervas, L., u. Konstas, S. 980
 Zeyfang, D., vgl. Brederick, H. 244, 246
 Zhdanova, G. V., vgl. Mastryukova, T. A. 170
 Zhi'l'nikov, V. G., vgl. Sheinkman, A. K. 317
 Zhorteyak, V. N., Kalinin, V. N., u. Levchenko, E. S. 66
 Zhuk, R. A., Berzinya, A. É., Silinya, V. N., Liepin'sh, É., u. Giller, S. A. 28
 -, vgl. Karpeiskii, M. Ya. 47
 -, vgl. Kaulinya, L. T. 16, 20
 Zhuralova, E. I., vgl. Komarova, L. I. 109
 Zhuravlev, S. V., vgl. Komarova, L. I. 86, 109, 112
 Ziderman, A. A., vgl. Karpeiskii, M. Ya. 47
 Zief, M., u. Schramm, C. H. 3, 75
 Zieger, B., vgl. Lehmann, J. 842
 Ziegler, E., vgl. Uray, G. 283
 Ziegler, J.-C., vgl. Dourtoglou, V. 773, 775, 816
 Ziegler, T., vgl. Effenberger, F. 71
 Ziemann, H., vgl. Weygand, F. 721, 722, 723
 Zieserl, jr., J. F., vgl. Szmuskovicz, J. 578
 Zigeuner, G., Fuchs, E., Brunetti, H., u. Sterk, H. 585
 -, -, u. Galatik, W., 585
 -, Gardiziella, E. A., u. Wendelin, W. 585
 -, u. Immel, W. 585
 Zikherman, K. Kh., vgl. Shostakovskii, M. F. 77
 Zimmermann, B., vgl. Severin, T. 231, 237
 Zimmermann, P., Bommer, R., Bär, T., u. Schmidt, R. R. 880
 -, Greilich, U., u. Schmidt, R. R. 927
 -, vgl. Schmidt, R. R. 880
 Zimna, K., vgl. Brojan, A. 192
 Zimrah, Y., vgl. Nudelman, A. 93
 Zinke, A., vgl. Mixich, G. 104
 Zinke, T. 247
 Zinner, G., u. Kliegel, W. 570
 -, -, u. Ritter, W. 215
 Zinner, H. 421, 674, 676
 -, u. Brandner, H. 680
 -, Herbig, H., u. Wigert, H. 273, 567
 -, Knippel, E., Tech, H.-J., Osten, R., Erfurt, G., u. Schnell, M. 332
 -, Koine, A., u. Nimz, H. 721, 723
 -, u. Nitzsche, W. 270, 271, 274
 -, Rosenthal, U., Kruse, H.-P., Rosenthal, S., u. Schnell, M. 332, 333, 340

- , vgl. Schnell, M. 281
–, Siems, W.-E., u. Erfurt, G. 315
–, u. Spangenberg, B. 567
Zirner, J., vgl. Helferich, B. 855, 860, 898
Ziser, L., vgl. Lehmann, J. 752, 753
Zissis, E., u. Glaudemans, C. P. J. 829
Zlotek, R., vgl. Jaworski, J. 15
Zlotskii, S. S., vgl. Rol'nik, L. Z. 38, 121
–, vgl. Volkov, A. A. 455
–, vgl. Zorin, V. V. 349
Zniber, R., vgl. Achour, R. 551
Zoller, U., u. Ben-Ishai, D. 310, 311
–, vgl. Sheehan, J. C. 194, 196, 197
Zollinger, H., vgl. Bosshard, H. H. 664
Zollo, P. A., vgl. Milat, M.-L. 925, 926
Zolnay, L., vgl. Farkas, I. 683
Zongli, L., vgl. Campbell, M. M. 381
Zorbach, W. W. 699
–, vgl. Bhat, C. C. 699, 764
–, vgl. Bhat, K. V. 699, 700
–, u. Bhat, K. V. 1023, 1025
–, de Bernardo, S. L., u. Bhat, K. V. 699
–, u. Payne, jr., T. A. 674, 676, 712, 713, 1025
–, vgl. Venkatramana Bhat, K. 764
Zorctic, P. A., Soja, P., u. Conrad, W. E. 6
Zorin, V. V., Kukovitskii, D. M., Zlot-skii, S. S., Todres, Z. V., u. Rakhmankulov, D. C. 349
Zorina, E. F., vgl. Atavin, A. S. 44
–, vgl. Mirskova, A. N. 147, 151
Zotchik, N. V., vgl. Batkibekova, M. 63
Zschiesche, R., Hafner, T., u. Reißig, H. U. 363
Zsigmondy, M., vgl. Meyle, E. 408
Zubenko, A. A., vgl. Popov, I. I. 278
Zubritskii, L. M., vgl. Startsev, V. V. 380
Zumbülte, F., vgl. Micheel, F. 791
Zurabyan, S. E., Antonenko, T. S., u. Khorlin, A. Ya. 992, 1019
–, vgl. Boivin, N. V. 1005, 1008
–, vgl. Jacquinct, J.-C. 992, 995
–, vgl. Khorlin, A. Ya. 743, 744, 854, 975, 992
–, vgl. Nesmeyanov, V. A. 780
–, Tikhomirov, M. M., u. Nesmeyanov, V. A., u. Khorlin, A. Ya. 734
–, Volosyuk, T. P., u. Khorlin, A. Ya. 992, 993
Zutten, H., vgl. Sutter, H. 200, 201
Zuurmond, H. M., van der Klein, P. A. M., Veenemann, G. H., u. van Boom, J. H. 887
–, van der Marel, G. A., u. van Boom, J. H. 879, 954, 955
–, vgl. Westerduin, P. 696, 966, 986
Zwanenburg, B., vgl. Bonnini, B. F. 514, 515
–, vgl. Middelbos, W. 54
–, Middelbos, W., Hemke, G. J. K., u. Strating, J. 54
–, vgl. Strating, J. 179
–, vgl. Thijs, L. 514, 515
Zwartow, H. T., vgl. Barber, H. J. 1, 2, 3, 9, 12, 31, 42, 43, 150
Zwicker, J. W., vgl. van der Vleugel, D. J. M. 1055, 1056, 1057
Zykova, T. V., vgl. Fridland, S. V. 36

Sachregister

Wegen der Kompliziertheit vieler Verbindungen wurde das Sachregister nach Stammverbindungen geordnet. Entstehende Verbindungen wurden grundsätzlich aufgenommen. Kursiv gesetzte Seitenzahlen weisen auf Umwandlungen hin, halbfett gedruckte Seitenzahlen auf Arbeitsvorschriften bzw. analog zugängliche Verbindungen. Substituenten werden in alphabetischer Reihenfolge genannt, wobei die Vorsilben, Di, Tri, Tetra usw. sowie Bis, Tris usw. mit in das Alphabet einbezogen wurden. Dicarbonsäure-anhydride bzw. -imide sind als Substituenten, selten als zusätzliches Ringsystem registriert. Allen cyclischen und spirocyclischen Verbindungen sind Strukturformeln vorangestellt.

Verbindungen und Begriffe der Punkte A, E und F sind alphabetisch geordnet. Bei der Einordnung der Verbindungen innerhalb der Punkte B–D hat der kleinste Ring Vorrang vor dem größeren, der weniger komplizierte vor dem komplizierteren; innerhalb desselben Ringsystems erfolgt die Einordnung nach Carbo, Monohetero (O, S, N usw.), Dihetero usw., sowie nach Ordnungsgrad; z. B.: Cyclohexadien vor Benzol.

O/Hal- und O,O-Acetale als anomere Zentren von Kohlenhydraten, in diesem Band auf etwa 450 Seiten besprochen, werden gesondert aufgeführt und wie nachstehend in der Disposition ausgewiesen, im Register nach bestimmten Gesichtspunkten aufgeteilt (s. a. Inhaltsverzeichnis S. VIII).

Inhalt	
A. Offenkettige Verbindungen	1179
B. Cyclische Verbindungen	1205
I. monocyclische	1205
II. bicyclische	1224
III. tricyclische	1232
IV. tetracyclische	1237
V. pentacyclische	1238
VI. hexa-, hepta-cyclische	1239
C. Bi-Verbindungen	1239
D. Spiro-Verbindungen	1239
I. Monospiro-Verbindungen	1239
II. Dispiro-Verbindungen	1245
III. Trispiro-Verbindungen	1246
E. Stoffklassen, Trivialnamen, Namensreaktionen u.s.w.	1247
F. Kohlenhydrate (Zucker-Derivate)	1251
I. Monosaccharide	1251
a) allgemein	1251
b) Anhydro-Derivate	1259
c) Anhydro-desoxy-Derivate	1260
d) Desoxy-Derivate	1260
α) Mono-desoxy-	1260
β) Di-desoxy-	1264
γ) Tri-desoxy	1265
II. Disaccharide	1266
a) allgemein	1266
b) Anhydro-, Di-anhydro-Derivate	1271
c) Anhydro-desoxy-Derivate	1271
α) Anhydro-desoxy-	1271
β) Anhydro-di-(bzw. tri-, bzw. tetra)-desoxy-	1272
γ) Dianhydro-desoxy-	1272
d) Desoxy-Derivate	1272
α) Mono-desoxy-	1272
β) Di-desoxy-	1276
γ) Tri-desoxy-	1277
δ) Tetra-desoxy-	1277
ε) Penta-desoxy-	1278
III. Trisaccharide	1278
IV. Tetrasaccharide	1279
V. Oligosaccharide	1279
VI. Neuraminsäure-Derivate	1279

A. Offenkettige Verbindungen

A	aus α-Chlor-N-(2,6-dimethyl-1-cyclohexenyl)-N-(methoxy-methyl)-acetamid/Bromwasserstoffsäure 307
Acetamid	
Acetoxy-N-chlormethyl-N-(2,6-dimethyl-phenyl)- 316	Brom-(4-methyl-phenylsulfonyl)- 186
N-(Anilinocarbonyl-chlor-methyl)-N-benzyl-α-chlor- 314	N-(1-Brom-2-oxo-propyl)- 288
Benzoylamino-brom- 288	N-(1-Brom-2,2,2-trifluor-ethyl)- 312
N,N-Bis-[chlormethyl]- 299, 309	N-(1-Brom-2,2,2-trifluor-ethyl)-α,α,α-trifluor- 312
N,N-Bis-[chlormethyl]-α,α,α-trichlor- 310	N-(6-tert.-Butyl-2-chlor-phenyl)-α-chlor-N-chlormethyl- 316
N-(Brommethyl)-α-chlor-N-(2,6-dimethyl-1-cyclohexenyl)-	N-(α-Chlor-benzyl)-N-methyl- 284, 314
	α-Chlor-N-(1-chlor-ethyl)-N-(2,4-dimethyl-3-thienyl)- 316

Acetamid (Forts.)

α -Chlor-N-chlormethyl-N-(2,6-diethyl-phenyl)- **308**
 aus α -Chlor-N-(2,6-diethyl-phenyl)-acetamid/Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff **299**
 Thionylchlorid **295**
 α -Chlor-N-chlormethyl-N-[6-(2,2-dimethoxy-ethyl)-2-methyl-phenyl]- **316**
 α -Chlor-N-chlormethyl-N-[2-(2-methyl-propyloxy)-phenyl]-
 aus Thionylchlorid/ α -Chlor-N-(methoxymethyl)-N-[2-(2-methyl-propyloxy)-phenyl]-acetamid **307**
 α -Chlor-N-chlormethyl-N-(6-propyl-2-trifluormethyl-phenyl)- **308**
 α -Chlor-N-chlormethyl-N-(2-trifluormethyl-phenyl)- **308**
 α -Chlor-N-(α -chlor-2-nitro-benzyl)-N-(4-methoxy-phenyl)- **314**
 N-Chlormethyl-N-(2,6-diethyl-phenyl)- α -methansulfonyloxy- **316**
 N-Chlormethyl-N-methyl- α,α,α -trichlor- **315**
 N-Chlormethyl-trichlor- **293**
 Chlor-nitro- **386**
 N-[1-Chlor-2-oxo-2-(pentadeutero-phenyl)-ethyl]- **296**
 N-(1-Chlor-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-N-methyl- **296**
 N-[1-Chlor-2-oxo-2-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-ethyl]- **294**
 N-(1-Chlor-2,2,2-trifluor-ethyl)- **293**
 α -Phenoxy-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)- **297**
 N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-trichlor-
 aus N-Ethyl-trichlor-acetamid/
 UV-Bestrahlung **287**
 N-(1,2,2,3-Tetrachlor-propyl)- **296**, **315**

Acetanilid

Carbazolo-phenylthio- **544**

Aceton

1-Aryl-3,3-bis-[methylthio]- **464**
 3,3-Bis-[dimethylamino]-2-diazo-1-phenyl- **610**
 1,1-Bis-[methylthio]- **470**
 3,3-Bis-[methylthio]-1-(4-chlor-phenyl)- **463**
 3,3-Bis-[methylthio]-1-(2-furyl)- **463**
 3,3-Bis-[methylthio]-1-(2-naphthyl)- **463**
 3,3-Bis-[methylthio]-1-phenyl- **463**
 3,3-Bis-[methylthio]-1-(2-thienyl)- **463**
 1,1-Bis-[phenylthio]- **406**
 1-Brom-1-methoxy- **22**
 1-Brom-1-phenoxy- **23**
 1-Brom-1-nitro- **354**
 1-tert.-Butyloxy-1-chlor- **54**
 1-Chlor-1-methoxy- **34**
 1-Chlor-1-methoxy-1-phenyl- **56**
 1-Chlor-1-nitro- **354**
 aus Nitro-aceton/Sulfurylchlorid **362**
 1,1,3-Tris-[phenylthio]- **448**

Acetonitril

Alkoxy-aryl- **9**
 (Benzoyl-methyl-amino)-brom- **288**
 Bis-[dimethylamino]-

aus Bis-[dimethylamino]-isopropoxy-methan **611**
 aus Dimethylamino-methoxy-acetonitril/
 Dimethylamin **552**
 aus Tetramethyl-formamidinium-methylsulfat/Natriumcyanid **611**

Brom-methoxy- **25**
 Brom-methoxy-phenyl- **26**
 Brom-(2-oxo-azetidino)- **290**
 Chlor-(4-chlor-phenyl)-chlor-sulphenyl- **163**
 Chlor-chlorsulphenyl-phenyl- **163**
 Chlor-imidazolo-phenyl- ; -Hydrochlorid **276**
 Chlor-methoxy-phenyl- **28**
 (4-Chlor-phenyl)-methylthio-morpholino- **539**
 2,2-Diamino- **615**
 (2,4-Dichlor-phenoxy)- **9**
 Dimethylamino-methylthio- **539**
 Dimethylamino-methylthio-phenyl- **539**
 (4-Dimethylamino-phenyl)-isopropylthio-morpholino- **539**
 Dimorpholino- **551**, **615**
 Dipiperidino- **615**
 Dipyrrolidino- **615**
 (4-Methyl-phenyl)-methylthio-morpholino- **539**
 Methylthio-morpholino-phenyl-
 aus 4-(α -Methylthio-benzyliden)-morpholinium-jodid/Kaliumcyanid **539**
 (1,2,2,2-Tetrachlor-ethoxy)- **44**

Acetophenon

s. a. unter Ethan bzw. Benzol
 ω -Anilino- ω -(4-chlor-benzoylamino)- **559**
 ω -Benzolsulfonylamino- ω -(4-chlor-benzoylamino)- **599**
 ω,ω -Bis-[ethylthio]- **410**
 ω,ω -Bis-[phenylthio]- **406**
 ω,ω -Bis-[phenylthio]-4-chlor- **415**
 ω -Brom-4, ω -dimethoxy- **23**
 4-Brom- ω,ω -dimorpholino **551**
 ω -Brom- ω -methoxy- **34**
 ω -Brom- ω -methoxy-4-nitro- **23**
 ω -Brom- ω -methylsulfonyl- **186**
 ω -(4-Chlor-benzoylamino)- ω -(2,5-dioxo-pyrrolidino)- **599**
 ω -(4-Chlor-benzoylamino)- ω -morpholino- **599**
 4-Chlor- ω,ω -dimorpholino- **415**
 4-(Chlor-methoxy)- **42**
 ω -Chlor- ω -methylsulfonyl- **186**
 ω,ω -Dimorpholino-4-fluor- **551**
 ω,ω -Dimorpholino-4-methoxy- **551**
 ω,ω -Dimorpholino-4-methyl- **551**
 ω,ω -Dipiperidino- **219**
 ω -Methylsulfonyl- ω -methylthio- **410**
 ω -Methylthio- ω -phenylsulfonyl- **410**

Acetylchlorid

Brom-ethoxy- **25**
 Chlor-chlorsulphenyl-(2,5-dimethoxy-4-nitro-phenyl)- **163**
 aus (2,5-Dimethoxy-4-nitro-phenyl)-essigsäure/Thionylchlorid **161**
 Chlor-chlorsulphenyl-phenyl- **163**
 Chlor-chlorsulfonyl- **195**
 Chlor-(diphenyl-methoxy)- **28**

Chlor-ethoxy- 80
 aus 1,2-Dichlor-1,2-diethoxy-ethan/
 Chlor-Strom 77
 Chlor-nitro- 369, 386
 Dichlor-ethoxy- 77

Acetylfluorid

Chlormethoxy-difluor- 20
 Chlor- nitro- 369

Acrolein

3-Dimethylammonio-2-(4-pyridyl)- ;
 -dimethyliminium-dichlorid 154

Acrylsäure

3-Acetyl- ; -(1,2-dibrom-ethylester) 112
 -(1-chlor-2,2,2-tribrom-ethylester) 102
 -(1,2-dibrom-ethylester) 111
 2-Methyl- 299
 2-Methyl- ; -(2-(1,2,2,2-tetrachlor-ethoxy)-
 ethylester] 44
 2-Methyl- ; -(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl-
 ester) 102
trans-3-Phenyl- ; -(1,2-dibrom-ethyl-ester) 112

Ameisensäure

Chlor- (bzw. Fluor)...
 s. a. unter Kohlensäure
 Chlor- ; -(1-brom-ethylester)
 aus Chlor-ameisensäure-ethylester/
 hv/Brom 124
 Chlor- ; -(1-chlor-allylester) 125, 127
 Chlor- ; -(α -chlor-benzylester) 125, 127
 Chlor- ; -(α -chlor-4-cyan-benzylester) 127
 Chlor- ; -[chlor-(3-cyclohexenyl)-methyl-
 ester] 125, 127
 Chlor- ; -(chlor-cyclohexyl-methylester)
 aus Formyl-cyclohexan/Pyridin/
 Kohlensäure-bis-[trichlormethylester] 126
 Chlor- ; -(1-chlor-decylester) 127
 Chlor-[(*R*)-chlor-(2,2-dimethyl-1,3-
 dioxolan-4-yl)-methylester] 127
 Chlor- ; -(1-chlor-ethylester) 122
 aus Acetaldehyd/Benzyl-tributyl-
 ammonium-chlorid 126
 aus Acetaldehyd/Pyridin/
 Phosgen 125
 aus Chlor-ameisensäure-ethylester
 und Sulfurylchlorid/Di-
 benzoyl-peroxid 124
 Chlor- ; -chlormethylester 124, 126
 Chlor- ; -(1-chlor-pentylester) 125
 Chlor- ; -(1-chlor-3-phenyl-2-propinyl-ester) 127
 Chlor- ; -(1-chlor-2-propenylester) 125, 127
 Chlor- ; -(1-chlor-2,2,2-tribrom-ethylester) 123
 Chlor- ; -(1-chlor-2,2,2-trifluor-1-tri-
 fluormethyl-ethylester) 126
 Chlor- ; -(α -chlor-2,4,6-trimethoxy-
 benzylester) 127
 Chlor- ; -(2, α -dichlor-benzylester) 125
 Chlor- ; -(1,2-dichlor-ethylester) 124
 Chlor- ; -dichlormethylester 124
 Chlor- ; -methylester 124
 Chlor- ; -(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) 123
 aus Benzyl-tributyl-ammoniumchlorid/
 Phosgen/Chloral 126

Chlor- ; -(1,2,2,2-tetrachlor-ethylimid)
 aus Phosphor(V)-chlorid/
 N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichlor-ethyl)-
 formamid 325
 -(1,2-dichlor-ethylester) 109
 Fluor- ; -chlormethylester 127

Amin

Acyl-amine s. u. den betreffenden
 Carbonsäuren
 Phenyl-amine s. a. unter Anilin S. 1217
 Aryl-bis-[arylthio-methyl]- 497
 Alkyl-bis-[1-chlor-alkyl]- 279
 Alkyl-bis-[1H-triazolomethyl]-
 aus 1-Hydroxymethyl-1H-benzotriazol/
 Alkylamin 553
 Alkyliden-(1-halogen-alkyl)- 281
 (Arylthio-methyl)- 497
 Bis-[arylthio-methyl]- 497
 Bis-[1H-benzotriazolo-methyl]-
 aus Ammoniak-Lösung/1-Hydroxy-
 methyl-1H-benzotriazol 553
 Bis-[1H-benzotriazolo-methyl]-benzyl- 553
 Bis-[1H-benzotriazolo-methyl]-cyclohexyl- 553
 Bis-[1H-benzotriazolo-methyl]-ethyl- 553
 Bis-[1H-benzotriazolo-methyl]-isopropyl- 553
 Bis-[1H-benzotriazolo-methyl]-methyl- 553
 Bis-[1H-benzotriazolo-methyl]-octyl- 553
 Bis-[1H-benzotriazolo-methyl]-(2-phenyl-ethyl)- 553
 Bis-[1H-benzotriazolo-methyl]-propyl- 553
 Bis-[chlormethyl]-(dichlor-methyl)- 282
 Bis-[chlormethyl]-methyl-
 aus Phosphor(V)-chlorid/1,3,5-
 Trimethyl-hexahydro-1,3,5-
 triazin 280
 Bis-[1-chlor-2,2,2-trifluor-ethyl]-trifluormethyl- 208
 Bis-[ethylthio-methyl]-chlormethyl- 280
 (1-Chlor-alkyl)- 215
 (1-Chlor-alkyl)-(α -chlor-benzyliden)- 283
 (1-Chlor-alkyl)-diacyl- 323
 (Chlor-diphenyl-methyl)-(diphenyl-methylen)-
 281
 Chlormethyl-(1-chlor-2,2,2-trifluor-ethyl)-
 methyl-
 aus (1,1-Dichlor-2,2,2-trifluor-ethyl)-
 dimethyl-amin 279
 Chlormethyl-dichlormethyl-methyl- 282
 Chlormethyl-nitro- 392
 (Dimethyl-methyl)-(diphenyl-methylen)- 282
 (1-Halogen-alkyl)- 283
 (1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)-(2,2,2-trichlor-
 ethyliden)- 281
 Tris-[arylthio-methyl]-
 aus Benzylmercaptan/Formaldehyd
 Ammoniak 496
 Tris-[benzylthio-methyl]- 496, 497
 Tris-[(4-tert.-butyl-phenylthio)-methyl]- 497
 Tris-[chlormethyl]- 280, 280
 Tris-[(4-chlor-phenylthio)-methyl]- 497
 Tris-[1-chlor-2,2,2-trifluor-ethyl]- 208
 Tris-[(4-methyl-phenylthio)-methyl]- 497
 Tris-[2-naphthylthio-methyl]- 497
 Tris-[(4-nitro-phenylthio)-methyl]- 497
 Tris-[phenylthio-methyl]- 496, 497
 Tris-[(2,4,6-trimethyl-phenylthio)-methyl]-
 497

Ammonium

- [α -(Acetyl-methyl-amino)-benzyl]-benzyliden-methyl- ; -chlorid 314
 (Alkapolyen-yliden)- ; -perchlorat 236
 (3-Alkoxy-2-propenyliden)- ; -alkylsulfat aus (2-Amino-1-alkenyl)-carbonyl-Verbindung/Dialkylsulfat **244**
 (α -Alkoxy-benzyliden)-benzyliden- ; -Salz 282
 (3-Alkoxy-2-propenyliden)- ; -Salz 207
 Alkyliden-carbonylen- ; -hexachloroantimonat 340
 Alkyliden-dimethyl- ; -tetrafluoroborat aus Dimethyl-sulfinyl-ammonium-tetrafluoroborat und Aldehyd **235**
 Alkyliden-thiocarbonylen- ; -hexachloroantimonat 340
 (2-Alkylthio-3-dialkylamino-2-propenyliden)-dimethyl- ; -Salz 260
 (3-Amino-3-chlor-2-propenyliden)-Salz 257
 (5-Amino-2,4-pentadienyliden)- ; Salz 227, 245
 (3-Amino-2-propenyliden)- ; -Kation 221
 (3-Amino-2-propenyliden)- ; -Salz 207, 227, 245, 246
 (3-Aryl-1-alkenyl)-dimethyl- ; -perchlorat aus Alkohol/Dimethylformamid in Phosphoroxidtrichlorid **251**
 (3-Aryl-3-chlor-2-propenyliden)- ; -Salz 256
 (3-Aryl-3-chlor-2-propenyliden)-dimethyl- ; -perchlorat aus Phosphoroxidtrichlorid/Dimethylformamid mit Acetophenon **255**
 (2-Benzyl-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl- ; -perchlorat **258**
 (1-Benzyl-ethyliden)-dimethyl- ; -perchlorat 232
 Benzyliden-[α -(benzyl-methyl-amino)-benzyl]-methyl- ; -chlorid 314
 Benzyliden-tert.-butyl-methyl- ; -trifluormethansulfonat **237**
 Benzyliden-dibenzyl- ; -tetrafluoroborat 208
 Benzyliden-(diethoxy-methylen)- ; -hexachloroantimonat 340
 Benzyliden-dimethyl-
 -chlorid 219
 -perchlorat 219
 -tetrafluoroborat **236**
 Benzyliden-ethoxycarbonyl- ; -trifluormethansulfonat 341
 Benzyliden-isopropyl-methyl- ; -jodid **237**
 Benzyliden-methyl-
 -jodid **237**
 -perchlorat 236
 Benzyliden-methyl-(2-propenyl)- ; -jodid **237**
 Benzyl-methyl-methylen-
 -bromid 219
 -chlorid 214, **216**
 (2-Benzylthio-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl- ; -perchlorat **247**
 Bis-[α -alkoxy-benzyliden]- ; -Salz 282
 Bis-[alkyliden]- ; -Salz 281
 Bis-[benzyliden]- ; -hexachloroantimonat 281
 Bis-[butyl-ethyl-ethyliden- ; -]hexachlorostannat aus Butyl-ethyl-ethenyl-amin und Zinn(IV)-chlorid **240**
 Bis-[butyliden-diethyl- ; -]hexachlorostannat **240**
 Bis-[chlormethyl]-methylen- ; -Ion 280
 [2,3-Bis-(dimethylamino)-2-propenyliden]-dimethyl- ; -perchlorat 261
 Bis-[diphenyl-methylen]-
 -heptafluorodiborat 282
 -hexachloroantimonat 281
 (2-Brom-5-dimethylamino-2,4-pentadienyliden)-dimethyl 227
 (2-Brom-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl- 227
 (5-Brom-3,4-dimethyl-pyrrolium-2-yl-methylen)-dimethyl- 224
 (2-Brom-3-hydroxy-2-butenyliden)-dimethyl- ; -bromid 244
 (2-Brom-3-hydroxy-3-methoxy-2-propenyliden)-dimethyl- ; -bromid 244
 (2-Brom-3-hydroxy-2-propenyliden)-dimethyl- ; -bromid 244
 Brommethyl-trimethyl- ; -bromid **267**
 (2-Buten-yliden)-dimethyl- ; -perchlorat 233
 [1-tert.-Butyl-2-(chlor-thiocarbonyl)-ethyliden]-dimethyl- ; -chlorid 261
 (2-tert.-Butyl-3-dimethylamino-2-propenyliden)- ; -perchlorat aus 1,1-Diethoxy-3,3-dimethyl-butan- und (Chlor-methylen)-dimethyl-ammonium-chlorid-Lösung **252**
 (2-Butyl-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl- ; -perchlorat **258**
 (1-tert.-Butyl-2,2-dimethyl-propyliden)-(diethoxy-methylen)- ; -tetrafluoroborat 341
 tert.-Butyl-(diphenyl-methylen)-methyl- ; -trifluormethansulfonat 226
 tert.-Butyl-methyl-methylen- ; -perchlorat 209
 (4-Chlor-benzyliden)-dimethyl- ; -tetrafluoroborat 232
 [3-Chlor-2-cyan-3-(dimethylamino-methylen-amino)-2-propenyliden]-dimethyl- ; -perchlorat aus (Chlor-methylen)-dimethyl-ammonium-chlorid/Malonsäure-dinitril **259**
 [2-Chlor-3-(dimethylamino-methylen)-1-cyclopentenylmethylen]-dimethyl- ; -perchlorat aus Dimethylformamid und Phosgen/Cyclopentanon **255**
 (3-Chlor-5-dimethylamino-2,4-pentadienyliden)- ; -Salz 242
 (3-Chlor-5-dimethylamino-2,4-pentadienyliden)-dimethyl- ; -tetrafluoroborat aus 1,5-Bis-[dimethylamino]-3-oxo-1,4-pentadien und Natrium-tetrafluoroborat/4-Methyl-benzolsulfonsäure-chlorid **242**
 (3-Chlor-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl- ; -perchlorat aus (Chlor-methylen)-dimethyl-ammonium-chlorid/N,N-Dimethyl-acetamid **257, 258**
 2-[Chlor-(dimethylammonioyliden-methylen-imino)-methyl]-3-dimethylamino-2-propenyliden]-dimethyl- ; -diperchlorat 259
 [3-Chlor-3-(4-methoxy-phenyl)-2-propenyliden]-dimethyl- ; -perchlorat 255
 Chlormethylen-dimethyl- ; -chlorid 282

- Chlormethyl-methyl-methylen- ; -hexachloro-antimonat
aus Bis-[chlormethyl]-methyl-amin/
Antimon(V)-chlorid **280**
- [2-(1-Chlor-2-methyl-propyloxy-carbonyl-amino)-ethyl]-trimethyl- ; -chlorid **139**
- [3-Chlor-3-(2-methyl-propyloxy)-propyliden]-dimethyl- ; -chlorid **252**
- Chlormethyl-trimethyl-
-bromid **220**
-chlorid **220**, **267**
-jodid **220**
- [3-Chlor-3-(4-nitro-phenyl)-2-propenyliden]-dimethyl- ; -perchlorat **255**
- (3-Chlor-5-phenyl-2,4-pentadien-yliden)-dimethyl- ; -perchlorat **255**
- (3-Chlor-3-phenyl-2-propenyliden)-dimethyl- ; -perchlorat **255**
- (*E/E*)-[3-(4-Chlor-phenyl)-2-propenyliden]-methyl-phenyl- ; -perchlorat **230**
- (3-Chlor-2-propenyliden)- ; -Salz **207**, **243**, **254**
- [2-(5-Chlor-2-thienyl)-3-dimethylamino-2-propenyliden]-dimethyl- ; -perchlorat **258**
- (2-Cyan-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl- ; -chlorid **258**
- Cyclobutenyliden- ; -Salz **263**
- Cyclobutyliden- ; -Salz **263**
- 2,4,6-Cycloheptatrienyliden- ; -Salz **207**
- 2,4,6-Cycloheptatrienyliden-methyl-phenyl- ; -hexachloroantimonat **220**
- Cyclohexyl-methyl-methylen- ; -chlorid **220**
- (2-Cyclohexylthio-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl- ; -perchlorat **247**
- Cyclopropenyliden- ; -Salz **207**
- (2-Cyclopropyl-3-dimethylamino-2-propenyliden)-dimethyl- ; -perchlorat **248**
- (3-Dialkylamino-2-propenyliden)- ; -Salz **256**
- Dialkyl-methylen- ; -chlorid
aus Dialkyl-(ethoxy-methyl)-amin und Methyl-trichlor-silan **213**
- Dibutyl-(2-methyl-propyliden)- ; -jodid **217**
- Diethyl-(5-diethylamino-furfuryliden)- ; -jodid **235**
- (Diethyl-3-hydroxy-2-alkenyliden)- ; -bromid **244**
- Diethyl-methylen- ; -chlorid **214**, **216**, **219**
aus Thionylchlorid/Butyl-(diethylamino-methyl)-ether **213**
- Diethyl-(1-methyl-ethyliden)- ; -jodid **206**
- Diisopropyl-methylen- ; -perchlorat **209**
- Diisopropyl-(2-pyrrolo-methylen)- ; -chlorid **254**
- (Dimethylamino-methyl)-trimethyl- ; -perchlorat **209**
- Dimethyl-(4-dimethylamino-benzyliden)-
-jodid **253**
-tetrafluoroborat **236**
- Dimethyl-(5-dimethylamino-2,4-dinitro-2,4-pentadienyliden)- **227**
- Dimethyl-(3-dimethylamino-2-ethoxy-2-propenyliden)-
-jodid
aus Dimethyl-(3-dimethylamino-2-ethoxy-2-propenyliden)-ammonium-perchlorat/
Jodwasserstoffsäure **225**
-nitrat **225**
- Dimethyl-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-pentenyliden)- ; -perchlorat **248**
- Dimethyl-(3-dimethylamino-2-ethyl-2-propenyliden)- ; -perchlorat
aus Dimethylformamid und Phosphor-oxidtrichlorid/Ethyl-malonsäure **257**
- Dimethyl-(3-dimethylamino-2-fluor-2-propenyliden)-
-perchlorat **248**
-tetrafluoroborat **248**
- Dimethyl-(5-dimethylamino-furfuryliden)-
-bromid **226**
aus 5-Brom-furfural/Dimethylamin **235**
-chlorid **235**
- Dimethyl-(7-dimethylamino-2,4,6-heptatrienyliden)- ; -perchlorat **256**
- Dimethyl-[3-dimethylamino-2-(3-indolyl)-2-propenyliden]- ; -perchlorat **258**
- Dimethyl-(3-dimethylamino-2-methoxy-2-propenyliden)- ; -perchlorat **248**
- Dimethyl-(3-dimethylamino-1-methyl-2-butenyliden)-
-chlorid
aus 2,4-Pentandion/Dimethylamin und Titan(IV)-chlorid **233**
-tetrafluoroborat **223**
- Dimethyl-[2-(dimethylamino-methylen)-cyclopentyliden]- ; -perchlorat **248**
- Dimethyl-[5-(dimethylamino-methylen)-2,3,4-trichlor-1,3-cyclopentadienyl-methylen]- ; -jodid **223**
- Dimethyl-(5-dimethylamino-3-methyl-2,4-pentadienyliden)- ; -perchlorat
aus 4-Chlor-1,3-dinitro-benzol und 4-Methyl-pyridin **249**
- Dimethyl-(3-dimethylamino-2-methyl-2-propenyliden)- ; -perchlorat
aus 3-Dimethylamino-2-methyl-acrolein und Dimethylsulfat **246**
- Dimethyl-(3-dimethylamino-2-methylthio-2-propenyliden)- ; -perchlorat **247**
- Dimethyl-[5-dimethylamino-2-nitro-2,4-pentadienyliden]- **227**
- Dimethyl-[3-dimethylamino-2-(4-nitro-phenyl)-2-propenyliden]- ; -perchlorat **258**
- Dimethyl-(3-dimethylamino-2-nitro-2-propenyliden)-dimethyl- **227**
- Dimethyl-(9-dimethylamino-2,4,6,8-nona-tetraen-yliden)- ; -perchlorat **256**
- Dimethyl-(5-dimethylamino-2,4-pentadienyliden)- ; -perchlorat **256**
- Dimethyl-[5-(4-dimethylamino-phenyl)-2,4-pentadienyliden]- ; -perchlorat **262**
- Dimethyl-(3-dimethylamino-2-phenyl-2-propenyliden)- ; -perchlorat **258**
- Dimethyl-(3-dimethylamino-2-phenylthio-2-propenyliden)- ; -perchlorat
aus 3-Dimethylamino-2-phenylthio-acrolein und N,N-Dimethyl-carbaminsäure-chlorid **247**
- Dimethyl-(3-dimethylamino-2-propenyliden)-
-chlorid **246**
-(dimethoxycarbonyl-carbenid) **219**
-jodid **222**
-perchlorat **246**
-Salze **218**
-tetrafluoroborat **246**

Ammonium (Forts.)

- Dimethyl-(3-dimethylamino-2-propyloxy-2-propenyliden)-
-campher-10-sulfonat 223
-jodid
 aus Kalium-jodid/Dimethyl-(3-dimethyl-
 amino-2-propyloxy-2-propenyliden)-
 ammonium-perchlorat **222, 224**
-perchlorat 252, 253
- Dimethyl-(3-dimethylamino-2-propylthio-2-propenyliden)- ; -jodid 223
- Dimethyl-[3-dimethylamino-1-(2-thienyl)-2-propenyliden]- ; -tetrafluoroborat 248
- Dimethyl-(7,7-dimethyl-bicyclo[4.2.0]oct-7-yliden)-
 ; -tetrafluoroborat
 aus 1-Chlor-1-dimethylamino-2-methyl-
 propen und Silber-tetrafluoro-
 borat **263**
- Dimethyl-[(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-
 hydro-<pyrrolo[2,3-d]pyrimidinyl)-
 methylen)]- ; -chlorid
 aus 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-
 hydro-<pyrrolo[2,3-d]pyrimidin>/
 Phosphoroxidtrichlorid **253**
- Dimethyl-[2-(dimethyl-hydrazono)-ethyliden]- ;
 -perchlorat 231
- Dimethyl-(2,2-dimethyl-3-phenyl-propyliden)- ;
 -bromid 261
- Dimethyl-[(3,4-dimethyl-6-trichlormethyl-2-
 cyclohexen-yl)-methylen]- ; -tetra-
 fluoroborat 263
- Dimethyl-(2,2-dimethyl-3,3,3-trichlor-
 propyliden)- ; -chlorid 262
- Dimethyl-[3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-
 1-cyclohexenyl)-2,4,6,8-nonatetraen-yliden]- ;
 -perchlorat 233
- Dimethyl-(diphenyl-methylen)- ; -jodid **237**
- Dimethyl-dodecyliden- ; -tetrafluoroborat
 209
- Dimethyl-(2-ethoxycarbonyl-ethyliden)- ;
 -Salz 240
- Dimethyl-(2-ethoxycarbonyl-1-methyl-
 propyliden)- ; -jodid **260**
- Dimethyl-(2-ethoxycarbonyl-2-methyl-
 propyliden)- ; -jodid
 aus 3-Dimethylamino-2-methyl-acryl-
 säure-ethylester und Methyljodid **260**
- Dimethyl-[(6-ethoxy-3,4-dihydro-2H-pyran-
 5-yl)-methylen]- ; -tetrafluoroborat 244
- Dimethyl-(1-ethyl-propyliden)- ; -tetra-
 phenylborat 232
- Dimethyl-(2-furfuryliden)- ; -perchlorat 232
- Dimethyl-(halogen-methylen)- ; -Salz 250
- Dimethyl-(heteroaryl-methylen)- ;
 -Salz 253
- Dimethyl-(2,4-hexadien-yliden)- ; -perchlorat
 aus Orthoameisensäure-triethylester/
 2,4-Hexadien-al **233**
- [2-(Dimethyl-hydrazono)-ethyliden]-ethyl-
 methyl- ; -jodid **237**
- Dimethyl-[1-(2-hydroxy-phenyl)-propyliden]- ;
 -chlorid 266
- Dimethyl-(3-hydroxy-2-propenyliden)- ;
 perchlorat 243
- Dimethyl-isopropyliden-
 -hexachloroantimonat 213
 -nitrat
 aus Silbernitrat/2-Dimethylamino-2-
 methyl-propansäure-nitril **265**
- Dimethyl-(4-methoxy-benzyliden)-
 -chlorid 219
 -jodid **237**
 -tetrafluoroborat
 aus 4-Methoxy-benzaldehyd/
 Dimethylammonium-tetrafluoroborat/
 Diisopropyl-ethyl-amin **229**
- Dimethyl-(methoxycarbonyl-methylen)- ;
 -chlorid 214
- Dimethyl-[5-(4-methoxy-phenyl)-2,4-penta-
 dien-yliden]- ; -perchlorat 251
- Dimethyl-{3-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazino]-
 2-propenyliden}- ; -perchlorat 248
- Dimethyl-methylen- ; -bromid 218, 221
 -chlorid 208, 214, 216, 220
 aus Chlormethyl-trimethyl-ammonium-
 chlorid **221**
 -chlorsulfat 224
 -halogenid 208, 220
 -hexachloroantimonat
 aus Dimethyl-methylen-ammonium-
 chlorid/Antimon(V)chlorid **224**
 -jodid 207, 214, 218, 266
 aus Dimethyl-methylen-ammonium-
 chlorid/Methyljodid **225**
 aus Jodmethyl-trimethyl-ammonium-
 jodid **221**
 aus Jod-trimethyl-silan/
 2-Methyl-2-buten/Bis-
 [dimethylamino]-methan **217**
- methansulfonat 218
 -nitrat 216
 -Salz 204
 -tetrachloroaluminat 224
 -tetrachloroantimonat 224
 -tetrafluoracetat
 aus Trifluor-essigsäureanhydrid/
 Trimethylamin-oxid **212**
 -tetrafluoroborat 223
 -trichloracetat 218
 aus Trichloroessigsäure/Acetoxy-dimethyl-
 amino-methan **216**
 -trifluoracetat 218
 -trifluormethansulfonat 225
- Dimethyl-(1-methyl-3-oxo-butyliden)- ;
 tetrafluoroborat
 aus 2-Dimethylamino-4-oxo-2-penten
 und Tetrafluoroborsäure **243**
- Dimethyl-[5-(4-methylthio-phenyl)-2,4-
 pentadien-yliden]- ; -perchlorat 251
- Dimethyl-[5-(2-naphthyl)-2,4-pentadien-
 yliden]- ; -perchlorat 262
- Dimethyl-(4-nitro-benzyliden)- ; -tetra-
 fluoroborat 232
- Dimethyl-(2,4,6-octatrien-yliden)- ; -perchlorat-
 233
- Dimethyl-(4-pentenyliden)- ; -bromid 261
- Dimethyl-(2-phenyl-ethenyl)- ; -perchlorat 239
- Dimethyl-(2-phenyl-ethyliden)- ; -per-
 chlorat 239
- Dimethyl-(7-phenyl-2,4,6-heptatrien-yliden)- ;
 -perchlorat 251, 262

Dimethyl-(5-phenyl-2,4-pentadienyliden)- ;
 -perchlorat
 aus Phenyl-lithium/5-Dimethylamino-
 2,4-pentadienal **262**
 Dimethyl-(3-phenyl-2-propenyliden)-
 -perchlorat 251, 262
 -trijodid 236
 -tetrafluoroborat **236**
 Dimethyl-(piperidinocarbonyl-methylen)- ;
 -chlorid 214
 Dimethyl-propyliden-
 -tetrafluoroborat **236**
 -tetraphenylborat 230
 (1,2-Dimethyl-propyliden)-methyl-propyl- ;
 -jodid
 aus (1,2-Dimethyl-propyliden)-propyl-
 amin und Methyljodid **237**
 Dimethyl-(2-pyrrolo-methylen)- ; -chlorid
254
 Dimethyl-(3-pyrrolo-methylen)- ; -chlorid
 aus Dimethylformamid/Oxalylchlorid **254**
 Dimethyl-(4,4,4-trichlor-2-butenyliden)- ;
 -tetrafluoroborat **236**
 (Diphenyl-cyclopropenyliden)-phenyl- ; -
 chlorid 234
 (Diphenyl-methylen)-ethoxycarbonyl-ethyl- ;
 -hexachloroantimonat 341
 (Diphenyl-methylen)-(9-fluorenyliden)- ;
 -hexachloroantimonat 281
 (Diphenyl-methylen)-methyl- ; -trifluor-
 methansulfonat 226
 (Diphenyl-methylen)-methyl-phenyl- ; -fluor-
 sulfonat **237**
 Ethyliden- ; -hexachloroantimonat 212
 Ethyl-methyl-methylen- ; -chlorid 219
 Isopropyliden- ; -hexachloroantimonat 212
 Isopropyliden-methyl-(2-methylthio-phenyl)- ;
 -jodid 217
 Jodmethyl-trimethyl- ; -jodid 266
 aus Trimethylamin/Dijodmethan **267**
 Methylen- ; -hexachloroantimonat 212
 Methyl-isopropyliden- ; -hexachloroantimonat
 213
 Methyl-[5-(N-methyl-anilino)-furfuryliden]-
 phenyl- ; -jodid 235
 Methyl-[5-(N-methyl-anilino)-2,4-penta-
 dien-yliden]-phenyl- ; -perchlorat 246
 Methyl-[3-(N-methyl-anilino)-2-propenyliden]-
 phenyl-
 -perchlorat
 aus N-Methyl-anilin/1,1,3,3-Tetra-
 ethoxy-propan **221**
 -tetrafluoroborat 247
 Methyl-methylen-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-
 -hexachloroantimonat 209
 -perchlorat
 aus Triphenylmethyl-perchlorat/
 N,N,2,4,6-Pentamethyl-anilin **209**
 (1-Methyl-propyliden)-phenyl- ; -jodid-
 Tetrakis-[silberjodid]-Komplex 231
 (2-Nitroso-alkyliden)- ; -chlorid 241
 [5-(2-Phenylsulfonyl-phenyl)-2,4-penta-
 dienyliden]-dimethyl- ; -perchlorat
 262
 (3-Trifluormethansulfonyloxy-2-propenyliden)- ;
 -trifluormethansulfonat 245

B**Benzaldehyd**

6-Brom-3-(chlor-methoxy)-4-hydroxy- 40
 4-(Chlor-methoxy)- **41**

Benzamid

2-Benzoyl-N-chlormethyl- **297**
 N,N-Bis-[chlormethyl]- 287, 310
 N-(1-Brom-2,2,2-trifluor-ethyl)- **312**
 N-(α -Chlor-benzyl)-N-methyl- 284
 aus Benzoylchlorid/Benzyliden-methyl-
 amin **314**
 4-Chlor-N-(1-chlor-cyclopropyl)- **298**
 4-Chlor-N-(1-chlor-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-
 293
 4-Chlor-N-[1-chlor-2-oxo-2-(2-thienyl)]- **298**
 N-(Chlor-methoxycarbonyl-methyl)-3-methoxy-
298
 N-Chlormethyl-2,4-dichlor- 293
 N-Chlormethyl-N-(2,6-dimethyl-phenyl)-
 3-methoxy- **316**
 N-Chlormethyl-2-ethoxy- 293
 N-Chlormethyl-N-methyl- 315
 N-(1-Chlor-2-oxo-propyl)-
 aus Sulfurylchlorid/N-(2-Oxo-
 propyl)-benzoesäure-amid
286
 N-(1-Halogen-alkyl)- 284
 2-Hydroxy-N-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)- **298**
 4-Nitro-N-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)- **298**
 N-(1,2,2,3-Tetrachlor-propyl)- 315

Benzoessäure

4-(tert.-Butyloxycarbonylamino-acet-
 amino)- ; -(1-chlor-ethylester) **93**
 -(α -chlor-benzylester) 101
 4-Chlor-3-chlormethyl- ; -chlormethyl-
 ester 91
 4-Chlor- ; -chlormethylester 91
 -(1-chlor-heptylester) 86
 -(1-chlor-2-hydroxy-ethylester) 94
 -chlorid-(3-phenyl-1,2,2,3-tetrachlor-
 propylimid) 283
 -chlorid-(1,2,2,3-tetrachlor-butylimid) 292
 -chlorid-(1,2,2-trichlor-ethylimid) 283
 -(1-chlor-3-methyl-butylester) 100
 -chlormethylester **93**
 -(1-chlormethylthio-ethylester) 156
 -(1-chlor-2,2,2-tribrom-ethylester) 126
 -(1-chlor-3,3,3-trifluor-propylester) 118
 3,4-Dichlor- ; -(1-chlor-2,2-dimethyl-
 pentylester) 101
 4-(Dimorpholino-acetyl)- 551
 4-(Dipropylamino-sulfonyl)- ; -chlor-
 methylester 99
 -jodmethylester 88
 aus Natriumjodid/Benzoessäure-
 chlormethylester **91**
 -(1-jod-1-methyl-ethylester) 108
 4-Nitro- ; -(2-chlor-1,1-dimethyl-2-
 methoxy-2-phenyl-ethylester) 34
 4-Nitro- ; -chlorid-(chlormethyl-imid) 283
 3-Nitro- ; -chlormethylester
 aus Salpetersäure/Benzoessäure-
 chlormethylester **120**

Benzonitril

3-(Chlor-methoxy)- **42**
 4-(Dimorpholino-acetyl)- **551**

Benzylchlorid

2- und 4-Chlor- **11**
 3-Nitro-2,4,6-trimethyl- **11**

Bernsteinsäure

1,1-Bis-[methylthio]-2,3-dimethyl-3-hydroxy- **462**
 Diethoxy- ; -diethylester **8**
 2,3-Dichlor-2,3-dinitro- ; -dinitril **360**

Boran

Tris-[1,2,2,2-tetrachlor-ethoxy]- **82**

Butan

4-Acetoxy-1-brom-1-(4-chlor-phenoxy)-
 3,3-dimethyl-2-oxo- **24**
 1-Acetoxy-1-brom-3-methyl- **95**
 1-Acetoxy-3-(chlor-methoxy)- **40**
 1-Acetoxy-1-chlor-3-phenyl- **119**
 1-Acetoxy-1-jod-3,3,4,4,4-pentafluor- **116**
 1-Acetoxy-1,3,3-trichlor-4,4,4-trifluor- **116**
 1-Alkoxy-1,3,3,4,4,4-hexahalogen- **70**
 2-Azido-3,3-dimethyl-2-methylthio- **493**
 1-Benzylthio-1-jod- **150**
 1,4-Bis-[chlor-methoxy]- **2, 50**
 1,1-Bis-[dimethylamino]-2-diazo-3-oxo- **610**
 1,4-Bis-[4,4-dimethyl-4,5-dihydro-1,3-
 oxazol-2-yl]-1,4-dinitro- **357**
 2,2-Bis-[methylthio]-1-hydroxy-3-methyl- **411**
 3,3-Bis-[ethylthio]-2-hydroxy-2-methyl- **441**
 2,2-Bis-[ethylthio]-3-phenyl- **427**
 3,3-Bis-[fluormethyl]-1-brom-1-(4-chlor-
 phenoxy)-2-oxo- **24**
 3,3-Bis-[fluormethyl]-1-brom-2-oxo-1-(3-
 trifluormethyl-phenoxy)-
 aus 3,3-Bis-[fluormethyl]-2-oxo-1-(3-
 trifluormethyl-phenoxy)-butan/
 Brom **22**
 2,2-Bis-[isopropylthio]-1-hydroxy- **411**
 1,4-Bis-[2-methyl-1,3-dithian-2-yl]- **477**
 1,1-Bis-[methylthio]-2,3-dimethyl-3-hydroxy-
462
 1,1-Bis-[methylthio]-2-methyl-3-oxo- **463**
 1,1-Bis-[methylthio]-3-oxo- **463**
 4,4-Bis-[phenylthio]-1,3-diphenyl-1-oxo-
 aus Chrom(II)-chlorid/1,3-Diphenyl-
 1-oxo-4,4,4-tris-[phenylthio]-
 butan **454**
 4,4-Bis-[phenylthio]-3-methyl-1-oxo-1-phenyl-
454
 1,1-Bis-[phenylthio]-3-oxo- **407**
 1,1-Bis-[propylthio]-3,3-dimethyl-2-oxo- **415**
 1-Brom-1-(4-chlor-benzyloxy)-3,3-dimethyl-
 2-oxo- **21**
 1-Brom-3-chlor-3-nitro- **387**
 1-Brom-1-(4-chlor-phenoxy)-3-methyl-
 2-oxo-3-trifluormethylthio- **24**
 1-Brom-1-(6-chlor-2-pyridyloxy)-3,3-di-
 methyl-2-oxo- **24**
 1-Brom-1-(2,4-dichlor-phenoxy)-3-methoxy-
 3-methyl-2-oxo- **24**
 1-Brom-3,3-dimethyl-2-oxo-1-phthalimido- **318**
 1-Brom-2-phenyl-1,3,3-trinitro- **353**

3-Butyloxy-4-(4-chlor-phenylthio)-1-hydroxy-
 2-propyl- **10**
 1-(2-tert.-Butylperoxy)-1-chlor- **53**
 1-Butylsulfonyl-1-nitro- **485**
 1-Chlor-1-(4-chlor-phenoxy)-3,3-dimethyl-2-oxo-
 aus 1-(4-Chlor-phenoxy)-3,3-dimethyl-
 2-oxo-butan/Sulfuryl-chlorid **22**
 1-Chlor-1-[2-(4-chlor-phenyl)-ethoxy]-
 3,3-dimethyl-2-oxo- **23**
 3-Chlor-1,4-dibrom-3,4,4-trifluor-1-(2,2,2-
 trifluor-ethoxy)- **72**
 1-Chlor-3,3-dimethyl-1-methoxy-4-methyl-thio- **34**
 2-Chlor-3,3-dimethyl-2-nitro- **345**
 aus 2-Chlor-3,3-dimethyl-2-nitroso-butan
 und Salpetersäure **364**
 2-Chlor-3,3-dimethyl-2-nitroso- **345, 364**
 2-Chlor-2,4-diphenyl-4-methoxy- **11**
 1-Chlor-1-formyloxy- **97**
 aus Butanal/Chlormethylen-dimethyl-
 ammoniumchlorid **98**
 3-Chlor-1-methoxy- **11**
 2-[(Chlor-methoxy)-dimethyl-silyl]-2,3-dimethyl- **10**
 1-Chlor-1-methoxy-3-methyl- **14**
 1-Chlor-2-methoxy-1-nitro-
 aus 1-Nitro-1-buten/Chlor **361, 373**
 1-Chlor-1-methoxy-2-oxo- **23**
 2-Chlor-2-phenylsulfonyl-1-trimethylsilyl- **185**
 2,2-Diazo-
 aus 2-Butanon/Zinnchlorid/
 Azido-trimethyl-silan **586**
 1,4-Dibrom-1,4-dinitro- **355**
 1,2-Dibrom-3-hydroxy-1-nitro- **371**
 1,4-Dichlor-1,4-dimethoxy- **39**
 2,4-Dichlor-4-ethoxy-1,1,1-trifluor-1-trifluor-
 methyl- **72**
 3-(2,4-Dichlor-phenylazo)-1-oxo-1-phenyl-
 2,2,3-trichlor- **397**
 3,3-Dimethyl-1,1-dimorpholino-2-oxo- **415**
 1-[Dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxy]-
 3-oxo- **10**
 1-Jod-2-methyl-1-phenylthio-
 aus (2-Methyl-1-trimethylsilyloxy-
 propyl)-phenyl-sulfan/Jod-
 trimethyl-silan **150**
 1-Jod-1-phenylthio- **50**
 1-Methoxy-1,2,4-trichlor- **39**
 3-Nitro-1,2,3-tribrom- **353**

Butanal

2,2-Bis-[ethylthio]-3-methyl- **411**
 2,2-Bis-[isopropylthio]- **411**
 3-Butyloxy-4-(4-chlor-phenylthio)-2-propyl- **10**

2-Butanol

3,3-Bis-[ethylthio]-2-methyl- **441**
 4,4-Bis-[methylthio]-2,3-dimethyl-
 3,4-Dibrom-4-nitro- **371**

Butansäure

4-Acetoxy-2,2,4-trichlor- ; -methylester **116**
 2-Arylazo-2-chlor-3-oxo- ; -Derivate **397**
 2-(Benzoyl-amino)-2,3-dibrom- ; -methylester **288**
 2-(Benzoyl-amino)-2,3-dibrom-3-methyl- ;
 -methylester **317**
 2-(Benzoyl-amino)-2,3-dichlor-3-methyl- ;
 -methylester **317**

2-[(Benzylthio-methyl)-amino]-3-methyl- **498**
 3,3-Bis-[ethylthio]- ; -ethylester **428**
 4,4-Bis-[phenylthio]- 407
 3,3-Bis-[phenylthio]- ; -anilid 432
 3,3-Bis-[phenylthio]- ; -ethylester 432
 4-(1-Brom-alkylsulfonyl)- 187
 4-(1-Brom-3-butenylsulfonyl)- 187
 2-Brom-2-nitro- ; -dimethylamid **354**
 4-(1-Brom-2-phenyl-ethylsulfonyl)- 187
 2-Brom-2,4,4-trimethoxy- ; -nitril 26
 2-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino)-3-methyl- ; -chlormethylester 90
 2-(tert.-Butyloxycarbonyl-amino)-3-methyl- ; -jodmethylester **92**
 -[1-chlor-2-(4-chlor-phenyl)-2-oxo-ethyl-amid] **297**
 2-Chlor-2-chlorsulfonyl- ; -nitril 163
 2-Chlor-2-chlorsulfonyl-3-phenyl- ; -chlorid 163
 2-Chlor-2-chlorsulfonyl- ; -chlorid 195
 4-Chlor-4-ethoxy- ; -nitril 34
 2-(4-Chlor-3-ethyl-2-oxo-azetidino)-3-oxo- ; -methylester 290
 2-Chlor-2-(*trans*-3-ethyl-2-oxo-4-phenylthio-azetidino)-3-oxo- ; -methylester 290
 2-Chlor-3-hydroxy-2-nitro- ; -ethylester **383**
 2-Chlor-3-hydroxy-2-nitro- ; -methylester **383**
 4-Chlor-4-methoxy- ; -methylester 34
 2-Chlor-3-oxo-2-pyrrolo- ; -ester 268, **269**
 2,3-Dibrom-3-nitro- ; -ethylester 371
 2-Dimethylamino-3-methyl-2-methylthio- ; -nitril **539**
 3,3-Dimethyl-2-(1,3-dithian-2-yl)- ; -methylester aus 1,3-Dithian-2-ylum-tetrafluoroborat/Nitromethan/3,3-Dimethyl-1-methoxy-1-trimethylsilyloxy-1-buten **476**
 3-Methyl- ; -brommethylester 99
 3-Methyl- ; -(1-chlor-2-methyl-propylester) 100
 4-Trichylsilyl- ; -(1-chlor-ethylester) **108**

1-Buten

4-Acetoxy-4-chlor-3,3-difluor-2-methyl- 101
 4,4-Bis-[phenylthio]-
 aus Bis-[phenylthio]-methan/
 Butyllithium danach Allylbromid **478**
 4-Chlor-2-methyl-4-phenylthio- 144
 1,4-Diacetoxy-3,4-dibrom- 111
 3-Methyl-1,1,3-tris-[phenylthio]- 464

2-Buten

1-Alkoxy-4-arylthio-1-chlor- 65
 1,1-Bis-[phenylthio]-3-methyl- 464
 1-Carbazolo-1-phenylthio- 544
 1,4-Diacetoxy-1,4-dibrom- 111
 1,4-Dibrom-1-nitro- **371**

2-Butensäure

-(1-chlor-ethylester) 109
 -chlormethylester 99
 4-Chlor-4-nitro- 379
 4-Chlor-4-nitro- ; -nitril 379
 2-(3-Methyl-butanoylamino)- ; -chlormethylester 90
 2-(3-Methyl-butanoylamino)- ; -jodmethylester **92**

1-Butin

4-Benzoyloxy- 12
 4-(Chlor-methoxy)-1-(2-tetrahydrofuryloxy)-42

C

Carbamidsäure

N-(1-Alkenyl)- ; -chlorid 329
 N-Alkyl-N-chlormethyl- ; -chlorid 329
 -alkylester 122
 -arylester 122
 N-[4-(4-Benzyl-phenoxy)-2,6-dimethyl-phenyl]-N-chlormethyl- ; -chlorid **330**
 N,N-Bis-[chlormethyl]- ; -chlorid 331
 N,N-Bis-[chlormethyl]- ; -(4-chlor-phenylester) **333**
 N,N-Bis-[chlormethyl]- ; -(1-naphthylester) **333**
 N,N-Bis-[chlormethyl]- ; -(4-nitro-phenylester) aus N,N-Bis-[chlormethyl]-carbamidsäure-chlorid/4-Nitro-phenol **332**
 N-Brommethyl-N-methyl- ; -ethylester 336
 N-Brommethyl-N-nitro- ; -ethylester 393
 N-(1-Brom-propyl)- ; -bromid **328**
 N-(1-Brom-2,2,2-trifluor-ethyl)- ; -benzylester 336
 N-Butyl- ; -[chlor-(3-cyclohexenyl)-methylester] **138**
 N-tert.-Butyl-N-chlormethyl- ; -chlorid aus Phosgen/tert.-Butyl-methylen-amin **329**
 N-(Butyloxycarbonyl-chlor-methyl)- ; -ethylester **335**
 N-(Chlor-alkyl)- ; -chlorid 326
 N-(α -Chlor-benzyl)-N-isopropyl- ; -chlorid **330**
 N-(α -Chlor-benzyl)-N-methyl- ; -ethylester 337
 N-(α -Chlor-benzyl)-N-phenyl- ; -chlorid **330**
 N-(Chlor-cyclohexyl-methyl)- ; -chlorid **328**
 N-(1-Chlor-ethyl)- ; -chlorid **327**
 aus N-tert.-Butyl-N-ethenyl-carbamidsäure-chlorid/Chlorwasserstoff **328**
 aus Ethenyl-isocyanat und Chlorwasserstoff **328**
 N-(1-Chlor-ethyl)-N-methyl- ; -chlorid **330**
 N-(2-Chlor-ethyl)-N-nitroso- ; -(1,2,2-tetrachlor-ethylester) 141
 N-(2-Chlor-ethyl)- ; -(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) 137
 N-(Chlor-methoxycarbonyl-methyl)- ; -benzylester **335**
 N-(Chlor-methoxycarbonyl-methyl)- ; -methylester **335**
 N-(1-Chlor-3-methyl-butyl)- ; -chlorid **328**
 N-Chlormethyl- ; -(3-chlor-phenylester) 336
 N-Chlormethyl-N-(2,6-diethyl-phenyl)- ; -chlorid **330**
 N-Chlormethyl-N-methyl- ; -chlorid 329
 N-Chlormethyl-N-methyl- ; -ethylester 336
 N-Chlormethyl-N-nitro- ; -ethylester 392
 N-Chlormethyl-N-phenyl-
 aus N-Methyl-N-phenyl-carbamidsäure-chlorid/Chlor **327**
 N-Chlormethyl-N-phenyl- ; -chlorid **327**

Carbamidsäure (Forts.)

- N-(1-Chlor-2-methyl-propyl)-N-methyl- ; -chlorid 203, **330**
 N-(1-Chlor-2-oxo-2-phenyl-ethyl)- ; -benzylester **335**
 N-(1-Chlor-2-oxo-2-phenyl-ethyl)- ; -methylester **335**
 N-(4-Chlor-phenyl)-N-methyl- ; -(1-chlor-ethylester) **138**
 N-(2-Chlor-3-pyridyl)- ; -(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) **138**
 N-(1-Chlor-2,2,2-tribrom-ethyl)- ; -ethylester **335**
 N-(1-Chlor-2,2,2-trifluor-ethyl)- ; -benzylester **335**
 N-Cyclohexyl-N-methyl- ; -(1-chlor-2-methyl-propylester)
 aus Chlorameisensäure-(1-chlor-2-methyl-propylester)/Cyclohexyl-methyl-amin **137**
 -(1,2-dibrom-ethylester) **141**
 N,N-Diethyl- ; -(1-chlor-ethylester) **139**
 N,N-Diethyl- ; -chlormethylester **138**
 N,N-Disopropyl- ; -(1,3-dichlor-propylester) **138**
 N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]- ; -chlormethylester **138**
 N,N-Dimethyl- ; -(1-chlor-ethylester) **138**
 N-[(Ethoxycarbonylmethyl-aminocarbonyl)-methyl]- ; -(1-chlor-ethylester) **141**
 N-(1-Isothiocyanat-2-methyl-propyl)-N-methyl- ; -chlorid 203
 N-(1-Jod-propyl)- ; -jodid **328**
 N-Methoxycarbonyl- ; -(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) **141**
 N-Methyl-N-phenyl- ; -(1-chlor-ethylester) **139**
 N-(1-Phenyl-1,2,2,2,2-tetrachlor-ethyl)- ; -methylester **336**
 -propylester **350**
 N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)- ; -ethylester
 aus 1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl-isocyanat/
 Ethanol **333**
 N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)- ; -methylester
 aus N-(1-Hydroxy-2,2,2-trichlor-ethyl)-
 carbamidsäure-methylester **334**
 N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)- ; -morpholid **340**
 N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)- ; -phenylester **333**

Carbodiimid

- N-(1-Halogen-alkyl)- **326**

Chlorsulfonsäure

- chlormethylester
 aus Chlorsulfonsäure und
 Brom-chlor-methan **93**

Chlorwasserstoff/Kieselgel **51****Cyanamid**

- Bis-[morpholino-methyl]- **597**
 aus 4-Chlormethyl-morpholin/
 Triethylamin/Cyanamid **594**
 Bis-[piperidino-methyl]- **596**

D**Decan**

- 1-Acetylthio-1-tert.-butylthio- **420**
 1,1-Bis-[phenylthio]-10-brom- **460**

Diazen

- Bis-[1-aryl-1-chlor-ethyl]- **398**
 Bis-[1-aryl-1-halogen-butyl]- **398**
 Bis-[1-aryl-1-halogen-ethyl]- **398**
 Bis-[1-chlor-alkyl]-
 aus Ketazin/Chlor **400**
 Bis-[1-chlor-1-benzyl-ethyl]- **399**
 Bis-[1-chlor-1-benzyl-2-phenyl-ethyl]- **399**
 Bis-[1-chlor-cyclopentyl]- **401**
 Bis-[1-chlor-1-cyclopropyl-ethyl]- **401**
 Bis-[1-chlor-1,3-dimethyl-butyl]- **401**
 Bis-[1-chlor-2,2-dimethyl-1-phenyl-propyl]- **401**
 Bis-[1-chlor-1,2-diphenyl-ethyl]- **399, 401**
 Bis-[1-chlor-1-(4-fluor-phenyl)-ethyl]- **401**
 Bis-[1-chlor-1-isopropyl-2-methyl-propyl]- **401**
 Bis-[1-chlor-1-methyl-ethyl]- **400, 401**
 Bis-[1-chlor-1-phenyl-butyl]- **401**
 Bis-[1-chlor-1-phenyl-ethyl]- **398, 401**
 aus Acetophenon-azin/Chlor **399**
 Bis-[1-chlor-1,2,2-trimethyl-propyl]- **401**
 Bis-[1-chlor-1,3,3-triphenyl-propyl]- **400**
 Bis-[1-halogen-alkyl]- **398**
 [1-Chlor-1-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-(1-chlor-1-phenyl-ethyl)- **398, 399**

Diazen-1-oxid

- 1-(1-Brom-2-chlor-cyclohexyl)-2-ethoxy-carbonyl-
 aus N,N-Dichlor-carbamidsäure-ethylester/Kupfer(II)-bromid **401**
 (Z)-2-Brommethyl-1-phenyl- **402**
 (Z)-2-Chlormethyl-1-phenyl- **402**
 erythro-1-(1,2-Dibrom-propyl)-2-octyl- **402**

Diazonium

- 3-Trifluormethyl-phenyl- ; -chlorid
 aus 3-Trifluormethyl-anilin/
 Natriumnitrit/Chlorwasserstoff **118**

Disulfan

- Bis-[2-chlor-2-alkoxy-ethyl]- **65**
 Bis-[1-chlor-alkyl]- **165**
 Bis-[1-chlor-ethyl]- **165**
 Bis-[1,2,2,2-tetrachlor-ethyl]- **157**
 Bis-[1,2,2-trichlor-ethan]- **165**
 Chlor-(1-chlor-alkyl)- **164**
 (1-Chlor-ethyl)-1-(4-methyl-2-pyrimidyl)-
 165
 (2-Hydroxy-ethyl)-(1,2,2-trichlor-ethyl)- **165**

Dithiobenzoessäure

- S-chlormethylester **151**

Dithiocarbamidsäure

- N,N-Diethyl- ; -[(tert.-butyl-nitrosamino)-methylester] **522**
 N,N-Diethyl- ; -[1-(ethyl-nitrosamino)-ethylester] **522**
 N,N-Diethyl- ; -[(methyl-nitrosamino)-methylester] **522**

Dithioessigsäure

-S-chlormethylester 151

Dithiophosphorsäure

-S-chlormethylester-O,O-diethylester 166

Dithiopropansäure

-S-(2-chlor-ethylester) 151

E**Essigsäure**

Acetyl-amino-brom- ; -tert.-butylester 285

Acetyl-amino-brom- ; -ethylester **285**

Acyl-amino-brom- ; -ethylester

aus 2-Acyl-amino-essigsäure-ethyl-
ester und Azo-bis-[isobutyro-
nitril **285**

Acyl-amino-chlor- 294

Acyl-amino-chlor- ; -ester

aus Acyl-amino-hydroxy-essigsäure-
ester und Phosphor(V)-chlorid **291, 292**

Alkoxy-chlor- ; -ethylester

Sulfurylchlorid **54**

Alkoxy-halogen- 67

Arylazo-dichlor- ; -ester 396

Benzoyl-amino-brom- ; -ethylester **285**Benzoyl-amino-brom- ; -methylester **288**

Benzoyl-amino-chlor- 295

Benzoyl-amino-chlor- ; -butylester **292**-(1-benzoyl-1-chlor-2-oxo-2-phenyl-ethyl-
amid) **296**

Bis-[ethylthio]- ; -ethylester 411

Bis-[phenylthio]- ; -ethylester 412

Bis-[phenylthio]- ; -methylester 407

Brom-(bromacetyl-amino)- ; -ethyl-
ester **285**

Brom-butyloxycarbonylamino- ; -tert.-butylester

aus N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-
glycin-tert.-butylester/N-
Brom-succinimid **331, 332**Brom-(chloracetyl-amino)- ; -ethylester **288**(2*RS*)-Brom-(chloracetyl-amino)- ;-(1*R*,3*R*,4*S*)-menthylester 286Brom-(2,4-dichlor-phenoxy)-phenyl- ;
-methylester 26

Brom-ethoxy- ; -(3,4-dichlor-phenylester)

aus Ethoxy-essigsäure-(3,4-dichlor-
phenylester)/Brom **27**

Brom-ethoxy- ; -ethylester 25

Brom-ethoxy- ; -(4-nitro-phenylester) 25

-(1-brom-ethylester) 85

(Brom-ethylthio)- ; -methylester **170**

Brom-isopropoxy- ; -ethylester

aus N-Brom-succinimid/Dibenzoyl-
peroxid/Isopropoxy-essigsäure-
ethylester **27**

Brom-methoxy- ; -tert.-butylester 25

Brom-(2-methoxy-ethoxy)- ; -ethylester 26

Brom-methoxy- ; -methylester 25

-(α -brom-4-methyl-benzylester) 101

-brommethylester 90, 99

(Brommethylsulfinyl)- ; -methylester 170

Brom-phenoxy- ; -methylester 26

Brom-piperidinosulfonyl- ; -piperidid 197

-(1-brom-propylester) 100

Brom-(trifluoracetyl-amino)- ; -ethyl-
ester **285**

(tert.-Butyloxycarbonyl-amino)- ;

-chlormethylester

aus (tert.-Butyloxycarbonyl-
amino)-essigsäure/Chlor-jod-methan **89**

(tert.-Butyloxycarbonyl-amino)- ;

-jodmethylester **92**

Chlor- ; -(1-chlor-alkylester) 86

Chlor-(4-chlor-benzoylamino)- ; -ethylester **292**

Chlor-[2-(2-chlor-ethoxy)-ethoxy]- ;

-ethylester **54**Chlor-(2-chlor-ethoxy)- ; -ethylester **54**

Chlor- ; -(1-chlor-ethylester) 85

Chlor-cyclohexyloxy- ; -ethylester **44**Chlor-ethoxy- ; -ethylester **8, 54**-(1-chlor-ethylester) 85, **108**

Chlor-ethylthio- ; -ethylester

aus Diazo-essigsäure-ethylester/

Ethansulfonylchlorid **158**

-[chlor-(2-furyl)-methylester] 101

Chlor-imidazolo-phenyl- ; -ethylester

aus Thionylchlorid/Imidazol/

Thionylchlorid **275**

Chlor-methoxy- ; -dimethylamid 34

Chlor-methoxy- ; -ethylester **54**Chlor-methoxy- ; -methylester **11, 12**aus Dimethoxy-essigsäure-methylester/
Phosphor(V)-chlorid **36**

(Chlormethyl-amino)- ; -ethylester 232

-chlormethylester 85, 87, 99

Chlor-methylthio- ; -ethylester 149

Chlor-nitro- ; -ester 374

Chlor-nitro- ; -ethylester 386

Chlor-nitro- ; -isopropylester 374

Chlor-(phenylacetyl-amino)- 295

Chlor-(phenylacetyl-amino)- ;

-ethylester **292**

Chlor-phenylthio- 149

Chlor-phenyl-(2,4,6-trichlor-phenylazo)- ;
-methylesteraus Chlor/Phenyl-[(2,4,6-trichlor-
phenyl)-hydrazono]-essigsäure-
methylester **395**

Chlor-pyrrolo- ; -ester 269

(2-Cyclopentenyl)- ; -chlormethylester 99

-(1,2-dichlor-1-methyl-ethylester) 102

-(1,3-dichlor-2-propenylester) 101

Dimethylamino- ; -chlormethylester 90

Dinitro- ; -ethylester 618, 620

Ethoxy- ; -(1-brom-2-methyl-propyl-
ester) 100Methoxy-(2-oxo-cyclopentyl)- ; -methyl-
ester 10

Methoxy-phenyl- ; -methylester 11, 12

Phenylthio-pyrrolidino- ; -ethylester 506

-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) 102

-(1,3,3,3-tetrachlor-propylester) 86

Trichlor- ; -(1-brom-3,3,3-trichlor-propylester) **116**Trichlor- ; -(1,2,3,4,5,6-hexachlor-cyclo-
hexylester) 88

Trichlor- ; -(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) 114

Trifluor- ; -(α -chlor-benzylester) 88Trimethylsilyl- ; -(1-brom-3,3,3-trichlor-
propylester) **116**

Ethan

- 1-Acetoxy-2-(alkoxycarbonyl-amino)-1-chlor- 113
 1-Acetoxy-2-aryl-1-chlor- 118
 1-Acetoxy-2-brom-1-chlor- 111
 aus Acetoxy-ethen/Brom **110**
 1-Acetoxy-1-brom-2-phenylsulfonyl-
 aus Benzolsulfonsäure-bromid/
 Acetoxy-ethen/Azo-bis-[iso-
 butansäure-nitril] **113**
 1-Acetoxy-1-chlor- 114
 1-Acetoxy-1-chlor-2-(chlor-methoxycarbonyl-
 amino)-
 aus N,N-Dichlor-carbaminsäure-methyl-
 ester/Acetoxy-ethen **114**
 1-Acetoxy-1-chlor-2-(4-chlor-2-nitro-
 phenyl)- **119**
 1-Acetoxy-1-chlor-2-(2-chlor-phenyl)- **119**
 1-Acetoxy-1-chlor-2-(4-chlor-phenyl)- **119**
 1-Acetoxy-1-chlor-2-(3-chlor-2-tetrahydro-
 furyl)- 119
 1-Acetoxy-1-chlor-2-jod- 111
 aus Acetoxy-ethen/Jod **110**
 1-Acetoxy-1-chlor-2-(methoxycarbonyl-
 amino)-
 aus 1-Acetoxy-1-chlor-2-(chlor-methoxy-
 carbonyl-amino)-ethan/Natrium-
 hydrogensulfat- oder -thiosulfat-
 Lösung **114**
 1-Acetoxy-1-chlor-2-(4-methoxy-phenyl)- **119**
 1-Acetoxy-1-chlor-2-(2-nitro-phenyl)- **119**
 1-Acetoxy-1-chlor-2-(4-nitro-phenyl)- **119**
 1-Acetoxy-1-chlor-2-phenyl- **119**
 1-Acetoxy-1-chlor-2-(3-trifluormethyl-
 phenyl)-
 aus Acetoxy-ethen und 3-Trifluor-
 methyl-phenyldiazoniumchlorid **118**
 1-Acetoxy-1,2-dibrom-
 aus Acetoxy-ethen/Brom **109**
 1-Acetoxy-1,2-dichlor- 111
 1-Acylamino-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-oxazo-
 lidino)- **605**
 1-Acyloxy-1-brom-
 aus Acyloxy-ethen und Brom- bzw.
 Chlorwasserstoff **108**
 1-Acyloxy-1-chlor- 96
 aus Acyloxy-ethen und Brom- bzw.
 Chlorwasserstoff **108**
 1-Alkoxy-1-chlor-2,2,2-trifluor- 67
 1-Allyloxy-1-chlor- 37
 1-Allyloxy-1,2-dibrom- 9
 1-Allyloxy-1,2,2,2-tetrachlor- **44**
 2-Amino-1,1-bis-[methylthio]- **462**
 1-(3-Amino-phenoxy)-1,2-dibrom- 63
 1-(2-Amino-phenoxy)-1,2-dichlor- 62
 2-Anilino-2-(4-chlor-benzoylamino)-1-oxo-
 1-phenyl- 599
 Aryloxy-1-chlor-2-fluorsulfonyl- 67
 1-Aryloxy-1-chlor-2-thiocyanat- 65
 1-Aryloxy-1-chlor-2-(trichlormethyl-
 thio)- 65
 1-Azido-1-(4-methyl-benzolsulfonyl)- **487**
 1-Azido-1-methylthio- **493**
 2-Benzolsulfonylamino-2-(4-chlor-benzoyl-
 amino)-1-oxo-1-phenyl- 599
 1-Benzolsulfonylamino-1-(5-methyl-2-oxo-
 1,3-oxazolidino)- **606**
 1-Benzolsulfonyl-1-(2-oxo-1,3-oxazoli-
 dino)- **606**
 1-Benzoylamino-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-oxa-
 zolidino)- **606**
 1-Benzoylamino-1,2,2-trichlor- 283
 2-Benzoyloxy-2-chlor-1,1,1-tribrom- 126
 1-(2-Benzoyloxy-ethoxy)-1-chlor- 53
 1-(2-Benzoyloxy-ethoxy)-1-chlor- 53
 1,1-Bis-[brom-ethoxy-acetoxy]- 25
 1,2-Bis-[3-chlor-2,2-dimethyl-3-methoxy-
 propyloxy]- 10
 1,2-Bis-[1-chlor-ethoxy]-1,2-dichlor- 80
 1,2-Bis-[chlor-methoxy]- 2, 10, 50
 1,2-Bis-[chlormethylthio]-1,2-dichlor- 154
 1,2-Bis-[2-(chlor-phenyl)-4-oxo-
 1,3-thiazolidino]- 519
 1,2-Bis-[dialkylammonionoyliden]- ;
 -dibromid 241
 1,2-Bis-[2,4-dichlor-phenoxy]- 12
 1,2-Bis-[2,2-dimethyl-propyloxy]-1,2-
 dichlor- 40
 1,1-Bis-[ethylthio]-1-(4-methyl-phenyl)- 427
 1,1-Bis-[ethylthio]-1-(2-naphthyl)- 427
 1,1-Bis-[ethylthio]-2-nitro-1-phenyl- 422
 2,2-Bis-[ethylthio]-1-oxo-1-phenyl- 410
 1,1-Bis-[ethylthio]-1-phenyl- 427, **428**, 441
 1,2-Bis-[2-(fluor-phenyl)-4-oxo-1,3-
 thiazolidino]- 519
 1,1-Bis-[4-methyl-phenylthio]-1-phenyl- **436**
 1,1-Bis-[methylthio]-2-nitro- **462**
 1,1-Bis-[methylthio]-2-phenyl- 461
 1,1-Bis-[phenylthio]- 431
 aus Kaliumhydroxid/Thiophenol/
 1,1-Dichlor-ethan **412**
 2,2-Bis-[phenylthio]-1-(4-chlor-phenyl)-1-
 oxo- 415
 1,1-Bis-[phenylthio]-2-cyclohexyliden- 464
 1,2-Bis-[phenylthio]-1,2-dicarbazo- 543
 1,1-Bis-[phenylthio]-2-(4-methoxy-cyclo-
 hexyl)- 450
 2,2-Bis-[phenylthio]-1-oxo-1-phenyl- **406**
 2,2-Bis-[phenylthio]-1-oxo-1-(2-thienyl)- 415
 1,1-Bis-[phenylthio]-2-phenyl- **460**, 479
 aus Phenyl-ethin und Thiophenol/hv **451**
 1,2-Bis-[1,3,3,3-tetrachlor-propyloxy]- 72
 1,2-Bis-[4-thiono-hexahydro-1,3,5-tri-
 azino]- 565
 1-Brom-1-(tert.-butyl-dimethyl-silyloxy)- 28
 1-Brom-1-(2-chlor-ethoxy)- 59
 1-Brom-2-chlor-1-trifluormethoxy- 54
 1-Brom-1,1-diacetoxy- 94
 1-Brom-1,2-diacetoxy- 94
 1-Brom-2,2-diethoxy-1-nitro-
 aus Orthoameisensäure-triethylester/
 Brom-nitro-methan/Zink **384**
 2-Brom-1-ethoxy-2-nitro-1-phenyl- 374
 2-(6-Brom-2-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-
 1-chlor-1-nitro- **379**
 2-Brom-2-methoxy-1-(4-methoxy-
 phenyl)-1-oxo- 23
 2-Brom-2-methoxy-1-(4-nitro-phenyl)-
 1-oxo- 23
 2-Brom-2-methoxy-1-oxo-1-phenyl- 34
 2-Brom-2-methylsulfonyl-1-oxo-1-phenyl- 186
 1-Brom-1-nitro- 362

- 2-Brom-2-nitro-1-phenyl-1-phenyl-sulfonyl- 374
 2-Brom-2-nitro-1-phenyl-1-(2-pyrrolyl)- 381
 1-Brom-1-nitro-1-(4-pyridyl)- **353**
 1-Brom-2-oxo-1-phenoxy-2-phenyl- 23
 1-Brom-1-phenoxy-
 aus Bromwasserstoff/
 Phenoxy-ethen **57**
 1-(4-Brom-phenyl)-2,2-dimorpholino-1-oxo- 551
 1-Butyloxy-1-chlor-2-(4-chlor-phenylthio)- **10**
 1-Butyloxy-1,2-dibrom- 63
 1-Butylsulfonyl-1,1,1,2-tetrachlor- 188
 2-Butylthio-1,1,1,2-tetrachlor- 151, **188**
 aus Thionylchlorid/2-Butylthio-2-hydroxy-1,1,1-trichlor-ethan **147**
 1-Carbazolo-2-phenyl-1-phenylthio- 544
 1-Carbazolo-1-phenylthio- 544
 1-(4-Carboxy-phenyl)-2,2-dimorpholino-1-oxo- 551
 2-(4-Chlor-benzoylamino)-2-(2,5-dioxo-pyrrolidino)-1-oxo-1-phenyl- 599
 2-(4-Chlor-benzoylamino)-2-morpholino-1-oxo-1-phenyl- 599
 1-(4-Chlor-benzylthio)-1-(N-methyl-benzol-sulfonylamino)- 531
 1-Chlor-2-(5-chlor-2-hydroxy-phenyl)-1-nitro- **379**
 1-Chlor-1,2-diacetoxy- 101
 1-Chlor-1-(dichlor-methoxy)-2,2,2-trifluor- **77**
 1-Chlor-2,2-difluor-1-(difluor-methoxy)- 20
 2-Chlor-2-(difluor-methoxy)-1,1,1-trifluor- 3, 18, **77**
 1-Chlor-1,2-diphenyl-1-imidazolo-2-oxo- ;
 -Hydrochlorid 276
 1-Chlor-1-ethoxy- 59
 aus (Dichlorjod)-benzol in Diethyl-
 ether **14**
 1-(2-Chlor-ethoxy)-1,2-dibrom- 63
 1-(2-Chlor-ethoxy)-1,2-dichlor- 62
 1-Chlor-1-ethoxy-1-phenyl-2,2,2-trifluor 45
 1-Chlor-1-ethoxy-2,2,2-tribrom- **44**
 1-Chlor-1-ethoxy-2,2,2-trifluor- **44**
 1-Chlor-1-ethylthio- 153
 1-Chlor-2-(2-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1-nitro- **379**
 1-Chlor-2-(2-hydroxy-5-nitro-phenyl)-1-nitro- **379**
 1-Chlor-2-(2-hydroxy-phenyl)-1-nitro-
 aus 1-Chlor-2-(2-hydroxy-phenyl)-1-nitro-ethen und Natriumborant **379**
 1-Chlor-1-isopropoxyloxy- 59
 1-Chlor-1-isopropoxyloxy-2,2,2-trifluor- 45
 1-Chlor-1-methoxy-
 aus Methoxy-ethen/
 Chlorwasserstoff **57**
 1-Chlor-1-methoxy-2-phenoxy- 34
 1-Chlor-1-methoxy-2,2,2-tribrom- **44**
 1-Chlor-1-methoxy-2,2,2-trifluor- **77**
 1-Chlor-1-(1-methyl-2-propinyloxy)- **37**, 53
 2-Chlor-2-methylsulfonyl-1-oxo-1-phenyl- 186
 1-Chlor-1-methylthio- 148, 153
 1-Chlor-1-nitramino- 393
 1-Chlor-1-nitro-
 aus Nitro-ethan/Chlor **358**
 2-Chlor-2-nitro-1-(2-oxo-cyclohexyl)- 381
 1-Chlor-1-(4-nitro-phenoxy)- 59
 2-Chlor-2-nitro-1,1,1-trialkoxy- 374
 1-Chlor-1-nitro-2,2,2-trimethoxy- 374
 1-Chlor-1-phenoxy- **7**, **41**
 2-(4-Chlor-phenoxy)-1,2-dichlor-1-trichlormethylthio- 153
 1-Chlor-1-(2-phenoxy-ethoxy)- 39, 59
 1-Chlor-1-phenoxy-2-(trichlormethylthio)-
 aus Trichlormethansulfensäure-chlorid/
 Phenoxy-ethen/Dibenzoyl-peroxid **66**
 2-(3-Chlor-phenyl)-1,2-dibrom-1-nitro- **372**
 1-(4-Chlor-phenyl)-2,2-dimorpholino-1-oxo- **415**
 1-Chlor-1-phenyl-1-(2,4,6-trichlor-phenylazo)-
 395
 1-Chlor-1-(2-propinyloxy)-2,2,2-tribrom- **44**
 1-Chlor-1-(4-pyridyl)-1-nitro- 360
 1-Chlor-1-(2,2,3,3-tetrafluor-propyloxy)- 52
 1-Chlor-1-(3-triethylsilyl-2-propinyloxy)- 53
 1-(4-Cyan-phenyl)-2,2-dimorpholino-1-oxo- 551
 2-Cyclohexyl-1,2-dibrom-2-nitro- **371**
 1,2-Diacetoxy-1,2-dichlor- 101
 1,2-Dialkoxy-1,2-dibrom- 58
 1,2-Dibrom-1,2-diethoxy- 53, 64
 1,2-Dibrom-1,2-dimethoxy- 53
 1,2-Dibrom-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-1-nitro- **372**
 1,2-Dibrom-1,2-dinitro- **355**
 1,2-Dibrom-2-(2,4-dinitro-phenyl)-1-nitro- **372**
 1,2-Dibrom-1-ethoxy-
 aus Ethoxy-ethen/Brom **58**
 1,2-Dibrom-1-methoxy- 9
 1,2-Dibrom-2-(1-naphthyl)-1-nitro- **372**
 1,2-Dibrom-1-(4-nitro-phenoxy)- 63
meso-1,2-Di-tert.-butyloxy-1,2-dichlor- 40
 1,2-Dichlor-1,2-diethoxy- 62
 1,2-Dichlor-1-formyloxy- 109
 1,2-Dichlor-2-(4-methyl-phenyl)-1-trichlormethylthio- 153
 1,2-Dichlor-1-nitro- 385
 1,2-Dichlor-1-(4-nitro-phenoxy)- 62
 1,2-Dichlor-2-phenoxy-1-trichlormethylthio- 153
 1,2-Dichlor-2-phenyl-1-phenylthio- 147
 1,2-Dichlor-1-phenylthio- 147
 1,2-Dichlor-2-trichlormethylthio-1-phenoxy- 63
 1,2-Dichlor-1-(2-triethoxysilyl-ethoxy)- 62
 1,1-Diethoxy-2-ethylthio- **414**
 2-(2,5-Diethoxy-phenylthio)-1,1,1,2-tetrachlor- 151
 2-(2,5-Dimethoxy-phenylthio)-1,1,1,2-tetrachlor- 151
 1,2-Dimethoxy-2-phenyl-1,1,2-trichlor- **27**
 1,2-Dimethoxy-1,1,2-trichlor- **28**
 2,2-Dimorpholino-1-(4-fluor-phenyl)-1-oxo- 551
 2,2-Dimorpholino-1-(4-methoxy-phenyl)-1-oxo- 551
 2,2-Dimorpholino-1-(4-methyl-phenyl)-1-oxo- 551
 2,2-Dimorpholino-1-oxo-1-(2-thienyl)- **415**
 2,2-Dipiperidino-1-oxo-1-phenyl- **219**

Ethan (Forts.)

- 1-Dodecylthio-1-(N-methyl-benzolsulfonyl-amino)- 531
 1-Dodecylthio-1-(5-methyl-2-oxo-1,3-oxazolidino)- 531
 1-Dodecylthio-1-(2-oxo-pyrrolidino)- 531
 2-Ethoxy-1-(2-methoxy-ethoxy)-1,1,2-trichlor- 27
 1-Ethoxy-1,2,2,2-tetrabrom- 45, 63
 1-Ethoxy-1,3,3,3-tetrachlor-
 aus Ethoxy-ethen/Tetrachlormethan
 und Azo-bis-[isobutansäure-
 nitril] 71
 1-Ethoxy-1,2,2-tribrom-
 aus Diethyläther/Phosphor(V)-bromid 15
 1-Ethoxy-1,2,2-trichlor- 59
 2-Isocyanat-1,1,1,2-tetrachlor- 333
 1-Isopropoxy-2-methoxy-1,1,2-trichlor- 27
 2-Isopropylthio-1,1,1,2-tetrachlor- 151
 1-Jod-1-nitro- 359
 2-(4-Methoxy-phenylthio)-1,1,1,2-tetra-
 chlor- 151
 1-Methoxy-1,2,2,2-tetrachlor-
 aus Chloral mit Phosphor(V)-chlorid
 bzw. Thionylchlorid 43
 1-(N-Methyl-anilino)-1-phenylthio- 506
 1-(4-Methyl-benzolsulfonylamino)-1-(5-
 methyl-2-oxo-1,3-oxazolidino)- 605, 606
 1-(5-Methyl-2-oxo-1,3-oxa-
 zolidino)-1-octylthio- 531
 1-(5-Methyl-2-oxo-1,3-oxazolidino)-1-(2-oxo-
 1,3-oxazolidino)- 606
 1-(5-Methyl-2-oxo-1,3-oxa-
 zolidino)-1-phenylthio- 531
 1-(4-Methyl-phenylthio)-1-(1,3-thiazol-2-
 yl-amino)- 505
 2-Methylsulfonyl-2-methylthio-1-oxo-1-
 phenyl- 410
 1-Methylthio-2-oxo-2-phenyl-1-phenylsul-
 fonyl- 410
 1-Methylthio-1-phenylthio- 409
 1-Morpholino-1-phenylthio- 506
 1-Nitro-1,2,2,2-tetrachlor- 369
 1-Octylthio-1-(2-oxo-pyrrolidino)- 531
 1-Phthalimido-1,2,2-tribrom- 318
 1-(2-Propinyloxy)-1,2,2-trichlor- 37
 1,1,2,2-Tetrakis-[ethylsulfonyl]- 461
 1,1,2,2-Tetramorpholino- 577
 1,1,2,2-Tetrapiperidino- 577
 1-Thiocyanat-1,2,2-trichlor- 157

Ethanol

- 2-Brom-2-nitro-1-phenyl-
 aus Benzaldehyd/Brom-nitro-methan 383
 2-Methoxy-1,1,2-triphenyl- 12

Ether

- Bis-[3-ammonioyriden-2-alkenyl]- ; -Salz 245
 Bis-[1-brom-2,3,3-trichlor-2-propenyl]- 80
 Bis-[1-chlor-alkyl]- 81
 Bis-[1-chlor-butyl]- 82
 Bis-[1-chlor-2,2-difluor-ethyl]- 80
 Bis-[chlor-ethyl]- 2, 82
 Bis-[3-chlor-1-isopropyl-3-methyl-butyl]- 11
 Bis-[chlormethyl]- 2, 11, 43, 46, 51, 78, 79,
 81, 84, 85, 91, 96, 126

Bis-[1-chlor-2-methyl-propyl]- 11

aus Bis-[1-chlor-2-methyl-propyl]-ether/
 Chlorwasserstoff sowie 2-Methyl-
 propanal 81

Bis-[1-chlor-pentyl]- 82**Bis-[1-chlor-propyl]- 82****Bis-[1-chlor-2,2,2-trifluor-ethyl]- 83**

Bis-[5,5-dimethyl-3-morpholinoyliden-cyclo-
 hexenyliden]- ; -bis-[trifluormethansul-
 fonat]

aus 5,5-Dimethyl-1-morpholino-3-oxo-
 cyclohexen und Trifluormethansulfon-
 säureanhydrid 245

Bis-[1-jod-alkyl]- 82**Bis-[1-jod-ethyl]- 80****Bis-[jodmethyl]-**

aus 1,3,5-Trioxan/Jod-trimethyl-
 silan 80

Bis-[1,2,2,2-tetrachlor-ethyl]- 82

(1-Brom-ethyl)-(2-chlor-ethyl)- 59

(1-Brom-2,2,2-trifluor-ethyl)-(2-chlor-1,1,2-
 trifluor-ethyl)-

aus (2-Chlor-1,1,2-trifluor-ethyl)-(2,2,2-
 trifluor-ethyl)-ether/Brom 19

F**Formamid**

N,N-Bis-[chlormethyl]- 282

N-Chlormethyl-N-methyl- 282, 299

aus N-Methyl-formamid/Polyoxy-
 methylen 563

N-Chlormethyl-N-phenyl-

aus N-[(4-Chlor-phenylthio)-methyl]-
 N-phenyl-formamid und
 Sulfurylchlorid 311

N-[(4-Chlor-phenylthio)-methyl]-N-
 phenyl- 311

N-(1,2-Dibrom-2,2-dichlor-ethyl)- 317

N-Methyl-N-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)- 284, 296

N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)- 283, 284, 293, 317
 aus Thionylchlorid/N-(1-Hydroxy-2,2,2-
 trichlor-ethyl)-formamid 294

Fumarsäure

-bis-[1,2,2,2-tetrachlor-ethylester] 102

-chlorid-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) 95

G**Glutarsäure**

-benzylester-chlormethylester

aus Tetraäthylammonium-benzyl-
 glutarat und Chlor-jod-methan 89

2,4-Dibrom-2,4-dinitro- ; -dinitril 356

D-Glycerin

1-O-(2,3,5,6-Di-O-isopropyliden- β -D-glucopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- 771

1-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-
 2,3-O-isopropyliden-

aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose/
 Natriumhydrid 771

1-O-(2,3,4-Tri-O-benzyl- α -/ β -D-mannopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- 771

H

Harnstoff

N'-Aryl-N-chlormethyl-N-(2,2-dimethoxyethyl)- 337
 1,3-Bis-[chlormethyl]-1,3-bis-[ethoxy-carbonyl-methyl]- 339
 1,3-Bis-[1-halogen-alkyl]- 337
 1,3-Bis-[1,2,2,2-tetrachlor-ethyl]- 339
 3-tert.-Butyl-1-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)- 339
 3-Carbonylen-1-(1-chlor-alkyl)- 329
 1-Chlormethyl-3,3-diethyl-1-methyl- 338
 3-Chlormethyl-1,1-dimethyl-3-(ethoxy-carbonyl-methyl)- 339
 3-(3,4-Dichlor-phenyl)-1-methyl-1-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)- 339
 1,1-Diphenyl-3-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)- 340
 3-(2-Fluor-phenyl)-1-methyl-1-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)-
 aus 3-(2-Fluor-phenyl)-1-methyl-harnstoff/Thionylchlorid 338
 1-(1-Halogen-alkyl)- 337
 3-Phenyl-1-(phenylthio-methyl)-
 aus (Phenylthio-methyl)-isocyanat/
 Anilin 541
 N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)- 340
 Thiomethyl- 540

Heptan

2-Azido-2-methylthio- 493
 1,1-Bis-[ethylthio]- 428, 440
 2,2-Bis-[ethylthio]- 428
 1,1-Bis-[methylthio]- 440
 1,1-Bis-[phenylthio]- 460
 1-Brom-1-nitro-6-oxo- 382
 2,4,6-Trichlor-2,4,6-trinitro- 360

Heptandisäure

-benzylester-chlormethylester 99

2-Heptanol

6-Ethoxy-3-methyl- 12

2-Hepten

6,6-Bis-[ethylthio]-2-methyl- 432

2-Heptin

1,1-Bis-[dimethylamino]- 610

1,4-Hexadien

6,6-Bis-[methylthio]-5-methyl-2-(4-methyl-3-cyclohexenyl)- 467

Hexan

1,6-Bis-[chlor-methoxy]- 2
 1-Brom-1-nitro-2-phenyl- 381
 5-Chlor-5-nitro-2-oxo- 384
 1,1,6,6-Tetrakis-[phenylthio]- 478

Hexansäure

2-Butyl- ; -jodmethylester 92
 4-Chlor-4-nitro- ; -ethylester 384

4-Chlor-4-nitro- ; -nitril
 aus Acetonitril/Benzyl-triethylammoniumchlorid und 1-Chlor-1-nitro-propan/Acrylsäure-nitril 383

4-Chlor-4-nitro-5-(2-tetrahydropyran-yl)- ; -nitril 358

2-Hexen

6,6-Bis-[methylthio]-5-(1-hydroxy-ethyl)-2-methyl- 462

3-Hexen

2,5-Dibrom-1,6-dihydroxy-3,4-dimethyl-2,5-dinitro- 356

4-Hexensäure

2,3-Dibrom-2-ethoxy-6,6,6-trifluor-5-trifluormethyl- ; -cyclohexylamid 64

Hydrazin

1-(2-Chlor-ethyl)-2-(dimethylamino-methyl)-1-methyl- 595
 1-Chlormethyl-1,2-dimethoxycarbonyl- 389
 1-(1-Chlor-1-methyl-ethyl)-1-ethoxy-carbonyl-2-isopropyliden- 389

Hydrazinium

1-Alkyliden-2-phenyl- ; -Salz 389
 Bis-[alkyliden]- ; -Salz 388
 Bis-[1,2-bis-(benzyliden)-1-methyl- ;]-hexachlorostannat 388
 1,2-Dimethyl-1-isopropyliden- ; -perchlorat 388

Hydroxylamin

N-Alkyl(Aryl)-N-[alkyl(aryl)thio-methyl]-aus N-Alkyl(Aryl)-hydroxylamin/Formaldhyd/Thiol 500
 N-(Alkylthio-methyl)- 499
 N-Benzyl-N-(benzylthio-methyl)- 500
 N-Benzyl-N-[(4-methyl-phenylthio)-methyl]-500
 N-(Benzylthio-methyl)-N-methyl- 500
 N-(Benzylthio-methyl)-N-phenyl- 500
 N,N-Bis-[alkylthio-methyl]- 499
 N,N-Bis-[1H-benzotriazolomethyl]-aus Hydroxylamin-Hydrochlorid/1-Hydroxymethyl-1H-benzotriazol 555
 N,N-Bis-[benzylthio-methyl]- 499
 N,N-Bis-[cyclohexylthio-methyl]- 499
 N,N-Bis-[pentylthio-methyl]- 499
 N,N-Bis-[phenylthio-methyl]- 499
 N,N-Bis-[propylthio-methyl]- 499
 N-(Cyclohexylthio-methyl)-N-methyl- 500
 N-Methyl-N-(pentylthio-methyl)- 500
 N-Methyl-N-(propylthio-methyl)- 500
 N-Phenyl-N-(phenylthio-methyl)- 500

Hydroxylammonium

O-Alkyl-N-alkyliden-N-ethyl- ; -tetrafluoroborat
 aus Trithyloxonium-tetrafluoroborat/O-Alkyl-oxime 342
 N-Benzyliden-O,N-dimethyl- ; -methylsulfat 344

Hydroxylammonium (Forts.)

N-tert.-Butyl-N-ethyliden- ; -tetrafluoroborat 343

O,N-Dimethyl-N-isopropyliden- ;
-perchlorat 343

I**Imin**

s. u. Amin

Isocyanat

(2,2-Dichlor-ethenyl)- 340

(1-Halogen-alkyl)- 326

(Organothio-methyl)- 540

(Phenylthio-methyl)- 541

(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)- 340

Isothiocyant

N-(1-Halogen-alkyl)- 326

K**Kieselgel**

Imprägnierung 437

Kohlensäure

-bis-[1-brom-ethylester] 128

-bis-[1-chlor-ethylester] 132

-bis-[chlormethylester] 127

-bis-[1-chlor-2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethylester] 126, 135

-bis-[jodmethylester] 131

-(1-brom-alkylester) 129

-(brom-cyclohexyl-methylester)-(2,2,2-trichlor-ethylester) 132

-(1-brom-ethylester)-ethylester 131, 134

aus Bromwasserstoff/Kohlensäure-ethylester-ethylester 135

aus Dimethylformamid/Kohlensäure-(1-chlor-ethylester)-ethylester 129

aus Kohlensäure-diethylester/
1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluor-ethan/Brom 128

-(1-brom-ethylester)-(1-methyl-ethylester) 131, 135

aus Kohlensäure-(1-chlor-ethylester)-(1-methyl-ethylester)/Hexabutylguanidinium-chlorid/Bromwasserstoff 129

-(1-brom-ethylester)-octylester 135

-(1-brom-ethylester)-phenylester 132, 135
aus Kohlensäure-(1-chlor-ethylester)-phenylester/Tetrabutyl-ammoniumbromid und Brom-trimethyl-silan 129

-tert.-butylester-jodmethylester 129

-tert.-butylester-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl-ester)
aus tert.-Butanol und Chlor-ameisensäure-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl-ester)/Pyridin 130

-(α -chlor-benzylester)-(1-methyl-ethenyl-, ester) 132

-(chlor-cyclohexyl-methylester)-cyclohexylester 134

-(1-chlor-ethylester)-chlorid 137

-(1-chlor-ethylester)-cyclohexylester 133

-(1-chlor-ethylester)-(2,2-dichlor-ethenylester) 132

-(1-chlor-ethylester)-(2,2-dimethyl-propylester) 127, 133

-(1-chlor-ethylester)-ethylester 127, 133, 135
aus Kohlensäure-diethylester/

Chlor 128

aus Kohlensäure-ethylester-trichlormethylester/Acetaldehyd 135

-(1-chlor-ethylester)-(2-furylester) 133

-(1-chlor-ethylester)-methylester 133

-(1-chlor-ethylester)-(1-methyl-ethylester) 133

-(1-chlor-ethylester)-phenylester

aus Chlor-ameisensäure-phenylester und Acetaldehyd/Pyridin 132

-(1-chlor-ethylester)-piperidid 140

aus Chlor-ameisensäure-(1-chlor-ethylester) und 1,8-Bis-[dimethyl-amino]-naphthalin 139

-chlorid-chlormethylester 124

-chlormethylester-cyclohexylester

aus Cyclohexanol und Pyridin/

Chlor-ameisensäure-chlormethylester 130

-chlormethylester-(2,4-dinitro-phenylester)- 133

-chlormethylester-ethylester 133

-chlormethylester-(3-methyl-butylester) 133

-chlormethylester-methylester 127

-chlormethylester-(4-nitro-benzylester) 133

-chlormethylester-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl-ester) 132

-(1-chlor-2-methyl-propylester)-(4-methyl-piperazid) 139

-(1-chlor-propylester)-cyclopentylester 134

-(1-chlor-propylester)-morpholid 138

-cyclohexylester-(cyclohexyl-jod-methylester) 131

-(α ,2-dichlor-benzylester)-(2,5-dioxo-pyrrolidino-ester) 134

-(2,2-dimethyl-propylester)-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) 127

-(2,5-dioxo-pyrrolidinoester)-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) 134

-(1-jod-alkylester) 129

-(1-jod-ethylester)-methylester 131

-(1-jod-ethylester)-(1-methyl-ethylester) 131

-(1-jod-ethylester)-phenylester 132

-jodmethylester-(3-methyl-butylester)
aus Kohlensäure-chlormethylester-(3-methyl-butylester)/Natrium-jodid 129

-jodmethylester-methylester 131

-morpholid-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) 140

-(pentafluor-phenylester)-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) 134

-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester)-(2,2,2-trichlor-ethylester) 134

-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester)-(2-trimethylsilyl-ethylester) 134

Kupfer

Bis-[3-arylo-2,4-dioxo-pentan]-

aus Kupfer(II)acetat-Hydrat/

3-Arylo-2,4-dioxo-pentan 396

M**Malonsäure**

Anilino-brom- ; -diethylester 236
 Anilino-brom- ; -diethylester-Hydrobromid 236
 Benzoylamino-brom- ; -diethylester **288**
 Brom-[2-bromacetyl-4-methoxy-anilino]- ;
 -diethylester **289**
 [2-Brom-1-(4-dimethylamino-phenyl)-2-nitro-ethyl]- ; -dimethylester 380
 (2-Brom-2-nitro-ethyliden)- ; -dimethylester **354**
 -[(α -chlor-benzyl)-methyl-amid]-nitril **314**
 Chlor-chlorsulfenyl- ; -diethylester 166
 Chlor-(2-oxo-pyrrolidino)- ; -diethylester 301
 Chlor-phthalimido- ; -ester-nitril 319
 Dichlor- ; -bis-[bis-(chlormethyl)-amid] 287
 Dichlor- ; -bis-[chlormethyl-amid] 287
 Dinitro- ; -ethylester-nitril 618
 Ethyl-(1-methyl-1-nitro-ethyl)- ; -diethylester 349
 Ethyl-(1-methyl-1-nitro-ethyl)- ; -dinitril 349
 Isopropyl- (1-methyl-1-nitro-ethyl)- ;
 -diethylester 349
cis-(6-Methyl-tetrahydropyran-2-yl)- ;
 -dimethylester 9

Methan

Acetoxy-aryl-chlor-
 aus Acetylchlorid/Zinkchlorid und
 Aldehyd **95**
 [1-Acetoxy-2-(azidomethyl)-ethoxy]-chlor-
 50
 Acetoxy-brom- 90, 99
 Acetoxy-brom-(4-methyl-phenyl)- **95**
 Acetoxy-(4-brom-phenyl)-chlor- **95**
 Acetoxy-chlor-(4-cyan-phenyl)- **95**
 Acetoxy-chlor-(3-nitro-phenyl)- **95**
 Acetoxy-chlor-phenyl- **95**
 (2-Acetoxy-ethoxy)-brom- 35
 (2-Acetoxy-ethoxy)-chlor- 35
 [4-(Acetoxy-methyl)-phenoxy]-chlor- 41
 (4-Acetyl-phenoxy)-chlor- 42, **76**
 Acetylthio-tert.-butylthio-(4-chlor-phenyl)- 420
 Acetylthio-(4-chlor-phenyl)-(4-methoxy-phenylthio)- 420
 Acetylthio-(4-chlor-phenyl)-(4-nitro-phenylthio)- 420
 Acetylthio-(4-chlor-phenyl)-nonylthio- 420
 Acetylthio-(4-chlor-phenyl)-phenylthio- 420
 Acetylthio-(2-dimethylaminocarbonyl-ethylthio)-phenyl- 420
 Acyloxy-chlor- 3, 8, 87, 88
 Alkoxy-brom- 51
 Alkoxy-chlor- 37, 43, 74
 aus Chlorwasserstoff/Alkohol und
 Bis-[chlormethyl]-ether **47**
 Alkylamino-hydroxy- 557
 Allyloxy-halogen- 51
 Amino-arylthio- 497
 [(6-Amino-hexanoyl)-benzyl-amino]-(methoxy-carbonyl-amino)-
 aus Natriummethanolat/Brom/[(6-Amino-hexanoyl)-benzyl-amino]-acetamid **549**
 [(6-Amino-hexyl)-benzyl-amino]-methylamino-
 550

Amino-nitramino-
 aus Natrium-alkylnitramid/
 Chlormethyl-dialkyl-amin **594**
 Anilino-benzylthio-phenyl- 516, 517
 Anilino-(2-naphthylthio)-phenyl- 516, 517
 Aryl-methylthio-phenylsulfonyl- 407
 aus Natriumhydrid/Dimethylsulfoxid/
 Dimethylsulfoxid/Benzyl-phenyl-
 sulfon/Dimethyl-disulfan **408**
 Aryloxy-chlor- 42, 74
 aus Chlor-tris-[triphenylphosphan]-
 rhodium/Aryloxy-essigsäure-
 chlorid **75**
 Arylthio-brom- 150
 Arylthio-chlor- 150, 158
 Azido-benzylthio- 488
 Azido-dimethylamino- 595
 (2-Azido-ethoxy)-chlor- 48
 Azido-ethylthio- 488
 Azido-methylthio- 488
 Azido-organothio-
 aus Chlor-organothio-methan/
 Natriumazid **488**
 Azido-phenylthio- 488
 Azido-piperidino- 597
 Benzoylamino-cyclohexylsulfonyl- **495**
 Benzoylamino-(4-methyl-benzolsulfonyl)- **495**
 Benzoylamino-phenyl-phenylthio-
 aus Benzoylamino-piperidino-phenyl-
 methan/Thiophenol **495**
 Benzoylamino-phenyl-piperidino-
 aus Benzaldehyd/Piperidin/Benzamid
580
 Benzoylamino-phenylsulfonyl-
 aus Benzolsulfinsäure und Benzoyl-
 amino-diethylamino-methan/
 Natriumhydroxid **495**
 Benzoylamino-piperidino- 564
 (2-Benzoyloxy-ethyl)-chlor- 49
 Benzyl-bis-[methylthio]- 480
 (Benzyl-ethyl-amino)-(formyl-methyl-amino)-
563
 Benzyl-(1-jod-2-methyl-propyl)- 150
 Benzyl-methylthio-methylsulfinyl-
 aus Benzyl-bis-[methylthio]-methan/
 Wasserstoffperoxid **480**
 Benzyloxy-brom- 9
 Benzyloxy-chlor- 6, 12, 19, **47**, 48
 [1-(Benzyloxy-methyl)-2-butyloxy-ethoxy]-
 chlor- 49
 Benzylsulfonyl-nitro-phenyl- **485**
 Benzylthio-brom-phenyl- 145
 Benzylthio-(3-carboxy-anilino)-phenyl- 516, 517
 Benzylthio-chlor-(4-methyl-phenyl)- 157
 Benzylthio-jod- 150
 Benzylthio-methylthio- 409
 Bis-[acylamino]- 563, 570
 Bis-[N-alkyl-hydroxylamino]-
 aus N-Alkyl-hydroxylamin-Hydrochlorid/
 Formaldehyd **570**
 Bis-[benzoylamino]-
 aus Benzamid/Formaldehyd **563**
 Bis-[benzyl-methyl-amino]- 219
 Bis-[benzylthio]-(2-chlor-phenyl)- **433**
 Bis-[benzylthio]-(4-chlor-phenyl)- **433**
 Bis-[benzylthio]-(4-methoxy-phenyl)- **433**

Methan (Forts.)

- Bis-[benzylthio]-(4-nitro-phenyl)- **433**
 Bis-[benzylthio]-phenyl- **433, 435**
 Bis-[4-brom-phenyl]- 413
 Bis-[butylthio]- 411
 aus Butyl-lithium/Bis-[diphenyl-
 thiophosphinothio]-methan **480**
 Bis-[tert.-butylthio]-phenyl- **435**
 Bis-[chlor-acetoxy]- 96
 Bis-[chlor-methoxy]- 84
 Bis-[N-cyclohexyl-hydroxylamino]- 570
 Bis-[cyclohexylthio]-phenyl- **435**
 Bis-[diethylamino] 219
 Bis-[dimethylamino]- 217, 218, 220
 Bis-[dimethylamino]-(4-methoxy-phenyl)-
 219
 Bis-[dimethylamino]-phenyl- 219
 Bis-[1,3-diphenyl-2-triazeno]- 551
 Bis-[N-ethyl-hydroxylamino]- 570
 Bis-[ethyl-methyl-amino]- 219
 Bis-[ethylthio]- 411, 455
 Bis-[ethylthio]-cyclohexyl- 410
 Bis-[ethylthio]-diphenyl- **428**
 Bis-[ethylthio]-(4-methoxy-phenyl)- **428**
 Bis-[ethylthio]-phenyl- 410, **428**
 aus Tris-[ethylthio]-boran/
 Benzaldehyd **438**
 Bis-[N-isopropyl-hydroxylamino]- 570
 Bis-[N-methyl-hydroxylamino]- 570
 Bis-[3-methyl-phenylthio]- 413
 Bis-[4-methyl-phenylthio]- **435**
 Bis-[4-methyl-phenylthio]-(4-hydroxy-phenyl)- **435**
 Bis-[4-methyl-phenylthio]-phenyl- **435**
 (Bis-[2-methyl-propyl]-amino)-(formyl-methyl-
 amino)- **563**
 Bis-[methylthio]-(2-chlor-phenyl)- 456
 Bis-[methylthio]-(3-chlor-phenyl)- 456
 Bis-[methylthio]-(4-chlor-phenyl)- 456
 Bis-[methylthio]-(2-methoxy-phenyl)- 456
 Bis-[methylthio]-(4-methoxy-phenyl)- 456
 Bis-[methylthio]-(2-oxo-cycloheptyl)- **463**
 Bis-[methylthio]-(2-oxo-cyclohexyl)- **463**
 Bis-[methylthio]-(2-oxo-cyclooctyl)- **463**
 Bis-[methylthio]-(1-oxo-2-indanyl)- **463**
 Bis-[methylthio]-(1-oxo-2-tetralyl)- **463**
 Bis-[methylthio]-phenyl- 440
 Bis-[2-naphthylthio]- 413
 Bis-[organothio]-diaryl- 427
 Bis-[2-oxo-1,2-dihydro-3H-1,5-benzodiazepino]-
 551
 Bis-[phenylthio]- 409, 411, 413, **437**
 Bis-[phenylthio]-(4-chlor-phenyl)- **460**
 Bis-[phenylthio]-cyclohexyl- 450
 Bis-[phenylthio]-diphenyl- 446
 Bis-[phenylthio]-(3-oxo-cyclohexyl)- **454**
 Bis-[phenylthio]-(3-oxo-cyclopentyl)- **454**
 Bis-[phenylthio]-phenyl- **437**
 aus Phenyl-essigsäure/Phenylthio-
 (1,1,2-trimethyl-propyl)-boran
 und Dimethylsulfan-Tribromboran-
 Komplex **460**
 Bis-[N-propyl-hydroxylamin]- 570
 Bis-[1,2,3,4-tetrahydro-carbazolo]- 551
 Brom-(4-brom-butyloxy)- 35, 51
 Brom-(2-brom-ethoxy)-
 aus 1,3-Dioxolan/Thionylbromid **35**
 Brom-(3-brom-propyloxy)- 35
 Brom-dideutero-nitro- **353**
 Brom-methoxy- 4, 34, 39
 Brom-methoxy-phenyl- 37
 Brom-(4-methyl-phenylsulfonyl)-methylthio-
 185
 Brom-nitramino- 391, 393
 Brom-nitro- 347, 382
 aus Nitromethan/Natronlauge/
 Brom **351**
 Brom-nitro-phenyl-
 aus Natrium/Nitro-phenyl-methan
 und Brom **352**
 Brom-phenoxy- 2
 (3-Butenyloxy)-chlor- 51
 (2-Butenyloxy)-halogen- 51
 (tert.-Butyl-dimethyl-silyloxy)-chlor- 6, **42**
 tert.-Butyloxy-chlor- 3, 5, 14, 15, 32, **42**
 aus Butyloxy-acetylchlorid/
 Schwefelsäure **75**
 (4-tert.-Butyl-phenylthio)-chlor- 155
 tert.-Butylthio-chlor- 148
 tert.-Butylthio-chlor-phenyl- 143
 tert.-Butylthio-methylthio-phenyl- 456
 (tert.-Butyl-trichloracetyl-amino)-thiocyanat- **489**
 Carbazolo-deutero-phenylthio- 544
 (4-Carboxy-anilino)-(4-methyl-phenylthio)-
 516, 517
 (4-Carboxy-anilino)-(2-naphthylthio)-phenyl-
 516, 517
 (4-Carboxy-anilino)-phenyl-phenylthio- 516, 517
 (2-Chinolyl)-dipiperidino- 576
 (N-Chloracetyl-anilino)-isothiocyanat- **555**
 (N-Chloracetyl-anilino)-thiocyanat- **489**
 (N-Chloracetyl-2,6-diisopropyl-anilino)-iso-
 thiocyanat- **555**
 (N-Chloracetyl-2,6-diisopropyl-anilino)-
 thiocyanat- **489**
 (N-Chloracetyl-2,6-dimethyl-anilino)-isothio-
 cyanat-
 aus (N-Chloracetyl-2,6-dimethyl-anilino)-
 thiocyanat-methan/Butanon **555**
 (N-Chloracetyl-2,6-dimethyl-anilino)-thiocyanat-
 aus Chloracetyl-chlormethyl-(2,6-dimethyl-
 phenyl)-amin/Kaliumthiocyanat
 489
 Chlor-(2-chinolylthio)- 156
 (2-Chlor-N-chloracetyl-anilino)-isothiocyanat- **555**
 (2-Chlor-N-chloracetyl-anilino)-thiocyanat- **489**
 Chlor-[N-(α -chlor-benzyl)-anilino]-di-
 methylamino- 282
 Chlor-(α -chlor-benzyloxy)- 11
 Chlor-(4-chlor-2-butyloxy)- 48
 Chlor-(3-chlor-butyloxy)- 51, 52
 Chlor-(4-chlor-butyloxy)- 48, 51
 Chlor-chlorcarbonyloxy- 124
 Chlor-(4-chlor-2,6-dinitro-phenoxy)- **76**
 Chlor-(1-chlor-ethoxy)-
 aus Chlor-ethoxy-methan/
 Sulfurylchlorid **80**
 Chlor-(2-chlor-ethoxy)-
 aus Bis-[chlormethyl]-ether und
 Chlorwasserstoff/Kieselgel/
 Chlor-ethanol **51**
 Chlor-(4-chlor-phenylthio)- 155, 170
 Chlor-(4-chlor-phenyl)-(2,2,2-trifluor-ethoxy)- **33**

- Chlor-[1-(3-chlor-propyl)-hexyloxy]- 49
 Chlor-(2-cyan-phenoxy)- **76**
 Chlor-(4-cyan-phenyl)-nitro- **354**
 Chlor-cyclohexyloxy- 40, 49
 Chlor-(cyclopropylmethoxy)- 39
 (2-Chlor-N-dichloracetyl-anilino)-isothiocyanat- **555**
 (2-Chlor-N-dichloracetyl-anilino)-thiocyanat- **489**
 Chlor-(2,4-dichlor-phenoxy)- 2, 9
 Chlor-(3,4-dichlor-phenyl)-ethoxy- **33**
 Chlor-(3,4-dichlor-phenyl)-methoxy-
 aus Acetylchlorid/Thionylchlorid/
 3,4-Dichlor-benzaldehyd-O,O-di-
 methylacetal **32**
 Chlor-(3,4-dichlor-phenylthio)- 155
 Chlor-dideutero-methoxy- 42
 Chlor-difluor-(2,2,2-trifluor-ethoxy)- 18
 Chlor-(3,4-dimethoxy-phenyloxy)- 40
 Chlor-(2,2-dimethyl-3-phenyl-propyloxy)-
 48
 Chlor-(2,2-dimethyl-propanoyloxy)- 7
 Chlor-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy)- 50
 Chlor-[dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxy]-
 10
 Chlor-diphenyl-(2,4,6-trichlor-phenylazo)-
395
 Chlor-dodecylthio- 170
 Chlor-ethoxy- 10
 (1-Chlor-ethoxy)-diethoxy- 121
 Chlor-(2-ethoxy-ethoxy)-**47**
 Chlor-(2-ethoxy-ethylthio)- 157
 Chlor-(1-ethyl-propyloxy)- 49
 Chlor-ethylthio- 148, 170
 Chlor-(hexachlor-cyclohexyl)-trifluoracetox- 88
 Chlor-hexadecyloxy- **47**
 Chlor-(1,1,2,3,3,3-hexafluor-propyloxy)- 20
 Chlor-hydroxy- 13
 Chlor-(2-isopropyl-5-methyl-cyclohexyloxy)- 49
 Chlor-isopropyloxy- 5
 Chlor-methoxy- 1, 4, 8, 11, 34, 75, **76**
 aus Dimethoxy-methan/Methanol/Acetyl-
 chlorid **33**
 Chlor-(2-methoxy-benzoyloxy)- 7
 Chlor-(4-methoxy-benzoyloxy)- 7, **41**
 Chlor-(2-methoxy-ethoxy)- 5
 Chlor-methoxy-(4-methoxy-phenyl)- 33
 Chlor-(2-methoxy-phenoxy)- **76**
 Chlor-methoxy-phenyl- 1, 19, **33**
 aus Benzaldehyd/Methanol und Natriumsulfat
52
 Chlor-(4-methoxy-phenylthio)- 156
 Chlor-methoxy-(3-trifluormethyl-phenyl)- **33**
 Chlor-methoxy-trimethylsilyl- 42
 Chlor-(1-methyl-2-nitro-ethoxy)- 49
 Chlor-(1-methyl-4-phenyl-propyloxy)- 50
 Chlor-(4-methyl-phenylsulfonyl)-methylthio- 185
 Chlor-[4-(4-methyl-phenylsulfonyl)-phenoxy]-
76
 Chlor-(4-methyl-phenylthio)- 155, 157, 170
 Chlor-(2-methyl-2-propenyloxy)- 39
 Chlor-(1-methyl-2-propinyloxy)- 49
 Chlor-(2-methyl-propyloxy)- **47**, 48, 76
 Chlor-methylthio- 148, 170
 aus Bis-[methylthio]-methan/Chlor **152**
 Chlor-methylthio-phenyl- 144, 148
 Chlor-(1-methyl-2,2,2-trifluor-ethoxy)- 20
 Chlor-(1-naphthyl-methoxy)- **42**
 Chlor-nitramino- 391, 392
 Chlor-nitro- 381
 Chlor-(4-nitro-benzoylamino)- 283
 Chlor-(2-nitro-ethoxy)- 48
 Chlor-(2-nitro-phenoxy)- 46, 75
 Chlor-(4-nitro-phenoxy)- **76**
 Chlor-[4-(4-nitro-phenoxy)-ethoxy]- 48
 Chlor-(4-nitro-phenylthio)- 156, 170
 Chlor-nitrosamino- 390
 Chlor-nonyloxy-
 aus Paraformaldehyd/1-Octanol **46**
 Chlor-octyloxy- 46, **47**
 Chlor-organooxy- 2
 Chlor-organothio- 154
 Chlor-(pentachlor-phenylthio)- 155
 Chlor-phenoxy- **76**
 aus Methoxy-benzol/Tetrachlormethan/hv **17**
 (2-Chlor-phenyl)-dimorpholino- **575**
 (4-Chlor-phenyl)-dimorpholino- **575**
 Chlor-(1-phenyl-ethoxy)- **41**, 46
 Chlor-(2-phenyl-ethylthio)-
 aus Paraformaldehyd und 2-Phenyl-ethanthiol/
 Chlorwasserstoff **158**
 (4-Chlor-phenyl)-methylthio-phenylsulfonyl- **408**
 Chlor-(3-phenyl-propyloxy)- 48
 Chlor-phenylthio- 144, 148, 155, 170
 aus Methyl-phenyl-sulfoxid/Thionylchlorid **147**
 (4-Chlor-phenylthio)-diethylamino- **498**
 Chlor-phenyl-trifluoracetox- 88
 Chlor-[2-(2-phthalimido-ethoxy)-ethoxy]- 49
 Chlor-(2-propanoyloxy-ethoxy)- 49
 Chlor-(2-pyrimidylthio)- 156
 Chlor-(2,3,5,6-tetrachlor-phenylthio)- 155
 Chlor-tetradecyloxy- 48
 Chlor-(1,1,2,2-tetrafluor-ethoxy)- 20
 Chlor-(1,2,2,2-tetrafluor-ethoxy)-
 aus 1-Methoxy-1,2,2,2-tetrafluor-ethan/Chlor
19
 Chlor-tetrahydrofurfuryloxy- **47**
 Chlor-[4-(2-tetrahydrofuryloxy)-2-butyloxy]-
 42
 Chlor-(1,1,2,2-tetramethyl-propyloxy)- 39
 Chlor-thiocyanat- 156
 Chlor-(2,4,6-tribrom-phenylthio)- 155
 Chlor-(2,2,2-trichlor-ethoxy)- 5
 Chlor-trichlormethylthio- 197
 Chlor-(2,4,5-trichlor-phenoxy)- **76**
 Chlor-(2,4,5-trichlor-phenylthio)- 155
 Chlor-(2,2,2-trifluor-ethoxy)- 48
 Chlor-(1,2,2-trimethyl-propyloxy)- 49
 Chlor-(2-trimethylsilyl-ethoxy)- 5, 9, 10, 12, 48
 Chlor-(3-trimethylsilyl-2-propinyloxy)- 48
 Cyclohexyl-jod-pentanoyloxy- **92**
 (Cyclohexyl-methyl-amino)-(formyl-methyl-
 amino)- **220**, **563**
 Dialkylamino-(formyl-methyl-amino)-
 aus sek. Amin und Triethylamin/N-(Chlor-
 methyl)-N-methyl-formamid **563**
 Dialkylamino-hydroxy- 557
 Dialkylamino-organothio-
 aus sekundärem Amin/Formaldehyd/Thiol
497
 Dibenzylamino-(formyl-methyl-amino)- **563**
 Dibutylamino-(formyl-methyl-amino)- **563**

Methan (Forts.)

(2,4-Dichlor-phenoxy)-jod- 2, 12
 aus Chlor-(2,4-dichlor-phenoxy)-methan/
 Natriumjodid 31
 (2,4-Dichlor-phenyl)-methylthio-succinimido- 323
 Dicyclohexylamino-(formyl-methyl-amino)- 563
 Diethylamino-(2-ethoxy-benzoylamino)- 565
 Diethylamino-isopropylthio- 498
 Diethylamino-(4-methyl-phenylthio)- 498
 Diethylamino-(2-methyl-propylthio)- 498
 Dihexylamino-(formyl-methyl-amino)- 563
 Diisopropylamino-(formyl-methyl-amino)- 563
 (4-Dimethylamino-phenyl)-dimorpholino- 575
 (4-Dimethylamino-phenyl)-dipiperidino- 575
 Dimethylamino-(methyl-nitramino)- 595
 Dimorpholino-(2-methoxy-phenyl)- 575
 Dimorpholino-(4-methyl-phenyl)- 575
 Dimorpholino-(2-nitro-phenyl)- 576
 Dimorpholino-(4-nitro-phenyl)- 576
 Dimorpholino-phenyl- 575
 Dimorpholino-(2-pyridyl)- 576
 (2,2-Dinitro-2-fluor-ethylamino)-(methyl-nitramino)- 562
 (2,6-Dioxo-5-fluor-1,2,3,6-tetrahydropyrimido)-
 methylthio-phthalimido- 277
 Diphenoxy- 414
 Diphenoxy-phenyl- 414
 Dipiperidino- 217, 219
 Dipiperidino-(4-methyl-phenyl)- 575
 Dipiperidino-phenyl- 575
 Dipiperidino-(2-pyridyl)- 576
 Dipropylamino-(formyl-methyl-amino)- 563
 Dipyrrolidino- 219
 Disuccinimido- 556
 (2-Ethoxy-benzoylamino)-morpholino- 565
 (2-Ethoxy-benzoylamino)-piperidino- 565
 (N-Ethoxycarbonyl-4-ethoxycarbonylamino-
 anilino)-(N-methyl-anilino)- 568
 (Ethyl-nitramino)- 597
 Ethylsulfonyl-nitro-phenyl- 485
 Ethylthio-jod-phenyl- 150
 Ethylthio-(1-naphthyl)-succinimido- 323
 Ethylthio-succinimido-phenyl- 323
 (2-Furyl)-morpholino-phenylthio- 506
 (2-Furyl)-phenylthio-pyrrolidino- 506
 (1-Hydroxy-cycloalkyl)-tris-[methylthio]-
 aus Tris-[methylthio]-methan/Butyllithium 454
 (1-Hydroxy-cycloheptyl)-jod-phenylsulfinyl- 175
 (1-Hydroxy-cyclooctyl)-jod-phenylsulfinyl- 175
 (1-Hydroxy-cyclopentyl)-jod-phenylsulfinyl- 175
 (2-Hydroxy-phenyl)-dimorpholino- 575
 Isocyanat-methylthio-
 aus Methylthio-acetylchlorid/Natriumazid 484
 Isocyanat-phenylthio- 484
 Isopropylthio-morpholino- 498
 Jod-methoxy- 31, 32
 aus Jod-trimethyl-silan/Dimethoxymethan 36
 Jod-nitramino- 391, 393
 Jod-phenyl-phenylthio- 150
 Jod-propyloxy- 3
 Jod-(2-trimethylsilyloxy-ethoxy)- 35
 Jod-(2-trimethylsilyloxy-ethylthio)- 150
 (4-Methoxy-phenyl)-methylthio-phenylsulfonyl- 408
 (N-Methyl-anilino)-piperidino- 596
 (N-Methyl-anilino)-pyrrolidino- 596
 (Methyl-nitramino)-morpholino- 597

(Methyl-nitramino)-piperidino- 597
 1-(5-Methyl-2-oxo-1,3-oxazolidino)-1-(2-oxo-
 pyrrolidino)- 605
 (4-Methyl-phenyl)-methylthio-phenylsulfonyl- 408
 (4-Methyl-phenylsulfonyl)-nitro-phenyl- 485
 (2-Methyl-propylthio)-morpholino- 498
 (4-Methyl-phenylthio)-phenyl-(4-pyridylamino)-
 505
 (4-Methyl-phenylthio)-(2-pyridylamino)- 505
 (4-Methyl-phenylthio)-(4-pyridylamino)- 505
 Methylthio-(4-nitro-phenyl)-phenylsulfonyl- 408
 Methylthio-phenyl-phenylsulfonyl- 408
 Methylthio-phenylthio- 409
 Methylthio-succinimido- 323
 4-(4-Methyl-5-thiono-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-
 2-yl)-(2-methylthio-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thio)-
 414
 (N-Methyl-2,4,6-trichlor-anilino)-piperidino- 596
 (N-Methyl-2,4,6-trichlor-anilino)-pyrrolidino- 596
 Morpholino-phenyl-phenylthio- 506
 Morpholino-phenylthio- 498
 Nitramino-organothio-
 aus Natrium/Thiol/Alkyl-chlormethyl-nitramin
 490
 Nitro-phenyl-phenylsulfonyl- 485
 Nitro-phenylsulfonyl- 485
 Octylthio-phenyl-pyrrolidino- 506
 Octylthio-(2-pyridyl)-pyrrolidino- 506
 Piperidino-(2,4,6,N-tetramethyl-anilino)- 596
 Pyrrolidino-(2,4,6,N-tetramethyl-anilino)- 596

N**Nitramin**

Aminomethyl-
 aus Natrium-alkylnitramid/Chlormethyl-
 dialkyl-amin 594
 (Benzylthio-methyl)-methyl- 490
 Bis-[chlormethyl]- 392
 Brommethyl- 391, 393
 (1-Chlor-alkyl)- 391
 (1-Chlor-ethyl)- 393
 (2-Chlor-ethyl)-chlormethyl- 392
 Chlormethyl- 391, 392
 Chlormethyl-propyl- 393
 (1,2-Dibrom-3-oxo-3-phenyl-propyl)-methyl- 393
 Ethyl-(ethylthio-methyl)- 490
 Ethyl-(methylthio-methyl)- 490
 Ethyl-(phenylthio-methyl)- 490
 (Ethylthio-methyl)-methyl- 490
 Jodmethyl- 391, 393
 Methyl-[(4-methyl-phenylthio)-methyl]- 490
 Methyl-(methylthio-methyl)- 490
 Methyl-(phenylthio-methyl)- 490
 Methyl-(propylthio-methyl)- 490
 (Organothio-methyl)-
 aus Thiol/Alkyl-chlormethyl-nitramin/Natrium
 490

Nitrosamin

Alkyl-chlormethyl-
 aus Nitrosylchlorid-Lösung/Formaldehyd-
 alkylimin 391
 tert.-Butyl-chlormethyl- 391
 tert.-Butyl-[(2,3-dichlor-phenylthio)-methyl]- 522

(Butyloxy-methyl)-methyl- 391

Chlormethyl- 390

Chlormethyl-isopropyl- 391

Chlormethyl-methyl- 390, 391

Chlormethyl-propyl- 391

[1-(2,3-Dichlor-phenylthio)-ethyl]-ethyl- 522

(2,3-Dichlor-phenylthio)-methyl- 522

Ethyl-(1-ethylthio-ethyl)- 522

(Ethylthio-methyl)-methyl- 522

(Ethylthio-methyl)-propyl- 522

(1-Halogen-alkyl)- 390

O

2,6-Octadien-dial

4,5-Bis-[dimethylamino-methylen]- ; -bis-[dimethyl-iminium]-diperchlorat 260

Octan

1-Benzylthio-1-pyrrolidino- 506

2,2-Bis-[ethylthio]- 427

1,1-Bis-[phenylthio]- 460

1-Brom-1-nitro- 353, 359

1.-tert.-Butylthio-1-pyrrolidino- 506

1-Chlor-1-nitro- 359

1,2-Dichlor-1-phenylthio- 147

1-(2-Diisopropylamino-ethylthio)-1-pyrrolidino- 506

1-Phenylthio-1-pyrrolidino- 506

Octansäure

-chlormethylester 93

1,3,5-Octatrien

9,9-Bis-[methylthio]-8-oxo-1-phenyl- 463

1,3,6-Octatrien

2,6-Dimethyl-8-(4-methyl-phenylsulfonyl)- 185

2,5,7-Octatrien

1-Chlor-3,7-dimethyl-1-(4-methyl-phenylsulfonyl)- 185

2-Octen

1,1-Bis-[methylthio]-3-methyl- 467

Orthoameisensäure s. u. Methan

Oxalsäure

-bis-[bis-(chlormethyl)-amid] 287

-bis-[1-brom-3-phenyl-2-propenylester] 101

-bis-[chlormethyl-amid] 287

P

2,4-Pentadiensäure

-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylester) 102

Pentan

1-Acetoxy-4,4-difluor-1,3,3,5,5,5-hexachlor- 116

1-Acetoxy-1,3,3,5-tetrachlor-

aus 1,1,1,3-Tetrachlor-propan/Acetoxy-ethen

115

3-Arylazo-3-brom-2,4-dioxo-

aus Bis-[3-arylazo-2,4-dioxo-pentan]-kupfer 396

3-Arylazo-3-chlor-2,4-dioxo- 397

1,1-Bis-[benzylthio]-2,3,5-trihydroxy- 421

1,1-Bis-[dimethylamino]-2-diazo-4,4-dimethyl-3-oxo- 610

3,3-Bis-[ethylthio]- 440

1,1-Bis-[ethylthio]-2,3,5-trihydroxy- 421

1,1-Bis-[isopropylthio]-2,3,5-trihydroxy- 421

1,1-Bis-[methylthio]-2,3,5-trihydroxy- 421

3,3-Bis-[pentylthio]- 431

3,3-Bis-[phenylthio]- 435

1,1-Bis-[phenylthio]-2-oxo-5-phenyl- 448

1,1-Bis-[phenylthio]-4-oxo-2-phenyl- 454

1,1-Bis-[phenylthio]-2-oxo-5-phenylsulfonyl- 448

3-Brom-3-(5-chlor-2,4-dimethoxy-phenylazo)-2,4-dioxo- 396

1-Brom-5-chlor-3,3-dimethyl-1-[4-(methoxyimino-methyl)-phenoxy]-2-oxo- 23

1-Brom-5-(4-chlor-phenoxy)-3,3-dimethyl-1-(4-fluor-phenoxy)-2-oxo- 24

3-Brom-3-(3-chlor-phenylazo)-2,4-dioxo- 396

3-Brom-2,4-dioxo-3-(3-nitro-phenylazo)- 396

3-Brom-2,4-dioxo-3-phenylazo- 396

2-Brom-2-nitro-

aus 2-Hydroximino-pentan/N-Brom-succinimid 367, 368

3-Chlor-3-chlordisulfano-2,2,4,4-tetramethyl- 164

2-Chlor-4,4-dimethyl-2-nitro- 367

4-(Chlor-methoxy)-octafluor-3-oxo-2-trifluor-methyl- 20

2,4-Dibrom-2,4-dinitro- 355

2,3-Dibrom-4-methyl-2-nitro- 371

1-Ethoxy-3,3,4,4,5,5,5-heptafluor-1-jod- 72

Pentanal

4-Chlor-4-nitro- 384, 387

Pentanol

4-Chlor-4-nitro- 387

Pentansäure

5-Acyloxy-5-chlor- ; -nitril 120

2-[(Benzylthio-methyl)-amino]-4-methyl- 498

2,2-Bis-[ethylthio]-5-(2,2-bis-[ethylthio]-propanoyl-amino)- ; -methyramid 422

4,4-Bis-[phenylthio]- ; -ethylester 432

5,5-Bis-[phenylthio]- ; -methylester 460

2-Brom-2-nitro- ; -ethylester

aus Kaliumhydroxid/2-Nitro-pentansäure-ethylester/Brom 352

4-Brom-4-nitro- ; -methylester 358

2-Chlor-2-chlorsulfonyl- ; -chlorid 195

-(chlor-cyclohexyl-methylester) 101

2-Chlor-3-hydroxy-2-nitro- ; -ethylester 383

4-Chlor-2-methyl-4-nitro- ; -methylester 384

4-Chlor-4-nitro- 387

4-Chlor-4-nitro- ; -methylester 387

4-Chlor-4-nitro- ; -nitril 384

2,5-Dibrom-2,5-dinitro- ; -amid 381

3-Methyl- ; -(1-jod-ethylester)- 92

5-Oxo-5-phenyl- ; -chlorid 103

1-Penten

5,5-Bis-[methylthio]-1-(4-methoxy-phenyl)-3-oxo- 463

1-Penten (Forts.)

- 5,5-Bis-[methylthio]-3-oxo-1-phenyl- **463**
 5-Brom-5-(4-chlor-phenoxy)-3,3-dimethyl-4-oxo-
 aus 5-(4-Chlor-phenoxy)-3,3-dimethyl-4-oxo-1-
 penten/N-Brom-succinimid **22**
 3-Chlor-5-methoxy- **11**

2-Penten

- 3-tert.-Butyl-1-chlor-4,4-dimethyl-1,2-dinitro- **369**
 1-Chlor-5-methoxy- **11**

4-Pentensäure

- 3-(Chlor-nitro-methyl)-2,2-dichlor- ; -methylester
380

Peroxid

- tert.-Butyl-(chlormethoxy-methyl)- **84**

Phosphonium

- Glycosyloxy-tris-[dimethylamino]- ; -chlorid **773**

Phosphonsäure

- 2-Alkoxy-1-alken- ; -dichlorid **36**
 3,3-Bis-[dimethylamino]-2-diazo-propan- ; -diethyl-
 ester **610**
 3,3-Bis-[dimethylamino]-2-diazo-propan- ; -dime-
 thylester **610**
 Chlor-methylthio-methan- ; -diethylester **148**
 Chlor-phenylsulfon-methan- ; -diethylester **188**
 aus Chlor-phenylthio-methanphosphonsäure-
 diethylester und 3-Chlor-perbenzoesäure
187
 Chlor-phenylthio-methan- ; -diethylester **143,**
144, 149, 187, 188

Propan

- 1-Acetoxy-1-brom-2,2-dimethyl- **95**
 2-Acetoxy-2-chlor- **87, 97**
 1-Acetoxy-1-chlor-2-methyl- **95**
 1-Acetoxy-1,3,3,3-tetrachlor- **116**
 aus Acetoxy-ethen/Azo-bis-[isobutansäure-
 nitril] **115**
 1-Acetoxy-1,3,3-tribrom- **116**
threo-1-Acetoxy-1,2,3-trichlor- **107**
 1-Alkoxy-1,3,3,3-tetrahalogen- **70**
 1-Allyloxy-1-chlor-2-methyl- **37**
 1-Allylsulfinyl-1-chlor-hexafluor- **189**
 2-Allylsulfonyl-2-chlor-hexachlor- **189**
 1-Amino-2-brom-2-nitro- **386**
 1-Aryl-3,3-bis-[methylthio]-1-oxo- **464**
 2-Azido-2-(4-methyl-benzolsulfonyl)- **487**
 2-Azido-2-nitro- **549**
 1-Benzoylamino-3-phenyl-1,2,2,3-tetrachlor- **283**
 2-Benzoyloxy-2-chlor-hexafluor-
 aus Benzoyl-chlorid/Hexafluor-aceton/Pyridin
98
 3-Benzoyloxy-3-chlor-1,1,1-trifluor- **118**
 1-Benzylthio-1-jod-2-methyl- **150**
 1,3-Bis-[N-(1-chlor-3-methyl-butyloxycarbonyl)-
 N-methyl-amino]- **139**
 3,3-Bis-[dimethylamino]-2-diazo-1-oxo-1-phenyl-
610
 1,1-Bis-[ethylthio]-2-methyl- **440**
 3,3-Bis-[methylthio]-1-(4-chlor-phenyl)-1-oxo- **463**
 1,1-Bis-[methylthio]-2,2-dimethyl- **456**
 3,3-Bis-[methylthio]-1-(2-furyl)-1-oxo- **463**

- 1,1-Bis-[methylthio]-3-hydroxy-3-phenyl-
 aus 1,1-Bis-[methylthio]-3-oxo-3-phenyl-
 propen/Lithiumalanat **462**
 3,3-Bis-[methylthio]-1-(4-methoxy-phenyl)-1-oxo-
463
 1,1-Bis-[methylthio]-2-methyl- **440**
 3,3-Bis-[methylthio]-1-(2-naphthyl)-1-oxo- **463**
 1,1-Bis-[methylthio]-2-oxo- **470**
 3,3-Bis-[methylthio]-1-oxo-1-phenyl- **463**
 3,3-Bis-[methylthio]-1-oxo-1-(2-thienyl)- **463**
 1,1-Bis-[phenylthio]- **413**
 1,1-Bis-[phenylthio]-2,2-dimethyl- **460**
 1,1-Bis-[phenylthio]-2-methyl- **460**
 1,1-Bis-[phenylthio]-2-oxo- **406**
 1,1-Bis-[propylthio]- **413**
 1-Brom-1-butyloxy- **74**
 1-Brom-3-chlor-3,3-difluor-1-ethoxy- **72**
 2-Brom-1,3-diformyloxy-2-nitro- **385**
 2-Brom-1,3-dihydroxy-2-nitro- **350**
 1-Brom-1,3-dinitro-2-methyl- **380**
 2-Brom-1,1-diphenyl-2-nitro- **380**
 2-(Brom-methoxy)-1,3-dibenzoyloxy- **39**
 1-Brom-2-methoxy-1-nitro-3,3,3-trichlor- **373**
 1-Brom-1-methoxy-2-oxo- **22**
 1-Brom-1-nitro- **359**
 2-Brom-2-nitro- **347, 353, 358**
 2-Brom-2-nitro-1-nitrooxy- **387**
 1-Brom-1-nitro-2-oxo- **354**
 1-Brom-2-oxo-1-phenoxy- **23**
 1-Brom-3,3,3-trichlor-1-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-
72
 1-tert.-Butyloxy-1-chlor-2-oxo- **54**
 1-Butyloxy-1,3-dibrom- **74**
 1-Butyloxy-1,3,3,3-tetrachlor- **72**
 1-tert.-Butylthio-1-chlor- **153**
 1-Carbazo-1-phenylthio- **544**
 2-Chlor-2-chlormethylthio-hexafluor- **170**
 1-Chlor-1-chlorsulfonyl-hexafluor- **182**
 2-Chlor-2-chlorsulfonyl-hexafluor- **178**
 3-Chlor-1,2-dibrom-1-methoxy- **32**
 1-Chlor-1-dichlormethoxy-2,2,3,3,3-pentafluor-
121
 1-Chlor-1-difluormethoxy-2,2,3,3,3-pentafluor- **121**
 1-Chlor-2,2-dimethyl-1-methoxy- **34**
 3-(1-Chlor-ethoxy)-1,1,2,2-tetrafluor- **52**
 1-Chlor-1-methoxy-
 aus Propanal/Methanol und Chlorwasserstoff
52
 2-Chlor-2-methoxycarbonylazo- **397**
 2-(Chlor-methoxy)-heptafluor- **81**
 1-Chlor-1-methoxy-2-methyl- **53**
 1-Chlor-1-methoxy-2-oxo- **34**
 1-Chlor-1-methoxy-2-oxo-1-phenyl- **56**
 1-Chlor-3-methoxy-1-phenyl- **11**
 1-Chlor-2-methoxy-1,3,3-triethoxy- **35**
 1-Chlor-1-methoxy-3,3,3-trifluor-2-trifluormethyl-
73
 2-Chlor-2-(1-methyl-ethoxy)- **14**
 2-Chlor-2-methylthio- **144**
 1-Chlor-1-nitro-
 aus 1-Nitro-propan/Chlor **358, 359**
 2-Chlor-2-nitro- **358**
 aus 2-Nitro-propan/Tetrabutyl-ammonium-
 bromid **359**
 1-Chlor-1-nitro-2-oxo-
 aus Nitro-aceton/Sulfurylchlorid **362**

2-(4-Chlor-phenyl)-1,2-dibrom-3-oxo-1-thio-
cyanat-
aus 2-(4-Chlor-phenyl)-3-oxo-propyl-
thiocyanat/Brom **153**
2-Chlor-2-(2,4,6-trichlor-phenylazo)- **395**
1-Dibenzylamino-2-methyl-1-phenylthio- 506
1,3-Dibrom-2,2-difluor-1,3-dimethoxy-
aus 1,3-Dichlor-1,2-difluor-1,3-dimethoxy-
propan/Bromwasserstoff **31**
1,3-Dibrom-3,3-difluor-1-ethoxy-
aus Dibrom-difluor-methan und Ethoxy-
ethen **71**
1,3-Dibrom-1-methoxy- 53
1,2-Dibrom-2-methoxy-pentafluor-
aus 2-Methoxy-pentafluor-propen und Brom **58**
1,2-Dibrom-2-methyl-1-nitro- 369
1,2-Dibrom-2-nitro- **371**, 386
1,2-Dibrom-1,3,3-triethoxy- 64
1,3-Dichlor-1,3-diethoxy-2-methoxy- 35
1,3-Dichlor-2,2-difluor-1,3-dimethoxy- 39
1,3-Dichlor-1-methoxy- 53
1,2-Dichlor-3-oxo-3-phenyl-1-thiocyanat- 153
1,3-Dimethoxy-2-fluor-1,2,3-trichlor- **44**
2,2-Dimethyl-1,1-dimorpholino- **575**
2,2-Dimethyl-1-phenylthio-1-pyrrolidino- 506
2,2-Dinitro- 617
1-Jod-2-methyl-1-phenylthio- 150
2-Methyl-1-(N-methyl-anilino)-1-phenylthio-
506
1-(4-Methyl-phenylthio)-1-(4-pyridylamino)- 505
2-Methyl-1-phenylthio-1-pyrrolidino- 506
1-Nitro-1-phenylsulfonyl- **485**
1-[2-(Oxiranylmethoxy)-ethoxy]-1,3,3,3-tetrachlor-
72
2-Oxo-1,1,3-tris-[phenylthio]- 448
1,1,3,3-Tetraethoxy- 221
1,2,3-Tris-[chlor-methoxy]- 2, 50

Propanal

2,2-Bis-[ethylthio]- **411**
2,2-Bis-[isopropylthio]- **411**
2,2-Bis-[phenylthio]- **411**
2-Brom-2-nitro- ; -tert.-butylamin
aus 1-tert.-Butylamino-2-nitro-propen/Brom
370
2,3-Dichlor-2-methoxy- 62
2,2-Dimethyl-3-ethoxy- 10

Propandiol

(Dimethylamino-methylen)- ; -bis-[dimethyl-
iminium]-bis-[tetrafluoroborat] 257
(Dimethylamino-methylen)- ; -bis-[dimethyl-
iminium]-diperchlorat 256

1,3-Propandiol

2-Chlor-2-nitro-
aus Formaldehyd/Chlor-nitro-methan **383**

1-Propanol

3-Amino-2-brom-2-nitro- 385
2-Brom-2-nitro-
aus Formaldehyd-Lösung/Nitro-ethan/
Natriumhydroxid **361**
2-Chlor-2-nitro- **358**
2,3-Dichlor-2-nitro- 370
2,2-Dinitro- 618

Propansäure

2-Acetamino-3-[1-(alkyl-nitrosamino)-alkylthio]- ;
-methylester
aus Nitrosylchlorid/N-Acetyl-cystein-methyl-
ester **522**
2-Acetamino-3-[(tert.-butyl-nitrosamino)-methyl-
thio]- ; -methylester **522**
2-Acetamino-3-[(methyl-nitrosamino)-methyl-
thio]- ; -methylester **522**
2-Acetamino-3-[(propyl-nitrosamino)-methyl-
thio]- ; -methylester **522**
2-Allyloxy-3-brom- ; -nitril 9
2-[(Benzylthio-methyl)-amino]-3-phenyl- **498**
3,3-Bis-[dimethylamino]-2-diazo- ; -tert.-butylester
610
3,3-Bis-[dimethylamino]-2-diazo- ; -ethylester **610**
3,3-Bis-[dimethylamino]-2-diazo- ; -(N-methyl-
anilid) **610**
3,3-Bis-[dimethylamino]-2-diazo- ; -methylester **610**
2,2-Bis-[dimethylamino]- ; -nitril 552
2,3-Bis-[phenylthio]- 407
2,2-Bis-[phenylthio]- ; -methylester 407
2,3-Bis-[phenylthio]- ; -methylester 407
2,3-Bis-[phenylthio]- ; -nitril 407
2-Brom- ; -(chlormethyl-isopropyl-amid)
aus 1,3,5-Triisopropyl-hexahydro-1,3,5-
triazin und 2-Brom-propansäure-chlorid
310
2-Brom-2-(4-chlor-phenoxy)- ; -tert.-butylester 26
3-Brom-3-(2,2-dimethyl-hydrazino)-2-methyl- ;
-methylester 389
2-Brom-3-hydroxy-2-nitro- ; -methylester 384
3-Brom-2-methoxy- ; -nitril 9
2-Brom-3-methoxy-2-nitro- ; -methylester 384
3-Chlor- ; -(1-chlor-ethylester) 109
2-Chlor-2-chlorsulfonyl- ; -chlorid 162
2-Chlor-2-chlorsulfonyl-3,3-diphenyl- ; -chlorid 162
2-Chlor-2-chlorsulfonyl- ; -nitril 163
3-Chlor-3-chlorsulfonyl-2-oxo- ; -ethylester 163
2-Chlor-2-chlorsulfonyl- ; -chlorid 195
2-(1-Chlor-ethoxy)-tetrafluor- ; -chlorid 20
2-Chlor-2-formylamino-3,3,3-trifluor- ; -ethylester
296
2-Chlor-3-hydroxy-2-nitro- ; -benzylester **383**
-[(chlor-isopropoxyloxycarbonyl-methyl)-amid] **294**
2-(Chlormethylthio)- ; -ethylester 156
3-(Chlormethylthio)- ; -propylester 156
2-Chlor-2-nitro- ; -ethylester **358**
2-Chlor-2-nitro-3,3,3-trifluor- ; -propylester 350
2-Chlorsulfonyl-2,3-dichlor-3-phenyl- ; -chlorid 163
2-Chlor-2-(2,4,6-trichlor-phenylazo)- ; -ethylester
395
2-[(Cyclohexylthio-methyl)-amino]-3-phenyl- **498**
2,3-Dibrom- ; -(1,2-dibrom-ethylester) 111
2-Dimethylamino-2-methylthio- ; -nitril **539**
2,2-Dimethyl- ; -(1-chlor-3,3-dimethyl-2-oxo-butyl-
amid) **294**
2,2-Dimethyl- ; -(chlor-ethoxycarbonyl-methyl-
ester) 102
2,2-Dimethyl- ; -(1-chlor-ethylester) 99
2,2-Dimethyl- ; -chlormethylester 7, **93**
2,2-Dimethyl- ; -jodmethylester **92**
2,2-Dimethyl- ; -(1,2,2-trichlor-ethylamid) **297**
2-Hydroxy-2-methyl- ; -chlormethylester 90
2-Methoxy-2-methyl- ; -jodmethylester **92**
3-Methyl- ; -(1-jod-1-methyl-ethylester) **92**

Propansäure (Forts.)

- 3-Methyl-2-nitro- ; -nitril 349
 2-Methyl- ; -(1,2,2,2-tetrachlor-ethylamid)
 aus 2-Methyl-propansäure-(1-hydroxy-2,2,2-trichlor-ethylamid)/Thionylchlorid **294**
 2-Methylthio-2-morpholino-3-phenyl- ; -nitril **539**
 3-Phenyl-2-[(propylthio-methyl)-amino]- **498**
 2-Propanoylamino-2,3,3,3-tetrachlor- ; -methyl-ester **296**
 3,3,3-Trifluor-2-trifluormethyl- ; -chlormethyl-ester 88, 120
 3-Trimethylsilyl- ; -(1-brom-ethylester) **108**
 3-Trimethylsilyl- ; -(1,2-dichlor-ethylester) 111

Propen

- 1,3-Bis-[ethoxycarbonyl-amino]-3-chlor- 336
 3-Chlor-1,3-diethoxy- 56
 3-Chlor-1-methoxy- 37, 57
 3-Chlor-3-methoxy- 37
 3-Chlormethoxy-1-triethylsilyl- 77
 1,3-Dichlor-3-methoxy- 71
 2-Methyl-3-methylthio-1-trimethylsilyloxy- **440**
 3-(2-Methyl-propyloxy)-1,1,3-trichlor- 77
 1,3,3-Triethoxy- 222
 1,3,3-Tris-[dimethylamino]- 219

Propenal s. u. Acrolein**Propensäure** s. u. Acrylsäure**Propin**

- 3-Brom-3-(4-nitro-phenoxy)-
 aus Brom und 3-(4-Nitro-phenoxy)-propin **21**
 3-Chlormethoxy- 77
 1-Phenyl-3-[(2-trimethylsilyl-ethoxy)-methyl]- 12

S**Stannat**

- Bis-[bis-(2-chlor-ethyl)-methylen-ammonium]-hexachloro- 215
 Bis-[diphenyl-isopropyliden-ammonium]-hexachloro- 231
 Bis-[1-ethyliden-piperidinium]-hexachloro- 230
 Bis-[1-isopropyliden-3,5,5-trimethyl-4,5-dihydro-pyrazolium]-hexachloro- 389

Sulfan

- Aryl-brommethyl- 150
 Aryl-chlormethyl- 150, 158
 Benzyl-(α -brom-benzyl)- 145
 Benzyl-(α -chlor-4-methyl-benzyl)- 157
 Benzyl-(1-jod-butyl)- 150
 Benzyl-jodmethyl- 150
 Bis-[2-acetoxy-2-chlor-ethyl]-
 aus Acetoxy-ethen/Dichlorsulfan **110**
 Bis-[2-alkoxy-2-chlor-ethyl]- 65
 Bis-[2-brom-benzyl]- 189
 Bis-[1-brom-ethyl]- 145
 Bis-[α -brom-3-fluor-benzyl]- 170
 Bis-[1-chlor-alkyl]- 158
 Bis-[1-chlor-butyl]- 158
 Bis-[1-chlor-ethyl]- 153, 158
 Bis-[chlormethyl]-
 aus 1,3,5-Trithian und Thionylchlorid **152**

- Bis-[2-chlor-2-phenoxy-ethyl]- 65
 Bis-[1-chlor-propyl]- 158
 Bis-[1,2-dichlor-ethyl]- 153
 Bis-[1-jod-alkyl]- 150
 Bis-[1,2,2-trifluor-ethyl]- 170
 (1-Brom-alkyl)- 158
 tert.-Butyl-(α -chlor-benzyl)- 143
 tert.-Butyl-(1-chlor-ethyl)- 153
 tert.-Butyl-chlormethyl- 148
 (4-tert.-Butyl-phenyl)-chlormethyl- 155
 (2-Chinolyl)-chlormethyl- 156
 (1-Chlor-1-alkenyl)- 153
 (1-Chlor-alkyl)- 152, 153, 157, 158
 aus Alkyl-sulfan mit Sulfurylchlorid bzw.
 N-Chlor-succinimid **143**
 (α -Chlor-benzyl)-methyl- 144, 148
 (α -Chlor-benzyl)-(4-methyl-benzyl)- 157
 (Chlor-diethoxyphosphoryl-methyl)-methyl- 148
 (Chlor-diethoxyphosphoryl-methyl)-phenyl- 149
 (1-Chlor-ethyl)-(1,2-dichlor-ethyl)- 153
 (1-Chlor-ethyl)-ethyl- 153
 (1-Chlor-ethyl)-methyl- 148, 153
 Chlormethyl- 154
 Chlormethyl-(4-chlor-phenyl)- 155
 Chlormethyl-(3,4-dichlor-phenyl)- 155
 Chlormethyl-(2-methoxy-ethyl)- 157
 Chlormethyl-(4-methoxy-phenyl)- 156
 Chlormethyl-methyl- 148
 aus Bis-[methylthio]-methan/Chlor **152**
 Chlormethyl-(4-methyl-phenyl)- 155
 Chlormethyl-(4-nitro-phenyl)- 156
 Chlormethyl-(pentachlor-phenyl)- 155
 Chlormethyl-phenyl- 144, 148, 155
 aus Methyl-phenyl-sulfoxid/Thionylchlorid **147**
 Chlormethyl-(2-phenyl-ethyl)-
 aus Paraformaldehyd und 2-Phenyl-ethanthiol/
 Chlorwasserstoff **158**
 Chlormethyl-(2-pyrimidyl)- 156
 Chlormethyl-(2,3,5,6-tetrachlor-phenyl)- 155
 Chlormethyl-(2,4,6-tribrom-phenyl)- 155
 Chlormethyl-trichlormethyl- 197
 Chlormethyl-(2,4,5-trichlor-phenyl)- 155
 [2-(4-Chlor-phenoxy)-1,2-dichlor-ethyl]-trichlor-methyl- 153
 (1,2-Dibrom-alkyl)- 153
 (1,2-Dichlor-alkyl)- 152
 (1,2-Dichlor-ethyl)-phenyl- 147
 [1,2-Dichlor-2-(4-methyl-phenyl)-ethyl]-trichlor-methyl- 153
 (1,2-Dichlor-octyl)-phenyl- 147
 (1,2-Dichlor-2-phenoxy-ethyl)-trichlormethyl- 153
 (1,2-Dichlor-2-phenyl-ethyl)-phenyl- 147
 Ethyl-(α -jod-benzyl)- 150
 (1-Halogen-1-alkenyl)- 176
 (1-Jod-alkyl)- 150, 158
 (2-Jod-benzyl)-phenyl- 150
 (1-Jod-butyl)-phenyl- 150
 (1-Jod-2-methyl-butyl)-phenyl-
 aus (2-Methyl-1-trimethylsilyloxy-propyl)-
 phenyl-sulfan/Jod-trimethyl-silan **150**
 (1-Jod-2-methyl-propyl)-phenyl- 150
 Jodmethyl-(2-trimethylsilyloxy-ethyl)- 150

Sulfen 182

Methyl- 182

Sulfensäure

1-Acetyl-1-chlor-2-methyl-2-oxo-propan- ;
-chlorid 162
1-Acetyl-1-chlor-2-oxo-propan- ; -chlorid 162
1-Benzoyl-1-chlor-ethan- ; -chlorid 162, 166
1-Benzoyl-1-chlor-ethan- ; -(4-methoxy-anilid) 166
1-Benzoyl-1-chlor-2-oxo-2-phenyl-ethan- ;
-chlorid 144
1-Benzoyl-1-chlor-propan- ; -chlorid 162
1-Brom-2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethan- ;
-bromid 161, 164
1-Chlor-alkan- ; -chlorid 152, 164
1-Chlor-butan- 160
Chlor-diethoxycarbonyl-methan- ; -(4-methoxy-
anilid) 166
1-Chlor-3,3-dimethyl-2-oxo-butan- ; -chlorid 162
1-Chlor-1,2-diphenyl-2-oxo-ethan- ; -anilid 166
1-Chlor-1,2-diphenyl-2-oxo-ethan- ; -benzylamid
166
1-Chlor-1,2-diphenyl-2-oxo-ethan- ; -(4-chlor-
anilid) 166
1-Chlor-1,2-diphenyl-2-oxo-ethan- ; -chlorid
162, 166
1-Chlor-1,2-diphenyl-2-oxo-ethan- ; -cyclohexyl-
amid 166
1-Chlor-ethan- 160
1-Chlor-ethan- ; -chlorid 165, 166, 167, 178
aus Ethyl-trichlor-sulfuran **160, 164**
1-Chlor-3-(4-fluor-benzyl)-4-(4-fluor-phenyl)-2-
oxo-butan- ; -chlorid 162
Chlormethan- 160
Chlormethan- ; -chlorid 144, 182
1-Chlor-1-methyl- 160
1-Chlor-1-methyl-ethan- ; -chlorid
aus Hexamethyl-1,3,5-trithian/Chlor **160**
1-Chlor-1-methyl-2-oxo-butan- ; -chlorid 162
1-Chlor-1-methyl-2-oxo-propan- ; -chlorid 162
1-Chlor-2-oxo-alkan- ; -chlorid 161
1-Chlor-propan- 160
1-Chlor-2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethan- ;
-chlorid 161
Phenylmethan- ; -bromid 145
1,2,2,2-Tetrachlor-ethan- ; -chlorid 166
1,2,2,2-Tetrachlor-ethan- ; -(3,6-dichlor-2-
methoxy-benzylester) 166
1,2,2-Trichlor-ethan- ; -chlorid 165, 166, 167
1,2,2-Trichlor-ethan- ; -(3,6-dichlor-2-methoxy-
benzylester) 166

Sulfin

Bis-[trifluormethyl]- 178, 182

Chlor-methyl- 182

Sulfinsäure

2-Alkoxy-2-chlor-ethan- ; -chlorid 66
1-Brom-ethan- 182
Brom-methan-
aus Natriumsulfit/Brom-methan-sulphenyl-
bromid **177**
Brom-(2-methoxy-1-naphthyl)-methan- ;
-bromid **179**
1-Brom-2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethan- ;
-bromid **179**

aus Bis-[trifluormethyl]-sulfin und Brom
178

1-Chlor-alkan- ; -chlorid 171
1-Chlor-ethan- 177, 178
1-Chlor-ethan- ; -chlorid 178, 182
2-Chlor-2-ethoxy-ethan- ; -chlorid
aus Thionylchlorid/Ethoxy-ethen **66**
Chlor-methan- ; -azirid 181
Chlor-methan- ; -butylester 179
Chlor-methan- ; -chlorid 178, 179, 180, 181
Chlor-methan- ; -cyclohexylester 180
Chlor-methan- ; -diethylamid 181
Chlor-methan- ; -ethylester 180
Chlor-methan- ; -isopropylester 180
Chlor-methan- ; -(5-isopropyl-2-methyl-cyclohexyl-
ester) 180
Chlor-methan- ; -methylester 179, 180
Chlor-methan- ; -(2-methyl-propylester) 180
Chlor-methan- ; -propylester 180
Chlor-(2-methoxy-1-naphthyl)-methan- ;
-chlorid **179**
1-Chlor-1-methyl-ethan- ; -chlorid **179**
1-Chlor-2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethan- ;
-chlorid 178, **179**
1-Halogen-alkan- ; -ester 179
1,2,2,2-Tetrachlor-ethan- ; -chlorid 180, 182
1,2,2,2-Tetrachlor-ethan- ; -isopropylester 180
1,2,2-Trichlor-ethan- ; -chlorid 180, 181
1,2,2-Trichlor-ethan- ; -(4-chlor-2-methyl-phenyl-
ester) 180
1,2,2-Trichlor-ethan- ; -ethylester 180
1,2,2-Trichlor-ethan- ; -isopropylester 180
1,2,2-Trichlor-ethan- ; -methylester 180
1,2,2-Trichlor-ethan- ; -(2,2,2-trichlor-ethylester)
180
1,2,2-Trichlor-ethan- ; -(1,4,5-trichlor-phenylester)
180

Sulfon

(1-Acetoxy-1-aryl-ethyl)-phenyl- 193
(Acylamino-methyl)- 495
(1-Aryl-1-brom-ethyl)-phenyl- 193
Bis-[α -brom-benzyl]- 189
Bis-[chlormethyl]- 193
Bis-[jodmethyl]- 190
(1-Brom-alkyl)- 183
(α -Brom-benzyl)-cyclopropyl- 187
(2-Brom-1-halogen-alkyl)- 191
Brommethyl-(4-methyl-phenyl)- 190
(2-Brom-octyl)-brommethyl- 191
(1-Chlor-alkyl)- 183
(1-Chlor-cyclopropyl)-cyclopropyl- 184
(1-Chlor-ethyl)-phenyl- 190
(1-Chlor-3-methyl-2-butenyl)-phenyl- 183
Chlormethyl-phenyl- 190, 191
Cyclohexyl-jodmethyl- 190
Cyclopropyl-(α -jod-benzyl)- 187
Dichlormethyl-phenyl- 191
(1-Halogen-ethyl)-phenyl- 191
(1-Halogen-2-hydroxy-alkyl)- 191
Isopropenyl-phenyl- 193
(1-Jod-1-methyl-ethyl)-phenyl- 193
Jodmethyl-(4-methyl-phenyl)- 190
Jodmethyl-(2-naphthyl)- 190
Jodmethyl-phenyl- 185
Jodmethyl-propyl- 190

Sulfon (Forts.)

Phenyl-(trihalogen-methyl)- 191

Sulfonamid

1-Brom-alkan- 197

Brom-methan 201

Chlor-methan- 201, 202

1-(4-Methyl-phenylthio)-methan- 201

Sulfonat

Natrium-1-brom-ethan- 195

Natrium-brom-methan- 201

aus Dibrommethan/Natriumsulfit 195

Natrium-(2-brom-phenoxy)-methan- 201

Natrium-chlor-methan- 195

Sulfonium

(1-Brom-2-oxo-2-phenyl-ethyl)-dimethyl- ;

-bromid 154

Dialkyl-(1-halogen-2-oxo-phenyl-ethyl)- ;

-halogenid 154

Sulfonsäure

1-Brom-alkan- ; -amid

aus Triethylamin/Dichlormethan/Brom-
methansulfonylbromid 198

1-Brom-ethan- 194

Brom-methan- 194

Brom-methan- ; -amid 200

Brom-methan- ; -anilid 200

Brom-methan- ; -(2-chlor-ethylester) 200

Brom-methan- ; -chlorid 177

Brom-methan- ; -dimethylamid 200

Brom-phenyl-methan- ; -tert.-butylamid 197

1-Brom-2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethan- ;
-bromid 164

1-Chlor-ethan- ; -anilid 200

1-Chlor-ethan- ; -(4-methyl-anilid) 200

1-Chlor-ethan- ; -(4-nitro-anilid) 200

1-Chlor-ethan- ; -(2,4,5-trichlor-anilid) 200

Chlor-methan- ; -(3-chlor-anilid) 199

Chlor-methan- ; -(2-chlor-ethylester) 199

Chlor-methan- ; -(4-chlor-2-methyl-anilid)
199

Chlor-methan- ; -ethylester 199

Chlor-methan- ; -(2-fluor-ethylester) 199

Chlor-methan- ; -isopropylamid 200

Chlor-methan- ; -(pentachlor-anilid) 199

Chlor-methan- ; -(2-phenoxy-anilid) 199

1,2-Dibrom-ethan- ; -diethylamid 198

1,2-Dibrom-ethan- ; -ethylamid 198

1,2-Dibrom-ethan- ; -morpholid 198

1,2-Dibrom-ethan- ; -phenylester 198, 201

1,2-Dibrom-ethan- ; -piperidid 198

1,2-Dibrom-2-phenyl-ethan- ; -dimethylamid
198, 202

1-Halogen-alkan- ; -amid und -ester 198

Jod-methan- ; -(2-chlor-ethylester) 200

Jod-methan- ; -(2-hydroxy-ethylamid) 200

4-Methyl-benzol- ; -[bis-[2-(chlor-methoxy)-
ethyl]-amid] 50

2-Phenyl-ethin- ; -dimethylamid 202

Sulfonylbromid

Brommethan- 198, 202

Chlormethan- 200

Sulfonylchlorid

Brommethan- 196, 200, 202

1-Chlor-ethan- 200

Chlormethan- 195, 197 199

1-Chlormethyl-1,2-dichlor-ethan- 196

1-Chlor-1-methyl-ethan- 196

Jod-methan- 200

Sulfoxid

(1-Amino-alkyl)- 175

Aryl-(1-brom-alkyl)- 173

Aryl-(1-jod-alkyl)- 173

Benzyl-chlormethyl- 172, 173

Benzyl-jodmethyl- 173

Bis-[2-alkoxy-2-chlor-ethyl]- 66

Bis-[α -brom-benzyl]- 176aus Bis-[α -brom-benzyl]-sulfan/3-Chlor-per-
benzoesäure 169Bis-[α -brom-3-fluor-benzyl]- 170

Bis-[2-chlor-2-ethoxy-ethyl]-

aus Thionylchlorid/Ethoxy-ethen 66

Bis-[chlor-methyl]- 175

Bis-[1,2-dichlor-ethyl]- 171

Bis-[1,2,2-trichlor-ethyl]- 170

(α -Brom-benzyl)-phenyl- 169

(1-Brom-ethyl)-(4-methyl-phenyl)- 169

(1-Brom-ethyl)-phenyl- 169

(1-Brom-2-hydroxy-alkyl)- 176

(1-Brom-1-methyl-ethyl)-(4-methyl-phenyl)- 169

(1-Brom-1-methyl-ethyl)-phenyl- 169

Brommethyl-(4-methyl-phenyl)- 169

Brommethyl-phenyl- 169

Brommethyl-trichlormethyl- 173

Butyl-chlormethyl- 172

tert.-Butyl-chlormethyl- 173

(1-Chlor-alkyl)- 174

(α -Chlor-benzyl)-methyl- 172(α -Chlor-benzyl)-phenyl- 169, 172

(1-Chlor-ethyl)-chlormethyl- 172

(1-Chlor-ethyl)-(4-methyl-phenyl)- 169

(1-Chlor-ethyl)-phenyl- 169

Chlormethyl- 173

aus Sulfinylchlorid/Diazomethan 172

Chlormethyl-(4-chlor-phenyl)- 170

Chlormethyl-(1-chlor-2,2,2-trifluor-1-trifluor-
methyl-ethyl)- 170

Chlormethyl-dodecyl- 170

Chlormethyl-ethyl- 148, 170

(1-Chlor-1-methyl-ethyl)-(4-methyl-phenyl)- 169

(1-Chlor-1-methyl-ethyl)-phenyl- 169

Chlormethyl-(9-fluorenyl)- 172

Chlormethyl-methyl- 170, 172

Chlormethyl-(4-methyl-phenyl)- 169, 170, 173

Chlormethyl-(1-methyl-propyl)- 172

Chlormethyl-(4-nitro-phenyl)- 170

Chlormethyl-phenyl- 169, 170, 172, 174

(4-Chlor-phenyl)-jodmethyl- 174

Cyclohexyl-jodmethyl- 173

(1,2-Dibrom-ethyl)-(4-methyl-phenyl)- 171

(1,2-Dibrom-1-methyl-ethyl)-(4-methyl-phenyl)-
171

(1-Halogen-alkyl)-*171

(1-Jod-alkyl)- 174

Jodmethyl- 172

Jodmethyl-methyl- 173

Jodmethyl-(4-methyl-phenyl)- 174

Jodmethyl-(1-methyl-propyl)- 173
 Jodmethyl-(4-nitro-phenyl)- **174**
 Jodmethyl-phenyl- 173
 aus Chlormethyl-phenyl-sulfoxid/Kaliumjodid **174**

T**Terephthalsäure**

-benzylester-chlormethylester 90
 -bis-[bis-(chlormethyl)-amid] 287
 -bis-[chlormethyl-amid] 287
 -[1-chlor-(bzw. 1-brom)-ethylester]-methylester 108

Tetradecansäure

-(1-chlor-ethylester) 100
 -(chlormethyl-amid) **297**

Thiocarbamidsäure

N,N-Bis-[chlormethyl]- ; -S-allylester **333**
 N,N-Bis-[chlormethyl]- ; -S-phenylester **333**
 N-(1-Chlor-alkyl)- ; -chlorid 329
 N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)- ; -S-phenylester **333**
 N-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethyl)- ; -S-propylester **333**

Thiocarbonsäure

N-(1-Chlor-alkyl)- ; -amid 295

Thiocyanat

(1-Alkenyl-alkyl)- 157
 Chlormethyl- 156
 2-(4-Chlor-phenyl)-1,2-dibrom-3-oxo-propyl-
 aus 2-(4-Chlor-phenyl)-3-oxo-propenylthio-
 cyanat/Brom **153**
 1,2-Dichlor-3-oxo-3-phenyl-propyl- 153
 1,2,2-Trichlor-ethyl- 157

Thiokohlensäure

-S-alkylester-O-jodmethylester 129
 -S-chlormethylester-O-ethylester 156
 -S-ethylester-O-jodmethylester 131

Thiosulfensäure

Alkan- ; -S-(1-chlor-alkylester) 165

Thiosulfinsäure

1,2-Dichlor-ethan- ; -(4-chlor-phenylester) 181
 1-Halogen-alkan- ; -S-ester 179
 1,2,2,2-Tetrachlor-ethan- ; -S-butylester 181
 1,2,2-Trichlor-ethan- ; -S-(4-chlor-phenylester) 181
 1,2,2-Trichlor-ethan- ; -S-ethylester 181
 1,2,2-Trichlor-ethan- ; -S-isopropylester 181
 1,2,2-Trichlor-ethan- ; -S-methylester 181
 1,2,2-Trichlor-ethan- ; -S-(4-methyl-phenylester) 181

Thiosulfonsäure

Dodecan- ; -S-(1-chlor-propylester) 165
 Ethan- ; -S-(1-chlor-ethylester) 165
 Propan- ; -S-(1-chlor-propylester) 165
 Trimethylsilyl-methan- ; -S-(chlor-trimethylsilyl-
 methylester) 165

U**Undecansäure**

11,11-Bis-[phenylthio]- ; -methylester 407

B. Cyclische Verbindungen**I. monocyklische****Cyclopropan**

Acetoxy-trifluor- 89
 1-Alkoxy-1-chlor-
 aus 3-Alkoxy-3-chlor-diazirin/Alken **73**
 1,1-Bis-[dimethylamino]- 578
 2,2-Bis-[methylthio]-1,1-bis-[phenylthio]- 453
 1,1-Bis-[phenylsulfonyl]- 480
 1,1-Bis-[phenylthio]- 480
 2,2-Bis-[phenylthio]-1,1-dimethoxy- 453
 2,2-Bis-[phenylthio]-1-morpholino-1-phenyl-
 453
 (E)- und (Z)-1-Brom-2,2-dichlor-1-methoxy-3-
 methyl- 75
 1-Brom-1-ethoxy- 1, 32
 aus 1-Ethoxy-1-trimethylsilyloxy-cyclopropan/
 Phosphor(III)-bromid **36**
 1-Brom-1-methylsulfinyl- 189

1-Brom-1-methylsulfonyl- 188, 189
 1-Brom-1-methylthio- 154, 188
 (E)-1-Chlor-2-cyan-1-methoxy- 73
 1-Chlor-1-(cyclopropylcarbonyl-amino)- **297**
 1-Chlor-2,2-dimethyl-1-phenylthio- 149
 1-Chlor-*trans*-2,3-dimethyl-1-phenylthio- 149
 1-(1-Chlor-ethoxycarbonyl)- 99
 1-Chlor-1-hydroxy- 13
 1-Chlor-1-methoxy- 73
 1-Chlor-1-(2-methyl-propyloxy)- 73
 1-Chlor-1-phenylthio- 149
 2-Cyan-1-methyl-1-nitro- 349
 1,1-Diamino- 578
 1,2-Dichlor-1-methoxy-2,3,3-trifluor- 62
 2,3-Diethoxy-1,1,2,3-tetrachlor- 71
 aus Chloroform/Natronlauge und Benzyl-
 triethyl-ammoniumchlorid **73**
 1,1,2,2-Tetrakis-[phenylthio]-
 aus 1,1-Bis-[phenylthio]-ethen mit Tris-
 [phenylthio]-methan **453**

Oxiran

- 2-Brom- 68
 3-Brom-2-tert.-butyl- **29**
trans- 69
trans-3-Brom-2-(dibrom-methyl)- **29**
 2-Brom-3-(1-ethyl-propyl)-
 aus Lithium-diisopropyl-amid/Dibrommethan
 und 2-Ethyl-butanal **68**
 3-Brom-2-(4-nitro-phenyl)- **30**
 3-(4-Brom-phenyl)-2-chlor- **30**
 3-tert.-Butyl-2-carboxy-2-chlor- 69
 2-tert.-Butyl-2-chlor- **55**
 3-tert.-Butyl-2-chlor-
 aus 1,1-Dichlor-3,3-dimethyl-2-butanol/
 Natriumhydroxid/Methanol **29**
 aus 1,1-Dichlor-3,3-dimethyl-2-oxo-butan/
 Natriumhydroxid/Methanol/Natrium-
 boranat **29**
 3-Butyl-2-chlor-2-ethoxycarbonyl- 69
 3-tert.-Butyl-2-chlor-2-methyl- ; -(Z) **55**
 2-tert.-Butyl-3-chlor-2-phenyl-
 aus Dichlormethan/Butyllithium und 2,2-Di-
 methyl-1-oxo-1-phenyl-propan **68**
cis-2-tert.-Butyl-2,3-dichlor- **83**
 Chlor- 2, 3, 15, 55
 2-Chlor-2-(1-chlor-ethyl)- **55**
 2-Chlor-3-chlormethyl- 2
 2-Chlor-2-cyan-3-isopropyl- **30**
 3-Chlor-2-cyan-2-phenyl- 61, 65
 3-Chlor-2-(dichlormethyl)-2-phenyl- 70
 2-Chlor-3,3-difluor-2-(pentafluor-ethyl)- 83, 121
 2-Chlor-3,3-dimethyl-2-(isopropoxy-imino-
 methyl)- 69
 2-Chlor-2-ethoxycarbonyl-3-ethyl- 69
 2-Chlor-2-ethoxycarbonyl-3-isopropyl- **30**
 aus Natrium-ethanolat und 2,2-Dichlor-3-oxo-
 butansäure-ethylester/2-Methyl-propanol
 68
 2-Chlor-3-isopropyl- **29**
 2-Chlor-2-methoxycarbonyl-3-methyl- 69
 3-Chlor-2-methyl- 2, **30**
 2-Chlor-2-(4-nitro-phenyl)- **30**
 2-Chlor-2-phenyl- **30**
 3-Chlor-2-phenyl-2-trichlormethyl- 69
 2,3-Dichlor- 82, 83
trans-2,3-Dichlor-2,3-diethyl- **83**
cis-2,3-Dichlor-2-methyl-
 aus *cis*-1,2-Dichlor-1-propen und 3-Chlor-per-
 benzoesäure **82**
trans-2,3-Dichlor-2-methyl- **83**
trans-2,3-Diethyl-3-fluor-2-jod- 83
trans-3-Dimethylaminosulfonyl-2-phenyl- 202
 3-Fluor-2-halogen- 82
 2-Halogen- 28
 2,2,3-Trichlor- 121

Thiiran

- 1,1-dioxid 193

- 2,3-Diphenyl- ; -1-oxid 176
 2-Methyl- ; -1,1-dioxid 202

Thiiren

- 2,3-Diphenyl- ; -1-oxid 176

Aziridin

- 2-Acetylthio-1-benzoyl-2,3-diphenyl-3-methyl- 534
 3-Chlor- 263
cis-3-Chlor-1,2-diphenyl- 263
cis-3-Chlor-1,2-diphenyl-3-methyl- 264
 3-(3,3-Diethoxy-1-methyl-propylthio)-2-oxo- **491**
 3-(3,3-Diethoxy-1-phenoxy-propylthio)-2-oxo- **491**
 1-Ethyl-2-phenoxy-sulfonyl- 201

Cyclobutan

- 1-Acetoxy-1-chlor- **97**
 3-Acetoxy-3-chlor-1-oxo- 102
 1-Chlor-3,3-diethoxycarbonyl-1-nitro-
 aus 3,3-Diethoxycarbonyl-1-hydroximino-
 cyclobutan mit Natriumhypochlorit **366**
 3,4-Dibrom-2,2-dichlor-3-dichloracetoxy-1-
 ethoxy- 111
 1,3-Dibrom-1,3-dinitro- **355**
 1-Halogen-hexafluor-1-hydroxy- 13

Oxetan

- 2,2-Bis-[trifluormethyl]-3,4-dichlor-3-fluor- 70
 2,2-Bis-[trifluormethyl]-3,4-dichlor-4-fluor- 70
 4-Brom-4-(2-brom-2-chlor-3,3,3-trifluor-propyl)-
 2-oxo- **117**
 2-Brom-4-oxo-2-(2,2,2-tribrom-ethyl)- **117**
 2-Brom-4-oxo-2-(2,2,2-trichlor-ethyl)-
 aus Brom-trichlor-methan/Azo-bis-[isobutan-
 säure-nitril] **115**
 4-Chlor-4-chlormethyl-2-oxo- 112
 4-Chlor-2-oxo-4-(pentafluorsulfurano-methyl)-
 aus Diketen mit Fluor-trichlor-methan/Chlor-
 pentafluor-sulfuran **113**
 2-Chlor-4-oxo-2-(2,2,2-trichlor-ethyl)- **117**
 2,3-Dibrom-3-phenyl- 64

Thietan

- 2-Amino- 535
 2-Jod- ; -1,1-dioxid 184

2H-Thiet

2-Amino- 535

Azetidin

4-Acetyl-disulfano-3-amino-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo- 540

4-Acetyl-disulfano-3-(benzyloxycarbonylamino)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo- 540

4-Acetyl-disulfano-3-chlor-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo- 540

4-Acetyl-disulfano-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo- 540

4-Acetyl-disulfano-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo-3-(phenoxy-acetamino)- 540

4-Acetylthio-3-amino-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo- 540

4-Acetylthio-3-benzyloxycarbonylamino-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo- 540

4-Acetylthio-3-chlor-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo- 540

4-Acetylthio-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo-3-(phenoxy-acetamino)- 540

1-(Alkoxycarbonyl-chlor-methyl)-2-oxo- 303

3-Alkyliden-4-alkylthio-2-oxo- 530

3-Alkylthio-2-oxo- 490

(3*S*,4*R*)-1-(Allyloxycarbonyl-chlor-methyl)-3-[(1*R*)-1-(tert.-butyl-dimethyl-silyloxy)-ethyl]-4-[(1*R*)-(tert.-butyl-dimethyl-silyloxycarbonyl)-ethyl]-2-oxo- 3053(*S*)-Amino-4-chlor-1-(1-chlorcarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo- 311

(Benzyloxycarbonyl-amino)-4-chlor-1-(1-chlorcarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo- 311

1-[Bis-(benzyloxycarbonyl)-chlor-methyl]-4-[2,2-bis-(methylthio)-ethyl]-2-oxo- 305

(3*R*,4*R*)-4-[Bis-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)-chlor-methylthio]-1-[1-chlor-1-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)-2-oxo-propyl]-2-oxo-3-phthalimido- 290(3*R*,4*R*)-4-[Bis-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)-methylthio]-1-[1-chlor-1-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)-2-oxo-propyl]-2-oxo-3-phthalimido- 290

1-(Brom-cyan-methyl)-2-oxo- 290

(3*R*,4*R*)-1-(tert.-Butyloxycarbonyl-chlor-methyl)-4-(tert.-butyloxycarbonyl-methylthio)-2-oxo-3-(triphenylmethyl-amino)-aus (3*R*,4*R*)-1-(tert.-Butyloxycarbonyl-hydroxy-methyl)-4-(tert.-butyloxycarbonyl-methylthio)-2-oxo-3-(triphenylmethyl-

amino)-azetidin und Thionylchlorid 304

1-(tert.-Butyloxycarbonyl-chlor-methyl)-*cis*-4-[1,1-dimethyl-2-(2,2,2-trichlor-ethoxycarbonyloxy)-ethylthio]-2-oxo-3-(phenoxy-acetyl-amino)- 306

1-(Chlor-benzyloxycarbonyl-methyl)-4-ethenyl-2-oxo- 305

4-Chlor-1-(1-chlorcarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo-3(*S*)-(phenylacetyl-acetyl)- 3114-Chlor-1-(1-chlorcarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-2-oxo-3(*S*)-(phenylacetyl-acetyl)-phthalimido- 311

1-[Chlor-(diphenylmethoxycarbonyl)-methyl]-4-[3-(1-methyl-tetrazol-5-ylthio)-2-oxo-propyloxy]-2-oxo-3-(phenylacetyl-amino)- 306

1-(Chlor-methoxycarbonyl-methyl)-2-oxo-4-(2-oxo-propylthio)-

aus 1-(Hydroxy-methoxycarbonyl-methyl)-2-oxo-4-(2-oxo-propylthio)-azetidin und Thionylchlorid 304

4-Chlor-1-methyl-2-oxo- aus 1-Methyl-4-methylthio-2-oxo-azetidin und Chlor 310

1-Chlormethyl-2-oxo-4-(2-propenyloxy)- 306

1-[Chlor-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)-methyl]-4-(ethylthio-thiocarbonylthio)-2-oxo- 306

1-[Chlor-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)-methyl]-3-(3-methoxycarbonyl-2-propenyl)-2-oxo- 305

1-[Chlor-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)-methyl]-*trans*-3-[(4-nitro-benzyloxycarbonyloxy)-methyl]-4-[5-(4-nitro-benzyloxycarbonylamino)-pentanoylthio]-2-oxo- 305

4-Chlor-2-oxo- 310

1-[Chlor-(2-oxo-propyloxycarbonyl)-methyl]-4-(*cis*-2-methoxycarbonyl-ethenylthio)-2-oxo- 306

4-(4-Chlor-phenylthio)-3-ethyliden-2-oxo-4-trimethylsilyl- 530

4-(4-Chlor-phenylthio)-3-isopropyliden-4-methyl-2-oxo- 530

4-(4-Chlor-phenylthio)-3-isopropyliden-2-oxo- 530

4-(4-Chlor-phenylthio)-3-isopropyliden-2-oxo-4-trimethylsilyl- 530

4-(4-Chlor-phenylthio)-3-isopropyliden-2-oxo-4-trimethylstannyl- 530

4-(3,3-Diethoxy-propylthio)-2-oxo- aus Natrium-hydroxid/Thioessigsäure-S-(3,3-diethoxy-propylester)/4-Acetoxy-2-oxo-azetidin 491

1-(1-Methoxycarbonyl-2-methyl-2-propenyl)-4-oxo-2-sulfin- 540

3-Methyliden-2-oxo-4-phenylthio- aus Thiophenol/4-Acetoxy-3-methyliden-2-oxo-azetidin 491

1-Methyl-4-methylthio-2-oxo- 310

1,3-Dithietan

2-(Ethylthio-methyl)- 414

-1-oxid 175

2,2,4,4-Tetrakis-[ethoxycarbonyl]- 168

1,3-Thiazetidin

2-Aryl- 511

Cyclopentan

2-Acetoxy-2,3-dibrom-1-oxo- 111
 1-Azido-1-methylthio- **493**
 2-Benzoyl-1-oxo- 175
 1,1-Bis-[methylthio]- 440
 2,2-Bis-[methylthio]-3-methyl-1-oxo- **455**
 2,2-Bis-[methylthio]-1-oxo- **455**
 2,2-Bis-[phenylthio]-1-oxo- 448
 3-Brom-3-nitro-2-oxo-1,1,4-trimethyl- **354**
 1-(1-Chlor-ethoxycarbonyl)-1-phenyl- 100
 2-[(Chlormethoxy)-methyl]-octafluor-1H- 20
 1-Chlor-1-nitro- **359**, 365
 aus Cyclopentanon-oxim/Chlor **366**

Cyclopenten

4-Acetyl-2,5-dichlor-1,3-dimethyl-3,5-dinitro-4-hydroxy- 375
 4-Chlor-3,5-dioxo-4-formyloxy- **107**

Cyclopentadien

5-Acetoxy-pentachlor- 89
 1-Alkoxy-1,2,3,4,5-pentachlor- 31
 2,4-Bis-[dimethylammonioyliden-methyl]-5-(dimethylamino-methylen) 251
 3,4-Bis-[dimethylammonioyliden-methyl]-5-(dimethylamino-methylen) 251

Tetrahydrofuran

2-(2-Acetoxy-2-chlor-ethyl)-3-chlor- 10
 3-Alkyl(Aryl)-5-chlor-5-hydroxymethyl-2-oxo- 108
 3-Benzoyloxy-2-chlor- 16
 4-Benzoyloxy-2-chlor- 16
 2-Chlor- 2, 6, 14, 15, 79
 aus 2,3-Dihydro-furan/Chlorwasserstoff **57**
 aus Tetrahydrofuran/Chlor bzw. Sulfurylchlorid **16**
 5-Chlor-2-fluormethyl- 20
 2-Chlor-2-methoxycarbonyl- 28
 5-Chlor-2-methoxycarbonyl- 28
 5-Chlor-5-methoxycarbonyl-2-oxo- 106
 3-Chlor-2-methyl- 12
 5-Chlor-5-methyl-2-oxo- 105, 109
 3-(Chlormethylthio)-2-oxo- 156

5-Chlor-2-oxo- 105, 108
 aus Bernsteinsäure-dichlorid mit Tributylstannan **114**
 2-Chlor-5-oxo-2-phenyl- 103
 2-Chlor-5-oxo-2,3,3-trimethyl- 105
 4,5-Dibrom-5-methyl-2-oxo- 112
 2,3-Dichlor- 2, 10, 12
trans- 15
 aus Chlor und Tetrahydrofuran **16**
 2,5-Dichlor- 12
 aus Tetrahydrofuran/Chlor **79**
 2,3-Dichlor-2-methyl- 57
 aus 4,5-Dihydro-2-methyl-furan/Chlor **58**
 2,5-Diphenyl- 12
 2,3,3-Trichlor- 16, 62
 2,3,5-Trichlor-
 aus Chlor/2,3-Dichlor-tetrahydrofuran **79**

Furan

2-Brom-3-chlormethyl-5-oxo-2,5-dihydro- 85
 5-Chlor-2-oxo-2,5-dihydro- 105, 110
 5-Chlor-2-oxo-4,5-diphenyl-2,5-dihydro- 105
 5-Chlor-2-oxo-3,4,5-trimethyl-2,5-dihydro- 105
 2-Oxo-3,4,5-trichlor-2,5-dihydro- 105

Thiolan

3,4-Dibrom-1,1-dioxo-4-nitro- **372**
 2-Mercapto- **413**

Thiophen

3-Brom-4-ethoxy-3-nitro-2,3-dihydro- ; -1,1-dioxid **355**

Pyrrolidin

4-Acetoxy-1-chlormethyl-2-oxo- **301**
 5-Acetylthio-1-[chlor-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)-methyl]-2-oxo- **301**
 1-Benzyl-2-oxo-3-[(2-trimethylsilyl-ethoxy)-methyl]- 10
 5-Brom-1-(cyan-methyl)-2-oxo- 290
 1-Brommethyl-2,5-dioxo- 320, 324
 3-Brom-1-methyl-3-nitro-2-oxo- **354**
 1-Brommethyl-2-oxo- **308**
 1-(1-Chlor-alkyl)-2,5-dioxo-
 aus 1-(Alkylthio-alkyl)-2,5-dioxo-pyrrolidin und Chlor **323**
 1-(α -Chlor-benzyl)-2,5-dioxo- **323**
 1-(Chlor-diethoxycarbonyl-methyl)-2-oxo- 301
 1-(1-Chlor-ethyl)-2,5-dioxo- 323
 1-(1-Chlor-ethyl)-2-oxo-

- aus 1-Ethenyl-2-oxo-pyrrolidin und Chlorwasserstoff **318**
 3-Chlor-1-isopropyl-3-nitro-2-oxo- **360**
 1-Chlormethyl-2,5-dioxo- **323**
 1-Chlormethyl-5-ethoxycarbonyl-2-oxo- **301**
 1-Chlormethyl-2-oxo- **308**
 aus 1-Hydroxymethyl-2-oxo-pyrrolidin und Thionylchlorid **300**
 1-[Chlor-(1-naphthyl)-methyl]-2,5-dioxo- **323**
 1,3-Dimethyl- ; -Hydrochlorid **250**
 2,5-Dioxo-1-jodmethyl- **320**
 2,5-Dioxo-1-(α ,2,4-trichlor-benzyl)- **323**
 1-(1-Dodecylthio-ethyl)-2-oxo- **531**
 1-Halogenmethyl-octafluor- **208**
 1-Halogenmethyl-2-oxo-
 aus 2-Oxo-1-(trimethylsilyloxy-methyl)-pyrrolidin/Halogen-trimethyl-silan **308**
 1-Jodmethyl-2-oxo- **308**
 1-(1-Methoxy-ethyl)-2-oxo- **318**
 1-Methyl-5-(4-methyl-phenylthio)-2-(3-pyridyl)- **217**
 1-(1-Octylthio-ethyl)-2-oxo- **531**
 2-Oxo-1-(1,2,2,2-tetrachlor-ethyl)- **301**

Pyrrolidinium

- 1-Cyclohexyliden- ; -perchlorat **231**
 1-(3-Diethylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexenyliden)- ; -perchlorat **228**
 1-(2,2-Dimethyl-propyliden)- ; -perchlorat **232**
 1-[1-(4-Ethoxycarbonyl-5-methyl-2-pyrrolyl)-ethyliden]- ; -perchlorat **232**
 1-Furfuryliden- ; -perchlorat **230**
 1-(2-Indanyliden)- ; -perchlorat **239**
 aus Pyrrolidinium-perchlorat/Aceton **229**
 1-Isopropyliden- ; -perchlorat **234**
 1-Methylen- ; -chlorid **214, 219**
 1-(1-Methyl-3-oxo-pentyliden)- ; -tetrafluoroborat **243**
 1-(1-Methyl-3-phenyl-2-propenyliden)- ; -perchlorat **232**
 1-(2-Methyl-propyliden)- ; -perchlorat **230**
 1-[(E)-3-Phenyl-2-propenyliden]- ; -perchlorat **230**
 1-(3-Pyrrolidinyl-2-propenyliden)- ; -perchlorat
 aus Methyl-[3-(N-methyl-anilino)-2-propenyliden]-phenyl-ammonium-perchlorat/
 Pyrrolidin **226**

1H-Pyrr

- 3,4-Bis-[ethylthio]-1-brommethyl-2,5-dioxo-2,5-dihydro- **321**
 4-tert.-Butyloxycarbonyl-1-(chlor-diethoxycarbonyl-methyl)-2,5-dimethyl-3-phenyl- **269**
 2-Chlorcarbonyl-4-cyan-1-(1,2-dichlor-2-phenylethyl)- **278**
 1-(1-Chlor-1-ethoxycarbonyl-2-oxo-propyl)-2,5-dimethyl-4-ethoxycarbonyl-3-(2-methoxy-

phenyl)- **269**

- 1-(1-Chlor-1-methoxycarbonyl-2-oxo-propyl)-4-(2,4-dichlor-phenyl)-2,5-dimethyl-3-methoxycarbonyl- **269**
 1-(1-Chlor-1-methoxycarbonyl-2-oxo-propyl)-2,5-dimethyl-4-methoxycarbonyl-3-phenyl- **269**
 1-Chlormethyl-2,5-dioxo-3-methyl-2,5-dihydro- **321**
 4,5-Dimethyl-1-jodmethyl-2-methoxycarbonyl-3-(methoxycarbonyl-methyl)- **273**

3H-Pyrrolium

- 1-Benzyl-3-methyl-4,5-dihydro- ; -perchlorat **217**
 1,3-Dimethyl-4,5-dihydro- ; -chlorid **250**
 1-Ethoxy-2-methyl-4,5-dihydro- ; -tetrafluoroborat **343**
 1-Methyl-5-(3-pyridylum)-4,5-dihydro- ; -bis-perchlorat **217**
 1-(2-Phenyl-ethyl)-4,5-dihydro- ; -perchlorat **265**
 2-(3-Pyridyl)-1,3,3-trimethyl- ; -chlorid **264**

1,3-Dioxolan

- 2-[3-Azido-3-(4-methyl-benzolsulfonyl)-butyl]-2-methyl-
 aus 2-Methyl-2-(3-nitro-butyl)-1,3-dioxolan/
 Kaliumhydrid/4-Methyl-benzolsulfonyl-
 azid **486**
 2-(Brom-nitro-methyl)-2-methyl- **354**
 2-Chlor-2-(2-chlor-2-nitro-ethyl)- **360**
 4-Chlor-2-oxo- **128**
 4,5-Dichlor-2,2-diphenyl- **84**
 4,5-Dichlor-2-oxo- **128**
 2,2-Dimethyl-4-(2-furyl)- **805**
 2-Formyl-2-methyl- **426**

1,2-Oxazolidinium

- 2-Isopropyliden- ; -perchlorat
 aus 1,2-Oxazolidin/Ethanol und Aceton **343**

1,2-Oxazol

- 4-Brom-3,5-diphenyl-4-nitro-4,5-dihydro- **355**
 4-Chlor-3,5-diphenyl-4-nitro-4,5-dihydro- **360**

1,3-Oxazolidin

1,3-Oxazolidin (Forts.)

- 3-Acetyl-5-chlor-2-oxo- 141
 3-Brommethyl-2,4-dioxo- 273
 1-(1-Dodecylthio-ethyl)-5-methyl-2-oxo- 531
 5-Methyl-1-[1-(4-methyl-benzolsulfonylamino)-ethyl]-2-oxo- 605, **606**
 5-Methyl-1-(1-octylthio-ethyl)-2-oxo- 531
 5-Methyl-2-oxo-1-(1-phenylthio-ethyl)- 531

1,3-Oxazol

- 2-(1-Brom-2-cyclohexyl-1-nitro-ethyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro- **357**
 2-(α -Brom- α -nitro-benzyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-
 aus 4,4-Dimethyl-2-(α -nitro-benzyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol und Kaliumhydroxid/
 Kaliumhypobromit **352**
 2-(1-Brom-1-nitro-ethyl)-4,5-dihydro- **357**
 2-(1-Brom-1-nitro-ethyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro- **357**
 2-[Chlor-(1-naphthyl)-nitro-methyl]-4,4-dimethyl-4,5-dihydro- **357**
 2-(α -Chlor- α -nitro-benzyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro- **357**
 2-(1-Chlor-1-nitro-pentyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro- **357**

1,3-Dithiolan 416

- aus Aldehyd und Thionylchlorid-Kieselgcl/Dithiol **437**
 2-substituiertes
 aus 2-Ethoxy-1,3-dithiolan und Aldehyd bzw. Keton **442**
 2-Acetyl- 405, 443
 2-Acetyl-2-ethoxycarbonyl- 405
 2-Acetyl-2-ethoxycarbonyl-4-methyl- 405
 2-Acetyl-2-ethyl-4,4,5,5-tetrafluor- **406**
 2-Acetyl-4-methyl- 405
 2-Acetyl-2-methyl-4,4,5,5-tetrafluor- **406**
 2-(4-Acetyl-phenyl)- 429
 2-Acetyl-4,4,5,5-tetrafluor- **406**
 2-Acyl-
 aus 2-(1-Hydroxy-alkyl)-5,6-dihydro-1,4-dioxin und 1,2-Ethandithiol bzw. 1,3-Propandithiol **449**
 2-Acyl-4,4,5,5-tetrafluor-
 aus 1,2-Bis-[chlorsulfonyl]-tetrafluor-ethan und Keton **405**
 2-[2-(1-Adamantyl)-1-ethoxycarbonyl-2-oxo-ethyl]- **466**
 2-(1-Alkoxycarbonyl-2-oxo-alkyl)-
 aus Acyl-alkoxycarbonyl-keten-S,S-acetal/
 Magnesium-Späne **466**
 2-Alkyl-
 aus Butyl-lithium/2-Alkyl-1,3,2-dithiaborolan **452**
 2-Allyl- 443
 2-Aminomethyl- **462**

- 2-(Amino-phenyl)-
 aus 1,3-Dithienium-bzw. 1,3-Dithiolonium-tetrafluorborat/Acetonitril/N,N-Dialkyl-anilin **474**
 2-(4-Amino-phenyl)- 474
 2-(Bicyclo[2.2.1]hept-*exo*-2-yl)- **453**
 2,2-Bis-[organothio]-
 aus Carbonyl-Verbindung und 1,2-Ethandithiol **429**
 2-(4-Brom-phenyl)-2-(4-dimethylamino-phenyl)- **475**
 2-tert.-Butyl-4,5-dimethoxycarbonyl- 421
 2-Butyl-4-hydroxymethyl- 431
 2-tert.-Butyl-2-methyl- 430
 2-(4-Carboxy-butyl)- **435**
 2-(4-Carboxy-phenyl)- 436
 2-(4-Chlor-phenyl)- **433**, 436, 443
 2-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-dimethylamino-phenyl)- **475**
 2-(4-Chlor-phenyl)-2-phenyl- **429**
 2-(4-Cyan-phenyl)- 423
 2-(Cyclohexyl-carbonyl)- **449**
 2-(Cyclopentyl-carbonyl)- **449**
 2-(9-Decenyl)- 436
 2,2-Diacetyl-4,4,5,5-tetrafluor- **406**
 2,4-Dialkyl-2-formyl-
 aus Alkan-1,2-dithiol/Essigsäure-ethylester/
 Sulfurylchlorid/Aldehyd **404**
 2,2-Dibenzyl- **429**
 4,5-Dimethoxycarbonyl-2-methyl- 421
 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)- 430
 2,2-Dimethyl- **442**, 443
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)- 436
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-4-hydroxymethyl- 431
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-2-(4-methyl-phenyl)- **475**
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-2-(4-nitro-phenyl)- **475**
 2-(4-Dimethylamino-phenyl)-2-phenyl- **475**
 2-(2,6-Dimethyl-cyclohexylcarbonyl)- **449**
 2,4-Dimethyl-2-formyl- **404**
 2-(1,2-Dimethyl-indol-3-yl)-2-phenyl- **473**
 2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-2-methyl- 426
 2-(2,2-Dimethyl-propanoyl)-4,4,5,5-tetrafluor- **406**
 2,2-Diphenyl- **429**
 2-[1-Ethoxycarbonyl-2-(2-fluor-phenyl)-2-oxo-ethyl]- **466**
 2-Ethoxycarbonyl-2-methyl- **429**
 2-Ethoxycarbonyl-2-(2-oxo-propyl)- 426
 2-Ethyl-2-formyl- **404**
 2-Ethyl-2-formyl-4-methyl- **404**
 2-Ethyl-2-(2-oxo-propyl)- 426
 2-(Ethylthio-methyl)- **414**
 2-Formyl-2-isopropyl- **404**
 2-Formyl-2-isopropyl-4-methyl- **404**
 2-Formyl-1-methyl- **404**
 2-Formyl-4-methyl-2-phenyl- **404**
 2-Formyl-2-phenyl- **404**
 2-(4-Formyl-phenyl)- 443
 2-(2-Furyl)- **434**, **439**
 2-Hexyl- 428, **433**, 436, **453**
 4-Hydroxymethyl-2-phenyl- 431
 2-(4-Hydroxy-phenyl)- 436
 2-(3-Indolyl)- 430
 2-(Indol-3-yl)-2-methyl- **473**
 2-(Indol-3-yl)-2-phenyl- **473**

2-(4-Methoxy-phenyl)- 436, 443
 2-(*trans*-2-Methyl-cyclopentyl)- **453**
 2-(1-Methyl-indol-3-yl)-2-phenyl- **473**
 2-Methyl-2-(1-methyl-indol-3-yl)- **473**
 2-Methyl-2-(2-methyl-indol-3-yl)- **473**
 2-(2-Methyl-pentanoyl)- **449**
 2-(2-Methyl-pentyl)- **453**
 2-Methyl-2-phenyl- **428**, **429**, 430, 442, 443
 2-(2-Naphthyl)- 430
 2-Nitromethyl- **462**
 2-(4-Nitro-phenyl)- 436, **442**, 443
 2-Octyl- 430
 2-(2-Oxo-propyl)-2-phenyl- 426
 2-(2-Oxo-propyl)-2-trifluormethyl- 426
 2-(2-Oxo-3,3,3-trifluor-propyl)-2-phenyl- 426
 2-Phenyl- **435**
 2-Phenyl- **433**, 435, 436, **443**
 2-(2-Phenyl-ethenyl)- 436, **442**, 443
 (*E*)- **433**
 2-(1-Phenyl-ethyl)- 436
 2-(1-Propenyl)- 436
 2-(2-Propenyl)- 443
 2-Propyl- 443
 4,4,5,5-Tetraphenyl- 447
 2-(Triphenylphosphonium-methyl)- ; -bromid **450**

1,3-Dithiol



2-(1-Acetyl-2-oxo-propyl)-4,5-bis-[trifluormethyl]-
 452
 4,5-Bis-[trifluormethyl]-2-(2-oxo-cyclohexyl)- 452
 4,5-Bis-[trifluormethyl]-2-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-
 452

1,3-Thiazolidin 499, 504, 536



heteroanneliertes

aus Chlormethyl-(trimethylsilyl-methyl)-
 sulfan und N-Hetaren **487**
 3-Acyl-4-chlor- 542
 3-Acyl-4-chlor-5,5-dimethyl-2-isopropyl-
 aus rac-5,5-Dimethyl-2-isopropyl-2,5-dihydro-
 1,3-thiazol und Carbonsäure-chlorid **542**
 4-Alkyl- 542
 2-Aryl-3-[4'-(2-benzimidazolymethyl-
 amino)-4-biphenyl]-4-oxo- 518
 2-Aryl-3-[4-(2-benzimidazolymethyl-
 amino)-phenyl]- 518
 3-Aryl-2-(2-hydroxy-aryl)-4-oxo- 518
 2-Aryl-3-(3-morpholino-chinoxalin-2-ylcarbonyl-
 amino)-4-oxo-
 aus 3-(Arylmethylen-hydrazinocarbonyl)-2-
 morpholino-chinoxalin und Mercapto-
 essigsäure **524**
 2-Aryl-4-oxo-3-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-
 benzoxazin-7-yl)- 518

3-[4'-(2-Benzimidazolymethyl-amino)-
 4-biphenyl]-2-hetaryl-4-oxo- 518
 3-[4-(2-Benzimidazolymethyl-amino)-
 phenyl]-2-hetaryl- 518
 3-Benzoyl-4-chlor-5,5-dimethyl-2-isopropyl-
542
 3-Benzyl-5,5-diphenyl-
 aus Thiobenzophenon/Benzyl-(methoxy-
 methyl)-(trimethylsilyl-methyl)-amin
 und Lithiumfluorid **492**
 3-Benzyl-5,5-diphenyl-2-methyl- 492
 3-Benzyl-5,5-diphenyl-4-methyl- 492
 3-Benzyl-4-oxo-2-phenyl- **494**
 3-Benzyl-2,5,5-triphenyl- 492
 3-Benzyl-4,5,5-triphenyl- 492
 3-Butyl-4-ethyl-2-isopropyl-5-methyl- 504
 2-tert.-Butyl-2-(1-methyl-allyl)- 537
 2-(Carboxy-alkyl)- 533
 4-Carboxy-3-methyl- **499**
 5-Chlor-3-benzoyl-2,2-dimethyl-4-(1-methoxy-
 carbonyl-2-methyl-propylaminocarbonyl)-
 151
 4-Chlor-3-chloracetyl-3,5-dimethyl-2-isopropyl-
542
 4-Chlor-5,5-dimethyl-2-isopropyl-3-propanoyl-
542
 4-Chlor-5,5-dimethyl-2-isopropyl-3-trichloracetyl-
542
 2-Cyclopentyl-4-oxo- **494**
 2-(1,1-Dimethyl-allyl)-4-ethyl- 536
 2,2-Dimethyl-4-(ethoxycarbonyl-methyl)-5-pentyl-
 542
 4,4-Dimethyl-2-(1-ethyl-1-methyl-allyl)- 536
 2,2-Dimethyl-4-ethyl-5-pentyl- 542
 2,2-Dimethyl-4-oxo- **494**
 2,2-Dimethyl-5-oxo-2-thiono- 513
 2,2-Dimethyl-5-pentyl-4-(trimethylsilyl-methyl)-
 542
 2,2-Diorgano-5-oxo-4-thiono- 512
 2-(Ethoxycarbonyl-methyl)-
 aus Triethylamin/Propionsäure-ethylester/
 2-Amino-ethanthiol **533**
 2-(Ethoxycarbonyl-methyl)-2-methyl- **533**
 2-[3-(4-Ethoxycarbonyl-phenyl)-propyl]-4-oxo- **494**
 2-Ethyl-2-(1-methyl-allyl)- 537
 4-Ethyl-2,3,5-trimethyl- 504
 2-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-1-(3-morpholi-
 no-chinoxalin-2-ylcarbonylamino)-4-oxo- 524
 4-Hydroxymethyl- **541**
 2-Isopropyl-2-(1-methyl-allyl)- 537
 3-[(2-Isopropyl-5-methyl-phenoxy)-acetamino]-4-
 oxo- 524
 3-Methoxycarbonyl-
 aus L-Cystein-methylester-Hydrochlorid/
 Natriumhydrogencarbonat/Aldehyd **500**
 4-Methoxycarbonyl- **501**
 4-Methoxycarbonyl-3-methyl- **499**
 4-Methoxycarbonyl-2-(2-methyl-propyl)- **501**
 4-Methoxycarbonyl-2-phenyl- **501**
 3-Methyl-
 aus ω -Amino-alkanthiol/Ameisensäure/Form-
 aldehyd **499**
 2-(1-Methyl-allyl)- 536
 2-(1-Methyl-allyl)-2-propyl- 537
 2-Methyl-2-(1-methyl-allyl)- 537
 2-(2-Methyl-propyl)-4-oxo- **494**

1,3-Thiazolidin (Forts.)

- 1-(3-Morpholino-chinoxalin-2-ylcarbonylamino)-2-(2-nitro-phenyl)-4-oxo- 524
 1-(3-Morpholino-chinoxalin-2-ylcarbonylamino)-4-oxo-2-phenyl- 524
 1-(3-Morpholino-chinoxalin-2-ylcarbonylamino)-4-oxo-2-(2-thienyl)- 524
 1-(3-Morpholino-chinoxalin-2-ylcarbonylamino)-4-oxo-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)- 524
 4-Oxo- 482
 aus 1,1-Bis-[aminocarbonyl-methylthio]-alkan/Quecksilber(II)-chlorid/Calciumcarbonat 493
 4-Oxo-2-phenyl- 494
 5-Pentyl-2,2,4-trimethyl- 542

1,3-Thiazol

- 4-Alkylthio-2-diorgano-5-oxo-2,5-dihydro- 512
 5-Anilino-4-benzoyl-2,3-diphenyl-2,3-dihydro- 486
 5-Anilino-4-benzoyl-3-isopropyl-2-phenyl-2,3-dihydro- 486
 5-Anilino-3-cyclohexyl-4-(4-methyl-benzoyl)-2-phenyl-2,3-dihydro- 486
 4-Aryl-5-arylamino-2-phenyl-2,3-dihydro- aus 3-Aroyl-2-phenyl-aziridin und Arylisothiocyanat 485
 4-Benzoyl-3-isopropyl-5-(4-nitro-anilino)-2-phenyl-2,3-dihydro- 486
 4-Benzylthio-2,2-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro- 513
 5-(4-Biphenylamino)-3-cyclohexyl-4-(4-nitro-benzoyl)-2-phenyl-2,3-dihydro- 486
 2,2-Bis-[trifluormethyl]-4-dimethylamino-5-imino-2,5-dihydro- aus Oxalsäure-dinitril/2,2,4,4-Tetrakis-[fluormethyl]-1,2-dithietan 494
 2,2-Bis-[trifluormethyl]-4-dimethylamino-5-(2,2,2-trifluor-1-trifluormethyl-ethylthio-imino)-2,5-dihydro- aus Oxalsäure-dinitril/2,2,4,4-Tetrakis-[fluormethyl]-1,2-dithietan 494
 2,2-Bis-[trifluormethyl]-5-imino-2,5-dihydro- 494
 3-Butyl-4-ethyl-2-isopropyl-5-methyl-2,3-dihydro- 504
 2-Cyclohexyl-4-ethyl-5-methyl-2,5-dihydro- 503
 3-Cyclohexyl-4-(4-methyl-benzoyl)-5-(1-naphthylamino)-2-phenyl-2,3-dihydro- 486
 3-Cyclohexyl-4-(4-methyl-benzoyl)-5-(3-nitro-anilino)-2-phenyl-2,3-dihydro- 486
 3-Cyclohexyl-4-(4-methyl-benzoyl)-5-(4-nitro-anilino)-2-phenyl-2,3-dihydro- 486
 3-Cyclohexyl-5-(3-nitro-anilino)-4-(4-nitro-benzoyl)-2-phenyl-2,3-dihydro- 486
 3-Cyclohexyl-5-(4-nitro-anilino)-4-(4-nitro-benzoyl)-2-phenyl-2,3-dihydro- 486
 2,4-Diaryl-2-methyl-2,5-dihydro- 502
 2,3-Dihydro- 485
 2,5-Dihydro- 501

- 2,4-Dimethyl-2-(4-ethoxycarbonyl-butyl)-5-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-2,5-dihydro- 502
 4,5-Dimethyl-2-ethyl-2,5-dihydro- 503
 rac-5,5-Dimethyl-2-isopropyl-2,5-dihydro- 542
 5,5-Dimethyl-2-phenyl-2,5-dihydro- 503
 2-Ethyl-2,4,5-trimethyl-2,5-dihydro- 503
 4-Ethyl-2,3,5-trimethyl-2,3-dihydro- 504
 2-Isopropyl-2,4,4,5-tetramethyl-2,5-dihydro- 502
 2-([1-(4-Methyl-benzolsulfonylthio)-ethylamino]- 505
 4-Methyl-2,5-dihydro- 503
 5-Methyl-2,2,4-triethyl-2,5-dihydro- 502
 5-Pentyl-2,2,4-trihexyl-2,5-dihydro- 502

1,3-Thiazol-4-thiolat

- 2,2-Diorgano-5-oxo-2,5-dihydro- 512

Pyrazolidinium

- 1-Isopropyliden- ; -perchlorat 388

Pyrazol

- 1-(1-Brom-ethyl)- 279
 1-(1-Chlor-ethyl)- 279
 1-Chlormethyl- 268
 1-Chlormethyl-3,5-dimethyl- ; -Hydrochlorid 273
 1-(1-Halogen-alkyl)- 271

1H-Pyrazolium

- Bis-[1-isopropyliden-3,5,5-trimethyl-4,5-dihydro-...]- ; -hexachlorostannat 389

4H-Pyrazolium

- 1-Phenyl-3,4,4,5-tetramethyl- ; -jodid 388

Imidazolidin

1-Alkyl-3-phenyl- 560
 1-Aminomethyl-3,4-diaryl-2,5-dioxo- 569
 3-Aryl-1-chlormethyl-4-hydroxy-2-oxo- 337
 3-Benzoyl-1,3-diphenyl-5-oxo- 550
 3-Benzyl-5-(4-chlor-phenyl)-4,5-diphenyl-1-methyl-2-thiono- 534
 1-Benzyl-5-cyan-2,3-diphenyl-4-oxo- **600**
 3-Benzyl-4,5-diphenyl-5-mercapto-1-methyl-2-thiono- 534
 3-Benzyl-4,5-diphenyl-5-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-2-thiono- 534
 3-Benzyl-1-phenyl- 561
 1,3-Bis-[brommethyl]-2,4,5-trioxo- **322**
 1,3-Bis-[4-methoxy-benzoyl]-2-isopropyl-4-methyl- **589**
 1,3-Bis-[4-nitro-benzoyl]-2-isopropyl- **589**
 1,3-Bis-[4-nitro-benzoyl]-2-isopropyl-4-methyl- **589**
 1,3-Bis-[4-nitro-benzoyl]-4-methyl-2-isopropyl-
 aus 4-Nitro-benzoylchlorid/1,2-Bis-[isopropylidenamino]-propan/
 Triethylamin **589**
 1,3-Bis-[4-nitro-benzoyl]-2-phenyl- **589**
 1,3-Bis-[4-nitro-benzoyl]-2-propyl- **589**
 3-Brom-2,4-dioxo- 324
 3-Brommethyl-5,5-dimethyl-2,4-dioxo- 319
 3-Butyl-1-phenyl- 561
 3-tert.-Butyl-1-phenyl- 561
 3-Chlormethyl-5,5-dimethyl-2,4-dioxo- 319
 3-Chlormethyl-2,4-dioxo-5,5-diphenyl- **322**
 3-Chlormethyl-2,4-dioxo-1-methyl- **322**
 3-(3-Chlor-phenyl)-5-cyan-1-cyclohexyl-4-oxo-2-phenyl- **600**
 2-(α -Cyan-benzyl)-1,3-diphenyl- 616
 5-Cyan-1-cyclohexyl-1,3-diphenyl-4-oxo- **600**
 5-Cyan-1-cyclohexyl-3-methyl-4-oxo-2-phenyl- **600**
 2-(Cyan-ethoxycarbonyl-methyl)-1,3-diphenyl- 616
 2-(Cyan-methyl)-1,3-diphenyl- 616
 1,3-Diacyl- 589
 1,3-Dibenzoyl-2-isopropyl- **589**
 1,3-Dibenzoyl-2-phenyl- **589**
 1,3-Dibenzyl- 609
 1,3-Di-tert.-butyl-2,5-diphenyl-4-methylimino- **591**
 1,3-Dicyclohexyl-2,5-diphenyl-4-ethylimino- **591**
 1,3-Dicyclohexyl-2,5-diphenyl-4-methylimino- **591**
 1,3-Diethyl- 609
 1,3-Dimethyl- 609
 1,3-Diphenyl- 579, 609
 2,5-Diphenyl-
 aus Alkylisocyanid/Benzyliden-amin- **591**
 1,3-Diphenyl-2-(1,3-diphenyl-3-oxo-propyl)- 616
 1,3-Diphenyl-2-(α -ethoxycarbonyl-benzyl)- 616
 1,3-Diphenyl-2-(ethoxycarbonyl-methyl)- 616
 1,3-Diphenyl-2-(methylsulfonyl-methyl)- 616

1,3-Diphenyl-2-(nitro-methyl)- 616
 1,3-Diphenyl-2-(2-oxo-cyclopentyl)-
 aus 1,1',3,3'-Tetraphenyl-2,2'-bi-imidazolidin-
 ylid und Cyclopentanon **616**
 1,3-Diphenyl-2-(1-oxo-2-indanyl)- 616
 1,2-Diphenyl-5-oxo-3-(phenyl-acetyl)- 550
 1,3-Diphenyl-2-(phenylsulfonyl-methyl)- 616
 1,3-Dinitro- **560**
 1,3-Dinitroso- **560**
 3-Isopropyl-5-mercapto-5-phenyl-1,4,4-tri-
 methyl-2-thiono- 534
 4-Mercapto-2-thiono- 534
 3-Methyl-1-phenyl- 561
 4-Oxo-
 aus 3-Cyan-2-phenyl-aziridin/
 Isocyanat **600**
 3-Phenyl-1-propyl- 561

Imidazolidin-dium



1,1,3,3-Tetraalkyl- ; -dichlorid 595

Imidazol



2,4-Bis-[4-amino-phenyl]-2-methyl-5-thiono-
 2,5-dihydro- **573**
 2,4-Bis-[4-chlor-phenyl]-2-methyl-5-thiono-
 2,5-dihydro- **573**
 2,3-Bis-[dialkylamino]-2-oxo-(thiono)-2,3-
 dihydro- 568
 2,4-Bis-[3,4-dichlor-phenyl]-2-methyl-5-thiono-
 2,5-dihydro- **573**
 2,4-Bis-[4-fluor-phenyl]-2-methyl-5-thiono-
 2,5-dihydro- **573**
 2,4-Bis-[4-methoxy-phenyl]-2-methyl-5-thiono-
 2,5-dihydro- **573**
 1-Chormethyl- 268
 2,4-Diaryl-2-methyl-5-thiono-2,5-dihydro-
 aus Aryl-methyl-keon und Schwefel **572**
 1-(1,2-Dibrom-ethyl)-2-nitro-
 aus 2-Nitro-1-vinyl-imidazol/
 Brom **279**
 1,2-Dimethyl-2,4-diphenyl-5-thiono-2,5-
 dihydro- **574**
 2,2-Dimethyl-4-(2-methyl-propyl)-5-thiono-
 2,5-dihydro- **574**
 2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-thiono-2,5-di-
 hydro- **574**
 2,4-Di-1-naphthyl-2-methyl-5-thiono-2,5-
 dihydro- **573**
 2,4-Di-2-naphthyl-2-methyl-5-thiono-2,5-
 dihydro- **573**
 2,4-Diphenyl-2-methyl-5-thiono-2,5-dihydro-
573
 2,4-Di-2-pyridyl-2-methyl-5-thiono-2,5-
 dihydro- **573**

Imidazol (Forts.)2,4-Di-2-thienyl-2-methyl-5-thiono-2,5-dihydro- **573**5-Thiono-2,5-dihydro-
aus 2-Oxo-thiocarbonsäure-amid/
Keton/Ammoniak **573****Imidazolium**1-(1-Halogen-alkyl)-1-methyl- ; -Salz **276****1,2,4-Oxadiazolidin**2-tert.-Butyl-3,4-diphenyl-5-oxo- **552**2-tert.-Butyl-5-oxo-3-phenyl-4-(phenylthio-
methyl)-aus N-tert.-Butyl-C-phenyl-nitron und
(Phenylthio-methyl)-isocyanat **541**3,4-Diphenyl-2-isopropyl-5-oxo-
aus 2-Isopropyl-3-phenyl-oxaziridin/
Phenylisocyanat **552**5-Oxo- **552****1,2,4-Oxadiazol**3-Carboxy-5-(4-chlor-phenyl)-2,3-diphenyl-
2,3-dihydro- **548**3-Carboxy-5-(4-chlor-phenyl)-3-methyl-2-phenyl-
2,3-dihydro- **548**3-Carboxy-2,3-diphenyl-5-(4-methoxy-phenyl)-
2,3-dihydro- **548**3-Carboxy-2,5-diphenyl-3-methyl-2,3-dihydro- **548**3-Carboxy-2,3-diphenyl-5-(4-methyl-phenyl)-
2,3-dihydro- **548**3-Carboxy-2,3-diphenyl-5-(4-nitro-phenyl)-
2,3-dihydro- **548**3-Carboxy-5-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-2-
phenyl-2,3-dihydro- **548**2-Carboxy-2-phenyl-2,3-dihydro-
aus 5-Oxo-4,5-dihydro-1,3-oxazol und
Nitrosobenzol **547**3-Carboxy-2,3,5-triphenyl-2,3-dihydro- **548**4-Chlormethyl-3-ethoxy-5-oxo-4,5-di-
hydro- **274**5-(4-Chlor-phenyl)-2,3-diphenyl-3-methoxy-
carbonyl-2,3-dihydro- **548**5-(4-Chlor-phenyl)-3-methoxycarbonyl-3-
methyl-2-phenyl-2,3-dihydro- **548**2,3-Diphenyl-3-methoxycarbonyl-5-(4-methoxy-
phenyl)-2,3-dihydro- **548**2,5-Diphenyl-3-methoxycarbonyl-3-methyl-
2,3-dihydro- **548**2,3-Diphenyl-3-methoxycarbonyl-5-(4-methyl-
phenyl)-2,3-dihydro- **548**2,3-Diphenyl-3-methoxycarbonyl-5-(4-nitro-
phenyl)-2,3-dihydro- **548**3,4-Diphenyl-2-methyl-5-oxo- **603**3-Methoxycarbonyl-5-(4-methoxy-phenyl)-3-
methyl-2-phenyl-2,3-dihydro- **548**3-Methoxycarbonyl-2,3,5-triphenyl-2,3-dihydro-
548**1,3,4-Oxadiazol**4-Aminomethyl-2-(3,5-dinitro-phenyl)-
tetrahydro- **568**3-Chlormethyl-2-oxo-5-trifluormethyl-2,3-
dihydro- **274**3-Jodmethyl-2-oxo-5-trifluormethyl-2,3-
dihydro- **270****1,2,4-Trithiol** **416**3,5-Diethyl- **417**3,5-Dimethyl-3,5-dipropyl- **417**3,5-Dipropyl- **417**Tetraethyl- **417**Tetramethyl- **417****1,3,4-Dithiazol**aus 2-Oxo-1,3,4-oxathiazol/
Thioketon **444**2-tert.-Butyl-5-(2-chlor-phenyl)-2-methyl- **445**5-(4-Chlor-phenyl)-2,2-diphenyl- **445**2,2-Diphenyl-5-(4-fluor-phenyl)- **445**2,2-Diphenyl-5-(4-nitro-phenyl)- **445****5H-1,4,2-Dithiazol** **444****1,2,4-Thiadiazol**5-Ethyl-5-methyl-2-phenylamino-2,5-dihydro-
526**1,3,4-Thiadiazolidin** **513, 525**2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-phenylimino-
aus Natriumhydrid/Aceton-phenylhydrazon/
Phenylisothiocyanat **525**5,5-Dimethyl-3-phenyl-2-thiono-
aus Natriumhydrid/Aceton-phenylhydrazon/
Kohlendisulfid **525**

3,5-Diphenyl-5-methyl-2-phenylimino- 525
 3,5-Diphenyl-5-methyl-2-thiono- **525**
 5-Ethyl-5-methyl-3-phenyl-2-phenylimino- 525
 5-Ethyl-5-methyl-3-phenyl-2-thiono- **525**
 5-Phenylimino-2,2,4-triphenyl- 525
 3-Phenyl-2-phenylimino-5-propyl- 525
 2-Thiono-3,5,5-triphenyl **525**

1,3,4-Thiadiazol



4-Acetyl-2-acetyl-amino-5-(4-acetyl-amino-phenyl)-4,5-dihydro- **527**
 4-Acetyl-3-acetyl-amino-4,5-dihydro- **527**
 4-Acetyl-2-acetyl-amino-5,5-dimethyl-4,5-dihydro- **527**
 4-Acetyl-2-acetyl-amino-5-(ethoxycarbonyl-methyl)-5-methyl-4,5-dihydro- **527**
 4-Acetyl-2-acetyl-amino-5-ethyl-5-methyl-4,5-dihydro- **527**
 4-Acetyl-2-acetyl-amino-5-(2-furyl)-4,5-dihydro- **527**
 4-Acetyl-2-acetyl-amino-5-(2-furyl)-5-methyl-4,5-dihydro- **527**
 4-Acetyl-3-acetyl-amino-5-methyl-4,5-dihydro- **527**
 4-Acetyl-2-acetyl-amino-5-(5-nitro-2-furyl)-4,5-dihydro- **527**
 4-Acetyl-2-acetyl-amino-5-phenyl-4,5-dihydro- **527**
 2-Acetyl-amino-4-benzoyl-5,5-dimethyl-4,5-dihydro- **527**
 4-Acetyl-2-amino-5,5-dimethyl-4,5-dihydro- **527**
 4-Acetyl-2-amino-5-(2-furyl)-4,5-dihydro- **527**
 4-Acetyl-2-benzoylamino-5,5-dimethyl-4,5-dihydro- **527**
 3-Acetyl-5-methylsulfonyl-2-phenyl-2,3-dihydro- ; -1-oxid 539
 3-Acetyl-5-methylthio-2-phenyl-2,3-dihydro- 539
 4-Acyl-2-acylamino-4,5-dihydro-
 aus Thiosemicarbazonen mit Carbonsäure-anhydriden bzw.
 aus Thiosemicarbaziden, Carbonyl-Verbindungen und Carbonsäure-anhydriden bzw.
 aus Thiosemicarbazonen und Acylhalogeniden **526**
 5-Alkyliden-2,2-di-tert.-butyl-2,5-dihydro-
 aus Thioketen/3-Diazo-2,2,4,4-tetramethyl-penten **528**
 5-Alkyliden-2,5-dihydro- 528
 5-Alkyliden-2,2-dimethyl-2,5-dihydro-
 aus Thioketen/2-Diazo-propan **528**
 2-Amino-4-benzoyl-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-
 aus Aceton-thiosemicarbazone/
 Benzoylchlorid **527**
 5,5-Bis-[4-methyl-phenyl]-2,2-dimethyl-2,5-dihydro- ; -1-oxid
 aus 2-Diazo-propan/Bis-[4-methyl-phenyl]-sulfin **515**
 5,5-Bis-[phenylthio]-2,2-dimethyl-2,5-dihydro- ; -1-oxid **515**
 2-Chlor-5,5-dimethyl-2-phenyl-2,5-dihydro- ; -1-oxid **515**
 2-(4-Chlor-phenyl)-5,5-dimethyl-2-(4-methyl-phenyl)-2,5-dihydro- ; -1-oxid **515**

5,5-Di-tert.-butyl-2-(2,2-dimethyl-1-isopropyl-propyliden)-2,5-dihydro- **528**
 2,2-Di-tert.-butyl-5,5-diphenyl-2,5-dihydro-
 aus Diazo-diphenyl-methan und Di-tert.-butyl-thioketon **516**
 5,5-Di-tert.-butyl-2-(2,2,6,6-tetramethyl-cyclohexyliden)-2,5-dihydro- 528
 5,5-Dichlor-2,2-dimethyl-2,5-dihydro- ; -1-oxid **515**
 2,3-Dihydro- 516
 2,5-Dihydro- 516, 526, 528
 2,5-Dihydro- ; -1-oxid 514, 528
 5,5-Dimethyl-2-(2,2-dimethyl-1-isopropyl-propyliden)-2,5-dihydro- **528**
 5,5-Dimethyl-2-(2,2-dimethyl-propyliden)-2,5-dihydro- **528**
 5,5-Dimethyl-2,2-(diphenyl-methylen)-2,5-dihydro- **528**
 5,5-Dimethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-2-(4-methyl-benzolsulfonyl)-2,5-dihydro- ; -1-oxid **515**
 5,5-Dimethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-2-(4-methyl-phenylthio)-2,5-dihydro- ; -1-oxid **515**
 5,5-Dimethyl-2-(2-methyl-phenyl)-2-phenyl-2,5-dihydro- ; -1-oxid **515**
 5,5-Dimethyl-2-(1-naphthyl)-2-phenyl-2,5-dihydro- ; -1-oxid **515**
 5,5-Dimethyl-2-phenylimino-2,5-dihydro-
 aus Eisen(III)-chlorid-Hexakis-hydrat/
 Aceton-(4-phenyl-3-thiosemicarbazone) **526**
 5,5-Dimethyl-2-phenyl-2-phenylsulfonyl-2,5-dihydro- ; -1-oxid **515**
 5,5-Dimethyl-2-phenyl-2-phenylthio-2,5-dihydro- ; -1-oxid **515**
 5,5-Dimethyl-2-(2,2,6,6-tetramethyl-cyclohexyliden)-2,5-dihydro- **528**
 5,5-Dimethyl-2-(3,3,5,5-tetramethyl-thian-4-yliden)-2,5-dihydro- **528**
 5,5-Dimethyl-2-(3,3,5,5-tetramethyl-thian-1,1-dioxid-4-yliden)-2,5-dihydro- **528**
 4-Formyl-2-formyl-amino-5-phenyl-4,5-dihydro- **527**

1H-1,2,3-Triazol



5-Amino-4,5-dihydro- 586
 1-(1-Halogen-alkyl)- 271
 1-[(Methyl-nitramino)-methyl]-5-oxo-2-phenyl-2,5-dihydro- ; -4-oxid 556

1,2,4-Triazolidin 601



4-Benzoyl-1,2-diethyl-5-methyl-3-oxo-
 aus 1,2-Diethyl-3-methyl-diaziridin/
 Benzoylisocyanat **556**
 4-Benzoyl-3-oxo-1,2,5-trialkyl- 556
 4-Benzoyl-3-oxo-1,2,5-triethyl- **556**
 5-Oxo- 601
 3-Oxo-1,2,5-triethyl- 556

1H-1,2,4-Triazol

- 1-(1-Chlor-3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-
269
1-Chlormethyl-
aus 1-Chlormethyl-1H-1,2,4-triazol-
Hydrochlorid und Natriumhydroxid
272
-Hydrochlorid
aus Thionylchlorid/1-Hydroxymethyl-
1H-1,2,4-triazol 272
4-Chlormethyl-1,3-dimethyl-5-thiono-4,5-
dihydro- 274

1H-Tetrazol

- 1-(1-Halogen-alkyl)- 271

Cyclohexan

- 1-Acetoxy-1-brom- 97
1-Acetoxy-1-chlor- 97
1-Acetoxy-1-chlor-2-nitroso-
aus 1-Acetoxy-1-cyclohexen und
Isoamylnitrit 113
6-Acetoxy-1,2-dibrom-1-nitro- 371
1-Acetoxy-1,2-dichlor- 97
1-Azido-1-(4-methyl-benzolsulfonyl)- 487
1-Azido-2-methyl-1-methylthio- 493
1-Azido-1-methylthio- 493
1-Azido-1-nitro-
aus Nitro-cyclohexan/Natronlauge/
Natriumazid 549
4-Benzylloxycarbonylamino-1-chlor-1-nitro-
367
4-Benzylloxycarbonyl-1-(chlor-methoxy-
carbonyl)- 90
1,1-Bis-[cyclohexylthio]- 436
1,1-Bis-[ethylthio]- 428
1,1-Bis-[ethylthio]-2,3,4,5,6-pentaacetoxy-
422
1,1-Bis-[hexylthio]-2,3,4,5,6-pentaacetoxy-
422
1,2-Bis-[methylen]- 202
2,2-Bis-[methylthio]-3-methyl-1-oxo- 455
2,2-Bis-[methylthio]-1-oxo- 455
1,1-Bis-[nonylthio]-2,3,4,5,6-pentaacetoxy-
422
1,1-Bis-[octylthio]-2,3,4,5,6-pentaacetoxy-
422
1,1-Bis-[pentylthio]-2,3,4,5,6-pentaacetoxy-
422
1,1-Bis-[phenylthio]- 436
2,2-Bis-[phenylthio]-1-oxo- 448
1-Brom-2-brommethylsulfonyl-1-methyl-
202
2-Brom-1,3-dihydroxy-2-nitro- 354

- 1-Brom-4,4-dimethyl-2,6-dioxo-1-(3-
methoxy-phenyl)- 396
1-Brom-4,4-dimethyl-2,6-dioxo-1-phenyl-
azo- 396
1-Brom-2-methoxycarbonyl-2-methyl-1-
nitro- 368
1-tert.-Butylazo-1-chlor-
aus Cyclohexanon-tert.-butylhydrazon/
Chlor 395
4-tert.-Butyl-1-chlor-1-nitro- 365, 367
1-Chlor-4,4-dimethyl-2,6-dioxo-1-formyl-
oxy- 107
1-Chlor-4,4-dimethyl-2,6-dioxo-1-hydroxy-
aus 1,2-Dihydroxy-5,5-dimethyl-3-
oxo-cyclohexen und Sulfuryl-
chlorid 13
1-Chlor-2,6-dimethyl-1-nitro- 365
1-Chlor-1,2-dinitro- 367
4-(1-Chlor-ethoxycarbonyl)-*trans*-1-cyan- 100
1-Chlor-2-hydroxy-3-isopropyl-
6-methyl-1-nitroso- 345
1-Chlor-2-isopropyl-5-methyl-1-nitro- 364
1-Chlor-2-isopropyl-5-methyl-1-nitroso- 345, 364
Chlormethoxycarbonyl- 99
2-Chlor-1-methylthio- 152
1-Chlor-1-nitro- 358
aus Cyclohexanon-oxim/hypochlorige
Säure 365
5-Chlor-5-nitro-1,1,3,3-tetramethyl- 365
1,2-Dibrom-1-nitro- 369
4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-1-jod-1-nitro-
363
(1-Jod-ethoxycarbonyl)- 92
(1-Jod-2-methyl-propyloxycarbonyl)-
100
1-Jod-1-nitro-
aus Nitro-cyclohexan/Jod 361
3-Methoxy-2-oxo-3,4,4-trichlor-1,1,5-tri-
methyl- 84
2-Oxo-1-[(2-trimethylsilyl-ethoxy)-methyl]-
9
1,3,5-Tribrom-2,4,6-trimethyl-1,3,5-
trinitro- 350

Cyclohexen

- 2,6-Dichlor-r-3,6-dinitro-5-hydroxy-4-
oxo-1,3,5-trimethyl- 375
5,6-Dimethyl-3,t-6-dinitro-t-5-hydroxy-
4-oxo-r-1,2,3-tribrom- 378
3,t-6-Dinitro-5-hydroxy-5-methyl-4-oxo-
1,2,3-trichlor- 377
4-Methoxy-1,3,4,5,6-pentachlor- 17

1,4-Cyclohexadien

- 3-Acetoxy-6-chlor-6-nitro-1,3,5-trimethyl-
375
2,4-Dimethyl-3-nitro-6-oxo-1,3,5-tribrom-
377

2,4-Dimethyl-6-nitro-3-oxo-1,5,6-tribrom-
377

6-Fluor-6-nitro-3-oxo- 377

Benzol



4-(Acetoxy-methyl)-1-(chlor-methoxy)- 41

4-Acetyl-1-(chlor-methoxy)- 42

1,4-Bis-[benzoylamino-benzylthio-methyl]-
495

1,4-Bis-[benzoylamino-phenylthio-methyl]- 495

1,4-Bis-[benzoylamino-1-piperidino-methyl]-
aus Terephthalaldehyd/Piperidin und
Benzamid 580

1,4-Bis-[bis-(4-methyl-phenylthio)-methyl]- 435

1,4-Bis-[brom-nitro-methyl]- 356

1,4-Bis-[α -chlor-4-chlorcarbonyl-benzyl]- 125

1,4-Bis-[chlormethoxy-methyl]- 2

1,4-Bis-[5,6-dihydro-tetrazolo[1,5-c]
chinazolin>-5-yl]- 577

4-Chlor-1-(chlor-methoxy)- 18

4-Chlor-1-(chlor-methylthio)- 155

4-(Chlor-methoxy-methyl)-1-methoxy- 33

4-(Chlor-methylthio)-1,2-dichlor- 155

4-(Chlor-methylthio)-1-methoxy- 156

4-(Chlor-methylthio)-1-methyl- 155

4-(Chlor-methylthio)-1-nitro- 155

(Chlor-methylthio)-pentachlor- 155

3-(Chlor-methylthio)-1,2,4,5-tetrachlor- 155

2-(Chlor-methylthio)-1,3,5-tribrom- 155

1,3,5-Tris-[dimorpholino-methyl]- 551

Anilin



N-Chlormethyl-2,6-dimethyl-N-(2-furyl-
carbonyl)-

aus (2,6-Dimethyl-phcnyl)-methylen-
amin/2-Chlorcarbonyl-furan 315

Anilinium



(5-Anilino-2,4-pentadienyliden)- ; -chlorid 247

Methyl-[3-methyl-5-(N-methyl-anilino)-2,4-
pentadienyliden]- ; -perchlorat

aus N-Methyl-anilin/4-Methyl-pyridin
in Bromcyan 249

N-(1-Phenyl-alkyliden)- ; -Salz 227

Tetrahydropyran



3-Acetoxy-2-chlor- 39

2-Brom- 59

2-Chlor- 1, 59

4-Chlor- 51

2-Chlor-2-methyl- 60

2-Chlor-4-methyl- 60

6-Chlor-2-methyl- 9, 12, 59

2-Chlor-6-(2-methyl-propyloxy)- 60

2-Chlor-2-oxo-2-phenyl- 103

2,3-Dibrom- 64

2,3-Dichlor- 16

trans- 60

2,6-Dichlor- 82

2,3-Dichlor-6-methoxy- 12

2,3-Dihalogen- 61

6-(Dimethoxycarbonyl-methyl)-2-methyl- 9

2-Ethenyl-6-methyl- 12

4-Methyl-2,3,4-trichlor- 62

2H-Pyran



5,6-Dibrom-5,6-dihydro- 112

2,3-Dichlor-5,6-dihydro- 74

Thian



2,6-Dichlor- 158

2,6-Dichlor- ; -1-oxid 170

4,4-Dimethoxy-2-mercapto- 413

4-(5,5-Dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-
yliden)-3,3,5,5-tetramethyl- 528

4-(5,5-Dimethyl-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-
yliden)-3,3,5,5-tetramethyl- ; -1,1-dioxid 528

2-Mercapto- 413

2H-Thiin



3,4-Dimethyl-6-ethylthio-6-trifluormethyl-
5,6-dihydro- 457

3,4-Dimethyl-6-methylthio-6-phenyl-5,6-di-
hydro- 458

6-Ethyl-6-methylthio-5,6-dihydro- 458

6-Isopropyl-6-methylthio-5,6-dihydro- 458

6-Methyl-6-methylthio-5,6-dihydro- 458

6-Methylthio-3,4,6-trimethyl-5,6-dihydro- 458

Piperidin



1-Acetyl-2,3,3-trichlor- 287

1-Azidomethyl-

aus 1-Brommethyl-piperidin/
Silberazid 594

4-Brom-4-nitro-2,2,6,6-tetramethyl- 353

1-Chlormethyl-2,6-dioxo- 322

4-Chlor-1-methyl-4-nitro- ; -Hydro-
chlorid 367

Piperidinium

- 1-Benzyliden- ; -chlorid 214
 Bis-[1-cyclohexyliden- ;]-hexachlorostannat **240**
 Bis-[1-(2-ethyl-hexyliden)- ;]-hexachlorostannat **240**
 Bis-[1-propyliden- ;]-hexachlorostannat **240**
 1-[2-(Dimethyl-hydrazono)-ethyliden]- ; -jodid 231
 1-Ethyliden- ; -jodid 217
 1-(2-Isocyanatcarbonyl-2-methyl-propyliden)- ; -chlorid 261
 1-Methylen-
 -bromid 219
 aus 1-Ethoxymethyl-piperidin/
 Bromwasserstoff **215**
 -chlorid 214, 219
 aus Phosphor(III)-chlorid/
 Dipiperidino-methan **217**
 -jodid **216**
 -(4-methyl-benzolsulfonat) 223
 1-(Piperidinocarbonyl-methylen)-
 -chlorid 214

Pyridin

- 2-Amino-6-methyl- 221
 (Brom-nitro-methyl)- 376
 4-(Brom-nitro-methyl)-2-methyl-
 aus 4-(Dibrom-nitro-methyl)-2-methyl-
 pyridin in Ammoniak **379**
 1-(1-Chlor-ethoxycarbonyl)-3-methoxy-
 carbonyl-1,2,5,6-tetrahydro- **139**
 2-Chlormethoxy-3,5,6-trichlor- 17
 2-(Chlor-methylthio) 156
 2-(Chlor-methylthio)-3-methyl- 144
 2-[Chlor-(2-naphthyl)-methylsulfonyl]- ;
 1-oxid 185
 2-(Jodmethyl-amino)-6-methyl- 221
 4-Oxo-1-(α ,2,4-trichlor-benzyl)-1,4-di-
 hydro- 276
 3-(1,2,2,2-Tetrachlor-ethylaminocarbonyl)- 294

Pyridinium

- 3-Aminocarbonyl-1-benzyl-3-brom-3,4,5,6-
 tetrahydro- ; -bromid
 aus Brom und 3-Aminocarbonyl-1-
 benzyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin
 241
 6-Benzyl-1,2,6-trimethyl-3,4,5,6-tetrahydro- ;
 -perchlorat **211**
 1-(α -Brom-4-methyl-benzyl)- ; -bromid 276
 1,2-Diethyl-3,4,5,6-tetrahydro- ; -perchlorat **211**

- 1,2-Dimethyl-5-ethyl-3,4,5,6-tetrahydro- ;
 -perchlorat **211**
 1,2-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro- ; -perchlorat
 aus 1,2-Dimethyl-piperidin und
 Quecksilber(II)-acetat **210**
 1-Ethoxy-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydro- ;
 -tetrafluoroborat **343**
 1-(1-Halogen-alkyl)- 276
 1-(Piperidino-methyl)- ; -chlorid bzw.
 -bromid 597
 1,2,6-Trimethyl-3,4,5,6-tetrahydro- ;
 -perchlorat **211**

1,3-Dioxan

- 5-Brom-2-brommethyl-5-nitro- 385
 5-Brom-2,2-dimethyl-5-nitro- 385
 aus 2,2-Dimethyl-5-nitro-1,3-
 dioxan/Natronlauge/Brom **352**
 5-Brom-2-methoxy-5-nitro- 385
 5-Brom-5-nitro-2-oxo- 385
 5-Chlor-5-nitro-2-phenyl- **358**
 5-(1-Methyl-1-nitro-ethyl)-5-nitro- 349

1,4-Dioxan

- 2-Chlor- 14
 2,3-Dichlor- 2
 trans- 16
 2,5-Dichlor- 16

Tetrahydro-1,2-oxazin

- 4,5-Dibrom-5-methoxy-3,3,4,6,6-pentafluor-
 2-trifluormethyl- 64

4H-1,2-Ozazinium

- 2,3-Dimethyl-5,6-dihydro- 342
 2-Ethyl-3-methyl-5,6-dihydro- ; -tetra-
 fluoroborat **343**

Morpholinium

- 4-Benzyliden- ; -chlorid **216**
 4-(2-Cyclohexen-yliden)- ; -tetrafluoroborat 210
 4-Cyclohexyliden- ; -perchlorat 232
 4-(3-Dimethylamino-2-ethoxycarbonyl-1-
 methyl-2-propenyliden)- ; -perchlorat 261

- 4-[5,5-Dimethyl-3-(trifluormethansulfonyloxy)-2-cyclohexen-yliden]- ; -trifluormethansulfonat
aus Trifluormethansulfonsäureanhydrid mit 5,5-Dimethyl-1-morpholino-3-oxo-cyclohexen **245**
4-Methylen- ; -chlorid **221**
4-(1-Methyl-3-oxo-3-phenyl-propyliden)- ; -tetrafluorborat **243**
4-(1-Methyl-3-phenyl-2-propinyliden)- ; -trifluormethansulfonat **228**
4-(2-Methyl-propyliden)- ; -chlorid **216**
1-(5-Morpholino-furfuryliden)- ; -bromid **235**
4-(2-Pyrrolyl-methylen)- ; -perchlorat **230**

1,3-Dithian 414, 416, 437

- aus Aldehyd und Thionylchlorid-Kieselgel/
Dithiol **437**
2-Acetyl- **435**
aus 2-(1-Hydroxy-alkyl)-5,6-dihydro-
1,4-dioxin und 1,2-Ethandithiol
bzw. 1,3-Propandithiol **449**
2-Acyl- **476**
2-(1-Adamantyl)- **460**
2-(1-Adamantyl)-2-deutero- **474**
2-(1-Alkenyl)- **450**
2-(1-Alkenyl)-3-alkyl- **466**
2-(1-Alkoxy-carbonyl-2-oxo-alkyl)-
aus Acyl-alkoxy-carbonyl-keten-S,S-
acetal/Magnesium-Späne **466**
2-Alkyl- **460**
aus Alkyliden-1,3-dithian/
Alkyl-lithium **467**
aus 2-Lithium-1,3-dithian/
Halogen-Verbindung **477**
2-Allyl- **473**
2-Aminomethyl-
aus Lithiumalanat/2-Nitromethylen-
1,3-dithian **461**
2-(Amino-phenyl)-
aus 1,3-Dithianium- bzw. 1,3-Di-
thiolonium-tetrafluorborat/
Acetonitril/N,N-Dialkyl-anilin
474
2-(4-Amino-phenyl)- **474**
2-(4-Azulenyl)- **479**
2-(6-Azulenyl)- **479**
2-Benzyl-
aus Phenyl-essigsäure und
Zinn(II)-chlorid/1,3,2-Dithia-
borinan-Dimethylsulfan-Komplex **459**
2-Benzyl-2-methyl- **478**
2-(3,5-Bis-[methoxy-methoxy]-phenyl)- **424**
2,2-Bis-[2-phenyl-ethyl]- **478**
2-(10-Brom-decyl)- **460**
2-(1-Brom-2-phenylthio-ethyl)- **424**
2-(3-Brom-propyl)- **477**
2-(1-Butenyl)- **451**
2-tert.-Butyl-
aus 2,2-Dimethyl-1,3,2-dithiasilinan
und 2,2-Dimethyl-propanal **442**
2-(3-Butyl-1-cyclohexenyl)- **469**
2-(3-Butyl-1-cyclohexenyl)-2-methyl- **469**
2-tert.-Butyl-2-deutero- **474**
2-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-3-methyl-2-
oxo-butyl)- **466**
2-(1-tert.-Butyloxycarbonyl-2-oxo-propyl)-
466
2-(2-Carboxy-4-nitro-phenyl)- **415**
2-Chor-
aus N-Chlor-succinimid und 1,3-Di-
thian danach Allyl-brom-alan
472
2-(4-Chlor-butyl)- **477**
2-(6-Chlor-hexyl)- **477**
2-(5-Chlor-pentyl)- **477**
2-(4-Chlor-phenyl)- **460**
2-(4-Chlor-phenyl)-2-deutero- **474**
2-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-dimethylamino-
phenyl)- **475**
2-(3-Chlor-propyl)- **477**
2-Cyclohexyl- **460**
2-(Cyclohexyl-carbonyl)- **449**
2-(Cyclopentyl-carbonyl)- **449**
2-(8-Decenyl)- **465**
2-(9-Decenyl)- **460**
2-Deutero- **473**
2-Deutero-2-ethyl- **474**
2-Deutero-2-(4-methoxy-phenyl)- **474**
2-Deutero-2-(3-methyl-1-heptenyl)- **468**
2-(Deutero-2-(1-naphthyl)- **474**
2-Deutero-2-organo-
aus 1,3-Dithicnium-tetrafluorborat/
Natriumtetra-deutero-boratan **474**
2-Deutero-2-phenyl- **474**
2-Deutero-2-(2-thienyl)- **474**
2,2-Dialkyl- **466**
2-(2,2-Diethoxy-ethyl)- **477**
2,2-Diethyl- **440**
2-(4-Diethylaminocarbonyl-butyl)- **460**
2,2-Diisopropyl- **478**
aus 2-Lithium-1,3-dithian/
Isopropyljodid **477**
2-(4-Dimethylamino-phenyl)- **475**
2-(4-Dimethylamino-phenyl)-2-phenyl- **475**
2-(4-Dimethylamino-phenyl)-2-(2-thienyl)- **475**
2-(2,6-Dimethyl-cyclohexylcarbonyl)- **449**
6,6-Dimethyl-2,2-diphenyl-4-isopropyliden-
5-oxo- **446**
4,4-Dimethyl-2,2-diphenyl-5-oxo- **446**
2-(4,4-Dimethyl-1-pentenyl)- **468**
2-(4,4-Dimethyl-1-pentenyl)-2-methyl- **468**
2-(2,2-Dimethyl-3-piperidino-propyl)-
aus 2-(2,2-Dimethyl-3-piperidino-
propyliden)-1,3-dithian/
Trifluoressigsäure/Trimethylsilan
465
2-(2,2-Dimethyl-propyl)-2-methyl- **468**
2,2-Dipentyl- **478**
2,2-Diphenyl- **446**
2,2-Diphenyl-4-(4-methoxycarbonyl-butyl)- **446**
2-(1-Ethenyl-heptyl)- **473**
2-(1-Ethenyl-pentyl)- **473**
2-Ethoxycarbonyl- **411, 437**
2-(1-Ethoxycarbonyl-2-oxo-propyl)- **466**
2-Ethoxycarbonyl-5-oxo-4,4,6,6-tetramethyl-
446

1,3-Dithian (Forts.)

- 2-(1-Ethyl-allyl)- **473**
 2-Ethyl-2-(3-methyl-2-butenyl)- **478**
 2-(Ethylthio-methyl)- **414**
 2-(1-Heptenyl)-2-methyl- **468**
 2-Heptyl- **460**
 2-Hexyl- **436, 440**
 2-(Indol-3-yl)-
 aus 2-Methyl-1,3-dithiolonium-perchlorat
 bzw. 2-Phenyl-1,3-dithiolonium-
 bromid **473**
 2-Isopropyl- **440, 460, 477**
 2-Isopropyl-2-methyl- **477**
 2-Isopropyl-2-phenyl- **477**
 2-Lithium-
 aus 1,3-Dithian/Butyl-lithium **476**
 2-(4-Methoxycarbonyl-butyl)- **460**
 2-(1-Methyl-allyl)- **473**
 2-(2-Methyl-allyl)- **473**
 2-(3-Methyl-1-butenyl)- **451**
 2-(2-Methyl-butyl)-2-phenyl- **477**
 2-(3-Methyl-heptenyl)- **468**
 2-(1-Methyl-heptyl)- **477**
 2-Methyl-2-(2-methyl-butyl)- **477**
 2-Methyl-2-(3-methyl-1-heptenyl)- **468**
 2-Methyl-2-(1-methyl-heptyl)- **477**
 2-(2-Methyl-pentanoyl)- **449**
 2-[5-(4-Methyl-phenoxy)-pentyl]- **477**
 2-(1-Methyl-propyl)- **477**
 2-Methyl-2-(3,4,4-trimethyl-1-pentenyl)- **469**
 2-(4-Morpholino-phenyl)-2-phenyl- **475**
 2-Nitromethyl-
 aus 2-Nitromethylen-1,3-dithian/
 Natriumborant **461**
 2-(4-Nitro-phenyl)- **433**
 2-(2-Oxo-alkanoyl)- **478**
 2-(2-Oxo-propanoyl)- **478**
 2-(2-Oxo-1,1,3-trimethyl-butyl)-
 aus Dithian-2-ylum-tetrafluoroborat/
 Nitromethan/2,4-Dimethyl-3-
 trimethylsilyloxy-2-penten **475**
 2-Phenyl- **421, 423, 436, 460, 477**
 2-(2-Phenyl-ethenyl)- **451**
 2,2,4,4-Tetrakis-[trifluormethyl]- **494**
 2-(Triphenylphosphonium-methyl)- ; -bromid **450**

1,3-Dithienium

- tetrafluoroborat
 aus Aluminium und 3-Brom-1-alken
472

4H-1,3-Thiin **417**

- 5,6-Dimethoxycarbonyl-2,4-diphenyl-
 aus Benzaldehyd/Butindisäure-
 dimethylester **417**

- 2,4-Diphenyl-5-methoxycarbonyl-
 aus Propinsäure-methylester/
 Benzaldehyd **417**

Tetrahydro-1,3-thiazin **499**

- aus 2-(ω -Alkoxycarbonyl-alkyl)-4,4-di-
 methyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin/
 Natriumborant **535**
 3-Benzyl-2-(4-chlor-phenyl)-4-oxo- **483, 484**
 4-Carboxy-3-methyl- **499**
 3-Chlormethyl-2,4-dioxo- **322**
 2-(4-Chlor-phenyl)-3-methyl-4-oxo-
 483, 484
 2-(4-Chlor-phenyl)-4-oxo- **483, 484**
 4,4-Dimethyl-2-(ethoxycarbonyl-methyl)-
 536
 4,4-Dimethyl-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-
 536
 3-Methyl-
 aus ω -Amino-alkanthiol/Ameisen-
 säure/Formaldehyd **499**
 3-Methyl-4-oxo-2-phenyl- **483, 484**
 4-Oxo- **483, 517**

2H-1,3-Thiazin

- 2-Acetyl-3-ethyl-2-methoxycarbonyl-4-oxo- **529**
 5-Acetyl-4-methyl-2-phenyl-3,6-dihydro- **536**
 5-Acetyl-2-phenyl-3,6-dihydro- **536**
 6-Alkylthio-5-cyan-4-oxo-3,4-dihydro-
 aus Aldehyd bzw. Keton und (Alkyl-
 thio-mercapto-methylen)-malonsäure-
 amid-nitril/Schwefelsäure **510**
 6-Alkylthio-5-cyan-4-thiono-2,3-dihydro-
 510
 5-Cyan-2,2-dimethyl-6-mercapto-4-thiono-
 3,4-dihydro- **511**
 5-Cyan-2,2-dimethyl-6-methylthio-4-thiono-
 3,4-dihydro- **511**
 5-Cyan-2-(ethoxycarbonyl-methyl)-2-methyl-
 6-methylthio-4-thiono-3,4-dihydro- **511**
 5-Cyan-2-ethyl-2-methyl-6-methylthio-4-oxo-
 2,3-dihydro- **510**
 5-Cyan-2-(2-furyl)-6-mercapto-2-methyl-4-
 thiono-3,4-dihydro- **511**
 5-Cyan-2-(2-furyl)-6-methylthio-4-oxo-
 2,3-dihydro- **510**
 5-Cyan-6-mercapto-2-methyl-2-phenyl-4-
 thiono-3,4-dihydro- **511**
 5-Cyan-6-(methoxycarbonyl-methylthio)-4-oxo-
 2-phenyl-2,3-dihydro- **510**
 2,2-Diacetyl-3-ethyl-4-oxo-3,4-dihydro- **529**
 2,2-Diethoxycarbonyl-3-ethyl-4-oxo-3,4-dihydro-
 aus 2-Ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1,2-thiazol/
 Diazo-malonsäure-dimethylester/
 Rhodium(II)-acetat **529**
 2,2-Dimethoxycarbonyl-3-ethyl-4-oxo- **529**

- 2,4-Diphenyl-2-ethyl-5-methyl-6-thiono-5,6-dihydro- 593
 5-Formyl-2-phenyl-3,6-dihydro- 536
 4-Oxo-3,4-dihydro- 529
 2-Phenyl-3,6-dihydro- 536

Hexahydropyrimidin-diium

- 1,1,3,3-Tetraalkyl-; -dichlorid 595

Pyrimidin

- 5-Acetoxy-5-chlor-2,4,6-trioxo-hexahydro- 107
 1,3-Bis-[bromomethyl]-5-ethyl-5-phenyl-2,4,6-trioxo-hexahydro- 319
 1,3-Bis-[chlormethyl]-5-ethyl-5-phenyl-2,4,6-trioxo-hexahydro- 319, 320
 2,6-Bis-[4-chlor-phenyl]-2-ethyl-5-methyl-3-phenyl-4-thiono-2,3,4,5-tetrahydro- 593
 5-Brom-6-cyan-2,4-dioxo-5-nitro-1,3,6-trimethyl-hexahydro-
 aus 6-Cyan-2,4-dioxo-5-nitro-1,3,6-trimethyl-hexahydropyrimidin und Brom 363
 2-(Brommethylsulfonyl)-5-chlor- 188
 5-Brom-2-oxo-4-(2-sulfo-ethylthio)-1,2,3,4-tetrahydro- 520
 1-tert.-Butyl-2,5-diphenyl-4-methyl-1,2-dihydro- 546
 5-Chlor-2-(chlormethylsulfonyl)- 188
 5-Chlor-2-(chlormethylthio)- 188
 5-Chlor-2-(jodmethylthio)- 188
 5-Chlor-2-oxo-4-(2-sulfo-ethylthio)-1,2,3,4-tetrahydro- 520
 3-(4-Chlor-phenyl)-2,6-diphenyl-2-ethyl-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro- 593
 1-(1-Chlor-2-phthalimido-ethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro- 277
 3-Cyclohexyl-2,5-diphenyl-1-isopropyl-6-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- 590
 3-(Dialkylamino-methyl)-2-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro- 568
 1,3-Dialkyl-5-nitro-hexahydro- 558
 1,3-Dibenzyl-hexahydro- 609
 1,3-Diethyl-hexahydro- 609
 1,3-Diisopropyl-2,6-diphenyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- 590
 1,3-Diisopropyl-5-methyl-5-nitro-hexahydro- 561
 1,3-Diisopropyl-5-nitro-hexahydro-
 aus Isopropylamin/Formaldehyd
 und Nitromethan 558
 2,4-Dimethyl-1,5-diphenyl-1,2-dihydro- 546
 1,3-Dimethyl-hexahydro- 609
 1,3-Dinitro-hexahydro- 560
 1,3-Dinitroso-hexahydro- 560

- 2,6-Dioxo-5-fluor-1-(methylthio-phthalimido-methyl)-1,2,3,6-tetrahydro- 277
 1,4-Dioxo-1-jodmethyl-hexahydro- 338
 aus 1-(Benzyloxy-methyl)-2,4-dioxo-hexahydropyrimidin/Jod-trimethyl-silan 338
 2,4-Dioxo-1-jodmethyl-1,2,3,4-tetrahydro- 276
 aus 1-(Benzyloxy-methyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin/
 Jod-trimethyl-silan 277
 2,6-Diphenyl-2-ethyl-5-methyl-3-(4-methyl-phenyl)-4-thiono-2,3,4,5-tetrahydro- 593
 2,6-Diphenyl-1-isopropyl-3-(4-methyl-phenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- 590
 1,3-Diphenyl-5-methyl-5-nitro-hexahydro-
 aus 1,3-Bis-[phenylamino]-2-methyl-2-nitro-propan/Formaldehyd 561
 2-Ethyl-5-methyl-4-oxo-2,3,6-triphenyl-2,3,4,5-tetrahydro- 593
 1-Isopropyl-4-oxo-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-
 aus 5-Oxo-2,5-dihydro-1,2-thiazol/
 Benzyliden-isopropyl-amin 590
 5-Jod-2-oxo-4-(2-sulfo-ethylthio)-1,2,3,4-tetrahydro- 520
 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro- 590
 4-Oxo-tetrahydro- 582
 4-Oxo-1-(α -2,4-trichlor-benzyl)-1,4-dihydro- 276

1-Pyrimidinium-4-olat

- 1,3-Diphenyl-5-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-
 aus 1,3-Diphenyl-5-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-1-pyrimidinium-4-olat
 und Alken 613

Piperazin

- 1,4-Bis-[chlormethyl]-2,5-dioxo- 302
 4-Chlormethyl-1-cyclohexyl-2,3-dioxo- 302

Dihydro-1,3,5-dioxazin

- 5-Ethyl- 558

Tetrahydro-1,2,4-oxadiazin

- 2-Acetyl-4-chlormethyl-5-oxo-3-phenyl- 302

1,3,5-Trithian 416, 416

Hexabenzyl- 417

2,4,6-Triaryl-2,4,6-tris-[silyl]-
aus Silyl-keton/Chlorwasserstoff/
Schwefelwasserstoff **419**2,4,6-Triphenyl-2,4,6-tris-[trimethylsilyl]-
4192,4,6-Tris-[4-methyl-phenyl]-2,4,6-tris-
[trimethylsilyl]- **419****Dihydro-1,3,4-dithiazin**4-Benzyl- ; -1,1;3,3-bis-dioxid **409**-1,1;3,3-bis-oxide
aus 2-substituiertem 3-Phenyl-1,2-
thiazetidin-1,1-dioxid/
Butyl-lithium **408**4-Ethyl- ; -1,1;3,3-bis-dioxid **409**4-Isopropyl- ; -1,1;3,3-bis-dioxid **409**4-Methyl- ; -1,1;3,3-bis-dioxid **409****Dihydro-1,3,5-dithiazin** 505

2,4,6-Trimethyl- 418

2,4,6-Triphenyl- 418
aus Bis-[benzylidenamino]-methan/
Schwefelwasserstoff oder
Bis-[benzylidenamino]-phenyl-methan/
Thioacetamid/Ammoniumacetat **445**

2,4,6-Tris-[4-chlor-phenyl]- 418

2,4,6-Tris-[4-methoxy-phenyl]- 418

2,4,6-Tris-[4-methyl-phenyl]- 418

6H-1,3,4-Thiadiazin

2,3-Dihydro- 514

4H-1,3,5-Thiadiazin2-Amino-4-thiono-5,6-dihydro-
aus Imin/Amino-isothiocyanat-methan-
sulfenylchlorid **521**5-Cyclohexyl-2-dimethylamino-6-phenyl-4-
thiono-5,6-dihydro- **521**2-Dibenzylamino-5-methyl-6-phenyl-4-thiono-
5,6-dihydro- **521**2-Dicyclohexylamino-5,6-diphenyl-4-thiono-
5,6-dihydro- **521**2-Dicyclohexylamino-5-methyl-6-phenyl-4-
thiono-5,6-dihydro- **521**2-Diethylamino-5,6-diphenyl-4-thiono-5,6-
dihydro- **521**2-Diethylamino-5-methyl-6-phenyl-4-thiono-
5,6-dihydro- **521**2-Diisopropylamino-5,6-diphenyl-4-thiono-
5,6-dihydro- **521**2-Dimethylamino-5,6-diphenyl-4-thiono-5,6-
dihydro- **521**2-Dimethylamino-5-methyl-6-phenyl-4-
thiono-5,6-dihydro- **521**4-Thiono-5,6-dihydro- **521****1,2,4-Triazin**4-Anilino-3,3-dimethyl-2-phenyl-2,3,4,5-tetra-
hydro- 587

4-Anilino-2,3-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydro- 587

4-Anilino-3-(ethoxycarbonyl-methyl)-3-methyl-
2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro- 5874-Anilino-3-ethyl-3-methyl-2-phenyl-2,3,4,5-
tetrahydro- 5874-Anilino-3-(2-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-
2,3,4,5-tetrahydro- 5874-Anilino-3-methyl-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-
5874-Anilino-3-(2-nitro-phenyl)-2-phenyl-2,3,4,5-
tetrahydro- 5874-Anilino-2-phenyl-3-(2-phenyl-ethenyl)-
2,3,4,5-tetrahydro- 5873,5-Bis-[4-methyl-phenyl]-1,2-diisopropoxy-
carbonyl-3-ethyl-6-methyl-1,2,3,6-tetra-
hydro- 5921,2-Diethoxycarbonyl-3,5-diphenyl-3-ethyl-6-
methyl-1,2,3,6-tetrahydro- 5921,2-Diethoxycarbonyl-3,5-diphenyl-6-ethyl-
3-propyl-1,2,3,6-tetrahydro- 5921,2-Diisopropoxycarbonyl-3,5-diphenyl-3-ethyl-
6-methyl-1,2,3,6-tetrahydro- 5922,3,4,5-Tetrahydro-
aus Phenylhydrazino-acetaldehyd-phenyl-
hydrazon/Carbonyl-Verbindung
587**1,3,5-Triazin**

5-Alkyl-2-oxo-hexahydro- 564

5-Amino-6-aryl-1,3-bis-[organosulfonyl]-2,4-
dioxo-hexahydro-
aus Aldehyd-hydrazin und Sulfonylisocyanat
6042-Amino-4,6-bis-[1,2,2,2-tetrachlor-ethyl-
amino]- 2155-(2-Amino-ethyl)-2-oxo-hexahydro- **564**

1,3-Bis-[methoxy-methyl]-5-methyl-2-oxo-hexahydro- 568
 1,3-Bis-[methansulfonyl]-2,4-dioxo-5-dimethyl-amino-6-(4-methoxy-phenyl)-hexahydro- **604**
 1,3-Bis-[methansulfonyl]-2,4-dioxo-6-(4-methoxy-phenyl)-5-morpholino-hexahydro- **604**
 1,3-Bis-[methansulfonyl]-2,4-dioxo-6-(4-methoxy-phenyl)-5-piperidino-hexahydro- **604**
 1,3-Bis-[4-methyl-benzolsulfonyl]-2,4-dioxo-5-dimethylamino-6-(4-methoxy-phenyl)-hexahydro- **604**
 1,3-Bis-[4-methyl-benzolsulfonyl]-2,4-dioxo-6-(4-methoxy-phenyl)-5-morpholino-hexahydro- **604**
 1,3-Bis-[4-methyl-benzolsulfonyl]-2,4-dioxo-6-(4-methoxy-phenyl)-5-piperidino-hexahydro- **604**
 1,3-Bis-[4-methyl-benzolsulfonyl]-2,4-dioxo-5-morpholino-6-phenyl-hexahydro- **604**
 1,3-Bis-[4-methyl-benzolsulfonyl]-2,4-dioxo-6-phenyl-5-piperidino-hexahydro- **604**
 2,4-Bis-[phenylimino]-6-butyl-1,3-diphenyl-hexahydro- **547**
 2,4-Bis-[phenylimino]-1,3-diphenyl-hexahydro-aus Diphenylcarbodiimid **547**
 2,4-Bis-[phenylimino]-1,3-diphenyl-6-methyl-hexahydro- **547**
 5-Cyclohexyl-2-thiono-hexahydro- 565
 4,6-Dialkyl-2-oxo(thiono)-hexahydro- 572
 3,5-Diethyl-2-oxo-hexahydro- **572**
 4,6-Dimethyl-2-oxo-hexahydro-aus Harnstoff/Acetaldehyd-Ammoniak **572**
 3,5-Dimethyl-2-thiono-hexahydro- **572**
 2,4-Dioxo-hexahydro- 584, 604
 5-Ethyl-2-oxo-hexahydro- **564**
 Hexadeutero-1,3,5-tricyclohexyl-hexahydro- 558
 Hexahydro- 556, 588
 5-(2-Hydroxy-ethyl)-2-oxo-hexahydro- **564**
 5-Methyl-2-oxo-hexahydro- **564**
 5-(2-Methyl-propyl)-2-oxo-hexahydro-aus 2-Methyl-propylamin/Harnstoff/Formaldehyd **564**
 5-(2-Methyl-propyl)-2-thiono-hexahydro- 565
 2-Oxo-1,3,5-trimethyl-hexahydro- 565
 1,3,5-Tricyclohexyl-4-hexahydro- 558
 1,3,5-Triacyl-hexahydro- 570
 1,3,5-Trialkyl-hexahydro- 558
 2,4,6-Trialkyl-hexahydro- 571
 2,4,6-Tributyl-hexahydro- **571**
 2,4,6-Triethyl-hexahydro-aus Ammoniak/Propanal **571**
 2,4,6-Trihexyl-hexahydro- **571**
 1,3,5-Triisopropyl-hexahydro- 310
 2,4,6-Triisopropyl-hexahydro- **571**
 1,3,5-Trimethyl-hexahydro- 280
 2,4,6-Trimethyl-hexahydro- **571**
 2,4,6-Trioxo-1,3,5-tris-[chlormethyl]-hexahydro- 271
 1,3,5-Triphenyl-hexahydro- 559
 2,4,6-Tripropyl-hexahydro- **571**

2,4,6-Tris-[2-methyl-propyl]-hexahydro- **571**
 1,3,5-Tris-[sulfonyl]-hexahydro- 569

1,2,4,5-Tetrathiin 416



3,6-Bis-[4-chlor-phenyl]- 418
 3,6-Bis-[4-methoxy-phenyl]- 418
 3,6-Bis-[4-methyl-phenyl]- 418
 3,6-Dimethyl- 418
 3,6-Diphenyl- 418
 3,3,6,6-Tetramethyl- 418

1,2,4,5-Tetrazin



Tetrahydro- 580
 1,2,4,5-Tetraphenyl-hexahydro- 562

Cycloheptan



1-Azido-1-methylthio- **493**
 2-Benzylsulfonyl-2-brom-1-oxo- 186
 7-Benzylsulfonyl-2-brom-1-oxo- 186
 2-Benzoyl-1-oxo- 175
 2,6-Dibrom-2,6-dinitro-1-oxo- **356**

Azepan



1-Chlormethyl-2-oxo- **302**, 308

Thiepan



2,2-Diphenyl- **446**
 2-Mercapto- **413**

1,2-Oxazepinium

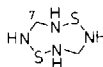
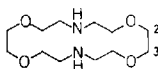


2-Ethyl-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro- ;
 tetrafluoroborat **343**

2H-1,5,3-Dithiazepin



3-Hydroxy-tetrahydro- ; -Hydrochlorid 500

1,2,3,5,6-Pentathiepan 412, 418**Cyclooctan****1-Azido-1-methylthio** 493**2-Benzoyl-1-oxo** 175**1,3,5,7-Tetrazocan****1-Brom-methyl)-3,5,7-trinitro** 214**1,2,3,4,5,6-Hexathiocan****8-Alkylamino-8-aryl-7-thiono** 505**8-Butylamino-8-phenyl-7-thiono** 505**8-Butylamino-8-(4-pyridyl)-7-thiono** 505**8-Cyclohexylamino-8-phenyl-7-thiono** 505**8-Ethylamino-8-phenyl-7-thiono** 505**8-Methylamino-8-phenyl-7-thiono** 505**1,5,2,4,6,8-Dithiatetraazocan****3,7-Diethoxycarbonyl- ; -1,1; 5,5-bis-dioxid** 580**7,16-Diaza-1,4,10,13-tetraoxa-cycloocta-decan****7,16-Bis-[1-chlor-3-methyl-butyloxycarbonyl]** 138

II. bicyclische

Bicyclo[3.1.0]hexan**6,6-Bis-[phenylthio]-**
aus 1,1,6,6-Tetrakis-[phenylthio]-hexan
und 1,2-Bis-[dimethylamino]-ethan/
2-Methyl-propyl-lithium 479**3-Brom-2,4,6-trimethyl-1,3,5-trinitro** 350**6,6-Dipiperidino** 578**6,6-Dipyrrolidino** 578**6-Morpholino-6-succinimido** 608**3-Thia-1-aza-bicyclo[3.1.0]hexan** 541**2-(2-Methyl-propyl)-** 541**2-Phenyl-** 541**Bicyclo[4.1.0]heptan****7-(2-Benzoyl-hydrazino)-7-morpholino** 608**7-Brom-7-methylthio** 154**7-endo-Chlor-4,4-dimethyl-2-oxo-7-exo-****phenylsulfonyl-** 188**7-Chlor-5-oxo-7-phenylthio-1,3,3-trimethyl-** 188**7,7-Dipiperidino** 578**7,7-Dipyrrolidino** 578**7-(2-Ethoxycarbonyl-hydrazino)-7-morpholino-** 608**7-[2-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-hydrazino]-**
7-morpholino- 608**7-Morpholino-7-(2-phenyl-hydrazino)-** 608**7-Morpholino-7-succinimido-** 608**7-Oxa-bicyclo[4.1.0]heptan****1,6-Dichlor-** 83**trans-6-Methoxy-trans-1,5,5-trichlor-2,2,4-**
trimethyl- 84**1,3,5-Triaza-bicyclo[4.1.0]hept-3-en****2,2-Bis-[trifluormethyl]-5-(2,6-dimethyl-phenyl)-**
4,6,7-triphenyl- 590

Bicyclo[5.1.0]octan

8-Morpholino-8-succinimido- 608

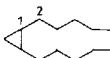
Bicyclo[7.1.0]decan

10-Morpholino-10-succinimido- 608

Bicyclo[8.1.0]undecan

11-Brom-11-methylthio- 154

11-Morpholino-11-succinimido- 608

Bicyclo[10.1.0]tridecan

13-Brom-13-methylthio- 154

2,6-Diaza-bicyclo[2.2.0]hex-2-en

1-Benzyl-3-tert.-butyl-6-methyl-5-oxo- 615

5-Oxo-1,3,6-trialkyl- 615

5-Oxo-1,3,6-trimethyl-
aus 4-Oxo-2,3,6-trimethyl-3,4-dihydro-
pyrimidin/Ammoniak/hv 615

3-tert.-Butyl-1,6-dimethyl-5-oxo- 615

4-Thia-1-aza-bicyclo[3.2.0]heptan6-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-
3,3-dimethyl-2-(jodmethoxycarbonyl)-
7-oxo- ; -4,4-dioxid 926-Chlor-3,3-dimethyl-2-(diphenyl-
methoxycarbonyl)-7-oxo- 1596-Chlor-3,3-dimethyl-6-methoxycarbonyl-
thio-7-oxo-2-(2,2,2-trichlor-
ethoxycarbonyl)- 1592-(1-Chlor-ethoxycarbonyl)-3,3-dimethyl-
7-oxo- ; -4,4-dioxid 932-(Chlor-methoxycarbonyl)-3,3-di-
methyl-7-oxo- ; -4,4-dioxid 90**6-Thia-1,4-diaza-bicyclo[3.2.0]hept-4-en**

7-(4-Methyl-phenyl)- 511

7-(1-Naphthyl)- 511

7-(4-Nitro-phenyl)- 511

7-Phenyl-

aus 2-Thiono-imidazolidin/Benzaldehyd 511

2,4-Dithia-bicyclo[3.1.1]heptan

3-Allyl- 444

5-Thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]octan

7-(4-Chlor-phenoxy)-8-oxo-6-phenyl- 538

7-(4-Chlor-phenyl)-8-oxo-6-phenyl- 538

8-Oxo-6-phenyl-7-phthalimido- 538

2-Ethoxy- 491

2-Ethoxy-8-oxo- 490

8-Oxo-6-phenyl-

aus Alkansäure/4-Methyl-benzol-
sulfonylchlorid und Triethylamin
538**Bicyclo[3.3.0]octan**6-Acetoxy-2,2-bis-[methylthio]-7,7-di-
methyl-3-oxo- 455**Bicyclo[2.2.1]heptan**2,2-Bis-[ethylthio]-1,7,7-trimethyl-
aus Campher/Ethanthiol/
Zink-trifluor-methansulfonat 4347-Brommethyl-3-chlor-1,7-dimethyl-3-
nitroso-2-oxo- 3452-*exo*-Brom-2-*endo*-nitro-1,7,7-trimethyl-
353(1*R*)-3-*endo*-Brom-3-nitro-2-oxo-
1,7,7-trimethyl- 363

2-Chlor-2-chlordisulfano-1,3,3-trimethyl- 164

3-Chlor-3-nitroso-2-oxo-1,7,7-trimethyl-
3453,3-Dimethyl-1-(jodmethylsulfonyl)-2-
methylen- 190**Bicyclo[2.2.1]hept-2-en**5-(1-Brom-1-methyl-ethylsulfonyl)-2-cyan-
1845-(1-Chlor-1-methyl-ethylsulfonyl)-2-cyan-
184

7-Thia-bicyclo[2.2.1]heptan

1-Brom- ; -7,7-dioxid 184
2-Chlor- ; -7,7-dioxid 184

1-Azonia-bicyclo[3.3.0]oct-1⁵-en

-perchlorat
aus 1-(3-Carboxy-propyl)-2-oxo-
pyrrolidin und Natronkalk 265
4-Methyl- ; -perchlorat 266

1-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan

2-Chlor-3,3,4-trimethyl- 211

2-Oxa-3-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-en

3-(α -Chlor-benzyl)- 344

4-Thia-1-aza-bicyclo[3.3.0]octan

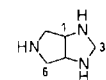
2-Oxo-7,7,8,8-tetramethyl- 519

3-Oxa-1,4-diaza-bicyclo[3.3.0]octan

4-Methyl-2-oxo- 603

3-Thia-1,7-diaza-bicyclo[3.3.0]octan

2,2-Dimethyl-6-ethoxycarbonyl-4-(4-ethoxy-
carbonyl-butyl)-8-thiono- 542

2,4,7-Triaza-bicyclo[3.3.0]octan

6-Oxo-2,3,3,4,7-pentakis-[trifluormethyl]-8-
(trifluormethyl-imino)- 579

2,4,6,8-Tetraaza-bicyclo[3.3.0]octan

3,7-Bis-[butylimino]-1,5-diphenyl- 584
2,8-Dibenzyl-3,7-dioxo- 584
3,7-Dioxo- 583, 556
aus Harnstoff/Glyoxal-Lösung 584
3,7-Dioxo-2,8-diphenyl- 584
3,7-Dioxo-5-(3-methoxy-phenyl)-1-phenyl-
584
3,7-Dioxo-2,4,6,8-tetraisopropyl- 584
3,7-Dioxo-2,4,6,8-tetramethyl- 584
1,5-Diphenyl-3,7-dithiono- 584
3,7-Dithiono- 583

Indan

2-Acetamino-2-chlor-1,3-dioxo- 289
2-Brom-1,3-dioxo-2-nitro- 346
2-Chlor-1,3-dioxo-2-methylthio- 149
2-Chlor-1,3-dioxo-2-phenylazo-
aus 1,3-Dioxo-2-phenylhydrazono-
indan/tert.-Butyl-hypochlorit
396
2-Chlor-1,3-dioxo-2-thiobenzoylamino- 295

Bicyclo[3.2.1]octan

2,2-Bis-[methylthio]-3-oxo- 455

1-Benzofuran

trans-3-Brom-2-chlor-2,3-dihydro- 61
7-(N-Chlormethyl-N-methyl-aminocarbonyloxy)-
2,2-dimethyl-2,3-dihydro-
aus 2,2-Dimethyl-7-(methylaminocarbonyl-
oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran/
Paraformaldehyd 334
5-Methoxy-2,3,4-tribrom-2,3-dihydro- 64

2-Benzofuran

1-Chlor-1-(2,4-dimethyl-phenyl)-3-oxo-1,3-di-
hydro- 103
3-Chlor-1-oxo-1,3-dihydro- 106
1-Chlor-3-oxo-1-phenyl-1,3-dihydro- 12
aus 2-Benzoyl-benzoesäure und
Thionylchlorid 104
3-Methyl-1-oxo-3-phenyl-1,3-dihydro- 12

8-Thia-bicyclo[3.2.1]octan

1-Chlor- ; -8,8-dioxid 184

1H-Indol

3-Acetyl-1-chlormethyl-2-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]- 277
 3-Arylimino-1-(dialkylamino-methyl)-2-oxo-2,3-dihydro- 565
 1-Chlormethyl-3,3-dichlor-2-oxo-2,3-dihydro- 300
 1-Chlormethyl-2,3-dioxo-2,3-dihydro- 299
 1-(Diethylamino-methyl)-2,3-dioxo-2,3-dihydro- 598
 2,3-Dioxo-1-(phthalimido-methyl)- ; -2,3-dihydro- 598
 aus 1-Chlormethyl-2,3-dioxo-2,3-dihydro-indol/Kaliumphthalimid **594**

1H-Isoindol

3-Chlor-1-oxo-2,3-dihydro- **301**
 2-Chlormethyl-3-hydroxy-1-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro- 303
 3-Dimethylamino-1-oxo-2,3-dihydro- 598
 3-(Morpholino-methyl)-1-oxo-2,3-dihydro- 598
 3-Oxo-1-(1-oxo-2,3-dihydro-isoindolo)-2,3-dihydro- 598
 3-Oxo-1-(piperidino-methyl)-2,3-dihydro- 598

1H-Isoindolium

1-Oxo- ; -hexachloroantimonat aus 3-Chlor-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol und Antimon(V)-chlorid **303**
 1-Oxo-3-phenyl- ; -hexafluorophosphat aus 3-Hydroxy-1-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol und Hexafluorophosphorsäure **303**

Phthalimid

N-(Alkoxy-chlor-cyan-methyl)- 319
 N-(2-Aryl-1-chlor-ethyl)- 325
 N-(2-Aryl-1-halogen-2-oxo-ethyl)- 324
 N-(1-Brom-ethyl)- 324
 N-Brommethyl- 320, **321**
 N-(2-Brom-2-nitro-propyl)- 386

N-(1-Chlor-ethyl)- 324
 N-Chlormethyl- 320, **321**
 N-Chlormethyl-4-nitro- **321**
 N-(1,2-Dichlor-ethyl)- 324
 N-(1-Jod-ethyl)- 324
 N-(Piperidino-methyl)- 320
 N-(1,2,2-Trichlor-ethyl)- 318

1-Azonia-bicyclo[4.3.0]non-1⁶-en

-perchlorat **266**

2-Hydro-2-azonia-bicyclo[4.3.0]non-1-en

Bis- ; -hexachloroplatinat 266

2,8-Dioxa-bicyclo[3.2.1]octan

4-(Benzyloxy-methyl)-6-*exo*, 7-*exo*-(isopropylidendioxy)-3-oxo- 9

1,3-Benzoxazol

(Chlor-chlorsulfenyl-methyl)- 163
 3-Chlormethyl-2-oxo-2,3-dihydro- 273
 2-(Chlor-nitro-methyl)- 374
 3-(Diethylamino-methyl)-2-oxo-2,3-dihydro- 567

Pyridio[2,1-b]-1,3-oxazolium

2-Brom-2,3-dihydro- ; -bromid 63

3-Oxa-2-azonia-bicyclo[4.3.0]non-1-en

2-Ethyl- ; -tetrafluoroborat **343**

1,3-Benzodithiol

2-Alkyl(Aryl)-2-deutero- 476
 aus 2-Alkyliden-1,3-benzodithiol/
 Tetrafluoroborsäure/
 Natriumborant **464**

1,3-Benzodithiol (Forts.)

- 2-Benzyl- **465**
 2-(1-Benzyl-2-phenyl-ethyl)- **465**
 2-(4-tert.-Butyl-cyclohexyl)- **465**
 2-Cyclododecyl- **465**
 2-Cyclohexyl- **465**
 2-(1-Cyclohexyl-ethyl)- **465**
 2-Deutero-
 2-subst. **411**
 2-Deutero-2-(4-methoxy-phenyl)- **476**
 2-Deutero-2-nonyl- **476**
 2-Deutero-2-phenyl- **476**
 2,2-Dideutero- **411**
 aus Dichlor-dideutero-methan und
 Methyl-trioctyl-ammoniumchlorid/
 1,2-Dimercapto-benzol **412**
 2-(2,2-Dimethyl-propyl)- **465**
 2-(1-Hexyl-heptyl)- **465**
 2-(1-Methyl-nonyl)- **465**
 2-Nonyl- **465**

2,4-Dithia-bicyclo[3.2.1]octan

- 6-Hydroxy-3-(4-methoxy-phenyl)-7-propyl- **423**

1,3-Benzothiazol

- 2-Benzyl-2-(2-propinyl)-2,3-dihydro- **537**
 2-Butyl-3-methyl-2,3-dihydro- **508**
 (Chlor-chlorsulphenyl-methyl)- **163**
 2-(3-Chlormethyl-5-hydroxy-2-oxo-imidazolidino)-
 5-fluor- **337**
 3-Chlormethyl-2-oxo-2,3-dihydro- **271**
 2-Chlormethylthio-
 aus 2-Mercapto-1,3-benzothiazol/
 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en
 mit Brom-chlor-methan **154**
 2-(4-Chlor-phenyl)-3-methyl-2,3-dihydro- **508**
 2-(3-Cyclohexenyl)-3-methyl-2,3-dihydro- **508**
 2-Cyclohexyl-3-methyl-2,3-dihydro- **508**
 2,3-Dihydro- **536**
 2,2-Diisopropyl-3-methyl-2,3-dihydro- **508**
 2,3-Dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydro- **508**
 2,2-Dipropyl-3-methyl-2,3-dihydro- **508**
 2-Ethyl-2-(2-propinyl)-2,3-dihydro- **537**
 3-Methyl-2,3-dihydro-
 aus 2-Methylamino-thiophenol und
 Carbonyl-Verbindung **507**
 3-Methyl-2-nonyl-2,3-dihydro- **508**
 3-Methyl-2-(4-oxo-pentyl)-2,3-dihydro- **508**
 3-Methyl-2-[(Z)-2-phenyl-ethenyl]-2,3-di-
 hydro- **508**
 3-Methyl-2-phenyl-2-[(E)-2-phenyl-ethenyl]-
 2,3-dihydro- **508**
 2-Methyl-2-(2-propinyl)-2,3-dihydro- **537**
 2,2,3-Trimethyl-2,3-dihydro- **217**

3H-<Pyrido[1,2-c]-1,3-thiazol>

- 1,8a-Dihydro- **488**
 6,8-Dimethyl-1,8a-dihydro- **488**

8-Thia-2-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-en **532**

- 4,7-Dimethoxycarbonyl-1,3-dimethyl-
 aus 4-Chlormethyl-5,6-dimethoxy-
 carbonyl-2,3-dimethyl-1,4-dihydro-
 pyridin/Kaliumhydrogensulfid **532**

Benzimidazol

- 1-Aminomethyl-2-(ethoxycarbonyl-methylthio)- **569**
 1,3-Bis-[brommethyl]-2-oxo-2,3-dihydro- **274**
 1,3-Bis-[jodmethyl]-2-oxo-2,3-dihydro- **270, 271**
 1,2-Bis-[jodmethyl]-2-oxo-(bzw. -thiono)-2,3-
 dihydro- **270**
 1-(α-Chlor-α-ethoxycarbonyl-benzyl)- **276**
 2-(Chlor-nitro-methyl)- **374**
 1-(1,2-Dibrom-ethyl)-2-thiono-2,3-dihydro- **278**
 1-(1,2-Dibrom-3-oxo-3-phenyl-propyl)- **278**
 1-(Jod-methoxycarbonyl)-2-(1,3-thiazol-4-yl)- **141**

1H-<Pyrrolo[3,4-b]pyridin>

- 2-Chlormethyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-
 aus 1,3-Dioxo-2-hydroxymethyl-2,3-di-
 hydro-1H-<pyrrolo[3,4-b]pyridin>
 und Dimethylformamid **319**

1,3-Oxazolo[4,5-b]pyridin

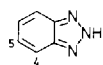
- 6-Chlor-3-chlormethyl-2-oxo-2,3-dihydro- **273**
 3-Chlormethyl-6-nitro-2-oxo-2,3-dihydro- **273**
 3-Chlormethyl-2-oxo-2,3-dihydro-
 aus 3-Hydroxymethyl-2-oxo-2,3-di-
 hydro-<1,3-oxazolo[4,5-b]pyridin>
 und Thionylchlorid **272**

1H-<1,4-Dithiino[2,3-c]pyrrol>

- 2-Chlormethyl-1,3-dioxo-5-phenyl-
 hexahydro- **321**

1H-Benzotriazol

- 3-Aminomethyl- 553
 1-(Arylamino-methyl)-
 aus 1-Hydroxymethyl-1H-benzotriazol
 und Aryl-amin 553
 1-(2-Benzoyl-anilinomethyl)- 554
 1-(Benzylthio-methyl)- 489
 1-(5-Brom-2-pyridylamino-methyl)- 554
 1-(2-Carboxy-anilinomethyl)- 554
 1-(4-Carboxy-anilinomethyl)- 554
 1-(1-Chlor-alkyl)-
 aus 1H-Benzotriazol und Aldehyd 275
 1-(4-Chlor-anilinomethyl)- 554
 1-(α -Chlor-benzyl)- 275
 1-(1-Chlor-butyl)- 275
 1-(1-Chlor-2,2-dimethyl-propyl)- 275
 1-(1-Chlor-ethyl)- 275
 1-Chlormethyl- 274
 1-(1-Chlor-2-methyl-propyl)- 275
 1-(5-Chlor-2-pyridylamino-methyl)- 554
 1-(5,7-Dimethyl-1,8-naphthyridin-2-ylamino-
 methyl)- 554
 1-(4,6-Dimethyl-2-pyridylamino-methyl)- 554
 1-(Hetaryl-amino-methyl)-
 aus 1-Hydroxymethyl-1H-benzo-
 triazol und Hetarylamin 553
 1-(4-Methyl-2-pyridylamino-methyl)- 554
 1-(6-Methyl-2-pyridylamino-methyl)- 554
 1-(4-Nitro-anilinomethyl)- 554
 1-[(5-Nitro-2-pyridylamino)-methyl]- 554
 1-(Phenylsulfonyl-methyl)- 489
 1-(Phenylthio-methyl)- 489
 1-(2-Pyridylamino-methyl)- 554
 1-(4-Pyridylamino-methyl)- 554
 1-(Pyrazinylamino-methyl)- 554
 1-(6-Pyrazylamino-methyl)- 554
 1-(2-Pyrimidylamino-methyl)- 554
 1-(1,3-Thiazol-2-ylamino-methyl)- 554

2H-Benzotriazol

- 2-(1-Chlor-alkyl)- 275

1H-<1,2,4-Triazolo[1,2-a]pyridazin>

- 2-Chlormethyl-1,3-dioxo-5-methoxycarbonyl-
 2,3,5,8-tetrahydro- 321

7H-Purin

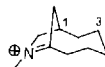
- 6-Chlor-9-(4-methyl-benzyl)-2-trifluormethyl-
 8,9-dihydro-
 aus 6-Chlor-9-(4-methyl-benzyl)-2-tri-
 fluormethyl-9H-purin/Natrium-
 boranat 615
 7-(1,2-Dibrom-ethyl)-1,3-dimethyl-2,4-
 dioxo-1,2,3,4-tetrahydro- 278
 7-(Diethylamino-methyl)-6-mercapto- 556
 8,9-Dihydro- 614
 7-(Dimethylamino-methyl)-6-mercapto- 556
 6-Mercapto-7-(piperidino-methyl)- 556

Azulen

- 4- und 6-(Bis-[ethylthio]-methyl)-
 aus Bis-[ethylthio]-methan/
 Butyl-lithium/Azulen 379

1-Azonia-bicyclo[5.3.0]dec-1⁷-en

- perchlorat 266

8-Azonia-bicyclo[5.2.1]dec-7-en

- 8-Methyl- ; -perchlorat 234

Tetralin

- 1,1-Bis-[organothio]- 467

Naphthalin

- 1,4-Bis-[1,3-dithiolan-2-yl]- 458
 1-Brom-1-nitro-2-oxo-1,2-dihydro- 378
 2-(Jodmethoxycarbonyl)- 92

Bicyclo[2.2.2]oct-2-en

- 5,5,6,6-Tetranitro- 620

Isochroman

- 1-Brom- 19

Isochroman (Forts.)

1-Brom-3-methyl- 19

1-Chlor- 19

1-Chlor-3-oxo-1,4,4-trimethyl- 106

3-Chlor-1-oxo-3,4,4-trimethyl- 106

2-Azonia-bicyclo[4.4.0]dec-1-en

2-Ethoxy- ; -tetrafluoroborat 343

Chinolin

2-(2-Brom-ethylthio)- 145 .

2-(Brom-methylthio)-4-chlor- 145

(Brom-nitro-methyl)- 376

3-Chlor-2,4-dioxo-3-formyloxy-1,2,3,4-tetrahydro- 107

2-(Chlor-methylthio)- 156

Isochinolin

4-Brom-1,3-dioxo-4-nitro-1,2,3,4-tetrahydro- 355

2-Chlormethyl-4,4-diethyl-1,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro- 322

Isochinolinium2-(4-Nitro-benzyl)-3,4-dihydro- ; -bromid
aus 3,4-Dihydro-isochinolin und
4-Nitro-benzylbromid 238**1-Azonia-bicyclo[4.4.0]dec-1-en**

-chlorid 250

1-Azonia-bicyclo[4.4.0]dec-1⁶-en

-perchlorat 210, 266

1-Azonia-bicyclo[2.2.2]octan

1-Brommethyl- ; -bromid 267

1,4-Benzodioxin

2-Brom-2-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro- 27

2,3-Dibrom-2-ethoxycarbonyl-2,3-dihydro- 22

2H-1,3-Benzoxazin2,4-Dioxo-3-(methylthio-methyl)-3,4-dihydro-
aus Triethylamin/Salicylsäure-ethylester
und (Methylthio-methyl)-isocyanat 541**2-Oxa-3-aza-bicyclo[2.2.2]oct-5-en**3-(1-Chlor-1-methyl-ethyl)-
aus 1,3-Cyclohexadien/2-Chlor-2-
nitroso-propan 344**2H-1,3-Benzothiazin**

2-(2-Chlor-phenyl)-3,4-dihydro- 509

3-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-methyl-phenyl)-3,4-
dihydro- 521

3-(4-Chlor-phenyl)-2-phenyl-3,4-dihydro- 521

2,3-Diaryl-3,4-dihydro-
aus Benzothiet und Imin 5203-(3,5-Dichlor-phenyl)-2-methoxycarbonyl-2-
(methoxycarbonyl-methyl)-3,4-
dihydro- 5303-(3,5-Dichlor-phenyl)-2-(methoxycarbonyl-
methyl)-3,4-dihydro- 530

2,3-Diphenyl-3,4-dihydro- 521

2-Ethyl-3,4-dihydro- 509

6-Jod-2-(methoxycarbonyl-methyl)-3,4-
dihydro- 5303-(4-Methoxy-phenyl)-2-phenyl-3,4-
dihydro- 521

2-Methyl-3,4-dihydro- 509

4-Oxo-3,4-dihydro- 529
aus 2-Mercapto-benzamid/Natrium-
methanolat 530

2-Phenyl-3,4-dihydro- 509

Chinazolin2-Alkoxycarbonyl-2-(alkoxycarbonyl-methyl)-
4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- 606

- 3-Amino-2-tert.-butyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- 581
 3-Amino-2-isopropyl-2-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- 581
 3-Amino-2-methyl-4-oxo-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro- 581
 6-Chlor-2-methoxycarbonyl-2-(methoxycarbonylmethyl)-3-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- 607
 6-Chlor-2-methoxycarbonyl-2-(methoxycarbonylmethyl)-4-oxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro- aus (2-Anilinocarbonyl-4-chlor-anilino)-butensäure-dimethylester 606
 7-Chlor-6-methoxy-2-methoxycarbonyl-2-(methoxycarbonylmethyl)-4-oxo-1,2,3-tetrahydro- 607
 6-Fluor-2-methoxycarbonyl-2-(methoxycarbonylmethyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- 607
 2-Methoxycarbonyl-2-(methoxycarbonylmethyl)-1-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- 607
 4-Oxo-tetrahydro- 582

Phthalazin

- 3-[4-(Carboxy-methyl)-anilinomethyl]-4-oxo-1-phenyl-3,4-dihydro- 565

4-Aza-1-azonia-bicyclo[2.2.2]octan

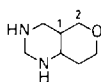
- 1-Chlormethyl- ; -chlorid 267

2,6-Diaza-bicyclo[2.2.2]octan

- 7,8-Dimethoxycarbonyl-3,5-dioxo-2,6-diphenyl-4-methyl- 612
 8,8-Dimethoxy-2,6-diphenyl-4-methyl-5-oxo-3-thiono- 613
 3,5-Dioxo-2,6-diphenyl-8-ethoxy-4-methyl- 612

2,6-Diaza-bicyclo[2.2.2]oct-7-en

- 8-Diethylamino-4,7-dimethyl-2,6-diphenyl-5-oxo-3-thiono- 613

3-Oxa-7,9-diaza-bicyclo[4.4.0]decan

- 8-Oxo-10-ureido- 585

2H-<Pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin>

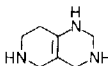
- 4-Chlormethyl-3-oxo-3,4-dihydro- 302

2H-<Pyrido[2,3-e]-1,3-thiazin>

- 2,2-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro- 509
 3-(Ethoxycarbonylmethyl)-4-oxo-3,4-dihydro- 509
 2-Ethyl-4-oxo-3,4-dihydro- 509
 3-(Methoxy-methyl)-4-oxo-3,4-dihydro- 509
 4-Oxo-3,4-dihydro- 509
 4-Oxo-2-phenyl-3,4-dihydro- 509

2H-<Pyrido[3,2-e]-1,3-thiazin>

- 2,2-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro- 509
 4-Oxo-3,4-dihydro- aus Dialkyl-ketonen und aliphatischen Aldehyden/Carbonsäure-amid 509, 510
 4-Oxo-2-phenyl-3,4-dihydro- 509

2,4,8-Triaza-bicyclo[4.4.0]dec-1⁶-en

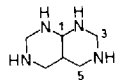
- 8-Methyl-4-oxo-2-phenyl- 583
 4-Oxo-3,3,8-trimethyl- 583

2H-<Pyrido[1,2-a]-1,3,5-triazin>

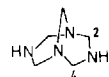
- 3-Benzyl-4-(4-nitro-phenyl)-2-thiono-3,4-dihydro- 592
 3-Benzyl-4-phenyl-2-thiono-3,4-dihydro- 592
 4-(4-Dimethylamino-phenyl)-3-methyl-2-thiono-3,4-dihydro- 592
 3,4-Diphenyl-2-thiono-3,4-dihydro- 592
 3-Ethyl-4-phenyl-2-thiono-3,4-dihydro- 592
 3-Methyl-4-phenyl-2-thiono-3,4-dihydro- 592
 2-Thiono-3,4-dihydro- aus 2-Isothiocyanat-pyridin/Aldimin 592

Pyrido[3,2-d]-1,2,3-triazin

- 3-Chlormethyl-4-oxo-3,4-dihydro- 274

2,4,8,10-Tetraaza-bicyclo[4.4.0]decan

3,9-Dioxo-1-methyl- 585

1,3,5,7-Tetraaza-bicyclo[3.3.1]nonan

3,7-Bis-[4-acetyl-phenyl]- 557

3,7-Bis-[4-aminocarbonyl-phenyl]- 557

3,7-Bis-[arylaazo]-

aus Arylamin/Natriumnitrit/formaldehyd 557

3,7-Bis-[4-brom-phenyl]- 557

3,7-Bis-[4-chlor-phenyl]- 557

3,7-Bis-[4-cyan-phenyl]- 557

3,7-Bis-[4-ethoxycarbonyl-phenyl]- 557

3,7-Bis-[4-nitro-phenyl]- 557

2,4,6,8-Tetraaza-bicyclo[3.3.1]nonan

1,9-Dimethyl-3,7-dioxo-9-propyl- 584

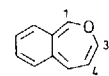
3,7-Dioxo- 583

3,7-Dioxo-1,2,8,9,9-pentamethyl- 584

3,7-Dioxo-1,9,9-trimethyl- 583

aus 2,2-Dimethyl-3-oxo-butanal/Harnstoff 584

3,7-Dithiono- 583

2-Benzoxepin

1-Brom-4,4-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro- 19

1-Brom-1,3,4,5-tetrahydro-
aus 1,3,4,5-Tetrahydro-2-benzoxepin/
Brom 19**1-Azonia-bicyclo[5.4.0]undec-1⁷-en**

-perchlorat 266

1H-1,3,4-Benzotriazepin7-Chlor-3,4-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetra-
hydro- 5627-Chlor-5-oxo-1,3,4-trimethyl-2,3,4,5-tetra-
hydro- 5623,4-Dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro- 562
aus 2-Amino-benzoesäure-(1,2-dimethyl-
hydrazid) und Formaldehyd
5615-Oxo-1,3,4-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-
562

2,3,4,5-Tetrahydro- 561

12-Thia-bicyclo[4.4.3]trideca-2,4-dien

11-Chlor- 188

11-Chlor- ; -12,12-dioxid 188

III. tricyclische**Tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan**

7-Methylthio-7-(methylthio-carbonyl)- 455

3-Oxa-tricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan

2-Chlor-

aus 2-Chlor-bicyclo[2.2.1]hept-2-en/
3-Chlor-perbenzoesäure 55
(+)-(1R,3R)- 55**Tricyclo[4.4.1.0^{1,6}]undecan**

11-Brom-11-trifluoracetoxy- 89

Tricyclo[2.2.2.0^{2,6}]octan

7,7-Bis-[methylthio]-8-oxo- 455

3-Oxa-tricyclo[3.2.2.0^{2,4}]nonan

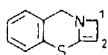
2-Chlor- 55

1,5-Diaza-tricyclo[4.4.0.0^{3,6}]dec-4-en

4-tert.-Butyl-2-oxo- 615

4,10-Diaza-tricyclo[8.2.0.0^{1,4}]dodecan3,11-Dioxo-2,2,12,12-tetraphenyl-
aus Diphenylketen/1,3-Diaza-1,2-cyclo-
actadien 609**3,5,8,10-Tetraoxa-tricyclo[5.3.0.0^{2,6}]dodecan**

1,7-Dichlor-4,4-dimethyl-9-oxo- 136

1H,8H-<Azeto[2,1-b]-1,3-benzothiazin>

2a-Aryl-2-chlor-1-oxo-2,2a-dihydro- 537

2a-Aryl-2-chlor-5,6-dimethoxy-1-oxo-2,2a-
dihydro-aus 2-Aryl-6,7-dimethoxy-4H-1,3-benzo-
thiazin und Chlor-acetylchlorid/
Triethylamin 5372-Chlor-2a-(2-chlor-phenyl)-2,2a-dihydro-
5382-Chlor-2a-(4-chlor-phenyl)-5,6-dimethoxy-
1-oxo-2,2a-dihydro- 5382-Chlor-5,6-dimethoxy-2a-(3,4-dimethoxy-
phenyl)-1-oxo-2,2a-dihydro- 5382-Chlor-5,6-dimethoxy-2a-(4-methoxy-phenyl)-
1-oxo-2,2a-dihydro- 5382-Chlor-5,6-dimethoxy-2a-(2-methyl-phenyl)-
1-oxo-2,2a-dihydro- 5382-Chlor-5,6-dimethoxy-2a-(4-methyl-phenyl)-
1-oxo-2,2a-dihydro- 5382-Chlor-5,6-dimethoxy-1-oxo-2a-phenyl-2,2a-
dihydro- 538**4H,9bH-<Azeto[1,2-c]-1,3-benzo-
thiazin>**

1-Chlor-1,9b-diphenyl-2-oxo-1,2-dihydro- 543

1-Chlor-2-oxo-1,2-dihydro-
aus 2H-1,3-Benzothiazin, Acetyl-chlorid
und Triethylamin 543

1-Chlor-2-oxo-9b-phenoxy-1,2-dihydro- 543

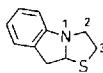
1-Chlor-2-oxo-9b-phenyl-1,2-dihydro- 543

1,9b-Dichlor-2-oxo-1,2-dihydro- 543

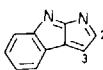
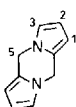
2-Oxo-1,1,9b-trichlor-1,2-dihydro- 543

Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en

1,6-Dichlor-4-oxo- 136

Benzo-4-thia-1-aza-bicyclo[3.3.0]oct-7-en

6,6-Dimethyl-5-ethoxycarbonyl-2-oxo- 519

Pyrrolo[2,3-b]indol3a-(1,1-Dimethyl-allyl)-1-methyl-1,2,3,3a,8,8a-
hexahydro-aus Bis-[2-methyl-propyl]-alan/3a-(1,1-
Dimethyl-allyl)-1-methyl-2-oxo-1,2,3,
3a-tetrahydro-<pyrrolo[2,3-b]indol> 614**5H,10H-<Bis-[pyrrolo][1,2-a;1',2'-d]
pyrazin>**

5,10-Bis-[dialkylamino]-

aus 2-Formyl-pyrrol/Piperidin/

Morpholin oder Pyrrolidin und Eisessig 577

5,10-Dimorpholino- 577

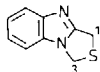
5,10-Diperidino- 577

5,10-Dipyrrolidino- 577

3,5-Diaza-tricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undecan

4-(3-Chlor-phenyl)-6-oxo- 581

6-Oxo-4-phenyl- 581

3,5-Diaza-tricyclo[6.2.1.0^{2,7}]undec-9-en**4-(4-Chlor-phenyl)-6-oxo- 581****1H,3H-<Thiazolo[3,4-a]benzimidazol> 501**

aus 1,2-Diamino-benzol und
Carbonyl-Verbindung/

2-Mercapto-carbonsäure **501**

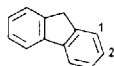
1-Cyclohexyl- **501**

1,1-Diethyl- **501**

1-Methyl- **501**

1-Phenyl- **501**

1,1,3-Trimethyl- **501**

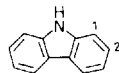
Fluoren

9,9-Bis-[alkylthio]- 427

9,9-Bis-[ethylthio]- 427

9-Chlor-9-isocyanat- **281**

9-Chlor-9-methylsulfinyl- 172

Carbazol

9-(Anilincarbonyl-phenylthio-methyl)- 544

9-(1,2-Dibrom-ethyl)- 278, 279

9-(Phenylthio-methyl)- 543, 544

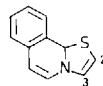
aus Carbazol/Natriumhydroxid/
Chlor-phenylthio-methan **487**

Benzo[c,d]indol

1-Chlormethyl-2-oxo-1,2-dihydro- **302**

3,5-Dioxa-tricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undeca-8,10-dien

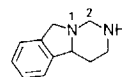
2,6-Dichlor-4-oxo-7,9,10-trimethyl-
aus 4,5-Dichlor-2-oxo-1,3-dioxol/
Mesitylen **136**

10bH-<Isochinolino[1,2-b]-1,3-thiazol>

2,3-Dihydro- **488**

1H-<Chinolino[1,2-c]-1,3-thiazol>

3,10a-Dihydro- **488**

1,6-Diaza-tricyclo[7.4.0.0^{2,6}]tridecan 546**Benzo-1,3-diaza-bicyclo[4.3.0]non-7-en**

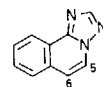
6-Methyl-2-phenyl- 576

3-Oxa-8,11-diaza-tricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undecan

9,10-Dioxo-8,11-diphenyl-1-methyl- 612

10bH-<Phthalazino[1,2-b]-1,3-thiazol>

2,3-Dihydro- **488**

Isochinolino[2,1-b]-1,2,4-triazol

1-Benzyl-2,3-diphenyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro-
602

1-(Benzyliden-amino)-2,3-diphenyl-1,2,3,5,6,10b-
hexahydro- 602

2-Benzylthio-3-(4-nitro-phenyl)-3,5,6,10b-tetra-
hydro- 601

2-Benzylthio-3-phenyl-3,5,6,10b-tetrahydro- 601

2,3-Bis-[4-nitro-phenyl]-3,5,6,10b-tetrahydro- 601

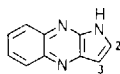
1-tert.-Butyl-3-phenyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro- 602

2-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-3-phenyl-
1,2,3,5,6,10b-hexahydro- 602

3-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-2-phenyl-
1,2,3,5,6,10b-hexahydro- 602

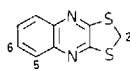
- 2-(2-Cyan-phenyl)-3-(4-nitro-phenyl)-3,5,6,10b-tetrahydro- 601
 2-Cyclohexylthio-3-(4-nitro-phenyl)-3,5,6,10b-tetrahydro- 601
 2,3-Diphenyl-1-methyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro- 602
 2-Isopropylthio-3-(4-nitro-phenyl)-3,5,6-tetrahydro- 601
 2-(4-Methoxy-phenyl)-1-methyl-3-phenyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro- 602
 1-Methyl-3-(4-nitro-phenyl)-2-phenyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro- 602
 2-(2-Nitro-phenyl)-3-(4-nitro-phenyl)-3,5,6,10b-tetrahydro- 601
 3-(4-Nitro-phenyl)-2-phenyl-3,5,6,10b-tetrahydro- 601
 3-(4-Nitro-phenyl)-2-phenylthio-3,5,6,10b-tetrahydro- 601
 1,2,3-Triphenyl-1,2,3,5,6,10b-hexahydro- 602

1H-⟨Pyrrolo[2,3-b]chinoxalin⟩



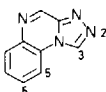
- 9-Alkyl-1-aryl-2-oxo-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro- 613
 9-Methyl-2-oxo-1-phenyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro- aus N-Phenyl-2-benzimidazolo-succinimid/ Lithiumalanat 613

1,3-Dithiolo[4,5-b]chinoxalin



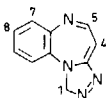
- 2-(Methoxy-methyl)-2-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)- 451
 2-(2-Oxo-alkyl)- 451
 2-(2-Oxo-2-phenyl-ethyl)- aus 1-Oxo-1-phenyl-propin/ 2,3-Dimercapto-chinoxalin 451
 2-(2-Oxo-2-phenyl-ethyl)-2-phenyl- 451
 2-(2-Oxo-3-thiono-4-pentynyl)- 451
 2-(2-Oxo-3-thiono-4-pentynyl)-2-phenyl- 451

1,2,3-Triazolo[4,3-a]chinoxalin



- 1,2-Ethoxycarbonyl-3-(4-nitro-phenyl)-10-phenyl-1,2,3,10a-tetrahydro- aus 1-(4-Nitro-phenyl)-2-phenyl-1,1a,2,3-tetrahydro-⟨azirino[1,2-a]chinoxalin⟩ und Diethoxycarbonyl-diazen 600, 601

3H-⟨1,2,4-Triazolo[4,3-a]-1,5-benzodiazpin⟩



- 8,9-Dichlor-1,3-diphenyl-3a,5,5-trimethyl-

- 3a,4,5,6-tetrahydro- 591
 1,3-Diphenyl-3a-methyl-5-oxo-3a,4,5,6-tetrahydro- 591
 1,3-Diphenyl-3a,5,5-trimethyl-3a,4,5,6-tetrahydro- 591
 3-Ethoxycarbonyl-1-phenyl-3a,5,5-trimethyl-3a,4,5,6-tetrahydro- 591
 3a,4,5,6-Tetrahydro- 590

1H-Phenalen



- 2-Chlor-1,3-dioxo-2-formyloxy-2,3-dihydro- 107

Adamantan



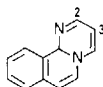
- 2,2-Bis-[ethylthio]- 432
 2,2-Bis-[phenylthio]- 460
 2-Brom-2-nitro- aus 2-Hydroximino-adamantan/ N-Brom-succinimid 368
 2-Chlor-2-chlordisulfano- 164
 2-Chlor-2-nitro- aus 2-Hydroximino-adamantan und Natriumhypochlorit 366
 2,2-Dinitro- aus 2-Nitro-adamantan/Silbernitrat/ Natriumnitrit 617
 4,4-Dinitro-2-oxo- 619
 2,2,4,4-Tetranitro- aus 2,2-Dinitro-4-hydroximino-adamantan/ Salpetersäure 619
 2,2,6,6-Tetranitro- 618

2-Oxa-adamantan

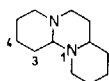


- 1-Chlor- 45
 1-Brom- 1, 45

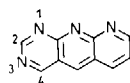
1bH-⟨Pyrimidino[2,1-a]isochinolin⟩



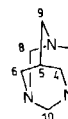
- 1,2,3,4,6,7-Hexahydro- aus 2-(3-Amino-propyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin/Quecksilber(II)-acetat 545

1,7-Diaza-tricyclo[8.4.0.0^{2,7}]tetradecan

aus 2-(2-Piperidino-ethyl)-piperidin und
N-chlor-succinimid **546**

1,3-Diaza-adamantan 558, 559**Pyrimido[4,5-b]-1,8-naphthyridin**

2-Aryl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- **581**

1,3,5-Triaza-adamantan 558**1,3,7-Triaza-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan**

5-Methyl-
aus 1,1,1-Tris-[aminomethyl]-ethan/
Paraformaldehyd **559**

1,3,5,7-Tetraaza-adamantan 56**1-Azonia-3,5,7-triaza-adamantan**

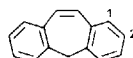
1-Benzyl- ; -chlorid **596**
1-(Dimethylamino-methyl)- ; -chlorid **595**
1-(Morpholino-methyl)- ; -chlorid **597**

2-Thia-1,3,5,7-tetraaza-adamantan

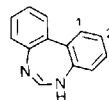
-2,2-dioxid
aus Sulfurylamid/Ammoniak/
Formaldehyd **556**

2,6-Dithio-1,3,5,7-tetraaza-adamantan

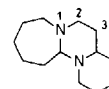
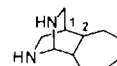
-2,2;6,6-bis-[dioxid] **569**

5H-<Dibenzo[a;d]cycloheptatrien>

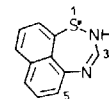
5-Chlor-5-imidazolo-
aus 5-Oxo-5H-<dibenzo[a;d]cyclo-
heptatrien> und Phosphor(V)-chlorid **270**
5,5-Dimidazolo- **270**

5H-<Dibenzo-1,3-diazepin>

5,7-Dihydroxy-6-methyl-6,7-dihydro-
aus 2,2'-Dinitro-biphenyl/Magnesium/
Acetaldehyd **588**

1,9-Diaza-tricyclo[8.5.0.0^{4,9}]pentadecan 546**10,13-Diaza-tricyclo[7.2.2.0^{2,8}]tridecan**

11,12-Dioxo-10,13-diphenyl-1-methyl-3-
piperidino- **612**

2H-<Naphtho[1,8a,8-e,f]-1,2,4-thiadiazepin>

3-Benzyl-3,4-dihydro- ; -1,1-dioxid

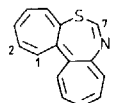
aus 8-Amino-1-aminosulfonyl-naphthalin/
Phenyl-acetaldehyd **579**

6-Thia-1,3,5,7-tetraaza-homoadamantan



-6,6-dioxid **569**

Bis-[cycloheptatrieno]-1,3-dithiepin



5a,8a-Dihydro-
aus Thiono-cycloheptatrien/
Diazomethan **447**

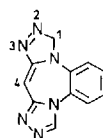
IV. tetracyclische

**1,6,11-Triaza-tetracyclo[10.3.0.0^{2,6}.0^{7,11}]
pentadecan**

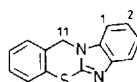


aus Natriumperoxodisulfat/Pyrrolidin **588**

**1H-<Bis-1,2,4-triazolo[4,3-a;3',4'-d]-
1,5-benzodiazepin>**



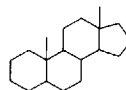
**11H-<Benzimidazo[2,1-b]-1,3-benzo-
thiazin>**



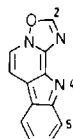
6a-Pyrrolo-11-thiono-6a,7,8,9,10,10a-hexa-
hydro-
aus 1-Pyrrolo-cyclohexen/1,2-Bis-
[isothiocyanato]-benzol **532**

3a,4a-Dimethyl-1,3,5,7-tetraphenyl-
3a,4,4a,5-tetrahydro- **591**
4a-Methyl-1,3,3a,5,7-hexaphenyl-3a,4,4a,5-
tetrahydro- **591**
3a,4,4a,5-Tetrahydro- **590**

Androstan

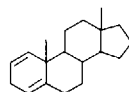


**Indolo[2,3-c]-1,2,4-oxadiazolo[2,3-a]-
pyridin**



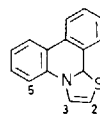
3β-Acetoxy-16-chlor-16-(4-methoxy-
anilinosulfonyl)- **166**
3,3-Bis-[methylthio]-17-oxo- **441**

1,4-Androstadien



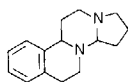
17β-Benzylsulfinyl-17α-chlor-3,10-
dioxo- **171**

12bH-<Phenanthridino[6,5-b]-1,3-thiazol>

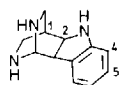


2,3-Dihydro- **488**

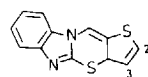
2-(7-Cyan-bicyclo[4.1.0]hept-7-yl)-5-ethoxy-
carbonyl-4,5,6,11b-tetrahydro-
aus 3-Ethoxycarbonyl-3,4-dihydro-9H-
<pyrido-[3,4-d]indol>-2-oxid und
7,7-Dicyan-bicyclo[4.1.0]heptan **603**
2-(1-Cyan-1-methyl-ethyl)-5-ethoxycarbonyl-
5,6,11,11b-tetrahydro- **603**
2-(1-Cyan-2-phenyl-cyclopropyl)-5-ethoxycarbo-
nyl-5,6,11,11b-tetrahydro-
aus 3-Ethoxycarbonyl-3,4-dihydro-9H-
<pyrido[3,4-b]indol>-2-oxid und
1,1-Dicyan-2-phenyl-cyclopropan **602, 603**
2-(1-Cyan-2-phenyl-ethenyl)-5-ethoxycarbonyl-
5,6,11,11b-tetrahydro- **603**

8,13-Diaza-18-nor-1,3,5¹⁰-estratrien

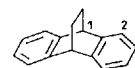
2,3-Dimethoxy-17-oxo- 614

Benzo-3,8,11-triaza-tricyclo[5.2.2.0^{2,6}]undec-4-en

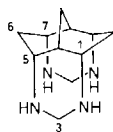
1,3-Dimethyl-11,12-dioxo-10,13-diphenyl- 612

3aH-⟨Benzimidazo[2,1-b]-thieno[2,3-e]-1,3-thiazin⟩

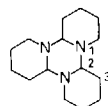
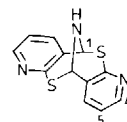
2-Phenyl-3a-pyrrolo-11-thiono-11,11a-dihydro- 532

Dibenzo-bicyclo[2.2.2]octadien

11,11,12,12-Tetranitro- 620

2,4,8,10-Tetraaza-tetracyclo[5.5.3.0^{5,13}.0^{11,15}]pentadecan

3,9-Dimethyl-2,4,8,10-tetraethyl- 579

1,7,13-Triaza-tetracyclo[12.4.0.0^{2,7}.0^{8,13}]octadecan 588**Bis-[pyrido][2,3-c;2',3'-g]-2,6-dithia-9-aza-bicyclo[3.3.1]nona-3,7-dien**

13-Alkyl(Aryl)- 511

aus 3-Formyl-2-thiono-1,2-dihydro-pyridin/Amin 512

13-Benzyl- 512

13-(4-Brom-phenyl)- 512

13-(4-Cyan-phenyl)- 512

13-Ethoxycarbonyl- 512

13-Methyl- 512

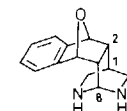
13-(2-Methyl-propyl)- 512

13-Phenyl- 512

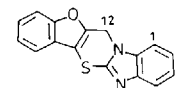
13-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)- 512

V. pentacyclische**[4]Peristylan (Pentacyclo[5.4.1.0^{2,6}.0^{3,10}.0^{5,9}]dodecan)**

2,2,6,6-Tetranitro- 619

Benzo-13-oxa-9,12-diaza-tetracyclo[6.2.2.1^{3,6}.0^{2,7}]tridec-4-en

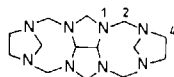
12,13-Dioxo-11,14-diphenyl-1-methyl- 612

12H-⟨Benzimidazo[2,1-b]-(1-benzofurano)[2,3-e]-1,3-thiazin⟩

4b-Pyrrolo-1,3-thiono-4b,12a-dihydro- 532

VI. hexa-, heptacyclische

1,3,6,8,10,12,15,17-Octaaza-hexacyclo
[8.8.2.1^{3,6}.1^{12,15}.0^{8,19}.0^{17,20}]docosan

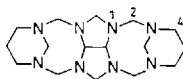


19,20-Dimethyl-9,18-dioxo- **567**

9,18-Dioxo-

aus 3,7-Dioxo-2,4,6,8-tetraaza-bicyclo[3.3.0]
 octan/Formaldehyd/1,2-Diamino-
 ethan **586**

1,3,7,9,11,13,17,19-Octaaza-hexacyclo
[9.9.2.1^{3,7}.1^{13,17}.0^{9,21}.0^{19,22}]tetracosan

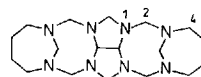


21,22-Dimethyl-10,20-dioxo- **567**

10,20-Dioxo- **567**

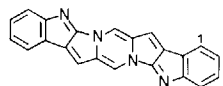
10,20-Dioxo-21,22-diphenyl- **567**

1,3,8,10,12,14,14,21-Octaaza-hexacyclo
[10.10.2.1^{3,8}.1^{14,19}.0^{21,24}]hexacosan



23,24-Dimethyl- **567**

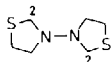
**Bis-{pyrrolo[2,3-b]indolo}[1,2-a;
 1',2'-d]pyrazin**



8a,16a-Bis-[1,1-dimethyl-allyl]-7,15-dioxo-
 5,5a,7,7a,8,8a,13,13a,15,15a,16,16a-
 dodecahydro- **614**

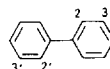
C. Bi-Verbindungen

3,3'-Bi-(1,3-thiazolidin-yl)



2,2-Dimethyl-4,4'-dioxo- **519**

Biphenyl



2,2'-Bis-[dipiperidino-methyl]- **557**

D. Spiro-Verbindungen

I. monospiro-Verbindungen

1-Thia-4-aza-spiro[2.3]hexan



6-Chlor-2,2-dimethyl-5-oxo-4-phenyl- **533**

2,2-Dimethyl-5-oxo-4,6,6-triphenyl- **533**

2-Ethyl-2-methyl-5-oxo-4,6,6-triphenyl- **533**

5-Oxo- **533**

2-Ethyl-1-phenyl- **424**

2-Methyl-1-phenyl- **424**

4,8-Dithia-spiro[2.5]octan



1,1-Bis-[phenylthio]- **453**

4,7-Dithia-spiro[2.4]heptan



1,2-Diphenyl- **424**

1,2-Diphenyl-5-methyl- **424**

5,8-Dithia-spiro[3.4]octan



1-Oxo-6,6,7,7-tetrafluor- **406**

4H-Thiet-<4-spiro-1>-1H-isoindol

2,3-Diphenyl- ; -2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-
aus N-Methyl-thiophthalimid und
Diphenyl-ethin/hv 535

1,4-Dithia-spiro[4.4]nonan 434

-1-oxid 480
6-Oxo-2,2,3,3-tetrafluor- 406

1-Thia-4-aza-spiro[4.4]nonan

2-Oxo-3-thiono- 513

1-Thia-4-aza-spiro[4.4]non-3-en

3-Benzylthio-2-oxo- 513

Spiro[4.5]decan

6-Azido-6-methylthio- 493
8,8-Bis-[methylthio]-6-methyl-1-oxo- 441
6-Oxo-2,2,3,3-tetrafluor- 406
2-Oxo-3-thiono- 513

7-Thia-10-aza-spiro[4.5]decan

9-Ethyl-8-methyl-10-propyl- 504

7-Thia-10-aza-spiro[4.5]dec-8-en

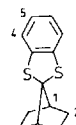
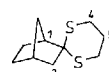
9-Ethyl-8-methyl-10-propyl- 504

7-Thia-10-aza-spiro[4.5]dec-9-en

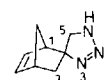
9-Ethyl-8-methyl- 503

Spiro[4.6]undecan

6-Oxo-2,2,3,3-tetrafluor- 406

Bicyclo[2.2.1]heptan-<7-spiro-2>-1,3-benzodithiol 465**1,3-Dithian-<2-spiro-2>-bicyclo[2.2.1]heptan**

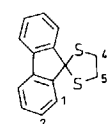
... ; -1,7,7-trimethyl- 421

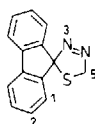
Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-<5-spiro-4>-4,5-dihydro-1H-1,2,3-triazol

... ; -5-dimethylamino-1-(4-nitro-phenyl)-
aus 5-Formyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-en und
4-Nitro-phenylazid/Dimethylamin 586
1,2,3,4-Tetraphenyl- ; -5-morpholino-1-(4-
nitro-phenyl)-
aus 5-Formyl-1,2,3,4-tetraphenyl-bicyclo-
[2.2.1]hept-2-en/4-Nitro-phenyl-azid
und Morpholin 587

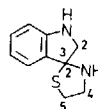
Indan-<1-spiro-2>-2,3-dihydro-1,3,4-thiadiazol

2-Phenyl-3-piperidino- ; -3,5-diphenyl-
aus 2-Phenyl-3-piperidino-1-thiono-indan/
2-Benzyliden-1-chlor-1-phenyl-hydrazin 516

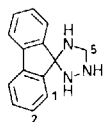
Fluoren-<9-spiro-2>-1,3-dithiolan 439

Fluoren-⟨9-spiro-2⟩-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol

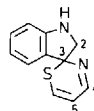
...- ; -... ; -1-oxid 515

2,3-Dihydro-indol-⟨3-spiro-2⟩-1,3-thiazolidin

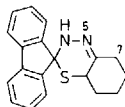
2-Oxo- ; -4-aryl-5-methyl- 519

Fluoren-⟨9-spiro-3⟩-1,2,4-triazolidin

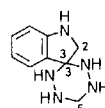
...- ; -2-(4-chlor-phenyl)-1-cyan-5-oxo-4-phenyl- 601

2,3-Dihydro-indol-⟨3-spiro-2⟩-2H-1,3-thiazin

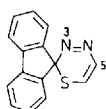
5-Nitro-2-oxo- ; -3-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-tetrahydro- 517
 2-Oxo- ; -3-(4-methyl-phenyl)-4-oxo-tetrahydro- 517
 2-Oxo- ; -3-(4-ethyl-phenyl)-4-oxo-tetrahydro- 517
 2-Oxo- ; -3-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-tetrahydro- 517

Fluoren-⟨9-spiro-3⟩-2-thia-4,5-diaza-bicyclo[4.4.0]dec-5-en

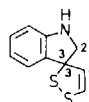
...- ; -9-tert.-butyl-4-phenyl-
 aus 9-Thiono-fluoren/4-tert.-Butyl-1-phenylazo-cyclohexen 514

2,3-Dihydro-indol-⟨3-spiro-3⟩-hexahydro-1,2,4,5-tetrazin

5-Fluor-2-oxo- ; -6-thiono- 586
 6-Fluor-2-oxo- ; -6-thiono- 586
 2-Oxo- ; -6-thiono- 586

Fluoren-⟨9-spiro-2⟩-2H-1,3,4-thiadiazin

...- ; -3,5,6-triphenyl-3,6-dihydro-
 aus 9-Thiono-fluoren/1,2-Diphenyl-1-phenylazo-ethen 514

3H-1,2-Dithiol-⟨2-spiro-1⟩-2,3-dihydro-indol

4,5-Diethyl- ; -2-methyl-3-oxo- 535

1,6-Dithia-spiro[4.5]dec-8-en

8,9-Dimethyl-2,2,3,3,4,4-hexafluor- 457

1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan

6-Chlor-6-nitro- 358

1,4-Dioxa-spiro[4.5]deca-6,9-dien

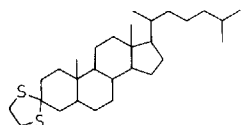
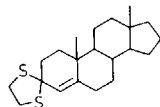
8-Fluor-8-nitro-2-oxo-
aus 2-(4-Fluor-phenoxy)-2-methyl-
propansäure/Salpetersäure **376**

1,4-Dioxa-8-thia-spiro[4.5]decan

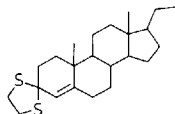
7-Mercapto- **413**

1,4-Dithia-spiro[4.5]decan 429, 430, 436, 442, 443

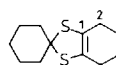
8-tert.-Butyl- **434**
6-Isopropyl-9-methyl- **434**
-1-oxid **480**

Cholestan-⟨3-spiro-2⟩-1,3-dithiolan 437**Adamantan-⟨2-spiro-2⟩-1,3-dithiolan 430, 437****1,3-Dithiolan-⟨2-spiro-3⟩-4-androsten**

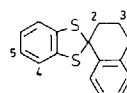
...-; -17β-hydroxy- **439**

1,3-Dithiolan-⟨2-spiro-3⟩-4-pregnen

...-; -20-acetoxy-17α-hydroxy-20-oxo-
aus 2-Phenyl-1,3,2-dithiaborolan/
21-Acetoxy-3,20-dioxo-17α-hydroxy-
4-pregnen **438**
...-; -20-oxo- **439, 441**

1,3-Dithiolan-⟨2-spiro-4⟩-chroman 430**1,4-Dithia-spiro[4.6]undecan 429, 430****Cyclohexan-⟨1-spiro-8⟩-7,9-dithia-bicyclo[4.3.0]non-1°-en**

5,5-Dimethyl-3-oxo-; -1,4-dimethyl-2-oxo-
aus Bis-[5,5-dimethyl-3-oxo-1-cyclo-
hexenyl]-disulfan/hv **450**

Tetralin-⟨1-spiro-2⟩-1,3-benzodithiol 470

aus Keten-S,S-Acetal/Acetonitril **467**
6-Methoxy-; - **470**
5,6-Dimethoxy-; - **470**
6,7-Dimethoxy-; - **470**
7-Methoxy-; - **470**
6,7-Methylenedioxy-; - **470**

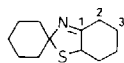
1-Thia-4-aza-spiro[4.5]dec-3-en

3-Benzylthio-2-oxo- **513**
3-(2,4-Dinitro-phenyl)-2-oxo- **513**

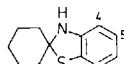
1,6-Dithia-3-aza-spiro[4.5]deca-2,8-dien

2-tert.-Butyl-4,4,8,9-tetramethyl- **457**
8,9-Dimethyl-
aus 5-Thiono-4,5-dihydro-1,3-thiazol
und 2,3-Dimethyl-1,3-butadien
bzw. 5-Thiono-4,5-dihydro-1,3-thiazol
und Diethylether-Trifluorboran/
2,3-Dimethyl-1,3-butadien **457**
4-Ethenyl-2-phenyl-4,8,9-trimethyl- **457**
2-(4-Nitro-phenyl)-4,4,8,9-tetramethyl- **457**
2,4,4,8,9-Pentamethyl- **457**
2-Phenyl-4,4,8,9-tetramethyl- **457**

Cyclohexan-⟨spiro-8⟩-7-thia-9-aza-bicyclo[4.3.0]non-1⁹-en 502

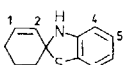


Cyclohexan-⟨spiro-2⟩-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol



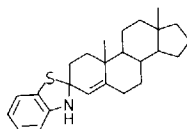
... - ; -3-methyl- 508

Cyclohexen-⟨3-spiro-2⟩-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol



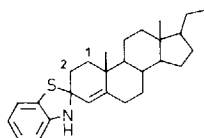
... ; -3-methyl- 508

4-Androsten-⟨3-spiro-2⟩-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol



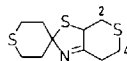
17-Oxo- ; -3-methyl- 508

4-Pregnen-⟨3-spiro-2⟩-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol

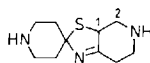


20-Oxo- ; -3-methyl-2,3-dihydro- 508

Thian-⟨4-spiro-8⟩-3,9-dithia-7-aza-bicyclo[4.3.0]non-6-en 502



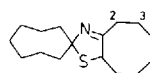
Piperidin-⟨4-spiro-8⟩-9-thia-3,7-diaza-bicyclo[4.3.0]non-6-en



1-Benzyl- ; -3-benzyl- 503

1-Methyl- ; -3-methyl- 503

Cyclooctan-⟨spiro-10⟩-9-thia-11-aza-bicyclo[6.3.0]undec-1¹¹-en 502



1,4,7,8-Tetraaza-spiro[4.4]non-7-en



1,3,6,9-Tetraphenyl- 617

1,4-Diaza-spiro[4.5]dec-1-en



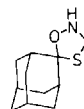
4-Butyl-2-tert.-butyl-3-thiono- 574

2-(2-Methyl-propyl)-3-thiono- 574

2-Phenyl-4-propyl-3-thiono- 574

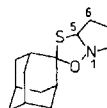
3-Thiono-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)- 574

Adamantan-⟨2-spiro-5⟩-1,4,2-oxathiazolidin



... ; -2-methyl-3-phenyl- 523

Adamantan-⟨2-spiro-3⟩-2-oxa-4-thia-1-aza-bicyclo[3.3.0]octan



... ; -8,8-dimethyl- 523

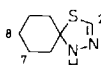
1-Thia-3,4-diaza-spiro[4.5]decan



3-Phenyl-2-phenylimino- 525

3-Phenyl-2-thiono- 525

1-Thia-3,4-diaza-spiro[4.5]dec-2-en



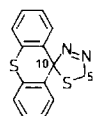
4-Acetyl-2-acetylamino- 527

2-Amino-4-benzoyl- 527

4-Formyl-2-formylamino- 527

1-Thia-3,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en

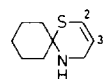
2-Phenylimino- 526

10H-Thioxanthen-(10-spiro-2)-2,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol

... ; -...- ; -1-oxid 515

Spiro[5.5]undecan

3-Acetoxy-3-chlor-2,4-dioxo- 107

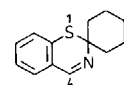
1-Thia-5-aza-spiro[5.5]undec-2-en

3-Cyan-2-ethylthio-4-oxo- 510

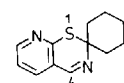
3-Cyan-2-methylthio-4-oxo- 510

3-Cyan-2-methylthio-4-thiono-
aus (Mercapto-methylthio-methylen)-
thiomalonsäure-amid-nitril/
Cyclohexanon und Schwefel-
säure 510

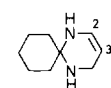
9,9-Dimethyl-5-ethyl-4,7,11-trioxo- 529

Cyclohexan-(spiro-2)-2H-1,3-benzothiazin

... ; -3,4-dihydro- 509

Cyclohexan-(spiro-2)-2H-(pyrido[3,2-e]-1,3-thiazin)

... ; -4-oxo-3,4-dihydro- 509

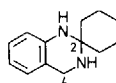
1,5-Diaza-spiro[5.5]undec-2-en

3-Chlor-2-methyl- 582

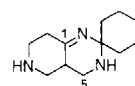
2-Methyl-4-oxo- 582

4-Oxo-2-phenyl-

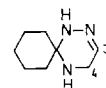
aus 3-Amino-3-phenyl-acylnitril/
Cyclohexanon/Natriummethanolat 582

Cyclohexan-(spiro-2)-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin

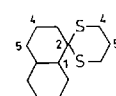
... ; -4-oxo-
aus 2-Amino-benzonitril/Cyclohexanon
und Natriummethanolat 582

Cyclohexan-(spiro-3)-2,4,8-triaza-bicyclo[4.4.0]dec-1-en

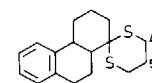
... ; -8-methyl-5-oxo-
aus 4-Amino-3-cyan-1-methyl-1,2,5,6-
tetrahydro-pyridin/Cyclohexanon 582
... ; -5-oxo- 582

1,2,5-Triaza-spiro[5.5]undec-2-en

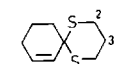
5-Anilino-1-phenyl- 587

1,3-Dithian-(2-spiro-2)-bicyclo[4.4.0]decan

... ; -1-methyl-3-oxo- 470

1,3-Dithian-(2-spiro-1)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-phenanthren

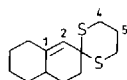
... ; -4a-methyl- 470

1,5-Dithia-spiro[5.5]undec-7-en

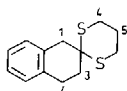
8,9-Dimethyl-10,10,11,11-tetracyan- 471

9-Phenyl-10,10,11,11-tetracyan- 471

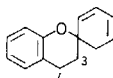
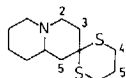
10,10,11,11-Tetracyan-
aus Tetracyan-ethen/2-(2-Alkenylden)-
1,3-dithian 471

Bicyclo[4.4.0]-dec-1-en-⟨3-spiro-2⟩-1,3-dithian

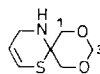
2-Methyl-4,4,5,5-tetracyan- ; -... 471

Tetralin-⟨2-spiro-2⟩-1,3-dithian

5,8-Dimethoxy- ; - 423

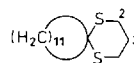
1,3-Cyclohexadien-⟨5-spiro-2⟩-chroman1-(Chlor-methoxy)-2,4-dimethyl-6-oxo- ;
-8-(chlor-methoxy)-5,7-dimethyl- 74**1,3-Dithian-⟨2-spiro-4⟩-1-aza-bicyclo[4.4.0]decan**

.... ; -5-methoxycarbonyl- 425

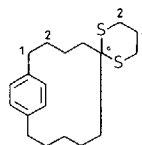
2,4-Dioxa-7-thia-11-aza-spiro[5.5]undec-8-en

3,3-Dimethyl-11-ethyl-1,5,10-trioxo- 529

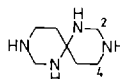
3,3-Dimethyl-11-methoxycarbonyl-1,5,10-trioxo- 529

1,5-Dithia-spiro[5.11]heptadecan

7-Methoxycarbonyl- 423

1,3-Dithian-⟨2-spiro-5⟩-[10]-paracyclophan

... ; -6-acetoxy- 422

1,3,7,9-Tetraaza-spiro[5.5]undecan

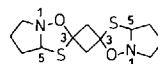
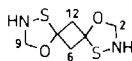
4,4-Dimethyl-2,8-dioxo-10-phenyl-1,3,7,9-tetramethyl- 585

2,8-Dioxo-4,4,10,10-tetramethyl- 585

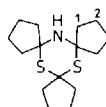
II. Dispiro-Verbindungen

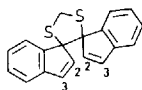
11-Thia-1-aza-dispiro[3.0.5.1]undecan

2-Oxo-1,3,3-triphenyl- 533

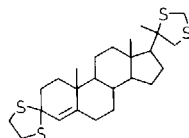
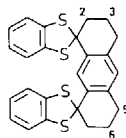
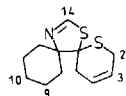
2-Oxa-4-thia-1-aza-bicyclo[3.3.0]octan-⟨3-spiro-3⟩-cyclobutan-⟨1-spiro-3⟩-2-oxa-4-thia-1-aza-bicyclo[3.3.0]octan8,8-Dimethyl- ; -2,2,4,4-tetramethyl- ;
8,8-dimethyl- 523**1,8-Dioxa-4,11-dithia-3,10-diaza-dispiro[4.1.4.1]dodecan**

3,10-Diphenyl-2,6,6,9,12-hexamethyl- 523

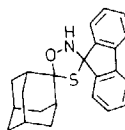
6,12-Dithia-18-aza-trispiro[4.1.4.1.4.1]octadecan 505

**Inden-⟨1-spiro-5⟩-1,3-dithiolan-
⟨4-spiro-1⟩- inden**

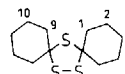
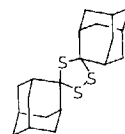
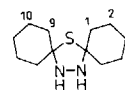
3-Amino- ; - ; -3-amino-
aus 3-Amino-1-thiono-1-inden/
Diazomethan **447**
3-Amino-2-phenyl- ; - ; -3-amino-2-phenyl- **448**
3-Anilino-2-phenyl- ; - ; -3-anilino-2-phenyl- **448**
3-Dimethylamino-2-phenyl- ; - ; -3-dimethyl-
amino-2-phenyl- **448**
3-(Ethyl-methyl-amino)-2-phenyl- ; - ; -3-
(ethyl-methyl-amino)-2-phenyl- **448**
3-Morpholino-2-phenyl- ; - ; -3-morpholino-
2-phenyl- **448**
2-Phenyl-3-piperidino- ; - ; -2-phenyl-3-
piperidino- **448**

**1,3-Dithiolan-⟨2-spiro-3⟩-4-pregnen-
⟨20-spiro-2⟩-1,3-dithiolan 439, 441****1,3-Benzodithiol-⟨2-spiro-1⟩-1,2,3,4,5,6,7,8-octa-
hydro-anthracen-⟨8-spiro-2⟩-1,3-benzodithiol 432****1,15-Dithia-13-aza-dispiro[5.0.5.3]
pentadeca-3,13-dien**

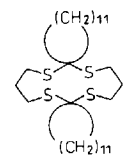
3,4-Dimethyl-14-phenyl- **457**

**Adamantan-⟨2-spiro-5⟩-1,4,2-
oxathiazolidin-⟨3-spiro-9⟩-fluoren**

... ; -2-phenyl- ; -... **523**

**7,14,15-Trithia-dispiro[5.1.5.2]
pentadecan 417****Adamantan-⟨2-spiro-3⟩-1,2,4-trithiolan-
⟨5-spiro-2⟩-adamantan 445****7-Thia-14,15-diaza-dispiro[5.1.5.2]
pentadecan**

aus Cyclohexanon/Schwefelwasserstoff/
Hydrazin-Hydrat **513**

**13,17,30,34-Tetrathia-dispiro[11.5.11.5]
tetratriacontan 423**

III. Trispiro-Verbindungen

4-Oxa-8,12-diaza-trispiro[2.1.2.1.2.1]dodecan

8,12-Dimethyl- **578**

4,8,12-Triaza-trispiro[2.1.2.1.2.1]dodecan

4,8,12-Trimethyl- **578**

E. Stoffklassen, allgemeine Begriffe, Trivialnamen, Namensreaktionen usw.

A

Acetale

Brom/Nitro- 348, 350, 352, 362

Chlor/Nitro- 348, 363

Fluor/Nitro- 350

Halogen/Nitro-

aus Nitro-alkan/N-Brom- oder

N-Chlor-succinimid **357**

Halogen/Nitramino- 391

Halogen/Nitrosamino- 390

Jod/Nitro- 359

N/N-

aus Aldehyd/sek. Amin und Borsäure **575**

aus Enamin und NH-Verbindung bzw.

Thiol **605**

aus Morphin/1,1-Dibrom-alkan **550, 551**

cyclische

aus Lithiumalanat/cycl. Harnstoff **609**

S/N-

aus Aldehyd/Amin und Thiol **507**

S/S- 403

aus Carbonyl-Verbindungen und

Mercapto-alkanol **431**

Organothio-trimethyl-silan oder

1,ω-Bis-[trimethylsilylthio]-

alkan/Zinkjodid **439**

Thiol/Chlor-trimethyl-silan **433**

Thiol/Hexamethyl-disiloxan **435**

Thiol bzw. Dithiol **437**

und Titan(IV)-chlorid **427**

Thiol/Tetrachlor-silan **433**

Alanin

N-(Benzylthio-methyl)- **498**

N-(Cyclohexylthio-methyl)- **498**

N-(Propylthio-methyl)- **498**

Aldehyd

2,2-Bis-[alkylthio]-

aus Natrium-alkanthiolat (bzw.

-arenthiolat)/2,2-Dichlor-alkanol **411**

1-Deutero- 473

Alkan

1-Acetoxy-1-chlor- 119

x-Acetoxy-x-halogen-

aus Acetylchlorid bzw. Acetylbromid

und Zinkchlorid in Keton **97**

1-Acyloxy-1-brom- 91

1-Acyloxy-2-brom-2-nitro- 386

1-Acyloxy-1,2-dihalogen- 109

1-Acyloxy-1-halogen- 87

1-Acyloxy-1-jod- 91

1-Alkoxy-2-alkylsulfonyl-1-halogen- 66

1-Alkoxy-2-arylthio-1-chlor- 65

1-Alkoxy-1-brom- 36, 37

1-Alkoxy-1-chlor-

aus O,O-Acetal und Bortrichlorid **37**

aus Sulfurylchlorid und einem

O/S-Acetal **41**

1-Alkoxy-1-chlor-2-nitroso- 67

1-Alkoxy-1,2-dibrom- 58

1-Alkoxy-1,2-dihalogen- 57

Alkoxy-jod- 36

2-Alkyl-1,1-bis-[alkylthio]-3-hydroxy- 462

1-Aryloxy-1-halogen-2-oxo- 21

1-Aryloxy-2-oxo- 21

1-Azido-1-organothio-

aus S/S-Acetal/Jodazid **492**

1-Benzoylamino-1-chlor-3-oxo- 286

1-Benzoylamino-4-chlor-3-oxo- 286

1,1-Bis-[alkylthio]-3-oxo- 466

1,1-Bis-[aminocarbonyl-methylthio]- 482

1,1-Bis-[methylthio]-3-oxo-

aus Acyl-keten-S,S-acetal/

Natriumborant **463**

1,1-Bis-[organothio]-3-hydroxy- 462

1,1-Bis-[organothio]-2-oxo- 470

1,1-Bis-[organothio]-1-phenyl- 415

1,1-Bis-[phenylsulfonyl]- 471

1,1-Bis-[phenylthio]- 414

2,2-Bis-[phenylthio]-1-nitro- 425

1,1-Bis-[phenylthio]-2-oxo- 448

aus Keton/Diphenyldisulfan/

Kaliumhydroxid **406**

1,1-Bis-[phenylthio]-4-oxo- 453

1,2-Bis-[thiocyanat]-1-chlor- 157

1-Brom-1-organooxy- 370

1-Brom-1-organothio- 158

1-Brom-1-trialkylsilyloxy- 28

1-Carbazolo-1-phenylthio-

aus 5-(Phenylthio-methyl)-carbazol in

Butyl-lithium **544**

2-Chlor-1,3-dicarbonyl-2-formyloxy- 104

1-Chlor-1-nitramino- 391

1-Chlor-1-nitro- 387

1-Chlor-1-organooxy- 3

1-Chlor-1-organothio- 152, 153, 157, 158

aus Alkylsulfan mit Sulfurylchlorid

bzw. N-Chlor-succinimid **143**

x-Chlor-x-phenylthio- 152

1-Chlor-1-trialkylsilyloxy- 28

1,1-Dialkoxy-2-halogen- 67

1,2-Dialkoxy-1-halogen- 67

1,1-Dialkoxy-2-nitro- 384

1,2-Dialkoxy-1,1,2-trichlor-

aus 2-Alkoxy-carbonsäure-alkylester/

Phosphor(V)-chlorid **27**

1,2-Dibrom-1-organothio- 153

1,2-Dichlor-1-organothio- 152

1,1-Dimorpholino-1-phenyl- 415

2,2-Dinitro- 618

1-Formyloxy-1-halogen- 97

1-Halogen-1-nitrosamino- 390

1-Halogen-1-phenoxy- 16, 57

1-Jod-1-organothio- 150, 158

1-Nitro-1-sulfonyl-

aus Sulfon und Kalium-tert.-butanolat/

Alkylnitrat **485**

Alkanol

2-Brom-2-nitro- 384

4-Chlor-4-nitro- 387

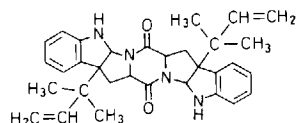
1-Alken

1-Chlor- 193

1-Chlor-1-organothio- 153

Alkensäure

-(1,2-dibrom-ethylester) 109

Alkyl-Radikale α -Sulfonyl- 194**Amauromin 614****Amberlyst A-26 Nitro-phenolat**aus Nitro-phenol/Amberlyst A-26 **823****Aminosäure**

N-(Alkylthio-methyl)-

aus Aminosäure/Formaldehyd/

Alkanthiol **498****Azo-Verbindungen**

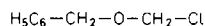
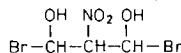
(1-Halogen-alkyl)- 394

Azoxy-Verbindungen

(1-Halogen-alkyl)- 400

B**Barton-Variante** 75**Beckmann-Spaltung** 120**Bicyclo[n.1.0]alkane**

(n + 3)-Morpholino-(n + 3)-succinimido- 607

BOM 6**Brigl's-Anhydrid** 807, 893**Bromopol** 350**C** **ϵ -Caprolactam**1-Chlormethyl- **302**, 308**Carbanion** α -Halogen- α -sulfonyl- 194**Carbokation** α -Sulfonyl- 193**Carbonsäure**

N-(3-Acylamino-1-chlor-2-propenyl)- ;

-amid **312**

2-Alkoxy-2-brom- 22

2-Alkoxy-2-chlor- ; -Derivate 27

-[N-alkyl-N-(thiocyanat-methyl)-amid] 489

2-Amino-2-organothio- ; -nitril 539

-[aryl-N-(thiocyanat-methyl)-amid] 489

2-Aryloxy-2-brom- 22

-(bis-[halogenmethyl]-amid) 292

-(1-brom-alkyl)-amid) 291, 317

-(1-brom-alkylester) 94

-(1-brom-2,2,2-trifluor-ethylamid)

aus N-(1-Ethylthio-2,2,2-trifluor-ethyl-

carbonsäure-amid/Brom **312**

-(1-chlor-alkylamid) 317

aus N-(1-Hydroxy-alkyl)-carbonsäure-

amid und Thionylchlorid **294**

-(1-chlor-alkylester) 94

-(1-chlor-alkylimid)-chlorid 325

2-Chlor-3-hydroxy-2-nitro- ; -ester

aus Chlor-nitro-essigsäure-ester

und Aldehyd **382**

-(chlormethyl-amid) 307, 309, 318

-chlormethylester 86

aus Carbonsäure/Chlorsulfonsäure-

chlormethylester **93**

-(1-halogen-alkylamid) 283

-(1-halogen-alkylester) 86

-(1,2,2,3-tetrachlor-propylamid) 315

Carbonyl-Verbindungen α -Alkoxy- α -chlor- 52**Chlormethylierung** 291**Cyclan**

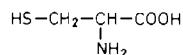
2,2-Bis-[methylthio]-1-oxo-

aus Butyllithium/(1-Hydroxy-cycloalkyl)-

tris-[methylthio]-methan **454****Cycloalkan**

1-Azido-1-organothio- 482, 492

1,1-Bis-[organothio]- 482, 492

Cystein

N-Acetyl-S-[1-(alkyl-nitrosamino)-alkyl]-
-methylester
aus Nitrosylchlorid/N-Acetyl-cystein-
methylester **522**
N-Acetyl-S-[(tert.-butyl-nitrosamino)-methyl]-
-methylester **522**
N-Acetyl-S-[(methyl-nitrosamino)-methyl]-
-methylester **522**
N-Acetyl-S-[(propyl-nitrosamino)-methyl]-
-methylester **522**

D

Darzens-Glycidester-Synthese 29, 68, 201, 202

DAST

(Diethylamino-trifluor-sulfuran) 632, 644

1,3-Diazacyclan

1,3-Dinitro-
aus 1,3-Nitroso-1,3-diazacyclan/
Salpetersäure **560**

1,3-Dinitroso-
aus Formaldehyd/1,ω-Diamin/
Natriumnitrit **560**

1,3-Diaza-cycloalkan 560**2-Diazo-Verbindung**

1,1-Bis-[dimethylamino]-
aus Diazomethyl-Verbindung/
Tris-[dimethylamino]-methan **610**

1,3-Dicarbonyl-Verbindungen

2-Acyloxy-2-chlor-
aus 2-Diazo-1,3-dicarbonyl-Ver-
bindung/tert.-Butyl-hypochlorit **104**

Diels-Alder-Reaktion 204**1,3-Dien** 202**1,3-Dithiacyclan** 446

2-Acyl- 449
aus Disulfan/Diazo-diphenylmethan
und Kupfer(I)-chlorid **446**

2-(1-Alkenyl)-
aus Kalium-tert.-butanolat und
2-[Triphenylphosphoniono-methyl]-
1,3-dithiacyclan-bromid/Aldhyd **451**

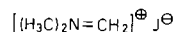
2-(1-Alkoxy-1-alkenyl)- 449

2-(Ethylthio-methyl)-
aus Alkan-1,ω-dithiol/
1,1-Diethoxy-2-ethylthio-ethan **414**

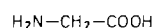
2-(Triphenylphosphoniono-methyl)-
aus 1,2-Bis-[triphenylphosphoniono]-
ethan-dibromid und 1,2- bzw.
1,3-Alkandithiol/Triethylamin **450**

E

En-thiol 482

Eschenmosers Salz 207

aus Jodmethyl-trimethyl-ammoniumjodid **221**

E**Favorski-Umlagerung** 578**Fetizon-Reagenz** 785**Finkelstein-Reaktion** 31, 129, 393**Fischer-Methode** 762**G****Glycin**

N-Acetyl-brom- ; -ethylester **285**

N-Acyl-brom- ; -ethylester
aus Acylamino-essigsäure-ethylester
und Azo-bis-[isobutyronitril] **285**

N-Acyl-chlor- 294

N-Acyl-chlor- ; -ester
aus Phosphor(V)-chlorid und
N-Acyl-α-hydroxy-glycinester **291, 292**

N-Benzoyl-brom- ; -ethylester **285**

N-Benzoyl-brom- ; -methylester **288**

N-Benzoyl-chlor- 295

N-Benzoyl-chlor- ; -butylester **292**

(N-Benzoyloxycarbonyl-L-alanyl)-2-chlor- ;
-methylester **297**

Brom-N-bromacetyl- ; -ethylester **285**

Brom-N-(tert.-butyloxycarbonyl)- ; -tert.-
butylester

aus N-(tert.-Butyloxycarbonyl)-glycin-
tert.-butylester/N-Brom-succinimid **331, 332**

Brom-N-chloracetyl- ; -ethylester **288**

(2-*RS*)-Brom-N-chloracetyl- ;
-(1*R*,4*R*,4*S*)-methylester **286**

Brom-N-trifluoracetyl- ; -ethylester **285**

N-tert.-Butylcarbonyl- ; -(chlor-
methylester)

aus (tert.-Butyloxycarbonyl-amino)-
essigsäure/Chlor-jod-methan **89**

N-tert.-Butyloxycarbonyl- ; -(jod-
methylester) **92**

Chlor-N-(4-chlor-benzoyl)- ; -ethylester **292**

N-Chlormethyl- ; -ethylester **232**

Chlor-N-phenylacetyl- 295

Chlor-N-phenylacetyl- ; -ethylester **292**

Grignard-Reaktion 361**H**

Hexamethylenetetramin 556



Helferich-Methode 834

Helferich-Reaktion 833

Helferich-Variante 782, 785, 855, 860, 898, 946

Hunsdiecker-Reaktion 387

I

Ishikawa Reagenz

(1-Diethylamino-hexafluor-propan) 636

Isomenthan



3t-Chlor-3c-nitroso- 345

3c-Chlor-3t-nitroso- 345

K

Keten

-Cl/S-Acetale 153

Keton

(Benzoylamino-chlor-methyl)- 286

(Benzoylamino-methyl)-(1-chlor-alkyl)- 286

α -Brom- 176

Knoevenagel-Reaktion 361

Königs-Knorr-Reaktion 729, 730, 782, 812, 826, 848, 849, 942, 975

L

Lactam

N-(Chlormethyl)- 284

N-(1-Halogen-alkyl)- 299

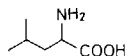
Lalancettes Reagenz 438

Na[BH₂S₃]

Lenthionin 412, 418



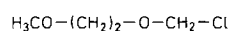
Leucin



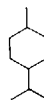
N-(Benzylthio-methyl)- 498

M

MEM 5



Menthan



3c-Chlor-3t-nitro- 364

3c-Chlor-3t-nitroso- 345, 364

3t-Chlor-3c-nitroso- 345

4-Metathiazanone 483

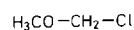


Michael-Reaktion 818f.

Minisci-Reaktion 227

Mitsunobo-Reaktion (modifizierte) 633

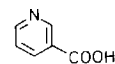
MOM 4



N

Nef-Reaktion 347

Nicotinsäure



-(1,2,2,2-tetrachlor-ethylamid) 294

O

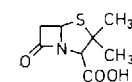
Orthocarbonsäure

-(1-halogen-alkylester)-halogenid 121

P

Paterno-Büchi-Reaktion 70

Penicillansäure



6 α -(Benzoyloxycarbonylamino-methyl)- ;

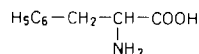
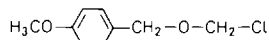
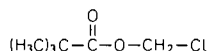
-jodmethylester-S,S-dioxid **92**

-(1-chlor-ethylester)-S,S-dioxid **93**

6-Chlor-6-methoxycarbonylthio- ; -(2,2,2-trichlor-ethylester) **159**

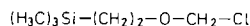
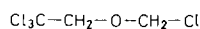
-chlormethylester-S,S-dioxid 90

6-Chlor-6-(2,2,2-trichlor-ethoxycarbonylthio)- ; -(diphenyl-methylester) **159**

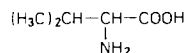
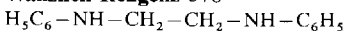
PhenylalaninN-(Benzylthio-methyl)- **498****PMBM 7****Polonovski-Reaktion** 212**POM 7****Pummerer-Reaktion**

additive 147

intramolekulare 483

Pummerer-Umlagerung 409**R****Ramberg-Bäcklund-Reaktion** 159**Ramberg-Bäcklund-Umlagerung** 176, 183, 191, 192, 193**Redox-Glycosylierung** 757**S****SEM 5****T****TCEM 5****Ter-Meer-Reaktion** 348**1-Thiacyclan**

2-Mercapto- 412

aus Thiacyclan/N-Chlor-succinimid
danach Thioharnstoff **413****Two-Stage-Glycosylation** 874**U****Urotropin** 280,309**V****Valin**N-(Benzylthio-methyl)- **498****Vilsmeier-Reagenz** 97, 250, 664, 696**W****Wanzlick-Reagenz** 578**F. Kohlenhydrate****I. Monosaccharide****a) Saccharide allgemein****A****Arabinofuranosid**Methyl- α -D- **766**

(4-Nitro-phenyl)- 829

 α -D-Arabinofuranosylbromid2,3,5-Tri-O-(4-nitro-benzoyl)- **700****Arabinofuranosylchlorid**

2,3,5-Tri-O-benzyl-

D- **657, 676** α -D- **667**2,3,5-Tri-O-(4-nitro-benzoyl)- α -D- **671** β -L-Arabinopyranosid

Benzyl-

aus Benzylalkohol/L-Arabinose **765** α -L-Arabinopyranosyljodid2,3,4-Tetra-O-acetyl- **727****C****Cellobiosylbromid**

Hepta-O-acetyl- 699

F**Fructofuranosylbromid**1,3,4,5-Tetra-O-benzoyl- α -D- 694**Fructofuranosylfluorid**

1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D- 643

Fructopyranosid

Benzyl-

 α -D- 769 β -D- 809, 810Benzyl-1,3,4,5-tetra-O-benzoyl- α -D- 770Methyl- α -D- 783Methyl-1,3,4,5-tetra-O-acetyl- α -D- 785 **β -D-Fructopyranosylbromid**1,3,4,5-Tetra-O-benzoyl- β -D- 6941,4,5-Tri-O-benzoyl-3-O-methansulfonyl- β -D- 709**Fructopyranosylchlorid**1,3,4,5-Tetra-O-benzoyl- β -D- 659**Fructopyranosylfluorid**

3,4,5-Tri-O-acetyl- 630

3,4,5-Tri-O-acetyl-1-O-methyl- 648

 β -D- 643**Fucopyranosylbromid**2,3,4-Tri-O-benzyl- α -L- 697, 713**Fucopyranosylchlorid**2,3,4-Tri-O-benzyl- α -L- 667**Fucosid**Alkyl- α -L- 809**Furanosylbromid** 716**G****Galactofuranosid**

Ethyl-

 α -D- 813 β -D- 813Methyl- β -D- 771(3-Methyl-phenyl)-2,3,5,6-tetra-O-acetyl- β -D- 836**Galactofuranosylchlorid**

2,3,5,6-Tetra-O-acetyl-

D- 676

 α -D- 679 β -D-

aus Ethyl-2,3,5,6-tetra-O-acetyl-1-thio-

 α -D-galactofuranosid/Chlor 685**Galactofuranosylfluorid**2,3,5,6-Tetra-O-acetyl- β -D-aus Ethyl-2,3,5,6-tetra-O-acetyl- β -D-galacto-

furanosid/Fluorwasserstoff 639

 α -D-Galactopyranose3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-(O-1-cyan-ethyliden)- α -D- 759aus 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose/Cyan-trimethyl-silan/Zinn(II)-chlorid 760aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosylbromid/Kaliumcyanid/Tetrabutylammoniumbromid 7593,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-isopropoxyethyliden)- α -D- 734**Galactopyranosid**

(2-Brom-1-ethoxy-ethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-

 α -D- 753Ethyl- α -D- 813

Methyl-

 α -D-

aus D-Galactose/Methanol 765

 β -D-

aus D-Galactose/Methanol 765

Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D- 789(2-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- 825(3-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- 824

(4-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-

 α -D- 823 β -D- 824aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-

galactopyranosylbromid/4-Nitro-phenol 823

(4-Nitro-phenyl)-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D- 820Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- 838aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galacto-

pyranosylbromid/Phenol/Benzyl-

triethyl-ammoniumbromid 824

 α -D-Galactopyranosylbromid

6-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-

aus 1,6-Di-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-

D-galactopyranose/Titan(IV)-

bromid 716

2-O-Allyl-6-O-(tert.-butyl-diphenyl-silyl)-3,4-

O-isopropyliden- 703

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- 709

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- 713

aus (4-Pentenyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-

D-galactopyranosid/Dichlormethan

703

2,4,6-Tri-O-acetyl- 717

3,4,6-Tri-O-acetyl- 713

 α -D-Galactopyranosylbromid)-uronat

Methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl- 719

Galactopyranosylchlorid4-O-Acetyl-2-O-benzoyl-3,6-di-O-benzyl- α -D- 657

6-O-Acetyl-2,3-di-O-benzyl-4-O-(4-nitro-benzoyl)-

D- 673

2-O-Allyl-3,4,6-tri-O-benzyl-D- 677

2-O-Benzoyl-3,6-di-O-benzyl-4-O-(tert.-butyl-

dimethyl-silyl)- α -D- 663

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-

 α -D- 672 β -D- 658, 686aus 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-galacto-

pyranose/Chloroform/Aluminium-

trichlorid 679

2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D- 684

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-

- D- 659**
 α -D- 677
 aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranose und DMF in Oxalylchlorid **666**
 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D- **673**
 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloracetyl- β -D-
 aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloracetyl- α -D-galactopyranosylbromid/
 Tetraethylammoniumchlorid **687, 688**
 2,4,6-Tri-O-benzoyl-3-O-benzyl- α -D- **672**
 2,4,6-Tri-O-methyl-3-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)-D- **671**
- β -D-Galactopyranosylchlorid)-uronat**
 Methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl- **684**
- α -D-Galactopyranosylfluorid 631**
 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- **650**
- β -D-Galactopyranosylfluorid)-uronat**
 Methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl- **648**
- α -D-Galactopyranosyljodid**
 2-O-Acetyl-3,4-O-isopropyliden-6-O-trimethylsilyl- **726**
 6-O-Acetyl-3,4-O-isopropyliden-2-O-trimethylsilyl- **726**
 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-
 aus Methyl-2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosid/Jod-trimethyl-silan **726**
- D-Glucose**
 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-nitroso- **654**
- Glucofuranosid**
 1-O-Acetyl-4-fluor-2,3,5,6-tetra-O-benzoyl-D- **648**
 Ethyl- β -D- **766**
 Ethyl-5,6-O-carbonylen- β -D- **794**
 Methyl-
 α -D- **813**
 β -D- **761, 771**
- β -D-Glucofuranosylbromid**
 2-O-Acetyl-5,6-di-O-benzoyl-3-O-(4-methylbenzolsulfonyl)-
 aus 5,6-Di-O-benzoyl-1,2-O-isopropyliden-3-O-(4-methylbenzolsulfonyl)- α -D-glucofuranose/Bromwasserstoff-Eisessig **706**
- D-Glucofuranosylchlorid**
 2,3,6-Tri-O-methyl-5-O-(4-methylbenzolsulfonyl)- **671**
- D-Glucofuranosylfluorid**
 2,3,5,6-Tetra-O-acetyl- **641**
 3,5,6-Tri-O-acetyl- **641**
- Glucopyranose**
 1,2-O-Acetoxonium-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-perchlorat **733**
 -trifluormethansulfonat **733**
 1-O-(N-Methyl-acetimidyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- **739**
 1-O-(N-Methyl-acetimidyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-
 aus N-Methyl-acetamid/Silberoxid/
 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosylbromid **739**
 1-O-(N-Phenyl-benzimidyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D- **739**
 1-O-(N-Phenyl-diphenylacetimidyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-
 aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose und Diphenyl-keten-phenylimin **742**
 3,4,6-Tri-O-acetyl-D- **795**
 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-tert.-butyloxy-ethyliden)- α -D- **734**
 2,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(1,2; 3,4-di-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose-6-O-yl)-ethyliden]- **735**
 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(2,2-dimethyl-1-methoxy-propyliden)- α -D- **732**
 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-ethoxy-ethyliden)- α -D- **731, 734, 736**
 aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid/2,4,6-Trimethylpyridin und Tetrabutylammoniumbromid **732**
 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[2,3-O-isopropyliden-D-glycerol-1-yloxy)-ethyliden]- α -D-
 aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid/2,3-O-Isopropyliden-1-O-tri-butylstannyl-D-glycerin/Tetraethylammoniumbromid **735**
 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(α -isopropoxybenzyliden)- α -D- **732**
 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-isopropoxy-ethyliden)- α -D- **736**
 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-methoxyethyliden)- α -D- **733**
 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(1,2,3,4-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose-6-yl)-ethyliden]-
 aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-ethoxyethyliden)- α -D-glucopyranose/1,2,3,4-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose **737**
 3,4,6-Tri-O-benzoyl-1,2-O-(1-methoxybenzyliden)- α -D-
 aus 2,4,6-Trimethylpyridin/2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D-glucopyranosylbromid/
 Methanol **731**
 1-O-(Trichlor-acetimidyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-
 aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose/
 Trichlor-acetonitril **740, 741**
 1-O-(Trichlor-acetimidyl)-2,3,4,6-tri-O-acetyl- α -D- **741**
- Glucopyranose]-uronat**
 Methyl-[3-O-acetyl-4-O-methyl-1,2-O-(1-methoxy-ethyliden)- α -D- **732**
 Methyl-[3,4-di-O-acetyl-1,2-[1-(1,2; 3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose-6-yl)-ethyliden]- α -D- **737**
 Methyl-[(17-oxo-5 α -androstan-3 α -yl)-2,3,4-triacetyl- β -D- **851**
 Methyl-[2,3,4-tri-O-acetyl-1-O-(2,2,2-trichloroethyl)- β -D- **779**

Glucopyranosid

- [5-Acetoxy-2-(4-acetoxy-phenyl)-4-oxo-4H-chromen-7-yl]-2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-benzyl- β -D- **826**
- Allyl-3-O-allyl-D-
aus Allylkohol und 3-O-Allyl-1,2; 5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose **794**
- Benzyl-6-O-allyl- α -D- **794**
- (1-Benzoyloxy-ethoxy)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- **754**
- (2-Benzoyloxy-4-formyl-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- **825**
- Benzyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- **784**
- Benzyl-2,3,4,6-tetra-O-(dimethyl-propanoyl)- β -D- **784**
- Benzyl-2,3,4,6-tri-O-(2,2-dimethyl-propanoyl)- β -D- **793**
- (2-Brom-1-methoxy-ethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D- **752**
- [2-(tert.-Butyl-diphenyl-silyloxy)-propyl]-O-benzyl- α -D- **913**
- tert.-Butyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D- **788**
- (2-Chlor-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D- **837**
- Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D- **863**
- Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-(2,2-dimethyl-propanoyl)- α -D- **867**, **879**
- β -D- **851**
- Cyclohexylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α/β -D- **774**, **809**
- Cyclohexyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D- **797**
aus Cyclohexyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid/Titan(IV)-chlorid/Chloroform **809**
- β -D- **784**, **797**
- Cyclohexyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D- **786**
- Cyclohexyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α/β -D- **793**
- Cyclohexyl-2,3,4,6-tetra-O-phenyl- α/β -D- **775**
- (2,6-Dimethyl-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-(2,2-dimethyl-propanoyl)- β -D- **842**
- (2,4-Dinitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- **820**, **832**, **833**
- (1-Ethoxy-alkyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-
aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose/Eisessig **752**
- β -D- **752**
- (3 β -Ethoxycarbonyl-cholensäure-methylester-7 β -yl)-2,3,4,6-tetra-O-butyl- α -D- **941**
- β -D- **894**
- (2-Ethoxycarbonyl-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D- **825**
- (1 RS)-(1-Ethoxy-ethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-
aus 4-Methyl-benzolsulfonsäure/Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose **753**
- (2-Ethoxy-5-nitro-phenyl)-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-
aus 2-Ethoxy-5-nitro-phenol und 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-anhydro- α -D-glucopyranose **833**
- β -D-
aus 2-Ethoxy-5-nitro-phenol/2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid/Silberoxid **826**
- Ethyl- α -D- **770**
- (1-Ethyl-1-methoxy-propyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-
aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-trimethylsilyl- β -D-glucopyranose/3-Pentanon/Methoxy-trimethyl-silan/Natriumjodid **755**, **757**
- Ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-ethoxy-ethyliden)- α -D-glucopyranose/Quecksilber(II)-bromid **796**
- Isopropyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α/β -D- **778**
- Isopropyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D- **811**
- (2-Jodmethyl-2-tetrahydropyranyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D- **758**
- (1 RS)-(1-Methoxy-butyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-
aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-trimethylsilyl- β -D-glucopyranose und 1,1-Dimethoxy-butan/Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester **755**
- (5-Methoxycarbonyl-3-oxa-bicyclo[4.3.0]non-4-en-2-yl)-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D- **918**
- (2-Methoxy-4-methoxycarbonyl-phenyl)-2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-benzyl- β -D- **826**
- (1-Methoxy-1-methyl-ethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- **754**
- (Methoxy-methyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- **756**
- (1-Methoxy-2-phenyl-ethyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D- **756**
- (1-Methoxy-2-phenyl-ethyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D- **756**
- (4-Methoxy-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D- **832**
- α/β -D-
aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose/Dicyclohexylcarbodiimid/Kupfer(I)-chlorid **831**
- Methyl- α -D- **766**, **768**, **773**, **780**, **809**
aus D-Glucose/Methanol **767**
- β -D- **768**, **770**
- Methyl-2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzoyl- β -D- **797**
- (4-Methyl-2H-chromon-7-yl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- **817**
- Methyl-2-O-methyl- α -D- **791**
- (2-Methyl-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D- **825**
- (4-Methyl-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D- **831**
- Methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D- **809**
- β -D- **778**, **781**
aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid/Silbercarbonat **784**
- Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D- **811**, **813**
- α -D- **774**
- β -D- **774**, **789**
- Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D- **788**
- β -D- **788**, **795**
- Methyl-2,3,4,6-tri-O-benzyl-D- **811**
- α -D- **815**

- β -D- 815
 (2-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-
 aus 2-Nitro-phenol/2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-
 α -D-glucopyranosylbromid **819**
 (4-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-
 α -D- 823, 837
 β -D- 824, 841
 4-(2-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-
831
 (3-Oxo-1-butenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- 790
 Phenyl- α/β -
 aus D-Glucose/Phenol/Tributyl-
 phosphan/Diethoxycarbonyl-diazen **830**
 Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-
 β -D- **830**
 α -D- 833, 837
 aus 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- α -D-glucopyranose und Phenol/Zinkchlorid **839**
 β -D- 835, 837
 aus 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose/4-Methyl-benzolsulfonsäure bzw. 1,2,3,4-Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose/Phenol/Zinn(IV)-chlorid **839**
 aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-trimethylsilyl- β -D-glucopyranose und Phenoxy-trimethyl-silan/Trifluormethansulfonsäure-trimethylester **832**
 Phenyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- 817
 β -D- 817
 β -D- **830**
 Propyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-
 β -D-
 aus 3,4,6-Tri-O-acetyl- β -D-glucosepyranosyl-chlorid/
 Quecksilber(II)-succinat **788**
 β -D-
 aus Quecksilberoxid/2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid **786, 787**
 Propyl-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D- 789
 (2-Tetrahydropyranyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-
 β -D- **754**
 (1,3,3-Trimethoxy-propyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-
 β -D- **756**
 α -D-Glucopyranosid]-uronat
 Methyl-[(1*RS*)-(1-methoxy-ethyl)-2,3,4,6-tetra-
 O-acetyl- **756**
 Methyl-[(2-nitro-phenyl)-2,3,4-tri-O-acetyl-
 β -D- **820**
 Methyl-[(4-nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-O-
 benzyl-
 aus (Methyl-[1-imino-2,2,2-trichlor-ethyl)-
 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid]-
 uronat und 4-Nitro-phenol/Trifluorboran **840**
 Methyl-[phenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- α -D- 838
 aus Phenol/Methyl-[2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-
 glucopyranosylbromid]-uronat/Silber-
 carbonat **827**
 Methyl-[(2,3,4-tri-O-benzyl-1-O-trichloracet-
 imidyl- **741**
 Methyl-[(2,2,2-trichlor-ethyl)-2,3,4-tri-O-
 acetyl- 779

Glucopyranosylbromid

2-O-Acetyl-4,6-O-ethyliden-3-O-
 (4-methyl-benzolsulfonyl)- α -D- **706**
 2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D- **720**
 2-O-Benzoyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D- **720**
 2-O-Benzyl-3,4,6-tri-O-(4-nitro-benzoyl)-D-
 aus 2-O-Benzyl-1,3,4,6-tetra-O-(4-nitro-
 benzoyl)-D-glucopyranose/
 Bromwasserstoff **712**
 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D- 704, **709, 719**
 aus Essigsäureanhydrid/Perchlorsäure/
 β -D-Glucose **694**
 aus Ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- β -
 D-glucopyranosid/Brom **722**
 aus 1,2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranose und Phosphor(III)-bromid **714**
 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- α -D- **723**
 aus 1,2,3,4,6-Penta-O-benzoyl- α -D-glucopyranose/Bromwasserstoff **708**
 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D- 694, 695, **703, 713, 723**
 aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose/
 DMF/Oxalylbromid **696**
 aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose/
 2,4,6-Trimethyl-pyridin/Tetrabutyl-
 ammoniumbromid **696**
 aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-O-(4-nitro-
 benzoyl)- α -D-glucopyranose/
 Bromwasserstoff **712**
 2,3,4,6-Tetra-O-methyl- α -D- 694
 2,3,4,6-Tetra-O-trifluoracetyl- α -D- 704
 2,3,4-Tri-O-acetyl- α -D-
 aus 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- β -D-
 glucopyranose/Titan(IV)-bromid **705**
 2,3,6-Tri-O-acetyl- α -D- **709**
 3,4,6-Tri-O-acetyl- α -D- 704
 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-(dibrom-methyl)- α -D- 705
 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-formyl- α -D- 705
 2,4,6-Tri-O-acetyl-3-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)- α -
 β -D- **706**
 3,4,6-Tri-O-benzoyl- α -D- **713**
 2,3,4-Tri-O-benzyl-6-O-trimethylsilyl- α -D- 705
 α -D-Glucopyranosylbromid)-uronat
 Methyl-(2,3-di-O-benzyl-4-O-chloracetyl- **697**

Glucopyranosylchlorid

2-O-Acetyl-6-O-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)-3,4-
 di-O-benzyl-D- **668**
 6-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D- **686**
 2,3-Di-O-acetyl-4,6-O-benzyliden- β -D- **679**
 6-O-Dichlormethyl- α -D- 672
 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-
 α -D- 651, 662, **663, 668, 672, 673**
 aus Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose/
 Chloroform/Titan(IV)-chlorid **680**
 β -D- **677, 682, 684, 687, 688**
 aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid/Silberchlorid **689**
 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-
 α -D- **681**
 aus Penta-O-benzoyl- β -D-glucopyranose/
 Dichlor-methoxy-methan/Zinkchlorid **683**
 β -D- 680

Glucopyranosylchlorid (Forts.)2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-2-chlor- β -D- **653**2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- **659, 676**-D- **659, 676**aus 1-O-Acetyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glucopyranose/Chlorwasserstoff **675**- β -D- **659, 661, 667, 669**aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose und 2,4,6-Trimethyl-pyridin/Methansulfonylchlorid **660**aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose/Zinkchlorid/Thionylchlorid **658**2,3,4,6-Tetra-O-methyl- α -D- **681**2,3,4,6-Tetra-O-methansulfonyl- α -D- **660, 661**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-benzyl- **681**- α -D- **681**- β -D- **688**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloroacetyl- β -D-aus 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose/Phosphor(V)-chlorid **682**2,3,6-Tri-O-benzyl- α -D-aus 2,3,6-Tri-O-benzyl-D-glucopyranose/Chlorwasserstoff **656, 657****Glucopyranosylchlorid)-uronat**Benzyl-(2,3,4-tri-O-benzyl- β -D- **659**Methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl- α -D- **669, 684**aus Methyl-1,2,3,4-tetra-O-acetyl-D-glucopyranuranat/Dibrom-methoxy-methan **719****Glucopyranosylfluorid** α -D **639**aus Fluorwasserstoff/Glucose **630, 631**2-O-Acetyl- β -D- **644**4-O-Acetyl-2,3,6-tris-O-(tert.-butyl-dimethylsilyl)-D- **646**3-O-Benzyl-4,6-O-benzyliden-2-O-methyl-D- **688**- α/β -aus Methyl-3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-mannopyranosid/Diethylamino-trifluor-sulfuran(IV) **639**3-O-Benzyl-6-O-(tert.-butyl-diphenyl-silyl)-2,4-di-O-methyl- β -D- **638**4,6-O-Benzyliden-D- **634**4,6-O-Benzyliden-3-O-(tert.-butyl-diphenylsilyl)-2-O-methyl- β -D- **638**1-Chlor-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- **648**2,3-Di-O-acetyl-4,6-O-benzyliden-D- **635**1-Fluor-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- **648**

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-

-D- **645, 649**- α -D- **632**- α/β -D-aus Silbertetrafluoroborat/2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylchlorid **649**- β -D- **639, 640, 648, 650**aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid und Kalium-hydrogen-difluorid **650**aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid/Silberfluorid **647**aus 2,3,4-Tri-O-acetyl-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose/Fluorwasserstoff **640**2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-D- **635**

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-

-D- **635, 645**- α -D- **632, 650**aus 1-O-Acetyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranose/Fluorwasserstoff/Pyridin-Komplex **642**aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose/Dimethylamino-trifluor-sulfuran(IV) **633**- β -D- **651**2,3,4,6-Tetra-O-(2,2-dimethyl-propanoyl)- α -D- **643**2,3,4,6-Tri-O-acetyl- α -D- **643**3,4,6-Tri-O-benzoyl-2-O-methyl- α -D- **643**2,3,6-Tri-O-benzyl- β -D- **648**3,4,6-Tri-O-benzyl- β -D- **648**3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-methyl-D- **638** **α -D-Glucopyranosyljodid**2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- **7254, 726, 727, 728**aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranose/Natriumjodid **724**

2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-

aus 1,2,3,4,6-Penta-O-benzoyl- β -D-glucopyranose/Jodwasserstoffsäure **727**2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- **728**aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose/1-Dimethylamino-1-jod-2-methyl-propen **725** **α -D-Glucopyranosyljodid)-uronat**Methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl- **725** **α -D-Glucosamin**1,3,4,6-Tetra-O-acetyl- ; -Hydrochlorid **674****Glucosid**Methyl- β - **780**Methyl-2,3,4,6-tetra-O-methyl- β -D- **789****Glucosylbromid**- α -D- **691**- β - **691****D-Glycerin**1-O-(2,3,5,6-Di-O-isopropyliden- β -D-glucopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- **771**1-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-

2,3-O-isopropyliden-

aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose/

2,3-O-Isopropyliden-1-O-trifluormethansulfonyl-glycerin/Natriumhydrid **771**1-O-(2,3,4-Tri-O-benzyl- α/β -D-mannopyranosyl)-2,3-O-isopropyliden- **771****L-Glycero- α -D-manno-heptopyranosyl-bromid**2-O-Acetyl-3,4,6,7-tetra-O-benzyl- **720****Glycofuranosylbromid** **699**

Glycopyranosid

Aryl-

- α - 821- β - 835(2,4-Dinitro-phenyl)- β -D- 832**Glycopyranosylbromid**2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D- 721

2-O-Benzoyl- 707

Glycopyranosylchlorid

6-O-Acetyl-D- 672

2,3,4-Tri-O-acetyl- α -D- 6732,3,4-Tri-O-acetyl-6-dichlormethyl- α -D- 673 **α -D-Glycopyranosylfluorid**

aus Stärke/Fluorwasserstoff 641

Glycosid

Alkyl- 782

- α - 787

Araalkyl- 782

Aryl-

 β - 821, 834, 842 β -D- 826

(1-Ethoxy-3-butenyl)- 753

(1-Ethoxy-ethyl)- 753

Methyl- β - 782, 791

Methyl-3-brom- 805

(Pentachlor-phenyl)- 820

Glycosylbromid 715

2-O-Acetyl- 705, 720

Glycosylchlorid

Poly-O-(chlorsulfonyl)- 658

Glycosylfluorid 630, 631, 647

2,3-ungesättigtes 628

Glycosylnitrate 729**H****Hexopyranosid**(2-Nitro-phenyl)- α -D- 822(4-Nitro-phenyl)- α -D- 822(4-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- 822**Hexopyranosylbromid 715** **α -D-Hexopyranosylchlorid**

Tri-O-acetyl-2-oximino- 654

I **β -D-Ido-2-heptulopyranosid)-uronat**

Methyl-(methyl-4,5-di-O-benzyl- 815

 α -L-Idopyranosylbromid)-uranat

Methyl-(2,4-di-O-acetyl-3-O-benzyl- 717

K**Ketose 647****L** **α -D-Lyxopyranosid**

Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl- 799

 α -D-Lyxopyranosylchlorid

2,3,4-Tri-O-acetyl- 679

M **α -D-Mannofuranose**

1-O-(Trichlor-acetimidyl)-2,3; 5,6-di-O-isopropyliden- 741

MannofuranosidAlkyl- β -D- 790(4-Brom-phenyl)-2,3; 5,6-di-O-isopropyliden- α/β -D-
aus 2,3; 5,6-Di-O-isopropyliden-D-manno-
furanose und 4-Brom-phenol/
Tributylphosphan 830(5-Cholesten-3 β -yl)-2,3; 5,6-di-O-isopropyliden- α -D- 9152,3; 5,6-Di-O-isopropyliden- α/β -D- 770Isopropyl-2,3; 5,6-di-O-isopropyliden- α -D- 775Methyl-2,3; 5,6-di-O-(ethylborandiyl)- β -D- 790Methyl-2,3; 5,6-di-O-isopropyliden-
-D- 769- α/β -D- 775(4-Nitro-phenyl)-2,3; 5,6-di-O-cyclohexyliden- β -D-
830Phenyl-2,3; 5,6-di-O-isopropyliden- α -D- 830**D-Mannofuranosylbromid**

2,3; 5,6-Di-O-isopropyliden- 698

 α -D-Mannofuranosylchlorid2,3; 5,6-Di-O-isopropyliden- 659, 661, 663, 667,
668**Mannofuranosylfluorid**- α - 633

2,3; 5,6-Di-O-isopropyliden-

-D- 634

- α -D- 632aus Diethoxycarbonyl-diazen/Triphenyl-
phosphan/2,3; 5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannofuranose 633aus Phenyl-2,3; 5,6-di-O-isopropyliden-1-
thio- α -D-mannofuranosid/Diethyl-
amino-trifluor-sulfuran(IV) 644 **α -D-Mannofuranosyljodid**

2,3; 5,6-Di-O-isopropyliden- 725

 β -D-Mannopyranose1-O-{N-(4-Chlor-phenyl)-bis-[4-chlor-phenyl]-
acetimidyl}-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- 742

3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-benzyloxy-ethyliden)- 731

Mannopyranosid

- β - 770
 Alkyl- β -D- 769
 Allyl- β -D- 770
 Allyl-2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D- 797
 Benzyl-6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D- 778
 (2,4-Dinitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D- 817
 Isopropyl-2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D- 797
 Methyl- α -D- 766, 809
 Methyl-2-acetoxymethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D- 802
 Methyl-2-O-acetyl-2,4,6-tri-O-benzyl- α/β -D- 797
 Methyl-2,3; 4,6-di-O-isopropyliden- α/β -D- 775
 Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D- 802
 - β -D- 815
 (4-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D- 838
 Methyl-3,4,6-tri-O-hexyl- β -D- 815

 α -D-Mannopyranosylbromid

2-O-Benzoyl-3,4,6-tri-O-benzyl- 720, 721
 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- 647, 709
 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-2-brom- 693
 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- 713

Mannopyranosylchlorid

2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D- 683
 aus 3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-(1-methoxy-ethyliden)- β -D-mannopyranose und Chlor-trimethyl-silan 685
 4-O-Benzyl-2,3,6-tri-O-methyl- α -D- 684
 2,4-Di-O-acetyl-3,6-di-O-benzyl- α -D- 667
 2,3; 4,6-Di-O-cyclohexyliden- α -D- 661
 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D- 689
 - β -D-
 aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosylbromid/Lithiumchlorid/Phosphorsäure-tris-[dimethylamid] 687
 2,4,6-Tri-O-benzyl- α -D- 671
 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-O-methansulfonyl- α -D- 661

Mannopyranosylfluorid

2,4-Di-O-acetyl-3,6-di-O-benzyl-D- 635
 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D- 647
 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D- 645
 3,4,6-Tri-O-benzyl- α -D- 634

 α -Mannosid

Methyl- 791

 α -Mannosylbromid 691**P****Pentofuranosylbromid** 715**Phosphonium**

Glycosyloxy-tris-[dimethylamino]- ; -chlorid 773

 β -D-Psicofuranosid

Methyl-4,6-di-O-benzyl- 815

Pyranosid

Allyl- α -D- 816
 Methyl- β -D- 771

R **α -L-Rhamnopyranosid**

Aryl- 835
 Methyl- 767
 (2,2,2-Trichlor-ethyl)-2,3,4-tri-O-acetyl-
 aus 1,2,3,5-Tetra-O-acetyl- α -L-rhamno-
 pyranose/2,2,2-Trichlor-ethanol/
 Trifluorboran 780

 α -L-Rhamnopyranosylbromid

2,3-Di-O-acetyl-4-O-benzyl- 718
 2,3,4-Tri-O-benzoyl- 709

Rhamnopyranosylchlorid

2-O-Acetyl-3,4-di-O-benzyl- α -D- 685
 3-O-Allyl-2-O-benzoyl-4-O-benzyl- α -L- 684

 α -L-Rhamnopyranosylfluorid

2,3,4-Tri-O-benzyl-
 aus 2,3,4-Tri-O-benzyl- α -L-rhamnopyranose/
 2-Fluor-1-methyl-pyridinium-(4-
 methyl-benzolsulfonat)/Triethylamin
 635

 α -D-Ribofuranose

3,5-Di-O-acetyl-1,2-O-(1-cyan-ethyliden)- 760
 3,5-Di-O-benzoyl-1,2-O-(α -benzyloxy-benzyliden)-
 731
 3,5-Di-O-benzoyl-1,2-O-(α -isopropoxy-benzyliden)-
 aus 2,3,5-Tri-O-benzoyl- β -D-ribofuranosyl-
 chlorid/Dimethylamino-diisopropoxy-
 methan 735, 736

Ribofuranosid 791

tert.-Butyl-2,3,5-tri-O-benzyl- α/β -D- 793
 Ethyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D- 789
 Isopropyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D- 778
 Methyl-
 α -D- 766
 β -D- 766
 Methyl-2,3,5-tri-O-benzoyl- β -D- 778
 (4-Nitro-phenyl)-2,3,5-tri-O-benzyl- β -D- 836
 Phenyl-2,3,5-tri-O-methyl-D- 817
 (2,2,2-Trichlor-ethyl)-2,3,5-tri-O-acetyl- β -D- 778

D-Ribofuranosylbromid

5-O-(4-Nitro-benzoyl)-2,3,-di-O-benzyl- 713
 2,3,5-Tri-O-acetyl- 723
 2,3,5-Tri-O-benzoyl- 709

 β -D-Ribofuranosylbromid)-uronat

Methyl-(2,3-O-benzyliden- 723

Ribofuranosylchlorid

2-O-Acetyl-3-O-allyl-5-O-benzyl- β -D- 685
 2,3-O-Isopropyliden-5-O-triphenylmethyl-D- 663
 2,3,5-Tri-O-acetyl-D- 657, 676

β -D-Ribofuranosylchlorid)-uronamid
N,N-Dimethyl-(2,3-di-O-benzyl- 686

Ribofuranosylfluorid
5-O-Benzyl-2,3-di-O-methyl-
aus 5-O-Benzyl-2,3-di-O-methyl-D-ribo-
furanose/1-Diethylamino-hexa-
fluor-propan 636
2,3,5-Tri-O-benzoyl-
-D- 634
- α -D/ β -D-
aus 2,3,5-Tri-O-benzoyl-D-ribofuranose/
Pyridinium-poly-(hydrogenfluorid) 631
- β -D- 643
2,3,5-Tri-O-benzyl-
-D- 632, 634, 636, 637, 645
- β -D- 651

α -D-Ribopyranose
3,4-Di-O-benzoyl-1,2-O-(1-benzyloxy-benzyl-
iden)- 731

Ribopyranosid
Benzyl- α -L- 761
Methyl-3-O-acetyl-2,4-O-(phenylborandiyl)- α -D-
790

α -D-Ribopyranosylbromid
2,3,5-Tri-O-acetyl- 695
2,3,4-Tri-O-benzoyl- 709

Ribopyranosylfluorid
2-O-Benzyl-3,4-O-isopropyliden- β -L- 638
2,3,4-Tri-O-benzoyl-D- 643
aus 1,2,3,4-Tetra-O-benzoyl- β -D-ribo-
pyranose/Fluorwasserstoff 642

S

L-Serin-allylester
O³-(2,3,4-Tri-O-benzyl- α -/ β -D-xylopyranosyl)-
N²-benzyloxycarbonyl-
aus 2,3,4-Tri-O-benzyl- α -D-xylopyranosyl-
fluorid/N-Benzyloxycarbonyl-L-serin-
allylester/Trifluorboran 792

α -D-Sorbofuranosid
Methyl-4,6-di-O-benzyl- 815

α -L-Sorbopyranosylchlorid
1,3,4,5-Tetra-O-acetyl- 678

L-Sorbosylchlorid 658

T

β -L-Tagato-pyranosid
Methyl-1,3,4,5-tetra-O-acetyl-3-chlormercuri-
801

β -D-Talopyranosid
(4-Nitro-phenyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- 822

Threofuranosid
 α -L- 813
Isopropyl-D- 813

L-Threonin
N²-(Benzyloxycarbonyl)-O³-(2,3,4,6-tetra-O-
benzyl- α / β -D-glucopyranosyl)- ; -methyl-
ester
aus N-Benzyloxycarbonyl-L-threonin-methyl-
ester und 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-
D-glucopyranose 772

X

β -D-Xylofuranosid
Cyclohexyl-3,5-di-O-benzyl-2-O-(methylthio-
carbonyl)- 812

D-Xylofuranosylbromid
2,3,5-Tri-O-benzoyl- 719

D-Xylofuranosylchlorid
2,3,5-Tri-O-benzoyl- 681

Xylopyranosid
Aryl- α -D- 833
(2,3-Dimethyl-phenyl)-2,3,4-tetra-O-acetyl- β -D-
819
(2,6-Dimethyl-phenyl)-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D- 836
Ethyl-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D- 786

α -D-Xylopyranosylbromid
2,3,4-Tri-O-acetyl- 719
(5S)-2,3,4-Tri-O-acetyl-5-methoxy- 709

β -D-Xylopyranosylchlorid
2,3,4-Tri-O-acetyl-5 α -brom- 684
2,3,4-Tri-O-chlorsulfonyl-
aus D-Xylose/Sulfurylchlorid 659

Z

Zucker
C-1-Chlor-fluor- 647

b) Anhydro-saccharide

1,2-Anhydro- α -D-glucopyranose
3,4,6-Tri-O-acetyl- 833

3,6-Anhydro- β -D-glucopyranosylfluorid
2,4-Di-O-benzyl- 634

2,6-Anhydro-glycosylfluorid 640

1,5-Anhydro-D-hex-1-enitol
2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- 822

1,5-Anhydro-D-lyxo-1-hexenitol
2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- 822

2,6-Anhydro- β -D-mannopyranosylfluorid 640

c) Anhydro-didesoxy-saccharide**2,6-Anhydro-3,5-di-desoxy-D-arabino-L-talo-nonat**

Methyl-5-acetamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,3-difluor- 628

d) Desoxy-saccharide **α) Mono-desoxy-saccharide****2-Desoxy-aldose**

2-Fluor- 629

6-Desoxy- β -D-allo-furanosylbromid

2,3,5-Tri-O-[4-nitro-benzoyl]- 700

2-Desoxy- α -D-altro-pyranosid

Methyl-4,6-O-benzyliden-2-jodo- 803

2-Desoxy-D-arabino-furanosylbromid

3-O-Acetyl-2-azido-5-O-benzoyl- 718

2-Desoxy- α -D-arabino-hexofuranosylbromid

5,6-O-Carbonylen-3-O-(4-nitro-benzoyl)- 700

2-Desoxy- β -D-arabino-hexopyranose

1-O-(N-Methyl-acetimidyl)-3,4,6-tri-O-(4-nitro-benzoyl)- 739

2-Desoxy-arabino-hexopyranosid(2,4-Dinitro-phenyl)-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D- 841(2-Nitro-phenyl)-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-
aus Di-O-methyl-S-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-di
thiophosphat und Amberlyst A-26-2-Nitro-
phenolat 841**2-Desoxy-arabino-hexopyranosylbromid**

3,4,6-Tri-O-acetyl- 690

-D- 690

- α -D-aus 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-
D-arabino-hexopyranose/Brom-
trimethyl-silan 7183,4,6-Tri-O-benzyl- α -D- 703**2-Desoxy- α -D-arabino-hexopyranosylchlorid**

3,4,6-Tri-O-acetyl-2,2-dichlor- 653

3,4,6-Tri-O-benzyl- 652

2-Desoxy-arabino-hexopyranosylfluorid

3,4,6-Tri-O-acetyl- 645

-D- 645

- α -D- 646

3,4,6-Tri-O-benzyl-D- 643

2-Desoxy-D-arabino-hexose

2,2-Difluor- 630

2-Desoxy- α -D-arabino-pyranosid

Benzyl- 767

Methyl- 799

Methyl-2-acetoxymethyl-3,4-di-O-acetyl- 801

2-Desoxy- β -D-arabino-pyranosylchlorid

3,4-Di-O-acetyl-2-nitroso- 655

2-Desoxy- α -L-fuco-pyranosylchlorid

3,4-Di-O-acetyl-2-nitroso- 655

2-Desoxy-L-fucosid

Trifluormethyl-2-fluor- 630

2-Desoxy-L-fucosylfluorid

2-Fluor- 630

2-Desoxy-D-furanosylchlorid

2-Nitroso- 656

2-Desoxy-galactofuranosidMethyl-2-acetamino- α/β -D- 768**6-Desoxy- β -D-galactofuranosylbromid**

2,3,5-Tri-O-benzoyl-6-brom- 700

2-Desoxy- α -D-galactopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol

2-Methyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl- 748

2-Desoxy-galactopyranose3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O,N-ethyliden-2-amino- α -D- 748aus 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-acetyl-amino-
2-desoxy- β -D-galactopyranose/
Eisen(III)-chlorid 7471-O-(Trichlor-acetimidyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-
2-azido- β -D-aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy-
D-galactopyranose und Trichloraceto-
nitril 741**2-Desoxy- α -D-galactopyranose)-4,5-dihydro-1,3-oxazol**

2-Methyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-

aus 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-acetyl-amino-
2-desoxy- β -D-galactopyranose/
Eisen(III)-chlorid 747**2-Desoxy-galactopyranosid**[4-(2-tert.-Butyloxycarbonyl-ethenyl)-phenyl]-
3,4,6-tri-O-acetyl-2-azido- α -D- 822Methyl-2-acetamino- α -D- 768Methyl-2-azido- β -D-aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy-
 α -D-galactopyranosylnitrat/Methanol/
Natrium 781Trifluormethyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-fluor-
 α -D- 630**2-Desoxy-galactopyranosylbromid**6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl- α -D- 707,
714, 7173,4,6-Tri-O-acetyl-2-brom- α -D- 693

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-phthalimido-D- 717

2-Desoxy- α -D-galactopyranosylchlorid

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-chlor- 653

- 1-Desoxy- α -D-galactopyranosylchlorid**-uronat
Methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl-
aus Methyl-(methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-
 α -D-galactopyranosid)-uronat/
Zinkchlorid/Dichlor-methoxy-methan
670, 671
- 2-Desoxy- α -D-galactopyranosylfluorid**
3,4,6-Tri-O-acetyl-2-fluor- 630
- 2-Desoxy- α -D-galactopyranosyljodid**
3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy-
 α -D-galactopyranosylnitrat/Lithiumjodid
729
- 2-Desoxy- α -D-galactopyranosylnitrat**
3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido- 729
- 2-Desoxy- α -D-galactopyranosyl**-L-serin
3-O-(2-Azido-3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden
-...)-N-(9-fluorenylmethoxycarbonyl- ;
-(2-oxo-2-phenyl-ethylester) 1011
3-O-(2-Azido-4,6-O-benzyliden-...)-
N-benzylloxycarbonyl- ; -benzylether 1013
3-O-(2-Azido-3,4,6-tri-O-benzyl-...)-
N-benzylloxycarbonyl- ; -benzylester
aus Ethyl-2-azido-2,4,6-tri-O-benzyl-
2-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranosid/N-
Benzylloxycarbonyl-L-serin-benzylester
und Trifluormethansulfonsäure-
trimethylsilylester 1014
3-O-(3,4,6-Triacetyl-2-azido-...)-
N-benzylloxycarbonyl- ; -benzylester 1007, 1014
- 2-Desoxy- α / β -glucofuranosid**
Ethyl-2-brom-5,6-O-isopropyliden- 805
- 2-Desoxy- α -D-glucopyranol**-4,5-dihydro-
1,3-oxazol
2-Methyl-4,5-[3-O-acetyl-4,6-di-O-benzyl- 748
2-Methyl-4,5-[6-O-acetyl-3,4-di-O-benzyl- 746
2-Methyl-4,5-[4,6-di-O-acetyl-3-O-(1-methoxy-
carbonyl-ethyl)- 750
2-Methyl-4,5-[3,4,6-tri-O-acetyl- 744, 748, 751
aus 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-acetyl-amino-2-
desoxy- β -D-glucopyranose/Trifluor-
methansulfonsäure-trimethylester
749
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-acetyl-amino-2-desoxy-
 α -D-glucopyranosylchlorid/Tetraethyl-
ammoniumchlorid 745
2-(4-Nitro-phenyl)-4,5-[3,4,6-tri-O-acetyl-
aus 2,4,6-Trimethyl-pyridin/
3,4,6-Tri-O-acetyl-2-(4-nitro-benzoyl-
amino)-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl-
chlorid/Silbernitrat 744
2-Phenyl-4,5-[3,4,6-tri-O-acetyl- 744, 745, 748, 751
aus 2-Benzoylamino-2-desoxy-D-glucose/
Acetanhydrid/Zinkchlorid 747
- 2-Desoxy-glucopyranose**
3-O-Acetyl-4,5-di-O-benzyl-1,2-O,N-ethyliden-
2-amino- α -D- 748
6-O-Acetyl-3,4-di-O-benzyl-1,2-O,N-ethyliden-2-
amino- α -D- 746
4,6-Di-O-acetyl-1,2-O,N-ethyliden-3-O-(1-
methoxycarbonyl-ethyl)-2-amino- α -D- 750
1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-amino- α -D- ;
-Hydrochlorid 708
3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O,N-benzyliden-2-amino-
 α -D- 744, 745, 748, 750, 751
aus 2-Benzoylamino-2-desoxy-D-glucose/
Acetanhydrid/Zinkchlorid 747
3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O,N-ethyliden-2-amino- α -D-
744, 748, 751
aus 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-acetyl-amino-2-
desoxy- β -D-glucopyranose/Trifluor-
methansulfonsäure-trimethylsilylester 749
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-acetyl-amino-2-desoxy-
 α -D-glucopyranosylchlorid/Tetraethyl-
ammoniumchlorid 745
3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O,N-(4-nitro-benzyliden)-
2-amino- α -D-
aus Silbernitrat/2,4,6-Trimethyl-pyridin/
3,4,6-Tri-O-acetyl-2-(4-nitro-
benzoylamino)-2-desoxy- α -D-
glucopyranosylchlorid 744
3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-O,N-ethyliden-2-amino-
aus Allyl-2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-benzyl-2-
desoxy- β -D-glucopyranosid/Kalium-
tert.-butanolat/Quecksilberchlorid 751
1-O-(Trichlor-acetimidyl)-3,4,6-tri-O-benzyl-
2-azido- α -D- 741
1-O-(Trichlor-acetimidyl)-3,4,6-tri-O-acetyl- ;
-2-phthalimido- β -D- 741
1-O-(Trichlor-acetimidyl)-3,4,6-tri-O-benzyl- ;
-2-phenylthio- α -D- 741
- 2-Desoxy- α -D-glucopyranose**-4,5-di-
hydro-1,3-oxazol
2-Methyl-4,5-(3,4,6-tri-O-benzyl-
aus Allyl-2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-benzyl-
2-desoxy- β -D-glucopyranosid/
Kalium-tert.-butanolat/Quecksilber-
chlorid 751
- 2-Desoxy-glucopyranosid**
Aryl-2-amino- α -D- 828
Benzyl-2-acetyl-amino- α / β -D- 766
Benzyl-2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl- α / β - 810
Cyclohexyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-jod-
- α -D- 814
- β -D- 803, 844
Cyclopentyl-2-acetoxymercuri-3,4,6-O-tri-
acetyl- β -D- 802
Ethyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-nitro- 799
[4-(2-Ethoxycarbonyl-ethenyl)-phenyl]-3,4,6-
tri-O-acetyl-2-azido- α -D- 829
(4-Fluor-phenyl)-2-acetamino-3,4,6-tri-O-
acetyl- β -D- 825
Methyl-2-acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-
aus 2-Acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl-2-
desoxy- α -D-glucopyranosylchlorid/
Silbercarbonat/Calciumsulfat 784
Methyl-2-acetoxymercuri-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-
800
Methyl-2-amino- 768
Methyl-2-jodo- β -D-
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal/
Methanol/2,4,6-Trimethyl-pyridin
803

2-Desoxy-glucopyranosid (Forts.)(4-Methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxy)-2-acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D- **821**Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-benzoylamino- β -D-aus 2-Phenyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol und Methanol **798**Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-brom- β -D- **802**Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-chlormercuri- β -D-aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal/Quecksilber(II)-acetat **801**Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-perchloratomercuri- β -D- **802**(4-Nitro-phenyl)-2-acetamino-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-aus 2-Acetamino-2-desoxy-D-glucopyranose/Acetylchlorid **821**(4-Nitro-phenyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-; -2-(4-nitro-benzoylamino)- β -D-aus 2-(4-Nitro-phenyl)-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-D-glucopyrano)-1,3-oxazol/4-Nitro-phenol/4-Methyl-benzolsulfonsäure **840**(4-Nitro-phenyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-2-(phthalimido-acetamino)- β -D- **822**Phenyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-acetylamino- β -D- **819**Phenyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-fluor- β -D- **827**3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O,N-benzyliden-2-amino- α -D- **751**Trifluormethyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-fluor- α -D- **630****2-Desoxy-glucopyranosylbromid**6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl- α -D- **714**, **717**3-O-(3-Benzoyloxy-tetradecanoyl)-4-O-diphenoxyphosphoryl-6-O-(2,2,2-trichlor-ethoxy-carbonyl)-2-(2,2,2-trichlor-ethylamin)- α -D- **697**

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-amino-6-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)-

-D- **710**- α -/ β -D- **711**3,6-Di-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl- α -D-aus 1,3,6-Tri-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-desoxy-D-glucopyranose/Titan(IV)-chlorid **716**2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-2-brom- β -D- **693**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-acetylamino- α -D-aus Tetra-O-acetyl-2-acetylamino-2-desoxy-D-glucopyranose/Bromwasserstoff **710**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-(allyloxy-carbonylamino)- α -D- **711**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-benzoylamino- α -D- **711**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-brom- α -D-aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal/Tetrachlormethan/Brom **692**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-phthalimido- β -D- **697**- β -D- **710**, **723**aus (4-Methoxy-benzyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid/N-Brom-succinimid **702**aus 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranose/Bromwasserstoff **710**3,4,6-Tri-O-benzoyl-2-(2,2-dichlor-propanoyl-amino)- α -D- **711**3,4,6-Tri-O-benzyl-2-brom- α -/ β - **693****6-Desoxy- α -D-glucopyranosylbromid**2,3,4-Tri-O-acetyl-6-brom- **707****2-Desoxy-glucopyranosylchlorid**2-Acetylamino-3,4,6-tri-O-benzyl- **663**-D- **663**- α -D- **665**6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl- α -D- **688**4-O-Acetyl-3,6-di-O-benzyl-2-phthalimido-D- **668**O-Acyl-2-acylamino-2-desoxy-D- **674**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-acetylamino- β -D- **674**, **681**- α -D- **664**, **686**aus 2-Acetylamino-2-desoxy-D-glucose/Acetylchlorid **664**aus 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-acetylamino-2-desoxy- β -D-glucopyranose/Chlorwasserstoff **675**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-benzoylamino- α -D- **678**

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-chlor-

 α -D-aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal/Chlor **652** β -D- **652**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-jod- β -D- **654**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-(4-nitro-benzoylamino)- α -D- **665**

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-nitroso- (dimer)

- α -D-aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal/Essigsäure-ethylester/Nitrosylchlorid **654**, **939**, **1016**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-phthalimido- α -D- **665**, **688**3,4,6-Tri-O-benzyl-2-chlor- α -D- **653****2-Desoxy- α -D-glucopyranosylchlorid)-uronat**Methyl-(3,4-di-O-acetyl-2-nitroso- **655****2-Desoxy-glucopyranosylfluorid**2-Fluor- **628**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-chlor-D- **649**

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-fluor-

- α -D-- β -D- **634**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-(4-methyl-benzol-sulfonylamino)-D- **637****6-Desoxy-D-glucopyranosylfluorid**2,3,4-Tri-O-benzyl-6-fluor- **634****2-Desoxy- β -D-glucopyranosyljodid**3,4,6-Tri-O-acetyl-2-phthalimido- **727****2-Desoxy-glucosid**Allyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-acetylamino- β -D- **779**Benzyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido- β -D- **779**(2,2,2-Trichlor-ethyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido- β -D- **779**

6-Desoxy- α -D-glucosylbromid

6-Brom- 704
2,3,4-Tri-O-acetyl-6-brom- 704

2-Desoxy-glycopyranosylbromid

2-Brom- 719

2-Desoxy-glycopyranosylfluorid

2-Chlor- 629

2-Desoxy-glycosid

2-Acetoxymercuri- 800
Alkyl-2-mercuri- 800
1,2-*trans*-2-Amino- 796
Aryl- 842
2-Nitro- 799

2-Desoxy-glycosylbromid 690, 716

2-Azido- 722
2-Brom- 691, 701
2-Brom-3-O-formyl- 701

2-Desoxy-glycosylchlorid 651

2-Chlor- 652

2-Desoxy-glycosylfluorid 627

O-Acyl-2-nitro- 629
2-Phenylthio- 644

Desoxy-glycosyljodid 727**2,3-Desoxy- α/β -D-erythro-2-hexenopyranosid**

Methyl-4,6-di-O-acetyl- 807

2-Desoxy-hexopyranosid

- α -D- 834
Aryl- β -D- 841
Cyclohexyl- α -D- 814
Methyl-2-amino-D- 767

2-Desoxy-threo-hexopyranosid

Cyclohexyl-3,4,6-tri-O-benzyl- 814

2-Desoxy- α -D-hexopyranosylchlorid

Tri-O-acetyl-2-oximino- 654

5-Desoxy- α -L-lyxo-furanosylbromid

2,3-O-Carbonylen-3-(1,3-dithian-2-yl)-
700

5-Desoxy- β -L-lyxo-furanosylchlorid

2,3-O-Benzyliden-3-(1,3-dithian-2-yl)- 657

2-Desoxy-lyxo-hexopyranosid

(4-Nitro-phenyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-
- α -D- 827
- β -D- 842

Phenyl-3,4,6-tri-O-acetyl- β -D-

aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-galactal/
4-Methyl-benzolsulfonsäure 843

2-Desoxy- α -D-lyxo-hexopyranosylbromid

3,4-O-Carbonylen ; -6-O-(4-nitro-benzoyl)-
aus Methyl-3,4-O-carbonylen-2-desoxy-6-O-
(4-nitro-benzoyl)- α -D-lyxo-hexo-
pyranosid/Bromwasserstoff 699

2-Desoxy- α -D-lyxo-hexopyranosyljodid

3,4,6-Tri-O-acetyl-
aus 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-D-lyxo-
hexopyranose/Jod-trimethyl-silan
728

2-Desoxy- α -D-lyxopyranosid

Methyl-
aus D-Galactal und Chlorwasserstoff
799

2-Desoxy-D-manno-furanosylbromid

3,5,6-Tri-O-acetyl-2-ethylthio- 723

6-Desoxy- α -D-manno-furanosylbromid

5-O-Acetyl-6-brom-2,3-O-isopropyliden- 694

5-Desoxy- α -D-manno-furanosylchlorid

2,3-O-Isopropyliden-6-O-(methoxy-methyl)-
aus 5-Desoxy-2,3-O-isopropyliden-6-
methoxymethyl-D-mannofuranose/
Triphenylphosphan 662

**3-Desoxy- α -D-manno-2-octulopyranosylbromid)-
onat**

Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl- 718

**3-Desoxy-manno-2-octulopyranosylfluorid)-
onat**

Methyl-(4,5,7,8-di-O-isopropyliden- β -D- 636, 645
Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-D- 635

**2-Desoxy- β -D-mannopyrano)-4,5-di-
hydro-1,3-oxazol**

2-Methyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl- 744, 746, 749

2-Desoxy- α -D-mannopyranose

3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O,N-ethylidin-2-amino-
-D- 744
- α -D- 746
- β -D- 749

2-Desoxy-mannopyranosid

Alkyl-2-brom- α -D- 804
Allyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-azido-
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -
D-mannopyranosylbromid/Allylalkohol/
Quecksilber (II)-bromid 1018
Cyclohexyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-jod-
- α -D- 802, 814
- β -D- 814
Isopropyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-brom- α -D-
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal/
2-Propanol/N-Brom-succinimid 804
Methyl-2-acetoxymercuri- α -D- 800
Methyl-2-jod- α -D-
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal/
Methanol/2,4,6-Trimethyl-pyridin 803
Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-brom- α -D- 802
Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-halogen- α -D-
802
Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-perchloratylmercuri- α -
D- 802
Phenyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-acetyl-amino- α -D- 838
Trifluormethyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-fluor- 630

2-Desoxy- α -D-mannopyranosylbromid

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido- 717

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-brom-

aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal/
Tetrachlormethan/Brom 692

3,4,6-Tri-O-benzyl-2-brom- 693

3-Desoxy- α -D-mannopyranosylbromid

2,4,6-Tri-O-acetyl-3-acetyl-amino- 723

2-Desoxy-mannopyranosylchlorid

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-chlor-

- α -D- 652, 653- β -D- 6522,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-2-chlor- α -D- 653**3-Desoxy- α -D-mannopyranosylchlorid**

2,4,6-Tri-O-acetyl-3-acetyl-amino- 686

2-Desoxy-mannopyranosylfluorid4,6-O-Benzyliden-3-O-(tert.-butyl-dimethyl-
silyl)-2-phenylthio- α -D- 6442-Fluor- β -D- 6283,4,6-Tri-O-acetyl-2-brom- α -D- 6293,4,6-Tri-O-acetyl-2-fluor- β -D- 630**2-Desoxy- α -D-mannopyranosyl)-
glycerin**

2-O-(2-Acetyl-amino-3,4,6-tri-O-ace-

tyl-...)-1,3-O-benzyliden-

aus 2-Methyl-4,5-(3,4,6-tri-O-

acetyl- β -D-mannopyrano)-4,5-dihydro-1,3-oxazol/*cis*-

1,3-O-benzyliden-glycerin 1019

**2-Desoxy- α -D-erythro-pento-
furanosylchlorid**

3,4-Di-O-(4-methyl-benzoyl)- 671

2-Desoxy-pentopyranosylbromid

3,4-Di-O-acetyl-D-erythro- 691

3,4-Di-O-benzoyl- 691

2-Desoxy-D-threo-pentopyranosylbromid

3,4-Di-O-acetyl- 700

5-Desoxy- β -D-ribofuranosid

Benzyl-3-hydroxymethyl- 810

**2-Desoxy- α -D-ribo-hexofuranosyl-
chlorid**

3,5,6-Tri-O-(4-nitro-benzoyl)- 671

2-Desoxy- α -D-ribo-hexopyranosid

Cholesterin-4,6-di-O-acetyl-3-O-methyl- 1038

6-Desoxy- β -D-ribo-hexopyranosid(Digitoxigenin-3-yl)-4-O-(4-methoxy-benzoyl)-3-O-
methylaminocarbonyl- 1041**2-Desoxy-D-ribo-hexopyranosylfluorid**

3,6-Di-O-acyl- 627

2-Desoxy- β -D-ribopyranosidMethyl-2-acetoxymethyl-3,4-di-O-acetyl-
801**2-Desoxy- α -D-talopyranosylbromid**

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-brom- 693

2-Desoxy- α -D-talopyranosylchlorid

3,4,6-Tri-O-acetyl-2-jod- 654

2-Desoxy- α -D-xylohexopyranose

Phenyl-3,4,6-tri-O-acetyl- 836

2-Desoxy-zucker

2-Brom- 691

2-Chlor- 652

 β) Didesoxy-saccharide**2,3-Didesoxy- α -D-altro-pyranosylchlorid**

4,6-Di-O-acetyl-2-nitroso- 655

2,6-Didesoxy-D-altro-pyranosylfluorid

2-Azido-3,4-O-isopropyliden- 646

**2,6-Didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl-
bromid**

4-O-Benzoyl-3-O-benzyl- 695

**3,6-Didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl-
chlorid**

2,4-Di-O-benzoyl- 672

**6,8-Didesoxy- β -D-erythro-D-galacto-
octapyranosylbromid**

2,3,4,7-Tetra-O-acetyl-6-acetamino- 723

2,6-Didesoxy- β -L-galactopyranosid

Allyl-2-azido- 781

4,6-Didesoxy- α -D-galactopyranosylbromid

2,3-Di-O-acetyl-4-azido- 717

**2,5-Didesoxy- β -D-erythro-L-glucopyranosyl-
nonulopyranosyl)-onit**Methyl-(4,7,8,9-tetra-O-acetyl-5-acetyl-amino-
2-chlor- 673Methyl-(4,7,8,9-tetra-O-acetyl-5-acetyl-amino-
2,3-difluor- 628Methyl-(4,7,8,9-tetra-O-acetyl-5-acetyl-amino-
-2-fluor- 640**2,6-Didesoxy- β -L-glucopyranosylbromid**

3,4-Di-O-acetyl-2-brom- 693

2,6-Didesoxy-glucopyranosylchlorid3,4-Di-O-acetyl-2-chlor- α -L- 6533,4-Di-O-acetyl-2-nitroso- α -D- 655**2,3-Didesoxy-glycosylbromid**

3-Brom- 690

2,3-Didesoxy-glyosylchlorid

3-Chlor- 652

2,3-Didesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosid

Ethyl-4,6-di-O-acetyl-

aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal

Ethanol/Trifluorboran 806, 807

- 2,3-Didesoxy-D-erythro-hex-2-eno-pyranosylfluorid**
4,6-Di-O-acetyl- 627
- 3,4-Didesoxy-hex-3-enopyranosylulosefluoride** 628
- 2,3-Didesoxy- α -D-erythro-hexopyranosid**
(4-Nitro-phenyl)-4,6-di-O-acetyl-
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-D-glucal und
4-Nitro-phenol 843
- 2,6-Didesoxy-D-hexopyranosylbromid**
3,4-Di-O-(4-nitro-benzoyl)- 713
- 3,6-Didesoxy- α -D-hexopyranosylbromid**
2,4-Di-O-benzyl- 702
- 2,6-Didesoxy- α -L-lyxo-hexopyranosid**
{3-(tert.-Butyl-dimethyl-silyl)-2-ethyl-1-O-[2-
(2,2-dimethyl-propionyloxy)-ethyl]-butyl}-3,4-
di-O-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)- 1024
- 2,6-Didesoxy- α -D-lyxo-hexopyranosylbromid**
3,4-Di-O-acetyl-
aus Methyl-3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy-
 α -D-lyxo-hexopyranosid/Brom-
trimethyl-silan 702
- 2,4-Didesoxy- α -L-lyxo-pyranosylbromid**
2-Azido-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-
3-O-methansulfonyl- 703
- 2,6-Didesoxy- β -L-mannopyranosylbromid**
3,4-Di-O-acetyl-2-brom- 693
- 2,6-Didesoxy- β -L-mannopyranosylchlorid**
3,4-Di-O-acetyl-2-chlor- 653
- 2,3-Didesoxy- β -neuraminsäure**
N-Acetyl-2,3-dibrom- ; -methylester 691
- 3,4-Didesoxy- α -D-erythro-pentopyranosid**
Methyl-2-brom-4-O-methyl- 805
- 2,3-Didesoxy-D-threo-pentopyranosylbromid**
4-O-Acetyl-3-brom- 691
- 2,6-Didesoxy- α -D-ribo-hexopyranosid**
(1-Isopropyl-2-methyl-propyl)- 1040
- 3 β -(2,6-Didesoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl)-5 β -
cardio-enolat**
-14 β -hydroxy- 1025
- 2,6-Didesoxy-ribo-hexopyranosylchlorid**
3,4-Di-O-benzoyl-
- α -D- 657
- α -L- 667
3,4-Di-O-(4-nitro-benzoyl)- 676
- 3,6-Didesoxy- α -D-xylo-hexopyranosyl-
chlorid**
2,4-Di-O-benzyl-
aus Methyl-2,4-di-O-benzyl-3,6-didesoxy-
 β -D-xylohexopyranosid/Chlorwasser-
stoff 669, 670
- γ) Tridesoxy-saccharide**
- 2,3,6-Tridesoxy- α -D-arabino-hexo-
pyranosyljodid**
4-O-Acetyl-3-jod 726
- 2,3,5-Tridesoxy-D-erythro-L-gluco-2-
nonulopyranos)-onat**
Methyl-(5-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-O-benzyl-2-
chlor-3-phenylthio- 663
Methyl-(5-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-O-benzyl-
2-fluor-3-phenylselenyl- 635
- 2,3,6-Tridesoxy- α -D-glucopyranosyl-
chlorid**
4-O-Acetyl-6-azido-2-nitroso- 655
- 2,3,5-Tridesoxy-D-glycero-galacto-
2-nonulopyranos)-onat**
Methyl-(5-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-
brom- β -D- 718
Methyl-(5-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-
2-chlor- 665, 681
-D- 678
- β -D- 645, 649
Methyl-(5-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-
2-fluor- β -D- 645, 649
Methyl-(5-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-
O-benzyl-2-brom- 698
- 2,3,6-Tridesoxy-glycopyranosyljodid**
3-Jod- 725
- 2,3,6-Tridesoxy- α -L-lyxohexopyranosid**
Benzyl-3-trifluoracetamino-
aus Methyl-2,3,6-tridesoxy-3-trifluoracet-
amino- β -L-lyxo-hexopyranosid/
4-Methyl-benzolsulfonsäure 810
- 2,3,5-Tridesoxy- β -D-erythro-L-manno-
2-nonulopyranos)-onat**
Methyl-(5-acetamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-
2,3-dibrom- 693
- 2,3,6-Tridesoxy- α -L-ribohexopyranosid**
Cyclohexyl-4-amino-5-O-(4-nitro-benzoyl)-4-O-tri-
fluoracetamino- 778
- 2,3,6-Tridesoxy- α -D-ribohexopyranosyl-
jodid**
6-Azido-4-O-benzoyl-2-fluor-
aus 6-Azido-4-O-benzoyl-2,3,6-tridesoxy-2-
fluor- α -D-ribo-hexopyranosylbromid/
Natriumjodid 728
- 3,4,6-Tridesoxy- β -D-xylohexopyranosid**
(3 β -Cholestanyl)-3-dimethylamino-2-O-methoxy-
carbonyl- 867
Cyclohexyl-3-dimethylamino-2-O-methoxy-
carbonyl- 793

II. Disaccharide

a) allgemein

A

α -D-Arabino-furanosyl)- α -D-arabinofuranosid
Benzyl-2,3-di-O-benzyl-5-O-(2,3,5-tri-O-benzoyl-
955

D-Arabino-furanosyl)- β -O-fructopyranose
3-O-(2,3,5-Tri-O-benzyl-...)-1,2;4,5-di-O-isopropyliden- 924

α -D-Arabino-hexopyranosyl)- α -D-glucufuranose
3-O-(2-Acetoximino-3,4,6-tri-O-acetyl-...)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden-
aus 3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-hydroximino- α -D-arabino-hexopyranosyl)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucufuranose/Acetanhydrid/Pyridin 1017
3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-hydroximino-...)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden-
aus 1,2;5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucufuranose und dimerem 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-nitroso- α -D-glucopyranosylchlorid 1016

D

Disaccharidbromide 704

F

α -D-Fructopyranosyl)- β -D-glucopyranose
1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-(1,3,4,6-tetra-O-benzoyl- 956

α -L-Fucopyranosyl)- α -D-galactopyranose
1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-(2,3,4-tri-O-benzyl-
aus 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranose/Tetraethylammoniumbromid/2,3,4-Tri-O-benzyl- α -L-fucopyranosyl-bromid 909

α -L-Fucopyranosyl)- β -D-galactopyranosid
Benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- 910

G

β -D-Galactofuranosyl)-galactofuranosid
Allyl-2,3,6-tri-O-benzyl-5-O-(2,3,5,6-tetra-O-acetyl-...)- α -D- 861
Benzyl-2,3-di-O-acetyl-6-O-benzoyl-5-O-(2,3,5,6-tetra-O-acetyl-...)-D- 875
Methyl-2,3-di-O-benzoyl-5-O-(2,3,6-tri-O-benzoyl-5-O-chloroacetyl-...)-6-O-(2,2-dimethylpropanoyl)- β -D- 887

β -D-Galactopyranosid)- α -L-rhamnopyranosid
Methyl-4-O-(methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-...)-2,3-O-isopropyliden- 878

β -D-Galactopyranosyl)- α -D-galactofuranose
3-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-...)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- 854

Galactopyranosyl)-galactopyranose
1-O-Acetyl-2,4,6-tri-O-benzoyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-...)- β -D- 854
1,2;3,4-Di-O-isopropyliden-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)- α -D- 876
6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- β -D-...)-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D- 889
6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-levulinoyl- β -D-...)-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D- 862

Galactopyranosyl)-galactopyranosid
Benzyl-6-O-(2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl-...- β -D-...)-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D- 977
Benzyl-4-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-2,6-di-O-benzyl- β -D- 871
Benzyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- β -D-... 926
Methyl-6-O-(2-O-benzoyl-3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-...)-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-...
aus 2-O-Benzoyl-3,4,6-tri-O-benzyl-1-O-(4-methyl)-benzolsulfonyl-D-glucopyranose/Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-galactopyranosid 872
Methyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-2,4,6-tri-O-benzyl- β -D-... 888
Methyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- β -D-... 934
Methyl-2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-(2,3,4-tri-O-benzoyl-6-O-bromacetyl- β -D-...)- β -D- 871
(2,2,2-Trichlor-ethyl)-3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- α -D- 908

Galactopyranosyl)-glucufuranose
1,2;5,6-Di-O-isopropyliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-...)- α -D-
aus 3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-oximino-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)-1,2;5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucufuranose 939
1,2;5,6-Di-O-isopropyliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α / β -D-...)- α -D- 936

Galactopyranosyl)-glucopyranosid
Benzyl-2-O-benzyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)-4,6-O-benzyliden- β -D- 934
Benzyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-6-O-benzyl-3,4-O-isopropyliden- β -D- 887
Benzyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- β -D- 933
8-Ethoxycarbonyloctyl)-2,3,6-tri-O-acetyl-4-O-(tetra-O-acetyl- β -D-...)- β -D-
aus 3,6-Di-O-acetyl-4-O-(tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl-1,2-O-[1-(8-methoxycarbonyloctyl)-ethyliden]- α -D-glucopyranose/Zink(IV)-chlorid 796
Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- α -D- 920
aus O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)-trichloracetimidat und Methyl-

2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid/
Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilyl-
ester **928**

Phenyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-
benzyl- α / β -...)- α -D- **929**

β -D-Galactopyranosyl)- α -D-glucopyranosylbromid
2,3,6-Tri-O-benzyl-4-O-(2,3-di-O-acetyl-4,6-O-
isopropyliden- **698**

α -D-Galactopyranosyl)-D-glucopyranosylfluorid
2,3-Di-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-...)-
6-O-methyl- **638**

Galactopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid

Benzyl-4-O-(6-O-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-...)-2,3-O-
isopropyliden- **910**

Methyl-4-O-(3-O-acetyl-2,4,6-tri-O-benzyl- α / β -D-
...)-2,3-O-isopropyliden- **933**

Methyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-2,3-O-
isopropyliden- **878**

(2,2,2-Trichlor-ethyl)-2,3-O-isopropyliden-4-O-
(6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α / β -D- **908**

(2,2,2-Trichlor-ethyl)2,3-O-isopropyliden-4-O-
(3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-galacto-
pyranosyl-bromid/Tetraethyl-ammonium-
bromid/(2,2,2-Trichlor-ethyl)-2,3-O-iso-
propyliden- α -L-rhamnopyranosid/
Silbercarbonat **904**

aus (2,2,2-Trichlor-ethyl)-2,3-O-isopropyliden-
 α -L-rhamnopyranosid/Quecksilber(II)-
bromid/3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -
D-galactopyranosyl-bromid **906**

α -D-Galactopyranosyl)-1-thio- β -D-glucopyranosid
Methyl-2-O-benzyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-
benzyl- **933**

β -Gentiobiose

Octa-O-acetyl-
aus 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose/
Silberoxid/Dricrite **850**

α -D-Glucopyranosyl)- β -D-fructofuranosid
(3,4,6-Tri-O-acetyl-...)-1,3,4,6-tetra-O-acetyl- **918**

β -D-Glucopyranosyl)- α -L-fucopyranosid

Allyl-2,4-di-O-benzyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-
859

Glucopyranosyl]-galactopyranose

6-O-[1-O-Benzyl-3,4,6-tri-O-(4-nitro-benzoyl)- α -D-
...]-1,2,3,4-diisopropyliden- α -D- **907**

1,2,3,4-Di-O-isopropyliden-6-O-[2,3,4,6-tetra-O-
acetyl- β -D-...]- α -D- **867**

aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-tert.-butyloxy-
ethyliden)- α -D-glucopyranose und 1,2,3,4-
Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose/
2,6-Dimethyl-pyridinium-perchlorat **875**

6-O-[2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-...]-1,2,3,4-di-O-
isopropyliden- α -D- **853**, **891**

6-O-[2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- β -D-...]-1,2,3,4-di-
O-isopropyliden- α -D- **888**

6-O-[2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-...]-1,2,3,4-di-O-
isopropyliden- α -D- **914**, **916**, **919**, **932**, **933**

6-O-[2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-...]-1,2,3,4-di-O-
isopropyliden- α -D- **868**, **914**

aus Ethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-thio-
 β -D-glucopyranose und 1,2,3,4-Di-O-
isopropyliden- α -D-galactopyranose/
Trifluormethansulfonsäure-methylester
885

6-O-[3,4,6-Tri-O-benzyl- α -D-...]-1,2,3,4-di-O-iso-
propyliden- α -D- **940**

6-O-[3,4,6-Tri-O-benzyl- β -D-...]-1,2,3,4-di-O-iso-
propyliden- α -D- **893**

Glucopyranosyl)-galactopyranosid

6-O-(2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-...)-
1,2,3,4-di-O-isopropyliden- α -D- **875**

Benzyl-6-O-(2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl-... β -
D-...)-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D- **977**

Benzyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-...)-
6-O-benzyl-3,4-di-O-isopropyliden- β -D-
886

Benzyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-
benzyl-
 β -D-...)- α -D- **894**

α -D-...)- α -D- **941**

(8-Methoxycarbonyl-octyl)-3-O-benzoyl-2-O-
(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α / β -D-...)-4,6-O-
benzyliden- β -D- **902**

Methyl-2,4,6-tri-O-benzyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-
benzyl- α -D-...)- α -D- **921**

(4-Nitro-phenyl)-3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-(2,3,4,6-
tetra-O-benzyl- α -D-...)- β -D- **910**

Glucopyranosyl)-glucofuranose

3,4-Di-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-
...)-1,2-O-[1-(8-ethoxycarbonyl-octyloxy)-
ethyliden]- α -D-

aus 9-Hydroxy-nonansäure-methylester/Silber-
trifluormethansulfonat/2,4,6-Trimethyl-pyr-
idin/Hepta-O-acetyl- α -D-cellobiosylbromid
733

1,2,5,6-Di-O-isopropyliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-
acetyl- α -D-...)- α -D-

aus 3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-oximino- α -D-
arabino-hexopyranosyl)-1,2,5,6-di-O-iso-
propyliden- α -D-glucofuranose und
Titan(III)-chlorid **939**

3-O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-1,2,5,6-di-O-
isopropyliden- α -D- **878**

3-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-...)-1,2,5,6-di-O-
isopropyliden- α -D- **919**

3-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-...)-1,2,5,6-di-
O-isopropyliden- α -D- **910**

β -D-Glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose

6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-...)-1,2,3,4-tetra-
O-acetyl- **894**

Glucopyranosyl)-glucopyranosid

Allyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-
 β -D-...)- β -D- **786**

Benzyl-2,6-di-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-
acetyl- β -D-...)- β -D- **859**

Benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-2,3,6-
tri-O-benzyl- α -D- **870**

Glucopyranosyl)-glucopyranosid (Forts.)

Benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-...)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-
 aus Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-thio- β -D-glucopyranosid/Benzyl-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid/Dimethyl-methylthio-sulfonium-trifluormethansulfonat **886**

Benzyl-4-O-(2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-benzyl- β -D-...)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D- **889**

Benzyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-
 α -D-...)- α -D- **910**, 920, 922, 932, 937
 β -D-...)- α -D- **891**

Benzyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α/β -D-...)- β -D- **931**

Benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- α -D- **926**

Benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-allyl- α -D-...)- β -D- **904**

Methyl-2-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-...)-4,6-O-benzyliden- α -D-
 aus Ethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-1-thio- β -D-glucopyranosid/Methyl-2-O-acetyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid **931**

Methyl-2-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-4,6-O-benzyliden- α -D- **876**

Methyl-2-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-...)-4,6-O-benzyliden- α -D- **885**

Methyl-6-O-(6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-...)-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-
 aus Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid und 6-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl-chlorid und 2,4,6-Tri-methyl-pyridin/Silberperchlorat **899**

Methyl-6-O-(6-O-anilino-carbonyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-...)-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-
 aus Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid/6-O-Anilino-carbonyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl-chlorid **923**

[2-(4-Methyl-benzolsulfonylamino)-ethyl]-3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- α -D- **924**

{2-[4-(4-Methyl-benzolsulfonylamino)-phenyl]-ethyl}-6-O-(anilino-carbonyl)-2,4-di-O-benzyl-3-O-[3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-(4-nitro-benzoyl)- β -D-...)- β -D- **872**

Methyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-3-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-methyl- β -D-...)- α -D- **859**

Methyl-4,6-benzyliden-2-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-...)- α -D- **853**

Methyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-2-O-benzyl-4,6-benzyliden- α -D- **888**

Methyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-4,6-O-benzyliden- α -D- **851**, **876**

Methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D- **888**, **891**

Methyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-...)-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D- **888**

Methyl-2,3,6-tri-O-acetyl-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)- α -D- **809**

Methyl-2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -L-...)- β -D- **934**

Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-{6-O-[(4-methoxyphenyl)-diphenylmethyl]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-...}- α -D- **936**

Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- **932**
 β -D-...)- α -D- **891**, **892**
 β -D-...)- β -D- **884**
 α -D-...)- α -D-
 aus Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid/1-O-(N-Methyl-acetimidyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranose und 4-Methyl-benzolsulfonsäure **925**
 α/β -D-...)- α -D- **774**

Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-
 α -D-...)- α -D- **917**, **920**, **921**, **922**, **926**
 aus Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid und 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl-fluorid/Zinn(II)-chlorid/Silber-perchlorat **912**
 α -D-...)- β -D- **937**
 α/β -D-...)- α -D- **914**, **928**, **932**, **933**
 β -D-...)- α -D- **868**, **871**, **883**, **884**, **892**, **893**
 (4-Pentenyl)-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-benzyl- α/β -D-...)- α/β -D- **916**

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-...)-D- **915**
 β -D-...)- β -D- **861**
 aus 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose/Silberoxid/Drierite **850**
 aus 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-triphenylmethyl- β -D-glucopyranose/2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid und Silberperchlorat/Calciumsulfat **854**, **855**
 aus 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-triphenylmethyl- β -D-glucopyranose/Triphenylmethyl-perchlorat/3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(4-methyl-phenylthio)-ethyliden]- α -D-glucopyranose **879**
 aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1-cyan-ethyliden)- α -D-glucopyranose und 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-triphenylmethyl- β -D-glucopyranose/Triphenylmethyl-perchlorat **877**

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)- β -D- **851**, **859**
 aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-trichloracetimidat/2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose/Diethylether-Trifluorboran **880**

1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- α -D- **900**

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-...)- β -D- **904**, **907**, **934**

1,2,3,4-Tetra-O-benzoyl-6-O-(2,3-di-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- β -D-...)- β -D- **886**

1,2,3,4-Tetra-O-benzoyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-...)- β -D- **886**, **887**

1,3,4,6-Tetra-O-benzyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- α -D- **900**

2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-O-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- α -D- **900**

α -D-Glucopyranosyl)- α -D-glucurono-6,3-lacton
 5-O-(6-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-...)-1,2-O-isopropyliden- **919**

β -D-Glucopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid

Methyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-...)-2,3-O-isopropyliden- 878

Glucopyranosyl)-1-thio-glucopyranosidEthyl-3,4-di-O-acetyl-2-O-benzyl-6-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-...)- β -D- 935Ethyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-2,3,4-tri-O-benzoyl- β -D-Ethyl-2,3,6-tri-O-benzoyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- β -D- 932Ethyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-...)- α -D-... 890(2-Pyridyl)-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- β -D- 933 **α -D-Glucopyranosyl)-uronat]- β -D-glucopyranose**

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-[benzyl-(2,3,4-tri-O-benzyl- 900

 β -D-Glucopyran)-uronosyl]- α -D-glucopyranosid

Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-[methyl-(2,3,4-tri-O-benzyl-

aus O-[Methyl-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyran)-uronosyl]-trichloracetimidat und Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid/Diethylester-Trifluorboran 882**L-Glycero- α -D-manno-heptopyranosyl)- α -D-galactopyranose**

6-O-(2-O-Acetyl-3,4,6,7-tetra-O-benzyl-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- 945

1,2,3,4-Di-O-isopropyliden-6-O-(2,3,4,6,7-penta-O-acetyl- 945

L-Glycero- α -D-manno-heptopyranosyl)-L-glycero- α -D-manno-heptopyranosid

Benzyl-3-O-(7-O-allyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-...)-2,4,6,7-tetra-O-benzyl- 958

I**Isomaltose**

-octaacetat 915

L **α -D-Lyxopyranosyl)- α -D-mannopyranosid**

(3,4-Di-O-benzyl-2-O-methyl-...)-3,4-di-O-benzyl-2,6-di-O-methyl- 958

M **α -D-Mannofuranosyl)- β -D-ribofuranosid**

Benzyl-2,3-di-O-benzyl-5-O-(2,3,5,6-di-O-isopropyliden- 936, 961

Mannopyranosyl)- α -D-galactopyranose2-O-(2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-...)-1,3,4,6-tetra-O-acetyl- 9476-O-(2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- 944aus 3,4,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-(1-methoxyethyliden)- β -D-mannopyranose und1,2,3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose/Quecksilber(II)-bromid 9556-O-(2,3,4,6-Di-O-cyclohexyliden- β -D-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- 9656-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α/β -D-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- 9526-O-(3,4,6-Tri-O-benzyl- β -D-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- 972 **β -D-Mannopyranosyl)- α -D-galactopyranosid**

Benzyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- 974

Methyl-4-O-(6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-...)-2,3,6-tri-O-benzyl- 968

 β -D-Mannopyranosyl)- α -D-glucofuranose

6-O-(2,3,4,6-Di-O-cyclohexyliden-...)-1,2,5,6-di-O-isopropyliden- 964

Mannopyranosyl)-glucopyranosidBenzyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-...)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D- 959Benzyl-4-O-(2-O-benzoyl-3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-...)-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D- aus Benzyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(3-O-benzyl-4,6-benzyliden- β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid 973Methyl-2-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-...)-3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D- 955Methyl-2-O-(6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-...)-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D- 967Methyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-...)-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D- aus (4-Pentenyl)-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-mannopyranosid/Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid/N-Jod-succinimid 952Methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- α -D-...)-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D- 953Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D-...)- α -D- 965Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-...)- β -D- 945Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- α -D- 952Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α/β -D-...)- α -D- 961, 969Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-...)- α -D- 970Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-methansulfonyl- β -D-...)- α -D- 968**Mannopyranosyl)-mannopyranosid**Allyl-3-O-benzoyl-2,4-di-O-benzyl-6-O-(2,4-di-O-benzyl-3,6-di-O-chloroacetyl- α -D-...)- α -D- 949Allyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-...)-3,4-di-O-benzyl-6-O-diphenylphosphoryl- α -D- 945Benzyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-...)-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D- 948(8-Ethoxycarbonyloctyl)-2,4-di-O-benzyl-3,6-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)- β -D- 949(8-Methoxycarbonyloctyl)-6-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-...)-3-O-allyl-2,4-di-O-benzyl- β -D-... 947(4-Methoxy-phenyl)-3,6-di-O-benzyl-2-O-(4-methylbenzoyl)-4-O-[3,6-di-O-benzoyl-4-O-chloroacetyl-2-O-(4-methylbenzoyl)- α -D-...]- α -D- 958

Mannopyranosyl)-mannopyranosid (Forts.)

Methyl-2-O-(2-O-benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-...)-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D- 953
 Methyl-2,6-di-O-(2-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-...)-3,4-di-O-benzyl- α -D- 944
 Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-...)- α -D- 956
 Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-...)- α -D-
 aus Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosid/Tetramethyl-harnstoff und Silbertrifluormethansulfonat/2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosyl-chlorid 943
 Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-...)- α -D- 971
 aus Ethyl-2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl-1-thio- α -D-mannopyranosid/Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl- α -D-mannopyranosid/Silbertrifluormethansulfonat/Brom 959

 α -D-Mannopyranosyl)- α -L-rhamnopyranose

4-O-(2-O-Acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl-...)-1,2,3-tri-O-benzoyl- 944

Mannopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid

(4-Acetylamino-phenyl)-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-...)-2,3-O-benzyliden- 972
 Benzyl-2,3-O-benzyliden-4-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-O-carbonyl- β -D-...)-
 aus 4,6-Di-O-acetyl-2,3-O-carbonyl- α -D-mannopyranosylbromid/Benzyl-2,3-O-benzyliden- α -L-rhamnopyranosid/Silberoxid 963
 Benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-...)-2,3-O-isopropyliden- 972
 Methyl-4-O-(2,3,4,6-di-O-cyclohexyliden- β -D-...)-2,3-O-isopropyliden- 964
 Methyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -L-...)-3,4-di-O-benzyl- 960
 Methyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-methyl- α / β -D-...)-2,3-O-isopropyliden- 969
 (4-Nitro-phenyl)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-...)-2,3-O-benzyliden- 956

R **α -L-Rhamnopyranosyl)- α -D-galactopyranose**

3-O-(2,3,4-Tri-O-acetyl-...)-4,6-O-ethyliden-1,2-O-isopropyliden- 947

 α -L-Rhamnopyranosyl)- β -galactopyranosid

Methyl-6-O-(2,3,4-tri-O-acetyl-...)-2,3,4-tri-O-benzyl- 955

 β -L-Rhamnopyranosyl)- β -D-glucopyranose

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-(4-O-acetyl-2,3-O-carbonyl-...)- 963

Rhamnopyranosyl)-glucopyranosid

Benzyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-...)- β -D- 957
 Methyl-2-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden-3-O-(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L-...)- α -D- 944
 Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(4-O-benzoyl-2,3-O-cyclohexyliden- α / β -L-...)- β -D- 964

Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-...)- β -D- 951

Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-...)- β -D-
 aus Methyl-3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid und 2,3,4-Tri-O-benzyl- β -L-rhamnopyranosyl-fluorid/Silberperchlorat/Zinn(II)-chlorid 950

 α -L-Rhamnopyranosyl)- β -D-glucopyranosid]-uronat

Benzyl-[benzyl-2,3-di-O-benzyl-4-O-(2,3,4-tri-O-benzyl-
 aus Benzyl-(benzyl-2,3-di-O-benzyl- β -D-glucopyranosid)-uronat und O-(2,3,4-Tri-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosyl)-trichloracetimidat/Trifluormethansulfonsäure 957

 β -L-Rhamnopyranosyl)- α -D-mannopyranosid

Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(3,4-di-O-benzyl-2-O-methansulfonyl- 968

Rhamnopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid

Benzyl-2-O-(4-O-acetyl-2-O-allyl-3-O-benzyl- β -L-...)-3,4-di-O-benzyl- 967
 Benzyl-2-O-allyl-4-O-benzyl-3-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- β -L- 967
 Benzyl-2,4-di-O-benzyl-3-O-(2,3,4-tri-O-acetyl- α -L- 947
 (8-Methoxycarbonyl-octyl)-2-O-(2-O-acetyl-3,4-di-O-benzyl- α -L-...)-3,4-di-O-benzyl- 944
 (8-Methoxycarbonyl-octyl)-2,4-di-O-benzoyl-3-O-(2,3-O-cyclohexyliden-4-O-benzyl- β -L- 964
 Methyl-2-O-(2-O-acetyl-3,4-di-O-benzyl- α -L-3,4-di-O-benzyl- 953
 Methyl-4-O-(4-O-acetyl-2,3-O-isopropyliden- α -L-...)-2,3-O-isopropyliden- 959
 (4-Nitro-phenyl)-2-O-acetyl-4-O-benzyl-3-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-
 aus 2,3,4-Tri-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosyl-chlorid/(4-Nitro-phenyl)-2-O-acetyl-4-O-benzyl- α -L-rhamnopyranosid/Silbertrifluormethansulfonat 948

 α -D-Rhamnosyl)- β -D-glucopyranosid

{3,5-Dihydroxy-4-[3-(4-hydroxy-phenyl)-propionyl]-phenyl}-4,6-di-O-acetyl-3-(2,3,4-tri-O-acetyl-...)-2-benzoyl- 827

 β -D-Ribofuranosyl)- β -D-arabino-pyranosid

Methyl-3-O-(2,3,5-tri-O-benzoyl-...)-4-O-formyl-2-O-methansulfonyl- 870

 β -D-Ribofuranosyl)- α -D-galactofuranose

6-O-(2,3,5-Tri-O-benzoyl-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- 870

 α / β -D-Ribofuranosyl)- α -D-glucopyranosid

Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,5-tri-O-benzyl- 914

Ribofuranosyl)-ribofuranosid

Methyl-2,3-O-isopropyliden-5-O-(5-methyl-2,3-O-isopropyliden- β -D-...)- β -D- 864
 (2,3,5-Tri-O-benzyl- α -D-...)-2,3,5-tri-O-benzyl- α -D- 919

α -D-Ribo-hexopyranosyl)- α -D-mannopyranosid
Methyl-3-O-(2,4,6-tri-O-benzoyl-3-desoxy-
aus Methyl-2-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-
mannopyranosid/Diethylether-Trifluor-
boran **940**

β -D-Ribopyranosyl)- β -D-ribopyranosid
(2,3,5-Tri-O-benzyl-...)-2,3,5-tri-O-benzyl- **868**

β -D-Ribosyl)-D-ribofuranosylbromid
3,5-Di-O-acetyl-2-O-(2,3,5-tri-O-benzyl- **717**

T

Trehalose

-octaacetat **851**

- β , β -octaacetat **859**

aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl-
trichloracetimidat/2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-
 β -D-glucopyranose/Diethylether-Trifluorbo-
ran **880**

X

β -D-Xylopyranosyl)- β -D-xylopyranosid
Methyl-2,3-di-O-acetyl-4-O-(2,3,4-tri-O-acetyl- **857**

b) Anhydro-, Di-anhydro-disaccharide

**α -L-Fucopyranosyl)-1,6-anhydro- β -D-galactopyr-
anose**
2-O-(2,3,4-Tri-O-benzyl-...)-3,4-O-isopropyl- **929**

**Galactopyranosyl)-1,6-anhydro- β -D-galactopyr-
anosid**
2-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- β -D-...)-3,4-O-iso-
propyliden- **889**

Galactopyranosyl)-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose
2,3-Di-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-benzyl- α -D- **929**

Glucopyranosyl)-1,6-anhydro- β -D-galactopyranose
2-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-...)-3,4-O-isopro-
pyliden- **932**
2-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α/β -D-...)-3,4-O-iso-
propyliden- **928**

Glucopyranosyl)-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose
2,3-Di-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α/β -D-
aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-glucopyranose/
Natriumhydrid/1,6-Anhydro-2,3-O-benzyl-
 β -D-galactopyranose **936**
2,3-Di-O-benzyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -
D-... **883**

**β -D-Glucopyranosyl)-1,6;2,3-di-anhydro- β -D-
mannopyranose**
4-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-
aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl-
fluorid/1,6;2,3-Di-anhydro- β -D-mannopyr-
anose/Titan(IV)-fluorid und Molekularsieb
3 Å **868**

**β -D-Mannopyranosyl)-1,6-anhydro- β -D-galactopyr-
anose**

3-O-Acetyl-4-O-(6-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-
...)-2-O-benzyl-
aus 3-O-Acetyl-1,6-anhydro-2-O-benzyl- β -D-
galactopyranose und 6-O-Acetyl-2,3,4-tri-
O-benzyl- α -D-mannopyranosyl-bromid/
Silbersilicat/Aluminiumoxid **966**

**α -D-Mannopyranosyl)-1,6-anhydro- β -D-glucopyr-
anose**

2,3-O-Dibenzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-
aus 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-mannopyranose/
1,6-Anhydro-2,3-di-O-benzyl-4-O-trifluor-
methansulfonyl- β -D-galactopyranose/
Natriumhydrid **960**

Mannopyranosyl)-1,6-anhydro- β -D-mannopyranose
4-O-(6-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-...)-2,3-O-
isopropyliden- β -D- **965, 967**

2,3-Isopropyliden-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-
 α -D-)-2,3-isopropyliden- $\alpha + \beta$ -D- **946**

c) Anhydro-desoxy-disaccharide

α) Anhydro-desoxy-disaccharide

**2-Desoxy-galactopyranosyl)-1,6-anhydro- β -D-
galactopyranose**

3-O-(6-O-Acetyl-2-azido-4-O-benzyl-3-O-trichlor-
acetyl-... β -D-...)-2,4-di-O-benzyl-
aus 1,6-Anhydro-2,4-di-O-benzyl- β -D-galacto-
pyranose/6-O-Acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-
desoxy-3-O-trichloracetyl- β -D-galactopyr-
anosyl-bromid **986**
2,4-Di-O-benzyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-... β -D-
...)-2-phthalimido- **985**
3,4-O-Isopropyliden-2-O-(2-azido-3,4,6-tri-O-ben-
zyl-... α/β -D- **999**
4-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-... β -D-...)-2,3-di-
O-benzyl- **1013**

**2-Desoxy-glucopyranosyl)-1,6-anhydro- β -D-
galactopyranose**

3-O-(6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-... α -D-
...)-2,4-di-O-benzyl- **1012**
aus 1,6-Anhydro-2,4-di-O-benzyl- β -D-galacto-
pyranose/Quecksilber(II)-cyanid/Queck-
silber(II)-bromid/6-O-Acetyl-2-azido-3,4-
di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl-
bromid **1008, 1009**
2-O-Acetyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzoyl-... β -D-...)-
2-dichloracetamino- **978**
2,4-Di-O-benzyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-... β -D-
...)-2-phthalimido-
aus 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-phthal-
imido- β -D-glucopyranose und 1,6-Anhydro-
2,4-di-O-benzyl- β -D-galactopyranose **990**
3,4-O-Isopropyliden-2-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-
azido-... β -D-
aus O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- α -D-
glucopyranosyl)-trichloracetimidat und 1,6-
Anhydro-3,4-O-isopropyliden- β -D-galacto-
pyranose **997, 998**

- 2-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-...- α -D-...)-3,4-O-isopropyliden-
aus O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-azido-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-trichloracetimidat und
1,6-Anhydro-3,4-di-O-isopropyliden- β -D-galactopyranose/Trifluormethansulfonsäure-
silylester **1013**
- 2-Desoxy- β -D-glucopyranosyl)-4,6-anhydro- β -D-galactopyranose**
2,4-Di-O-benzyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-...)-2-phthalimido- **984**
- 2-Desoxy- β -D-glucopyranosyl)-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose**
2,3-Di-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-phenylthio-... **1052**
- β -D-Galactopyranosyl)-uronat]-1,6-anhydro-2-desoxy- β -D-glucopyranose**
2-Azido-4-O-benzyl-3-O-[methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl-
aus Methyl-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-galactopyranosyl)fluorid)-uronat/1,6-Anhydro-2-azido-4-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose/
Molekularsieb/Titan(IV)-fluorid **866**
- β -D-Mannopyranosyl)-1,6-anhydro-2-desoxy- β -D-glucopyranose**
3-O-(3-O-Allyl-6-O-acetyl-2,4-di-O-benzyl-...)-2-azido-3-O-benzyl- **967**
- β) Anhydro-di- (bzw. tri-, bzw. tetra)-desoxy-dissaccharide**
- 2-Desoxy- α -D-galactopyranosyl)-1,6-anhydro-2-desoxy- β -D-galactopyranose**
4-O-(6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-...)-2-azido-3-O-benzyl- **1007**
- 2-Desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,6-anhydro-2-desoxy- β -D-glucopyranose**
3-O-Acetyl-4-O-(6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-...)-2-azido- **1010**
- 2-Desoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,6-anhydro-2-desoxy- β -D-glucopyranose**
3-O-Acetyl-2-azido-4-O-(3,6-di-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-...)- α / β -D- **987**
- 3-O-Acetyl-2-azido-4-O-(4,6-di-O-acetyl-2-azido-3-O-benzyl-...)- β -D- **987**
- 4-O-(6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-...)- α -D-...)-2-azido-3-O-benzyl- **1006**
- 4-O-{2-Azido-4,6-O-isopropyliden-3-O-[(R)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-... β -D-...}-2,3-di-O-benzyl- **998**
- 2-Desoxy- α -D-mannopyranosyl)-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid**
Methyl-6-brom-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-...)-2-jod-
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,5-anhydro-2-desoxy-D-arabino-hex-1-enitol und Methyl-2,3-anhydro-6-brom-6-desoxy- α -D-allopyranosid/N-Jod-succinimid **1034**
- 2-Desoxy- α -D-mannopyranosyl)-1,6-anhydro-2-desoxy-D-arabino-hex-1-enitol**
3,6-Di-O-benzoyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-...)-2-jod) **1034**
- 2-Desoxy- β -D-mannopyranosyl)-1,6-anhydro-2-desoxy- β -D-glucopyranose**
2-Azido-4-O-(2-azido-3,4,6-tri-O-benzyl-...)-3-O-benzyl-
aus 1,6-Anhydro-2-azido-3-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose/Silbersilicat/2-Azido-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy- α -D-mannopyranosylbromid **1020, 1021**
- 2,6-Didesoxy- α -D-altropyranosyl)-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid**
Methyl-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2-jod- **1035**
- 2,4-Didesoxy- α -D-glucopyranosyl)-1,6-anhydro-2,4-didesoxy- β -D-glucopyranose**
3-O-(6-O-Acetyl-2,4-diazido-3-O-benzyl-...)-2,4-diazido- **1007**
- 2,3-Didesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid**
Methyl-4-O-(4,6-di-O-acetyl-...)-
aus Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid und 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal/
Bortrifluorid-Etherat **1024**
- 2,3-Didesoxy- α -D-erythro-hexopyranosyl)-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid**
Methyl-4-O-(4,6-di-O-acetyl-
aus Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy-4-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-didesoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosyl)- α -D-allopyranosid/Palladium-Palladium-Kohle **1025**
- γ) Dianhydro-desoxy-disaccharide**
- 2-Desoxy- β -D-glucopyranuronosyl)-1,6;2,3-dianhydro- β -D-mannopyranose**
4-O-(Methyl-3,4-di-O-acetyl-2-jod-
aus 1,6;2,3-Dianhydro- β -D-mannopyranose/
Methyl-3,4-di-O-acetyl-1,5-anhydro-2-desoxy-D-arabino-hex-1-enouronat/N-Jod-succinimid **1046**
- 2-Desoxy- α -D-mannopyranuronosyl)-1,6;2,3-dianhydro- β -D-mannopyranose**
4-O-(Methyl-3,4-di-O-acetyl-2-jod-
aus 1,6;2,3-Dianhydro- β -D-mannopyranose/
Methyl-3,4-di-O-acetyl-1,5-anhydro-2-desoxy-D-arabino-hex-1-enouronat/N-Jod-succinimid **1046**
- d) Desoxy-disaccharide**
- α) Mono-desoxy-disaccharide**
- β -D-Arabino-hexopyranosyl-2-ulose)-2-desoxy- β -D-glucopyranosid**
Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-

- aus Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid/
Dimethylsulfoxid **972**
- 2-Desoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)- α -D-galactopyranose**
6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden-
aus 6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-isocyan- β -D-glucopyranosyl)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose/Tributylzinnhydrid **1048**
6-O-(3,4,6-Tri-O-benzoyl-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- **1042**
- 2-Desoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)- α -D-glucofuranose**
3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-oximino-...)-1,2,5,6-di-O-isopropyliden- **939**
3-O-(3,4,6-Tri-O-benzoyl-...)-1,2,5,6-di-O-isopropyliden- **1033**
3-O-(3,4,6-Tri-O-benzyl-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- **1031**
3-O-[3,4,6-Tri-O-(4-nitro-benzoyl)-...]-1,2,5,6-di-O-isopropyliden-
aus 1,2,5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose und N-Methyl-O-[3,4,6-tri-O-(4-nitro-benzoyl)-2-desoxy- β -D-arabino-pyranosyl]-acetimidat **1029**
- 2-Desoxy-arabino-hexopyranosyl)- α -D-glucopyranosid**
Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[4-O-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)-6-O-(tert.-butyl-diphenyl-silyl)-...- α -D-...]-3-O-methyl- **1039**
Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[4-O-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)-6-O-(tert.-butyl-diphenyl-silyl)-...- β -D-...]-3-O-methyl- **1049**
Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-1050
Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-[3,4,6-tri-O-benzyl-...- β -D-...]- **1050**
Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-[3,4,6-tri-O-benzyl-...- α -D-...]- **1028**
Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-[3,4,6-tri-O-benzyl-...- β -D-...]-
aus Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-2-phenylthio- β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranosid/Raney-Nickel **1051**
Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(2,3,6-tri-O-benzyl-2-phenylseleno- **1050**
- 2-Desoxy- β -D-galactopyranosyl)- α -D-galactopyranose**
6-O-(2-Acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- **995**
6-O-(2-Acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl-...)-1,2,3-tri-O-benzoyl- **995**
1,2,3,4-Di-O-isopropyliden-6-O-(2-dichloracetamino-3,4,6-tri-O-benzoyl-
aus 3,4,6-Tri-O-benzoyl-2-desoxy-2-dichloracetamino- α -D-galactopyranosylbromid/
1,2,3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose und Quecksilber(II)-cyanid **978**
- 2-Desoxy- β -D-galactopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid**
Benzyl-2-O-(6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-...)-3,4-di-O-benzyl- **986**
- 2-Desoxy- β -D-glucopyranosyl)- α -D-galactopyranose**
(6-O-2-Acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden-
aus 2-Acetyl-amino-1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranose/1,2,3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose/Tetramethyl-harnstoff **989**
6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-allyloxycarbonylamino-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden-
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-allyloxycarbonylamino-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid/1,2,3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose und Quecksilbercyanid **979**
6-O-{3,4,6-Tri-O-acetyl-2-[(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohexyldienmethyl)-amino]-...}-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- **981**
6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-formylamino-1,2,3,4-di-O-isopropyliden-
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-formylamino- α -D-glucopyranosyl-chlorid/1,2,3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose **1048**
6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-isocyan-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden-
aus 6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-formylamino- β -D-glucopyranosyl)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose/Phosphoroxchlorid **1048**
- 2-Desoxy- β -D-glucopyranosyl)- β -D-galactopyranosid**
Allyl-4-O-(2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl-...)-2,3,6-tri-O-benzyl- **989**
Benzyl-6-O-(2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl-...)-2,4-di-O-benzyl- **976**
Benzyl-6-O-(2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-benzyl-...)-2,3,4-tri-O-benzyl- **993**
Benzyl-6-O-benzoyl-2,4-di-O-benzyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-...)-2-formylamino- **991**
Methyl-2-O-benzyl-4-O-methyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-...)-2-formylamino- **1052**
- 2-Desoxy-glucopyranosyl)- α -D-glucofuranose**
3-O-(2-Acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl-...- α -D-...)-1,2,5,6-di-O-isopropyliden-
aus 3-O-(2-Acetoximino-3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-arabino-hexopyranosyl)-1,2,5,6-di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose und Diboran **1017**
3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-allyloxycarbonylamino-...- β -D-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- **991**
3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-allyloxycarbonylamino-...- β -D-...)-1,2,5,6-di-O-isopropyliden- **980**
3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-oximino-
aus 1,2,5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose und 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-nitroso- α -D-glucopyranosyl-chlorid **939**
- 2-Desoxy- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranose**
6-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-phthalimido-...)-1,2,3,4-tetra-O-benzoyl- **1001**

2-Desoxy-glucopyranosyl]-glucopyranosid

- Benzyl-4-O-[3,4-tri-O-acetyl-2-formylamino-...- β -D-...]-6-O-benzoyl-2,3-di-O-benzyl- β -D- 976
- Benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-...- β -D-...)-2,3,6-tri-O-benzyl- β -D- 1002
- Methyl-6-O-(2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl-...- β -D-...)-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D- 988
- Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-[2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl-...- α -D-...]- β -D- 1018
- Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[4-O-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)-6-O-(tert.-butyl-diphenyl-silyl)-3-O-methyl-2-phenylthio- 1039, 1049
- Methyl-6-O-[3,4,6-tri-O-acetyl-2-formylamino-...- β -D-...]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D- 997
- Methyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido-...- β -D-...)-2-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D- 1001
- aus Methyl-2-O-benzyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid/Ethyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido-1-thio- β -D-glucopyranosid 1000
- Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-[3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden-2-(4-methoxy-benzyliden-amino)-...- α -D-...]- α -D- 1012
- Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-[3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden-2-phthalimido-...- β -D-...]- α -D- 988
- Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-[3,4,6-tri-O-acetyl-2-isocyan-...- β -D-...]- α -D- 1050
- Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-[3,4,6-tri-O-benzyl-2-benzoyloxycarbonylamino-...- β -D-...]- α -D- 1002
- Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-2-phenylthio- β -D-...)- α -D- 1002
- aus 1,5-Anhydro-3,4,6-tri-O-benzyl-2-desoxy-D-arabino-hex-1-enitol/Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid 1045
- aus 3,4,6-Tri-O-benzyl-2-desoxy-2-phenylthio- α -D-glucopyranosyl-trichloracetimidat/Methyl-2,3,6-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid 1051

2-Desoxy- α -D-glucopyranosyl)-L-glycero- α -D-mannoheptofuranosid

- Benzyl-7-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-azido-...)-2,3,5,6-tetra-O-benzyl- 1010

2-Desoxy- β -D-glucopyranosyl)- α -D-mannopyranosid

- Methyl-2-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido-...)-3,4,6-tri-O-benzyl- 983

2-Desoxy- β -D-glucopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid

- (8-Methoxycarbonyl-octyl)-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido-...)-2,4-di-O-benzoyl- 983
- Methyl-2-O-(3-O-acetyl-4,6-di-O-benzoyl-2-phthalimido-...)-3,4-di-O-benzoyl- 984
- Methyl-2-O-(3-O-acetyl-4,6-O-benzyliden-2-phthalimido-...)-3,4-di-O-benzyl- 1002
- Methyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido-...)-2,4-di-O-benzyl- 1000
- Methyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido-...)-2,3-O-isopropyliden- 985, 1000

2-Desoxy- β -D-glucopyranosyl)-1-thio- β -D-galactopyranosid

- Benzyl-3-O-(2-acetyl-amino-3-O-acetyl-4,6-O-benzyl-...)-2,4,6-tri-O-benzyl- 994

2-Desoxy- α -L-idopyranosyl)- α -D-glucopyranosid

- Methyl-3-O-acetyl-6-O-benzoyl-2-O-benzoyloxy-carbonylamino-4-O-(2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-benzyl- 951

5-Desoxy- α -L-lyxofuranosyl]-streptidin

- Tetra-N-acetyl-2,5,6-tri-O-acetyl-4-O-3-C-(1,3-dithian-2-yl)-2,3-O-isopropyliden- 949

2-Desoxy-lyxo-hexopyranosyl)- α -D-glucopyranosid

- Methyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-...- α -D-...)-6-O-benzoyl-2,3-di-O-benzyl- 1030
- Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-...- β -D-...)- 1053

2-Desoxy- β -D-mannopyranosyl)- α -D-galactopyranose

- 6-O-(2-Acetyl-amino-3,4,6-tri-O-benzoyl-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- 1022

2-Desoxy- α -D-mannopyranosyl)- α -D-glucofuranose

- 3-O-(3,4,6-Tri-O-benzoyl-2-jod-...)-1,2,5,6-di-O-isopropyliden- 1033

2-Desoxy-mannopyranosyl)- α -D-glucopyranosid

- Benzyl-4-O-(2-azido-3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden-...- β -D-...)-2,3,6-tri-O-benzyl- 1022
- Methyl-4-O-(2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-benzyl-...- β -D-...)-2,3,6-tri-O-benzyl- 1021
- Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[4-O-(tert.-butyl-dimethyl-silyl)-6-O-(tert.-butyl-diphenyl-silyl)-3-O-methyl-2-phenylthio-...]- 1039
- Methyl-2-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-jod-...- α -D-...)-3-O-benzoyl-4,6-O-benzyliden- 1035

2-Desoxy- β -D-mannopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosid

- Benzyl-4-O-(2-azido-3,4,6-tri-O-benzyl-...)-2,3-O-isopropyliden- 1021

6-Desoxy- α -L-pyranos-4-O-yl]-ethyliden}- β -D-mannopyranose

- 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-{1-{2,3-O-dibenzoyl-1-O-(8-ethoxycarbonyl-octyl)- 736

2-Desoxy- α -D-talopyranosyl)- α -D-glucofuranose

- 3-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-jod-...)-1,2,5,6-di-O-isopropyliden- 1038

Fucopyranosyl)-2-desoxy-glucopyranosid

- Benzyl-2-acetyl-amino-3-O-allyl-6-O-benzyl-4-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-...)- α -D- 926
- Benzyl-2-acetyl-amino-3,4-di-O-acetyl-6-O-(2-O-acetyl-3,4-di-O-benzyl- β -L-...)- α -D- 858
- Benzyl-2-acetyl-amino-3,4-di-O-acetyl-6-O-(2,3,4-tri-O-benzyl- α -L-...)- α -D- 906
- (4-Nitro-phenyl)-2-acetyl-amino-3,4-di-O-acetyl- β -L-(2,3,4-tri-O-acetyl- β -D- 858

Galactopyranosyl)-2-desoxy-galactopyranosid

- Allyl-2-azido-4,6-O-benzyliden-3-O-(2,3,4,5-tetra-O-acetyl- β -D-...)- β -D-

- aus 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosylbromid/Allyl-2-azido-2-desoxy-4,6-O-benzyliden- β -D-galactopyranosid/Silbertrifluormethansulfonat/2,4,6-Trimethylpyridin **852**
- Allyl-2-azido-4,6-di-O-benzoyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-...)- β -D-
aus Allyl-2-azido-4,6-di-O-benzoyl-2-desoxy- β -D-galactopyranosid/Silbercarbonat und 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-benzyl- α -D-galactopyranosid **901**
- (tert.-Butyl-dimethyl-silyl)-2-azido-3-O-(4,6-O-isopropyliden- β -D-...)-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- β -D- **883**
- [2-(4-Methoxycarbonyl-butanoylamino)-ethyl]-2-acetyl-amino-4,6-O-benzyliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)- α -D-
aus [2-(4-Methoxycarbonyl-butanoylamino)-ethyl]-2-acetyl-amino-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-galactopyranosid/Quecksilber(II)-cyanid/Quecksilber(II)-bromid/2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosylbromid **860, 861**
- Methyl-2-azido-4,6-O-benzyliden-3-O-[2,3,4,6-tetra-O-(4-methyl-phenyl)- β -D-...]-
aus Methyl-2-azido-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-galactopyranosid und 2,3,4,6-Tetra-O-(4-methyl-phenyl)-D-galactopyranosyl-trichloracetimidat/Molekularsieb 4A/Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester **881**
- Galactopyranosyl)-2-desoxy-glucopyranosid**
Allyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-6-O-benzyl-2-phthalimido- β -D- **881**
- Allyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-6-O-benzyl-2-phthalimido- β -D- **881**
- Benzyl-2-acetyl-amino-4,6-O-benzyliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)- α -D-
aus Benzyl-2-acetyl-amino-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- α -D-glucopyranosid/2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosylbromid und Quecksilber(II)-cyanid **857**
- Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-acetyl- β -D-...)- α -D-
aus Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid und 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- β -D-galactopyranose/Molekularsieb/Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester **869**
- aus Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid/Quecksilber(II)-bromid/Molekularsieb/2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid **861**
- Benzyl-2-acetyl-amino-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-4-O-allyl-6-O-benzyl- β -D-...)- α -D- **862**
- Benzyl-4-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-...)-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl- α -D- **876**
- Benzyl-3,6-di-O-benzyl-2-phthalimido-4-O-(tetra-O-acetyl- β -D-...)- β -D- **862**
- Benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl- α -benzoyloxycarbonylamino-...)-6-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)- α -D- **918**
- Methyl-2-acetyl-amino-3-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-...)-4,6-O-benzyliden- β -D- **859**
- Methyl-6-O-acetyl-3-O-benzoyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoyl- β -D-...)-2-phthalimido- β -D- **854**
- Methyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-3,6-di-O-benzyl-2-phthalimido- β -D- **889**
- (2,2,2-Trichlor-ethyl)-2-acetyl-amino-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-4,6-O-benzyliden- β -D-
aus (2,2,2-Trichlor-ethyl)-2-acetyl-amino-4,6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-glucopyranosid/Quecksilber(II)-cyanid/2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosylbromid **857**
- Galactopyranosyl)-2-desoxy-glucopyranosylchlorid**
3,6-Di-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-...)-2-nitroso- α -D- **655**
- 3,6-Di-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-...)-2-phthalimido- β -D- **677, 679**
- β -D-Galactopyranosyl)-2-desoxy-1-thio- β -D-galactopyranosid**
Ethyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-...)-2-azido-4,6-di-O-benzoyl- **871**
- D-Glucopyranosid-6-yl)-6-desoxy- α -D-talopyranosylfluorid**
3,4-O-Isopropyliden-2-O-(1 β -phenylthio-2,3,4-tri-O-benzyl- **638**
- β -D-Glucopyranosyl)-2-desoxy- α -D-arabinoxylid-**hexopyranosid****
(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-...)-3,4,6-tri-O-acetyl-
aus (β -D-Glucopyranosyl)-2-desoxy-2-jod- α -D-mannopyranosid/Palladium-Kohle **1033**
- α -D-Glucopyranosyl)-3-desoxy- β -D-galactopyranosid**
Methyl-4,6-O-benzyliden-3-nitro-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- **907**
- Glucopyranosyl)-2-desoxy- α -D-glucopyranosid**
Benzyl-2-acetyl-amino-4-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-...)-3,4-di-O-benzyl- α -D- **853**
- Benzyl-2-acetyl-amino-3-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl- β -D-...)-4,6-O-benzyliden- α -D- **858, 876**
- Benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl- α -D-...)-3-O-benzyl-2-O-benzoyloxycarbonylamino-6-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)- **918**
- Methyl-2-acetyl-amino-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-...)-3,4-di-O-methyl- **921**
- (4-Trifluoracetamino-phenyl)-3,6-di-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-...)-2-azido-
aus 4-Trifluoracetamino-phenol und 3,6-Di-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl)-2-azido-2-desoxy- α -D-glucopyranosylbromid/Silbertrifluormethansulfonat **828**
- β -D-Glucopyranosyl)-6-desoxy- α -L-glucopyranosid**
Benzyl-4-O-(2-O-acetyl-3,4,6-tri-O-benzyl-...)-2,3-O-isopropyliden- **858**
- β -D-Glucopyranosyl)-2-desoxy- α -glucopyranosylchlorid**
4,6-Di-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-...)-2-acetyl-amino- **677**

(β -D-Glucopyranosyl)-2-desoxy- α -D-manno-pyranosid

...-2-jod-
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-D-glucal und
2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose/
Bis-(2,4,6-tri-methyl-pyridin)-jodonium-
perchlorat 1033

Glucopyranosyl)-uronat]-2-desoxy- α -D-glucopyranose

4,6-Di-O-acetyl-3-O-[methyl-(2,3,4-tri-O-
acetyl-...)-...]-
- α -D- 750
- β -D- 750

 α -L-Idopyranosyl)-uronat]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid

Methyl-6-O-benzoyl-3-O-benzyl-2-(benzyloxy-
carbonylamino)-4-O-[methyl-(2,4-di-O-acetyl-
3-O-benzyl- 956

 β -D-Mannopyranosyl)-2-desoxy-glucopyranosid

Allyl-2-azido-4-O-(...)- β -D- 781
Benzyl-2-acetyl-amino-3,4-di-O-acetyl-2-amino-6-
O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-O-carbonylen-...)- α -D-
963
Benzyl-2-acetyl-amino-4,6-O-benzyliden-3-O-
(3,4,6-tri-O-benzyl-...)- α -D- 973
Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-4-O-(3,4,6-
tri-O-benzyl-...)- β -D-
aus Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-
2-desoxy-4-O-(3,4,6-tri-O-benzyl- β -
D-arabino-hexopyranosyl-2-ulose)- β -D-
glucopyranosid und Natrium-borant 972
Benzyl-3,4-di-O-acetyl-2-acetyl-amino-
6-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-O-car-
bonylen-...)- α -D- 963
Methyl-4-O-[3-O-allyl-2,4-di-O-benzoyl-6-O-
(4-methoxy-benzyl)-...]-3,6-di-O-benzyl-
2-phthalimido- β -D- 974

 β -D-Mannopyranosyl)-2-desoxy-1-thio- β -D-glucopyranosid

Ethyl-3,6-di-O-benzyl-2-phthalimido-4-O-(2,3-O-
carbonyl-4,6-O-benzyliden- 974

 α -L-Rhamnopyranosyl)-2-desoxy- β -D-manno-pyranosid

(8-Methoxycarbonyl-octyl)-3-O-(3-O-acetyl-2,4-
di-O-benzyl-...)-2-azido-4,6-O-benzyliden
949

 α -L-Rhamnopyranosyl]-6-desoxy-1-thio- α -D-allopyranosid

Phenyl-3-O-methyl-2-O-(tert.-butyl-dimethyl-
silyl)-4-O-[2,4-di-O-methyl-3-O-(tert.-butyl-
dimethyl-silyl)- 951

 β -D-Xylopyranosyl)-2-desoxy- α -D-glucopyranosid

Methyl-4-O-(2-O-acetyl-3-O-benzyl-4-O-levu-
linyl-...)-6-O-acetyl-3-O-benzyl-2-(benzyloxy-
carbonylamino)- 866

 β) Didesoxy-disaccharide**2-Desoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl)-6-desoxy- β -D-galactopyranosid**

Methyl-2-O-benzyl-4-O-methyl-3-O-
(3,4,6-tri-O-acetyl- 1052

2-Desoxy-arabino-hexopyranosyl)-2-desoxy-glucopyranosid

Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-4-O-
(3,4,6-tri-O-benzyl-...- α -D)-...- α -D- 1036
(4-Pentenyl)-6-O-(3,4,6-tri-O-benzyl-...-
 α/β -D-...)-3,4-di-O-acetyl-2-brom-D-
aus (4-Pentenyl)-3,4,6-tri-O-benzyl-2-
desoxy- α,β -D-arabino-hexopyranosid/
(4-Pentenyl)-3,4-di-O-acetyl-2-brom-
2-desoxy- α,β -D-glucopyranosid 1028

2-Desoxy- α -D-galactopyranosyl)-2-desoxy- β -D-galactopyranosid

Methyl-2-azido-4,6-O-benzyliden-3-O-(2-
azido-3,4,6-tri-O-benzyl- 1015

2-Desoxy- β -D-glucopyranosyl)-2-desoxy- β -D-galactopyranosid

(tert.-Butyl-dimethyl-silyl)-3-O-(3,4,6-tri-O-
acetyl-2-phthalimido-...)-2-azido-4,6-
O-benzyliden-
aus O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthal-
imido- β -D-glucopyranosyl)-trichloracetimi-
dat und (tert.-Butyl-dimethyl-silyl)-2-azido-
4,6-O-benzyliden-2-desoxy- β -D-galacto-
pyranosid 996

2-Desoxy- β -D-glucopyranosyl)-6-desoxy- β -D-galactopyranosid

Methyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido-2-O-
benzyl-...)-4-O-methyl- 996

2-Desoxy-glucopyranosyl]-3-desoxy- α -D-glucofuranose

6-O-[3,4,6-Tri-O-acetyl-2-(2,4-dinitro-anilino)-
3-azido-...- α -D-...]-1,2-O-isopro-
pyliden- 1003
6-O-[3,4,6-Tri-O-acetyl-2-trifluoracetamino-...-
 β -D-...]-3-azido-1,2-O-isopropyliden- 978

2-Desoxy-glucopyranosyl]-2-desoxy-glucopyranosid

[6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-...- α -D-...]-
6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-...-
 α -D- 1006
Allyl-2-acetyl-amino-6-O-[6-O-acetyl-2-acetyl-
amino-3,4-di-O-benzyl-...- β -D-...]-3,4-
di-O-benzyl-...- α -D- 993
Allyl-2-acetyl-amino-4-O-[2-acetyl-amino-3,4,6-
tri-O-acetyl-...- β -D-...]-3,6-di-O-
benzyl-...- α -D- 994
Allyl-2-acetyl-amino-4-O-(4-O-acetyl-3,6-di-
O-benzyl-2-phthalimido-...- β -D-...)-3,6-
di-O-benzyl-...- α -D- 983
Allyl-2-acetyl-amino-6-O-[3,4,6-tri-O-acetyl-
2-(2,2,2-trichlor-ethoxycarbonylamino)-...-
 β -D-...]-3-O-benzoyl-4-O-benzyl-...- β -D-
979

- Benzyl-2-acetyl-amino-4,6-O-benzyliden-3-O-[2-(diphenoxyphosphorylamino)-3,4,6-tri-O-acetyl-...- α/β -D-...]-...- α -D- 980
- Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-4-O-[3,4,6-tri-O-acetyl-...- β -D-...]-2-phthalimido-...- α -D-
aus Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid und 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranose 991
- Benzyl-6-O-[6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-...- α -D-...]-2-azido-3,4-di-O-benzyl-...- β -D-
aus Benzyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid/Silberperchlorat/6-O-Acetyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl-chlorid 1006
- Benzyl-2-azido-3,4-di-O-benzyl-6-O-[4,6-di-O-acetyl-2-azido-3-O-benzyl-...- β -D-...]-...- β -D- 987
- Benzyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido-...- β -D-...)-3,4-di-O-benzyl-2-phthalimido-...- β -D- 996
- Benzyl-4-O-[3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido-...- β -D-...]-3,6-di-O-benzyl-2-phthalimido-...- β -D- 991, 1000, 1001
aus Benzyl-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid/3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosylfluorid 987, 988
- (tert.-Butyl-dimethyl-silyl)-2-azido-4-O-[4-O-allyl-2-azido-3,6-di-O-benzyl-...- β -D-...]-3-O-[(R)-1-methoxycarbonyl-ethyl]-...- β -D- 988
- (tert.-Butyl-dimethyl-silyl)-2-azido-3-O-[2-azido-3,4,6-tri-O-benzyl-...- β -D-...]-4,6-O-isopropyliden-... 998
- (4-Nitro-phenyl)-2-acetyl-amino-6-O-[2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl-...- β -D-...]-3,4-di-O-acetyl-...- β -D-
aus 2-Methyl-4,5-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol/(4-Nitro-phenyl)-2-acetyl-amino-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid 993
- Propyl-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-dichloroacetyl-amino-...- β -D-...)-2-acetyl-amino-4,6-di-O-benzyl-...- β -D- 990
- (2,2,2-Trichlor-ethyl)-3,6-di-O-acetyl-2-phthalimido-4-O-[3,4,6-tri-O-acetyl-...- β -D-...]-2-phthalimido-...- β -D- 984
- (2,2,2-Trichlor-ethyl)-3-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-phthalimido-...- β -D-...)-4,6-O-benzyliden-2-phthalimido-...- β -D-
aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosylbromid/(2,2,2-Trichlor-ethyl)-4,6-O-benzyliden-2-desoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranosid/Silber-trifluor-methansulfonat 982, 983
- 2-Desoxy- β -D-glucopyranosyl)-2-desoxy- β -D-glucopyranosylazid**
2-Acetyl-amino-3-O-(2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl-...)-6-O-acetyl- 994
2-Acetyl-amino-3,4-di-O-acetyl-6-O-(2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl- 977
- 2-Desoxy- α -D-glucopyranosyl)-3-desoxy-D-glucose**
- 4-O-(3,4,6-Tri-O-acetyl-2-diphenoxyphosphorylamino-...)-2-amino-5,6-O-isopropyliden-2-N,3-O-carbonylen-diethylacetat 1004
- 2-Desoxy- α -D-glucopyranosyl)-2-desoxy-streptamin**
4-O-[3,4-Di-O-acetyl-2-(4-methoxy-benzyliden-amino)-6-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)-...]-5,6-O-cyclohexyliden-1,3-di-N-ethoxy-carbonyl- 1004
- 2,6-Didesoxy- α -D-mannopyranosyl)- α -D-rhamno-pyranosid**
Methyl-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-dibrom-...)-2,3-O-isopropyliden- 1038
- α -D-Glucopyranosyl)-2,5-didesoxy-streptamine
4-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-...)-1,6-N,O-carbonylen-2-N-ethoxycarbonyl- 907
- α -D-erythro-Hex-2-eno-pyranosyl)-2,3-didesoxy-D-glucopyranose
1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-C-(4,6-di-O-acetyl- 724
- γ) Tridesoxy-disaccharide**
- 2-Desoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl-uronat)-2,6-didesoxy- α -D-ribo-hexopyranosid**
Methyl-4-O-acetyl-3-O-(methyl-3,4-di-O-acetyl-...- β -D-...)-aus Methyl-4-O-acetyl-2,6-didesoxy-3-O-(methyl-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy-2-jod- α -D-arabino-hexopyranosyl-uronat)- α -D-ribo-hexopyranosid/Nickelchlorid 1035, 1036
- 2-Desoxy- β -D-mannopyranosyl)-2,6-didesoxy- β -L-galactopyranosid**
Allyl-4-O-acetyl-2-azido-3-O-(2-azido-3,4,6-tri-O-benzyl- 1021
- 2,6-Didesoxy- α -L-mannopyranosyl)-2-desoxy- α -D-arabino-hexopyranosid**
Methyl-3-O-(4-O-acetyl-2-jod-3-C-methyl-...)-4,6-O-benzyliden- 1035
- δ) Tetradesoxy-disaccharide**
- 2,6-Didesoxy-arabino-hexopyranosyl)-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid**
Benzyl-4-O-(3,4-di-O-acetyl-3-O-benzyl-...- α -D-...)-aus Benzyl-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl)-3-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid/ α,α' -Azo-bis(isobutyronitril)/Tributylstannan 1037
- Methyl-4-O-(4-O-benzyl-3-O-benzyl-...- β -D-...)-4-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)-
aus 4-O-Benzyl-3-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosylbromid und Methyl-2,6-didesoxy-4-O-(4-methyl-benzolsulfonyl)- α -D-arabino-hexopyranosid 1042
- Methyl-4-O-benzyl-3-O-(3,4-di-O-acetyl-...- β -D-...)-aus Methyl-4-O-benzyl-3-O-(4-O-benzyl-2-brom-2,6-didesoxy-3-O-formyl- β -D-glucopyranosyl)-2-brom-2,6-didesoxy- β -D-glucopyranosid/Palladium/Aktivkohle 1047

2,6-Didesoxy- α / β -D-arabino-hexopyranosyl)-2,6-didesoxy- α -D-lyxo-hexopyranosid

Methyl-3-O-acetyl-4-O-(3,4-di-O-acetyl-
aus Methyl-3-O-acetyl-2,6-didesoxy- α -D-lyxo-
hexopyranosid/2,4,6-Trimethyl-pyridin/
Silber-trifluormethansulfonat/3,4-Di-O-
acetyl-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexo-
pyranosylbromid **1026**

2,6-Didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosyl]-2,6-didesoxy-1-thio- α -L-arabino-hexopyranosid

Phenyl-3-O-methyl-4-O-[3-O-methyl-4-O-(tert.-
butyl-dimethyl-silyl)-
aus Phenyl-2,6-didesoxy-3-O-methyl-1-thio-
 α -D-arabino-hexopyranosid/Silber-per-
chlorat/Zinn(II)-chlorid/2,6-Didesoxy-
3-O-methyl-4-O-(tert.-butyl-dimethyl-
silyl)- α -L-arabino-hexopyranosylfluorid
1027

2,6-Didesoxy- β -D-glucopyranosyl)-2,6-didesoxy- β -D-glucopyranosid

Methyl-4-O-benzoyl-3-O-(4-O-benzoyl-2-brom-
3-O-formyl-...)-2-brom-
aus Methyl-4-O-benzoyl-2-brom-2,6-didesoxy-
 β -D-glucopyranosid/4-O-Benzoyl-2-brom-
2,6-didesoxy-3-O-formyl- α -D-glucopyrano-
syl-bromid **1047**

2,6-Didesoxy- α -D-lyxo-hexopyranosyl)-2,6-didesoxy- α -D-lyxo-hexopyranosid

Methyl-4-O-acetyl-3-O-(3,4-di-O-acetyl-
aus Methyl-4-O-acetyl-2,6-didesoxy- α -D-lyxo-
hexopyranosid/3,4-Di-O-acetyl-2,6-didesoxy- α -
D-lyxo-hexopyranosylbromid **1026**

2,6-Didesoxy- α -D-mannopyranosyl)-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid

Benzyl-4-O-(3,4-di-O-acetyl-2,6-dibrom-3-O-
benzyl-

aus Benzyl-3-O-benzyl-2,6-didesoxy- α -D-arabi-
no-hexopyranosid und 2,4,6-Trimethyl-
pyridin/3,4-Di-O-acetyl-2,6-dibrom-2,6-
didesoxy- α -D-mannopyranosylbromid
1037

2,6-Didesoxy- α -L-ribo-hexopyranosyl)-3,6-didesoxy- α -D-glucopyranosid

Methyl-2-O-acetyl-3-azido-4-O-(3,4-O-carbonyl-
...)-3-C-methyl-1030

2,6-Didesoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl]-2,6-didesoxy- α -D-ribo-hexopyranosid

Methyl-3-O-acetyl-4-O-[3-O-acetyl-4-O-(4-methyl-
benzolsulfonyl)- 1040

2,6-Didesoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl]-2,6-didesoxy- β -D-ribo-hexopyranosid

[17 β -(2-Furyl)-14-hydroxy-androstan-3-yl]-4-O-
[3,4-di-O-(4-nitro-benzoyl)-...]-3-O-(4-meth-
oxy-benzoyl)- 1043

 ϵ) Pentadesoxy-disaccharide**2,6-Didesoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)-2,3,6-tridesoxy- α -L-lyxo-hexopyranosid**

Benzyl-4-O-(4-O-acetyl-3-O-benzyl-...)-3-trifluor-
acetyl-amino- **1027**

2,3,6-Tridesoxy- α -L-arabino-hexopyranosyl)-2,6-didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid

Methyl-4-O-benzoyl-3-O-(...)-3-C-methyl-4-O-
methyl-3-nitro-
aus 2,3,6-Tridesoxy-3-C-methyl-4-O-methyl-3-
nitro-1-O-(4-nitro-benzoyl)- α / β -L-arabino-
hexopyranose/Methyl-4-O-benzoyl-2,6-
didesoxy- α -D-arabino-hexopyranosid **1029**

III. Trisaccharide**2-Desoxy- α -D-galactopyranosyl)-2-desoxy- β -D-galactopyranosyl]-1,6-anhydro- β -D-galactopyranose**

3-O-[6-O-Acetyl-3-O-(6-O-acetyl-2-azido-3,4-di-O-
benzyl-...)-2-azido-4-O-benzyl-...]-2,4-di-O-
benzyl- 1011

2-Desoxy- β -D-glucopyranosyl)- β -D-galactopyranosid

Benzyl-3,6-di-O-(2-acetyl-amino-3,4,6-tri-O-acetyl-
...)-2,4-di-O-benzyl- **994**

2-Desoxy- α -D-glucopyranosyl)- α -L-idopyranosyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid

Methyl-4-O-[2-O-acetyl-4-O-(3,6-di-O-acetyl-2-
azido-3-O-benzyl-...)-3,6-di-O-benzyl-...]-3,6-
di-O-benzyl-2-(benzyloxycarbonylamino)- **1010**

2-Desoxy- α -D-glucopyranosyl)- α -L-idopyranosyl]-uronat}-2-desoxy- α -D-glucopyranosid

Benzyl-6-O-acetyl-4-O-[methyl-[2-O-acetyl-4-O-
(3,6-di-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-...)-3-
O-benzyl-...]-3-O-benzyl-2-(benzyloxycar-
bonylamino)-
aus 3,6-Di-O-acetyl-2-azido-4-O-benzyl-2-des-
oxy- α -D-glucopyranosylbromid und
Benzyl-6-O-acetyl-3-O-benzyl-2-(benzyl-
oxycarbonylamino)-2-desoxy-4-O-[methyl-
(2-O-acetyl-3-O-benzyl- α -L-idopyranosyl)-
uronat]- α -D-glucopyranosid **1009**

2-Desoxy- β -D-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]-1,6-anhydro- β -D-glucopyranose

4-O-[2,3,6-Tri-O-acetyl-4-O-(3,4,6-tri-O-acetyl-2-
acetyl-amino-...)-...]-2,3-di-O-benzyl- 882

α -L-Fucopyranosyl)-2-desoxy- β -D-glucopyranosyl]- α -D-mannopyranosid
Benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-[4,6-O-benzyliden-2-phthalimido-3-O-(2,3,4-tri-O-benzyl)- 1001

α -D-Galactopyranosyl)-2-desoxy- β -D-galactopyranosyl]- α -D-glucopyranosid
Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-4-O-[2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl- aus Benzyl-2-acetyl-amino-3,6-di-O-benzyl-2-desoxy-4-O-(2,3,6-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosyl)- α -D-glucopyranosid/2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-galactopyranosylchlorid/2,4,6-Trimethyl-pyridin 902

α -D-Galactopyranosyl)- α -D-galactopyranosyl]- α -D-galactopyranose
1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-[3,4,6-tri-O-acetyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)- 900

α -D-Galactopyranosyl)- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranosid
[2-Azido-3-(tert.-butyl-dimethyl-silyloxy)-4-octadecenyl]-4-O-[6-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-...)-2,3-di-O-(2,2-dimethyl-propanoyl-...)-2,3,6-tri-O-(2,2-dimethyl-propanoyl)- aus O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galactopyranosyl)-(1->4)-O-[6-O-benzoyl-2,3-di-O-(2,2-dimethyl-propanoyl)- β -D-galactopyranosyl]-(1->4)-O-2,3,6-tri-O-(2,2-dimethyl-

propanoyl)- β -D-glucopyranosyl-fluorid/Molekularsieb/Zinn(II)-chlorid/Silberperchlorat 865

Benzyl-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-[2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-(6-O-acetyl-2,4-di-O-benzyl-3-O-trichloroacetyl)- 901

β -D-Galactopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]-2-desoxy- β -D-glucopyranosid
(7-Methoxycarbonyl-3,6-dioxa-heptyl)-2-acetyl-amino-3-O-benzyl-6-O-[2,3,6-tri-O-acetyl-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl)- 881

α -D-Galactopyranosyl)- α -D-mannopyranosyl]- α -L-rhamnopyranosid
(4-Nitro-phenyl)-2,3-O-benzyliden-4-O-[3,4,6-tri-O-benzyl-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)- 903

α -D-Glucopyranosyl)- β -D-galactopyranosyl]-1-thio- α -D-glucopyranosid
Phenyl-2,3,6-tri-O-(2,2-dimethyl-propanoyl)-4-O-[6-O-benzoyl-2,3-di-O-(2,2-dimethyl-propanoyl)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)- 913

α/β -D-Glucopyranosyl)- α -L-rhamnopyranosyl]-2-desoxy- β -D-mannopyranosid
(8-Methoxycarbonyl-octyl)-2-azido-4,6-O-benzyliden-3-O-[2,4-di-O-acetyl-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl)- 907

Trisaccharidbromide 704

IV. Tetrasaccharide

4-O-Trisaccharyl-2-desoxy- α -D-glucopyranose
3,6-Di-O-acetyl-2-amino-1,2-O,N-ethyliden- 749

V. Oligosaccharide

Oligosaccharidchlorid 683

Oligosaccharidylfluoride 633

VI. Neuraminsäure-Derivate (Sialinsäure-... usw.)

2,6-Anhydro-3-desoxy-D-manno-oct-2-enopyranosyl)-
onat
Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl)- 1076

5-Desoxy- α -D-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-
onat]-2,6-anhydro-D-glycero-D-galacto-non-2-
eno-pyranosyl)-onat
Methyl-{5-acetyl-amino-4,7,9-tri-O-acetyl-2,3,5-trideoxy-8-O-[methyl-(5-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl)- 1064

5-Desoxy-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-
onat]- β -D-galactopyranosid
Methyl-3-O-[methyl-5-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-... α -D-...]-2,6-di-O-benzyl- 1064
Methyl-3-O-[methyl-(5-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-... β -D-...)-2,6-di-O-benzyl- 1071
Methyl-3-O-[methyl-(5-acetyl-amino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-... β -D-...)-2,4,6-tri-O-benzyl- 1071

5-Desoxy-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-onat]-glucopyranosid

Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3-O-(phenoxy-thiocarbonyl)-...- α -D-...]-2,3,4-tri-O-benzyl-...- α -D- aus Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-5-desoxy- α -D-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-glucopyranosid und 4-Dimethylamino-pyridin/Thiokohlensäurechlorid-O-phenylester **1063**

Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α -D-...)-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D- aus Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-brom-2,5-didesoxy- β -D-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-onat/Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid/Dinatriumhydrogenphosphat **1063**

Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- β -D-...)-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D- **1071**

3-Desoxy-D-glycero- α -D-talo-2-octulopyranosyl)-onat]-2-desoxy- β -D-glucopyranosid

Benzyl-2-acetylamino-3,4-di-O-acetyl-6-O-[methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-3-phenylselenyl- aus Phenylselenyl-chlorid/Silber-trifluormethansulfonat/Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester/Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-O-acetyl-2,6-anhydro-3-desoxy-D-manno-oct-2-enopyranosyl)-onat/Benzyl-2-acetylamino-3,4-di-O-acetyl-2-desoxy- β -D-glucopyranosid **1075**

3-Desoxy- α -D-manno-2-octulopyranosylbromid)-onat

Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl- **718**

3-Desoxy-manno-2-octulopyranosylfluorid)-onat

Methyl-(4,5,7,8-di-O-isopropyliden- β -D- **636**, **645**

3-Desoxy-manno-2-octulopyranosyl)-onat]-2-desoxy-glucopyranosid

Benzyl-2-(benzyloxycarbonyl-amino)-4,6-O-ethyliden-3-O-[methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-...- α -D-...)-...]- α -D- aus Benzyl-2-(benzyloxycarbonyl-amino)-4,6-O-ethyliden- α -D-glucopyranosid/Quecksilbercyanid/Quecksilberbromid/Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-2-brom-2,3-didesoxy- β -D-manno-2-octulopyranosyl)-onat danach Natriummethanolat **1073**

Benzyl-6-O-[benzyl-4,5,7,8-tetra-O-acetyl-...- α -D-...)-...]-2-[(R)-3-dodecanoyloxy-tetradecanoylamino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoyloxy-tetradecanoyl]-...- β -D- **1073**

Benzyl-4-O-diphenoxyposphoryl-3-O-tetradecanoyl-2-[(3R)-3-tetradecanoyloxy-tetradecanoyl-amino]-6-O-[methyl-(4,5,7,8-tetra-O-chloroacetyl-...- α / β -D-...)-...]-...- β -D- **1077**

Benzyl-3-O-(2,2,2-trichlor-ethoxycarbonyl)-2-(2,2,2-trichlor-ethoxycarbonylamino)-6-O-[benzyl-4,5,7,8-di-O-isopropyliden-...- α -D-...)-...]-...- α -D- **1074**

3-Desoxy-manno-2-octulopyranosyl)-onat]-3-desoxy- α -D-manno-2-octulopyranosid)-onat

Methyl-{allyl-4,5,7-tri-O-acetyl-8-O-[methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-...- α -D- **1074**

Methyl-{allyl-4,5,7-tri-O-acetyl-8-O-[methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-...- β -D- **1076**

3-Desoxy-D-manno-2-octulosäure (KDO)

1071 ff.

3-Desoxy- β -D-manno-2-octulopyranosyl)-onat]- α -D-galactopyranose

6-O-[Methyl-4,5,7,8-tetra-O-acetyl-...]-1,2,3,4-di-O-isopropyliden aus 1,2,3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose/Silbersilicat/Methyl-(4,5,7,8-tetra-O-acetyl-2-brom-2,3-didesoxy- α -D-manno-2-octulopyranosyl)-onat **1076**

6,8-Didesoxy- β -D-erythro-D-galactooctapyranosylbromid

2,3,4,7-Tetra-O-acetyl-6-acetamino- **723**

2,5-Didesoxy- β -D-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-onat

Methyl-(5-acetamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-chlor- **673**

Methyl-5-acetamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,3-difluor- **628**

Methyl-(5-acetamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-fluor- **640**

3,5-Didesoxy- α -D-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,6-anhydro-2,3,5-tridesoxy-D-glycero-non-2-eno-pyranosyl)-onat

Methyl-{5-acetylamino-4,7,9-tri-O-benzyl-8-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-benzyl-...]-3-phenylthio- **1065**, **1066**

3,5-Didesoxy- α -D-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-onat]- α -D-galactopyranose

6-O-[Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-benzyl-3-phenylselenyl-...)-...]-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- **1067**

6-O-[Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-benzyl-3-phenylthio-...)-...]-1,2,3,4-di-O-isopropyliden- **1065**, **1066**

3,5-Didesoxy- α -D-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-onat]- β -D-galactopyranosyl)- β -D-glucopyranosid

Benzyl-4-O-{3-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-benzyl-3-phenylthio-...)-2,6-di-O-benzyl-...]-2,3,6-tri-O-benzyl- **1065**

3,5-Didesoxy- α -D-erythro-L-gluco-2-nonulopyranosyl)-onat]- α -D-glucopyranosid

Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3-phenylthio-...)-...]-2,3,4-tri-O-benzyl- **1066**

3,5-Didesoxy-D-glycero-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-2-desoxy- β -D-galactopyranosid

Allyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α -D-...)-...]-2-azido- **1057**

- Benzyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α/β -D-...)-...]-2-azido-3,4-di-O-benzyl- **1058**
- 3,5-Didesoxy-D-glycero-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-2-desoxy- β -D-glucopyranose**
 2-Acetylamino-1,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α -D-...)-...]- **1057**
- 3,5-Didesoxy-D-glycero-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-2-desoxy- β -D-glucopyranosid**
 Benzyl-2-acetylamino-3-O-benzoyl-4-O-(benzyloxy-methyl)-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- β -D-...)-...]- **1068**
 Benzyl-2-acetylamino-4-O-(benzyloxy-methyl)-3-O-benzoyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α/β -D-...)-...]- **1059**
 [2-(Trimethylsilyl)-ethyl]-2-acetylamino-6-O-benzoyl-3-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α -D-...)-...]- **1060**
- 3,5-Didesoxy-D-glycero-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-galactopyranose**
 6-O-[Allyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α -D-...)-...]-1,2,3,4-di-O-isopropyliden-...- α -D- **1058**
 6-O-[Allyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- β -D-...)-...]-1,2,3,4-di-O-isopropyliden-...- α -D- **1067**
 6-O-[Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...)-1,2,3,4-di-O-isopropyliden-...- α -D- aus 1,2,3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose/Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3,5-tridesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranos)-onat **1056**
 6-O-[Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α -D-...)-...]-1,2,3,4-tetra-O-benzyl-...- β -D- **1057**
 6-O-[Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-benzoyl-...- α -D-...)-...]-1,2,3,4-tetra-O-benzoyl- **1061**
- 3,5-Didesoxy-D-glycero-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]- β -D-galactopyranosid**
 Benzyl-3-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α -D-...)-...]-2,4-di-O-benzyl- **1061**
 Benzyl-3-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- β -D-...)-...]-2,6-di-O-benzyl- **1068**
 Benzyl-3-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- β -D-...)-...]-2,4,6-tri-O-benzyl- **1057**
 Benzyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α/β -D-...)-...]-2,3,4-tri-O-benzyl- aus Benzyl-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D-galactopyranosid/Quecksilbercyanid/Quecksilberbromid/Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-chlor-2,3,5-tridesoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranos)-onat **1056**
 Benzyl-3-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-benzoyl-...- α -D-...)-...]-6-O-benzyl- **1061**
 Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α -D-...)-...]-3-O-benzoyl- aus Methyl-3-O-benzoyl- β -D-galactopyranosid/
- Dimethyl-(methylthio)-sulfonium-trifluormethansulfonat/O-Ethyl-S-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-dithiocarbonat **1060**
 (2-Trimethylsilyl-ethyl)-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α -D-...)-...]-3-O-benzoyl- **1059**
 (2-Trimethylsilyl-ethyl)-3-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α -D-...)-...]-6-O-benzoyl- aus (2-Trimethylsilyl-ethyl)-6-O-benzoyl- β -D-galactopyranosid und Methyl-(methyl-3-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-didesoxy-2-thio-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)-onat/Dimethyl-(methylthio)-sulfonium-trifluormethansulfonat **1059**
- 3,5-Didesoxy-D-glycero-galacto-2-nonulopyranosyl)-onat]-glucopyranosid**
 Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- α -D-...)-...]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D- aus Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-5-desoxy-3-O-(phenoxy-thiocarbonyl)- α -D-erythro-L-glucopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid/Tributylstannan **1063**
 Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- β -D-...)-...]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D- aus Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3-brom-3,5-didesoxy- β -D-erythro-L-manno-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid/Tributylstannat **1070**
 Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-...- β -D-...)-...]-2,3,4-tri-O-benzyl- β -D- **1068**
- 3,5-Didesoxy- β -D-erythro-L-manno-2-nonulopyranosyl)-onat]-2,6-anhydro-3,5-didesoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-enopyranos)-onat**
 Methyl-{5-acetylamino-4,7,9-tri-O-acetyl-8-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3-brom- **1070**
- 3,5-Didesoxy- β -D-erythro-L-manno-2-nonulopyranosyl)-onat]- β -D-galactopyranosid**
 Methyl-3-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3-brom-...)-...]-2,4,6-tri-O-benzyl- **1070**
- 3,5-Didesoxy- β -D-erythro-L-manno-2-nonulopyranosyl)-onat]- α -D-glucopyranosid**
 Methyl-6-O-[methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3-brom-...)-...]-2,3,4-tri-O-benzyl- aus Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,3-dibrom-2,3,5-tridesoxy- β -D-erythro-L-manno-2-nonulopyranos)-onat/ Methyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosid **1069**
- 2,3-Didesoxy- β -D-neuraminsäure**
 N-Acetyl-2,3-dibrom- ; -methylester 691

Neuraminsäure

N-Acetyl- 828

2-Chlor-3-hydroxy- ; -Derivate 673

4,7,8,9-Tetra-O-acetyl-N-acetyl-3 β -brom- ;
-methylester-pyranose 8054,7,8,9-Tetra-O-acetyl-N-acetyl-3 α -brom-2 β -O-
methyl- ; -methylester-pyranose 805 **β -D-Ribofuranosyl)-3-desoxy- β -D-manno-2-
octulopyranosid]-onat**Methyl-[methyl-8-O-benzyl-7-O-(2,3,5-tri-benzoyl-
...)-4,5-O-isopropyliden- 853**2,3,5-Tridesoxy-D-erythro-L-gluco-2-nonulopy-
ranos)-onat**Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-benzyl-2-
chlor-3-phenylthio- 663Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-benzyl-2-
fluor-3-phenylselenyl- 635**2,3,5-Tridesoxy- β -D-erythro-L-manno-2-nonu-
lopyranos)-onat**Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2,3-
dibrom- 693**2,3,5-Tridesoxy-D-glycero-galacto-2-
nonulopyranos)-onat**Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-
brom- β -D- 718Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-
chlor- 665, 681

-D- 678

- β -D- 645, 649, 1055Methyl-(5-acetylamino-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-2-
fluor- β -D- 645, 649