

## Reaktion von Aldosulosen mit $P_4S_{10}$ und nachfolgende Raney-Nickel-Reduktion der dimeren Schwefelderivate zu Desoxyzuckern

Peter Köll\*, Rolf-Walter Rennecke und Kurt Heyns

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg\*\*)

Eingegangen am 2. Dezember 1975

Durch Umsetzung der Carbonylverbindungen 1, 4 und 7 mit  $P_4S_{10}$  in Pyridin wurden jeweils Gemische von Schwefelverbindungen erhalten, deren anschließende Reduktion mit Raney-Nickel die Desoxyzucker 3, 6 und 9 in Ausbeuten von 64, 46 und 73% gab. Aus den Gemischen der Schwefelverbindungen konnten die jeweiligen Hauptkomponenten abgetrennt und als Dimere 2, 5 und 8 charakterisiert werden.

### Reaction of Aldosuloses with $P_4S_{10}$ and Subsequent Raney-Ni Reduction of the Obtained Dimeric Sulfur Compounds to Deoxy Sugars

Treatment of the carbonyl compounds 1, 4 and 7 with  $P_4S_{10}$  in pyridine gives mixtures of sulfur compounds, which yield on reduction with Raney nickel the deoxy sugars 3, 6 and 9 in amounts of 64, 46 and 73% respectively. The main components of the mixtures of sulfur compounds have been isolated and characterized as dimers 2, 5 and 8.

Durch die Entwicklung einer Reihe schonender und selektiver Oxidationsmethoden sind Kohlenhydrate mit einer zusätzlichen freien Carbonylgruppe („Ulosen“) zu einer in sehr guten Ausbeuten zugänglichen Verbindungsklasse geworden<sup>1)</sup>. Sie wurden daher bereits in einer Vielzahl von Synthesen als Ausgangsverbindungen für die Darstellung anderer Derivate eingesetzt.

Uns interessierte, ob es möglich ist, durch einfache Schwefelung der Ketone unter möglichst milden Bedingungen und nachfolgende Raney-Nickel-Reduktion in befriedigenden Ausbeuten auch zu Desoxyzuckern zu gelangen. Als Modellsbstanz wurden die 1,6-Anhydro-2,3-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-*lyxo*-hexopyranos-4-ulose (1)<sup>2, 3)</sup>, die 1,6-Anhydro-3,4-*O*-isopropyliden- $\beta$ -D-*lyxo*-hexopyranos-2-ulose (4)<sup>2, 4)</sup> und die 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-*ribo*-hexofuranos-3-ulose (7)<sup>5)</sup> gewählt. Als Schwefelungsmittel

\*\*) Neue Adresse: Universität Oldenburg, Fachbereich 4, Ammerländer Heerstraße 67–99, D-2900 Oldenburg.

<sup>1)</sup> J. S. Brimacombe, *Angew. Chem.* **81**, 415 (1969); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **8**, 401 (1969); F. Butterworth und S. Hanessian, *Synthesis* **1971**, 70.

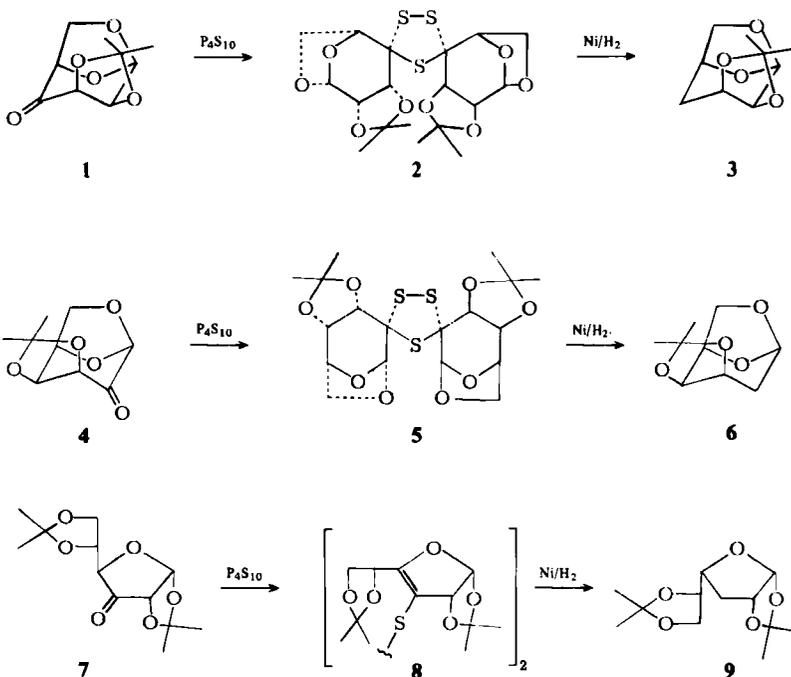
<sup>2)</sup> K. Heyns, J. Weyer und H. Paulsen, *Chem. Ber.* **100**, 2317 (1967).

<sup>3)</sup> D. Horton und J. S. Jewell, *Carbohydr. Res.* **2**, 251 (1966).

<sup>4)</sup> D. Horton und J. S. Jewell, *Carbohydr. Res.* **5**, 149 (1967).

<sup>5)</sup> O. Theander, *Acta Chem. Scand.* **18**, 2209 (1964).

wurde  $P_4S_{10}$  in Pyridin bei  $40^\circ C$  eingesetzt, wobei auf Inertgasatmosphäre im Sinne möglichst geringen präparativen Aufwandes verzichtet wurde. Aufgrund der Kenntnisse<sup>6)</sup> über das Verhalten von Ketonen unter diesen Bedingungen konnte nicht erwartet werden, daß einheitliche Produkte, geschweige denn monomere Thioketone gebildet würden. Dies bestätigte die chromatographische Verfolgung der Reaktionen, die jeweils eine Reihe von Substanzen nachwies, allerdings auch jeweils eine Hauptkomponente zeigte. Die nach üblicher Aufarbeitung erhaltenen Rohprodukte wurden daher zunächst direkt mit Raney-Nickel hydriert, wobei im Falle der Anhydrozucker **1** und **4** die erwarteten Desoxyverbindungen **3** und **6** immerhin in Ausbeuten von 64 bzw. 46% bezogen auf **1** und **4** erhalten wurden. **3** wies in seinen physikalischen Eigenschaften keine Abweichungen zu Literaturdaten<sup>7)</sup> auf, während die Struktur von **6** ebenso eindeutig durch das NMR-Spektrum abgesichert werden konnte<sup>\*)</sup>. Auch die Verbindung **7** wurde so in 73proz. Ausbeute in eine einheitliche, kristalline Desoxyverbindung übergeführt. Erhalten wurde jedoch nicht die 3-Desoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-ribo-hexofuranose, sondern die an C-4 epimere 3-Desoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-xylo-hexofuranose (**9**),



<sup>\*)</sup> Anmerkung bei der Korrektur (1. 6. 1976): Nach Abfassung des Manuskriptes gelangte uns eine Arbeit zur Kenntnis, in der die Darstellung von **6** nach einer anderen Methode beschrieben wird (D. H. R. Barton und S. W. McCombie, J. Chem. Soc., Perkin I 1975, 1574). Trotz teilweiser Abweichungen in den beschriebenen physikalischen Daten (insbesondere Drehwerte, Schmp. und teilweise NMR-Spektren) dürfte es sich um identische Verbindungen handeln. Allerdings meinen wir, daß unsere Charakterisierung von **6** tragfähiger ist.

<sup>6)</sup> R. Mayer, J. Morgenstern und J. Fabian, Angew. Chem. 76, 157 (1964); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 3, 277 (1964).

<sup>7)</sup> R. H. Bell, D. Horton und D. M. Williams, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1968, 323.

wie ein Vergleich mit Literaturdaten<sup>8)</sup> und authentischer Substanz ergab. Die so erhaltenen Ausbeuten können im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Methoden als durchaus präparativ interessant angesehen werden.

Durch fraktionierte Kristallisation und Säulenchromatographie konnten aus den rohen Schwefelungsansätzen jeweils die Hauptkomponenten **2**, **5** und **8** in Ausbeuten von 79,41 und 78% isoliert werden. Die von den Anhydrozuckern abgeleiteten Derivate wiesen nach der Elementaranalyse pro monomere Zuckereinheit 1,5 Schwefelatome auf. Im Massenspektrum wurde das Molekülion bei  $m/e$  464 gefunden. Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit einer dimeren Struktur, die drei Schwefelatome enthält. Entsprechende Dimere mit zentralem Trithiolanring wurden bereits einmal in der Kohlenhydratchemie bei der Umsetzung eines Vinylbromides mit  $H_2S$  erhalten<sup>9)</sup>. Im Falle der hier untersuchten Verbindungen sind jeweils drei Isomere denkbar, zwei symmetrische und ein unsymmetrisches. Die 270 MHz- $^1H$ -NMR-Spektren von **2** und **5** zeigen zwei Sätze von Zuckerringprotonen, womit nur die im Formelschema dargestellten unsymmetrischen Strukturen vereinbar sind. Da die Konformationen in den beiden Molekülhälften weitgehend übereinstimmen sollten, sind annähernd gleiche Kopplungskonstanten zu erwarten, was durch die gemessenen Werte bestätigt wird (vgl. Exp. Teil).

Im Gegensatz dazu zeigt die aus **7** erhaltene Schwefelverbindung im NMR nur einen einfachen Satz von Zuckerprotonen, in der Elementaranalyse nur ein Schwefelatom pro Monomeres und im Massenspektrum ein Molekülion bei  $m/e$  546. Die Schwefelverbindung ist somit nicht isomer mit einem beschriebenen, ebenfalls durch Umsetzung aus **7** mit  $P_4S_{10}$ , jedoch in feuchtem Pyridin erhaltenen Schwefelderivat<sup>10)</sup>. Dies wird durch die abweichenden Schmelzpunkte und Drehwerte bestätigt. Während in Anwesenheit von Wasser anscheinend das sehr stabile Hydrat von **7**, das möglicherweise von den anderen Autoren<sup>10)</sup> statt **7** zur Reaktion eingesetzt wurde, unter sonst gleichen Bedingungen bevorzugt zu einem Thioketondimeren mit zentralem 1,3-Dithietanring zu reagieren scheint, nimmt die Reaktion bei Einsatz von **7** unter Feuchtigkeitsausschluß einen anderen Verlauf: es entsteht statt dessen das Enthiol, das oxidativ zum Dimeren **8** weiterreagiert. Die Formel von **8** wird durch das Reduktionsprodukt **9** bestätigt. Entsprechende Enolderivate liefern aufgrund der durch die Isopropylidengruppe bewirkten sterischen Hinderung ebenfalls selektiv die Derivate mit *xylo*- und nicht mit *ribo*-Konfiguration<sup>11)</sup>.

Dies zeigt die Grenzen, aber auch die Möglichkeiten der untersuchten Reaktion. Während im Falle leicht enolisierbarer Ketone Derivate der Enthiole entstehen können, deren Reduktion die Konfiguration in  $\alpha$ -Stellung beeinflussen kann wie bei **7**, ist dies bei schwerer enolisierbaren Ketonen wie **1** und **4** nicht zu befürchten. Durch Einsatz der geminalen Dirole bzw. durch Wasserzusatz kann jedoch auch im erstgenannten Fall die Bildung von Derivaten geminaler Dithiole begünstigt werden, deren Reduktion ohne Änderung der Konfiguration an benachbarten C-Atomen verlaufen sollte.

<sup>8)</sup> L. D. Hall, S. A. Black, K. N. Slessor und A. S. Tracey, Can. J. Chem. **50**, 1912 (1972).

<sup>9)</sup> B. A. Dmitriev, N. E. Bairamova und N. K. Kochetkov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1972**, 2554 [C. A. **78**, 72522e (1973)].

<sup>10)</sup> J. N. Dominguez und L. N. Owen, Carbohydr. Res. **22**, 225 (1972).

<sup>11)</sup> K. N. Slessor und A. S. Tracey, Can. J. Chem. **48**, 2900 (1970).

## Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünn-schichtchromatographisch auf kieselgelbeschichteten Aluminiumfolien (Merck) verfolgt. Laufmittel Äther/Petroläther (4 : 1). Anfärbung mit Diphenylamin/Anilin/Phosphorsäure. — Lösungen wurden i. Vak. bei Badtemperaturen < 30°C eingengt. — Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. — Drehwerte: 10-cm-Küvette, Perkin-Elmer Polarimeter Mod. 141. — Massenspektren: Varian MAT CH 7. — NMR-Spektren: Bruker WH 270, Perkin-Elmer R 32; TMS innerer Standard.

*1,6-Anhydro-4-desoxy-2,3-O-isopropyliden-β-D-lyxo-hexopyranose* (3): Zur Lösung von 1.2 g  $1^{2,3}$  in 100 ml absol. Pyridin wurden bei 40°C unter starkem Rühren portionsweise 1.2 g  $P_4S_{10}$  hinzugefügt. Nach 2 h war die Reaktion beendet, wie dünn-schichtchromatographisch erkannt wurde. Der Ansatz wurde sodann unter Rühren in 400 ml Eiswasser gegossen, wobei eine weiße, kristalline Substanz ausfiel, die abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen wurde. Die Filtrate wurden fünfmal mit je 100 ml Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der verbliebene Sirup wurde mit der ausgefallenen kristallinen Substanz vereinigt. Insgesamt konnten 1.2 g eines Substanzgemisches (nach DC) erhalten werden. Dieses Produkt wurde in 100 ml absol. Äthanol mit 10 g Raney-Nickel unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Beendigung der Reaktion war ein einheitliches Endprodukt festzustellen. Nach Abzentrifugieren des Katalysators wurde die äthanolische Lösung mit Aktivkohle gerührt, filtriert und i. Vak. zum Sirup eingengt. Kristallisation aus Äther. Schmp. 124–125°C. Ausb. 0.71 g (64%, bezogen auf 1).  $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$  ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ).

NMR (in  $CDCl_3$ ): 1-H τ 4.67 d, 2-H 6.04 q, 3-H 5.64 m,  $4_{eq}$ -H 7.91 m,  $4_{ax}$ -H 7.72 m, 5-H 5.50 m,  $6_{en}$ -H 5.96 q,  $6_{ex}$ -H 6.25 q, Isoprop. 8.44 s und 8.67 s;  $J_{1,2}$  2.9,  $J_{2,3}$  5.8,  $J_{3,4eq}$  2.0,  $J_{3,4ax}$  5.4,  $J_{1,3}$  1.0,  $J_{4eq,4ax}$  15.3,  $J_{4eq,5}$  1.0,  $J_{4ax,5}$  4.7,  $J_{5,6en}$  1.0,  $J_{5,6ex}$  5.7,  $J_{6en,6ex}$  6.5,  $J_{4ax,6ex}$  1.6 und  $J_{6ex,1}$  0.5 Hz.  
 $C_9H_{14}O_4$  (186.2) Ber. C 58.05 H 7.58 Gef. C 57.84 H 7.58

*1,2,4-Trithiolanderivat 2*: 1.2 g  $1^{2,3}$  wurden mit  $P_4S_{10}$  umgesetzt, wie bei 3 beschrieben. Nach Eingießen des Ansatzes in Eiswasser und nach Reinigung der ausgefallenen kristallinen Substanz auf einer Dickschichtplatte konnten 1.1 g (79%) 2 als einheitliche, DC-reine Substanz erhalten werden. Schmp. 90°C (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = +109.3^\circ$  ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ). — *m/e* 464.

NMR (in  $CDCl_3$ ): 1-H und 1'-H τ 4.58 q und 4.61 q, 2-H und 2'-H 5.75 q und 5.91 q, 3-H und 3'-H 5.23 o und 5.32 o, 5-H und 5'-H 5.28 o und 5.06 o,  $6_{en}$ -H und  $6'_{en}$ -H 5.58 q und 5.84 q,  $6_{ex}$ -H und  $6'_{ex}$ -H 6.10 q und 6.18 q, Isoprop. 8.40 s, 8.41 s, 8.58 s und 8.64 s;  $J_{1,2}$  und  $J_{1',2'}$  2.8 und 2.9,  $J_{2,3}$  und  $J_{2',3'}$  5.5,  $J_{3,1}$  und  $J_{3',1'}$  0.9,  $J_{3,5}$  und  $J_{3',5'}$  1.3 und 1.4,  $J_{5,6en}$  und  $J_{5',6'en}$  1.1,  $J_{5,6ex}$  und  $J_{5',6'ex}$  5.8 und 5.9 und  $J_{6en,6ex}$  und  $J_{6'en,6'ex}$  8.0 Hz.

$C_{18}H_{24}O_8S_3$  (464.5) Ber. C 46.54 H 5.21 S 20.74 Gef. C 47.06 H 5.21 S 19.78

*1,6-Anhydro-2-desoxy-3,4-O-isopropyliden-β-D-lyxo-hexopyranose* (6): 1.4 g  $4^{2,4}$  wurden mit 1.4 g  $P_4S_{10}$  umgesetzt, wie bei 3 beschrieben. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Verfolgung) wurde der Ansatz in Eiswasser gegossen und fünfmal mit 100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Die zurückbleibenden 1.3 g eines uneinheitlichen sirupösen Substanzgemisches wurden in 100 ml Äthanol gelöst und mit 10 g Raney-Nickel unter Wasserstoff 2 h geschüttelt. Nach dieser Zeit war die Reaktion noch nicht beendet, da jedoch vermehrt Zersetzungsprodukte auftraten, wurde die Umsetzung abgebrochen. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abziehen des Äthanolis i. Vak. wurde die Substanz säulenchromatographisch abgetrennt (Elutionsmittel  $CHCl_3$ /Äther 1 : 1). Es wurden 0.6 g 6 (46%, bezogen auf 4) mit Schmp. 40–41°C erhalten.  $[\alpha]_D^{20} = -106.5^\circ$  ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ).

NMR (in  $CDCl_3$ ): 1-H  $\tau$  4.49 t,  $2_{eq}$ -H 7.82 m,  $2_{ax}$ -H 7.86 m, 3-H und 4-H 5.64 m, 5-H 5.50 m,  $6_{en}$ -H 5.79 q,  $6_{ex}$ -H 6.63 q, Isoprop. 8.43 s und 8.63 s;  $J_{1,2eq}$  0.7,  $J_{1,2ax}$  2.5,  $J_{2eq,3}$  1.6,  $J_{2ax,3}$  4.8,  $J_{4,3}$  6.1,  $J_{3,5}$  1.5,  $J_{4,5}$  5.4,  $J_{5,6en}$  0.7,  $J_{5,6ex}$  5.6 und  $J_{6en,6ex}$  7.5 Hz.

$C_9H_{14}O_4$  (186.2) Ber. C 58.05 H 7.58 Gef. C 57.63 H 7.53

1,2,4-Trithiolanderivat **5**: 1.4 g  $4^{2,4)}$  wurden mit 1.4 g  $P_4S_{10}$  umgesetzt, wie bei **3** beschrieben. Das nach der Aufarbeitung erhaltene sirupöse Substanzgemisch wurde säulenchromatographisch an Kieselgel aufgetrennt (Elutionsmittel Äther/Petroläther 4:1). Die Trennung lieferte in den einzelnen Fraktionen weitgehend einheitliche Produkte, wobei die Hauptkomponente durch Kristallisation DC-rein erhalten werden konnte. Ausb. 0.66 g (41%). Schmp. 167–169°C.  $[\alpha]_D^{20} = -245.3^\circ$  ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ).  $m/e$  464.

NMR (in  $CDCl_3$ ): 1-H und 1'-H  $\tau$  4.36 d und 4.42 d, 3-H und 3'-H 5.08 m und 5.43–5.49 m, 4-H und 4'-H 5.54 t und 5.59 t, 5-H und 5'-H 5.31 m und 5.43–5.49 m,  $6_{en}$ -H und  $6'_{en}$ -H 5.67 q und 5.73 q,  $6_{ex}$ -H und  $6'_{ex}$ -H 6.32 m, Isoprop. 8.40 s, 8.42 s, 8.58 s und 8.62 s;  $J_{1,3}$  und  $J_{1',3'}$  0.9 und 1.0,  $J_{3,4}$  und  $J_{3',4'}$  6.0,  $J_{3,5}$  1.0,  $J_{4,5}$  und  $J_{4',5'}$  5.0 und 5.4,  $J_{5,6en}$  und  $J_{5',6'en}$  0.6 und 0.8,  $J_{5,6ex}$  4.8,  $J_{6en,6ex}$  und  $J_{6'en,6'ex}$  7.6 Hz.

$C_{18}H_{24}O_8S_3$  (464.5) Ber. C 46.54 H 5.21 S 20.74 Gef. C 46.56 H 5.23 S 20.58

3,3'-Dithiobis(3-desoxy-1,2:5,6-di-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-erythro-hex-3-enofuranose) (**8**): 2.6 g  $7^{5)}$  wurden in 150 ml absol. Pyridin aufgenommen, mit 2.8 g  $P_4S_{10}$  unter starkem Rühren versetzt und 2.5 h bei 35–40°C gehalten. Nach DC entstand ein Reaktionsprodukt, das außerdem UV-aktiv war. Nach Eingießen in Eiswasser wurde die ausgefallene Substanz abfiltriert, das Filtrat mit  $CHCl_3$  ausgeschüttelt, die organische Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde mit der ausgefallenen Substanz vereinigt. Kristallisation aus Äther ergab 2.12 g **8** (78%). Schmp. 142–144°C.  $[\alpha]_D^{20} = +107.8^\circ$  ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ).  $m/e$  546.

NMR (in  $CDCl_3$ ): 1-H  $\tau$  3.91 d, 2-H 4.60 d, 5-H 5.02 t, 6-H und 6'-H 5.95 m, Isoprop. 8.6 s;  $J_{1,2}$  5.2,  $J_{5,6}$  und  $J_{5,6'}$  6.4 und  $J_{6,6'}$  8.5 Hz.

$C_{24}H_{34}O_{10}S_2$  (546.7) Ber. C 52.75 H 6.22 S 11.72 Gef. C 52.67 H 6.25 S 11.86

3-Desoxy-1,2:5,6-di-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-xylo-hexofuranose (**9**): 2.1 g **8** in 150 ml Äthanol wurden mit 21 g Raney-Nickel 4 h bei Raumtemp. unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Ablauf der Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert, die Lösung mit Aktivkohle gerührt und i. Vak. eingengt. Kristallisation aus Petroläther gab 1.8 g **9** (73%, bezogen auf **7**). Schmp. 76–78°C.  $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$  ( $c = 1$  in  $CHCl_3$ ). (Lit.<sup>11)</sup>: Schmp. 79–80°C;  $[\alpha]_D^{20} = -27.4^\circ$  ( $c = 0.97$  in  $CHCl_3$ ). – NMR (in  $CDCl_3$ ): übereinstimmend mit Literaturangaben<sup>8)</sup>.

$C_{12}H_{20}O_5$  (244.2) Ber. C 59.00 H 8.25 Gef. C 59.00 H 8.24

[525/75]