

Glycosidierung von Steroiden und Cardenolidsteroiden mit 2-Alkylthio- und 2-Alkylthio-6-desoxy-hexopyranosylhalogeniden

Joachim Thiem* und Hans-Joachim Jürgens

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg,
Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 8. November 1976

3-*O*-Methyliertes 2-*S*-Benzyl-2-thio-altropyranosylbromid **3** reagiert mit Cholesterin zu α - und β -Glycosiden (**4** und **6**), deren Hydrierung Cholesterin-2-desoxy-*D*-*ribo*-hexopyranosid (**5**) liefert. Das *allo*-Epoxid **7** wird mit Natrium-benzylmercaptid zu einem 1:1-Gemisch aus 2-*S*-Benzyl-2-thio-*altro*- (**8**) und 3-*S*-Benzyl-3-thio-*gluco*-Verbindung (**9**) geöffnet, deren saure Hydrolyse gelingt. Aus dem Anomerengemisch der Acetate der 2-Thio-*altro*-Verbindungen **14** + **15** kann das Glycosylbromid **16** gewonnen werden. Dessen Glycosidierung mit Cholesterin und Digitoxigenin führt neben der Bildung des 2-Thio-glycals **17** zu den anomeren Glycosiden **20/21** bzw. **18/19**, deren Reduktion mit Raney-Nickel Cholesterin- bzw. Anhydrodigitoxigenin-3-(2,6-didesoxy- α - und - β -*D*-*ribo*-hexopyranoside) **22** + **23** bzw. **24** + **25** ergibt. Beim Digitoxigenin-Derivat treten Veränderungen im Aglycon auf.

Glycosidation of Steroids and Cardenolide Steroids with 2-Alkylthio- and 2-Alkylthio-6-deoxy-hexopyranosyl Bromides

The 3-*O*-methylated 2-*S*-benzyl-2-thio-altropyranosyl bromide **3** reacts with cholesterol to yield α - and β -glycosides (**4** and **6**), by hydrogenation of which cholesterol-2-desoxy-*D*-*ribo*-hexopyranoside (**5**) is obtained. The *allo*-epoxide **7** is opened by sodium benzylmercaptide to give a 1:1 mixture of 2-*S*-benzyl-2-thio-*altro*- (**8**) and 3-*S*-benzyl-3-thio-*gluco* compound (**9**) which can be hydrolysed by acid. The glycosyl bromide **16** can be obtained from the anomeric mixture of the acetates of the 2-thio-*altro* compound **14** + **15**. By glycosidation with cholesterol and digitoxigenine in addition to the formation of some 2-thio-glycal **17** the anomeric glycosides **20/21** and **18/19**, resp., are obtained. Their reduction with Raney nickel gives cholesterol- or anhydrodigitoxigenine-3-(2,6-dideoxy- α - and - β -*D*-*ribo*-hexopyranosides) **22** + **23** or **24** + **25**, respectively. Changes in the aglycon are noted with the digitoxigenine derivative.

Während die Synthese aller in der Natur aufgefundenen 2,6-Didesoxyzucker und zahlreicher ihrer Derivate seit längerem gelungen ist¹⁾, bereitet ihre Glycosidverknüpfung zu Herzglycosiden²⁾ und ähnlich strukturierten Steroidglycosiden nach wie vor erhebliche Schwierigkeiten. Dies beruht einerseits auf der Empfindlichkeit der Aglycone und andererseits auf dem Problem, die ebenfalls äußerst labilen Glycosylhalogenide der 2-Desoxy- bzw. 2,6-Didesoxyzucker unter milden Bedingungen stereoselektiv zur Reaktion zu bringen. Zorrbach³⁾ hat die Zuckerhalogenide vom 2,6-Didesoxytyp als aktive Zucker-

¹⁾ T. Reichstein und E. Weiss, Adv. Carbohydr. Chem. **17**, 65 (1962).

²⁾ W. W. Zorrbach und K. V. Bhat, Adv. Carbohydr. Chem. **21**, 273 (1966).

³⁾ W. W. Zorrbach, N. Henderson und S. Saeki, J. Org. Chem. **29**, 2016 (1964).

komponente benutzt und nach der *Fischerschen* Glycosidsynthese Digitoxigenin-3-(β -D-digitoxopyranosid) mit 5% Ausbeute im 1:1-Gemisch mit dem α -Isomeren erhalten. Weitere verbesserte Synthesen der Herzglycoside und ähnlicher Steroidglycoside sind bisher nicht bekannt, Teilsynthesen an Herzglycosiden, die von den Naturprodukten oder deren Abbauderivaten⁴⁻⁶⁾ ausgehen, sowie die Verknüpfung der Cardenolidsteroidoide mit „normalen“ Zuckern⁷⁾ finden breites Interesse.

Im Rahmen der Untersuchungen an 2-S-Alkyl-2-thio-hexopyranosederivaten⁸⁾ erschien die Synthese von Steroid-2,6-didesoxy-hexopyranosiden aussichtsreich. Der Gedanke war, die Glycosidsynthese mit einer 6-Desoxy-2-thio-hexopyranose durchzuführen und im Glycosid die 2-Alkylthiogruppe dann durch Hydrierung zu entfernen. Die Glycosidierung sollte mit Cholesterin und Digitoxigenin selbst durchgeführt werden.

Cholesterin-(2-desoxy-3-O-methyl-D-ribo-hexopyranoside)

Setzt man die aus 1⁸⁾ in geringer Ausbeute erhaltene 1,4,6-Tri-O-acetyl-2-S-benzyl-3-O-methyl-2-thio- α -D-altropyranose (2)⁸⁾ unter milden Bedingungen in Dichlormethan mit Bromwasserstoff um, so erhält man das außerordentlich reaktive 4,6-Di-O-acetyl-2-S-benzyl-3-O-methyl-2-thio- α/β -D-altropyranosylbromid (3). Die Verbindung 3 ist derart labil, daß sie als solche nicht charakterisiert werden konnte und daher unmittelbar unter den Bedingungen der *Helferichschen* Glycosidsynthese⁹⁾ mit Cholesterin umgesetzt wurde. Die Aufarbeitung gibt ein Anomerengemisch aus Cholesterin-(4,6-di-O-acetyl-2-S-benzyl-3-O-methyl-2-thio- α - und - β -D-altropyranosid) (4 bzw. 6) in einer Gesamtausbeute von ca. 70%, wobei das Verhältnis der Anomeren $\alpha:\beta$ ca. 4:1 beträgt. Die Trennung von 4 und 6 gelingt durch präparative Schichtchromatographie. Aus den NMR-Spektren läßt sich ableiten, daß bei dem α -Anomeren 4 infolge einer ausgeprägten *syn*-1,3-diaxialen Wechselwirkung¹⁰⁾ der Pyranosering wiederum eine ¹S₃-Konformation einnimmt⁸⁾. Bei dem β -Anomeren 6 deuten die Kopplungskonstanten ($J_{4,5} = 8,2$, $J_{3,4} = 4,6$ und $J_{2,3} = 7,4$ Hz) auf ein Konformerengemisch im Zuckerteil von ⁴C₁- und ¹C₄-Konformation hin.

Die Desulfurierung von 4 mit Raney-Nickel in Methanol läuft glatt zu Cholesterin-(4,6-di-O-acetyl-2-desoxy-3-O-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid) (5), wobei die Acetylgruppen im Zuckerteil und die 5,6-Doppelbindung im Steroidteil erhalten bleiben. An der Lage des Signals von 6-H im Steroidteil, das sich wie bei Cholesterin selbst bei niedrigem Feld findet, ist die Doppelbindung zu erkennen. Die Kopplungskonstanten im Zuckerteil legen wie bei 4 auch für 5 eine ¹S₃-Konformation nahe.

Diese Befunde zeigen, daß Glycosidsynthesen mit Steroiden unter Zuhilfenahme von 2-S-Benzyl-2-thio-hexopyranosylhalogeniden gut durchführbar sind und die Benzylthiogruppe anschließend milde entfernt werden kann. Der Ausbau dieser Methode auf 2-S-Benzyl-6-desoxy-2-thio-monosaccharidderivate ist somit aussichtsreich.

⁴⁾ Boehringer Mannheim GmbH (Erf. F. Kaiser, H.-J. Lubs, W. Schaumann und W. Voigtländer), D. O. S. 2319873 (31. Okt. 1974) [C. A. **82**, 58080k (1975)].

⁵⁾ S. A. Farmasimes, Span. Pat. 396748 (1. Juni 1974) [C. A. **82**, 73420q (1975)].

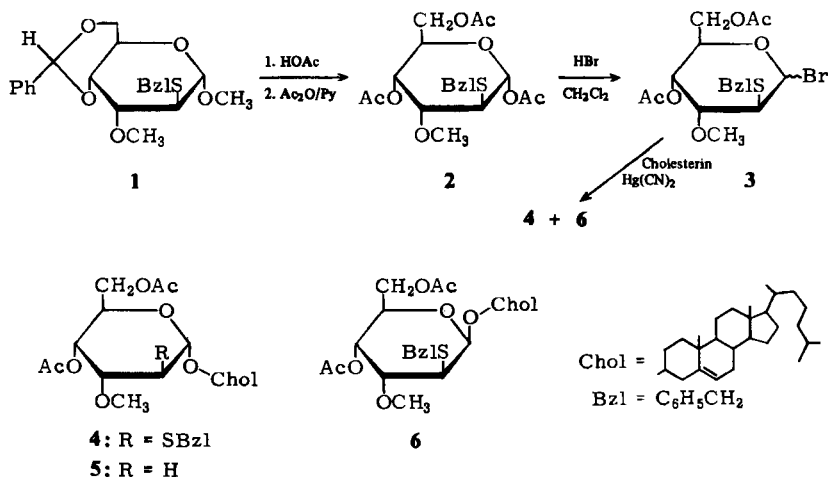
⁶⁾ Beiersdorf AG (Erf. R. Petersen), D. O. S. 2324993 (5. Dez. 1974) [C. A. **82**, 73422s (1975)].

⁷⁾ J. Hartenstein und G. Satzinger, Liebigs Ann. Chem. 1974, 1763.

⁸⁾ J. Thiem, H.-J. Jürgens und H. Paulsen, Chem. Ber. **110**, 2834 (1977), vorstehend.

⁹⁾ B. Helferich und K.-F. Wedemeyer, Liebigs Ann. Chem. **563**, 139 (1949).

¹⁰⁾ H. Paulsen und M. Friedmann, Chem. Ber. **105**, 705, 718 (1972).



2-S-Benzyl-6-desoxy-2-thio-D-altropyranosen

Ausgehend von α -Methylglucosid kann Methyl-2,3-anhydro-6-desoxy- α -D-allopyranosid (7) in einem gut ausgearbeiteten Weg über sechs Stufen dargestellt werden¹¹⁾. Der *Fürst-Plattner-Regel*¹²⁾ gehorchend, sollte die Öffnung des Epoxids in 7 mit Natriumbenzylmercaptid ausschließlich zum diaxialen Öffnungsprodukt Methyl-2-S-benzyl-6-desoxy-2-thio- α -D-altropyranosid (8) führen. Die quantitativ verlaufende Umsetzung führt jedoch zu einem 1:1-Gemisch aus erwartetem 8 und dem diäquatorialen Öffnungsprodukt Methyl-3-S-benzyl-6-desoxy-3-thio- α -D-glucopyranosid (9), die sich durch fraktionierte Kristallisation und Chromatographie trennen lassen.

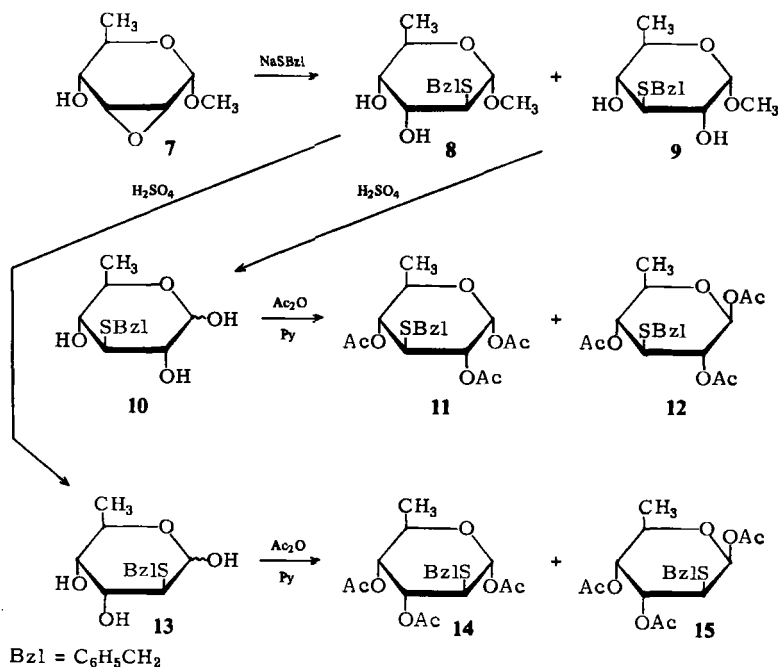
Die Konfiguration des 2-S-Benzyl-*altro*-Derivats 8 geht aus den NMR-Daten hervor. Die Werte entsprechen denen von ähnlichen *altro*-Derivaten⁹⁾, die eine ⁴C₁-Konformation bevorzugen. 9 weist mit den großen Kopplungskonstanten $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.5$, $J_{4,5} = 9.0$ und dem kleinen $J_{1,2} = 3.5$ Hz sowie der chemischen Verschiebung von 3-H $\delta = 2.72$ ppm auf die isomere 3-S-Benzyl-*gluco*-Verbindung in der ⁴C₁-Konformation hin. Die Hydrolyse von 9 zu 3-S-Benzyl-6-desoxy-3-thio-D-glucopyranose (10) mit 0.1 N H₂SO₄ erfordert zweitägiges Erhitzen unter Rückfluß. 10 wird unmittelbar acetyliert. Seine beiden anomeren Acetate 11 und 12 ($\alpha:\beta = 4:3$) werden durch fraktionierte Kristallisation getrennt. Die NMR-Spektren sind mit den gegebenen Strukturen in Einklang.

Wesentlich milder kann die Hydrolyse des *altro*-Isomeren 8 zu 2-S-Benzyl-6-desoxy-2-thio-D-altropyranose (13) erfolgen (0.1 N H₂SO₄, 60°C, 6 h), was auf den elektronischen Einfluß der 2-Benzylthiogruppe auf das anomere Zentrum zurückzuführen ist. Auch hier wurden die Acetate bereitet, die im Verhältnis α (14) zu β (15) wie 4:3 entstehen. Eine Trennung der beiden Anomeren gelingt in diesem Fall nicht, aber im 270-MHz-NMR-Spektrum können beide Verbindungen eindeutig nebeneinander charakterisiert werden.

¹¹⁾ N. K. Richtmeyer, *Methods Carbohydr. Chem.* 1, 107 (1962); H. Paulsen und V. Sinnwell, unveröffentlicht.

¹²⁾ A. Fürst und P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* 32, 275 (1949).

Den Daten ist zu entnehmen, daß das α -Anomere **14** erneut eine 1S_3 -Konfiguration einnimmt, während wiederum das β -Anomere **15** als Konformerengemisch von 4C_1 mit 1C_4 (ersteres überwiegend) vorliegen dürfte, wie in anderen Fällen bereits diskutiert wurde⁸⁾.



Cholesterin- und Digitoxigenin-3-(2,6-didesoxy-D-ribo-hexopyranoside)

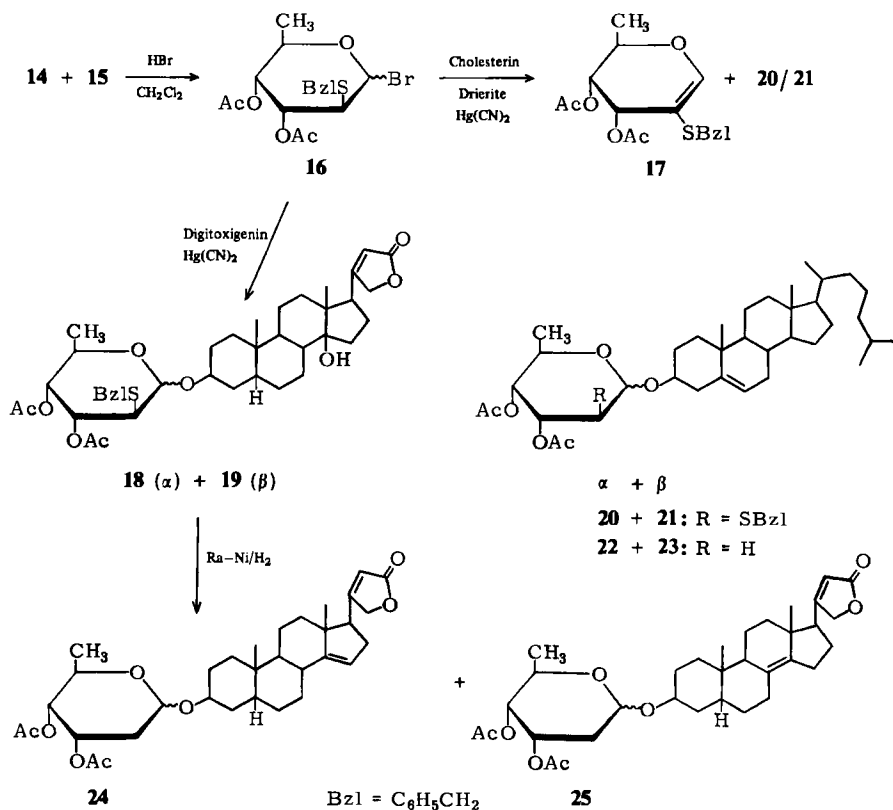
Die Reaktion des Anomerengemisches **14** + **15** mit Bromwasserstoff in Dichlormethan führt zur Bildung eines Anomerengemisches aus 3,4-Di-*O*-acetyl-2-*S*-benzyl-6-desoxy-2-thio- α - (α -**16**) und - β -D-altropyranosylbromid (β -**16**). **16** ist außerordentlich labil und hydrolysiert leicht. Im NMR-Spektrum finden sich bei $\delta = 6.24$ ppm mit $J_{1,2} = 1.4$ Hz das 1-H-Signal von α -**16** und bei $\delta = 6.16$ ppm mit $J_{1,2} = 3.5$ Hz das 1-H-Signal von β -**16** im Verhältnis ca. 4:1. Ein Überwiegen der α -Form kann dem anomeren Effekt zugeschrieben werden. Das Gemisch wurde unmittelbar zur Glycosidsynthese⁹⁾ eingesetzt.

Bei der Umsetzung von **16** mit Cholesterin in Gegenwart von Quecksilbercyanid und Drierite⁹⁾ finden sich drei Reaktionsprodukte. Das Produkt mit dem größten R_F -Wert wurde isoliert und als 1,5-Anhydro-3,4-di-*O*-acetyl-2-*S*-benzyl-6-desoxy-2-thio-D-ribo-hex-1-enit (**17**) an Hand der charakteristischen Signallagen im NMR-Spektrum charakterisiert. Das 1-H-Singulett findet sich bei $\delta = 6.49$ ppm, ein 2-H-Signal fehlt völlig und $J_{3,4} = 4.0$ Hz spricht für eine quasiäquatoriale sowie $J_{4,5} = 9.5$ Hz für eine diaxiale Anordnung von 3-H mit 4-H bzw. 4-H mit 5-H. Die Struktur von **17** dürfte damit geklärt sein, und es sollte wie ähnliche cyclische Vinyletherderivate⁸⁾ eine 4H_5 -Konformation einnehmen.

Da die Bildung von **17** nur in Gegenwart von Drierite aus **16** beobachtet wird, ist ein Einfluß von Drierite auf eine Eliminierung von Bromwasserstoff anzunehmen. Die beiden Glycoside Cholesterin-(3,4-di-*O*-acetyl-2-*S*-benzyl-6-desoxy-2-thio- α - und - β -D-altropy-

ranosid) (**20** und **21**) werden mit 18% Ausbeute isoliert. Eine Trennung der Anomeren ließ sich nicht durchführen, jedoch kann den Integralen der Verbindungen im NMR-Spektrum ein Verhältnis von $\alpha:\beta = 4:3$ entnommen werden. Dieses ausgeglichene Verhältnis steht in Einklang mit den bei der *altro*-Konfiguration vergleichsweise geringen Energieunterschieden zwischen den Konformationen der reaktiven Spezies **16**. Das NMR-Spektrum des Gemisches von **20** und **21** bei 270 MHz ist vollständig deutbar und weist aufgrund der Kopplungskonstanten erneut dem α -Anomeren **20** eine 1S_3 -Skew-Boat-Konformation und dem β -Anomeren **21** ein Konformerengemisch aus 4C_1 und 1C_4 zu.

Durch Hydrierung des Anomerengemisches **20** + **21** mit Raney-Nickel in Methanol wird die 2-Benzylthiogruppe unter Bildung des anomeren Gemisches von Cholesterin-(3,4-di-*O*-acetyl-2,6-didesoxy- α - und - β -*D*-ribo-hexopyranosid) (**22** und **23**) leicht abgespalten. Das NMR-Spektrum des Gemisches zeigt keinerlei Veränderung im Aglyconteil und im Zuckerteil weiterhin zwei Acetylgruppen. Die Signale von 1-H in **22** und **23** werden wie erwartet als doppelte Dubletts erkannt, und die Abwesenheit der Benzylthiogruppe zeigt sich am Fehlen der aromatischen Protonen sowie der veränderten Resonanzlage der Signale von 2_a-H und 2_b-H. Die Anomeren **22** und **23** dürften erneut konformativ wie **20** und **21** vorliegen.



Ohne Anwesenheit von Drierite wird **16** mit Digitoxigenin umgesetzt, wobei neben 30% unumgesetztem Digitoxigenin und 40% des Hydrolyseprodukts von **16**, 3,4-Di-*O*-acetyl-2-*S*-benzyl-6-desoxy-2-thio-*D*-altrropyranose, 26% des Anomerengemisches Digitoxigenin-3-(3,4-di-*O*-acetyl-2-*S*-benzyl-6-desoxy-2-thio- α - und - β -*D*-altropyranosid) (**18** und **19**) isoliert werden. Obgleich in diesem Falle keine Eliminierung zu **17** beobachtet wird, ist die Ausbeute vermutlich wegen der geringeren Reaktionsfreudigkeit von Digitoxigenin nur wenig größer als im Versuch mit Cholesterin. Eine Trennung der Anomeren gelingt nicht, jedoch können bei 270 MHz beide Anomeren im NMR-Spektrum nebeneinander eindeutig erkannt werden. Die Integration über die Protonen 2-H in **18** und **19** geben ein Verhältnis von α zu β wie 1:2. Für die α -Form **18** finden sich $J_{1,2} = 1.3$, $J_{2,3} = J_{3,4} = 2.5$ und $J_{4,5} = 4.2$ Hz, die in Einklang mit einer durch sterischen Einfluß des Aglycons Digitoxigenin mit A/B-*cis*-Decalinsystem bewirkten Verdrehung der Konformation in Richtung 1S_5 -Skew-Boat stehen. Aglycon und 2-Benzylthiogruppe erreichen bei Einnahme dieser Konformation günstig eine äquatoriale-axiale Anordnung.

Die Kopplungskonstanten der β -Form **19** mit $J_{1,2} = 2.0$, $J_{2,3} = J_{3,4} = 3.4$ und $J_{4,5} = 9.8$ Hz stimmen mit den Werten für eine 4C_1 -Konformation so gut überein, daß kein Zweifel an der Konformation bei β -ständigem Aglycon besteht.

Die Anknüpfung des Digitoxigenins über die Hydroxylgruppe an C-3 gilt als sicher¹³⁾, eine Wassereliminierung, wie sie bei *Königs-Knorr*-Synthesen verschiedentlich beschrieben wird¹⁴⁾, tritt nicht ein. Aus Vergleichsspektren und den Daten der Literatur¹⁵⁾ kann das Signal der Hydroxylgruppe an C-14 lokalisiert werden. Keine Veränderung hat auch der ungesättigte γ -Lactonring erfahren, wie sich aus der Kopplung $J_{21a,21b} = 17.5$ Hz ableitet.

Entsprechend den Versuchen an **20** + **21** kann auch **18** + **19** mit Raney-Nickel hydriert werden. Das Fehlen des Signals der aromatischen *S*-Benzylprotonen im NMR weist auf eine Abspaltung dieser Gruppe hin; die beiden Acetylsignale bleiben erhalten, so daß auf ein Vorliegen der 3,4-Di-*O*-acetyl-*D*-digitoxose als Zuckerbestandteil geschlossen werden kann. Allerdings sind Veränderungen im Spektrenteil des Aglycons unverkennbar. Während die Signallagen von 21_a- und 21_b-H sowie 22-H und deren Kopplungskonstanten keine Veränderung erfahren haben, womit der ungesättigte γ -Lactonring erhalten geblieben sein dürfte, kann das Signal der tertiären Hydroxylgruppe an C-14 nicht mehr aufgefunden werden. Vielmehr sieht man im Bereich der olefinischen Protonen bei $\delta = 6.09 - 6.14$ ppm neue Signale. Damit dürfte unter diesen Bedingungen der Hydrierung überraschend eine Wassereliminierung im Aglycon zum $\alpha(\Delta^{8(14)})$ - oder/und $\beta(\Delta^{14(15)})$ -Anhydrodigitoxigenin¹⁴⁾ eingetreten sein. Ansonsten erkennt man keine weiteren Veränderungen im Spektrum des Aglycons.

Ein synthetischer Zugang zu Digitoxigenin- α - und - β -*D*-digitoxopyranosid nach dieser Methode scheint weitgehend durchführbar. Besonders wertvoll ist das Verfahren, weil die Bildung des natürlichen β -Isomeren **19** im Glycosidierungsschritt überwiegt. Bei der verwendeten Reduktion mit Raney-Nickel wird jedoch aus dem labilen Aglycon Wasser abgespalten. Hier wird eine mildere Reduktion einzusetzen sein.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung der Untersuchungen.

¹³⁾ R. C. Elderfield, F. C. Uhle und J. Fried, J. Am. Chem. Soc. **69**, 2235 (1947).

¹⁴⁾ S. Smith, J. Chem. Soc. **1935**, 1050.

¹⁵⁾ H.-W. Voigtländer und G. Balsam, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **301**, 208 (1968).

Experimenteller Teil

Für die allgemeinen Vorbemerkungen und Methoden siehe Lit. ⁸⁾.

Cholesterin-(4,6-di-O-acetyl-2-S-benzyl-3-O-methyl-2-thio- α - und - β -D-altropyranosid) (4 und 6): In die Lösung von 100 mg (0.24 mmol) **2**⁸⁾ in 4 ml Dichlormethan wird bei 0°C ca. 15 min Bromwasserstoff eingeleitet. Dann wird bei Raumtemp. 15 min stehengelassen, i. Ölpumpenvak. zur Trockne gedampft, in 5 ml Benzol aufgenommen, mit 60 mg Quecksilbercyanid sowie 93 mg Cholesterin versetzt, 12 h bei Raumtemp. gerührt, vom Festkörper abfiltriert, eingeengt, die Lösung des Rückstands in Dichlormethan einmal mit 0.1 N KI und einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Es werden 130 mg (71%) Sirup erhalten, der an Kieselgel in Essigester/n-Hexan (1:3) schichtchromatographiert wird. Das α - und β -Anomere wurde jeweils als farbloser Sirup erhalten. Ausb. 70 mg (39%) α -Anomeres **4**, $[\alpha]_D^{20} = -8.2^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$\text{C}_{45}\text{H}_{68}\text{O}_7\text{S}$ (753.1) Ber. C 71.77 H 9.10 S 4.26 Gef. C 71.40 H 9.06 S 4.57

Ausb. 18 mg (10%) β -Produkt **5**, das NMR-spektroskopisch charakterisiert wurde (vgl. Tab. 1 und 2).

Cholesterin-(4,6-di-O-acetyl-2-desoxy-3-O-methyl- α -D-ribo-hexopyranosid) (5): 50 mg (0.066 mmol) **4** werden in 30 ml Methanol 1 h mit 1 g Raney-Nickel unter Rückfluß erhitzt. Es wird von Raney-Nickel über Celite abfiltriert, eingeengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Lösung einmal mit 0.1 N KOH geschüttelt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne gedampft. Farbloser Sirup, Ausb. 33 mg (79%), $[\alpha]_D^{20} = +35.8^\circ$ ($c = 0.65$ in CHCl_3).

$\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{O}_7$ (630.9) Ber. C 72.35 H 9.91 Gef. C 70.84 H 9.86

Methyl-2-S-benzyl-6-desoxy-2-thio- α -D-altropyranosid (8) und Methyl-3-S-benzyl-6-desoxy-3-thio- α -D-glucopyranosid (9): Die Lösung von 2.3 g Natrium in 52.5 ml Methanol wird mit 15 ml (125 mmol) Benzylmercaptan versetzt und 15 min unter Stickstoff gerührt. Dann werden 4.0 g (24.9 mmol) **7**¹¹⁾ in wenig Methanol zugegeben. Es wird 2.5 h unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen auf ca. 400 ml Eis gegossen, 2 h stehengelassen, das sich abscheidende Öl in Chloroform aufgenommen, die wäßrige Phase mit je 50 ml Chloroform noch viermal ausgeschüttelt, das gesamte Chloroform zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und das überschüssige Benzylmercaptan i. Ölpumpenvak. weitgehend abdestilliert. Aus dem Rückstand kristallisiert aus Ether/n-Hexan 2.6 g (37%) **9** in farblosen Nadeln. Die Mutterlauge wird an Kieselgel in Essigester/n-Hexan (2:3) säulenchromatographiert. Dabei werden weitere 500 mg (7%) **9** kristallin erhalten und neben 660 mg Mischfraktion 3.0 g (42%) **8** als farbloser Sirup isoliert. Gesamtausb. 6.76 g (95%).

8: $[\alpha]_D^{20} = +76.4^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3). **9:** Schmp. 78–79.5°C, $[\alpha]_D^{20} = +64.6^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$ (284.4) Ber. C 59.13 H 7.09 S 11.28

8 Gef. C 58.46 H 7.17 S 11.05

9 Gef. C 59.10 H 7.13 S 11.37

1,2,4-Tri-O-acetyl-3-S-benzyl-6-desoxy-3-thio- α - (11) u. - β -D-glucopyranose (12): 1.6 g (9.14 mmol) **9** werden in 70 ml 0.1 N H_2SO_4 48 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit Amberlite IR 45 (OH^\ominus) neutralisiert, vom Austauschere abfiltriert und zur Trockne gedampft. Die Lösung des Rückstands in 10 ml Pyridin wird in der Kälte mit 4 ml Acetanhydrid versetzt und 12 h stehengelassen. Danach wird wie üblich aufgearbeitet. Rohausb. 3.0 g (83%) Anomeregemisch als Sirup. Durch fraktionierte Kristallisation werden 1.1 g (30%) β -Anomeres **12** und 1.6 g (44%) α -Anomeres **11** erhalten.

Tab. 1. Chemische Verschiebungen (δ in ppm) in CDCl_3

Substanz	MHz	1-H	2-H	2'-H	3-H	4-H	5-H	6-H	6'-H	CH ₃ -6	OAc	SCH ₂	Aromat. H
4 ^{a)}	100	5.01 d	3.01 dd	—	3.56 dd	4.00 t	5.20 m	4.35 dd	4.08 dd	—	1.99 s, 2.02 s	3.74 s	7.25 mc
6 ^{b)}	270	4.91 d	3.09 dd	—	3.89 dd	3.93 dd	5.09 ddd	4.49 dd	4.11 dd	—	2.04 s, 2.06 s	3.81 dd	7.32 mc
5 ^{c)}	100	5.06 dd	1.80 bis	1.90 m	3.66 bis	4.04 t	5.14 bis	4.34 dd	4.09 dd	—	2.00 s, 2.03 s	—	—
					3.88 m		5.38 m						
8 ^{d)}	100	4.54 d	3.02 dd	—	3.83 dd	3.47 dd	3.65 dd	—	—	1.28 d	—	3.74 s	7.25 mc
9 ^{e)}	100	4.62 d	3.49 dd	—	2.72 t	2.93 dd	3.55 dd	—	—	1.20 d	—	3.78 s	7.22 mc
11	100	6.20 d	5.06 dd	—	3.00 dd	4.82 dd	3.90 dd	—	—	1.16 d	2.03 s, 2.09 s	3.74 s	7.24 mc
											2.11 s		
12	90	5.87 d	5.33 dd	—	2.93 t	5.08 t	3.88 dd	—	—	1.47 d	2.32 s, 2.33 s	4.03 s	7.31 mc
											2.38 s		
14	270	6.13 d	3.11 dd	—	5.22 dd	4.14 dd	5.15 dd	—	—	1.25 d	2.02–2.07	3.82 s	7.30 mc
15		6.07 d	3.05 dd	—	5.46 dd	5.08 dd	4.05 dd	—	—	1.20 d	6 × s	3.89 s	7.32 mc
17	90	6.49 s	—	—	5.68 d	4.98 dd	4.30 dd	—	—	1.22 d	2.04 s, 2.11 s	3.71 s	7.27 mc
18	270	5.06 d	3.08 dd	—	5.32 t	5.24 dd	4.17 dd	—	—	1.26 d	2.02,	3.83 s	7.33 mc
19		5.01 d	2.95 dd	—	5.41 t	4.97 dd	3.93 dd	—	—	1.18 d	2.07 2 × s	3.87 s	7.35 mc
20	270	5.03 d	3.03 dd	—	5.19 dd	4.03 t	5.11 dd	—	—	1.24 d	2.09 s	3.84 s	7.30 mc
21		4.78 d	3.06 dd	—	5.19 dd	5.08 dd	4.24 dd	—	—	1.19 d	2.05 2 × s	3.86 s	7.32 mc
22	270	4.95 d	1.71 bis	—	5.11 bis	4.07 dd	5.04 dd	—	—	1.21 d	2.00 2 × s	—	—
23		4.90 d	1.93 m	—	5.21 m	4.62 dd	4.27 dd	—	—	1.16 d	2.06 2 × s	—	—

^{a)} Cholesterin-H δ = 0.64–2.34 m, 6-H 5.15–5.35 m; OCH₃ 3.20 s ppm.

^{b)} Cholesterin-H δ = 0.63–2.29 m, 3-H 3.28–3.39 m, 6-H 5.29 mc; OCH₃ 3.40 s ppm.

^{c)} Cholesterin-H δ = 0.63–2.42 m, 3-H 3.31–3.48 m, 6-H 5.14–5.38 m; OCH₃ 3.25 s ppm.

^{d)} OCH₃ δ = 3.25 s, 3-OH 2.66 d, 4-OH 2.11 s ppm. Mit D₂O Austausch von 3- und 4-OH.

^{e)} OCH₃ δ = 3.32 s, 2-OH + 4-OH 2.26–2.66 m ppm (austauschbar mit D₂O).

^{f)} Digitoxigenin-H δ = 0.77–2.65 m, 22-H 5.88 t, 21a-H 4.85 dd, 21b-H 4.72 dd, 3-H 3.90–4.00 m, 14-OH 4.03 s, CH₃-19 0.83 s ppm.

^{g)} Cholesterin-H δ = 0.64–2.30 m, 3-H 3.30–3.48 m, 6-H 5.32 mc ppm.

^{h)} Cholesterin-H δ = 0.64–2.40 m, 3-H 3.38–3.56 m, 6-H 5.32 mc ppm.

Tab. 2. Kopplungskonstanten (Hz)

Substanz	$J_{1,2a}$	$J_{1,2c}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
4	—	1.25	3.0	5.5	5.5	3.5	6.5	12.0
6 ^{a)}	—	5.0	7.4	4.6	8.2	2.6	4.8	12.2
5	6.0	3.0	—	5.5	5.5	3.0	6.5	12.0
8 ^{b)}	—	1.1	3.5	3.5	10.0	5.5	—	—
9	3.5	—	10.5	10.5	9.0	6.0	—	—
11	3.5	—	12.0	11.0	9.5	6.5	—	—
12	8.0	—	10.0	10.0	10.0	6.0	—	—
14	—	0.8	1.8	4.0	5.2	6.6	—	—
15	—	2.6	6.6	3.0	7.2	6.3	—	—
17	—	—	—	4.0	9.5	7.5	—	—
20	—	1.1	2.7	4.9	4.9	6.6	—	—
21	—	2.2	4.9	3.3	8.5	6.5	—	—
18 ^{c)}	—	1.3	2.5	2.5	4.2	5.6	—	—
19 ^{c)}	—	2.0	3.4	3.4	9.8	6.3	—	—
22	4.0	1.1	—	4.4	4.0	6.4	—	—
23	4.8	2.2	—	3.2	9.2	6.5	—	—

^{a)} $J_{H_aH_b}(\text{CH}_2\text{S}) = 13.2$ Hz.

^{b)} $J_{3,3\text{-OH}} = 10.0$ Hz.

^{c)} $J_{21a,22} = J_{21c,22} = 2.1$, $J_{21a,21c} = 17.5$ Hz.

11: Schmp. 76.5–78°C, $[\alpha]_D^{20} = +35.2^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$ (396.5) Ber. C 57.76 H 6.10 S 8.09

11 Gef. C 57.65 H 6.09 S 8.29

12 Gef. C 57.49 H 6.12 S 8.13

12: Schmp. 95–100°C. $[\alpha]_D^{20} = +40.8^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

1,3,4-Tri-*O*-acetyl-2-*S*-benzyl-6-desoxy-2-thio- α - (14) u. - β -*D*-altrropyranose (15): 560 mg (2.3 mmol) **8** werden in 20 ml 0.1 N H_2SO_4 6 h auf 60°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit Amberlite 1R 45 (OH^\ominus) neutralisiert, vom Austauscher abfiltriert, zur Trockne gedampft, die Lösung des Rückstands in 6 ml Pyridin in der Kälte mit 2 ml Acetanhydrid versetzt, 12 h stehengelassen und danach i. Ölpumpenvak. mehrmals mit Toluol destilliert. Das Anomerengemisch 14:15 = 4:3 (ermittelt aus der Integration des 1-H-NMR-Signals) wird als farbloser Sirup isoliert. Es gelang nicht, die Anomeren zu trennen. Ausb. 750 mg (82%), $[\alpha]_D^{20} = +77.9^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$ (396.5) Ber. C 57.56 H 6.10 S 8.09 Gef. C 54.90 H 5.89 S 7.71

3,4-Di-*O*-acetyl-2-*S*-benzyl-6-desoxy-2-thio- α - (α -16) und - β -*D*-altropyranosylbromid (β -16) (allgemeine Darstellung): In die Lösung des Gemischs aus 14 + 15 in Dichlormethan wird unter Eiskühlung 15 min trockner Bromwasserstoff eingeleitet. Nach 30 min Stehenlassen bei Raumtemp. wird das Dichlormethan abgedampft und der Rückstand zweimal mit absol. Toluol i. Ölpumpenvak. abdestilliert. Der verbleibende grünliche Sirup wird unmittelbar für die Glycosidsynthesen eingesetzt. — ¹H-NMR (90 MHz, CDCl_3): 1-H (α) $\delta = 6.24$ d ($J_{1,2} = 1.4$ Hz), 1-H (β) 6.16 ppm d ($J_{1,2} = 3.5$ Hz).

Cholesterin-(3,4-di-*O*-acetyl-2-*S*-benzyl-6-desoxy-2-thio- α - und - β -*D*-altropyranosid) (20 und 21) sowie 1,5-Anhydro-3,4-di-*O*-acetyl-2-*S*-benzyl-6-desoxy-2-thio-*D*-ribo-hex-1-enit (17): In die Lösung von 300 mg (0.757 mmol) 14 + 15 in 30 ml Dichlormethan wird unter Eiskühlung 15 min Bromwasserstoff eingeleitet. Nach 30 min Stehenlassen bei Raumtemp. wird das Dichlormethan abgedampft,

der Rückstand zweimal mit Toluol i. Ölpumpenvak. destilliert, der grünliche Sirup in 20 ml Ether + 10 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 292 mg (0.757 mmol) Cholesterin, 230 mg (0.83 mmol) Quecksilbercyanid und 300 mg Drierite versetzt und 12 h bei Raumtemp. gerührt. Die braune Lösung wird über Celite filtriert und anschließend an Kieselgel in Essigester/n-Hexan (2:3) schichtchromatographiert. Neben 140 mg Cholesterin werden 130 mg (51%) leicht verunreinigtes Olefin **17** und 100 mg (18%) leicht verunreinigtes α,β -Gemisch **20** + **21** isoliert, die erneut an Kieselgel in Essigester/n-Hexan (1:3) schichtchromatographiert werden.

17: Leicht gelblicher Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +130.0^\circ$ ($c = 1.0$ in CHCl_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ (336.4) Ber. C 60.70 H 5.99 S 9.53 Gef. C 60.09 H 6.00 S 9.36

20 + **21**: Farbloser Sirup, $[\alpha]_D^{20} = +49.9^\circ$ ($c = 1.35$ in CHCl_3). $\alpha:\beta = 4:3$, ermittelt aus dem Integral des 1-H-NMR-Signals.

$\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{S}$ (723.05) Ber. C 73.09 H 9.20 Gef. C 73.02 H 9.60

Digitoxigenin-3-(3,4-di-O-acetyl-2-S-benzyl-6-desoxy-2-thio- α - und - β -D-altropyranosid) (**18** und **19**): 370 mg (0.93 mmol) **14** + **15** in 5 ml Dichlormethan werden unter Eiskühlung mit 2 ml einer Lösung von Dichlormethan, bei 0°C mit Bromwasserstoff gesättigt, versetzt. Nach 15 min Stehenlassen bei Raumtemp. wird zur Trockne gedampft, noch zweimal mit Toluol i. Ölpumpenvak. destilliert, der Rückstand in 30 ml Benzol aufgenommen und mit 1.0 g Quecksilbercyanid und 100 mg (0.27 mmol) Digitoxigenin versetzt. Es wird 12 h bei Raumtemp. gerührt, vom Festkörper abfiltriert, eingeengt, in Chloroform aufgenommen, mit 0.1 N KI und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, zur Trockne gedampft und der Sirup an Kieselgel in Essigester/n-Hexan (2:3) schichtchromatographiert. Neben 130 mg (40%) 3,4-Di-O-acetyl-2-S-benzyl-2-thio-D-altropyranose und 30 mg (30%) Digitoxigenin werden 50 mg (26%) des Anomerengemisches **18** + **19** als farbloser Sirup isoliert. $\alpha:\beta = 1:2$ (aus den 2-H-NMR-Signalen).

$\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{O}_{10}\text{S}$ (728.9) Ber. C 65.91 H 7.74 Gef. C 65.73 H 7.82

Isomere Anhydrodigitoxigenin-3-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- α - und - β -D-ribo-hexopyranoside) **24** und **25**: 20 mg (0.027 mmol) **18** + **19** werden in 15 ml Methanol mit 500 mg Raney-Nickel 1 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird vom Katalysator abfiltriert, eingeengt, in Chloroform aufgenommen und je einmal mit 0.1 N KOH und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird zur Trockne eingedampft. **24** + **25** wird als farbloser Sirup isoliert, Ausb. 14 mg (82%), und NMR-spektroskopisch charakterisiert. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): Olef. H $\delta = 6.14 - 6.09$, 22-H 5.87 t, 21a-H 4.81 dd, 21b-H 4.70 dd, OAc 2.09 - 2.07 $4 \times s$, CH_3 -19 0.84 s, CH_3 -18 0.78 s ppm. $J_{21a,22} = J_{21b,22} = 2.1$, $J_{21a,21b} = 17.5$ Hz.

Cholesterin-(3,4-di-O-acetyl-2,6-didesoxy- α - und - β -D-ribo-hexopyranosid (**22** und **23**): 30 mg (0.0415 mmol) **20** + **21** werden wie oben beschrieben mit Raney-Nickel in Methanol entschwefelt. Farbloser Sirup, Ausb. 22 mg (88%), der NMR-spektroskopisch charakterisiert wird (vgl. Tab. 1 und 2).

[476/76]