

112. Synthese der 2-Thio-D-glucose und einiger 3-Thio-D-altrose-Derivate

von E. Hardegger und W. Schüep

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

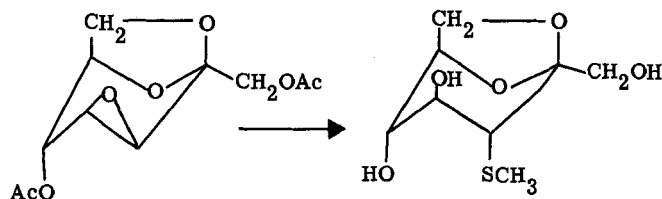
Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag gewidmet

(14. V. 70)

Zusammenfassung. Die Umsetzung von Natriumbenzylmercaptid mit 1,6-2,3-Dianhydro- β -D-mannopyranose (IV) führte vorwiegend unter diäquatorialer Öffnung des 2,3-Epoxidringes zur 1,6-Anhydro-3-desoxy-3-benzylthio- β -D-altropyranose (XV) und unter diaxialer Öffnung desselben Ringes zur 1,6-Anhydro-2-desoxy-2-benzylthio- β -D-glucopyranose (V). Von den beiden Thio-Derivaten V und XV wurden mehrere z.T. bekannte Umwandlungsprodukte hergestellt, die in Kombination mit physikalischen Messungen die eindeutige Strukturaufklärung der erwähnten Verbindungen ermöglichten und erstmals zur Synthese der krist. als β -Pyranose formulierten 2-Thio-D-glucose (XIV) führten.

Kürzlich beschrieben *Igarashi & Honma* [1] das Methyl-2-desoxy-2-acetylthio-3,4,6-triacetyl- β -D-glucosid (VIII), welches aus Methyl-2-desoxy-2-rhodan-3,4,6-triacetyl- β -D-glucosid zugänglich war. Das Methylglucosid VIII war zur Herstellung der noch unbekanntenen 2-Thio-D-glucose nicht geeignet, da es sich sowohl bei der Einwirkung heisser, verdünnter Mineralsäure und auch mit Natriummethylat in Methanol sowie mit Ammoniak in Methanol in unübersichtlicher Weise zersetzte. Trotz mannigfacher Variation der Reaktionsbedingungen, wurden stets braune, uneinheitliche Harze erhalten, aus denen keine definierten Verbindungen abgetrennt werden konnten.

Die Versuche, welche schliesslich zur Synthese der Thio-D-glucose führten, stützen sich auf Arbeiten von *Zissis* [2], der aus 2,7-3,4-Dianhydro-1,5-diacetyl- β -D-manno-heptulopyranose mit Natriumthiomethylat in 65-proz. Ausbeute 2,7-Anhydro-3-desoxy-3-methylthio- β -D-glucopyranose erhielt.



Die Verwendung von 1,6-2,3-Dianhydro- β -D-mannopyranose (IV), welches nach *trans*-diaxialer Öffnung des 2,3-Anhydroringes zu Derivaten mit Glucosekonfiguration führt, war demnach für unsere Zwecke naheliegend.

Das Dianhydro-mannose-Derivat IV wurde in bekannter Weise aus 1,6-Anhydro- β -D-glucose (Lävoglucosan) gewonnen, welches über das nicht isolierte Ditosylat Ia zunächst in 1,6-3,4-Dianhydro-2-tosyl- β -D-galactopyranose (II) umgewandelt wurde [3]. Das Galactose-Derivat II gab mit verdünnter Schwefelsäure in Dioxan 1,6-An-

hydro-2-tosyl- β -D-glucopyranose (III), die durch Umsetzung mit Natriummethylat in Methanol die ölige 1,6-2,3-Dianhydro- β -D-mannopyranose (IV) lieferte [4]. Die bereits bekannten Verbindungen II, III, IV wurden anhand ihrer Smp. und opt. Drehungen verifiziert [3] [4].

Bei der Einwirkung von Natriumbenzylmercaptid auf 1,6-2,3-Dianhydro- β -D-mannopyranose entstanden zwei neue krist. Verbindungen, die in der Folge als 1,6-Anhydro-2-desoxy-2-benzylthio- β -D-glucopyranose (V) (22%, Rf 0,35) und 1,6-Anhydro-3-desoxy-3-benzylthio- β -D-altropyranose (XV) (52%, Rf 0,45) identifiziert und als Triacetyl-Derivate Va, bzw. XVa charakterisiert wurden. Die Umsetzung von 1,6-Anhydro-2-tosyl- β -D-glucose (III) mit äquivalenten Mengen Natriummethylat und Natriumbenzylmercaptid führte in gleicher Ausbeute ebenfalls zu den Thiobenzyläthern V und XV und erübrigte die Isolierung des als Zwischenprodukt der Umsetzung anzunehmenden Epoxids IV.

Es ist bemerkenswert und offenbar sowohl durch den räumlichen Bau und die dadurch verursachte Verzerrung und sterische Hinderung in der Verbindung IV wie durch die Verwendung von Natriumbenzylmercaptid bedingt, dass die Öffnung des 2,3-Anhydrorings in IV nur in geringem Ausmass (22%) in diaxialer Weise entsprechend der Regel von *Fürst-Plattner* erfolgte, während das Hauptprodukt (55%), das 3-Thioaltrose-Derivat XV durch diäquatoriale Epoxid-Öffnung und somit entgegen der erwähnten Regel entstand¹⁾.

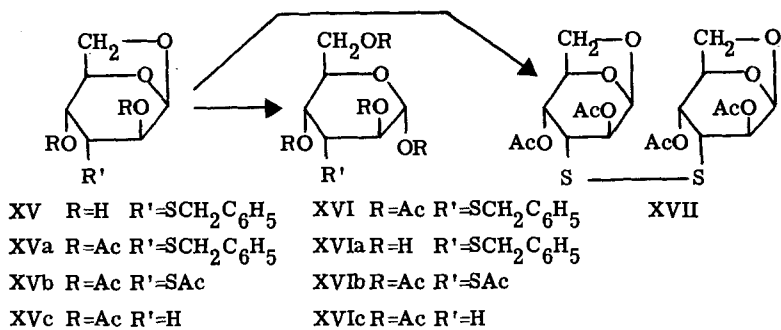
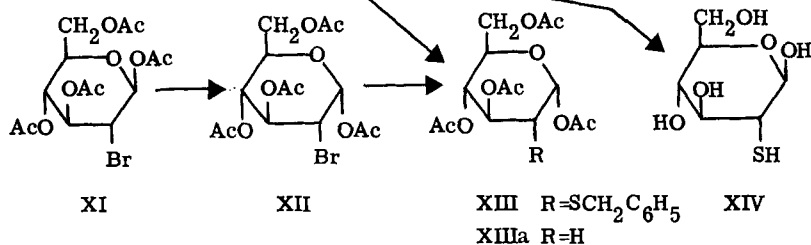
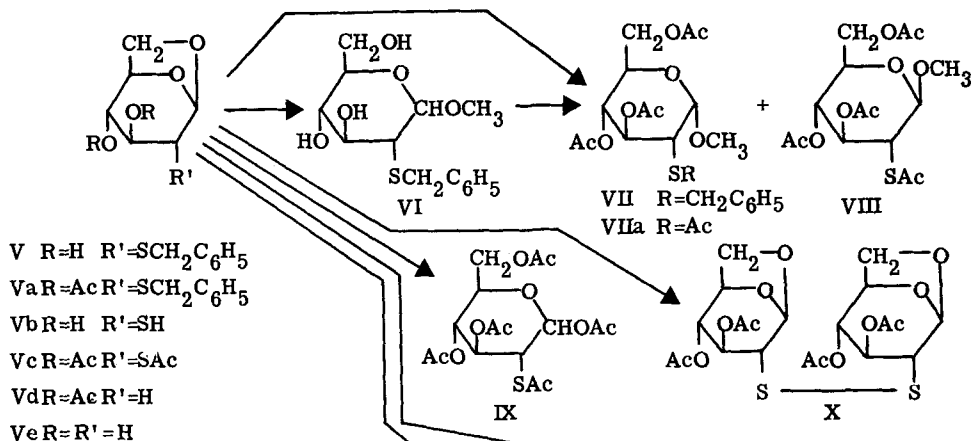
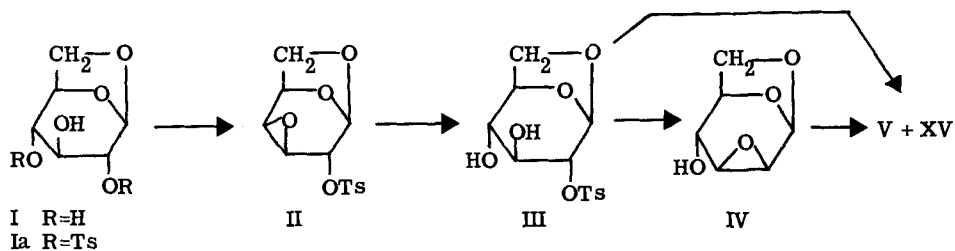
Die Reduktion von 1,6-Anhydro-2-desoxy-2-benzylthio- β -D-glucopyranose (V) mit Natrium in flüssigem Ammoniak gab in 93-proz. Ausbeute als farbloses Öl das Thiol Vb, welches durch Oxydation mit Jod und nachfolgende Acetylierung in das krist. Disulfid X umgewandelt wurde. Reduktion von V wie oben, gefolgt von Acetylierung, führte zum Triacetyl-Derivat Vc, dessen S-Acetylgruppe im IR. erwartungsgemäss bei 1689 cm^{-1} und im NMR. als Singlett bei 2,36 ppm erschien. Das Singlett bei 3,70 ppm konnte durch Vergleich mit dem NMR. des Diacetats Va eindeutig dem Proton am C-2 zugeordnet werden. Das Fehlen von sichtbaren Kopplungen der Protonen von C-1 und C-2, C-2 und C-3, C-3 und C-4, C-4 und C-5 entspricht der äquatorialen Lage dieser Protonen und steht mit der Struktur Vc in bester Übereinstimmung.

Durch reduktive Desulfurierung des 2-Benzylthio-lävoglucosans V mit *Raney-Nickel* und nachfolgende Acetylierung entstand 2-Desoxy-3,4-diacetyl-lävoglucosan (Vd), dessen Umesterung mit Natriummethylat in Methanol 2-Desoxylävoglucosan (Ve) gab.

Kochen des 2-Desoxy-2-benzylthio-lävoglucosans (V) mit saurem Ionenaustauscher in Methanol führte zu einem nicht trennbaren Gemisch der anomeren Methyl-2-desoxy-2-benzylthio-D-glucoside (VI), aus dessen Acetylierungsprodukten das krist. Methyl-2-desoxy-2-benzylthio-3,4-diacetyl- α -D-glucopyranosid (VII) isoliert werden konnte. Die Konfigurationszuordnung am C-1 dieser Verbindung erfolgte aufgrund der stark positiven spez. Drehung von $[\alpha]_D = +91^\circ$, während die Interpretation des NMR. über die Konfiguration am anomeren C-Atom nicht zu eindeutigen Ergebnissen führte.

Reduktion des Anomerengemisches VI mit Natrium in flüssigem Ammoniak und nachfolgende Acetylierung erlaubten die Isolierung der beiden krist. Methyl-2-desoxy-

¹⁾ Abweichungen von der *Fürst-Plattner*-Regel wurden in geringem Ausmass schon früher bei der Öffnung von Epoxiden mit Natriummercaptiden beobachtet; vgl. z. B. [5].



2-acetylthio-3,4,6-triacetyl-glucopyranoside VIIa und VIII. Das β -Methyl-glucosid VIII war nach Smp., spez. Drehung und Misch-Smp. identisch mit dem eingangs erwähnten Präparat von *Igarashi & Honma* [1], womit auch die Konstitution und Konfiguration der Verbindung V und ihrer Folgepräparate eindeutig bewiesen waren. Das α -Glucosid VIIa zeigte in Übereinstimmung mit der positiven optischen Drehung von $+71^\circ$ im NMR. eine Kopplung von H-1 und H-2 von 3,5 Hz, was der äquatorialen Lage von H-1 und der axialen Anordnung von H-2 entspricht.

Die Spaltung des 1,6-Anhydringanges im 2-Acetylthio-Derivat Vc gelang mit Schwefelsäure in Acetanhydrid bei Temperaturen unterhalb -25° , wobei ein Gemisch IX der Anomeren des 2-Desoxy-2-acetylthio-3,4,6-triacetyl-D-glucopyranosids entstand. In analoger Weise führte das 2-Benzylthiolävoglucosan (V) zu 2-Desoxy-2-benzylthio-1,3,4,6- α -D-glucopyranose (XIII), welche mit RANEY-Nickel entschweifelt, dieselbe 2-Desoxy-1,3,4,6-tetraacetyl- α -glucopyranose (XIIIa) lieferte, welche auch aus 2-Desoxy-2-brom-1,3,4,6- β -glucopyranose (XI) über das α -Derivat XII durch katalytische Hydrierung sowie auf anderem Weg nach *Janson & Lindberg* [6] zugänglich war.

Die gesuchte 2-Thio-D-glucose konnte schliesslich aus der 1,6-Anhydro-2-thio- β -D-glucopyranose (Vb) in Gegenwart von saurem Ionenaustauscher durch 8 Std. Erhitzen in Wasser auf 80° unter Stickstoff in 80-proz. Ausbeute gewonnen werden. Die krist. Verbindung, die im IR. bei 2560 cm^{-1} die charakteristische Thiol-Bande aufwies, ist auf Grund der Mutarotation von $+37^\circ \rightarrow +75^\circ$ ($c = 1$ in Wasser) als 2-Thio- β -D-glucose (XIV) zu bezeichnen²⁾.

In der Altrose-Reihe wurden mit dem 3-Desoxy-3-benzylthio-Derivat XV einige analoge Umsetzungen wie in der Glucose-Reihe mit dem 2-Desoxy-2-thiobenzyl-Derivat V durchgeführt. Reduktion von XV mit Natrium in flüssigem Ammoniak, Oxydation mit Jod und Acetylierung führte zum Disulfid XVII, während Reduktion und nachfolgende Acetylierung in 92-proz. Ausbeute die 1,6-Anhydro-3-desoxy-3-acetylthio-2,4-diacetyl- β -D-altropyranose (XVb) gab, deren Thioacetatbande im IR. wie beim Glucose-Derivat Vc, bei 1689 cm^{-1} lag. Die Signale des NMR. von XVb konnten durch Entkopplungsversuche eindeutig interpretiert und den einzelnen Protonen des Altrosegerüsts zugeordnet werden. Im Gegensatz zum Glucose-Derivat Vc liegen in XVb die Protonen an C-2 und C-3 *trans*-diaxial entsprechend einer Kopplungskonstante von $J = 6,5$ Hz. Acetylierung der durch reduktive Entschwefelung des Benzylthio-Derivats XV mit *Raney*-Nickel erhaltenen Verbindung führte zum bekannten [7] 1,6-Anhydro-3-desoxy-2,4-diacetyl-altrosan (XVc), womit die Altrosekonfiguration der Verbindungen der Reihe XV eindeutig festgelegt war.

Die 3-Thioaltrose-Derivate der Reihe XV erwiesen sich gegenüber Schwefelsäure-Acetanhydrid stabiler als die 2-Thioglucose-Derivate der Reihe V. Die Reaktionstemperatur konnte in der Altrose-Reihe XV ohne weitergehende Zersetzung auf 70° erhöht werden. Auf diese Weise wurden die krist. 3-Desoxy-3-benzylthio-1,2,4,6-tetraacetyl- α -D-altropyranose (XVI) und nach deren Verseifung die ölige 3-Desoxy-3-benzylthio-D-altropyranose (XVIa)³⁾, sowie die 3-Desoxy-3-acetylthio-1,2,4,6-tetraacetyl- α -D-altropyranose (XVIb) aus dem Thioacetat XVb und die bekannte [7] 3-

²⁾ Der Pyranosering in XIV ist nicht bewiesen.

³⁾ Vermutlich Anomeren-Gleichgewicht.

Desoxy-1,2,4,6-tetraacetyl- α -D-altropyranose (XVIc) aus der Desoxyverbindung XVc hergestellt.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds* (Projekt 2.7.68 und frühere) und der Fa. *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Eindampfen der Lösungen erfolgte bei Wasserstrahlvakuum im Rotationsverdampfer. Für die Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G, *Merck*, aktiviert bei 140°, verwendet. Die Substanzen wurden mit Joddämpfen oder durch Besprühen mit 5 ml Anisaldehyd und 5 ml konz. H₂SO₄ in 95 ml Äthanol und 5 Min. Erwärmen auf 140° sichtbar gemacht. Präparative Chromatographie erfolgte an der 40–80fachen Menge Kieselgel *Merck*, Korngrösse 0,05–0,20 mm. Die Smp. sind nicht korrigiert. Die Analysenpräparate wurden, sofern nicht anders vermerkt, 48 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Alle NMR. wurden in CDCl₃ aufgenommen.

1,6-Anhydro-2-desoxy-2-benzylthio- β -D-glucopyranose (V) und 1,6-Anhydro-3-desoxy-3-benzylthio- β -D-altropyranose (XV). 1,58 g 1,6-Anhydro-2-tosyl- β -D-glucopyranose (III) in 10 ml Methanol wurden mit einer Lösung aus 230 mg (2 Äquiv.) Natrium, 612 mg Benzylmercaptan und 10 ml Methanol versetzt und 90 Min. unter Rückfluss gekocht. Der Ansatz wurde bei 20° mit 2N HCl in Methanol auf pH 6–7 gebracht, abgedampft, der Rückstand in Aceton aufgenommen, die Lösung filtriert und wieder eingedampft. Das gelbliche Öl wurde chromatographiert. Mit Chloroform-Äthanol 19:1 kamen als erstes Eluat 700 mg (52%) Benzylthio-Derivat XV, Rf 0,45 in Chloroform-Äthanol 19:1, Smp. 77°, $[\alpha]_D = -134^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. (CHCl₃): OH bei 3370, Aromat bei 1592, 1486, 1433 cm⁻¹. NMR.: 3,00 *d*/9 (1) OH; 3,16 *d*/6,5 (1), H-C3; 3,27 *d*/11 (1) OH; 3,65 *d*/5,5 + *d*/8 (1) H-C6; 3,75 *s* (2) -CH₂-C₆H₅; 3,92 *d*/2 + *d*/6,5 (1) H-C2, 3,92 *m* (1) H-C4; 4,33 *d*/8 (1) H-C6; 4,37 *d*/5,5 (1) H-C5; 5,25–5,35 *m* (1) H-C1, 7,32 *s* (5) -C₆H₅.

C₁₃H₁₆O₄S Ber. C 58,20 H 6,01 S 11,95% Gef. C 58,42 H 5,99 S 11,91%

Als zweites Eluat kamen 300 mg (22%) Benzylthio-Derivat V, Rf 0,35 in Chloroform-Äthanol 19:1, Smp. 83°, $[\alpha]_D = -123^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. (liq): OH bei 3390, Aromat bei 1597, 1493, 1449 cm⁻¹. NMR.: 2,72 *m* (1) H-C2; 2,5–2,8 *m* (1) OH; 3,03 *d*/11 (1) OH; 3,75 *d*/5,5 + *d*/8 (1) H-C6; 3,83 *s* (2) -CH₂-C₆H₅; 3,8–4,0 *sh* (2) H-C3 + H-C4; 4,20 *d*/8 (1) H-C6; 4,57 *d*/5,5 (1) H-C1; 7,33 *s* (5) C₆H₅.

C₁₃H₁₆O₄S Ber. C 58,20 H 6,01 S 11,95% Gef. C 58,07 H 5,97 S 11,88%

1,6-Anhydro-2-desoxy-2-benzylthio-3,4-diacetyl- β -D-glucopyranose (Va). 450 mg Benzylthio-Derivat V wurden mit 6 ml Pyridin und 6 ml Acetanhydrid 20 Std. bei 20° gehalten, dann wurde auf Eis gegossen und nach 2 Std. mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform wurde mit 2N HCl und mit 2N KHCO₃ gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Öl wurde im Kugelrohr bei 182° im Hochvakuum destilliert (490 mg; 83%), $[\alpha]_D = -186^\circ$ ($c = 1,4$ in Chloroform). IR. (liq): Acetat bei 1736, Aromat bei 1592 und 1484 cm⁻¹. NMR.: 2,08 *s* (3) OAc; 2,15 *s* (3) OAc; 2,65–2,75 *m* (1) H-C2; 3,73 *d*/5,5 + *d*/7 (1) H-C6; 3,87 *s* (2) -CH₂-C₆H₅; 4,13 *d*/7 (1) H-C6; 4,4–4,75 *sh* und 4,95–5,1 *sh* (3) H-C3, H-C4, H-C5; 5,35–5,48 *m* (1) H-C1; 7,31 *s* (5) C₆H₅.

C₁₇H₂₀O₆S Ber. C 57,95 H 5,72 S 9,10% Gef. C 58,03 H 5,74 S 8,97%

1,6-Anhydro-2-thio- β -D-glucose (Vb). 1,0 g Benzylthio-Derivat V wurden unter Stickstoff bei -50° in 50 ml flüssigem Ammoniak gelöst und unter Rühren portionenweise mit 235 mg Natrium versetzt, bis die blaue Farbe des gelösten Natriums bestehen blieb. Nach Zugabe von 5,5 g Ammonchlorid wurde das Ammoniak mit Stickstoff vertrieben und der Rückstand dreimal mit je 100 ml siedendem Chloroform ausgezogen. Das Thio-Derivat Vb, 620 mg (93%) farbloses Öl, wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 120° im Kugelrohr destilliert, $[\alpha]_D = -32^\circ$ ($c = 0,7$ in Äthanol). IR. (liq): OH bei 3390, SH bei 2551 cm⁻¹.

C₆H₁₀O₄S Ber. C 40,45 H 5,66 S 17,96% Gef. C 40,18 H 5,69 S 17,69%

1,6-Anhydro-2-desoxy-2-acetylthio-3,4-diacetyl- β -D-glucopyranose (Vc). 500 mg Benzylthio-Derivat V wurden wie bei Vb mit Natrium in Ammoniak reduziert und das Reduktionsprodukt acetyliert (vgl. Va). Chromatographie mit Cyclohexan-Äther 1:3 gab 520 mg (91%) Thioacetat Vc als zähes Öl, Rf. 0,46 in Cyclohexan-Äther 1:3. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 135° im

Kugelrohr destilliert: $[\alpha]_D = -91^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. (liq): Acetat bei 1733, Thioacetat bei 1689 cm^{-1} . NMR.: 2,11 s (3) OAc; 2,15 s (3) OAc; 2,36 s (3) SAc; 3,70 s (1) H-C2; 3,81 $d/5 + d/7$ (1) H-C6; 4,21 $d/5$ (1) H-C6; 4,5–4,9 sh (3) H-C3, H-C4, H-C5; 5,36 s (1) H-C1.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{S}$ Ber. C 47,37 H 5,30 S 10,54% Gef. C 47,37 H 5,36 S 10,46%

1,6-Anhydro-2-desoxy-3,4-diacetyl- β -D-glucopyranose (Vd). 200 mg Benzylthio-Derivat V wurden in 50 ml abs. Methanol mit 2 g Raney-Nickel $1\frac{1}{2}$ Std. gekocht. Nach Filtration und Eindampfen wurde der Rückstand acetyliert (vgl. Va). Chromatographie gab mit Äther-Petroläther 1:1 130 mg (85%) Acetyl-Derivat Vd, Rf 0,32 in Äther-Petroläther 1:1, $[\alpha]_D = -103^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. (liq): Acetat bei 1735 cm^{-1} . NMR.: 2,12 s (3) OAc; 2,18 s (3) OAc; 1,8–2,1 m (2) $-\text{CH}_2-$; 3,82 $d/6 + d/8$ (1) H-C6; 4,24 $d/8$ (1) H-C6; 4,63 $d/6$ (1) H-C5; 4,73 s (1) H-C4; 4,92 $d/6$ (1) H-C3; 5,60 s (1) H-C1.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6$ Ber. C 52,17 H 6,13% Gef. C 52,24 H 6,18%

1,6-Anhydro-2-desoxy- β -D-glucopyranose (Ve). 60 mg Diacetat Vd wurden mit 3 mg Natrium in 5 ml abs. Methanol 20 Std. bei 20° gehalten, dann wurde durch Amberlite IR 120 filtriert und eingedampft. Das farblose Öl (35 mg; 95%) wurde im Hochvakuum bei 98 – 100° im Kugelrohr destilliert; $[\alpha]_D = -88^\circ$ ($c = 0,5$ in Äthanol). IR. (liq): Hydroxyl bis 3360 cm^{-1} .

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$ Ber. C 49,31 H 6,90% Gef. C 49,17 H 7,18%

Methyl-2-desoxy-2-benzylthio-D-glucopyranoside (VI) (Anomerengemisch). 200 mg Benzylthio-Derivat V wurden mit 0,5 g Amberlite IR 120 in 40 ml abs. Methanol 4 Std. gekocht. Abfiltrieren und Eindampfen gab 190 mg (84%) nicht trennbares Anomerengemisch VI. Rf 0,22 in Chloroform-Äthanol 19:1. Zur Analyse wurde das farblose Öl bei 170° im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. IR. (liq): OH bei 3425, Aromat bei 1600, 1582, 1493 cm^{-1} . NMR.: 3,33 s (3) α -OCH₃; 3,58 s (3) β -OCH₃; 4,35 $d/8,5$ (1) β -H-C1; 4,68 $d/3,5$ (1) α -H-C1; 7,35 s (5) C₆H₅.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ Ber. C 55,99 H 6,71 S 10,67% Gef. C 55,98 H 6,55 S 10,61%

Methyl-2-desoxy-2-benzylthio-3,4,6-triacetyl- α -D-glucopyranosid (VII). 300 mg Benzylthio-Derivat V wurden mit 2 g Amberlite IR 120 in 50 ml abs. Methanol 4 Std. gekocht. Das eingedampfte Filtrat wurde mit 5 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid 20 Std. bei 20° gehalten, auf Eis gegossen und nach 2 Std. mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform wurde mit 2N HCl und mit 2N KHCO₃ gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Aus dem farblosen Öl (395 mg; 82%), krist. nach Zugabe von Äthanol 45 mg VII. Smp. 98° ; $[\alpha]_D = +91^\circ$ ($c = 0,8$ in Chloroform). IR. (KBr): Acetat bei 1750, 1735; Aromat bei 1602, 1584, 1498 cm^{-1} .

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S}$ Ber. C 56,33 H 6,15 S 7,52% Gef. C 56,35 H 6,21 S 7,53%

Anomere Methyl-2-desoxy-2-acetylthio-3,4,6-triacetyl-D-glucopyranoside (VIIa und VII). 550 mg Benzylthio-Derivat V wurden mit 5 g Amberlite IR. 120 6 Std. gekocht. Das eingedampfte Filtrat, ein gelbliches Öl, wurde in 25 ml flüssigem Ammoniak gelöst und unter Stickstoff bei -50° portionenweise mit 127 mg Natrium versetzt, d. h. bis die blaue Farbe des gelösten Natriums 5 Min. bestehen blieb. Der Rückstand wurde mit 10 ml Pyridin und 10 ml Acetanhydrid bei 20° acetyliert und wie bei VII aufgearbeitet. 700 mg (90%) Öl, das mit Cyclohexan-Äther 1:3 chromatographiert wurde. Erstes Eluat war Methyl-2-desoxy-2-acetylthio-3,4,6-triacetyl- α -D-glucopyranosid (VII); Smp. 104° – 105° , Rf, 0,52 in Cyclohexan-Äther 1:3, $[\alpha]_D = +71^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. (CHCl₃): Acetat bei 1748 und Thioacetat bei 1701 cm^{-1} . NMR.: 1,97 s (3) OAc; 2,01 s (3) OAc; 2,11 s (3) OAc; 2,32 s (3) SAc; 3,38 s (3) OCH₃; 3,96 $d/3,5 + d/10,5$ (1) H-C2; 3,9–4,1 m (1) H-C5; 4,10 $d/2 + d/12$ (1) H-C6; 4,31 $d/4,5 + d/12$ (1) H-C6; 4,74 $d/3,5$ (1) H-C1; 5,09 $d/9,5 + d/9,5$ (1) H-C4; 5,34 $d/9,5 + d/10,5$ (1) H-C3.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{S}$ Ber. C 47,62 H 5,86 S 8,47% Gef. C 47,61 H 5,94 S 8,45%

Zweites Eluat war Methyl-2-desoxy-2-acetylthio-3,4,6-triacetyl- β -D-glucosid (VIIa); Smp. 94 bis 95° , Rf 0,47 in Cyclohexan-Äther 1:3, $[\alpha]_D = -12,4^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. (CHCl₃): wie VIII. NMR.: 2,00 s (6) OAc; 2,09 s (3) OAc; 2,33 s (3) SAc; 3,50 s (3) OCH₃; 3,53 $d/9,5 + d/11$ (1) H-C2; 3,72 $d/2 + d/5 + d/9$ (1) H-C5; 4,13 $d/2 + d/12$ (1) H-C6; 4,33 $d/5 + d/12$ (1) H-C6; 4,56 $d/9,5$ (1) H-C1; 5,05 $d/9 + d/9$ (1) H-C4; 5,30 $d/9 + d/11$ (1) H-C3.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{S}$ Ber. C 47,62 H 5,86 S 8,48% Gef. C 47,59 H 5,78 S 8,98%

2-Desoxy-2-acetylthio-1,3,4,6-tetraacetyl-D-glucopyranose (IX) (Anomerengemisch). 100 mg Thioacetat Vc wurden in 5 ml Acetanhydrid gelöst und bei -25° mit 1 Tropfen konz. H₂SO₄ in

5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 18 Std. wurde der Ansatz auf Eis gegossen und nach 2 Std. mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform wurde mit 2N NaHCO₃ gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Chromatographie mit Äther-Cyclohexan 3:1 gab 120 mg (94%) farbloses Öl, Rf 0,39 in Äther-Cyclohexan 3:1. IR. (CHCl₃): Acetat bei 1748 und Thioacetat bei 1718 cm⁻¹. NMR.: 2,35 s (3) SAc; 5,84 d/11 β-H-C1 und 6,20 d/3,5 α-H-C1 zusammen (1).

C₁₆H₂₂O₁₁S Ber. C 47,29 H 5,46 S 7,88% Gef. C 47,36 H 5,57 S 7,67%

1,6-Anhydro-2-thio-3,4-diacetyl-β-D-glucopyranose-disulfid (X). 1,0 g Benzylthio-Derivat V wurde analog der Herstellung von Vb mit Natrium in flüssigem Ammoniak reduziert und das Reduktionsprodukt nach Entfernen des Ammoniaks in 1,5 ml Pyridin und 80 ml abs. Methanol aufgenommen. Unter Rühren wurde langsam eine Lösung von 475 mg Jod in 20 ml abs. Methanol zugegeben, der Ansatz zur Trockene eingedampft und mit 15 ml Pyridin und 15 ml Acetanhydrid acetyliert. Das Acetyl-Derivat, ein leicht gelbliches Harz, wurde chromatographiert. Chloroform-Äther 1:3 eluierten 880 mg (90%) Disulfid X, Rf. 0,30 in Chloroform-Äther 1:3, [α]_D = -38° (c = 1 in Chloroform). IR. (CHCl₃): Acetat bei 1739 cm⁻¹. NMR.: 2,10 s (6) OAc; 2,15 s (6) OAc; 3,80 d/5 + d/7,5 (2) 2H-C6; 4,18 d/1 + d/7,5 (2) 2H-C6'; 5,72 s (2) 2H-C1.

C₂₀H₂₆O₁₂S₂ Ber. C 45,97 H 5,02 S 12,27% Gef. C 45,87 H 5,01 S 12,23%

2-Desoxy-2-brom-1,3,4,6-tetraacetyl-β-D-glucopyranose (XI). Eine Lösung von 6 g Triacetyl-D-glucal in 20 ml CCl₄ wurde unter Rühren bei 0° mit 3,52 g Brom in 20 ml CCl₄ tropfenweise versetzt. Nach 1 Std. wurde der Ansatz eingedampft, in 75 ml heissem Eisessig aufgenommen und mit 15 g Silbercarbonat versetzt. Die Mischung wurde über Nacht bei 20° gerührt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform mit 2N KHCO₃ und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das leicht gelbliche Öl wurde chromatographiert. Cyclohexan-Äther 1:3 eluierten 4,5 g (50%) Bromid XI. Aus Äthanol Smp. 96–97°, [α]_D = +63° (c = 1 Chloroform), Rf. 0,28 in Cyclohexan-Äther 1:3.

C₁₄H₁₉O₉Br Ber. C 40,89 H 4,66 Br 19,43% Gef. C 40,85 H 4,68 Br 19,55%

Als weiteres Eluat folgten 2,6 g (29%) 2-Desoxy-2-brom-1,3,4,6-tetraacetyl-β-D-mannopyranose, Rf 0,17 in Cyclohexan-Äther 1:3.

2-Desoxy-2-brom-1,3,4,6-tetraacetyl-α-D-glucopyranose (XII). Eine Lösung von 200 mg Bromid XI in einer Mischung von 5 ml Eisessig, 5 ml Acetanhydrid und 0,3 ml konz. H₂SO₄ wurde über Nacht bei 20° gehalten, auf Eis gegossen und nach 2 Std. mit Chloroform ausgeschüttelt. Aufarbeitung wie bei IX; aus Äther-Petroläther 100 mg (50%) XII, Smp. 114–115°, [α]_D = +156° (c = 1 in Chloroform). IR. (CHCl₃): Acetat bei 1751 cm⁻¹. NMR.: 2,05 s (3) OAc; 2,08 s (3) OAc; 2,10 s (3) OAc; 2,21 s (3) OAc; 4,09 d/3,5 + d/10,5 (1) H-C2; 4,1–4,3 sh (3) 2H-C6 + H-C5; 4,9–5,3 m (1) H-C4; 5,55 d/9 + d/10,5 (1) H-C3; 6,37 d/3,5 (1) H-C1.

C₁₄H₁₉O₉Br Ber. C 40,89 H 4,66 Br 19,43% Gef. C 40,74 H 4,65 Br 19,31%

2-Desoxy-2-benzylthio-1,3,4,6-tetraacetyl-α-D-glucopyranose (XIII). Eine Lösung von 160 mg Benzylthio-Derivat V in 20 ml Acetanhydrid wurde bei -13° mit 1 Tropfen konz. H₂SO₄ versetzt, 4 Std. bei -13° gehalten, auf Eis gegossen und nach 2 Std. mit Chloroform ausgeschüttelt. Aufarbeitung wie bei IX. Das gelbliche Öl wurde chromatographiert. Äther-Petroläther 1:1 eluierten 205 mg (76%) XIII; Rf. 0,41 in Äther-Petroläther 1:1; [α]_D = +45° (c = 1 in Chloroform). IR. (liq); Acetat bei 1739, Aromat bei 1600 und 1493 cm⁻¹. NMR.: 2,05 s (3) OAc; 2,08 s (6) OAc; 2,17 s (3) OAc; 2,95 d/3,5 + d/11 (1) H-C2; 3,82 s (2) -CH₂-C₆H₅; 3,8–4,4 sh (3) 2H-C6 + H-C5; 5,06 d/9 + d/9 (1) H-C4; 5,42 d/9 + d/11 (1) H-C3; 6,22 d/3,5 (1) H-C1; 7,39 s (5) C₆H₅.

C₂₁H₂₆O₉S Ber. C 55,49 H 5,77 S 7,06% Gef. C 55,47 H 5,79 S 7,00%

2-Desoxy-1,3,4,6-tetraacetyl-α-D-glucopyranose (XIIIa). – a) 220 mg Benzylthio-Derivat XIII wurden mit 2 g Raney-Nickel in 50 ml abs. Methanol 1 Std. gekocht, abfiltriert und eingedampft. Aus Äther-Petroläther 105 mg (65%) XIIIa, Smp. 110°, [α]_D = +106° (c = 0,8 in Chloroform). Analyse s. unter b).

b) 205 mg Bromid XII wurden in 40 ml Cyclohexan und 0,2 ml Diäthylamin in Gegenwart von 50 mg 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Die Wasserstoffaufnahme (ca. 10 ml) war nach 3 Std. beendet. Der Ansatz wurde mit 50 ml Chloroform verdünnt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, mit 2N HCl gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und einge-

dampft. Aus Äther-Petroläther 120 mg (72%) XIIIa, Smp. 110°, $[\alpha]_D = +106^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). Misch-Smp. mit XIIIa nach a) ohne Depression.

$C_{14}H_{20}O_8$ Ber. C 50,60 H 6,07% Präparat a) Gef. C 50,48 H 6,08%
 „ b) „ „ 50,55 „ 6,02%

2-Thio-β-D-glucopyranose (XIV). 1,45 g Thio-Derivat Vb in 100 ml Wasser wurden mit 5 g Amberlite IR 120 unter Stickstoff 8 Std. auf 80° erhitzt. Der Ansatz wurde bei 20° filtriert, eingedampft und chromatographiert. Chloroform-Äthanol 2:1 eluierten 1,27 g (80%) XIV, Rf 0,36 in Chloroform-Äthanol 2:1. Aus Äthanol, Smp. 143–146°, $[\alpha]_D = +37^\circ \rightarrow +75^\circ$ ($c = 1$ in Wasser). IR. (KBr.): OH bei 3200–3400, SH bei 2560 cm^{-1} .

$C_6H_{12}O_5S$ Ber. C 36,74 H 6,17 S 16,31% Gef. C 36,75 H 6,21 S 16,11%

1,6-Anhydro-3-desoxy-3-benzylthio-2,4-diacetyl-β-D-altropyranose (XVa). 250 mg Benzylthio-Derivat XV wurden mit 6 ml Pyridin und 6 ml Acetanhydrid wie bei Va acetyliert und aufgearbeitet. Das Öl (280 mg, 85%) destillierte im Kugelrohr bei 170° im Hochvakuum; Rf. 0,59 in Cyclohexan-Äther 1:3, $[\alpha]_D = +7^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. (liq): Acetat bei 1733, Aromat bei 1600, 1580, 1490, 1447 cm^{-1} . NMR.: 2,07 s (3) OAc; 2,10 s (3) OAc; 3,35 d/7 (1) H-C3; 3,73 d/5,57 d/8 (1) H-C6; 3,77 s (2) $CH_2-C_6H_5$; 4,4–4,65 m (1) H-C5; 4,60 d/8 (1) H-C6; 4,85 d/7 + d/1,5 (1) H-C2; 5,01 d/1,5 + d/1,5 (1) H-C4; 5,4–5,5 m (1) H-C1; 7,29 s (5) C_6H_5 .

$C_{17}H_{20}O_8S$ Ber. C 57,95 H 5,72 S 9,10% Gef. C 57,88 H 5,74 S 9,23%

1,6-Anhydro-3-desoxy-3-acetylthio-2,4-diacetyl-β-D-altropyranose (XVb). 790 mg Benzylthio-Derivat XV wurden mit 175 mg Natrium wie bei Vb reduziert, dann wurde wie bei Va acetyliert und aufgearbeitet. Aus Äthanol 870 mg (92%) XVb, Smp. 126°, $[\alpha]_D = -112^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. ($CHCl_3$): Acetat bei 1736, Thioacetat bei 1689 cm^{-1} . NMR.: 2,01 s (3) OAc; 2,19 s (3) OAc; 2,37 s (3) SAc; 3,76 d/5 + d/8 (1) H-C6; 4,30 d/8 (1) H-C6; 4,26 d/1,5 + d/6,5 (1) H-C3; 4,54 d/5 (1) H-C5; 4,89 d/1,5 + d/1,5 (1) H-C4; 5,18 d/6,5 + d/1,5 (1) H-C2; 5,45–5,55 m (1) H-C1.

$C_{12}H_{16}O_7S$ Ber. C 47,37 H 5,30 S 10,54% Gef. C 47,18 H 5,40 S 10,37%

1,6-Anhydro-3-desoxy-2,4-diacetyl-β-D-glucopyranose (XVc). 2,5 g Benzylthio-Derivat XV wurden in 180 ml abs. Methanol mit 24 g Raney-Nickel 1 Std. gekocht und nach Filtration und Eindampfen mit 10 ml Pyridin und 10 ml Acetanhydrid wie bei Va acetyliert und aufgearbeitet. Aus Äthanol 1,19 g (56%) XVc, Smp. 100°, $[\alpha]_D = +139^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. ($CHCl_3$): Acetat bei 1733 cm^{-1} .

$C_{10}H_{14}O_6$ Ber. C 52,17 H 6,13% Gef. C 52,05 H 6,01%

3-Desoxy-3-benzylthio-1,2,4,6-tetraacetyl-α-D-altropyranose (XVI). Eine Lösung von 150 mg Benzylthio-Derivat XV in 20 ml Acetanhydrid wurde bei 0° mit 1 Tropfen konz. H_2SO_4 versetzt und 2 Std. bei 70° gehalten. Aufarbeitung und Chromatographie wie bei IX. 210 mg (81%) Eluat XVI, Rf. 0,48 mit Cyclohexan-Äther 1:3; Smp. 97–98°, $[\alpha]_D = +33^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. ($CHCl_3$): Acetat bei 1745, Aromat bei 1592, 1479, 1441 cm^{-1} . NMR.: 2,05 s (6) OAc; 2,07 s (3) OAc; 2,16 s (3) OAc; 3,06 d/3 + d(11) (1) H-C3; 3,76 s (2) $CH_2-C_6H_5$; 3,84–4,2 sh (3) 2H-C6 + H-C5; 4,98 d/2 + d/3 (1) H-C2; 5,16 d/9,5 + d/11 (1) H-C4; 5,99 d/2 (1) H-C1; 7,31 s (5) C_6H_5 .

$C_{21}H_{26}O_6S$ Ber. C 55,49 H 5,77 S 7,04% Gef. C 55,48 H 5,77 S 7,01%

3-Desoxy-3-benzylthio-D-altrose (XVIa). 100 mg Tetraacetyl-Derivat XVI wurden mit 5 mg Natrium in 3 ml abs. Methanol 6 Std. bei 20° gehalten, dann wurde wie bei Ve aufgearbeitet: 90 mg (98%) XVIa als leicht gelbliches Harz, Rf. 0,46 in Chloroform-Äthanol 3:1, $[\alpha]_D = +25^\circ$ ($c = 1$ in Wasser).

$C_{13}H_{18}O_5S$ Ber. C 54,54 H 6,34 S 11,20% Gef. C 54,45 H 6,32 S 11,08%

3-Desoxy-3-acetylthio-1,2,4,6-tetraacetyl-α-D-altropyranose (XVIb). 200 mg Thioacetat XVb wurden mit Acetanhydrid- H_2SO_4 wie bei XVI umgesetzt und wie bei IX (inkl. Chromatographie) aufgearbeitet: 220 mg (82%) Eluat, Rf. 0,47 in Cyclohexan-Äther 1:3. Zur Analyse wurde im Kugelrohr bei 158–160° im Hochvakuum destilliert, $[\alpha]_D = +42^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. (liq): Acetat bei 1754, Thioacetat bei 1695 cm^{-1} .

$C_{16}H_{22}O_{10}S$ Ber. C 47,29 H 5,46 S 7,93% Gef. C 47,41 H 5,52 S 8,05%

3-Desoxy-1,2,4,6-tetraacetyl-α-D-altropyranose (XVIc). 200 mg Desoxy-Derivat XVc wurden wie bei XVI mit Acetanhydrid- H_2SO_4 umgesetzt und inkl. Chromatographie wie bei IX aufge-

arbeitet: 245 mg (85%) Eluat, Rf 0,38 in Äther-Cyclohexan 3:1; $[\alpha]_D = +75^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. (liq): Acetat bei 1736 cm^{-1} .

$C_{14}H_{20}O_8$ Ber. C 50,60 H 6,07% Gef. C 50,77 H 6,12%

1,6-Anhydro-3-thio-2,4-diacetyl- β -D-altropyranosedisulfid (XVII). 1,0 g Benzylthio-Derivat XV wurde analog der Herstellung von X mit Natrium in Ammoniak reduziert, mit Jod oxidiert und acetyliert. Aus Äthanol 860 mg (88%) Disulfid XVII, Smp. 195–196°, $[\alpha]_D = +181^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform). IR. ($CHCl_3$): Acetat bei 1735 cm^{-1} . NMR.: 2,10 s (6) OAc; 2,17 (6) OAc; 3,60 d/7 (2) 2H-C3; 3,77 d/5 + d/8 (2) 2H-C6; 4,51 d/8 (2) 2H-C6; 4,63 m (2) 2H-C5; 4,92 d/7 + d/1,5 (2) 2H-C2; 5,27 m (2) 2H-C4; 5,43 m (2) 2H-C1.

$C_{20}H_{26}O_{12}S$ Ber. C 45,97 H 5,02 S 12,27% Gef. C 46,09 H 5,02 S 12,19%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Igarashi & T. Honma, J. org. Chemistry 32, 2521 (1967).
 [2] E. Zissis, J. org. Chemistry 32, 660 (1967).
 [3] M. Černý, V. Gut & J. Pacák, Coll. czechosl. chem. Commun. 26, 2542 (1961).
 [4] M. Černý, J. Pacák & J. Staněk, Coll. czechosl. chem. Commun. 30, 1151 (1965).
 [5] R. Jeanloz, D. A. Prins & T. Reichstein, Helv. 29, 371 (1946); U. G. Nayak, M. Sharma & R. K. Brown, Canad. J. Chemistry 45, 481 (1967).
 [6] J. Janson & B. Lindberg, Acta chem. scand. 14, 877 (1960).
 [7] J. W. Pratt & N. K. Richtmyer, J. Amer. chem. Soc. 79, 2597 (1957).

113. Über die Synthese von O-Glycyl-N-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydroxylamin-dihydrobromid

von B. Hegedüs und A. F. Krassó

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

Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag gewidmet

(14. V. 70)

Summary. The synthesis of O-glycyl-N-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydroxylamine dihydrobromide (**3**) starting from carbobenzoxy-glycine and tritylhydroxylamine is described. In contrast to the corresponding isosteric hydrazine derivative **1**, **3** is no decarboxylase inhibitor.

Biochemische Untersuchungen haben gezeigt [1], dass gewisse α -Aminosäure-[N²-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydrazide] der allgemeinen Formel **1** [2]¹⁾ starke Decarboxylasehemmer sind. Sie hemmen, insbesondere in den peripheren Organen, die Decarboxylierung von L-Dopa zum Dopamin, und eröffnen neue Perspektiven für die Behandlung des Parkinson-Syndroms [3].

Es war nun von Interesse zu untersuchen, ob das zu **1** isostere Acylalkylhydroxylamin **2** ebenfalls ein Decarboxylasehemmer ist. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir eine Synthese der Verbindung **2** (R = H): O-Glycyl-N-(2,3,4-trihydroxybenzyl)-hydroxylamin. Die Verbindung ist als freie Base instabil und wurde als stabiles Dihydrobromid **3** isoliert.

¹⁾ Siehe Formelschema.