

180. Versuche zur Synthese der 4-Thio-D-glucose

von L. Vegh und E. Hardegger¹⁾

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule Zürich

(24. VII. 72)

Zusammenfassung. Die saure Hydrolyse des oxydationsempfindlichen Methyl-(4-thio- α -D-glucopyranosids) (**2**) gab nur in geringer Ausbeute das Disulfid **11** der 4-Thio-D-glucose. Versuche, die 4-Thio-D-glucose (**31**) aus der leicht zugänglichen 1,6; 3,4-Dianhydro-2-O-tosyl- β -D-galaktopyranose (**14**) über die Anhydroderivate **22** und **30** zu gewinnen, führten zu 4-Thio-D-altrose-Derivaten (**32–35**), zu ungesättigten 1,6-Anhydrozuckern (**23–26**), zu 2,4-Dithioglucosan- und 3,4-Dithioaltrosan-Derivaten (**18–21** bzw. **27,28**).

Zur Herstellung der 4-Thio-D-glucose (**31**) schien das aus Methyl-(2,3,6-tri-O-benzoyl-4-S-cyano-4-thio- α -D-glucopyranosid) (**1**) zugängliche, nicht näher beschriebene Methyl-(4-thio- α -D-glucopyranosid) (**2**) bzw. dessen Acetylderivat **3** geeignet [1].

Das ölige Methyl-(4-thio- α -D-glucopyranosid) (**2**), welches als krist. Tetrabenzoylderivat **4** charakterisiert werden konnte, wurde an der Luft schnell zu dem als Hexaacetylderivat **6** analysierten Disulfid **5** oxydiert²⁾. Methyl-(4-thio- α -D-glucopyranosid) (**2**) erwies sich gegenüber verd. Salzsäure bzw. stark saurem Ionenaustauscher auch bei Ausschluss von Sauerstoff als unbeständig. Trotz mannigfacher Variation der Versuche zur Hydrolyse des Glucosids **2** bzw. des Disulfids **5**, wurden als Reaktionsprodukte stets braune uneinheitliche Öle oder Harze erhalten, aus denen bestenfalls neben ca. 50% Ausgangsmaterial (**2** + **5**) nur in geringer Menge (maximal 7%) das Disulfid **11** chromatographisch abgetrennt werden konnte. Das Disulfid **11** zeigte im IR.-Spektrum erwartungsgemäss bei 2550–2600 cm^{-1} keine SH-Bande und nach Acetylierung zum öligen Gemisch der α,α -, α,β - und β,β -Isomeren **12** im 100-MHz-NMR.-Spektrum in Deuteriochloroform kein OCH_3 bei 3,5 ppm, dagegen in 7 Singulettten zwischen 2,0 und 2,2 ppm die den 8 Acetylgruppen entsprechenden 24 Protonen. Versuche zur Acetylose von **2**, bzw. **5** mit Acetanhydrid-Schwefelsäure blieben erfolglos.

Es ist bemerkenswert, dass Methyl-(4-amino-4-desoxy- α -D-glucopyranosid) ein dem Methyl-(4-thio- α -D-glucopyranosid) (**2**) analoges Verhalten zeigte und bei Versuchen zur sauren Hydrolyse offenbar unter weitgehender Zersetzung nicht zur 4-Amino-4-desoxy-D-glucose führte [2].

Bei der Umsetzung des Cyano-thioglucoisids **1** mit Raney-Nickel entstand krist. Methyl-(2,3,6-tri-O-benzoyl-4-desoxy- α -D-glucopyranosid) (**7**)³⁾, welches über das entbenzoylierte Methylglucosid **8** ohne Schwierigkeiten mit verd. Salzsäure zur 4-Desoxy-D-glucose (**9**)⁴⁾ hydrolysiert wurde. Acetylierung von **9** gab ein vorwiegend aus dem α -Anomeren bestehendes Isomerengemisch **10**.

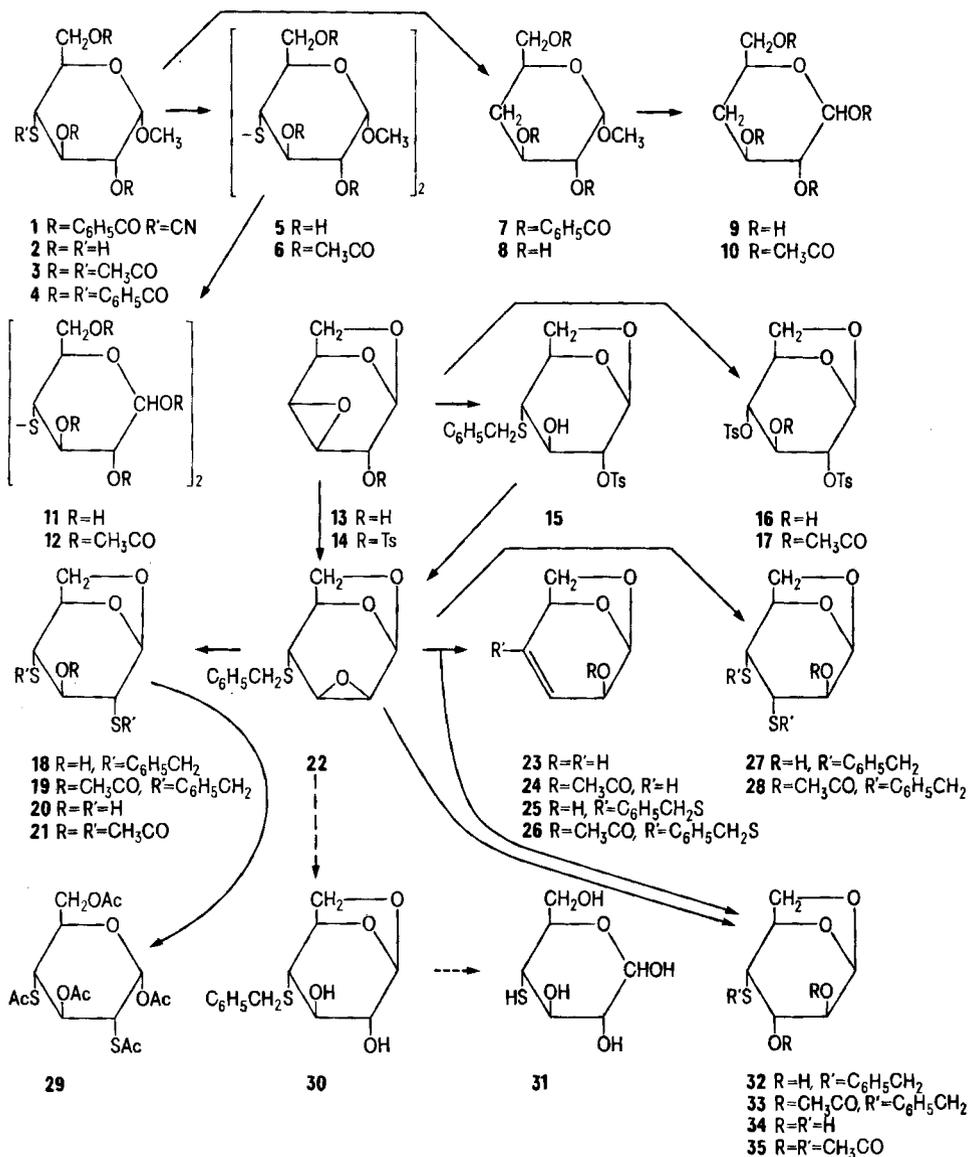
¹⁾ Seniorautor.

²⁾ Nach 1 Std. Stehen an der Luft enthielt das Präparat 32%, nach 2 Tagen 58%, nach 2 Wochen 80–95% Disulfid **5**.

³⁾ Nach [3] als Methyl-(2,3,6-tri-O-benzoyl-4-desoxy- α -D-glycero-L-threo-hexosid) zu bezeichnen.

⁴⁾ Nach [3] als 4-Desoxy-D-glycero-L-threo-hexose zu bezeichnen.

In einer zweiten Versuchsreihe war geplant, von dem aus Lävoglucosan bzw. 2,4-Di-O-tosyl-lävoglucosan (**16**)⁵⁾ leicht erhältlichen krist. Tosylat **14** der 1,6;3,4-Dianhydro- β -D-galaktopyranose (**13**) [4] über die 1,6;2,3-Dianhydro-4-S-benzyl-4-thio- β -D-mannopyranose (**22**) unter hydrolytischer Öffnung des 2,3-Epoxid-Rings zum 4-S-Benzyl-4-thio-lävoglucosan (**30**) und weiter durch reduktive Debenzylierung und Hydrolyse des 1,6-Anhydrings zur 4-Thio-D-glucose (**31**) zu gelangen.



⁵⁾ Nach [3] als 1,6-Anhydro-2,4-di-O-tosyl- β -D-glucopyranose zu bezeichnen.

Die Einwirkung von Natriumthiobenzylat in Methanol auf das Dianhydrogalactose-Derivat **14**⁶⁾ lieferte unter Kochen und Rückfluss, z. T. neben unverändertem Ausgangsmaterial **14**, das Lävoglucosan-Derivat **15** und das Anhydromannose-epoxid **22**, sowie die Folgeprodukte **18** und **27**, deren Entstehung durch das Formelschema plausibel erklärt wird. Aus der Zusammenstellung der Reaktionsbedingungen (siehe unten) ist ersichtlich, dass sich das bei der Epoxid-Öffnung im Dianhydrogalaktose-tosylat **14** primär entstehende 2-O-Tosyl-4-S-benzyl-4-thiolävoglucosan (**15**) nur bei kurzer Versuchsdauer in geringer Menge isolieren lässt. Hauptprodukt der Umsetzung ist das Dianhydromannose-Derivat **22**, welches auf diesem Wege präparativ hergestellt werden kann.

Einwirkung von Natriumbenzylmercaptid auf das Dianhydrogalaktose-Derivat 14

Versuchs-Nr.	Ausgangsprodukt 14 mmol	Natriumbenzylmercaptid mmol	Dauer der Reaktion Min.	Isolierte Produkte in %					Total isolierte Produkte in %
				14	15	18	22	27	
1	4	4:4	30	41,5	ca. 10	–	40	–	91,5
2	40	40,4:40,2	40	19,5	ca. 5	ca. 10	65	–	99,5
3	50	50,0:50,3	90	ca. 10	ca. 5	20	30	–	65
4	40	40,4:40,2	120	ca. 10	–	15	34	–	60
5	8	13:12	120	–	–	30	–	10	40
6	40	100:100	300	–	–	45	–	ca. 20	65
7	4	4,25:40,2	340	–	–	10	–	25	35

Zur Aufarbeitung wurden die in Chloroform aufgenommenen Ansätze rasch (langsam Chromatographieren führt, offenbar durch Einwirkung des im Kieselgel enthaltenen Wassers, zur Umwandlung von **22** in das Altrosederivat **32**!) durch die 10fache Menge Kieselgel filtriert, wobei zunächst das überschüssige Benzylmercaptan abgetrennt und anschliessend das Gemisch der Produkte **14**, **15**, **18**, **22**, **27** eluiert wurde. Aus dem in Methanol aufgenommenen und mit Kohle entfärbten Gemisch krist. über Nacht das Ausgangsmaterial **14** beinahe vollständig aus. Aus dem verbleibenden öligen Rückstand wurde das 2,3-Epoxid **22** bei 145–150°/0,01 Torr abdestilliert. Die nicht flüchtigen Anteile konnten chromatographisch in die Verbindungen **15**, **18**, **27** aufgetrennt werden.

Das Tosylat **15** kann in weit besserer Ausbeute erhalten werden, wenn die Umsetzung des 3,4-Epoxids **14** mit Benzylmercaptan in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure durchgeführt wird. Als Nebenprodukt entsteht dabei aus dem Epoxid **14** mit der *p*-Toluolsulfonsäure etwas 2,4-Di-O-tosyl-lävoglucosan (**16**), welches als gut krist. Acetylderivat **17** isoliert wurde. Die Konstitution von **15** ergab sich aus der im exp. Teil nicht beschriebenen Umsetzung mit Natriummethylat zur 1,6;2,3-Dianhydro-4-S-benzyl-4-thio- β -D-mannose (**22**). Das NMR.-Spektrum von **15** ist wahrscheinlich infolge Wechselwirkung der räumlich grossen axialen Substituenten am C(2) und C(4) und der dadurch bedingten Verzerrung des Pyranoserings nicht sehr aussagekräftig; es spricht mit den Kopplungen von H-4 bei 2,55 ppm ($J_{4,3} = 5$ Hz und $J_{4,5} = 1,5$ Hz) eher für die 1,6-Anhydro-2-O-tosyl-3-S-benzyl-3-thio- β -D-glucose, die aber wegen der vorstehend erwähnten Umsetzung zum Benzylthiomannose-Derivat **22** nicht in Erwägung zu ziehen ist.

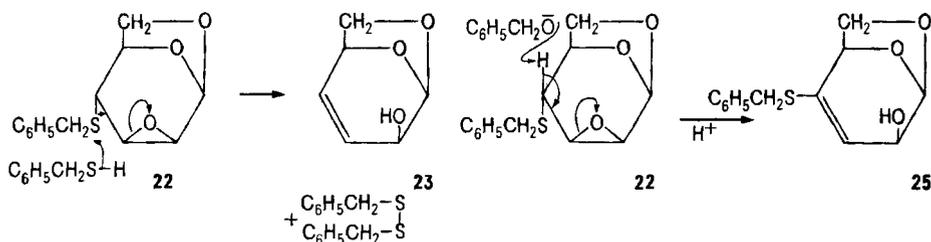
⁶⁾ Zur Umsetzung von Zuckerepoxiden mit Natriumthiobenzylat vgl. [5].

Erst bei längerer Reaktionsdauer und überschüssigem Natriumbenzylmercaptid (Versuche Nr. 5 und 6) bzw. überschüssigem Benzylmercaptan (Versuch Nr. 7) entstanden aus dem Mannose-epoxid **22** als Folgeprodukte wenig 2,4-Di-S-benzyl-2,4-thiolävo-glucosan (**18**) und viel 3,4-Di-S-benzyl-3,4-dithioaltrosan (**27**).

1,6-Anhydro-2,4-S-benzyl-2,4-dithio- β -D-glucopyranose (**18**) wurde mit Natrium in flüssigem Ammoniak zum oxydationsempfindlichen Dithiol **20** reduziert, welches als stabiles Diacetylderivat **21** analysiert wurde.

Die Beobachtung, dass mit zunehmender Reaktionszeit und überschüssigem Natriumbenzylmercaptid bzw. Benzylmercaptan die Gesamtmenge der bei der Aufarbeitung der Versuche isolierten Verbindungen abnahm, führte zur Isolierung der weiteren Umwandlungsprodukte **23** und **25**, die teilweise bei der Destillation des Epoxids **22** als Vorlauf abgetrennt werden konnten.

In Übereinstimmung mit dem unten skizzierten, einleuchtenden, aber nicht bewiesenen Reaktionsablauf entstand beim Erwärmen des Benzylthio-epoxids **22** mit Benzylmercaptan das Dehydro-Derivat **23** nebst Dibenzyldisulfid. Der Dehydrozucker **23** kristallisierte aus Chloroform/Petroläther in langen Nadeln, die $1/5$ – $1/8$ mol Wasser enthielten und im Hochvakuum schon bei 20° flüchtig waren. Die Einwirkung von Natriumbenzylalkoholat auf **22** führte ausschliesslich zum ungesättigten 4-Ben-



zylthio-Derivat **25**⁷⁾, während bei der Umsetzung mit 15proz. Kalilauge etwa gleiche Mengen des ungesättigten Zuckers **25** und der 1,6-Anhydro-4-S-benzyl-4-thio- β -D-altropyranose (**32**) entstanden.

Das NMR.-Spektrum der Verbindung **23** zeigte das *ABX*-System der H-5 und H-6-Protonen, 2 olefinische Protonen, 1 Hydroxylproton und 2 weitere Ringprotonen. Der 1,6-Anhydroring war mit $J_{6a, 6b} = 7$ Hz, $J_{6a, 5} = 4$ Hz und $J_{6b, 5} = 1$ Hz für H-6a bei 3,7 ppm, H-6b bei 3,9 ppm und H-5 bei 4,6 ppm charakterisiert. Die Protonen der Δ^3 -Doppelbindung zeigten «long range» Kopplung $J_{3, 1} = 2$ Hz für H-3 bei 5,7 ppm, $J_{4, 2} = 1$ Hz für H-4 bei 6,15 ppm, und für H-5 ein Triplett mit $J_{5, 6a} = J_{5, 4} = 4$ Hz. Die *cis*-Lage der olefinischen Protonen war mit $J_{3, 4} = 10$ Hz gekennzeichnet. In Deuterio-dimethylsulfoxid zeigte H-2 bei 4,18 ppm $J_{2, 3} = 2$ Hz und $J_{2, \text{OH}} = 7,5$ Hz [7].

Die Konstitution und Konfiguration der Verbindung **25** ergab sich aus dem NMR.-Spektrum des Acetylderivats **26**. H-5 zeigte bei 4,5 ppm ein Dublett mit $J_{5, 6a} = 4$ Hz; H-1 bei 5,48 ppm mit $J_{1, 2} = J_{1, 3} = 2,5$ Hz, H-2 bei 5,28 ppm mit $J_{2, 3} = 2,5$ Hz, H-3 bei 5,64 ppm zeigten je ein Triplett. Die Acetylgruppe erschien als Singulett bei 2,08 ppm.

7) Vergleichbare Reaktionen: [6].

Die 1,6-Anhydro-2,4-di-S-benzyl-2,4-dithio- β -D-glucopyranose (**18**) und die 1,6-Anhydro-3,4-di-S-benzyl-3,4-dithio- β -D-altropyranose (**27**) wurden als Acetylderivate **19** bzw. **28** im NMR.-Spektrum charakterisiert. Beide Acetylderivate zeigten je 1 Acetylsingulett bei 2,0–2,1 ppm, 2 Methylensingulette bei ca. 3,5 ppm und 1 Singulett für 10 Phenylprotonen bei 7,3 ppm. Verbindung **19** zeigte Kopplungen $J_{1,2}$, $J_{2,3}$, $J_{3,4}$ von 1,0–1,5 Hz, Verb. **28** $J_{2,3} = 7$ Hz und $J_{1,2} = 2$ Hz, was mit den zugeordneten Konstitutionsformeln in bester Übereinstimmung steht.

Acetolyse des Tri-O-acetyl-dithiolävoglucosans **21** führte zur krist. 1,3,6-Tri-O-acetyl-2,4-di-S-acetyl-2,4-dithio- α -D-glucopyranose (**29**), welche im NMR.-Spektrum erwartungsgemäss die axiale Lage der Ringprotonen H-2, H-3, H-4, H-5 mit $J = 10$ Hz zeigte.

Die Öffnung des Epoxidrings in der 1,6;2,3-Dianhydro-4-S-benzyl-4-thio- β -D-mannopyranose (**22**) mit verd. Schwefelsäure in Dioxan lieferte ausschliesslich 1,6-Anhydro-4-S-benzyl-4-thio- β -D-altropyranose (**32**), die bedeutend bequemer isolierbar war, wenn die Ringöffnung in Chloroform durch zweitägige Einwirkung von Kieselgel vorgenommen wurde. Die Konstitution des 4-Thioaltrose-Derivats **32** ergab sich nicht sicher aus dem NMR.-Spektrum des krist. Acetats **33**; die Kopplungskonstanten $J_{2,3} = 5$ Hz und $J_{1,2} = 1$ Hz hätten auch als eine deformierte Glucosekonfiguration gedeutet werden können. Charakteristisch für die Altrosekonfiguration war das NMR.-Spektrum des krist. Acetylderivats **35** mit $J_{2,3} = 6$ Hz und $J_{1,2} = J_{3,4} = 2$ Hz, welches aus dem Benzylthioäther **32** durch Hydrogenolyse mit Natrium in flüssigem Ammoniak und nachfolgende Acetylierung erhalten worden war⁸⁾.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds (Projekt 2.7.68) und der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit. Herrn Dr. *P. Wirz* danken wir für Mithilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Eindampfen der Lösungen erfolgte unter Wasserstrahlvakuum im Rotationsverdampfer. Zur Chromatographie wurde die 40–80fache Menge Kieselgel *Merck*, Korngrösse 0,05–0,20 mm, verwendet. Die Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden an Kieselgel G, *Merck*, aktiviert bei 140°, ausgeführt und mit konz. H_2SO_4 bei 120–140° entwickelt. Die Smp. sind nicht korrigiert. Die Sdp. wurden ausserhalb der Kugelrohre gemessen. Die Analysenpräparate wurden, sofern nicht anders vermerkt, 3 Tage bei 20° im Hochvakuum getrocknet. Die NMR.-Spektren wurden bei 100 MHz aufgenommen.

Methyl-(2,3,6-tri-O-acetyl-4-S-acetyl-4-thio- α -D-glucopyranosid) (3) [1] und Bis-[methyl-(2,3,6-tri-O-acetyl-S-dehydro-4-thio- α -D-glucopyranosid)] (6). 460 mg (1 mmol) Methyl-(2,3,6-tri-O-benzoyl-4-S-cyano-4-thio- α -D-glucopyranosid) (**1**) (Smp. 188°, $[\alpha]_D = +60^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform), Rf 0,48 in Chloroform/Hexan 3:1) [1] wurden über Nacht unter Stickstoff in Natriummethylat aus 23 mg Natrium in 10 ml Methanol gerührt, mit Amberlite IR 120 H^+ neutralisiert und eingedampft. Das Gemisch, 190 mg (90%), der öligen *Glucoside 2* (Rf 0,66) und *5* (Rf 0,58), beide in Chloroform/Methanol 2:1, wurde in 3 ml Pyridin und 3 ml Acetanhydrid acetyliert, auf 50 g Eis gegossen und nach 3 Std. mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit 1N $NaHCO_3$, 2N HCl und Wasser gewaschenen Chloroformauszüge wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und an Kieselgel chromatographiert. Benzol/Chloroform 1:1 eluierten zuerst 250 mg (55%) Acetat **3** (Rf 0,72), Sdp. 180°/0,1 Torr, $[\alpha]_D = +138^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform) [1].

$C_{15}H_{22}O_9S$ Ber. C 47,62 H 5,86 S 8,48% Gef. C 47,82 H 5,98 S 8,59%

⁸⁾ Das entsprechende Glucose-Derivat, welches in einer späteren Mitt. beschrieben wird, zeigte im NMR.-Spektrum $J_{1,2} 0,5$ Hz, $J_{2,3} = 1,5$ Hz, $J_{3,4} = 3$ Hz.

Dann folgten 70 mg (18,5%) Acetat **6** (Rf 0,5), $[\alpha]_D = +70^\circ$ ($c = 1,6$ in Chloroform).

$C_{26}H_{38}O_{16}S_2$ Ber. C 46,56 H 5,71% Gef. C 46,67 H 5,74%

Methyl-(2,3,6-tri-O-benzoyl-4-S-benzoyl-4-thio- α -D-glucopyranosid) (4). 1,1 g Cyanothio-Derivat **1** wurden wie oben mit Natriummethylatlösung aus 80 mg Natrium und 30 ml Methanol 16 Std. gerührt. Eindampfen gab das Natriumsalz des Methyl-4-thio- α -D-glucopyranosids (**2**), welches tropfenweise mit 2 ml Benzoylchlorid in 10 ml Pyridin versetzt wurde. Der Ansatz wurde nach 3 Tagen in 50 ml 1N NaHCO₃ eingetropfelt und nach einigen Stunden mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform wurde mit 2N HCl und Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus Äther/Petroläther 0,82 g (65%) Tetrabenzoat **4**, Smp. 182°, Rf 0,72 in Chloroform/Hexan 2:1, $[\alpha]_D = +96^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{35}H_{30}O_9S$ Ber. C 67,07 H 4,83% Gef. C 66,85 H 4,87%

Methyl-(2,3,6-tri-O-benzoyl-4-desoxy- α -D-glucopyranosid) (7). 1,6 g Cyanothio-Derivat **1** wurden in 100 ml Methanol mit 8 g Raney-Nickel 6 Std. unter Rückfluss gekocht, filtriert und der Filtrerrückstand mit warmem Methanol und Aceton gewaschen. Aus Methanol 1,1 g (78%) Benzoat **7**, Smp. 110°, Rf 0,61 in Chloroform/Hexan 3:1, $[\alpha]_D = +112^\circ$ ($c = 1,2$ in Chloroform).

$C_{25}H_{26}O_8$ Ber. C 68,56 H 5,44% Gef. C 68,14; 68,31 H 5,60; 5,72%

1,2,3,6-Tetra-O-acetyl-4-desoxy-D-glucopyranose (10). 980 mg Glucosid **7** gaben mit Alkoholat aus 40 mg Natrium und 30 ml Methanol (16 Std. 20°) Methyl-4-desoxy- α -D-glucopyranosid (**8**), welches in 25 ml 2N HCl 4 Std. unter Rückfluss gekocht wurde. Der Ansatz wurde mit BaCO₃ neutralisiert, mit Kohle entfärbt, filtriert und eingedampft. Chloroform/Methanol 4:1 eluierten bei der Chromatographie des öligen Rohprodukts an Kieselgel 150 mg (42%) *Methyl-4-desoxy- α -D-glucopyranosid (8)*, Rf 0,66, und 145 mg (44%) *4-Desoxy-D-glucose (9)*, Rf 0,22. Der Desoxyzucker **9** wurde mit 2 ml Pyridin und 2 ml Acetanhydrid acetyliert. Das ölige *Acetylderivat 10*, 270 mg (40%), Sdp. 150–160°/0,1 Torr, bestand, auf Grund des NMR.-Spektrums, vorwiegend aus dem α -Anomeren, Rf 0,80 in Chloroform/Benzol 2:1.

$C_{14}H_{20}O_8$ Ber. C 50,60 H 6,07% Gef. C 50,64 H 6,15%

Bis-(S-dehydro-4-thio-D-glucopyranose) (11). 300 mg frisch hergestelltes Gemisch der Glucoside **2** und **5** wurde 3 Std. mit 2N Salzsäure unter Stickstoff rückfliessend gekocht, nach dem Abkühlen mit Bariumcarbonat neutralisiert, über Aktivkohle und Celit filtriert und bei 30° Badtemperatur zur Trockene eingedampft. Braunes Öl, Rf 0,1, 0,55 (**5**), 0,25–0,35 (unbekannt), 0,35 (**11**), 0,7 (unbekannt), 0,8 (unbekannt) in Methanol/Chloroform 4:1. 40 mg (7%) Disulfid **11** wurden im gleichen System auf der Dickschichtplatte abgetrennt. Aus Essigester/Methanol pulveriges Produkt, Smp. 152–155° (Zers.).

$C_{13}H_{22}O_{10}S_2$ Ber. C 36,91 H 5,68% Gef. C 36,62 H 5,90%

Bis-(1,2,3,6-tetra-O-acetyl-S-dehydro-4-thio-D-glucopyranose) (12). Aus 65 mg Disulfid **11** mit Pyridin/Acetanhydrid. Äther/Petroläther 8:1 eluierten aus Kieselgel 90 mg (74%) Acetylderivat **12**. Rf 0,37 in Chloroform/Petroläther 4:1 $[\alpha]_D = -14^\circ$ ($c = 1,3$ in Chloroform).

$C_{28}H_{38}O_{18}S_2$ Ber. C 46,27 H 5,27 S 8,82% Gef. C 46,86 H 5,37 S 9,13%

1,6-Anhydro-4-S-benzyl-2-O-tosyl-4-thio- β -D-glucopyranose (15) und 1,6-Anhydro-2,4-di-O-tosyl- β -D-glucopyranose (16). Die Mischung von 2,0 g **1,6**; 3,4-Dianhydro-2-O-tosyl- β -D-galaktopyranose (**14**) [4], Rf 0,65 in Chloroform/Hexan 3:1, 0,85 g Benzylmercaptan, 1,2 g *p*-Toluolsulfonsäure, 150 ml Benzol und 30 ml Chloroform wurde 45 Min. unter Rückfluss gekocht, eingedampft, in Chloroform aufgenommen, mit 1N NaHCO₃ gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und wieder eingedampft. Chromatographie an Kieselgel gab mit Chloroform/Methanol 50:1 zuerst 1,17 g (41%) öliges *4-Thioderivat 15*, Rf 0,70, $[\alpha]_D = +2^\circ$ ($c = 1,6$ in Chloroform).

$C_{20}H_{22}O_6S_2$ Ber. C 56,87 H 5,25% Gef. C 56,70 H 5,40%

Dann folgten 1,5 g öliges Gemisch von **15** und *Ditosylat 16*, Rf 0,66. Aus dem mit Acetanhydrid/Pyridin acetylierten Gemisch krist. aus Äther/Petroläther das *Acetyl-ditosylat 17*, Smp. 162°, $[\alpha]_D = -41^\circ$ ($c = 1,2$ in Chloroform), keine Smp.-Depression mit einem nach [4] hergestellten Präparat.

$C_{22}H_{24}O_{10}S_2$ Ber. C 51,56 H 4,72 S 12,52% Gef. C 51,58 H 4,80 S 12,36%

1,6-Anhydro-2,4-di-S-benzyl-2,4-dithio-β-D-glucopyranose (18). 2,3 g Natrium und 12,5 ml frisch dest. Benzylmercaptan wurden in 200 ml Methanol umgesetzt und der Ansatz nach Zugabe von 12,0 g **1,6**; **3,4-Dianhydro-tosylat 14** 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Ansatz wurde eingedampft, der Rückstand in 200 ml Aceton aufgenommen und der Niederschlag abfiltriert. Das eingedampfte Filtrat wurde an Kieselgel chromatographiert. Chloroform/Hexan 9:1 eluierten 6,9 g (45%) **2,4-Bis-benzylthio-Derivat 18** als gelbliches Öl, Rf 0,51 in Chloroform/Hexan 3:1, $[\alpha]_D = -15^\circ$ ($c = 0,3$ in Chloroform).

$C_{20}H_{22}O_3S_2$ Ber. C 64,16 H 5,92 S 16,98% Gef. C 64,11 H 5,98 S 17,12%

Acetyl-Derivat 19. Aus **18** mit Acetanhydrid/Pyridin; Sdp. 180–190°/0,02 Torr. Ausbeute 760 mg (85%), Rf 0,78 in Chloroform/Hexan 3:1, $[\alpha]_D = -30^\circ$ ($c = 2,6$ in Chloroform).

$C_{22}H_{24}O_4S_2$ Ber. C 63,45 H 5,81 S 15,40% Gef. C 63,58 H 5,94 S 15,28%

1,6-Anhydro-3-O-acetyl-2,4-di-S-acetyl-2,4-dithio-β-D-glucopyranose (21). 1,96 g (**18**) wurden unter Stickstoff bei -60° in ca. 40 ml flüssigem Ammoniak gelöst und unter Rühren portionenweise mit je 10–20 mg Natrium versetzt bis die blaue Farbe des gelösten Natriums bestehen blieb. Nach 40 Min. wurde bis zur Entfärbung Ammoniumchlorid zugegeben, das Ammoniak mit Stickstoff abgeblasen und der Rückstand sofort mit je 5 ml Acetanhydrid und Pyridin versetzt. Das wie bei der Herstellung von **3** und **6** aufgearbeitete Präparat wurde bei 170°/0,07 Torr destilliert. Das Destillat, 1,34 g (97%), gab aus Äthanol 840 mg Nadeln, Smp. 98°, Rf 0,50 in Chloroform/Hexan 5:1, $[\alpha]_D = -45^\circ$ ($c = 0,9$ in Chloroform).

$C_{12}H_{16}O_6S_2$ Ber. C 45,00 H 5,04 S 20,02% Gef. C 44,67 H 5,03 S 19,63%

1,6; *2,3-Dianhydro-4-S-benzyl-4-thio-β-D-mannopyranose (22)*. 0,93 g Natrium wurde mit 5 ml Benzylmercaptan in 200 ml Methanol umgesetzt und der Ansatz nach Zugabe von 12 g **1,6**; **3,4-Dianhydro-2-O-tosyl-β-D-galaktopyranose (14)** 40 Min. unter Rückfluss gekocht. Eindampfen und Behandlung mit Aceton wie bei **18**. Aus 200 ml Methanol krist. 2,3 g (19%) Ausgangsmaterial **14**, die abfiltriert wurden. Das eingedampfte Filtrat (10 g) wurde bei 0,01 Torr destilliert: bei 140° destillieren geringe Mengen Dibenzyldisulfid und Zerfallsprodukt **23**, bei 145–150° 6,5 g (64%) **1,6**; **3,4-Dianhydro-Derivat 22**: Rf 0,68 in Chloroform/Hexan 3:1, $[\alpha]_D = -13^\circ$ ($c = 1,3$ in Chloroform).

$C_{13}H_{14}O_3S$ Ber. C 62,39 H 5,64 S 12,81% Gef. C 62,28 H 5,61 S 12,80%

1,6-Anhydro-3,4-didesoxy-D-glycero-β-L-glycero-hex-3-eno-pyranose (23). Die Mischung von 1 g Dianhydromannose-Derivat **22** und 0,5 ml Benzylmercaptan wurde im Kugelrohr auf 100° erwärmt. Bei 100°/0,01 Torr dest. Dibenzyldisulfid und das ungesättigte Produkt **23**. Aus wenig Chloroform und viel Petroläther 120 mg (25%) lange Nadeln, Smp. 70°, Rf 0,46 in Chloroform/Hexan 3:1, $[\alpha]_D = -6,5^\circ$ ($c = 1,7$ in Chloroform). Das Präparat ist bei 20° im Hochvakuum flüchtig. Das Analysenpräparat wurde 3 Tage bei 20° über Phosphorpentoxid getrocknet.

$C_6H_8O_3 \cdot \frac{1}{6}H_2O$ Ber. C 54,96 H 6,39% Gef. C 54,89 H 6,10%

Acetyl-Derivat 24. Aus 120 mg **23** mit Acetanhydrid/Pyridin. Dest. bei 60°/0,05 Torr gab 120 mg (75%) **24**, Rf 0,75 mit Chloroform/Hexan 5:2, $[\alpha]_D = -26^\circ$ ($c = 1,2$ in Chloroform).

$C_8H_{10}O_4$ Ber. C 56,46 H 5,93% Gef. C 56,58 H 6,06%

1,6-Anhydro-3-S-benzyl-3-desoxy-4-thio-D-glycero-β-L-glycero-hex-3-eno-pyranose (25). a) Die Mischung von 1,1 g **22**, 30 ml Dioxan, 30 ml frisch dest. Benzylalkohol und 240 mg Natrium wurde 2½ Std. bei 100° gerührt, nach Abkühlen mit Amberlite IR 120 H⁺ neutralisiert, filtriert und im Hochvakuum zur Trockene eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde in Methanol mit Kohle entfärbt und chromatographiert. Chloroform/Methanol 40:1 eluierten 405 mg (37%) Benzylthio-Derivat **25** als farbloses Öl, Rf 0,62, $[\alpha]_D = -59^\circ$ ($c = 2,5$ in Chloroform).

$C_{13}H_{14}O_3S$ Ber. C 62,39 H 5,64% Gef. C 62,84 H 5,83%

b) 1,0 g Dianhydro-Derivat **22** wurde in 10 ml Dioxan und 10 ml 3N KOH 4 Std. unter Rückfluss gekocht, 4 Tage bei 20° gerührt, mit 2N HCl neutralisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformauszug wurde mit MgSO₄ getrocknet, eingedampft, der Rückstand in Methanol mit Kohle entfärbt, eingedampft und chromatographiert. Chloroform/Methanol 40:1 eluierten 400 mg (40%) Benzylthio-Derivat **25**, Rf 0,62, und 400 mg (37%) *1,6-Anhydro-4-S-benzyl-4-thio-β-D-altropyranose (32)*, Rf 0,24.

Acetyl-Derivat 26. Aus 400 mg **25** mit Acetanhydrid/Pyridin. Dest. gab 400 mg (86%) **26**, Rf 0,57 in Chloroform/Cyclohexan 5:1, $[\alpha]_D = -10^\circ$ ($c = 0,3$ in Chloroform).

$C_{15}H_{16}O_4S$ Ber. C 61,64 H 5,48 S 10,96% Gef. C 61,75 H 5,54 S 11,10%

1,6-Anhydro-3,4-di-S-benzyl-3,4-dithio- β -D-altropyranose (27). Natriummethylat aus 98 mg Natrium und 40 ml Methanol wurde nach Zugabe von 5 ml frisch dest. Benzylmercaptan und 1,2 g **1,6**; 3,4-Dianhydro-2-O-tosyl- β -D-galaktopyranose (**14**) 6 Std. unter Rückfluss gekocht, eingedampft, in 200 ml Aceton aufgenommen, filtriert und nochmals eingedampft. Das ölige Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert. Chloroform/Hexan 9:1 eluierten 400 mg (26%) öliges Altrose-Derivat **27**, Rf 0,69 in Chloroform/Hexan 3:1.

Acetyl-Derivat 28. Aus 300 mg **27** mit Pyridin/Acetanhydrid. Chloroform/Hexan 3:1 eluierten aus Kieselgel 230 mg (70%) *1,6-Anhydro-2-O-acetyl-3,4-di-S-benzyl-3,4-dithio- β -D-altropyranose (28)*, Rf 0,82, $[\alpha]_D = +6^\circ$ ($c = 0,4$ in Chloroform).

$C_{22}H_{24}O_4S_2$ Ber. C 63,45 H 5,81 S 15,40% Gef. C 63,47 H 6,08 S 15,37%

1,3,6-Tri-O-acetyl-2,4-di-S-acetyl-2,4-dithio- α -D-glucopyranose (29). 450 mg *1,6-Anhydro-3-O-acetyl-2,4-di-S-acetyl-2,4-dithio- β -D-glucopyranose (21)* wurden bei -30° in der Mischung von 5 ml Acetanhydrid und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure gelöst, 16 Std. bei -30° gehalten, auf 50 g Eis getropft und nach 2 Std. mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformauszug wurde mit 2N $KHCO_3$ gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Chloroform/Petroläther 4:1 eluierten aus Kieselgel 505 mg (85%) öliges Rohprodukt. Aus Äthanol 320 mg (54%) Nadeln, Smp. 125° , $[\alpha]_D = +79^\circ$ ($c = 1,6$ in Chloroform).

$C_{16}H_{22}O_8S_2$ Ber. C 45,49 H 5,24% Gef. C 45,24 H 5,22%

1,6-Anhydro-4-S-benzyl-4-thio- β -D-altropyranose (32). Zu 10 ml siedender 2N H_2SO_4 wurde eine Lösung von 1,0 g **1,6**; 2,3-Dianhydro-4-S-benzyl-4-thio- β -D-mannopyranose (**22**) in 10 ml Dioxan getropft. Der Ansatz wurde 6 Std. unter Rückfluss gekocht, in 100 ml Chloroform aufgenommen, mit 1N $NaHCO_3$ und Wasser gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet, mit Kohle entfärbt und eingedampft: 0,95 g (88%) Öl, Rf 0,24 in Chloroform/Methanol 40:1, wie bei der Herst. b) von **25**.

$C_{13}H_{16}O_6S$ Ber. C 58,20 H 6,01 S 11,95% Gef. C 58,32 H 5,97 S 11,81%

Acetyl-Derivat 33. Aus 400 mg **32** mit Acetanhydrid/Pyridin. Aus Chloroform/Hexan 460 mg (91%) Nadeln, Smp. 111° , Rf 0,43 in Chloroform/Cyclohexan 5:1, $[\alpha]_D = -130^\circ$ ($c = 0,5$ in Chloroform).

$C_{17}H_{20}O_6S$ Ber. C 57,95 H 5,72 S 9,10% Gef. C 58,30 H 5,69 S 9,04%

1,6-Anhydro-2,3-di-O-acetyl-4-S-acetyl-4-thio- β -D-altropyranose (35). 740 mg Anhydroderivat **32** wurden unter Stickstoff bei -60° in ca. 30 ml flüssigem NH_3 gelöst und portionenweise mit je 10–20 mg Na, insgesamt ca. 300 mg Na, versetzt, bis die blaue Farbe bestehen blieb. Nach 40 Min. wurde bis zur Entfärbung Ammoniumchlorid (ca. 5 g) zugegeben, das Ammoniak mit Stickstoff vertrieben und die zurückgebliebene *1,6-Anhydro-4-thio- β -D-altropyranose (34)* mit Acetanhydrid/Pyridin (je 10 ml) acetyliert. Aus Methanol 730 mg (88%) **35**, Smp. 135° , Rf 0,84 in Chloroform/Hexan 3:1, $[\alpha]_D = -35^\circ$ ($c = 0,6$ in Chloroform).

$C_{12}H_{16}O_7S$ Ber. C 47,37 H 5,30 S 10,54% Gef. C 47,09 H 5,09 S 10,59%

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. D. Gero & R. D. Guthrie, J. chem. Soc. (C) 1967, 1761.
- [2] E. J. Reist, R. R. Spencer, D. F. Calkins, B. R. Baker & L. Goodman, J. org. Chemistry 30, 2312 (1965).
- [3] IUPAC, Information Bulletin Nr. 7, September 1970.
- [4] M. Cerny, V. Gut & J. Pacak, Coll. czechoslov. chem. Commun. 26, 2542 (1961); M. Cerny, J. Stanek, jr. & J. Pacak, *ibid.* 34, 849 (1969).
- [5] N. C. Jamieson & R. K. Brown, Canad. J. Chemistry 39, 1767 (1961).
- [6] U. G. Nayak, M. Sharma & R. K. Brown, Canad. J. Chemistry 45, 481 (1967).
- [7] C. P. Rader, J. Amer. chem. Soc. 88, 1713 (1966).