

Werte von 2θ aus *Debyeogrammen* von Ca-Sr-Hydroxylapatiten

<i>hkl</i>	112	222	123	332
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{10}$	32,2	46,9	49,8	64,2
7 Ca:3 Sr	31,7	46,2	48,8	62,9
5 Ca:5 Sr	31,5	45,8	48,4	62,2
3 Ca:7 Sr	31,2	45,3	47,9	61,4
$\text{Sr}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	31,0	44,9	47,3	60,6

Die Ergebnisse von *Collin*⁴, wonach eine durchgehende Reihe homogener fester Lösungen von Ca- und Sr-Hydroxylapatit sich bilden kann, sind damit bestätigt. Eine weitere Durcharbeitung erübrigt sich im Hinblick auf die ausführliche Publikation der mit reicherer apparativen Hilfsmitteln ausgeführten Arbeit *Collins*.

Eine neue Methode zur Darstellung von Thiozuckern

(Kurze Mitteilung)

Von

V. Prey und F. Grundschober

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 11. März 1960)

Durch direkte Einwirkung von H_2S in Dimethylformamid auf *Pictetsches Anhydrid* kann aus Glucose in fast quantitativer Ausbeute 1-Thio- β -D-glucopyranose erhalten werden.

Durch Spaltung der Senfölglucoside konnten *Schneider* und *Wrede*¹ erstmals 1-Thio- β -D-glucopyranose erhalten.

Es hat später nicht an Versuchen gefehlt, die Thioglucose zu gewinnen, so von *Schneider*^{2a} durch Einwirkung von H_2S auf Glucose in Pyridin, wobei undefinierte Produkte entstanden. Spätere Untersuchungen von *Schneider* und *Stiehler*^{2b} sowie *Schneider* und *Beuther*^{2c} ergaben, daß dabei ein Gemisch des Monothiozuckers und Trithiodisaccharides entsteht. Durch Einwirkung einer alkoholischen Kaliumdisulfidlösung auf Acetobromglucose erhielt *Wrede*^{2d} das 2,3,4,6,2',3',4',6'-Octa-O-acetyl- β , β' -D-diglucopyranosyldisulfid in geringer Ausbeute. Aus diesem konnte nach Reduktion mit Zink und Essigsäure und Verseifung der Acetylgruppen 1-Thio- β -D-glucopyranose als Sirup gewonnen werden. Auch über die Xanthogenate konnten *Schneider*, *Gille* und *Eisfeld*^{2e} nach *Zemplén* durch Verseifung das Natriumsalz der 1-Thio- β -D-glucopyranose in schlechter Ausbeute erhalten.

Ein anderer Weg zur Einführung der Sulfhydrylgruppe geht über die hydrolytische Spaltung von acetylierten Isothioharnstoffglucosiden. *Schneider*, *Clibbens*, *Hüllweck* und *Steibelt*^{2f} erhielten beim Zerfall von Phenylthioure-

¹ *W. Schneider* und *F. Wrede*, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 2225 (1914).

² a) *W. Schneider*, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1638 (1916); b) *W. Schneider* und *O. Stiehler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 2131 (1919); c) *W. Schneider* und *A. Beuther*, ebda. 2135; d) *F. Wrede*, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 1756 (1919); Z. physiol. Chem. **119**, 46 (1922); e) *W. Schneider*, *E. Gille* und *K. Eisfeld*, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 1244 (1928); f) *W. Schneider*, *D. Clibbens*, *G. Hüllweck* und *W. Steibelt*, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 1260 (1914);

thanglucosid Spuren von Thioglucose. Später stellten *Schneider* und *Eisfeld*² aus Acetobromglucose mit Thioharnstoff über das Tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosyl-isothiuroniumbromid 1-Thioglucose her. Einen weiteren Fortschritt in dieser Richtung brachten dann die Arbeiten von Černý, Vrkoč und Staněk³.

Ein Patent der *Schering-Kahlbaum A. G.*⁴ betrifft die Darstellung von 1-Thioglucose aus Acetobromglucose und Thioessigsäure über verschiedene Zwischenprodukte in guter Ausbeute.

Andere Thiozucker, z. B. 3-Thioglucose, gewannen *Freudenberg* und *Wolf*⁵ über die entsprechenden Xanthogenate. *Raymond*⁶ erhielt 1,2-Isopropyliden-6-thio-D-glucofuranose durch Umsetzen von 1,2-Isopropyliden-6-tosyl-D-glucofuranose mit Alkali und H₂S in wässriger Lösung, aber in geringer Ausbeute. Dieselbe Verbindung wurde von *Ohle* und *Mertens*⁷ durch Umsetzen von 1,2-Isopropyliden-5,6-anhydro-D-glucofuranose in wässriger Lösung mit H₂S bei Gegenwart von Baryt (Suspension) in sehr guter Ausbeute gewonnen.

Wir dachten bei unseren Arbeiten daran, den Schwefel in Glucose direkt durch Umsetzen mit H₂S einzuführen. Wir wollten dabei in einem nichtwässrigen Lösungsmittel arbeiten, das einerseits eine gute Löslichkeit für Zucker und andererseits für H₂S zeigt. Ein solches Lösungsmittel ist z. B. Dimethylformamid (DMF).

Nach anfänglichen Versuchen, Glucose direkt mit H₂S in DMF mit oder ohne Druck umzusetzen, mußten wir feststellen, daß dabei keine Reaktion eintrat. Wir versuchten daher die sehr reaktionsfähigen 1,2-Zuckeranhydride. In der Literatur sind zwei solche Anhydride bekannt, einerseits das wohl definierte und in seiner Struktur eindeutig bewiesene *Briglsche Anhydrid* (VIII) und das sogenannte *Pictetsche Anhydrid* (II), dessen Konstitution und Struktur teilweise umstritten ist.

Während das *Briglsche Anhydrid* (VIII) nur über 4 kostspielige Zwischenstufen in 6,5% Ausbeute aus Glucose erhältlich ist, kann das *Pictetsche Anhydrid* (II) fast quantitativ aus Glucose hergestellt werden. Es schien uns daher besonders interessant, (II) als Ausgangssubstanz für unsere Versuche zu verwenden.

Um aber für unsere Reaktionsprodukte einen Strukturbeweis zu haben, führten wir parallel auch Versuche mit (VIII) durch, um so zu einem gemeinsamen Zwischenprodukt (V bzw. V') zu kommen, wodurch die Konfiguration auch für die Abkömmlinge aus (II) bewiesen ist (siehe Übersichtstabelle).

² g) *W. Schneider und K. Eisfeld*, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 1260 (1928).

³ *M. Černý, J. Vrkoč und J. Staněk*, Chem. Listy **52**, 311 (1958); Coll. Czech. Chem. Commun. **24**, 64 (1959).

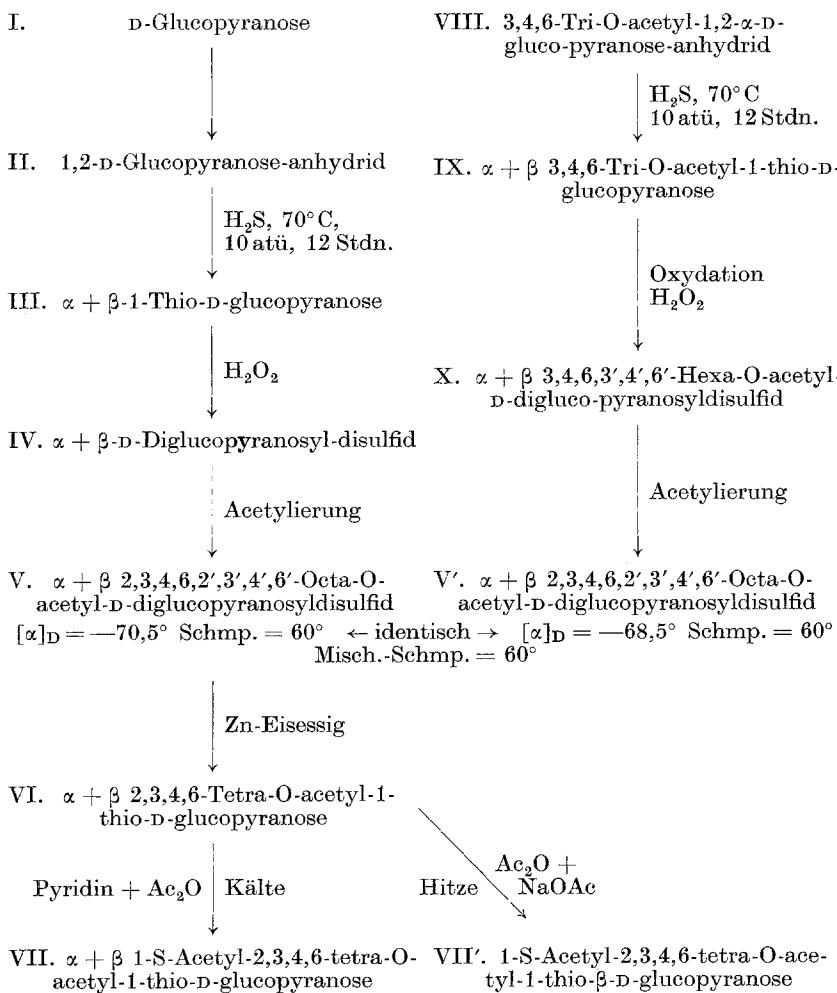
⁴ *Schering-Kahlbaum AG.*, E. P. 373 755, D. Pr. 10. 5. 1930, Chem. Zbl. 1932 II, 2993.

⁵ *K. Freudenberg und H. A. Wolf*, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 232 (1927).

⁶ *A. L. Raymond*, J. biol. Chem. **107**, 85 (1934).

⁷ *H. Ohle und W. Mertens*, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 2176 (1935).

Übersichtstabelle



Wir setzten die Anhydride (II) und (VIII) mit H_2S in DMF bei 70° und 10 atü um und erhielten in fast quantitativer Ausbeute ein Gemisch der entsprechenden geschwefelten Produkte, u. zw. die α - und β -Formen von (III) und (IX). Da Thioglucose noch nie in kristallisierter Form erhalten wurde, mußten wir zum Konstitutionsbeweis den in der Übersichtstabelle angezeigten Weg über die Oxydation zum Disulfid (IV), Acetylierung zum Octaacetyldisulfid (V), Reduktion zur Tetraacetylthioglucose (VI) und Acetylierung zur β -Pentaacetylthioglucose (VII) beschreiten.

Das so von uns gewonnene Produkt (VII') zeigt in seiner chemischen und physikalischen Kennzeichnung volle Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Präparaten.

Das Auftreten von 13% α -1-Thioglucose, das aus der polarimetrischen Analyse (siehe experimentellen Teil) hervorgeht, kann nur durch Mutarotation aus der β -Form während der Reaktionszeit (12 Stdn.) erklärt werden. Normalerweise gehen Umsetzungen an Zuckeranhydriden vom Äthylenoxydtyp am asymmetrischen C-Atom unter Waldenscher Umkehr vor sich. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, die Reaktionszeit so zu wählen, daß eine Mutarotation möglichst nicht eintreten kann.

Experimenteller Teil

1,2- α -D-Glucopyranoseanhydrid (Pictetsches Anhydrid)⁸ (II): 10 g α -D-Glucose werden 2 Stdn. bei 145—150° und (12 mm Hg erhitzt, wobei Wasser abgespalten wird. Die zurückbleibende Masse wurde pulverisiert und konnte nicht umkristallisiert werden. Ausb. fast quantitativ.

α + β 1-Thio-D-glucopyranose (III): 20 g (II) werden in 130 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst und unter Kühlung (Aceton-Kohlensäureschnee) ca. 6,5 g H₂S eingeleitet (unter Kondensation). Das Gemisch wird in einem Glaseinsatz im Autoklaven 12 Stdn. bei 70° behandelt, wobei eine Drucksteigerung von 10 atü beobachtet werden kann. Nachher wird der Überdruck abgelassen, das Reaktionsgemisch im Vak. unter N₂ vom überschüssigen H₂S befreit und das DMF bei 60° und 12 mm Hg abdestilliert. Der zurückbleibende gelbe Sirup wird in ca. 200 ccm Wasser gelöst und von ein wenig elementarem S durch Ausschütteln mit CS₂ befreit. Die 1-Thio-D-glucopyranose wurde nicht isoliert, da sie aus der wäßrigen Lösung nur als Sirup gewonnen werden kann.

α + β D-Diglucopyranosyldisulfid (IV): 200 ccm der oben erhaltenen Lösung von (III) werden mit der berechneten Menge 3proz. H₂O₂ versetzt, 10 Min. erwärmt und dann im Vak. zur Trockene eingedampft. Ausb. 20,5 g 94% d. Th., auf II bezogen.

α + β 2,3,4,6,2',3',4',6'-Octa-O-acetyl-D-diglucopyranosyldisulfid (V): 20 g (IV) werden mit 100 ccm Essigsäureanhydrid und 10 g wasserfreiem Natriumacetat nach Fischer⁹ acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 26,4 g (69% d. Th.), $[\alpha]_D$ —70,5; Schmp. unscharf bei 60°.

α + β 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio-D-glucopyranose (VI): 10 g (V) werden mit 60 ml Eisessig und 5 g Zinkstaub 1 Stde. bei 50° gerührt, filtriert und mit Wasser versetzt, worauf ein weißes Pulver ausfällt. Ausb. 4,6 g (46% d. Th.) $[\alpha]_D$ + 19,9°, Schmp. 71°.

α + β 1-S-Acetyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio-D-glucopyranose (VII): 2 g (VI) werden in 15 ccm Pyridin mit 10 ccm Ac₂O in der Kälte (Kühlschrank) über Nacht acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 1,5 g (67% d. Th.) $[\alpha]_D$ + 26,4°, Schmp. 80° unscharf.

⁸ A. Pictet und P. Castan, Helv. chim. Acta **3**, 645 (1920).

⁹ E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 584 (1916).

Da die Drehung der α -Form bei $[\alpha]_D + 132,4^\circ$, der β -Form $[\alpha]_D + 10,7^\circ$ liegt, kann der Anteil der α -Form mit 13% und damit der der β -Form mit 87% errechnet werden.

1-S-Acetyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranose (VII'): 2 g (VI) werden nach Fischer⁹ mit 10 ccm Ac_2O und 2 g Na-Aacetat in der Hitze (Wasserbad) acetyliert und wie üblich aufgearbeitet Ausb 1,6 g (71% d. Th.). Schmp. 115° (Lit.¹⁰: 116—117°); $[\alpha]_D = +12,2^\circ$ (Lit.¹⁰: +10,7°).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{SO}_{10}$. Ber. C 47,40, H 5,47, S 7,89.
Gef. C 47,52, H 5,45, S 7,80.

3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2- α -D-glucopyranoseanhydrid (VIII) (Brigl¹¹): Aus β -Pentacetylglucose (60% Ausb.) über 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-trichloracetyl-1-chlor- β -D-glucopyranose^{12, 13} (30% Ausb.) und 3,4,6-Tri-O-acetyl-1-chlor- β -D-glucopyranose¹¹ (60% Ausb.) mit einer Gesamtausbeute von 6,5% der Th., auf Glucose bezogen.

$\alpha + \beta$ 3,4,6-Tri-O-acetyl-1-thio-D-glucopyranose (IX): 5 g (VIII) werden in 40 ccm DMF aufgenommen, in einem Bombenrohr unter Kühlung (Kohlen-säureschnee in Aceton) mit H_2S versetzt (ca. 2 g), 12 Stdn. auf 70° gehalten und wie bei (III) aufgearbeitet. Man erhält ca. 5 g eines nicht kristallisierenden Sirups.

$\alpha + \beta$ 3,4,6,3',4',6'-Hexa-O-acetyl-D-diglucopyranosyldisulfid (X): 5 g (IX) werden in Methanol gelöst, wie bei (IV) mit 3proz. H_2O_2 10 Min. erwärmt und dann im Vak. zur Trockene eingedampft. Ausb. 4,5 g (90% d. Th.).

$\alpha + \beta$ 2,3,4,6,2',3',4',6'-Octa-O-acetyl-D-diglucopyranosyldisulfid (V'): 4,5 g (X) werden in 20 ccm Ac_2O und ca. 3 g Na-Aacetat nach Fischer⁹ acetyliert und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 3,0 g (60% d. Th.) $[\alpha]_D = -68,5^\circ$, Schmp. 60° unscharf.

Alle $[\alpha]_D$ -Werte wurden in CHCl_3 bei 20°C gemessen.

¹⁰ W. A. Bonner, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2659—66 (1951).

¹¹ P. Brigl, Z. physiolog. Chem. **122**, 245 (1922).

¹² W. J. Hickenbottom, J. Chem. Soc. [London] **1929**, 1681.

¹³ F. G. Espinosa, Acta Salmanticensia Ser. cienc. (NS) **2**, Nr. 8, 53 (1958); C. A. **53**, 16973 (1959).