

189. Eine neue Synthese von 2-Desoxy-D-glucose.

Thioäther I

von H. R. Bolliger und M. D. Schmid¹⁾.

(13. VI. 51.)

Die wichtigsten bekannten Methoden zur Herstellung von 2-Desoxy-zuckern sind in letzter Zeit durch Wiggins, Overend, Stacey und ihre Mitarbeiter²⁾ systematisch untersucht worden. Die Arbeiten der genannten Forscher zeigen, dass trotz verschiedener Verbesserungen noch immer eine allgemein anwendbare Synthese fehlt. Wir haben uns die Aufgabe gestellt, eine bereits bekannte Methode zu vereinfachen und ihren Anwendungsbereich zu vergrössern. Als Modell haben wir D-Glucose gewählt und geben im folgenden einige vorläufige Resultate bekannt.

Vor einigen Jahren haben Jeanloz, Prins & Reichstein³⁾ ein Derivat der 2-Desoxy-D-allose durch Mozingo-Hydrierung⁴⁾ eines 2-Thioäthers bereitet. Später sind nach dieser Methode auch andere 2-Desosen hergestellt worden⁵⁾⁶⁾. Prins⁷⁾ gelang auf diese Weise die erste Synthese der Cymarose, deren Herstellung nach der Glykalmethode früher gescheitert war⁸⁾. Die Anwendungsbreite dieser Methode ist allerdings dadurch stark begrenzt, dass die Herstellung der 2-Thioäther aus 2,3-Anhydroverbindungen nur in gewissen Fällen gelingt. Sie entstehen glatt bei Einwirkung von Mercaptan auf gewisse Anhydroderivate der D-Allose³⁾⁶⁾ und der D-Gulose⁵⁾, während die entsprechenden Derivate der D-Mannose⁹⁾ und der D-Talose¹⁰⁾ unter diesen Bedingungen vorwiegend 3-Thioäther liefern. 2-Desosen mit der Konfiguration der D-Arabo- und der D-Lyxo-hexose sind daher auf diese Weise nicht darstellbar. Maehly & Reichstein⁵⁾ haben vergeblich versucht, einen 2-Thioäther aus dem Tosylat durch Austausch mit Natriummercaptid zu bereiten.

¹⁾ Auszug aus der Diss. M. D. Schmid.

²⁾ Deoxy-sugars: Soc. **1949**, 1232, 1235, 1358, 1879, 2841; **1950**, 671, 738, 1027.

³⁾ R. Jeanloz, D. A. Prins & T. Reichstein, Exp. I, 336 (1945); Helv. **29**, 371 (1946).

⁴⁾ R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris & K. Folkers, Am. Soc. **65**, 1013 (1943).

⁵⁾ 2-Desoxy-D-gulose-3-methyläther: A. C. Maehly & T. Reichstein, Helv. **30**, 496 (1947).

⁶⁾ Krist. 2-Desoxy-D-allose: M. Gut & D. A. Prins, Helv. **30**, 1223 (1947).

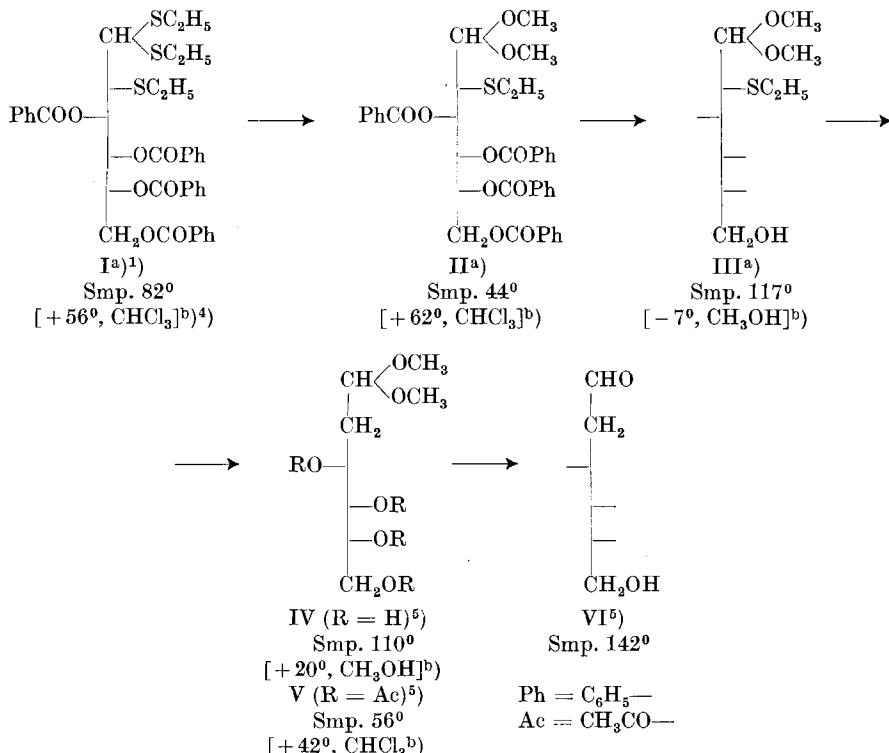
⁷⁾ D. A. Prins, Helv. **29**, 378 (1946).

⁸⁾ C. A. Grob & D. A. Prins, Helv. **28**, 840 (1945).

⁹⁾ H. R. Bolliger & D. A. Prins, Helv. **29**, 1061 (1946).

¹⁰⁾ Die Ringöffnung mit NaSCH₃ wurde am Anhydro-talosid-derivat noch nicht untersucht, doch ist auch hier mit der Bildung eines 3-Thio-derivates zu rechnen. Siehe Diskussion bei M. Gut & D. A. Prins, Helv. **30**, 743 (1947).

Vor längerer Zeit haben *Brigl & Schinle*¹⁾ ein Derivat der 2-Thioäthyl-aldehydo-D-glucose (I) beschrieben, dessen Konfiguration weitgehend sichergestellt sein dürfte^{1,2)}. Diese Verbindung entsteht in guter Ausbeute durch Einwirkung von Äthylmercaptan auf eine salzsaure Lösung von 3,4,5,6-Tetrabenzoyl-D-glucose-diäthylmercaptal³⁾ in Chloroform. Über Verbesserungen der Bereitung des Tetrabenzoates, sowie über die Umsetzungen mit Mercaptan wird in einer ergänzenden Arbeit berichtet werden⁴⁾.



a) Vorläufig als Derivat der D-Glucose formuliert. Nach der Entstehungsart könnte auch ein Derivat der D-Mannose vorliegen.

b) Die eingeklammerten Zahlen geben die auf ganze Zahlen auf- oder abgerundeten spez. Drehungen für Na-Licht an.

Auf die Möglichkeit, dass beim Austausch der freien Hydroxylgruppe des Tetrabenzoates gegen eine Thioäthylgruppe ebenso gut ein Derivat der 2-Thioäthyl-D-mannose entstehen kann, sei hier nur

¹⁾ P. Brigl, H. Mühlischlegel & R. Schinle, B. **64**, 2921 (1931).

²⁾ P. Brigl & R. Schinle, B. **63**, 2884 (1930).

³⁾ P. Brigl & H. Mühlischlegel, B. **63**, 1551 (1930).

⁴⁾ Thioäther II: Helv. **34**, 1601 (1951).

⁵⁾ H. R. Bolliger, Helv. **34**, 989 (1951).

hingewiesen. Bis zur Abklärung dieser Frage bezeichnen wir die Verbindungen I, II und III vorläufig weiterhin als Derivate der D-Glucose.

Zur Überführung in 2-Desoxy-D-glucose (VI) haben wir das 2-Thioäthyl-tetrabenzoyl-mercaptal I¹⁾ zuerst nach der Methode von *Wolfson*²⁾ in das Dimethylacetal II verwandelt und anschliessend durch Umesterung³⁾ die Benzoylgruppen entfernt. Das entstandene kristalline 2-Thioäthyl-D-glucose-dimethylacetal (III) wurde mit einem grossen Überschuss an *Raney-Nickel*⁴⁾ reduktiv entschwefelt, wobei in guter Ausbeute das vor kurzem beschriebene, auf anderem Wege dargestellte 2-Desoxy-D-glucose-dimethylacetal (IV)⁵⁾ entstand.

Auch das aus IV dargestellte Tetraacetat V erwies sich nach Mischschmelzpunkt und Drehung als identisch mit früherem Material⁵⁾.

Das 2-Desoxy-D-glucose-dimethylacetal (IV) liefert, wie schon früher beschrieben⁵⁾, in guter Ausbeute reine 2-Desoxy-D-glucose (VI), die so bereitet, leicht kristallisiert.

Wir beabsichtigen, diese Untersuchungen, insbesondere Herstellung und Reaktionen von 2-Thioäthern, weiter zu verfolgen.

Wir danken Herrn Prof. *T. Reichstein* für das dieser Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Experimenteller Teil.

Die Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt. Fehlgrenze etwa $\pm 2^{\circ}$.

2-Thioäthyl-3, 4, 5, 6-tetrabenzoyl-D-glucose-dimethylacetal (II): 9 g 2-Thioäthyl-tetrabenzoyl-mercaptal I¹⁾⁶⁾ und 8 g CdCO₃ wurden während 2 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Nach Übergießen mit 70 cm³ abs. Methanol wurde auf 70° erwärmt, auf einmal eine warme Lösung von 19,6 g HgCl₂ in 40 cm³ abs. Methanol zugefügt und unter Röhren während 4 Stunden zum schwachen Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft, in Chloroform aufgenommen und mit Wasser bis zum Verschwinden der Chlorionen gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄, dem ein wenig CdCO₃ beigegeben war, wurde filtriert und im Vakuum eingeengt. Kristallisieren aus Äther-Alkohol (ca. 1 : 4) lieferte 7,9 g (95%) 2-Thioäthyl-tetrabenzoyl-D-glucose-dimethylacetal (II) vom Smp. 42–46°. Nochmalige Kristallisation erhöhte den Smp. auf 44–48°, der sich bei weiterem Kristallisieren nicht mehr änderte. [α]_D²² = +61,9° ± 1° (c = 1,7 in Chloroform).

16,55 mg Subst. in 1,002 cm³; l = 1 dm; [α]_D²² = +1,02 ± 0,01°.

Zur Analyse wurde über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

3,695 mg Subst. gaben 8,991 mg CO₂ und 1,888 mg H₂O
 $C_{38}H_{58}O_{10}S$ (686,75) Ber. C 66,46 H 5,58% Gef. C 66,40 H 5,72%

¹⁾ *P. Brigg, H. Mühlischlegel & R. Schinle*, B. **64**, 2921 (1931).

²⁾ *M. L. Wolfson, L. J. Tanghe, R. W. George & S. W. Waisbrot*, Am. Soc. **60**, 132 (1938).

³⁾ *H. S. Isbell*, J. Res. Bur. Stand. **5**, 1185 (1930).

⁴⁾ *R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris & K. Folkers*, Am. Soc. **65**, 1013 (1943).

⁵⁾ *H. R. Bolliger*, Helv. **34**, 989 (1951).

⁶⁾ Thioäther II: Helv. **34**, 1601 (1951).

2-Thioäthyl-D-glucose-dimethylacetal (III): 2,8 g 2-Thioäthyl-tetra-benzoyl-D-glucose-dimethylacetal (II) wurden mit 30 cm³ abs. Methanol übergossen, mit 0,3 cm³ 1-n. Bariummethyleat versetzt und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, wobei langsam vollständige Lösung erfolgte. Nach der Prüfung auf unverändertes Methylat wurde mit einigen Tropfen Wasser versetzt und mit CO₂ neutralisiert, zum Schluss bei 50°. Nach Eindampfen im Vakuum und Entfernen des gebildeten Methylbenzoates im Hochvakuum wurde der trockene Rückstand mit Methanol kurz aufgekocht, mit demselben Volumen Äther versetzt, über eine Celite-Kohle-Schicht geklärt und nochmals eingedampft. Kristallisieren aus Methanol-Äther lieferte 1,1 g (100%) 2-Thioäthyl-D-glucose-dimethylacetal (III) vom Smp. 114—117°, der sich bei nochmaligem Kristallisieren auf 117—119° erhöhte. $[\alpha]_D^{22} = -7,2^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,3 in Methanol).

12,55 mg Subst. in 1,002 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{22} = -0,09^\circ \pm 0,01^\circ$

Zur Analyse wurde 14 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

3,928 mg Subst. gaben 6,409 mg CO₂ und 2,951 mg H₂O

C₁₀H₂₂O₆S (270,34) Ber. C 44,43 H 8,20% Gef. C 44,53 H 8,41%

2-Desoxy-D-glucose-dimethylacetal (V): 1,1 g 2-Thioäthyl-dimethylacetal III wurden in 50 cm³ 80-proz. Alkohol mit Raney-Nickel (aus 12 g Legierung bei 50° bereitet)¹⁾ 2 Stunden unter häufigem Umschwenken am Rückfluss erhitzt. Nach dem Filtrieren wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in wenig warmem Methanol aufgenommen, mit Aceton versetzt, über Celite filtriert und wiederum eingedampft. Kristallisation aus Methanol-Äther lieferte 0,7 g (82%) 2-Desoxy-D-glucose-dimethylacetal (IV) vom Smp. 109—110°. Mischschmelzpunkt mit aus 2-Desoxy-D-glucose bereitetem Material²⁾: 109—110°. $[\alpha]_D^{22} = +17,8^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,8 in Methanol).

18,05 mg Subst. in 1,002 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{22} = +0,32^\circ \pm 0,03^\circ$

2-Desoxy-3, 4, 5, 6-tetraacetyl-D-glucose-dimethylacetal (V): 60 mg 2-Desoxy-D-glucose-dimethylacetal (IV) wurden in 2 cm³ Pyridin mit 0,27 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt und 3 Tage bei 20° stehengelassen. Nach Versetzen mit wenig Eis wurde in Äther aufgenommen, neutral gewaschen (2-n. HCl, H₂O, KHCO₃, H₂O), über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Kristallisation aus Äther-Pentan lieferte Kristalle vom Smp. 58—59°. Mischschmelzpunkt mit authentischem Tetraacetat V²⁾: 58—60°. $[\alpha]_D^{21} = +42,1^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,2 in Chloroform).

11,89 mg Subst. in 1,002 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{21} = +0,50^\circ \pm 0,01^\circ$

Zusammenfassung.

2-Desoxy-D-glucose wird auf einem neuen Wege, ausgehend von 2-Thioäthyl-3,4,5,6-tetrabenzoyl-D-glucose-diäthylmercaptal dargestellt. Die beschriebenen Umsetzungen zeichnen sich durch gute Ausbeuten aus und die auf diesem Wege bereitete 2-Desoxy-D-glucose wird leicht in reinem Zustande erhalten.

Es wird darauf hingewiesen, dass es sich bei den als Derivate der 2-Thioäthyl-D-glucose formulierten Verbindungen möglicherweise um solche der 2-Thioäthyl-D-mannose handeln könnte.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris & K. Folkers, Am. Soc. 65, 1013 (1943).

²⁾ H. R. Bolliger, Helv. 34, 989 (1951).