

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

89. Jahrg. Nr. 10

S. 2215 – 2484

314. Burekhardt Helferich und Dietmar Türk: Synthese einiger β -D-Thiogalaktoside¹⁾

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 7. Juni 1956)

Es wird die Synthese einiger β -D-Thiogalaktoside aus Acetobromgalaktose und Kalium-mercaptid in Methanol beschrieben, ebenso die Synthese des Methyl- β -D-thiogalaktosids mit ³⁵S.

Thiogalaktoside sind bisher nur wenige bekannt.

Im folgenden wurde eine Reihe von solchen beschrieben, die wir zu biochemischen Versuchen für Herrn Prof. J. Monod und seine Mitarbeiter (Rockefeller-Institut, Paris) hergestellt haben.

Versuche, die Kondensation von Acetobromgalaktose mit den entsprechenden Mercaptanen unter Verwendung von Quecksilbersalzen oder von tertiären Basen durchzuführen – wie es bei den *O*-Glykosiden mit Erfolg gemacht werden kann – führten nicht zum Ziel. Es ist sogar bemerkenswert, daß beim Arbeiten mit Methanol als Lösungsmittel und dem Quecksilbersalz des Isopropylmercaptans aus Acetobromgalaktose in recht guter Ausbeute (67 % d. Th., in einem kleinen Versuch isoliert) direkt das entacetylierte freie Methyl- β -D-galaktosid entsteht, ohne daß Isopropylmercaptan in nachweisbarer Menge in Reaktion tritt.

Es wurde daher auf die schon bekannte Methode zurückgegriffen, Acetobromgalaktose mit dem Kaliumsalz des betreffenden Mercaptans umzusetzen, am einfachsten in Methanol. Bei Verwendung anderer Alkohole als Lösungsmittel ist die Ausbeute nur in wenigen Fällen schwach erhöht, die Reaktionsdauer dagegen meist stark heraufgesetzt, weil die Reaktionsteilnehmer in den höheren Alkoholen weniger löslich sind.

Durch die alkalische Reaktion der Kalium-mercaptide wird bei der Umsetzung stets ein mehr oder weniger großer Anteil der entstandenen Acetylthiogalaktoside nicht einheitlich, durch Umesterung an Methanol, entacetyliert. Es wurde daher das rohe Reaktionsprodukt, in dem neben den Tetraacetylthiogalaktosiden auch mehr oder weniger entacetylierte Produkte vorliegen, stets zunächst mit Pyridin und Acetanhydrid reacetyliert und so das Tetraacetylthiogalaktosid in guter bis sehr guter Ausbeute gewonnen. Eine Bildung der Methyl-*O*-galaktoside wurde nicht beobachtet, auch wenn zur Umsetzung äquimolekulare Mengen der Acetobromverbindung und des Kaliummercaptids, unter Zusatz von 0.1 Mol. des freien Mercaptans, verwandt wurden.

Die Entacetylierung zu den freien β -D-Thiogalaktosiden mit Natriummethylat in Methanol machte keine Schwierigkeiten. In einigen Fällen genügte eine katalytische Menge des Natriummethylats, in anderen Fällen

¹⁾ Einzelheiten siehe die Dissertat. D. Türk, Bonn 1955.

mußte eine größere Menge davon angewandt werden. Es gelang stets, die freien Thiogalaktoside in reinem kristallinem Zustand zu gewinnen, auch wenn die Tetraacetylverbindungen nur als amorpher Sirup – trotz der Reacetylierung – erhalten wurden.

Für eine spezielle biochemische Frage wurde auch eine sehr genaue Vorschrift zur Gewinnung des schon bekannten Methyl- β -D-thiogalaktosids ausgearbeitet und nach ihr diese Verbindung mit einem Gehalt an ^{35}S hergestellt.

Die folgende Übersicht gibt die hergestellten β -D-Thiogalaktoside an:

Dargestellte β -D-Thiogalaktoside		
R.	Schmp.	Drehung $[\alpha]_{\text{D}}$ in Wasser
<i>n</i> -Propyl-	94–94.5°	–30.1°
<i>n</i> -Butyl-	95.5°	–28.2°
<i>n</i> -Hexyl-	96°	–30.5°
Isopropyl-	109.5–110.5°	–31.4°
Benzyl-	115–115.5°	–126.8°
β -Phenyläthyl-	108°	–32.2°
		(in Methanol)
Cyclohexyl-	107.5–108.5°	–39.6°

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für ihre Unterstützung dieser Arbeiten zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

n-Propyl- β -D-thiogalaktosid: 0.39 g (0.01 Mol) Kalium werden in 5 ccm absol. *n*-Propanol aufgelöst, nach Zugabe von 0.84 g (= 1.0 ccm = 0.011 Mol) *n*-Propylmercaptan mit einer Aufschlammung von 4.11 g (0.01 Mol) Acetobromgalaktose²⁾ vermischt und in verschlossener Flasche aufbewahrt. Es fällt allmählich KBr aus, zunächst unter Erwärmung. Nach 2 Tagen wird die Lösung abgesaugt, der Salzrückstand mit 2 ccm Propanol nachgewaschen und beides zusammen unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Der zurückbleibende Sirup wird in 3 ccm absol. Pyridin gelöst, bei –15° mit 3 ccm Acetanhydrid vermischt und nach etwa 15 Stdn. bei 0° mit 20 ccm Benzol aufgenommen. Die Lösung wird mehrfach mit Wasser, mit Hydrogencarbonatlösung, mit Wasser, mit Hydrogensulfatlösung und wieder mit Wasser gewaschen (je 20 ccm), mit Natriumsulfat getrocknet, mit Kohle geklärt und i. Vak. zur Trockne verdampft. Es bleibt ein gelber Sirup zurück – 3.2 g = fast 80% d. Th. –, der durch Umkristallisieren aus dem doppelten Volumen Methanol oder Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 81° erhalten wird.

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{S}$ (406.4) Ber. C 50.25 H 6.45 S 7.88 Gef. C 49.97 H 6.24 S 8.37

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: $-0.63^\circ \times 2/0.0947 \times 1 = -13.3^\circ$ (in Chloroform)

Das Tetraacetat ist in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich, etwas schwerer in Methanol, Alkohol und besonders in Petroläther, so gut wie unlöslich in Wasser. Fehlingsche Lösung wird erst nach saurer Hydrolyse reduziert.

Zur Entacetylierung der so gewonnenen Tetraacetylverbindung des *n*-Propyl- β -D-thiogalaktosids werden 4.06 g (0.01 Mol) in 20 ccm absol. Methanol mit 2 Tropfen 2*n* Natriummethylat 20 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach dem Klären mit Kohle und Eindampfen i. Vak. hinterbleibt ein Sirup, der beim Reiben rasch kristallisiert. Die Ausbeute ist so gut wie quantitativ (2.4 g). Zur Reinigung wird diese Menge in 15 ccm absol. Alkohol gelöst und nach dem Klären mit Kohle durch Abkühlen zunächst auf etwa –20°, dann auf etwa –70° zur Kristallisation gebracht. Die bei möglichst tiefer Temperatur abgesaugten Kristalle werden einmal mit 3 ccm tiefgekühltem absol. Alkohol,

²⁾ M. Barczai-Martos u. F. Körösy, Nature [London] 165, 369 [1950].

dann 3 mal mit je 10 ccm tiefgekühltem absol. Äther gewaschen. Ausb. an diesem reinen Produkt 2.0 g (84% d.Th.). Die Substanz bildet lange, sehr dünne Nadeln vom Schmp. 94–94.5°.

$C_9H_{16}O_5S$ (238.3) Ber. C 45.36 H 7.61 S 13.45 Gef. C 45.05 H 7.49 S 12.78
 $[\alpha]_D^{25}$: $-1.58^\circ \times 2/0.105 \times 1 = -30.1^\circ$ (in Wasser)

Das *n*-Propyl- β -D-thiogalaktosid ist sehr leicht löslich in Wasser, Methanol, Alkohol, etwas schwerer in Aceton, Chloroform und Essigester, unlöslich in Äther und Petroläther. Es reduziert Fehlingsche Lösung erst nach saurer Hydrolyse.

n-Butyl- β -D-thiogalaktosid: Zu einer Auflösung von 0.39 g Kalium (0.01 Mol) in 5 ccm absol. Methanol werden 0.99 g *n*-Butylmercaptan (= 1.2 ccm = 0.011 Mol) und danach eine Aufschlammung von 4.11 g (0.01 Mol) Acetobromgalaktose²) in 15 ccm absol. Methanol hinzugegeben. Die Mischung erwärmt sich, und es scheidet sich KBr ab. Nach etwa 2 Stdn. bei nicht mehr als 20° (bei größeren Ansätzen muß gekühlt werden) wird die Lösung abgesaugt, und, wie bei der *n*-Propylverbindung beschrieben, durch Reacetylierung zum Tetraacetat des *n*-Butyl- β -D-thiogalaktosids aufgearbeitet. Ausb. an farblosem Sirup 80–85% d.Th. (3.5 g). Die Substanz konnte nicht kristallin erhalten werden.

Zur Entacetylierung werden 4.21 g (0.01 Mol) in 20 ccm absol. Methanol mit 1 ccm 2*n* Natriummethylat 20 Stdn. bei etwa +3° aufbewahrt. Nach dem Neutralisieren mit 2*n* H₂SO₄ (Überschuß vermeiden!) und nach dem Klären mit Kohle wird die gelbe Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Der zunächst sirupöse Rückstand kristallisiert nach gründlichem Trocknen über P₂O₅ in eisblumenartigen Kristallen. Ausb. fast quantitativ (2.5 g). Durch Umkristallisieren aus etwa 8 Vol.-Tln. Aceton, wenn nötig mit Kohle, erhält man das *n*-Butyl- β -D-thiogalaktosid in farblosen Nadeln vom Schmp. 95.5°. Nach dem Trocknen bei 65° über P₂O₅ i. Vak. zeigt es die erwartete Zusammensetzung.

$C_{10}H_{20}O_5S$ (252.3) Ber. C 47.60 H 7.98 S 12.71 Gef. C 47.40 H 7.85 S 12.54
 $[\alpha]_D^{25}$: $-1.31^\circ \times 2/0.0928 \times 1 = -28.2^\circ$ (in Wasser)

Das Thiogalaktosid zeigt etwa die gleichen Löslichkeiten wie das *n*-Propylderivat.

n-Hexyl- β -D-thiogalaktosid: Zu einer Auflösung von 0.39 g Kalium (0.01 Mol) in 5 ccm absol. Methanol werden 1.3 g *n*-Hexylmercaptan (= 1.6 ccm = 0.011 Mol) und eine auf 30–40° angewärmte Lösung von 4.11 g (0.01 Mol) Acetobromgalaktose²) hinzugegeben. Nach 3 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird die Mischung, wie bei der *n*-Butylverbindung beschrieben, aufgearbeitet. Auch diese Tetraacetylverbindung konnte bisher nicht kristallin erhalten werden.

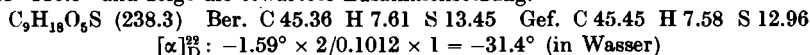
Die Entacetylierung wird, wie bei der *n*-Butylverbindung beschrieben, durchgeführt. Ausb. quantitativ. Nach dem Umkristallisieren aus 5 Vol.-Tln. Aceton schmilzt das *n*-Hexyl- β -D-thiogalaktosid (dünne lange Nadeln) bei 96°. Die Substanz ist sehr leicht löslich in Methanol, Alkohol, etwa 40° warmem Wasser, Essigester, Aceton, Chloroform und Benzol, schwerer in kaltem Wasser, Aceton, Benzol und Essigester, so gut wie unlöslich in Äther und Petroläther. Fehlingsche Lösung wird erst nach saurer Hydrolyse reduziert.

$C_{12}H_{24}O_5S$ (280.4) Ber. C 51.40 H 8.63 S 11.43 Gef. C 51.35 H 8.59 S 11.26
 $[\alpha]_D^{30}$: $-1.38^\circ \times 2/0.0904 \times 1 = -30.5^\circ$ (in Wasser von 30°)
 $[\alpha]_D^{25}$: $-1.80^\circ \times 2/0.966 \times 1 = -37.3^\circ$ (in Methanol)

Isopropyl- β -D-thiogalaktosid: 3.91 g (0.1 Mol) Kalium, aufgelöst in 80 ccm absol. Methanol, werden nach Zusatz von 8.4 g Isopropylmercaptan (= 10.1 ccm = 0.11 Mol) im Lauf $\frac{1}{2}$ Stde. portionsweise (je 2–4 g) mit 41.1 g (0.1 Mol) Acetobromgalaktose²) umgesetzt, dabei wird die Temperatur durch Kühlung auf unter 10° gehalten. Nach weiteren $1\frac{1}{2}$ Stdn. bei Raumtemperatur (in verschlossener Flasche) wird die Aufarbeitung, wie bei der *n*-Propylverbindung beschrieben, durchgeführt. Der resultierende Sirup konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

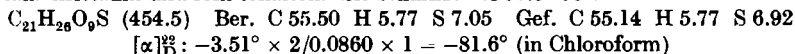
Zur Entacetylierung des so gewonnenen – unreinen – Tetraacetats wird eine Mischung von 82 g der sirupösen Verbindung in 300 ccm absol. Methanol mit 20 ccm 2*n* Natriummethylat 20 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt, dann mit 2*n* H₂SO₄ neutralisiert, mit Kohle geklärt und i. Vak. zur Trockne verdampft. Der fast farblose Sirup wird mit 275 ccm Dioxan am Rückflußkühler gelöst, mit Kohle geklärt und die Lösung abgekühlt.

Das Isopropyl- β -D-thiogalaktosid kristallisiert in farblosen Nadeln aus. Durch Einengen der Mutterlauge auf etwa 50 ccm wird eine weitere Portion gewonnen. Ausb. 40 g (84% d.Th.). Durch Umkristallisieren aus 15–20 Tln. Dioxan wird die Substanz ganz rein erhalten. Die bei 100° i. Vak. über P_2O_5 getrocknete Substanz schmilzt bei 109.5–110.5° und zeigt die erwartete Zusammensetzung.



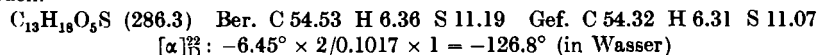
Die Substanz zeigt etwa die Löslichkeiten des *n*-Propyl-thiogalaktosids.

Benzyl- β -D-thiogalaktosid: Die Darstellung der Tetraacetylverbindung erfolgt wie bei dem *n*-Butyl-thiogalaktosid, bei größeren Ansätzen wie bei der *n*-Hexylverbindung beschrieben. Durch Umkristallisieren aus etwa der doppelten Menge Methanol wird die Substanz kristallin und rein erhalten. Sie schmilzt bei 97.5–98°.



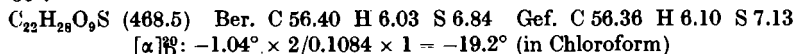
Die Substanz zeigt die Löslichkeiten der Acetyl-thiogalaktoside.

Zur Entacetylierung werden 4.55 g der Tetraacetylverbindung in 24 ccm absol. Methanol warm gelöst, die auf etwa 30° abgekühlte Lösung mit 2 Tropfen 2*n* Natrium-methylat versetzt und $\frac{1}{2}$ Stde. bei 30° gehalten. Nach weiteren 20 Stdn. bei Raumtemperatur und nach Klären mit Kohle wird das Methanol i. Vak. abgedampft und der zurückbleibende Sirup aus etwa 20 Vol.-Tln. heißem Aceton mit Kohle umkristallisiert. Ausb. über 80% d.Th. (2.4 g). Die Substanz, lange Nadeln, schmilzt bei 115–115.5°. Um die letzten Reste von Aceton zu entfernen, muß bei 78° i. Vak. über P_2O_5 getrocknet werden.



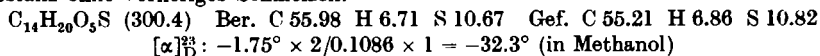
Sehr leicht löslich in Wasser, Methanol und warmem Alkohol, mäßig in kaltem Alkohol, warmem Aceton und Essigester, schwer in kaltem Essigester und warmem Benzol, sehr schwer in kaltem Aceton und Benzol und in warmem Chloroform, so gut wie unlöslich in Äther, Petroläther und kaltem Chloroform. Fehlingsche Lösung wird erst nach saurer Hydrolyse reduziert.

[\mathit{\beta}-Phenyl-äthyl]- β -D-thiogalaktosid: 3.91 g (0.1 Mol) Kalium werden in 100 ccm absol. Methanol aufgelöst. Nach Zugabe von 15.2 g β -Phenyl-äthylmercaptan (0.11 Mol) werden 41.1 g (0.1 Mol) gepulverte Acetobromgalaktose²⁾ in Portionen von 5–10 g zugegeben und dabei die Temperatur durch Kühlen unter 10° gehalten. Nach 1 Stde. wird, wie bei dem *n*-Propyl-thiogalaktosid beschrieben, aufgearbeitet. Das so gewonnene Tetraacetat wurde bisher nicht kristallin erhalten. Dies gelang erst durch Reacetylieren des freien Thiogalaktosids (s. u.) (in kleinen Mengen) mit Pyridin-Acetanhydrid und Fällen der Lösung in einem Vol.-Tl. Benzol in der Wärme mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung und längeres Aufbewahren bei –5°. Die Substanz schmilzt bei 53.5–56°.



Die Substanz zeigt die Löslichkeiten der Acetyl-thiogalaktoside.

Zur Entacetylierung der sirupösen Tetraacetylverbindung (s. o.) werden 23.5 g in 100 ccm absol. Methanol mit 8.5 ccm 2*n* Natriummethylat 15 Stdn. bei etwa +3° aufbewahrt. Die Isolierung gelingt, wie bei dem *n*-Propyl-thiogalaktosid beschrieben. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus etwa 4–8 Vol.-Tln. Essigester – unter Zusatz von Kohle – und zuletzt aus 8 Tln. Wasser wird das [\mathit{\beta}-Phenyl-äthyl]- β -D-thiogalaktosid mit einem Gehalt von etwa 1.5 Moll. Kristallwasser erhalten. Nach dem Trocknen im Exsiccator über P_2O_5 beginnt die Substanz etwa bei 80° (Kupferblock) zu schmelzen, kristallisiert aber bei 90° wieder vollständig aus und schmilzt schließlich bei 108°. Diesen Schmelzpunkt der wasserfreien Substanz zeigt die bei 78° i. Vak. über P_2O_5 getrocknete Substanz ohne vorheriges Schmelzen.



Die Verbindung zeigt die Löslichkeit der anderen Thiogalaktoside. Sie reduziert Fehlingsche Lösung erst nach saurer Hydrolyse.

Cyclohexyl- β -D-thiogalaktosid: Eine Auflösung von 1.17 g (0.03 Mol) Kalium in 30 ccm absol. Methanol wird nach Zusatz von 3.83 g (0.033 Mol) Cyclohexylmercaptan in zwei Portionen mit 12.33 g (0.03 Mol) Acetobromgalaktose²⁾ versetzt. Dabei wird die Temperatur der sich erwärmenden Lösung bei etwa 30° gehalten. Nach 1 Stde. wird von KBr abfiltriert und, wie beim *n*-Propyl-thiogalaktosid beschrieben, aufgearbeitet. Die Tetraacetylverbindung stellt einen schwach gelben Sirup dar, der nicht kristallin erhalten wurde.

Zur Entacetylierung wird eine Lösung von 8.93 g dieses Sirups in 40 ccm absol. Methanol mit 6 ccm 2*n* Natriummethylat versetzt und nach 20 Stdn. bei Raumtemperatur, wie bei der *n*-Propylverbindung beschrieben, aufgearbeitet. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus 35 ccm säurefreiem, 5-proz. Alkohol enthaltendem Essigester (Kohle) wird die Substanz in farblosen Nadeln erhalten, die nach dem Trocknen i. Vak. bei 78° über P₂O₅ den Schmp. von 107.5–108.5° zeigen.

C₁₂H₂₂O₅S (278.4) Ber. C 51.77 H 7.97 S 11.52 Gef. C 51.66 H 7.98 S 11.51

$[\alpha]_D^{18}$: $-1.98 \times 2/0.1000 \times 1 = -39.6^\circ$ (in Wasser)

Die Substanz zeigt die Löslichkeit der Thiogalaktoside. Fehlingsche Lösung wird erst nach saurer Hydrolyse reduziert.

Methyl- β -D-thiogalaktosid mit ³⁵S: 0.84 g (0.0215 Mol) Kalium werden unter Benzol in ein 100-ccm-Schliffkölbchen eingewogen und nach Abgießen des Benzols in 18 ccm absol. Methanol aufgelöst. In die auf -78° (Trockeneis-Methanol-Kühlung) abgekühlte Lösung wird der Inhalt einer auf die gleiche Temperatur abgekühlten Ampulle mit mit ³⁵S indiziertem Methylmercaptan, 1.03 g (0.0215 Mol), hinzugegeben, im verschlossenen Kölbchen bis zur Lösung umgeschüttelt und dann bei -20° mit 8.83 g (0.0215 Mol) Acetobromgalaktose²⁾ (Schmp. 85–86°) versetzt. Der wieder verschlossene Kolben wird zeitweise umgeschüttelt, ohne Kühlung. Unter starker Erwärmung scheidet sich KBr ab. Nach 30 Min. wird dieses abgesaugt und mit 3 ccm Methanol nachgewaschen. Der nach dem Verdampfen des Methanols i. Vak. zurückbleibende Sirup - 7 g, schwach gelb - wird in 10 ccm absol. Pyridin unter vorsichtigem Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst, die Lösung wird auf -15° abgekühlt und mit 10 ccm Acetanhydrid versetzt. Die Lösung erwärmt sich auf etwa 80° und wird nach dem Abklingen der Erwärmung noch 12 Min. schwach zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in 45 ccm Benzol aufgenommen und diese Lösung dreimal mit Wasser, einmal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, einmal mit Wasser, einmal mit Natriumhydrogensulfat-Lösung und wiederum mit Wasser gewaschen, jedesmal mit je 45 ccm. Nach dem Trocknen mit etwas Natriumsulfat und nach dem Klären mit Kohle wird i. Vak. eingedampft. Der teilweise schon kristalline Rückstand wird aus 5 ccm absol. Alkohol umkristallisiert. Nach dem Abkühlen, zuletzt auf -78°, wird das Tetraacetyl-methyl- β -D-thiogalaktosid abgesaugt. Ausb. 5.7 g (70% d.Th.). Schmp. 104–106°.

Zur Entacetylierung werden 6 g des Acetats in 20 ccm absol. Äthanol durch vorsichtiges Erwärmen gelöst. Durch Kohle und durch Filtrieren der heißen Lösung durch eine Fritte G 3 wird geklärt (Nachspülen zweimal mit je 5 ccm heißem absol. Alkohol), durch Erwärmen des Filtrats das auskristallisierte Acetat wieder in Lösung gebracht und nach Zufügen von 0.2 ccm einer 10-proz. Natriummethylat-Lösung zwei Stunden auf 45° gehalten. Nach etwa 10 Min. beginnt die Kristallisation des freien Thiogalaktosids (wenn möglich animpfen), die durch Abkühlen auf -15° vervollständigt wird. Ausb. 3.15 g (95% d.Th.), Schmp. 167–170°. Durch einmaliges Umkristallisieren aus 95 ccm siedendem absol. Alkohol, langsames Abkühlen (1 Stde.) und zuletzt Kühlen auf -78° (1½ Stdn.) erhöht sich der Schmp. auf 170–173°. Ausb. 2.76 g. Für die Darstellung des Tetraacetats werden im ganzen 6.5 Stdn. benötigt, für die Entacetylierung und Umkristallisation des freien Thiogalaktosids weitere 7 Stunden.