

Reaktionen enolischer Zuckerderivate, XIII¹⁾

2-Thioglycopyranoside durch „Mercaptonitratierung“ von Glycalen. Die Darstellung von Methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-*S*-benzoyl-2-thio- β -D-galactopyranosid und - α -D-talopyranosid

Christa Knapp, Jochen Lehmann* und Berit Schwesinger

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i. Br.,
Albertstr. 21, D-7800 Freiburg i. Br.

Eingegangen am 22. Juni 1978

Tri-*O*-acetyl-D-galactal (**1**) reagiert bei tiefer Temperatur mit Kaliumthiobenzoat und Cer(IV)-ammoniumnitrat. In einer vermutlich stufenweisen radikalischen Addition wird eine Benzoylthiogruppe in Stellung 2 und eine *O*-Nitrogruppe in Stellung 1 eingeführt (**2**). Als Nebenprodukt entsteht eine große Menge Dibenzoyldisulfid (**3**). Methanolyse der unbeständigen Glycosylnitrate liefert zwei Hauptprodukte: Methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-*S*-benzoyl-2-thio- β -D-galactopyranosid (**4**) und Methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-*S*-benzoyl-2-thio- α -D-talopyranosid (**5**), die durch Säulenchromatographie an Kieselgel isoliert und kristallisiert werden konnten. Die Konstitution von **4** und **5** wird durch ¹H-NMR und chemische Methoden bewiesen.

Reactions of Enolic Sugar Derivatives, XIII¹⁾

2-Thioglycopyranosides by “Mercapto-nitration” of Glycals.

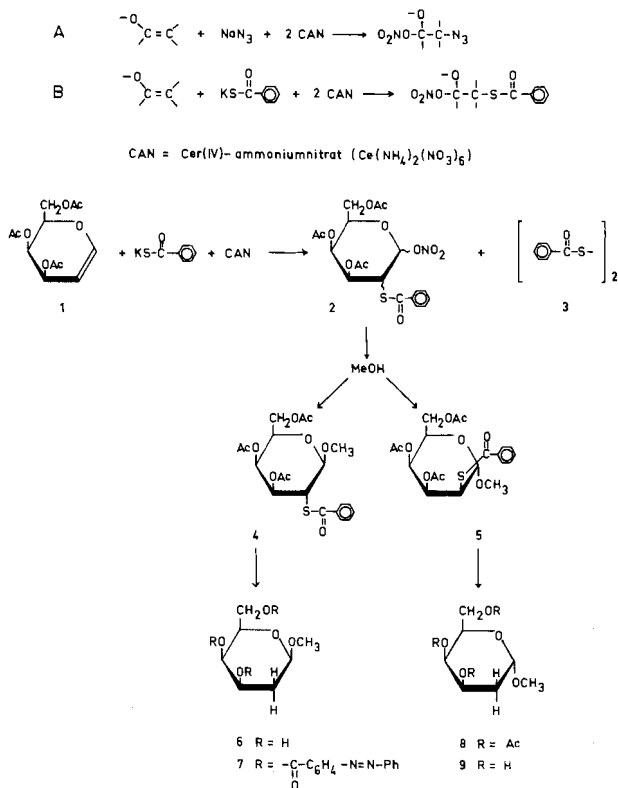
The Synthesis of Methyl 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-*S*-benzoyl-2-thio- β -D-galactopyranoside and - α -D-talopyranoside

Tri-*O*-acetyl-D-galactal (**1**) reacts at low temperature with potassium thiobenzoate and ceric ammonium nitrate. In a possibly stepwise free radical addition process a benzoylthio group is introduced into position 2 and an *O*-nitro group in position 1 (**2**). As side-product a large amount of dibenzoyl disulfide (**3**) is formed. Methanolysis of the labile glycosyl nitrates yields two major products: methyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-*S*-benzoyl-2-thio- β -D-galactopyranoside (**4**) and methyl 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-*S*-benzoyl-2-thio- α -D-talopyranoside (**5**) which can be isolated in crystalline form by column chromatography on silica gel. The structures of **4** and **5** were proved by ¹H NMR spectroscopy and chemical means.

Die Einführung einer C–S-Bindung anstelle einer C–O-Bindung in ein Zuckermolekül geschieht im allgemeinen durch direkte Substitution²⁾, durch Epoxidöffnung^{2–4)}, durch Wanderung einer Thiogruppe mit intermediärer Bildung eines Episulfoniumions^{2,5)} oder durch Additionsreaktion^{6–9)}. Versuche der direkten nucleophilen Substitution an C-Atomen sind oft erfolglos und bedürfen stets drastischer Reaktionsbedingungen^{2,10)}; die Öffnung eines Epoxids, bisler die am häufigsten angewandte Methode, ist manchmal umständlich und nicht immer regioselektiv¹¹⁾, und die Einführung einer C–S-Bindung über ein Episulfoniumion setzt eine bereits vorhandene Thiogruppe voraus. Die Addition von Mercaptanen an enolische Zuckerderivate ist erfolgreich, liefert aber bei Verwendung von Glycalen kein Zuckerderivat, sondern ein Derivat

des 1,5-Anhydro-Zuckeralkohols⁷⁾. Versuche, die wir unternahmen, Sulfonylhalogenide an Tri-*O*-acetyl-D-galactal¹²⁾ (**1**) zu addieren, analog der Reaktion von Ethansulfonylchlorid mit 2-Methoxy-5,6-dihydro-2*H*-pyran⁹⁾, um damit 2-Thiogalactopyranosylderivate zu gewinnen, führten zu undefinierbaren Produkten¹³⁾. Die „Azidonitratisierung“¹⁴⁾ von Ratcliffe und Lemieux¹⁵⁾, mit Erfolg für die Darstellung von 2-Amino-2-desoxy-pyranosiden aus Glycalen angewendet, gab Anlaß, eine analoge „Mercaptonitratisierung“ zu versuchen.

Daß Mercaptane sich leicht mit enolischen Zuckerderivaten in Radikaladdition umsetzen, konnte früher gezeigt werden⁷⁾. Da die „Azidonitratisierung“ von Glycalen wahrscheinlich auch eine Radikaladdition¹⁴⁻¹⁶⁾ ist (Reaktion A), schien eine entsprechende „Mercaptonitratisierung“ für die Synthese von Thiozuckern aussichtsreich (Reaktion B). Analog zur Umsetzung eines Olefins mit Natriumazid und Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN)^{14, 15)}, sollte die Reaktion mit einem Alkalimercaptid und CAN verlaufen. Als Olefin wurde Tri-*O*-acetyl-D-galactal (**1**) eingesetzt und als Mercaptid Kaliumthiobenzoat. Bei -20°C reagiert **1**, gelöst in Acetonitril, glatt mit Kaliumthiobenzoat und CAN, wahrscheinlich unter Bildung von isomeren Glycosylnitrat².



Als Nebenprodukt entsteht in relativ großer Menge, aber leicht abtrennbar, Dibenzoyl-disulfid (**3**)*, weswegen für eine quantitative Umsetzung von **1** ein großer Überschuß

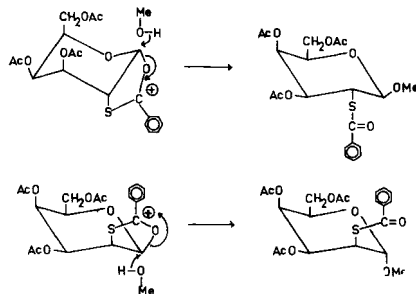
***3** wurde durch Vergleich mit einer authentischen Probe identifiziert.

an Thiobenzoat und CAN erforderlich ist. Die Glycosylnitrate **2**, nach dünn-schicht-chromatographischer Analyse ein Isomerengemisch, sind recht hydrolyseempfindlich. Es schien deshalb zweckmäßig, ohne Aufarbeitung von **2** durch Methanolyse stabile Methylglycoside zu gewinnen.

Behandlung der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur mit einem Überschuß an Methanol führt das Gemisch von Glycosylnitrat **2** in Methylglycoside über. Die Isomeren Methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-*S*-benzoyl-2-thio- β -D-galactopyranosid (**4**) und - α -D-talopyranosid (**5**) als Hauptkomponenten können durch Säulenchromatographie und fraktionierende Kristallisation vom Begleitprodukt **3** und voneinander getrennt werden.

Die Konstitution von **4** läßt sich durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und Doppelresonanzexperimente beweisen. Die große Kopplungskonstante $J_{1,2} = 9 \text{ Hz}$ spricht für eine *a,a*-Kopplung. Somit kommt für **4** nur ein β -galacto-Derivat in Betracht. Außerdem ergab die reduktive Entschwefelung von **4** mit Raney-Nickel und die darauf folgende Entacetylierung Methyl-2-desoxy- β -D-galactopyranosid (**6**), das nur in sirupöser Form beschrieben ist¹⁷⁾. **6** wurde in das kristallisierte Methyl-3,4,6-tris-*O*-[4-(phenylazo)benzoyl]-2-desoxy- β -D-galactopyranosid (**7**) übergeführt. Bei **5** ist zwar die Zuordnung einer axialen 2-Benzoylthiogruppe, also die Zugehörigkeit zur *D-talo*-Reihe, aufgrund des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ($J_{2,3} = 5.25 \text{ Hz}$) möglich, nicht aber der Nachweis der anomeren Konfiguration. Sowohl beim α -Anomeren (1e-H, 2e-H, 3a-H) als auch beim β -Anomeren (1a-H, 2e-H, 3a-H) sind kleine Kopplungskonstanten zu erwarten. Der negative Drehwert $[\alpha]_{578}^{24} - 48.5^\circ$ spricht zunächst für ein β -D-*talo*-Derivat. Die reduktive Entschwefelung von **5** mit Raney-Nickel liefert hingegen sirupöses Methyl-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-desoxygalactosid (**8**), das nicht mit dem aus **4** entstandenen Triacetylderivat von **6** (DC in Ether/Petrolether) identisch ist und im Gegensatz zu diesem einen positiven Drehwert aufweist. Nach Entacetylieren von **8** erhält man eine kristalline Verbindung, deren physikalische Eigenschaften mit denen des bekannten kristallisierten Methyl-2-desoxy- α -D-galactopyranosids (**9**)¹⁷⁾ übereinstimmen.

Während die „Azidonitratisierung“ fast ausschließlich das *D-galacto*-Produkt liefert¹⁵⁾, führt die entsprechende „Mercaptonitratisierung“ von Tri-*O*-acetyl-D-galactal (**1**) mit Thiobenzoat zu einer ausgeglicheneren Verteilung der 2-Epimeren. Daß letzteren nach Methanolyse der Nitrate **2** nur die 1,2-*trans*-Addukte **4** und **5** nachgewiesen werden konnten, liegt sicher an dem dirigierenden Nachbargruppeneffekt¹⁸⁾ der 2-*S*-Benzoylgruppe.



Wir danken Herrn Dr. D. Hunkler für die Durchführung von Doppelresonanzuntersuchungen. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für eine Sachbeihilfe.

Experimenteller Teil

Dünnschichtchromatographie (DC): Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (Merck). Laufmittel A: Ether/Petrolether (60–70°C) (4:1, v/v); B: Toluol/Methanol (3:1, v/v); Lokalisierung der Substanzen mit UV-Licht. Entwicklung: Besprühen mit halbkonz. Schwefelsäure und Erhitzen auf 120°C. — Säulenchromatographie: Glassäulen 100 × 6 cm; Füllung: Kieselgel 60 (70–230 mesh) (Merck); Elutionsmittel: Ether/Petrolether (60–70°C) (4:1, v/v). — Optische Drehwerte: Polarisimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer, 1-dm-Zelle, Raumtemp. — Schmelzpunkte: Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (unkorr.). — IR-Spektren (KBr-Preßlinge): Spektrometer Infracord 137 der Fa. Perkin-Elmer. — ¹H-NMR-Spektren: Spektrometer EM 390 (90 MHz), Varian 90 und 270 MHz, Fourier-Transform-Spektrometer; interner Standard TMS.

Umsetzung von Tri-*O*-acetyl-*D*-galactal (**1**) mit Kaliumthiobenzoat und Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN): 2.7 g (0.01 mol) **1** werden in 70 ml Acetonitril gelöst und auf –20°C abgekühlt. Unter kräftigem Rühren werden zuerst 32.8 g (0.06 mol) CAN und dann 5.3 g (0.03 mol) Kaliumthiobenzoat*, abwechselnd in Portionen zugegeben. Die anfangs orangefarbene Mischung wird im Verlauf 1 h hellgelb. Nach Zugabe von weiteren 11 g (0.02 mol) CAN und 3.6 g (0.02 mol) Kaliumthiobenzoat, auf die oben beschriebene Weise, wird die Mischung unter kräftigem Rühren noch 1 h bei –20°C gehalten. **1** (R_F (B): 0.57) ist jetzt dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar. Dafür ist neben **3** (R_F (B): 0.76) das Glycosylnitrat **2** (R_F (B): 0.69) entstanden. Nach Zumischen von 150 ml Methanol, 150 ml Chloroform und 15 g MgSO₄ (als Trockenmittel) läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. kommen und rührt noch 10 h weiter. Während dieser Zeit haben sich die bei der Addition gebildeten Glycosylnitrate **2** (R_F (A): 0.45 und 0.51) vorwiegend in ein Verbindungspaar (R_F (A): 0.37 und 0.44) umgewandelt (s. Tab.). Unlösliche Salze werden nun durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wird mit 100 ml Wasser, 100 ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit 100 ml Wasser gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Beim Eindampfen der Lösung bleibt ein halbfester Rückstand zurück, der mit 100 ml Ether/Petrolether (60–70°C) (4:1, v/v) digeriert wird. Die verbleibende kristalline Masse (5.2 g) wird abfiltriert und kann aus Ethanol umkristallisiert werden. Sie besteht aus nahezu reinem **3**. Das Filtrat liefert nach Eindampfen i. Vak. einen zähen Sirup (≈ 4 g), der nach dünnschichtchromatographischer Analyse neben den Komponenten **4** und **5** noch das Nebenprodukt **3** enthält.

Tab.: R_F -Werte^{a)} des Tri-*O*-acetyl-*D*-galactals (**1**) und der durch Umsetzung mit Cer(IV)-ammoniumnitrat und Kaliumthiobenzoat sowie durch Methanolyse entstandenen Reaktionsprodukte

Substanz	A	B
	Ether/Petrolether (4:1)	Laufmittel Toluol/Methanol (3:1)
Tri- <i>O</i> -acetyl- <i>D</i> -galactal (1)	0.44	0.57
Nitrate 2	0.45 und 0.51	0.69
Dibenzoyldisulfid (3)	0.55	0.76
Methyl-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2- <i>S</i> -benzoyl-2-thio-β- <i>D</i> -galactopyranosid (4)	0.37	
Methyl-3,4,6-tri- <i>O</i> -acetyl-2- <i>S</i> -benzoyl-2-thio-α- <i>D</i> -talopyranosid (5)	0.44	

^{a)} Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ der Fa. Merck.

* Kaliumthiobenzoat wird durch stöchiometrische Umsetzung von Thiobenzoessäure der Firma EGA-Chemie mit Kaliumcarbonat in wäßriger Lösung hergestellt. Nach Eindampfen der wäßrigen Lösung wird der orangegelbe Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Kaliumthiobenzoat fällt in hellgelben Kristallen an.

Säulenchromatographische Trennung und Isolierung von Methyl-3,4,6-tri-O-acetyl-2-S-benzoyl-2-thio- β -D-galactopyranosid (4) und - α -D-talopyranosid (5): 4 g des sirupösen Produktgemisches werden in 500 ml Ether/Petrolether (60–70°C) (4:1, v/v) gelöst. (Sollten sich nochmals Kristalle der Verbindung 3 abscheiden, wird davon dekantiert.) Die Lösung wird chromatographiert und das Eluat in Fraktionen von 20 ml aufgefangen. Fraktionen, die ausschließlich 3 enthalten, werden verworfen. Fraktionen, die neben evtl. etwas 3 nur 5 enthalten, werden eingedampft und der sirupöse Rückstand (1.2 g) aus Ether/Petrolether (60–70°C) (4:1, v/v) bei –20°C auskristallisiert. Nach nochmaligem Umkristallisieren besteht die Probe aus dünn-schichtchromatographisch einheitlichem 5 (0.75 g, 17%); Schmp. 72°C; $[\alpha]_{578}^{24} = -48.5^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform).

IR (KBr): 1750 (C=O), 1670 (C=O), 1440 (Aromat), 1370, 1230 (CO), 1120, 1050, 968, 915, 775 und 690 cm^{-1} (Aromat). $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.96$ (s, 3 H, OCOCH_3), 2.06 (s, 3 H, OCOCH_3), 2.23 (s, 3 H, OCOCH_3), 3.42 (s, 3 H, OCH_3), 4.29–4.08 (m, 3 H, CH_2 -6, 5-H), 4.35 (m, 1 H, 2-H, $J_{2,3} \approx 5.25$ Hz, $J_{1,2} \approx 1.1$ Hz), 4.85 (m, 1 H, 1-H), 5.37 (m, 1 H, 4-H, $J_{3,4} = 3$ Hz), 5.9 (m, 1 H, 3-H), 7.33–8.2 (m, 5 H, Ph).

Alle Fraktionen, die Verbindung 4 enthalten (etwa ein Drittel darf Verbindung 5 sein), werden eingedampft. Der sirupöse Rückstand (1.6 g), der meist spontan kristallisiert, wird in wenig Methanol aufgenommen. Bei 0°C kristallisiert 4 nahezu rein aus. Umkristallisation aus Methanol liefert einheitliches 4 (0.7 g, 16%); Schmp. 125°C; $[\alpha]_{578}^{24} = -33^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform).

IR (KBr): 1750 (C=O), 1680 (C=O), 1600, 1580 und 1450 (Aromat), 1370, 1240 (CO), 1210, 1080, 1060, 1040, 1025, 905, 775 und 690 cm^{-1} (Aromat).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.92$ (s, 3 H, OCOCH_3), 2.06 (s, 3 H, OCOCH_3), 2.14 (s, 3 H, OCOCH_3), 3.52 (s, 3 H, OCH_3), 3.97 (m, 1 H, 5-H), 4.03 (m, 1 H, 2-H), 4.19 (m, 2 H, CH_2 -6), 4.66 (d, 1 H, 1-H), $J_{1,2} = 9$ Hz), 5.27 (dd, 1 H, 4-H, $J_{3,4} = 3$ Hz, $J_{4,5} \approx 1$ Hz), 5.4 (dd, 1 H, 3-H, $J_{2,3} = 12$ Hz), 7.32–8.04 (m, 5 H, Ph).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}$ (440.5) Ber. C 54.54 H 5.49 S 7.28 4: Gef. C 54.40 H 5.60 S 7.20
5: Gef. C 54.35 H 5.61 S 7.01

Die gesammelten Mutterlaugen bestehen zum größten Teil aus 5, das nach Eindampfen durch Kristallisation aus Ether/Petrolether (60–70°C) (4:1, v/v) gereinigt werden kann. Zweckmäßig ist allerdings eine weitere säulenchromatographische Trennung, durch die zusätzliches 4 (0.25 g) und 5 (0.4 g) gewonnen werden kann. Gesamtausb. an reinen kristallisierten Glycosiden 2.1 g (47.5%).

Reduktive Entschwefelung und Entacetylierung von 4 und 5: 220.2 mg (0.5 mmol) 4 bzw. 5 werden in 10 ml Methanol mit 0.6 g Raney-Nickel 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren des Nickels, Waschen mit 10 ml Methanol und Eindampfen der methanolischen Lösung bleibt in beiden Fällen ein sirupöser Rückstand der isomeren Tri-O-acetyl-2-desoxy-galactopyranoside. Ohne weitere Reinigung werden die dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Proben in 0.03 N NaOCH_3 aufgenommen und 2 h bei Raumtemp. entacetyliert.

Methyl-2-desoxy- α -D-galactopyranosid (9): Das aus 5 gewonnene Produkt kristallisiert nach Eindampfen des entsprechenden Entacetylierungsansatzes. Es wird aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 55 mg (62%); Schmp. 115°C, Lit.¹⁶⁾ 112–113°C; $[\alpha]_{578}^{23} = +181^\circ$ ($c = 1$, Methanol), $[\alpha]_{578}^{23} = +171^\circ$ ($c = 1$, Methanol); Lit.¹⁶⁾ $[\alpha]_{578}^{18} = +169.5^\circ$ ($c = 0.38$, Methanol).

Methyl-3,4,6-tris-O-[4-(phenylazo)benzoyl]-2-desoxy- β -D-galactopyranosid (7): Das aus 4 gewonnene Methyl-2-desoxy- β -D-galactopyranosid (6) (0.12 g) ist sirupös. 90 mg (0.5 mmol) 6 werden in 10 ml Pyridin mit 0.4 g (1.7 mmol) 4-(Phenylazo)benzoylchlorid 2 h bei 100°C umgesetzt. Nach Zugabe von 0.5 ml Wasser wird die Lösung noch weitere 30 min bei 100°C gehalten. Man rührt das Reaktionsgemisch in 200 ml gesättigte wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung ein. Der

orangefarbene Niederschlag wird abgesaugt und mit 100 ml Wasser gewaschen. Weitere Reinigung erfolgt durch Lösen des Rückstandes in 30 ml Chloroform und Filtrieren der Lösung durch eine kurze Säule (50 × 3 cm) mit neutralem Al₂O₃. Mit etwa 300 ml Chloroform wird nachgewaschen, bis keine mobile gefärbte Substanz mehr vom Träger eluiert wird. Die organische Lösung wird mit 100 ml Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Den kristallinen Rückstand kristallisiert man aus Chloroform/Ethanol um, Ausb. 340 mg (85%); Schmp. 187°C.

IR (KBr): 1700 (C=O), 1600, 1580 und 1440 (Aromat), 1260 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ = 2.03–2.5 (m, 2H, 2a,e-H), 3.6 (s, 3H, OCH₃), 4.0–4.85 (m, 4H, 3-H, 5-H, CH₂-6), 5.2–5.6 (m, 1H, 4-H), 5.84 (bd, 1H, 1-H), 7.27–8.4 (m, 27H, aromatische H).

C₄₆H₃₈N₆O₈ (808.9) Ber. C 68.82 H 4.77 N 10.47 Gef. C 68.86 H 4.95 N 10.20

Literatur

- ¹) XII. Mitteil.: C. Knapp und J. Lehmann, Carbohydr. Res. **63**, 257 (1978).
- ²) D. Horton und D. H. Hutson, Adv. Carbohydr. Chem. **18**, 123 (1963).
- ³) E. Hardegger und W. Schüep, Helv. Chim. Acta **53**, 951 (1970).
- ⁴) J. Thiem, H.-J. Jürgens und H. Paulsen, Chem. Ber. **110**, 2834 (1977).
- ⁵) K. J. Ryan, E. M. Acton und L. Goodman, J. Org. Chem. **36**, 2646 (1971).
- ⁶) J. Lehmann und A. A. Benson, J. Am. Chem. Soc. **86**, 4469 (1964).
- ⁷) J. Lehmann, Carbohydr. Res. **2**, 486 (1966).
- ⁸) K. Igarashi und T. Honma, Tetrahedron Lett. **1968**, 751.
- ⁹) M. J. Baldwin und R. K. Brown, Can. J. Chem. **47**, 3553 (1969).
- ¹⁰) M. Brockhaus, E.-F. Fuchs und J. Lehmann, Chem. Ber. **111**, 811 (1978).
- ¹¹) A. Fürst und P. A. Plattner, Int. Congr. Pure and Applied Chem., 12th Congr. **1951**, 405.
- ¹²) F. Shafizadeh, Methods in Carbohydr. Chem., Bd. **II**, S. 409, Academic Press, New York and London 1963.
- ¹³) H.-M. Dettinger und J. Lehmann, unveröffentlichte Ergebnisse.
- ¹⁴) W. S. Trahanovsky und M. D. Robbins, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5256 (1971).
- ¹⁵) R. M. Ratcliffe und R. U. Lemieux, Can. J. Chem., im Druck.
- ¹⁶) W. S. Trahanovsky und J. Cramer, J. Org. Chem. **36**, 1890 (1971).
- ¹⁷) W. G. Overend, F. Shafizadeh und M. Stacey, J. Chem. Soc. **1950**, 671.
- ¹⁸) E. K. Gladding und C. B. Purves, J. Am. Chem. Soc. **66**, 76 (1944).

[240/78]