

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosylmercaptan und dessen Anwendung zur Synthese von β -D-Thiogalaktosiden

Von

Miloslav Černý, Jaroslav Staněk und Josef Pacák

Aus dem Institut für Organische Chemie der Karls-Universität, Prag, ČSSR

(Eingegangen am 19. Dezember 1962)

Es wird die Darstellung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosylmercaptan und dessen Umwandlung in Natrium- β -D-galaktopyranosylmercaptid beschrieben. Diese beiden Substanzen lassen sich zu einer bequemen Darstellung von β -D-Thiogalaktosiden benützen.

Vor einigen Jahren haben wir eine bequeme Darstellung acylierter Derivate der Glykopyranosylmercaptane beschrieben¹⁻³. Isothiuroniumsalze, die man leicht durch Einwirkung von Thioharnstoff auf acetylierte Halogenosen der Aldosereihe bekommen kann, lassen sich in Salze schwacher Anionen überführen, deren Zersetzung in wäßriger Lösung zu den Per-O-acetylderivaten der Glykopyranosylmercaptane führt. Mit Hilfe dieser Reaktion wurde 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylmercaptan¹⁻³ und 2,3,4-Tri-O-acetyl- α -D-arabinopyranosylmercaptan^{1, 2} dargestellt.

Es wurde ferner gefunden, daß man die acetylierten Glykopyranosylmercaptane leicht in die betreffenden acetylierten Thioglykoside überführen kann⁴⁻⁶. Ferner haben wir auch beschrieben³, daß man aus dem 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylmercaptan leichter als

¹ M. Černý, J. Vrkoč und J. Staněk, Chem. Listy **52**, 311 (1958); Chem. Abstr. **52**, 10893 (1958).

² M. Černý, J. Vrkoč und J. Staněk, Coll. Czechosl. Chem. Comm. **24**, 64 (1959).

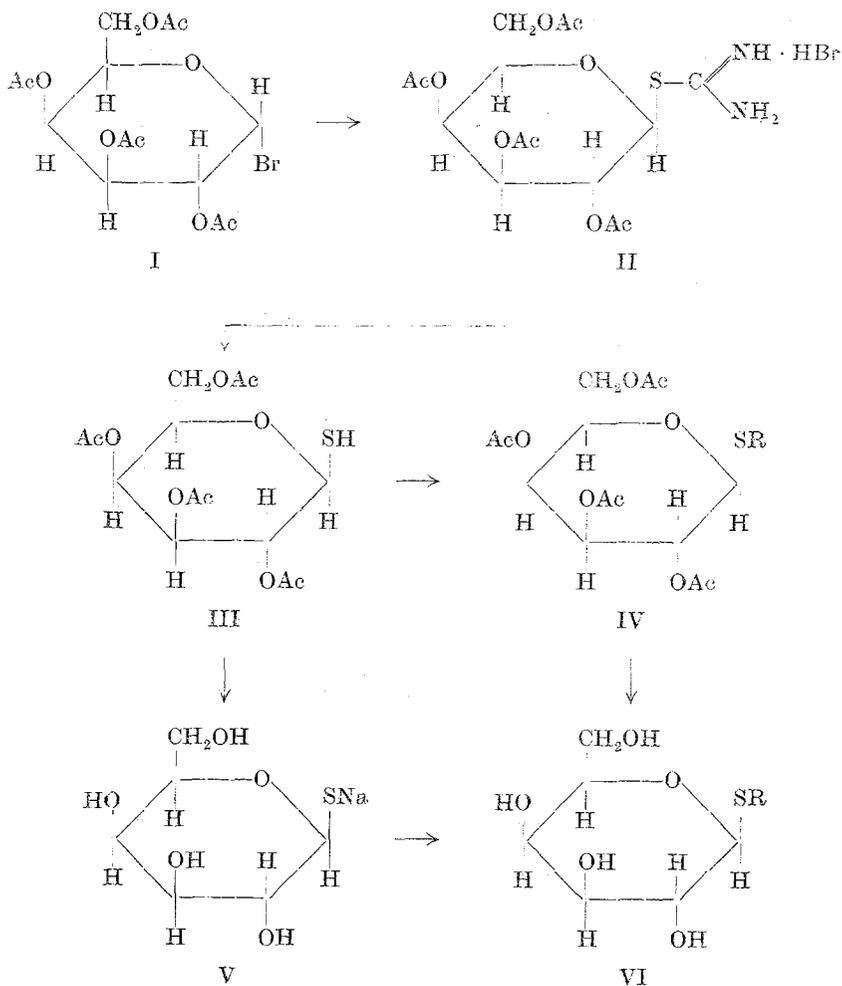
³ M. Černý und J. Pacák, Coll. Czechosl. Chem. Comm. **26**, 2084 (1961).

⁴ M. Černý und J. Pacák, Chem. Listy **52**, 2090 (1958); Chem. Abstr. **53**, 6093 (1959).

⁵ M. Černý und J. Pacák, Coll. Czechosl. Chem. Comm. **24**, 2566 (1959).

⁶ M. Černý, D. Zachystalová und J. Pacák, Coll. Czechosl. Chem. Comm. **26**, 2206 (1961).

mit der üblichen Methode das β -D-Glucopyranosylmercaptan in Form verschiedener Salze darstellen kann.



Die beschriebene Methode schien uns für die Darstellung von Thio-glykosiden und deren acetylierten Derivaten allgemein anwendbar und vorteilhaft, insbesondere deshalb, weil man die unangenehme Arbeit mit Mercaptanen vermeiden kann. Außerdem sind die Ausbeuten in allen Reaktionsstufen der beschriebenen Methode sehr befriedigend, während bei der Umsetzung der Mercaptane mit den acetylierten Halogenosen mit einigen Schwierigkeiten zu rechnen ist.

Bei der Untersuchung der Anwendung dieser Methode haben wir uns mit den Derivaten der D-Galaktose beschäftigt. Thioharnstoff wurde mit

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosyl-isothiuroniumbromid (II) umgesetzt. Durch Zersetzung dieser Substanz, für die wir von manchen möglichen Durchführungen die beste Variante beschreiben, entsteht 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosylmercaptan (III). Diese Substanz, die wir zuerst nur in sirupöser Form bekommen haben, kristallisierte erst nach einigen Monaten.

Durch Alkylierung ähnlich dem beschriebenen Verfahren^{4, 5} haben wir die betreffenden acetylierten β -D-Thiogalaktopyranoside (IV) ohne Schwierigkeiten erhalten. Die freien β -D-Thiogalaktopyranoside können entweder durch Entacetylierung nach *Zemplén* erhalten werden, oder auch so, daß man das 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosylmercaptan (III) durch Einwirkung von Natriummethanolat in das Natrium- β -D-galaktopyranosylmercaptid (V) überführt; Alkylierung dieser Substanz ergibt die betreffenden β -D-Thiogalaktopyranoside (VI).

Experimenteller Teil

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosylisothiuroniumbromid (II)

Eine Lösung von 205 g (0,5 Mol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-galaktopyranosylbromid (I) und 38 g (0,5 Mol) Thioharnstoff in 200 ml Aceton wurde 15 Min. zum Kochen erhitzt. Die kristallinische Substanz, welche sich schon während des Erwärmens auszuschcheiden begann, wurde nach dem Erkalten abgesaugt und mit einer kleinen Menge Aceton ausgewaschen. Das Rohprodukt (Schmp. 125—146°, Zers.) war haltbar und zur weiteren Verarbeitung recht gut geeignet (Ausb. 212 g, 87,2%). Durch Umkristallisieren aus Aceton wurde es in farblosen Kristallen vom Schmp. 139—147° (Zers.) gewonnen; Lit.¹²: Schmp. 169,5°, $[\alpha]_D + 16^\circ$ (EtOH, $c = 1,56$).

$[\alpha]_D + 0,81^\circ$ (H₂O, $c = 2,7$).
C₁₅H₂₃BrN₂O₉S (487,2). Ber. C 36,95, H 4,76, Br 16,40, N 5,75, S 6,58.
Gef. C 36,88, H 4,83, Br 16,24, N 5,68, S 6,52.

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosylmercaptan (III)

Eine Lösung von 50 g Na₂S₂O₅ in 200 ml Wasser wurde bei 85° mit 121 g 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosylisothiuroniumbromid (II) versetzt und dann mit 250 ml CCl₄ unterschichtet. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren 10 Min. bei 85° unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und die CCl₄-Schicht abgetrennt. Nach dem Auswaschen mit Wasser, Trocknen und Einengen blieben 85 g (91,2%) eines Sirups zurück. Nach dem Animpfen

⁷ W. Schneider, R. Gille und K. Eisfeld, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 1244 (1928).

⁸ B. Helferich, H. Grünwald und F. Langenhoff, Chem. Ber. **86**, 873 (1953).

⁹ J. Fried und D. E. Walz, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 140 (1949).

¹⁰ R. U. Lemieux, Can. J. Chem. **29**, 1079 (1956).

¹¹ B. Helferich und D. Türk, Chem. Ber. **89**, 2215 (1956).

¹² W. A. Bonner und J. E. Kahn, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2241 (1951).

kristallisierte die Substanz ohne Schwierigkeiten und wurde aus Methanol, oder besser aus Aceton oder Benzol, umkristallisiert. Die reine Substanz (III) wurde in farblosen Kristallen vom Schmp. 83° gewonnen. Ausb. 65 g (71,6%).

$[\alpha]_D + 11,3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 3,5$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{S}$ (364,7). Ber. C 46,13, H 5,53, S 8,80. Gef. C 46,05, H 5,66, S 8,92.

Alkylierung von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosylmercaptan (III) zu acetylierten β -D-Thiogalaktosiden (IV)

Zu einer Lösung von 3,6 g (0,01 Mol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosylmercaptan (III) in 10 ml Aceton wurde ein Überschuß des Alkylierungsmittels (0,011 Mol bei nichtflüchtigen, 0,02—0,03 Mol bei flüchtigen Substanzen) und sodann 10 ml einer wäßrigen Lösung von 1,38 g K_2CO_3 zugesetzt. Das Gemisch wurde in einem offenen Gefäß ungefähr 90 Min. geschüttelt, dann wurden die anorganischen Bestandteile abfiltriert, die klare Lösung mit Essigsäure neutralisiert, in Wasser gegossen und die ausgefallenen Produkte, die teilweise als Sirupe erhalten wurden, nach den allgemein bekannten Methoden gereinigt. In Ausbeuten von mindestens 75% wurden einige bekannte acetylierte β -D-Thiogalaktopyranoside dargestellt:

Methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-thiogalaktopyranosid (IV, $\text{R} = \text{CH}_3$), Schmp. 110 — 111° , $[\alpha]_D + 4^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2$); Lit.⁸: Schmp. 108° , $[\alpha]_D + 2,85^\circ$ (CHCl_3).

Äthyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-thiogalaktopyranosid (IV, $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$), Schmp. 75° , $[\alpha]_D - 7,8^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2,5$); Lit.: Schmp. 74 — 75° ^{9, 10}, $[\alpha]_D - 8,0^\circ$ (CHCl_3)⁹, $- 8,5^\circ$ (CHCl_3)¹⁰.

Benzyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-thiogalaktopyranosid (IV, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), Schmp. 97 — 99° , $[\alpha]_D - 76^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2$); Lit.¹¹: Schmp. $97,5$ — 98° , $[\alpha]_D - 81,6^\circ$ (CHCl_3).

Außerdem wurden auch einige unbekannte Substanzen der allgemeinen Struktur (IV) dargestellt:

Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-thiogalaktopyranosid (IV, $\text{R} = \text{C}_3\text{H}_5$), Schmp. 88 — 89° , $[\alpha]_D + 7^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}$ (454,5). Ber. C 50,49, H 5,98, S 7,93. Gef. C 50,41, H 6,07, S 8,01.

β -Cyanäthyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-thiogalaktopyranosid (IV, $\text{R} = \text{CNCH}_2\text{CH}_2$, dargestellt durch Einwirkung von Acrylnitril auf III), Schmp. 73° , $[\alpha]_D - 59^\circ$ (CHCl_3 , $c = 2,5$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_9\text{S}$ (417,4). Ber. C 48,91, H 5,55, N 3,36, S 7,68.

Gef. C 48,79, H 5,51, N 3,29, S 7,79.

Natrium- β -D-galaktopyranosylmercaptid (V)

Eine Lösung von 91 g (0,25 Mol) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosylmercaptan (III) in 500 ml absol. CH_3OH wurde mit einer Lösung von 6 g Na (0,25 Mol) in 250 ml CH_3OH versetzt. Aus der blaßgelben Lösung setzt die Abscheidung eines weißen Niederschlages binnen einigen Min. ein. Nach 20 Min. wurde der weiße Niederschlag abgenutscht, mit kleinen Mengen von Methanol und Äther ausgewaschen und sofort über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 48 g (88%). Der Schmp. ist infolge Zers. unscharf; stürmische Zers. erfolgt um 145 — 150° .

Die so erhaltene Substanz ist ein Jahr lang haltbar; die Fraktionen, die aus dem sirupösen 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-galaktopyranosylmercaptan erhalten wurden, oder durch Zugabe von Äther nach der Verseifung von (III), werden langsam (während 3 Monaten) zersetzt, doch können sie in dieser Zeit zur Alkylierung benützt werden.

Alkylierung von Natrium- β -D-galaktopyranosylmercaptid zu β -D-Thiogalaktosiden (VI)

Aus dem Natrium- β -D-galaktopyranosylmercaptid (V) kann man leicht durch gelindes Erwärmen in alkohol. Lösung unter Zugabe des betreffenden Alkylierungsmittels in Ausbeuten von mindestens 75% die entsprechenden β -D-Thiogalaktopyranoside der allgemeinen Struktur VI darstellen. So wurden einige bekannte β -D-Thiogalaktopyranoside erhalten:

Methyl- β -D-thiogalaktopyranosid (VI, R = CH₃) vom Schmp. 174°, $[\alpha]_D + 12,1^\circ$ (H₂O, c = 2,5); Lit.⁸: Schmp. 174—175°, $[\alpha]_D + 10,7^\circ$ (H₂O).

Äthyl- β -D-thiogalaktopyranosid (VI, R = C₂H₅) vom Schmp. 122°, $[\alpha]_D - 22,8^\circ$ (H₂O, c = 3,0); Lit.^{9, 10}: Schmp. 122,5°, $[\alpha]_D - 23,5^\circ$ (H₂O).

Benzyl- β -D-thiogalaktopyranosid (VI, R = C₆H₅CH₂) vom Schmp. 114—116°, $[\alpha]_D - 125^\circ \pm 2^\circ$ (H₂O, c = 3,0); Lit.¹¹: Schmp. 115°, $[\alpha]_D - 126,8^\circ$ (H₂O).