

Synthese des 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-[(benzylthio)carbonyl]- α -D-galaktopyranosylbromids

Von

Hermann Libert und Leopold Schmid*

Aus der Lehrkanzel für Lebensmittelchemie der Universität Wien

(Eingegangen am 6. April 1967)

Die Synthese der im Titel genannten Verbindung erfolgte über 1,2,3,4-Di-O-isopropyliden-6-O-[(benzylthio)carbonyl]- α -D-galaktopyranose, 6-O-[(Benzylthio)carbonyl]- β -D-galaktopyranose und 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-[(benzylthio)carbonyl]- α -D-galaktopyranose. Die Frage der Isomerisierung der Acetate bei Abspaltung des Benzylthiocarbonylrestes wurde gesondert geprüft. Die Strukturen wurden durch NMR- und IR-Spektren bestätigt.

Als Cerebroside bezeichnet man Substanzen, die aus Sphingosin, Galaktose und einer Fettsäure aufgebaut sind. Mit dem Ziele einer Synthese in dieser Stoffklasse trat die Notwendigkeit auf, eine Acetobromgalaktose (5) darzustellen, deren Hydroxylgruppe am C-6 durch eine leicht abspaltbare Gruppe blockiert ist. Zuzufolge der zu erwartenden Reaktionsbedingungen wurde gefordert, daß diese Gruppe säurestabil wäre. Außerdem sollte diese Schutzgruppe unter Reaktionsbedingungen abspaltbar sein, bei denen keine Acylwanderung an der Galaktose auftritt. Diese Bedingungen schienen durch die Benzylthiocarbonylgruppierung erfüllt, die von Willard und Pacsu¹ zur Blockierung von Hydroxylgruppen an Hexosen vorgeschlagen und bisher zur Darstellung von Glucosederivaten verwendet wurde²⁻⁴.

* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Friedrich Wessely-Karnegg zum 70. Geburtstag mit den besten Wünschen.

¹ J. J. Willard und E. Pacsu, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 4347 (1960).

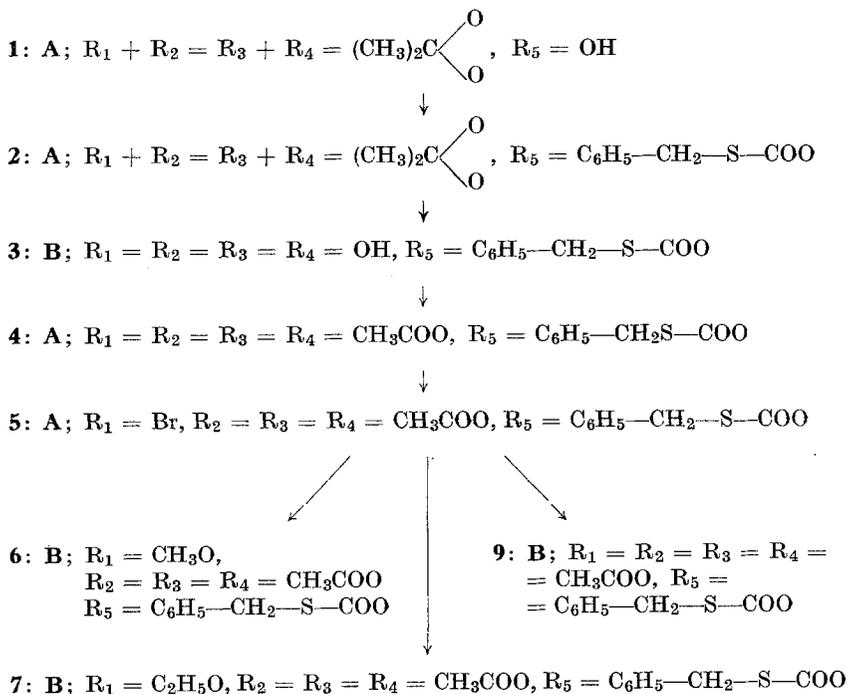
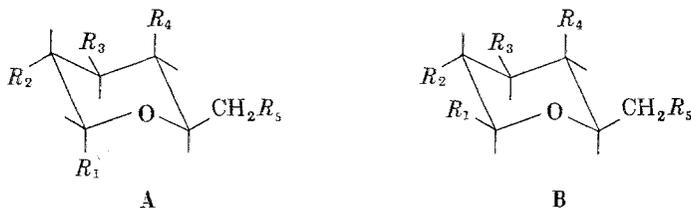
² J. J. Willard, Canad. J. Chem. **40**, 2035 (1962).

³ J. J. Willard, J. Sadowski und W. Vitale, Canad. J. Chem. **41**, 1223 (1963).

⁴ J. J. Willard, J. S. Brimacombe und R. P. Brueton, Canad. J. Chem. **42**, 2560 (1964).

In unserem Fall bot sich als geeignete Verbindung somit die 1-Brom-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[(benzylthio)carbonyl]- α -D-galaktopyranose (**5**) an. Es wurde folgender Syntheseweg beschriftet:

Schema 1



Da Verbindung **5** zu einem Glykosid weiterverarbeitet werden sollte, wurden mit ihr einfache Glykoside als Modellsubstanzen, nämlich das Methyl- (**6**) und Äthylglykosid (**7**) dargestellt.

Was nun den Syntheseweg betrifft, so wird **2** aus **1**⁵ durch Umsetzung mit Benzylthiocarbonylchlorid^{1, 6} in Pyridin dargestellt. Die Abspaltung der beiden Isopropylidenreste zu **3** erfolgte im heterogenen System: Salzsäure und

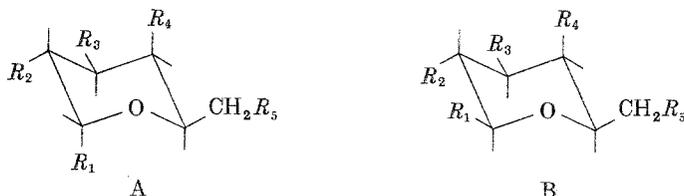
⁵ H. von Gruneberg, C. Bredt und W. Freudenberg, J. Amer. Chem. Soc. **60**, 1507 (1938).

⁶ H. Tilles, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 714 (1959).

Tetrachlorkohlenstoff. Acetylierung von **3** mit Essigsäureanhydrid in Pyridin ergibt **4**, Bromierung von **4** mit Bromwasserstoff in einem Gemisch von Eisessig und Essigsäureanhydrid führt zu **5**. Die Glykoside **6** und **7** werden aus **5** durch Umsetzung mit Methanol bzw. Äthanol bei Anwesenheit von Silbercarbonat dargestellt. Acetylierung von **5** mit Silberacetat in Eisessig ergibt **9**, das Anomere von **4**.

Von Interesse war die Frage, ob bei der Abspaltung der Benzylthiocarbonylgruppe eine Wanderung der Acetylreste auftritt. Diese Frage wurde an Modellsubstanzen, nämlich an den Verbindungen **4**, **7** und **9** untersucht. Die Abspaltung erfolgte in Analogie zu² mit Wasserstoff-superoxid in Eisessig—Chloroform (Schema 2).

Schema 2



4: A; $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{CH}_3\text{COO}$, $R_5 = \text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—S—COO}$

↓

12: A; $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = \text{CH}_3\text{COO}$, $R_4 = \text{OH}$

↓

13: A; $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = \text{CH}_3\text{COO}$, $R_4 = \text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—S—COO}$.

7: B; $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{CH}_3\text{COO}$, $R_5 = \text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—S—COO}$

↓↑

8: B; $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{CH}_3\text{COO}$, $R_5 = \text{OH}$

9: B; $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{CH}_3\text{COO}$, $R_5 = \text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—S—COO}$

↓

10: B; $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = \text{CH}_3\text{COO}$, $R_4 = \text{OH}$

↓

11: B; $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = \text{CH}_3\text{COO}$, $R_4 = \text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—S—COO}$

Dabei zeigte sich unerwarteterweise, daß unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen bei den α - und β -Tetraacetaten **4** und **9** Acylwanderung eintritt, dagegen bei dem acetylierten Glykosid **7** nicht. Dies war um so überraschender, als bei einem ähnlichen Glucosederivat, nämlich der

1,2,4,6-Tetraacyl-3-[(benzylthio)carbonyl]-glucose, dieser Effekt nicht beobachtet wurde⁴. Aus den NMR-Spektren ergab sich, daß aus **4** Verbindung **12**, aus **9** Verbindung **10** durch Wanderung der Acetylgruppe von C-4 nach C-6 entstanden war. Dagegen wurde aus **7** Verbindung **8** erhalten, wobei also keine Wanderung der Acetylgruppe zu beobachten war.

Verbindung **10** dürfte wegen des übereinstimmenden Schmelzpunktes und der spezifischen Drehung mit einer von *Thompson* und Mitarb.^{7, 8} dargestellten Tetraacetylgalaktose identisch sein. Die genannten Autoren erhielten diese Verbindung bei der Umsetzung von 2,3,4-Tri-O-acetyl-galaktopyranosylbromid mit Quecksilberacetat in Eisessig, wobei es ihnen nicht gelang, die genaue Struktur festzustellen. Aus der Tatsache, daß die Substanz kein Tritylderivat bildete, schlossen sie, daß während der Reaktion eine der Acetylgruppen zum C-6 der Galaktose gewandert war. Wahrscheinlich ist in unserem Fall die Acylwanderung bei **4** und **9** auf die größere Labilität der axialen Acetoxygruppe am C-4 zurückzuführen, die bei den äquatorialen Acylgruppen des C-4 am analogen Glucosederivat fehlt.

Zur Erbringung eines chemischen Beweises versuchten wir, **4**, **7** und **9** aus **12** bzw. **8** und **10** durch Einführen der Benzylthiocarbonylgruppe wiederherzustellen (Schema 2). Es gelang jedoch nur die Synthese von **7** aus **8**; **10** und **12** reagierten wohl auch, aber nicht im Sinne einer Rückbildung von **9**, bzw. **4**, sondern sie ergaben Verbindung **11** bzw. **13**, die sich im Schmp., IR- und NMR-Spektrum von **9**, bzw. **4** eindeutig unterschieden. Es handelt sich jedoch nach den NMR-Spektren zweifellos um Stellungsisomere von **9** bzw. **4**, u. zw. um die β - bzw. α -Form der 1,2,3,6-Tetra-O-acetyl-4-O-[(benzylthio)carbonyl]-galaktopyranose.

Die Strukturbeweise der Verbindungen stützen sich im wesentlichen auf NMR- und IR-Spektren. So war das Vorliegen einer Benzylthiocarbonylgruppe in **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **9**, **11** und **13** (NMR: δ_{Phenyl} 7,30 bis 7,37 ppm, δ_{Methylen} : 4,08—4,17 ppm; IR ν_{CO} : 1709—1723 cm^{-1}) einer Methoxy- bei **6** (NMR $\delta_{\text{CH}_3\text{O}}$ = 3,49 ppm; IR $\nu_{\text{CH}_3\text{O}}$: 2820 cm^{-1}) und einer Äthoxy-gruppe in **7** und **8** (NMR δ_{CH_3} = 1,19 und 1,20 ppm) deutlich feststellbar. Weiters waren die Acetylgruppen in **4**, **5**, **6**, **7**, **8**, **9**, **10**, **11**, **12** und **13** (NMR $\delta_{\text{CH}_3\text{COO}}$: 1,87—2,16 ppm; IR ν_{CO} : 1753—1762 cm^{-1}) und die beiden Isopropylidengruppen in **2** (NMR δ_{CH_3} : 1,30—1,47 ppm) klar zu erkennen. Die Struktur der Verbindungen **8**, **10**, **11**, **12** und **13** konnte ebenfalls nur mit Hilfe ihrer NMR-Spektren geklärt werden. Doch mußten zu den oben angeführten Signalen der Substituenten zusätzlich die der Ringprotonen des Pyranose-Skelettes herangezogen werden.

⁷ *A. Thompson, M. L. Wolfrom und M. Inatome, J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 3160 (1955).

⁸ *M. L. Wolfrom, A. Thompson und M. Inatome, J. Amer. Chem. Soc.* **79**, 3868 (1957).

So sind bei Verbindung **8** die 3 Acetylreste den Kohlenstoffatomen 2 bis 4 des Zuckers zuzuordnen, während C-6 unverestert ist ($\delta_{\text{H}6} = 3,71$ ppm). Weiters sind die Verbindungen **10** und **12** am C-6 verestert ($\delta_{\text{H}6} = 4,25$ ppm), während am C-4 eine freie Hydroxylgruppe vorliegt ($\delta_{\text{H}4} \approx 4,1; 4,2$ ppm), so daß sich die restlichen Acetylgruppen auf die Kohlenstoffatome 1 bis 3 verteilen. Ähnliches gilt für die Verbindungen **11** und **13**, in welchen die Stellung der Benzylthiocarbonylgruppe am C-4 ($\delta_{\text{H}4} \approx 5,5; 5,65$ ppm) durch Vergleich mit ähnlichen Spektren festgelegt werden konnte.

Experimenteller Teil

1,2,3,4-Di-O-isopropyliden-6-O-[(benzylthio)carbonyl]- α -D-galaktopyranose (2)

20 g von **1** in 60 ml trock. Pyridin werden tropfenweise unter Eiskühlung mit 20 g Benzylthiocarbonylchlorid versetzt. Nach 36 Stdn. bei Z. T. versetzt man mit Wasser und extrahiert mit CHCl_3 . Die Chloroformlösung wird mit 0,5 *n*-HCl, dann mit Wasser gewaschen, getrocknet, im Vak. zur Trockene gebracht und bei 150—155° (5×10^{-4} Torr) destilliert; Ausb. 31 g (98% d. Th.) farbloser Sirup, der nach mehrwöchigem Stehen bei +4° C kristallisiert. Aus Äther—Petroläther (1:5) 26 g farblose Kristalle. Schmp. 54,5—55,5°, $[\alpha]_D^{23} = -60,0^\circ$ (CHCl_3). $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}^*$.

6-O-[(Benzylthio)carbonyl]- β -D-galaktopyranose (3)

24 g **2**, 200 ml CCl_4 und 200 ml konz. HCl bei Z. T. 20 Stdn. stark rühren. Der weiße Niederschlag wird mehrmals mit wenig Eiswasser gewaschen und über KOH im Vak. getrocknet. Ausb. 19 g (98% d. Th.). Aus Tetrahydrofuran weiße Kristalle, Schmp. 121—123°. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{S}^*$.

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-[(benzylthio)carbonyl]- α -D-galaktopyranose (4)

21 g **3**, 90 ml trock. Pyridin und 110 g Ac_2O 8 Tage bei Z. T. stehen lassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. löst man in Äther, schüttelt mit *n*-HCl, dann mit Wasser und trocknet. Nach Abdampfen des Äthers: 30 g (95% d. Th.) farbloser Syrup. Weiße Kristalle aus Äther. Schmp. 125—127°, $[\alpha]_D^{23} = +76,8^\circ$ (CHCl_3). $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{S}^*$.

2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-[(benzylthio)carbonyl]- α -D-galaktopyranosylbromid (5)

Man löst 25 g **4** bei Z. T. in einer Mischung von 60 ml Eisessig und 60 ml Ac_2O , die bei 0° mit HBr gesättigt wurde. Die Lösung wird nach 3 Stdn. in Eiswasser gegossen und mit Benzol extrahiert. Man wäscht die Benzollösung mit Eiswasser säurefrei, trocknet und verdampft das Benzol im Vak. Aus trock. Äther 16 g (64% d. Th.) weiße Kristalle, Schmp. 120,5—122°, $[\alpha]_D^{23} = +156,7^\circ$ (CHCl_3); $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrO}_9\text{S}^*$.

Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O[(benzylthio)carbonyl]- β -D-galaktopyranosid (6)

1,4 g **5**, 15 ml Methanol und 1 g Ag_2CO_3 werden nach 18stdg. Rühren zur Trockene gebracht, der Rückstand in Äther aufgenommen und filtriert. Nach

* Die CH-Bestimmung lieferte Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmten.

Einengen kristallisieren 0,73 g (61% d. Th.) **6**, Schmp. 145—147°, $[\alpha]_D^{23} = -10,1^\circ$ (CHCl₃), C₂₁H₂₆O₁₀S*.

Äthyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[(benzylthio)carbonyl]-β-D-galaktopyranosid (7)

5 g **5**, 60 ml absol. Äthanol, 30 ml CHCl₃ und 4 g Ag₂CO₃ werden nach 48stdg. Rühren zur Trockene gebracht. Nach Aufnehmen in Äther, Filtrieren und Einengen resultieren 3,7 g (78% d. Th.). Aus wenig Äther bzw. aus wenig CCl₄ Kristalle vom Schmp. 53,5—56°; $[\alpha]_D^{23} = -9,8^\circ$ (CHCl₃), C₂₂H₂₈O₁₀S*.

Äthyl-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-galaktopyranosid (8)

2,4 g **7** beläßt man in 100 ml CHCl₃, 100 ml Eisessig, 0,5 g Kaliumacetat und 10 ml 30proz. H₂O₂ 6 Tage bei Z. T. Nach Einengen auf 20 ml nimmt man in CHCl₃ auf, wäscht mit 10proz. NaHCO₃-Lösung und trocknet. Der aus Äther kristallisierte Rückstand schmilzt bei 129—130°; Ausb. 0,96 g (60% d. Th.), C₁₄H₂₂O₉*.

1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-[(benzylthio)carbonyl]-β-D-galaktopyranose (9)

1,6 g **5**, 25 ml Eisessig, 1,2 g Silberacetat 1 Stde. bei 100° C Rühren. Nach Filtrieren und Eindampfen nimmt man in Äther auf, 1,2 g (80% d. Th.) Kristalle aus Äther. Schmp. 105—106°, $[\alpha]_D^{23} = +13,7^\circ$ (CHCl₃), C₂₂H₂₆O₁₁S*.

1,2,3,6-Tetra-O-acetyl-β-D-galaktopyranose (10)

Darstellung aus **9**, wie für **8** beschrieben. Schmp. 139—140° (Äther); $[\alpha]_D^{23} = +38,1^\circ$ (CHCl₃), C₁₄H₂₀O₁₀*. Lit⁷: Schmp. 140—140,5°. $[\alpha]_D = +37^\circ$ (CHCl₃).

1,2,3,6-Tetra-O-acetyl-4-O-[(benzylthio)carbonyl]-β-D-galaktopyranose (11)

Darstellung aus **10** wie für **2** beschrieben. Schmp. 99—101° (Äther), $[\alpha]_D^{23} = +58^\circ$ (CHCl₃), C₂₂H₂₆O₁₁S*.

1,2,3,6-Tetra-O-acetyl-α-D-galaktopyranose (12)

Darstellung aus **4**, wie für **8** beschrieben. Schmp. 97,5—99° (Äther), $[\alpha]_D^{23} = +128,7^\circ$ (CHCl₃), C₁₄H₂₀O₁₀*.

1,2,3,6-Tetra-O-acetyl-4-O-[(benzylthio)carbonyl]-α-D-galaktopyranose (13)

Darstellung aus **12**, wie für **2** beschrieben. Schmp. 93—94,5° (Äther), $[\alpha]_D^{23} = +98,1^\circ$ (CHCl₃), C₂₂H₂₆O₁₁S*.

Rückbildung des Äthyl-2,3,4-tri-O-acetyl-6-O-[(benzylthio)carbonyl]-β-D-galaktopyranosids aus 8.

Darstellung erfolgte aus **8** analog zu **2**. Schmp. 53—55°. Mischschmp. mit **7**: 53—56°. NMR- und IR-Spektren sind mit denen von **7** identisch.

Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A 60-Spektrometer in CDCl₃ mit TMS als innerem Standard aufgenommen; nur bei **3** wurde CD₃COCD₃ verwendet. Die IR-Spektren wurden in CH₂Cl₂ aufgenommen; nur **3** wurde als KBr-Preßling gemessen.

Für die Aufnahme der NMR-Spektren danken wir Frau I. Schuster.

Dem Österreichischen Forschungsrat danken wir für die Bereitstellung finanzieller Mittel.

* Die Analysenwerte stimmten mit den berechneten gut überein.