

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

Von

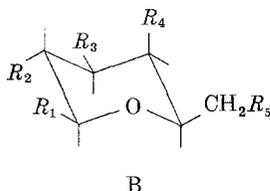
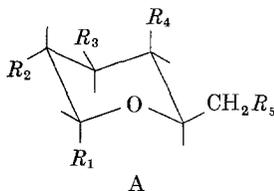
W. Sibral, H. Libert und L. Schmid

Lehrkanzel für Lebensmittelchemie der Universität Wien

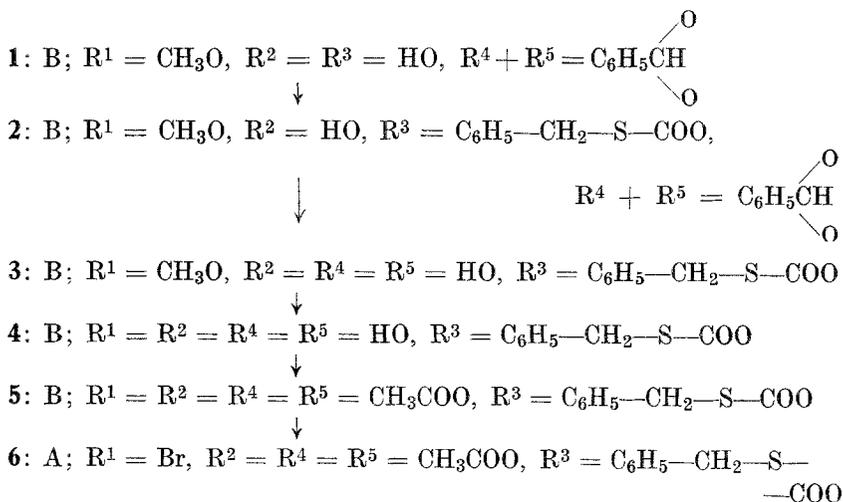
(Eingegangen am 21. April 1967)

Die im Titel genannte Verbindung wurde, ausgehend vom Methyl-4,6-benzyliden- β -D-galaktopyranosid, über die Verbindungen Methyl-3-O-[(benzylthio)carbonyl]-4,6-O-benzyliden- β -D-galaktopyranosid, Methyl-3-O-[(benzylthio)carbonyl]- β -D-galaktopyranosid, 3-O-[(Benzylthio)carbonyl]- β -D-galaktopyranose und 1,2,4,6-Tetra-O-acetyl-3-O-[(benzylthio)carbonyl]- β -D-galaktopyranose dargestellt. Auf Acylwanderung bei Abspaltung der Benzylthiocarbonylgruppe wurde geprüft. Die Strukturbeispiele wurden durch NMR- und IR-Spektren erbracht.

Im Anschluß an die Darstellungsversuche von am C-6 blockierten Galaktosederivaten¹ als Zwischenprodukte für Lipidsynthesen soll im folgenden über den Aufbau eines weiteren Zwischenproduktes berichtet werden. Es handelt sich dabei um die Darstellung von 1-Brom-2,4,6-tri-O-acetyl-3-O[(benzylthio)carbonyl]- α -D-galaktopyranose (6), die für eine weitere Kondensation mit einem Sphingosinderivat zu einem Gehirnlipid verwendet werden soll. Folgender Syntheseweg wurde besprochen:



¹ H. Libert und L. Schmid, Mh. Chem. **98**, 1375 (1967).



Die Einführung der Benzylthiocarbonylgruppe wurde durch Umsetzung von Methyl-4,6-benzyliden- β -D-galaktopyranosid (1) mit Benzylthiocarbonylchlorid erreicht. Da im Ausgangsmaterial zwei freie Hydroxylgruppen vorliegen, war daran zu denken, daß bei Verwendung eines großen Überschusses an Benzylthiocarbonylchlorid überwiegend das Disubstitutionsprodukt gebildet wird. Dies war jedoch nicht der Fall, denn es bildete sich auch unter diesen Bedingungen in der Hauptsache das Monosubstitutionsprodukt 2. Aus dem NMR-Spektrum war zu ersehen, daß das Benzylthiocarbonylchlorid mit der Hydroxylgruppe am C-3 reagiert hatte (Proton am C-3: $\delta = 4,95$ ppm) und nicht mit der am C-2. Ein ähnliches Verhalten fanden *Reber* und *Reichstein*² bei der Umsetzung von 1 mit Chlorameisensäureäthylester, *Sorkin* und *Reichstein*³ mit Toluolsulfochlorid und *Gyr* und *Reichstein*⁴ mit Benzylchlorid. In diesen Fällen reagierte ebenfalls die Hydroxylgruppe am C-3; sie ist also bei Substitutionsreaktionen reaktionsfähiger als die am C-2.

Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang, daß bei einem ähnlichen Glucosederivat, dem Methyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid, die Hydroxylgruppe am C-2 reaktionsfähiger ist als die am C-3, so daß bei der Umsetzung mit Benzylthiocarbonylchlorid das Methyl-2-[(benzylthio)carbonyl]-4,6-benzyliden- α -D-glucopyranosid entsteht⁵.

Es ist überraschend, daß zwischen dem Glucose- und dem Galaktosederivat trotz der gleichen Konformation am C-2 und C-3 (beide äqua-

² *F. Reber* und *T. Reichstein*, *Helv. Chem. Acta* **28**, 1164 (1945).

³ *E. Sorkin* und *T. Reichstein*, *Helv. Chem. Acta* **28**, 1 (1945).

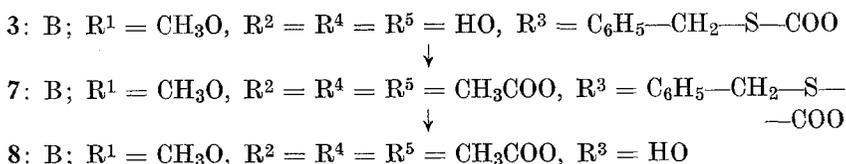
⁴ *M. Gyr* und *T. Reichstein*, *Helv. Chem. Acta* **28**, 226 (1945).

⁵ *J. J. Willard*, *J. Sadowski* und *W. Vitale*, *Canad. J. Chem.* **41**, 1223 (1963).

torial) solch ein Unterschied im Reaktionsverhalten besteht. Gemeinsam ist jedoch beiden Zuckerderivaten, daß die Benzylthiocarbonylgruppe in Nachbarstellung zu einer axialen Gruppe (Methoxyl beim Glucose-, Benzyliden beim Galaktosederivat) eintritt. Ob die verschiedene Reaktionsfähigkeit beider Zucker auf den Einfluß des axial gerichteten Sauerstoffs der Methoxyl- bzw. Benzylidengruppe zurückzuführen ist, ist wahrscheinlich, aber unbewiesen.

Was die weiteren Syntheseschritte betrifft, so wird **3** aus **2** durch Abspaltung des Benzalrestes mit stark verdünnter Salzsäure dargestellt. Die Abspaltung der glykosidischen Methylgruppe zu **4** wurde zunächst durch Erhitzen von **3** mit verdünnter Salzsäure versucht; dabei wurde jedoch die Benzylthiocarbonylgruppe unter Bildung von Phenylmethanthiol zerstört. Die Spaltung gelingt jedoch bei Verwendung von konzentrierter Salzsäure bei Zimmertemperatur, ohne daß die Benzylthiocarbonylgruppe angegriffen wird. Das NMR-Spektrum zeigt, daß bei diesen Reaktionsbedingungen die Benzylthiocarbonylgruppe nicht wandert: Proton am C-3: $\delta = 5,20$ ppm (im Falle einer freien OH-Gruppe am C-3 wäre $\delta < 4$ ppm). **4** wird sodann mit Essigsäureanhydrid in Pyridin zu **5** acetyliert und diese Verbindung mit Bromwasserstoff in einem Gemisch von Eisessig und Essigsäureanhydrid zu **6** bromiert.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde untersucht, ob bei Abspaltung der Benzylthiocarbonylgruppe eine Wanderung der Acetylreste eintritt. Als Modells substanz diente Verbindung **7**. Dabei wurde folgender Reaktionsweg benützt:



3 wurde mit Essigsäureanhydrid in Pyridin zu **7** acetyliert. Die Abspaltung der Benzylthiocarbonylgruppe erfolgte in Analogie zu ^{6,7} mit Wasserstoffperoxid in Eisessig—Chloroform und führte zu **8**. Aus dem Kernresonanzspektrum von **8** konnte man eindeutig entnehmen, daß keine Wanderung der Acetylgruppen eingetreten ist (C-3 trägt freie OH-Gruppe; denn Proton am C-3: $\delta < 4$ ppm).

Die Strukturbeweise der genannten Verbindungen stützen sich im wesentlichen auf NMR- und IR-Spektren. So war das Vorliegen einer Benzylthiocarbonylgruppe in **2, 3, 4, 5, 6** und **7** (NMR: δ Phenyl = 7,25 bis 7,38 ppm; δ Methylen = 4,10—4,18 ppm; IR: $\nu_{\text{CO}} = 1675\text{—}1710\text{ cm}^{-1}$),

⁶ J. J. Willard, J. S. Primacombe und R. P. Brueton, *Canad. J. Chem.* **42**, 2560 (1964).

⁷ J. J. Willard, *Canad. J. Chem.* **40**, 2035 (1962).

einer Methoxygruppe in **2**, **3**, **7** und **8** (NMR: $\delta_{\text{CH}_3\text{O}} = 3,50$ bis $3,53$ ppm; IR: $\nu_{\text{C}_6\text{H}_5\text{O}} = 2830$ cm^{-1}), von Acetylgruppen in **5**, **6**, **7** und **8** (NMR: $\delta_{\text{CH}_3\text{COO}} = 1,97$ — $2,25$ ppm; IR: $\nu_{\text{CO}} = 1725$ — 1765 cm^{-1}) und einer Benzylidengruppe in **2** (NMR: $\delta_{\text{C}_6\text{H}_5} = 7,35$ ppm) eindeutig feststellbar.

Die Konformationsanalyse wird im Zusammenhang mit ähnlichen Verbindungen an anderer Stelle beschrieben.

Experimenteller Teil

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

1 g **1** in 9 ml trockenem Pyridin wird tropfenweise bei 0°C mit 0,66 g Benzylthiocarbonylchlorid versetzt. Nach 40stdg. Stehen gießt man die Lösung in Eiswasser und filtriert den Niederschlag ab. Aus Äther—Petroläther 0,88 g (58% d. Th.) weiße Kristalle. Schmp. 122 — 123°C . $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}^*$.

Methyl-3-O-[(benzylthio)carbonyl]- β -D-galaktopyranosid (3)

0,3 g **2**, 12 ml Aceton, 3,6 ml 0,2*n*-HCl 6 Stdn. unter Rückfluß kochen. Nach Neutralisieren mit BaCO_3 wird das Reaktionsgemisch im Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, die Lösung filtriert und im Vak. bis zur Sättigung eingeeengt: 0,2 g (85% d. Th.) weiße Kristalle, Schmp. 126 — 127°C . $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{S}^*$.

3-O-[(Benzylthio)carbonyl]- β -D-galaktopyranose (4)

0,1 g **3** und 5 ml konz. HCl beläßt man 10 Tage bei Zimmertemp., bringt die Lösung im Vak. zur Trockene und entfernt den restlichen Chlorwasserstoff im Exsiccator über NaOH. Man löst in wenig Äthanol— CHCl_3 , filtriert und versetzt das Filtrat mit Äther: 0,072 g (72% d. Th.) weißes Kristallisat; Schmp. 128 — 130° (aus THF—Äther). $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{S}^*$.

1,2,4,6-Tetra-O-acetyl-3-O-[(benzylthio)carbonyl]- β -D-galaktopyranose (5)

1,24 g **4**, 12 ml trockenes Pyridin und 12 ml Ac_2O werden 12 Tage bei Zimmertemp. belassen. Man gießt in Eiswasser, filtriert den Niederschlag, löst in Äther und engt ein: 1,47 g (78% d. Th.) weiße Kristalle; Schmp. 125 — 127° . $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{S}^*$.

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

Man beläßt 0,45 g **5** 3 Stdn. bei Zimmertemp. in einer Mischung von 1,2 ml Eisessig und 1,2 ml Ac_2O , die bei 0°C mit HBr gesättigt wurde. Die Lösung wird in Eiswasser gegossen, mit CHCl_3 extrahiert, die CHCl_3 -Lösung gewaschen, getrocknet und zur Trockene gebracht: 0,39 g (84% d. Th.) farbloser Sirup. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrO}_9\text{S}^*$.

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

0,5 g **3**, 5 ml trockenes Pyridin und 4 ml Ac_2O werden zehn Tage bei Zimmertemp. belassen. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegossen und

* Die Analysenwerte (CH) stimmten mit den berechneten gut überein.

2184 W. Sibrál u. a.: 2,4,6-Tri-O-acetyl-3-O-[(benzylthio)-carbonyl]- . . .

filtriert: 0,67 g (98% d. Th.) weiße Kristalle; Schmp. 117° C (Äther).
C₂₁H₂₆O₁₀S*.

Methyl-2,4,6-Tri-O-acetyl-β-D-galaktopyranosid (8)

0,67 g **7**, 35 ml CHCl₃, 45 ml Eisessig, 0,16 g Kaliumacetat und 11 ml 30proz. H₂O₂ werden zehn Tage bei Zimmertemp. belassen. Nach Einengen der Lösung nimmt man den Rückstand in CHCl₃ auf, wäscht mit NaHCO₃-Lösung und bringt zur Trockene: 0,24 g (52% d. Th.). Schmp. 110° C (Äther). C₁₃H₂₀O₉*.

Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-A 60-Spektrometer in CDCl₃ mit *TMS* als innerem Standard aufgenommen; nur bei **3** und **4** wurde CD₃COCD₃ verwendet.

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

Dem Österreichischen Forschungsrat danken wir für die Bereitstellung finanzieller Mittel.

* Die Analysenwerte (CH) stimmten mit den berechneten gut überein.