

HELMUT ZINNER und MANFRED PFEIFER

Benzazole, XVIII¹⁾

Glykoside des Benzoxazolthions

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock

(Eingegangen am 23. Juli 1962)

Halogen-acyl-aldosen ergeben bei der Reaktion mit Bis-[benzoxazolthionyl]-quecksilber in Dimethylformamid *N*-[Acyl-glykosyl]-benzoxazolthione, mit Benzoxazolthion-natrium in Äthanol *S*-[Acyl-glykosyl]-benzoxazolthione. Durch Entacylieren erhält man freie *N*- bzw. *S*-Glykosyl-benzoxazolthione. Die Struktur der Verbindungen geht aus den UV-Absorptionsspektren hervor.

Das Benzoxazolthion bildet bekanntlich mit Natronlauge oder Natriumalkoholat in alkohol. Lösung ein Natriumsalz. In Natriumcarbonat-Lösung entsteht mit Quecksilber(II)-chlorid das Bis-[benzoxazolthionyl]-quecksilber. In den Salzen liegt ein Benzoxazolthion-Anion vor, in dem die negative Ladung zwischen dem S- und dem N-Atom delokalisiert ist. Solche Anionen bezeichnet man nach N. KORNBLOM und Mitarbb.²⁾ als ambidente Anionen. Beim Alkylieren des Benzoxazolthions können sowohl *S*-Alkyl- als auch *N*-Alkyl-benzoxazolthione entstehen. Nach der KORNBLOM-schen Regel²⁾ ist der nucleophile Angriff des ambidenten Anions auf das Alkylierungsmittel vom Reaktionstyp abhängig. Bei einem S_N1 -Mechanismus erfolgt der Angriff mit dem Atom, das die größere Elektronegativität besitzt (beim Benzoxazolthion-Anion mit dem N-Atom unter Bildung von *N*-Alkyl-benzoxazolthion), bei einem S_N2 -Mechanismus mit dem Atom geringerer Elektronegativität (beim Benzoxazolthion-Anion mit dem S-Atom unter Bildung von *S*-Alkyl-benzoxazolthion).

In Übereinstimmung mit dieser Regel verlaufen auch die Glykosidsynthesen mit Salzen des Benzoxazolthions und Halogen-acyl-aldosen. Aus dem Quecksilbersalz erhält man in einer Lösung von Dimethylformamid (S_N1 -Bedingung) hauptsächlich *N*-Glykoside, wobei dem Reaktionstyp entsprechend am C-Atom 1 des Zuckers keine WALDEN-Inversion eintritt. Beim Einsatz des Benzoxazolthion-natriums in alkohol. Lösung (S_N2 -Bedingung) entstehen vorwiegend *S*-Glykoside, die am C-Atom 1 der Aldose die entgegengesetzte Konfiguration zu der des eingesetzten Halogen-acyl-zuckers aufweisen.

Wir setzten Bis-[benzoxazolthionyl]-quecksilber mit 1-Brom-2.3.4.6-tetraacetyl- α -D-glucopyranose, 1-Chlor-3.5-di-p-tolyl-2-desoxy- α -D-ribofuranose³⁾ und mit 1-Chlor-3.4-di-p-tolyl-2-desoxy- β -D-ribopyranose⁴⁾ in Dimethylformamid, in dem die Reaktionskomponenten gut löslich sind, bei Raumtemperatur um. Nach dem

¹⁾ XVII. Mitteil.: H. ZINNER und W. SCHRITT, J. prakt. Chem. [4] 15, 82 [1961].

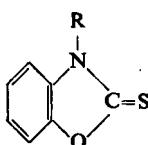
²⁾ N. KORNBLOM, R. A. SMILEY, R. K. BLACKWOOD und D. C. IFFLAND, J. Amer. chem. Soc. 77, 6269 [1955].

³⁾ H. ZINNER und M. PFEIFER, Chem. Ber. 94, 2792 [1961]; M. HOFFER, Chem. Ber. 93, 2777 [1960].

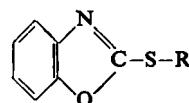
⁴⁾ H. ZINNER und E. WITTENBURG, Chem. Ber. 94, 2072 [1961].

Aufarbeiten erhält man rohe Sirupe, die hauptsächlich aus *N*-[2.3.4.6-Tetraacetyl- α -D-glucopyranosyl]- (Ia), *N*-[3.5-Di-p-tolyl-2-desoxy- α -D-ribofuranosyl]- (Ib) bzw. *N*-[3.4-Di-p-tolyl-2-desoxy- β -D-ribopyranosyl]-benzoxazolthion (Ic) bestehen. Aus diesen Rohprodukten konnten wir nur Ic in reiner, kristallisierter Form isolieren.

Die Verbindungen Ia – c lassen sich in Methanol mit Bariummethylethylat entacylieren, wobei Ia und Ib als unreine Rohprodukte eingesetzt werden können. Man gewinnt so *N*-[α -D-Glucopyranosyl]- (IIa), *N*-[2-Desoxy- α -D-ribofuranosyl]- (IIb) bzw. *N*-[2-Desoxy- β -D-ribopyranosyl]-benzoxazolthion (IIC) als reine, kristallisierte Verbindungen. Die α - oder β -Konfiguration der Verbindungen ergibt sich aus der starken spezif. Drehung nach rechts bzw. links.



Ia, b, c: R = Acyl-glykosyl
IIa, b, c: R = Glykosyl



IIIa, b: R = Acyl-glykosyl
IV: R = Glykosyl

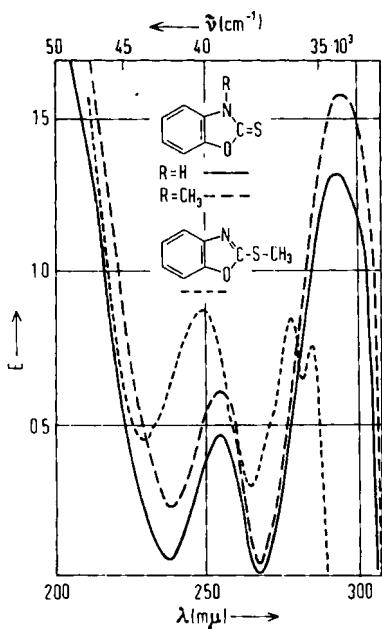
Wenn man Benzoxazolthion-natrium in alkohol. Lösung bei +5° mit 1-Brom-2.3.4.6-tetraacetyl- α -D-glucopyranose umsetzt, so entsteht in sehr guter Ausbeute das kristallisierte *S*-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucopyranosyl]-benzoxazolthion (IIIa). Durch Entacylieren der Verbindung mit Bariummethylethylat in Methanol gelangt man zum amorphen, aber reinen *S*-[β -D-Glucopyranosyl]-benzoxazolthion (IV). Diese Entacylierung muß unter sehr milden Bedingungen, vor allem bei einer geringen Konzentration an Bariummethylethylat durchgeführt werden, sonst tritt teilweise Zersetzung ein. IV läßt sich mit Pyridin und Acetanhydrid rückläufig wieder in das Tetraacetat IIIa überführen.

1-Chlor-3.4-di-p-tolyl-2-desoxy- β -D-ribopyranose reagiert mit Benzoxazolthion-natrium langsamer als die oben eingesetzte Acetobromglucose, die Reaktionstemperatur wird daher auf 20° erhöht. Man gewinnt das kristallisierte *S*-[3.4-Di-p-tolyl-2-desoxy- α -D-ribopyranosyl]-benzoxazolthion (IIIb), das eine sehr starke spezif. Drehung nach rechts zeigt. Nach der üblichen Entacylierung der Verbindung kann man in der methylalkohol. Lösung das entsprechende entacylierte *S*-Glykosid papierchromatographisch nachweisen, es ist UV-aktiv und gibt nach M. PÖHM und R. WEISER⁵⁾ eine positive Reaktion auf 2-Desoxy-ribose. Die präparative Darstellung des freien *S*-Glykosides gelingt jedoch nicht, beim Aufarbeiten des Entacylierungsansatzes zerstört es sich.

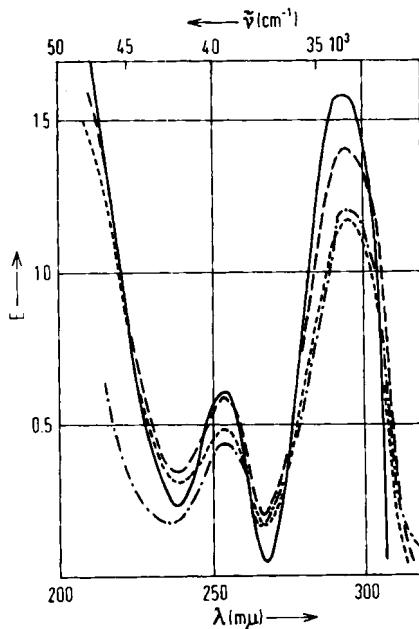
N- und *S*-substituierte Benzoxazolthione unterscheiden sich in den UV-Absorptionsspektren. Abbild. 1 zeigt die Absorptionsspektren des Benzoxazolthions, *N*-Methyl- sowie des *S*-Methyl-benzoxazolthions in Wasser⁶⁾. Die Maxima und Minima im Spektrum des *S*-Methyl-benzoxazolthions liegen bei kürzeren Wellenlängen als die im Spektrum des *N*-Methyl-benzoxazolthions. Für die *S*-Methylverbindung ist

⁵⁾ Naturwissenschaften 43, 582 [1956].

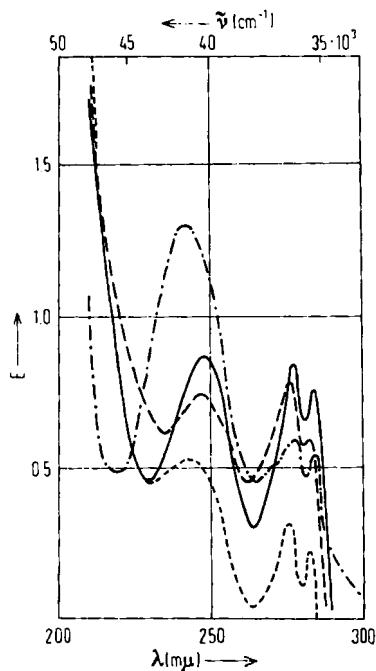
⁶⁾ Bei pH 1 und 13 liegen die Maxima und Minima im Spektrum des Benzoxazolthions bei etwa den gleichen Wellenlängen wie bei Verwendung von dest. Wasser.



Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren in Wasser von —— Benzoxazolthion, - - - N -Methyl-benzoxazolthion und - · - - S -Methyl-benzoxazolthion



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren von N -Glykosiden in Wasser.
 —— N -Methyl-benzoxazolthion,
 - - - N -[α -D-Glucopyranosyl]-benzoxazolthion (IIa),
 - - - N -[2-Desoxy- α -D-ribofuranosyl]-benzoxazolthion (IIb),
 - - - N -[2-Desoxy- β -D-ribopyranosyl]-benzoxazolthion (IIc)



Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren von S -Glykosiden in Wasser (— und - - -) oder Äthanol (- - - und - - -).
 —— S -Methyl-benzoxazolthion,
 - - - S -[β -D-Glucopyranosyl]-benzoxazolthion (IV),
 - - - S -[2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-gluco-pyranosyl]-benzoxazolthion (IIIa),
 - - - S -[3,4-Di-p-tolyl-2-desoxy- α -D-ribopyranosyl]-benzoxazolthion (IIIb)

besonders charakteristisch, daß das zweite Maximum in zwei nahe beieinanderliegende Maxima (277 und 284 m μ) aufgespalten ist, während die *N*-Methylverbindung in diesem Wellenbereich nur ein Maximum bei 293 m μ aufweist.

Zur Strukturaufklärung der Benzoxazolthion-glykoside nahmen wir die UV-Absorptionsspektren auf. Die aus Bis-[benzoxazolthionyl]-quecksilber und Halogen-acyl-aldosen dargestellten Glykoside (IIa, b, c) weisen in ihren Spektren eine gute Übereinstimmung mit dem Spektrum des *N*-Methyl-benzoxazolthions auf (Abbild. 2), sie sind daher als *N*-Glykoside anzusehen. Abbild. 3 zeigt die Spektren der Glykoside IIIa, b und IV, die aus Benzoxazolthion-natrium erhalten werden; sie stimmen weitgehend mit dem Spektrum des *S*-Methyl-benzoxazolthions überein; lediglich das *S*-[3.4-Di-*p*-toluyl-2-desoxy- α -D-ribopyranosyl]-benzoxazolthion hat das Minimum₁ und Maximum₁ nach kürzeren Wellenlängen verschoben. Besonders aus dem aufgespaltenen Maximum bei 277 und 284 m μ dürfte zu schließen sein, daß die fraglichen Verbindungen *S*-Glykoside sind.

Ferner unterscheiden sich *N*- und *S*-Glucosid des Benzoxazolthions in Analogie zu *N*- und *S*-Methyl-benzoxazolthion⁷⁾ durch das Verhalten bei der Hydrolyse. Während das *S*-Glucosid durch dreistündiges Erwärmen mit *n*/₁₀ HCl auf 50° quantitativ zu Benzoxazolthion und Glucose gespalten wird, bleibt das *N*-Glucosid selbst bei fünfstündigem Erwärmen mit *n* HCl fast unverändert.

Wie oben schon bemerkt wurde, sind die *S*-Glykoside auch mehr oder weniger empfindlich gegen Alkalien. Die alkalische Hydrolyse verläuft wahrscheinlich nicht einheitlich, denn beim Erwärmen der *S*-Glykoside mit *n*/₁₀ NaOH (3 Stdn. auf 50°) entsteht Benzoxazolthion neben Benzoxazolon; die abgespaltenen Zucker werden unter diesen Bedingungen zerstört.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Bis-[benzoxazolthionyl]-quecksilber: Man löst 2.5 g *Natriumcarbonat* (wasserfrei) und 3.02 g (0.02 Mol) *Benzoxazolthion* in 50 ccm Wasser, läßt unter Rühren eine Lösung von 2.0 g *Natriumchlorid* und 2.72 g (0.01 Mol) *Quecksilber(II)-chlorid* in 30 ccm Wasser zu tropfen, filtriert den Niederschlag ab, wäscht nacheinander mit Wasser (bis im Waschwasser kein Chlorid mehr nachgewiesen werden kann), Äthanol und Äther und trocknet das amorphe Pulver bei 150°. Ausb. 4.90 g (98% d. Th.).



***N*-(α -D-Glucopyranosyl)-benzoxazolthion (IIa):** Unter Schütteln löst man 2.50 g (0.005 Mol) *Bis-[benzoxazolthionyl]-quecksilber* und 4.11 g (0.01 Mol) *1-Brom-2.3.4.6-tetraacetyl- α -D-glucose* in 25 ccm Dimethylformamid, läßt die Lösung 24 Stdn. bei 20° stehen, fügt dann 200 ccm Wasser hinzu, extrahiert dreimal mit je 50 ccm Chloroform, wäscht die vereinigten Extrakte je dreimal mit 40 ccm Kaliumjodid- (5-proz.) und *Natriumcarbonatlösung* (5-proz.) sowie mit Wasser, trocknet über *Natriumsulfat* und dampft i. Vak. zu einer amorphen Masse (3.8 g) ein, die aus unreinem *N*-(2.3.4.6-Tetraacetyl- α -D-glucopyranosyl)-benzoxazolthion (Ia) besteht.

Diese Verbindung löst man in 30 ccm *Methanol*, fügt 1 ccm *n*/₂ *Ba(OCH₃)₂* in Methanol hinzu, läßt 6 Stdn. bei 20° stehen, neutralisiert mit *n*/₁₀ *H₂SO₄*, schüttelt mit *Bariumcarbonat*,

⁷⁾ H. ZINNER und K. NIENDORF, Chem. Ber. 89, 1012 [1956].

filtriert und dampft i. Vak. zu einem Sirup ein. Diesen nimmt man in wenig Wasser auf; nach dem Anreiben und Stehenlassen im Eisschrank fallen Kristalle aus, die man aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.78 g (25% d. Th.), Schmp. 229°, $[\alpha]_D^{25}: +59.2^\circ$ ($c = 1.83$, in Methanol), R_F 0.70 (Bedingungen s. unten).

$C_{13}H_{15}NO_6S$ (313.3) Ber. C 49.83 H 4.83 N 4.47 Gef. C 50.14 H 5.07 N 4.48

N-[2-Desoxy- α -D-ribofuranosyl]-benzoxazolthion (IIb): 2.50 g *Bis-[benzoxazolthionyl]-quecksilber* und 3.89 g (0.01 Mol) *1-Chlor-3,5-di-p-toluyl-2-desoxy- α -D-ribose*³⁾ werden behandelt, wie zuvor angegeben. Man erhält 4.50 g amorphes, unreines *N-[3,5-Di-p-toluyl-2-desoxy- α -D-ribofuranosyl]-benzoxazolthion* (Ib).

Die Verbindung löst man in 30 ccm *Methanol*, fügt 5 ccm $n/2 Ba(OCH_3)_2$ in Methanol hinzu, lässt 12 Stdn. bei 20° stehen, neutralisiert mit $n/2 H_2SO_4$, schüttelt mit Bariumcarbonat, filtriert und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird zum Entfernen des anhaftenden *p-Toluylsäure-methylesters* dreimal mit je 30 ccm Petroläther ausgekocht. Den Rückstand löst man in kochendem Wasser, destilliert einen Teil des Wassers ab, um die letzten Reste des Methylesters überzutreiben, und lässt dann zur Kristallisation stehen. Das Rohprodukt wird aus Wasser umkristallisiert. Dem Wasser setzt man etwas Natriumcarbonat zu, um die Verunreinigung an Benzoxazolthion in Lösung zu halten. Ausb. 0.31 g (12% d. Th.), Blättchen, Schmp. 143°, $[\alpha]_D^{19}: +81.1^\circ$ ($c = 1.02$, in Methanol), R_F 0.84 (s. unten).

$C_{12}H_{13}NO_4S$ (267.3) Ber. C 53.92 H 4.90 N 5.24 Gef. C 54.00 H 5.05 N 5.31

N-[3,4-Di-p-toluyl-2-desoxy- β -D-ribopyranosyl]-benzoxazolthion (Ic): 2.50 g *Bis-[benzoxazolthionyl]-quecksilber* und 3.89 g (0.01 Mol) *1-Chlor-3,4-di-p-toluyl-2-desoxy- β -D-ribose*⁴⁾ werden behandelt, wie oben zur Darstellung von Ia angegeben. Man erhält zunächst einen Sirup, der beim Verreiben mit Äther kristallisiert. Man kristallisiert aus Isopropylalkohol um. Ausb. 1.16 g (23% d. Th.), Nadeln, Schmp. 167–168°, $[\alpha]_D^{19}: -61.5^\circ$ ($c = 1.14$, in Chlf.).

$C_{28}H_{25}NO_6S$ (503.6) Ber. C 66.77 H 5.01 N 2.78 Gef. C 66.65 H 5.24 N 3.07

N-[2-Desoxy- β -D-ribopyranosyl]-benzoxazolthion (IIc): Man schüttelt 1.0 g (0.002 Mol) Ic 6 Stdn. mit 50 ccm 0.02 n $Ba(OCH_3)_2$ in Methanol, neutralisiert mit $n/10 H_2SO_4$ und arbeitet auf, wie oben zur Darstellung von IIb angegeben. Ausb. 0.35 g (65% d. Th.), Nadeln aus Wasser, Schmp. 148–149°, $[\alpha]_D^{25}: +24.6^\circ$ ($c = 0.45$, in Methanol), R_F 0.84 (s. unten).

$C_{12}H_{13}NO_4S$ (267.3) Ber. C 53.92 H 4.90 N 5.24 Gef. C 54.07 H 5.51 N 5.18

S-[2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucopyranosyl]-benzoxazolthion (IIIa): a) In 100 ccm absol. Äthanol löst man zunächst 0.5 g *Natrium* und dann unter Schütteln 3.02 g (0.02 Mol) *Benzoxazolthion* und 4.11 g (0.01 Mol) *1-Brom-2,3,4,6-tetraacetyl- α -D-glucose*, lässt 20 Stdn. bei etwa +5° stehen, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. weitgehend ab und verröhrt den Rückstand mit 250 ccm Wasser. Das dabei ausfallende Rohprodukt wird abgesaugt, mit Natriumcarbonatlösung sowie mit Wasser gewaschen und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, wobei man dem Wasser etwas Natriumhydrogencarbonat zusetzt. Ausb. 3.0 g (62% d. Th.), Nadeln, Schmp. 99°, $[\alpha]_D^{20}: -35.2^\circ$ ($c = 1.83$, in Methanol), R_F 0.88.

b) 0.31 g IV (s. unten) werden mit 5.0 ccm Pyridin und 2.5 ccm *Acetanhydrid* 24 Stdn. bei 20° acetyliert. Dann gießt man in 125 ccm Wasser, extrahiert dreimal mit je 25 ccm Chloroform, wäscht die vereinigten Extrakte mit Lösungen von Kaliumhydrogensulfat und Natriumhydrogencarbonat sowie mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol/Wasser um. Ausb. 0.12 g (25% d. Th.), Schmp. 99°, $[\alpha]_D^{20}: -34.4^\circ$ ($c = 1.91$, in Methanol).

$C_{21}H_{23}NO_{10}S$ (481.5) Ber. C 52.38 H 4.82 N 2.91 Gef. C 52.22 H 4.87 N 2.90

S-[β-D-Glucopyranosyl]-benzoxazolthion (IV): Man löst 2.41 g (0.005 Mol) IIIa in 80 ccm Methanol, fügt 0.2 ccm $n/2$ $Ba(OCH_3)_2$ in Methanol hinzu, lässt 3 Stdn. bei 20° stehen und arbeitet wie üblich auf. Ausb. 1.50 g (96% d. Th.), amorphes, voluminöses Pulver, $[\alpha]_D^{21}:$ -85.1° ($c = 1.36$, in Methanol), R_F 0.70.

$C_{13}H_{15}NO_6S$ (313.3) Ber. C 49.83 H 4.83 N 4.47 Gef. C 49.66 H 5.10 N 4.49

S-[3,4-Di-p-tolyl-2-desoxy- α -D-ribopyranosyl]-benzoxazolthion (IIIb): 3.89 g (0.01 Mol) 1-Chlor-3,4-di-p-tolyl-2-desoxy- β -D-ribose werden zur Reaktion gebracht, wie zur Darstellung von IIIa angegeben, man lässt jedoch 20 Stdn. bei 20° stehen. Dann dampft man i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in 150 ccm Chloroform auf, wäscht die Lösung mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Isopropylalkohol um. Ausb. 1.40 g (28% d. Th.), Blättchen, Schmp. 161° , $[\alpha]_D^{20}:$ $+268.1^\circ$ ($c = 1.40$, in Chlf.).

$C_{28}H_{25}NO_6S$ (503.6) Ber. C 66.77 H 5.01 N 2.78 Gef. C 66.55 H 5.21 N 2.97

Die Papierchromatographie der Glykoside IIa, b, c, IIIa und IV wird nach der Keilstreifenmethode⁸⁾ bei 20° mit dem Papier Schleicher & Schüll 2043b und der oberen Phase des Lösungsmittelgemisches n-Butanol/Wasser/konz. Ammoniak (10:5:1) durchgeführt. Die Glykoside werden auf dem Papier durch Bestrahlen mit UV-Licht (dunkle Flecke) sichtbar gemacht. Die nicht acylierten Glykoside lassen sich auch nach R. U. LEMIEUX und H. F. BAUER⁹⁾, die der 2-Desoxy-D-ribose nach M. PÖHM und R. WEISER⁵⁾ nachweisen.

Die UV-Absorptionsspektren der Glykoside wurden mit dem Beckman-Spektralphotometer Modell DU 4700 in 10-mm-Quarzküvetten von etwa 4 ccm Inhalt bei 20° gemessen. Für die Messungen wurden die Glykoside in dest. Wasser oder in Äthanol gelöst.

8) W. MATTHIAS, Naturwissenschaften 41, 17 [1954]; 43, 351 [1956].

9) Analytic. Chem. 26, 920 [1954].