

Heterocyclische Verbindungen aus Zuckern, X¹⁾

Reaktion von D-Penicillamin mit Penta-*O*-acetyl-aldehydo-D-galaktose

Rezső Bognár^{*)}, Zoltán Györgydeák und László Szilágyi

Forschungsgruppe für Antibiotika der Ungarischen Akademie der Wissenschaften und Organisch-chemisches Institut der Lajos Kossuth Universität, H-4010 Debrecen, Pf. 20, Ungarn

Gábor Czira und József Tamás

Zentralforschungsinstitut für Chemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, H-1088 Budapest, Puskin u. 11–13, Ungarn

Eingegangen am 7. Februar 1977

Die Kondensation von D-Penicillamin (1) mit Penta-*O*-acetyl-aldehydo-D-galaktose (2) ergibt 5,5-Dimethyl-2(*R*)- und 5,5-Dimethyl-2(*S*)-(D-galacto-1',2',3',4',5'-pentaacetoxyphenyl)thiazolidin-4(*S*)-carbonsäure (3 bzw. 8), deren Struktur durch chemische Umsetzungen, ¹H-NMR-Spektroskopie sowie hochauflösende Massenspektroskopie bewiesen wird.

Heterocyclic Compounds from Sugars, X¹⁾. — Reaction of D-Penicillamine with Penta-*O*-acetyl-aldehydo-D-galactose

Condensation of D-penicillamine (1) and penta-*O*-acetyl-aldehydo-D-galactose (2) gives 5,5-dimethyl-2(*R*)- and 5,5-dimethyl-2(*S*)-(D-galacto-1',2',3',4',5'-pentaacetoxyphenyl)thiazolidine-4(*S*)-carboxylic acid (3 and 8, respectively). The structures of these products were deduced from chemical reactions as well as from ¹H-NMR and mass spectrometric data.

Reaktionen

Das bei der sauren Hydrolyse von Penicillin entstehende D-Penicillamin (3,3-Dimethyl-D-cystein, 1) setzt sich mit Aldehyden und Ketonen unter milden Bedingungen zu Thiazolidin-4(*S*)-carbonsäuren um²⁾. Da verschiedene Aldosederivate mit L-Cystein zu Thiazolidincarbonsäuren reagieren^{1,3,4)}, erschien es uns auffallend, daß aus 1 und D-Glucose bisher kein „befriedigendes“ Thiazolidin („no satisfactory thiazolidine“) darstellbar war⁵⁾.

Unter den üblichen Bedingungen³⁾ konnten auch wir bei der Reaktion von 1 mit verschiedenen Aldosen (z. B. D-Ribose, D-Arabinose, D-Glucose, D-Galaktose, D-Galakturonsäure) keine kristallinen Derivate gewinnen. Deshalb haben wir die

^{*)} Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

¹⁾ IX. Mitteilung: R. Bognár, Z. Györgydeák, L. Szilágyi, G. Horváth, G. Czira und L. Radics, Liebigs Ann. Chem. 1976, 450.

²⁾ H. T. Clarke, J. R. Johnson und R. Robinson, The Chemistry of Penicillin, S. 455, Princeton Univ. Press, Princeton 1949.

³⁾ R. Bognár, L. Somogyi und Z. Györgydeák, Liebigs Ann. Chem. 738, 68 (1970).

⁴⁾ R. Bognár, Z. Györgydeák, L. Szilágyi und L. Somogyi, Liebigs Ann. Chem. 1975, 1637.

⁵⁾ Vgl. Lit. ²⁾, dort S. 963.

leicht zugängliche Penta-*O*-acetyl-*aldehydo*-*D*-galaktose (2) mit 1 umgesetzt. Führt man diese Reaktion in Wasser durch, entstehen zwei Produkte, die sich in befriedigenden Ausbeuten durch fraktionierende Kristallisation trennen lassen. Aus den Drehwerten und Analysendaten geht hervor, daß es sich um die epimeren 5,5-Dimethyl-2-(*D*-galakto-1',2',3',4',5'-pentaacetoxy-pentyl)thiazolidin-4(*S*)-carbonsäuren handeln muß. Aufgrund eigener Erfahrungen¹⁾ und anhand der Untersuchungen von *Vanderhaeghe* und Mitarbeitern^{6,7)} ergibt sich, daß die 2,4-*trans*-Epimeren stärkere Rechtsdrehungen, als die 2,4-*cis*-Verbindungen aufweisen. Die spezifischen Drehungen der beiden Produkte betragen +81.5° bzw. -19.5° in Chloroform. Daher schrieben wir dem ersten Produkt die Struktur der 2(*R*),4(*S*)-Verbindung 3, dem zweiten die der 2(*S*),4(*S*)-Verbindung 8 zu. Diese Zuordnung wird durch die Ergebnisse der ¹H-NMR-Spektroskopie gestützt.

Die Veresterung von 3 mit Diazomethan führt zum Methylester 4. Die NH-Gruppe von 3 wurde mit Essigsäureanhydrid in Pyridin acetyliert, man erhält dabei die Peracetylverbindung 5, deren Umsetzung mit Diazomethan zum peracetylierten Ester 6 führt. Eine direkte Überführung von 4 in 6 ist uns nicht gelungen, es wurde stets 4 zurückgewonnen.

Durch partielle Entacetylierung von 6 mit Natriummethylat wollten wir 3-Acetyl-5,5-dimethyl-2(*R*)-(D-galakto-pentahydroxypentyl)thiazolidin-4(*S*)-carbonsäure-methylester (7) darstellen. Diese, bei anderen Polyacetoxyalkylthiazolidin-4-carbonsäuren glatt verlaufende Reaktion^{3,4)} ging hier weiter: auch bei Verminderung der Menge an Natriummethylat gewannen wir stets 5,5-Dimethyl-2(*S*)-(D-galakto-pentahydroxypentyl)thiazolidin-4(*S*)-carbonsäure-methylester (10). Es wurde also außer den *O*-Acetatgruppen auch die *N*-Acetylgruppe abgespalten und der vermutlich intermediär auftretende 5,5-Dimethyl-2(*R*)-(D-galakto-pentahydroxypentyl)thiazolidin-4(*S*)-carbonsäure-methylester in alkalischem Reaktionsmedium zum konfigurationsstabilen 2(*S*),4(*S*)-Ester 10 epimerisiert. Aus früheren Untersuchungen an optisch aktiven Thiazolidin-4-carbonsäuren ist bekannt, daß die am N nicht acylierten 2(*R*),4(*S*)-Derivate in alkalischem Milieu zu den 2(*S*),4(*S*)-Derivaten epimerisieren; diese Tatsache wurde auch bei der Synthese der natürlichen Penicilline ausgenutzt^{6,8,9,10)}.

Der Ester 10 konnte selbstverständlich auch aus der 2(*S*),4(*S*)-Säure 8 gewonnen werden: Die Veresterung mit Diazomethan ergibt 9, dessen Entacetylierung 10 liefert. Schließlich läßt sich 10 auch durch Entacetylierung von 4 gewinnen; dies ist der einfachste Weg, um die bei der Kondensation von 1 und 2 in größerer Ausbeute entstehende 2(*R*),4(*S*)-Verbindung in die 2,4-*cis*-Säure zu überführen.

Weiterhin stellten wir aus 8 die Peracetylverbindung 11 dar, deren Behandlung mit Diazomethan den 2(*S*),4(*S*)-Ester 12 ergab. Bei der anschließenden Verseifung zu 13 trat die im Falle von 6 beobachtete Entacetylierung am Stickstoff nicht auf. Der Ester 13 läßt sich mit KOH zur freien Säure 14 verseifen.

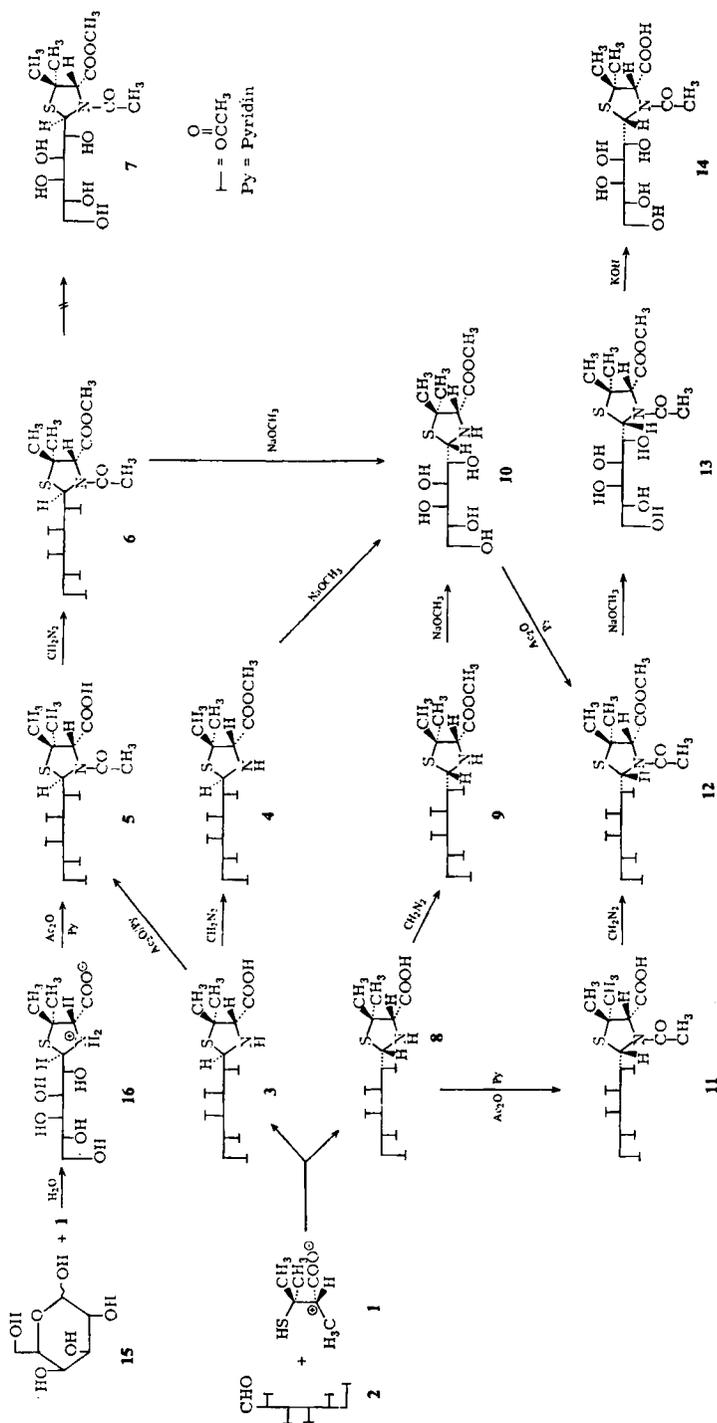
⁶⁾ J. Hoogmartens, P. J. Claes und H. Vanderhaeghe, J. Med. Chem. 17, 389 (1974).

⁷⁾ P. J. Claes, J. Hoogmartens, G. Janssen und H. Vanderhaeghe, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 10, 573 (1975).

⁸⁾ J. S. Sheehan und K. R. Henery-Logan, J. Am. Chem. Soc. 79, 1262 (1957).

⁹⁾ J. C. Sheehan und K. R. Henery-Logan, J. Am. Chem. Soc. 81, 3089 (1959).

¹⁰⁾ R. Busson, P. J. Claes und H. Vanderhaeghe, J. Org. Chem. 41, 2556 (1976).



Die geschilderten Umsetzungen zeigen, daß bei der Kondensation von **1** mit **2** tatsächlich die beiden an C-2 epimeren Thiazolidin-4(*S*)-carbonsäuren zugänglich sind. Demzufolge war es möglich, die bei der Kondensation von **1** mit D-Galaktose (**15**) entstehende sirupöse Substanz **16** genauer zu untersuchen. Die Acetylierung von **16** mit Essigsäureanhydrid in Pyridin ergab in guter Ausbeute **5**, demnach hat **16** die Struktur einer 2(*R*)-Säure. Die früheren Untersuchungen ergaben^{1,3,4)}, daß die Umsetzung von L-Cystein mit Aldosen diastereoselektiv¹¹⁾ unter Bildung der 2,4-*cis*-Verbindungen verläuft. Die Entstehung von **16** zeigt, daß sich aus **1** – mindestens im untersuchten Fall – eine 2,4-*trans*-Verbindung bildet. Es sind daher weitere Untersuchungen nötig, um die Ursachen dieser merkwürdigen Diastereoselektivität erklären zu können.

¹H-NMR-Spektren

Die komplette Interpretation der Spektren läßt sich bis auf das Spektrum von **9** nicht durchführen. Die in verschiedenen Lösungsmitteln erhaltenen chemischen Verschiebungswerte der Seitenkettenprotonen überlagern sich durchwegs im Bereich $\delta = 5 - 5.5$. Eine teilweise Zuordnung war vor allem durch Spinentkopplung oder durch Änderung des Lösungsmittels und der Temperatur möglich. Die erhaltenen Parameter erster Ordnung sind in den Tabellen 1 und 2 enthalten.

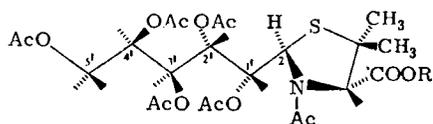
Im Gegensatz zu früheren Befunden^{1,12)} gelang es uns nicht, die Kopplungskonstante $J_{\text{NH,CH}}$ von **4** und **9** zu bestimmen, da sich der Protonenaustausch auch in mehreren Lösungsmitteln als so rasch erwies, daß hierdurch die (NH,CH)-Kopplung teilweise (bei **9**) oder vollständig (bei **4**) „ausgewaschen“ wird.

Die *cis*-Isomeren lassen sich von den jeweiligen *trans*-Isomeren eindeutig unterscheiden. Beim Vergleich der chemischen Verschiebungswerte des 4-H im gleichen Lösungsmittel (z. B. in CDCl₃) fanden wir, daß die von Stoodley¹³⁾ aufgestellte Regel, wonach sich das Proton 4-H in den 2,4-*trans*-Derivaten bei niedrigerer Feldstärke als bei den 2,4-*cis*-Verbindungen zeigt auch für die vorliegenden Verbindungen zutrifft. Dieser Unterschied beträgt in den untersuchten Derivaten 0.07–0.16 ppm. Dieser ziemlich kleine Unterschied macht die eindeutige Identifizierung erst dann möglich, wenn beide Epimeren verfügbar sind. Der diagnostische Wert der Verschiebung von 4-H wird weiterhin dadurch beeinträchtigt, daß sie in einigen Fällen durch andere Resonanzsignale partiell oder vollständig überdeckt wird (z. B. das Signal der OCH₃-Gruppe von **4** oder die Signale der endständigen CH₂-Gruppen von fast allen Verbindungen). Die Epimerenpaare zeigen einen charakteristischen Unterschied im Wert der Kopplungskonstante $J_{2,1}$ (Tabelle 2). Dieser beträgt im Falle der *trans*-Konfiguration etwa 8–10 Hz, bei der *cis*-Konfiguration dagegen 2–3 Hz. Bei den *trans*-Derivaten überwiegt somit das Konformere mit *trans*-periplanarer Anordnung von 2-H und 1'-H (**17**), bei den 2,4-*cis*-Derivaten aber jenes mit synklinaler Anordnung (**18**).

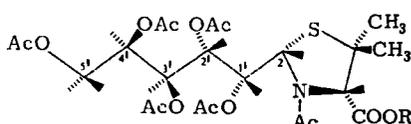
¹¹⁾ Y. Izumi, Angew. Chem. **83**, 966 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 871 (1971).

¹²⁾ L. Szilágyi und Z. Györgydeák, Carbohydr. Res. **48** 159 (1976).

¹³⁾ I. McMillan und R. J. Stoodley, Chem. Commun. **1968**, 11. – In dieser Mitteilung wird die aus D-Penicillamin abgeleitete Thiazolidin-4-carbonsäure irrtümlich mit der Konfiguration *R* bezeichnet; vgl. Lit.⁴⁾, dort Fußnoten ^{7,8)}.



17



18

Einige der vicinalen Kopplungskonstanten zwischen den Seitenkettenprotonen konnten wir bestimmen (Tabelle 2): Diese $^3J_{\text{H,H}}$ -Werte zeugen von einer bevorzugten P-Konformation (gestreckte Zickzack-Konformation¹⁴). Dieser Befund stimmt mit den Resultaten früherer Untersuchungen^{14,15} überein.

Die *N*-Acetylgruppe beeinflusst die Protonenresonanzspektren von **5**, **6**, **11** und **12**. Es ist augenfällig, daß sich in CDCl_3 die chemische Verschiebung der C—CH₃-Gruppen bei den *trans*-Epimeren **5** und **6** um 0,4–0,5ppm unterscheidet während sie sich bei **11** und **12** isochron zeigen. Dies spricht dafür daß sich bei den *trans*-Isomeren das bei höherer Feldstärke liegende C—CH₃-Signal bei den *cis*-Isomeren in Richtung der niedrigeren Feldstärke verschiebt (Tabelle 2). Diese C—CH₃-Resonanz läßt sich der zur COOH-Gruppe *cis*-ständigen Methylgruppe zuordnen¹⁶.

Im Vergleich zu den *trans*-Epimeren **5** und **6** ist es im Falle von **11** und **12** ebenfalls merkwürdig, daß das Signal des Protons 1'-H bei auffallend niedriger Feldstärke auftritt. Zwar war die Zuordnung von 1'-H bei **5** und **6** nicht möglich, jedoch steht fest, daß seine chemische Verschiebung kleiner ist als $\delta = 5.5$. (s. Tabelle 1). (Die Zuordnung von 1'-H bei **11** und **12** erfolgte durch Spinentkopplung.)

Diese Erscheinungen lassen sich mit einer aus der entgegengesetzten Konfiguration an C-2 herrührenden differentiellen Abschirmungswirkung kaum erklären, da bei den NH-Gruppen enthaltenden Verbindungen **3**, **4** und **8**, **9** zwischen den chemischen Verschiebungen der C—CH₃-Signale der Epimeren kein nennenswerter Unterschied auftritt (Tabelle 2). Es war daher die Annahme naheliegend, daß für den genannten Effekt die anisotrope Fernabschirmung der *N*-Acetylcarbonylgruppe verantwortlich ist. Aus der Temperaturabhängigkeit der Form der CH₃CO-Signale geht hervor, daß die Rotation der *N*-Acetylgruppe um die N—CO-Bindungsachse sogar bei Raumtemperatur schnell ist (die Breite eines Acetylsignals geht bei einer Temperaturerhöhung um 30–50°C zurück). Hiermit enthält das bei Raumtemperatur oder bei höherer Temperatur aufgenommene Spektrum die „time-averaged“-Parameter (z. B. chemische Verschiebung) von sich auf der NMR-Zeitskala schnell ineinander verwandelnden Rotameren bzw. Konformeren. In Kenntnis der diamagnetischen Anisotropie der Carbonylgruppe (siehe z. B. Lit.¹⁷) kann man somit bei den 2,4-*cis*-Epimeren im schnellen Konformeren-Rotamerengleichgewicht das Überwiegen eines Konformeren annehmen, bei dem sich die Protonen der zur 4-ständigen Carbonylgruppe (oder Methoxycarbonylgruppe) *cis*-ständigen Methylgruppe und das Proton 1'-H in der Nähe der Ebene des sp²-hybridisierten C=O-Kohlenstoffatoms befinden. Die Betrachtung eines Dreiding-Modells lehrt, daß diese Bedingungen am besten

¹⁴ D. Horton und J. D. Wander, J. Org. Chem. **39**, 1859 (1974).

¹⁵ L. Szilágyi, R. Bognár und I. Farkas, Carbohydr. Res. **26**, 305 (1973).

¹⁶ K. Nakanishi, D. A. Schooley, M. Koreeda und I. Miura, J. Am. Chem. Soc. **94**, 2865 (1972).

¹⁷ L. M. Jackman und S. Sternhell, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2. Aufl., S. 88, Pergamon Press, Oxford-London 1969.

Tabelle 1. Chemische Verschiebungen (δ -Werte) der Verbindungen 3–6, 8, 9, 11 und 12 bei 100 MHz

Verbindung	Lösungsmittel	Temp.	Proton							C-CH ₃	
			2-H	1'-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'a-H	5'b-H		4-H
3	CDCl ₃	28°C	4.88	←	5.0–5.4	←	←	4.2	≈ 3.8	3.72	1.24, 1.67
8	CDCl ₃	28°C	4.65	←	5.1–5.4	←	←	4.3	≈ 3.8	3.56	1.23, 1.60
4	CDCl ₃	28°C	4.40	4.98	5.47	5.27	5.23	4.3	≈ 3.8	3.74 ^{a)}	1.16, 1.63
4	[D ₆]Aceton	28°C	4.50	5.04	5.42	5.30	5.25	4.2	≈ 3.8	3.70 ^{a)}	1.14, 1.61
9	CDCl ₃ /D ₂ O	28°C	4.67	←	5.1–5.5	←	←	4.3	≈ 3.8	3.50	1.17, 1.54 ^{b)}
5	CDCl ₃ /D ₂ O	55°C	4.90 ^{e)}	—	5.45 ^{d)}	5.1–5.3	←	4.2	≈ 3.8	4.32	1.44, 1.86
11	CDCl ₃ /D ₂ O	60°C	—	6.05	←	4.6–5.5	←	4.1	≈ 3.8	≈ 4.25	1.44–1.48
6	CDCl ₃	28°C	4.9 ^{e)}	—	5.5 ^{d)}	—	—	4.3	≈ 3.8	4.35	1.37, 1.88 ^{f)}
12	CDCl ₃	60°C	5.35	6.17	5.49	5.1–5.3	←	4.26	≈ 3.87	4.22	1.38, 1.42
12	CDCl ₃ /C ₆ D ₆	60°C	5.43	6.24	5.55	5.2–5.5	←	4.3	≈ 3.9	4.14	≈ 1.30 ^{g)}
12	[D ₆]Pyridin	100°C	5.78	6.48	5.81	5.45–5.75	←	4.5	≈ 4.2	4.53	1.42, 1.45

a) Zusammen mit dem Signal von OCH₃.b) Signal von OCH₃: $\delta = 3.76$.

c) Sehr breites Dublett.

d) Aufgrund von Analogien zugeordnet.

e) Sehr breites Dublett, das beim Erwärmen schmaler wird.

f) Signal von OCH₃: $\delta = 3.74$

g) Breites Signal.

Tabelle 2. Kopplungskonstanten $^3J_{\text{H,H}}$ [Hz] der Verbindungen 3–6, 8, 9, 11 und 12

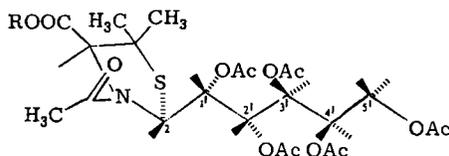
Verbindung	Lösungsmittel	Temp.	$J_{2,1'}$	$J_{1',2'}$	$J_{2,3'}$	$J_{3',4'}$	$J_{4',5'a}$	$J_{4',5'b}$	$J_{5'a,5'b}$	$J_{\text{NH}_4\text{CH}}$
3	CDCl_3	28°C	8–9	—	—	—	≈ 7.5	≈ 4	≈ 12	—
8	CDCl_3	28°C	3.5	—	—	—	≈ 7.0	≈ 4	≈ 11	—
4	CDCl_3	28°C	9.9	1.5	9.5	—	≈ 7.7	≈ 4.3	13.0	—
9	CDCl_3	28°C	3.2	—	—	—	≈ 6.5	≈ 5	12.0	> 8a)
5	$\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$	55°C	8–10b)	≈ 2e)	≈ 9	—	≈ 7	≈ 4	≈ 12	—
11	$\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$	60°C	2–3	2–3	≈ 9	—	≈ 6.5	≈ 4	12.0	—
6	CDCl_3	28°C	10–12b)	2e)	≈ 9	—	≈ 7	≈ 4.5	≈ 11	—
12	CDCl_3	60°C	2.0	2.0	9.0	—	≈ 6.5	5	12	—
12	$\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{D}_6$	60°C	2.2	2.2	9.0	—	≈ 6.5	≈ 4.2	11.5	—
12	$[\text{D}_5]\text{Pyridin}$	100°C	3.2	2.0	≈ 9	—	≈ 6	≈ 4.5	12	—

a) Signale teilweise verschmolzen.

b) Sehr breite Signale.

c) Aus der Bandenbreite geschätzt.

durch das Konformere **19** erfüllt werden. Hiermit stehen die beiden Werte (2.2 Hz) der Kopplungskonstanten $J_{2,1'}$ und $J_{1',2'}$ in Einklang. Daß auch in diesen Verbindungen die Seitenkette die günstige P-Konformation einnimmt, zeigt demgegenüber der $J_{2,3'}$ -Wert von 9.0 Hz.



19

Massenspektren

Die angegebenen Strukturen des Epimerenpaares **4** und **9** sowie deren *N*-Acetyl-derivate **6** und **12** werden durch die Massenspektren gestützt. Der wenig intensive Peak des Molekülions wird in jedem Fall bei der erwarteten Massenzahl beobachtet.

Die Fragmentierung der Molekülionen der vier Verbindungen stellt hauptsächlich die durch eines der beiden Heteroatome des Thiazolidinrings gesteuerte β -Spaltung dar. Als bevorzugter Prozeß tritt die Abspaltung der Pentaacetylpentylgruppe (Bildung der Ionen $M^+ - 361$) auf, weniger häufig ist der Verlust der CH_3OOC -Gruppe (Zustandekommen der Ionen $M^+ - 59$) sowie der von Essigsäure (Bildung der Ionen $M^+ - 60$). Für den letzteren Prozeß muß die Beteiligung von 2-H und die der Acetoxygruppe an C-1' verantwortlich sein. Der Austritt von Triacetyloxypropen aus den Ionen $M^+ - 60$ läßt sich nämlich nur in dieser Weise deuten (Spaltung einer durch Allylrest abgeschwächten C—C-Bindung mit Verbleib von H).

Die Abspaltung der 5-ständigen Methylgruppen kommt infolge der günstigeren energetischen Eigenschaften des oben beschriebenen Prozesses nicht vor. Die weitere Fragmentation der übrigen primären Bruchstücke stellt hauptsächlich der stufenweise Verlust von Acetylgruppen in Form von Keten oder Essigsäure dar. Das Vorhandensein der Acetylgruppe in **6** und **12** wird durch die sehr intensiven Peaks bewiesen, die den Ketenverlust der Ionen $M^+ - 266$ und $M^+ - 361$ anzeigen.

Im Gegensatz zu Erfahrungen an einfachen Thiazolidinen¹⁸⁾ und Thiazolinen¹⁹⁾ tritt hier die Abspaltung und Fragmentierung der Seitenketten an C-2 dermaßen in den Vordergrund, daß die Spaltung des Thiazolidinrings nicht zu beobachten ist.

Beim Vergleich dieser Fragmentierung des Epimerenpaares **4** und **9** läßt sich feststellen, daß sie zwar bei beiden auftritt, doch erfolgt die Abspaltung der Seitenkette an C-2 bei **4** leichter.

Wir danken der *Ungarischen Akademie der Wissenschaften* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Der analytischen und spektroskopischen Abteilung des Instituts sind wir zu Dank verpflichtet.

18) 18a) M. M. Vestling und R. L. Ogren, *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 243 (1975). — 18b) H. Nishimura, S. T. Tahara, H. Okuyama und I. Mizutani, *Tetrahedron* **28**, 4503 (1972).

19) 19a) D. L. Klayman und G. W. A. Milne, *J. Org. Chem.* **31**, 2349 (1966). — 19b) Gy. Bujtás und J. Tamás, *Org. Mass Spectrom.* **11**, 726 (1976).

Experimenteller Teil

Für die präparativen und chromatographischen Methoden sowie für die verwendeten spektroskopischen Instrumente siehe Lit.¹⁾

5,5-Dimethyl-2(R)-(D-galakto-1',2',3',4',5'-pentaacetoxy-pentyl)thiazolidin-4(S)-carbonsäure (3) und 5,5-Dimethyl-2(S)-(D-galakto-1',2',3',4',5'-pentaacetoxy-pentyl)thiazolidin-4(S)-carbonsäure (8): 11.7 g (30 mmol) Penta-O-acetyl-aldehydo-D-galaktose⁴⁾ (2) werden in 48 ml heißem Wasser gelöst und nach dem Abkühlen auf 40–50°C mit 4.5 g (30 mmol) 3,3-Dimethyl-D-cystein (1) versetzt. Die anfangs angefallene ölige Masse wird beim Stehen über Nacht fest. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über P₂O₅ getrocknet. Nach zweimaliger Umkristallisation des Rohprodukts (14 g, 89 %) aus Essigsäure-ethylester bekommt man 4.20 g (26.8 %) 8 als glänzende Nadeln mit Schmp. 150–151°C und $[\alpha]_D^{25} = -19.5^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform). — IR: 3460, 3280 (NH), 2500 (Zwitterion), 1760 cm⁻¹ (CO).

C₂₁H₃₁NO₁₂S (521.5) Ber. C 48.36 H 5.99 N 2.69 S 6.15 Acetyl 41.3
Gef. C 47.89 H 6.00 N 2.56 S 5.69 Acetyl 41.4

Die Mutterlauge der ersten Umkristallisation wird zur Trockne eingedampft und mit etwa 30 ml Benzol aufgekocht. Das ungelöste 3 wird abgenutscht und zweimal aus Essigsäure-ethylester/Petrolether umkristallisiert. Man erhält 5.28 g (34 %) 3 mit Schmp. 172–174°C. Das vollständig reine Produkt wird durch Umkristallisieren aus heißem Wasser (140 ml/g) gewonnen; Schmp. 177–178°C, $[\alpha]_D^{25} = +81.5^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform). — IR: 3460, 3320, 3220 (NH), 1760 cm⁻¹ (CO).

Gef. C 48.33 H 6.08 S 5.92

5,5-Dimethyl-2(R)-(D-galakto-1',2',3',4',5'-pentaacetoxy-pentyl)thiazolidin-4(S)-carbonsäure-methylester (4): Im Gemisch von 3 ml Chloroform und 4.5 ml Methanol werden 0.52 g (mmol) 3 gelöst und mit etherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach erfolgter Reaktion wird eingedampft und der Rückstand aus Essigsäure-ethylester/Petrolether umkristallisiert. Ausbeute 0.41 g (77 %); Schmp. 129–132°C, $[\alpha]_D^{25} = +77^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform). — IR: 3460, 3340, 3330 (NH), 1750 cm⁻¹ (CO). — MS: $m/e = 535$ (1.1 %, M⁺), 476 (1.0 %), 475 (0.2 %), 416 (0.7 %), 314 (0.1 %), 258 (2.0 %), 216 (2.1 %), 174 (100 %), 142 (1.7 %), 115 (1.9 %), 114 (4.8 %), 43 (35 %).

C₂₂H₃₃NO₁₂S (535.6) Ber. C 49.33 H 6.21 N 2.62 S 5.99
Gef. C 49.60 H 6.08 N 2.63 S 5.99

3-Acetyl-5,5-dimethyl-2(R)-(D-galakto-1',2',3',4',5'-pentaacetoxy-pentyl)thiazolidin-4(S)-carbonsäure (5)

a) 0.52 g (1 mmol) 3 werden in 5 ml absol. Pyridin mit 0.85 ml Essigsäureanhydrid behandelt. Nach 7 h wird die hellbraune Lösung i. Vak. eingedampft und der Rückstand dreimal mit je 6 ml Toluol eingedampft. Der kristalline Stoff wird aus Essigsäure-ethylester/Petrolether umkristallisiert. Ausbeute 0.44 g (78 %); Schmp. 207–208°C, $[\alpha]_D^{25} = 0^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform). C₂₃H₃₃NO₁₃S (563.6) Ber. C 49.01 H 5.90 S 5.69 Gef. C 49.04 H 6.08 S 5.68

b) 0.93 g (3 mmol) 5,5-Dimethyl-2(R)-(D-galakto-1',2',3',4',5'-pentahydroxy-pentyl)thiazolidin-4(S)-carbonsäure (16) werden in 13 ml absol. Pyridin mit 9 ml Essigsäureanhydrid behandelt. Der Ansatz wird nach 7 h weitgehend eingedampft und der Rückstand mit Eis/Wasser verrieben. Nach Zugabe von Chloroform wird die wäßrige Phase abgetrennt und die Chloroformlösung mit gesättigter KHSO₄-Lösung dann mit Wasser durchgeschüttelt. Nach Trocknen über CaCl₂ wird das Chloroform verdampft und die feste Substanz wie bei a)

umkristallisiert. Ausbeute 1.46 g (86%); Schmp. 207–208.5°C, $[\alpha]_D^{25} = +5^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform).

Gef. N 2.42 S 5.70

3-Acetyl-5,5-dimethyl-2(R)-(D-galakto-1',3',4',5'-pentaacetoxyphenyl)thiazolidin-4(S)-carbonsäure-methylester (6): 0.56 g (1 mmol) **5** in 3 ml Methanol werden mit etherischer Diazomethan-Lösung behandelt. Nach Eindampfen, Aufarbeitung und Umkristallisieren aus 2-Propanol gewinnt man 0.38 g (66%) **6** mit Schmp. 201–203°C und $[\alpha]_D^{25} = +7^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform). — IR: 1756 (CO), 1669 cm^{-1} (Amid). — MS: $m/e = 577$ (0.3%, M^+), 546 (1.2%), 518 (0.4%), 517 (0.5%), 476 (0.6%), 475 (0.7%), 416 (0.8%), 415 (0.5%), 300 (1.3%), 258 (2.1%), 254 (0.4%), 216 (74%), 174 (100%), 142 (1.5%), 115 (2.8%), 114 (6.2%), 43 (24%).

$C_{24}H_{35}NO_{13}S$ (577.6) Ber. C 49.90 H 6.11 S 5.55 Gef. C 50.20 H 6.24 S 5.54

5,5-Dimethyl-2(S)-(D-galakto-1',2',3',4',5'-pentaacetoxyphenyl)thiazolidin-4(S)-carbonsäure-methylester (9): 1.04 g (2 mmol) **8** werden wie für **4** mit Diazomethan umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Essigsäure-ethylester gewinnt man 0.80 g (75%) **9** als Prismen mit Schmp. 165–167°C und $[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform). — IR: 3278, 3316 (NH), 1750 cm^{-1} (CO). — MS: $m/e = 535$ (1.7%, M^+), 476 (1.4%), 475 (0.4%), 416 (1.3%), 356 (0.2%), 258 (4.4%), 216 (3.3%), 188 (5.4%), 174 (100%), 142 (2.3%), 115 (1.9%), 114 (4.1%), 43 (22%).

$C_{22}H_{33}NO_{12}S$ (535.6) Ber. C 49.33 H 6.21 N 2.62 S 5.99

Gef. C 49.54 H 6.18 N 2.80 S 5.90

5,5-Dimethyl-2(S)-(D-galakto-pentahydroxyphenyl)thiazolidin-4(S)-carbonsäure-methylester (10)

a) Eine Aufschlammung von 0.54 g (1 mmol) **9** in 14 ml absol. Methanol wird mit 4 Tropfen einer 1 N Natriummethylat-Lösung versetzt und über Nacht geschüttelt. Die klare Lösung wird mit Dowex 50-WX **8** neutralisiert und eingedampft. Aus Ethanol erhält man 0.17 g (52%) **10** mit Schmp. 168–169°C und $[\alpha]_D^{25} = +56.5^\circ$ ($c = 1$, in Wasser).

$C_{12}H_{23}NO_7S$ (325.4) Ber. C 44.29 H 7.12 S 9.85 Gef. C 44.12 H 7.16 S 9.85

b) 0.58 g (1 mmol) **6** werden wie bei a) umgesetzt. Es entsteht **10** in quantitativer Ausbeute; Schmp. 169–171°C, $[\alpha]_D^{25} = +56^\circ$ ($c = 1$, in Wasser).

Gef. S 9.73

c) 5.35 g (10 mmol) **4** werden wie oben umgesetzt. Man erhält 2.49 g (76.5%) **10** mit Schmp. 168–170°C und $[\alpha]_D^{25} = +55.8^\circ$ ($c = 0.8$, in Wasser).

Gef. S 9.90

Die nach a), b) und c) gewonnenen Substanzen gaben miteinander keine Schmp.-Depression.

3-Acetyl-5,5-dimethyl-2(S)-(D-galakto-1',2',3',4',5'-pentaacetoxyphenyl)thiazolidin-4(S)-carbonsäure (11): Die Herstellung aus **8** erfolgt analog der von **5**. Ausbeute 88%; Schmp. 205–206°C, $[\alpha]_D^{25} = -78.5^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform).

$C_{23}H_{33}NO_{13}S$ (563.6) Ber. C 49.01 H 5.90 N 2.49 S 5.69

Gef. C 49.46 H 5.97 N 2.32 S 5.64

3-Acetyl-5,5-dimethyl-2(S)-(D-galakto-1',2',3',4',5'-pentaacetoxyphenyl)thiazolidin-4(S)-carbonsäure-methylester (12)

a) Die Herstellung aus **11** erfolgt analog der von **6**. Ausbeute 74%; Schmp. 114–115°C, $[\alpha]_D^{25} = -78^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform).

$C_{24}H_{35}NO_{13}S$ (577.6) Ber. C 49.90 H 6.11 N 2.43 S 5.55

Gef. C 50.07 H 6.08 N 2.63 S 5.61

b) 0.64 g (2 mmol) **10** werden in 6.4 ml absol. Pyridin gelöst und mit 2 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach Stehen über Nacht wird weitgehend eingedampft und der Rückstand mit Eis/Wasser verrieben. Es wird in Chloroform aufgenommen, mit gesättigter KHSO_4 -Lösung dann mit Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase mit CaCl_2 getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus 2-Propanol erhält man 0.84 g (73 %) **12** mit Schmp. 113–114°C und $[\alpha]_D^{25} = -73^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform). — IR: 1757 (CO), 1669 cm^{-1} (Amid). — MS: $m/e = 577$ (0.02 %, M^+), 564 (0.1 %), 518 (0.2 %), 517 (0.3 %), 476 (1.0 %), 467 (3.8 %), 416 (2.9 %), 415 (4.3 %), 356 (0.9 %), 314 (0.9 %), 312 (2.7 %), 300 (7.9 %), 258 (18 %), 216 (41 %), 174 (100 %), 115 (4.1 %), 114 (9.3 %), 43 (48 %).

Gef. S 5.42

3-Acetyl-5,5-dimethyl-2(S)-(D-galakto-1',2',3',4',5'-pentahydroxypentyl)thiazolidin-4(S)-carbonsäure-methylester (13): 2.89 g (5 mmol) **12** in 40 ml absol. Methanol werden mit 4 Tropfen einer 0.1 N Natriummethylat-Lösung versetzt. Nach 2 h wird die Lösung mit Dowex 50-WX8 entsalzt und zum Sirup eingedampft. Die über P_2O_5 getrocknete Substanz wiegt 1.25 g (68 %); $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$ ($c = 1.65$, in Wasser).

$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{S}$ (367.4) Ber. C 45.76 H 6.86 B 3.81 S 8.73

Gef. C 46.14 H 7.01 N 3.73 S 8.76

3-Acetyl-5,5-dimethyl-2(S)-(D-galakto-1',2',3',4',5'-pentahydroxypentyl)thiazolidin-4(S)-carbonsäure (14): 0.73 g (2 mmol) **13** in 15 ml Wasser werden nach der Zugabe von 2 ml 1 N KOH 70 min stehengelassen. Anschließend wird die Lösung mit Dowex 50-WX8 entsalzt und zur Trockne eingedampft. Die in quantitativer Ausbeute entstandene sirupöse Säure hat einen Drehwert von $[\alpha]_D^{25} = -48^\circ$ ($c = 1.02$, in Wasser)

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_8\text{S}$ (352.4) Ber. N 3.98 S 9.10 Gef. N 4.31 S 8.76

5,5-Dimethyl-2(R)-(D-galakto-1',2',3',4',5'-pentahydroxypentyl)thiazolidin-4(S)-carbonsäure (16): In 2.1 ml mit N_2 -gespültem Wasser werden unter gelindem Erwärmen 0.54 g D-Galaktose (**15**) und 0.45 g **I** (je 3 mmol) gelöst. Nach 4 h wird die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Sirup wird zweimal mit absol. Ethanol eingedampft und das Pulver i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Laut DC ist die Substanz homogen; $[\alpha]_D^{25} = +87^\circ$ ($c = 1$, in Wasser nach 3 min).

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}$ (311.4) Ber. N 4.50 S 10.30 Gef. N 4.68 S 9.48

[20/77]