

213. Helmut Zinner und Wolfgang Fischer: Lactonsäure-ester und Amide der *n*-Zuckersäure

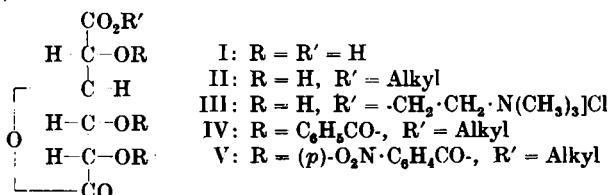
[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Rostock]
(Eingegangen am 12. März 1956)

Beim Verestern der Zuckerlacton-(3.6)-säure mit Alkoholen bleibt der Lactonring erhalten; man gewinnt Zuckerlactonsäure-ester, die als Tribenzoate und Tris-*p*-nitrobenzoate charakterisiert werden. Durch aliphatische und aromatische Amine wird der Lactonring unter Bildung von Zuckersäure-diamiden gesprengt.

Die Zuckersäure bildet zwei isomere γ -Lactonsäuren, eine Lacton-(1.4)- und eine Lacton-(3.6)-säure, deren Strukturen von O. Th. Schmidt und P. Günthert¹⁾ sowie von M. Sutter und T. Reichstein²⁾ aufgeklärt worden sind. Die Zuckerlacton-(3.6)-säure (I) ist sehr beständig und wird in wäßriger Lösung nicht merklich zur zweibasigen Zuckersäure hydrolysiert³⁾.

Die außerordentliche Beständigkeit zeigt sich auch bei der Veresterung. Wir versuchten, aus der Lactonsäure (I) und aus Alkoholen in Gegenwart eines Kationenaustauschers Diester der Zuckersäure zu gewinnen, um dann daraus durch Umesterung Diester von Aminoalkoholen zu synthetisieren, erhielten aber in allen Fällen nur Zuckerlactonsäure-monoester (II). Es sei bemerkt, daß sich die Schleimsäure hier anders verhält; sie bildet, wie G. Drefahl und B. Gross⁴⁾ kürzlich berichteten, unter ähnlichen Bedingungen Schleimsäure-diester.

Zur Darstellung der Zuckerlactonsäure-ester (II) wurde das Lacton mit einem Alkohol, einem aktivierten Kationenaustauscher und Tetrachlorkohlenstoff mehrere Stunden zum Sieden erhitzt, wobei das Wasser in dem ternären Gemisch Wasser-Alkohol-Tetrachlorkohlenstoff über eine Kolonne abdestilliert wurde. Der nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Einengen der Lösung erhaltene Sirup kristallisierte in den meisten Fällen schon nach einigen Stunden. Nach dem Umkristallisieren aus Amylacetat konnten Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl- und Amylester der Zuckerlactonsäure in Ausbeuten von etwa 40 % d. Th. gewonnen werden. Unter etwas abgeänderten Versuchsbedingungen ließ sich auch der Zuckerlactonsäure-monoester des Cholins (III) darstellen.



Obwohl schon die Verbrennungen eindeutige Analysenwerte für die Monoester ergaben, schien es ratsam, weitere Beweise für ihre Struktur zu erbringen. Vom Methylester, der als einzige Verbindung dieser Reihe bereits durch

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 493 [1938]. ²⁾ Helv. chim. Acta 21, 1210 [1938].

³⁾ H. Kiliani, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2344 [1925].

⁴⁾ J. prakt. Chem. 278, 153 [1955].

Methylieren der Lactonsäure mit Diazomethan dargestellt worden war⁵⁾), führten wir eine Methoxylbestimmung durch, die auch eindeutig auf das Vorliegen eines Monoesters hinwies. Zur weiteren Charakterisierung und zur Untermauerung der Struktur wurden die Ester acyliert; die Lactonsäuremonoester müßten drei, Zuckersäure-diester dagegen vier acylierbare Hydroxylgruppen besitzen. Während die Acetylierung nur zu unreinen, sirupösen Produkten führte, lieferte die Benzoylierung des *n*-Propyl- und des Isopropylesters kristallisierte Tribenzoate (IV), und durch Umsetzungen mit *p*-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin konnten aus fast allen Estern gut kristallisierte Tris-*p*-nitrobenzoate (V) gewonnen werden, deren Analyse noch zusätzlich einen sehr charakteristischen Wert für Stickstoff lieferte.

Nach der Veresterung untersuchten wir auch die Einwirkung von aliphatischen und aromatischen Aminen auf die Zuckerlactonsäure. Dabei zeigte es sich, daß der Lactonring unter Bildung von Amiden gesprengt wird.

R. E. Reeves⁵⁾ und M. Bergmann⁶⁾ hatten schon aus der Zuckerlactonsäure durch Behandeln mit wäßrigem Ammoniak in der Kälte zunächst ein Monoamid und dann auch das Diamid der Zuckersäure erhalten. Die Bildung des Diamides ist unter diesen milden Bedingungen sehr überraschend, da allgemein aus einer freien Carboxylgruppe und Ammoniak nur bei höheren Temperaturen eine Säureamidgruppe entsteht. Vielleicht kann die Bildung des Diamides so gedeutet werden, daß zunächst der Lacton-(3.6)-ring mit dem Ammoniak das Monoamid der Zuckersäure ergibt, das dann ein Lacton-(1.4) bildet, welches schließlich mit einem weiteren Mol. Ammoniak das Diamid liefert.

Die primären aliphatischen Amine bildeten mit der Zuckerlactonsäure auch schon in der Kälte Diamide. Diese erhält man auch unter sonst gleichen Bedingungen, wenn an Stelle der Zuckerlactonsäure ein Zuckerlactonsäureester als Ausgangsstoff benutzt wird. Die Bildung der Diamide ist abhängig von der Basizität der eingesetzten Amine, denn mit den schwächer basischen aromatischen Aminen (Anilin, Toluidin, Naphthylamin) erhält man Diamide nur bei Temperaturen über 100°. Das sehr schwach basische Diphenylamin, das *o*- und das *p*-Nitranilin lieferten keine Diamide, während ein solches aber vom etwas stärker basischen *m*-Nitranilin dargestellt werden konnte.

Die Zuckerlactonsäure wurde bisher aus dem sauren Kaliumsalz der Zuckersäure auf einem umständlichen Wege über das Silber- oder Calciumsalz³⁾ gewonnen. Wir konnten die Darstellung der Lactonsäure sehr vereinfachen, indem wir eine Lösung des Kaliumsalzes durch eine Säule eines Kationenaustauschers filtrierten und das Filtrat eindampften. Die so erhaltene, kristallisierte Zuckerlactonsäure war für die Umsetzung mit Alkoholen und Aminen genügend rein, ohne daß sie noch umkristallisiert werden mußte.

⁵⁾ R. E. Reeves, J. Amer. chem. Soc. 61, 664 [1939].

⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 2651 [1921].

Beschreibung der Versuche

D-Zuckerlacton-(3.6)-säure (I): 20 g saures Kaliumsalz der D-Zuckersäure, das durch Oxydation von Stärke mit Salpetersäure nach H. Kiliani³⁾ dargestellt wurde, löst man in 500 ccm heißem Wasser auf. Die abgekühlte Lösung wird langsam durch eine Säule (4 cm Durchmesser, 20 cm Länge) mit aktiviertem⁷⁾ „Wofatit F“ filtriert, die farblose Lösung i. Vak. zu einem dicken Sirup eingedampft, der beim Stehenlassen im Exsiccator über Schwefelsäure nach einigen Tagen zu einer Kristallmasse erstarrt. Dieses Rohprodukt, das in nahezu quantitativer Ausb. erhalten wird, ist für die weiteren Umsetzungen genügend rein. Eine analysenreine Substanz wird in 65-proz. Ausb. erhalten, wenn man 10 g des Rohproduktes mit 20 ccm Aceton verreibt, über Nacht stehen lässt, absaugt, mit wenig Aceton wäscht und über Schwefelsäure trocknet. Kristallpulver, Schmp. 133–135°, $[\alpha]_D^{20} = +40.7^\circ$ (Anfangswert, $c = 2.30$, in Wasser).

D-Zuckerlacton-(3.6)-säure-ester (II): 4.8 g ($1/_{40}$ Mol) D-Zuckerlactonsäure werden mit 60 ccm eines Alkohols, 70 ccm Tetrachlorkohlenstoff und 5 g „Wofatit F“⁸⁾ 8 Std. im Wasserbad erhitzt, so daß langsam $1/_{3}$ der Flüssigkeitsmenge als ternäres Gemisch Wasser-Alkohol-Tetrachlorkohlenstoff über eine Kolonne und absteigenden Kübler abdestilliert. Dann filtriert man vom Ionenaustauscher ab, wäscht mit Methanol nach und engt i. Vak. zum Sirup ein, der beim Stehenlassen im Exsiccator nach einigen Std. kristallisiert. Die Kristallmasse wird durch Waschen mit Äther von anhaftenden Schmieren befreit und aus Amylacetat umkristallisiert.

Die Ester sind gut löslich in Wasser, Alkoholen und Pyridin, löslich in Essigester und Chloroform, schwer löslich in Äther und kaltem Amylacetat. Die einzelnen Verbindungen zeigt Tafel 1.

Tafel 1. D-Zuckerlacton-(3.6)-säure-ester (II)

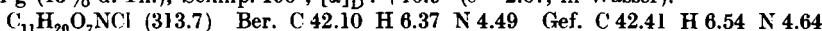
Verbindung	Ausb. in %	Kristall- form	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$ in Wasser	Formel Mol.-Gew.	Analyse		
						C	H	
Methylester ..	69	Würfel	156°	+ 20.3° ($c = 1.54$)	⁵⁾			
Äthylester ..	32	Nadeln	122°	+ 25.5° ($c = 0.97$)	$C_8H_{12}O_7$ (220.1)	Ber. Gef.	43.63 43.78	5.45 5.57
n-Propylester	46	Nadeln	128°	+ 26.0° ($c = 1.88$)	$C_9H_{14}O_7$ (234.2)	Ber. Gef.	46.15 46.23	5.98 5.91
Isopropylester	56	Nadeln	168°	+ 23.2° ($c = 1.87$)	$C_9H_{14}O_7$ (234.2)	Ber. Gef.	46.15 46.17	5.98 6.08
n-Butylester	41	Nadeln	111°	+ 25.6° ($c = 1.43$)	$C_{10}H_{16}O_7$ (248.2)	Ber. Gef.	48.38 48.41	6.45 6.28
Isobutylester	43	Nadeln	140°	+ 24.6° ($c = 1.45$)	$C_{10}H_{16}O_7$ (248.2)	Ber. Gef.	48.38 48.42	6.45 6.67
Isoamylester ..	30	Nadeln	129°	+ 25.6° ($c = 1.63$)	$C_{11}H_{18}O_7$ (262.2)	Ber. Gef.	50.48 50.71	6.87 7.04

D-Zuckerlactonsäure-cholinester-chlorid (III): 4.8 g D-Zuckerlactonsäure (oder $1/_{40}$ Mol eines Zuckerlactonsäure-esters) und 5.0 g Cholinchlorid werden in 100 ccm Chloroform aufgeschlämmt, mit 2 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 10 Std. unter Rückfluß gekocht. Der beim Einengen i. Vak. gewonnene Sirup wird mit 5 ccm Methanol versetzt, das dabei sich sofort abscheidende Kristallpulver abgesaugt,

⁷⁾ Der Kationenaustauscher wird aktiviert, indem man zunächst 100 ccm 10-proz. Salzsäure durch die Wofatiteäule filtriert und dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Filtrates wäscht.

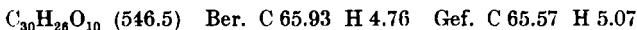
⁸⁾ Der Austauscher wird aktiviert und an der Luft getrocknet.

mehrmals mit Methanol gewaschen und aus Wasser und Aceton umkristallisiert. Ausb. 1.41 g (13% d. Th.), Schmp. 196°, $[\alpha]_D^{20} : +10.9^\circ$ ($c = 2.07$, in Wasser).

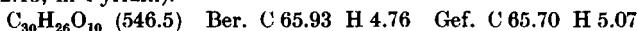


2.4.5-Tribenzoyl-*D*-zuckerlactonsäure-ester (IV)

Isopropylester: 0.47 g ($1/_{500}$ Mol) *D*-Zuckerlactonsäure-isopropylester werden in 6 ccm Pyridin gelöst, tropfenweise mit einer Lösung von 2 ccm Benzoylchlorid in 4 ccm Pyridin versetzt und 8 Stdn. bei 20° aufbewahrt. Der beim Eingießen in Wasser ausfallende Sirup wird mehrmals mit Wasser gewaschen und schließlich mit wenig Methanol verrieben. Das dabei gebildete Kristallpulver wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.47 g (43% d. Th.), Prismen, Schmp. 160°, $[\alpha]_D^{20} : +69.0^\circ$ ($c = 2.25$, in Pyridin).



n-*Propylester*: Aus dem Zuckerlactonsäure-*n*-propylester gewinnt man, wie zuvor beschrieben, 0.33 g (30% d. Th.) reine Substanz, Nadeln, Schmp. 117°, $[\alpha]_D^{20} : +71.2^\circ$ ($c = 2.13$, in Pyridin).



2.4.5-Tris-*p*-nitrobenzoyl-*D*-zuckerlactonsäure-ester (V): $1/_{500}$ Mol eines *D*-Zuckerlactonsäure-esters und 2.0 g *p*-Nitrobenzoylchlorid werden in 12 ccm Pyridin 30 Min. auf 50° erwärmt. Das beim Eingießen in 200 ccm Wasser sich ausscheidende Rohprodukt wird abgesaugt, mit Äther gewaschen, mit Methanol ausgekocht, um das überschüssige Nitrobenzoylchlorid herauszulösen, und aus Aceton umkristallisiert; nur den Isopropyl- und den *n*-Butylester kristallisiert man aus Aceton und Wasser um. Die Verbindungen sind unlöslich in Wasser, Alkoholen, Chloroform, Äther und Benzin, löslich in Aceton, Essigester und Pyridin. Die einzelnen Verbindungen zeigt Tafel 2.

Tafel 2. 2.4.5-Tris-*p*-nitrobenzoyl-*D*-zuckerlactonsäure-ester

Verbindung	Ausb. in %	Kristall- form	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$ in Pyridin	Formel Mol.-Gew.	Analyse		
						C	H	N
<i>n</i> - <i>Propylester</i>	55	Nädel- chen	190°	+53.7° ($c = 1.02$)	$\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{O}_{16}\text{N}_3$ (681.5)	Ber. 52.86	3.37	6.16
						Gef. 52.95	3.47	6.40
<i>Isopropylester</i>	48	Kristall- pulver	204°	+65.5° ($c = 2.44$)	$\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{O}_{16}\text{N}_3$ (681.5)	Ber. 52.86	3.37	6.16
						Gef. 52.99	3.54	6.38
<i>n</i> - <i>Butylester</i>	43	Kristall- pulver	200°	+60.4° ($c = 1.10$)	$\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{O}_{16}\text{N}_3$ (695.5)	Ber. 53.52	3.59	6.04
						Gef. 53.42	3.92	6.38
<i>Isobutylester</i>	43	Nädel- chen	191°	+63.8° ($c = 2.28$)	$\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{O}_{16}\text{N}_3$ (695.5)	Ber. 53.52	3.59	6.04
						Gef. 53.72	3.73	6.39

D-Zuckersäure-diamide

Bis-äthylamid: Eine Lösung von 0.96 g ($1/_{200}$ Mol) Zuckerlactonsäure (oder $1/_{200}$ Mol eines Zuckerlactonsäure-esters) in 6 ccm absol. Äthanol wird unter Eiskühlung mit 1.0 g Äthylamin vermischt und 16 Stdn. bei 0° aufbewahrt. Die dabei beginnende Kristallisation wird durch Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. vervollständigt. Eigenschaften und Analyse der Substanz sind in Tafel 3 angegeben.

Bis-n-propylamid: $1/_{200}$ Mol Lactonsäure oder Lactonester wird mit 1.0 g *n*-Propylamin 30 Min. in einem verschlossenen Kölbchen auf 50° erhitzt. Dann lässt man das überschüssige Amin über Schwefelsäure verdunsten, verreibt den Rückstand mit 4 ccm Wasser und kristallisiert das sich abscheidende Kristallpulver aus Äthanol um. Eigenschaften und Analyse siehe Tafel 3.

Aryl-diamide: $1/_{200}$ Mol Lactonsäure oder Lactonester werden mit $1/_{100}$ Mol eines aromatischen Amins vermischt und 15 Min. im Ölbad auf 130° erhitzt. Nach dem

Abkühlen werden die Reaktionsprodukte mehrmals mit Äther ausgekocht, um Schmieren herauszulösen, und dann umkristallisiert. Die einzelnen Verbindungen zeigt Tafel 3.

Tafel 3. D-Zuckersäure-diamide

Verbindung	Ausb. in %	Kristall- form	Schmp.	$[\alpha]_D^{25}$ in Pyridin ⁹⁾	Formel Mol.-Gew.	Ber.	C	H	N
Bis-äthylamid	29	Blättchen aus Äthanol	172.5°	+12.7° (c = 1.06)	$C_{10}H_{20}O_6N_2$ (264.2)	Ber. 45.45 Gef. 45.43	7.57 7.79	10.60 10.34	
Bis-n-propyl- amid	14	Blättchen aus Äthanol	172°	+10.4° (c = 1.24)	$C_{12}H_{24}O_6N_2$ (292.3)	Ber. 49.31 Gef. 49.54	8.23 8.12	9.59 9.50	
Di-anilid	77	Blättchen aus Äthanol	204°	+25.6° (c = 2.36)	$C_{18}H_{20}O_6N_2$ (360.3)	Ber. 60.02 Gef. 60.33	5.55 5.16	7.77 7.97	
Di-m-toluidid	52	Drusen aus Methanol	186°	+20.7° (c = 1.94)	$C_{20}H_{24}O_6N_2$ (388.4)	Ber. 61.85 Gef. 62.29	6.18 6.44	7.21 6.88	
Di-p-toluidid	73	Blättchen aus Methanol	204.5°	+25.5° (c = 1.26)	$C_{20}H_{24}O_6N_2$ (388.4)	Ber. 61.85 Gef. 61.63	6.18 6.45	7.21 7.28	
Bis-m-nitranilid	49	Pulver aus Pyridin	217.5°	+29.7° (c = 1.52)	$C_{18}H_{18}O_{10}N_4$ (450.3)	Ber. 48.00 Gef. 48.14	4.00 4.01	12.44 12.54	
Bis- α -naphthyl- amid	42	Pulver aus Äthanol	196°	+7.2° (c = 1.98)	$C_{26}H_{24}O_6N_2$ (460.4)	Ber. 67.82 Gef. 68.13	5.21 5.51	6.08 6.32	
Bis- β -naphthyl- amid	59	Pulver aus Pyridin/Wasser	218°	+14.3° (c = 0.71)	$C_{28}H_{24}O_6N_2$ (460.4)	Ber. 67.82 Gef. 67.75	5.21 5.17	6.08 5.88	
Bis-benzylamid	35	Blättchen aus Äthanol	203°	$\pm 0.0^{\circ}$ (c = 1.58)	$C_{20}H_{24}O_6N_2$ (388.4)	Ber. 61.85 Gef. 62.05	6.18 6.31	7.21 7.23	

214. Helmut Zinner und Heinz Brandner: Derivate der Zuckermercaptale, III. Mitteil.¹⁾: Synthesen von D-Lyxose-tetraacetaten aus D-Lyxose-mercaptalen

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Rostock]
(Eingegangen am 12. März 1956)

Die Darstellung der Tetraacetyl- α -D-lyxopyranose wird verbessert, ihre Struktur durch übersichtliche Synthesen aus dem Lyxose-diisopropylmercaptal oder aus dem Benzyl-lyxopyranosid bewiesen. Die reine Tetraacetyl- β -D-lyxopyranose lässt sich aus dem α -Acetat durch Umlagerung mit Zinkchlorid und anschließende Reinigung mit Hilfe einer Craig-Verteilung gewinnen. Aus der 5-Trityl- sowie aus der 5-Acetyl-lyxofuranose kann die Tetraacetyl- α , β -D-lyxofuranose synthetisiert werden, durch eine Verteilung wird daraus die Tetraacetyl- α -D-lyxofuranose isoliert.

Von den Acetaten der D-Lyxose kennt man bisher die sirupöse Tetraacetyl- α -D-lyxose, die von M. L. Wolfrom und F. B. Moody²⁾ aus dem Tetraacetyl-lyxose-diäthylmercaptal durch Abspalten von Mercaptan dargestellt

⁹⁾ Die spezif. Drehungen des Bis-äthylamides und des Bis-n-propylamides wurden nicht in Pyridin, sondern in Wasser gemessen.

¹⁾ II. Mitteil.: H. Zinner, H. Brandner u. G. Rembarz, Chem. Ber. 89, 800 [1956].

²⁾ J. Amer. chem. Soc. 62, 3465 [1940].