

HELMUT ZINNER, ECKARD WITTENBURG
und GERHARD REMBARZ

Die Kondensation von 2.3;4.5-Diisopropyliden-*al-D*-arabinose mit Verbindungen, die aktive Methylengruppen enthalten

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Rostock
(Eingegangen am 24. März 1959)

Durch Knoevenagel-Kondensation von 2.3;4.5-Diisopropyliden-*al-D*-arabinose mit Acetessigester, Malonester, Cyanessigester und Benzoylaceton werden Zuckerderivate mit verlängerter und verzweigter Kohlenstoffkette gewonnen, die teilweise mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert werden.

Nach E. KNOEVENAGEL¹⁾ lassen sich bekanntlich Aldehyde mit Verbindungen, die aktive Methylengruppen enthalten, bei Gegenwart von Aminen kondensieren. Unter Abspaltung von Wasser entstehen dabei ungesättigte Verbindungen. Diese Reaktion lässt sich mit freien Aldosen allgemein nicht durchführen. Beim Behandeln von Aldosen mit Acetessigester findet eine anders verlaufende Kondensation statt, wobei unter Austritt von 2 Moll. Wasser ein Furanderivat, aus der Glucose speziell der 2-[*D*-arabo-Tetrahydroxy-butyl]-5-methyl-furan-carbonsäure-(4)-äthylester entsteht²⁾. Hier ist also nicht nur die Sauerstoffgruppierung am C-Atom 1, sondern auch die Hydroxylgruppe am C-Atom 2 der Glucose in Reaktion getreten. Die Knoevenagel-Kondensation müsste aber mit Aldosederivaten möglich sein, die eine freie Aldehydgruppe besitzen und in denen die Hydroxylgruppen blockiert sind. Einen Hinweis dafür gibt die Untersuchung von P. E. PAPADAKIS³⁾, der *al*-Zuckerderivate mit Acetondicarbonsäure-diäthylester kondensierte.

In der Absicht, die Kohlenstoffkette von Zuckern zu verlängern und Zucker mit verzweigter Kohlenstoffkette zu synthetisieren, untersuchten wir die Knoevenagel-Kondensation von 2.3;4.5-Diisopropyliden-*al-D*-arabinose (I) mit Acetessigester, Malonsäure-diäthylester, Cyanessigester, Benzoylaceton und Acetylaceton. Die besten Ergebnisse werden dabei erhalten, wenn man die Reaktionskomponenten in Toluol löst, mit einigen Tropfen Diäthylamin versetzt und die Lösung einige Tage bei 0° stehen lässt. Die Lösung trübt sich dabei durch ausgeschiedenes Wasser, welches sich schließlich in Tropfen am Boden des Gefäßes absetzt. Die Lösung wird dann i.Vak. eingedampft, der sirupöse Rückstand i. Hochvak. destilliert.

Sehr glatt und in guter Ausbeute verläuft die Reaktion mit Acetessigester unter Bildung von 1-Acetyl-1-carbäthoxy-3.4;5.6-diisopropyliden-*D*-arabo-hexose-en-(1) (II). Die Verbindung wird nach der Hochvakuumdestillation als reiner, dünner Sirup erhalten.

Die Kondensation mit Malonester ergibt das 1.1-Dicarbäthoxy-3.4;5.6-diisopropyliden-*D*-arabo-hexose-en-(1) (III). Die Ausbeute an reiner Substanz beträgt hier nur

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 2585 [1898].

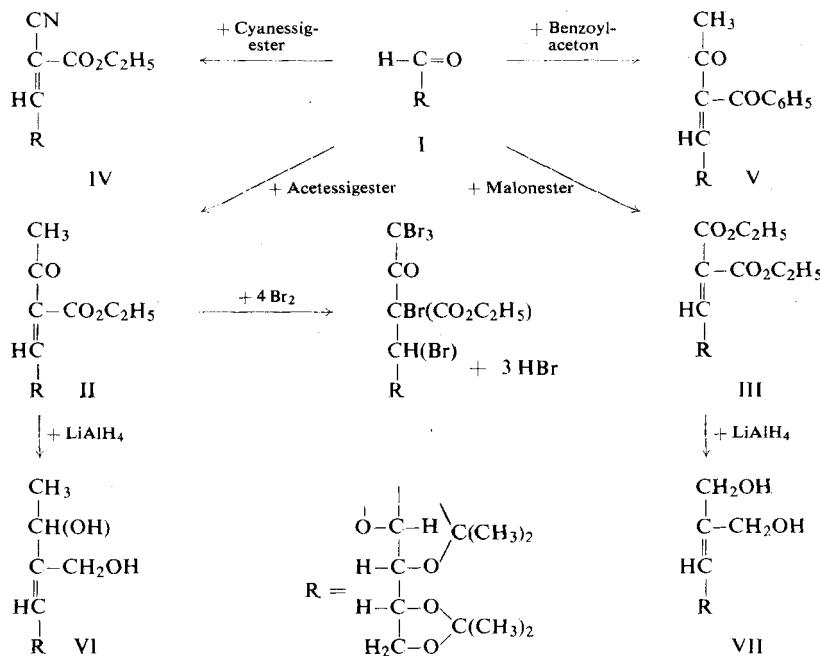
²⁾ F. G. GONZÁLEZ, Advances Carbohydrate Chem. Vol. **11**, 97 [1956].

³⁾ J. org. Chemistry **20**, 630 [1955].

22% d. Th., weil sich die Verbindung durch Hochvakuumdestillation nur schwer von nicht umgesetztem Malonsäure-diäthylester trennen läßt. Auch I. VOGEL⁴⁾ wies darauf hin, daß Alkylidenmalonester-Derivate Malonester sehr fest halten.

Mit Cyanessigester gewinnt man das 1-Carbäthoxy-1-cyan-3,4;5,6-diisopropyliden-D-arabo-hexose-en-(1) (IV) und mit Benzoylaceton das 1-Acetyl-1-benzoyl-3,4;5,6-diisopropyliden-D-arabo-hexose-en-(1) (V) als sirupöse Verbindungen.

Uneinheitlich verläuft die Kondensation von Diisopropyliden-*al*-arabinose mit Acetylacetone. Das gewonnene Rohprodukt kristallisiert teilweise beim Stehenlassen. Die pyramidenförmigen Kristalle schmelzen bei 133° und zeigen eine spezif. Drehung von -147.6° in Chloroform. Nach dem Analysenergebnis scheinen hier 2 Moll. Acetylacetone mit 1 Mol. des *al*-Zuckers reagiert zu haben. Die sirupösen Anteile des Rohproduktes lassen sich i. Hochvak. destillieren, man erhält eine sirupöse Verbindung der spezif. Drehung -7.7° in Chloroform. Die Verbindung ist wahrscheinlich ein Kondensationsprodukt aus 1 Mol. Acetylacetone mit 1 Mol. *al*-Zucker. Die Konstitution beider Verbindungen wird noch untersucht.



In den Kondensationsprodukten II-V lässt sich die C=C-Doppelbindung durch Anlagern von Brom nachweisen. Bei der Verbindung III untersuchten wir die Anlagerung quantitativ. Dabei werden in guter Übereinstimmung mit der Theorie 0.98 Moläquivalente Brom verbraucht. Bei der Verbindung II tritt neben der Anlagerung von Brom an die Doppelbindung zusätzlich in der Methylgruppe eine Substitution der Wasserstoffatome durch Brom ein. Die Verbindung verbraucht 3.98 Moll. Brom (theoret. 4 Moll.), dabei werden 3.12 Moll. Bromwasserstoff (theoret. 3 Moll.) gebildet.

⁴⁾ J. chem. Soc. [London] 1927, 1985.

Die Kondensationsprodukte mit Acetessigester (II) und Malonester (III) reduzierten wir in ätherischer Lösung mit Lithiumaluminiumhydrid. Erwartungsgemäß werden dabei die Keto- und die Estergruppen reduziert, die Doppelbindung bleibt erhalten. Aus II erhält man so nach einer Reinigung durch Hochvakuumdestillation das 1-Desoxy-3-hydroxymethyl-5.6;7.8-diisopropyliden-*D*-arabo-octit-en-(3) (VI) und aus III das 2-Hydroxymethyl-4.5;6.7-diisopropyliden-*D*-arabo-heptit-en-(2) (VII). Die beiden Verbindungen sind Sirupe und entfärben zugesetzte Bromlösung spontan. VI ist sehr wahrscheinlich ein Gemisch aus zwei Diastereomeren.

Die für die Kondensation benötigte 2.3;4.5-Diisopropyliden-*al*-*D*-arabinose stellten wir aus dem 2.3;4.5-Diisopropyliden-*D*-arabinose-diäthylmercaptal⁵⁾ durch Abspalten von Mercaptan mit Quecksilber(II)-chlorid dar. Hierfür konnten wir bekannte Darstellungsverfahren^{5,6)} verbessern, was im Versuchsteil angegeben ist.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2.3;4.5-Diisopropyliden-*D*-arabinose-diäthylmercaptal: In 200 ccm reines, wasserfreies Aceton werden unter Eiskühlung 3 ccm konz. Schwefelsäure und dann 20 g *D*-Arabinose-diäthylmercaptal eingetragen. Man schüttelt etwa 10 Min., bis völlige Lösung eingetreten ist, lässt 16 Stdn. bei 20° stehen, neutralisiert mit gepulvertem, wasserfreiem Natriumcarbonat, filtriert die anorganischen Salze ab, wäscht mit Aceton nach und schüttelt das Filtrat 24 Stdn. mit 10 g wasserfreiem Kupfersulfat bei 20°. Nach dem Abfiltrieren des Kupfersulfates wird i. Vak. bei 20° Badtemp. zu einem Sirup eingedampft, der bei 10⁻⁴ Torr und 95–100° Badtemp. destilliert wird. Ausb. 24.0 g (91 % d. Th.), Sirup, n_D^{20} : 1.4927, $[\alpha]_D^{19}$: +83.0° (c = 3.43, in Methanol).

2.3;4.5-Diisopropyliden-*al*-*D*-arabinose (I): 13.4 g (0.04 Mol) 2.3;4.5-Diisopropyliden-*D*-arabinose-diäthylmercaptal werden in 120 ccm Aceton mit 10 ccm Wasser, 20 g gelbem Quecksilberoxyd und 20 g Quecksilber(II)-chlorid 3 Stdn. bei 30°, 1 Stde. bei 50° und 1 Stde. unter Rückfluß gerührt. Der nach dem üblichen Aufarbeiten⁷⁾ des Ansatzes erhaltene rohe Sirup wird bei 10⁻⁴ Torr und 70–80° Badtemp. destilliert. Ausb. 6.22 g (68 % d. Th.), dünner Sirup, der sich bei längerem Stehenlassen polymerisiert, n_D^{20} : 1.4453, $[\alpha]_D^{20}$: -16.1° (c = 4.51, in Chloroform). Lit.⁸⁾: n_D^{16} : 1.4480, $[\alpha]_D^{17}$: -17.1° (c = 7.6, in Chloroform).

p-Nitrophenylhydrazone: Ausb. 60 % d. Th., gelbe Nadeln aus Äthanol/Wasser (2:3), Schmp. 133–134°, $[\alpha]_D^{16}$: -13.0° (c = 1.01, in Chloroform).

$C_{17}H_{23}N_3O_6$ (365.4) Ber. C 55.88 H 6.35 N 11.50 Gef. C 56.30 H 6.11 N 11.34

1-Acetyl-1-carbäthoxy-3.4;5.6-diisopropyliden-*D*-arabo-hexose-en-(1) (II): Eine Lösung von 2.3 g (0.01 Mol) I, 1.33 g (0.01 Mol) Acetessigester und 3 Tropfen Diäthylamin in 50 ccm Toluol wird 7 Tage bei 0° aufbewahrt, wobei sich etwas Wasser absetzt. Dann dampft man die Toluolschicht i. Vak. bei 40° Badtemp. zu einem Sirup ein, der i. Hochvak. destilliert wird. Der Vorlauf besteht aus überschüssigem Acetessigester und Lösungsmittelresten, die Hauptmenge destilliert bei 5·10⁻⁴ Torr und 105–115° Badtemp. über. Ausb. 2.53 g (74 % d. Th.), hellgelbes Öl, n_D^{20} : 1.4640, $[\alpha]_D^{19}$: +24.2° (c = 2.92, in Methanol).

$C_{17}H_{26}O_7$ (342.4) Ber. C 59.63 H 7.65 Gef. C 59.51 H 7.83

⁵⁾ H. ZINNER, G. REMBARZ und H.-P. KLÖCKING, Chem. Ber. **90**, 2688 [1957].

⁶⁾ K. GÄTZI und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta **21**, 914 [1938].

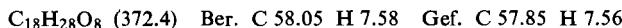
⁷⁾ H. ZINNER, H. BRANDNER und G. REMBARZ, Chem. Ber. **89**, 800 [1956].

⁸⁾ E. J. BOURNE, G. P. MCSWEENEY, M. STACEY und L. F. WIGGINS, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1408.

Umsetzung mit Brom: 92.5 mg der Verbindung werden in 5 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 5.00 ccm einer $n/3$ Bromlösung in Tetrachlorkohlenstoff versetzt und 8 Stdn. im Dunkeln aufbewahrt. Dann gibt man 100 ccm Wasser und 0.5 g Kaliumjodid hinzu und titriert das ausgeschiedene Jod mit $n/10$ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bis zur Entfärbung der Tetrachlorkohlenstoffschicht. Es wird ein Verbrauch von 3.98 Moläquivalenten Brom ermittelt.

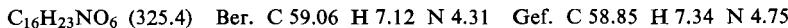
Zur Bestimmung der Bromwasserstoffsäure versetzt man die austitrierte Lösung mit 0.5 g Kaliumjodat und titriert das ausgeschiedene Jod mit $n/10$ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Dabei werden 3.12 Moläquivalente Bromwasserstoff gefunden.

1.1-Dicarbäthoxy-3.4;5.6-diisopropyliden-D-arabo-hexose-en-(1) (III) wird mit 1.6 g (0.01 Mol) *Malonsäure-diäthylester* wie zuvor dargestellt. Das sirupöse Rohprodukt wird durch zweimalige Destillation bei 10^{-4} Torr und 115° Badtemp. gereinigt. Ausb. 0.82 g (22 % d. Th.), hellgelber Sirup, n_D^{20} : 1.4706, $[\alpha]_D^{15}$: +9.3° ($c = 2.94$, in Methanol).

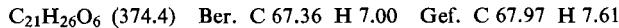


Umsetzung mit Brom: 102.0 mg Substanz verbrauchen 41.8 mg (0.98 Moläquivalente) Brom.

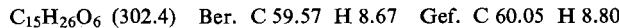
1-Carbäthoxy-1-cyan-3.4;5.6-diisopropyliden-D-arabo-hexose-en-(1) (IV) wird mit 1.15 g (0.01 Mol) *Cyanessigsäure-äthylester* wie oben dargestellt. Man läßt jedoch nur 2 Stdn. bei 0° stehen, dampft dann die gelbrote Lösung i. Vak. bei 30° Badtemp. ein und destilliert den Rückstand bei 10^{-4} Torr und $130-135^\circ$ Badtemperatur; Ausb. 1.74 g (54 % d. Th.), gelber Sirup, n_D^{20} : 1.4680, $[\alpha]_D^{19}$: +18.9° ($c = 3.41$, in Methanol).



1-Acetyl-1-benzoyl-3.4;5.6-diisopropyliden-D-arabo-hexose-en-(1) (V) gewinnt man mit 1.62 g (0.01 Mol) *Benzoylaceton*, wie oben angegeben. Das Rohprodukt destilliert man bei 10^{-4} Torr und $160-165^\circ$ Badtemperatur. Ausb. 1.27 g (34 % d. Th.), gelber Sirup, n_D^{20} : 1.5250, $[\alpha]_D^{16}$: +19.7° ($c = 2.05$, in Methanol). Die Verbindung ist nicht ganz rein.



I-Desoxy-3-hydroxymethyl-5.6;7.8-diisopropyliden-D-arabo-octit-en-(3) (VI): In einem Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen ist, werden zunächst 0.8 g gepulvertes LiAlH_4 in 50 ccm Äther einige Min. gekocht. Dann läßt man unter Rühren eine Lösung von 3.42 g (0.01 Mol) *II* in 25 ccm Äther so schnell zutropfen, daß der Äther im Sieden bleibt, erwärmt noch 3 Stdn. unter Rückfluß, destilliert den Äther ab und gibt zu dem Rückstand 75 ccm Chloroform, wobei das überschüssige LiAlH_4 verbraucht wird. Nun gibt man 50 ccm kalt gesättigte Seignettesalzlösung hinzu, schüttelt 20 Min. gut durch, zentrifugiert die entstandene Emulsion, trennt die Chloroformschicht ab, extrahiert die wäßr. Phase dreimal mit je 20 ccm Chloroform, trocknet die vereinigten Chloroformlösungen über Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und destilliert den Rückstand bei $5 \cdot 10^{-4}$ Torr und $120-125^\circ$ Badtemperatur. Ausb. 1.43 g (47 % d. Th.), gelblicher Sirup, n_D^{20} : 1.4742, $[\alpha]_D^{17}$: +10.2° ($c = 3.96$, in Chloroform).



2-Hydroxymethyl-4.5;6.7-diisopropyliden-D-arabo-hepit-en-(2) (VII) wird mit 3.72 g (0.01 Mol) *III* wie zuvor dargestellt. Der rohe Sirup wird durch Destillation bei $5 \cdot 10^{-4}$ Torr und $100-105^\circ$ Badtemperatur gereinigt. Ausb. 0.5 g (17 % d. Th.), farbloser Sirup, n_D^{20} : 1.4573, $[\alpha]_D^{15}$: +16.0° ($c = 1.73$, in Chloroform).

