

REZSŐ BOGNÁR, ISTVÁN FARKAS, ILONA F. SZABÓ  
und GIZELLA D. SZABÓ

**Darstellung und Reaktionen von Zuckersäure-Derivaten**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Debrecen, Ungarn

(Eingegangen am 6. September 1962)

Vollacetylierte Onsäuren bzw. Zuckersäuren geben mit *asymm.* Dichlordimethyläther Säurechloride, die mit aromatischen Aminen in guter Ausbeute die entsprechenden Anilide liefern. Die vollacetylierten Säurechloride können mit Hilfe von  $\text{NaN}_3$  in kristalline Säureazide umgewandelt werden. Pentaacetylgluconsäureazid läßt sich über sein Benzylurethan-Derivat zu D-Arabinose abbauen.

Die für die Darstellung von vollacetylierten Onsäure- bzw. Zuckersäurechloriden früher ausgearbeitete neue Methode<sup>1)</sup> ermöglicht — von diesen reaktionsfähigen und leichter zugänglichen Säurechloriden ausgehend — die Synthese weiterer Säurederivate und die eingehende Prüfung ihrer Reaktionen.

Pentaacetylgalakton- bzw. Octaacetylcellobionsäurechlorid wurden nach dem früher angegebenen Verfahren<sup>1)</sup> mit Hilfe von *asymm.* Dichlordimethyläther dargestellt; für die Synthese von Tetraacetylschleimsäuredichlorid ist es vorteilhaft, frisch geschmolzenes Zinkchlorid als Katalysator anzuwenden. Die Reaktionsbedingungen der Umsetzungen und die Eigenschaften der einzelnen Säurechloride enthält Tab. 1. Auch unsere neueren Versuche zeigen, daß die Anwendung von *asymm.* Dichlordimethyläther gegenüber den üblichen Chlorierungsmitteln ( $\text{SOCl}_2$ , Phosphorhalogenide<sup>2-4)</sup>) Vorteile bietet, wie kurze Reaktionszeit und sehr leichte Aufarbeitung des Reaktionsgemisches.

Bei der Umsetzung von acetylierten Säurechloriden mit  $\text{NaN}_3$  in eiskalter, wäßriger Acetonlösung bilden sich in guten Ausbeuten die acetylierten Säureazide, die als kristalline Verbindungen mit Ausnahme von Tetraacetylschleimsäurediazid<sup>4)</sup> bisher unbekannt waren (s. Tab. 2).

Nach Angaben der Literatur<sup>5)</sup> können die präparativ leicht zugänglichen Onsäurehydrazide für die Darstellung der acetylfreien, kristallinen Onsäureazide nicht angewandt werden. Gluconylpeptide wurden, ausgehend von Säurehydraziden, nach der „Azid-Methode“<sup>6)</sup> dargestellt; auf diesem Wege hat man aber unseres Wissens keine Säureazide als reine, kristalline Derivate dargestellt.

Die acetylierten Säurechloride sind gute Acylierungsmittel für primäre aromatische Amine. Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen (s. Tab. 3 und Versuchsteil) wurden Anilin und Sulfanilamid als Modellverbindungen mit 70–80-proz. Ausbeute acyliert. Mit der schon lange bekannten Methode — Umsetzung von Onsäurelacton

<sup>1)</sup> H. GROSS und I. FARKAS, Chem. Ber. **93**, 95 [1960].

<sup>2)</sup> R. T. MAJOR und E. W. COOK, J. Amer. chem. Soc. **58**, 2477 [1936].

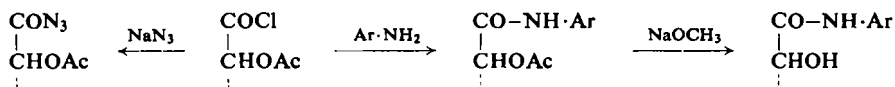
<sup>3)</sup> M. L. WOLFROM, R. L. BROWN und E. F. EVANS, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1023 [1943].

<sup>4)</sup> O. DIELS und F. LÖFLUND, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 2351 [1914]; St. S. BROWN und G. M. TIMMIS, J. chem. Soc. [London] **1961**, 3656.

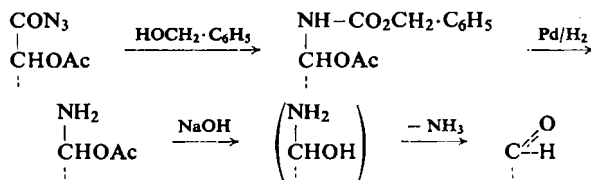
<sup>5)</sup> R. A. WEERMAN, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **37**, 52 [1917].

<sup>6)</sup> F. MICHEL, J. POLYMER Sci. **12**, 577 [1954].

mit Amin<sup>7,8)</sup> — sind die Ausbeuten niedriger. Mit Pentaacetylglucon- bzw. -galakturonsäureazid wurde nur Anilin in befriedigenden Ausbeuten acyliert. Die genannten acetylierten Anilide wurden mit der Ausnahme des Cellobionsäure-Derivates nach der ZEMPLÉNSchen Methode in Ausbeuten von 70–80% d. Th. zu den acetylfreien, kristallinen Aniliden verseift.



Mit Pentaacetylgluconsäureazid haben wir weitere Umsetzungen durchgeführt. Die Verbindung gibt, mit absol. Äthanol gekocht, ein kristallines Äthylurethan-Derivat, womit ihre Struktur bewiesen wurde. Das ähnlich gewonnene, sirupöse Benzylurethan haben wir — ohne Reindarstellung der Zwischenprodukte — durch Hydrogenolyse<sup>9)</sup> und nachfolgende Verseifung, wenn auch mit niedriger Ausbeute (14% d. Th.), zu D-Arabinose abgebaut und als Phenyllosazon identifiziert.



Damit haben wir den modifizierten CURTIUSSchen Abbau in der Zuckerreihe erstmals verwirklicht.

Octaacetylcellobionsäure wurde aus dem acetylierten Amid<sup>10)</sup> nach dem Verfahren von CH. D. HURD und J. C. SOWDEN<sup>11)</sup> dargestellt.

Den Herren Prof. Dr. ALFRED RIECHE und Dr. HANS GROSS (Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin) — die uns eine größere Menge *asymm.* Dichlordimethyläther zur Verfügung stellten — sprechen wir unseren besten Dank aus.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

**Octaacetylcellobionsäure:** 7 g Octaacetylcellobionsäureamid<sup>10)</sup> werden in 35 ccm Eisessig gelöst und unter Eiskühlung mit trockenem N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> gesättigt, bis die Lösung eine dauernde tiefgrüne Farbe zeigt. Sodann hält man in geschlossenem Gefäß 4½ Stdn. auf Raumtemperatur und arbeitet nach der Methode von CH. D. HURD und J. C. SOWDEN auf<sup>11)</sup>. Das ölige Produkt scheidet sich aus Chloroform/Petroläther in schönen Plättchen aus. Ausb. 4.7 g (67% d. Th.), Schmp. 138°; [α]<sub>D</sub>: +8.9° (c = 1.76 in Chlf.).

C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>20</sub> (694.5) Ber. C 48.60 H 5.52 Acetyl 49.7 Gef. C 47.60 H 5.62 Acetyl 50.5

*Darstellung von acetylierten Säurechloriden (Tab. 1)*

**Methode A:** 1 g vollacetylierte Onsäure wird mit 1 ccm *asymm.* Dichlordimethyläther auf dem Wasserbad eine Stde. erhitzt, die klare Lösung sodann i. Vak. eingedampft und der sirupöse Rückstand aus Äther/Petroläther umkristallisiert.

<sup>7)</sup> E. FISCHER und F. PASSMORE, Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, 2736 [1889].

<sup>8)</sup> C. L. MEHLTRETTER, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2133 [1947].

<sup>9)</sup> M. BERGMANN und L. ZERVAS, Ber. deutsch. chem. Ges. **65**, 1192 [1932].

<sup>10)</sup> G. ZEMPLÉN, Ber. deutsch. chem. Ges. **59**, 1259 [1926].

<sup>11)</sup> CH. D. HURD und J. C. SOWDEN, J. Amer. chem. Soc. **60**, 236 [1938].

**Methode B:** 1 g *Tetraacetylschleimsäure* wird mit 2 ccm *asymm. Dichlordimethyläther* und mit einer Spur frisch geschmolzenen Zinkchlorids eine Stde. auf siedendem Wasserbad unter häufigem Schütteln erhitzt. Das inhomogene Reaktionsgemisch wird dann i. Vak. bei 50° eingedampft und der Rückstand aus 20 ccm Benzol umkristallisiert.

Tab. 1. Mit *asymm. Dichlordimethyläther* hergestellte acetylierte Zuckersäurechloride

Präparat	Aufarbeitungs- methode	Ausb. % d. Th.	Schmp.; $[\alpha]_D$	Analyse
Pentaacetyl-D-galaktonsäurechlorid	A	92	80°; +3.4° ( $c=3$ , in Chlf.) (Lit. <sup>3</sup> ): 80–81°; +3°)	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ClO <sub>11</sub> (424.8) Ber. Cl 8.35 Gef. Cl 8.15
Octaacetylcellobionsäurechlorid	A	92.7	115°; +2.1° ( $c=2.4$ , in Chlf.)	C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> ClO <sub>19</sub> (713) Ber. Cl 4.97 Gef. Cl 4.62
Tetraacetyl-schleimsäure-dichlorid	B	75	178–179° (Lit. <sup>4</sup> ): 177–178°)	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>10</sub> (415.2) Ber. Cl 17.08 Gef. Cl 17.10

*Darstellung der acetylierten Onsäureazide (Tab. 2)*

1 g *Säurechlorid* wird, in 10 ccm eiskaltem Aceton gelöst, mit überschüss. *Natriumazid* (0.3–0.4 g in 2 ccm Wasser) versetzt. Nach 1/2 stdg. Stehenlassen in Eiswasser wird durch Wasserzusatz ausgefällt und durch Umlösen aus Aceton/Wasser gereinigt. Die schön kristallinen *Azide* zeigen, im Exsikkator über KOH getrocknet, auch nach mehreren Tagen keine wesentliche Zersetzung.

Tab. 2. Acetylierte Onsäureazide

Präparat	Ausb. % d. Th.	Schmp.; $[\alpha]_D$	Analyse
Pentaacetyl-D-gluconsäureazid *)	72.7	89°; +17° ( $c=1.71$ , in Chlf.)	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub> (431.4) Ber. N 9.74 Gef. N 9.56
Pentaacetyl-D-galaktonsäureazid	87	104–105°; +2.6° ( $c=1.95$ , in Aceton)	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub> (431.4) Ber. N 9.74 Gef. N 9.65
Octaacetylcellobionsäureazid	63.7	112°; +12.9° ( $c=1.32$ , in Chlf.)	C <sub>28</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>19</sub> (719.6) Ber. N 5.84 Gef. N 5.96

\*) Gibt ein kristallines Äthylurethan.

*N-[D-gluco-Pentaacetoxypentyl]-äthylurethan:* 0.72 g *Pentaacetyl-D-gluconsäureazid* kocht man mit 20 ccm absol. *Äthanol* 3 Stdn., dampft i. Vak. bis auf 4 ccm ein und versetzt vorsichtig mit Wasser. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus wäBr. *Äthanol* umkristallisiert. Ausb. 0.4 g (53.4% d. Th.), Schmp. 117–118°;  $[\alpha]_D$ : +27.2° ( $c=1$ , in Chlf.).

C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>12</sub> (449.5) Ber. N 3.12 Gef. N 3.21

Andere Azide gaben nur sirupöse Urethane.

*Darstellung der Anilide aus den acetylierten Säurechloriden (s. Tab. 3)*

**Methode A:** 1 g *Säurechlorid* wird, in 4 ccm absol. Chloroform gelöst, mit überschüss. *Anilin* (1 ccm) versetzt. Nach einer Stde. wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 1-proz. Salzsäure verrieben, danach abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus wäBr. *Äthanol* umkristallisiert.

Tab. 3. Aus acetylierten Onsärechloriden hergestellte Anilide

Acetyliertes Produkt				Entacetyliertes Produkt		
Präparat	Ausb. Aufarbeitungs- % d. Th. methode	Schmp.; $[\alpha]_D$	Analyse	Ausb. % d. Th.	Schmp.; $[\alpha]_D$ *)	Analyse
1. Pentaacetyl-D-gluconsäure-anilid	75.7 A	156°; +38.6° (c=1.5, in Chlf.)	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>11</sub> (481.4) Ber. N 2.84 Acetyl 44.7 Gef. N 3.01 Acetyl 46.1	73	171°; +51.3° (c=1.13) (Lit. 7): 171°; +50.6°)	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub> (271.3) Ber. N 5.16 Gef. N 5.24
2. Pentaacetyl-D-gluconsäure-[4-aminosulfonyl-anilid]	69.6 B	149°; +21.5° (c=1.5, in Aceton)	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>13</sub> S (560.5) Ber. N 5.00 Acetyl 38.4 Gef. N 5.04 Acetyl 37.8	90.5	198°; +46.8° (c=1) (Lit. 8): 199—200°; +45.2°)	Keine Schmp. — Depression mit authent. Präparat
3. Pentaacetyl-D-galaktosäure-anilid	79.3 A	172—173°; +65.2° (c=0.9, in Chlf.)	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>11</sub> (481.4) Ber. N 2.84 Acetyl 44.7 Gef. N 3.04 Acetyl 46.2	81.4	209°; +58° (c=0.4) (Lit. 12): +62.6°)	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>6</sub> (271.3) Ber. N 5.16 Gef. N 5.13
4. Pentaacetyl-D-galaktosäure-[4-aminosulfonyl-anilid]	87.6 B	196—197°; +32.8° (c=1.3, in Aceton)	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>13</sub> S (560.5) Ber. N 5.00 Gef. N 5.05	75.2	221°; +52.8° (c=1.44, in 0.1 n NaOH)	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S (350.3) Ber. N 8.0 Gef. N 8.2
5. Octaacetyl-cellobionsäure-anilid	83.9 A	154°; +43.7° (c=0.8, in Chlf.)	C <sub>34</sub> H <sub>43</sub> NO <sub>19</sub> (769.7) Ber. N 1.82 Acetyl 44.7 Gef. N 2.15 Acetyl 42.5	siropös		
6. Octaacetyl-cellobionsäure-[4-aminosulfonyl-anilid]	84.5 B	126—128°; +17.4° (c=1, in Chlf.)	C <sub>34</sub> H <sub>44</sub> N <sub>2</sub> O <sub>21</sub> S (848.8) Ber. N 3.30 Acetyl 40.6 Gef. N 3.27 Acetyl 37.6	siropös		
7. Tetraacetyl-schleimsäure-dianilid	67.5 A	Um 300° (Zers.)	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> (508.5) Ber. N 5.51 Acetyl 33.9 Gef. N 5.48 Acetyl 31.5	81.9	248—249°	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (360.3) Ber. N 7.77 Gef. N 7.76
8. Tetraacetyl-schleimsäure-bis-[4-aminosulfonyl-anilid]	69.5 C	300—302° (Zers.)	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>14</sub> S <sub>2</sub> (686.5) Ber. N 8.16 Acetyl 25.1 Gef. N 8.05 Acetyl 26.2	82	259°	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub> (518.5) Ber. N 10.80 Gef. N 10.20

\*) Sämtliche Drehwerte in Wasser bestimmt.

12) E. KOHN, Monatsh. Chem. 16, 342 [1895]; C. 1895 II, 85.

Substanz 7. der Tab. 3 ist unlöslich in den üblichen Lösungsmitteln, kristallisiert aber beim Kochen mit Methanol.

*Methode B:* Das *Säurechlorid* wird in Acetonlösung mit 2 Äquivv. *Sulfanilamid* (in Aceton gelöst) versetzt. Nach einer Stde. wird vom ausgeschiedenen Sulfanilamid-hydrochlorid durch Absaugen getrennt, die Lösung i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Wasser verrieben, abgesaugt und aus wäßr. Äthanol umkristallisiert.

*Methode C:* Das *Säurechlorid* wird mit der ber. Menge *Sulfanilamid* in Acetonlösung in Anwesenheit von Pyridin versetzt. Am andern Morgen werden die schön ausgebildeten Kristalle abgesaugt und aus einer größeren Menge Aceton umkristallisiert.

#### *Verseifung der acetylierten Anilide*

Zu der warmen Lösung von 1 g *Pentaacetat* in 3–4 ccm absol. Methanol gibt man 0.3 ccm — bei Sulfanilamidderivaten die doppelte Menge — methanol. *n* Natriummethylatlösung und beläßt das Gemisch eine Nacht im Eisschrank. Danach wird mit Eisessig schwach angesäuert, abgesaugt und mit Äther gewaschen. Zum Umkristallisieren löst man das Rohprodukt in der nötigen Menge heißem Wasser und versetzt mit Äthanol. Die in Wasser schwerer löslichen Sulfanilamidderivate werden aus heißem Wasser umkristallisiert.

#### *Verseifung der Schleimsäure-Derivate*

0.5 g *Tetraacetat* (Substanzen 7. und 8. der Tab. 3) suspendiert man in 25 ccm heißem absol. Methanol, versetzt mit 0.5 ccm absol. methanol. *n* Natriummethylatlösung und schüttelt 24 Stdn. auf der Maschine. Sodann wird schwach angesäuert und i. Vak. eingedampft. Beim Kochen mit Wasser kristallisiert das Rohprodukt in beiden Fällen aus.

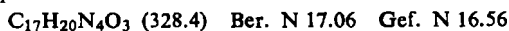
#### *Acylierung mit den acetylierten Onsäureaziden*

Der Lösung von 0.5 g *Pentaacetyl-glucon-* bzw. *-galaktonsäureazid* in 10 ccm eiskaltem Äthylacetat setzt man 0.5 ccm *Anilin* zu. Nach 3stdg. Köhlen wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit 1-proz. Salzsäure zerrieben, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus wäßr. Äthanol umkristallisiert. Ausbeuten 69% bzw. 73% d. Th. Die Substanzen sind identisch mit den aus Säurechloriden hergestellten Aniliden.

Nach diesem Verfahren bilden sich aus Sulfanilamid keine Onsäureamide. Nach den bisherigen Versuchen ist Octaacetylcellobionsäureazid zur Acylierung von Anilin und Sulfanilamid nicht geeignet.

#### *Abbau von Pentaacetyl-D-gluconsäureazid zu D-Arabinose*

3 g *Säureazid* werden in 18 ccm absol. Benzol gelöst und mit 1.5 ccm *Benzylalkohol* auf siedendem Wasserbad erhitzt, dann i. Vak. eingedampft und zur Entfernung der Benzolspuren mit absol. Äthanol erneut i. Vak. eingedampft. Den sirupösen Rückstand löst man in 25 ccm Äthanol und hydriert mit 0.4 g 10-proz. Palladiumkohle 5–7 Stdn. unter Normaldruck, wobei die ganze Apparatur mehrmals mit frischem *Wasserstoff* durchgespült wird. Nach Absaugen dampft man die Lösung i. Vak. bei 50° ein und erhitzt den öligen Rückstand mit 20 ccm 10-proz. *Natronlauge* auf 40°. Nach Beendigung der Ammoniak-Entwicklung (ungefähr 2 Stdn.) bildet sich eine fast homogene Lösung; durch Zugabe einiger Tropfen Äthanol wird die Auflösung vervollständigt, anschließend wird mit Eisessig schwach angesäuert und mit der Mischung von 2 ccm *Phenylhydrazin*, 2 ccm Eisessig und 10 ccm Wasser auf siedendem Wasserbad 1 Stde. erhitzt. Am nächsten Tag wird das ausgeschiedene *D-Arabinose-phenylosazon* abgesaugt und aus 40-proz. Äthanol zweimal umkristallisiert. Ausb. 0.34 g (15% d. Th.), Schmp. 154–156°.



Der Misch-Schmp. mit dem nach F. WEYGAND dargestellten und zweimal umkristallisierten Präparat (Schmp. 154–157°)<sup>13)</sup> zeigte keine Depression.

<sup>13)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 1284 [1940].