

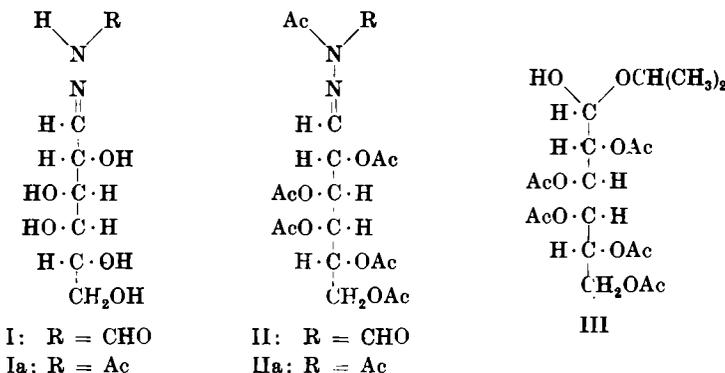
67. Burekhardt Helferich und Hubert Schirp: Eine neue Methode zur Darstellung der Pentaacetyl-*al-d*-galaktose

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 5. Februar 1951)

Acyl-Derivate der offenen Form (*al*-Form) von Zuckern sind seit langem, besonders durch die schönen Arbeiten von Wolfrom, Brigl und ihren Schülern, bekannt. Es wird am Beispiel der *d*-Galaktose ein neuer, einfacher Weg beschrieben, um zu diesen interessanten Zucker-Derivaten zu kommen.

d-Galaktose läßt sich leicht mit Formylhydrazin in Alkohol zum *d*-Galaktose-formylhydrazon (I) kondensieren:



Die in Wasser lösliche Substanz zeigt in dieser Lösung echte Mutarotation. Die Formel I für die feste Substanz ist daher zunächst willkürlich. Sie kann auch durch eine cyclische Formel ersetzt werden. Das Formylhydrazon läßt sich mit rotem Quecksilber(II)-oxyd in etwa 50 % Ausbeute zu *d*-Galaktose oxydieren.

Die Acetylierung mit Pyridin-Essigsäureanhydrid führt in Ausbeute von etwa 36 % zu einer Hexaacetylverbindung II. Dieses Pentaacetyl-*d*-galaktose-acetyl-formyl-hydrazon zeigt keine Mutarotation in Chloroform, so wie es der Formel II entspricht. In alkoholischer Lösung läßt sich die Substanz mit Seldioxid oxydieren. Arbeitet man in Isopropylalkohol, so kann dabei in einer Ausbeute von 55 % das Isopropylat (Halbacetal) der Pentaacetyl-*d*-galaktose (III) in kristalliner Form isoliert werden¹⁾. Die Substanz wurde außer durch ihre Eigenschaften auch durch die Überführung in das Pentaacetyl-*d*-galaktosoxim²⁾ und das Diäthyl-mercaptal³⁾ charakterisiert. Das Äthyl-halbacetal³⁾ ist auf analogem Weg darstellbar.

Der gleiche Reaktionsweg kann auch ausgehend von dem *d*-Galaktose-acetyl-hydrazon durchgeführt werden (Ia u. IIa).

Auf Grund weiterer, vorläufiger Versuche hoffen wir, die Ausbeuten noch zu verbessern und die Methode auch auf andere Zucker ausdehnen zu können.

¹⁾ M. L. Wolfrom u. W. M. Morgan, Journ. Amer. chem. Soc. **54**, 3390 [1932].

²⁾ M. L. Wolfrom u. A. Thompson, Journ. Amer. chem. Soc. **54**, 4091 [1932].

³⁾ M. L. Wolfrom, Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 2467 [1930].

Beschreibung der Versuche

Formyl-hydrazin⁴⁾ wurde nach etwas abgeänderter Methode dargestellt:

130 g Hydrazinsulfat werden mit 150 ccm Methanol und 80 g Natriumhydroxyd in der Kugelmühle etwa 1 Stde. und nach Zusatz von 90 ccm Ameisensäureester weitere 3 Stdn. gemahlen. Das entstandene Natriumsulfat wird abgesaugt, mit etwa 100 ccm Methanol ausgewaschen, und die vereinigten Filtrate werden zum Sirup eingedampft. Über Schwefelsäure erstarrt dieser kristallin; Ausb. 50 g (etwa 83% d.Th.). Schmp. nach einmaligem Umkristallisieren aus absol. Alkohol 54°.

d-Galaktose-formyl-hydrazon (I): 12 g gepulverte wasserfreie *d*-Galaktose ($\frac{1}{15}$ Mol) werden mit einer Lösung von 4.5 g Formylhydrazin ($4\text{ g} = \frac{1}{15}$ Mol) in 100 ccm 96-proz. Alkohol 6 Stdn. rückgekocht. Der Zucker geht allmählich in Lösung, das entstandene Hydrazon beginnt sich auszuscheiden. Nach 12 stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird der kristalline Niederschlag abgesaugt. Ausb. 12.5 g (etwa 85% d.Th.). Zur Reinigung wird das Rohprodukt in 10 Vol. Wasser durch schwaches Erwärmen gelöst und durch Zusatz von Methanol — etwa 30 Vol. — bis zur beginnenden Trübung und Aufbewahren bei 0° zur Kristallisation in feinen Nadeln gebracht.

Die Substanz schmilzt unter Braunfärbung und Aufschäumen bei 178°. Sie ist leicht löslich in Wasser, schwer in Pyridin, Alkohol, Dioxan, Tetrahydrofuran, praktisch unlöslich in Äther, Benzol, Petroläther. Sie reduziert Fehlingsche Lösung schon bei schwachem Erwärmen.

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2$ (222.2) Ber. N 12.61 HCO 13.06 Gef. N 13.09 HCO 12.72⁵⁾

Die Substanz zeigt in Wasser echte, langsame Mutarotation:

$[\alpha]_D^{25}$: $+0.46^\circ \times 25/1.035 \times 1 = +11.1^\circ$, etwa 20 Min. nach der Auflösung,

$[\alpha]_D^{25}$: $+1.42^\circ \times 25/1.035 \times 1 = +34.3^\circ$, nach etwa 8 Tagen bei Zimmertemperatur.

Die durch Eindunsten der alten Lösung wiedergewonnene Substanz zeigt die gleiche Anfangsrotation wie vorher.

Pentaacetyl-*d*-galaktose-formyl-acetyl-hydrazon (II): 4.5 g feingepulvertes *d*-Galaktose-formyl-hydrazon (I) ($\frac{1}{50}$ Mol) werden in einem Gemisch von 30 ccm absol. Pyridin und 25 ccm Essigsäureanhydrid bei 70–80° (Wasserbad) $1\frac{1}{2}$ bis 2 Stdn. gerührt, bis alles in Lösung gegangen ist. Nach 2 stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird durch allmähliche Zugabe von 50 ccm Eiswasser die Verbindung kristallin ausgefällt, nach 12 Stdn. bei 0° abgesaugt und mit eiskaltem Methanol gewaschen; Ausb. etwa 3.5 g (36.5% d.Th.). Zur Reinigung werden 2.5 g in 30 ccm Benzol gelöst, die Lösung von Trübungen abfiltriert und vorsichtig mit 60–70 ccm Petroläther gefällt. Nach mehrstgd. Aufbewahren bei 0° werden die Kristalle abgesaugt und aus Isopropylalkohol (2 g aus 125 ccm) umkristallisiert. Nach zweimaligem Umfällen aus Benzol mit Petroläther und Umkristallisieren aus Isopropylalkohol schmilzt die Substanz bei 193–194°; über dieser Temperatur beginnt Zersetzung und Braunfärbung.

Die Verbindung ist in Benzol, Methylenchlorid, Dioxan und Chloroform leicht löslich, schwerer in Essigester und Pyridin, noch schwerer in Tetrachlorkohlenstoff und Alkohol, unlöslich in Äther und Wasser.

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_{12}\text{N}_2$ (474.4) Ber. C 48.10 H 5.52 N 5.91 COCH_3 54.40

Gef. C 48.00 H 5.73 N 6.00 COCH_3 54.75

Die Acetylbestimmungen wurden nach Verseifung und Oxydation mit einem Gemisch von 4 Tln. 4*n* Chromsäure und 1 Tl. konz. Schwefelsäure durch Titration der überdestillierten Essigsäure durchgeführt⁶⁾. Ameisensäure wird, nach einer Testbestimmung mit dem Formylhydrazon der Galaktose (I), dabei zu CO_2 oxydiert und daher nicht mitbestimmt.

$[\alpha]_D^{25}$: $+1.24^\circ \times 5/0.171 \times 1 = +36.4^\circ$ (in Chloroform, keine Mutarotation).

⁴⁾ G. Schöfer u. N. Schwan, Journ. prakt. Chem. [2] 51, 181 [1895]; G. Pelizzari, Gazz. chim. Ital. 24 II, 225 [1894].

⁵⁾ Die Formylbestimmung wurde durch Umestern der Substanz mit Äthylalkohol und *p*-Toluol-sulfonsäure und Titration des überdestillierten Esters nach Verseifung durchgeführt. ⁶⁾ E. Wiesenberger, Mikrochem. 33, 51 [1948].

d-Galaktose-acetyl-hydrazon (Ia): Die Verbindung wurde, entsprechend dem Formylhydrazon (s. o. I) aus *d*-Galaktose und Acetylhydrazin⁷⁾ in einer Ausbeute von etwa 75% d. Th. dargestellt. Zur Reinigung wurde sie aus 50 Vol. Methanol umkristallisiert und in rhombischen Tafeln erhalten. Sie schmilzt bei 172°, darüber hinaus zersetzt sie sich. Die Löslichkeiten sind denen der Formylverbindung sehr ähnlich. Ebenso reduziert sie Fehlingsche Lösung beim Erwärmen. Auch sie zeigt in wädr. Lösung Mutarotation, allerdings sehr viel rascher als die Formylverbindung.

$[\alpha]_D^{25}$: $-0.57^{\circ} \times 3.290/0.184 \times 1 \times 1.02 = -10.0^{\circ}$, etwa 20 Min. nach der Auflösung,

$[\alpha]_D^{25}$: $+2.23^{\circ} \times 3.290/0.184 \times 1 \times 1.02 = +39.1^{\circ}$, nach 32 Stunden.

$C_8H_{16}O_6N_2$ (236.2) Ber. N 11.86 $COCH_3$ 18.22 Gef. N 12.44 $COCH_3$ 18.02

Pentaacetyl-*d*-galaktose-diacetyl-hydrazon (IIa): 2.35 g *d*-Galaktose-acetyl-hydrazon (Ia) ($1/_{100}$ Mol) werden auf dem Wasserbad in einem Gemisch von 15 ccm absol. Pyridin und 12 ccm Essigsäureanhydrid $1/2$ bis 1 Stde. gerührt, bis alles in Lösung gegangen ist. Nach mehrstg. Aufbewahren bei Raumtemperatur beginnt das Acetat auszukristallisieren. Zur Vervollständigung der Kristallisation werden langsam 50 ccm Eiswasser zugegeben und nach weiteren 12 Stdn. bei 0° der Niederschlag abgesaugt; Ausb. 3 g (62% d. Th.). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus etwa 15 Vol. Isopropylalkohol schmilzt die Substanz bei 193–194° unter nachträglicher Zersetzung. Die Löslichkeiten entsprechen denen der Formylverbindung. Die Verbindung reduziert Fehlingsche Lösung in der Wärme.

$C_{22}H_{28}O_{12}N_2$ (488.4) Ber. N 5.74 C 49.18 H 5.78 $COCH_3$ 61.70

Gef. N 6.28 C 49.35 H 6.00 $COCH_3$ 60.80

$[\alpha]_D^{25}$: $+2.86 \times 5/0.268 \times 1 = +53.3^{\circ}$ (in Chloroform, keine Mutarotation).

Pentaacetyl-*al-d*-galaktose-isopropyl-halbacetal (III): 2 g Pentaacetyl-*d*-galaktose-acetyl-formyl-hydrazon (II) (4.2 mMol) werden in 30 ccm Isopropylalkohol mit 1.6 g Selendioxyd (15 mMol) rückgekocht. Nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Selens kristallisieren bei 0° in etwa 12 Stdn. 1.05 g (etwa 55% d. Th.) des Halbacetals, verunreinigt mit kleinen Beimengungen Selen aus. Durch Umkristallisieren aus 30 ccm Isopropylalkohol wird die Substanz farblos und rein erhalten. Sie schmilzt bei 144° und reduziert Fehlingsche Lösung bei schwachem Erwärmen. Zusammensetzung und Eigenschaften ($[\alpha]_D^{25}$: -6.0° in Chloroform, Enddrehung) stimmen mit der von Wolfrom und Morgan hergestellten Verbindung, dem Pentaacetyl-*al-d*-galaktose-isopropyl-halbacetal (Schmp. 144°, $[\alpha]_D^{25}$: -7.0° , Enddrehung¹⁾) überein.

An Stelle des Pentaacetyl-*d*-galaktose-acetyl-formyl-hydrazons kann in der gleichen Weise auch das Pentaacetyl-*d*-galaktose-diacetyl-hydrazon verwandt werden.

Neu festgestellt wurde, daß der Isopropylalkohol bei höherer Temperatur aus dem Halbacetal ohne weitere Zersetzung abgegeben wird:

Gewichtsverlust bei 10 Torr und 110° 12.7%; ber. für 1 Mol. Isopropylalkohol 13.4%. Die so gewonnene, freie Pentaacetyl-*al-d*-galaktose schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Toluol bei 117° (Schmp. 120–121° nach Wolfrom).

Verwendet man an Stelle des Isopropylalkohols bei der oben angegebenen Darstellung Äthylalkohol, so gewinnt man das Äthyl-halbacetal vom Schmp. 131° (nach Wolfrom Schmp. 133°³⁾).

Oxydation von *d*-Galaktose-formyl-hydrazon zu *d*-Galaktose: 2.2 g *d*-Galaktose-formyl-hydrazon (I) ($1/_{100}$ Mol) in 50 ccm Wasser werden mit 10.5 g rotem Quecksilber(II)-oxyd ($1/_{20}$ Mol) 4 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Aus dem Filtrat von Quecksilber und Quecksilberoxyd hinterbleibt beim Verdampfen i. Vak. ein Sirup, der beim Anreiben mit Methanol zu einem feinen Kristallmehl erstarrt; Ausb. etwa 1 g (etwa 55% d. Th.). Die Substanz erwies sich nach ihren Eigenschaften und durch die Oxydation mit Salpetersäure zu Schleimsäure als *d*-Galaktose.

⁷⁾ Th. Curtius u. T. S. Hofmann, Journ. prakt. Chem. [2] 53, 524 [1896].