

2. Darstellung durch Grignard-Synthese: In einem 500-ccm-Dreihalskolben, der mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler versehen ist, gibt man zu einer Lösung von Phenyl-magnesiumbromid in 150 ccm absol. Äther (hergestellt aus 7,5 g Magnesium und 47,1 g (0,3 Mol) Brombenzol) unter Kühlung und Rühren tropfenweise 21,6 g β , β -Dimethyl-glutarsäure-diäthylester, der mit 125 ccm absol. Äther verdünnt wurde. Nach Zugabe des Esters rührt man noch 30 Min. bei Zimmertemperatur. Darauf setzt man zu dem Reaktionsgemisch unter gleichzeitiger Außenkühlung 90 g Eis und 70 ccm 15-proz. Salzsäure hinzu. Nach dem Abtrennen der ätherischen Schicht schüttelt man die wäßr. Lösung noch zweimal mit Äther aus und trocknet die vereinigten ätherischen Auszüge mit Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der Kristallbrei aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 27 g (96,4% d.Th.) des Diketons vom Schmp. 91°. Nach erneutem Umkristallisieren aus Ligroin erhält man Kristalle vom Schmp. 93° (korr.).

Die Identifizierung erfolgte durch Elementaranalyse und Vergleich der 2,4-Dinitrophenyl-hydrazone.

2,4-Dinitrophenyl-hydraxon: Zu einer Suspension von 0,5 g 2,4-Dinitrophenyl-hydraxon in 30 ccm Äthanol gibt man 0,7 g des Diketons und erhitzt 5 Stdn. unter Rückfluß. Nach Zugabe von Wasser bis zur beginnenden Trübung scheidet sich ein rotes Öl ab, das bei längerem Aufbewahren im Eisschrank erstarrt. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man rote Kristalle vom Schmp. 196° (korr.).

$C_{31}H_{28}O_8N_8$ (640,6) Ber. N 17,49 Gef. N 17,70

29. Friedrich Weygand*) und Emil Rauch: Darstellung einiger trifluoracetylierter Zuckerderivate

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg]
(Eingegangen am 1. Dezember 1953)

2,3,4,6-Tetraacetyl- β -*D*-glucose läßt sich nach der Trifluoressigsäure-anhydrid-Methode von Stacey mit Benzoesäure zu einem Gemisch von α - und β -2,3,4,6-Tetraacetyl-benzoyl-*D*-glucose benzoylieren. Das Verhältnis α : β -Verbindung hängt von den Versuchsbedingungen ab. Aus Benzyl- β -*D*-glucosid ist durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure-anhydrid und Natriumtrifluoacetat das 2,3,4,6-Tetrakis-trifluoracetyl-benzyl- β -*D*-glucosid vom Schmp. 102° leicht darstellbar; die Benzyl-Gruppe konnte aber durch katalytische Hydrierung nicht entfernt werden. Falls dies gelänge, wäre es durch Veresterung mit Carbonsäuren in 1-Stellung nach Stacey und Umesterung durch Erwärmen mit Methanol möglich gewesen, in 1-Stellung beliebig veresterte Glucosen (und andere Zucker) herzustellen. Schließlich wird die Pentakis-trifluoracetyl- β -*D*-glucose beschrieben.

M. Stacey¹⁾ gebührt das Verdienst, die Verwendungsmöglichkeiten von Trifluoressigsäure und insbesondere von Trifluoressigsäure-anhydrid in der organischen Chemie gezeigt zu haben. In erster Linie ist hier die Veresterungsmethode mit Trifluoressigsäure-anhydrid zu erwähnen. Beim Zusammenbringen einer Carbonsäure mit Trifluoressigsäure-anhydrid bildet sich zunächst ein gemischtes Anhydrid, das mit Alkoholen die Carbonsäureester liefert. Diese Methode gestattet die Veresterung unter sehr milden Bedingungen, ermöglicht aber auch Veresterungen, die auf andere Weise kaum auszuführen sind²⁾.

*) Neue Anschrift: Chemisches Institut der Universität Tübingen.

¹⁾ 1. Mittell.: E. J. Bourne, M. Stacey, J. C. Tatlow u. J. M. Tedder, J. chem. Soc. [London] 1949, 2976; 8. Mittell.: M. R. Pettit, M. Stacey u. J. C. Tatlow, J. chem. Soc. [London] 1953, 3081.

²⁾ Vergl. W. Baker, W. D. Ollis u. T. S. Zeally, J. chem. Soc. [London] 1952, 1447

Trifluoressigsäure-ester selbst sind alkalisch äußerst leicht verseifbar, ohne daß Waldensche Umkehrung eintritt, können aber auch durch Erwärmen mit Methanol (Umesterung) leicht gespalten werden. Hierauf gründet sich ihr Wert in der Zuckerchemie, da durch Trifluoracetylierung eine vorübergehende Abdeckung einzelner OH-Gruppen vorgenommen werden kann.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, eine Methode zu finden, die die Veresterung beliebiger Aldosen mit beliebigen Carbonsäuren, auch mit ungesättigten, in 1-Stellung gestattet. Eine allgemeine Lösung dieses synthetischen Problems ist noch unbekannt. Wir faßten folgenden Weg ins Auge: Die Aldose sollte zunächst in 1-Stellung mit einem abhydrierbaren Rest (z. B. der Benzyl-Gruppe³⁾), die übrigen OH-Gruppen aber mit Trifluoracetyl-Resten abgedeckt werden. Nach der Abhydrierung des Restes in 1-Stellung sollte nach der Methode von Stacey mit der Carbonsäure verestert werden, worauf die Trifluoracetyl-Gruppen mit Methanol wieder entfernt werden könnten.

In Vorversuchen prüften wir zunächst, ob mit Hilfe der Trifluoressigsäure-anhydrid-Methode sich 2.3.4.6-Tetraacetyl- β -*D*-glucose in 1-Stellung mit Benzoesäure verestern läßt und in welchen Mengenverhältnissen die α - und die β -Form entstehen. Da diese beiden Formen der 2.3.4.6-Tetraacetyl-1-benzoyl-*D*-glucose bekannt sind⁴⁾, war dies leicht festzustellen. Es ergab sich, daß in der Wärme (50°) Gemische entstehen, die reicher an der α -Form sind, während bei 0° und unter Zusatz von Trifluoressigsäure die β -Verbindung vorherrscht. Lediglich in einem einzigen Versuch bildete sich die reine 2.3.4.6-Tetraacetyl-1-benzoyl- β -*D*-glucose. Die Gemische lassen sich aber durch Fraktionierung trennen. Die Ausbeuten überschritten 25 % d.Th. nicht.

Nachdem so prinzipiell gezeigt war, daß die geplante Veresterung in 1-Stellung nach der Methode von Stacey möglich ist, wandten wir uns der Frage zu, ob sich Benzyl-*D*-glucosid an den restlichen OH-Gruppen mit Trifluoressigsäure verestern läßt und ob daraus durch hydrierende Spaltung eine 2.3.4.6-Tetrakis-trifluoracetyl-glucose erhältlich ist.

Nach E. Fischer und B. Helferich⁵⁾ gewannen wir 2.3.4.6-Tetraacetylbenzyl- β -*D*-glucosid und entacetylierten nach Zemplén zum Benzyl- β -*D*-glucosid. Durch Umsetzung mit Trifluoressigsäure-anhydrid + Natriumtrifluoroacetat erhielten wir das gesuchte 2.3.4.6-Tetrakis-trifluoracetylbenzyl- β -*D*-glucosid vom Schmp. 102° in 87-proz. Ausbeute in 4–6 cm langen Nadeln. Die Verbindung kann unter 0.1 Torr bei 100–105° Badtemperatur sublimiert werden. Durch 30 Min. langes Erwärmen in Methanol erhält man das Benzyl- β -*D*-glucosid zurück.

Leider erwiesen sich alle Versuche, den Benzyl-Rest aus der Tetrakis-trifluoracetyl-Verbindung durch katalytische Hydrierung zu entfernen, als ergebnislos. Lediglich an diesem Umstand scheiterte bisher die in der Einleitung skizzierte Reaktionsfolge.

³⁾ K. Freudenberg, H. Toepffer u. C. C. Andersen, Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 1750 [1928].

⁴⁾ α -Form: E. Fischer u. M. Bergmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **52**, 829 [1919].

β -Form: G. Zemplén u. E. D. László, Ber. dtsh. chem. Ges. **48**, 923 [1915]; E. Fischer u. M. Bergmann, ebenda **51**, 1760 [1918].

⁵⁾ Liebigs Ann. Chem. **333**, 68 [1911].

Wir haben schließlich noch geprüft, ob sich eine einheitliche Pentakis-trifluoracetyl-*d*-glucose herstellen läßt. Gewöhnliche wasserfreie α -Glucose läßt sich mit Trifluoressigsäure-anhydrid i. Ggw. von Natriumtrifluoracetat zu einer Pentakis-trifluoracetyl-*d*-glucose verestern, die unter 0.08 Torr zwischen 110 und 114° destillierbar ist. Hierbei erhält man einen farblosen, schwer beweglichen Sirup, der z.Tl. kristallisiert. Der Vergleich der Drehung mit der nachstehend beschriebenen krist. Pentakis-trifluoracetyl- β -*d*-glucose zeigt, daß hier ein Gemisch von α - und β -Form vorliegt.

Unter Einhaltung ganz bestimmter Reaktionsbedingungen (s. Versuchsteil) gelang es schließlich, aus β -*d*-Glucose, die nach C. S. Hudson und J. K. Dale⁶⁾ gewonnen worden war, krist. Pentakis-trifluoracetyl- β -*d*-glucose zu erhalten vom Schmp. 112–113° und der spezif. Drehung $[\alpha]_D^{20}$: -9.4° (c 1.17 in Chloroform). Unter den für die β -*d*-Glucose ausgearbeiteten Reaktionsbedingungen konnten dann auch aus der α -Glucose kristallisierte Pentakis-trifluoracetyl-*d*-glucose-Präparate gewonnen werden, deren spezif. Drehungen zwischen -3.1° und 4.3° in Chloroform lagen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie – danken wir bestens für Unterstützung, ebenso Hrn. Prof. Dr. G. Ehrhart von den Farbwerken Hoechst für Überlassung von Benzotrifluorid, aus dem Trifluoressigsäure dargestellt wurde, und Hrn. Dr. M. W. Miller von der Minnesota Mining & Manufacturing Co., Saint Paul, USA, für Überlassung von Trifluoressigsäure.

Beschreibung der Versuche

Trifluoressigsäure: Ein Teil der verwendeten Trifluoressigsäure wurde nach F. Swarts⁷⁾ aus Benzotrifluorid mit geringen Änderungen dargestellt. Die Nitrierung von Benzotrifluorid erfolgte nach Swarts, die Reduktion der *m*-Nitro-Verbindung jedoch katalytisch mit Raney-Nickel in Methanol unter Druck (fast quantitativ). Bei der Oxydation des *m*-Amino-benzotrifluorids mit Natriumbichromat und Schwefelsäure zu Trifluoressigsäure schließlich ließ man abweichend von Swarts die *m*-Amino-Verbindung zum heißen Oxydationsgemisch zutropfen und kochte über Nacht. Ausb. an Trifluoressigsäure 64–72% d.Theorie. Sdp. 71–72°.

Das Trifluoressigsäure-anhydrid wurde mit Hilfe von Diphosphorpentoxyd gewonnen Ausb. 89–92% d.Th.; Sdp. 39–40°.

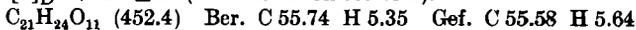
Bei der Aufarbeitung der unten beschriebenen Versuche wurden stets mit Trockeneis-Aceton gekühlte Fallen oder Waschflaschen mit verd. Natronlauge an die Apparaturen angeschlossen oder beim Destillieren zwischen Pumpe und Destillationsvorrichtung geschaltet, um die Verluste an Trifluoressigsäure so klein wie möglich zu halten.

α - + β -2.3.4.6-Tetraacetyl-1-benzoyl-*d*-glucose: 1 g Benzoesäure und 4 cm Trifluoressigsäure-anhydrid wurden bei 0° gemischt. Nach dem Lösen und 2stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde eingefroren und mit 2 g Tetraacetyl- β -*d*-glucose versetzt. Nach 36 Std. bei Zimmertemperatur wurden Trifluoressigsäure-anhydrid und Trifluoressigsäure bei 40° und 40 Torr abdestilliert, 2 mal je 10 cm Äthanol wurden nachdestilliert. Der feste Rückstand wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, der Äther verdampft und der feste Rückstand in Methanol aufgenommen. Die methanolische Lösung ließ man in Eiswasser eintropfen, wobei Kristallisation erfolgte. Nach längerem Aufbewahren im Eisschrank wurde abgesaugt, getrocknet und zur Umkristallisation in wenig Essigester gelöst

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **39**, 322 [1917].

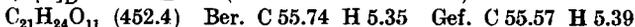
⁷⁾ Bull. Acad. Roy. Belgique, Cl. Sci. **35**, 375 [1898]; **8**, 343 [1922].

und mit Petroläther versetzt. Feine, biegsame Nadelchen vom Schmp. 61–63°. Ausb. 13% d.Th.; $[\alpha]_D^{20}$: $+84.5 \pm 2^{\circ}$ ($c = 1.23$ in Chloroform).



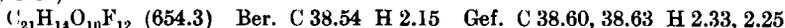
Der spezif. Drehung nach bestand das Reaktionsprodukt aus etwa 55% α - und 45% β -Verbindung.

2.3.4.6-Tetraacetyl-benzoyl- β -*d*-glucose: Gegenüber dem im vorigen Abschnitt beschriebenen Versuch wurden folgende Abänderungen vorgenommen: Die Lösung von Benzoesäure in Trifluoressigsäure-anhydrid blieb zunächst 12 Stdn. bei 0° stehen und wurde mit der 2.3.4.6-Tetraacetyl- β -*d*-glucose 12 Stdn. bei 0° umgesetzt. Nach dem Einengen der ätherischen Lösung wurde in Methanol aufgenommen und die darin schwer lösliche β -Verbindung abgetrennt. Nach Umkrist. aus Äthanol Schmp. 144–145°. Ausb. 9–12% d.Th.; $[\alpha]_D^{20}$: $-30.1 \pm 1.5^{\circ}$ ($c = 1.56$ in Chloroform).



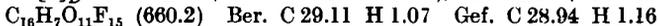
Diese beiden Versuche sind typisch für zahlreiche andere, deren Ergebnisse schon im theoretischen Teil zusammengefaßt worden sind.

2.3.4.6-Tetrakis-trifluoracetyl-benzyl- β -*d*-glucosid: 0.73 g Benzyl- β -*d*-glucosid (Schmp. 121°, uncorr.) und 0.28 g wasserfreies Natriumtrifluoracetat wurden mit 6 ccm Trifluoressigsäure-anhydrid übergossen. Unter Erwärmung bis zum Sieden ging das Salz in Lösung. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde 15 Min. zum Sieden erhitzt. Bei 40° und 40 Torr wurde zur Trockne gebracht, 3 mal je 15 ccm Kohlenstofftetrachlorid wurden nachdestilliert. Der feste Rückstand wurde im Soxhlet-Apparat heiß mit Petroläther (40–80°) extrahiert. Beim Abdestillieren des Petroläthers kristallisierte die gesuchte Verbindung aus (Schmp. des Rohproduktes 80–85°). Nach 2 maligem Umkristallisieren aus Petroläther: Lange Nadeln vom Schmp. 102°. Sublimierbar unter 0.1 Torr und 100 bis 105° Badtemperatur. $[\alpha]_D^{20}$: $-33.0 \pm 1.5^{\circ}$ ($c = 3.15$ in Chloroform), $-20.5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (c 2.82 in Pyridin).

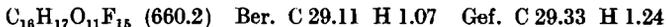


Durch 30 Min. langes Erwärmen in Methanol und anschließende Acetylierung in Pyridin mit Essigsäure-anhydrid erhält man das 2.3.4.6-Tetraacetyl-benzyl- β -*d*-glucosid vom Schmp. 99–100°.

Pentakis-trifluoracetyl-*d*-glucose. a) α -+ β -Form: 2.1 g wasserfreie gewöhnliche Glucose und 0.49 g Natriumtrifluoracetat wurden durch einen Rückflußkühler mit 10 ccm Trifluoressigsäure-anhydrid versetzt. Sofort setzte Erwärmung ein und das Trifluoressigsäure-anhydrid geriet ins Sieden. Man ließ 2 Stdn. unter Rückfluß kochen und brachte am nächsten Tag unter 40 Torr zur Trockne. Den Rückstand zog man mit Äther im Soxhlet-Apparat aus, verdampfte den Äther und destillierte bei 100–115°/0.1 Torr. Nach einigen Stdn. setzte in dem farblosen, schwer beweglichen Destillat Kristallisation ein, die aber nicht weit fortschritt. Ausb. 5.4 g. In allen gebräuchlichen org. Lösungsmitteln, außer in Petroläther, gut löslich. In Alkoholen oder mit Wasser findet Zersetzung statt. $[\alpha]_D^{20}$: $+30.8 \pm 2^{\circ}$ ($c = 1.12$ in Chloroform), $+38.9 \pm 2^{\circ}$ (c 1.77 in Aceton).



b) β -Form: Eine Mischung von 0.73 g β -*d*-Glucose, 0.61 g Natriumtrifluoracetat und 4 ccm Trifluoressigsäure-anhydrid wurde 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Stehenlassen über Nacht hatten sich als Bodensatz Natriumtrifluoracetat und darüber ein Teil der perfluoracetylierten Glucose ausgeschieden. Diese wurde, ohne das Salz aufzurühren, abgehoben, scharf abgesaugt, mit wenig kaltem Kohlenstofftetrachlorid gewaschen und aus Trifluoressigsäure-anhydrid oder Kohlenstofftetrachlorid umkristallisiert. Schmp. 112–113° (sintern ab 108°) nach zweimaligem Umkristallisieren aus Kohlenstofftetrachlorid. $[\alpha]_D^{20}$: $+9.3 \pm 2^{\circ}$ ($c = 2.14$ in Aceton), $-9.4 \pm 3^{\circ}$ (c 1.17 in Chloroform).



Nach der unter b) angegebenen Arbeitsweise kann man auch aus α -Glucose Pentakis-trifluoracetyl-*d*-glucose-Präparate erhalten, deren spezif. Drehungen zwischen -3.1° und 4.3° in Chloroform liegen.

30. Friedrich Nerdel und Karl-Heinz Pawlowski*): Untersuchungen in der Reihe der Hydratropasäure, III. Mitteil.**): Die Synthese der *m*- und *p*-Nitro-homohydratropasäure

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg]

(Eingegangen am 1. Dezember 1953)

Die *p*-Nitro-homohydratropasäure wird sowohl durch Umlagerung des 1-[*p*-Nitro-phenyl]-3-diazo-butanons-(2), als auch durch Verseifung und Decarboxylierung des α -[*p*-Nitro-benzyl]- α -cyan-propionsäureesters, der durch Kondensation von *p*-Nitro-benzylchlorid mit Natrium- α -cyan-propionsäure-ester gut zugänglich ist, gewonnen. Für die *m*-Verbindung wird nur der zweite Weg beschrieben.

Substituierte Homohydratropasäuren sollen uns ebenso wie die entsprechenden Hydratropasäuren¹⁾ zur Klärung des Zusammenhanges zwischen chemischer Konstitution und optischer Aktivität dienen. Auch hier sind die Nitroverbindungen die geeigneten Ausgangsprodukte für die Einführung der verschiedensten Substituenten in den aromatischen Ring. Die Ausweitung der Arndt-Eistert-Synthese, d. h. die Umsetzung der Nitrobenzoylchloride mit Diazoäthan, die wir zur Synthese der Nitrohydratropasäuren benutzten¹⁾, haben wir mit Erfolg auf das *p*-Nitro-phenyl-acetylchlorid übertragen.

Die *p*-Nitro-phenyl-essigsäure ist über das *p*-Nitro-benzyleyanid gut zugänglich. Die Nitrierung von Phenylessigsäure führt im Gegensatz zu den Angaben von W. Borsche²⁾ nur schlecht zum Ziel, weil die Trennung des hierbei anfallenden Isomerengemisches verlustreich und zeitraubend ist. Reine *m*-Nitro-phenyl-essigsäure haben wir nach Arndt-Eistert aus *m*-Nitro-benzoylchlorid und Diazomethan dargestellt.

Ein kürzerer Weg für die Darstellung der Nitro-homohydratropasäuren besteht in der Kondensation von Nitrobenzylhalogeniden mit Natrium- α -cyan-propionsäure-ester. Die so erhaltenen α -[Nitro-benzyl]- α -cyan-propionsäureester liefern bei der Verseifung und Decarboxylierung in guter Ausbeute die Nitro-homohydratropasäuren.

Die Verwendung von Natrium-methylmalonester an Stelle von Natrium- α -cyan-propionsäureester lieferte ungünstigere Ergebnisse. Die Nitrobenzylhalogenide haben wir durch Halogenierung von *m*- und *p*-Nitro-toluol dargestellt, die *m*-Verbindung auch aus dem *m*-Nitro-benzylalkohol, den wir erstmalig durch Reduktion nach Meerwein-Ponndorf aus *m*-Nitro-benzaldehyd erhielten.

Beschreibung der Versuche

1-[*p*-Nitro-phenyl]-3-diazo-butanon-(2): 9.05 g Diazoäthan wurden in 378 ccm Äther bei -20° im Verlauf von 15 Min. mit 15.85 g *p*-Nitro-phenylessigsäure-chlorid, gelöst in 80 ccm absol. Äther, unter leichtem Rühren versetzt und nach beendeter Reaktion noch weitere 15 Min. in der Kälte gerührt. Aus der i. Vak. eingengten ätherischen Lösung fielen 3.7 g (22.7% d.Th.) festes, gelbes Diazoketon aus.

*) K.-H. Pawlowski, Dissertat., Techn. Universität Berlin-Charlottenburg, 1952.

**) II. Mitteil.: F. Nerdel u. H. Fröhlich, Chem. Ber. 85, 171 [1952].

¹⁾ F. Nerdel u. G. Kresze, Chem. Ber. 85, 168 [1952].

²⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 3596 [1909].