

Die Darstellung des Tetramethylzuckersäure-dihydrazids

Von

V. Prey und A. Aszalos

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule in Wien

(Eingegangen am 20. Dezember 1960)

Die Vollmethylierung bzw. -äthylierung der Zuckersäure zu den Diestern und die Darstellung des Dihydrazids aus dem Methylierungsprodukt wird beschrieben.

Ziel unserer Arbeit war es, das Dihydrazid der vollmethylierten oder vollacylierten Zuckersäure darzustellen. Dazu stehen zwei Wege offen:

a) Über das Säurechlorid mit Hydrazinhydrat; in diesem Falle müssen die freien Hydroxylgruppen durch Esterifizierung oder Ätherifizierung geschützt werden.

b) Über den Diester mit Hydrazinhydrat; bei dieser Methode müssen die freien Hydroxylgruppen durch Ätherifizierung geschützt werden.

a) Zuerst versuchten wir, die Hydroxylgruppen nach *Adelman* und *Breckenridge*¹ zu verestern; diese Autoren haben sowohl das Tetraacetylzuckersäureanhydrid als auch Tetrabenzoylzuckersäure, von dem Zinksalz der Zuckersäure ausgehend, beschrieben.

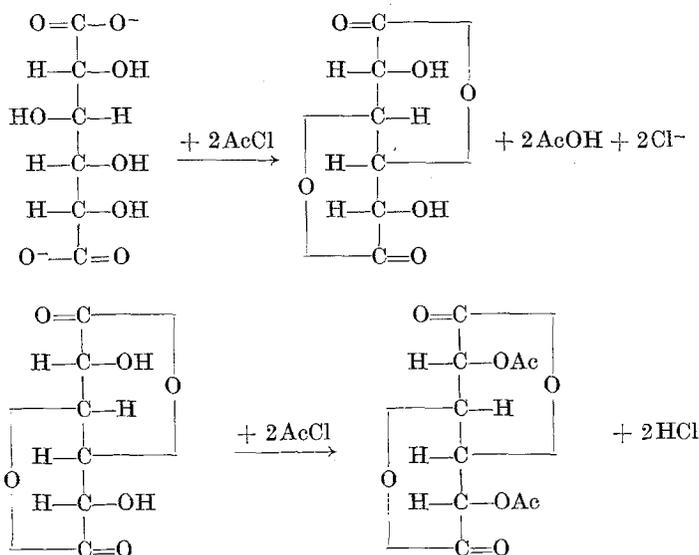
Wir stellten also aus dem Zinksalz der Zuckersäure mit Acetylchlorid die von *Adelman* beschriebene Verbindung her, Schmp. 178° und $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +148^\circ$. Eine Bestimmung der Acetylzahl ergab aber das Vorliegen eines Diacetates.

Wir versuchten nun, das Dilacton des Zuckersäurediacetates nach *Maquenne*² aus dem sauren Kaliumsalz der Zuckersäure und Essigsäureanhydrid mit Schwefelsäure als Katalysator herzustellen. Die gereinigte Verbindung hatte einen Schmp. 178° und $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +150^\circ$. Es scheint daher, daß die Verbindung, die von *Adelman* beschrieben wurde, in Wirklichkeit das Dilacton des Zuckersäurediacetats ist.

¹ *M. Adelman* und *J. G. Breckenridge*. *Canad. J. Res.* **24 B**, 297 (1946).

² *L. Maquenne*, *Bull. Soc. Chim. France* [2], **48**, 720 (1887).

Es ist möglich, daß die Acetylierung nach *Adelman* nach folgendem Schema abläuft: Zuerst entsteht aus dem Zinksalz der Zuckersäure mit dem Acetylchlorid Zinkchlorid. Die gebildete freie Säure lactonisiert sich unter Bildung von 2 Molen Essigsäure. Als letzter Schritt erfolgt dann die Acetylierung der noch freien Hydroxylgruppen, wodurch erklärlich ist, daß nur ein Diacetat entsteht.



Wir versuchten nun, das Kaliumnatriumsalz der Zuckersäure in Pyridin sowohl mit Acetylchlorid als auch mit Essigsäureanhydrid zu acetylieren; beide Methoden ergaben ebenfalls nur das Dilacton des Diacetats.

Auch eine Acetylierung nach *Prey* und *Aszalos*³, wobei wir das Kaliumnatriumsalz in wäßriger Lösung mit Essigsäureanhydrid bei konstantem pH behandelten, ergab kein voll acetyliertes Salz der Zuckersäure.

Wir untersuchten noch ein nach *Adelman* hergestelltes Tetrabenzoat der Zuckersäure, fanden aber, daß auch hier nur ein Dibenzoat vorliegt.

Nachdem es unmöglich war, voll esterifizierte Zuckersäure zu erhalten, dachten wir daran, das Dihydrasid über voll methylierte Zuckersäureester zu erhalten (b).

Karrer und *Peyer*⁴ haben die Darstellung des Dimethylesters der Tetramethylzuckersäure beschrieben. Eine Nacharbeitung gab nur eine Ausbeute von 8–10%.

³ V. Prey und A. Aszalos, Mh. Chem. **91**, 729 (1960).

⁴ P. Karrer und J. Peyer, Helv. Chim. Acta **5**, 580 (1922).

Nach *Karrer* und *Peyer* wird die Saccharinsäure in alkalisch-wäßriger Lösung bei 85° mit Dimethylsulfat methyliert. Nach der Methylierung wird neutralisiert, zur Trockene gedampft und der trockene Rückstand mit Chloroform extrahiert. Wir konnten mit Chloroform nur sehr wenig extrahieren und nahmen daher heißes Äthanol. Daraus kristallisierte eine Substanz, die wir als Dinatriumsalz der Tetramethylzuckersäure identifizieren konnten. Der Schmp. der Verbindung war 202°; eine Methoxylgruppenbestimmung ergab vier Methoxylgruppen.

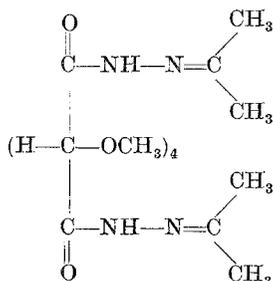
Es ist sehr wahrscheinlich, daß unter den von *Karrer* und *Peyer* angegebenen Bedingungen der zuerst gebildete Ester wieder verseift wird und nach Neutralisieren und Eindampfen das gebildete Dinatriumsalz natürlich nicht mit Chloroform extrahierbar ist.

Auch wenn wir den Methylierungsprozeß über die doppelte Zeit (2 Tage) durchführten, kamen wir nur zum Dinatriumsalz.

Wir modifizierten daher die Methode wie folgt:

Nach der Methylierung in Gegenwart eines Überschusses von Natriumhydroxyd bei erhöhter Temperatur methylierten wir bei Raumtemperatur mit einem Überschuß von Dimethylsulfat und nur katalytischen Mengen von Natriumhydroxyd weiter, dann wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand mit Chloroform ausgezogen. Wenn man diesen Vorgang zweimal wiederholt, bekommt man bis zu 60% Ausbeute. Das so erhaltene Produkt wurde zur Vorsicht noch mit Methyljodid und Silberoxyd nachmethyliert und bei 1 Torr und 152° destilliert. Eine Methoxylbestimmung bestätigte nun das Vorliegen des Dimethylesters der Tetramethylzuckersäure.

Um unsere Methode zu überprüfen, stellten wir in derselben Weise auch den Diäthylester der Tetraäthylzuckersäure mit Diäthylsulfat her. Wir erhielten wieder in 50% Ausbeute ein Produkt, das 6 Äthoxylgruppen aufwies, eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = + 22^\circ$ zeigte und bei 0,7 Torr und 145° destillierbar war.



Der Dimethylester der Tetramethylzuckersäure wurde in Äthanol mit Hydrazinhydrat umgesetzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielten wir das Hydrazid als amorphe Masse. Wir reinigten durch Um-

fällen aus Äther, konnten aber das Hydrazid nicht kristallisiert erhalten. Wir führten daher das Dihydrazid mit Hilfe von Aceton in die Diisopropylidenverbindung über.

Diese kristallisierte aus Aceton aus und ergab nach Umkristallisieren einen Schmp. von 172° und eine Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40^{\circ}$.

Wir versuchten noch, aus der Isopropylidenverbindung das Hydrochlorid des Dihydrazids darzustellen, indem wir in eine Lösung des Dihydrazids (Äther und Aceton 1:1) trockenes HCl-Gas einleiteten. Das gebildete Hydrochlorid wurde in trockenem Äther zu einer amorphen Substanz verrieben. Es konnte wie das Dihydrazid nicht kristallisiert werden.

Experimenteller Teil

Tetraäthylzuckersäure-diäthylester

30 g saures Kaliumsalz der Zuckersäure⁵ wurden mit der ber. Menge NaOH (4,8 g, in 5 ccm H₂O gelöst) versetzt. Nun wurde mit Diäthylsulfat und 25proz. NaOH innerhalb von 8 Stdn. bei 85° unter heftigem Rühren so äthylirt, daß jede halbe Stunde je 10 g Diäthylsulfat und 21 ml NaOH zugeführt wurden. Die Lösung, aus welcher Na₂SO₄ ausfiel, wurde auf 200 ml eingengt, warm abfiltriert, dann neuerdings 8 Stdn. mit NaOH und Diäthylsulfat wie oben behandelt und erneut auf 200—300 ml eingengt. Die abgekühlte Lösung wurde mit NaOH auf pH 8,5 eingestellt, dann mit 15 g Diäthylsulfat durch 1—1½ Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt. Sodann wurde im Vak. eingedampft und zusätzlich ½ Stde. im Vakuum auf 100° erhitzt, mehrere Male mit heißem Chloroform extrahiert, der Rückstand in H₂O gelöst, der Veresterungsprozeß wiederholt, zur Trockene verdampft und wieder einige Male mit CHCl₃ extrahiert. Die Chloroformauszüge aus den beiden Operationen wurden gesammelt und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Chloroforms wurde der zurückbleibende braune Sirup in 200 ml C₂H₅J gelöst und nach und nach unter Kühlung 50 g Ag₂O eingebracht; nachdem alles eingetragen war, ließ man ½ Stde. bei Raumtemp. stehen, dann wurde noch 2 Tage am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abdestillieren des C₂H₅J wurde der Rückstand mit CHCl₃ extrahiert. Die Lösung wurde mit Na₂SO₄ getrocknet, das CHCl₃ im Vak. abdestilliert und das zurückbleibende Öl bei 0,7 Torr und 145° übergetrieben. Die Äthoxylzahl gab den für 6 Äthoxylgruppen ber. Wert. Die Verbindung war löslich in Äther, Chloroform, Alkohol und Wasser. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 22^{\circ}$ (in absol. CHCl₃).

Tetramethylzuckersäure-dimethylester

Der Vorgang ist genau analog dem oben beschriebenen. Der Tetramethylzuckersäure-dimethylester destilliert bei 1 Torr und 152° ; er ist löslich in Äther, Chloroform, Alkohol und Wasser und zeigt eine Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +9^{\circ}$. Die Methoxylbestimmung gibt 6 Methoxylgruppen.

Dinatriumsalz der Tetramethylzuckersäure

Das gelöste saure Kaliumsalz der Zuckersäure wird, wie oben beschrieben, mit 25proz. NaOH und Dimethylsulfat bei 85° C behandelt. Jetzt wird mit

⁵ J. Houben, Meth. Org. Chem. Leipzig 1930, Bd. III, 251.

H₂SO₄ neutralisiert, zur Trockene im Vak. verdampft und mit absol. Alkohol extrahiert. Die äthanol. Lösung wird mit Na₂SO₄ 1—2 Stdn. getrocknet. Sodann wird bei Raumtemp. stehen gelassen, wobei das Dinatriumsalz in schönen Nadeln auszukristallisieren beginnt.

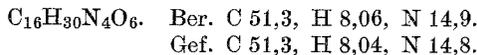
Aus absol. Äthanol umkristallisiert, zeigt die Analyse der Substanz vier Methoxylgruppen an. Das Salz ist löslich in Wasser und unlöslich in Chloroform und Äthylacetat, Schmp. 202°.

Tetramethylzuckersäure-dihydrazid

5 g Tetramethylzuckersäure-dimethylester, in 10 ml absol. Äthanol gelöst, werden unter Kühlung zu 2,5 g Hydrazinhydrat zugefügt. Nachher wird die Lösung 2—3 Stdn. am kochenden Wasserbad erwärmt. Sodann destilliert man den Überschuß von Hydrazinhydrat und Alkohol im Vak. ab, löst die zurückbleibende Masse noch einmal in absol. Alkohol und destilliert wieder im Vak. Der Rückstand wird noch einmal in absol. Alkohol gelöst und daraus mit absol. Äther gefällt. Dies wiederholt man zweimal. Man erhält einen sehr hygroskopischen weißen festen Rückstand, der nicht kristallisiert werden konnte.

Tetramethylzuckersäure-diisopropyliden-dihydrazid

Man löst 5 g Tetramethylzuckersäure-dihydrazid in 10 ml trockenem Aceton und läßt bei 0° über Nacht stehen, wobei das Tetramethylzuckersäure-diisopropyliden-dihydrazid auskristallisiert. Schmp. (u. Zers.) 172°; $[\alpha]_D^{18} + 40^\circ$ in absol. CHCl₃ (c = 2%).



Tetramethylzuckersäure-dihydrazid-hydrochlorid

1 g Tetramethylzuckersäure-diisopropyliden-dihydrazid wird in 3 ml warmem Aceton gelöst und nach Abkühlen auf Raumtemp. 4 ml Äther zugefügt. Jetzt wird trockenes Salzsäuregas eingeleitet und die gebildete dickliche Masse vom Lösungsmittel getrennt. Durch Verreiben der Masse mit trockenem Äther wird sie fest. Es ist uns unter keinen Umständen gelungen, das amorphe Hydrochlorid zu kristallisieren. Es ist sehr leicht löslich in Wasser, sehr schwer in Alkohol.