

der vorstehenden Vorschrift mit Brom-acetoveratron umgesetzt. Die aktive Substanz schmilzt bei 91° . Hellgelbe Nadeln.

4.756 mg Sbst.: 11.766 mg AgJ. — $C_{14}H_{18}O_6$ (162.16). Ber. OCH_3 32.99. Gef. OCH_3 32.70.

$[\alpha]_{578}^{17}$ in Acetylentetrachlorid = $(+2.20^{\circ} \times 2.973)/(1.00 \times 0.1086 \times 1.572) = +38.32^{\circ}$.

Eine zweite Bestimmung ergab bei gleicher Konzentration $+39.0^{\circ}$.

Derselbe Versuch wurde mit dem aus Rhamnose-5-methyläther gewonnenen Silbersalze ausgeführt. Als Derivat der *l*(+)-Milchsäure (Fleisch-Milchsäure) drehte das Umsetzungsprodukt mit Brom-acetoveratron entgegengesetzt wie die oben beschriebene Verbindung.

$[\alpha]_{678}^{18}$ in Acetylentetrachlorid = $(-0.93^{\circ} \times 0.495)/(0.0151 \times 0.50 \times 1.57) = -38.8^{\circ}$.

Die Krystalle hatten die gleiche Form wie der Antipode und schmolzen wie dieser bei 91° . Eine Probe wurde zusammen mit derselben Menge des Antipoden aus Äther umkrystallisiert. Das Racemat schmolz bei 74° (Mischprobe).

138. Hans Heinrich Schlubach:

Über die isomere, linksdrehende Aceto-chlor-glucose.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Bayr. Akademie d. Wissensch. in München.]

(Eingegangen am 11. März 1926.)

E. Fischer und E. F. Armstrong¹⁾ haben im Jahre 1901 die der gewöhnlichen, rechtsdrehenden Aceto-chlor- und Aceto-brom-glucose stereoisomeren Halogenosen beschrieben. Allein 10 Jahre später sah E. Fischer²⁾ sich veranlaßt, diese Angaben zu widerrufen, da es ihm ungeachtet lebhaftester Bemühung nicht gelungen war, seine früheren Versuche zu reproduzieren.

Seither ist die Frage der Existenz dieser isomeren Aceto-halogenosen eine offene geblieben. Angesichts der Bedeutung, welche ihnen sowohl von E. Fischer³⁾, als auch von C. S. Hudson⁴⁾ für die Synthese von Derivaten der α -Reihe beigemessen wird, habe ich mich bemüht, sie wiederzugewinnen und einen einfachen Weg ausfindig gemacht, zunächst die isomere, linksdrehende Aceto-chlor-glucose darzustellen.

Nach einer alten, aber nicht weiter verfolgten Bemerkung von W. Königs und E. Knorr⁵⁾ setzt sich die gewöhnliche rechtsdrehende Aceto-brom-glucose mit Chlorsilber um. Wie ich nun gefunden habe, bildet sich bei passend gewählten äußeren Bedingungen unter Umkehrung der Drehungsrichtung eine linksdrehende Aceto-chlor-glucose, deren auffallendste Eigentümlichkeit ihre ungewöhnlich starke Neigung ist, sich in Lösung in die gewöhnliche, rechtsdrehende Aceto-chlor-glucose umzuwandeln.

Dieser Eigenschaft muß es wohl zugeschrieben werden, wenn frühere Bemühungen zu ihrer Gewinnung erfolglos geblieben sind. So ist es z. B. nicht möglich, auf dem Wege, der D. H. Brauns⁶⁾ zu einer linksdrehenden Aceto-chlor-fructose führte — Umsetzung der reduzierenden Tetraacetyl-fructose mit Phosphorpentachlorid bei Gegenwart von Aluminiumchlorid in Chloroform-Lösung — in analoger Weise von der reduzierenden Tetraacetyl-

1) B. **34**, 2885 [1901]. 2) B. **44**, 1898 [1911]. 3) l. c., S. 2886.

4) Am. Soc. **46**, 462 [1924].

5) Sitzungs-Ber. d. K. Bayr. Akademie d. Wissensch. **30**, 105 [1900].

6) Am. Soc. **42**, 184 [1920].

glucose ausgehend zu der neuen Aceto-chlor-glucose zu gelangen. Selbst unter diesen milden Reaktionsbedingungen, denen die bedeutend beständigere, linksdrehende Aceto-chlor-fructose standhält, lagert sich die linksdrehende Aceto-chlor-glucose fast vollständig in ihr stabileres, rechtsdrehendes Isomeres um. Diese ganz ungewöhnliche Unbeständigkeit verlangt aber auch auf dem von mir eingeschlagenen Wege die peinlichste Beobachtung aller als notwendig erkannten Vorsichtsmaßregeln. Ich setze die Aceto-brom-glucose in siedender ätherischer Lösung mit Chlorsilber um, und es ist unbedingt erforderlich, die im Versuchsteil beschriebenen Bedingungen hierbei genau einzuhalten, da sonst ein Mißlingen des Versuchs in dem Sinne, daß man nur die isomere, rechtsdrehende Aceto-chlor-glucose erhält, unvermeidlich ist.

Die Gewinnung der Substanz wird durch ihre Eigenschaft, sich auch aus Gemischen mit anderen Halogenosen in ungewöhnlich schönen, charakteristischen Krystalldrusen abzuscheiden, ganz wesentlich erleichtert. Einmal auf diese Weise in rohem Zustand gewonnen, läßt sie sich durch Umkrystallisation aus besonders vorbehandeltem Äther leicht weiter reinigen. Man erhält nach mehrfacher Umkrystallisation schöne, harte Nadeln, die bei 99—100° schmelzen, also um 25° höher als das rechtsdrehende Isomere. E. Fischer und E. F. Armstrong geben für ihr Präparat den Schmp. 63° an. Ich habe auch mehrfach Rohprodukte von etwa dem gleichen Schmelzpunkt erhalten. Allein ihre optische Analyse ergab stets, daß es sich um die rechtsdrehende Aceto-chlor-glucose vom Schmp. 74° handelte, verunreinigt durch geringe Mengen Aceto-brom-glucose oder linksdrehender Aceto-chlor-glucose. Die beiden Forscher haben also günstigenfalls ein Gemisch der beiden Aceto-chlor-glucosen in Händen gehabt.

Die optischen Eigenschaften der neuen Aceto-chlor-glucose sind folgende:

Chloroform ⁷⁾	c = 0.9240, $[\alpha]_D^{17} = -13.0^{\circ}$
Tetrachlorkohlenstoff	c = 1.000, $[\alpha]_D^{17} = -24.0^{\circ}$
Benzol	c = 1.0174, $[\alpha]_D^{17} = -27.0^{\circ}$
Äther	c = 1.0616, $[\alpha]_D^{17} = -13.7^{\circ}$

In den drei letztgenannten Lösungsmitteln ist die Verbindung recht stabil. Auch nach 8-tägigem Stehen bei 30° trat nur ein geringes Steigen der Drehung ein. In Chloroform steigt die Drehung dagegen innerhalb 24 Stdn. auf +80°⁸⁾ und bleibt dann hierbei stehen. Der für dieses Lösungsmittel angeführte Wert dürfte wegen dieser großen Isomerisierungsgeschwindigkeit auch zu hoch sein. Aus dem gleichen Grunde dürfte die angewandte Substanz immer noch Spuren des rechtsdrehenden Isomeren (+165.8°) enthalten haben und deshalb auch die Werte in den anderen Lösungsmitteln noch etwas zu hoch sein. Immerhin erscheint es bemerkenswert, daß die Drehung im reinen Tetrachlorkohlenstoff (−24.0°) schon recht nahe an die von C. S. Hudson⁹⁾ errechnete (−47°) heranreicht.

Die rechtsdrehende Aceto-brom-glucose ist auf Grund der Reaktion von Königs und Knorr — Umsetzung mit Methylalkohol und Silbercarbonat —

⁷⁾ D. A. B. 5, alkohol-haltig.

⁸⁾ P. Brigl, H. 116, 1 [1921], hat auf ganz anderem Wege eine 1-Chlor-3,5,6-triacetyl-glucose erhalten, deren Drehung in Aceton ebenfalls in kurzer Zeit von +25.0° auf +151.5° steigt. Ich halte es daher für wahrscheinlich, daß er ein Derivat der β-Chlor-glucose in Händen gehabt hat.

⁹⁾ Am. Soc. 46, 475 [1924].

als zur β -Reihe angehörig angenommen worden. Allein schon E. Fischer¹⁰⁾ hat später diesen Schluß als „sehr unsicher“ angesehen, und C. S. Hudson¹¹⁾ hat ihn angesichts der Unregelmäßigkeit der inzwischen bekannt gewordenen Waldenschen Umkehrungserscheinungen als „direkt wertlos“ bezeichnet. Andererseits hat er aber nachgewiesen, daß die Anwendung des bei anderen Derivaten der Zucker so ausgezeichnet bewährten Prinzips der additiven optischen Superposition auf die Halogenosen zu der Annahme führt, daß sie der α -Reihe zugerechnet werden müssen.

Es scheint mir daher das Einfachste und Zweckmäßigste zu sein, sich unter Freimachung von den Unsicherheiten Waldenscher Umkehrungsvorgänge der Nomenklatur des letztgenannten Forschers anzuschließen. Ich bezeichne daher die neue Verbindung als die β -Aceto-chlor-glucose.

Aber auch für den Vorgang der Waldenschen Umkehrung ergeben sich aus dem Verlauf der Reaktion, die zur Gewinnung der β -Aceto-chlor-glucose geführt hat, neue Gesichtspunkte. So läßt sich die bei der Umsetzung der Aceto-brom-glucose mit Chlorsilber auftretende Umkehrung gut in das Schema einreihen, das kürzlich von B. Holmberg¹²⁾ auf Grund seiner Einführung des Begriffes der „Reaktionsdistanzen“ gegeben wurde. Die Distanz der heteropolaren Bindung $\text{Cl} \leftrightarrow \text{Ag}$ ist demnach größer als diejenige der weniger heteropolaren Bindung $\text{C} \leftrightarrow \text{Br}$ anzunehmen, und es findet infolgedessen Umkehrung statt.

Noch bedeutungsvoller erscheint aber die Tatsache, daß ganz geringfügige Veränderungen der Reaktionsbedingungen es bewirken können, daß bei der Umsetzung der Aceto-brom-glucose mit Chlorsilber anscheinend keine Waldensche Umkehrung eintritt. Denn nur, wenn unter den für das Primärprodukt, die β -Aceto-chlor-glucose, „aseptischen“ Bedingungen, gearbeitet wird, ist es möglich, die Waldensche Umkehrung festzustellen, andernfalls fällt einem immer das Sekundärprodukt, die α -Aceto-chlor-glucose, in die Hände, und es scheint dann so, als ob keine Umkehrung eingetreten ist. Es erhebt sich nun die Frage: Sind die bei anderen Umsetzungen am asymmetrischen Kohlenstoffatom erhaltenen Produkte wirklich in allen Fällen diese Primärprodukte, oder verdanken sie ihre Eigenschaften nicht einer sekundären, unter der Einwirkung der angewandten Agenzien erfolgten Isomerisierung?

Bei der Verwendung z. B. von wäßrigen Säuren und Basen scheint mir diese Möglichkeit sehr nahe zu liegen, und so ergibt es sich als eine unvermeidliche Aufgabe, die große Schar der Waldenschen Umkehrungen nach diesem Gesichtspunkt durchzuprüfen. Vielleicht wird die sich hieraus ergebende Neuordnung der Fälle zu der Erkenntnis führen, daß die Umkehrung weit häufiger, als bisher angenommen wurde, eintritt, ja am Ende sogar die Regel bildet, und es so gestattet, endlich einen einheitlichen Gesichtspunkt für diesen so überaus wichtigen Vorgang zu gewinnen.

Die Verwendung der β -Aceto-chlor-glucose für synthetische Zwecke wird davon abhängen, ob die Reaktion von Königs und Knorr, wie E. Fischer und C. S. Hudson es annehmen, zu reinen Derivaten der α -Reihe führt. Die Prüfung dieser Frage ist bei der weniger empfindlichen β -Aceto-chlor-fructose in Angriff genommen und im bejahenden Sinne beantwortet. Es scheint sich demnach die Aussicht zu bieten, daß, wie C. S. Hudson es er-

¹⁰⁾ B. 44, 1848 [1911].

¹¹⁾ Am. Soc. 46, 467 [1924].

¹²⁾ B. 59, 125 [1926].

wartet, die Entdeckung dieser isomeren Halogenose „ein reiches Feld synthetischer Forschung in der Zuckergruppe“ eröffnen wird.

Frl. Dr. G. Rauchalles und Hrn. P. Stadler danke ich für die wertvolle Hilfe, die sie mir bei diesen Versuchen geleistet haben.

Beschreibung der Versuche.

1. Einwirkung von Phosphorpentachlorid und Aluminiumchlorid auf Tetraacetyl-glucose.

3 g Tetraacetyl-glucose, nach dem Verfahren von E. Fischer und K. Delbrück¹³⁾ dargestellt, wurden in 15 ccm Chloroform gelöst, die Lösung mit Eis gekühlt und nacheinander mit 0.75 g Aluminiumchlorid und 1.9 g Phosphorpentachlorid versetzt. Hierauf wurde sie mit einer eisgekühlten Natriumbicarbonat-Lösung unter Zusatz von Eis gewaschen, die Chloroform-Lösung bei Zimmertemperatur mit Chlorcalcium getrocknet, das Filtrat im Vakuum ohne Erwärmen eingengt, im Hochvakuum getrocknet und die Drehung des Sirups in Chloroform bestimmt:

$$[\alpha]_D^{20} = (+0.71^0 \times 100) / (0.5612 \times 2) = +63.3^0.$$

Sie lag mithin niedriger als diejenige des Ausgangsmaterials (+82.7⁰ in Alkohol) und diejenige von α -Aceto-chlor-glucose (+165.8⁰ in Chloroform). Die Substanz mutarotierte aufwärts (\rightarrow +79.9⁰ nach 165 Stdn.), aber diese Erscheinung konnte auf der Anwesenheit unveränderter Tetraacetyl-glucose beruhen, welche die gleiche Eigenschaft zeigt (+2.19⁰ \rightarrow +82.7⁰ in Alkohol). Da es nicht gelingen wollte, den Sirup durch Umkrystallisation aus Äther in seine Komponenten zu zerlegen, wurde versucht, den Gehalt an β -Aceto-chlor-glucose durch die Reaktion von Königs und Knorr zu bestimmen.

2.6 g Sirup wurden mit 75 ccm trockenem Methylalkohol, 5 g Silbercarbonat und 2.5 g Silberoxyd 48 Stdn. bei Zimmertemperatur geschüttelt, von den Silbersalzen abfiltriert, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum scharf getrocknet.

Die Drehung des Sirups in Chloroform betrug dann:

$$[\alpha]_D^{17} = (+0.768^0 \times 100) / (0.8532 \times 2) = +45^0 \rightarrow +40.9^0 \text{ nach 24 Stdn.}$$

Die Acetylverbindung wurde mit Baryt in der üblichen Weise verseift, der erhaltene Sirup wieder im Hochvakuum getrocknet und die Drehung in Wasser bestimmt:

$$[\alpha]_D^{18} = (+0.34^0 \times 100) / (0.889 \times 2) = +19.12^0.$$

Der Reduktionswert, nach Willstätter und Schudel bestimmt, betrug im Mittel 51% Glucose. Die Drehung des Gemisches der beiden Methylglucoside berechnet sich hiernach:

$$(51 \times 52.5) + (49 \times x) = 19.12 \times 100; x = -15.6^0$$

und der Gehalt an β -Methyl-glucosid:

$$(100-x) \times 158.9 + x(-34.2) = -15.62 \times 100; x = 90.4\%.$$

Es waren mithin 9.6% α -Methyl-glucosid in dem Gemisch enthalten und also mindestens die gleiche Menge β -Aceto-chlor-glucose in dem Ausgangsmaterial, allerdings unter der noch nicht bewiesenen Voraussetzung, daß die β -Aceto-chlor-glucose bei der Reaktion von Königs und Knorr α -Methyl-glucosid gibt.

¹³⁾ B. 42, 2776 [1909].

2. Darstellung der β -Aceto-chlor-glucose.

Die verwandte Aceto-brom-glucose wurde nach der Vorschrift von E. Fischer¹⁴⁾ gewonnen, jedoch nicht aus Amylalkohol, sondern nur mehrfach aus Äther umkrystallisiert. Nachdem ein Schmelzpunkt von 89–90° erreicht war, wurde zum Schluß noch einmal mit dem unten beschriebenen, ganz reinen Äther umkrystallisiert, dann im Hochvakuum 24 Stdn. unter Lichtabschluß getrocknet.

Das Chlorsilber wurde durch Eintropfen einer $n/5$ -Kaliumchlorid-Lösung in eine heftig gerührte $n/5$ -Silbernitrat-Lösung bei Zimmertemperatur gewonnen. Nach Beendigung des Eintropfens muß das Rühren sogleich abgebrochen werden, da sich sonst das Silber zu sehr zusammenballt und inaktiv wird. Nach kurzem Absitzen wurde es durch je 10-maliges Dekantieren mit Wasser, Aceton und Äther gewaschen und getrocknet. Es ist besonders darauf zu achten, daß der Äther keine losen, von dem zum Trocknen verwandten Natrium herrührenden Natriumhydroxyd-Partikelchen enthält. Er wird deshalb unmittelbar vor Gebrauch noch einmal filtriert. Die eigentliche Trocknung wird ebenfalls bei Zimmertemperatur und unter Lichtabschluß im Hochvakuum vorgenommen. Erhitzen über 50° führt leicht zu einem inaktiven Präparat. Wenn richtig dargestellt, ist das Chlorsilber ein ganz lockeres, staubiges, weißes Pulver.

Für den Äther wurde nach mehrfachen Mißerfolgen mit Präparaten anderer Herkunft nur das reinste Kahlbaumsche Produkt genommen. Er wurde nacheinander mit verd. Schwefelsäure, alkalischer Permanganat-Lösung, Chlorcalcium und Natrium behandelt, über Natrium abdestilliert und über blankem Natrium aufbewahrt. Es ist von größter Wichtigkeit, daß sich auch nicht Spuren von Natriumhydroxyd vom Natrium ablösen. Der Äther wird deshalb zweckmäßig kurz vor dem Gebrauch filtriert und frisches Natrium hineingepreßt.

9 g Aceto-brom-glucose wurden mit dem aus 20 g Silbernitrat erhaltenen Chlorsilber in etwa 50 ccm Äther in einem Glasschliffkolben 5 Stdn. bei Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß gekocht. Nach etwa $1/2$ Stde. machte sich die Bildung von grünlichem Bromsilber bereits bemerkbar. Es wurde von dem Halogensilber abfiltriert, 2-mal mit Äther nachgewaschen, die vereinigten Auszüge im Vakuum stark eingeengt und über Nacht bei -10° stehen gelassen. Es schieden sich 2.5 g harte Krystalle ab, die bei 94–95° schmolzen und in Chloroform eine Drehung von $+8.6^{\circ}$ zeigten. Durch mehrfache Umkrystallisation aus reinem Äther wurde der Schmelzpunkt auf 99–100° erhöht.

0.1228 g Sbst.: 0.0477 g AgCl. — $C_{14}H_{19}O_9Cl$. Ber. Cl 9.56. Gef. Cl 9.60.

$[\alpha]_D^{17} = (-0.06^{\circ} \times 5) / (0.5 \times 0.0462) = -13.0^{\circ} \rightarrow +81.2^{\circ}$ nach 24 Stdn. in Chloroform.

$[\alpha]_D^{17} = (-0.24^{\circ} \times 10) / (1 \times 0.1000) = -24.0^{\circ} \rightarrow -10.0^{\circ}$ nach 6 Tagen in Tetrachlorkohlenstoff.

$[\alpha]_D^{17} = (-0.55^{\circ} \times 25) / (2 \times 0.2546) = -27.0^{\circ} \rightarrow -15.2^{\circ}$ nach 6 Tagen in Benzol.

$[\alpha]_D^{17} = (-0.29^{\circ} \times 25) / (2 \times 0.2654) = -13.7^{\circ} \rightarrow -11.8^{\circ}$ nach 6 Tagen in Äther.

Bei anderen Präparationen wurden bisweilen Gemische mit Drehungen zwischen 0° und 70° und unscharfen Schmelzpunkten zwischen 70° und 90° erhalten, aus denen sich ebenfalls durch Umkrystallisation eine Aceto-chlor-glucose mit den obigen Konstanten erhalten ließ.

¹⁴⁾ B. 49, 584 [1916].