

Katalysator große Mengen von Wasserstoff, minimal 5 Mol., maximal 15 Mol. Aus den oben angeführten Gründen ist jedoch auf diese Wasserstoff-Zahlen kein Wert zu legen, und es wird über diese Versuche, die Hr. Neumann ausgeführt hat, später des näheren berichtet.

Nach der Enteisung des Ätiohämins wurde das gewöhnliche Ätioporphyrin erhalten, das in allen Eigenschaften mit diesem übereinstimmte. Dagegen ergab die Untersuchung dieser Hämine (48—52, Tab. II) nach Zerewitinoff 4 bis 6 aktive Wasserstoffe, während Ätiohämin und Isoätiohämin maximal $2\frac{1}{2}$ aktive Wasserstoffe gaben. Das „hydrierte“ Ätiohämin erwies sich nach der spektroskopischen Untersuchung und den sonstigen Eigenschaften als absolut identisch mit dem Ausgangsmaterial.

Überblickt man die Gesamt-Resultate der Zerewitinoff-Bestimmungen, so kommt man vorläufig¹²⁾ zu der Anschauung, daß entweder das experimentelle Material noch nicht ausreichend ist, um für die Konstitutionsfrage des Blutfarbstoffs Schlüsse zu ziehen, oder daß die Porphyrine und Hämine befähigt sind, Wasserstoff in irgend einer Form zu binden derart, daß mit Grignard-Verbindungen, insbesondere bei Gegenwart von Pyridin, Methanbildung erfolgt. Es ist auch möglich, daß die Zerewitinoff-Bestimmung bei komplizierteren ungesättigten Systemen versagt. Auf jeden Fall werden die Versuche fortgesetzt und insbesondere auf Systeme mit konjugierter Doppelbindung ausgedehnt.

356. B. Helferich und H. Bredereck: *d*-Glucose-6-chlorhydrin und seine Derivate.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Greifswald.]

(Eingegangen am 7. Juli 1927.)

Wie in anderen Gebieten der organischen, speziell der aliphatischen Chemie, so sind auch im Gebiet der Kohlehydrate Halogen-Substitutionsprodukte und Halohydrine wichtige Zwischenprodukte geworden. Es ist daher von Interesse, ein *d*-Glucose-6-chlorhydrin (III) und seine Derivate zu beschreiben.

Ausgangspunkt ist der 6-[Triphenyl-methyl]-äther der acetylierten *d*-Glucose (II) bzw. des acetylierten α -Methyl-glucosids (I). Durch Schmelzen mit Phosphorpentachlorid ließ sich an Stelle der Triphenylmethyläther-Gruppe in meist brauchbarer Ausbeute Chlor einführen¹⁾. Die 6-Stellung ist durch diese Synthese, durch die feststehende Konstitution des Ausgangsmaterials, sichergestellt. Die einzelnen Umsetzungen gehen am besten und kürzesten aus der Tabelle auf S. 1996 hervor. Nur einiges sei noch bemerkt:

Die Versuche, ein *d*-Glucose-6-bromhydrin herzustellen, sind seinerzeit daran gescheitert²⁾, daß das Brom im Molekül zu locker gebunden war.

¹²⁾ Vielleicht beherrschen Kuhn und seine Mitarbeiter die Technik der Zerewitinoff-Bestimmungen besser. Dies ist angesichts der überaus scharfen Resultate dieser Autoren, die wir trotz peinlichster Sorgfalt nicht erreichen konnten, anzunehmen, aber es wäre eine genauere Angabe der Versuchs-Bedingungen, unter denen diese Resultate erhalten wurden, zur Erzielung weiterer Fortschritte wünschenswert.

¹⁾ B. 59, 81 [1926].

²⁾ B. 53, 873 [1920].

Durch die entsprechenden Halogenverbindungen (VI, VII und X) ist die Einführung des Restes vom *d*-Glucose-6-chlorhydrin nunmehr in all den Fällen möglich, in denen Aceto-halogen-glucosen zum Ziel geführt haben. Ebenso wie bei der freien Glucose läßt sich über die entsprechende Acetylverbindung auch eine 1-Fluorverbindung des *d*-Glucose-6-chlorhydrins (XI) isolieren. Wir glauben, daß damit ein wertvolles Material für weitere Synthesen vorliegt, da in der Verbindung gerade die beiden Hydroxyle maskiert sind (und durch Alkali wieder freigelegt werden können), an denen bisher Verknüpfung zu Di- und Mehrsacchariden geglückt ist.

Beschreibung der Versuche.

Triacetyl- α -methyl-*d*-glucosid-6-chlorhydrin (III)³⁾.

Die Darstellung der Substanz ist zunächst genau die gleiche, wie früher³⁾ beschrieben ist. Der nach dem Aufarbeiten der Schmelze und Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wird zur Entfernung noch vorhandener Triphenyl-methylverbindungen dann auf die folgende neue Weise behandelt, die die Schwerlöslichkeit des Triphenyl-methylbromids in Eisessig ausnutzt: Der Sirup (aus 20 g Ausgangsmaterial) wird in 40 ccm Eisessig durch gelindes Erwärmen gelöst und die eiskalte Lösung, unbekümmert um eine Ausscheidung von Triphenyl-methylchlorid, mit 7 ccm einer eiskalten Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig (bei 0° gesättigt) versetzt. Der in wenigen Sekunden ausfallende Niederschlag von Triphenyl-methylbromid wird rasch abgesaugt (gehärtetes oder Glas-Filter) und mit wenig eiskaltem Eisessig nachgewaschen; die vereinigten Filtrate werden in Eiswasser gegossen, den ausfallenden Niederschlag nimmt man mit 100 ccm Chloroform auf. Die Chloroform-Lösung wird nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat, Klären und Entfärben mit Tierkohle bei niedrigem Druck und einer Bad-Temperatur von ca. 30° zur Trockne verdampft und der zurückbleibende hellgelbe Sirup in 20 ccm warmem absol. Alkohol gelöst. Nach dem Abkühlen krystallisieren 4 g der gesuchten Verbindung, die durch Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und die sonstigen Eigenschaften sich als identisch mit der auf dem früher angegebenen Wege isolierten Substanz erweisen.

d-Glucose-6-chlorhydrin (IV).

3 g α -Methyl-*d*-glucosid-6-chlorhydrin⁴⁾ werden mit 30 ccm 10-proz. eisen-freier Salzsäure (am besten selbst aus reinem Chlorwasserstoff hergestellt) 3 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt; dann wird die dunkelbraune Lösung mit Tierkohle entfärbt und unter vermindertem Druck bei einer Bad-Temperatur von höchstens 25° eingedampft. Der zurückbleibende hellgelbe Sirup wird in wenig Wasser gelöst, von den letzten Anteilen Salzsäure durch Schütteln mit Silbercarbonat bis zur neutralen Reaktion befreit, von den Silbersalzen abfiltriert und wieder wie oben eingedampft. Der wasserklare, sirupöse Rückstand wird in 30 ccm warmem Aceton gelöst. Es krystallisiert beim Erkalten das *d*-Glucose-6-chlorhydrin in kleinen Nadelchen aus. Zum Gelingen der Krystallisation muß der ganze Versuch so schnell wie möglich aufgearbeitet werden. Hat sich bei zu langsamem

³⁾ B. 59, 81 [1926].

⁴⁾ B. 59, 82 [1926].

Arbeiten erst das Gleichgewicht zwischen α - und β -Form des Zuckers eingestellt, ist die Krystallisation trotz Impfens erheblich erschwert oder ganz verhindert. Die Substanz schmilzt bei 135–136⁰ (korr.).

Zur Analyse wurde die Substanz bei 12 mm Druck über Chlorcalcium und Natronkalk (Zimmer-Temperatur) getrocknet.

0.4201 mg Sbst.: 5.57 mg CO₂, 2.15 mg H₂O. — 0.1152 g Sbst.: 0.0830 g AgCl.

C₆H₁₁O₅Cl (198.46). Ber. C 36.26, H 5.59, Cl 17.86.

Gef. „ 36.16, „ 5.73, „ 17.98.

Die Drehung des Zuckers wurde in wäßriger Lösung bestimmt:

$$[\alpha]_D^{19} = + 1.59^0 \times 0.3125 / 0.0125 \times 1.0151 \times 0.5 = + 78.3^0$$

(Anfangswert unmittelbar nach der Auflösung);

$$[\alpha]_D^{19} = + 0.71^0 \times 0.3125 / 0.0125 \times 1.0151 \times 0.5 = + 35.0^0$$

(Enddrehung nach etwa 8 Stdn.).

Das *d*-Glucose-6-chlorhydrin ist leicht löslich in Wasser, Methanol, warmem Alkohol. In den anderen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist es schwer bis unlöslich. Fehlingsche Lösung wird von dem Zucker schon bei gelinder Wärme sehr stark reduziert.

Das Osazon scheidet sich, in der üblichen Weise hergestellt, in der Hitze als dunkelbraunes, schmieriges Produkt ab, das aber nach dem Waschen mit wenig Wasser aus warmem verd. Alkohol beim Abkühlen in gelben Nadelchen krystallisiert.

Die Stickstoff-Bestimmung und der qualitative Nachweis von Chlor stimmen mit der Theorie überein:

3.516 mg Sbst.: 0.456 ccm N (24⁰, 758 mm).

C₁₈H₂₁O₃N₄Cl (376.76). Ber. N 14.87. Gef. N 14.88.

Durch 2-stündiges Erhitzen von 0.2 g krystallisiertem Glucose-6-chlorhydrin mit 0.1 g wasser-freiem Natriumacetat in 1 ccm Essigsäure-anhydrid, Eingießen der abgekühlten Lösung in 4 ccm Eiswasser und Umkrystallisieren des zunächst ölig ausfallenden, nach einiger Zeit unter Wasser bröckelig werdenden Niederschlages aus warmem denaturiertem Alkohol (1% Petroläther) erhält man das β -Tetracetyl-*d*-glucose-6-chlorhydrin (V), daß sich durch Schmelzpunkt (114–115⁰) und Misch-Schmelzpunkt mit dem folgenden, auf andere Weise erhaltenen Präparat als identisch erwies. Ausbeute 0.1 g.

β -Tetracetyl-*d*-glucose-6-chlorhydrin (V).

25 g β -Tetracetyl-*d*-glucose-6-[triphenyl-methyl]-äther⁵⁾ werden mit 10 g gepulvertem Phosphorpentachlorid im Claisen-Kolben unter Ausschluß von Luft-Feuchtigkeit auf siedendem Wasserbade unter Schütteln bis zur klaren Schmelze erwärmt (etwa 5 Min.); das entstandene Phosphoroxychlorid wird unter vermindertem Druck bei 40⁰ Bad-Temperatur abgedampft, der feste Rückstand mit 150 ccm Äther aufgenommen, die Lösung mit Wasser, Kaliumbicarbonat-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Der Rückstand (23 g) wird in 46 ccm warmem Eisessig gelöst und auf 0⁰ abgekühlt. Dabei fällt schon ein Teil der Triphenyl-methylverbindungen, vorwiegend das Chlorid, aus. Der Rest wird praktisch vollständig durch Eingießen der unfiltrierten Mischung in 7 ccm eiskalte, bei 0⁰ gesättigte Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig als Bromid gefällt. Das Filtrat

⁵⁾ A. 450, 222 [1926].

und die Waschflüssigkeit (Eisessig) dieser Niederschläge werden in Eiswasser gegossen; der ausfallende Sirup wird in Chloroform aufgenommen, diese Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Der Rückstand, ein schwach gelber Sirup (12 g), wird in 40 ccm warmem gewöhnl. Alkohol (mit 1% Petroläther denaturiert) gelöst und mit Tierkohle geklärt. Beim Erkalten krystallisiert nach einiger Zeit die Substanz in farblosen Prismen in einer Ausbeute von 7 g, d. i. 45% d. Th., aus.

3.935 mg Sbst.: 6.66 mg CO₂, 1.78 mg H₂O. — 0.1775 g Sbst.: 0.0703 g AgCl.

C₁₄H₁₉O₉Cl (366.68). Ber. C 45.84, H 5.22, Cl 9.67.

Gef. „ 46.16, „ 5.06, „ 9.80.

Die Drehung wurde in Chloroform bestimmt:

$$[\alpha]_D^{18} = + 1.60^{\circ} \times 3.2061 / 0.2009 \times 1.4521 \times 1 = + 17.6^{\circ}.$$

Die Substanz ist leicht löslich in Aceton, Äther, Chloroform und Eisessig, ebenso in warmem Methanol und Alkohol. In Ligroin und Petroläther ist sie sehr schwer, in Wasser so gut wie unlöslich. Sie schmilzt bei 114—115° (korr.).

Es sei kurz erwähnt, daß aus den Mutterlaugen des β -Tetracetyl-*d*-glucose-6-[triphenyl-methyl]äthers⁶⁾ sich durch mehrfaches Umkrystallisieren aus denat. Alkohol ein bei 120—126° schmelzendes Produkt erhalten ließ, daß, mindestens zum Teil, aus dem entsprechenden α -Tetracetat bestand. Aus ihm ließ sich auf die gleiche Weise, wie eben beschrieben, in kleiner Menge eine krystalline Verbindung isolieren, die wir als α -Tetracetyl-*d*-glucose-6-chlorhydrin ansehen⁷⁾:

3.580 mg Sbst.: 6.01 mg CO₂, 1.77 mg H₂O. — 0.0500 g Sbst.: 0.0188 g AgCl.
C₁₄H₁₉O₉Cl (366.68). Ber. C 45.84, H 5.22, Cl 9.67. Gef. C 45.78, H 5.53, Cl 9.30.

Die Drehung wurde in Chloroform-Lösung bestimmt:

$$[\alpha]_D^{20} = + 1.73^{\circ} \times 0.4341 / 0.0095 \times 1.4162 \times 0.5 = + 111.6^{\circ}.$$

Die Substanz schmilzt bei 162—164°. Ihre Löslichkeiten sind denen der β -Substanz sehr ähnlich.

Die Verseifung des β -Tetracetyl-*d*-glucose-6-chlorhydrins nach der Methode von Zemplén⁸⁾ führte nur zu einem Sirup, der aber durch Darstellung des Osazons als im wesentlichen aus *d*-Glucose-6-chlorhydrin bestehend erkannt wurde.

Aceto-1.6-dichlor-*d*-glucose (VI).

3.4 g β -Tetracetyl-*d*-glucose-6-chlorhydrin in 20 ccm trockenem Chloroform werden mit 4 g gepulvertem Phosphorpentachlorid und 2 g gepulvertem Aluminiumchlorid unter Ausschluß der Luft-Feuchtigkeit versetzt⁹⁾. Nach Beendigung der zunächst spontan unter Chlorwasserstoff Entwicklung einsetzenden Reaktion wird noch 1/2 Stde. auf 60° erwärmt, dann nach dem Erkalten mit weiteren 50 ccm Chloroform verdünnt, mit Eis versetzt, die abgehobene Chloroform-Schicht mehrfach mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der nach dem Verdampfen zurückbleibende Sirup in wenig trockenem Chloroform gelöst und die Lösung mit Petroläther bis zur bleibenden Trübung versetzt. Nach einiger Zeit scheidet sich die

⁶⁾ A. 450, 222 [1926].

⁷⁾ Näheres siehe Dissertat. H. Bredereck, Greifswald 1927.

⁸⁾ B. 59, 1258 [1926].

⁹⁾ Arlt, Monatsh. Chem. 22, 144 [1901] und Skraup, Kremann, Monatsh. Chem. 22, 375 [1901].

Aceto-dichlor-glucose in farblosen Nadeln in einer Ausbeute von 1.2 g ab. Durch nochmaliges Umkrystallisieren wird die Substanz rein vom Schmp. 156° (korr.) erhalten.

4.867 mg Sbst.: 7.51 mg CO₂, 2.01 mg H₂O. — 0.1234 g Sbst.: 0.1048 g AgCl.
C₁₂H₁₆O₇Cl₂ (343.11). Ber. C 41.99, H 4.70, Cl 20.67.
Gef. „ 42.08, „ 4.62, „ 21.01.

Die Drehung wurde in Chloroform bestimmt:

$$[\alpha]_D^{20} = +16.04^{\circ} \times 3.1684 / 0.1756 \times 1.4706 \times 1 = +196.8^{\circ}.$$

Die Substanz ist löslich in Chloroform, Aceton und Äther, schwerer in Methanol und Alkohol, so gut wie unlöslich in Ligroin.

Aceto-1-brom-d-glucose-6-chlorhydrin (VII).

3 g β -Tetracetyl-d-glucose-6-chlorhydrin werden durch Schütteln in 10 ccm einer bei 0° gesättigten Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig gelöst. Nach einiger Zeit erstarrt die Lösung zu einem Krystallbrei. Aufnehmen mit Chloroform (100 ccm), Waschen mit Wasser, Trocknen mit Natriumsulfat und vorsichtiges Umkrystallisieren des nach dem Verdampfen verbleibenden Rückstandes (kein langes und zu hohes Erwärmen!) aus 20 ccm denat. Alkohol liefert, allerdings nur in einer Ausbeute von 0.85 g, das Aceto-brom-glucose-6-chlorhydrin in langen Nadeln.

Zur Analyse wurde in Äther gelöst und mit Petroläther gefällt:

5.319 mg Sbst.: 7.33 mg CO₂, 1.99 mg H₂O. — 0.1077 g Sbst.: 0.0938 g AgCl + AgBr.

C₁₂H₁₆O₇ClBr (387.57). Ber. C 37.17, H 4.16, Halogen 29.77.
Gef. „ 37.58, „ 4.19, „ 30.34.

Die Drehung wurde in Chloroform bestimmt:

$$[\alpha]_D^{20} = +7.23^{\circ} \times 3.8082 / 0.0901 \times 1.4623 \times 1 = +209.0^{\circ}.$$

Die Löslichkeit der Verbindung ist, soweit qualitative Proben etwas aussagen, die gleiche wie bei der Aceto-dichlor-glucose. Die Substanz schmilzt bei 165—166° (korr.). Sie geht beim Schütteln mit Silberoxyd in Methanol in das Triacetyl- β -methylglucosid-6-chlorhydrin (IX) (Schmp. 141°) über, das an anderer Stelle näher beschrieben werden soll¹⁰⁾.

Aus dem Bromid läßt sich weiter durch Schütteln mit Silbercarbonat in Aceton-Lösung¹¹⁾ das 2,3,4-Triacetyl-d-glucose-6-chlorhydrin (VIII) in einer Ausbeute von 90% d. Th. gewinnen. Es wird durch Fällen aus Chloroform mit Petroläther krystallin erhalten. Schmp. 125° nach Sintern von 118° an.

4.008 mg Sbst.: 6.52 mg CO₂, 1.90 mg H₂O. — 0.1228 g Sbst.: 0.0564 g AgCl.
C₁₂H₁₇O₈Cl (324.66). Ber. C 44.37, H 5.28, Cl 10.92.
Gef. „ 44.39, „ 5.31, „ 11.36.

Die Drehung wurde in Chloroform bestimmt:

$$[\alpha]_D^{19} = +0.80^{\circ} \times 3.5496 / 0.1072 \times 1.4607 \times 1 = +18.1^{\circ}.$$

Die Substanz löst sich leicht in Chloroform, Aceton und Äther, schwerer in Alkohol, so gut wie gar nicht in Ligroin.

Aceto-1-fluor-d-glucose-6-chlorhydrin (X).

6 g β -Tetracetyl-d-glucose-6-chlorhydrin werden bei -20° mit etwa 12 ccm wasser-freier Flußsäure in einem geeigneten Gefäß über-

¹⁰⁾ Helferich und Schneidmüller, B. 60, 2002 [1927]. ¹¹⁾ B. 45, 465 [1912].

gossen und die sofort entstehende gelbliche Lösung nach 1-stdg. Aufbewahren bei -20° durch Aufnehmen mit 50 ccm Chloroform, Waschen mit Wasser, Trocknen mit Chlorcalcium und Verdampfen der Lösung unter vermindertem Druck aufgearbeitet. Der zurückbleibende Sirup wird in 15 ccm warmem denat. Alkohol gelöst. Beim Erkalten scheidet sich die neue Verbindung in einer Ausbeute von 1.5 g (28% d. Th.) schön krystallisiert aus. Zur völligen Reinigung wurde die Substanz in Chloroform gelöst und durch Zusatz von Petroläther wieder ausgefällt. Sie schmilzt bei $151-152^{\circ}$ (korr.).

4.702 mg Sbst.: 7.58 mg CO_2 , 2.01 mg H_2O . — 0.1494 g Sbst.: 0.0672 g AgCl.
 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{ClF}$ (326.65). Ber. C 44.10, H 4.94, Cl 10.86.
 Gef. „ 43.97, „ 4.78, „ 11.13.

Fluor wurde durch Übergießen mit konz. Schwefelsäure qualitativ nachgewiesen. Die Drehung wurde in Chloroform-Lösung bestimmt:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 4.19^{\circ} \times 3.0975 / 0.0833 \times 1.4567 \times 1 = + 106.95^{\circ}.$$

Die Substanz ist leicht löslich in Aceton, Chloroform, schwerer in Alkohol und Methanol, so gut wie unlöslich in Ligroin.

d-Glucosylfluorid-6-chlorhydrin (XI).

1 g Aceto-fluor-glucose-6-chlorhydrin wurde in 1 ccm absol. Methanol aufgeschlämmt, 0.1 ccm einer Auflösung von 1 g Natrium in 100 ccm absol. Alkohol zugegeben und geschüttelt. Nach wenigen Minuten war die Substanz in Lösung gegangen. Nach 2-stdg. Aufbewahren bei Zimmer-Temperatur wurde die Lösung unter vermindertem Druck bei Zimmer-Temperatur zur Trockne verdampft, der hellgelbe sirupöse Rückstand in wenigen Tropfen absol. Methanol gelöst und die Lösung bis zur bleibenden Trübung mit Äther versetzt. Nach einiger Zeit schied sich beim Reiben das *d*-Glucosylfluorid-6-chlorhydrin in kleinen Prismen ab. Ausbeute 0.15 g, d. i. 25% d. Th.

Zur Analyse wurde die Substanz nochmals umkrystallisiert und unter vermindertem Druck über Natronkalk und Chlorcalcium getrocknet. Bei Fluor und Chlor mußten wir uns aus Materialmangel mit qualitativem Nachweis begnügen.

4.226 mg Sbst.: 5.58 mg CO_2 , 1.92 mg H_2O .

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4\text{ClF}$ (200.57). Ber. C 35.91, H 5.03. Gef. C 36.01, H 5.08.

Die Drehung wurde in wäßriger Lösung bestimmt:

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 1.55^{\circ} \times 0.2737 / 0.0094 \times 1.0162 \times 0.5 = + 88.8^{\circ}.$$

Die Substanz zeigt ebenso wie das Glucosylfluorid¹²⁾ keinen scharfen Schmelzpunkt. Die frisch umkrystallisierte Substanz zersetzt sich bei 138° unter stürmischer Fluorwasserstoff-Entwicklung. Der Zersetzungspunkt ist aber von der Dauer und Art des Aufbewahrens, auch im Exsiccator, abhängig.

Das Glucosylfluorid-6-chlorhydrin löst sich sehr leicht in Wasser, Alkohol und Methanol, ziemlich leicht auch noch in Aceton und Essigester, schwer in Äther. Die wäßrige Lösung reduziert Fehlingsche Lösung beim kurzen Aufkochen.

¹²⁾ A. 447, 30 [1926].