

46. Hans Heinrich Schlubach, Paul Stadler und Irene Wolf: Über die β' -Aceto-chlor-glucose (II. Mitteilung)¹⁾.

[Aus d. Chem. Staatsinstitut, Hamburg, Universität.]

(Eingegangen am 22. Dezember 1927.)

Von dem einen von uns ist kürzlich eine Darstellungsweise der β' -Aceto-chlor-glucose durch Umsetzung der ätherischen Lösung der α' -Acetobrom-glucose mit Chlorsilber angegeben worden. Inzwischen konnten an Hand eines reichlicheren Materials die eigenartigen Umwandlungs-Erscheinungen, welche diese Substanz in Lösungsmitteln zeigt, näher untersucht und auf Grund der vertieften Kenntnis die Ursachen für E. Fischers Mißerfolg, diese Halogenose im Jahre 1911 wiederzugewinnen, klargelegt werden.

Nachdem festgestellt worden war, daß Chlorsilber selbst umlagernd auf die gebildete β' -Aceto-chlor-glucose wirkt, haben wir uns bemüht, die Umsetzungsdauer möglichst zu verkürzen. Es ist uns gelungen, ein so aktives Chlorsilber zu erhalten, daß die Einwirkungs-dauer von früher 3—4 Std. auf 8—10 Min. herabgesetzt werden konnte. Die Ausbeuten stiegen infolgedessen von etwa 20% auf 40—50%. Unter den im Versuchsteil näher präzi-sierten Bedingungen ist die Darstellung der β' -Aceto-chlor-glucose heute eine mit Sicherheit reproduzierbare Operation.

Da der früher erhaltene niedrigste Drehungswert in Chloroform von $[\alpha]_D = -13.0^0$ noch erheblich über dem von C. S. Hudson²⁾ errechneten von -47^0 lag, haben wir die Frage zu entscheiden versucht, ob diese Differenz reelle Bedeutung hat. Es wurde deshalb eine größere Menge Rohmaterial der fraktionierten Krystallisation unter Wechsel des Lösungsmittels unterworfen. Es gelang nicht, einen tieferen Wert als $[\alpha]_D^{20} = -17.4^0$ in Tetrachlorkohlenstoff³⁾ zu erreichen, und es bleibt mithin eine Differenz von etwa 30^0 bestehen.

Zum Vergleich wurde von Hrn. Dr. Fritz Trefz die β' -Nitro-aceto-glucose unter Berücksichtigung der bei der β' -Aceto-chlor-glucose gewonnenen Erfahrungen rein dargestellt. Diese Verbindung ist schon früher von H. Skraup und R. Kremann⁴⁾ beschrieben und ihre Drehung mit $[\alpha]_D = +1.5^0$ in Chloroform, ihr Schmelzpunkt mit 92^0 angegeben worden. Durch systematische Fraktionierung konnte der letztere auf 96^0 erhöht, die Drehung auf $[\alpha]_D^{20}$

¹⁾ I. Mittel.: B. 59, 840 [1926]. — Zur Nomenklatur vergl. P. Brigl, B. 59, 1590 [1926].

²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 46, 475 [1924].

³⁾ Wir halten C. S. Hudsons Wahl des Chloroforms der U. S. P. als allgemeines Vergleichs-Lösungsmittel für die Drehungen der in Wasser unlöslichen Zuckerderivate nicht für glücklich, hat es doch neben seiner Zersetzlichkeit den Nachteil, ebenso wie das Chloroform des D. A. B. kein homogenes Lösungsmittel, sondern eine Mischung mit wechselnden Mengen (0.5—1%) Alkohol zu sein. Wird durch diese wechselnde Inhomogenität schon in die Bestimmung der Drehungswerte der gewöhnlichen Zuckerderivate ein Unsicherheits-Faktor hineingebracht, so schließt sich seine Anwendung bei den labilen Halogenosen wegen der umlagernden Wirkung des Alkohols direkt aus. Die Entfernung des Alkohols bedeutet aber die Anwendung eines neuen Lösungsmittels, das sehr zersetzlich ist. Tetrachlorkohlenstoff scheint uns alle diese Nachteile zu vermeiden, da er leicht in genügend reinem Zustand zu erhalten, sehr beständig ist und nahezu das gleiche Lösungsvermögen besitzt wie Chloroform.

⁴⁾ Monatsh. Chem. 22, 1044 [1901].

= -8.4° in Tetrachlorkohlenstoff erniedrigt werden. Da C. S. Hudson⁵⁾ den Drehungswert in Chloroform mit -42° berechnet hat, besteht hier nahezu die gleiche Differenz zwischen dem berechneten und dem gefundenen Wert wie bei der β' -Aceto-chlor-glucose. Wenn wir es auch für möglich halten, daß sich bei Fraktionierung ganz großer Mengen die Drehung noch um einige wenige Grade wird erniedrigen lassen, so erscheint es uns doch ausgeschlossen, daß dies in dem Ausmaße der beobachteten Differenz erreichbar sein wird. Wir nehmen daher an, daß hier ein Fall vorliegt, in dem das Prinzip der optischen Superposition versagt und infolgedessen die Hudsonsche Berechnungsweise keine Anwendung finden kann.

Die andere Möglichkeit, daß in der β' -Aceto-chlor-glucose, ähnlich wie C. S. Hudson⁶⁾ es bei Derivaten der Mannose gezeigt hat, ein Vertreter eines anderen Ringsystemes vorliegt, halten wir nach der Bildungsweise aus der zweifellos zur Normalreihe gehörigen α' -Aceto-brom-glucose und der leichten Rückverwandlung in die α' -Aceto-chlor-glucose für sehr unwahrscheinlich. Es müßte zudem ein Ringsystem sein, das von dem in der gewöhnlichen *h*-Glucose vorhandenen verschieden ist, da sonst der gefundene Wert unter dem berechneten liegen müßte. Immerhin mahnen die von J. K. Dale⁷⁾, sowie von J. C. Irvine und W. Burt⁸⁾ bei der Mannose auch unter sehr milden Bedingungen beobachteten Ringveränderungen zur Vorsicht.

Wir haben die Veränderung der optischen Eigenschaften von Lösungen der β' -Aceto-chlor-glucose in verschiedenen Lösungsmitteln verfolgt, und es hat sich hinsichtlich der Beziehung der Geschwindigkeit, mit der die Drehungsänderung erfolgt und der Art des Lösungsmittels ein Bild ergeben, das weitgehend an die von H. Meerwein⁹⁾ beim Camphen-Chlorhydrat beobachteten Verhältnisse erinnert. Die Beziehung zwischen Umlagerungs-Geschwindigkeit und Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels tritt auch hier deutlich in Erscheinung; eine im Verlauf der Umlagerung eintretende Sekundärreaktion, deren Natur noch nicht ganz geklärt werden konnte, ließ jedoch eine genaue rechnerische Behandlung der Reaktion nicht zu. Daß es sich hierbei nicht etwa um die Einstellung eines Gleichgewichts zwischen den beiden isomeren Halogenosen handelt, haben wir durch Beobachtung der Drehung der α' -Aceto-chlor-glucose in Acetonitril ausschließen können; sie blieb auch nach Wochen unverändert. Ebenso wie H. Meerwein haben wir in Äther einen besonders wirksamen Stabilisator gefunden, während sich Alkohole als die besten Umlagerungs-Beschleuniger erwiesen, und Halogenalkyle und Acetonitril eine Mittelstellung einnehmen. Wir sind in einer besonderen Untersuchung damit beschäftigt, neben der dadurch nachgewiesenen Beziehung zwischen Umlagerungs-Geschwindigkeit und Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels auch diejenige zwischen Ionisationsgrad der veresternden Säure und Umlagerungs-Geschwindigkeit festzustellen. Für die ebenfalls von H. Meerwein bei den Estern des Camphen-Hydrats untersuchte Katalysator-Wirkung finden wir in der Zuckerreihe ein schönes Beispiel in der von C. S. Hudson¹⁰⁾ angegebenen Methode der Umlagerung

5) Journ. Amer. chem. Soc. **46**, 469 [1924].

6) Journ. Amer. chem. Soc. **48**, 1424 [1926].

7) Journ. Amer. chem. Soc. **46**, 1046 [1924].

8) Journ. chem. Soc. London **125**, 1343 [1924].

9) B. **55**, 2500 [1922].

10) Journ. Amer. chem. Soc. **37**, 1276 [1914].

von Pentaacetyl-hexosen der β -Reihe in solche der α -Reihe mittels Chlorzinks¹¹⁾.

Nächst dem Einfluß des Lösungsmittels haben wir denjenigen der anderen Faktoren, welche für die Gewinnung und Verwendung der Halogenosen bedeutsam sind, untersucht. Während geringe Zusätze von Wasser, Säuren und Basen zu der ätherischen Lösung keine wesentliche Beschleunigung der Umlagerung bewirken, scheint es uns bemerkenswert, daß Chlorsilber ein wirksamer positiver Katalysator ist. Wir nehmen, ebenso wie H. Meerwein¹²⁾ es bei den von ihm als positive Katalysatoren erkannten Substanzen getan hat, an, daß sich der Ester einer komplexen Halogensäure bildet, die stärker als die Halogenwasserstoffsäure selbst dissoziiert und sich infolgedessen auch schneller umlagert.

Nach näherer Kenntnis der Eigenschaften der β' -Aceto-chlor-glucose schien uns eine Klärung der Frage von Interesse, inwieweit E. Fischer und E. F. Armstrong sie 1901 in Händen gehabt haben, und warum sie 1911 nicht wieder zu gewinnen war. Wir haben festgestellt, daß sich die β' -Aceto-chlor-glucose auf dem von den genannten Forschern angegebenen Wege — Umsetzung der α -Pentaacetyl-glucose mit flüssiger Salzsäure —, wenn auch in schlechter Ausbeute, gewinnen läßt. Allein es erscheint uns nach unseren Erfahrungen sehr unwahrscheinlich, daß bei der von der unsrigen abweichenden Aufarbeitungsmethode: Schütteln mit Eiswasser und Bicarbonat, Verwendung eines nicht besonders gereinigten Äthers, Schütteln der ätherischen Lösung mit Chlorcalcium, mehr als ein geringer Bruchteil der Isomerisation entgangen ist. Für diese Annahme spricht der angegebene Schmelzpunkt von 63° , der auf eine Mischung von viel α' -Aceto-chlor-glucose (Schmp. 74°) mit wenig β' -Aceto-chlor-glucose (Schmp. 99°) schließen läßt. Die Angabe, daß durch Schütteln der ätherischen Lösung mit Natriumcarbonat eine Isomerisation bewirkt wird, haben wir bestätigen können. Unverständlich bleibt es uns aber, wie es möglich gewesen ist, aus dem so verunreinigten Produkt durch Umsetzung mit Methylalkohol und Silbercarbonat das Tetramethyl- α -methyl-glucosid zu gewinnen, nachdem uns dies unter den angegebenen Bedingungen nicht einmal mit dem ganz reinen Produkt gelungen ist. Wir halten daher die von K. Hoesch¹³⁾ gegebene Deutung für zutreffend, daß die beiden Forscher hier einer Selbsttäuschung zum Opfer gefallen sind.

Wir haben uns auch bemüht, die Frage nach der Existenz der β' -Acetobrom-glucose zu klären. Es ist uns nicht gelungen, unter den von den beiden Forschern angegebenen Bedingungen Andeutungen für die Bildung dieser Verbindung zu finden, es fiel uns stets reine α' -Acetobrom-glucose in die Hände. Auch eine Reihe anderer, zur Gewinnung der β' -Acetobrom-glucose angestellter Versuche hatte das gleiche negative Ergebnis. Wir nehmen daher an, daß ähnlich, wie H. Meerwein¹⁴⁾ es bei dem 2-Chlorcymol-5-sulfonsäure-ester des Camphen-Hydrats gefunden hat, die Umlagerungs-Geschwindigkeit in diesem Falle derart groß geworden ist, daß nur noch das Isomerisations-Produkt zu fassen ist. Wir können also die von

¹¹⁾ vergl. besonders: H. Meerwein, A. 455, 244 [1927]. — Anm. während der Korrektur: In dem soeben erschienenen Hefte der Berichte (B. 61, 137 [1928]) gibt E. Pacsu ein weiteres schönes Beispiel der katalytischen Umlagerung mittels Stannichlorids. ¹²⁾ l. c., S. 250.

¹³⁾ K. Hoesch: Emil Fischer, S. 353 [1921].

¹⁴⁾ A. 453, 23 [1927].

E. Fischer¹⁵⁾ selbst ausgesprochene Vermutung bestätigen, daß er nur die α' -Aceto-brom-glucose in Händen gehabt hat, deren Schmelzpunkt durch eine kleine Verunreinigung erniedrigt war.

Von A. Pictet¹⁶⁾ ist durch Einwirkung von Salzsäure auf Glucosan eine Chlor-glucose erhalten worden, die mit Natriummethylat das α -Methyl-glucosid bildet und deshalb als die Muttersubstanz der β' -Aceto-chlor-glucose, die β' -Chlor-glucose, angesehen werden könnte. Die Art ihrer Bereitung schließt aber diese Beziehung aus, denn bei der Neutralisation der salzsauren Lösung und mehr noch bei der Aufnahme in Alkohol müßte nach den bei der β' -Aceto-chlor-glucose gemachten Erfahrungen eine β' -Chlor-glucose sicher isomerisiert werden. Dagegen ist es sicher, daß die beiden von P. Brigl (l. c.) beschriebenen Chlorverbindungen der Glucose als Derivate der β' -Chlor-glucose anzusehen sind.

Beschreibung der Versuche.

1. Darstellung und Reinigung der β' -Aceto-chlor-glucose.

Die Ausgangsmaterialien wurden nach der früher gegebenen Vorschrift bereitet. Bei der Zugabe der ätherischen Lösung der α' -Aceto-brom-glucose zum Chlorsilber färbte sich dieses im Gegensatz zu den älteren Versuchen schon nach wenigen Sekunden grünlichgelb. Eine Serie von Versuchen zeigte, daß die besten Ausbeuten zu erzielen waren, wenn der Versuch etwa 5 Min. nach dem ersten Aufwallen des Äthers abgebrochen wurde, das Chlorsilber also insgesamt nur etwa 8 Min. mit den Halogenosen in Berührung bleibt. Es wird sofort abfiltriert, mit Äther nachgewaschen und bei -10° krystallisieren lassen. Die Ausbeuten an negativ drehendem Rohprodukt erreichten 40—50 %.

Zur Reinigung wurden 11.2 g Rohprodukt von der Durchschnitts-Drehung -2° in 120 ccm Äther gelöst und jeweils mit etwa der 10-fachen Menge Äther fraktioniert krystallisiert, wobei die Drehungen stets in Tetrachlorkohlenstoff kontrolliert wurden:

1) 9.3 g: -16° . 2) 7.7 g: -17.4° . 3) 5.9 g: -17° . 4) 4.0 g: -16.8° .

Da auf diesem Wege keine weitere Senkung der Drehung zu erreichen war, wurde das Lösungsmittel gewechselt und aus Benzol fraktioniert: 5) -17.4° . 6) -17.0° . Mithin $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.0^{\circ}$ ($c = 0.70$ in Tetrachlorkohlenstoff).

Ein Präparat von der Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14^{\circ}$ in Tetrachlorkohlenstoff wurde zum Vergleich in alkohol-freiem Chloroform gemessen: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2^{\circ}$ ($c = 1.04$).

2. Darstellung der β' -Aceto-nitro-glucose.

Nachdem durch Vorversuche festgestellt war, daß Natriumdraht, wie Skraup und Kremann⁴⁾ ihn anwenden, auf den Gang der Reaktion ohne Einfluß ist, ließen wir ihn fort und setzten α' -Aceto-chlor-glucose mit feingepulvertem überschüssigen Silbernitrat in siedendem reinsten Äther um.

Zur Ermittlung der günstigsten Bedingungen wurden in einer Versuchsreihe die Drehung des Gesamt-Trockenrückstandes in Tetrachlorkohlenstoff und der Prozentgehalt des gebildeten Chlorsilbers, bezogen auf die angewandte Menge α' -Aceto-chlor-glucose, bestimmt:

¹⁵⁾ B. 44, 1899 [1911].

¹⁶⁾ Helv. chim. Acta 4, 319 [1921].

Kochdauer in Min.	$[\alpha]_D$ des Rückstandes	% Chlorsilber
10	+38.2	93.86
15	+29.5	—
20	+39.7	94.82
30	+42.5	88.79
45	+35.3	99.27
60	+76.0	99.55

Wir ließen deshalb je 10 g α' -Aceto-chlor-glucose etwa 30 Min. auf Silbernitrat in siedendem reinem Äther einwirken; nach der Aufarbeitung erhielten wir 3–4 g Krystalle, deren Drehung zwischen $+16^\circ$ und $+21^\circ$ lag. Wesentlich für die Gewinnung eines so niedrig drehenden Rohprodukts ist die Verwendung einer durch mehrfache Umkrystallisation aus Äther gereinigten α' -Aceto-chlor-glucose. Umsetzung von α' -Aceto-brom-glucose mit Silbernitrat ergab ungünstige Resultate.

Durch langwierige fraktionierte Krystallisation aus Äther wurde schließlich ein Produkt mit konstanter Drehung erhalten:

$$[\alpha]_D^{20} = -8.44^\circ \quad (c = 1.006 \text{ in Tetrachlorkohlenstoff}).$$

Schmp. 96° . Bei rascher Krystallisation erscheint die Verbindung in Nadeln, bei langsamer in großen Oktaedern.

Das Präparat zeigte, im Vakuum-Exsiccator über Chlorcalcium und Ätzkali bei 20° aufbewahrt, nach 4 Monaten: $[\alpha]_D^{19} = +2.1^\circ$ in Tetrachlorkohlenstoff und $[\alpha]_D = +4.8^\circ$ in Chloroform. Der Unterschied in den beiden Lösungsmitteln ist also gering.

3. Umlagerung der β' -Aceto-chlor-glucose in Lösungsmitteln.

Die Messungen wurden im 2-dm-Rohr mit $c =$ etwa 1 und bei 20° durchgeführt. Während in Tetrachlorkohlenstoff, Benzol und Äther kaum eine Veränderung festzustellen war, findet in Chloroform (alkohol-frei), Jodmethyl und Acetonitril eine rasche Isomerisation statt, und in Methylalkohol wird bereits nach 1 Stde. das Maximum der Drehung erreicht (Fig. 1). Zum Vergleich sind die Dielektrizitätskonstanten hinzugefügt.

Bei längerer Einwirkung des Methylalkohols (Fig. 2) wird die Bildung des Tetraacetyl- β -methyl-glucosids deutlich erkennbar. Zum Vergleich ist das Verhalten einer methylalkoholischen Lösung der α' -Aceto-chlor-glucose unter den gleichen Bedingungen gegeben. Die Differenz der Kurven entspricht dem Gehalt an Tetraacetyl- α -methyl-glucosid, das sich primär vor der Umlagerung direkt aus der β' -Aceto-chlor-glucose gebildet hat. Wie ersichtlich, ist er unter diesen Bedingungen nur gering.

4. Einwirkung von Wasser, Säuren und Basen auf die ätherische Lösung.

1. 10 ccm Lösung, $c = 1.002$, 0.4 ccm Wasser.

Zeit in Tagen ...	0	$\frac{1}{5}$	$\frac{3}{8}$	1	2	3	4
$[\alpha]_D^{20}$	-6.5	+7.0	+15.5	72	76	78	73

2. 25 ccm Lösung, $c = 0.8672$, 1 Tropfen verd. Salzsäure:

Zeit in Stdn. .	0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	1	8	24	33
$[\alpha]_D^{20}$	-8.0	-6.9	5.8	9.2	8.0	8.0	8.0	5.8

3. 25 ccm Lösung, $c = 1.0016$, 1 Tropfen Ammoniak.

Zeit in Stdn. .	0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	1	8	24	33
$[\alpha]_D^{20}$	-13	-12	-11	-11	-12	-12	-11	-10

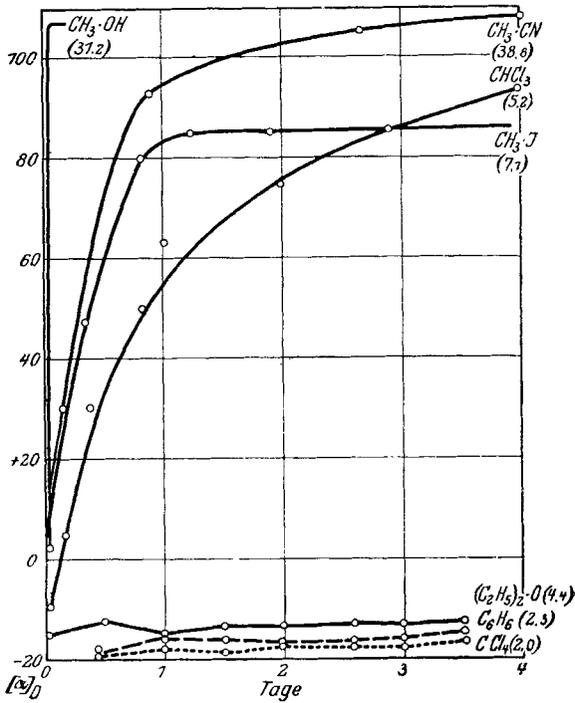


Fig. 1.

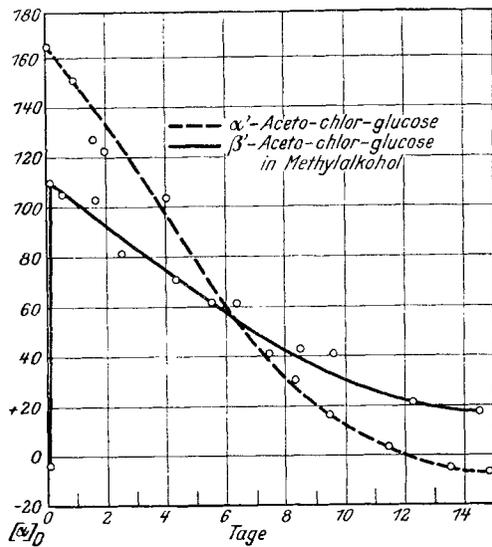


Fig. 2.

5. Einwirkung verschiedener Salze auf die ätherische Lösung.

1. Kaliumchlorid: 0.2 g β' -Aceto-chlor-glucose wurden in wenig Äther gelöst, 1 g feingepulvertes Kaliumchlorid zugegeben und 3 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abfiltrieren und Eindampfen war die Drehung des Ausgangsmaterials unverändert.

2. Chlorsilber: 0.2 g β' -Aceto-chlor-glucose von der Drehung -4.2° wurden 1 Stde. mit 1 g eines Chlorsilbers am Rückfluß gekocht, von dem ein Teil mit Erfolg mit α' -Aceto-brom-glucose zu β' -Aceto-chlor-glucose umgesetzt war. Der zurückbleibende Sirup zeigte die Drehung $+92.5^{\circ}$.

1.5 g β' -Aceto-chlor-glucose von der Drehung -8° wurden 18 Stdn. mit etwa 2 g Chlorsilber am Rückflußkühler gekocht. Der Rückstand krystallisierte sogleich: $[\alpha]_D^{20} = +165.8^{\circ}$ ($c = 0.808$ in Tetrachlorkohlenstoff). Schmp. 68° . Misch-Schmp. mit α' -Aceto-chlorglucose 72° . Die β' -Aceto-chlor-glucose ist also vollständig in die α' -Aceto-chlor-glucose umgewandelt.

3. Bleichlorid: Bei 3-stdg. Kochen einer ätherischen Lösung der β' -Aceto-chlor-glucose wurden Sirupe mit Drehungen von $+67.1^{\circ}$, $+95.2^{\circ}$ und 96.5° erhalten. Es trat also auch unter diesen Bedingungen starke Isomerisation ein.

6. Wiederholung der Versuche von E. Fischer und E. F. Armstrong.

1. β' -Aceto-chlor-glucose aus α -Pentaacetyl-glucose: Über 7 g α -Pentaacetyl-glucose, die mehrfach aus reinem Äther umkrystallisiert und im Hochvakuum scharf getrocknet waren, wurden etwa 15 ccm über Phosphor-pentoxyd getrocknete Salzsäure im Bombenrohr kondensiert, zugeschmolzen und 3 Stdn. bei Zimmer-Temperatur stehen gelassen. Nach dem Wieder-abkühlen und Öffnen wurde die Hauptmenge der Salzsäure bei Zimmer-Temperatur verdampfen gelassen, der Rest durch Auspumpen und wiederholtes Aufnehmen in Äther und Verdampfen im Vakuum vertrieben. Schließlich wurde aus Äther krystallisiert. Schmp. $96-97^{\circ}$.

$$[\alpha]_D^{20} = -6.6^{\circ} \quad (c = 0.680 \text{ in Tetrachlorkohlenstoff}).$$

2. Versuche zur Darstellung der β' -Aceto-brom-glucose.

In ganz analoger Weise wie oben wurde reine α -Pentaacetyl-glucose mit Bromwasserstoff behandelt. Obgleich die Art der Bereitung des Bromwasserstoffs, die Einwirkungsdauer und die Aufarbeitungsweise mannigfach variiert wurden, gelang es nicht, die Bildung der β' -Aceto-brom-glucose nachzuweisen. Auf α' -Aceto-chlor-glucose wirkt flüssiger Bromwasserstoff ebensowenig ein wie umgekehrt Chlorwasserstoff auf α' -Aceto-brom-glucose. Bei der Einwirkung von ätherischer Salzsäure auf α' -Aceto-brom-glucose wurden, ähnlich wie E. Fischer es beobachtet hat, Produkte erhalten, deren Drehung bis $+221^{\circ}$ betrug, die also erheblich über derjenigen des Ausgangsmaterials ($+199^{\circ}$) lag.