

149. Géza Zemplén:
Synthesen in der Kohlenhydrat-Gruppe mit Hilfe von sublimiertem
Eisenchlorid, I.: Darstellung der Bioside der α -Reihe.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Budapest.]

(Eingegangen am 25. Februar 1929.)

Es ist bekannt, daß bei der Einwirkung von sublimiertem Aluminiumchlorid auf die Chloroform-Lösungen der Oktaacetyl-lactose bzw. Oktaacetyl-cellobiose die Aceto-chlor-Derivate der Neo-lactose bzw. Celtrobiose entstehen¹⁾. Bei diesen Reaktionen erfolgt eine tiefgreifende Umwandlung in der reduzierenden Glykose-Komponente, bei welcher die Konfiguration des 2. und 3. Kohlenstoffatoms in die entgegengesetzte übergeführt wird. Auf meine Bitte untersuchte Hr. Eugen Pascu²⁾ eingehend die Einwirkung des Titan-tetrachlorids auf acetylierte Zucker und Glykoside, mit dem Resultat, daß Titan-tetrachlorid befähigt ist, einerseits die acetylierten Zucker ohne Bildung von Zersetzungsprodukten in die α -Aceto-chlor-Derivate überzuführen; andererseits wandelt es, ebenfalls ohne Bildung von Zersetzungsprodukten, die β -Glykoside in die Glykoside der α -Reihe um. Wie mir Hr. Pascu brieflich mitteilte, gelang ihm auf diesem Wege die Darstellung des α -Heptaacetyl-methyl-cellobiosids aus der β -Verbindung.

Mich interessierte es, das Verhalten des sublimierten Eisenchlorids gegen die acetylierten Zucker in Chloroform-Lösung kennen zu lernen, und deshalb stellte ich ausgedehnte Untersuchungen in dieser Richtung an. Es zeigte sich, daß Eisenchlorid nicht in der Lage ist, einen acetylierten Zucker in das Aceto-halogen-Derivat überzuführen; dagegen erhielt ich immer von der Ausgangssubstanz verschiedene Präparate, die ein auffallend niedriges Reduktionsvermögen besaßen, jedoch nach Verseifung und Hydrolyse mit Mineralsäuren wiederum in hochreduzierende Substanzen übergingen. Besonders eingehend wurde das Verhalten der α -Oktaacetyl-cellobiose und β -Oktaacetyl-maltose untersucht. Durch systematische Trennung der Reaktionsprodukte erhielt ich Präparate, deren Reduktionsvermögen zwischen 2 und 3% (bei Glykose = 100) lag. Zunächst dachte ich an irgendeine Kondensation zu hochmolekularen Verbindungen, doch zeigte das niedrige Molekulargewicht der Substanzen, daß es sich nur um einfache Verbindungen handeln konnte. Schließlich brachte dann eine Methoxyl-Bestimmung, die als Blindversuch im Vergleich zur vollständig methylierten Substanz ausgeführt wurde, Klarheit. Es stellte sich heraus, daß bei der Einwirkung des von Haus aus alkohol-haltigen Chloroforms die Oktaacetyl-cellobiose und -maltose in Gegenwart von Eisenchlorid Essigsäure abspalten und Heptaacetyl-äthyl-cellobiosid bzw. Heptaacetyl-äthyl-maltosid entstehen, eine Reaktion, die immerhin ziemlich merkwürdig ist. Daß tatsächlich der im Chloroform vorhanden gewesene Alkohol die Äthylierung herbeiführt, ließ sich leicht dadurch beweisen, daß vollkommen alkohol-freies Chloroform keine Spur der Bioside entstehen läßt, während alkohol-freies Chloroform, sobald ihm die nötige Alkohol-Menge zur Verfügung gestellt wird, wiederum imstande ist, die Bioside zu bilden.

¹⁾ A. Kunz und C. S. Hudson, Journ. Amer. chem. Soc. **48**, 1978 [1926]; C. S. Hudson, Journ. Amer. chem. Soc. **48**, 2002 [1926]; A. Kunz und C. S. Hudson, Journ. Amer. chem. Soc. **48**, 2435 [1926]. ²⁾ E. Pascu, B. **61**, 1508 [1928].

Sehr auffallend ist aber, daß die so entstehenden Bioside der α -Reihe angehören. Nach dieser Methode ist man demnach imstande, eine Oktaacetyl-biose direkt in ein acetyliertes α -Biosid umzuwandeln, was bisher nicht möglich war. Überhaupt kennt man meines Wissens bisher keine Bioside der α -Reihe. Zwar finden sich in der Literatur Angaben über ein Heptaacetyl- α -methyl- bzw. - α -äthyl-maltosid³⁾, doch sind beide Verbindungen vermutlich β -Derivate, denn sie wurden dargestellt durch Einwirkung von Methylalkohol und Silbercarbonat auf Acetochlor-maltose, wobei erfahrungsgemäß, wie bei sämtlichen anderen α -Acetohalogen-Derivaten, der Austausch des Halogens gegen Methoxyl mit einer Waldenschen Umkehrung verbunden ist und zu β -Derivaten führt.

Zur Darstellung der α -Phenol-bioside ist die Behandlung mit Eisenchlorid aus leicht zu verstehenden Gründen unbrauchbar, dagegen gelingt dies nach einer anderen, ebenfalls von mir kürzlich ausgearbeiteten Methode, die ich in der auf S. 990 folgenden Abhandlung publiziere. Andererseits zeigen diesbezügliche Vorversuche, daß statt aliphatischer Alkohole die Tetraacetyl-Derivate der Hexosen bzw. die Heptaacetyl-Derivate der Biosen usw. befähigt sind, in Gegenwart der vollständig acetylierten Zucker, unter der Einwirkung von Eisenchlorid Essigsäure abzuspalten und sich zu höheren Zuckerarten zu kondensieren. In dieser Richtung sind ausgedehnte Untersuchungen im Gange.

Beschreibung der Versuche.

Heptaacetyl- α -äthyl-cellobiosid.

Von den zahlreichen, in dieser Richtung angestellten Versuchen seien hier drei als Beispiel beschrieben. Die Reaktionsdauer hängt wesentlich von der Beschaffenheit des Eisenchlorids ab. Die beste Orientierung über den Verlauf der Reaktion gewinnt man durch quantitative Ermittlung des Reduktionsvermögens der Substanz, wobei die Verseifung in alkoholischer Suspension mit Natronlauge in der Kälte vorgenommen werden muß. Zu den nachstehenden Versuchen diente ein käufliches Chloroform, daß zunächst mit Chlorcalcium getrocknet, dann über Phosphorpentoxyd destilliert war.

I. 100 g α -Oktaacetyl-cellobiose werden in 750 ccm Chloroform gelöst, mit 15 g sublimiertem Eisenchlorid (Kahlbaum) versetzt und 1 Stde. am Rückflußkühler unter Chlorcalcium-Verschluß erwärmt. Dabei beobachtet man nach etwa 20 Min. langem Erwärmen die Ausscheidung einer hellgelben Substanz, während sich die Lösung immer tiefer gelbbraun färbt. Die Chloroform-Lösung wird dann in etwa 1 l Wasser gegossen, die Chloroform-Schicht abgetrennt und mit Wasser halogen-frei gewaschen, was meistens nach dem vierten Waschen erreicht ist. Die Chloroform-Lösung wird hiernach mit Chlorcalcium getrocknet, mit Kohle geklärt und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ccm Chloroform + 500 ccm Alkohol heiß gelöst und über Nacht stehen gelassen. Die ausgeschiedene Substanz wird mit 300 ccm Alkohol ausgekocht, die Lösung auf 35–45° abgekühlt, abgesaugt und das Filtrat samt dem Filtrat der ersten Krystallisation unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus 50 ccm heißem Alkohol umgelöst. Erhalten 6.7 g Substanz vom Schmp. 168° und Reduktionsvermögen = 2.5% von dem der Glykose.

³⁾ Foerg, C. 1902, I 861.

II. 100 g Oktaacetyl-cellobiose werden in 750 ccm Chloroform gelöst und mit 15 g Eisenchlorid $\frac{1}{4}$ Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Die Chloroform-Lösung wird wie bei Versuch I ausgewaschen usw., dann der Rückstand aus 400 ccm heißem Alkohol umkrystallisiert. Am nächsten Tage werden die Krystalle abgesaugt, mit 250 ccm Alkohol ausgekocht, dann bei 35—45° filtriert. Der unlösliche Rückstand beträgt 15,5 g und zeigt ein Reduktionsvermögen = 17,3% von dem der Glykose. Die beiden Filtrate werden vereinigt, unter vermindertem Druck auf etwa 30 ccm eingengt und über Nacht stehen gelassen. Erhalten 5,5 g Substanz, Reduktionsvermögen = 2,8% von dem der Glykose.

III. 200 g Oktaacetyl-cellobiose werden in 1500 ccm Chloroform gelöst und mit 30 g Eisenchlorid $1\frac{1}{2}$ Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Der Chloroform-Rückstand wird aus 800 ccm Alkohol umkrystallisiert. Die erste Krystallisation beträgt nach 3 Stdn. 41 g und reduziert 16,1% der Glykose. Die Mutterlauge ergibt beim Stehen über Nacht 22,5 g Substanz mit einem Reduktionsvermögen von 8,6% der Glykose. Sie wird unter vermindertem Druck bis auf $\frac{1}{3}$ eingedampft; am nächsten Tage wird die so gewonnene Ausscheidung in 70 ccm Alkohol aufgelöst und stehen gelassen. Erhalten 4,5 g Krystalle, die 4,0% reduzieren.

Nach den Erfahrungen, die ich bei vielen ähnlich ausgeführten Versuchen gewonnen habe, kann ich sagen, daß man aus 100 g Oktaacetyl-cellobiose regelmäßig 6—7 g einer krystallisierten Substanz gewinnen kann, deren Reduktionsvermögen zwischen 2 und 3% von dem der Glykose liegt.

Am besten verfährt man derart, daß man die Fraktionen von ungefähr demselben Reduktionsvermögen sammelt und gemeinsam weiter verarbeitet. Z. B.: 92 g Substanz mit einem Reduktionsvermögen von 7—10% werden 3-mal insgesamt mit 1 l Alkohol ausgekocht. Der unlösliche Rückstand beträgt 46 g, das Reduktionsvermögen ist 12,9%. Beim Erkalten der heißen alkoholischen Lösung scheiden sich 16 g Krystalle aus, Reduktionsvermögen 5%. Nach 2-tägigem Stehen erfolgt eine zweite Krystallisation: 9,5 g, Reduktionsvermögen = 2,3%. Die Mutterlauge wird unter vermindertem Druck bis auf 80 ccm eingengt, worauf sich beim Stehen 5,5 g Krystalle ausscheiden vom Reduktionsvermögen = 1,7%.

Stellt man den Versuch mit völlig alkohol-frei gewaschenem und über Phosphorpentoxyd destilliertem Chloroform an, so erhält man unveränderte Oktaacetyl-cellobiose zurück. Setzt man dem alkohol-freien Chloroform aber 1% absol. Alkohol zu, so gewinnt man Substanzen von denselben Eigenschaften, wie oben beschrieben.

58 g Substanz verschiedener Darstellung, die ein Reduktionsvermögen zwischen 2 und 3% von dem der Glykose zeigten, wurden aus 350 ccm heißem Alkohol nochmals umkrystallisiert. Erhalten 45 g. Ein weiteres Umlösen der Substanz ändert ihre Eigenschaften nicht mehr. Die Mutterlauge gibt beim Einengen noch 6 g Krystalle.

3.570 mg Stbst.: 6.60 mg CO₂, 1.875 mg H₂O.

α -Heptaacetyl-äthyl-cellobiosid, C₂₈H₄₀O₁₈ (664.32). Ber. C 50.58, H 6.07.
Gef. „ 50.42, „ 5.88.

Optische Bestimmung in Chloroform:

$[\alpha]_D^{14} = +4.75^\circ \times 10.1392/1.496 \times 0.6478 = +49.7^\circ$ (in Chloroform).

Reduktionsvermögen: 0.2230 g Stbst.: 1.50 ccm n_{10} -KMnO₄ = 2.1%. — 0.321 g Stbst.: 2.3 ccm n_{10} -KMnO₄ = 2.27% von dem der Glykose. — Nach der Hydrolyse mit 5-proz. Salzsäure erhöht sich das Reduktionsvermögen nach 2.5-stdg. Kochen auf 52%: 0.1010 g Stbst.: 15.7 ccm n_{10} -KMnO₄.

Äthoxyl-Bestimmung: 6.799 mg Sbst.: 2.08 mg AgJ. — 7.511 mg Sbst.: 2.44 mg AgJ.

$C_{28}H_{40}O_{18}$ (664.32). Ber. OC_2H_5 6.78. Gef. OC_2H_5 6.01, 6.23.

Molekulargewichts-Bestimmung nach Rast: $0.0134 \times 38 / 0.1374 \times 5.9 = 628$, ber. 664.32.

α -Heptaacetyl-äthyl-cellobiosid bildet farblose, feine Nadelchen, die in der Capillare bei $169-170^\circ$ zu einer ebenfalls farblosen Flüssigkeit schmelzen, nachdem einige Grade vorher Sinterung eingetreten ist. Die Substanz ist leicht löslich in Chloroform, Aceton, heißem Alkohol, schwer in Äther und kaltem Alkohol, so gut wie unlöslich in Petroläther, sowie in Wasser.

Die Spaltung mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig-Lösung erfolgte nach einer früher von mir angegebenen Vorschrift⁴⁾ zur Spaltung der Cellobioside: 10 g der Substanz werden in 10 ccm Chloroform gelöst, mit 25 ccm Eisessig + Bromwasserstoff übergossen und 6 Stdn. bei 18° aufbewahrt. Nach Zusatz von 100 ccm Chloroform wird die Chloroform-Lösung säure-frei gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet, unter vermindertem Druck auf etwa 20 ccm eingedampft und mit 50 ccm Äther zur Krystallisation gebracht. Erhalten 3.8 g. Die nochmals aus Chloroform + Äther umkrystallisierte Substanz schmilzt gegen 180° unt. Zers.

Halogen-Bestimmung: 0.2734 g Sbst.: 3.9 ccm n'_{10} -AgNO₃.

Aceto-brom-cellobiose, $C_{26}H_{35}O_{17}Br$. Ber. Br 11.43. Gef. Br 11.40.

Optische Bestimmung in Chloroform:

$[\alpha]_D^{19} = +8.10^\circ \times 8.6950 / 0.5176 \times 1.503 = +90.5^\circ$ (in Chloroform).

Die glatte Bildung von Aceto-brom-cellobiose beweist, daß während der Reaktion mit Eisenchlorid das Cellobiose-Gerüst unverändert geblieben ist.

Behandlung des α -Heptaacetyl-äthyl-cellobiosids mit Titan-tetrachlorid: 5 g der Substanz werden in 30 ccm absol. Chloroform gelöst, mit 2 ccm Titan-tetrachlorid versetzt und 3 Stdn. in einem eingeschliffenen, mit Chlorcalcium-Verschluß versehenen Kolben am Rückflußkühler erwärmt. Man verdünnt mit 50 ccm Chloroform, schüttelt mit Eiswasser säure-frei, trocknet mit Chlorcalcium und dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus 35 ccm heißem Alkohol umkrystallisiert. Erhalten 4 g Substanz vom Schmp. 174° .

Reduktionsvermögen: 0.2378 g Sbst.: 1.50 ccm n'_{10} -KMnO₄ = 1.98 % von dem der Glykose.

Optische Bestimmung:

$[\alpha]_D^{15} = +4.75^\circ \times 8.9180 / 0.5378 \times 1.497 = +52.6^\circ$ (in Chloroform).

Der Versuch lehrt, daß die Ausgangssubstanz im wesentlichen aus α -Heptaacetyl-äthyl-cellobiosid besteht, da bei der Einwirkung von Titan-tetrachlorid nur eine geringe Erhöhung des Drehungsvermögens (um rund 3°) eingetreten ist. Allerdings ist das Material noch nicht völlig rein; dies zeigt sich einerseits daran, daß sie nicht vollkommen reduktions-frei zu gewinnen ist, und man andererseits aus β -Heptaacetyl-äthyl-cellobiosid bei der Behandlung mit Titan-tetrachlorid eine Substanz mit einem höheren Drehungsvermögen erhält, wie folgender Versuch zeigt: Ein β -Heptaacetyl-äthyl-cellobiosid-Präparat mit einem Reduktionsvermögen von 2.6 % und dem $[\alpha]_D^{18} = -19.5^\circ$ in Chloroform wurde wie oben beschrieben

⁴⁾ Géza Zemplén, B. 53, 1001 [1920].

mit Titantrichlorid behandelt. Nach 1-maligem Umkrystallisieren aus heißem Alkohol wurde ein Präparat vom Schmp. 171° und $[\alpha]_D^{17.5} = +55.6^{\circ}$ in Chloroform erhalten. Dieser Wert stellt noch immer eine untere Grenze des Drehungsvermögens dar, und das reine α -Heptaacetyl-äthyl-cellobiosid dürfte ein noch höheres Drehungsvermögen besitzen.

α -Äthyl-heptaacetyl-maltosid.

Man löst 150 g Oktaacetyl-maltose in 1500 ccm rund 1% Äthylalkohol enthaltendem Chloroform und erwärmt mit 37.5 g sublimiertem Eisenchlorid 1 Stde. am Rückflußkühler in einem mit Chlorcalcium-Verschluß versehenen Apparat. Die Chloroform-Lösung wird 3-mal mit Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und mit Carbovent geklärt; das Filtrat wird unter vermindertem Druck verdampft, durch wiederholtes Abdampfen mit Alkohol das Chloroform entfernt, der Rückstand in Alkohol gelöst und dann in Wasser gegossen. Bald erstarrt die Masse und läßt sich zu einem Pulver verreiben, das aber nicht krystallisiert ist und sich auch aus keinem Lösungsmittel in krystallisierter Form gewinnen läßt. Nach dem Trocknen unter vermindertem Druck erhält man 133 g einer farblosen Substanz von folgenden Eigenschaften:

Reduktionsvermögen: 0.5178 g Sbst.: 3.89 ccm n_{10} -KMnO₄ = 2.36 % von dem der Glykose. — Nach 2-stdg. Kochen mit 5-proz. Salzsäure: 0.1008 g Sbst.: 15.47 ccm n_{10} -KMnO₄ = 51.3 %.

Optische Bestimmung:

$$[\alpha]_D^{17} = +18.1422 \times 5.30^{\circ} / 1.5006 \times 0.5242 = +122.2^{\circ} \text{ (in Chloroform).}$$

Wird das Erwärmen mit Ferrichlorid auf $\frac{1}{4}$ Stde. beschränkt, so zeigt die Substanz ein Drehungsvermögen von +127.5^o in Chloroform. Eine längere Erhitzungsdauer, z. B. von 2 Stdn., erniedrigt das Drehungsvermögen auf +112.4^o; nach 8-stdg. Erwärmen resultiert ein Produkt mit $[\alpha]_D^{18} = +98.6^{\circ}$. Erneutes Erwärmen der letzteren Substanz mit frischem Eisenchlorid in Chloroform-Lösung erhöht wiederum das Drehungsvermögen.

Acetyl-Bestimmung: 0.3032 g Sbst.: 32.31 ccm n_{10} -NaOH. — 0.2996 g Sbst.: 32.31 ccm n_{10} -NaOH.

Heptaacetyl-methyl-maltosid (664.32). Ber. Acetyl 45.31. Gef. Acetyl 45.84, 46.39.

Die Substanz bildet ein farbloses Pulver, das beim Erhitzen in der Capillare gegen 80–85^o sintert und gegen 90–100^o schmilzt. Es löst sich leicht in Äthyl- und Methylalkohol, Aceton, Chloroform, Äther und Benzol; unlöslich ist es in Wasser und Petroläther.

Einwirkung von Titantrichlorid: 5 g Substanz werden in 50 ccm absol. Chloroform gelöst und nach Zugabe von 2 ccm Titantrichlorid 3 Stdn. in einem mit Chlorcalcium-Verschluß versehenen Apparat am Rückflußkühler erwärmt, dann in Eiswasser gegossen, noch 50 ccm Chloroform zugesetzt, mit Wasser säure-frei gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet, filtriert und das Chloroform unter vermindertem Druck verdampft, in Alkohol aufgenommen, durch Eindampfen unter vermindertem Druck von Chloroform befreit, in Alkohol gelöst und in Wasser gegossen, dann zerstampft, abgesaugt und unter vermindertem Druck über Phosphorperoxyd und Kalk getrocknet. Erhalten 3.2 g. Zur weiteren Reinigung wurde nochmals in Alkohol gelöst und in Wasser gegossen, dann wiederum getrocknet. Die Substanz ist jetzt halogen-frei und zeigt folgendes Drehungsvermögen:

$$[\alpha]_D^{17} = +18.1024 \times 5.12^{\circ} / 1.5030 \times 0.4956 = +124.4^{\circ} \text{ (in Chloroform).}$$

Bei der Ausführung obiger Versuche erfreute ich mich der geschickten Hilfe der HHrn. Zoltán Bruckner und Árpád Gerecs, denen ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche.

Die Untersuchungen wurden mit materieller Unterstützung der Ungarischen Naturwissenschaftlichen Stiftung ausgeführt.

150. Géza Zemplén: Einwirkung von Aluminiummetall und Quecksilbersalzen auf Aceto-halogen-zucker, I.: Synthese von α -Biosiden.

(Aus d. Organ-chem. Institut d. Techn. Hochschule Budapest.)

(Eingegangen am 4. März 1929.)

In der voranstehenden Mitteilung¹⁾ beschrieb ich die Einwirkung des sublimierten Eisenchlorids auf α -Oktaacetyl-cellobiose bzw. β -Oktaacetyl-maltose in alkohol-haltigem Chloroform, wobei Heptaacetyl- α -äthyl-cellobiosid bzw. Heptaacetyl- α -äthyl-maltosid entstehen. Auf diesem Wege lassen sich aber die Bioside der Phenol-Reihe nicht gewinnen. Bei Versuchen, über Reduktionen mit Aluminium-amalgam in wasser-freien Medien stellte sich nun heraus, daß beim Erwärmen von Aceto-brom-cellobiose in Benzol-Lösung mit Aluminium-Gries und trockenem Quecksilberacetat in kurzer Zeit das Brom abgespalten wird und aus dem Reaktionsgemisch in guter Ausbeute Heptaacetyl-cellobiose zu isolieren ist. Wenn man denselben Versuch in absol. Alkohol ausführt, so gewinnt man Heptaacetyl- β -äthyl-cellobiosid. Löst man aber in dem Benzol Phenol auf und erwärmt das Reaktionsgemisch von Aceto-brom-cellobiose, Aluminium-Gries und Quecksilberacetat kurze Zeit auf dem Wasserbade, so entsteht Heptaacetyl- α -phenyl-cellobiosid. Die Substanz ist auf diesem Wege in solcher Reinheit zu erhalten, daß bei ihrem nachträglichen Erwärmen mit Titan-tetrachlorid kein weiteres Steigen des Drehungsvermögens mehr eintritt. Daß die Cellobiose dabei keiner Umwandlung oder Umlagerung anheimgefallen ist, läßt sich leicht dadurch beweisen, daß die Verbindung, mit Bromwasserstoff in Eisessig behandelt, mit Leichtigkeit unter Bildung von Aceto-brom-cellobiose gespalten wird. Ganz ähnlich läßt sich Heptaacetyl- α -cyclohexyl-cellobiosid darstellen.

Durch Kombination der jetzt beschriebenen mit der Eisenchlorid-Methode sind demnach die α -Bioside der Alkohole, sowie der Phenole zugänglich geworden.

Über die Ausdehnung dieser Methode auf das ganze Gebiet der Kohlenhydrate, sowie über die Beeinflussung ihrer Ergebnisse durch Variierung des Metalls bzw. des Quecksilbersalzes sind Untersuchungen im Gang.

Beschreibung der Versuche.

Heptaacetyl- β -äthyl-cellobiosid.

5 g Aceto-brom-cellobiose werden in 50 ccm absol. Alkohol gelöst, 3,5 g Aluminium-Gries und 1,2 g Quecksilberacetat zugesetzt,

¹⁾ Géza Zemplén, B. 62, 985 (1929).