

351. Hans Heinrich Schlubach und Vilma Prochownick: Über die Halogenosen der β -Reihe und ihre Verwendung zur Synthese VI.¹⁾: Krystallisierte Halogen-acetyl-Derivate der *h*-Galaktose.

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

(Eingegangen am 13. August 1930.)

Durch unsere Untersuchung über die Verschiebung des Lösungsgleichgewichts zwischen *n*- und *h*-Galaktose²⁾ ist die β -Pentaacetyl-*h*-galaktose eine verhältnismäßig leicht zugängliche Verbindung geworden.

Als Zwischenprodukt für die Gewinnung weiterer definierter Derivate der *h*-Galaktose erschien der Besitz von Halogen-acetyl-Derivaten wünschenswert. Die krystallisierte β -Aceto-chlor-*h*-galaktose ist bereits von C. S. Hudson und J. M. Johnson³⁾ beschrieben worden. Sie wurde nach der alten Methode von H. Skraup und R. Kremann durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid und Aluminiumchlorid auf die β -Pentaacetyl-*h*-galaktose erhalten. Es ist uns bisher nicht gelungen, die von den amerikanischen Forschern gewählten Bedingungen so zu treffen, daß sofort ein krystallisiertes Produkt erhalten wurde. Dies gelang vielmehr erst dann, als wir den von E. Fischer und E. F. Armstrong⁴⁾ zuerst gewählten Weg der Behandlung mit wasser-freiem flüssigen Chlorwasserstoff einschlugen, eine Methode, welche die Bildung schwierig zu entfernender Nebenprodukte vollständig vermeidet und die Nachbehandlung mit Wasser erübrigt. Sie hat sich auch in anderen Fällen⁵⁾, in denen es sich um die Gewinnung labiler Halogenosen handelte, bewährt. Auf diese Weise einmal in den Besitz von Impfmateriale gelangt, konnten wir nun auch, allerdings in schlechter Ausbeute, die β -Aceto-chlor-*h*-galaktose nach der Vorschrift der amerikanischen Forscher erhalten.

Nach ihrer Drehung und dem Verhalten in Lösungsmitteln gehört sie zweifellos der β -Reihe der *h*-Galaktose an. Sie ist ganz verschieden von der isomeren β -Aceto-chlor-*n*-galaktose, die inzwischen¹⁾ neu gewonnen wurde. Die Halbwertszeit ihrer Drehungs-Änderung in Chloroform (D.A.B. VI), also einer etwa 1-proz. Lösung von Äthylalkohol in Chloroform, beträgt etwa 12 Stdn., in absol. Methylalkohol weniger als 2 Min. Unter den gleichen Bedingungen betragen die Halbwertszeiten bei der β -Aceto-chlor-*n*-glucose in den beiden Lösungsmitteln 23 Stdn. und 5¹/₃ Min. Da die Größenordnung der Drehungs-Änderung der β -Aceto-chlor-*n*-galaktose die gleiche ist wie diejenige der β -Aceto-chlor-*n*-glucose, ergibt sich hieraus, daß die erhöhte Labilität, welche *h*-Derivate ganz allgemein gegenüber den entsprechenden *n*-Derivaten zeigen, auch für die Umlagerungsgeschwindigkeit der β -Aceto-chlor-*h*-galaktose gegenüber der β -Aceto-chlor-*n*-galaktose Geltung hat. In reinem, krystallisiertem Zustande ist die Verbindung recht beständig. Sie verändert sich, im Vakuum-Exsiccator über Kali aufbewahrt, auch nach Monaten kaum.

Von C. S. Hudson und J. M. Johnson ist ebenfalls, aber ohne Erfolg, der Versuch gemacht worden, durch Einwirkung von Bromwasserstoff-Eisessig auf die β -Pentaacetyl-*h*-galaktose zu einer Bromverbindung zu gelangen.

¹⁾ V.: B. 63, 2292 [1930].

²⁾ B. 62, 1502 [1929].

³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 38, 1223 [1916].

⁴⁾ B. 34, 2885 [1901].

⁵⁾ H. H. Schlubach, P. Stadler u. I. Wolf, B. 61, 289 [1928].

Es glückte ihnen nur, nach vollständiger Hydrolyse des entstandenen, bromhaltigen Produktes eine Tetraacetyl-*h*-galaktose in kristallisierter Form zu fassen.

Auch hier führte uns die Anwendung der älteren Methode von E. Fischer und E. F. Armstrong zum Ziel. Nach nur 2-stdg. Einwirkung von flüssigem Bromwasserstoff auf die β -Pentaacetyl-*h*-galaktose bei Zimmertemperatur wurde eine schön kristallisierende Verbindung in ausgezeichneter Ausbeute erhalten. Die Analyse ergab, daß bei dieser Einwirkung zwei Acetylgruppen durch zwei Bromatome ersetzt werden, also eine Aceto-dibromgalaktose gebildet wird. Die Drehung und die übrigen Eigenschaften machen es sehr wahrscheinlich, daß es sich um eine β -Aceto-dibrom-*h*-galaktose handelt.

Der Eintritt von zwei Bromatomen in das Hexose-Molekül unter den gewählten milden Bedingungen erscheint überraschend. Denn die einzige, bisher genauer untersuchte Aceto-dibrom-hexose, die α -Aceto-dibrom-*n*-glucose von E. Fischer und E. F. Armstrong⁶⁾, bildet sich in erheblicher Menge erst nach mehrtägiger Einwirkung von flüssigem Bromwasserstoff auf die β -Pentaacetyl-glucose. Die beiden Bromatome sind in ihr ganz verschieden fest gebunden. Während das am ersten Kohlenstoffatom gebundene Brom genau wie in der α -Aceto-brom-glucose schon durch Behandlung mit Methylalkohol und Silbercarbonat in der Kälte vollständig ausgetauscht wird, widersteht das zweite, am sechsten Kohlenstoffatom gebundene Brom sogar der Einwirkung von alkohol. Ammoniak⁷⁾ und wird erst z. B. bei 3-tägigem Erhitzen mit alkohol. Kaliumacetat auf 150° vollständig entfernt.

Ganz anders verläuft die Bildung und Umsetzung unserer neuen β -Aceto-dibrom-*h*-galaktose. Denn schon nach 15 Min. ist die Einwirkung des flüssigen Bromwasserstoffs auf die β -Pentaacetyl-*h*-galaktose soweit fortgeschritten, daß mehr als $1\frac{1}{3}$ Bromatome eingetreten sind, und nach 2 Stdn. ist die Bildung der Dibromverbindung eine vollständige.

Ebenso glatt wie die beiden Bromatome eingetreten sind, ebenso leicht lassen sie sich auch entfernen. Bei Anwendung der Analysenmethode für Halogenosen von C. S. Hudson und J. M. Johnson⁸⁾, d. h. bei der Behandlung mit einer Lösung von Silbernitrat in 50-proz. Alkohol in der Kälte, also unter Bedingungen, bei denen das zweite Bromatom in der Aceto-dibrom-glucose überhaupt nicht angegriffen wird, lassen sich bis zu 97% der gesamten Brom-Menge nachweisen. Beide Bromatome sind also sehr leicht beweglich.

Nach allen bisherigen Erfahrungen ist anzunehmen, daß das eine der beiden Bromatome am ersten Kohlenstoffatom gebunden und daher sehr beweglich ist. Daß aber ein zweites Bromatom eine gleiche Beweglichkeit aufweist und dementsprechend eine zweite stark reaktionsfähige Hydroxylgruppe in einer Hexose anzunehmen ist, ist ein Vorgang, für den nach unserer Kenntnis eine Analogie bisher fehlt. Die Feststellung des Ortes, an dem das zweite Bromatom gebunden ist, wird daher von besonderem Interesse sein⁹⁾.

⁶⁾ B. 35, 833 [1902].

⁷⁾ J. C. Irvine u. J. W. H. Oldham, Journ. chem. Soc. London 127, 2729 [1925].

⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 38, 1226 [1916].

⁹⁾ Es ist auch denkbar, daß das zweite Brom eine ähnliche Stellung innehat, wie sie K. Freudenberg, Naturwiss. 18, 393 [1930], für das Chlor seiner dritten Heptaacetyl-chlor-maltose in einem Derivat der Orthoessigsäure annimmt; vergl. auch W. N. Haworth, H. S. Bott u. E. L. Hirst, Journ. chem. Soc. London 1930, 1395.

Die β -Aceto-dibrom-*h*-galaktose ist, wie zu erwarten, umlagernden Agenzien gegenüber ganz besonders empfindlich. So beträgt die Halbwertszeit der Drehungs-Änderung in Chloroform (D.A.B. VI) nur etwa 10 Min. (gegenüber 12 Stdn. bei der β -Aceto-chlor-*h*-galaktose), in Methylalkohol ist sie unmeßbar klein. Aber auch in festem Zustande ist sie ziemlich unbeständig. Beim Aufbewahren im Vakuum über Kali beginnt sie sich nach einer Woche zu zersetzen.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung der β -Pentaacetyl-*h*-galaktose.

40 g reine und feingepulverte Galaktose werden in 600 g trockenem, siedendem Pyridin gelöst und 200 g Essigsäure-anhydrid in dünnem Strahl langsam zufließen gelassen. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 5 Min. am Sieden erhalten, das Pyridin möglichst vollständig im Vakuum abdestilliert und der zurückbleibende schwarze Sirup in viel Chloroform aufgenommen. Die Chloroform-Lösung wird 3-mal mit 2-*n*. Schwefelsäure durchgeschüttelt, mit Bicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, die Hauptmenge des Chloroforms im Vakuum abdestilliert und der Rest durch wiederholtes Aufnehmen in Alkohol und Eindampfen im Vakuum entfernt. Schließlich wird die alkohol. Lösung im Eisschrank zur Krystallisation gebracht.

Die erste, innerhalb von etwa 2 Stdn. ausfallende Fraktion besteht in der Hauptsache aus β -Pentaacetyl-*n*-galaktose ($[\alpha]_D = +20^\circ$). Nach weiteren 24–32 Stdn. setzt sich aus der Mutterlauge eine zweite Krystallisation ab, die hauptsächlich aus der β -Pentaacetyl-*h*-galaktose besteht ($[\alpha]_D = -10^\circ$ bis -30°). Durch weitere Fraktionierung mit Alkohol läßt sich in vielen Fällen direkt die reine β -Pentaacetyl-*h*-galaktose erhalten. Bisweilen scheiden sich aber Gemische der beiden Pentaacetyl-Verbindungen ab, die auf diesem Wege nicht zu trennen sind. Man löst dann in Eisessig und gießt unter heftigem Rühren in Eiswasser. Der zuerst entstandene flockige Niederschlag (β -Pentaacetyl-*n*-galaktose) wird nach wenigen Minuten abfiltriert. Beim Stehen im Eisschrank scheidet sich fast reine β -Pentaacetyl-*h*-galaktose ab, die nun durch Alkohol vollständig gereinigt werden kann. Durch Einengen der wäßrigen Lösung erhält man weitere Mengen. Ausbeute an reiner Pentaacetyl-*h*-galaktose 20%.

Darstellung der β -Aceto-chlor-*h*-galaktose.

a) Mit flüssigem Chlorwasserstoff: Über 4 g reinster, aus Äther umkrystallisierter β -Pentaacetyl-*h*-galaktose wurden etwa 15 ccm trockner Chlorwasserstoff im Einschmelzrohr kondensiert und etwa 24 Stdn. auf Zimmertemperatur gehalten. Nach dem Wiederabkühlen und Öffnen des Rohres wurde der Chlorwasserstoff absieden gelassen, der zurückbleibende Sirup wiederholt in reinstem Äther aufgenommen und eingedampft, schließlich die konz. ätherische Lösung bei 0° aufbewahrt. Nach 12 Stdn. hatten sich Krystalle in wohlausgebildeten Drusen abgeschieden, die nach weiterer Umkrystallisation aus Äther die Drehung $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$ (Chloroform, $c = 0.986$) zeigten.

Chlor-Bestimmung nach C. S. Hudson und J. M. Johnson.

0.1935 g Sbst.: 0.0765 g AgCl. — $C_{14}H_{18}O_9Cl$. Ber. Cl 9.67. Gef. Cl 9.78.

b) Nach C. S. Hudson und J. M. Johnson: Es wurde β -Pentaacetyl-*h*-galaktose nach Vorschrift mit Aluminiumchlorid und Phosphorpentachlorid

behandelt. Die erhaltenen Sirupe krystallisierten erst nach Impfung mit den nach a) erhaltenen Krystallen, aber nur unvollständig.

Eigenschaften der β -Aceto-chlor-*h*-galaktose.

a) Drehungs-Änderung der Lösung in Chloroform (D. A. B. VI):

$l = 1 \text{ dm}$, $c = 1.0$.

Zeit in Tagen	0	$\frac{1}{24}$	$\frac{1}{12}$	1	$1\frac{1}{4}$	2	3	4	5
$[\alpha]_D^{18}$	-77	-66	-60	-25	-18	-3	+3	+6	+6

Halbwertszeit der Drehungs-Änderung: $\frac{1}{2}$ Tag.

b) Drehungs-Änderung der Lösung in absol. Methylalkohol:

$l = 1 \text{ dm}$, $c = 1.0$.

Zeit in Min. ...	0	2	3	4	5	6	7	8	9	10	20	50
$[\alpha]_D^{18}$	—	-25	-12	-8	0	+4	+7	+8	+8	+10	+10	+10

Halbwertszeit der Drehungs-Änderung (geschätzt): weniger als 2 Min.

Darstellung der β -Aceto-dibrom-*h*-galaktose.

Über 7 g reiner β -Pentaacetyl-*h*-galaktose wurden etwa 15 ccm trockner Bromwasserstoff, durch Einwirkung von Brom auf Tetralin gewonnen, mit Anthracen und Phosphorpentoxyd gereinigt und getrocknet, im Einschlußrohr kondensiert und 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie bei der Chlorverbindung. Nach 24 Stdn. war die konz. ätherische Lösung vollständig durchkrystallisiert. Die Rohausbeute betrug 5.3 g = 69% der Theorie. Nach mehrfacher Umkrystallisation aus reinstem Äther zeigten die Krystalle den Schmp. $83-84.5^\circ$ und die Drehung $[\alpha]_D^{20} = -116.2^\circ$ (Tetrachlorkohlenstoff, $c = 1.22$).

Mikroanalyse Dr. Schoeller, Berlin. 4.638, 5.178 mg Sbst.: 5.645, 6.315 mg CO_2 , 1.65, 1.89 mg H_2O . — 4.019, 3.639 mg Sbst.: 1.456, 1.328 mg Br. — Brom-Bestimmung nach Carius: 0.1030 g Sbst.: 0.0890 g AgBr.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Br}_2$. Ber. C 33.33, H 3.70, Br 37.03.
Gef. „ 33.25, 33.26, „ 3.99, 4.09, „ 36.23, 36.52, 36.80.

Brom-Bestimmungen nach C. S. Hudson und J. M. Johnson.

0.2000, 0.1975, 0.2040 g Sbst.: 0.1670, 0.1575, 0.1598 g AgBr.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Br}_2$. Ber. Br 37.03. Gef. Br 35.53, 33.94, 33.33.

Eigenschaften der β -Aceto-dibrom-*h*-galaktose.

a) Drehungs-Änderung in Tetrachlorkohlenstoff: $l = 1 \text{ dm}$, $c = 1.0$.

Nach 6 Stdn. stieg die Drehung von $[\alpha]_D = -115^\circ$ auf -110° und blieb weiter 6 Stdn. auf -110° .

b) Drehungs-Änderung in Chloroform (D. A. B. VI): $l = 1 \text{ dm}$, $c = 1.0$.

Zeit in Min.	0	2	4	6	10	12	14	16	18
$[\alpha]_D^{18}$	-110	-90	75	65	45	40	35	30	28
Zeit in Min.	20	22	24	26	28	30	60	360	720
$[\alpha]_D^{18}$	-26	24	23	22	22	20	10	+3	+3