

**137. Burckhardt Helferich und Alfred Gnüchtel: Glucose-6-fluorhydrin und einige seiner Derivate.**

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Leipzig.]

(Eingegangen am 14. Mai 1941.)

Für die Gewinnung von Glucose und Glucose-Derivaten, in denen das 6-Hydroxyl der Glucose durch Chlor, Brom oder Jod ersetzt ist, stehen seit langem verschiedene, z. Tl. sehr gute Methoden zur Verfügung. Dagegen ist ein Verfahren zum Ersatz dieses 6-Hydroxyls (oder eines anderen Glucosehydroxyls außer dem am 1-Kohlenstoff einer Lactol-Form) durch Fluor noch nicht beschrieben. Die bisher bekannten Methoden zur Einführung von Fluor und zum Ersatz von Hydroxyl durch Fluor in organischen Verbindungen erfordern entweder zu grobe Bedingungen — hohe Temperatur und vor allem stark saure Reaktion — oder sie führten, wie z. B. die Umsetzung von Jodhydrin mit Silberfluorid, in der Zuckergruppe nicht zu Fluorhydrinen, sondern zu anderen Verbindungen<sup>1)</sup>.

In der letzten Zeit haben sich nun Ester der Methansulfonsäure in der Zuckergruppe zu mancherlei Umsetzungen als nützlich erwiesen. Zumal Derivate des 6-Mesylesters der Glucose zeichnen sich durch große Reaktionsfähigkeit, z. B. beim Umsetzen mit NaJ, aus<sup>2)</sup>.

Diese große Reaktionsfähigkeit erwies sich, wie im folgenden mitgeteilt wird, auch ausreichend zur Umsetzung mit KF. Durchweg können Ester der Methansulfonsäure — oder anderer „echter Sulfonsäuren“ — von ein- oder mehrwertigen Alkoholen mehr oder weniger glatt und leicht zu den entsprechenden Fluorhydrinen umgesetzt werden. Besonders glatt geht diese Umsetzung in der Regel, wenn Methanol oder Methanol-Wasser als gemeinsames Lösungsmittel für Ester und KF angewandt wird.

Allerdings ist beim Umsetzen von teilweise mesylierten Estern mehrwertiger Alkohole noch eins zu berücksichtigen, was bei Anwendung der Methode auf die Zucker von Bedeutung ist. KF reagiert recht erheblich alkalisch. Um sekundäre Veränderungen der zunächst entstehenden Fluorhydrine in dem alkalischen Reaktionsgemisch zu vermeiden, müssen diejenigen Hydroxyle, die unverändert bleiben sollen, ausreichend alkalifest geschützt sein. Acetylierung genügt dazu nicht. So erhält man bei der Umsetzung von 6-Mesyl-triacetyl-methylglucosid<sup>2)</sup> kein Acetyl-6-fluorhydrin des Glucosids, sondern unter Abspaltung der Acetyle und von Fluorwasserstoff, nur Derivate von Anhydroglucose oder, unter weiterer Aufspaltung des Anhydridringes, von Glucose selbst.

Dagegen läßt sich in dem Tetramesyl- $\alpha$ -methyl-*d*-glucosid das 6-Mesoxyl ( $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}$ —) mittels KF gegen Fluor austauschen, da an den anderen, sekundären Hydroxylen die Mesylgruppen wesentlich langsamer reagieren und gegen den verseifenden Einfluß des alkalischen Mittels genügend widerstandsfähig sind. Mit der so entstandenen Verbindung, dem Trimesyl- $\alpha$ -methyl-*d*-glucosid-6-fluorhydrin (I) läßt sich aber zur Herstellung von mesylfreien Derivaten des Glucose-6-fluorhydrins oder dieses Zuckers selbst nichts anfangen. Denn eine genügend milde Abspaltung der noch vorhandenen sekundär gebundenen Mesyl-Gruppen ist nicht bekannt.

Es läßt sich aber auch — und zwar in wäßrigem Methanol mit sehr guter Ausbeute — die 6-Mesyl-1.2-aceton-3.5-benzal-glucufuranose<sup>2)</sup> zu dem ent-

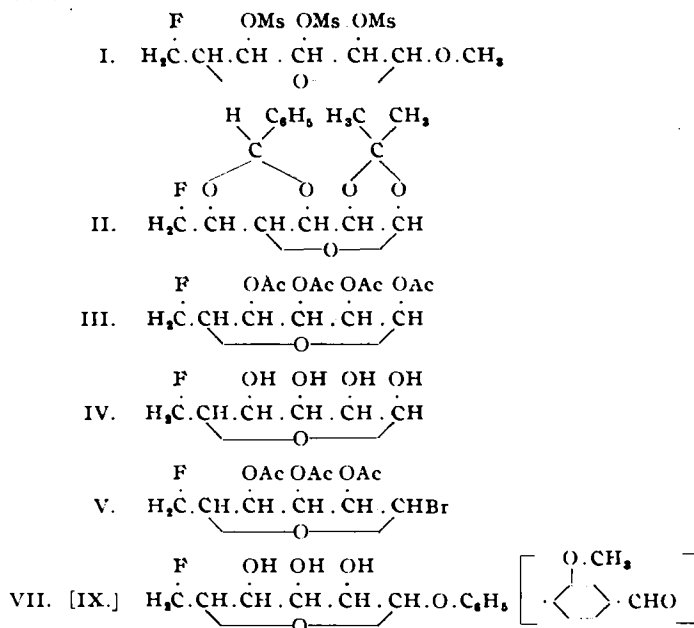
<sup>1)</sup> Z. B. B. Helferich u. E. Himmen, B. **61**, 1825 [1928].<sup>2)</sup> B. Helferich u. A. Gnüchtel, B. **71**, 712 [1938].

sprechenden Benzal-aceton-fluorhydrin umsetzen (II). Diese Substanz liefert bei vorsichtiger saurer Verseifung unter Abspaltung von Aceton und Benzaldehyd entweder nach Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin das 1.2.3.4-Tetra-acetyl-glucose-6-fluorhydrin (III) oder direkt das Glucose-6-fluorhydrin (IV), das als schön krystallisierte  $\alpha$ -Form — starke positive Drehung und Mutarotation nach abwärts — erhalten wurde.

Aus der Tetraacetyl-Verbindung dieses Glucose-6-fluorhydrins läßt sich in guter Ausbeute das Triaceto-bromglucose-6-fluorhydrin (V). In ihm kann das Brom, nach den für Acetohalogenzucker bekannten Methoden, sowohl mit Alkohol und Silbercarbonat als auch in Chinolin mit Phenol und Silberoxyd als auch schließlich mit Phenol und NaOH in Aceton-Wasser gegen einen glucosidisch gebundenen Rest ausgetauscht werden. Aus den so erhaltenen Triacetyl-glucosid-6-fluorhydrinen (VI und VIII, S. 1038 und 1039) lassen sich die Acetyle bei vorsichtiger Verseifung entfernen und die freien Glucosid-6-fluorhydrine gewinnen. Es wurden so die  $\beta$ -Glucosid-6-fluorhydrine des Äthanols, des Phenols<sup>2)</sup> (VII) und des Vanillins<sup>2)</sup> (IX) hergestellt.

Das neue Verfahren zur Einführung von Fluor an Stelle von Hydroxyl — durch Umsetzung von Sulfonsäureestern mit KF, insbesondere in wäßrigem Methanol — soll auch auf andere Alkohole und Zucker ausgedehnt werden. Sulfonsäureester in der Zuckergruppe haben erneut ihre Brauchbarkeit erwiesen.

Eine genauere Beschreibung des Glucose-6-fluorhydrins soll demnächst gegeben werden.



Ms =  $-\text{SO}_3 \cdot \text{CH}_3$  (Mesityl).

Ac =  $-\text{CO} \cdot \text{CH}_3$  (Acetyl).

Die Stereochemie ist nicht berücksichtigt.

<sup>2)</sup> B. Helferich, S. Grünler u. A. Gnüchtel, Ztschr. physiol. Chem. **248**, 85 [1937].

## Beschreibung der Versuche.

Trimesyl- $\alpha$ -methylglucosid-6-fluorhydrin (I).

Eine Lösung von 3 g Tetramesyl- $\alpha$ -methylglucosid<sup>2)</sup> in 320 ccm siedendem Wasser wird mit 15 g KF 14 Std. rückgekocht. Nach dem Absaugen des Ungelösten liefert das Filtrat beim Abkühlen und Reiben eine prachtvoll krystallisierende Substanz, das Trimesyl- $\alpha$ -methylglucosid-6-fluorhydrin, das nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 133—134° schmilzt. Ausb. 30% d. Th.

3.950 mg Sbst.: 4.148 mg CO<sub>2</sub>, 1.590 mg H<sub>2</sub>O. — 5.302 mg Sbst.: 10.567 mg Benzidinsulfat.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>11</sub>S<sub>3</sub>F (430.5). Ber. C 27.90, H 4.45, S 22.35. Gef. C 28.66, H 4.50, S 22.64.

$[\alpha]_D^{25}$ : +5.34°  $\times$  3.7892/0.1108  $\times$  2  $\times$  0.981 = +93.1° (in Pyridin).

Einfacher und in besserer Ausbeute erhält man dieselbe Substanz aus dem Tetramesyl- $\alpha$ -methylglucosid durch 15-stdg. Erhitzen von 4 g im Bombenrohr mit 40 ccm Methanol und 4 g KF auf 100° und Verdünnen der erkalteten Mischung mit 300 ccm Wasser.

## 1.2-Aceton-3.5-benzal-glucofuranose-6-fluorhydrin (II).

4 g 6-Mesyl-1.2-aceton-3.5-benzal-glucofuranose<sup>2)</sup> werden mit 4 g KF + 2H<sub>2</sub>O und 40 ccm absol. Methanol im Bombenrohr 15 Std. auf 100° erhitzt (Wasserdampf). Man spült nach dem Erkalten den Inhalt — Lösung und u. U. ausgeschiedene farblose Krystalle — mit etwas Methanol in eine Schale und läßt die Hauptmenge des Methanols bei gewöhnlicher Temperatur verdunsten. Dabei scheiden sich u. a. Krystalle des Umsetzungsproduktes ab. Durch Versetzen mit etwa 200 ccm dest. Wasser, Absaugen der rein weißen Substanz und Umkrystallisieren aus wenig heißem Methanol erhält man farblose, seideglänzende Nadeln vom Schmp. 104—105° (korr.). Rohausb. 3.1 g (96% d. Th.).

3.828 mg Sbst.: 8.740 mg CO<sub>2</sub>, 2.080 mg H<sub>2</sub>O. — 0.508 g Sbst.: 7.6 ccm n/8-NaOH<sup>4)</sup>.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>8</sub>F (310.4). Ber. C 61.98, H 6.18, F 6.13. Gef. C 62.31, H 6.08, F 5.70.

$[\alpha]_D^{25}$ : +0.53°  $\times$  2.9937/0.1270  $\times$  1  $\times$  0.879 = +14.2° (in Benzol).

## 1.2.3.4-Tetra-acetyl-glucose-6-fluorhydrin (III).

2 g 6-Fluor-benzal-aceton-glucose (II) werden mit 40 ccm eines Gemisches aus Wasser, Methanol und Schwefelsäure (100 ccm 50 Vol.-proz. Methanol enthalten 11.2 ccm 2-n. Schwefelsäure) 1 Stde. rückgekocht. Darauf wird die Schwefelsäure mit titrierter Bariumhydroxydlösung neutralisiert, ein u. U. vorhandener geringer Überschuß von Baryt durch Einleiten von Kohlendioxyd entfernt, von den ausgeschiedenen Salzen abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit absol. Alkohol aufgenommen, erneut zur Trockne verdampft und dann durch 1-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad mit 10 ccm absol. Pyridin und 3.3 ccm Essigsäureanhydrid unter mehrfachem Umschütteln acetyliert. Unter vermindertem Druck wird bei niedriger Badtemperatur Pyridin zum größten Teil abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser versetzt. Das dabei ausfallende Öl wird in Chloroform aufgenommen, diese Lösung mit Wasser, mit Natriumbisulfat, mit Kaliumbicarbonat und wieder mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Klärung mit Tierkohle

<sup>4)</sup> G. Cadenbach, Angew. Chem. 46, 130 [1933].

unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand krystallisiert aus 5—10 ccm gewöhnlichem Alkohol beim Abkühlen aus. Nochmals umkrystallisiert zeigt die Substanz den Schmp. 125—126°. Ausb. 0.9—1 g (45% d. Th.).

4.334 mg Sbst.: 7.641 mg CO<sub>2</sub>, 2.018 mg H<sub>2</sub>O. — 0.545 g Sbst.: 7.3 ccm *n*<sub>D</sub><sup>20</sup>-NaOH<sup>4)</sup>.  
C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>8</sub>F (350.3). Ber. C 47.99, H 5.47, F 5.44. Gef. C 48.08, H 5.21, F 5.10.  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +0.39° × 0.8867/0.0175 × 1 × 0.981 = +20.1° (in Pyridin).

#### Glucose-6-fluorhydrin (IV).

Die Verseifung mit Schwefelsäure in verd. Methanol geht zunächst wie eben beschrieben vor sich. Der nach Abfiltrieren der Bariumsälze und Eindampfen der neutralen Lösung (unter vermindertem Druck, Badtemperatur 40°) zurückgebliebene Sirup wird nochmals mit absol. Alkohol aufgenommen, die Lösung filtriert und erneut eingedampft. Nach mehrtägigem Aufbewahren im Kühlschrank beginnt eine Krystallisation, die durch Reiben und durch Zugabe von Essigester vervollständigt wird. Beim Umkrystallisieren aus wenig absol. Alkohol erhält man die Substanz rein vom Schmp. 155° (nach Sintern von etwa 145° an). Qualitativ wurde ein erheblicher Gehalt an Fluor festgestellt. Die Ausbeute an roher Substanz betrug aus 1 g Fluor-benzal-aceton-glucose 0.4—0.5 g (über 60% d. Th.).

4.158 mg Sbst.: 6.056 mg CO<sub>2</sub>, 2.202 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>6</sub>F (182.2). Ber. C 39.54, H 6.10. Gef. C 39.72, H 5.93.

Die Substanz zeigt Mutarotation nach abwärts (in Wasser): [α]<sub>D</sub><sup>19</sup>: +2.80° × 1.0675/0.0345 × 1 × 1.01 = +85.8° bis [α]<sub>D</sub><sup>19</sup>: +1.53° × 1.0675/0.0345 × 1 × 1.01 = +46.8°.

#### 1-Brom-2.3.4-triacetyl-glucose-6-fluorhydrin (V).

4 g Tetraacetyl-glucose-6-fluorhydrin (III) werden bei Zimmertemperatur in 10 ccm einer bei 0° gesättigten Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig durch Umschwenken in Lösung gebracht. Nach 2 Stdn. wird zu der dickflüssig gewordenen Lösung das gleiche Volumen Chloroform zugegeben, nach weiteren 2 Stdn. mit noch mehr Chloroform aufgenommen und die nun braune Lösung in Eiswasser eingegossen. Die abgelassene Chloroformschicht wird 2-mal mit dem gleichen Volumen eiskaltem Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und das Chloroform unter vermindertem Druck verjagt. Der krystalline Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, die Lösung, wenn nötig, filtriert und mit reichlich Petroläther versetzt. Es krystallisiert das Triaceto-bromglucose-6-fluorhydrin in einer Ausbeute von 4.5 g in farblosen Nadeln aus, die im Exsiccator über KOH längere Zeit haltbar sind. Schmp. 127—128° (korr.).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +13.23° × 7.1485/0.1375 × 2 × 1.471 = +234° (in Chloroform).

5.595 mg Sbst.: 7.981 mg CO<sub>2</sub>, 2.157 mg H<sub>2</sub>O. — 0.490 g Sbst.: 13.1 ccm *n*<sub>10</sub>-AgNO<sub>3</sub> (Nach Erhitzen der Sbst., gelöst in 20 ccm Aceton, mit 20 ccm 2-n.HNO<sub>3</sub> unter Zusatz einiger Tropfen konz. HNO<sub>3</sub> bis zur vollständigen Lösung nach Vollhard titriert).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>BrF (371.1). Ber. C 38.81, H 4.35, Br 21.54. Gef. C 38.90, H 4.31, Br 21.36.

#### Phenol-triacetyl-β-d-glucosid-6-fluorhydrin (VI).

Eine Mischung von 2 g Phenol, 3.8 g 1-Brom-triacetyl-glucose-6-fluorhydrin und 5 ccm Chinolin wird mit 3 g Ag<sub>2</sub>O unter Wasserkühlung verrührt. Die dabei zähflüssig werdende Masse wird nach 1-stdg. Aufbewahren im Exsiccator in einer Mischung von 20 ccm Aceton mit 20 ccm Eisessig aufgenommen, die klare braune Lösung in dünnem Strahl in etwa 200 ccm Eis-

wasser eingegossen und der dabei ausfallende Niederschlag nach 1 Stde. abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Durch Umkrystallisieren aus etwa 12 Tln. Methanol (Carboraffin) oder aus gewöhnlichem Alkohol erhält man die Substanz in Nadeln vom Schmp. 167—168° (korr.).

$[\alpha]_D^{19}$ :  $-0.22^\circ \times 2.0630/0.0377 \times 1 \times 1.475 = -8.2^\circ$  (Chloroform).

4.836 mg Sbst.: 9.995 mg CO<sub>2</sub>, 2.357 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>8</sub>F (384.4). Ber. C 56.22, H 5.52. Gef. C 56.37, H 5.45.

Die Substanz zeigt die Löslichkeit der Acetylzucker und reduziert Fehlingsche Lösung erst nach der sauren Hydrolyse.

#### Phenol-β-d-glucosid-6-fluorhydrin (VII)<sup>3</sup>.

7 g der Triacetyl-Verbindung (VI) werden in 100 ccm absol. Methanol zum Sieden erhitzt, 5 Tropfen einer etwa 1-proz. Natriummethylatlösung zugegeben, 10 Min. weitergekocht, das Methanol unter vermindertem Druck verjagt und der Rückstand mit sehr wenig Wasser angerieben, die dabei krystallisierende Substanz abgesaugt und 2-mal aus wenig Wasser umkrystallisiert. Das Glucosid ist mäßig leicht löslich in Wasser und reduziert Fehlingsche Lösung erst nach saurer Hydrolyse. Es schmilzt bei 148° bis 149° (korr.).

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-1.04^\circ \times 3.0791/0.0404 \times 1 \times 1.002 = -79.0^\circ$  (in Wasser).

3.890 mg Sbst.: 8.022 mg CO<sub>2</sub>, 1.988 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub>F (258.1). Ber. C 55.79, H 5.85. Gef. C 56.24, H 5.72.

#### Vanillin-triacetyl-β-d-glucosid-6-fluorhydrin (VIII).

5.0 g Vanillin, 3.2 g Triaceto-bromglucose-6-fluorhydrin (V) und 0.35 g NaOH werden in 23 ccm Wasser und 33 ccm Aceton gelöst, 5 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt, mit viel Benzol aufgenommen, die Benzollösung abgehoben, 2- bis 3-mal mit 2-n. Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen und mit Chlorcalcium getrocknet. Beim Einengen der Lösung krystallisiert die Verbindung aus. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus gewöhnlichem Alkohol schmilzt sie bei 166—167° (korr.). Ausb. 2 g. Das Glucosid ist gegen Alkali nicht ganz unempfindlich. Es reduziert in der Siedehitze langsam Fehlingsche Lösung.

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-1.03^\circ \times 3.6627/0.0718 \times 1 \times 1.472 = -35.7^\circ$  (in Chloroform).

4.745 mg Sbst.: 9.543 mg CO<sub>2</sub>, 2.205 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>10</sub>F (442.4). Ber. C 54.28, H 5.24. Gef. C 54.85, H 5.20.

#### Vanillin-β-d-glucosid-6-fluorhydrin (IX)<sup>3</sup>

Die Entacetylierung der Triacetyl-Verbindung VIII wird, wie bei dem Phenolderivat (VII) beschrieben, durchgeführt. Der nach Verdampfen des Methanols verbliebene Rückstand wird mehrmals aus Wasser umkrystallisiert (Carboraffin). Die so erhaltenen farblosen Nadeln des Vanillin-β-d-glucosid-6-fluorhydrins schmelzen bei 181—182° (korr.) (nach 6-stdg. Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei 2 mm und 78°). Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung in der Siedehitze recht erheblich, gehört demnach zu den alkali-empfindlichen Glucosiden.

$[\alpha]_D^{19}$ :  $-1.03^\circ \times 1.5217/0.0329 \times 1 \times 0.981 = -48.6^\circ$  (in Pyridin).

5.251 mg Sbst.: 10.251 mg CO<sub>2</sub>, 2.442 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>7</sub>F (316.2). Ber. C 53.15, H 5.41. Gef. C 53.24, H 5.20.

Bei 30.0° sind in 100 g der gesättigten Lösung 0.593 g Sbst. gelöst.