

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

74. Jahrg. Nr. 12. — Abteilung B (Abhandlungen), S. 1807—1926. — 3. Dezember.

256. Burckhardt Helferich und Manfred Vock: Fluorhydrine von Kohlenhydraten.

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

(Eingegangen am 27. Oktober 1941.)

Fluorhydrine reduzierender Zucker, in denen das (reduzierende) Lactol-Hydroxyl durch Fluor ersetzt ist, sind in Form der Acetofluor-Verbindungen von D. H. Brauns und in einigen aus ihnen durch Entacetylierung gewonnenen Verbindungen seit längerer Zeit bekannt. Dagegen ist erst vor kurzem das erste Fluorhydrin eines Zuckers — der Glucose — beschrieben, in dem ein anderes Hydroxyl — in diesem Fall das am 6-Kohlenstoffatom — durch Fluor ersetzt ist¹⁾.

Im folgenden ist diese Arbeit fortgesetzt. Für das Glucose-6-fluorhydrin wurde eine einfachere Darstellung aus seiner Aceton-benzal-Verbindung¹⁾ durch kurze Behandlung mit konzentrierter Salzsäure gefunden. Das Fluor ist am 6-Kohlenstoffatom der Glucose ziemlich stabil gebunden. So läßt sich die Benzalgruppe des Aceton-benzal-Derivates¹⁾ hydrierend abspalten, ohne daß dabei das Fluor in Mitleidenschaft gezogen wird. Der dabei entstehende Stoff ließ sich als krystallisierendes Aceton-diacetyl-glucose-6-fluorhydrin (VI) charakterisieren. Ebenso liefert das Glucose-6-fluorhydrin unter den üblichen Bedingungen, Erhitzen mit Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung, das entsprechende Osazon. Nach dem ausgezeichneten Verfahren von R. Weidenhagen läßt sich das Glucose-6-fluorhydrin in das fluorhaltige Oson (I) überführen²⁾, das mit Phenylhydrazin ebenfalls das fluorhaltige Osazon liefert. Der Ersatz des 6-Hydroxyls der Glucose durch Fluor bedeutet also eine für manche Reaktionen brauchbare Maskierung dieses Hydroxyls, denn durch alkalische Einwirkung läßt sich dieses Fluor wieder gegen Hydroxyl austauschen.

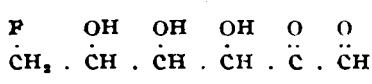
Aus der isomeren 1.2-Aceton-5.6-benzal-3-mesyl-glucofuranose (II) ließ sich bisher kein entsprechendes 3-Fluorhydrin herstellen. Bei milden Bedingungen erfolgte keine Umsetzung mit KF, bei stärkeren trat vollständige Zersetzung ein.

¹⁾ B. Helferich u. A. Gnüchtel, B. 74, 1035 [1941].

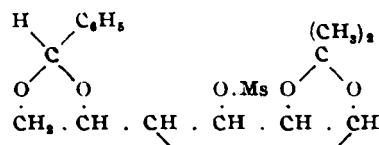
²⁾ R. Weidenhagen, Ztschr. Wirtschaftsgruppe Zuckerind. 87, 711 [1937].

Der glatte Austausch des 6-Mesyls gegen Fluor ist auch in der schon früher beschriebenen Trimesyl-1,2-aceton-glucofuranose³⁾ festzustellen. Die leicht zugängliche Verbindung, das 3,5-Dimesyl-1,2-aceton-glucofuranose-6-fluorhydrin (III), soll ebenfalls zu weiteren Umsetzungen dienen.

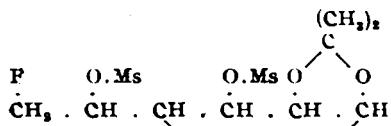
Es war interessant, festzustellen, ob Derivate der Äthansulfonsäure, Äsylester, sich unter den gleichen Bedingungen wie die Mesylester mit KF zu Fluorhydrinen umsetzen lassen. Diese Frage konnte an der 1,2-Aceton-3,5-benzal-6-äsyI-glucofuranose (IV) bejaht werden. Andrerseits ist die Veresterung an die Äthansulfonsäure (in Pyridin mit Äthansulfonsäurechlorid) durch das im Vergleich zum Mesyl etwas größere Molekül etwas erschwert. Damit lassen sich aber wiederum neue Effekte erzielen: Während die Herstellung der Trimesyl-aceton-glucofuranose keine Schwierigkeiten macht³⁾, führt die Behandlung der Monoacetoglucose mit Äthansulfonsäurechlorid in Pyridin, auch bei Anwendung eines Überschusses an Säurechlorid, nur zu einer DiäsyI-Verbindung (V), in deren Formel allerdings die zunächst als wahrscheinlich angenommenen Stellungen der beiden Äsyl-Reste an den Kohlenstoffatomen 3 und 6 erst noch sicher zu beweisen sind.



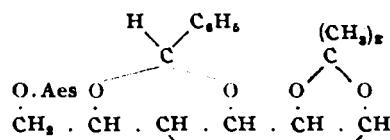
I.



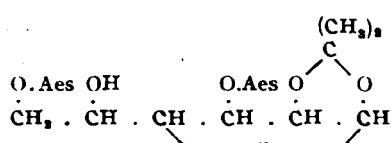
II.



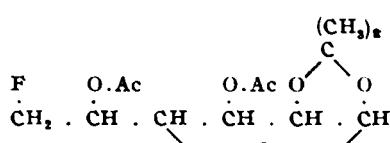
III.



IV.



V.



VI.

Für eifrige und erfolgreiche Unterstützung bei dieser Arbeit sind wir Hrn. E. Günther und Hrn. H. Stockmann zu Dank verpflichtet.

³⁾ B. Helferich u. A. Gnüchtel, B. 71, 715 [1938].

Beschreibung der Versuche.Glucose-6-fluorhydrin¹⁾.

(Neue, einfachere Darstellung.)

10 g 1.2-Aceton-3.5-benzal-glucofuranose-6-fluorhydrin¹⁾ werden in einem genügend großen Porzellanmörser mit 10 ccm rauch. Salzsäure (d. 1.19) bei Zimmertemperatur 10 Min. verrieben. Dabei geht die Substanz rasch in Lösung, es scheidet sich Benzaldehyd ab und die Mischung färbt sich braunrot. Durch Verreiben mit etwa 8.9 g festem NaHCO₃ wird die Lösung annähernd gegen Lackmus neutralisiert, unter Verwendung von weilig Waschwasser von den ausgeschiedenen Salzen abgesaugt, zur genauen Neutralisation (p_{H} 6.6 — 6.9) nochmals NaHCO₃ zugegeben und im Vak. bei höchstens 40° Badtemperatur vollständig zur Trockne verdampft. Dabei verflüchtigen sich auch Aceton und Benzaldehyd. Der blaßgelbe Rückstand wird mit 50 ccm absol. Alkohol aufgenommen, von dem NaCl abgesaugt, mit absol. Alkohol nachgewaschen und das klare Filtrat im Vak. auf etwa 7 ccm eingedampft. Beim Animpfen krystallisiert im Verlauf einiger Stunden bei niedriger Temperatur das Fluorhydrin aus. Aus der Mutterlauge lässt sich ein weiterer Anteil davon gewinnen. Färbungen der alkohol. Lösung können dabei mit Carboraffin entfernt werden. Die Gesamtausbeute beträgt 3.4 g, d. i. fast 60% d. Theorie.

Glucose-6-fluorhydrin-osazon.

4.6 g Glucose-6-fluorhydrin werden in wenig Wasser mit 10 g Phenylhydrazin und 50 ccm 2-n. Essigsäure auf dem siedenden Wasserbad 15 Min. erhitzt. Dabei scheidet sich das Osazon in den üblichen gelben Nadelchen ab. Ausbeute an mit Alkohol-Ather-Gemisch (2:3) nach dem Absaugen gewaschener Substanz 6.6 g, d. i. etwa 70% d. Theorie. Die Verbindung schmilzt, sehr ähnlich wie das Glucosazon selbst, bei 204°.

1.440 mg Sbst.: 6.4 mg Ätzverlust⁴⁾. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2\text{F}$ (360.2). Ber. F 5.3. Gef. F 5.6.

Die gleiche Verbindung entsteht über das Glucoson-6-fluorhydrin:

1.8 g Glucose-6-fluorhydrin werden in 5 ccm Wasser mit 125 ccm Methanol versetzt, dann 10 g CuSO₄ · 5H₂O zugegeben und 10 Min. auf dem Wasserbad unter Umschütteln erhitzt²⁾. Aus der vom Cu₂O abgesaugten Lösung wird das restliche Cu mit H₂S ausgefällt, das dabei abdestillierende Methanol durch Wasser ersetzt und diese, das Oson enthaltende Lösung durch kurzes Erwärmen mit Phenylhydrazin und Essigsäure in das Glucosazon-6-fluorhydrin übergeführt.

278.5 mg Sbst.: 7.32 ccm $n/10$ -NaOH³⁾.

Ber. F 5.3. Gef. F 5.0.

1.2-Aceton-3.5-diacetyl-glucofuranose-6-fluorhydrin (VI).

1.6 g 1.2-Aceton-3.5-benzyliden-glucofuranose-fluorhydrin¹⁾ werden in 75 ccm Methanol mit 1 g Palladiummöhre bis zur Abspaltung der Benzylidengruppe (Aufnahme der theoret. Menge Wasserstoff nach etwa

¹⁾ H. Ost, B. 26, 151 [1893]. Der Ätzverlust bei Testanalysen für diese Arbeit ergab sich bei der angewandten Glassorte zu 0.8 mg pro 1.0 mg F. als Mittel aus 5 Bestimmungen.

²⁾ G. Cadenbach, Angew. Chem. 46, 130 [1933].

50 Min.) geschüttelt. Die klarfiltrierte Lösung wird im Vak. eingedampft und der Rückstand über P_2O_5 und Blaugel bei 0.03 mm vom Benzylalkohol befreit. Da Krystallisationsversuche mit diesem 1.2-Aceton-glucofuranose-6-fluorhydrin erfolglos blieben, wurde der Sirup durch Aufnehmen in 0.3 ccm absol. Pyridin und Zusatz von 0.5 ccm Essigsäureanhydrid in 0.5 ccm Pyridin (Aufbewahren der Mischung etwa 20 Stdn. bei Zimmertemperatur) acetyliert. Nach Zusatz von zunächst ganz wenig Wasser wurde in Chloroform aufgenommen, die Lösung nacheinander mit Wasser, $KHSO_4$ -Lösung, $NaHCO_3$ -Lösung und wieder Wasser gewaschen, mit Carboraffin geklärt und zur Trockne verdampft. Der Rückstand, die Diacetylverbindung des Aceton-glucose-6-fluorhydrins (VI), krystallisiert in einer Ausbeute von 0.8 g, d. i. 70% d. Theorie. Durch Lösen in Methanol und Fällen mit Wasser wird sie gereinigt. Sie schmilzt bei 112° und zeigt die Löslichkeit der Acetylzucker. $[\alpha]_D^{20}$: $+1.09 \times 3.2886 / 0.1055 \times 1 \times 1.477 = +23.0^\circ$ (Chloroform).

4.592 mg Sbst.: 8.600 mg CO_2 , 2.570 mg H_2O . — 0.1361 g Sbst.: 7.2 mg Ätzverlust⁴⁾.

$C_{15}H_{19}O_4F$ (306.15). Ber. C 51.0, H 6.25, F 6.20. Gef. C 51.1, H 6.27, F 6.6.

Die Entacetylierung führte zu dem 1.2-Aceton-glucofuranose-6-fluorhydrin zurück. Die Substanz ließ sich bei 0.04 mm und etwa 80° verflüchtigen, konnte aber auch dann nicht krystallin erhalten werden.

1.2-Aceton-5.6-benzal-3-mesyl-glucofuranose (II).

Eine Lösung von 10 g roher 1.2-Aceton-5.6-benzal-glucofuranose⁵⁾ in 20 ccm absol. Pyridin wird mit 2.7 ccm Mesylchlorid versetzt, etwa 16 Stdn. bei 0° aufbewahrt und dann in 200 ccm Eisswasser eingerührt. Der dabei ausfallende Niederschlag wird nach kurzer Zeit krystallin. Nach dem Umkrystallisieren aus 20 ccm absol. Alkohol beträgt die Ausbeute 8.5 g, vom Schmp. 125° . Dieser Stoff ist nicht rein, trotzdem weiteres Umkrystallisieren den Schmelzpunkt nicht mehr änderte. Vermutlich ist ihm die isomere 6-Mesyl-3.5-benzal-Verbindung beigemischt. Erst nach dem Erhitzen in Methanol mit KF im Einschlußrohr auf 100° (Fluorierung der 6-Mesyl-Verbindung) lässt sich als nicht fluoriert und unverändert die reine 3-Mesyl-5.6-benzal-Verbindung vom Schmp. 146° isolieren. $[\alpha]_D^{10}$: $+0.74 \times 2.5906 / 0.1481 \times 1 \times 0.981 = +13.2^\circ$ (in Pyridin).

5.282 mg Sbst.: 10.280 mg CO_2 , 2.690 mg H_2O . — 11.797 mg Sbst.: 7.315 mg $BaSO_4$. $C_{11}H_{19}O_4S$ (386.2). Ber. C 52.8, H 5.74, S 8.30. Gef. C 53.1, H 5.70, S 8.51.

Bei hydrierender Abspaltung des Benzalrestes (1 g Palladiummohr auf 2 g Sbst. in 100 ccm Methanol, Dauer etwa 1 Stde.) und Acetylierung des erhaltenen Sirups in Pyridin mit Essigsäureanhydrid wird die auf anderem Wege hergestellte 1.2-Aceton-3-mesyl-5.6-diacetyl-glucofuranose⁶⁾ gewonnen. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt stimmen mit dem in der Literatur angegebenen — 135° — überein. Damit ist auf einem weiteren Wege die Stellung des Mesyls und des Benzalrestes im Ausgangsmaterial sichergestellt.

1.2-Aceton-3.5-dimesyl-glucofuranose-6-fluorhydrin (III).

6.9 g Trimesyl-1.2-aceton-glucofuranose³⁾ werden in 120 ccm Methanol mit 10.8 g KF · $2H_2O$ im Einschlußrohr 20 Stdn. auf 100° er-

⁴⁾ P. Brügl u. O. Widmaier, B. 69, 1219 [1936]; siehe dort auch weitere Literatur.

⁵⁾ B. Helperich, H. Dressler u. R. Griebel, Journ. prakt. Chem. [2] 153, 297 [1939].

hitzt (Dampfbad). Nach dem Erkalten wird der Rohrinhalt in einer Schale zur Entfernung des Methanols abgedunstet und der Rückstand mit 200 ccm Wasser verröhrt. Dabei krystallisiert das Fluorhydrin aus. Durch Umkrystallisieren aus 12 ccm absol. Alkohol (Carboraffin) erhält man 3.5 g (60% d. Th.) der reinen Verbindung vom Schmp. 109°. $[\alpha]_D^{20} = -0.53 \times 4.3855 / 0.0646 \times 1 \times 1.472 = -24.5^\circ$ (in Chloroform).

2.989 mg Sbst.: 3.833 mg CO₂, 1.396 mg H₂O. — 3.655 mg Sbst.: 5.682 mg Benzidinsulfat. — 0.1815 g Sbst.: 0.0064 g Ätzverlust.

C₁₁H₁₈O₈S₂F (378.4). Ber. C 34.9, H 5.06, S 16.95, F 5.0.
Gef. „, 34.9, „, 5.23, „, 17.66, „, 4.0.

1.2-Aceton-3.5-benzal-6-äsyI-glucofuranose (IV).

5 g 1.2-Aceton-3.5-benzal-glucofuranose⁶⁾ werden in 20 ccm absol. Pyridin bei 0° mit 1.6 ccm Äsylchlorid (Äthansulfonsäurechlorid) versetzt, 24 Stdn. bei etwa der gleichen Temperatur aufbewahrt, dann mit einer kleinen Menge Wasser das unveränderte Säurechlorid zerstört und die Mischung schließlich in 300 ccm Eiswasser eingeröhrt. Der dabei nach kurzer Zeit krystallisierende Niederschlag wird aus 6 ccm *n*-Propylalkohol umkrystallisiert. Ausb. 5.2 g. Schmp. 113—115°. Die Verbindung zeigt die Löslichkeiten der Acetylzucker. $[\alpha]_D^{20} + 0.60 \times 3.8952 / 0.0941 \times 1 \times 1.472 = +16.9^\circ$ (in Chloroform).

3.609 mg Sbst.: 7.221 mg CO₂, 1.943 mg H₂O. — 3.363 mg Sbst.: 2.231 mg Benzidinsulfat.

C₁₈H₂₄O₈S (400.25). Ber. C 53.97, H 6.04, S 8.01. Gef. C 54.57, H 6.02, S 7.54.

Durch 16-stdg. Erhitzen von 1 g in 20 ccm Methanol mit 1.7 g KF · 2H₂O im Einschlußrohr auf 100° wird in glatter Reaktion das 1.2-Aceton-2.3-benzal-glucofuranose-6-fluorhydrin vom Schmp. 104⁰¹) erhalten. Zum Unterschied von der Fluorierung einer Mesyl-Verbindung unter sonst gleichen Bedingungen bleibt die Flüssigkeit im Einschlußrohr fast klar und ohne Salzniederschlag.

1.2-Aceton-5.6(?)-diäsyI-glucofuranose (V).

10 g 1.2-Aceton-glucofuranose werden in 60 ccm absol. Pyridin mit 12.9 ccm Äsylchlorid (Äthansulfonsäurechlorid) bei 0° versetzt, 24 Stdn. bei der gleichen Temperatur aufbewahrt und die Mischung dann in 400 ccm Eiswasser eingeröhrt. Der dabei ausfallende Sirup wird mit Äther aufgenommen, die Lösung mit Carboraffin geklärt, mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft und der Rückstand mit absol. Äther verrieben. Die dabei krystallisierende Substanz wird aus wenig *n*-Propylalkohol umkrystallisiert. Sie schmilzt dann bei 116° und zeigt die Löslichkeit der Acetylzucker. $[\alpha]_D^{20} = -0.70 \times 4.4209 / 0.1142 \times 1 \times 1.471 = -18.4^\circ$ (in Chloroform).

3.095 mg Sbst.: 4.428 mg CO₂, 1.665 mg H₂O. — 2.969 mg Sbst.: 4.152 mg Benzidinsulfat.

C₁₈H₂₄O₁₀S₂ (404.31). Ber. C 38.58, H 5.98, S 15.86. Gef. C 39.02, H 6.02, S 15.9.