

**8. Burckhardt Helferich und Walther Kosche:
Über Verbindungen von Aldosen mit Harnstoff und ihre Verwendung
zur Synthese stickstoff-haltiger Glucoside.**

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 26. November 1925.)

Im Jahre 1903 hat N. Schoorl¹⁾ eine ausführliche Arbeit über die Darstellung von Harnstoff-Verbindungen der Aldosen veröffentlicht und besonders Darstellung und Eigenschaften des *d*-Glucose-harnstoffs genau beschrieben. Später hat E. Fischer²⁾ auf dem Umweg über die Acetobromglucose *d*-Glucose-harnstoff und *d*-Glucose-thioharnstoff ebenfalls dargestellt. Wir haben das Studium dieser Verbindungen wieder aufgenommen, weil sie uns, aus zwei Gründen hauptsächlich, wichtig erschienen: Einmal liegt die biologische Bedeutung solcher Substanzen auf der Hand. Vielleicht stehen sie in ihrem Bau auch den Glucoproteiden nahe. Andererseits schienen sie uns als Ausgangsmaterial zur Darstellung von stickstoffhaltigen Glucosiden geeignet.

Zunächst konnte festgestellt werden, daß zur Darstellung des *d*-Glucose-harnstoffs nach der Methode von Schoorl die rohe Lösung von Traubenzucker geeignet ist, die bei der Verseifung von Stärke mit verd. Schwefelsäure entsteht. Weiter gelang es aber auch, aus Traubenzucker und Harnstoff mit Salzsäure den *d*-Glucose-harnstoff — in besserer Ausbeute — zu isolieren, ohne, wie Schoorl es ausdrücklich für nötig erklärt, den nicht in Reaktion getretenen Anteil des Zuckers durch Vergärung zu entfernen. Damit ist der *d*-Glucose-harnstoff zu den billigsten und am leichtesten zugänglichen Derivaten des Traubenzuckers zu rechnen, in denen die „Aldehydgruppe“ des Zuckers maskiert ist. Ebenso ließ sich *d*-Glucose-monomethylureid und der von E. Fischer beschriebene *d*-Glucose-thioharnstoff darstellen.

Vor allem sind aber durch diese wesentliche Vereinfachung in der Darstellungsmethode Harnstoff-Verbindungen solcher Zucker isolierbar geworden, die sich nicht vergären lassen, Verbindungen, deren Existenz Schoorl in seiner Arbeit schon nachgewiesen hatte, ohne sie isolieren zu können.

Auf diese Weise wurde z. B. ein *l*-Arabinose-harnstoff (I) dargestellt. Bei der *d*-Xylose³⁾ ließ sich auf diese Weise ein Di-*[d*-xylose]-harnstoff (II) isolieren, der also in seiner Zusammensetzung dem von Schoorl dargestellten Di-mannose-harnstoff entspricht

Wir formulieren alle diese Verbindungen als Derivate der Cyclo-Form der Aldosen, einmal im Anschluß an die Fischersche Synthese, weiter in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Acetylierung (s. unten und Schoorl, loc. cit.) und schließlich, weil, nach den heutigen Kenntnissen über die Zucker, Derivate der offenen, der Oxo-Form, offenbar sehr selten sind und zu ihrer Annahme in diesem Fall kein Grund vorliegt. Die in den Formeln angegebene Spannweite der Sauerstoff-Brücken ist zunächst im Anschluß an die gewöhnlichen Glucoside gegeben, ohne sie damit als bewiesen zu betrachten.

¹⁾ R. 22, 31 [1903]; C. 1903, I 1079. ²⁾ B. 47, 1377 [1914].

³⁾ Wir folgen mit der Bezeichnung *d*-Xylose (der natürlichen Xylose) dem Vorschlag von Wohl und Freudenberg, B. 56, 312 [1923].

dingungen der Reaktion aus 2 Mol. des Glucose-harnstoffs 1 Mol. Harnstoff ab, und es ließ sich das Benzoylderivat eines Di-[*d*-glucose]-harnstoffs isolieren. Diese Verbindung ergab durch vorsichtige Verseifung den freien Di-[*d*-glucose]-harnstoff, der dem von Schoorl aus Mannose (l. c.) und von uns aus Xylose erhaltenen Derivat (s. o.) analog gebaut ist.

Die gleiche Reaktion läßt sich mit dem *l*-Arabinose-harnstoff durchführen.

Der bei dieser Reaktion eintretende Ersatz des Harnstoff-Restes im Glucose-harnstoff gibt vielleicht eine neue Möglichkeit, Glucoside oder glucosidartige Verbindungen im Laboratorium aufzubauen, ja vielleicht auch mit ähnlichen lockeren, stickstoff-haltigen Verbindungen bei dem Aufbau von Zucker-Derivaten in der Natur zu rechnen.

Beschreibung der Versuche.

d-Glucose-harnstoff.

In einer warmen Lösung von 6 g Glucose in 6 ccm Wasser werden 4 g Harnstoff (2 Mol.) gelöst, und das Gemisch wird nach Zusatz von 4 Tropfen konz. Salzsäure etwa 16 Tage bei 50° aufbewahrt. Beim Abkühlen und Impfen krystallisieren allmählich 2.6 g einer Molekülverbindung von Glucose-harnstoff mit 1 Mol. Harnstoff aus, die abgesaugt, zunächst mit 30-proz., dann immer stärkerem Alkohol gewaschen und durch Lösen in 1 Teil heißem Wasser und Zugabe von 3 Teilen heißem Alkohol in *d*-Glucose-harnstoff übergeführt wird. Die Ausbeute beträgt 1.6 g. Durch Aufarbeiten der verschiedenen Mutterlaugen kann die Ausbeute auf etwa 45% d. Th. gesteigert werden. Schmelzpunkt und Eigenschaften stimmen mit den Angaben von Schoorl überein.

d-Glucose-monomethylureid.

Eine Lösung von 8 g Glucose, 8 g Methyl-harnstoff, 9.4 ccm konz. Salzsäure in 8 ccm Wasser wird 16 Tage bei 50° aufbewahrt und dann von einem geringen Niederschlag, der sich gebildet hatte, abfiltriert. Ein Tropfen dieses Filtrats gibt, mit viel Methanol versetzt, schöne Krystalle, mit denen die wäßrige Lösung geimpft wird. Dabei scheiden sich im Lauf von 24 Stdn. ebenfalls Krystalle ab, jedoch nur in sehr geringer Menge. Versetzt man diese Lösung nun aber mit 150 ccm Methanol, so erhält man einen reichlichen Niederschlag des *d*-Glucose-methylureids (3.3 g), das durch Auflösen in wenig Wasser und Füllen mit dem 4-fachen Volumen Methanol leicht gereinigt werden kann.

0.1057 g Sbst.: 11.2 ccm N (23°, 749 mm).

$C_8H_{16}O_8N_2$ (236.15). Ber. N 11.86. Gef. N 12.04.

Die Drehung in wäßriger Lösung gab den folgenden Wert:

$$[\alpha]_D^{18} = (-0.87^\circ \times 5.8516) : (0.3133 \times 0.5 \times 1.021) = -31.8^\circ$$

Hr. N. Schoorl hatte die große Liebeshwürdigkeit, uns eine Probe seines *d*-Glucose-methylureids zuzusenden. Schmp. 215° (unter Zersetzung) und Misch-Schmelzpunkt erwiesen die Identität beider Präparate.

d-Glucose-thioharnstoff.

Eine Lösung von 180 g *d*-Glucose und 50 g Thioharnstoff in 190 ccm Wasser wird mit 12 ccm konz. Salzsäure versetzt und 17 Tage bei 50° aufbewahrt. Dabei werden am 5. und am 10. Tage je 51 g Thioharnstoff zu-

gegeben in der Weise, daß dieser in etwa einem Drittel der Gesamtflüssigkeit durch kurzes Erhitzen gelöst und diese Lösung dann mit der Hauptmenge wieder vereinigt wird. Beim Aufbewahren bei 0° krystallisiert allmählich ein Gemisch von Thioharnstoff und Glucose-thioharnstoff aus, das abgesaugt und zunächst mit 50-proz., dann mit immer stärkerem Alkohol gewaschen wird. Zur Entfernung des Thioharnstoffs wird das Gemisch erst mit der 10-fachen, dann noch einigemal mit der 2-fachen Menge absol. Alkohol ausgekocht, der Rückstand durch Lösen in 2 Teilen heißem Wasser, Versetzen mit 2 Vol.-Tln. heißem absol. Alkohol, Klären mit Tierkohle und Fällen der filtrierten Lösung mit etwa 10 Raumteilen absol. Alkohol (heiß) rein erhalten. Durch Verarbeiten der verschiedenen Mutterlaugen können noch weitere Anteile erhalten werden. Gesamtausbeute 31 g, d. i. 13% d. Th.

Die Substanz erwies sich in Zusammensetzung und Eigenschaften mit der von E. Fischer dargestellten⁴⁾ identisch.

l-Arabjnose-harnstoff (I).

Eine Lösung von 30 g Arabinose und 24 g Harnstoff in 30 ccm Wasser wird mit 2 ccm konz. Salzsäure versetzt und 14 Tage bei 50° aufbewahrt. Nach dem Abkühlen krystallisiert beim Impfen ohne Schwierigkeit der Arabjnose-harnstoff. Er wird durch Lösen in 1.5 Teilen heißem Wasser und Zugabe von 7.5 Volumteilen heißem Alkohol gereinigt. Die Ausbeute beträgt 12.3 g oder 30% d. Th. Die ersten Impfkristalle wurden aus dem ersten Ansatz durch vorsichtiges Fällen mit Alkohol und mehrfaches Umfällen des erhaltenen Sirups aus Wasser mit Alkohol gewonnen.

Zur Analyse wurde nochmals aus Wasser umkrystallisiert und bei 12 mm und 100° über Phosphorperoxyd getrocknet:

1.6380 g lufttrockne Sbst. verloren 0.1418 g.

Ber. für 1 Mol. Krystallwasser 8.57%. Gef. 8.66%.

0.1323 g Sbst.: 0.1817 g CO₂, 0.0784 g H₂O. — 0.1095 g Sbst.: 14.0 ccm N (19°, 755.5 mm).

C₆H₁₂O₅N₂ (192.15). Ber. C 37.49, H 6.30, N 14.59. Gef. C 37.47, H 6.62, N 14.86.

0.1991 g Sbst. (lufttrocken): 0.2504 g CO₂, 0.1199 g H₂O. — 0.1288 g Sbst. (lufttrocken): 15.4 ccm N (24°, 753 mm).

C₆H₁₂O₅N₂ + H₂O (210.17). Ber. C 34.27, H 6.71, N 13.34. Gef. C 34.31, H 6.74, N 13.61.

Die Drehung der lufttrocknen Substanz wurde in Wasser bestimmt:

$$\text{I. } [\alpha]^{18} = (+3.07^{\circ} \times 3.6632) : (0.2140 \times 1 \times 1.020) = +51.5^{\circ}.$$

$$\text{II. } [\alpha]_{\text{D}}^{25} (+2.90^{\circ} \times 3.7658) : (0.2101 \times 1 \times 1.017) = +51.1^{\circ}.$$

Der Arabjnose-harnstoff beginnt gegen 180° zu sintern und schmilzt unter Gasentwicklung und Braunfärbung gegen 193°. Er reduziert Fehling'sche Lösung in der Hitze erst allmählich. Er löst sich in Wasser — bei Zimmertemperatur etwa in 10 Teilen —, ist in Methanol, Äthylalkohol und Pyridin recht schwer, in den anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln so gut wie unlöslich. Er schmeckt süß.

Di-[*d*-xylose]-harnstoff (II).

Eine Mischung von 20 g Xylose, 16 g Harnstoff, 20 ccm Wasser und 1.1 ccm konz. Salzsäure wurde 14 Tage bei 50° aufbewahrt. Aus der abgekühlten Lösung krystallisierte beim Impfen und Reiben nach längerer

⁴⁾ B. 47, 138 [1914].

Zeit 1 g des Di-[*d*-xylose]-harnstoffs aus. Die ersten Impfkristalle wurden wie beim Arabinose-harnstoff erhalten. Aus der Mutterlauge ließ sich durch vorsichtigen Zusatz von Alkohol noch $\frac{1}{2}$ g der Substanz erhalten. Zur Reinigung wurde die Substanz zweimal aus 20 Teilen heißem Wasser mit 60 Volumteilen heißem Alkohol und Abkühlen dieser Lösung umkristallisiert.

0.1115 g Sbst. (lufttrocken) verloren beim 20-stdg. Trocknen über Phosphorpentoxyd bei 13—15 mm und 100° 0.0059 g. Für 1 Mol. Krystallwasser ber. 5.26, gef. 5.29. — 0.1056 g Sbst. (trocken): 0.1586 g CO₂, 0.0550 g H₂O. — 0.1062 g Sbst.: 7.8 ccm N (17°, 755 mm).

C₁₁H₂₀O₉N₂ (324.24). Ber. C 40.73, H 6.22, N 8.64. Gef. C 40.97, H 5.83, N 8.67.

Die Drehung der lufttrocknen Substanz wurde in Wasser bestimmt.

$$\text{I. } [\alpha]_D^{20} = (-0.43^\circ \times 5.2944) : (0.0575 \times 2 \times 1.002) = -19.8^\circ.$$

$$\text{II. } [\alpha]_D^{20} = (-0.27^\circ \times 4.1902) : (0.0563 \times 1 \times 1.005) = -20.0^\circ.$$

Der Di-[*d*-xylose]-harnstoff reduziert Fehlingsche Lösung in der Hitze erst allmählich. Beim Erhitzen im Röhrchen beginnt er gegen 230° sich bräunlich zu färben und verkohlt allmählich gegen 255°. Er löst sich in Wasser von Zimmertemperatur etwa $\frac{1}{50}$, ist in Methanol und Äthylalkohol recht schwer, in den anderen Lösungsmitteln so gut wie unlöslich. Sein Geschmack ist süß.

Pentacetyl-*d*-glucose-harnstoff.

0.4 g wasserfreies Chlorzink werden in 22 ccm Essigsäure-anhydrid durch Erwärmen gelöst und dazu auf dem Wasserbad 5 g fein gepulverter Glucose-harnstoff gegeben. Unter Umschütteln und Erwärmen tritt nach spätestens $\frac{1}{4}$ Stde. klare Lösung ein. Es wird noch $\frac{1}{4}$ Stde. auf dem siedenden Wasserbad weiter erhitzt, dann ganz allmählich abgekühlt und, nach den Angaben Schoorls (loc. cit.), durch mehrfaches Abdampfen mit Alkohol das Pentacetat isoliert. Schmelzpunkt und Eigenschaften stimmen mit dem, was Schoorl angibt, überein.

Die Drehung wurde in Pyridin bestimmt.

$$\text{I. } [\alpha]_D^{20} = (-0.77^\circ \times 2.6416) : (0.1304 \times 1 \times 0.984) \quad 15.9^\circ.$$

$$\text{II. } [\alpha]_D^{18} = (-0.38^\circ \times 2.9656) : (0.1470 \times 0.5 \times 0.955) \quad -15.3^\circ.$$

Die Substanz läßt sich glatt in alkohol. Lösung mit Natriumäthylat ($\frac{1}{4}$ Mol.) zu dem Glucose-harnstoff zurückverseifen⁵⁾.

Tetracetyl-*d*-glucose-harnstoff (III).

Eine Aufschlammung von 33 g feinerriebem Glucose-harnstoff (1 Mol.) in 220 ccm absol. Pyridin wird nach Zugabe von 120 ccm Essigsäure-anhydrid (8.5 Mol.) bis zur Lösung — etwa 36 Stdn. — geschüttelt. Wenige ungelöste Flocken werden abfiltriert, die Lösung unter vermindertem Druck auf etwa ein Drittel ihres Volumens eingengt und unter Reiben (und Impfen) abgekühlt. Nach mehrstündigem Aufbewahren bei 0° erstarrt die Lösung zu einem dicken Krystallbrei, der auf Ton abgepreßt wird. Die Ausbeute an rein weißer Substanz beträgt 36 g, d. i. 63% d. Th. Zur Reinigung wird die Lösung in 75 ccm heißem Essigester mit 38 ccm heißem Ligroin versetzt. Man kühlt auf Zimmertemperatur ab und impft die übersättigte Lösung. Durch Abkühlen auf 0° wird die Krystallisation vervollständigt.

⁵⁾ E. Fischer und M. Bergmann, B 52, 830 [1919].

Die (lufttrockene) Substanz beginnt gegen 85° zu sintern und ist gegen 100° geschmolzen.

Zur Analyse wurde nochmals ebenso umkrystallisiert und unter vermindertem Druck bei 56° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0.1114 g Sbst.: 0.1896 g CO₂, 0.0588 g H₂O. — 0.1564 g Sbst.: 9.25 ccm N (24°, 759.5 mm).

C₁₆H₂₈O₁₀N₂ (390.28). Ber. C 46.15, H 5.69, N 7.18. Gef. C 46.43, H 5.91, N 6.79.

Zur Bestimmung der Acetylgruppen wurde die Lösung der Substanz 20 Stdn. bei Zimmertemperatur in überschüssiger n/10-Natronlauge aufbewahrt und dann mit Salzsäure der Überschuß zurücktitriert.

0.1246 g Sbst.: 12.72 ccm n/10-NaOH. — 0.1282 g Sbst.: 12.79 ccm n/10-NaOH.

Ber. 4 CH₃CO 44.1. Gef. 4 CH₃CO 44.1, 43.0.

Die Molekulargewichts-Bestimmung wurde in Wasser ausgeführt.

15.599 g Lösungsmittel; 0.3780, 0.4820 g Sbst.; Gefrierpunkts-Depression: 0.112°, 0.141°.

Ber. Mol.-Gew. 390.28. Gef. Mol.-Gew. 400, 403.

I. $[\alpha]_D^{25} = (-0.29^\circ \times 6.0828) : (0.2546 \times 1 \times 1.007) = -6.9^\circ$.

II. $[\alpha]_D^{20} = (-0.34^\circ \times 1.8969) : (0.0778 \times 1 \times 1.010) = -8.2^\circ$.

Der Tetracetyl-*d*-glucose-harnstoff löst sich sehr leicht in Pyridin, Aceton, Methanol, leicht in Wasser (1:15) von Zimmertemperatur, Alkohol, Essigester, Chloroform, schwerer in Benzol, schwer in Äther, so gut wie nicht in Tetrachlorkohlenstoff und Ligroin. Er reduziert Fehlingsche Lösung erst nach einigem Kochen. Eine Probe der Substanz in Lösung von Wasser und Aceton, mit angesäuerter Kaliumnitrit-Lösung versetzt, gibt im Gegensatz zu dem Pentaacetat eine langsame, stetige Stickstoff-Entwicklung, ein Beweis dafür, daß die NH₂-Gruppe nicht acetyliert ist.

Die Rückverseifung zum Glucose-harnstoff gelingt ebenfalls in methylalkoholischer Lösung mit Natriummethylat⁶⁾.

Durch Acetylierung mit Pyridin und Acetylchlorid entsteht in einer Ausbeute von 85% d. Th. aus dem Tetracetyl-glucose-harnstoff das schon von Schoorl dargestellte, oben näher beschriebene Pentacetat.

Tetracetyl-*d*-glucose-benzoylharnstoff.

Zu einer eiskühlten Lösung von 1.2 ccm (1.5 Mol.) absol. Pyridin in 25 ccm über Phosphorpentoxyd destilliertem Chloroform werden unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 1.75 ccm Benzoylchlorid (1.5 Mol.) und 3.9 g Tetracetyl-glucose-harnstoff zugegeben. Nach 20-stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird die schwach gelbe Lösung nacheinander mit Kaliumbisulfat, mit Bicarbonat-Lösung, mit Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der zurückbleibende Sirup erstarrt beim Verreiben mit warmem absol. Alkohol in kurzer Zeit krystallinisch. Ausbeute 2.5 g. Zur Analyse wurde zweimal aus etwa 18 Thn. absol. Alkohol umkrystallisiert.

0.1116 g Sbst. (lufttrocken): 0.2170 g CO₂, 0.0522 g H₂O. — 0.1096 g Sbst.: 5.65 ccm N (21°, 766 mm).

C₂₂H₂₆O₁₁N₂ (494.34). Ber. C 53.43, H 5.30, N 5.67. Gef. C 53.05, H 5.23, N 6.03.

Die Drehung wurde in Pyridin-Lösung bestimmt:

I. $[\alpha]_D^{20} = (-2.12^\circ \times 1.8497) : (0.1321 \times 1 \times 1.001) = -29.7^\circ$.

II. $[\alpha]_D^{19} = (-0.88^\circ \times 1.6056) : (0.0981 \times 0.5 \times 1.003) = -28.8^\circ$.

⁶⁾ E. Fischer und M. Bergmann, B. 52, 830 [1919].

Die Substanz beginnt gegen 195° zu sintern und schmilzt bei 211–212° zu einer klaren Flüssigkeit, die allmähliche Gasentwicklung zeigt. Sie ist sehr leicht löslich in Pyridin, Aceton und Chloroform, nur wenig schwerer in Methanol, etwas schwerer in Alkohol, Essigester und Benzol, schwer bis unlöslich in Wasser, Äther, Tetrachlorkohlenstoff und Ligroin. Fehlingsche Lösung wird von der Substanz auch beim Kochen nicht reduziert, vermutlich wegen der Schwerlöslichkeit in Wasser.

Tetracetyl-veronal-?-glucosid (IV?).

Eine Mischung von 3,5 ccm Diäthyl-malonylchlorid (1 Mol.), 3,4 ccm absol. Pyridin (2,2 Mol.), 8 g Tetraäcetyl-glucose-harnstoff und 100 ccm absol. Chloroform wird unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit etwa 50 Stdn. auf 50° gehalten, dann die gelbe Lösung nacheinander mit Kaliumbisulfat-Lösung, mit Wasser, mit Bicarbonat-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen und mit Chlorcalcium getrocknet. Der nach dem Eindampfen unter vermindertem Druck zurückbleibende zähe Sirup wurde in 25 ccm Essigester gelöst und nach dem Klären mit Tierkohle mit 35 ccm heißem Ligroin versetzt. Beim Abkühlen, Reiben (und Impfen) krystallisieren im Lauf von 3 Tagen 1,5 g feine Nadeln, die durch Lösen in 19 ccm heißem absol. Alkohol und Versetzen mit 38 ccm heißem Wasser und Abkühlen umkrystallisiert werden. Aus den Mutterlaugen kann man noch weitere Anteile gewinnen.

0.0933 g Sbst. (lufttrocken): 0.1756 g CO₂, 0.0509 g H₂O. — 4.147 mg Sbst.: 0.196 ccm N (19°, 756 mm).

C₂₂H₃₀O₁₂N₂ (514.37). Ber. C 51.35, H 5.88, N 5.54. Gef. C 51.35, H 6.11, N 5.49.

Die Drehung wurde in Pyridin bestimmt:

I. $[\alpha]_D^{19} = -1.08 \times 1.9053 : (0.1024 \times 1 \times 0.996) = -20.2^\circ$.

II. $[\alpha]_D^{18} = (-1.35^\circ \times 0.8054) : (0.0520 \times 1 \times 0.994) = -21.0^\circ$

Die Substanz schmilzt, nach geringem Sintern von 165° an, bei 169–170°. Sie ist sehr leicht löslich in Pyridin, Essigester, Chloroform, Benzol, Aceton, etwas schwerer in Methanol und Alkohol, noch ziemlich gut in Äther, in Tetrachlorkohlenstoff, so gut wie unlöslich in Wasser und Petroläther. Beim Verreiben mit Natronlauge wird sie erst klebrig und löst sich dann.

Eine heiße Lösung der Substanz in verd. Alkohol gibt mit Quecksilbernitrat sofort eine weiße, amorphe Fällung (wie das Veronal selbst), während Gegenproben mit Tetracetyl-, Pentacetyl-glucose-harnstoff und Glucose-harnstoff keine Fällung ergaben. Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung erst nach einigem Kochen, auch nach vorhergehendem Erhitzen in Säuren nicht rascher.

Triacetyl-l-arabinose-harnstoff.

4,2 g feingepulverter Arabinose-harnstoff werden in einer Mischung von 44 ccm absol. Pyridin mit 22 ccm Essigsäure-anhydrid bis zur Lösung (2–3 Stn.) geschüttelt, die Lösung mit 6 ccm Wasser auf dem Wasserbad eingedampft und der zurückbleibende Sirup durch Verreiben mit Wasser zur Krystallisation gebracht. Weiße, säulenförmige Kryställchen. Ausbeute 5,6 g, d. i. 88% d. Th.

Zur Analyse wurde zweimal aus etwa 25 Tln. absol. Alkohols umkrystallisiert.

0.1394 g Sbst.: 0.2308 g CO₂, 0.0720 g H₂O. — 0.1673 g Sbst.: 12.8 ccm N (24°, 755 mm).

C₁₂H₁₆O₈N₂ (318.22). Ber. C 45.27, H 5.70, N 8.80. Gef. C 45.17, H 5.77, N 8.74.

Bestimmung der Acetylgruppen wie beim Tetracyl-*d*-glucose-harnstoff:

0.1488 g Sbst.: 14.2 ccm n_{10}° -NaOH. — 0.1212 g Sbst.: 11.32 ccm n_{10}° -NaOH.

Ber. $(\text{CH}_3\text{CO})_2$ 40.6. Gef. CH_3CO 41.0, 40.3.

Die Drehung wurde in Pyridin-Lösung bestimmt:

$$\text{I. } [\alpha]_{\text{D}}^{24} (+2.72^{\circ} \times 3.0963): (0.1852 \times 1 \times 0.990) = +45.9^{\circ}$$

$$\text{II. } [\alpha]_{\text{D}}^{18} + 2.34^{\circ} \times 5.4275): (0.2718 \times 1 \times 0.998) = +46.8^{\circ}$$

Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung erst nach einigem Kochen. Sie beginnt gegen 210° zu sintern und schmilzt bei 212° unter Zersetzung und Braunfärbung. Sie löst sich leicht in Pyridin, Aceton, heißem Wasser, ziemlich schwer in Methanol und Alkohol, in Essigester und Chloroform, sehr schwer bis gar nicht in Benzol, Äther, Tetrachlorkohlenstoff und Ligroin.

Die Rückverseifung mit Natriummethylat in Methanol ($\frac{1}{4}$ Mol.) führt glatt zum Arabinose-harnstoff,

Pentabenzoyl-*d*-glucose-thioharnstoff.

2.4 g fein gepulverter Glucose-thioharnstoff werden in einer Mischung von 22 ccm absol. Pyridin und 7.7 ccm (6.5 Mol.) Benzoylchlorid zunächst unter häufiger Eiskühlung, dann, sobald keine spontane Erwärmung mehr eintritt, auf der Maschine im ganzen 1 Stde. geschüttelt. Dabei geht der Glucose-thioharnstoff zum größten Teil in Lösung. An seine Stelle tritt ein Niederschlag von salzsäurem Pyridin. Von diesem wird abgesaugt, das Filtrat mit wenig Wasser versetzt und nach etwa $\frac{1}{2}$ Stde. auf Eiswasser gegossen. Der ausfallende gelbe Sirup wird mehrmals mit Wasser gewaschen und durchgeknetet, dann nach dem Abtropfen zweimal mit je 15 ccm absol. Alkohol aufgeköcht. Dabei wird der Sirup fest und bröckelig. Zur Reinigung wird die Substanz (4.3 g) in 40 ccm Aceton gelöst und, nach dem Klären mit Tierkohle, heiß mit 75 ccm heißem absol. Alkohol versetzt. Beim Abkühlen, Reiben (und Impfen) krystallisieren 2.8 g weiße Nadeln, die zur Analyse nochmals ebenso umkrystallisiert werden.

0.1294 g Sbst.: 0.3145 g CO_2 , 0.0514 g H_2O . 0.1522 g Sbst.: 4.8 ccm N (19° , 752 mm). — 0.3405 g Sbst.: 0.1022 g BaSO_4 .

$\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{O}_{10}\text{N}_2\text{S}$ (758.56). Ber. C 66.47, H 4.52, N 3.69, S 4.23.

Gef. „ 66.31, „ 4.45, „ 3.65, „ 4.12.

Die Drehung wurde in Pyridin bestimmt:

$$\text{I. } [\alpha]_{\text{D}}^{18} = (+1.76 \times 3.0094): (0.1182 \times 1 \times 0.996) = +45.0^{\circ}$$

$$\text{II. } [\alpha]_{\text{D}}^{17} = (+1.94^{\circ} \times 2.7876): (0.1229 \times 1 \times 0.995) = +44.3^{\circ}$$

Die Verseifung mit Natriummethylat ($\frac{1}{4}$ Mol.) in Methanol (s. oben) führte zum Glucose-thioharnstoff zurück.

Die Verbindung schmilzt bei 205° . Sie ist leicht löslich in Pyridin, Aceton und Chloroform, wenig schwerer in Essigester und heißem Benzol, schwer löslich in Methanol, heißem Alkohol und Tetrachlorkohlenstoff, sehr schwer löslich in Äther, so gut wie unlöslich in Wasser und Ligroin.

Oktabenzoyl-[*di-d*-glucose]-harnstoff.

Eine Aufschlammung von 3.3 g *d*-Glucose-harnstoff in 33 ccm wasserfreiem Pyridin wird mit 11.4 ccm (13.6 Mol.) Benzoylchlorid versetzt und unter zeitweiligem guten Kühlen in Eis, unter Feuchtigkeitsausschluß geschüttelt. Dabei geht der Glucose-harnstoff in Lösung, und an seiner Stelle fällt Pyridin-Chlorhydrat aus. Wenn keine spontane Wärmentwicklung mehr zu beobachten ist, wird noch $1\frac{1}{2}$ Stdn. weiter geschüttelt,

dann durch Zusatz von wenig Wasser der Niederschlag in Lösung gebracht und nach einiger Zeit auf Eis gegossen. Der ausfallende Sirup wird durch Kneten unter mehrfach gewechseltem Wasser zäher. Er wird nach dem Abtropfen in 25 ccm absol. Pyridin gelöst und die heiße Lösung mit 96 ccm heißem 80-proz. Alkohol versetzt (und, falls nötig, nach dem vorsichtigen Erkalten geimpft). Es fällt ein äußerlich amorpher Niederschlag, der abgesaugt, zuerst mit pyridin-haltigem (20%) Alkohol, dann mit reinem Alkohol gewaschen wird. Ausbeute 5.5 g. Zur Reinigung wird die Substanz, wenn nötig, unter Klären mit Tierkohle, mehrmals aus Pyridin mit 7 Vol.-Tln. absol. Alkohol oder aus 3 Tln. Aceton mit 3 Tln. absol. Alkohol umgelöst und so krystallinisch erhalten. Die Drehung wurde in Pyridin bestimmt.

Die Substanz zeigt einen Trockenverlust (13 mm, Phosphorpentoxyd, 100°), der in der Regel einem Mol. Krystall-Alkohol entspricht.

0.7334 g Stbst. verloren 0.0245 g. — 0.7930 g Stbst. verloren 0.0306 g.
1 Mol. Krystall-Alkohol. Ber. 3.64. Gef. 3.34, 3.86.

0.1078 g Stbst.: 0.2694 g CO₂, 0.0462 g H₂O. — 0.2070 g Stbst.: 4.28 ccm N (23.5°, 751 mm).

C₆₉H₅₆O₁₉N₂ (1216.8). Ber. C 68.08, H 4.64, N 2.30. Gef. C 68.18, H 4.80, N 2.35.

I. (Lufttrockne Stbst.) $[\alpha]_D^{18} = (+2.12^\circ \times 3.0303) : (0.3197 \times 1 \times 1.010) = +19.9^\circ$.

II. (Getr. Stbst.) $[\alpha]_D^{18} = (+0.84^\circ \times 2.5313) : (0.1121 \times 1 \times 0.991) = +19.1^\circ$.

Die Substanz zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt. Sie beginnt gegen 140° zu sintern und ist gegen 150° zu einem zähen Sirup geschmolzen. Sie löst sich leicht in Chloroform, Aceton, Pyridin, Essigester, ziemlich leicht in Benzol, schwer in Tetrachlorkohlenstoff, heißem Methanol, sehr schwer in Alkohol, so gut wie gar nicht in Wasser und Ligroin.

Eine Molekulargewichts-Bestimmung in Bromoform ergab kein Resultat. Verdünnte Lösungen zeigten überhaupt keine merkbare Gefrierpunkts-Depression, eine 2-proz. Lösung nur eine sehr geringe. Unter dem Ultramikroskop zeigte die Substanz deutlich den Tyndall-Effekt. Sie ist offenbar in Bromoform weitgehend assoziiert.

Di-[d-glucose]-harnstoff.

Eine Aufschlammung von 6 g Benzoyl-diglucose-harnstoff in 110 ccm absol. Methanol wird bei 0° mit Ammoniak-Gas gesättigt, bei Zimmertemperatur unter Zusatz von Glasperlen geschüttelt, bis Lösung eingetreten ist (4 Stdn.), dann nochmals mit Ammoniak-Gas bei 0° gesättigt und 12 Stdn. bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Der nach dem Verdampfen des Methanols unter vermindertem Druck zurückbleibende Rückstand wird mehrmals (zur Entfernung von Benzamid usw.) mit im ganzen 45 ccm absol. Alkohol ausgekocht, dann auf Ton getrocknet, in 6 ccm Wasser gelöst und die Lösung heiß mit 18 ccm heißem Alkohol versetzt. Beim Abkühlen, Reiben (und Impfen) krystallisiert der Di-[d-glucose]-harnstoff in Nadeln oder kleinen Säulen. Ausbeute 1.5 g.

Zur Analyse wurde die noch mehrmals umkrystallisierte lufttrockne Substanz bei 13 mm und 100° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0.0825 g Stbst. verloren 0.0084 g. — 0.1040 g Stbst. verloren 0.0110 g.
2 1/2 Mol. Krystallwasser. Ber. 10.47. Gef. 10.18, 10.58.

0.0741 g Stbst.: 0.1098 g CO₂, 0.0421 g H₂O. — 0.0930 g Stbst.: 5.65 ccm N (16.5°, 766 mm).

C₁₃H₂₄O₁₁N₂ (384.28). Ber. C 40.61, H 6.30, N 7.29. Gef. C 40.42, H 6.36, N 7.22.

0.1987 g Stbst. (lufttrocken): 0.2669 g CO₂, 0.1185 g H₂O.

C₁₃H₂₄O₁₁N₂ + 2 1/2 H₂O (429.32). Ber. C 36.35, H 6.81. Gef. C 36.64, H 6.67.

Die Drehung der getrockneten Substanz wurde in Wasser bestimmt:

$$\text{I. } [\alpha]_{\text{D}}^{17} = (-1.51^{\circ} \times 2.2326) : (0.1824 \times 0.5 \times 1.032) = -35.8^{\circ}.$$

$$\text{II. } [\alpha]_{\text{D}}^{17} = (-1.48^{\circ} \times 1.9365) : (0.1622 \times 0.5 \times 1.032) = -34.3^{\circ}.$$

Die Molekulargewichts-Bestimmung der getrockneten Substanz ergab den erwarteten Wert in Wasser.

0.2609, 0.4528 g Sbst.: 15.770 g Lösungsmittel, 0.081^o, 0.152^o Depression.

Ber. Mol.-Gew. 384. Gef. Mol.-Gew. 378, 350.

Beim Erhitzen im Röhrchen beginnt die Substanz sich von etwa 205^o an braun zu färben und verkohlt beim weiteren Erhitzen, ohne zu schmelzen, gegen 235—245^o. Sie zeigt in Löslichkeit, Geschmack und Verhalten die größte Ähnlichkeit mit dem Glucose-harnstoff.

Hexabenzoyl-[di-*l*-arabinose]-harnstoff.

Die Darstellung erfolgt aus getrocknetem Arabinose-harnstoff auf die gleiche Weise wie bei dem Di-glucose-Derivat. Der aus 2 g Arabinose-harnstoff erhaltene Sirup wird durch Lösen in 15 ccm heißem Pyridin, Klären mit Tierkohle und portionsweisem Versetzen mit 35 ccm heißem absol. Alkohol krystallinisch erhalten. Ausbeute 2.1 g weiße Nadelchen.

Zur Analyse wurde noch zweimal ebenso umgefällt und bei 13 mm und 100^o über Phosphorpentoxyd getrocknet. Die Substanz hält Krystall-Alkohol in wechselnden Mengen sehr fest.

0.1161 g Sbst.: 0.2851 g CO₂, 0.0515 g H₂O. — 0.1342 g Sbst.: 3.6 ccm N (19^o, 750 mm).

C₃₃H₄₄O₁₆N₂ (948.64). Ber. C 67.07, H 4.68, N 2.96. Gef. C 67.00, H 4.96, N 3.09.

Die Drehung der getrockneten Substanz wurde in Pyridin bestimmt:

$$\text{I. } [\alpha]_{\text{D}}^{19} = (+7.51^{\circ} \times 2.8570) : (0.1324 \times 1 \times 0.994) = +163.0^{\circ}.$$

$$\text{II. } [\alpha]_{\text{D}}^{18} = (+3.89^{\circ} \times 2.6172) : (0.1244 \times 0.5 \times 0.995) = +164.5^{\circ}.$$

Die Substanz schmilzt, nach geringem Sintern von 250^o an, bei 260—261^o unter Bräunung und Zersetzung. Sie löst sich leicht in Pyridin, Aceton und Nitrobenzol, weiter ziemlich leicht in Chloroform, schwer in Bromoform, Essigester, Benzol, sehr schwer bis gar nicht in Methanol, in Wasser und in Äther. Fehlingsche Lösung wird erst reduziert nach energischer saurer Hydrolyse (Eisessig-Salzsäure), da die Substanz vorher in Wasser zu schwer löslich ist.

Di-[*l*-arabinose]-harnstoff.

Eine Lösung von 3 g Benzoyl-diarabinose-harnstoff in 40 ccm Pyridin und 8 ccm Wasser (dieses unter Schütteln zugesetzt) wird erst bei Zimmertemperatur, dann bei etwa 5^o, dann bei 0^o mit Ammoniak-Gas gesättigt. Nach 30 Stdn. mit weiteren 12 ccm Wasser versetzt und, unter mehrfachem Einleiten von Ammoniak bei 0^o, im ganzen noch 3 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt, bis eine Probe beim Verdünnen mit Wasser keine Fällung mehr ergibt. Nach weiteren 12 Stdn. wird unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft, der Rückstand mehrfach mit heißem Alkohol ausgezogen, der ungelöste Teil (0.2 g) in wenig Wasser heiß gelöst und mit dem 2.5-fachen Vol. Alkohol versetzt. Beim Abkühlen krystallisiert der Di-*l*-arabinose-harnstoff.

3.580 mg Sbst.: 4.39 mg CO₂, 2.02 mg H₂O. — 3.485 mg Sbst.: 5.27 mg CO₂, 2.00 mg H₂O. — 4.995 mg Sbst.: 0.366 ccm N (21^o, 756 mm). — 4.987 mg Sbst.: 0.370 ccm N (24^o, 756 mm).

C₁₁H₂₀O₅N₂ (324.24). Ber. C 40.73, H 6.22, N 8.64.

Gef. „ 41.06, 41.24, „ 6.31, 6.42, „ 8.46, 8.48.

Die Drehung wurde in Wasser bestimmt:

$$[\alpha]_D^{19} = (+2.72^{\circ} \times 0.9378) : (0.0406 \times 1 \times 1.012) = +62.1^{\circ}$$

Der Di-*l*-arabinose-harnstoff krystallisiert in kleinen, sechsseitigen Prismen. Im Röhrchen erhitzt, beginnt er sich gegen 205° zu verfärben und zersetzt sich gegen 227° unter Aufschäumen. Er ist in Wasser leicht, in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln schwer bis unlöslich.

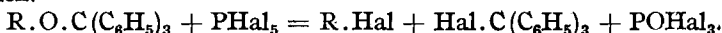
9. Burckhardt Helferich, Wilhelm Klein und Wilhelm Schäfer: Zur Spezifität der α -Glucosidase aus Hefe.

[Aus d. Chem. Universitäts-Instituten in Frankfurt a. M. und Greifswald.]

(Eingegangen am 4. Dezember 1925.)

Von Emil Fischer und seinen Mitarbeitern ist festgestellt, daß die β -Glucosidase des Emulsins ihre Fähigkeit zur Abspaltung der glucosidischen Methylgruppe des β -Methylglucosids verliert, wenn das 6-Hydroxyl durch Brom ersetzt wird¹⁾, oder wenn das 6-Hydroxyl, wie im Anhydromethylglucosid, mit einem anderen Hydroxyl des Moleküls unter Wasser- austritt einen neuen Sauerstoffring bildet²⁾, daß dagegen beim Ersatz des 6-Hydroxyls durch Wasserstoff, wie im β -Methylisorhammosid³⁾, die Spaltbarkeit durch Emulsin erhalten bleibt. Bisher war eine Prüfung der gleichen Frage für eine α -Glucosidase, z. B. die der Hefe, nicht möglich, weil die entsprechenden Derivate des α -Methylglucosids nicht zugänglich waren. In dieser Arbeit wird eine Methode angegeben, nach der im α -Methylglucosid eine Reihe von Veränderungen am 6-Hydroxyl vorgenommen werden können, so daß die oben für die β -Reihe erwähnten Substanzen nun auch in der α -Reihe zugänglich sind.

Die Äther des Triphenyl-carbinols werden durch Phosphor-pentahalogenverbindungen so zersetzt, daß einerseits Phosphoroxihalogenid, andererseits das betreffende Alkylhalogenid und Triphenyl-halogen-methan entstehen.



Die Reaktion geht bei den Äthern der niederen Alkohole schon bei Zimmertemperatur vor sich, bei höheren Alkoholen muß erwärmt werden. Phosphor-pentabromid reagiert meist weniger glatt als Phosphor-pentachlorid.

Da bei der Reaktion primär kein Halogenwasserstoff gebildet wird (s. die Reaktionsgleichung), durfte man hoffen, auch Äther des Triphenyl-carbinols, die an anderer Stelle im Molekül säure-empfindlich sind, speziell den des α -Methylglucosids⁴⁾, in die entsprechenden Halogenderivate überzuführen, wenn man die freien Hydroxyle durch Acylierung vorübergehend schützt.

Dies gelingt in der Tat. Aus dem 2.3.5-Triacetyl-6-triphenyl-methyl- α -methylglucosid (I)⁴⁾, für das eine vereinfachte Darstellungsmethode in dieser Arbeit angegeben ist, lassen sich das entsprechende 6-Chlor- und das 6-Bromhydrin in genügender Ausbeute gewinnen (II und III).

Aus diesen Triacetylverbindungen können durch geeignete Verseifung die Acetylgruppen abgespalten werden, es entstehen das α -Methylglucosid-

¹⁾ H. 107, 178 [1919].

²⁾ B. 45, 459 [1912].

³⁾ B. 45, 3764 [1912].

⁴⁾ A. 440, 1 [1924].