

in welchem sich das überschüss. Selen als fester Schmelzkuchen abgesetzt hatte. Das Reaktionsgemisch wurde nun mit wasserfreiem Benzol mehrmals unter Rückfluß extrahiert und heiß filtriert; die tief dunkelrote Lösung fluorescierte grün. Das Benzol wurde i. Vak. abdestilliert und der dunkelrote Rückstand im Kugelrohr bei 145–180°/0.0004 Torr destilliert. Es destillierten 1.9 g eines hellgelben Öles über, das beim Erkalten kristallin erstarrte. Ein zweiter, ebenso behandelter Ansatz ergab 2 g Rohkristalliat.

Aus den vereinigten 3.9 g Substanz wurde ein Pikrat dargestellt. Dazu wurde das Produkt zusammen mit 4 g Pikrinsäure in trockenem Benzol gelöst, die rubinrote Lösung etwas eingengt und noch heiß mit der 4–5fachen Menge kalten Petroläthers versetzt, wobei das Pikrat in rotbraunen, schuppigen Kristallen ausfiel. Nach 2stdg. Stehenlassen im Firschrank wurde abfiltriert und zweimal mit eiskaltem Petroläther gewaschen. Hierbei fielen 5.2 g Rohpikrat an, die durch Filtration der benzolischen Lösung über Aluminiumoxyd zerlegt wurden. Man erhielt eine gelbe, fluoreszierende Lösung, die nach Abdampfen des Lösungsmittels 2.05 g gelbe Kristalle hinterließ. Mit einem 10-proz. Überschuß an Pikrinsäure wurde hiervon wiederum das Pikrat dargestellt; Ausb. 2.4 g. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol verblieben 980.6 mg hellbraunes Pikrat, das bei 138° schmolz. Dieses Pikrat wurde wieder durch Filtrieren über Aluminiumoxyd zerlegt und ergab nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. 460 mg noch immer nicht ganz reinen Kohlenwasserstoff. Dieser wurde im Kugelrohr bei 160–180°/0.01 Torr destilliert. Es gingen hierbei 250 mg eines hellen Öls über, das beim Erkalten in kristallinen Nadeln erstarrte. Diese wurden wiederum in das Pikrat verwandelt, wobei jetzt 488.8 mg orangefarbenes Produkt vom Schmp. 139–140° auskristallisierten. Das Pikrat des synthet. dargestellten Kohlenwasserstoffs ist gelb und schmilzt bei 144°. Umkristallisation des Pikrats aus Äthanol lieferte 342.5 mg orangefarbene Kristalle vom Schmp. 142.5°. Nochmaliges Umkristallisieren aus Alkohol ergab 290.4 mg eines orangegelben Präparats, das bei 143° schmolz. Der Misch-Schmp. mit dem synthet. Pikrat lag bei 143.4° und zeigte somit keine Schmp.-Erniedrigung. Nach Zerlegung des Pikrats wurden 152.3 mg Kohlenwasserstoff $C_{19}H_{18}$ erhalten, die aus Äthanol umkristallisiert 100 mg farbloser Nadeln vom Schmp. 134° ergaben. Die Ausbeute an Rohprodukt nach der Zerlegung des ersten Pikrats betrug 21%; an Reinprodukt wurde 1% erhalten.

Der Schmelzpunkt des synthet. dargestellten Kohlenwasserstoffs lag bei 134.5°, der Misch-Schmelzpunkt mit obigem Produkt bei 134°. Von beiden Stoffen wurden die UV-Absorptionsspektren aufgenommen, die sich als völlig identisch erwiesen. Die Spektren zeigten vier Maxima, wobei das Hauptmaximum bei 264 μ , ϵ = 64 700, lag.

95. Kurt Heyns und Claus Kelch: Eine Synthese der Phenol-β-d-glucuronsäure

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 2. Februar 1953)

Es wird eine Synthese von Phenol-β-d-glucuronid, ausgehend von d-Glucuron, über den 1-Brom-triacetyl-α-d-glucuronsäure-methylester, beschrieben.

Fast alle bisher beschriebenen Glucuronide (richtiger Glucuronoside) sind auf biologischem Wege erhalten worden, indem das Aglucon an Hunde oder Kaninchen verfüttert und das durch glucosidische Bindung an Glucuronsäure erhaltene Glucuronid aus dem Harn isoliert wurde. Es ist auch möglich, daß hierbei zunächst Bildung des Glucosids erfolgt, das dann am C⁶ zum Glucuronid oxydiert wird. Dieses Verfahren, das bislang auch zugleich der einzig gangbare Umweg zur Gewinnung von Glucuronsäure war, ist umständlich und kostspielig.

Erst in den letzten Jahren sind leistungsfähige chemische Verfahren bekannt geworden, nach denen eine Gewinnung von Glucuronsäure vor allem durch katalytische Oxydation

von an der Aldehydgruppe glucosidisch blockierten *D*-Glucose-Derivaten erfolgen kann, so z. B. von Monoisopropyliden-*D*-glucose¹⁾.

Zur Synthese der Phenolglucuronsäure, die wir als Testsubstanz für analytische Zwecke bei biochemischen Untersuchungen benötigten, untersuchten wir zunächst die Möglichkeit einer direkten katalytischen Oxydation von Phenol-*D*-glucosid. Inzwischen sind ähnliche Umsetzungen mit (-)-Menthyl-*D*-glucosid, Methyl-*D*-galaktosid und Methyl-*D*-mannosid zu entsprechenden Menthyl- und Methyluronsäuren von C. A. Marsh²⁾ sowie von S. A. Barker, E. J. Bourne und M. Stacey³⁾ beschrieben worden. Unsere Versuche mit Phenol-*D*-glucose waren jedoch ohne Erfolg. Offensichtlich tritt sehr rasch eine geringfügige Glucosid-Spaltung ein, und das freiwerdende Phenol inaktiviert den Katalysator vollständig, in Übereinstimmung mit älteren Erfahrungen⁴⁾.

Ein von C. Neuberg und W. Neimann⁵⁾ beschriebenes, über Acetobromglucuron verlaufendes Verfahren zur Gewinnung von Phenol-*D*-glucuronsäure erwies sich in Übereinstimmung mit den Erfahrungen anderer Autoren^{5a)} als ungangbar. Alle anderen bisher bekannten Methoden zur Synthese von β -Glucosiden aus Aceto-halogen-Zuckern und auch aus den Zuckercetaten, die sich bei Mono- und Oligo-sacchariden z. Tl. aufs beste bewährten^{6, 7, 8, 9, 10)}, erwiesen sich in vorliegendem Falle ebenfalls als ungeeignet.

Wir versuchten schließlich, nach dem von Goebel und Babers⁶⁾ zur Synthese von Methylglucuronid eingeschlagenen Weg über Glucuronsäure-methylester und dessen Tetraacetyl-Derivat zum 1-Brom-triacetyl-glucuronsäure-methylester zu gelangen und diesen dann mit Phenol zum Phenol-triacetyl-glucuronsäure-methylester umzusetzen und Phenolglucuronid daraus durch Verseifung und Abspaltung der Acetylgruppen zu erhalten. Die Umsetzung von Brom-triacetyl-*D*-glucuronsäureester mit Phenol verlief jedoch zunächst ungünstig und lieferte kein Glucuronid. Erst nach Berücksichtigung von neueren Beobachtungen von B. Helferich und K. F. Wedemeyer^{11, 12)} sowie von K. F. Wedemeyer und W. Hans¹³⁾ über die reaktionskinetischen Verhältnisse bei der Synthese von β -Glucosiden aus Acetobromhalogenosen und Alkoholen gelangten wir zum Ziel.

¹⁾ C. L. Mehlretter, B. H. Alexander, R. L. Mellies u. C. R. Rist, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2424 [1951]; R. Fernandez-Garcia u. a., C. A. **45**, 555 [1951].

²⁾ J. Amer. chem. Soc. **74**, 1578 [1952].

³⁾ Chem. and Ind. **45**, 970 [1951].

⁴⁾ Vergl. K. Heyns, Liebigs Ann. Chem. **558**, 177, insb. 186 [1947].

⁵⁾ Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. **44**, 97 [1905].

^{5a)} W. F. Goebel u. F. H. Babers, J. biol. Chem. **100**, 743 [1933], **101**, 173 [1933].

⁶⁾ W. F. Goebel u. F. H. Babers, J. biol. Chem. **111**, 347 [1935].

⁷⁾ W. Koenigs u. E. Knorr, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 976 [1901].

⁸⁾ A. Michael, Ber. dtsh. chem. Ges. **12**, 2260 [1879].

⁹⁾ E. Fischer u. E. Armstrong, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 2885 [1901].

¹⁰⁾ B. Helferich u. E. Schmitz-Hillebrecht, Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 378 [1933].

¹¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **568**, 139 [1949].

¹²⁾ B. Helferich u. K. F. Wedemeyer, Chem. Ber. **83**, 538 [1950].

¹³⁾ Chem. Ber. **83**, 541 [1950].

Danach findet eine Glucosid-Bildung nur i. Ggw. von Salzen statt, die zur Komplexbildung neigen, und stellt keine einfache Kondensation dar, sondern verläuft über eine Komplex-Verbindung des als Katalysator zugesetzten Salzes mit der Acetobrom-Verbindung, die dann anschließend der Alkohololyse unterliegt. Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute hängen dabei von der Menge des Katalysators ab. Ein Überschuss des Kondensationsmittels kann die Reaktion vollkommen verhindern. In polaren Lösungsmitteln (Äther, Chloroform) findet die Reaktion überhaupt nicht oder nur sehr langsam statt, dagegen wird in Benzol sogar die Kondensation mit Phenol ermöglicht. Ein besonders wirksamer Katalysator ist Quecksilber(II)-cyanid mit Zusatz von Quecksilber(II)-bromid wobei Cyan-quecksilberbromid während der Umsetzung entsteht. Geschwindigkeitsbestimmend ist dabei die Alkohololyse, da die Komplex-Bildung sehr schnell stattfindet. Zemplén^{14,15} zeigte, daß mit Quecksilberacetat als Katalysator für die Glycosid-Bildung die besten Ausbeuten erzielt werden, wenn davon etwas weniger als die theoretisch erforderliche Menge genommen wird, um den Bromwasserstoff zu binden. Auch Helfereich und Wedemeyer¹¹) erreichten bei der Bildung des Methylglucosides die besten Ausbeuten, wenn sie etwas weniger Quecksilber(II)-cyanid anwandten, als der äquiv. Menge entsprach.

Das Phenolglucuronid des Triacetylglucuronsäure-methylesters konnten wir mittels Bariumhydroxyd-Lösung an den Acetylgruppen und an der Methyl-estergruppe verseifen. Diese Umsetzung verlief quantitativ, wie sich durch Rücktitration des überschüssigen Bariumhydroxyds ergab. Die physikalischen Konstanten der erhaltenen Phenol-β-d-glucuronsäure stimmen überein mit den Werten, die für diese auf biologischem Wege gewonnene Verbindung in der Literatur angegeben werden¹⁶).

Der Deutschen Maizena Werke GmbH., Hamburg, danken wir für das Entgegenkommen bei der Durchführung dieser Arbeit und insbesondere die Überlassung des Ausgangsmaterials.

Beschreibung der Versuche

1-Phenol-triacetyl-β-d-glucuronsäure-methylester: 6.5 g 1-Brom-triacetyl-α-d-glucuronsäure-methylester und 77 g Phenol wurden in 160 ccm getrocknetem Benzol gelöst und nach Zusatz von 1.97 g sehr fein gepulvertem Quecksilber(II)-cyanid 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht (Abzug!). Nach Erkalten wurde die filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft und das überschüss. Phenol i. Hochvak. (Quecksilber-Diffusionspumpe) entfernt. Der erhaltene rotbraune Rückstand wurde in Alkohol gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Aus dem Filtrat (200 ccm) wurde durch anteilweisen Zusatz von Wasser (500 ccm) der Phenol-triacetyl-glucuronsäure-methylester in Form feiner, seidig glänzender Nadeln ausgefällt; Rohausb. 3.4 g. Nach zweimaligem Umfällen war der Schmelzpunkt konstant und die Verbindung analysenrein. Ausb. 3.0 g (45% d. Th.); Schmp. 115–116° (korr.). $[\alpha]_D^{20}$: –16.4° in Chloroform.
 $C_{19}H_{22}O_{10}$ (410.4) Ber. C 55.62 H 5.40 Gef. C 55.78 H 5.51

Die Verbindung ist in Methanol, Alkohol, Äther, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Essigester und Benzol leicht löslich, in Petroläther schwer und in Wasser fast unlöslich. Nach 1/2stdg. Erhitzen mit Salzsäure (1:1) im siedenden Wasserbad fiel nach Zusatz von Bromwasser ein dicker Niederschlag von Tribromphenol aus.

Bei der Verseifung mit Bariumhydroxyd-Lösung sollen pro Mol. Substanz 4 Äquivv. Ba(OH)₂ verbraucht werden. In guter Übereinstimmung mit den ber. Werten stand der Verbrauch an 0.1*n* Ba(OH)₂:

0.1028, 0.1293 g: Ber. 10.02, 12.60 ccm = Äquiv.-Gew. 410.4, 410.4
Gef. 10.10, 12.65 ccm = Äquiv.-Gew. 412.0, 413.6

¹⁴) G. Zemplén u. Z. Szomolyai-Magy, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 368 [1930].

¹⁵) G. Zemplén u. A. Gerecs, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 2720 [1930].

¹⁶) G. A. Garton, D. Robinson u. R. T. Williams, Biochem. J. **45**, 65 [1949].

Phenol- β -*D*-glucuronsäure: In 50 ccm 0.359*n* Ba(OH)₂ wurden 1.47 g 1-Phenol-triacetyl- β -*D*-glucuronsäure-methylester im Verlauf von 18 Stdn. bei etwa 20° gelöst (Verseifung), der Überschub an Bariumhydroxyd durch Einleiten von Kohlendioxyd ausgefällt und der Bariumcarbonat-Niederschlag abfiltriert. Aus dem Filtrat gelösten Barium-Salzen der Phenol-glucuronsäure und der Essigsäure wurden durch Zusatz der äquiv. Menge Schwefelsäure die entsprechenden Säuren in Freiheit gesetzt und nach Abcentrifugieren des Bariumsulfat-Niederschlages die Lösung i. Vak. eingedampft. Der weiße, z. Tl. kristalline Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und die klare Lösung bei 50° bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Beim Erkalten der Lösung kristallisierte die Phenol- β -*D*-glucuronsäure in langen Nadeln aus. Ausb. 0.68 g (62% d.Th.); nach einmaligem Umkristallisieren betrug die Ausbeute 0.40 g. Schmp. um 115–120° (Gasblasen-Entwicklung). $[\alpha]_D^{20}$: -78.8° (in Wasser).

(C₁₂H₁₄O₇·H₂O (288.2) Ber. C 50.00 H 5.95 Gef. C 49.75 H 5.55

Nach dem Trocknen bei 105° bis zur Gewichtskonstanz schmolz die Verbindung bei 161–162° (korr.).

96. Burekhardt Helferich und Willi Portz: Über *N*-Glykoside, II. Mitteilung*)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

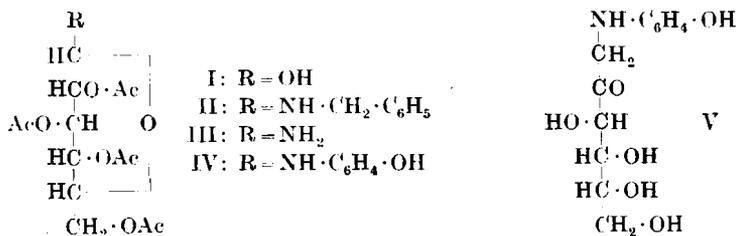
(Eingegangen am 3. Februar 1953)

Die Umsetzung von α - oder β -Pentaacetyl-*D*-glucose mit Benzylamin führt unter milden Bedingungen zu einem salzartigen Addukt aus 2.3.4.6-Tetraacetyl-*D*-glucose und Benzylamin. Ähnliche Addukte können mit *N*-Äthyl-benzylamin und *N*-Methyl-benzylamin hergestellt werden. Im Zusammenhang damit werden neue Wege zur Gewinnung von 2.3.4.6-Tetraacetyl-*D*-glucose und von Tetraacetyl-*D*-glucosylamin gefunden. Es gelang, aus dem Tetraacetylglucosylamin das Tetraacetyl-*D*-glucosyl-*N*-äthylurethan herzustellen.

N-Glykoside des *p*-Amino-phenols und des *p*-Anisidins werden untersucht.

Verbindungen der Benzylamine

Ähnlich wie das Piperidin¹⁾ setzt sich auch Benzylamin mit Pentaacetyl-*D*-glucose schon bei Zimmertemperatur um. Man erhält aber bei Verwendung



von mindestens 2 Moll. des Amins auf 1 Mol. des Acetats neben *N*-Acetylbenzylamin zunächst nicht das Tetraacetyl-*N*-glucosid²⁾, sondern eine Substanz, die nach ihrer Zusammensetzung und nach ihrem Verhalten ein Addukt von 2.3.4.6-Tetraacetyl-*D*-glucose (I) mit Benzylamin darstellt.

*) I. Mittel.: B. Helferich u. A. Mitrowski, Chem. Ber. 85, 1 [1952].

1) J. E. Hodge u. C. E. Rist, J. Amer. chem. Soc. 74, 1496 u. 1498 [1952].

2) B. Helferich u. A. Mitrowski, Chem. Ber. 85, 6 [1952].