

### 315. Burckhardt Helferich, Dietmar Türk und Francois Stoerber: Die Synthese einiger Thioglucuronide<sup>1)</sup>

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

(Eingegangen am 7. Juni 1956)

Es wird die Synthese einiger  $\beta$ -D-Thioglucuronide aus Acetobromglucuronsäure-methylester und Kalium-mercaptid in Methanol beschrieben.

Die in der vorangehenden Arbeit<sup>2)</sup> mitgeteilten Erfahrungen wurden zur Synthese von Thioglucuroniden ausgenutzt, die ebenfalls für biochemische Versuche bestimmt sind.

Versuche, das Methyl- $\beta$ -D-thioglucosid mit Stickoxyden nach Maurer zum Glucuronid zu oxydieren, schlugen fehl, da am Schwefel sehr viel rascher eine Oxydation statthat. Dagegen führte die Umsetzung des Acetobrom-D-glucuronsäure-methylesters<sup>3)</sup> mit Kalium-mercaptiden in Methanol zum Ziel. Wie bei den Thiogalaktosiden<sup>2)</sup> wurde auch hier das zunächst entstehende Gemisch der Triacetylverbindung mit mehr oder weniger entacetylierten Produkten in Pyridin-Acetanhydrid reacetyliert. Nur bei dem Phenylderivat war dies nicht nötig.

Zur Entacetylierung wurde Natriummethylat in Methanol verwandt. Dabei blieb die Methylestergruppe intakt. Auf die Isolierung dieses Esters wurde verzichtet, dagegen in unmittelbarem Anschluß an die Entacetylierung mit wäßriger Bariumhydroxydlösung verseift. Es gelang auf diesem Wege, die folgenden  $\beta$ -D-Thioglucuronide – und ihre Triacetyl-methylester als Zwischenprodukte – kristallin zu gewinnen:

Dargestellte  $\beta$ -D-Thioglucuronide

R-	Schmp.	Drehung $[\alpha]_D$ in Wasser
Methyl- .....	135.5–136.5°	–57.5°
Äthyl- .....	154 –155.5°	–90.4°
n-Propyl- .....	136 –139°	–84.9°
Phenyl- .....	150°	–90.9°

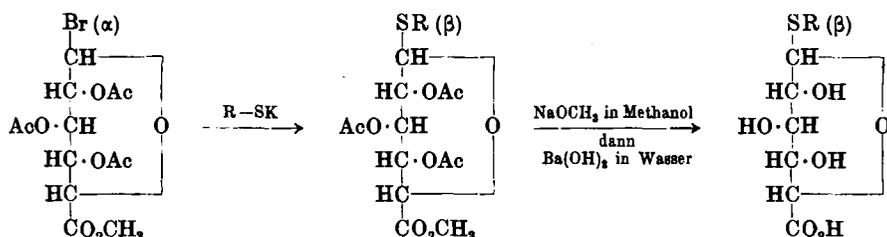
Bei diesen Thioglucuroniden kristallisieren die freien Verbindungen meist schwieriger als ihre Triacetyl-methylester.

Außerdem wurde das [ $\beta$ -Hydroxy-äthyl]-thioglucuronid (ausgehend von Monothioglykol) hergestellt, allerdings nur als amorphes Produkt, und weiterhin der Triacetyl-methylester der Isopropylverbindung. Seine Verseifung zum freien Thioglucuronid steht noch aus.

<sup>1)</sup> Einzelheiten siehe auch Dissertat. D. Türk, Bonn 1955.

<sup>2)</sup> B. Helferich u. D. Türk, Chem. Ber. 80, 2215 [1956], voranstehend.

<sup>3)</sup> G. N. Bollenback, J. W. Long, D. G. Benjamin u. J. A. Lindquist, J. Amer. chem. Soc. 77, 3310 [1955].



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Beschreibung der Versuche

**Methyl- $\beta$ -D-thioglucuronid:** Zu einer auf  $-78^\circ$  abgekühlten Auflösung von 1.955 g (0.05 Mol) Kalium in 40 ccm absol. Methanol wird ebenso kaltes Methylmercaptan – 3.5 ccm = etwa 0.07 Mol – und danach 19.86 g Acetobromglucuronsäure-methylester<sup>3)</sup> in einer Portion zugegeben. Der verschlossene Kolben wird in Raumtemperatur gebracht. Bei etwa  $-20$  bis  $-10^\circ$  setzt die Reaktion unter Abscheidung von KBr ein. Die damit verbundene Erwärmung wird durch Kühlen in einem Eis-Kochsalz-Bad zwischen  $+10$  und  $+20^\circ$  gehalten, bis die Acetobromverbindung ganz in Lösung gegangen ist. (Bei größeren Ansätzen wird die Acetobromverbindung portionsweise zugegeben, um die Temperatur einhalten zu können.) Nach  $2\frac{1}{2}$  stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird unter Zugabe von etwas Kohle über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck zum Sirup eingengt. Dieser wird in 30 ccm absol. Pyridin aufgenommen, auf  $-20^\circ$  abgekühlt und mit 30 ccm Acetanhydrid versetzt. Nach 15 Stdn. bei etwa  $+3^\circ$  wird die Lösung mit 100 ccm Chloroform verdünnt, mit Wasser, Hydrogensulfatlösung, Hydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, mit Kohle geklärt und i. Vak. zur Trockne verdampft. Der Rückstand kristallisiert in der Regel spontan. Er wird aus 80 ccm Methanol unter Verwendung von Kohle umkristallisiert, dabei zunächst auf Zimmertemperatur, dann einige Stdn. auf  $-20^\circ$  abgekühlt. Den Triacetyl-methyl- $\beta$ -D-thioglucuronid-methylester erhält man so in farblosen Nadeln in einer Ausbeute von 12.2 g (67% d.Th.); Schmp.  $118-119^\circ$ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{S}$  (364.4) Ber. C 46.15 H 5.53 S 8.80 Gef. C 46.03 H 5.37 S 8.95

$[\alpha]_D^{20} = -1.01 \times 2/0.0925 \times 1 = -21.8^\circ$  (in Chloroform)

Die Verbindung ist sehr leicht löslich in Aceton, Chloroform, Essigester, Dioxan, warmem Methanol und Äthanol, leicht löslich in warmem Benzol, wenig löslich in kaltem Alkohol, kaltem Methanol, kaltem Benzol, schwer in Petroläther. Fehlingsche Lösung wird erst nach saurer Hydrolyse reduziert.

Zur Entacetylierung und zur Verseifung der Estergruppe werden 14.6 g (0.04 Mol) des rohen Triacetats in 250 ccm absol. Methanol bei  $20-30^\circ$  gelöst und nach Zugabe von 0.8 ccm 2*n* Natriummethylat etwa 15 Stdn. bei etwa  $+3^\circ$  aufbewahrt. Der nach dem Klären mit Kohle und nach dem Eindampfen (i. Vak.) zurückbleibende Sirup wird in 100 ccm gesätt. Bariumhydroxydlösung durch Schütteln in Lösung gebracht, nach 40 Min. bei Raumtemperatur zur Ausfällung des Bariums mit einer Lösung von 4 g krist. Oxalsäure in 30 ccm Wasser versetzt und 3 Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt. Nach dem Absaugen des Bariumoxalats wird die Lösung i. Vak. zur Trockne verdampft, der Sirup mit 50 ccm Methanol aufgenommen, von den dann ungelöst zurückbleibenden weiteren Resten von Bariumoxalat abgesaugt und die Lösung wiederum i. Vak. zur Trockne verdampft. Der in der Regel krist. Rückstand wird in 30 ccm Aceton, wenn nötig unter Zusatz von 1–2 ccm Methanol, aufgenommen, von weiterem ungelöstem Bariumoxalat abfiltriert und die Lösung bei  $-20^\circ$  zur Kristallisation gebracht. Das Methyl- $\beta$ -D-thioglucuronid kristallisiert in farblosen Nadeln. Aus der Mutterlauge läßt sich durch Eindampfen und Umkristallisieren eine weitere Portion gewinnen. Ausb. 7.1 g (79% d.Th.). Um die letzten Reste von Bariumoxalat zu entfernen, wird die Substanz in etwa 5 Vol.-Tln.

Methanol gelöst, die Lösung mit Kohle geklärt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand nochmals aus Aceton mit wenig Methanol umkristallisiert. Die reine Verbindung schmilzt bei 135.5–136.5°.

$C_7H_{12}O_6S$  (224.2) Ber. C 37.49 H 5.40 S 14.30 Gef. C 37.33 H 5.60 S 14.15

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-2.59^\circ \times 2/0.0901 \times 1 = -57.5^\circ$  (in Wasser)

Die Verbindung ist leicht löslich in Wasser, Methanol, Alkohol und Dioxan, mäßig in warmem Aceton, schwer in kaltem Aceton und in warmem Essigester, sehr schwer in Chloroform, Benzol und kaltem Essigester. Fehlingsche Lösung wird erst nach saurer Hydrolyse reduziert.

Äthyl- $\beta$ -D-thioglucuronid: Der Ansatz und seine Aufarbeitung wird, wie bei der Methylverbindung beschrieben, durchgeführt, nur daß zu Anfang die Kühlung auf  $-20^\circ$  (nicht  $-78^\circ$ ) ausreicht. Der Triacetyl-äthyl- $\beta$ -D-thioglucuronsäure-methylester kristallisiert spontan. Das Rohprodukt wird aus 65 ccm Alkohol umkristallisiert. Ausb. aus 0.05 Mol Acetobromverbindung 11.3–12.3 g (55–60% d.Th.). Nach nochmaligem Umkristallisieren aus 4 Vol.-Tln. Alkohol und Trocknen bei  $78^\circ$  i. Vak. über  $P_2O_5$  ist der Schmp.  $106-107^\circ$ , wobei jedoch einzelne Kristalle erst einige Grade höher und unscharf schmelzen.

$C_{15}H_{22}O_9S$  (378.4) Ber. C 47.61 H 5.86 S 8.47 Gef. C 47.82 H 5.99 S 7.21

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-1.18^\circ \times 2/0.0621 \times 1 = -38.0^\circ$  (in Chloroform)

Die Löslichkeiten der Substanz sind denen der Methylverbindung sehr ähnlich.

Zur Darstellung des freien Äthyl-thioglucuronids werden 7.57 g (0.02 Mol) des einmal umkristallisierten Triacetyl-esters in 125 ccm absol. Methanol nach Zusatz von 0.7 ccm 2*n* Natriummethylat etwa 15 Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt. Die Lösung wird nach Klären mit Kohle i. Vak. zum Sirup eingedampft, dieser durch Schütteln mit 55 ccm gesätt. Bariumhydroxydlösung gelöst, nach 40 Min. bei Raumtemperatur durch eine Lösung von 2 g krist. Oxalsäure in 30 ccm Wasser das Barium als Oxalat ausgefällt und die einige Stdn. bei  $0^\circ$  aufbewahrte Lösung abgesaugt und i. Vak. zum Sirup eingeeengt. Aufnehmen in 25 ccm Methanol, Aufbewahren für etwa 15 Stdn. bei  $0^\circ$ , Filtrieren und erneut zur Trockne Verdampfen ergeben einen krist. Rückstand. Durch Lösen in 20 ccm heißem Aceton, langsames Zugeben von etwa 24 ccm Essigester (es soll dabei noch keine Fällung auftreten), Absaugen der heißen Lösung von dem meist noch auftretenden Bariumoxalat und Abkühlen des wenn nötig nochmals erwärmten Filtrats erhält man die Substanz in einer Ausbeute von 2.3 g (48% d.Th.). Zur vollständigen Reinigung wird nochmals durch Lösen in 5 Vol.-Tln. Essigester unter Zusatz von 1–2 Vol.-Tln. Methanol umkristallisiert. Aus der Mutterlauge kann durch Abkühlen auf  $0^\circ$  weiteres Material gewonnen werden. Die Substanz schmilzt bei  $154-155.5^\circ$ .

$C_8H_{14}O_6S$  (238.2) Ber. C 40.33 H 5.92 S 13.46 Gef. C 40.48 H 6.11 S 13.25

Die Löslichkeiten der Substanz sind denen der Methylverbindung sehr ähnlich.

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-1.15^\circ \times 2/0.0254 \times 1 = -90.4^\circ$  (in Wasser)

*n*-Propyl- $\beta$ -D-thioglucuronid: Ansatz und Aufarbeitung der Triacetylverbindung wird, wie bei der Äthylverbindung beschrieben, durchgeführt. Das zunächst anfallende Rohprodukt kristallisiert meist spontan. Durch Umkristallisieren aus 3 Vol.-Tln. Alkohol (Klärung mit Kohle) wird die Substanz in einer Ausb. von 7.9 g (aus 0.05 Mol Acetobromverbindung), d. i. 40% d.Th. erhalten. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus etwa 4 Vol.-Tln. Alkohol schmilzt die Verbindung bei  $95-96^\circ$ .

$C_{16}H_{24}O_9S$  (392.4) Ber. C 48.97 H 6.17 S 8.17 Gef. C 49.17 H 6.23 S 7.26

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-1.66^\circ \times 2/0.0786 \times 1 = -42.2^\circ$  (in Chloroform)

Die Löslichkeiten sind etwa die der niedrigeren Homologen.

Zur Entacetylierung und Esterverseifung dient die einmal umkristallisierte Substanz: 15.7 g, gelöst in 250 ccm absol. Methanol, werden nach Zusatz von 1.5 ccm 2*n* Natriummethylat etwa 15 Stdn. im Kühlschrank aufbewahrt. Die weitere Verarbeitung wird, wie bei der Äthylverbindung beschrieben, durchgeführt. Nach einmaligem Umkristallisieren aus 25 ccm Essigester erhält man 7.0 g (70% d.Th.). Nach nochmaligem Umkristallisieren aus einem Gemisch von 10 Vol.-Tln. heißem Essigester und soviel Aceton,

daß gerade in der Hitze Lösung eintritt (ca. 4 Vol.-Tle.), schmilzt das *n*-Propyl- $\beta$ -D-thioglucuronid bei 136–139°.

$C_9H_{16}O_6S$  (252.3) Ber. C 42.85 H 6.39 S 12.71 Gef. C 42.57 H 6.61 S 12.00

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-0.76^\circ \times 2/0.0179 \times 1 = -84.9^\circ$  (in Wasser)

Die Löslichkeiten der Substanz sind denen der Äthylverbindung sehr ähnlich.

Triacetyl-isopropyl- $\beta$ -D-thioglucuronid-methylester: Ansatz und Aufarbeitung zur Triacetylverbindung wie bei der Äthylverbindung. Das Rohprodukt (etwa 16 g) kristallisiert spontan. Es wird zunächst aus 32 ccm Alkohol umkristallisiert (Kohle!). Ausb. 7.3 g, einschließlich der aus der Mutterlauge gewonnenen Anteile (37% d.Th.). Die noch schwach gelblichen Nadeln werden durch nochmaliges Umkristallisieren aus 3 Vol.-Tln. Alkohol gereinigt. Ähnlich wie bei der Triacetyl-äthylverbindung ist der Schmp. uneinheitlich. Die Hauptmenge schmilzt bei 99–101°, einige größere Kristalle erst bei 110–115°. Vermutlich ist die Substanz noch nicht ganz rein.

$C_{16}H_{24}O_9S$  (392.4) Ber. C 48.97 H 6.17 S 8.17 Gef. C 48.81 H 6.04 S 6.64

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-1.91^\circ \times 2/0.1034 \times 1 = -36.9^\circ$  (in Chloroform)

Phenyl- $\beta$ -D-thioglucuronid: Zu einer Auflösung von 1.955 g (0.05 Mol) Kalium in 85 ccm absol. Methanol werden nach dem Abkühlen auf  $-20^\circ$  zunächst 5.61 g (0.051 Mol) Thiophenol und dann in einer Portion 19.86 g (0.05 Mol) Acetobromglucuronsäure-methylester<sup>3)</sup> hinzugegeben. Unter Schütteln und Kühlen – die Temperatur soll nicht über  $+20^\circ$  steigen – geht die Acetobromverbindung in Lösung, und KBr fällt aus. Nach 1–2stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur, am sichersten bei Animpfen, beginnt die Triacetylverbindung auszukristallisieren. Sie wird zusammen mit dem ausgeschiedenen KBr nach 1stdg. Abkühlen auf  $-10^\circ$  abgesaugt, mit im ganzen 70 ccm Methanol gut ausgewaschen, in Wasser, zweimal mit je 45 ccm, einmal mit 25 ccm aufgeschlämmt, abgesaugt und im Exsiccator über  $P_2O_5$  getrocknet. Die Substanz bildet feine, z. T. zu Sternchen vereinigte Nadeln.

Aus der Methanol-Mutterlauge kann nach dem Eindampfen zur Trockne und Reacetylierung des zurückbleibenden Sirups mit Pyridin-Acetanhydrid eine weitere Portion gewonnen werden. Gesamtausb. 16.8 g (79% d.Th.).

Zur vollständigen Reinigung wird die Verbindung aus 4 Vol.-Tln. Methanol umkristallisiert. Die reine Substanz schmilzt bei 119.5–120°. Die 3 Stdn. bei 100° i. Vak. über  $P_2O_5$  getrocknete Substanz hat die erwartete Zusammensetzung.

$C_{19}H_{22}O_9S$  (426.4) Ber. C 53.51 H 5.20 S 7.52 Gef. C 53.53 H 5.30 S 7.64

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-1.04^\circ \times 2/0.0936 \times 1 = -22.2^\circ$  (in Chloroform)

Die Substanz zeigt sehr ähnliche Löslichkeiten wie der Triacetyl-methyl-thioglucuronid-methylester.

Zur Entacetylierung und Esterverseifung werden 17.06 g des rohen Triacetats in 250 ccm absol. Methanol bei 35° gelöst und mit 0.9 ccm 2*n* Natriummethylat versetzt. Die übrige Behandlung und Aufarbeitung wird, wie bei der Methylverbindung oben beschrieben, durchgeführt. Der dabei zunächst verbleibende Rückstand kristallisiert ebenfalls spontan. Zur Reinigung wird er ebenfalls aus Essigester – 95 ccm – unter Zusatz von wenig Methanol umkristallisiert. Ausb. 6.9 g (60% d.Th.). Die letzten Reste von Bariumoxalat werden durch Lösen in wenig Methanol, Eindampfen der filtrierten Lösung und nochmaliges Umkristallisieren aus Aceton mit wenig Methanol entfernt. Die Substanz schmilzt bei 159°. Nach dem Trocknen i. Vak. über  $P_2O_5$  bei 100° hat sie die erwartete Zusammensetzung.

$C_{12}H_{14}O_6S$  (286.3) Ber. C 50.34 H 4.93 S 11.20 Gef. C 50.30 H 5.03 S 10.98

$[\alpha]_D^{25}$ :  $-3.52^\circ \times 2/0.0774 \times 1 = -90.9^\circ$  (in Wasser)

Die Löslichkeiten sind denen des Methyl-thioglucuronids sehr ähnlich. Fehlingsche Lösung wird erst nach saurer Hydrolyse reduziert.

$[\beta$ -Hydroxy-äthyl]- $\beta$ -D-thioglucuronid: Zu einer Auflösung von 1.955 g Kalium (0.05 Mol) in 45 ccm absol. Methanol werden 4.06 g (3.86 ccm = 0.052 Mol) Monothioglykol und nach dem Abkühlen auf  $-20^\circ$  19.86 g (0.05 Mol) Acetobromglucuronsäure-methylester<sup>3)</sup> hinzugegeben. Die Weiterverarbeitung und Reacetylierung erfolgt wie bei der Methylverbindung beschrieben. Der zunächst resultierende hellbraune Sirup wird aus 65 ccm Methanol mit Kohle umkristallisiert. Der auskristalli-

sierte Tetraacetyl- $[\beta$ -hydroxy-äthyl]-thiogluconsäure-methylester wird nach dem Abkühlen auf  $-20^\circ$  abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und im Exsiccator über  $P_2O_5$  getrocknet. Ausb. 13.5 g (62% d.Th.). Zur vollständigen Reinigung wird die Substanz aus 7 Vol.-Tln. Methanol umkristallisiert und über  $P_2O_5$  i. Vak. bei  $100^\circ$  getrocknet. Sie schmilzt bei  $132.5^\circ$ .

$C_{17}H_{24}O_{11}S$  (436.4) Ber. C 46.78 H 5.55 S 7.35 Gef. C 46.87 H 5.55 S 7.67  
 $[\alpha]_D^{20}$ :  $-2.69^\circ \times 2/0.1159 \times 1 = -46.4^\circ$  (in Chloroform)

Die Substanz zeigt die Löslichkeit der Acetyl-thiogluconide. Sie reduziert Fehling'sche Lösung erst nach saurer Hydrolyse.

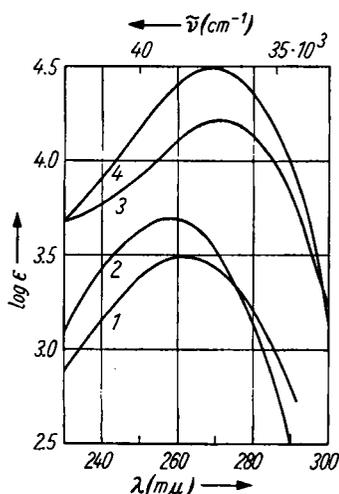
Entacetylierung und Esterverseifung wie bei der Methylverbindung führten zu einem amorphen sehr hygroskopischen Sirup, der bisher nicht zur Kristallisation zu bringen war.

### 316. Minoru Nakajima, Ichiro Tomida, Akito Hashizume und Sankichi Takei: Darstellung und Eigenschaften des *trans*-5.6-Dihydroxy-cyclohexadiens-(1.3). Zur Chemie des Benzoglykols, II<sup>1)</sup>

[Aus dem Agrikulturchemischen Institut der Universität Kyoto]  
 (Eingegangen am 11. Juni 1956)

Durch Entchlorierung des 3.4.5.6-Tetrachlor-cyclohexan-diol-(1.2) (III) mit Zinkstaub konnten wir das noch unbekannte *trans*-5.6-Dihydroxy-cyclohexadien-(1.3) (IV) gewinnen, das wir „Benzoglykol“ nennen möchten. Es liefert unter Wasserabspaltung leicht Phenol und durch katalytische Hydrierung *trans*-Cyclohexan-diol-(1.2) (V). Bei der Glykolspaltung sollte IV *cis,cis*-Mucondialdehyd (VI) liefern; wir gewannen jedoch bislang nur *trans,trans*-Mucondialdehyd (VIII) und einen neuen isomeren Mucondialdehyd, der wahrscheinlich die *cis,trans*-Form VII darstellt. VII lagert sich in Gegenwart von Jod und Licht in VIII um.

Wie wir berichtet haben<sup>1)</sup>, können wir von 3.4.5.6-Tetrachlor-cyclohexan-(1) (I) aus über 1.2-Oxido-3.4.5.6-tetrachlor-cyclohexan(II) 3.4.5.6-Tetrachlor-cyclohexan-diol-(1.2) (III) herstellen. Aus diesem Diol (III) wurde durch



vorsichtige Entchlorierung mit Zinkstaub ein neues 5.6-Dihydroxy-cyclohexadien-(1.3) (IV) erhalten. Diesen erstmalig gewonnenen Stoff möchten wir bequemerweise „Benzoglykol“ nennen. Er löst sich in Wasser und Alkohol ziemlich leicht und bildet aus Benzol bei  $73-74^\circ$  schmelzende Blättchen. Sein Absorptionsmaximum ( $\lambda_{\max} = 262 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3.49$ ) liegt etwas langwelliger als das des Cyclohexadiens-(1.3) ( $\lambda_{\max} = 255 \text{ m}\mu$ ) (Abbild. 1).

Abbild. 1. Maxima der UV-Spektren in Äthanol von Benzoglykol (IV) (1); Benzoglykol-diacetat (2); *cis,trans*-Mucondialdehyd (VII) (3) und *trans,trans*-Mucondialdehyd (VIII) (4)

<sup>1)</sup> I. Mitteil.: S. Takei, M. Nakajima u. I. Tomida, Chem. Ber. 89, 263 [1956].