

Über einige Glykoside des m-Äthylphenols¹⁾

VON BURCKHARDT HELFERICH und KARL HEINZ RULLMANN

Herrn Professor Dr. W. Treibs zum 70. Geburtstag gewidmet

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese des β -D-Glucosids und des β -D-Galaktosids vom m-Äthylphenol und einiger Derivate dieser Glykoside beschrieben.

Vor einiger Zeit wurde die Gewinnung von einigen Glykosiden des p-Oxystyrols beschrieben. Ihre Polymerisation führte zu in Wasser unlöslichen Substanzen, die als auswählendes Adsorptionsmittel für die Fermente des Süßmandelemulsins zum erstenmal eine teilweise Trennung von β -D-Glucosidase und β -D-Galaktosidase ermöglicht haben²⁾.

Da aber die Polymerisation der Glykoside der p-Oxystyrols nur recht unvollkommen und langsam verläuft, sollte ein analoger Versuch mit Glykosiden des m-Oxystyrols durchgeführt werden, da diese aus theoretischen Gründen sehr wahrscheinlich polymerisationsfreudiger sind.

Dazu wurde m-Äthylphenol hergestellt. Es wurde ein bekannter Weg¹⁾³⁾ ausgehend vom m-Oxyacetophenon benützt. Die Reaktionsfolge konnte verbessert werden¹⁾. Der letzte Schritt, die Reduktion des m-Oxyacetophenons zum Äthylphenol wurde erstmalig über das Hydrazon durch Schmelzen mit KOH durchgeführt.

Die Darstellung des β -D-Glucosids und des β -D-Galaktosids gelang über die Acetylverbindungen nach der Methode von ROBERTSON⁴⁾ durch Umsatz des Phenols mit den entsprechenden Acetohalogenosen in Chinolin mit Ag_2O .

¹⁾ Siehe auch nähere Angaben Dr. Dissertation KARL HEINZ RULLMANN, Bonn 1959.

²⁾ B. HELFERICH u. H. J. HÖFMANN, Chem. Ber. **85**, 175 (1952); B. HELFERICH u. K.-H. JUNG, Hoppe-Seylers Z. physiol. Ch. **311**, 54 (1958).

³⁾ L. SEMPCTOWSKI, Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 2674 (1889); A. BEHAL u. E. CHOAY, Bull. Soc. chim. France (3) **11**, 211 (1894); G. BADDELEY u. J. KENNER, J. chem. Soc. (London) **1935**, 302.

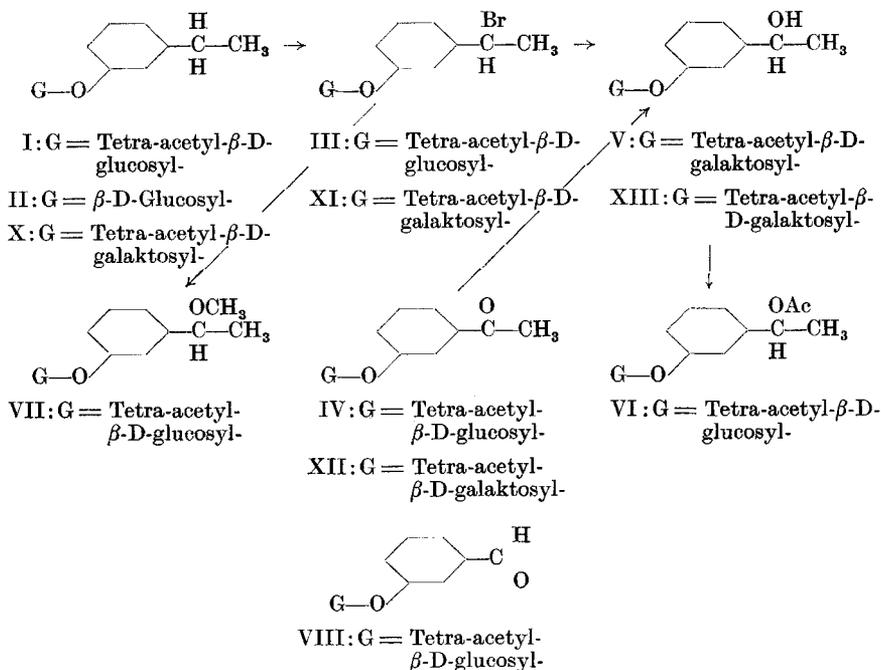
⁴⁾ A. ROBERTSON u. U. R. B. WATERS, J. chem. Soc. (London) **1930**, 2732.

Das so erhaltene *m*-Äthylphenol- β -D-glucosid konnte als Tetra-acetylverbindung mit Bromsuccinimid in ein Monobromderivat übergeführt werden. Die Stellung des Brom konnte durch Hydrolyse zu einem Tetra-acetyl-(*m*-hydroxy(1)äthylphenol)- β -D-Glucosid bewiesen werden. Denn die gleiche Verbindung entsteht, wenn Tetra-acetyl-(*m*-oxyacetophenon)- β -D-glucosid mit RANEY-Nickel zur Hydroxyverbindung reduziert wird.

Das sehr reaktionsfähige Brom läßt sich auch leicht gegen die Methoxylgruppe austauschen. Eine Abspaltung von HBr zum Styrolderivat gelang bisher noch nicht.

Analog den β -D-Glucosiden gelang es auch die β -D-Galaktoside der gleichen Verbindungen zu gewinnen.

Außerdem wurde auch erstmalig das β -D-Glucosid des *m*-Oxybenzaldehyds hergestellt.



Beschreibung der Versuche

m-Äthylphenol³⁾

Als Ausgangsmaterial diente das *m*-Oxy-acetophenon¹⁾⁵⁾, hergestellt aus *m*-Nitro-acetophenon¹⁾⁶⁾ über *m*-Aminoacetophenon¹⁾⁷⁾. 30 g reines *m*-Oxy-acetophenon werden

5) E. G. COBB, C. A. **40**, 7180⁴⁾ (1946).

6) B. B. CORSON u. R. K. HAZEN, Org. Syntheses Coll. Vol. **II**, 434 (1943).

7) J. C. E. SIMPSON u. Mitarb., J. chem. Soc. (London) **1945**, 653.

mit 75 cm³ 80proz. Hydrazinhydrat eine Stunde rückgeköcht. Nach dem Erkalten kristallisiert das Hydrazon in fast farblosen groben Kristallen aus. Durch Versetzen der Mutterlauge mit halbkonzentrierter Salzsäure bis fast zur Neutralisation läßt sich noch ein weiterer Anteil — etwas weniger rein — gewinnen. Zur Weiterverarbeitung sind beide Rohprodukte geeignet. Ausbeute etwa 32 g, d. i. 97% d. Th.

Die zweimal aus abs. Alkohol umkristallisierte Substanz schmilzt bei 131°.

C₈H₁₀ON₂ (150,18) ber.: N 18,65; gef.: N 18,26.

32 g dieses Hydrazons werden mit 22 g feingepulvertem KOH innig vermischt. Etwa ein Drittel davon wird in einem 500-cm³-Kolben vorsichtig über freier Flamme erhitzt, bis nach wenigen Minuten beim Schmelzen eine plötzliche Gasentwicklung einsetzt. Portionsweise wird nun das Gemisch immer beim Nachlassen der Gasentwicklung zugegeben und zuletzt bis zum Aufhören der Gasentwicklung erhitzt. Die erkaltete erstarrte Masse wird mit 200 cm³ Wasser aufgenommen, die Lösung mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert, das Äthylphenol mit Wasserdampf abdestilliert, aus dem Destillat ausgeäthert und nach dem Trocknen (CaCl₂) im Vakuum destilliert. Siedepunkt bei 14 mm 96–99°. Ausbeute 21 g, d. i. über 80% d. Th.

m-Äthylphenol-β-D-glucosid. II

Zu einer durch kräftiges Rühren hergestellten Mischung von 13 g m-Äthylphenol (12,7 cm³ = 0,11 Mol), 90 g feingepulverter Acetobromglucose (0,22 Mol) und 100 cm³ abs. Chinolin werden 50 g (0,44 Äquiv.) frisch gefälltes trocknes Ag₂O zugegeben und gut verrührt⁴⁾. Die nach kurzer Zeit auftretende Reaktionswärme wird durch zeitweises Kühlen mit Wasser gemildert (15 Minuten). Nach etwa 30 Minuten Aufbewahren im Exsikkator wird die ganze zähe Paste mit 400 cm³ Eisessig aufgenommen, die dunkle Flüssigkeit von der Hauptmenge der Silberverbindungen dekantiert und zuletzt durch ein gedichtetes Filter abgesaugt. Bei ihrem Einrühren in etwa 2 l Eiswasser fällt das Tetra-acetyl-glucosid teils flockig, teils sirupös aus, kristallisiert aber nach einiger Zeit. Dieses Rohprodukt wird durch Umkristallisieren (mit Kohle) aus 150 cm³ 99proz. heißem Alkohol und unter langsamem Zusatz von etwa 800 cm³ Wasser zu der erkalteten, dann schon mit Kristallen durchsetzten Lösung gereinigt. Ausbeute ab diesem noch etwas bräunlichen Rohprodukt 40 g, d. i. über 80% d. Th. Zur Entacetylierung ist es genügend rein. Dreimaliges Umkristallisieren aus abs. Alkohol unter Zusatz von Kohle liefert ein reines farbloses Produkt vom Schmelzpunkt 120–121°. I.

C₂₂H₂₈O₁₀ (452,47) ber.: C 58,40; H 6,24;

gef.: C 58,17; H 6,24.

[α]_D²⁶ = – 19,2° (CHCl₃). Die Substanz zeigt die Löslichkeiten der Acetylzucker. Sie reduziert FEHLINGSche Lösung erst nach saurer Hydrolyse.

Zur Entacetylierung wird eine Lösung der Acetylverbindung (6,3 g) in abs. Methanol (40 cm³) nach Zusatz von 0,4 cm³ einer etwa n/l Natriummethylatlösung 3 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt, dann im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand mehrmals aus i-Propanol (mit Kohle) umkristallisiert. Das Glucosid bildet farblose feine Nadeln vom Schmelzpunkt 156–157°. Ausbeute 3,6 g, d. i. etwa 90% d. Th.

C₁₄H₂₀O₆ (284,31) ber.: C 59,14; H 7,09;

gef.: C 59,15; H 7,01.

[α]_D²⁰ = – 58,8° (abs. Alkohol). Das Glucosid ist leicht löslich in Wasser, Methanol Äthanol und Eisessig, etwas weniger in Aceton und Essigester, schwer in Äther und Benzol, unlöslich in Chloroform und Ligroin. Es reduziert FEHLINGSche Lösung erst nach saurer Hydrolyse.

Tetra-acetyl-(m-brom(1)äthylphenol)- β -D-glucosid. III

45,2 g Tetra-acetyl-m-äthylphenol- β -D-glucosid (0,1 Mol), 17,8 g N-Brom-succinimid (0,1 Mol) und etwa 50 mg Benzoylperoxyd in 500 cm³ abs. CCl₄ werden unter kräftigem Rühren 7–8 Stunden lang rückgekocht. Schon nach etwa 2 Stunden ist das N-Bromsuccinimid in Lösung gegangen und das Succinimid beginnt sich kristallin abzusecheiden. Wenn in der Lösung kein aktives Brom mehr nachzuweisen ist (Jodkali und Stärke), wird der Niederschlag abgesaugt, die braune Lösung mit Kohle geklärt und auf dem Wasserbad auf etwa 100 cm³ eingeeengt. Beim langsamen Abkühlen, zuletzt 1 Stunde im Kühlschränk, wird das dann auskristallisierte Bromierungsprodukt abgesaugt, mit wenig eiskaltem CCl₄ gewaschen und aus etwa 140 cm³ CCl₄ umkristallisiert. Nach dem Trocknen über P₂O₅ und KOH ist die schwachbräunliche Substanz (Schmelzpunkt 111–114°) zur Weiterverarbeitung genügend rein. Ausbeute: 51 g (= 94% d. Th.).

Zur Reinigung wird die Substanz noch zweimal unter Verwendung von Kohle aus wenig CCl₄ umkristallisiert: schwach braunstichige kleine Nadeln, Schmelzpunkt 118–120°.

Die Substanz reduziert FEHLINGSche Lösung erst nach saurer Hydrolyse. Beim Kochen in wasserhaltigem Methanol oder Äthanol ist schon nach kurzer Zeit Bromwasserstoff, Glucose und freies Phenol nachzuweisen. Die Substanz zeigt die Löslichkeit der Acetylglykoside.

C₂₂H₂₇O₁₀Br (531,37) ber.: C 49,73; H 5,12; Br 15,04;
gef.: C 49,81; H 5,14; Br 16,40.

$[\alpha]_D^{28} = -17,7^\circ$ (in Wasser, c = 1%).

Tetra-acetyl-(m-oxyacetophenon)- β -D-glucosid. IV

28,6 g (0,21 Mol) m-Oxyacetophenon gelöst in 200 cm³ abs. Chinolin werden mit 173 g (0,42 Mol) Acetobromglucose zu einem Brei verrührt (in einer geräumigen Schale) und dazu portionsweise unter weiterem Rühren 97 g frisch gefälltes Ag₂O zugegeben. Die bei der Reaktion auftretende Erwärmung wird durch gelegentliches Kühlen mit Wasser gemildert. Nach dem Abklingen der Reaktion wird noch etwa 30 Minuten bei Raumtemperatur im Exsikkator aufbewahrt, dann mit etwa 750 cm³ Eisessig verdünnt, die Silber-salze werden abgesaugt und die tiefbraune Lösung wird in dünnem Strahl in etwa 4 l Eiswasser eingerührt. Das dabei sich zunächst sirupös abscheidende Acetylglucosid erstarrt nach einigen Stunden kristallin. Das Rohprodukt wird aus 300 cm³ abs. Alkohol mit Kohle unkristallisiert. Die Kristallisation wird vollständiger, wenn man zu der noch warmen Lösung nach und nach etwa 1½ l Wasser zusetzt. Ausbeute 78 g, d. i. fast 80% d. Th. Zur weiteren Reinigung kann die Substanz aus abs. Alkohol noch mehrmals umkristallisiert werden. Sie schmilzt dann bei 123–124°.

C₂₂H₂₆O₁₁ (466,45) ber.: C 56,65; H 5,62; gef.: C 56,11; H 5,58.

$[\alpha]_D^{25} = -33,1^\circ$ (in CHCl₃, c = 0,8%).

Die Substanz zeigt die Löslichkeit der Acetylzucker. Sie reduziert FEHLINGSche Lösung erst nach saurer Hydrolyse.

Durch Reduktion mit RANEY-Nickel in Methanol bei Raumtemperatur und gew. Druck wird das Keto-glucosid (ziemlich langsam) in die entsprechende OH-Verbindung, das Tetra-acetyl-(m-hydroxy(1)äthylphenol)- β -D-glucosid V. übergeführt. Dies Rohprodukt wird durch Lösen in abs. Alkohol (etwa 5 Vol. tln.), Zugabe des gleichen Volumens Wasser, Klären der heißen Lösung mit Kohle und Zusatz von weiterem Wasser zu der noch warmen Lösung bis zur beginnenden Trübung gereinigt. Ausbeute fast

quantitativ. Nach weiterem dreimaligem Umkristallisieren der Verbindung aus 50proz. Alkohol schmilzt die dann reine Substanz bei 95–97°.

$C_{22}H_{28}O_{11}$ (468,47) ber.: C 56,41; H 6,02; gef.: C 56,12; H 5,97.

$[\alpha]_D^{25} = -11,6^\circ$ (in $CHCl_3$; c = 0,7%).

Die Substanz zeigt die Löslichkeit der Acetylzucker. Sie reduziert FEHLINGSche Lösung erst nach saurer Hydrolyse. Die gleiche Verbindung entsteht aus dem Tetra-acetyl-(m-brom(1)äthylphenol)- β -D-glucosid (III) durch Rückkochen einer wäßrig-acetonischen Lösung mit Ag_2O .

Die freie alkoholische OH-Gruppe am C-Atom 1 der Seitenkette läßt sich mit Essigsäure-anhydrid-Pyridin acetylieren und damit nachweisen. Das so entstehende Tetra-acetyl-(m-acetoxy(1)äthyl-phenol- β -D-glucosid VI schmilzt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 80proz. Methanol bei 112–114°.

$C_{24}H_{30}O_{12}$ (510,50) ber.: C 56,47; H 5,92; gef.: C 56,69; H 5,69.

$[\alpha]_D^{25} = +13,6^\circ$ (in $CHCl_3$; c = 0,7%).

Tetra-acetyl-(m-methoxy(1)äthylphenol)- β -D-glucosid. VII

Zu einer mäßig warmen Lösung von 3,2 g Tetra-acetyl-(m-brom(1)äthylphenol- β -D-glucosid (0,006 Mol) in 300 cm³ Methanol wird unter Rühren eine Lösung von 1,1 g $AgNO_3$ in 100 cm³ Methanol zugegeben. Die sofort beginnende Fällung von AgBr wird durch weiteres Erwärmen bis zum Sieden (einige Minuten lang) vervollständigt. Die noch kochend mit Kohle behandelte Lösung gibt beim Abkühlen und Versetzen der noch etwas warmen Lösung mit Wasser bis zur beginnenden Trübung das in Blättchen kristallisierende acetylierte Methoxy-glucosid. Ausbeute 1,8 g, d. i. fast 62% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol—Wasser schmilzt die dann reine Verbindung bei 103–105°.

$C_{23}H_{30}O_{11}$ (482,49) ber.: C 57,35; H 6,27; gef.: 57,32; H 6,14.

$[\alpha]_D^{26} = -21,2$ (in $CHCl_3$; C = 0,6%).

Die Substanz reduziert FEHLINGSche Lösung erst nach saurer Hydrolyse und zeigt die Löslichkeiten der Acetylzucker.

Tetra-acetyl-m-oxybenzaldehyd- β -D-glucosid. VIII

Die Substanz wird aus m-Oxy-benzaldehyd und Acetobromglucose in Chinolin nach der gleichen Methode gewonnen wie das Glucosid des Acetophenons. Ausbeute 57% d. Th. an Rohprodukt. Die reine Substanz schmilzt bei 109–111°. $[\alpha]_D^{24} = -39,5^\circ$ in $CHCl_3$.

$C_{21}H_{24}O_{11}$ (452,42) ber.: C 55,75; H 5,35; gef.: C 56,14; H 5,35.

Durch Reduktion mit Wasserstoff und RANEY-Nickel läßt sich die Verbindung glatt zu dem Tetra-acetyl-m-oxymethyl-phenol- β -D-glucosid reduzieren. Diese Substanz schmilzt bei 84–86°. $[\alpha]_D^{28} = -22,1^\circ$ in $CHCl_3$.

$C_{21}H_{26}O_{11}$ (454,45) ber.: C 55,50; H 5,77; gef.: C 55,05; H 5,67.

Tetra-acetyl-m-äthylphenol- β -D-galaktosid. X¹⁾

Das Galaktosid wird wie das entsprechende Glucosid (I) hergestellt. Ausbeute an Rohprodukt fast 90% d. Th. Die mehrmals aus abs. Alkohol umkristallisierte Substanz schmilzt bei 111–112°. $[\alpha]_D^{28} = -11,6^\circ$ in $CHCl_3$.

$C_{22}H_{28}O_{10}$ (452,47) ber.: C 58,40; H 6,24; gef.: C 58,49; H 6,12.

Tetra-acetyl-(m-brom(1)äthylphenol)- β -D-galaktosid. XI

Die Bromierung mit Bromsuccinimid wird wie bei dem entsprechenden Glucosid beschrieben durchgeführt. Ausbeute an Rohprodukt 96% d. Th. Die mehrfach aus CCl_4 umkristallisierte Verbindung schmilzt bei 122–123°. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -6,1^\circ$ in CHCl_3 .

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_{10}\text{Br}$ (531,37) ber.: C 49,73; H 5,12; Br 15,04;
gef.: C 50,30; H 5,16; Br 14,57.

Tetra-acetyl-m-oxyacetophenon- β -D-galaktosid. XII¹⁾

Die Verbindung wird wie das entsprechende Glucosid hergestellt. Ausbeute an Rohprodukt 78% d. Th. Die mehrfach aus abs. Alkohol umkristallisierte Substanz schmilzt bei 121–123°. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -16,7^\circ$ in CHCl_3 .

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$ (466,45) ber.: C 56,65; H 5,62; gef.: 56,86; H 5,60.

Tetra-acetyl-(m-hydroxy(1)äthylphenol)- β -D-galaktosid. XIII¹⁾

Die Reduktion des Tetra-acetyl-galaktosids vom m-Oxyaceto-phenon mit RANEY-Nickel erfolgt wie bei dem entsprechenden Glucosid beschrieben. Ausbeute an Rohprodukt über 90% d. Th. Die aus Alkohol—Wasser umkristallisierte Verbindung schmilzt bei 127–129°. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -8,4^\circ$ in CHCl_3 .

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_{11}$ (468,47) Ber.: C 56,41; H 6,02; Gef.: C 56,85; H 6,06.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Bonn, Chemisches Institut der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 16. Februar 1960.