

Reinigung wird die Säure aus Methylalkohol umkrystallisiert, worin sie leicht löslich ist. Schmp. 166—167°.

0.2037 g Sbst.: 0.4720 g CO₂, 0.0856 g H₂O. — 0.2779 g Sbst.: 12.0 ccm N (18°, 762 mm).

C₁₅H₁₈O₅N. Ber. C 62.70, H 4.56, N 4.88.
Gef. » 63.19, » 4.70, » 5.08.

Die Untersuchung ist schon in mehreren Richtungen hin fortgesetzt worden.

Upsala, Universitätslaboratorium.

298. Emil Fischer und Lukas v. Mechel¹⁾: Zur Synthese der Phenol-glucoside.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 21. November 1916.)

Das erste künstliche Phenolglucosid erhielt A. Michael²⁾ vor 37 Jahren durch Einwirkung von Acetochlorglucose (Acetochlorhydrose) auf Phenol in alkalisch-alkoholischer Lösung. Dasselbe Verfahren benutzte er für die Synthese des Helicins. Es wurde später von E. Fischer und E. F. Armstrong³⁾ dadurch verbessert, daß die reine krystallisierte Acetochlorglucose in ätherischer Lösung mit festem Phenol-natrium behandelt, die hierbei entstehende Tetracetylverbindung des Glucosids isoliert und nachträglich durch Abspaltung der Acetylgruppen in das Phenolglucosid selbst verwandelt wurde. Ferner trat bald nachher an Stelle der Acetochlorglucose die von W. Königs und Knorr entdeckte, leichter zugängliche Bromverbindung. In dieser Form ist das Verfahren für die Synthese zahlreicher Phenolglucoside benutzt worden.

Die so gewonnenen Glucoside gehören sämtlich der β -Reihe an; denn sie werden durch Emulsin hydrolysiert. Für die Herstellung der α -Phenolglucoside fehlt bisher die Methode, und auch bei den β -Ver-

¹⁾ Hr. v. Mechel war bei den ersten entscheidenden Versuchen beteiligt, mußte aber im August d. J. die Arbeit unterbrechen, weil er zum schweizerischen Heeresdienst einberufen wurde. Für die Durchführung der Versuche von der Trennung der beiden Acetylverbindungen bis zur Übertragung des Verfahrens auf die aliphatischen und hydroaromatischen Alkohole habe ich die Hilfe des Hrn. Dr. Max Bergmann in Anspruch nehmen müssen, wofür ich ihm auch hier besten Dank sage.

E. Fischer.

²⁾ Am. 1, 307 [1879]; C. r. 89, 355 [1879].

³⁾ B. 34, 2885 [1901].

bindungen läßt das eben erwähnte Verfahren manchmal in Bezug auf Ausbeute sehr zu wünschen übrig.

Wir haben deshalb versucht, das Alkali, das bei der Synthese zumal in wäßriger oder alkoholischer Lösung störend wirken kann, durch organische Basen zu ersetzen, und zunächst mit Chinolin beim gewöhnlichen Phenol einen guten Erfolg erzielt. Beim Erhitzen von Acetobromglucose mit Chinolin und einem Überschuß von trockenem Phenol auf dem Wasserbad erfolgt ziemlich rasch völlige Umsetzung, und es entsteht in reichlicher Menge Tetracetyl-phenolglucosid. Aber dieses Produkt ist ein Gemisch der längst bekannten β -Verbindung und einer isomeren, stark nach rechts drehenden Substanz. Letztere liefert nach Abspaltung der vier Acetylgruppen mittels Bariumhydroxyds ein neues Phenolglucosid, das sich von der bekannten Verbindung nicht allein durch die starke Rechtsdrehung, sondern auch durch das Verhalten gegen Fermente scharf unterscheidet; denn es wird nicht durch Emulsin, wohl aber durch Hefenextrakt (α -Glucosidase) hydrolysiert. Nach diesen Eigenschaften tragen wir kein Bedenken, die Verbindung als α -Phenolglucosid zu bezeichnen.

Die gleichzeitige Entstehung der beiden Tetracetylverbindungen aus der einheitlichen Acetobromglucose ist nicht überraschend; denn es handelt sich hier um eine Substitution am asymmetrischen Kohlenstoffatom. Dabei kann Wechsel der Konfiguration eintreten, wie man in vielen anderen Fällen beobachtet hat.

Das neue Verfahren wird bei richtiger Anwendung auf ein- und mehrwertige Phenole voraussichtlich zahlreiche neue Glucoside der α -Reihe liefern. Auch für die Bereitung einzelner β -Phenolglucoside dürfte es vorzuziehen sein. Wir haben uns ferner überzeugt, daß es übertragbar ist auf die hydroaromatischen Alkohole, z. B. das Menthol, und auf die aliphatischen Alkohole, wo als Beispiel der Methylalkohol gewählt wurde. Die Einzelheiten dieser Versuche werden aber erst später mitgeteilt werden.

In der Natur hat man die α -Glucoside bisher nicht gefunden. Nachdem sie jetzt durch die Synthese auch in der aromatischen Reihe bekannt geworden sind, scheint es uns angezeigt, sie mit Hilfe des Hefenextrakts unter den natürlichen Stoffen zu suchen.

Einwirkung von Acetobromglucose auf Phenol in Gegenwart von Chinolin.

Erwärmte man 50 g Acetobromglucose, 160 g trocknes Phenol und 19 g trocknes Chinolin (etwa 1.2 Mol), so entsteht zunächst eine schwach gelbe, klare Flüssigkeit, die sich auf dem Wasserbade allmählich stark rotbraun färbt. Nach 1½ Stunden ist das Brom völlig

ionisiert und die Reaktion beendet. Man schüttelt nun die abgekühlte Masse mit Äther und 500 ccm *n*-Schwefelsäure zur Entfernung des Chinolins, hebt die Ätherschicht ab, wäscht nochmals mit Säure und dann mehrmals mit Wasser. Schließlich wird der Äther an der Wasserstrahlpumpe verjagt und dann im Hochvakuum (0.2—0.3 mm) der allergrößte Teil des überschüssigen Phenols aus einem Bad von 100—105° abdestilliert. Der Rückstand ist in der Kälte eine zähflüssige, klare, rotbraune Masse. Sie wird in 60 ccm heißem Alkohol gelöst. Beim Abkühlen entsteht ein dicker Krystallbrei, der nach zweistündigem Stehen in einer Kältemischung scharf abgesaugt und mit wenig eiskaltem Alkohol gewaschen wird. Ausbeute etwa 32 g. Die Mutterlauge gibt beim Versetzen mit Wasser in reichlicher Menge ein Öl, dessen Untersuchung noch nicht beendet ist.

Für die Analyse war nochmals aus heißem Alkohol umkrystallisiert und bei 76° unter verminderter Druck getrocknet.

0.1546 g Sbst.: 0.3193 g CO₂, 0.0796 g H₂O.

C₂₀H₂₄O₁₀ (424.19). Ber. C 56.58, H 5.70.

Gef. » 56.33, • 5.76.

Wie schon erwähnt, ist das Präparat ein Gemisch von zwei isomeren Tetracetyl-phenolglucosiden. Infolgedessen ist der Schmelzpunkt ungenau, und aus dem spezifischen Drehungsvermögen, das in 10-prozentiger Benzollösung bei verschiedenen Präparaten zwischen + 47° und + 58° schwankte, ergibt sich, daß das Gemisch ungefähr aus 6 Teilen Tetracetyl- β -phenolglucosid und 4 Teilen der isomeren α -Verbindung besteht.

Die Trennung der beiden Stoffe gelingt leicht durch Krystallisation aus Tetrachlorkohlenstoff. Man löst zu dem Zweck 30 g des Gemisches in 300 ccm des warmen Lösungsmittels und kühlt auf 0°. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein dicker Brei von Krystallen ab, deren Menge nach mehrständigem Aufbewahren in Eis etwa 14 g beträgt. Dieses Präparat ist schon fast rein, und einmaliges Umkrystallisieren aus heißem Alkohol genügt, um ganz reines Tetracetyl- β -phenolglucosid zu erhalten.

0.1650 g Sbst.: 0.3421 g CO₂, 0.0844 g H₂O.

C₂₀H₂₄O₁₀ (424.19). Ber. C 56.58, H 5.70.

Gef. » 56.55, » 5.72.

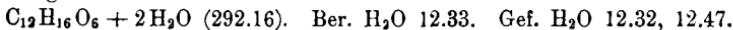
$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-2.40^\circ \times 3.2182}{1 \times 0.901 \times 0.2962} = -28.94^\circ \text{ (in Benzol)}.$$

Schmp. 127—128° (korrig.). Alle diese Werte entsprechen fast genau den früher gefundenen¹⁾. Schließlich haben wir die Acetylverbindung durch Be-

¹⁾ E. Fischer und E. F. Armstrong, B. 34, 2898 [1901].

handlung mit Baryt ebenfalls nach der früher gegebenen Vorschrift in das β -Phenolglucosid umgewandelt. Die Ausbeute war, wie früher, sehr gut. Bei dieser Gelegenheit haben wir festgestellt, daß das aus Wasser krystallisierte Glucosid 2 Mol. Wasser enthält.

0.1599 g lufttrockne Substanz verloren bei 76° und 0.4 mm über Phosphorpenoxyd 0.0197 g H_2O . — 0.1925 g eines anderen Präparates verloren 0.0240 g.



0.1635 g getrocknete Substanz gaben 0.3365 g CO_2 , 0.0933 g H_2O .



Gef. * 56.13, * 6.39.

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-3.88^\circ \times 4.4100}{2 \times 1.005 \times 0.1184} = -71.9^\circ \text{ (in Wasser),}$$

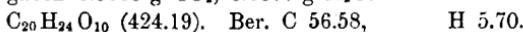
$$[\alpha]_D^{20} = \frac{-2.93^\circ \times 4.0385}{2 \times 1.004 \times 0.0820} = -71.9^\circ.$$

Die beiden Drehungen zeigen genügende Übereinstimmung mit der früheren Bestimmung von E. Fischer und E. F. Armstrong ($[\alpha]_D = -71.0^\circ$), zumal wenn man die ziemlich starke Verdünnung der Lösungen berücksichtigt. Auch der Schmelzpunkt des neuen Präparates $175-176^\circ$ (korrig.) entsprach fast genau der früheren Angabe.

Tetracetyl- α -phenolglucosid. Es befindet sich in der Mutterlauge, die beim Auskrystallisieren der β -Verbindung aus Kohlenstoff-tetrachlorid entsteht. Diese wird zunächst unter verminderem Druck auf ein Viertel eingeengt und allmählich mit Petroläther versetzt, so lange die rasch eintretende Krystallisation fortschreitet. Zum Schluß wird in einer Kältemischung abgekühlt und die farblose Krystallmasse nach einiger Zeit abgesaugt. Ausbeute 14.3 g. Diese Masse besteht zum größeren Teil aus der α -Verbindung, enthält aber noch schwankende Mengen von dem Isomeren. Um dieses zu entfernen, haben wir die Masse zweimal aus 350 ccm und dann noch zwei- bis dreimal aus je 250 ccm Alkohol durch Lösen in der Wärme und Abkühlen in einer Kältemischung umkrystallisiert, bis das Drehungsvermögen konstant blieb. Dabei ging die Menge auf 9 g zurück. Durch systematische Verarbeitung der alkoholischen Mutterlaugen läßt sich aber noch etwas mehr gewinnen.

Die lufttrockne Substanz verlor bei 76° und 0.4 mm nicht an Gewicht.

0.1749 g Sbst.: 0.3619 g CO_2 , 0.0899 g H_2O . — 0.1734 g eines anderen Präparates gaben 0.3600 g CO_2 , 0.0877 g H_2O .



Gef. * 56.43, 56.62, * 5.75, 5.66.

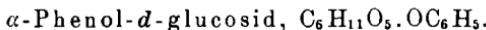
Zur optischen Untersuchung diente die Benzollösung:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+12.98^\circ \times 2.4950}{1 \times 0.897 \times 0.2183} = +165.4^\circ.$$

Eine zweite Bestimmung an einem anderen Präparat ergab:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+ 12.61^\circ \times 2.5786}{1 \times 0.899 \times 0.2194} = + 164.9^\circ.$$

Die Verbindung schmilzt im Capillarrohr bei 115° (corr.), also 11° niedriger als das Isomere. Sie löst sich in kochendem Wasser recht schwer und krystallisiert beim Abkühlen bald in farblosen Nadeln. Ebenfalls in langen Nadeln erhält man sie aus heißem Alkohol, worin sie in der Hitze recht leicht, bei -20° aber schwer löslich ist. Sie löst sich ferner leicht schon in der Kälte in Aceton, Chloroform, Benzol und Eisessig, erheblich weniger in Äther und recht schwer in kaltem Ligroin.



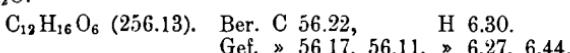
Es wird aus dem Acetyl derivat ebenso dargestellt, wie die isomere Verbindung. Man schüttelt zu dem Zweck, am besten in einer Porzellanflasche, 5 g feingepulverten Acetylkörper mit einer Lösung von 15 g krystallisiertem, reinem Bariumhydroxyd in 250 ccm Wasser mehrere Stunden bei Zimmertemperatur bis zum völligen Verschwinden des Pulvers. Die klare Flüssigkeit bleibt dann 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur. Jetzt wird unter mäßiger Erwärmung mit Kohlensäure gefällt, die filtrierte Flüssigkeit unter stark verminderter Druck bis zur beginnenden Krystallisation eingeengt und nun in die fünfzehnfache Menge heißen Alkohols eingegossen. Beim Abkühlen scheidet sich der größte Teil des Bariumacetats ab. Die filtrierte Flüssigkeit wird von neuem stark eingedampft, wieder in Alkohol eingegossen, nochmals filtriert und nun zur Trockne verdampft. Durch Umlösen des Rückstandes aus wenig heißem Wasser erhält man das α -Phenol-glucosid in feinen, farblosen Nadeln. Ausbeute 2.5 g. Die Mutterlauge gibt beim Einengen noch eine zweite, viel kleinere Menge. Gesamtausbeute ungefähr 90% der Theorie.

Zur Analyse wurde nochmals aus der sechsfachen Menge warmem Wasser umkrystallisiert. Die lufttrockne Substanz enthielt 1 Mol. Wasser.

0.3850 g Sbst. (lufttrocken) verloren bei 76° unter 0.4 mm 0.0255 g an Gewicht. — 0.1601 g Sbst. verloren 0.0106 g. — 0.3102 g eines anderen Präparates verloren 0.0197 g.



0.1548 g getrocknete Sbst. gaben 0.3188 g CO_2 und 0.0867 g H_2O . — 0.1570 g eines anderen, getrockneten Präparates gaben 0.3230 g CO_2 und 0.0904 g H_2O .



$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+ 6.93^\circ \times 3.1198}{2 \times 1.003 \times 0.0596} = + 180.8^\circ \text{ (in Wasser)}.$$

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+ 7.21^\circ \times 3.5716}{2 \times 1.0035 \times 0.0713} = + 180.0^\circ.$$

Eine weitere Bestimmung mit einem anderen Präparat ergab:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+7.270 \times 3.2652}{2 \times 1.0035 \times 0.0657} = +180.0^\circ.$$

Das trockne α -Phenolglucosid schmilzt im Capillarrohr nach geringem Sintern bei 173—174° (corr.) zu einer farblosen Flüssigkeit. Der Geschmack ist bitter, aber lange nicht so stark, wie der des β -Phenolglucosids. Aus heißem Wasser, worin es sehr leicht löslich ist, krystallisiert es in mehrere Millimeter langen, dünnen Nadeln. In heißem Alkohol ist es sehr leicht, in kaltem Alkohol aber ziemlich schwer löslich, so daß in einer 4-prozentigen Lösung bei Zimmer-temperatur noch ziemlich rasch Krystallisation eintritt. Aus warmem Aceton, worin es auch ziemlich leicht löslich ist, krystallisiert es beim Erkalten in kleinen Prismen. Von warmem Äther wird es ziemlich schwer aufgenommen.

Hydrolyse der beiden Glucoside durch Salzsäure. Die drei isomeren Methylglucoside unterscheiden sich bekanntlich durch die Schnelligkeit der Hydrolyse mittels Säuren. Besonders leicht wird die γ -Verbindung angegriffen; denn sie übertrifft in dieser Hinsicht noch den Rohrzucker¹⁾. Aber auch α - und β -Verbindung unterscheiden sich noch deutlich; denn die letztere wird nach van Ekenstein²⁾ von 5-prozentiger Schwefelsäure ungefähr dreimal so rasch hydrolysiert, als das α -Methylglucosid. Wir waren deshalb darauf vorbereitet, auch bei den beiden Phenolglucosiden einen Unterschied zu finden, und haben zu dem Zweck folgende vergleichende Versuche mit den Phenolglucosiden und dem α -Methylglucosid angestellt.

Äquimolekulare Mengen wurden in etwa 3- bis 4-prozentiger Lösung mit $n/10$ -Salzsäure im zugeschmolzenen Röhrchen genau unter den gleichen Bedingungen eine halbe Stunde in eine große Menge siedenden Wassers, dessen Temperatur 99.8° war, eingetaucht, dann sofort in Eiswasser gekühlt, und die Menge des Zuckers titrimetrisch mit Fehlingscher Lösung bestimmt.

0.2061 g lufttrocknes α -Phenolglucosid ($C_{12}H_{16}O_6 + H_2O$), gelöst in 5 ccm $n/10$ -Salzsäure und 30 Minuten auf 100° erhitzt. 1 ccm der Lösung reduzierte dann 3.9 ccm Fehlingsche Lösung.

Mithin hydrolysiert 68% des Glucosids.

0.2157 g lufttrocknes β -Phenolglucosid ($C_{12}H_{16}O_6 + 2H_2O$), genau so behandelt wie zuvor. 1 ccm reduzierte dann 1.8 ccm Fehlingsche Lösung.

Mithin hydrolysiert 32% des Glucosids.

0.1418 g α -Methylglucosid ($C_7H_{14}O_6$), ebenso behandelt wie zuvor. 1 ccm reduzierte dann weniger als 0.25 ccm Fehlingsche Lösung.

Mithin hydrolysiert etwa 4.5% des Glucosids.

¹⁾ E. Fischer, B. 47, 1980 [1914].

²⁾ R. 13, 185 [1894].

Die erhaltenen Zahlen können um einige Prozent unrichtig sein, da die Versuche, wie ersichtlich, mit kleinen Mengen Glucosid ausgeführt werden mußten. Sie genügen aber für den vorliegenden Zweck.

Wollte man eine genaue Untersuchung über die Konstante k der unimolekularen Reaktion bei verschiedenen Konzentrationen des Katalysators anstellen, so ließe sich die Menge des gebildeten Zuckers wahrscheinlich auch durch die polarimetrische Untersuchung der Flüssigkeit bestimmen, da die spezifischen Drehungen der Glucoside von der Enddrehung des Traubenzuckers weit abliegen.

Die Zahlen ergeben zunächst, daß die Phenolglucoside sehr viel leichter hydrolysiert werden als die Methylverbindung. Das dürfte zurückzuführen sein auf den negativeren Charakter des Phenyls. Wird derselbe noch mehr gesteigert, wie das bei dem Glucosid des Tribromphenols der Fall ist, so kann die Hydrolyse sogar durch Erwärmen mit verdünntem Alkali bewerkstelligt werden¹⁾.

Viel auffälliger ist der Unterschied zwischen den beiden Phenolglucosiden, denn er liegt gerade im umgekehrten Sinne wie bei den Methylverbindungen. Im ersten Falle wird die α -Verbindung und im zweiten Falle die β -Verbindung rascher gespalten. Man ersieht daraus, daß die Hydrolyse isomerer Glucoside nicht allein durch Struktur und Konfiguration, sondern auch noch durch andere Faktoren, die uns unbekannt sind, beeinflußt wird. Wir vermuten, daß zu diesen unbekannten Faktoren besonders die Bildung von Zwischenprodukten gehört, die wir geneigt sind bei der Wirkung von Katalysatoren allgemein anzunehmen.

Verhalten der beiden Glucoside gegen Emulsin und Hefenenzym (Bierhefen-Extrakt!). Wie schon A. Michael²⁾ beobachtete, wird das von ihm entdeckte Phenolglucosid durch Emulsin hydrolysiert. Dagegen ist es indifferent gegen Hefenauszug³⁾. Das neue α -Phenolglucosid verhält sich umgekehrt. Wir haben die Versuche einerseits mit käuflichem Emulsin, andererseits mit dem Extrakt einer frischen, rein kultivierten Bierhefe der hiesigen Versuchs- und Lehrbrauerei (Rasse 12) ausgeführt und zum Vergleich nochmals die β -Verbindung herangezogen.

Für die Emulsinversuche dienten einprozentige Lösungen der beiden Glucoside, wobei vom Emulsin die Hälfte des angewandten Glucosids zugesetzt wurde. Nach 20-stündigem Stehen bei 34° war das β -Glucosid nach der Bestimmung mit Fehlingscher Lösung fast vollständig gespalten. Bei der α -Verbindung war auch eine geringe Reduktion bemerkbar, aber nicht stärker als diejenige einer Kontrollösung, die mit Emulsin allein und Wasser unter den gleichen Bedingungen hergestellt und auf 34° erwärmt worden war.

¹⁾ E. Fischer und H. Strauß, B. 45, 2473 [1912].

²⁾ a. a. O. ³⁾ E. Fischer, B. 27, 2989 [1894].

Man kann also sagen, daß das α -Glucosid von dem Emulsin nicht in merklicher Menge angegriffen wird.

Bei dem Hefenauszug benutzten wir eine zweiprozentige Lösung der beiden Glucoside und setzten auf je 10 ccm 3.5 ccm eines Hefenextraktes zu, der aus 1 Tl. sorgfältig getrockneter Hefe¹⁾ und 15 Tln. Wasser durch 15-stündiges Stehen bei 30° und Filtration durch Papier hergestellt war. Schon nach 4 Stunden war beim α -Glucosid mehr als die Hälfte hydrolysiert, und nach 20 Stunden wurde durch Titration der gesamte Traubenzucker gefunden. Unter denselben Bedingungen war beim β -Phenolglucosid, übereinstimmend mit den früheren Beobachtungen, keine deutliche Hydrolyse nachweisbar.

Zur bequemeren Übersicht sind nachfolgend die Eigenschaften der beiden Glucoside und ihrer Tetracetylverbindungen zusammengestellt.

	α -Phenolglucosid	β -Phenolglucosid
Nadeln aus Wasser enthalten lufttrocken	1 Mol. H ₂ O	2 Mol. H ₂ O
Schmelzpunkt	173—174° (korrig.)	175—176° (korrig.)
$[\alpha]_D^{20}$ (in Wasser)	+ 180°	— 71.7°
Geschmack	bitter	sehr bitter
Emulsin	nicht angegriffen	hydrolysiert
Hefenzym	hydrolysiert	nicht angegriffen
Tetracetyl- { Schmelzpunkt	115°	127—128° (korrig.)
verbindung { $[\alpha]_D^{20}$ (in Benzol)	+ 165°	— 28.9°

299. Wilhelm Wislicenus und Heinrich Elvert: Esterkondensationen mit Naphthyl-essigestern.

[Mitteilung aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.]

(Eingegangen am 27. Oktober 1916.)

Vor kurzem haben F. Mayer und F. Oppenheimer²⁾ eine Arbeit über Naphthyl-essigsäuren veröffentlicht. Da wir vor längerer Zeit begonnen haben, die noch nicht dargestellten Ester dieser Säuren als Methen-Komponenten bei Ester-Kondensationen anzuwenden, so halten wir eine kurze Mitteilung über die bisherigen Ergebnisse für angezeigt.

¹⁾ Die Hefe war mehrmals mit Wasser sorgfältig gewaschen, dann abgesaugt, 12 Stunden auf porösem Ton an der Luft und dann einige Stunden im Hochvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet, sorgfältig zerrieben und nochmals ins Hochvakuum gebracht. Diese Operation geht sehr rasch von statten und liefert ein recht wirksames Präparat.

²⁾ B. 49, 2137 [1916].