

148. Max Bergmann und W. Walter Wolff: Synthese der Glucuronsäure aus Traubenzucker.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Leder-Forschung und für Faserstoff-Chemie.]

(Eingegangen am 21. Februar 1923.)

Die Oxydation von Glucosiden, die nach Fischer und Piloty¹⁾ bei der biologischen Entstehung gepaarter Glucuronsäuren im Organismus vollzogen wird, sollte uns ein Verfahren abgeben für die Gewinnung von reduzierenden Säuren der Zuckergruppe. Wir haben diesen Weg zunächst an einem einfachen Beispiel verwirklicht.

α -Menthol-glucosid wurde mit alkalischer Bromlösung in Pyridin oxydiert. Wir erhielten dabei α -Menthol-glucuronsäure als erste gepaarte Glucuronsäure, die zweifellos der α -Reihe angehört. Sie dreht in alkoholischer Lösung im Gegensatz zu den natürlichen Glucuronsäure-glucosiden stark rechts und ist im allgemeinen etwas schwerer löslich als die bekannte β -Menthol-glucuronsäure. Ebenso sind es ihre Salze. Diese krystallisieren meist gut. Natrium und Bleisalz haben wir analysiert. Die bei der Spaltung gebildete Glucuronsäure haben wir als Phenylhydrazin-Verbindung identifiziert.

Zum Nachweis kleiner Glucuronsäuren-Mengen eignen sich nämlich besonders Phenyl-hydrazin und Benzyl-phenyl-hydrazin, wenn man, wie früher angegeben²⁾, damit in Gegenwart von Äther bei Zimmertemperatur schüttelt. Dabei ist die Abscheidung der Aldehydsäure in Substanz ganz unnötig, man gewinnt konstant zusammengesetzte Produkte, und die Anwesenheit anderer Zucker stört im allgemeinen nicht. Wir haben für unsere ersten Versuche Flüssigkeitsproben benutzt, die durch Spaltung von β -Menthol-glucuronsäure³⁾ erhalten waren. Sie enthalten die Säure zweifellos zum großen Teil als Lacton. Deshalb erhielten wir mit Phenyl-hydrazin sofort das Phenyl-hydrazon des Phenyl-hydrazids. Mit der benzylierten Base entsteht dagegen nur das Benzyl-phenyl-hydrazon des Lactons, das sich durch Alkalien zu Salzen des Glucuronsäure-[benzyl-phenyl-hydrazons] aufspalten läßt. Mit Ammoniak entsteht das Amid der Hydrazon-säure. Das Benzyl-phenyl-hydrazon des Lactons scheint schon Giemsa⁴⁾ aus reinem Glucuron in der Hitze erhalten zu haben, wenn er auch einen erheblich niedrigeren Schmp. als wir fand (141° statt 158°).

Unter ähnlichen Versuchsbedingungen wie mit Hydrazinen läßt sich Glucuronsäure auch mit anderen Basen verknüpfen. Eigentümlich zusammengesetzt ist die Anilin-Verbindung, die wir aus natriumacetat-haltiger Flüssigkeit gewonnen haben. Sie enthielt zunächst auf 2 Glucuronsäure-Reste 2 Atome Natrium, 2 Mol Anilin und 1 Mol Wasser (Schmp. 212°). Aber schon beim Krystallisieren aus wäßrigem Alkohol wurde die Hälfte der orga-

¹⁾ B. 24, 521 [1891].

²⁾ M. Bergmann, B. 54, 1362 und 1364 Anm. [1921].

³⁾ Die β -Menthol-glucuronsäure war aus menschlichem Harn nach Einnahme von *l*-Menthol gewonnen. Wir verdanken das Präparat der Güte des Hrn. Prof. Karl Thomas in Leipzig, dem wir auch hier für seine freundliche Unterstützung herzlich danken.

⁴⁾ B. 33, 2996 [1900].

nischen Base abgegeben, so daß jetzt auf 2 Glucuronsäure-Anteile und 2 Natrium nur 1 Anilin kam (Schmp. 147°). Daß hier das Natrium an den Carboxylen haftet, dürfte nicht zweifelhaft sein. Andererseits scheint die Bindung des Anilins nicht auf einer festen Verankerung mit dem aldehydischen Carbonyl zu beruhen, wie das ehemals Thierfelder für sein »anilin-glucuronsaures Kali« annahm. Solche Gebilde dürften für die Theorie der Molekülverbindungen von Interesse sein.

Dasselbe eigentümliche Zahlenverhältnis zwischen Aldehyd und Zucker-Komponente haben wir bei der β -Menthol-glucuronsäure gefunden, die keine aldehydische Gruppe mehr aufweist. 2 Mol davon vereinigen sich mit 1 Mol Anilin zu einer schön krystallisierenden, aber lockeren Verbindung, die schon bei der kryoskopischen Molekulargewichts-Bestimmung in Phenol in ihre drei Teile zerfällt.

Mit Phenyl-hydrazin anstelle von Anilin erhält man aus β -Menthol-glucuronsäure eine klare, steife Gallerte. Überhaupt dürfte die Neigung der Glucuronsäure und ihrer Verwandten zur Bildung anomaler Salze verantwortlich sein für manche physikalischen Eigentümlichkeiten dieser Körperklasse, z. B. für das beim Experimentieren mit Salzlösungen, besonders Bleilösungen, öfters zu beobachtende Entstehen von schleimigen, fadenziehenden oder gallertigen Flüssigkeiten.

Die Umwandlung des α -Menthol-glucosids in Menthol-glucuronsäure beweist, daß das Hydroxyl in Stellung 6, das in Carboxyl übergeführt wird, nicht an der glucosidischen Sauerstoff-Brücke beteiligt ist.

Schließlich haben wir noch α -Methyl-glucosid mit Bromlauge oxydiert und große Mengen von Glyoxylsäure in Form des Benzyl-phenyl-hydrazons und des Methyl-phenyl-hydrazons isoliert. Bei dieser Gelegenheit überzeugten wir uns, daß Glyoxylsäure eine besonders schöne Farbreaktion mit Naphthoresorcin gibt. Diese Erscheinung ist also nicht charakteristisch für Aldehydsäuren aus der Reihe der Sechs-Kohlenstoff Zucker.

Beschreibung der Versuche.

Synthese der α -Menthol-glucuronsäure.

Wegen der großen Schwerlöslichkeit des α -Menthol-glucosids⁵⁾ in Wasser arbeitet man in Pyridin. Auf 12 g Glucosid sind etwa 150 ccm Lösungsmittel nötig. Dazu wurde bei Zimmertemperatur die Lösung von 12 g Brom in 240 ccm *n*-Natronlauge auf einmal gefügt. Nach einiger Zeit erfolgte deutliche Temperatursteigerung, und bald setzte auch die Krystallisation von unverändertem Glucosid ein. Nach 24 Stdn. war meist die Reaktion auf Jodstärke verschwunden. Jetzt wurde vom ausgeschiedenen Glucosid filtriert, unter vermindertem Druck auf die Hälfte verdampft und im Extraktionsapparat mehrere Stunden mit Äther ausgezogen. Dabei schied sich häufig ein Teil der gebildeten α -Menthol-glucuronsäure in Form des farblosen Natriumsalzes in der wäßrigen Schicht aus. Seine Menge betrug aber nur 0.1—0.2 g.

Nach dem Trocknen unter 0.2 mm bei 133° ergaben 0.03641 g Salz: 0.00750 g Na_2SO_4 . — 0.01837 g Salz: 0.00352 g Na_2SO_4 .

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{Na}$ (354.30). Ber. 6.49. Gef. Na 6.67, 6.20.

⁵⁾ E. Fischer und M. Bergmann, B. 50, 714 [1917].

Die Hauptmenge des Salzes blieb aber gelöst. Wir zogen vor, sie in Form der freien Säure zu isolieren, versetzten darum den wäßrigen Teil mit verd. Schwefelsäure bis zur sauren Reaktion auf Kongofarbstoff und zogen wieder mit Äther aus, solange noch etwas in Lösung ging. Beim Verdampfen des Äthers auf kleines Volumen schieden sich reichlich mikroskopische farblose Prismen der gesuchten α -Menthol-glucuronsäure ab. Ausbeute im besten Falle 0.9 g. Nach einmaliger Krystallisation aus Essigäther mit Petroläther war sie rein.

Die Säure enthält Krystallwasser, das sich nur schwer und unter geringer Zersetzung der Substanz entfernen ließ.

0.1462 g Subst.: 0.3006 g CO_2 , 0.1128 g H_2O .
 $2 \text{C}_{16} \text{H}_{28} \text{O}_7 + \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 56.28, H 8.56.
 Gef. » 56.07, » 8.63.

Von einem Präparat, das viele Stunden und zuletzt bei 138° getrocknet war, gaben 0.1410 g Subst.: 0.2972 g CO_2 , 0.1098 g H_2O .

$\text{C}_{16} \text{H}_{28} \text{O}_7$ (332.2). Ber. C 57.79, H 8.49.
 Gef. » 57.49, » 8.71.

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{+1.05^\circ \times 1.0232}{0.5 \times 0.805 \times 0.0514} = +51.9^\circ \text{ (in absol. Alkohol).}$$

Eine zweite Bestimmung ergab $+51.7^\circ$.

Flache, prismatische Platten, die bei 130° zu einer zähen Flüssigkeit schmelzen und etwa 10° höher aufschäumen. Gut löslich in Alkohol, etwas schwerer in Äther und Essigäther, sehr schwer in Petroläther und besonders Wasser. Fehlingsche Lösung wird erst nach Abspaltung des Menthols mit Säuren reduziert. Die Salze sind zum Teil wenig löslich und weisen erhebliches Krystallisationsvermögen auf.

Von dem Natriumsalz, das in Wasser immerhin noch verhältnismäßig leicht löslich ist, war schon die Rede. Es gibt auch in ziemlich verdünnter Lösung mit Silbernitrat einen starken, flockigen Niederschlag, der sich aber rasch in rosettenförmige mikroskopische Aggregate verwandelt. In der Hitze färbt sich das Salz rasch braun. Auch das Barium- und das Cadmiumsalz bilden nach Aufkochen mit Wasser hübsche Nadelchen. Die Bleiverbindung wird zunächst als unscheinbarer, gelatinöser Niederschlag erhalten. Dieser wandelt sich aber in der Hitze auch leicht in winzige Nadelchen um.

0.03080 g exsiccator-trocknes Bleisalz gaben 0.01075 g PbSO_4 .
 $(\text{C}_{16} \text{H}_{27} \text{O}_7)_2 \text{Pb}$ (869.79). Ber. Pb 23.82, Gef. Pb 23.84.

Verbindungen der α -Glucuronsäure mit Basen.

Für die folgenden Versuche dienten wäßrige Glucuronsäure-Lösungen, die durch $2\frac{1}{2}$ —3-stündiges Erhitzen von β -Menthol-glucuronsäure mit der 10-fachen Menge $\frac{n}{2}$ -Salzsäure bereitet waren. Nach der Entfernung des Menthols mittels Äther wurde die Mineralsäure mit Natriumacetat abgestumpft und mit der Lösung einer Stickstoffbase (Phenylhydrazin, Benzyl-phenylhydrazin, Anilin, Naphthylamin usw.) in Äther, Essigäther oder dergleichen behandelt.

Benzyl-phenylhydrazin-Verbindung: 2 g β -Menthol-glucuronsäure (entsp. 1.1 g Glucuronsäure), 1.6 g Natriumacetat, 3 g Benzyl-phenylhydrazin, 10 cm Äther. Bei dauerndem Schütteln setzt nach einiger Zeit Abscheidung mikroskopischer Nadelchen ein, die nach etwa 2 Stdn. in der Ätherschicht einen ziemlich dicken Brei bilden. Nach Zugabe von etwas Petroläther wird abgesaugt und mit einem Gemisch von Äther-Petroläther

gewaschen, bis die Farbe schwach gelb ist. 0.8 g. Reinigung durch vorsichtiges Abscheiden aus Methylalkohol (5 ccm) mit wenig Wasser (2.5 ccm).

0.1395 g lufttr. Sbst.: 0.3252 g CO₂, 0.0730 g H₂O. — 0.1027 g Sbst.: 7 ccm N (18°, 765 mm, 33-proz. KOH). — 0.1235 g Sbst. (2 Stdn. bei 100° und 12 mm getr.): 0.2894 g CO₂, 0.0659 g H₂O.

C₁₉H₂₀O₅N₂ (356.28). Ber. C 64.02, H 5.66, N 7.87.
Gef. » 63.57, 63.90, » 5.86, 5.97, » 7.94.

Leicht löslich in Essigäther, Alkohol, Essigsäure (50 %), schwer in Benzol. Schmp. 155° unter nachfolgendem Aufschäumen und Dunkelfärbung bei 158°, während Giemsa a. a. O. 141° angibt.

Wir haben auch noch die Drehung des Hydrazons bestimmt, die Giemsa nicht untersucht hat. Als Lösungsmittel diente Methylalkohol; Mutarotation wurde nicht beobachtet.

$$[\alpha]_D^{26} = \frac{-1.05^\circ \times 1.7314}{1 \times 0.7964 \times 0.0886} = -25.75^\circ.$$

Ein nochmals umkrystallisiertes Präparat zeigte wieder 25.7°.

Das Lacton wird von Alkalien unter Salzbildung gelöst, und die Salze krystallisieren aus diesen Lösungen verhältnismäßig leicht aus. Das Kaliumsalz ist offenbar schon von Giemsa beschrieben. Mit methylalkoholischem Ammoniak verwandelt sich das Lacton in das Säure-amid, das aus Alkohol krystallisiert erhalten werden kann. Dünne, viereckige Blätter, Schmp. 176°.

Phenyl-hydrazin-Verbindung: 2 g β-Menthol-glucuronsäure gespalten; 1.8 g krystallisiertes Natriumacetat, 3 g reines Phenyl-hydrazin, 8 ccm Essigäther. Nach 1/2—1 Stde. beginnt Abscheidung langer Nadeln, deren Menge nach wenigen Stunden 0.85 g beträgt. Zur Reinigung wird aus 30 ccm verd. Alkohol (65 %) krystallisiert. Die Substanz schmilzt bei 182° und zersetzt sich bei 185° unter Dunkelfärbung und Aufschäumen vollständig.

Für die Analyse wurde bei 100° und 12 mm über P₂O₅ getrocknet.

0.1283 g Sbst.: 0.2723 g CO₂, 0.0733 g H₂O. — 0.1364 g Sbst.: 0.2895 g CO₂, 0.0753 g H₂O. — 0.1567 g Sbst.: 20 ccm N (17°, 753 mm, 33-proz. KOH). — 0.1748 g Sbst.: 21.8 ccm N (15°, 763 mm, 33-proz. KOH).

C₁₈H₂₂O₅N₄ (374.31). Ber. C 57.73, H 5.93, N 14.97.
Gef. » 57.88, 57.89, » 6.39, 6.17, » 14.71, 14.68.

Hier handelt es sich um das Phenyl-hydrazid des Phenyl-hydrazons. Die Ausbeute dürfte, wie beim Benzyl-phenyl-hydrazon, erheblich steigen, wenn man von reinem Glucuron ausgeht.

Ganz auf dieselbe Weise haben wir aus 0.25 g synthetischer α-Menthol-glucuronsäure mit Phenyl-hydrazin 0.09 g Hydrazon-hydrazid vom Zers.-Pkt. 185° erhalten (Gef. 15.13 % N nach Pregl).

Anilin-Verbindungen: Spaltet man 2 g β-Menthol-glucuronsäure und behandelt nach Zugabe von 1.6 g Natriumacetat mit 3 g Anilin in 5 ccm Äther, so beginnt schon nach 10 Min. die Abscheidung schöner Prismen. Ihre Menge beträgt nach 1 Stde. 0.75 g. Das abgesaugte und mit Essigäther gewaschene Rohprodukt war nahezu farblos. Schmp. 212°.

Es enthält auf 1 Glucuron-Rest 1 Anilin-Rest, 1 Atom Natrium und scheinbar 1/2 Mol Wasser.

(C₁₂H₁₄O₆NNa)₂ · H₂O (600.38). Ber. C 47.99, H 5.04, N 4.67.
Gef. » 48.12, » 5.67, » 4.36.

Für ein Rohprodukt sind diese Zahlen hinreichend genau. Außer jedem Zweifel steht dabei das äquimolekulare Verhältnis von Glucuronsäure und Anilin. Beim Auflösen des Rohproduktes in 2½ ccm Wasser und Abscheidung mit 10 ccm absol. Alkohol sinkt der Schmp. auf 147° (Zersetzung!) und das Produkt (0.50 g) enthält jetzt auf 2 Mol Glucuronsäure 2 Atome Natrium, aber nur 1 Mol Anilin und scheinbar wieder die gleiche Menge Krystallwasser wie das Rohprodukt.

0.1420 g Sbst. (bei 18° und 0.2 mm über P₂O₅ getr.): 0.2091 g CO₂, 0.0643 g H₂O. — 0.1819 g Sbst.: 4.1 ccm N (14°, 761 mm, 33-proz. KOH). — 0.0754 g Sbst.: 0.0198 g Na SO₄.

C₁₈H₂₅O₁₄NNa₂ + H₂O. Ber. C 39.77, H 5.01, N 2.58, Na 8.47.
Gef. » 40.17, » 5.07, » 2.66, » 8.50.

Anilin-Verbindung der β-Menthol-glucuronsäure.

Versetzt man die warm bereitete Lösung von 1 g β-Menthol-glucuronsäure in 2 ccm Essigäther mit 0.25 g Anilin, so setzt sofort die Abscheidung gut ausgebildeter sechsseitiger Tafeln ein, und nach wenigen Minuten ist ein steifer Brei entstanden. 0.9 g vom Schmp. 180°. Nach Krystallisation der Substanz aus 10 ccm Wasser lag er bei 182°.

0.1016 g Sbst.: 0.2254 g CO₂, 0.0790 g H₂O. — 0.1106 g Sbst.: 1.6 ccm N (18°, 761 mm). — 0.2665 g Sbst.: 4 ccm N (16°, 770 mm).

C₃₈H₆₃O₁₄N (757.70). Ber. C 60.18, H 8.38, N 1.85.
Gef. » 60.54, » 8.70, » 1.70.

0.1088 g Sbst. in 19.117 g Phenol, Δ = 0.180°. M = 227.65. — 0.2586 g Sbst. in 19.117 g Phenol, Δ = 0.421°. M = 231.34.

Für eine Lösung, die nebeneinander 2 Mol. Menthol-glucuronsäure neben 1 Mol. Anilin enthält, berechnet sich M = 253.

Abbau von α-Methyl-glucosid bis zur Glyoxylsäure.

60 g reiner, krystallisierter Baryt wurden mit 360 ccm Wasser und 21 g Brom über Nacht geschüttelt, dann 12 g α-Methyl-glucosid zugefügt und noch 1—2 Tage weiter geschüttelt. Jetzt wurde filtriert, längere Zeit Kohlensäure eingeleitet, um den Baryt abzustumpfen und unverbrauchtes Hypobromit zu zerstören, dann das vorhandene Halogen und ein Teil des Bariums mit Silbercarbonat entfernt, nach erneuter Filtration mit Schwefelwasserstoff entsilbert und zum Sirup verdampft. Dieser enthält unter anderem die gebildete Aldehydsäure als Bariumsalz, vielleicht noch gepaart mit Methylalkohol und zugleich unverändertes Methyl-glucosid, das manchmal krystallisierte. Es wurde durch mehrmaliges Auskochen mit Alkohol entfernt, der pulverig gewordene Rückstand tropfweise mit verd. Schwefelsäure zersetzt, bis aller Baryt gefällt war und schwach saure Reaktion auf Kongofarbstoff bestand. Die geklärte Flüssigkeit wurde jetzt auf 10 ccm eingengt und mit 1 ccm 5-n. Salzsäure ½ Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Die Lösung, welche sehr starkes Reduktionsvermögen und sehr kräftige Naphthoresorcin-Reaktion (schöne Rotfärbung des Äthers) zeigte, diente zur Bereitung der Hydrazone.

Benzyl-phenyl-hydrazon: 2.2 g krystallisiertes Natriumacetat, 8 g Benzyl-phenyl-hydrazin, 12 ccm Äther. Nach 10 Min. beginnt die Abscheidung farbloser Nadeln, welche bald einen dicken Brei bilden. 4.6 g. Krystallisation aus Essigester mit Petroläther, Schmp. 172° (unkorr.).

$C_{15}H_{14}O_2N_2$ (254.21). Ber. C 70.84, H 5.55, N 11.02.

Gef. » 70.68, » 5.66, » 11.03.

Mol.-Gew. in Phenol gef. 254.3.

Das Carboxyl der Aldehydsäure ist im Hydrazon frei und läßt sich scharf mit Alkali titrieren. 0.1098 g verbrauchten 4.30 ccm n_{10}^{20} -Lauge statt 4.32 ccm.

Ber. C 60.66, H 5.66.

Gef. » 60.90, » 5.78.

Methyl-phenyl-hydrazon: Herstellung analog der eben gegebenen Vorschrift. Aus Benzol große farblose Blätter vom Schmp. 170° (unkorr.).

Zum Vergleich haben wir die beiden Hydrazone aus Glyoxylsäure bereitet und vollkommene Übereinstimmung gefunden.

Frl. Charlotte Witte haben wir für ihre wertvolle Hilfe herzlich zu danken.

149. Roland Scholl und Herbert Hähle: Über eine neue Klasse von freien organischen Radikalen (3. Mitteilung)¹⁾.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Dresden.]

(Eingegangen am 13. Februar 1923.)

1. Neue Methoden zur Darstellung von Oxanthronylen.

Die bekannten Bildungsweisen von Benzoyl-oxanthronylen, für die in der 2. Mitteilung die Konstitutionsformel V abgeleitet worden ist, bestehen in der unmittelbaren Reduktion der 1-Benzoyl-anthrachinone, entweder mit Metallpulvern (Aluminium, Kupfer) in konz. Schwefelsäure bzw. mit Zinkstaub und Ammoniak nach Schaarschmidt, oder mit Zinnchlorür in Eisessig mit oder ohne Salzsäure bzw. mit Eisenvitriol in Eisessig bei Gegenwart von Salzsäure nach Scholl und Hähle. Von diesen Bildungsweisen kommt als Darstellungsmethode nur die Reduktion mit Metallpulvern und konz. Schwefelsäure in Betracht. Sie hat den Nachteil, nur dann leicht zu reinen Oxanthronylen zu führen, wenn deren Sulfate in kalter konz. Schwefelsäure unlöslich oder schwer löslich sind. Wir suchten daher nach neuen Methoden, die uns von diesen Sulfaten und der Schwerfiltrierbarkeit der aus ihnen durch Wasser abgeschiedenen äußerst fein dispersen Produkte unabhängig machen sollten.

Die von uns aufgefundenen neuen Herstellungsweisen können als indirekte Reduktionsmethoden bezeichnet werden; denn man gewinnt nach ihnen die Benzoyl-oxanthronyle nicht unmittelbar aus den Benzoyl-anthrachinonen, sondern aus den daraus leicht durch saure und alkalische Reduktionsmittel erhältlichen 1-Benzoyl-anthrahydrochinonen durch Oxydation bzw. Dehydrierung als Teilvorgang einer Disproportionierung.

Nach K. H. Meyer²⁾ wird Anthrahydrochinon durch kochende alkoholische Salzsäure nach zwei entgegengesetzten Reaktionen aufgeteilt (disproportioniert) unter Bildung von Anthrachinon und Anthranol³⁾. Man kann annehmen, daß diese Disproportionierung schrittweise erfolgt, so daß zuerst durch Wanderung von nur 1 Wasserstoffatom zweier Anthrahydrochinon-Molekeln (I) 2 Radikale (II und III) entstehen, die dann durch

¹⁾ 1. und 2. Mitteilung, B. 54, 2876 [1921] und 56, 918 [1923].

²⁾ A. 379, 44 [1911].

³⁾ Daneben entsteht etwas Dianthron (a. a. O., S. 61).