

1673. Günther Wagner

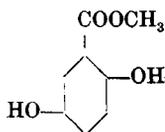
Über 2- und 5- β -D-Glucopyranoside verschiedener Gentisinsäureester

II. Mitteilung „Über Phenolglykoside“

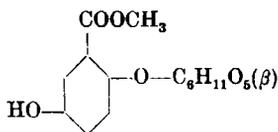
Aus dem pharmaz.-chemischen Institut der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Direktor: Prof. Dr. *Pohloudek-Fabini*

(Eingegangen am 18. Januar 1958)

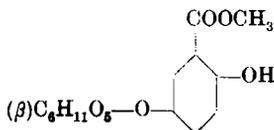
Durch die Arbeiten von *Meyer* und *Ragan*¹⁾ wurde die 5-Hydroxysalicylsäure (Gentisinsäure) als Antirheumaticum in die Therapie eingeführt. Die Autoren beobachteten, daß dem Organismus zugeführte Salicylsäure durch Hydroxylierung in Gentisinsäure überführt wird. Sie konnten nachweisen, daß Gentisinsäure als Antirheumaticum der Salicylsäure gleichwertig und in manchen Fällen überlegen ist. Außer dem Natriumsalz der Gentisinsäure wurden auch zahlreiche andere Gentisinsäurederivate als Therapeutica vorgeschlagen, so z. B. auch Amide und Ester. Von diesen Verbindungen zeichnen sich besonders die Ester durch eine schlechte Wasserlöslichkeit aus. Nachteilig macht sich bei diesen Estern wie bei allen Gentisinsäureverbindungen die leichte Oxydierbarkeit bemerkbar, die auf die Hydrochinonstruktur zurückzuführen ist. Wir versuchten, den Gentisinsäureestern eine bessere Wasserlöslichkeit zu geben und durch den zeitweiligen Verschluß einer phenolischen Hydroxylgruppe die Stabilität dieser Verbindungen gegen oxydative Einflüsse zu verbessern. Beides konnte durch Darstellung der Monoglucoside der Gentisinsäureester erreicht werden. Von Gentisinsäuremethylester (I) sind zwei verschiedene β -D-Glucopyranoside möglich, nämlich das 2- β -D-Glucopyranosid (II) und das 5- β -D-Glucopyranosid (III).



Gentisinsäure-
methylester (I)



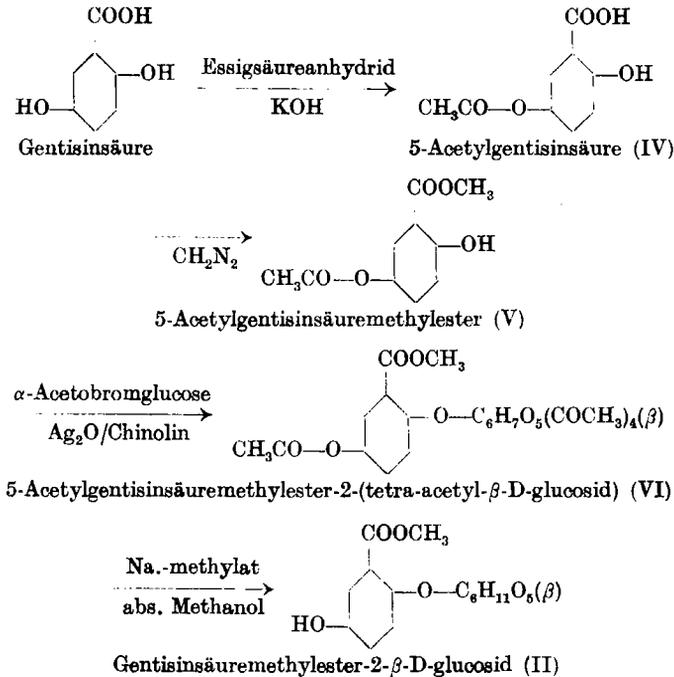
Gentisinsäuremethylester-
2- β -D-glucosid (II)



Gentisinsäuremethylester-5- β -D-glucosid (III)

Die Darstellung des Gentisinsäuremethylester-2-glucosides war ausgehend von Gentisinsäure auf folgendem Wege möglich:

¹⁾ *Meyer, Ragan*, Fed. Proc. 7, 173 (1948); Science 108, 281 (1948).



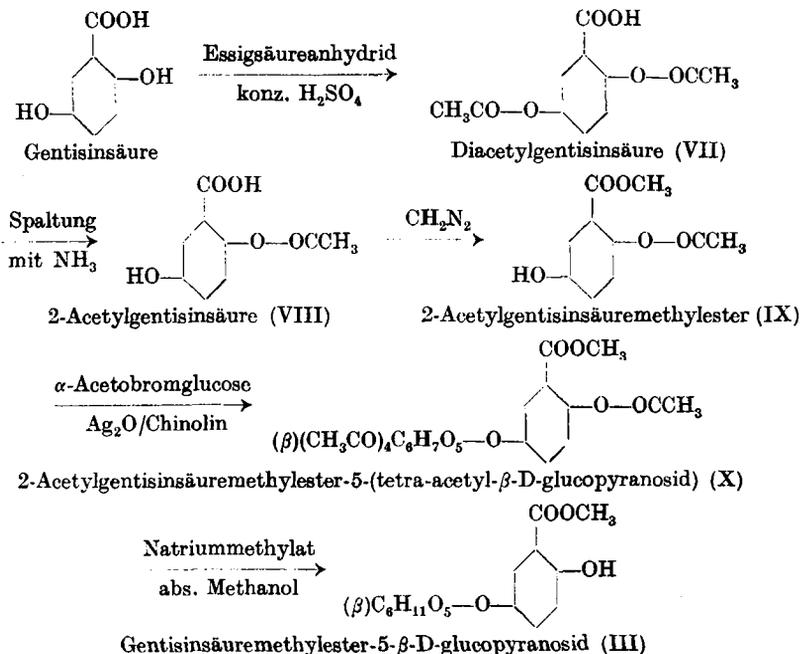
5-Acetylgentisinsäure (IV) wurde nach *Lesser* und *Gad*²⁾ aus Gentisinsäure mit Essigsäureanhydrid und Kalilauge dargestellt. 5-Acetylgentisinsäure wurde durch Einwirkung von Diazomethan in ätherischer Lösung in 5-Acetylgentisinsäuremethylester (V) überführt. Durch Einwirkung von Diazoäthan bzw. Diazo-n-propan wurden die entsprechenden Äthyl- bzw. n-Propylester dargestellt. 1 Mol 5-Acetylgentisinsäureester wurde mit 1 Mol α-Acetobromglucose und 1/2 Mol Silberoxyd in Chinolin verrieben und 2 bis 3 Stunden stengelassen. Aus diesen Ansätzen konnten die 5-Acetylgentisinsäureester-2-(tetraacetyl-β-D-glucopyranoside) isoliert werden. Bei Einsatz von 5-Acetylgentisinsäuremethylester wurde 5-Acetylgentisinsäuremethylester-2-(tetraacetyl-β-D-glucopyranosid) (VI) erhalten. Durch kurzes Kochen dieses Pentaacetylglucosids mit einer Lösung von Natriummethylat in abs. Methanol konnten die Acetylgruppe in 5-Stellung des Agluconrestes und die Acetylgruppen des Glucosylrestes abgespalten werden. Während bei acetylierten Glykosiden ohne freie bzw. acylierte phenolische Hydroxylgruppe die Abspaltung der Acetylgruppen auf der Grundlage einer Umesterungsreaktion mit katalytischen Mengen Natriummethylat gelingt, muß hier auf 1 Mol Pentaacetylglucosid reichlich 1 Mol Natriummethylat in abs. Methanol benutzt werden, da die frei werdende Hydroxylgruppe in 5-Stellung des Benzolringes 1 Mol Alkali verbraucht. Bei dieser Verseifung bildet sich zunächst das Natriumsalz des Gentisinsäuremethylester-2-glucosids, das in Methanol löslich ist und aus dem das freie

²⁾ *L. Lesser, G. Gad, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 234 (1926).*

Glucosid durch Zusatz von konz. Schwefelsäure bis zur neutralen Reaktion unter Abscheidung von Natriumsulfat in Freiheit gesetzt werden kann. Um Umesterungserscheinungen im Agluconanteil des Glucosids auszuschließen, muß zur Entacetylierung von 5-Acetylgentisinsäureäthylester-2-(tetraacetyl- β -D-glucopyranosid) mit Natriumäthylat in abs. Äthanol und zur Entacetylierung von 5-Acetylgentisinsäure-n-propylester-2-(tetraacetyl- β -D-glucopyranosid) mit Na-n-propylat in abs. n-Propanol gearbeitet werden. Dabei fallen die Natriumsalze des Gentisinsäure-äthylester-2- β -D-glucopyranosids und des Gentisinsäure-n-propylester-2- β -D-glucopyranosids teilweise aus den entsprechenden absolut alkoholischen Lösungen aus. Die durch Neutralisieren mit Säure sich bildenden freien Glucoside sind in den entsprechenden Alkoholen besser löslich. Die Glucoside können aus den alkoholischen Lösungen durch Abdestillieren des Lösungsmittels in fester Form gewonnen und aus Wasser umkristallisiert werden.

Zur Darstellung des Gentisinsäuremethylester-5- β -D-glucopyranosids und der entsprechenden Glucoside anderer Gentisinsäureester wurde wieder ausgehend von Gentisinsäure folgender Syntheseweg eingeschlagen.

Die Gentisinsäure wurde zunächst durch Behandeln mit einer überschüssigen Menge Essigsäureanhydrid und wenig konz. Schwefelsäure in Diacetylgentisinsäure (VII) überführt. Nach *Bergmann* und *Dangschal*³⁾ wurde durch Spaltung von 1 Mol Diacetylgentisinsäure mit reichlich 1 Mol Ammoniak die 2-Acetylgentisinsäure (VIII) gewonnen. Die Ausbeuten dieser Spaltung sind sehr mäßig.



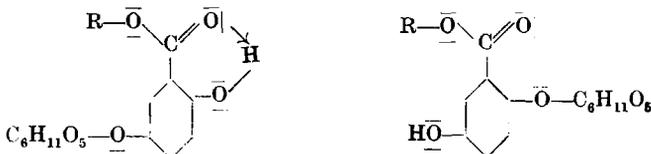
³⁾ M. Bergmann, P. Dangschal, Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 371 (1919).

Durch Umsetzen von 2-Acetylgentisinsäure mit Diazomethan, Diazoäthan bzw. Diazopropan in ätherischer Lösung wurden die entsprechenden 2-Acetylgentisinsäureester gewonnen, u. a. 2-Acetylgentisinsäuremethylester (IX). Ähnlich wie 5-Acetylgentisinsäuremethylester wurde 1 Mol 2-Acetylgentisinsäuremethylester mit 1 Mol α -Acetobromglucose und $1/2$ Mol Silberoxyd in Chinolin zu 2-Acetylgentisinsäuremethylester-5-(tetraacetyl- β -D-glucopyranosid) (X) umgesetzt. In gleicher Weise wurden die Tetraacetylglucoside der anderen 2-Acetylgentisinsäureester dargestellt. Diese Pentaacetylglucoside wurden — wie bei der Darstellung der 2-Glucoside beschrieben — verseift und in die Gentisinsäureester-5- β -D-glucopyranoside überführt. Auf gleiche Weise wie hier beschrieben, wurden schon früher die 2- und 4-Glucoside der 2,4-Dihydroxybenzoesäureester (β -Resorcylsäureester) dargestellt⁴⁾.

Den synthetisierten Glucosiden kommt sämtlich Pyranosidstruktur zu. Das ergibt sich aus dem Weg der Synthese und der Tatsache, daß sich die Verbindungen mit Mandel-Emulsion spalten lassen. Die Spaltbarkeit durch die β -Glucosidase des Mandel-Emulsins und die Linksdrehung der Verbindungen beweisen gleichzeitig, daß die Verbindungen der β -Reihe angehören.

Die 2-Glucoside der Gentisinsäureester sind besser wasserlöslich als die entsprechenden 5-Glucoside. So ist z. B. Gentisinsäuremethylester-2-glucosid zu über 4% in Wasser von 20° C löslich. Mit steigender Kettenlänge der Alkoholkomponente der Esterglucoside nimmt die Löslichkeit ab, liegt aber bei Gentisinsäure-n-propylester-2-glucosid noch über 1%. Gentisinsäuremethylester-5-glucosid ist nur zu ungefähr 1,5% in Wasser von 20° C löslich. Die Wasserlöslichkeit nimmt bei den homologen Esterglucosiden stark ab. So ist Gentisinsäureäthylester-5-glucosid nur zu 0,35% und Gentisinsäure-n-propylester-5-glucosid zu 0,25% in Wasser von 20° C löslich.

Die schlechtere Wasserlöslichkeit der 5-Glucoside ist darauf zurückzuführen, daß eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Carbonylsauerstoff und der o-ständigen phenolischen Hydroxylgruppe ausgebildet ist und die hydrophilen Eigenschaften der phenolischen Hydroxylgruppe dadurch zurückgedrängt sind. Bei den 2-Glucosiden kann zwischen der Carboxylgruppe und der dazu m-ständigen Hydroxylgruppe keine Chelatstruktur ausgebildet werden.



In gleicher Weise kann auch das Verteilungsverhalten der verschiedenen Glucoside bei papierchromatographischen Versuchen mit n-Butanol/Xylol/Eisessig/Wasser-Gemischen erklärt werden. Abbildung 1 gibt die R_f -Werte einiger Gentisin-

⁴⁾ G. Wagner, H. Kühnstedt, unveröffentlicht.

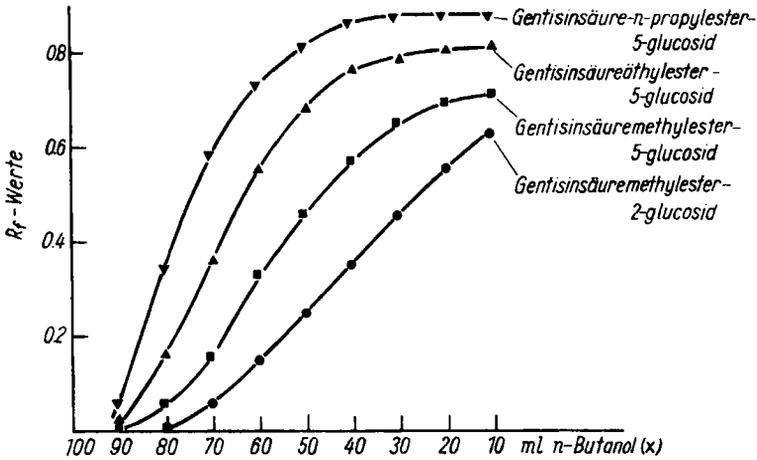


Abb. 1. R_f -Werte von Gentisinsäureesterglucosiden
(mit n-Butanol/Xylol/Eisessig/Wasser \times : 100—x: 20: 80 $\nabla/\nabla/\nabla$)

säureestermonoglucoside in Abhängigkeit vom n-Butanol-Gehalt des Verteilungsmittels wieder. In jedem Falle verteilt sich das 2-Glucosid als hydrophilere Substanz besser als das isomere 5-Glucosid zugunsten der wäßrigen Phase und besitzt niedrigere R_f -Werte.

Als hydrophile Gentisinsäureesterderivate sind die 2-Glucoside wegen ihrer besseren Wasserlöslichkeit günstiger als die 5-Glucoside zu verwenden. Für die 2-Glucoside spricht auch die einfachere Darstellung aus Gentisinsäure. Die die Ausbeute wesentlich herabsetzende Spaltung der Diacetylgentisinsäure braucht bei der Darstellung der 2-Glucoside nicht durchgeführt zu werden.

Versuchsteil

I. Darstellung der Verbindungen

5-Acetylgentisinsäure (IV)

Die Substanz wurde nach Lesser und Gad²⁾ aus Gentisinsäure mit Essigsäureanhydrid in alkalisch-wäßriger Lösung dargestellt. Das nach Ansäuern der alkalischen Lösung mit Salzsäure ausgefallene und mit Wasser gewaschene Rohprodukt wurde nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator für die weiteren Umsetzungen benutzt.

5-Acetylgentisinsäuremethylester (V)

In eine ätherische Diazomethanlösung⁵⁾ wurde portionsweise 5-Acetylgentisinsäure eingetragen. Die Substanz löste sich unter starkem Schäumen auf. Es wurde nur so viel 5-Acetylgentisinsäure eingetragen, daß noch ein Überschuß von Diazomethan erhalten blieb. Ein Überschuß an Diazomethan ist leicht am starken Schäumen bei weiterem Säurezusatz zu erkennen. Nachdem die letzte Portion 5-Acetylgentisinsäure zugesetzt war, blieb die Lösung noch 5 Minuten stehen. Anschließend wurde das überschüssige Diazomethan

⁵⁾ L. Gattermann, H. Wieland, „Die Praxis des organischen Chemikers“, Berlin 1948 p. 246.

durch tropfenweisen Zusatz von Eisessig zerstört. Die Lösung wurde filtriert, der Äther abdestilliert und der Rückstand aus Methanol dreimal umkristallisiert.

Derbe Nadeln. Fp. 88—89° C.

Analyse: $C_{10}H_{10}O_5$ (Mol.-Gew. 210,18) Ber.: C 57,14% H 4,80%
Gef.: „ 57,17% „ 4,96%

5-Acetylgentisinsäureäthylester

In eine ätherische Diazoäthanlösung (dargestellt in gleicher Weise wie Diazomethan durch Zersetzung von Nitrosoäthylharnstoff mit Kalilauge) wurde portionsweise 5-Acetylgentisinsäure eingetragen. Die Aufarbeitung erfolgte in gleicher Weise wie bei dem entsprechenden Methyl ester beschrieben. Die Substanz wurde dreimal aus Äthanol umkristallisiert. Fp. 75—76° C.

Analyse: $C_{11}H_{12}O_5$ (Mol.-Gew. 224,21) Ber.: C 58,93% H 5,40%
Gef.: „ 59,22% „ 5,63%

5-Acetylgentisinsäure-n-propylester

In eine ätherische Diazopropanlösung (dargestellt durch Zersetzung von Nitroso-n-propylharnstoff mit Kalilauge) wurde portionsweise 5-Acetylgentisinsäure eingetragen. Bei der Aufarbeitung wurde nach dem Abdestillieren des Äthers eine ölige Masse erhalten. Zur Beseitigung der letzten Lösungsmittelreste und der überschüssigen Essigsäure wurde die ölige Masse längere Zeit in einem mit Kaliumhydroxyd beschiokten Vakuumexsikkator belassen. Eine Probe des Öles wurde mit n-Propanol angerieben und stehengelassen. Am nächsten Tag hatten sich Kristalle gebildet. Das Öl wurde in wenig n-Propanol gelöst. Die Lösung wurde auf — 30° C abgekühlt und angeimpft. Die nach längerem Stehen bei — 30° C abgeschiedene Kristallmasse wurde abgefrittet und mit tief gekühltem n-Propanol gewaschen. Die Umkristallisation wurde auf gleiche Weise zweimal wiederholt. Nadeln. Fp. 40—41° C.

Analyse: $C_{13}H_{14}O_5$ (Mol.-Gew. 238,23) Ber.: C 60,49% H 5,92%
Gef.: „ 60,49% „ 5,92%

Diacetylgentisinsäure (VII)

Die Substanz, von *v. Hemmelmayr*⁶⁾ bereits beschrieben, wurde in folgender Weise dargestellt: 20,0 g Gentsinsäure wurden in 56 ml Essigsäureanhydrid gelöst, dem 10 bis 20 Tropfen konz. Schwefelsäure zugesetzt waren. Die Lösung wurde 30 Minuten bei 50 bis 60° C gehalten. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden der Lösung 300 ml Wasser zugesetzt. Es wurde 10—15 Minuten kräftig geschüttelt. Anschließend wurden einige Stückchen Eis hinzugefügt. Die Lösung wurde bei 0° C aufbewahrt. Dabei fielen 19 g an roher Diacetylgentisinsäure aus. Das Rohprodukt wurde aus Wasser unter Zusatz von wenig Methanol umkristallisiert.

2-Acetylgentisinsäure (VIII)

Die Substanz wurde nach *Bergmann* und *Dangschat*³⁾ in folgender Weise dargestellt: 20 g feingepulverte Diacetylgentisinsäure wurden in 30 g Eiswasser suspendiert. Unter Kühlung im Eis wurden im Wasserstoffstrom innerhalb von 15 bis 30 Minuten 166 ml auf 0° gekühlte n-Ammoniakflüssigkeit zugetropft. Die Substanz ging dabei in Lösung. Die Lösung blieb 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Nach Zusatz von 85 ml 2n Salzsäure wurde die Lösung ungefähr 1 Stunde bei 0° C aufbewahrt. Die ausgefallene Diacetylgentisinsäure wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde dreimal mit je 25—30 ml Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten Essigesterlösungen wurden über getrocknetem Natriumsulfat getrocknet. Der Essigester wurde nach dem Abfiltrieren des Natriumsulfats im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde fest. Die feste Masse wurde in Aceton gelöst und die Lösung in viel Benzol eingetropft. Es bildete sich ein schmieriger Nieder-

⁶⁾ *F. von Hemmelmayr*, Mh. Chem. 30, 268 (1909).

schlag, der nach einiger Zeit fest wurde. Nach dem Absaugen wurde der Niederschlag wieder in wenig Aceton gelöst. Die Lösung wurde wieder in viel Benzol eingetropfelt. Diese Manipulation wurde insgesamt viermal durchgeführt. Zum Schluß fiel das Produkt aus Benzol sofort pulverförmig aus. Fp. 162—165° C. Der von *Bergmann* und *Dangschat*³⁾ angegebene Fp. von 171—173° C wurde nicht erreicht. Die Substanz konnte in dieser Form zu den weiteren Umsetzungen eingesetzt werden. Die Ausbeute betrug ungefähr 4 g.

2-Acetylgentisinsäuremethylester (IX)

In eine ätherische Diazomethanlösung wurde portionsweise 2-Acetylgentisinsäure eingetragen. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie bei 5-Acetylgentisinsäuremethylester beschrieben. Nach dem Abdestillieren des Äthers wurde die Substanz fest. Sie war in Methanol sehr gut löslich. Kristallisation erfolgte erst, nachdem nahezu alles Methanol verdunstet war. Die Kristallmasse wurde auf einen Tonteller gestrichen und anschließend zweimal aus Xylol umkristallisiert. Nadeln. Fp. 98—100° C.

Analyse: $C_{10}H_{10}O_5$ (Mol.-Gew. 210,18) Ber.: C 57,14% H 4,80%
Gef.: „ 57,49% „ 5,02%

2-Acetylgentisinsäureäthylester

Die Substanz wurde entsprechend aus 2-Acetylgentisinsäure und Diazoäthan dargestellt. Sie konnte nur als Öl erhalten werden und wurde für die weiteren Umsetzungen in dieser Form eingesetzt.

2-Acetylgentisinsäure-n-propylester

Die Substanz wurde analog aus 2-Acetylgentisinsäure und Diazopropan dargestellt und konnte ebenfalls nur als Öl erhalten und für die weiteren Umsetzungen in dieser Form eingesetzt werden.

5-Acetylgentisinsäuremethylester-2-(tetraacetyl- β -D-glucopyranosid) (VI)

2,5 g 5-Acetylgentisinsäuremethylester wurden mit 4,9 g α -Acetobromglucose und 1,4 g Silberoxyd verrieben. Der Verreibung wurden 7 ml Chinolin zugemischt. Nach gründlichem Mischen wurde der Ansatz 2—3 Stunden im Exsikkator aufbewahrt. Anschließend wurde die halbfeste Masse mit 50 ml Chloroform aufgenommen. Die in Chloroform ungelösten Bestandteile wurden abzentrifugiert, nochmals mit 50 ml Chloroform extrahiert und wieder abzentrifugiert. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden dreimal mit je 50 ml 10%iger Salzsäure, anschließend einmal mit destilliertem Wasser und dann noch viermal mit 10-prozentiger Natronlauge ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde neutral gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Das Chloroform wurde auf dem Wasserbad abdestilliert. Die letzten Lösungsmittelreste wurden im Vakuumexsikkator beseitigt. Die dunkelrot gefärbte Masse wurde mit wenig Methanol angerieben. Die Masse kristallisierte durch und wurde auf einen Tonteller gestrichen. Die Substanz wurde dreimal aus Methanol, teilweise unter Zusatz von Kohle, umkristallisiert. Fp. 135,5—136,5° C. Ausbeute 30—40%.

Optische Drehung in Chloroform $[\alpha]_D^{22} = \frac{-1,30 \cdot 100}{1 \cdot 5,000} = -26,0^\circ$

$C_{24}H_{28}O_{14}$ (Mol.-Gew. 540,46) Ber.: C 53,33% H 5,23%
Gef.: „ 53,27% „ 5,23%

Gentisinsäuremethylester-2- β -D-glucopyranosid (II)

2,0 g 5-Acetylgentisinsäuremethylester-2-(tetraacetyl- β -D-glucopyranosid) wurden in 100 ml 0,1 n Natriummethylatlösung in abs. Methanol gelöst. Die Lösung wurde solange erhitzt, bis sich eine entnommene Probe mit Wasser nicht mehr trübte. Die methanolische Lösung wurde anschließend mit konz. Schwefelsäure neutralisiert (Tüpfeln auf Universalindikatorpapier). Das ausgefallene Natriumsulfat wurde abzentrifugiert. Das Methanol wurde im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Öl kristallisierte nach dem Anreiben mit Wasser. Umkristallisation dreimal aus wenig Wasser (Kristallisation bei 0° C).

Nadeln. Fp. 178—180° C nach geringem Sintern zwischen 130—150° C. Ausbeute 40 bis 60%.

Optische Drehung in abs. Methanol $[\alpha]_D^{22} = \frac{-1,376 \cdot 100}{1 \cdot 3,126} = -44,0^\circ$

$C_{14}H_{18}O_9 + 1 H_2O$ (Mol.-Gew. 348,30) Ber.: C 48,28% H 5,79%
Gef.: „ 48,27% „ 5,83%

5-Acetylgentisinsäureäthylester-2-(tetraacetyl-β-D-glucopyranosid)

5,0 g 5-Acetylgentisinsäureäthylester wurden mit 8,7 g α-Acetobromglucose, 2,5 g Silberoxyd und 12 ml Chinolin angesetzt und wie bei dem Tetraacetylglucosid des 5-Acetylgentisinsäuremethylesters beschrieben aufgearbeitet. Das Anreiben des rot gefärbten schmierigen Rückstandes erfolgte mit Äthanol.

Nadeln. Fp. 123—124° C. Ausbeute 30—40%.

Optische Drehung in Chloroform $[\alpha]_D^{22} = \frac{-1,436 \cdot 100}{1 \cdot 5,1} = -28,2^\circ$

$C_{25}H_{30}O_{14}$ (Mol.-Gew. 554,49) Ber.: C 54,15% H 5,46%
Gef.: „ 54,17% „ 5,49%

Gentisinsäureäthylester-2-β-D-glucopyranosid

3,0 g 5-Acetylgentisinsäureäthylester-2-(tetraacetyl-β-D-glucopyranosid) wurden mit 150 ml einer Natriumäthylatlösung (220 mg Natrium in 100 ml abs. Äthanol gelöst) aufgekocht. Dabei trübte sich die Lösung. Nachdem eine entnommene Probe mit Wasser eine klare Lösung ergab, wurde mit konz. Schwefelsäure neutralisiert und wie bei Gentisinsäuremethylester-2-glucosid beschrieben, weitergearbeitet. Umkristallisation: dreimal aus wenig Wasser. Nadeln Fp. 155—157° C. Ausbeute 40—60%.

Optische Drehung in abs. Äthanol $[\alpha]_D^{22} = \frac{-1,629 \cdot 100}{1 \cdot 4,03} = -40,4^\circ$

$C_{15}H_{20}O_9 + 1 H_2O$ (Mol.-Gew. 362,33) Ber.: C 49,73% H 6,13%
Gef.: „ 49,59% „ 6,11%

5-Acetylgentisinsäure-n-propylester-2-(tetraacetyl-β-D-glucopyranosid)

4,0 g 5-Acetylgentisinsäure-n-propylester wurden mit 7,0 g α-Acetobromglucose, 2,0 g Silberoxyd und 10 ml Chinolin angesetzt. Der Ansatz wurde 3 Stunden stehengelassen und wie üblich aufgearbeitet. Die anfallende, dunkelrot gefärbte Schmiere wurde mit n-Propanol angerieben und nach dem Durchkristallisieren auf einen Tonteller gestrichen. Umkristallisation: dreimal aus n-Propanol. Nadeln, Fp. 118,5—119,5° C. Ausbeute 20 bis 25%.

Optische Drehung in Chloroform $[\alpha]_D^{23} = \frac{-1,176 \cdot 100}{1 \cdot 4,073} = -28,9^\circ$

$C_{26}H_{32}O_{14}$ (Mol.-Gew. 568,52) Ber.: C 54,93% H 5,67%
Gef.: „ 54,42% „ 5,58%

Gentisinsäure-n-propylester-2-β-D-glucopyranosid

3,0 g 5-Acetylgentisinsäure-n-propylester-2-(tetraacetyl-β-D-glucopyranosid) wurden in 20 ml abs. n-Propanol gelöst. Dazu wurden 100 ml Natriumpropylatlösung gegeben (460 mg Natrium in 100 ml abs. n-Propanol gelöst). Die Lösung trübte sich und wurde solange erhitzt, bis sich eine entnommene Probe klar in Wasser löste. Die Lösung wurde wie bei Gentisinsäuremethylester-2-glucosid beschrieben, aufgearbeitet. Umkristallisation: viermal aus destilliertem Wasser. Nadeln. Fp. 147—148° C. Ausbeute 20—30%.

Optische Drehung in abs. n-Propanol $[\alpha]_D^{22} = \frac{-1,17 \cdot 100}{1 \cdot 3,073} = -38,1^\circ$

$C_{16}H_{22}O_9$ (Mol.-Gew. 358,34) Ber.: C 53,63% H 6,19%
Gef.: „ 53,21% „ 6,35%

2-Acetylgentisinsäuremethylester-5-(tetraacetyl-β-D-glucopyranosid) (X)

5,0 g 2-Acetylgentisinsäuremethylester wurden mit 9,8 g α-Acetobromglucose, 2,8 g Silberoxyd und 14 ml Chinolin angesetzt. Der Ansatz wurde 2 Stunden stehengelassen

und wie bei dem entsprechenden 2-Tetraacetylglucosid beschrieben aufgearbeitet. Umkristallisation: dreimal aus Methanol. Nadeln. Fp. 121—123° C. Ausbeute 20—30%.

$$\text{Optische Drehung in Chloroform } [\alpha]_{\text{D}}^{22^{\circ}} = \frac{-1,026 \cdot 100}{1 \cdot 4,106} = -25,0^{\circ}$$

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_{14}$ (Mol.-Gew. 540,46)	Ber.: C 53,33%	H 5,23%
	Gef.: „ 53,53%	„ 5,50%

Gentisinsäuremethylester-5- β -D-glucopyranosid (III)

Darstellung aus 2-Acetylgentisinsäuremethylester-5-(tetraacetyl- β -D-glucopyranosid) wie bei der Synthese von Gentisinsäuremethylester-2-glucosid beschrieben. Umkristallisation: dreimal aus wenig Wasser. Derbe Kristalle. Fp. 177—178,5° C. Ausbeute: 40—60%.

$$\text{Optische Drehung in abs. Methanol } [\alpha]_{\text{D}}^{21^{\circ}} = \frac{-2,59 \cdot 100}{1 \cdot 4,07} = -63,6^{\circ}$$

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_9$ (Mol.-Gew. 330,28)	Ber.: C 50,91%	H 5,49%
	Gef.: „ 51,18%	„ 5,73%

2-Acetylgentisinsäureäthylester-5-(tetraacetyl- β -D-glucopyranosid)

2,5 g 2-Acetylgentisinsäureäthylester (öliges Rohprodukt) wurden mit 3,1 g α -Acetobromglucose, 0,9 g Silberoxyd und 4 ml Chinolin angesetzt. Die Aufarbeitung wurde wie bei dem entsprechenden 2-Tetraacetylglucosid durchgeführt. Umkristallisation dreimal aus Äthanol. Nadeln. Fp. 130—131° C. Ausbeute: 20—30%.

$$\text{Optische Drehung in Chloroform } [\alpha]_{\text{D}}^{22^{\circ}} = \frac{-0,791 \cdot 100}{1 \cdot 3,13} = -25,2^{\circ}$$

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_{14}$ (Mol.-Gew. 554,49)	Ber.: C 54,15%	H 5,46%
	Gef.: „ 54,77%	„ 5,60%

Gentisinsäureäthylester-5- β -D-glucopyranosid

Darstellung aus 2-Acetylgentisinsäureäthylester-5-(tetraacetyl- β -D-glucopyranosid) wie bei der Synthese von Gentisinsäureäthylester-2-glucosid beschrieben. Umkristallisation: dreimal aus destilliertem Wasser. Nadeln. Die Substanz besitzt keinen definierten Schmelzpunkt. Sie beginnt auf dem Heizztisch ab 90° C sehr langsam zu sintern. Ausbeute: 40 bis 50%.

$$\text{Optische Drehung in abs. Äthanol } [\alpha]_{\text{D}}^{17^{\circ}} = \frac{-0,59 \cdot 100}{1 \cdot 1,016} = -58,1^{\circ}$$

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_9 + 1 \text{ H}_2\text{O}$ (Mol.-Gew. 362,33)	Ber.: C 49,73%	H 6,13%
	Gef.: „ 49,77%	„ 6,22%

2-Acetylgentisinsäure-n-propylester-5-(tetraacetyl- β -D-glucopyranosid)

5,0 g 2-Acetylgentisinsäure-n-propylester (öliges Rohprodukt) wurden mit 6,2 g α -Acetobromglucose, 1,8 g Silberoxyd und 8 ml Chinolin angesetzt. Die Aufarbeitung wurde wie bei dem entsprechenden 2-Tetraacetylglucosid durchgeführt. Umkristallisation: dreimal aus n-Propanol. Nadeln. Fp. 109—110° C. Ausbeute: 20—30%.

$$\text{Optische Drehung in Chloroform } [\alpha]_{\text{D}}^{22^{\circ}} = \frac{-0,752 \cdot 100}{1 \cdot 3,06} = -24,5^{\circ}$$

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{14}$ (Mol.-Gew. 568,52)	Ber.: C 54,93%	H 5,67%
	Gef.: „ 55,08%	„ 5,60%

Gentisinsäure-n-propylester-5- β -D-glucopyranosid

Darstellung aus 2-Acetylgentisinsäure-n-propylester-5-(tetraacetyl- β -D-glucopyranosid) wie bei der Synthese von Gentisinsäure-n-propylester-2-glucosid beschrieben. Umkristallisation: dreimal aus destilliertem Wasser. Nadeln. Fp. 135—136,5° C. Ausbeute: 30—40%.

$$\text{Optische Drehung in abs. Propanol } [\alpha]_{\text{D}}^{18^{\circ}} = \frac{-0,582 \cdot 100}{1 \cdot 1,003} = -58,0^{\circ}$$

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_9 + \frac{1}{2} \text{ H}_2\text{O}$ (Mol.-Gew. 367,35)	Ber.: C 52,28%	H 6,32%
	Gef.: „ 52,22%	„ 6,18%

Sämtliche Schmelzpunkte wurden auf dem Heizztisch „Boetius“ bestimmt.

Papierchromatographie der Glucoside

Die papierchromatographischen Untersuchungen wurden aufsteigend nach dem von uns früher⁷⁾ beschriebenen Verfahren durchgeführt. Als Papier wurde die Sorte Schleicher und Schüll 2043a benutzt. Von den Substanzen wurden 20—50 γ aufgetragen. Die R_f -Werte (Mittelwerte von 10 Einzelbestimmungen) bei einer ungefähr 20 cm langen Laufstrecke der organischen Phase sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Als Verteilungsmittel wurden n-Butanol/Xylol/Eisessig/Wasser-Gemische benutzt.

Tabelle I
 R_f -Werte der Gentisinsäureesterglucoside
 (Verteilungsmittel: n-Butanol/Xylol/Eisessig/Wasser
 $x : 100 - x : 20 : 80 \ v/v/v/v$)

Substanz	R_f -Wert bei $x =$									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Gentisinsäuremethylester-2-glucosid	0,0	0,01	0,06	0,15	0,25	0,35	0,45	0,56	0,63	0,70
Gentisinsäureäthylester-2-glucosid	0,0	0,04	0,16	0,33	0,49	0,60	0,67	0,73	0,76	0,83
Gentisinsäure-n-propyl-ester-2-glucosid	0,01	0,12	0,35	0,56	0,70	0,79	0,81	0,83	0,84	0,90
Gentisinsäuremethylester-5-glucosid	0,01	0,06	0,16	0,33	0,46	0,57	0,65	0,69	0,71	0,79
Gentisinsäureäthylester-5-glucosid	0,02	0,16	0,36	0,55	0,68	0,76	0,78	0,80	0,81	0,89
Gentisinsäure-n-propyl-ester-5-glucosid	0,06	0,34	0,58	0,73	0,81	0,86	0,87	0,87	0,87	0,92

Die Substanzen konnten auf dem Chromatogramm in folgender Weise sichtbar gemacht werden:

1. Durch Besprühen mit *Millons* Reagenz und Trocknen der Chromatogramme im Trockenschrank bei 80—90° C konnten sämtliche Glucoside als gelbe Flecke sichtbar gemacht werden.
2. Im UV-Licht gaben sich auf dem Chromatogramm die 5-Glucoside durch eine leuchtend hellblaue Fluoreszenz und die 2-Glucoside durch eine dunkelblaue Fluoreszenz zu erkennen.
3. Die 5-Glucoside gaben nach dem Besprühen mit einer 2%igen Eisen(III)-chlorid-Lösung bläuliche Flecke von geringer Farbtintensität.

Fräulein *Höbner* danke ich für die Hilfe bei den experimentellen Arbeiten.

Zusammenfassung

1. Es wurde über die Darstellung von 2- und 5-Glucosiden verschiedener Gentisinsäureester berichtet.
2. Die 2-Glucoside der Gentisinsäureester sind besser wasserlöslich als die isomeren 5-Glucoside. Die 2-Glucoside sind leichter darstellbar als die 5-Glucoside.

⁷⁾ *G. Wagner*, Pharmazie 9, 631 (1954).