

ALMUTH KLEMER, HEINZ LUKOWSKI und FRANZ ZERHUSEN
(mitbearbeitet von ROSEMARIE FLITSCH)

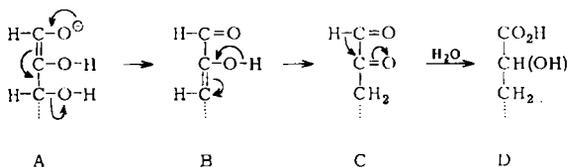
Über den alkalischen Abbau einiger D-Glucose-methyläther: 2-Methyl- und 2.4.6-Trimethyl-D-glucoseen-(2.3)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 2. Januar 1963)

2-Methyl- und 2.3-Dimethyl-D-glucose werden durch alkalischen Abbau in das kristalline 2-Methyl-D-glucoseen-(2.3) übergeführt. Die Struktur wird durch den Ozon-Abbau bewiesen. 2.3.4.6-Tetramethyl-D-glucose ergibt 2.4.6-Trimethyl-D-glucoseen-(2.3). Dieses wird durch den Abbau zu 5-Methoxymethyl-furfurol charakterisiert.

Für die Bildung der Metasaccharinsäuren hat ISBELL¹⁾ den folgenden Mechanismus vorgeschlagen:



Das im Alkalischen vorliegende Enolat-Ion des Zuckers (A) geht unter Abspaltung der Hydroxylgruppe am C-3 (β -Eliminierung) in einen 2.3-Enzucker (B) über. Das Enolat-Ion von B lagert sich zum 3-Desoxy-osen (C) um. Dieses wird nach Art einer Benzilsäureumlagerung in die Metasaccharinsäure (D) übergeführt.

Das Verhalten substituierter Zucker steht mit diesem Mechanismus im Einklang.

C-3-Substituierte Zucker gehen unter Abspaltung ihres Substituenten in Metasaccharinsäuren über²⁾. Bemerkenswert ist, daß die Eliminierung eines Alkoxy- oder Glucose-Restes leichter als die einer Hydroxylgruppe erfolgt.

Ist das C-2 eines Zuckers alkalifest blockiert (veräthert), so ist der Übergang von B nach C nicht möglich. Folglich muß die Saccharinsäureumlagerung auf der Stufe des C-2 Äthers des betreffenden 2.3-Enzuckers stehenbleiben.

Das Verhalten der 2.3-Dimethyl-D-glucose im schwach basischen Milieu entspricht diesen Vorstellungen. J. KENNER und G. N. RICHARDS³⁾ erhielten daraus einen zwar unreinen und amorphen, aber zweifellos ungesättigten Stoff, dessen Ozon-Abbau dem eines 2.3-Enzuckers entsprach.

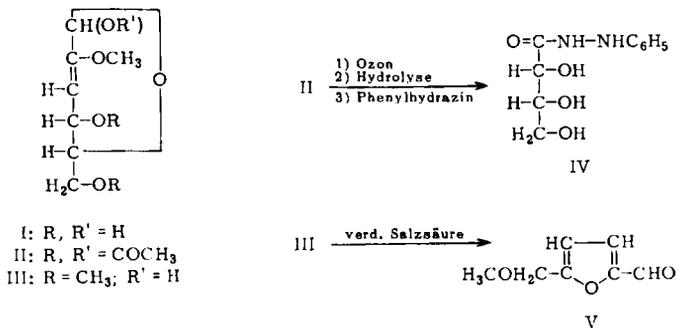
¹⁾ H. S. ISBELL, J. Res. nat. Bur. Standards **32**, 45 [1944]; vgl. J. C. SOWDEN, „The Saccharinic Acids“, *Advances Carbohydrate Chem.* **12**, 36 [1957].

²⁾ J. KENNER und Mitarbb., J. chem. Soc. [London] **1954**, 3274, 3277; **1955**, 1709; A. KLEMER und K. HOMBERG, *Chem. Ber.* **96**, 631 [1963].

³⁾ J. chem. Soc. [London] **1956**, 2921.

Wir haben im Zusammenhang mit anderen Problemen den alkalischen Abbau verschiedener partiell methylierter D-Glucosen untersucht. Dabei erhielten wir, sofern das C-2 unseres Zuckers veräthert war, reine kristalline Enzucker des Typs B.

2-Methyl-D-glucose ergibt mit Natronlauge 2-Methyl-D-glucoseen-(2.3) (I). Durch Säulenchromatographie konnten wir diese Verbindung in reiner kristalliner Form erhalten. I ist eine sehr empfindliche Substanz. Schon im Exsikkator tritt bei Raumtemperatur in einigen Tagen Braunfärbung und schließlich Zersetzung ein. Papierchromatographisch lassen sich mehrere Zersetzungsprodukte nachweisen. Am besten bewahrt man I bei -15° unter Äthanol/Äther auf. Wesentlich stabiler ist das Acetat II, welches durch vorsichtiges Acetylieren von I mit Acetanhydrid/Pyridin erhalten werden kann. Die Struktur des Enzuckers wurde durch den Ozonabbau von II bewiesen. Wir erhielten D-Erythronsäure, die in ihr kristallines Phenylhydrazid (IV) übergeführt wurde. Es ist im Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch mit auf anderem Wege dargestelltem Material.



In Übereinstimmung mit der Theorie konnten wir 2.3-Dimethyl-D-glucose unter Abspaltung der Methoxygruppe am C-3 ebenfalls in I überführen. Damit ist gezeigt, daß I sehr wahrscheinlich das KENNERSche Glucoseen in reiner Form ist.

Überraschend sind die stark unterschiedlichen Bildungsgeschwindigkeiten von I. Während die Überführung der 2-Methyl-D-glucose in I nur mit 5-proz. Natronlauge durch mindestens 2stdg. Erhitzen auf 90° erreicht wird, genügt im Falle der 2.3-Dimethyl-D-glucose 0.04 n Kalkwasser, welches man ca. 3 Tage bei Raumtemperatur einwirken läßt.

Das Verhalten der 2.3.4.6-Tetramethyl-D-glucose in schwach alkalischem Milieu ist mehrfach Gegenstand von Untersuchungen gewesen⁴⁾. Dabei wurde neben den epimeren Methyläthern auch die Bildung anderer, noch unbekannter Stoffe beobachtet. Auf Grund des oben aufgezeigten Reaktionsmechanismus und unserer Untersuchungen sollte einer der unbekanntesten Stoffe das 2.4.6-Trimethyl-glucoseen-(2.3) (III) sein.

Wir erhielten III durch kurzzeitiges Einwirken von 2-proz. Natronlauge auf 2.3.4.6-Tetramethyl-D-glucose in über 60-proz. Ausbeute. Ohne besondere Reinigungsverfahren (Chromatographie) kristallisierte III nach der üblichen Aufarbeitung aus Petroläther.

⁴⁾ M. L. WOLFROM und W. L. LEWIS, J. Amer. chem. Soc. **50**, 837 [1928]; J. H. SIMONS und H. C. STRUCK, ebenda **56**, 1947 [1934].

Auf Grund ihrer UV- und IR-Spektren liegen I, II und III in der Halbacetalform vor, obwohl das konjugierte Doppelbindungssystem und damit die offenkettige Form begünstigt sein sollte. Die C=O-Bande fehlt, der C=C-Bindung entspricht die Bande 1665/cm (I) und 1668/cm (III).

I und III haben eine gemeinsame charakteristische Eigenschaft. Durch wäßrige Säuren werden sie sehr schnell in Furfurol-Derivate übergeführt. So bildet sich aus III nahezu quantitativ 5-Methoxymethyl-furfurol (V). Es wurde durch sein UV-Spektrum und sein kristallines Semicarbazon identifiziert. Wir verfolgten den Abbau von III zu V im UV-Spektrographen (Beckman, DK-2). Demnach verläuft die Bildung von V über ein bisher noch nicht isoliertes Zwischenprodukt. Es absorbiert bei 226 m μ (ϵ_{\max} ca. 10000) und dürfte zwischenzeitlich eine Konzentration von etwa 70 Mol% erreichen. Nach dem Reaktionsmechanismus ist dieses Zwischenprodukt sehr wahrscheinlich das 3-Desoxy-4.6-dimethyl-glucoson (C). Weitere Untersuchungen darüber dauern an.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Methyl-D-glucoseen-(2.3) (I) aus 2-Methyl-D-glucose: In 100 ccm auf 90° erhitzte 5-proz. Natronlauge trägt man unter Stickstoff rasch 10 g *2-Methyl-D-glucose* ein und hält 2 Stdn. auf dieser Temperatur. Man läßt erkalten, neutralisiert die gelbbraune Lösung mit verd. Schwefelsäure und dampft i. Vak. zur Trockene. Der Rückstand wird bei Raumtemperatur mit absol. Methanol extrahiert, die Lösung bis auf wenige ccm eingedampft, mit wenig Cellulosepulver angeteigt, getrocknet und gepulvert. Man teilt und trennt an einer Cellulosepulversäule (Schleicher & Schüll Nr. 123; \varnothing 2.5 cm, Länge 25 cm) nach der Durchlaufmethode mit Ligroin/Butanol/Wasser (60 : 38 : 2) und fängt die Flüssigkeit mit Hilfe eines Fraktomaten auf (vgl. l. c.⁵⁾). Die Fraktionen mit dem R_F -Wert 0.65 (Whatman I, aufsteigend, Butanol/Pyridin/Wasser (3 : 1 : 1); Reagenz: Anilinphthalat) werden vereinigt und bei 0.1 Torr eingedampft. Ausb. 4 g I (Sirup). Er wird in wenig absol. Äthanol aufgenommen, durch vorsichtige Zugabe von absol. Äther zur Kristallisation gebracht und gegebenenfalls auf die gleiche Weise umkristallisiert. Ausb. 1.8–2.4 g (ca. 23% d. Th.); Schmp. 87–88°; $[\alpha]_D^{20}$: +16° (Äthanol; $c = 1$).

$C_7H_{12}O_5$ (176.2) Ber. C 47.72 H 6.87 OCH₃ 17.63 Gef. C 47.77 H 6.93 OCH₃ 17.2

2-Methyl-1.4.6-triacetyl-D-glucoseen-(2.3) (II): 500 mg I (Schmp. 87–88°) werden in 10 ccm Pyridin gelöst und unter Kühlung tropfenweise mit 5 ccm gekühltem *Acetanhydrid* versetzt. Man läßt über Nacht bei 0° und 2–3 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dann gießt man in 250 ccm Eiswasser und schüttelt nach 2 Stdn. 3 mal mit je 40 ccm Chloroform aus. Die vereinigten Chloroform-Lösungen wäscht man mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser, trocknet mit Na₂SO₄ und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand kristallisiert nach Verreiben mit Äther/Petroläther. Umkristallisiert wird aus Benzin. Ausb. 440 mg (51% d. Th.), Schmp. 105°; $[\alpha]_D^{20}$: +78° (Chlf.; $c = 1.4$).

$C_{13}H_{18}O_8$ (302.3) Ber. C 51.65 H 6.00 OCH₃ 10.27 CH₃CO 42.72
Gef. C 51.94 H 6.32 OCH₃ 10.4 CH₃CO 42.59

2 g I (Sirup, aus Mutterlaugen des krist. I gewonnen) werden mit 14 ccm Pyridin und 7 ccm *Acetanhydrid*, wie vorher beschrieben, acetyliert und aufgearbeitet. Ausb. 1.8 g Rohprodukt (Sirup).

⁵⁾ A. KLEMER und K. HOMBERG, Chem. Ber. 94, 2752 [1961].

Chromatographische Reinigung: In eine Chromatographiersäule von 2.5 cm \varnothing wird 30 cm hoch Kieselgel G-Pulver mit Isopropyläther/Cyclohexan/Pyridin (4 : 4 : 2) eingeschlämmt. Man läßt bis auf eine, wenige mm überstehende Flüssigkeitsschicht abtropfen, gibt den in möglichst wenig Benzol gelösten Sirup vorsichtig auf die Säule und deckt mit Watte ab. Nun wird wie üblich mit dem obigen Lösungsmittelgemisch nach der Durchlaufmethode mit Hilfe eines Fraktomaten eluiert. Die Fraktionen mit dem R_F -Wert 0.57 (Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel G; Laufmittel: Isopropylalkohol/Cyclohexan/Wasser (4 : 4 : 2); Reagenz: konz. Schwefelsäure) werden vereinigt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus absol. Äther/Petroläther. Ausb. 700 mg, Schmp. 105°, Misch-Schmp. mit *II* aus krist. I 105°.

2-Methyl-1.4.6-triacetyl-glucoseen-(2.3) (II) aus 2.3-Dimethyl-D-glucose: 10 g 2.3-Dimethyl-D-glucose löst man nach KENNER und RICHARDS³⁾ in 1 l 0.04 *n* sauerstofffreiem Kalkwasser und läßt 72 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dann leitet man CO₂ ein, filtriert und dampft zur Trockene. Der erhaltene Sirup wird unter häufigem Schütteln 6 mal mit je 100 ccm siedendem absol. Äther extrahiert. Mit dem verbleibenden, gelben Sirup wird die Umsetzung 5 mal wiederholt. Ausb. 2.9 g Sirup. Papierchromatographische Untersuchung: Ederol-Papier Nr. 208, aufsteigend, Butanol/Pyridin/Wasser (6 : 4 : 3); Reagenz: Anilinphthalat.

R_F -Werte: 0.56 (2.3-Dimethyl-D-glucose), 0.65 (2-Methyl-D-glucoseen-(2.3)). Die 2.3-Dimethyl-D-glucose überwiegt.

2.9 g des oben erhaltenen Gemisches werden mit 30 ccm absol. Pyridin und 15 ccm *Acetanhydrid*, wie vorher beschrieben, acetyliert und aufgearbeitet. Ausb. 2.2 g Acetatgemisch. Dieses wird in wenig absol. Benzol gelöst und auf eine Magnesol/Celite-Säule (5 : 1) (2.5 cm \varnothing und 35 cm Länge) gebracht. Es wird mit Benzol/Äthanol (100 : 1) nach der Durchlaufmethode unter Verwendung eines Überdruckes von 1 m Wassersäule chromatographiert. (Vgl. I. c.⁵⁾.) Die ablaufende Flüssigkeit wird mit Hilfe eines Fraktomaten in Portionen von 3 ccm aufgefangen. Die gesuchte Substanz befindet sich in den Röhrrchen 29—40. Der Inhalt dieser Röhrrchen wird vereinigt und i. Vak. eingedampft. Nach dem Aufnehmen in absol. Äther und Versetzen mit absol. Petroläther kristallisiert *II* bei -15°. Zur Reinigung kristallisiert man aus Benzin um. Ausb. 312 mg. Schmp. 105°, Misch-Schmp. mit *II* aus 2-Methyl-D-glucose 105°.

Ozonspaltung von II: In eine Lösung von 900 mg *II* in 50 ccm Eisessig wird bei Raumtemperatur 4—5 Stdn. *Ozon* eingeleitet. Man versetzt mit 10 ccm Wasser, erwärmt 45 Min. auf ca. 90° und dampft i. Vak. zur Trockene. Der Destillationsrückstand wird zur Entfernung der Acetylgruppen 3 Stdn. mit 50 ccm 0.05 *n* HCl gekocht.

Papierchromatographische Untersuchung: Die Lösung enthält u. a. D-Erythronsäure, R_F 0.43, und D-Erythronsäure-lacton, R_F 0.81. D-Erythrose ist nur in Spuren vorhanden (Whatman I, aufsteigend, Butanol/Pyridin/Wasser (3 : 1 : 1); Reagenz: KJO₄/Benzidin).

Die salzsaure Lösung wird i. Vak. eingengt und nach Zugabe von Benzol eingedampft und über KOH getrocknet.

Das Substanzgemisch wird an einer Cellulosepulver-Säule von 2.5 cm \varnothing und 25 cm Länge mit Butanol/Pyridin/Wasser (4 : 1 : 1) nach der Durchlaufmethode wie üblich getrennt und in 8-ccm-Fractionen aufgefangen. Die Erythronsäure und D-Erythronsäure-lacton befinden sich in den Röhrrchen 13—23. Die Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Ausb. 63 mg.

D-Erythronsäure-phenylhydrazid (IV): 30 mg des Gemisches von D-Erythronsäure und D-Erythronsäure-lacton werden in 2 ccm Wasser gelöst, mit 0.2 ccm *Phenylhydrazin* und 0.2 ccm 50-proz. Essigsäure versetzt und 1 Stde. auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktions-

gemisch dampft man i. Vak. zur Trockene und extrahiert den Rückstand mit Essigsäure-äthylester. Nach dem Einengen der Lösung auf 5 ccm kristallisiert das *D-Erythronsäure-phenylhydrazid* aus. Es wird aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 8 mg, Schmp. 128°⁶⁾. Misch-Schmp. mit authent. *D-Erythronsäure-phenylhydrazid* 128°.

Die IR-Spektren beider Phenylhydrazide sind identisch.

2.4.6-Trimethyl-D-glucoseen-(2.3) (III): 100 ccm 0.5 *n* NaOH werden einige Zeit unter Durchleiten von N₂ auf 95° erhitzt. Man fügt 2 g *2.3.4.6-Tetramethyl-D-glucose* hinzu und hält 2 Min. auf 95°. Die gelbgefärbte Reaktionslösung wird schnell im Eisbad abgekühlt und durch Einleiten von CO₂ neutralisiert, mit A-Kohle geklärt, filtriert und i. Vak. bei max. 38° Badtemp. eingedampft. Der Rückstand wird über Phosphorpentoxyd und Kaliumhydroxyd i. Vak. möglichst rasch getrocknet und sodann im Durchlaufextraktor mit 150 ccm Petroläther (Sdp. 30–50°) extrahiert. Nach dem Animpfen*) kristallisieren beim Abkühlen auf 0° 1.1 g *III* aus. Ausb. 63% d. Th. Durch Umkristallisieren aus Petroläther im Extraktor wird *III* analysenrein erhalten. Schmp. 54–55°; $[\alpha]_D^{20}$: +57.3° (Benzol; *c* = 0.5).

C₉H₁₆O₅ (204.2) Ber. C 52.93 H 7.91 OCH₃ 45.6 Gef. C 53.02 H 7.82 OCH₃ 45.9

Abbau von III zu 5-Methoxymethyl-furfural (V): 1.4 g *III* werden, in 30 ccm 0.1 *n* HCl gelöst, bei Raumtemperatur 5 Tage stehengelassen und die gelbe wäßrige Lösung 10 mal mit je 5 ccm Chloroform extrahiert. Die vereinigten gelben Chloroform-Lösungen werden mit 1.5 ccm gesättigter NaHCO₃-Lösung, dann mit wenig dest. Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und zum Sirup eingedampft. Als Rückstand verbleibt eine gelbe Flüssigkeit mit einem intensiven cumarinartigen Geruch. Rohausb. 0.97 g (ca. 100% d. Th.). Das Rohprodukt wird i. Vak. destilliert: Sdp._{0.08} 58° (Badtemp. ca. 80°). Ausb. ca. 0.3 g, farblose Flüssigkeit, die bei –18° (nach Einleitung der Kristallisation bei –70°) in kristalliner Form vorliegt. Sie ist chromatographisch einheitlich. Das UV-Spektrum (in Wasser) zeigt zwei Absorptionsbanden: $\epsilon_{281m\mu}^{\max} = 16600$, $\epsilon_{230m\mu}^{\max} = 3050$.

Hydroxymethyl-furfural zeigt die analogen Banden⁸⁾: $\epsilon_{285m\mu}^{\max} = 16500$ und $\epsilon_{228m\mu}^{\max} = 3620$.

Das *Semicarbazon*, aus Benzol umkristallisiert, schmilzt bei 156° (Lit.⁸⁾: Aus Essigester/Heptan Schmp. 156–157°).

*) Impfkristalle können durch langsames Eindunstenlassen der Chloroformlösung des Rohproduktes im Exsikkator erhalten werden.

⁶⁾ O. RUFF, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 3672 [1899].

⁷⁾ M. L. WOLFROM, E. G. WALLACE und E. A. METCALF, J. Amer. chem. Soc. 64, 265 [1942].

⁸⁾ M. L. WOLFROM, R. D. SCHUETZ und L. F. CAVALIERI, J. Amer. chem. Soc. 70, 514 [1948].