

Eine weitere Synthese des 4-Methyl-2,3,6-triacetyl- β -D-methylglucosids*

Von

A. Wacek, W. Limontschew und F. Leitinger

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie
und dem Institut für Holzchemie der Technischen Hochschule Graz

(Eingegangen am 21. August 1957)

Bei der Herstellung von Derivaten der 4-Methylglucose wurde in den meisten Fällen von Glucosederivaten ausgegangen, die mehrere Hydroxylgruppen vor der Methylierung frei haben. Im allgemeinen werden daher Gemische methylierter Produkte erhalten, auch wenn eine selektive Methylierung weitgehend gelingt. Gewisse Unstimmigkeiten bei Angaben über Abkömmlinge der 4-Methylglucose ließen es wünschenswert erscheinen, eine weitere Synthese auszuarbeiten, bei der Methylierung mit Sicherheit nur in Stellung 4 eintreten kann.

Die 4-Methylglucose bzw. Derivate von ihr sind in den Kohlehydratanteilen von Naturprodukten, besonders von Hölzern, in den letzten Jahren häufig gefunden worden, allerdings in kleiner Menge, so daß eine Abtrennung und präparative Gewinnung daraus kaum in Frage kommt. Während die Synthesen der anderen Monomethylglucosen gut bekannt und diese in reinem Zustand erhältlich sind, ist die Synthese der 4-Methylglucose schwierig und langwierig.

*E. Pascu*¹ glaubte, die Verbindung hergestellt zu haben, doch wies *R. Schinle*² später nach, daß die vermeintliche 4-Methylglucose *Pascus* in Wahrheit 2-Methylglucose ist, hingegen eine von *Pascu* als „Trimethylglucose“ angesprochene sirupöse Substanz 4-Methylglucose war. Diese war nur in Derivaten kristallisiert erhältlich und entsteht neben 2-Methylglucose bei der Methylierung von Aceton-D-glucose-dibenzylmercaptal und Trennung der Methylprodukte. Die Konstitution wurde dann

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag in herzlicher Freundschaft gewidmet (*A. W.*).

¹ Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 849 (1924); **58**, 1455 (1925).

² Ber. dtsh. chem. Ges. **64**, 2361 (1931); **65**, 315 (1932).

von *P. A. Levene* und *A. L. Raymond*³ durch eine Synthese des Triacetats des Glucosids der Methylglucose und auch von *I. Munro* und *E. G. V. Percival*⁴ bestätigt. *B. Helferich* und *O. Lang*⁵ stellten ein Methylglucosid einer Monomethylglucose über das methylierte 2,3,6-Triacetyl- β -methyl-D-glucosid her, das wahrscheinlich das Glucosid der 4-Methylglucose ist. Doch konnte auch dieses nur sirupös von ihnen erhalten werden. Die Triacetylverbindung des Glucosids, die *B. Helferich* und *O. Lang* auch nur amorph erhielten, wurde von *P. A. Levene* und *A. L. Raymond* und auch von *I. Munro* und *E. G. V. Percival* als kristallisiert beschrieben (Schmp. 107 bis 108°).

In der kürzlich erschienenen 2. Auflage der Monographie von *F. Micheel*⁶ ist auch in der Tabelle der Methyläther der Hexosen⁷ die 4-Methylglucose die einzige Monomethylglucose, bei der der Weg einer präparativen Darstellung noch offen gelassen wurde. Es schien nun wünschenswert, eine weitere Synthese für diese Methylglucose zu versuchen, bei der von vornherein eine Methylierung an verschiedenen Stellen unmöglich war.

Ein Hexosederivat, bei dem ganz sicher nur die Hydroxylgruppe am Kohlenstoff 4 unsubstituiert ist, ist das 2,3-Isopropyliden-D-mannosan(1,5) β (1,6), das *A. E. Knauf*, *R. M. Hann* und *C. S. Hudson*⁸ herstellten und auch in Stelle 4 methylierten (I und II).

Bei der Epimerisierung des Methylderivates, analog wie sie mit dem 4-Glucosidderivat von *W. T. Haskins*, *R. M. Hann* und *C. S. Hudson* zur Gewinnung der Cellobiose⁹ durchgeführt worden war, müßte 4-Methylglucose resultieren.

Die Herstellung des 2,3-Isopropyliden-4-methyl-D-mannosans (II) und die Abspaltung des Acetonrestes erfolgte nach bzw. analog den Angaben dieser Autoren⁸.

Das 4-Methyl-D-mannosan (IIa) und dessen Diacetat (IIb) wurden als farblose, ölige Flüssigkeiten erhalten.

Die 1,2,3,6-Tetraacetyl-4-methyl-D-mannose (III) und die daraus hergestellte 4-Methyl-acetobrommannose (IV) waren kristallin.

Die Umwandlung in das Glucal (V) bereitete anfangs Schwierigkeiten. Ähnlich wie beim Lactal¹⁰ und Rhamnal¹¹ geht sie nur bei Einhaltung

³ J. Biol. Chem. **97**, 763 (1932).

⁴ J. Chem. Soc. London **1935**, 873.

⁵ J. prakt. Chem. **132**, 321 (1932).

⁶ Chemie der Zucker und Polysaccharide. Leipzig: Verlags-Ges. Geest & Portig K. G. 1956.

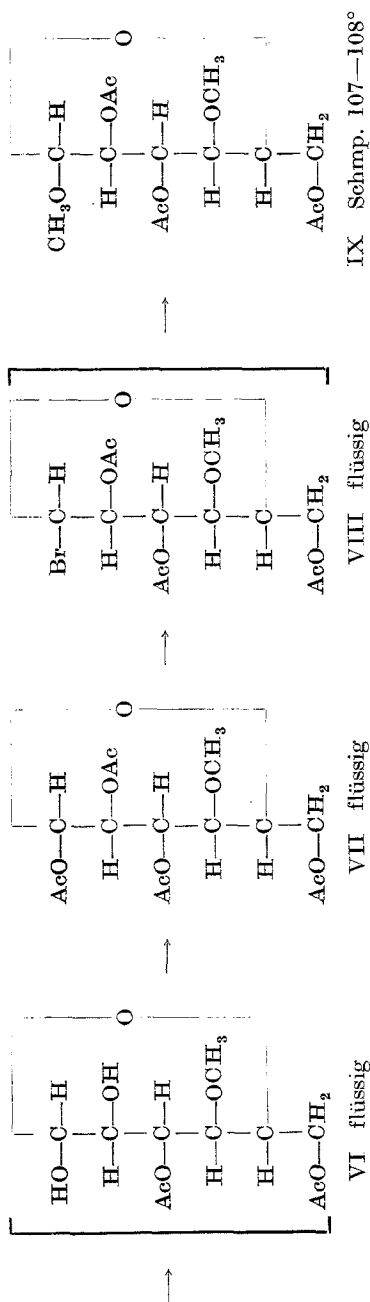
⁷ L. c. S. 436.

⁸ J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1447, 1724 (1941).

⁹ J. Amer. Chem. Soc. **64**, 1289 (1942).

¹⁰ *E. Fischer* und *G. O. Curme jr.*, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 2047 (1914).

¹¹ *M. Bergmann* und *H. Schotte*, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 440 (1921).



tiefer Temperatur glatt, wobei man auch hier eine gut kristallisierende, farblose Substanz erhält, die im Hochvakuum ohne Zersetzung destillierbar ist.

Die Epimerisierung von (V) mit Perbenzoesäure lieferte die ölige 4-Methyl-3,6-diacetyl-D-glucose (VI), welche nach dem Acetylieren zur 4-Methyl-1,2,3,6-tetraacetyl-D-glucose (VII) einen farblosen Sirup ergab. Durch Bromwasserstoff in Eisessig läßt sie sich in die 4-Methyl-aceto-bromglucose (VIII) überführen, die einer Glucosidierung nach *B. Helferich* und *K. F. Wedemeyer*¹² unterworfen, das farblose kristalline 4-Methyl-2,3,6-triacetyl- β -D-methylglucosid vom Schmp. 107 bis 108° lieferte.

Der Schmp., die Analysendaten sowie der Drehwert sind die gleichen wie die in der Literatur für das 4-Methyl-2,3,6-triacetyl- β -D-methylglucosid (IX) angegebenen.

Das auf mehreren verschiedenen Wegen, von denen der hier durchgeführte eine Methylierung an anderer Stelle ausschließt, übereinstimmend gefundene Glucosid (IX) ist also zweifellos ein Derivat der 4-Methylglucose.

Experimenteller Teil

2,3-Isopropyliden-D-mannosan(1,5) β (1,6) (I)

2,3-Isopropyliden-D-mannosan(1,5) β (1,6) (I) wurde im wesentlichen nach *A. E. Knauf*, *Raymond M. Hann* und *C. S. Hudson*⁸ hergestellt. Als Ausgangsmaterial verwendeten wir das Abfall-

¹² Ann. Chem. 563, 139 (1949).

bohrmehl von den Früchten des vegetabilischen Elfenbeines (*Phytelephas macrocarpa*)¹³.

Die Ausbeute an Mannosan kann dadurch etwas verbessert werden, daß mit einem, der Kolbenwand angepaßten, durch den Gummistopfen der Vakuumapparat dicht eingeführten Metallrührer die Kolbenwand zeitweise abgestreift wird, wodurch gleichmäßigere Erhitzung und geringere lokale Verkohlung erreicht werden.

Nach der Acetonisierung wurde das Rohprodukt durch eine Glasfritte (G_1) abgesaugt und gut abgepreßt; dann wird es ohne zu saugen mit wenig Aceton an der Oberfläche angeteigt und wiederum abgesaugt. Nach 3maliger Wiederholung ist das Rohprodukt farblos. Aus der Waschlüssigkeit kann nach Einengen noch etwas Substanz gewonnen werden. Schmp. des Rohproduktes 158 bis 161°. Das Rohprodukt wurde in fast quantitativer Ausbeute bei 1,5 mm Hg und bei 210° Badtemp. sublimiert und nochmals aus wenig Aceton umkristallisiert. Schmp. 162°¹⁴.

2,3-Isopropyliden-4-methyl-D-mannosan(1,5) β (1,6) (II)

Die Methylierung von I wurde nach *A. E. Knauf* und Mitarb.⁸ durchgeführt. Die Ausbeute ist weitgehend von der Beschaffenheit bzw. Herstellungsart des Silberoxydes abhängig.

300 g Silbernitrat werden in 500 ccm Wasser in der Kälte gelöst und unter ständigem Turbinieren tropfenweise mit 2%iger Natronlauge gefällt. Der braune Niederschlag wird zirka 20mal mit viel Wasser durch Dekantieren alkalifrei gewaschen, dann auf einer Glasfritte (G_2) abgesaugt, mit viel Wasser nachgewaschen, in einer Presse zwischen gehärtetem Filtrierpapier (Nr. 1575) und einigen Lagen Zellstoffpapier weitgehend von Wasser befreit und im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid bis zum konst. Gewicht getrocknet.

25 g 2,3-Isopropyliden-D-mannosan(1,5) β (1,6) wurden am Wasserbade in 25 ccm Aceton und 25 ccm Methyljodid suspendiert, 25 g wasserfreies Calciumsulfat (Drierit) dazugegeben und innerhalb 1 Std. 50 g Silberoxyd in 4 gleichen Portionen eingetragen. Nach 5 Stdn. war die Substanz vollständig gelöst, worauf noch 7 Stdn. gekocht wurde. Dann wurde mit 100 ccm Aceton versetzt, abgekühlt, die klare Lösung durch ein Filter abdekantiert und der Rückstand 4mal mit je 50 ccm Aceton in der Wärme extrahiert. Nach Einengen unter vermindertem Druck erhielt man einen schwach gelben Sirup, der nach kurzer Zeit zu einer kristallinen Masse erstarrte. Diese wurde in wenig absol. Äther gelöst und unter Tiefkühlung (Kohlensäureschnee und Alkohol) umkristallisiert. Ausbeute 21 g (79% d. Th.). Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther unter Tiefkühlung Schmp. 54,5°.

4-Methyl-1,2,3,6-tetraacetyl-D-mannose(1,5) (III)

4-Methyl-D-mannosan(1,5) β (1,6) (IIa): Die Abspaltung des Isopropylidenrestes erfolgte nach *W. T. Haskins*, *Raymond M. Hann* und *C. S. Hudson*⁸. 30 g 2,3-Isopropyliden-4-methyl-D-mannosan(1,5) β (1,6) (II) wurden in 200 ccm 80%iger Essigsäure gelöst und 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt, die Essigsäure unter vermindertem Druck am Wasserbad abdestilliert und der verbleibende farblose Sirup, der nicht kristallin erhalten wurde, zur nächsten Stufe verwendet.

¹³ Der Fabrik „Butonia“ (Wien) danken wir auch an dieser Stelle für die bereitwillige Überlassung des Rohmaterials.

¹⁴ Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert.

4-Methyl-2,3-diacetyl-D-mannosan(1,5) β (1,6) (IIb): Der Sirup (IIa) wurde nach *W. T. Haskins* und Mitarb.⁸ mit 25 g wasserfreiem Natriumacetat und 200 ccm Essigsäureanhydrid versetzt und 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, mit Chloroform extrahiert, mit Natriumbikarbonat neutralisiert, über Natriumsulfat getrocknet und der erhaltene Sirup zur nächsten Stufe weiterverarbeitet. Auch dieses Produkt konnte nicht kristallin erhalten werden.

4-Methyl-1,2,3,6-tetraacetyl-D-mannose(1,5) (III): Der nach IIb gewonnene Sirup wurde nach *W. T. Haskins* und Mitarb.⁸ in 300 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und mit 8 ccm konz. Schwefelsäure, gelöst in 120 ccm Eisessig, bei 0° versetzt, in der Kälte 10 Min. geschüttelt und 4 Stdn. bei Zimmertemp. belassen. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgte wie unter IIb angegeben. Nach dem Abdampfen des Chloroforms unter vermindertem Druck wurde der schwach gelbe Sirup in wenig absol. Äther aufgenommen und unter Tiefkühlung auskristallisiert. Nach 2maligem Umkristallisieren aus wenig Alkohol unter Kühlung schmolzen die farblosen Prismen konstant bei 75°.

Da die Zwischenprodukte IIa und IIb nicht kristallin erhalten werden konnten, wurde mit Erfolg versucht, unter Verzicht auf ihre Isolierung in einem Arbeitsgang vom 2,3-Isopropyliden-4-methyl-D-mannosan(1,5) β (1,6) (II) zur 4-Methyl-1,2,3,6-tetraacetyl-D-mannose(1,5) (III) zu gelangen. Es wird eine gute Ausbeute bei wesentlicher Zeitersparnis erzielt.

30 g von II wurden in 200 ccm 80%iger Essigsäure gelöst und 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren der Essigsäure unter vermindertem Druck wurde der farblose Sirup in 20 ccm Essigsäureanhydrid gelöst, wiederum im Vak. bis zum Sirup eingengt und diese Operation zur vollständigen Entfernung des Wassers noch einmal wiederholt. Dieser Sirup wurde in 200 ccm Essigsäureanhydrid gelöst, 4 ccm konz. Schwefelsäure in 40 ccm Essigsäureanhydrid unter Eiskühlung hinzugefügt und über Nacht bei Zimmertemp. stehengelassen.

Dann wurde ein Gemisch von 4 ccm konz. Schwefelsäure und 120 ccm Eisessig zugesetzt und das Gemisch 4 Stdn. bei Zimmertemp. unter zeitweisem Umschwenken belassen. Hierauf wurden 50 g fein gepulvertes wasserfreies Natriumacetat und 60 ccm Essigsäureanhydrid zugegeben, 10 Min. kräftig geschüttelt, anschließend 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt und nach Abkühlung auf Eis gegossen. Nach 12stdg. Stehen wird 5mal mit je 80 ccm Chloroform ausgeschüttelt, mit Natriumbikarbonat neutralisiert und über Natriumsulfat scharf getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibende schwach gelbe Sirup erstarrte bald und wurde einmal aus Äther und zweimal aus wenig Alkohol unter Kühlung mit Eiskochsalzmischung umkristallisiert. Farblose Kristalle. Schmp. 75°. Ausbeute 37,5 g (74,5% d. Th.).

$C_{15}H_{22}O_{10}$ (362,35). Ber. C 49,72, H 6,12, OCH_3 8,57.

Gef. C 49,54, H 6,11, OCH_3 8,72.

$[\alpha]_D^{22} = + 51,8$ (Chloroform).

4-Methyl-acetobrom-D-mannose(1,5) (IV)

20 g reinste 4-Methyl-1,2,3,6-tetraacetyl-D-mannose(1,5) (III) wurden in 25 ccm Eisessig gelöst und mit 25 ccm bei 0° mit Bromwasserstoffgas gesättigtem Eisessig versetzt und 2 Stdn. bei 20° stehengelassen. Die farblose Lösung wird mit 100 ccm eisgekühltem Chloroform versetzt, kurz ge-

schüttelt und im Scheidetrichter über zirka 200 g Eis gegossen. Die wäbr. Schichte wird nochmals mit 30 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden 2mal mit je 50 ccm Eiswasser gewaschen, über Natriumsulfat gut getrocknet, das Chloroform unter vermindertem Druck abdestilliert und der Sirup in wenig absol. Äther aufgenommen. Bei Tiefkühlung kristallisiert das Bromprodukt aus, wird auf einer Glasfritte G_2 abgesaugt und einmal mit wenig vorgekühltem Äther nachgewaschen. Ausbeute 16,5 g (78% d. Th.). Nach nochmaligem Umkristallisieren aus wenig absol. Äther unter Tiefkühlung schmolzen die Prismen nach kurzer Sinterung bei 66,5° konstant bei 67,5°.

$C_{13}H_{19}O_8Br$ (383,21). Ber. C 40,75, H 5,00, OCH_3 8,10.

Gef. C 40,67, H 5,07, OCH_3 8,42.

Die Substanz ist im reinen Zustand im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid und festem KOH haltbar. Die Kristalle dürfen nur mit Porzellan- oder Glasspateln behandelt werden, da bei Berührung mit Metallen in kurzer Zeit Zersetzung eintritt. Für eine gute Ausbeute ist die Reinheit des verwendeten, mit HBr-gesättigten Eisessigs wichtig, die Lösung muß unbedingt farblos sein.

4-Methyl-3,6-diacetyl-glucal (V)

7,5 g 4-Methyl-acetobrom-D-mannose(1,5) wurden in einer Eprovette mit Schliffverschluß, die sich in einem Dewargefäß bei -20° befand, 10 Min. vorgekühlt, dann mit 50 ccm auf -20° vorgekühlter 50%iger Essigsäure versetzt, 10 g Zinkstaub (p. a., Riedel de Haen) hinzugefügt und 4 Stdn. bei dieser Temperatur auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Die farblose Lösung wird vom Zinkstaub durch eine Glasfritte (G_3) abfiltriert und der Zinkstaub 3mal mit je 10 ccm vorgekühlter 50%iger Essigsäure nachgewaschen, wobei das Zink auf der Fritte stets mit Flüssigkeit bedeckt bleiben muß (Selbstentzündung!).

Das Filtrat wird viermal mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt, das Chloroform mit Natriumkarbonatlösung, gesättigt mit CO_2 , neutralisiert, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abdestilliert. Der farblose Sirup wird zur vollständigen Entfernung des Chloroforms in 20 ccm absol. Äther gelöst und der Äther im Vak. abdestilliert (Calciumchloridrohr auf der Kapillare). Schon während des Einengens fällt das Glucal kristallin aus. Die Substanz wurde einmal aus absol. Äther und zweimal aus Alkohol unter Tiefkühlung umkristallisiert. Ausbeute 4 g (83,5% d. Th.), Schmp. 40,5°.

$C_{11}H_{16}O_6$ (244,25). Ber. C 54,09, H 6,61, OCH_3 12,70.

Gef. C 53,92, H 6,68, OCH_3 13,13.

Die Substanz zersetzt sich an der Luft und noch schneller beim Trocknen im Vakuumexsikkator unter Abspaltung von Essigsäure.

Epimerisierung des 4-Methyl-3,6-diacetylglucals (V), 4-Methyl-3,6-diacetylglucose (VI), 4-Methyl-tetraacetylglucose (VII) und 4-Methyl-acetobromglucose (VIII)

3,8 g 4-Methyl-3,6-diacetylglucal wurden bei Zimmertemp. in 5 ccm Äthylacetat gelöst und mit 2,38 g Perbenzoesäure (10%iger Überschuß), gelöst in 35 ccm Chloroform, versetzt, wobei schwache Erwärmung auftritt und die Lösung sich allmählich gelb färbt. Nach 20 Stdn. bei Zimmertemp.

zeigt die Titration, daß etwas mehr als die berechnete Menge an Perbenzoesäure verbraucht wurde. Nach Zugabe von 10 ccm Wasser und kräftigem Schütteln wurde die Mischung unter vermindertem Druck bis zum Sirup eingeeengt, in Chloroform gelöst und zur Entfernung der Benzoe- und Perbenzoesäure mit Natriumbikarbonatlösung gut gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Chloroforms unter vermindertem Druck wurde der Sirup in der Kälte mit einer Mischung von 5 ccm Essigsäureanhydrid und 5 ccm Pyridin acetyliert. Man gießt auf Eis, nimmt das ausgeschiedene Öl in Äther auf, wäscht mit 1%iger Schwefelsäure nach, neutralisiert mit Natriumbikarbonat und trocknet die äther. Lösung gut über Calciumchlorid. Die entstandene 4-Methyl-1,2,3,6-tetraacetylglucose(1,5), ein schwach gelber Sirup, wurde in 5 ccm Eisessig gelöst, mit 7 ccm bei 0° mit HBr-gesättigtem Eisessig versetzt und 2 Stdn. bei 20° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde wie bei IV angegeben aufgearbeitet. Es wurde ein schwach gelber Sirup erhalten.

4-Methyl-2,3,6-triacetyl- β -D-methylglucosid (IX)

Glucosidierung der 4-Methyl-acetobromglucose: Die Glucosidierung wurde nach *B. Helferich* und *K. F. Wedemeyer*¹² durchgeführt. 2,5 g Sirup der 4-Methyl-acetobromglucose wurden in 10 ccm reinstem Methanol gelöst und mit einer Lösung von 0,813 g Hg(CN)₂ und 1,16 g HgBr₂ in 15 ccm Methanol versetzt, 40 Min. bei Zimmertemp. stehengelassen und auf Eis gegossen. Man extrahiert 3mal mit 30 ccm Chloroform, wäscht mit wenig Wasser und trocknet über Calciumchlorid. Nach Abdestillieren des Chloroforms wurde der farblose Sirup in Methanol gelöst und tiefgekühlt. Es fielen farblose Nadeln aus, die nach nochmaligem Umkristallisieren (unter Tiefkühlung) bei 107 bis 108° schmolzen. Ausbeute 0,46 g (8,8% d. Th. bezogen auf Glucal).

C₁₄H₂₂O₉ (334,32). Ber. C 50,29, H 6,63, OCH₃ 18,57.
Gef. C 50,24, H 6,64, OCH₃ 18,51.

$[\alpha]_D^{20} = -33,2$ (Chloroform).

Bei den präparativen Arbeiten haben uns die Herren *P. Geymayer*, *K. Horvatek*, *H. Moser* und *W. Oberbichler* in geschickter Weise unterstützt.

Die Arbeit wurde zum Teil mit Mitteln durchgeführt, die über Veranlassung des „Verbandes Selbständiger Wirtschaftstreibender“, Graz, zur Verfügung gestellt wurden, wofür auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.