

Über 4-Methyl-glucose und eine Synthese der 4-Methyl-glucuronsäure

Von

A. Wacek, W. Limontschew, F. Leitinger, F. Hilbert und W. Oberbichler

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

(Eingegangen am 25. Juni 1959)

Aus dem 4-Methyl-3,6-diacetylglucal wurde nach *B. Helferich* und Mitarb. durch Anlagerung von Phenanthrenchinon die Epimerisierung zum Derivat der 4-Methyl-glucose durchgeführt, um eine Entstehung von Epimeren mit Sicherheit auszuschließen. — Ferner wird die katalytische Luftoxydation des 4-Methyl- β -benzylglucosids zur entsprechenden Uronsäure beschrieben, aus der durch hydrierende Abspaltung die freie 4-Methyl-glucuronsäure gewonnen wurde.

Die 4-Methyl-glucose ist als einzige der bekannten Monomethyl-glucosen nur in sirupöser Form erhalten worden¹, während alle anderen gut kristallisieren. Der Verdacht, daß geringe Beimengungen isomerer Monomethyl-glucosen, die auf Grund der bisherigen Synthesen möglich gewesen wären und schwer trennbar sind, den bekannten Derivaten der 4-Methyl-glucose beigeisellt sind, konnte durch eine weitere Synthese² entkräftet werden, bei der eine Methylierung an anderer Stelle als am Kohlenstoffatom 4 ausgeschlossen war. Ein auf diesem Weg hergestelltes 4-Methyl-2,3,6-triacetyl- β -D-methylglucosid stimmte in allen Eigenschaften mit dem von *P. A. Levene* und *A. L. Raymond*³ und von *J. Munro* und *E. G. V. Percival*⁴ beschriebenen Produkt überein, so daß auch die

¹ a) *E. J. Bourne* und *S. Peat*, Adv. Carbohydrate Chem. **5**, 145 (1950); b) *D. I. McGilvray*, J. Chem. Soc. [London] **1952**, 3648; c) *J. Kenner* und *G. N. Richards*, J. Chem. Soc. [London] **1955**, 1810; d) *H. O. Bouweng*, *B. Lindberg* und *O. Theander*, Acta Chem. Scand. **11**, 1788 (1957).

² *A. Wacek*, *W. Limontschew* und *F. Leitinger*, Mh. Chem. **88**, 948 (1957).

³ *P. A. Levene* und *A. L. Raymond*, J. Biol. Chem. **97**, 763 (1932).

⁴ *J. Munro* und *E. G. V. Percival*, J. Chem. Soc. [London] **1935**, 873.

Methylierung an Stelle 4 gesichert war. Die Synthese ging vom 4-Methyl-D-mannosan-(1,5)- β -(1,6) aus und erforderte eine Epimerisierung über das entsprechende Glucal, die mit Perbenzoesäure durchgeführt worden war.

Nach den Erfahrungen von *P. A. Levene* und *A. L. Raymond*⁵ und *P. A. Levene* und *R. S. Tipson*⁶, erhält man bei dieser Arbeitsweise, wenn man von einem in Stelle 3 veresterten Glucal ausgeht, ausschließlich ein Derivat der Glucose. Um aber mit voller Sicherheit auch eine spurenweise Entstehung des epimeren Zuckers (Mannose) auszuschließen, führten wir die Umwandlung des 4-Methyl-3,6-diacetylglucals in das entsprechende Glucosederivat auch noch nach der von *B. Helferich* und Mitarbeitern^{7, 8} eingeführten Arbeitsweise über das Phenanthrenchinonaddukt durch. Nach Ozonisierung des kristallisierten Adduktes und Verseifung des entstandenen sirupösen Diphensäureesters entstand die 4-Methyl-glucose als farbloser Sirup. Die Substanz erwies sich papierchromatographisch als vollkommen einheitlich.

Da auf dem geschilderten Weg kein Zweifel über die Stellung der Methylgruppe bestehen kann, noch auch eine Beimengung des Epimeren möglich ist, ist erwiesen, daß tatsächlich auch in reiner Form die 4-Methyl-glucose als einzige pyranoide Monomethyl-glucose nicht kristallin ist.

Für die beabsichtigte Synthese der 4-Methyl-glucuronsäure wurden aber größere Mengen 4-Methyl-glucose benötigt. Die bisher beste Darstellungsweise von Uronsäuren, die katalytische Luftoxydation nach *C. L. Mehlretter*⁹ hat den Schutz der glucosidischen Gruppe zur Bedingung, was weitere präparative Stufen erfordert, auch überschreiten die Ausbeuten bei der Oxydation nicht 55%. Wir wählten daher zur Herstellung von 4-Methyl-glucose bzw. ihrer Glucoside den schon von *E. Pacsu* und *R. Schinle*^{10, 11} eingeschlagenen Weg, den wir in einigen Punkten modifizierten. Die Kontrolle der vollständigen Abtrennung Isomerer war durch das oben geschilderte reinste Produkt gegeben, dessen Synthese aber zu umständlich und zeitraubend war.

E. Pacsu geht vom Glucose-dibenzylmercaptal aus, das mit Aceton ein Gemisch der 5,6-Mono-isopropylidenverbindung und der 2,3,5,6-Diisopropylidenverbindung ergibt. Bei der Methylierung entsteht daher neben der gewünschten 4-Methylverbindung auch, allerdings in wesentlich geringerer Menge, die 2-Methylverbindung. Nach Abspaltung der Isopropylidengruppen ließen sich die beiden Verbindungen nach einem im

⁵ *P. A. Levene* und *A. L. Raymond*, J. Biol. Chem. **88**, 513 (1930).

⁶ *P. A. Levene* und *R. S. Tipson*, J. Biol. Chem. **93**, 631 (1931).

⁷ *B. Helferich* und *E. v. Gross*, Chem. Ber. **85**, 531 (1952).

⁸ *B. Helferich*, *E. N. Mülcsáhy* und *H. Ziegler*, Chem. Ber. **87**, 233 (1954).

⁹ *C. L. Mehlretter*, *B. H. Alexander*, *R. L. Mellies* und *C. E. Rist*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2424 (1951).

¹⁰ *E. Pacsu*, Chem. Ber. **57**, 849 (1924); **58**, 1455 (1925).

¹¹ *R. Schinle*, Chem. Ber. **64**, 315 (1932).

experimentellen Teil näher beschriebenen Gang vollkommen trennen und das kristallisierte Mercaptal der 4-Methyl-glucose reinst gewinnen.

Versuche, dieses direkt zur Uronsäure zu oxydieren, schlugen fehl. Da die Oxydation des Dibenzylmercaptals der unsubstituierten Glucose ebenso mißlang, ist wohl, wie zu erwarten war, die Mercaptogruppe die Ursache. Wir spalteten daher mit Quecksilber(II)-acetat die Mercaptogruppe ab, acetylierten die freie 4-Methyl-glucose, führten sie in das Acetobromderivat und nach *B. Helferich* und *K. F. Wedemeyer*¹² in das kristallisierende β -Benzyl-glucosid über. Das Benzyl-derivat wählten wir deshalb, weil bei der später beabsichtigten Abspaltung der glucosidischen Gruppe zur Erlangung der freien 4-Methyl-glucuronsäure die Gefahr einer Decarboxylierung^{13, 14} bestand, falls die Spaltung mit verdünnter Säure vorgenommen werden muß. Die Benzylgruppe ist aber durch katalytische Hydrierung leicht zu entfernen.

Das Triacetat des 4-Methyl-benzylglucosids wurde nach *H. Zinner* und Mitarbeitern¹⁵ entacetyliert und ergab das ebenfalls kristalline 4-Methyl- β -D-benzylglucosid.

Dieses wurde nach *C. L. Mehlretter*⁹ mit Pt-Kohle unter Luftzufuhr oxydiert. Man bekommt in einer Ausbeute von ungefähr 50% das β -Benzylglucosid der 4-Methyl-glucuronsäure. Durch katalytische Hydrierung mit Pd-Kohle wird die Benzylgruppe abgespalten und nahezu quantitativ die freie 4-Methyl-glucuronsäure als farbloser Sirup erhalten.

Experimenteller Teil

Phenanthrenhydrochinon-4-methyl-3,6-diacetyl- β -D-glucosid-anhydrid

4-Methyl-3,6-diacetylglucal: Zur Darstellung des von uns bereits beschriebenen 4-Methyl-3,6-diacetylglucals² gingen wir von der 4-Methyl-1,2,3,6-tetraacetyl-D-mannose (1,5)² aus, die wir jetzt aber nach einer von *B. Iselin* und *T. Reichstein*¹⁶ für das Rhamnol ausgearbeiteten Methode in einfacherer Weise und mit besserer Ausbeute in das 4-Methyl-diacetylglucal überführten.

10 g 1,2,3,6-Tetraacetyl-4-methyl-D-mannose-(1,5) wurden in 2,5 ccm Eisessig und 2,5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst, bei 0° C mit einer ebenfalls eisgekühlten 30proz. HBr-Eisessiglösung versetzt und nach 2stdg. Stehen bei Zimmertemp. in folgendes Reaktionsgemisch eingetragen: In eine auf — 10° gekühlte Lösung von 25 g Natriumacetat-trihydrat in 60 ccm 50proz. Essigsäure wurden unter ständigem Rühren 18 g Zinkstaub und danach eine Lösung von 1,8 g CuSO₄ · 5 H₂O in 5,5 ccm Wasser gegeben. Nach vollständiger Reduktion der Kupferionen begann man die klare Lösung der 4-Methyl-acetobrommannose langsam einzutropfen, wobei die Reaktionstemp. — 10° C nicht überschreiten darf. Nach ca. 20 Min. war die Zugabe beendet und nach

¹² *B. Helferich* und *K.-F. Wedemeyer*, Liebigs Ann. **563**, 139 (1949).

¹³ *F. Ehrlich* und *R. Guttman*, Chem. Ber. **66**, 220 (1933).

¹⁴ *E. Hardegger* und *D. Spitz*, Helv. Chim. Acta **32**, 2165 (1949).

¹⁵ *H. Zinner*, *H. Nimz* und *H. Venner*, Chem. Ber. **91**, 638 (1958).

¹⁶ *B. Iselin* und *T. Reichstein*, Helv. Chim. Acta **27**, 1146 (1944).

weiteren 3stg. starkem Rühren bei -10°C wurde aufgearbeitet, Das feinverteilte Zn wurde rasch abgesaugt und mit vorgekühlter 50proz. Essigsäure nachgewaschen, wobei das Filtrat in einer Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt wurde. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Chloroform wurde der Extrakt sorgfältig mit NaHCO_3 neutralisiert und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 i. Vak. eingengt. Der verbleibende farblose Sirup wurde aus Äther unter Tiefkühlung umkristallisiert. Ausb. 4,2 bis 5 g (60—70% d. Th.).

Phenanthrenchinonaddukt: 3,2 g 4-Methyl-3,6-diacetylglucal wurden mit 2,74 g fein pulverisiertem Phenanthrenchinon in 250 ccm absol. Benzol suspendiert und bei Zimmertemp. bis zur vollständigen Lösung des Chinons unter starkem Rühren mit einer wassergekühlten UV-Lampe (Hanau PL 313) belichtet. Zur Vervollständigung der Umsetzung wurde die Belichtung noch einige Zeit fortgesetzt, die klare, orangegefärbte Benzollösung, die deutlich nach Essigsäure roch, unter vermindertem Druck eingengt. Als Rückstand verblieb ein rotbrauner, nicht kristallisierbarer Sirup, der durch Verseifung nach *G. Zemplén* mit Natriummethylat das gut kristallisierbare Phenanthrenhydrochinon-4-methyl- β -D-glucosidanhidrid ergab. Aus Essigester erhält man weiße Nadeln. Ausb. 1,2 g (25% d. Th.), Schmp. 243—244°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (368,39). Ber. C 68,46, H 5,47, OCH_3 8,43.
Gef. C 68,41, H 5,37, OCH_3 8,41.

Durch anschließende Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin erhält man in fast quantitativer Ausbeute das gut kristallisierbare Phenanthrenhydrochinon-4-methyl-3,6-diacetyl- β -D-glucosidanhidrid. Schmp. 146 bis 147° C.

$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_8$ (452,47). Ber. C 66,35, H 5,35, OCH_3 6,86.
Gef. C 66,24, H 5,41, OCH_3 6,70.

Verschiedene Versuche, das acetylierte Addukt direkt nach der Belichtung aus der Benzollösung kristallin zu isolieren, waren erfolglos; es muß zur Reinigung der Umweg über das verseifte Produkt eingeschlagen werden.

4-Methylglucose

1,1 g Phenanthrenhydrochinon-4-methyl-3,6-diacetylglucosidanhidrid wurden in einem Gemisch von 12 ccm Essigester, 5 ccm Methanol und 0,5 ccm Wasser gelöst und unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung, ungeachtet der wieder teilweise ausflockenden Substanz, bis zur vollständigen Lösung mit Ozon (Luft mit 2,5% Ozongehalt, ca. 12 l/h) oxydiert. Nach Entfernung der Kältemischung wurde durch die klare Lösung noch einige Minuten bei 0°C Ozon durchgeleitet. Die sich allmählich gelb färbende Lösung wurde unter vermindertem Druck zum Sirup eingedampft. Nach sorgfältigem Trocknen über P_2O_5 im Vakuumexsikkator erhielt man durch Verseifung nach *Zemplén* aus der wässrigen Phase nach Kochen mit Tierkohle einen farblosen Sirup. Ausb. 0,36 g (75% d. Th.). Die papierchromatographische Untersuchung (Lösungsmittel: n-Butanol/Äthanol/Wasser = 5:1:4, Entwickler: Aniliphthalat) ließ keine Verunreinigung durch einen isomeren Zucker erkennen und erwies sich mit der 4-Methylglucose nach *R. Schinle*¹¹ als identisch.

Das aus dem Sirup hergestellte Osazon schmolz bei 157° ; der Mischschmelzpunkt mit dem Osazon der 4-Methylglucose nach *R. Schinle* zeigte keine Depression.

Herstellung der 2- und 4-Methyl-glucosidibenzylmercaptale

Das Gemisch der beiden Mercaptale wurde nach den Angaben von *E. Pascu*¹⁰ bzw. *R. Schinle*¹¹ hergestellt. Nach Abspaltung der Isopropylidengruppen

und Abtrennung der Hauptmenge des 2-Methylisomeren wurde die alkohol. Lösung mit Wasser versetzt und dadurch der Rest des Gemisches ausgefällt. Dieser wurde gut getrocknet und aus Benzol (etwas Tierkohle) umkristallisiert. Nach dreimaliger Wiederholung erhielten wir mit geringsten Verlusten vollkommen reines 4-Methyl-glucosedibenzylmercaptal (Schmp. 96,5°).

Umwandlung des Mercaptals in die freie 4-Methyl-glucose (I): 20 g 4-Methyl-glucosedibenzylmercaptal wurden mit 54 g Hg(II)-Acetat trocken gut gemischt und mit 250 ccm Wasser versetzt. Nach vorerst klarer Lösung trat nach kurzer Zeit Trübung auf und das Hg-Mercaptid fiel aus. Es wurde weitere 24 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt und dann der Niederschlag abfiltriert und gewaschen. In der Lösung wurde das überschüssige Hg(II)-Acetat mit H₂S gefällt, abfiltriert und die klare Lösung kurz mit Tierkohle geschüttelt. Hierauf wurde im Vak. bei 40° eingengt. Der sirupöse Rückstand wurde mit 100 ccm Alkohol versetzt und dieser wieder im Vak. bis zum konstanten Gewicht abdestilliert. Nach dreimaliger Wiederholung waren die letzten Reste Essigsäure entfernt. Die Umsetzung mit Quecksilberacetat hat gegenüber dem Chlorid den Vorteil, daß die Essigsäure ohne vorherige Neutralisierung rasch und schonend entfernt werden kann; sie geht quantitativ über und die verbleibende 4-Methylglucose ist vollkommen farblos. Ausb. 11 g.

4-Methyl-β-D-benzylglucosid (IV): a) 10,1 g 4-Methyl-glucose wurden in 60 ccm Pyridin-Essigsäureanhydrid (1:1) acetyliert. Nach 12stdg. Stehen wurde im Vak. abdestilliert, noch dreimal zur Entfernung des Pyridins je 30 ccm Eisessig zugefügt und bis zur Gewichtskonstanz im Vak. bei 60° abgetrieben. Schwachgelblicher Sirup, 18 g (II a).

b) Dieser Sirup wurde in 15 ccm Eisessig gelöst und mit 30 ccm Eisessig, bei 0° mit HBr gesättigt, versetzt. Nach 2stdg. Stehen bei Zimmertemp. wurde mit 200 ccm Chloroform versetzt und in einem Scheidetrichter auf Eis gegossen. Die wäßrige Schicht wurde mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformlösungen mehrmals mit Wasser und schließlich einmal mit verd. NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt (CaCl₂-Rohr auf der Kapillare). Der Rückstand (17,5 g) war ein gelblicher Sirup (II b).

c) 17,5 g von II b wurden in der Kälte mit 120 ccm Benzylalkohol versetzt und mit 2,5 g Zinkoxyd 48 Stdn. geschüttelt. Das Gemisch wurde über Tierkohle filtriert und der Benzylalkohol quantitativ mit Wasserdampf abgetrieben. Beim Erkalten erstarrte das 4-Methyl-2,3,6-triacetyl-β-D-benzylglucosid (III) kristallin. Ausb. 15,5 g. Aus Alkohol farblose Kristalle. Schmp. 97°. $[\alpha]_D^{18} = -54,7$ (c = 1 in Alkohol).

C₂₀H₂₆O₉ (410,43). Ber. C 58,53, H 6,39, OCH₃ 7,56.
Gef. C 58,59, H 6,44, OCH₃ 7,59.

d) Die Abspaltung der Acetylgruppen aus dem Triacetat erfolgte nach H. Zimmer und Mitarb.¹⁵ mit n/50-Bariummethylatlösung. Aus 10 g Triacetat wurden 7,1 g rohes Glucosid erhalten (100% d. Th.). Aus Essigesteig farblose Nadeln, Schmp. 124°. $[\alpha]_D^{18} = -43,5$ (c = 1 in Wasser).

C₁₄H₂₀O₆ (284,31). Ber. C 59,14, H 7,09, OCH₃ 10,91.
Gef. C 59,08, H 7,18, OCH₃ 10,91.

Oxydation des Glucosids zum β-D-Benzylglucosid der 4-Methyl-glucuronsäure (V a): Die Oxydation wurde nach C. L. Mehlretter⁹ durchgeführt. 5 g 4-Methyl-β-D-benzylglucosid wurden in 100 ccm Wasser gelöst, 3 g Pt-Kohle-Kata-

lysator und 0,5 g NaHCO_3 zugefügt und am Wasserbad bei 60° unter starkem Rühren ein lebhafter Luftstrom durchgeleitet. Durch ständiges Zugeben von Bicarbonat — beginnend nach einigen Stdn. — muß der pH-Wert ständig auf 7 bis 8 gehalten werden. Nach Verbrauch der theoretischen Bicarbonatmenge wurde der Versuch abgebrochen und abfiltriert. Nach Zugabe einer kleinen Menge Bicarbonat wurde die wäßrige Lösung mit Essigester im Extraktor von noch vorhandenem Ausgangsmaterial befreit (wiedergewonnen 1 g), mit verd. H_2SO_4 angesäuert und wiederum mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt. Nach Trocknung mit Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein schwachgelber Sirup, der in Äther gelöst und mit Tierkohle in der Kälte entfärbt wurde. Ausb. 2,6 g. Die Substanz ist stark hygroskopisch.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_7$ (298,29). Ber. C 56,37, H 6,08, OCH_3 10,40.
Gef. C 56,44, H 6,62, OCH_3 10,51.

Zur Identifizierung wurden 0,5 g dieses Sirups mit 30 ccm 2proz. methanol. HCl 48 Stdn. bei 0° verestert. Die Salzsäure wurde mit Ag_2CO_3 neutralisiert und der Methylalkohol i. Vak. abdestilliert. Der verbleibende Sirup Vb wurde in 30 ccm bei 20° mit NH_3 gesättigtem Methanol gelöst und 12 Stdn. bei Zimmertemp. belassen. Nach Abdestillieren des Methanols verblieben 0,45 g einer schwach gelblichen, festen Substanz, die, zweimal aus Dioxan umkristallisiert, das farblose 4-Methyl- β -D-benzyl-glucuronsäureamid (Vc) vom Schmp. 216 ergab. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -65,8$ ($c = 1$ in Alkohol).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$ (297,31). Ber. C 56,56, H 6,44, N 4,71, OCH_3 10,44.
Gef. C 56,52, H 6,52, N 4,75, OCH_3 10,48.

4-Methyl-glucuronsäure (VI): Aus 1 g 4-Methyl- β -D-benzylglucuronosid wurde die Benzylgruppe hydrierend unter Verwendung von Pd-Kohle in wäßr. Lösung abgespalten. Das Wasser wurde i. Vak., zum Schluß unter zweimaliger Zugabe von Methylalkohol, abdestilliert. Der Rückstand wurde in Methylalkohol aufgenommen und mit Tierkohle geschüttelt. Nach Entfernung des Methanols hinterblieb die 4-Methyl-glucuronsäure als äußerst hygroskopische, in vollkommen trockenem Zustand farblose, glasige Substanz.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_7$ (208,17). Ber. C 40,39, H 5,81, OCH_3 14,91.
Gef. C 40,55, H 6,09, OCH_3 14,85.

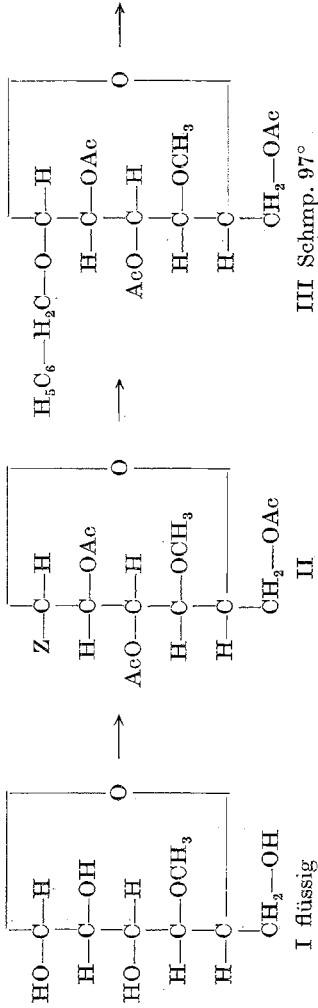
Zur Identifizierung wurde über das Methylglucosid des Methylesters VIIa in das schon bekannte Säureamid¹⁷ des α -Methylglucosids der 4-Methyl-glucuronsäure übergeführt: 0,5 g 4-Methylglucuronsäure wurden in 40 ccm 3proz. methanol. HCl 8 Stdn. am Wasserbad gekocht und nach weiteren 12 Stdn. bei Zimmertemp. mit Ag_2CO_3 neutralisiert. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie bei dem früher beschriebenen Amid. Ausb. 0,45 g, Schmp. $203\text{--}216^\circ$. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äthylalkohol erhielten wir das schwer lösliche Amid (VIIb) des 4-Methyl- α -D-methyl-glucuronosids in dicken Platten vom Schmp. 236° ¹⁷. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +149,6$ ($c = 1$ in Wasser).

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_6\text{N}$ (221,21). Ber. C 43,43, H 6,84, OCH_3 28,06, N 6,33.
Gef. C 43,36, H 6,92, OCH_3 27,85, N 6,27.

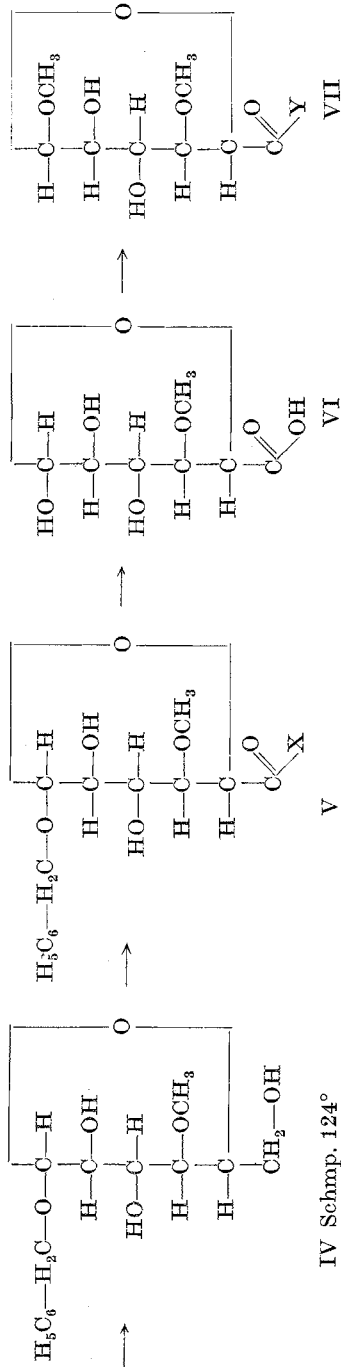
Die Arbeit wurde zum Teil mit Mitteln durchgeführt, die über Veranlassung des „Verbandes Selbständiger Wirtschaftstreibender“, Graz, zur Verfügung gestellt wurden, wofür auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

¹⁷ a) *F. Smith*, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 2646; b) *J. K. N. Jones* und *L. E. Wise*, J. Chem. Soc. [London] **1952**, 2750.

Formelübersicht



II
 a: Z = AcO, flüssig
 b: Z = Br, flüssig



a: Y = -OCH₃, flüssig
 b: Y = -NH₂, Schmp. 236°

a: X = -OH, flüssig
 b: X = -OCH₃, flüssig
 c: X = -NH₂, Schmp. 216°

IV Schmp. 124°