

Über 4-Methyl-glucuronsäure

Von

A. Wacek, F. Leitinger und P. Hochbahn

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

(Eingegangen am 25. Juni 1959)

Ausgehend von α -Methyl- bzw. β -Benzyl-2,3-dibenzylglucosiden werden zwei verhältnismäßig einfache Wege zur Herstellung der entsprechenden 4-Methyluronsäure und etlicher ihrer Derivate beschrieben. Dadurch war es möglich, über ausschließlich gut kristallisierende und billig herstellbare Zwischenstufen zu einer sehr reinen 4-Methyl-glucuronsäure zu gelangen. — Auch zur Gewinnung einer vollkommen reinen 4-Methylglucose war derselbe Weg brauchbar.

Obwohl der in der vorstehenden Mitteilung¹ angegebene Weg zur Herstellung der 4-Methylglucuronsäure auch größere Mengen herzustellen erlaubt, erfordert er doch eine ziemliche Anzahl von Zwischenstufen, von denen etliche nicht kristallisierbar und destillierbar sind. Wir versuchten daher, noch auf zwei anderen Wegen Synthesen für diese Verbindung aufzufinden, die auch noch den Vorteil versprachen, gleich zu Glucosiden der Uronsäure zu gelangen, ohne daß der Umweg über das Dibenzylmercaptopal eingeschlagen werden muß.

Aus 2,3-Dibenzyl- α -D-methylglucosid (I)² wurde durch Oxydation nach C. L. Mehlretter³ bzw. K. Heyns und H. Paulsen⁴ die entsprechende Uronsäure (II) hergestellt. Diese wurde in den gut kristallisierenden Methyl-ester (III) übergeführt und dieser dann in der einzigen freien Hydro-

¹ A. Wacek, W. Limontschew, F. Leitinger, F. Hilbert und W. Oberbichler, Mh. Chem. **90**, 555 (1959).

² K. Freudenberg und E. Plankenhorn, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 624 (1940).

³ C. L. Mehlretter, B. H. Alexander, R. L. Mellies und C. E. Rist, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 2424 (1951).

⁴ K. Heyns und H. Paulsen, Chem. Ber. **88**, 188 (1955).

xylgruppe in Stelle 4 methyliert. Der flüssige methylierte Ester (IV) konnte in guter Ausbeute in das kristallisierte Säureamid umgewandelt werden.

Durch Hydrierung des destillierten Esters (IV) wurden die beiden Benzylgruppen abgespalten und auch dieser Ester (V) in das Amid umgesetzt. Das kristallisierte Produkt stimmte in allen Punkten mit dem schon bekannten aus Naturstoffen isolierten Amid des α -Methylglucosids der 4-Methylglucuronsäure⁵ überein.

Zur Herstellung der freien 4-Methylglucuronsäure wurde vom 2,3-Dibenzyl- β -D-benzylglucosid (VI)⁶ ausgegangen, dieses in Stellung 6 trityliert und dann in Stelle 4 methyliert (XI—XIII). Mit Ausnahme der Tritylprodukte sind alle Zwischenstufen gut kristallisiert. Nach Abspaltung des Tritylrestes erhält man das ebenfalls gut kristallisierende β -Benzylglucosid der 4-Methyl-2,3-dibenzylglucose (XIII). Dieses läßt sich nach C. L. Mehlretter bzw. K. Heyns und H. Paulsen (l. c.) in guter Ausbeute zur Uronsäure oxydieren (XIV).

Eine Verkürzung dieses Weges besteht darin, daß man bereits vor der Methylierung in Stelle 4 oxydiert und analog arbeitet wie bei dem oben beschriebenen α -Methylglucosid (VII—IX). Wahrscheinlich durch die bessere Wasserlöslichkeit des in Stelle 4 nicht substituierten Produktes geht die Oxydation leichter vor sich und man erhält Ausbeuten an 2,3-Dibenzyl- β -D-benzylglucuronosid (VII) bis zu 85%. Nach Veresterung der Säure mit Methylalkohol (VIII) und Verätherung der Hydroxylgruppe in Stelle 4 mit Methyljodid erhält man den Methylester des 2,3-Dibenzyl-4-methyl- β -D-benzylglucuronosids (IX). Bei nachfolgender Verseifung des Esters wird ebenfalls die substituierte Uronsäure (XIV) erhalten.

Werden die Benzylgruppen von (IX) katalytisch abhydriert, erhält man den Methylester der 4-Methylglucuronsäure (X).

Eine weitere wesentliche Vereinfachung und Verbilligung dieser Synthese ist dadurch gegeben, daß man die Methylierung des 2,3-Dibenzyl- β -D-benzylglucuronosids (VII) nicht nach Purdie sondern mit Dimethylsulfat vornimmt, wodurch der Umweg über den Ester erspart wird und man sofort in guter Ausbeute XIV erhält.

Die 4-Methylglucuronsäure selbst wird in quantitativer Ausbeute durch hydrierende Abspaltung der Benzylgruppen von XIV als farbloser Sirup erhalten. Er erstarrt bei intensiver Trocknung zu einer glasigen, außerordentlich hygroskopischen Masse, so daß es schwierig ist, bei der Analyse richtige Werte für den Wasserstoff zu bekommen. Kohlenstoff- und Methoxylbestimmung, sowie die Titration ergeben einwandfreie Re-

⁵ a) E. V. White, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 367 (1948); b) F. Smith, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 2646; c) J. K. N. Jones und L. E. Wise, J. Chem. Soc. [London] **1952**, 2750.

⁶ A. Klemmer, Chem. Ber. **92**, 218 (1959).

sultate und auch papierchromatographisch verhält sich die Substanz einheitlich.

Dieser Weg ist für die Herstellung der freien 4-Methylglucuronsäure der beste, da Isomere ausgeschlossen sind und sämtliche Zwischenstufen in guter Ausbeute und kristallisiert erhalten werden.

Experimenteller Teil

Oxydation und Methylierung der Glucoside der 2,3-Dibenzylglucose (I—X)

Das α -Methylglucosid und seine Derivate (I—V):

2,3-Dibenzyl- α -D-methyl-glucuronosid (II): Das 2,3-Dibenzyl- α -D-methylglucosid (I) wurde nach K. Freudenberg¹ und E. Plankenhorn² hergestellt. Die Oxydation wurde nach C. L. Mehlretter³ bzw. K. Heyns und H. Paulsen⁴ vorgenommen.

7,5 g I wurden in 300 ccm Wasser suspendiert, $\frac{2}{3}$ des Platin-Katalysators (2 g) und $\frac{1}{3}$ der theoretisch erforderlichen Menge an NaHCO₃ hinzugefügt. Die Temperatur darf 50° nicht übersteigen, da sonst die Substanz zu schmelzen beginnt und verklumpt. Nach ungefähr 20 Stdn. wird das letzte Drittel (1 g) des Katalysators hinzugefügt und während der ganzen Dauer der Oxydation bei lebhaftem Rühren ein schwacher Sauerstoffstrom durchgeleitet. Da bei stärkerem Gasstrom zu starkes Schäumen auftritt, ist es nicht ratsam, Luft zu verwenden. Nach Filtration wurde die nichtumgesetzte Substanz durch Extraktion mit Äther entfernt und dann mit verd. H₂SO₄ angesäuert. Die Säure (II) fällt teilweise sirupös aus und wird nach Sättigung der Mutterlauge mit NaCl mit Essigester extrahiert. Nach Aufarbeitung verbleibt ein schwachgelber Sirup (II); Ausb. 7,3 g (93% d. Th.)

Methylester des 2,3-Dibenzyl- α -D-methyl-glucuronosids (III): Die Methylierung von II in Stelle 4 wurde nach vorhergehender Veresterung der Säure mit 1proz. methylalkohol. HCl bei Zimmertemp. vorgenommen. Der Ester III ist aus verd. Alkohol umkristallisierbar, Schmp. 85°. (Ausb. 92% d. Th.); $[\alpha]_D^{18} = +63,5^\circ$ (Äthanol, $c = 1,3$).

C₂₂H₂₆O₇ (402,42). Ber. C 65,66, H 6,51, OCH₃ 15,44.
Gef. C 65,41, H 6,48, OCH₃ 15,41.

Methylester des 2,3-Dibenzyl-4-methyl- α -D-methylglucuronosids (IV): Der Ester (3 g) wurde nach Purdie zweimal methyliert und ergab einen gelblichen Sirup (3 g = 82% d. Th.), der im Vak. (0,03 Torr, 170—180° Luftbad, Kugelrohr) destillierbar war und unzersetzt und farblos übergang (IV). $[\alpha]_D^{18} = +83^\circ$ (Methanol, $c = 2,1$).

C₂₃H₂₈O₇ (416,45). Ber. C 66,34, H 6,78, OCH₃ 22,36.
Gef. C 66,21, H 6,81, OCH₃ 22,05.

Durch Behandlung mit einer gesättigten Lösung von NH₃ in Methanol in der Kälte erhält man daraus das Säureamid. Nadeln aus verd. Aceton, Schmp. 179°, $[\alpha]_D^{18} = +79^\circ$ (Aceton, $c = 1$).

C₂₂H₂₇O₆N (401,44). Ber. C 65,83, H 6,78, N 3,49, OCH₃ 15,46.
Gef. C 65,90, H 7,18, N 3,74, OCH₃ 15,47.

Methylester des 4-Methyl- α -D-methylglucuronosids (V): Vom Ester IV wurden die Benzylgruppen durch katalytische Hydrierung abgespalten; 0,5 g Palladiumchlorid wurden in 30 ccm Methanol mit Wasserstoff in der Schüttelente reduziert und nach mehrmaligem Dekantieren zum vollkommen salzsäurefreien Katalysator eine Lösung von 3 g IV in 30 ccm Methanol-Essigester-Gemisch zugefügt. Die Wasserstoffaufnahme ist nach $1\frac{1}{2}$ bis 2 Stdn. beendet. Es wurde in quantitativer Ausbeute der Methylester des 4-Methyl- α -D-methylglucuronosids (V) als farbloser Sirup erhalten. Sdp._{0,6} 130—140° (Luftbad, Kugelrohr); $[\alpha]_D^{18} = +145,5^\circ$ (Methanol, $c = 1$).

$C_9H_{16}O_7$ (236,22). Ber. C 45,80, H 6,83, OCH₃ 39,41.
Gef. C 45,95, H 6,94, OCH₃ 39,10.

Daraus wie oben das Amid, Schmp. 235—236° (Zers.). $[\alpha]_D^{17} = +150^\circ$ (Wasser, $c = 1$).

$C_8H_{15}O_6N$ (221,22). Ber. C 43,44, H 6,83, N 6,33, OCH₃ 28,06.
Gef. C 43,51, H 6,92, N 6,42, OCH₃ 27,65.

Der Ester V und dieses Amid stimmen in ihren Eigenschaften mit den aus Naturprodukten gewonnenen und in der Literatur beschriebenen Substanzen überein.

Das β -Benzylglucosid und seine Derivate (VI—X)

2,3-Dibenzyl- β -D-benzylglucuronosid (VII): Das 2,3-Dibenzyl- β -D-benzylglucosid (VI) wurde nach A. Klemer⁶ hergestellt. Die Oxydation und Aufarbeitung erfolgte in der oben beschriebenen Weise, nur konnte hier wegen des höheren Schmelzpunktes des Benzylglucosids bei 70° gearbeitet werden, wodurch die Oxydationszeit auf 18 Stdn. herabgesetzt wurde. Beim Ansäuern der wäßrigen Lösung fällt die Säure sofort kristallin aus. Aus verd. Alkohol Nadeln, Schmp. 96,5—97,5° (VII). $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$ (Äthanol, $c = 1,6$).

$C_{27}H_{28}O_7$ (464,49). Ber. C 69,82, H 6,08. Gef. C 69,62, H 6,10.

Methylester des 2,3-Dibenzyl- β -D-benzylglucuronosids (VIII): Die Veresterung und Methylierung in Stelle 4 wurde wie bei dem Methylglucosid angegeben, vorgenommen. Der Ester VIII läßt sich aus verd. Alkohol umkristallisieren. Farblose Nadeln, Schmp. 77,5°. $[\alpha]_D^{17} = -47^\circ$ (Chloroform, $c = 1,15$).

$C_{28}H_{30}O_7$ (478,52). Ber. C 70,28, H 6,33, OCH₃ 6,48.
Gef. C 70,00, H 6,44, OCH₃ 6,64.

Methylester des 2,3-Dibenzyl-4-methyl- β -D-benzylglucuronosids (IX): Nach Methylierung von VIII nach Purdie erhält man Nadeln (IX). Schmp. 113—113,5°. $[\alpha]_D^{18} = -17,5^\circ$ (Chloroform, $c = 1$).

$C_{29}H_{32}O_7$ (492,57). Ber. C 70,87, H 6,55, OCH₃ 12,61.
Gef. C 71,00, H 6,72, OCH₃ 12,70.

4-Methyl-glucuronsäuremethylester (X): Die Hydrierung von IX führt zum Methylester der 4-Methylglucuronsäure (X). Nadeln aus Essigester. Schmp. 123—124°. $[\alpha]_D^{20} = +41^\circ$ (Wasser, $c = 1$).

$C_8H_{14}O_7$ (222,19). Ber. C 43,25, H 6,35, OCH₃ 27,93.
Gef. C 43,20, H 6,39, OCH₃ 27,97.

2,3-Dibenzyl-4-methyl-β-D-benzylglucuronosid (XIV): Durch Verseifung von IX mit n/10-alkoholischer Kalilauge am Wasserbad (1 Stde.) wird das 2,3-Dibenzyl-4-methyl-β-D-benzylglucuronosid (XIV) erhalten. Aus verd. Alkohol Nadeln, Schmp. 146—147°. $[\alpha]_D^{17} = -22^\circ$, (Chloroform, $c = 1$).

$C_{28}H_{30}O_7$ (478,52). Ber. C 70,28, H 6,33, OCH_3 6,48.

Gef. C 70,40, H 6,46, OCH_3 6,70.

Das gleiche Produkt (XIV) — und das ist von allen beschriebenen Synthesewegen der kürzeste und billigste — wird bei Methylierung von VII mit Dimethylsulfat in acet. Lösung erhalten.

4,5 g (1/100 Mol) 2,3-Dibenzyl-β-D-benzylglucuronosid (VII) wurden in 60 ccm Aceton gelöst und nach Zugabe von 5,6 g (1/10 Mol) pulv. KOH am Rückflußkühler unter Rühren auf 50° erwärmt. Dann wurden portionsweise 6,3 g Dimethylsulfat (1/20 Mol) zugeführt. Nach 5 Stdn. wurde in 300 ccm Wasser gegossen und die klare orangefarbene Lösung mit verd. HCl angesäuert. Die Säure (XIV) fiel sofort kristallin aus und hatte nach zweimaligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol den Schmelzpunkt 146—147°; Ausb. 4 g.

Der zuerst eingeschlagene Weg über die Tritylierung der primären alkohol. Hydroxylgruppe (XI—XIII) führt zum gleichen Produkt (XIV), hat aber den Nachteil, daß die beiden tritylierten Verbindungen (XI und XII) nicht kristallisiert sind.

2,3-Dibenzyl-4-methyl-β-D-benzylglucosid (XIII): 6 g 2,3-Dibenzyl-β-D-benzylglucosid (VI) und 5 g (1,1 Mol) umkristall. Triphenylchlormethan werden in 25 ccm frisch über KOH destill. Pyridin gelöst und 4 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wird soviel Wasser zugesetzt, bis nach Trübung sich die Flüssigkeit in zwei Schichten trennt. Die ölige Schicht wird unter Rühren in Eiswasser gegossen und der dekantierte gelbliche Sirup mehrfach mit solehem gewaschen. Dann wird in Benzol gelöst und mit Na_2SO_4 getrocknet. Der nach Abdestillieren verbleibende Sirup (XI) wurde nach Purdie zweimal methyliert. Von dem erhaltenen rotbraunen Sirup (XII) wurde ohne weitere Reinigung die Tritylgruppe durch etwa 1stdg. Kochen mit 0,7proz. Äthanol. HCl am Wasserbad abgespalten. Durch Zugabe von Wasser nach vorangehender Kühlung, bis zur schwachen Trübung und Animpfen mit Triphenylcarbinol scheidet sich dieses fast quantitativ ab. Das Filtrat wird weiter mit Wasser verdünnt, worauf sich unter Kühlung braune Nadeln abscheiden, die sich durch Kochen mit Tierkohle und nach wiederholtem Umkristallisieren aus verd. Alkohol bzw. Petroläther reinigen ließen (XIII); Schmp. 110—111,5°. $[\alpha]_D^{20} = +2,2^\circ$ (Äthanol, $c = 2,1$).

$C_{28}H_{32}O_6$ (464,53). Ber. C 72,39, H 6,95, OCH_3 6,69.

Gef. C 72,48, H 6,99, OCH_3 6,65.

Die Substanz (XIII) läßt sich unter den gleichen bereits beschriebenen Bedingungen oxydieren. Es ist allerdings infolge ihrer geringen Wasserlöslichkeit eine längere Oxydationszeit erforderlich (ca. 24 Stdn.). Die entstehende Säure (XIV) war mit der aus IX durch Verseifung des Esters gewonnenen Säure identisch.

4-Methyl-glucuronsäure (XV): Durch katalyt. Hydrierung von XIV erhält man die freie 4-Methylglucuronsäure in quantitativer Ausbeute als farblosen, nicht kristallisierbaren Sirup (XV).

$C_7H_{12}O_7$ (208,17). Ber. C 40,39, H 5,81, OCH_3 14,91.

Gef. C 40,17, H 6,44, OCH_3 14,96.

Formelübersicht

(Bz = $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, Tr = Trityl.) In den Formeln I–V bedeutet R α -glucosidisch gebundenes CH_3 , in den Formeln VI–IX bedeutet R β -glucosidisch gebundenes Bz, in Formel X: R = H

