

Kurzmitteilungen

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 471–472 (1987)

Notiz zur Synthese von β -D-Glucuroniden

Note on the Synthesis of β -D-Glucuronides

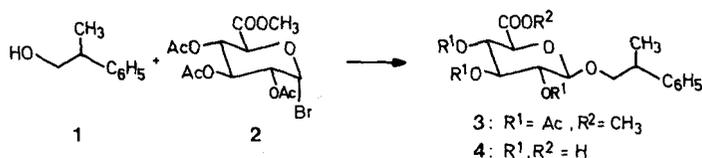
Sabino Goenechea⁺, Gerhard Rücker⁺⁺, Harald Brzezinka⁺ und Michael Langer⁺⁺

⁺ Institut für Rechtsmedizin der Universität, Stiftsplatz 12, 5300 Bonn

⁺⁺ Pharmazeutisches Institut der Universität, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn

Eingegangen am 16. Januar 1987

Cumol wird u. a. zu (2'-Methyl-2'-phenyl-ethyl)- β -D-glucopyranosiduronsäure (**4**) metabolisiert¹⁾. **4** wurde für Untersuchungen der Spaltungsgeschwindigkeit benötigt^{2,3)}, ließ sich aber aufgrund der bisherigen Lit.-Vorschriften nach der *Königs-Knorr*-Reaktion nicht rein darstellen²⁾. Die Kondensation von 2-Phenylpropan-1-ol (**1**) mit *o*-Acetobromglucuronsäuremethylester (**2**) gelang jedoch mit Ausbeuten von ca. 50 % mit dem von *Fetizon* et al.⁴⁾ beschriebenen Reagenz Ag_2CO_3 auf Celite^R in Toluol. Dazu war es notwendig, das entstehende Reaktionswasser azeotrop abzudestillieren. Die Entacetylierung von **3** zum Glucuronid **4** gelang mit 4 N NaOH in Aceton innerhalb von 1 h, wenn der pH-Wert oberhalb 11 gehalten wurde. **4** enthielt auch nach der Reinigung (Kieselgel 60 F 254, Butanol/Essigsäure/Wasser 4:1:5) etwa 10 % Natrium-Ionen (Atomabsorptionsspektroskopie), welche erst nach Fällung von **4** als Bleisalz und Waschen mit 50proz. Ethanol entfernt werden konnten²⁾. Durch Einleiten von H_2S in eine methanolische Aufschlämmung des Bleiglucuronats wurde **4** freigesetzt. Die β -Konfiguration von **4** wird durch die vicinale Kopplungskonstante $J = 8$ Hz des Signals des glycosidischen Protons im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei $\delta = 4.28$ sowie durch die Spaltung durch β -Glucuronidase (Halbwertszeit 16 h)²⁾ belegt.



Experimenteller Teil

UV: Perkin-Elmer 550 SE. – IR: Perkin-Elmer 221. – $^1\text{H-NMR}$: Bruker WH 90, TMS als innerer Standard. – MS: Finnigan/MAT 212. – Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop.

(2'-Methyl-2'-phenyl-ethyl)-2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosiduronsäuremethylester (**3**)

10.0 g (73.5 mmol) **1** in 500 ml siedendem absol. Toluol wurden in einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Destillationsbrücke unter Lichtausschluß über 14 h mit 30 g (75.6 mmol) **2**

(dargestellt nach Lit.⁵⁾) in 750 ml absol. Toluol versetzt. Nach jeweils 15 min wurde ca. 0.5 bis 1 g $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Celite}^{\text{R}4}$ zugegeben. Während der Zugabe wurden ca. 750 ml Toluol abdestilliert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, i. Vak. eingengt, der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen, mit 0.1 N NaOH und Wasser gewaschen und i. Vak. eingedampft. Nach Aufnehmen in Ether kristallisierte bei -18° ein Teil des Produktes aus. Die Mutterlauge wurde eingedampft, in wenig Toluol aufgenommen und an einer Kieselgel-60-Säule (45 cm Länge, 3 cm \varnothing) mit Toluol chromatographiert, bis dc ($\text{CHCl}_3/\text{Aceton}$ 4:1; Anisaldehyd/ H_2SO_4) kein **1** mehr nachweisbar war. Durch Elution mit CHCl_3 , Eindampfen und Aufnehmen in Ether erhielt man weiße Kristalle. Ausb. 16.4 g (50 %), Schmp. $127\text{--}129^\circ$ (Ether), Lit.¹⁾ $123\text{--}124^\circ$; die Substanz stimmt laut IR-, $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektrum mit der in Lit.¹⁾ beschriebenen überein.

(2'-Methyl-2'-phenyl-ethyl)- β -D-glucopyranosiduronsäure (**4**)

0.997 g (2.2 mmol) **3** in 4 ml Aceton wurden bei Raumtemp. mit 2.0 ml 4N NaOH versetzt. Aceton wurde durch Einleiten von N_2 unter Rühren entfernt, die ausgefallenen Kristalle durch Zugabe von Aceton gelöst und das org. Lösungsmittel erneut mit N_2 entfernt. Dieser Vorgang wurde solange wiederholt, bis die wäßrige Phase (pH ca. 13) klar blieb. Dann wurde mit 1.0 ml Eisessig auf pH 5 eingestellt, mit dest. H_2O auf 50 ml verdünnt und mit 1.5 g basischem Bleiacetat versetzt. Nach Zugabe von 25 proz. Ammoniaklösung bis ca. pH 7 und 10 ml EtOH sowie 1stdg. Stehen bei $+4^\circ$ wurde der Niederschlag abzentrifugiert und mit 50proz. EtOH frei von Na^{\oplus} gewaschen. Nach Suspension in 200 ml CH_3OH wurde 6 h lang H_2S eingeleitet, abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 5 ml H_2O aufgenommen, durch ein Milli-pore^R-Filter filtriert und durch Gefrierdrying isoliert. Weiße Kristalle. Ausb.: 0.59 g (86 %). – UV (CH_3OH) λ max (ϵ): 258 (81) nm. – IR (KBr): 3600–2200 (OH, COOH), 3080, 3060, 3020, (Aromat), 2960, 2920, 2870 (CH), 1735 (C=O), 1605, 1585, 1495 (Aromat), 1140–1000 (C–O), 760, 700 (monosub. Aromat) cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, d_6 -DMSO): δ |ppm| = 7.29 (s; 5H, Aromat), 5.77–4.66 (m; 2H); 4.28 (d; J = 8 Hz, 1H, glycosid. H), 2.8–4.0 (m; 9H), 1.23 (d; J = 7 Hz, 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$). – MS (CI– NH_3 , 180°): m/z (%) = 330 (100), 312 (35), 295 (11), 184 (5), 277 (10), 259 (5), 233 (10), 194 (49), 176 (10), 165 (64), 136 (59), 119 (98), 105 (96), 91 (81), 79 (18). – $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (312.3) Ber. C 57.7 H 6.45 Gef. C 57.9 H 6.76.

Literatur

- 1 D. Robinson, J. N. Smith und R. T. Williams, *Biochem. J.* 59, 153 (1955); W. Senczuk und B. Litewka, *Br. J. Ind. Med.* 33, 100 (1976).
- 2 M. Langer, Dissertation, Rheinische Friedrich Wilhelms-Universität, Bonn, 1985.
- 3 S. Goenechea, G. Rücker, G. Hoffmann, M. Neugebauer und M. Langer, *Z. Rechtsmed.* 97, 83 (1986).
- 4 M. Fetizon und M. Golfier, *C. R. Acad. Sci.* 267, 900 (1968).
- 5 G. N. Bollenback, J. W. Long, D. G. Benjamin und J. A. Lindquist, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 3310 (1955).