

*Studien über D-Glucosamin-derivaten. VII¹⁾. Darstellung von
3, 4; 5, 6-Di-O-isopropyliden-N-acetyl-D-glucosaminsäure
über das entsprechende D-Glucosaminol-derivat*

Von Juji YOSHIMURA, Toshio NAKAGAWA und Tetsuo SATO

(Eingegangen am 27. Juli 1961)

Nach allgemeinen Methoden wird D-Glucosaminsäure nicht acetalisiert, weil die Säure in den organischen Lösungsmitteln schwer löslich ist. Bei Behandlung mit Acetanhydrid und Natriumacetat²⁾ oder mit Acetanhydrid in Pyridin³⁾ gibt die Säure nicht das entsprechende Pentaacetat, sondern 2-Acetamino-5-acetoxy-methyl- α -pyron. Es ist unerwartet schwer⁴⁾, das an den allen Hydroxyl-gruppen blockierten D-Glucosaminsäure-derivat zu erhalten.

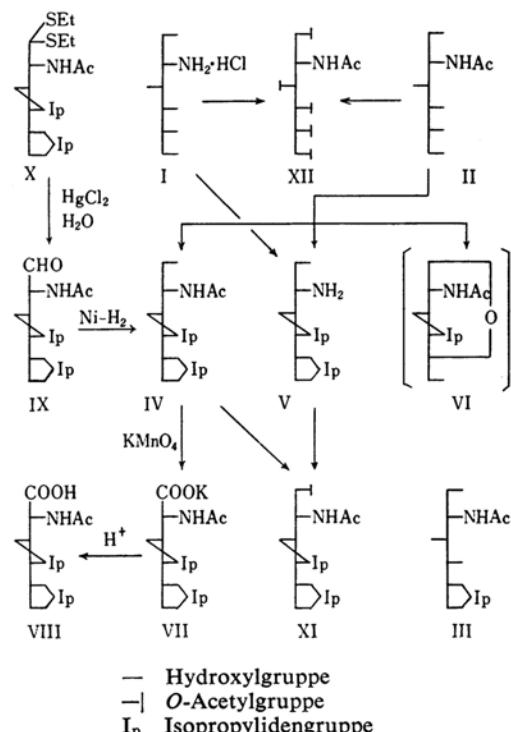
Wir haben daher über die Oxydation vom D-Glucosaminol-derivat, in dem nur die Hydroxyl-gruppe am C-1-Stellung frei ist, in das entsprechende D-Glucosaminsäure-derivat versucht. Um die allen andern Hydroxyl-gruppen außer der am C-1-Stellung des D-Glucosaminols oder N-Acetyl-D-glucosaminols zu blockieren, muß man eine selektive Reaktion benutzen.

Die Behandlung von Polyhydroxyalkohol mit Aldehyd oder Keton gibt das entsprechende Ringacetal. Dabei ist es bekannt, daß Keton vorzüglich einen α -Ring (5-Ring) gibt und Aldehyd einen β -Ring (6-Ring) gibt⁵⁾. Bei der Acetonisierung von N-Acetyl-D-glucosaminol kann man daher die Bildung vom 3, 4; 5, 6-Di-O-isopropyliden-derivat mit einer freien Hydroxyl-gruppe am C-1-Stellung erwarten.

Karrer und Meyer⁶⁾ berichteten über die Darstellung von D-Glucosaminol-hydrochlorid (I) und N-Acetyl-D-glucosaminol (II) durch katalytische Hydrierung von D-Glucosamin-hydrochlorid und N-Acetyl-D-glucosamin. Turumi und Yamada⁷⁾ stellten 5, 6-O-Isopropyliden-N-acetyl-D-glucosaminol (III) aus II in Aceton in Gegenwart von Kupfersulfat her. Aber andere Derivate des D-Glucosaminols sind noch kaum bekannt.

Nach Behandlung von II in Aceton in

Gegenwart von Kupfersulfat und einer kleinen Menge konzentrierter Schwefelsäure, Neutralisierung der Reaktionslösung mit eisgekühlter Alkalilauge, Ausziehung mit Chloroform und Vertreiben des Lösungsmittels haben wir 3, 4; 5, 6-Di-O-isopropyliden-N-acetyl-D-glucosaminol (IV) vom Schmp. 158~160°C und $[\alpha]_D^{22} - 7.8^\circ$ (in Methanol) gewonnen. Der aus der wäßrigen Schicht beim Eindampfen erhaltene Sirup wurde durch Hochvakuumdestillation in zwei Fraktionen geteilt, d. h. eine kleine Menge Erstdestillates vom Sdp. 0.005 105~106°C und eine große Menge Hauptdestillates vom Sdp. 0.02 190~192°C. Aus dem Erstdestillat haben wir 3, 4; 5, 6-Di-O-isopropyliden-D-glucosaminol (V) vom Schmp. 65~68°C und $[\alpha]_D^{22} + 8.5^\circ$ (in Methanol) erhalten und aus dem Hauptdestillat IV und eine kristalline Verbindung (VI) mit der Formel $C_{11}H_{19}O_5N$ vom Schmp. 170~172°C und $[\alpha]_D^{22} - 164.1^\circ$ (in Methanol) erhalten. Die Struktur von VI ist



1) VI. Mitt.: J. Yoshimura, Dieses Bulletin, 34, 8 (1961).

2) M. Bergmann, L. Zervas und E. Silberkweit, *Ber.*, 64, 2428 (1931).

3) T. Nakagawa, unveröffentlicht.

4) M. L. Wolfrom und M. J. Cron, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1715 (1952).

5) a) S. A. Barker und E. J. Bourne, "Advances in Carbohydrate Chemistry", Vol. 7, Academic Press, Inc., New York (1952), S. 137.

b) J. A. Mills, ebenda, Vol. 10, (1955), S. 1.

6) P. Karrer und J. Meyer, *Helv. Chim. Acta*, 20, 626 (1937).

7) K. Turumi und S. Yamada, *Tohoku J. Exp. Med.*, 62, 329 (1955).

noch nicht ganz klar, aber weil Zuckeralkohole überhaupt sich mit Hilfe von Säure leicht in die entsprechenden Anhydriden überführen lassen⁸⁾, ist die oben gezeigte Konstitutionsformel wahrscheinlich.

Die Oxydation von IV mit alkalischer Kaliumpermanganat-lösung gab das Kaliumsalz (VII) der 3, 4; 5, 6-Di-*O*-isopropyliden-*N*-acetyl-*D*-glucosaminsäure. Diese Tatsache zeigt, daß es in IV eine freie, primäre Hydroxylgruppe gibt. Unter der Wirkung eines kleinen Überschusses Mineralsäure ließen sich VII in die entsprechende freie Säure (VIII) vom Schmp. 195~196°C und $[\alpha]_D^{22} - 14.9^\circ$ (in Methanol) überführen.

3, 4; 5, 6-Di-*O*-isopropyliden-*N*-acetyl-*al*-*D*-glucosamin (IX), aus dem entsprechenden Diäthylmercaptal⁹⁾ (X) dargestellt, konnte unter katalytischer Hydrierung zu IV geführt werden. Die Acetonisierung von I in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure gab IV, und die Acetylierung von V und IV mit Acetanhydrid in Pyridin dasselbe Diacetat (XI). Daraus folgt, daß die Verknüpfungsstellen von der Isopropylidenresten in IV, V, VII und VIII den in X gleich sind.

Die Acetylierung von I und II mit Acetanhydrid in Pyridin gab auch dasselbe Hexaacetat (XII).

Bescheinigung der Versuche

Acetonisierung von *N*-Acetyl-*D*-glucosaminol (II).—Mit einer Lösung von 260 ccm trockenem Aceton und 4 ccm konz. Schwefelsäure wurden 20 g II und 50 g wasserfreies Kupfersulfat versetzt. Nach 70 stdg. Röhren bei 30~40°C sog man das Unlösliche ab und goß das Filtrat unter kräftigem Röhren tropfenweise ins Eiswasser, das 25 g Natriumhydrogencarbonat enthielt. Nach Vertreiben des Acetons i. Vak. bei 35°C wurde wenig Natriumsulfat zugesetzt und der Niederschlag wurde abgesogen. Dann schüttelte man das Filtrat dreimal mit je 50 ccm Chloroform aus, wusch die Extraktbrühe zweimal mit Wasser, und verdampfte das Lösungsmittel i. Vak. bei 40°C nach Trocknen über Natriumsulfat. Der rückständige Sirup wurde aus Äthanol-Petroläther umkristallisiert. Man erhielt farblose Kristalle des 3, 4; 5, 6-Di-*O*-isopropyliden-*N*-acetyl-*D*-glucosaminols (IV) vom Schmp. 158~160°C und $[\alpha]_D^{22} - 7.8^\circ$ (c 0.97, Methanol). Ausb. 6.2 g (23% d. Th.).

$C_{14}H_{22}O_6N$ (303.4) Gef.: C, 55.16; H, 8.48; N, 4.58; Ber.: C, 55.43; H, 8.31; N, 4.62%.

Nach Eindampfen der wäßrigen Schicht i. Vak., Extrahierung des Rückstand mit etwa 100 ccm heißem Äthanol und Vertreiben des Lösungsmittels i. Vak., erhielt man 16.8 g Sirup, welcher durch Hochvakuumdestillation in zwei Fraktionen geteilt

wird, d. h. 2.1 g Erstdestillat vom Sdp. 0.005 105~106°C und 13.4 g Hauptdestillat vom Sdp. 0.02 190~192°C. Das Erstdestillat kristallisierte sich nach einigen Tagen. Nach Umkristallisierung aus Äther-Petroläther erhielt man farblose Kristalle des 3, 4; 5, 6-Di-*O*-isopropyliden-*D*-glucosaminols (V) vom Schmp. 65~68°C und $[\alpha]_D^{22} + 8.5^\circ$ (c 0.97, Methanol). Ausb. 1.8 g (7.7% d. Th.).

$C_{12}H_{20}O_5N$ (261.3) Gef.: C, 55.10; H, 8.63; N, 5.33; Ber.: C, 55.15; H, 8.87; N, 5.36%.

Nach Umkristallisierung des Hauptdestillates aus Äther-Petroläther und dann aus Äthylacetat wurden die Kristalle von IV isoliert. Schmp. und Misch-Schmp. 158~160°C. Ausb. 9.5 g (34.9% d. Th.).

Aus der Mutterlauge wurde die zweite Substanz isoliert. Nach Umkristallisierung aus Äthylacetat erhielt man 2.9 g farblose Kristalle (VI), deren Struktur noch nicht ganz klar ist. Schmp. 170~172°C und $[\alpha]_D^{22} - 164.1^\circ$ (c 0.66, Methanol).

$C_{11}H_{19}O_5N$ (245.3) Gef.: C, 54.52; H, 8.00; N, 6.08; Ber.: C, 53.86; H, 7.81; N, 5.71%.

Acetonisierung von *D*-Glucosaminol-hydrochlorid (I).—In eine Lösung von 340 ccm trockenem Aceton und 4 ccm konz. Schwefelsäure wurden 15 g I versetzt und etwa 100 Std bei 30~45°C aufgerüttelt. Nach Abfiltrierung des unreaktiven Materials, Neutralisierung des Filtrates mit eiskalter wäßr. Natriumhydrogencarbonat-lösung und Vertreiben des Acetons i. Vak., schüttelte man den Rückstand dreimal mit je 50 ccm Chloroform aus, aber kein Produkt wurde extrahiert. Aus der wäßrigen Schicht erhielt man 2.2 g Sirup durch die gleiche Behandlung wie in 1) beschrieben. Aus dem Sirup wurden 1.5 g Destillat (105~106°C/0.005 Torr) erhalten und das Destillat kristallisierte sich sofort. Schmp. und Misch-Schmp. mit V aus II 65~68°C und $[\alpha]_D^{22} + 8.5^\circ$ (c 0.94, Methanol).

Kalium-3, 4; 5, 6-di-*O*-isopropyliden-*N*-acetyl-*D*-glucosaminat (VII).—Zu einer Lösung von 7 g IV in 50 ccm Wasser ließ man unter Kühlung und Röhren eine wäßr. Lösung von 6.3 g Kaliumpermanganat und 2.5 g Kaliumhydroxyd langsam zutropfen. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde der Niederschlag abgesogt, das Filtrat mit verd. Salzsäure bis auf pH 9.5 neutralisiert und i. Vak. bei 40°C eingedampft. Der Rückstand ließ sich dreimal in je 20 ccm heißem Äthanol aufnehmen. Daraus wurden 7.8 g (95% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 203~204°C und $[\alpha]_D^{22} - 21.7^\circ$ (c 0.69, Methanol) erhalten.

$C_{14}H_{22}O_7NK$ (355.4) Gef. N, 3.73; Ber.: N, 3.94%.

3, 4; 5, 6-Di-*O*-isopropyliden-*N*-acetyl-*D*-glucosaminsäure (VIII).—Zu einer Lösung von 2 g VII in 20 ccm Wasser ließ man unter Kühlung eine Lösung von 0.6 g konz. Schwefelsäure in 5 ccm Wasser zutropfen und sofort mit 100 ccm Chloroform ausziehen. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser und Vertreiben des Lösungsmittels wurden 1.5 g (84% d. Th.) farblose Nadeln erhalten. Schmp. 195~196°C, $[\alpha]_D^{22} - 14.9^\circ$ (c 0.77, Methanol).

$C_{14}H_{22}O_4N$ (317.3) Gef.: C, 53.23; H, 7.25; N, 4.61; Ber.: C, 52.99; H, 7.31; N, 4.41%.

Darstellung von IV aus 3, 4; 5, 6-Di-*O*-isopropyliden-*N*-acetyl-*D*-glucosamindiäthylmercaptal (X).—In eine Lösung von 6 g X⁹⁾ in 20 ccm Aceton versetzte man 40 g feuchtes Kadmiumcarbonat

8) L. F. Wiggins, "Advances in Carbohydrate Chemistry", Vol. 5, Academic Press Inc., New York (1950), S. 191.

9) J. Yoshimura und T. Sato, *J. Chem. Soc. Japan, Pure Chem. Sec. (Nippon Kagaku Zasshi)*, 80, 1479 (1959).

und dazu ließ unter kräftigem Röhren eine Lösung von 17 g Quecksilberchlorid in 20 ccm Aceton innerhalb einer Stunde bei Zimmertemperatur zutropfen. Nach 24 stdg. Röhren wurde der Niederschlag abgesogen und zweimal mit je 20 ccm Aceton gewaschen. Man vereinigte das Filtrat und die Waschlauge, vertrieb das Aceton i. Vak. bei 40°C und zog den Rückstand dreimal mit je 50 ccm Chloroform aus. Nach Vertreiben des Lösungsmittels i. Vak. wurde der zurückständige Sirup in 50 ccm Äthanol gelöst und im Autoklaven mit Hilfe von Raney-Nickel bei 40°C unter 20 Atm hydriert. Man filtrierte den Katalysatoren ab, vertrieb das Lösungsmittel i. Vak., löste den Rückstand in wenigem Äthanol, versetzte mit Petroläther bis zur Trübung und nach Einimpfen ließ im Eisschrank stehen. Daraus wurden 0.8 g farblose Kristalle erhalten. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem früher dargestellten Produkt 158~160°C und $[\alpha]_D^{22} - 7.5^\circ$ (c 0.85, Methanol).

3,4;5,6-Di-O-isopropyliden-di-N,O-acetyl-D-glucosaminol (XI).—Zwei Gramme V wurden mit 15 ccm Acetanhydrid in 15 ccm Pyridin behandelt und nach 24 Std. in Eiswasser gegossen. Das Gemisch wurde mit Chloroform ausgezogen und das Filtrat mehrmals mit Wasser, dann dreimal mit wäßrig. Natriumhydrogencarbonat-lösung und nochmal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natrium sulfat verdampfte man das Lösungsmittel i. Vak. und nahm den gelben, ölichen Rückstand auf. Das Produkt wurde i. Hochvak. destilliert. Bei 135~136°C unter 0.002 Torr ging hellgelber, viskoser Sirup über, welcher sich nach einigen Tagen kristallisierte. Nach Umkristallisierung aus Äther-Petroläther erhielt man 1.7 g (64% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 61~62°C und $[\alpha]_D^{22} + 6.7^\circ$ (c 1.04, Methanol).

$C_{16}H_{27}O_7N$ (345.4) Gef.: C, 55.85; H, 7.74; N, 4.22; Ber.: C, 55.64; H, 7.88; N, 4.06%.

Nach der gleichen Behandlung, wie oben beschrieben, wurden 1.4 g IV mit 12 ccm Acetanhydrid in 12 ccm Pyridin behandelt. Man erhielt 0.9 g (54% d. Th.) XI von Schmp. und Misch-Schmp. 61~62°C und $[\alpha]_D^{22} + 6.5^\circ$ (c 0.95, Methanol).

Hexa-N,O-acetyl-D-glucosaminol (XII).—Nach der gleichen Behandlung wie oben ließ man 3 g I mit 30 ccm Acetanhydrid in 30 ccm Pyridin acetyl-

ieren und erhielt 3.6 g hellbraunen Sirup von Sdp. _{0.02} 190~195°C. Nach Umkristallisierung aus Äthanol-Äther erhielt man 3.1 g (52% d. Th.) farblose Nadeln von Schmp. 95~96°C und $[\alpha]_D^{22} - 3.7^\circ$ (c 1.07, Methanol).

$C_{18}H_{27}O_{11}N$ (433.4) Gef.: C, 49.27; H, 6.61; N, 3.39; Ber.: C, 49.88; H, 6.28; N, 3.23%.

Nach der gleichen Methode wie oben ließen 3 g II sich in die farblose Nadeln von XII von Schmp. und Misch-Schmp. 95~96°C überführen. Ausb. 3.5 g (60% d. Th.).

Zusammenfassung

Nach der Acetonisierung von *N*-Acetyl-D-glucosaminol in Gegenwart von wasserfreiem Kupfersulfat und konzentrierter Schwefelsäure wurden drei kristallisierende Substanzen isoliert: 3,4;5,6-Di-O-isopropyliden-*N*-acetyl-D-glucosaminol (IV), 3,4;5,6-Di-O-isopropyliden-D-glucosaminol (V) und eine kristalline Verbindung (VI) mit der Formel $C_{11}H_{19}O_5N$. Bei der Acetonisierung von D-Glucosaminol-hydrochlorid in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure wurde nur V erhalten.

Um die Verknüpfungsstellen von der Isopropylidenresten in IV und V zu bestimmen, wurde IV aus 3,4;5,6-Di-O-isopropyliden-*N*-acetyl-D-glucosamindiäthylmercaptal geleitet und wurden IV und V acetyliert.

Die Oxydation von IV mit Kaliumpermanganat gab Kalium-3,4;5,6-di-O-isopropyliden-*N*-acetyl-D-glucosaminat, welches mit der Wirkung eines kleinen Überschusses Mineralsäure sich zu der entsprechenden freien Säure geführt wurde.

Wir danken Herrn Dr. Asaji Kondo für die Elementaranalysen und auch Herrn Chikao Kikuchi und Herrn Hirokichi Ono für die Mithilfe bei der vorliegenden Versuchung.

*Laboratorium für Organische Chemie
Technische Hochschule Tokyo
Meguro-ku, Tokyo*