

Kurt Heyns und Werner Baltes

Die Darstellung von 3.5-Di-*O*-methyl-*D*-glucofuranuronsäureamid

Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg
(Eingegangen am 20. Mai 1966)

3.5-Di-*O*-methyl-*D*-glucofuranuronsäureamid (**5**) wurde durch Methylierung von 1.2-*O*-Isopropyliden-*D*-glucofuranuronsäurelacton (**2**), Aminolyse des entstandenen Methylesters **3** und Abspaltung des Isopropylidenrestes hergestellt. Die Konstitution der Verbindung konnte durch Massenspektrometrie nachgewiesen werden.

Für vergleichende Messungen von *N*-Glykosidbildung und Amadori-Umlagerung an Zuckern mit *D*-*gluco*-Konfiguration benötigten wir ein Derivat der *D*-Glucofuranuronsäure, in dem eine Umlagerung des Halbacetalringes in die Pyranoseform durch Blockierung verhindert war. Als Derivate schienen die Methyläther geeignet, da sie unter den Reaktionsbedingungen der Amadori-Umlagerung stabil sind. Die bisher bekannten Verbindungen der geforderten Struktur sind auch in 2-Stellung methyliert¹⁾, so daß sie für derartige Untersuchungen nicht brauchbar waren.

Als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Abkömmlingen der in 5-Stellung methylierten *D*-Glucofuranuronsäure bot sich das 1.2-*O*-Isopropyliden-*D*-glucofuranuronsäurelacton (**2**) an, das aus *D*-Glucuronsäurelacton (**1**) in guten Ausbeuten erhältlich ist²⁾. Methylierung von **2** mit Methyljodid und Silberoxid führte zu keinem brauchbaren Ergebnis, während die Reaktion nach Anwendung von Dimethylsulfat und Bariumoxid in Dimethylformamid³⁾ glatt verlief. Hierbei konnte in Kauf genommen werden, daß der Lactonring unter dem Einfluß von BaO und Ba(OH)₂ gespalten und die freigewordene Hydroxylgruppe in 3-Stellung ebenfalls methyliert wurde, so daß als Endprodukt der Umsetzung 3.5-Di-*O*-methyl-1.2-*O*-isopropyliden-*D*-glucofuranuronsäure-methylester (**3**) anfiel.

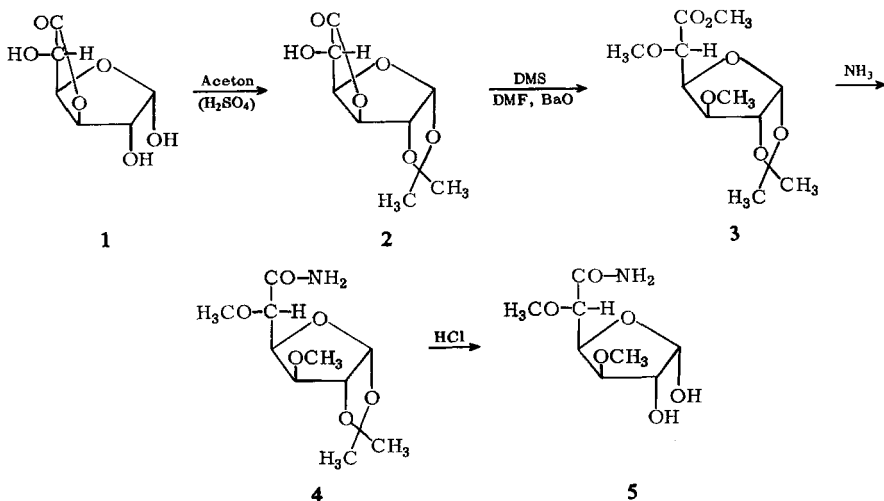
Da dieses Produkt sirupös war, wurde es durch Aminolyse in das entsprechende Säureamid übergeführt. Die besten Ergebnisse erbrachte die Umsetzung des Esters mit flüssigem Ammoniak und Ammoniumchlorid bei +50°. Eine Zersetzung des Produktes wurde dabei nicht beobachtet.

Nach saurer Abspaltung der Isopropylidengruppe von **4** und Entfernung der überschüssigen Säure mit Ionenaustauscherharz wurde **5** nahezu quantitativ erhalten.

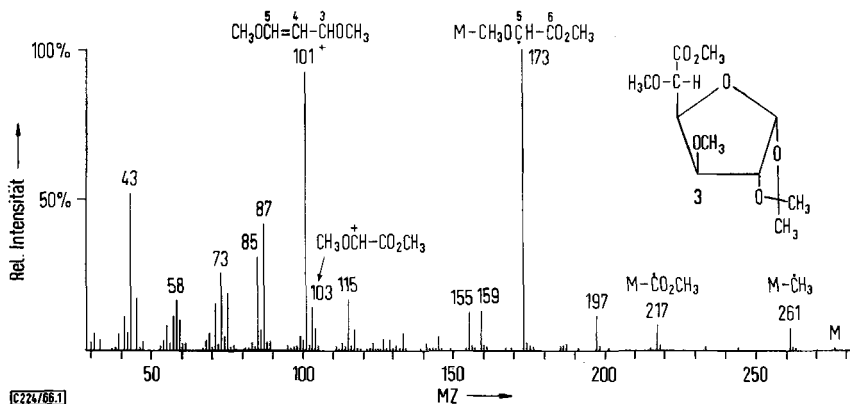
1) G. O. Aspinall, *Advances Carbohydrate Chem.* **9**, 131 (1954).

2) L. N. Owen, S. Peat und W. J. G. Jones, *J. chem. Soc. [London]* **1941**, 339.

3) R. Kuhn und H. Trischmann, *Chem. Ber.* **96**, 286 (1963).



Um die etwas aufwendige Aminolyse im Autoklaven zu umgehen, wurde versucht, das 1,2-*O*-Cyclohexyliden-D-glucufuranuronsäureamid⁴⁾ direkt zu methylieren. Wie die massenspektrometrische Analyse des Endproduktes jedoch ergab, war auch die Amidgruppe methyliert worden, so daß ein Gemisch aus dem *N*-Methyl- und *N,N*-Dimethylamid der 3,5-Di-*O*-methyl-1,2-*O*-cyclohexyliden-D-glucufuranuronsäure erhalten wurde.



Massenspektrum von 3,5-Di-*O*-methyl-1,2-*O*-isopropyliden-D-glucufuranuronsäure-methylester (3)

Die Größe des Halbacetalringes bei Zuckerderivaten wurde in der letzten Zeit vornehmlich massenspektrometrisch ermittelt⁵⁾. Im Massenspektrum von 3 (Abbild.)

⁴⁾ H. Paulsen und D. Stoye, Chem. Ber. **99**, 908 (1966).

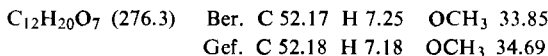
⁵⁾ K. Heyns und D. Müller, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 449; K. Heyns und H. Scharmann, Tetrahedron [London] **21**, 507 (1965); K. Heyns, H. F. Grützmaier, H. Scharmann und D. Müller, Fortsch. chem. Forsch. **5**, 448 (1966); N. K. Kochetkov und O. S. Chizkov, Tetrahedron [London] **21**, 2029 (1965).

bedeutet der intensive Peak mit der MZ*) 173 das nach Fragmentierung der Seitenkette (MZ 103) verbliebene, geladene Ring-Bruchstück und zeigt damit die Furanosestruktur der untersuchten Verbindung an. **5** ist kristallin; seine Mutarotation verläuft etwa 10mal so schnell wie von D-Glucofuranuronsäureamid.

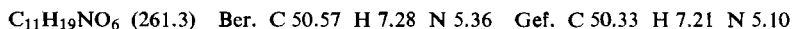
Herrn Dr. H. Scharmann danken wir für die Aufnahme und Diskussion der Massenspektren.

Beschreibung der Versuche

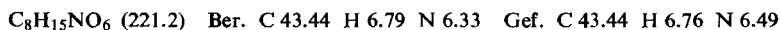
3.5-Di-O-methyl-1.2-O-isopropyliden-D-glucofuranuronsäure-methylester (3): 48 g gepulvertes BaO, 28 g Ba(OH)₂, 8 ccm H₂O und 100 ccm Dimethylsulfat trug man in kleinen Portionen unter Rühren bei 0° in 300 ccm gereinigtes Dimethylformamid ein und fügte anschließend portionsweise 8.0 g **2**²⁾ zu, wobei die Temperatur im Kolben nicht ansteigen darf. Nach 16-stdg. Rühren bei 0° wurden weitere 24 g gepulvertes BaO und 40 ccm Dimethylsulfat in kleinen Portionen zugegeben und weitere 12 Std. bei 0° gerührt. Dann gab man 100 ccm konz. NH₃ zu und schüttelte das Reaktionsgemisch 3 Std. später mit 1 l Chloroform aus, wobei sich ein braunes Öl absetzte. Dieses wurde abgetrennt, mehrmals mit 500 ccm Chloroform digeriert und anschließend verworfen. Die vereinigten Chloroformphasen wurden 3 Tage lang stehengelassen, wobei sich ein Schlamm, hauptsächlich aus Bariumsalzen bestehend, absetzte. Dieser wurde abgetrennt, das Filtrat i. Vak. eingedampft und das verbleibende braune Öl gründlich mit Äther ausgeschüttelt. Den ungelöst gebliebenen Anteil verwarf man und engte die ätherische Phase i. Vak. ein. Das verbleibende Öl wurde bei 10⁻⁴ Torr destilliert, wobei die Badtemp. nicht über 105° stieg. Ausb.: 6.0 g (60%); Sdp._{0.0001} 87–102°.



3.5-Di-O-methyl-1.2-O-isopropyliden-D-glucofuranuronsäureamid (4): 6.0 g **3** wurden in 75 ccm flüss. Ammoniak gelöst und nach Zugabe von 0.5 g NH₄Cl in einem Stahlautoklaven mit Glaseinsatz 6 Std. auf 50° erwärmt. Nach Abkühlung und Vertreiben des NH₃ wurde die feste Masse mit Äther gewaschen, wobei nicht umgesetzter Ester entfernt wurde. Der Rest wurde in heißem Essigester gelöst und von absitzendem NH₄Cl abfiltriert. Nach Einengen und Abkühlen der Lösung wurden 4.5 g **4** (79%) kristallin gewonnen. Die farblosen Kristalle schmelzen bei 128.5–131.5° (korr.).



3.5-Di-O-methyl-D-glucofuranuronsäureamid (5): 6.0 g **4** wurden in 600 ccm *n*/100 HCl gelöst und von etwa vorhandener Trübung durch Filtrieren befreit. Anschließend wurde die Lösung 18 Std. unter Rühren auf 60° erhitzt, bis die Zuckerbestimmung nach Willstätter-Schudel die berechneten Werte ergab. Die Neutralisation der Salzsäure erfolgte nach Abkühlung der Lösung durch 1/2-stdg. Rühren mit 40 ccm Ionenaustauscher Dowex-I (HCO₃⁻-Form 200–400 mesh). Anschließend wurde filtriert, i. Vak. zur Trockne gedampft, der hellgelbe Sirup in wenig heißem Methanol gelöst und heißer Essigester zugegeben, bis eine schwache Trübung auftrat. Nach Abkühlung waren 4.5 g (89%) **5** in farblosen Kristallen erhältlich; Schmp. 115–118°.



[224/66]

*) MZ = Massenzahl = *m/e*.