

FRANZ-PETER VAN DE KAMP und FRITZ MICHEEL

Über die Reaktionen des D-Glucosamins, VI¹⁾

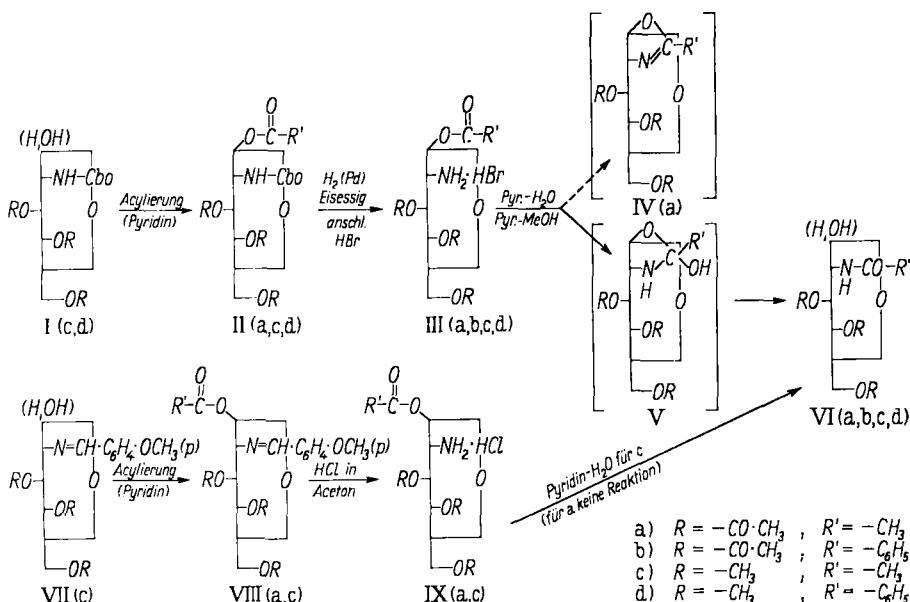
ACYLWANDERUNGEN BEI D-GLUCOSAMIN-DERIVATEN

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 2. Mai 1957)

Es wird die Umlagerung von 3.4.6-trisubstituierten 1-Acyld-glucosamin-Derivaten im schwach alkalischen Medium zu den entsprechenden 3.4.6-trisubstituierten N-Acyl-Derivaten beschrieben. Die Struktur des von T. WHITE²⁾ als Δ^2 -Oxazolin-Derivat (IVa) angesprochenen Produktes wird als N-Acetyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin (VIa) erkannt.

In der ersten Mitteilung über Acetobromderivate des D-Glucosamins³⁾ wurde das aus 1- α -Acetyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin-hydrobromid (IIIa) in schwach alkalischem Medium entstehende Umlagerungsprodukt als 2-Methyl-4.5-[3.4.6-triacetyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolin (IVa) angesprochen. Diese Formel war von T. WHITE²⁾ für einen Stoff aufgestellt worden, der durch Umsetzung von IIIa, welches er irrtümlich für ein echtes Acetobromderivat hielt, mit wäßrigem Natriumacetat entstanden war.



1) V. Mitteil.: F. MICHEEL und H. KÖCHLING, Chem. Ber. 90, 1597 [1957].

2) J. chem. Soc. [London] 1940, 428.

3) F. MICHEEL, F.-P. VAN DE KAMP und H. WULFF, Chem. Ber. 88, 2011 [1955].

Diesem Umlagerungsprodukt kommt aus folgenden Gründen die Formel VIa eines N-Acetyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamins zu:

- a) Bei der Acetylierung des Stoffes läßt sich auch bei anhydrischer Aufarbeitung quantitativ α -Pentaacetyl-D-glucosamin isolieren;
- b) es lassen sich keine Salze herstellen;
- c) das IR-Spektrum in Chloroform-Lösung *) zeigt eindeutig eine OH- und eine NH-Bande sowie die Amidbanden I und II;
- d) bei der Zerewitinoff-Bestimmung ergeben sich 2 aktive H-Atome im Molekül.

Diese Ergebnisse lassen sich nur mit der Struktur VIa erklären, nicht dagegen mit der Oxazolinstruktur IVa. Entscheidend ist: es wurde inzwischen von uns ein wirkliches Oxazolin-Derivat des D-Glucosamins, sowohl als Hydrobromid⁴⁾ wie als freie Base¹⁾ hergestellt. Es zeigt wesentlich andere Eigenschaften als VIa.

Zur Untersuchung der Acylwanderung wurden einige weitere Verbindungen vom Typ III (1-O-Acyl-Derivate) hergestellt, die bei der Umlagerung im alkalischen Medium Stoffe vom Typ VI (2-N-Acyl-Derivate) ergeben. Aus 3.4.6-Trimethyl-D-glucosamin-hydrochlorid²⁾ läßt sich nach der üblichen Methode die N-Carbobenzoxy-Verbindung (Ic) und daraus das 1- α -Acetyl- (IIc) sowie das 1- α -Benzoyl-N-carbobenzoxy-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin (IId) gewinnen. Der Carbobenzoxyrest wird durch Hydrieren in Eisessig abgespalten und das Amin nach Zugabe von HBr als 1- α -Acetyl- (IIIc) bzw. 1- α -Benzoyl-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin-hydrobromid (IIId) isoliert. IIIc und d sind im sauren Gebiete beständig.

Nimmt man die Hydrierung von IIc jedoch in Essigester vor, wie früher³⁾ für das 1- α -Acetyl-N-carbobenzoxy-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin beschrieben, so erhält man als einziges Reaktionsprodukt VIc; die Basizität des freien Amins genügt hier schon zur Umlagerung. Auffallend ist, daß die 3.4.6-Trimethyl-Derivate sich sehr viel schneller als die 3.4.6-Triacetyl-Derivate umlagern (siehe unten). Aus N-Anisal-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin (VIIc) kann durch Acetylierung in Pyridin das 1- β -Acetyl-Derivat (VIIIC) erhalten werden, bisher jedoch noch nicht in kristalliner Form. Mit HCl in Aceton läßt sich aus VIIc leicht das 1- β -Acetyl-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin-hydrochlorid (IXc) gewinnen.

Sämtliche Derivate vom Typ III lagern sich in schwach alkalischem Medium (Pyridin-Wasser) in die entsprechenden Derivate vom Typ VI um. Im Gegensatz zum 1- β -Acetyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin-hydrochlorid (IXa), welches unter diesen Bedingungen keine Umlagerung erleidet³⁾, entsteht aus dem entsprechenden 3.4.6-Trimethyl-Derivat IXc das N-Acetyl-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin; verglichen mit dem α -Derivat ist die Umlagerungsgeschwindigkeit aber sehr klein.

In der folgenden Tabelle sind die Halbwertszeiten der Umlagerung O-Derivat \rightarrow N-Derivat (III bzw. IX \rightarrow VI) in Pyridin-Wasser (1:1) zusammengestellt, berechnet aus den Änderungen der Drehwerte. Da die Anfangsdrehwerte nur durch Extrapolation zu ermitteln sind, sind die Werte nicht sehr exakt, geben jedoch ein anschauliches Bild vom Einfluß der Substituenten auf die Umlagerungsgeschwindigkeit.

⁴⁾ F. MICHEEL, F.-P. VAN DE KAMP und H. PETERSEN, Chem. Ber. 90, 521 [1957].

*) Das früher³⁾ in KBr aufgenommene Spektrum ist (wie bei nichtkristallinen Stoffen) relativ unscharf.

Als Zwischenprodukt bei der Umlagerung bildet sich wahrscheinlich die Orthoform V; die intermediäre Bildung der Oxazolinform IV ist unwahrscheinlich.

Halbwertszeiten der Umlagerung (III bzw. IX → VI) in Pyridin-Wasser (1:1)

D-Glucosamin-Derivate	Min.
1- α -Acetyl-3.4.6-trimethyl-HBr (IIIc)	4
1- α -Acetyl-3.4.6-triacetyl-HBr (IIIA)	12
1- α -Benzoyl-3.4.6-trimethyl-HBr (IIId)	75
1- α -Benzoyl-3.4.6-triacetyl-HBr (IIIB) ⁴⁾	190
1- β -Acetyl-3.4.6-trimethyl-HCl (IXc)	240
1- β -Acetyl-3.4.6-triacetyl-HCl (IXa)	∞

Für die Unterstützung der Arbeiten durch die Zurverfügungstellung eines IR-Spektrographen danken wir der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT auch an dieser Stelle.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Carbobenzoxy-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin (Ic): 8.6 g 3.4.6-Trimethyl-D-glucosamin-hydrochlorid und 6.4 g Natriumhydrogencarbonat werden in 100 ccm Wasser gelöst und unter starkem Röhren 6.5 g Carbobenzoxychlorid zugegeben. Wenn nach einiger Zeit das Reaktionsprodukt sirupös ausfällt, werden 50 ccm Chloroform zugesetzt. Nach 1 Std. wird die Chloroformschicht abgenommen, die wäßrige Schicht nochmals mit 100 ccm Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformlösungen mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der krist. Rückstand wird aus wenig Methanol umkristallisiert. Ausb. 7.5 g (63 % d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}$ (355.4) Ber. C 57.46 H 7.09 N 3.94 Gef. C 57.43 H 6.98 N 4.11

1- α -Acetyl-N-carbobenzoxy-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin (IIc): 4 g Ic werden in 20 ccm Pyridin gelöst und 4 ccm Acetanhydrid zugegeben. Nach Stehenlassen über Nacht wird mit Chloroform aufgenommen, mit Wasser, verd. Salzsäure und Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, die Chloroformlösung getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Sirup wird in wenig Äther in der Wärme gelöst; nach dem Einsetzen der Kristallisation werden etwa 10 ccm Petroläther zugesetzt. Lange Nadelchen, Ausb. 3.7 g (83 % d. Th.). Schmp. 126°; $[\alpha]_D^{20}$: +105° (Chloroform).

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{N}$ (397.4) Ber. C 57.42 H 6.85 N 3.52 Gef. C 57.34 H 6.87 N 3.78

1- α -Benzoyl-N-carbobenzoxy-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin (IIId): 2 g Ic werden in 10 ccm Pyridin gelöst und 0.8 ccm Benzoylchlorid zugegeben. Nach 5 Stdn. wird analog IIc aufgearbeitet. Umkristallisieren aus wenig Methanol. Ausb. 1.7 g (71 % d. Th.), Schmp. 138°; $[\alpha]_D^{20}$: +142° (Chloroform).

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}$ (459.4) Ber. C 62.70 H 6.36 N 3.06 Gef. C 63.43 H 5.90 N 3.28

1- α -Acetyl-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin-hydrobromid (IIIc): 1 g IIc wird in 30 ccm Eisessig gelöst und mit Pd auf BaSO_4 hydriert. Nach etwa 20 Min. wird vom Katalysator abfiltriert, etwas mehr als die molare Menge HBr, gelöst in Eisessig, zugegeben, sodann etwa 150 ccm Äther. IIIc fällt kristallin in guter Reinheit aus. Ausb. 600 mg (69 % d. Th.). $[\alpha]_D^{20}$: +128° (Wasser).

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}\cdot\text{HBr}$ (344.2) Ber. C 38.36 H 6.44 N 4.07 Br 23.21

Gef. C 38.54 H 6.52 N 4.19 Br 23.26

1- α -Benzoyl-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin-hydrobromid (III d): 2.6 g II d werden analog III c verarbeitet. III d fällt kristallin in guter Reinheit an. $[\alpha]_D^{20}: +98^\circ$ (Wasser).

$C_{16}H_{23}O_6N \cdot HBr$ (406.3) Ber. C 47.30 H 5.95 N 3.45 Br 19.67
Gef. C 47.40 H 6.14 N 3.54 Br 19.56

N-Acetyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin (VI a): VI a wird nach der Vorschrift von WHITE²⁾ aus III a hergestellt. Die Substanz konnte nicht kristallin erhalten werden.

Die Zerewitinoff-Bestimmung für aktiven Wasserstoff ergab folgende Werte: 2.44, 2.33 (ber. 2 akt. H-Atome für VI a). IR-Spektrum (Chlf.): 3610, 3440, 1746, 1678, 1515 cm^{-1} .

$C_{14}H_{21}O_9N$ (347.3) Ber. C 48.41 H 6.10 N 4.03 Gef. C 48.16 H 6.04 N 3.88

N-Acetyl-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin (VI c)

a) aus III c: 1 g III c wird mit 370 mg Natriumacetat in 25 ccm Wasser 1 Stde. auf dem Dampfbad erwärmt. Die Lösung wird durch einen Kationenaustauscher gegeben, der Durchlauf i. Vak. zur Trockne eingedampft und der krist. Rückstand aus Methanol unter Zugabe von wenig Äther umkristallisiert.

Die Substanz ist nach Schmp., Misch-Schmp., Drehwert und IR-Spektrum identisch mit nach WHITE²⁾ hergestelltem VI c. Ausb. 580 mg (76 % d. Th.).

b) aus IX c: 300 mg IX c und 110 mg Natriumacetat werden in 10 ccm Wasser 10 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Aufarbeitung und Identifizierung wie bei a).

N-Benzoyl-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin (VI d): 500 mg III d werden in 50 ccm Pyridin-Wasser (1:1) gelöst und einen Tag bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung wird eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung zweimal mit wenig Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wird aus wenig Chloroform/Petroläther umkristallisiert. Die Substanz ist nach Schmp., Misch-Schmp., Drehwert und IR-Spektrum identisch mit nach A. NEUBERGER⁵⁾ hergestelltem VI d. Ausb. 250 mg (61 % d. Th.).

N-Anisal-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin (VII c): 2.6 g 3.4.6-Trimethyl-D-glucosamin-hydrochlorid werden in 10 ccm *n* NaOH gelöst, 1.2 ccm Anisaldehyd hinzugegeben und 2 Stdn. kräftig geschüttelt. Dabei scheidet sich VII c kristallin ab. Dieses wird mit kaltem Wasser und Äther gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2.5 g (76 % d. Th.). Schmp. 126°.

$C_{17}H_{25}O_6N$ (339.4) Ber. C 60.15 H 7.41 Gef. C 59.61 H 7.41

1- β -Acetyl-N-anisal-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin (VIII c): 2 g VII c werden in 20 ccm Pyridin mit 2 ccm Acetanhydrid umgesetzt. Nach 12 Stdn. wird die Lösung in Chloroform aufgenommen, mehrmals mit viel Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Toluol aufgenommen und zur Entfernung der Pyridinreste das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der Sirup wird noch einige Tage im Vakuum-exsikkator über konz. H_2SO_4 aufbewahrt. Er war nicht zur Kristallisation zu bringen und wird weiterverarbeitet. Ausb. 1.6 g (71 % d. Th.).

1- β -Acetyl-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin-hydrochlorid (IX c): 1.6 g sirupöses VIII c werden in 50 ccm Aceton gelöst und in der Siedehitze etwas mehr als die äquivalente Menge 4*n* HCl zugesetzt. Nach kurzer Zeit fällt IX c kristallin in guter Reinheit aus. Es wird abgesaugt und mit Aceton und Äther gewaschen. Ausb. 1.0 g (80 % d. Th.). $[\alpha]_D^{20}: +15^\circ$ (Wasser).

$C_{11}H_{21}O_6N \cdot HCl$ (299.7) Ber. C 44.07 H 7.40 N 4.67 Cl 11.83
Gef. C 44.22 H 7.49 N 4.68 Cl 11.71

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1940, 29.