

HANS WEIDMANN und HOWARD K. ZIMMERMAN JR.

Derivate des α -Glucosamins, II¹⁾

Die Reindarstellung des α -Pentabenzoyl- α -D-glucosamins^{2)*}

Aus dem Department of Chemistry des Agricultural and Mechanical College of Texas,
College Station, Texas

(Eingegangen am 16. Mai 1959)

Die bereits aus der Literatur bekannte, als α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin bezeichnete Verbindung ist in Wirklichkeit ein Anomerengemisch, das hauptsächlich aus dem β -Isomeren besteht. Seine Reaktion mit Eisessig/Bromwasserstoff führt zum 1- α -Brom-3.4.6-tribenzoyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin, das mit Alkoholen und mit Thiolen sehr leicht zu β -Glucosaminen bzw. β -Thioglucosaminen reagiert. In feuchtem Äther erfolgt Umlagerung zum 1.3.4.6-Tetrabenzoyl- α -D-glucosamin-hydrobromid, dessen freie Base sich glatt zum gewünschten α -Pentabenzoyl- α -D-glucosamin benzoylieren lässt.

Sowohl die Acetylierung als auch die Benzoylierung von Glucosamin und seinen *N*-Derivaten führt zu Anomerengemischen, die in vielen Fällen nicht oder nur schwierig zu trennen sind¹⁻³⁾. Die Verwendung von Methoden, die stereospezifisch nur eines der beiden möglichen Anomeren in reiner Form herzustellen erlauben, ist deshalb von größter präparativer Bedeutung.

In der I. Mitteilung¹⁾ wiesen wir bereits auf die Schwierigkeiten hin, die sich einer Trennung des α . β -Tetrabenzoyl-*N*-carbobenzoxy-D-glucosamins entgegenstellen.

Nachdem nun alle stereochemisch reinen Tetra-*O*-acetyl-⁴⁾ und Pentaacetylglucosamine⁵⁾ bekannt sind und in neueren Arbeiten nach anderen Methoden hergestellt werden konnten⁶⁾, erschien es uns von besonderem Interesse, analoge Untersuchungen an benzoylierten D-Glucosaminderivaten durchzuführen, um stereochemisch reine Anomere zu erhalten.

Das seit langem⁷⁾ bekannte, als α -Anomeres angesehene⁸⁾ Pentabenzoyl-D-glucosamin (I) wurde mit bromwasserstoffgesättigtem Eisessig bei 0° behandelt und nach der Vorschrift von F. MICHEEL und Mitarbb.⁹⁾ aufgearbeitet.

*¹⁾ Nach Einsendung dieser Arbeit erhielten wir ein Manuskript von F. MICHEEL und H. KÖCHLING, worin sehr ähnliche Resultate beschrieben werden (vgl. die folgende Publikation: F. MICHEEL und H. KÖCHLING, Chem. Ber. 92, 2832 [1959]).

¹⁾ I. Mitteil.: H. WEIDMANN und H. K. ZIMMERMAN JR., Chem. Ber. 92, 1523 [1959].

²⁾ A. NEUBERGER und PITTS RIVERS, J. chem. Soc. [London] 1939, 122.

³⁾ A. BERTHO, F. HOLDER, W. MEISER und F. HÜTHER, Liebigs Ann. Chem. 485, 127 [1931].

⁴⁾ R. C. G. MOGRIDGE und A. NEUBERGER, J. chem. Soc. [London] 1938, 745; M. BERGMANN und L. ZERVAS, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 975 [1931]; 65, 1201 [1932].

⁵⁾ C. A. LOBRY DE BRUYN und W. A. VAN ECKENSTEIN, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 18, 78 [1899]; C. S. HUDSON und I. K. DALE, J. Amer. chem. Soc. 38, 1431 [1916].

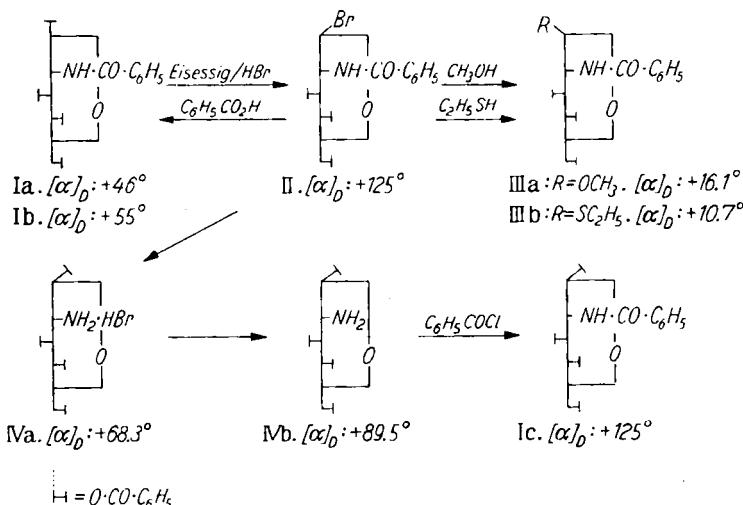
⁶⁾ a) F. MICHEEL, F. P. VAN DE KAMP und H. WULFF, Chem. Ber. 88, 2011 [1955]; b) Y. INOUYE, K. ONODERA, S. KITAOKA und H. OCHIAI, J. Amer. chem. Soc. 79, 4218 [1957]; c) F. MICHEEL und H. PETERSEN, Chem. Ber. 92, 298 [1959].

⁷⁾ P. A. LEVENE, J. biol. Chemistry 26, 155 [1916].

⁸⁾ A. B. FOSTER und M. STACEY, Advances in Carbohydrate Chem. 7, 284 [1952].

⁹⁾ F. MICHEEL, F. P. VAN DE KAMP und H. PETERSEN, Chem. Ber. 90, 521 [1957].

Das zu erwartende Reaktionsprodukt, das 1- α -Brom-3,4,6-tribenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin (II), sollte nach den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen mit Verbindungen dieses Typs recht instabil sein und sich in Lösung spontan in ein Oxazolin-derivat umlagern^{6c,9)}. Die von uns erhaltene Verbindung zeigte jedoch keinerlei Hinweise für eine solche Umlagerung: Sie ist völlig unpolär und löst sich in Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform und Äther glatt. Versuche, in verschiedenen Lösungsmitteln eine Umlagerung zu erreichen, blieben erfolglos.



Bei einer zweiten Darstellung dieser Verbindung vermieden wir die Extraktion des Reaktionsgemisches in Chloroform mit Wasser und änderten das von MICHEEL und PETERSEN^{6c)} beschriebene Aufarbeitungsverfahren ab, indem wir die Säure statt durch Eindampfen mit Natriumhydroxyd einfach durch Schütteln mit überschüssigem festem Kaliumcarbonat entfernten. Auf diese Weise erhält man in sehr guten Ausbeuten eine völlig säurefreie Lösung, aus der dann durch Fällung mit Petroläther das Reaktionsprodukt erhalten wird. Es erwies sich nach Reinigung in Drehung und Schmelzpunkt mit der nach der ersten Methode hergestellten Verbindung als identisch.

Zur Sicherung dieser Ergebnisse wurde das IR-Spektrum aufgenommen und mit den Spektren von authentischem 2-Phenyl- Δ^2 -oxazolin¹⁰⁾ und von Ic verglichen. Die Spektren von II und Ic sind praktisch identisch und zeigen deutliche Absorptionen bei 3400, 3080, 1660, 1545 und eine breite Bande bei 710/cm. Das Fehlen der Bande bei 2470/cm zusammen mit den Unterschieden zu dem Spektrum des Phenylloxazolins sprechen eindeutig gegen eine cyclische Struktur von II.

Dieser Befund beweist nun sehr deutlich die abgeschwächte Reaktionsfähigkeit der benzoylierten Glucosaminylbromide im Vergleich mit den entsprechenden Acetyl-analoga, wie schon in der I. Mitteilung dieser Reihe angedeutet wurde¹⁾.

Durch Umsetzung von II mit Methanol bei 0° wurde in guter Ausbeute das 3,4,6-Tribenzoyl-N-benzoyl-methyl- β -D-glucosaminid (IIIa) erhalten. In analoger Weise

¹⁰⁾ Hergestellt nach der Vorschrift von H. WENKER, J. Amer. chem. Soc. 57, 1079 [1935].

reagierte Äthylmercaptan mit II zu 3.4.6-Tribenzoyl-N-benzoyl-äthyl- β -D-thioglucosaminid (IIIb). Die spezif. optischen Drehungen sind in der zu erwartenden Größenordnung, so daß man reine β -Anomere annehmen kann.

Der Versuch, durch Umsetzung von II mit Benzoesäure in ätherischer Lösung in Gegenwart einer kleinen Menge Pyridin zu dem ebenfalls noch nicht beschriebenen β -Pentabenzoyl-D-glucosamin zu gelangen, lieferte eine Verbindung (Ib) mit der spezif. Drehung +55° (Pyridin). Unter Berücksichtigung der Analysenwerte, die eindeutig für das Vorliegen eines Pentabenzoylglucosamins sprechen, läßt sich sagen, daß diese Reaktion im Gegensatz zu derjenigen mit Alkoholen und Thiolen, völlig unspezifisch zu einem Anomerengemisch führt.

Ganz analog den Befunden von MICHEEL und Mitarbb.^{6c,9)}, die durch Umsetzung von Tetraacetyl- bzw. Triacetyl-N-benzoyl-D-glucosaminylbromiden mit feuchtem Äther Tetra-O-acyl-D-glucosamin-hydrobromide erhalten konnten, entsteht in unserem Falle aus II unter den gleichen Bedingungen Tetrabenzoyl- α -D-glucosamin-hydrobromid (IVa). Mit Natriumhydroxyd in Methanol erhält man daraus die freie Base (IVb), die dann durch Benzoylierung in guter Ausbeute in das reine α -Penta-benzoyl-D-glucosamin Ic übergeführt werden kann. Diese Verbindung hat eine spezif. optische Drehung von +125° in Pyridin. Als Folge der weit geringeren Drehungen von Ia und Ib im gleichen Lösungsmittel läßt sich sagen, daß es sich hierbei um Produkte handelt, die mit β -Anomerem verunreinigt sind. Nachdem die Acylwanderung der N-Acyl-glucosaminylbromide bewiesenermaßen stereospezifisch in die α -Reihe führt, kann man mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß Ic die reine α -Verbindung darstellt.

Der ROBERT A. WELCH FOUNDATION, Houston, Texas, sind wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet. Weiterhin danken wir Herrn Dr. N. NEUREITER von der Humble Oil and Refining Co., Baytown, Texas, für die Aufnahme eines IR-Spektrums. Der eine von uns (H. W.) dankt der ADOLF-TODT-STIFTUNG, Wiesbaden-Biebrich, für ein Stipendium.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α . β -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin (Ia) wurde nach der Vorschrift von P. A. LEVENE⁷⁾ hergestellt. Aus 6.5 g D-Glucosamin-hydrochlorid konnten so 8.5 g (41% d. Th.) Ia erhalten werden. Umkristallisation aus Acetonitril/Alkohol (1:1) gab 5.15 g (25% d. Th.) des reinen Produktes. Schmp. 215°. $[\alpha]_D^{20}$: +46° ($c = 2.56$, in Pyridin).

1-a-Brom-3.4.6-tribenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin (II)

a) Die Lösung von 3.5 g gereinigtem Ia in 15 ccm mit *Bromwasserstoff* gesätt. Eisessig wurde 6 Stdn. in geschlossenem Gefäß bei 0° aufbewahrt. Nach Verdünnung mit 100 ccm Chloroform wurde dann zweimal mit Eiwasser und anschließend mit gesätt. kalter Hydrogen-carbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen der Lösung auf ein kleines Volumen verdünnte man mit der gleichen Menge Äther, versetzte mit Petroläther bis zur Trübung, dann mit wenig Aktivkohle, kühlte in Eiwasser und filtrierte. Man erhielt so nach zweimaliger Wiederholung ein vollkommen farbloses Filtrat, aus dem II mit Petroläther ausgefällt werden konnte. Ausb. 1.5 g (45% d. Th.). Schmp. 128°. $[\alpha]_D^{20}$: +125° ($c = 2$, in Chlf.).

$C_{34}H_{28}BrNO_8$ (658.5) Ber. C 62.01 H 4.29 N 2.13 Gef. C 62.57 H 4.42 N 2.00

b) 6 g Ia wurden in 8 ccm einer 20-proz. Lösung von HBr in Eisessig gelöst und 24 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach Zusatz von 60 ccm absol. Chloroform und 10 g trockenem K₂CO₃ wurde 2 Stdn. geschüttelt, filtriert und dann wie unter a) aufgearbeitet. Ausb. 4.9 g (88% d. Th.). Die so erhaltene Verbindung ist in allen ihren physikalischen Daten mit der nach a) gewonnenen identisch.

3.4.6-Tribenzoyl-N-benzoyl-methyl-β-D-glucosaminid (IIIa): 0.5 g II wurden in 10 ccm absol. Methanol gelöst. Nach 3 Stdn. hatten sich 0.45 g einer gut krist. Substanz abgeschieden. Umkrist. aus Methanol ergab 0.4 g (87% d. Th.) IIIa vom Schmp. 192°. [α]_D²³: +16.1° (c = 1.55, in Chlf.).

C₃₅H₃₁NO₉ (609.6) Ber. C 68.95 H 5.13 N 2.30 Gef. C 68.61 H 5.01 N 2.31

3.4.6-Tribenzoyl-N-benzoyl-äthyl-β-D-thioglucosaminid (IIIb): Die Lösung von 1 g II in 10 ccm Äthylmercaptan wurde über Nacht bei 0° aufbewahrt. Entfernung des Lösungsmittels und Digerieren des Rückstandes mit Äther/Petroläther (4:1) ergab 0.75 g (78% d. Th.) eines krist. Produktes vom Schmp. 197° (aus Äthanol). [α]_D²⁵: +10.7° (c = 1.28, in Chlf.).

C₃₆H₃₂NO₈S (642.7) Ber. C 67.60 H 5.20 N 2.19 Gef. C 68.18 H 5.13 N 2.21

α,β-1,3,4,6-Tetrabenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin (Ib): 0.5 g II, 1 g Benzoesäure und 0.1 ccm Pyridin in 10 ccm absol. Äther wurden 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit hatte sich ein in Äther unlöslicher Niederschlag gebildet, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurde. Umkrist. aus Alkohol. Schmp. 208°, Ausb. 0.3 g (57% d. Th.). [α]_D²³: +55° (c = 0.68, in Pyridin).

C₄₁H₃₃NO₁₀ (699.7) Ber. C 70.38 H 4.77 N 2.00 Gef. C 70.38 H 4.64 N 2.02

1,3,4,6-Tetrabenzoyl-a-D-glucosamin-hydrobromid (IVa): 2 g II wurden in 2 ccm Chloroform und 30 ccm feuchtem Äther gelöst und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Das nach dieser Zeit in feinen Nadelchen ausgefallene Produkt ist analysenrein. Ausb. 1.5 g (73% d. Th.). Schmp. 193°¹¹⁾ (Zers.). [α]_D²⁴: +68.3° (c = 1.1, in Alkohol).

C₃₄H₂₉NO₉·HBr (676.5) Ber. C 60.36 H 4.47 N 2.07 Br 11.84

Gef. C 59.95 H 4.37 N 2.30 Br 12.34

1,3,4,6-Tetrabenzoyl-a-D-glucosamin (IVb): 0.5 g IVa wurden in 4 ccm Methanol gelöst, mit der berechneten Menge Natriumhydroxyd in Methanol versetzt und nach Kühlung mit Eiswasser gefällt. Die Ausbeute war quantitativ. Schmp. 145° (aus wässr. Alkohol). [α]_D²¹: +89.5° (c = 0.7, in Methanol).

C₃₄H₂₉NO₉ (595.6) Ber. C 68.56 H 4.91 N 2.35 Gef. C 67.86 H 4.71 N 2.44

1,3,4,6-Tetrabenzoyl-N-benzoyl-a-D-glucosamin (Ic)

a) 0.3 g IVb, gelöst in 3 ccm absol. Pyridin, wurden mit 0.3 ccm Benzoylchlorid versetzt und 24 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Zusatz von 30 ccm 5-proz. kalter Essigsäure und Extraktion mit Chloroform lieferte nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. einen Sirup, der durch Anreiben mit wenig Äther kristallisierte. Ausb. 0.2 g (57% d. Th.), Schmp. 174° (aus wässr. Äthanol). [α]_D²³: +125° (c = 0.5, in Pyridin).

C₄₁H₃₃NO₁₀ (699.7) Ber. C 70.38 H 4.77 N 2.00 Gef. C 70.90 H 4.64 N 2.13

b) 0.2 g IVb wurden in 2 ccm Chloroform gelöst, 0.2 ccm Benzoylchlorid und 3 ccm einer gesätt. Hydrogencarbonatlösung zugegeben und 30 Min. kräftig geschüttelt. Trennung der

¹¹⁾ Der von F. MICHEEL und H. KÖCHLING (Privatmitteilung) angegebene Schmelzpunkt von 183° wurde auch von uns gefunden nach Herstellung derselben Verbindung auf anderem Wege und Reinigung aus Chloroform/Äther. Wahrscheinlich ist die Differenz eine Funktion der Kristallform.

beiden Phasen und Trocknung der Chloroformlösung mit Magnesiumsulfat ergab nach der Entfernung des Lösungsmittels 0.1 g (42% d. Th.) einer gut kristallisierten Verbindung. Sie erwies sich in Schmp. und optischer Drehung mit der nach a) hergestellten Verbindung als identisch.

FRITZ MICHEEL und HEINZ KÖCHLING

Über die Reaktionen des D-Glucosamins, XII¹⁾

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.).
(Eingegangen am 1. Juni 1959)

Aus 1.3.4.6-Tetrabenzoyle-N-benzoyl-D-glucosamin (I) wird das stabile α -1-Brom-3.4.6-tribenzoyle-N-benzoyl-D-glucosamin (IVa) erhalten, das in normaler Weise in Tetrabenzoyle- β -D-glucosaminide (VII, VIII, IX) übergeführt werden kann. IVa kann in das α -1.3.4.6-Tetrabenzoyle-D-glucosamin-hydrobromid (V) umgelagert werden. Dies gilt ebenso wie seine freie Base (VI) durch Benzoylierung reines α -1.3.4.6-Tetrabenzoyle-N-benzoyl-D-glucosamin (III). Das β -1.3.4.6-Tetrabenzoyle-N-benzoyl-D-glucosamin (II) wird aus IVa mit Silberbenzoat erhalten. Im Gegensatz zu den Acetylverbindungen kann IVa nicht zu einem Oxazolinderivat umgelagert werden. Mit Pyridin entsteht statt dessen das 3.4.6-Tribenzoyle-N-benzoyl-D-glucosamin- β -1-pyridiniumbromid (X).

In früheren Mitteilungen^{2,3)} wurde gezeigt, daß α -1-Brom-3.4.6-triacetyl-N-benzoyl-D-glucosamin (IVb) sich spontan in 2-Phenyl-4.5-[3.4.6-triacetyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolin-hydrobromid umlagert. Letzteres wurde mit einer größeren Zahl von aliphatischen und aromatischen Alkoholen zu β -Glykosiden des N-Benzoyl-D-glucosamins umgesetzt^{4,5)}.

Wir haben nunmehr im Rahmen unserer Untersuchungen über Aminozucker durch Einwirkung von Eisessig-Bromwasserstoff auf das Anomerengemisch des 1.3.4.6-Tetrabenzoyle-N-benzoyl-D-glucosamins (I) das α -1-Brom-3.4.6-tribenzoyle-N-benzoyl-D-glucosamin (IVa) darstellen können. IVa ist im Gegensatz zur analogen O-Acetyl-N-benzoyl-Verbindung (IVb) relativ beständig. Es war bisher im Gegensatz zu IVb nicht möglich, IVa in sein entsprechendes Oxazolinderivat umzulagern. Jedoch wurde mit Pyridin das 3.4.6-Tribenzoyle-N-benzoyl-D-glucosamin- β -1-pyridiniumbromid (X) erhalten. Die Leichtigkeit, mit der IVa mit Methanol, Äthanol und Cyclohexanol auch in Abwesenheit von Säureacceptoren unter β -Glucosaminid-Bildung reagiert, läßt das intermediaire Auftreten eines Oxazolinderivates bei der Glykosidbildung nicht ausgeschlossen erscheinen. Da sich IVa und IVb nur durch die Veresterung an den

¹⁾ XI. Mitteil.: F. MICHEEL und H. PETERSEN, Chem. Ber. 92, 298 [1959].

²⁾ F. MICHEEL, F.-P. VAN DE KAMP und H. PETERSEN, Chem. Ber. 90, 521 [1957].

³⁾ F. MICHEEL und H. KÖCHLING, Chem. Ber. 90, 1597 [1957].

⁴⁾ F. MICHEEL und H. KÖCHLING, Chem. Ber. 91, 673 [1958].

⁵⁾ F. MICHEEL und E. DRESCHER, Chem. Ber. 91, 670 [1958].