

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-Tetrabenzyloyl-N-benzoyl-D-glucosamin (I) wird das stabile α -1-Brom-3.4.6-tribenzyloyl-N-benzoyl-D-glucosamin (IVa) erhalten, das in normaler Weise in Tetrabenzyloyl- β -D-glucosaminide (VII, VIII, IX) übergeführt werden kann. IVa kann in das α -1.3.4.6-Tetrabenzyloyl-D-glucosamin-hydrobromid (V) umgelagert werden. Dies gilt ebenso wie seine freie Base (VI) durch Benzoylierung reines α -1.3.4.6-Tetrabenzyloyl-N-benzoyl-D-glucosamin (III). Das β -1.3.4.6-Tetrabenzyloyl-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-Tribenzyloyl-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-Tetrabenzyloyl-N-benzoyl-D-glucosamins (I) das α -1-Brom-3.4.6-tribenzyloyl-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-Tribenzyloyl-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].

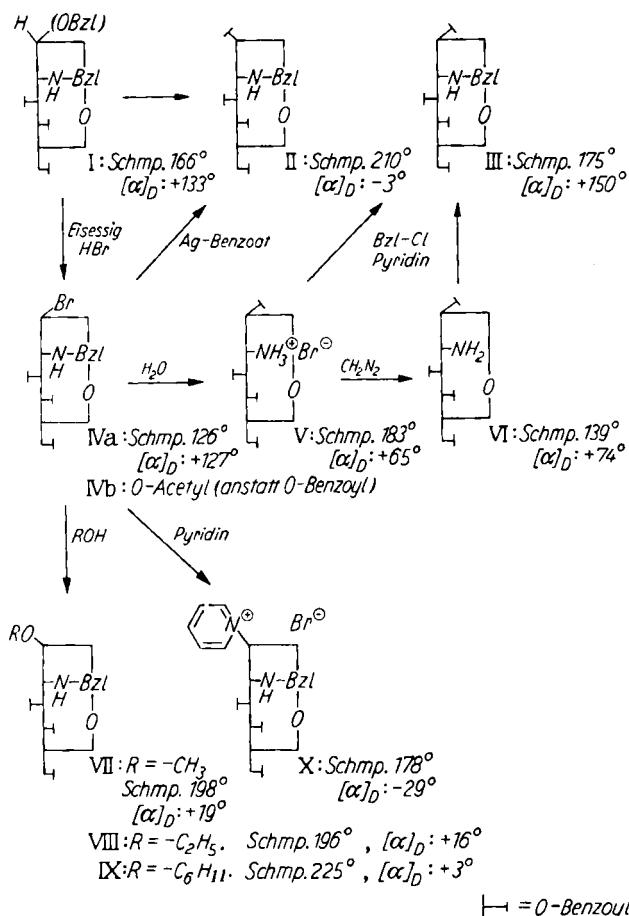
³⁾ F. MICHEEL und H. KÖCHLING, Chem. Ber. 90, 1597 [1957].

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

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

Hydroxylen der C-Atome 3, 4 und 6 unterscheiden, ergibt sich, daß diese von sehr erheblichem Einfluß auf die Stabilität der Atomanordnung am C-1 ist.

IVa geht durch Behandeln mit feuchtem Äther analog IVb²⁾ in das 1.3.4.6-Tetrabenzoyl-D-glucosamin-hydrobromid (V) über. Aus diesem wird die freie Base VI durch Umsetzung mit Diazomethan erhalten. Auf diese Weise wird die im alkalischen Milieu erfolgende Acylwanderung vom O-Atom des C-1-Atoms zum N-Atom des D-Glucosamins mit Sicherheit vermieden. Sowohl aus der freien Base VI wie aus



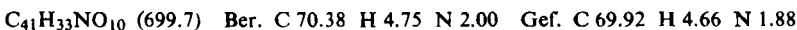
ihrem Hydrobromid (V) wird durch Benzoylierung in Pyridin das reine α -Anomere des 1.3.4.6-Tetrabenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamins (III) erhalten. Das β -Anomere des 1.3.4.6-Tetrabenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamins (II) konnte, außer durch fraktionierte Kristallisation aus dem Gemisch der Anomeren (I), durch Umsetzung von IVa mit Silberbenzoat dargestellt werden. Aus den Daten der rein dargestellten Anomeren II und III ergibt sich, daß das bisher bekannte und als α -Anomeres des

1.3.4.6-Tetrabenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamins angesehene Produkt in Wirklichkeit ein Gemisch beider Anomeren darstellt^{6)*}.

Wir sind der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Überlassung des IR-Spektralphotometers Perkin-Elmer 21 zu großem Dank verpflichtet.

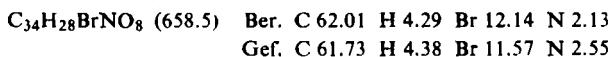
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α,β -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin (I): Eine mit 10 ccm Benzoylchlorid versetzte Suspension von 2 g *D-Glucosamin-hydrochlorid* in 50 ccm absol. Pyridin wird 12 Std. bei Raumtemperatur sich selbst überlassen. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen, vom abgeschiedenen Sirup dekantiert und der Rückstand in 50 ccm Chloroform gelöst. Nach Trocknung der Lösung mit Na₂SO₄ und Klärung mit Aktivkohle wird die Lösung i. Vak. zum Sirup eingeengt und dieser in 100 ccm Isopropylalkohol aufgenommen. Aus der roten Lösung erfolgt bei Abkühlung Kristallisation. Umkristallisiert aus Isopropylalkohol, Methanol oder Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle. Ausb. 62% d. Th.; Schmp. 166° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} : +133^\circ$ (Chlf., c = 0.91).



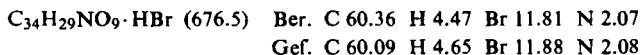
Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3380, 1725, 1668, 1605, 1528 und 1265/cm.

α -1-Brom-3.4.6-tribenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin (IVa): Die gelbe Lösung von 1 g I in 10 ccm Eisessig-Bromwasserstoff wird nach 1 Stde. i. Vak. über Kaliumhydroxyd von Bromwasserstoff und dem größten Teil des Eisessigs befreit, der Rückstand in absol. Äther aufgenommen und die Lösung mit Petroläther versetzt. Nach 2tätigem Aufbewahren in der Kälte erfolgt kristalline Abscheidung. Ausb. 86% d. Th.; Schmp. 126° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} : +127^\circ$ (absol. Chlf., c = 1.05).



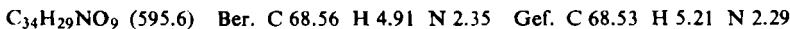
Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3380, 1720, 1650, 1524 und 1280/cm.

α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-D-glucosamin-hydrobromid (V): 5 g IVa werden in 25 ccm absol. Chloroform gelöst und 100 ccm alkoholfreier, mit Wasser gesätt. Äther zugegeben. Nach kurzer Zeit erfolgt Kristallisation. Umkristallisiert aus Chloroform unter Zusatz von Äther. Ausb. 78% d. Th.; Schmp. 183° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} : +65^\circ$ (Chlf., c = 1.52).



Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3430, 2900, 1735 und 1265/cm.

α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-D-glucosamin (VI): 3.5 g V werden mit äther. Diazomethanlösung übergossen und die erhaltene Lösung nach 30 Min. stehenlassen bei Raumtemperatur filtriert und i. Vak. eingeengt. Das zurückbleibende farblose Kristallisat wird aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 65% d. Th.; Schmp. 139°. $[\alpha]_D^{25} : +74^\circ$ (Chlf., c = 2.11).

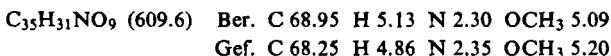


⁶⁾ P. A. LEVENE, J. biol. Chemistry **26**, 155 [1916].

*) Nach Fertigstellung dieser Arbeit erhielten wir von Herrn Dr. H. WEIDMANN (Agricultural and Mechanical College of Texas) eine Mitteilung über die Darstellung der Stoffe III, IVa, V, VI und VII. Deren Daten sind ähnlich den von uns angegebenen.

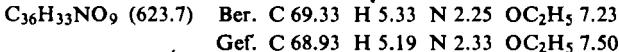
Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Valenzabsorptionen bei 3380, 1720, 1455 und 1270/cm.

3.4.6-Tribenzoyl-N-benzoyl-methyl- β -D-glucosaminid (VII): 100 mg IVa werden unter schwachem Erwärmen in 5 ccm absol. Methanol gelöst, wobei der p_H -Wert der Lösung von 6 auf 3 sinkt. Beim Abkühlen scheidet sich VII in farblosen Nadeln ab, die aus Methanol umkristallisiert werden. Ausb. 81% d. Th.; Schmp. 198°. $[\alpha]_D^{20}$: +19° (Chlf., c = 0.93).



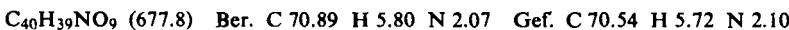
Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Valenzabsorptionen bei 3340, 1725, 1650, 1540 und 1270/cm.

3.4.6-Tribenzoyl-N-benzoyl-äthyl- β -D-glucosaminid (VIII): Aus 200 mg IVa und 4 ccm absol. Äthanol analog VII. Ausb. 63% d. Th.; Schmp. 196° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: +16° (Chlf., c = 0.83).



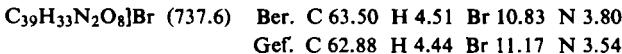
Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3360, 1730, 1650, 1540 und 1275/cm.

3.4.6-Tribenzoyl-N-benzoyl-cyclohexyl- β -D-glucosaminid (IX): Aus 500 mg IVa und 5 ccm absol. Cyclohexanol analog VII. Ausb. 76% d. Th.; Schmp. 225°. $[\alpha]_D^{20}$: +3° (Chlf., c = 1.17).



Das IR-Spektrum in KBr zeigt Banden bei 3315, 2800, 1722, 1642, 1537 und 1275/cm.

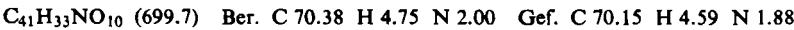
3.4.6-Tribenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin- β -I-pyridinium-bromid (X): 1 g IVa wird in 5 ccm absol. Pyridin gelöst und nach 2 Stdn. mit absol. Äther versetzt. Nach einiger Zeit tritt Kristallisation ein, die durch längeres Aufbewahren in der Kälte vervollständigt wird. Zur Reinigung wird zunächst mit absol. Essigester ausgekocht, anschließend aus Aceton unter Zusatz von Äther und schließlich zweimal aus absol. Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 78% d. Th.; Schmp. 178° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: -29° (Pyr., c = 1.51).



Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3410, 3230, 3040, 1725, 1660, 1635, 1608, 1530 und 1280/cm. Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung beim Kochen und enthält Brom in ionogener Bindung.

α -I.3.4.6-Tetrabenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin (III)

a) Die Lösung von 500 mg V in 5 ccm absol. Pyridin wird mit 0.5 ccm Benzoylchlorid versetzt. Nach 5 Stdn. wird auf Eiswasser gegeben und der ausfallende Sirup nach Dekantieren in heißem Isopropylalkohol gelöst. Beim Abkühlen kristallisieren lange, farblose Nadeln aus, die aus Isopropylalkohol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert werden. Ausb. 75% d. Th.; Schmp. 175°. $[\alpha]_D^{20}$: +150° (Chlf., c = 1.57).



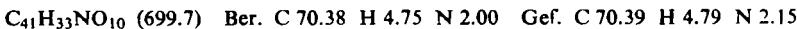
Das IR-Spektrum in KBr zeigt Banden bei 3290, 1725, 1642, 1550, 1455 und 1265/cm.

b) 200 mg VI werden in 5 ccm absol. Pyridin gelöst. Es wird wie unter a) verfahren. Ausb. 65% d. Th.; Schmp. 175°. $[\alpha]_D^{20}$: +150° (Chlf., c = 1.11). Nach Analyse und IR-Spektrum ist das Produkt identisch mit dem aus dem Hydrobromid V dargestellten.

β -I.3.4.6-Tetrabenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin (II): Aus dem bei Benzoylierung von ν -Glucosamin-hydrochlorid erhaltenen Gemisch der anomeren Pentabenoate kann durch

fraktionierte Kristallisation aus Methanol, Isopropylalkohol oder Essigester II erhalten werden. II ist nach Schmelzpunkt, Drehwert, IR-Spektrum und Analyse identisch mit einem Produkt, das nach folgendem Verfahren aus IVa dargestellt wird:

1 g IVa wird in 25 ccm absol. Chloroform gelöst, in der Lösung 1 g *Silberbenzoat* suspendiert und das Reaktionsgemisch unter Lichtabschluß 15 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Die Silbersalze werden abgesaugt, das Filtrat mit Aktivkohle geklärt und i. Vak. eingeengt. Der zurückbleibende farblose Sirup wird in heißem Isopropylalkohol gelöst. Nach längerem Stehenlassen in der Kälte erfolgt Kristallisation. Es wird abgesaugt und zur Reinigung aus Isopropylalkohol oder Essigester unter Zusatz von Petroläther umkristallisiert. Ausb. 55% d. Th.; Schmp. 210°. $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$ (Chlf., $c = 1.00$).



Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3280, 1720, 1638, 1548 und 1260/cm.

FRITZ MICHEEL und GERD HAGEMANN

Darstellung aliphatischer Amadori-Produkte

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

(Eingegangen am 27. Mai 1959)

Die bisher nur aus 4.6-Benzal-N-D-glucosiden aliphatischer Amine in kristalliner Form durch Amadori-Umlagerung zugänglichen entsprechenden Derivate der 1-Desoxy-1-amino-D-fructose lassen sich ebenfalls aus den N-D-Glucosiden der 4.6-Dimethyl-D-glucose leicht erhalten. Unter geeigneten Bedingungen können auch die Amadori-Produkte nicht in 4.6-Stellung substituierter N-D-Glucoside aliphatischer Amine bequem und in hoher Ausbeute kristallin gewonnen werden.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ wurde gezeigt, daß die N-D-Glucoside der 4.6-Benzal-D-glucose mit aromatischen und aliphatischen Aminen besonders leicht mit Hilfe von Oxalsäure in kristalline Derivate der 1-Desoxy-1-amino-D-fructose umgelagert werden können (Amadori-Umlagerung). Diese Umlagerung läßt sich bei aromatischen Aminen auch ohne Säurezusatz durchführen. Über weitere Ergebnisse mit diesen wird gesondert berichtet²⁾. Die außerordentlich leichte Umlagerung der N-Glykoside der 4.6-Benzal-D-glucose konnte mit der Ausbildung einer freien Ketogruppe im Amadori-Produkt in Zusammenhang gebracht werden. Wir haben daraufhin aliphatische N-Glykoside der 4.6-Dimethyl-D-glucose (I) zur Überprüfung der obigen Theorie untersucht und gefunden, daß diese sich ebenfalls leicht in Propanol-(2) mit wasserfreier Oxalsäure in die Amadori-Derivate umwandeln lassen. Jedoch erwiesen sich aromatische N-Glykoside der 4.6-Dimethyl-D-glucose bemerkenswerterweise als resistent, obwohl die gleichen N-Glykoside der D-Glucose sich

¹⁾ F. MICHEEL und A. FROWEIN, Chem. Ber. 90, 1599 [1957].

²⁾ Vgl. Dissertat. A. FROWEIN, Univ. Münster (Westf.) 1959.