

FRITZ MICHEEL und HEINZ KÖCHLING

Über die Reaktionen des D-Glucosamins, XIV¹⁾

Darstellung von Glykosiden des D-Glucosamins

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

(Eingegangen am 13. Mai 1960)

Aus 1.3.4.6-Tetraacetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin wird α -1-Chlor-3.4.6-triacetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (I) erhalten, das in normaler Weise in Glykoside des D-Glucosamins übergeführt und in α -1-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosaminhydrochlorid (II) umgelagert werden kann. β -Glucosaminide werden ferner nach der Oxazolin-Methode dargestellt. Ausgehend vom 2-Phenyl-4.5-[3.4.6-triacetyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolin (IV) und seinem Hydrobromid (III) werden β -*N*-Glykoside und β -*O*-Glykosidderivate des D-Glucosamins, insbesondere mit D-Serin und L-Serin gewonnen. Die Oxazolinbase (IV) läßt sich in 2-Phenyl-4.5-[D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolin (VII) überführen, aus dem β -1-Acetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (VIII) dargestellt wird. Es werden ferner β -*N*-Glucosaminide gewonnen (IX, X, XI).

In früheren Mitteilungen²⁾ wurde gezeigt, daß das I analoge α -1-Brom-3.4.6-triacetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin sich spontan in 2-Phenyl-4.5-[3.4.6-triacetyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolin-hydrobromid (III) umlagert, das weiterhin mit Alkoholen leicht und in hoher Ausbeute in β -Glucosaminide³⁾ übergeführt werden kann.

α -1-Chlor-3.4.6-triacetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (I) dagegen läßt sich — wegen der größeren Bindungsfestigkeit des Chloratoms am C-1-Atom — in reiner Form kristallin erhalten. Seine Umlagerung in α -1-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosaminhydrochlorid (II) erfolgt bei Behandeln mit feuchtem Äther ebenso schnell und vollständig wie die des Oxazolin-hydrobromids (III) in das II analoge Hydrobromid²⁾. Eine Umlagerung von I in das III analoge Hydrochlorid eines Oxazolinderivates ließ sich bisher experimentell nicht durchführen. Bei Umsetzung von I mit Alkoholen werden je nach Versuchsbedingungen sowohl acetylierte β -*O*-Glucosaminide (Va, b) als auch entacetylierte β -*O*-Glucosaminide (VI) erhalten. Dargestellt wurden das 3.4.6-Triacetyl-*N*-benzoyl-methyl- β -D-glucosaminid (Va), das 3.4.6-Triacetyl-*N*-benzoyl-cyclohexyl- β -D-glucosaminid (Vb) und das *N*-Benzoyl-methyl- β -D-glucosaminid (VI, R = CH₃).

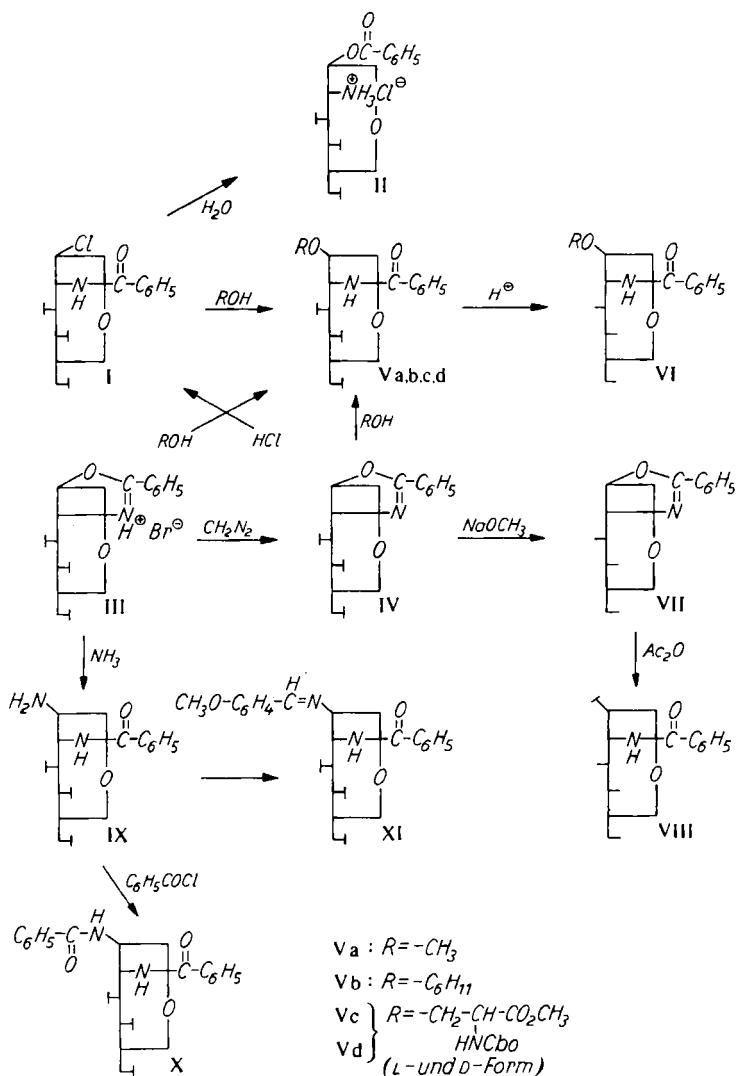
Die acetylierten β -Glucosaminide Va, b können außerdem nach der Oxazolin-Methode³⁾ aus dem Oxazolin-hydrobromid (III) und — bei Gegenwart katalytisch wirksamer Mengen von Pyridin-hydrobromid, Oxazolin-hydrobromid (III) oder Bromwasserstoff/Eisessig — aus der Oxazolinbase (IV) gewonnen werden. Bei Umsetzung des Oxazolin-hydrobromids mit *N*-Carbobenzoxy-L-serin-methylester und

¹⁾ XIII. Mitteil.: F. MICHEEL, H. PETERSEN und H. KÖCHLING, Chem. Ber. 93, 1 [1960].

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]; 91, 673 [1958].

N-Carbobenzoxy-D-serin-methylester werden kristalline *O*-Glykosidderivate (Vc, d) des L-Serins und D-Serins erhalten. Die acetylierten Glucosaminide werden bei längerem Erhitzen durch den bei der Reaktion freiwerdenden Bromwasserstoff



— = acetylierte OH-Gruppe

entacetyliert und so beispielsweise das *N*-Benzoyl-methyl-β-D-glucosaminid (VI, R = CH₃) gewonnen.

Auch β -*N*-Glucosaminide werden nach der Oxazolin-Methode erhalten. Bei Umsetzung des Oxazolin-hydrobromids III mit Ammoniak in Chloroform entsteht in guter Ausbeute β -1-Amino-3.4.6-triacetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (IX), das bei Umsetzung mit Benzoylchlorid in Pyridin β -1-Benzoylamino-3.4.6-triacetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (X) und bei Kondensation mit *p*-Methoxy-benzaldehyd β -1-[*p*-Methoxy-benzalamino]-3.4.6-triacetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (XI) ergibt. Die β -*N*-Glucosaminide IX und X sind nicht zur Amadori-Umlagerung befähigt.

Aus 2-Phenyl-4.5-[3.4.6-triacetyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolin (IV) wird bei Behandeln mit Natriummethylat 2-Phenyl-4.5-[D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolin (VII) erhalten, das mit Eisessig/Acetanhydrid in β -1-Acetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (VIII) übergeführt werden kann.

Wir sind der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Überlassung des IR-Spektral-photometers Perkin-Elmer 21 und dem FONDS DER CHEMIE für die Unterstützung der Arbeiten zu großem Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α -1-Chlor-3.4.6-triacetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (I)

a) aus 1.3.4.6-Tetraacetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin: 2 g 1.3.4.6-Tetraacetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin werden in 10 ccm einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in Eisessig unter Kühlung mit Eis/Kochsalz-Mischung suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 15 Stdn. in einer verschlossenen Druckflasche bei Raumtemperatur sich selbst überlassen. Danach wird der größte Teil des Chlorwasserstoffs durch Absaugen i. Vak. über Kaliumhydroxyd entfernt und der Rückstand in 200 ccm absol. Äther aufgenommen. Nach einigem Stehenlassen in der Kälte erfolgt nach Anreiben Kristallisation. Es wird abgesaugt und mehrfach mit absol. Petroläther gewaschen. Ausb. 1 g (53 % d. Th.). Schmp. 124–127°. $[\alpha]_D^{25}$: +36° (Pyridin/Wasser (1:1), $c = 1.13$).

b) aus IV: In die Lösung von 2.5 g IV in 20 ccm absol. Äther wird Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach kurzer Zeit erfolgt Abscheidung eines farblosen Kristallites. Ausb. 2.25 g (82 % d. Th.). Schmp. 127°. $[\alpha]_D^{25}$: +35° (Pyridin/Wasser (1:1), $c = 1.46$).

$C_{19}H_{22}ClNO_8$ (427.9) Ber. C 53.34 H 5.18 Cl 8.29 N 3.27

Gef. C 53.31 H 5.31 Cl 8.79 N 3.34

Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3328, 1750, 1658, 1540 und 1248/cm. Fehlingsche Lösung wird reduziert.

α -1-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin-hydrochlorid (II): 1.25 g I werden in 20 ccm mit Wasser gesättigtem, alkoholfreiem Chloroform gelöst und 50 ccm wassergesättigter, alkoholfreier und 50 ccm absol. Äther zugegeben. Beim Anreiben erfolgt Kristallisation. Es wird abgesaugt, mehrfach mit absol. Äther gewaschen und aus alkoholfreiem Chloroform unter Zusatz von absol. Äther umkristallisiert. Ausb. 790 mg (61 % d. Th.). Schmp. 184° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: +128° (Chlf., $c = 1.39$).

$C_{19}H_{23}NO_9 \cdot HCl$ (445.9) Ber. C 51.18 H 5.42 Cl 7.95 N 3.14

Gef. C 51.02 H 5.37 Cl 7.66 N 3.10

Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Valenzabsorptionen bei 3440, 2850, 1745, 1605, 1525 und 1250/cm.

2-Phenyl-4.5-[3.4.6-triacetyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolin (IV): 1 g III wird mit äther. Diazomethan-Lösung übergossen. Nach Aufhören der Stickstoff-Entwicklung wird die Reaktionslösung i. Vak. eingengt, der farblose sirupöse Rückstand in absol. Äther gelöst und mit

Aktivkohle geklärt. Nach erneutem Einengen wird der Rückstand in wenig absol. Methanol gelöst. Bei Zugabe von absol. Petroläther und längerem Stehenlassen in der Kälte erfolgt Kristallisation. Ausb. 610 mg (74% d. Th.). Schmp. 57°. $[\alpha]_D^{25}$: +45° (Pyridin/Wasser (1:1), $c = 3.18$).

Das IR-Spektrum in KBr ist identisch mit dem Spektrum von IV, dargestellt aus seinem Hydrobromid III durch Umsetzung mit absol. Pyridin³⁾.

3.4.6-Triacetyl-N-benzoyl-methyl- β -D-glucosaminid (Va)

a) aus I: 500 mg I werden unter Erwärmen in 10 ccm absol. Methanol gelöst. Beim Abkühlen erfolgt Kristallisation. Umkristallisiert wird aus absol. Methanol. Ausb. 290 mg (59% d. Th.). Schmp. 221°. $[\alpha]_D^{25}$: +29° (Chlf., $c = 0.90$).

b) aus IV: 500 mg IV werden in 10 ccm absol. Methanol unter Erwärmen gelöst und katalytische Mengen Pyridin-hydrobromid (oder Bromwasserstoff/Eisessig oder 2-Phenyl-4.5-[3.4.6-triacetyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolin-hydrobromid (III)) zugegeben. Beim Abkühlen erfolgt Kristallisation. Ausb. 360 mg (67% d. Th.). Schmp. 222°. $[\alpha]_D^{25}$: +30° (Chlf., $c = 1.01$).

Das IR-Spektrum in KBr ist identisch mit dem Spektrum von Va, dargestellt aus III³⁾.

3.4.6-Triacetyl-N-benzoyl-cyclohexyl- β -D-glucosaminid (Vb)

a) aus I: 500 mg I werden unter schwachem Erwärmen in 5 ccm absol. Cyclohexanol gelöst. Aus der gelbgefärbten Lösung erfolgt beim Abkühlen und nach Zusatz von 10 ccm absol. Äther Kristallisation. Ausb. 380 mg (66% d. Th.).

b) aus III: 500 mg III werden in 5 ccm absol. Cyclohexanol gelöst, und es wird verfahren wie zur Darstellung von Vb aus I. Ausb. 310 mg (60% d. Th.). Schmp. 247° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: +16° (Chlf., $c = 1.33$).

$C_{25}H_{33}NO_9$ (491.5) Ber. C 61.09 H 6.77 N 2.85 Gef. C 60.95 H 6.51 N 2.72

Das IR-Spektrum zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3320, 2925, 1745, 1660, 1545, 1243 und 1043/cm.

O-[3.4.6-Triacetyl-N-benzoyl- β -D-glucosaminido]-N-carbobenzoxy-L-serin-methylester (Vc):

In die Lösung von 1.5 g N-Carbobenzoxy-L-serin-methylester in 50 ccm absol. Benzol werden 2.5 g III, 1.5 g Silbercarbonat und 5 g Drierit eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird zunächst 12 Stdn. auf der Maschine geschüttelt und anschließend 8 Stdn. am Rückflußkühler zum schwachen Sieden erhitzt. Isolierung und Reinigung erfolgt wie bei Darstellung des DL-Serin-Derivates³⁾. Ausb. 1.0 g (29% d. Th.). Schmp. 191° (Sintern). $[\alpha]_D^{25}$: +12° (Chlf., $c = 2.14$).

$C_{31}H_{36}N_2O_{13}$ (644.6) Ber. C 57.76 H 5.63 N 4.35 Gef. C 57.57 H 5.53 N 4.20

Das IR-Spektrum in KBr zeigt Valenzabsorptionen bei 3310, 1740, 1694, 1655, 1540 und 1240/cm.

O-[3.4.6-Triacetyl-N-benzoyl- β -D-glucosaminido]-N-carbobenzoxy-D-serin-methylester (Vd):

In die Lösung von 4.5 g N-Carbobenzoxy-D-serin-methylester in 50 ccm absol. Benzol werden 4.5 g III, 2.5 g Silbercarbonat und 4.5 g Drierit eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stdn. unter Rühren am Rückflußkühler zum schwachen Sieden erhitzt, sodann 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt und nochmals 1 Stde. am Rückflußkühler gekocht. Isolierung und Reinigung erfolgt wie bei Darstellung des Diastereomeren Vc. Ausb. 2.1 g (34% d. Th.). Schmp. 193° (Sintern). $[\alpha]_D^{25}$: -8° (Chlf., $c = 2.84$).

$C_{31}H_{36}N_2O_{13}$ (644.6) Ber. C 57.76 H 5.63 N 4.35 Gef. C 57.82 H 5.51 N 4.50

Das IR-Spektrum in KBr zeigt Banden bei 3355, 1745, 1697, 1650, 1540 und 1230/cm.

N-Benzoyl-methyl- β -D-glucosaminid (VI, R = CH₃)

a) aus I: 500 mg I werden unter Erwärmen in 15 ccm Methanol gelöst. Das beim Abkühlen zunächst sich kristallin abscheidende Va geht bei längerem Stehenlassen bei Raumtemperatur

wieder in Lösung. Nach Zugabe von Äther und Petroläther erfolgt erneut Kristallisation. Umkristallisiert wird aus Methanol unter Zusatz von Äther und Petroläther. Ausb. 280 mg (81 % d. Th.). Schmp. 227°. $[\alpha]_D^{25}$: -24° (Wasser, $c = 1.49$).

$C_{14}H_{19}NO_6$ (297.3) Ber. C 56.56 H 6.44 N 4.71 OCH₃ 10.44
Gef. C 56.45 H 6.39 N 4.55 OCH₃ 11.10

b) aus III: 1 g III wird in wenig Methanol unter Erwärmen gelöst. Beim sofortigen Abkühlen erfolgt kristalline Abscheidung von Va, das durch 30 Min. langes Erhitzen erneut in Lösung gebracht wird. Isolierung und Reinigung erfolgt wie bei Darstellung von VI aus I. Ausb. 550 mg (88 % d. Th.). Schmp. 228°. $[\alpha]_D^{25}$: -25° (Wasser, $c = 1.07$).

Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3480, 3340, 1636, 1532/cm.

2-Phenyl-4,5-[D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolin (VII): 2.5 g IV werden in 20 ccm einer methanol. 1-proz. Natriummethylat-Lösung gelöst. Nach 12 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird die gelbbraun gefärbte Lösung i. Vak. eingengt, der sirupöse Rückstand in heißem Aceton gelöst und die Lösung mit Aktivkohle geklärt. Nach Zusatz von Äther und Petroläther und längerem Stehenlassen in der Kälte erfolgt Abscheidung eines schwach gelbgefärbten Kristallisates, das zur weiteren Reinigung zweimal aus Aceton umkristallisiert wird. Ausb. 1.2 g (71 % der Th.). Schmp. 142°. $[\alpha]_D^{25}$: $+48^\circ$ (Pyridin/Wasser, $c = 1.27$).

$C_{13}H_{15}NO_5$ (265.3) Ber. C 58.86 H 5.70 N 5.28 Gef. C 58.86 H 5.60 N 4.95

Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Valenzabsorptionen bei 3498, 3280, 1652, 1458 und 1273/cm.

β -I-Acetyl-N-benzoyl-D-glucosamin (VIII): Die Lösung von 500 mg VII in 5 ccm Eisessig wird mit 5 ccm Acetanhydrid versetzt und 5 Min. erwärmt. Nach Abkühlen und Zugabe von absol. Äther erfolgt Kristallisation. Umkristallisiert wird aus Eisessig unter Zusatz von Äther. Ausb. 450 mg (73 % d. Th.). Schmp. 153° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: $+25^\circ$ (Pyridin/Wasser (1:1), $c = 0.94$).

$C_{15}H_{19}NO_7$ (325.3) Ber. C 55.38 H 5.89 N 4.31 Acyl 45.55
Gef. C 55.20 H 5.80 N 4.54 Acyl 44.70

Das IR-Spektrum in KBr zeigt Banden bei 3400–3300, 1750, 1643, 1538 und 1239/cm.

β -I-Amino-3,4,6-triacetyl-N-benzoyl-D-glucosamin (IX): In die Lösung von 2 g III in absol. Chloroform wird 1 Stde. scharf getrocknetes Ammoniak in langsamem Strom eingeleitet. Das dabei auskristallisierende Ammoniumbromid wird anschließend abgesaugt. Nach Zusatz von absol. Äther zum Filtrat erfolgt erneut Kristallisation. Nach längerem Stehenlassen in der Kälte wird abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und zweimal aus Chloroform unter Zusatz von Äther umkristallisiert. Ausb. 1.1 g (64 % d. Th.). Schmp. 170–175° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: $+47^\circ$ (Chlf., $c = 1.40$).

$C_{19}H_{24}N_2O_8$ (408.4) Ber. C 55.88 H 5.92 N 6.86 Gef. C 55.41 H 6.07 N 6.93

Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3320, 1740, 1643, 1540 und 1240/cm. Fehlingsche Lösung wird beim Kochen reduziert.

β -I-Benzoylamino-3,4,6-triacetyl-N-benzoyl-D-glucosamin (X): 700 mg IX werden in 10 ccm absol. Pyridin gelöst und 5 ccm Benzoylchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stde. bei Raumtemperatur sich selbst überlassen. Anschließend wird auf Eiswasser gegeben, wobei Abscheidung eines schwach gelb gefärbten Kristallisates erfolgt. Umkristallisiert wird aus Chloroform unter Zusatz von Äther. Ausb. 610 mg (69 % d. Th.). Schmp. 272° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: -35° (Chlf., $c = 0.99$).

$C_{26}H_{28}N_2O_9$ (512.5) Ber. C 60.93 H 5.51 N 5.47 Gef. C 60.43 H 5.57 N 5.46

Das IR-Spektrum in KBr zeigt Banden bei 3320, 1740, 1645, 1533 und 1235/cm.

β -1-[*p*-Methoxy-benzalamino]-3.4.6-triacetyl-*N*-benzoyl-*D*-glucosamin (XI): Die Lösung von 200 mg IX in 4 ccm absol. Chloroform wird mit 0.6 ccm *p*-Methoxy-benzaldehyd versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 48 Stdn. bei Raumtemperatur sich selbst überlassen. Bei anschließender Zugabe von Äther und Petroläther erfolgt Kristallisation. Das schwach gelbe Kristallinat wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 140 mg (54% d. Th.). Schmp. 195° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: -110° (Pyridin, $c = 1.02$).

$C_{27}H_{30}N_2O_9$ (526.6) Ber. C 61.58 H 5.74 N 5.32 Gef. C 60.78 H 5.78 N 5.75

Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Valenzabsorptionen bei 3345, 1740, 1650, 1610, 1535, 1240 und 1170/cm.

FRITZ MICHEEL und HEINZ KÖCHLING

Über die Reaktionen des *D*-Glucosamins, XV¹⁾

O,N-Acylwanderung bei Derivaten des *N*-*n*-Butyl-*D*-glucosamins

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

(Eingegangen am 13. Mai 1960)

Das bei der Umsetzung von α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-*N*-*n*-butyl-*N*-benzoyl-*D*-glucosamin (II) mit Bromwasserstoff/Eisessig entstehende α -1-Brom-3.4.6-tribenzoyl-*N*-*n*-butyl-*N*-benzoyl-*D*-glucosamin (III) lagert sich um in das α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-*N*-*n*-butyl-*D*-glucosamin-hydrobromid (Va). Dies ergibt ebenso wie seine freie Base (IV) bei der Benzoylierung reines α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-*N*-*n*-butyl-*N*-benzoyl-*D*-glucosamin (II). Im alkalischen Milieu erfährt das Hydrobromid Va Umlagerung zum 3.4.6-Tribenzoyl-*N*-*n*-butyl-*N*-benzoyl-*D*-glucosamin (VIa), aus dem bei Einwirkung von Bromwasserstoff/Eisessig das Hydrobromid Va zurückerhalten wird. Ein Oxazolidinderivat als Zwischenprodukt der unter Acylwanderung verlaufenden Umlagerung läßt sich nicht isolieren.

In früheren Mitteilungen²⁾ wurde eine Reihe von unter $N \rightleftharpoons O$ -Acylwanderung verlaufenden Umlagerungen echter Acylhalogenverbindungen, u. a. die des stabilen α -1-Brom-3.4.6-tribenzoyl-*N*-benzoyl-*D*-glucosamins (analog III)³⁾ beschrieben.

Unsere frühere Annahme, daß die Umlagerung dieser echten *Benzo*-bromverbindung in das Hydrobromid Vb offensichtlich nach einem anderen Mechanismus verläuft als die Umlagerung analoger *Aceto*-bromverbindungen, nämlich nicht über ein *Oxazolin*-Derivat, sondern über Zwischenprodukte mit *Oxazolidin*-Struktur, wird nunmehr bestätigt durch das Ergebnis der experimentell durchgeführten Umlagerung des α -1-Brom-3.4.6-tribenzoyl-*N*-butyl-*N*-benzoyl-*D*-glucosamins (III) in das Hydrobromid des α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-*N*-butyl-*D*-glucosamins (Va). Hierbei ist das inter-

¹⁾ XIV. Mittell.: F. MICHEEL und H. KÖCHLING, Chem. Ber. **93**, 2372 [1960], vorstehend.

²⁾ F. MICHEEL, F. P. VAN DE KAMP und H. PETERSEN, Chem. Ber. **90**, 521 [1957]; F. MICHEEL und H. PETERSEN, ebenda **92**, 298 [1959].

³⁾ F. MICHEEL und H. KÖCHLING, Chem. Ber. **92**, 2832 [1959].