

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.

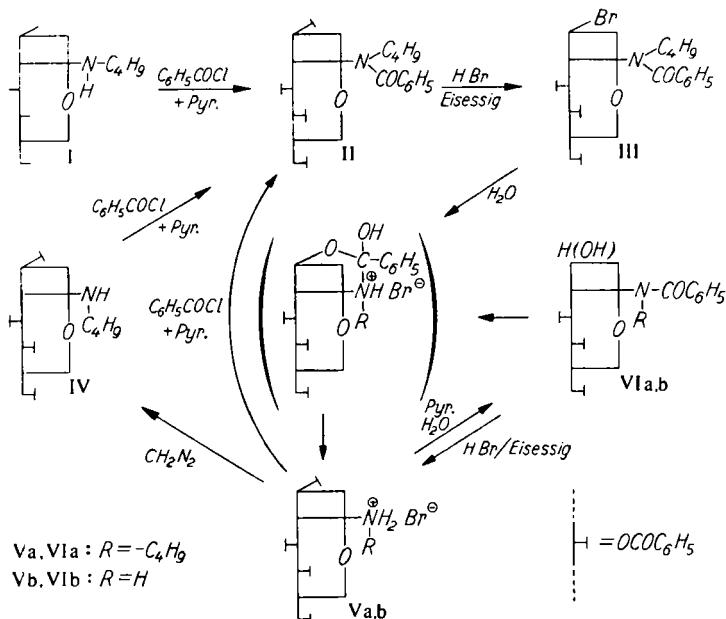
Unsere frühere Annahme, daß die Umlagerung dieser echten *Benzo*-bromverbindung in das Hydrobromid Vb offensichtlich nach einem anderen Mechanismus verläuft als die Umlagerung analoger *Aceto*-bromverbindungen, nämlich nicht über ein *Oxazolin*-Derivat, sondern über Zwischenprodukte mit *Oxazolidin*-Struktur, 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].

mediäre Auftreten eines *Oxazolin*-Derivates sehr unwahrscheinlich, da Quartärsalzbildung am Stickstoffatom unter den angewendeten milden Reaktionsbedingungen nicht zu erwarten ist und zu einem stabilen Ringsystem führen würde. Die Reaktion läuft vielmehr über *Oxazolidin*-Derivate als Zwischenprodukte. Eine Bildung eines Oxazolidinringes wurde auch schon von F. MICHEEL und H. PETERSEN²⁾ beobachtet.



Aus *N*-Butyl-D-glucosamin (I)⁴⁾ wird bei der Benzoylierung in Pyridin α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-*N*-butyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (II) erhalten. Läßt man auf II Bromwasserstoff/Eisessig einwirken, so wird zunächst ein sirupöses Reaktionsprodukt erhalten, das nach Behandeln mit absol. Äther und Petroläther und längerem Stehenlassen in der Kälte kristallines α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-*N*-butyl-D-glucosamin-hydrobromid (Va) ergibt. Seine Struktur ergibt sich aus Analyse und IR-Spektrum. Da aus dem sirupösen Reaktionsprodukt der Umsetzung von II mit Bromwasserstoff/Eisessig auch bei sofortigem Aufnehmen desselben in absol. Methanol nicht etwa ein β -Glucosaminid, sondern das Hydrobromid Va in guter Ausbeute erhalten wird, so ist zu folgern, daß das primär entstehende α -1-Brom-3.4.6-tribenzoyl-*N*-butyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (III) äußerst instabil ist und schon in Gegenwart geringster Spuren Feuchtigkeit Umlagerung zu Va erfährt.

Bei Behandlung von Va mit Pyridin/Wasser wird infolge der schon im schwach alkalischen Milieu eintretenden Acylwanderung vom O-Atom am C-1-Atom zum N-Atom am C-2-Atom 3.4.6-Tribenzoyl-*N*-butyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (VIa) erhalten. Das am N-Atom nicht substituierte α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-D-glucosamin-hydrobromid (Vb) erfährt diese Umlagerung zum 3.4.6-Tribenzoyl-*N*-benzoyl-D-

4) J. F. CARSON, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5957 [1955].

glucosamin (VIb) unter gleichen Bedingungen ebenso schnell und vollständig. Bei Einwirkung von Eisessig/Bromwasserstoff auf die freien Basen VIa und VIb werden die Hydrobromide Va und Vb zurückerhalten, da im sauren Medium Acylwanderung vom N-Atom am C-2 zum O-Atom am C-1 erfolgt. Durch Umsetzung des Hydrobromides Va mit Diazomethan wird die freie Base IV erhalten, die sich ebenso wie ihr Hydrobromid Va durch Benzoylieren in α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-*N*-butyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (II) überführen läßt.

Die Versuche zeigen also insgesamt, daß ebenso wie die Acylderivate des D-Glucosamins auch die Benzoylderivate des *N*-Butyl-D-glucosamins $O \rightleftharpoons N$ -Acylwanderung zeigen. Da bei letzterem jedoch die Bildung von Oxazolin-Derivaten als Zwischenprodukten sehr unwahrscheinlich ist, muß die $O \rightleftharpoons N$ -Acylwanderung über Oxazolidin-Derivate verlaufen.

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

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-*N*-*n*-butyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (II)

a) aus *N*-*n*-Butyl-D-glucosamin (I)⁴⁾: 2 g I werden in 20 ccm absol. Pyridin gelöst und 10 ccm Benzoylchlorid zugegeben. Das rotgefärbte Reaktionsgemisch wird nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur auf Eiswasser gegeben, wobei Abscheidung von II als Sirup erfolgt. Es wird dekantiert, der amorphe Rückstand nach mehrfachem Waschen mit Wasser in 200 ccm heißem Isopropylalkohol gelöst und die Lösung mit Aktivkohle geklärt. Beim Abkühlen erfolgt Kristallisation. Umkristallisiert wird aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle. Ausb. 4.0 g (62% d. Th.). Schmp. 210° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: +36° (Chlf., $c = 1.66$).

$C_{45}H_{41}NO_{10}$ (755.8) Ber. C 71.51 H 5.47 N 1.85 Gef. C 71.51 H 5.25 N 1.65

Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Valenzabsorptionen bei 1725, 1640, 1455 und 1270/cm.

b) aus α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-*N*-*n*-butyl-D-glucosamin (IV): 450 mg IV werden in 5 ccm absol. Pyridin gelöst und 2 ccm Benzoylchlorid zugegeben. Nach 4stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird aufgearbeitet wie bei der Darstellung von II aus I. Ausb. 480 mg (92% d. Th.). Schmp. 210° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: +36° (Chlf., $c = 0.96$).

Das IR-Spektrum in KBr ist identisch mit dem Spektrum von II, dargestellt aus I.

Nach dem gleichen Verfahren kann II aus Va dargestellt werden.

α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-*N*-*n*-butyl-D-glucosamin-hydrobromid (Va)

a) aus II: 1 g II wird mit 5 ccm Bromwasserstoff/Eisessig übergossen und nach 1 Stde. die erhaltene klare Lösung durch Einengen i. Vak. über Kaliumhydroxyd von Bromwasserstoff und dem größten Teil des Eisessigs befreit. Der sirupöse Rückstand wird mit wassergesättigtem Äther behandelt, wobei nach kurzer Zeit Kristallisation erfolgt. Nach einigem Stehenlassen in der Kälte werden die Kristalle abgesaugt, mit dem Äther gewaschen und zur Reinigung dreimal aus Chloroform unter Zusatz von wassergesättigtem Äther umkristallisiert. Ausb. 810 mg (84% d. Th.). Schmp. 193° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: +46° (Chlf., $c = 0.92$).

$C_{38}H_{37}NO_9 \cdot HBr$ (732.6) Ber. C 62.30 H 5.23 Br 10.91 N 1.91

Gef. C 62.14 H 5.32 Br 10.72 N 2.24

Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 2730, 1725 und 1260/cm.

b) aus *VIa*: 200 mg *VIa* werden in 3 ccm absol. Chloroform gelöst und 0.5 ccm *Bromwasserstoff/Eisessig* zugegeben. Nach Zusatz von absol. Äther erfolgt sofort Kristallisation. Es wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 220 mg (98 % d. Th.). Schmp. 193° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: +46° (Chlf., $c = 0.81$).

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

α -1.3.4.6-Tetrabenzoyl-N-n-butyl-D-glucosamin (IV): Zur Lösung von 1.5 g *Va* in 50 ccm absol. Chloroform wird äther. *Diazomethan*-Lösung gegeben. Nach Aufhören der Stickstoffentwicklung wird filtriert und eingeeengt. Das zurückbleibende Kristallisat wird aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 790 mg (59 % d. Th.). Schmp. 120°. $[\alpha]_D^{25}$: +73° (Chlf., $c = 1.04$).

$C_{38}H_{37}NO_9$ (651.7) Ber. C 70.03 H 5.72 N 2.15 Gef. C 69.97 H 5.84 N 2.42

Das IR-Spektrum in KBr zeigt Banden bei 3440, 1725, 1612, 1458 und 1270/cm. Fehling'sche Lösung wird in der Wärme reduziert.

3.4.6-Tribenzoyl-N-n-butyl-N-benzoyl-D-glucosamin (VIa): 500 mg *Va* werden in 5 ccm Pyridin gelöst und 12 Stdn. bei Raumtemperatur belassen. Anschließend wird auf Eiswasser gegeben und nach 2 Stdn. mit Chloroform extrahiert. Die chloroformische Lösung wird mehrfach mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und zum hellgelben Sirup eingeeengt, der beim Verreiben mit Petroläther und längerem Stehenlassen in der Kälte durchkristallisiert. Ausb. 370 mg (83 % d. Th.). Schmp. 123° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: +62° (Chlf., $c = 1.07$).

$C_{38}H_{37}NO_9$ (651.7) Ber. C 70.03 H 5.72 N 2.15 C_6H_5CO 64.51
Gef. C 70.35 H 5.97 N 2.10

Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 1735, 1643 und 1270/cm.

Ein anderes Präparat, das aus der Lösung von 650 mg *Va* in Pyridin beim Verdünnen mit Wasser auskristallisierte, nochmals in Pyridin gelöst und durch Zugabe von Wasser ausgefällt, mit reichlich Wasser gewaschen und aus Aceton unter Zusatz von Wasser umkristallisiert wurde, zeigte die Daten: Ausb. 340 mg (59 % d. Th.), Schmp. 202° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: +42° (Chlf., $c = 1.07$).

Gef. C 70.23 H 5.73 N 2.13 C_6H_5CO 63.90

und im IR-Spektrum in KBr ebenfalls die der Amidgruppierung zuzuordnende Valenzabsorption bei 1643/cm.

Offensichtlich handelt es sich also bei den nach obigen Verfahren dargestellten Präparaten um in der Zusammensetzung wechselnde Gemische der Anomeren von *VIa*.

3.4.6-Tribenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin (VIb): 400 mg *Vb* werden in 10 ccm Pyridin unter Erwärmen gelöst und 10 ccm Wasser zugesetzt. Nach 3 Stdn. wird auf Eiswasser gegeben, vom ausfallenden, nur teilweise kristallinen Produkt dekantiert und der Rückstand nach mehrfachem Waschen mit Wasser in wenig Methanol gelöst. Die beim anschließenden Verdünnen mit Wasser ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Ausb. 310 mg (88 % d. Th.). Schmp. 98–100° (Zers.). $[\alpha]_D^{20}$: +55° (Methanol, $c = 1.15$).

$C_{34}H_{29}NO_9$ (595.6) Ber. C 68.56 H 4.91 N 2.35 C_6H_5CO 70.59
Gef. C 68.32 H 5.21 N 2.52 C_6H_5CO 69.70

Das IR-Spektrum in KBr zeigt Banden bei 3400, 1724, 1650, 1530 und 1270/cm. *VIb* reduziert Fehling'sche Lösung und gibt mit Ninhydrin keine Farbreaktion.

α-1.3.4.6-Tetrabenzoyl-D-glucosamin-hydrobromid (Vb): 100 mg Vb werden mit 2 ccm Bromwasserstoff/Eisessig übergossen. Nach 1 Stde. wird die erhaltene klare Lösung aufgearbeitet wie zur Darstellung von Va aus VIa. Ausb. 40 mg. Schmp. 182° (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$: +64.2° (Chlf., $c = 1.70$).

Das IR-Spektrum in KBr ist identisch mit dem Spektrum von Vb, dargestellt aus α -1-Brom-3.4.6-tribenzoyl-N-benzoyl-D-glucosamin (analog III)³⁾.

FRITZ MICHEEL und GERD HAGEMANN

Darstellung aliphatischer Amadori-Produkte

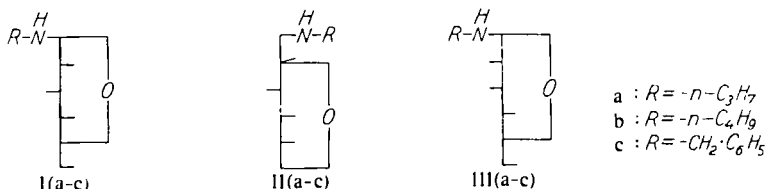
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 13. Mai 1960)

N-Glykoside aliphatischer Amine mit D-Glucose, D-Mannose und D-Xylose wurden hergestellt. Es wurde ein Verfahren ausgearbeitet, nach dem man durch Amadori-Umlagerung aus diesen nunmehr auch die 1-Amino-2-keto-Derivate (Amadori-Produkte), die wir früher nur als krist. Oxalate isolieren konnten, in reiner kristalliner Form gewinnen kann.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ wurde gezeigt, daß es unter geeigneten Bedingungen leicht gelingt, aliphatische N-D-Glykoside in die Derivate der 1-Desoxy-1-amino-D-fructose überzuführen (Amadori-Umlagerung). Die Amadori-Produkte wurden jedoch nur als Oxalate rein und kristallin gewonnen. Vorher war die Darstellung kristalliner, aliphatischer Amadori-Produkte nur über die Derivate der 4.6-Benzal-D-glucose gelungen²⁾.

Im folgenden beschreiben wir die Gewinnung reiner kristalliner Amadori-Derivate mit unsubstituierter Zuckerkette. Dargestellt wurden zunächst die N-D-Glykoside der D-Glucose, der D-Mannose und der D-Xylose mit n-Propylamin, n-Butylamin und Benzylamin. Die erhaltenen N-D-Glykoside ließen sich unter anhydrischen Bedingungen mit wasserfreier Oxalsäure in hoher Ausbeute zu den Amadori-Produkten umlagern und als Oxalate isolieren.



Es ist nun gelungen, bei den Glucose- und Mannose-Derivaten die Oxalsäure zu entfernen und die freien Amadori-Produkte kristallin darzustellen. Man geht so vor,

¹⁾ F. MICHEEL und G. HAGEMANN, Chem. Ber. **92**, 2836 [1959]. *Anm. b. d. Korr.*: Dies ist offensichtlich in den kürzlich erschienenen Veröffentlichungen von S. HUBER, O. SCHIER und J. DRUEY, Helv. chim. Acta **43**, 713 [1960], und von K. HEYNS und W. BALTES, Chem. Ber. **93**, 1616 [1960], zu diesem Probleme übersehen worden.

²⁾ F. MICHEEL und A. FROWEIN, Chem. Ber. **90**, 1599 [1957].