

FRITZ MICHEEL, FRANZ-PETER VAN DE KAMP und HARRO PETERSEN

Über die Reaktionen des D-Glucosamins, IV¹⁾

DIE ACETOHALOGENVERBINDUNGEN DES D-GLUCOSAMINS

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

(Eingegangen am 5. Januar 1957)

α -1-Chlor-3.4.6-triacetyl-*N*-acetyl-D-glucosamin (I) wird dargestellt. Es kann in Tetraacetyl- β -D-glucosaminide (III) übergeführt, andererseits zum 1.3.4.6-Tetraacetyl- α -D-glucosamin-hydrochlorid (II) umgelagert werden. Aus 1.3.4.6-Tetraacetyl-*N*-benzoyl-D-glucosamin (IX) wird das Hydrobromid eines Oxazolinderivates (V) hergestellt und dieses in α -1-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin-hydrobromid (VI) umgelagert.

In der I. Mitteilung²⁾ wurde gezeigt, daß das vermeintliche 1-Brom-3.4.6-triacetyl-*N*-acetyl-D-glucosamin³⁾ das Hydrobromid des 1.3.4.6-Tetraacetyl-D-glucosamins ist. Im Widerspruch dazu schien zu stehen, daß sich aus diesem Stoffe C-1-Derivate gewinnen ließen⁴⁾, die seine Struktur als echte Acetobromverbindung zu beweisen schienen. Dabei war das intermediäre Auftreten von Oxazolinderivaten als Zwischenprodukte zu vermuten. Wir haben deshalb die Wanderung von Carbonsäureresten vom O-Atom am C-1 zum N-Atom am C-2 und die umgekehrte Reaktion an Derivaten des D-Glucosamins systematisch untersucht⁵⁾ und berichten zunächst über 1-Halogen-*N*-carbonsäurederivate und deren Umlagerung. Für die Stabilität einer echten Acetohalogenverbindung des D-Glucosamins sind sowohl die Bindungsfestigkeit des Halogens am C-1 wie die des Carbonsäurerestes am N entscheidend: Die 1-Brom-*N*-acetyl-Verbindung (I, Br statt Cl) lagert sich mit feuchtem Äther so schnell in das 1-Acetyl-*N*-hydrobromid um²⁾, daß sie bisher noch nicht rein erhalten wurde. Die entsprechende 1-Fluorverbindung ist hingegen so stabil⁶⁾, daß sie unter analogen Bedingungen unverändert bleibt. Wir haben in der Stabilität als dazwischenliegend das α -1-Chlor-3.4.6-triacetyl-*N*-acetyl-D-glucosamin (I) hergestellt*). Sein IR-Spektrum entspricht dem der 1-Fluorverbindung (Abbild. 1a). I lagert sich in Gegenwart von Wasser nur sehr langsam, in Gegenwart von Säure schneller, aber

1) III. Mittel.: F. MICHEEL und W. LENGSELD, Chem. Ber. **89**, 1521 [1956].

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

3) R. C. G. MOGGRIDGE und A. NEUBERGER, J. chem. Soc. [London] **1938**, 745.

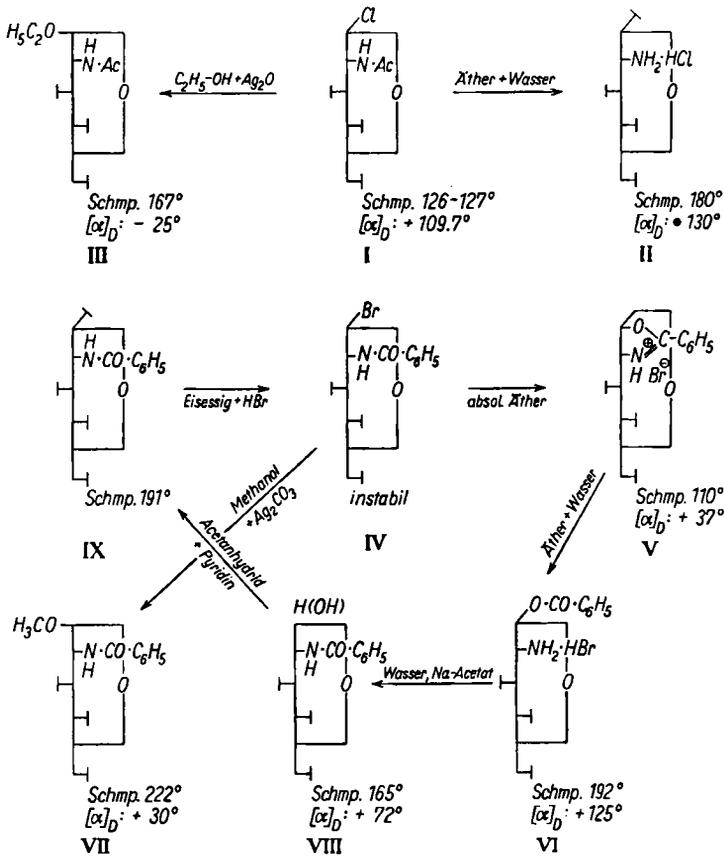
4) T. WHITE, J. chem. Soc. [London] **1940**, 428; R. KUHN und W. KIRSCHENLOHR, Chem. Ber. **86**, 1331 [1953]; **87**, 384 [1954]; A. BERTHO und E. KOZIOLLEK, Chem. Ber. **87**, 934 [1954].

5) F. MICHEEL und F.-P. VAN DE KAMP, unveröffentlicht.

6) F. MICHEEL und H. WULFF, Chem. Ber. **89**, 1521 [1956]; zuerst dargestellt Diplomarbeit D. BARTLING, Münster 1953.

*) Nach Fertigstellung dieser Arbeit erhalten wir von einer soeben erschienenen kurzen Mitteilung Ch. J. MOREL, Experientia [Basel] **12**, 419 [1956], über die Darstellung des gleichen Stoffes Kenntnis, dessen Daten mit unseren angenähert übereinstimmen; vgl. auch B. R. BAKER und Mitarbb., J. org. Chemistry **19**, 1786 [1954].

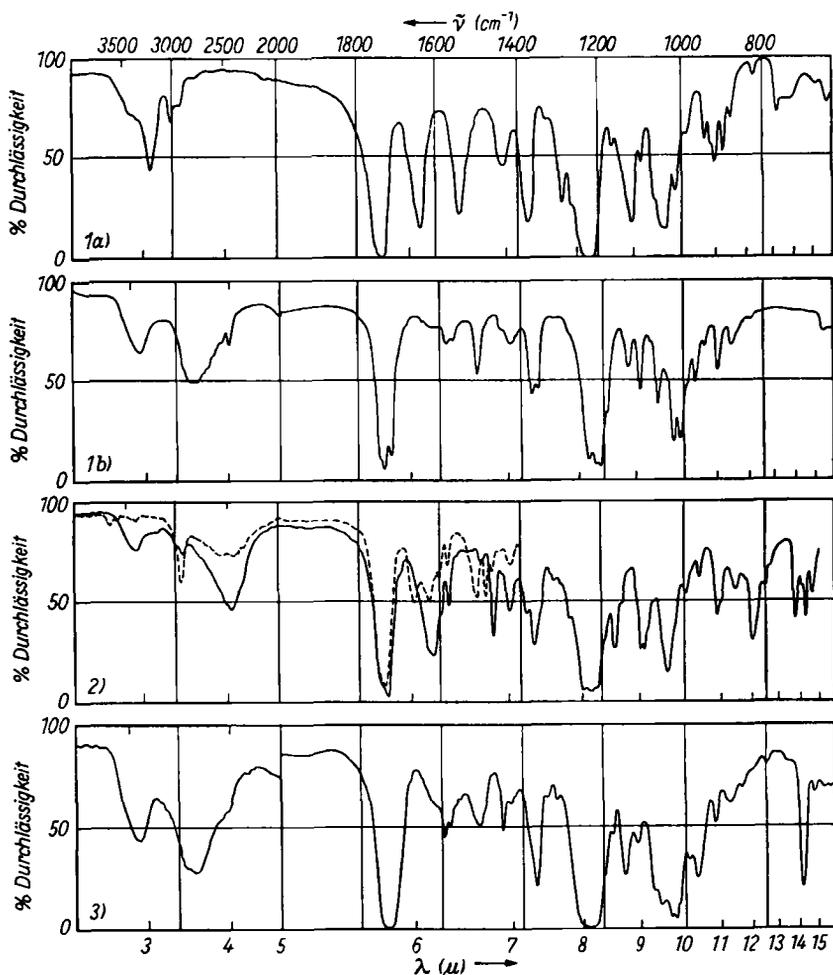
vollständig, in das 1.3.4.6-Tetraacetyl- α -D-glucosamin-hydrochlorid (II) um (IR-Spektrum Abbild. 1 b). Ein Oxazolinderivat als Zwischenprodukt konnte hier bisher nicht isoliert werden. Hingegen läßt sich I in bekannter Weise in β -Glykoside (III) überführen. Geht man bei der Acetohalogenierung jedoch vom 1.3.4.6-Tetraacetyl-*N*-benzoyl-Derivat (IX) des D-Glucosamins aus, so erhält man wegen der festeren



Ac = CH₃ · CO Wagerechte Striche mit senkrechten am Ende: OAc

Bindung des Benzoylrestes mit Eisessig-Bromwasserstoff zunächst eine bisher nicht kristallin erhaltene Substanz, die wahrscheinlich eine echte Acetobromverbindung ist (IV). Dies ergibt sich daraus, daß durch Behandeln dieses amorphen Stoffes mit Methanol-Silbercarbonat das 3.4.6-Triacetyl-*N*-benzoyl- β -methyl-D-glucosaminid (VII) erhalten wird. Letzteres wurde mit einem aus dem bekannten 3.4.6-Triacetyl- β -methyl-D-glucosaminid durch Benzoylieren gewonnenen Produkt durch Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum identifiziert. Analog erhält man aus dem *sirupösen* Rohprodukt des „Acetobrom-D-glucosamins“ von MOGGIDGE und NEUBERGER³⁾, wie wir feststellten, Glucosaminide, nicht jedoch, wie seinerzeit gezeigt²⁾,

aus dem daraus entstehenden kristallinen Hydrobromid. Vermutlich haben frühere Bearbeiter⁴⁾ das sirupöse Rohprodukt für ihre erfolgreichen Umsetzungen verwendet. IV geht beim Erwärmen mit absol. Äther in das kristalline Hydrobromid eines



IR-Spektren

Abbild. 1 a). α -1-Chlor-3.4.6-triacetyl-N-acetyl-D-glucosamin (I) in KBr

Abbild. 1 b). 1.3.4.6-Tetraacetyl- α -D-glucosamin-hydrochlorid (II) in KBr^{*)}

Abbild. 2. 2-Phenyl-4.5-[3.4.6-triacetyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolin-hydrobromid (V) in KBr^{*)} (—) und in Chloroform (- - -)

Abbild. 3. α -1-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin-hydrobromid (VI) in KBr^{*)}

^{*)} Die verwaschene Bande bei 3400—3500 cm^{-1} ist auf einen Wassergehalt zurückzuführen.

Oxazolinderivates über: 2-Phenyl-4.5-[3.4.6-triacetyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolin-hydrobromid (V). Die Struktur von V folgt aus seiner analytischen Zusammensetzung (es enthält 1 H_2O weniger als das Hydrobromid VI) und wird gestützt durch

das IR-Spektrum (siehe unten). Das Brom ist ionogen gebunden. V ist das Salz eines cyclischen Imino-äthers. Durch Behandeln mit feuchtem Äther geht V in das α -1-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin-hydrobromid (VI) über. Damit ist gezeigt, daß die Acylwanderung von IV \rightarrow VI über ein isolierbares Oxazolinderivat (V) verläuft.

Das IR-Spektrum bestätigt die Struktur von V (Abbild. 2) und zeigt ebenfalls, daß es sich nicht um eine Acetobromverbindung handelt, sondern um ein Salz; es sind keine NH- oder OH-Banden vorhanden, hingegen tritt eine breite Bande bei 2470 cm^{-1} (in KBr) auf, die einem Salz entspricht. Da keine Amid-II-Bande auftritt, die bei etwa $1510\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$ liegen würde, hingegen Banden bei 1620 cm^{-1} (in KBr) bzw. 1668 und 1634 cm^{-1} (in Chloroform), so könnten letztere der C=N-Doppelbindung zuerteilt werden. Verschieden davon ist das IR-Spektrum von VI (Abbild. 3). Es zeigt ebenfalls keine OH- und NH-Banden, jedoch Salzbanden (im Gebiet 3000 bis 2400 cm^{-1}). Es entspricht darin den früher²⁾ untersuchten Salzen der D-Glucosamin-derivate und II. Aber es fehlen die bei dem Oxazolinderivat V auftretenden Banden im Bereich 1620 cm^{-1} bzw. 1668 und 1634 cm^{-1} .

Der bei VI am O-Atom des C-1 sitzende Benzoylrest läßt sich leicht wieder an das N-Atom zurückbringen: wird VI mit einem Überschuß von Natriumacetat in wäßriger Lösung erwärmt, so erhält man nach dem Aufarbeiten das N-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin (VIII). Wir haben über diese Acylwanderungen zwischen den O- und N-Atomen am C-1 bzw. C-2 ein weiteres experimentelles Material vorliegen⁵⁾, das demnächst veröffentlicht werden wird.

Die IR-Spektren wurden mit einem IR-Spektrographen Perkin-Elmer 21 ausgeführt, für dessen Überlassung wir der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT zu Dank verpflichtet sind.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α -1-Chlor-3.4.6-triacetyl-N-acetyl-D-glucosamin (I) (P.) *): 10 g *N-Acetyl-D-glucosamin* werden in einer mit Rückflußkühler und Rührer versehenen Schließapparat mit 20 ccm *Acetylchlorid* versetzt und langsam auf 50° erhitzt. Nach 3 stdg. Einwirkung ist alles gelöst. Die Lösung wird mit 100 ccm Chloroform und 50 ccm Wasser versetzt, die Chloroformschicht schnell im Scheidetrichter abgetrennt und mit 50 ccm gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird die Lösung i. Vak. eingedampft. Der krist. Rückstand wird zweimal aus Chloroform-Äther umkristallisiert. Ausb. 7.2 g; Schmp. $126\text{--}127^\circ$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+109.7^\circ$ (Chloroform, $c = 1$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{NCl}$ (365.8) Ber. C 46.0 H 5.5 N 3.83 Cl 9.72
Gef. C 46.5 H 5.68 N 3.96 Cl 9.65

Das IR-Spektrum (Abbild. 1a) ist bis auf eine geringfügige Verschiebung der O-Acetyl- und NH-Acetylbanden nahezu identisch mit dem des 1- α -Fluor-3.4.6-triacetyl-N-acetyl-D-glucosamins.

1.3.4.6-Tetraacetyl- α -D-glucosamin-hydrochlorid (II) (P.): I kann auf folgenden beiden Wegen in II umgelagert werden:

a) Man läßt die Lösung von I in feuchtem Chloroform 1 Woche stehen. Dann hat sich II kristallin abgeschieden.

*) P. = PETERSEN; K. = VAN DE KAMP.

b) Man gibt zur Lösung von *I* in wasserhaltigem Chloroform einige Tropfen Salzsäure. Das *Hydrochlorid II* kristallisiert über Nacht aus. Schmp. 180°. $[\alpha]_D^{20}$: +130° (Wasser, $c = 1$).

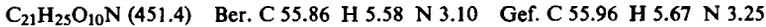


Das IR-Spektrum (Abbild. 1b) ist identisch mit dem des entspr. Hydrobromids².

3.4.6-Triacetyl-N-acetyl- β -äthyl-D-glucosaminid (III) (P.): Man schüttelt die Lösung von 3 g *I* in 50 ccm absol. Alkohol 3 Stdn. mit 10 g trockenem Silberoxyd und 3 g wasserfreiem Calciumsulfat, saugt ab, dampft die Lösung i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus absol. Äthanol-Petroläther um. Ausb. 1.2 g, Schmp. 167°; $[\alpha]_D^{20}$: -25.0° (Methanol, $c = 1$).

Das IR-Spektrum ist identisch mit dem eines nach KUHN und KIRSCHENLOHR⁴) hergestellten Präparates.

1.3.4.6-Tetraacetyl-N-benzoyl- α -D-glucosamin (IX) (K.): a) Man versetzt 5 g *1.3.4.6-Tetraacetyl- α -D-glucosamin-hydrobromid*^{1,2)}, in 30 ccm Pyridin gelöst, unter Kühlung mit 1.8 ccm *Benzoylchlorid*, läßt 5 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und gießt in Eiswasser. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 4 g (75% d. Th.), Schmp. 191°.



b) Einfacher wird *IX* folgendermaßen gewonnen: 10 g *N-Benzoyl-D-glucosamin* werden unter Kühlung mit einem Gemisch von 60 ccm Pyridin und 25 ccm *Acetanhydrid* versetzt. Tags darauf wird wie oben aufgearbeitet. Ausb. 11 g (69% d. Th.).

3.4.6-Triacetyl-N-benzoyl- β -methyl-D-glucosaminid (VII) (K): 1 g *IX* wird in 4 ccm einer bei 0° gesätt. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig gelöst. Nach 6 Stdn. wird mit Chloroform versetzt und diese Lösung mit Eiswasser und mit kalter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen wird i. Vak. zum Sirup eingedampft. Dieser Sirup, der eine unbekannte Menge *IV* enthält, wird in 20 ccm absol. Methanol gelöst und die Lösung 2 Stdn. mit trockenem Silbercarbonat geschüttelt. Die Silbersalze werden abgesaugt, mit heißem Methanol gewaschen und die gesamte Flüssigkeit i. Vak. zur Trockne gedampft. Der krist. Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Das Präparat ist nach Schmelzpunkt, Misch-Schmp. und Drehwert identisch mit einem aus *3.4.6-Triacetyl- β -methyl-D-glucosaminid-hydrobromid* durch Benzoylieren erhaltenen. Schmp. 222°; $[\alpha]_D^{20}$: +30° (Chloroform).

3.4.6-Triacetyl-N-acetyl- β -äthyl-D-glucosaminid (III) (P.): 10 g *N-Acetyl-D-glucosamin* werden in einer Schliffapparatur unter starkem Rühren mit 20 g *Acetylbromid* umgesetzt (Kühlung mit Eis-Kochsalz). Nach dem Abklingen der Hauptreaktion wird langsam auf 40° erwärmt. Anschließend wird gekühlt und die Reaktionsmasse in 100 ccm *wasserfreiem* Chloroform gelöst. Diese Lösung wird i. Vak. zur Trockne gedampft, der Rückstand wieder in wasserfreiem Chloroform gelöst, die Lösung i. Vak. wiederum zur Trockne gedampft und diese Operation noch zweimal wiederholt. Der Sirup wird zur Entfernung der noch vorhandenen Säurereste über KOH und P₂O₅ i. Vak.-Exsiccator getrocknet, wieder in Chloroform (wasserfrei) gelöst, die Lösung filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Dies amorphe Produkt wird in 25 ccm absol. Benzol gelöst, 3 ccm absol. *Äthanol* und 5 g gepulvertes Quecksilber(II)-cyanid hinzugegeben und die Lösung 5 Stdn. geschüttelt. Sodann wird mit 50 ccm Chloroform verdünnt und die Lösung von den Quecksilbersalzen abfiltriert. Das Filtrat wird solange mit je 20 ccm Wasser ausgeschüttelt, bis sich im letzteren mit Silberion keine Halogen-Ionen mehr nachweisen lassen. Die Lösung wird nach dem Trocknen i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol-Äther umkristallisiert. Schmp. 167°; $[\alpha]_D^{20}$: -25° (Methanol, $c = 1$).

2-Phenyl-4.5-[3.4.6-triacetyl-D-glucoopyrano]- Δ^2 -oxazolin-hydrobromid (V) (K.): 5 g *IX* werden in 20 ccm *Bromwasserstoff-Eisessig* (bei 0° gesättigt) umgesetzt. Nach 6 Stdn. wird

mit Chloroform versetzt und diese Lösung in Eiswasser gegeben. Die Chloroformlösung wird mit Eiswasser und gekühlter Hydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und sodann i. Vak. zur Trockne gedampft. Löst man den Rückstand in 50 ccm absol. Äther, so setzt sofort Kristallisation ein, die im Kühlschrank vervollständigt wird. Das Kristallinat wird abgesaugt und aus absol. Essigester unter Zusatz von etwas Äther oder Petroläther umkristallisiert. Schmp. 110° (Zers.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 37° (Pyridin-Wasser 1:1).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{N} \cdot \text{HBr}$ (472.3) Ber. C 48.32 H 4.69 N 2.97 Br 16.95

Gef. C 48.04 H 5.16 N 3.12 Br 15.55 IR-Spektrum s. Abbild. 2.

Umlagerung von 2-Phenyl-4.5-[3.4.6-triacetyl-D-glucopyrano]- Δ^2 -oxazolin-hydrobromid (V) in α -1-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin-hydrobromid (VI) (K.): Versetzt man die Lösung von 50 mg V in 1 ccm absol. Chloroform mit 6 ccm wasserhaltigem Äther, so beginnt nach kurzer Zeit die Kristallisation von VI. Schmp. 192° (Zers.); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 125.2° (Wasser, $c = 1$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_9\text{N} \cdot \text{HBr}$ (490.3) Ber. C 46.54 H 4.93 N 2.86 Br 16.30

Gef. C 46.51 H 5.06 N 3.01 Br 15.93 IR-Spektrum s. Abbild. 3.

3.4.6-Triacetyl-N-benzoyl-D-glucosamin (VIII) (K.): Die Lösung von 0.5 g VI in 10 ccm Wasser versetzt man mit 170 mg krist. Natriumacetat, erhitzt diese Lösung 3 Stdn. auf dem Dampfbad und schüttelt nach dem Abkühlen mehrfach mit Chloroform (60 ccm) aus. Die Chloroformlösung wird mit wenig Wasser, mit wenig verd. Salzsäure und nochmal mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. zur Trockne gedampft. Der Rückstand wird in 1 ccm Essigester gelöst und mit 30 ccm absol. Äther versetzt, worauf VIII auskristallisiert. Schmp. 165°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: + 72° (Pyridin-Wasser 1:1; $c = 1$).

Acetylierung von VIII führt zu 1.3.4.6-Tetraacetyl-N-benzoyl- α -D-glucosamin (IX).

Das IR-Spektrum zeigt in KBr die der Strukturformel entsprechenden Banden bei 3415, 3360, 1747, 1722, 1652 und 1538 cm^{-1} .

FRIEDRICH L. BREUSCH und FIKRET BAYKUT

XV. Mitteil. über isomere und homologe Reihen¹⁾

DARSTELLUNG ISOMERER REIHEN ASYMMETRISCHER DL- β -HYDROXY- β , β -DIALKYL-PROPIONSÄUREN

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Istanbul
(Eingegangen am 8. Januar 1957)

59 neue DL- β -Hydroxy- β , β -dialkyl-propionsäuren wurden durch Reformatsky-Synthese aus Bromessigester und höheren Dialkyl-ketonen hergestellt. Schmelzpunktverlauf und Brechungsindices (bei 70°) in den kompletten isomeren Reihen wurden gemessen und graphisch dargestellt.

In früheren Arbeiten dieser Serie wurden zahlreiche isomere und homologe Reihen beschrieben und der Verlauf ihrer Schmelzpunkte graphisch dargestellt²⁾. In allen bisher beschriebenen Fällen zeigen die isomeren Reihen regelmäßigen Verlauf.

Anders verhalten sich die hier beschriebenen isomeren Reihen der β -Hydroxy- β , β -dialkyl-propionsäuren (I).

¹⁾ XIV. Mitteil.: F. L. BREUSCH und M. OĞUZER, Chem. Ber. 88, 1511 [1955].

²⁾ F. L. BREUSCH, Chem. Ber. 86, 669 [1953].