

## FRITZ MICHEEL und HEINZ KÖCHLING

Über die Reaktionen des D-Glucosamins, X<sup>1)</sup>**Darstellung von Glykosiden des D-Glucosamins  
mit aliphatischen und aromatischen Alkoholen und  
mit Serin nach der Oxazolin-Methode<sup>2)</sup>**

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

(Eingegangen am 7. Januar 1958)

Ausgehend vom 2-Phenyl-4.5-[3.4.6-triacetyl-D-glucopyrano]- $\Delta^2$ -oxazolin (II) oder seinem Hydrobromid (I) werden in guter Ausbeute die Glykoside einer größeren Zahl von aliphatischen oder aromatischen Alkoholen gewonnen. Auch von *N*-Carbobenzoxy-DL-serin-methylester wird so ein *O*-Glykosid erhalten, das erste kristalline Glykosid dieser Verbindung.

Wir haben die kürzlich gefundene Methode<sup>2)</sup> der Darstellung von  $\beta$ -Glykosiden des *N*-Benzoyl-D-glucosamins auf ihre Leistungsfähigkeit geprüft und so eine größere Zahl von Derivaten primärer, sekundärer und tertiärer aliphatischer und aromatischer Carbinole in guten Ausbeuten gewonnen. Wie bereits in der ersten Mitteilung bemerkt wurde, gelingt die Darstellung sowohl aus dem 2-Phenyl-4.5-[3.4.6-triacetyl-D-glucopyrano]- $\Delta^2$ -oxazolin-hydrobromid (I) in saurem, wie auch aus der *freien Base* (II) in schwach alkalischem Milieu. Da für die letztere Reaktion noch keine experimentellen Vorschriften angegeben wurden, bringen wir diese ebenfalls in dieser Mitteilung.

Von Interesse war es, mit der Oxazolin-Methode auch ein *O*-Glykosid des Serins herzustellen, da eine derartige Zucker-Aminosäurebindung möglicherweise bei den natürlichen Kohlenhydrat-Eiweißverbindungen eine Rolle spielt. Bisher sind kristalline *O*-Glykoside des Serins unseres Wissens nicht bekannt. Eigene Versuche<sup>3)</sup> führten früher zu amorphen Stoffen. Es gelang nun, nach der Oxazolin-Methode ein kristallines *O*-Glykosidderivat (VII) des DL-Serins mit D-Glucosamin zu erhalten.

Da wir vom DL-Serin ausgingen, wurden Diastereomere von gleicher Zusammensetzung, gleichem IR-Spektrum, aber etwas verschiedenen Drehwerten und Schmelzpunkten erhalten.

Folgende weitere Glykoside wurden synthetisiert:

a) *aus II*: *N*-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-methyl- $\beta$ -D-glucosaminid (IIIa), *N*-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-äthyl- $\beta$ -D-glucosaminid (IIIb); beide waren früher<sup>2)</sup> aus I dargestellt worden.

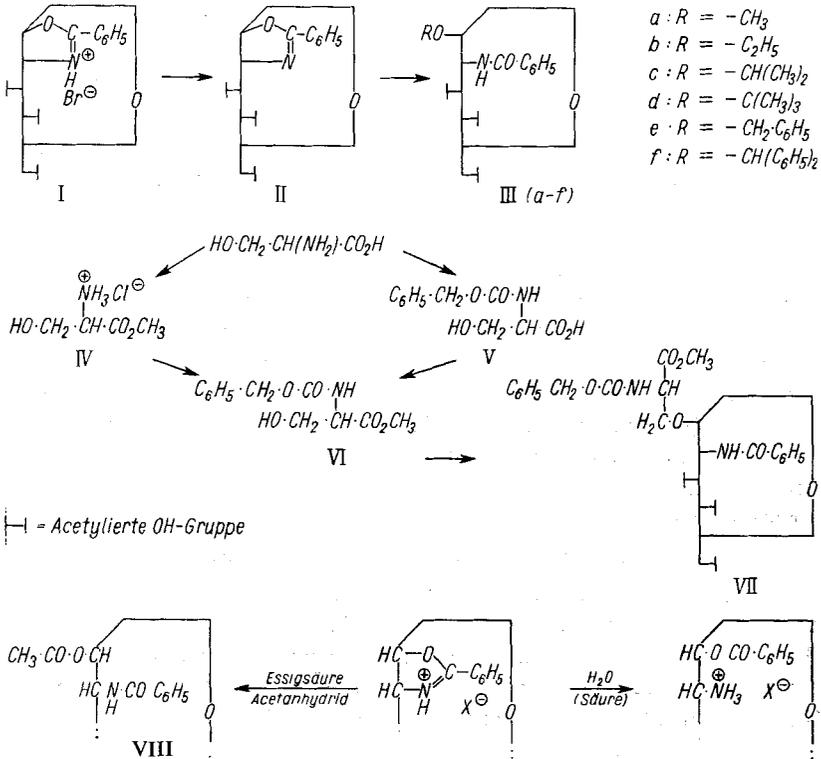
1) IX. Mittel.: F. MICHEEL und E. DRESCHER, Chem. Ber. **91**, 670 [1958], vorstehend.

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

3) Diplomarbeit H. DELIUS, Univ. Münster 1954.

b) aus I: Die  $\beta$ -Glykoside des *N*-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamins mit folgenden Alkoholen: Propanol-(2) (IIIc), tert. Butanol (III d), Benzylalkohol (III e), Benzhydrol (III f)\*).

Während bei der Darstellung von IIIc, d und e das Oxazolinderivat I einfach in dem betreffenden Alkohol gelöst wird und das Glykosid unter gleichzeitigem starkem Absinken des  $p_H$ -Wertes auskristallisiert, wird das Benzhydrol im indifferenten Lösungsmittel mit I zur Reaktion gebracht. Dabei wird Silbercarbonat zugegeben. Ähnlich wird bei der Darstellung des Serinderivates VII verfahren. Diese Methode hat sich auch bei der Disaccharidsynthese bewährt<sup>1)</sup>.



In allen Fällen tritt der negative Rest  $-O \cdot R$  des Alkohols an das C-5-Atom des Oxazolinringes (C-1-Atom der Zuckerkette) und das Proton an den Sauerstoff des Oxazolinringes, wobei am C-Atom ein Konfigurationswechsel stattfindet. Demgemäß bilden sich  $\beta$ -Derivate des D-Glucosamins. Auch die Umsetzung mit Essigsäure führt in Gegenwart von Acetanhydrid zum *N*-Benzoyl-1.3.4.6-tetraacetyl- $\beta$ -D-glucosamin (VIII). Die außerordentliche Leichtigkeit, mit der der Oxazolinring sich öffnet, ist darauf zurückzuführen, daß sein Sauerstoffatom gleichzeitig als Acetal-Sauerstoffatom einer Aldehydgruppe fungiert. Umgekehrt bildet sich bei Gegenwart von Wasser

\*) Anm. b. d. Korrr.: Mit Triphenylcarbinol konnte, offenbar infolge sterischer Behinderung, auf keine Weise eine Glykosidbildung erreicht werden.

(im sauren Gebiet), wie kürzlich<sup>4)</sup> gezeigt wurde, unter Öffnung des Ringes am N-Atom das 1-Benzoyl-3.4.6-triacetyl- $\alpha$ -D-glucosamin-hydrobromid bzw. aus den N-Acetylderivaten die 1.3.4.6-Tetraacetyl- $\alpha$ -D-glucosamin-Salze. Vielleicht verläuft diese Reaktion unter Addition von Wasser über ein Orthoesterderivat.

Der eine von uns (H. K.) dankt der KARL-MERCK-STIFTUNG für die Gewährung eines Stipendiums.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*N-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-methyl-(IIIa) und -äthyl- $\beta$ -D-glucosaminid (IIIb)*: 500 mg *II* werden unter schwachem Erwärmen in 10 ccm absol. Methanol bzw. Äthanol gelöst. Bei 12stdg. Aufbewahren im Eisschrank wird jeweils ein farbl. Kristallisat erhalten.

*IIIa*: Ausb. 360 mg (70% d. Th.). Schmp. 222° (aus Äthanol).  $[\alpha]_D^{20}$ : +30° (Chlf.,  $c = 1.01$ ).

*IIIb*: Ausb. 350 mg (66% d. Th.). Schmp. 223° (aus Äthanol).  $[\alpha]_D^{20}$ : +20° (Chlf.,  $c = 0.98$ ).

Die Misch-Schmelzpunkte mit aus *I* erhaltenem *N-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-methyl-(IIIa)* und *-äthyl- $\beta$ -D-glucosaminid (IIIb)* zeigten keine Depression.

*N-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-isopropyl- $\beta$ -D-glucosaminid (IIIc)*: 500 mg *I* werden bei Raumtemperatur unter Umschwenken in 50 ccm Propanol-(2) gelöst. Dabei färbt sich die Reaktionslösung schwach gelb, und gleichzeitig fällt der  $p_H$ -Wert von 6.8 auf 3.5. Das Glykosid kristallisiert nach längerem Stehenlassen in der Kälte aus. Es wird aus Methanol mit Petroläther umkristallisiert. Ausb. 310 mg (65% d. Th.). Schmp. 257°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +20° (Chlf.,  $c = 0.98$ ).

$C_{22}H_{29}NO_9$  (451.5) Ber. C 58.53 H 6.47 N 3.10 Gef. C 58.19 H 6.50 N 2.99

Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3360, 1745, 1650 und 1550  $cm^{-1}$  und, bis auf eine geringe Abweichung im Bereich der CH-Valenzschwingungen, Übereinstimmung mit den IR-Spektren von *IIIa* und *IIIb*.

*N-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-tert.-butyl- $\beta$ -D-glucosaminid (IIId)*: 1 g *I* wird unter schwachem Erwärmen in 20ccm *tert. Butylalkohol* gelöst und im übrigen verfahren, wie bei *IIIc* angegeben. Ausb. 690 mg (70% d. Th.). Schmp. 259°.  $[\alpha]_D^{20}$ : +30° (Chlf.,  $c = 1.10$ ).

$C_{23}H_{31}NO_9$  (465.4) Ber. C 59.34 H 6.71 N 3.01 Gef. C 59.35 H 6.70 N 2.98

Das IR-Spektrum zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3370, 1745, 1650 und 1540  $cm^{-1}$  und, bis auf eine geringfügige Abweichung im Gebiet der CH-Valenzabsorption, Übereinstimmung mit den Spektren von *IIIa*, *b*, *c*.

*N-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-benzyl- $\beta$ -D-glucosaminid (IIIe)*: 750 mg *I* werden bei Raumtemperatur in 20 ccm Benzylalkohol gelöst und im übrigen verfahren wie bei der Darstellung von *IIIc* aus *I*. Ausb. 580 mg (73% d. Th.). Schmp. 216°.  $[\alpha]_D^{20}$ : -6° (Chlf.,  $c = 1.80$ ).

W. O. CUTLER und S. PEAT<sup>5)</sup> geben für *IIIe*, dargestellt durch Umsetzung von 3.4.6-Triacetyl-benzyl- $\beta$ -D-glucosaminid-hydrobromid mit Benzoylchlorid und Silbercarbonat an: Schmp. 216°.  $[\alpha]_D^{20}$ : -6.4° (Chlf.,  $c = 1.24$ ).

*N-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-benzhydryl- $\beta$ -D-glucosaminid (IIIf)*: 2.5 g Benzhydrol werden in 25 ccm absol. Benzol gelöst, in die Lösung 1 g Silbercarbonat, 1 g „Drierit“ und 1 g *I* eingetragen und 5 Stdn. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Silbersalze und Drierit werden abgesaugt, mit heißem Chloroform ausgewaschen und die vereinigten roten Lösungen nach Klärung mit Aktivkohle i. Vak. bei einer Badtemperatur von 50° zum Sirup eingeeengt. Der Rück-

<sup>4)</sup> F. MICHEEL, F. P. VAN DE KAMP und H. PETERSEN, Chem. Ber. 90, 521 [1957].

<sup>5)</sup> J. chem. Soc. [London] 1939, 274.

stand wird in wenig heißem Methanol gelöst. Nach Zugabe von Äther und längerem Aufbewahren im Eisschrank scheidet sich *III f* in farbl. Kristallen ab. Ausb. 800 mg (66% d. Th.). Schmp. 238° (aus absol. Essigester).  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-53^\circ$  (Chlf.,  $c = 1.43$ ).

$C_{32}H_{33}NO_9$  (575.6) Ber. C 66.77 H 5.78 N 2.43 Gef. C 66.19 H 5.79 N 2.46

Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3400, 1743, 1655 und 1530  $cm^{-1}$  und im übrigen, bis auf Abweichungen im Bereich der CH-Valenzabsorption, Übereinstimmung mit den IR-Spektren von *III a, b, c, d, e*.

*N-Benzoyl-1.3.4.6-tetraacetyl-β-D-glucosamin aus I*: 2 g *I* werden in 25 ccm Eisessig gelöst. Die Lösung färbt sich dabei tiefrot, und nach Zugabe von 25 ccm Acetanhydrid kristallisiert allmählich bei Raumtemperatur das Rohprodukt aus. Nach Vervollständigung der Kristallisation im Eisschrank wird abgesaugt, das Kristallisat mit absol. Äther gewaschen und aus absol. Essigester/absol. Chloroform (3:1) umkristallisiert. Ausb. 1.8 g (94% d. Th.).  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+43^\circ$  (Chlf.,  $c = 1.34$ ).

Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol oder absol. Essigester: Schmp. 240°.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+42^\circ$  (Chlf.,  $c = 1.00$ ).

Das IR-Spektrum in KBr ist identisch mit dem des *N-Benzoyl-1.3.4.6-tetraacetyl-β-D-glucosamins*, dargestellt durch Acetylierung von *N-Benzoyl-D-glucosamin* mit Acetanhydrid in Pyridin<sup>4)</sup>.

*N-Carbobenzoxy-DL-serin-methylester (VI)* wurde sowohl aus *DL-Serin-methylesterhydrochlorid*<sup>6)</sup> durch Umsetzen mit *Chlorameisensäure-benzylester*<sup>7-10)</sup> als auch durch Verestern von *N-Carbobenzoxy-DL-serin (V)* mit *Diazomethan*<sup>11)</sup> hergestellt. Es wurde jedoch auf beiden Wegen nur ein sirupöses Produkt erhalten, während DELIUS<sup>10)</sup> ein kristallines Material vom Schmp. 42° beschreibt.

*O-[N-Benzoyl-3.4.6-triacetyl-β-D-glucosaminido]-N-carbobenzoxy-DL-serin-methylester (VII)*: In die Lösung von 5 g *VI* in 50 ccm absol. Benzol trägt man 5 g *I*, 5 g Drierit und 2.5 g Silbercarbonat ein und kocht 5 Stdn. am Rückflußkühler. Das dunkle Reaktionsgemisch wird anschließend 12 Stdn. auf der Maschine geschüttelt und danach nochmals 5 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Drierit und Silbersalze werden abgesaugt, mit heißem Chloroform ausgewaschen und das rotbraune Filtrat mit Aktivkohle geklärt. Nach Einengen i. Vak. bei einer Badtemp. unter 30° wird ein dunkler Sirup erhalten, aus dem durch Behandeln mit absol. Äther ein gelb gefärbtes Kristallisat erhalten wird. Umkristallisiert wird zunächst aus absol. Essigester unter Zusatz von absol. Äther, sodann aus Methanol unter Zusatz von absol. Äther und schließlich aus Methanol. Die Substanz ist leicht lösl. in Chloroform, wenig lösl. in Methanol und unlösl. in Äther und Petroläther. Ausb. 2.5 g (37% d. Th.). Schmp. 186° (Sintern).  $[\alpha]_D^{20}$ :  $\pm 0^\circ$  (Chlf.,  $c = 1.095$ ).

Ein anderes Präparat zeigte den Schmp. 192° (Sintern) und die Drehung  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+4^\circ$  (Chlf.,  $c = 1.01$ ).

$C_{31}H_{36}N_2O_{13}$  (644.6) Ber. C 57.76 H 5.63 N 4.35 Gef. C 57.86 H 5.66 N 4.43

Das IR-Spektrum in KBr zeigt die der Struktur entsprechenden Banden bei 3350, 1740, 1690, 1655 und 1540  $cm^{-1}$ . Die Fraktionen mit verschiedenem Schmelzpunkt und verschiedener Drehung sind wechselnde Gemische der Diastereomeren, da von *DL-Serin* ausgegangen wurde. Sie sind analytisch und papierchromatographisch identisch.

6) Vgl. J. A. KING, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2738 [1947].

7) E. FISCHER und U. SUZUKI, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 4193 [1905].

8) J. S. FRUTON, J. biol. Chemistry **146**, 465 [1942].

9) F. A. KÖCHLING, Dissertat. Univ. Münster 1957.

10) H. DELIUS, Diplomarbeit Univ. Münster 1954, S. 24.

11) M. BERGMANN und L. ZERVAS, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 1192 [1932].