

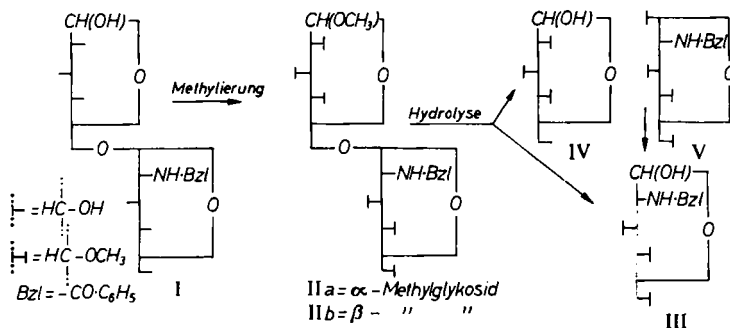
FRITZ MICHEEL und ERWIN DRESCHER

Synthese und Struktur der 6-[*N*-Benzoyl- β -D-glucosaminido]-D-glucose

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)
(Eingegangen am 13. Oktober 1961)

Die nach der Oxazolinmethode synthetisierte 6-[*N*-Benzoyl- β -D-glucosaminido]-D-glucose, für deren Darstellung ein verbessertes Verfahren angegeben wird, und ihr α -Methylglykosid werden in die α - und β -Heptamethyläther übergeführt. Aus der Struktur der durch Hydrolyse der Methyläther erhaltenen isolierten 2.3.4-Trimethyl-D-glucose und dem *N*-Benzoyl-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin ergibt sich die Struktur des Disaccharides in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Synthese.

Die früher¹⁾ beschriebene Synthese der 6-[*N*-Benzoyl- β -D-glucosaminido]-D-glucose (I) nach der Oxazolinmethode²⁾ konnte verbessert werden und führte zum kristallinen Disaccharid in hoher Ausbeute. Das bei der Synthese zunächst anfallende Disaccharid-acetat braucht dabei nicht isoliert zu werden. Es wird unmittelbar verseift und an einem Kationenaustauscher gereinigt. Sein kristallines α - und β -Methylglykosid werden in ihre Hexamethyläther übergeführt (II a und II b) und diese werden hydrolysiert. Man erhält aus beiden das *N*-Benzoyl-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin (III) und die 2.3.4-Trimethyl-D-glucose (IV), die durch ihr 1-Anilino-Derivat³⁾ charakterisiert wurde. Zur Identifizierung von III wurde aus *N*-Benzoyl-D-glucosamin⁴⁾ das 3.4.6-Trimethyl-*N*-benzoyl- β -methyl-D-glucosaminid (V) hergestellt. Dies ergibt bei der Hydrolyse das *N*-Benzoyl-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin (III), identisch mit dem aus der Spaltung von II a und II b erhaltenen.



Bei der Durchführung der Arbeit standen Mittel des FONDS DER CHEMIE zur Verfügung, dem wir auch an dieser Stelle danken.

1) F. MICHEEL und E. DRESCHER, Chem. Ber. 91, 670 [1958]; E. DRESCHER, Dissertat. Univ. Münster 1959.

2) F. MICHEEL und H. KÜCHLING, Chem. Ber. 90, 1597 [1959].

3) S. PEAT, E. SCHLÜCHTERER und M. STACEY, J. chem. Soc. [London] 1939, 581.

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

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

6-[N-Benzoyl- β -D-glucosaminido(1.5)]-D-glucose(1.5) (I): Zu einer Lösung von 400 mg 6-[N-Benzoyl-3.4.6-triacetyl- β -D-glucosaminido(1.5)]-1.2.3.4-tetraacetyl- β -D-glucose(1.5)]¹⁾ in 10 ccm absol. Methanol werden 10 ccm *n*/10 Natriummethylat gegeben. Nach 12stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird mit einigen Tropfen Essigsäure neutralisiert und die Lösung i. Vak. bei 40° eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und durch eine Kationen-Austauschersäule (Lewatit S 100) von 3 cm Durchmesser und 20 cm Länge geschickt. Es wird mit 200 ccm Wasser gewaschen und die wäbr. Lösung i. Vak. eingedampft. Den Rückstand nimmt man mit wenig Methanol auf und versetzt mit Butanol. Die Verbindung kristallisiert aus der Lösung. Sie wird erneut in wenig Methanol gelöst und mit Butanol versetzt. Ausb. 85–95% d. Th., Schmp. 175–177°. $[\alpha]_D^{25}$: -6.2° ($c = 1.5$, in Wasser).

C₁₉H₂₇NO₁₁ (445.7) Ber. C 51.20 H 6.06 N 3.14 Gef. C 50.95 H 6.20 N 3.11

6-[N-Benzoyl-3.4.6-trimethyl- β -D-glucosaminido(1.5)]-2.3.4-trimethyl-methyl- α -D-glucosid(1.5)(IIa): Die Lösung von 2.8 g 6-[N-Benzoyl- β -D-glucosaminido(1.5)]-methyl- α -D-glucosid(1.5)¹⁾ in 20 ccm Wasser wird unter starkem Rühren in folgender Weise mit insgesamt 10 ccm Dimethylsulfat und 20 ccm 50-proz. Natronlauge methyliert: Man läßt innerhalb einer Stunde 3 ccm Dimethylsulfat und 6 ccm Natronlauge gleichzeitig zutropfen und hält die Temperatur des Wasserbades zwischen 20 und 40°. In der nächsten Stunde läßt man wiederum 3 ccm Dimethylsulfat und 6 ccm Natronlauge zutropfen und erwärmt jetzt auf 40 bis 50°. In der dritten Stunde werden die restlichen 4 ccm Dimethylsulfat und 8 ccm Natronlauge bei 55° zutropfen gelassen. Dann rührt man noch 30 Min. bei 55° und erwärmt anschließend 30 Min. auf 90°. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mehrmals gut mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chlorformschicht wird, nach Trocknung mit Natriumsulfat, i. Vak. eingedampft. Den Rückstand löst man in 20 ccm Dioxan und methyliert ihn nochmal mit 5 ccm Dimethylsulfat und 10 ccm 50-proz. Natronlauge bei 40 bis 50°. Die Lösung wird, wie bei I beschrieben, aufgearbeitet. Der nach Abdampfen des Chloroforms zurückbleibende Rückstand wird in Butanol gelöst. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Es kann aus Butanol umkristallisiert werden. Ausb. 1.5 g, Schmp. 196–198°. $[\alpha]_D^{25}$: $+84.0^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform).

C₂₆H₄₁NO₁₁ (543.0) Ber. C 57.40 H 7.55 N 2.58 CH₃O 39.9
Gef. C 57.10 H 7.59 N 2.77 CH₃O 39.3

6-[N-Benzoyl-3.4.6-trimethyl- β -D-glucosaminido(1.5)]-2.3.4-trimethyl-methyl- β -D-glucosid(1.5) (IIb): Der Lösung von 3 g I in 30 ccm Wasser läßt man unter starkem Rühren innerhalb von 30 Min. 2.5 ccm Dimethylsulfat und 2.5 ccm 30-proz. Natronlauge bei 18–20° zutropfen. Anschließend wird, wie bei IIa beschrieben, weiter methyliert und auch nachmethyliert. Der nach dem Abdampfen des Chloroforms verbleibende Rückstand wird in *n*-Butanol gelöst. Hieraus kristallisiert IIb. Gereinigt wird wie bei IIa beschrieben. Ausb. 1.9 g, Schmp. 200–202°. $[\alpha]_D^{25}$: $+14.3^\circ$ ($c = 1$, in Chloroform).

C₂₆H₄₁NO₁₁ (543.0) Ber. C 57.40 H 7.55 N 2.58 CH₃O 39.9
Gef. C 57.38 H 7.54 N 2.65 CH₃O 39.4

Hydrolyse von IIa: 1 g IIa wird 15 Stdn. in *n* H₂SO₄ auf dem Dampfbad unter Rückfluß erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen (420 mg). Filtrat und Waschwasser werden gemeinsam mit Bariumcarbonat neutralisiert, die Lösung abgesaugt und der Niederschlag mit heißem Wasser gut ausgewaschen.

Die zuerst ausgefallenen Kristalle bestehen aus *N*-Benzoyl-3.4.6-trimethyl-D-glucosamin(III). In der Lösung verbleibt ein Teil davon. Dieser kann durch achtmaliges Ausschütteln der wäßrigen Phase mit Chloroform vollständig von der 2.3.4-Trimethyl-D-glucose (IV) getrennt

werden. Nach Trocknung wird die Chloroformlösung eingedampft und der Rückstand aus wenig Wasser kristallin erhalten (100 mg). Schmp. 205–208° (Zers.) (aus Butanol). Ausb. an *III* insgesamt 520 mg (88 % d. Th.). $[\alpha]_D^{25}$: +98.6° ($c = 1$, in Chloroform).

$C_{16}H_{23}NO_6$ (325.2) Ber. C 59.05 H 7.13 N 4.31 CH_3O 28.60
Gef. C 58.67 H 7.03 N 4.63 CH_3O 28.60

Die 2.3.4-Trimethyl-*D*-glucose (*IV*) verbleibt in der wäßr. Lösung. Diese wird i. Vak. eingedampft, der Sirup in wenig Methanol aufgenommen und chromatographisch gereinigt. Dazu wird ein Chromatographierrohr (45 × 3 cm) 25 cm hoch gleichmäßig mit Cellulosepulver (Schleicher & Schüll Nr. 123) gefüllt und die Füllung mit 100ccm eines Gemisches aus Ligroin (Sdp. 100–120°)/Butanol/Wasser (60 : 38 : 2) gewaschen. Wenn die Flüssigkeit noch 2–3 cm über der Cellulose steht, wird die Substanz aufgetragen. Darauf gibt man eine dünne Schicht Cellulosepulver und anschließend etwas Watte. Die Säule wird mit dem oben genannten Lösungsmittelgemisch entwickelt. Die ersten 30ccm des Durchlaufes werden verworfen. Dann fängt man die ablaufende Flüssigkeit in Fraktionen von je 6 ccm im Fraktionssammler auf. Jede zweite Fraktion wird papierchromatographisch getestet. Die Röhrrchen 7–20 enthalten *IV*. Man dampft i. Vak. ein; Ausb. 320 mg (76 % d. Th.).

Die Hydrolyse von *IIB* und die Isolierung der Spaltprodukte, wie bei *IIa* durchgeführt, ergibt die gleichen Substanzen. Aus 1 g *IIb* werden 540 mg *III* erhalten, Schmp. 206–208°, $[\alpha]_D^{25}$: 98.0° ($c = 1$, in Chloroform) und 330 mg *IV*.

2.3.4-Trimethyl-1-anilino- β -*D*-glucosid: Die aus *IIa* oder *b* isolierte 2.3.4-Trimethyl-*D*-glucose (*IV*) wird zur weiteren Charakterisierung mit Anilin in folgender Weise umgesetzt: 320 mg *IV* werden in 1.5 ccm absol. Äthanol mit 0.2 ccm frisch destilliertem Anilin 3 Stdn. auf 60–70° unter Rückfluß erwärmt. Anschließend dampft man i. Vak. das Äthanol und i. Hochvak. das überschüssige Anilin ab. Der Rückstand wird mit absol. Äther zur Kristallisation gebracht. Umkristallisiert wird aus absol. Äther unter Zusatz von Petroläther. Ausb. 70 mg, Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Substanz: 144–146°; $[\alpha]_D^{25}$: 102° ($c = 1$, in Äthanol).

Schmelzpunkt und Drehwert stimmen mit den Daten der Literatur³⁾ und mit authent. Material überein.

N-Benzoyl-3.4.6-trimethyl-methyl- β -*D*-glucosaminid (*V*): Der Lösung von 3 g *N*-Benzoyl-*D*-glucosamin in 20 ccm Dioxan/Wasser (1:1) läßt man 2.5 ccm Dimethylsulfat und 2.5 ccm 30-proz. Natronlauge bei 18–20° unter Rühren innerhalb von 30 Min. zutropfen. Dabei darf sich die Lösung nur schwach gelb färben. Anschließend wird, wie bei *IIa* beschrieben, weiter methyliert und nachmethyliert. Das nach Aufarbeitung erhaltene Produkt wird aus Butanol kristallin erhalten, abgesaugt und mit Äther gewaschen. Umkristallisiert Ausb. 1.4 g (aus Butanol); $[\alpha]_D^{25}$: +42.6° ($c = 1$, in Chloroform).

$C_{17}H_{25}NO_6$ (339.2) Ber. C 60.20 H 7.40 N 4.12 CH_3O 36.55
Gef. C 59.97 H 7.28 N 4.24 CH_3O 36.57

N-Benzoyl-3.4.6-trimethyl-*D*-glucosamin (*III*): 700 mg von *V* werden mit 20 ccm *n* H₂SO₄ 17 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Er darf keine saure Reaktion mehr zeigen. Filtrat und Waschflüssigkeit werden mit Bariumcarbonat neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt und mit heißem Wasser gewaschen. Die wäßr. Lösung wird i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird gemeinsam mit dem abfiltrierten Niederschlag mit wenig Butanol kristallisiert und aus Butanol umkristallisiert. Ausb. 600 mg, Schmp. 206–208° (Zers.), $[\alpha]_D^{25}$: +97.5° ($c = 1$, in Chloroform).

$C_{16}H_{23}NO_6$ (325.2) Ber. C 59.05 H 7.13 N 4.31 CH_3O 28.60
Gef. C 59.10 H 7.13 N 4.30 CH_3O 28.98