

219. Richard Kuhn und Werner Kirschenlohr: β -Glucoside des *N*-Acetyl-*d*-glucosamins

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg,
Institut für Chemie]

(Eingegangen am 3. August 1953)

Aus 2-Desoxy-2-acetamino-acetobromglucose wurden mit Hilfe von Quecksilber(II)-cyanid die β -Formen der *N*-Acetyl-glucosaminide des Methyl-, Äthyl-, Propyl-, *n*-Butyl- und Benzylalkohols dargestellt.

Tetraacetyl-brom-glucosamin¹⁾ (2-Desoxy-2-acetamino-acetobromglucose) konnte bisher nicht zur Synthese von *N*-Acetyl-*d*-glucosaminiden verwendet werden. „Attempts to replace bromine by methoxyl in methylalcoholic solution with pyridine, Ag_2O , Ag_2CO_3 as condensing agents led to uncrystallisable bromine-free syrups“¹⁾. Wie wir gefunden haben, gelingt jedoch die gewünschte Reaktion mit Hilfe von Quecksilbersalzen, z.B. mit Quecksilber(II)-cyanid, schon bei Raumtemperatur im Laufe weniger Stunden. Für Synthesen mit *N*-freien Acetobromzuckern ist die Anwendung von Quecksilber-Verbindungen zuerst von G. Zemplén²⁾ empfohlen und speziell das Quecksilber(II)-cyanid von B. Helferich³⁾ mit Erfolg angewandt worden.

Auf diese Weise haben wir die 3.4.6.-Triacetyl-Derivate der *N*-Acetyl- β -*d*-glucosaminide des Methyl-, Äthyl-, Propyl-, *n*-Butyl- und Benzylalkohols (Tafel 1) erhalten, aus denen sich durch methanolisches Ammoniak in der Kälte die entsprechenden freien Glucosaminide (Tafel 2) in sehr guter Ausbeute kristallisiert gewinnen ließen.

Tafel 1. Tetraacetyl-Verbindungen der β -*d*-Glucosaminide; $[\alpha]_D^{20}$ -Werte in Methanol

Substanz (Formel; Mol.-Gew.)	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$ (M_D)	Analysen		
			C	H	N
β -Methyl-tetraac.-gl. ... ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_9\text{N}$; 361.3)	163—164°	−24.4° (−88.0°)	Ber. 49.86 Gef. 50.11	6.42 6.53	3.96 3.75
β -Äthyl-tetraac.-gl. ... ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_9\text{N}$; 375.3)	167—169°	−24.8° (−93.0°)	Ber. 51.20 Gef. 51.23	6.71 6.61	3.73 3.65
β -Propyl-tetraac.-gl. ... ($\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{N}$; 389.3)	164—166°	−22.7° (−88.4°)	Ber. 52.45 Gef. 52.48	6.99 7.14	3.60 3.83
β -Butyl-tetraac.-gl. ... ($\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_9\text{N}$; 403.4)	150—151°	−21.6° (−84.0°)	Ber. 53.59 Gef. 53.23	7.24 6.95	3.47 3.40
β -Benzyl-tetraac.-gl.*) ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{N}$; 437.4)	165—167°	−43.4° (−190.0°)	Ber. 57.66 Gef. 57.64	6.22 6.34	3.20 2.98

*) W. O. Cutler u. S. Peat (J. chem. Soc. [London] 1939, 274) haben für β -Benzyl-tetraacetyl-*d*-glucosaminid einen Schmp. von 163° und $[\alpha]_D^{14}$: −38.3° (Chloroform) angegeben. Wir fanden in Chloroform $[\alpha]_D$: −52.2°

¹⁾ R. C. G. Moggridge u. A. Neuberger, J. chem. Soc. [London] 1938, 745.

²⁾ G. Zemplén, Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 990 [1929]; G. Zemplén u. Z. Szomolyai Nagy, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 368 [1930].

³⁾ B. Helferich u. K. F. Wedemeyer, Liebigs Ann. Chem. 563, 139 [1949].

Tafel 2. β -Glucoside des *N*-Acetyl-*d*-glucosamins
 $[\alpha]_D^{20}$ -Werte in Wasser für $c=1-2\%$

Substanz (Formel; Mol.-Gew.)	Schmp.	$[\alpha]_D^{20}$ (M_D)	Analysen		
			C	H	N
β -Methyl- <i>N</i> -ac.-gl. ... ($C_8H_{17}O_6N$; 235.2)	204–204.5°	–44.3° (–104.0°)	Ber. 45.96 Gef. 46.17	7.29 7.31	5.95 6.14
β -Äthyl- <i>N</i> -ac.-gl. ($C_{10}H_{19}O_6N$; 249.2)	178–180°	–42.5° (–106.0°)	Ber. 48.19 Gef. 47.91	7.69 7.80	5.62 5.44
β -Propyl- <i>N</i> -ac.-gl. ($C_{11}H_{21}O_6N$; 263.2)	189–189.5°	–37.1° (–97.5°)	Ber. 50.19 Gef. 49.79	8.04 8.18	5.32 5.31
β -Butyl- <i>N</i> -ac.-gl. ($C_{12}H_{23}O_6N$; 277.3)	187–188°	–32.5° (–90.0°)	Ber. 51.97 Gef. 51.71	8.36 8.53	5.05 5.07
β -Benzyl- <i>N</i> -ac.-gl.**) ($C_{18}H_{21}O_6N$; 311.3)	205–206°	–48° (–149.0°)	Ber. 57.87 Gef. 57.82	6.80 6.67	4.50 4.40

** Das α -Benzyl-*N*-acetyl-*d*-glucosaminid, das Herr Dr. H. H. Baer auf anderem Wege gewann, schmilzt bei 183–184° und zeigt $[\alpha]_D^{20} : +168.50$ ($c=1$ in Wasser).

Die hier beschriebene Reaktion führt zu sterisch einheitlichen β -Glucosiden, während man auf anderen Wegen vielfach α,β -Gemische⁴⁾ der *N*-Acetylglucosaminide erhält, deren Trennung mitunter nicht einfach ist. Das bereits bekannte β -Methyl-*N*-acetyl-*d*-glucosaminid, für das als Schmp. 195–196°⁵⁾ und 196–197°⁶⁾ angegeben waren, fällt bei der $Hg(CN)_2$ -Methode sofort mit einem scharfen Schmp. von 204–204.5° an.

Beschreibung der Versuche

β -Äthyl-2.3.4.6-tetraacetyl-*d*-glucosaminid. Die aus 10 g Pentaacetylglucosamin gewonnene Acetobrom-Verbindung¹⁾ wurde mit 5 g gepulvertem $Hg(CN)_2$, 25 ccm Benzol und 3 g absol. Äthanol versetzt und 3 Stdn. geschüttelt. Dann verdünnten wir mit 30–50 ccm Chloroform und schüttelten 5–10 mal mit je 20–30 ccm Wasser, bis dieses mit $AgNO_3$ keine Fällung mehr gab. Die Benzol-Chloroform-Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. verdampft. Der krist. Rückstand (4 g) lieferte beim Umkristallisieren aus wenig Methanol auf Zugabe von etwas Äther 3.28 g feine, farblose Nadeln (34% d. Th., ber. auf Glucosamin-pentaacetat) vom Schmp. 167–169°.

β -Äthyl-*N*-acetyl-*d*-glucosaminid. Es wurden 2.0 g der Tetraacetyl-Verbindung in 50 ccm trockenem Methanol gelöst, auf 0° gekühlt und mit 50 ccm Methanol, das bei 0° mit Ammoniak gesättigt war, versetzt. Nach 5stdg. Stehenlassen bei 20° (Feuchtigkeitsabschluß) haben wir i. Vak. verdampft und den Rückstand in wenig heißem absol. Äthanol aufgenommen. Beim Erkalten bildete sich ein durchscheinendes, steifes Gel feiner Nadelchen, die zwischen Filterpapier abgepreßt werden konnten; Ausb. 710 mg. Zur Analyse wurde nochmals aus Äthanol umkristallisiert und 12 Stdn. bei 100° getrocknet; Schmp. 178–180°.

β -Benzyl-2.3.4.6-tetraacetyl-*d*-glucosaminid. Den aus 10 g Pentaacetylglucosamin erhaltenen Acetobromkörper¹⁾ haben wir mit 5 g pulverisiertem $Hg(CN)_2$, 25 ccm Benzol und 6 g Benzylalkohol 2 Stdn. geschüttelt. Die wie oben durchgeführte Aufarbeitung führte zu einem noch Benzylalkohol enthaltenden Rückstand, der mit

⁴⁾ R. Kuhn, F. Zilliken u. A. Gauhe, Chem. Ber. 86, 466 [1953].

⁵⁾ A. Neuberger u. R. P. Rivers, J. Chem. Soc. [London] 1939, 122.

⁶⁾ R. Kuhn u. H. H. Baer, Chem. Ber. 86, 724 [1953].

wenig Äther verrührt wurde. Das Rohprodukt (4.8 g) lieferte aus viel kochendem Wasser 4.28 g feine farblose Nadeln (39% d.Th.) vom Schmp. 165–167°.

β -Benzyl-*N*-acetyl-*D*-glucosaminid. Die Ammonolyse von 2.0 g der Tetraacetyl-Verbindung gab 1.45 g Rückstand, aus dem durch Umkristallisieren aus Äthanol 0.93 g (65% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 205–206° gewonnen wurden.

Die übrigen in den Tafeln verzeichneten Glucoside sind in entsprechender Weise dargestellt worden.

220. Richard Kuhn und Hans R. Hensel: Über 2-Aza-chalkone

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg,
Institut für Chemie]

(Eingegangen am 3. August 1953)

Es wurden fünf Aza-chalkone und acht 2,2'-Dioxy-chalkone dargestellt, deren bakteriostatische Wirkungen an *Staphylococcus aureus* und an *Mycobacterium tuberculosis* beschrieben werden.

Die Einführung basischer Gruppen in halogenhaltige Phenole, die in vitro stark bakteriostatische Wirkungen entfalten, ist von R. Kuhn und L. Birkofer¹⁾ in der Absicht unternommen worden, die Reaktion mit Serum-Globulinen zu unterdrücken. Es erschien nicht ausgeschlossen, daß bei Anwesenheit basischer Gruppen im eigenen Molekül die sauren, halogenhaltigen Phenole eine geringere Inaktivierung durch Serum erleiden würden, so daß sie auch in vivo wirksam sein könnten. Die durch Kondensation von 5,5'-Dibrom-2,2'-dioxy-benzil (Dibromsalicil) mit Colamin, Phenylendiamin, *p*-Phenetidin u. a. gewonnenen Verbindungen wurden aber in ihrer bakteriostatischen Wirkung durch Serum auch noch stark abgeschwächt. Da bei der Darstellung dieser *N*-haltigen Derivate die Carbonylgruppen der Stammsubstanz verlorengegangen waren, haben wir nun versucht, basische Gruppen unter Erhaltung der möglicherweise wichtigen Carbonyle in halogenhaltige Phenole einzuführen. Dies erschien in der Reihe der halogenierten Oxychalkone, die nach E. Schraufstätter²⁾ den chlor- und bromhaltigen Salicilen nahekommen, verhältnismäßig einfach, zumal Pyridinaldehyd in letzter Zeit gut zugänglich geworden sind³⁾.

Pyridin-aldehyd-(2), 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) und Chinolin-aldehyd-(2) reagieren mit chlor- und bromhaltigen 2-Oxy-acetophenonen schon bei 30–35° auf Zusatz von verd. Natronlauge in alkoholischer Lösung in guter Ausbeute (etwa 70% d.Th.) unter Bildung von 2-Aza-chalkonen. Mit Pyridin-aldehyd-(3) und -(4) wurde unter denselben Bedingungen keine Kondensation erzielt. Der Pyridin-aldehyd-(2) reagiert viel leichter als Benzaldehyd oder Salicylaldehyd mit den angewandten Oxyketonen.

Das 2-Aza-2'-oxy-5'-chlor-chalkon(I) stellt tiefgelbe Prismen dar, die bei 108.5–109° schmelzen. Es zeigt amphotere Eigenschaften, so daß es der Lö-

¹⁾ Chem. Ber. 84, 659 [1951].

²⁾ E. Schraufstätter u. S. Deutsch, Chem. Ber. 81, 489 [1948]; Z. Naturforsch. 5b, 163, 430 [1948]; E. Schraufstätter, Z. Naturforsch. 5b, 190 [1950].

³⁾ W. Mathes, W. Sauerlich u. Th. Klein, Chem. Ber. 84, 452 [1951].