

FRITZ MICHEEL und EBERHARD MICHAELIS

Über die Reaktionen des D-Glucosamins, XVI¹⁾

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

(Eingegangen am 22. Februar 1963)

N-Tosyl-Derivate des D-Glucosamins und seines $\alpha(1.5)\beta(1.6)$ -Anhydrids lassen sich am N-Atom acetylieren. Durch Detosylieren erhält man die stark basischen freien Amine. Aus dem 1- α -Chlor-*N*-methyl-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin lassen sich die *O*-Acetyl-Gruppen ohne Ersatz des Chloratoms nicht ablösen.

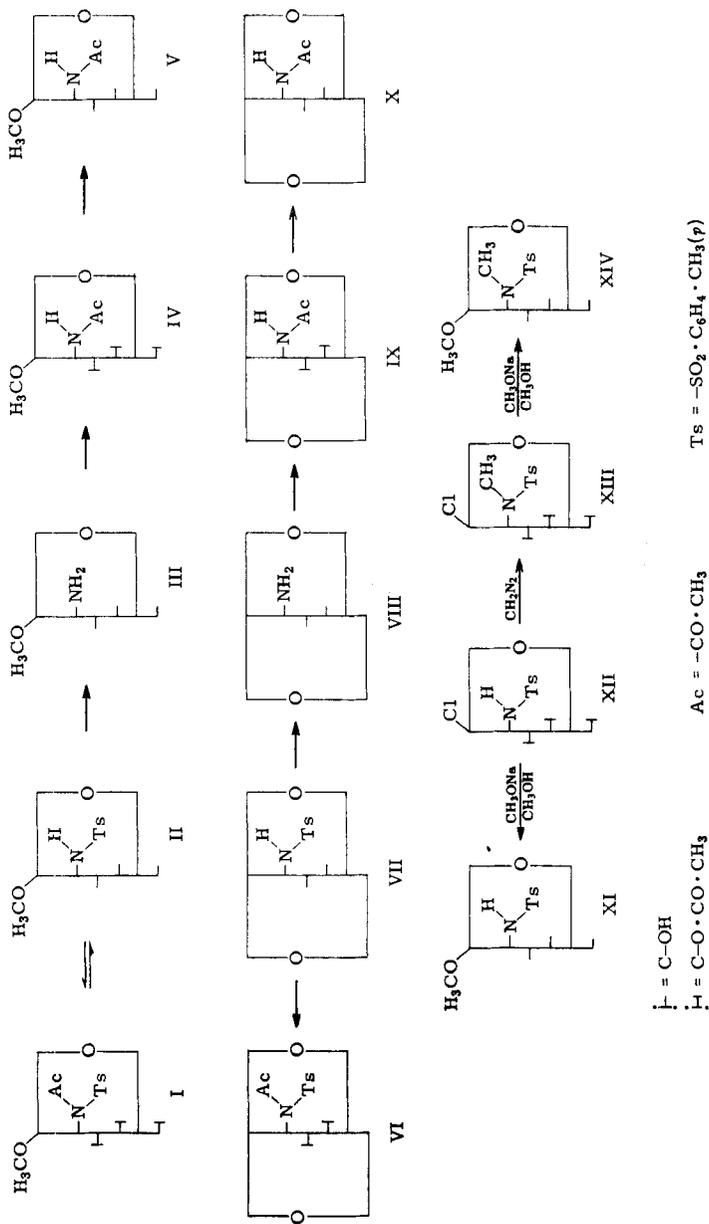
In der VII. Mitteil.²⁾ wurde die Darstellung der *N*-Tosyl-Derivate der D-Glucosaminide (II) und des $\alpha(1.5)\beta(1.6)$ -Anhydrids (VII) (2-Desoxy-2-amino-laevoglucosan) aus den anomeren 1-Fluor-Derivaten beschrieben. Das zweite Wasserstoffatom der Aminogruppe läßt sich bei diesen ohne Schwierigkeiten durch eine Acetylgruppe (unter gleichzeitiger Acetylierung der Hydroxygruppen (I, VI)) ersetzen. Mit A. K. CHATTERJEE war bereits früher gezeigt worden³⁾, daß sich Di-*N*-acetate von Glucosaminderivaten gewinnen lassen. Andererseits erhält man aus den Tosylderivaten II und VII durch Abspaltung der Tosylreste auf dem üblichen Wege mit Natrium in flüssigem Ammoniak die stark basischen freien Amine (III, VIII). Das *N*-Methyl-methyl- α -D-glucosaminid wurde analog erhalten. Diese lassen sich über ihre *N,O*-Acetate (IV, IX) durch partielle Verseifung in die *N*-Acetate (V, X) überführen. Die *N*-Methyl-*N*-tosyl-Derivate der 1-Fluor-Verbindungen (aus den *N*-Tosyl-Derivaten mit Diazomethan erhalten) erwiesen sich als ungewöhnlich resistent auch gegenüber konzentriertem Alkali²⁾. Ihre Umsetzungen werden in der anschließenden Arbeit⁴⁾ beschrieben. Angesichts dieser außerordentlichen Widerstandsfähigkeit der 1-Fluor-Verbindungen schien es möglich, daß sich auch aus dem 1- α -Chlor-*N*-methyl-*N*-tosyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin (XIII) die *O*-Acetyl-Gruppen unter milden Bedingungen ohne Abspaltung des Chloratoms würden entfernen lassen. Dies gelang jedoch nicht. Man erhielt bei der Umesterung der *O*-Acetyl-Gruppen gleichzeitig Glykosidbildung (XIII→XIV), analog zu der Reaktion der nicht methylierten 1- α -Chlor-Verbindungen (XII→XI). Es reagierten offenbar auch hier noch Fluor und Chlor sehr verschieden.

¹⁾ XV. Mitteil.: F. MICHEEL und H. KÖCHLING, Chem. Ber. **93**, 2377 [1960].

²⁾ F. MICHEEL und E. MICHAELIS, Chem. Ber. **91**, 188 [1958].

³⁾ A. K. CHATTERJEE, Dissertat., Univ. Münster (Westf.) 1959.

⁴⁾ F. MICHEEL und W. OPITZ, Chem. Ber. **96**, 1965 [1963], nachstehend.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Acetyl-N-tosyl-3.4.6-triacetyl-methyl-β-D-glucosaminid (I): Die Mutterlauge des nach F. MICHEEL und E. MICHAELIS²⁾ aus 30.0 g 1-α-Fluor-N-tosyl-D-glucosamin dargestellten N-Tosyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosans α(1.5)β(1.6) (VII) wird i. Vak. zur Trockne gedampft, der Rückstand mit 40 ccm *Acetanhydrid* und 75 ccm Pyridin acetyliert und nach 12 Std. die Lösung in Eiswasser gegeben. Das rohe Kristallisat wird abgesaugt und nach scharfem Trocknen nochmals mit 30 ccm *Acetanhydrid* und 50 ccm Pyridin acetyliert. Man arbeitet wie üblich auf und kristallisiert zweimal aus Methanol um. Ausb. 11.2 g (24% d. Th.), Schmp. 142–143°, [α]_D: –9° (Chloroform; c = 1).

I ist in allen Eigenschaften identisch mit dem von F. MICHEEL und A. K. CHATTERJEE erhaltenen Produkt³⁾.

Durch Umestern mit Natriummethylat in Methanol wird *N-Tosyl-methyl-β-D-glucosaminid* (II) erhalten, das durch Detosylierung in *Methyl-β-D-glucosaminid* (III) übergeht.

N-Acetyl-N-tosyl-3.4-diacetyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosana α(1.5)β(1.6) (VI): 6.3 g des *Anhydrids VII* werden mit 20 ccm *Acetanhydrid* und 50 ccm Pyridin acetyliert. Nach 24 Std. wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Chloroform gelöst und nacheinander mit verd. Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Der nach Abdampfen der getrockneten Chloroform-Lösung erhaltene Rückstand kristallisiert aus Essigester/Petroläther. Ausb. 6.2 g (73% d. Th.), Schmp. 148°, [α]_D: –108° (Chloroform; c = 1).

C₁₉H₂₃NO₉S (441.5) Ber. C 51.69 H 5.25 N 3.17 CH₃CO 29.23
Gef. C 51.76 H 5.30 N 3.14 CH₃CO 29.90

Methyl-β-D-glucosaminid (III): In einer geeigneten Apparatur werden 400 ccm Ammoniak bei –70° kondensiert und sodann 9.6 g *N-Tosyl-methyl-β-D-glucosaminid* (II) darin gelöst. Zu dieser Lösung werden unter gutem Rühren so lange erbsengroße Natriumstücke gegeben, bis die Blaufärbung von metallisch gelöstem Natrium etwa 10–15 Min. bestehen bleibt. Anschließend wird mit etwa 4.2 g Ammoniumchlorid versetzt. Das Ammoniak wird verdampft und der weiße, pulvrige Rückstand in Wasser gelöst. Nach Neutralisieren mit verd. Salzsäure und mehrmaligem Ausschütteln der wäßrigen Lösung mit Äther zur Entfernung des *p*-Thio-kresols wird diese i. Vak. zur Trockne gedampft. Der Rückstand wird mit heißem Äthanol extrahiert und die vereinigten äthanolischen Lösungen i. Vak. eingeeengt. Nach Zugabe von 150 ccm Wasser wird die Lösung durch einen Anionenaustauscher (Amberlite IRA 400 in der OH-Form) geschickt. Die farblos ablaufende, stark alkalische Lösung wird mit Salzsäure neutralisiert, i. Vak. zur Trockne gebracht und der krist. Rückstand in heißem Äthanol aufgenommen. Beim Abkühlen kristallisiert das *Methyl-β-D-glucosaminid* (III) als *Hydrochlorid* aus. Ausb. 5.0 g (81% d. Th.), Schmp. 188° (Zers.), [α]_D: –24.3° (Wasser; c = 1).

Das Produkt ist identisch mit dem von IRVINE und HYND⁵⁾ auf einem anderen Wege erhaltenen Stoff.

N-Acetyl-3.4.6-triacetyl-methyl-β-D-glucosaminid (IV): 3.0 g des *Methyl-β-D-glucosaminid-hydrochlorids* (entspr. III) werden mit 3 g wasserfreiem Natriumacetat und 20 ccm *Acetanhydrid* 3 Stdn. erhitzt. Nach Abdampfen i. Vak. wird der krist. Rückstand in Wasser gelöst, die wäßrige Lösung dreimal mit wenig Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroform-Lösungen mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand kristalli-

⁵⁾ J. V. IRVINE, D. MCNICOLL und A. HYND, J. chem. Soc. [London] **99**, 250 [1911].

sirt aus Essigester/Petroläther. Ausb. 2.6 g (54% d. Th.), Schmp. 165–166°, $[\alpha]_D$: –22.3° (Methanol; $c = 1$).

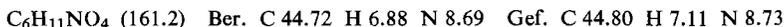
Das von R. KUHN und W. KIRSCHENLOHR⁶⁾ auf einem anderen Wege dargestellte *N*-Acetyl-3,4,6-triacetyl-methyl- β -D-glucosaminid (IV) besitzt die gleichen Daten.

N-Acetyl-methyl- β -D-glucosaminid (V): Eine Lösung von 1.00 g IV in 10 ccm absol. Methanol wird mit 2 Tropfen 2*n* Natriummethylat-Lösung versetzt. Nach 12 Stdn. erfolgt Neutralisation mit verd. Salzsäure und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. bis zur Trockne. Der Rückstand wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 0.43 g (67% d. Th.), Schmp. 194°, $[\alpha]_D$: –42.8° (Wasser; $c = 1$).

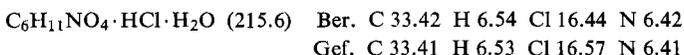
Die Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein⁷⁾.



2-Desoxy-2-amino-D-glucosana<1.5> β <1.6> (VIII): 12.8 g 2-Tosylamino-laevoglucosan (VII) werden in 350 ccm flüssigem Ammoniak gelöst und unter kräftigem Rühren Natrium eingetragen, bis die blaue Farbe der Lösung einige Min. erhalten bleibt. Nach Zugabe von 7 g Ammoniumchlorid tritt sodann rasch Entfärbung ein. Nach Abdampfen des Ammoniaks wird der farblose Rückstand in Wasser gelöst und mit verd. Salzsäure neutralisiert. Das *p*-Thiokresol wird mit Äther entfernt. Aus dem getrockneten Rückstand wird VIII mit heißem Äthanol extrahiert. Der nach Abdampfen der Alkoholreste erhaltene Rückstand wird in 200 ccm Wasser aufgenommen, die Lösung durch eine mit stark basischem Austauscher-Harz (Amberlite IRA 400 in der OH-Form) beschickte Säule gegeben. Nach Eindampfen der stark alkalischen, farblosen Lösung i. Vak. kristallisiert das 2-Desoxy-2-amino-laevoglucosan (VIII). Umkristallisiert wird aus Äthanol. Ausb. 2.8 g (43% d. Th.), Schmp. 176° (Zers.), $[\alpha]_D$: –74° (Wasser; $c = 1$).

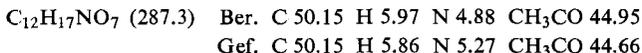


2-Desoxy-2-amino-D-glucosana<1.5> β <1.6>-hydrochlorid: VIII wird mit Salzsäure in wäßrigem Äthanol in sein Hydrochlorid übergeführt. Dies kristallisiert mit 1 Mol. Kristallwasser. Schmp. 120° (Zers. 160°), $[\alpha]_D$: –45 \pm 0.3° (Wasser; $c = 1$).



N-Acetyl-3,4-diacetyl-2-desoxy-2-amino-D-glucosana<1.5> β <1.6> (IX): 1.60 g VIII werden mit 5 ccm Acetanhydrid und 10 ccm Pyridin acetyliert. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Chloroform-Lösung nacheinander mit verd. Salzsäure, Hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wird aus Essigester mit etwas Petroläther umkristallisiert. Ausb. 1.48 g (51% d. Th.).

IX ist in Wasser, Chloroform, Essigester, Methanol, Äthanol, Äther, in der Wärme gut in Benzol löslich, unlöslich in Petroläther. Schmp. 138°, $[\alpha]_D$: –92° (Chloroform; $c = 1$).



2-Desoxy-2-acetamino-D-glucosana<1.5> β <1.6> (X): 0.90 g IX werden in 5 ccm absol. Methanol mit 1–2 Tropfen 1*n* Natriummethylat-Lösung versetzt. Am folgenden Tag wird nach Neutralisation mit Salzsäure das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der krist. Rückstand aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.55 g (86% d. Th.).

⁶⁾ Chem. Ber. 86, 1331 [1953].

⁷⁾ A. NEUBERGER und R. P. RIVERS, J. chem. Soc. [London] 1939, 325.

X ist leicht löslich in Wasser, mäßig löslich in Methanol, schwer löslich in Äthanol, Essigester, unlöslich dagegen in Chloroform, Benzol, Petroläther und Äther. Schmp. 190°, $[\alpha]_D$: -45.2° (Wasser; $c = 1$).

$C_8H_{13}NO_5$ (203.2) Ber. C 47.30 H 6.45 N 6.91 CH_3CO 21.19
Gef. C 47.00 H 6.35 N 7.10 CH_3CO 20.77

1- α -Fluor-N-methyl-N-tosyl-D-glucosamin²⁾

Verbesserte Vorschrift zur Darstellung: 5,0 g *1- α -Fluor-N-methyl-N-tosyl-3,4,6-triacetyl-D-glucosamin* werden unter gelindem Erwärmen in 50 ccm absol. Methanol gelöst und 1 ccm 2n Natriummethylat-Lösung zugegeben. Nach 12 Stdn. wird mit einigen Tropfen verd. Salzsäure genau neutralisiert und i. Vak. abgedampft. Der Rückstand wird aus heißem Wasser kristallisiert. Ausb. 3,4 g (89% d. Th.), Schmp. 136–138° (Zers.), $[\alpha]_D$: $+64^\circ$ (Methanol; $c = 1$).

$C_{14}H_{20}FNO_6S$ (349.4) Ber. C 48.13 H 5.77 F 5.42 N 4.01
Gef. C 47.59 H 5.71 F 4.97 N 3.89

Aus Aceton wird ein Kristallinat mit 1 Mol. *Aceton* erhalten. Schmp. 83°, $[\alpha]_D$: $+57 \pm 1^\circ$ (Methanol; $c = 1$).

$C_{14}H_{20}FNO_6S \cdot C_3H_6O$ (407.5) Ber. C 50.14 H 6.42 F 4.66 N 3.44
Gef. C 49.23 H 6.29 F 4.41 N 3.48

N-Methyl-methyl- α -D-glucosaminid-hydrochlorid: 10,0 g *1- β -Fluor-N-methyl-N-tosyl-D-glucosamin* werden in 100 ccm 2n Natriummethylat-Lösung 3 Stdn. rückfließend erhitzt. Es wird unter Eiskühlung vorsichtig mit methanol. Salzsäure neutralisiert, das ausgefallene Natriumchlorid abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird zur Entfernung des restlichen Natriumchlorids in heißem Isopropylalkohol gelöst, die Lösung filtriert und i. Vak. eingedampft. Das gut getrocknete Rohprodukt ($[\alpha]_D$: $+20^\circ$, in Wasser) wird, wie oben beschrieben, mit Natrium in flüssigem Ammoniak detosyliert. Aufgearbeitet wird analog. Das so erhaltene Produkt wird in Wasser gelöst und die Lösung über einen basischen Austauscher (Amberlite IRA 400 in der OH-Form) geschickt. Dann wird mit verd. Salzsäure neutralisiert, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus absol. Äthanol umkristallisiert. Durch Einengen der Mutterlauge wird eine weitere Fraktion gewonnen. Gesamtausb. 2,3 g (33% d. Th.). Aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 247° (Zers.), $[\alpha]_D$: $+128^\circ$ (Wasser; $c = 1$).

$C_8H_{17}NO_5 \cdot HCl$ (243.6) Ber. C 39.44 H 7.45 Cl 14.56 N 5.75 OCH_3 12.79
Gef. C 39.25 H 7.46 Cl 14.89 N 5.58 OCH_3 13.45

1- α -Chlor-N-tosyl-3,4,6-triacetyl-D-glucosamin (XII): Zu einer Lösung von 50 g *N-Tosyl-1,3,4,6-tetraacetyl- α -D-glucosamin* in 200 ccm absol. Chloroform wird eine Lösung von 19 g *Titantetrachlorid* in 100 ccm absol. Chloroform gegeben. Die gelbe Lösung wird 3 Stdn. rückfließend auf dem Dampfbad erhitzt, in Eiswasser gegossen, die gelbe Chloroform-Schicht mehrmals mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene Rückstand wird mit Äther zur Kristallisation gebracht. Umkristallisiert wird aus Essigester mit Petroläther. Ausb. 24 g (50% d. Th.), Schmp. 139–141°, $[\alpha]_D$: $+107^\circ$ (Chloroform, $c = 1$).

Aus den Rückständen der vereinigten Mutterlaugen kann durch Nachbehandeln mit Titantetrachlorid — wie oben beschrieben — eine weitere Fraktion erhalten werden (8 g). Gesamtausb. 32 g (67% d. Th.).

$C_{19}H_{24}ClNO_9S$ (478.0) Ber. C 47.75 H 5.03 Cl 7.42 N 2.93
Gef. C 48.16 H 5.25 Cl 7.74 N 3.11

Versuch zur Umesterung von XII mit Natriummethylat (XI): Eine Lösung von 1.00 g XII in 50 ccm absol. Methanol wird so lange vorsichtig mit 1 n Natriummethylat-Lösung versetzt, bis ein pH-Wert von 8–9 erhalten bleibt (Verbrauch an 1 n Natriummethylat-Lösung etwa 2.5 ccm). Nach 12 Stdn. wird mit verd. methanolischer Salzsäure unter Kühlung neutralisiert und i. Vak. eingedampft. Man löst den farblosen, amorphen Rückstand in heißem Isopropylalkohol, filtriert und engt i. Vak. auf ein kleines Volumen ein. Nach Zugabe von Äther kristallisiert *N-Tosyl-methyl-β-D-glucosaminid* (XI) aus. Ausb. 0.32 g (44% d. Th.), Schmp. 158°, $[\alpha]_D^{20}$: -53.5° (Methanol; $c = 1$).

1-α-Chlor-N-methyl-N-tosyl-3.4.6-triacetyl-D-glucosamin (XIII): 9.0 g XII werden in 50 ccm absol. Acetonitril suspendiert und rasch äther. Diazomethan-Lösung zugegeben. Unter schneller Reaktion geht XII in Lösung. Das überschüssige Diazomethan wird mit einigen Tropfen Eisessig zersetzt, die Lösung i. Vak. eingedampft und der krist. Rückstand aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 7.8 g (84% d. Th.), Schmp. 139–140°, $[\alpha]_D^{20}$: $+103^\circ$ (Chloroform; $c = 1$).

$C_{20}H_{26}ClNO_9S$ (492.0) Ber. C 48.83 H 5.33 Cl 7.21 N 2.85
Gef. C 48.64 H 5.34 Cl 7.33 N 3.01

Versuch zur Umesterung von XIII mit Natriummethylat (XIV): 1.00 g XIII wird, wie bei XI beschrieben, mit Natriummethylat-Lösung behandelt. Die Aufarbeitung erfolgt analog. Das Produkt ist nicht kristallin und reduziert nicht FEHLINGSche Lösung. Ausb. 0.76 g, $[\alpha]_D^{20}$: -13.2° (Methanol; $c = 1$).

$C_{15}H_{23}NO_7S$ (361.4) Ber. C 49.86 H 6.42 N 3.88 OCH_3 8.59
Gef. C 48.69 H 6.62 N 3.93 OCH_3 8.51