

SUMMARY.

The described modification of the semi-automatic gasvolumetric micro-analysis of nitrogen affords a high degree of accuracy since it is not susceptible to the speed of combustion. It also permits to carry out nitrogen analyses very rapidly and safely.

The combustion of substances which are usually difficult to analyse can be carried out without special treatment by applying a sufficiently high temperature in the moving furnace.

Pharmazeutische Abteilung der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Mikroanalytisches Laboratorium.

101. Contribution à l'étude des glucosaminides

par M. Viscontini et J. Meier.

(5 III 52)

Un des problèmes de la chimie de la glucosamine, qui a suscité le plus de discussions, est celui de la constitution des glucosaminides. Voici fort longtemps déjà que les différences existant entre les glucosides d'une part, et les glucosaminides d'autre part, ont été observées. Rappelons-les brièvement:

1^o Le chauffage d'une solution de glucose dans un alcool chlorhydrique donne naissance à un α -glucoside; dans les mêmes conditions la glucosamine ne réagit pas, et on la retrouve inchangée à la fin de la réaction. En réalité les glucosaminides n'ont pu être obtenus jusqu'ici qu'après acylation de la fonction aminée de la glucosamine (III) par un reste carbobenzoxylé (VI). La glucosamine N-acylée réagit alors comme le glucose et donne à froid dans le méthanol chlorhydrique un N-acyl- β -méthyl-glucosaminide (VIII) et à chaud un N-acyl- α -méthyl-glucosaminide (VII). L'élimination du reste carbobenzoxylé par réduction catalytique, fournit l' α - ou le β -méthyl-glucosaminide (IV et V)¹⁾.

2^o Les α - et β -glucosides se laissent facilement hydrolyser par les acides minéraux étendus à l'ébullition, qui au contraire, laissent les glucosaminides, très stables, pratiquement inattaqués¹⁾²⁾³⁾.

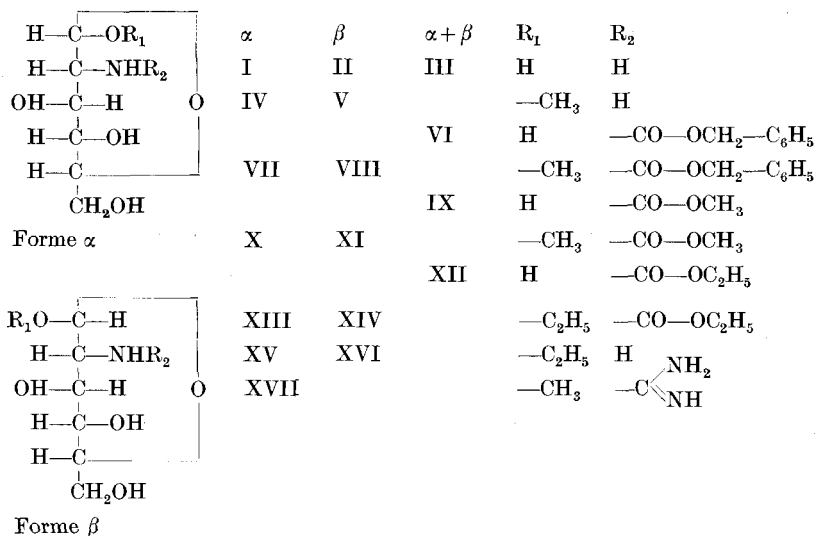
Etant données ces différences, il est bien difficile d'admettre pour la glucosamine et les glucosaminides des formules analogues à celles du glucose et des glucosides. C'est ainsi qu'Irvine et coll.³⁾ supposèrent

1) A. Neuberger & R. P. Rivers, Soc. 1939, 122.

2) R. C. G. Moggridge & A. Neuberger, Soc. 1938, 745.

3) J. C. Irvine & A. Hynd, Soc. 101, 1128 (1912).

que le reste alcoylé des glucosaminides migrait sur l'azote aminé de la molécule pour donner naissance à des composés du type bêtaïnique XX. Cette hypothèse eut peu de succès et la dernière réfutation en a été donnée en 1938 par *Moggridge & Neuberger*¹⁾. Ces auteurs affirment en effet qu'en milieu acide la charge positive du cation glucosaminidique XVIII empêche à elle seule l'hydrolyse des glucosaminides et qu'il n'est point besoin de faire appel à une structure bêtaïnique pour expliquer leur stabilité.



De récentes observations de notre laboratoire, décrites dans cette publication, montrent que les différences entre glucosides et glucosaminides sont encore plus profondes qu'on ne l'avait noté jusqu'ici. Ayant acylé la glucosamine (I, II ou III) par les chlorocarbonates de méthyle et d'éthyle, nous avons pu confirmer que les dérivés IX et XII ainsi préparés se comportaient comme le glucose: dans les alcools chlorhydriques à froid ils forment des N-carbalcoxy- β -glucosaminides (XI et XIV); une simple ébullition dans ces mêmes alcools les transforme en N-carbalcoxy- α -glucosaminides (X et XIII). Une hydrolyse barytique des N-carbalcoxy- α -et β -glucosaminides permet d'isoler soit les α - soit les β -glucosaminides V, XV et XVI. Nous avons pu observer que ces derniers étaient stables lorsqu'on les chauffait dans les alcools chlorhydriques et ne présentaient pas, même après plusieurs heures de chauffage, la moindre mutarotation; on sait que dans les mêmes conditions les β -glucosides se transforment rapidement en un mélange d' α - et de β -glucosides. La figure 1 permet de saisir rapidement l'ensemble des phénomènes que nous avons observés. Ajoutons

¹⁾ R. C. G. *Moggridge & A. Neuberger*, Soc. 1938, 745.

qu'il nous a été impossible d'obtenir par l'intermédiaire des glucosaminides des gluco-2-guanidines (XVII), alors que les amines primaires échantent facilement leur reste aminé pour un reste guanidyle¹).

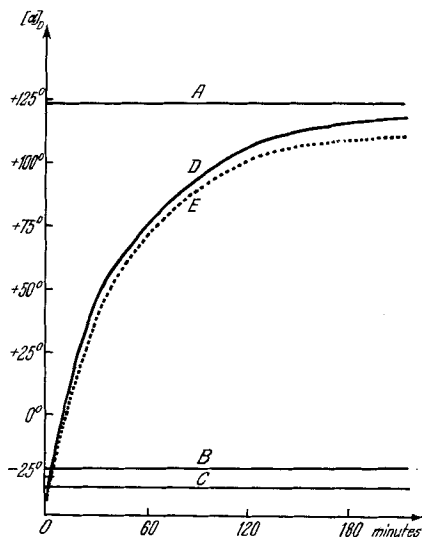
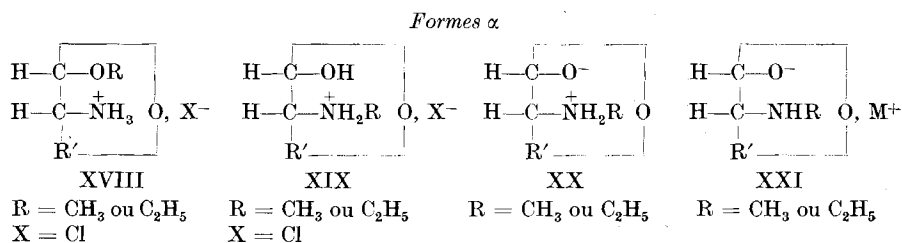


Fig. 1.

Comportement du pouvoir rotatoire dans les alcools absolus à l'ébullition, et renfermant 9% de gaz chlorhydrique.

Courbe A: α -éthylglucosaminide dans de l'éthanol.

Courbe B: β -méthylglucosaminide dans du méthanol.

Courbe C: β -éthylglucosaminide dans de l'éthanol.

Courbe D: N-carbométhoxy- β -méthylglucosaminide dans du méthanol.

Courbe E: β -méthylglucoside dans du méthanol.

D'après *Moggridge & Neuberger* les glucosaminides possèdent la structure IV ou XVIII selon qu'ils se trouvent en milieu neutre ou acide. Si ces formules sont exactes, on ne voit pas pourquoi IV ne réagit pas avec la méthyl-iso-thiourée pour donner la gluco-guanidine correspondante. On le comprendrait mieux avec les formules bétaïniques XIX, XX ou XXI (solution acide, neutre ou alcaline), mais dans ce cas c'est l'absence de mutarotation qui ne s'explique pas.

¹) Voir par exemple *M. Mourgue*, Bl. 1948, 181.

Les N-carbalcoxy-glucosamines ont déjà été préparées par action des chlorocarbonates de méthyle et d'éthyle sur des solutions aqueuses de glucosamine¹⁾). Nous avons effectué cette acylation sur des solutions de glucosamine dans les alcools correspondants. Les N-carbalcoxy-glucosamines que nous obtenons avec de bons rendements, diffèrent sensiblement, quant à leurs constantes physiques, des produits analogues déjà décrits. Nous indiquons ces différences dans la partie expérimentale.

Partie expérimentale.

Carbométhoxy-glucosamine (IX): Après avoir essayé de nombreuses méthodes, nous nous sommes arrêtés à la suivante qui donne les meilleurs résultats. On prépare à chaud une solution de glucosamine libre (0,1 mole) dans du méthanol absolu et après refroidissement on y ajoute lentement 0,05 moles de chlorocarbonate de méthyle fraîchement distillé, en évitant un échauffement du milieu réactionnel. Le tout est abandonné à la température du laboratoire. Le chlorhydrate de glucosamine qui se forme comme produit secondaire de la réaction ne tarde pas à précipiter. Au bout de quelques heures on le filtre et la solution méthanolique est évaporée à sec sous vide. On reprend le résidu dans de l'éthanol absolu qui laisse insoluble une nouvelle portion de chlorhydrate de glucosamine. La N-carbométhoxy-glucosamine est alors précipitée de sa solution éthanolique par de l'éther anhydre et soumise à une épreuve de chlore. Si l'essai est positif, on répète la purification par dissolution dans de l'éthanol absolu et reprécipitation par l'éther anhydre. En général le produit ainsi obtenu est pur; les rendements varient de 60 à 80%. La N-carbométhoxy-glucosamine se présente sous forme d'une poudre amorphe, blanche et assez hygroscopique. F. 115—120°, $[\alpha]_D^{18} = +27^\circ$ (eau). La littérature indique F. 196—197° et un pouvoir rotatoire de $+34^\circ$). Nous avons effectué cette synthèse soit avec de l' α - soit avec de la β -glucosamine²⁾ soit avec un mélange des deux isomères α et β . Chaque fois nous avons obtenu le même produit que nous supposons être un mélange en équilibre des formes α et β .

$C_8H_{15}O_7N$	Calculé C 40,50	H 6,33	OCH ₃ 13,08%
(237)	Trouvé ,, 39,72	,, 6,42	,, 13,07%

La carbométhoxy-glucosamine est très soluble dans l'eau, moyennement soluble dans le méthanol et l'éthanol, insoluble dans les solvants organiques usuels.

N-Carbéthoxy-glucosamine (XII): Elle se prépare d'une manière analogue en faisant agir le chlorocarbonate d'éthyle (0,05 moles) sur une solution de glucosamine α , β ou $\alpha + \beta$ (0,1 mole) dans de l'éthanol absolu. F. 158—160°, $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ (eau). La littérature indique F. 176—178° et un pouvoir rotatoire de $+33,3^\circ$).

$C_9H_{17}O_7N$ (251)	Calculé N 5,57	OC ₂ H ₅ 17,93%	Trouvé N 5,72	OC ₂ H ₅ 19,0%
-----------------------	----------------	---------------------------------------	---------------	--------------------------------------

N-Carbométhoxy- β -méthyl-glucosaminide (XI): On abandonne à la température du laboratoire une solution de N-carbométhoxy-glucosamine dans du méthanol absolu renfermant 0,7% de gaz chlorhydrique. Le pouvoir rotatoire de la solution, qui baisse progressivement, se stabilise au bout de 70 h. environ. La solution est alors décolorée au noir animal, concentrée sous vide, et le glucosaminide est soigneusement précipité par l'éther anhydre. Les produits obtenus sont recristallisés plusieurs fois dans un minimum de méthanol absolu. Rendement 25 à 35% de la th.; fines aiguilles incolores. Ce glucosaminide est très soluble dans l'eau, beaucoup moins dans le méthanol et l'éthanol et insoluble dans tous les solvants organiques usuels. F. 196—197°, $[\alpha]_D^{18} = -33,8^\circ$ (H₂O).

$C_9H_{17}O_7N$ (251)	Calculé N 5,57	OCH ₃ 24,70%	Trouvé N 5,92	OCH ₃ 24,82%
-----------------------	----------------	-------------------------	---------------	-------------------------

¹⁾ *Forschbach*, Beitr. Chem. Physiol. u. Path. **8**, 313 (1906).

²⁾ *W. H. Bromund & R. M. Herbst*, J. Org. Chem. **10**, 267 (1945).

³⁾ *O. Westphal & H. Holzmann*, B. **75**, 1277 (1942).

N-Carbéthoxy-β-éthylglucosaminide (XIV): Il s'obtient d'une manière analogue en faisant agir une solution à 0,7% de gaz chlorhydrique dans de l'éthanol absolu sur de la N-carbéthoxy-glucosamine. On le cristallise dans un minimum d'éthanol absolu. Ses caractères de solubilité sont identiques à ceux du N-carbométhoxy-β-méthylglucosaminide. F. 176—177°, $[\alpha]_D^{18} = -37,2^{\circ}$ (H₂O).

C ₁₁ H ₂₁ O ₇ N	Calculé C 47,31	H 7,52	N 5,01%
(279)	Trouvé „ 47,68	„ 7,22	„ 5,15%

N-Carbométhoxy-α-méthylglucosaminide (X): En chauffant du N-carbométhoxy-β-méthylglucosaminide pur dans une solution d'acide chlorhydrique 2,5-n. dans du méthanol absolu on peut suivre au polarimètre la formation de l'isomère α. Le pouvoir rotatoire de la solution augmente régulièrement comme celui d'une solution de β-méthylglucoside se transformant dans les mêmes conditions en α-méthylglucoside (fig. 1). Nous n'avons pas réussi à isoler le N-carbométhoxy-α-méthylglucosaminide à l'état pur.

N-Carbéthoxy-α-éthylglucosaminide (XIII): Une solution de N-carbéthoxy-β-éthylglucosaminide (XIV) dans de l'éthanol absolu (v. plus haut) est décolorée au noir animal, puis additionnée d'une solution concentrée de gaz chlorhydrique dans l'éthanol absolu, de manière à porter la normalité finale en HCl à 2,5. On chauffe la solution au bain-marie jusqu'à ce que le pouvoir rotatoire cesse d'augmenter, ce qui demande environ 3 h. d'ébullition. Après évaporation sous vide de l'éthanol il reste dans le ballon un mélange de N-carbéthoxy-éthylglucosaminides α et β. La séparation de ces deux isomères est d'autant plus laborieuse que l'isomère α ne cristallise que fort paresseusement et que sa solubilité dans l'éthanol est très grande. On y parvient néanmoins à la suite de nombreuses cristallisations fractionnées dans l'éthanol-éther. F. 116°, $[\alpha]_D^{20} = +112^{\circ}$ (H₂O).

C ₁₁ H ₂₁ O ₇ N (279)	Calculé OC ₂ H ₅ 32,2%	Trouvé OC ₂ H ₅ 31,0%
--	--	---

β-Méthylglucosaminide (chlorhydrate) (V): Une solution aqueuse de N-carbométhoxy-β-méthylglucosaminide est chauffée à reflux avec la quantité calculée d'hydroxyde de baryum (il est bon d'ajouter un excès de 10%). Dès que le carbonate de baryum a cessé de précipiter (½ h.), on le filtre en s'aidant d'un peu de noir animal. L'excès de baryum présent dans la solution, est précipité par du CO₂ et éliminé par filtration. La solution claire est évaporée à sec sous vide, en utilisant un peu d'éthanol absolu pour faciliter le départ des dernières traces d'eau. Le résidu est alors dissous dans le minimum de méthanol absolu, la solution est acidifiée par HCl et additionnée d'éther anhydre jusqu'à trouble persistant. La cristallisation s'amorce au bout d'un certain temps et est terminée en 72 h. Cristaux incolores solubles dans l'eau et le méthanol, insolubles dans les solvants organiques usuels. F. 187—188°. $[\alpha]_D^{18} = -20,5^{\circ}$ (CH₃OH), en accord avec les données de la littérature¹). Rendement 70%.

C ₇ H ₁₆ ONCl	Calculé C 36,60	H 6,97	N 6,10	OCH ₃ 13,50%
(229,5)	Trouvé „ 36,75	„ 7,10	„ 6,17	„ 13,97%

Chauffé dans du méthanol-HCl, le β-méthylglucosaminide ne présente aucune mutarotation (fig. 1).

β-Éthylglucosaminide (chlorhydrate) (XVI): Il s'obtient de la même manière que précédemment. On peut le recristalliser de l'éthanol absolu; aiguilles incolores. F. 212—213°, $[\alpha]_D^{18} = -29,3^{\circ}$ (éthanol) en accord avec les données de la littérature¹). Rendement 70%.

C ₈ H ₁₈ ONCl	Calculé C 39,42	H 7,39	OC ₂ H ₅ 18,48%
(243,5)	Trouvé „ 39,52	„ 7,17	„ 18,89%

Chauffé dans de l'éthanol-HCl le β-éthylglucosaminide ne présente aucune mutarotation (fig. 1).

α-Éthylglucosaminide (chlorhydrate) (XV): La saponification du groupe carbéthoxylé s'effectue comme précédemment, mais ici encore la cristallisation de l'α-glucosaminide est difficile à amorcer. On y parvient après de nombreuses dissolutions dans

¹) A. Neuberger & R. P. Rivers, Soc. 1939, 122.

l'éthanol et précipitations à l'éther. Les aiguilles incolores ainsi obtenues sont hygroscopiques, contrairement à celles de l'isomère β . Elles sont également beaucoup plus solubles dans l'éthanol. Les rendements varient beaucoup selon les opérations, mais ne dépassent jamais 50%. F. 185—190°, $[\alpha]_D^{20} = +124^\circ$ (H_2O).

$C_8H_{18}ONCl$ (243,5) Calculé OC_2H_5 18,48% Trouvé OC_2H_5 19,18%

Les solutions aqueuses et éthanoliques d' α -éthylglucosaminide sont stables et ne présentent aucune mutarotation en milieu chlorhydrique (fig. 1).

RÉSUMÉ.

Nous avons effectué la synthèse d' α - et de β -glucosaminides à partir des N-carbalcoxy-glucosamines et des α - et β -osides correspondants. Nous montrons que ces dérivés, très stables, ne présentent aucune mutarotation dans des conditions où les glucosides analogues en présentent une. Le groupe aminé de ces glucosaminides ne possède pas les propriétés caractéristiques d'une amine primaire. Tous ces faits rendent peu plausibles une structure glucosidique classique pour les glucosaminides.

Zurich, Institut de chimie de l'Université.

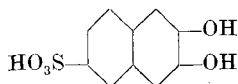
102. Metallindikatoren V.

Die Eisenkomplexe der 2,3-Dioxy-naphtalin-6-sulfonsäure

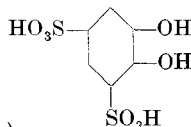
von J. Heller und G. Schwarzenbach.

(6. III. 52.)

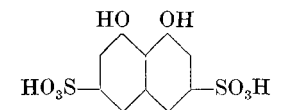
Wir berichten hier über die Komplexbildung eines o-Dinaphtols¹⁾, der 2,3-Dioxy-naphtalin-6-sulfonsäure (I), mit dem Eisen(III)-ion, die uns wegen des Vergleichs mit Brenzcatechindisulfonsäure²⁾ (II) und Chromotropsäure³⁾ (III) interessierte.



I: Dioxy-R-säure, H_3R
(2,3-Dioxy-naphtalin-6-sulfonsäure)



II: Tiron, H_4Bz



III: Chromotropsäure, H_4Ch

Die Tab. I gibt die Resultate, zusammen mit jenen, die mit den Substanzen II und III früher erhalten worden sind, wieder.

¹⁾ Herrn Dr. *Hch. Zollinger*, Basel, möchten wir für die Überlassung der gereinigten Dioxy-R-säure unseren besten Dank aussprechen.

²⁾ *G. Schwarzenbach & A. Willi*, *Helv.* **34**, 528 (1951).

³⁾ *J. Heller & G. Schwarzenbach*, *Helv.* **34**, 1876 (1951).