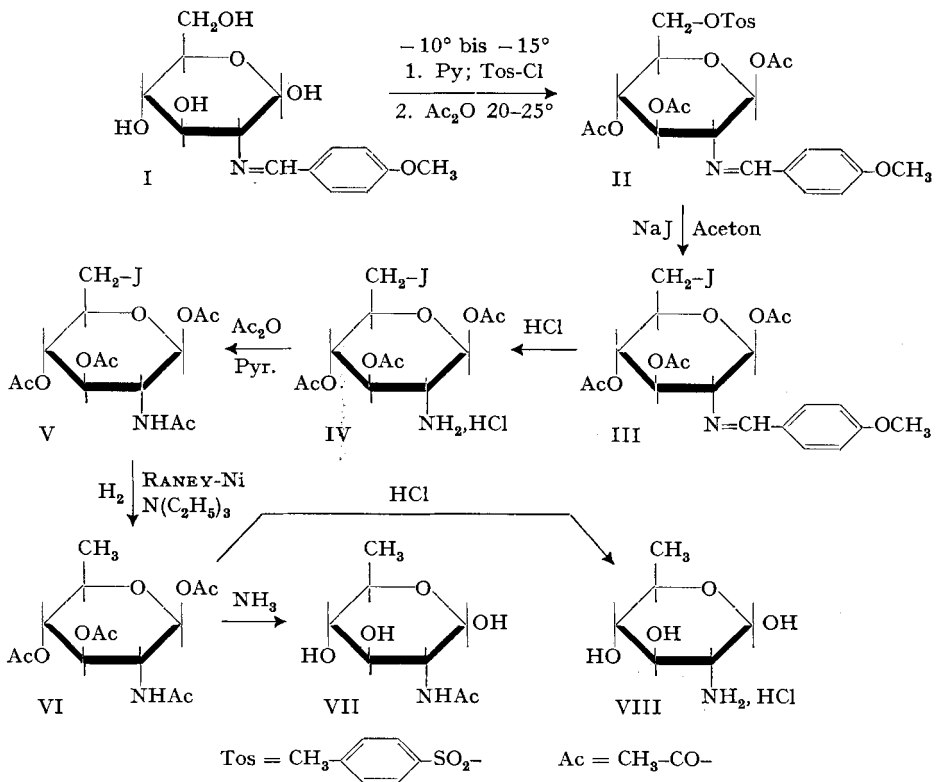


166. Über die Darstellung und Eigenschaften von 2,6-Didesoxy-2-amino-D-glucose (6-Desoxy-D-glucosamin)

von Ch. J. Morel

(5. VII. 58)

Im Verlaufe von Untersuchungen über den Stoffwechsel von Aminozuckern interessierten wir uns auch für 6-Desoxy-D-glucosamin und seine Eigenschaften. Zu seiner Darstellung benützten wir den im folgenden Schema angegebenen Weg.



Dass bei der Tosylierung von I unter den angegebenen Bedingungen dieselbe in 6-Stellung erfolgte, geht aus der Darstellung von III hervor, da die u. a. von TIPSON und Mitarbeitern¹⁾ beschriebenen Standardbedingungen für den Ersatz

¹⁾ R. ST. TIPSON, M. A. CLAPP & L. H. CRETCHER, J. org. Chemistry **12**, 133 (1947); s. a. J. W. OLDMANS & J. K. RUTHERFORD, J. Amer. chem. Soc. **54**, 366 (1932); R. ST. TIPSON, Adv. Carbohydr. Chemistry **8**, 180 (1953).

durch Jod der sich an einem primären Alkoholrest befindlichen Tosylgruppe eingehalten wurden. Darauf, dass es sich bei den Acetaten II bis VI um die β -Verbindungen handelt, werden wir weiter unten zurückkommen. Der Ersatz des Halogens durch Wasserstoff bei der Reaktion V \rightarrow VI wurde in Essigester als Lösungsmittel und mit einem kleinen Überschuss (ca. 5%) der berechneten Menge des tertiärenamins durchgeführt. Wurde die Hydrierung in absolutem Methanol oder mit einem grösseren Überschuss an Amin durchgeführt, so verschlechterte sich die Ausbeute. Anfänglich kühlten wir bei der Reduktion, um möglichst alle eventuellen Nebenreaktionen auszuschliessen, doch lässt sich – wie gefunden – die Hydrierung ohne Schwierigkeit bei Raumtemperatur ausführen.

Parallel zu dem im obigen Schema angegebenen Weg zur Darstellung von 6-Desoxy-D-glucosamin wurde versucht, ausgehend von N-Acetyl- α -methyl-D-glucosaminid, über das gleiche Reaktionsschema VIII darzustellen. Dieser Weg führte jedoch nicht zum Ziel. Die Tosylierung mit anschliessender Acetylierung zum α -Methyl-3,4-di-O-acetyl-N-acetyl-6-O-tosyl-D-glucosaminid und der Ersatz der 6-O-Tosylgruppe durch Jod gelang, doch liess sich das Halogen katalytisch nicht auf dieselbe Weise wie bei V durch Wasserstoff ersetzen. Da ausserdem die Ausbeuten der verschiedenen Stufen gegenüber der Folge I \rightarrow V trotz des kürzeren Weges schlechter waren, wurde diese Richtung nicht mehr weiter verfolgt.

Um auf die Konfiguration bei II und damit bei den folgenden Derivaten zurückzukommen, wurde auf die gleiche Weise, wie III in V übergeführt wurde, aus II das entsprechende N-Acetyl-Derivat dargestellt. Die Daten dieser Verbindung stimmten mit der von ANDERSON & PERCIVAL²⁾ als 1,3,4-Tri-O-acetyl-N-acetyl-6-O-tosyl- β -D-glucosamin beschriebenen Verbindung überein, was im übrigen auch eine Bestätigung für die in 6-Stellung erfolgte Tosylierung darstellt. Ein weiterer Beweis für die β -Konfiguration kann darin gefunden werden, dass die Verbindung V im IR.-Spektrum³⁾ ausser den für eine sekundäre Amidgruppe charakteristischen Banden (3,05 μ [ν N=H], 6,01 μ [ν C=O]) und 6,52 μ [«Amid. II»]) eine Bande bei 11,15 μ und keine deutlichen Banden zwischen 11,74 μ und 11,96 μ zeigte, was nach BARKER *et al.*⁴⁾ auf β -Konfiguration schliessen lässt. Es sei noch bemerkt, dass beim 6-Desoxy-D-glucosaminhydrochlorid im IR.-Spektrum (in KBr) im Gegensatz zum D-Glucosaminhydrochlorid zwei Banden bei 6,88 μ und 7,22 μ auftreten, die sehr wahrscheinlich auf CH-Deformationsschwingungen der Methylgruppe zurückzuführen sind.

Papierchromatographisch lässt sich 6-Desoxy-D-glucosamin von D-Glucosamin im System 1-Butanol/Dioxan/2-n. Ammoniak = 4:1:5 gut trennen (Rf von VIII: 0,45; D-Glucosamin, Rf: 0,32).

²⁾ J. M. ANDERSON & E. PERCIVAL, J. chem. Soc. **1956**, 814.

³⁾ Die IR.-Spektren, aufgenommen in Nujol, verdanken wir Herrn Dr. E. GIROD.

⁴⁾ S. A. BARKER, E. J. BOURNE, M. STACEY & D. H. WHIFFEN, J. chem. Soc. **1954**, 3468; s. aber auch H. S. ISBELL, J. E. STEWART, W. L. FRUSH, J. D. HOYER & F. A. SMITH, Bur. Stand. J. Research **57**, 179 (1956).

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt.

N-Anisyliden-1,3,4-tri-O-acetyl-6-O-tosyl-β-D-glucosamin (II). 15 g *N*-Anisyliden-*D*-glucosamin⁵⁾ werden in 200 ml Pyridin abs. suspendiert und bei –10 bis –15° mit einer Lösung von 9,5 g Tosylchlorid in 40 ml Pyridin abs. tropfenweise unter Rühren und Feuchtigkeitsabschluss versetzt. Dann wird über Nacht die Temperatur bei –5 bis 0° gehalten. Unter guter Kühlung mit Eis wird dann tropfenweise mit 35 ml Essigsäureanhydrid versetzt, noch einige Zeit unter Kühlung weitergerührt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung wird dann auf 1 l Eis/Wasser gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus Alkohol umkristallisiert, ist der Smp. 203–204°. Ausbeute 10 g. $[\alpha]_D^{20} = +99,3^\circ$ (in CHCl_3 , $c = 2$).

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_{11}\text{NS}$	Ber. C 56,14	H 5,41	N 2,43	S 5,55%
	Gef. „ 56,36	„ 5,30	„ 2,37	„ 5,47%

N-Anisyliden-1,3,4-tri-O-acetyl-6-jod-6-desoxy-β-D-glucosamin (III). 25 g II, 250 ml abs. Aceton und 25 g NaJ werden in einem V4A-Stahlautoklaven 3 Std. auf 90–100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vom ausgefallenen Natrium-*p*-toluolsulfonat abgesaugt und die Acetonlösung im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft. Der Rückstand wird mit Chloroform aufgenommen, mit Wasser, verdünnter Thiosulfatlösung, Hydrogencarbonatlösung und wiederum Wasser geschüttelt, getrocknet und im Vakuum vom Chloroform befreit. Aus Methanol umkristallisiert, Smp. 169–170° (Zers.). Ausbeute 19 g. $[\alpha]_D^{20} = +91,3^\circ$ (in CHCl_3 , $c = 2$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{NJ}$	Ber. C 45,04	H 4,54	N 2,63	J 23,80%
	Gef. „ 45,24	„ 4,40	„ 2,65	„ 23,66%

1,3,4-Tri-O-acetyl-6-jod-6-desoxy-β-D-glucosamin-hydrochlorid (IV). 25 g III werden in 500 ml Aceton gelöst, zum Sieden erwärmt und mit 9,4 ml 5-n. HCl versetzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Ausbeute 21,5 g. Zur Analyse wurde eine Probe aus 90-proz. Alkohol umkrist. Smp. 217–219° (Bräunung etwa ab 210°, je nach der Geschwindigkeit des Aufheizens). $[\alpha]_D^{20} = +32,5^\circ$ (in Methanol/ H_2O 1:1, $c = 2$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{NClJ}$	Ber. C 31,91	H 4,24	Cl 7,85%
	Gef. „ 32,18	„ 4,40	„ 7,88%

1,3,4-Tri-O-acetyl-N-acetyl-6-jod-6-desoxy-β-D-glucosamin (V). 10 g IV, 100 ml Pyridin abs. und 40 ml Essigsäureanhydrid werden unter zeitweiser Kühlung mit Eis solange umgerührt, bis alles gelöst ist (Dauer ca. 30 Min.). Dann wird noch 1 Std. bei Raumtemperatur gehalten und das Ganze auf Eis/Wasser gegossen. Nach kurzer Zeit kristallisiert die Verbindung aus, wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 193–194° (Zers.). Ausbeute 7,5 g. $[\alpha]_D^{20} = +9,4^\circ$ (in CHCl_3 , $c = 2$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{NJ}$	Ber. C 36,77	H 4,41	N 3,06	J 27,76%
	Gef. „ 36,65	„ 4,27	„ 3,11	„ 27,69%

1,3,4-Tri-O-acetyl-N-acetyl-6-desoxy-β-D-glucosamin (VI). 5 g IV werden in 80 ml Essigester, 1,1 g Triäthylamin und unter Zusatz von 5 g RANEY-Nickel bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert (H_2 -Aufnahme 256 ml, ber. 245 ml)⁶⁾. Dann wird vom Katalysator abfiltriert, mit etwas Chloroform nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Chloroform aufgenommen, mit kalter 1-n. HCl, Hydrogencarbonatlösung, verdünnter Thiosulfatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aus Alkohol umkrist., Smp. 209–210°. Ausbeute 2,4 g. $[\alpha]_D^{20} = +17,5^\circ$ (in CHCl_3 , $c = 1$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{N}$	Ber. C 50,75	H 6,40	N 4,23%
	Gef. „ 50,89	„ 6,55	„ 4,18%

⁵⁾ F. BERGMANN & L. ZERVAS, Ber. deutsch. chem. Ges. 64 B, 975 (1931).

⁶⁾ Die Hydrierungen verdanken wir unserem Hydrierlabor (Leitung Dr. H. URWYLER).

N-Acetyl-6-desoxy-D-glucosamin (VII). 5 g VI werden in 50 ml abs. Methanol gelöst und bei 0° zu 100 ml mit NH₃ gesättigtem abs. Methanol zugegeben. Die Temperatur wird noch 3 Std. bei 0° gehalten und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Im Vakuum wird bei Raumtemperatur zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus abs. Alkohol umkristallisiert. Smp. 210–211° (Zers., Braunfärbung etwa ab 200°, je nach der Aufheizgeschwindigkeit). $[\alpha]_D^{20} = +15,3^\circ$ (Endwert, in H₂O, c = 0,98).

C ₈ H ₁₅ O ₅ N	Ber. C 46,82	H 7,37	N 6,82%
	Gef. „ 46,81	„ 7,38	„ 6,80%

6-Desoxy-D-glucosamin-hydrochlorid (VIII). 5 g VI werden mit 50 ml 2-n. HCl 2 Std. unter Rückfluss gekocht, mit etwas Tierkohle filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird aus abs. Alkohol/Äther 1:1 umkristallisiert. Smp. 172–173° (Zers.). Ausbeute 2,2 g. $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$ (Endwert, in H₂O, c = 1).

C ₆ H ₁₄ O ₄ NCl	Ber. C 36,10	H 7,07	N 7,02	Cl 17,76%
	Gef. „ 36,25	„ 6,98	„ 6,92	„ 17,75%

3,4-Di-O-acetyl-6-O-tosyl-N-acetyl- α -methyl-glucosaminid. Mit 4,7 g N-Acetyl- α -methyl-D-glucosaminid⁷⁾, 75 ml abs. Pyridin, 4 g Tosylchlorid und 20 ml Essigsäureanhydrid wird wie bei II beschrieben die Tosylierung mit anschließender Acetylierung durchgeführt. Es wird aber nicht auf Eiswasser gegossen, sondern im Vakuum und am Schluss im Hochvakuum das Pyridin/Ac₂O/AcOH-Gemisch abdestilliert und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Lösung wird mit 1-n. HCl, Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird aus Essigester umkrist. Smp. 197–198° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +27,5^\circ$ (in CHCl₃, c = 1).

C ₂₀ H ₂₇ O ₁₀ NS	Ber. C 50,73	H 5,75	N 2,96	S 6,77%
	Gef. „ 50,87	„ 5,78	„ 2,95	„ 6,78%

3,4-Di-O-acetyl-6-jod-6-desoxy-N-acetyl- α -methyl-D-glucosaminid. 9,5 g obigen Tosylates wurden mit 10 g NaJ in 150 ml Aceton 3 Std. im V4A-Stahlautoklaven auf 90–100° erhitzt. Die Aufarbeitung wurde wie bei IV durchgeführt. Aus Essigester umkristallisiert. Smp. 218–220° (Zers., Bräunung ab ca. 210° je nach Aufheizzeit). Ausbeute 4,5 g. $[\alpha]_D^{20} = +11,3^\circ$ (in CHCl₃, c = 2).

C ₁₃ H ₂₀ O ₇ NJ	Ber. C 36,38	H 4,70	N 3,26	J 29,57%
	Gef. „ 36,55	„ 4,57	„ 3,49	„ 29,46%

1,3,4-Tri-O-acetyl-N-acetyl-6-O-tosyl- β -D-glucosamin. Aus 5,8 g II, 100 ml Aceton und 2 ml 5-n. HCl wird wie unter IV beschrieben das Hydrochlorid dargestellt und dieses mit 50 ml abs. Pyridin und 20 ml Essigsäureanhydrid wie bei V acetyliert. Aus Methanol umkristallisiert. Smp. 174–175°. $[\alpha]_D^{20} = +16,5^\circ$ (in CHCl₃, c = 1,01). ANDERSON & PERCIVAL²⁾ geben an: Smp. 170–171° und $[\alpha]_D^{20} = +16^\circ$.

C ₂₁ H ₂₇ O ₁₁ NS	Ber. C 50,29	H 5,43	N 2,79	S 6,39%
	Gef. „ 50,18	„ 5,43	„ 3,02	„ 6,48%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Labor (Leitung: Dr. H. WAGNER) ausgeführt.

SUMMARY

The synthesis and properties of 6-Desoxy-D-glucosamine are described.

The more important steps of the synthesis are: Tosylation of the primary alcoholgroup of a suitable derivative of D-glucosamine with succeeding acetylation, the replacement of the tosylgroup by jodine and the catalytical cleavage of the halide with RANEY nickel in the presence of triethylamine.

Pharmakologische Laboratorien der J. R. GEIGY A.G., Basel
(Leitung: Prof. R. DOMENJOZ)

⁷⁾ R. KUHN, F. ZILLIKEN & A. GAUHE, Ber. deutsch. chem. Ges. **86**, 466 (1953).