

Bei dieser Gelegenheit machten wir auch die von Marckwald beschriebene Beobachtung, dass etwa  $1\frac{1}{2}$  Grade vor der eigentlichen Verflüssigung eine Sinterung eintritt.

Die Versuche der Reduction isomerer Oxyamidine werden fortgesetzt.

Schliesslich haben wir das 1.2-Phenyl-3-*p*-Tolyloxyamidin und sein Reductionsproduct hinsichtlich ihrer Stärke verglichen, was angenähert durch eine Leitfähigkeitsbestimmung der Chlorhydrate geschehen kann. Die  $\mu$ -Werthe sind in reciproken S.-E. ausgedrückt und beziehen sich auf 25°.

Leitfähigkeit des salzsauren 1.2-Phenyl-3-*p*-Tolyloxyamidins:

$\nu$	$\mu$
512	144.5
1024	171.5.

Leitfähigkeit des salzsauren 1.2-Phenyl-3-*p*-Tolylamidins:

$\nu$	$\mu$
128	84.1
256	87.2
512	91.0
1024	92.2.

Die für das salzsaure Oxyamidin erhaltenen Werthe sind fast identisch mit den früher für das salzsaure 1.2-Phenyl-3-Benzoyloxyamidin erhaltenen und zeigen die starke Hydrolyse des Salzes und mithin die schwach basischen Eigenschaften des Oxyamidins an; das salzsaure Amidin, dessen wässrige Lösung deutliche, wenn auch schwache, saure Reaction giebt, ist weit weniger hydrolysiert. Bei dem acidificirenden Einfluss der Hydroxylgruppe im Oxyamidin war dieses Resultat zu erwarten.

## 6. Emil Fischer und Hermann Leuchs: Synthese des *d*-Glucosamins.

[Aus dem I. chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 23. December 1902.)

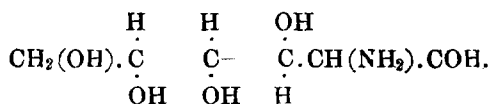
Vor Kurzem theilten wir mit<sup>1)</sup>, dass die natürliche *l*-Arabinose durch Behandlung mit Ammoniak und Blausäure in *l*-Glucosaminsäure, d. h. den optischen Antipoden derjenigen Oxyaminsäure, die aus Glucosamin durch Oxydation mit Brom und Wasser entsteht, verwandelt werden kann. Denselben Versuch haben wir jetzt mit der *d*-Arabinose ausgeführt und, wie zu erwarten war, die *d*-Glucosaminsäure

<sup>1)</sup> Diese Berichte 35, 3787 [1902].

erhalten. Wie bereits in der vorigen Abhandlung kurz bemerkt ist, lässt sich Letztere auf einem kleinen Umwege durch Reduction in *d*-Glucosamin verwandeln, und es ist nun möglich, vom Traubenzucker über die *d*-Arabinose zum *d*-Glucosamin zu gelangen, womit dessen totale Synthese verwirklicht wird.

Durch die Synthese ist die Frage nach der Structur und der Configuration des *d*-Glucosamins in den wesentlichen Punkten gelöst. Man hat es zu betrachten als ein Derivat des Traubenzuckers oder der *d*-Mannose, in welcher das in der  $\alpha$ -Stellung befindliche Hydroxyl durch Amid ersetzt ist.

Wir geben ihm deshalb die Configurationsformel:



In derselben ist nur die sterische Anordnung der Aminogruppe an dem  $\alpha$ -Kohlenstoff noch unbestimmt und für die Annahme der Aldehydgruppe gilt der gleiche Vorbehalt wie bei den Zuckern.

Bei der viel grösseren Verbreitung des Traubenzuckers in der Natur wird man selbstverständlich der Annahme, dass das Glucosamin sich von ihm ableite, die grössere Wahrscheinlichkeit zumessen, aber der directe Beweis dafür fehlt augenblicklich noch. Immerhin ist die Constitution des Glucosamins jetzt soweit aufgeklärt, dass man es mit Sicherheit als ein Mittelding zwischen den wichtigsten Hexosen und den Oxy- $\alpha$ -aminosäuren betrachten darf. Da Letztere nach den neueren Beobachtungen in den Proteinstoffen häufig vorkommen<sup>1)</sup>, so bildet das Glucosamin bis zu einem gewissen Grad eine Brücke zwischen Kohlehydrat und Proteinkörper.

Angeichts dieses abschliessenden Resultates scheint es uns gerechtfertigt, einen kurzen Rückblick auf diejenigen Arbeiten, welche die Constitution des Glucosamins betreffen, zu geben. Eine ausführliche Darstellung seiner Geschichte findet man in der Abhandlung von H. Steudel<sup>2)</sup>. Der Entdecker der Base, Ledderhose<sup>3)</sup>, hat ihre Aehnlichkeit mit den Hexosen erkannt und durch die Wahl des Namens zum Ausdruck gebracht. Aber sein Versuch, es durch salpetrige Säure in einen bekannten Zucker überzuführen, misslang. Einen erheblichen Fortschritt brachten die Beobachtungen von Tiemann<sup>4)</sup>, der das Glucosamin einerseits durch Salpetersäure in die

<sup>1)</sup> E. Fischer, diese Berichte **35**, 2660 [1902].

<sup>2)</sup> Zeitschr. für physiol. Chem. **34**, 353 [1902].

<sup>3)</sup> Zeitschr. für physiol. Chem. **2**, 213 [1878].

<sup>4)</sup> Diese Berichte **17**, 241 [1884]; **19**, 49 [1886].

sogen. Isozuckersäure und andererseits durch Phenylhydrazin in Phenylglucosazon überführte. Damit war die Anwesenheit einer normalen Kohlenstoffkette bewiesen, und die Bildung des Phenylglucosazons deutete auf eine nahe Verwandtschaft mit dem Traubenzucker hin, aber die Stellung der Aminogruppe blieb doch zweifelhaft, und auch die Anwesenheit einer Aldehydgruppe war noch nicht definitiv bewiesen.

Die Beseitigung dieser Zweifel war der Zweck der Versuche von Tiemann und E. Fischer<sup>1)</sup>. Ihnen gelang die Oxydation der Base zur entsprechenden Aminosäure, welche von ihnen Chitaminsäure genannt und von uns neuerdings in *d*-Glucosaminsäure umgetauft wurde. Sie untersuchten ferner das zuckerartige Product, das schon Ledderhose durch Einwirkung von salpetriger Säure erhalten hatte, und sie konnten daraus durch Oxydation eine einbasische Säure, die sogen. Chitonsäure, gewinnen, deren krystallisirtes Calciumsalz die Zusammensetzung  $\text{Ca}(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)_2$ <sup>2)</sup> zeigte und die ganz verschieden von den gewöhnlichen Hexonsäuren war. Da ferner die Chitaminsäure (jetzt *d*-Glucosaminsäure) weder durch salpetrige Säure in eine normale Hexonsäure, noch durch Reduction in  $\alpha$ -Amino-*n*-capronsäure übergeführt werden konnte, so mussten Tiemann und E. Fischer ihre Resultate dahin zusammenfassen, dass die Frage nach der Constitution des Glucosamins, speciell nach der Stellung der Aminogruppe noch als offen anzusehen sei.

In neuerer Zeit hat H. Steudel<sup>3)</sup> [eine Verbindung des Glucosamins mit dem Phenylcyanat beobachtet, welche ähnlich den Derivaten der  $\alpha$ -Aminosäuren leicht in ein Anhydrid übergeht, und ähnliche anhydridartige Producte erhielten C. Neuberg und H. Wolff<sup>4)</sup> auch mit Hilfe von Phenyl- oder Allyl-Senföl. Sie sowohl wie Steudel folgern daraus, dass das Glucosamin ein  $\alpha$ -Aminoaldehyd sei. Wir müssen aber darauf aufmerksam machen, dass dieser Schluss nicht stichhaltig ist, da die  $\beta$ -Aminoaldehyde nach den Beobachtungen von Wohl und Wohlberg beim  $\beta$ -Aminopropionaldehyd<sup>5)</sup> gegen Senföle das gleiche Verhalten zeigen und auch die Harnstoffderivate der  $\beta$ -Aminosäuren leicht durch Wasserabspaltung in Hydrouracile über-

<sup>1)</sup> Diese Berichte 27, 138 [1894].

<sup>2)</sup> Nach neueren Beobachtungen, die ich in Gemeinschaft mit J. P. Andreae gemacht habe, lassen sich aus dem Salz noch zwei Moleküle Wasser durch Erhitzen im Vacuum austreiben, sodass die Chitonsäure die wasserärmere Formel  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_6$  hat und wohl als Derivat des Furfurans zu betrachten ist.  
E. Fischer.

<sup>3)</sup> Zeitschr. für physiol. Chem. 34, 368 [1902].

<sup>4)</sup> Diese Berichte 34, 3840 [1901].    <sup>5)</sup> Diese Berichte 34, 1919 [1901].

gehen. Wir fassen deshalb das Resultat der Beobachtungen von Tiemann, Stendel, Neuberg und Wolff dahin zusammen, dass die  $\alpha$ -Stellung der Aminogruppe zwar wahrscheinlich gemacht, aber nicht definitiv bewiesen war. Die letzten Zweifel über diesen Punkt wurden erst durch die von uns kürzlich beschriebene Synthese der *l*-Glucosaminsäure<sup>1)</sup> beseitigt, und kurz nachher theilte C. Neuberg<sup>2)</sup> mit, dass ihm die Reduction der *d*-Glucosaminsäure zur  $\alpha$ -Amino-*n*-capronsäure gelungen sei.

#### Synthese der *d*-Glucosaminsäure.

Die Anlagerung des Ammoniaks an die *d*-Arabinose findet unter denselben Bedingungen statt, wie sie von Lobry de Bruyn und van Leent<sup>3)</sup> für *l*-Arabinose beschrieben sind.

50 g des so erhaltenen *d*-Arabinosimins, welches selbstverständlich der bekannten *l*-Verbindung durchaus ähnlich ist, wurden in 2 Portionen mit Blausäure genau in der gleichen Weise behandelt, wie wir es früher für die Bereitung der *l*-Glucosaminsäure beschrieben haben. Die Ausbeute an *d*-Glucosaminsäure betrug auch hier ungefähr 10 pCt. des angewandten Imins. Die Analyse des zwei Mal aus Wasser umkrystallisirten, bei 100° getrockneten Präparates gab folgende Zahlen.

0.1915 g Sbst.: 0.2605 g CO<sub>2</sub>, 0.1149 g H<sub>2</sub>O. — 0.2006 g Sbst.: 12 ccm N (20°, 772 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>O<sub>6</sub>N. Ber. C 36.92, H 6.66, N 7.18.

Gef. » 37.10, » 6.73, » 6.96.

Die Säure zeigte völlige Uebereinstimmung mit dem aus *d*-Glucosamin gewonnenen Product, wie insbesondere folgender Vergleich der Löslichkeit und des optischen Verhaltens erkennen lässt.

Löslichkeit	{	Synthetische Säure	Säure aus <i>d</i> -Glucosamin
		1 Th. in 36.7 Th. H <sub>2</sub> O.	1 Th. in 38.6 Th. H <sub>2</sub> O
		1 » » 37.3 » »	

Für die Bestimmung des ersten Werthes diente, wie früher eine gesättigte Lösung, die durch 5-stündiges Schütteln der feingepulverten Substanz mit Wasser von 20° im Thermostaten hergestellt war. Für die Ermittlung des Drehungsvermögens wurde eine Lösung von 0.3947 g des synthetischen Präparates in 4.073 g 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-procentiger Salzsäure benutzt. Sie hatte das spec. Gewicht 1.046, enthielt 8.84 pCt. Aminosäure und drehte im 1 dm-Rohr gelbes Licht bei 18°

nach etwa 10 Minuten	. . .	1.51°	nach links
» 24 Stunden	. . .	1.35°	»
» 30 »	. . .	1.34°	»

<sup>1)</sup> Diese Berichte 35, 3787 [1902].    <sup>2)</sup> Diese Berichte 35, 4009 [1902].

<sup>3)</sup> Rec. Trav. chim. Pays-Bas 14, 145.

mithin Enddrehung  $[\alpha]_D^{25} = -14.49^{\circ}$ , während für *d*-Glucosaminsäure aus Glucosamin bei 2 Versuchen  $[\alpha]_D^{25} = -14.81^{\circ}$  und  $-14.65^{\circ}$  gefunden wurde.

#### Reduction der *d*-Glucosaminsäure zu *d*-Glucosamin.

Die Glucosaminsäure zeigt gegen Alkohol und Salzsäure ein ähnliches Verhalten wie die früher beschriebene  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxyvaleriänsäure<sup>1)</sup>. Suspendirt man 3 g der fein gepulverten Säure in 45 ccm absolutem Alkohol und leitet einen starken Strom gasförmiger Salzsäure ohne Kühlung ein, so geht der grösste Theil der Substanz in Lösung; aber bald nachher fällt in der Regel ein farbloser, voluminöser Körper aus, der die Flüssigkeit breiartig erfüllt und vielleicht das Hydrochlorat des Esters ist. Beim weiteren Einleiten von Salzsäure und Erwärmen auf dem Wasserbade verschwindet dieses Product wieder, bis schliesslich klare Lösung erfolgt. Werden nun Alkohol und Salzsäure unter stark vermindertem Druck verdampft, so hinterbleibt ein schwach gefärbter Syrup. Nach Analogie mit der zuvor erwähnten  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -oxyvaleriänsäure halten wir dieses Product für das salzsaure Lacton der *d*-Glucosaminsäure. Leider ist uns seine Krystallisation bisher nicht gelungen, und daher auch die Analyse unterblieben. Wir haben deshalb den Syrup direct der Reduction unterworfen. Zu dem Zweck wurde er in 25 ccm Wasser gelöst und nach dem Abkühlen der Flüssigkeit bis zum Gefrieren 2 $\frac{1}{2}$ -procentiges Natriumamalgam in kleinen Portionen jedesmal unter starkem Schütteln zugefügt. Durch gleichzeitigen allmählichen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure wurde die Reaction der Flüssigkeit stets schwach sauer gehalten. Nach dem Verbrauch von 30 g Amalgam war das Reduktionsvermögen der Flüssigkeit gegen Fehling'sche Lösung so stark, als wenn sie 1.12 g Traubenzucker enthalten hätte. Nimmt man an, dass diese Reduktionskraft ausschliesslich von Glucosamin herrührt, so würde dies einer Ausbeute von ungefähr 40 pCt. der Theorie entsprechen. Da eine Trennung des Glucosamins von den Natriumsalzen kaum zu erzielen ist, so haben wir den Beweis für seine Anwesenheit indirect einerseits durch die Bildung von Phenylglucosazon beim Erwärmen der Lösung mit essigsaurem Phenylhydrazin, andererseits durch Verwandlung in die von H. Studel<sup>2)</sup> beschriebene Phenylcyanatverbindung geführt. Für die Gewinnung der Letzteren wurde die Flüssigkeit schwach alkalisch gemacht und die der angewandten Glucosaminsäure entsprechende molekulare Menge Phenylcyanat tropfenweise unter starkem Schütteln zugesetzt, während

1) Diese Berichte 35, 3798 [1902].

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 34, 368 [1902].

gleichzeitig die Reaction der Lösung durch allmähliche Zugabe von Natronlauge schwach alkalisch gehalten wurde. Der Beschreibung von Steudel entsprechend, fiel dabei ein amorpher Niederschlag aus, der ausser dem Phenylcyanat-Glucosamin etwas Diphenylharnstoff enthielt. Er wurde nach dem Filtriren und Auswaschen mit kaltem Wasser mit 20-procentiger Essigsäure (auf 1 g angewandte Säure etwa 15 ccm) übergossen und auf dem Wasserbade abgedampft. Der krystallinische Rückstand liess sich durch Auslaugen mit wenig Alkohol und Aufstreichen auf Thon von schmierigen Bestandtheilen befreien und bestand dann zum allergrössten Theil aus dem Anhydrid des Phenylcyanat-Glucosamins. Seine Menge betrug etwa 45 pCt. derjenigen Quantität, welche nach dem Reductionsvermögen der Flüssigkeit hätte entstehen können. Für die Analyse wurde das Präparat zuerst aus heissem Alkohol, dann noch einmal aus wenig warmem Wasser umkrystallisirt und über Schwefelsäure getrocknet. Es hatte dann den von Steudel angegebenen Schmp. 210—211° (uncorr.) und die Zusammensetzung  $C_{13}H_{16}O_5N_2$ .

0.1858 g Sbst.: 0.3784 g  $CO_2$ , 0.0969 g  $H_2O$ . — 0.1967 g Sbst.: 16.8 ccm N (16°, 779 mm).

Ber. C 55.68, H 5.77, N 9.99

Gef. » 55.54, » 5.85, » 10.21.

Wie man sieht, entspricht obige Bildung des Glucosamins genau der Entstehung von Zuckern aus den entsprechenden einbasischen Säuren und ist zweifellos eine ebenso allgemeine Reaction. Durch qualitative Versuche haben wir uns z. B. überzeugt, dass die Reduction der früher von uns beschriebenen Galaheptosaminsäure nach dem gleichen Verfahren ausgeführt werden kann. Man wird auf diese Weise also eine grössere Zahl von Verbindungen gewinnen können, die ähnlich dem Glucosamin constituirt sind.

## 7. Frédéric Reverdin und Pierre Crépieux: Ueber einige Derivate des Diphenylamins und der Tolyphenylamine.

(Eingegangen am 12. December 1902.)

Unsere Untersuchungen im Gebiete der Farbstoffe haben uns dazu geführt, einige Derivate des Diphenylamins und der Tolyphenylamine herzustellen. Der Zweck der nachstehenden Veröffentlichung ist, mehrere Lücken in der Literatur auszufüllen, da unter diesen Körpern nur die *o*- und *p*-Tolyl-*o*,*p*'-dinitrophenylamine, so weit wir wissen, beschrieben sind.