

319. Karl Josephson: Über Stickstoff-Glucoside (I.).

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Stockholm.]

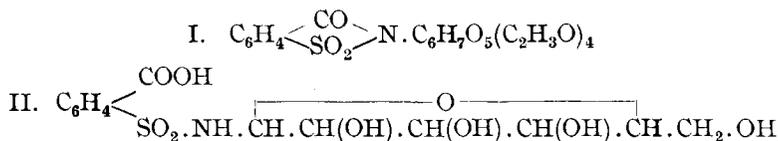
(Eingegangen am 13. Juni 1927.)

Die Wechselwirkung zwischen Aceto-bromglucose und Silbersalzen organischer Verbindungen läßt sich bekanntlich zu einer sehr brauchbaren Methode zur Synthese von verschiedenen Glucosiden der β -Reihe verwenden. Insbesondere bei der Synthese von Stickstoff-Glucosiden mit dem glucosidischen C-Atom der Glucose in direkter Bindung mit Stickstoff hat die Methode, dank den Arbeiten von E. Fischer und seinen Mitarbeitern, besonders B. Helferich, zu sehr schönen Resultaten geführt. So haben E. Fischer und Helferich¹⁾ Glucoside der Purine, wie die des Theophyllins und des Guanins, welche ähnlich gebaut sind wie die als Spaltungsprodukte der Nucleinsäuren von Levene und Jacobs isolierten Purin-riboside, synthetisch gewonnen.

In einer späteren Mitteilung konnte E. Fischer²⁾ mitteilen, daß die naheliegende Erwartung, man werde auf ähnlichem Wege noch manche andere Zuckerderivate bereiten können, sich erfüllt hatte, indem die Umsetzung zwischen Aceto-bromglucose und den Silbersalzen des Succinimids, der Rhodansäure, der Cyansäure usw. in kochender Xylol-Lösung zu neuen Glucosiden geführt hatte.

E. Fischer hat in dieser zitierten Mitteilung ausgesprochen, daß er nicht daran zweifle, „daß man nach dem gleichen Verfahren die entsprechenden Derivate des Phthalimids und ähnlicher Körper gewinnen kann“. Nach meinen Ergebnissen, welche unten mitgeteilt werden, konnte diese Hoffnung gerade im Falle des Phthalimids nicht erfüllt werden, da bei dem Umsatz zwischen Aceto-bromglucose und Phthalimid-silber in siedendem Xylol die Reaktion nicht normal verläuft, sondern freies Phthalimid zurückgebildet wird. Dieses Resultat erinnert an die Reaktion zwischen Phthalimid-silber und Äthyljodid, bei welcher das Phthalimid ebenfalls (teilweise) zurückgebildet wird.

Dagegen hat die Übertragung des Verfahrens auf das Silbersalz des *o*-Benzoessäure-sulfonids (Saccharin-silber) zur Gewinnung eines Tetracetyl-glucosido-saccharins (I) geführt, welches aus Alkohol in Nadeln



krystallisiert und bei 154⁰ (korr.) schmilzt; es dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nach links ($[\alpha] = -40.2^0$ in Chloroform-Lösung). In Übereinstimmung mit anderen Derivaten des Saccharins, bei welchen der Substituent am Stickstoff haftet, schmeckt es nicht süß³⁾.

Die Verseifung des Tetracetylkörpers durch wäßrige Barytlaug führte nicht zu dem Glucosido-saccharin, da gleichzeitig mit der Abspaltung der Acetylgruppen eine Aufspaltung des Stickstoff-Ringes eintritt. In Analogie

1) B. 47, 210 [1914].

2) B. 47, 1377 [1914].

3) vergl. C. Fahlberg und R. List, B. 20, 1596 [1887].

mit den Verhältnissen beim Saccharin selbst und seinen Derivaten ist anzunehmen, daß die Alkali-Behandlung zur Bildung einer Glucosido-*o*-sulfamid-benzoesäure (II) führt. Die neue Glucosido-säure ist schwach rechtsdrehend.

Durch Neutralisieren mit Natronlauge erhält man das linksdrehende Natriumsalz der Säure, das beim Eindunsten der wäßrigen Lösung krystallisiert.

Bei den Versuchen, die Verseifung des Tetracetyl-glucosido-saccharins mit methylalkoholischem Ammoniak durchzuführen, habe ich je nach der Einwirkungsdauer Produkte mit verschiedenem Stickstoff-Gehalt erhalten. Die Stickstoffwerte liegen zwischen dem des Glucosido-saccharins und des Glucosido-*o*-sulfamid-benzoesäure-amids. Wahrscheinlich tritt die Bildung des Amids so leicht ein, daß das Glucosido-saccharin nicht isoliert werden kann. Die zu niedrig ausgefallenen Stickstoffwerte der bis jetzt isolierten Produkte, welche noch nicht krystallisiert erhalten wurden, beruhen wahrscheinlich eher auf unvollständiger Verseifung der Acetylgruppen als auf Erhaltung des Sulfimid-Ringes im Verseifungsprodukt.

Beschreibung der Versuche.

Abgeändertes Verfahren zur Darstellung des Phthalimid-silbers.

Das Silbersalz des Phthalimids hat Laurent⁴⁾ durch Fällung einer Mischung von konz. Silbernitrat-Lösung und einer alkohol. Lösung von Phthalimid mit Ammoniak bereitet. Landsberg⁵⁾ hat die Bedingungen der Entstehung des Salzes $C_6H_4(CO)_2NaAg + \frac{1}{2} H_2O$ sowohl bei Anwendung von Laurents Methode, wie auch bei Umsetzung des Phthalimid-kaliums mit salpetersaurem Silber näher untersucht. Ich habe gegenüber diesen Methoden das folgende Verfahren als zweckmäßiger gefunden: 7.55 g Phthalimid wurden in 170 ccm heißem 95-proz. Alkohol gelöst; diese Lösung wurde mit 8.5 g Silbernitrat (gelöst in 10 ccm Wasser + 15 ccm Alkohol) versetzt, wobei keine Fällung eintrat. Zu der heißen Lösung wurden dann unter kräftigem Umrühren und in feinem Strahl 200 ccm 90-proz. alkohol. *o.2-n.* Natronlauge hinzugesetzt. Dabei fiel das Silbersalz des Phthalimids in sehr reiner Form aus. Das Salz wurde abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und schließlich bei 100° getrocknet. Ausbeute 9 g, entspr. 95% d. Th., berechnet auf die angewandte Menge NaOH.

Zur Prüfung der Reinheit wurde der Silbergehalt durch Abrauchen mit Schwefelsäure nach Pregl bestimmt.

6.055 mg Sbst.: 3.731 mg Ag_2SO_4 . — $C_8H_4O_2NaAg$. Ber. Ag 42.50. Gef. Ag 42.63.

Aceto-bromglucose und Phthalimid-silber.

2.5 g trocknes Phthalimid-silber wurden im Mörser mit 4 g Aceto-bromglucose innig verrieben und die fein gepulverte Mischung in einem Jenaer Rundkolben mit 50 ccm trockenem Xylol übergossen. Der Kolben wurde dann auf dem schon vorher erhitzten Sandbade unter häufigem Umschütteln zum Sieden des Xylols erhitzt und die Xylol-Lösung dann noch 2—3 Min. im Kochen erhalten. Es wurde beobachtet, daß die Umsetzung zwischen dem Phthalimid-silber und der Aceto-bromglucose nicht normal verlief, da Schwärzung unter Abscheidung von molekularem Silber eintrat. Nach Beendigung des Kochens wurde die Lösung heiß genutscht. Beim Abkühlen der Xylol-Lösung fielen gelbliche Krystalle aus, welche als Phthalimid identifiziert wurden.

⁴⁾ Journ. prakt. Chem. [2] 45, 175.

⁵⁾ A. 215, 184 [1882].

Die Xylol-Lösung wurde dann in 250 ccm Petroläther eingetragen, wobei eine klebrige, etwas gelb gefärbte Masse ausgefällt wurde. Es konnte keine einheitliche Substanz aus dem Sirup isoliert werden.

Tetracetyl-glucosido-saccharin.

Das Silbersalz des Saccharins (*o*-Benzoessäure-sulfinid-silber) habe ich durch Fällung in der Wärme von 12 g des Natriumsalzes (in Wasser gelöst) mit 8.5 g Silbernitrat erhalten.

Zur Analyse wurde das weiße Silbersalz mit Alkohol und Äther gewaschen und dann nach dem Trocknen im Vakuum das Silber als Sulfat nach Pregl bestimmt.

7.597 mg Sbst.: 4.073 mg Ag_2SO_4 . — $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3\text{SNAg}$. Ber. Ag 37.20. Gef. Ag 37.10.

4.4 g des trocknen Silbersalzes wurden mit 6.0 g Aceto-bromglucose im Mörser innig verrieben; die fein gepulverte Mischung wurde im Kolben mit 70 ccm trockenem Xylol übergossen und dann auf dem schon vorher angewärmten Sandbade erhitzt. Nach dem Eintritt des Kochens wurde noch 2 Min. im Sieden erhalten. Die Umsetzung zwischen dem Silbersalz des Saccharins und der Aceto-bromglucose gab sich schon bald nach dem Beginn des Erhitzens durch Ausscheidung von gelbem Bromsilber zu erkennen. Die Reaktion verlief in diesem Falle ganz normal und ohne Dunkelwerden des Niederschlags. Beim Eintragen der heiß abgenutschten Xylol-Lösung in 250 ccm Petroläther fiel das entstandene Tetracetyl-glucosido-saccharin als eine weiße Substanz aus. Ausbeute 5.9 g, entspr. 80% d. Th., berechnet auf die angewandte Menge Aceto-bromglucose. Beim Umkrystallisieren aus warmem Äthylalkohol ging die Ausbeute auf 4.7 g zurück.

Die durch Krystallisation aus Äthyl- oder Methylalkohol gewonnene reine Substanz bestand aus feinen Nadeln, welche nach dem Trocknen bei 100° und 12 mm Druck bei 154° (korr.) schmolzen.

20.101 mg Sbst. (nach Kjeldahl-Bang): 0.860 ccm 0.0450-*n*. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, entspr. 0.542 mg N.

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_{12}\text{NS}$. Ber. N 2.73. Gef. N 2.70.

Bestimmung des optischen Drehungsvermögens: 0.1223 g Sbst. wurden in Chloroform gelöst (Totalgewicht 7.3761 g, $d = 1.4741$) und die Drehung im 0.5-dm-Rohr zu -0.492° bestimmt. Somit:

$$[\alpha] = -0.492^{\circ} \times 7.3761 / 0.5 \times 0.1223 \times 1.4741 = -40.3^{\circ}$$

Bei einer zweiten Bestimmung (andere Darstellung der Sbst.) wurden 0.0914 g in Chloroform gelöst (Totalgewicht 7.3900 g, $d = 1.4768$) und die Drehung im 1-dm-Rohr zu -0.732° bestimmt. Hieraus berechnet sich:

$$[\alpha] = -0.732^{\circ} \times 7.3900 / 0.0914 \times 1.4768 = -40.1^{\circ}$$

Das Tetracetyl-glucosido-saccharin löst sich leicht in Benzol, Chloroform, Essigester und Aceton. Die Substanz ist ziemlich schwer löslich in Äther und sehr schwer löslich in Petroläther. Zur Reinigung des Körpers sind Äthyl- oder Methylalkohol als Lösungsmittel am besten geeignet.

Wie schon erwähnt, schmeckt das Tetracetyl-glucosido-saccharin nicht süß; es stimmt hierin mit anderen, durch Substitution des im Saccharin am Stickstoff sitzenden Wasserstoffs gewonnenen Derivaten überein.

Glucosido-*o*-sulfamid-benzoessäure.

Um die Acetylgruppen des Tetracetyl-glucosido-saccharins abzuspalten, wurde die Substanz einer Verseifung mit wäßriger Barytlaug unterworfen. 1.5 g des Tetracetylkörpers wurden mit 80 ccm 0.2-*n*. Barytlaug auf der Maschine geschüttelt. Nach 1–2 Stdn. war die Substanz vollständig in

Lösung gegangen. Die Lösung wurde dann 24 Stdn. bei Zimmer-Temperatur aufbewahrt und hiernach das Barium vollständig mit Schwefelsäure ausgefällt. Nachdem das Bariumsulfat durch aufeinanderfolgendes Zentrifugieren und Filtrieren abgetrennt war, wurde die auf Abwesenheit von Ba^{++} und SO_4^{--} geprüfte Lösung im Vakuum über festem Ätznatron eingedunstet. Der Rückstand, welcher noch Essigsäure enthielt, wurde 3-mal mit Äther verrieben; hierbei wurde der anfangs klare Sirup undurchsichtig und zähe. Zur Reinigung wurde die Substanz in reinem Methylalkohol gelöst und die Lösung mit absol. Äther gefällt. Die Ausbeute an reinem amorphem Verseifungsprodukt betrug 0.4 g.

11.478 mg Sbst. (nach Kjeldahl-Bang): 0.71 ccm 0.0450-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, entspr. 0.448 mg N. — 14.897 mg Sbst.: 0.92 ccm 0.0450-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, entspr. 0.580 mg N. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_9\text{NS}$. Ber. N 3.86. Gef. N 3.90, 3.89.

Die wäßrige Lösung der somit vorliegenden Glucosido-*o*-sulfamidbenzoesäure reagiert sauer. Zur Neutralisation (Phenol-phthalein als Indicator) erfordert die Substanz die für eine freie Carboxylgruppe berechnete Menge Lauge.

50.5 mg Sbst. verbrauchten 0.65 ccm 0.2062-n. NaOH, statt ber. 0.67 ccm. — 91.7 mg Sbst. verbrauchten 1.18 ccm 0.2062-n. NaOH, statt ber. 1.22 ccm.

Die Glucosido-säure löst sich sehr leicht in Wasser; auch in Methyl- und Äthylalkohol, Pyridin und Aceton ist sie leicht löslich. In Äthylacetat ist sie ziemlich schwer, in Äther und Petroläther noch schwerer löslich.

Bestimmung des optischen Drehungsvermögens: 0.1266 g Sbst. in Wasser gelöst (Totalgewicht 5.0302 g, $d = 1.0053$) ergaben, im 1-dm-Rohr polarisiert, die Drehung $+ 0.071^\circ$. Hieraus wird berechnet:

$$[\alpha] = 0.071^\circ \times 5.0302 / 0.1266 \times 1.0053 = + 2.8^\circ.$$

Während also die freie Glucosido-*o*-sulfamidbenzoesäure schwach rechtsdrehend ist, dreht das Natriumsalz die Ebene des polarisierten Lichtes nach links.

0.0751 g Sbst. wurden in Wasser gelöst und die Lösung mit 1 ccm 0.2-n. alkoholischer Lauge neutralisiert. Totalgewicht der Lösung 5.0080 g, $d = 0.9814$. Drehung im 1-dm-Rohr — 0.232°. Hieraus berechnet sich die spezif. Drehung des Natriumsalzes (0.0751 g der Säure entsprechen 0.0796 g des Na-Salzes) zu:

$$[\alpha] = -0.232^\circ \times 5.0080 / 0.0796 \times 0.9814 = -14.9^\circ.$$

Durch Eindunsten dieser Lösung wurde das Na-Salz in krystallinischer Form erhalten. Die Krystalle wurden mit Alkohol gewaschen, dann in Wasser gelöst und das Salz wieder auskrystallisieren gelassen. Es schied sich wasserfrei ab. Beim Erhitzen begann es sich bei etwa 119° zu zersetzen.

6.350 mg Na-Salz: 1.165 mg Na_2SO_4 . — $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_9\text{NSNa}$. Ber. Na 5.97. Gef. Na 5.94.

Verhalten zur Fehlingschen Lösung: Die Glucosido-*o*-sulfamidbenzoesäure wird beim Kochen mit Fehlingscher Lösung rasch gespalten, wobei die Kupferlösung durch die freiwerdende Glucose reduziert wird. Unter den Bedingungen der Zucker-Bestimmung nach G. Bertrand⁶⁾ wurden 88% der in dem Glucosid vorhandenen Glucose als reduzierender Zucker gefunden.

91.7 mg Glucosido-säure gaben bei 3 Min. langem Kochen mit alkalischer Kupferlösung nach Bertrand 76.8 mg Cu, entspr. 39.8 mg Glucose. Bei vollständiger Hydrolyse sollten 91.7 mg Sbst. 45.4 mg Glucose geben.

⁶⁾ Bull. Soc. chim. France [3] 35, 1285 [1906].

Die Glucosido-*o*-sulfamid-benzoesäure scheint also gegen Alkali viel empfindlicher zu sein, als z. B. das von E. Fischer dargestellte Succinamid-glucosid, welches, nach den Angaben Fischers, Fehlingsche Lösung erst bei längerem Kochen allmählich reduziert. Meine Substanz scheint hinsichtlich der Empfindlichkeit gegen Alkali dem von K. Maurer⁷⁾ vor kurzem dargestellten Sarkosin-amid-glucosid ähnlicher zu sein, welches von *o*.I-*n*. Natronlauge schon in der Kälte rasch hydrolysiert wird.

Verseifung des Tetracetyl-glucosido-saccharins durch methylalkoholisches Ammoniak.

1.4 g Tetracetyl-glucosido-saccharin wurden in 50 ccm warmem Methylalkohol gelöst. Die beim Abkühlen auskrystallisierte Menge ging beim darauffolgenden Einleiten von trockenem Ammoniak bei 0° rasch wieder in Lösung. Die stark ammoniakalische Lösung wurde 3 Stdn. bei 0° aufbewahrt und dann Ammoniak und Methylalkohol durch Abdampfen im Vakuum-Exsiccator über Schwefelsäure verjagt. Der schließlich zurückbleibende Sirup wurde zwecks Entfernung des gebildeten Acetamids 3-mal mit je 10 ccm Essigester ausgekocht. Dabei erstarrte die Substanz zu einer weißen Masse. Ausbeute 1 g. Die Substanz wurde dann wieder in Methylalkohol gelöst, der Alkohol durch Einengen vertrieben und dann der Rückstand 2-mal mit Essigester ausgekocht.

Die im Vakuum getrocknete Substanz enthielt 4.8% N; für das Glucosido-saccharin berechnen sich 4.1%, für das Glucosido-*o*-sulfamid-benzoesäure-amid dagegen 7.7%. Bei einem anderen Verseifungsversuch wurde in ähnlicher Weise ein Produkt mit 6.45% N erhalten. Durch erneute 3-stdg. Behandlung dieser Substanz mit methylalkoholischem Ammoniak stieg der N-Gehalt auf 6.76%.

Die durch Verseifung des Tetracetylkörpers mit methylalkoholischem Ammoniak gewonnenen, aber noch nicht rein erhaltenen Produkte drehen das polarisierte Licht nach rechts.

320. Erich Benary: Über die Acylierung von *N,N'*-Äthylen-bis-[β -amino-crotonsäure]- Derivaten und ähnlich konstituierten Verbindungen¹⁾.

(Eingegangen am 14. Juli 1927.)

In einer Reihe früherer Arbeiten ist das Verhalten des β -Amino-crotonsäure-esters und verwandter Verbindungen untersucht worden, und zwar mit dem bisherigen Ergebnis, daß bei Einführung der Säurereste auf dem Wege der Kondensation der Aminoverbindungen mit Säureestern und Natriumäthylat bzw. ihrer Natriumsalze allgemein *N*-Derivate entstanden, während Säurechloride je nach Art der angewandten Amino-Verbindung oder des Säurechlorids sich verschieden verhielten, indem hier bald Angriff am Kohlenstoff, bald am Stickstoff erfolgte und gelegentlich

⁷⁾ B. 59, 827 [1926].

¹⁾ Die Versuche mit den Äthylendiamin-Derivaten und mit Benzoyl-acetonamin hat Hr. Theodor Menke, vergl. Inaug.-Dissertat., Berlin 1927, diejenigen mit Formyl-aceton- und Formyl-acetophenon-anil Hermann Psille, Dissertat. Berlin 1924, ausgeführt.