

jedoch keinen Verdampfungsrückstand. Die alkalische, wäßrige Lösung wird mit etwas konz. Salzsäure angesäuert und mehrmals ausgeäthert. Der Äther liefert nach dem Trocknen und Abdampfen eine hellgelbe Krystallmasse, die aus Alkohol umgelöst wird. Schmp. 72°. Die Mischung mit käuflicher Arachinsäure gibt keine Depression. Ausb. 0.2 g.

Sterin $C_{22}H_{38}O_2$ (10).

Die vom Fettgemisch (9) durch Abschleudern erhaltene grüne Äther-Petroläther-Lösung wird mit dem Wasch-Petroläther vereinigt, etwas eingengt und dann der langsamen Verdunstung überlassen. Im Verlaufe von etwa 14 Tagen kommen weiße Drusen heraus, die abgeschleudert, im Glas mit Petroläther gewaschen und mehrmals aus Petroläther umgelöst werden. Schmp. 176°. Wenige Krümel davon geben, in Acetanhydrid gelöst, auf Zusatz von konz. Schwefelsäure eine Rotfärbung, die rasch über Violett und Blau nach Grün umschlägt.

4.755 mg Subst.: 13.790 mg CO_2 , 4.780 mg H_2O . — 9.8 mg Subst.: 106.6 mg Campher: $\Delta = 9.5^\circ$.
 $C_{22}H_{38}O_2$. Ber. C 79.27, H 11.45, Mol.-Gew. 334. Gef. C 79.11, H 11.25, Mol.-Gew. 387.

Die grüne Verdunstungslösung wird unter Vak. eingedampft und ergibt das nicht mehr krystallisierende Restgemisch (11).

281. Friedrich Weygand: Darstellung von *N*-Glykosiden des Anilins und substituierter Aniline.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]

(Eingegangen am 26. Juli 1939.)

Von R. Kuhn und F. Weygand¹⁾ wurde das beim Zusammenschmelzen von *d*-Glucose und *p*-Toluidin nach M. Amadori²⁾ entstehende „stabile Glucosid“, das bis dahin als Schiff'sche Base angesehen worden war, als *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin erkannt. Ähnliche „stabile“ Glucoside, die durch Kochen mit verd. Mineralsäure nicht spaltbar sind, wurden aus *d*-Glucose und *p*-Phenetidin sowie 3.4-Dimethyl-anilin erhalten. Sie haben sich ebenfalls als *d*-Iso-glucosamine erwiesen³⁾. Bemerkenswerterweise ließen sich aus den Reaktionsprodukten von anderen Zuckern mit substituierten Anilinen noch keine „stabilen Glykoside“ isolieren. Die Amadori-Umlagerung scheint daher auf Derivate der *d*-Glucose beschränkt zu sein³⁾.

Auf der Suche nach der Ursache für die Ausnahmestellung der Glucose wurde nun eine einfache und ergiebige *N*-Glykosid-Synthese gefunden, über die hier berichtet werden soll.

Bisher sind *N*-Glykoside von Anilin und substituierten Anilinen dargestellt worden, daß die Komponenten in wäßrig-alkoholischer Lösung

¹⁾ R. Kuhn u. F. Weygand, B. **70**, 769 [1937].

²⁾ Atti R. Accad. Lincei (Roma), Rend. [6] **2**, 337 [1925]; **9**, 68, 226 [1929]; **13**, 72, 195 [1931].

³⁾ R. Kuhn u. L. Birkofer, B. **71**, 621 [1938].

oder in absol. Alkohol längere Zeit miteinander erhitzt wurden⁴⁾. Die Kondensation erfolgte dabei oft unter starker Dunkelfärbung. Zur Aufarbeitung mußte in vielen Fällen das Lösungsmittel ganz oder teilweise verdampft werden, die erhaltenen *N*-Glykoside waren meist erst nach mehrfachem Umkrystallisieren in reinem Zustand zu gewinnen. Ein bedeutender Fortschritt wurde von R. Kuhn und R. Ströbele⁵⁾ erzielt, die durch Zusatz von geringen Mengen Ammonchlorid zu den absolut-alkoholischen Lösungen einen viel glatteren und schnelleren Reaktionsverlauf und damit höhere Ausbeuten erreichten. Es waren so auch die *o*-Nitranilin-glykoside darstellbar, die als Zwischenprodukte für die Darstellung von Flavinen⁶⁾ wichtig sind. In manchen Fällen, wie bei der Darstellung der Glucoside von Sulfanilamid und von *o*-Amino-phenol übertrifft Chlorwasserstoff noch die Wirkung des Ammonchlorids³⁾. Als Lösungsmittel für die Kondensation der Zucker mit den Basen diente, wie schon erwähnt, neben wäßrigem Alkohol meist absol. Alkohol, um die Hydrolyse der gebildeten *N*-Glykoside zu verhindern. Wenn mit Zusatz von NH₄Cl oder HCl gearbeitet wird, ist die Anwendung von absol. Alkohol immer empfehlenswert. So erhielten R. Kuhn und R. Ströbele⁵⁾ bei der Kondensation von *d*-Ribose mit 2-Nitro-4.5-dimethyl-anilin in 98-proz. Alkohol 30% *d*-Ribose-2-nitro-4.5-dimethyl-anilid, in absol. Alkohol dagegen 60% d. Theorie.

Es wurde nun der Einfluß steigender Mengen Wasser auf das Zustandekommen der Kondensation zwischen Zuckern und Aminen vom Typ des Anilins ohne Zusatz eines Katalysators untersucht. Dabei ergab sich überraschenderweise, daß selbst in rein wäßriger Lösung Bildung der *N*-Glykoside stattfindet. Durch geeignete Wahl der Versuchsbedingungen ließ es sich erreichen, daß die Ausbeuten denen der bisherigen Methoden gleichkommen, sie vielfach sogar weit übertreffen.

Es werden z. B. 1 Mol Glucose mit 1.2 Mol *p*-Toluidin und 3 Mol Wasser im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Schmelzen des Toluidins bilden sich 2 Schichten aus, die unter Schütteln (Rühren) nach wenigen Min. in einander übergehen. Dann wird noch 10 Min. weiter erhitzt, zur Erleichterung der Krystallisation Alkohol zugesetzt und abkühlen gelassen, wobei sich das *p*-Toluidin-*d*-glucosid schnell krystallin abscheidet. Daß die Kondensation schon vor dem Zusatz des Alkohols stattfindet, ergibt sich 1) aus der Bildung einer homogenen Schicht und 2) aus dem Verschwinden des Amins. Verdünnt man nach dem Homogenwerden mit viel kaltem Wasser und schüttelt mit Äther aus, so geht in diesen im wesentlichen nur die im Überschuß angewandte Menge der Base. In manchen Fällen, z. B. der Kondensation von Mannose mit Anilin, ist bereits 2 Min. nach Beginn des Erhitzens das ganze Reaktionsgemisch krystallin erstarrt, ohne daß es nötig ist, Alkohol zu Hilfe zu nehmen.

Die so dargestellten *N*-Glykoside des Anilins und substituierter Aniline werden nach dem Waschen mit Äther als schneeweiße Verbindungen er-

⁴⁾ Vergl. B. Sorokin, Journ. prakt. Chem. [2] **37**, 291 [1888]; J. C. Irvine u. R. Gilmour, Journ. chem. Soc. London **93**, 1429 [1906]; **95**, 1545 [1909]; A. Schiff, A. **154**, 30 [1870]; E. Amadori, Atti R. Accad. Lincei (Roma), Rend. [6] **2**, 337 [1925]; **9**, 226 [1929]; **13**, 72, 195 [1931].

⁵⁾ B. **70**, 773 [1937]; vergl. auch Zitate 1 u. 2.

⁶⁾ R. Kuhn u. R. Ströbele, B. **71**, 747 [1937].

halten, die bei Ausschluß von Säuredämpfen gut haltbar sind. Umkrystallisierte *N*-Glykoside bewahrt man am besten in Gefäßen auf, die eine geringe Menge Ammoniakgas enthalten.

Charakteristisch für die leichte Zersetzlichkeit mancher *N*-Glykoside ist der folgende Versuch: In 2 Exsiccatoren, von denen der eine einen Tropfen Essigsäure und der andere einen Tropfen wäßriges Ammoniak enthält, bringt man Schalen mit *p*-Toluidin-*d*-glucosid. Während das Glucosid im Essigsäure enthaltenden Exsiccator schon nach wenigen Stunden braun und schmierig wird, ist das im andern Exsiccator befindliche noch nach Monaten unverändert.

In Tafel 1 sind die bisher nach dem neuen Verfahren dargestellten *N*-Glykoside aufgeführt. Außer Aldopentosen und Aldoheptosen wurden auch Aldoheptosen mit Anilin und dessen Derivaten in guter Ausbeute zu *N*-Glykosiden unter den neuen Bedingungen kondensiert. Ketoheptosen (*l*-Sorbose und *d*-Fructose) konnten dagegen bis jetzt nicht unter den hier gewählten Bedingungen in Reaktion gebracht werden, worauf sich vielleicht eine Unterscheidung bzw. Trennung von Aldosen und Ketosen aufbauen läßt. Auch zur Reinigung von Aldosen wird sich das neue Verfahren heranziehen lassen. Unter den Bedingungen der Synthese wurde bisher noch in keinem Falle das Eintreten einer Amadori-Umlagerung (Umlagerung in Phenyl-isoglucosamin-Derivate) beobachtet.

Tafel 1. Dargestellte *N*-Glykoside.

| | Ausbeute*) |
|---|------------|
| 1) Anilin- <i>d</i> -glucosid | 92 % |
| 2) <i>o</i> -Toluidin- <i>d</i> -glucosid | 47 % |
| 3) <i>p</i> -Toluidin- <i>d</i> -glucosid | 69 % |
| 4) <i>p</i> -Phenetidin- <i>d</i> -glucosid | 63 % |
| 5) Anilin- <i>d</i> -galaktosid | 84 % |
| 6) <i>p</i> -Toluidin- <i>d</i> -galaktosid | 92 % |
| 7) <i>p</i> -Phenetidin- <i>d</i> -galaktosid | 88 % |
| 8) Anilin- <i>d</i> -mannosid | 90 % |
| 9) <i>p</i> -Toluidin- <i>d</i> -mannosid | 99 % |
| 10) Anilin- <i>d</i> -xylosid | 72 % |
| 11) <i>p</i> -Toluidin- <i>d</i> -xylosid | 44 % |

*) Ber. auf die angewandte Menge Zucker.

Beschreibung der Versuche.

Allgemeine Bedingungen: 1 Mol Zucker wird mit 1.1 bis 1.4 Mol Amin und 2 bis 4 Mol. Wasser in einem Erlenmeyer-Kolben im siedenden Wasserbad unter Schütteln erhitzt. Dabei bilden sich 2 Schichten aus. Diese gehen, je nach den angewandten Komponenten, nach 2 bis 15 Min. in eine Schicht über. Zur Vervollständigung der Reaktion wird noch kurze Zeit weiter erhitzt, wobei unter Umständen die gebildeten *N*-Glykoside bereits auskrystallisieren. Nach dem Zufügen eines zur Krystallisation geeigneten Lösungsmittels läßt man erkalten, stellt zur Vervollständigung der Krystallisation in den Eisschrank, saugt ab und wäscht mit gewöhnlichem Äther. Eine Reinigung durch Umkrystallisieren ist in den wenigsten Fällen notwendig.

1) Anilin-*d*-glucosid: 10 g *d*-Glucose, 8 g Anilin, 3 ccm Wasser. Nach 12 Min. homogen; 8 Min. weiter erhitzt. Dann wurden 20 ccm absol. Alkohol zugefügt. Beim Abkühlen erstarrte die Masse krystallin. Nach Zusatz von Äther wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 13.0 g (92% d. Th.); Schmp. 140° (aus absol. Alkohol umkryst.). Schmp. der Tetraacetylverbindung (aus 96-proz. Alkohol umkryst.) 149°.

2) *o*-Toluidin-*d*-glucosid: 10 g *d*-Glucose, 8 g *o*-Toluidin, 3 ccm Wasser. Nach 30 Min. homogen. 15 Min. weiter erhitzt. Dann wurden 25 ccm absol. Alkohol und 5 ccm Wasser zugefügt. Ausb. 7.0 g (47% d. Th.). Schmp. 93—94°. Der Schmp. stieg nach einmaligem Umkrystallisieren auf 97—98°. Farblose, lange Nadeln.

3) *p*-Toluidin-*d*-glucosid: 10 g Glucose, 8 g *p*-Toluidin, 3 ccm Wasser. Nach 9 Min. homogen. Noch 5 Min. weiter erhitzt. Dann wurden 20 ccm 96-proz. Alkohol zugefügt. Ausb. 10.2 g (69% d. Th.). Schmp. 112 bis 113°. Lange, farblose Nadeln. Schmp. der Tetraacetylverbindung 143—144°.

In einem anderen Ansatz mit 10 g Glucose wurde eine Ausbeute von 12.5 g (83%) erzielt, als die wäßrig-alkoholische Lösung während der Krystallisation des *p*-Toluidin-glucosids mit 50 ccm Äther versetzt wurde. Bei Anwendung von 90 g Glucose, 75 g *p*-Toluidin und 30 ccm Wasser trat Homogenität nach 10 Min. ein; es wurde noch 5 Min. weiter erhitzt. Nach Zusatz von 400 ccm 90-proz. Alkohol krystallisierten direkt 85 g *p*-Toluidin-*d*-glucosid = 58% d. Th. aus.

4) *p*-Phenetidin-*d*-glucosid: 10 g Glucose, 8 g *p*-Phenetidin, 3 ccm H₂O. Nach 8 Min. homogen. 5 ccm Wasser zugegeben und nach 2 Min. weiter erhitzt. Dann 25 ccm absol. Alkohol zugefügt. Beim Erkalten 30 ccm Äther zugesetzt. Ausb. 10.4 g (63% d. Th.). Schmp. 115—116°. Tetraacetylverbindung: Schmp 132° (k. Th.).

Tetraacetylverbindung C₂₂H₂₀O₈N. Ber. N 3.11. Gef. N 3.18.

5) Anilin-*d*-galaktosid: 10.0 g *d*-Galaktose, 8 g Anilin, 3 ccm Wasser. Nach 7 Min. homogen. 8 Min. weiter erhitzt. Dann 25 ccm absol. Alkohol zugesetzt. Ausb. 11.9 g (84% d. Th.) vom Schmp. 141—142°. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus Alkohol und Trocknen bei 60° im Hochvakuum Schmp. 144°.

6) *p*-Toluidin-*d*-galaktosid: 10.0 g *d*-Galaktose, 8 g *p*-Toluidin, 3 ccm Wasser. Nach 5 Min. homogen. 7 Min. weiter erhitzt. Die ganze Masse war dann krystallin erstarrt. Nun wurde mit 25 ccm 96-proz. Alkohol heiß angerührt. Ausb. 13.7 g (92% d. Th.). Schmp. nach dem Trocknen bei 60° im Hochvakuum 154—155°. Aus 80-proz. Alkohol schmale Stäbchen.

4.055 mg Sbst.: 8.650 mg CO₂, 2.670 mg H₂O. — 5.268 mg Sbst.: 0.242 ccm N (23°, 750 mm).

C₁₃H₁₈O₅N (269.2). Ber. C 57.99, H 7.06, N 5.20. Gef. C 58.18, H 7.37, N 5.23.

[α]_D²⁰: —49.5° (10 Min.) → +10.5° (50 Stdn.) (c = 0.66, l = 1 dm in 5 ccm H₂O + absol. Alkohol auf 25 ccm).

7) *p*-Phenetidin-*d*-galaktosid: 10.0 g *d*-Galaktose, 8 g *p*-Phenetidin, 3 ccm Wasser. Nach 6 Min. homogen, nach 9 Min. krystallin erstarrt.

Nun wurde mit 25 ccm absol. Alkohol heiß angerührt. Ausb. 14.75 g (88% d. Th.). Schmp. 140°. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus 90-proz. Alkohol Schmp. 140°.

8) Anilin-*d*-mannosid: 5 g Mannose, 4 g Anilin, 1.5 ccm Wasser. Nach 1 Min. fast homogen. Nach 2 Min. war die ganze Masse krystallin erstarrt. Mit 10 ccm absol. Alkohol heiß angerührt. Ausb. 6.4 g (90% d. Th.), Schmp. nach einmaligem Umkrystallisieren aus 80-proz. Alkohol 180—181° (Zers.). Lange, schmale Prismen.

4.542 mg Sbst.: 9.39 mg CO₂, 2.76 mg H₂O. — 5.474 mg Sbst.: 0.269 ccm N (25°, 748 mm).

C₁₂H₁₇O₅N (255.14). Ber. C 56.44, H 6.71, N 5.49. Gef. C 56.38, H 6.79, N 5.54.

9) *p*-Toluidin-*d*-mannosid: 10 g Mannose, 8 g *p*-Toluidin, 3 ccm Wasser. Nach 4 Min. fast homogen. Nach 5 Min. war das Ganze krystallin erstarrt. Es wurden 20 ccm Wasser zugefügt und noch 15 Min. weiter erhitzt. Ausb. 14.8 g (99% d. Th.); Schmp. 183—184° nach einmaligem Umkrystallisieren aus 70-proz. Alkohol

10) Anilin-*d*-xylosid: 5.0 g Xylose, 4 g Anilin, 1.5 ccm H₂O. Nach 3 Min. homogen. Noch 7 Min. weiter erhitzt. Dann wurden 5 ccm absol. Alkohol zugefügt. Nach der Krystallisation wurde mit 20 ccm Äther angerührt. Ausb. 5.4 g (72% d. Th.) vom Schmp. 141—142°. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol und Trocknen bei 60° unter 0.01 mm Schmp. 140—141°. Flache Stäbchen aus Alkohol.

4.113, 4.469 mg Sbst.: 8.85, 9.62 mg CO₂, 2.52, 2.73 mg H₂O. — 5.168 mg Sbst.: 0.292 ccm N (25°, 752 mm).

C₁₁H₁₅O₄N (225.12). Ber. C 58.63, H 6.71, N 6.22.

Gef. ,, 58.68, 58.71, ,, 6.85, 6.84, ,, 6.39.

11) *p*-Toluidin-*d*-xylosid: 5 g Xylose, 4 g *p*-Toluidin, 1.5 ccm Wasser. Nach 3 Min. homogen. Noch 7 Min. erhitzt. Dann wurden 5 ccm absol. Alkohol und nach dem Erkalten 20 ccm Äther zugesetzt. Ausb. 3.5 g (44% d. Th.). Nach Umkrystallisieren aus absol. Alkohol und Trocknen im Hochvakuum bei 60° Schmp. 124—125°. Lange, schmale Prismen.

4.788, 4.064 mg Sbst.: 10.54, 8.93 mg CO₂, 3.08, 2.63 mg H₂O. — 5.057 mg Sbst.: 0.271 ccm N (24°, 752 mm).

C₁₂H₁₇O₄N (239.14). Ber. C 60.21, H 7.16, N 5.86.

Gef. ,, 60.04, 59.93, ,, 7.19, 7.24, ,, 6.09.

[α]_D²⁰: —(0.43° × 100): (0.104 × 1) = —41.5° nach 15 Min. und 300 Min. in trockenem Pyridin.

Hrn. K. Schröder danke ich bestens für die Mithilfe bei den Versuchen.