

Phenol- $\beta$ -*D*-glucuronsäure: In 50 ccm 0.359*n* Ba(OH)<sub>2</sub> wurden 1.47 g 1-Phenol-triacetyl- $\beta$ -*D*-glucuronsäure-methylester im Verlauf von 18 Stdn. bei etwa 20° gelöst (Verseifung), der Überschub an Bariumhydroxyd durch Einleiten von Kohlendioxyd ausgefällt und der Bariumcarbonat-Niederschlag abfiltriert. Aus dem Filtrat gelösten Barium-Salzen der Phenol-glucuronsäure und der Essigsäure wurden durch Zusatz der äquiv. Menge Schwefelsäure die entsprechenden Säuren in Freiheit gesetzt und nach Abcentrifugieren des Bariumsulfat-Niederschlages die Lösung i. Vak. eingedampft. Der weiße, z. Tl. kristalline Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit Aktivkohle behandelt, filtriert und die klare Lösung bei 50° bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Beim Erkalten der Lösung kristallisierte die Phenol- $\beta$ -*D*-glucuronsäure in langen Nadeln aus. Ausb. 0.68 g (62% d.Th.); nach einmaligem Umkristallisieren betrug die Ausbeute 0.40 g. Schmp. um 115–120° (Gasblasen-Entwicklung).  $[\alpha]_D^{20}$ : -78.8° (in Wasser).

(C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>·H<sub>2</sub>O (288.2) Ber. C 50.00 H 5.95 Gef. C 49.75 H 5.55

Nach dem Trocknen bei 105° bis zur Gewichtskonstanz schmolz die Verbindung bei 161–162° (korr.).

## 96. Burekhardt Helferich und Willi Portz: Über *N*-Glykoside, II. Mitteilung\*)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn]

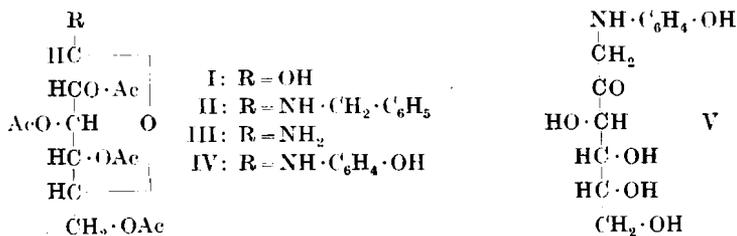
(Eingegangen am 3. Februar 1953)

Die Umsetzung von  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Pentaacetyl-*D*-glucose mit Benzylamin führt unter milden Bedingungen zu einem salzartigen Addukt aus 2.3.4.6-Tetraacetyl-*D*-glucose und Benzylamin. Ähnliche Addukte können mit *N*-Äthyl-benzylamin und *N*-Methyl-benzylamin hergestellt werden. Im Zusammenhang damit werden neue Wege zur Gewinnung von 2.3.4.6-Tetraacetyl-*D*-glucose und von Tetraacetyl-*D*-glucosylamin gefunden. Es gelang, aus dem Tetraacetylglucosylamin das Tetraacetyl-*D*-glucosyl-*N*-äthylurethan herzustellen.

*N*-Glykoside des *p*-Amino-phenols und des *p*-Anisidins werden untersucht.

### Verbindungen der Benzylamine

Ähnlich wie das Piperidin<sup>1)</sup> setzt sich auch Benzylamin mit Pentaacetyl-*D*-glucose schon bei Zimmertemperatur um. Man erhält aber bei Verwendung



von mindestens 2 Moll. des Amins auf 1 Mol. des Acetats neben *N*-Acetylbenzylamin zunächst nicht das Tetraacetyl-*N*-glucosid<sup>2)</sup>, sondern eine Substanz, die nach ihrer Zusammensetzung und nach ihrem Verhalten ein Addukt von 2.3.4.6-Tetraacetyl-*D*-glucose (I) mit Benzylamin darstellt.

\*) I. Mittel.: B. Helferich u. A. Mitrowski, Chem. Ber. 85, 1 [1952].

1) J. E. Hodge u. C. E. Rist, J. Amer. chem. Soc. 74, 1496 u. 1498 [1952].

2) B. Helferich u. A. Mitrowski, Chem. Ber. 85, 6 [1952].

Das Addukt entsteht in sehr guter Ausbeute sowohl aus  $\alpha$ - wie aus  $\beta$ -Pentaacetyl-*d*-glucose erstaunlich leicht, bei Zimmertemperatur, ohne Zusatz von Lösungsmittel. Die Verbindung ist in Äther schwer löslich, hat also etwa Salzcharakter. Sie läßt sich z. B. aus Chloroform mit Äther ausfällen und auf diese Weise reinigen. Es läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden, ob die Substanz auch in Lösung als Verbindung vorliegt, ebenso nicht, ob in ihr  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Tetraacetyl-*d*-glucose enthalten ist. Denn die Drehung in Chloroform entspricht recht genau der Gleichgewichtsdrehung der 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose in Chloroform<sup>3)</sup>. Acetylierung des Adduktes in Pyridin mit Essigsäureanhydrid führt in fast quantitativer Ausbeute zur  $\alpha$ -Pentaacetyl-*d*-glucose. Die Methylierung mit Methyljodid und Silberoxyd ergibt in mäßiger Ausbeute Tetraacetyl-methyl- $\beta$ -*d*-glucosid. Vorsichtige Entacetylierung führt neben Benzylamin zur kristallisierten *d*-Glucose.

Die gleiche Additionsverbindung entsteht sehr glatt aus 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose beim Verreiben der beiden Komponenten bei Zimmertemperatur sofort in analysenreiner Form.

Säuren spalten aus der Lösung des Adduktes das Benzylamin quantitativ und glatt ab. Die zurückbleibende 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose (I) läßt sich leicht, amorph – sterisch nicht einheitlich als  $\alpha$ , $\beta$ -Gemisch – oder als kristallisierte  $\beta$ -Verbindung, isolieren. Damit ist ein neuer, bequemer Weg zur Darstellung dieser Tetraacetyl-glucose gegeben, die bisher nur über Acetobromglucose zugänglich war. Erst neuerdings ist ein dem unseren ähnliches, aber nicht so einfaches Verfahren zu ihrer Darstellung beschrieben worden<sup>1)</sup>.

Das Addukt ist sehr wenig haltbar. Selbst im festen Zustand, erst recht bei höherer Temperatur, beim Schmelzen oder in Lösung, geht unter Wasserabspaltung (in einer Ausbeute von etwa 60% d. Th.) die Kondensation zum Tetraacetyl-*N*-*d*-glucosid II vor sich. Daneben entstehen gelbbraun gefärbte unbekannte Zersetzungsprodukte.

Aus diesem Benzylamin-*d*-tetraacetyl-glucosid läßt sich mit Palladiumoxyd und Wasserstoff der Benzyl-Rest als Toluol abhydrieren und damit das Tetraacetyl-*d*-glucosylamin (III)<sup>4)</sup> auf einem neuen und bequemeren Weg gewinnen.

Die sekundären Amine *N*-Methyl-benzylamin und *N*-Äthyl-benzylamin lassen sich unter den gleichen Bedingungen nicht mit Pentaacetyl-*d*-glucose umsetzen. Gleichartige Additions-Verbindungen entstehen aber, ebenfalls sehr glatt, aus den beiden sekundären Aminen und 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose. Sie sind wesentlich haltbarer als das Addukt aus Tetraacetyl-*d*-glucose (I) und dem primären Amin, lassen sich aber beim Schmelzen oder beim Erhitzen in Lösung ebenfalls – neben Zersetzungen zu farbigen Produkten – in die entsprechenden *N*-Glucoside überführen, die auch aus Acetobromglucose und den sekundären Aminen hergestellt werden können<sup>5)</sup>.

<sup>3)</sup> E. Fischer u. K. Delbrück, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 2776 [1909]; A. Georg, Helv. chim. Acta 15, 924 [1932].

<sup>4)</sup> A. Bertho u. J. Maier, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 836 [1930]; Liebigs Ann. Chem. 498, 50 [1932]; s. Fußn. <sup>2)</sup>.

<sup>5)</sup> J. Baker, Journ. chem. Soc. [London] 1929, 1205.

Auch die beiden *N*-Glucoside des *N*-Äthyl-benzylamins und des *N*-Methyl-benzylamins lassen sich mit Palladiumoxyd und Wasserstoff unter Abspaltung von Toluol zu dem Äthylamin-*d*-glucosid vom Schmp. 75° und zum Methylamin-*d*-glucosid (Schmp. des salzsauren Salzes 140°) hydrieren.

#### *N*-Glykoside des *p*-Amino-phenols und des *p*-Anisidins

Am *p*-Amino-phenol-*N*-β-*d*-glucosid ist eine auffallend leichte Spaltbarkeit durch Oxalsäure festgestellt worden\*), während die Pentaacetyl-Verbindung diese Spaltung nicht gibt\*). Es erschien von Interesse, festzustellen, ob das nur am Zucker acetylierte *p*-Amino-phenol-*N*-β-*d*-tetraacetyl-glucosid (IV) durch wasserfreie Oxalsäure spaltbar ist oder nicht.

Die Verbindung läßt sich leicht aus 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose und *p*-Amino-phenol herstellen. Durch vorsichtige Entacetylierung geht sie in das freie *p*-Amino-phenol-*N*-β-*d*-glucosid\*) über; Acetylierung ergibt das Pentaacetat\*), so daß damit die Konstitution und die Konfiguration in Übereinstimmung mit dem schon beschriebenen *p*-Amino-phenol-*N*-β-*d*-glucosid gesichert sind. Während Oxalsäure und etwas Wasser sehr glatt in die entsprechende Tetraacetyl-*d*-glucose und *p*-Amino-phenol spalten, ist die Verbindung gegen wasserfreie Oxalsäure in Übereinstimmung mit dem Pentaacetat und im Gegensatz zu dem freien *p*-Amino-phenol-glucosid bei Raumtemperatur beständig. Es soll versucht werden, die 3.4.6-Triacetyl-Verbindung des Glucosids herzustellen und sie auf ihre Spaltbarkeit durch wasserfreie Oxalsäure zu untersuchen.

Die Amadori-Umlagerung des *p*-Amino-phenol-*N*-β-*d*-glucosids führt in normaler Reaktion zur 1-Desoxy-1-[*p*-oxy-phenylamino]-*d*-fructose<sup>6)</sup> (V, willkürlich in der offenen Form geschrieben), von der sich auch ein salzsaures Salz kristallin isolieren läßt. Die Substanz ist gegen Luftsauerstoff oder Silberoxyd sehr oxydationsempfindlich. Das durch Acetylieren leicht herstellbare Pentaacetat liefert bei vorsichtiger Entacetylierung die Verbindung unverändert zurück. Mit Phenylhydrazin entsteht sehr glatt bei Raumtemperatur Glucosazon<sup>7)</sup>.

Auch die *d*-Fructose läßt sich, wenn auch nur in mäßiger Ausbeute, mit *p*-Amino-phenol zu einem *p*-Amino-phenol-*N*-*d*-fructosid kondensieren. Die Substanz zeigt in Pyridin echte Mutarotation. Sie wird, wie das Glucosid, durch wasserfreie Oxalsäure in Methanol recht schnell in *p*-Amino-phenol-oxalat und ein Derivat der Fructose gespalten, das bisher nicht in reiner Form gefaßt werden konnte.

Wie das *p*-Amino-phenol, so läßt sich auch das *p*-Anisidin mit reduzierenden Zuckern zu *N*-Glykosiden kondensieren. Es wurden neben dem schon kurz von F. Weygand<sup>8)</sup> erwähnten *p*-Anisidin-*N*-*d*-glucosid auch das *p*-Anisidin-*N*-*d*-fructosid hergestellt. Wasserfreie Oxalsäure spaltet aus dem Glucosid *p*-Anisidin als Oxalat sehr rasch (aus Methanol fast quantitativ

<sup>6)</sup> Die ersten Versuche zu dieser Umlagerung wurden gemeinsam mit A. Mitrowski durchgeführt, Dissertat., Bonn, 1951.

<sup>7)</sup> F. Weygand, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 1284 [1940].

<sup>8)</sup> F. Weygand, Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 1663 [1939].

faßbar) ab, wie bei der Verbindung mit freiem Phenol-Hydroxyl und unter den gleichen Erscheinungen (starke Verfärbung)<sup>6</sup>). Auch hier war der dabei aus dem Zucker entstehende Anteil nicht faßbar. Oxalsäure und wenig Wasser spaltet beide Glykoside, ebenso ihre Tetraacetyl-Verbindungen rasch. Dabei kann aus dem acetylierten *d*-Glucosid die 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose, aus dem Tetraacetyl-fructosid die Tetraacetyl-*d*-fructopyranose, kristallisiert als  $\beta$ -Verbindung, gewonnen werden; damit ist für beide Acetyl-Verbindungen die Pyranose-Form erwiesen, für die beiden freien Glykoside allerdings nur wahrscheinlich gemacht.

Wasserfreie Oxalsäure spaltet beide Tetraacetyl-anisidin-*N*-glykoside nicht.

#### Tetraacetyl-*d*-glucosyl-äthylurethan<sup>9</sup>)

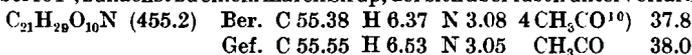
Tetraacetyl-*d*-glucosylamin, das über das Tetraacetyl-*d*-glucosid des Benzylamins noch leichter zugänglich geworden ist (s. o.), läßt sich mit Chlorameisensäure-äthylester in erträglicher Ausbeute zu dem entsprechenden Urethan (III;  $\cdot\text{NH}\cdot\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  statt  $\text{NH}_2$ ) kondensieren.

Versuche, daraus eine *N*-Nitroso-Verbindung zu gewinnen, sind noch nicht geglückt. Die Arbeit wird in verschiedenen Richtungen fortgesetzt.

#### Beschreibung der Versuche

##### Addukt aus 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose (I) und Benzylamin

7.8 g ( $1/50$  Mol)  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Pentaacetyl-*d*-glucose werden mit 6.6 g ( $3/50$  Mol) Benzylamin bei Zimmertemperatur (Kühlung mit Wasser) etwa 10 Min. kräftig durchgerührt. Dabei verflüssigt sich die ganze Masse zunächst zu einem trüben Sirup und kristallisiert dann wieder zum größten Teil unter schwacher Gelbfärbung. Das Reaktionsgemisch wird dann sofort mit 15 ccm absol. Äther gut durchgerührt; die dabei sich abscheidenden Kristalle werden abgesaugt und zweimal mit je 10 ccm Äther gut ausgewaschen. Aus dem Filtrat lassen sich durch Destillation der Überschuß von Benzylamin (2 g) und Acetylbenzylamin (1.4 g) isolieren; Ausb. 8.2 g (91% d. Theorie). Zur Reinigung wird die Substanz in 20 ccm absol. Chloroform gelöst, die nicht ganz klare Lösung filtriert und dann mit 50 ccm absol. Äther versetzt. Beim Reiben kristallisiert das Addukt rasch aus. Es schmilzt bei 104<sup>0</sup>, zunächst zu einem klaren Sirup, der sich aber rasch unter Verfärbung zersetzt.



Milde Entacetylierung der Substanz mit Natriummethylat in Methanol bei -25<sup>0</sup> (Methanol-Kohlendioxyd fest) ergibt krist. *d*-Glucose.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +0.64 \times 13/0.1315 \times 1 = +63.3^{\circ}$  (in Chloroform) (keine Mutarotation in den ersten 20 Stdn.).

Umgerechnet auf den Gehalt der Lösung an 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose (0.1005 g Sbst. statt 0.1315 g) ergibt sich  $[\alpha]_{\text{D}} = +82.7^{\circ}$ , d. h. die  $\alpha, \beta$ -Gleichgewichtsdrehung dieser Tetraacetyl-*d*-glucose.

Das gleiche Additionsprodukt von Tetraacetyl-*d*-glucose mit Benzylamin entsteht zu 90% d.Th. beim Verreiben von äquimol. Mengen 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose mit Benzylamin unter Kühlung mit Wasser von Raumtemperatur und Aufarbeiten mit Äther (s. o.).

Acetylieren der Substanz in etwa 7 Tln. von einem Gemisch gleicher Teile Essigsäureanhydrid und absol. Pyridin bei -12<sup>0</sup> (eine Stde. bis zur vollständigen Auflösung) dann bei 0<sup>0</sup> (4 Stdn.) ergibt bei vorsichtiger Zersetzung der Mischung mit Eis und dann mit Wasser 95% d.Th. an  $\alpha$ -Pentaacetyl-*d*-glucose.

<sup>9</sup>) E. Fischer, Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 1377 [1914].

<sup>10</sup>) Zur Acetyl-Bestimmung wurde die Sbst. mit überschüss. Kalilauge in Methanol mit etwa 10 Vol.-% Wasser 4 Stdn. rückgekocht, nach dem Abdestillieren des Methanols mit verd. Schwefelsäure angesäuert, die Essigsäure vollständig überdestilliert und titriert.

Sie ist nur in ganz reinem Zustand bei 0° einige Wochen haltbar. Selbst beim Aufbewahren im geschlossenen Gefäß oder bei Ausschluß von Wasser und Sauerstoff tritt Verfärbung ein, um so schneller, je unreiner die Substanz oder je höher die Temperatur ist. Auch die Lösung, z. B. in Chloroform, zeigt nach wenigen Tagen dunkelbraune Farbe.

Neben dieser Zersetzung geht stets, in erheblichem Umfang, die Bildung von Benzylamin-*N*-tetraacetyl-*d*-glucosid (II)\* einher: 9 g der Additions-Verbindung werden auf dem Wasserbad geschmolzen und anschließend 5 Min. durchgerührt. Die tiefdunkelbraune Masse wird durch Rühren und Krätzen auf dem Wasserbad in 50 ccm Amylalkohol gelöst, die heiße Lösung nach dem Zusatz von etwa 2 g Kohle filtriert und dann durch Abkühlen zur Kristallisation gebracht. Nach mehrfachem Waschen mit Amylalkohol 4.8 g (57% d.Th.) fast farbloses Benzylamin-*N*-*d*-tetraacetyl-glucosid vom Schmp. 103°, das sich durch einmaliges Umkristallisieren aus 20 ccm Äthanol vollkommen reinigen läßt (Schmp. 110°)\*.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-0.64 \times 4 / 0.0864 \times 1 = -29.7^\circ$  (in Chloroform sofort nach der Auflösung),  $-7.4^\circ$  (nach Beendigung der Mutarotation).

Aus der Chloroform-Lösung der Additions-Verbindung läßt sich mit Säuren, z. B. Salzsäure in Methanol oder Oxalsäure, das Benzylamin als Salz ausfällen, aus dem Filtrat die 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose (I)<sup>3</sup> gewinnen: Eine, wenn nötig filtrirte, Lösung von 9 g der Additions-Verbindung – es kann auch das Rohprodukt eingesetzt werden – in 100 ccm Chloroform wird 2mal mit je 20 ccm wäbr. 5 *n* HCl ausgeschüttelt, dann zweimal mit wenig Natriumhydrogencarbonat-Lösung zur Entfernung der Salzsäure gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und i.Vak. bis zum vollständigen Entfernen des Chloroforms zum farblosen Sirup eingedampft (zum Schluß starkes Schäumen). Nach etwa 24 stdg. Aufbewahren des Sirups über Diphosphorpentoxyd im Vak.-Exsiccator lassen sich durch Verreiben mit 25 ccm Äther 2 g der Tetraacetyl-*d*-glucose (I) vom Schmp. 115–117° kristallin gewinnen. Aus der Äther-Mutterlauge werden durch mehrfaches Eindampfen, Trocknen des Rückstandes und Verreiben mit Äther weitere Mengen der Verbindung erhalten. Die Gesamtausbeute beträgt schließlich 6 g (86% d.Th.). Umkristallisieren aus Aceton + Äther ergibt die reine, sterisch einheitliche Verbindung mit dem Schmp. 132°.

#### Addukt aus 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose mit Äthyl-benzyl-amin

Aus einer Lösung von 1.2 g 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose und 0.9 g Äthyl-benzyl-amin in etwa 2 ccm absol. Benzol kristallisiert in Lauf einiger Stunden das Additionsprodukt in einer Ausbeute von 0.9 g aus. Es wird mit wenig Äther gewaschen – Schmp. 59–60° – und zur Reinigung aus wenig Chloroform mit Äther umkristallisiert. Schmp. der reinen Verbindung 64°, mit nachfolgender Zersetzung (Verfärbung). Zu dem Versuch kann besser noch als die krist. Tetraacetyl-*d*-glucose ihr amorpher  $\alpha$ , $\beta$ -Gleichgewichts-Sirup eingesetzt werden.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+1.08 \times 13 / 0.2410 \times 1 = +58.3^\circ$  (in Chloroform). Dieser Wert entspricht wiederum der Gleichgewichts-Drehung der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tetraacetyl-*d*-glucosen.

C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>10</sub>N (483.5) Ber. C 57.14 H 6.83 N 2.89 Gef. C 57.09 H 6.66 N 3.04

Mit Säuren läßt sich das Äthyl-benzyl-amin entfernen und die Tetraacetyl-*d*-glucose zurückgewinnen.

Die Verbindung ist merklich beständiger als die mit (primärem) Benzylamin, doch geht sie durch Schmelzen ebenfalls in das entsprechende Tetraacetyl-*N*-*d*-glucosid des Äthyl-benzyl-amins über: 5 g der Additions-Verbindung werden 10 Min. auf dem Wasserbad unter Rühren geschmolzen und dann mit 50 ccm Amylalkohol auf dem Wasserbad in Lösung gebracht; die braune Lösung wird mit Kohle versetzt, heiß filtriert und abgekühlt. Es kristallisiert das *N*-Glucosid aus. Durch Waschen mit Amylalkohol können die farbigen Verunreinigungen vollständig entfernt werden; Ausb. 2.8 g (58% d.Th.). Durch Umkristallisieren aus 10 ccm absol. Alkohol erhält man die Verbindung rein, vom Schmp. 124°. Die Substanz ist leicht löslich in Chloroform, Aceton und Essigester, etwas schwerer in Äther und Methanol, noch schwerer in Äthanol, Petroläther und Wasser.  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-0.34 \times 13 / 0.3197 \times 1 = -13.8^\circ$  (in Chloroform).

C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>9</sub>N (465.5) Ber. C 59.35 H 6.66 N 3.10 Gef. C 59.41 H 6.61 N 3.10

Die gleiche Verbindung entsteht aus Acetobromglucose mit 2 Moll. Äthyl-benzyl-amin in Äther.

#### Addukt aus 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose und Methyl-benzyl-amin

Beim Verreiben von sirupöser oder kristallisierter 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose (1 Mol) mit Methyl-benzyl-amin (1.5 Mol) in wenig Äther kristallisiert nach vorübergehender Auflösung die Additions-Verbindung aus. Um Temperaturerhöhung dabei zu vermeiden, muß mit Wasser von 10° gekühlt werden. Isolierung und Reinigung erfolgt wie bei den analogen Verbindungen des Benzylamins und des Äthyl-benzyl-amins; ebenso sind die Eigenschaften sehr ähnlich, sogar der Schmp. 104° ist derselbe. Auch die Drehung,  $[\alpha]_D^{20}$ : + 64° (in Chloroform), entspricht dem Gehalt an  $\alpha, \beta$ -Gleichgewichts-tetraacetyl-*d*-glucose.

$C_{22}H_{31}O_{10}N$  (469.5) Ber. C 56.28 H 6.60 N 2.98 Gef. C 56.53 H 6.60 N 2.78

Die Haltbarkeit ist etwa die der Äthyl-benzyl-amin-Verbindung. Bei höherer Temperatur, beim Schmelzen oder beim Erhitzen der Lösung geht auch sie zum großen Teil — neben Zersetzungen — in das Tetraacetyl-*d*-glucosid des Methyl-benzyl-amins über. Die Isolierung und Reinigung erfolgt wie bei der Äthyl-Verbindung. Ausb. an Rohprodukt 75% d.Th.; Schmp. 125° und Drehung ( $[\alpha]_D^{20}$ ): -2.9°, in Chloroform) stimmen mit dem von Baker<sup>5)</sup> aus Acetobromglucose hergestellten Präparat überein.

#### Tetraacetyl-*d*-glucosylamin (III)<sup>4)</sup>

2.2 g Benzylamin-*N*-*d*-tetraacetyl-glucosid werden in 150 ccm absol. Methanol mit 150 mg Palladiumoxyd bis zum Aufhören der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Die Dauer hängt wesentlich von der Beschaffenheit des Katalysators ab und schwankt zwischen 2 und 20 Stunden. Nach dem Eindampfen der filtrierten (deutlich nach Toluol riechenden) Lösung i.Vak. hinterbleibt das Tetraacetyl-*d*-glucosylamin nahezu in quantitativer Ausbeute, bei Verwendung von reinem Ausgangsmaterial in analysenreiner Form.

Damit ist ein einfacher, neuer Weg zur Darstellung dieser Verbindung gegeben.

#### *N*-Glykoside des *p*-Amino-phenols und des *p*-Anisidins

*p*-Amino-phenol- $\beta$ -*d*-tetraacetyl-glucosid (IV): 7 g 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose ( $1/50$  Mol) und 2.2 g *p*-Amino-phenol ( $1/50$  Mol) werden in 50 ccm absol. Methanol  $1/2$  Stde. rückgekocht. Die klare aber dunkelbraune Lösung wird i.Vak. unter Ausschluß von Luft durch Kohlendioxyd zum Sirup eingeengt. Nach einigen Stunden bei etwa 0° kristallisiert die Masse. Durch mehrmaliges Aufschlammern in je 10 ccm eiskaltem absol. Alkohol wird die Substanz analysenrein und weiß; Ausb. 5.8 g (65% d.Th.), Schmp. 140°. Sie ist leicht löslich in Aceton, Chloroform, Essigester, Methanol und in verd. Natronlauge, schwerer in Äthanol + Äther und Benzol, sehr schwer in Wasser.  $[\alpha]_D^{18}$ : -0.31° × 10.813/0.185 × 1 × 1.465 = -12.4° (in Chloroform).

$C_{20}H_{15}O_{10}N$  (439.4) Ber. C 54.66 H 5.69 N 3.18 Gef. C 54.53 H 5.66 N 3.08

Die Acetylierung in Pyridin mit Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur führt in guter Ausbeute zum *p*-Amino-phenol- $\beta$ -*d*-pentaacetyl-glucosid (Schmp. 136°)\*), die Entacetylierung sowohl des Pentaacetats wie des Tetraacetats mit Natriummethylat in Methanol bei Zimmertemperatur in fast quantitativer Ausbeute zum freien *p*-Amino-phenol- $\beta$ -*d*-glucosid\*). Auch bei der Isolierung des freien Glucosids muß Luftsauerstoff durch Kohlendioxyd möglichst ausgeschlossen werden.

Oxalsäure fällt aus der Lösung des Tetraacetats — im Gegensatz zum freien Glucosid\*) — kein *p*-Amino-phenol-oxalat.

I-Desoxy-1- $[p$ -oxy-phenylamino]-*d*-fructose (V)<sup>6)</sup>: 9.5 g *p*-Amino-phenol ( $1/12$  Mol), 15 g *d*-Glucose ( $1/12$  Mol), 2.5 ccm Wasser und 0.6 ccm 2 *n*  $CH_3CO_2H$  werden mit einem Körnchen Zinkchlorid unter ständigem Rühren  $1/2$  Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Der Sirup färbt sich zunächst gelb (Bildung des *N*-Glucosids), dann tief dunkelbraun. Nach dem Erkalten wird die Masse mit 20 ccm gewöhnl. Äthanol verrieben, die

rasch einsetzende Kristallisation durch mehrstdg. Aufbewahren bei 0° vervollständigt; die Kristalle werden abgesaugt und durch zweimaliges Aufschlämmen in 20 ccm Aceton einigermaßen gereinigt. Ausb. an diesem noch gelbbraun gefärbten Produkt 8 g (35.5% d.Th.). Zur Reinigung werden 8 g in 75 ccm gewöhl. Äthanol heiß gelöst, die nach dem Animpfen der kalten Lösung nach mehreren Stunden ausgefallenen Kristalle nach Zusatz von 50 ccm Aceton abgesaugt und auf die gleiche Weise nochmals umkristallisiert; Ausb. 2.2 g, Schmp. 108°. Leicht löslich in Methanol, in verd. Salzsäure und in verd. Natronlauge, schwer in Aceton, Benzol, Äther und Chloroform. In Wasser löst sich die Verbindung langsam und nur unter Verführung.

$C_{12}H_{17}O_6N$  (271.3) Ber. C 53.14 H 6.31 N 5.18 Gef. C 53.17 H 6.51 N 5.10

Zur Bestimmung der Drehung wurde die Sbst. in verd. Salzsäure gelöst und die Lösung, die sich rasch gelb färbte, mit etwas Kohle filtriert.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-1.58^\circ \times 15 / 0.569 \times 1 = -41.6^\circ$  (nach 10 Min.); langsame Mutarotation. Endwert nach 20 Stdn.  $\alpha_D^{20}$ :  $-1.42^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-37.4^\circ$ .

Eine Pentaacetyl-Verbindung läßt sich durch Acetylieren von 2 g in 10 ccm Pyridin mit 10 ccm Acetanhydrid (4 Stdn. bei Zimmertemperatur), Einrühren in Eiswasser und Umkristallisieren des — nach einigen Stunden bei 0° festgewordenen — Niederschlages aus 20 Vol.-Tln. Methanol in guter Ausbeute erhalten. Die Verbindung schmilzt bei 134°; sie zeigt die Löslichkeiten der Acetylzucker.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+0.60^\circ \times 3.04 / 0.080 \times 1 \times 1.47 = +15.5^\circ$  (in Chloroform).

$C_{22}H_{27}O_{11}N$  (481.4) Ber. C 54.86 H 5.65 N 2.91 Gef. C 54.84 H 5.72 N 2.85

Entacetylierung mit Natriummethylat in Methanol führt zum Ausgangsmaterial zurück.

Aus der Lösung des Fructose-Derivates in Methanol läßt sich mit Salzsäure in Methanol in 60-proz. Ausbeute ein Hydrochlorid herstellen; dieses schmilzt bei 178°. Die Lösung dieses Salzes in Wasser läßt sich mit Natronlauge gegen Phenolphthalein scharf titrieren.

Die Substanz gibt in Methanol mit Phenylhydrazin und Essigsäure schon nach wenigen Stunden in guter Ausbeute (über 90% d.Th.) *d*-Glucose-phenylosazon<sup>7)</sup>.

*p*-Amino-phenol-*N*-*d*-fructosid: 7.2 g ( $1/25$  Mol) reine Fructose werden mit 4.4 g ( $1/25$  Mol) reinem *p*-Amino-phenol in 200 ccm wasserfreiem Alkohol nach Zugabe eines Körnchens Zinkchlorid  $3/4$  Stdn. unter Ausschluß von Luft und Wasser durch Kohlendioxyd und Calciumchlorid rückgekocht. Der Alkohol wird dann unter den gleichen Bedingungen i. Vak. möglichst vollständig entfernt und der krist. Rückstand dreimal mit je 15 ccm Methanol aufgeschlämmt und abgesaugt. Ausb. an diesem noch schwach gelben Rohprodukt vom Schmp. 145° 3.2 g. Zur Reinigung wird es aus 100 ccm absol. Alkohol (heiß filtrieren!) umkristallisiert; Ausb. 1.8 g (17% d.Th.), Schmp. 151°. In den gebräuchl. organ. Lösungsmitteln schwer löslich bis unlöslich, auch in Wasser wenig löslich; rasch zersetzlich (Braunfärbung).

$C_{12}H_{17}O_6N$  (271.3) Ber. C 53.14 H 6.31 N 5.15 Gef. C 52.81 H 6.18 N 5.10

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-3.30^\circ \times 15 / 0.2495 \times 1 = -199^\circ$  (in Pyridin, unmittelbar nach der Auflösung),  $\alpha_D^{20}$ :  $-2.74^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-132^\circ$  (nach 4 Stdn.). Nach dem Verdampfen des Pyridins hinterbleibt die ursprüngliche Substanz.

Spaltung des Fructosids durch Säuren: Versetzt man eine (durch schwaches Erwärmen hergestellte) Lösung von 0.7 g des Fructosids in 50 ccm absol. Methanol mit einer Lösung von 0.3 g wasserfreier Oxalsäure in 10 ccm absol. Methanol, so beginnt nach wenigen Minuten die Ausscheidung von oxalsaurem *p*-Aminophenol. Nach 24 Stdn. bei Raumtemperatur unter Kohlendioxyd läßt sich ein Teil des Salzes absaugen, ein weiterer nach dem Einengen der Mutterlauge; Gesamtausb. 0.45 g (95% d.Th.). Der Rückstand ist, wie die Lösung, dunkelbraun. Es muß sich um eine dehydratisierte Fructose handeln, die aber bisher nicht gereinigt und identifiziert werden konnte.

*p*-Anisidin-*N*-*d*-glucosid<sup>8)</sup>: 3.6 g ( $1/50$  Mol) *d*-Glucose werden mit 2.4 g ( $1/50$  Mol) *p*-Anisidin und 0.5 ccm Wasser unter Zusatz von einem Körnchen Zinkchlorid unter dauerndem Rühren auf dem Wasserbad 2–3 Min. zusammengeschmolzen. Der blaßgelbe, homogene Sirup wird nach dem Erkalten mit 30 ccm Aceton verrieben. Im Lauf von einigen Stunden, zuerst bei Raumtemperatur, dann bei 0°, kristallisiert das Glucosid aus.

Es wird durch mehrfaches Aufschlänmen mit Aceton und Absaugen als farblose Substanz vom Schmp. 86° gewonnen; Ausb. 3 g (55% d.Th.). Zur Reinigung wird das Rohprodukt aus absol. Äthanol—3 g aus 20 ccm—umkristallisiert. Die reine Verbindung schmilzt bei 92°). Sie ist leicht löslich in Wasser und Methanol, schwerer bis unlöslich in den anderen gewöhl. organ. Lösungsmitteln und zersetzt sich beim Aufbewahren, auch im geschlossenen Gefäß, allmählich. Oxalsäure in absol. Methanol spaltet, unter starker Braunfärbung der Lösung, schon bei Raumtemperatur oxalsaures *p*-Anisidin ab, das nach einigen Stunden fast quantitativ auskristallisiert.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-3.20 \times 13/0.5163 \times 1 = -80.5^\circ$  (in Wasser, unmittelbar nach der Lösung);  $\alpha_D^{20}$ :  $-1.09^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-27.4^\circ$  (nach 6 Tagen bei Raumtemperatur, Enddrehung).

Durch Versetzen einer auf 0° abgekühlten Lösung des Glucosids in 20 ccm absol. Pyridin mit 20 ccm Acetanhydrid, Aufbewahren bei Raumtemperatur (4 Stdn.), Zersetzen der Lösung mit Eis und Eingießen in 50 ccm Eiswasser läßt sich ein *p*-Anisidin-*N*-*d*-tetraacetylglucosid isolieren. Ausb. 2.2 g Rohprodukt vom Schmp. 127°. Nach dem Umkristallisieren aus 25 ccm Methanol schmilzt die reine Verbindung bei 132°; sie zeigt die Löslichkeit der Acetylglucoside.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+2.26 \times 13/0.4970 \times 1 = +59.1^\circ$ .

$C_{21}H_{27}O_{10}N$  (453.4) Ber. C 55.63 H 5.96 N 3.09 Gef. C 55.36 H 6.16 N 3.12

Die Entacetylierung mit Natriummethylat in Methanol führt in guter Ausbeute zum freien Glucosid zurück.

Das gleiche Tetraacetat entsteht durch Kondensation von 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose mit *p*-Anisidin beim Rückkochen in Methanol in einer Ausbeute von 65% d.Theorie.

Oxalsäure und wenig Wasser (2 g *p*-Anisidin-*N*-*d*-tetraacetylglucosid, 15 ccm Chloroform, 0.4 g wasserfreie Oxalsäure in 5 ccm Methanol mit 0.1 ccm Wasser) spalten die Verbindung im Lauf einiger Stunden in oxalsaures *p*-Anisidin, das sich fast quantitativ (95%) absaugen läßt, und 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose; diese wird aus der Mutterlauge des Salzes durch Schütteln mit Wasser, Trocknen der Chloroformschicht mit Calciumchlorid, Eindampfen bei Zimmertemperatur zum Sirup und Verreiben des letztgenannten mit wenig Äther kristallin gewonnen.

*p*-Anisidin-*N*-*d*-fructosid<sup>11)</sup>: 7.2 g reine Fructose ( $\frac{2}{50}$  Mol) werden mit 4.4 g *p*-Anisidin ( $\frac{2}{50}$  Mol) unter Zusatz einer Spatelspitze Ammoniumchlorid in 100 ccm absol. Methanol eine Stunde rückgekocht. Die braune Lösung wird sofort i.Vak. zum Sirup eingengt und der Rückstand mit 5 ccm absol. Äthanol angerieben; die nach etwa 24 Stdn. (0°) abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit kaltem Äthanol gewaschen, bis sie fast farblos sind. Dieses Rohprodukt, 2.4 g (23% d.Th.) vom Schmp. 147°, wird durch Umkristallisieren aus 50 ccm absol. Äthanol gereinigt; farblose, lange Nadeln vom Schmp. 152° (Zers.). Die Substanz ist, im Gegensatz zum Glucosid (s.o.), beim Aufbewahren im geschlossenen Gefäß lange haltbar; sie ist in kaltem Wasser schwer, in heißem leicht löslich, ebenso leicht löslich in Methanol und Pyridin, schwerer bis unlöslich in Chloroform, Benzol, Aceton, Äther, Äthanol und Petroläther.

$C_{13}H_{19}O_6N$  (285.3) Ber. C 54.74 H 6.66 N 4.91 Gef. C 54.96 H 6.73 N 4.87

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-3.08 \times 15/0.2667 \times 1 = -165^\circ$  (in Pyridin, unmittelbar nach der Auflösung);  $\alpha_D^{20}$ :  $-2.10^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-118^\circ$  (nach 3 Stdn., Enddrehung). Nach dem Eindampfen der Lösung und dem Umkristallisieren des Rückstandes erhält man die ursprüngliche Substanz zurück.

Unter den folgenden Bedingungen gelingt es, eine definierte und einheitliche Tetraacetyl-Verbindung des *p*-Anisidin-fructosids zu gewinnen: In eine auf  $-10^\circ$  abgekühlte Mischung von 7 ccm absol. Pyridin und 7 ccm Acetanhydrid werden unter Kühlung und kräftigem Schütteln 1.8 g *p*-Anisidin-fructosid in kleinen Anteilen eingetragen. Mit Zugabe eines neuen Anteils wird stets gewartet, bis der vorhergehende in Lösung gegangen ist. Die klare Lösung wird, nach etwa 12stdg. Aufbewahren bei 0°, zunächst mit Eisstückchen bis zur beginnenden bleibenden Trübung versetzt und dann in dünnem Strahl in 100 ccm Eiswasser eingerührt. Das Tetraacetat fällt dabei in fast

<sup>11)</sup> R. Kuhn u. R. Ströbele, Ber. dtach. chem. Ges. 70, 773 [1937].

weißen Kristallen aus; Rohausb. 2.3 g vom Schmp. 122°. Zur Reinigung wird es aus Isoamylalkohol (2.3 g aus 25 ccm) umkristallisiert; Ausb. 2 g vom Schmp. 127°.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-2.60^{\circ} \times 13/0.2970 \times 1 = -114^{\circ}$  (in Chloroform).

$C_{27}H_{27}O_{10}N$  (453.4) Ber. C 55.63 H 5.96 N 3.09 Gef. C 55.63 H 5.96 N 3.14

Die Substanz zeigt die Löslichkeit der Acetylzucker. Durch Entacetylierung mit Natriummethylat in Methanol bei Raumtemperatur erhält man das freie Fructosid in sehr guter Ausbeute zurück.

Die Spaltung mit Oxalsäure und wenig Wasser geht recht glatt bei Raumtemperatur vor sich. Beim Stehenlassen von 4.5 g des Tetraacetats in 150 ccm absol. Methanol mit 0.9 g wasserfreier Oxalsäure und 0.2 ccm Wasser während 24 Stdn. kristallisiert der größte Teil des oxalsauren *p*-Anisidins aus der Lösung aus. Beim Eindampfen des Filtrats hinterbleibt, neben einem weiteren Teil des Oxalates, in krist. Form die Tetraacetyl-*d*-fructopyranose. Zur Reinigung wird der gesamte Rückstand (3.1 g) mit Chloroform aufgenommen und vom restlichen Salz abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft und der krist. Rückstand aus 10 ccm absol. Äthanol umkristallisiert; Ausb. 1.8 g vom Schmp. 132°. Der Misch-Schmelzpunkt mit Tetraacetyl-fructopyranose<sup>10)</sup> zeigt keine Erniedrigung.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-2.25^{\circ} \times 13/0.3022 \times 1 = -90.9^{\circ}$  (in Chloroform)<sup>12)</sup>.

Tetraacetyl-*d*-glucosyl-äthylurethan (III;  $\cdot NH \cdot CO_2 C_2 H_5$  statt  $NH_2$ )<sup>9)</sup>.

3.5 g ( $1/100$  Mol) 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosylamin (III) werden in 10 ccm absol. Pyridin unter Kühlung mit Eis-Kochsalz, unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und kräftigem Rühren tropfenweise langsam mit 1.1 g ( $1/80$  Mol) Chlorameisensäure-äthylester versetzt. Nach halbstündigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird die Reaktionsmasse mehrfach mit 25 ccm kaltem Wasser verrieben, bis sie fest geworden ist. Nach dem Trocknen im Exsiccator wird sie in 20 ccm absol. Methanol gelöst, die Lösung durch Kohle filtriert — sie ist dann farblos — und das Filtrat mit Eiswasser gefällt. Dabei fällt ein Sirup, der nach längerem Aufbewahren bei 0° fest wird. Zur Reinigung wird dieses Rohprodukt — 1.6 g (40% d.Th.) vom Schmp. 87–89° — entweder aus Amylalkohol (1 g aus 20 ccm) umkristallisiert oder aus Tetrahydrofuran (1 g in 10 ccm) mit Wasser bis fast zur beginnenden Trübung ausgefällt. Im Lauf von 2 Tagen kristallisieren 0.6–0.7 g weißer Kristalle vom Schmp. 104° aus.  $[\alpha]_D^{20}$ :  $+0.20^{\circ} \times 3.00/0.038 \times 1 \times 4.17 = +10.7^{\circ}$  (in Chloroform).

$C_{17}H_{25}O_{11}N$  (419.4) Ber. C 48.68 H 5.96 N 3.14 Gef. C 48.76 H 5.89 N 3.18

Die Substanz zeigt die Löslichkeit der Acetylzucker.

## 97. Heinrich Leditschke: Über die Aufspaltung des Furankerns, IV. Mittel.\*): Notiz über durch Dibenzofuran, Carbazol und Indol-Reste substituierte 3-Oxy-pyridine

[Aus dem chemischen Zentrallaboratorium der Farbwerke Hoechst vormals Meister Lucius & Brüning]  
(Eingegangen am 6. Februar 1953)

Es werden  $\alpha$ -Furyl-ketone des Dibenzofurans, Carbazols und Indols durch Erhitzen mit Ammoniak in die entsprechenden 3-Oxy-pyridyl-Verbindungen übergeführt.

In der III. Mitteilung\*) wurde gezeigt, daß man das Thienyl-(2)- $\alpha$ -furylketon (I,  $R = C_4H_3S$ ) durch Erhitzen mit Ammoniumacetat in das 3-Oxy-2-[thienyl-(2)]-pyridin (II,  $R = C_4H_3S$ ) überführen kann.

<sup>12)</sup> C. S. Hudson u. D. H. Brauns, J. Amer. chem. Soc. **37**, 2738 [1915]; E. Pacsu u. F. V. Rich, J. Amer. chem. Soc. **55**, 3018 [1933].

\*) I. Mittel.: Angew. Chem. **61**, 446 [1949]; Chem. Ber. **85**, 202 [1952]; II. Mittel.: ebenda **85**, 483 [1952]; III. Mittel.: ebenda **86**, 123 [1953].