

Magnetische Meßergebnisse des 2.4.6-Tri-*tert.*-butylphenoxyis-(1)
(in festem Zustand)

°K	$\chi_{\text{mol. gef.}} \times 10^6$	Diamagnetische Korrektur ²⁹⁾ nach Pascal $\times 10^6$	$\chi_{\text{mol. gef.}} \times 10^6$	$\chi_{\text{mol. ber.}} \times 10^6$	Radikalgehalt in %
295	825 ± 8	194	1019	1280	79 ± 1
	860 ± 8	194	1054	1280	82 ± 1
200	1390 ± 30	194	1584	1910	83 ± 2
	1415 ± 30	194	1609	1910	85 ± 2
78	3680 ± 80	194	3874	4897	79.5 ± 2
	3825 ± 80	194	4019	4897	83 ± 2

145. Alfred Bertho und Dorothea Koziollek*): Synthese von
Arylamin-*N'*-acetyl-*d*-glucosaminiden und deren *O*-Acetyl-Derivaten

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität München]

(Eingegangen am 8. April 1954)

Es wird erstmals die Darstellung von *N-d*-Glucosaminiden, der Arylamin-*N'*-acetyl-*d*-glucosaminide (Aryl-*N*-acetyl-*d*-glucosaminylamine, *N*-Acetyl-*d*-glucosamin-arylamide), aus *N*-Acetyl-*d*-glucosamin und primären Arylaminen unter Verwendung von Ammoniumchlorid als Katalysator nach R. Kuhn und R. Ströbele beschrieben. Die Synthese der 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosaminyl-arylamine gelingt durch Umsetzung von 1-Brom-2.3.4.6-tetraacetyl-*d*-glucosamin mit Arylaminen. Durch Verseifung werden aus ihnen auf einem zweiten Weg die Arylamin-*N'*-acetyl-*d*-glucosaminide erhalten.

Ein Anhydro-*p*-toluidin-*N'*-acetyl-*d*-glucosaminid ließ sich aus *N*-Acetyl-glucosamin und *p*-Toluidin unter Verwendung des Kationenaustauschers Dowex 50 als Katalysator erhalten.

Über den Grundkörper der β -*N-d*-Glucosaminide, die 1- β ,2-Diamino-*d*-glucose, ist in Form seines *O*-Triacetates kürzlich von A. Bertho und A. Révész¹⁾ berichtet worden. Damals wurde auch mitgeteilt, daß zur Synthese einfachster *N*-Glucosaminide bereits von uns Versuche angestellt wurden²⁾. Über deren Ergebnis wird jetzt hier berichtet. In gleicher Richtung bewegen sich bisher noch nicht veröffentlichte Versuche von anderer Seite³⁾. Selbst einfachste *N*-Glykoside des *d*-Glucosamins sind bisher nicht beschrieben worden. Synthese und Studium dieser Verbindungen erscheint u. a. deswegen angebracht, weil, nachdem Glucosamin und vor allem sein *N*-Acetylderivat Bausteine von Glykoproteiden und von Mucopolysacchariden sind und als deter-

²⁹⁾ Vergl. hierzu auch P. Rumpf u. M. Séguin, Bull. Soc. chim. France 17, 177 [1950].

*) Diplomarbeit von Dorothea Koziollek, Universität München 1954. — IX. Mitteil. über stickstoffhaltige Zucker. — VIII. Mitteil.: Liebigs Ann. Chem. 581, 160 [1953].

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 581, 161 [1953].

²⁾ l. c.¹⁾, Fußnote 17.

³⁾ R. Kuhn, A. Gauhe u. H. H. Baer, Chem. Ber. 87, 289 [1954], Fußnote 11.

minante Gruppen von Antigenen und Haptenen festgestellt wurden^{4, 5, 6}), eine *N*-glykosidische Bindung des Aminozuckers an den Proteinteil zum mindesten diskutabel erscheint.

N-Glykoside sind von den freien Zuckern, von deren Acetylderivaten sowie von den Acetohalogenosen aus zugänglich. Folgende Substanzen kamen für eine Synthese von *N*-Glucosaminiden in Frage: freies *d*-Glucosamin, *N*-Acetyl-*d*-glucosamin, 1-Brom-2.3.4.6-tetraacetyl-*d*-glucosamin, 1-Brom-3.4.6-triacetyl-*d*-glucosamin-hydrobromid und α - bzw. β -1.2.3.4.6-Pentaacetyl-*d*-glucosamin. Wir berichten hier über *N*-Glucosaminid-Synthesen aus *N*-Acetyl-*d*-glucosamin sowie aus 1-Brom-2.3.4.6-tetraacetyl-*d*-glucosamin und primären aromatischen Aminen.

Versuche mit *N*-Acetyl-*d*-glucosamin (I)

Die Verwendung des am Stickstoff acetylierten Zuckers empfiehlt sich, weil Komplikationen durch die freie Aminogruppe vermieden werden.

Zu unseren Versuchen wurden Präparate benutzt, die nach R. Breuer⁷) hergestellt waren. Sie schmolzen nach Sintern bei 198–204° und zeigten $[\alpha]_D^{20}$: +20.0° → +40.0° (Wasser). Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol ließ sich der Schmelzpunkt der Präparate auf 206° steigern. Sie zeigten $[\alpha]_D^{20}$: +79.8° (Wasser) nach 2 Min.; der Anfangswert (extrapoliert) beträgt +85°. Für die reine α -Form wurde neuerdings 202 bis 204° und $[\alpha]_D^{20}$: +82° angegeben⁸).

Bei der Bereitung des *N*-Acetyl-glucosamins nach Breuer⁷) fiel in geringer Menge ein krist. Produkt an vom Schmp. 234°, dessen Analyse leidlich auf ein Anhydrid des (unacetylierten) Glucosamins C₆H₁₁O₄N paßt. Man trennt die Verbindung vom *N*-Acetyl-glucosamin durch Umkristallisieren aus absol. Methanol, in dem sie bedeutend schwerer löslich ist als das *N*-Acetyl-glucosamin. Sie reduziert Fehling-Lösung in der Wärme. Ihre Struktur ist noch nicht aufgeklärt.

Die *N*-Glykosidifizierung des *N*-Acetyl-*d*-glucosamins wurde zunächst mit *p*-Toluidin eingehend studiert, das sich bei *N*-Glykosid-Synthesen besonders gut bewährt hat. Hier führte die Anwendung von Ammoniumchlorid als Katalysator zum Erfolg, eine Methode, die zuerst R. Kuhn und R. Ströbele⁹) beschrieben haben. Nach mehrstündigem Erhitzen von *N*-Acetyl-*d*-glucosamin, *p*-Toluidin und Ammoniumchlorid im Gewichtsverhältnis 1 : 3 : 0.02 in methanol. Lösung bildet sich das gewünschte *N*-Acetyl-*d*-glucosamin-*p*-toluidid vom Schmp. 189–189.5° (IIa) glatt in etwa 90-proz. Ausbeute. Die Übertragung der Reaktion auf Anilin und *p*-Anisidin bot keine Schwierigkeiten. Mit ähnlichen Ausbeuten entstand *N*-Acetyl-*d*-glucosamin-anilid vom Schmp. 197° (IIb) und *N*-Acetyl-*d*-glucosamin-*p*-anisidid vom Schmp. 194° (IIc). Diese *N*-Glucosaminide bilden feine verfilzte reibungselektrische Nadelchen, die Fehlingsche Lösung beim Erwärmen stark reduzieren und in wäßr. Lösung alle Mutarotation zeigen. Sie schließen sich in

⁴) K. Freudenberg u. H. Eichel, Liebigs Ann. Chem. 510, 240 [1934]; 518, 97 [1935].

⁵) O. T. Avery u. W. F. Goebel, J. exp. Med. 58, 731 [1930].

⁶) G. Ivanovics, Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. 97, 402 [1940].

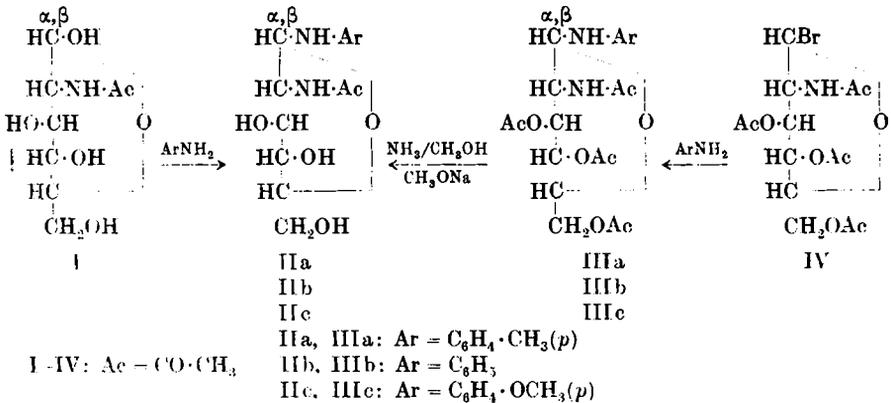
⁷) R. Breuer, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 2194 [1898].

⁸) R. Kuhn u. F. Haber, Chem. Ber. 86, 722 [1953].

⁹) R. Kuhn u. R. Ströbele, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 773 [1937].

letzterer Hinsicht den entsprechenden Arylamin-*N*-glykosiden der einfachen, stickstoff-freien Zucker im wesentlichen an¹⁰⁻¹⁴). Da die Mutarotation unserer *N*-Glucosaminide nach oben erfolgt, findet voraussichtlich in ihren mutarotierenden Lösungen ein Übergang der β -Form in die α -Form statt.

Durch Anwendung des Kunstharzes Dowex 50 als Katalysator ließ sich in bescheidenem Ausmaß ebenfalls *N*-Glykosidifizierung bewirken. Dieser Kationenaustauscher mit freien Sulfonsäureresten wurde zuerst von J. E. Cadotte, F. Smith und O. Spriestersbach¹⁵) mit Erfolg zur Darstellung von *O*-Glykosiden benutzt. Als Dowex 50 in der H⁺-Form mit einer auf 80° erhitzten Schmelze von *N*-Acetyl-glucosamin und *p*-Toluidin (1:10) 6 Stdn. verrührt wurde, ließ sich in einer Ausbeute von 5% eine Verbindung isolieren, die die Zusammensetzung eines Anhydro-*N*-acetyl-*d*-glucosamin-*p*-toluidids (Schmp. 280°) besitzt. Es war demnach noch ein zweites Mol. Wasser abgespalten worden. Verwandte, durch Kationenaustauscher katalysierte und unter Wasserabspaltung verlaufende Reaktionen sind in größerer Anzahl bekannt¹⁶). Die Ausbeute an obigem Produkt konnte durch Variation der Bedingungen nicht gesteigert werden. Seine Konstitution ist hinsichtlich des Anhydrierungsvorganges nicht näher bekannt. Ein Acetylierungsversuch in Pyridin mit Acetanhydrid lieferte das Ausgangsmaterial zurück. *p*-Anisidin ließ sich bei Gegenwart von Dowex 50 nicht mit Acetylglucosamin umsetzen.



Versuche mit 1-Brom-2.3.4.6-tetraacetyl-*d*-glucosamin (IV)

Daß aromatische primäre Amine sich mit Acetohalogenosen zu *O*-acetylierten *N*-Glykosiden – und zwar ausschließlich zu den β -Formen – umsetzen, ist bekannt. β -2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucose-*p*-toluidid¹²) bzw. -anilid¹⁴) und β -2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-galactose-anilid¹³) ließen sich so gewinnen. Die beiden Acetobromkomponenten des *d*-Glucosamins, 1-Brom-2.3.4.6-tetraacetyl-*d*-glucosamin¹⁷) und 1-Brom-3.4.6-triacetyl-*d*-glucosamin-hydrobromid¹⁸), sind

¹⁰) B. Sorokin, J. prakt. Chem. **37**, 292 [1888].

¹¹) J. C. Irvine u. D. McNicoll, J. Chem. Soc. [London] **97**, 1449 [1910].

¹²) R. Kuhn u. A. Dansi, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 1754 [1936].

¹³) K. Butler, F. Smith u. M. Stacey, J. chem. Soc. [London] **1949**, 3371.

¹⁴) J. Honeyman u. A. R. Tatchell, J. chem. Soc. [London] **1950**, 967.

¹⁵) J. Amer. chem. Soc. **74**, 1501 [1952].

¹⁶) P. Mastagli, Z. Zafiriadis u. E. Swistak, Angew. Chem. **1953**, 544; C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **236**, 2325 [1953].

¹⁷) R. C. G. Moggridge u. A. Neuberger, J. chem. Soc. [London] **1938**, 748.

¹⁸) J. C. Irvine, D. McNicoll u. A. Hynd, J. chem. Soc. [London] **99**, 250 [1911].

bisher nur zur Synthese von *O*-Glucosaminiden herangezogen worden¹⁸⁻²⁰). Wir konnten aus Bromtetraacetyl-glucosamin in Chloroform mit der dreifach molaren Menge der drei bisher mit Erfolg benutzten primären Arylamine, *p*-Toluidin, Anilin und *p*-Anisidin unter Abspaltung von Bromwasserstoff bzw. Ausscheidung des betr. Arylamin-hydrobromides 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-*p*-toluidid (Schmp. 185°) (III a), 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-anilid (Schmp. 161°) (III b) und 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-*p*-anisidid (Schmp. 186°) (III c) darstellen.

Diese drei 2.3.4.6-Tetraacetyl-*N*-glucosaminide zeigen in Chloroform keine Mutarotation. Ob in ihnen optisch reine anomere Formen vorliegen, läßt sich aus der Superpositionsregel mit Hilfe bekannter A-²¹) bzw. B-²²) Inkremente voraussichtlich nicht entscheiden, da nach M. Frèrejacque²¹) bei den Aryl-glykosylaminen jene Regel versagt. Im Falle des *p*-Toluidids, wo die Verhältnisse von uns näher geprüft wurden, ließ sich aber zeigen, daß bereits analysenreine Präparate nach wiederholter Umkristallisation einen wesentlich negativeren Drehwert aufwiesen, der schließlich konstant blieb. In diesem Fall liegt dann offensichtlich die reine β -Form vor. In den beiden anderen Fällen wäre der Nachweis reiner β -Formen noch zu erbringen.

Die Verseifung der *O*-Acetylgruppen in den drei Tetraacetyl-*N*-glucosaminiden läßt sich mit methanol. Ammoniak oder nach der Methode von G. Zemplén²³) mit katalytischen Mengen Natriummethylat bewerkstelligen; die *N*-Acetylgruppe wird dabei nicht angegriffen. In Bestätigung der obigen Ergebnisse entstanden II a und II b, die nach Schmelzpunkt und Gleichgewichtsdrehwert mit den in direkter Reaktion gewonnenen Proben identisch waren.

Vorliegende Untersuchung wurde durch Geldmittel des Fonds der Chemie unterstützt. Es ist uns eine angenehme Pflicht, hierfür ergebendst zu danken.

Beschreibung der Versuche

Versuche mit *N*-Acetyl-*d*-glucosamin (I)

N-Acetyl-glucosamin wurde aus freiem Glucosamin und Acetanhydrid in methanolischer Lösung dargestellt⁷).

Glucosamin-anhydrid: Eine konz. Lösung von 5 g Glucosamin⁷) in absol. Methanol wird mit 40 ccm Acetanhydrid versetzt. Nach einiger Zeit fällt ein heller Niederschlag aus, der aus Glucosamin-anhydrid und *N*-Acetyl-glucosamin besteht. Dieser wird nach einem Tag abgesaugt und in 200 ccm absol. Methanol heiß gelöst. Beim Erkalten scheidet sich das Anhydro-*d*-glucosamin in glänzenden, weißen vier- oder sechseckigen Blättchen vom Schmp. 234° ab. Die Substanz ist in den gewöhnlichen organ. Lösungsmitteln schwer löslich, löslich in Wasser. Fehlingsche Lösung wird in der Wärme reduziert. $[\alpha]_D^{25}$: $-78^\circ \pm 2^\circ$ (1-proz. wäßr. Lösung).

$C_6H_{11}O_4N$ (161.2) Ber. C 44.71 H 6.88 N 8.69 Gef. C 45.32 H 6.23 N 8.79

Anhydro-*N*-acetyl-*d*-glucosamin-*p*-toluidid: 5.9 g *N*-Acetyl-glucosamin und 59 g *p*-Toluidin werden zusammengeschmolzen und auf einer Temperatur von 80° gehalten. Dazu gibt man 11.8 g Dowex 50 (50...100 Maschen) und rührt 6 Stdn. bei gleichbleibender Temperatur. Nach dem Erkalten wird die braune Masse wiederholt

¹⁸) B. Helferich, A. Illoff u. H. Streeck, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **226**, 258 [1934]. ²⁰) R. Kuhn u. W. Kirschenlohr, Chem. Ber. **86**, 1331 [1953].

²¹) C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **204**, 1480 [1937].

²²) O. Westphal u. H. Holzmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 1274 [1942].

²³) Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 1613 [1929].

mit absol. Äther ausgezogen, wobei eine kleine Menge eines hellen Pulvers und das Kunstharz ungelöst zurückbleiben, die im Soxhlet mit absol. Methanol extrahiert werden. Nach dem Einengen der methanol. Lösung erhält man weiße Kristalle von Anhydro-*N*-acetyl-*d*-glucosamin-*p*-toluidid vom Schmp. 278° (0.2 g). Aus absol. Methanol umkristallisiert, schmilzt die Substanz bei 280° (Zers.); sie ist in Wasser, Äther, Chloroform, Acetonitril schwer löslich, löst sich etwas in heißem Wasser und kaltem Methanol, in heißem Methanol beträchtlich. Aus dem Ätherauszug fallen im Eisschrank weitere Mengen des *N*-Glykosides aus (0.21 g). Gesamtausb. 0.41 g (5.2% d.Th.). Fehlingsche Lösung wird von der Substanz auch in der Hitze nicht reduziert.

Die opt. Drehung wurde in Formamid gemessen; man löste zunächst bei 85° im Laufe von 5 Min. und kühlte dann auf 20° ab. Die erste Ablesung erfolgte 15 Min. nach dem Auflösen: $[\alpha]_D^{20}$: +92.8° ± 2° konst. (1-proz. Lösung).

Die Substanz läßt sich in Pyridin mit Acetanhydrid bei 20° nicht acetylieren.

Zur Analyse wurde 10 Stdn. über P₂O₅ bei 100° getrocknet.

C₁₅H₂₀O₄N₂ (292.3) Ber. C 61.63 H 8.90 N 9.58 COCH₃ 14.73

Gef. C 61.58 H 8.95 N 9.66 COCH₃ 15.11

N-Acetyl-*d*-glucosamin-*p*-toluidid (IIa): 1 g *N*-Acetyl-glucosamin, 3 g *p*-Toluidin und 0.02 g Ammoniumchlorid werden in 50 ccm absol. Methanol 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Danach wird i. Vak. vom Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 20 ccm absol. Äther angerieben, wobei das *p*-Toluidin in Lösung geht, während *N*-Acetyl-*d*-glucosamin-*p*-toluidid in Form feiner, heller Nadelchen zurückbleibt (1.25 g, entspr. 89% d.Th.). Nach zweimaliger Umkristallisation ist die Substanz analysenrein und schmilzt dann bei 189–189.5° (Zers.). Die weißen, harten Nadelchen sind reibungselektrisch und reduzieren Fehlingsche Lösung. Die Substanz ist löslich in Methanol, Äthanol, Wasser, jedoch schwer löslich in Äther, Chloroform, Aceton. $[\alpha]_D^{20}$: +5.0° ± 2° konst. (1-proz. wäbr. Lösung). Mutarotation wurde hier nicht beobachtet (siehe dagegen S. 935).

C₁₅H₂₂O₅N₂ (310.3) Ber. C 58.05 H 7.15 N 9.03 Gef. C 57.80 H 7.29 N 9.03

N-Acetyl-*d*-glucosamin-anilid (IIb): 1 g *N*-Acetyl-glucosamin, 3 ccm Anilin und 0.02 g Ammoniumchlorid werden in 50 ccm absol. Methanol 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Methanol wird i. Vak. abdestilliert und der verbleibende Rückstand mit 100 ccm absol. Äther behandelt, wobei ein weißer Niederschlag von *N*-Acetyl-*d*-glucosamin-anilid ausfällt (1.1 g, entspr. 82% d.Th.). Er wird zweimal aus absol. Methanol umkristallisiert; Schmp. 197° (Zers.). Die Substanz löst sich leicht in Methanol, Äthanol, Wasser, dagegen schwer in Äther, Chloroform, Aceton. Die Kristalle sind reibungselektrisch und reduzieren Fehlingsche Lösung in der Wärme. $[\alpha]_D^{20}$: -22.0° → -0.1° ± 0.5° (1-proz. wäbr. Lösung). Der Endwert wurde nach 5 Tagen abgelesen.

C₁₄H₂₀O₅N₂ (296.3) Ber. C 56.74 H 6.80 Gef. C 56.73 H 6.99

N-Acetyl-*d*-glucosamin-*p*-anisidid (IIc): 1 g *N*-Acetyl-glucosamin, 3 g *p*-Anisidin und 0.02 g Ammoniumchlorid werden in 50 ccm absol. Methanol unter Rückfluß erhitzt. Nach 4stdg. Sieden wird das Methanol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 40 ccm trockenem Äther aufgenommen, wobei helle Nadelchen ausfallen (1.35 g, entspr. 91.5% d.Th.). Das *N*-Acetyl-*d*-glucosamin-*p*-anisidid wird zweimal aus absol. Methanol umkristallisiert; Schmp. 194° (Zers.). Es ist löslich in Methanol, Äthanol, Wasser, wenig löslich in Äther, Aceton, Chloroform. Die Substanz ist reibungselektrisch und reduziert Fehlingsche Lösung in der Wärme. $[\alpha]_D^{20}$: -8.0° → -1.0° ± 0.5° (1-proz. Lösung, Wasser). Der Endwert wurde nach 1 Tag abgelesen. Nach nochmaliger Umkristallisation aus absol. Methanol schmilzt die Substanz bei 189.5° (Zers.) und hat dann in wäbr. Lösung einen Anfangswert von $[\alpha]_D^{20}$: -27.0° (1-proz. wäbr. Lösung).

C₁₅H₂₂O₆N₂ (326.3) Ber. C 55.20 H 6.80 N 8.59 Gef. C 55.29 H 6.76 N 8.43

Versuche mit 1-Brom-2.3.4.6-tetraacetyl-*d*-glucosamin (IV)

1-Brom-2.3.4.6-tetraacetyl-*d*-glucosamin wurde nach Angaben von Mogridge und Neuberger¹¹⁾ aus Pentaacetyl-glucosamin²⁴⁾ und Bromwasserstoff/Eisessig dargestellt.

²⁴⁾ C. A. Lobry de Bruyn u. W. A. van Ekenstein, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 18, 77 [1899].

2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-*p*-toluidid (IIIa): Die Lösungen von 1.23 g Brom-tetraacetyl-glucosamin in 120 ccm Chloroform und 0.96 g *p*-Toluidin (Mol.-Verh. 1:3) in Chloroform werden vermischt. Nach wenigen Minuten beginnt die Ausscheidung von *p*-Toluidin-hydrobromid, welches nach eintägigem Aufbewahren bei 20° von der nahezu farblosen Lösung abfiltriert wird. Die Lösung wird durch Destillation vom Chloroform befreit, wobei die letzten Reste i. Vak. entfernt werden. Es verbleibt ein hellbrauner, z. Tl. kristalliner Rückstand, aus dem durch Behandeln mit 100 ccm absol. Äther das überschüss. *p*-Toluidin entfernt wird. Die hellbraunen Kristalle von 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-*p*-toluidid werden abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 1.08 g, entspr. 82.2% d. Th. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus absol. Methanol schmilzt die Substanz bei 185° (Zers.). Die dünnen, weißen, sechseckigen Blättchen sind reibungselektrisch; sie lösen sich mäßig in kaltem Methanol, Äthanol und *n*-Butanol, in der Wärme sind sie darin gut löslich. Löslich in Chloroform, schwer löslich in Äther, Petroläther und Wasser. Fehlingsche Lösung wird in der Wärme reduziert. $[\alpha]_D^{25}$: $-35.0^\circ \pm 2.0^\circ$ konst. (1-proz. Lösung, Chloroform). Eine bis zur Drehwertskonstanz umkrist. Probe besaß $[\alpha]_D^{25}$: $-72.0^\circ \pm 0.5^\circ$ und schmolz bei 183° (Zers.).

$C_{21}H_{28}O_8N_2$ (436.5) Ber. C 57.79 H 6.46 N 6.41 Gef. C 57.54 H 6.57 N 6.49

a) Verseifung mit Natriummethylat: 0.5 g 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-*p*-toluidid werden in 2 ccm absol. Methanol heiß gelöst, mit 0.2 ccm $n/_{10}$ Natriummethylat versetzt und 4 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Einengen der Lösung scheiden sich bald verfilzte weiße Nadelchen von *N*-Acetyl-*d*-glucosamin-*p*-toluidid (IIa) ab. Schmp. 190–191° (Zers.). Die Substanz ist reibungselektrisch, reduziert Fehlingsche Lösung in der Wärme, ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Wasser; schwer löslich in Chloroform, Äther, Petroläther. Die Messung der opt. Drehung erfolgte in 1-proz. wäßr. Lösung, die erste Ablesung nach 20 Min.; die Enddrehung wurde nach 6 Stdn. erreicht: $[\alpha]_D^{25}$: $-8.0^\circ \rightarrow +5.0^\circ \pm 2^\circ$.

Zur Analyse wurde aus absol. Methanol umkristallisiert und 10 Stdn. bei 56° über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{18}H_{22}O_5N_2$ (310.3) Ber. C 58.05 H 7.15 N 9.03 Gef. C 58.20 H 7.24 N 9.10

b) Verseifung mit methanol. Ammoniak: 0.5 g 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-*p*-toluidid werden in 12.5 ccm absol. Methanol gelöst, auf 0° abgekühlt und mit 12.5 ccm absol. Methanol, das bei 0° mit Ammoniak gesättigt ist, unter Eiskühlung versetzt. Man belüftet noch kurze Zeit im Eisbad, anschließend 5 Stdn. bei Raumtemperatur. Das Methanol wird i. Vak. entfernt und der weiße Rückstand aus wenig absol. Methanol umkristallisiert. Das *N*-Acetyl-*d*-glucosamin-*p*-toluidid (IIa) erscheint in Form feiner weißer Nadelchen, die zu Rosetten angeordnet sind. Schmp. 190° (Zers.).

2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-anilid (IIIb): 4 g Brom-tetraacetyl-glucosamin in 100 ccm Chloroform werden mit 10 ccm frisch destillierten Anilins versetzt. Alsbald beginnt die Ausscheidung von Anilin-hydrobromid. Nach 24 Stdn. wird dieses abfiltriert, das Filtrat durch Destillation vom Chloroform befreit, wobei die letzten Reste i. Vak. entfernt werden. Die verbleibende gelbbraune Lösung wird mit 100 ccm absol. Äthers versetzt. Daraufhin beginnt die Abscheidung von 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-anilid; Ausb. 2.35 g. Nach mehrtägig. Aufbewahren im Eisschrank läßt sich eine zweite Fraktion gewinnen. Gesamtausb. 2.75 g (65.5% d. Th.).

Dreimalige Umkristallisation führt zu weißen, harten Nadelchen vom Schmp. 170 bis 171° (Zers.), die stark reibungselektrisch sind. Die Substanz löst sich in Methanol, Äthanol, Chloroform, ist schwer löslich in Äther, Petroläther, Wasser. Fehlingsche Lösung wird in der Wärme reduziert. $[\alpha]_D^{25}$: $-34.7^\circ \pm 2.0^\circ$ konst. (1-proz. Lösung, Chloroform). Bei einer zweiten analogen Probe wurde $[\alpha]_D^{25}$: $-37.0^\circ \pm 2.0^\circ$ beobachtet.

$C_{20}H_{26}O_8N_2$ (422.4) Ber. C 56.87 H 6.21 N 6.63 Gef. C 56.90 H 6.30 N 6.97

Verseifung mit methanol. Ammoniak: 0.5 g 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-anilid werden in 12.5 ccm absol. Methanol gelöst und bei 0° mit 12.5 ccm methanol. Ammoniak (bei 0° gesättigt) unter Eiskühlung versetzt. Nach 5stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand

aus absol. Methanol zweimal umkristallisiert. Das *N*-Acetyl-*d*-glucosamin-anilid (IIb) bildet verfilzte weiße Nadelchen, die zu Rosettchen angeordnet sind. Schmp. 197 bis 198° (Zers.). Die Substanz ist stark reibungselektrisch, sie reduziert Fehlingsche Lösung in der Wärme. Leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, wenig löslich in Chloroform, Äther, Petroläther. Die Drehwertsbestimmung wurde in 1-proz. wäßr. Lösung durchgeführt. I. Ablesung nach 20 Min.: $[\alpha]_D^{20}$: $-26.9^\circ \rightarrow -2.1^\circ \pm 2.0^\circ$. Zur Analyse wurde 10 Stdn. über Diphosphorpentoxyd bei 56° getrocknet.

$C_{14}H_{20}O_5N_2$ (296.3) Ber. C 56.74 H 6.80 N 9.46 Gef. C 56.77 H 7.13 N 9.33

2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-*p*-anisidid (IIIc): 0.41 g Brom-tetraacetyl-glucosamin in 50 ccm Chloroform werden mit 0.375 g *p*-Anisidin, das in 10 ccm Chloroform gelöst ist, versetzt. Bald scheidet sich *p*-Anisidin-hydrobromid ab. Nach 24 Stdn. wird abfiltriert, das Chloroform abdestilliert und der braune, zähe Rückstand mit 50 ccm absol. Äther angerieben, wobei sich braune Flocken abscheiden, die sich nach einiger Zeit an der Gefäßwandung absetzen. Man gießt die Flüssigkeit ab, wäscht zweimal mit absol. Äther nach und löst in 5 ccm absol. Methanol. Beim Versetzen mit Äther/Petroläther setzt Trübung ein. Nach mehrtägig. Aufbewahren bei 0° haben sich helle, feine Nadelchen abgeschieden. Ausb. 0.15 g (33% d.Th.). Nach der Umkristallisation aus absol. Methylalkohol erhält man das 2.3.4.6-Tetraacetyl-*d*-glucosamin-*p*-anisidid (IIc) in Form feiner, flacher Stäbchen vom Schmp. 183–184° (Zers.), die schwer löslich in Äther, Petroläther und Wasser, dagegen löslich in Methanol, Äthanol und *n*-Butanol sind. Fehlingsche Lösung wird in der Wärme reduziert. $[\alpha]_D^{20}$: $+12^\circ \pm 2^\circ$ konst. (1-proz. Lösung, Chloroform).

$C_{21}H_{23}O_9N_2$ (452.5) Ber. C 55.74 H 6.24 N 6.19 Gef. C 55.70 H 6.28 N 6.13

146. Heinrich Hellmann und Franz Lingens: Synthesen mit tertiären Mannich-Basen, IX. Mittel.*): Scheinbare Cyanomethylierungen durch Dialkylamino-acetonitrile

[Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Tübingen]

(Eingegangen am 13. April 1954)

Die Untersuchung der Umsetzung von Indol mit Dialkylamino-acetonitrilen läßt erkennen, daß zuerst eine Transaminomethylierung zwischen den beiden Reaktionspartnern unter Bildung von Dialkylamino-skatol und Blausäure stattfindet, worauf sich das Dialkylamino-skatol z.Tl. mit unverändert gebliebenem Indol zu β . β' -Diindolyl-methan, zu einem anderen Teil mit der entstandenen Blausäure zu β -Indolyl-acetonitril umsetzt. Mit Acylamino-malonestern reagieren die Dialkylamino-acetonitrile unter gleichen Bedingungen nicht; sie besitzen also keine cyanomethylierende Fähigkeit. Scheinbare Cyanomethylierungen können erfolgen, wenn durch Transaminomethylierung zwischen Dialkylamino-acetonitril und dem Kondensationspartner – wie im Falle des Indols – eine tertiäre Mannich-Base gebildet wird, welche auf die gleichzeitig entstehende Blausäure C-alkylierend wirkt.

Vor einiger Zeit haben wir versucht, Dialkylamino-acetonitrile (II), welche als tertiäre Mannich-Basen der Blausäure aufgefaßt werden können, mit Formamino-malonester (I) zu kondensieren, in der Hoffnung, den Ester mit Hilfe der Dialkylamino-acetonitrile cyanomethylieren zu können und dann

*) VIII. Mittel.: H. Hellmann u. F. Lingens, Angew. Chem. 66, 201 [1954].