

unabhängig von der Art der Substituenten auftreten. Inwieweit es sich in den einzelnen Fällen dabei um CH-Deformations- oder um Ringschwingungen handelt, muß offengelassen werden; charakteristisch für die genannten Gruppierungen scheinen diese Banden demnach nicht zu sein. Weiterhin ist noch zu erwähnen, daß in den Spektren von Azolen (z. B. 2-Methoxy- oder 2-Methylmercapto-4.5-diphenyl-oxazol) Banden erscheinen, die zu Verwechslungen mit denjenigen von Azolonen-(2) und Azolthionen-(2) Anlaß geben können (1505 und 1200  $\text{cm}^{-1}$ ). Es kann deshalb auch noch keine Aussage über die Struktur des benzozylierten 4.5-Diphenyl-oxazolthions-(2) gemacht werden. Mit weiteren Untersuchungen sind wir noch beschäftigt.

#### Beschreibung der Versuche

Die Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Doppelstrahlenspektrograph, Modell 21, aufgenommen; Herrn Dipl.-Chem. K.-G. Kottenhahn sind wir für seine Mithilfe zu großem Dank verpflichtet.

Die Darstellung der Imidazolone-(2) und Imidazolthione-(2) erfolgte wie in der III. Mitteil. angegeben<sup>1</sup>).

4.5-Di-*n*-propyl-imidazolone-(2): Durch 3stdg. Kochen einer Mischung aus 50 g Butyrolin, 25 g Harnstoff und 50 ccm Eisessig unter Rückfluß, nach Abkühlen Eingießen in Wasser und Umkristallisieren der ausgefallenen Kristallmasse aus Wasser. Nadelchen vom Schmp. 214° (Zers.), Lit.<sup>16</sup>) 216° (Zers.). Ausb. 43 g (74% d.Th.).

4.5-Di-*n*-propyl-imidazolthione-(2): Durch 2stdg. Kochen einer Lösung von 5 g Butyrolin und 3 g Thioharnstoff in 20 ccm Dimethylformamid, Eingießen in viel Wasser und Umkristallisieren des gelblichen Niederschlags aus Methanol. Fast farblose Nadelchen, bei 250° Dunkelfärbung<sup>16</sup>). Ausb. 2.7 g (42% d.Th.).

### 418. Kurt Heyns und Wolfgang Stumme: Die Reaktionen von $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen mit aromatischen Aminen (Modellreaktionen für die Bildung von Aminozuckern, I. Mitteil.)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 25. September 1956)

$\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen reagieren mit aromatischen Aminen primär an der Carbonylgruppe zu Ketiminen, welche sich spontan zu  $\alpha$ -Arylamino-ketonen umlagern. Endständige Ketole reagieren in der Form der tautomeren  $\alpha$ -Hydroxyaldehyde und bilden entsprechend  $\omega$ -Arylamino-ketone. Endständige  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen, die an 3 oder 4 eine weitere OH-Gruppe besitzen, zersetzen sich unter dem katalytischen Einfluß des aromatischen Amins. Eine OH-Gruppe an 5 ist ohne Einfluß auf die Reaktion.

Die Reaktion von  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen mit Aminen ist in der Kohlenhydratchemie von erheblicher Bedeutung, da sie es ermöglicht, Aminokomponenten in Aldosen bzw. Ketosen einzuführen.

Aus *N*-Glykosiden von Aldosen und aromatischen Aminen können durch Amadori-Umlagerung Verbindungen vom Typ einer 1-Desoxy-1-arylamino-ketose entstehen<sup>1</sup>), z. B. aus *N*-Aryl-glycosid 1-Desoxy-1-arylamino-fructose. Andere Aldohexosen (Mannose, Galaktose) und Aldopentosen (Xylose, Arabinose, Rhamnose) reagieren ähnlich<sup>1,2</sup>).

<sup>16</sup>) A. Basse u. H. Klinger, Ber. dtsh. chem. Ges. **81**, 1220 [1898].

<sup>1</sup>) F. Weygand, Ber. dtsh. chem. Ges. **78**, 1259, 1263, 1279 [1940].

<sup>2</sup>) J. E. Hodge, Advances Carbohydrate Chem. **10**, 169 [1955].

Das Umlagerungsprodukt kann auch aus den Komponenten direkt ohne Isolierung des *N*-Glykosids dargestellt werden.

Ketosen verhalten sich aromatischen Aminen gegenüber anders. Eine Umlagerung der *N*-Glykoside von Ketosen und aromatischen Aminen ist bisher nicht beobachtet worden.

Die Umlagerung der *N*-Alkyl-glykoside von Aldosen und primären aliphatischen Aminen zu 1-Desoxy-1-alkylamino-ketosen gelang bisher nur unter besonderen Bedingungen. J. E. Hodge und C. E. Rist<sup>2,3)</sup> erhielten Umlagerungsprodukte aus den *N*-Glykosiden von Glucose mit primären aliphatischen Aminen (*n*-Butylamin, Äthanolamin,  $\beta$ -Phenyläthylamin) sowie einigen sekundären aliphatischen Aminen (Dibenzylamin, Piperidin, Morpholin), A. Abrams und Mitarbb., A. Gottschalk sowie A. Klemer und F. Micheel<sup>4)</sup> mit Aminosäuren und B. Helferich und A. Porck<sup>5)</sup> mit Benzylamin. Als Umlagerungskatalysatoren eignen sich Verbindungen mit aktiven Methylengruppen (Malonester, Acetylaceton) oder organische Säuren.

Bei Ketosen jedoch werden nach K. Heyns und Mitarbb. die mit aliphatischen Aminen gebildeten *N*-Glykoside zum Teil spontan in 2-Amino-aldosen umgelagert. Z. B. gibt Fructose mit Ammoniak unter Umlagerung *D*-Glucosamin<sup>6)</sup>. Entsprechend konnten bei der Umsetzung von Fructose mit aliphatischen Aminen (Benzylamin, Isopropylamin, Cyclohexylamin, Dodecylamin) von K. Heyns<sup>7)</sup>, J. F. Carson<sup>8)</sup> und J. G. Erickson<sup>10)</sup> Umlagerungsprodukte in der Form von *N*-Alkyl-glucosaminen erhalten werden; mit Aminosäuren entstehen entsprechend Glucosaminosäuren<sup>6)</sup>. *L*-Sorbitose bildet mit aliphatischen Aminen nur *N*-Glykoside. Die Umlagerungsprodukte<sup>7)</sup> sind erst unter dem Einfluß von Umlagerungskatalysatoren zu erhalten<sup>11)</sup>.

In ihren Reaktionen mit aromatischen und aliphatischen Aminen verhalten sich Aldosen und Ketosen demnach in gewisser Weise gegensinnig: Aldosen können mit aromatischen Aminen unter Umlagerung reagieren; Ketosen bilden mit diesen nur *N*-Glykoside. Aldosen bilden mit aliphatischen Aminen in der Regel *N*-Glykoside; diese lagern sich nur unter besonderen Bedingungen um. Ketosen reagieren mit Ammoniak und aliphatischen Aminen dagegen unter Umlagerung.

Die Untersuchung einfach gebauter  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen, die keiner Ringbildung fähig sind und die neben der  $\alpha$ -Hydroxylgruppe keine oder nur eine weitere OH-Gruppe enthalten, in ihrem Verhalten gegenüber Aminen erschien daher als Modellreaktion wertvoll, wobei wir hier die Umsetzungen mit aromatischen Aminen und in der folgenden Mitteilung die mit aliphatischen Aminen behandeln. Wir unterscheiden dabei zwischen mittelständigen (VI) und endständigen Ketolen, wobei die letzteren mit  $\alpha$ -Hydroxyaldehyden tautomer sind (XVI, XVIa).

#### Mittelständige Ketole

Aus Benzoin (VI) und aromatischen Aminen könnten I, II oder III entstehen.

<sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. 75, 316 [1953].

<sup>4)</sup> A. Abrams, P. H. Lowy u. H. Borsook, J. Amer. chem. Soc. 77, 4794 [1955]; A. Gottschalk, Biochem. J. 52, 455 [1952]; A. Klemer u. F. Micheel, Chem. Ber. 89, 1242 [1956].

<sup>5)</sup> Liebigs Ann. Chem. 582, 225, 233 [1953].

<sup>6)</sup> K. Heyns u. K. H. Meinecke, Chem. Ber. 86, 1453 [1953].

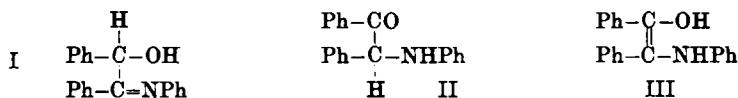
<sup>7)</sup> K. Heyns, R. Eichstedt u. K. H. Meinecke, Chem. Ber. 88, 1551 [1955].

<sup>8)</sup> K. Heyns, H. Paulsen u. H. Breuer, Angew. Chem. 68, 334 [1956].

<sup>9)</sup> J. Amer. chem. Soc. 77, 1881, 5957 [1955].

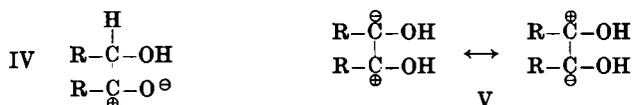
<sup>10)</sup> J. Amer. chem. Soc. 77, 2839 [1955].

<sup>11)</sup> Eine Veröffentlichung über diese Reaktionen ist in Vorbereitung.



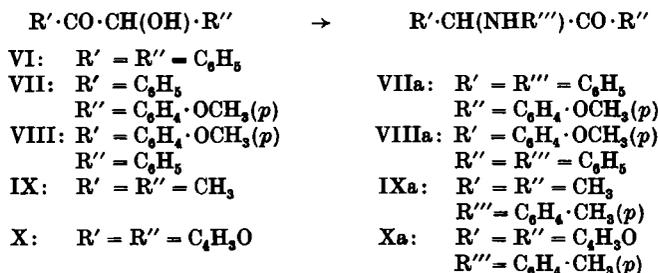
Da das Reaktionsprodukt mit Anilin gegen Mineralsäuren beständig ist und beständige Salze bildet, sollte es die Konstitution II besitzen, was auch W. Stühmer und Mitarbb.<sup>12)</sup> durch die IR-Spektren (intensive C=O-Bande, keine Bande für die OH-Gruppe bzw. für die C=C-Doppelbindung) bewiesen haben.

Da die Entstehung von II mittels direkter nucleophiler Substitution der OH-Gruppe durch das Amin unwahrscheinlich erscheint, stehen als Reaktionsformen die aktiven Grenzstrukturen des Ketols IV und des Endiols V zur Diskussion, deren Carbeniumkohlenstoffatome der Angriffspunkt der nucleophilen Reaktion mit dem Amin sein können.



Zum Beweis, daß das Amin primär mit der Ketogruppe, also mit der Ketolform IV und nicht mit den Grenzstrukturen eines eventuell vorliegenden Endiols V reagiert, sind Umsetzungen mit unsymmetrischen Acyloinen durchgeführt worden<sup>13)</sup>.

Nach R. M. Cowper und T. S. Stevens<sup>14)</sup> geben die beiden Tautomeren 4'-Methoxy-benzoin (VII) und 4-Methoxy-benzoin (VIII) mit Anilin zwei verschiedene Reaktionsprodukte (VIIa und VIIIa), in denen der Stickstoff sich jedesmal an dem Kohlenstoff befindet, welcher vorher der Carbonylkohlenstoff gewesen war. Die Reaktion aus der Endiolform heraus würde die Bildung nur eines Produktes erfordern, da beide Ausgangsprodukte die gleiche Endiolform besitzen und die Richtung der Anlagerung nur durch den +M-Effekt der Methoxygruppe des einen Phenylrestes dirigiert würde, da dieser Effekt einer der Grenzformen des Endiols V eine Vorzugsstellung verleihen müßte. Das  $\alpha$ -Arylamino-ke-ton II ist also durch Umlagerung des primär aus der Ketogruppe des Ketols und dem Amin gebildeten Anils entstanden.



<sup>12)</sup> W. Stühmer, G. Meßwarb u. K.-D. Ledwoch, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 286/58, 418 [1953].

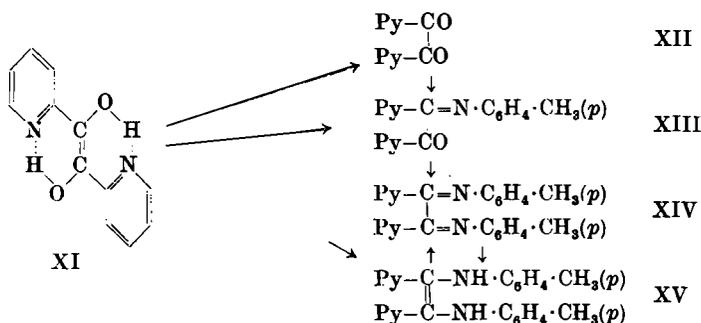
<sup>13)</sup> P. L. Julian u. W. Passler, J. Amer. chem. Soc. 54, 4756 [1932].

<sup>14)</sup> J. chem. Soc. [London] 1940, 348.

Acetoin (IX) reagiert mit *p*-Toluidin unter Entstehung von 3-*p*-Toluidinobutanon-(2) (IXa), einer farblosen Base, die ein beständiges Hydrochlorid bildet und von der ein Phenylhydrazon dargestellt werden konnte. Die freie Base ist an der Luft unbeständig; sie zeigt im IR-Spektrum eine intensive Carbonylbande.

Furoin (X) reagiert mit aromatischen Aminen wie Benzoin. So bildet es mit *p*-Toluidin unter Umlagerung entsprechend Desoxy-*p*-toluidino-furoin (Xa). Die beständige Substanz bildet ein Hydrochlorid und zeigt eine intensive Carbonylbande im IR-Spektrum.

Pyridoin (XI) besitzt im Gegensatz zu den anderen bisher besprochenen mittelständigen Ketolen Endiolstruktur<sup>15</sup>); das Molekül wird unter Bildung eines symmetrischen *trans*-Doppelchelats durch H-Brücken stabilisiert. Pyridoin ist intensiv farbig, wird leicht zu Pyridil (XII) oxydiert und reduziert als Redukton in saurer Lösung 2.6-Dichlorphenol-indophenol. Unter den bisher angewandten Bedingungen reagiert Pyridoin mit aromatischen Aminen nicht. In alkoholischer Lösung bei Luftzutritt bildet sich in dem Maße, in dem Pyridoin (XI) zu Pyridil (XII) oxydiert wird, das Monoanil des Pyridils (XIII). Ohne Lösungsmittel und unter Zusatz katalytischer Mengen Säure reagiert Pyridoin bei 160° mit zwei Moll. *p*-Toluidin unter Bildung von 1.2-Dipyridyl-1.2-di-*p*-toluidino-äthylen (XV). Bei Luftzutritt entsteht dabei in untergeordnetem Maße Pyridil-bis-*p*-tolyimid (XIV). XV ist quantitativ in XIV überführbar, wenn es in Toluol suspendiert und belüftet wird. Zu derselben Verbindung kommt man, wenn Pyridil-mono-*p*-tolyimid (XIII) – erhältlich aus Pyridil und *p*-Toluidin oder aus Pyridoin und *p*-Toluidin unter Durchleiten von Luft – mit einem großen Überschuß *p*-Toluidin behandelt wird. Das so erhaltene Dianil XIV kann dann wieder zu XV hydriert werden.



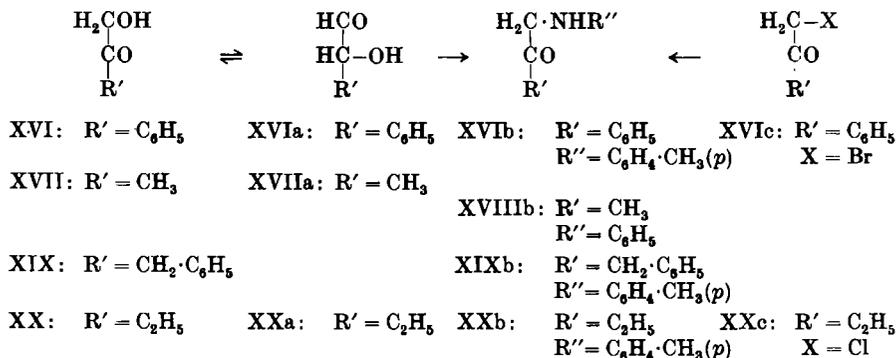
Pyridoin reagiert also infolge seiner Endiolstruktur nach einem anderen Mechanismus mit aromatischen Aminen als die vorher beschriebenen Ketole. Wir haben zugleich einen weiteren Hinweis dafür, daß es bei  $\alpha$ -Ketolen normalerweise nicht das Endiol ist, das mit einer seiner aktiven Grenzstrukturen mit dem Amin reagiert.

<sup>15</sup>) B. Eistert u. H. Munder, Chem. Ber. 88, 215 [1955].

Endständige Ketole und  $\alpha$ -Hydroxyaldehyde

Mandelaldehyd (XVIa) geht, sobald er aus seinem Acetal in Freiheit gesetzt wird, spontan in  $\omega$ -Hydroxy-acetophenon (XVI) über<sup>16</sup>). In dem Tautomeriegleichgewicht Mandelaldehyd  $\rightleftharpoons$  Hydroxy-acetophenon liegt das Gleichgewicht also ganz auf der Seite des Hydroxy-acetophenons, da dieses energetisch durch die Konjugation der Carbonyldoppelbindung zum Phenylrest begünstigt ist.

$\omega$ -Hydroxy-acetophenon (XVI) reagiert mit *p*-Toluidin unter Bildung von  $\omega$ -*p*-Toluidino-acetophenon (XVIIb). Das Reaktionsprodukt ist identisch mit der aus  $\omega$ -Brom-acetophenon (XVIIc) und *p*-Toluidin erhältlichen Verbindung<sup>17</sup>). Die Substanz ist stabil, bildet Salze mit Mineralsäuren und zeigt die Carbonylbande im IR. Die Annahme, daß XVIIb direkt durch Substitution der endständigen OH-Gruppe von XVI gebildet wurde, widerspricht allen bisherigen Erfahrungen. Man muß annehmen, daß es der im Gleichgewicht nur in untergeordneter Menge vorliegende Mandelaldehyd ist, der infolge seiner größeren Reaktivität mit dem Amin reagiert und sich dann umlagert.



Hydroxyacetone (XVII) und Milchsäurealdehyd (XVIIa) sind in beiden Formen darstellbar. Bei höherer Temperatur geht XVIIa leicht in XVII über. Hydroxyacetone als das reaktionsträgere Keton ist der energetisch begünstigste Zustand<sup>18</sup>). XVII wie XVIIa reagieren mit *p*-Toluidin auch unter ganz milden Bedingungen binnen kurzer Zeit unter Dunkelfärbung und Verharzung. Es konnte kein definiertes Reaktionsprodukt isoliert werden. Auch Versuche, Verbindungen wie Acetonylanilin (XVIIIb) durch Kondensation von Bromacetone mit Anilin darzustellen, sind immer mißlungen<sup>19</sup>).

XVIIIb läßt sich indes durch Hydratisierung von Propargylanilin herstellen. Es ist aber nur unter Luftabschluß bei tiefen Temperaturen haltbar; bei Luftzutritt zersetzt es sich, wobei u. a. Phenylisocyanid und Essigsäure<sup>20</sup>) gebildet werden. Acetonylanilin zersetzt sich demnach bereits unter Bedingungen, unter denen es durch Umlagerung aus  $\alpha$ -Hydroxyaldehyd und aromatischem Amin entstehen könnte.

<sup>16</sup>) W. G. Dauben, W. L. Evans u. R. I. Meltzer, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1883 [1941]. <sup>17</sup>) A. Bischler, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 2866 [1892].

<sup>18</sup>) J. U. Nef, Liebigs Ann. Chem. **385**, 247 [1904].

<sup>19</sup>) E. F. J. Janetzky, P. E. Verkade u. J. Lieste, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **65**, 193 [1946]. <sup>20</sup>) V. Wolf, Liebigs Ann. Chem. **578**, 83 [1952].

Phenylacetol (XIX), ein Derivat des Hydroxyacetons, bildet mit *p*-Toluidin wieder in gewohnter Weise 1-*p*-Toluidino-3-phenyl-propanon-(2) (XIXb), eine luftempfindliche Base, die stabile Salze mit Mineralsäuren bildet und im IR die Carbonylbande zeigt.

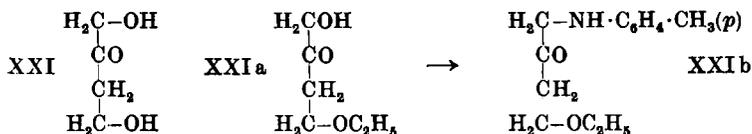
1-Hydroxy-butanon-(2) (XX) und  $\alpha$ -Hydroxy-butyraldehyd (XXa) reagieren mit aromatischen Aminen wie *p*-Toluidin unter Bildung von 1-*p*-Toluidino-butanon-(2) (XXb), einer beständigen Verbindung, die mit Mineralsäuren Salze bildet und im IR eine intensive Carbonylbande zeigt. Daß der Stickstoff am C-1 gebunden ist, wurde durch direkte Synthese von XXb aus 1-Chlor-butanon-(2) (XXc) und *p*-Toluidin bewiesen. Auch hier reagiert wieder statt des Hydroxyketons der reaktivere Hydroxyaldehyd.

#### $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen mit zwei Hydroxylgruppen

Glycerinaldehyd und Dihydroxyacetone als Modellsubstanzen mit einer zweiten Hydroxylgruppe in 3-Stellung zersetzen sich schon bei sehr geringen OH-Konzentrationen<sup>21)</sup>, wobei u. a. Milchsäure durch intramolekulare Cannizzaro-Reaktion über Methylglyoxal entsteht<sup>22)</sup>. Unter dem katalytischen Einfluß von aromatischen Aminen erfolgt ebenfalls Zersetzung in essigsaurer Lösung, wobei Methylglyoxal als Zwischenprodukt abgefangen werden konnte<sup>23)</sup>. Auf Grund dieser Befunde haben L. I. Smith und R. H. Anderson<sup>24)</sup> Substanzen dargestellt, die dem Glycerinaldehyd bzw. Dihydroxyacetone entsprechen, in denen jedoch jeweils ein H-Atom durch einen Phenylrest ersetzt und das entsprechende C-Atom so markiert war. Diese Substanzen reagierten mit aromatischen Aminen in ganz analoger Weise wie Glycerinaldehyd und Dihydroxyacetone: 3-Phenyl-glycerinaldehyd ging über in Benzylglyoxal, 1,2-Dihydroxy-propionphenon und Phenyldihydroxyacetone in Benzoylacetyl.

Es findet also in allen diesen Fällen unter Einfluß des aromatischen Amins Dehydratisierung zu den sehr reaktionsfähigen  $\alpha$ -Dicarbonylverbindungen statt, die in mannigfacher Weise weiterreagieren können.

1,4-Dihydroxy-butanon(XXI), als Modellsubstanz mit einer zweiten Hydroxylgruppe in 4-Stellung, reagiert überraschenderweise in ganz kurzer Zeit auch unter den mildesten Bedingungen unter Harzbildung, ohne daß ein Zwischenprodukt isoliert werden kann. Wird die zweite OH-Gruppe blockiert, so erfolgt die Reaktion in der üblichen Weise: 1-Hydroxy-4-äthoxy-butanon-(2) (XXIa) bildet mit *p*-Toluidin eine säurebeständige Base (XXIb), die im IR die Carbonylbande zeigt. In freier Form ist diese Base jedoch bedeutend unbeständiger als das entsprechende Reaktionsprodukt des 1-Hydroxy-butanons-(2) (XXb): Sie zersetzt sich nach wenigen Tagen unter Braunfärbung.



<sup>21)</sup> H. A. Spoehr u. H. H. Strain, J. biol. Chemistry 89, 503 [1930].

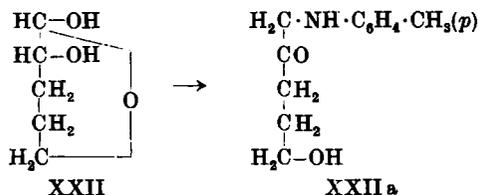
<sup>22)</sup> V. Prey, E. Waldmann, H. Berbak u. F. Sommer, Mh. Chem. 85, 1186 [1954].

<sup>23)</sup> H. H. Strain u. H. A. Spoehr, J. biol. Chemistry 89, 527 [1930].

<sup>24)</sup> J. org. Chemistry 16, 963 [1951].

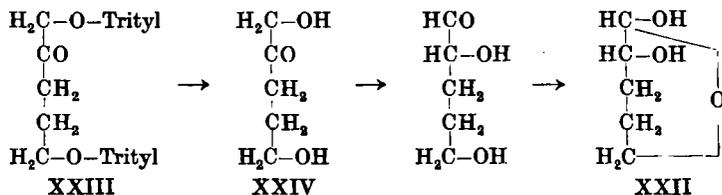
Da wir aus den Erfahrungen mit endständigen Ketolen ableiten konnten, daß 1.4-Dihydroxy-butanon in der Form des 2.4-Dihydroxy-butyraldehyds reagiert, wurde auf die Darstellung des letzteren verzichtet.

2.5-Dihydroxy-pentanal (XXII) als Modells substanz mit einer zweiten Hydroxylgruppe in 5-Stellung zeigt im reinen Zustande im IR nur die Andeutung einer Carbonylbande. Die Verbindung liegt offensichtlich überwiegend in der Pyranoseform einer 3.4-Didesoxy-aldopentose vor. Es reagiert mit *p*-Toluidin unter Umlagerung und Bildung von 1-*p*-Toluidino-5-hydroxy-pentanon-(2) (XXIIa), einer gut kristallisierenden, bei Luftzutritt nicht sehr beständigen Verbindung, die beständige Salze mit Mineralsäuren bildet und im IR eine intensive Carbonylbande besitzt. Dies bedeutet, daß die Verbindung überwiegend in der offenen Form vorliegt und keine oder nur geringe Tendenz besitzt, einen Furanring zu bilden:



Die Amadori-Umlagerung bei Pentosen ist bisher immer indirekt bewiesen worden – durch Hydrierung des Reaktionsproduktes zum 1-Desoxy-1-aryl-amino-pentit unter Bedingungen, unter denen *N*-Glykoside nicht hydriert werden<sup>1)</sup> –, da keine kristallinen Reaktionsprodukte zu erhalten waren. Die hier vorliegende Reaktion ist ein weiterer Beweis für die prinzipielle Möglichkeit der Amadori-Umlagerung auch bei Pentoaldosen. Nach dem hier gemachten Befund ist es zu erwarten, daß auch die normalen 1-Desoxy-1-aryl-amino-pentulosen in der offenen Form vorliegen.

1.5-Dihydroxy-pentanon-(2) (XXIV) kann aus seinem Ditrityläther (XXIII) dargestellt werden. Bei der sauren hydrolytischen Spaltung der Ditritylverbindung wird überwiegend das tautomere 2.5-Dihydroxy-pentanal (XXII) erhalten, ein Zeichen, daß die letztere Verbindung wegen des stabilen 6-Ringes die energetisch bevorzugte Form des Tautomerenpaares ist:



Dafür spricht auch, daß nach 6stdg. Kochen von XXII in Pyridin sich keine nennenswerten Mengen der Ketose XXIV gebildet haben; sie ist nur durch sehr milde Abspaltung der Tritylreste mittels katalytischer Hydrierung erhältlich. Es konnten jedoch bisher keine größeren Mengen von XXIV dargestellt werden, da bei der Hydrierung fast gleichzeitig auch die Carbonylgruppe

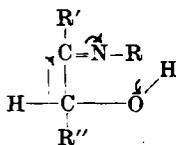
angegriffen wurde. Versuche mit kleinen Mengen mit Hilfe der Papierchromatographie scheinen aber den Verdacht zu bestätigen, daß sich die Verbindung bei der Reaktion mit Aminen wie die tautomere Aldose verhält.

Die beschriebenen Umsetzungen lehren, daß einfache  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen mit aromatischen Aminen in der Regel nach primärer Reaktion mit der Carbonylgruppe zum Imin unter Umlagerung  $\alpha$ -Arylamino-ketone bilden. Dabei ist zu beachten, daß endständige Ketole in der Form der tautomeren  $\alpha$ -Hydroxyaldehyde reagieren und  $\omega$ -Arylamino-ketone bilden.

$\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen mit weiteren OH-Gruppen im Molekül zersetzen sich unter dem katalytischen Einfluß des aromatischen Amins, wenn die zweite OH-Gruppe in 3- oder 4-Stellung steht. Der primäre Schritt ist offenbar eine Dehydratisierung. Steht die zweite OH-Gruppe in 5-Stellung, so verhält sich die Verbindung wie eine einfache  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindung; es findet Umlagerung statt.

Die  $\alpha$ -Arylamino-carbonylverbindungen bilden beständige Salze mit Mineralsäuren. Sie liefern in alkalischer Lösung schnell das Endiol und reduzieren dann 2,6-Dichlorphenol-indophenol und *o*-Dinitrobenzol in der Kälte sofort. Sie zeigen alle im IR eine intensive Carbonylbande<sup>25)</sup>.

$\alpha$ -Hydroxyaldehyde entsprechen in ihrem Verhalten gegenüber aromatischen Aminen den Aldosen. Eine den Ketosen entsprechende Modellsubstanz einzusetzen, war nicht durchführbar. Endständige Ketole, die naturgemäß die den Ketosen in der offenen Form am besten entsprechenden Modellsubstanzen wären, weichen bei allen Reaktionen mit Aminen aus und reagieren in der Form der tautomeren  $\alpha$ -Hydroxyaldehyde. Bei Ketosen ist das nicht möglich, da sie in der Ringform vorliegen und mit Aminen in der Regel zunächst das ebenfalls in der Ringform vorliegende *N*-Glykosid bilden.



Wenn man bei der Reaktion mit aromatischen Aminen den Mechanismus der Hydridverschiebung zugrunde legt<sup>26)</sup>, so wird diese überwiegend durch die Ausbildung des Carbenium-C in Nachbarschaft zu R'' hervorgerufen.

Es ist dann von untergeordneter Bedeutung, ob R' ein Alkyl oder ein H-Atom ist. In diesem Falle kann man auch mittelständige Ketole als Modellsubstanzen für die offenen Ketosen ansehen.

Wenn nun mittelständige Ketole mit aromatischen Aminen unter Umlagerung reagieren, Ketosen, wie D-Fructose und L-Sorbose, die im Gegensatz zu den Modellsubstanzen in Ringform vorliegen, nur die *N*-Glykoside bilden, eine

<sup>25)</sup> Eine Tabelle über die Lage der C=O-Banden enthält die II. Mitteilung.

<sup>26)</sup> Die vorliegenden experimentellen Ergebnisse der Reaktionen von  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen mit aromatischen und aliphatischen (siehe II. Mitteil.) Aminen sprechen dafür, daß von den hierbei zu diskutierenden Reaktionsmechanismen der Protonenwanderung oder der Hydridverschiebung die letztere im Bereich der Reaktionen mit aromatischen Aminen, die erstere dagegen bei den mit aliphatischen Aminen vorherrschend ist. Mit der Klärung dieser Frage, die nur mittels Isotopentechnik lösbar ist, sind wir beschäftigt und werden darüber demnächst berichten.

Umlagerung aber nicht erfolgt, dann kann man das Ausbleiben der Umlagerung bei den *N*-Glykosiden der Ketosen auf die mangelnde Neigung zur Ringöffnung zurückführen.

Die bei allen Zucker-Amin-Reaktionen auftretende starke Bräunung sowie die Tatsache, daß sich aus solchen Reaktionsgemischen definierte Produkte häufig nur in mäßiger bis schlechter Ausbeute isolieren lassen, deuten darauf hin, daß sich Nebenreaktionen auch größeren Ausmaßes abspielen. So hat J. E. Hodge<sup>27)</sup> in einer Zusammenfassung der Chemie der Bräunungsreaktionen die Theorie entwickelt, nach der derartige Reaktionen, die mit einer Zucker-Amin-Kondensation beginnen, in mehreren Stadien verlaufen, unter denen neben der Umlagerung die Dehydratisierung und Spaltung eine Hauptrolle spielen. Dadurch werden sehr reaktionsfähige Körper gebildet – vom Typ des Methylglyoxals – welche in mannigfacher Weise weiterreagieren können.

Die Beobachtung, daß eine *α*-Hydroxycarbonylverbindung nach Einführung einer weiteren OH-Gruppe in 3- oder 4-Stellung – nicht aber in 5-Stellung! – stark an Empfindlichkeit gegenüber der Einwirkung von Aminen zunimmt, ist ein Hinweis darauf, daß bei den erwähnten Nebenreaktionen der Zucker-Amin-Kondensationen die OH-Gruppen am C-3 und C-4 entscheidend beteiligt sind.

#### Beschreibung der Versuche

3-*p*-Toluidino-butanon-(2) (IXa): 1 g Acetoin wurde mit 1.2 g *p*-Toluidin in 10 ccm Äthanol gelöst und mit 1 Tropfen konz. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. hinterblieb eine rote Flüssigkeit. Diese wurde mit Äther aufgenommen, die äther. Lösung getrocknet und mit Äther/HCl das Hydrochlorid des 3-*p*-Toluidino-butanons-(2) gefällt. Es wurde zweimal aus Äthanol/Essigester umkristallisiert: 0.9 g farblose Nadeln, Schmp. 166° (Zers.).

$C_{11}H_{15}ON \cdot HCl$  (213.7) Ber. C 61.9 H 7.56 N 6.57 Gef. C 62.1 H 7.40 N 6.42

Phenylhydrazon von IXa: Aus 1 g des Hydrochlorids in wenig Wasser wurde mit 2n NaOH die Base in Freiheit gesetzt und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand – die freie Base, eine farblose Flüssigkeit – in 10 ccm Äthanol aufgenommen und mit 0.5 ccm Phenylhydrazin 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die gelbbraune Lösung wurde auf Eis gegossen und 24 Stdn. im Eisschrank stehengelassen. Nach dem Absaugen wurde aus Äthanol unter Stickstoff umkristallisiert. Ganz schwach gelbliche Nadeln, Schmp. 84–86° (Zers.).

$C_{17}H_{21}N_3$  (267.4) Ber. C 76.4 H 7.93 N 15.75 Gef. C 76.1 H 7.72 N 16.12

Desoxy-*p*-toluidino-furoin (Xa): 1 g Furoin und 0.5 g *p*-Toluidin wurden unter Zusatz von 1 Tropfen konz. Salzsäure in 10 ccm Äthanol gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die tiefrote Lösung wurde i. Vak. eingedampft, bis sich größere Mengen brauner Nadeln abschieden. Nach Absaugen i. d. Kälte und Waschen mit Äthanol wurde zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.9 g schwach gelbliche Nadeln, Schmp. 118–120°.

$C_{17}H_{15}O_3N$  (281.3) Ber. C 72.8 H 5.38 N 4.99 Gef. C 72.6 H 5.35 N 5.14

Die Verbindung bildet mit Mineralsäuren Salze.

1,2-Dipyridyl-1,2-di-*p*-toluidino-äthylen (XV): 1 g Pyridoin wurde mit 1 g *p*-Toluidin vermischt und nach Zusatz von 1 Tropfen konz. Salzsäure unter Stickstoff im Glycerinbad auf 160° erhitzt. Nach 30 Min. ließ man abkühlen, kochte die feste Masse – immer unter Stickstoff – mit 100 ccm Äthanol aus, saugte ab und wusch mit Äthanol nach. Es hinterblieb ein in allen Lösungsmitteln weitgehend unlösliches, orange-farbenes Kristallpulver. Wegen der Unmöglichkeit, es durch Umkristallisieren zu reini-

<sup>27)</sup> Agric. and Food Chemistry 1, 928 [1953].

gen, kann man es schwer ganz rein erhalten. Die Substanz löst sich in Salzsäure tief dunkelviolett. Schmp. 268° (geschl. Rohr). Ausb. 1 g.

$C_{26}H_{24}N_4$  (392.5) Ber. C 79.6 H 6.17 N 14.3 Gef. C 78.9 H 5.89 N 14.4

Pyridil-bis-*p*-tolylimid (XIV): 1 g XV, in 50 ccm Toluol suspendiert, wurde unter Durchsaugen trockener Luft zum Sieden erhitzt. Nach 1 Stde. hatte sich alles gelöst. Die orangefarbene Lösung wurde i. Vak. auf  $\frac{1}{3}$  eingeeengt, erwärmt, bis fast alles wieder in Lösung gegangen war, filtriert und dieselbe Menge Petroläther dazugegeben. Anderntags wurde abgesaugt und aus *n*-Butanol umkristallisiert. Ausb. 0.8 g. Gelbe Nadeln, Schmp. 207–208°.

$C_{26}H_{22}N_4$  (390.5) Ber. C 80.1 H 5.68 N 14.36 Gef. C 79.8 H 5.56 N 14.56

Pyridil-mono-*p*-tolylimid (XIII): 2 g Pyridoin wurden mit 2 g *p*-Toluidin in 50 ccm Äthanol gelöst und unter Durchleiten von trockener Luft und Zusatz von 1 Tropfen konz. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.5 g gelber Blättchen, Schmp. 153 bis 155°. Dieselbe Substanz kann man aus Pyridil und *p*-Toluidin erhalten.

$C_{19}H_{15}ON_3$  (301.4) Ber. C 75.8 H 5.03 N 13.95 Gef. C 75.6 H 4.98 N 13.79

Dianil XIV aus dem Monoanil XIII: 1.5 g XIII und 1.8 g *p*-Toluidin wurden, in 90 ccm Äthanol gelöst, nach Zusatz von 2 Tropfen konz. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kamen gelbe Nadeln, die aus *n*-Butanol umkristallisiert wurden. In der Mutterlauge befanden sich noch weitere Anteile des Dianils und nicht umgesetztes Monoanil. Ausb. 0.5 g.

1.2-Dipyridyl-1.2-di-*p*-toluidino-äthylen durch katalyt. Hydrierung von XIV: 1 g XIV wurde in 100 ccm absol. Äthanol in der Wärme gelöst und in Gegenwart von 50 mg 10-proz. Pd/Kohle bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme wurde abgesaugt, mit Äthanol gewaschen, der Niederschlag mit 2*n* HCl behandelt, abgesaugt, das Filtrat alkalisch gemacht, abgesaugt, mit Wasser und Äthanol gewaschen, schließlich der Niederschlag mit *n*-Butanol ausgekocht und in der Wärme filtriert. Das erhaltene Produkt ist im Gegensatz zu dem oben dargestellten amorph.

$\omega$ -*p*-Toluidino-acetophenon (XVIb): 1 g  $\omega$ -Hydroxy-acetophenon und 0.8 g *p*-Toluidin wurden unter Zusatz von 1 Tropfen konz. Salzsäure in 15 ccm Äthanol gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Durch Abkühlen der gelbgrünen Lösung und Eindampfen der Mutterlauge wurden gelbe Blättchen abgeschieden, die, aus Äthanol umkrist., bei 128–129° schmolzen; Ausb. 1 g. Die Verbindung bildet mit Mineralsäuren Salze.

XVIb wurde ebenfalls aus  $\omega$ -Brom-acetophenon und *p*-Toluidin dargestellt. Der Misch-Schmelzpunkt der beiden, nach verschiedenen Verfahren hergestellten Verbindungen war nicht erniedrigt.

Phenylacetol (XIX): 10 g Kaliumformiat, getrocknet bei 80°/20 Torr, wurden mit 20 ccm absol. Methanol unter Rückfluß erhitzt. In Portionen wurden 10 g 1-Chlor-3-phenyl-aceton in wenig Methanol dazugegeben. Nach 7 Stdn. wurde das ausgeschiedene KCl kalt abgesaugt, das Filtrat i. Vak. auf die Hälfte eingeeengt, nach Zusatz derselben Menge Äther KCl abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der letzte Rest des Lösungsmittels wurde i. Vak. der Ölpumpe abgedampft. Der Rückstand, eine rote Flüssigkeit, erstarrte beim Abkühlen; er kristallisierte aus Benzol/Petroläther in farblosen, großen Blättchen von charakteristischem Geruch. Ausb. 2 g vom Schmp. 47–48°. Sehr gut löslich in Wasser, Alkohol, löslich in der Wärme in Benzol und Cyclohexan, wenig löslich in Petroläther.

$C_9H_{10}O_2$  (150.2) Ber. C 72.0 H 6.72 Gef. C 71.8 H 6.82

1-*p*-Toluidino-3-phenyl-propanon-(2) (XIXb): 0.5 g Phenylacetol wurden mit 0.35 g *p*-Toluidin vermischt und unter Zusatz von 1 Tropfen 2*n* Essigsäure 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbade unter Stickstoff erhitzt. Nach 2 Stdn. wurde abgekühlt, der Sirup mit 1 ccm Äthanol angerührt, nach kurzem Stehenlassen in der Kälte abgesaugt, mit 2 ccm Äthanol gewaschen und aus 1 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.4 g farbloser Blättchen,

Schmp. 96–97°. Die Substanz wird nach wenigen Tagen gelb. Mit Mineralsäuren bildet sie Salze.

$C_{16}H_{17}ON$  (239.3) Ber. C 80.4 H 7.17 N 5.86 Gef. C 80.2 H 7.07 N 5.99

1-*p*-Toluidino-butanon-(2) (XXb): 1 g 1-Hydroxy-butanon-(2) und 1.2 g *p*-Toluidin wurden 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit wenig Äthanol angerührt, nach einigem Stehenlassen abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.7 g farbloser Blättchen, Schmp. 107–108°. Die Verbindung bildet mit Mineralsäuren Salze.

$C_{12}H_{15}ON$  (177.3) Ber. C 74.6 H 8.54 N 7.92 Gef. C 74.43 H 8.48 N 7.96

$\alpha$ -Hydroxy-butyraldehyd gab, mit *p*-Toluidin in derselben Weise umgesetzt, dasselbe Reaktionsprodukt; der Misoh-Schmelzpunkt war ohne Depression.

XXb entstand auch bei kurzem Erhitzen von 0.5 g 1-Chlor-butanon-(2) mit 1 g *p*-Toluidin und gleicher Aufarbeitung.

1-*p*-Toluidino-4-äthoxy-butanon-(2) (XXIb): 1 g 1-Hydroxy-4-äthoxy-butanon-(2) (XXIa) wurde mit 0.8 g *p*-Toluidin 80 Min. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Die rote Lösung wurde dann abgekühlt, der Sirup mit wenig Äthanol angerührt, nach kurzem Stehenlassen in der Kälte abgesaugt, aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.4 g farbloser Kristalle, Schmp. 86°. Die Verbindung ist stabil gegen Mineralsäuren.

$C_{13}H_{19}O_2N$  (221.3) Ber. C 70.6 H 8.67 N 6.35 Gef. C 70.38 H 8.45 N 6.47

1-*p*-Toluidino-5-hydroxy-pentanon-(2) (XXIIa): 1 g 2.5-Dihydroxy-pentanal (XXII)<sup>29</sup> wurde mit 1 g *p*-Toluidin 3 Stdn. auf dem Wasserbade auf 70° erwärmt. Das beim Abkühlen erstarrte Gemisch wurde nach Zusatz von Äther abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 400 mg Rohprodukt, farblose Kristalle (aus Äthanol/Äther 1:2), Schmp. 104–105°. Die Substanz wird an der Luft nach wenigen Tagen braun. Unter Stickstoff ist sie haltbar. Die Verbindung bildet mit Mineralsäuren Salze.

$C_{12}H_{17}O_2N$  (207.3) Ber. C 69.6 H 8.27 N 6.78 Gef. C 69.48 H 8.13 N 6.82

#### 1.5-Dihydroxy-pentanon-(2) (XXIV)

a) 1.2.5-Trihydroxy-pentan-1.5-ditrityläther: 0.5 g 1.2.5-Trihydroxy-pentan und 2.3 g Triphenylchlormethan wurden in 20 ccm trockenem Pyridin gelöst und 2 Tage bei 28° stehengelassen. Dann wurde die Lösung in viel Wasser eingerührt, nach kurzem Stehenlassen ausgeäthert, mit 1*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Wasser, Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und destilliert. Der zähe Rückstand wurde aus Äthanol und Benzol/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 160–161°.

$C_{43}H_{40}O_3 \cdot C_5H_5N$  (683.3) Ber. C 84.5 H 6.63 Gef. C 84.4 H 6.66

b) 1.5-Dihydroxy-pentanon-(2)-1.5-ditrityläther (XXIII): 1.3 g der Ditritylverbindung wurden in 10 ccm Benzol gelöst und 40 ccm Eisessig in der Kälte dazugegeben. Eine Lösung von 0.2 g CrO<sub>3</sub> in wenig Wasser und 10 ccm Eisessig wurde zugesetzt und die Lösung 2 Tage bei 28° stehengelassen. Nach Eindampfen i. Vak. (Bad 30°) wurde der Rückstand in wenig Eisessig aufgenommen, in Wasser gegossen, ausgeäthert, die Ätherlösung vorsichtig mit Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, getrocknet und destilliert. Der Rückstand wurde mit Aceton aufgenommen, mit Wasser gefällt und aus Äthanol und Benzol/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 105–106°.

$C_{43}H_{38}O_3$  (602.8) Ber. C 85.8 H 6.35 Gef. C 85.8 H 6.54

Nach kurzem Erhitzen mit Methanol/HCl reduziert die Verbindung 2.6-Dichlorphenol-indophenol und *o*-Dinitrobenzol in alkal. Lösung in der Kälte.

c) Spaltung der Ditritylverbindung XXIII: 1. Mit Methanol/HCl: 50 mg XXIII wurden in 7 ccm 2-proz. methanol. Salzsäure suspendiert und 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Absaugen und Konzentrieren der Lösung wurde nur 2.5-Dihydroxy-pentanal gefunden.

2. Mit 80-proz. Essigsäure: 50 mg XXIII wurden mit 3 ccm 80-proz. Essigsäure 40 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Zusatz von Wasser wurde abgesaugt, das Filtrat i. Vak. konzentriert und auf dem Chromatogramm zwei Substanzen indiziert, von denen

<sup>29</sup>) Ch. D. Hurd u. Ch. D. Kelso, J. Amer. chem. Soc. 70, 1484 [1948].

die überwiegende als 2.5-Dihydroxy-pentanal erkannt wurde. Die andere Substanz mit dem größeren  $R_F$ -Wert muß dem 1.5-Dihydroxy-pentanon-(2) zugeordnet werden. Ein entsprechender Fleck wurde bei der Spaltung durch katalytische Hydrierung gefunden.

3. Durch katalytische Hydrierung: 0.5 g XXIII wurden in 150 ccm absol. Äthanol in der Wärme gelöst und mit Hilfe von 50 mg Pd/Kohle bei Zimmertemperatur unter Normaldruck bis zur Aufnahme der berechneten Menge  $H_2$  hydriert. Die Lösung zeigte jedoch kein Reduktionsvermögen gegenüber *o*-Dinitrobenzol, und bei weiterer Hydrierung wurden bis zu 3 Moll. Wasserstoff aufgenommen, ohne daß die Hydrierkurve einen Knick zeigte. Eine geringe Menge des 1.5-Dihydroxy-pentanons-(2) konnte durch Auswaschen der bei der Hydrierung verwendeten Pd/Kohle mit Wasser gewonnen und papierchromatographisch nachgewiesen werden. Das Chromatogramm zeigte nur einen Fleck mit einem größeren  $R_F$ -Wert als 2.5-Dihydroxy-pentanal, der dem bei der Spaltung mit Essigsäure gefundenen schwächeren Fleck entspricht.

1.5-Dihydroxy-pentanon-(2) + *p*-Toluidin: 0.3 g der für die Hydrierung der Ditrylverbindung verwendeten Pd/Kohle wurden mit Wasser ausgekocht, abgesaugt, das Filtrat mit Äther im Kutscher-Stuedel-Apparat extrahiert, die Ätherlösung getrocknet und abdestilliert.

Zu dem Rückstand wurden 5 mg *p*-Toluidin gegeben, alles in 5 ccm Äthanol gelöst und unter Zusatz von 1 Tropfen Essigsäure 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde mit Äther aufgenommen, mit  $2n H_2SO_4$  ausgeschüttelt, die wäbr. Schicht alkalisch gemacht, ausgeäthert, nach dem Trocknen das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand in wenig Äthanol aufgenommen.

Papierchromatographisch konnten gefunden werden: 1. *p*-Toluidin, 2. 1-*p*-Toluidino-5-hydroxy-pentanon-(2) (XXIIa), 3. eine unbekannte Substanz.

#### 419. Kurt Heyns und Wolfgang Stumme: Die Reaktionen von $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen mit aliphatischen Aminen (Modellreaktionen für die Bildung von Aminoazuckern, II. Mittel.<sup>1)</sup>)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 25. September 1956)

Von  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen reagieren mittelständige Ketole mit aliphatischen wie mit aromatischen Aminen unter Umlagerung zu  $\alpha$ -Alkylamino-ketonen. Endständige Ketole, die in Form der tautomeren  $\alpha$ -Hydroxyaldehyde reagieren, bilden dagegen mit aliphatischen Aminen  $\alpha$ -Hydroxyaldimine, die nicht spontan, sondern nur bei Einwirkung von Oxalsäure zu  $\omega$ -Alkylamino-ketonen umlagern. Spontane Umlagerung tritt dann ein, wenn die zu bildende Carbonylgruppe in Konjugation zu einem Phenylrest steht. Endständige  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen mit zwei Hydroxylgruppen reagieren nur dann in gleicher Weise, wenn die zweite Hydroxylgruppe in 5-Stellung steht. Die Reaktionsmechanismen für die Umlagerung werden erörtert.

In der I. Mitteilung wurden Modellreaktionen zwischen  $\alpha$ -Hydroxycarbonylverbindungen und aromatischen Aminen beschrieben, die der Klärung des unterschiedlichen Verhaltens von Aldosen und Ketosen diesen Aminen gegenüber dienen sollten. Nachdem dort bereits gezeigt worden war, daß aliphatische

<sup>1)</sup> I. Mittel.: K. Heyns u. W. Stumme, Chem. Ber. 89, 2833 [1956], vorstehend.