

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 α -Hydroxycarbonylverbindungen mit aliphatischen Aminen (Modellreaktionen für die Bildung von Aminoazuckern, II. Mittel.¹⁾)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 25. September 1956)

Von α -Hydroxycarbonylverbindungen reagieren mittelständige Ketole mit aliphatischen wie mit aromatischen Aminen unter Umlagerung zu α -Alkylamino-ketonen. Endständige Ketole, die in Form der tautomeren α -Hydroxyaldehyde reagieren, bilden dagegen mit aliphatischen Aminen α -Hydroxyaldimine, die nicht spontan, sondern nur bei Einwirkung von Oxalsäure zu ω -Alkylamino-ketonen umlagern. Spontane Umlagerung tritt dann ein, wenn die zu bildende Carbonylgruppe in Konjugation zu einem Phenylrest steht. Endständige α -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.

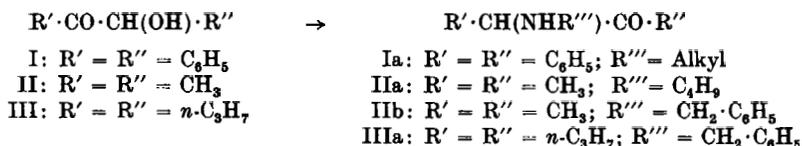
In der I. Mitteilung wurden Modellreaktionen zwischen α -Hydroxycarbonylverbindungen und aromatischen Aminen beschrieben, die der Klärung des unterschiedlichen Verhaltens von Aldosen und Ketosen diesen Aminen gegenüber dienen sollten. Nachdem dort bereits gezeigt worden war, daß aliphatische

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

Amine sich – im Vergleich zu **aromatischen Aminen** – Aldo- und Ketozuckern gegenüber nahezu gegensinnig verhalten, war es erforderlich, diese **Modellreaktionen** auf aliphatische Amine auszudehnen. Als Modellsubstanzen wurden wieder *α*-Hydroxycarbonylverbindungen umgesetzt, die keiner Halbacetal-Ringbildung fähig sind und die gegebenenfalls neben der *α*-Hydroxylgruppe nur noch eine weitere OH-Gruppe aufweisen.

Mittelständige Ketole

Benzoin (I) reagiert mit primären aliphatischen Aminen unter Bildung von *N*-Alkyl-*α*-aminoketonen (Ia)^{2,3}. Die freien Basen sind instabil; sie werden leicht durch Luftsauerstoff oxydiert und dann durch Mineralsäuren in Benzil und das Amin gespalten. Die Hydrochloride sind dagegen stabil, woraus zu entnehmen ist, daß *N*-Alkyl-aminoketone vorliegen. Einen weiteren Beweis liefert das IR-Spektrum mit einer intensiven Carbonylbande.



Acetoin (II) bildet mit aliphatischen Aminen wie *n*-Butylamin oder Benzylamin die an der Luft unbeständigen Basen 3-*n*-Butylamino-(IIa) bzw. 3-Benzylamino-butanon-(2) (IIb), deren Hydrochloride stabil sind und Carbonylbanden im IR-Spektrum aufweisen.

J. F. Carson⁴) isolierte aus einem Reaktionsgemisch von Acetoin (II) und Cyclohexylamin bei Luftzutritt das Diacetyl-bis-cyclohexylimid (XIIa). Es liegt ein Parallelfall zum Benzoin vor, bei dem bei der Reaktion mit Butylamin bei Luftzutritt immer das Oxydationsprodukt Benzil gefunden wurde. Zugleich bildet sich Cyclohexylammoniumacetat (vergl. weiter unten).

Butyroin (III) reagiert mit aliphatischen Aminen ebenso wie Benzoin und Acetoin. Mit Benzylamin wird 5-Benzylamino-octanon-(4) (IIIa) gebildet, eine als Hydrochlorid beständige Verbindung von wachsartiger Konsistenz, die im IR-Spektrum die Carbonylbande zeigt.

Die besondere Struktur des Pyridoins als beständiges Endiol¹) hat zur Folge, daß es mit aliphatischen Aminen unter den bei den anderen Ketolen angewandten Bedingungen nicht reagiert. Bei Anwendung härterer Bedingungen konnten keine definierten Reaktionsprodukte isoliert werden.

Endständige Ketole und *α*-Hydroxyaldehyde

ω-Hydroxy-acetophenon (IV) reagiert mit aliphatischen Aminen wie *n*-Butylamin oder Benzylamin unter Bildung von *ω*-Butylamino- (IVc) bzw. *ω*-Benzylamino-acetophenon (IVd), die als Salze in geringer Ausbeute isolier-

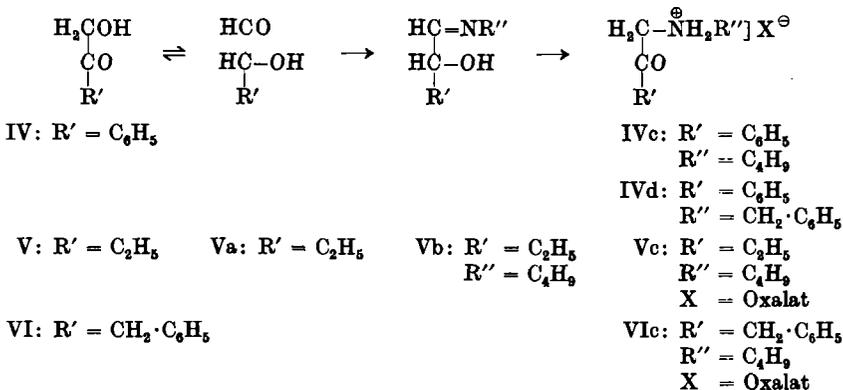
²) R. E. Lutz, J. A. Freek u. R. S. Murphey, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2016 [1948].

³) R. E. Lutz u. J. W. Baker, J. org. Chemistry **21**, 49 [1956].

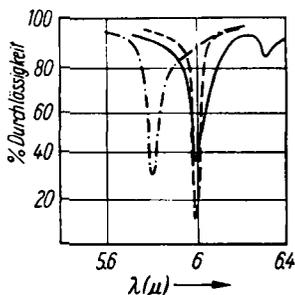
⁴) J. Amer. chem. Soc. **75**, 4337 [1953].

bar sind. Sie zeigen im IR-Spektrum die Carbonylbande. Daß der Stickstoff an das endständige C-Atom getreten ist, wurde durch direkte Synthese von ω -Butylamino-acetophenon aus ω -Chlor-acetophenon und *n*-Butylamin bewiesen. Es reagiert hier statt des Hydroxyacetophenons der tautomere Mandelaldehyd¹⁾.

1-Hydroxy-butanon-(2) (V) und α -Hydroxy-butyraldehyd (Va) reagieren mit *n*-Butylamin oder Benzylamin, ohne daß sich ein mineralsaures Salz wie bei den bisher beschriebenen Verbindungen isolieren läßt. Unter Luftabschluß und bei Gegenwart eines Überschusses an Amin tritt keine weitergehende Veränderung ein; dagegen wird Wasserabscheidung beobachtet. Das Reaktionsgemisch ist sehr empfindlich gegen Mineralsäure, jedoch stabil gegen Alkali, so daß man annehmen muß, daß die Reaktion mit der Bildung des Aldimins oder Ketimins zum Stillstand kommt.



Aus dem Reaktionsgemisch von V mit *n*-Butylamin kann i. Hochvak. als Hauptfraktion eine schwach grünliche, äußerst unbeständige Flüssigkeit isoliert werden, die sich bald unter Bräunung zersetzt, wobei der Geruch nach Isonitril auftritt (vergl. die Zersetzung von IX, weiter unten). Unmittelbar nach



IR-Spektren

- Vb (—): $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH} : \text{N} \cdot \text{C}_4\text{H}_9$
 VII (---): $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{N} \cdot \text{C}_4\text{H}_9$
 VIII (-·-·): $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3(p)$

der Destillation wird von der Substanz ein IR-Spektrum aufgenommen und mit dem Spektrum von *n*-Butyliden-butylamin (VII) verglichen. Beide Spektren zeigen eine intensive C=N-Bande, die gegenüber einer C=O-Bande, wie sie eine Verbindung vom Typ des 1-*p*-Toluidino-butanons-(2) (VIII) besitzt,

deutlich nach längeren Wellen hin verschoben ist. Daraus folgt, daß sich nur das Imin (Vb) gebildet hat, die Umlagerung jedoch ausbleibt.

Die gleiche Reaktion wurde mit α -Hydroxy-butyraldehyd (Va) ausgeführt und ein mit dem vorigen identisches Reaktionsprodukt erhalten, woraus zu schließen ist, daß in beiden Fällen der Stickstoff an das endständige C getreten ist und *N*- α -Hydroxy-butyliden-butylamin (Vb) gebildet wird. Dafür spricht ferner die Entstehung von Isonitril bei der Zersetzung durch Luftsauerstoff.

Daß aliphatische α -Hydroxyaldehyde mit aliphatischen Aminen die *N*-Alkyli- denverbindung bilden und nicht umlagern, entspricht dem Verhalten der Aldosen gegenüber aliphatischen Aminen. Nur unter besonderen Bedingungen sind *N*-Alkyglykoside umgelagert worden^{5,14}). Behandelt man das Reaktionsgemisch von α -Hydroxy-butyraldehyd (Va) und Butylamin mit wasserfreier Oxalsäure, so läßt sich ein Reaktionsprodukt isolieren, das die Zusammensetzung eines Oxalates des oben beschriebenen *N*- α -Hydroxy-butyliden-butylamins besitzt, jedoch gegen Mineralsäuren auch in der Hitze stabil ist. Es muß sich daher um das Oxalat der umgelagerten Verbindung 1-Butylamino-butanon-(2) (Vc) handeln. Das Hydrochlorid derselben Verbindung zeigt die erwartete Carbonylbande im IR-Spektrum.

Die Reaktion verläuft mit Benzylamin an Stelle von *n*-Butylamin ähnlich, jedoch ist es hier schwer möglich, das bei der Umsetzung entstehende Benzylamin-oxalat abzutrennen. Der Reinheitsgrad kann durch Titration mit 2.6-Dichlorphenol-indophenol festgestellt werden.

Phenylacetol (VI) liefert bei der Umsetzung mit *n*-Butylamin und Oxalsäure analog das Oxalat des 1-Butylamino-3-phenyl-propanons-(2) (VIc).

Das freie ω -Butylamino-acetophenon (IX) zersetzt sich bei Luftzutritt rasch unter Braunfärbung, wobei ein intensiver Geruch nach Isonitril auftritt. Papierchromatographisch kann dabei Benzoesäure nachgewiesen werden. Auch aus einem an der Luft stehenden Reaktionsgemisch von Hydroxyacetophenon und *n*-Butylamin läßt sich Benzoesäure isolieren. Es erfolgt dabei eine durchgreifende Oxydation und Spaltung zwischen C-1 und C-2.

Ähnliche Spaltungsreaktionen sind an verschiedenen α -Arylamino-ketonen beobachtet worden. Alkalische Lösungen von 1-Desoxy-1-*p*-toluidino-fructose zeigen nach kurzer Zeit Isonitrilgeruch. Ammoniakalische Lösungen werden durch Sauerstoff/Platin/Kohle zu Arabonsäure abgebaut⁶). Acetonylanilin (X) zersetzt sich bei Zutritt von Licht und Luft, wobei ein intensiver Isonitrilgeruch auftritt und Essigsäure papierchromatographisch nachgewiesen werden konnte⁷).



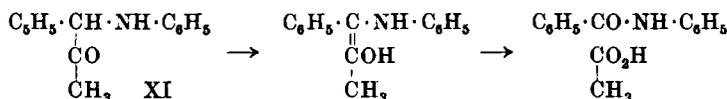
Bei längerem Stehenlassen von 1-Phenyl-1-anilino-aceton (XI) an der Luft entsteht u. a. Benzanilid⁸).

⁵) B. Helferich u. A. Porck, Liebigs Ann. Chem. 582, 233 [1953].

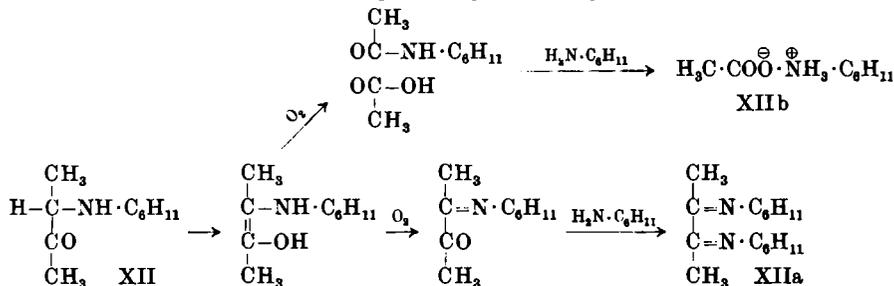
⁶) F. Weygand u. A. Bergmann, Chem. Ber. 80, 261 [1947].

⁷) V. Wolf, Liebigs Ann. Chem. 578, 83 [1952].

⁸) P. L. Julian, E. W. Meyer, A. Magnani u. W. Cole, J. Amer. chem. Soc. 67, 1203 [1945].



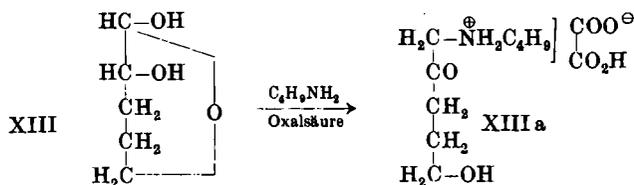
Die Bildung des von Carson⁴⁾ bei der Einwirkung von Cyclohexylamin auf Acetoin bei Luftzutritt neben Diacetyl-bis-cyclohexylimid (XIIa) aufgefundenen Cyclohexyl-ammoniumacetats (XIIb) kann nach einem gleichartigen Spaltungsmechanismus erklärt werden:



α -Hydroxycarbonylverbindungen mit einer weiteren OH-Gruppe

Befindet sich bei endständigen α -Hydroxycarbonylverbindungen eine weitere OH-Gruppe in 3 oder 4, so erfolgt bei den Reaktionen mit aliphatischen Aminen unter Luftabschluß zwar keine spontane Zersetzung wie bei den Reaktionen mit aromatischen Aminen¹⁾. Es entsteht zunächst unter Wasserabtritt ein Aldehyd-Amin-Kondensationsprodukt; dieses kann jedoch wegen seiner großen Empfindlichkeit nicht isoliert werden. 3-Phenyl-glycerinaldehyd bildet bei Anwesenheit eines aliphatischen Amins und geringer Mengen Wasser in essigsaurer Lösung intermediär Phenylglyoxal⁹⁾.

Befindet sich die zweite OH-Gruppe in 5, so verhält sich diese Substanz wie eine einfache α -Hydroxycarbonylverbindung. 2.5-Dihydroxy-pentanal (XIII) liefert mit *n*-Butylamin bzw. Benzylamin unter dem katalytischen Einfluß von Oxalsäure das gegen Mineralsäuren beständige 1-Butylamino-5-hydroxy-pentanon-(2) (XIIIa), dessen Hydrochlorid im IR eine intensive Carbonylbande aufweist. 2.6-Dichlorphenol-indophenol und *o*-Dinitrobenzol werden durch eine alkalische Lösung in der Kälte sofort reduziert.



In einem Falle konnte eine Reaktion mit einem Ketose-Modell durchgeführt werden. Dihydroxyaceton und Hydroxyaceton bilden bei der Umsetzung mit flüssigem Ammoniak und nachträglicher Oxydation mit H_2O_2 in saurer Lösung Serin bzw. Alanin, die papierchromatographisch nachgewiesen werden und die über die entsprechenden intermediär gebildeten α -Aminoaldehyde entstanden sein müssen¹⁰⁾. Dieser Reaktionsverlauf steht zunächst im

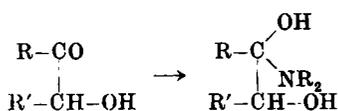
⁹⁾ R. H. Anderson, J. org. Chemistry **19**, 1238 [1954].

¹⁰⁾ K. Heyns, W. Walter u. W. Stumme, Angew. Chem. **66**, 640 [1954].

In den Punkten 1 bis 3 besteht gute Übereinstimmung zwischen den Aldosen und den Modells-substanzen, so daß die α -Hydroxyaldehyde als Modells-substanzen für die (offene Form der) Aldosen dienen können.

Da den Ketosen (Punkt 4 und 5) entsprechende Modells-substanzen nicht erhalten werden können, weil endständige Ketole immer ausweichen und in der Form der tautomeren α -Hydroxyaldehyde reagieren, müssen hier mittelständige Ketole als Modells-substanzen für Ketosen herangezogen werden. Unter bestimmten Voraussetzungen ist das möglich, wie in der I. Mitteilung gezeigt wurde¹⁾. Mittelständige Ketole reagieren mit aliphatischen und aromatischen Aminen unter Umlagerung. Die Ketosen liegen im Gegensatz zu den Modells-substanzen in der Ringform vor; deshalb zeigen die *N*-Glykoside teilweise ein abweichendes Verhalten.

Sekundäre Amine reagieren nach unseren Erfahrungen mit α -Hydroxycarbonylverbindungen nicht. Sie können lediglich eine sehr leicht spaltbare



Anlagerungsverbindung bilden, die wegen der Unfähigkeit, Wasser abzuspalten, nicht in das Imin übergehen kann, ohne dessen Bildung die Umlagerung nicht möglich ist. Liegt das Ketol jedoch wie bei den Zuckern in der Halbacetal-

form vor, so ist die Anlagerungsverbindung stabil. So geben Aldosen mit sekundären Aminen gleichfalls *N*-Glykoside, deren Bildung nach dem Mechanismus von R. V. Lemieux¹²⁾ und R. Huber¹³⁾ über die Oxonium-Semissesselform durchaus zu verstehen ist. Die Öffnung des Ringes kann dann über die Bildung eines Carbeniumions, welches z. B. eine Hydridverschiebung anregt, die Umlagerung auslösen, so daß auch mit sekundären Aminen Amadori-Produkte zu erhalten sind¹⁴⁾.

Die IR-Spektren. Lage der Banden im Bereich 5–6 μ

Reaktionsprodukte von	mit		
Benzoin	Anilin	5.96	
	<i>p</i> -Toluidin	5.95	
	<i>n</i> -Butylamin	5.88	
Acetoin	<i>p</i> -Toluidin	5.77	
	Benzylamin	5.76	
	<i>n</i> -Butylamin	5.77	
Furoin	<i>p</i> -Toluidin	5.95	
Butyroin	Benzylamin	5.79	
ω -Hydroxy-acetophenon	<i>p</i> -Toluidin	5.92	
	<i>n</i> -Butylamin	5.88	
	Benzylamin	5.83	
Phenylacetol	<i>p</i> -Toluidin	5.79	
	1-Hydroxy-butanon-(2) } α -Hydroxy-butyraldehyd }	<i>p</i> -Toluidin	5.80
		<i>n</i> -Butylamin, nicht umgelagert	5.96 C=N
1-Hydroxy-4-äthoxy-butanon-(2)	<i>n</i> -Butylamin, umgelagert	5.76 C=O	
	<i>p</i> -Toluidin	5.85	
	2.5-Dihydroxy-pentanal	<i>p</i> -Toluidin	5.83
<i>N</i> - <i>n</i> -Butyliden-butylamin	<i>n</i> -Butylamin, umgelagert	5.76	
		5.96 C=N	

¹²⁾ R. V. Lemieux, *Advances Carbohydrate Chem.* **9**, 1 [1954].

¹³⁾ G. Huber, *Helv. chim. Acta* **38**, 1224 [1955].

¹⁴⁾ J. E. Hodges u. C. E. Rist, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 316 [1953].

Die normalen C=O-Banden liegen hier im Bereich 5.76–5.85, während diejenigen, die in Konjugation zu einem Phenylrest stehen, nach längeren Wellen verschoben sind (5.83 bis 5.96). Demgegenüber liegt die C=N-Bande (nicht konjugiert) bei 5.96, also erheblich nach längeren Wellen hin verschoben.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sei für die Förderung dieser und der vorangehenden Arbeit bestens gedankt.

Beschreibung der Versuche

3-*n*-Butylamino-butanon-(2)·HCl (IIa): 2 g Acetoin und 1.8 g *n*-Butylamin wurden unter Zusatz von 2 Tropfen Äther/HCl in einem Gemisch von 10 ccm Benzol und 5 ccm Essigester gelöst und unter Stickstoff 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die gelbgrüne Lösung, nach dem Abkühlen mit Äther/HCl versetzt, schied eine goldgelbe untere Phase ab. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und der als Rückstand verbliebene goldgelbe Sirup mit sehr wenig Aceton angerührt. Nach 24 Stdn. wurden die gebildeten Kristalle aus Äthanol/Äther 1 : 15 umkristallisiert. Ausb. 0.3 g farbloser Blättchen, Schmp. 118°. Die freie Base ist farblos und wird bei Luftzutritt schnell braun.

$C_8H_{17}ON \cdot HCl$ (179.7) Ber. C 53.6 H 10.1 N 7.82 Gef. C 53.5 H 10.09 N 7.72

3-Benzylamino-butanon-(2)·HCl (IIb): 0.5 g Acetoin wurden mit 0.6 g Benzylamin auf dem siedenden Wasserbad 30 Min. erhitzt, der goldgelbe Sirup nach dem Abkühlen mit Äther aufgenommen, die Ätherlösung getrocknet und mit Äther/HCl gefällt. Farblose Kristalle aus Äthanol/Essigester, Schmp. 146–147° (Zers.). Ausb. 0.4 g. Die freie Base ist farblos und wird bei Luftzutritt bald braun.

$C_{11}H_{15}ON \cdot HCl$ (213.7) Ber. C 61.9 H 7.56 N 5.48 Gef. C 61.93 H 7.37 N 6.47

5-Benzylamino-octanon-(4)·HCl (IIIa): Aus 1 g Butyrolin und 0.7 g Benzylamin durch 1stdg. Erhitzen. Aufgearbeitet wie oben, HCl gefällt, wurde der z. T. ölige Niederschlag in warmem Benzol gelöst und Petroläther zugesetzt. Nach 12 Stdn. konnten farblose Nadeln abgesaugt werden, die, aus Benzol/Petroläther umkristallisiert, wachsartige Konsistenz hatten; Schmp. 93–97° unscharf. Ausb. 0.5 g.

$C_{15}H_{23}ON \cdot HCl$ (489.9) Ber. C 66.9 H 8.98 N 5.20 Gef. C 66.71 H 8.97 N 5.03

ω -*n*-Butylamino-acetophenon·HCl (IVc): 1 g ω -Hydroxy-acetophenon und 2 g *n*-Butylamin wurden unter Zusatz von 1 Tropfen Äther/HCl in 10 ccm Benzol gelöst und unter Stickstoff 40 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Trocknen des Lösungsmittels wurde mit Äther/HCl gefällt und aus Äthanol/Essigester umkristallisiert. Ausb. 0.17 g farbloser Blättchen, Schmp. 216° (geschl. Rohr, Zers.). Die freie Base ist farblos, wird bei Luftzutritt schnell braun und riecht intensiv nach Isonitril.

$C_{12}H_{17}ON \cdot HCl$ (227.8) Ber. C 63.5 H 7.96 N 6.17 Gef. C 63.3 H 7.86 N 6.08

2 g ω -Chlor-acetophenon lieferten mit 2 ccm *n*-Butylamin unter Erwärmung und Gelbfärbung einen Niederschlag. Bevor sich das Reaktionsgemisch rasch dunkler färbte, wurde Äthanol/HCl zugefügt, der Niederschlag nach Zusatz von Äther abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus viel Aceton umkristallisiert. Die Substanz war identisch mit der oben dargestellten.

Spaltung von ω -*n*-Butylamino-acetophenon durch Luft: 1 g ω -Hydroxy-acetophenon wurde in 5 ccm *n*-Butylamingelöst und bei Raumtemperatur unter Luftzutritt stehengelassen. Nach 14 Tagen wurde das gelbbraune Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen, mit 2*n* NaOH ausgeschüttelt, die wäbr. Lösung angesäuert, ausgeäthert, die äther. Lösung getrocknet und destilliert. Der Rückstand, aus Wasser umkristallisiert, erwies sich als identisch mit Benzoesäure.

ω -Benzylamino-acetophenon·HCl (IVd): 0.5 g ω -Hydroxy-acetophenon wurden mit 0.4 g Benzylamin 7 Min. auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther aufgenommen, die Ätherlösung getrocknet und mit Äther/HCl gefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Aceton gewaschen und aus Äthanol/Essigester umkristallisiert; 0.1 g farbloser Blättchen, Schmp. 218–219° (geschl. Rohr, Zers.).

$C_{15}H_{15}ON \cdot HCl$ (261.8) Ber. C 68.9 H 6.16 N 5.36 Gef. C 68.8 H 6.20 N 5.29

N- α -Hydroxy-butyliden-butylamin (Vb): 5 ccm 1-Hydroxy-butanon-(2) oder α -Hydroxy-butylaldehyd wurden mit einem Überschuß von *n*-Butylamin 1 Stde. unter Stickstoff auf dem siedenden Wasserbade erwärmt. Das überschüss. *n*-Butylamin wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand dreimal mit konz. Natriumsulfatlösung ausgeschüttelt, mit etwas festem NaOH versetzt und über Nacht im Eisschrank unter Stickstoff stehengelassen. Die rote Flüssigkeit wurde dann in mehreren kleinen Portionen i. Hochvak. destilliert und die Fraktionen, die bei 64–80°/0.3 Torr übergangen, gesammelt. Die gesammelten Fraktionen wurden redestilliert und von der Hauptfraktion, die bei 55–57°/0.2 Torr übergang, ein kleiner Teil in der Mitte herausgeschnitten, von dem sofort nach der Destillation ein IR-Spektrum aufgenommen wurde.

Oxalat des 1-*n*-Butylamino-butanons-(2) (Vc): 1 g 1-Hydroxy-butanon-(2) oder α -Hydroxy-butylaldehyd wurde mit 10 ccm *n*-Butylamin unter Stickstoff 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Danach wurde der Überschuß Butylamin durch Benzol verdrängt, bis im Destillat fast kein Amin mehr nachweisbar war. Die Benzol-Lösung wurde dann mit einer äther. Lösung von 1 g wasserfreier Oxalsäure in der Kälte versetzt und geschüttelt. Der braunschwarze, harzähnliche Niederschlag wurde abgesaugt, mit Aceton gewaschen, mit Aceton ausgekocht und heiß abgesaugt, dann mit 20 ccm Äthanol ausgekocht und kalt abgesaugt. Der nunmehr farblose Niederschlag lieferte, aus 70–80 ccm Äthanol umkristallisiert, 0.3 g farbloser Kristalle, Schmp. 203° (Zers.; bei 186° Braunfärbung). Die Verbindung ist auch aus wenig heißem Wasser umkristallisierbar.

$C_{10}H_{15}O_5N$ (233.3) Ber. C 51.6 H 8.22 N 6.02 Gef. C 51.4 H 8.15 N 6.10

Beständigkeit gegenüber Mineralsäure: Die Lösung des oxalsauren Salzes in 2*n* H_2SO_4 wurde kurze Zeit zum Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert, der Extrakt getrocknet und mit Äther/Oxalsäure gefällt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol wurde das Ausgangsprodukt erhalten.

Hydrochlorid von Vc: Die wäbr. Lösung von 110 mg des Oxalates wurde in der Wärme mit einer warmen wäßrigen Lösung von 30 mg $CaCl_2$ versetzt; nach dem Absaugen wurde zur warmen wäßrigen Lösung tropfenweise $CaCl_2$ -Lösung zugegeben, bis kein Niederschlag mehr fiel. Die klare Lösung wurde bei 34/20 Torr in einer Kristallisierschale zur Trockne gedampft. Das von diesem Salz aufgenommene IR-Spektrum zeigte eine scharfe intensive Carbonylbande.

Oxalat des 1-*n*-Butylamino-3-phenyl-propanons-(2) (VIc): 0.5 g Phenylacetol wurden mit 10 ccm *n*-Butylamin und 0.3 g wasserfreier Oxalsäure, wie bei Vc beschrieben, behandelt. Farblose Blättchen, Schmp. 205° (Zers.; bei 190° Braunfärbung).

$C_{15}H_{21}O_5N$ (395.4) Ber. C 61.0 H 7.16 N 4.75 Gef. C 61.0 H 7.07 N 4.64

Oxalat des 1-*n*-Butylamino-5-hydroxy-pentanons-(2) (XIIIa): Der wie bei Vc aus 3 g 2.5-Dihydroxy-pentanal¹⁵⁾, 10 ccm *n*-Butylamin und 3 g Oxalsäure erhaltene Niederschlag wurde in Äthanol gelöst und mit Essigester in der Wärme gefällt. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol wurden 1 g farblose Blättchen vom konstanten Schmp. 170–171° (Zers.) erhalten.

$C_{11}H_{21}O_6N$ (263.3) Ber. C 50.2 H 8.04 N 5.33 Gef. C 50.11 H 8.06 N 5.16

Hydrochlorid von XIIIa: Eine Lösung des Oxalats in wenig Wasser wurde alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde getrocknet und tropfenweise mit Äthanol/HCl versetzt. Nach Eindampfen i. Vak. wurde mit Äthanol aufgenommen und wieder i. Vak. zur Trockne gedampft. Der Rückstand, der sich aus Äthanol/Essigester amorph abschied, zeigte im IR eine scharfe intensive Carbonylbande.

Umsetzung von Dihydroxyaceton mit flüssigem Ammoniak: 10 mg Dihydroxyaceton und 6 mg NH_4Cl wurden in 10 ccm flüssigem NH_3 gelöst und der Kolben mit NaOH-Rohr stehengelassen, bis das NH_3 verdampft war. Die Reste des NH_3 wurden i. Vak. über P_2O_5 möglichst weitgehend entfernt. Der sirupartige Rückstand wurde in 0.04 ccm 2*n* HCl gelöst, mit 0.04 ccm 30-proz. H_2O_2 versetzt und 2 Stdn. bei 50° gehalten. Das Papierchromatogramm dieser Lösung zeigte mit Anilinphthalat die Ausgangssubstanz, mit Ninhydrin einen Fleck, der in allen Eigenschaften (verschiedene Mischchromatogramme) mit Serin identisch war.

¹⁵⁾ Ch. D. Hurd u. Ch. D. Kelso, J. Amer. chem. Soc. 70, 1484 [1948].

Zur weiteren Charakterisierung wurde das Serin nach K. Heyns und W. Walter¹⁶⁾ in Alanin übergeführt. Zu diesem Zweck wurden die Serinflecken aus einem markierten Streifenchromatogramm eluiert, der feste Eindampfrückstand 2 Stdn. auf 150° erhitzt, das braune Produkt in wenig Wasser aufgenommen und chromatographiert. Es zeigte neben Serin einwandfrei Alanin.

Umsetzung von Hydroxyaceton mit flüssigem Ammoniak: 100 mg Hydroxyaceton, 63 mg NH₄Cl wurden in 70 ccm flüssigem NH₃ gelöst. Nach Abdampfen des NH₃ wurde mit 0.3 ccm 2*n* HCl und 0.2 ccm 30-proz. H₂O₂ 2 Stdn. auf 60° erhitzt. Das Papierchromatogramm ergab mit Ninhydrin eine mit Alanin identische Substanz.

Papierchromatographie: α -Aryl- und α -Alkylamino-ketone können auf den Chromatogrammen gut an ihrem Reduktionsvermögen gegenüber *o*-Dinitrobenzol erkannt werden. Man besprüht das trockene Papier zunächst mit einer 0.2-proz. Lösung von *o*-Dinitrobenzol in Methanol und direkt anschließend mit 2*n* methanol. KOH, welche 10% Wasser enthält. Der rote Fleck kommt innerhalb 1–2 Min. und verschwindet bald wieder. Ketole reagieren auch, aber bedeutend schwächer.

420. Gerhard Huber: Ester des Adenosins mit organischen und anorganischen Säuren

[Aus dem Forschungslaboratorium der Zellstoff-Fabrik Waldhof, Mannheim-Waldhof,
Leiter: Prof. Dr. F. Reiff]

(Eingegangen am 16. Oktober 1956)

Durch Acylierung von 2',3'-Isopropyliden-adenosin und nachfolgende Abspaltung des Isopropylidenrestes wurde eine Reihe von Adenosin-5'-monoestern organischer und anorganischer Säuren hergestellt. In analoger Weise wurden durch Acylierung von Adenosin verschiedene Adenosin-di- und -trieste gewonnen.

Im Rahmen einer größeren Versuchsreihe zur Variation der Kreislaufwirkung¹⁾ des Adenosins und seiner natürlich vorkommenden Phosphorsäureester (AMP, ADP und ATP²⁾) wurde eine Reihe von Adenosinestern verschiedener anorganischer und organischer Säuren dargestellt³⁾.

Zu Beginn unserer Arbeiten waren in der Literatur lediglich einige Ester des Adenosins mit Essigsäure^{4, 5, 6)}, Benzoesäure^{5, 7)} und *p*-Toluolsulfonsäure⁵⁾ bekannt.

¹⁶⁾ Naturwissenschaften **39**, 507 [1952].

¹⁾ Übersicht bei W. Herbrand u. K. H. Jaeger, Das Adenylsäuresystem, Arzneimittelforsch., 2. Beiheft [1952]; H. N. Green u. H. B. Stoner, Biological actions of the adenine nucleotides, London, Lewis Co., 1950.

²⁾ Abkürzungen: AMP = Adenosin-5'-monophosphorsäure, ADP = Adenosin-5'-diphosphorsäure, ATP = Adenosin-5'-triphosphorsäure.

³⁾ Herrn Prof. Dr. F. Hahn, Pharmakolog. Institut der Med. Akademie, Düsseldorf, sind wir für wertvolle Anregungen und laufende pharmakologische Beratung sehr zu Dank verpflichtet.

⁴⁾ D. M. Brown, L. J. Haynes u. A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3299; A. M. Michelson u. A. R. Todd, ebenda **1949**, 2476; D. M. Brown, G. D. Fasman, D. I. Magrath u. A. R. Todd, ebenda **1954**, 1448.

⁵⁾ P. A. Levene u. R. S. Tipson, J. biol. Chemistry **121**, 131 [1937].

⁶⁾ H. Bredereck, Chem. Ber. **80**, 401 [1947].

⁷⁾ F. Weygand u. F. Wirth, Chem. Ber. **85**, 1000 [1952].