

das Triaryl-carbinol enthalten müssen; es löste sich aber fast vollkommen farblos in konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , und erst auf Zusatz eines Tropfens verd.  $\text{HNO}_3$  trat die für das Amin charakteristische Rotfärbung ein.

III) in Chloroform mit Anisyl-diphenyl-carbonium-perchlorat. Eine Lösung von 1.3 g Amin in 60 ccm Chloroform wird langsam mit 1.8 g Carbonium-perchlorat in 15 ccm Chloroform versetzt. Zuerst weicht die grüne Mischfarbe sehr schnell der rein blauen des *meri*-chinoiden Perchlorats, und alsbald scheiden sich an der Gefäßwand kleine, dunkle Kryställchen ab. Gegen Ende verschwindet die grüne Mischfarbe nur langsam; es hat den Anschein, als sei Luft-Sauerstoff nötig, damit die Lösung den rein blauen Farbton annimmt. Nach einigem Stehen hat sich das *meri*-chinoide Perchlorat so vollständig abgeschieden, daß die Lösung nur mehr schwach gefärbt ist. Es wird abgesaugt und mit Chloroform gewaschen. Ausbeute ca. 1.5 g. Grünlich-schwarzes Krystallpulver. Aus der Mutterlauge können durch Versetzen mit viel Äther noch ca. 0.2 g derselben Substanz gewonnen werden (theoretische Ausbeute, auf das angewandte Carbonium-perchlorat berechnet: 1.74 g).

0.2652, 0.2788 g Sbst.: 0.1020, 0.1042 g  $\text{KClO}_4$ , 0.1658, 0.1763 g Amin (im Filtrat der  $\text{ClO}_4$ -Bestimmung) = 27.62, 26.83%  $\text{ClO}_4$ , 62.53, 63.20% Amin; für  $(\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2)\text{ClO}_4$  ber. 27.67%  $\text{ClO}_4$ , 72.33% Amin.

#### 146. Max Bergmann und Leonidas Zervas: Synthesen mit Glucosamin.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Lederforschung in Dresden.]  
(Eingegangen am 14. Februar 1931.)

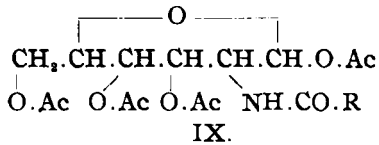
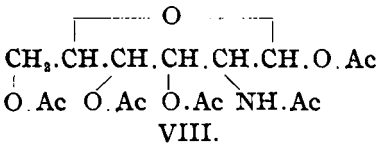
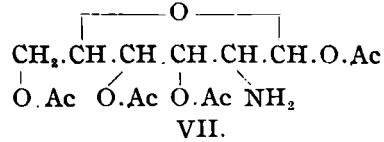
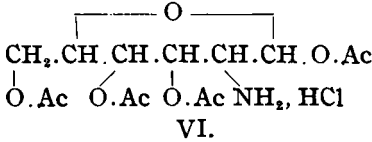
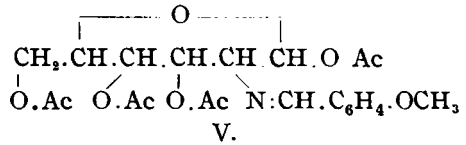
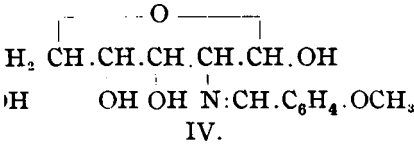
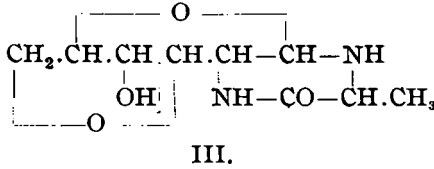
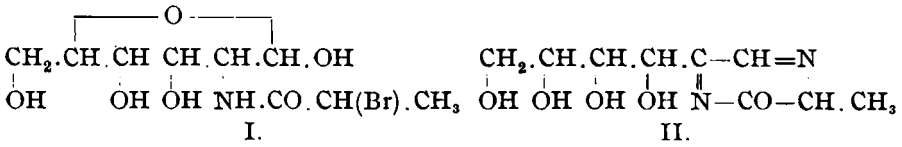
In welcher Weise das Glucosamin als Baustein von Proteinen in deren Gefüge eingebaut ist, weiß man noch nicht. Es ist noch nicht gelungen, durch gemäßigte Hydrolyse derartiger Glucoproteide Verbindungen aus Amino-säuren und Amino-zuckern, sog. Glucopeptide, zu erhalten. Um derartige Verbindungen synthetisch zu gewinnen, haben Ch. Weizmann und A. Hopwood<sup>1)</sup>, in Anlehnung an Fischers Peptid-Synthesen,  $\alpha$ -Halogen-acyle in das Glucosamin eingeführt. Da hierbei die Aminogruppe bevorzugt reagiert, wurde eine Reihe *N*-Halogenacyl-glucosamine erhalten vom Typus des *N*-Brompropionyl-glucosamins (I). Beim Versuch, das Halogen gegen die Aminogruppe mit konz. wäßrigem Ammoniak auszutauschen, erhielten Weizmann und Hopwood aber nicht die erwarteten Aminoacyl-glucosamine, sondern anhydrid-artige Verbindungen, weil die Aminogruppe der Amino-säure mit der Aldehydgruppe des Zuckers Wasser abspaltete.

A. Bertho, H. Hölder, W. Meiser und F. Hüther<sup>2)</sup> haben die Versuche von Weizmann und Hopwood kürzlich nachgearbeitet und ergänzt. Sie sind der Meinung, daß bei der Ammoniak-Wirkung auch noch eine Dehydrierung erfolgt, so daß das aus I in der Hauptsache erhaltene Produkt kein einfaches Glucopeptid-anhydrid ist, sondern eine Verbindung

<sup>1)</sup> Proceed. chem. Soc. London 28, 261 [1912]; Proceed. Royal Soc. London (A) 88, 455 [1913].

<sup>2)</sup> A. 485, 127 [1931].

der Formel II. Daneben entsteht in geringer Menge das Alanyl-anhydroglucosamin-anhydrid, dem Bertho die Formel III zuschreibt. Bertho



R. CO = Benzoyl, α - Chlor-acetyl, α - Brom-propionyl.

und Mitarbeiter haben auch Versuche gemacht, Glucosamin mit Halogenacyl-aminosäure-chloriden und Halogenacyl-peptid-chloriden zu kuppeln in der Absicht, nach Austausch des Halogens gegen die Aminogruppen Polypeptide des Glucosamins zu erhalten, die wegen des längeren Abstandes der freien Aminogruppe und der Aldehydgruppe geringere Neigung zur Anhydridbildung zeigen sollten. Aber diese Versuche mißlingen, und auch die Einführung der einfachsten Amino-säure, des Glykokolls, in das Glucosamin konnte bisher wegen der Schwierigkeit, N-Chloracetylglucosamin in erträglicher Ausbeute zu erhalten, nicht durchgeführt werden.

An dieser Stelle setzen Versuche ein, die wir schon vor 4 Jahren<sup>3)</sup> ausgeführt haben; sie führten zu einer Methode, welche es gestattet, Acyl- oder Halogen-acylreste in die Aminogruppe des Glucosamins einzuführen, und die trotz mehrerer Zwischenstufen quantitativ sehr befriedigend verläuft. Wir besetzen zunächst die Aminogruppe des Glucos-

<sup>3)</sup> vergl. Ztschr. physiol. Chem. 175, 148 [1928].

amins mit Anisaldehyd. Die erhaltene Schiffsche Base (IV) wurde zur Tetracetylverbindung V acetyliert, mit 1 Mol. Salzsäure der Anisaldehyd abgespalten zum Chlorhydrat (VI) des Tetracetyl-glucosamins, aus dem sich leicht das freie Tetracetat (VII) gewinnen ließ. In die freie Aminogruppe der Verbindung VII haben wir unschwer verschiedene Acylgruppen eingeführt und beschreiben in dieser Arbeit ein *N*-Chloracetyl-, ein *N*- $\alpha$ -Brom-propionyl- und ein *N*-Benzoyl-tetracetyl-glucosamin (IX). Wir haben uns davon überzeugt, daß auch andere Acyle, und insbesondere Halogenacyl-aminosäure-Reste, nach diesem Verfahren einzuführen sind.

Unser Verfahren gleicht im Prinzip der von M. Bergmann, E. Brand und F. Dreyer<sup>4)</sup> angegebenen Methode zur Synthese von  $\alpha,\beta$ -Diglyceriden und unsymmetrischen Triglyceriden, das ebenfalls als Zwischenstufe die Aldehyd-Verbindung eines Amino-polyalkohols benützt und sich, wie unser Glucosamin-Verfahren, durch den fast quantitativen Verlauf der Zwischenstufen auszeichnet. Aber gerade der Vergleich mit den früheren Bergmannschen Versuchen hat uns in bezug auf die Struktur der Verbindungen IV und VII Überraschungen gebracht. Zur Verbindung IV hätte man erwarten sollen, daß der Aldehyd heterocyclisch gebunden wird, zum Beispiel als Oxazolidin. Solche Heterocyklen nehmen beim Acylieren ein Acyl am Stickstoff auf, und das Acyl bleibt nach der Abspaltung des Aldehyds mit Säuren am Stickstoff sitzen. Wir erhielten beim Abspalten ein Tetracetyl-glucosamin als Hydrochlorid, das bei der van-Slyke-Bestimmung allen Stickstoff schnell abgibt, also am Stickstoff nicht acyliert sein kann. Darum formulieren wir auch die Vorstufe V als Schiffsche Base mit sämtlichen Acylen an Sauerstoff. Auch das freie Tetracetyl-glucosamin gibt bei der van-Slyke-Bestimmung seinen gesamten Stickstoff in wenigen Minuten ab; es zeigt keine Mutarotation und gibt mit Anisaldehyd die Verbindung V zurück; mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin entsteht das  $\beta$ -Pentacetyl-glucosamin. Darum ist die Formel VII am Platz, und darum geben wir auch allen unseren Acetaten die  $\beta$ -Konfiguration.

Unsere Formulierung der Verbindung VII enthält die Tatsache, daß in unserem Fall die freie Aminogruppe im Gegensatz zu den Verhältnissen bei partiell acylierten einfachen Amino-alkoholen die Acylgruppe nicht einer benachbarten Estergruppe zu entreißen vermag. In unserem Falle bleibt also die gewohnte schnelle Acyl-Wanderung vom Sauerstoff zum Stickstoff aus<sup>5)</sup>. Auf diesem Ausbleiben beruht die Möglichkeit, nach unserem Verfahren noch ein weiteres, und zwar fremdartiges, Acyl in die Stickstoffgruppe einzuführen. Wenn man dann hinterher mit Alkalien die *O*-Acyle abspaltet, bleibt das zuletzt eingeführte Acyl am Stickstoff sitzen. Auf diese Weise haben wir *N*-Benzoyl-*d*-glucosamin, sowie aus *N*-Brompropionyl-tetracetyl-glucosamin das Weizmannsche Anhydrid, dem nach Bertho Formel II zukommt, erhalten.

Der Deutschen Gemeinschaft zur Erhaltung und Förderung der Forschung (Notgemeinschaft) sprechen wir für die Gewährung von Mitteln zu dieser Arbeit unseren ehrerbietigsten Dank aus.

<sup>4)</sup> B. 54, 936 [1921].

<sup>5)</sup> Das hängt wohl mit der geringen Basizität der Aminogruppe zusammen. Ob diese durch besondere Hilfsformeln (Betain- oder andere leicht spaltbare Strukturen) besser zu erklären ist als durch unsere Formel VII, lassen wir vorerst dahingestellt.

**Beschreibung der Versuche.**

*N*-[*p*-Methoxy-benzyliden]-*d*-glucosamin (Anisal-glucosamin) (IV).

Die Lösung von 10 g Glucosamin-Chlorhydrat in 47 ccm *n*-Natronlauge wurde mit 6.4 g Anisaldehyd versetzt und geschüttelt. Nach kurzer Zeit, besonders schnell nach dem Impfen, erstarrte die Flüssigkeit zu einem aus Nadeln oder langgestreckten Prismen bestehenden Brei. Nach einigem Stehen im Eisschrank wurde abgesaugt, erst mit eiskaltem Wasser und dann mit Alkohol-Äther ausgewaschen. Ausbeute 12 g, entspr. 86% d. Th.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 78°, 0.2 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. — 0.1260 g Sbst.: 0.2623 g CO<sub>2</sub>, 0.0734 g H<sub>2</sub>O. — 3.476 mg Sbst.: 0.145 ccm N (23°, 747 mm) (nach Pregl).

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N (297.1). Ber. C 56.54, H 6.44, N 4.71. Gef. C 56.78, H 6.52, N 4.72.

Anisal-glucosamin ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln und in kaltem Wasser schwer löslich. Durch Säuren, Alkalien, auch durch heißes Wasser, wird der Anisaldehyd leicht abgespalten. Schmp. 166° (korr.) unt. Zers.

*N*-[*p*-Methoxy-benzyliden]-tetracetyl-*d*-glucosamin (V): 5 g getr. Anisal-glucosamin wurden unter anfänglicher Kühlung und öfterem Schütteln in einem Gemisch von 15 ccm Essigsäure-anhydrid und 27 ccm trockenem Pyridin gelöst. Nach weiterem 1-tägigem Stehen bei Zimmer-Temperatur wurde die Lösung in Eiswasser gegossen, wobei die Acetyl-Verbindung sofort krystallinisch ausfiel. Ausbeute mindestens 90% d. Th. Aus Alkohol krystallisierte die Substanz in charakteristischen 5-seitigen Tafeln.

Zur Analyse wurde bei 78°, 0.5 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. 0.1392 g Sbst.: 0.2894 g CO<sub>2</sub>, 0.0732 g H<sub>2</sub>O. — 6.433 mg Sbst.: 0.178 ccm N (22°, 764 mm) (nach Pregl).

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>O<sub>16</sub>N (465.2). Ber. C 56.74, H 5.85, N 3.01. Gef. C 56.70, H 5.88, N 3.21.

$[\alpha]_D^{21} = +3.75^{\circ} \times 5.5643 : 1 \times 1.468 \times 0.1444 = +98.6^{\circ}$  (in Chloroform).

Die Substanz ist leicht löslich in Chloroform und Essigester, schwerer in Alkoholen und sehr schwer in Wasser. Schmp. 188° (korr.).

**Tetracetyl-*d*-glucosamin.**

Hydrochlorid (VI): 6.6 g der soeben beschriebenen Verbindung V wurden in Aceton gelöst und bis zum Sieden erwärmt. Beim Zugeben von genau 1 Mol. wäßriger 5-*n*-Salzsäure fiel das Hydrochlorid sofort in Form großer Nadeln aus. Nach dem Erkalten wurde mit Äther durchgerührt, einige Zeit bei 0° aufbewahrt, dann abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute mindestens 90% d. Th. Das Filtrat enthielt den abgespaltenen Anisaldehyd.

Zur Analyse wurde die Substanz aus Methanol krystallisiert und bei Zimmer-Temperatur und 0.5 mm getrocknet. 0.1155 g Sbst.: 0.1853 g CO<sub>2</sub>, 0.0602 g H<sub>2</sub>O. — 5.702 mg Sbst.: 0.196 ccm N (24°, 744 mm). — 0.2105 g Sbst.: 5.4 ccm *n*/10-AgNO<sub>3</sub>.

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>NCl (383.6). Ber. C 43.79, H 5.78, N 3.65, Cl 9.24.

Gef. „ 43.74, „ 5.83, „ 3.86, „ 9.10.

0.01506 g Sbst. nach van Slyke: 0.86 ccm N (22°, 757 mm).

Ber. N 3.65. Gef. N 3.29.

$[\alpha]_D^{21} = +1.12^{\circ} \times 5.3525 : 1 \times 1.01 \times 0.1994 = +29.7^{\circ}$  (in Wasser).

Das Hydrochlorid ist in den üblichen organischen Lösungsmitteln schwer löslich. Von Wasser und warmem Methylalkohol wird es leicht aufgenommen. Beim Erhitzen beginnt die Substanz bei 230° dunkel zu werden, ohne zu schmelzen.

Beim Acetylieren des Hydrochlorids mit Natriumacetat und siedendem Acetanhydrid während 2 Min., Verdampfen der Reaktionsmasse zur Trockne und Behandlung des Rückstandes mit kaltem Wasser, wurde in fast quantitativer Ausbeute (96% d. Th.)  $\beta$ -Pentacetyl-glucosamin erhalten. Aus Alkohol 6-seitige Tafeln vom Schmp. 187° (korr.)<sup>6)</sup>.

Ber. C 49.33, H 5.95, N 3.60, Gef. C 49.41, H 6.05, N 3.73.

Freie Base (VII): Die wäßrige Lösung von 5 g Hydrochlorid wurde mit 2 Mol. Natriumacetat versetzt und 2–3-mal mit Chloroform extrahiert. Die beim Eindampfen der Chloroform-Auszüge unter vermindertem Druck zurückbleibenden, nadelförmigen Krystalle wurden mit wenig Äther aufs Filter gebracht. Ausbeute 85–90% d. Th.

Zur Analyse wurde die Substanz einmal aus warmem Äthylalkohol umkrystallisiert und bei 78°, 0.5 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. 0.1270 g Sbst.: 0.2261 g CO<sub>2</sub>, 0.0703 g H<sub>2</sub>O. — 4.255 mg Sbst.: 0.157 ccm N (24°, 740 mm) (nach Pregl). — 0.02218 g Sbst.: 1.58 ccm N (21°, 754 mm) (nach van Slyke).

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>9</sub>N (347.2). Ber. C 48.39, H 6.09, N 4.03, (van Slyke) 4.03.  
Gef. „ 48.55, „ 6.19, „ 4.12, „ 4.10.

$[\alpha]_D^{20} = +2.02 \times 5.5847: 1 \times 1.464 \times 0.2970 = +25.9^{\circ}$  (in Chloroform).

Die Substanz bildet große Nadeln, die bei 143° (korr.) schmelzen. Sie ist in Aceton, Chloroform, Essigester, warmem Alkohol leicht, in Wasser, Äther und Petroläther schwer löslich. Bei sehr langem Aufbewahren verwandelt sich Tetracetyl-glucosamin zu einem tiefbraun gefärbten, stark nach Essigsäure riechenden Sirup. Mit Salzsäure gibt Tetracetyl-glucosamin das zuvor beschriebene Hydrochlorid zurück, mit Anisaldehyd Anisal-tetracetyl-glucosamin (V) und mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin  $\beta$ -Pentacetyl-glucosamin (VIII).

#### N-[ $\alpha$ -Chlor-acetyl]-tetracetyl-d-glucosamin (IX).

5.6 g Tetracetyl-glucosamin (2 Mol.) wurden in 30 ccm trockenem Chloroform gelöst und unter Kühlung mit 0.9 g (1 Mol.) Chlor-acetylchlorid versetzt. Nach einigem Stehen bei 0° wird das ausgeschiedene Tetracetyl-glucosamin-Chlorhydrat abgesaugt und mit viel Chloroform gewaschen (3 g, statt der berechneten 3.09 g). Das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen und im Vakuum stark eingeengt. Durch Fällen mit Petroläther wurden 2.6 g, entspr. 75% d. Th. Chlor-acetylverbindung in Form von Nadeln erhalten.

Zur Analyse wurde aus Alkohol krystallisiert und bei 56°, 0.2 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. 0.1254 g Sbst.: 0.2095 g CO<sub>2</sub>, 0.0586 g H<sub>2</sub>O. — 9.636 mg Sbst.: 0.276 ccm N (22°, 753 mm). — 0.1025 g Sbst.: 0.0350 g AgCl.

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>NCl (423.6). Ber. C 45.32, H 5.23, N 3.30, Cl 8.37.  
Gef. „ 45.56, „ 5.23, „ 3.28, „ 8.45.

Die Substanz ist in Chloroform, Essigester, Aceton und in warmem Alkohol leicht, in Wasser schwer löslich. Schmp. 165–166° (korr.).

<sup>6)</sup> vergl. C. A. Lobry de Bruyn u. W. A. van Ekenstein, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 18, 77 [1899]; C. S. Hudson u. J. K. Dale, Journ. Amer. chem. Soc. 38, 1431 [1916].

*N*-[ $\alpha$ -Brom-propionyl]-tetracetyl-*D*-glucosamin (IX).

Die Verbindung wurde in gleicher Weise, wie die eben beschriebene Chloracetylverbindung, hergestellt. Die Ausbeute betrug über 80% d. Th. Schmp. 151° (korr.).

0.1240 g Sbst. (bei 78° und 0.5 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getr.): 0.1932 g CO<sub>2</sub>, 0.0571 g H<sub>2</sub>O. — 4.705 mg Sbst.: 0.128 ccm N (24°, 750 mm). — 3.816 mg Sbst.: 1.496 mg AgBr (nach Carius).

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub>NBr (482.1). Ber. C 42.31, H 5.02, N 2.91, Br 16.58.

Gef. „ 42.49, „ 5.15, „ 3.08, „ 16.68.

Wir haben die Verbindung auf sterische Einheitlichkeit nicht geprüft. Sie ist löslich in Aceton, Chloroform, Essigester und in warmem Alkohol, schwerlöslich in Wasser.

Behandlung mit Ammoniak: Die Lösung von 10 g *N*-[ $\alpha$ -Brom-propionyl]-tetracetyl-glucosamin in 100 ccm einer bei 0° gesättigten methylalkohol. Ammoniak-Lösung wurde 5 Tage bei Zimmer-Temperatur aufbewahrt und dann unter stark vermindertem Druck vollständig verdampft. Der zurückgebliebene Sirup wurde zur Entfernung des Acetamids oft mit Essigester ausgekocht und in siedendem 96-proz. Alkohol gelöst. Beim Abkühlen schied sich bald das Anhydrid II ab. Ausbeute 1.55 g. Aus der Mutterlauge wurden noch 0.25 g erhalten, so daß die Gesamtausbeute 37% d. Th. betrug. Das Anhydrid zeigt in bezug auf Löslichkeit, Krystallform und Schmelzpunkt dieselben Eigenschaften wie das von Weizmann und Hopwood.

*N*-Benzoyl-tetracetyl-*D*-glucosamin (IX).

Zu der eisgekühlten Lösung von 2 g Tetracetyl-glucosamin in 12 ccm trockenem Pyridin wurden 0.9 g Benzoylchlorid zugegeben. Nach 2-stdg. Stehen bei 0° wurde wie üblich mit Eiswasser zersetzt. Ausbeute über 90% d. Th. Die aus Alkohol umkrystallisierte Substanz schmolz bei 240° (korr.).

0.1604 g Sbst. (nach dem Trocknen bei 78° und 0.3 mm über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): 0.3294 g CO<sub>2</sub>, 0.0799 g H<sub>2</sub>O. — 3.865 mg Sbst.: 0.108 ccm N (21°, 751 mm).

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>10</sub>N (451.2). Ber. C 55.85, H 5.58, N 3.10.

Gef. „ 56.01, „ 5.57, „ 3.20.

$[\alpha]_D^{25} = +1.25^{\circ} \times 5.6390 : 1 \times 1.465 \times 0.1147 = +41.9^{\circ}$  (in Chloroform).

*N*-Benzoyl-*D*-glucosamin<sup>7)</sup> wurde erhalten durch Verseifen der eben beschriebenen Acetylverbindung mit wäßrig-alkohol. *n*/<sub>5</sub>-Natronlauge. Die mit Schwefelsäure schwach kongo-sauer gemachte Lösung wurde von den Natriumsalzen filtriert, unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus Äthylalkohol umkrystallisiert. Ausbeute 33% d. Th. Die Substanz zersetzt sich bei 196—200° (korr.); sie reduziert heiße Fehling'sche Lösung.

6.695 mg Sbst.: 13.490 mg CO<sub>2</sub>, 3.435 mg H<sub>2</sub>O. — 7.460 mg Sbst.: 0.339 ccm N (23°, 732 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>N (283.2). Ber. C 55.12, H 6.05, N 4.95.

Gef. „ 54.95, „ 5.74, „ 5.05.

<sup>7)</sup> Nach Versuchen von Hrn. Dipl.-Ing. E. Silberkweit.