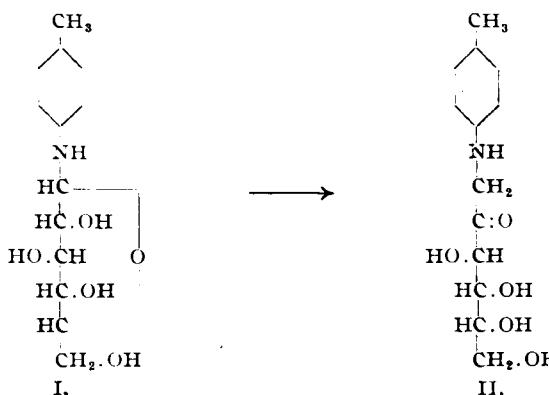


199. Friedrich Weygand: Über N-Glykoside, II. Mitteil.*): Amadori-Umlagerungen.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 26. September 1940.)

A) Neues Verfahren zur Darstellung von N-Aryl-iso-zuckeraminen.

Unter Amadori-Umlagerung versteht man nach R. Kuhn und F. Weygand¹⁾ die Isomerisierung eines N-Glykosids in das entsprechende N-substituierte Iso-zuckeramin, z. B. von *p*-Toluidin-d-glucosid in *p*-Tolyl-d-iso-glucosamin (I → II). Diese Umlagerung war bisher nur mit Glucose als Zuckerkomponente und mit den Basen *p*-Toluidin, *p*-Phenetidin, *p*-Anisidin und 3,4-Dimethyl-anilin durchführbar.



(in der Keto-Form geschrieben)

Auf der Suche nach der Ursache für die Ausnahmestellung der Glucose wurde zunächst ein einfaches Verfahren zur Darstellung von Glykosiden prim. aromatischer Amine gefunden: 1 Mol. Zucker wird mit 1.1—1.4 Mol. Amin in Gegenwart von 2—4 Mol. Wasser erwärmt*). Dabei bilden sich in guter Ausbeute und in reinem Zustand N-Glykoside, die durch Schmelzen oder durch Erhitzen in methanolischer bzw. äthanolischer Lösung in Iso-zuckeramine umgelagert werden sollten. Es ergab sich jedoch, daß bei den N-Glykosiden von Galaktose, Mannose, Xylose und Arabinose (z. B. mit *p*-Toluidin) keinerlei Umlagerung in ein Iso-zuckeramin eintrat, was im Einklang steht mit eigenen früheren Versuchen, bei denen aus diesen Komponenten durch Schmelzen auf dem Wasserbad oder durch Erhitzen in alkoholischer Lösung (den beiden von M. Amadori²⁾ angegebenen Wegen) keine Aryl-iso-zuckeramine dargestellt werden konnten. Auch R. Kuhn und L. Birkofe³⁾ fanden, daß die Amadori-Umlagerung nur an Derivaten der *d*-Glucose gelingt.

Überraschenderweise erfolgte beim Erhitzen von reinem *p*-Phenetidin-d-glucosid in alkoholischer Lösung keine Umlagerung in ein Iso-glucosamin.

*) Als I. Mitteil. wird nachträglich die Arbeit: F. Weygand, B. **72**, 1663 [1939] bezeichnet.

¹⁾ B. **70**, 769 [1937].

²⁾ Atti R. Accad. Lincei (Roma), Rend. [6] **2**, 337 [1925]; **9**, 68, 226 [1929]; **18**, 72, 195 [1931].

³⁾ B. **71**, 621 [1938].

Es wurden 2 g *p*-Phenetidin-*d*-glucosid in 50 ccm absol. Alkohol 2.5 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Zu verschiedenen Zeiten wurden Proben entnommen und auf ihre Reduktionskraft gegenüber alkalischer *o*-Dinitrobenzol-Lösung geprüft, um so festzustellen, ob eine Umlagerung zum *p*-Phenetyl-*d*-iso-glucosamin eingetreten war. Das war jedoch nicht der Fall. Bei einer Wiederholung des Versuches wurde noch *p*-Phenetidin zugesetzt. Aber auch durch diese Maßnahme konnte keine Umlagerung herbeigeführt werden. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, weil es nach R. Kuhn und L. Birkofe³⁾ gelingt, durch Erhitzen der Komponenten in Alkohol *p*-Phenetyl-*d*-iso-glucosamin herzustellen.

Nun wurden Versuche in der Schnelle, ausgehend von den Komponenten, unter Zusatz von wenig Wasser ausgeführt, und zwar unter Bedingungen, wie sie in der I. Mitteil.^{*)} beschrieben worden sind. Das Erhitzen wurde bedeutend länger fortgesetzt als zur Bildung der Glucoside erforderlich war. Es wurden jedoch stark schwankende Versuchsergebnisse erhalten. So konnten in einem Falle beim Erhitzen von 10 g Glucose mit 8 g *p*-Phenetidin und 3 ccm Wasser im siedenden Wasserbad nach einer Erhitzungsdauer von 60 Min. (Homogenität nach 8 Min.) durch Zusatz von Alkohol und Äther 13 g *p*-Phenetidin-*d*-glucosid isoliert werden. In einem anderen Falle wurden bei dem in gleicher Weise durchgeföhrten Versuch 4.5 g *p*-Phenetyl-*d*-iso-glucosamin gewonnen.

Diese Versuche ließen es zweifelhaft erscheinen, ob die Bildung der Iso-glucosamine über die *N*-Glucoside verläuft. Durch Zusatz steigender Mengen 2-*n*. Salzsäure suchte ich daher die *N*-Glucosidbildung zu verhindern. Zu viel Salzsäure vermied ich, da dadurch nach R. Kuhn und A. Dansi⁴⁾ die Iso-glucosamine unter Zerstörung der Zuckerkette gespalten werden.

Es wurden Reihenversuche mit 10 g Glucose, 8 g *p*-Phenetidin, 3 ccm Wasser und von 0.1 bis 3 ccm steigenden Mengen 2-*n*. Salzsäure durchgeföhr. Beim Erwärmen im Wasserbade erfolgte bei allen Ansätzen die Kondensation der Base mit dem Zucker schneller als ohne Säurezusatz. Homogenität trat durchschnittlich nach 4 bis 5 Min. ein, während sonst 9 Min. erforderlich waren. In den Ansätzen mit den größeren Säuremengen trat jedoch schnell Dunkelrotfärbung auf, die sich allmählich auch bei den Versuchen mit weniger Säure entwickelte. Die Ansätze wurden insgesamt 10 Min. erhitzt und dann mit 20 ccm absol. Alkohol versetzt. Bei den Versuchen mit Säurezusatz bis zu 1 ccm krystallisierte gleich nach dem Beginn des Abkühlens *p*-Phenetyl-*d*-iso-glucosamin aus, und es wurden etwa 9 g isoliert (das ist etwa doppelt so viel wie nach Amadori erhältlich); bei den Ansätzen mit mehr Säure begann die Krystallisation später, und die Ausbeuten waren geringer.

In weiteren Versuchen überzeugte ich mich davon, daß größere Mengen an Säure, die die Bildung von *N*-Glucosiden zu verhindern imstande sind, für die Darstellung der Isoglucosamine nicht günstig sind. Man verwendet am besten nur geringe Mengen Säure, die 1. die Geschwindigkeit der Glucosidbildung stark erhöhen und 2. die Umlagerung in Iso-glucosamine katalysieren. Durch die zur Anwendung gelangenden Säuremengen, die etwa 0.002 bis 0.02 Mol auf 1 Mol Base betragen, wird infolge der Pufferung noch keine Hydrolyse des Glucosids bewirkt. Die Ge-

⁴⁾ B. 69, 1745 [1936].

schwindigkeit der N-Glucosidbildung wird durch Säure in wäßriger Lösung in ähnlicher Weise erhöht wie in alkoholischer Lösung⁵⁾³⁾.

Auch bei den Glucosiden von *p*-Toluidin, *p*-Anisidin und 3,4-Dimethyl-anilin findet durch Zusatz geringer Mengen Säure eine starke Beschleunigung der Amadori-Umlagerung statt, die Ausbeuten erhöhen sich bedeutend, und die Produkte sind erheblich reiner. Ohne Umkristallisation zeigen sie meist sogleich den richtigen Schmelzpunkt, da die Reaktionsdauer kurz ist und Nebenprodukte offenbar kaum gebildet werden. In Tafel 1 sind die Ausbeuten nach dem alten und nach dem neuen Verfahren gegenüber gestellt.

Tafel 1.

Ausbeuten nach dem alten Verfahren mit 10 g Glucose		Ausbeuten nach dem hier beschriebenen Verfahren mit 10 g Glucose	
Base	Ausbeute	Base	Ausbeute
<i>p</i> -Toluidin	2—3 g	<i>p</i> -Toluidin	8—9 g
<i>p</i> -Phenetidin	4—5 g	<i>p</i> -Phenetidin	8—9 g
<i>p</i> -Anisidin	3—5 g	<i>p</i> -Anisidin	8—9 g
3,4-Dimethyl-anilin	4.5—5.5 g	3,4-Dimethyl-anilin	10—11 g

Daß sich das reine *p*-Phenetidin-*d*-glucosid beim Kochen in absol. Alkohol nicht umlagert, ist offenbar darauf zurückzuführen, daß ein die Umlagerung herbeiführender Katalysator in dem reinen Glucosid nicht mehr vorhanden ist, während die Ausgangsmaterialien noch Spuren an Säure oder einem sauer reagierenden Salz enthalten, die beim längeren Kochen der Komponenten in alkoholischer Lösung die Umlagerung katalysieren.

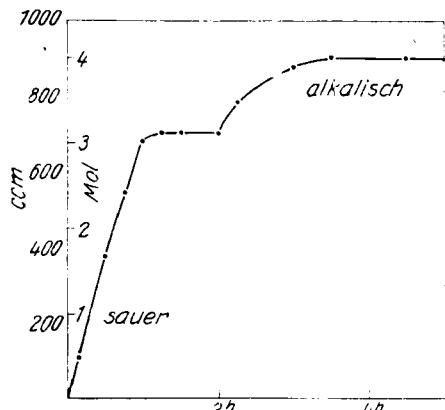
B) Katalytische Hydrierung der Iso-zuckeramine.

Da bisher kein Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Iso-zuckeramine bekannt war, wurde nach einem solchen gesucht.

Aus der Arbeit von R. Kuhn und L. Birkofer³⁾ war bekannt, daß es nicht gelingt, die Iso-zuckeramine in alkalischer Lösung, in der sie infolge Enolisierung Reduktionsmittel¹⁾ sind, mit Methylenblau oder Dichlorphenolin-dophenol quantitativ zu titrieren. Die Endpunkte waren recht unscharf, und es wurde meist mehr als 1 Mol. Farbstoff verbraucht. Die Reduktion von *o*-Dinitrobenzol zu *o*-Nitrophenylhydroxylamin¹⁾, die vielleicht die Möglichkeit bot, in alkalischer Lösung eine Bestimmung der Iso-glykosamine durchzuführen, ist jedoch ungeeignet, da die Alkalosalze des *o*-Nitrophenyl-hydroxylamins ohne Gegenwart eines Überschusses an Reduktionsmitteln sehr unbeständig sind.

Es wurde nun untersucht, ob die Wasserstoffaufnahme bei der katalytischen Hydrierung ein Maß für anwesendes Iso-glucosamin ist. Zu diesem Zweck wurden Hydrierungen mit Platinkatalysator nach Adams in saurer, neutraler und alkalischer Lösung ausgeführt. In saurer Lösung, in der die Iso-glucosamine Salze bilden, wird vorzugsweise der aromatische Kern hydriert, und die CO-Gruppe in der Seitenkette bleibt intakt. In neutraler Lösung ist der Hydrierverlauf schwankend. So wird z. B. in absol. Alkohol *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin zu *p*-Tolyl-*d*-mannamin reduziert, während beim

⁵⁾ R. Kuhn u. R. Ströbele, B. **70**, 773 [1937]; C. N. Cameron, Journ. Amer. chem. Soc. **48**, 2233 [1926].

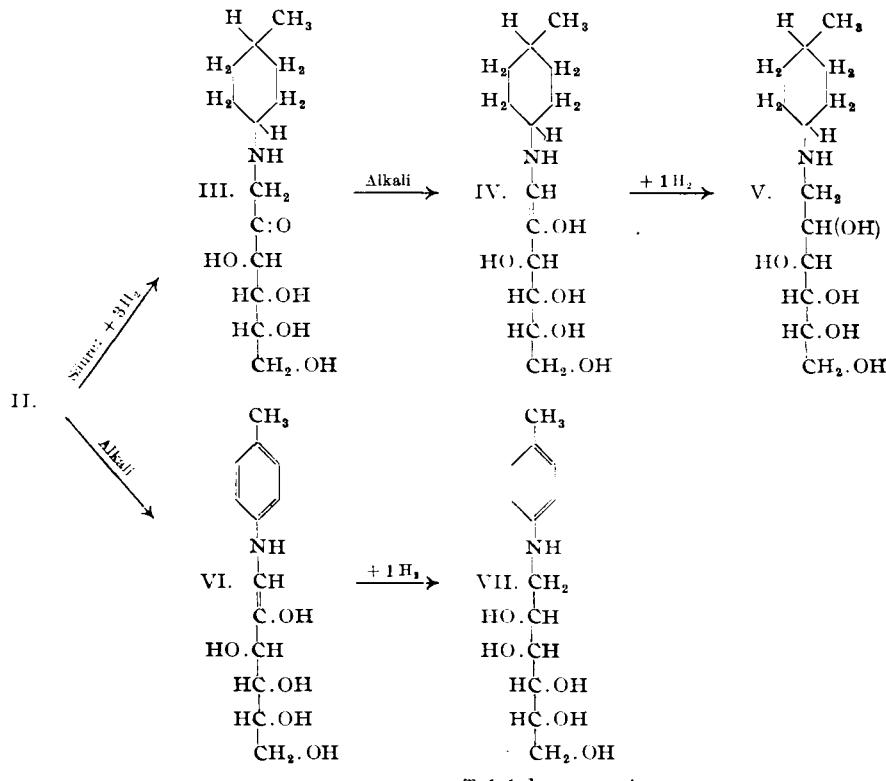


Hydrierung von $\frac{1}{100}$ Mol *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin.

Ansatz: 2.7 g Sbst. in 40 ccm absol. Alkohol + 10 ccm 2-*n*. Salzsäure. Nachdem die Hydrierung in saurer Lsg. zum Stillstand gekommen war, wurden 14 ccm 2-*n*. Natronlauge zugesetzt, worauf die Hydrierung weiter ging. 0.5 g PtO₂ nach Adams.

p-Anisyl-*d*-iso-glucosamin in diesem Lösungsmittel sowohl Kern als auch CO-Gruppe reduziert werden. In alkalischer Lösung findet allgemein nur Reduktion in der Seitenkette statt, und zwar wird je Mol. *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin oder eines anderen Aryl-*iso*-glykosamins genau 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Daher gibt der Wasserstoffverbrauch einer in schwach alkalischer Lösung durchgeföhrten Hydrierung eines *N*-Aryl-*iso*-glykosamins genau den Gehalt der Lösung an ihm an.

In der Abbildung ist der Hydrierverlauf von $\frac{1}{100}$ Mol *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin wiedergegeben. Es wurden 3.1 Mol. Wasserstoff bei der Hydrierung in saurer Lösung



aufgenommen. Dann wurde in alkalischer Lösung weiterhydriert, wobei noch 0.9 Mol. Wasserstoff verbraucht wurden. Aus den Formelbildern III bis VII geht der Verlauf der Hydrierung in verschiedenen Medien hervor.

C) Amadori-Umlagerung mit Pentosen.

Nachdem beim *p*-Phenetidin-*d*-glucosid die besten Umlagerungsbedingungen ermittelt worden waren, wurde die Möglichkeit einer Amadori-Umlagerung bei den *N*-Pentosiden untersucht.

1) *d*-Xylose.

Bei der Kondensation von *d*-Xylose mit *p*-Toluidin in Gegenwart von Wasser und Essigsäure im 75° warmen Wasserbad trat schon nach ganz wenigen Minuten starke Reduktionskraft der Lösung gegenüber alkalischer *o*-Dinitrobenzol-Lösung auf. Es wurden z. B. 10 g Xylose, 8 g *p*-Toluidin, 3 ccm Wasser und 2 ccm 2-*n*-Essigsäure 4 Min. im 75° warmen Bad erhitzt. Schon 1.5 Min. nach Eintauchen des Reaktionsgefäßes in das warme Wasser war Homogenität, d. h. Bildung des *p*-Toluidin-*d*-xylosids eingetreten, während ohne Säurezusatz im 100° warmen Wasserbad 7 Min. erforderlich waren. Nach Alkoholzusatz und auch nach Ätherzusatz trat selbst nach wochenlangem Stehenlassen bisher keine Krystallisation ein. Daß sich jedoch *p*-Tolyl-*d*-iso-xylosamin gebildet hatte, ging aus einem in alkalischer Lösung ausgeführten Hydrierungsversuch hervor. Ausgehend von 10 g Xylose wurden z. B. 360 ccm Wasserstoff aufgenommen, was einer Bildung von 21% d. Th. an *p*-Tolyl-*d*-iso-xylosamin entspricht. Nach beendet Hydrierung wurde neutralisiert und eine Wasserdampfdestillation angegeschlossen. Dabei wurde nicht umgelagertes *p*-Toluidin-*d*-xylosid hydrolysiert, und das freigesetzte *p*-Toluidin ging zusammen mit dem im Überschuß angewandten mit Wasserdampf über. Aus der zurückgebliebenen Lösung, die nach dem Erkalten schwach alkalisch gemacht wurde, krystallisierte eine Substanz aus, die auf Grund von Drehungsregeln, über die in der folgenden Mitteilung berichtet wird, als *p*-Tolyl-*d*-lyxamin erkannt wurde. Es schmolz bei 156—158° und drehte nach rechts. $[\alpha]_D^{10}: +26^\circ$ in Pyridin.

Wurde die Hydrierung in alkoholischer Lösung in dem von der Umlagerung her etwas Essigsäure enthaltenden Medium ausgeführt, so wurde viel mehr Wasserstoff aufgenommen, weil vor allem Kernhydrierung stattfand. Doch wurde auch aus einem solchen Hydrierungsansatz *p*-Tolyl-*d*-lyxamin isoliert.

2) *l*-Arabinose.

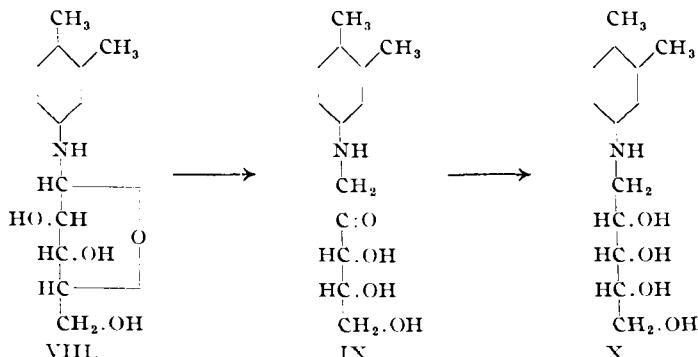
a) und *p*-Toluidin: In gleicher Weise wie *d*-Xylose setzte sich *l*-Arabinose mit *p*-Toluidin um, wenn in Gegenwart von Wasser nach Zusatz einer geringen Menge Säure erhitzt wurde. Das gebildete *p*-Tolyl-*l*-iso-arabinosamin krystallisierte jedoch bis jetzt noch nicht und seine Bildung wurde ebenfalls wie beim *p*-Tolyl-*d*-iso-xylosamin durch Hydrierung nachgewiesen. Es entstanden beide theoretisch zu erwartenden Epimeren, nämlich *p*-Tolyl-*l*-arabinamin (Schmp. 179°) und *p*-Tolyl-*l*-ribamin (Schmp. 140°).

b) und 3,4-Dimethyl-anilin: Auch der Umlagerungsversuch mit 3,4-Dimethyl-anilin-*l*-arabinosid war erfolgreich wie aus einer anschließenden Hydrierung hervorging. Je nach den Hydrierungsbedingungen wurde entweder 3,4-Dimethylphenyl-*l*-ribamin oder 3,4-Dimethylphenyl-*l*-arabinamin erhalten.

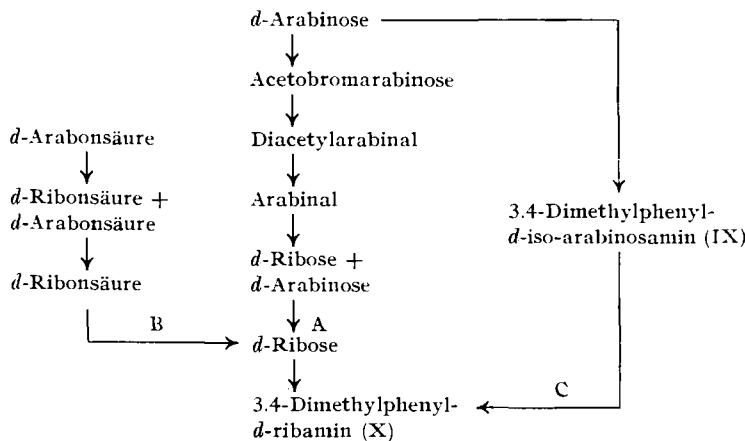
3) *d*-Arabinose und 3.4-Dimethylanilin.

Diese Kombination war von besonderem Interesse im Hinblick auf die Synthese des Lactoflavins; denn bisher konnten die als Zwischenprodukte der Vitamin-B₂-Synthese verwendeten *d*-Ribitylverbindungen nur unmittelbar aus *d*-Ribose dargestellt werden. Wenn man von der in beschränktem Umfange zugänglichen natürlichen *d*-Ribose absieht, so mußte dieser Zucker aus *d*-Arabinose oder aus *d*-Arabonsäure bereitstehen. Bei beiden Verfahren, die auf Tafel 2 skizziert sind (Weg A und Weg B), sind die Ausbeuten an *d*-Ribose nur gering (10 bis höchstens 17% d. Th.), und es sind viele Tage zu ihrer Durchführung erforderlich. Aus der so dargestellten *d*-Ribose konnten nach verschiedenen Verfahren *N-d*-Ribityl-aminobenzole dargestellt werden.

Die Kondensation von *d*-Arabinose mit 3.4-Dimethyl-anilin in Gegenwart von etwas Säure zum 3.4-Dimethylanilin-*d*-arabinosid (VIII) und dessen Umlagerung zum 3.4-Dimethylphenyl-*d*-iso-arabinosamin (IX) (in der Ketoform geschrieben) erfolgte schnell bei 75°. Die anschließend vorgenommene Hydrierung lieferte in alkalischer Lösung mit Pt-H₂ bei 20° 3.4-Dimethylphenyl-*d*-ribamin. Die Ausbeuten betrugen etwa 13% d. Th., berechnet auf eingesetzte *d*-Arabinose. Das so erhaltene 3.4-Dimethylphenyl-*d*-ribamin stimmte in allen Eigenschaften mit einem nach



Tafel 2.



P. Karrer⁶⁾ durch Hydrierung des 3,4-Dimethyl-anilin-*d*-ribosids dargestellten Präparate überein. Der Weg C in Tafel 2 zeigt die bedeutende Vereinfachung, die das neue Verfahren bietet. Aus dem 3,4-Dimethylphenyl-*d*-ribamin kann man nach bekannten Verfahren leicht das Lactoflavin gewinnen⁷⁾.

4) *l*-Rhamnose und *p*-Toluidin.

Die Umlagerung von *p*-Toluidin-*l*-rhamnosid gelang ebenfalls unter den neuen Bedingungen. Eine anschließend vorgenommene Hydrierung lieferte *p*-Tolyl-*l*-rhamnamin (Schmp. 183—184°).

D) Amadori-Umlagerung mit Hexosen.

1) *d*-Glucose und Anilin.

Da es nach dem Verfahren von Amadori nicht möglich war, aus Glucose und Anilin Phenyl-*d*-iso-glucosamin zu gewinnen, wurde untersucht, ob das Anilin-*d*-glucosid unter den neuen Bedingungen eine Amadori-Umlagerung erleidet. Der Umlagerungsversuch wurde in Gegenwart von Wasser und etwas Säure ausgeführt und lieferte eine Lösung, die kalte, alkalische *o*-Dinitrobenzol-Lösung stark reduzierte. Bis jetzt krystallisierte aus diesen Lösungen noch kein Phenyl-*d*-iso-glucosamin aus. Die in alkalischer Lösung vorgenommene Hydrierung führte zum Phenyl-*d*-mannamin (Schmp. 175—176°), wodurch bewiesen wurde, daß eine Amadori-Umlagerung stattgefunden hatte.

2) *d*-Mannose und *p*-Toluidin.

Da die Iso-zuckeramine als Ketosederivate sich von 2 epimeren Aldosen ableiten lassen, war zu untersuchen, ob sich die Amadori-Umlagerung von beiden epimeren Glykosiden her durchführen läßt. Das ist in der Tat der Fall. Das *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin entsteht durch Amadori-Umlagerung nicht nur aus dem *p*-Toluidin-*d*-glucosid, sondern auch aus dem *p*-Toluidin-*d*-mannosid.

Die Umlagerung von *p*-Toluidin-*d*-mannosid bot anfänglich infolge seiner Schwerlöslichkeit Schwierigkeiten; denn bei der Kondensation von *p*-Toluidin mit *d*-Mannose in Gegenwart von Wasser und etwas Säure krystallisierte das Mannosid sehr schnell aus und bildete einen harten Krystallkuchen. Doch führte längeres Erhitzen in Gegenwart von mehr Wasser als sonst üblich in etwa 50-proz. Ausbeute zum *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin. Auch beim Erwärmen im geschlossenen Gefäß auf über 100° in Gegenwart von wenig Wasser und Säure gelang die Umlagerung.

Da es also möglich ist, von beiden epimeren Glykosiden her zu den Isozuckeraminen zu gelangen, tritt die Frage auf, nach welchem der beiden Epimeren man sie benennen soll. Ich schlage vor, bei der Namengebung auf den in der Natur häufigeren Zucker Bezug zu nehmen und bei den selteneren Zuckern denjenigen zu berücksichtigen, bei dem die Umlagerung erstmalig durchgeführt wird.

⁶⁾ P. Karrer u. H. F. Meerwein, Helv. chim. Acta 18, 1130 [1935].

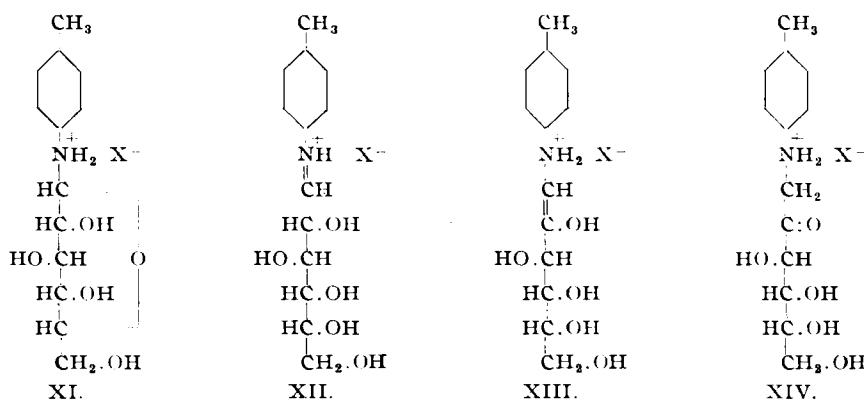
⁷⁾ Z. B. Kupplung mit Phenylazoniumsalz, reduktive Spaltung des gebildeten Azofarbstoffs zum 3,4-Dimethyl-1-amino-2-[*d*-ribitylamino]-benzol (P. Karrer u. H. F. Meerwein, Helv. chim. Acta 18, 1130 [1935]; 19, 264 [1936]) und anschließende Kondensation mit Alloxan-Borsäure (R. Kuhn u. F. Weygand, B. 68 1282, [1935]).

3) *d*-Galaktose und *p*-Toluidin.

Auch die Unilagerung von *p*-Toluidin-*d*-galaktosid war erfolgreich, wie eine anschließend mit Platin und Wasserstoff in schwach alkalischer Lösung vorgenommene Hydrierung bewies, die zum *p*-Tolyl-*d*-galaktamin (Schmp. 180—181°) führte.

E) Mechanismus der Amadori-Umlagerung.

Aus dem vorliegenden Versuchsmaterial geht hervor, daß die Amadori-Umlagerung am *N*-Glykosid stattfindet, und zwar offenbar an dessen Kation, was aus der Tatsache gefolgert werden kann, daß nur nach Zusatz von etwas Säure oder einem sauer reagierenden Salz (H^+) Umlagerung erfolgt. Man kann die Umlagerung am besten so formulieren, daß an die Stelle der von R. Kuhn und F. Weygand¹⁾ angenommenen Zwischenprodukte deren Kationen treten (XI bis XIV).



Nach dieser Vorstellung sollte es nicht ausgeschlossen sein, daß auch Glykoside sekundärer Amine der Amadori-Umlagerung unterworfen werden können. Das von R. Kuhn und L. Birkofe⁸⁾ als Zwischenprodukt bei der Mutarotation des Piperidin-*d*-glucosids angenommene Ion mit der Doppelbindung würde dann auch eine Zwischenstufe der Amadori-Umlagerung dieses Glucosids darstellen.

Im Zusammenhang mit dem vorgeschlagenen Mechanismus wurde auch geprüft, ob Piperidinacetat, das nach R. Kuhn, W. Badstübner und Ch. Grundmann⁹⁾ einen ausgezeichneten Katalysator der Aldolkondensation darstellt, imstande ist, die Amadori-Umlagerung zu katalysieren. Bei den Versuchen in alkoholischer und in wäßriger Lösung zeigte es sich, daß sich *p*-Toluidin-*d*-glucosid in Gegenwart von Piperidinacetat entweder gar nicht oder nur zu einem sehr geringen Grade in *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin umlagert. Offenbar ist Piperidin zu stark basisch und fängt dem *N*-Glucosid die H^+ -Ionen weg. Anwesenheit eines Aminsalzes genügt also nicht zur Herbeiführung der Umlagerung. Es muß vielmehr am Stickstoff des *N*-Glykosids selbst Salzbildung erfolgen.

Die Frage, ob sich bei der Amadori-Umlagerung ein Gleichgewicht zwischen Glykosid und Iso-glykosamin einstellt, konnte noch nicht entschieden werden.

⁸⁾ B. 71, 1535 [1938].

⁹⁾ B. 69, 98 [1936].

I) Bemerkungen zur Darstellung und Hydrierung von
N-Glykosiden.

Die Darstellung der N-Glykoside des Anilins und im Kern substituierter Aniline kann, wie in der I. Mitteil. beschrieben wurde, in Gegenwart von Wasser ohne Mitwirkung eines Katalysators vorgenommen werden. Handelt es sich darum, das Glykosid zu isolieren, so ist meist diese Arbeitsweise die gegebene. In manchen Fällen, bei denen die Amadori-Umlagerung langsam erfolgt, kann bei der Darstellung der Glykoside in wässriger Lösung etwas Säure oder ein sauer reagierendes Salz zugesetzt werden, nur muß die Reaktion sogleich nach dem Homogenwerden abgebrochen werden. Es können also zwei Gruppen von N-Glykosiden unterschieden werden, eine erste, bei deren Darstellung keine Säure zugesetzt werden darf und eine zweite, bei der Säurezusatz nichts schadet, wenn nur die Reaktion rechtzeitig abgebrochen wird. Das bisher vorliegende Versuchsmaterial ist in der folgenden Tafel 3 nach diesem Gesichtspunkt geordnet worden.

Tafel 3.

Gruppe I (ohne Säure)	Gruppe II (mit Säure)
p-Toluidin-d-glucosid	Anilin-d-glucosid
3,4-Dimethylanilin-d-glucosid	<i>o</i> -Toluidin-d-glucosid
p-Phenetidin-d-glucosid	Anilin-d-mannosid
p-Anisidin-d-glucosid	<i>p</i> -Toluidin-d-mannosid
<i>p</i> -Toluidin-d-galaktosid	<i>p</i> -Anisidin-d-mannosid
<i>p</i> -Toluidin-d-xylosid	Piperidin-d-glucosid
3,4-Dimethylanilin-d-xylosid	<i>p</i> -Aminobenzolsulfonamid-d-glucosid
3,4-Dimethylanilin-d-arabinosid	

Bezüglich der Darstellung von N-Polyoxyalkyl-Verbindungen aus N-Glykosiden durch Hydrierung, die bei 80—100° und hohem Druck ausgeführt wird (P. Karrer¹⁰), sei bemerkt, daß das Glykosid auch nicht spurenweise als Salz vorliegen darf, wenn das Hydrierungsprodukt frei von der epimeren Verbindung erhalten werden soll¹¹). Wenn darauf nicht geachtet wird, kann vor der Hydrierung eine Amadori-Umlagerung stattfinden. Dann wird natürlich das Hydrierungsprodukt sterisch kaum einheitlich sein.

Auf eine infolge vorausgegangener Amadori-Umlagerung nicht einheitlich verlaufene Hydrierung führten R. Kuhn und F. Weygand¹⁾ eine Unstimmigkeit in der Vitamin-B₂-Wirkung von 6,7-Dimethyl-9-*l*-araboflavin zurück. P. Karrer¹²) war dieser Erklärungsversuch unverständlich. Da zu jener Zeit die Amadori-Umlagerung mit Pentosen noch nicht durchführbar war, blieb die Stellungnahme von P. Karrer zunächst ohne Erwiderung. Auf Grund der vorliegenden Arbeit kann der damalige Erklärungsversuch aufrechterhalten werden, denn gerade bei den N-Pentosiden spielt sich die Amadori-Umlagerung mit besonderer Leichtigkeit ab und Spuren von Säure im Lösungsmittel oder in einem der beiden Ausgangsmaterialien können eine teilweise Amadori-Umlagerung bewirken. Die von P. Karrer

¹⁰) P. Karrer, K. Schöpp, F. Benz u. K. Pfaehler, Helv. chim. Acta **18**, 69 [1935].

¹¹) Damit keine Amadori-Umlagerung stattfindet, setzt man solchen Hydrierungsansätzen z. B. geringe Mengen an Alkalihydroxyd zu.

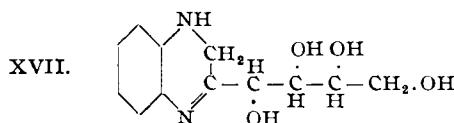
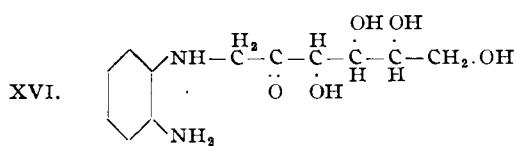
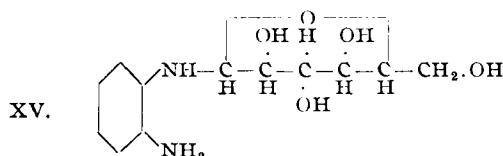
¹²) B. **70**, 2566 [1937].

ausgeföhrte Hydrierung eines *N-d*-Arabinosids kann daher auch eine gewisse Menge an Ribitylverbindung geliefert haben, aus der schließlich Lactoflavin entstand.

Es wäre erwünscht, daß die strittige Frage der Vitamin-B₂-Wirksamkeit des 6,7-Dimethyl-9-*d*-araboflavins experimentell geklärt würde. Dabei wäre auch zu untersuchen, ob unterschiedliche Dosen an Lactoflavin, zusammen mit an und für sich unwirksamen 9-Polyoxyalkyl-flavinen verabreicht, Wachstum bei der vitamin-B₂-frei ernährten Ratte hervorrufen können¹³⁾.

G) Mechanismus der Tetraoxybutyl-chinoxalin-Bildung aus *o*-Phenyldiamin und Hexosen.

Die Bildung von (*d*-Arabo)-tetraoxybutyl-chinoxalin aus *o*-Phenyldiamin und *d*-Glucose, die von P. Griess und G. Harrow¹⁴⁾ entdeckt wurde, findet nur in schwach saurer Lösung statt. In neutraler Lösung setzen sich dagegen die Komponenten zum Bisglucosid um. Die Reaktion in saurer Lösung läßt sich folgendermaßen zwanglos erklären, wenn man annimmt, daß eine Amadori-Umlagerung daran beteiligt ist. Zunächst findet Glykosidbildung (zu XV) und daraufhin eine einseitige Amadori-Umlagerung statt (zu XVI). Dann reagiert die in 2 Stellung gebildete CO-Gruppe mit der *o*-ständigen Aminogruppe¹⁵⁾ unter Wasserabspaltung. Da nach diesem Schema die Dihydroverbindung (XVI) des Tetraoxybutyl-chinoxalins ent-



steht, wird der Übergang in das Chinoxalin durch eine anschließend stattfindende Disproportionierung, wie sie bei der Bildung vieler stickstoffhaltiger Heterocyclen beobachtet wird, erklärbar sein, oder der Wasserstoff wird zur Hydrierung einer anderen Substanz verbraucht, da er nicht in molekularer Form entweicht.

¹³⁾ Vergl. ähnliche Versuche bei Milchsäurebakterien von Snell u. Strong, Enzymologia **6**, 186 [1939].

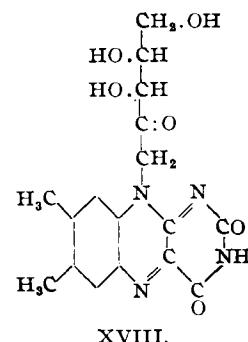
¹⁴⁾ B. **20**, 2205 [1887]; H. Ohle, B. **67**, 155 [1934].

¹⁵⁾ Diese liegt vielleicht vorübergehend als *N*-Glucosid vor.

H) Zur Biogenese des Lactoflavins.

Zum Schluß soll die Frage der Bildung des Lactoflavins in der Natur kurz gestreift werden. Von R. Kuhn und R. Ströbele¹⁶⁾ wurde das 6,7-Dimethyl-9-d-ribosido-flavin als Vorstufe des Lactoflavins in der Natur in Erwägung gezogen, aus dem durch Reduktion der N-Glucosidbindung das Lactoflavin entstehen würde. Es kann nunmehr auch angenommen werden, daß der Ribitylrest über eine Amadori-Umlagerung, wahrscheinlich nicht am fertigen Flavinmolekül sondern schon in einer Vorstufe desselben, in das Molekül gelangt, wobei die Amadori-Umlagerung an einem N-d-Ribosid oder N-d-Arabinosid stattfinden könnte. Daraufhin müßte noch die CO-Gruppe am C-Atom 2 zur CH(OH)-Gruppe unter Bildung der d-Ribityl-Konfiguration reduziert werden.

Die präparative Darstellung des 6,7-Dimethyl-9-d-iso-arabinoso-flavins (XVIII) sollte vom 3,4-Dimethylphenyl-d-iso-arabinosamin ausgehend durchführbar sein. Es könnte dann durch das Studium der biologischen und chemischen Eigenschaften des neuen Flavins entschieden werden, ob es als Vorstufe des Lactoflavins in der Natur in Frage kommt.



Beschreibung der Versuche.

I) Darstellung von N-Glykosiden durch Erhitzen der Komponenten in Wasser in Gegenwart von wenig Säure.

1) Piperidin-d-glucosid¹⁷⁾: 10 g Glucose, 8 g Piperidin, 2 ccm Wasser und 0.5 ccm 2-n. Salzsäure wurden im 100 ccm fassenden Erlenmeyerkolben im 75° warmen Wasserbad erwärmt. Nach wenigen Minuten trat Homogenität ein. Nachdem insgesamt 10 Min. erhitzt worden war, wurden 20 ccm absol. Alkohol zugegeben und erkalten gelassen. Dann wurden noch 50 ccm Äther zugesetzt. Nach 2 Tagen wurde das beim Stehenlassen im Eisschrank auskristallisierte Piperidin-d-glucosid abgesaugt. Ausb. 6.5 g Schmp. 129—130°.

2) p-Amino-benzolsulfonamid-d-glucosid¹⁷⁾: 10 g Glucose, 10 g p-Amino-benzolsulfonamid, 2.5 ccm Wasser und 0.5 ccm 2-n. Salzsäure wurden im 100 ccm fassenden Erlenmeyer-Kolben im siedenden Wasserbad erhitzt. Da keine Verflüssigung eintrat, wurden nach 4 Min. noch 3 ccm Wasser zugesetzt. Die Masse wurde daraufhin halbfüssig und erstarrte nach weiteren 3 Min. wieder. Nun wurde noch heiß mit 20 ccm absol. Alkohol digeriert. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit einem Alkohol-Äther(2:3)-Gemisch gewaschen. Ausb. 16.4 g. Eine Probe wurde aus 90-proz. Alkohol umkristallisiert und schmolz dann bei 207—208°.

II. Iso-glykosamine

p-Tolyl-d-iso-glucosamin: 100 g d-Glucose, 80 g p-Toluidin, 25 ccm Wasser und 5 ccm 2-n. Essigsäure wurden 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurden 100 ccm absol. Alkohol hinzugefügt. Das

¹⁶⁾ B. 70, 747 [1937].

¹⁷⁾ Vergl. R. Kuhn u. L. Birkofe, B. 71, 631, 632 [1938].

gebildete *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin begann sogleich auszukristallisieren. Nach 24 Stdn. wurde es abgesaugt, mit Alkohol-Äther-Gemisch (2:3) gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausb. 91 g. Schmp. 152—153°.

Um festzustellen, ob die Umlagerung von *p*-Toluidin-*d*-glucosid auch in Gegenwart von viel Wasser erfolgt, wurde folgender Versuch ausgeführt.

10 g Glucose, 8 g *p*-Toluidin und 3 ccm Wasser wurden im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach 12 Min. war Homogenität, d. h. Bildung des *N*-Glycosids eingetreten. Nachdem zur Vervollständigung der Reaktion noch 3 Min. weiter erhitzt worden war, wurden 20 ccm heißes Wasser und 0.5 ccm 2-*n*. Salzsäure zugefügt. Nun wurde noch 40 Min. weiter erhitzt. An kleinen herausgenommenen Proben konnte in der Zwischenzeit die Bildung von *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin am Auftreten der Reduktionswirkung gegenüber alkalischer *o*-Dinitrobenzollösung verfolgt werden. Beim Erkalten krystallisierte das gebildete *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin bald aus. Es wurde abgesaugt, mit Alkohol-Äther-Gemisch gewaschen und getrocknet. Ausb. 7.1 g. Schmp. 153°.

p-Tolyl-*d*-iso-glucosamin aus *d*-Mannose und *p*-Toluidin:
a) 5 g *d*-Mannose, 4 g *p*-Toluidin, 1.5 ccm Wasser und 0.3 ccm 2-*n*. Salzsäure wurden im geschlossenen Rohr 25 Min. auf 110° im Ölbad erhitzt. Dann wurde in heißem Alkohol aufgenommen, aus dem 2.6 g *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin auskristallisierten. Aus absol. Alkohol umkristallisiert, schmolz die Substanz bei 153—154°. Sie war in allen ihren Eigenschaften mit dem aus Glucose und *p*-Toluidin hergestellten *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin identisch.

Zur Analyse wurde im Vakuumexsiccator über CaCl₂ getrocknet.

3.745 mg Sbst.: 7.92 mg CO₂, 2.39 mg H₂O. — 6.06 mg Sbst.: 0.282 ccm N (19°, 750 mm).

C₁₃H₁₉O₆N (269.2). Ber. C 57.99, H 7.06, N 5.20. Gef. C 57.68, H 7.14, N 5.37.

Zur weiteren Identifizierung wurde das aus *d*-Mannose dargestellte *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin der katalytischen Hydrierung unterworfen, wobei erwartungsgemäß *p*-Tolyl-*d*-mannosid vom Schmp. 195° erhalten wurde.

b) 2.5 g *d*-Mannose, 2.0 g *p*-Toluidin, 5 ccm Wasser und 0.3 ccm 2-*n*. Salzsäure wurden im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 3 Min. begann *p*-Toluidin-*d*-mannosid auszukristallisieren. Nun wurden noch 5 ccm Wasser zugefügt, worauf weiter erwärmt wurde. Allmählich ging das ausgeschiedene Maunosid wieder in Lösung. Nachdem insgesamt 45 Min. erhitzt worden war, ließ man die dunkelbraune Lösung abkühlen. Nach 24-stdg. Stehenlassen wurde das ausgeschiedene *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin abgesaugt und aus absol. Alkohol umkristallisiert. Ausb. 1.7 g (56% d. Th.). Schmp. 153°.

p-Phenetyl-*d*-iso-glucosamin: 10 g Glucose, 8 g *p*-Phenetidin, 2.5 ccm Wasser und 0.5 ccm 2-*n*. Essigsäure wurden 15 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurden 20 ccm absol. Alkohol zugesetzt, worauf sogleich Krystallisation einsetzte. Nach 24 Stdn. wurde das ausgeschiedene *p*-Phenetyl-*d*-iso-glucosamin abgesaugt. Ausb. 9.5 g. Schmp. 154°.

p-Anisyl-*d*-iso-glucosamin: 20 g Glucose, 16 g *p*-Anisidin, 5 ccm Wasser und 1 ccm 2-*n*. Essigsäure wurden 20 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurden 40 ccm absol. Alkohol hinzugefügt. Nach 24-stdg. Stehenlassen im Eisschrank wurde das ausgeschiedene Material

abgesaugt und mit Alkohol-Äther-Gemisch gewaschen. Ausb. 17.1 g; Schmp. 140—141°. Aus Alkohol krystallisiert das *p*-Anisyl-*d*-iso-glucosamin in Blättchen.

Zur Analyse wurde 1 Stde. bei 100°/1 mm getrocknet.

3.945, 3.980 mg Sbst.: 7.94, 7.975 mg CO₂, 2.31, 2.33 mg H₂O. — 6.099 mg Sbst.: 0.269 ccm N (22°, 753 mm).

C₁₃H₁₆O₆N (285.2). Ber. C 54.70, H 6.72, N 4.91.
Gef. „, 54.89, 54.64, „, 6.55, 6.55, „, 5.06.

3.4-Dimethylphenyl-*d*-iso-glucosamin: 14 g *d*-Glucose, 11 g 3.4-Dimethyl-anilin, 3 ccm Wasser und 2 ccm 2-*n*. Essigsäure wurden im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 7 Min. war die Masse homogen geworden, und nach 11 Min. war infolge auskrystallisierten 3.4-Dimethyl-phenyl-*d*-iso-glucosamins die Masse breiartig erstarrt. Es wurden nun 20 ccm absol. Alkohol hinzugegeben, worauf noch 2 Min. im siedenden Wasserbad verrührt wurde. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt. Ausb. 15 g an 3.4-Dimethylphenyl-*d*-iso-glucosamin. Schmp. 159—160°. Eine kleine Menge wurde aus absol. Alkohol umkristallisiert und schmolz dann bei 161—162°.

Reduktion von *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin mit Natriumamalgam: 5.0 g *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin wurden in 300 ccm Wasser suspendiert. Dazu wurden unter Rühen 300 g 3.5-proz. Natriumamalgam in kleinen Portionen gegeben. Durch Zutropfen von verd. Schwefelsäure wurde anfänglich dafür gesorgt, daß die Lösung nicht zu stark alkalisch reagierte; später, als das Amalgam ziemlich verbraucht war, ließ man die Lösung stärker alkalisch werden. Während des Versuches trat Isonitrilgeruch auf, da das *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin durch Natronlauge Zersetzung erlitt. Das auskrystallisierte Reduktionsprodukt wurde nach vollständigem Verbrauch des Natriumamalgams abgesaugt, in verd. Salzsäure gelöst und nach Filtration der salzauren Lösung durch Natronlauge wieder ausgefällt. Nach einmaligem Umkristallisieren aus absol. Alkohol schmolz das so gewonnene *p*-Tolyl-*d*-mannamin bei 195—196°.

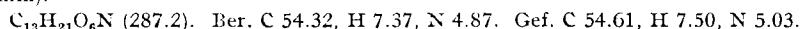
Hydrierung von 3.4-Dimethyl-phenyl-*d*-iso-glucosamin: 0.5 g Platinoxyd wurden in 20 ccm absol. Alkohol vorhydriert. Dann wurden 3 g 3.4-Dimethylphenyl-*d*-iso-glucosamin in 40 ccm absol. Alkohol + 10 ccm 2-*n*. Natronlauge zugegeben. Es wurden 360 ccm Wasserstoff aufgenommen (21°, 750 mm). Das auskrystallisierte Hydrierungsprodukt wurde zusammen mit dem Katalysator abzentrifugiert, worauf es in verd. Salzsäure gelöst wurde. Nach dem Abtrennen vom Katalysator und Zusatz von Natronlauge krystallisierte das 3.4-Dimethyl-*d*-mannamin aus. Nach 3-maligem Umkristallisieren aus 80-proz. Alkohol schmolz es bei 185—186°. Es zeigte folgende Drehung: [α]_D²⁰: (+ 0.09₅ × 100): (0.445 × 1) = + 21.4° (Pyridin). R. Kuhn und L. Birkofe³) geben den Schmp. zu 182° und die Drehung zu [α]_D²⁵: + 14° an.

Hydrierung von *p*-Anisyl-*d*-iso-glucosamin in alkalischer Lösung: Zu einer Suspension von 1 g vorhydriertem Platinoxyd in 25 ccm Wasser wurden 5.7 g *p*-Anisyl-*d*-iso-glucosamin, 50 ccm 2-*n*. Natronlauge und 25 ccm Wasser gegeben. Als 260 ccm Wasserstoff aufgenommen worden waren, begann das Hydrierungsprodukt auszukristallisieren. Insgesamt wurden 530 ccm Wasserstoff aufgenommen (20°, 750 mm). Das auskrystallisierte Material wurde zusammen mit dem Katalysator abzentrifugiert, worauf es in verd. Salzsäure aufgelöst wurde. Nach dem Abtrennen des Katalysators

wurde es durch Zusatz von konz. Natronlauge im Überschuß wieder ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren aus viel 90-proz. Alkohol lagen 3.2 g *p*-Anisyl-*d*-mannamin vor, die bei 188—189° schmolzen. Zur Analyse wurde die Substanz aus 70-proz. Alkohol umkristallisiert und bei 100°/1 mm getrocknet. Schmp. 191—192°. Sie krystallisierte in langen, schmalen Nadeln.

$$[\alpha]_D^{20}: (+0.15^0 \times 100):(0.54 \times 1) = +27.8^0.$$

3.950 mg Sbst.: 7.91 mg CO₂, 2.65 mg H₂O. — 5.811 mg Sbst.: 0.254 ccm N (21°, 754 mm).

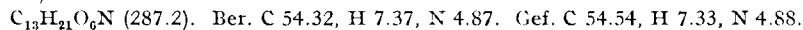


Hydrierung von *p*-Anisyl-*d*-iso-glucosamin in neutraler Lösung: 5 g *p*-Anisyl-*d*-iso-glucosamin wurden zu 0.5 g vorhydriertem Platinoxyd in 30 ccm absol. Alkohol gegeben. Binnen 3 Stdn. wurden 2000 ccm Wasserstoff aufgenommen (21°, 750 mm). Die vom Katalysator abgetrennte Lösung reduzierte alkalische *o*-Dinitrobenzol-Lösung noch stark, d. h. die Hydrierung hatte in diesem Falle am Kern angegriffen. Das Hydrierungsprodukt wurde nicht isoliert.

Dieses Verhalten des *p*-Anisyl-*d*-iso-glucosamins steht im Gegensatz zu dem des *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosams, das auch in neutraler Lösung nur in der Seitenkette reduziert wird.

***p*-Anisyl-*d*-mannamin aus *p*-Anisidin-*d*-mannosid:** 5 g *p*-Anisidin-*d*-mannosid wurden in 150 ccm Methanol und 350 ccm Wasser mit einem Nickelkontakt bei 75—80° und 40 Atm. Wasserstoffdruck 6 Stdn. geschüttelt. Nach dem Abkühlen wurde vom Katalysator und der auskrystallisierten Substanz abzentrifugiert. Die überstehende Lösung, die schwach alkalisch (vom verwendeten Katalysator her) reagierte, wurde im Vak. konzentriert. Die mit dem Katalysator vermischt Substanz zog man mit verd. Säure aus und engte die so erhaltene Lösung zusammen mit der ersten im Vak. ein. Durch Zusatz von Natronlauge wurde dann schwach alkalisch gemacht, worauf das *p*-Anisyl-*d*-mannamin auskrystallisierte. Zur Reinigung wurde die in guter Ausbeute erhaltene Substanz aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 190—191°. $[\alpha]_D^{20}: (+0.105^0 \times 100):(0.38 \times 1) = +27.6^0$ (Pyridin). Aus Wasser krystallisierte das *p*-Anisyl-*d*-mannamin in langen, feinen Nadeln.

3.725 mg Sbst.: 7.45 mg CO₂, 2.44 mg H₂O. — 5.384 mg Sbst.: 0.228 ccm N (23°, 759 mm).



Umlagerung von *p*-Toluidin-*d*-xylosid und Hydrierung des gebildeten *p*-Tolyl-*d*-iso-xylosamins.

1) **Kondensation und Umlagerung:** 10 g *d*-Xylose, 8 g *p*-Toluidin, 3 ccm Wasser und 2 ccm 2-n. Essigsäure wurden im 75° warmen Wasserbad 4 Min. erwärmt. Dann wurde sofort abgekühlt und mit 20 ccm absol. Alkohol versetzt.

2) **Hydrierung in Gegenwart der zur Umlagerung benutzten Säure:** Zur Hydrierung wurde die unter 1) erhaltene Lösung zu 0.5 g vorhydriertem Platinoxyd in 40 ccm absol. Alkohol gegeben und bei 20° in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Im Verlaufe von 240 Min. wurden 1170 ccm Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abtrennen des Katalysators wurde im Vak. konzentriert, wobei 1.2 g *p*-Tolyl-*d*-lyxamin auskrystalli-

sierten.¹ Es wurde aus 50-proz. wäßrigem Alkohol umkristallisiert und schmolz bei 156—158°. Es stellte lange, schmale Nadeln dar.

Zur Analyse wurde 1 Stde. bei 100°/1 mm getrocknet. $[\alpha]_D^{20}: (+0.17 \times 100):(0.65 \times 1) = +260$.

3.630 mg Sbst.: 8.01 mg CO₂, 2.61 mg H₂O. — 4.852 mg Sbst.: 0.247 ccm N (21°, 751 mm).

C₁₂H₁₉O₄N (241.2). Ber. C 59.71, H 7.94, N 5.81. Gef. C 60.18, H 8.01, N 5.84.

3) Hydrierung in alkalischer Lösung: Eine nach 1) erhaltene Lösung des *p*-Tolyl-*d*-iso-xylosamins wurde zu einer Suspension von 0.5 g vorhydriertem Platinoxyd gegeben, das in 25 ccm absol. Alkohol + 4 ccm 2-*n*. Natronlauge suspendiert war. Beim Schütteln mit Wasserstoff bei +20° setzte die Wasserstoffsaufnahme sofort ein. Nach 10 Min. waren 200 ccm und nach 60 Min. 360 ccm aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Nach dem Abzentrifugieren des Katalysators wurde die Lösung mit 2 ccm 2-*n*. Essigsäure neutralisiert. *p*-Toluidin wurde daraufhin mit Wasserdampf abgeblasen. Die noch heiße Lösung wurde nach Zusatz von etwas Tierkohle filtriert und nach dem Erkalten mit 2-*n*. Natronlauge tropfenweise versetzt, bis schwach alkalische Reaktion erreicht war. Es krystallisierten 1.3 g *p*-Tolyl-*d*-lyxamin aus, das nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol bei 156—157° schmolz.

4) Hydrierung bei +4°: Eine nach 1) erhaltene Lösung des *p*-Tolyl-*d*-iso-xylosamins wurde zu 0.5 g vorhydriertem Platinoxyd gegeben, das in 30 ccm absol. Alkohol suspendiert war. Im Verlaufe von 9 Std. wurden 840 ccm Wasserstoff bei +4° aufgenommen. Im Verlaufe der Hydrierung krystallisierte ein Teil des Hydrierungsproduktes bereits aus. Es wurde nach beendeter Hydrierung durch Erwärmen in Lösung gebracht, worauf durch Abzentrifugieren der Katalysator entfernt wurde. Das Lösungsmittel wurde dann im Vak. zum größten Teil verdampft. Beim Stehenlassen über Nacht im Eisschrank krystallisierten 1.2 g *p*-Tolyl-*d*-lyxamin aus. Schmelzpunkt nach einmaligem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol 156—157°. Aus der Mutterlauge krystallisierten nach langerem Stehenlassen 2.4 g *p*-Toluidin-*d*-xylosid aus, das also nicht umgelagert worden war.

5) Hydrierung bei +58°: Eine wie unter 4) vorgenommene Hydrierung, jedoch bei +58°, lieferte kein krystallisiertes Produkt. Die Wasserstoffsaufnahme erfolgte viel schneller als bei +4°. Schon nach 90 Min. waren 900 ccm Wasserstoff verbraucht worden, worauf die Hydrierung abgebrochen wurde.

Umlagerung von *p*-Toluidin-*l*-arabinosid und Hydrierung des gebildeten *p*-Tolyl-*l*-iso-arabinosamins.

1) Darstellung von *p*-Tolyl-*l*-iso-arabinosamin: 10 g *l*-Arabinose, 8 g *p*-Toluidin, 3 ccm Wasser und 2 ccm 2-*n*. Essigsäure wurden im 100 ccm fassenden Erlenmeyer-Kolben im 75° warmen Wasserbad zusammen erhitzt. Dann wurde sofort unter fließendem Wasser abgekühlt unter Zugabe von 20 ccm absolutem Alkohol. Krystallisation trat auch bei langerem Stehenlassen nicht ein.

2) Hydrierung in Gegenwart der zur Umlagerung benutzten Säure: Ein nach 1) frisch hergestellter Ansatz wurde zu 1 g vorhydriertem Platinoxyd in 30 ccm absolutem Alkohol gegeben, und es wurde bei 20° mit Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffsaufnahme betrug nach 10 Min.

bereits 330 ccm und war nach 3 Stdn. beendet. Insgesamt waren 1400 ccm aufgenommen worden. Bereits nach der Aufnahme von 550 ccm begann die Ausscheidung von Krystallen. Nach beendeter Hydrierung wurde alles ausgeschiedene Material durch Erwärmen wieder in Lösung gebracht und der Katalysator abzentrifugiert. Beim Abkühlen krystallisierten aus der alkoholischen Lösung 4.3 g und nach dem Einengen der Lösung noch 1.0 g *p*-Tolyl-*l*-arabinamin aus. Schmelzpunkt nach dem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol 178—179°. $[\alpha]_D^{20}: (-0.05^0 \times 100):(0.70 \times 1) = -7.1^0$. Die Substanz ist schwer löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in verd. Salzsäure und unlöslich in Äther.

Zur Analyse wurde 1 Stde. bei 100°/1 mm getrocknet.

3.925 mg Sbst.: 8.640 mg CO₂, 2.80 mg H₂O. — 6.015 mg Sbst.: 0.321 ccm N (18°, 751 mm).

C₁₂H₁₉O₄N (241.2). Ber. C 59.71, H 7.94, N 5.81. Gef. C 60.03, H 7.98, N 5.62.

Zu der nach dem Auskrystallisieren des *p*-Tolyl-*l*-arabinamins verbliebenen Mutterlauge wurde viel Äther gegeben. Über Nacht krystallisierte eine weitere Substanz aus, die abgesaugt und aus Wasser umkrystallisiert wurde. Nach dem nochmaligen Umkrystallisieren aus Wasser schmolz sie bei 140—141°. Ausb. 0.3 g. Das so isolierte *p*-Tolyl-*l*-ribamin zeigte in Pyridin die Drehung $[\alpha]_D^{19}: (+0.22^0 \times 100):(0.71 \times 1) = +31^0$. Es ist schwer löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in verd. Salzsäure und unlöslich in Äther. Aus Wasser wird es in rechteckigen Blättchen erhalten.

Zur Analyse wurde 1 Stde. bei 100°/1 mm getrocknet.

3.860 mg Sbst.: 8.50 mg CO₂, 2.75 mg H₂O. — 6.195 mg Sbst.: 0.322 ccm N (20°, 741 mm).

C₁₂H₁₉O₄N (241.2). Ber. C 59.71, H 7.94, N 5.81. Gef. C 60.06, H 7.97, N 5.90.

p-Tolyl-*l*-arabinamin durch Hydrierung von *p*-Toluidin-*l*-arabinosid.

a) Darstellung des Arabinosids: 5 g *l*-Arabinose, 4 g *p*-Toluidin und 3 ccm Wasser wurden im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 3.5 Min. wurde die Masse homogen. Nachdem 6.5 Min. erhitzt worden war, wurden 30 ccm Methanol hinzugefügt.

b) Hydrierung: Zur Hydrierung wurde die Lösung des Arabinosids zu 150 ccm Methanol, 100 ccm Wasser und Nickelkontakt gegeben und unter 50 Atm. Wasserstoffdruck bei 90° 5 Stdn. geschüttelt. Nach dem Erkalten wurde durch Zentrifugieren vom Katalysator getrennt. Auskrystallisierte Substanz, die mit dem Katalysator vernischt war, wurde mit 50-proz. heißem Alkohol ausgezogen. Die vereinigten Lösungen wurden im Vak. konzentriert, wobei das *p*-Tolyl-*l*-arabinamin auskrystallisierte. Nach dem Absaugen wurde es aus wäßrigem Alkohol umkrystallisiert. Ausb. 1.3 g. Schmp. 179—180°. $[\alpha]_D^{20}: (-0.04^0 \times 100):(0.57 \times 1) = -7^0$.

Zur Analyse wurde 1 Stde. bei 100°/1 mm getrocknet.

3.910 mg Sbst.: 8.55 mg CO₂, 2.77 mg H₂O. — 6.150 mg Sbst.: 0.325 ccm N (22°, 744 mm).

C₁₂H₁₉O₄N (241.2). Ber. C 59.71, H 7.94, N 5.81. Gef. C 59.64, H 7.93, N 5.99.

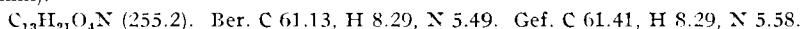
Umlagerung von 3,4-Dimethylanilin-*l*-arabinosid und Hydrierung des gebildeten 3,4-Dimethyl-phenyl-*l*-iso-arabinosamins.

1) Umlagerung: 5 g *l*-Arabinose (natürlicher Herkunft), 4 g 3,4-Dimethyl-anilin, 1 ccm Wasser und 0.25 ccm 2-n. Salzsäure wurden im 70°

warmen Wasserbad 6.5 Min. gehalten. Dann wurde abgekühlt und 20 ccm absol. Alkohol zugefügt.

2) Hydrierung in Gegenwart der zur Umlagerung benutzten Säure bei +10°: Die unter 1) erhaltene Lösung von 3.4-Dimethylphenyl-l-iso-arabinosamin wurde zu einer Suspension von 0.5 g vorhydriertem Platin-oxyd in 30 ccm absol. Alkohol gegeben. Die Hydrierung wurde bei +10° ausgeführt. Nach 7.5 Stdn. war die Hydrierung beendet. Es waren 355 ccm Wasserstoff aufgenommen worden. Nach der Abtrennung vom Katalysator wurde die Lösung im Vak. konzentriert. Nach Zusatz von Äther erfolgte über Nacht Krystallisation. Es wurden 1.2 g Substanz vom Schmp. 130—132° erhalten. Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser stieg der Schmelzpunkt auf 138—139°. $[\alpha]_D^{21}$: $(-0.06^\circ \times 100):(0.49 \times 1) = -12.3^\circ$. Es handelte sich also um 3.4-Dimethylphenyl-l-arabinamin¹⁸⁾.

4.050 mg Sbst.: 9.72 mg CO₂, 3.00 mg H₂O. — 6.391 mg Sbst.: 0.315 ccm N (21°, 741 mm).



3) Hydrierung des 3.4-Dimethylphenyl-l-iso-arabinosamins in neutraler und alkalischer Lösung.

Um festzustellen, wie die Hydrierung des 3.4-Dimethylphenyl-l-iso-arabinosams in neutraler und in alkalischer Lösung verläuft, wurden zunächst aus 20 g l-Arabinose, 16 g 3.4-Dimethyl-anilin, 4 ccm Wasser und 3 ccm 2-n. Essigsäure durch 8 Min. dauerndes Erhitzen im siedenden Wasserbad eine Lösung von 3.4-Dimethyl-phenyl-l-iso-arabinosamin hergestellt. Dann wurde nach Zusatz von 40 ccm Alkohol in 2 gleiche Teile geteilt.

a) Hydrierung in neutraler Lösung: Die eine Hälfte der Lösung des 3.4-Dimethylphenyl-l-iso-arabinosams wurde zu einer Suspension von 0.5 g vorhydriertem Platin-Katalysator in 20 ccm absol. Alkohol gegeben. Es wurde mit 10 ccm absol. Alkohol nachgespült und daraufhin mit 1.5 ccm 2-n. Natronlauge versetzt zur Neutralisation der zur Umlagerung verwandten Menge Essigsäure. Die Hydrierung wurde bei 20° durchgeführt. Nach 30 Min. waren 290 ccm, nach 50 Min. 470 ccm und nach 180 Min. 500 ccm Wasserstoff aufgenommen worden. Nach dem Abtrennen des Katalysators wurde 3.4-Dimethyl-anilin mit Wasserdampf abgeblasen. Nach Zusatz von etwas Tierkohle wurde heiß filtriert (etwas Schmierere blieb zurück), und die klare Lösung wurde im Vak. konzentriert. Durch 2-maliges Umkrystallisieren des beim Einengen ausgefallenen Produktes wurde reines 3.4-Dimethyl-phenyl-l-ribamin in einer Ausbeute von 1.4 g erhalten. Schmp. 143°. $[\alpha]_D^{20}$: $(+0.17^\circ \times 100):(0.57 \times 1) = +30^\circ$ (Pyridin).

b) Hydrierung in alkalischer Lösung: Die andere Hälfte der Lösung des 3.4-Dimethylphenyl-l-iso-arabinosams wurde in derselben Weise wie unter a) hydriert, jedoch wurden 3.5 ccm 2-n. Natronlauge zugesetzt. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte bei diesem Versuch viel schneller als bei der Hydrierung in neutraler Lösung. Es wurden nämlich in 30 Min. bereits 540 ccm Wasserstoff aufgenommen. Nach 90 Min. betrug die Aufnahme 600 ccm, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Es wurden 1.3 g reines

¹⁸⁾ P. Karrer u. H. F. Meerwein, Helv. chim. Acta 18, 1132 [1935]; 20, 851 [1937]; R. Kuhn u. L. Birkofner, B. 71, 621 [1938].

3.4-Dimethylphenyl-*l*-ribamin isoliert. Schmp. 143°. $[\alpha]_D^{21}$: (+ 0.18° × 100): (0.58 × 1) = + 31° (Pyridin).

3.4-Dimethylphenyl-*d*-ribamin aus *d*-Arabinose und 3.4-Dimethylanilin: 10 g *d*-Arabinose (aus Calciumgluconat hergestellt), 8 g 3.4-Dimethyl-anilin, 0.5 g Benzoesäure und 3 ccm Wasser wurden 6 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Dann wurden 20 ccm absol. Alkohol zugegeben, worauf die erhaltene Lösung des 3.4-Dimethyl-*d*-iso-arabinosamins einer Suspension von 0.5 g vorhydriertem Platinkatalysator in 20 ccm absol. Alkohol + 4 ccm 2-*n*. Natronlauge zugefügt wurde. Die Hydrierung wurde bei +23° ausgeführt, und es wurden binnen 60 Min. 625 ccm Wasserstoff aufgenommen (Endwert). Nach dem Abzentrifugieren des Katalysators wurden mit Wasserdampf Alkohol und 3.4-Dimethylanilin abgeblasen. Nach Zusatz von Tierkohle wurde noch heiß filtriert. Beim Konzentrieren der klaren Lösung krystallisierte 3.4-Dimethyl-phenyl-*d*-ribamin aus. Nach dem Umkristallisieren aus absol. Alkohol lagen 2.1 g vom Schmp. 142° vor. $[\alpha]_D^{21}$: (-0.16° × 100): (0.51 × 1) = -31.4°. Die Substanz stimmte in allen Eigenschaften mit 3.4-Dimethylphenyl-*d*-ribamin überein, das aus 3.4-Dimethylanilin-*d*-ribosid durch Hydrierung gewonnen worden war.

3.880 mg Sbst.: 8.720 mg CO₂, 2.880 mg H₂O. — 6.070 mg Sbst.: 0.305 ccm N (23°, 752 mm).

C₁₃H₂₁O₄N (255.2). Ber. C 61.13, H 8.29, N 5.49. Gef. C 61.29, H 8.30, N 5.78.

Umlagerung von Anilin-*d*-glucosid in Phenyl-*d*-iso-glucosamin und dessen Hydrierung zum Phenyl-*d*-mannamin.

1) Phenyl-*d*-iso-glucosamin: 20 g Glucose, 16 g Anilin, 6 ccm Wasser und 1 ccm 2-*n*. Salzsäure wurden im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 4 Min. wurde die Masse homogen. Dann wurde 6 Min. weitererhitzt und mit 30 ccm absol. Alkohol versetzt.

2) Hydrierung: Zur Hydrierung wurde die unter 1) erhaltene Lösung von Phenyl-*d*-iso-glucosamin zu einer Suspension von 1 g vorhydriertem Platinoxyd in 30 ccm absol. Alkohol + 5 ccm 2-*n*. Natronlauge gegeben. Mit 10 ccm absol. Alkohol wurde nachgespült. Nach 180 Min. war die Hydrierung zum Stillstand gekommen, nachdem 940 ccm Wasserstoff aufgenommen waren. Der Katalysator wurde zusammen mit dem während der Hydrierung ausgefallenen Hydrierungsprodukt abzentrifugiert. Die Substanz wurde in verd. Salzsäure aufgenommen, und die vereinigten Lösungen wurden mit Natronlauge alkalisch gemacht, worauf das Hydrierungsprodukt auskrystallisierte. Nach dem Trocknen lagen 3.3 g Phenyl-*d*-mannamin vor. Schmelzpunkt nach dem Umkristallisieren aus absol. Alkohol 175—176°. $[\alpha]_D^{19}$: (+ 0.16° × 100): (0.44 × 1) = + 37.4° (Pyridin).

3.870 mg Sbst.: 7.93 mg CO₂, 2.56 mg H₂O. — 7.012 mg Sbst.: 0.331 ccm N (19°, 754 mm).

C₁₂H₁₉O₆N (257.2). Ber. C 56.00, H 7.45, N 5.44. Gef. C 55.88, H 7.40, N 5.47.

Umlagerung von *p*-Toluidin-*d*-galaktosid in *p*-Tolyl-*d*-iso-galaktosamin und dessen Hydrierung in *p*-Tolyl-*d*-galaktamin.

1) Umlagerung: 10 g *d*-Galaktose, 8 g *p*-Toluidin, 3 ccm Wasser und 0.5 ccm 2-*n*. Salzsäure wurden im 100 ccm fassenden Erlenmeyer-Kolben im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 6 Min. war *p*-Toluidin-*d*-

galaktosid auskristallisiert. Nun wurden noch 0.5 ccm 2-n. Salzsäure hinzugefügt. Beim Weitererhitzen wurde die Masse wieder homogen, und die Lösung färbte sich braunrot. Nach insgesamt 12 Min. Erhitzungsdauer wurden 20 ccm absol. Alkohol zugesetzt, worauf abgekühlt wurde.

2) Hydrierung: Zur Hydrierung wurde die unter 1) erhaltene Lösung zu 0.5 g vorhydriertem Platinoxyd gegeben, das in 20 ccm absol. Alkohol + 3 ccm 2-n. Natronlauge suspendiert war. Die Wasserstoffaufnahme kam nach 4 Stdn. zum Stillstand, nachdem 860 ccm Wasserstoff aufgenommen worden waren. Während der Hydrierung war bereits ein Teil des Hydrierungsproduktes auskristallisiert. Nach beendeter Hydrierung wurden 2 ccm 2-n. Salzsäure zugesetzt, worauf durch Erwärmen die ausgeschiedene Substanz wieder in Lösung gebracht wurde. Nach dem Abzentrifugieren des Katalysators wurde die Lösung im Vak. konzentriert. Dabei kristallisierte das Hydrierungsprodukt aus. Nach dem Absaugen wurde es aus 50-proz. Alkohol umkristallisiert und in Form von Blättchen erhalten. Ausb. 1.9 g. Schmp. 180–181°. $[\alpha]_D^{20}$: ($-0.05^{\circ} \times 100$): (0.44×1) = -13° (Pyridin).

Das so gewonnene *p*-Tolyl-*d*-galaktamin ist in allen seinen Eigenschaften identisch mit dem durch direkte Hydrierung des *p*-Toluidin-*d*-galaktosids gewonnenen.

3.860 mg Sbst.: 8.14 mg CO₂, 2.64 mg H₂O. — 5.482 mg Sbst.: 0.253 ccm N (24°, 751 mm).

C₁₃H₂₁O₅N (271.2). Ber. C 57.56, H 7.74, N 5.16. Gef. C 57.51, H 7.65, N 5.24.

p-Tolyl-*d*-galaktamin durch Hydrierung des *p*-Toluidin-*d*-galaktosids.

1) *p*-Toluidin-*d*-galaktosid: 10 g *d*-Galaktose, 8 g *p*-Toluidin und 3 ccm Wasser wurden 8 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurden 30 ccm Methanol hinzugefügt.

2) Hydrierung: Zur Hydrierung wurde die unter 1) dargestellte Lösung des Galaktosids mit Nickelkontakt und 150 ccm Methanol + 150 ccm Wasser 5 Stdn. bei 90° und 50 Atm. Wasserstoffdruck geschüttelt. Nach dem Erkalten wurde die ausgeschiedene Substanz zusammen mit dem Katalysator abzentrifugiert. Durch Ausziehen mit heißem 50-proz. Alkohol wurde das Hydrierungsprodukt vom Katalysator getrennt, und die vereinigten Lösungen wurden im Vak. konzentriert. Dabei kristallisierte das *p*-Tolyl-*d*-galaktamin aus. Schmp. 178–179°. $[\alpha]_D^{20}$: ($-0.06^{\circ} \times 100$): (0.44×1) = -13.6° (Pyridin).

3.890 mg Sbst.: 8.20 mg CO₂, 2.81 mg H₂O. — 6.160 mg Sbst.: 0.281 ccm N (26°, 754 mm).

C₁₃H₂₁O₅N (271.2). Ber. C 57.56, H 7.74, N 5.16. Gef. C 57.49, H 8.08, N 5.17.

Umlagerung von *p*-Toluidin-*l*-rhamnosid in *p*-Tolyl-*l*-iso-rhamnosamin und dessen Hydrierung in *p*-Tolyl-*l*-rhamnamin.

1) Umlagerung: 10 g *l*-Rhamnose, 8 g *p*-Toluidin, 3 ccm Wasser und 1 ccm 2-n. Essigsäure wurden im 100 ccm fassenden Erlenmeyer-Kolben 18 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurden 20 ccm absol. Alkohol hinzugefügt.

2) Hydrierung: Die Hydrierungsbedingungen waren die gleichen wie bei der des *p*-Tolyl-*d*-iso-galaktosamins. Es wurden binnen 1 Stde. 450 ccm Wasserstoff aufgenommen. 1.0 g *p*-Tolyl-*l*-rhamnamin wurde erhalten und aus absol. Alkohol umkristallisiert. Die in feinen Nadeln kristall. Substanz

schmolz bei 183—184°. $[\alpha]_D^{20}$: ($-0.12^{\circ} \times 100$): (0.635×1) = -19.7° (Pyridin). Das durch Hydrieren des *p*-Tolyl-*l*-iso-rhamnosamins gewonnene *p*-Tolyl-*l*-rhamnamin ist identisch mit dem durch Hydrieren des *p*-Toluidin-*l*-rhamnosids erhaltenen.

Zur Analyse wurde 1 Stde. bei 100°/1 mm getrocknet.

3.950 mg Sbst.: 8.87 mg CO₂, 2.98 mg H₂O. — 5.293 mg Sbst.: 0.261 ccm N (22°, 753 mm).

C₁₃H₂₁O₄N (255.2). Ber. C 61.14, H 8.29, N 5.49. Gef. C 61.24, H 8.44, N 5.65.

p-Tolyl-*l*-rhamnamin durch Hydrierung von *p*-Toluidin-*l*-rhamnosid.

1) *p*-Toluidin-*l*-rhamnosid: 5 g Rhamnose, 4 g *p*-Toluidin und 5 ccm Wasser wurden im siedenden Wasserbad 15 Min. erhitzt. Hierauf fügte man 30 ccm reines Methanol hinzu.

2) Hydrierung: Zur Hydrierung wurde die unter 1) dargestellte Lösung des Rhamnosids mit 150 ccm Methanol, 150 ccm Wasser und einem schwach alkalisch reagierenden Nickelkontakt 5 Stdn. bei 90° unter 50 Atm. Wasserstoffdruck geschüttelt. Nach dem Erkalten wurde vom Nickelkatalysator abzentrifugiert und dieser mit heißem 50-proz. Alkohol gewaschen. Beim Konzentrieren der vereinigten Lösungen im Vak. krystallisierte das *p*-Tolyl-*l*-rhamnamin aus. Nach dem Umkristallisieren aus absol. Alkohol schmolz es bei 182—183°. $[\alpha]_D^{21}$: ($-0.11^{\circ} \times 100$): (0.56×1) = -19.6° (Pyridin).

3.740 mg Sbst.: 8.385 mg CO₂, 2.835 mg H₂O. — 6.043 mg Sbst.: 0.291 ccm N (26°, 754 mm).

C₁₃H₂₁O₄N (255.2). Ber. C 61.14, H 8.29, N 5.49. Gef. C 61.14, H 8.48, N 5.45.

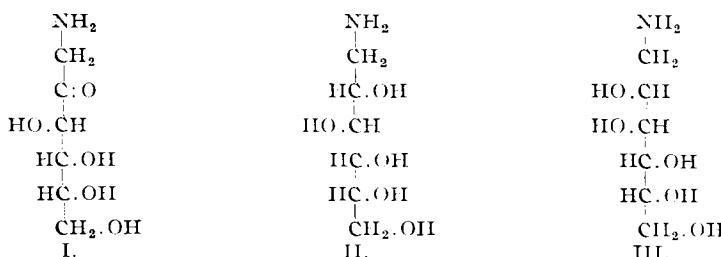
Hrn. K. Schröder danke ich für wertvolle Unterstützung bei den Versuchen.

200. Friedrich Weygand: Über N-Glykoside, III. Mitteil.*): Sterischer Verlauf der Hydrierung von Iso-glykosaminen; Drehungsregeln bei 9-Polyoxyalkyl-flavinen und N-Polyoxyalkyl-aminobenzolen.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 26. September 1940.)

Sterischer Verlauf der Hydrierung.

Der am längsten bekannte Vertreter der Iso-glykosamine ist das Iso-glucosamin (I), das E. Fischer¹⁾ durch Reduktion des Glucose-phenyl-sazons mit Zinkstaub in Eisessig gewann. Die Reduktion dieser Verbindung mit Natriumamalgam führt nach L. Maquenne²⁾ zu einem Gemisch von *d*-Glucamin (II) und *d*-Mannamin (III).



*) II. Mitteil., B. 73, 1259 [1940]. ¹⁾ B. 19, 1920 [1886].

²⁾ Bull. Soc. chim. France 3^e 29, 1216 [1903].