

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.

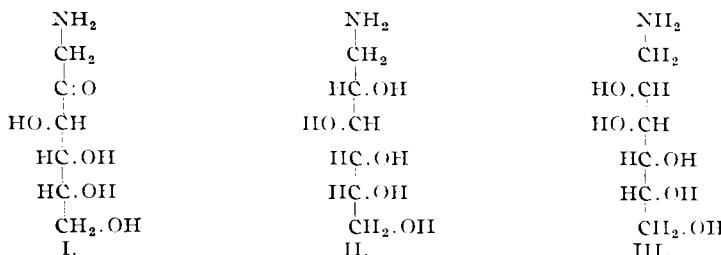
Hrn. K. Schröder danke ich für wertvolle Unterstützung bei den Versuchen.

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].

Im Gegensatz dazu verläuft die Hydrierung des *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamins mit Platin und Wasserstoff in Alkohol oder in wäßrig-alkoholischer alkalischer Lösung einheitlich, indem nur das *p*-Tolyl-*d*-mannamin gebildet wird³⁾. Auch bei der Hydrierung des *p*-Phenetyl-*d*-iso-glucosamins⁴⁾, des 3,4-Dimethylphenyl-*d*-iso-glucosamins⁴⁾ sowie des *p*-Anisyl-*d*-iso-glucosamins⁴⁾) entstehen nur die subst. Mannamine. Bei der Hydrierung des *p*-Tolyl-*l*-iso-rhamnosamins, das ja dieselbe Anordnung der OH-Gruppen wie das Iso-glucosamin hat, tritt bei der Hydrierung die OH-Gruppe in „*cis*“-Stellung⁵⁾ zur benachbarten OH-Gruppe, indem so ein *l*-Rhamnamin-Derivat gebildet wird. Bei der Hydrierung des *p*-Tolyl-*d*-iso-galaktosamins geht nun die OH-Gruppe in „*trans*“-Stellung zur benachbarten OH-Gruppe. In diesem Falle wurde nochmals in einem Kontrollversuch festgestellt, daß das isolierte *p*-Tolyl-*d*-galaktamin nur durch Hydrierung von *p*-Tolyl-*d*-iso-galaktosamin entstanden sein kann, denn *p*-Toluidin-*d*-galaktosid war unter den für die Hydrierungen der Iso-glykosamine angewandten Bedingungen auch nicht spurenweise hydrierbar.

Bei der Hydrierung des *p*-Tolyl-*d*-iso-xylosamins tritt die OH-Gruppe in „*cis*“-Stellung zur benachbarten OH-Gruppe, wobei das *p*-Tolyl-*d*-lyxamin entsteht. Lediglich im Falle des *p*-Tolyl-*l*- oder -*d*-iso-arabinosamins wurden gleichzeitig beide zu erwartenden Epimeren, das substituierte Ribamin und Arabinamin isoliert. Beim 3,4-Dimethylphenyl-*l*-iso-arabinosamin wurde nun untersucht, wie das Verhältnis der beiden zu erwartenden epimeren Verbindungen von den Hydrierungsbedingungen abhängt. Es wurde bei der Hydrierung in alkoholischer Lösung in Gegenwart der zur Umlagerung benutzten Säure bei +10° nur 3,4-Dimethylphenyl-*l*-arabinamin gebildet, während bei der Hydrierung bei +20° in alkalisch-alkoholischer Lösung nur 3,4-Dimethylphenyl-*l*-ribamin entstand. Daß bei diesen Versuchen jeweils auch ganz geringe Mengen der Epimeren gebildet wurden, ist nicht ausgeschlossen.

Tafel 1.

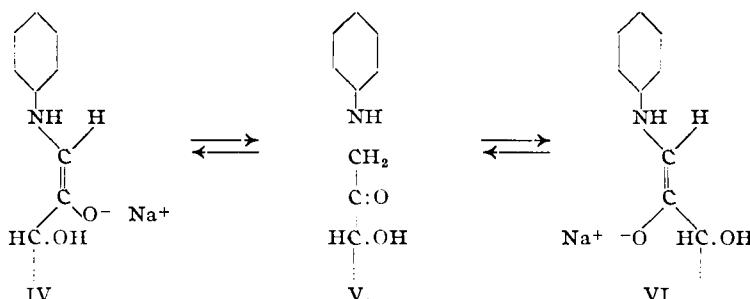
Iso-glykosamin	Hydrierungsprodukt
<i>p</i> -Tolyl- <i>d</i> -iso-glucosamin	<i>p</i> -Tolyl- <i>d</i> -mannamin
<i>p</i> -Phenetyl- <i>d</i> -iso-glucosamin	<i>p</i> -Phenetyl- <i>d</i> -mannamin
<i>p</i> -Anisyl- <i>d</i> -iso-glucosamin	<i>p</i> -Anisyl- <i>d</i> -mannamin
3,4-Dimethylphenyl- <i>d</i> -iso-glucosamin	3,4-Dimethylphenyl- <i>d</i> -mannamin
Phenyl- <i>d</i> -iso-glucosamin	Phenyl- <i>d</i> -mannamin
<i>p</i> -Tolyl- <i>l</i> -iso-rhamnosamin	<i>p</i> -Tolyl- <i>l</i> -rhamuamin
<i>p</i> -Tolyl- <i>d</i> -iso-galaktosamin	<i>p</i> -Tolyl- <i>d</i> -galaktamin
<i>p</i> -Tolyl- <i>d</i> -iso-xylosamin	<i>p</i> -Tolyl- <i>d</i> -lyxamin
<i>p</i> -Tolyl- <i>l</i> -iso-arabinosamin	<i>p</i> -Tolyl- <i>l</i> -ribamin und <i>p</i> -Tolyl- <i>l</i> -arabinamin
3,4-Dimethylphenyl- <i>l</i> -iso-arabinosamin	3,4-Dimethylphenyl- <i>l</i> -ribamin oder 3,4-Dimethylphenyl- <i>l</i> -arabinamin
3,4-Dimethylphenyl- <i>d</i> -iso-arabinosamin	3,4-Dimethylphenyl- <i>d</i> -ribamin

³⁾ R. Kuhn u. F. Weygand, B. **70**, 769 [1937].

⁴⁾ R. Kuhn u. L. Birkofe, B. **71**, 621 [1938].

⁵⁾ „*cis*“ und „*trans*“ in Anführungszeichen sollen bedeuten, daß die Hydroxyle auf der gleichen oder entgegengesetzten Seite der linearen C-Kette in der E. Fischer-schen Projektion stehen.

Nun stellt die Hydrierung der Iso-glykosamine in alkalischer Lösung, d. h. in der Enolform, eine Wasserstoffanlagerung an einen Äthylenkörper dar, die bekanntlich in *cis*- oder in *trans*-Stellung, je nach der Hydriergeschwindigkeit und in Abhängigkeit vom verwendeten Katalysator verläuft. Da der Äthylenkörper in einer „malenoiden“ (IV) und einer „fumaroiden“ (VI) Form auftreten kann, muß man, je nachdem, in welcher Form er vorliegt und wie die Wasserstoffanlagerung erfolgt, wechselnde Mengen an den epimeren Verbindungen erhalten.



In der Literatur sind eine ganze Reihe von Fällen beschrieben, bei denen das Verhältnis der Hydrierungsprodukte bei der Hydrierung von Äthylen-derivaten von den Hydrierungsbedingungen stark abhängig ist. So wurde z. B. von E. Ott⁶⁾ die Hydrierung der fumaroiden und der malenoiden Form der Dimethyläthylen-dicarbonsäure und des Dimethyl-stilbens untersucht. Er fand in Abhängigkeit von den Hydrierungsbedingungen wechselnde Mengen an *cis* (*racem*)- und *trans* (*meso*)-Form der Hydrierungsprodukte. Die Bildung des 3,4-Dimethylphenyl-*l*-ribamins oder des 3,4-Dimethyl-phenyl-*l*-arabinanns unter wechselnden Hydrierungsbedingungen beweist, daß die Verhältnisse hier genau so liegen wie bei den schon bekannten Beispielen der Hydrierung von Äthylen-derivaten. In welcher Form das enolisierte 3,4-Dimethylphenyl-iso-arabinosamin vorliegt und wie die Wasserstoff-anlagerung erfolgt, kann noch nicht entschieden werden.

Drehungsregeln.

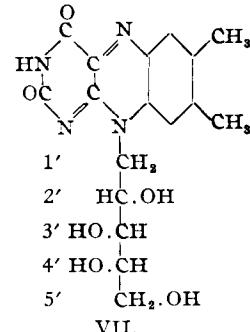
Von welchem der beiden epimeren Zucker sich die Polyoxyalkyl-Verbindungen ableiten, die bei der Hydrierung der Iso-glykosamine gebildet werden, konnte mit Hilfe einer Drehungsregel leicht festgestellt werden. Bewiesen wurde dann die so ermittelte Konfiguration am C-Atom 2 der Polyoxykette durch Hydrierung desjenigen N-Glykosids, das der fraglichen N-Polyoxyalkyl-Verbindung zugrunde liegt.

Bereits 1934/35 wurde von dieser Regel Gebrauch gemacht (R. Kuhn und F. Weygand⁷⁾). Sie wurde noch nicht näher formuliert, was im folgenden geschehen soll. Weiter ergibt sich aus dem vorliegenden Material, daß sie einer weiteren Anwendung fähig ist. Damals war zu ermitteln, von welcher Pentose sich die im Lactoflavin befindliche Polyoxykette ableitet. Da diese beim Lumiflavinabbau, der Bestrahlung in alkalischer Lösung, zerstört wird, konnte die Entscheidung über ihre sterische Zugehörigkeit nur auf synthetischem Wege erbracht werden. Es war nun nicht notwendig, alle von den

⁶⁾ B. 61, 2124 [1928].

⁷⁾ B. 68, 166, 1001 [1935].

acht Pentosen sich ableitenden Flavine zu synthetisieren, um durch Vergleich mit dem Lactoflavin dessen Konstitution zu ermitteln. Als nämlich das erste von ihnen, das 6,7-Dimethyl-9-*l*-araboflavin (VII) von R. Kuhn und F. Weygand⁷⁾ synthetisiert worden war, wurde festgestellt, daß es eine starke Linksdrehung ($[\alpha]_D: -115^\circ$) zeigte. Da nun bekannt war, daß die einfachen Zuckeramine nur eine ganz schwache Drehung zeigen, z. B. *l*-Arabinamin $[\alpha]_D: -4.5^\circ$, konnte die starke Drehung des 6,7-Dimethyl-9-*l*-araboflavins nur durch die Vicinalwirkung der Substituenten am C-Atom 2' der Polyoxykette auf die im Sichtbaren und im nahen Ultravioletten liegenden starken Absorptionsbanden des Flavins hervorgerufen worden sein. Es war also in erster Linie damit zu rechnen, daß die Konfiguration am C-Atom 2' der Polyoxykette hinsichtlich des Drehungsvorzeichens maßgeblich ist, während nach dem Entfernungssatz die Konfiguration an den entfernten asymmetrischen C-Atomen von untergeordneter Bedeutung ist.



Tafel 2.

Substanz	$[\alpha]_D$	OH an C ₂ nach	Mol.- Gew.	M $[\alpha]_D$	+ A	+ B
9- <i>d</i> -Ribo-flavin	-43	rechts	348.2	-14950	-26300	+11300
9- <i>d</i> -Arabo-flavin	+108	links	348.2	+37600		
6-Methyl-9- <i>d</i> -ribo-flavin	-62.5	rechts	362.2	-22600	-23500	+900
6-Methyl-9- <i>d</i> -arabo-flavin	+67.5	links	362.2	+24400		
6,7-Dimethyl-9- <i>d</i> -ribo-flavin	-115	rechts	376.2	-43200	-35000	-8200
6,7-Dimethyl-9- <i>d</i> -arabo-flavin	+71	links	376.2	+26700		
5,7-Dimethyl-9- <i>d</i> -ribo-flavin	-47	rechts	376.2	-17700	-41500	+23000
5,7-Dimethyl-9- <i>d</i> -arabo-flavin	+176	links	376.2	+66100		
6,8-Dimethyl-9- <i>d</i> -ribo-flavin	-275	rechts	376.2	-103400	-99700	-3600
6,8-Dimethyl-9- <i>d</i> -arabo-flavin	+256	links	376.2	+96100		
7-Methyl-9- <i>d</i> -arabo-flavin	+46.3	links				
9- <i>d</i> -Xylo-flavin	-24.6	rechts				
7-Methyl-9- <i>d</i> -xylo-flavin	-61	rechts				
6,7-Dimethyl-9- <i>d</i> -xylo-flavin	-105	rechts				
7-Methyl-9- <i>d</i> -gluco-flavin	-58	rechts				
6,7-Methyl-9- <i>d</i> -gluco-flavin	-48	rechts				
7-Methyl-9- <i>d</i> -galakto-flavin	-31	rechts				
6,7-Dimethyl-9- <i>l</i> -ramno-flavin	-52	rechts				
6,7-Tetramethylen-9- <i>d</i> -arabo-flavin	+46	links				
6,7-Trimethylen-9- <i>d</i> -arabo-flavin	+61	links				
6,7-Dimethyl-9- <i>d</i> -desoxyribo-flavin	-78	rechts an C ₃ ; C ₂ = CH ₂				

Tafel 3.

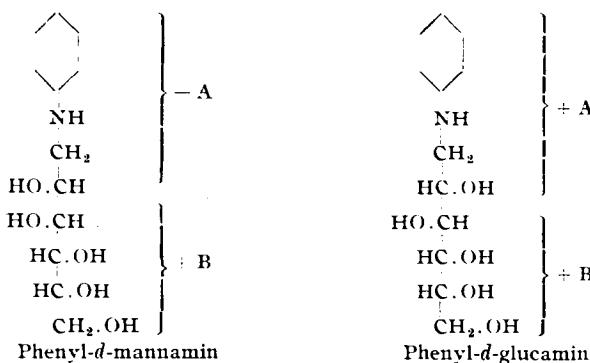
Substanz	$[\alpha]_D$	OH an C ₂ nach	Mol.- Gew.	$M[\alpha]_D$	$\div A$	$\div B$
Phenyl-d-mannamin	+ 37	links	257.2	+ 9500	- 7500	- 1900
Phenyl-d-glucamin	-21	rechts	257.2	- 5400		
p-Tolyl-d-mannamin	+ 28.8	links	271.2	+ 7800	- 6750	+ 1050
p-Tolyl-d-glucamin	-21	rechts	271.2	- 5700		
3,4-Dimethylphenyl-d-mannamin	+ 21	links	285.2	+ 6000	- 5700	+ 300
3,4-Dimethylphenyl-d-glucamin	-19	rechts	285.2	- 5400		
p-Tolyl-d-ribamin	-31	rechts	241.2	- 8000	- 4850	- 3150
p-Tolyl-d-arabinamin	+ 7	links	241.2	+ 1700		
3,4-Dimethylphenyl-d-ribamin	-31	rechts	255.2	- 7900	- 5500	- 2370
3,4-Dimethylphenyl-d-arabinamin	+ 12	links	255.2	+ 3160		
p-Anisyl-d-mannamin	+ 27.6	links				
p-Phenetyl-d-mannamin	+ 22	links				
p-Tolyl-d-galaktamin	-13	rechts				
p-Tolyl-l-rhamnamin	-31	rechts				
p-Tolyl-d-lyxamin	+ 26	links				

Da das Lactoflavin wie das synthetische 6,7-Dimethyl-9-l-araboflavin nach links dreht ($[\alpha]_D: -115^\circ$), konnte angenommen werden, daß außer der l-Arabinose die d-Ribose, d-Xylose oder l-Lyxose der Polyoxykette des Lactoflavins zugrunde liegen könnte. Diese Voraussage bestätigte sich später, indem sich auf Grund des Schmelzpunktes der Tetraacetylverbindung, der biologischen Wirkung und des Drehungsvermögens herausstellte, daß das Lactoflavin eine d-Ribityl-Verbindung ist.

Aus der Zusammenstellung in Tafel 2 ersieht man die Gültigkeit der Regel, daß der Drehungssinn der 9-Polyoxyalkyl-flavine bei der D-Linie nur von der Konfiguration am C-Atom 2' abhängig ist: Schaut die OH-Gruppe am C-Atom 2 der Polyoxyalkylkette in der E. Fischerschen Projektion ($-\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ -Gruppe unten, $-\text{CH}_2-\text{N}^-$ -Gruppe oben) nach rechts, so ist die Drehung in $n/_{10}$ -Natronlauge negativ und umgekehrt. Die Summe der Drehungsbeiträge der restlichen asymmetrischen Zentren der Polyoxykette wird offenbar niemals so groß, daß sie für die Gesamtdrehung maßgeblich wird.

Für die N-Polyoxyalkyl-benzole, die in Tafel 3 aufgeführt sind, gilt die gleiche Regel, da sie im nahen Ultraviolett eine starke Absorption besitzen: Schaut die OH-Gruppe am C-Atom 2 der Polyoxyalkylkette in der E. Fischerschen Projektion ($-\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ -Gruppe unten, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}$ -Gruppe oben) nach rechts, so ist die Drehung in Pyridin negativ und umgekehrt.

Zur Verdeutlichung der hervorragenden Bedeutung der Konfiguration am C-Atom 2 für die Gesamtdrehung denkt man sich das Molekül der Polyoxyalkyl-aminobenzole und Polyoxyalkyl-flavine in 2 Tle. zerlegt. So ist es möglich, unter Zugrundelegung der molaren Drehungen der von den epimeren Zuckern abgeleiteten Paare den Drehungsbeitrag der Reste A und B zu ermitteln, wie das folgende Beispiel zeigt.



Der Rest A erhält positives Vorzeichen, wenn die OH-Gruppe am C 2 nach rechts schaut, ebenso der Rest B, wenn die OH-Gruppe am asymmetrischen C-Atom 5 die gleiche Stellung hat. Für das Paar Phenyl-d-mannamin, Phenyl-d-glucamin ergibt sich so:

$$\begin{array}{r}
 -A + B = + 9\,500 \\
 -A - B = - 5\,700 \\
 \hline
 -A = - 7\,600 \\
 +B = + 1\,900
 \end{array}$$

Man erkennt, daß der Rest A den Hauptdrehungsbeitrag liefert, während der Beitrag des Restes B in diesem Falle nur $\frac{1}{4}$ desjenigen von A beträgt. In dieser Weise wurden nun bei sämtlichen zur Verfügung stehenden Paaren von N-Polyoxyalkyl-flavinen und Polyoxyalkyl-aminobenzolen die Werte für A und B ermittelt. Sie sind in den Tafeln 2 und 3 mit aufgeführt.

Bei den Flavinen sind die A-Werte bedeutend größer als bei den N-Polyoxyalkyl-aminobenzolen. Das hängt damit zusammen, daß jene 1) eine viel stärkere Absorption in der Nähe der D-Linie besitzen und daß 2) ihre Drehung in $n/10$ -Natronlauge gemessen wurde, während sie bei den Polyoxyalkyl-aminobenzolen in Pyridin ermittelt wurde.

Besonders stark ist der Einfluß des Chromophors auf die Drehung der 6,8-Dimethyl-flavine, die eine spezif. Drehung von über 250° besitzen. Der A-Wert für diesen Flavin-Rest ist —99 700, während der des 6,7-Dimethyl-flavin-Restes nur —35000 beträgt. Der Einfluß der vom Chromophor entfernt sitzenden asymmetrischen Zentren ist beim 6,8-Dimethyl-flavin sehr gering, und so dürfte die Darstellung eines solchen Flavins mit einem Polyoxyalkylrest in Stellung 9 besonders dazu geeignet sein, die Konfiguration einer Aldose an deren C-Atom 2 zu ermitteln.

In vielen Fällen dürfte auch die Darstellung eines N-Polyoxyalkyl-aminobenzols schon genügen, um die Konfiguration am C-Atom 2 zu ermitteln, da der Drehungsbeitrag der restlichen asymmetrischen Zentren meist abgeschätzt werden kann. Die neue Drehungsregel dürfte eine wertvolle Ergänzung der nur beschränkt gültigen Lactonregel von C. S. Hudson⁸⁾ und der allgemein gültigen Verschiebungsregel (Amidregel) von K. Freudenberg und W. Kuhn⁹⁾ darstellen.

Die Versuchs-Belege finden sich in der voranstehenden Mitteilung.

⁸⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **32**, 338 [1910]; vergl. K. Freudenberg u. W. Kuhn, B. **64**, 703 [1931].

⁹⁾ B. **64**, 707, 726 [1931].