

Die andere Hälfte der Lösung wurde zur Osazon-Bildung verwendet. Nach Zusatz von 2,5 g Phenylhydrazin krystallisierte bald Glucosephenylosazon aus. Ausb. nach dem Umlösen aus absol. Alkohol 1,4 g = 23% d. Th.; Schmp. 200—202°.

Einwirkung von Hydrazin auf Glucose.

5,4 g Glucose, 7 g Hydrazinhydrat, 42 ccm Wasser und 4,2 ccm bzw. 7,7 ccm Eisessig wurden 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Entfernung des Hydrazins mit Benzaldehyd wurde weder eine kalte alkalisch-alkoholische *o*-Dinitro-benzol-Lösung reduziert⁶⁾, noch fand bei kurzem Erhitzen mit *o*-Phenyldiamin in essigsaurer Lösung Chinoxalin-Bildung statt. Glucose ließ sich former als *p*-Nitro-phenyl-hydrazone wieder isolieren.

Einwirkung von Hydrazin auf Fructose.

a) In schwach saurom Medium: 5,4 g Fructose, 7 g Hydrazinhydrat, 42 ccm Wasser und 7,7 ccm Eisessig wurden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt; pH der Lösung zwischen 5 und 6. Nach 30 Min. wurde abgekühlt und das Hydrazin mit Benzaldehyd entfernt. Die Lösung reduzierte kalte alkalisch-alkohol. 1,2-Dinitro-benzol-Lösung, gab in der Kälte mit Phenylhydrazin Osazon und mit *o*-Phenyldiamin nach dem Ansäuern mit Essigsäure 5 Min. erhitzt *d*-arabo-Tetraoxybutyl-chinoxalin. (Ausb. 1 g Rohprodukt, Schmp. 186—188° nach dem Umkristallisieren aus Wasser. Die Ausbeute stieg auf 26%, als 120 Min. erhitzt wurde.)

b) In schwach alkalischem Medium: 5,4 g Fructose, 7 g Hydrazinhydrat, 42 ccm Wasser und 4,2 ccm Eisessig wurden 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Entfernen des Hydrazins mit Benzaldehyd waren die 1,2-Dinitro-benzol-, die Osazon- und die Chinoxalin-Probe positiv. Es wurden 1 g = 11% d. Th. an *d*-arabo-Tetraoxybutyl-chinoxalin erhalten. Wurde 120 bzw. 240 Min. erhitzt, so stieg die Ausbeute auf 26% bzw. 38% d. Theoric.

44. Friedrich Weygand und Annemarie Bergmann: Über *N*-Glykoside, VI. Mitteil.*): Katalytische Oxydation von Aryl-isoglykosaminen.

(Eingegangen aus Heidelberg am 8. Januar 1947.)

p-Tolyl-*d*-isoglukosamin kann in ammoniakalischer Lösung mit Sauerstoff und Platinkohle zur *d*-Arabonsäure oxydiert werden, deren Ammoniumsalz sofort in reinem Zustand gewonnen wird. Auch andere Aryl-isoglykosamine können in gleicher Weise abgebaut werden.

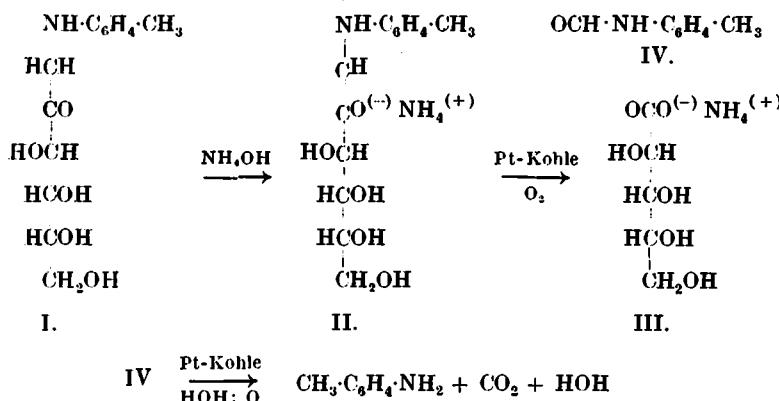
Aryl-isoglykosamine sind in alkalischer Lösung Reduktionsmittel, die z. B. 1,2-Dinitro-benzol¹⁾, Methylenblau oder Dichlorphenol-indophenol²⁾ reduzieren können. Es interessierte uns die Frage, wozu sie selbst dabei oxydiert werden. Oxydationsversuche mit Permanganat führten zu keinen leicht faßbaren Produkten; wir versuchten daher die Behandlung mit Platinkohle + Sauerstoff in ammoniakalischer Lösung. Dadurch sollte die Isolierung der Reaktionsprodukte erleichtert werden. Bei der Oxydation (bei etwa 50°) wurden je Mol. *p*-Tolyl-*d*-isoglukosamin³⁾ (I), das in ammoniakalischer

⁶⁾ Osone führen bereits in der Kälte unter diesen Bedingungen die Bildung von tiefblauen Lösungen der Alkalosalze von *o*-Nitro-phenylhydroxylamin herbei (R. Kuhn u. F. Weygand, B. 69, 1969 [1936]).

¹⁾ V. Mitteil.: B. 80, 255 [1947]. ²⁾ R. Kuhn u. F. Weygand, B. 70, 769 [1937].

³⁾ R. Kuhn u. L. Birkofe, B. 71, 621 [1938]. ³⁾ F. Weygand, B. 78, 1259 [1940].

Lösung z. Tl. als Ammoniumsalz (II) vorliegt, 0.8 bis 1.1 Mol. Sauerstoff aufgenommen. Der Katalysator war nach Behandlung mit Wasserstoff wiederholt verwendungsfähig. Auch Palladium-Bariumsulfat oder Raney-Nickel war als Oxydationskatalysator geeignet.



Alkalische Lösungen von I zeigen Isonitrilgeruch, woraus sich eine ziemlich leichte Spaltbarkeit der Zuckerkette zwischen C¹ und C² ergibt. Danach erwarteten wir auch beim Oxydationsversuch Spaltung zwischen den gleichen C-Atomen. In der Tat ließ sich das Ammoniumsalz der *d*-Arabonsäure (III) (Schmp. 169—170°) in über 50-proz. Ausbeute glatt isolieren. Zur Charakterisierung wurde es in das *d*-Arabonsäure-phenylhydrazid übergeführt. Auch die Oxydation von *p*-Anisyl-*d*-isoglukosamin²⁾ ³⁾ und *p*-Phenethyl-*d*-isoglukosamin²⁾ ³⁾ führte zu *d*-arabonsaurem Ammonium.

Neben III wurde noch *p*-Toluidin isoliert. Das wohl zuerst entstehende Formi-*p*-toluidid (IV) wird unter den Versuchsbedingungen hydrolysiert und das gebildete Formiat wird oxydiert⁴⁾. Es sollten daher bei der Oxydation von I bis zu 1.5 Mol. O₂ aufgenommen werden können.

Orientierende Versuche mit dem bisher nicht krystallisiert erhaltenen *p*-Tolyl-*d*-isogalaktosamin³⁾ und *p*-Tolyl-*d*-isoxyllosamin³⁾ ergaben deren katalytische Oxydierbarkeit zur *d*-Lixonsäure bzw. *d*-Threonsäure.

Es können somit Aldosen über die Aryl-isoaldosamine zu den nächst niederen Aldonsäuren abgebaut werden (Aldose → *N*-Glykosid⁵⁾ → Ama-dori-Umlagerung zum Aryl-isoaldosamin → katalytische Oxydation zur nächstniederen Aldonsäure).

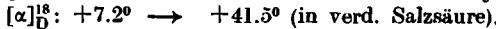
Beschreibung der Versuche.

Oxydation von *p*-Tolyl-*d*-isoglukosamin (I): 7.5 g I, 75 ccm 2*n* NH₃ und 2 g Platinkohle wurden in einer Schüttelente bei 50° in einer Sauerstoffatmosphäre geschüttelt. Binnen 16 Stdn. wurden 725 ccm Sauerstoff (760 Torr/0°) entsprechend 1.12 Mol. aufgenommen; die Hälfte war bereits nach 2½ Stdn. absorbiert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit etwas heißem Alkohol und Wasser gewaschen; die vereinigten Filtrate

⁴⁾ C. Paal u. W. Poethke, B. 59, 1511 [1926]; E. Müller u. K. Schwabe, Ztschr. Elektrochem. 34, 171 [1928]. ⁵⁾ Das *N*-Glykosid braucht nicht isoliert zu werden.

wurden ausgeäthert. Aus der äther. Lösung wurde *p*-Toluidin (Schmp. 43°) isoliert. Eine Mischprobe mit *p*-Toluidin gab keine Schmp.-Erniedrigung. Beim Zusammenbringen mit Form-*p*-toluidid trat Verflüssigung ein.

Die wäsr. Lösung wurde bis auf etwa 10 ccm i. Vak. eingeengt und dann mit Alkohol versetzt. Als bald krystallisierte *d*-arabonsaures Ammonium (III) aus. Ausb. 2.7 g = 53% d. Th.; Schmp. 169—170°. Es kann aus wäsr. Alkohol umkrystallisiert werden.



$C_5H_{13}O_6N$ (183.2) Ber. C 32.87 H 7.15 N 7.65 Gef. C 32.72 H 7.20 N 7.54.

Aus 8.0 g *p*-Anisyl-*d*-isoglucozamin (Sauerstoff-Aufnahme 580 ccm in 4 Stdn.) wurden 2.8 g und aus 8.4 g *p*-Phenetyl-*d*-isoglucozamin (Sauerstoff-Aufnahme 700 ccm in 4½ Stdn.) 2.5 g III erhalten.

d-Arabonsäure-phenylhydrazid: 1.0 g III, in 1 ccm Wasser gelöst, 1 g Phenylhydrazin und 1.5 ccm 50-proz. Essigsäure wurden 1½ Stdn. auf dem Dampfbade erhitzt. Beim Erkalten krystallisierte das Phenylhydrazid aus. Aus Wasser + Alkohol Schmp. 212—213°.

Form-*p*-toluidid nahm unter den Oxydationsbedingungen (wäsr. Ammoniaklösung, Platinkohle, Sauerstoff bei 50°) 42% d. Th. Sauerstoff auf, dann kam die Sauerstoffaufnahme zum Stillstand. Neben Ausgangsmaterial wurde *p*-Toluidin isoliert.

45. Hermann Hippchen: Synthesen von 6-Nitro-flavinen*).

[Aus der Chemischen Abteilung des Chemotherapeutischen Forschungsinstituts „Georg-Speyer-Haus“, Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 29. Mai 1946.)

Die Synthese des 6-Nitro-9-[β -oxy-äthyl]-, 9-[β -Diäthylamino-äthyl]- und 6-Nitro-9-[β -diäthylamino-äthyl]-flavins wird beschrieben. Eine therapeutische Wirkung dieser Verbindungen konnte nicht festgestellt werden.

Die Verwandtschaft der Formeln des Acridins und des Flavin-Kerngerüstes sowie die große Ähnlichkeit beider Stoffklassen bezüglich Farbe und Fluoreszenz lassen den Gedanken aufkommen, daß Flavine ebenso wie Acridine chemotherapeutische Eigenschaften besitzen könnten. Diese Gesichtspunkte haben uns vor 10 Jahren veranlaßt, 9-Methyl- und 9-Phenyl-flavin bezüglich ihrer Wirkung gegen die Infektion der weißen Maus mit *Trypanosoma nagana* (Stamm Prowazeki) untersuchen zu lassen, wobei aber kein Heileffekt feststellbar war¹). R. Kuhn, F. Weygand und E. F. Möller²) beschrieben 1943 das 6,7-Dichlor-9-*d*-ribo-flavin, das sich als Hemmstoff für das Wachstum von *Bacterium lactis acidi*, *Staphylococcus aureus* und *Streptobacterium plantarum* erwies; damit war zum ersten Mal die bakteriostatische Wirkung eines Flavins dargetan. Die Interferenz eines Acridinderivates, des A t e b r i n s, mit der Riboflavin-Wirkung wurde von Silvermann u. Evans^{2a)} im *L. casei*-Test beobachtet.

*) Die Arbeit wurde unter Anleitung von Hrn. Prof. Th. Wagner-Jauregg ausgeführt und war schon im Frühjahr 1945 abgeschlossen.

¹) Die chemotherapeut. Prüfung verdanken wir Hrn. Prof. Dr. Rothermund, Frankfurt/M., die Überlassung der beiden Flavinpräparate Hrn. Prof. Dr. R. Kuhn, Heidelberg.

²) B. 76, 1044 [1943]. Andere Riboflavin-Antagonisten wurden von Emerson u. Tishler (Proc. Soc. exp. biol. Med. 55, 184 [1944]) sowie von Wooley (Journ. biol. Chem. 154, 31 [1944]) untersucht. ^{2a)} Journ. biol. Chem. 150, 265 [1943].