

21. Franz-Peter van de Kamp und Fritz Micheel: Über D-Glucose-Derivate von Thiosemicarbazonen und ihre biologische Wirksamkeit

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)]

(Eingegangen am 17. Oktober 1955)

Es werden eine größere Anzahl von Thiosemicarbazidderivaten und Thioharnstoffderivaten aromatischer Aldehyde synthetisiert, die einen D-Glucoserest entweder an der funktionellen Gruppe am aromatischen Kern oder am Thiosemicarbazonrest tragen. Ferner werden solche Glykoside dargestellt, bei denen je ein D-Glucoserest an jeder der genannten Gruppen gebunden ist. Einige der Stoffe zeigen eine bemerkenswerte tuberkulostatische Wirksamkeit. Diese erreicht jedoch nicht diejenige des Contebens.

Seit einigen Jahren werden Thiosemicarbazone aromatischer Aldehyde mit Erfolg in der Tuberkulose-Therapie benutzt, z. B. das Conteben (4-Acetaminobenzaldehyd-thiosemicarbazon)¹). Im Zusammenhang mit früheren Untersuchungen über Thioharnstoff- und Guanidinderivate der Zucker²) schien es uns von Interesse, D-Glucosederivate von Thiosemicarbazonen aromatischer Aldehyde herzustellen. Es war zu erwarten, daß diese eine bessere Löslichkeit in Wasser und vielleicht auch eine geringere Toxizität besitzen. Über die therapeutische Wirksamkeit ließen sich keine Voraussagen machen. Es bestand die Möglichkeit, daß diese nicht verschlechtert, evtl. sogar erhöht werden könnte, da eine Reihe therapeutisch wichtiger Glykoside bekannt sind, bei denen das Aglykon nur einen Bruchteil der Wirksamkeit des Glykosids hat. Andererseits kann durch Glykosidbildung die Wirksamkeit erheblich herabgesetzt werden³). Es bestanden mehrere Möglichkeiten, um D-Glucosereste mit einem Thiosemicarbazonrest zu verbinden, die an einer Reihe von Beispielen experimentell verwirklicht wurden:

1. Der Glucoserest sitzt am Kern des aromatischen Aldehyds, z. B.

- a) 4-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucosidoxy]-benzaldehyd⁴), kondensiert mit Thiosemicarbazid;
- b) 4-[2.3.4.6-Tetraacetyl-1-thioureido- β -D-glucosyl]-benzaldehyd (IV) wird an seiner Aldehydgruppe mit Thiosemicarbazid umgesetzt;

¹) G. Domagk, R. Behnisch, F. Mietzsch u. H. Schmidt, *Naturwissenschaften* **33**, 315 [1946]; R. Behnisch, F. Mietzsch u. H. Schmidt, *Angew. Chem.* **60**, 113 [1948]; E. Hoggarth, A. Martin, N. Storey u. E. Young, *Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy* **4**, 248 [1949]; R. Donovick, F. Pansy, G. Stryker u. J. Bernstein, *J. Bacteriol.* **59**, 667 [1950]; D. Hamre, J. Bernstein u. R. Donovick, ebenda **59**, 675 [1950]; F. Mietzsch, *Angew. Chem.* **63**, 250 [1951]; J. Bernstein, H. Yale, H. Losee, M. Holsing, J. Martins u. W. Lott, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 906 [1951].

²) F. Micheel u. W. Berlenbach, *Chem. Ber.* **85**, 189 [1952]; F. Micheel u. B. Herold, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **293**, 187 [1953]; F. Micheel u. W. Brunkhorst, *Chem. Ber.* **88**, 481 [1955].

³) K. Kratzl u. M. Nelböck-Hochstetter, *Mh. Chem.* **88**, 792 [1952]; weitere Literaturzitate siehe dort.

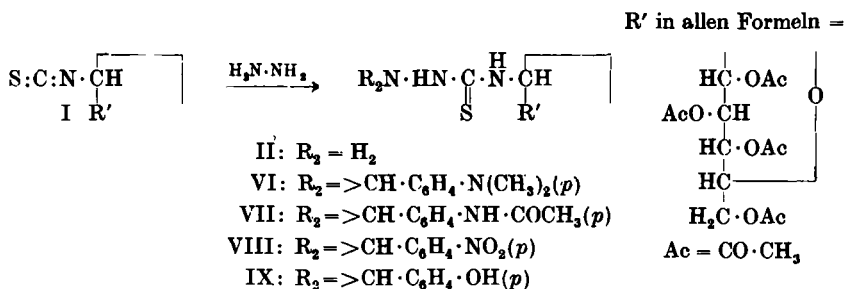
⁴) L. Reichel u. R. Schickle, *Liebigs Ann. Chem.* **558**, 98 [1942]; R. T. Williams, *J. chem. Soc. [London]* **1940**, 1402.

2. Der Glucoserest sitzt im Thiosemicarbazid-Teil des Thiosemicarbazons: Umsetzung eines aromatischen Aldehyds mit 4-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucosyl]-thiosemicarbazid (II);

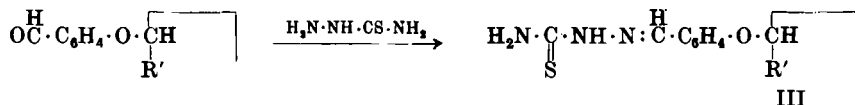
3. Glucosereste befinden sich sowohl im Aldehyd- als auch im Thiosemicarbazid-Teil: Umsetzung eines Aldehyds wie bei 1 a) und 1 b) mit 4-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucosyl]-thiosemicarbazid (II).

Wir gingen bei den Synthesen von folgenden Ausgangsstoffen aus:

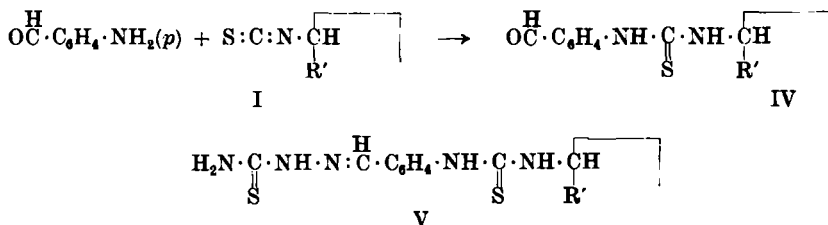
4-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucosidoxy]-benzaldehyd, der leicht zugänglich ist⁴⁾; 4-[2.3.4.6-Tetraacetyl-1-thioureido- β -D-glucosyl]-benzaldehyd (IV), erhalten durch Umsetzen von 4-Amino-benzaldehyd⁵⁾ mit 2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucose-1-isothiocyanat (I)⁶⁾; ein in 4-Stellung durch D-Glucose substituiertes Thiosemicarbazid wurde aus 2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucose-1-isothiocyanat mit Hydrazin gewonnen:



Ein Thiosemicarbazon des Typs 1a) wurde aus 4-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucosidoxy]-benzaldehyd und Thiosemicarbazid hergestellt (III) und daraus durch Verseifung das entsprechende acetylfreie Thiosemicarbazon.



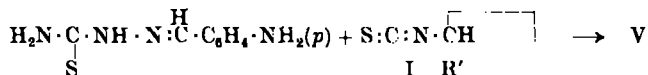
Zu den Thiosemicarbazonen des Typs 1b) führen zwei Wege: 4-Amino-benzaldehyd wird mit I zu 4-[2.3.4.6-Tetraacetyl-1-thioureido- β -D-glucosyl]-benzaldehyd (IV) umgesetzt, der mit Thiosemicarbazid das Thiosemicarbazon V gibt.



⁵⁾ Org. Syntheses **31**, 6 [1951].

⁶⁾ E. Fischer, Ber. deutsch. chem. Ges. **47**, 1382 [1914]; K. M. Haring u. T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **55**, 395 [1933].

Bei dem zweiten Verfahren wird 4-Amino-benzaldehyd-thiosemicarbazon⁷⁾ mit I umgesetzt:

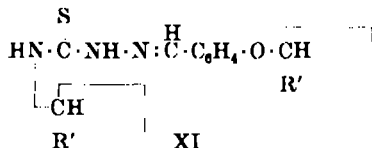


Die auf beiden Wegen erhaltenen Reaktionsprodukte sind nach Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch. V wurde zum Thiosemicarbazon des 4-[1-Thioureido- β -D-glucosyl]-benzaldehyds verseift.

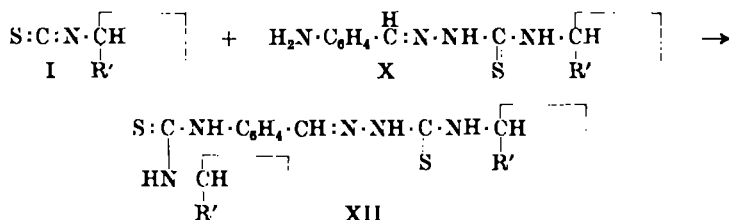
Die 4-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucosyl]-thiosemicarbazone (Typ 2) (VI–IX) wurden durch Kondensation von II mit den entsprechenden Aldehyden gewonnen. II reagiert mit Aldehyden langsamer als das Thiosemicarbazid selbst. Außer den Acetaten dieser Stoffe wurden auch die freien Glykoside durch Verseifen der Acetylgruppen hergestellt.

[4-Amino-benzaldehyd]-[4-(2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (X) wird aus der entsprechenden Nitroverbindung (VIII) durch Reduktion mit aktiviertem Eisen in Benzol-Eisessig erhalten. Durch Verseifung erhält man das acetylfreie Thiosemicarbazon.

Ein Thiosemicarbazon des Typs 3 ist das 4-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucosidoxy]-benzaldehyd-[4-(2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (XI), welches aus 4-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucosidoxy]-benzaldehyd und II entsteht. Die XI entsprechende acetylfreie Verbindung erhält man durch Verseifung.



4-[2.3.4.6-Tetraacetyl-1-thioureido- β -D-glucosyl]-benzaldehyd-[4-(2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (XII) wurde durch Umsetzen von IV mit II oder aus X durch Umsetzen mit I hergestellt.



Die auf beiden Wegen erhaltenen Substanzen sind nach Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch. Durch Verseifen erhält man die entsprechende acetylfreie Verbindung.

Einige der Thiosemicarbazone zeigen die bei dieser Stoffklasse bekannte Erscheinung, daß sie in trockener, kristalliner Form schwach gelb sind,

⁷⁾ Siehe ¹⁾, letztes Zitat.

beim Lösen aber wieder farblos werden. Die acetylfreien Produkte sind, mit Ausnahme der vom 4-Hydroxy-benzaldehyd abgeleiteten Derivate III, IX und XI, in Wasser nur mäßig löslich, jedoch viel löslicher als die betreffenden zuckerfreien Stoffe.

Die synthetischen Stoffe gehören auf Grund ihrer Genese alle der β -Reihe an. Demgemäß drehen sie, soweit es sich um Acetate in Chloroform handelt, links oder schwach rechts. Die Drehung der daraus durch Verseifen der Acetylgruppen erhaltenen Derivate der freien Zucker mußte z. Tl. in Dimethylformamid oder dessen Gemisch mit Wasser bestimmt werden. In diesen Lösungsmitteln sind die Drehwerte, trotzdem sich die β -Konfiguration nicht geändert hat, z. Tl. stark positiv.

Die folgenden Präparate wurden im Laboratorium für Experimentelle Pathologie und Bakteriologie des Werkes Elberfeld der Farbenfabriken Bayer AG. auf ihre tuberkulostatische Wirkung in vitro auf Hohnschem Eiernährboden geprüft:

Prüf.-Nr.	Formel
2519	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-CH=N-NH-C(=S)-NH}_2$ (entspr. III)
2609	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5\text{-NH-C(=S)-NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH=N-NH-C(=S)-NH}_2$ (entspr. V)
2518	$(\text{CH}_3)_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-CH=N-NH-C(=S)-NH-C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$ (entspr. VI)
2562	$\text{CH}_3\text{CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH=N-NH-C(=S)-NH-C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$ (entspr. VII)
2610	$\text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-CH=N-NH-C(=S)-NH-C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$ (entspr. VIII)
2520	$\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-CH=N-NH-C(=S)-NH-C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$ (entspr. IX)
2611	$\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-CH=N-NH-C(=S)-NH-C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$ (entspr. X)
2521	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-CH=N-NH-C(=S)-NH-C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$ (entspr. XI)

Davon erreicht keines die Wirksamkeit des 4-Acetylamino-benzaldehyd-thiosemicarbazons (Conteben, Tb I), doch kommen die Präparate 2609 (entspr. V) und 2519 (entspr. III) dem Vergleichspräparat wirkungsmäßig am nächsten. Präparat 2610 (entspr. VIII) zeigt etwa $\frac{1}{10}$ der Wirksamkeit, die übrigen Präparate sind um ca. 2 Zehnerpotenzen weniger wirksam. Bei anderen bakteriellen Infektionen (Streptoc., Staphyloc., Pneumoc. und Bact. Coli) sind sie unwirksam.

Wir danken den Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld, für die Prüfung der Stoffe auf ihre biologische Wirksamkeit.

Beschreibung der Versuche

2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucose-1-isothiocyanat⁶⁾ (I) wurde in Abänderung der alten Vorschriften und in besserer Ausbeute folgendermaßen hergestellt:

150 g Acetobrom-D-glucose werden in 750 ccm absol. Toluol gelöst, die Lösung unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt und im Laufe von $\frac{1}{2}$ Stde. 100 g reines, trocknes Silberrhodanid zugegeben. Dann wird noch $1\frac{1}{2}$ Stdn. rückfließend erhitzt.

Auf Feuchtigkeitsausschluß muß geachtet werden. Wenn sich während des Ansatzes im Rückflußkühler Bromdämpfe zeigen, gelingt der Ansatz nicht. Die Toluollösung wird noch warm durch Zentrifugieren von den Silbersalzen getrennt, die Niederschläge mit Chloroform ausgewaschen und die Lösungen vereinigt. Dann wird durch vorsichtige Zugabe von etwa $1\frac{1}{2}$ l Petroläther das Produkt kristallin ausgefällt, umkristallisiert aus etwas Chloroform mit Petroläther. Ausb. 104 g (74% d.Th.); Schmp. 114° .

4-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucosyl]-thiosemicarbazid (II): 35 g 2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucose-1-isothiocyanat (I) werden in 200 ccm Dioxan oder Pyridin gelöst. Dazu wird auf einen Guß die äquivalente Menge hochprozentigen Hydrazinhydrats gegeben und kräftig durchgeschüttelt. Die Lösung erwärmt sich etwas und geringe Mengen Sirup fallen aus. Nach Stehenlassen über Nacht wird unter Zusatz von Aktivkohle abgesaugt, vom Lösungsmittel abgedampft und der Sirup in heißem Äthanol aufgenommen. Umkristallisieren aus Methanol. Ausb. 32 g (85% d.Th.); Schmp. 170° ; $[\alpha]_D: +29^{\circ}$ (Chlf., $c = 1.2$).

$C_{16}H_{23}O_9N_3S$ (421.4) Ber. C 42.75 H 5.50 N 9.97 S 7.61

Gef. C 42.80 H 5.58 N 9.38 S 7.64

4-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucosidoxy]-benzaldehyd-thiosemicarbazon (III): 16.5 g 4-[2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucosidoxy]-benzaldehyd werden in 250 ccm heißem Alkohol gelöst und eine Lösung von 3.5 g Thiosemicarbazid in heißem Wasser und 3 ccm Eisessig zugegeben. Dann wird 10 Min. rückfließend erhitzt, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und zur Kristallisation gebracht. Aus Methanol farblose Kristalle, schwer löslich in kaltem Methanol und Äthanol, unlöslich in Äther. Ausb. 18 g (93% d.Th.); Schmp. 146° ; $[\alpha]_D: -15.5^{\circ}$ (Chlf., $c = 0.9$).

$C_{22}H_{27}O_{10}N_3S$ (525.5) Ber. C 50.28 H 5.18 N 8.00 S 6.10

Gef. C 50.60 H 5.13 N 7.20 S 6.19

4-[β -D-Glucosidoxy]-benzaldehyd-thiosemicarbazon (entspr. III): Die Lösung von 17 g III in 200 ccm absol. Methanol wird mit 10 ccm 1-proz. Na-Methylatlösung 5 Stdn. geschüttelt. Dann wird mit einigen Tropfen Eisessig neutralisiert. Auf Animpfen tritt Kristallisation ein. Umkristallisieren aus Wasser liefert farblose, feine Nadeln. Die Löslichkeit in Wasser beträgt bei Zimmertemperatur 1.2%. Ausb. 10 g (87% d.Th.). Schmp. 212° (Zers.); $[\alpha]_D: -61^{\circ}$ (Dimethylformamid-Wasser 1:1, $c = 0.9$).

$C_{14}H_{19}O_6N_3S$ (357.4) Ber. C 47.05 H 5.36 N 11.76 S 8.97

Gef. C 46.72 H 5.51 N 11.31 S 8.42

4-[2.3.4.6-Tetraacetyl-1-thioureido- β -D-glucosyl]-benzaldehyd-thiosemicarbazon (V)

a) 12 g 4-Amino-benzaldehyd und 30 g 2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucose-1-isothiocyanat (I) werden in 300 ccm Pyridin oder Dioxan 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft, der zurückbleibende Sirup in Chloroform aufgenommen, diese Lösung mit Wasser, verd. Salzsäure und zum Schluß mit Hydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform i. Vak. abgedampft. Der 4-[2.3.4.6-Tetraacetyl-1-thioureido- β -D-glucosyl]-benzaldehyd (IV) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Er wird deshalb unmittelbar in 300 ccm Äthanol gelöst, 10 ccm Eisessig hinzugegeben und dazu eine Lösung von 5.4 g Thiosemicarbazid in Wasser gegeben. Nach 10 Min. langem Erhitzen unter Rückfluß wird abgekühlt (Kristallisation). Farblose Nadelchen (aus Äthanol), die beim Trocknen ganz leicht gelb werden. Ausb. 18 g (48% d.Th.), bezogen auf eingesetztes I. Schmp. 165° ; $[\alpha]_D: -73^{\circ}$ (Chlf., $c = 0.9$).

$C_{23}H_{29}O_9N_5S_2$ (583.6) Ber. C 47.33 H 5.01 N 12.01 S 10.99

Gef. C 46.63 H 5.06 N 11.55 S 10.71

b) 2.6 g 4-Amino-benzaldehyd-thiosemicarbazon und 5.2 g 2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucose-1-isothiocyanat (I) werden in 70 ccm Pyridin oder Dioxan 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird aus Äthanol umkristallisiert. Die Substanz erwies sich nach dem Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum als identisch mit der nach a) hergestellten. Ausb. 6.5 g (84% d.Th.).

4-[1-Thioureido- β -D-glucosyl]-benzaldehyd-thiosemicarbazon (entspr. V): 17 g V werden wie III verseift. Nach einigen Tagen tritt Kristallisation ein. Durch Umkristallisieren aus Wasser oder viel Methanol werden farblose Kristalle erhalten. Ausb. 10 g (83% d. Th.); Schmp. 175°; $[\alpha]_D$: -43° (Dimethylformamid-Wasser 1:1, $c = 0.75$).

$C_{15}H_{21}O_5N_5S_2$ (415.5) Ber. C 43.36 H 5.09 N 16.86 S 15.44
Gef. C 42.60 H 5.09 N 15.90 S 15.88

4-Dimethylamino-benzaldehyd-[4-(2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (VI): 25 g II und 9 g 4-Dimethylamino-benzaldehyd werden in 400 ccm Äthanol und 10 ccm Eisessig 3 Stdn. rückfließend erhitzt, mit etwas Aktivkohle versetzt und filtriert. Kristallisation erfolgt am besten nach Animpfen und Stehenlassen bei 40°; erst wenn hinreichend Kristalle vorhanden sind, wird im Eisschrank abgekühlt. Umkristallisiert aus Äthanol. Ausb. 29 g (88% d. Th.); Schmp. 195°; $[\alpha]_D$: -107° (Chlf., $c = 1$).

$C_{24}H_{32}O_9N_4S$ (552.6) Ber. C 52.04 H 5.84 N 10.15 S 5.80
Gef. C 51.90 H 5.89 N 9.62 S 5.36

4-Dimethylamino-benzaldehyd-[4-(β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (entspr. VI): 22 g VI werden wie III verseift. Der Stoff ist schwer löslich in Äthanol und Methanol. Umkristallisiert wird aus warmer verd. Salzsäure durch Zugabe von Ammoniakwasser oder Natriumacetatlösung. Gelbliche Blättchen; Löslichkeit in Wasser 0.135%. Ausb. 13 g (91% d. Th.); Schmp. 207° (Zers.); $[\alpha]_D$: +56° (Dimethylformamid-Wasser 1:1, $c = 1.2$).

$C_{16}H_{24}O_6N_4S$ (384.5) Ber. C 49.98 H 6.29 N 14.57 S 8.34
Gef. C 49.62 H 6.25 N 13.95 S 8.28

4-Acetamino-benzaldehyd-[4-(2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (VII): 25 g II und 9.8 g 4-Acetamino-benzaldehyd werden, wie bei VI beschrieben, umgesetzt. Beim langsamen Abkühlen fällt aus der Lösung eine Gallerte aus, die schwer kristallisiert. Man kühlt am besten die heiße Lösung schnell ab, setzt 10% Wasser zu und impft. Umkristallisieren aus 85-proz. Äthanol unter Animpfen: farblose Nadelchen. Ausb. 29.5 g (88% d. Th.); Schmp. 191°; $[\alpha]_D$: -96° (Chlf., $c = 1$).

$C_{24}H_{30}O_{10}N_4S$ (566.6) Ber. C 50.87 H 5.34 N 9.89 S 5.66
Gef. C 49.94 H 5.16 N 9.17 S 5.61

4-Acetamino-benzaldehyd-[4-(β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (entspr. VII): 22 g VII werden wie III verseift. Farblose Kristalle. Umkristallisieren aus Wasser oder Methanol; Löslichkeit in Wasser 0.11%. Ausb. 14 g (90% d. Th.); Schmp. 215° (Zers.); $[\alpha]_D$: -43° (Dimethylformamid-Wasser 1:1, $c = 0.8$).

$C_{16}H_{22}O_6N_4S$ (398.4) Ber. C 48.23 H 5.57 N 14.06 S 8.05
Gef. C 47.78 H 5.66 N 14.15 S 7.89

4-Nitro-benzaldehyd-[4-(2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (VIII): 24.5 g II und 7.7 g 4-Nitro-benzaldehyd werden wie VI umgesetzt. Gelbe Nadelchen (aus Äthanol); Ausb. 29 g (89% d. Th.); Schmp. 207° (Zers.); $[\alpha]_D$: -114° (Chlf., $c = 1$).

$C_{22}H_{26}O_{11}N_4S$ (554.5) Ber. C 47.65 H 4.73 N 10.10 S 5.78
Gef. C 46.79 H 4.33 N 9.68 S 5.64

4-Nitro-benzaldehyd-[4-(β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (entspr. VIII): 15 g VIII werden wie III verseift. Die Lösung färbt sich rot, beim Ansäuern mit Eisessig fällt eine Gallerte, die bei Zusatz von etwas Wasser durchkristallisiert. Umkristallisiert wird aus 80-proz. Methanol. Gelbe Kristalle, sehr schwer löslich in Wasser. Ausb. 9 g (86% d. Th.); Schmp. 202° (Zers.); $[\alpha]_D$: +31° (Dimethylformamid-Wasser 1:1, $c = 0.9$).

$C_{14}H_{18}O_7N_4S$ (386.4) Ber. C 43.49 H 4.70 N 14.50 S 8.30
Gef. C 42.77 H 4.62 N 14.12 S 8.62

4-Hydroxy-benzaldehyd-[4-(2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (IX): 16.8 g II und 5.4 g 4-Hydroxy-benzaldehyd werden wie VI umge-

setzt. Gelbe Nadelchen (aus wenig Äthanol), gut löslich in Äthanol und Methanol; Ausb. 15.5 g (74% d. Th.); Schmp. 210° (Zers.); $[\alpha]_D$: -81° (Chlf., $c = 0.8$).

$C_{22}H_{27}O_{10}N_3S$ (525.5) Ber. C 50.28 H 5.18 N 8.00 S 6.10

Gef. C 49.63 H 5.11 N 7.52 S 6.13

4-Hydroxy-benzaldehyd-[4-(β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (entspr. IX): 13 g IX werden in 200 ccm absol. Methanol gelöst und mit 10 ccm 6-proz. Na-Methylatlösung verseift. Beim Animpfen kristallisiert das Na-Salz aus. Zur Umkristallisation wird in wenig Wasser gelöst und mit Essigsäure auf p_H 5-6 gebracht. Es kristallisieren gelbe Plättchen, leicht löslich in Methanol und Äthanol, schwer löslich in Wasser. Umkristallisiert wird aus Wasser. Ausb. 7.5 g (85% d. Th.); Schmp. 218° (Zers.); $[\alpha]_D$: +37° (Dimethylformamid-Wasser 1:1, $c = 0.9$).

$C_{14}H_{19}O_6N_3S$ (357.4) Ber. C 47.05 H 5.36 N 11.76 S 8.97

Gef. C 46.83 H 5.19 N 11.59 S 8.81

4-Amino-benzaldehyd-[4-(2,3,4,6-tetraacetyl- β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (X): 20 g VIII werden in 250 ccm Benzol und 100 ccm Eisessig gelöst und 100 g aktiviertes Eisen hinzugegeben. Man kocht 3 Stdn. unter Rückfluß und läßt insgesamt 20 ccm Wasser langsam zutropfen. Dann wird abgesaugt, der Rückstand mit Benzol gewaschen, und die Lösung im Scheidetrichter in Wasser gegeben. Darauf wird soviel Chloroform zugegeben, daß die wäßrige Phase sich oben befindet. Die Benzol-Chloroform-Lösung wird mit Natriumacetatlösung, dann mehrmals mit Wasser und schließlich mit Hydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wird der Rückstand aus wenig Äthanol umkristallisiert: grüngelbe Kristalle, die nochmals aus Äthanol umkristallisiert werden können. Ausb. 14.6 g (77% d. Th.); Schmp. 185°; $[\alpha]_D$: -95° (Chlf., $c = 0.8$).

$C_{22}H_{25}O_9N_4S$ (524.6) Ber. C 50.37 H 5.38 N 10.44 S 6.11

Gef. C 50.04 H 5.35 N 9.65 S 6.16

4-Amino-benzaldehyd-[4-(β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (entspr. X): 10 g X werden wie III verseift. Die abgeschiedenen Kristalle werden in verd. Salzsäure gelöst und mit Ammoniakwasser wieder gefällt, sodann nochmals aus heißem Wasser umkristallisiert: gelbe Nadelchen. Ausb. 6 g (88% d. Th.); Schmp. 228° (Zers.); $[\alpha]_D$: +98° (Dimethylformamid, $c = 0.8$).

$C_{14}H_{20}O_5N_4S$ (356.4) Ber. C 47.17 H 5.66 N 15.72 S 9.00

Gef. C 46.90 H 5.52 N 14.57 S 8.61

4-[2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucosidoxy]-benzaldehyd-[4-(2,3,4,6-tetraacetyl- β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (XI): 15 g II und 16 g 4-[2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucosidoxy]-benzaldehyd werden wie VI umgesetzt. Beim Umkristallisieren aus viel Methanol werden farblose Nadelchen erhalten. Ausb. 28 g (92% d. Th.); Schmp. 212° (Zers.); $[\alpha]_D$: -65° (Chlf., $c = 0.8$).

$C_{36}H_{45}O_{19}N_3S$ (855.8) Ber. C 50.52 H 5.30 N 4.91 S 3.75

Gef. C 50.13 H 5.19 N 4.66 S 3.63

4-[β -D-Glucosidoxy]-benzaldehyd-[4-(β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (entspr. XI): 22 g XI werden analog III verseift. Nach Animpfen tritt Kristallisation ein. Zur Umkristallisation wird die Substanz in wenig Wasser gelöst, mit Aktivkohle behandelt und i. Vak. stark eingedampft. Nach Versetzen mit der 10fachen Menge heißen Äthanol tritt bald Kristallisation ein: farblose Nadelchen. Ausb. 12 g (89% d. Th.); Schmp. 193° (Zers.); $[\alpha]_D$: -39° (Wasser, $c = 1$).

$C_{20}H_{29}O_{11}N_3S$ (855.8) Ber. C 46.23 H 5.63 N 8.09 S 6.10

Gef. C 46.14 H 5.67 N 7.26 S 5.96

4-[2,3,4,6-Tetraacetyl-1-thioureido- β -D-glucosyl]-benzaldehyd-[4-(2,3,4,6-tetraacetyl- β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (XII):

a) aus 4-Amino-benzaldehyd und 2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucose-1-isothiocyanat (I) mit anschließender Umsetzung mit 4-[2,3,4,6-tetraacetyl- β -D-glucosyl]-thiosemicarbazid (II): Rohes IV aus 19 g 2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucose-1-isothiocyanat (I) und 15 g II werden analog der Darstellung von VI umgesetzt. Das Um-

setzungsprodukt kristallisiert langsam aus. Es wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert: ganz leicht gelb gefärbte Nadelchen. Ausb. 24 g (53% d. Th.), bezogen auf eingesetztes 2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucose-1-isothiocyanat (I). Schmp. 162°; $[\alpha]_D$: -90° (Chlf., $c=0.8$).

$C_{37}H_{47}O_{18}N_5S_2$ (913.9) Ber. C 48.51 H 5.18 N 7.66 S 7.02

Gef. C 48.05 H 5.35 N 7.04 S 6.98

b) aus 4-Amino-benzaldehyd-[4-(2.3.4.6-tetraacetyl- β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (X) und 2.3.4.6-Tetraacetyl- β -D-glucose-1-isothiocyanat (I): 6.3 g X werden mit 4.7 g I in 100 ccm Dioxan 2 Stdn. erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird aus heißem Methanol umkristallisiert und dies wiederholt. Die Substanz erwies sich nach Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und IR-Spektrum als identisch mit der nach a) hergestellten. Ausb. 8.8 g (77% d. Th.).

4-[1-Thioureido- β -D-glucosyl]-benzaldehyd-[4-(β -D-glucosyl)-thiosemicarbazon] (entspr. XII): 14 g XII werden wie III verseift. Die Reaktionslösung wird abgedampft und zurückbleibender Sirup aus heißem Wasser umkristallisiert. Umkristallisiert wird aus Wasser oder aus 95-proz. Methanol. Die leicht gelb gefärbten Kristalle sind nahezu unlöslich in absol. Methanol und Äthanol. Ausb. 7.3 g (82% d. Th.); Schmp. 182°; $[\alpha]_D$: +80° (Dimethylformamid, $c=0.9$).

$C_{21}H_{31}O_{10}N_5S_2$ (577.6) Ber. C 43.66 H 5.41 N 12.13 S 11.10

Gef. C 43.31 H 5.21 N 10.91 S 9.50

22. Fritz Micheel und Paul Albers: Chromatographische Analyse mit Cellulose-ester-Papieren (V)¹⁾

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)]

(Eingegangen am 21. Oktober 1955)

Es werden verbesserte Verfahren für die Herstellung von Benzoyl- und Phthalyl-cellulose-Papieren beschrieben, ferner die Darstellung eines Diacetyl-D-tartryl-cellulose-Papiers, eines Palmitoyl-cellulose-Papiers und eines Diäthylamino- und Triäthylamino-acetyl-cellulose-Papiers. Trennungen, die auf Acetylpapier nicht durchführbar sind, können auf anderen Esterpapieren gelingen. Folgende Stoffgemische wurden analysiert: *o*- und *m*-Kresol, männliche und weibliche Sexualhormone, Gallensäuren, aliphatische Amine, Fettsäuren. Für den Nachweis der Fettsäuren wird ein neues Verfahren angewandt, das die Färbung von deren Bleisalzen mit Dithizon benützt.

Die erfolgreiche Trennung hydrophober Substanzen an Papieren, deren Cellulose mit verschiedenen Mono-carbonsäuren partiell verestert ist, und die Trennung von Basen an saurem Phthalylpapier veranlaßte uns, weitere Papiertypen²⁾ herzustellen und Stoffgemische zu untersuchen, die nach anderen

¹⁾ I. Mitteil.: F. Micheel u. H. Schweppe, *Naturwissenschaften* **89**, 380 [1950]; II. Mitteil.: F. Micheel u. H. Schweppe, *Mikrochem. verein. Mikrochim. Acta* **1954**, 53; III. Mitteil.: F. Micheel u. H. Schweppe, *Angew. Chem.* **66**, 136 [1954]; IV. Mitteil.: F. Micheel u. P. Albers, *Mikrochem. verein. Mikrochim. Acta* **1954**, 489; der Vortrag F. Micheel, XIV. Internat. Kongreß für reine und angew. Chemie, Zürich, 23. 7. 55, brachte die wesentlichen Ergebnisse dieser V. Mitteilung.

²⁾ Ein Acetyl-cellulose-Papier kann von der Firma Schleicher & Schüll bezogen werden; es entspricht in seinem Verhalten insofern nicht den von uns beschriebenen Papieren¹⁾, als es zum Nachweis von Zucker-acetaten nach der Hydroxamsäure-Methode (s. II. Mitteil.¹⁾) ungeeignet ist. Während bei unseren Papieren lediglich die