

5,5'-Dimethyl-thiazolil-(2,2') (IIb): 1.27 g Ib (0.005 Mol) werden in 2 ccm konz. Salpetersäure eingetragen und 5 Min. gelinde erwärmt, wobei lebhaft Stickoxydentwicklung stattfindet. Beim Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat fällt ein grauweißer Niederschlag aus, der nach dem Umlösen aus Dioxan/Wasser gelbliche Rhomben bildet, Schmp. 131.5°. Ausb. 1.2 g (95 % d. Th.).

$C_{10}H_8O_2N_2S_2$ (252.3) Ber. C 47.60 H 3.20 N 11.10 Gef. C 47.64 H 3.05 N 11.18

4,5,4',5'-Tetramethyl-thiazoloin-(2,2') (Ic): 1.4 g 4,5-Dimethyl-thiazol-aldehyd-(2) werden in 10 ccm Äthanol gelöst und mit 0.1 g Kaliumcyanid in 1 ccm Wasser 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Aus der rotbraunen Lösung fällt ein Kristallbrei aus, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Dioxan/Wasser gelbe bis tieforangefarbene Rhomben liefert, Schmp. 211°. Ausb. 0.9 g (63.8 % d. Th.).

$C_{12}H_{14}O_2N_2S_2$ (282.4) Ber. C 51.04 H 5.00 N 9.92 Gef. C 50.90 H 4.89 N 10.21

4,5,4',5'-Tetramethyl-thiazolil-(2,2') (IIc): 0.5 g Ic werden mit 1 ccm konz. Salpetersäure gelinde erwärmt. Man erhält aus wäbr. Äthanol schwach gelbliche Rhomben, Schmp. 190°.

$C_{12}H_{12}O_2N_2S_2$ (280.4) Ber. N 10.00 Gef. N 10.33

JOSEF KLOSA

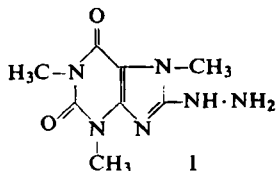
ÜBER DIE KONDENSATION VON 8-HYDRAZINO-COFFEIN MIT ZUCKERN

Aus dem Wissenschaftlichen Laboratorium der ASAL, Berlin
(Leiter: Dipl.-Chemiker Dr. JOSEF KLOSA)

(Eingegangen am 13. Juli 1957)

8-Hydrazino-coffein erwies sich als brauchbares Reagenz zur Abtrennung und Isolierung von Aldosen, da es sich mit diesen unter milden Bedingungen in Wasser zu schwer löslichen Hydrazonen, unter energischen Bedingungen, wie längeres Kochen, zu Osazonen umsetzt.

8-Hydrazino-coffein (I) ist synthetisch¹⁻³⁾ leichter zugänglich als die üblichen substituierten Phenylhydrazine, welche als Reagenzien zur Abtrennung und Charakterisierung von Aldosen aus Zuckergemischen verwendet werden. Der Gedanke lag nahe zu untersuchen, inwieweit I für ähnliche Zwecke brauchbar ist. Deshalb wurde die Kondensationsfähigkeit von I mit D(+)-Glucose, D(+)-Galaktose, D(-)-Fructose, D(+)-Mannose, D(+)-Xylose, L(+)-Arabinose und Glycerinaldehyd geprüft.



I ist in Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich; das Hydrochlorid ist zwar in Wasser gut löslich, jedoch befriedigen die Bemühungen,

¹⁾ H. LÜPPO-CRAMER, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 3090 [1894].

²⁾ H. PRIEWE und A. POLJAK, Chem. Ber. **88**, 1932 [1955].

³⁾ J. KLOSA, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **284**, 213 [1956].

die Kondensation in wäßriger Lösung bei Gegenwart von Natriumacetat durchzuführen, nicht. Durch Zusatz von Natriumacetat färbte sich das Reaktionsgut nach einigen Stunden intensiv blau bis violett. Wir gelangten jedoch zum Ziel, als I mit den Zuckern in Wasser bei Gegenwart von 10–20-proz. Essigsäure kurz bis zur Lösung auf 60–80° erhitzt wurde. Die neuen Hydrazone (Tab. 1) kristallisierten nach einigen Stunden in farblosen Kristallen aus. Am leichtesten und besten kristallisierte das Hydrazon der Galaktose, am schwersten dagegen dasjenige der D(+)-Xylose, welches erst nach Zusatz der dreifachen Menge absol. Alkohols nach 5 Tagen zu kristallisieren begann.

Durch Erhitzen in 70-proz. Alkohol bis zur Auflösung von I kristallisierten die Hydrazone sofort beim Abkühlen aus. In 80-proz. Alkoholen wurde keine Umsetzung erreicht. Diese Arbeitsweise zur Darstellung der Hydrazone erwies sich als brauchbarer, da längeres Erhitzen in Wasser und Essigsäure zur Bildung von intensiv gelben, in allen Lösungsmitteln mit Ausnahme von heißem Pyridin praktisch unlöslichen Osazonen (Tab. 2) führte.

Die verdünnten wäßrigen Lösungen der dargestellten Hydrazone färbten sich nach einigen Stunden grün, dann intensiv blau. Durch Zusatz von verd. Essigsäure schlug die blaue Farbe in Rosa über. Auch durch Liegen an feuchter Luft oder bei mehrmonatigem Aufbewahren wurden die Hydrazone blau. Wegen der geringen Löslichkeit der Hydrazone bzw. Osazone war eine Bestimmung der Drehwerte nicht annähernd möglich. Auch die gelben Osazone änderten an der Luft und bei längerem Aufbewahren ihre Farbe; so wurde das Osazon der Glucose (bzw. Fructose) zuerst intensiv blaviolett und schließlich schwarz mit metallischem Schimmer, dasjenige der D(+)-Xylose rubinrot.

Analog wie die Phenylhydrazone durch Erwärmen mit Mineralsäuren in Anilin gespalten werden, ergeben die Coffein-(8)-hydrazone 8-Amino-coffein.

Mit Benzaldehyd⁴⁾, Brenztraubensäure⁵⁾ und Formaldehyd ließen sich die Hydrazone in die ursprünglichen Zucker spalten. Die Spaltung mit Formaldehyd zeigte keine besonderen Vorteile, da sich das Reaktionsgut blau färbte, dagegen erfolgte die Spaltung mit Brenztraubensäure im wäßrigen Medium glatt, mit Benzaldehyd erfolgte die Spaltung in 60-proz. Alkohol. Das 8-Benzalhydrazino-coffein kristallisierte vollständig schon während des Kochens aus. Die Zucker kristallisierten überraschend gut.

Versuche, die Spaltung mit anderen Aldehyden, wie Anisaldehyd, *p*-Nitrobenzaldehyd, Vanillin usw. zu erreichen, führten zwar zum Ziel, deren Verwendung hatte allerdings keinen besonderen Vorteil, da die abgespaltenen Zucker schwieriger kristallisierten als bei Verwendung von Benzaldehyd oder Brenztraubensäure.

Versuche, die Spaltung der Hydrazone mit gewöhnlichen Ketonen, wie Aceton, Methyl-äthylketon, Diäthylketon zu erreichen, verliefen negativ. Die Lösungen färbten sich beim Kochen blau.

Die Osazone ließen sich nach der Methode von BRÜLL⁵⁾ mit Brenztraubensäure spalten, sehr gut verlief auch die Spaltung mit Lävulinsäure bei Gegenwart von etwas Salzsäure. Auf die Isolierung der Osone haben wir wegen der bekannten Kristallisations-schwierigkeiten, welche auch nicht auf diesem Wege behoben werden konnten, verzichtet.

⁴⁾ A. HERZFELD, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 442 [1895].

⁵⁾ L. BRÜLL, Ann. Chim. applicata **26**, 415 [1936]; C. **1937** I, 1437.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Darstellung der Zucker-coffein-(8)-hydrazone (Tab. 1)

a) 0.01 Mol *I* wurden mit 0.015 Mol (geringer Überschuß) *Zucker* in 5–7 ccm Wasser suspendiert. Nach Zusatz von 1–2 ccm Eisessig wurde unter Rühren auf 60–80° erhitzt. Der Kolben wurde vom Dampfbade genommen und mehrere Minuten geschüttelt, so daß sich alles löste. Es wurde filtriert und das Filtrat kristallisieren gelassen. (Eine Erhitzung bis zur Gelbfärbung des Reaktionsgutes ist zu vermeiden, da sich Osazone bilden, so daß bei der Kristallisation Gemische von Hydrazonen und Osazonen ausfallen.) Die Hydrazone kristallisierten allmählich in farblosen Kristallen aus, die sich aus wenig Wasser, oder besser 80-proz. Alkohol umkristallisieren lassen.

b) 0.01 Mol *I* wurden in 15–20 ccm 70-proz. Äthanol suspendiert, 0.015 Mol der *Aldosen* zugesetzt und auf dem Wasserbade bis zur Lösung erhitzt; dann wurde heiß filtriert und kristallisieren gelassen. Das *Hydrazon* der *Galaktose* kristallisierte sofort aus, dasjenige der *Arabinose* und *Mannose* nach Anreiben, der *Glucose* nach 2–3 Stdn., und dasjenige der *Xylose* nach 2 Tagen.

Tab. 1. Übersicht über die dargestellten Zucker-coffein-(8)-hydrazone

Zucker	Hydrazon	Mol.-Gew.	Elementaranalyse			Schmp. *)	Bemerkungen
			C	H	N		
D(+)-Glucose	C ₁₄ H ₂₂ O ₇ N ₆	386.2	Ber. 43.52 Gef. 43.45	5.70 5.58	21.82 21.71	224–226°	kristallisiert nach 24 Stdn. Blättchen aus Wasser
D(+)-Galaktose	C ₁₄ H ₂₂ O ₇ N ₆	386.2	Ber. 43.52 Gef. 43.56	5.70 5.68	21.82 21.54	230–232°	kristallisiert nach 3 Stdn., aus Wasser zu Sternen angeordnete Kristalle
D(+)-Mannose	C ₁₄ H ₂₂ O ₇ N ₆	386.2	Ber. 43.52 Gef. 43.49	5.70 5.61	21.82 21.68	196–198°, sintert schon bei 154° unter Gelbfärbung	nach 24 Stdn., aus Wasser kurze, farblose Nadeln nach 6 Tagen und Verdünnen mit 3-fachem Volumen Alkohol, farblose Kristalle aus 90-proz. Alkohol
D(+)-Xylose	C ₁₃ H ₂₀ O ₆ N ₅	356.2	Ber. 43.85 Gef. 43.65	5.74 5.56	23.64 23.81	175–177°	nach 4 Tagen in schillernden Blättchen, aus Wasser
L(+)-Arabinose	C ₁₃ H ₂₀ O ₆ N ₅	356.2	Ber. 43.85 Gef. 43.81	5.74 5.69	23.64 23.72	erweicht zuerst bei 100°, wird wieder hart und schmilzt u. Zers. bei 225–227°	nach 4 Tagen in schillernden Blättchen, aus Wasser
D(+)-Glycerinaldehyd	C ₁₁ H ₁₆ O ₄ N ₄	296.1	Ber. 44.63 Gef. 44.51	5.42 5.21	28.45 28.68	225–227°, jedoch schon ab 120° Veränderung	nach 3 Tagen unter Zusatz von Alkohol

*) Sämtliche Hydrazone schmolzen unter Zersetzung; die Schmelztemperatur hängt von der Schnelligkeit des Erhitzens ab. Wurden die Substanzen in ein auf höheren Temperaturen stehendes Wasserbad gebracht, schmolzen sie sofort, also bereits bei tieferen Temperaturen, wie in Tab. 1 angegeben.

Spaltung der Zucker-coffein-(8)-hydrazone

a) mit *Aldehyden*: 1.5 g der *Hydrazone* wurden mit 0.8 g *Benzaldehyd* (bzw. Anisaldehyd, *p*-Nitrobenzaldehyd) in 10 ccm 50–60-proz. Alkohol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. *8-Benzalhydrazino-coffein* vom Schmp. 283–285° begann sich in schillernden Blättchen abzuscheiden. Nach 2stdg. Stehenlassen wurden die Kristalle abgesaugt, das Filtrat ausgeäthert und die wäbrige Schicht auf dem Wasserbade zum Sirup eingengt. Nach Anreiben mit wenig absol. Alkohol kristallisierten die *Aldosen* aus, welche nach einmaligem Umkristallisieren die bekannten Schmelzpunkte ergaben. Auf diese Weise wurden die *Hydrazone* der Tab. 1 in die ursprünglichen *Zucker* gespalten.

b) mit *Ketoncarbonsäuren*: 1.2 g der *Hydrazone* wurden mit 0.9 g *Lävulinsäure* (bzw. entspr. *Brenztraubensäure*) in 4–6 ccm Wasser aufgekocht. Nach einigen Minuten begann *Lävulin-*

säure-coffein-(8)-hydrazon (Roh-Schmp. 230–235°, umkristallisiert 252–259°), bzw. *Brenztraubensäure-coffein-(8)-hydrazon* (Roh-Schmp. ca. 225°, umkristallisiert 238–240°) auszukristallisieren. Es wurde abgesaugt, das Filtrat ausgeäthert und der Rückstand zum Sirup eingeeengt. Die Zucker kristallisierten nach Verreiben mit absol. Alkohol im Eisschrank aus.

Isolierung der Zucker-coffein-(8)-hydrazone bei der Hydrolyse von Lactose: 2 g *Lactose* wurden mit 20 ccm 0.4 *n* H₂SO₄ 5 Stdn. gekocht. Das Hydrolysat wurde mit etwa 600 mg Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und alsdann mit einer Suspension der berechneten Menge *I* in 5 ccm 20-proz. Essigsäure versetzt und bis zur Lösung auf dem Wasserbade auf 60–80° 10–20 Min. erhitzt. Nach Filtration und Erkalten kristallisierte innerhalb von 3 Stdn. zuerst das *Coffein-(8)-hydrazon der Galaktose* aus, nach 24 Stdn. das der *Glucose*. Die Umsetzung verlief auch glatt in alkoholischer Suspension.

Beim Rohrzucker wurde aus dem Hydrolysenfiltrat durch Umsetzung mit *I* das entspr. Hydrazon der Glucose erhalten.

Darstellung der Osazone (Tab. 2)

0.03 Mol *I* wurden mit 0.01 Mol der *Aldosen* und *Ketosen* in 50 ccm 25-proz. Essigsäure zum Sieden erhitzt. Nach erfolgter Lösung wurde von den Schwebestoffen heiß filtriert und das Filtrat 15–20 Min. bis zur Kristallisation unter Rückfluß gekocht. Die leuchtend gelben bis zeisigrünen Nadeln wurden zuerst mit Wasser, dann mit Alkohol ausgekocht. (Das alkoholisch wäßrige Filtrat wurde eingeeengt, worauf *8-Amino-coffein* auskristallisierte.)

Die *Osazone* waren unlöslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln, dagegen löslich in heißem Eisessig und Pyridin.

Die gelben *Osazone* der Glucose, Fructose und Mannose waren identisch; sie wurden erst bei längerem Aufbewahren grün, dann blau, tiefviolett und endlich schwarz.

Spaltung der Osazone

a) 1 g des *Osazons* der *D-(±)-Galaktose* wurde mit 3 ccm konz. Salzsäure 5 Min. erhitzt. Es trat Lösung ein. Nach 1 Stde. wurde mit der 10fachen Menge Wasser verdünnt, wodurch eine braune, voluminöse Substanz ausfiel. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser und Entfärbung mit Tierkohle blieben farblose Kristalle vom Schmp. 371°; der Misch-Schmp. mit *8-Amino-coffein*^{b)} war ohne Depression.

b) 1 g *Osazon* der *Fructose*, in 6 ccm Wasser suspendiert, wurde mit 1 ccm konz. Salzsäure versetzt und hierauf 0.8 g *Lävulinsäure* zugefügt. Es wurde wenige Minuten erhitzt, worauf

Tab. 2. Übersicht über die dargestellten Zucker-coffein-(8)-osazone

Zucker	Osazon	Mol.-Gew.	Elementaranalyse C H N	Schmp.	Bemerkungen
D(+)-Glucose	C ₂₂ H ₃₁ O ₈ N ₁₂	591.3	Ber. 44.73 5.31 28.40 Gef. 44.70 5.28 28.49	ab 222° Farbänderung, bei 240° teerartig geschmolzen	gelbe Kristalle, werden beim Aufbewahren dunkel
D(+)-Galaktose	C ₂₂ H ₃₁ O ₈ N ₁₂	591.3	Ber. 44.73 5.31 28.40 Gef. 44.69 5.33 28.28	ab 220° Dunkel-färbung, bei 278° u. Zersetzung geschmolzen	gelbe Kristalle
D(+)-Xylose	C ₂₁ H ₂₉ O ₇ N ₁₂	561.3	Ber. 44.90 5.24 29.95 Gef. 44.87 5.17 30.01	248–250°	gelbe Kristalle, die beim Aufbewahren rubinrot werden
L(+)-Arabinose	C ₂₁ H ₂₉ O ₇ N ₁₂	561.3	Ber. 44.90 5.24 29.95 Gef. 44.92 5.21 29.75	ab 220° Dunkel-färbung u. Zers.	zeisigrüne Nadeln, nach 4 Monaten unverändert
D(+)-Glycerinaldehyd	C ₁₉ H ₂₅ O ₅ N ₁₂	501.3	Ber. 45.53 5.00 33.52 Gef. 45.68 5.21 33.71	ab 240° Ver-färbung, bei 345° teerartig geschmolzen	farblose Kristalle

^{b)} Vgl. Beilstein, Handbuch der organ. Chemie, 4. Aufl., Bd. 26, S. 530.

alles in Lösung ging. Nach 1 Stde. wurde mit Wasser verdünnt. Das *Lävulinsäure-coffein-(8)-hydrazon* schied sich in gelben Kristallen ab; Roh-Schmp. 220–225°, nach wiederholtem Umkristallisieren farblose Kristalle; Schmp. 253–255°.

Bei mindestens 6–8 stdg. Kochen in Wasser gelang die Spaltung auch ohne Gegenwart von Salzsäure.

KURT HEYNS und MANFRED BECK

XII. Mitteil. über katalytische Oxydationen¹⁾

DIE SYNTHESE DER D-GALAKTOSAMINURONSÄURE
(2-AMINO-2-DESOXY-D-GALAKTURONSÄURE)

Aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg

(Eingegangen am 16. Juli 1957)

Benzyl-*N*-carbobenzoxy- α -D-galaktosaminid, das durch Umsetzung von *N*-Carbobenzoxy-D-galaktosamin mit Benzylalkohol zugänglich ist, wird mit Sauerstoff am Platinkontakt zum Benzyl-*N*-carbobenzoxy- α -D-galaktosaminuronid oxydiert. Abspaltung der Benzyl- und Carbobenzoxyreste durch Hydrierung liefert die freie D-Galaktosaminuronsäure.

Amino-hexuronsäuren sind in Naturstoffen häufig vermutet worden²⁾, ohne daß eine einwandfreie Identifizierung bisher gelungen ist. M. E. WEBSTER, W. R. CLARK und M. E. FREEMAN³⁾ haben im Vi-Antigen von *Bact. coli* eine Amino-uronsäure angenommen. Als einzige Polyhydroxyaminosäure ist bisher die Lactaminsäure⁴⁾ bzw. Neuraminsäure⁵⁾ in ihrer Struktur als Ketosäure mit einer Kette von 9 C-Atomen aufgeklärt worden. Die Uronsäuren des D-Glucosamins und des D-Galaktosamins sind von Interesse, da diese Amino Zucker beide in zahlreichen Mucopolysacchariden⁶⁾ und Mucoproteinen⁶⁾ stets gemeinsam mit D-Glucuronsäure vorkommen.

Die hier beschriebene Darstellung der D-Galaktosaminuronsäure schließt sich eng an die kürzlich von K. HEYNS und H. PAULSEN⁷⁾ angegebene Synthese der D-Glucosaminuronsäure an. Für die entscheidende Stufe wurde ebenfalls das Verfahren der katalytischen Oxydation⁸⁾ angewendet. In wäßriger schwach alkalischer Lösung bei wenig erhöhter Temperatur und Gegenwart eines Platinkatalysators läßt sich auch hier die primäre Alkoholgruppe am C-Atom 6 des D-Galaktosamins selektiv neben den vorhandenen sekundären Alkoholgruppen mit Sauerstoff in die Carboxylgruppe

¹⁾ XI. Mitteil.: K. HEYNS und M. BECK, Chem. Ber. **89**, 1648 [1956].

²⁾ J. T. PARK, J. biol. Chemistry **194**, 877, 885, 897 [1952]; E. T. KREBS und Mitarbb., C. **1952**, 4960; A. L. PETTIGREW, C. **1953**, 2952.

³⁾ Arch. Biochem. Biophysics **50**, 223 [1954].

⁴⁾ R. KUHN und R. BROSSMER, Chem. Ber. **89**, 2471 [1956].

⁵⁾ E. KLENK, Angew. Chem. **68**, 349 [1956]; J. W. CORNFORTH, M. E. DAINES und A. GOTT-SCHALK, Proc. chem. Soc. **1957**, 25.

⁶⁾ P. W. KENT und M. W. WHITEHOUSE, Biochemistry of Aminosugars, Butterworth Publications Ltd., London 1955, S. 241. ⁷⁾ Chem. Ber. **88**, 188 [1955].

⁸⁾ Zusammenfassende Übersicht über die Anwendbarkeit der katalytischen Oxydation siehe K. HEYNS und H. PAULSEN, Angew. Chem. **69**, 600 [1957].