

Für synthetisches *l*-Ribo-Flavin hatten wir einen Tageszuwachs von 1,3 g bei einer Tagesdosis von 10 γ gefunden. Bereits eine Tagesdosis von 3 γ synthetisches *d*-Riboflavin ergab in 2 Versuchen einen Tageszuwachs von 0,9 g.

Es kann einerseits auffallend erscheinen, dass deutlichere Wachstumswirkung mit demjenigen optischen Antipoden des Araboflavins eintritt, welcher die in der Natur nicht vorkommende Arabinoseform enthält. Andererseits ist darauf hinzuweisen, dass das aktiv gefundene 6,7-Dimethyl-9-[*d*,1'-arabityl]-iso-alloxazin sich vom Lactoflavin nur durch die räumliche Stellung einer Hydroxylgruppe im Zuckerrest unterscheidet.

Da die beiden Araboflavine nicht gleichzeitig auf ihre Wachstumswirkung untersucht wurden, sondern die *d*-Form ca. 4 Monate später, soll nochmals ein direkter Vergleich angestellt werden, obwohl die bei jeder Serie ausgeführten Kontrollversuche gegen die Annahme sprechen, dass unsere Resultate durch jahreszeitliche Schwankungen der Wachstumsfähigkeit der Versuchstiere beeinflusst sind.

Stockholm, Biochemisches Institut der Universität.
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

171. Zur Kenntnis der Reduktionsprodukte aus aromatischen Aminien und Zuckern

von P. Karrer, H. Salomon, R. Kunz und A. Seebach.

(7. X. 35.)

Diese neu erschlossene Verbindungsklasse verdankt ihre Entdeckung bekanntlich dem Bedürfnis nach geeigneten Ausgangsmaterialien für Flavinsynthesen. Mehrere Repräsentanten dieser Gruppe sind daher bereits in früheren Abhandlungen über die Synthese von Flavinen beschrieben worden¹⁾. Ausser jenen Verbindungen haben wir aber noch zahlreiche ähnliche, die sich von anderen Aminien ableiten, hergestellt. Über einige derselben machen wir im folgenden nähere Angaben.

Die Darstellungsmethode ist meist dieselbe: das Amin wird in Methanol (oder Äthylalkohol) gelöst; dazu gibt man den in möglichst wenig Wasser oder Methanol²⁾ gelösten Zucker, kocht 2 Stunden, verdampft im Vakuum zur Trockene, zieht den Rückstand 2 mal mit Äther aus, löst ihn hierauf wieder in Methanol und hydriert im

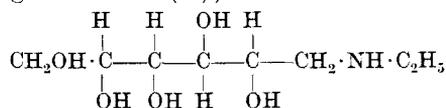
¹⁾ B. 68, 216 (1935); Helv. 18, 69, 426, 522, 908, 1130, 1143 (1935).

²⁾ Diese zweite Variation gibt meist bessere Ausbeuten.

Diese Substanz wurde als Hydrochlorid isoliert. Dieses bildet rechteckige, derbe Tafeln und schmilzt nach vorgängigem Sintern bei 208° (unkorr.).

Diese Verbindung ist die erste Substanz dieses Typus', in der der Glucoserest an einer aliphatischen Aminogruppe haftet. Bei ihrer Herstellung musste schonender verfahren werden. Die genaue Darstellungsvorschrift wird weiter unten mitgeteilt.

N-Äthyl-d-glucamin-(1),



Dieses Derivat des Sorbits erhält man durch Reduktion einer Verbindung, die nach *Irvine*¹⁾ bei der Einwirkung von Äthylamin auf Glucose entsteht und den Charakter einer *Schiff*'schen Base besitzt. Wir isolierten das Amin in Form seines gut krystallisierten Hydrochlorids, das bei 134° schmilzt. Die genaue Darstellungsvorschrift findet sich unten.

N-Äthyl-d-glucamin-(1) ist das N-Äthylderivat des Glucamins von *Maquenne* und *Roux*²⁾ und soll noch näher untersucht werden.

Pharmakologisches Verhalten einiger der synthetisierten Stoffe. Die vorbeschriebenen Verbindungen wurden z. T. zu dem Zweck hergestellt, ihre pharmakologische Wirkung kennen zu lernen. Die Tierversuche, die im pharmakologischen Laboratorium von *F. Hoffmann-La Roche & Cie.* in Basel ausgeführt wurden, haben zu folgendem Ergebnis geführt:

Mit N-p-Äthoxyphenyl-d-glucamin konnte in Dosen von 1 g beim Kaninchen mit Colifieber weder eine Temperatursenkung noch eine andere Allgemeinwirkung beobachtet werden. Ebenso verhielt sich N-Phenyl-d-glucamin. Es zeigt sich somit, dass durch die Einführung des Glucoserestes die antifebrilen Wirkungen der Anilinderivate (Anti-febrin, Phenacetin usw.) aufgehoben werden.

N-p-Oxyphenyläthyl-d-glucamin ist sehr wenig giftig. Die letale Dosis für die Maus bei intravenöser Injektion beträgt 1,0 g pro kg. Der Tod erfolgt im Atemkrampf. Die Kreislaufwirkung des Präparates wurde an der Katze in Numalnarkose bei gleichzeitiger Registrierung von Carotisdruk und Venendruck, sowie an der decapitierten Katze geprüft. Die Wirkungen sind sehr gering: 100 mg pro Kilo intravenös bewirken eine ganz unbedeutende Steigerung des arteriellen und Senkung des venösen Drucks, während höhere Dosen (200 mg/kg) umgekehrt eine Senkung des arteriellen und Steigerung des venösen Drucks verursachen. Niedere Dosen sind also zwar im günstigen Sinn, doch zu schwach wirksam. Im Vergleich zu Tyramin sind die Wirkungen etwa 500 bis 1000mal geringer.

Experimentelles.

Darstellung von p-Oxyphenyl-äthyl-d-glucamin.

7 g Tyramin und 9 g wasserfreie Glucose (äquimolekulare Mengen) wurden mit 100 cm³ absolutem Methanol übergossen und

¹⁾ Am. Soc. **103**, I, 246 (1913).

²⁾ C. r. **132**, 981 (1901); Bl. [3] **25**, 588 (1901).

die Mischung 15 Minuten am Rückflusskühler auf dem Wasserbad erhitzt, wobei eine klare, schwach gelbliche aussehende Lösung entstand. Diese haben wir 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dieser Zeit war die ursprüngliche starke Rechtsdrehung der Lösung in schwache Linksdrehung umgeschlagen, die sich auch bei längerem Aufbewahren der Mischung nicht weiter veränderte. Die Lösung wurde hierauf im Autoklaven bei 100° und 25 Atm. Wasserstoffdruck unter Zusatz von Nickelkatalysator hydriert. Die nach der Filtration erhaltene Lösung sah sehr schwach gefärbt aus und wurde nach der Konzentration auf 25 cm³ bei — 5° stehen gelassen. Hierbei schied sich etwas Öl ab, von dem man abgoss. Nun haben wir die Lösung mit dem doppelten Volumen Aceton versetzt, wobei ein klebriger Niederschlag ausfiel. Nachdem sich dieser zu Boden gesetzt hatte, goss man die überstehende Flüssigkeit ab und versetzte sie mit demselben Volumen trockenen Äther. Nach 24-stündigem Aufbewahren in der Kälte war wiederum eine schmierige Abscheidung erfolgt. Die klare überstehende Lösung wurde abgegossen und im Vakuum zur Trockene verdampft, wobei ein klebriger Rückstand hinterblieb, der sich in Wasser, Äthylalkohol und Methanol leicht löste und in dieser ungereinigten Form keine Krystallisationstendenz zeigte.

Wir haben dieses Rohprodukt daher in 25 cm³ absolutem Äthylalkohol aufgenommen und so viel konzentrierte, absolut alkoholische Salzsäure zugesetzt, bis die Lösung auf Kongopapier deutlich sauer reagierte. Dabei färbte sich die Flüssigkeit dunkelviolet und alsbald begann die Abscheidung eines weissen, körnigen Niederschlags. Diesen haben wir nach einigem Stehen in der Kälte abgenutscht und mit absolutem Alkohol gewaschen. Zur Umkrystallisation wurde dieses Hydrochlorid in möglichst wenig heissem Wasser gelöst und die heisse, wässrige Lösung mit Alkohol bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Erkalten krystallisierte das Hydrochlorid des N-p-Oxyphenyl-äthyl-glucamins in rechteckigen, derben Tafeln aus, die sich in absolutem Äthylalkohol und Methanol fast gar nicht, in heissem Wasser leicht, in kaltem schwerer auflösen. Beim Erhitzen sintert die Substanz bei ca. 206° und schmilzt unter Zersetzung bei 208° (unkorr.). Ausbeute 5 g. Aus den vorerwähnten verschiedenen Fällungen mit Aceton und Äther sowie aus der alkoholischen Mutterlauge der N-p-Oxyphenyl-äthyl-d-glucamin-hydrochlorid-Krystallisationen wurden weitere Krystallisate erhalten, deren Untersuchung noch aussteht.

4,210 mg Subst.	gaben 7,710 mg CO ₂ und 2,695 mg H ₂ O	
4,430 mg Subst.	gaben 0,169 cm ³ N ₂ (20°, 731 mm)	
5,440 mg Subst.	gaben 2,39 mg AgCl	
C ₁₄ H ₂₃ O ₆ N, HCl	Ber. C 49,74	H 7,16 N 4,15 Cl 10,53%
	Gef. „ 49,95	„ 7,03 „ 4,23 „ 10,80%

Die Verbindung ist gegen *Fehling'sche* Lösung beständig und reduziert diese selbst beim Kochen nicht.

N-Äthyl-d-glucamin-(1).

Das Kondensationsprodukt aus Äthylamin und Glucose wurde nach den Angaben von *Irvine* bereitet¹⁾. Zur Reinigung krystallisierten wir die Verbindung aus absolutem Methanol um und erhielten sie so leicht in gut krystallisierter reiner Form. Der Schmelzpunkt, 116°, liegt etwas höher als in der Literatur angegeben.

Zur Hydrierung wurde das Kondensationsprodukt in absolutem Methanol gelöst und mit Hilfe eines auf Kohle niedergeschlagenen Palladiumkatalysators bei 25 Atm. Wasserstoffdruck im Autoklaven geschüttelt. Während der Hydrierung wurde die Temperatur während der ersten 2 Stunden auf 15—20°, hierauf während weiteren 2 Stunden bei 30—40° gehalten. Nach dieser Zeit haben wir den Reduktionsprozess abgebrochen, den Katalysator abfiltriert und so eine wasserklare Lösung erhalten, in welcher sich neben dem Reduktionsprodukt noch unreduzierte Substanz nachweisen liess. Es ist dies wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass etwas zu wenig Palladiumkatalysator zur Anwendung gekommen war.

Wir haben nun die klare Methanollösung im Vakuum auf 40 cm³ konzentriert; im Destillat liess sich etwas freies Äthylamin nachweisen. Nach 12-stündigem Stehen hatte sich in der konzentrierten Flüssigkeit eine Gallerte abgeschieden, die man durch Abnutschen entfernte. Die Mutterlauge gab nach dem Einengen auf 20 cm³ und mehrstündigem Stehen eine zweite gallertartige Ausscheidung.

Die beiden gallertartigen Niederschläge enthielten Reduktionsprodukt (N-Äthyl-d-glucamin-(1)), unverändertes Ausgangsmaterial und kleine Mengen Glucose. Immerhin bestand die erste Fällung hauptsächlich aus dem Reduktionsprodukt. Zur Reinigung wurde der erste Niederschlag in absolutem Alkohol heiss gelöst, die Flüssigkeit von ungelösten Teilen abfiltriert und mit alkoholischer Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Nun krystallisierte eine weisse Substanz aus, die nach nochmaligem Umkrystallisieren aus siedendem Äthylalkohol rein war. Sie reduziert *Fehling'sche* Lösung selbst beim Kochen nicht. In der Verbindung liegt das Chlorhydrat des N-Äthyl-d-glucamins-(1) vor. Smp. 134°. Die Substanz ist in Wasser leicht, in Alkohol auch in der Hitze wenig löslich.

Die obenerwähnte zweite gallertige Abscheidung liess sich durch Überführen in das Hydrochlorid ebenfalls reinigen, doch musste hier das Umkrystallisieren aus Alkohol mehrmals wiederholt werden.

C ₈ H ₁₉ O ₅ N·HCl	Ber. C 39,08	H 8,21	N 5,70	Cl 14,45%
	Gef. „ 39,17	„ 8,18	„ 5,81	„ 14,07%

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ Am. Soc. 103, I, 246 (1913).