

Es wurde also etwa 1 Mol. Endiol gebildet. Gegen Schluß der Titration erfolgte die Entfärbung des TR sehr langsam, es wurde daher zum Schluß schwach erwärmt.

UV-Messungen

Die UV-Messungen der *scyllo-meso*-Inosose in wäbr. Lösung wurden mit einer Konzentration von 21.3 mMol, die sich in $n/_{10}$ NaOH von 0.5 mMol befanden, ausgeführt. Bei den alkalischen Lösungen wurde der Sauerstoff vorher durch Einleiten von Stickstoff aus den Lösungsmitteln ausgetrieben, und es wurde unter Luftausschluß gearbeitet. Zur Durchführung der Messungen wurde ein Beckmann-Quarz-Spektrophotometer benutzt.

139. Viktor Wolf: Modellversuche zur Theorie der Osazonbildung*)

[Aus dem Chemischen Staatsinstitut, Hamburg, Universität]

(Eingegangen am 4. Mai 1953)

Die Osazonbildung aus Aryl-acetonyl-aminen und aus deren *p*-Nitro-phenyl-hydrazonen wird quantitativ verfolgt. Ohne Zusatz von *p*-Nitro-phenyl-hydrazin durchlaufen die Nitro-phenyl-hydrzone nicht die nächsten Stufen der Osazonbildung, sondern unterliegen zuerst einer quantitativ verfolgbareren Hydrolyse.

Die Osazonbildung in saurer Lösung verläuft bei den Aryl-isohexosaminen quantitativ und wesentlich schneller als bei den freien Hexosen. F. Weygand¹⁾ stellte für die Aryl-isohexosamine ein Schema der Osazonbildung auf, das den notwendigen Oxydationsschritt einleuchtend erklärte. Außer den endgültigen Spaltstücken und dem Osazon sind jedoch bisher die Zwischenstufen hypothetisch geblieben. Es hatte sich dann gezeigt²⁾, daß die freien Aryl-acetonyl-amine in saurer Lösung in gleicher Weise Osazone bilden, während die *N*-Acetyl-aryl-acetonyl-amine in saurer Lösung die *p*-Nitro-phenyl-hydrzone ergeben.

Werden freie Aryl-acetonyl-amine (I) in säurefreier alkoholischer Lösung mit *p*-Nitro-phenyl-hydrazin umgesetzt, so erhält man selbst bei Anwendung eines großen Überschusses des letztgenannten die entsprechenden *p*-Nitro-phenyl-hydrzone (II). Dargestellt wurden die am Stickstoff nicht substituierten Verbindungen IIa–d.

Während die Verbindungen IIa–c sich ohne weiteres in 55–80-proz. Ausbeute darstellen lassen, ist die Gewinnung von II d außerordentlich schwierig. Das ist auf die freie Carboxygruppe zurückzuführen, weil bei Anwesenheit von Wasser oder durch Anwendung höherer Temperatur die Säure als solche wirksam wird und das gebildete Hydrazon größtenteils in das Osazon umgewandelt wird. Um IV rein zu erhalten, muß absol. Alkohol oder Methanol als Lösungsmittel angewendet werden.

Diese *p*-Nitro-phenyl-hydrzone der Aryl-acetonyl-amine sind gleichermaßen ein Modell für das erste bisher noch hypothetische Zwischenstück der Osazonbildung der Aryl-isohexosamine nach Weygand. Bevor jedoch weitere Untersuchungen mit diesen Modellsubstanzen zur Aufklärung der Osazonbildung durchgeführt wurden, erschien es von Interesse, die quantitative Bildung der Osazone aus den freien Aryl-acetonyl-aminen und aus den *p*-Nitro-

*) Vorgetragen auf der Chemie-Dozententagung in Freiburg/Breisg., Oktober 1952.

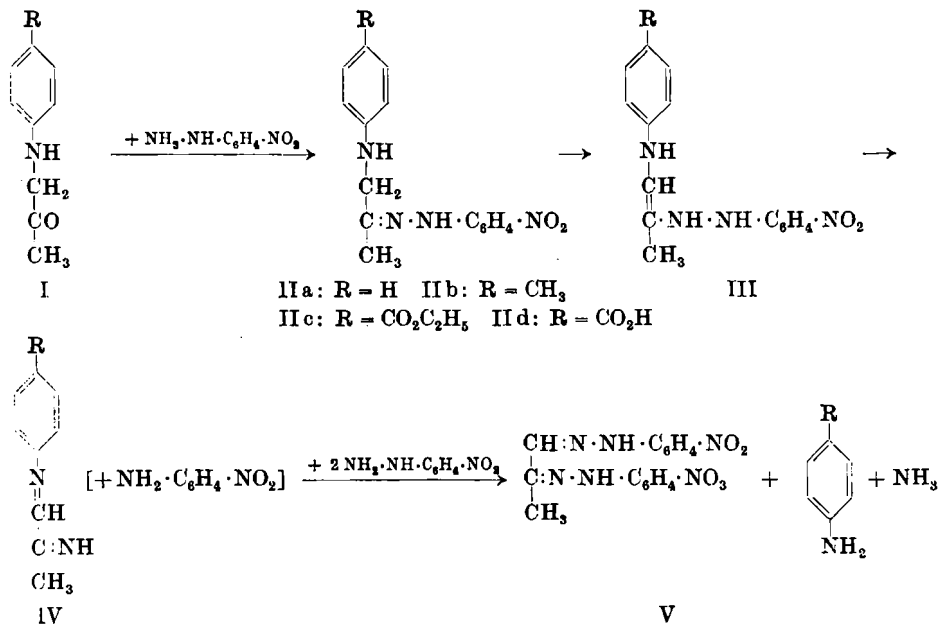
1) Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 1284 [1940].

2) V. Wolf, Liebigs Ann. Chem. 578, 83 [1952].

phenyl-hydrazonen der Aryl-acetonyl-amine – unter Zusatz der zur quantitativen Bildung der Osazone notwendigen Menge *p*-Nitro-phenyl-hydrazin – zu prüfen. Schließlich sollte das Verhalten der *p*-Nitro-phenyl-hydrzone der Aryl-acetonyl-amine in saurer Lösung, d. h. im Milieu der Osazonbildung, aber ohne Zusatz der noch fehlenden Menge *p*-Nitro-phenyl-hydrazin untersucht werden, weil dadurch vielleicht schon ein Einblick in die nächsten Stufen gewonnen werden könnte.

Die Osazonbildung nach Weygand verläuft bei Übertragung auf die Aryl-acetonyl-amine nach folgendem Schema A:

A



Man findet nun, daß aus den freien Aryl-acetonyl-aminen (I) und der äquivalenten Menge *p*-Nitro-phenyl-hydrazin das Osazon V in quantitativer Umsetzung gemäß Schema A in essigsaurer Lösung gebildet wird. Diese quantitative Umsetzung ist bei Verwendung von Acetonylanilin, -toluidin, -*p*-aminobenzoessäure-äthylester reproduzierbar, also unabhängig vom Rest R.

Die Erzielung quantitativer Ausbeuten ist aber an die Verwendung verdünnter Essigsäure gebunden, denn man erhält z. B. aus *p*-Acetonylamino-benzoessäure-äthylester in 50-proz. Essigsäure mit 1.0 Äquivalent *p*-Nitro-phenyl-hydrazin nur 78.5% Osazon, und mit 1.25 Äquivalent steigt die Ausbeute auf 88%. Dagegen werden in 10-proz. Essigsäure mit 1.0 Äquivalent *p*-Nitro-phenyl-hydrazin 95.2% Osazon gebildet. Der Grund ist, daß beim Kochen in 50-proz. Essigsäure schon in einigen Minuten beträchtliche Anteile des *p*-Nitro-phenyl-hydrazins in die Acetyl-Verbindung übergeführt werden, die zur Hydrazonbildung dann ausfällt, wie R. H. Thomson³⁾ zeigen konnte.

Die andere Möglichkeit, daß das Osazon in der Hitze in 50-proz. Essigsäure der hydrolytischen Spaltung in Oson und *p*-Nitro-phenyl-hydrazin unterliegt, in deren Folge das *p*-Nitro-phenyl-hydrazin dann acetyliert wird, kann zur Erklärung einer so erheblichen

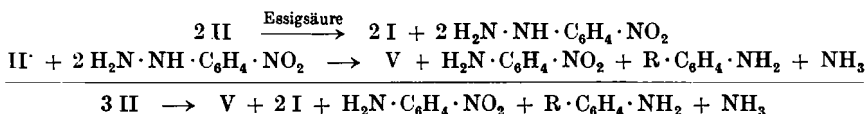
³⁾ Research 5, 338 [1952].

Ausbeuteverminderung nicht herangezogen werden, weil selbst unter verschärften Bedingungen die Osonspaltung nur in geringem Maße auftritt. Aus einer alkoholischen Lösung des Osazons V mit 50-proz. Essigsäure erhält man nach 6stdg. Kochen 89% des eingesetzten Osazons zurück, während Acetyl-*p*-nitro-phenyl-hydrazin aus dem Filtrat isoliert werden konnte.

Damit war gezeigt, daß auch in quantitativer Beziehung die Aryl-acetonylamine als Modellsubstanzen für die Aryl-isohexosamine Gültigkeit haben. Die Prüfung der Frage, ob die Hydrazone II als erste hypothetische Zwischenstufen sich dem Schema A einordnen ließen, zeigte, daß bei Zusatz der für die Bildung von V notwendigen 2 Moll. *p*-Nitro-phenyl-hydrazin (1 Äquiv.) in verdünnter essigsaurer Lösung wiederum eine quantitative Osazonbildung nach Schema A eintrat. Arbeitet man in 50-proz. Essigsäure, so geht wieder ein Teil *p*-Nitro-phenyl-hydrazin verloren, und die Ausbeute an Osazon beträgt nur 66%. In 10-proz. Essigsäure werden aber aus IIc 100% d.Th. an Osazon gewonnen. Dieses Ergebnis kann als Beweis für die Natur des ersten Zwischenstücks im Weygandschen Sinne gewertet werden.

Schließlich war die Frage zu beantworten, was mit der ersten Zwischenverbindung (IIa–c) geschehen würde, wenn man sie den Bedingungen der Osazonbildung wie im vorhergehenden Versuch, aber ohne Zugabe von *p*-Nitro-phenyl-hydrazin, unterwerfen würde. Wenn nur die Osazonbildung nach Schema A ablaufen würde, dann müßte, da die saure Lösung die Abspaltung von *p*-Nitranilin hervorrufen soll, die Imin-Anil-Stufe IV die letzte erreichbare Stufe des Schemas A darstellen. Dieses Imin-anil würde der Hydrolyse anheimfallen, und man erhielte dann Methylglyoxal, sehr viel Ammoniak und sehr viel primäres Amin, aber kein Osazon. Verläuft aber neben den Schritten der Osazonbildung eine Hydrolyse des *p*-Nitro-phenyl-hydrazons zum Ausgangsketon I, dann müssen $\frac{1}{3}$ des eingesetzten Hydrazons II zum Osazon V umgesetzt und außerdem $\frac{2}{3}$ des Hydrazons II in das Ausgangsketon I zurückverwandelt werden.

B



Tatsächlich fand man bei Einwirkung von Essigsäure auf die alkoholische Lösung der Hydrazone IIa–c schon bei Zimmertemperatur die nach Schema B quantitative Bildung von Osazon, und zwar mit IIa 99.3% d.Th., mit IIb 95.9–103% d.Th. und mit IIc 94.8–99.7% d.Theorie. Außerdem wurde Ammoniak mit 99.7% d.Th. gefunden. Daneben wurden *p*-Nitranilin und bei Einsatz von IIc der *p*-Amino-benzoesäure-äthylester isoliert.

Zum lückenlosen Beweis des Verlaufs der hydrolytischen Spaltung nach Schema B fehlte nur noch der Nachweis der Rückbildung von I. Bei Einsatz von IIa und IIb konnte jedoch weder Acetonyl-anilin noch -toluidin gefaßt werden. Das ist leicht verständlich, wenn man die bekannte Unbeständigkeit²⁾ dieser Substanzen bedenkt. Bei Einsatz von IIc konnte dagegen der beständige *p*-Acetonylamino-benzoesäure-äthylester isoliert werden, wenn sich auch

eine quantitative Gewinnung aus dem Gemisch der sich ähnlich verhaltenden Verbindungen als hoffnungslos erwies. Doch konnte ein indirekter quantitativer Beweis geführt werden, indem nach Abtrennen des Osazons V das Filtrat mit der für die Osazonbildung nach Schema A notwendigen Menge von 6 Moll. *p*-Nitro-phenyl-hydrazin auf die hydrolytisch entstandenen 2 Moll. *p*-Acetonylamino-benzoesäure-äthylester versetzt und dann das erneut gebildete Osazon in 87.2% d.Th. gefaßt wurde.

Damit ist gezeigt, daß ohne Zusatz von *p*-Nitro-phenyl-hydrazin die erste Zwischenstufe der Osazonbildung so lange in einer Hydrolyse weiterreagiert, bis genügend *p*-Nitro-phenyl-hydrazin geliefert ist, um die Osazonbildung normal ablaufen zu lassen.

Hrn. Professor Dr. H. H. Schlubach danke ich für seine wohlwollende Unterstützung, die mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat, und den Nordmark-Werken G.m.b.H., Hamburg, für materielle Hilfe.

Beschreibung der Versuche⁴⁾

1.) *p*-Nitro-phenyl-hydrazon des Acetyl-anilins (IIa): 0.6 g Acetyl-anilin, in 20 ccm Alkohol gelöst, werden bei etwa 30–40° zur Lösung von 1.85 g *p*-Nitro-phenyl-hydrazin in 80 ccm Alkohol gegeben. Nach Stehenlassen über Nacht wird mit $\frac{1}{3}$ Vol. Wasser versetzt und nach 2 Tagen die inzwischen kristallisierte Fällung abgesaugt und getrocknet. Aus 75% Alkohol erhält man nach mehrmaligem Umkristallisieren braungelbe Schuppen vom Schmp. 146–147°; Ausb. 54.5% d.Th. Reinprodukt.

$C_{18}H_{16}O_2N_4$ (284.3) Ber. C 63.3 H 5.63 N 19.73 Gef. C 63.26 H 5.65 N 19.86

2.) *p*-Nitro-phenyl-hydrazon des Acetyl-*p*-toluidins (IIb): Darstellung wie bei 1.) aus 0.6 g Acetyl-toluidin und 1.7 g *p*-Nitro-phenyl-hydrazin. Ausb. 1.0 g (91.2% d.Th.) Rohprodukt; goldgelbe Nadeln vom Schmp. 158.25° (mehrmals aus 75-proz. Alkohol).

$C_{18}H_{18}O_2N_4$ (298.3) Ber. C 64.4 H 6.03 N 18.80 Gef. C 64.53 H 6.05 N 18.84

3.) *p*-Nitro-phenyl-hydrazon des *p*-Acetonylamino-benzoesäure-äthylesters (IIc): Darstellung wie bei 1.), jedoch ohne Wasserzusatz aus 0.65 g Ester und 1.6 g Nitro-phenylhydrazin. Citronengelbe Nadeln, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol; Schmp. 200–201.5°.

$C_{18}H_{20}O_4N_4$ (356.3) Ber. C 60.7 H 5.62 N 15.73 Gef. C 60.59 H 5.56 N 15.50

4.) *p*-Nitro-phenyl-hydrazon der *p*-Acetonylamino-benzoesäure (IIId): Darstellung wie bei 1.), jedoch ohne Wasserzusatz aus 0.5 g Säure und 0.44 g *p*-Nitro-phenyl-hydrazin. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol und Abfiltrieren von schwerlöslichen roten Rückständen sehr wenige gelb-orange Kristalle vom Schmp. 158°.

$C_{18}H_{16}O_4N_4$ (328.3) Ber. C 58.5 H 4.87 N 17.09 Gef. C 58.21 H 5.13 N 17.17

5.) Osazonbildung nach Schema A aus I und Nitro-phenylhydrazin: Zur heißen Lösung von 0.3019 g *p*-Acetonylamino-benzoesäure-äthylester (I, R = CO₂C₂H₅) in 180 ccm Methanol wird die heiße Lösung von 0.626 g *p*-Nitro-phenyl-hydrazin in 190 ccm 10-proz. Essigsäure zugegeben. Nach Beginn der roten Trübung werden noch 60 ccm 10-proz. Essigsäure und dann 150 ccm Wasser unter Kochen zugegeben; man erhält nach Abkühlen über Nacht 0.444 g Nitrophenylosazon des Methylglyoxals mit dem Schmp. 276–277° (Zers.); Ausb. 95.2% d. Theorie.

6.) Osazonspaltung des Nitrophenylosazons des Methylglyoxals: 0.9520 g Osazon werden in 150 ccm Alkohol und 150 ccm 50-proz. Essigsäure 6 Stdn. gekocht. Nach Abkühlen erhält man nach 14 Stdn. 0.757 g rotviolette Nadeln vom Schmp. 274

⁴⁾ Für die Ausführung der Mikroanalysen danke ich Frau Brennecke vom hiesigen Institut.

bis 276° und nach Verdünnen des Filtrats mit Wasser auf das dreifache Volumen nach 24 Stdn. 0.0894 g eines hellroten Niederschlags mit dem Schmp. 268–271° (Zers.), d. h. es sind insgesamt 89% Osazon wiedergewonnen worden. Das Endfiltrat wird i. Vak. zur Trockne gedampft, mit etwa 40 ccm Wasser aufgenommen, gekocht und filtriert. Man erhält nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser gelbe Nadeln vom Schmp. 206.5 bis 208°, d. h. Acetyl-nitrophenylhydrazin.

7.) Osazonbildung nach Schema A aus IIc und Nitro-phenyl-hydrazin: 0.4896 g IIc werden in 200 ccm kochendem Methanol gelöst; dann wird die heiße Lösung von 0.4220 g *p*-Nitro-phenyl-hydrazin in 200 ccm 10-proz. Essigsäure zugegeben. Neben zunehmender Rotfärbung zeigt sich anfangs ein gelber Niederschlag von wieder ausfallendem IIc. Nach etwa 8 Min. Kochen und Zugabe von 200 ccm Wasser in Anteilen setzen sich die rein roten Flocken ab. Nach 14 Stdn. erhält man nach Waschen mit 10-proz. Essigsäure 0.474 g (100.8% d. Th.) des Osazons vom Schmp. 272.5–275° (Zers.).

8.) Osazonbildung nach Schema B aus IIc: 2.7902 g IIc werden unter Kochen in 500 ccm Alkohol gelöst und unter Aufkochen 50 ccm 50-proz. Essigsäure zugegeben. Nach 24 Stdn. haben sich rote Nadeln abgeschieden. In 3 Tagen werden anteilweise zuerst 100 ccm 25-proz. Essigsäure, dann 200 ccm Wasser zugegeben. Nach 7 Tagen erhält man nach Waschen mit Wasser 0.890 g rote Nadeln vom Schmp. 277–278.5° (Zers.) = 99.7% d. Theorie.

9.) Indirekter Nachweis von I im Schema B: Das Filtrat von 8.) wird mit der Lösung von 2.405 g *p*-Nitro-phenyl-hydrazin in 40 ccm 50-proz. Essigsäure versetzt. In der Kälte entsteht eine starke gelbe Hydrazon- und geringe rote Osazon-Fällung. Nach Zugabe von 400 ccm Methanol und 8 Min. Kochen ist alles in rotes Osazon verwandelt. Nach anteilweiser Zugabe von 800 ccm Wasser erhält man nach 40 Stdn. 1.5575 g Osazon vom Schmp. 276–277° (Zers.) = 87.2% d. Theorie.

10.) Bestimmung von Ammoniak in Schema B: Das Filtrat eines Ansatzes wie bei 8.) aus 2.98 g IIc wird mit 50-proz. Natronlauge alkalisch gemacht, und unter langsamem Durchblasen von Luft werden etwa 150 ccm in eine Vorlage mit 50 ccm n_{10} H₂SO₄ destilliert. Dann wird aus der Vorlage der übergegangene Alkohol durch Verdampfen i. Vak. abgetrieben und mit n_{10} NaOH gegen Methylorange zurücktitriert. Verbrauch: 16.80 ccm n_{10} NaOH = 33.20 ccm n_{10} H₂SO₄ = 56.4 mg Ammoniak (99.7% d. Th.).

11.) Direkter Nachweis von I im Schema B: Das Filtrat eines Ansatzes wie bei 8.) wird i. Vak. zur Trockne gedampft, der Rückstand in 50 ccm Wasser ausgekocht und dieses filtriert. Man erhält einen gelben Niederschlag, der nach dem Trocknen auf Ton zwischen 90.5 und 125° schmilzt, die Hauptmenge bis 93.5°. Nach Extraktion mit kaltem Benzol, Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man einen gelben Rückstand vom Schmp. 89.5–94°. Dieser wird in kalter, verd. Salzsäure gelöst, von Unlöslichem filtriert, das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat leicht alkalisch gemacht und der entstandene, schwach gelbliche Niederschlag mit Wasser gewaschen; Schmp. 91–94.5° (Misch-Schmp. mit *p*-Acetyl-amino-benzoesäure-äthylester (I, R = CO₂C₂H₅) 92–94.5°). Die Lösung ist in verd. Natronlauge in der Kälte schwachrosa (Beimengung von Acetyl-nitrophenylhydrazin).

12.) Nachweis von *p*-Nitrilanilin und *p*-Amino-benzoesäure-äthylester im Schema B: Das Filtrat eines Ansatzes wie bei 8.) wird i. Vak. zur Trockne gedampft, der Rückstand mit viel Wasser ausgekocht, das Filtrat davon auf etwa 250 ccm eingengt, mit Kohle aufgeköcht und filtriert. Aus dem Filtrat erhält man Schmierer, die in kalte verd. Salzsäure gerührt werden (entweder beim Kochen mit Kohle oder in der großen Menge Filtrat der Schmierer muß I verlorengegangen sein). Nach Filtration, Alkalisierung mit Natriumhydrogencarbonat und Wiederholung der Behandlung mit Säure/Hydrogencarbonat erhält man einen gelb-grauen Niederschlag vom Schmp. 71–128°. Nach Lösen in einigen ccm kaltem Benzol, Filtration und Fällung mit viel Petroläther erhält man aus dem Filtrat einen rein gelben Niederschlag, dessen Lösung in Natronlauge gelb ist (Spuren Acetyl-nitrophenylhydrazin färben schon rot). Aus Benzol + Petroläther

gelbe Nadeln vom Schmp. 145–147.5° (Misch-Schmp. mit *p*-Nitranilin 145–147°). Das Filtrat der ersten Benzol-Petroläther-Fällung des Nitranilins wird i. Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand zweimal aus Wasser umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 90–91° (Misch-Schmp. mit *p*-Acetonylamino-benzoesäure-äthylester 70–83°, also starke Erniedrigung, mit *p*-Amino-benzoesäure-äthylester 89.5–92°).

140. Hellmut Bredereck, Ingeborg Hennig, Wolfgang Pfleiderer und Otto Deschler: Synthesen in der Purinreihe, IV. Mitteil.*): Umsetzungen von Methyl-Verbindungen des 4.5-Diamino-uracils mit Säuren

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 6. Mai 1953)

Die Methylierung von 4.5-Diamino-uracil mit Dimethylsulfat führt zu 4.5-Di-methylamino-1.3-dimethyl-uracil, welches mit Essigsäureanhydrid in 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin, mit Formamid in Coffein übergeht. Aus 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil bzw. seiner Monoacetyl-Verbindung entsteht mit verd. Schwefelsäure ein Gemisch von 1.3.1'.3'-Tetramethyl-bis-alloxazin und 1.3.1'.3'-Tetramethyl-hydurilsäure. Mit 4.5-Diamino-3-methyl-uracil bzw. seiner Monoacetyl-Verbindung bilden sich entsprechend 3.3'-Dimethyl-bis-alloxazin und 3.3'-Dimethyl-hydurilsäure.

Im Rahmen der Methylierungen in der Reihe des Mono- und Diacetats des Diaminouracils (s. III. Mitteil.) haben wir uns auch mit der Methylierung des Diaminouracilsulfats mittels Dimethylsulfats befaßt, nachdem Diaminouracilsulfat aus Harnsäure über das Triacetat bequem zugänglich geworden war¹⁾.

Als höchstmethylierte Verbindung erhielten wir ein Tetramethyl-Derivat (I), welches sich auch bei erneuter Methylierung nicht mehr veränderte. Die Methylierung sämtlicher 6 in Frage kommenden Wasserstoffatome des Diaminouracils erreichten wir selbst bei großem Überschuß von Dimethylsulfat nicht.

Die Konstitution des Tetramethyl-diaminouracils (I) als 4.5-Di-methyl-amino-1.3-dimethyl-uracil ergab sich aus der Umsetzung mit Essigsäureanhydrid. Wir erwarteten die Acetylierung der u.U. nicht vollständig methylierten NH₂-Gruppen. Überraschenderweise wandelte sich jedoch das Tetramethyl-diaminouracil (I) in 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin (IV) um.

Diese Reaktion deuten wir in folgender Weise: Es findet primär Acetylierung zu II statt, das sich unter dem Einfluß des Essigsäureanhydrids in die ringförmige Verbindung III umlagert – eine Reaktion, die uns von den Acetaten des Diaminouracils her bekannt ist¹⁾. Die anschließende Bildung des 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthins läßt sich nur durch eine Methanol-Abspaltung zwischen C⁸ und N⁹ erklären. Diese Reaktion erscheint zunächst etwas un-

*) III. Mitteil.: Chem. Ber. 86, 333 [1953].

¹⁾ II. Mitteil.: Chem. Ber. 86, 321 [1953].