

## 165. Helmut Zinner und Willy Bock: Zur Darstellung und Struktur der Aldose-isonicotinylhydrazone

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Rostock]

(Eingegangen am 19. Januar 1956)

Die Darstellung der Aldose-isonicotinylhydrazone wird verbessert. In Lösungen liegen Gleichgewichte zwischen *N*-Glykosid-Formen und der Hydrazon-Form der Aldose-isonicotinylhydrazone vor. Durch Acetylieren kann die Hydrazon-Form als Tetra-*O*-acetyl-pentose- bzw. als Penta-*O*-acetyl-hexose-*N*-acetyl-isonicotinylhydrazon abgefangen werden. Die Struktur dieser acetylierten Hydrazone wird durch die Synthese aus den Acetyl-*al*-zuckern und Isonicotinsäurehydrazid und anschließende Acetylierung bewiesen.

Seit einigen Jahren wird das Isonicotinsäurehydrazid als Tuberkulostatikum angewandt. Die Toxizität dieser Verbindung setzt jedoch der klinischen Anwendung gewisse Grenzen. Auf der Suche nach tuberkulostatisch wirksamen, aber weniger toxischen Substanzen wurde das Isonicotinsäurehydrazid mit zahlreichen Carbonylverbindungen zu Isonicotinylhydrazonen kondensiert. Diese erwiesen sich auch in vielen Fällen bei gleich guter Wirksamkeit als weniger giftig. Zu diesen Hydrazonen zählen auch die der Aldosen; das Isonicotinylhydrazon der Glucose ist unter dem Namen „Glucoteben“ im Handel.

Von H. H. Fox und J. T. Gibas<sup>1)</sup> wurde 1952 erstmalig die Darstellung des Glucose-isonicotinylhydrazons beschrieben. Sie erhitzten molare Mengen Glucose und Isonicotinsäurehydrazid mehrere Stunden in Methanol unter Rückfluß und erhielten das Hydrazon durch Eindampfen der Lösung. Auf ähnlichem Wege, nämlich durch 8stdg. Erhitzen von Isonicotinsäurehydrazid und einem Zucker in wasserhaltigem Äthanol, stellten J. Bernstein und Mitarbb.<sup>2)</sup> kurz darauf die Hydrazone der Galaktose, Glucose, Arabinose, Ribose, Maltose und der Fructose in Ausbeuten von 21 bis 83% dar.

Um die Reaktionszeit abzukürzen, benutzten wir als Lösungsmittel Wasser, in dem beide Reaktionspartner sehr gut löslich sind. Hier war die Bildung der Hydrazone schon nach 30 Min. beendet. Aus den entstandenen Lösungen kristallisierten die Hydrazone der Mannose und Arabinose nach dem Erkalten aus, die der Glucose, Galaktose und Lyxose schieden sich auf Zugabe von Dioxan kristallin ab. Das Ribose- und das Xylose-hydrazon konnten wir bisher nur in unreiner, sirupöser Form isolieren. Die rohen Hydrazone ließen sich durch Umkristallisieren aus Gemischen von Wasser und Dioxan leicht reinigen. Die Ausbeuten an reinen Substanzen betragen 70 bis 80% der Theorie.

Beim Umkristallisieren aus wasserhaltigen Medien erhielten wir das Glucose-isonicotinylhydrazon als Dihydrat in gut ausgebildeten, farblosen Prismen. Beim Erhitzen auf 100° gab es das Kristallwasser langsam ab. Das

<sup>1)</sup> J. org. Chemistry **17**, 1653 [1952].

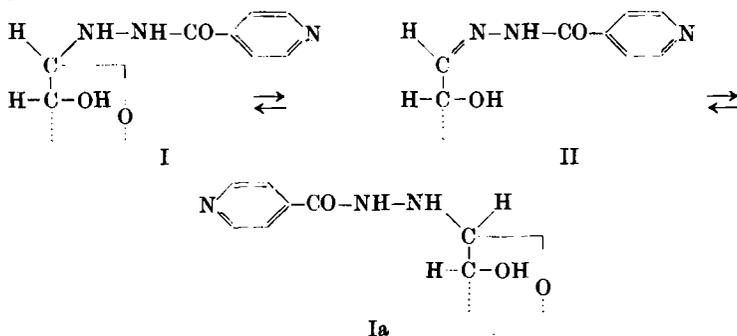
<sup>2)</sup> H. L. Yale, K. Losee, J. Martins, M. Holsing, F. M. Perry u. J. Bernstein, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1933 [1953].

wasserfreie Hydrazon konnte auch aus wäßrigen Lösungen durch schnelles Ausfällen mit Dioxan erhalten werden.

Das Mannose-isonicotinylhydrazon wurde nach der Darstellung in wäßriger Lösung stets als Trihydrat isoliert. Selbst beim längeren Aufbewahren im Vakuumexsiccator gab es das Kristallwasser nur unvollständig ab. Das wasserfreie Hydrazon kristallisierte jedoch beim Umkristallisieren des Trihydrates aus absol. Methanol und Aceton aus. Günstiger stellten wir es nach dem Verfahren von H. H. Fox und J. T. Gibas<sup>1)</sup> aus Mannose und Isonicotinsäurehydrazid in absol. Äthanol dar. Da die Mannose in Äthanol etwas löslich ist, war die Reaktion hier im Gegensatz zur Darstellung anderer Aldose-isonicotinylhydrazone schon nach 30 Min. beendet.

Über die Struktur der Aldose-isonicotinylhydrazone lagen bisher noch keine Untersuchungen vor. Während H. H. Fox und J. T. Gibas<sup>1)</sup> annahmen, daß die Verbindungen die Struktur von *N*-Glykosiden (I oder Ia) aufweisen, hielten J. Bernstein und Mitarbb.<sup>2)</sup> die Substanzen für echte Hydrazone (II); eine Begründung dafür wurde jedoch nicht angegeben.

Beim Messen der spezif. Drehung stellten wir fest, daß die Aldose-isonicotinylhydrazone Mutarotation zeigen. Daraus ist zu schließen, daß hier, ähnlich wie bei freien Zuckern oder bei anderen *N*-Glykosiden, in Lösungen Umlagerungen von verschiedenen Formen ineinander stattfinden. Wahrscheinlich stehen  $\alpha$ - und  $\beta$ -*N*-Glykoside (I und Ia) mit der Hydrazon-Form (II) im Gleichgewicht:



Wir versuchten zu ermitteln, ob in den Gleichgewichten größere Mengen der Hydrazon-Form auftreten oder ob nur die cyclischen Formen vorliegen, wie es bei den freien Zuckern der Fall ist.

Zur Klärung dieser Frage synthetisierten wir zunächst aus Acetyl-*al*-aldosen<sup>3,4)</sup> (III und IIIa)\*) und Isonicotinsäurehydrazid durch Kochen in Methanol die Acetyl-*al*-zucker-isonicotinylhydrazone, die nach dieser Darstellungsmethode eindeutig Hydrazonstruktur aufweisen müssen. So erhielten wir das Tetra-*O*-acetyl-*al*-arabinose- (IV) und das Penta-*O*-acetyl-*al*-

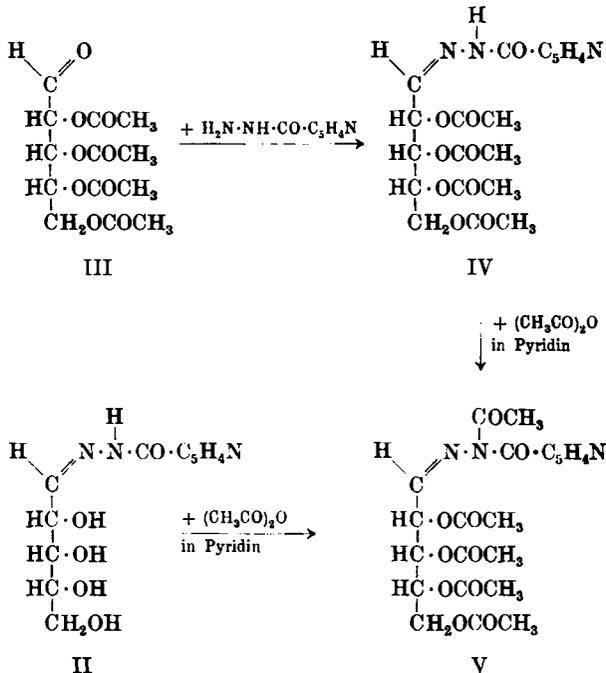
<sup>3)</sup> M. L. Wolfrom, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2464 [1930].

<sup>4)</sup> M. L. Wolfrom u. M. R. Newlin, J. Amer. chem. Soc. **52**, 3619 [1930].

\*) Mit II, III, IV und V sollen hier die Arabinosederivate, mit IIa, IIIa usw. die entsprechend aufgebauten Galaktosederivate bezeichnet werden.

galaktose-isonicotinylhydrazon (IVa) in farblosen Nadelchen mit einer Ausbeute von 40% der Theorie. Die entsprechenden Acetyl-hydrazone aller anderen Aldosen zeigten leider keine Neigung zur Kristallisation.

Die Acetyl-*al*-aldose-isonicotinylhydrazone (IV und IVa) besitzen am Stickstoff noch ein Wasserstoffatom, das durch einen Acetylrest ersetzt werden kann; durch die Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin konnten wir so das Tetra-*O*-acetyl-*al*-arabinose-*N*-acetyl-isonicotinylhydrazon (V) und das Penta-*O*-acetyl-*al*-galaktose-*N*-acetyl-isonicotinylhydrazon (Va) in 80-proz. Ausbeute gewinnen.



Die gleichen acetylierten Aldose-isonicotinylhydrazone (V und Va) erhielten wir beim direkten Acetylieren des Arabinose- (II) bzw. des Galaktose-isonicotinylhydrazons (IIa) in Pyridin bei 40° mit Acetanhydrid. Die Ausbeute an Galaktoseverbindung betrug 12%, die an Arabinoseverbindung 36% der Theorie.

Diese Versuche zeigen, daß in Lösungen die Aldose-isonicotinylhydrazone sowohl in den *N*-Glykosid-Formen als auch in der Hydrazon-Form vorliegen. Die Anteile an der Hydrazon-Form betragen aber in den Gleichgewichten sicher weit mehr als 12 bzw. 36%, da während der Acetylierungsreaktion erhebliche Mengen an Zersetzungsprodukten entstehen und die acetylierten Isonicotinylhydrazone von diesen nur unter Verlusten abgetrennt und isoliert werden können.

## Beschreibung der Versuche

## Darstellung der Aldose-isonicotinylhydrazone

1. **D-Glucose-isonicotinylhydrazon-dihydrat:** 1.8 g ( $1/100$  Mol) D-Glucose und 1.37 g ( $1/100$  Mol) Isonicotinsäurehydrazid werden mit 2 ccm Wasser 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Zu der entstandenen klaren Lösung gibt man 10 ccm heißes Dioxan und läßt langsam abkühlen. Die dabei auskristallisierende Substanz wird abgesaugt, mit Äthanol und Aceton gewaschen und aus Wasser unter Zusatz von Dioxan umkristallisiert. Ausb. 2.8 g (84% d. Th.), Prismen, Schmp. 164° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : -19.8° (Anfangswert)  $\rightarrow$  -11.2° (nach 24 Stdn.,  $c = 3.45$ , in Wasser).

Die Substanz ist sehr gut löslich in Wasser, löslich in Alkoholen und Pyridin, schwer löslich in Äther, Dioxan, Chloroform, Aceton, Benzol und Benzin<sup>5</sup>).

$C_{12}H_{17}O_6N_3 \cdot 2H_2O$  (335.3) Ber. C 42.98 H 6.31 N 12.53 Gef. C 43.03 H 6.17 N 12.45

2. **D-Glucose-isonicotinylhydrazon:** Das D-Glucose-isonicotinylhydrazon-dihydrat geht beim mehrstündigen Erhitzen in der Trockenpistole über Diphosphor-pentoxyd bei 100° quantitativ in das wasserfreie D-Glucose-isonicotinylhydrazon über. Dieses zeigt den gleichen Schmp. von 164° wie das Dihydrat;  $[\alpha]_D^{25}$ : -20.2° (Anfangswert)  $\rightarrow$  -10.1° (nach 24 Stdn.,  $c = 2.49$ , in Wasser).

J. Bernstein und Mitarbb.<sup>2</sup>) erhielten die Substanz in 48-proz. Ausb. mit einem Schmp. von 162–163°.

3. **D-Galaktose-isonicotinylhydrazon:** 1.8 g D-Galaktose werden, wie unter 1. beschrieben, zur Reaktion gebracht. Aus der Lösung wird das Rohprodukt jedoch mit 20 ccm Dioxan ausgefällt. Beim Umkristallisieren aus Wasser und Dioxan gewinnt man die reine Substanz in Nadeln. Ausb. 2.2 g (73% d. Th.), Schmp. 167° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : -2.9° (Anfangswert)  $\rightarrow$  +15.8° (nach 24 Stdn.,  $c = 2.64$ , in Wasser).

In der Literatur<sup>2</sup>) wird eine Ausb. von 21% d. Th. und ein Schmp. von 161–163° angegeben.

4. **D-Mannose-isonicotinylhydrazon-trihydrat:** 1.8 g D-Mannose werden wie unter 1. behandelt. Nach der Reaktion kristallisiert das Rohprodukt beim Abkühlen ohne Zusatz von Dioxan aus; es wird aus Wasser und Dioxan umkristallisiert. Ausb. 2.8 g (79% d. Th.), verfilzte Nadelchen, Schmp. 86°,  $[\alpha]_D^{25}$ : -54.7° (Anfangswert)  $\rightarrow$  -27.1° (nach 24 Stdn.,  $c = 1.64$ , in Wasser).

$C_{12}H_{17}O_6N_3 \cdot 3H_2O$  (353.3) Ber. C 40.79 H 6.56 N 11.89 Gef. C 40.90 H 6.62 N 11.65

5. **D-Mannose-isonicotinylhydrazon:** 1.8 g D-Mannose und 1.37 g Isonicotinsäurehydrazid werden in 7.5 ccm absol. Äthanol unter Feuchtigkeitsausschluß 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Dann fügt man 20 ccm Dioxan hinzu und stellt nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur in den Eisschrank. Das dabei auskristallisierende Rohprodukt wird aus absol. Äthanol unter Zusatz von Dioxan umkristallisiert. Ausb. 2.15 g (72% d. Th.), Nadelchen, Schmp. 152–154°,  $[\alpha]_D^{25}$ : -44.4° (Anfangswert)  $\rightarrow$  -27.7° (nach 24 Stdn.,  $c = 1.38$ , in Wasser).

$C_{12}H_{17}O_6N_3$  (299.3) Ber. C 48.15 H 5.73 N 14.04 Gef. C 48.22 H 5.93 N 13.91

6. **D-Arabinose-isonicotinylhydrazon:** 1.5 g ( $1/100$  Mol) D-Arabinose und 1.37 g Isonicotinsäurehydrazid werden mit 1 ccm Wasser 30 Min. auf 80° erhitzt. Die beim Erkalten auskristallisierende Substanz wird mit 15 ccm Aceton verrieben, abgesaugt und aus Wasser und Dioxan umkristallisiert. Ausb. 2.0 g (74% d. Th.), Prismen oder Blättchen, Schmp. 167° (Zers.),  $[\alpha]_D^{25}$ : +16.1° (Anfangswert)  $\rightarrow$  +28.9° (nach 24 Stdn.,  $c = 2.04$ , in Wasser). J. Bernstein und Mitarbb.<sup>2</sup>) erhielten die Substanz in 50-proz. Ausb. mit einem Schmp. von 169–170°.

7. **D-Lyxose-isonicotinylhydrazon:** 1.5 g D-Lyxose werden, wie unter 6. beschrieben, umgesetzt. Nach beendeter Reaktion versetzt man mit 15 ccm heißem Dioxan und läßt langsam abkühlen. Das dabei auskristallisierende Rohprodukt wird aus

<sup>5</sup>) Alle folgend beschriebenen Aldose-isonicotinylhydrazone zeigen ähnliche Löslichkeitsverhältnisse.

absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.7 g (63% d. Th.), Nadelchen, Schmp. 137°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-48.2^\circ$  (Anfangswert)  $\rightarrow -0.8^\circ$  (nach 24 Stdn.,  $c = 2.86$ , in Wasser).

$C_{11}H_{15}O_5N_3$  (269.2) Ber. C 49.06 H 5.61 N 15.61 Gef. C 49.00 H 5.88 N 15.47

Darstellung der *O*-Acetyl-*al*-aldose-isonicotinylhydrazone (IV)

1. Penta-*O*-acetyl-*al*-*D*-galaktose-isonicotinylhydrazon: 0.98 g ( $1/400$  Mol) Penta-*O*-acetyl-*al*-*D*-galaktose<sup>3</sup>) und 0.35 g ( $1/400$  Mol) Isonicotinsäurehydrazid werden in 5 ccm Methanol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das beim Abkühlen und anschließendem Stehenlassen im Eisschrank auskristallisierende Rohprodukt wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.55 g (43% d. Th.), Nadelchen, Schmp. 194°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+25.0^\circ$  ( $c = 2.83$ , in Chloroform).

Die Substanz ist gut löslich in Chloroform, Aceton und Pyridin, löslich in Alkoholen, Dioxan und Essigester, schwer löslich in Wasser, Äther, Benzol und Benzin.

$C_{22}H_{27}O_{11}N_3$  (509.5) Ber. C 51.86 H 5.34 N 8.25 Gef. C 51.78 H 5.30 N 8.35

2. Tetra-*O*-acetyl-*al*-*D*-arabinose-isonicotinylhydrazon: 0.80 g ( $1/400$  Mol) Tetra-*O*-acetyl-*al*-*D*-arabinose<sup>4</sup>) werden, wie zuvor beschrieben, zur Reaktion gebracht. Aus der Lösung kristallisiert beim langsamen Abdunsten des Lösungsmittels das Rohprodukt aus; es wird aus *n*-Butanol unter Zusatz von Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.50 g (46% d. Th.), Nadelchen, Schmp. 152°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-10.4^\circ$  ( $c = 2.75$ , in Chloroform). Die Substanz zeigt die unter 1. angegebenen Löslichkeiten.

$C_{19}H_{23}O_9N_3$  (437.4) Ber. C 52.17 H 5.30 N 9.61 Gef. C 52.13 H 5.28 N 9.49

Darstellung der *O*-Acetyl-*al*-aldose-*N*-acetyl-isonicotinylhydrazone (V)

1. Penta-*O*-acetyl-*al*-*D*-galaktose-*N*-acetyl-isonicotinylhydrazon: a) 1.5 g ( $1/200$  Mol) *D*-Galaktose-isonicotinylhydrazon werden in 25 ccm Pyridin aufgeschlämmt, mit 7.5 ccm Acetanhydrid versetzt und 48 Stdn. bei 40° aufbewahrt. Die entstandene Lösung wird anschließend in 100 ccm Chloroform aufgenommen, zum Entfernen des Pyridins mehrmals mit einer kalten Lösung von Kaliumhydrogensulfat und dann mit Wasser geschüttelt. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat destilliert man das Chloroform i. Vak. ab und verreibt den Rückstand mit 5 ccm Wasser. Die dabei auskristallisierende Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.32 g (12% d. Th.), Nadelchen, Schmp. 171°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-211.9^\circ$  ( $c = 1.65$ , in Chloroform).

Die Substanz zeigt ähnliche Löslichkeitsverhältnisse wie zuvor bei den *O*-Acetyl-*al*-aldose-isonicotinylhydrazonen angegeben.

b) 0.51 g Penta-*O*-acetyl-*al*-*D*-galaktose-isonicotinylhydrazon werden mit 5 ccm Pyridin und 2.5 ccm Acetanhydrid versetzt und 24 Stdn. bei 40° aufbewahrt. Man arbeitet dann, wie unter a) beschrieben, auf und gewinnt 0.43 g (78% d. Th.) reine Substanz.

$C_{24}H_{29}O_{12}N_3$  (551.5) Ber. C 52.26 H 5.30 N 7.62 Gef. C 52.02 H 5.48 N 7.46

2. Tetra-*O*-acetyl-*al*-*D*-arabinose-*N*-acetyl-isonicotinylhydrazon: a) 1.35 g *D*-Arabinose-isonicotinylhydrazon werden mit 15 ccm Pyridin und 7.5 ccm Acetanhydrid 24 Stdn. bei 40° acetyliert. Der Ansatz wird dann wie unter 1a) aufgearbeitet, das Rohprodukt jedoch aus *n*-Butanol umkristallisiert. Ausb. 0.85 g (36% d. Th.), Prismen, Schmp. 156°,  $[\alpha]_D^{25}$ :  $+1.1^\circ$  ( $c = 3.79$ , in Pyridin).

Die Substanz ist gut löslich in Chloroform, Aceton, Pyridin, Essigester, Dioxan und Benzol, löslich in Alkoholen, schwer löslich in Wasser, Äther und Benzin.

b) Aus 0.44 g Tetra-*O*-acetyl-*al*-*D*-arabinose-isonicotinylhydrazon erhält man, wie unter 1b) beschrieben, jedoch durch Umkristallisieren aus *n*-Butanol, 0.39 g (81% d. Th.) reine Substanz.

$C_{21}H_{25}O_{10}N_3$  (479.4) Ber. C 52.60 H 5.26 N 8.76 Gef. C 52.73 H 5.39 N 8.81