

HANS-H. STROH, HANS HEMPEL und RUDOLF APEL

Zur Kondensation von Carbonylverbindungen mit Hydrazinen, XV<sup>1)</sup>

## Die Reaktion heterocyclisch substituierter Hydrazine mit Zuckern

Aus dem Institut für Organische Chemie, Pädagogische Hochschule Potsdam-Sanssouci

(Eingegangen am 12. Februar 1965)

Aldotsen und Ketosen kondensieren mit den isomeren Hydrazino-pyridinen, 2-Hydrazino-chinolin und 3-Hydrazino-6-methyl-pyridazin unter vergleichbaren Bedingungen in bestimmter Reihenfolge mit unterschiedlicher Geschwindigkeit.

In Fortsetzung unserer Versuche interessierte das Reaktionsverhalten der 3 isomeren Hydrazino-pyridine, des 2-Hydrazino-chinolins und des 3-Hydrazino-6-methyl-pyridazins gegenüber Monosacchariden, worüber bisher keine vergleichenden Untersuchungen vorliegen.

Die benötigten Ausgangsstoffe, 2-Hydrazino-<sup>2)</sup> und 4-Hydrazino-pyridin<sup>3)</sup> sowie 2-Hydrazino-chinolin<sup>4)</sup>, wurden durch Umsetzung der entsprechenden Chlorverbindungen mit Hydrazinhydrat in Ausbeuten von 60–90% gewonnen. 3-Hydrazino-pyridin<sup>5)</sup> konnte durch Diazotierung von 3-Amino-pyridin und Reduktion des Diazoniumsalzes mit Zinn(II)-chlorid/konz. Salzsäure (Ausb. 40%) dargestellt werden. Die Synthese des 3-Hydrazino-6-methyl-pyridazins<sup>6–8)</sup> erfolgte aus Lävulinsäure über 6-Methyl-pyridazinon-(3)<sup>9,10)</sup>, 6-Methyl-pyridazon-(3)<sup>9)</sup> und 3-Chlor-6-methyl-pyridazin<sup>9)</sup>. Im Gegensatz zu den Literaturangaben<sup>6–8)</sup> erhielten wir bei der Einwirkung eines zehnfachen Überschusses an 80-proz. Hydrazinhydrat auf 3-Chlor-6-methyl-pyridazin nicht das Monohydrat, sondern die wasserfreie Form des Hydrazins.

Die Umsetzungen der Hydraziniumchloride mit den in Tab. 1 angeführten Monosacchariden (Molverhältnis 1.5:1) in acetatgepufferter wäßriger Lösung bei Raum-

<sup>1)</sup> XIV. Mitteil.: H.-H. STROH, W. KEGEL und G. LEHMANN, Chem. Ber. **98**, 1956 [1965].

<sup>2)</sup> R. G. FARGHER und J. W. FURNESS, J. chem. Soc. [London] **107**, 691 [1915].

<sup>3)</sup> E. KOENIGS, W. WEISS und A. ZSCHARN, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 317 [1926].

<sup>4)</sup> W. H. PERKIN JR. und R. ROBINSON, J. chem. Soc. [London] **103**, 1978 [1913]; W. MARCKWALD und E. MEYER, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 1885 [1900].

<sup>5)</sup> C. RÄTH, Liebigs Ann. Chem. **486**, 103 [1931].

<sup>6)</sup> S. DIXON und L. F. WIGGINS, J. chem. Soc. [London] **1950**, 3236.

<sup>7)</sup> J. DRUEY und B. H. RINGIER, Helv. chim. Acta **34**, 196 [1951].

<sup>8)</sup> D. SHIHO und H. TAKAHAYASHI, J. pharmac. Soc. Japan **75**, 776 [1955], C. **1962**, 1989.

<sup>9)</sup> O. POPPENBERG, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3263 [1901].

<sup>10)</sup> L. WOLFF, Liebigs Ann. Chem. **394**, 98 [1912].

temperatur führte in keinem Fall zu isolierbaren Hydrazonen. Dagegen ließ sich papierchromatographisch, außer in den Ansätzen des 2-Hydrazino-chinolins mit D-Glucose, D-Fructose und L-Sorbose, die Bildung von meist leicht hydrolysierenden Hydrazonen nachweisen. Vergleichende Untersuchungen über die Änderung der Farbintensitäten der Zucker- und Hydrazonflecke während der Reaktion ergaben, daß die Kondensationsgeschwindigkeit der geprüften Zucker in der Reihe L-Sorbose < D-Fructose < D-Glucose < D-Mannose < D-Galaktose < L-Rhamnose < D-Xylose < L-Arabinose zunimmt.

Zur Vermeidung der Hydrolyse wurden die Zucker mit den Hydrazinbasen in siedendem Äthanol umgesetzt. Hierbei konnten die in Tab. 1 mit Ausbeuten angeführten Hydrazone präpariert werden, wobei allgemein D-Mannose die am besten kristallisierenden Kondensationsprodukte bildete. Weiterhin zeigte sich, daß im Unterschied zum 2-Isomeren 3-Hydrazino- und 4-Hydrazino-pyridin mit den gleichen Zuckern — und als einzige der geprüften Hydrazine auch mit D-Fructose — zu kristallinen Hydrazonen kondensieren. Dagegen konnten vom 2-Hydrazino-chinolin und 3-Hydrazino-6-methyl-pyridazin nur Kondensationsprodukte der schneller reagierenden Monosaccharide präparativ gewonnen werden. Bis auf die Reaktionen der Ketosen und Glucose mit 2-Hydrazino-chinolin war in allen Ansätzen, die nicht zu isolierbaren Hydrazonen führten, eine Kondensation zwischen den Komponenten nachweisbar. Wie aus papierchromatographischen Untersuchungen hervorgeht, nehmen die Monosaccharide auch unter diesen Bedingungen hinsichtlich ihrer Kondensationsgeschwindigkeit die oben erwähnte Reihenfolge ein.

Nach diesen Resultaten ist die Bildung von Kondensationsprodukten der geprüften heterocyclischen Hydrazine in erster Linie von der Konfiguration der Zucker abhängig. Damit werden die bereits an den Alkyl-<sup>11)</sup> und Aryl-hydrazinen<sup>12)</sup> getroffenen Beobachtungen auch für diese Verbindungsgruppe bestätigt.

Der Einsatz der Hydrazine zur Abscheidung und Identifizierung bestimmter Aldosen aus Zuckergemischen ist in begrenztem Umfang möglich. Zwar läßt sich D-Mannose mit 2-Hydrazino-pyridin oder mit 3-Hydrazino-6-methyl-pyridazin von D-Galaktose oder D-Fructose in Ausbeuten von 75–80% abtrennen, jedoch sind diesen Hydrazinen besser zugängliche und beständigere Carbonylreagentien vorzuziehen.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*3-Hydrazino-6-methyl-pyridazin*: 12.8 g (0.1 Mol) *3-Chlor-6-methyl-pyridazin*<sup>9)</sup> werden mit 62.5 ccm (1.0 Mol) 80-proz. *Hydrazinhydrat* 5 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten trennt man die ausgeschiedenen Kristalle ab und engt das Filtrat zur weiteren Kristallisation im Vakuumexsikkator ein. Nadeln (Benzol) vom Schmp. 116°, Ausb. 8.9 g (72%).

C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub> (124.1) Ber. C 48.38 H 6.49 N 45.15 Gef. C 48.44 H 6.48 N 45.31

11) Vgl. XIII. Mitteil.: H.-H. STROH und H.-G. SCHARNOW, Chem. Ber. 98, 1588 [1965].

12) Vgl. II. Mitteil.: H.-H. STROH, Chem. Ber. 91, 2645 [1958].

Das Monohydrat des 3-Hydrazino-6-methyl-pyridazins (Schmp. 75–76°)<sup>8)</sup> erstarrt unter Wasseraustritt bei 85–90° und schmilzt erneut bei 116°.

*Lävulinsäure-[6-methyl-pyridazinyl-(3)-hydrazon]*: Prismat. Nadeln (Äthanol) vom Schmp. 175°. Misch-Schmp. mit authent. Präparat<sup>6)</sup> ohne Depression.

#### *Bildung und Nachweis der Zuckerhydrazone*

A) Zur Lösung von je 1.5 mMol Hydraziniumchlorid und krist. Natriumacetat in 2 ccm Wasser (6-Methyl-pyridazinyl-(3)-hydraziniumchlorid: 5 ccm Wasser) fügt man 1 mMol des jeweiligen Zuckers. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur und nachfolgendem Einengen der Ansätze i. Vak. ist keine Bildung krist. Hydrazone zu beobachten.

B) Die Lösungen von jeweils 1 mMol Zucker und 1.5 mMol Hydrazin in 7 ccm Äthanol (3-Hydrazino-6-methyl-pyridazin: 10 ccm Äthanol) werden 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und danach 24 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die abgeschiedenen Hydrazone werden abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und umkristallisiert. Die wichtigsten Daten und Analyseergebnisse sind in den Tab. 1 und 2 zusammengestellt. Zum *Nachweis der Hydrazonbildung* chromatographiert man zu verschiedenen Zeiten entnommene Proben der Reaktionsansätze auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 a mit den in Tab. 2 angeführten Laufmitteln und macht die Flecke der Reaktionspartner mit *p*-Aminobenzoesäure/Oxalsäure-Reagens<sup>13)</sup> sichtbar.

*Trennung D-Mannose/D-Galaktose*: 2.5 mMol *Mannose*, 2.5 mMol *Galaktose* und 3.75 mMol *2-Hydrazino-pyridin* werden in 10 ccm Äthanol in der Wärme gelöst. Nach 10 min. Erhitzen unter Rückfluß und 5 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur trennt man das ausgeschiedene *D-Mannose-[pyridyl-(2)-hydrazon]* ab, das nach Waschen mit eiskaltem Äthanol und Kristallisieren aus Äthanol mit 75% Ausb. anfällt. Misch-Schmp. ohne Depression.

*Trennung D-Mannose/D-Fructose*: Zur Lösung von 1.0 mMol *Mannose* und 1.0 mMol *Fructose* in 10 ccm Äthanol fügt man 250 mg *3-Hydrazino-6-methyl-pyridazin*. Danach erhitzt man 30 Min. unter Rückfluß und läßt noch 5 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Das ausgefallene *Mannose-[6-methyl-pyridazinyl-(3)-hydrazon]* wird in üblicher Weise isoliert. Ausb. 80%. Misch-Schmp. ohne Erniedrigung.

Tab. 1. Hydrazonbildung der Hydrazinbasen in Äthanol

Zucker	2-Hydrazino- pyridin Ausb. %	3-Hydrazino- pyridin Ausb. %	4-Hydrazino- pyridin Ausb. %	2-Hydrazino- chinolin Ausb. %	3-Hydrazino- 6-methyl- pyridazin Ausb. %
L-Arabinose	+	15	8	20	62
D-Xylose	+	+	+	29	33
L-Rhamnose	+	+	+	11	+
D-Mannose	80	54	45	18	84
D-Galaktose	+	34	22	+	43
D-Glucose	+	+	+	–	+
D-Fructose	+	21	13	–	+
L-Sorbose	+	+	+	–	+

<sup>13)</sup> Vgl. H.-H. STROH, E. DOMANN und E. HASCHKE, Z. Chem. 2, 338 [1962].

Tab. 2. Physikalische Daten und Analysen der Zuckerhydrazone

	Kristallform	Schmp. $R_F^{*)}$	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
				C	H	N
<i>Pyridyl-(2)-hydrazone</i>						
D-Mannose	Blättchen (Äthanol)	189° 0.48	$C_{11}H_{17}N_3O_5$ (271.3)	Ber. 48.71 Gef. 48.79	6.32 6.37	15.49 15.37
<i>Pyridyl-(3)-hydrazone</i>						
D-Fructose	Prismen (Äthanol)	156° 0.60	$C_{11}H_{17}N_3O_5$	Gef. 48.80	6.48	15.23
D-Galaktose	Prismen (Äthanol)	183° 0.37	$C_{11}H_{17}N_3O_5$	Gef. 48.57	6.38	15.61
D-Mannose	Glänzende Nadeln (Äthanol)	184° 0.50	$C_{11}H_{17}N_3O_5$	Gef. 48.44	6.30	15.52
L-Arabinose	Prismen (Äthanol)	169° 0.76	$C_{10}H_{15}N_3O_4$ (241.3)	Ber. 49.79 Gef. 49.59	6.27 6.13	17.42 17.19
<i>Pyridyl-(4)-hydrazone</i>						
D-Fructose	Prismen (Äthanol)	186° 0.45	$C_{11}H_{17}N_3O_5$ (271.3)	Ber. 48.71 Gef. 48.83	6.32 6.56	15.49 15.75
D-Galaktose	Prismen (Äthanol)	205° 0.35	$C_{11}H_{17}N_3O_5$	Gef. 48.54	6.21	15.28
D-Mannose	Glänzende Nadeln (Äthanol)	195° 0.54	$C_{11}H_{17}N_3O_5$	Gef. 48.53	6.50	15.32
L-Arabinose	Prismen (Äthanol)	184° 0.63	$C_{10}H_{15}N_3O_4$ (241.3)	Ber. 49.79 Gef. 49.61	6.27 6.34	17.42 17.36
<i>Chinolyl-(2)-hydrazone</i>						
D-Mannose	Blättchen (50-proz. Äthanol)	212° 0.46	$C_{15}H_{19}N_3O_5$ (321.3)	Ber. 56.06 Gef. 56.22	5.96 6.08	13.07 12.96
L-Rhamnose	Nadeln (75-proz. Äthanol)	190° 0.84	$C_{15}H_{19}N_3O_4$ (305.3)	Ber. 59.00 Gef. 59.23	6.27 6.15	13.76 13.94
D-Xylose	Nadeln (75-proz. Methanol)	184° 0.70	$C_{14}H_{17}N_3O_4$ (291.3)	Ber. 57.72 Gef. 57.99	5.88 6.04	14.42 14.23
L-Arabinose	Nadeln (Methanol/ Äthanol/Wasser 1 : 1 : 2)	185° 0.72	$C_{14}H_{17}N_3O_4$	Gef. 57.61	5.76	14.30
<i>6-Methyl-pyridazinyl-(3)-hydrazone</i>						
D-Galaktose	Nadeln (Äthanol)	175° 0.39 **)	$C_{11}H_{18}N_4O_5$ (286.3)	Ber. 46.14 Gef. 46.38	6.33 6.19	19.58 19.81
D-Mannose	Nadeln (Äthanol)	210° 0.41 **)	$C_{11}H_{18}N_4O_5$	Gef. 46.18	6.44	19.32
D-Xylose	Nadeln (Äthanol)	114° 0.44 **)	$C_{10}H_{16}N_4O_5$ (256.3)	Ber. 46.86 Gef. 46.73	6.29 6.15	21.86 21.70
L-Arabinose	Nadeln (Äthanol)	184° 0.47 **)	$C_{10}H_{16}N_4O_5$	Gef. 46.67	6.18	21.98

\*) n-Butanol/Aceton/Wasser (7 : 2 : 1).

\*\*) n-Butanol/Äthanol/Wasser (2 : 2 : 1).

[54/65]