

Hans-H. Stroh und Helmut Tengler¹⁾

Zur Kondensation von Carbonylverbindungen mit Hydrazinen, XXI²⁾

Über die Reaktion von Aroylhydrazinen mit Monosacchariden

Aus dem Institut für Chemie, Landw.-Gärtner. Fakultät, Humboldt-Universität, Berlin, und dem Institut für Organische Chemie, Pädagogische Hochschule, Potsdam-Sanssouci

(Eingegangen am 21. August 1967)

Das Kondensationsverhalten der geprüften Zucker gegenüber Aroylhydrazinen unter vergleichbaren Bedingungen ist in neutralem bzw. saurem Medium unterschiedlich und von der Basenstärke der Hydrazine abhängig. Die elektrometrisch ermittelten pK_b -Werte der Acylhydrazine folgen der *Hammert*-Beziehung.

Von der Präparation der Benzoyl-³⁻¹⁰⁾, *p*-Chlor-^{10,11)}, *p*-Brom-^{9-11, 12,13)}, *p*-Jod-¹⁰⁾, *p*-Nitro-^{9,10,14,15)}, *p*-Methyl-¹⁰⁾ und *p*-Methoxy-benzoylhydrazone¹⁰⁾ einiger Aldosen abgesehen, sind in der Literatur keine vergleichenden Untersuchungen über das Reaktionsverhalten von Aroylhydrazinen gegenüber Zuckern beschrieben.

Die für die Versuche benötigten Acylhydrazine wurden aus den Methyl- bzw. Äthylestern kernsubstituierter Benzoesäuren durch 4- bis 6stdg. Kochen mit 85proz. Hydrazinhydrat unter Rückfluß in Ausbeuten von 70—95% dargestellt¹⁶⁾. Durch 2stdg. Erhitzen in 50proz. Äthanol ließen sich alle geprüften Zucker mit den in Tab. 1 angeführten Aroylhydrazinen (Mol-Verhältnis 1:1) in meist sehr guten Ausbeuten zu Hydrazonen kondensieren. Im Gegensatz zu den Literaturangaben^{8,9,11,13)} konnten bei Einsatz von absol. Äthanol unter sonst analogen Bedingungen die Kondensationsprodukte der D-Fructose einiger Acylhydrazine gewonnen werden. Alle Zucker-aroylhydrazone schmelzen unter Zersetzung und lassen sich nur aus absol. Methanol oder Äthanol ohne Hydrolyseerscheinungen umkristallisieren.

1) Teil der Dissertat. *H. Tengler*, Pädagog. Hochschule Potsdam 1967.

2) XX. Mitteil.: *H.-H. Stroh* und *K.-H. Wenzien*, *Z. Chem.* 7, 309 (1967).

3) *H. Wolff*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 28, 161 (1895).

4) *E. Davidis*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 29, 2311 (1896).

5) *E. Subaschow*, *Z. Ver. Zuckerrüben-Ind.* 46, 270 (1896), C. 1896, II, 134.

6) *H. L. Yale*, *K. A. Losee*, *J. Martins*, *M. Holsing*, *F. M. Perry* und *J. Bernstein*, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 1933 (1953).

7) *E. L. Hirst*, *J. K. N. Jones* und *E. A. Woods*, *J. chem. Soc. [London]* 1947, 1048.

8) *B. Holmberg*, *Ark. Kemi* 7, 501 (1954).

9) *A. W. van der Haar*, Anleitung zum Nachweis, zur Trennung und Bestimmung der Monosaccharide und Aldehydsäuren, S. 194ff., Borntraeger-Verlag, Berlin 1920.

10) *H. Zimmer*, *J. Brock*, *B. Peter* und *H. Schaukellis*, *J. prakt. Chem.* [4] 29, 101 (1965).

11) *R. Kahl*, *Z. Ver. Zuckerrüben-Ind.* 54, 1091 (1904), C. 1904, II, 1493.

12) *R. Fischer* und *W. Paulus*, *Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges.* 273, 83 (1935).

13) *E. C. Kendall* und *H. C. Sherman*, *J. Amer. chem. Soc.* 30, 1451 (1908).

14) *R. Radenhausen*, *Z. Ver. Zuckerrüben-Ind.* 44, 768 (1894), C. 1894, II, 776.

15) *A. Herzfeld*, *Z. Ver. Zuckerrüben-Ind.* 45, 115 (1895), C. 1895, I, 635.

16) Einzelheiten s. l. c.¹⁾

Wegen der leichten Hydrolysierbarkeit der Hydrazone war es nicht möglich, deren Bildungsgeschwindigkeiten polarimetrisch zu bestimmen. Zur Charakterisierung der Kondensationsgeschwindigkeiten wurden daher die nach 2stdg. Reaktion in der Siedehitze resultierenden Reaktionsgemische papierchromatographisch quantitativ ausgewertet. Als Vergleichsgröße diente die Umsatzzahl (U) — der Quotient aus der Fläche des Zucker-arylhydrazon-Flecks (F_{ZH}) und der halben Summe der Flächen des Zucker- (F_Z) und des Arylhydrazin-Flecks (F_H) —, die mit einer maximalen Streuung von ± 0.3 behaftet ist:

$$U = \frac{F_{ZH}}{1/2 (F_Z + F_H)}$$

Nach den Umsatzzahlen (Mittelwerte von 3–5 Meßreihen) nimmt in neutralem Medium die Kondensationsfähigkeit der Monosaccharide gegenüber Arylhydrazinen — abweichend von deren Reaktion mit kernsubstituierten Phenylhydrazinen in saurer Lösung¹⁷⁾ — in der Reihe D-Lyxose — L-Arabinose — L-Rhamnose — D-Galaktose — D-Ribose — D-Xylose — D-Glucose — D-Mannose — D-Fructose ab (vgl. Tab. 1).

Tab. 1. Umsatzzahlen (U) für die Bildung von Zucker-arylhydrazonen in 50proz. Äthanol sowie pK_b -Werte der Arylhydrazine $X-C_6H_4-CO-NH-NH_2$

Substituent X	<i>p</i> -F	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -J	<i>p</i> -OH	<i>p</i> -OCH ₃	<i>p</i> -CH ₃	<i>p</i> -NO ₂	H
Zucker									
D-Glucose	2.8	3.4	>7.4 ^{a)}	>4.1 ^{a)}	3.4	3.3	>5.9 ^{a)}	6.9	3.5
D-Galaktose	>5.1 ^{a)}	>4.2 ^{a)}	>3.0 ^{a)}	>5.0 ^{a)}	>5.9 ^{a)}	>5.2 ^{a)}	>6.3 ^{a)}	>5.7 ^{a, b)}	6.6
D-Mannose	3.5	3.3	>3.4 ^{a)}	>3.6 ^{a)}	>5.6 ^{a)}	2.7	2.8	4.9	2.9
L-Rhamnose	>3.8 ^{a)}	>3.8 ^{a)}	>6.1 ^{a)}	>2.7 ^{a)}	4.3	>8.8 ^{a)}	>5.3 ^{a)}	>3.8 ^{a, b)}	>5.0 ^{a)}
D-Xylose	3.4	3.4	4.3	3.5	4.0	3.1	3.1	6.2	3.2
L-Arabinose	6.3	>4.5 ^{a)}	>5.5 ^{a)}	>2.9 ^{a)}	>9.4 ^{a)}	>5.5 ^{a)}	>6.1 ^{a)}	>5.1 ^{a, b)}	>6.1 ^{a)}
D-Lyxose	6.4	7.1	8.3	>13 ^{a)}	>9.4 ^{a)}	>9.2 ^{a)}	4.6	8.9	6.2
D-Ribose	3.4	3.5	5.6	4.3	3.1	3.0	3.1	5.7	4.5
D-Fructose	2.8	2.9	2.9	>2.1 ^{a)}	—	2.0	2.1	>3.3 ^{a)}	2.4
pK_b	10.81	10.89	10.94	10.93	10.45	10.50	10.64	11.21	10.69
Substituent X									
Zucker	<i>m</i> -F	<i>m</i> -Cl	<i>m</i> -Br	<i>m</i> -J	<i>m</i> -OH	<i>m</i> -OCH ₃	<i>m</i> -CH ₃	<i>m</i> -NO ₂	
D-Glucose	5.2	>9.6 ^{a)}	>7.1 ^{a)}	5.6	8.2	7.2	>9.2 ^{a)}	5.6	
D-Galaktose	>8.4 ^{a)}	>11 ^{a)}	>8.1 ^{a)}	>9.6 ^{a)}	12.4	9.6	7.7	8.4	
D-Mannose	4.2	6.2	4.2	5.7	7.7	6.2	5.7	5.3	
L-Rhamnose	>5.6 ^{a)}	>6.8 ^{a)}	>5.6 ^{a)}	>5.4 ^{a)}	10.2	9.8	7.8	5.7	
D-Xylose	5.0	6.0	6.0	6.3	8.1	7.3	7.0	5.2	
L-Arabinose	>9.9 ^{a)}	5.9	7.0	>9.7 ^{a)}	>12 ^{a)}	10.1	8.6	>10.2 ^{a)}	
D-Lyxose	6.9	7.7	8.0	7.0	11	10.1	10	8.3	
D-Ribose	4.8	5.2	6.0	6.5	9.9	7.4	7.0	6.1	
D-Fructose	2.4	4.7	4.1	2.7	7.3	5.9	5.2	5.2	
pK_b	10.92	10.99	11.05	10.92	10.83	10.80	10.68	11.22	

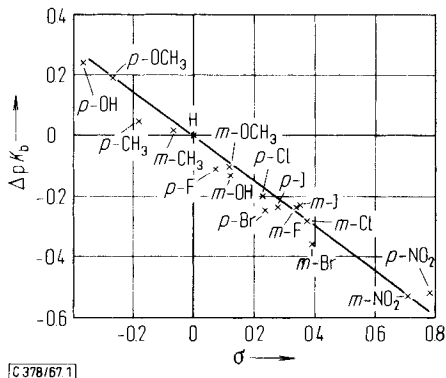
a) Das Hydrazon war vor der Probenentnahme im Reaktionsansatz teilweise auskristallisiert.

b) Reaktionsraum: 30 ccm Äthanol/5 ccm Wasser.

Zur Prüfung möglicher Zusammenhänge zwischen Basenstärke und Reaktionsfähigkeit der Hydrazine ermittelten wir deren Basizitätskonstanten durch Bestim-

¹⁷⁾ XVI. Mitteil.: H.-H. Stroh und P. Golüke, Z. Chem. 7, 60 (1967).

mung der pOH-Werte von Hydraziniumchlorid/Hydrazin-Gemischen (Konzentration: 0.001 *m*) in Dioxan/Wasser-Mischungen unterschiedlicher Zusammensetzung mittels einer symmetrisch angeordneten Glaselektrodenkette (pH-Automat nach Schwabe) bei 25° und Extrapolation auf reines Wasser¹⁸⁾. Die nach der Hendersonschen Gleichung mit einem maximalen Fehler von ± 0.05 p*K*-Einheiten berechneten p*K*_b-Werte sind in Tab. 1 angeführt. Die Basizitäten des Benzoylhydrazins, Phenylhydrazins¹⁸⁾ und des protonierten Benzamids¹⁹⁾ verschieben sich bei Kernsubstitution qualitativ in gleicher Richtung. Wie aus der Abbild. ersichtlich, folgen die p*K*_b-Werte der



Hammett-Beziehung für kernsubstituierte Benzoylhydrazine

Hammett-Beziehung, wobei der Substituenteneinfluß auf das Reaktionszentrum in den Aroylhydrazinen ($\rho = -0.69$) nur etwa halb so groß ist wie in den Arylhydrazinen ($\rho = -1.21$ ¹⁸⁾). Die in der Literatur²⁰⁾ angeführten mittleren scheinbaren Dissoziationskonstanten für *m*- bzw. *p*-Amino-benzoylhydrazin (3.75 bzw. 3.56) ordnen sich als p*K*_b-Werte (10.25 bzw. 10.44) gut in die Reihe der untersuchten Aroylhydrazine ein.

Wie die Untersuchungen ergaben (s. Tab. 1), sind die in *m*-Stellung substituierten Benzoylhydrazine in der Regel schwächer basisch und kondensieren in neutralem Medium mit den geprüften Zuckern schneller als die stärker basischen *p*-substituierten Acylhydrazine. Vergleichsversuche zur Reaktion von Mannose und Xylose mit einigen Aroylhydrazinen in essigsaurer Lösung zeigten dagegen eine Zunahme der Kondensationsgeschwindigkeit der Hydrazine mit wachsender Basizität, wobei *D*-Xylose rascher kondensierte als *D*-Mannose (vgl. Tab. 2). Im Unterschied zur Mannose ließen sich aus den Kondensationsansätzen von Xylose mit *m*-Brom-, *p*-Methyl- und *p*-Methoxy-benzoylhydrazin in 50proz. Essigsäure nach längerem Aufbewahren bei Raumtemperatur nur Aroylosazone isolieren. Die Ergebnisse der Kondensation in saurer Lösung stimmen überein mit denen der Reaktion von Arylhydrazinen mit Monosacchariden unter gleichen Bedingungen¹⁷⁾.

¹⁸⁾ VI. Mitteil.: H.-H. Stroh und G. Westphal, Chem. Ber. **96**, 184 (1963).

¹⁹⁾ J. T. Edward, H. S. Chang, K. Yates und R. Stewart, Canad. J. Chem. **38**, 1518 (1960).

²⁰⁾ V. D. Canic und R. Djordjevic, Ber. chem. Ges. Belgrad **23/24**, 245 (1958/59), C. **1963**, 2022.

Tab. 2. Umsatzzahlen (*U*) der Zucker-aroylhydrazon-Bildung in 50proz. Essigsäure

Benzylohydrazin Substituent	pK_b	D-Mannose <i>U</i>	D-Xylose <i>U</i>
<i>m</i> -Br	11.05	5.8	6.5
<i>m</i> -F	10.92	5.4	8.1
<i>m</i> -OH	10.83	5.6	8.0
<i>p</i> -CH ₃	10.64	7.8	11.9
<i>p</i> -OCH ₃	10.50	6.9	10.1

Die unterschiedliche Bildungsgeschwindigkeit und Löslichkeit der Zucker-aroylhydrazone ermöglichen die Trennung bestimmter Monosaccharide. So können z. B. L-Arabinose und D-Mannose oder D-Galaktose aus gemeinsamer Lösung (Molverhältnis 1 : 1) nacheinander als *m*-Hydroxy- bzw. *m*-Methyl-benzoylhydrazone in guten Ausbeuten abgeschieden werden. Weitere Trennungen von Zuckergemischen mit den untersuchten Hydrazinen sind möglich.

Herrn Dr. G. Westphal, Institut für Chemie, Landw.-Gärtner. Fakultät, Humboldt-Universität, Berlin, danken wir für wertvolle Hinweise zur Bestimmung der Basizitätskonstanten.

Beschreibung der Versuche

Hydrazonbildung

a) *In neutralem Medium*: 0.01 Mol Aroylhydrazin und 0.01 Mol Aldose erhitzt man in 10 ccm 50proz. Äthanol (D-Fructose in 10 ccm absol. Äthanol) 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad. Am anderen Morgen werden die abgeschiedenen Hydrazone abgetrennt, mit 5 ccm 50proz. Äthanol (D-Fructosehydrazone mit absol. Äthanol) gewaschen und aus absol. Methanol oder Äthanol umkristallisiert.

b) *In saurer Lösung*: Die Lösung von 0.01 Mol D-Mannose oder D-Xylose und 0.01 Mol Aroylhydrazin in 10 ccm 50proz. Essigsäure wird bei Raumtemp. belassen. Nach 5 Tagen engt man die Reaktionsansätze unter wiederholtem Zusatz von Äthanol bis zur völligen Entfernung der Essigsäure i. Vak. ein. Die Aufarbeitung der Hydrazone erfolgt wie zuvor beschrieben, die aus dem Rückstand kristallisierenden Osazone werden abgetrennt und gründlich mit absol. Äthanol gewaschen.

D-Mannose-[m-fluor-benzoylhydrazon]: Prismen (Äthanol), Schmp. 183–184°, Ausb. 80%.

C₁₃H₁₇FN₂O₆ (316.3) Ber. C 49.37 H 5.42 N 8.86 Gef. C 49.30 H 5.62 N 9.05

D-Mannose-[m-brom-benzoylhydrazon]-monohydrat: Prismen (Methanol), Schmp. 160 bis 161°, Ausb. 75%.

C₁₃H₁₇BrN₂O₆·H₂O (395.3) Ber. C 39.50 H 4.84 N 7.08 Gef. C 39.62 H 4.90 N 7.17

D-Mannose-[m-hydroxy-benzoylhydrazon]: Prismen (Äthanol), Schmp. 190–191°, Ausb. 50%.

C₁₃H₁₈N₂O₇ (314.3) Ber. C 49.68 H 5.77 N 8.91 Gef. C 49.44 H 5.80 N 9.15

D-Mannose-[p-methyl-benzoylhydrazon]: Prismen (Äthanol), Schmp. 192–193° (Lit.¹⁰): 192–197°, Ausb. 60%.

D-Mannose-[p-methoxy-benzoylhydrazon]: Nadeln (Äthanol), Schmp. 190–191° (Lit.¹⁰⁾: 187–188°), Ausb. 60%.

$C_{14}H_{20}N_2O_7$ (328.3) Ber. C 51.22 H 6.14 N 8.53 Gef. C 50.98 H 6.25 N 8.67

D-Xylose-[m-fluor-benzoylhydrazon]: Blättchen (Äthanol), Schmp. 170–171°, Ausb. 70%.

$C_{12}H_{15}FN_2O_5$ (286.3) Ber. C 50.35 H 5.28 N 9.79 Gef. C 50.51 H 5.53 N 10.04

D-Xylose-[m-brom-benzoylosazon]: Gelbe Mikrokristalle, Schmp. 218–220°, Ausb. 9%.

$C_{19}H_{18}Br_2N_4O_5$ (542.2) Ber. N 10.31 Gef. N 10.48

D-Xylose-[p-methyl-benzoylosazon]: Gelbe Mikrokristalle, Schmp. 225–227°, Ausb. 18%.

$C_{21}H_{24}N_4O_5$ (412.4) Ber. N 13.58 Gef. N 13.27

D-Xylose-[p-methoxy-benzoylosazon]: Gelbe Mikrokristalle, Schmp. 222–225°, Ausb. 7%.

$C_{21}H_{24}N_4O_7$ (444.4) Ber. N 12.60 Gef. N 12.76

Ermittlung der Umsatzzahl: Man entnimmt den Kondensationsansätzen (a nach 2 Stdn., b nach 16 Stdn.) mit einer vorgewärmten Pipette 5 μ l, bringt diese auf FN3-Papier (VEB Spezialpapierfabrik Niederschlag/Erzgeb.) auf und entwickelt absteigend mit n-Butanol/Aceton/Wasser (2 : 7 : 1)²¹⁾. Die Flecke (Zucker R_F 0.15–0.30, Hydrazone R_F 0.25–0.65, Hydrazine R_F 0.75–0.90) werden mit p-Amino-benzoesäure/Oxalsäure²¹⁾ markiert. Die Ermittlung der Flächenausdehnung der Flecke erfolgt durch Auszählung mit transparentem Millimeterpapier. Tab. 1 zeigt die erhaltenen Umsatzzahlen.

Trennung L-Arabinose/D-Mannose: Die Lösung von 0.01 Mol *L-Arabinose*, 0.01 Mol *D-Mannose* und 0.02 Mol *m-Hydroxy-benzoylhydrazin* in einem Gemisch von 10 ccm Äthanol und 5 ccm Wasser erhitzt man 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad. Nach dem Erkalten wird das abgeschiedene *Arabinosehydrazon* abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Danach engt man das Filtrat und den Washalkohol i. Vak. auf etwa 10 ccm ein und vereinigt das am folgenden Tag abgetrennte und mit Alkohol gewaschene Produkt mit dem ersten Niederschlag. Nach dem Einengen der vereinigten Filtrate i. Vak. bis fast zur Trockene wird der Rückstand in wenig warmem absol. Äthanol gelöst und das nach mehreren Tagen kristallisierende *Mannosehydrazon* isoliert.

L-Arabinose-[m-hydroxy-benzoylhydrazon]: Glänzende Blättchen (Äthanol), Schmp. 191 bis 192°, Ausb. 52%.

$C_{12}H_{16}N_2O_6$ (284.3) Ber. C 50.70 H 5.67 N 9.86 Gef. C 50.42 H 5.87 N 9.95

D-Mannose-[m-hydroxy-benzoylhydrazon]: Ausb. 34%, Misch-Schmp. ohne Depression.

Trennung L-Arabinose/D-Galaktose: Ausführung unter Einsatz von *m-Methyl-benzoylhydrazin* wie zuvor.

L-Arabinose-[m-methyl-benzoylhydrazon]: Blättchen (Äthanol), Schmp. 179–180°, Ausb. 49%.

$C_{13}H_{18}N_2O_5$ (282.3) Ber. C 55.31 H 6.43 N 9.92 Gef. C 54.99 H 6.55 N 9.85

D-Galaktose-[m-methyl-benzoylhydrazon]: Blättchen (Äthanol), Schmp. 182–183°, Ausb. 51%.

$C_{14}H_{20}N_2O_6$ (312.3) Ber. C 53.84 H 6.46 N 8.97 Gef. C 54.09 H 6.39 N 8.83

²¹⁾ H.-H. Stroh, E. Domann und E. Haschke, Z. Chem. 2, 338 (1962).