

Zur Kenntnis der Kondensationsprodukte des Phenylelessigsäurehydrazids

Von

REINHARD SEKA und ST. PETER HEILPERIN

Aus dem II. Chemischen Universitäts-Laboratorium in Wien und dem Institut für organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule in Graz

(Vorgelegt in der Sitzung am 6. November 1930)

In der von G. KLEIN und W. FUCHS publizierten Arbeit „Zum Brenztraubensäurenachweis bei der Hefegärung“ (Biochem. Ztschr. 212, 1929, S. 40 ff.) findet sich ein kurzer Hinweis, daß die Kondensationsprodukte des Phenylelessigsäurehydrazids von uns in ihrem chemischen Verhalten untersucht wurden. Die chemische Untersuchung dieser Verbindungen wurde von uns in dem Bestreben unternommen, die chemische Vorarbeit zu leisten für die Ausarbeitung von Abfangungsmethoden der Brenztraubensäure beim biologischen Zuckerabbau.

Da als Reagentien hiefür vor allem das Benzhydrazid¹ und aus den weiter unten geschilderten Gründen das Phenylelessigsäurehydrazid¹ in Betracht kam, war es vor der Durchführung der biologischen Versuche notwendig, präparativ eine Reihe von Kondensationsprodukten dieser Stoffe herzustellen, um, von einer exakten Basis ausgehend, den Wert dieser Reagentien kennen zu lernen. Denn man muß sich über die zu erwartenden chemischen Eigenschaften der Kondensationsprodukte der Säurehydrazide mit den hier in Betracht kommenden Stoffen im klaren sein, um zu wissen, was man von den biologischen Untersuchungen zu erwarten hätte.

Da diese chemischen Untersuchungen nun fortgeführt werden sollen, wird im folgenden kurz über die bis jetzt erfolgte Untersuchung des Kondensationsvermögens der Säurehydrazide mit karbonylhaltigen Verbindungen berichtet werden.

Da vor allem die Benützung der Säurehydrazide zum Brenztraubensäurenachweis angestrebt wurde, stellten wir zuerst das Kondensationsprodukt von Brenztraubensäure und Benzhy-

¹ Das Benzhydrazid und das Phenylelessigsäurehydrazid wurde nach STRUWE, J. prakt. Chem. (II) 50, 1894, S. 295, dargestellt.

drazid $C_6H_5CO \cdot NHN = C \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COOH} \end{matrix}$ her, wobei die Bildung eines in Wasser verhältnismäßig schwer löslichen Kondensationsproduktes feststellbar war.

Die weitere Untersuchung des Brenztraubensäurebenzhydrazons führte uns, wegen der Schwierigkeiten zu kristallwasserfreien Verbindungen vom richtigen Schmelzpunkte zu kommen, zu der Erkenntnis, daß die Verwendung des Benzhydrazids zum Brenztraubensäurenachweis von allem Anfange an nicht den an ihn gestellten Anforderungen hinsichtlich des chemischen Charakters des Kondensationsproduktes entsprach.

Zur Verbesserung des chemischen Nachweises der Brenztraubensäure wurde nun versucht, das Benzhydrazid durch eine homologe Verbindung zu ersetzen. Am naheliegendsten erschien es nun, das homologe Phenylelessigsäurehydrazid auf seine Brauchbarkeit zum Nachweise der Brenztraubensäure zu prüfen.

Das aus Phenylelessigsäurehydrazid und Brenztraubensäure hergestellte Phenylelessigsäurehydrazon der Brenztraubensäure $C_6H_5CH_2 \cdot CONH \cdot N = C \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COOH} \end{matrix}$ zeigte in seinem chemischen Verhalten günstigere Eigenschaften. So zeigte es einen höheren Schmelzpunkt (F. P. 168°), war leicht umzukristallisieren und kristallwasserfrei zu erhalten, konnte maßanalytisch charakterisiert werden und war aus wässrigen Lösungen der Komponenten schon bei Zimmertemperatur in einer Ausbeute von 76% der Theorie zu gewinnen. Die Ergebnisse bei den biologischen Versuchen mit Phenylelessigsäurehydrazid sind von G. KLEIN und W. FUCHS geschildert worden und sollen aus diesem Grunde hier nicht wiederholt werden.

Die chemisch günstigen Eigenschaften des Brenztraubensäurephenylelessigsäurehydrazons waren die Veranlassung, auch höhere homologe Ketonensäuren (1, 3- bzw. 1, 4-Ketonensäuren) in ihrem Verhalten gegen Phenylelessigsäurehydrazid zu untersuchen, zumal es vielleicht auch als Reagens für den Nachweis der Azetessigsäure bei biologischen Versuchen in Betracht zu kommen schien. In dieser Richtung unternommene Versuche ergaben, daß auch Azetessigsäure und Lävulinsäure unter den bis jetzt angewandten möglichst schonenden Bedingungen (Zimmertemperatur und konz. wässrige Lösungen) Kondensationsprodukte lieferten. Da die Azetessigsäure nur in sehr unbefriedigenden Ausbeuten mit Phenylelessigsäurehydrazid reagierte, kommt diese Reaktion

für den quantitativen Nachweis bis jetzt nicht in Frage. Das Lävulinsäurephenylessigsäurehydrazon hingegen, das mit 70% Ausbeute erhältlich war, ist mit Rücksicht auf seine leichte maß-analytische Charakterisierbarkeit wie auch den F.P. von 119° zum Nachweis geeignet.

Zur Orientierung über das Verhalten des Phenylessigsäurehydrazids gegen Zucker wurde das gut kristallisierende Kondensationsprodukt mit Galaktose hergestellt, das in seinem chemischen Charakter sich den von anderen Autoren hergestellten Benzhydraziden der Zucker sehr ähnlich erweist.

Schließlich schien es auch von Interesse zu sein, das Verhalten des Phenylessigsäurehydrazids gegen Dikarbonylverbindungen zu untersuchen, wobei zuerst die Diketone, Diazetyl und Benzil zur Verwendung kamen. Dabei zeigte es sich, daß aus dem Diazetyl beide möglichen Phenylessigsäurehydrazone, das Mono- und das Diphenylessigsäurehydrazon des Diazetyls darstellbar waren. Aus dem Benzil konnte unter den bis jetzt angewandten energischeren Kondensationsbedingungen nur das Diphenylessigsäurehydrazon dargestellt werden.

Allen diesen hier beschriebenen Kondensationsversuchen muß noch eine für den Kondensationsverlauf sehr wichtige Bemerkung angeschlossen werden. Bei fast allen oben beschriebenen Umsetzungen konnte festgestellt werden, daß aus dem Reaktionsgemisch neben den zu erwartenden und isolierten Kondensationshauptprodukten noch ein Körper gewonnen werden konnte, der sich seiner Konstitution nach als symmetrisches Diphenylessigsäurederivat des Hydrazins der Formel



erwies, das auch durch Behandlung von Hydrazin mit Phenylessigsäurechlorid dargestellt werden konnte.

Es scheint demnach eine gewisse Tendenz zu bestehen, daß sich die Mono-azylderivate des Benzhydrazids und Phenylessigsäurehydrazids in die entsprechenden diazylierten Typen umlagern, eine Tatsache, auf die bei der Anwendung des Phenylessigsäurehydrazids bei biologischen Reaktionen unbedingt aufmerksam gemacht werden muß.

Experimentelles.**Brenztraubensäure-phenylessigsäure-
hydrazon.**

3·5 g Brenztraubensäure (1 Mol) wurden mit 4·5 g Phenylessigsäurehydrazid (1 Mol) in wässriger Lösung versetzt. Der in einer Ausbeute von 76·6% der Theorie ausfallende weiße Niederschlag des Hydrazons wurde durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt und zeigte dann den Schmelzpunkt F. P. 168° (nach dem Trocknen im Vakuum bei 90°). Es ist schwer löslich in kaltem Wasser und Benzol, leicht löslich in Azeton, Essigester, löslich in Chloroform und Alkohol.

5·05 mg Substanz: 11·13 mg CO₂, 2·60 mg H₂O

3·955 mg Substanz: 0·4459 cm³ N₂ (749 mm, 20°).

C₁₁H₁₂O₃N₂. Gef.: C 60·12, H 5·76, N 12·95%

Ber.: C 60·00, H 5·45, N 12·73%

Titration.

1. 0·1057 g Substanz verbrauchen zur Neutralisation 4·96 cm³ *n*/10 NaOH, der theoretische Verbrauch für eine Karboxylgruppe ber. beträgt 4·81 cm³ *n*/10 NaOH.

2. 0·1046 g Substanz verbrauchen zur Neutralisation *n*/10 NaOH 4·90 cm³, der theoretische Verbrauch für eine Karboxylgruppe ber. beträgt 4·79 cm³.

Beim Einengen der Mutterlaugen des Hydrazons konnte ein aus Alkohol umkristallisierbarer weißer Körper, das Diphenylessigsäurehydrazid C₆H₅CH₂CONH·NH·CO·CH₂C₆H₅, gewonnen werden. Es zeigte den F. P. 236—237°, war in den meisten Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Eisessig, in der Kälte schwer löslich, läßt sich aber vor allem aus heißem Alkohol oder Nitrobenzol gut umkristallisieren.

5·96 mg Substanz: 0·5566 cm³ N₂ (752 mm, 20°).

C₁₆H₁₆O₂N₂. Ber.: N 10·45%

Gef.: N 10·77%.

**Kondensation des Phenylessigsäurehydrazids
mit Azetessigester.**

Bei der Kondensation von Phenylessigsäurehydrazid mit Azetessigester in alkoholischer Lösung in der Kälte konnte keine

Reaktion festgestellt werden. Beim Aufarbeiten wurde nur das schon früher beschriebene Diphenylessigsäurehydrazid gewonnen. F. P. 236—237°.

4·70 mg Substanz: 12·30 mg CO₂, 2·621 mg H₂O

4·463 mg Substanz: 0·4292 cm³ N₂ (746 mm, 21°).

C₁₆H₁₆O₂N₂. Ber.: C 71·64, H 5·97, N 10·45%

Gef.: C 71·37, H 6·25, N 10·96%.

Phenylessigsäurehydrazon der Lävulinsäure.

2 g Lävulinsäure (1 Mol) wurden mit 2·8 g Phenylessigsäurehydrazid (etwas mehr als 1 Mol) in möglichst wenig Wasser versetzt und der nach einigem Stehen ausgeschiedene weiße Niederschlag zuerst aus Wasser umkristallisiert, dann weiter durch Lösen in Chloroform und Fällern mit Petroläther gereinigt. Die Ausbeute betrug 3·02 g. Der Körper war in der Kälte schwer löslich in Wasser, Benzol, Essigester, löslich in Alkohol, Chloroform und Eisessig und konnte aus Wasser umkristallisiert werden. Er zeigte im Vakuum getrocknet den F. P. 119°.

5·257 mg Substanz: 12·11 mg CO₂, 3·114 mg H₂O

6·242 mg Substanz: 0·6125 cm³ N₂ (752 mm, 19°).

C₁₃H₁₆O₃N₂. Ber.: C 62·90, H 6·45, N 11·29%

Gef.: C 62·85, H 6·63, N 11·34%.

Titration.

0·1051 g Substanz verbrauchen zur Neutralisation *n*/10 NaOH 4·19 cm³.
Ber.: 4·23 cm³.

0·1051 g Substanz verbrauchen zur Neutralisation *n*/10 NaOH 4·22 cm³.
Ber.: 4·23 cm³.

Auch hier konnte aus den Mutterlaugen das Di-phenylessigsäurehydrazid gewonnen werden. F. P. 236—237°.

4·075 mg Substanz: 0·3606 cm³ N₂ (753 mm, 16°).

C₁₆H₁₆O₂N₂. Ber.: N 10·45%.

Gef.: N 10·36%.

Phenylessigsäurehydrazon der Galaktose.

1·5 g Phenylessigsäurehydrazid (1 Mol) und 1·8 g Galaktose (1 Mol) wurden in ca. 40 cm³ abs. Alkohol 6 Stunden am Rückflußkühler am Wasserbade gekocht. Der sich dabei in einer Ausbeute von 58% d. Th. bildende weiße kristallinische Körper zeigte nach dem Umkristallisieren aus Wasser den F. P. 192—193°. Er ist in meisten Lösungsmitteln auch in der Hitze schwer löslich,

so z. B. in Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol, Azeton, leicht löslich in der Wärme in Eisessig und Wasser.

5·028 mg Substanz: 9·950 mg CO₂, 3·038 mg H₂O

8·757 mg Substanz: 0·6879 cm³ N₂ (743 mm, 28°).

C₁₄H₂₀O₆N₂. Ber.: C 53·85, H 6·41, N 8·97%.

Gef.: C 53·97, H 6·74, N 8·71%.

Kondensation des Phenylessigsäurehydrazids mit Diazetyl.

1 g Phenylessigsäurehydrazid (1 Mol) wurde in wässriger Lösung mit 0·573 g Diazetyl vermischt. Der nach kurzem Stehen abgesaugte Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser ausgekocht, wobei ein Teil des Niederschlages ungelöst zurückblieb, während der andere in Lösung ging und beim Erkalten der wässrigen Lösung wieder auskristallisierte. Der wasserlösliche Teil erwies sich als das Monophenylessigsäurehydrazon des Diazetyls. Er konnte im Vakuum unverändert sublimiert werden und zeigte dann den F. P. 138°. Er war in kaltem Wasser, Äther schwer löslich, in kaltem Alkohol, in Benzol und Chloroform leicht löslich und ließ sich am besten aus Wasser umkristallisieren.

5·142 mg Substanz: 12·47 mg CO₂, 2·92 mg H₂O

9·671 mg Substanz: 1·099 cm³ N (743 mm, 25°).

C₁₂H₁₄O₂N₂. Ber.: C 66·05, H 6·42, N 12·85%.

Gef.: C 66·14, H 6·35, N 12·94%.

Der wasserunlösliche Teil erwies sich als das Diphenylessigsäurehydrazon des Diazetyls. Es war in den meisten Lösungsmitteln unlöslich und konnte nur aus Nitrobenzol umkristallisiert werden. Es zeigte keinen regelrechten Schmelzpunkt, sondern begann sich bei 254° zu zersetzen.

5·385 mg Substanz: 13·53 mg CO₂, 3·07 mg H₂O

5·014 mg Substanz: 0·7369 cm³ N (738 mm, 30°).

C₂₀H₂₂O₂N₄. Ber.: C 68·57, H 6·29, N 16·00%.

Gef.: C 68·53, H 6·38, N 16·06%.

Kondensation des Phenylessigsäurehydrazids mit Benzil.

0·5 g Benzil (1 Mol) und 0·54 g Phenylessigsäurehydrazid (1·5 Mole) wurden 7 Stunden im Vakuum auf 120° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Alkohol aufgenommen, der Nieder-

schlag abfiltriert und durch Digestion mit Chloroform in zwei Teile zerlegt. Der in Chloroform lösliche Teil zeigte nach dem Umkristallisieren aus Alkohol den F. P. 198—199° und erwies sich als Diphenylessigsäurehydrazid des Benzils. Er war unlöslich in Wasser, in Alkohol, Äther, Essigester und Benzol auch in der Hitze schwer löslich, in Eisessig leicht löslich.

4·628 mg Substanz: 12·87 mg CO₂, 2·228 mg H₂O

7·900 mg Substanz: 0·8408 cm³ N₂ (749 mm, 28°).

C₃₀H₂₆O₂N₄. Ber.: C 75·95, H 5·49, N 11·81 %

Gef.: C 75·84, H 5·38, N 11·89 %.

Der in Chloroform lösliche Teil erwies sich als das Diphenylessigsäurehydrazid vom F. P. 236—237°.

4·085 mg Substanz: 0·3782 cm³ N₂ (743 mm, 26°).

C₁₆H₁₆O₂N₂. Ber.: N 10·45 %

Gef.: N 10·35 %.