

(siehe auch [78]) entsprechend einer Energie von mindestens 57 kcal/Mol. Durch starke Oxydationsmittel kann (44) auch ohne Mitwirkung des Enzyms zu einem allerdings sehr schwachen Leuchten gebracht werden [79].

## 11. Schlußbemerkung

In den letzten Jahren konnten in der Erforschung der Chemilumineszenz organischer Verbindungen bemerkenswerte Fortschritte erzielt werden, doch bleiben noch viele Fragen offen, so etwa die nach der quantitati-

ven Beziehung zwischen Chemilumineszenz und Struktur. Auch bedürfen die Mechanismen zahlreicher Chemilumineszenzreaktionen noch der Klärung. Ihre Kenntnis dürfte nicht zuletzt auch die Möglichkeit zur Erzielung höherer Quantenausbeuten bieten, als sie zur Zeit erreichbar sind.

*Herrn Doz. Dr. G. Bergmann danke ich auch an dieser Stelle für zahlreiche eingehende Diskussionen und experimentelle Zusammenarbeit.*

Eingegangen am 9. März 1965 [A 450]

[78] H. H. Seliger et al., J. gen. Physiol. 48, 95 (1964).

[79] H. H. Seliger u. W. D. McElroy, Science (Washington) 138, 683 (1962).

# Die Struktur der Zucker-phenylosazone

VON PROF. DR. L. MESTER

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, PARIS

UND

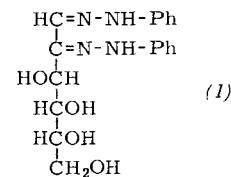
INSTITUT DE CHIMIE DES SUBSTANCES NATURELLES, GIF-SUR-YVETTE (FRANKREICH)

*Herrn Professor Fritz Micheel zum 65. Geburtstag gewidmet*

*Die offenkettige Chelatstruktur, die zuerst von Fieser und Fieser für die Zuckerosazone vorgeschlagen wurde, konnte in den letzten Jahren durch chemische Untersuchungen, Röntgenstrukturanalyse und NMR-Spektroskopie bestätigt werden. Diese Arbeiten führten zu einer Verfeinerung der vorgeschlagenen Struktur im Sinne eines quasiaromatischen Chelatringes.*

## Einleitung

Obwohl man die Zucker-phenylosazone seit 80 Jahren kennt, ist das Problem ihrer Struktur bis heute aktuell geblieben. *Emil Fischer* [1,2], der die ersten Phenylosazone der Zucker synthetisierte, schrieb sie als offenkettige Verbindungen (1). Mit fortschreitender Kennt-



nis ihrer Eigenschaften und Reaktionen ergab sich jedoch, daß diese Struktur mehrere Beobachtungen nicht zu erklären vermag:

1. Die Osazonbildung endet am zweiten Kohlenstoffatom des Zuckers statt über die ganze Kette fortzuschreiten.
2. Die beiden Phenylhydrazone-Gruppierungen eines Zuckerosazons verhalten sich bei den meisten Reaktionen verschieden:

[1] E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 579 (1884).

[2] E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 821 (1887).

a) bei der Methylierung [3–6]: nur eine der beiden Iminogruppen wird methyliert;

b) bei der Transosazonierung [7]: stets wird der an C-1 gebundene Phenylhydrazin-Rest leichter gegen einen anderen Phenylhydrazin-Rest ausgetauscht als der Phenylhydrazin-Rest an C-2;

c) bei der Bildung von Oson-hydrazonen [8]: die Phenylhydrazone-Gruppierung an C-2 wird zuerst hydrolysiert, während die an C-1 besonders stabil ist;

d) bei der Bildung von Osotriazolen [7,9]: der größte Teil des während der Reaktion freigesetzten Anilins stammt aus der Phenylhydrazone-Gruppierung an C-1;

[3] S. Akiya u. S. Tejima, J. pharmac. Soc. Japan, 72, 1574 (1952); Chem. Abstr. 47, 9275 (1953).

[4] S. Akiya u. S. Tejima, J. pharmac. Soc. Japan 72, 894 (1952); Chem. Abstr. 47, 6351 (1953).

[5] E. E. Percival u. E. G. V. Percival, J. chem. Soc. (London) 137, 1398 (1935).

[6] E. G. V. Percival, J. chem. Soc. (London) 1936, 1770.

[7] F. Weygand, H. Grisebach, K. D. Kirchner u. M. Haselhorst, Chem. Ber. 88, 487 (1955).

[8] G. Henseke, Acta chim. Acad. Sci. hung. 12, 173 (1957).

[9] G. Henseke u. M. Winter, Chem. Ber. 93, 45 (1960).

e) bei der Reduktion [10–13]: die Phenylhydrazone-Gruppierung an C-1 wird zum Amin reduziert, die an C-2 wird eliminiert (außer unter extremen Bedingungen [14]).

3. Zwischen den Phenylsazonen und den 1-Methylphenyl-2-phenylsazonen auf der einen Seite und den Bis-methylphenylhydrazenen auf der anderen bestehen deutliche Unterschiede:

a) in den UV-Spektren [15–20];

b) in der Bildung von Anhydroosazonen [21, 22], die glatt aus Verbindungen der ersten Gruppe entstehen, nicht dagegen aus Osazonen der zweiten Gruppe;

c) in der Bildung von Dehydroosazonen [23], die man gleichfalls nur aus Osazonen der ersten Gruppe erhält;

d) in der Mutarotation [24, 25], die nur bei den Phenylsazonen und den gemischten Osazonen auftritt; Bis-methylphenylhydrazone ändern ihre Drehung nicht, es sei denn bei einer Änderung der Temperatur [26].

4. Zuckerosazone verhalten sich vollkommen anders als Osazone anderer Verbindungen:

a) in den Spektren [15–20];

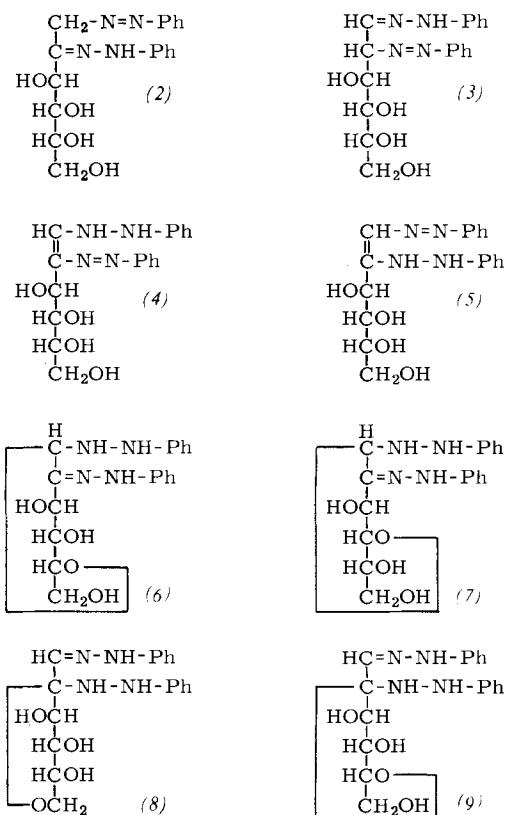
b) in der Bildung von Osotriazolen [7, 9]: bei Zuckerosazonen stammt das freigesetzte Anilin hauptsächlich aus der Phenylhydrazone-Gruppierung an C-1, während es bei anderen Osazonen in gleichem Maß aus den Phenylhydrazone-Gruppierungen an C-1 und C-2 kommt;

c) in der Reaktion mit diazotiertem Anilin [27, 28], die bei Zuckerosazonen zu Osazonformazanen führt, während Osazone anderer Verbindungen entweder unter Substitution des Phenylrestes des Anilins oder gar nicht reagieren.

5. Die primäre OH-Gruppe der Zuckeroszone lässt sich unter den üblichen Bedingungen nicht tritylieren [23, 29].

## Frühere Versuche zur Klärung der Struktur der Zuckerosazone

Von vielen Seiten ist versucht worden, diese Unterschiede zu deuten, woraus sich die überraschende Vielfalt der Arbeiten über Zuckerosazone erklärt. Mehrere tautomere Strukturen sind vorgeschlagen worden, cyclische und nicht-cyclische, doch vermochte keine die Eigenschaften der Osazone befriedigend zu beschreiben.



Baly et al. [15] schlugen 1907 die offenkettigen Strukturen (2) und (3) vor, in der einer der beiden Phenylhydrazin-Reste als Phenylhydrazone, der andere in der Azoform gebunden ist. Von Zerner und Waltuck [30] stammen die offenkettigen Phenylhydrazino-phenylazo-Strukturen (4) und (5) mit einer Doppelbindung zwischen C-1 und C-2, während Haworth [31] sowie Percival und Percival [5] cyclische Strukturen (6) oder (7) bzw. (8) oder (9) bevorzugten. Von Baly et al. [15] stammte auch bereits die Idee, daß die beiden Hydrazon-Gruppierungen in den Osazonen durch eine intramolekulare Bindung ein „kondensiertes System“ bilden könnten.

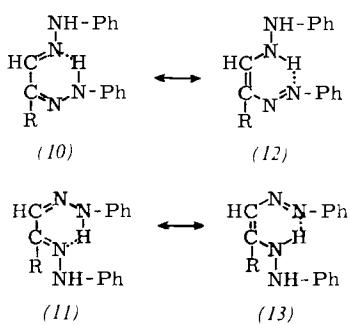
Fieser und Fieser [32] griffen diese Idee auf und entwickelten sie weiter, indem sie auf Grund theoretischer Überlegungen zwei Chelatstrukturen (10) und (11) vorschlugen, deren Stabilität in der Resonanz mit den Formen (12) und (13) begründet sein sollte. Sie nahmen

[30] E. Zerner u. R. Waltuck, Mh. Chem. 35, 1025 (1914).

[31] W. N. Haworth: The Constitution of Sugars. Edward Arnold & Co., London 1929, S. 7.

[32] L. F. Fieser u. Mary Fieser: Organic Chemistry. Heath and Co., Boston, Mass. 1944, p. 351. Organische Chemie. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1965, S. 1157.

an, daß die Bildung eines Chelatringes von C-1 nach C-2 eine weitere Elektronenverschiebung verhindere, die Voraussetzung für einen Fortgang der Osazonbildung wäre, und könnten so erklären, warum die Osazonbildung nicht über C-2 hinaus fortschreitet. Da experimentelle Beweise fehlten, akzeptierte *Percival* [33] 1948 in einer eingehenden Untersuchung der Zuckerosazone diese Hypothese nicht, und *Hardegger* und *Schreier* [34] hielten noch 1952 einen Versuch, die Struktur der Osazone zu formulieren, für verfrüht.

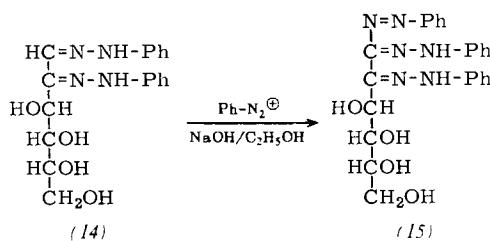


Neue Untersuchungsmethoden sind in den letzten zehn Jahren angewendet worden, um das Problem zu lösen.

### Neuere Untersuchungen

#### 1. Die Formazan-Reaktion

*Mester* [27] untersuchte 1955 die Struktur der Zuckerosazone mit Hilfe der Formazan-Reaktion. Läßt man diazotiertes Anilin in alkalisch-äthanolischer Lösung auf  $\alpha$ -Glucososazon (14) einwirken, so entsteht das Osazonformazan (15) der  $\alpha$ -Glucose in Form dunkelvioletter Nadeln. Die Acetylierung unter milden Bedingungen ergibt ein schwarzes Tetra-O-acetat.



Diese Reaktion bestätigte zunächst, daß die Osazone eine offenkettige Struktur haben, denn eine Cyclisierung unter Beteiligung von C-1, wie sie von *Lawther* [31] vorgeschlagen worden war [Formeln (6) und (7)], schließt die Möglichkeit der Formazanbildung aus. Auch die von *Percival* und *Percival* [5] angenommene Cyclisierung unter Beteiligung von C-2 [Formeln (8) und (9)] ist mit den experimentellen Beobachtungen nicht vereinbar, denn die UV-Spektren der Osazonformazane lassen neben der Formazangruppe einen wei-

[33] E. G. V. *Percival*, *Adv. Carbohydrate Chem.* 3, 23 (1948).  
 [34] E. *Hardegger* u. E. *Schreier*, *Helv. chim. Acta* 35, 232 (1952).

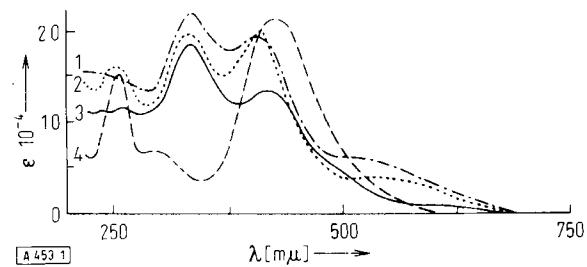
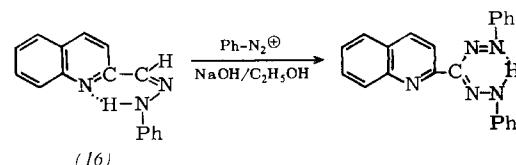


Abb. 1. UV-Spektren in Äthanol.  
 Kurve 1:  $\alpha$ -Glucose-phenylosazonformazan.  
 Kurve 2: Tetraacetat des  $\alpha$ -Glucose-phenylosazonformazans.  
 Kurve 3: 2-Oxopropionaldehyd-phenylosazonformazan.  
 Kurve 4:  $\alpha$ -Glucose-diphenylformazan.  
 Ordinate: Extinktionskoeffizient  $\epsilon \cdot 10^{-4}$ .  
 Abszisse: Wellenlänge [ $\text{m}\mu$ ].

teren Chromophor erkennen. Zudem gleichen sich die UV-Spektren der Osazonformazane von  $\alpha$ -Glucose und 2-Oxopropionaldehyd (Abb. 1), und in der zuletzt genannten Verbindung ist eine Cyclisierung unmöglich.

Auf der anderen Seite spricht die Tatsache, daß die Bildung von Formazanen aus Zuckerosazonen ein starker basisches Milieu als Pyridin verlangt, für eine Chelatisierung, da diese in Pyridin als Lösungsmittel eine Formazanbildung verhindert [35]. Das Phenylhydrazone (16) des Chinolin-2-carbaldehyds kann als Modellsubstanz dienen. Auch hier verhindert die Chelatisierung die Formazanbildung in Pyridin, und man muß in alkalisch-alkoholischer Lösung arbeiten.



Die Formazan-Reaktion war also ein erster Beweis zugunsten der von *Fieser* und *Fieser* vorgeschlagenen Formeln für die Zuckerosazone: offenkettige, als Chelate vorliegende Strukturen.

#### 2. Polarographisches Verhalten der Zuckerosazone

Die Chelatstruktur der Zuckerosazone konnten *Jambor* und *Mester* [36] durch polarographische Untersuchungen bestätigen.  $\alpha$ -Glucose-phenylosazon,  $\alpha$ -Glucose-1-methylphenyl-2-phenylosazon und  $\alpha$ -Glucose-methylphenylosazon geben eine Vier-Elektronen-Reduktionskurve, die für die zuletzt genannte Verbindung um 200 mV positiver liegt als für die beiden ersten (Abb. 2).

Dieser Unterschied im Reduktionspotential findet seine Erklärung darin, daß die beiden zuerst genannten Verbindungen durch ihre Chelatstruktur stabilisiert sind, während das  $\alpha$ -Glucose-methylphenylosazon keinen Chelatring bilden kann.

[35] G. *Zemplén*, L. *Mester*, A. *Messmer* u. A. *Major*, *Acta chim. Acad. Sci. hung.* 7, 455 (1955).  
 [36] B. *Jambor* u. L. *Mester*, *Acta chim. Acad. Sci. hung.* 9, 485 (1956).

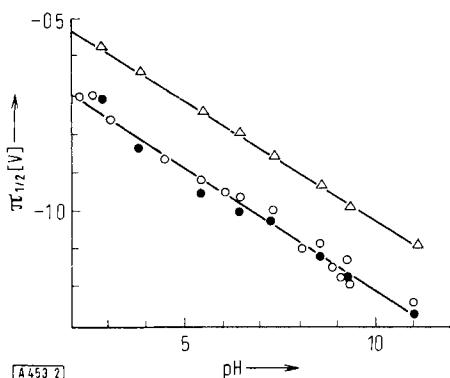


Abb. 2. Reduktionspotentiale für Zuckerosazone in Abhängigkeit vom pH-Wert.

○—○ D-Glucose-phenylosazon.

●—● D-Glucose-1-methylphenyl-2-phenylosazon.

Δ—Δ D-Glucose-methylphenylosazon.

Ordinate: Halbwellenpotential [V].

Abszisse: pH-Wert.

### 3. UV-Spektren der Osazone

Abbildung 3 zeigt die UV-Spektren des D-Glucose-phenylosazons, des D-Glucose-1-methylphenyl-2-phenylosazons, des D-Glucose-methylphenylosazons und des Benzil-phenylosazons. Man erkennt, daß die Spektren der beiden ersten Verbindungen sehr ähnlich sind und sich von den Spektren des D-Glucose-methylphenylosazons und des nicht in die Zuckerreihe gehörenden Benzil-phenylosazons deutlich unterscheiden.

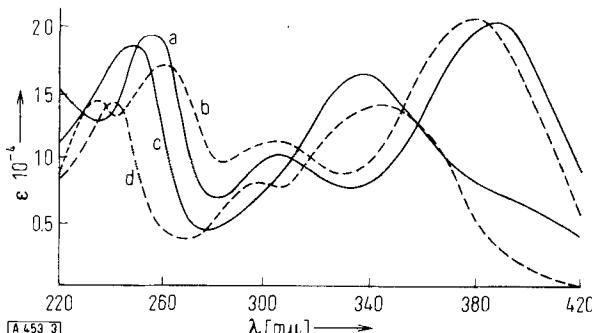
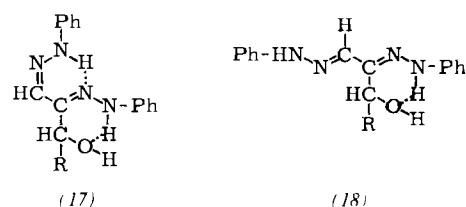


Abb. 3. UV-Spektren in Äthanol von (a) D-Glucose-phenylosazon, (b) D-Glucose-1-methylphenyl-2-phenylosazon, (c) D-Glucose-methyl-phenylosazon und (d) Benzil-phenylosazon.  
 Ordinate:  $\epsilon \times 10^{-4}$ .  
 Abszisse: Wellenlänge [ $\mu\text{m}$ ].

Henseke et al. [19] verglichen die Spektren einer großen Zahl von Zuckerosazonen mit den Spektren von Diphenylpolyenen und Diphenylpolyenazinen. Aus den Ergebnissen schlossen sie, daß Osazone ein mesomeres Bindungssystem bilden, das mit den beiden Benzolringen konjugiert ist und in dem die beiden NH-Gruppen spektroskopisch einer Doppelbindung entsprechen. Unter Berücksichtigung der OH-Gruppe an C-3, der wiederholt eine Beteiligung an der Osazonstruktur zugeschrieben wurde [16, 24, 37], formulierten sie für die Zuckerosazone die Strukturen (17) und (18).

Für eine N–H···O-Wasserstoffbrücke soll ihre im Vergleich zur N–H···N-Brücke (1,3 kcal/Mol) größere Sta-



bilität (2 kcal/Mol) sprechen. In der Formel (18) ist die von Fieser und Fieser vorgeschlagene N-H···N-Wasserstoffbrücke ganz außer Acht gelassen worden mit der Begründung, daß sich 1-Methylphenyl-2-phenylosazone spektroskopisch ebenso verhalten wie Phenylsazone. Hensekes Theorie hat neue Gesichtspunkte in die Diskussion gebracht, doch ist sie mit den Eigenschaften der Zuckerosazone nicht immer im Einklang.

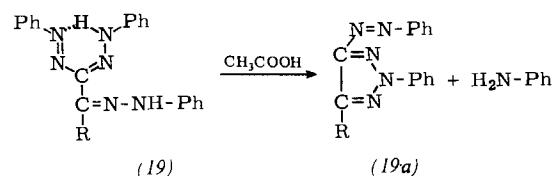
#### 4. IR-Spektren der Osazone

Ottig [38] hat die ersten IR-Spektren von Zuckerosazonen publiziert und sie mit dem Spektrum des Glyoxal-phenylosazons verglichen. Die für Osazone charakteristischen Banden liegen zwischen  $1550$  und  $1600\text{ cm}^{-1}$ , und zwar für Zuckerosazone besonders bei  $1495$ – $1500$ ,  $1530$ ,  $1570$  und  $1600\text{ cm}^{-1}$ . Im Spektrum des Glyoxal-phenylosazons findet man die gleichen Banden mit Ausnahme der schwächsten Osazon-Bande bei  $1530\text{ cm}^{-1}$ , statt deren eine kräftige Bande bei  $1510\text{ cm}^{-1}$  erscheint.

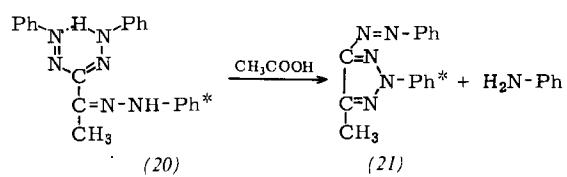
Obwohl die IR-Spektren zur Identifizierung von Osazonen dienen können, werfen sie doch kein neues Licht auf die Struktur dieser Stoffe.

## 5. Bildung von Osotriazolen aus Osazonformazanen

Kocht man die Lösung eines Osazonformazans (19) in Essigsäure einige Minuten unter Rückfluß, so erhält man unter Eliminierung von Anilin ein 1-Phenylazo-oxotriazol (19a) [39].



Mester und Weygand [40] untersuchten diese Reaktion mit  $^{14}\text{C}$ -markierten Osazonformazanen. Sie markierten die Phenylhydrazon-Gruppe an C-2 von Methylglyoxal-osazonformazan (20) durch Synthese dieser Verbindung aus  $[^{14}\text{C}]$ -Phenylhydrazin und 2-Oxopropionaldehyd-formazan. Osazonformazan und daraus gebildetes Osotriazol (21) enthielten die gleiche Radioaktivität,



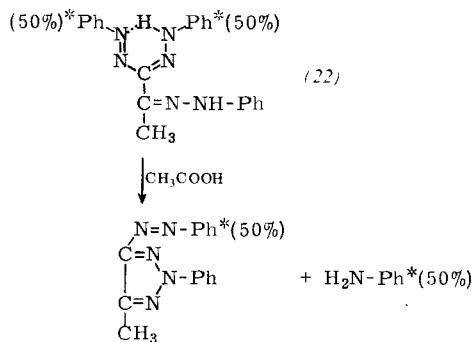
[38] W. Ottig, Liebigs Ann. Chem. 640, 44 (1961).

[39] *E. Bamberger u. J. Lorenzen, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 3542 (1892).*

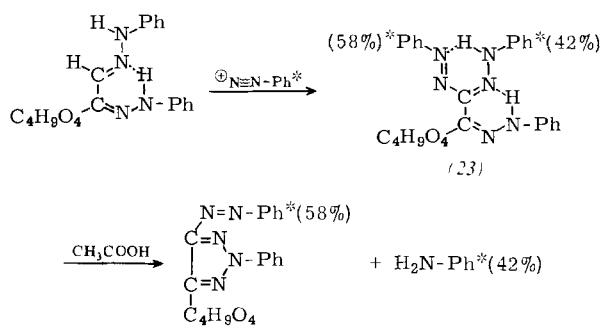
[40] L. Mester u. F. Weygand, Bull. Soc. chim. France 1960, 350.

d. h. das bei der Osotriazolbildung freigesetzte Anilin entsteht vollkommen aus einem der Substituenten an C-1. Das gleiche Ergebnis erhält man mit einem *D*-Glucosazonformazan, das in der Phenylhydrazone-Gruppierung an C-2 markiert ist.

Befindet sich die radioaktive Markierung im Methylglyoxal-osazonformazan in den Substituenten an C-1 (22) (Synthese durch Kuppelung von 2-Oxopropionaldehyd-phenylhydrazone mit diazotiertem [<sup>14</sup>C]-Anilin und anschließende Kondensation mit nicht-radioaktivem Phenylhydrazin), so erscheint bei der Osotriazolbildung genau die Hälfte der Radioaktivität im freigesetzten Anilin.



Kuppelt man dagegen *D*-Glucosazon mit diazotiertem [<sup>14</sup>C]-Anilin und bildet aus dem erhaltenen Osazonformazan (23) das Osotriazol, so findet man in diesem 58 % der Radioaktivität, während das freigesetzte Anilin nur 42 % enthält. Daraus folgt direkt, daß ein Chelatring zwischen C-1 und C-2 im *D*-Glucosazon vorliegt, der die vollständige Äquilibrierung der Radioaktivität zwischen den beiden Substituenten an C-1 des Osazonformazans verhindert.



## 6. Dehydroosazone von Zuckern

*Mester* und *Moczar* [41, 42] untersuchten die Struktur des Dehydro-*D*-glucosazons. Diese dem Glucosazon sehr ähnliche Verbindung hatten *Diels* et al. [23] erstmals 1938 bei der Oxydation von *D*-Glucosazon mit Luft in alkalischer Lösung erhalten. Der Verlust von zwei Wasserstoffatomen stabilisiert die Osazonstruktur, so daß sich das Dehydro-*D*-glucosazon besonders gut zum Studium dieser Struktur eignet.

Dehydroosazone haben praktisch die gleichen UV-Spektren wie die Osazone mit Maxima bei 255, 315 und

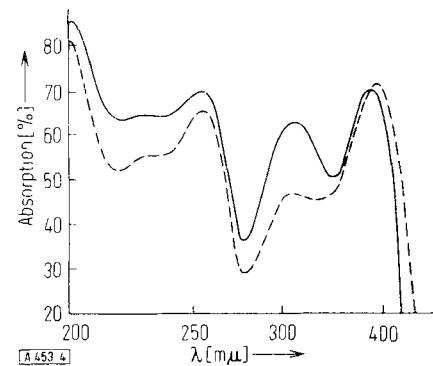
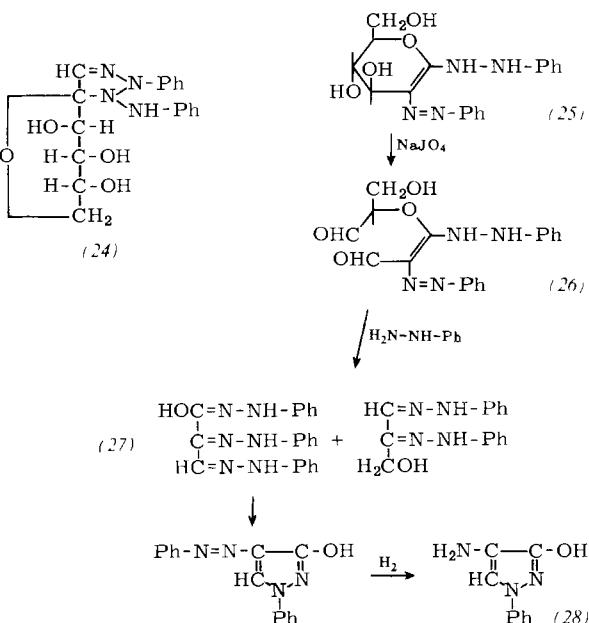


Abb. 4. UV-Spektren von (25) Dehydro-*D*-glucosazon und (26) *D*-Glucosazon in Äthanol.  
Ordinate: Absorption [%].  
Achse: Wellenlänge [mμ].

386 mμ. Der einzige wesentliche Unterschied ist die stärkere Intensität des Maximums bei 315 mμ (Abb. 4). *Diels* et al. schlugen für das Dehydro-*D*-glucosazon die Struktur (24) vor. Untersuchungen von *Mester* und *Moczar* [41] stehen dazu im Gegensatz: Bei der Oxydation mit Perjodsäure wird nur ein Mol Oxydationsmittel verbraucht, und man findet unter den Oxydationsprodukten keine Ameisensäure, deren Bildung nach der Formel von *Diels* zu erwarten wäre. Zudem erhält man selbst in alkalischer Lösung kein Formazan. Diese Beobachtungen sprechen zusammen mit dem IR-Spektrum der Verbindung vielmehr für die Struktur (25), die sich durch den Abbau des Oxydationsproduktes (26) mit Phenylhydrazin beweisen ließ [41].



Kocht man das Oxydationsprodukt (26) mit Phenylhydrazin in Äthanol, Wasser und Essigsäure, so erhält man *D*-Glycerinaldehyd-phenylösazon und das Phenylhydrazid (27) des Formylglyoxalsäure-phenylösazons. Diese Verbindung liefert bei der sauren Hydrolyse 3-Hydroxy-1-phenyl-4-phenylazopyrazol (neben Phenylhydrazin), und dieses Produkt wurde durch katalytische Hydrierung zum 4-Amino-3-hydroxy-1-phenylpyrazol (28) identifiziert.

Um die für das Dehydro-*D*-glucosazon vorgeschlagene Struktur (25) zu bestätigen, wurde das NMR-Spektrum

[41] *L. Mester u. E. Moczar*, Chem. and Ind. 1962, 554.

[42] *L. Mester u. E. Moczar*, J. org. Chemistry 29, 247 (1964).

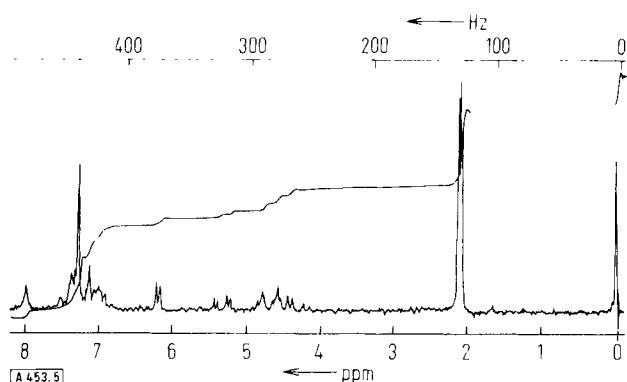


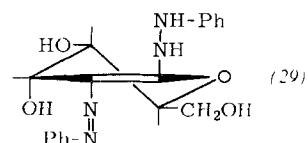
Abb. 5. NMR-Spektrum von Tri-O-acetyldehydro-D-glucosazon bei 60 Hz in  $\text{CDCl}_3$  (innerer Standard: Tetramethylsilan).

des Tri-O-acetyl-Derivates bei 60 Hz in Deuteriochloroform gemessen [42] (Abb. 5).

Die integrierte Kurve zeigt drei O-Acetylgruppen, fünf Wasserstoffatome an der Kohlenstoffkette des Zuckers, zwei Wasserstoffatome am Stickstoff und zwei Phenylreste. Das scharfe Dublett bei 6,2 ppm, durch chemische Verschiebung deutlich von anderen Signalen getrennt, verlangt ein Wasserstoffatom mit nur einem Wasserstoffatom als Nachbar. Der Abstand zwischen den beiden Signalen des Doublets beträgt 3 Hz. Er tritt im Quartett der Intensität 1 bei 5,3 ppm wieder auf. Die Lage dieses Quartetts ist charakteristisch für Wasserstoffatome an sekundären Zucker-Kohlenstoffatomen, die gleichzeitig noch eine Acetoxygruppe tragen. Es kann daher dem Wasserstoffatom am C-4 zugeordnet werden. Die Breite des Quartetts von 10 Hz spricht für ein axial orientiertes Wasserstoffatom, das mit zwei weiteren H-Atomen gekoppelt ist. Von diesen ist eines gleichfalls axial orientiert und muß an C-5 stehen. Wegen der schwachen Koppelung dürfte das andere H-Atom quasiäquatorial orientiert sein. Es ist dieses Wasserstoffatom, dem das Dublett bei 6,2 ppm entspricht. Die chemische Verschiebung des Doublets deutet auf die Bindung des zugehörigen Wasserstoffatoms an C-3. Daß die Verschiebung um 0,9 ppm geringer ist, als man sie normalerweise beobachtet, dürfte der geringeren diamagnetischen Abschirmung der äquatorialen Position und einer paramagnetischen Abschirmungsverminde rung durch die benachbarte Doppelbindung zuzuschreiben sein.

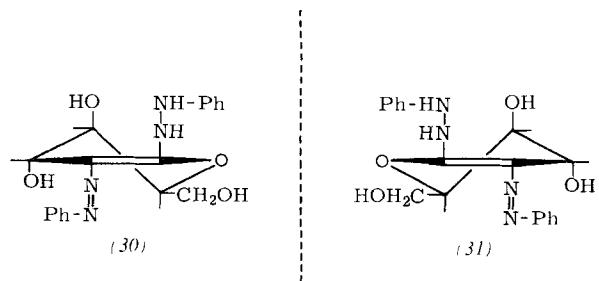
Das Multiplett zwischen 4,60 und 5,32 ppm entspricht den Wasserstoffatomen an C-5 und C-6. Eine ähnliche Aufspaltung in diesem Gebiet beobachtet man in den NMR-Spektren der acetylierten Zuckerosazone; sie ist charakteristisch für eine Methylengruppe, an der ein Acetoxyrest steht. So enthält das NMR-Spektrum des Di-O-acetyldehydro-L-rhamnosazons an dieser Stelle kein Signal, sondern bei 1,44 ppm das für eine Methylgruppe typische Dublett.

Die bei 2,10 ppm zentrierte Liniengruppe ist den Methylgruppen der drei Acetylreste zuzuschreiben. Schließlich enthält das Spektrum zwei Signale bei 7,97 und 12,50 ppm, die den beiden Wasserstoffatomen am Stickstoff entsprechen müssen. Das Dehydro-D-glucosazon dürfte also (ohne Berücksichtigung der Chelatisierung) die räumliche Struktur (29) haben.



Das ist die gleiche Struktur, die aus rein chemischen Untersuchungen abgeleitet worden war (25) [41], mit der einen Ausnahme, daß die OH-Gruppe an C-3 nicht wie in der D-Glucose äquatorial, sondern axial orientiert ist (D-Allose-Konfiguration). Diese Umlagerung dürfte auf die sterische Behinderung durch die benachbarte Phenylazogruppe zurückgehen und sich während der Dehydrierung im alkalischen Medium vollziehen.

Weitere chemische Befunde bestätigen diese Struktur: Schließt man eine Umlagerung aus, so sind in der D-Hexoserie vier Dehydroosazone zu erwarten (abgeleitet von der D-Glucose, D-Galaktose, D-Allose und D-Gulose). Lagert sich aber die 3-OH-Gruppe bei der Bildung der Derivate der D-Glucose und D-Galaktose in die axiale Stellung um, so sollte aus D-Glucose das gleiche Dehydroosazon entstehen wie aus D-Allose und aus D-Galaktose das gleiche wie aus D-Gulose. Weiterhin müssen die Dehydroosazone der D-Glucose und L-Allose optische Antipoden der Dehydroosazone von D-Galaktose (30) und L-Gulose (31) sein.



Die experimentellen Daten entsprechen diesen Erwartungen: Dehydro-D-glucosazon [ $\text{Fp} = 202\text{--}203^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{24} = +346^\circ$  ( $c = 0,5$  in Pyridin/Äthanol 1:1)] ist mit Dehydro-D-allosazon [ $\text{Fp} = 203^\circ\text{C}$ , keine Schmelzpunktsdepression mit Dehydro-D-glucosazon, gleiches IR-Spektrum und gleiches Drehvermögen] identisch, während Dehydro-D-galaktosazon [ $\text{Fp} = 212^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{24} = +300^\circ$  ( $c = 1$  in Pyridin/Äthanol 1:1)] und Dehydro-L-gulosazon [ $\text{Fp} = 212\text{--}213^\circ\text{C}$ , gleiches IR-Spektrum, aber  $[\alpha]_D^{24} = -298^\circ\text{C}$ ] Enantiomere sind.

Die Kenntnis der räumlichen Struktur des Dehydro-D-glucosazons ermöglichte eine Bestätigung der Chelatstruktur der Osazone durch NMR-Spektroskopie (siehe Abschnitt 8).

## 7. Röntgenstrukturanalyse

Röntgenstrukturanalysen von Furberg et al. [43] haben zur Frage der Osazonstruktur einen wichtigen Beitrag geleistet. Die p-Bromphenylosazone der D-Glucose, D-Xylose und D-Ribose haben die gleiche Kristallstruktur (Abb. 6).

[43] K. Bjamer, S. Dahm, S. Furberg u. C. S. Petersen, *Acta chem. scand.* 17, 559 (1963).



Abb. 6. Elektronendichte-Projektion in Richtung der  $\beta$ -Achse von Xylose-p-bromphenylhydrazone. Die Abstände zwischen den Linien gleicher Dichte wurden willkürlich gewählt.

Die Elektronendichte-Projektion in Richtung der  $\beta$ -Achse dieser Kristalle bestätigt die offenkettige Struktur der Zuckerosazone und zeigt darüber hinaus die Chelatisierung zwischen den beiden Phenylhydrazone-Gruppierungen. Die beiden Benzolkerne und der Chelatring sind nahezu coplanar. Eine Wasserstoffbrücke zwischen der Phenylhydrazone-Gruppierung an C-2 und der OH-Gruppe an C-3, wie sie Henseke [19] vorgeschlagen hatte, ist in Anbetracht des Abstandes zwischen beiden Resten unwahrscheinlich.

Aus der Elektronendichte-Projektion ergibt sich für das D-Xylose-p-bromphenylhydrazone die Raumformel (32), die mit der von Mester auf Grund chemischer Untersuchungen vorgeschlagenen Struktur übereinstimmt.

## 8. NMR-Spektren der Osazone

Eine Bestätigung für die Struktur der Zuckerosazone brachte schließlich die Untersuchung der NMR-Spektren. Wolfrom et al. [44] interpretierten ihre Ergebnisse im Sinn der Chelatstruktur (11), während Mester, Moczar und Parelo [45–47] in einer eingehenden Studie die Struktur (10) bestätigen konnten.

Die chemischen Verschiebungen der Signale für die Protonen an C-1 und an den Stickstoffatomen in einigen Zuckerosazonen, Dehydroosazonen und verwandten Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt. In den NMR-Spektren der Verbindungen (33)–(37) tritt zwischen 12 und 13 ppm ein Signal für ein chelatisiertes N–H-Proton auf. Es fehlt in den Spektren der Verbindung (38), deren Aldehydophenylhydrazone-Struktur bewiesen wurde, und im Spektrum des symmetrischen Bisphenylhydrazons (39).

Das Signal des nicht-chelatisierten Iminoprotons der Verbindung (38) bei 11 ppm in Deuteriopyridin (bei 10,12 ppm in Dimethylsulfoxid) tritt auch in den

Tabelle 1. NMR-Signale für die Protonen an C-1 und an den Stickstoffatomen in einigen Zuckerosazonen, Dehydroosazonen und verwandten Verbindungen. Die Werte sind in ppm relativ zum Signal von Tetramethylsilan (innerer Standard) angegeben.

		in Dimethylsulfoxid			in Deuteriopyridin		
		N–H (chelatisiert)	N–H	C(1)–H	N–H (chelatisiert)	N–H	C(1)–H
(33)	Dehydro-D-glucose-phenylosazon	12,45	9,35	—	12,95	9,61	—
(34)	Dehydro-D-glucose-phenylosazon-acetat	12,48	9,55	—	12,90	10,05	—
(35)	D-Glucose-phenylosazon	12,20	10,66	7,89	12,65	11,20	8,68
(36)	D-Galaktose-phenylosazon-acetat	12,20	10,80	7,73	12,86	11,49	8,05
(37)	D-Glycerosazon	12,05	10,70	7,79	12,63	11,27	8,23
(38)	D-Galaktose-phenylhydrazone-acetat	—	10,12	[*]	—	11,00	7,58
(39)	Glyoxal-bisphenylhydrazone	—	10,33	7,69	—	11,10	8,12

[\*] Von den Signalen der Phenylprotonen überlagert.

Spektren der Verbindungen (33)–(37) auf. Für die Verbindung (39) findet man im gleichen Gebiet ein starkes Signal, das zwei Protonen entspricht. Weiterhin enthalten die Spektren der Verbindungen (35) bis (39) für das Proton an C-1 ein Signal bei 7–8 ppm, das in den Spektren der cyclischen Verbindungen (33) und (34) fehlt. Die Übereinstimmung der NH-Signale in den Spektren des Dehydro-D-glucosazons und in denen der Zuckerosazone spricht für eine große Ähnlichkeit der Chelatstruktur in beiden Stoffklassen.

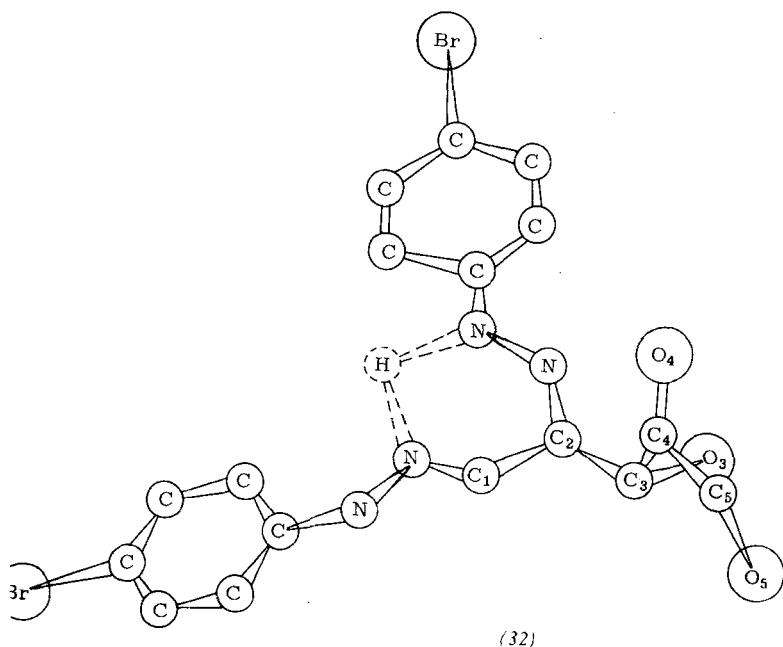
Da die OH-Gruppe an C-3 im Dehydro-D-glucosazon axial orientiert ist [42], kann sie nicht mit dem Phenylhydrazin-Rest an C-2 einen Chelatring bilden, wie Hen-

[44] M. L. Wolfrom, G. Fraenkel, D. R. Lieneback u. F. Komitsky, J. org. Chemistry 29, 457 (1964).

[45] L. Mester, Internationales Kohlenhydrat-Symposium, Juli 1964, Münster; Angew. Chem. 77, 137 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 166 (1965).

[46] L. Mester, E. Moczar u. J. Parelo, Tetrahedron Letters 1964, 3223.

[47] L. Mester, E. Moczar u. J. Parelo, J. Amer. chem. Soc. 87, 596 (1965).



seke das vorgeschlagen hatte [19]. Zudem spricht die Röntgenstrukturanalyse gegen eine solche Wasserstoffbrücke (siehe Abschnitt 7) [48]. Vielmehr muß der Chelatring sowohl in den Osazonen als auch in den Dehydroosazonen von den beiden Phenylhydrazin-Resten gebildet werden, entsprechend der Formel von *Fieser* und *Fieser*.

In die gleiche Richtung weisen Austauschversuche mit schwerem Wasser: Das NMR-Signal des freien Iminoprotons liegt (in Deuteriochloroform als Lösungsmittel) zwischen 7 und 8 ppm (Tabelle 2). Es verschwindet sofort, wenn man die Lösung mit  $D_2O$  schüttelt. Dagegen verschwindet das Signal bei 12–13 ppm erst, wenn man mit  $D_2O$  schüttelt und erhitzt, denn dieses Signal entspricht dem am Chelatring beteiligten Proton. Das Signal für das Proton an C-1 befindet sich für die Verbindungen (36) und (41) bei 7,56 ppm, in den Spektren von (37) und (40) wird es von den Signalen für die Phenylprotonen überlagert, und Verbindung (34) schließlich enthält kein Proton an C-1.

Tabelle 2. NMR-Signale für die Protonen an C-1 und an den Stickstoffatomen einiger Osazone in Deuteriochloroform. Die Werte sind in ppm relativ zum Signal von Tetramethylsilan (innerer Standard) angegeben.

		N—H (chelatisiert)	N—H	C(1)—H
(34)	Dehydro- $\alpha$ -glucose-phenylosazon-acetat	12,50	7,97	—
(36)	$\alpha$ -Galaktose-phenylosazon-acetat	12,34	7,89	7,54
(37)	$\alpha$ -Glycosazon	12,16	7,78	[*]
(40)	$\alpha$ -Glucose-1-methylphenyl-2-phenylosazon-acetat	12,54	—	[*]
(41)	$\alpha$ -Arabinose-phenylosazon-acetat	12,42	7,88	7,56

[\*] Von den Signalen der Phenylprotonen überlagert.

Die Tatsache, daß die Substitution des  $\alpha$ -Iminoprotons im Phenylhydrazin-Rest an C-1 durch eine Methylgruppe [Verbindung (40)] keinen wesentlichen Einfluß auf das Signal der am Chelatring beteiligten NH-Gruppe hat (Abb. 7), während das Signal der nicht-chelatisierten NH-Gruppe verschwindet, beweist, daß das an der Chelatbildung nicht beteiligte Proton in den Zuckerosazonen die gleiche Position hat wie die Methylgruppe in den 1-Methylphenyl-2-phenylosazonen. Diese Position ist chemisch eindeutig gesichert [22, 27]. Damit dürfen für die Zuckerosazonen die Strukturen (10) und (12) als bewiesen gelten.

Auch die NMR-spektroskopischen Untersuchungen von *Chapman* et al. [49] und *El Khadem* et al. [50] sprechen für die Chelatstruktur (10).

Weiterhin beweist die in Abbildung 7c erkennbare Spin-Spin-Koppelung zwischen dem nicht-chelatisierten Proton und dem Proton an C-1 die Strukturen (10) und (12) [45–47].

Die schwache Aufspaltung des C(1)-H-Signals bei 7,56 ppm ( $J \approx 1$  Hz) in den Spektren der Verbindungen (36) und (41) verschwindet beim Austausch des nicht-chela-

[48] S. Furberg, persönliche Mitteilung.

[49] O. L. Chapman, R. W. King, W. J. Welstead jr. u. T. J. Murphy, J. Amer. chem. Soc. 86, 4968 (1964).

[50] H. El Khadem, M. L. Wolfrom u. D. Horton, J. org. Chemistry 30, 838 (1965).

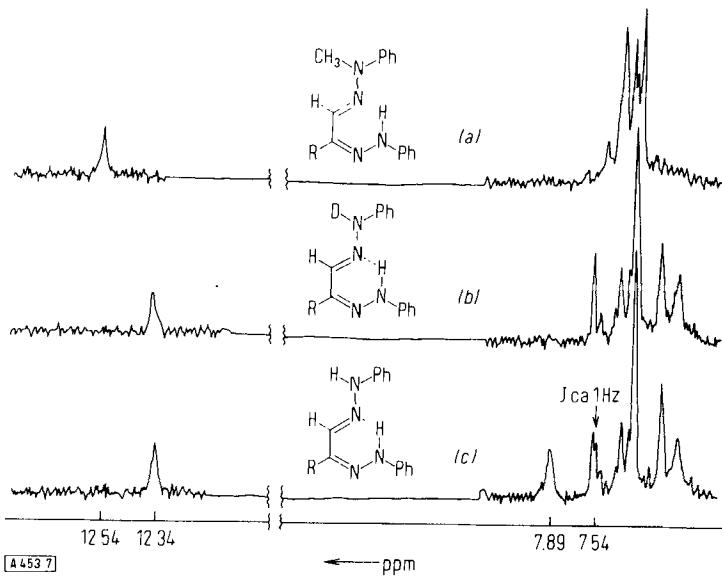


Abb. 7. NMR-Spektren von (a) Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -glucose-1-methylphenyl-2-phenylosazon (40), (b) Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -galaktose-phenylosazon nach teilweiser Deuterierung und von (c) nicht-deuteriertem Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -galaktose-phenylosazon (36) bei 60 Hz in Deuteriochloroform. Innerer Standard: Tetramethylsilan.

tisierten Protonen gegen Deuterium, und statt dessen tritt ein einzelnes deutlicher ausgeprägtes Signal auf (Abb. 7b).

Auch die hochauflösende NMR-Spektroskopie (bei 100 Hz) mit der Methode der doppelten Resonanz (Abb. 8) zeigt, daß eine Koppelung zwischen dem Proton an C-1 und dem nicht-chelatisierten NH-Proton (Signal bei 8 ppm) besteht, nicht dagegen mit dem am Chelatring beteiligten NH-Proton, dessen Signal bei 12,34 ppm liegt.

Eine ähnliche Spin-Spin-Koppelung zwischen dem Proton an C-1 und dem  $\alpha$ -Iminoproton findet man in den

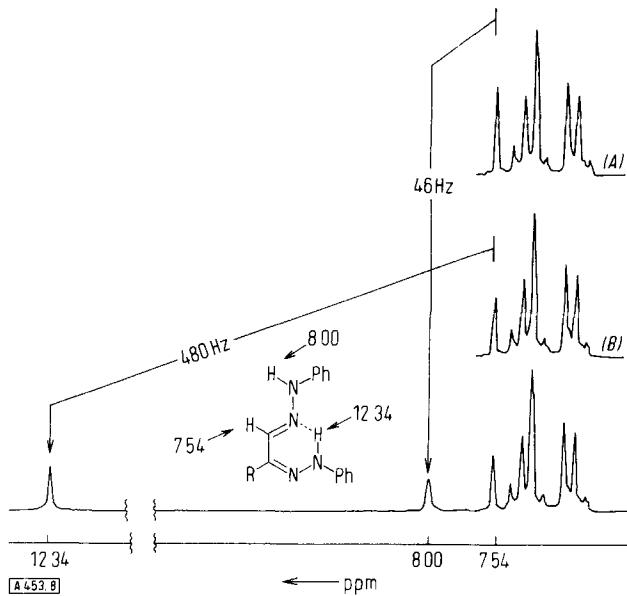
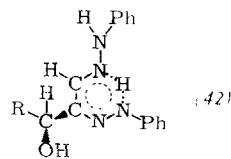


Abb. 8. Hochauflöste NMR-Spektrum (100 Hz) von Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -galaktose-phenylosazon in Deuteriochloroform. — (A) Signal des C(1)-Protons bei Austausch des nicht-chelatisierten NH-Protons (Signal bei 8,00 ppm) gegen Deuterium. — (B) Signal des C(1)-Protons bei Austausch des chelatisierten Protons (Signal bei 12,34 ppm) gegen Deuterium. — Innerer Standard: Tetramethylsilan.

[51] G. J. Karabatsos, B. L. Shapiro, F. M. Vane, J. S. Fleming u. J. S. Raika, J. Amer. chem. Soc. 85, 2784 (1963).

syn-Formen von Aldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazenen [51]. Die Positionen der beiden Protonen in diesen Verbindungen und in den Strukturen (10) und (12) der Zuckerosazone sind sehr ähnlich. Eine vergleichbare Koppelung zwischen dem C(1)-Proton und dem weiter entfernten freien NH-Proton, wie in den Strukturen (11) und (13) der Zuckerosazone, ist dagegen unwahrscheinlich.

Das Verhalten der Zuckerosazone sowie ihre UV-, IR- und NMR-Spektren sprechen dafür, daß die Strukturen (10) und (12) Grenzformen einer quasiaromatischen Struktur (42) sind. Dem entspräche, daß die Röntgen-



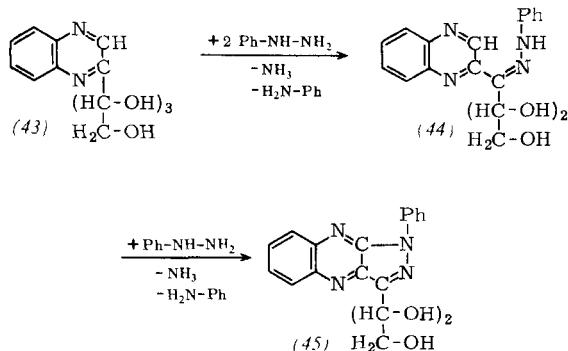
strukturanalyse[43,48] einen nahezu ebenen sechsgliedrigen Chelatring erkennen läßt, in dem die Bindungswinkel ungefähr  $120^\circ$  betragen. Zudem zeigt die polarographische Analyse [36], daß die chelatisierten Phenylhydrazone um etwa 10 kcal/Mol energieärmer sind als die nicht-chelatisierten 2-Methylphenyl-1-phenylhydrazone. Dieser Stabilitätsunterschied ist wesentlich größer als die normale Chelatisierungsenergie.

### Schlußfolgerungen

Die für die Zuckerosazone vorgeschlagene Struktur (42) entspricht den Eigenschaften dieser Stoffklasse:

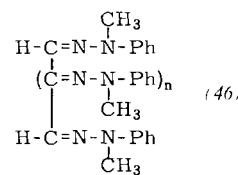
1. Sie zeigt, daß die Osazonbildung nicht über das zweite Kohlenstoffatom der Kette hinaus fortschreiten kann, weil der Phenylhydrazin-Rest an diesem C-Atom an der Bildung des quasiaromatischen Chelatringes beteiligt ist.

Sind die beiden ersten Kohlenstoffatome eines Zuckers dagegen Teil eines Chinoxalin-Systems (43) mit der Struktur einer doppelten Schiff-Base, so reagiert die OH-Gruppe an C-3 analog der Osazonbildung [52], indem sie durch Phenylhydrazin zunächst zur Ketogruppe oxydiert wird, die dann mit einem zweiten Mol Phenylhydrazin kondensiert (44). Im hier beschriebenen Fall liefert die Reaktion mit einem dritten Mol Phenylhydrazin schließlich das tricyclische Derivat (45).



[52] H. Ohle u. G. A. Melkonian, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 279, 398 (1941).

Chapman et al. [53] haben die Hypothese, daß die Chelatbildung Ursache für den Abbruch der Osazonbildung nach Erreichen des Kohlenstoffatoms 2 ist, kürzlich bestätigen können. Es gelang ihnen, Zucker mit 1-Methyl-1-phenylhydrazin vollständig zu oxydieren und so neuartige Zuckerderivate, die Alkazone (46), zu synthetisieren, die nichts anderes sind als Verbindungen, bei denen die Osazonbildung durch die gesamte Zuckerkette hindurch fortgeschritten ist. In Anbetracht der Tatsache, daß Methylphenylhydrazone keinen Chelatring bilden können, ist diese Reaktion leicht zu verstehen.



2. Auch der Unterschied zwischen Phenylhydrazones und gemischten Osazonen auf der einen Seite und den Methylphenylhydrazones auf der anderen wird an Hand der Struktur (42) verständlich, da Verbindungen der zuletzt genannten Gruppe keine Chelate bilden können.
3. Die Struktur (42) zeigt, daß die beiden Phenylhydrazon-Gruppierungen in den Zuckerosazonen verschieden sein müssen, und gestattet eine Erklärung ihres unterschiedlichen Verhaltens bei der Methylierung, Reduktion, Transosazonierung, Osonhydrazon-Bildung und Osotriazol-Bildung.

Ungenügend interpretiert ist das anomale Verhalten der primären OH-Gruppe in Zuckerosazonen bei der Tritiierung. Die Sonderstellung dieser OH-Gruppe zeigt sich auch in den NMR-Spektren [42,44] und in der glatten Hydrolyse eines an dieses Hydroxyl gebundenen Benzoyl-Restes [54,55]. Wolfson et al. [44] schreiben die Abweichungen in den NMR-Spektren einer Nichtäquivalenz der beiden Protonen an C-6 zu, die durch die Asymmetrie von C-5 bedingt sein soll. Möglich wäre allerdings auch eine sterische Behinderung der OH-Gruppe an C-6 durch den Rest des Moleküls, vor allem durch die OH-Gruppe an C-3.

4. Die Bildung der Chelatstruktur (42) wird durch die OH-Gruppe (frei oder substituiert) an C-3 begünstigt. Gleichzeitig beeinflußt der elektronen-saugende Chelatring das Verhalten dieser OH-Gruppe in zahlreichen Reaktionen [16,37,42].

Das Fehlen einer OH-Gruppe am benachbarten Kohlenstoffatom erschwert bei Osazonen, die nicht zur Zuckerguppe gehören, die Bildung einer (42) entsprechenden Struktur. Das ist der Grund für die unterschiedlichen Eigenschaften der beiden Osazonklassen. Allerdings kann die Größe eines aliphatischen oder aromatischen Restes an C-2 in einigen Fällen auch bei Osazonen, die sich nicht von Kohlenhydraten ableiten, die Bildung eines Chelatringes ermöglichen [49], der sich dann aber von dem in Zuckerosazonen unterscheidet [28,49,56].

Eingegangen am 12. April 1965 [A 453]

[53] O. L. Chapman, W. J. Welstead jr., T. J. Murphy u. R. V. King, J. Amer. chem. Soc. 86, 732 (1964).

[54] H. Zinner, W. Bock u. H. P. Klöcking, Chem. Ber. 92, 1313 (1959).

[55] E. Fischer u. H. Noth, Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 321 (1918).

[56] L. Mester, E. Moczar u. G. Vass, unveröffentlicht.