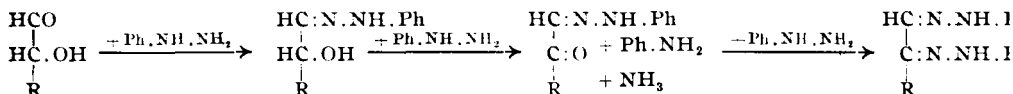


201. Friedrich Weygand: Über *N*-Glykoside, IV. Mitteil.*): Theorie der Osazonbildung.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 26. September 1940.)

Seitdem von E. Fischer¹⁾ die Osazonbildung der Oxyaldehyde und Oxyketone entdeckt wurde, sind zahlreiche Untersuchungen über diesen Gegenstand ausgeführt worden. Da aus einem von den drei in Reaktion tretenden Molekülen Phenylhydrazin Anilin und Ammoniak entstehen²⁾, bildete man sich über den Reaktionsverlauf folgende Vorstellung³⁾:



Unverständlich war jedoch, wieso das Phenylhydrazin, das selbst ein starkes Reduktionsmittel ist, von der CH(OH)-Gruppe am C-Atom 2 des Hydrazons zu Anilin und Ammoniak reduziert wird, da es sogar von einem so starken Reduktionsmittel wie Titantrichlorid nicht angegriffen wird⁴⁾.

Während nun die Ausbeute an Osazonen bei der Umsetzung gewöhnlicher Zucker, z. B. der Glucose, mit Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung nach E. Fischer 40—60% d. Th. beträgt¹⁾, ist unter gleichen Versuchsbedingungen die Ausbeute an Osazonen bei Umsetzungen von Aryl-iso-glucosaminen nahezu quantitativ, indem unter Abspaltung des Arylamin-Restes Glucosephenylosazon gebildet wird. Auf Grund dieser Beobachtung, die gleichzeitig die Konstitution der durch Amadori-Umlagerung entstandenen Aryl-iso-glykosamine weiter stützt, kann eine neue Vorstellung über den Reaktionsmechanismus der Osazonbildung entwickelt werden.

Zunächst sei die Osazonbildung eines Aryl-iso-glucosamins, z. B. des *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamins, mit Phenylhydrazin betrachtet⁵⁾. Die erste Reaktionsstufe ist zweifellos die Umsetzung zum *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosaminphenylhydrazon (II). Wenn auch diese Verbindung noch nicht isoliert wurde, so ergibt sich doch aus der Darstellbarkeit des bereits früher beschriebenen *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin-oxims⁶⁾, daß das *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin wie eine Ketose reagiert. Über den weiteren Reaktionsverlauf kann man sich nun folgende Vorstellung machen: Das Hydrazon erleidet zunächst eine Wasserstoffverschiebung in ein Diamino-äthylenderivat (III). Solche Phenyl-

*) III. Mitteil.: B. **73**, 1278 [1940].

¹⁾ B. **17**, 579 [1884]; **20**, 821 [1887].

²⁾ Bewiesen von E. Knecht u. E. Thompson (Journ. chem. Soc. London **125**, 222 [1924]), die fanden, daß pro Mol. gebildetes Osazon 1 Mol. Anilin und 1 Mol. Ammoniak entstehen; vergl. auch B. Glaßmann u. Rochwarger-Walbe, B. **61**, 1444 [1928].

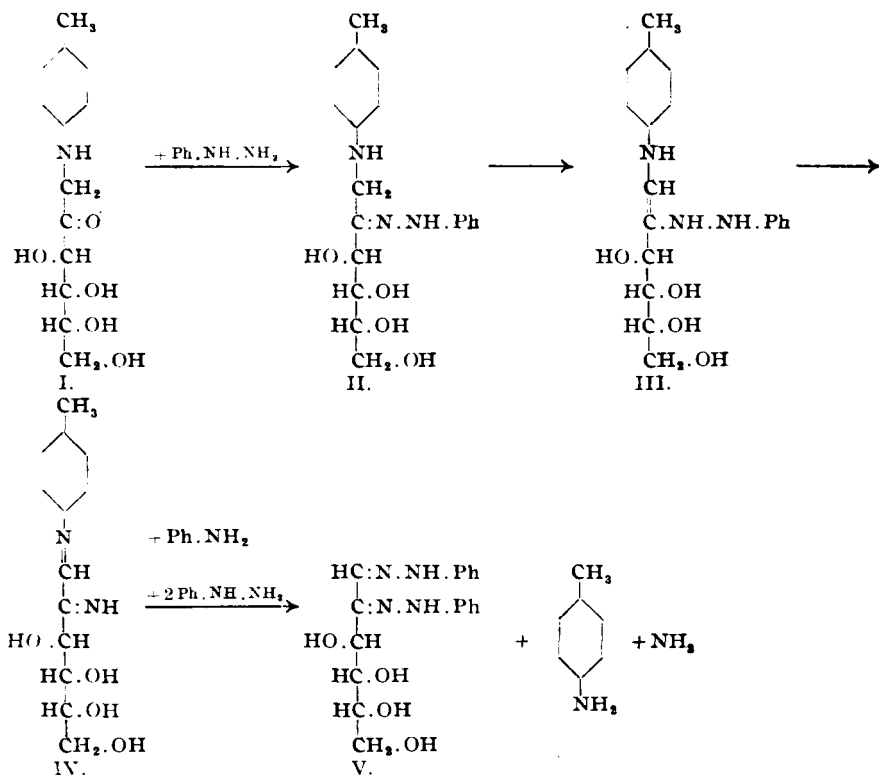
³⁾ E. Fischer, B. **20**, 821 [1887]; **23**, 2118 [1890]; vergl. z. B. in F. Mischeel, Chemie der Zucker und Polysaccharide, Leipzig 1939, S. 69; Tollens-Elsner, Kurzes Handbuch der Kohlenhydrate, Leipzig 1935, S. 32.

⁴⁾ Durch Zinkstaub und konz. Salzsäure wird es jedoch bei stundenlangem Kochen zu Anilin und Ammoniak reduziert (E. Fischer, A. **239**, 248 [1886]).

⁵⁾ Alle Hydrazone und Osazone sind im folgenden offenkettig geschrieben, während sie in Lösung im Gleichgewicht mit cyclischen Formen stehen.

⁶⁾ R. Kuhn u. F. Weygand, B. **70**, 769 [1937].

hydrazinverbindungen erleiden in saurer Lösung leicht, wie weiter unten an Beispielen aus der aromatischen Chemie gezeigt werden wird, eine innermolekulare Oxydoreduktion. Im vorliegenden Fall wird die —NH—NH— -Bindung reduziert, es entsteht Anilin und das Imino-anil des Glucosons (IV). In dieser Verbindung werden dann der Ammoniak- und Toluidin-Rest gegen Phenylhydrazinreste ausgetauscht unter Bildung des Osazons (V). Dieser Austausch geht sicher äußerst leicht vonstatten, da selbst einzelne, verschieden substituierte Phenylhydrazinreste in fertig gebildeten Osazonen gegeneinander austauschbar sind⁷⁾.



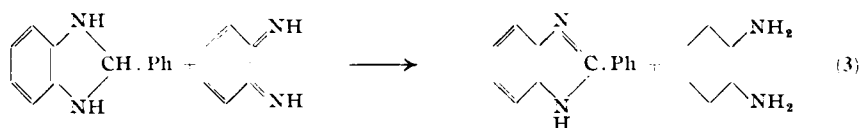
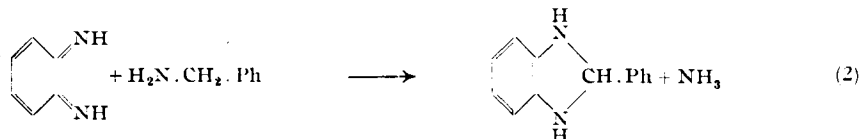
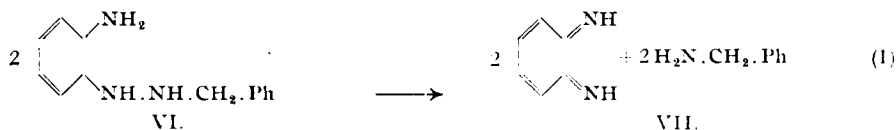
Genau wie die Aldosen und Ketosen setzen sich die Aryl-iso-glykosamine nur in schwach saurer Lösung mit Phenylhydrazin zu Osazonen um (dementsprechend wären in den Formeln Salze zu schreiben, was der Übersichtlichkeit halber nicht geschah), während in neutraler Lösung die zuerst gebildeten Hydrazone keine Veränderung mehr erfahren. Die Ursache dieser Erscheinung ist nach J. Kenner⁸⁾ darin zu suchen, daß Salze des Phenylhydrazins leichter reduktiv zu spalten sind als die freie Base. Er demonstrierte dies, indem er 1 Mol. Phenylhydrazinchlorhydrat mit 1 Mol. Phenylhydrazin erwärmte, wobei bei 165° ein glatter Zerfall in Anilin, Ammoniak, Benzol und Stickstoff eintrat, während nach R. Walter⁹⁾ die freie Base den gleichen Zerfall erst bei 300° erleidet.

⁷⁾ E. Votocek u. F. Valentin, C. 1932 I, 2457.

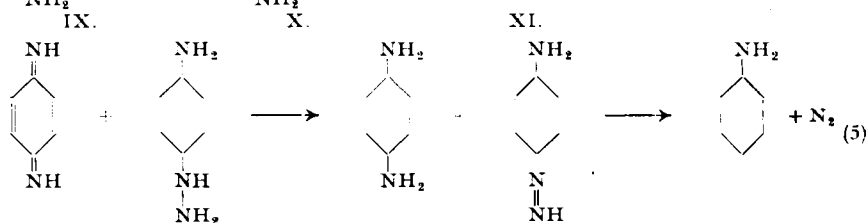
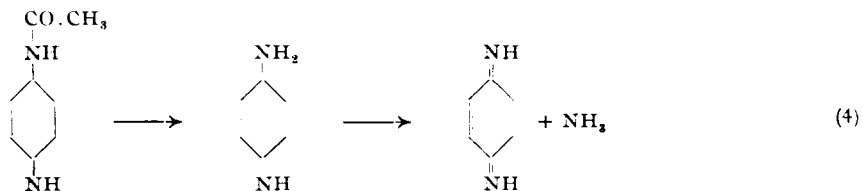
⁸⁾ B. 69, 341 [1936].

⁹⁾ Journ. prakt. Chem. 53, 471 [1896].

Gestützt wird die vorgeschlagene Formulierung der Osazonbildung durch folgende Beispiele aus der aromatischen Chemie. Bei den zum Vergleich herangezogenen Verbindungen sitzen die Amino- und Phenylhydrazin-Reste nicht an einer einfachen Äthylenbindung, sondern an einem Benzolkern. H. Franzen und B. v. Fürst¹⁰⁾ fanden, daß *o*-Amino- β -benzyl-phenylhydrazin (VI) als Chlorhydrat sehr unbeständig ist und daß es beim Erwärmen in saurer Lösung in Anilin, Anmoniak, *o*-Phenylendiamin und Phenyl-benzimidazol zerfällt.



Das Auftreten der vielen verschiedenen Substanzen beim Zerfall in saurer Lösung kann man sofort verstehen, wenn der Primärvorgang eine Oxydoreduktion in *o*-Chinondiimin und Benzylamin nach Gleichung 1 darstellt. Die beiden Zerfallsprodukte reagieren dann miteinander weiter unter Bildung von Dihydrobenzimidazol, das seinerseits durch ein weiteres Mol. *o*-Chinondiimin zum Phenylbenzimidazol dehydriert wird, wobei *o*-Phenylendiamin entsteht (Gleichungen 2 und 3). Der von Franzen und v. Fürst angenommene primäre Zerfallsvorgang in *o*-Phenylendiamin und Benzylchloramin trifft sicher nicht zu (vergl. weiter unten beim *m*-Amino-phenylhydrazin).

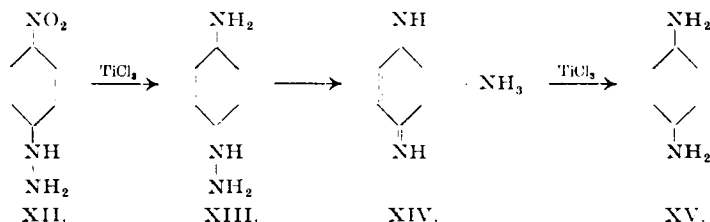


¹⁰⁾ A. 412, 29 [1917].

Prinzipiell gleichartig zerfallen die *p*-Amino-phenylhydrazin-Verbindungen infolge einer innermolekularen Oxydoreduktion. Nach Franzen und v. Fürst¹⁰⁾ entstehen aus *p*-Acetylamino-phenylhydrazin (IX) beim Erwärmen in saurer Lösung *p*-Phenylendiamin, Ammoniak, Anilin und Stickstoff, was nach den Gleichungen 4 und 5 leicht zu erklären ist.

Von Bedeutung für den angenommenen Zerfallsmechanismus ist die Tatsache, daß *m*-Amino-phenylhydrazin im Gegensatz zu den *o*- und *p*-Verbindungen außerordentlich beständig ist, insbesondere erleidet es keine Zersetzung beim Erwärmen in saurer Lösung, was darauf zurückzuführen ist, daß in ihm durch Abgabe von 2 H-Atomen keine chinoide Bindung ausgebildet werden kann.

In diesem Zusammenhang sei auch der folgende Befund von R. Robinson¹¹⁾ erwähnt: Während Phenylhydrazin durch Titantrichlorid nicht reduzierbar ist, kann *p*-Nitro-phenylhydrazin (XII) mit diesem Reduktionsmittel glatt zu *p*-Phenylendiamin und Ammoniak reduziert werden. Dieses Ergebnis ist leicht verständlich, wenn man annimmt, daß nach der Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe ein Zerfall des *p*-Amino-phenylhydrazins (XIII) stattfindet in *p*-Chinondiimin (XIV) und Ammoniak, worauf das Diimin zum *p*-Phenylendiamin (XV) reduziert wird. Im nicht substituierten Phenylhydrazin kann natürlich innermolekular kein Wasserstoff zur Spaltung der —NH.NH₂-Gruppierung zur Verfügung stehen.



Die oben angegebene Formulierung der Osazonbildung der Iso-glykosamine (I—V) ist also durch Analogien aus der aromatischen Chemie gut gestützt. Würden die beiden H-Atome, die von einem Iso-glykosamin abgegeben werden müssen, nicht zur Spaltung gebundenen Phenylhydrazins verwendet, so wäre der experimentelle Befund, daß auch bei der Reaktion von *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin mit *p*-Nitro-phenylhydrazin Ammoniak entsteht, nicht zu verstehen. Denn würde freies *p*-Nitro-phenylhydrazin als Wasserstoffacceptor dienen, so müßte man erwarten, daß zuerst die Nitrogruppe und nicht die R.NH.NH₂-Gruppe reduziert würde.

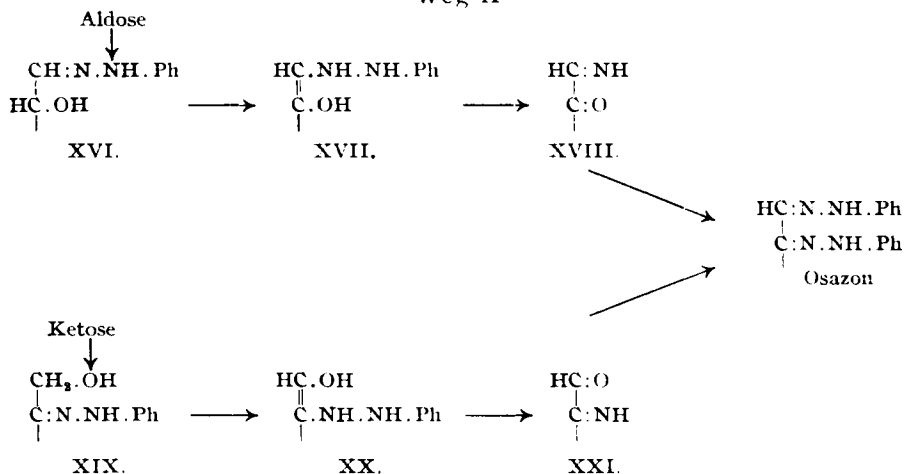
Bezüglich der Osazonbildung der Aldosen oder Ketosen kann man einerseits annehmen, daß die primär gebildeten Hydrazone eine Isomerisierung in Oxyamino-äthylen-Verbindungen erleiden, die bekanntermaßen leicht Wasserstoff abgeben. Wasserstoffacceptor wäre auch in diesem Falle die NH.NH-Bindung, wobei Anilin abgespalten würde. Daraufhin fände noch Umsetzung mit 2 Mol. Phenylhydrazin statt unter Abspaltung von 1 Mol. NH₃ und 1 Mol. H₂O (Weg A) (Formeln XVI—XXI).

Es kann aber andererseits auch angenommen werden (Weg B), daß die aus dem Zucker und Phenylhydrazin zuerst gebildeten Hydr-

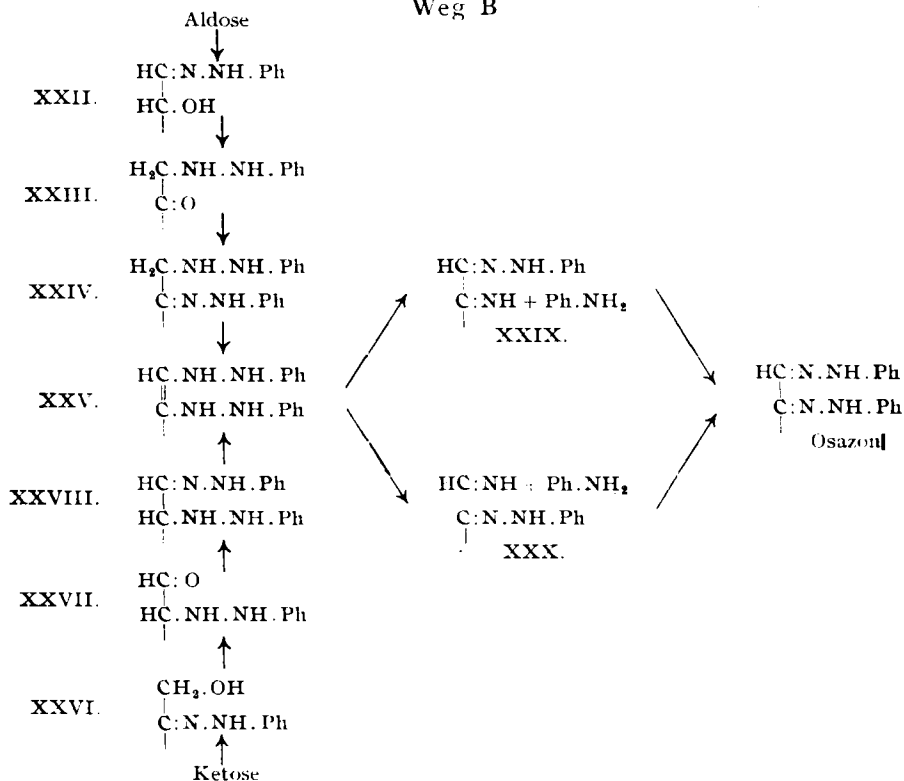
¹¹⁾ J. Manchester Coll. Techn. 7, 105 [1913], zitiert nach Knecht u. Thompson, Journ. chem. Soc. London 125, 2221 [1924].

azone (XXII bzw. XXVI) zunächst eine Amadori-Umlagerung erleiden, und daß die so neu gebildete Keto- oder Aldehydgruppe (XXIII bzw. XXVII) mit einem weiteren Mol. Phenylhydrazin reagiert (zu XXIV

Weg A



Weg B



bzw. XXVIII). Daraufhin würde dann dieselbe Reaktionsfolge wie bei der Osazonbildung aus den Iso-glykosaminen stattfinden, d. h. Abspaltung von Anilin unter Bildung eines Imino-phenylhydrazons des Glykosons. Für diese Spaltung gäbe es zwei Möglichkeiten, je nachdem, ob die NH.NH-Bindung am C-Atom 1 oder 2 hydriert wird (zu XXIX oder XXX). Schließlich fände Austausch des Imino-Restes gegen einen weiteren Phenylhydrazin-Rest unter Osazonbildung statt. Als Beweis für die Bildung von Anilin und Ammoniak aus gebundenem Phenylhydrazin kann der Befund angesehen werden, daß aus *p*-Nitro-phenylhydrazin bei der *p*-Nitrophenylosazon-Bildung der Glucose Ammoniak (pro Mol. gebildetes Osazon 1 Mol. Ammoniak) entsteht²⁾. Ob nur einer der beiden Wege (A oder B) oder ob beide nebeneinander beschritten werden, kann zunächst nicht entschieden werden. Doch können als Argumente für Weg B folgende Tatsachen dienen: 1) Die Ausbeuten bei der Osazonbildung der freien Zucker sind unter den besten Reaktionsbedingungen²⁾ etwa gleich groß wie bei der Amadori-Umlagerung, so daß die Umlagerung als der limitierende Faktor der Ausbeuten erscheint. 2) Glucose-phenylhydrazon erleidet schon beim Stehenlassen in verd. Essigsäure bei Zimmertemperatur Umwandlung in Glucose-phenylosazon, während Mannose-phenylhydrazon unter diesen Bedingungen unverändert bleibt¹²⁾. Im Zusammenhang damit scheint zu stehen, daß *N*-Mannoside viel schwerer die Amadori-Umlagerung erleiden als die *N*-Glucoside. 3) Das Glucose-phenylhydrazon ist in mehr als 2 Formen bekannt¹³⁾, so daß es nicht ausgeschlossen ist, daß neben α - und β -Form noch eine durch Amadori-Umlagerung entstandene Keto-Form existiert, d. h. eine sich von der Fructose ableitende 1-Phenylhydrazin-Verbindung.

Für die präparative Darstellung von Osazonen der Zucker (zunächst nur von Aldosen) ergibt sich nunmehr die Möglichkeit, über die Aryl-isozuckeramine zu arbeiten. Man braucht nur die Aldose und eine geeignete

	Ausbeute direkt	Schmp. (unkorr.)	Ausb. über Aryl-iso zuckeramin	Schmp. (unkorr.)
<i>d</i> -Glucose-phenylosazon	50 % ¹⁴⁾	205°	73.5 %	206°
<i>d</i> -Galaktose-phenylosazon	43 % ¹⁵⁾	195° ¹⁶⁾	80 %	190° ¹⁶⁾
<i>d</i> -Arabinose-phenylosazon	40 % ¹⁵⁾	145—149° ¹⁷⁾	72 %	152—155° ¹⁷⁾
<i>d</i> -Xylose-phenylosazon	70 % ^{15) 18)}	153—154° ¹⁸⁾	75.5 %	155—156°

¹²⁾ C. L. Butler u. L. H. Cretcher, Journ. Amer. chem. Soc. **51**, 3161 [1929].

¹³⁾ E. Fischer, B. **20**, 824 [1887]; Scaup, Monatsh. Chem. **10**, 406 [1889]; Jacobi, A. **272**, 172 [1892]; Simon u. Benard, Compt. rend. Acad. Sciences **132**, 564 [1901]; Behrend, A. **353**, 106 [1907]; Behrend u. Lohr, A. **362**, 78 [1908]; Behrend u. Reinsberg, A. **377**, 189 [1911]; M. Frèrejaque, Compt. rend. Acad. Sciences **180**, 1210 [1915].

¹⁴⁾ Unter den von E. Fischer angegebenen Bedingungen. Nach E. Knecht u. F. P. Thompson (Journ. chem. Soc. London **125**, 222 [1924]) erhält man im Falle der *d*-Glucose beim Arbeiten in konz. Lösung in 20-proz. Essigsäure Ausbeuten bis zu 82 %.

¹⁵⁾ Eigene Bestimmung.

¹⁶⁾ Galaktose-phenylosazon zeigt keinen konstanten Schmelzpunkt.

¹⁷⁾ 2-mal aus 40-proz. Alkohol umkrystallisiert. Arabinose-phenylosazon kann erst durch mehrfaches Umkrystallisieren in reiner Form vom Schmp. 162° erhalten werden.

¹⁸⁾ Th. Reichstein (Helv. chim. Acta **16**, 1024 [1933]) gibt eine Ausbeute von 66.5 % (bei größeren Ansätzen von 54.5 %) und den Schmp. zu 160—161.5° (korr.) an.

Base (z. B. *p*-Toluidin, *p*-Phenetidin) in Gegenwart von etwas Säure kurze Zeit im Wasserbad zu erhitzen, um dann erst das Phenylhydrazin und verd. Essigsäure hinzuzufügen. Die Osazonbildung verläuft daraufhin so schnell, daß die Gesamtdauer der Reaktion kürzer ist als bei der direkten Darstellung der Osazone aus Aldosen und Phenylhydrazin. Überdies sind in vielen Fällen die Ausbeuten höher (vergl. die Beispiele), und die Osazone werden in reinerer Form erhalten.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung von Glucose-phenylosazon aus Aryl-iso-glucosaminen.

a) Aus *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin: 2.7 g *p*-Tolyl-*d*-iso-glucosamin wurden zu einer Lösung von 4.5 g Phenylhydrazin-chlorhydrat und 4.5 g kryst. Natriumacetat in 40 ccm 85-proz. Alkohol gegeben. Beim Erhitzen auf dem Dampfbad unter Rückfluß fing schon 3 Min. nach Beginn des Erwärmens die Ausscheidung von Glucose-phenylosazon an. Nachdem insgesamt 45 Min. erhitzt worden war, wurden zu der breiartig erstarrten Masse 20 ccm 85-proz. Alkohol gegeben. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, mit Wasser und 85-proz. Alkohol gewaschen. Ausb. 3.4 g Glucose-phenylosazon = 95% d. Theorie. Aus wäßrigem Alkohol krystallisierte das Phenylglucosazon in den langen, charakteristischen Nadeln. Schmp. 206—207°. Mischschmelzpunkt mit Glucose-phenylosazon, das direkt aus Glucose bereitet worden war: 206—207°.

3.920 mg Sbst.: 8.711 mg CO₂, 2.168 mg H₂O. — 3.460 mg Sbst.: 0.465 ccm N (20°, 762 mm).

C₁₈H₂₂O₄N (358.2). Ber. C 60.32, H 6.20, N 15.64. Gef. C 60.60, H 6.19, N 15.70.

b) Aus *p*-Phenetyl-*d*-iso-glucosamin, aus *p*-Anisyl-*d*-iso-glucosamin und aus 3,4-Dimethylphenyl-*d*-iso-glucosamin: Nach der gleichen Vorschrift wie unter a) wurde aus diesen verschiedenen Iso-glucosaminen in Ausbeuten von 93—95% d. Th. Glucose-phenylosazon erhalten.

Darstellung von Glucose-phenylosazon über das *p*-Phenetyl-*d*-iso-glucosamin ohne dessen Isolierung: 5 g *d*-Glucose, 5 g *p*-Phenetidin, 2 ccm Wasser und 0.5 ccm 2-*n*. Essigsäure wurden 15 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurden 10 g Phenylhydrazin und 50 ccm 2-*n*. Essigsäure zugesetzt. Bereits 2 Min. später hatte sich so viel Glucose-phenylosazon ausgeschieden, daß das Reaktionsgemisch eine breiartige Konsistenz angenommen hatte. Es wurde noch 30 Min. weiter erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, mit Wasser und mit Alkohol-Äther-Gemisch (2:3) gewaschen und getrocknet. Ausbeute an Phenyl-glucosazon 7.3 g (73.5% d. Th.). Schmp. 206° (Zers.).

Darstellung von *d*-Arabinose-phenylosazon.

a) Direkt aus *d*-Arabinose und Phenylhydrazin: 4 g *d*-Arabinose, 8.5 g Phenylhydrazin und 50 ccm 2-*n*. Essigsäure wurden 40 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das inzwischen ausgeschiedene Öl krystallisierte beim Erkalten. Das abgesaugte und mit Wasser gewaschene Osazon wurde 2-mal aus 40-proz. Alkohol umkrystallisiert. Es lagen dann 3.5 g (40% d. Th.) *d*-Arabinose-phenylosazon vor. Schmp. 145—149°. (Reines Osazon schmilzt bei 162°.)

b) Aus *d*-Arabinose über das *p*-Tolyl-*d*-iso-arabinosamin ohne dessen Isolierung: 4 g *d*-Arabinose, 4 g *p*-Toluidin und 1 ccm 2-*n*. Essigsäure wurden im siedenden Wasserbad 5 Min. erhitzt. Dann wurden 50 ccm 2-*n*. Essigsäure und 8.5 g Phenylhydrazin hinzugefügt und 35 Min. weiter erwärmt. Bereits wenige Min. nach dem Zusatz des Phenylhydrazins begann sich das Osazon auszuschcheiden. Nach dem Erkalten und Krystallisieren wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und 2-mal aus 40-proz. Alkohol umkrystallisiert. Es wurden 6.3 g (72% d. Th.) *d*-Arabinose-phenylosazon vom Schmp. 152—155° erhalten.

Darstellung von *d*-Galaktose-phenylosazon.

a) Direkt aus *d*-Galaktose und Phenylhydrazin: 5 g *d*-Galaktose, 10 g Phenylhydrazin und 50 ccm 2-*n*. Essigsäure wurden 20 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach längerem Stehenlassen wurde das ausgeschiedene *d*-Galaktose-phenylosazon abgesaugt, mit 2-*n*. Essigsäure und Wasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Ausb. 4.3 g (43% d. Th.). Schmp. 195—196°.

b) Aus *d*-Galaktose über das *p*-Phenetyl-*d*-iso-galaktosamin ohne dessen Isolierung: 5 g *d*-Galaktose, 5 g *p*-Phenetidin, 3 ccm Wasser und 1 ccm 2-*n*. Essigsäure wurden im siedenden Wasserbad 12 Min. erhitzt. Dann fügte man 50 ccm 2-*n*. Essigsäure und 10 g Phenylhydrazin hinzu. Nach wenigen Minuten hatten sich bereits beträchtliche Mengen an Osazon in öligor Form ausgeschieden. 15 Min. nach dem Phenylhydrazinzusatz wurde abgekühlt, wobei das Osazon schnell krystallisierte. Nach längerem Stehenlassen wurde das *d*-Galaktose-phenylosazon abgesaugt, mit 2-*n*. Essigsäure und Wasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Ausb. 8 g (80% d. Th.). Schmp. 190°.

Darstellung von *d*-Xylosephenylosazon.

a) Direkt aus *d*-Xylose und Phenylhydrazin: 4 g *d*-Xylose, 50 ccm 2-*n*. Essigsäure und 8.5 g Phenylhydrazin wurden 45 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Das ölig ausgeschiedene Osazon krystallisierte beim Erkalten. Es wurde nach längerem Stehenlassen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und dann 2-mal aus 40-proz. Alkohol umkrystallisiert. Nach dem Trocknen im Vakuumexsiccator lagen 6.1 g *d*-Xylosephenylosazon (70% d. Th.) vom Schmp. 153—154° vor.

b) Aus *d*-Xylose über das *p*-Tolyl-*d*-iso-xylosamin ohne dessen Isolierung: 4 g *d*-Xylose, 4 g *p*-Toluidin, 3 ccm Wasser und 1 ccm 2-*n*. Essigsäure wurden 3.5 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Zu der braunroten Lösung gab man 50 ccm Essigsäure und 8.5 g Phenylhydrazin. Nun wurde noch 30 Min. weiter erhitzt. Das bereits wenige Minuten nach dem Phenylhydrazinzusatz in öligor Form ausgeschiedene Osazon krystallisierte beim Erkalten schnell. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und 2-mal aus 40-proz. Alkohol umkrystallisiert. Nach dem Trocknen im Vakuumexsiccator lagen 6.6 g (75.5% d. Th.) *d*-Xylosephenylosazon vom Schmp. 155—156° vor.

Hrn. K. Schröder danke ich bestens für die Mithilfe bei der Ausführung der Versuche.