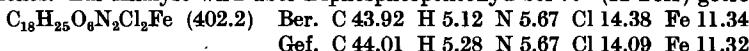
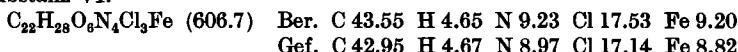


8. Dihydroxo-bis - [D L - phenylalanino] - eisen (III) - chlorid - monohydrochlorid (XI): 0.8 g (0.005 Mol) DL-Phenylalanin werden in 500 ccm Wasser unter Zusatz von 25 ccm 0.1*n* NaOH (0.0025 Mol) gelöst, 0.4 g wasserfreies Eisen(III)-chlorid hinzugefügt, 2 Stdn. bis zur Lösung geschüttelt, filtriert und i. Wasserstrahlvak. bei 40° Badtemperatur zur Trockne eingeengt. Den in Äther von etwas unumgesetztem FeCl₃ befreiten Abdampfrückstand zieht man mit trockenem Aceton aus und erhält aus der filtrierten, braunroten Acetonlösung beim Einengen 0.75 g (69% d.Th.) des Eisen(III)-Komplexes. Zur Analyse wird über Diposphorpentoxid bei 70° (12 Torr) getrocknet.



Die Verbindung ist außer in Wasser und Aceton auch in niederen Alkoholen löslich.

9. Dihydroxo-di-[L(-)-tryptophano] - eisen (III) - chlorid - dihydrochlorid (X): Während Tryptophan mit dem 5fachen molaren Überschuß an wäßrigem Eisen(III)-chlorid bei Siedetemperatur zu 8% in Indol-aldehyd-(3) umgewandelt wird¹⁴⁾, erhält man den angegebenen Eisen(III)-Komplex bei Raumtemperatur wie folgt: 1.02 g (0.005 Mol) L(-)-Tryptophan in 300 ccm Wasser versetzt man mit 0.4 g festem, wasserfreiem Eisen(III)-chlorid, schüttelt, filtriert und arbeitet in der unter 1. angegebenen Weise auf. Ausb. 0.91 g (60% d.Th.) an braunroten Lamellen mit den Löslichkeitseigenschaften der Substanz VI.



164. Günter Henseke und Hans-Joachim Binte: Über Osonhydrazone. VI. Mitteil.¹⁾: Untersuchungen an N-alkylierten Osazonen

[Aus dem Institut für organische Chemie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald]

(Eingegangen am 4. April 1955)

Die N-alkylierten Osazone unterscheiden sich von den gewöhnlichen Arylosazonen durch eine besonders labile Bindung des asymmetrisch disubstituierten Hydrazinrestes am C-Atom 2 der Zuckerkette, so daß man unter geeigneten Bedingungen partielle Transosazonisierung vornehmen kann. Als Ursache dieser verschiedenen Haftfestigkeit wird eine N-glykosidische Bindung des leicht austauschbaren Hydrazinrestes angenommen. Für die Sonderstellung des D-Fructose-methylphenyl-osazons werden weitere experimentelle Beispiele gegeben. Die Synthese und die Eigenschaften der neu aufgefundenen Stoffklasse der Oson-ketazin-dihydrazone werden beschrieben.

A. Synthese und optische Eigenschaften einiger N-alkylierter Osazole

Die Zahl der N-alkylierten Zuckerosazole ist außerordentlich gering im Vergleich zu der großen Anzahl solcher Osazole, die mit primären Hydrazinen dargestellt wurden. Diese Tatsache fand nach C. Neuberg²⁾ ihre Erklärung darin, daß mit zunehmender Größe des Substituenten die Osazonbildung durch

¹⁴⁾ A. Ellinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 2515 [1906].

¹⁾ V. Mitteil.: G. Henseke u. H. Dalibor, Chem. Ber. 88, 521 [1955]; vergl. H.-J. Binte, Diplomarb. Greifswald, 1954.

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 85, 959 [1902]; 87, 4616 [1904].

sterische Hinderung erschwert wird. Nun können jedoch primäre Hydrazine mit großen Substituenten von der Art des β -Naphthylhydrazins ohne Schwierigkeiten mit Zuckern zu Osazonen³⁾ umgesetzt werden, so daß die eigentliche Ursache in der geringen Reaktionsfreudigkeit dieser disubstituierten Hydrazine gegenüber Ketogruppen zu suchen ist⁴⁾.

Das am längsten bekannte Osazon mit asymmetrisch disubstituierten Hydrazinresten ist das D-Fructose-methylphenyl-osazon (I), welches bereits von E. Fischer⁵⁾ aus D-Fructosonlösung und α -Methylphenylhydrazin erhalten wurde und später von C. Neuberg²⁾, R. Ofner⁶⁾ und H. Ost⁷⁾ direkt aus D-Fructose und D-Glucose gewonnen werden konnte. Da diese Verbindung nach L. L. Engel⁸⁾ auf Grund ihres UV-Spektrums unter allen anderen bisher untersuchten Osazonen eine Sonderstellung einnimmt und außerdem durch vorsichtige partielle Hydrolyse zum D-Fructoson-methylphenylhydrazon⁹⁾ aufgespalten wird, haben wir dieses Osazon erneut zum Gegenstand unserer Untersuchungen gemacht und mit den Eigenschaften anderer Osazone dieser Art¹⁰⁾ verglichen. Zur Darstellung des D-Fructose-methylphenyl-osazons (I) verwendeten wir mit Erfolg das p-Tolyl-D-isoglucosamin¹¹⁾, aus dem sich das Osazon bei Raumtemperatur mit 3 Moll. α -Methylphenylhydrazin in 50–60-proz. Ausbeute bildet. Dabei tritt ein intensiver Geruch nach Isonitril auf, der auf eine Spaltung der Zuckerkette hindeutet¹²⁾. Es erwies sich als zweckmäßig, das Isoamin mit nur 2 Moll. α -Methylphenylhydrazin zur Umsetzung zu bringen. Das Osazon kristallisiert dann besonders rein und in nur wenig verminderter Ausbeute aus. Ein Geruch nach Isonitril tritt unter diesen Bedingungen kaum auf.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Darstellung des D-Fructose-äthylphenyl-osazons¹³⁾ (II). Bemerkenswert ist es jedoch, daß die Einwirkung von α -Äthylphenylhydrazin auf p-Tolyl-D-isoglucosamin sehr träge und nur in der Wärme in befriedigender Ausbeute zum Osazon führt.

Interessant ist ein Vergleich der physikalischen und chemischen Eigenschaften beider Osazone. Das D-Fructose-methylphenyl-osazon kristallisiert aus

³⁾ E. Hardegger, H. El Khadem u. E. Schreier, Helv. chim. Acta **34**, 252 [1951].

⁴⁾ G. Henseke u. W. Liebenow, Chem. Ber. **87**, 1068 [1954].

⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 91 [1889]; R. S. Morrell u. J. M. Crofts, J. chem. Soc. [London] **75**, 786 [1899].

⁶⁾ Mh. Chem. **25**, 616, 1159 [1904]; **26**, 1165 [1905]; Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 3362, 4399 [1904].

⁷⁾ Z. angew. Chem. **18**, 1172 [1905].

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. **57**, 2419 [1935]; V. C. Barry, J. E. McCormick u. P. W. D. Mitchell, J. chem. Soc. [London] **1955**, 222.

⁹⁾ H. Ohle, G. Henseke u. A. Czyczewski, Chem. Ber. **86**, 316 [1953].

¹⁰⁾ R. Ofner, Mh. Chem. **27**, 75 [1906]; C. Neuberg, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 959 [1902].

¹¹⁾ F. Weygand, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 1270 [1940].

¹²⁾ Vergl. auch F. Weygand u. A. Bergmann, Chem. Ber. **80**, 261 [1947].

¹³⁾ R. Ofner, Mh. Chem. **27**, 75 [1906]. Die von R. Ofner angegebenen Ausbeuten an D-Fructose-äthylphenyl-osazon von 60% d.Th. haben wir auch bei sorgfältigster Arbeit nicht erreicht. Unter maximalen Bedingungen isolierten wir 40% d.Th. an kristallisiertem Osazon.

Alkohol oder Benzol in langen, balkenförmigen Stäbchen von orangeroter Farbe. Dieser Farbeffekt wird besonderen konstitutionellen Verhältnissen zugeschrieben; denn im Gegensatz zu I bildet das D-Fructose-äthylphenyl-osazon feine, hellgelbe Nadelchen. Noch deutlicher unterscheiden sich beide Osazone in ihren Drehwerten. Das rotorange Osazon I zeigt in wasserfreiem Pyridin einen hohen positiven Drehwert, aber keine Mutarotation¹⁴⁾. Die Größe der Drehung ist in ungewöhnlichem Maße von der Versuchstemperatur abhängig (Abbildung 1, Kurve a). Diese Drehwertsänderung in Abhängigkeit von der Temperatur ist reversibel und beliebig oft wiederholbar.

Eine plausible Erklärung für diese überraschend große Temperaturabhängigkeit der optischen Drehung vermögen wir noch nicht zu geben, zumal die Einstellung eines Gleichgewichtes durch partielle Hydrolyse des Osazons⁸⁾ bei Verwendung wasserfreien Pyridins ausgeschlossen werden kann. Die Temperaturabhängigkeit aber als eine Art Lösungsmitteleinfluß zu deuten¹⁵⁾, wo bei die Moleküle des Osazons untereinander oder mit dem Lösungsmittel in Wechselwirkung treten, erscheint ebenfalls nicht angebracht, da andere Osazone dieses Verhalten nicht zeigen und man der Methylgruppe schwerlich einen solchen Effekt zuschreiben kann. Verständlicher erscheint die Annahme, daß unter dem Einfluß der Temperatur die Substituenten sich zu neuen Raumlagen orientieren¹⁶⁾ bzw. ein Übergang in andere Ringformen erfolgt.

Ebenso zeigt die in gelben Stäbchen kristallisierende Tetraacetylverbindung von I in Chloroform einen hohen Drehwert, allerdings in negativer Richtung, der ebenfalls außerordentlich temperaturabhängig ist (Abbildung 1, Kurve b). Eine Änderung der Ringlage dürfte hier kaum in Betracht kommen.

Das D-Fructose-äthylphenyl-osazon (II) dreht in Pyridin die Ebene des polarisierten Lichtes negativ. Die Substanz zeigt keine Mutarotation und bei

¹⁴⁾ E. Votocek u. F. Valentin, Collect. Trav. chim. Tchécoslov. **3**, 432 [1931]; Arh. Hemiju Farmaciju [Arch. Chim. Pharmac.] **5**, 155 [1931]. Diese Autoren beschrieben für das D-Fructose-methylphenyl-osazon eine Mutarotation: $[\alpha]_D^{\text{20}}: +126^\circ$ bis $+40.8^\circ$ (Methanol; $c=0.8$; 70 Stdn. konst.). Die Überprüfung dieser Angaben ergab bei Einhaltung einer bestimmten Temperatur über 72 Stdn. folgende Werte: $[\alpha]_D^{\text{20}}: +143^\circ$ bis $+112^\circ$ (Methanol; $c=0.8$; 72 Stdn.).

¹⁵⁾ T. S. Patterson u. W. C. Forsyth, J. chem. Soc. [London] **108**, 2263 [1913].

¹⁶⁾ W. Kuhn u. K. Freudenberg, Hand- u. Jahrbuch d. chem. Physik **8**, III, 123 [1932].

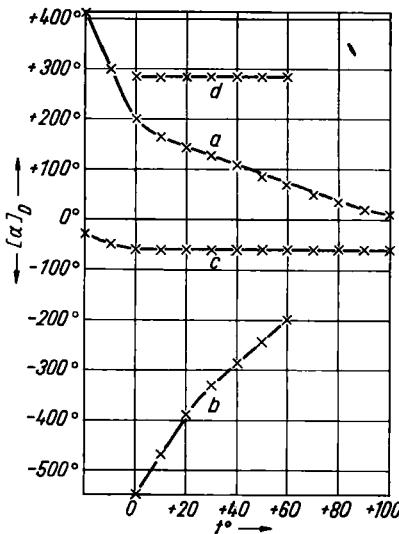
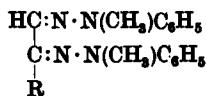
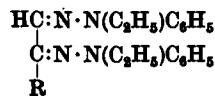


Abbildung 1. Temperaturabhängigkeit der optischen Drehwerte des D-Fructose-methylphenyl-osazons (a), seines Tetraacetates (b) und des D-Fructose-äthylphenyl-osazons (c) und seines Tetraacetates (d)

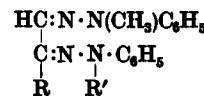
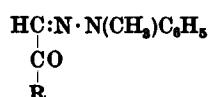
niedrigen Temperaturen eine geringe Abnahme der negativen Drehung (Abbildung. 1, Kurve c). Die in orangefarbenen Stäbchen kristallisierende Tetraacetylverbindung von II weist dagegen einen hohen positiven Drehwert und im meßbaren Temperaturbereich des Chloroforms keinerlei Temperaturabhängigkeit auf (Abbildung. 1, Kurve d). Vielleicht besteht nicht nur ein Zusammenhang zwischen Konstitution und optischer Drehung, sondern auch eine Abhängigkeit der Drehungsrichtung von der Absorption.



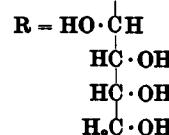
I



II

III: R' = C₂H₅ bzw. C₆H₅

IV



Wir haben weiterhin die Eigenschaften solcher Osazone geprüft, die im Molekül zwei verschiedenartige asymmetrisch disubstituierte Hydrazinreste enthalten. Während das *D*-Fructoson-methylphenylhydrazone (IV) sich mit primären aromatischen Hydrazinen leicht und in nahezu quantitativer Ausbeute zum Osazon umsetzt, reagiert es mit asymmetrisch disubstituierten Hydrazinen nur bei Einhaltung bestimmter Reaktionsbedingungen zum Osazon weiter. Die Umsetzung von IV mit α -Äthylphenylhydrazin führt zum *D*-Fructose-1-methylphenyl-2-äthylphenyl-osazon (III, R' = C₂H₅), das in orangefarbenen Stäbchen kristallisiert und dem *D*-Fructose-methylphenyl-osazon (I) außerordentlich ähnelt. Im Gegensatz zu I zeigt das gemischte 1-Methylphenyl-2-äthylphenyl-osazon zunächst keine meßbare optische Aktivität. Sein kristallisiertes Tetraacetat weist dagegen einen verhältnismäßig hohen positiven Drehwert auf. Bei vorsichtiger partieller Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure entsteht unter Abspaltung des Äthylphenylhydrazinrestes Verbindung IV. In gleicher Weise bildet sich IV, wenn man das gemischte Osazon in siedendem Dioxan mit Kupfersulfat behandelt. Bei der Umsetzung von IV mit α -Diphenylhydrazin kristallisiert das 1-Methylphenyl-2-diphenyl-*D*-fructosazon (III, R' = C₆H₅) in gelben Nadeln. Diese Verbindung zeigt anfangs einen positiven Drehwert, der nach kurzer Zeit den negativen Wert des Äthylphenyl-*D*-fructosazons erreicht. Die Tetraacetylverbindung dieses gemischten Osazons weist einen hohen positiven Drehwert auf, der ebenfalls überraschend gut überestimmt mit dem des Acetyl derivates vom Äthylphenylfructosazon. Die wichtigsten Daten der *N*-alkylierten Osazone sind in Tafel 1 zusammengefaßt.

Tafel 1. Die wichtigsten Daten der *N*-alkylierten Osazone und deren Derivate

Verbindung	Schmp.	Optisches Drehungsvermögen	Kristallform
D-Fructose-methylphenyl-osazon (I) ...	154°	$[\alpha]_D^{20}: +145^\circ$ (Pyridin; $c=1.0$)	orangerote Stäbchen aus Alkohol
Tetraacetyl-D-fructose-methylphenyl-osazon	128°	$[\alpha]_D^{18}: -395^\circ$ (Chlf.; $c=0.5$)	gelbe Stäbchen aus Methanol
D-Fructose-1-methylphenyl-2-äthylphenyl-osazon (III, $R'=C_2H_5$)	142°	$[\alpha]_D^{21}: \pm 0^\circ$ bis -4° (24 Std. konst.; Pyridin; $c=1.0$)	orangefarbene Nadeln aus Alkohol
Tetraacetyl-D-fructose-1-methylphenyl-2-äthylphenyl-osazon	89°	$[\alpha]_D^{18}: +105^\circ$ (Chlf.; $c=0.5$)	dunkelgelbe Nadeln aus Methanol
D-Fructose-äthylphenyl-osazon (II)	144°	$[\alpha]_D^{20}: -60^\circ$ (Pyridin; $c=1.0$)	gelbe Nadeln aus Essigester
Tetraacetyl-D-fructose-äthylphenyl-osazon	89°	$[\alpha]_D^{18}: +285^\circ$ (Chlf.; $c=0.5$)	orangerote Prismen aus Methanol
D-Fructose-1-methylphenyl-2-diphenyl-osazon (III, $R'=C_6H_5$)	143°	$[\alpha]_D^{20}: +10^\circ$ bis -67° (30 Min. konst.; Pyridin; $c=1.0$)	gelbe Nadeln aus Essigester
Tetraacetyl-D-fructose-1-methylphenyl-2-diphenyl-osazon	138°	$[\alpha]_D^{20}: +290^\circ$ (Chlf.; $c=0.5$)	gelbe Stäbchen aus Alkohol

B. Die partielle Transosazonisierung und die Konstitution der *N*-alkylierten Osazone

Die hydrolytische Abspaltung der Hydrazinreste aus Osazonen oder ihre Übertragung auf andere Carbonylverbindungen dient seit langem zur Darstellung der Osone. In analoger Reaktion lassen sich in Osazonen die Hydrazinreste durch andere ersetzen, wenn die resultierende Verbindung beständiger ist.

Bei den mit asymmetrisch disubstituierten Hydrazinen hergestellten Osazonen von der Art des D-Fructose-methylphenyl-osazons (I) gelingt es, unter milden Bedingungen bevorzugt einen Methylphenylhydrazinrest zu substituieren⁸⁾. Dabei entsteht mit Phenylhydrazin das Mischosazon A^{8, 17)}, dem die Konstitution eines 1-Methylphenyl-2-phenyl-D-fructosazons (V, $R=CH_3$) zukommt¹⁸⁾. Mit einem Überschuß von Phenylhydrazin gelingt es allerdings auch, den Hydrazinrest am C-Atom 1 auszutauschen¹⁴⁾. In gleicher Weise lässt sich im D-Fructose-äthylphenyl-osazon (II) der Hydrazinrest am C-Atom 2 gegen Phenylhydrazin austauschen, und man erhält D-Fructose-1-äthylphenyl-2-phenyl-osazon (V, $R=C_2H_5$). Die Osotriazolreaktion führt bei beiden Mischosazonen unter Abspaltung von Methyl- bzw. Äthylanilin zum 2-Phenyl-4-

¹⁷⁾ E. Votocek u. R. Vondracek, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 3848 [1904]; H. Ohle, G. Henseke u. A. Czyzewski, Chem. Ber. **86**, 316 [1953].

¹⁸⁾ G. Henseke u. H. Hantschel, Chem. Ber. **87**, 477 [1954].

[D-arabo-tetraoxybutyl]-osotriazol¹⁹⁾ (VI, R=C₆H₅). Als besonders geeignet für partielle Austauschreaktionen erwies sich das p-Sulfonamido-phenylhydrazin. Aus I erhält man das 1-Methylphenyl-2-[p-sulfonamido-phenyl]-D-fructosazon (VII, R=CH₃), das bei der Acetylierung eine Pentaacetylverbindung liefert. Aus II entsteht 1-Äthylphenyl-2-[p-sulfonamido-phenyl]-D-fructosazon (VII, R=C₂H₅). Die Einwirkung von Kupfersulfat auf VII (R=CH₃=C₂H₅) führt zum 2-[p-Sulfonamido-phenyl]-4-[D-arabo-tetraoxybutyl]-osotriazol (VI, R=C₆H₄-SO₂NH₂). Die Verbindung zeigt erwartungsgemäß in vitro keine Hemmwirkung gegenüber Kokken²⁰⁾. Wir haben schließlich auch das D-Fructose-[p-sulfonamido-phenyl]-osazon (VIII) dargestellt und mit den Eigenschaften der gemischten p-sulfonamidhaltigen Osazone (VII, R=CH₃=C₂H₅) verglichen. VIII kann entweder aus D-Fructosonlösung oder in der üblichen Weise aus D-Fructose, D-Glucose und p-Tolyl-D-isoglukosamin erhalten werden. Es gelang bisher nicht, die Acetylverbindung von VIII kristallisiert zu isolieren. Dieses p-substituierte D-Fructoson-phenyl-osazon zeigte sich bemerkenswert resistent gegenüber der Einwirkung von Kupfersulfat unter den Bedingungen der Osotriazolbildung. Selbst bei längerer Einwirkung von Kupfersulfat konnte VIII unverändert zurückgewonnen werden.

Zu einem besonders interessanten Typ eines Mischosazons gelangt man, wenn man I in essigsaurer Lösung mit Hydrazinhydrat umsetzt. Dabei erfolgt in üblicher Weise ein Austausch des α-Methylphenylhydrazinrestes am C-Atom 2, und man erhält in vorzüglicher Ausbeute das D-Fructoson-1-methylphenylhydrazon-2-hydrazon (IX). Dieses Mischosazon, das auch aus dem D-Fructoson-methylphenylhydrazon (IV) und Hydrazinhydrat erhalten werden kann, kristallisiert in blaßgelben Nadeln und zeigt, wie seine Tetraacetylverbindung, einen geringen negativen Drehwert. Der Hydrazinrest in IX ist nur locker gebunden und wird schon durch kurze Einwirkung von überschüssigem Salicylaldehyd in essigsaurer Lösung quantitativ abgespalten, wobei Salicylaldazin²¹⁾ und D-Fructoson-methylphenylhydrazon (IV) gebildet werden. Verschmilzt man dagegen IX mit Salicylaldehyd oder Benzaldehyd ohne Lösungsmittel und Essigsäure, so erhält man in guter Ausbeute die entsprechenden Schiffsschen Basen in leuchtend gelben Kristallen. Unter den gleichen Bedingungen reagiert die Tetraacetylverbindung von IX nicht mit Benz- oder Salicylaldehyd. Wir formulieren deshalb das D-Fructoson-1-methylphenylhydrazon-2-hydrazon mit einem 2,6-Lactolring. Die Hoffnung, aus IX zum 4-[D-Arabo-tetraoxybutyl]-osotriazol zu gelangen (VI, R=H), erfüllte sich nicht. Die Einwirkung von Kupfersulfat führte wie beim D-Fructose-methylphenyl-osazon²²⁾ (I) zum Osonhydrazon IV.

¹⁹⁾ R. M. Hann u. C. S. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **66**, 735 [1944]; vergl. **67**, 939 [1945]; **68**, 1766 [1946]; **69**, 1050, 1461 [1947]; C. S. Hudson, J. org. Chemistry **9**, 470 [1944]; E. Hardegger, H. El Khadem u. E. Schreier, Helv. chim. Acta **34**, 253 [1951]; G. Henseke u. H. Hantschel, Chem. Ber. **87**, 477 [1954].

²⁰⁾ Für die Prüfung auf bakteriostatische Wirksamkeit sind wir Hrn. Doz. Dr. G. Oertel vom Hygiene-Institut der Universität Greifswald zu Dank verpflichtet.

²¹⁾ H. Cajal, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 2807 [1898]; W. Borsche, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 4300 [1901]. ²²⁾ H. El Khadem, J. chem. Soc. [London] **1953**, 3452.

Diese experimentellen Befunde erlauben einige Rückschlüsse auf die Konstitution der besprochenen Osazone. In den Osazonen I und II und darüber hinaus in allen *N*-alkylierten Osazonen haften die beiden Hydrazinreste verschieden fest. Wir deuten dieses ausgeprägte partielle Austauschvermögen der Basen in Übereinstimmung mit der Ansicht von F. Weygand²³⁾ durch eine verschiedene Bindung der Hydrazinreste im Molekül. Da bei unseren Versuchen der Austausch ganz bevorzugt am C-Atom 2 erfolgt, schreiben wir dem Hydrazinrest am C-Atom 2 eine *N*-glykosidische Bindung, dem am C-Atom 1 dagegen eine Hydrazonbindung zu und formulieren das **D**-Fructose-methyl-phenyl-osazon und das **D**-Fructose-äthylphenyl-osazon entsprechend Formel X ($R=R'=CH_3$ und $R=R'=C_2H_5$) mit einem 2.6-Lactolring. In Übereinstimmung mit dieser Annahme gelingt es nicht, eine primäre Oxygruppe durch Umsetzung mit Trittylchlorid nachzuweisen. Auch das Verhalten der Tetraacetylverbindungen dieser Osazone bei der alkalischen Verseifung deutet auf das Vorliegen eines 2.6-Lactolringes hin. Während z. B. das Tetraacetyl-**D**-fructose-phenyl-osazon unter diesen Bedingungen ein Gemisch der am C-Atom 3 epimeren 3.6-Anhydro-osazone ergibt²⁴⁾, erhält man aus den kristallisierten Tetraacetyl derivaten der *N*-alkylierten Osazone (X) quantitativ ohne Racemisierung am C-Atom 3 die Osazone zurück. Diese geringe Neigung zur Anhydratisierung findet eine plausible Erklärung, wenn man die Tetraacetylverbindungen ebenfalls mit einem 2.6-Lactolring formuliert, da nicht zu erwarten ist, daß dieser pyranoide Ring als cyclisches Halbacetal bei der alkalischen Verseifung geöffnet wird.

Zusammenfassend ergibt sich, daß sich die chemischen Eigenschaften der *N*-alkylierten Osazone am besten durch die Annahme eines 2.6-Lactolringes erklären lassen. Zweifellos bestehen aber darüber hinaus beträchtliche Unterschiede in der Konstitution, wie aus Abschnitt A deutlich hervorgeht. Schon im Verhalten des sog. Mischosazons A^{8, 17)} (V, $R=CH_3$) treten Widersprüche auf. Aus diesem Mischosazon läßt sich durch Hydrolyse mit verd. Salzsäure ganz überwiegend der Phenylhydrazinrest am C-Atom 2 abspalten⁸⁾, was sich am besten durch einen Lactolring, der vom C-Atom 2 ausgeht, erklären läßt. Die Tetraacetylverbindung vom Mischosazon A bildet aber bei der alkalischen Verseifung unter Waldenscher Umkehrung am C-Atom 3 ein 3.6-Anhydro-**D**-psicose-osazon¹⁸⁾. Das wird verständlich, wenn man für die Acetylverbindung des Mischosazons A eine andere Ringform oder aber eine offenkettige Struktur annimmt.

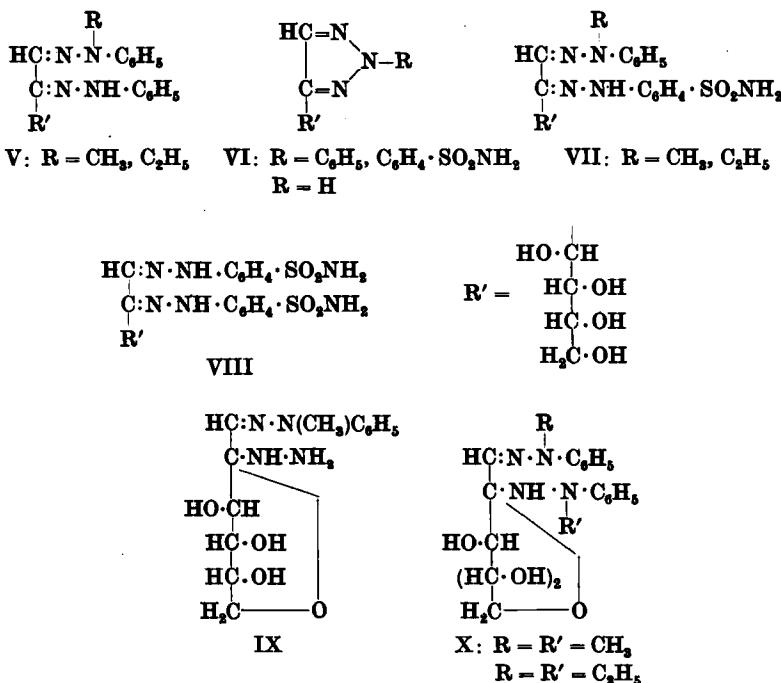
Anders liegen die Verhältnisse bei den Osazonen mit primären Hydrazinen. Bereits R. Ofner²⁵⁾ wies darauf hin, daß bei der Einwirkung von α -Benzylphenylhydrazin auf **D**-Fructose-phenyl-osazon ein gemischtes **D**-Fructose-benzylphenyl-phenyl-osazon entsteht. In analoger Reaktion bildet sich aus **D**-

²³⁾ F. Weygand, H. Grisebach, K.-D. Kirchner u. M. Haselhorst, Chem. Ber. 88, 487 [1955]; dortselbst zahlreiche Literaturhinweise.

²⁴⁾ E. Hardegger u. E. Schreier, Helv. chim. Acta 35, 232 [1952]; H. El Kadem, E. Schreier, G. Stöhr u. E. Hardegger, Helv. chim. Acta 35, 993 [1952].

²⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 2623 [1904]; Mh. Chem. 25, 593, 615, 1153 [1904].

Fructose-phenyl-osazon und α -Methylphenylhydrazin das Mischosazon A²⁶⁾. Hier hat offensichtlich in Übereinstimmung mit den Erfahrungen von F. Weygand und Mitarbb.²⁷⁾ ein Austausch am C-Atom 1 stattgefunden. Wir



weisen jedoch darauf hin, daß unter anderen Bedingungen die Hydrolyse des einen Hydrazinrestes auch hier bevorzugt am C-Atom 2 der Zuckerkette erfolgt.

C. D-Fructoson-ketazin-1.1'-bis-methylphenylhydrazone (XI)

Die basischen Eigenschaften der Zuckerosazone sind lange bekannt²⁷⁾, aber offenbar bisher nicht weiter untersucht worden. Bei der Einwirkung starker Säuren geht eine Salzbildung der Hydrolyse voraus. Wie wir in der I. Mitteil.⁹⁾ gezeigt haben, erfährt die wäßrige Lösung des D-Fructose-methylphenyl-osazon-hydrochlorids schon bei Raumtemperatur partielle Hydrolyse zum D-Fructoson-methylphenylhydrazone. Wegen dieser leichten Hydrolysierbarkeit zeigt das in sattgelben Prismen kristallisierende Hydrochlorid von I keine stöchiometrische Zusammensetzung, sondern enthält meistens weniger Halogen als dem berechneten Wert entspricht.

Beständiger ist das Hydrochlorid des D-Fructose-äthylphenyl-osazons (II). Seine Zusammensetzung entspricht der eines Monohydrochlorids. Wir sehen

²⁶⁾ E. Votocek u. R. Vondracek, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 3851 [1904].

²⁷⁾ E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 87 [1889].

in der Tatsache, daß die *N*-alkylierten Osazone I und II Mono-hydrohalogenide bilden, eine weitere Stütze für die verschiedene Bindungsart der Hydrazinreste. Wahrscheinlich ist das Proton an dem *N*-glykosidisch gebundenen Hydrazinrest lokalisiert.

Aus den Hydrochloriden der Osazone I und II wird mit Natriumacetat, Ammoniak oder Natronlauge das Osazon quantitativ zurückerhalten. Eine wäßrige Lösung der Hydrochloride von I und II gibt mit Silberionen spontan eine Fällung von Silberchlorid.

Wir haben auch das *D*-Fructoson-1-methylphenylhydrazon-2-hydrazon (IX) der Einwirkung von Salzsäure unterworfen und sind dabei zu einem unerwarteten Ergebnis gelangt. Nach kurzer Zeit erstarrt die rote Lösung zu einem Brei einer hellroten Substanz, die sich aus Alkohol zu roten Blättchen umkristallisieren läßt. Neutralisiert man ihre wäßrige Lösung mit Natronlauge, so erhält man eine leuchtend gelbe Verbindung, die nicht mehr mit dem Ausgangsmaterial IX identisch ist.

Die experimentellen Untersuchungen haben folgenden Reaktionsablauf sichergestellt. Unter der Einwirkung von verd. Salzsäure bei Zimmertemperatur wandelt sich IX in ein Ketazin-dihydrazon²⁸⁾ um, dessen Hydrochlorid (XIII) in dunkelroten Kristallen erhalten wird. Bei vorsichtiger Neutralisation der wäßrigen Lösung von XIII erhält man nicht IX zurück, sondern die freie Base (XI). Die Konstitution von XI ergibt sich zwanglos aus der Umsetzung von *D*-Fructoson-methylphenylhydrazon (IV) mit Hydrazinhydrat bzw. aus der Kondensation des *D*-Fructoson-1-methylphenylhydrazon-2-hydrazons (IX) mit dem Osonhydrazon IV. Das *D*-Fructoson-ketazin-1.1'-bis-methylphenylhydrazon (XI) kristallisiert aus Alkohol in leuchtend gelben Nadeln und weist in Pyridin einen abnorm hohen Drehwert auf. Mit Halogenwasserstoffsäuren bildet sich spontan das rote Farbsalz XIII. Die Verbindungen XI und XIII ergeben bei der Acetylierung in Pyridin mit Acetanhydrid ein identisches Oktaacetyl derivat (XII), das sich in seinem Drehwert grundsätzlich vom Ausgangsstoff unterscheidet. Die saure Verseifung von XII führt zum Farbsalz XIII, alkalische Verseifung dagegen zum Ketazin XI.

Diese neu aufgefundene Stoffklasse der Ketazin-hydrazone ist in mehrfacher Hinsicht interessant.

Zunächst haben wir den Einfluß verschiedenartiger Säuren auf XI untersucht und dabei festgestellt, daß die Farbsalzbildung grundsätzlich mit allen stark dissoziierenden Säuren erfolgt. Besonders gut sind die Halogenwasserstoffsäuren geeignet, die sämtlich kristallisierte Verbindungen bilden. Ebenso eignen sich Perchlorsäure, Pikrinsäure und die Chloressigsäuren. In Tafel 2 (s. S. 1176) sind die wichtigsten Daten einiger Farbsalze zusammengefaßt.

Die Ketazinsalze zeigen ein diamagnetisches Verhalten²⁹⁾ und erleiden in wäßriger Lösung eine Zersetzung. Erwärmst man die klare, dunkelrote Lösung des Hydrochlorids, so erfolgt ab 60° langsame Farbaufhellung, bis bei etwa

²⁸⁾ E. Davidis, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2308 [1896].

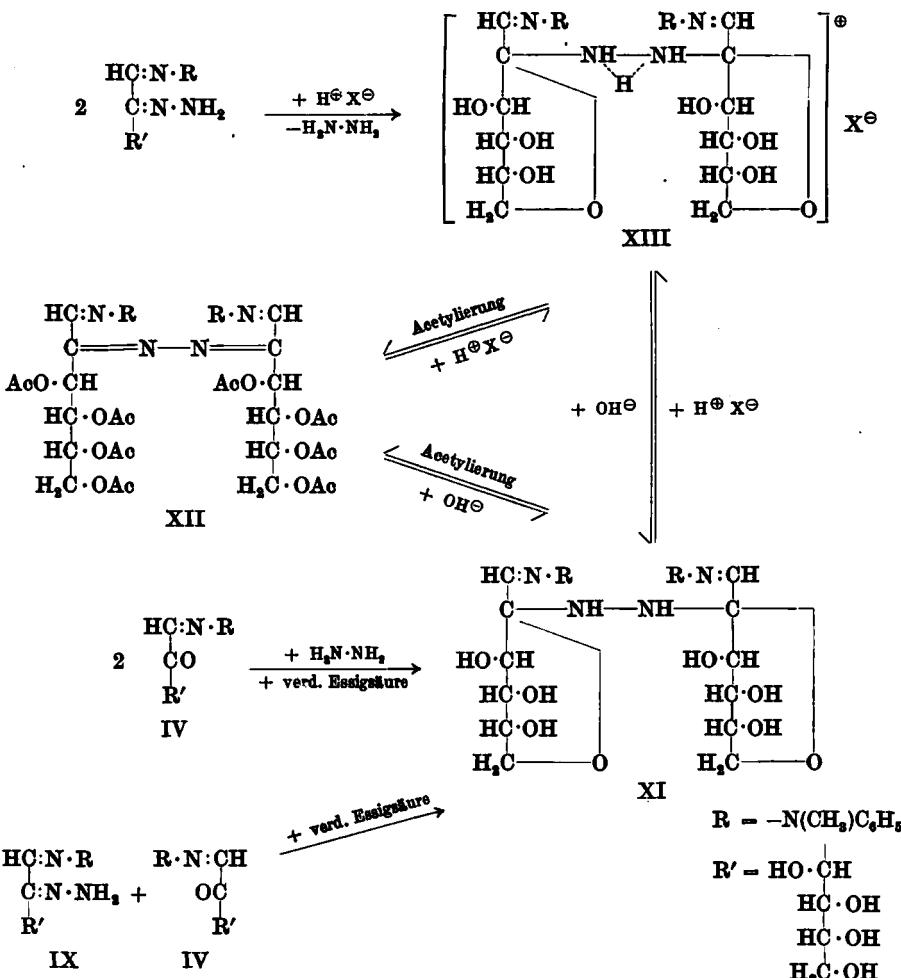
²⁹⁾ Diese Untersuchungen wurden von Hrn. Dr. H. Wulfhekel im Physikalischen Institut der Universität Greifswald durchgeführt, wofür wir sehr danken.

Tafel 2. Farbsalze des D-Fructoson-ketazin-1.1'-bis-methylphenylhydrazons

Farbsalz	Schmp.	Farbe	Optische Werte*)
Hydrofluorid ...	148°	dunkelrot	$[\alpha]_D^{20} : +470^\circ$ (Pyridin; $c=1.0$)
Hydrochlorid ...	148°	dunkelrot	$[\alpha]_D^{20} : +510^\circ$ (Pyridin; $c=1.0$)
Hydrobromid ...	147°	dunkelrot	$[\alpha]_D^{20} : +500^\circ$ (Pyridin; $c=1.0$)
Hydrojodid	149°	dunkelrot	$[\alpha]_D^{20} : +600^\circ$ (Pyridin; $c=1.0$)
Pikrat	149°	hellrot	$[\alpha]_D^{20} : +370^\circ$ (Pyridin; $c=1.0$)

*) Die angegebenen optischen Daten geben nur den ungefähren Drehwert wieder.

80° ein hellgelber Farbton erreicht ist. Der Farbumschlag ist nicht reversibel, und man kann als Spaltprodukt das D-Fructoson-methylphenylhydron (IV) isolieren. Diese hellgelbe Lösung scheidet auf Zusatz von Silbernitrat augenblicklich Silberchlorid aus, während aus einer kaltgesättigten Lösung des roten



Tafel 3. Übersicht über die dargestellten Verbindungen

Verbindung	Schmp.	Optisches Drehungsvermögen	Kristallform
D-Fructose-β-naphthyl-osazon	223°	$[\alpha]_D^{20}: +20^\circ$ (Pyridin; c=1.0)	gelbe Nadelchen aus Pyridin-Alkohol
Tetraacetyl-D-fructose-β-naphthyl-osazon	181°	$[\alpha]_D^{20}: -60^\circ$ (Chlf.; c=0.5)	gelbe Stäbchen aus Alkohol
D-Fructose-1-äthylphenyl-2-phenyl-osazon (V, R=C ₂ H ₅)	190°	$[\alpha]_D^{20}: +40^\circ$ (Pyridin; c=0.5)	gelbe Nadeln aus Alkohol
Tetraacetyl-D-fructose-1-äthylphenyl-2-phenyl-osazon	134°	$[\alpha]_D^{20}: -120^\circ$ (Chlf.; c=0.5)	gelbe Stäbchen aus Methanol
D-Fructose-1-methylphenyl-2-[p-sulfonamido-phenyl]-osazon (VII, R=CH ₃) .	228°	$[\alpha]_D^{20}: -40$ bis $+50^\circ$ (65 Stdn. konst.; Pyridin; c=1.0)	grünlichgelbe Nadeln aus Alkohol
Pentaacetyl-D-fructose-1-methylphenyl-2-[p-sulfonamido-phenyl]-osazon	150°	$[\alpha]_D^{20}: -30^\circ$ (Chlf.; c=0.5)	blaßgelbe Stäbchen aus Methanol
D-Fructose-1-äthylphenyl-2-[p-sulfonamido-phenyl]-osazon (VII, R=C ₂ H ₅)	209°	$[\alpha]_D^{20}: -5^\circ$ (Pyridin; c=1.0)	gelbe Nadeln aus Alkohol
Pentaacetyl-D-fructose-1-äthylphenyl-2-[p-sulfonamido-phenyl]-osazon	143°	$[\alpha]_D^{20}: -60^\circ$ (Chlf.; c=0.5)	gelbe Stäbchen aus Methanol
2-[p-Sulfonamido-phenyl]-4-[D-arabotetraoxybutyl]-osotriazol (VI, R=C ₆ H ₄ ·SO ₂ NH ₂)	236°	$[\alpha]_D^{20}: -40^\circ$ (Alkohol: Wasser = 1:1; c=0.5)	farblose wattenförmige Nadeln aus Wasser
D-Fructose-[p-sulfonamido-phenyl]-osazon (VIII)	220°	$[\alpha]_D^{20}: -50^\circ$ (Pyridin; c=1.0)	gelbe Nadeln aus verd. Methanol
D-Fructoson-1-methylphenylhydrazen-2-hydrazen (IX)	162°	$[\alpha]_D^{20}: -53^\circ$ (Pyridin; c=1.0)	blaßgelbe Nadeln aus Alkohol
Tetraacetyl-D-fructoson-1-methylphenylhydrazen-2-hydrazen	144°	$[\alpha]_D^{20}: -45^\circ$ (Chlf.; c=1.0)	farblose Blättchen aus Alkohol
D-Fructoson-1-methylphenylhydrazen-2-benzalazin	154°	$[\alpha]_D^{20}: +40^\circ$ (Pyridin; c=0.5)	gelbe Stäbchen aus Alkohol
Tetraacetyl-D-fructoson-1-methylphenylhydrazen-2-benzalazin	127°	$[\alpha]_D^{20}: +90^\circ$ (Chlf.; c=0.5)	gelbe balkenförmige Kristalle aus Alkohol
D-Fructose-methylphenyl-osazon-hydrochlorid	114°	$[\alpha]_D^{20}: +200^\circ$ (Wasser; c=0.5)	sattgelbe Stäbchen aus Alkohol-Benzol
D-Fructose-äthylphenyl-osazon-hydrochlorid	108°	$[\alpha]_D^{20}: -33^\circ$ (Wasser; c=0.5)	gelbe Nadeln aus Butanol-Äther
D-Fructoson-ketazin-1.1'-bis-methylphenylhydrazen (XI)	167°	$[\alpha]_D^{20}: +910^\circ$ (Pyridin; c=1.0)	gelbe Nadeln aus Methanol
Oktaacetyl-D-fructoson-ketazin-1.1'-bis-methylphenylhydrazen (XII)	207°	$[\alpha]_D^{20}: -280^\circ$ (Chlf.; c=1.0)	gelbe Stäbchen aus Alkohol

Farbsalzes zunächst keine Bildung auftritt. Erst mit einer bestimmten Menge Silberionen erfolgt Fällung von Silberchlorid und zugleich Aufhellung der Lösung von Rot nach Gelb. Offenbar wird das Silberion zunächst komplex gebunden und somit der Fällungsreaktion entzogen.

Die Formel XIII gibt zweifellos nur ein angenähert richtiges Bild von der Konstitution³⁰⁾ dieser Farbsalze und erklärt nicht die rote Farbe der Verbindungen.

Wir setzen unsere Untersuchungen fort und werden zu gegebener Zeit darüber berichten.

Beschreibung der Versuche

D-Fructose-β-naphthyl-osazon

a) 1.8 g D-Fructose (0.01 Mol) wurden in 30 ccm Wasser, 10 ccm Alkohol und 20 ccm Eisessig mit 5.4 g β-Naphthylhydrazin auf dem Infrarotstrahler 20 Min. zum Sieden erhitzt. Das Osazon schied sich als gelbbrauner Niederschlag aus. Nach scharfem Absaugen wurde aus Pyridin-Äthanol umkristallisiert; kleine, gelbe Nadeln vom Schmp. 220–223°; in Alkohol nahezu unlöslich, löslich dagegen in Pyridin und Eisessig. Die Ausb. an reinem Produkt betrug 50% d.Theorie.

b) Die aus 7.2 g D-Fructose-phenyl-osazon (0.02 Mol) nach dem Nitrit-Salzsäure-Verfahren gewonnene alkohol. Ospnlösung wurde mit 1.8 g β-Naphthylhydrazin versetzt. Das Hydrazin ging dabei fast völlig in Lösung. Nach 24 Stdn. schied sich ein bräunlichgelber Niederschlag aus. Er wurde mit Alkohol gewaschen, dann aus Pyridin-Äthanol umkristallisiert. Schmp. 220°; Ausb. 1.2 g.

$C_{26}H_{26}O_4N_4$ (458.5) Ber. C 68.10 H 5.72 N 12.22 Gef. C 68.52 H 5.84 N 12.45

Tetraacetyl-D-fructose-β-naphthyl-osazon: 4.52 g D-Fructose-β-naphthyl-osazon (0.01 Mol) wurden in 40 ccm Pyridin mit 28 ccm Acetanhydrid versetzt und nach 36 Stdn. in Eiswasser gegossen. Die ausgeschiedene Acetylverbindung erstarrte nach kurzer Zeit und wurde aus Äthanol zu gelben Stäbchen vom Schmp. 171° umkristallisiert. Ausb. 70% d.Theorie.

$C_{34}H_{34}O_8N_4$ (626.6) Ber. N 8.94 Gef. N 9.07

D-Fructose-methylphenyl-osazon (I) aus p-Tolyl-D-isoglucosamin

a) 2.7 g p-Tolyl-D-isoglucosamin (0.01 Mol) in 10 ccm Wasser, 4 ccm Äthanol und 1.8 ccm Eisessig wurden mit 3.8 ccm α-Methylphenylhydrazin (0.03 Mol) bei Raumtemperatur versetzt. Das Reaktionsgemisch nahm nach kurzer Zeit eine gelbe Färbung an, und nach etwa 1 Stde. begann die Kristallisation des Osazons. Nach 24 Stdn. wurde der Kristallbrei abgesaugt, mit wenig Wasser, verd. Alkohol und schließlich mit Äther gut nachgewaschen. Ausb. 50–60% d.Theorie. Das Rohprodukt und die Mutterlauge rochen intensiv nach Isonitril. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 50-proz. Äthanol orangefarbene Stäbchen vom Schmp. 154°.

b) Darstellung von I mit 2 Moll. α-Methylphenylhydrazin, wie unter a) beschrieben. Das erhaltene Osazon fiel in besserer Reinheit an. Es trat nur schwacher Geruch nach Isonitril auf. Ausb. an Rohprodukt 45% d.Theorie. Aus verd. Alkohol umkristallisiert, Schmp. 154°.

$C_{20}H_{26}O_4N_4$ (386.4) Ber. C 62.16 H 6.73 N 14.50 Gef. C 62.15 H 6.72 N 14.52

D-Fructose-äthylphenyl-osazon (II) aus p-Tolyl-D-isoglucosamin

a) 2.7 g p-Tolyl-D-isoglucosamin (0.01 Mol) wurden in 10 ccm Wasser, 2 ccm Äthanol und 3 ccm Eisessig mit 4.2 ccm α-Äthylphenylhydrazin (0.03 Mol) bei

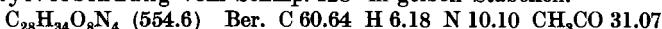
³⁰⁾ Für die Ausführung einiger Elementaranalysen sind wir Hrn. Prof. G. Fodor, Szeged (Ungarn), zu Dank verpflichtet. Ebenfalls danken wir Hrn. Doz. Dr. J. Kiss und Hrn. Doz. Dr. J. Hires, ebenda, für UV-Absorptionsmessungen am Ketazinsalz XIII. Da die Lösungen dieser Verbindung dem Beerschen Gesetz nicht gehorchen, konnte eine Auswertung der UV-Spektren nicht erfolgen.

Raumtemp. versetzt und gut durchgeschüttelt. Das Reaktionsgemisch nahm nach kurzer Zeit eine gelbliche Färbung an. Nach 24 Stdn. hatte sich nur ein Teil des Isoamins gelöst. Auch bei längerer Einwirkungsduauer fand keine weitere Umsetzung statt. Das Gemisch wurde mit 10 ccm Wasser verdünnt und durch Anreiben die Kristallisation des Osazons bewirkt. Es wurde gemeinsam mit unumgesetztem Isoamin abgesaugt und letzteres durch heißes Wasser herausgelöst. Das Rohprodukt und die Mutterlauge zeigten intensiven Isonitrilgeruch. Aus Essigester wurden 0.7 g Osazon (16% d.Th.) vom Schmp. 140° gewonnen.

b) Obiger Ansatz a) mit 10 ccm Äthanol wurde bis zur Lösung auf dem Wasserbad erhitzt. Das noch warme Reaktionsgemisch wurde mit 4.2 ccm α -Äthylphenylhydrazin (0.03 Mol) versetzt und mehrere Male durchgeschüttelt. Nach 48 Stdn. wurde scharf abgesaugt und aus Essigester bis zum Schmp. 144° umkristallisiert. Nicht umgesetztes Isoamin blieb ungelöst zurück. Ausb. 25% d.Theorie.

D-Fructose-äthylphenyl-osazon (II) aus D-Fructosonlösung: Es wurde aus 7.2 g D-Fructose-phenyl-osazon (0.02 Mol) durch Spaltung mit Nitrit-Salzsäure eine wäßrige Lösung des D-Fructosons hergestellt, unter Turbinieren 6 ccm α -Äthylphenylhydrazin (0.04 Mol) zugegeben und bei Raumtemp. unter häufigem Schütteln 24 Stdn. aufbewahrt. Der ölige Bodenkörper wurde abgetrennt, mit 4 ccm Eisessig versetzt und das Gemisch mit wenig Petroläther und Benzol behandelt. Nach kurzem Erwärmen auf 40° kristallisierte beim Abkühlen das Osazon in gelben Nadeln. Aus Essigester 600 mg Osazon vom Schmp. 142°.

Tetraacetyl-D-fructose-methylphenyl-osazon: 3.86 g D-Fructose-methylphenyl-osazon (0.01 Mol) wurden in 15 ccm Pyridin und 8 ccm Acetanhydrid 24 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Beim Eingießen in Eiswasser erstarrte das Öl sofort zu hellgelben Kristallen. Aus Methanol kristallisierten 4 g (70% d.Th.) Tetraacetylverbindung vom Schmp. 128° in gelben Stäbchen.



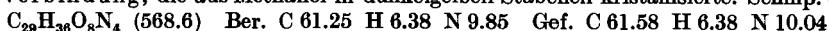
Tetraacetyl-D-fructose-äthylphenyl-osazon: 4.15 g D-Fructose-äthylphenyl-osazon (0.01 Mol) wurden in 15 ccm Pyridin mit 10 ccm Acetanhydrid versetzt und 36 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. In Eiswasser gegossen, schied sich zunächst ein gelbrotes Öl ab, das erst im Laufe einiger Tage amorph erstarrte. Aus Methanol orangefarbene Stäbchen vom Schmp. 89–90°. Ausb. 60% d.Theorie.



D-Fructose-1-methylphenyl-2-äthylphenyl-osazon (III, R' = C_2H_5): Die Lösung von 2.82 g D-Fructoson-methylphenylhydrazon (0.01 Mol) in 80 ccm 50-proz. Äthanol wurde mit 1.4 ccm α -Äthylphenylhydrazin (0.01 Mol) und 0.6 ccm Eisessig 15–20 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 24 Stdn. schied sich das Mischosazon in wattenähnlichen, orangefarbenen Kristallen aus. Es wurde scharf abgesaugt, mit Wasser und reichlich Äther nachgewaschen. Die Ausbeute an Osazon vom Schmp. 137–139° betrug 50% d.Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus 50-proz. Alkohol Schmp. 142°.



Tetraacetyl-D-fructose-1-methylphenyl-2-äthylphenyl-osazon: Die Acetylierung von III (R' = C_2H_5) mit Acetanhydrid in Pyridin führte zu einer Tetraacetylverbindung, die aus Methanol in dunkelgelben Stäbchen kristallisierte. Schmp. 89°.



Umsetzung des D-Fructose-1-methylphenyl-2-äthylphenyl-osazons (III, R' = C_2H_5) zum D-Fructoson-methylphenylhydrazon (IV)

a) Die Lösung von 0.4 g D-Fructose-1-methylphenyl-2-äthylphenyl-osazon in 10 ccm Dioxan wurde in der Siedehitze mit 0.4 g $\text{CuSO}_4 \cdot \text{aq}$ in 5 ccm Wasser versetzt. Das dunkelbraun verfärbte Reaktionsgemisch wurde noch 15 Min. zum Sieden erhitzt, abgekühlt, filtriert und i. Vak. stark eingeengt. Es kristallisierten 60 mg Osonhydrazon vom Schmp. 167°. Aus wäßrigem Alkohol Blättchen vom Schmp. 169°.

b) 1.2 g D-Fructose-1-methylphenyl-2-äthylphenyl-osazon wurden in 150 ccm trockenem Aceton mit 1.5 g wasserfreiem Kupfersulfat bei Raumtemp. mehrere Tage geschüttelt. Nach Filtration wurde i. Vak. stark eingeengt. Es kristallisierte ausschließlich D-Fructoson-methylphenylhydrazon vom Schmp. 169°; eine Acetonverbindung konnte bisher nicht erhalten werden.

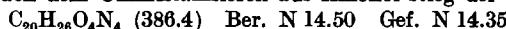
D-Fructose-1-methylphenyl-2-diphenyl-osazon (III, R'=C₆H₅): Die Lösung von 2.82 g D-Fructoson-methylphenylhydrazon (0.01 Mol) in 50 ccm 80-proz. Äthanol wurde mit 1.9 ccm α-Diphenylhydrazin (0.01 Mol) und 0.6 ccm Eisessig 15 bis 20 Min. erhitzt. Im Laufe von 24 Stdn. schied sich das Mischosazon in gelben Nadeln aus. Es wurde mit Wasser und Alkohol-Äther nachgewaschen. Die Ausbeute an Osazon vom Schmp. 129° betrug 50% d.Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester stieg der Schmp. auf 143°.



Tetraacetyl-D-fructose-1-methylphenyl-2-diphenyl-osazon: Die Acetylierung von III (R'=C₆H₅) in Pyridin mit Acetanhydrid führte zu einer in gelben Stäbchen kristallisierenden Tetraacetylverbindung. Aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 138°. Ausb. 70% d.Theorie.



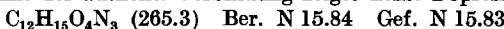
D-Fructose-1-äthylphenyl-2-phenyl-osazon (V, R=C₂H₅): Die Lösung von 4.15 g Äthylphenyl-D-fructosazon (0.01 Mol) in 50 ccm 80-proz. Methanol und 0.6 ccm Eisessig wurde mit 4 ccm Phenylhydrazin 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen saugte man den Kristallbrei scharf ab und wusch mit Alkohol-Äther nach. Das in gelben Nadeln kristallisierende Mischosazon schmolz bei 186°. Ausb. 80% d.Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol stieg der Schmp. auf 190°.



Tetraacetyl-D-fructose-1-äthylphenyl-2-phenyl-osazon: Die Acetylierung von V (R=C₂H₅) in Pyridin mit Acetanhydrid über 48 Stdn. führte zu einer Tetraacetylverbindung, die aus Methanol zu gelben Stäbchen vom Schmp. 134° umkristallisiert wurde. Ausb. 70% d.Theorie.



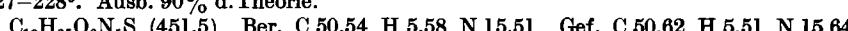
2-Phenyl-4-[D-arabo-tetraoxybutyl]-osotriazol (VI, R=C₆H₅): 0.4 g Mischosazon wurden in 10 ccm Dioxan heiß gelöst und zu einer unter Rückfluß siedenden Lösung von 1 g CuSO₄·aq in 20 ccm Wasser portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch ließ man etwa 2 Stdn. sieden. Nach dem Erkalten wurde vom ausgeschiedenen kupferhaltigen Niederschlag abgetrennt, die Lösung i. Vak. stark eingeengt, wobei sich das Phenyltosotriazol in etwa 60-proz. Ausbeute in langen farblosen Nadeln vom Schmp. 189° abschied. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser lag der Schmp. bei 194°. Der Misch-Schmp. mit der authent. Verbindung zeigte keine Depression.



D-Fructose-1-methylphenyl-2-[p-sulfonamido-phenyl]-osazon (VII, R=CH₃)

a) 2.82 g D-Fructoson-methylphenylhydrazon (0.01 Mol) wurden in 40 ccm Äthanol unter Zusatz von 0.6 ccm Eisessig heiß gelöst und mit einer Lösung von 2.23 g p-Sulfonamido-phenylhydrazin-hydrochlorid in 20 ccm Wasser versetzt. Es bildete sich sofort ein dicker Kristallbrei, der nach dem Absaugen mit Alkohol-Äther nachgewaschen wurde. Man erhielt das Mischosazon in fast quantitativer Ausbeute als gelbe Nadeln vom Schmp. 228°.

b) 3.86 g D-Fructose-methylphenyl-osazon wurden in 40 ccm Äthanol heiß gelöst, mit 0.6 ccm Eisessig und einer Lösung von 2.23 g p-Sulfonamido-phenylhydrazin-hydrochlorid (0.01 Mol) in 20 ccm Wasser versetzt. Nach einer Erhitzungsdauer von etwa 2 Min. erstarrte das Gemisch zu einem Brei gelber Kristalle. Schmp. 227–228°. Ausb. 90% d.Theorie.



Pentaacetyl-D-fructose-1-methylphenyl-2-[p-sulfonamido-phenyl]-osazon: Das Mischosazon VII ($R=CH_3$) wurde in üblicher Weise mit Acetanhydrid in Pyridin acetyliert. Die amorphe gelbe Acetylverbindung wurde nach dem Absaugen mit Wasser nachgewaschen und mehrere Male aus äthanolischer Lösung mit Petroläther gefällt. Durch Umkristallisieren aus wenig Methanol erhielt man die Pentaacetylverbindung in schwachgelben Stäbchen vom Schmp. 150° .

$C_{29}H_{36}O_{11}N_6$ (629.6) Ber. N 11.13 CH_3CO 34.18 Gef. N 11.11 CH_3CO 34.11

D-Fructose-1-äthylphenyl-2-[p-sulfonamido-phenyl]-osazon (VII, $R=C_2H_5$): Die Lösung von 2.1 g Äthylphenyl-D-fructosazon in 20 ccm Äthanol und 0.3 ccm Eisessig wurde mit 1.2 g *p*-Sulfonamido-phenylhydrazin-hydrochlorid, gelöst in 10 ccm Wasser, versetzt und etwa 5 Min. erhitzt. Das Mischosazon schied sich in gelben Nadeln ab; nach dem Waschen mit Alkohol-Äther Schmp. 209° . Ausb. 1.9 g (80% d.Th.).

$C_{20}H_{27}O_8N_6S$ (465.5) Ber. N 15.05 Gef. N 15.18

Pentaacetyl-D-fructose-1-äthylphenyl-2-[p-sulfonamido-phenyl]-osazon: Die Acetylierung des Mischosazons VII ($R=C_2H_5$) in Pyridin mit Acetanhydrid führte zu einer Pentaacetylverbindung. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol gelbe Stäbchen vom Schmp. 148° .

$C_{30}H_{37}O_{11}N_6S$ (675.8) Ber. N 10.36 Gef. N 10.51

2-[*p*-Sulfonamido-phenyl]-4-[D-arabo-tetraoxybutyl]-osotriazol (VI, $R=C_6H_4 \cdot SO_2NH_2$): Zu der siedenden Aufschämmung von 4.5 g D-Fructose-1-methylphenyl-2-[*p*-sulfonamido-phenyl]-osazon (0.01 Mol) in 30 ccm Dioxan wurde portionsweise die Lösung von 1 g $CuSO_4 \cdot aq$ in 25 ccm Wasser zugetropft. Nach etwa 10 Min. hatte sich das Osazon unter rotbrauner Verfärbung des Reaktionsgemisches gelöst. Nach weiteren 10 Min. wurde abgekühlt und der kupferhaltige Niederschlag abgetrennt. Das Osotriazol begann nach kurzer Zeit in watteähnlichen, farblosen Nadeln zu kristallisieren. Der abgesaugte Kristallbrei wurde mit Alkohol gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 236° . Ausb. 80% d.Theorie. Zur Analyse wurde i. Vak. bei 100° getrocknet.

$C_{12}H_{16}O_6N_4S$ (344.3) Ber. C 41.85 H 4.69 N 16.27 S 9.31

Gef. C 41.57 H 4.78 N 16.39 S 9.42

D-Fructose-[*p*-sulfonamido-phenyl]-osazon (VIII)

a) 2.7 g *p*-Tolyl-D-isoglukosamin (0.01 Mol) wurden in 20 ccm Wasser, 3 ccm Äthanol und 3 ccm Eisessig mit 6.8 g *p*-Sulfonamido-phenylhydrazin-hydrochlorid (0.01 Mol) in 40 ccm Wasser versetzt. Nach einer Erhitzungsdauer von 10 Min. auf 50° schied sich nach dem Abkühlen das Osazon in gelben Nadeln vom Schmp. 198° ab. Ausb. 70% d.Theorie. Das Osazon löst sich in verd. Natronlauge schon in der Kälte, dagegen nicht in Ammoniak. In Äthanol ist es sehr schwer löslich. Es lässt sich jedoch relativ leicht aus 80-proz. Methanol umkristallisieren und schmilzt dann bei 218° .

b) 1.8 g D-Glucose (0.01 Mol) wurden mit 6.8 g *p*-Sulfonamido-phenylhydrazin-hydrochlorid, 4.1 g Natriumacetat und 2.4 ccm Eisessig in 60 ccm Wasser 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Man saugte das ausgeschiedene Osazon ab und wusch mit Wasser, Methanol und Äther nach. Die Ausbeute an Osazon vom Schmp. $198-200^\circ$ betrug 50% d.Theorie. Aus 80-proz. Methanol umkristallisiert, stieg der Schmp. auf 218° .

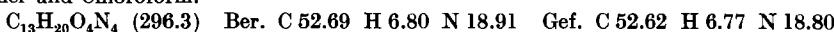
c) 1.8 g D-Fructose (0.01 Mol) wurden mit 6.8 g *p*-Sulfonamido-phenylhydrazin-hydrochlorid, 4.1 g Natriumacetat, 20 ccm Äthanol, 2.4 ccm Eisessig und 50 ccm Wasser 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Bereits nach 30 Min. begann sich das Osazon auszuscheiden. Es wurde nach dem Absaugen mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und zeichnete sich durch besondere Reinheit aus. Schmp. $218-220^\circ$. Bei weiterer Reinigung blieb der Schmp. konstant. Ausb. 60% d.Theorie.

d) Die aus 3.6 g D-Fructose-phenylosazon erhaltenen wässrige D-Fructosolösung wurde mit einer Lösung von 4.5 g *p*-Sulfonamido-phenylhydrazin-hydrochlorid (0.02 Mol) in 20 ccm Wasser versetzt. Das abgeschiedene Osazon schmolz nach dem Umkristallisieren bei 218° . Ausb. 40% d.Theorie.

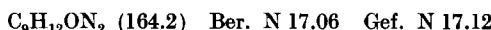
$C_{18}H_{24}O_8N_6S_2$ (516.5) Ber. C 41.85 H 4.68 N 16.27 Gef. C 41.53 H 4.48 N 15.80

D-Fructoson-1-methylphenylhydrazone-2-hydrazone (IX)

a) 3.86 g D-Fructose-methylphenyl-osazon (0.01 Mol) wurden in 30 ccm 80-proz. Äthanol mit 0.6 ccm Eisessig und etwa 1 ccm einer 80-proz. Lösung von Hydrazinhydrat auf dem siedenden Wasserbad 10 Min. erhitzt. Das Reaktionsgemisch hellte sich dabei merklich auf. Nach kurzer Zeit kristallisierte nach dem Abkühlen die Hydrazinverbindung in blaßgelben Nadeln aus. Der Schmp. des Rohproduktes lag bei 147–149°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol stieg der Schmp. auf 162°. Ausb. 60–70% d.Theorie. Das gemischte Osazon löst sich relativ schwer in 96-proz. Alkohol, leicht dagegen in verd. Alkohol, Wasser und Pyridin; unlöslich ist es in Benzol, Äther und Chloroform.



Das abgespaltene Methylphenylhydrazin wurde durch Wasserdampfdestillation der Mutterlauge und anschließende Acetylierung als N-Acetyl-methylphenyl-hydrazin identifiziert.

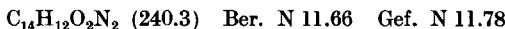


b) IX aus D-Fructoson-methylphenylhydrazone: Die Lösung von 2.82 g D-Fructoson-methylphenylhydrazone in 40 ccm 80-proz. Äthanol und 0.6 ccm Eisessig wurde etwa 2 Min. auf dem siedenden Wasserbad mit 1 ccm Hydrazinhydrat (80-proz.) erhitzt. Nach dem Abkühlen erstarrte die Lösung zu einem dicken Brei des Mischosazons. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 90% d.Theorie. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol lag der Schmp. bei 162°.

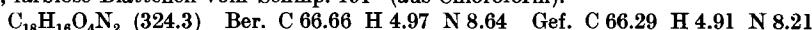
Tetraacetyl-D-fructoson-1-methylphenylhydrazone-2-hydrazone: Die Acetylierung von IX führte in Pyridin mit Acetanhydrid zu einer kristallisierten Tetraacetylverbindung. Ausb. 90% d.Theorie. Aus Äthanol fast farblose Blättchen vom Schmp. 144°.



Umsetzung des D-Fructoson-1-methylphenylhydrazone-2-hydrazons mit Salicylaldehyd: 2.96 g D-Fructoson-1-methylphenylhydrazone-2-hydrazone wurden in 50 ccm 80-proz. Äthanol bis zur vollständigen Lösung erwärmt, mit 5 ccm Eisessig versetzt und 3 ccm Salicylaldehyd hinzugefügt. Nach wenigen Minuten begann die Kristallisation des Salicylaldazins in schwachgelben langen Nadeln vom Schmp. 213°.

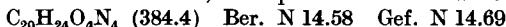


Die Acetylierung in Pyridin mit Acetanhydrid führte zum Salicylaldazin-diacetat; farblose Blättchen vom Schmp. 191° (aus Chloroform).



Die Mutterlauge des Salicylaldazins wurde mit wenig Phenylhydrazin versetzt. Es bildete sich nach einiger Zeit ein Kristallbrei des D-Fructose-1-methylphenyl-2-phenyl-osazons vom Schmp. 192°.

D-Fructoson-1-methylphenylhydrazone-2-benzalazin: 2.96 g D-Fructoson-1-methylphenylhydrazone-2-hydrazone (0.01 Mol) wurden mit 1.4 ccm Benzaldehyd (0.01 Mol) unter Zusatz von 0.6 ccm Eisessig auf dem siedenden Wasserbad bis zur vollständigen Lösung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 3 ccm Alkohol versetzt und abgekühlt. Nach kurzer Zeit begann die Kristallisation der Schiffsschen Base in gelben Stäbchen; aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 255°. Ausb. etwa 60% d.Theorie.



Tetraacetyl-D-fructoson-1-methylphenylhydrazone-2-benzalazin: Die Acetylierung des D-Fructoson-1-methylphenylhydrazone-2-benzalazins führte in Pyridin mit Acetanhydrid zu einer Tetraacetylverbindung. Aus Alkohol gelbe balkenförmige Kristalle vom Schmp. 127°.

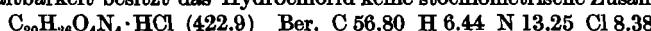


Umsetzung des D-Fructose-phenyl-osazons mit α-Methylphenylhydrazin: 7.2 g D-Fructose-phenyl-osazon (0.02 Mol) wurden mit 50 ccm Äthanol, 10 ccm

Wasser, 6 ccm Eisessig, 12 ccm α -Methylphenylhydrazin (0.08 Mol) und 2 ccm Hydrazinhydrat 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Es kristallisierten 7 g des Mischosazons A in gelben Nadeln vom Schmp. 188–192° (Ausb. 95% d.Th.).

Die Acetylierung in Pyridin mit Acetanhydrid führte zum bekannten Tetraacetyl-D-fructose-1-methylphenyl-2-phenyl-osazon; aus Alkohol gelbe Prismen vom Schmp. 133°. Ausb. 50% d.Theorie.

D-Fructose-methylphenyl-osazon-hydrochlorid: Eine Aufschämmung von 3.86 D-Fructose-methylphenyl-osazon in 30 ccm Wasser wurde mit 4 ccm 5*n*HCl versetzt, wobei das Osazon mit roter Farbe restlos in Lösung ging. Nach kurzer Zeit begann sich das Hydrochlorid in gelben Stäbchen abzuscheiden. Das Rohprodukt zerstellt sich bei 99%. Zum Umkristallisieren wurde die trockene Substanz in Benzol suspendiert und in der Siedehitze absolut. Alkohol bis zur Lösung zugetropft. Die mit Tierkohle behandelte Lösung schied bei langsamem Abkühlen das Osazon-hydrochlorid in gut ausgebildeten Stäbchen vom Zersp. 114° ab. Leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aceton, schwer löslich in Äther und Benzol. Mit Silberionen wird aus der wäßrigen Lösung Silberchlorid gefällt. Bei längerem Aufbewahren der wäßrigen Lösung wird das Salz in Osonhydrazen, Ammoniak und Monomethylanilin gespalten. Schneller erfolgt diese Spaltung durch Erwärmen der wäßrigen Osazoniumsalzlösung auf etwa 80°. Auf Grund dieser leichten Spaltbarkeit besitzt das Hydrochlorid keine stöchiometrische Zusammensetzung.

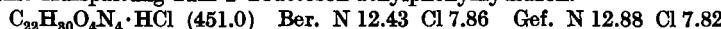


Ber. C 56.80 H 6.44 N 13.25 Cl 8.38

Gef. C 56.01 H 6.70 N 13.42 Cl 6.70

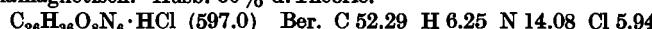
D-Fructose-äthylphenyl-osazon-hydrochlorid: Die Aufschämmung von 1.2 g D-Fructose-äthylphenyl-osazon in 12 ccm Wasser wurde mit 1 ccm 6.5*n*HCl versetzt, wobei das Osazon mit roter Farbe in Lösung ging. Nach wenigen Minuten schied sich das Hydrochlorid in hellgelben Nadeln aus. Es wurde scharf abgesaugt, in der Kälte in Butanol gelöst und mit Äther ausgefällt. Nach wiederholtem Umfällen schmolz die Verbindung bei 108°.

Der Nachweis der Chlorionen gelingt mit Silbernitratlösung. Die Löslichkeitsverhältnisse gleichen denen des D-Fructose-methylphenyl-osazon-hydrochlorids. In wäßr. Lösung erfolgt keine Aufspaltung zum D-Fructoson-äthylphenylhydrazen.



Ber. N 12.43 Cl 7.86 Gef. N 12.88 Cl 7.82

D-Fructoson-ketazin-1,1'-bis-methylphenylhydrazen-hydrochlorid (XIII): Die Suspension von 2.96 g D-Fructoson-1-methylphenylhydrazen-2-hydrazen in 10 ccm Wasser wurde mit 4 ccm 5*n*HCl versetzt. Dabei löste sich die Substanz mit intensiv roter Farbe. Nach wenigen Minuten schied sich eine rote Verbindung aus, die scharf abgesaugt und 3- bis 4 mal aus siedendem 96-proz. Alkohol umkristallisiert wurde; dunkelrote, glänzende Kristalle vom Schmp. 147–148°. Das Salz ist in Pyridin leicht, in Wasser und Alkohol mäßig löslich, unlöslich in Äther, Benzol, Aceton und Chloroform. Die Beilsteinprobe war eindeutig positiv. Eine Fällung von Chlorsilber aus der roten wäßr. Lösung des Hydrochlorida erfolgte erst mit einem Überschub von Silberionen unter gleichzeitigem Farbumschlag nach Gelb. Dagegen erhält man eine spontane Fällung von Silberchlorid, wenn man die auf 80° erwärmte Lösung von XIII mit Silbernitrat versetzt. Beim Einengen dieser Lösung i. Vak. schied sich D-Fructoson-methylphenylhydrazen vom Schmp. 169° ab. Die wäßr. Lösung der Verbindung zeigte elektrolytische Leitfähigkeit, die mit der Temperatur zunahm. Im magnetischen Feld verhielt sich die Substanz diamagnetisch. Ausb. 60% d.Theorie.



Ber. C 52.29 H 6.25 N 14.08 Cl 5.94

Gef. C 51.66 H 6.27 N 14.16 Cl 5.68

Neutralisation von XIII mit Natronlauge oder Natriumacetat führte zu der freien Base XI, die aus Alkohol in gelben Nadeln vom Schmp. 166° erhalten wurde.

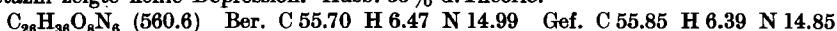
D-Fructoson-ketazin-1,1'-bis-methylphenylhydrazen (XI):

a) 2.7 g *p*-Tolyl-D-isoglucoamin (0.01 Mol) oder 1.8 g D-Fructose (0.01 Mol) wurden in 10 ccm Wasser, 10 ccm Äthanol und 2.4 ccm Eisessig mit 2.8 ccm α -Methylphenylhydrazin (0.02 Mol) und 0.8 ccm 80-proz. Hydrazinhydratlösung (0.01 Mol) 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten schied sich aus dem

dunkelroten Reaktionsgemisch das Ketazin in feinen, hellgelben Nadeln vom Schmp. 158° aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhöhte sich der Schmp. auf 167°. Ausb. 60% d. Theorie. In Pyridin ist die Substanz sehr leicht, in Äthanol nur in der Wärme löslich.

b) Eine siedende Lösung von 2.82 g D-Fructoson-methylphenylhydrazone (0.01 Mol) in 40 ccm 80-proz. Äthanol und 0.6 ccm Eisessig wurde mit 0.4 ccm Hydrazinhydratlösung (5 mMol) versetzt und 5 Min. erhitzt. Nach 24 Stdn. saugte man das ausgeschiedene Produkt ab und kristallisierte mehrmals aus Methanol bis zum Schmp. 167° um. Ausb. 40% d. Theorie. Der Misch-Schmp. mit dem nach a) gewonnenen Ketazin zeigte keine Depression.

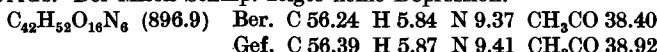
c) Die Mischung von 2.82 g D-Fructoson-methylphenylhydrazone (0.01 Mol), 2.96 g D-Fructoson-1-methylphenylhydrazone-2-hydrazone (0.01 Mol) und 0.6 ccm Eisessig in 50 ccm 80-proz. Alkohol wurde 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das ausgeschiedene Ketazin wurde scharf abgesaugt und mehrere Male aus Methanol bis zum Schmp. 167° umkristallisiert. Der Misch-Schmp. mit dem nach a) gewonnenen Ketazin zeigte keine Depression. Ausb. 65% d. Theorie.



D-Fructoson-ketazin-1.1'-bis-methylphenylhydrazone (XI) durch Disproportionierung von IX: Erhitzt man die Lösung von 2.96 g D-Fructoson-1-methylphenylhydrazone-2-hydrazone (IX) in 40 ccm Alkohol mit 0.3 ccm Eisessig 60 Min. auf dem siedenden Wasserbad, so nimmt die Lösung eine rötlichgelbe Färbung an, und nach dem Erkalten erfolgt Kristallisation des Ketazins. Aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 167°. Ausb. 50% d. Theorie.

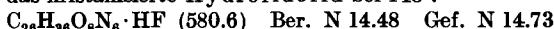
Oktaacetyl-D-fructoson-ketazin-1.1'-bis-methylphenylhydrazone (XII): Die Acetylierung von XI in Pyridin mit Acetanhydrid führte nach 24 Stdn. zu einer Oktaacetylverbindung, die aus Äthanol zu gelben Stäbchen vom Schmp. 207° umkristallisiert wurde. Ausb. 70% d. Theorie.

Zu der gleichen Acetylverbindung gelangte man durch Acetylierung des Ketazinhydrochlorids. Der Misch-Schmp. zeigte keine Depression.

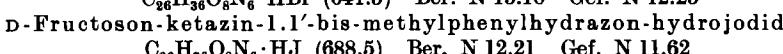
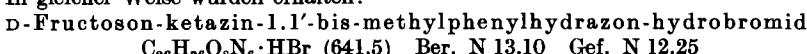


D-Fructoson-ketazin-1.1'-bis-methylphenylhydrazone-hydrochlorid aus XI: 1.2 g Ketazin XI wurden in 10 ccm Wasser suspendiert und mit 2 ccm 5nHCl versetzt. Das Reaktionsgemisch erstarrte unter Bildung des roten Ketazinsalzes. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 96-proz. Äthanol erhielt man die Verbindung vom Schmp. 147° in dunkelroten glänzenden Kristallen.

D-Fructoson-ketazin-1.1'-bis-methylphenylhydrazone-hydrofluorid: Die Suspension von 2.96 g D-Fructoson-1-methylphenylhydrazone-2-hydrazone in 20 ccm Wasser wurde mit einer äquimolaren Menge Fluorwasserstoffsäure versetzt. In etwa 3 Stdn. war das Reaktionsgemisch erstarrt. Nach dem Umkristallisieren aus 96-proz. Äthanol schmolz das kristallisierte Hydrofluorid bei 148°.



In gleicher Weise wurden erhalten:



D-Fructoson-ketazin-1.1'-bis-methylphenylhydrazone-pikrat: Die Suspension von 2.96 g D-Fructoson-1-methylphenylhydrazone-2-hydrazone (0.01 Mol) in 40 ccm Äthanol wurde mit einer wäßrigen Lösung von 2.4 g Pikrinsäure (0.01 Mol) versetzt. Nach kurzem Erhitzen auf dem Wasserbad (ca. 2 Min.) ließ man abkühlen, wobei das Reaktionsgemisch zu einem Brei roter Nadeln erstarrte. Aus Methanol lange rote Nadeln vom Schmp. 149°; Ausb. 60% d. Theorie.

