

HANS-HARTWIG STROH

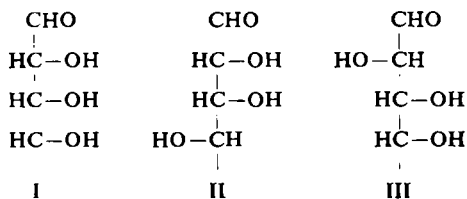
ÜBER asymm. METHYL-TOLYL-HYDRAZINE UND IHRE REAKTIONEN MIT ZUCKERN

Aus dem Institut für Chemie an der Landw.-gärtner. Fakultät
 der Humboldt-Universität, Berlin

(Eingegangen am 3. Dezember 1956)

Die 3 isomeren asymm. Methyl-tolyl-hydrazine wurden dargestellt und deren Kondensationsfähigkeit mit Zuckern geprüft. Das α -Methyl-*p*-tolylhydrazin erwies sich als brauchbares Reagens zur Abtrennung und Isolierung von Aldosen bestimmter Konfiguration aus Zuckergemischen.

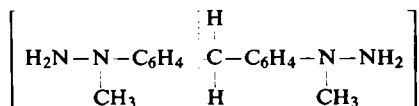
1908 berichtete J. v. BRAUN¹⁾ über das 4,4'-Bis-[α -methyl-hydrazino]-diphenylmethan, das mit Aldehyden, aber nicht mit Ketonen Dihydrazone bildet. Darüber hinaus reagiert dieses Dihydrazin nur mit Aldosen, die den folgenden 3 Konfigurationstypen bzw. deren Antipoden^{2,3)} entsprechen:



Glucose und Xylose, die von dem obigen Konfigurationsschema abweichen, ferner Ketosen zeigen keine Reaktion. Eine Ausnahme von der hier wiedergegebenen Regel macht das Fructoson, das nach G. HENSEKE und W. LIEBENOW⁴⁾ mit dem Dihydrazin ein Bis-D-fructoson-C-1-hydrazon liefert.

Dieses Verhalten des Dihydrazins nutzten J. v. BRAUN und O. BAYER⁵⁾ zur Isolierung von Aldosen aus alkalischen Umwandlungsgemischen verschiedener Zucker aus. Ebenso gelang F. L. HUMOLLER, S. J. KUMAN und F. H. SNYDER⁶⁾ mit Hilfe dieses Reagens die Abscheidung der Gluco-heptose aus einem Gemisch mit Gluco-heptulose.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, ein einfacheres und leichter zugängliches asymmetrisch disubstituiertes Hydrazin mit gleicher Spezifität aufzufinden. Teilt man die Molekel des 4,4'-Bis-[α -methyl-hydrazino]-diphenylmethans wie folgt,



so resultiert einerseits α -Methyl-phenylhydrazin, andererseits α -Methyl-*p*-tolylhydrazin. Das erste reagiert nach C. NEUBERG⁷⁾ besonders leicht mit Ketonen unter Bildung von Osazonen. Außerdem kondensiert es mit Aldosen und Ketonen zu Hydrazonen,

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 2148, 2169, 2604 [1908]; **43**, 1502 [1910].

²⁾ J. v. BRAUN, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 42 [1917].

³⁾ E. VOTOČEK, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 35 [1917].

⁴⁾ Chem. Ber. **87**, 1068 [1954]. ⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2215 [1925].

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **61**, 3370 [1939]. ⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 959, 2626 [1902].

wobei es allerdings mit Xylose, Glucose und Fructose schwerer reagiert als mit Zuckern der Typen I–III⁸⁾. Über die Reaktionsfähigkeit des α -Methyl-*p*-tolylhydrazins gegenüber Zuckern, das in seinem Aufbau mehr dem Dihydrazin entspricht, finden sich in der Literatur keine Angaben.

Nach Untersuchungen von A. W. V. D. HAAR⁹⁾ zeigt schon das einfache *p*-Tolylhydrazin eine ähnliche Spezifität wie das Braunsche Dihydrazin, da es nur mit Galaktose, Mannose, Rhamnose, Fucose und Arabinose, aber nicht mit Xylose, Glucose und Fructose Hydrazone liefert. Eine Nachprüfung der Bildungsbedingungen ergab, daß diese Hydrazone mit Ausnahme des D-Mannose-*p*-tolylhydrazons aus den Komponenten nur in der Wärme entstehen. Das Mannose-hydrazon konnte auch bei Zimmertemperatur aus wäßrig-essigsaurer Lösung dargestellt werden.

Da diese Hydrazone noch relativ leicht löslich sind, war zu erwarten, daß das in α -Stellung methylierte *p*-Tolylhydrazin mit den Aldosen der Typen I–III zu schwerer löslichen Hydrazonen führt. Außerdem sollte geprüft werden, in welchem Maße die Stellung der Methylgruppe im Tolyrest die Kondensationsfähigkeit des Hydrazins gegenüber Zuckern beeinflußt.

Von den 3 isomeren α -Methyl-tolylhydrazinen ist die *p*-Verbindung von H. LABHARDT und K. v. ZEMBRZUSKI¹⁰⁾ aus der entsprechenden Nitrosoverbindung nur als Hydrochlorid, von J. v. BRAUN und L. SCHÖRNIG¹¹⁾ als freie Base vom Sdp.₁₂ 115° gewonnen worden. Das *o*-Isomere wurde aus Anthrachinon-mono-methyl-*o*-tolylhydrazon durch Spaltung mit Salpetersäure¹²⁾ bzw. konz. Schwefelsäure¹³⁾ erhalten. Physikalische Daten sind jedoch für diese Verbindung nicht angeführt. Das α -Methyl-*m*-tolylhydrazin ist dagegen noch nicht beschrieben.

Alle 3 *asymm.* Hydrazine konnten von uns durch Methylierung der entsprechenden Toluidine, direkte Nitrosierung der rohen Monomethyl-toluidine und Reduktion der Nitrosamine¹⁴⁾ dargestellt und charakterisiert werden.

Die Reaktionsfähigkeit dieser Hydrazine wurde geprüft an: D-Threose, D-Erythrose, L-Arabinose, D-Lyxose, D-Xylose, L-Rhamnose, L-Fucose, D-Galaktose, D-Mannose, D-Glucose, D-Fructose, D-Sorbose, Maltose, Lactose und Benzaldehyd.

Zur Kondensation wurden Zucker, Hydrazin-hydrochlorid (molares Verhältnis 1:1.5) und Natriumacetat in wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur umgesetzt. Der Benzaldehyd wurde mit den freien Basen in alkoholischer Lösung bei Zimmertemperatur zur Reaktion gebracht.

Diese Versuche ergaben, daß das α -Methyl-*o*-tolylhydrazin mit den Zuckern und Benzaldehyd unter den angeführten Bedingungen keine Hydrazone bildet. Die beiden anderen *asymm.* Hydrazine kondensierten mit Mannose, Rhamnose, Lyxose (Typ II), Galaktose, Fucose, Arabinose (Typ III) sowie Benzaldehyd zu Hydrazonen. Dabei

⁸⁾ A. W. VAN DER HAAR, Anleitung zum Nachweis, zur Trennung und Bestimmung der Monosaccharide und Aldehydsäuren, Borntraeger-Verlag, Berlin, 1920, p. 162–166.

⁹⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas 36, 346 [1917].

¹⁰⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 3062 [1899]. ¹¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2158 [1925].

¹²⁾ L. OMARINI, Gazz. chim. ital. 45 II, 308 [1915].

¹³⁾ G. CHARRIER, Gazz. chim. ital. 46 I, 367 [1916].

¹⁴⁾ Die betr. Nitrosamine sind beschrieben (vgl. Beilstein IV, Bd. 12, Hauptwerk S. 831, 983, II. E. W., S. 453, 473, 530); ihre Darst. wurde modifiziert bzw. erfolgte sie auf anderem Wege.

reagierte die *p*-Verbindung schneller und mit besserer Ausbeute als das *m*-Isomere. Tab. 1 zeigt in einer Übersicht die Ergebnisse.

Tab. 1. Hydrazonbildung von α -Methyl-*p*-tolyl- und α -Methyl-*m*-tolylhydrazin

	<i>p</i>		<i>m</i>	
	Ausb. %	Beginn der Abscheidung:	Ausb. %	Beginn der Abscheidung:
D-Galaktose	85	5 Min.	65	10 Min.
D-Mannose	85	20 Min.	50	35 Min.
L-Rhamnose	60	2 Stdn.	40	3 Stdn.
L-Fucose	50	2 Stdn.	30	3 Stdn.
L-Arabinose	80	5 Min.	45	15 Min.
D-Lyxose	60	20 Min.	25	1 Stde.
Benzaldehyd	75	10 Min.	40	20 Min.

Die übrigen geprüften Zucker bildeten unter den gewählten Reaktionsbedingungen selbst nach mehrtägiger Einwirkung keine Hydrazone. Ebenso negativ verliefen die Umsetzungen der Zucker mit den freien Basen in der Wärme.

Wie erwartet, zeigt das α -Methyl-*p*-tolylhydrazin die gleiche Reaktionsspezifität wie das 4,4'-Bis-[α -methyl-hydrazino]-diphenylmethan. Da sich die Hydrazone, besonders der Galaktose, Mannose und Arabinose, durch ihre Beständigkeit und Schwerlöslichkeit auszeichnen, eignet sich das Hydrazin gut zur Abtrennung dieser Monosaccharide aus Gemischen mit anderen Zuckern.

So ließen sich z.B. Arabinose bzw. Galaktose aus Mischungen mit Glucose oder Fructose im molaren Verhältnis 1:4 in einer Ausbeute von 60–75% als Hydrazone gewinnen. Weiterhin konnten wir aus einer 0.2-proz. Galaktose-Lösung 55% dieses Zuckers abscheiden. Ebenso gelang die Abtrennung der Galaktose von Glucose aus einem sauren Hydrolysat der Lactose in guter Ausbeute. Schließlich ließen sich aus einer erwärmten, schwach alkalischen Glucose-Lösung 3.5% D-Mannose als Hydrazon isolieren, während C. A. LOBRY DE BRUYN und W. A. VAN EKENSTEIN¹⁵⁾ unter gleichen Bedingungen 4–5% Mannose nachgewiesen haben.

Da aus den Hydrazonen durch Spaltung mit Benzaldehyd nach der Methode von A. HERZFELD¹⁶⁾ die ursprünglichen Zucker wiedergewonnen werden können, kann das α -Methyl-*p*-tolylhydrazin außer zur Abtrennung auch zur Isolierung bestimmter Aldosen aus Zuckermischungen herangezogen werden.

Eine Erklärung für das spezifische Verhalten der asymmetrisch disubstituierten Hydrazine wird im Zusammenhang mit weiteren Versuchen, die im Gange sind, gegeben.

Herrn Prof. Dr. L. REICHEL danke ich für die Förderung dieser Arbeit, Herrn H. NIKOLAJEWSKI für seine Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Nitroso-*N*-methyl-*m*-toluidin: 64.2 g *m*-Toluidin (0.6 Mol) wurden in 90 ccm Äther gelöst und mit 37.8 g Dimethylsulfat (0.3 Mol) versetzt. Nach Beendigung der sehr lebhaften Reaktion ließ sich aus dem abgekühlten Gemisch das Methylierungsprodukt mittels Äthers

¹⁵⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas 14, 203 [1895]. ¹⁶⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. 28, 442 [1895].

vom festen *m*-Toluidin-methylsulfat abtrennen. Aus der äther. Lösung resultierten 30–33 g rohes Monomethyl-*m*-toluidin, das direkt weiter verarbeitet werden konnte. 60 g rohes Methyl-toluidin wurden in 520 ccm 2 *n* H₂SO₄ eingetragen und unter Eiskühlung in üblicher Weise nitrosiert. Das aus diesem Gemisch mit Äther extrahierte *Nitrosamin* destillierte als hellgelbes Öl bei 130–131°/12 Torr. Ausb. 38 g (51 % d. Th.).

C₈H₁₀ON₂ (150.1) Ber. C 63.95 H 6.73 N 18.65 Gef. C 63.81 H 6.79 N 18.42

α-Methyl-*m*-tolylhydrazin: Man versetzte eine Suspension von 25 g *Nitrosoverbindung* in einem Gemisch von 62.5 ccm Wasser, 62.5 ccm Äthanol und 60 ccm Eisessig unter Rühren bei 15–20° allmählich mit 100 g Zinkstaub, trennte nach 1 stdg. Stehenlassen bei Zimmer-temp. vom Zinkschlamm ab und zog diesen 2 mal mit 10-proz. Essigsäure aus. Aus vereinigten Auszügen und Filtrat schied man das Hydrazin durch Natronlauge ab und nahm es in Äther auf. Zur Reinigung wurde die äther. Lösung mit 10-proz. Salzsäure behandelt, der saure Auszug mit Äther ausgeschüttelt, das Hydrazin abgeschieden und in Äther aufgenommen. Durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die Ätherlösung schied sich das Hydrochlorid aus. Es wurde durch Lösen in wenig Äthanol und Zugabe des 4fachen Volumens Äther umkristallisiert. Prismen, Schmp. 149–150°, Ausb. 15.5 g (54 % d. Th.).

C₈H₁₂N₂·HCl (172.6) Ber. C 55.63 H 7.60 N 16.22 Cl 20.54
Gef. C 55.42 H 7.54 N 16.15 Cl 20.77

Die freie Base, die aus dem Hydrochlorid in üblicher Weise dargestellt wurde, ist eine farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 113–115°.

C₈H₁₂N₂ (136.1) Ber. C 70.53 H 8.88 N 20.57 Gef. C 70.48 H 8.76 N 19.98

N-Nitroso-*N*-methyl-*o*-toluidin: Dargestellt wie die *m*-Verbindung. Hellgelbes Öl, Sdp.₁₂ 122.5–123.5°, Ausb. 49 % d. Th.

C₈H₁₀ON₂ (150.1) Gef. C 64.04 H 6.74 N 18.37

α-Methyl-*o*-tolylhydrazin: Dargestellt wie die *m*-Verbindung. Wasserklare Flüssigkeit, Sdp.₁₂ 92–93°.

C₈H₁₂N₂ (136.1) Gef. C 70.29 H 8.94 N 20.33

Hydrochlorid: Blättchen (Äthanol-Äther), Schmp. 147–148°, Ausb. 48 % d. Th.

C₈H₁₂N₂·HCl (172.6) Gef. C 55.50 H 7.74 N 16.41 Cl 20.65

N-Nitroso-*N*-methyl-*p*-toluidin: Dargestellt wie die *m*-Verbindung. Hellgelbe Prismen (aus Äthanol-Äther), Schmp. 53°, Ausb. 48 % d. Th.

C₈H₁₀ON₂ (150.1) Gef. C 63.84 H 6.69 N 18.51

α-Methyl-*p*-tolylhydrazin: Dargestellt wie die *m*-Verbindung. Wasserklare Flüssigkeit, die bei +17° zu einer farblosen Kristallmasse erstarrte. Sdp.₁₂ 114–115°.

C₈H₁₂N₂ (136.1) Gef. C 70.43 H 8.81 N 20.12

Hydrochlorid: Prismen (Äthanol-Äther), Schmp. 147–148°, Ausb. 52 % d. Th.

C₈H₁₂N₂·HCl (172.6) Gef. C 55.57 H 7.60 N 15.99 Cl 20.78

Darstellung der Zucker-α-methyl-tolylhydrazone: Zur Gewinnung der Zucker-hydrazone setzte man jeweils 0.0025 Mol Zucker in 30 ccm Wasser mit 645 mg *Hydrazin-hydrochlorid* (0.00375 Mol) und 545 mg krist. Natriumacetat bei Raumtemperatur um. Nach etwa 20 Stdn. wurden die Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert. Zur Darstellung der Benzaldehyd-hydrazone wurden je 0.005 Mol Aldehyd in 20 ccm Äthanol mit je 1 g der geprüften Hydrazine (0.0075 Mol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt. Die Aufarbeitung der Ansätze erfolgte in der bei den Zucker-hydrazonen angegebenen Weise.

Die wichtigsten Daten sowie Analysenergebnisse der Hydrazone zeigt Tab. 2.

Tab. 2. Physikalische Daten und Analyseergebnisse der dargestellten Hydrazone

Hydrazon	Kristallform	Schmp.	[α] _D ¹⁾	Buttoformel Mol.-Gew.	Elementaranalyse		
					C	H	N
D-Galaktose- α -methyl- <i>p</i> -tolyl- hydrazon	Glinzende Blättchen (50-proz. Äthanol)	192°	—19°	C ₁₄ H ₂₂ O ₅ N ₂ (298.2)	Ber. 56.33 Gef. 56.31	7.44 7.34	9.38 9.27
D-Galaktose- α -methyl- <i>m</i> -tolyl- hydrazon	Glinzende Blättchen (50-proz. Äthanol)	181°	—13°	dto.	Gef. 56.17	7.21	9.45
D-Mannose- α -methyl- <i>p</i> -tolyl- hydrazon	Glinzende Blättchen (Äthanol)	188—189°	+38°	dto.	Gef. 56.22	7.42	9.26
D-Mannose- α -methyl- <i>m</i> -tolyl- hydrazon	Glinzende Blättchen (Äthanol)	170—171°	+49°	dto.	Gef. 56.29	7.38	9.19
L-Rhamnose- α -methyl- <i>p</i> -tolyl- hydrazon	Glinzende Blättchen (Wasser)	149—150°	—32°	C ₁₄ H ₂₂ O ₄ N ₂ (282.2)	Ber. 59.53 Gef. 59.52	7.86 7.68	9.92 10.01
L-Rhamnose- α -methyl- <i>m</i> -tolyl- hydrazon	Glinzende Blättchen (Wasser)	134°	—37°	dto.	Gef. 59.65	7.76	9.87
L-Fucose- α -methyl- <i>p</i> -tolyl- hydrazon	Blättchen (Äthanol)	180°	~0°	dto.	Gef. 59.48	7.81	9.85
L-Fucose- α -methyl- <i>m</i> -tolyl- hydrazon	Blättchen (Äthanol)	167°	nicht best.	dto.	Gef. 59.39	7.74	9.72
L-Arabinose- α -methyl- <i>p</i> -tolyl- hydrazon	Blättchen (70-proz. Äthanol)	172°	—20°	C ₁₃ H ₂₀ O ₄ N ₂ (268.2)	Ber. 58.12 Gef. 58.16	7.53 7.41	10.44 10.24
L-Arabinose- α -methyl- <i>m</i> -tolyl- hydrazon	Blättchen (50-proz. Methanol)	148°	—14°	dto.	Gef. 58.08	7.32	10.39
D-Lyxose- α -methyl- <i>p</i> -tolyl- hydrazon	Glinzende Blättchen (Äthanol)	147°	+24°	dto.	Gef. 58.02	7.45	10.28
D-Lyxose- α -methyl- <i>m</i> -tolyl- hydrazon	Nadeln (Äthanol)	152°	nicht best.	dto.	Gef. 58.17	7.38	10.19
Benzaldehyd- α -methyl- <i>p</i> -tolyl- hydrazon	Blättchen (Äthanol)	93° ²⁾	—	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ (224.1)	Ber. 80.32 Gef. 80.24	7.19 7.13	12.49 12.35
Benzaldehyd- α -methyl- <i>m</i> -tolyl- hydrazon	Prismat. Nadeln (Äthanol)	93° ²⁾	—	dto.	Gef. 80.42	7.07	12.29

1) Alle Drehwerte wurden in absol. Pyridin ($c = 1$) gemessen.

2) Der Misch-Schmp. beider Verbindungen betrug 81°.

Isolierung des D-Mannose- α -methyl-p-tolylhydrazons: 3 g *D-Glucose* wurden in 30 ccm Wasser mit 1.5 ccm *n* NaOH 4 Stdn. auf 70° erwärmt. Nach Ansäuern des erkalteten Gemisches mit 0.1 ccm Eisessig, Zugabe von 645 mg α -Methyl-p-tolylhydrazin-hydrochlorid und 545 mg krist. Natriumacetat setzte bald die Abscheidung eines rotbraunen Produktes ein. Dieses Hydrazon wurde nach 20 Stdn. abgesaugt und aus Äthanol unter Verwendung von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 180 mg, Schmp. 188°. Misch-Schmp. mit reinem D-Mannose-hydrazon ohne Depression.

Isolierung des D-Galaktose- α -methyl-p-tolylhydrazons: 1 g *Lactose* wurde in 10 ccm 0.4 *n* H₂SO₄ 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Aus dem abgekühlten, mit 300 mg Natriumhydrogencarbonat nahezu neutralisierten Hydrolysat schied sich nach Zugabe von 645 mg α -Methyl-p-tolylhydrazin-hydrochlorid und 600 mg Natriumacetat in einigen Min. ein bräunliches Produkt ab. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 650 mg Hydrazon (75% d. Th.). Glänzende Blättchen vom Schmp. 192°. Der Misch-Schmp. mit reinem D-Galaktose-hydrazon zeigte keine Depression.

Spaltung des D-Galaktose- α -methyl-p-tolylhydrazons: 2 g *D-Galaktose-hydrazon* wurden mit 1.6 g *Benzaldehyd* in 120 ccm 50-proz. Äthanol 4 Stdn. zum Sieden erhitzt: 1.1 g *Benzaldehyd- α -methyl-p-tolylhydrazon* vom Schmp. 92°. Nach dem Verdampfen des Alkohols wurde die wäßr. Lösung 3 mal ausgeäthert und anschließend zum Sirup eingengt. Dieser erstarrte beim Anreiben mit wenig absol. Äthanol zu einer krist. Masse, aus der nach Umkristallisieren aus 80-proz. Äthanol 700 mg D-Galaktose vom Schmp. 167° erhalten wurden. Ebenso D-Mannose und L-Arabinose.

FRIEDRICH FISCHER

Konfigurative Zuordnung über sterisch definierte Epoxydringe, II ^{1a)} KONFIGURATIONSBESTIMMUNG DES 1-HYDROXY-1-PHENYL- 2-BROM-PROPANS; STEREOCHEMISCHE ANALYSE EINER SYNTHESE DER DIASTEREOMEREN DES 1.2-DIHYDROXY- 1-PHENYL-PROPANS

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

(Eingegangen am 5. Dezember 1956)

Es werden Synthesen der *erythro*- bzw. der *threo*-Form des 1-Hydroxy-1-phenyl-2-brom-propans sowie seines Acetylderivates beschrieben und die Konfiguration durch Überführen in das *trans*- bzw. *cis*-1-Phenyl-2-methyl-äthylenoxyd-(1.2) ermittelt. Damit wird eine Grundlage für die stereochemische Analyse einer Synthese der Diastereomeren des 1.2-Dihydroxy-1-phenyl-propans²⁾ gegeben.

Das von TH. ZINCKE und R. ZAHN²⁾ zur Synthese der Diastereomeren des (\pm) 1.2-Dihydroxy-1-phenyl-propans als Ausgangssubstanz benutzte Propenylbenzol ent-

¹⁾ a) I. Mitteil.: Chem. Ber. **89**, 2438 [1956]; vgl. auch b) J. SICHER und M. PANKOVA, C. 1956, 8853; c) M. SVOBODA und J. SICHER, C. 1956, 8855. Diese Arbeiten wurden hier erst nach der Veröffentlichung (I. Mitteil.) bzw. nach Abschluß der Untersuchungen (II. Mitteil.) bekannt. ²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 851 [1910].