

## HANS-H. STROH, WALTER KEGEL und GEORG LEHMANN

Zur Kondensation von Carbonylverbindungen mit Hydrazinen, XIV<sup>1)</sup>**Die Reaktion *asymm.* Diarylhydrazine mit Monosacchariden**

Aus dem Institut für Organische Chemie, Pädagogische Hochschule Potsdam-Sanssouci

(Eingegangen am 21. Dezember 1964)

*N,N*-Diphenyl-, *N,N*-Di-*m(p)*-tolyl- und *N,N*-Bis-[*p*-brom-phenyl]-hydrazin kondensieren in siedendem 85-proz. Äthanol und in essigsaurer Lösung unter vergleichbaren Bedingungen nur mit Aldosen und nicht mit Ketosen. Sie ähneln damit in ihrem Verhalten den *asymm.* Methylarylhydrazinen.

Während die *N,N*-Diphenyl-hydrazone der D-Xylose<sup>2)</sup>, L-Arabinose<sup>3-8)</sup>, L-Rhamnose, D-Glucose, D-Mannose und D-Galaktose<sup>3,6)</sup> seit längerem bekannt sind, liegen keine vergleichenden Untersuchungen über das Reaktionsverhalten *asymm.* Diarylhydrazine gegenüber Monosacchariden vor. Zur Prüfung der Kondensationsfähigkeit der schwach basischen *N,N*-Diaryl-hydrazine mit Zuckern setzten wir *N,N*-Diphenyl- (I), *N,N*-Di-*p*-tolyl- (II), *N,N*-Di-*m*-tolyl- (III) und *N,N*-Bis-[*p*-brom-phenyl]-hydrazin (IV) ein.

	I	II	III	IV	
$\text{H}_2\text{N}-\text{NAr}_2$	Ar	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3(p)$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3(m)$	$\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}(p)$

Mit Ausnahme von IV wurden diese durch Nitrosierung der entsprechenden sek. Amine<sup>9,10)</sup> und Reduktion der Nitrosamine mit Zink und Essigsäure in Äthanol bzw. Äthanol/Äther (1:1)<sup>9-11)</sup> gewonnen. Das zur Synthese von III benötigte *m,m*-Ditolylamin konnte durch 24stdg. Erhitzen eines äquimolaren Gemisches von *m*-Toluidin und *m*-Toluidin-hydrochlorid im Einschlußrohr auf 190° in besserer Ausbeute (30%) als nach dem beschriebenen Verfahren<sup>12)</sup> erhalten werden. Daraus ließen sich erstmalig das Nitrosamin und Hydrazin darstellen. Die Synthese von IV erfolgte durch

1) XIII. Mitteil.: H.-H. STROH und H.-G. SCHARNOW, Chem. Ber. **98**, 1588 [1965].

2) C. NEUBERG und J. WOHLGEMUTH, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **35**, 40 [1902].

3) R. STAHEL, Liebigs Ann. Chem. **258**, 243 [1890].

4) A. MÜTHER und B. TOLLENS, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 312 [1904].

5) B. TOLLENS und A. D. MAURENBRECHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 500 [1905].

6) A. W. VAN DER HAAR, Anleitung zum Nachweis, zur Trennung und Bestimmung der Monosaccharide und Aldehydsäuren, S. 178, Borntraeger-Verlag, Berlin 1920.

7) C. NEUBERG, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 2243 [1900].

8) C. NEUBERG, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 4610 [1904].

9) E. FISCHER, Liebigs Ann. Chem. **190**, 174 [1878]; A. LACHMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 1026 [1900].

10) A. LEHNE, Ber. dtsh. chem. Ges. **13**, 1544 [1880].

11) H. WIELAND, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 3500 [1908].

12) W. COSAK, Ber. dtsh. chem. Ges. **13**, 1091 [1880].

Nitrosierung von Bis-[*p*-brom-phenyl]-amin<sup>13)</sup> und Reduktion des *N*-Nitroso-bis-[*p*-brom-phenyl]-amins mit Lithiumalanat<sup>14)</sup> (Ausb. 73 %, bezogen auf eingesetztes sek. Amin).

Zur Prüfung des Reaktionsverhaltens von Zuckern gegenüber Diarylhydrazinen führten wir die Umsetzungen mit den freien Basen (Molverhältnis Zucker : Hydrazin = 1 : 1.5) in siedendem 85-proz. Äthanol (A) und in 40-proz. wäbr. Essigsäure — IV wegen der geringen Löslichkeit in Wasser in 10-proz. äthanol. Essigsäure — bei Raumtemp. (B) durch. Wie aus Tab. 1 ersichtlich, ließen sich nach Verfahren A von den geprüften Monosacchariden nur Hydrazone der Aldosen gewinnen. Es zeigte sich weiterhin, daß I mit allen Aldosen kristalline Kondensationsprodukte bildete, während von II und III nur die Hydrazone der *D*-Ribose, *L*-Arabinose sowie *D*-Mannose und von IV lediglich das *L*-Arabinose-hydrazon isoliert werden konnten. In allen übrigen Aldose-Ansätzen ließ sich die Bildung von Kondensationsprodukten während der Reaktion papierchromatographisch nachweisen<sup>15)</sup>. Die Umsetzungen nach Methode B ergaben ein ähnliches Bild mit dem Unterschied, daß die Ausbeuten an Hydrazonen durchweg kleiner waren als nach Verfahren A und die Reaktionsprodukte von I mit Ribose, Xylose, Rhamnose und Glucose nur chromatographisch identifizierbar waren. Die Ketosen *D*-Fructose und *L*-Sorbitose kondensierten unter beiden Versuchsbedingungen nicht mit den untersuchten Hydrazinen.

Nach diesen Ergebnissen zeigen die *N,N*-Diaryl-hydrazine gegenüber Monosacchariden ein den asymm. Methylarylhydrazinen<sup>16)</sup> weitgehend analoges Verhalten. Ihre Kondensationsfähigkeit hängt von der Basenstärke der Hydrazine und in starkem Maße von der Konfiguration der Zucker ab. Hinweise dafür geben noch nicht abgeschlossene quantitative Untersuchungen über die Reaktion von Arylhydrazinen mit Zuckern unter vergleichbaren Bedingungen<sup>17)</sup>, wonach die Geschwindigkeit der Kondensation in der Reihe *L*-Sorbitose < *D*-Fructose < *D*-Glucose < *D*-Galaktose < *D*-Mannose < Xylose < *L*-Arabinose < *D*-Ribose bzw. mit wachsender Basizität der Hydrazine zunimmt. Danach wird verständlich, daß die sehr langsam reagierenden Ketosen unter den angewandten Bedingungen in der relativ kurzen Reaktionszeit (3 bzw. 20 Stdn.) mit den geprüften Hydrazinen keine Hydrazone bilden. Dagegen kann aus der Änderung der Farbintensität der Hydrazon- und Zuckerflecke in den Chromatogrammen der Versuchsansätze während der Reaktion (vgl. Abbild.) eine Zunahme der Kondensationsgeschwindigkeit der Aldosen in der oben angeführten Reihenfolge festgestellt werden. Daher kondensiert IV, dessen  $pK_b$ -Wert aus Löslichkeitsgründen nicht in üblicher Weise<sup>18)</sup> ermittelbar ist und der durch Vergleich mit den Basizitätskonstanten ähnlich substituierter Mono- und Di-arylhydrazine zu etwa 10.8 geschätzt wird, als schwächste der vier eingesetzten Basen nur noch mit den schnell reagierenden Pentosen mit hinreichender Geschwindigkeit.

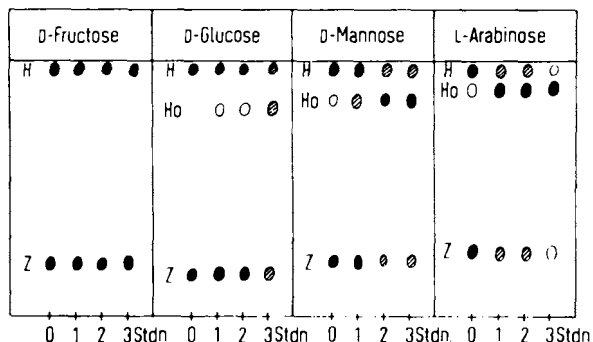
<sup>13)</sup> N. N. CROUNSE und L. C. RAIFORD, J. Amer. chem. Soc. **67**, 875 [1945].

<sup>14)</sup> Vgl. H.-H. STROH, D. HENNING und J. KANDLER, Z. Chem. **3**, 426 [1963].

<sup>15)</sup> Vgl. H.-H. STROH, E. DOMANN und E. HASCHKE, Z. Chem. **2**, 338 [1962].

<sup>16)</sup> Vgl. II. Mitteil.: H.-H. STROH, Chem. Ber. **91**, 2645 [1958]; IV. Mitteil.: H.-H. STROH und E. ROPTE, Chem. Ber. **93**, 1148 [1960]; VII. Mitteil.: H.-H. STROH und H. LAMPRECHT, Chem. Ber. **96**, 651 [1963]; VIII. Mitteil.: H.-H. STROH und B. IHLO, Chem. Ber. **96**, 658 [1963].

<sup>17)</sup> H.-H. STROH, H. BUCHWALD, P. GOLÜKE und D. HENNING, unveröffentlicht.



Papierchromatogramme der Reaktion von Aldosen mit *N,N*-Bis-[*p*-brom-phenyl]-hydrazin in siedendem 85-proz. Äthanol (H = Hydrazin, Ho = Hydrazon, Z = Zucker)

Die geprüften Hydrazine sind infolge ihrer aufwendigen Synthese und der schwierigen Isolierung der Zuckerhydrazone für die Charakterisierung von Monosacchariden wenig geeignet.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

***m,m*-Ditolylamin:** Das Gemisch von 53.5 g *m*-Toluidin (0.50 Mol) und 71.8 g *m*-Toluidinhydrochlorid (0.50 Mol) wird in Einschlußbrohren 24 Stdn. auf 190° erhitzt. Danach nimmt man die Schmelze in Äthanol auf und destilliert den Alkohol und unumgesetztes Toluidin ab. Aus der äther. Lösung des Rückstandes läßt sich das sek. Amin mit Chlorwasserstoff als Hydrochlorid abscheiden, das mit verd. Natronlauge in die freie Base übergeführt wird. Blaßgelbes Öl vom Sdp.<sub>24</sub> 200°. Ausb. 29 g (30%).

$C_{14}H_{15}N$  (197.3) Ber. C 85.22 H 7.66 N 7.12 Gef. C 85.41 H 7.53 N 6.98

***N*-Nitroso-*m,m*-ditolylamin:** Die Lösung von 22 g *Ditolylamin* in 80 ccm Äthanol wird mit 17 ccm konz. Salzsäure versetzt und unter Eiskühlung in üblicher Weise nitrosiert. Den kristallinen Niederschlag saugt man ab und wäscht ihn mit Wasser und kaltem Äthanol. Hellgelbe Nadeln (Äthanol) vom Schmp. 55–56°, Ausb. 21.5 g (85%).

$C_{14}H_{14}N_2O$  (227.3) Ber. C 74.31 H 6.23 N 12.38 Gef. C 74.09 H 6.06 N 12.55

***N,N*-Di-*m*-tolyl-hydrazin (III):** Zu der mit 24 g *Zinkstaub* versetzten Lösung von 21 g *Di-m-tolyl-nitrosamin* in 100 ccm Äthanol/Äther (1:1) fügt man unter Rühren und Kühlung (<25°) in kleinen Portionen 19 ccm Eisessig. Darauf erhitzt man kurz zum Sieden, trennt vom Ungelösten ab, engt das Filtrat auf 1/3 des Volumens ein und filtriert abermals. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. verbleibende Rückstand wird 1 Stde. mit Äther auf dem Wasserbad extrahiert, der filtrierte Ätherauszug zur Trockene eingeeengt und das hinterbleibende Öl 2 mal i. Vak. rektifiziert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>18</sub> 196–197°, Ausb. 9.2 g (47%).

$C_{14}H_{16}N_2$  (212.3) Ber. C 79.20 H 7.60 N 13.20 Gef. C 79.04 H 7.51 N 13.37

**Hydrochlorid:** Abscheidung aus der konz. äther. Lösung des *Hydrazins* durch Einleiten von *Chlorwasserstoff*. Nadeln (Äthanol/Äther) vom Schmp. 125–126° (Zers.).

$C_{14}H_{17}N_2Cl$  (248.8) Ber. C 67.58 H 6.88 N 11.26 Gef. C 67.69 H 6.94 N 11.14

<sup>18)</sup> IX. Mitteil.: H.-H. STROH und G. WESTPHAL, Chem. Ber. 97, 83 [1964].

*N-Nitroso-bis-[p-brom-phenyl]-amin*: Aus *Bis-[p-brom-phenyl]-amin*<sup>13)</sup> dargestellt wie *Di-m-tolyl-nitrosamin*. Nach Beendigung der Reaktion wird das Nitrosamin durch Zugabe von Wasser vollständig gefällt, abgesaugt, mit heißem Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Blättchen, Schmp. 106°, Ausb. 92%.

$C_{12}H_8Br_2N_2O$  (356.0) Ber. C 40.48 H 2.25 N 7.87 Gef. C 40.26 H 2.19 N 7.96

*N.N-Bis-[p-brom-phenyl]-hydrazin (IV)*: Man tropft die Lösung von 5 g *Bis-[p-brom-phenyl]-nitrosamin* in 45 ccm absol. Äther langsam unter Rühren zu einer Suspension von 1 g *Lithiumalanat* in 20 ccm absol. Äther, so daß das Lösungsmittel mäßig siedet. Danach wird noch 4 Stdn. gerührt, der LiAl-Komplex durch tropfenweisen Wasserezusatz zerlegt, die äther. Schicht abgetrennt und das *Hydrazin* nach Trocknen und Verdampfen des Äthers aus Äthanol umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 114°, Ausb. 3.8 g (79%).

$C_{12}H_{10}Br_2N_2$  (342.0) Ber. C 42.13 H 2.94 N 8.19 Gef. C 42.28 H 3.12 N 8.33

#### Bildung und Nachweis der Zucker-hydrazone

*Methode A*: Jeweils 1.25 mMol Zucker, in 2 ccm Wasser gelöst, werden mit einer Lösung von 1.87 mMol *Diarylhydrazin* in 20 ccm 95-proz. Äthanol 3 Stdn. im Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Anschließend engt man das Reaktionsgemisch i. Vak. auf 1/5 des Volumens ein und fügt nach dem Erkalten 2 ccm absol. Äther zu. Nach 10–12 Stdn. wird das abgechiedene *Hydrazon* abgetrennt, mit Wasser und Äther gewaschen und umkristalliert.

Tab. 1. Hydrazonbildung der untersuchten Hydrazine

pK <sub>b</sub> -Wert <sup>18)</sup>	Zucker	Verf.	<i>N.N</i> -Di-phenyl- hydrazin (I)	<i>N.N</i> -Di- <i>p</i> -tolyl- hydrazin (II)	<i>N.N</i> -Di- <i>m</i> -tolyl- hydrazin (III)	<i>N.N</i> -Bis-[ <i>p</i> -brom-phenyl]- hydrazin (IV)
			10.20 % Ausb.	9.52 % Ausb.	10.10 % Ausb.	% Ausb.
D-Ribose	A		4	20	35	+
	B		+	8	25	+
L-Arabinose	A		70	57	56	68
	B		60	45	50	24
D-Xylose	A		6	+	+	+
	B		+	+	+	+
L-Rhamnose	A		14	+	+	+
	B		+	+	+	+
D-Mannose	A		18	24	40	+
	B		19	17	32	+
D-Galaktose	A		24	+	+	+
	B		22	+	+	+
D-Glucose	A		9	+	+	+
	B		+	+	+	+
D-Fructose	A		—	—	—	—
	B		—	—	—	—
L-Sorbose	A		—	—	—	—
	B		—	—	—	—

*Methode B*: Man bewahrt das Gemisch der Lösungen von 1.87 mMol *I, II oder III* in 12 ccm 50-proz. Essigsäure und von 1.25 mMol des jeweiligen Zuckers in 3 ccm Wasser 20 Stdn. bei Raumtemperatur auf. Danach werden die Niederschläge abgetrennt, mit verd. Essigsäure und Wasser gewaschen und umkristallisiert.

Zur Lösung von 1.87 mMol *IV* in 20 ccm Äthanol fügt man 1.25 mMol *Zucker*, in 2.5 ccm Wasser gelöst, sowie 2.5 ccm Eisessig. Nach analoger Behandlung der Reaktionsansätze wäscht man die Niederschläge mit Wasser und Äthanol.

Die nach beiden Methoden erhaltenen Ausbeuten sowie die wichtigsten Daten der isolierten Hydrazone zeigen Tab. 1 und 2.

Zum *Nachweis der Hydrazonbildung* werden zu verschiedenen Zeiten entnommene Proben der Versuchsansätze auf Schleicher & Schüll-Papier 2043a mit n-Butanol-Aceton-Wasser = 2 : 7 : 1 chromatographiert und die Flecke (*Zucker*  $R_F$  0.15–0.30, *Hydrazone*  $R_F$  0.60–0.90) mit *p*-Aminobenzoesäure/Oxalsäure<sup>15)</sup> sichtbar gemacht.

Tab. 2. Physikalische Daten und Analysenergebnisse der Zucker-*N,N*-diarylhydrazone

Kristallform		Schmp.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse		
				C	H	N
<i>N,N</i> -Diphenyl-hydrazone						
D-Ribose	Nadeln (Wasser)	124°	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (316.4)	Ber. 64.53 Gef. 64.38	6.37 6.22	8.87 8.98
<i>N,N</i> -Di- <i>p</i> -tolyl-hydrazone						
D-Ribose	Nadeln (Äthanol/Äther)	116°	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (344.4)	Ber. 66.26 Gef. 66.23	7.02 6.98	8.13 8.37
L-Arabinose	Verfilzte Nadeln (Äthanol)	178°	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (344.4)	Ber. 66.26 Gef. 66.48	7.02 7.15	8.13 8.33
D-Mannose	Nadeln (Äthanol)	180°	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (374.4)	Ber. 64.14 Gef. 63.96	6.99 6.85	7.48 7.59
<i>N,N</i> -Di- <i>m</i> -tolyl-hydrazone						
D-Ribose	Nadeln (Äthanol/Äther)	134.5°	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (344.4)	Ber. 66.26 Gef. 66.02	7.02 7.09	8.13 7.94
L-Arabinose	Verfilzte Nadeln (Äthanol/Äther)	160.5°	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (344.4)	Ber. 66.26 Gef. 66.43	7.02 6.88	8.13 7.97
D-Mannose	Nadeln (Äthanol)	144.5°	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (374.4)	Ber. 64.14 Gef. 64.31	6.99 7.19	7.48 7.17
<i>N,N</i> -Bis-[ <i>p</i> -brom-phenyl]-hydrazone						
L-Arabinose	Verfilzte Nadeln (Äthanol)	174°	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (474.2)	Ber. 43.15 Gef. 43.39	3.83 3.98	5.95 6.16
[581/64]						

[581/64]