

## ÜBER ALDOSE-2,4-DINITRO- UND 4-NITRO-PHENYL-HYDRAZONE

Á. GERECS

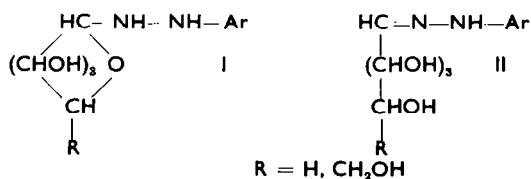
Chemisch-Technologischer Lehrstuhl der Eötvös Loránd Universität, Budapest, Ungarn

(Received 16 April 1963)

**Zusammenfassung**—Es wurde die Struktur der 2,4-Dinitro-bezw. 4-Nitro-phenyl-hydrazone von D-Glucose, D-Xylose, D-Mannose, D-Arabinose und D-Galactose untersucht. Zur Bestimmung der Struktur wurden, entsprechend der Methode von Hofmann, die Hydrazone bei etwa 0° acetyliert und derart O-Acetyl-Hydrazone von zweierlei Struktur erhalten. Ringstruktur besitzende O-Acetyl-hydrazone bildeten sich aus den 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazonen von D-Glucose, D-xylose, D-Mannose, und aus dem 4-Nitro-phenyl-hydrazon von D-Glucose. Diese Verbindungen konnten durch Acetylierung bei etwa 100° in offenkettige O-Acetyl-hydrazone überführt werden, deren Struktur auch durch Synthese bestimmt wurde. Die eine Ringstruktur besitzenden O-Acetyl-hydrazone unterscheiden sich von den offenkettigen auch in der ultravioletten Absorption bei etwa 260 mμ. Es wurde auch die relative Stabilität des Pyranose-ringes von O-Acetyl-D-glucose-, -D-xylose-, und -D-mannose-2,4-dinitro-phenyl-hydrazon zahlenmässig bestimmt. Ferner wurde gefunden, dass folgende Verbindungen in Tetrahydrofurfural-hydrazon-derivate umgewandelt werden konnten: 2-Oxy-3-chlor-tetrahydropyran, 2,5-Dioxy-valeraldehyd-4'-nitro-phenyl-hydrazon, 2-Desoxy-2-brom-3,4-diacetyl-D-xylose.

**Abstract**—The writer and his collaborators have the structure of 2,4-dinitro- and 4-nitro-phenyl hydrazones of D-glucose, D-xylose, D-mannose, D-arabinose and D-galactose investigated. With the purpose of determination of the structure the hydrazones have been—following Hofmann's method—at about 0° acetylated and on this way two types of O-acetyl hydrazones have been produced. The 2,4-dinitro-phenyl hydrazones of D-glucose, D-xylose, D-mannose and the 4-nitro-phenyl hydrazone of D-glucose resulted O-acetyl hydrazones of ring-structure. These hydrazones could be transformed in open-chain ones by acetylation at about 100°. The structure of the latter compounds has been proved by synthesis. The U.V. absorption of the two types of hydrazones differs at about 260 mμ. The relative stability of the pyranose ring of O-acetyl-D-glycose-, -D-xylose- and -D-mannose-2,4-dinitro-phenyl hydrazone has been also quantitatively determined. As a result of the investigations on the reactions of aldose hydrazones it has been stated that into derivatives of tetrahydro-furfural hydrazone could be transformed the following compounds: 2-oxy-3-chloro-tetrahydropyran, 2,5-dioxyvaleraldehyd-4'-nitro-phenyl hydrazone and 2-desoxy-2-bromo-3,4-diacetyl D-xylose.

DIE Halbacetal-Struktur der Aldose und Ketose hat auch jene Frage in Vordergrund gestellt, ob die Hydrazone derselben eine offenkettige echte Hydrazonstruktur oder eine Ringstruktur besitzen für [Aldopentose- und Aldohexose-hydrazone I und II].



Schon am Anfang dieses Jahrhunderts hat Hofmann die Bestimmung der Struktur von Aldose- und Ketose-hydrazonen versucht.<sup>1</sup> Es wurden von ihm aus einigen Monosen je zweierlei Hydrazone von verschiedenen Schmelzpunkten dargestellt. Es wurde

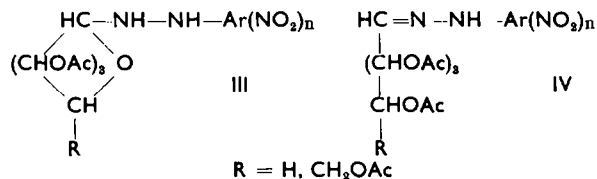
<sup>1</sup> A. Hofmann, *Liebigs Ann.* **366**, 277 (1909).

angenommen, dass bei einer milden Acetylierung [etwa 0°] auch zweierlei acetylierte Hydrazone von verschiedener Struktur erhalten werden, wenn die freien Hydrazone strukturell verschieden sind. Das ist nur bei den, von Behrend und Lohr<sup>2</sup> früher dargestellt "α" und "β" D-Glucose-phenyl-hydrazonen eingetroffen. Diese Feststellung bildete bisher den einzigen direkten Beweis für die Existenzfähigkeit der eine Ringstruktur besitzenden Aldose-hydrazone. Später wurde von Zemplén und Mester ein Beweis für die zweierlei Strukturen durch die Formazanreaktion versucht.<sup>3</sup>

Zu unseren Untersuchungen über die Struktur der Aldosehydrazone gab uns folgendes experimentelles Ergebniss Anlass: Das D-Xylose-2,4-dinitro-phenyl-hydrazon erhielten wir in zwei Formen, und zwar in nadelförmigen Kristallen und in ein Mol Kristallwasser enthaltenden dreieckigen Plättchen. Aus den ersteren wurde durch Acetylierung bei etwa 0° ein O-Tetraacetat, dagegen aus den letzteren ein O-Triacetat erhalten. Danach wurden von uns die 2,4-Dinitro-, und 4-Nitro-phenyl-hydrazone von D-Glucose, D-Xylose, D-Mannose, D-Arabinose und D-Galactose untersucht. Die betreffende 4-Nitro-phenyl-hydrazone sind schon längere Zeit beschrieben; die 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazone wurden nach Lloyd und Doherty dargestellt.<sup>4</sup>

Zur Bestimmung der Struktur der betreffenden Hydrazone haben wir letztere—ebenso, wie Hofman—bei etwa 0° acetyliert die erhaltene O-Acetate untersucht. Die Zahl der Acetylgruppen wurde vor allem aus dem Stickstoffgehalt berechnet.

Durch Acetylierung bei etwa 0° erhielten wir O-Acetylhydrazone von zwei verschiedener Struktur:<sup>5,6,8</sup>



Es ist willkürlich in dieser Feststellung, dass wir den O-Acetyl-hydrazonen III eine Pyranose-Ringstruktur zugeschrieben haben.

Der Ring der Hydrazone III konnte durch Acetylierung bei etwa 100° aufgespalten werden und es entstehen derart offenkettige O-Acetyl-hydrazone IV.<sup>5,6,8</sup> Bezüglich D-Glucose- und O-Triacetyl-D-xylose-2,4-dinitro-phenyl-hydrazon haben wir festgestellt, dass die Ringspaltung in Pyridin-Essigsäure schon bei Zimmertemperatur stattfindet.<sup>7</sup> Die Struktur der offenkettigen O-Acetyl-hydrazone wurde in jedem Fall in üblicher Weise bewiesen, d.h. dieselbe wurden mit jenem, aus den entsprechenden O-Acetyl-al-monosen und Nitro-phenyl-hydrazonen dargestellten O-Acetyl-hydrazonen identifiziert.<sup>5,6,8</sup>

Durch diese Reaktionen wurde zugleich die Abwesenheit der N-Acetylgruppen in den Hydrazonen III sowie IV bewiesen. Ebendeswegen wurde die Umwandlung III → IV von uns in jedem Fall durchgeführt.

<sup>2</sup> R. Behrend, F. Lohr, *Liebigs Ann.* **362**, 78 (1908).

<sup>3</sup> G. Zemplén, L. Mester, *Acta Chim. Hung.* **2**, 25 (1952); *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 4297 (1955).

<sup>4</sup> E. A. Lloyd, D. G. Doherty, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 4214 (1952).

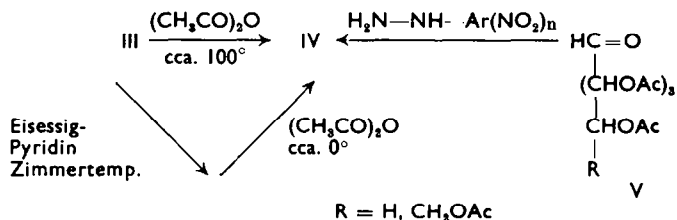
<sup>5</sup> Á. Gerecs, L. Somogyi, A. Kónya, M. Bukovecz, *Acta Chim. Hung.* **30**, 95 (1962).

<sup>6</sup> Á. Gerecs, L. Somogyi, M. Bukovecz, *Acta Chim. Hung.* **32**, 371 (1962).

<sup>7</sup> Á. Gerecs, A. Fóti, *Magyar Kémiai Folyóirat*, unter Druck.

<sup>8</sup> Á. Gerecs, L. Somogyi, A. Fóti, *Magyar Kémiai Folyóirat* **68**, 179 (1962).

Die ultraviolette Absorption der Verbindungen III unterscheidet sich von derselben der Verbindungen IV bei etwa 260 m $\mu$  entsprechend der Abb. 1 und 2.<sup>5,6,8</sup> Zur Kontrolle wurde auch die ultraviolette Absorption von  $\alpha$ -Oxy-bzw.  $\alpha$ -Acetoxy-valeraldehyd-2,4-dinitro-phenyl-hydrazone untersucht. Es wurde gefunden, dass diese



zweifelloos offenkettige Hydrazone eine, der Verbindungen IV entsprechende Absorption aufweisen.

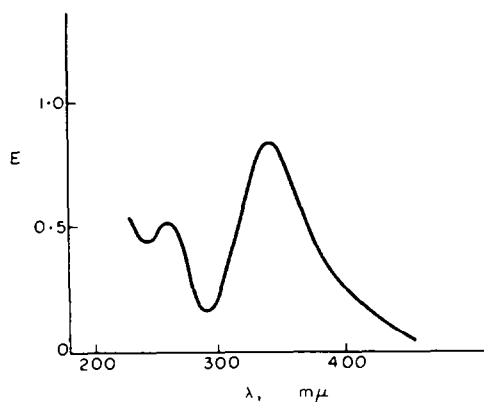


Abb. 1

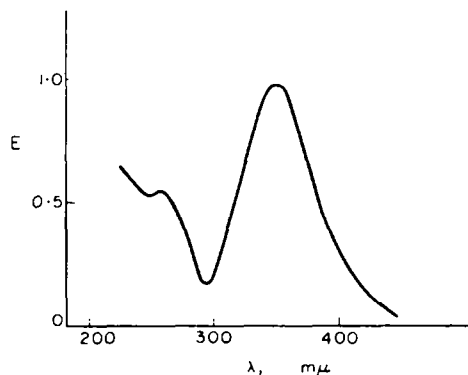


Abb. 2

Die geschilderten Untersuchungen wurden mit den in der folgenden Tabelle angeführten 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazone [-DNPH] und 4-Nitro-phenyl-hydrazone [-NPH] durchgeführt.<sup>5,6,8</sup> In der Tabelle wurden auch die durch Acetylierung bei 0° gebildeten O-Acetyl-derivate und die Struktur derselben angeführt.

Aus den geschilderten Ergebnissen kann die Folgerung gezogen werden, dass die

|  |               |     |
|--|---------------|-----|
| D-Glucose-DNPH·CH <sub>3</sub> OH  | O-Tetraacetat | III |
| D-Glucose-DNPH·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH  | O-Tetraacetat | III |
| D-Glucose-DNPH·H <sub>2</sub> O  | O-Tetraacetat | III |
| D-Xylose-DNPH·H <sub>2</sub> O   | O-Triacetat   | III |
| D-Xylose-DNPH<br>Aus dem Monohydrat durch<br>Trocknen bei 78°, wobei die<br>Kristallform unverändert blieb | O-Triacetat   | III |
| D-Xylose-DNPH<br>Aus dem Monohydrat durch<br>Trocknen bei 100°, wobei eine<br>Sinterung stattfand          | O-Tetraacetat | IV  |
| D-Xylose-DNPH<br>Aus Methanol kristallisierte<br>Substanz  | O-Tetraacetat | IV  |
| D-Mannose-DNPH<br>Aus Äthanol kristallisierte<br>Substanz  | O-Tetraacetat | III |
| D-Mannose-DNPH·H <sub>2</sub> O  | O-Tetraacetat | III |
| D-Mannose-DNPH·CH <sub>3</sub> OH  | O-Tetraacetat | III |
| D-Arabinose-DNPH   | O-Tetraacetat | IV  |
| D-Galactose-DNPH   | O-Pentaacetat | IV  |
| D-Glucose-NPH  | O-Tetraacetat | III |
| D-Xylose-NPH   | O-Tetraacetat | IV  |
| D-Mannose-NPH<br>Schmp. 196°   | O-Pentaacetat | IV  |
| Schmp. 202–3°  | O-Pentaacetat | IV  |
| D-Arabinose-NPH·CH <sub>3</sub> OH   | O-Tetraacetat | IV  |
| D-Arabinose-NPH·C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH   | O-Tetraacetat | IV  |
| D-Arabinose-NPH<br>Aus Wasser kristallisierte Sub-<br>stanz  | O-Tetraacetat | IV  |
| D-Galactose-NPH  | O-Pentaacetat | IV* |

\* Die Struktur wurde von Wolfrom bewiesen.<sup>9</sup>

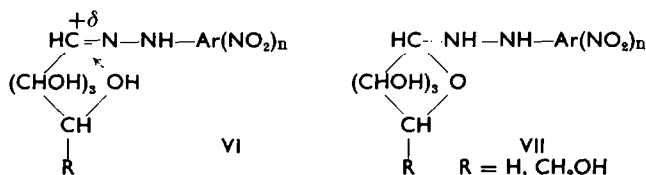
O-Acetylverbindungen III durch die Acetylierung bei 0° aus Hydrazonen von der Struktur III gebildet werden. Demgegenüber kann über die Struktur der freien Hydrazone nichts gefolgert werden, wenn durch die Acetylierung bei 0° eine O-Acetylverbindung mit einer Struktur IV gebildet wurde, da die Möglichkeit einer Ringspaltung bei äusserst geringer Stabilität des Pyranoseringes auch bei der milden Acetylierung in Betracht gezogen werden muss. Das D-Xylose-DNPH lieferte aber den direkten Beweis für die Existenzfähigkeit des offenkettigen freien Hydrazons, da in der Reihenfolge der obigen Tabelle das erste und zweite D-Xylose-DNPH sich in ein O-Acetyl-derivat III, das dritte und vierte D-Xylose-DNPH sich in ein O-Acetyl-derivat IV durch Acetylierung bei 0° umwandelte.

#### Die Ringstabilität der Hydrazone III

Schon aus den Angaben der obigen Tabelle kann festgestellt werden, dass unter den Hydrazonen III die höchste Ringstabilität das D-Glucose-hydrazon besitzt. Diese Feststellung ist dadurch begründet, dass bei den 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazonen im

<sup>9</sup> C. Wolfrom, *J. Amer. Chem. Soc.* **53**, 3413 (1931).

Fall von D-Glucose, D-Xylose, und D-Mannose, dagegen bei den 4-Nitro-phenyl-hydrasonen nur im Fall von D-Glucose ein O-Acetyl-derivat von der Struktur III gebildet wurde. Dieser Befund ist in folgender Weise im Zusammenhang mit der Ringstabilität: Durch elektronenziehende Gruppen auf dem aromatischen Teil des Hydrazons wird die Struktur III bevorzugt, da im Fall einer offenkettigen Struktur am Kohlenstoffatom 1 des Aldoses ein Ladungszustand  $+\delta$  entstehen sollte:



Bei den verschiedenen Nitro-phenyl-hydrasonen derselben Aldose kann also das einen starken elektronenanziehenden aromatischen Teil besitzendes O-Acetyl-2,4-dinitro-phenyl-hydrason mit einer Ringstruktur, dagegen das O-Acetyl-4-nitro-phenyl-hydrason in offenkettiger Form erscheinen. Das ist der Fall bei D-Xylose und D-Mannose. Bei den aus demselben Nitro-phenyl-hydrason und verschiedenen Aldosen gebildeten Hydrazonen ist die Ringstabilität der betreffenden Aldose massgebend dafür, ob ein O-Acetyl-hydrason von der Struktur III oder von der Struktur IV gebildet wird.

Aus den voranstehenden folgt auch, dass zur Bestimmung der Struktur dieser Hydrazone jene Methoden weniger geeignet sind, bei welchen der Ladungszustand des Hydrazinrestes bedeutend geändert wird, da in Folge dieser Änderung auch die Stabilität des Pyranoseringes beeinflusst wird. Folglich wurde von uns zur Bestimmung der Struktur die Methode von Hofman, d.h. die milde Acetylierung des Hydrazons bevorzugt.

Die relative Ringstabilität der 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazone III [D-Glucose, D-Xylose und D-Mannose] wurde von uns auch zahlenmässig bestimmt,<sup>10</sup> wofür die Möglichkeit dadurch gegeben war, dass die Umwandlung III  $\rightarrow$  IV [120°, Essigsäureanhydrid] mit der Änderung des Drehungsvermögens verfolgt werden kann. Die relative Stabilität wurde durch die Halbwertszeiten charakterisiert. Der Einfluss der durch die Verunreinigungen des Essigsäureanhydrids hervorgerufenen Nebenreaktion wurde durch annähernde Rechnung bestimmt und so ergaben sich folgende Halbwertszeiten:

|                              |         |
|------------------------------|---------|
| O-Tetraacetyl-D-glucose-DNPH | 270 Min |
| O-Triacetyl-D-xylose-DNPH    | 180 Min |
| O-Tetraacetyl-D-mannose-DNPH | 30 Min  |

In anbetracht der Reeves'schen Ergebnisse<sup>11</sup> kann aber diese Reihenfolge nur dann als eindeutig an betrachtet werden, wenn in diesen Verbindungen die Konfiguration am ersten Kohlenstoffatom des Zuckerrestes ( $\alpha$  oder  $\beta$ ) bekannt ist. Auf Grund von Konformationsuntersuchungen kam Reeves zu der Feststellung, dass in der C1 Konformation die  $\beta$  Konfiguration von D-Glucose wir von D-Xylose höhere Stabilität, als die  $\alpha$  Konfiguration, besitzt. Wenn auch nur mit Vorbehalt angenommen wird, dass wir das O-Tetraacetyl-D-glucose- und O-Triacetyl-D-xylose-DNPH mit

<sup>10</sup> Á. Gerecs, A. Fóti, *Acta Chim. Hung.* **35**, 217 (1963).

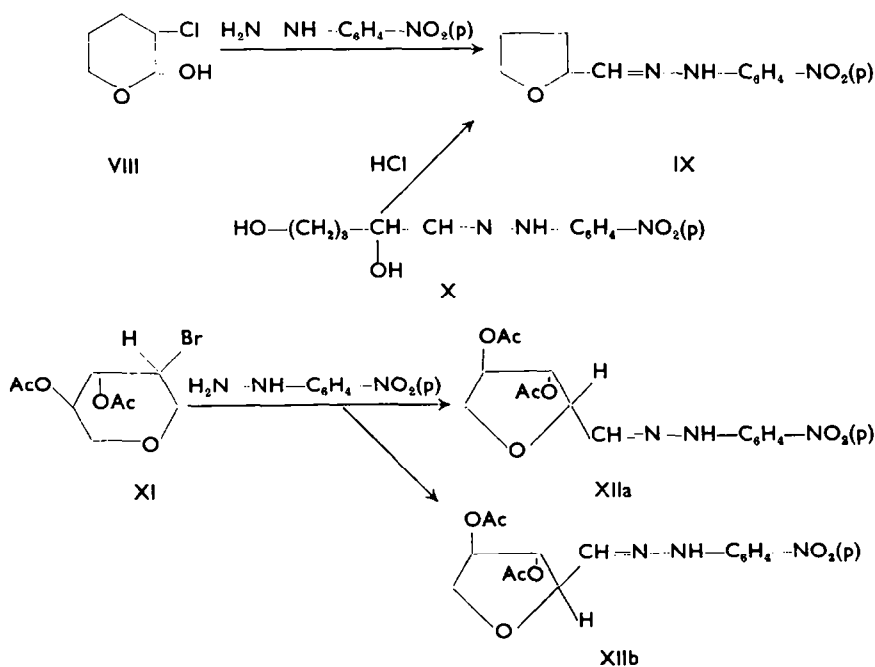
<sup>11</sup> R. Reeves, *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 1499 (1950).

$\beta$  Konfiguration erhalten haben, kann die Identität der Konfiguration des ersten Kohlenstoffatoms in beiden Hydrazonen nicht bezweifelt werden. Dieselbe ist durch die ähnliche Konformation der beiden Monosen und durch die identische Darstellungsweise<sup>5</sup> der beiden Hydrazonderivate unterstützt.

Folglich weisen die Halbwertszeiten daraufhin, dass der Pyranosering der D-Glucose höhere Stabilität als der der D-Xylose besitzt. Diese Feststellung steht im Einklang mit den oben beschriebenen präparativen Ergebnissen. Bezüglich des untersuchten D-Mannose-derivates beschränkten wir uns vorläufig nur auf die experimentelle Bestimmung der Halbwertszeit.

#### *Bildung von Tetrahydrofurfuolderivaten über Aldose-hydrazone*

Bei unseren Untersuchungen über Tetrahydropyran-derivate haben wir festgestellt, dass aus 2-Hydroxy-3-chlor-tetrahydropyran mit 4-Nitro-phenyl-hydrazin Tetrahydrofurfurol-4'-nitro-phenyl-hydrazon gebildet wird. Diese Verbindung konnten wir auch derart darstellen, dass wir 2,5-Dioxy-valeraldehyd-4'-nitro-phenyl-hydrazon der Wirkung von verdünnter wässriger Salzsäure bei Zimmertemperatur unterworfen haben.<sup>12,13\*</sup>



Eine der VIII  $\rightarrow$  IX Reaktion ähnliche Umwandlung wurde von Paul kurz beschrieben.<sup>14</sup> Aus 2-Hydroxy-3-chlor-tetrahydropyran und Hydroxylamin wurde von

\* In methanolischer Salzsäure bildete sich aus X das entsprechende Osazon mit 89% iger Ausbeute.<sup>13</sup>

<sup>12</sup> Á. Gerecs, J. Egyed, *Acta Chim. Hung.* **19**, 195 (1959).

<sup>13</sup> Á. Gerecs, L. Somogyi, *Acta Chim. Hung.* **24**, 73 (1960).

<sup>14</sup> L. Paul, *C.R. Acad. Sci. Paris*, **218**, 122 (1944).

ihmeine, ohne weitere Untersuchung als Tetrahydrofurfurol-oxim bezeichnete Verbindung erhalten. Die Stichhaltigkeit von Paul's Annahme wurde von uns experimentell bewiesen.

Ferner haben wir versucht die Reaktionen  $\text{VIII} \rightarrow \text{IX} \leftarrow \text{X}$  mit Aldose-derivaten durchzuführen. Die Versuche, D-Xylose-2,4-dinitro-bzw.-4-nitro-phenyl-hydrazon entsprechend der Reaktion  $\text{X} \rightarrow \text{IX}$  umzuwandeln, waren erfolglos. Dagegen erhielten wir aus der Reaktion von 2-Desoxy-2-brom-3,4-diacetyl-D-xylose (XI) und 4-Nitro-phenyl-hydrazin das 3,4-Diacetoxy-tetrahydrofurfurol-4'-nitro-phenyl-hydrazon (XII) in zwei stereoisomeren Formen.<sup>15</sup>

<sup>15</sup> Á.Gerecs, *Magyar Kémiai Folyóirat* **68**, 211 (1962).