

Helmut Simon und Wolfgang Moldenhauer*)

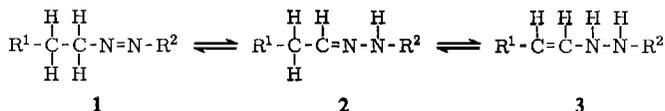
Untersuchungen zur Hydrazone-Azo- und -En-hydrazin-Tautomerie sowie entsprechender Tautomerien bei Semicarbazonen durch Wasserstoffaustausch

Aus dem Chemischen Institut Weihenstephan und dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 10. Dezember 1966)

Hydrazone und Semicarbazone einer Reihe von Aldehyden und Ketonen tauschen in neutralem Äthanol keinen an Kohlenstoff gebundenen Wasserstoff aus, d. h. daß Azo- (1) und En-hydrazin-Tautomere (3) auch nicht in sehr geringer Konzentration vorhanden sind. In Äthanol. Kaliumhydroxid-Lösung tauschen Aldehydderivate mit mono-substituiertem Stickstoff den am Carbonylkohlenstoffatom gebundenen Wasserstoff und, wenn vorhanden, auch α -ständige Wasserstoffe aus. Bei Benzaldehyd-phenylhydrazon und *p*-substituierten Derivaten 5a–5k wird gezeigt, daß die Austauschgeschwindigkeiten der Hammett-Gleichung genügen. Ein Substituent, der im Benzaldehyd-Teil die Austauschgeschwindigkeit erhöht, erniedrigt diese um einen ähnlichen Betrag im Phenylhydrazin-Teil und umgekehrt. Die Gleichgewichtskonstante ω -Benzolazo-toluol (6) \rightleftharpoons Benzaldehyd-phenylhydrazon (5a) wurde zu $1 \cdot 10^8$ bestimmt. Benzaldehyd-methylphenylhydrazon zeigt keinen Wasserstoffaustausch. Im Crotonaldehyd-semicarbazon tauschen aufgrund der Hydrazone/Azo/En-hydrazin-Tautomerie und des Vinylogieprinzips alle Wasserstoffpositionen aus.

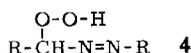
Seit über 70 Jahren wird für die Hydrazone 2 das teilweise Vorliegen von Azo- (1) und En-hydrazin-Tautomeren (3) in Lösung diskutiert^{1–11}.



*) Auszüge aus der von W. Moldenhauer eingereichten Dissertat., Techn. Hochschule München.

- 1) P. C. Freer, J. prakt. Chem. 47, 238 (1893); Liebigs Ann. Chem. 283, 391 (1894).
- 2) M. P. Grammaticakis, Bull. Soc. chim. France 1947, 438.
- 3) A. V. Chernova, R. R. Shagidullin und Y. P. Kitaev, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1964, 1555.
- 4) Y. P. Kitaev und T. V. Troepol'skaya, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1963, 465, C. A. 59, 7347 (1963).
- 5) R. R. Shagidullin, F. K. Sattarova, T. V. Troepol'skaya und Y. P. Kitaev, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss. 1963, 385 (1963), C. A. 58, 13761 (1963).
- 6) R. O'Connor, J. org. Chemistry 26, 4375 (1961); R. O'Connor und W. Rosenbrook, Jr., ebenda 26, 5208 (1961).
- 7) G. J. Karabatsos, F. M. Vane, R. A. Taller und N. Hsi, J. Amer. chem. Soc. 86, 3351 (1964).
- 8) A. J. Bellamy und R. D. Guthrie, Chem. and Ind. 1964, 1575; J. chem. Soc. [London] 1965, 2788, 3528.
- 9) H. C. Yao und P. Resnick, J. Amer. chem. Soc. 84, 3514 (1962); J. org. Chemistry 30, 2832 (1965).
- 10) R. O'Connor und G. Henderson, Chem. and Ind. 1965, 850.
- 11) H. S. Isbell und A. J. Fatiadi, Carbohydrate Res. 2, 204 (1965).

1947 berichtete *Grammaticakis*²⁾ aufgrund von UV-Spektren, daß z. B. die Phenylhydrazone von Cyclohexanon und Lävulin säureestern in Lösung teilweise als Azoverbindungen vorliegen. *Kitaev* und Mitarbb.⁴⁾ glaubten aufgrund polarographischer und spektroskopischer Messungen, daß z. B. in wäßr. Methanol Hydrazone **2** im pH-Bereich von 5.8—9.2 mit den tautomeren Formen **1** und **3** und Semicarbazone sowie Thiosemicarbazone mit **3** im Gleichgewicht stehen. Nach *O'Connor*⁶⁾ tautomerisieren Phenylhydrazone aliphatischer Aldehyde und Ketone in unpolaren Lösungsmitteln rasch zu Benzolazoalkanen, während En-hydrazine nicht feststellbar sind. Demgegenüber stellten *Karabatsos* und Mitarbb.⁷⁾, *Bellamy* und *Guthrie*⁸⁾ sowie jetzt auch die russischen Autoren⁴⁾ fest, daß sich Hydrazone einfacher Aldehyde und Ketone unter Sauerstoffausschluß weder in polaren noch in unpolaren Lösungsmitteln in spektroskopisch feststellbaren Mengen in tautomere Formen umwandeln. Die von *O'Connor*⁶⁾ beobachteten Änderungen der UV-, IR- und NMR-Spektren der Phenylhydrazone in Lösungen beruhen danach auf der Bildung von Hydroperoxiden **4** durch Luftsauerstoff. Diesen liegt allerdings, wie von *Criegee* und *Lohaus*¹²⁾ gezeigt und kürzlich von anderen Autoren⁹⁾ bestätigt wurde, eine Azostruktur zugrunde.



O'Connor und *Henderson*¹⁰⁾ vertraten jedoch die Auffassung, keine Peroxide erhalten zu haben; sie sind der Ansicht, daß geringe Mengen Sauerstoff die Umwandlung **2** → **1** katalysieren können.

Micheel und *Dijong*¹³⁾ berichten über die Umwandlung von 3.4.5.6-Tetrabenzoyl-D-glucosephenylhydrazon in die entsprechende Azoverbindung.

Während der Übergang **2** → **1**, von Sonderfällen abgesehen, umstritten ist, ist **1** → **2** seit langem bekannt¹⁴⁾ und wurde auch jüngst untersucht^{9,11)}. Nur bei speziellen Systemen wurden Gleichgewichte **1** ⇌ **2** nachgewiesen, so von *Kuhn* und *Bär*¹⁵⁾ im Falle von 4-Benzolazonaphthol-(1) ⇌ 1.4-Naphthochinon-monophenylhydrazon und von *Isbell* und *Fatiadi*¹¹⁾ an 1.3-Bis-phenylhydrazonen des 1.2.3-Hexantrions.

Wie erwähnt, wird neben dem tautomeren Übergang **2** → **1** auch eine Hydrazon/En-hydrazin-Umwandlung (**2** ⇌ **3**) diskutiert. Aufgrund von IR-Spektren behaupten *Kitaev* und Mitarbb.⁵⁾, daß bei Aceton- und Methyläthylketon-phenylhydrazon in Methanol En-hydrazinformen vorliegen. Dies konnte jedoch von anderen Autoren⁸⁾ nicht bestätigt werden.

Uns interessierten die aufgeworfenen Fragen u. a. auch im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen am System Zucker-Amin.

Da bei den hier diskutierten Protonenübergängen auch C—H-Bindungen gelöst und geknüpft werden, spektroskopische Methoden jedoch verschiedene tautomere Formen eines Systems nur bis zu einer gewissen Mindestkonzentration herab erkennen lassen, untersuchten wir verschiedene Hydrazone, Semicarbazone und Oxime in Äthanol, dessen Hydroxylgruppe T-markiert war. Durch T-Fixierung an C-Atomen sollten die tautomeren Gleichgewichte **2** ⇌ **1** bei Aldehydderivaten und außerdem **2** ⇌ **3** bei Aldehyd- und Ketonderivaten mit α-ständigen Wasserstoffen, auch bei extremer Gleichgewichtslage, erkennbar sein. Die Austauschgeschwindigkeiten wären ein Maß für die Geschwindigkeit der tautomeren Übergänge, falls sich beweisen läßt, daß ein Austausch nur über **1** bzw. **3** stattfindet. Unter Bedingungen, unter denen kein Wasserstoffaustausch stattfindet, finden auch die entsprechenden tautomeren Übergänge nicht statt.

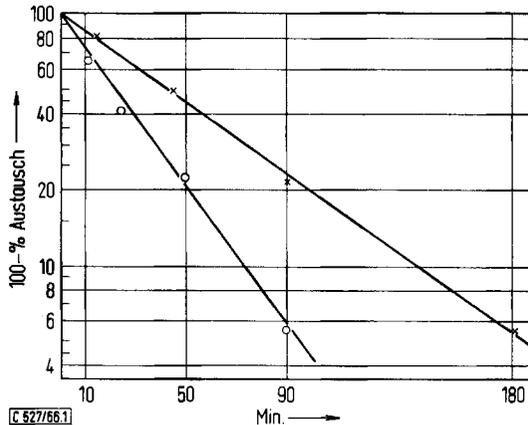
¹²⁾ R. Criegee und G. Lohaus, Chem. Ber. **84**, 219 (1951).

¹³⁾ F. Micheel und J. Dijong, Chem. Ber. **97**, 2409 (1964).

¹⁴⁾ J. Thiele, Liebigs Ann. Chem. **376**, 265 (1910).

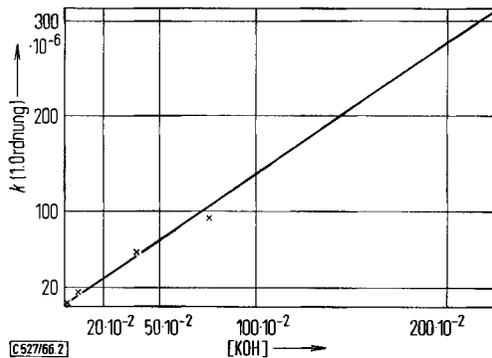
¹⁵⁾ R. Kuhn und F. Bär, Liebigs Ann. Chem. **516**, 143 (1935).

T-Gehalt des überschüssigen Äthanols erreicht werden konnte. Bedingt durch einen Gleichgewichts-Isotopeneffekt waren dies für **5a** nur 59%. Dieser Wert hängt wenig von der Art des Aldehyds ab und bedeutet also maximal möglichen Austausch. Der ungewöhnlich hohe Isotopeneffekt hat sehr wahrscheinlich die gleichen Gründe wie der extreme Wert der C—H-Streckschwingung (2710/cm) eines an eine Carbonylgruppe gebundenen Wasserstoffatoms¹⁷⁾.



Abbild. 1. H/T-Austauschgeschwindigkeit von Benzaldehyd- (x—x—x) und *p*-Chlor-benzaldehyd-phenylhydrazon (o—o—o) in 1.52 *m* Äthanol. Kaliumhydroxid-Lösung (maximaler Austausch = 100% gesetzt, vgl. Text)

Abbild. 1 zeigt, daß der Austausch bei großem KOH-Überschuß, wie zu erwarten, nach der 1. Ordnung verläuft.

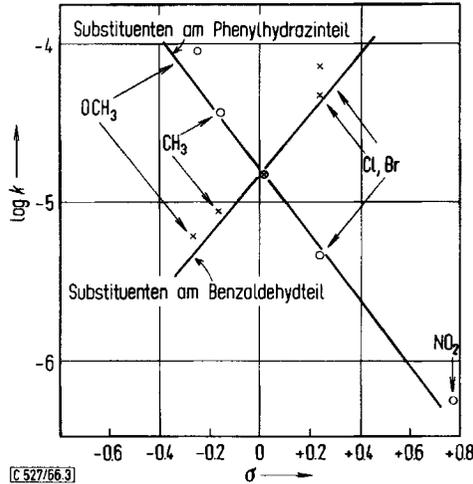


Abbild. 2. RG-Konstante des H/T-Austauschs von Benzaldehyd-phenylhydrazon in Abhängigkeit von der Kaliumhydroxid-Konzentration

Nach Abbild. 2 ist die Austauschgeschwindigkeit der Basenkonzentration zwischen $1.5 \cdot 10^{-2}$ und $228 \cdot 10^{-2}$ *m* proportional. Daraus ergibt sich, daß in neutralem Äthanol in absehbarer Zeit kein Austausch stattfindet, wie auch in getrennten Versuchen mit

17) H. Simon und D. Palm, Chem. Ber. 93, 1289 (1960).

5a gefunden wurde, das am aldehydischen C-Atom T-markiert war. In neutralem Medium liegt **5a** nach endlicher Zeit auch nicht in sehr geringem Maße in der Azoform vor.



Abbild. 3. Zusammenhang zwischen Hammett-Werten σ und dem Logarithmus der RG -Konstanten des H/T-Austauschs bei verschiedenen p -substituierten Benzaldehyd-phenylhydrazonen

In Abbild. 3 ist die Abhängigkeit der RG -Konstante des Austauschs von den Substituenten in der p -Stellung des Benzaldehyd-phenylhydrazons gezeigt. Die Hammett-Gleichung ist gut erfüllt und man sieht, daß ein Substituent, der z. B. im Benzaldehyd-Teil die Austauschgeschwindigkeit um einen gewissen Faktor erhöht, die Geschwindigkeit um einen ähnlichen Faktor verringert, wenn er im Phenylhydrazin-Teil p -ständig fixiert ist.

Dies ist zu erwarten, wenn der Austausch über das Azo-Tautomere erfolgt. Würde es sich um einen Protonenaustausch am aldehydischen C-Atom ohne Tautomerie handeln, so wäre eine andere Abhängigkeit zu erwarten: Substituenten in p -Stellung des Phenylhydrazin-Restes sollten gleichsinnig, wenn auch schwächer, wirken wie Substituenten in p -Stellung des Benzaldehyd-Teils.

Benzaldehyd-methylphenylhydrazon tauscht in 1.52 m KOH bei Siedetemp. in 90 Min. weniger als 1 % aus. Dies ist ein weiterer Beweis für den formulierten Mechanismus.

Bestimmung des Gleichgewichts zwischen Benzaldehyd-phenylhydrazon (**5a**) und ω -Benzolazo-toluol (**6**)

Oben wurde gezeigt, daß es der Basenkatalyse bedarf, um das Gleichgewicht zwischen **5a** und **6** einzustellen. Über die Lage des Gleichgewichts läßt sich daraus jedoch nichts sagen. Es ist allerdings anzunehmen, daß es extrem auf der Seite von **5a** liegt, da selbst nach vollkommenem Wasserstoffaustausch **5a** praktisch quantitativ zurück-

zugewinnen war. Wir bestimmten die Lage des Gleichgewichts aus dem Verhältnis der doppelten Austauschgeschwindigkeit von **5a** zu der Geschwindigkeit der UV-spektroskopisch leicht verfolgbaren Umwandlung von **6** in **5a**.

5a hat bei 347 μ ein Maximum, während **6** oberhalb von 310 μ keine nennenswerte Absorption zeigt. Die Umwandlung von **6** in **5a** ist ebenfalls basenkatalysiert und zeigt bei 20.0 \pm 0.2° in 2.0 · 10⁻³, 4.0 · 10⁻³, 8.0 · 10⁻³ und 16 · 10⁻³ *m* äthanolischer KOH-Lösung Halbwertszeiten von 87 \pm 3, 42 \pm 2.5, 22 \pm 2.5 und 11 \pm 1 sec.

Für die Berechnung des Gleichgewichts wird angenommen, daß bei geringen Umsätzen doppelt so viele Moleküle **5a** in **6** übergegangen waren, wie **5a**-Moleküle am aldehydischen C-Atom T-markiert sind, da (ohne Berücksichtigung von Isotopeneffekten) bei der Rückreaktion von **6** die Chance für die H- bzw. T-Abspaltung 1 : 1 ist. Die Größe des Gesamt-Isotopeneffekts ist, wie der Gleichgewichts-Isotopeneffekt zeigt, <2. Dieser Wert ist zu erwarten, da sich aus folgenden Gründen in erster Näherung beide Isotopeneffekte wegheben. Bedingt durch den zu erwartenden intermolekularen Isotopeneffekt bei der O-H- bzw. O-T-Spaltung beim Protonenübergang vom Äthanol an das mesomere Anion aus **5a** werden weniger Moleküle markiert, als der molaren T-Aktivität des Alkohols entspricht. Andererseits ist zu erwarten, daß beim Übergang von T-markiertem **6** in **5a**, bedingt durch einen intramolekularen Isotopeneffekt, das Tritium weniger häufig abgespalten werden wird als der Wasserstoff.

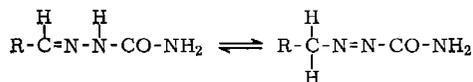
Die Messung der beiden Geschwindigkeiten **5a** \rightarrow **6** bzw. **6** \rightarrow **5a** war nicht unter gleichen Bedingungen möglich, da bei einer Basen- und Substanzkonzentration, die die UV-spektroskopische Messung des Übergangs **6** \rightarrow **5a** gut ermöglicht, der Wasserstoffaustausch viel zu langsam verläuft. Aus der ermittelten Abhängigkeit der Umlagerungsgeschwindigkeit (**6** \rightarrow **5a**) von der Basenkonzentration war es jedoch möglich, diese auch bei höheren Basenkonzentrationen zu berechnen. **5a** ergab nach 400 Stdn. bei 20.0° in einer 0.1 *m* äthanol. KOH-Lösung (Konz. **5a** = 4.0 · 10⁻⁴) einen Austausch von 2.3%, was einem $k = 2.1 \cdot 10^{-9} \text{ sec}^{-1} \pm 10\%$ entspricht. Für den Übergang **6** \rightarrow **5a** wurde der k -Wert für diese Basenkonzentration zu $4.0 \cdot 10^{-1} \pm 15\%$ errechnet. Daraus ergibt sich

$$K = \frac{[\text{Benzaldehyd-phenylhydrazon}]}{[\omega\text{-Benzolazo-toluol}]} = \frac{4.0 \cdot 10^{-1}}{4.2 \cdot 10^{-9}} = 0.95 \cdot 10^8 \pm 25\%$$

D. h., neben **5a** tritt keine nennenswerte Konzentration von **6** auf, und die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung ist in neutraler Lösung extrem gering.

Untersuchungen an Benzaldehyd-semicarbazon

Da Benzaldehyd-[*p*-nitro-phenylhydrazon] (**5h**) ca. 25–30 mal langsamer austauscht als **5a** (vgl. Abbild. 3 und Tab.), war zu erwarten, daß die elektronenziehende Acylgruppe in Semicarbazonen eine der Hydrazon-Azo-Tautomerie analoge H-Wanderung kaum zuläßt.



Tatsächlich tauschte Benzaldehyd-semicarbazone unter „Normbedingungen“ (vgl. Tab.) nicht aus. Bei 12-facher Basenkonzentration betrug der Austausch 0.3%. *p*-Nitro-benzaldehyd-semicarbazone tauschte unter Normbedingungen bereits zu 0.8% aus.

Untersuchungen zur Hydrazon/En-hydrazin-, Semicarbazone/En-semicarbazid-Tautomerie sowie Beispiele der Azo/Hydrazon/En-hydrazin-Tautomerie

Zunächst wurden Verbindungen gewählt, bei denen keine Hydrazon/Azo-Tautomerie möglich ist. Bei Acetaldehyd-methylphenylhydrazon waren in 1.52 *m* äthanol. KOH nach 15, 45, 180, 360 und 420 Min. 59, 129, 191, 208 und 209% Tritium fixiert. Die durch Kuhn-Roth-Oxydation erhaltene Essigsäure zeigte einen um 10% geringeren molaren T-Gehalt. Wie durch einen Gegenversuch gezeigt wurde (nichtmarkiertes Acetaldehyd-methylphenylhydrazon wurde in T-markierter Kuhn-Roth-Lösung zu Essigsäure abgebaut), tritt bei der Oxydation in stark saurer Lösung ein Wasserstoffaustausch ein, der den obigen Unterschied erklärt.

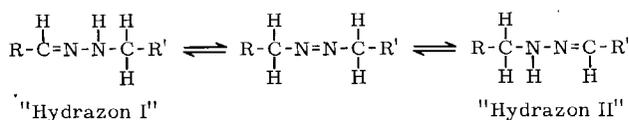
Die Versuche waren wegen der Empfindlichkeit der Methylphenylhydrazone in alkalischem Medium schwierig. Gut eigneten sich dagegen Semicarbazone. Acetaldehyd-semicarbazone zeigt in 1.52 *m* KOH bei 81.5° nach 20, 45, 90, 180 und 270 Min. 74.5, 133, 174, 191 und 191% Austausch, woraus sich $k = 4.3 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$ errechnet. Die T-Aktivität ist innerhalb der Meßgenauigkeit völlig in der Methylgruppe lokalisiert. Acetaldehyd-thiosemicarbazone tauscht etwas langsamer aus, die T-Aktivität befindet sich auch hier quantitativ in der Methylgruppe.

Bei Acetaldehyd-phenylhydrazon ist ein Austausch sowohl in der Methylgruppe wie am aldehydischen C-Atom zu erwarten. Der unter „Normbedingungen“ erreichte T-Einbau von 44.5% verteilt sich zu $\frac{2}{3}$ auf die Methylgruppe und zu $\frac{1}{3}$ auf den Aldehydwasserstoff. Diese Verteilung war zu erwarten, da das Acetaldehyd-methylphenylhydrazon, das nur in der Methylgruppe austauscht, unter diesen Bedingungen 27% T-Einbau zeigte. Etwa die gleiche intramolekulare T-Verteilung zeigte Butyraldehyd-semicarbazone. In der β - und γ -Stellung war kein Tritium feststellbar.

Das Semicarbazone des Crotonaldehyds ließ aufgrund des Vinylogieprinzips einen Austausch in allen Positionen erwarten. Dies ist tatsächlich der Fall. Es zeigte sich folgende intramolekulare T-Verteilung: an C-1 10.5%, an C-2 48.2%, an C-3 25.3% und an C-4 16.2%. Die T-Verteilung wurde durch Oxydation zu Crotonsäure, deren Hydrierung zu Buttersäure und Schmidt-Abbau bestimmt (vgl. Beschreibung der Versuche, 11.).

Austauschversuche an *N*-Alkyl-hydrazonen

Aufgrund der Hydrazon/Azo-Tautomerie wären hier folgende Übergänge zu erwarten:



Methodisch besonders einfach gestaltete sich die Untersuchung an Benzaldehyd-benzylhydrazon, da in diesem Fall „Hydrazon I“ und „II“ identisch sind. Unter „Normbedingungen“ ergab sich ein ca. 6mal höherer Austausch als bei Benzaldehyd-phenylhydrazon und unter energischen Bedingungen ließ sich ein Wert von 207% erzielen. Dies macht wahrscheinlich, daß 3 Wasserstoffpositionen am Austausch beteiligt sind. Da dieses Hydrazon extrem luftempfindlich war, wurden keine weiteren Untersuchungen angestellt.

Im Falle des Benzaldehyd-äthylhydrazons könnten gar 4 Formen auftreten, wenn das über die Azoform gebildete Acetaldehyd-benzylhydrazon eine En-hydrazin-Tautomerie erfährt. Nach Austausch unter „Normbedingungen“ ließen sich ca. 50% des Ausgangsmaterials wiedergewinnen. Die Methylgruppe zeigte nach Kuhn-Roth-Abbau einen T-Einbau von 2.6% des insgesamt fixierten Tritiums. Dieser geringe, aber signifikante Austausch in der Methylgruppe spricht für das Vorliegen der 4 Formen.

Austauschversuche in saurem Medium

Da Aldehyd-phenylhydrazone in essigsaurer Lösung der elektrophilen Bromierung am aldehydischen C-Atom zugänglich sind¹⁸⁾, untersuchten wir den Wasserstoffaustausch in 70-proz. wäßriger Essigsäure bei 78.3°. Bei tieferen Temperaturen führten *Hegarty* und *Scott*¹⁹⁾ kürzlich eine kinetische Untersuchung der Bromierung durch. Nach 7 Stdn. fanden wir einen Austausch von 71%. Der Abbau zeigte jedoch, daß nur ca. 1% des Tritiums am aldehydischen C-Atom und fast der ganze Rest im Phenylkern des Phenylhydrazins fixiert waren.

Acetaldehyd-methylphenylhydrazon tauscht in $2 \cdot 10^{-2}$ m Äthanol. Schwefelsäure in der Siedehitze während 15 Min. zu 115% aus. Mehr als 90% des Tritiums sind in der Methylgruppe des Acetaldehyds lokalisiert, wie durch Kuhn-Roth-Oxydation festgestellt wurde.

Diese Austauschreaktionen können auch zur leichten Markierung einer Reihe von Carbonsäurederivaten dienen.

Wir danken dem *Ministerium für Wissenschaftliche Forschung* für großzügige Unterstützung. *Fräulein H. Pflaumer* und *Fräulein E. Wolf* führten zahlreiche Tritium-Analysen mit großer Sorgfalt aus.

¹⁸⁾ *F. D. Chattaway* und *A. J. Walker*, *J. chem. Soc. [London]* **1925**, 975.

¹⁹⁾ *A. F. Hegarty* und *F. L. Scott*, *J. chem. Soc. [London]* (B) **1966**, 672.

Beschreibung der Versuche

1. *Darstellung und Reinigung der Hydrazone*: Es wurde auf höchste Reinheit geachtet. Alle Hydrazone wurden unter Reinstickstoff hergestellt und in Schlenk-Rohren unter Stickstoff im Dunkeln aufbewahrt. *Benzaldehyd-phenylhydrazon* sowie **5b**, **5c**, **5d**, **5e**, *Benzaldehyd-benzylhydrazon*, *Benzaldehyd-methylphenylhydrazon* und *p-Methoxy-benzaldehyd-phenylhydrazon* (**5f**) wurden durch Zusammengeben äquimol. Mengen der Hydrazin- und Aldehydkomponente in konzentrierter Äthanol. Lösung (z. T. unter Erwärmen) gewonnen und mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. *Benzaldehyd-[p-methoxy-phenylhydrazon]* (**5k**) bereitet man durch Erwärmen äquimol. Mengen *Benzaldehyd* und *p-Methoxy-phenylhydrazin* in 10-proz. wäbr. Essigsäure und *Benzaldehyd-* sowie *Acetaldehyd-[p-nitro-phenylhydrazon]* in 50-proz. Essigsäure. *p-Methoxy-phenylhydrazin* wurde nach *Blaikie* und *Perkin*²⁰⁾ gewonnen.

Benzaldehyd- und Crotonaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon] wurden aus äquimol. Mengen der Aldehyd- und Hydrazinkomponente (letzte in 30-proz. Äthanol. Schwefelsäure gelöst) gewonnen und aus Pyridin/Äthanol (1 : 3) umkristallisiert. *Benzaldehyd-äthylhydrazon* stellte man durch Zusammengeben äquimol. Mengen *Benzaldehyd* und *Äthylhydrazin* in Äthanol unter Eiskühlung dar und reinigte durch wiederholtes Destillieren i. Vak. Zur Darstellung des Äthyl- und Benzylhydrazins wurde nach *Stroh* und *Scharnow*²¹⁾ verfahren.

Acetaldehyd-phenylhydrazon ließ sich durch langsames Zutropfen von 4.4 g (0.1 Mol) *Acetaldehyd* in ein Gemisch von 10.8 g (0.1 Mol) *Phenylhydrazin* in 30 ccm Petroläther (40 bis 60°) unter Eiskühlung gewinnen. Umkristallisiert wurde aus Petroläther (60–80°). Alle Operationen wurden unter gereinigtem Stickstoff durchgeführt.

Acetaldehyd-methylphenylhydrazon gewann man durch Zusammengeben von 13.2 g (0.30 Mol) *Acetaldehyd* und 21.6 g (0.20 Mol) *N-Methyl-N-phenylhydrazin* in 50 ccm Äther und anschließendes Erwärmen auf dem Wasserbad (15 Min.). Der überschüssige Aldehyd wurde mit dem Äther i. Vak. abgezogen und das Hydrazon 2 mal destilliert. Sdp.₁₂ 118°.

2. *Darstellung und Reinigung der Semicarbazone*: Die *Carbonylverbindungen* wurden zu einer wäbr. konzentrierten Lösung von überschüss. *Semicarbazidhydrochlorid* und *Natriumacetat* (1 : 1) gegeben und 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Anreiben kristallisierten die *Semicarbazone* rasch aus. Die Umkristallisation erfolgte aus Wasser bzw. Äthanol/Wasser.

Bei der Darstellung von *Acetaldehyd-semicarbazon* wurde eine konzentrierte Lösung der *Acetaldehydammoniak-Verbindung* zur Lösung des *Semicarbazids* gegeben.

3. *Radioaktivitäts-Analysen*: Die Substanzen wurden nach *Kalberer* und *Rutschmann*¹⁶⁾ in Schöniger-Kolben verbrannt und die Lösungen in einem Flüssigkeitsszintillationszähler Marke Tri Carb vermessen. Es wurden 5 ccm der anfallenden 10 ccm Absorptionslösung (4-proz. Äthanolamin in Methanol) mit 15 ccm einer Lösung von 5.0 g 2.5-Diphenyl-oxazol und 0.3 g 1.4-Bis-[5-phenyl-oxazolyl-(2)]-benzol pro 1 Toluol vermischt. Häufig wurden Doppelbestimmungen ausgeführt. Die Reproduzierbarkeit lag meist innerhalb $\pm 2.5\%$, andernfalls wurden weitere Analysen durchgeführt.

4. *Kontrollversuche. H/T-Austausch von 5a und Bestimmung der intramolekularen T-Verteilung*: 1.65 g (8.33 mMol) **5a** wurden in einer mit Reinstickstoff gespülten Lösung von 25 g KOH (p. A., Merck) in 250 ccm *T-markiertem Äthanol* 6.5 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Die neutralisierte Lösung wurde eingecengt, durch Wasserzusatz das *Hydrazon* gefällt, dieses viermal in Äthanol gelöst und das Lösungsmittel wieder abgezogen und sodann aus Äthanol umkristallisiert; Schmp. 159°. Austausch 56.4%.

²⁰⁾ K. G. *Blaikie* und W. H. *Perkin*, J. chem. Soc. [London] **125**, 313 (1924).

²¹⁾ H. H. *Stroh* und H. G. *Scharnow*, Chem. Ber. **98**, 1588 (1965).

1.0 mMol des T-markierten **5a** wurden 1.5 Stdn. auf siedendem Wasserbad mit 8 mMol *Kaliumpermanganat* und 5 mMol *Natriumacetat* in 20 ccm Wasser erhitzt. Aus der filtrierten und mit Schwefelsäure versetzten Lösung wurde die *Benzoessäure* ausgeäthert und nach Reinigung analysiert. Sie zeigte keine T-Aktivität *). Ein weiteres mMol **5a** wurde in 5-proz. *Schwefelsäure* unter gleichzeitiger rascher Wasserdampfdestillation bei 100° hydrolysiert und der übergegangene *Benzaldehyd* erneut mit *Phenylhydrazin* gefällt. Dieses Material enthielt das gesamte Tritium.

5. *Allgemeine Durchführung der Austauschversuche*: 1.7 mMol *Carbonylderivat* wurden in 50 ccm Austauschlösung erhitzt. Der mit Rückflußkühler verbundene Zweihalskolben befand sich dabei in einem Thermostatenbad. Nachdem das Reaktionsmedium und die gesamte Apparatur mit Reinstickstoff durchgespült und die Reaktionstemp. erreicht war, wurde unter Stickstoffschutz das Carbonylderivat durch den zweiten Kolbenhals gegeben. Nach der vorgegebenen Zeit wurde, wie unter 4. angegeben, aufgearbeitet. Bei einer Reihe von Verbindungen waren spezielle Isolierungs- und Reinigungsverfahren nötig (siehe dort). Der gefundene T-Gehalt ist in der Tab. wiedergegeben.

Prozentualer Tritiumeinbau in verschiedene Hydrazone, Semicarbazon und andere Derivate nach 90 Min. bei 81.5° in einer 0.12 *m* Äthanol. Kaliumhydroxid-Lösung („Normbedingungen“)

Substanz	% Austausch ^{a)}
Benzaldehyd-phenylhydrazon	4.7
Benzaldehyd-methylphenylhydrazon	0.0
Benzaldehyd-[<i>p</i> -methoxy-phenylhydrazon]	23.3
Benzaldehyd- <i>p</i> -tolylhydrazon	10.8
Benzaldehyd-[<i>p</i> -brom-phenylhydrazon]	1.4
Benzaldehyd-benzylhydrazon	26.4
Benzaldehyd-äthylhydrazon	16.0
Benzaldehyd-semicarbazon	0.0
β-Benzaldoxim	0.0
Benzyliden-anilin	0.0
Benzyliden-benzylamin	37.3
[<i>p</i> -Methoxy-benzaldehyd]-phenylhydrazon	1.9
[<i>p</i> -Brom-benzaldehyd]-phenylhydrazon	20.6
<i>p</i> -Toluylaldehyd-phenylhydrazon	2.7
Acetaldehyd-phenylhydrazon	44.5
Acetaldehyd-methylphenylhydrazon	27.0
Acetaldehyd-semicarbazon	150
Acetaldehyd-thiosemicarbazon	134
Aceton-semicarbazon	300
Crotonaldehyd-semicarbazon	5.1
Crotonaldehyd-[2.4-dinitro-phenylhydrazon]	1.4
Mannose-phenylhydrazon	53.0

^{a)} Die Werte sind auf die molare Radioaktivität der austauschbaren Protonen des Äthanolis bezogen. Da beim Austausch am aldehydischen C-Atom nennenswerte Gleichgewichts-Isotopeneffekte auftreten, ist der tatsächliche Austausch in diesen Fällen ca. 1.7 mal größer.

6. *Wasserstoffaustausch von 5a zur Bestimmung des Gleichgewichts zwischen 5a und 6*: 78.8 mg **5a** wurden in einer Lösung von 6.538 g *Kaliumhydroxid* (85.3-proz.) in 1 l *Äthanol-OT* (1.04·

*) Ein entsprechender Versuch in einer Oxydationslösung mit T-markiertem Wasser zeigte keine T-Fixierung.

10^6 tpm/mMol²²⁾ bei $20 \pm 0.2^\circ$ gelöst und unter Stickstoff 400 Stdn. stehengelassen. Das Material zeigte 2.3% Austausch. Daraus errechnet sich die Geschwindigkeitskonstante

$$k = 2.1 \cdot 10^{-9} \text{ (sec}^{-1}\text{)} \pm 10\% \text{ (nach der Gleichung für 1. Ordnung } k \cdot t = 2.303 \cdot \log \frac{c_0}{c} \text{ (} c_0 = 100, c = 97.7, t = 1.44 \cdot 10^6 \text{ sec))}.$$

7. *Darstellung und Reinigung von ω -Benzolazo-toluol (6):* Benzaldehyd-phenylhydrazon wurde nach Thiele¹⁴⁾ mit Natriumamalgam zum *N-Benzyl-N'-phenylhydrazin* reduziert, dieses mit Eisen(III)-chlorid zu 6 oxydiert. Das Azoprodukt wurde unter Stickstoff durch Wasserdampfdestillation vom gleichzeitig entstandenen Benzaldehyd-phenylhydrazon getrennt und nach dem Separieren und Trocknen i. Vak. unter Stickstoff bei -20° aufbewahrt: goldgelbes Öl, aus dem sich erst nach einigen Wochen etwas 5a abscheidet. NMR-Spektrum (CCl₄): Multiplett von 7.1–7.8 ppm für 10 Protonen, scharfes Singulett bei 5.1 ppm für 2 Protonen.

8. Bestimmung der Umlagerungsgeschwindigkeit von 6 in 5a

a) *Umwandlung in reinem Äthanol:* Aus einer $4.0 \cdot 10^{-4}$ m Lösung, die bei $20 \pm 0.2^\circ$ unter Stickstoff im Dunkeln stand, wurden zwischen 29 und 552 Stdn. Proben entnommen; nach 10facher Verdünnung bestimmte man die Extinktionszunahme bei 347 μ . Die Halbwertszeiten schwanken zwischen $1.5 \cdot 10^6$ und $2.4 \cdot 10^6$ sec. Ein Versuch in $4 \cdot 10^{-5}$ m Lösung ergab Halbwertszeiten zwischen $1.8 \cdot 10^6$ und $3.8 \cdot 10^6$ sec.

b) *Umlagerungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Basenkonzentration:* Die Lösungen waren auf $20 \pm 0.2^\circ$ thermostatisiert. Zur Messung wurden 2.0 ccm der Lösung von 6 und 0.5 ccm einer KOH-Lösung in einer Meßküvette, die sich in einem thermostatisierten Halter befand, schnell durchmischt und das Spektrum automatisch registriert. Gemessen und ausgewertet wurden meist die 2. und 3. Halbwertszeiten. Jeder Versuch wurde pro KOH-Konzentration 6–10 mal durchgeführt. Aus den bei 4 Konzentrationen zwischen $2.0 \cdot 10^{-3}$ und $16 \cdot 10^{-3}$ m gemessenen Geschwindigkeiten wurde der *k*-Wert für eine $1.0 \cdot 10^{-1}$ m KOH-Lösung (Bedingungen für den Wasserstoffaustausch) berechnet.

9. *H/T-Austausch, Wiederisolierung und Abbau von Acetaldehyd-methylphenylhydrazon:* 1.67 mMol Acetaldehyd-methylphenylhydrazon wurden wie üblich zum Austausch eingesetzt. Die unter Kühlung neutralisierten Lösungen (Verfärbung nach Hellgrün) wurden, nach Verdünnen mit Wasser, dreimal mit Benzol ausgeschüttelt und die eingeeengten Lösungen auf Dünnschichtplatten (20 \times 20 cm, 0.5 mm Kieselgel nach Stahl, Petroläther (70–90°)/Benzol/Äthanol = 10 : 4 : 1) chromatographiert. Aus dem Bereich von *R_F* 0.6–0.8 wurde das Produkt isoliert und destilliert.

Zur Bestimmung des T-Gehalts in der Methylgruppe wurden 0.5 mMol Acetaldehyd-methylphenylhydrazon nach Kuhn-Roth oxydiert und die Essigsäure als Silbersalz isoliert.

10. *H/T-Austauschversuche an Semicarbazonen und Thiosemicarbazonen des Acetaldehyds, Acetons, Butyr- und Crotonaldehyds:* Nach beendetem Austausch wurde mit methanol. Salzsäure neutralisiert, vom Kaliumchlorid filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit absol. Äthanol extrahiert, das austauschbare Tritium herausgewaschen und schließlich aus Wasser/Äthanol umkristallisiert. Die Ermittlung des T-Gehalts in den Methylgruppen der Acetaldehydderivate erfolgte nach Kuhn-Roth-Oxydation durch Messung der Aktivitäten der Essigsäure.

11. *Bestimmung der intramolekularen T-Verteilung im Butyraldehyd- und Crotonaldehyd-semicarbazon:* 517 mg (4.0 mMol) Butyraldehyd-semicarbazon wurden mit 50 mMol frisch gefälltem Silberoxid (aus 8.5 g Silbernitrat + 10-proz. Natronlauge) unter Zusatz von 20 mMol NaOH in 150 ccm Wasser 4 Stdn. bei 50–60° oxydiert. Die filtrierte Lösung wurde im Rota-

22) tpm = Transmutationen (Kernzerfälle) pro Minute.

vapor eingedampft. Aus einem Teil des feuchten Rückstands (ca. 0.5 mMol) wurde mit Natriumhydrogensulfat unter Äther die Säure freigemacht, der nach Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand in Butanol aufgenommen und an einer Kieselgelsäule (Mallinckrodt) mit Chloroform/Butanol (9:1) chromatographiert²³; zwischen 30 und 40 ccm erschien die *Buttersäure* als einzige saure Verbindung. Das gewonnene Silbersalz hatte 68% der T-Aktivität des Butyraldehyd-semicarbazons.

Zum weiteren Abbau wurden 2.6 mMol trockenes *Natriumbutyrat* in 1.3 ccm 100-proz. *Schwefelsäure* durch kurzes Erwärmen gelöst, bei 0° mit 220 mg *Natriumazid* versetzt und abermals erwärmt. Nach 1 Stde. bei 80–90° wurde mit 5*n* *NaOH* schwach basisch gemacht und das *Amin* in 0.2*n* H_2SO_4 übergetrieben. Die Lösung wurde mit Natronlauge stark basisch gemacht, mit geringem Überschuß *Kaliumpermanganat* zunächst 30 Min. bei Raumtemp., sodann 5 Min. bei 90° belassen und nach Erkalten mit Schwefelsäure angesäuert. *Propion-* und *Essigsäure* wurden mit Wasserdampf destilliert, in Form der Natriumsalze als Mischung isoliert und, wie oben für die *Buttersäure* angegeben, auf einer Kieselgelsäule getrennt (Kontrollversuche werden demnächst im Rahmen einer Arbeit über die *Buttersäuregärung* beschrieben werden).

Zur Bestimmung der intramolekularen T-Verteilung im *Crotonaldehyd-semicarbazon* wurden 4.35 g (35 mMol) mit 420 mMol *Silberoxid* (wie Butyraldehyd) zur Säure oxydiert. Die mit Natriumhydrogensulfat freigesetzte *Säure* wurde in Äther aufgenommen, das Rohprodukt (3.3 g) aus Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert und über P_2O_5 getrocknet: 1.6 g (53%), Schmp. 72–73°, $6.52 \cdot 10^5$ tpm/mMol = 89.5% der Ausgangsradioaktivität. Zur Kontrolle wurde das *Dicyclohexylaminsalz* hergestellt und aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 131.5–132.5°. $6.53 \cdot 10^5$ tpm/mMol.

335 mg (4.0 mMol) *Crotonsäure* wurden mit 50 mg PtO_2 nach Adams in 40 ccm Wasser innerhalb 15 Min. bei Raumtemp. hydriert. Das isolierte *Silberbutyrat* zeigte $6.51 \cdot 10^5$ tpm/mMol; bei der Hydrierung ist also kein Tritium verlorengegangen. Die *Buttersäure* wurde, wie oben beschrieben, in *Propion-* und *Essigsäure* übergeführt.

12. *H/T-Austausch und Abbau von Benzaldehyd-äthylhydrazon*: Unter „Normbedingungen“ traten starke Verluste auf. Aus dem durch 4-maliges Auflösen in Methanol vom austauschbaren Tritium isolierten Produkt wurde das Hydrazon mit kaltem peroxidfreiem Äther extrahiert, wobei etwa 50% einer farblosen amorphen Masse hinterblieben. Zur Reinigung wurde destilliert. Sdp.₁₂ 128–130°; Schmp. 18–20°. Ca. 1 mMol wurde nach Kuhn-Roth abgebaut und die mitübergegangene *Benzoessäure* durch 3-maliges Ausschütteln mit Äther entfernt.

13. *H/T-Austausch von Benzaldehyd-phenylhydrazon (5a) in wäbr. Essigsäure*: 1.96 g (10 mMol) **5a** wurden in 300 ccm 70-proz. wäbr. T-markierter *Essigsäure* von 78.3° gelöst und unter Stickstoff belassen. Nach 30, 60, 90, 360 und 420 Min. wurden Proben entnommen und in die doppelte Menge Eiswasser gegeben. Die ausgefallenen und umkristallisierten Proben zeigten einen Austausch von 5.7, 10.8, 18.0, 48.0 und 70.7%. Ein Teil der 420 Min. behandelten Probe wurde in 5-proz. *Schwefelsäure* unter gleichzeitigem Einblasen von Wasserdampf hydrolysiert und der mit dem Wasserdampf übergegangene Benzaldehyd erneut mit Phenylhydrazin gefällt. Das Produkt zeigte nur 1% des T-Gehalts der Ausgangsverbindung.

²³ C. S. Marvel und R. D. Rand, jr., J. Amer. chem. Soc. 72, 2642 (1950).