

Helmut Simon und Wolfgang Moldenhauer

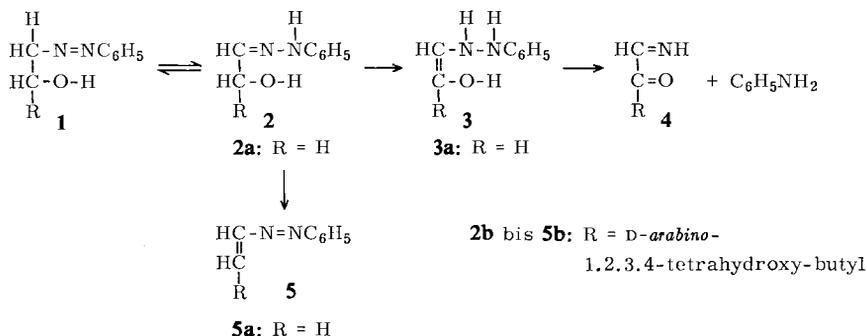
Zum Verhalten von α -Hydroxy-phenylhydrazonen in basischem und saurem Medium¹⁾

Aus dem Chemischen Institut der Fakultät für Landwirtschaft und Gartenbau, Weihenstephan, der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 22. Dezember 1967)

Die α -Hydroxy-phenylhydrazone aus Glykolaldehyd (**2a**) und Cyclohexanol-(2)-on-(1) (**7**) sind in alkalischem Medium nicht zur Hydrazone(2)-Enolhydrazone(3)-Tautomerie befähigt. Neben der Azo-Hydrazone-Tautomerie zeigt **2a** Anilin-Eliminierung und vermutlich Wasserabspaltung. **7** ist der Enhydrazone(6)-Hydrazone-Tautomerie zugänglich, spaltet kein Anilin ab, geht jedoch langsam unter Wasserabspaltung quantitativ in Cyclohexen-(1)-on-(3)-phenylhydrazone (**10**) über. In verdünnter Methanol. Salzsäure bildet **7** rasch 2-Methoxy-cyclohexanon-phenylhydrazone (**11b**). In Eisessig/Methanol entstehen 78% Anilin und 15% Cyclohexandion-(1.2)-monophenylhydrazone (**13**). Als Zwischenprodukt für die Bildung von **10** und **11** wird 1-Benzolazo-cyclohexen-(1) (**9**) angenommen. Aus diesem bildet sich **10** bzw. **11b** rascher als aus **7**. **9** vermag auch in basischem Medium Nucleophile, wie z. B. Piperidin, zu **11a** zu addieren.

Kürzlich zeigten wir, daß die Azo-Hydrazone-Enhydrazone-Tautomerie durch den Wasserstoffaustausch an den entsprechenden C-Atomen festgestellt werden kann²⁾ und daß bei Mannose-phenylhydrazone kein Austausch an C-2 stattfindet³⁾. Die dabei auftretende Anilin- und Phenylpyrazol-Bildung deuteten wir mit den irreversiblen Übergängen **3b** \rightarrow **4b** bzw.



2b \rightarrow **5b** und anschließenden Folgereaktionen³⁾. Aus einem α -Hydroxy-phenylhydrazone kann also in alkalischem Medium eine 1.4-Eliminierung in zwei Richtungen verlaufen, wobei entweder Wasser oder Anilin abgespalten wird.

¹⁾ Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit wurden u. a. am 26. 8. 1967 am Institute of Technology, Tokyo, vorgetragen.

²⁾ H. Simon und W. Moldenhauer, Chem. Ber. 100, 1949 (1967).

³⁾ H. Simon und W. Moldenhauer, Chem. Ber. 100, 3121 (1967).

Da Mannose-phenylhydrazon in Lösung z.T. auch in cyclischer Form vorliegt⁴⁾ und die weiteren OH-Gruppen evtl. noch andere Reaktionen hervorrufen können, untersuchten wir den Einfluß einer α -ständigen OH-Gruppe am Glykolaldehyd-phenylhydrazon (**2a**) und Cyclohexanol-(2)-on-(1)-phenylhydrazon (**7**), u.a. auch im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über den Mechanismus der Osazonbildung⁵⁾.

Wir interessierten uns dabei für folgende Fragen:

Wird auch bei **2a** und **7** kein Wasserstoff an dem C-Atom, das die OH-Gruppe trägt, ausgetauscht? Wie steht es bei **7** mit der Enhydrazin (**6**) \rightleftharpoons Hydrazon (**7**) \rightleftharpoons Enolhydrazin (**8**)-Tautomerie? In welchem Maße wird Anilin bzw. Wasser eliminiert? Letztere Bestimmung sollte an **7** möglich sein, da das α,β -ungesättigte Azo-Produkt **9** bekannt ist⁶⁾, während wir nicht in der Lage waren, **5a** zu isolieren⁷⁾. Unsere Befunde entsprechen z.T. neueren Beobachtungen in der Steroidreihe^{8,9)}.

Verhalten in alkalischem Medium

Wird **2a** in 0.12 *m* äthanol. Kaliumhydroxidlösung, deren OH-Gruppen T-markiert sind, unter Reinstickstoff 15 Min. erhitzt, so wird an Kohlenstoff gebundener Wasserstoff ausgetauscht, da das wieder isolierte **2a** nach „Auswaschen“ der NT- und OT-Bindungen 10.3% des molaren Tritiumgehaltes des Austauschmediums in stabilen Bindungen enthält^{*}). Wird **2a** nach dem Austausch mit Benzoldiazoniumchlorid zu C-Hydroxymethyl-*N,N'*-diphenyl-formazan umgesetzt, geht das Tritium völlig verloren; d.h. an C-2 ist kein Tritium fixiert. Vergleicht man die relativen Austauschgeschwindigkeiten an C-1 der Phenylhydrazone von Acetaldehyd, Glykolaldehyd und Mannose, so ergibt sich ein Verhältnis von ca. 1 : 3.5 : 7.0.

Unter den Austauschbedingungen erleidet **2a** in 1 Stde. Anilin-Eliminierung von 12.7%. Nach dieser Zeit ist kein **2a** mehr nachweisbar. Wir nehmen an, daß auch hier die Hauptreaktion der unter Wasserabspaltung verlaufende Übergang **2a** \rightarrow **5a** ist. Bei **7** (vgl. weiter unten) ist dies die einzige feststellbare Reaktion. Allerdings ist **5a** recht unbeständig und reagiert zu nicht definierten Produkten weiter, vgl. l.c.⁷⁾.

Wird **7** unter den gleichen Bedingungen wie **2a** dem Austausch unterworfen, so werden in 120 Min. 22.5% Tritium incorporiert. Das anschließend dargestellte Osazon zeigt den gleichen T-Gehalt; d.h. an C-2 hatte wie bei **2a** kein Austausch stattgefunden. Mit großer Wahrscheinlichkeit fand der Wasserstoffaustausch in **7** an C-6 statt (reversibler Übergang **7** \rightleftharpoons **6**), da ein Austausch an C-3 ohne einen solchen an C-2 schwer vorstellbar ist und außerdem das Gleichgewicht zwischen **7** und **10** (vgl. die anschließend geschilderten Befunde) im alkalischen Bereich völlig auf der Seite von **10** liegt.

*¹⁾ Einzelheiten zur Versuchstechnik siehe l.c.²⁾.

⁴⁾ C. L. Butler und L. Cretcher, J. Amer. chem. Soc. **53**, 4358 (1931).

⁵⁾ H. Simon, G. Heubach und H. Wacker, Chem. Ber. **100**, 3106 (1967).

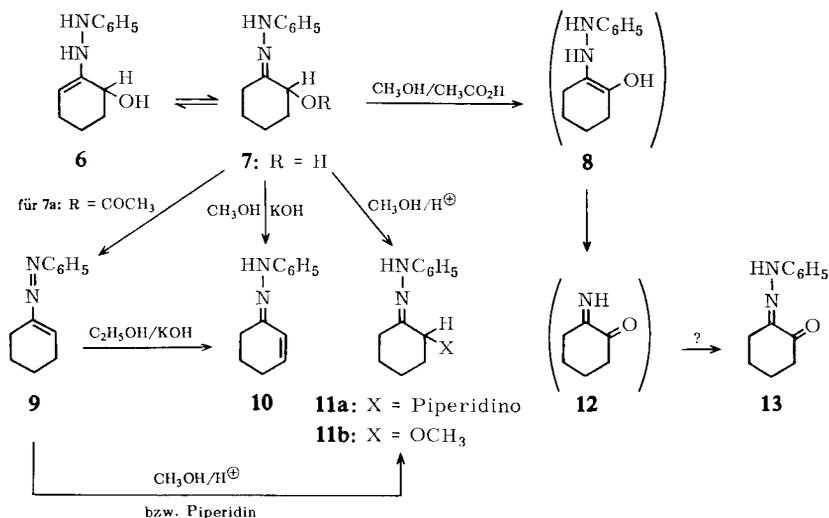
⁶⁾ L. Caglioti, G. Rosini und F. Rossi, J. Amer. chem. Soc. **88**, 3865 (1966).

⁷⁾ H. Simon, G. Heubach und H. Wacker, Chem. Ber. **100**, 3101 (1967).

⁸⁾ A. Hassner und P. Catsoulacos, Chem. Commun. **1967**, 121.

⁹⁾ J. Buckingham und R. D. Guthrie, J. chem. Soc. [London] **C 1967**, 1700.

Wie durch Verdünnungsanalyse mit ^{14}C -Anilin festgestellt wurde, wird im alkalischen Medium überhaupt kein Anilin abgespalten, sondern unter Wasser-Eliminierung und Umlagerung bildet sich Cyclohexen-(1)-on-(3)-phenylhydrazon (**10**). Die Struktur von **10** wird durch UV- und NMR-Spektren und Umhydrazonisierung mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin zum bekannten 2,4-Dinitro-phenylhydrazon¹⁰⁾ sichergestellt. Nach 6stdg. Erhitzen von **7** in 0,5 *m* alkohol. KOH unter Rückfluß in Stickstoffatmosphäre ist dieses völlig verschwunden. Nach UV-Spektrum und Dünnschichtchromatographie ist nur **10** vorhanden. Da Produkte in dieser Substanzklasse auf Dünnschichtplatten mit Silicagel und Fluoreszenzindikator im UV-Licht (254 *m*μ) sehr gut sichtbar sind, nehmen wir an, daß die Umwandlung **7** → **10** praktisch quantitativ ist.



In einer Methanollösung addiert **9** Piperidin zum 2-Piperidino-cyclohexanon-phenylhydrazon (**11a**). Seine Struktur wird durch UV-Spektrum und die unabhängige Synthese aus 2-Chlor-cyclohexanon bewiesen.

Für die durch Alkali katalysierte Bildung von **10** nehmen wir **9** als Zwischenprodukt an. Diese Annahme stützt sich auf den Befund, daß **9**, das nach *Caglioti* und Mitarbb.⁶⁾ aus 2-Acetoxy-cyclohexanon-phenylhydrazon durch Erhitzen mit Lithiumhydrid in Benzol gewonnen wurde (**7a** → **9**), in äthanol. Kalilauge viel rascher als **7** und quantitativ in **10** übergeht.

Der Übergang **9** → **10** entspricht der Semicarbazon-, „Azo“-Tautomerie von Crotonaldehyd-semicarbazon, die zum Wasserstoffaustausch an C-3 führt und bei der das Gleichgewicht weit auf seiten der Semicarbazon-Form liegt²⁾. **10** liefert mit Phenylhydrazin in Eisessig und Methanol kein Osazon, entsprechend dem Befund an 3-Phenylhydrazono-cholesten-(1)⁸⁾.

¹⁰⁾ P. D. Bartlett und G. F. Woods, J. Amer. chem. Soc. **62**, 2933 (1940).

Verhalten in saurem Medium

Wird **7** in 0.02 *n* methanol. Salzsäure einige Min. bei Raumtemp. belassen, so wandelt es sich überraschenderweise quantitativ in 2-Methoxy-cyclohexanon-phenylhydrazon (**11b**) um. Seine Struktur wurde NMR-spektroskopisch und durch Vergleich mit unabhängig synthetisiertem Produkt¹¹⁾ bewiesen. **11b** bildet, wenn auch langsam, Osazon. Wir nehmen auch für seine Bildung **9** als Zwischenstufe an, da sich dieses unter den gleichen Bedingungen mindestens 3 mal rascher quantitativ in **11b** überführen läßt. Hierbei werden andere tautomere Formen wie z. B. **10** nicht gebildet, da bei dem Übergang **9** \rightarrow **11b** praktisch kein Protonenaustausch stattfindet, wie sich durch Methanol, dessen OH-Gruppe tritiummarkiert war, zeigen ließ.

Kürzlich beschrieben *Hassner* und *Catsoulacos*⁸⁾ eine dem Übergang **9** \rightarrow **10** entsprechende Umwandlung in der Steroidreihe ohne nähere Angaben. Danach entsteht aus 2.3-Epoxy-3-acetoxy-cholestan und Phenylhydrazin 3-Benzolazo-cholesten-(2). Dies ist zwar in reiner Form gegen Hitze, Säure und Phenylhydrazin in Eisessig stabil, wandelt sich jedoch mit Phenylhydrazin-hydrobromid in 3-Phenylhydrazono-cholesten-(1) um. Das gleiche Azoprodukt erhielten kurz vorher *Buckingham* und *Guthrie*¹²⁾ aus 2 α -Brom-cholestanon-(3) mit Phenylhydrazin. Kürzlich fanden diese Autoren⁹⁾, daß 3 β .5 α -Dihydroxy-cholestanon-(6) mit Phenylhydrazin in essigsaurer äthanolischer Lösung kein Phenylhydrazon bildet, wie von zwei Arbeitskreisen angegeben worden war, sondern 6-Benzolazo-cholesten-(5)-ol-(3 β).

Die Bildung von **11a** und **11b** aus **9** stellt eine 1.4-Addition dar und entspricht der Addition von Phenylhydrazin an **9** zu 2-Phenylhydrazino-cyclohexanon-phenylhydrazon⁶⁾ oder dem bereits früher beobachteten reversiblen Übergang eines substituierten Phenylhydrazons von Trichloracetaldehyd zu einem 1-Benzolazo-2.2-dichloräthylen¹³⁾ und anderen¹⁴⁾.

Da sich **9** aus α -Chlor-cyclohexanon und Phenylhydrazin in guter Ausbeute gewinnen läßt, prüfen wir, ob der Reaktion präparative Bedeutung zukommt.

Während **7** in alkalischem Medium im Gegensatz zu **2a** und Mannose-phenylhydrazon kein Anilin bildet, ist dies in essigsaurer Lösung bei allen drei Substanzen Hauptreaktion, vgl. l.c.⁵⁾ In Eisessig/Methanol (1:1 v/v) werden unter strengem Sauerstoffausschluß in ausgekochten Lösungsmitteln in ca. 24 Stdn. aus **7** 78% Anilin und 15% Cyclohexandion-(1.2)-monophenylhydrazon (**13**) gebildet. Seine Struktur wurde durch Vergleich mit synthet. Material und aufgrund des Lit.-Schmp.¹⁵⁾ ermittelt. Bei sonst gleicher Versuchsanordnung hat eine reine Sauerstoffatmosphäre über der Lösung keinen Einfluß auf die Bildung von **13**, worauf wir im Rahmen einer Arbeit über die Osazonbildung näher eingehen werden.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für Sachmittel, den Herren Professoren *G. Kresze* und *F. Weygand* für NMR-Spektren und Elementaranalysen.

11) *M. Bergmann* und *M. Gierth*, Liebigs Ann. Chem. **448**, 66 (1926).

12) *J. Buckingham* und *R. D. Guthrie*, Chem. Commun. **1966**, 781.

13) *F. D. Chattaway* und *T. Browne*, J. chem. Soc. [London] **1931**, 1088.

14) *J. van Alphen*, Recueil. Trav. chim. Pays-Bas **64**, 109 (1945).

15) *H. K. Sen* und *S. K. Gosh*, J. Indian chem. Soc. **4**, 483 (1927), C. **1928 I**, 511.

Beschreibung der Versuche

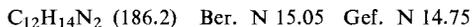
Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrt.; die NMR-Spektren wurden in Tetrachlorkohlenstoff gegen TMS ($\delta = 0$) als inneren Standard mit einem Varian A-60 Spektrometer vermessen, die UV-Spektren in Methanol mit dem Gerät UV 137 der Firma Perkin-Elmer. Die C,H,N-Analysen wurden mit dem „C,H,N-Analyzer“ der Firma Hewlett-Packard ermittelt. Alle Lösungsmittel wurden, soweit es keine p.a.-Präparate waren, über 1.5-m-Kolonnen destilliert, das Phenylhydrazin nach Vakuumdestillation unter Stickstoff aufbewahrt. Empfindliche Substanzen hielten wir in Schlenk-Rohren unter Stickstoff. Soweit nicht anders vermerkt, wurden alle Operationen unter gereinigtem Stickstoff durchgeführt.

Fast alle Umwandlungen ließen sich dünn-schichtchromatographisch gut verfolgen. Die auf 0.25 mm dicken Schichten von Kieselgel GF₂₅₄ nach Stahl getrennten Substanzen wurden im UV-Licht bei 254 m μ sichtbar gemacht. Zur Radioaktivitätsanalyse wurden die Substanzen in Schöniger-Kolben über einer ausgefrorenen Lösung von Äthanolamin in Methanol (4 : 96) verbrannt und die Lösungen nach Absorption der Verbrennungsprodukte in einem Flüssigkeits-Szintillations-Zähler (Marke TRI CARB) gemessen. Einzelheiten siehe l.c.⁵⁾ Häufig wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

1) *Ausgangsmaterialien*: Glykolaldehyd-phenylhydrazon (**2a**) wurde nach l.c.⁵⁾ aus käufli. Glykolaldehyd gewonnen.

Cyclohexanol-(2)-on-(1)-phenylhydrazon (7): *Cyclohexanol-(2)-on-(1)* wurde nach Kötz und Grethe¹⁶⁾ aus 2-Chlor-cyclohexanon gewonnen. Nach einmaligem Umkristallisieren aus wenig Äthanol¹⁷⁾ wurden je 0.10 Mol mit *Phenylhydrazin* unter Stickstoff in 100 ccm Äthanol 20 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 20 ccm Wasser kristallisierte blaßgelbes *Hydrazon* aus, das nach Umlösen aus 90proz. Äthanol unter Stickstoff mit Aktivkohlezusatz farblose Kristalle vom Schmp. 120—121° ergab. Ausb. 70%. **7** ist im Schlenk-Rohr unter Stickstoff im Dunkeln stabil.

2) *1-Benzolazo-cyclohexen-(1) (9)*: Die in l.c.⁶⁾ fehlenden Angaben seien hier nachgetragen: *2-Acetoxy-cyclohexanon* wurde nach l.c.¹¹⁾ aus *Cyclohexanol-(2)-on-(1)* und *Acetanhydrid* in Pyridin oder durch Einwirkung von *Silberacetat* auf *2-Chlor-cyclohexanon* in Eisessig gewonnen; Sdp.₁₉ 126—127°, Schmp. 41—42° (Hexan). Das in Benzol aus 2-Acetoxy-cyclohexanon mit *Phenylhydrazin* gewonnene *Phenylhydrazon* kam aus Benzol/Hexan mit Schmp. 86°. Selbst im Schlenk-Rohr unter Stickstoff verfärbte sich das Material bei 0° in wenigen Tagen unter teilweiser Bildung von **9**. Zur präparativen Darstellung wurden 9.0 g (36.6 mMol) der Acetoxyverbindung mit 1.0 g *Lithiumhydrid* in 60 ccm absol. Benzol nach Zugabe einiger Tropfen Wasser 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Der Verlauf der Reaktion wurde dünn-schichtchromatographisch (Petroläther/Benzol/Äthanol 10 : 2 : 1, v/v) verfolgt. Nach Filtrieren und Abziehen des Benzols hinterblieb ein rotes Öl, das im Kühlschrank rasch kristallisierte. Ausb. quantitativ. Schmp. 30—32°.



Nach dünn-schichtchromatograph. Analyse war das Produkt völlig rein. Bezogen auf 2-Chlor-cyclohexanon ca. 35% Ausb.

*Vereinfachte Darstellung von 9**) : 1.08 g (10.0 mMol) *Phenylhydrazin* wurden unter Zusatz von 2.0 g *Calciumcarbonat* in 50 ccm Hexan und 10 ccm Benzol bei 0° gerührt und 1.32 g

*) Vgl. entsprechende Darstellung von 1-Methylazo-cyclohexen von T. B. Gilles und J. D. Hagarty, J. Amer. chem. Soc. **87**, 4576 (1965).

16) A. Kötz und Th. Grethe, J. prakt. Chem. **80**, 487 (1909).

17) Ein Teil wurde noch 2mal aus Äthanol umkristallisiert und dabei ein Schmp. von 144.5° erreicht, vgl. M. Bergmann und F. Stern, Liebigs Ann. Chem. **448**, 61 (1926).

(10.0 mMol) 2-Chlor-cyclohexanon in 20 ccm Hexan in 30 Min. zugetropft. Nach weiteren 30 Min. wurde etwas Aktivkohle zugegeben, filtriert und im Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt. Rohausb. 90%. Zur weiteren Reinigung wurde das Öl wasserdampfdestilliert. Es kristallisierte rasch im Eisbad aus, wurde abgesaugt und kurz über P_4O_{10} i. Vak. getrocknet. Ausb. 62%. Schmp. 32–33° (orangerote Kristalle). Nach dünn-schichtchromatograph. Analyse war das Produkt völlig rein und mit dem oben hergestellten identisch.

3) *H/T-Austausch von Glykolaldehyd-phenylhydrazon (2a) mit KOT/C₂H₅OT und Formazanbildung*: Es wurde nach den allg. Angaben in l. c.²⁾ verfahren: 580 mg **2a** wurden in der Lösung von 400 mg KOH (p. a., 15% Wasser) in 50 ccm Äthanol, dessen OH-Gruppe T-markiert war, 15 Min. unter Stickstoff rückflußerhitzt. Nach Abkühlen im Eisbad wurde mit äthanol. HCl-Lösung neutralisiert, der Alkohol abgezogen, der Rückstand 4 mal in Methanol gelöst, das Lösungsmittel wieder abgezogen, der Rückstand mit warmem Toluol digeriert und filtriert. Nach Animpfen kristallisierte **2a** bei –20° aus. Nach weiterem 2 maligem Umlösen aus Toluol unter Zusatz von Aktivkohle Schmp. 80–81°. Auch nach dünn-schichtchromatograph. Prüfung war die Substanz sauber. Für die Austauschreaktion berechnet sich eine Geschwindigkeitskonstante (quasi 1. Ordnung) von $k = 1.2 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$.

Die Überführung von **2a** in das Formazan erfolgte nach Mester und Major¹⁸⁾, vgl. l. c.⁷⁾. Es hatte keine Radioaktivität.

4) *H/T-Austausch von Mannose- (2b) und Cyclohexanolon-phenylhydrazon (7) mit KOT*: **2b** wurde, wie unter 3) angegeben, 30 Min. und **7** 120 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Wiederisolieren und Reinigen ergab sich ein Austausch von 36.5 bzw. 22.5%, was Geschwindigkeitskonstanten von $2.52 \cdot 10^{-4}$ und $3.54 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$ entspricht. Daß sich bei **2b** der Austausch selbst nach der 3fachen Zeit auf C-1 beschränkt, wurde bereits l. c.²⁾ mitgeteilt.

Zur Osazon-Darstellung nach dem Austausch wurden 100 mg **7** von $5.00 \cdot 10^5 \text{ tpm/mMol}^*)$ in 4.0 ccm 50proz. Äthanol mit 0.1 ccm Eisessig und 150 mg Phenylhydrazin 3 Min. auf dem siedend. Wasserbad erhitzt. Die spezif. Radioaktivität des Osazons betrug $4.90 \cdot 10^5 \text{ tpm/mMol}$, Schmp. 153–154° (Äthanol).

5) *Alkalische Behandlung von 2a und 7*: 1.1160 g **2a** bzw. 1.585 g **7** (7.74 mMol) und 702 mg ¹⁴C-Anilin in 100 ccm 0.12 m Äthanol. Kaliumhydroxid-Lösung wurden 1 Stde. bzw. 2 und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das als Acetanilid isolierte Anilin (vgl. l. c.⁷⁾) ergab bei **2a** eine Anilinbildung von 12.7%, während das Anilin bei beiden Versuchen mit **7a** keine Änderung der spezif. Radioaktivität zeigte.

6) *Überführung von Cyclohexanolon-phenylhydrazon 7 in Cyclohexen-(1)-on-(3)-phenylhydrazon (10)*: 6.00 g **7** wurden in 300 ccm Äthanol mit 10.0 g Kaliumhydroxid 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dünn-schichtchromatograph. Analyse (wie unter 2), R_F 0.68) hatte sich **7** restlos umgesetzt. Nach Neutralisation mit Salzsäure wurde das Äthanol mit Wasserdampf und Stickstoff weitgehend abgeblasen. Der aus der Restlösung im Kühlschrank entstehende Kristallkuchen wurde abgesaugt und aus Hexan unter Zusatz von Aktivkohle (in Hexan mit Stickstoff vorbehandelt) umkristallisiert. Präparative Ausb. 3.5 g, Schmp. 60–62° (Sdp.₁₈ 203–205°, weitgehend unzersetzt). Zur Analyse wurde abermals umkristallisiert.

$C_{12}H_{14}N_2$ (186.2) Ber. C 77.35 H 7.57 N 15.05 Gef. C 77.28 H 7.77 N 14.98

UV: λ_{max} 303 m μ (log $\epsilon = 4.300$), 319 (4.326).

NMR: m 1.5–2.2 ppm (6 H), m 5.8–6.3 (2 H), m 6.7–7.3 (6 H).

*) tpm = Transmutationen (Kernzerfälle) pro Minute.

¹⁸⁾ L. Mester und A. Major, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4297 (1955).

Ca. 100 mg **10**, gelöst in Äthanol, wurden mit einer Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Äthanol und Schwefelsäure einige Min. auf 60° erwärmt. Der nach Zugabe von Wasser ausfallende Niederschlag wurde mit wenig Äthanol extrahiert. Durch Wasserzusatz und zweimaliges Umkristallisieren aus 60proz. Äthanol Schmp. des Cyclohexen-(1)-on-(3)-[2,4-dinitro-phenylhydrazons] 163° (Lit.¹⁰): 163°).

7) *Umwandlung von 1-Benzolazo-cyclohexen-(1) (9) in Cyclohexen-(1)-on-(3)-phenylhydrazon (10)*: 93.2 mg **9** wurden mit 333 mg KOH (p.a., 15% Wassergehalt) in 10 ccm Äthanol 5 Min. auf Siedetemp. erhitzt und nach Abkühlen neutralisiert. Nach UV-Spektrum und Dünnschichtchromatographie (wie unter 2) hatte sich **9** restlos in **10** umgewandelt.

8) *Addition von Piperidin an 1-Benzolazo-cyclohexen-(1) (9) zu 2-Piperidino-cyclohexanon-phenylhydrazon (11a)*: 372.6 mg **9** wurden mit 300 mg Piperidin in 20 ccm Methanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dünn-schichtchromatograph. Analyse (wie unter 2) war die Umsetzung quantitativ. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und des überschüss. Piperidins kristallisierten 380 mg **11a** aus wenig Äthanol; zweimal aus wenig Äthanol, Schmp. 111.5 bis 112.5°. 27.1 mg Substanz verbrauchten 1.0 ccm 0.1*n* H₂SO₄ und kristallisierten nach Alkali-zugabe in Methanol/Wasser wieder aus.

C₁₇H₂₅N₃ (271.4) Ber. C 75.22 H 9.28 N 15.48 Gef. C 75.65 H 9.68 N 15.52

NMR: τ (fast zum Singulett entartet) 1.5 ppm (10 H), m 2.4 (8 H), s 2.75 (1 H), m 7.0 (6 H).

UV: λ_{max} 276 mμ (log ε = 4.269).

Darstellung von 11a auf unabhängigem Wege: 663 mg 2-Chlor-cyclohexanon wurden mit 1.70 g Piperidin in 15 ccm Äthanol 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Äther schied sich Piperidinhydrochlorid ab. Nach Filtrieren wurde vom Lösungsmittel und überschüss. Piperidin befreit und der Rückstand nach Aufnehmen in 30 ccm Äthanol bei pH 6–7 mit 540 mg Phenylhydrazin versetzt. Nach 16 Stdn. bei Raumtemp. wurde das Äthanol abdestilliert, der Rückstand in verd. Kalilauge aufgenommen und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde 3 mal mit verdünnter Salzsäure geschüttelt, die wäßr. Lösung erneut alkalisch gemacht und wiederum ausgeäthert, der Rückstand in wenig Äthanol aufgenommen, mit Kohle behandelt und angeimpft. Ausb. gering, dünn-schichtchromatograph. Verhalten, Schmp. und Misch-Schmp. wie von **11a**.

9) *2-Methoxy-cyclohexanon-phenylhydrazon (11b)*

a) *Aus 7*: 4.00 g **7** wurden in 240 ccm 0.02*n* methanol. Salzsäure, die zuvor mit Stickstoff von Sauerstoff befreit worden war, 10 Min. bei Raumtemp. belassen. Nach dünn-schichtchromatograph. Analyse war weder Ausgangsprodukt noch ein Nebenprodukt feststellbar. Umkristallisiert wurde 3 mal aus sauerstofffreiem Hexan. Zur ersten Umkristallisation wurde mit Stickstoff behandelte Kohle verwendet. Schmp. 87–89°. Wir konnten nie den l.c.¹¹) angegebenen Wert 95° erhalten. Das Präparat zeigte jedoch keine Schmelzpunktsdepression mit **11b**, das nach l.c.¹¹) aus 2-Methoxy-cyclohexanon und Phenylhydrazin dargestellt wurde. Im Schlenk-Rohr unter N₂ stabil (vgl. dazu l.c.¹¹)).

C₁₃H₁₈N₂O (218.3) Ber. C 71.50 H 8.31 N 12.83 Gef. C 71.80 H 8.83 N 12.73; 13.01

NMR: m 1.4–2.45 ppm (8 H), s 3.20 (sehr scharf) (3 H), s 3.75 (1 H), m 6.7–7.35 (6 H).

UV: λ_{max} 275 mμ (log ε = 4.290).

b) *Darstellung von 11b aus 1-Benzolazo-cyclohexen-(1) (9)*: 500 mg **9** wurden in 100 ccm 0.02*n* methanol. Salzsäure (OH-Gruppe T-markiert) 3 Min. bei Raumtemp. belassen, mit methanol. Kaliumhydroxid neutralisiert und das Lösungsmittel abgezogen. Danach wurde 3 mal in Methanol aufgenommen, dieses abgedampft und wie oben aus Hexan umkristallisiert. Der Tritiumeinbau betrug 1.9%, bezogen auf den molaren Gehalt des Methanols. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach a) gewonnenen Präparat 86–88°.

10) *Verhalten von 7 in essigsaurer Lösung*: 3.00 mMol **7** wurden in 300 ccm *Methanol/Eisessig* (1:1 v/v) mit 6.00 mMol ^{14}C -*Anilin* ($9.90 \cdot 10^4$ tpm/mMol) 25 Stdn. bei Raumtemp. belassen. In Form von *Acetanilid* wieder isoliertes *Anilin* (78%) zeigte $7.13 \cdot 10^4$ tpm/mMol. Durch UV-Spektrometrie wurden in der Lösung $15.2 \pm 2\%$ *Cyclohexandion-(1.2)-monophenylhydrazon* (**13**) nachgewiesen.

11) *Bildung von Cyclohexandion-(1.2)-monophenylhydrazon (13) aus 7 bei verschiedenen Konzentrationen*: Wird **7** in *Methanol/Eisessig* (1:1 v/v) in den Konzentrationen 0.1; 0.01; 0.002 und 0.001 *m* bei 0° gehalten, so bilden sich 15.5; 15.2; 20.6 und 21.6% **13**, dessen Bildung nach ca. 3; 6.5; 31 und 48 Stdn. beendet ist. Bei der Konzentration 0.1 *m* kristallisieren ca. 10% **13** aus. Schmp. 179–181°.

Zum Vergleich wurde **13** aus 112.1 mg *Cyclohexandion-(1.2)* (p.a., Fa. Roth) in 15 ccm Wasser mit 0.10 ccm *Phenylhydrazin* dargestellt und nach 24 Stdn. bei Raumtemp. abgesaugt. Nach dünnschichtchromatograph. Analyse (wie unter 2) bestand das Rohprodukt zu ca. 70–80% aus **13** und der Rest war *Osazon*. Nach 3maligem Umkristallisieren aus *Methanol* orangefarbene Kristalle, Schmp. 180–182° (Lit.¹⁵): 181–185°).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (202.1) Ber. C 71.30 H 6.98 N 13.84 Gef. C 71.80 H 7.04 N 13.89

UV: λ_{max} 241 μ ($\log \varepsilon = 3.989$), 363 (4.260), λ_{min} 275 μ ($\log \varepsilon = 3.301$).

Misch-Schmp. und UV-Spektrum von Vergleichsmaterial und **13** stimmten überein.

[572/67]