

Helmut Simon und Wolfgang Moldenhauer

Zum Mechanismus der Osazon- und Alkazonbildung

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

(Eingegangen am 16. August 1968)

■

Aus dem Vergleich der Osazonbildungsgeschwindigkeiten von 2-Hydroxy-cyclohexanon-(1)-phenylhydrazon (**1a**) und einer Reihe von Derivaten sowie der Identifizierung von Zwischenprodukten wird geschlossen, daß α -Hydroxy-hydrazone bei der Osazonbildung in die zwei Richtungen **1** \rightarrow **3** und **1** \rightarrow **5** eliminieren. 2-Hydroxy-cyclohexanon-(1)-methylphenylhydrazon (**1c**) bildet rascher Osazon als das nicht methylierte Produkt **1a**. Dem entspricht die wesentlich raschere *N*-Methyl-anilin-Eliminierung aus **1c** im Vergleich zur Anilin-Eliminierung aus **1a**. Diesen Befund zeigt auch Glucose-methylphenylosazon im Vergleich zu Glucose-phenylosazon. Dies dürfte ein wesentlicher Grund dafür sein, daß Alkazine aus Kohlenhydraten bisher nur mit *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin und nicht mit Phenylhydrazin erhalten werden konnten.

■

Wie wir kürzlich zeigten, eliminieren α -Hydroxy-phenylhydrazone sowohl im sauren wie im alkalischen Medium Anilin^{1, 2)} (vgl. Schema). Offensichtlich ist dies die Schlüsselreaktion der Osazonbildung von α -Hydroxy-carbonyl-Verbindungen, und man sollte daher bei der Osazonbildung nicht von einer Oxydoreduktion sprechen. Je nach Reaktionsbedingungen kann **2a** z. T. auch in die tautomere α -Phenylhydrazino-carbonyl-Verbindung übergehen, die mit weiterem Phenylhydrazin zu **6** reagiert. (Vgl. hierzu l. c.¹⁾.)

Rascher als Glykolaldehyd-phenylhydrazon ergab Phenylhydrazino-acetaldehyd-phenylhydrazon das Osazon, was mit der experimentell beobachtbaren rascheren Anilin-Eliminierung aus **6** als aus **1** im Einklang steht¹⁾. Da α -Acetoxy- bzw. α -Halogen-carbonyl-Verbindungen (entspr. **1e** und **1f**) mit Phenylhydrazin ebenfalls Osazon bilden^{1, 3, 4)} und bei entsprechenden Bedingungen α,β -ungesättigte Enazo-Verbindungen^{2, 5, 6-9)} bzw. α -Hydrazino-hydrazone^{1, 5, 10)} isoliert werden können, ist

¹⁾ H. Simon, G. Heubach und H. Wacker, Chem. Ber. **100**, 3106 (1967); s. hier auch frühere Literatur und andere Anschauungen.

²⁾ H. Simon und W. Moldenhauer, Chem. Ber. **101**, 2124 (1968).

³⁾ E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 95 (1893).

⁴⁾ J. U. Nef, Liebigs Ann. Chem. **335**, 256 (1904).

⁵⁾ L. Cagliotti, G. Rosini und F. Rossi, J. Amer. chem. Soc. **88**, 3865 (1966).

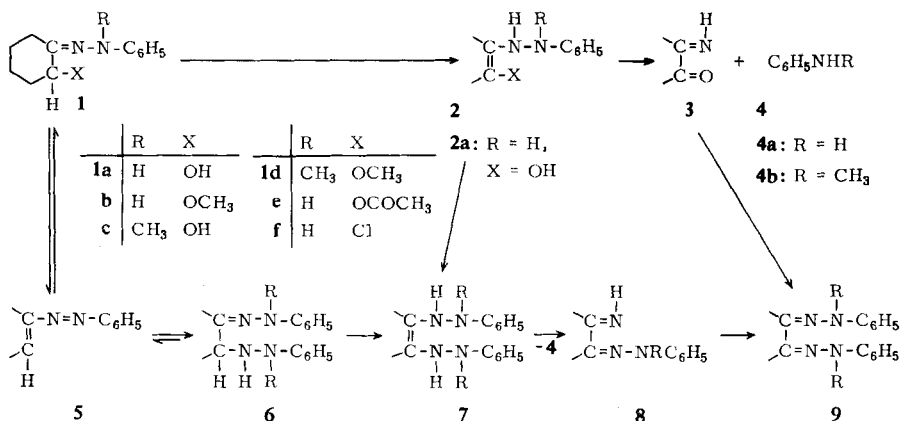
⁶⁾ L. Cagliotti, P. Grasselli, F. Morlacchi und G. Rosini, Chem. and Ind. **1968**, 25.

⁷⁾ H. Simon und W. Moldenhauer, Chem. Ber. **100**, 3121 (1967).

⁸⁾ M. L. Wolfrom, A. Thomson und D. R. Lineback, J. org. Chemistry **27**, 2563 (1962).

⁹⁾ B. T. Gillis und J. D. Hagarty, J. Chem. Soc. [London] **87**, 4576 (1965).

¹⁰⁾ P. C. Freer, Amer. chem. J. **21**, 59 (1899), C. **70** I, 560 (1899).

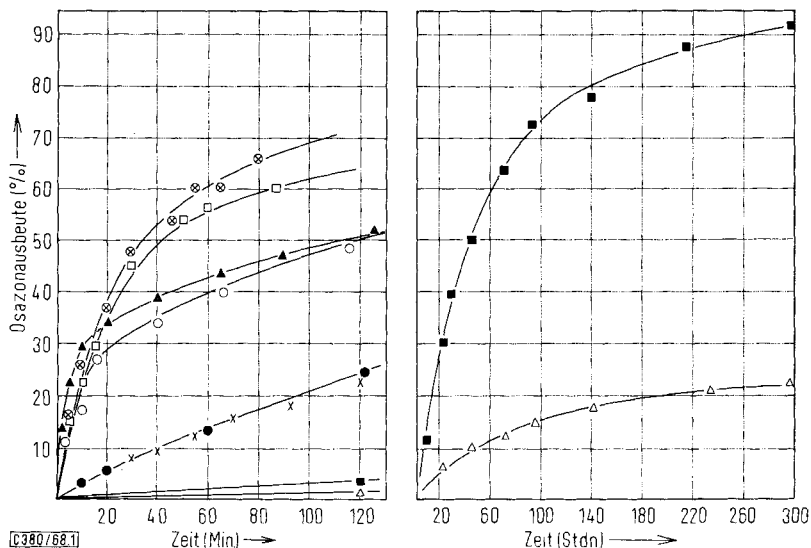


anzunehmen, daß Verbindungen wie **1e** oder **1f** über $1 \rightarrow 5 \rightarrow 6 \rightarrow 7 \rightarrow 8$ Osazon bilden. Da wir weiter zeigen konnten, daß aus α -Hydroxy-phenylhydrazonen neben einer Eliminierung $1 \rightarrow 3$, in schwach saurem Medium unter sehr milden Bedingungen, auch eine Eliminierung $1 \rightarrow 5$ verläuft²⁾, haben wir nun geprüft, wieweit bei der Osazonbildung aus α -Hydroxy-phenylhydrazonen neben dem Weg $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ auch der $1 \rightarrow 5$ etc. beschränkt wird. Dazu verglichen wir die Osazonbildungsgeschwindigkeiten von **1a**–**1d**. Bei **1b** ist der Weg $1 \rightarrow 3$ blockiert, bei **1c** der Weg $1 \rightarrow 5$ und bei **1d** sind beide nicht möglich.

Im Falle von **1d** gingen wir von α -Methoxy-cyclohexanon und Methylphenylhydrazin aus, da das Hydrazon **1d** nicht kristallin zu erhalten war. Zum Vergleich bestimmten wir weiter die Geschwindigkeit der Osazonbildung von 1-Benzolazo-cyclohexen-(1) (**5**) und von 2-Phenylhydrazino-cyclohexanon-phenylhydrazon (**6**). Als Reaktionsbedingungen wählten wir 0° und eine Mischung von Methanol/Eisessig (1:1 v/v).

Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der photometrischen Messung der Osazonbildung sind in der Abbild. dargestellt. 2-Phenylhydrazino-cyclohexanon-(1)-phenylhydrazon (**6**) und 1-Benzolazo-cyclohexen-(1) (**5**) reagieren am raschesten. Dies entspricht unseren Befunden¹⁾ mit 2-Phenylhydrazino-acetaldehyd-phenylhydrazon im Vergleich zu Glykolaldehyd und Derivaten. **1c** und 2-Hydroxy-cyclohexanon + Methylphenylhydrazin reagieren innerhalb der Fehlergrenze gleich rasch; dies besagt, daß die Hydrazonbildung schnell erfolgt. Die Osazonbildung von **1c** verläuft jedoch deutlich rascher als die aus **1a** bzw. 2-Hydroxy-cyclohexanon und Phenylhydrazin. Dies würde zunächst dafür sprechen, daß der Weg $1 \rightarrow 5$, der bei **1c** nicht möglich ist, auch für **1a** keine Rolle spielt, da sonst **1a** rascher als **1c** reagieren sollte. Wie weiter unten gezeigt wird, ist dieser Schluß jedoch nicht zulässig, da die schnellere Osazonbildung von **1c** im Vergleich zu **1a** auf der wesentlich rascheren Eliminierung von *N*-Methyl-anilin aus **1c** im Vergleich zu der von Anilin aus **1a** beruht. Sehr langsam reagiert **1b**, wo der Übergang $2 \rightarrow 3$ nicht möglich ist. Bei **1d** sind beide Wege blockiert,



Osazonbildung (Kurven von oben nach unten) aus 2-Phenylhydrazino-cyclohexanon-(1)-phenylhydrazon (**6**) und Phenylhydrazin $\odot\odot\odot$, 1-Benzolazo-cyclohexen-(1) (**5**) und Phenylhydrazin $\square\square\square$, 2-Hydroxy-cyclohexanon-(1)-methylphenylhydrazon (**1c**) und Methylphenylhydrazin $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$, 2-Hydroxy-cyclohexanon-(1) und Methylphenylhydrazin $\circ\circ\circ$, 2-Hydroxy-cyclohexanon-(1) und Phenylhydrazin $\times\times\times$, 2-Hydroxy-cyclohexanon-(1)-phenylhydrazon (**1a**) und Phenylhydrazin $\bullet\bullet\bullet$, 2-Methoxy-cyclohexanon-(1)-phenylhydrazon (**1b**) und Phenylhydrazin $\blacksquare\blacksquare\blacksquare$, 2-Methoxy-cyclohexanon-(1) und Methylphenylhydrazin $\triangle\triangle\triangle$ anstelle von **1d**.

Bei allen Versuchen betrug die Konzentration der Carbonylkomponente bzw. 5.0.01 *m* und die der Hydrazinkomponenten 0.2 *m* in Methanol/Eisessig (1 : 1 v/v) bei 0°

und es sollte überhaupt keine Osazonbildung stattfinden. Wir nehmen an, daß die nach 300 Std. gebildeten 20% Osazon durch zunächst stattfindende Substitution der Methoxygruppe durch Methylphenylhydrazin bzw. durch Essigsäure ermöglicht werden. Die Reaktion von **1b** ist durch die Möglichkeit des Übergangs **1b** → **5** erklärbar. Um **5** konkurrieren jedoch Phenylhydrazin und Methanol²⁾, d. h. der Übergang **1** → **5** ist reversibel (vgl. weiter unten).

Mit Ausnahme von **1d** entstanden aus allen in der Abbild. wiedergegebenen Verbindungen bei 0° und entsprechenden Zeiten über 90% Osazon. Bei höheren Temperaturen, z. B. 40°, durchläuft die Osazonausbeute ein Maximum.

Nach diesen Versuchen scheinen beide Wege der Eliminierung möglich. Einen Beweis kann man in folgenden Befunden sehen: **1a** und **6** gehen unter Osazonbildungsbedingungen ohne Phenylhydrazin-Zusatz z. T. in **5** und **1b** über, daneben finden sich Anilin, Cyclohexandion-(1.2)-monophenylhydrazon und etwas Osazon. **1b** bildet in Tetrahydrofuran und Eisessig **5**. **5** bildet in Tetrahydrofuran und wäßriger Salzsäure **1a**. Bei diesen Versuchen wurde ein Teil der Reaktionsansätze dünnschichtchromatographisch aufgetrennt; zur Identifizierung wurden die einzelnen Zonen eluiert, durch Rechromatographie mit authentischen Proben verglichen und ihre UV-Spektren aufgenommen.

Die Addition von Nucleophilen an **5**, entsprechend dem Übergang **5** → **6** und **5** → **1b**, haben *Caglioti* und Mitarbb. für Thiophenol¹¹⁾ und Phenylhydrazin⁵⁾ und wir²⁾ für Phenylhydrazin, Methanol und Piperidin kürzlich gezeigt.

Diese Befunde zeigen die Möglichkeit des Übergangs **1** → **5** und die Folgereaktionen zu **6**, **7** und **8**. Für den Weg **1** → **3** spricht, daß **1a** ohne Zusatz von Phenylhydrazin wesentlich rascher Anilin eliminiert als **1b**. Für den Übergang **1** → **3** spricht weiter die rasche Abspaltung von *N*-Methyl-anilin aus **1c**. Der Ablauf **1c** → **2** → **7** → **8** ist ohne Zusatz von Methylphenylhydrazin extrem unwahrscheinlich. Dazu müßte **1c** eine Solvolyse erfahren und das in sehr geringer Menge freigesetzte Methylphenylhydrazin mit dem in geringer Konzentration (vgl. l. c.^{11a)}) vorliegenden **2** reagieren. Bei der Osazonbildung, d. h. in Gegenwart von Phenylhydrazin, könnte neben dem Übergang **2** → **3** der Weg **2** → **7** → **8** beschritten werden. Das Verhältnis, in dem beide Wege beschritten werden, dürfte außer von den Substituenten R und X auch von den Reaktionsbedingungen abhängen.

Da **1c** wesentlich rascher Osazon bildet als **1a** (vgl. Abbild.), findet man auch raschere Eliminierung von *N*-Methyl-anilin aus **1c** als von Anilin aus **1a** (vgl. Tab). **1c** reagiert sogar während des Aufarbeitens im alkalischen Medium (vgl. Tab. und Beschreibung der Versuche). Da jedoch aus **1c** bereits nach 30 Min. mindestens 52% *N*-Methyl-anilin eliminiert wurden, ergibt sich eine ca. 14mal raschere Reaktion von **1c**, bezogen auf **1a**. Entsprechend der geringen Geschwindigkeitskonstante der Osazonbildung von **1b** eliminiert dieses auch langsam Anilin.

Die leichte Eliminierung von *N*-Methyl-anilin aus α -Hydroxy-methylphenylhydrazonen kann auch die von *Chapman* und Mitarbb.¹²⁾ beschriebene Alkazonbildung erklären. Dabei reagiert *N*-Methyl-*N*-phenyl-hydrazin mit Triosen bekanntlich nicht nur zweimal wie mit Phenylhydrazin, sondern dreimal und mit Tetrosen viermal etc. *Fieser* und *Fieser*¹³⁾ erklärten den schon immer erstaunlichen Befund, daß die Osazonbildung bei Zuckern nach Einführung von zwei Phenylhydrazin-Resten stehenbleibt, durch eine Chelatstabilisierung. Andere Autoren¹⁴⁾ sprachen gar von einem nichtklassischen aromatischen System. In Anbetracht der Mutarotation von Glucose-phenylosazon war diese Erklärung allein jedoch nicht befriedigend, da die Mutarotation ohne Änderung der Chelatstruktur¹²⁾ nicht vorstellbar ist.

Wir behandelten daher Glucose-phenylosazon und -methylphenylosazon unter Bildungsbedingungen ohne weiteren Hydrazinzusatz und bestimmten durch Isotopenverdünnungsanalyse die Bildung von Anilin bzw. *N*-Methyl-anilin. Dabei stellte sich heraus, daß aus dem Methylphenylosazon eine ca. 10mal raschere Eliminierung von Methylanilin erfolgt als von Anilin aus dem Phenylosazon. Absolut gesehen, erfolgen die Anilin-Eliminierungen aus Glucosazon viel langsamer als aus Glucose-phenylhydrazon und α -Hydroxy-cyclohexanon-phenylhydrazon oder -methylphenylhydrazon (vgl. l. c.¹⁾ und Tab.). Die leichtere Spaltung der N—N-Bindung von Methylphenylhydrazonen

¹¹⁾ *L. Caglioti, A. Dondoni und G. Rosini*, Chim. e Ind. (Milano) **50**, 122 (1968).

^{11a)} *H. Simon und W. Moldenhauer*, Chem. Ber. **100**, 1949 (1967).

¹²⁾ *O. L. Chapman, E. J. Welstead jr., T. J. Murphy und R. W. King*, J. Amer. chem. Soc. **86**, 732 (1964); **89**, 7005 (1967).

¹³⁾ *L. F. Fieser und M. Fieser*, Organic Chemistry, S. 351, Heath and Co., Boston, Mass. 1944.

¹⁴⁾ *L. Mester*, Angew. Chem. **77**, 580 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 574 (1965), siehe hier auch frühere Literatur.

Anilin- bzw. *N*-Methyl-anilin-Bildung aus einigen Hydrazonen unter Osazonbildungsbedingungen ohne Hydrazin-Zusatz bei 0° in Methanol/Eisessig (1 : 1)

Verbindung	Zeit (Stdn.)	% gebildetes Anilin bzw. <i>N</i> -Methyl-anilin		Nullwert ^{a)}
		[¹⁴ C]Anilin- bzw. <i>N</i> -Methyl- [¹⁴ C]anilin-Zusatz		
		vorher	nachher	
1a	3	22 ^{b)}	22	1.9
1b	3	6.4	6.4	2
1c	3	100	100	43
1c	0.5	95	—	43 ^{c)}
Glucose-phenylosazon	24	2	—	2
Glucose-phenylosazon	144	8 ^{d)}	—	2
Glucose-methylphenylosazon	24	2	—	2
Glucose-methylphenylosazon	144	70 ^{d)}	—	2

^{a)} Anilinbildung bei Aufarbeitung zur Zeit Null.

^{b)} Die Osazonbildung ist nach dieser Zeit ca. 30%. Wahrscheinlich wird die Reaktion durch den 6.6fachen Phenylhydrazin-Überschuß etwas beschleunigt.

^{c)} Da die Aufarbeitung in beiden Fällen streng vergleichbar erfolgte, wird der gleiche Nullwert wie im darüberstehenden Versuch angenommen.

^{d)} Raumtemp.

im Vergleich zu Phenylhydrazonen hat eine gewisse Analogie in der schon von *Michaelis*¹⁵⁾ beobachteten höheren Ausbeute von Indolen aus Alkylphenylhydrazonen bei der Indolsynthese nach *Fischer* (vgl. l. c.¹⁶⁾ und nachfolgende Arbeit).

Die Osazonausbeuten hängen in der 2-Hydroxy-cyclohexanon-Reihe stark von der Temperatur ab. Bei höherer Temperatur sind aus unsymmetrisch disubstituierten Hydrazinen wie *N*-Methyl-*N*-phenyl-hydrazin, *N,N*-Diphenyl-hydrazin und 1-Phenylbenzyl-hydrazin bei längeren Reaktionszeiten gar keine Osazone erhältlich, selbst wenn man von Cyclohexandion-(1.2) ausgeht. Dies beruht auf der raschen Weiterreaktion der intermediär gebildeten Osazone. Hierüber wird in der nachfolgenden Arbeit berichtet.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Förderung.

Beschreibung der Versuche

Sämtliche Schmelzpunkte sind korrigiert; die UV-Spektren wurden in Methanol mit dem Gerät UV 137 von Perkin-Elmer vermessen. Lösungsmittel, die keine p.a.-Präparate waren, wurden über 1.5-m-Kolonnen destilliert. Soweit nicht anders vermerkt, wurden alle Operationen unter gereinigtem Stickstoff durchgeführt.

Fast alle Umwandlungen ließen sich dünnschichtchromatographisch gut verfolgen. Die meist auf 0.25 mm dicken Schichten von Kieselgel GF₂₅₄ getrennten Substanzen wurden im UV-Licht bei 254 m μ sichtbar gemacht.

¹⁵⁾ *A. Michaelis*, Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 2809 (1897).

¹⁶⁾ *B. Robinson*, Chem. Reviews **63**, 376 (1963).

1. *Ausgangsmaterialien*: 2-Hydroxy-cyclohexanon-(1) sowie dessen Phenylhydrazon, Cyclohexandion-(1.2)-monophenylhydrazon und 1-Benzolazo-cyclohexen-(1) siehe I. c.²⁾.

Das nach I. c.¹⁷⁾ gewonnene 2-Methoxy-cyclohexanon-(1) ist mit 1-Methoxy-1.2-epoxy-cyclohexan gemischt und ließ sich durch Destillation bei 12 Torr über eine Kolonne zu über 90% in die Epoxyverbindung überführen. Eine vollkommene Trennung erreichte man durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G, 0.5 mm, Petroläther 60–70°/Benzol/Äthanol 10:2:1 v/v). Zum Sichtbarmachen wurde der Rand der Platte mit Chromschwefelsäure besprüht und vorsichtig mit kleiner Flamme erhitzt. R_F der Epoxyverbindung 0.67 und der Carbonylverbindung 0.37. Die Zuordnung der Verbindungen erfolgte durch ihre IR-Spektren. Bei Raumtemp. stellt sich im Verlauf von Tagen das Gleichgewicht, in dem die Carbonylverbindung überwiegt, wieder ein. Für die kinetischen Versuche wurde die chromatographisch gewonnene Carbonylverbindung verwendet.

N-Methyl-[¹⁴C]anilin wurde nach I. c.¹⁸⁾ aus [¹⁴C]Anilin über *p*-Toluolsulfonsäure-[¹⁴C]-anilid, Methylierung mit Dimethylsulfat und Hydrolyse gewonnen. *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin wurde nach I. c.¹⁹⁾ und *N,N*-Diphenylhydrazin nach I. c.²⁰⁾ dargestellt.

2-Hydroxy-cyclohexanon-(1)-methylphenylhydrazon (**1c**): 2.30 g (20 mMol) 2-Hydroxy-cyclohexanon-(1) und 2.45 g (20 mMol) *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin in 40 ccm Äthanol wurden 45 Min. unter Rückfluß und Sauerstoffausschluß erhitzt. Nach Abziehen des Äthanol wurde der Rückstand in 50 ccm Petroläther aufgenommen und mit von Sauerstoff befreiter Aktivkohle behandelt. Aus dem Filtrat kristallisierte bei –20° das Rohprodukt (60%). Aus Petroläther (60–69°) farblose Kristalle, Schmp. 56–58°. Die Substanz ist bei –20° unter Stickstoff einige Tage haltbar. Bei Raumtemp. wandelt sie sich in wenigen Tagen in einen honiggelben Sirup um.

2-Phenylhydrazino-cyclohexanon-(1)-phenylhydrazon (**6**): Da wohl die Verbindung, aber nicht ihre Darstellung in der Literatur⁵⁾ beschrieben ist, sei unsere Methode angegeben. Zu 8.64 g (80 mMol) frisch dest. Phenylhydrazin in 50 ccm Äthanol bei –20° wurden 2.64 g (20 mMol) α -Chlor-cyclohexanon in 25 ccm Äthanol bei –20° gegossen und unter Stickstoff 25 Stdn. bei –20° gehalten. Der Niederschlag wurde mit kaltem Äthanol und Wasser gewaschen und i. Vak. bei 30° getrocknet. Das zu 85% anfallende Rohprodukt wurde 2mal in warmem Benzol aufgenommen und mit Petroläther gefällt; Schmp. 136.5–137° (Lit.⁵⁾: 133–134°).

Die Darstellung von *Glucose-methylphenylosazon* erfolgte nach *Neuberg*²¹⁾.

2. *Kinetische Messung der Osazonbildung*: Von **1a** bzw. 2-Hydroxy-cyclohexanon-(1), **1b** bzw. 2-Methoxy-cyclohexanon-(1), **1c** und **5** wurden je 1 mMol in 25 ccm Methanol bei 0° mit einer Lösung von 20 mMol Phenylhydrazin bzw. *N*-Methyl-*N*-phenylhydrazin in 50 ccm Eisessig und 25 ccm Methanol bei 0° versetzt. Nach entsprechenden Zeiten wurden mit einer Enzympipette 0.05 ccm entnommen, rasch zu 10 ccm Methanol gegeben und das UV-Spektrum gemessen. Das *Phenylosazon* zeigt ein gut ausgeprägtes Maximum bei 388 m μ und das *Methylphenylosazon* ein breites bei 345 m μ . In einigen Fällen wurde die so bestimmte Ausbeute durch Isolierung des Osazons überprüft. Es ergab sich eine befriedigende Übereinstimmung.

3. *Identifizierung von Zwischenprodukten der Osazonbildung aus 1a, 1b, 5 und 6*: 10 mg **1a** wurden in 2 ccm Methanol/Essigsäure (1:1 v/v) 10 Min. bei Raumtemp. unter N₂ belassen und

¹⁷⁾ M. Bergmann und M. Gierth, Liebigs Ann. Chem. **448**, 66 (1926).

¹⁸⁾ F. Ullmann, Liebigs Ann. Chem. **327**, 104 (1903).

¹⁹⁾ W. W. Hartmann und L. J. Roll, Org. Syntheses, Coll., Vol. II, S. 460, bzw. Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. X/2, S. 225, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967.

²⁰⁾ R. H. Poirier und F. Berington, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3192 (1952).

²¹⁾ C. Neuberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 960 (1902).

danach unter den oben angegebenen Bedingungen dünnschichtchromatographisch getrennt. Am Tageslicht waren drei und unter UV-Licht (254 m μ) vier Banden sichtbar, die durch ihre UV-Spektren und Rechromatographie als *Phenylosazon* mit R_F 0.51, **1b** mit R_F 0.55, *Cyclohexandion-(1.2)-monophenylhydraron* mit R_F 0.65 und **5** mit R_F 0.77 identifiziert wurden.

10 mg **5** wurden in 1 ccm Tetrahydrofuran mit 1 ccm *n HCl* versetzt und nach 0.5 Min. mit *Kaliumhydroxid* neutralisiert. Dünnschichtchromatographisch ließ sich als Hauptprodukt **1a** identifizieren.

Wurden 10 mg **5** einige Min. in 2 ccm *Methanol/Essigsäure* (1 : 1 v/v) stehengelassen, so ließ sich dünnschichtchromatographisch **1b** neben *Phenylosazon* und *Cyclohexandion-(1.2)-monophenylhydraron* nachweisen.

Wurden 10 mg **1b** in *Methanol/Essigsäure* 3 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, so ließen sich *Phenylosazon*, *Cyclohexandion-(1.2)-monophenylhydraron* und **5** identifizieren. In Tetrahydrofuran/Eisessig war unter den gleichen Bedingungen **1b** fast völlig verschwunden und **5** das Hauptprodukt.

10 mg **6** ergaben nach 0.5 Min. in *Methanol/Eisessig* bei Raumtemp. *Cyclohexandion-(1.2)-monophenylhydraron*, **1b** und **5**. Nach einigen Min. war auch *Phenylosazon* nachweisbar.

4. *Anilin- bzw. N-Methyl-anilin-Eliminierung aus 1a bzw. 1c*: 4.00 mMol **1a** bzw. **1c** wurden in 100 ccm *Methanol* mit 2.00 mMol [^{14}C] *Anilin-hydrochlorid* bzw. *N-Methyl- ^{14}C -anilin-hydrochlorid* in 200 ccm *Eisessig* und 100 ccm *Methanol* bei 0° vereinigt. Nach 3 Stdn. bei 0° wurde unter Eis/Kochsalz-Kühlung mit 2 l kalter 2*n* NaOH unter Rühren alkalisch gemacht, wobei die Temp. maximal auf 20° anstieg. Mit je 150 ccm Äther wurde 4mal ausgeschüttelt und sodann die Ätherphase 4mal mit insgesamt 300 ccm verd. Salzsäure. Die wäßr. Phase wurde erneut alkalisch gemacht, ausgeäthert, die Ätherphase mit äther. Salzsäure versetzt und i. Vak. das Lösungsmittel entfernt. *Anilin* und *N-Methyl-anilin* wurden acetyliert und der ^{14}C -Gehalt durch Szintillations-Zählung²²⁾ bestimmt. Zur Bestimmung der Anilin-Freisetzung unter den Aufarbeitungsbedingungen („Nullwert“) wurde sofort nach Vereinigen der Reaktionslösungen aufgearbeitet.

5. *Vergleich der Anilin- bzw. N-Methyl-anilin-Eliminierung aus Glucose-phenylosazon bzw. -methylphenylosazon*: Jeweils 4.00 mMol der *Osazone* wurden in 400 ccm *Methanol/Eisessig* (1 : 1 v/v) mit 4.00 mMol des entsprechenden ^{14}C -markierten *Anilins* bei 0° versetzt. Nach 24 Stdn. wurde die Hälfte der Ansätze auf *Anilin* bzw. *N-Methyl-anilin* analog zu 4. aufgearbeitet. Es zeigte sich innerhalb der Fehlergrenze der Isotopenverdünnungsanalyse keine Reaktion. Der zweite Teil der Ansätze verblieb 144 Stdn. bei Raumtemp. Nach Aufarbeitung war die spezif. Radioaktivität des *Acetanilids* von $3.48 \cdot 10^5$ tpm/mMol*) auf $3.22 \cdot 10^5$ tpm/mMol gefallen und die von *N-Methyl-acetanilid* von $1.51 \cdot 10^5$ tpm/mMol auf $0.89 \cdot 10^5$ tpm/mMol. Dies entspricht einer Anilin-Eliminierung von 8% und einer *N-Methyl-anilin-Eliminierung* von 69.5%.

*) tpm = Transmutationen (Zerfallsakte) pro Minute.

22) F. Kalberer und J. Rutschmann, *Helv. chim. Acta* **44**, 1956 (1961).